ゾフルーザ顆粒 2%分包

第 1 部

(7) 同種同効品一覧表

塩野義製薬株式会社

販売名	ゾフルーザ錠 10 mg ゾフルーザ錠 20 mg ゾフルーザ顆粒 2% 分包	リレンザ®	タミフル®カプセル75	タミフル® ドライシロップ3%	イナビル®吸入粉末剤 20 mg	イナビル®吸入懸濁用 160 mgセット
一般的名称	バロキサビル マルボキシル	ザナミビル水和物	オセルタミビルリン酸塩	オセルタミビルリン酸塩	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
会社名	塩野義製薬株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社	中外製薬株式会社	中外製薬株式会社	第一三共株式会社	第一三共株式会社
効能・効果	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症	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	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	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	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	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療
添付文書作成年月	―	2025年6月改訂 (第2版)	2024年10月改訂 (第2版)	2024年10月改訂 (第2版)	2024年10月改訂 (第2版)	2025年1月改訂 (第4版)

2025年6月改訂（第2版）
2021年8月改訂（第1版）

貯法：室温保存
有効期間：10年

規制区分：
処方箋医薬品[注)]
注)注意－医師等の処方箋により使用すること

抗インフルエンザウイルス剤
ザナミビル水和物ドライパウダーインヘラー

リレンザ
RELENZA

日本標準商品分類番号
87625

承認番号	21100AMY00288
販売開始	2000年12月

1．警告
1.1 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。
1.2 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。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状
3.1 組成

販売名	リレンザ
有効成分	1ブリスター中 ザナミビル水和物をザナミビルとして5mg
添加剤	乳糖水和物[注)]

注）夾雑物として乳蛋白を含む。

3.2 製剤の性状

販売名	リレンザ
剤形・性状	白色の粉末

4．効能又は効果
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

5．効能又は効果に関連する注意
〈効能共通〉
5.1 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。
5.2 本剤は細菌感染症には効果がない。[8.2参照]
〈治療〉
5.3 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。
5.4 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。
〈予防〉
5.5 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。
・高齢者（65歳以上）
・慢性心疾患患者
・代謝性疾患患者（糖尿病等）
・腎機能障害患者

6．用法及び用量
〈治療に用いる場合〉
通常、成人及び小児には、ザナミビルとして1回10mg（5mg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。
〈予防に用いる場合〉
通常、成人及び小児には、ザナミビルとして1回10mg（5mg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。

7．用法及び用量に関連する注意
〈治療〉
7.1 発症後、可能な限り速やかに投与を開始することが望ましい（症状発現から48時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない）。
〈予防〉
7.2 次の点に注意して使用すること。
・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）。
・インフルエンザウイルス感染症に対する予防効果は、本剤を連続して使用している期間のみ持続する。

8．重要な基本的注意
8.1 抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無又は種類にかかわらず、インフルエンザ罹患時には、異常行動を発現した例が報告されている。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、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、少なくとも発熱から2日間、保護者等は転落等の事故に対する防止対策を講じること、について患者・家族に対し説明を行うこと。なお、転落等の事故に至るおそれのある重度の異常行動については、就学以降の小児・未成年者の男性で報告が多いこと、発熱から2日間以内に発現することが多いこと、が知られている。[11.1.4参照]
8.2 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。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。[5.2参照]
8.3 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。[11.1.1参照]

9．特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者
本剤は、夾雑物として乳蛋白を含む乳糖水和物を使用しており、アナフィラキシーがあらわれたとの報告がある。
9.1.2 免疫低下状態の患者
患者の状態を十分に観察しながら投与すること。
9.1.3 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
気管支攣縮や呼吸機能の低下があらわれた場合、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。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）。
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。
また、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。
9.2 腎機能障害患者
透析を必要とするような腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.1参照]
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。動物実験（ラット、ウサギ）で胎盤通過性が報告されている。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

9.7 小児等

9.7.1 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。[14.1.1参照]

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳以下の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

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）が起こることがある。[8.3参照]

11.1.2 気管支攣縮、呼吸困難（いずれも頻度不明）

11.1.3 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（いずれも頻度不明）

11.1.4 異常行動（0.06%）

因果関係は不明であるものの、インフルエンザ罹患時には、転落等に至るおそれのある異常行動（急に走り出す、徘徊する等）があらわれることがある。[8.1参照]

11.2 その他の副作用

	0.1%～1%	0.1%未満	頻度不明
過敏症	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
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、低体温	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 吸入前

(1) 本剤は添付の専用吸入器（ディスクヘラー）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及び使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。[9.7.1参照]

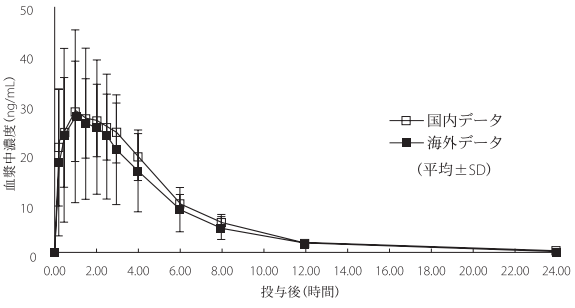
(3) ザナミビル水和物は吸湿性が高いので、ブリスターは吸入の直前に穴をあけること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に10mgを単回吸入投与した時の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示した。



	Cmax(ng/mL)	Tmax(hr)	$AUC_{0\text{-}24}$(ng・hr/mL)	$T_{1/2}$(hr)
日本人(12例)	29.77±9.74	1.67±0.83	166.78±39.07	2.56±0.56
外国人(12例)	28.96±17.47	1.25±0.50	149.48±79.10	2.48±0.28

16.1.2 反復投与

健康成人に20mgを1日2回6日間反復吸入投与[注]した時、健康成人（外国人）に10mgを1日4回6日間[注]反復投与した時、蓄積性は認められなかった。

16.2 吸収

経口投与時の絶対的生物学的利用率（消化管からの吸収）は2%であり、残りは糞中に排泄されるものと考えられる[1]（外国人データ）。

16.3 分布

*In vitro*での血漿蛋白結合率は14%以下であった[2]。

16.4 代謝

本薬がCYPの各分子種の代謝能に影響を与えないことが*in vitro*試験で確認されている[2]。

16.5 排泄

16.5.1 成人吸入投与

健康成人に10mgを単回吸入投与した時、投与後24時間までの未変化体の尿中排泄率は投与量の9.63%（日本人）、及び7.08%（外国人）であった。

16.5.2 小児吸入投与

小児に10mgを単回吸入投与した時、投与後8時間までの未変化体の尿中排泄率は約5%であった（外国人データを含む）。

16.5.3 静脈内投与

健康成人に50mg～600mgを単回静脈内投与[注]した時、投与後24時間までの未変化体の尿中排泄率は投与量の約85～95%で、ほとんど代謝を受けず、主に腎を介して尿中に排泄された[1]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

健康成人に比較して、重度の腎機能障害患者（CLcr：25mL/min未満）で$T_{1/2}$が約5倍延長し、$AUC_{0\text{-}\infty}$は約7倍増加した。この重度腎機能障害患者に通常用量（1回10mg、1日2回）を5日間吸入投与した時に推定されるAUCは、健康成人に600mgを1日2回5日間静脈内投与[注]し忍容性を認めた時のAUC（73110ng・hr/mL）の約40分の1であった（外国人データ）。このことから、海外では投与量の調整を行う必要はないとされているが、腎機能障害患者を対象とした国内臨床試験は行われていない。[9.2参照]

16.6.2 肝機能障害患者

本薬は肝で代謝されない。なお、肝機能障害患者における本剤の薬物動態は検討されていない。

16.6.3 高齢者

高齢者6例に20mg[注]を単回吸入投与した時の血中薬物動態は、健康成人と比較してTmax及び$T_{1/2}$に変化を認めず、Cmaxは約1.5倍、AUCは約1.6倍高かった。なお、海外では、本薬の主要排泄経路が腎であり、腎機能障害患者において投与量の調整の必要はないことから、高齢者においても投与量の調整は必要ないとされている。

16.6.4 小児

小児に10mgを単回吸入投与した時の薬物動態パラメータを以下に示した。

	Cmax（ng/mL）	Tmax（hr）	AUC_{inf}（ng・hr/mL）	$T_{1/2}$（hr）
日本人（10例）	30.5±11.5	0.8±0.3	133.5±51.3	2.2±0.5
外国人（11例）	44.1±14.8	1.0±0.4	182.7±68.0	2.0±0.3

注）本剤を治療に用いる場合の承認用法及び用量は、1回10mg、1日2回5日間の吸入投与である。本剤を予防に用いる場合の承認用法及び用量は、1回10mg、1日1回10日間の吸入投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈治療〉

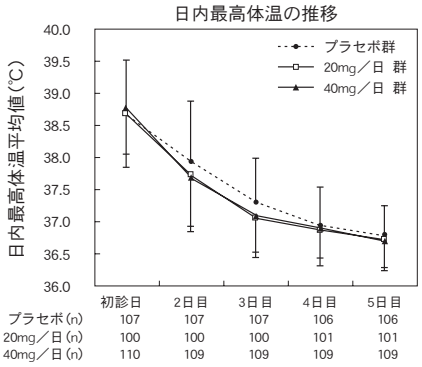
17.1.1 国内第Ⅱ相試験（成人）

ザナミビル吸入（20mg、40mg/日[注]）5日間投与において、主要評価項目である主要な3症状（発熱、頭痛及び筋肉痛）の軽減（発熱は腋窩体温が37.0℃未満、頭痛及び筋肉痛は「ほとんど気にならない」又は「症状がない」の状態が24時間以上持続した場合を軽減と定義）した率をプラセボを対照に二重盲検法により比較した。登録された333例の内、同意撤回又は有効性のデータが評価できない15例を除いた318例を有効性解析対象例として解析した結果、軽減の中央値はいずれの群も4.0日で統計学的に有意な差は見られなかった。なお、治験実施計画書から逸脱した症例数は89例（26.7%）であった。

インフルエンザ症状（発熱、頭痛及び筋肉痛）の軽減率（国内治療試験：成人）

薬剤群	累積軽減率（軽減人数）								
	初診日	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目
プラセボ（107例）	0.9（1例）	10.3（10例）	27.1（18例）	56.1（31例）	74.8（20例）	86.0（12例）	87.9（2例）	93.5（6例）	96.3（3例）
ザナミビル20mg/日群（101例）	4.0（4例）	13.9（10例）	32.7（19例）	62.4（30例）	78.2（16例）	86.1（8例）	94.1（8例）	97.0（3例）	97.0（0例）
ザナミビル40mg/日[注]群（110例）	0.0（0例）	13.6（15例）	35.5（24例）	58.2（25例）	78.2（22例）	87.3（10例）	90.0（3例）	94.6（5例）	94.6（0例）

日内最高体温は、2日目及び3日目においてザナミビル吸入投与はプラセボに比し速やかな低下がみられた。



また、副次的評価項目である主要な5症状（発熱、頭痛、筋肉痛、咳及び咽頭痛）について、インフルエンザウイルスの感染が確認された症例における軽減の推移を示した。

インフルエンザ症状（発熱、頭痛、筋肉痛、咳及び咽頭痛）の軽減率（国内治療試験：成人）

薬剤群	累積軽減率（軽減人数）								
	初診日	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目
プラセボ (54例)	0.0 (0例)	3.7 (2例)	5.6 (1例)	20.4 (8例)	35.2 (8例)	46.3 (6例)	57.4 (6例)	61.1 (2例)	64.8 (2例)
ザナミビル 20mg/日群 (55例)	0.0 (0例)	3.6 (2例)	14.6 (6例)	25.5 (6例)	32.7 (4例)	45.5 (7例)	60.0 (8例)	69.1 (5例)	78.2 (5例)
ザナミビル 40mg/日[注] 群 (63例)	0.0 (0例)	6.4 (4例)	20.6 (9例)	33.3 (8例)	52.4 (12例)	66.7 (9例)	74.6 (5例)	79.4 (3例)	84.1 (3例)

ザナミビル20mg/日群における投与期間中の副作用発現頻度は6.8%（7/103例）であった。主な副作用は、動悸が1.9%（2/103例）、発汗、背部痛、耳鳴、喘鳴及び発熱がそれぞれ1.0%（1/103例）であった。また、投与終了後22日目までの副作用発現率は1.0%（1/103例）であり、発疹及び四肢浮腫がそれぞれ1.0%（1/103例）であった。

注）本剤を治療に用いる場合の承認用法及び用量は、1回10mg、1日2回5日間の吸入投与である。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（成人）

(1)南半球における臨床試験

ザナミビル20mg/日吸入における症状の軽減の速さを、投与した全例の集団、インフルエンザウイルスの感染が確認された集団について二重盲検法によりプラセボを対照として比較した。なお、発熱がなくなり（口腔内体温37.8℃未満かつ発熱感無）、頭痛、筋肉痛、咽頭痛及び咳が「軽症」又は「症状無」の状態が24時間以上持続した場合を軽減と定義した。ザナミビル群はプラセボ群に比し有意に速い軽減がみられた。

インフルエンザ症状の軽減に要した日数（中央値）（海外治療試験：成人）

解析集団/実施地域	軽減に要した日数の中央値	
	ザナミビル 20mg/日群	プラセボ群
投与された全例	5.0日（227例）	6.5日（228例）
インフルエンザウイルスの感染が確認された集団	4.5日（161例）	6.0日（160例）

A型あるいはB型インフルエンザウイルスの感染が確認された患者における発熱、頭痛、筋肉痛、咽頭痛及び咳症状の軽減に要した日数（中央値）を以下に示した。

ウイルス型別のインフルエンザ症状の軽減に要した日数（中央値）（海外治療試験：成人）

インフルエンザウイルスの型	ザナミビル 20mg/日群	プラセボ群	日数の差
A型	4.5日（105例）	6.5日（109例）	2.0日
B型	4.5日（56例）	6.0日（51例）	1.5日

副次的な評価項目として、インフルエンザにおける一般的な症状である咳と発熱の軽減及び二次的な合併症（気管支炎、肺炎及び副鼻腔炎等）の併発率について以下に示した。

咳と発熱の軽減に要した日数（中央値）及び合併症の併発率（海外治療試験：成人）

咳の軽減日		発熱の軽減日		合併症併発率[注1)]	
ザナミビル 20mg/日群	プラセボ群	ザナミビル 20mg/日群	プラセボ群	ザナミビル 20mg/日群	プラセボ群
3.0日	3.8日	1.0日	1.5日	24%	30%

注1）呼吸器系、循環器系、耳鼻咽頭部位の感染及びその他の合併症の併発率

ザナミビル20mg/日群における投与中の有害事象発現頻度は37%（83/227例）であった。主な有害事象は、副鼻腔炎が4%（10/227例）、咳が4%（8/227例）、気管支炎及び下気道感染症が3%（7/227例）であった。また、投与後の有害事象発現頻度は15%（33/227例）であり、咳が2%（4/227例）、気管支炎及び副鼻腔炎が1%（3/227例）であった。

(2)欧州における臨床試験

ザナミビル20mg/日吸入における症状の軽減の速さを、投与した全例の集団、インフルエンザウイルスの感染が確認された集団について二重盲検法によりプラセボを対照として比較した。なお、インフルエンザ症状の軽減は南半球の試験と同様に定義した。ザナミビル群はプラセボ群に比し有意に速い軽減がみられた。

インフルエンザ症状の軽減に要した日数（中央値）（海外治療試験：成人）

解析集団/実施地域	軽減に要した日数の中央値	
	ザナミビル 20mg/日群	プラセボ群
投与された全例	5.0日（174例）	7.5日（182例）
インフルエンザウイルスの感染が確認された集団	5.0日（136例）	7.5日（141例）

