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

目次

1. 背景 2
2. 開発の経緯 2
2.1 経緯 2
2.2 試験成績の概略 3
2.2.1 薬理 3
2.2.2 毒性 3
2.2.3 臨床 3
2.2.3.1 J108 試験 3
2.2.3.2 J306 試験 4
2.2.3.3 J307 試験 4
3. 効能・効果、及び用法・用量 4
4. 特長及び有用性 5
5. 参考文献 5

1. 背景

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剤である。ノイラミニダーゼを選択的に阻害することによりウイルスの増殖を阻害し、インフルエンザ症状を軽減させる。CS-8958 は投与経路が吸入であり、インフルエンザウイルスの増殖の部位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し、分布することによって薬効を効率的に発揮する。CS-8958 は、治療薬として 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有効性が検証され、「イナビル吸入粉末剤 20 mg」の販売名で 2010 年 9 月に製造販売承認を取得した。

インフルエンザウイルス感染症の予防は、インフルエンザワクチン（以下、ワクチン）によるシーズンを通しての予防と抗インフルエンザウイルス薬による接触後予防に大別される。季節性ワクチンは発症予防効果や重症化防止効果を有することが報告されており [1,2]、予防対策の基本である。しかし、ワクチン株と流行株がマッチングしない場合があり、シーズンによってワクチンの有効性が異なる [3]。さらに、ワクチンの接種後、感染を防御できるレベルの抗体が産生されるまでに数週間程度の時間を要する [4] などの問題が指摘されている。そのため、インフルエンザウイルス感染症が発症した場合に、症状が重症化したり、細菌による二次感染を起こしやすい者、又は時としてインフルエンザウイルス感染症が原因となり死に至る可能性が高い者に対する接触後予防に限り、抗インフルエンザウイルス薬の予防投与が承認されている。

現在、日本で予防に使用できる抗インフルエンザウイルス薬は、主にオセルタミビルリン酸塩（タミフル®）とザナミビル水和物（リレンザ®）である。2007/08 年シーズンには、オセルタミビルに耐性の H275Y 変異を有した季節性 A(H1N1)ウイルスが流行し、重篤な合併症や死亡は報告されていないものの、小児では同ウイルスに対するオセルタミビルリン酸塩の臨床効果の減弱が報告された [5]。A(H5N1)ウイルスや A(H1N1)2009 ウイルスからも H275Y 変異株が分離されており、予防に使用できる抗インフルエンザウイルス薬の選択肢を増やすことが重要である。

CS-8958 は H275Y 変異ウイルスに感受性を有する抗インフルエンザウイルス薬であり、また、標的器官に長時間貯留するという特長を有している。したがって、既存薬が接触後予防に 1 日 1 回 10 日間の投与が必要であるのに対して、CS-8958 はより少ない投与回数で予防効果を発揮すると期待されることから、予防薬として有用性は高いと考えられた。

2. 開発の経緯

2.1 経緯

予防適応に関連する開発の経緯図を図 1.5.2.1-1 に示す。

図 1.5.2.1-1　開発の経緯図

年		[redacted]
非臨床試験	薬効薬理	
	毒性	
臨床試験	第 III 相	
	臨床薬理	
対面助言等		

2.2　試験成績の概略

2.2.1　薬理

初回申請時では、マウスへ CS-8958 を予防的に単回経鼻投与した後に A(H1N1)型、A(H3N2)型、又は B 型の各ウイルスを経鼻的に感染させ、マウスの生存数又はウイルス力価を評価した結果、CS-8958 はこれらのウイルスに対して予防的な抗ウイルス作用を有すことが示唆された。本申請では、初回申請時と同様の実験系を用いて、A(H1N1)2009 ウイルスに対する予防効果について in vivo 薬理試験 1 試験を実施し、参考資料として提出する。本試験では、A(H1N1)2009 ウイルスを経鼻的に感染させる 7、4、又は 1 日前にマウスへ CS-8958 を単回経鼻投与し、A(H1N1)2009 ウイルスの感染 20 日後までの生存数を評価した。その結果、CS-8958 は A(H1N1)2009 ウイルスに対しても予防的な抗ウイルス作用を有することが示唆された。

2.2.2　毒性

インフルエンザウイルス感染症の流行期間中に予防を目的として複数回吸入投与することを想定し、ラットを用いて週 2 回、3 ヵ月間の間歇吸入投与毒性試験を実施した。本試験での無毒性量は最大投与可能量である 76 mg/kg/回であり、吸入投与による肺への影響も含めて、毒性学的な異常は認められなかった。

2.2.3　臨床

薬物動態を評価する目的で臨床薬理試験を 1 試験（J108 試験）、有効性・安全性を評価する目的で第 III 相臨床試験を 2 試験（J306 試験、J307 試験）実施した。

2.2.3.1　J108 試験

健康成人男性を対象として、CS-8958 40 mg を単回吸入投与したときの気管支肺胞洗浄液中薬物動態を検討した。CS-8958 及び活性代謝物である R-125489 は、肺胞粘液中及び肺胞マクロファージ中に投与 240 時間後でも認められ、肺内に長時間にわたり貯留することが確認

された。本試験は論文として既に公表した[6]。

2.2.3.2　J306 試験

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者の同居家族又は共同生活者を対象として、CS-8958 20 又は 40 mg を週 1 回、計 2 回吸入投与したときの有効性（インフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果）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行った（2009/10 年シーズン実施）。

有効性は臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合を主要な評価項目とし、プラセボに対する優越性を検証するとともに、至適臨床用量の検討を行った。臨床的インフルエンザウイルス感染症はウイルス PCR 検査の結果陽性と診断され、体温 37.5°C 以上、かつ、7 つのインフルエンザ症状（頭痛、筋肉又は関節痛、疲労感、悪寒又は発汗、鼻症状、喉の痛み、咳）のうち 2 つ以上の症状が認められた場合と定義した。CS-8958 20 mg 週 1 回投与及び CS-8958 40 mg 週 1 回投与の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は、それぞれ 4.8%（10/207）及び 4.9%（10/205）であり、いずれもプラセボ群の 8.6%（17/198）に比べて低い傾向を示したが、統計的に有意ではなかった。また、CS-8958 の用量間に効果の違いは認められなかった。安全性では、大きな問題は認められなかった。

2.2.3.3　J307 試験

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者と同居家族又は共同生活者を対象として、CS-8958 20 mg を 1 日 1 回 2 日間又は 3 日間吸入投与したときの有効性（インフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果）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行った（2011/12 年シーズン実施）。

有効性は J306 試験と同様に臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合を主要な評価項目とし、プラセボに対する優越性を検証するとともに、至適臨床用法の検討を行った。

CS-8958 20 mg 2 日間投与及び CS-8958 20 mg 3 日間投与の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は、それぞれ 3.9%（19/487）及び 3.7%（18/486）であり、プラセボ群の 16.9%（81/478）と比較して低く、統計的に有意であった。CS-8958 の用法の違いによる効果の違いは認められなかった。安全性では、大きな問題は認められなかった。

3.　効能・効果、及び用法・用量

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<u>及びその予防</u>

用法・用量

1.　<u>治療に用いる場合</u>

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。

2. 予防に用いる場合
成人及び 10 歳以上の小児 : ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg を 1 日 1 回、2 日間吸入投与する。

（下線部は追加・変更箇所を示す）

4. 特長及び有用性

予防適応での CS-8958 の特長及び有用性を以下にまとめた。

1）既存のノイラミニダーゼ阻害剤よりも少ない投与回数で予防効果を示す。

・ CS-8958 は、1 回 20 mg、1 日 1 回 2 日間投与で、インフルエンザウイルス感染症に対する 10 日間の接触後予防効果を示した。

・ CS-8958 及びその活性代謝物である R-125489 は、標的器官である肺にウイルス増殖抑制に十分と考えられる濃度で長期間貯留した。

2）各種ウイルスに対する予防効果が期待できる。

・ In vivo 薬理試験で、A(H1N1)型、A(H1N1)2009 型、A(H3N2)型、及び B 型の各種ウイルスに対し、予防効果（抗ウイルス作用）を示した。

3）良好な安全性プロファイルを示す。

・ CS-8958 を予防に使用した場合の有害事象の発現率は、プラセボと大きな違いはなく、CS-8958 に特有な有害事象は認められなかった。

4）高い服薬コンプライアンスが期待できる。

・ 既存薬は 10 日間の接触後予防のためには 10 日間の連続投与が必要であるのに対し、CS-8958 は 1 回 20 mg、1 日 1 回 2 日間投与で 10 日間の予防効果を発揮するため、服薬の負担が軽減し、飲み忘れの問題も生じにくい。

5. 参考文献

1) Centers for Disease Control and Prevention. Influenza. In: Atkinson W, Hamborsky J, Wolfe S, editors. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 12th ed. Public Health Foundation; 2012. p.151-72.

2) 神谷齊, 鈴木幹三, 鈴木宏, 他. インフルエンザワクチンの効果に関する研究. 厚生科学研究費補助金総括研究報告書. 2000.

3) インフルエンザワクチンの有効性と安全性. 日本臨床内科医会インフルエンザ研究班編. インフルエンザ診療マニュアル 2011-2012 年シーズン版（第 6 版）. 日臨内科医会誌. 2011;26 Suppl 2:15-21

4) 田代眞人, 岡田晴恵. インフルエンザワクチン. 日本ワクチン学会編. ワクチンの事典. 朝倉書店; 2004. p.141-55.

5) Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, et al. Clinical effectiveness of oseltamivir for influenza

A(H1N1) virus with H274Y neuraminidase mutation. J Infect. 2009;59(3):207-12.

6) Ishizuka H, Toyama K, Yoshiba S, et al. Intrapulmonary distribution and pharmacokinetics of laninamivir, a neuraminidase inhibitor, after a single inhaled administration of its prodrug, laninamivir octanoate, in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(7):3873-8.

