

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成（一部2018に準拠）

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

剤形	ドライパウダーインヘラー
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	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
一般名	和名：ザナミビル水和物（JAN） 洋名：Zanamivir Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：1999年12月27日 薬価基準収載年月日：2001年2月2日（健保等一部限定適用） 発売年月日：2000年12月8日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社 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） 医療関係者向けホームページ https://gskpro.com

本IFは2021年8月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IF の様式】

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	11. 製剤中の有効成分の定量法	8
1. 開発の経緯	1	12. 力価	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	13. 混入する可能性のある夾雑物	9
II. 名称に関する項目	3	14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器 に関する情報	10
1. 販売名	3	15. 刺激性	10
(1) 和名	3	16. その他	10
(2) 洋名	3	V. 治療に関する項目	11
(3) 名称の由来	3	1. 効能又は効果	11
2. 一般名	3	2. 用法及び用量	12
(1) 和名（命名法）	3	3. 臨床成績	12
(2) 洋名（命名法）	3	(1) 臨床データパッケージ	12
(3) ステム	3	(2) 臨床効果	12
3. 構造式又は示性式	3	(3) 臨床薬理試験	20
4. 分子式及び分子量	3	(4) 探索的試験	21
5. 化学名（命名法）	3	(5) 検証的試験	21
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(6) 治療的使用	22
7. CAS登録番号	4	VI. 薬効薬理に関する項目	23
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理学的に関連ある化合物 又は化合物群	23
1. 物理化学的性質	5	2. 薬理作用	23
(1) 外観・性状	5	(1) 作用部位・作用機序	23
(2) 溶解性	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	24
(3) 吸湿性	5	(3) 作用発現時間・持続時間	30
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5	VII. 薬物動態に関する項目	31
(5) 酸塩基解離定数	5	1. 血中濃度の推移・測定法	31
(6) 分配係数	5	(1) 治療上有効な血中濃度	31
(7) その他の主な示性値	5	(2) 最高血中濃度到達時間	31
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	31
3. 有効成分の確認試験法	6	(4) 中毒域	36
4. 有効成分の定量法	6	(5) 食事・併用薬の影響	36
IV. 製剤に関する項目	7	(6) 母集団（ポピュレーション）解析 により判明した薬物体内動態変動 要因	36
1. 剤形	7	2. 薬物速度論的パラメータ	36
(1) 投与経路	7	(1) 解析方法	36
(2) 剤形の区別、外観及び性状	7	(2) 吸収速度定数	36
(3) 製剤の物性	7	(3) バイオアベイラビリティ	36
(4) 識別コード	7	(4) 消失速度定数	36
(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、 安定な pH 域等	7	(5) クリアランス	37
(6) 無菌の有無	7	(6) 分布容積	37
2. 製剤の組成	7	(7) 血漿蛋白結合率	37
(1) 有効成分（活性成分）の含量	7	3. 吸収	37
(2) 添加物	7	4. 分布	37
(3) 添付溶解液の組成及び容量	7	(1) 血液－脳関門通過性	37
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	7	(2) 血液－胎盤関門通過性	37
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	(3) 乳汁への移行性	38
5. 製剤の各種条件下における安定性	8	(4) 髄液への移行性	38
6. 溶解後の安定性	8	(5) その他の組織への移行性	38
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8		
8. 溶出性	8		
9. 生物学的試験法	8		
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	8		

5. 代謝	39	(4) その他の特殊毒性	57
(1) 代謝部位及び代謝経路	39	X. 管理的事項に関する項目	58
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	40	1. 規制区分	58
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	40	2. 有効期間又は使用期限	58
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	40	3. 貯法・保存条件	58
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	40	4. 薬剤取扱い上の注意点	58
6. 排泄	40	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	58
(1) 排泄部位及び経路	40	(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	58
(2) 排泄率	40	(3) 調剤時の留意点について	58
(3) 排泄速度	41	5. 承認条件等	58
7. トランスポーターに関する情報	42	6. 包装	58
8. 透析等による除去率	42	7. 容器の材質	58
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	43	8. 同一成分・同効薬	59
1. 警告内容とその理由	43	9. 国際誕生年月日	59
2. 禁忌内容とその理由	43	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	59
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	43	11. 薬価基準収載年月日	59
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	43	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	59
5. 重要な基本的注意とその理由	44	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	59
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	45	14. 再審査期間	59
(1) 合併症・既往歴等のある患者	45	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	59
(2) 腎機能障害患者	46	16. 各種コード	60
(3) 肝機能障害患者	46	17. 保険給付上の注意	60
(4) 生殖能を有する者	46	X I. 文献	61
(5) 妊婦	46	1. 引用文献	61
(6) 授乳婦	46	2. その他の参考文献	61
(7) 小児等	46	X II. 参考資料	62
(8) 高齢者	46	1. 主な外国での発売状況	62
7. 相互作用	46	2. 海外における臨床支援情報	64
(1) 併用禁忌とその理由	46	(1) 妊婦に関する海外情報	64
(2) 併用注意とその理由	46	(2) 小児等に関する記載	64
8. 副作用	47	X III. 備考	66
(1) 重大な副作用と初期症状	47	その他の関連資料	66
(2) その他の副作用	47		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	52		
10. 過量投与	52		
11. 適用上の注意	52		
12. その他の注意	52		
(1) 臨床使用に基づく情報	52		
(2) 非臨床試験に基づく情報	52		
IX. 非臨床試験に関する項目	53		
1. 薬理試験	53		
(1) 薬効薬理試験	53		
(2) 副次的薬理試験	53		
(3) 安全性薬理試験	53		
(4) その他の薬理試験	54		
2. 毒性試験	54		
(1) 単回投与毒性試験	54		
(2) 反復投与毒性試験	54		
(3) 生殖発生毒性試験	56		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ザナミビルは、英国グラクソ・スミスクライン社において開発された、シアル酸誘導体の抗インフルエンザウイルス薬である。

A 型、B 型インフルエンザウイルス粒子の表面には 2 種類のスパイク状の糖蛋白質（ヘマグルチニンとノイラミニダーゼ）が存在する。本剤は、感染細胞からウイルス粒子の遊離に不可欠な酵素であるノイラミニダーゼの活性を選択的に阻害する新しい機序により、抗インフルエンザウイルス作用を示す。

本剤は吸入投与により、インフルエンザウイルスの主要な感染・増殖部位である気道粘膜上皮細胞の表面に直接分布して、A 型及び B 型インフルエンザウイルスに特異的に作用する薬剤である。

本剤は、1990 年、英国グラクソ・スミスクライン社がオーストラリアバイオタ社より導入し、その開発が本格的に開始された。海外では、第 I 相試験が 1993 年より英国で実施された。その後欧州、北米及びオーストラリアを中心とする南半球で検討が重ねられ、有効性と安全性が認められたため、まず 1998 年にオーストラリアで本剤の承認申請が行われ、1999 年 3 月に承認された。また欧州では相互認証制度の基準国であるスウェーデンで 1999 年 2 月に承認された後、他の欧州諸国（EU）14 カ国すべてが 1999 年 6 月に、米国では 1999 年 7 月にそれぞれ承認となった。現在米国及び英国、ドイツなど EU 諸国、オーストラリア、ニュージーランドなどにおいて発売されている。

我が国では 1994 年に第 I 相試験に着手し、続いて 1995 年よりプラセボとの比較による第 II 相試験が行われ、投与経路、投与量、及びその有効性、安全性が検討された。

この結果は、海外で実施された第 III 相試験の 3 種の試験の各々及びメタアナリシスの結果と同様の傾向であったため、第 III 相試験は海外データを利用し、治療の成人適応について 1999 年 8 月に本剤の承認申請を行い、1999 年 12 月に承認された。6 年間の再審査期間を経て、2009 年 12 月に再審査結果通知を受け、再審査を終了した。

治療の小児適応については 2001 年に第 III 相試験を行い、海外データと合わせて 2001 年に承認申請を行い、2006 年 2 月に承認された。4 年間の再審査期間を経て、2011 年 12 月に再審査結果通知を受け、再審査を終了した。

予防の効能については国内第 III 相試験及び海外データをもとに 2006 年 5 月に承認申請を行い、2007 年 1 月に承認された。4 年間の再審査期間を経て、2014 年 3 月に再審査結果通知を受け、再審査を終了した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ (NA) を特異的に阻害することで、A 型、B 型インフルエンザウイルスの増殖を阻止する。

(「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

- (2) ディスクヘラーを用いた吸入投与*により、インフルエンザウイルスの感染・増殖部位である気道に直ちに薬剤を到達させ、全身への影響が少ない。

(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 11. 適用上の注意」の項参照)

- (3) 耐性を生じにくい。

(「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績 3) 耐性の発現」の項参照)

- (4) 鳥インフルエンザウイルス (H5N1) に対しても *in vivo* で効果が認められている。

(「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績 2) 抗インフルエンザウイルス作用 b) *in vivo* での検討」の項参照)

- (5) 治療：

<成人>

国内臨床試験において、総症例 291 例 (40mg/日 111 例、吸入・鼻腔内噴霧 40 例を含む) 中、50 例 (17.2%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された (承認時)。

使用成績調査及び特定使用成績調査 5,393 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 (再審査終了時)。

予防：

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

特定使用成績調査 289 例中、副作用は報告されなかった (再審査終了時)。

(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 8. 副作用」の項参照)

- (6) 重大な副作用

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)、気管支攣縮、呼吸困難、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、異常行動があらわれることがある。

(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

*：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、使用方法を指導すること。

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

リレンザ

(2) 洋名

RELENZA

(3) 名称の由来

relieveinfluenza より命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ザナミビル水和物（JAN）

(2) 洋名（命名法）

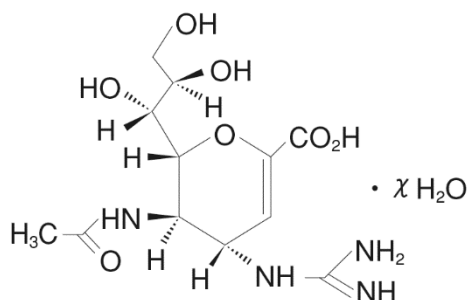
Zanamivir Hydrate（JAN）

zanamivir（INN、BAN、USAN）

(3) ステム

antivirals（抗ウイルス剤）：vir、neuraminidase inhibitors（ノイラミニダーゼ阻害剤）：-amivir

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_7 \cdot x\text{H}_2\text{O}$

分子量：332.31 ($\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_7$)

5. 化学名（命名法）

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

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

GG167（日本）（治験番号）

GR121167（日本）（化合物番号）

7. CAS 登録番号

139110-80-8

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

本品は放・吸湿性がある。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 300℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：約 2.4（カルボキシル基）、約 13（グアニジノ基）

(6) 分配係数

該当資料なし

（ザナミビルは両性イオンとして存在するため、測定不可能。）

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：+36.0～38.0°（アセトン及び水分を換算した脱水物 0.5g、水、50mL、100nm）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験区分	温度(℃)	湿度(%RH)	光	保存形態	保存期間(ヵ月)	測定項目	結 果
長期保存試験	30	60	遮光	2 重ポリエチレン袋（密閉）＋アルミニウム袋	0、3、6、9、12、18、24、36	1. 性状 2. 確認試験 ¹⁾ 3. 純度試験・類縁物質 4. 水分 5. 粒子径 6. 含量	変化なし
加速試験	40	75	遮光	2 重ポリエチレン袋（密閉）＋アルミニウム袋	0、1、3、6		変化なし
苛酷試験	光	約 25	—	白色蛍光灯 近紫外線ランプ	2 重ポリエチレン袋（密閉）		0、28 日間（総照度約 120～180lux・hr 及び総近紫外放射エネルギー約 200～300W・hr/m ² ）
	温度	60	—	遮光	褐色ガラス瓶（密閉）		0、1
	温度湿度	40	75	遮光	褐色ガラス瓶（開放）		0、1
							粒度分布に変化が見られた 水分量の増加が（1.4%）認められた

—：測定せず

1)：苛酷試験（40℃/75%RH、60℃保存）についてのみ実施

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー（紫外吸光光度計：測定波長：234nm）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

吸入

(2) 剤形の区別、外観及び性状

剤形の区別：ドライパウダーインヘラー

外観及び性状：両面アルミニウムのブリスター包装で、その内容物は白色の粉末である。

(3) 製剤の物性

ザナミビルの粒子径：5 μ m 未満 90%以上

(4) 識別コード

該当しない

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

該当しない

(6) 無菌の有無

本剤は無菌製剤ではない。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

有効成分の含量：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。

(2) 添加物

賦形剤 乳糖水和物^{注)}

注) 夾雑物として乳蛋白を含む。

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 製剤の各種条件下における安定性

保存形態：アルミニウムブリスター

試験区分		温度（℃）	湿度（%RH）	光	保存形態	保存期間（ヵ月）	測定項目	結 果
長期保存試験		30	60 ¹⁾	遮光	アルミニウムブリスター	0、3、6、9、12、18、24、36、48、60、84 ヶ月以上 ⁵⁾	1. 性状（外観、色、形状） 2. 確認試験 ²⁾ 3. 純度試験・類縁物質	変化なし
加速試験		40	75	遮光	アルミニウムブリスター	0、1、3、6	4. 水分 ³⁾ 5. 微粒子量	変化なし
苛酷試験	温度	60	—	遮光	アルミニウムブリスター	0、1	6. 微生物限度試験 ⁴⁾ 7. ザナミビル含量	変化なし