A型あるいはB型インフルエンザウイルスの感染が確認された患者における発熱、頭痛、筋肉痛、咽頭痛及び咳症状の軽減に要した日数（中央値）を以下に示した。

ウイルス型別のインフルエンザ症状の軽減に要した日数（中央値）（海外治療試験：成人）

インフルエンザウイルスの型	ザナミビル 20mg/日群	プラセボ群	日数の差
A型	5.0日（132例）	7.5日（133例）	2.5日
B型	7.5日（4例）	14.0日（8例）	6.5日

副次的な評価項目として、インフルエンザにおける一般的な症状である咳と発熱の軽減及び二次的な合併症（気管支炎、肺炎及び副鼻腔炎等）の併発率について以下に示した。

咳と発熱の軽減に要した日数（中央値）及び合併症の併発率（海外治療試験：成人）

咳の軽減日		発熱の軽減日		合併症併発率[注1)]	
ザナミビル 20mg/日群	プラセボ群	ザナミビル 20mg/日群	プラセボ群	ザナミビル 20mg/日群	プラセボ群
3.0日	4.0日	1.5日	2.0日	24%	33%

注1）呼吸器系、循環器系、耳鼻咽頭部位の感染及びその他の合併症の併発率

ザナミビル20mg/日群における投与中の有害事象発現頻度は25%（44/174例）であった。主な有害事象は、嘔気・嘔吐、副鼻腔炎及び気管支炎が2%（4/174例）、下痢及び咽頭炎が2%（3/174例）であった。また、投与後の有害事象発現頻度は20%（34/174例）であり、気管支炎が5%（9/174例）、副鼻腔炎が3%（5/174例）、咳が2%（4/174例）、鼻炎が2%（3/174例）であった。

(3)北米における臨床試験

ザナミビル20mg/日吸入における症状の軽減の速さを、投与した全例の集団、インフルエンザウイルスの感染が確認された集団について二重盲検法によりプラセボを対照として比較した。なお、インフルエンザ症状の軽減は南半球の試験と同様に定義した。その結果、ザナミビル群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差はみられなかった。

インフルエンザ症状の軽減に要した日数（中央値）（海外治療試験：成人）

解析集団/実施地域	軽減に要した日数の中央値	
	ザナミビル 20mg/日群	プラセボ群
投与された全例	5.5日（412例）	6.0日（365例）
インフルエンザウイルスの感染が確認された集団	5.0日（312例）	6.0日（257例）

A型あるいはB型インフルエンザウイルスの感染が確認された患者における発熱、頭痛、筋肉痛、咽頭痛及び咳症状の軽減に要した日数（中央値）を以下に示した。

ウイルス型別のインフルエンザ症状の軽減に要した日数（中央値）（海外治療試験：成人）

インフルエンザウイルスの型	ザナミビル 20mg/日群	プラセボ群	日数の差
A型	5.0日（307例）	6.0日（251例）	1.0日
B型	4.5日（3例）	13.5日（5例）	9.0日

副次的な評価項目として、インフルエンザにおける一般的な症状である咳と発熱の軽減及び二次的な合併症（気管支炎、肺炎及び副鼻腔炎等）の併発率について以下に示した。

咳と発熱の軽減に要した日数（中央値）及び合併症の併発率（海外治療試験：成人）

咳の軽減日		発熱の軽減日		合併症併発率[注1)]	
ザナミビル 20mg/日群	プラセボ群	ザナミビル 20mg/日群	プラセボ群	ザナミビル 20mg/日群	プラセボ群
3.0日	4.5日	1.5日	1.5日	15%	22%

注1）呼吸器系、循環器系、耳鼻咽頭部位の感染及びその他の合併症の併発率

ザナミビル20mg/日群における投与中の有害事象発現頻度は31%（126/412例）であった。主な有害事象は、下痢が5%（19/412例）、気管支炎が4%（15/412例）、嘔気・嘔吐及び副鼻腔炎が3%（12/412例）であった。また、投与後の有害事象発現頻度は26%（106/412例）であり、嘔気・嘔吐及び副鼻腔炎が3%（13/412例）、頭痛が3%（12/412例）、下痢が1%（6/412例）であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（小児）

5～14歳までの小児を対象とし、ザナミビル吸入（20mg/日）5日間投与による治療投与試験（Open試験）を実施した。主要評価項目であるインフルエンザ主要症状の軽減［体温（腋窩）37.5℃未満、咳「なし」又は「軽度」、頭痛、咽頭痛、熱感・悪寒、筋肉・関節痛が「なし/気にならない程度」の状態が24時間以上持続した場合を軽減と定義］までに要した日数（中央値）は4.0日であった。

副作用発現頻度は2%（3/145例）であり、口内炎、顔面浮腫（口唇の腫脹）及びそう痒症（全身そう痒感）が各1%未満（1/145例）であった。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（小児）

5～12歳までの小児を対象とした治療投与試験[3]を、成人を対象とした治療投与試験と同様の用法及び用量（ザナミビル20mg/日吸入、5日間投与）で実施した。主要評価項目であるインフルエンザ主要症状の軽減［体温（耳内）37.8℃未満、咳「なし」又は「軽度」、筋肉痛・関節痛、咽頭痛、熱感・悪寒及び頭痛「なし/少々症状あるが気にならない」の状態が24時間以上持続した場合を軽減と定義］までに要した日数（中央値）は、インフルエンザウイルスの感染が確認された集団において、ザナミビル投与群がプラセボ投与群に比し有意に短かった（p<0.001）。

インフルエンザ症状の軽減に要した日数（中央値）（海外治療試験：小児）

解析集団	ザナミビル 20mg/日群	プラセボ群	日数の差	P値 (95%信頼区間)
インフルエンザウイルスの感染が確認された症例	4.0日 (164例)	5.25日 (182例)	1.25日	<0.001 (0.5, 2.0)

ザナミビル20mg/日群の副作用発現頻度は3%（7/224例）であり、下痢、消化不良、嘔気、嘔吐、嗄声、浮動性めまい、胸痛及び皮膚炎がそれぞれ1%未満（1/224例）であった。

〈予防〉

17.1.5 国内第Ⅲ相試験（成人）

18歳以上の医療機関の従事者を対象とし、ザナミビル吸入（10mg/日）28日間投与[注]による予防試験（プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験）を実施した。その結果、インフルエンザ様症状の発現（発熱（37.5℃以上）、発熱感、咳、頭痛、咽頭痛、筋肉・関節痛のうち2つ以上の症状の発現）及びインフルエンザウイルス感染が確認された患者の割合は、ザナミビル群1.9%（3/160例）、プラセボ群3.8%（6/156例）であった（p=0.331）。ザナミビル群の副作用発現率は1%未満（1/161例）であり、好酸球数増加1%未満（1/161例）であった。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験（家族内感染）

(1) NAI30010試験では、家族内においてインフルエンザウイルス感染症患者が確認されてから家族全員（5歳以上）をザナミビル10mg1日1回又はプラセボ1日1回、10日間吸入のいずれかに割り付け、予防効果を比較した。本試験では初発症例も接触症例と同一の投与群にランダム化された。その結果、インフルエンザ様症状の発現（口腔体温37.8℃以上又は発熱感、咳、頭痛、咽頭痛、筋肉痛のうち2つ以上の症状の発現）及びインフルエンザウイルス感染が確認された患者が1例以上認められた家族の割合は、ザナミビル10mg/日群4%（7/169家族）及びプラセボ群19%（32/168家族）であり、ザナミビル10mg/日群はプラセボ群に比し有意な予防効果を示した（p<0.001）。

(2) NAI30031試験では、家族内においてインフルエンザウイルス感染症患者が確認されてから家族全員（5歳以上）をザナミビル10mg1日1回又はプラセボ1日1回、10日間吸入のいずれかに割り付け、予防効果を比較した。本試験では初発症例に対する抗ウイルス薬によるインフルエンザ治療は実施されていない。その結果、インフルエンザ様症状の発現（口腔体温37.8℃以上又は発熱感、咳、頭痛、咽頭痛、筋肉痛のうち2つ以上の症状の発現）及びインフルエンザウイルス感染が確認された患者が1例以上認められた家族の割合は、ザナミビル10mg/日群4%（10/245家族）及びプラセボ群19%（46/242家族）であり、ザナミビル10mg/日群はプラセボ群に比し有意な予防効果を示した（p<0.001）。

17.1.7 海外第Ⅲ相試験（地域内感染）

(1) NAIA3005試験では、インフルエンザウイルス感染症の発生が認められている地域を対象に、共通の大学に属する18歳以上の者を対象としてザナミビル10mg1日1回又はプラセボ1日1回、28日間吸入[注]のいずれかに割り付け、予防効果を比較した。その結果、インフルエンザ様症状の発現（口腔体温37.8℃以上又は発熱感、咳、頭痛、咽頭痛、筋肉痛のうち2つ以上の症状の発現）及びインフルエンザウイルス感染が確認された患者の割合は、ザナミビル10mg/日群2.0%（11/553例）及びプラセボ群6.1%（34/554例）であり、ザナミビル10mg/日群はプラセボ群に比し有意な予防効果を示した（p<0.001）。

(2) NAI30034試験では、インフルエンザウイルス感染症の発生が認められている地域を対象に、共通のコミュニティーに属する高齢者（65歳以上）、糖尿病を有する患者、慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患患者等のハイリスク患者を対象としてザナミビル10mg1日1回又はプラセボ1日1回、28日間吸入[注]のいずれかに割り付け、予防効果を比較した。その結果、インフルエンザ様症状の発現（口腔体温37.8℃以上又は発熱感、咳、頭痛、咽頭痛、筋肉痛のうち2つ以上の症状の発現）及びインフルエンザウイルス感染が確認された患者の割合は、ザナミビル10mg/日群0.2%（4/1678例）及びプラセボ群1.4%（23/1685例）であり、ザナミビル10mg/日群はプラセボ群に比し有意な予防効果を示した（p<0.001）。

17.1.8 海外第Ⅲ相試験（介護施設内感染）

(1) 米国における臨床試験

インフルエンザウイルス感染症の発生が認められている介護施設の入所者を対象に、ザナミビル10mg1日1回又は対照群1日1回、14日間投与[注]のいずれかに割り付け、予防効果を比較した。その結果、新たな症状又は症候を発現し、インフルエンザウイルス感染が確認された患者の割合は、以下のとおりであった。

インフルエンザウイルス感染症患者の割合（米国での予防試験）

試験	ザナミビル 10mg/日群	対照群[注1)]	P値
NAIA3003	4%（7/184例）	8%（16/191例）	0.085

注1）A型インフルエンザウイルスに対してリマンタジン、B型インフルエンザウイルスに対してプラセボを投与。

ザナミビル群の副作用発現率は34%（80/238例）であった。主な副作用は咳嗽7%（17/238例）、消化管徴候・症状5%（13/238例）、便秘5%（12/238例）、頭痛5%（11/238例）、鼻の徴候・症状5%（11/238例）であった。

(2) 欧州における臨床試験

インフルエンザウイルス感染症の発生が認められている介護施設の入所者を対象に、ザナミビル10mg1日1回又は対照群1日1回、14日間投与[注]のいずれかに割り付け、予防効果を比較した。その結果、新たな症状又は症候を発現し、インフルエンザウイルス感染が確認された患者の割合は、以下のとおりであった。

インフルエンザウイルス感染症患者の割合（欧州での予防試験）

試験	ザナミビル 10mg/日群	対照群[注1)]	P値
NAIA3004	6%(15/240例)	9%(23/249例)	0.355

注1）A型インフルエンザウイルス及びB型インフルエンザウイルスのいずれに対してもプラセボを投与。

ザナミビル群の副作用発現率は7%（16/242例）であった。主な副作用は咽喉・扁桃の不快感・疼痛2%（4/242例）、咳嗽、鼻の徴候・症状、悪心・嘔吐が1%未満（1/242例）であった。

注）本剤を予防に用いる場合の承認用法及び用量は、1回10mg、1日1回10日間の吸入投与である。

17.1.9 海外臨床試験（ハイリスク患者）

(1) 慢性呼吸器疾患（喘息/慢性閉塞性肺疾患）を基礎疾患に持つ患者での臨床試験

南半球、欧州及び北米にて、気管支喘息又は慢性閉塞性肺疾患（以下COPD）を基礎疾患にもつインフルエンザウイルス感染患者を対象とした試験が実施された。

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

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

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

有害事象の発現率は、投与中においてプラセボ群42%（111/263例）、ザナミビル群38%（99/261例）、投与後においてプラセボ群35%（92/263例）、ザナミビル群43%（112/261例）といずれも両群で同程度であった。薬剤に関連があると判定された有害事象は、投与中においてプラセボ群9%（23/263例）、ザナミビル群9%（23/261例）であり、投与後においてプラセボ群2%（6/263例）、ザナミビル群1%未満（2/261例）であった。

主な有害事象は喘息、副鼻腔炎、気管支炎であり、両群間に差は認められなかった。

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

(2)ハイリスク患者での臨床試験

ハイリスクと定義されている患者（65歳以上、慢性呼吸器疾患、高血圧を除く心循環器系疾患、糖尿病、免疫不全状態のいずれかに該当）の集団を、南半球、欧州及び北米の臨床第Ⅲ相試験（3試験）、欧州及び北米で実施された小児臨床試験、南半球での臨床第Ⅱ相試験、予防検討のための家族内予防試験（予防試験に組み入れの後インフルエンザウイルス感染症に罹患した患者）から抽出し、ザナミビル20mg/日吸入投与群について、投与された全例及びインフルエンザウイルスの感染が確認された症例につきプラセボを対照として比較した。

ザナミビル群の発熱、頭痛、筋肉痛、咽頭痛及び咳の5症状の全ての症状が軽減に要する日数は、プラセボ群に比し、投与された全例で1.5日（p＝0.046）、インフルエンザウイルスの感染が確認された症例で2.5日（p＝0.015）の有意な短縮がみられた。

インフルエンザ症状の軽減に要した日数（中央値）（海外治療試験：ハイリスク患者）

解析集団	ザナミビル20mg/日群	プラセボ群	日数の差	P値
投与された全例	5.5日（154例）	7.0日（167例）	1.5日	0.046
インフルエンザウイルスの感染が確認された集団	5.0日（105例）	7.5日（122例）	2.5日	0.015

また、抗生物質による治療を必要とする二次的な合併症の発現率は、投与された全例では、ザナミビル群で16%（24/154例）に対し、プラセボ群では25%（41/167例）、インフルエンザウイルスの感染が確認された集団では、ザナミビル群で13%（14/105例）に対しプラセボ群では24%（29/122例）であり、ザナミビル群における発現率は有意に低かった（投与された全例p＝0.042、インフルエンザウイルスの感染が確認された症例p＝0.045）。

抗生物質による治療を必要とする合併症の発現率（海外治療試験：ハイリスク患者）

解析集団	ザナミビル20mg/日群	プラセボ群	相対リスク	P値
投与された全例	16%（24/154例）	25%（41/167例）	0.63	0.042
インフルエンザウイルスの感染が確認された集団	13%（14/105例）	24%（29/122例）	0.57	0.045

有害事象の発現率は、ザナミビル群で39%（60/154例）、プラセボ群で43%（72/167例）であった。最も多くみられた事象は「喘息症状の悪化/喘息症状の増加」であり、ザナミビル群で7%（11/154例）、プラセボ群で14%（24/167例）であった。