目次

1. 外国における使用状況の概要 2

1.　外国における使用状況の概要

本剤は、海外では承認されていない。

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薬剤の、効能・効果、用法・用量、並びに使用上の注意等を表 1.7-1～表 1.7-7 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）（1/4）

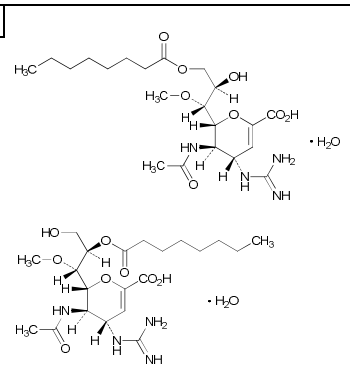
一般的名称	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	構造式 
販売名	イナビル®吸入粉末剤 20 mg	
会社名	第一三共株式会社	
承認年月日	2010 年 9 月 10 日	
再評価年月	―	
再審査年月	―	
規制区分	処方せん医薬品	
剤型・含量	吸入粉末剤･ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 20.76 mg（ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg）	
効能・効果	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療及びその予防 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 1. 治療に用いる場合は、抗ウイルス薬の投与が全ての A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療に必須ではないことを踏まえ、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。 2. 予防に用いる場合は、原則として、インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者である下記の者を対象とする。 （1）高齢者（65 歳以上） （2）慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患患者 （3）代謝性疾患患者（糖尿病等） （4）腎機能障害患者 3. 本剤は C 型インフルエンザウイルス感染症には効果がない。 4. 本剤は細菌感染症には効果がない（「重要な基本的注意」の項参照）。	
用法・用量	1. **治療に用いる場合** 成人: ラニナミビルオクタン酸エステルとして 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。 2. **予防に用いる場合** 成人及び 10 歳以上の小児：ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg を 1 日 1 回、2 日間吸入投与する。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1. 治療に用いる場合は、症状発現後、可能な限り速やかに投与を開始することが望ましい。［症状発現から 48 時間を経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。］ 2. 予防に用いる場合は、次の点を注意して使用すること。 （1）インフルエンザウイルス感染症患者に接触後 2 日以内に投与を開始する。［接触から 48 時間を経過後に投与を開始した場合における有効性を裏付けるデータは得られていない。］ （2）本剤の服用開始から 10 日以降のインフルエンザウイルス感染症に対する予防効果は確認されていない。 3. 本剤は、1 容器あたりラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg を含有し、薬剤が 2 箇所に充てんされている。治療に用いる場合は、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）を投与し、予防に用いる場合は、1 回の吸入で 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）。	

表 1.7-1　同種同効薬一覧: イナビル®吸入粉末剤 20 mg（今回）（2/4）

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. インフルエンザウイルス感染症の予防の基本はワクチンによる予防であり、本剤の予防使用はワクチンによる予防に置き換わるものではない。 【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 1. 重要な基本的注意 （1）因果関係は不明であるものの、本剤を含む抗インフルエンザウイルス薬投薬後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。小児・未成年者については、異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、1）異常行動の発現のおそれがあること、2）自宅において療養を行う場合、少なくとも 2 日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないように配慮することについて患者・家族に対して説明を行うこと。なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状があらわれるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。 （2）インフルエンザウイルス感染症により気道過敏性が亢進することがあり、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）。 （5）本剤投与後に失神やショック症状があらわれたとの報告がある。この失神やショック症状はインフルエンザウイルス感染症に伴う発熱、脱水等の全身状態の悪化に加え、本剤を強く吸入したこと又は長く息を止めたことが誘因となった可能性、及び本剤による可能性がある。患者には使用説明書に記載されている吸入法を十分に理解させ、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： 国内・海外（台湾、韓国、香港）の臨床試験において、総症例 1,571 例中 159 例（10.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢（4.7%）、悪心（0.8%）、ALT（GPT）上昇（0.8%）、胃腸炎（0.7%）等であった。〔承認時〕 製造販売後臨床試験において、総症例 102 例中 14 例（13.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢（2.9%）等であった。〔製造販売後臨床試験終了時〕 使用成績調査（調査期間：2010 年 11 月～2011 年 4 月）において、総症例 3,542 例中 50 例（1.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢（0.31%）、めまい（0.11%）、悪心（0.08%）、蕁麻疹（0.08%）、発熱（0.08%）等であった。〔使用成績調査終了時〕

表 1.7-1　同種同効薬一覧: イナビル®吸入粉末剤 20 mg（今回）（3/4）

<table>
<tr><td>使用上の注意
（続き）</td><td>

予防：
国内の臨床試験において、総症例 1,517 例中 59 例（3.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢（0.7%）、頭痛（0.5%）等であった。
〔承認時〕
（1）**重大な副作用**（頻度不明注））
ショック、アナフィラキシー様症状：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、呼吸困難、蕁麻疹、血圧低下、顔面蒼白、冷汗等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
（2）**重大な副作用（類薬）**
他の抗インフルエンザウイルス薬（吸入剤）で以下の重大な副作用が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
1) **気管支攣縮、呼吸困難**
2) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis:TEN）、多形紅斑**
（3）**その他の副作用（類薬）**
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。

<table>
<tr><th></th><th>0.1%以上</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明注）</th></tr>
<tr><td>過敏症</td><td>蕁麻疹</td><td>発疹</td><td>紅斑、そう痒</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>下痢、胃腸炎、悪心、嘔吐、腹痛、口内炎</td><td>腹部膨満、食欲減退、腹部不快感</td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>めまい、頭痛</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td>白血球数増加</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、γ-GTP 上昇</td><td>肝機能異常</td><td></td></tr>
<tr><td>泌尿器</td><td></td><td>尿蛋白</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td>CRP 上昇、尿中ブドウ糖陽性</td><td></td><td></td></tr>
</table>

注）自発報告において認められている副作用のため頻度不明。
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。
（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）。
（4）予防に対して、10 歳未満での 20 mg1 日 1 回、2 日間吸入投与の使用経験はない。

</td></tr>
</table>

表 1.7-1　同種同効薬一覧: イナビル®吸入粉末剤 20 mg（今回）（4/4）

使用上の注意 （続き）	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: イナビル®吸入粉末剤 20 mg（1/3）

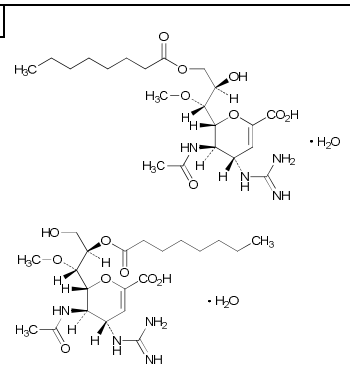
一般的名称	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	構造式 
販売名	イナビル®吸入粉末剤 20 mg	
会社名	第一三共株式会社	
承認年月日	2010 年 9 月 10 日	
再評価年月	―	
再審査年月	―	
規制区分	処方せん医薬品	
剤型・含量	吸入粉末剤・ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 20.76 mg（ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg）	
効能・効果	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 1. 抗ウイルス薬の投与が全ての A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療に必須ではないことを踏まえ、本剤の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、本剤を含む抗インフルエンザウイルス薬投薬後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。小児・未成年者については、異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、1) 異常行動の発現のおそれがあること、2) 自宅において療養を行う場合、少なくとも 2 日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状があらわれるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。	

表 1.7-2　同種同効薬一覧: イナビル®吸入粉末剤 20 mg（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）。 （5）本剤投与後に失神やショック症状があらわれたとの報告がある。この失神やショック症状はインフルエンザウイルス感染症に伴う発熱、脱水等の全身状態の悪化に加え、本剤を強く吸入したこと又は長く息を止めたことが誘因となった可能性、及び本剤による可能性がある。患者には使用説明書に記載されている吸入法を十分に理解させ、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** 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〕。 製造販売後臨床試験において、総症例 102 例中 14 例（13.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢（2.9%）等であった。〔製造販売後臨床試験終了時〕 使用成績調査（調査期間：2010 年 11 月～2011 年 4 月）において、総症例 3,542 例中 50 例（1.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢（0.31%）、めまい（0.11%）、悪心（0.08%）、蕁麻疹（0.08%）、発熱（0.08%）等であった。〔使用成績調査終了時〕 （1）**重大な副作用**（頻度不明[注)]） **ショック、アナフィラキシー様症状**：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、呼吸困難、蕁麻疹、血圧低下、顔面蒼白、冷汗等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 （2）**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) 気管支攣縮、呼吸困難** **2) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、多形紅斑** （3）**その他の副作用** 下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。

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

使用上の注意
（続き）

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明注)
過敏症	蕁麻疹	発疹	紅斑、 そう痒
消化器	下痢、胃腸炎、悪心、嘔吐、腹痛、口内炎	腹部膨満、食欲不振、腹部不快感	
精神神経系	めまい		
血液	白血球数増加		
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇	肝機能異常、γ-GTP 上昇	
泌尿器		尿蛋白	

注）自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

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。

（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	2012 年 2 月改訂（第 5 版）
備考	

表 1.7-3　同種同効薬一覧: ラピアクタ®点滴静注液バッグ 300 mg、ラピアクタ®点滴静注液バイアル 150 mg（1/4）

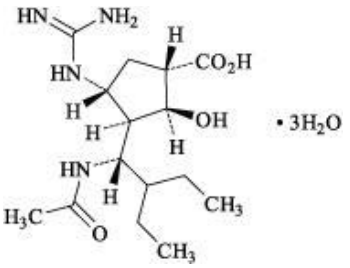
一般的名称	ペラミビル水和物	構造式
販売名	ラピアクタ®点滴静注液バッグ 300mg ラピアクタ®点滴静注液バイアル 150mg	
会社名	塩野義製薬株式会社	
承認年月日	2010 年 1 月 13 日（成人） 2010 年 10 月 27 日（小児） 2011 年 8 月 2 日（販売名変更代替新規承認）	
再評価年月	－	
再審査年月	－	
規制区分	処方せん医薬品	
剤型・含量	ラピアクタ点滴静注液バッグ 300 mg: 1 袋（60mL）中 ペラミビル水和物 349.4mg（ペラミビルとして 300mg に相当） ラピアクタ点滴静注液バイアル 150mg: 1 瓶（15mL）中 ペラミビル水和物 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	成人: 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 600mg を 15 分以上かけて単回点滴静注するが，症状に応じて連日反復投与できる。 なお，年齢，症状に応じて適宜減量する。 小児: 通常，ペラミビルとして 1 日 1 回 10 mg/kg を 15 分以上かけて単回点滴静注するが，症状に応じて連日反復投与できる。投与量の上限は，1 回量として 600 mg までとする。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1. 本剤の投与は，症状発症後，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。小児等の腎機能障害者での使用経験はない。[「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照]	