—：規定せず

1)：最終の3 ヶ月間は65%RH の条件にて保存

2)：苛酷試験についてのみ実施

3)：長期保存試験における9、12、18、24、36、48、60 及び84 ヶ月以上保存品ならびに苛酷試験について実施

4)：測定開始時及び長期保存試験における12、24、36、48、60 及び84 ヶ月以上保存品ならびに苛酷試験について実施

5)：119 ヶ月、122 ヶ月保存（64 ヶ月以降は30℃/65%RH で保存）又は96 ヶ月保存（37 ヶ月以降は30℃/65%RH で保存）

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

11. 製剤中の有効成分の定量法

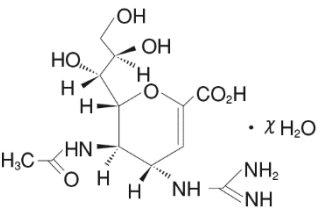
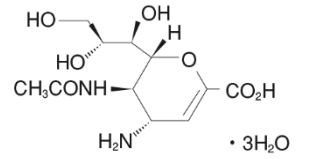
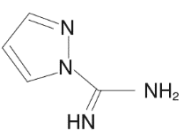
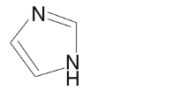
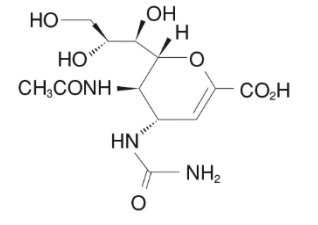
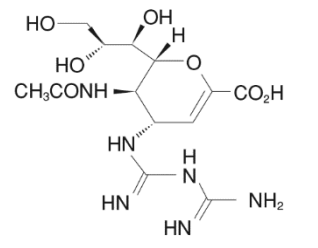
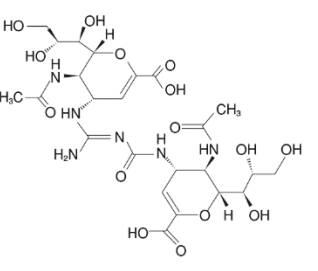
液体クロマトグラフィー（紫外吸光光度計：測定波長：234nm）

12. 力価

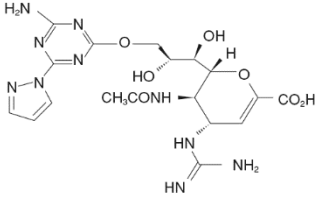
該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

合成過程上混入する可能性のある類縁物質は次のとおりである。

名称又はコード No.	化学名 (一般名)	構 造 式	由来
ザナミビル水和物 (日本 ; GG167) (英国 ; GR121167X)	(+)-(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-5-acetylamino-4-guanidino-6-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3-trihydroxypropyl)-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -pyran-2-carboxylic acid hydrate 一般名 [日本名] ザナミビル水和物 [英 名] zanamivir hydrate		原薬
GR121158D	(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-5-acetylamino-4-amino-6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,2,3-trihydroxypropyl]-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -pyran-2-carboxylic acid hydrate		中間体 原薬中の 不純物
ピラゾール-1 <i>H</i> -カルボキサミジン (GR169473A)	pyrazole-1 <i>H</i> -carboxamidine		合成原料 原薬中の 不純物
イミダゾール (CCI625)	1,3-diaza-2,4-cyclopentadiene		試薬 原薬中の 不純物
GR152919X	(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-5-acetylamino-4-[(aminocarbonyl)amino]-6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,2,3-trihydroxypropyl]-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -pyran-2-carboxylic acid		合成上の 不純物
GR212339X	(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-5-acetylamino-4-biguanido-6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,2,3-trihydroxypropyl]-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -pyran-2-carboxylic acid		合成上の 不純物
GR228446X	(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-5-acetylamino-4-{[({(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-5-acetylamino-2-carboxy-6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,2,3-trihydroxypropyl]-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -pyran-4-yl}amino)carbonyl]imino}(amino)methyl}amino}-6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,2,3-trihydroxypropyl]-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -pyran-2-carboxylic acid		合成上の 不純物

IV. 製剤に関する項目

名称又はコード No.	化学名 (一般名)	構 造 式	由来
GW420414X	(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-5-acetylamino-4-guanidino-6- ((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-3-[[4-amino-2-(1 <i>H</i> -pyrazol-1-yl)-1, 3,5-triazin-6-yl]oxy}-1,2-dihydroxypropyl)- 4,5-dihydro-4 <i>H</i> -pyran-2-carboxylic acid		合成上の 不純物

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

<参考>

ロタディスク：アルミニウム

ディスクヘラー（容器）：ポリプロピレンポリマー及びポリオキシメチレンポリマー（アセタール樹脂）

15. 刺激性

該当資料なし

16. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 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

（解説）

5.1 本剤は、A、B 型インフルエンザウイルスに共通してみられるノイラミニダーゼを特異的に阻害することにより、効果を発揮する。C 型インフルエンザウイルスには、このノイラミニダーゼが存在しないため、C 型インフルエンザウイルス感染症に対して効果がない。

5.2 本剤は抗インフルエンザウイルス剤であり、細菌感染症に対しては効果はない。細菌感染を有する患者に抗ウイルス剤のみで治療を続けるうちに細菌感染が進行するおそれがある。したがって、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。

5.3 本剤を A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療に用いる際には、患者の状態や他の治療法等を考慮し、本剤の必要性を慎重に検討してから、投与を開始する。

5.4 本剤は、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特異的に阻害し、宿主細胞からの遊離を抑制することにより、ウイルスの増殖を阻害する薬剤である。ウイルス自体を直接破壊する作用はない。よって、発症後、可能な限り速やかに投与することにより、治療効果が期待できる。なお、症状発現から 2 日（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。

5.5 インフルエンザウイルス感染症の予防に本剤を用いる場合の対象患者を具体的に記載した。

本剤を予防的に使用する際には、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のうち、高齢者、慢性心疾患患者、代謝性疾患患者、腎機能障害患者等のインフルエンザウイルス感染症予防の必要性が高いハイリスク集団を対象とすること。

2. 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。

（解説）

7.1 「1. 効能又は効果」の項 効能又は効果に関連する注意 5.4 参照。

7.2 海外の家族内における感染予防試験では、家族の中で最初にインフルエンザウイルス感染症を発症した患者との接触後 1.5 日（36 時間）以内に本剤の投与を開始していた。そのため、本剤を予防に用いる場合には、インフルエンザウイルス感染症患者に接触後 1.5 日以内に投与開始することとなった。接触後 36 時間以上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。また、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ので、用法及び用量通り 10 日間吸入すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない（2009 年 3 月以前承認品目）

(2) 臨床効果

〈治療試験成績〉

1) 本邦にて実施された臨床試験成績：国内第Ⅱ相試験（成人）¹⁾

ザナミビル吸入（20mg/日群、40mg/日群）5 日間投与において、二重盲検下で割り付けられた症例 333 例から、同意を撤回した症例又は有効性のデータが評価できなかった 15 例を除いた集団 318 例を対象として、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^{*1}した率を、プラセボを対照に二重盲検法により比較した。その結果、軽減日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。

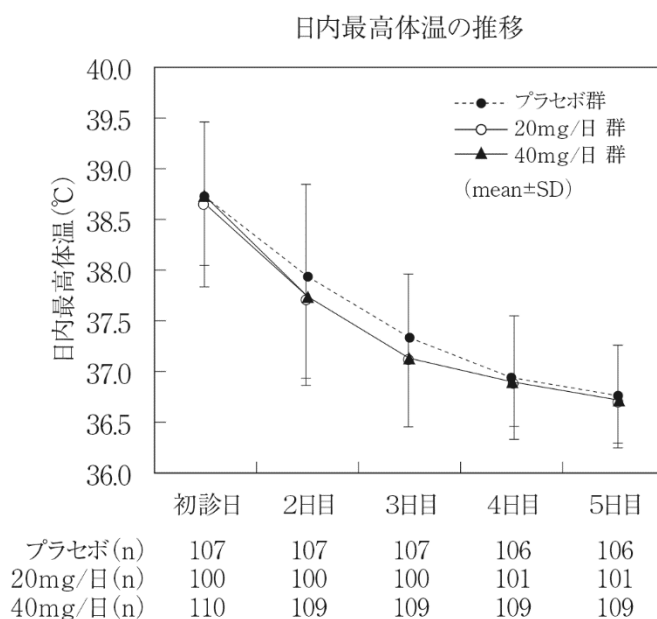
*1：発熱は腋窩体温が 37.0℃未満、頭痛及び筋肉痛は「ほとんど気にならない」又は「症状がない」の状態が 24 時間以上持続した場合を軽減と定義

インフルエンザ症状（発熱、頭痛及び筋肉痛）の軽減率推移（国内治療試験：成人）

		累積軽減率 (累積患者数)			
	投与群	プラセボ群 (107 例)	20mg/日群 (101 例)	40mg/日群 (110 例)	ザナミビル群 (211 例)
軽減日	1 日目 (投与開始日)	0.9% (1 例)	4.0% (4 例)	0.0% (0 例)	1.9% (4 例)
	2 日目	10.3% (11 例)	13.9% (14 例)	13.6% (15 例)	13.7% (29 例)
	3 日目	27.1% (29 例)	32.7% (33 例)	35.5% (39 例)	34.1% (72 例)
	4 日目	56.1% (60 例)	62.4% (63 例)	58.2% (64 例)	60.2% (127 例)
	5 日目	74.8% (80 例)	78.2% (79 例)	78.2% (86 例)	78.2% (165 例)
	6 日目	86.0% (92 例)	86.1% (87 例)	87.3% (96 例)	86.7% (183 例)
	7 日目	87.9% (94 例)	94.1% (95 例)	90.0% (99 例)	91.9% (194 例)
	8 日目	93.5% (100 例)	97.0% (98 例)	94.6% (104 例)	95.7% (202 例)
	9 日目	96.3% (103 例)	97.0% (98 例)	94.6% (104 例)	95.7% (202 例)
	10 日目	100 % (107 例)	100 % (101 例)	100 % (110 例)	100 % (211 例)

ザナミビル群：20mg/日群と 40mg/日群を合わせた群

また、投与期間中の日内最高体温は、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べ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）の軽減^{*2}を、治験計画不遵守症例を除いた集団でインフルエンザウイルスの感染が確認された症例において検討した結果、次表のようにザナミビルの吸入投与ではプラセボに比し、速やかな症状の回復がみられた。

*2：発熱は腋窩体温が 37.0℃未満、頭痛、筋肉痛、咽頭痛及び咳は「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

V. 治療に関する項目

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

		累積軽減率 (累積患者数)			
	投与群	プラセボ群 (54 例)	20mg/日群 (55 例)	40mg/日群 (63 例)	ザナミビル群 (118 例)
軽減日	1 日目 (投与開始日)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
	2 日目	3.7% (2 例)	3.6% (2 例)	6.4% (4 例)	5.1% (6 例)
	3 日目	5.6% (3 例)	14.6% (8 例)	20.6% (13 例)	17.8% (21 例)
	4 日目	20.4% (11 例)	25.5% (14 例)	33.3% (21 例)	29.7% (35 例)
	5 日目	35.2% (19 例)	32.7% (18 例)	52.4% (33 例)	43.2% (51 例)
	6 日目	46.3% (25 例)	45.5% (25 例)	66.7% (42 例)	56.8% (67 例)
	7 日目	57.4% (31 例)	60.0% (33 例)	74.6% (47 例)	67.8% (80 例)
	8 日目	61.1% (33 例)	69.1% (38 例)	79.4% (50 例)	74.6% (88 例)
	9 日目	64.8% (35 例)	78.2% (43 例)	84.1% (53 例)	81.4% (96 例)
	10 日目	100 % (54 例)	100 % (55 例)	100 % (63 例)	100 % (118 例)

ザナミビル群：20mg/日群と 40mg/日群をあわせた群

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。

1) 松本慶蔵ほか：化学療法の領域. 2000 ; 16 (S-1) : 3-22.

2) 海外にて実施された臨床試験成績：海外第Ⅲ相試験（成人）

a) 南半球²⁾、欧州³⁾、及び北米における臨床試験

インフルエンザウイルスの感染が確認された症例において、南半球、欧州の試験ではザナミビル吸入投与はプラセボに比し有意に速い軽減がみられたが、最も症例数の多かった北米の試験では本剤群とプラセボ群の軽減に要した日数について統計的な有意差は認められなかった。

なお、これらの試験では B 型インフルエンザウイルス感染症に対する効果を確認するには十分な症例数が収集されなかった。

インフルエンザ症状（発熱、頭痛、筋肉痛、咽頭痛及び咳）の軽減に要した日数（中央値）（海外治療試験：成人）

実施地域	南半球	欧 州	北 米
無作為化症例数	455 例	356 例	777 例
治験計画書から 逸脱した症例数	64 例 (14%)	18 例 (5%)	90 例 (12%)
投与された全例*	P6.5 日、Z5.0 日 p=0.011 455 例	P7.5 日、Z5.0 日 p<0.001 356 例	P6.0 日、Z5.5 日 p=0.228 777 例
インフルエンザウイルスの 感染が確認された症例*	P6.0 日、Z4.5 日 p=0.004 321 例	P7.5 日、Z5.0 日 p<0.001 277 例	P6.0 日、Z5.0 日 p=0.078 569 例

*P：プラセボ、Z：ザナミビル 20mg/日

プラセボとザナミビルの比較解析方法：Wilcoxon rank-sum test

2) The MIST : Lancet. 1998 ; 352 : 1877-1881.