いずれかの群で5例以上発現した有害事象（海外治療試験：ハイリスク患者）

有害事象	プラセボ群167例	ザナミビル20mg/日群154例
有害事象発現例数	72例（43%）	60例（39%）
喘息症状の悪化/喘息症状の増加	24例（14%）	11例（7%）
気管支炎	11例（7%）	7例（5%）
嘔吐	5例（3%）	5例（3%）
めまい	3例（2%）	5例（3%）
肺炎	1例（＜1%）	6例（4%）
下気道感染症	5例（3%）	0例
咳	6例（4%）	0例

また、ハイリスク患者のうち慢性呼吸器疾患を有している集団（ザナミビル群109例、プラセボ群113例）での有害事象の発現率は、ザナミビル群で41%（45/109例）、プラセボ群で45%（51/113例）、65 歳以上の高齢者の集団（ザナミビル群36例、プラセボ群40例）においては、ザナミビル群で39%（14/36例）、プラセボ群で45%（18/40例）と、いずれの集団においてもザナミビル群はプラセボ群を上回らなかった。

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 使用成績調査

インフルエンザウイルス感染症の治療に関する使用成績調査における安全性及び有効性は以下のとおりである。

	有効性[注2)]
解析対象全症例	97.2%（4041/4159例）
ハイリスク患者以外	97.2%（3643/3747例）
ハイリスク患者[注1)]	96.6%（398/412例）
ハイリスク因子高齢者（65歳以上）	96.7%（204/211例）
ハイリスク因子慢性呼吸器疾患（気管支喘息、COPDを含む）	96.0%（169/176例）
ハイリスク因子循環器系疾患（高血圧を除く）	100.0%（28/28例）
ハイリスク因子糖尿病	98.0%（50/51例）
ハイリスク因子慢性腎不全	100.0%（3/3例）
年齢～5歳未満	100.0%（44/44例）
年齢5歳～15歳未満	98.1%（418/426例）
年齢15歳～65歳未満	97.0%（3375/3478例）

注1）インフルエンザウイルス感染症が重症化しやすいとされるリスク因子

注2)「有効」、「無効」、「判定不能」のうち、調査担当医師が「有効」と判定した症例

17.2.2 特定使用成績調査

(1)治療

インフルエンザウイルス感染症に対する本剤の有効性を確認するために、インフルエンザ迅速診断キットの検査結果が陽性であった15歳以上の成人患者及び15歳未満の小児患者を対象とした特定使用成績調査をそれぞれ実施した。インフルエンザ主要症状軽減及び解熱の所要日数（中央値）は以下のとおりである。

評価項目	所要日数（中央値）	
	成人（15歳以上）	小児（2～15歳未満）
インフルエンザ主要症状[注1)] 軽減	3日（421例）	2日（334例）
解熱	2日（387例）	2日（430例）

注1）インフルエンザ主要症状：さむけ・発汗、頭痛、のどの痛み、筋肉又は関節の痛み、咳

(2)予防

インフルエンザウイルス感染症の予防に関する有効性を確認するために、インフルエンザを発症している患者の同居家族あるいは共同生活者を対象とした調査を行った。その結果、本剤予防投与群及び非本剤予防投与群でのインフルエンザ発症率[注1)]はそれぞれ1.13%（3/266例）及び5.06%（16/316例）であった。

注1）発熱（37.5℃以上）、さむけ・発汗、頭痛、のどの痛み、筋肉又は関節の痛み、咳のうち2症状以上が継続して1.5日以上みられ、かつ迅速診断キット陽性の患者の割合

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ザナミビルは、インフルエンザウイルス表面に存在する酵素ノイラミニダーゼの選択的な阻害薬であり[4)]、A型インフルエンザウイルスで知られている全てのサブタイプのノイラミニダーゼ及びB型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを阻害した[5),6)]。ウイルスノイラミニダーゼは新しく産生されたウイルスが感染細胞から遊離するのに必要であり、さらに、ウイルスが粘膜を通って気道の上皮細胞に接近するのにも必要である可能性がある。ザナミビルは細胞外から作用し、この酵素を阻害することで気道の上皮細胞から感染性のインフルエンザウイルスが遊離するのを阻害し、A型及びB型インフルエンザウイルスの感染の拡大を阻止すると考えられる。

18.2 抗ウイルス作用

18.2.1 *In vitro*試験

A型あるいはB型インフルエンザウイルスを感染させたMadin Darbyイヌ腎臓細胞に対して、ザナミビルは用量依存的な抗ウイルス作用を示し、そのIC$_{50}$値はA型に対して0.004μM～16μM、B型に対して0.005μM～1.3μM、IC$_{90}$値はA型に対して0.065μM～＞100μM、B型に対して0.065μM～8.6μMであった。

18.2.2 *In vivo*試験

A型あるいはB型インフルエンザウイルスを鼻腔内に接種し感染させたマウスに対し、ザナミビルの鼻腔内投与はマウス肺中のウイルス力価を用量依存的に低下させた[7)]。また、A型あるいはB型インフルエンザウイルスを鼻腔内に接種し感染させたフェレットに対して、ザナミビルの鼻腔内投与は鼻腔内洗浄液中のウイルス力価を用量依存的に低下させ、発熱を抑制した[8)]。

18.3 耐性

急性インフルエンザウイルス感染に対するザナミビルの効果を検討した海外第Ⅱ相[9)]及び第Ⅲ相臨床試験[10)]並びに予防効果を検討した海外臨床試験[11)]で、300例以上の患者から分離したインフルエンザウイルス株においてザナミビルに対する感受性の低下した株は認められなかった。これまでのところ、B型インフルエンザウイルス感染症の免疫力の低下した小児にザナミビルを2週間投与した1症例において、ザナミビル耐性株発現の報告がある[12)]。

国内において成人及び小児患者を対象にザナミビルに耐性を示すインフルエンザウイルス出現に関する調査を行った（2001年～2005年シーズン：成人、2006年～2009年シーズン：小児）。その結果、本剤投与前又は投与後に分離・同定した580例の患者のインフルエンザウイルス株のIC$_{50}$値より、ザナミビル耐性が示唆される株は認められなかった。

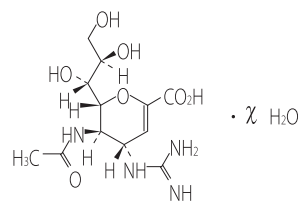
19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ザナミビル水和物（Zanamivir Hydrate）

化　学　名：(+)-(4*S*,5*R*,6*R*)-5-acetylamino-4-guanidino-6-[(1*R*,2*R*)-1,2,3-trihydroxypropyl]-5,6-dihydro-4*H*-pyran-2-carboxylic acid hydrate

分　子　式：$C_{12}H_{20}N_4O_7 \cdot \chi H_2O$

化学構造式：



性　　状：白色の粉末である。
水にやや溶けにくく、エタノール（99.5）、アセトニトリル又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。
0.0075mol/L硫酸溶液にやや溶けにくい。
放・吸湿性である。
分配係数（logP）：ザナミビルは両性イオンを形成するため、分配係数の測定は不可能だった。

21．承認条件

本剤の耐性化の調査結果は、随時、規制当局に報告すること。

22．包装

（4ブリスター×5）×1

23．主要文献

1）Cass LMR, et al.：Clin Pharmacokinet. 1999；36（Suppl. 1）：1-11
2）Daniel MJ, et al.：Clin Pharmacokinet. 1999；36（Suppl. 1）：41-50
3）Hedrick JA, et al.：Pediatr Infect Dis J. 2000；19：410-417
4）von Itzstein M, et al.：Nature. 1993；363：418-423
5）Woods JM, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1993；37：1473-1479
6）Gubareva LV, et al.：Virology. 1995；212：323-330
7）Ryan DM, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1994；38：2270-2275
8）Ryan DM, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1995；39：2583-2584
9）Barnett JM, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 2000；44：78-87
10）Boivin G, et al.：J Infect Dis. 2000；181：1471-1474
11）Hayden FG, et al.：N Engl J Med. 2000；343：1282-1289
12）Gubareva LV, et al.：J Infect Dis. 1998；178：1257-1262

24．文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1-8-1
メディカル・インフォメーション
TEL：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く）
https://jp.gsk.com

25．保険給付上の注意

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

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂１－８－１

＊2024年10月改訂（第2版）
2019年10月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：10年

日本標準商品分類番号
87625

承認番号	21200AMY00238
販売開始	2001年2月

抗インフルエンザウイルス剤
オセルタミビルリン酸塩カプセル

処方箋医薬品注）

タミフル®カプセル75
TAMIFLU® Capsules

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

1.1 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。[5.1-5.4参照]

1.2 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。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	タミフルカプセル75
有効成分	1カプセル中 オセルタミビルリン酸塩98.5mg （オセルタミビルとして75mg）
添加剤	内容物：部分アルファー化デンプン、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、タルク、フマル酸ステアリルナトリウム カプセル：ゼラチン、黒酸化鉄、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム

3.2 製剤の性状

販売名	タミフルカプセル75
剤形	硬カプセル
色調	キャップ：淡黄色 ボディ：明るい灰色
外形	タミフル　75
長径	約17.8mm
号数	2号
質量	約230mg

4．効能又は効果

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

5．効能又は効果に関連する注意

〈治療〉

5.1 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。[1.1参照]

〈予防〉

5.2 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。[1.1、7.4参照]

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

〈効能共通〉

5.3 本剤はA型又はB型インフルエンザウイルス感染症以外の感染症には効果がない。[1.1参照]

5.4 本剤は細菌感染症には効果がない。[1.1、8.4参照]

6．用法及び用量

〈治療〉

通常、成人及び体重37.5kg以上の小児にはオセルタミビルとして1回75mgを1日2回、5日間経口投与する。

〈予防〉

成人
通常、オセルタミビルとして1回75mgを1日1回、7～10日間経口投与する。
体重37.5kg以上の小児
通常、オセルタミビルとして1回75mgを1日1回、10日間経口投与する。

7．用法及び用量に関連する注意

〈治療〉

7.1 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。

〈予防〉

7.2 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。

7.3 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。

〈効能共通〉

7.4 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）。[8.2、9.2.1、16.6.2参照]

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

Ccr：クレアチニンクリアランス

8．重要な基本的注意

8.1 抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無又は種類にかかわらず、インフルエンザ罹患時には、異常行動を発現した例が報告されている。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、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、少なくとも発熱から2日間、保護者等は転落等の事故に対する防止対策を講じること、について患者・家族に対し説明を行うこと。なお、転落等の事故に至るおそれのある重度の異常行動については、就学以降の小児・未成年者の男性で報告が多いこと、発熱から2日間以内に発現することが多いこと、が知られている。[11.1.7参照]

8.2 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及び用量に関連する注意に基づいて、状態を観察しながら慎重に投与すること。[7.4、9.2.1、16.6.2参照]

8.3 出血があらわれることがあるので、患者及びその家族に対して、血便、吐血、不正子宮出血等の出血症状があらわれた場合には医師に連絡するよう説明すること。[11.1.8、11.2参照]

8.4 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。[5.4参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 高度の腎機能障害患者

腎機能の低下に応じて用法及び用量を調節すること。血漿中濃度が増加する。[7.4、8.2、16.6.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。動物実験(ラット)で胎盤通過性が報告されている。[16.3.1参照]

9.6 授乳婦

治療の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

1歳未満の患児（低出生体重児、新生児、乳児)、腎機能障害を有する小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[15.2.1、15.2.2参照]

9.8 高齢者

状態を観察しながら投与すること。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。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。[16.6.1参照]

10. 相互作用

10.2 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
	ワルファリン	併用後にプロトロンビン時間が延長した報告がある。併用する場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	機序は不明である。
*	経鼻弱毒生インフルエンザワクチン	経鼻弱毒生インフルエンザワクチンの効果が得られないおそれがある。	ワクチンウイルスの増殖が抑制され、経鼻弱毒生インフルエンザワクチンの効果が減弱する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

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。

11.1.2 肺炎（頻度不明）

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。

11.1.3 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（頻度不明）

重篤な肝炎、AST、ALT、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。

11.1.4 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）

11.1.5 急性腎障害（頻度不明）

11.1.6 白血球減少、血小板減少（頻度不明）

11.1.7 精神・神経症状、異常行動（頻度不明）

精神・神経症状（意識障害、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等）があらわれることがある。因果関係は不明であるものの、インフルエンザ罹患時には、転落等に至るおそれのある異常行動(急に走り出す、徘徊する等）があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.8 出血性大腸炎、虚血性大腸炎（頻度不明）

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。[8.3参照]

11.2 その他の副作用

	0.1%以上[注1)]	0.1%未満[注1)]	頻度不明
皮膚	発疹	蕁麻疹	皮下出血[注2)]、紅斑（多形紅斑を含む)、そう痒症
消化器	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	口唇炎、血便[注2)]、メレナ[注2)]、吐血[注2)]、消化性潰瘍
精神神経系	めまい、頭痛、不眠症	傾眠、嗜眠、感覚鈍麻	激越、振戦、悪夢
循環器		動悸	上室性頻脈、心室性期外収縮、心電図異常（ST上昇）
肝臓	ALT増加	γ-GTP増加、Al-P増加、AST増加	
腎臓	蛋白尿		血尿[注2)]
血液	好酸球数増加		
呼吸器			気管支炎、咳嗽、鼻出血[注2)]
眼		眼痛	視覚障害（視野欠損、視力低下)、霧視、複視、結膜炎
その他	低体温	血中ブドウ糖増加、背部痛、胸痛、浮腫	疲労、不正子宮出血[注2)]、耳の障害（灼熱感、耳痛等)、発熱

注1）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。

注2）[8.3参照]

13. 過量投与

13.1 症状

嘔吐、傾眠、浮動性めまい等が発現することがある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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（外国人データ)。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。

15.1.2 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（外国人データ)。

15.1.3 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（外国人データ)。

15.1.4 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。

15.1.5 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（外国人データ）。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 幼若ラットの単回経口投与毒性試験において、オセルタミビルリン酸塩を394、657、788、920、1117、1314mg/kgの用量で単回経口投与した時、7日齢ラットでは薬物に関連した死亡が657mg/kg以上で認められた。しかし、394mg/kgを投与した7日齢ラット及び1314mg/kgを投与した成熟ラット（42日齢）では死亡は認められなかった。[9.7参照]

15.2.2 幼若ラットの単回経口投与トキシコキネティクス試験において、毒性が認められなかった用量におけるオセルタミビルの脳/血漿中AUC比は、7日齢ラットで0.31（394mg/kg）、成熟ラット（42日齢）で0.22（1314mg/kg）であった。[9.7参照]

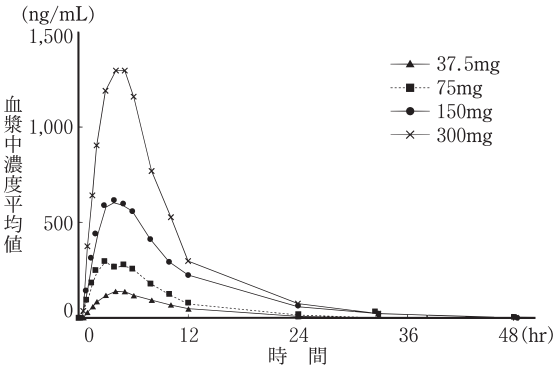
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男子28例にオセルタミビルとして37.5、75、150及び300mgを単回経口投与[注)]（絶食時）したときのオセルタミビル活性体の平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであり、AUC_{inf}及びC_{max}は用量比例的に増加することが示された[1)]。