表 1.7-3　同種同効薬一覧: ラピアクタ®点滴静注液バッグ 300 mg、ラピアクタ®点滴静注液バイアル 150 mg（2/4）

<table>
<tr><td>用法・用量
（続き）</td><td>
<table>
<tr><td rowspan="2">Ccr
（mL/min）</td><td colspan="2">1 回投与量</td></tr>
<tr><td>通常の場合</td><td>重症化するおそれのある患者の場合</td></tr>
<tr><td>50≦Ccr</td><td>300mg</td><td>600mg</td></tr>
<tr><td>30≦Ccr＜50</td><td>100mg</td><td>200mg</td></tr>
<tr><td>10※1≦Ccr＜30</td><td>50mg</td><td>100mg</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 10mL/min 未満及び透析患者の場合，慎重に投与量を調節の上投与すること。ペラミビルは血液透析により速やかに血漿中から除去される。

4. 本剤は点滴静脈内注射にのみ使用すること。
</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
【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）因果関係は不明であるものの，本剤を含む抗インフルエンザウイルス薬投薬後に異常行動等の精神・神経症状を発現した例が報告されている。小児・未成年者については，異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として，本剤による治療が開始された後は，1) 異常行動の発現のおそれがあること，2) 自宅において療養を行う場合，少なくとも 2 日間，保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。なお，インフルエンザ脳症等によっても，同様の症状があらわれるとの報告があるので，上記と同様の説明を行うこと。
（2）本剤は腎排泄型の薬剤であり，腎機能が低下している場合には高い血漿中濃度が持続するおそれがあるので，本剤の投与に際しては，クレアチニンクリアランス値に応じた用量に基づいて，状態を観察しながら慎重に投与すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照]
（3）細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり，インフルエンザ様症状と混同されることがある。細菌感染症の場合及び細菌感染症が疑われる場合には，抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照]
（4）肝機能障害，黄疸が投与翌日等の早期にあらわれることがあるので，投与直後から肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。
</td></tr>
</table>

表 1.7-3　同種同効薬一覧: ラピアクタ®点滴静注液バッグ 300 mg、ラピアクタ®点滴静注液バイアル 150 mg（3/4）

使用上の注意（続き）

3. 副作用

＜成人＞

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

＜小児＞

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

（1）重大な副作用

1) ショック（頻度不明）:

ショック（血圧低下，顔面蒼白，冷汗等）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

2) 白血球減少，好中球減少（1～5%未満）:

白血球減少，好中球減少があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。

3) 肝機能障害，黄疸（頻度不明）:

AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP，Al-P の著しい上昇等を伴う肝機能障害，黄疸が投与翌日等の早期にあらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

（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）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）中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 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	頻度不明
皮膚		発疹	湿疹，蕁麻疹	
消化器	下痢（6.3%），悪心，嘔吐	腹痛	食欲不振，腹部不快感，口内炎	
肝臓	AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇	LDH 上昇，ビリルビン上昇，γ-GTP 上昇	Al-P 上昇	
腎臓	蛋白尿，尿中 β_2 ミクログロブリン上昇，NAG 上昇	BUN 上昇		
血液	リンパ球増加	好酸球増加	血小板減少	
精神神経系			めまい，不眠	
その他	血中ブドウ糖増加	尿中血陽性，CK（CPK）上昇，尿糖	霧視	血管痛

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので，患者の状態を観察しながら投与すること。[「薬物動態」の項参照]

表 1.7-3　同種同効薬一覧: ラピアクタ®点滴静注液バッグ 300 mg、ラピアクタ®点滴静注液バイアル 150 mg（4/4）

使用上の注意 （続き）	**5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与** （1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ラットで胎盤通過性，ウサギで流産及び早産が報告されている。］ （2）授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。［ラットで乳汁中に移行することが報告されている。］ **6. 小児等への投与** 低出生体重児，新生児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］ **7. 過量投与** 本剤の過量投与に関する情報は得られていない。 本剤は血液透析により速やかに血漿中から除去されることが報告されている。 **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	2013 年 7 月改訂（第 6 版）
備考	

表 1.7-4　同種同効薬一覧: タミフル®ドライシロップ 3%（1/5）

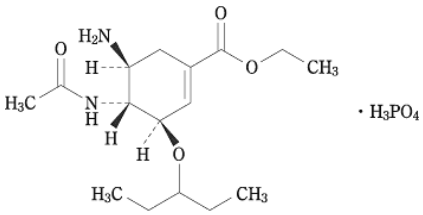
一般的名称	オセルタミビルリン酸塩	構造式
販売名	タミフル®ドライシロップ 3%	
会社名	中外製薬株式会社	
承認年月日	2002 年 1 月 17 日（治療） 2009 年 12 月 18 日（予防）	
再評価年月	－	
再審査年月	2010 年 6 月 29 日	
規制区分	処方せん医薬品	
剤型・含量	1 g 中にオセルタミビルリン酸塩 39.4 mg（オセルタミビルとして 30 mg）を含有するドライシロップ剤	
効能・効果	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症及びその予防 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 1. 治療に用いる場合には、A 型又は B 型インフルエンザ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 1.7-4　同種同効薬一覧: タミフル®ドライシロップ 3%（2/5）

<table>
<tr><td>用法・用量（続き）</td><td>
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。
<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
又は
1 回 30 mg 1 日 1 回</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
＜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）。
<table>
<tr><th>体　　重</th><th>固定用量※</th></tr>
<tr><td>15 kg 以下</td><td>1 回 30 mg</td></tr>
<tr><td>15 kg を超え 23 kg 以下</td><td>1 回 45 mg</td></tr>
<tr><td>23 kg を超え 40 kg 以下</td><td>1 回 60 mg</td></tr>
<tr><td>40 kg を超える</td><td>1 回 75 mg</td></tr>
</table>
※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
</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）。
</td></tr>
</table>

表 1.7-4　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 1.7-4　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。

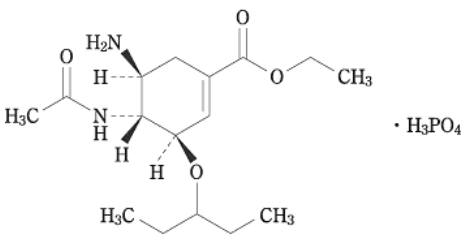
（5）国外ではドライシロップ剤及びカプセル剤による免疫低下者の予防試験において、12 週間の投与経験がある。

（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 1.7-4　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	2012 年 5 月改訂（第 23 版）
備考	

表 1.7-5　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 1.7-5　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 1.7-5　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 1.7-5　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 1.7-5　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	

表 1.7-6　同種同効薬一覧: リレンザ®（1/4）

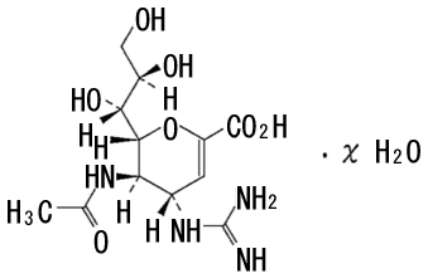
一般的名称	ザナミビル水和物	構造式
販売名	リレンザ®	
会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社	
承認年月日	1999 年 12 月 27 日（治療、成人） 2006 年 2 月 17 日（治療、小児） 2007 年 1 月 26 日（予防）	
再評価年月	－	
再審査年月	2009 年 12 月 21 日	
規制区分	処方せん医薬品	
剤型・含量	吸入用散剤・1 ブリスター中にザナミビル水和物をザナミビルとして 5mg 含有する。	
効能・効果	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療及びその予防 **効能・効果に関連する使用上の注意** 1. 本剤を治療に用いる場合には、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 1.7-6　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）免疫低下状態の患者に対する使用経験が少ない。免疫低下状態の患者に投与する場合には、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。 （3）軽度又は中等度の喘息患者（ただし、急性のインフルエンザ症状を有さない症例）を対象とした海外の臨床薬理試験において、13 例中 1 例に気管支攣縮が認められた。 インフルエンザウイルス感染症により気道過敏性が亢進することがあり、本剤投与後に気管支攣縮や呼吸機能の低下がみられたという報告がある（呼吸器疾患の既往歴がない患者においても同様な報告がある）。このような症状があらわれた場合、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 また、気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患のある患者に本剤を投与する場合には本剤投与後に気管支攣縮が起こる可能性があることを患者に説明することとし、必要時に使用できるよう短時間作用発現型気管支拡張剤を患者に所持させること。 なお、慢性呼吸器疾患の治療に用いる吸入薬（短時間作用発現型気管支拡張剤等）を併用する場合には、本剤を投与する前に使用するよう指導すること。 （4）細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがある。細菌感染症の場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと（「効能・効果に関連する使用上の注意」参照）。 （5）本剤投与後に失神やショック症状があらわれたとの報告がある。この失神やショック症状はインフルエンザウイルス感染症に伴う発熱、脱水等の全身状態の悪化に加え、本剤を強く吸入したこと、または長く息を止めたことが誘因となった可能性がある。患者には使用説明書に記載されている吸入法を十分に理解させ、くつろいだ状態（例えば座位等）で吸入するよう指導すること。また、このような症状があらわれた場合には、患者に仰臥位をとらせ安静に保つとともに、補液を行うなど適切な処置を行うこと。 **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（再審査終了時）。 ＜小児＞ 国内臨床試験において、総症例 145 例中、3 例（2.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された（承認時）。 特定使用成績調査 784 例中、13 例（1.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された（再審査申請終了時）。

表 1.7-6　同種同効薬一覧: リレンザ®（3/4）

使用上の注意
（続き）

予防:

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

特定使用成績調査 289 例中、副作用は報告されなかった（再審査申請時）。

（1）**重大な副作用**

1）**ショック、アナフィラキシー**: ショック、アナフィラキシー（血圧低下、呼吸困難、咽頭・喉頭浮腫等）（頻度不明[注1), 2)]）が起こることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

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

（2）**その他の副作用**

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1%～1%	0.1%未満	頻度不明[注1)]
過敏症[注3)]	発疹	顔面浮腫、蕁麻疹	
精神神経系		頭痛、手指のしびれ感、不眠症	血管迷走神経反応[注2)]
消化器	下痢、悪心・嘔吐	咽喉乾燥、口渇、口内炎、舌あれ、食欲不振、胃部不快感	
呼吸器		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. **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。］

表 1.7-6　同種同効薬一覧: リレンザ®（4/4）

使用上の注意 （続き）	**4. 小児等への投与** (1) 小児に対しては、本剤を適切に吸入投与できると判断された場合にのみ投与すること（「適用上の注意」の項参照）。 (2) 低出生体重児、新生児、乳児又は 4 歳以下の幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。 **5. 適用上の注意** (1) 本剤は添付の専用吸入器を用いて、口腔内への吸入投与にのみ使用すること。ネブライザーもしくは機械式人工呼吸器には使用しないこと。本剤（吸入用散剤）を溶解し、ネブライザーもしくは機械式人工呼吸器を介してインフルエンザ入院患者に投与し、添加物である乳糖による医療機器の閉塞のために患者が死亡したとの報告がある。 (2) 患者又は保護者には添付の専用吸入器（ディスクヘラー®）及び使用説明書を渡し、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	2013 年 1 月改訂（第 14 版）
備考	