3) Mäkelä MJ, et al. : Journal of Infection. 2000 ; 40 : 42-48.

i) 主要評価項目の結果

ザナミビル群 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。

その結果、南半球、欧州の試験では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が、北米の試験では群間に統計学的な有意差はみられなかった。

インフルエンザ症状（発熱、頭痛、筋肉痛、咽頭痛及び咳）の軽減に要した日数（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		検 定 (Wilcoxon rank-sum test)
	ザナミビル群 20mg/日群	プラセボ群	
投与された全例			
南半球	5.0 日 (227 例)	6.5 日 (228 例)	p=0.011
欧 州	5.0 日 (174 例)	7.5 日 (182 例)	p<0.001
北 米	5.5 日 (412 例)	6.0 日 (365 例)	p=0.228
インフルエンザウイルスの感染が確認された症例			
南半球	4.5 日 (161 例)	6.0 日 (160 例)	p=0.004
欧 州	5.0 日 (136 例)	7.5 日 (141 例)	p<0.001
北 米	5.0 日 (312 例)	6.0 日 (257 例)	p=0.078

上記南半球、欧州及び北米の試験において、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。

なお、これらの試験では B 型インフルエンザウイルス感染症に対する効果を確認するには十分な症例数が収集されなかった。

ウイルス型別のインフルエンザ症状（発熱、頭痛、筋肉痛、咽頭痛及び咳）の軽減に要した日数の中央値（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 (544 例)	6.5 日 (493 例)	1.5 日
B 型	4.5 日 (63 例)	6.5 日 (64 例)	2.0 日

ii) 副次的な評価項目の成績

インフルエンザウイルスの感染が確認された症例を対象にザナミビル 20mg/日吸入における症状の軽減の速さをプラセボを対照とし、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）の併発率について比較した結果を以下に示す。

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に要した日数及び二次的な合併症の併発率（海外治療試験：成人）

実施地域	咳の軽減日（中央値）		発熱の軽減日（中央値）		合併症併発率*	
	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
南半球	3.0 日	3.8 日	1.0 日	1.5 日	24%	30%
欧 州	3.0 日	4.0 日	1.5 日	2.0 日	24%	33%
北 米	3.0 日	4.5 日	1.5 日	1.5 日	15%	22%

*：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

南半球における臨床試験では、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。

欧州における臨床試験では、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。

北米における臨床試験では、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。

iii) その他の知見

本臨床成績の層別解析では、試験開始時に発熱が比較的高い患者（耳内あるいは口腔内体温で 38.3℃ 以上）、あるいは症状の程度が重度の患者で治療の有益性がより高くなる可能性のあることが示された。

b) ハイリスク患者に対する臨床試験成績

i) 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成績⁴⁾

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（発熱、頭痛、筋肉痛、咽頭痛及び咳）の軽減に要した日数の中央値
（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

* : Wilcoxon rank-sum test

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。

4) Murphy KR, et al. : Clin Drug Invest. 2000 ; 20 (5) : 337-349.

ii) ハイリスク患者での臨床試験成績⁵⁾

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 (発熱、頭痛、筋肉痛、咽頭痛及び咳) の軽減に要した日数の中央値
(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

* : Generalized Wilcoxon test

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

* : プラセボ群に対するザナミビル群の抗生物質による治療を必要とする合併症発現率の相対比

** : Mantel-Haenszel test

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の比較（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。

5) Lalezari J, et al. : Arch Intern Med. 2001 ; 161 : 212-217.

3) 小児を対象とした臨床試験

a) 国内第Ⅲ相試験

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。

b) 海外第Ⅲ相試験⁶⁾

5～12 歳までの小児を対象とし、ザナミビル吸入（20mg/日）5 日間投与の有効性、安全性をプラセボ対照二重盲検試験において検討した。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（ $p<0.001$ ）。

インフルエンザ主要症状の軽減に要した日数の中央値（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集団	4.0 日 (164 例)	5.25 日 (182 例)	1.25 日	<0.001 (0.5, 2.0)

* : Wilcoxon rank-sum test

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、嘔声、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。

6) Hedrick JA, et al. : Pediatr Infect Dis J. 2000 ; 19 : 410-417.

＜予防試験成績＞

1) 本邦にて実施された臨床試験成績：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（ $p=0.331$ 、Fisher の正確検定）。

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。

国内臨床試験では統計学的な有意差は認められなかったが、以下の理由から、医療上の必要性を考慮し、海外データも含めた試験結果を基に予防適用が承認された。

- ・ザナミビルは既に本邦でも治療の効能又は効果を有しており、予防の際には治療時よりもより少ないウイルス量を標的とする。
- ・ザナミビルは、生体そのものではなく生体内に存在するウイルスに作用することから、吸入がうまく出来れば、民族等による差は少ないと考えられ、海外臨床試験成績からその有効性は確認できる。
- ・既存のインフルエンザウイルス感染症の予防薬に耐性株の出現も報告されており、予防薬の選択肢を増やすことの公衆衛生上の意義は大きいと考えられる。

（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。

2) 海外にて実施された臨床試験成績：海外第Ⅲ相試験

a) 家族内における感染予防

家族内においてインフルエンザウイルス感染症患者在確認されてから、家族全員（5 歳以上）をザナミビル 10mg 1 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。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、以下のとおりであった。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（ $p<0.001$ ）。

インフルエンザウイルス感染症患者在 1 例以上認められた家族の割合（海外予防試験：家族内感染）

試験*	ザナミビル 10mg/日群	プラセボ群	p 値**
NAI30010	4%（7/169 家族）	19%（32/168 家族）	<0.001
NAI30031	4%（10/245 家族）	19%（46/242 家族）	<0.001

*NAI30010：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。

NAI30031：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。

**：Gart 及び Cox の正確検定

b) 同一地域に居住している被験者における感染予防

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、ザナミビル 10mg 1 日 1 回又はプラセボ 1 日 1 回、28 日間吸入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、以下のとおりであった。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（ $p<0.001$ ）。

V. 治療に関する項目

インフルエンザウイルス感染症患者の割合（海外予防試験：地域内感染）

試験*	ザナミビル 10mg/日群	プラセボ群	p 値**
NAIA3005	2.0% (11/553 例)	6.1% (34/554 例)	<0.001
NAI30034	0.2% (4/1,678 例)	1.4% (23/1,685 例)	<0.001

*NAIA3005：共通の大学に属する 18 歳以上の者を対象とした試験

NAI30034：共通のコミュニティに属する高齢者（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た試験

**：Gart 及び Cox の正確検定

c) 介護施設内における感染予防

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 10mg 1 日 1 回又は対照群 1 日 1 回、14 日間投与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（海外予防試験：介護施設内感染）

試験*	ザナミビル 10mg/日群	対照群*	p 値**
NAIA3003	4% (7/184 例)	8% (16/191 例)	0.085
NAIA3004	6% (15/240 例)	9% (23/249 例)	0.355

*NAIA3003（米国における臨床試験）：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

NAIA3004（欧州における臨床試験）：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

**：Gart 及び Cox の正確検定

米国における臨床試験（NAIA3003）では、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。

欧州における臨床試験（NAIA3004）では、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。

(3) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験

健康成人 6 名に対して本剤を 5mg、10mg、20mg と漸増（投与間隔：1 週間）し、2 名に対してはプラセボを各々単回吸入投与した結果、いずれの投与群においても副作用は認められず、臨床的に問題になるような理学的検査及び臨床検査の変化及び所見も認められなかった。

2) 反復投与試験

健康成人 6 名に対して本剤 1 回 20mg、2 名に対してプラセボを各々 1 日 2 回、6 日間吸入投与（計 11 回）した結果、副作用は認められず、耳鼻咽喉科学的診察においても局所の刺激性を示唆する所見は認められなかった。また、臨床的に問題となるような理学的検査及び臨床検査の変化及び所見も認められなかった。

（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。

(4) 探索的試験

16 歳以上の患者計 116 名を対象とした二重盲検法により、本剤吸入単独群（IH 群：ザナミビル 1 回 10mg（5mg×2 吸入））37 例、本剤吸入+鼻腔内噴霧群（IH+IN 群：ザナミビル吸入 1 回 10mg（5mg×2 吸入）+ザナミビル鼻腔内噴霧 1 回 6.4mg（1.6mg を各鼻腔 2 噴霧））40 例、又はプラセボ群（吸入 1 回 2 吸入+鼻腔内 1 回各鼻腔 2 噴霧）39 例の 3 群に分け、各々 1 日 2 回、5 日間投与した。

その結果、主要な 3 症状（発熱、頭痛、筋肉痛）の全てが軽減^{*3}する速さは、有効性の解析を行った 92 例において本剤吸入により軽減の速さにおいて統計学的に傾向差がみられた。（軽減日の中央値：IH 群 3.0 日、IH+IN 群 3.0 日、プラセボ群 4.0 日）

また、主要な 5 症状（発熱、頭痛、筋肉痛、咽頭痛、咳）の全てが軽減^{*4}する速さは、有効性の解析を行った投与全例において、3 群間の軽減の速さに有意差がみられた。また 5 症状の 2 群間の比較においては、IH 群はプラセボ群に比し軽減の速さが有意に速かったが、IH+IN 群とプラセボ群では統計的な有意差はみられなかった（軽減日の中央値：IH 群 3.0 日、IH+IN 群 4.5 日、プラセボ群 4.0 日）。

一方、安全性については、異常症状、臨床検査値異常変動に特に問題となる所見、及びザナミビル特有のものはみられなかった。

*3、*4：発熱は腋窩体温が 37.0℃未満、頭痛、筋肉痛、咽頭痛及び咳は「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

以上の成績から、ザナミビルは 1 回 10mg、1 日 2 回吸入のみによる投与で効果が期待できるものと考えられた。

（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。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

16 歳以上の患者を対象に、本剤 1 回 10mg あるいは 1 回 20mg を 1 日 2 回、5 日間吸入投与したときの治療効果、安全性についてプラセボを対照として比較検討した（二重盲検試験）。

臨床効果については「(2) 臨床効果 1) 本邦にて実施された臨床試験成績」の項参照。

また安全性については、ザナミビル投与と因果関係が否定できなかった異常症状、臨床検査値異常変動に、臨床特に関心となる所見は見られず、またその発現頻度は用量依存的に上昇することはなかった。

（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。

2) 比較試験

「(2) 臨床効果 1) 本邦にて実施された臨床試験成績」及び「(2) 臨床効果 2) 海外にて実施された臨床試験成績」の項参照。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

a) 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。

		副作用発現率	有効性 ^{注2}
解析対象全症例		1.3% (60/4,456 例)	97.2% (4,041/4,159 例)
ハイリスク患者以外		1.3% (53/4,014 例)	97.2% (3,643/3,747 例)
ハイリスク患者 ^{注1}		1.6% (7/442 例)	96.6% (398/412 例)
ハイ リ ス ク 因 子	高齢者（65 歳以上）	1.7% (4/231 例)	96.7% (204/211 例)
	慢性呼吸器疾患 （気管支喘息、COPD を含む）	1.1% (2/185 例)	96.0% (169/176 例)
	循環器系疾患（高血圧を除く）	3.3% (1/30 例)	100.0% (28/28 例)
	糖尿病	3.8% (2/53 例)	98.0% (50/51 例)
	慢性腎不全	0.0% (0/3 例)	100.0% (3/3 例)
年 齢	～5 歳未満	2.2% (1/46 例)	100.0% (44/44 例)
	5 歳～15 歳未満	0.7% (3/449 例)	98.1% (418/426 例)
	15 歳～65 歳未満	1.4% (52/3,730 例)	97.0% (3,375/3,478 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

b) 特定使用成績調査（有効性）

i) 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

ii) 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

c) 特定使用成績調査（耐性）

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）。ザナミビル投与前又は投与後の咽頭拭い液から分離同定された 580 例のインフルエンザウイルス株の 50% ウイルス増殖阻害濃度（IC₅₀）値より、ザナミビルの耐性が示唆されるウイルス株は認められなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

海外で実施した耐性化の調査については既に規制当局に報告済である。（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績 3) 耐性の発現」の項参照）

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

オセルタミビル

2. 薬理作用

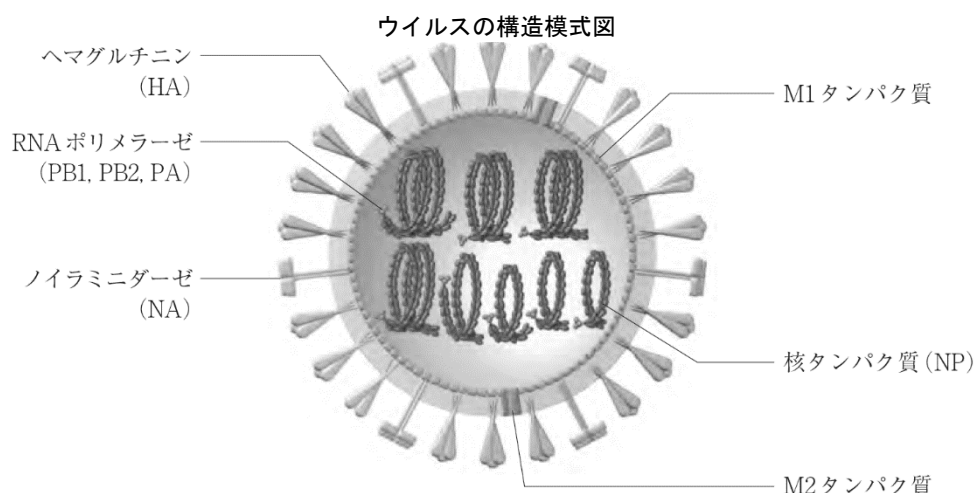
(1) 作用部位・作用機序

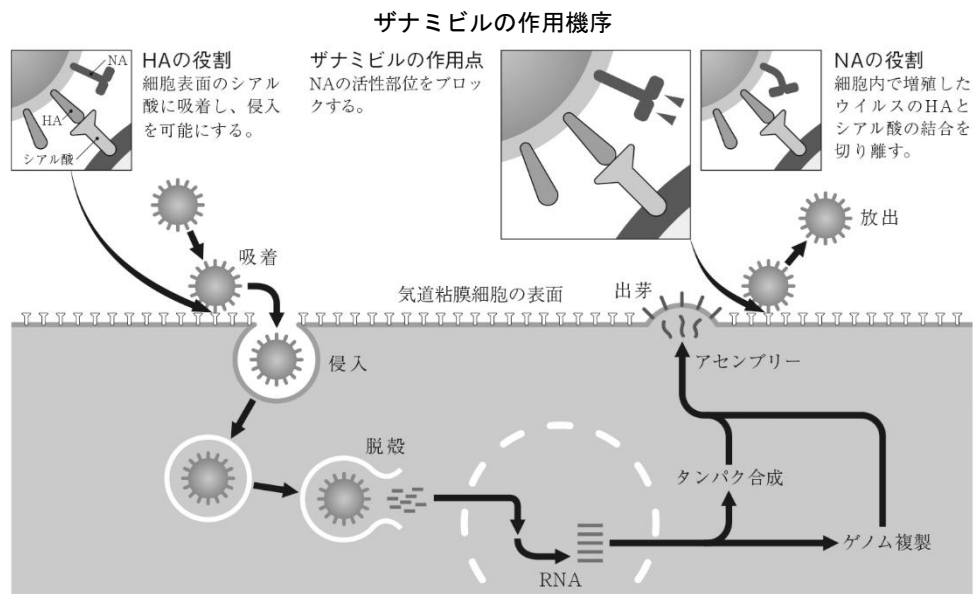
作用部位は、インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼである。