日本人健康成人男子における活性体の血漿中濃度



活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC_{inf} (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
37.5	1,652± 203	150± 35	4.3±0.8	7.0±2.4
75	3,152± 702	360± 85	4.1±1.2	6.4±3.7
150	7,235± 515	662±165	4.3±1.1	6.6±1.5
300	12,918±1,564	1,377±153	4.3±1.0	5.1±0.4

mean±SD

注）治療投与：成人及び体重37.5kg以上の小児に対して承認された用法及び用量は、1回75mgを1日2回、5日間投与である。
予防投与：成人に対して承認された用法及び用量は、1回75mgを1日1回、7～10日間投与である。体重37.5kg以上の小児に対して承認された用法及び用量は、1回75mgを1日1回、10日間投与である。

16.1.2 反復投与

日本人及び白人各14例の健康成人男子を対象とし、オセルタミビルとして75mg1日2回及び150mg1日2回を7日間反復投与[注)]（食後投与）したときの活性体の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度トラフ値は以下のとおりであった。日本人及び白人のいずれの用量においても投与開始7日目の$AUC_{0\text{-}12h}$及びC_{max}は同様であり、人種間における差は認められなかった。また、トラフ濃度の推移から活性体は投与開始後3日以内に定常状態に到達し、蓄積性は認められなかった[2)]（日本人及び外国人データ）。

投与開始7日目における活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	$AUC_{0\text{-}12h}$ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
75（日本人）	2,276±527	297±90.9	4.3±1.4	8.8±3.6
75（白人）	2,270±387	244±29.2	4.6±0.9	9.7±1.2
150（日本人）	4,891±963	599±96.6	4.4±0.9	7.9±1.8
150（白人）	4,904±477	598±70.0	4.5±0.8	9.0±3.7

mean±SD

活性体の血漿中濃度トラフ値

投与日	血漿中活性体濃度（ng/mL）			
	75mg 日本人	75mg 白人	150mg 日本人	150mg 白人
3	162±44.5	158±39.4	301±116	289±87.8
5	163±50.9	153±49.5	325±107	360±73.8
6	168±58.6	185±30.1	344±85.5	324±82.5
7	163±27.2	144±35.7	326±84.7	287±56.7

mean±SD

16.3 分布

16.3.1 組織分布

雌雄ラットに［^{14}C］-オセルタミビル20mg/kgを単回経口投与した際、放射能は各組織に速やかに分布し、雌雄で類似していた。消化管を除くと肝臓、腎臓で高濃度を示し、標的組織の1つと考えられている肺では血漿の約2倍であったが、中枢神経系への移行は少なかった。雌において胎児への移行が認められ、移行放射能は母体側血漿の約1/2であった。放射能は投与48時間後までに各組織からほぼ完全に消失した[3)]。[9.5参照]

16.3.2 蛋白結合率

オセルタミビル及びその活性体のヒト、ラット、ウサギ及びイヌ血漿蛋白との結合率は、オセルタミビルでは全ての種類において50%以下の結合であったが、活性体ではいずれの種類においても平均で3%以下の弱いものであった[4)]（*in vitro*試験）。

16.4 代謝

オセルタミビルはヒトにおいて経口投与後速やかに主として肝臓で活性体に加水分解される。また、ヒト肝ミクロソームを用いた代謝試験において、P450による代謝は認められなかった[5)]（*in vitro*試験）。

16.5 排泄

16.5.1 尿中排泄

健康成人男子に対しオセルタミビルとして37.5～300mgを単回経口投与[注)]したとき、未変化体及び活性体あわせて投与48時間後までに70～80%が尿中に排泄された[1)]。

16.5.2 乳汁中移行

授乳ラットに［^{14}C］-オセルタミビル10mg/kgを単回経口投与した際、放射能は乳汁中に移行し、投与1時間後で最高濃度に達した。その後、血漿中とほぼ同様な推移で消失したが、乳汁中/血漿中濃度比は常に乳汁中において高かった[6)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者（80歳以上）における薬物動態

年齢80歳以上の高齢者5例にオセルタミビルとして75mgを単回経口投与（絶食時）したときのオセルタミビル活性体の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[7)]。[9.8参照]

高齢者（80歳以上）の活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC_{inf} (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
75	6,063±604	439±29	5.0±0.0	7.0±0.6

mean±SD

16.6.2 腎機能障害者における薬物動態

クレアチニンクリアランス（Ccr）値により規定された腎機能障害者を含む20例を対象とし、オセルタミビルとして100mg1日2回を6日間反復投与[注)]したときの活性体薬物動態は、以下の表のとおり腎機能に依存した。高度な腎機能障害者においては投与量の調整が必要であると考えられた[8)]（外国人データ）。[7.4、8.2、9.2.1参照]

投与開始6日目における活性体の薬物動態パラメータ

Ccr値 (mL/分)	$AUC_{0\text{-}12h}$ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	$CLr_{0\text{-}12h}$ (L/hr)
Ccr≦30	43,086±18,068	4,052±1,519	1.54±0.55
30＜Ccr≦60	15,010± 4,158	1,514± 392	4.19±0.67
60＜Ccr≦90	9,931± 1,636	1,058± 183	7.25±1.15
Ccr＞90	4,187± 630	494± 80	17.50±2.78

mean±SD

16.7 薬物相互作用

P450を介した薬物相互作用の検討において、オセルタミビルはヒト肝ミクロソームにおける各種P450基質の代謝に対してほとんど影響を与えなかった[9)]（*in vitro*試験）。

また、オセルタミビルは尿酸排泄促進薬のプロベネシドとの併用により腎クリアランスの低下、AUC_{inf}及びC_{max}の約2倍の増加が認められた。このことはアニオン型輸送過程を経て腎尿細管分泌されるオセルタミビルは同経路で排泄される薬剤との併用により競合的相互作用を生ずる可能性を示唆している。しかし、この競合による薬物動態の変化の割合は、投与量の調整が必要であるほど臨床的に重要ではない[10]（外国人データ）。なお、インフルエンザウイルス感染症に伴う症状緩和のために併用される可能性がある薬物（抗ヒスタミン薬、マクロライド系抗生物質、NSAIDs等）及び心電図に影響を与える可能性のある薬剤（抗不整脈薬等）の多くの薬物との相互作用は検討されていない。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（治療試験）

プラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験（JV15823）の5日間投与におけるインフルエンザ罹病期間（全ての症状が改善するまでの時間）に対する有効性を以下に示す。

インフルエンザ感染症患者を対象とした二重盲検比較試験において、オセルタミビルリン酸塩により、罹病期間の短縮の他、重症度の低下、ウイルス力価の減少、体温の回復期間の短縮が認められた[11]。

インフルエンザ罹病期間（時間）

薬　剤	投与期間	症例数[注2]	インフルエンザ罹病期間中央値（95%信頼区間）
オセルタミビルリン酸塩[注1]	5日間	122例	70.0時間[注3]（53.8-85.9）
プラセボ	5日間	130例	93.3時間（73.2-106.2）

注1）オセルタミビルリン酸塩の用法及び用量：オセルタミビルとして1回75mgを1日2回

注2）インフルエンザ感染はウイルス分離又は抗体価の上昇により判定した。

注3）p＝0.0216（プラセボとの比較）

本剤投与群の副作用は154例中51例（33.1%）に認められ、下痢10例（6.5%）、腹痛7例（4.5%）等であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（治療試験）

欧米と南半球で実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験（WV15670/15671/15730）の5日間投与におけるインフルエンザ罹病期間（全ての症状が改善するまでの時間）に対する有効性を以下に示す。

オセルタミビルリン酸塩により、罹病期間の短縮効果の他、重症度の低下、ウイルス放出期間の短縮、体温の回復期間の短縮が認められた[12]（外国人データ）。

インフルエンザ罹病期間（時間）

薬　剤	投与期間	症例数[注2]	インフルエンザ罹病期間中央値（95%信頼区間）
オセルタミビルリン酸塩[注1]	5日間	301例	78.2時間[注4]（72.0-88.0）
プラセボ	5日間	309例	112.5時間（101.5-119.9）

注4）p＜0.0001（プラセボとの比較）

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（予防試験）

プラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験（JV15824）の42日間投与[注5]におけるインフルエンザ感染症の発症抑制効果を以下に示す。本試験は高齢者を含む健康成人308例（プラセボ：19歳-83歳、平均34.0歳、65歳以上の高齢者は10例、本剤：18歳-77歳、平均34.2歳、65歳以上の高齢者は11例）を対象とした。

国内二重盲検比較試験において、インフルエンザ感染症発症率はプラセボ群8.5%、本剤投与群1.3%であった[13]。

注5）治療投与：成人及び体重37.5kg以上の小児に対して承認された用法及び用量は、1回75mgを1日2回、5日間投与である。

予防投与：成人に対して承認された用法及び用量は、1回75mgを1日1回、7～10日間投与である。体重37.5kg以上の小児に対して承認された用法及び用量は、1回75mgを1日1回、10日間投与である。

インフルエンザ感染症発症例（発症率）

	プラセボ	オセルタミビルリン酸塩[注6]	p=0.0032（95%信頼区間：2.4%-12.0%）
対象例数	153	155	
感染症発症例（率）[注7]	13（8.5%）	2（1.3%）	

注6）オセルタミビルリン酸塩の用法及び用量：オセルタミビルとして1回75mgを1日1回

注7）発熱及び症状が2つ以上認められ、ウイルス分離又は抗体価の上昇により確認された症例

本剤投与群の副作用は155例中34例（21.9%）に認められ、上腹部痛8例（5.2%）、下痢7例（4.5%）等であった。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（予防試験）

米国において実施された健康成人（18歳以上）を対象としたプラセボ対照第Ⅲ相臨床試験（WV15673/697）の42日間投与[注5]におけるインフルエンザ感染症の発症抑制効果及び患者背景を以下に示す。

二重盲検比較試験において、インフルエンザ感染症発症率はプラセボ群4.8%、本剤投与群1.2%であった[14]（外国人データ）。

インフルエンザ感染症発症例（発症率）／季節的予防試験

	プラセボ	オセルタミビルリン酸塩[注6]	p=0.0006（95%信頼区間：1.6%-5.7%）
対象例数	519	520	
感染症発症例（率）[注8]	25（4.8%）	6（1.2%）	
年齢(歳)(平均)	18-64 (35.0)	18-65 (34.4)	

注8）発熱及び呼吸器系、全身系症状が各1つ以上認められ、ウイルス分離又は抗体価の上昇により確認された症例

本剤投与群の因果関係が否定できない有害事象は520例中250例（48.1%）に認められ、頭痛124例（23.8%）、嘔気50例（9.6%）、疲労32例（6.2%）等であった。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験（予防試験、高齢者）

高齢者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（WV15825、42日間投与[注5]）におけるインフルエンザ感染症発症率は非予防群4.4%、オセルタミビルリン酸塩投与群0.4%であった。ワクチン接種者におけるインフルエンザ感染症発症率は、プラセボ群5.0%、オセルタミビルリン酸塩投与群0.5%であった[15]（外国人データ）。患者背景を以下に示す。

季節的予防試験

試験番号	WV15825 n=548	
対象	高齢者（65歳以上）[注9]	
薬剤	プラセボ n=272	オセルタミビルリン酸塩 n=276
年齢（歳）（平均）	64-96（81.8）	65-96（80.5）

注9）約80%の高齢者がワクチン接種を受け、約14%の高齢者が慢性閉塞性気道疾患を合併していた。

本剤投与群の因果関係が否定できない有害事象は276例中40例（14.5%）に認められ、疲労5例（1.8%）、インフルエンザ5例（1.8%）、嘔気4例（1.4%）等であった。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験（患者接触後予防試験）

インフルエンザ感染症患者接触後のプラセボ対照二重盲検比較試験（WV15799、7日間投与）におけるインフルエンザ感染症発症率は非予防群12.0%、オセルタミビルリン酸塩投与群1.0%であった[16]（外国人データ）。患者背景を以下に示す。

患者接触後予防試験

試験番号	WV15799 n=955	
対象	13歳以上	
薬剤	プラセボ n=461	オセルタミビルリン酸塩 n=494
年齢（歳）（平均）	12-85 (33.8)	13-82 (33.2)

本剤投与群の有害事象は494例中124例（25.1%）に認められ、嘔気27例（5.5%）、頭痛12例（2.4%）、上腹部痛9例（1.8%）等であった。

17.1.7 海外第Ⅲ相試験（患者接触後予防試験）

インフルエンザ感染症患者接触後の予防群と非予防群のオープン比較試験（WV16193、10日間投与）におけるインフルエンザ感染症発症率は非予防群11.3%、オセルタミビルリン酸塩投与群1.8%であった[17]（外国人データ）。患者背景を以下に示す。

患者接触後予防試験

試験番号	WV16193 n=808	
対象	1歳以上	
薬剤	非予防群 n=392	予防群 n=416
年齢（歳）（平均）	1-83 (26.2)	1-80 (27.7)

18．薬効薬理

18.1 作用機序

オセルタミビルリン酸塩の活性体はヒトA型及びB型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを選択的に阻害し（IC_{50}：0.1～3nM）、新しく形成されたウイルスの感染細胞からの遊離を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制する[18]。

18.2 *in vitro*抗ウイルス作用

オセルタミビルリン酸塩はプロドラッグであり、代謝により活性体に変換された後、抗ウイルス作用を示す。

オセルタミビルリン酸塩の活性体は*in vitro*でのA型及びB型インフルエンザウイルスの複製を低濃度（実験室株IC_{50}：0.6～155nM、臨床分離株IC_{50}：＜0.35μM）で阻害した[19]。

18.3 *in vivo*抗ウイルス作用

マウス及びフェレットのA型及びB型インフルエンザウイルス感染モデルでは、オセルタミビルリン酸塩の経口投与（0.1～100mg/kg/日）により、用量に依存して生存数の増加、感染に伴う症状の減少、ウイルス力価の減少などの治療効果が認められた[20),21)]。また、ニワトリ感染モデルにおいてウイルス感染24時間前からの経口投与（10、100mg/kg、1日2回）で、生存率の上昇などウイルス感染に対する抑制効果が認められた[22]。

18.4 耐性

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

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：オセルタミビルリン酸塩
（Oseltamivir Phosphate）（JAN）

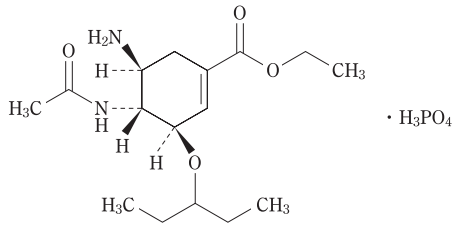
化学名：(-)-Ethyl(3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)cyclohex-1-ene-1-carboxylate monophosphate

分子式：$C_{16}H_{28}N_2O_4 \cdot H_3PO_4$

分子量：410.40

性　状：白色～微黄白色の粉末又は塊のある粉末である。水及びメタノールに溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けやすく、*N*,*N*-ジメチルアセトアミドに溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