表 1.7-7　同種同効薬一覧: シンメトレル®錠 50 mg、錠 100 mg、細粒 10%（1/6）

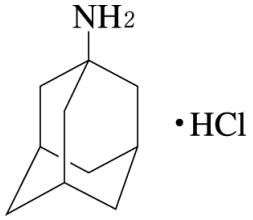
一般的名称	アマンタジン塩酸塩	構造式
販売名	シンメトレル®錠 50 mg シンメトレル®錠 100 mg シンメトレル®細粒 10%	
会社名	ノバルティス ファーマ株式会社	
承認年月日	1975 年 4 月 15 日（パーキンソン症候群） 1987 年 10 月 2 日（脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下の改善） 1998 年 11 月 27 日（A 型インフルエンザウイルス感染症）	
再評価年月	－	
再審査年月	2004 年 9 月	
規制区分	処方せん医薬品	
剤型・含量	シンメトレル錠 50 mg: 1 錠中アマンタジン塩酸塩（日局）50 mg シンメトレル錠 100 mg: 1 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 1.7-7　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 m^2）</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 1.7-7　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、霧視等があらわれることがあるので、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないよう注意すること。

表 1.7-7　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）

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。
NMDA 受容体拮抗剤 メマンチン等	相互に作用を増強させるおそれがある。	両薬剤とも NMDA 受容体拮抗作用を有するため。

4. 副作用
脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下等の改善における副作用調査
総症例 6,813 例中 396 例（5.8%）に 760 件の副作用が認められ、器官別の発現頻度は、消化器系 78 件（1.1%）、精神/神経系 201 件（3.0%）/78 件（1.1%）、皮膚 15 件（0.2%）、全身症状 9 件（0.1%）、泌尿器系 20 件（0.3%）、心・血管系 9 件（0.1%）等であった。
投与量別（1 日平均投与量）副作用発現頻度は 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。

表 1.7-7　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）**中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**（頻度不明）: 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3）**視力低下を伴うぶどう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。

（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。

表 1.7-7　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）	**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、攻撃性、意識レベルの低下、昏睡等）が急性中毒の顕著な特徴である。そのほか肺浮腫、呼吸窮迫、洞性頻脈、不整脈、高血圧、悪心、嘔吐、尿閉等がみられることがある。また、心停止及び心突然死が報告されている。 **処置**: 特異的な解毒薬は知られていない。また、本剤は血液透析によって少量しか除去されない。必要に応じて次のような処置が行われる。 ○催吐、胃内容物の吸引、胃洗浄。活性炭及び必要に応じ塩類下剤の投与。 ○強制利尿及び尿の酸性化。 ○痙攣、過度の運動不穏に対しては抗痙攣剤投与（ジアゼパム静注等）。 ○尿閉にはカテーテル挿入。 ○血圧、心拍数、心電図、呼吸、体温をモニターし、必要に応じて低血圧、不整脈等に対する処置を行う。 **9. 適用上の注意** **薬剤交付時**: PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている） **10. その他の注意** （1）パーキンソン症候群の患者では、抑うつ症状を認める場合があり、自殺企図の危険が伴うため注意すること。また、自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向の認められる患者に処方する場合には、1 回分の処方日数を最小限にとどめることが望ましい。 （2）A 型インフルエンザウイルス感染症に投与した場合、投与数日で本剤に対する薬剤耐性ウイルスがあらわれることが報告されているので、投与期間は可能な限り短期間とすること。
添付文書の作成年月	2013 年 4 月改訂（第 15 版）
備考	

目次

1. 添付文書（案） 2
2. 添付文書（案）の設定根拠 7
2.1 効能・効果（案）及びその設定根拠 7
2.1.1 効能・効果（案）（下線部は追記又は変更箇所） 7
2.1.2 効能・効果（案）の設定根拠 7
2.1.2.1 予防投与に対する有効性 7
2.1.2.2 予防投与に対する安全性 9
2.1.2.3 ハイリスク集団における有効性と安全性 9
2.2 用法・用量（案）及びその設定根拠 10
2.2.1 用法・用量（案）（下線部は追記又は変更箇所） 10
2.2.2 用法・用量（案）の設定根拠 10
2.2.2.1 用法・用量 10
2.2.2.2 用法・用量に関連する使用上の注意 12
2.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠 12

1.　添付文書（案）

以下に、添付文書（案）を示す。

*添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

*新薬承認情報公開時に記載

**2013年　月改訂（第６版）
*2012年２月改訂

07

日本標準商品分類番号
87625

承認番号	22200AMX00925
薬価収載	2010年10月
販売開始	2010年10月
** 効能追加	20XX年XX月
国際誕生	2010年９月

貯　法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

長時間作用型ノイラミニダーゼ阻害剤

処方せん医薬品※

イナビル®吸入粉末剤20mg

INAVIR® DRY POWDER INHALER

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物吸入粉末剤

※注意－医師等の処方せんにより使用すること

【　警　　告　】

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

**2．インフルエンザウイルス感染症の予防の基本はワクチンによる予防であり、本剤の予防使用はワクチンによる予防に置き換わるものではない。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組　成　・　性　状】

1．組　成

１容器中に次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
イナビル吸入粉末剤20mg	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 20.76mg（ラニナミビルオクタン酸エステルとして20mg）	乳糖水和物

2．製剤の性状

容器中の内容物は白色の粉末である。

**【効　能　・　効　果】

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療及びその予防

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1．治療に用いる場合は、抗ウイルス薬の投与が全てのA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療に必須ではないことを踏まえ、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。

** 2．予防に用いる場合は、原則として、インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者である下記の者を対象とする。

（1）高齢者（65歳以上）
（2）慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患患者
（3）代謝性疾患患者（糖尿病等）
（4）腎機能障害患者

3．本剤はC型インフルエンザウイルス感染症には効果がない。

4．本剤は細菌感染症には効果がない（「重要な基本的注意」の項参照）。

【用　法　・　用　量】

1．治療に用いる場合

成人：ラニナミビルオクタン酸エステルとして40mgを単回吸入投与する。

小児：10歳未満の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして20mgを単回吸入投与する。
10歳以上の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして40mgを単回吸入投与する。

** 2．予防に用いる場合

成人及び10歳以上の小児：ラニナミビルオクタン酸エステルとして20mgを１日１回、２日間吸入投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1．治療に用いる場合は、症状発現後、可能な限り速やかに投与を開始することが望ましい。［症状発現から48時間を経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。］

** 2．予防に用いる場合は、次の点を注意して使用すること。

（1）インフルエンザウイルス感染症患者に接触後２日以内に投与を開始する。［接触から48時間を経過後に投与を開始した場合における有効性を裏付けるデータは得られていない。］
（2）本剤の服用開始から10日以降のインフルエンザウイルス感染症に対する予防効果は確認されていない。

** 3．本剤は、１容器あたりラニナミビルオクタン酸エステルとして20mgを含有し、薬剤が２箇所に充てんされている。治療に用いる場合は、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）を投与し、予防に用いる場合は、１回の吸入で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】

1．重要な基本的注意

（1）因果関係は不明であるものの、本剤を含む抗インフルエンザウイルス薬投薬後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。小児・未成年者については、異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、１）異常行動の発現のおそれがあること、２）自宅において療養を行う場合、少なくとも２日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状があらわれるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。
（2）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）。
（5）本剤投与後に失神やショック症状があらわれたとの報告がある。この失神やショック症状はインフルエンザウイルス感染症に伴う発熱、脱水等の全身状態の悪化に加え、本剤を強く吸入したこと又は長く息を止めたことが誘因

®登録商標

となった可能性及び本剤による可能性がある。患者には使用説明書に記載されている吸入法を十分に理解させ、くつろいだ状態（例えば座位等）で吸入するよう指導すること。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：

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

＊製造販売後臨床試験において、総症例102例中14例（13.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢（2.9%）等であった。　〔製造販売後臨床試験終了時〕

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

＊＊予防：

国内の臨床試験において、総症例1,517例中59例（3.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢（0.7%）、頭痛（0.5%）等であった。　〔承認時〕

（1）重大な副作用（頻度不明注））

ショック、アナフィラキシー様症状：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、呼吸困難、蕁麻疹、血圧低下、顔面蒼白、冷汗等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

（2）重大な副作用（類薬）

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

1）気管支攣縮、呼吸困難

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

＊（3）その他の副作用

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

		0.1%以上	0.1%未満	頻度不明注）
	過敏症	蕁麻疹	発疹	紅斑、そう痒
	消化器	下痢、胃腸炎、悪心、嘔吐、腹痛、口内炎	腹部膨満、食欲減退、腹部不快感	
＊＊	精神神経系	めまい、頭痛		
	血　液	白血球数増加		
＊＊	肝　臓	ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、γ-GTP上昇	肝機能異常	
	泌尿器		尿蛋白	
＊＊	その他	CRP上昇、尿中ブドウ糖陽性		

注）自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

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回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット）で胎盤通過性が報告されている。］