インフルエンザウイルスには、その表面にスパイク状のヘマグルチニン（HA）とノイラミニダーゼ（NA）が存在する。インフルエンザウイルスは、この HA と宿主細胞のシアル酸とを結合させ、宿主細胞内に侵入する。そして新たなウイルスを複製する過程を経て感染細胞から遊離し、次の宿主細胞へ結合することをくりかえすことにより、増殖し、感染を広げていく。

この増殖過程のうち、ウイルスが宿主細胞から遊離する際には、NA が HA とシアル酸との結合を切断する働きをする。ザナミビルは、このインフルエンザウイルスの NA の作用を特異的に阻害して、HA とシアル酸との結合の切断を妨げることにより、感染細胞からのウイルス粒子の遊離を阻害し、インフルエンザウイルスの感染の拡大を阻止する⁷⁾。

ザナミビルは A 型、B 型両方のインフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを阻害する^{8)・9)}。





(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 作用機序

a) インフルエンザウイルス NA に対する阻害作用

NA により代謝される 2'- (4-methylumbelliferyl) α -D-N-acetylneuraminic acid (MUN) を基質としてザナミビルのインフルエンザウイルス NA に対する阻害作用を検討した。海外の臨床分離株の NA に対するザナミビルの IC_{50} 値^{*1}は A 型で $0.00009\mu\text{g/mL} \sim 0.00051\mu\text{g/mL}$ ($0.0003\mu\text{M} \sim 0.0017\mu\text{M}$)、B 型で $0.00019\mu\text{g/mL} \sim 0.00040\mu\text{g/mL}$ ($0.00064\mu\text{M} \sim 0.0014\mu\text{M}$)、国内の臨床分離株では A 型で $0.00085\mu\text{g/mL} \sim 0.0030\mu\text{g/mL}$ ($0.0028\mu\text{M} \sim 0.01\mu\text{M}$)、B 型で $0.00025\mu\text{g/mL} \sim 0.00051\mu\text{g/mL}$ ($0.00082\mu\text{M} \sim 0.0017\mu\text{M}$)、ザナミビルはインフルエンザウイルス NA に対して親和性の高い阻害物質であることが示された⁷⁾。

*1 IC_{50} 値：ザナミビル存在下で、酵素反応速度が、ザナミビルを添加しない対照群の半分となるザナミビル濃度

b) インフルエンザウイルス NA に対する阻害機序

MUN を基質としてザナミビルのインフルエンザウイルス NA に対する阻害作用を検討し、拮抗阻害定数 K_i 値を求めた。ザナミビルの K_i 値は、A/Brazil/11/78 株に対して $0.46 \sim 1.0 \times 10^{-10}\text{M}$ 、A/X31 株 $0.38 \sim 2.3 \times 10^{-10}\text{M}$ 、B/HongKong/3/91 株 $5.0 \sim 10.1 \times 10^{-10}\text{M}$ と、3 株の NA に対してほぼ同じ、非常に小さな K_i 値が得られた。また、ザナミビル存在下におけるインフルエンザウイルスの酵素反応の結果をプロットしたグラフが直線性であった。これらの結果よりザナミビルが A 型、B 型インフルエンザウイルスの NA に対して高親和性の競合的阻害物質であることが示された。

c) インフルエンザウイルスの NA に対する阻害作用の特異性

インフルエンザウイルスに由来する NA 以外の NA に対するザナミビルの阻害活性 (K_i 値) を調べたところ、パラインフルエンザウイルスの NA に対しては $8 \times 10^{-4}\text{M}$ 、V.cholera の NA に対して $6 \times 10^{-5}\text{M}$ 、A.ureafaciens の NA に対して $>10^{-2}\text{M}$ 、ヒツジ肝臓の NA に対して $3 \times 10^{-4}\text{M}$ であった。これらの数値は、本剤のインフルエンザウイルスの NA に対する K_i 値 (A 型: 10^{-9}M 、B 型: 10^{-8}M) より非常に高く、本剤がインフルエンザウイルスの NA に特異性を持つことを示している⁷⁾。

2) 抗インフルエンザウイルス作用

a) in vitro での検討

i) プラーク形成抑制作用

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イヌ腎臓由来細胞（MDCK 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 IC₅₀ 値は A 型に対して 0.004μM～16μM、B 型に対しては 0.005μM～1.3μM、IC₉₀ 値は A 型に対して 0.065μM～>100μM、B 型に対して 0.065μM～8.6μM で、各対照薬物（アマンタジン、リマンタジン*²、リバビリン）よりも低い値を示した⁸⁾。

*2：リマンタジンは国内未承認

インフルエンザウイルス感染 MDCK 細胞における抗ウイルス薬のプラーク形成抑制作用

ウイルス株			プラーク形成抑制 (IC ₅₀ 、IC ₉₀ 値 (μM))								
			ザナミビル		アマンタジン		リマンタジン		リバビリン		
			IC ₅₀	IC ₉₀	IC ₅₀	IC ₉₀	IC ₅₀	IC ₉₀	IC ₅₀	IC ₉₀	
研究所保存株	A/FM/1/47 (H1N1)		0.004	0.21	5.3	>26.7	0.62	20.7	54	175	
	A/Brazil/11/78 (H1N1)		0.014	0.35	7.3	>26.7	0.6**	>26.7**	32	140	
	A/Singapore/1/57 (H2N2)		0.014	0.065	3.2	>26.7	0.45*	>8.0	40	204	
	A/AICHI/2/68 (H3N2)		0.014	0.074	4.4	>26.7	NT	NT	32.4	116	
	A/Mississippi/1/85 (H3N2)		0.014	0.35	1.1	>26.7	<0.27	>26.7	10.4	56	
	B/Victoria/102/85		0.005	0.07	>26.7	>26.7	>26.7**	>26.7**	6.1	90	
臨床分離株	A/Stockholm/21/90 (H1N1)		(c) ¹⁾ (e) ²⁾	0.37 0.05	59.3 0.44	>26.7 >26.7	>26.7 >26.7	12 >26.7	>26.7 >26.7	37.5 34.5	152 120
	A/Stockholm/24/90 (H1N1)		(c) (e)	1.2 16	91.5 >100	>26.7 >26.7	>26.7 >26.7	>26.7 >26.7	28 44.6	115 170	
	A/Stockholm/19/91 (H1N1)		(c) (e)	12.9 0.6	>100 >100	>26.7 >26.7	>26.7 >26.7	>26.7 >26.7	23.6 48.8	>204 167.6	
	A/219 (H3N2)		(c) (e)	0.17 0.08	5.1 0.86	1.1 3.2	>26.7 >26.7	<0.27 <0.8**	14.5 >26.7**	26.8 27	58.6 75
	A/157 (H3N2)		(c) (e)	1.5 0.013	7.5 0.54	1.5 13.1	>26.7 >26.7	<0.27 0.67	>26.7 16.9	33.4 33.1	92.7 111.7
	A/16 (H3N2)		(c)	0.013	0.098	5.1	>26.7	<0.27	>26.7	30.2	187.7
	B/Stockholm/19/90		(c) (e)	0.065 0.31	0.73 5.2	>26.7 >26.7	>26.7 >26.7	>26.7 >26.7**	>26.7 >26.7**	9.6 25.6	48 139
	B/Stockholm/20/90		(c) (e)	1.3 0.0095	8.6 0.065	>26.7 >26.7	>26.7 >26.7	>26.7 >26.7	>26.7 >26.7	32.5 27.5	172 >204
	B/HongKong/3/91		(c) (e)	0.014 0.018	0.5 0.8	>26.7 >26.7	>26.7 >26.7	>26.7* >26.7**	>26.7* >26.7**	14 30.8	75 132.8

IC₅₀ 値：プラーク数を薬物非添加コントロール細胞群に対し 50%減少させるのに必要な薬物濃度（3～4 回の実験の平均値）

IC₉₀ 値：プラーク数を薬物非添加コントロール細胞群に対し 90%減少させるのに必要な薬物濃度（3～4 回の実験の平均値）

NT：試験せず

*：1 回の実験値

**：2 回の実験の平均値

1) (c)：MDCK 細胞で継代したウイルスを用いた

2) (e)：鶏卵で継代したウイルスを用いた

VI. 薬効薬理に関する項目

また、1994 年及び 1995 年に国内で流行したインフルエンザウイルス 5 株に対するプラーク抑制作用を MDCK 細胞を用いて検討した結果、ザナミビルは高い活性を示した。

インフルエンザウイルス国内臨床分離株を感染させた MDCK 細胞に対するザナミビルのプラーク形成抑制作用

ウイルス株	プラーク形成抑制作用 (IC ₅₀ 値)	
	($\mu\text{g/mL}$)	(μM)
A/Kita-Kyushu/836/95 (H1N1)	0.0055	0.0183
A/Yamanashi/127/95 (H3N2)	0.0313	0.1039
A/Ehime/41/95 (H3N2)	0.0006	0.0020
B/Nara/4/95	0.0446	0.1481
B/Shiga/T15/95*	0.0003	0.0010

* : B/Shiga/T15/95 は鶏卵で継代した。それ以外のウイルスは MDCK 細胞を用いて継代した

b) in vivo での検討

i) 抗ウイルス活性の検討 (マウス感染モデル)

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染マウスモデルに、ザナミビル (0.01~6.25mg/kg)、アマンタジン (1.5~25mg/kg)、リバビリン (25~150mg/kg) をウイルス接種前 2 回、接種 3 時間後に 1 回投与した後、1 日 2 回 3 日間点鼻投与した。接種後 1~3 日目に各群 4 匹のマウスから肺を摘出し、肺ホモジネートを調製し、A 型については ELISA 法で、B 型についてはプラーク法でウイルス力価を測定した。その結果、各薬剤の ED_{AUC10} 値 (ウイルス力価—時間曲線下面積を対照群の 10% まで減少させるのに必要な投与量) は以下の通りである^{7), 10)}。

インフルエンザウイルス感染マウスにおけるザナミビル、アマンタジン及びリバビリンの抗ウイルス作用 (肺内)

ウイルス株	ED _{AUC10} 値 (mg/kg)		
	ザナミビル	アマンタジン	リバビリン
A/Singapore/1/57	0.027	3.51	33.9
B/Victoria/102/85	0.079	NT	58.1

ED_{AUC10} 値 : AUC 値 (ウイルス力価の時間曲線下面積) を対照群の 10% まで減少させるのに必要な投与量

NT : 試験せず

ii) 抗ウイルス活性の検討 (フェレット感染モデル)

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染フェレットモデルに、ザナミビル (A 型: 0.003125~6.25mg/kg、B 型: 0.05~6.25mg/kg) あるいはリバビリン (25~50mg/kg) をウイルス接種前 2 回、接種 5 時間後に 1 回投与した後、1 日 2 回 5 日間点鼻投与し、鼻腔内洗浄液中のウイルス力価を A 型は ELISA 法、B 型はプラーク法で測定した。その結果、ウイルス %AUC 値 (投与群はウイルス AUC 値^{*3}÷対照群ウイルス AUC 値) ×100)、及び感染した (発熱した) フェレット数を以下に示す¹¹⁾。

*3 AUC 値 : ウイルス力価の時間曲線下面積

インフルエンザウイルス感染フェレットの鼻腔内洗浄液中ウイルス力価に対する抗ウイルス薬の作用（鼻腔内）

ウイルス株 (接種量)	投与薬物	投与量 (mg/kg)	%AUC 値
A/Mississippi/1/85 (0.25×10 ⁴ TCID ₅₀)	ザナミビル	6.25	0.78
		1.5	0.79
		0.75	6.67
		0.05	19.13 (6.56)
		0.0125	67.51
		0.003125	100.00
B/Victoria/102/85 (0.25×10 ^{5.3} pfu)	ザナミビル	6.25	0.49
		1.5	1.62
		0.75	8.38 (2.41)
		0.2	42.46
		0.05	29.12
	リバビリン	50	26.97
		25	100.00

%AUC 値：対照群の AUC 値を 100%とした場合の投与群の AUC 値の百分率（4～5 匹/群の平均値）

TCID₅₀：50%組織培養感染価（宿主細胞の 50%が感染陽性となるウイルス希釈値）

pfu：プラーク形成単位

（ ）内の数値は 2 回試験を行った時の結果

インフルエンザウイルス感染フェレットの発熱に対する抗ウイルス薬鼻腔内投与の効果

ウイルス株 (接種量)	投与薬物	投与量 (mg/kg)	発熱*した フェレット数	群平均% AUC 値
A/Mississippi/1/85 (0.25×10 ⁴ TCID ₅₀)	ザナミビル	6.25	0/4	0
		1.5	0/4、0/4	0、2
		0.75	0/5	0
		0.05	0/5、1/5	0、8
		0.0125	4/5	20
		0.003125	5/5	54
B/Victoria/102/85 (0.25×10 ^{5.3} pfu)	ザナミビル	6.25	0/4	36
		1.5	0/4	15
		0.75	0/3、0/4	21、17
		0.2	2/4	100
		0.05	2/4	63
	リバビリン	25	1/4	59