構造式：



融　点：192～195℃（分解）

分配係数：酸性～中性領域で水相に分配し、アルカリ性領域で油相に分配する。

21．承認条件

インフルエンザウイルスの本薬に対する耐性化に関する国内外の調査結果・情報について、随時、規制当局に報告すること。

22．包装

10カプセル（PTP10カプセル×1）
100カプセル（PTP10カプセル×10）

23．主要文献

1）健康成人における単回投与試験（国内：JP15734）（2000年12月12日承認、申請資料概要へ.3-1）
2）日本人と白人での反復投与試験（薬物動態直接比較試験）（海外：JP15735）（2000年12月12日承認、申請資料概要へ.3-5）
3）臓器、組織内濃度（2000年12月12日承認、申請資料概要へ.2-2-1）
4）血漿蛋白質との結合（2000年12月12日承認、申請資料概要へ.2-2-4）
5）*in vitro*代謝（2000年12月12日承認、申請資料概要へ.2-3-2）
6）乳汁中への移行（2000年12月12日承認、申請資料概要へ.2-4-3）
7）Abe M, et al. Ann Pharmacother. 2006;40:1724-30.
8）腎機能障害を伴う被験者による反復投与試験（海外：WP15648）（2000年12月12日承認、申請資料概要へ.3-7-1）
9）*in vitro*薬物相互作用（2000年12月12日承認、申請資料概要へ.2-3-5）
10）腎排泄型薬剤（シメチジン/プロベネシド）との薬物相互作用（海外：WP15728）（2000年12月12日承認、申請資料概要へ.3-8-2）
11）柏木征三郎，他．感染症学雑誌．2000;74:1044-61.
12）第Ⅲ相治療試験の有効性のまとめ（海外：WV15670/15671/15730）（2000年12月12日承認、申請資料概要ト.1-3-2）
13）柏木征三郎，他．感染症学雑誌．2000;74:1062-76.
14）成人に対する第Ⅲ相予防試験（42日間投与）（海外：WV15673/15697）（2004年7月9日承認、申請資料概要ト.1-3-2）
15）高齢者に対する第Ⅲ相予防試験（42日間投与）（海外：WV15825）（2004年7月9日承認、申請資料概要ト.1-3-2）
16）第Ⅲ相予防試験（7日間投与）（海外：WV15799）（2004年7月9日承認、申請資料概要ト.1-3-2）
17）第Ⅲ相予防試験（10日間投与）（海外：WV16193）（2004年7月9日承認、申請資料概要ト.1-3-2）
18）社内資料：ノイラミニダーゼ阻害作用
19）社内資料：ヒトインフルエンザA型及びB型ウイルスにおける*in vitro*増殖抑制作用

20）Sidwell RW，et al．Antiviral Res．1998;37:107-20．
21）Mendel DB，et al．Antimicrob Agents Chemother．1998;42:640-6．
22）社内資料：動物モデルにおける効果：ニワトリ感染モデル

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

25．保険給付上の注意

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

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Ⓡ F.ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

202410A

＊2024年10月改訂（第2版）
2019年10月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：10年

日本標準商品分類番号
87625

承認番号	21400AMY00010
販売開始	2002年7月

抗インフルエンザウイルス剤
オセルタミビルリン酸塩ドライシロップ

処方箋医薬品注）

タミフル®ドライシロップ3%
TAMIFLU® Dry Syrup

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

1.1 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。［5.1-5.4参照］

1.2 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。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある者

3．組成・性状

3.1 組成

販　売　名	タミフルドライシロップ3%
有効成分	1g中 オセルタミビルリン酸塩39.4mg （オセルタミビルとして30mg）
添加剤	エリスリトール、ポビドン、トウモロコシデンプン、アセスルファムカリウム、サッカリンナトリウム水和物、軽質無水ケイ酸、ショ糖脂肪酸エステル、デキストリン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、香料

3.2 製剤の性状

販　売　名	タミフルドライシロップ3%
性　　状	白色～淡黄色の顆粒又は塊のある顆粒 本品10gに水40mLを加え約15秒間激しく振り混ぜるとき、白色～淡黄色の均一な懸濁液である。

4．効能又は効果

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

5．効能又は効果に関連する注意

〈治療〉

5.1 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。［1.1参照］

〈予防〉

5.2 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。［1.1、7.4参照］

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

〈効能共通〉

5.3 本剤はA型又はB型インフルエンザウイルス感染症以外の感染症には効果がない。［1.1参照］

5.4 本剤は細菌感染症には効果がない。［1.1、8.4参照］

6．用法及び用量

〈治療〉

成人
通常、オセルタミビルとして1回75mgを1日2回、5日間、用時懸濁して経口投与する。

小児
通常、オセルタミビルとして以下の1回用量を1日2回、5日間、用時懸濁して経口投与する。ただし、1回最高用量はオセルタミビルとして75mgとする。
幼小児の場合：2mg/kg（ドライシロップ剤として66.7mg/kg）
新生児、乳児の場合：3mg/kg（ドライシロップ剤として100mg/kg）

〈予防〉

成人
通常、オセルタミビルとして1回75mgを1日1回、7～10日間、用時懸濁して経口投与する。

小児
通常、オセルタミビルとして以下の1回用量を1日1回、10日間、用時懸濁して経口投与する。ただし、1回最高用量はオセルタミビルとして75mgとする。
幼小児の場合：2mg/kg（ドライシロップ剤として66.7mg/kg）

7．用法及び用量に関連する注意

〈治療〉

7.1 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。

〈予防〉

7.2 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。

7.3 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。

〈効能共通〉

7.4 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）。［8.2、9.2.1、16.6.3参照］

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

Ccr：クレアチニンクリアランス

（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。［16.6.1参照］

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

注）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

8．重要な基本的注意

8.1 抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無又は種類にかかわらず、インフルエンザ罹患時には、異常行動を発現した例が報告されている。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、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、少なくとも発熱から2日間、保護

者等は転落等の事故に対する防止対策を講じること、について患者・家族に対し説明を行うこと。なお、転落等の事故に至るおそれのある重度の異常行動については、就学以降の小児・未成年者の男性で報告が多いこと、発熱から2日間以内に発現することが多いこと、が知られている。[11.1.7参照]

8.2 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及び用量に関連する注意に基づいて、状態を観察しながら慎重に投与すること。[7.4、9.2.1、16.6.3参照]

8.3 出血があらわれることがあるので、患者及びその家族に対して、血便、吐血、不正子宮出血等の出血症状があらわれた場合には医師に連絡するよう説明すること。[11.1.8、11.2参照]

8.4 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。[5.4参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 高度の腎機能障害患者

腎機能の低下に応じて用法及び用量を調節すること。血漿中濃度が増加する。[7.4、8.2、16.6.3参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。動物実験(ラット)で胎盤通過性が報告されている。[16.3.1参照]

9.6 授乳婦

治療の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

副作用の発現に十分注意すること。低出生体重児又は2週齢未満の新生児、腎機能障害を有する小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[15.2.1、15.2.2参照]

9.8 高齢者

状態を観察しながら投与すること。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。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。[16.6.2参照]

10. 相互作用

10.2 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
ワルファリン	併用後にプロトロンビン時間が延長した報告がある。併用する場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	機序は不明である。
＊経鼻弱毒生インフルエンザワクチン	経鼻弱毒生インフルエンザワクチンの効果が得られないおそれがある。	ワクチンウイルスの増殖が抑制され、経鼻弱毒生インフルエンザワクチンの効果が減弱する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

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。

11.1.2 肺炎(頻度不明)

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。

11.1.3 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸(頻度不明)

重篤な肝炎、AST、ALT、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。

11.1.4 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)

11.1.5 急性腎障害(頻度不明)

11.1.6 白血球減少、血小板減少(頻度不明)

11.1.7 精神・神経症状、異常行動(頻度不明)

精神・神経症状(意識障害、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等)があらわれることがある。因果関係は不明であるものの、インフルエンザ罹患時には、転落等に至るおそれのある異常行動(急に走り出す、徘徊する等)があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.8 出血性大腸炎、虚血性大腸炎(頻度不明)

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。[8.3参照]

11.2 その他の副作用

	0.1%以上[注1)]	0.1%未満[注1)]	頻度不明
皮膚	発疹(0.8%)、紅斑(多形紅斑を含む)	蕁麻疹、そう痒症	皮下出血[注2)]
消化器	下痢(2.8%)、嘔吐(2.0%)、腹痛、悪心	口内炎(潰瘍性を含む)、便異常	口唇炎、血便[注2)]、メレナ[注2)]、吐血[注2)]、消化性潰瘍、腹部膨満、口腔内不快感、食欲不振
精神神経系		激越、嗜眠、傾眠、振戦	めまい、頭痛、不眠症、感覚鈍麻、悪夢
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増加、AST増加		γ-GTP増加、Al-P増加
腎臓			血尿[注2)]、蛋白尿
血液			好酸球数増加
呼吸器	鼻出血[注2)]、気管支炎		咳嗽
眼		結膜炎	視覚障害(視野欠損、視力低下)、霧視、複視、眼痛
その他	低体温(0.8%)	発熱	疲労、不正子宮出血[注2)]、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

注1) 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。

注2) [8.3参照]

13. 過量投与

13.1 症状

嘔吐、傾眠、浮動性めまい等が発現することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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(外国人データ)。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。

15.1.2 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(外国人データ)。

15.1.3 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（外国人データ）。

15.1.4 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。

15.1.5 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（外国人データ）。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 幼若ラットの単回経口投与毒性試験において、オセルタミビルリン酸塩を394、657、788、920、1117、1314mg/kgの用量で単回経口投与した時、7日齢ラットでは薬物に関連した死亡が657mg/kg以上で認められた。しかし、394mg/kgを投与した7日齢ラット及び1314mg/kgを投与した成熟ラット（42日齢）では死亡は認められなかった。[9.7参照]

15.2.2 幼若ラットの単回経口投与トキシコキネティクス試験において、毒性が認められなかった用量におけるオセルタミビルの脳/血漿中AUC比は、7日齢ラットで0.31（394mg/kg）、成熟ラット（42日齢）で0.22（1314mg/kg）であった。[9.7参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 剤形間の生物学的同等性

カプセル剤及びドライシロップ剤は成人被験者による生物学的同等性試験成績より、両製剤は同等であることが示された[1]（外国人データ）。

ドライシロップ剤及びカプセル剤をオセルタミビルとして150mg経口投与時[注1)]の活性体の薬物動態パラメータ（n=18）

剤形	AUC_{inf} (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ドライシロップ剤	6,870±1,360	546±101	5.1±1.5	7.2±1.7
カプセル剤	6,940±1,620	615±147	4.5±1.0	6.4±1.5

mean±SD

注1）治療投与：成人に対して承認された用法及び用量は、1回75mgを1日2回、5日間投与である。幼小児に対して承認された用法及び用量は、1回2mg/kgを1日2回、5日間投与である。
予防投与：成人に対して承認された用法及び用量は、1回75mgを1日1回、7～10日間投与である。幼小児に対して承認された用法及び用量は、1回2mg/kgを1日1回、10日間投与である。

16.3 分布

16.3.1 組織分布

雌雄ラットに［^{14}C］-オセルタミビル20mg/kgを単回経口投与した際、放射能は各組織に速やかに分布し、雌雄で類似していた。消化管を除くと肝臓、腎臓で高濃度を示し、標的組織の1つと考えられている肺では血漿の約2倍であったが、中枢神経系への移行は少なかった。雌において胎児への移行が認められ、移行放射能は母体側血漿の約1/2であった。放射能は投与48時間後までに各組織からほぼ完全に消失した[2]。[9.5参照]

16.3.2 蛋白結合率

オセルタミビル及びその活性体のヒト、ラット、ウサギ及びイヌ血漿蛋白との結合率は、オセルタミビルでは全ての種類において50%以下の結合であったが、活性体ではいずれの種類においても平均で3%以下の弱いものであった[3]（*in vitro*試験）。

16.4 代謝

オセルタミビルはヒトにおいて経口投与後速やかに主として肝臓で活性体に加水分解される。また、ヒト肝ミクロソームを用いた代謝試験において、P450による代謝は認められなかった[4]（*in vitro*試験）。

16.5 排泄

16.5.1 尿中排泄

健康成人男子に対しオセルタミビルとして37.5～300mgを単回経口投与[注1)]したとき、未変化体及び活性体あわせて投与48時間後までに70～80%が尿中に排泄された[5]。

16.5.2 乳汁中移行

授乳ラットに［^{14}C］-オセルタミビル10mg/kgを単回経口投与した際、放射能は乳汁中に移行し、投与1時間後で最高濃度に達した。その後、血漿中とほぼ同様な推移で消失したが、乳汁中/血漿中濃度比は常に乳汁中において高かった[6]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児における薬物動態

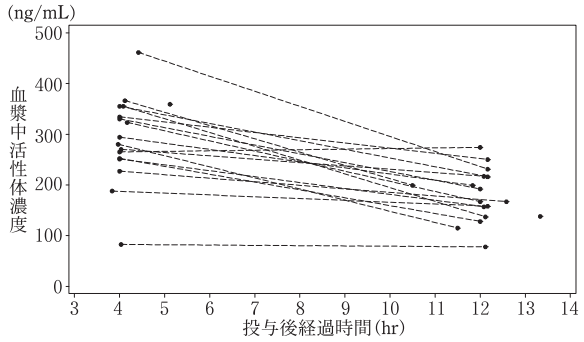
(1) 日本人における成績

国内第Ⅱ相臨床試験において、オセルタミビルとして2mg/kgを1日2回投与時の定常状態におけるオセルタミビル活性体の投与後4時間及び12時間における血漿中濃度を可能な患児において測定した。その結果、トラフに相当する血漿中活性体濃度12hr値はいずれの年齢層においても115ng/mL以上であり、抗インフルエンザウイルス効果を期待できる濃度を維持していた[7]。

日本人患児における血漿中活性体濃度4hr値及び12hr値

血漿中活性体濃度 (ng/mL)	項目	1～4歳	5～8歳	9～12歳	全体
4hr	例数	7	5	4	16
	平均	264.0	328.6	354.8	306.9
	標準偏差	56.0	30.8	81.2	66.7
	中央値	252.0	330.0	346.5	308.5
	最小-最大	188.0-366.0	280.0-355.0	265.0-461.0	188.0-461.0
	CV	21.2	9.4	22.9	21.7
	90%信頼区間	222.9-305.1	299.3-357.9	259.2-450.3	277.6-336.1
12hr	例数	8	5	2	15
	平均	170.4	165.4	240.5	178.1
	標準偏差	31.6	40.7	13.4	40.4
	中央値	162.5	167.0	240.5	167.0
	最小-最大	128.0-217.0	115.0-216.0	231.0-250.0	115.0-250.0
	CV	18.6	24.6	5.6	22.7
	90%信頼区間	149.2-191.6	126.6-204.2	180.5-300.5	159.7-196.4

日本人患児における定常状態での血漿中活性体濃度－時間プロット



(2) 外国人における成績

健康な男女小児を対象とした2つの臨床試験において、1～5歳を1～2歳、3～5歳の2グループ（各12例）及び5～18歳を5～8歳、9～12歳及び13～18歳の3グループ（各6例）に分け、食後にオセルタミビルとして2.0～3.9mg/kgを単回経口投与[注1)]したとき、1～2歳における活性体のAUC_{inf}は2,810ng・hr/mLで3～5歳に比較して16%低かった。また、年齢5～18歳において年齢5～8歳のグループでは13～18歳のグループに比較し活性体の消失は速く、結果として曝露量の低下が認められた。年齢5～8歳のグループにおける活性体のAUC_{inf}は年齢13～18歳のグループに比較し60%であった。

これら小児グループにおける活性体の薬物動態パラメータをオセルタミビル75mg及び150mg反復投与[注1)]した日本人及び白人の成人における臨床試験より得られた薬物動態パラメータと比較したとき、年齢5～8歳のグループにおけるAUC_{inf}は成人の75mg（1mg/kgに相当）投与における投与1日目のAUC_{inf}と同様であり、年齢9～12歳のグループでは成人の75mg及び150mgの間にあり、年齢13～18歳のグループでは成人の150mg（2mg/kgに相当）と同様であった[8]（外国人データ）。同様に、すべての年齢グループにおける投与12時間後における血漿中活性体濃度は成人における投与量150mgにおける値を越えるものでなく、抗インフルエンザウイルス活性を期待できる濃度を維持した。