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

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。

（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）。

＊＊（4）予防に対して、10歳未満での20mg 1日1回、2日間吸入投与の使用経験はない。

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。

【薬　物　動　態】

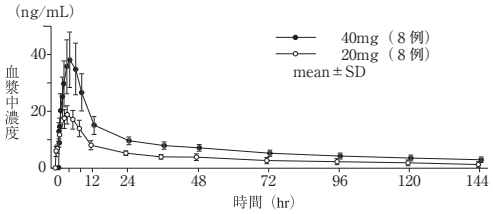
1．吸　収

（1）健康成人

1）血漿中濃度

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

単回吸入投与時の活性代謝物ラニナミビルの血漿中濃度推移（成人）



単回吸入投与時の活性代謝物ラニナミビルの薬物動態パラメータ（成人）

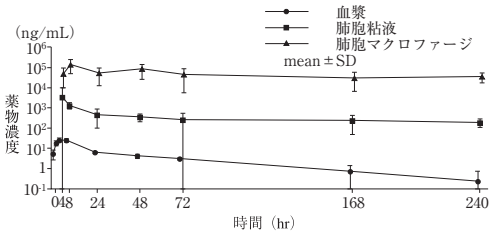
投与量	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax[a] (hr)	$AUC_{0\text{-}tz}$ (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
20mg	8	19.0±3.1	4.0（3.0～6.0）	558.0±96.4	66.6±9.1
40mg	8	38.3±9.8	4.0（3.0～6.0）	1080±156	74.4±19.3

a）中央値（最小値～最大値）　　mean±SD

＊＊2）血漿、肺胞粘液、肺胞マクロファージ中濃度

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

単回吸入投与時の活性代謝物ラニナミビルの血漿、肺胞粘液及び肺胞マクロファージ中濃度推移（成人）



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

単回吸入投与時の活性代謝物ラニナミビルの薬物動態パラメータの推定値（成人）

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

（２）小児

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

単回吸入投与時の活性代謝物ラニナミビルの血漿中濃度（小児）

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

単位：ng/mL　　mean±SD

（３）腎機能障害患者

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

（４）高齢者

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

２．蛋白結合率（超遠心法）

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

３．分　布

参考（動物実験）

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

４．代　謝

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

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

５．排　泄

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

【臨　床　成　績】

１．治療試験成績

（１）成人

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

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

インフルエンザ罹病時間（成人）

投与群	ラニナミビル オクタン酸エステル 水和物	オセルタミビル リン酸塩
	40mg[a]	75mg[b]
投与方法	単回吸入	５日間反復経口（１日２回）
被験者数（例）	334	336
中央値（hr）［95%信頼区間］	73.0［68.4～80.8］	73.6［68.5～83.8］
中央値の差[c]（hr）［95%信頼区間］	－0.6［－9.9～6.9］	—

a）ラニナミビルオクタン酸エステルとして
b）オセルタミビルとして
c）非劣性限界値：18時間

（２）小児

１）３～９歳における成績

国内において３～９歳の小児を対象とした第Ⅲ相臨床試験を、成人対象の臨床試験と同一の用法・用量（ラニナミビルオクタン酸エステルとして20mgを単回吸入投与）で、対照薬をオセルタミビルリン酸塩（オセルタミビルとして２mg/kg/回を１日２回５日間経口投与）として実施した。主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間（咳及び鼻症状の２症状が「なし」又は「軽度」に改善し、かつ体温が37.4℃以下となって、それらが21.5時間以上持続するまでの時間）は、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg群で56.4時間、対照薬であるオセルタミビル２mg/kg群で87.3時間であった[5]。

インフルエンザ罹病時間（小児：３～９歳）

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

a）ラニナミビルオクタン酸エステルとして
b）オセルタミビルとして

２）10～19歳における成績

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

＊（３）慢性呼吸器疾患を基礎疾患に有する患者

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

有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間（全てのインフルエンザ症状が「なし」又は「軽度」に改善し、それらが21.5時間以上継続するまでの時間）の中央値は、ラニナミビルオクタン酸エステル40mg群で64.7時間、オセルタミビル75mg群で59.7時間であり、同様の推移で回復した[6]。

＊＊２．予防試験成績

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

主要評価項目である臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg群で3.9%（19/487）、プラセボ群で16.9%（81/478）であり、プラセボ群と比較して統計的に有意に低かった（P<0.0001）。また、プラセボ群に対する相対リスク減少率［95%信頼区間］は、77.0%（62.7～85.8）であった。
ウイルス型・亜型別の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg群及びプラセボ群で、A型（H3N2）ではそれぞれ3.6%（16/443）及び17.3%（75/434）、B型ではそれぞれ7.0%（3/43）及び14.0%（6/43）であった[7]。

臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合（10日間）

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

a）ラニナミビルオクタン酸エステルとして
b）プラセボ群を対照としたFisherの正確検定
c）100×（1－ラニナミビルオクタン酸エステル群の発症割合／プラセボ群の発症割合）

【薬　効　薬　理】

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

1．*In vitro* 抗ウイルス作用
ラニナミビルは*in vitro*でのA型及びB型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを低濃度（実験室株IC_{50}：2.32～38.8nM、臨床分離株IC_{50}：1.29～26.5nM）で阻害した[8]。また、ラニナミビルは、オセルタミビルリン酸塩耐性株（IC_{50}：5.62～48.9nM）や、新型インフルエンザA型（H1N1）ウイルス（IC_{50}：0.41nM）及び高病原性鳥インフルエンザA型（H5N1）ウイルス（IC_{50}：0.28～2.1nM）に対しても*in vitro*で抗ウイルス作用（ノイラミニダーゼ阻害活性）を示した[8,9,10]。

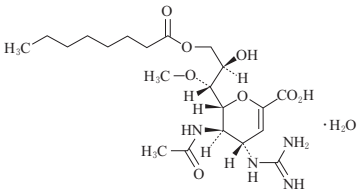
2．*In vivo* 抗ウイルス作用
A型インフルエンザウイルスのマウス感染モデルでは、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の単回経鼻投与により、6.6～660μg/kgで有意な肺中ウイルス力価の減少、21～190μg/kgで有意な生存数の増加といった治療効果が認められた[11]。また、B型インフルエンザウイルスのフェレット感染モデルで、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の単回経鼻投与（24μg/kg及び240μg/kg）は、鼻腔洗浄液中のウイルス力価を低下させた[12]。
また、新型インフルエンザA型（H1N1）ウイルスのマウス感染モデルにおいて、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物700μg/kgの単回経鼻投与で有意な肺中ウイルス力価の減少が認められた[9]。
高病原性鳥インフルエンザA型（H5N1）ウイルスのマウス感染モデルにおいても、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の単回経鼻投与は、75μg/kg以上の投与量で感染3日後の、750μg/kg以上の投与量で感染6日後までの肺中ウイルス力価を減少させた[10]。

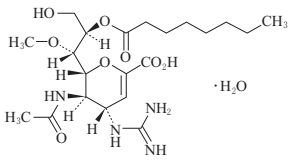
3．作用機序
ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の活性代謝物ラニナミビルは、A型及びB型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを選択的に阻害し（IC_{50}：1.29～38.8nM）[8]、新しく形成されたウイルスの感染細胞からの遊離を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制する。

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

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ラニナミビルオクタン酸エステル水和物
（Laninamivir Octanoate Hydrate）
化学名：（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
分子式：$C_{21}H_{36}N_4O_8 \cdot H_2O$
分子量：490.55
構造式：





性　状：白色の粉末である。
ジメチルスルホキシド及びメタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水に極めて溶けにくく、アセトニトリル及びヘキサンにほとんど溶けない。
わずかに吸湿性である。
融　点：約235℃（分解）
分配係数：log Pow＝0.0（pH7.0、オクタノール／水系）

【取 扱 い 上 の 注 意】

本剤は防湿のためアルミ包装されているので、吸入の直前にアルミ包装を開封すること。

【　包　　装　】

イナビル吸入粉末剤20mg　　2容器（2キット）

**【保 険 給 付 上 の 注 意】

本剤は、「A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療」の目的で使用した場合にのみ保険給付されます。

【主　要　文　献】

1）Yoshiba S, et al.：J Bioequiv Availab. 2011；3（1）：001-004
**2）Ishizuka H, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 2012；56（7）：3873-3878
3）Ishizuka H, et al.：J Clin Pharmacol. 2011；51（2）：243-251
4）Watanabe A, et al.：Clin Infect Dis. 2010；51（10）：1167-1175
5）Sugaya N, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 2010；54（6）：2575-2582
**6）Watanabe A.：J Infect Chemother. 2013；19（1）：89-97
**7）Kashiwagi S, et al.：J Infect Chemother. 2013；19（4）：740-749
8）Yamashita M, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 2009；53（1）：186-192
9）Itoh Y, et al.：Nature. 2009；460：1021-1025
10）Kiso M, et al.：PLoS Pathog. 2010；6（2）：e1000786
11）Kubo S, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 2010；54（3）：1256-1264
12）社内資料：フェレット感染モデルにおける抗ウイルス作用

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

製造販売元
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

2. 添付文書（案）の設定根拠

2.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

2.1.1 効能・効果（案）（下線部は追記又は変更箇所）

【 効 能 ・ 効 果 】

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療及びその予防

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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

2.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

本剤の予防適応に対する効能・効果は、A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者の同居家族及び共同生活者を対象として実施した J306 試験［5.3.5.1-1］及び J307 試験［5.3.5.1-2］の成績に基づき設定した。

2.1.2.1 予防投与に対する有効性

J306 試験（5.3.5.1-1）及び J307 試験（5.3.5.1-2）での臨床的インフルエンザ感染症の発症割合とプラセボ群に対する相対リスク減少率を表 1.8.2.1-1 に示す。

J306 試験（5.3.5.1-1）では、CS-8958 20 又は 40 mg を週 1 回、計 2 回吸入投与したときのインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果を検討した。臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は、CS-8958 20 mg 週 1 回投与群で 3.6%（7/197）、CS-8958 40 mg 週 1 回投与群で 3.7%（7/188）であり、いずれもプラセボ群の 6.6%（12/183）に比べて低い傾向を示したが、統計的に有意ではなかった。CS-8958 20 mg 週 1 回投与群及び CS-8958 40 mg 週 1 回投与群のプラセボ群に対する相対リスク減少率はそれぞれ 45.8%及び 43.2%であった。また、CS-8958 20 mg 週 1 回投与群と CS-8958 40 mg 週 1 回投与群の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は同程度であり、用量間に効果の違いは認められなかった。したがって、CS-8958 20 又は 40 mg を週 1 回、計 2 回吸入投与によって臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症を抑制する傾向を認めたものの、インフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果は十分とは言えなかった。また、副次評価項目では、プラセボ群と比較して CS-8958 各