%AUC 値：接種後 0～200 時間（A/Mississippi/1/85 株）あるいは 0～210 時間（B/Victoria/102/85 株）の平均体温以上の曲線下面積（AUC 値）を求め、対照群の AUC 値を 100%とした場合の投与群 AUC 値の百分率（4～5 匹/群の平均値）

*：ウイルス接種前数日間の平均体温値+標準偏差値を上回ったものを発熱と判定した

以上の 2 つの感染モデルの試験結果から、ザナミビルはマウスの肺中及びフェレットの鼻腔内の A 型及び B 型インフルエンザウイルスの増殖を抑制することが示された。

iii) 臨床分離株インフルエンザウイルス A/Hong Kong/156/97 株 (H5N1) マウス感染モデルにおける抗ウイルス作用

A/Hong Kong/156/97 株 (H5N1) を接種したマウスに、ザナミビル (2.5、25mg/kg/日) を点鼻投与したマウスにおける、肺ホモジネート中ウイルス力価及び延命効果を検討した結果、ザナミビル投与群の肺中ウイルス力価は非投与群の約 1/100 であった。また、ザナミビル投与群では生存例数、生存日数ともに非投与群より上回っていた¹²⁾。

インフルエンザウイルス (H5N1) 感染マウスの肺中ウイルス力価

群	肺中ウイルス力価 (Log ₁₀ TCID ₅₀)				
	接種後 2 日	3 日	4 日	5 日	6 日
ザナミビル投与群*	4.5	5.5	5.5	5.7	5.5
非投与群	6.2	7.8	8.2	7.2	NA

NA : 全例死亡のため測定できず

TCID₅₀ : 50%組織培養感染価 (宿主細胞の 50%が感染陽性となるウイルス希釈値)

* : 投与量は 25mg/kg/日

インフルエンザウイルス (H5N1) 感染マウスに対するザナミビルの作用

ザナミビル投与量	生存日数	生き残った匹数
25mg/kg/日	16.1	9/10
2.5mg/kg/日	14.1	6/10
非投与群	8.7	1/10

iv) 投与開始時期の抗ウイルス作用におよぼす影響 (フェレット感染モデル)

A 型インフルエンザウイルスを接種したフェレットを用いて、点鼻投与したザナミビルの効果を接種前投与開始群、接種 5 時間後投与開始群、接種 22 時間後投与開始群の 3 群を設け、接種後 9 日目までの鼻腔内洗浄液中のウイルス力価を測定し、ウイルス% AUC 値を検討した。接種後に投与を開始した群においては、5 時間後投与開始群と比べて 22 時間後投与開始群で著しいウイルス力価の上昇がみられた。

インフルエンザウイルス感染フェレットの鼻腔内洗浄液中のウイルス力価に対するザナミビル投与開始時期の影響

投与群	鼻腔内洗浄液中のウイルス力価 (%AUC 値)		
	投与量		
	1.5mg/kg	0.3mg/kg	0.05mg/kg
接種前投与群	0.8	1.38	11.46
接種 5 時間後投与開始群	0.95	1.47	13.98
接種 22 時間後投与開始群	1.10	2.88	31.82

%AUC : 対照群 (蒸留水投与群) の AUC 値を 100%とした場合の投与群の AUC 値の百分率 (5 匹/群の平均値)

この結果からザナミビルは、感染後、できるだけ早期に投薬を開始した方がより効果的であることが示された。

3) 耐性の発現

これまでのところ、臨床的には1例を除いてザナミビル耐性株は検出されていない。

a) 臨床成績で得られた臨床分離株のザナミビル感受性のモニタリング

海外で行われた二つの臨床第Ⅱ相試験で、対照群を含む20人及び19人の被験者を選び、ザナミビル投与前後にインフルエンザウイルスを分離し、ザナミビル感受性の変化を調べた。NAの感受性には変化がなく、HA、NAをコードする遺伝子に突然変異は認められなかった。プラーク形成抑制作用を指標として求めた抗ウイルス活性が、ザナミビル投与後に低下した株をフェレット感染モデルを用いて、*in vivo*で試験したところ、他の株と変わらない感受性を示した¹³⁾。また、海外臨床第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験並びに予防効果を検討した海外臨床試験で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^{13), 14), 15)}。

これらの結果から海外臨床試験においてザナミビルに対する耐性株が出現したとは考えられない。さらに、国内臨床第Ⅱ相試験の13人の被験者においてザナミビル投与前後にインフルエンザウイルスを分離し、ザナミビル感受性の変化を調べたところ、NAの感受性には変化は認められなかった。

b) インフルエンザウイルス感染症患者における耐性株の出現

これまでのところ、臨床におけるザナミビル耐性株出現の報告は1報だけである。患者は免疫力の低下した18ヵ月齢の小児で、骨髄移植後B型インフルエンザウイルスに感染したので、2週間ザナミビル16～32mgを投与したが、症状が悪化したので投薬を中止した。投薬期間中に採取した分離株のNAのザナミビル感受性が約1/1000に低下し、NAの152番目のアルギニンがリジンに、HAの198番のスレオニンがイソロイシンに、それぞれ変異を起こしていた¹⁶⁾。

(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。

c) *in vitro*での検討

MDCK細胞にインフルエンザウイルスを接種し、ザナミビル存在下で培養することでザナミビル耐性株が出現した。10回継代したA型ウイルスのザナミビル感受性はプラーク減少法で約1/1,000に¹⁷⁾、3回継代したB型ウイルスでは1/650以下に低下した。

d) 動物に感染させた耐性株に対するザナミビルの作用

HAとNA遺伝子の両方に突然変異を持ち、ザナミビル感受性が、プラーク形成抑制作用で1/1500、NA阻害作用で1/200に低下した、A型インフルエンザウイルス耐性株を、マウスとフェレットに感染させ、*in vivo*におけるザナミビル感受性を検討した。マウス肺ウイルス力価の低下作用(ED_{AUC10}値)を指標とすると、このウイルスのザナミビルに対する感受性は野生株の約1/10であった。またフェレットの発熱抑制作用と鼻腔内洗浄液中のウイルス力価低下作用(ED_{AUC10}値)を指標とすると、野生株とほとんど差が認められなかった。

e) 特定使用成績調査(耐性)

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)。ザナミビル投与前又は投与後の咽頭拭い液から分離同定された580例のインフルエンザウイルス株の50%ウイルス増殖阻害濃度(IC₅₀)値より、ザナミビルの耐性が示唆されるウイルス株は認められなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

<参考>

ザナミビル添加時間と抗ウイルス活性

MDCK 細胞にインフルエンザウイルス A/Singapore/1/57 株あるいは B/Victoria/102/85 株 (1pfu/細胞) を接種し、種々の時間間隔でザナミビル 10 μ M を添加し、ザナミビルの添加時間の変化が抗ウイルス活性に与える影響を検討した。

A 型ウイルスに対しては、感染 4 時間後までの添加で遊離をほぼ完全に抑制、12 時間後までの添加で 1% 以下に抑制した。一方、B 型ウイルスに対しては感染 12 時間後までの添加でほぼ完全に抑制した。

ザナミビルの効果が 4 時間後から、12 時間まで持続したことより、成熟ウイルス粒子の遊離が、接種後 4 時間目頃より始まり、15 時間頃までにはほぼ終了することが示唆された。

ザナミビル*を添加した時間	遊離ウイルス量** (pfu/mL)	
	A/Singapore/1/57	B/Victoria/102/85
接種 1 時間後	7.4	3.8
接種 2 時間後	15.5	3.3
接種 4 時間後	3.8 $\times 10^2$	5.7
接種 6 時間後	1.9 $\times 10^4$	1.0 $\times 10^2$
接種 8 時間後	1.7 $\times 10^3$	<3.0
接種 10 時間後	4.2 $\times 10^3$	10.5
接種 12 時間後	1.3 $\times 10^4$	35
接種 15 時間後	1.0 $\times 10^6$	2.0 $\times 10^5$
接種 25 時間後	8.7 $\times 10^5$	6.7 $\times 10^5$
接種 30 時間後	1.5 $\times 10^6$	2.0 $\times 10^6$
対照群***	1.65 $\times 10^6$ (2 例の平均値)	3.2 $\times 10^5$ (2 例の平均値)

* : 添加ザナミビル濃度 : 10 μ M

** : 数値は 4 例の平均値

*** : ザナミビル非添加群

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

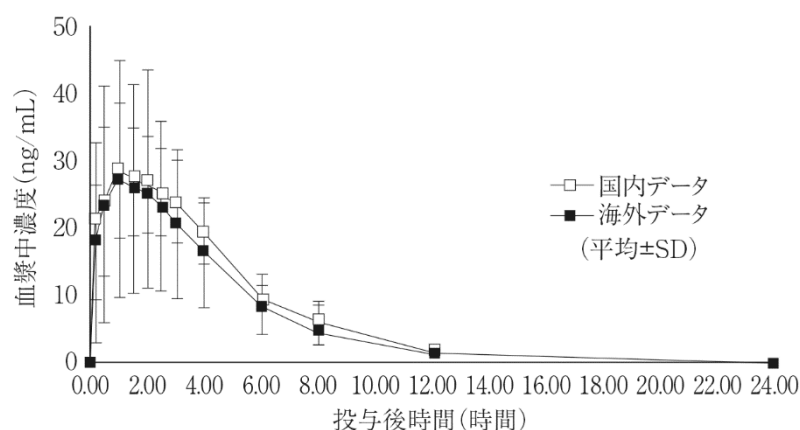
1.67 時間 (10mg 吸入投与時)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人における検討

a) 単回投与

国内及び海外の健康成人に 10mg を単回吸入投与したとき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 ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
国内データ (n=12)	29.77 ±9.74	1.67 ±0.83	166.78 ±39.07	2.56 ±0.56
海外データ (n=12)	28.96 ±17.47	1.25 ±0.50	149.48 ±79.10	2.48 ±0.28

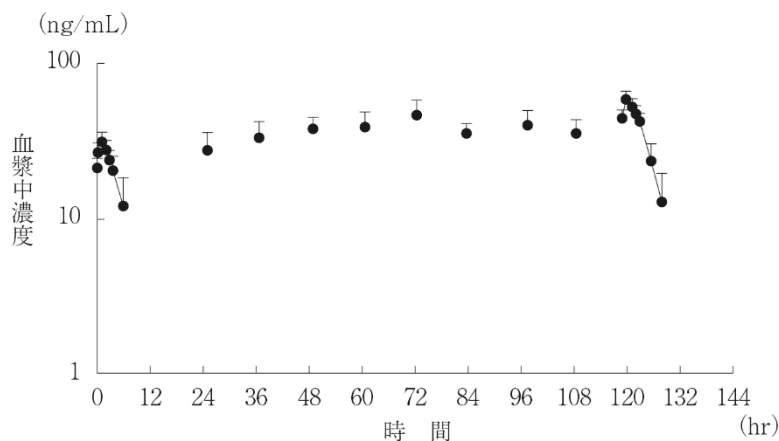
(mean±SD)

また、国内の健康成人に 20mg^{注)} を 1 日 2 回 6 日間反復吸入投与、海外の健康成人に 10mg を 1 日 4 回、6 日間反復投与したとき、蓄積性は認められなかった。

(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。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。

b) 反復投与

健康成人 6 名にザナミビル 20mg (5mg×4 吸入) を 1 日 2 回 (朝・夕食後)、6 日間反復吸入投与 (計 11 回投与 : 6 日間は朝 1 回のみ) した。その結果、血漿中濃度は、第 1 日目の初回投与後 12 時間ではすべての被験者で検出限界以下 (<10ng/mL) であった。第 6 日目の C_{max} 及び AUC は第 1 日目のそれらと比較してそれぞれ約 1.5 倍及び約 1.3 倍高値を示した。しかしながら、投与後 1 時間の血漿中ザナミビルは 3 日目以降ほぼ類似した値を示したこと及びほとんどの被験者で投与後 12 時間の血漿中にザナミビルを検出しなかったことから、ザナミビルの反復投与による血漿中ザナミビルの蓄積性はなく、薬物動態は反復投与によって変化しないと考えられた。



健康成人男性に反復吸入投与した時の血漿中ザナミビル濃度の推移
(投与量 : 20mg 1 日 2 回、6 日間、mean±SD、n=6)

健康成人男性に反復吸入投与した時の薬物動態パラメータ

投与量	投与日	被験者数	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC* (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
20mg 1 日 2 回 6 日間	第 1 日目 (初回投与)	6 名	32.12±3.75	1.6±0.8	215.7±36.9	4.10±1.63
	第 6 日目 (最終投与)	6 名	51.56±17.87	0.9±0.5	281.6±80.4	3.56±0.91

*AUC : 第 1 日目は AUC_{0-∞}、第 6 日目は AUC₀₋₁₂ を示す

(mean±SD)