外国人の各小児グループにおける活性体の薬物動態パラメータ（2mg/kg）

小児グループ（例数）	AUC_{inf} (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
1～2歳[注2)]（12）	2,810±871	121±51	5.6±2.2	14.9±7.3
3～5歳[注2)]（12）	3,350±678	179±73	5.0±2.3	11.3±5.5
5～8歳（6）	2,746±368	183±36	3.7±0.5	8.8±2.0
9～12歳（6）	3,208±394	231±46	3.7±0.5	7.8±1.8
13～18歳（6）	4,534±929	319±76	4.3±0.8	8.1±2.2

mean±SD

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

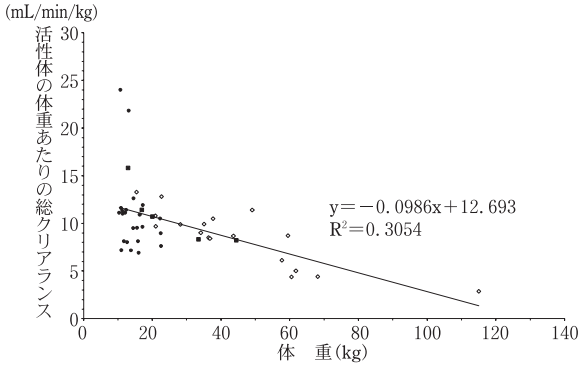
日本人及び白人の成人における投与1日目の活性体の薬物動態パラメータ

投与量（mg）	AUC_{inf} (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
75（日本人）	2,107±374	191±32.5	4.91±1.02	6.46±1.42
75（白人）	2,274±1,105	142±39.7	5.84±1.16	10.0±6.86
150（日本人）	5,189±1,187	468±84.3	5.16±0.754	6.30±1.95
150（白人）	5,036±1,524	383±98.6	4.42±1.11	7.81±5.23

mean±SD

1～18歳の小児に2mg/kgの用量で1日2回投与した場合、活性体の曝露量は、成人における安全性及び有効性が示された曝露量と同様であった。国外ではこれら小児での薬物動態の傾向から、活性体のクリアランス能が低年齢児で高く、年齢に伴い減少することを踏まえ、目標とする活性体の曝露量を得るため、年齢に相関する体重を基準とした体重群別固定用量として設定された（外国人データ）。[7.4参照]

小児の体重と総クリアランスの相関性



(3) 国内小児と国外小児における血中濃度の比較

用量を2mg/kgに補正した日本人小児における定常状態での血漿中活性体濃度4hr値及び12hr値につき、3つの国外小児試験より用量（2mg/kg）及び定常状態への補正を行った4hr値及び12hr値と比較した。この結果、日本人小児における4hr値及び12hr値は国外小児における4hr値及び12hr値の分布の範囲内にあった[9)]（日本人及び外国人データ）。

16.6.2 高齢者（80歳以上）における薬物動態

年齢80歳以上の高齢者5例にオセルタミビルとして75mgを単回経口投与（絶食時）したときのオセルタミビル活性体の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[10)]。[9.8参照]

高齢者（80歳以上）の活性体の薬物動態パラメータ

投与量（mg）	AUC_{inf} (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
75	6,063±604	439±29	5.0±0.0	7.0±0.6

mean±SD

16.6.3 腎機能障害者における薬物動態

クレアチニンクリアランス（Ccr）値により規定された腎機能障害者を含む20例を対象とし、オセルタミビルとして100mg1日2回を6日間反復投与[注1)]したときの活性体薬物動態は、以下の表のとおり腎機能に依存した。高度な腎機能障害者においては投与量の調整が必要であると考えられた[11)]（外国人データ）。[7.4、8.2、9.2.1参照]

投与開始6日目における活性体の薬物動態パラメータ

Ccr値（mL/分）	$AUC_{0\text{-}12h}$ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	$CLr_{0\text{-}12h}$ (L/hr)
Ccr≦30	43,086±18,068	4,052±1,519	1.54±0.55
30＜Ccr≦60	15,010± 4,158	1,514± 392	4.19±0.67
60＜Ccr≦90	9,931± 1,636	1,058± 183	7.25±1.15
Ccr＞90	4,187± 630	494± 80	17.50±2.78

mean±SD

16.7 薬物相互作用

P450を介した薬物相互作用の検討において、オセルタミビルはヒト肝ミクロソームにおける各種P450基質の代謝に対してほとんど影響を与えなかった[12)]（*in vitro*試験）。また、オセルタミビルは尿酸排泄促進薬のプロベネシドとの併用により腎クリアランスの低下、AUC_{inf}及びC_{max}の約2倍の増加が認められた。このことはアニオン型輸送過程を経て腎尿細管分泌されるオセルタミビルは同経路で排泄される薬剤との併用により競合的相互作用を生ずる可能性を示唆している。しかし、この競合による薬物動態の変化の割合は、投与量の調整が必要であるほど臨床的に重要ではない[13)]（外国人データ）。なお、インフルエンザウイルス感染症に伴う症状緩和のために併用される可能性がある薬物（抗ヒスタミン薬、マクロライド系抗生物質、NSAIDs等）及び心電図に影響を与える可能性のある薬剤（抗不整脈薬等）の多くの薬物との相互作用は検討されていない。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験（治療試験、小児）

小児（1～12歳）を対象とした第Ⅱ相臨床試験（JV16284、5日間投与）において、インフルエンザ感染が確認された59例（インフルエンザ感染はウイルス分離より判定した。）におけるインフルエンザ罹病期間（咳、鼻症状が改善し、体温37.4℃以下に回復するまでの時間）は72.5時間（中央値）であった。また、投薬中の体温が37.8℃未満に回復するまでの時間は21.3時間（中央値）であり、平熱（37.4℃以下）に回復するまでの時間は35.3時間（中央値）であった[14)]。副作用は70例中35例（50.0%）に認められ、嘔吐17件（24.3%）、下痢14件（20.0%）等であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（治療試験、小児）

米国及びカナダにおいて1～12歳の小児で実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験（WV15758）の5日間投与におけるインフルエンザ罹病期間（咳、鼻症状が改善し、体温37.2℃以下、罹患前の日常生活に回復するまでの時間）に対する有効性を以下に示す。

インフルエンザ罹病期間（時間）

薬剤	投与期間	症例数[注2)]	インフルエンザ罹病期間 中央値（95%信頼区間）
オセルタミビルリン酸塩[注1)]	5日間	217例	101.3時間[注3)]（88.8-118.3）
プラセボ	5日間	235例	137.0時間（124.5-149.6）

注1）オセルタミビルリン酸塩の用法及び用量：オセルタミビルとして1回2mg/kgを1日2回

注2）インフルエンザ感染はウイルス分離又は抗体反応により判定した。

注3）p＜0.0001（プラセボとの比較）

オセルタミビルリン酸塩により、罹病期間の短縮効果の他、重症度の低下、インフルエンザ二次症状の発現率低下が認められ、本剤の有効性が認められた[15]（外国人データ）。
本剤投与群の因果関係が否定できない有害事象は342例中77例（22.5%）に認められ、嘔吐43例（12.6%）、下痢12例（3.5%）、嘔気10例（2.9%）等であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（治療試験、小児）

慢性喘息合併患児（5～12歳）に対するプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験（WV15759/WV15871、5日間投与）は、目標症例数500例に対し登録例数は335例であった。このため、本剤の有効性を検証するには至っていないが、インフルエンザ罹病期間（中央値）は本剤123.9時間、プラセボ134.3時間であった。
また、本試験において、開始時と比較した努力性呼気1秒量（FEV_1）の変化率は本剤10.8%、プラセボ4.7%であった[16]（外国人データ）。
本剤投与群の因果関係が否定できない有害事象は170例中45例（26.5%）に認められ、嘔吐22例（12.9%）、下痢7例（4.1%）、腹痛6例（3.5%）等であった。

17.1.4 国内第Ⅲ相試験（予防試験）

プラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験（JV15824）の42日間投与[注4]におけるインフルエンザ感染症の発症抑制効果を以下に示す。本試験は高齢者を含む健康成人308例（プラセボ：19歳-83歳、平均34.0歳、65歳以上の高齢者は10例、本剤：18歳-77歳、平均34.2歳、65歳以上の高齢者は11例）を対象とした。
国内二重盲検比較試験において、インフルエンザ感染症発症率はプラセボ群8.5%、本剤投与群1.3%であった[17]。

注4）治療投与：成人に対して承認された用法及び用量は、1回75mgを1日2回、5日間投与である。幼小児に対して承認された用法及び用量は、1回2mg/kgを1日2回、5日間投与である。
予防投与：成人に対して承認された用法及び用量は、1回75mgを1日1回、7～10日間投与である。幼小児に対して承認された用法及び用量は、1回2mg/kgを1日1回、10日間投与である。

インフルエンザ感染症発症例（発症率）

	プラセボ	オセルタミビルリン酸塩[注5]	p=0.0032 （95%信頼区間： 2.4%-12.0%）
対象例数	153	155	
感染症発症例（率）[注6]	13（8.5%）	2（1.3%）	

注5）オセルタミビルリン酸塩の用法及び用量：オセルタミビルとして1回75mgを1日1回
注6）発熱及び症状が2つ以上認められ、ウイルス分離又は抗体価の上昇により確認された症例

本剤投与群の副作用は155例中34例（21.9%）に認められ、上腹部痛8例（5.2%）、下痢7例（4.5%）等であった。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験（予防試験）

米国において実施された健康成人（18歳以上）を対象としたプラセボ対照第Ⅲ相臨床試験（WV15673/697）の42日間投与[注4]におけるインフルエンザ感染症の発症抑制効果及び患者背景を以下に示す。
二重盲検比較試験において、インフルエンザ感染症発症率はプラセボ群4.8%、本剤投与群1.2%であった[18]（外国人データ）。

インフルエンザ感染症発症例（発症率）／季節的予防試験

	プラセボ	オセルタミビルリン酸塩[注5]	p=0.0006 （95%信頼区間： 1.6%-5.7%）
対象例数	519	520	
感染症発症例（率）[注7]	25（4.8%）	6（1.2%）	
年齢（歳）（平均）	18-64（35.0）	18-65（34.4）	

注7）発熱及び呼吸器系、全身系症状が各1つ以上認められ、ウイルス分離又は抗体価の上昇により確認された症例

本剤投与群の因果関係が否定できない有害事象は520例中250例（48.1%）に認められ、頭痛124例（23.8%）、嘔気50例（9.6%）、疲労32例（6.2%）等であった。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験（予防試験、高齢者）

高齢者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（WV15825、42日間投与[注4]）におけるインフルエンザ感染症発症率は非予防群4.4%、オセルタミビルリン酸塩投与群0.4%であった。ワクチン接種者におけるインフルエンザ感染症発症率は、プラセボ投与群5.0%、オセルタミビルリン酸塩投与群0.5%であった[19]（外国人データ）。患者背景を以下に示す。

季節的予防試験

試験番号	WV15825 n=548	
対象	高齢者（65歳以上）[注8]	
薬剤	プラセボ n=272	オセルタミビルリン酸塩 n=276
年齢（歳）（平均）	64-96 （81.8）	65-96 （80.5）

注8）約80%の高齢者がワクチン接種を受け、約14%の高齢者が慢性閉塞性気道疾患を合併していた。

本剤投与群の因果関係が否定できない有害事象は276例中40例（14.5%）に認められ、疲労5例（1.8%）、インフルエンザ5例（1.8%）、嘔気4例（1.4%）等であった。

17.1.7 海外第Ⅲ相試験（患者接触後予防試験）

インフルエンザ感染症患者接触後のプラセボ対照二重盲検比較試験（WV15799、7日間投与）におけるインフルエンザ感染症発症率は非予防群12.0%、オセルタミビルリン酸塩投与群1.0%であった[20]（外国人データ）。患者背景を以下に示す。

患者接触後予防試験

試験番号	WV15799 n=955	
対象	13歳以上	
薬剤	プラセボ n=461	オセルタミビルリン酸塩 n=494
年齢（歳）（平均）	12-85 （33.8）	13-82 （33.2）

本剤投与群の有害事象は494例中124例（25.1%）に認められ、嘔気27例（5.5%）、頭痛12例（2.4%）、上腹部痛9例（1.8%）等であった。

17.1.8 海外第Ⅲ相試験（患者接触後予防試験）

インフルエンザ感染症患者接触後の予防群と非予防群のオープン比較試験（WV16193、10日間投与）におけるインフルエンザ感染症発症率は非予防群11.3%、オセルタミビルリン酸塩投与群1.8%であった[21]（外国人データ）。患者背景を以下に示す。

患者接触後予防試験

試験番号	WV16193 n=808	
対象	1歳以上	
薬剤	非予防群 n=392	予防群 n=416
年齢（歳）（平均）	1-83 （26.2）	1-80 （27.7）

また、本試験では1～12歳の小児が含まれており、この集団には本薬ドライシロップ剤が年齢別固定用量[注4]で投与された。発症抑制効果について、小児におけるインフルエンザ感染症発症率は非予防群で21.4%、予防群で4.3%であった。

インフルエンザ感染症発症例（発症率）

	非予防群	予防群	p=0.0206 （95%信頼区間： 22.0%-94.9%）
対象例数	70	47	
感染症発症例（率）[注9]	15（21.4%）	2（4.3%）	

注9）発熱及び咳／鼻症状が認められ、ウイルス分離又は抗体価の上昇により確認された症例

18．薬効薬理

18.1 作用機序

オセルタミビルリン酸塩の活性体はヒトA型及びB型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを選択的に阻害し（IC_{50}：0.1～3nM）、新しく形成されたウイルスの感染細胞からの遊離を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制する[22)]。

18.2 *in vitro*抗ウイルス作用

オセルタミビルリン酸塩はプロドラッグであり、代謝により活性体に変換された後、抗ウイルス作用を示す。

オセルタミビルリン酸塩の活性体は*in vitro*でのA型及びB型インフルエンザウイルスの複製を低濃度（実験室株IC_{50}：0.6～155nM、臨床分離株IC_{50}：＜0.35μM）で阻害した[23)]。

18.3 *in vivo*抗ウイルス作用

マウス及びフェレットのA型及びB型インフルエンザウイルス感染モデルでは、オセルタミビルリン酸塩の経口投与（0.1～100mg/kg/日）により、用量に依存して生存数の増加、感染に伴う症状の減少、ウイルス力価の減少などの治療効果が認められた[24),25)]。また、ニワトリ感染モデルにおいてウイルス感染24時間前からの経口投与（10、100mg/kg、1日2回）で、生存率の上昇などウイルス感染に対する抑制効果が認められた[26)]。

18.4 耐性

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

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：オセルタミビルリン酸塩（Oseltamivir Phosphate）（JAN）

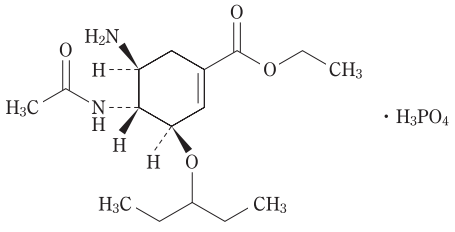
化学名：(−)-Ethyl(3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)cyclohex-1-ene-1-carboxylate monophosphate

分子式：$C_{16}H_{28}N_2O_4 \cdot H_3PO_4$

分子量：410.40

性　状：白色～微黄白色の粉末又は塊のある粉末である。水及びメタノールに溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けやすく、*N*,*N*-ジメチルアセトアミドに溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