群で統計的に有意な項目は認められなかった。

J307 試験（5.3.5.1-2）では、CS-8958 20 mg を 1 日 1 回 2 日間又は 3 日間吸入投与したときのインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果を検討した。CS-8958 20 mg 2 回投与群及び CS-8958 20 mg 3 回投与群の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は、それぞれ 3.9%（19/487）及び 3.7%（18/486）であり、プラセボ群の 16.9%（81/478）と比較して統計的に有意に低かった（Fisher の正確検定: $P < 0.0001$［CS-8958 20 mg 2 回投与群及び CS-8958 20 mg 3 回投与群］）。したがって、CS-8958 20 mg 1 日 1 回 2 日間投与及び 3 日間投与はインフルエンザウイルス感染症患者と同居する家族又は共同生活者に対してインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果を有することが検証された。また、CS-8958 20 mg 2 回投与群及び CS-8958 20 mg 3 回投与群のプラセボ群に対する相対リスク減少率（95%信頼区間）は、それぞれ 77.0%（62.7～85.8）及び 78.1%（64.1～86.7）であった。CS-8958 20 mg 2 回投与群と CS-8958 20 mg 3 回投与群の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は同程度であり、投与回数による効果の違いは認められなかった。また、副次評価項目である症候性インフルエンザウイルス感染症では、CS-8958 20 mg 2 回投与群及び CS-8958 20 mg 3 回投与群の発症割合は、それぞれ 6.8%（33/487）及び 6.6%（32/486）であり、プラセボ群の 20.9%（100/478）と比較して統計的に有意に低かった（Fisher の正確検定: $P < 0.0001$［CS-8958 20 mg 2 回投与群及び CS-8958 20 mg 3 回投与群］）。さらに、インフルエンザウイルス感染症の感染で、CS-8958 20 mg 2 回投与群及び CS-8958 20 mg 3 回投与群の感染割合はそれぞれ 10.3%（50/487）及び 10.3%（50/486）であり、プラセボ群の 25.5%（122/478）と比較して統計的に有意に低かった（Fisher の正確検定: $P < 0.0001$［CS-8958 20 mg 2 回投与群及び CS-8958 20 mg 3 回投与群］）。

表 1.8.2.1-1　臨床的インフルエンザウイルス感染症（Day 1～Day 11）

試験名	投与群	被験者数	発症被験者数	発症割合（%）	*P* 値 [a]	RRR[b]（%）（95%信頼区間）
J306 試験	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群	197	7	3.6	0.2393	45.8 (−34.6～78.2)
	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群	188	7	3.7	0.2454	43.2 (−41.0～77.1)
	プラセボ群	183	12	6.6	-	-
J307 試験	CS-8958 20 mg 2 回投与群	487	19	3.9	<0.0001	77.0 (62.7～85.8)
	CS-8958 20 mg 3 回投与群	486	18	3.7	<0.0001	78.1 (64.1～86.7)
	プラセボ群	478	81	16.9	-	-

解析対象は、登録時のウイルス PCR 検査が陰性でかつ接触する初発患者が陽性と判定された被験者
a: プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定
b: RRR（relative risk reduction: 相対リスク減少率）＝100 ×（1 − CS-8958 群の発症割合／プラセボ群の発症割合）

2.1.2.2　予防投与に対する安全性

J306 試験及び J307 試験での有害事象の発現率は、CS-8958 群全体で 13.4%（203/1517）、プラセボ群で 12.5%（95/757）であった。治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象の発現率は、CS-8958 群全体で 3.9%（59/1517）、プラセボ群で 2.5%（19/757）であった。CS-8958 群全体とプラセボ群で有害事象の発現率に大きな違いはなかった。また、用法・用量に応じて発現率が増加する傾向もなかった。

CS-8958 群全体での重度の有害事象は、CS-8958 20 mg 週 1 回投与群での下痢 1 名（CS-8958 群全体で 0.1%）のみであった。下痢は治療での投与でも比較的よく見られる有害事象であり、予防投与でその発現に懸念すべき大きな問題はないと考えられた。また、死亡及びその他の重篤な有害事象の発現はなかった。したがって、CS-8958 の予防投与に対する安全性は良好と判断した。

2.1.2.3　ハイリスク集団における有効性と安全性

65 歳以上の高齢者及び免疫機能低下、代謝性疾患、慢性呼吸器疾患、慢性腎機能障害、慢性心疾患を合併する被験者は、インフルエンザウイルス感染症罹患後に重症化するリスクが高く、抗インフルエンザウイルス薬による予防の重要性が高いと言われている。インフルエンザウイルス感染症患者との接触後予防では、対象を限定せずに投与されることで耐性ウイルス出現のリスクを増大させる可能性は否定できない。そのため、予防適応における適正使用の観点から、対象者を上述のようないわゆるハイリスク者に限定するのが妥当と考えた。

しかし、有効性及び安全性を評価した J306 試験（5.3.5.1-1）及び J307 試験（5.3.5.1-2）では、実施可能性を考慮し、その被験者はハイリスク者に限定しなかった。そのため、ハイリスクに該当する被験者は 88 名であり、そのうち CS-8958 が投与された被験者は 55 名であった（いずれも安全性解析対象集団）。

J306 試験では、ハイリスク被験者は 30 名（CS-8958 20 mg 週 1 回投与群: 13 名、CS-8958 40 mg 週 1 回投与群: 10 名、プラセボ群: 7 名）で、いずれの投与群も臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症は認められなかった。J307 試験では、ハイリスク被験者は 30 名（CS-8958 20 mg 2 回投与群: 14 名、CS-8958 20 mg 3 回投与群: 10 名、プラセボ群: 20 名）で、CS-8958 20 mg 2 回投与群及び CS-8958 20 mg 3 回投与群の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合はそれぞれ 7.1%（1/14）、0.0%（0/10）であり、プラセボ群の 20.0%（4/20）と比較して低かった。また、安全性では、CS-8958 が投与されたハイリスク被験者の有害事象発現率は 7.3%（4/55）であった。全体での有害事象発現率 13.4%（203/1517）と比較して、有害事象の発現率がハイリスク被験者で高まる傾向は認められなかった。

以上より、ハイリスク者にCS-8958を予防投与したときの有効性と安全性に問題はないと推察された。なお、免疫機能低下状態の患者に本剤を予防投与したときの有効性及び安全性に関するエビデンスは得られていないため、添付文書では予防対象から除外した。

2.2　用法・用量（案）及びその設定根拠

2.2.1　用法・用量（案）（下線部は追記又は変更箇所）

【 用 法 ・ 用 量 】

1. 治療に用いる場合

成人：ラニナミビルオクタン酸エステルとして 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。

2. 予防に用いる場合

成人及び 10 歳以上の小児:ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg を 1 日 1 回、2 日間吸入投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 治療に用いる場合は、症状発現後、可能な限り速やかに投与を開始することが望ましい。［症状発現から 48 時間を経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない］
2. 予防に用いる場合には、次の点を注意して使用すること。
   （1）インフルエンザウイルス感染症患者に接触後 2 日以内に投与を開始する。［接触から 48 時間を経過後に投与を開始した場合における有効性を裏付けるデータは得られていない。］
   （2）本剤の服用開始から 10 日以降のインフルエンザウイルス感染症に対する予防効果は確認されていない。
3. 本剤は、1 容器あたりラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg を含有し、薬剤が 2 箇所に充てんされている。治療に用いる場合は、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）を投与し、予防に用いる場合は、1 回の吸入で 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）。

2.2.2　用法・用量（案）の設定根拠

本剤の予防適応に対する用法・用量は、A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者の同居家族及び共同生活者を対象として実施した国内での臨床試験 2 試験（J-306 試験［5.3.5.1-1］及び J-307 試験［5.3.5.1-2］）の成績に基づいて設定した。

2.2.2.1　用法・用量

J306 試験（5.3.5.1-1）では、治療で有効であることが検証された 20 及び 40 mg を CS-8958

の 1 回投与量とし、R-125489 の血漿中薬物濃度から、投与後 7 日間は予防効果が得られると考え、1 週間に 1 回投与とした。その結果、CS-8958 20 mg 週 1 回投与群及び CS-8958 40 mg 週 1 回投与群の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合はいずれもプラセボ群に比べて低い傾向を示したが、統計的に有意ではなかった。（表 1.8.2.1-1）。したがって、20 又は 40 mg 週 1 回投与ではインフルエンザ発症抑制効果は十分ではなかった。そこで、さらに効果を高めるための検討を行った。

CS-8958 第 III 相国際共同試験（治験実施計画書番号: CS8958-A-J301［1.13.1.2.2］）での、観察日ごとのウイルスを排出している被験者の割合は、治験薬投与前が最も高く、その後漸減したが、数日間は比較的高い傾向を示した。つまり、この初発患者からのウイルス排出の多い時期がインフルエンザウイルス感染症の接触後予防効果を発揮するために重要な時期であることが示唆された。J306 試験（5.3.5.1-1）では、臨床的インフルエンザウイルス感染症の観察日ごとの累積発症被験者数の推移（FASIINAB 相当）を評価すると、Day 5 までの CS-8958 各群の累積発症被験者数はプラセボ群と比較してほぼ同じだった。したがって、インフルエンザウイルス感染症患者からのウイルス排出が多い時期は、20 又は 40 mg の Day 1 のみの投与では有効性が十分でないと考えられた。

以上より、インフルエンザウイルス感染症患者からのウイルス排出が多い時期は発症リスクの高い時期であり、この時期は標的組織中薬物濃度を十分維持させる必要があると考えた。そこで、J307 試験（5.3.5.1-2）では、Day 1 だけでなく、Day 2 及び Day 3 に、それぞれ 2 回目及び 3 回目の追加投与を行うこととした。なお、1 回投与量は J306 試験（5.3.5.1-1）で、20 及び 40 mg の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合が同程度であったことから、20 mg を選択した。

インフルエンザウイルス感染の標的器官の 1 つである肺の薬物動態を明らかにする目的で実施した J108 試験（5.3.3.1-1）で、CS-8958 単回吸入投与時の気管支肺胞洗浄液中の薬物動態を評価したところ、肺胞粘液中及び肺胞マクロファージ中に投与 4～240 時間後の長期間にわたり各種ウイルス株のノイラミニダーゼ活性に対する IC_{50} 値を上回る R-125489 濃度が持続した。しかし、J306 試験（5.3.5.1-1）の結果が、肺での高い薬物濃度が維持されながら、十分な予防効果を示していなかったということを考慮すると、最初にウイルスの曝露を受ける咽頭や気管では、繊毛運動や飲食などで、肺に比べて早く薬物が消失する可能性が考えられた。

J307 試験（5.3.5.1-2）の結果、CS-8958 20 mg 2 回投与群及び CS-8958 20 mg 3 回投与群の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合はプラセボ群と比較して統計的に有意に低く、20 mg 1 日 1 回 2 日間及び 3 日間投与は臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果を有することが検証された。（表 1.8.2.1-1）。また、臨床的インフルエンザウイルス感染症の累積発症被験者数の観察日ごとの推移は、J306 試験（5.3.5.1-1）と異なり Day 1～Day 5 の発症を抑制していた。インフルエンザウイルス感染症患者からのウイルス排出が多い時期に 2 回目又は 3 回目の追加投与を行ったことが効果を改善させ、十分な有効性が得られたと考えられた。