<外国人データ>

健康成人に 10mg を 1 日 4 回、6 日間反復投与したときの、反復投与にともなう薬物動態の変化は認めなかった。

c) 反復静脈内投与

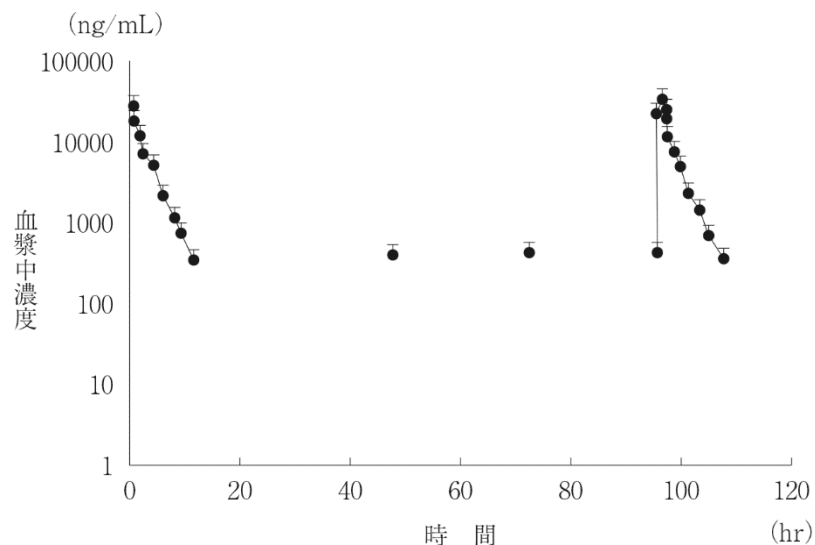
<外国人データ>

健康成人男性 12 名にザナミビル 600mg (30 分間注入) を 1 日 2 回、5 日間反復静脈内投与 (計 9 回投与 : 5 日目は 1 回のみ) した。

その結果、血漿中濃度は、第 5 日目までに定常状態に到達していることが確認された。

第 5 日目の C_{max} 及び AUC は、第 1 日目のこれらと比較しわずか 1~1.1 倍程度の高値を示し、また、T_{max} と t_{1/2} については第 1 日目と第 5 日目の間に変化は認められず、類似した薬物動態を示した。AUC から算出した蓄積率は 1.05 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。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。



健康成人男性に反復静脈内投与（30 分間）した時の血漿中ザナミビル濃度の推移（投与量：600mg 1 日 2 回、5 日間、mean±SD、n=12）

健康成人男性に反復静脈内投与した時の薬物動態パラメータ

投与量	投与日	被験者数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC* (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
600mg 1 日 2 回 5 日間	第 1 日目 (初回投与)	12 名	36,031.2 ±7,256.7	0.5 ±0.1	70,441.5 ±12,067.2	2.06 ±0.21
	第 5 日目 (初回投与)	12 名	39,882.6 ±7,001.5	0.5 ±0	72,900.7 ±13,437.0	2.09 ±0.23

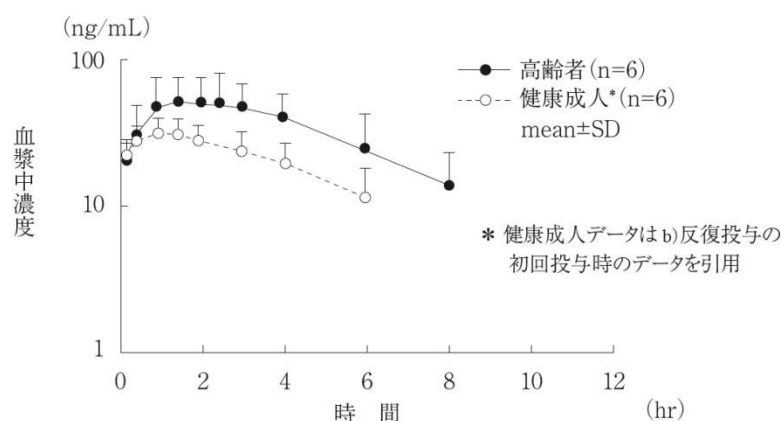
*AUC：第 1 日目は AUC_{0-∞}、第 5 日目は AUC₀₋₁₂ を示す。

(mean±SD)

2) 高齢者における検討

健康な高齢男性 6 名（年齢：67～79 歳）にザナミビル 20mg（5mg×4 吸入）を単回吸入投与した。

その結果、同用量を投与した健康成人に比較し、Tmax 及び t_{1/2} はいずれも同様の値であったが、Cmax は約 1.5 倍、AUC_{0-∞} は約 1.6 倍高値を示した。



健康な高齢者に単回吸入投与した時の血漿中ザナミビル濃度の推移

（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。

VII. 薬物動態に関する項目

健康な高齢者に単回吸入投与した時の薬物動態パラメータ

被験者	被験者数	投与量	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
高齢者	6名	20mg	1.8±0.5	47.86±23.59	345.1±133.9	3.99±1.50
健康成人*	6名	20mg	1.6±0.8	32.12±3.75	215.7±36.9	4.10±1.63

*：健康成人データはb) 反復投与の初回投与時のデータを引用

(mean±SD)

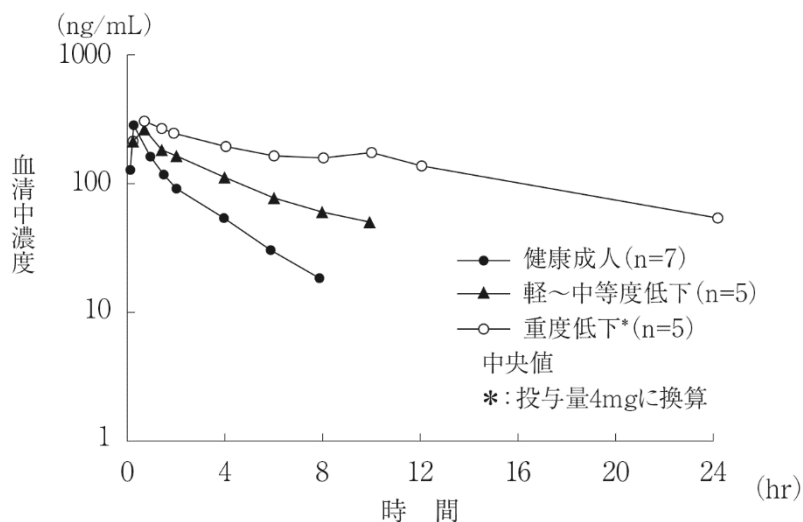
<外国人データ>

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がないことから、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。

3) 腎機能障害患者における検討

<外国人データ>

腎機能の程度をクレアチニンクリアランス値 (CLcr) にて定義して健康成人 (CLcr : >70mL/min)、軽～中等度腎機能低下成人 (CLcr : 25～70mL/min)、重度腎機能低下成人 (CLcr : <25mL/min) の3群に分類して、それぞれの程度によりザナミビル 4mg (健康成人、軽～中等度低下) あるいは 2mg (重度低下) を単回静脈内投与し、ザナミビルの血清中濃度を検討した。その結果、ザナミビルの薬物動態は、腎機能低下により影響を認めた。Tmax については、腎機能低下成人と健康成人で差は認められなかったが、Cmax については重度の腎機能低下成人においては健康成人の約 1.5 倍高値を示した。AUC_{0-∞} については軽度～中等度の腎機能低下成人で健康成人の約 2 倍に、重度の腎機能低下成人で約 7 倍の増加を認めた。本剤の主要排泄経路が腎であることから (「6. 排泄」の項参照)、t_{1/2} については CLcr の低下に伴って延長が認められ、CLcr と CL との間に正の相関が認められた。なお、腎機能低下成人において特有な有害事象、重篤な有害事象は認められなかった。



健康成人及び腎機能低下成人に 4mg 静脈内投与した時の血清中ザナミビル濃度の推移

(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。

健康成人及び腎機能低下成人に静脈内投与した時の薬物動態パラメータ

腎機能 (CLcr による定義)	投与量	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL (L/hr)	CLcr (L/hr)
健康成人 (n=7) >70mL/min	4mg	0.42±0.17	272±91	762±216	2.9±1.1	5.6±1.5	5.2±2.1
軽～中等度の低下 (n=5) 25～70mL/min	4mg	0.30±0.14	323±72	1,546±339	4.4±0.9	2.7±0.5	2.2±1.0
重度の低下* (n=5) <25mL/min	2mg	0.42±0.08	418±138	5,550±2,224	15.2±6.9	0.9±0.4	0.7±0.4

*：重度の低下：Cmax 及び AUC_{0-∞}については投与量 4mg に換算

(mean±SD)

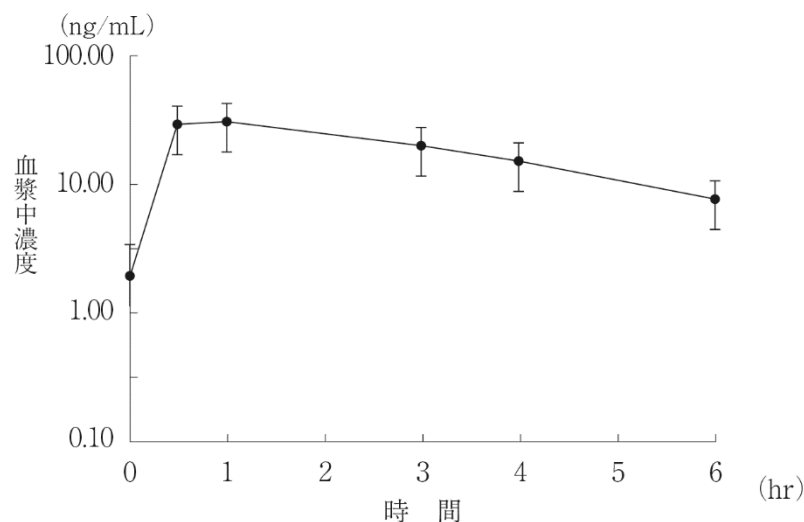
また、重度の腎機能低下患者が通常用量（1回 10mg、1日 2回）を 5日間反復吸入投与した時に予測された 5日目の AUC₀₋₁₂は約 1,800ng・hr/mL である。この値は、健康成人に 1回 600mg、1日 2回、5日間の反復静脈内投与し、忍容性を認めたときに得られた AUC₀₋₁₂約 73,000ng・hr/mL（「1）健康成人における検討 c）反復静脈内投与」の項参照）の約 40 分の 1であった。以上、本剤を腎機能低下患者に吸入投与した場合、本剤排泄の低下により血中薬物濃度の上昇が示唆されたが本剤を健康成人に吸入投与した際の尿中排泄率（0～24 時間：「6. 排泄」の項参照）は 8～15%と体内への吸収量がわずかであると推定されること、また腎機能低下成人において特有な有害事象の発現が認められず、本剤による高曝露量においても、特記すべき安全性に関する問題はなかったことから、海外では投与量の調整を行う必要がないとされている。ただし、国内において腎機能障害患者を対象とした試験は行われていない。

4) 肝機能障害患者における検討

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。

5) 小児における検討

国内の 5 歳以上 15 歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者 10 例にザナミビル 10mg を単回吸入投与したときの血漿中濃度推移を以下に示した。



(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。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。

VII. 薬物動態に関する項目

また、国内及び海外の小児にザナミビル 10mg を投与したときの薬物動態パラメータを以下に示した。

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{inf} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
国内データ (n=10)	30.5±11.5	0.8±0.3	133.5±51.3	2.2±0.5
海外データ (n=11)	44.1±14.8	1.0±0.4	182.7±68.0	2.0±0.3

(mean±SD)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

＜外国人データ＞

インフルエンザウイルス感染患者に治療投与としてザナミビル 6.4mg 鼻腔内、10mg 吸入、及び両者併用を 1 日 2 回、5 日間反復投与した 2 つの第Ⅱ相臨床試験に参加した患者 75 例から得られた血清中薬物濃度（187 検体）を使用して患者母集団の薬物動態パラメータを推定した結果、健康成人のパラメータと類似していた。また、被験者の背景、感染状態、症状、投与経路及び併用薬によるパラメータへの影響を検討した結果、いずれのパラメータにおいても患者背景等による影響は認められなかった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

＜外国人データ＞

インフルエンザウイルス感染症患者 75 例にザナミビル 6.4mg 鼻腔内、10mg 吸入、及び両者併用を 1 日 2 回、5 日間反復投与した結果、吸収速度定数は約 2.19L/hr であった。

(3) バイオアベイラビリティ

＜外国人データ＞

経口投与時：約 2%

健康成人 9 名にザナミビル溶液 50mg 静脈内単回投与、あるいは 500mg を単回経口投与し、投与後 24 時間までの血清中ザナミビル濃度をもとに算出した静脈内投与に対する経口投与時のバイオアベイラビリティは平均 2%（範囲：1～5%）であった¹⁸⁾。

(4) 消失速度定数

健康成人 6 名にザナミビル 10mg を単回吸入投与したときの消失速度定数は約 0.27/hr であった。また 20mg（5mg×4 吸入）を 1 日 2 回 6 日間（計 11 回）反復吸入投与したときの消失速度定数は、初回投与時で約 0.19/hr、第 6 日目で約 0.21/hr 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。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。

(5) クリアランス

健康成人 6 名にザナミビルを 5mg、10mg、20mg を単回吸入投与したときの投与後 24 時間までの腎クリアランスは、それぞれ平均約 4.7L/hr、5.1L/hr、5.8L/hr であった。

また健康成人 6 名にザナミビル 20mg (5mg×4 吸入) を 1 日 2 回 6 日間 (計 11 回) 反復投与したときの投与後 12 時間までの腎クリアランスは、第 1 日目で平均約 5.5L/hr、第 6 日目で約 5.1L/hr とほとんど変化はなかった。

(6) 分布容積

健康成人 4 名にザナミビル 16mg を静脈内投与したときの分布容積は 15.89L であった¹⁸⁾。

(7) 血漿蛋白結合率

ヒトの血漿に [¹⁴C] ザナミビルを濃度 0.05～10μg/mL になるように添加したときの in vitro での血漿蛋白結合率は 14% 以下であった¹⁹⁾。

3. 吸収

<外国人データ>

吸収部位：肺

吸入後、口腔内に付着した薬剤は嚥下されると考えられるが、本剤のバイオアベイラビリティは約 2% と低く (「2. 薬物速度論的パラメータ (3) バイオアベイラビリティ」の項参照)、嚥下されて消化管から吸収されるザナミビル未変化体はほとんど無視できる。