構造式：



融　点：192～195℃（分解）

分配係数：酸性～中性領域で水相に分配し、アルカリ性領域で油相に分配する。

20．取扱い上の注意

20.1 使用期限内であっても開栓後はなるべく速やかに使用すること。

20.2 吸湿性があるので、開栓後は密栓し、湿気を避けて保存すること。

20.3 開栓後4週間以上保存する場合は、冷蔵庫又は冷所（10℃以下）で保存すること。なお使用時は、結露を避けて開栓すること。

22．包装

30g（瓶、乾燥剤入り）

23．主要文献

1）ドライシロップ剤（市販用，治験用）及びカプセル剤間の生物学的同等性（海外：WP16225）（2002年1月17日承認、申請資料概要へ.1-3-1）
2）臓器、組織内濃度（2000年12月12日承認、申請資料概要へ.2-2-1）
3）血漿蛋白質との結合（2000年12月12日承認、申請資料概要へ.2-2-4）
4）*in vitro*代謝（2000年12月12日承認、申請資料概要へ.2-3-2）
5）健康成人における単回投与試験（国内：JP15734）（2000年12月12日承認、申請資料概要へ.3-1）
6）乳汁中への移行（2000年12月12日承認、申請資料概要へ.2-4-3）
7）小児における薬物動態（国内：JV16284）（2002年1月17日承認、申請資料概要へ.1-2-3）
8）小児における薬物動態（海外：NP15826,WV15758,PP16351）（2002年1月17日承認、申請資料概要へ.1-2-1）
9）国内小児と海外小児及び国内外の成人における血中濃度の比較（2002年1月17日承認、申請資料概要へ.1-2-4）
10）Abe M，et al．Ann Pharmacother．2006;40:1724-30．
11）腎機能障害を伴う被験者による反復投与試験（海外：WP15648）（2000年12月12日承認、申請資料概要へ.3-7-1）
12）*in vitro*薬物相互作用（2000年12月12日承認、申請資料概要へ.2-3-5）
13）腎排泄型薬剤（シメチジン/プロベネシド）との薬物相互作用（海外：WP15728）（2000年12月12日承認、申請資料概要へ.3-8-2）
14）小児における第Ⅱ相試験（国内：JV16284）（2002年1月17日承認、申請資料概要ト.1-2-1）
15）Whitley RJ，et al．Pediatr Infect Dis J．2001;20:127-33．
16）慢性喘息合併小児における第Ⅲ相治療試験（海外：WV15759/15871）（2002年1月17日承認、申請資料概要ト.1-1-4）
17）柏木征三郎，他．感染症学雑誌．2000;74:1062-76．
18）成人に対する第Ⅲ相予防試験（42日間投与）（海外：WV15673/15697）（2004年7月9日承認、申請資料概要ト.1-3-2）
19）高齢者に対する第Ⅲ相予防試験（42日間投与）（海外：WV15825）（2004年7月9日承認、申請資料概要ト.1-3-2）
20）第Ⅲ相予防試験（7日間投与）（海外：WV15799）（2004年7月9日承認、申請資料概要ト.1-3-2）
21）第Ⅲ相予防試験（10日間投与）（海外：WV16193）（2004年7月9日承認、申請資料概要ト.1-3-2）
22）社内資料：ノイラミニダーゼ阻害作用
23）社内資料：ヒトインフルエンザA型及びB型ウイルスにおける*in vitro*増殖抑制作用
24）Sidwell RW，et al．Antiviral Res．1998;37:107-20．
25）Mendel DB，et al．Antimicrob Agents Chemother．1998;42:640-6．
26）社内資料：動物モデルにおける効果：ニワトリ感染モデル

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

25．保険給付上の注意

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

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1
ロシュ グループ

Ⓡ F.ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

202410A

＊2024年10月改訂(第２版)
2019年６月改訂(第１版)

貯法：室温保存
有効期間：10年

日本標準商品分類番号
87625

承認番号	販売開始
22200AMX00925	2010年10月

長時間作用型ノイラミニダーゼ阻害剤

処方箋医薬品注)

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物吸入粉末剤

イナビル®吸入粉末剤20mg

INAVIR® DRY POWDER INHALER

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 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。[5.1-5.4 参照]

1.2 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。

2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
イナビル吸入粉末剤20mg	1容器中 ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 20.76mg (ラニナミビルオクタン酸エステルとして20mg)	乳糖水和物注)

注)夾雑物として乳蛋白を含む。

3.2 製剤の性状

販売名	性状	色
イナビル吸入粉末剤20mg	粉末	白色

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 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。[1.1 参照]

5.2 本剤は細菌感染症には効果がない。[1.1、8.2 参照]

〈治療〉

5.3 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。[1.1 参照]

〈予防〉

5.4 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次の者を対象とする。[1.1 参照]

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

6. 用法及び用量

効能又は効果	用法及び用量		
治療	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歳以上	
		10歳未満	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。
予防	成人		ラニナミビルオクタン酸エステルとして40mgを単回吸入投与する。また、20mgを1日1回、2日間吸入投与することもできる。
	小児	10歳以上	
		10歳未満	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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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ヵ所に充填されているので、次表のとおり吸入投与すること。[14.1 参照]

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

〈治療〉

7.2 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。

〈予防〉

7.3 次の点を注意して使用すること。

・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。
・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。

8. 重要な基本的注意

8.1 抗インフルエンザウイルス薬の服薬の有無又は種類にかかわらず、インフルエンザ罹患時には、異常行動を発現した例が報告されている。
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、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、少なくとも発熱から2日間、保護者等は転落等の事故に対する防止対策を講じること、について患者・家族に対し説明を行うこと。

®登録商標

なお、転落等の事故に至るおそれのある重度の異常行動については、就学以降の小児・未成年者の男性で報告が多いこと、発熱から2日間以内に発現することが多いこと、が知られている。[11.1.3 参照]

8.2 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。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。[5.2 参照]

8.3 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。[11.1.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者

本剤は、夾雑物として乳蛋白を含む乳糖水和物を使用しており、アナフィラキシーがあらわれたとの報告がある。

9.1.2 慢性呼吸器疾患(気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等)を有する患者

患者の状態を十分に観察しながら投与すること。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、気管支攣縮や呼吸機能低下がみられた例が報告されている。[11.1.2 参照]

9.1.3 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

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。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。動物実験(ラット)で胎盤通過性が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

9.7 小児等

9.7.1 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。

9.7.2 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。

9.7.3 低出生体重児、新生児又は乳児に対する有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。[16.6.2 参照]

*10. 相互作用

10.2 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
経鼻弱毒生インフルエンザワクチン	経鼻弱毒生インフルエンザワクチンの効果が得られないおそれがある。	ワクチンウイルスの増殖が抑制され、経鼻弱毒生インフルエンザワクチンの効果が減弱する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)

失神、呼吸困難、蕁麻疹、血圧低下、顔面蒼白、冷汗等があらわれることがある。本剤投与後に失神やショック症状があらわれた場合には、患者に仰臥位をとらせ安静を保つとともに、補液を行うなど適切な処置を行うこと。[8.3 参照]

11.1.2 気管支攣縮(頻度不明)、呼吸困難(頻度不明)

[9.1.2 参照]

11.1.3 異常行動(頻度不明)

因果関係は不明であるものの、インフルエンザ罹患時には、転落等に至るおそれのある異常行動(急に走り出す、徘徊する等)があらわれることがある。[8.1 参照]

11.1.4 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)(頻度不明)、多形紅斑(頻度不明)

11.2 その他の副作用

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明
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	
呼吸器			咳嗽(むせ)
血液		白血球数増加	
肝臓	ALT上昇	肝機能異常、AST上昇、γ-GTP上昇	
泌尿器		尿蛋白	
その他		CRP上昇、尿中ブドウ糖陽性	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること。[7.1 参照]

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 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。

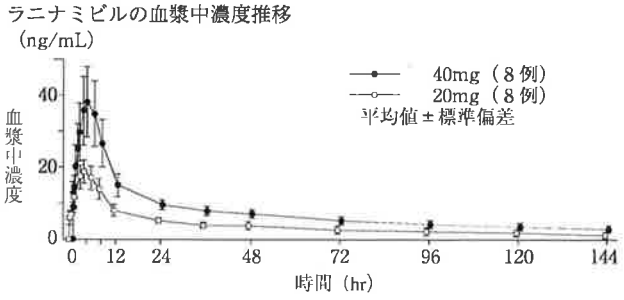
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈成人〉

健康成人男性16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推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった[1]。

ラニナミビルの血漿中濃度推移



血漿中ラニナミビルの薬物動態パラメータ

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

a)中央値(最小値～最大値)　　平均値±標準偏差

〈小児〉
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次のとおりであった。

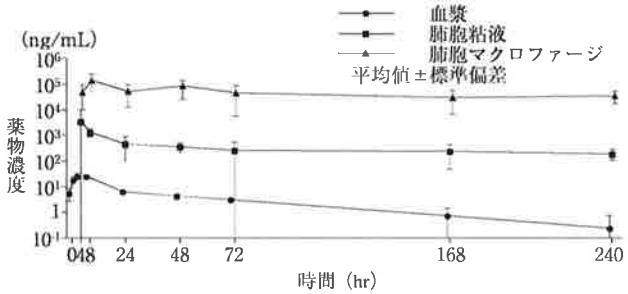
ラニナミビルの血漿中濃度

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

単位：ng/mL　　平均値±標準偏差

16.3 分布
16.3.1 組織移行
健康成人男性35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次のとおりであった[2]。

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



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。

ラニナミビルの薬物動態パラメータの推定値

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

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。
16.3.2 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（*in vitro*）。
16.4 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。
16.5 排泄
健康成人男性8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。
16.6 特定の背景を有する患者
16.6.1 腎機能障害患者
クレアチニンクリアランス（CLcr）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（CLcr：50～80mL/min）、中等度（CLcr：30～50mL/min）及び重度（CLcr：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]。
16.6.2 高齢者
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。［9.8 参照］

注）本剤の承認された1回の最大用量は、20mg（10歳未満の小児）及び40mg（成人及び10歳以上の小児）である。

17. 臨床成績
17.1 有効性及び安全性に関する試験
〈治療試験成績〉
17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（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国際共同第Ⅲ相二重盲検比較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

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 ［68.5～83.3］
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

副作用発現頻度は、ラニナミビルオクタン酸エステル40mg群で13.1%（44/337例）であった。主な副作用は、下痢6.5%（22/337例）であった。
17.1.2 国内第Ⅲ相試験（小児）
（1）3～9歳における成績
3～9歳の小児を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験を、ラニナミビルオクタン酸エステル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

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

副作用発現頻度は、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg群で8.2%（5/61例）であった。主な副作用は、下痢4.9%（3/61例）、嘔吐3.3%（2/61例）であった。

(2) 10～19歳における成績

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[6]。

副作用発現頻度は、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg群で3.1%（2/64例）、40mg群で5.4%（3/56例）であった。20mg群では2例で下痢の副作用が発現した。

〈予防試験成績〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（成人及び10歳以上の小児）

(1) 単回吸入投与時のインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者の同居家族又は共同生活者（10歳以上）を対象として、ラニナミビルオクタン酸エステル40mgを単回吸入投与したときのインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果（10日間）を二重盲検試験にて検討した。また、40mgを単回吸入投与と20mgを1日1回2日間吸入投与したときの発症抑制効果を比較した。

主要評価項目である臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は、ラニナミビルオクタン酸エステル40mg単回投与群で4.5%（12/267）、20mg2回投与群で4.5%（12/269）、プラセボ群で12.1%（32/265）であり、ラニナミビルオクタン酸エステル40mg単回投与群はプラセボ群と比較して統計的に有意に低かった（P=0.0015）。また、プラセボ群に対する相対リスク減少率[95%信頼区間]は、40mg単回投与群で62.8%[29.3～80.4]、20mg2回投与群で63.1%[29.8～80.5]であり、両群で同程度であった。

ウイルス型・亜型別の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は、ラニナミビルオクタン酸エステル40mg単回投与群、20mg2回投与群、及びプラセボ群で、A型（H3N2）ではそれぞれ4.5%（12/265）、4.7%（12/258）、及び12.4%（32/258）、B型ではそれぞれ0.0%（0/2）、0.0%（0/3）、及び0.0%（0/2）であった[7]。

臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合

投与群	ラニナミビル オクタン酸エステル水和物		プラセボ
	40mg[a]単回	20mg[a]2日間	
被験者数（例）	267	269	265
発症被験者数（例）	12	12	32
発症割合（%）	4.5	4.5	12.1
P値[b]	0.0015	-	-
相対リスク減少率[c]（%）[95%信頼区間]	62.8 [29.3～80.4]	63.1 [29.8～80.5]	-

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

副作用発現頻度は、ラニナミビルオクタン酸エステル40mg単回投与群で1.9%（5/267例）、20mg2回投与群で1.9%（5/269例）で、主な副作用は尿中ブドウ糖陽性0.7%（2/267例）であった。

(2) 2日間吸入投与時のインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果

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）を二重盲検比較試験にて検討した。

主要評価項目である臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg2回投与群で3.9%（19/487）、プラセボ群で16.9%（81/478）であり、プラセボ群と比較して統計的に有意に低かった（P<0.0001）。また、プラセボ群に対する相対リスク減少率[95%信頼区間]は、77.0%[62.7～85.8]であった。

ウイルス型・亜型別の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg2回投与群及びプラセボ群で、A型（H3N2）ではそれぞれ3.6%（16/443）及び17.3%（75/434）、B型ではそれぞれ7.0%（3/43）及び14.0%（6/43）であった[8]。

臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合

投与群	ラニナミビル オクタン酸エステル水和物	プラセボ
	20mg[a]2日間	
被験者数（例）	487	478
発症被験者数（例）	19	81
発症割合（%）	3.9	16.9
P値[b]	<0.0001	
相対リスク減少率[c]（%）[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）

副作用発現頻度は、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg2回投与群で3.1%（17/552例）で、主な副作用は下痢0.7%（4/552例）であった。

17.1.4 国内第Ⅲ相試験（10歳未満の小児）

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者の同居家族又は共同生活者（2～9歳）を対象として、ラニナミビルオクタン酸エステル20mgを単回吸入投与したときのインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果（10日間）を二重盲検比較試験にて検討した。

主要評価項目である臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg単回投与群で10.5%（18/171）、プラセボ群で19.4%（33/170）であり、プラセボ群と比較して統計的に有意に低かった（P=0.0232）。

また、プラセボ群に対する相対リスク減少率[95%信頼区間]は、45.8%（7.5～68.2）であった。

ウイルス型・亜型別の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg単回投与群及びプラセボ群で、A型（H3N2）ではそれぞれ10.9%（18/165）及び19.6%（33/168）、B型ではそれぞれ0.0%（0/2）及び当該感染被験者なしであった[9]。

臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合

投与群	ラニナミビル オクタン酸エステル水和物	プラセボ
	20mg[a]単回	
被験者数（例）	171	170
発症被験者数（例）	18	33
発症割合（%）	10.5	19.4
P値[b]	0.0232	
相対リスク減少率[c]（%）[95%信頼区間]	45.8 [7.5～68.2]	

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

副作用発現頻度は、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg単回投与群で1.2%（2/171例）で認められた副作用は、軟便、ALT上昇及びAST上昇が各0.6%（1/171例）であった。

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 国内第Ⅳ相試験

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[10]。

副作用発現頻度は、ラニナミビルオクタン酸エステル40mg群で13.7%(14/102例)であった。主な副作用は、下痢2.9%(3/102例)であった。

注)本剤の承認された1回の最大用量は、20mg(10歳未満の小児)及び40mg(成人及び10歳以上の小児)である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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。

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、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。

18.2 抗ウイルス作用(*in vitro*)

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[11]。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、インフルエンザA型(H1N1)pdm09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)に対しても抗ウイルス作用(ノイラミニダーゼ阻害活性)を示した[11)-13)]。