用法間の検討では、CS-8958 20 mg 2 回投与群及び CS-8958 20 mg 3 回投与群の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合、症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合、及びインフルエンザウイルス感染症の感染割合はいずれも同程度であり、投与回数による効果の違いはないことが確認された。

以上より、インフルエンザウイルス感染症患者の同居家族又は共同生活者に対する予防に対して 20 mg 1 日 1 回 2 日間及び 3 日間投与はいずれも有効であり、同程度の有効性を示したことから、より投与回数の少ない 20 mg 1 日 1 回 2 日間投与が最適であると判断した。

なお、10 歳未満での 20 mg 1 日 1 回、2 日間の吸入投与の使用経験はないため、予防投与の対象を「成人及び 10 歳以上の小児」とした。

2.2.2.2　用法・用量に関連する使用上の注意

J307 試験（5.3.5.1-2）では、同居する家族がインフルエンザウイルス感染症を発症してから発症から 48 時間以内に治験薬の投与を開始することとし、また、治験薬投与開始 10 日後までを評価期間として CS-8958 のインフルエンザ発症抑制効果を評価したため、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、及び本剤の服用開始から 10 日以降のインフルエンザウイルス感染症に対する予防効果は確認されていないことを記載した。

2.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠

表 1.8.2.3-1 に本剤の使用上の注意（案）及び追記又は変更箇所の設定根拠を示す。

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」（平成 9 年 4 月 25 日薬発第 606 号）、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日薬安第 59 号）、「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日薬発第 607 号）、及び「医療用医薬品の添付文書及び「使用上の注意」記載要領の Q&A について」（平成 9 年 6 月 30 日事務連絡 厚生省薬務局安全課医薬品適正使用推進室）、及び「医療用医薬品の添付文書及び「使用上の注意」記載要領の Q&A について（その 2）」（平成 12 年 7 月 4 日事務連絡 厚生省医薬安全局安全対策課）に則り、非臨床試験及び臨床試験成績、類薬の情報、及びイナビル®吸入粉末剤 20 mg の添付文書を参考に設定した。

表 1.8.2.3-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部は追記又は変更箇所）

申請案	追記又は変更箇所の設定根拠
【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. <u>インフルエンザウイルス感染症の予防の基本はワクチンによる予防であり、本剤の予防使用はワクチンによる予防に置き換わるものではない。</u>	インフルエンザウイルス感染症の予防はワクチンが第一選択であり、本剤はワクチンに代わる予防方法ではないことに対する注意事項として設定した。
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分に対して過敏症の既往のある患者	

申請案	追記又は変更箇所の設定根拠
【使用上の注意】 1. 重要な基本的注意 (1) 因果関係は不明であるものの、本剤を含む抗インフルエンザウイルス薬投薬後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。小児・未成年者については、異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、1）異常行動の発現のおそれがあること、2）自宅において療養を行う場合、少なくとも 2 日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと、なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状があらわれるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。 (2) 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）。 (5) 本剤投与後には失神やショック症状があらわれたとの報告がある。この失神やショック症状はインフルエンザウイルス感染症に伴う発熱、脱水等の全身状態の悪化に加え、本剤を強く吸入したこと又は長く息を止めたことが誘因となった可能性、及び本剤による可能性がある。患者には使用説明書に記載されている吸入法を十分に理解させ、くつろいだ状態（例えば座位等）で吸入するよう指導すること。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。	

<table>
<tr><th>申請案</th><th>追記又は変更箇所の設定根拠</th></tr>
<tr><td>

2. 副作用

治療：

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

製造販売後臨床試験において、総症例 102 例中 14 例（13.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢（2.9%）等であった。〔製造販売後臨床試験終了時〕

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

予防：

国内の臨床試験において、総症例 1,517 例中 59 例（3.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢（0.7%）、頭痛（0.5%）等であった。〔承認時〕

(1) 重大な副作用（頻度不明注））

ショック、アナフィラキシー様症状：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、呼吸困難、蕁麻疹、血圧低下、顔面蒼白、冷汗等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用（類薬）

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

1)気管支攣縮、呼吸困難

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

(3) その他の副作用

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

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明注)
過敏症	蕁麻疹	発疹	紅斑、そう痒
消化器	下痢、胃腸炎、悪心、嘔吐、腹痛、口内炎	腹部膨満、食欲減退、腹部不快感	
精神神経系	めまい、頭痛		
血液	白血球数増加		
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、γ-GTP 上昇	肝機能異常	
泌尿器		尿蛋白	
その他	CRP 上昇、尿中ブドウ糖陽性		

注）自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

</td><td>

治療投与時及び予防投与時の成績を区別して提示した。

予防
国内の予防に関する臨床試験での副作用をもとに提示した。

(3)
予防に関する臨床試験を含めた国内及び海外（台湾、韓国、香港）の臨床試験、製造販売後臨床試験及び製造販売後調査における副作用をもとに設定した。

</td></tr>
</table>

申請案	追記又は変更箇所の設定根拠
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回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット）で胎盤通過性が報告されている。］ (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。［動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。］ **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。 (2) 幼児へ投与する場合には、患者の状態を十分に観察す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）。 (4) <u>予防に対して、10 歳未満での 20 mg 1 日 1 回、2 日間吸入投与の使用経験はない。</u> **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。	(4) 予防投与に関して、10 歳未満の小児への 2 日間投与の使用経験がないため、設定した。

1.9　一般的名称に係る文書

CS-8958 の一般的名称（JAN）は、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物（Laninamivir Octanoate Hydrate）として決定され、「医薬品の一般的名称について」（平成 22 年 3 月 4 日付、薬食審査発 0304 第 3 号）にて通知された。

国際一般名（INN）については、p-INN List 100（Vol.22, No.4, p327, 2008）を経て r-INN List 62（Vol.23, No.3, p251, 2009）に CS-8958 の活性代謝物（R-125489）が laninamivir として掲載された。

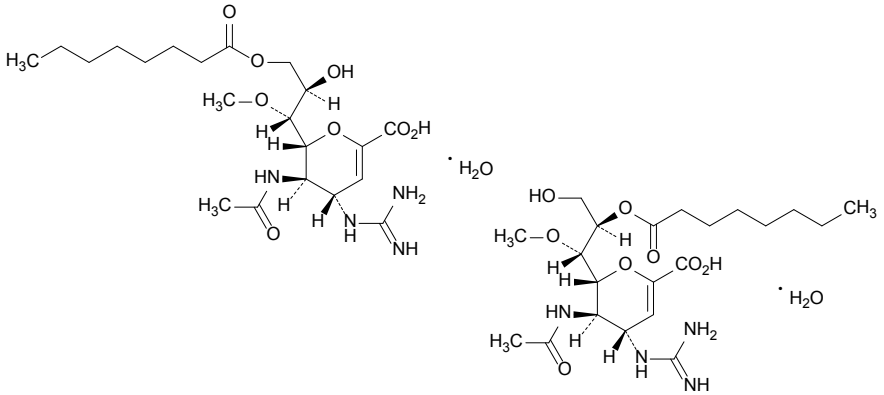
JAN:	日本名	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物
	英　名	Laninamivir Octanoate Hydrate
	化学名	（日本名） (2*R*,3*R*,4*S*)-3-アセトアミド-4-グアニジノ-2-[(1*R*,2*R*)-2-ヒドロキシ-1-メトキシ-3-(オクタノイルオキシ)プロピル]-3,4-ジヒドロ-2*H*-ピラン-6-カルボン酸　一水和物 (2*R*,3*R*,4*S*)-3-アセトアミド-4-グアニジノ-2-[(1*S*,2*R*)-3-ヒドロキシ-1-メトキシ-2-(オクタノイルオキシ)プロピル]-3,4-ジヒドロ-2*H*-ピラン-6-カルボン酸　一水和物 （英　名） (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
INN:		laninamivir
	化学名	(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

添付資料

1) Recommended INN: List 62, WHO Drug Information Vol.23, No.3, p251, 2009.
2) 医薬品の一般的名称について，薬食審査発 0304 第 3 号（平成 22 年 3 月 4 日）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現行）

化学名・別名	(2*R*,3*R*,4*S*)-3-アセトアミド-4-グアニジノ-2-[(1*R*,2*R*)-2-ヒドロキシ-1-メトキシ-3-(オクタノイルオキシ)プロピル]-3,4-ジヒドロ-2*H*-ピラン-6-カルボン酸、(2*R*,3*R*,4*S*)-3-アセトアミド-4-グアニジノ-2-[(1*S*,2*R*)-3-ヒドロキシ-1-メトキシ-2-(オクタノイルオキシ)プロピル]-3,4-ジヒドロ-2*H*-ピラン-6-カルボン酸（別名ラニナミビルオクタン酸エステル）、及びその製剤
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の治療
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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	イナビル吸入粉末剤 20 mg 1 容器中、ラニナミビルオクタン酸エステル 20 mg 含有
毒性	急性毒性　最小致死量（mg/kg）

急性毒性		最小致死量（mg/kg） 吸入	静注	
		ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	ラニナミビル
マウス	♂		> 125	> 70
	♀		> 125	> 70
ラット	♂	> 178.6	> 125	> 70
	♀	> 178.6	> 125	> 70
幼若ラット	♂	> 105		
	♀	> 105		
イヌ	♂	> 40.2		
	♀	> 39.6		

毒性（続き）

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）	主な所見
ラット	2 週	吸入	0, 21.6, 45.4, 84.9	84.9	なし
ラット	4 週	吸入	0, 0.67, 2.1, 5.8	5.8	なし
幼若ラット	4 週	吸入	0, 0.69, 2.6, 9.1	9.1	なし
イヌ	2 週	吸入	0, 3.66, 10.81, 38.1	38.1	なし
イヌ	4 週	吸入	0, 0.58, 1.92, 5.76	5.76	なし

副作用

成人

副作用発現率 144/1295（11.1%）（臨床検査値異常を含む）

副作用の種類	件数	臨床検査値異常の種類	件数
下痢	66	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	11
悪心	13	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6
腸炎	6	白血球数増加	4
浮動性めまい	5	血中ビリルビン増加	2
腹部膨満	4	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2
口内炎	4	好酸球百分率増加	2

小児

副作用発現率 15/276（5.4%）（臨床検査値異常を含む）

副作用の種類	件数	臨床検査値異常の種類	件数
下痢	8	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1
嘔吐	3	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1
胃腸炎	1	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1
泣き	1		
譫妄	1		
語唱	1		
異常行動	1		
蕁麻疹	1		