吸収率：該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

妊娠 12 日目及び 18 日目の雌性ラットに [¹⁴C] ザナミビル 10mg/kg を単回静脈内投与し、妊娠 12 日目では全身オートラジオグラフィー、妊娠 18 日目では臓器・組織内放射能濃度及び全身オートラジオグラフィーにより胎児への移行を検討したところ、妊娠 12 日目ラットにおいて生殖組織には比較的高い放射能が認められたものの、その濃度は血液中よりも低く、胎児の放射能は低かった。

妊娠 18 日目ラットにおいて生殖組織である子宮、卵巣及び胎盤に比較的高い放射能が認められたが、その濃度は血漿中よりも低かった。胎児全身の放射能濃度は投与後 1 時間に最高濃度を示したが、その濃度は母体血漿よりも低かった。また、各胎児組織からの消失は母体血漿よりもやや遅かったが、投与後 24 時間における胎児 1 匹あたりの移行率は 0.005% 以下であり、残留性は低いものと考えられた。

(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。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。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

哺育中の雌性ラットに [^{14}C] ザナミビル 10mg/kg を単回静脈内投与した時、乳汁中及び血漿中の放射能を測定し、乳汁への移行性について検討したところ、乳汁中放射能は投与後 30 分で最高濃度 (0.989 $\mu\text{gEq/mL}$) に達し、以後、投与後 6 時間及び 24 時間では最高濃度の、それぞれ 46% 及び 14% に減少した。投与後 6 時間に乳汁/血漿中濃度比は最高値である 19 となったが、投与後 24 時間には乳汁/血漿中濃度比は 9 に低下し、乳汁中からの消失は緩やかではあるが、血漿中よりもやや速い速度で消失すると考えられた。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

<外国人データ>

呼吸器への分布

健康成人に $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を使用してザナミビル 10mg を単回吸入投与した時の薬剤の沈着率を測定した。

その結果、吸入投与された薬物のほとんどは口腔咽頭 (77.6%) に沈着していた。気管へは 1.2%、肺内部への到達量は投与量の約 13% であった。なお、約 8% の薬剤が吸入器具あるいはブリスター内に残存していた²⁰⁾。

<参考>

ラットに [^{14}C] ザナミビル 10mg/kg を単回静脈内投与したときの臓器・組織内放射能濃度を測定した。その結果すべての測定組織の放射能濃度は最初の試料採取時点である投与後 5 分に最高値を示し、特に腎臓で高濃度を示した。投与後 5 分の各組織における放射能濃度は血漿中放射能濃度に比し、腎臓で 2.8 倍、血液で 0.59 倍であり、肺、皮膚、下顎リンパ節、胃、精巣上体及び甲状腺が 0.20~0.34 倍、その他の組織では 0.18 倍以下であった。また、大脳及び小脳の放射能濃度は血漿中放射能濃度のいずれも 0.02 倍以下であった。速やかな分布後、大部分の組織の放射能は迅速に消失し、投与後 72 時間にはすべての組織で最高濃度の 3% 以下となり、特定の組織への高濃度分布や残留性は認められなかった。

雄性ラットに [^{14}C] ザナミビル 10mg/kg を単回静脈内投与した時、血漿中放射能は約 0.6 時間の半減期で速やかに消失し、すべての組織の放射能濃度は血漿と同様に迅速に消失した。

(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。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。

[¹⁴C] ザナミビル 10mg/kg を雄性ラットに単回静脈内投与したときの臓器・組織内放射能濃度

組織	放射能濃度 (μgEq./g or mL) *				
	5 分	1 時間	6 時間	24 時間	72 時間
血漿	32.2±1.4	3.8±0.6	0.1±0.0	0.0±0.0	ND
血液	18.9±0.8	2.3±0.4	0.1±0.0	0.0±0.0	ND
大脳	0.4±0.1	0.1±0.0	0.0±0.0	ND	ND
小脳	0.5±0.1	0.1±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	ND
下垂体	5.0±1.0	0.9±0.1	0.2±0.0	ND	ND
眼球	3.4±0.8	0.9±0.1	0.1±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
ハーパー腺	4.9±1.6	0.6±0.1	0.2±0.0	0.1±0.1	0.1±0.0
甲状腺	6.5±1.3	1.0±0.1	0.3±0.1	0.4±0.4	0.1±0.1
下顎腺	5.5±0.7	1.2±0.2	0.2±0.0	0.1±0.0	0.0±0.0
下顎リンパ節	7.9±0.4	1.7±0.1	0.4±0.0	0.3±0.0	0.1±0.0
胸腺	3.0±0.4	0.7±0.1	0.1±0.0	0.1±0.0	0.0±0.0
心臓	4.9±0.4	0.8±0.1	0.1±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
肺	11.1±0.7	1.9±0.2	0.2±0.0	0.1±0.0	0.1±0.0
肝臓	3.6±0.6	1.2±0.1	0.5±0.0	0.2±0.0	0.1±0.0
腎臓	91.3±36.5	11.7±1.2	6.4±0.2	2.8±0.3	0.7±0.1
副腎	5.5±0.3	1.3±0.3	0.3±0.0	0.2±0.0	0.1±0.0
脾臓	3.3±1.0	0.8±0.1	0.3±0.0	0.2±0.0	0.1±0.0
膵臓	5.0±0.2	0.8±0.1	0.2±0.0	0.1±0.0	0.0±0.0
脂肪	2.0±0.7	0.3±0.1	0.1±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
褐色脂肪	5.2±0.4	1.1±0.4	0.1±0.0	0.1±0.0	0.0±0.0
骨格筋	2.9±0.3	0.5±0.1	0.1±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
皮膚	10.9±1.6	1.8±0.2	0.2±0.0	0.1±0.0	0.1±0.0
骨髄	4.3±0.3	0.9±0.1	0.2±0.0	0.1±0.0	0.1±0.0
精巣	3.6±0.8	0.8±0.1	0.1±0.0	0.1±0.0	0.0±0.0
精巣上体	6.9±0.8	1.5±0.3	0.2±0.0	0.2±0.1	0.1±0.0
前立腺	4.7±1.0	0.7±0.2	0.3±0.1	0.1±0.0	0.0±0.0
胃	7.8±0.6	1.0±0.2	0.1±0.0	0.1±0.0	0.0±0.0
小腸	3.8±1.2	0.7±0.1	0.2±0.0	0.1±0.0	0.0±0.0
大腸	5.9±1.5	1.0±0.2	0.2±0.1	0.2±0.1	0.1±0.0

*：組織重量 1g あるいは容量 1mL 中の総放射能をザナミビル当量に換算し、μg Eq./g or mL として表示
mean±SD (n=3) ND：検出限界以下

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人にザナミビルを静脈内投与した結果、投与後 24 時間までの尿中にザナミビルが未変化体として約 85～95%排泄されている（外国人データ：「6. 排泄」の項参照）ことから、本薬はほとんど代謝を受けないと考えられる。

<参考>

ラット及びイヌに [¹⁴C] ザナミビルを単回静脈内投与した時の 24 時間までの尿を分析した結果、尿中には未変化体のみが認められ、ラット及びイヌにおいてザナミビルは代謝を受けないことが示唆された。また、血漿中放射能濃度推移及び未変化体濃度推移はほぼ一致していた。以上のことから兩種とも投与されたザナミビルは生体内で代謝を受けないと考えられる。

（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。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

ザナミビル存在あるいは非存在下でヒト肝ミクロソームにおける P450 分子種（1A1/2、2A6、2C9、2C18、2D6、2E1、3A4）の特異的基質に対する酵素活性について検討した。その結果、ヒト肝ミクロソームによる各 P450 分子種の基質の代謝にザナミビルは顕著な影響を与えないことが示唆された（in vitro）¹⁹⁾。

ヒト肝ミクロソームにおける P450 分子種の基質代謝に対するザナミビルの影響

分子種（基質）	各種 P450 分子種の酵素活性に対する抑制率（%）*					
	ザナミビル濃度（μM）					
	0.1	1	10	100	250	500
1A1（Ethoxyresorfin）	9	NE	NE	NE	16	14
1A2（Phenacetin）	NE	11	NE	NE	NE	NE
2A6（Coumarin）	NE	NE	NE	NE	NE	6
2C9（Tolbutamide）	NE	NE	NE	NE	NE	NE
2C18（Mephenytoin）	NE	NE	NE	NE	NE	NE
2D6（Bufuralol）	NE	NE	NE	NE	NE	NE
2E1（Chlorzoxazone）	5	NE	NE	NE	NE	NE
3A4（Midazolam）	NE	15	11	NE	NE	NE

*：溶媒対照に対する抑制率

NE：影響なし（5%未満）

<参考>

ザナミビル 1、9、90mg/kg をラットに 35 日間反復静脈内投与した後、摘出した肝臓では、P450 の各分子種の発現量に変化はなく、反復投与による肝薬物代謝酵素系への影響は認められなかった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主に腎

(2) 排泄率

「(3) 排泄速度」の項参照

（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。

(3) 排泄速度

1) 健康成人における検討

健康成人 6 名にザナミビル 5mg、10mg、20mg のそれぞれを空腹時に単回吸入投与したときの尿中ザナミビル排泄率を検討した。その結果、投与後 24 時間までの尿中未変化体排泄率は約 8.2～15.2%であった。また、いずれの投与量においても腎クリアランス (CLr) に大きな差は認めなかった。

健康成人男性に単回吸入投与した時の尿中ザナミビル排泄率及び腎クリアランス (0-24 時間)

投与量	尿中ザナミビル排泄率 (投与量に対する%)					CL _{r0-24} (L/hr)
	0-2hr	0-4hr	0-6hr	0-12hr	0-24hr	
5mg	2.278 ±0.626	5.140 ±1.015	6.853 ±1.205	8.205 ±1.544	8.205 ±1.544	4.7392 ±2.2475
10mg	2.867 ±0.890	6.812 ±1.915	8.935 ±2.803	11.143 ±3.733	11.655 ±4.311	5.1284 ±1.7766
20mg	4.132 ±0.593	8.973 ±1.456	11.727 ±2.585	14.643 ±2.655	15.162 ±2.663	5.7835 ±1.5077

(mean±SD、n=6/群)

また健康成人 6 名にザナミビル 20mg を 1 日 2 回 6 日間反復吸入投与した結果、第 1～5 日目の尿中排泄率は 5%前後であったが、第 6 日目で約 8%とやや高値を示した。ただし、第 1 日目及び第 6 日目における腎クリアランスには変化は認められていない。

健康成人男性に反復吸入投与した時の尿中ザナミビル排泄率 (0-24 時間) 及び第 1 日目、第 6 日目の腎クリアランス (0-12 時間)

	第 1 日目	第 2 日目	第 3 日目	第 4 日目	第 5 日目	第 6 日目
尿中排泄率 (0-24hr) (投与量に対する%)	5.118 ±1.170	3.380 ±0.290	5.253 ±1.388	4.902 ±0.840	5.718 ±0.697	8.388 ±2.886
CL _{r0-12} (L/hr)	5.489 ±1.374					5.070 ±1.676

(投与量：20mg 1 日 2 回、6 日間、mean±SD、n=6)

<外国人データ>¹⁸⁾

健康成人に 50～600mg を単回静脈内投与したとき、投与後 24 時間までの未変化体の尿中排泄率は投与量の 85～95%であった。

また、経口投与時の絶対的生物学的利用率 (消化管からの吸収) が 2% (外国人データ：「2. 薬物速度論的パラメータ (3) バイオアベイラビリティ」の項参照) で、残りは糞中に排泄されるものと考えられる。

2) 高齢者における検討

健康な高齢男性 (年齢：67～79 歳) にザナミビル 20mg (5mg×4 吸入) を空腹時に単回吸入投与したとき、投与後 24 時間までの未変化体の尿中排泄率は約 5.1%であり、投与後 12 時間までにそのほとんどが尿中に排泄された。

3) 腎機能障害患者における検討

<外国人データ>

腎機能低下成人に静脈内投与したときのザナミビルの尿中排泄率は、軽～中等度低下 (CL_{cr}: 25～70mL/min) で 66.1%、重度低下 (CL_{cr}: <25mL/min) で 51.1%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。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。

4) 小児における検討

＜外国人データ含む＞

国内及び海外の小児にザナミビル 10mg を単回吸入投与したとき、投与後 8 時間までの未変化体の尿中排泄率はいずれも約 5%であった。

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

(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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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。

（解説）

1.1 「Ⅴ. 治療に関する項目 1. 効能又は効果」の項 効能又は効果に関連する注意 5.3 参照。

1.2 インフルエンザウイルス感染症予防対策の基本はワクチンによる免疫学的予防（予防接種）であり、本剤の予防使用はワクチンによる予防の代替になるものではない。本剤を予防に使用する場合には、この点に十分留意すること。

2. 禁忌内容とその理由

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

（解説）

医薬品全般に対する一般的な注意事項である。

本剤の投与に際しては問診等を行うこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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方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]

（解説）

- 8.1 本剤投与と精神神経症状（意識障害、痙攣、異常言動・行動等）発現との関連性は明確となっていないが、これら症状はインフルエンザ脳症等によって発現することが知られており、本剤を含むインフルエンザウイルス感染症治療を行った場合であっても、これら症状が発現し、重大な事故を招くおそれがある。万が一の事故を防止するための予防的な対応として、特に小児・未成年者については、インフルエンザウイルス感染症と診断された場合は、
①異常行動の発現のおそれがあること
②自宅にて療養する場合、少なくとも発熱から2日間、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。
- 8.2 本剤は抗インフルエンザウイルス剤であり、細菌感染症に対しては効果はない。細菌感染を有する患者に抗ウイルス剤のみで治療を続けるうちに細菌感染が進行するおそれがある。したがって、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。（「Ⅴ. 治療に関する項目 1. 効能又は効果」の項 効能又は効果に関連する注意 5.2 参照）
- 8.3 国内において、本剤投与後に失神やショック症状が報告された。これらの報告はいずれも無処置あるいは補液を行うことにより回復した。この事象は報告された症状の経過より、血管迷走神経反射による失神（神経調節性失神）と推測された。インフルエンザウイルス感染症罹患時には発熱、脱水等により全身状態が悪化しており、さらに本剤の吸入の際、多量の空気を吸い込もうと過度に強く吸入したことや長く息止めしたこと（胸腔内圧の上昇）が、この事象の誘因となった可能性が考えられた。本剤処方時には患者の全身状態を考慮し、特に初回投与時にはリラックスした状態（例えば座位等）で適切に吸入するよう患者を指導すること。