18.3 抗ウイルス作用(*in vivo*)

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[14]。

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(24μg/kg及び240μg/kg)は、鼻腔洗浄液中のウイルス力価を低下させた[14)、15)]。

また、インフルエンザA型(H1N1)pdm09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[12]。

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[13]。

18.4 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。

19. 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)

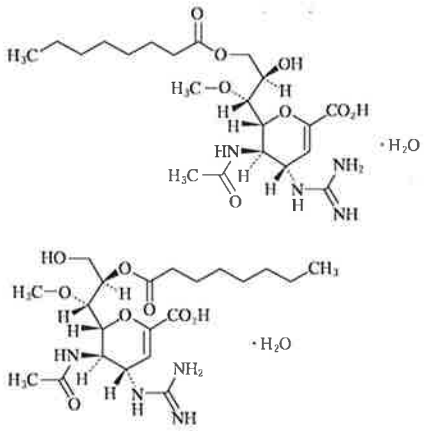
化学名：(2*R*,3*R*,4*S*)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-1-methoxy-3-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-carboxylic acid monohydrate
(2*R*,3*R*,4*S*)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1*S*,2*R*)-3-hydroxy-1-methoxy-2-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-carboxylic acid monohydrate

分子式：$C_{21}H_{36}N_4O_8 \cdot H_2O$

分子量：490.55

性　状：白色の粉末である。

構造式：



融　点：約235℃(分解)

分配係数：log Pow=0.0(pH7.0、オクタノール/水系)

22. 包装

2容器(2キット)

23. 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) 社内資料：CS-8958第Ⅲ相試験-未成年(10歳代)のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験-(2010年9月10日承認、CTD2.7.6.13)
7) Kashiwagi S, et al. : Clin Infect Dis. 2016 ; 63(3) : 330-337
8) Kashiwagi S, et al. : J Infect Chemother. 2013 ; 19(4) : 740-749
9) 社内資料：10歳未満の小児を対象にインフルエンザウイルス感染症発症抑制効果の検証を目的としたプラセボとの無作為化二重盲検比較試験
10) Watanabe A. : J Infect Chemother. 2013 ; 19(1) : 89-97
11) Yamashita M, et al. : Antimicrob Agents Chemother.2009 ; 53(1) : 186-192
12) Itoh Y, et al. : Nature. 2009 ; 460(7258) : 1021-1025
13) Kiso M, et al. : PLoS Pathog. 2010 ; 6(2) : e1000786
14) Kubo S, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2010 ; 54(3) : 1256-1264
15) 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(2010年9月10日承認、CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

25. 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。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

Daiichi-Sankyo
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

2025年 1 月改訂(第 4 版、再審査結果)
＊2024年10月改訂(第 3 版)

貯法：室温保存
有効期間：36ヵ月

03

日本標準商品分類番号
87625

承認番号	販売開始
30100AMX00010	2019年10月

長時間作用型ノイラミニダーゼ阻害剤

処方箋医薬品注)

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物吸入剤

イナビル®吸入懸濁用160mgセット

INAVIR®FOR INHALATION SUSPENSION

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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。[5.1-5.4 参照]

2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
イナビル吸入懸濁用160mgセット	1バイアル中 ラニナミビルオクタン酸エステル水和物　166.1mg (ラニナミビルオクタン酸エステルとして160mg)	チロキサポール

ネブライザ吸入器を添付

3.2 製剤の性状

販売名	性状
イナビル吸入懸濁用160mgセット	白色の粉末を含む塊状の凍結乾燥製剤である。生理食塩液を加えると白色の懸濁液となる。

4. 効能又は効果

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。[1. 参照]

5.2 本剤の予防投与における有効性及び安全性は確立していない。[1. 参照]

5.3 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。[1. 参照]

5.4 本剤は細菌感染症には効果がない。[1.、8.2 参照]

6. 用法及び用量

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160mgを日本薬局方生理食塩液2mLで懸濁し、ネブライザを用いて単回吸入投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 本剤を吸入する際には、ジェット式ネブライザを使用すること。添付のネブライザ吸入器を使用する際に、事前にコンプレッサーとの適合性を確認すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無又は種類にかかわらず、インフルエンザ罹患時には、異常行動を発現した例が報告されている。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、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、少なくとも発熱から2日間、保護者等は転落等の事故に対する防止対策を講じること、について患者・家族に対し説明を行うこと。なお、転落等の事故に至るおそれのある重度の異常行動については、就学以降の小児・未成年者の男性で報告が多いこと、発熱から2日間以内に発現することが多いこと、が知られている。[11.1.3 参照]

8.2 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。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。[5.4 参照]

8.3 本剤投与後に失神やショック症状があらわれるおそれがある。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及び本剤による可能性がある。患者には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。[11.1.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 慢性呼吸器疾患(気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等)を有する患者

患者の状態を十分に観察しながら投与すること。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、気管支攣縮や呼吸機能低下があらわれるおそれがある。[11.1.2 参照]

9.1.2 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

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。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。動物実験(ラット)で胎盤通過性が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。[16.6.2 参照]

＊10. 相互作用

10.2 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
経鼻弱毒生インフルエンザワクチン	経鼻弱毒生インフルエンザワクチンの効果が得られないおそれがある。	ワクチンウイルスの増殖が抑制され、経鼻弱毒生インフルエンザワクチンの効果が減弱する可能性がある。

®登録商標

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)

失神、呼吸困難、蕁麻疹、血圧低下、顔面蒼白、冷汗等があらわれることがある。本剤投与後に失神やショック症状があらわれた場合には、患者に仰臥位をとらせ安静を保つとともに、補液を行うなど適切な処置を行うこと。[8.3 参照]

11.1.2 気管支攣縮(頻度不明)、呼吸困難(頻度不明)

[9.1.1 参照]

11.1.3 異常行動(頻度不明)

因果関係は不明であるものの、インフルエンザ罹患時には、転落等に至るおそれのある異常行動(急に走り出す、徘徊する等)があらわれることがある。[8.1 参照]

11.1.4 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)(頻度不明)、多形紅斑(頻度不明)

11.2 その他の副作用

	0.5%未満	頻度不明[注]
過敏症		蕁麻疹、発疹、紅斑、そう痒
消化器	嘔吐	下痢、胃腸炎、悪心、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上昇、AST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)同一成分含有の製剤において認められている副作用のため頻度不明。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

添付のネブライザ吸入器は再使用しないこと。

16. 薬物動態

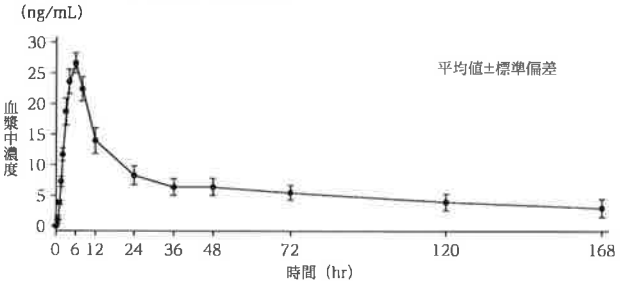
16.1 血中濃度

16.1.1 血漿中濃度

〈成人〉

健康成人男性8例にラニナミビルオクタン酸エステルとして160mgをネブライザを用いて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次のとおりであった[1]。

ラニナミビルの血漿中濃度推移



血漿中ラニナミビルの薬物動態パラメータ

投与量	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax[a] (hr)	AUClast (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
160mg	8	26.6±1.6	6.0 (6.0～6.0)	1040±217	115.6±46.1

a)中央値(最小値～最大値)　　平均値±標準偏差

〈小児〉(参考：イナビル吸入粉末剤)

4～12歳の小児のインフルエンザウイルス感染症患者19例に吸入粉末剤をラニナミビルオクタン酸エステルとして20mg又は40mg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次のとおりであった。

ラニナミビルの血漿中濃度(吸入粉末剤投与)

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

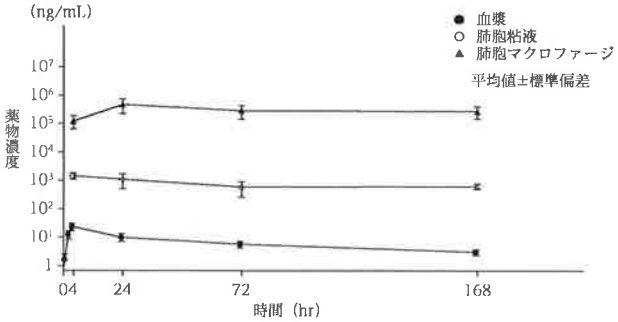
単位：ng/mL　　平均値±標準偏差

16.3 分布

16.3.1 組織移行

健康成人男性24例にラニナミビルオクタン酸エステルとして160mgをネブライザを用いて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次のとおりであった[1]。

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



各測定時点6例(ただし、0.5時間、2時間、3.5時間後の血漿中濃度は24例)

ラニナミビルの薬物動態パラメータの推定値

試料	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUClast (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
血漿	24.0	3.5	1180	86.5
肺胞粘液	1.46×10^3	4.0	128×10^3	219
肺胞マクロファージ	480×10^3	24.0	52.4×10^6	−

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。

16.3.2 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(*in vitro*)。

16.4 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。

16.5 排泄

健康成人男性8例に吸入粉末剤をラニナミビルオクタン酸エステルとして40mg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。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

クレアチニンクリアランス(CLcr)値により規定された腎機能低下者13例に吸入粉末剤を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(CLcr：50～80mL/min)、中等度(CLcr：30～50mL/min)及び重度(CLcr：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[2]。

16.6.2 高齢者

健康な高齢者(65歳以上)6例に吸入粉末剤を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。[9.8 参照]

注)本剤の承認された用法及び用量は、ネブライザによる160mg単回吸入投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(成人及び10歳以上の小児)

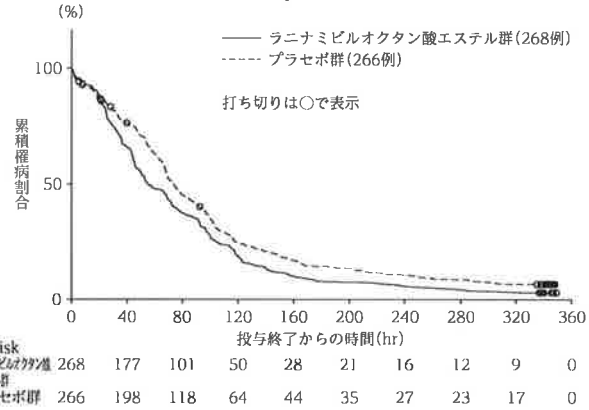
成人及び10歳以上の小児(534例)を対象にプラセボ対照無作為化単盲検並行群間比較試験を実施した。主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間(全てのインフルエンザ症状が「なし」又は「軽度」に改善し、それらが21.5時間以上持続するまでの時間)についての結果は以下のとおりであり、プラセボに対するラニナミビルオクタン酸エステル160mgの優越性が検証された(層別一般化Wilcoxon検定:P=0.0024)。また、副作用発現頻度は、ラニナミビルオクタン酸エステル160mg群で2.2%(6/268例)であった。主な副作用は、下痢0.7%(2/268例)であった[3]。

インフルエンザ罹病時間

	ラニナミビルオクタン酸エステル群(268例)	プラセボ群(266例)
中央値[95%信頼区間](hr)	55.3[48.9, 68.8]	73.6[67.8, 84.3]
P値[a)]	0.0024	

a)有意水準両側5%、ワクチン接種の有無を層とした層別一般化Wilcoxon検定

インフルエンザ罹病時間に係るKaplan-Meier推定値



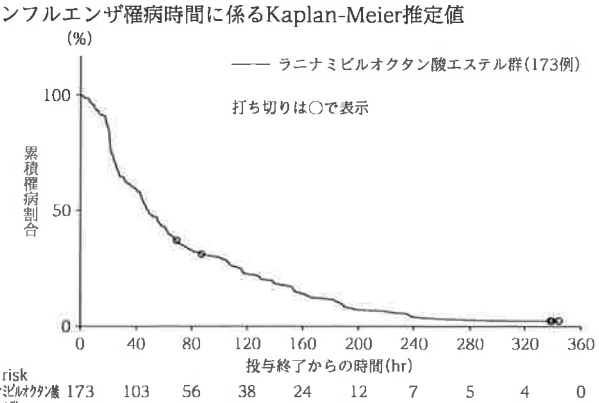
At risk

ラニナミビルオクタン酸エステル群	268	177	101	50	28	21	16	12	9	0
プラセボ群	266	198	118	64	44	35	27	23	17	0

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(10歳未満の小児)

10歳未満の小児(173例;0歳1例、1~6歳117例、7~9歳55例)を対象に非対照非盲検試験を実施した。主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間(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)の中央値[95%信頼区間]は49.0[43.0, 61.0]時間であった。また、副作用発現頻度は、1.7%(3/173例)であった。認められた副作用は、便秘、悪心及び嘔吐が各0.6%(1/173例)であった[4]。

インフルエンザ罹病時間に係るKaplan-Meier推定値



At risk

ラニナミビルオクタン酸エステル群	173	103	56	38	24	12	7	5	4	0

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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。

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、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。

18.2 抗ウイルス作用(*in vitro*)

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[5]。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、インフルエンザA型(H1N1)pdm09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)に対しても抗ウイルス作用(ノイラミニダーゼ阻害活性)を示した[5)-7)]。

18.3 抗ウイルス作用(*in vivo*)

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[8]。

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(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[8)、9)]。

また、インフルエンザA型(H1N1)pdm09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[6]。

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[7]。

18.4 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。

19. 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)

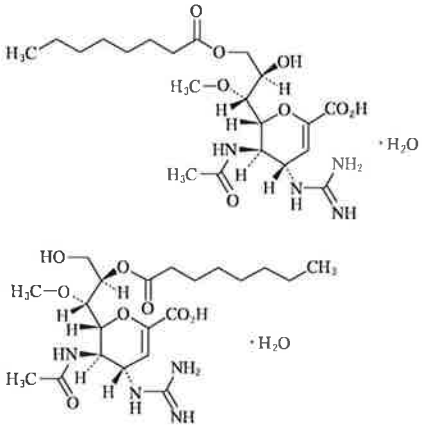
化学名:(2*R*,3*R*,4*S*)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-1-methoxy-3-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-carboxylic acid monohydrate
(2*R*,3*R*,4*S*)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1*S*,2*R*)-3-hydroxy-1-methoxy-2-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-carboxylic acid monohydrate

分子式:$C_{21}H_{36}N_4O_8 \cdot H_2O$

分子量:490.55

性　状:白色の粉末である。

構造式:



融　点:約235℃(分解)

分配係数:log Pow=0.0(pH7.0、オクタノール/水系)

22. 包装

5バイアル(ネブライザ吸入器　5個添付)

23. 主要文献

1) Toyama K, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2018 ; 62(1) : e01722-17
2) Ishizuka H, et al. : J Clin Pharmacol. 2011 ; 51(2) : 243-251
3) 社内資料：成人及び10歳以上の小児のインフルエンザウイルス感染症患者を対象としたプラセボ対照無作為化単盲検比較試験（2019年6月18日承認、CTD2.7.6.2）
4) 社内資料：10歳未満の小児のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした非対照非盲験試験（2019年6月18日承認、CTD2.7.6.3）
5) Yamashita M, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2009 ; 53(1) : 186-192
6) Itoh Y, et al. : Nature. 2009 ; 460(7258) : 1021-1025
7) Kiso M, et al. : PLoS Pathog. 2010 ; 6(2) : e1000786
8) Kubo S, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2010 ; 54 (3) : 1256-1264
9) 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（イナビル吸入粉末剤　2010年9月10日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 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