会社　製造販売：第一三共株式会社

（変更）

化学名・別名	
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の治療及びその予防
用法・用量	成人及び 10 歳以上の小児 : ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg を 1 日 1 回、2 日間吸入投与する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	亜急性毒性 動物種：ラット 投与期間：3 ヵ月間間歇（週 2 回） 投与経路：吸入 投与量（mg/kg）：0, 22, 42, 76 無毒性量（mg/kg/回）：76 主な所見：なし
副作用	成人 副作用発現率 59/1517（3.9%）（臨床検査値異常を含む） 副作用の種類：下痢 10、頭痛 8、上腹部痛 2、胃炎 2、発熱 2、悪心 1 臨床検査値異常の種類：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 6、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 6、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 6、白血球数増加 5、C-反応性蛋白増加 4、尿中ブドウ糖陽性 4
会社	製造販売：第一三共株式会社

1.12-1-2 第3部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
3.2	データ又は報告書
3.3	参考文献

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価／参考の別
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							
4.2.1.1-1	Evaluation of the prophylactic efficacy of CS-8958, oseltamivir phosphate and zanamivir by assessing their life-prolonging effect in an influenza A virus A(H1N1)pdm09 infection mouse model	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月[redacted]日～2[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Daiichi Sankyo Co., Ltd	国内		参考
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	CS-8958: Intermittent Dose Toxicity Study in Rats Treated via Inhalation with CS-8958 Twice a Week for 3 Months	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月[redacted]日～2[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国外		評価

1.12-2-2 第4部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
4.2.1.2	副次的薬理試験
4.2.1.3	安全性薬理試験
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2	薬物動態試験
4.2.3.1	単回投与毒性試験
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.5	生殖発生毒性試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7	その他の毒性試験
4.3	参考文献

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価／参考の別
5.2 全臨床試験一覧表							
5 2-1	臨床試験一覧表						
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5 3 1 4-1	Validation of LC/MS/MS Method to Determine CS-8958 and R-125489 in Human Bronchoalveolar Lavage Fluid (Epithelial Lining Fluid and Alveolar Macrophages)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内		評価
5 3 1 4-2	Validation of an Analytical Method for the Determination of Urea Nitrogen Concentrations in Human Plasma and Bronchoalveolar Lavage Fluid	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内		評価
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及び初期忍容性試験報告書							
5 3 3 1-1	CS-8958 臨床薬理試験 －日本人健康成人男性を対象とした単回吸入投与時の肺胞内薬物動態の検討－		2011年3月[redacted]日～2011年5月[redacted]日		国内	Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(7) 3873-8.	評価
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							
5 3 5 1-1	CS-8958第III相試験（接触後予防） －インフルエンザウイルス感染症発症抑制効果の検証を目的としたプラセボとの無作為化二重盲検比較試験－		20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		国内		評価
5 3 5 1-2	CS-8958第III相試験（接触後予防 2011） －インフルエンザウイルス感染症発症抑制効果の検証を目的としたプラセボとの無作為化二重盲検比較試験－		2011年11月[redacted]日～2012年4月[redacted]日		国内		評価
5.3.5 3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5 3 5 3-1	CS-8958 予防申請資料作成用併合解析計画及び結果						
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5 3 6 1-1	安全性定期報告書　第1回						
5 3 6 1-2	安全性定期報告書　第2回						
5 3 6 1-3	安全性定期報告書　第3回						
5 3 6 1-4	CS-8958 製造販売後臨床試験 －慢性呼吸器疾患を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オセルタミビルリン酸塩との無作為化二重盲検比較試験－					J Infect Chemother. 2012 Aug 21. [Epub ahead of print]	
5.3.7 患者データー覧表及び症例記録							
5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表							
5 3 7 1-1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表 （CS8958-A-J306）						
5 3 7 1-2	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表 （CS8958-A-J307）						
5.3.7 2 副作用が観察された症例の一覧							
5 3 7 2-1	実施されたすべての臨床試験において有害事象が観察された被験者の一覧表						
5.3.7.4 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧							
5 3 7 4-1	実施されたすべての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された被験者の一覧表						
5.3.7 5 観察された臨床検査値の変動を適切に示した図							
5 3 7 5-1	実施されたすべての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図						
5.4 参考文献							
5.4.1 「2.5 臨床に関する概括評価」で引用した参考文献							
5 4 1-1	Cox NJ, Subbarao K Influenza Lancet 1999;354(9186):1277-82						
5 4 1-2	Tellier R Review of aerosol transmission of influenza A virus Emerg Infect Dis 2006;12(11):1657-62						
5 4 1-3	社団法人日本感染症学会・インフルエンザ委員会 社団法人日本感染症学会提言2012: インフルエンザ病院内感染対策の考え方について（高齢者施設を含めて）[internet] 2012 Aug [cited 2012 Aug] Available from: http://www kansensho or jp/influenza/pdf/1208_teigen pdf						

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価／参考の別
5 4 1-4	Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al 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(8):1003-32						
5 4 1-5	Fiore AE, Fry A, Shay D, et al Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR Recomm Rep 2011;60(1):1-24						
5 4 1-6	田代眞人, 岡田晴恵 インフルエンザワクチン 日本ワクチン学会編 ワクチンの事典 朝倉書店; 2004 p 141-55						
5 4 1-7	Centers for Disease Control and Prevention Influenza In: Atkinson W, Hamborsky J, Wolfe S, editors Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases 12th ed Public Health Foundation; 2012 p 151-72						
5 4 1-8	神谷齊, 鈴木幹三, 鈴木宏, 他 インフルエンザワクチンの効果に関する研究 厚生科学研究費補助金総括研究報告書 2000						
5 4 1-9	インフルエンザワクチンの有効性と安全性 日本臨床内科医会インフルエンザ研究班編 インフルエンザ診療マニュアル 2011-2012年シーズン版（第6版） 日臨内科医会誌 2011;26 Suppl 2:15-21						
5 4 1-10	柏木征三郎, 工藤翔二, 渡辺彰, 他 リン酸オセルタミビルのインフルエンザ発症抑制効果に関する検討―プラセボを対照とした第III相二重盲検並行群間比較試験成績― 感染症学雑誌 2000;74(12):1062-76						
5 4 1-11	Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, et al Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza N Engl J Med 1999;341(18):1336-43						
5 4 1-12	Welliver R, Monto AS, Carewicz O, et al Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial JAMA 2001;285(6):748-54						
5 4 1-13	Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, et al Management of influenza in households: a prospective, randomized, comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis J Infect Dis 2004;189(3):440-9						
5 4 1-14	Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, et al Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial JAMA 1999;282(1):31-5						
5 4 1-15	Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, et al Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families N Engl J Med 2000;343(18):1282-9						
5 4 1-16	Monto AS, Pichichero ME, Blanckenberg SJ, et al Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of Influenza types A and B within households J Infect Dis 2002;186(11):1582-8						
5 4 1-17	Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, et al Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings Science 2009;324(5934):1557-61						
5 4 1-18	World Health Organization [homepage on the Internet] Geneva: World Health Organization [cited 2004] WHO guidelines on the use of vaccines and antivirals during influenza pandemics Available from: http://www who int/csr/resources/publications/influenza/11_29_01_A pdf						
5 4 1-19	厚生労働省 通常流通用抗インフルエンザウイルス薬の供給状況（4月分）について[internet] 2012 May [cited 2012 May] Available from: http://www mhlw go jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou01/dl/jichitai20120509-01 pdf						

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価／参考の別
5 4 1-20	Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, et al Clinical effectiveness of oseltamivir for influenza A(H1N1) virus with H274Y neuraminidase mutation J Infect 2009;59(3):207-12						
5 4 1-21	Watanabe A, Chang SC, Kim MJ, et al Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate versus oseltamivir for treatment of influenza: a double-blind, randomized, noninferiority clinical trial Clin Infect Dis 2010;51(10):1167-75						
5 4 1-22	Sugaya N, Ohashi Y Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate (CS-8958) versus oseltamivir as treatment for children with influenza virus infection Antimicrob Agents Chemother 2010;54(6):2575-82						
5 4 1-23	Yamashita M, Tomozawa T, Kakuta M, et al CS-8958, a prodrug of the new neuraminidase inhibitor R-125489, shows long-acting anti-influenza virus activity Antimicrob Agents Chemother 2009;53(1):186-92						
5 4 1-24	Furuie H, Saisho Y, Yoshikawa T, et al Intrapulmonary pharmacokinetics of S-013420, a novel bicyclolide antibacterial, in healthy Japanese subjects Antimicrob Agents Chemother 2010;54(2):866-70						
5 4 1-25	Walsh TJ, Goutelle S, Jelliffe RW, et al Intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of micafungin in adult lung transplant patients Antimicrob Agents Chemother 2010;54(8):3451-9						
5 4 1-26	日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患調査研究班 気管支肺胞洗浄「BAL」法の手引き 東京: 克誠堂出版; 2008 p 3-16						
5 4 1-27	Ishizuka H, Yoshiba S, Okabe H, et al Clinical pharmacokinetics of laninamivir, a novel long-acting neuraminidase inhibitor, after single and multiple inhaled doses of its prodrug, CS-8958, in healthy male volunteers J Clin Pharmacol 2010;50(11):1319-29						
5 4 1-28	Yoshiba S, Okabe H, Ishizuka H Pharmacokinetics of laninamivir after a single administration of its prodrug, laninamivir octanoate, a long-acting neuraminidase inhibitor, using as easy-to-use inhaler in healthy volunteers J Bioequiv Availab 2011;3(1):1-4						
5 4 1-29	国立感染症研究所 感染症情報センター インフルエンザ2009/10シーズン IASR[serial on the Internet] 2010 Sep[cited 2010 Sep]; 31(9):248-50 Available from: http://idsc nih go jp/iasr/31/367/tpc367-j html						
5 4 1-30	厚生労働省 健康局結核感染症課, 国立感染症研究所 今冬のインフルエンザの発生動向: 医療従事者向け疫学情報 Ver 2 in 2012 [Internet] 2012 May [cited 2012 May] Available from: http://www mhlw go jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/pdf/120525-01 pdf						
5.4.2 「2.7 臨床概要」で引用した参考文献							
5 4 2-1	国立感染症研究所 感染症情報センター インフルエンザ2010/11シーズン IASR[serial on the Internet] 2011 Nov[cited 2011 Nov]; 32(11):314-6 Available from: http://idsc nih go jp/iasr/32/381/tpc381-j html						

1.12-3-2 第5部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3	*In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書
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
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書
5.3.4	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.5.2	非対照試験報告書
5.3.5.4	その他の試験報告書
5.3.7.3	重篤な有害事象が観察された症例の一覧