＜参考：血管迷走神経性失神（神経調節性失神）＞

失神は一過性の意識消失により筋緊張低下のため立位の保持が困難となる状態であり、不整脈など心血管系に原因がある失神とそれ以外に原因がある失神に分けられる。血管迷走神経性失神は後者（心血管系以外に原因）であり、失神患者のうちの16～40%、原因不明の失神患者の多くがこの失神であるとされている。この失神は、長時間の起立が誘因となることが多く、朝礼や集会での失神の大部分が血管迷走神経性失神であると考えられる。また、恐怖や疼痛、情緒的ストレスが誘因となり、脱水など循環血液量の減少が発作を

助長する。さらに、激しい咳嗽等による胸腔内圧の上昇も誘因となる。

前駆症状として嘔気、冷汗、眼前暗黒感を伴うことが多い。通常、持続時間は短く、転倒による外傷以外はなんら後遺症を残さない。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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。

（解説）

9.1.1 本剤は添加物として乳糖を使用しているが、乳糖には夾雑物として乳蛋白が含まれており、乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者が使用した際に、本剤との因果関係が否定できないアナフィラキシーがあらわれたとの報告があるので、乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者に投与する際には十分に注意すること。

9.1.2 免疫低下状態の患者での使用経験は限られている。

9.1.3 気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患（COPD）等の慢性呼吸器疾患を有する患者に対しての使用経験は限られている。インフルエンザウイルスを含むウイルス感染が、気管支喘息の発症又は増悪の原因となることが知られている。原疾患として気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患が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（喘息症状、呼吸機能の低下）が起こる可能性があることを患者に説明し、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。本剤投与後に喘鳴、息切れ等の喘息症状が増悪したり、呼吸機能の低下がみられた場合は、短時間作用発現型気管支拡張剤を吸入するよう患者を指導すること。また、以降の本剤の投与を中止し、医療機関を受診するよう説明すること。

なお、本剤と同時に慢性呼吸器疾患の治療に用いる吸入剤（短時間作用発現型気管支拡張剤等）を使用することになっている患者には本剤より前に吸入するよう指導すること。また、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、呼吸器疾患の既往歴がない患者においても本剤投与後に気管支攣縮や呼吸機能の低下が起こる可能性がある。このような症状があらわれた場合には本剤の使用を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 腎機能障害患者

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]

（解説）

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度 3) 腎機能障害患者における検討」の項参照

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

（解説）

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 4. 分布 (2) 血液－胎盤関門通過性」の項参照

(6) 授乳婦

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。

（解説）

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 4. 分布 (3) 乳汁への移行性」の項参照

(7) 小児等

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。

（解説）

9.7.1 「11. 適用上の注意」の項 14.1.1 参照

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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〕

(2) その他の副作用

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、頸部痛、背部痛、低体温	

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況一覧（成人）

	承認時迄の状況	使用成績調査	特定使用成績調査	合計
調査症例数	291	4,456	937	5,684
副作用等の発現症例数	50	60	8	118
副作用等の発現件数	74	71	11	156
副作用等の発現症例率（%）	17.18	1.35	0.85	2.08

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）							
	承認時迄の状況		使用成績調査		特定使用成績調査		合計	
心臓障害	2	0.69%	0	0.00%	0	0.00%	2	0.04%
動悸	2	0.69%	0	0.00%	0	0.00%	2	0.04%
耳および迷路障害	1	0.34%	0	0.00%	0	0.00%	1	0.02%
耳鳴	1	0.34%	0	0.00%	0	0.00%	1	0.02%
胃腸障害	8	2.75%	20	0.45%	2	0.21%	30	0.53%
下腹部痛	0	0.00%	1	0.02%	0	0.00%	1	0.02%
上腹部痛	0	0.00%	1	0.02%	0	0.00%	1	0.02%
下痢	3	1.03%	12	0.27%	1	0.11%	16	0.28%
胃炎	0	0.00%	1	0.02%	0	0.00%	1	0.02%
胃腸障害	0	0.00%	1	0.02%	0	0.00%	1	0.02%
悪心	2	0.69%	4	0.09%	0	0.00%	6	0.11%
胃不快感	1	0.34%	0	0.00%	0	0.00%	1	0.02%
口内炎	1	0.34%	0	0.00%	0	0.00%	1	0.02%
舌障害	1	0.34%	0	0.00%	0	0.00%	1	0.02%
嘔吐	0	0.00%	1	0.02%	1	0.11%	2	0.04%
全身障害および投与局所様態	2	0.69%	6	0.13%	2	0.21%	10	0.18%
胸痛	0	0.00%	1	0.02%	0	0.00%	1	0.02%
顔面浮腫	0	0.00%	4	0.09%	0	0.00%	4	0.07%
低体温	0	0.00%	0	0.00%	1	0.11%	1	0.02%
末梢性浮腫	0	0.00%	3	0.07%	0	0.00%	3	0.05%
発熱	1	0.34%	0	0.00%	0	0.00%	1	0.02%
口渇	1	0.34%	0	0.00%	1	0.11%	2	0.04%
肝胆道系障害	0	0.00%	2	0.04%	0	0.00%	2	0.04%
肝機能異常	0	0.00%	2	0.04%	0	0.00%	2	0.04%
免疫系障害	0	0.00%	1	0.02%	0	0.00%	1	0.02%
過敏症	0	0.00%	1	0.02%	0	0.00%	1	0.02%
感染症および寄生虫症	0	0.00%	2	0.04%	0	0.00%	2	0.04%
単純ヘルペス	0	0.00%	1	0.02%	0	0.00%	1	0.02%
ヘルペス性歯肉口内炎	0	0.00%	1	0.02%	0	0.00%	1	0.02%
臨床検査	24	8.25%	0	0.00%	1	0.11%	25	0.44%
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6	2.06%	0	0.00%	0	0.00%	6	0.11%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	1.72%	0	0.00%	0	0.00%	5	0.09%
血中アミラーゼ増加	2	0.69%	0	0.00%	0	0.00%	2	0.04%
血中ビリルビン増加	2	0.69%	0	0.00%	0	0.00%	2	0.04%
血中コレステロール減少	1	0.34%	0	0.00%	0	0.00%	1	0.02%
血中ブドウ糖増加	1	0.34%	0	0.00%	0	0.00%	1	0.02%
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.34%	0	0.00%	0	0.00%	1	0.02%
血中トリグリセリド増加	2	0.69%	0	0.00%	0	0.00%	2	0.04%
血中尿酸増加	1	0.34%	0	0.00%	0	0.00%	1	0.02%
体温低下	0	0.00%	0	0.00%	1	0.11%	1	0.02%
好酸球数増加	2	0.69%	0	0.00%	0	0.00%	2	0.04%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）							
	承認時迄の状況		使用成績調査		特定使用成績調査		合計	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	1.72%	0	0.00%	0	0.00%	5	0.09%
リンパ球数増加	1	0.34%	0	0.00%	0	0.00%	1	0.02%
好中球数増加	1	0.34%	0	0.00%	0	0.00%	1	0.02%
血小板数減少	3	1.03%	0	0.00%	0	0.00%	3	0.05%
尿中赤血球陽性	2	0.69%	0	0.00%	0	0.00%	2	0.04%
白血球数減少	2	0.69%	0	0.00%	0	0.00%	2	0.04%
白血球数増加	3	1.03%	0	0.00%	0	0.00%	3	0.05%
代謝および栄養障害	1	0.34%	1	0.02%	0	0.00%	2	0.04%
食欲不振	1	0.34%	0	0.00%	0	0.00%	1	0.02%
低カリウム血症	0	0.00%	1	0.02%	0	0.00%	1	0.02%
筋骨格系および結合組織障害	2	0.69%	1	0.02%	0	0.00%	3	0.05%
関節痛	0	0.00%	1	0.02%	0	0.00%	1	0.02%
背部痛	1	0.34%	0	0.00%	0	0.00%	1	0.02%
頸部痛	1	0.34%	0	0.00%	0	0.00%	1	0.02%
神経系障害	4	1.37%	12	0.27%	3	0.32%	19	0.33%
浮動性めまい	0	0.00%	0	0.00%	1	0.11%	1	0.02%
味覚異常	0	0.00%	3	0.07%	0	0.00%	3	0.05%
頭痛	3	1.03%	2	0.04%	0	0.00%	5	0.09%
感覚減退	1	0.34%	1	0.02%	0	0.00%	2	0.04%
味覚減退	0	0.00%	2	0.04%	2	0.21%	4	0.07%
嗅覚錯誤	1	0.34%	5	0.11%	0	0.00%	6	0.11%
鎮静	0	0.00%	1	0.02%	0	0.00%	1	0.02%
嗅覚減退	0	0.00%	1	0.02%	0	0.00%	1	0.02%
精神障害	1	0.34%	1	0.02%	2	0.21%	4	0.07%
不眠症	1	0.34%	1	0.02%	2	0.21%	4	0.07%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	3.09%	10	0.22%	1	0.11%	20	0.35%
咳嗽	0	0.00%	5	0.11%	0	0.00%	5	0.09%
咽喉乾燥	1	0.34%	0	0.00%	0	0.00%	1	0.02%
発声障害	3	1.03%	2	0.04%	0	0.00%	5	0.09%
鼻出血	1	0.34%	0	0.00%	0	0.00%	1	0.02%
湿性咳嗽	1	0.34%	0	0.00%	0	0.00%	1	0.02%
鼻漏	1	0.34%	0	0.00%	1	0.11%	2	0.04%
上気道性喘鳴	1	0.34%	0	0.00%	0	0.00%	1	0.02%
咽喉刺激感	1	0.34%	1	0.02%	0	0.00%	2	0.04%
喘鳴	0	0.00%	1	0.02%	0	0.00%	1	0.02%
上気道の炎症	0	0.00%	1	0.02%	0	0.00%	1	0.02%
鼻部不快感	1	0.34%	0	0.00%	0	0.00%	1	0.02%
皮膚および皮下組織障害	2	0.69%	9	0.20%	0	0.00%	11	0.19%
湿疹	0	0.00%	2	0.04%	0	0.00%	2	0.04%
多汗症	2	0.69%	0	0.00%	0	0.00%	2	0.04%
発疹	0	0.00%	4	0.09%	0	0.00%	4	0.07%
蕁麻疹	0	0.00%	3	0.07%	0	0.00%	3	0.05%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用発現状況一覧（小児）

	承認時迄の状況	特定使用成績調査	合計
調査症例数	145	784	929
副作用等の発現症例数	3	13	16
副作用等の発現件数	3	15	18
副作用等の発現症例率（%）	2.07	1.66	1.72

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）					
	承認時迄の状況		特定使用成績調査		合計	
胃腸障害	2	1.38%	2	0.26%	4	0.43%
口唇腫脹	1	0.69%	0	0.00%	1	0.11%
口内炎	1	0.69%	1	0.13%	2	0.22%
嘔吐	0	0.00%	1	0.13%	1	0.11%
感染症および寄生虫症	0	0.00%	1	0.13%	1	0.11%
感染	0	0.00%	1	0.13%	1	0.11%
筋骨格系および結合組織障害	0	0.00%	1	0.13%	1	0.11%
筋攣縮	0	0.00%	1	0.13%	1	0.11%
精神障害	0	0.00%	8	1.02%	8	0.86%
幻覚	0	0.00%	2	0.26%	2	0.22%
幻聴	0	0.00%	1	0.13%	1	0.11%
幻視	0	0.00%	2	0.26%	2	0.22%
異常行動	0	0.00%	5	0.64%	5	0.54%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.00%	1	0.13%	1	0.11%
鼻出血	0	0.00%	1	0.13%	1	0.11%
皮膚および皮下組織障害	1	0.69%	0	0.00%	1	0.11%
全身性そう痒症	1	0.69%	0	0.00%	1	0.11%

副作用発現状況一覧（予防）

	承認時迄の状況	特定使用成績調査	合計
調査症例数	161	289	450
副作用等の発現症例数	2	0	2
副作用等の発現件数	2	0	2
副作用等の発現症例率（%）	1.24	0.00	0.44

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）					
	承認時迄の状況		使用成績調査		合計	
臨床検査	2	1.24%	0	0	2	0.44%
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.62%	0	0	1	0.22%
好酸球数増加	1	0.62%	0	0	1	0.22%

◆基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

患者背景別副作用発現状況一覧表（使用成績調査）

検討要因		調 査 症例数	副作用 発 現 症例数	副作用 発 現 件 数	副作用 発現率 (%)	χ^2 検定
安全性解析対象		4,456	60	71	1.35	—
性別	男	2,125	28	30	1.32	p=0.8732 NS
	女	2,331	32	41	1.37	
年齢	6 ヶ月 ≤ ～ < 15 歳	495	4	4	0.81	p=0.4961 NS
	15 歳 ≤ ～ < 65 歳	3,730	52	63	1.39	
	65 歳 ≤ ～ ≤ 92 歳	231	4	4	1.73	
入院・外来区分	入院	31	1	1	3.23	p=0.5931 NS
	外来	4,409	59	70	1.34	
	入院・外来	16	0	0	0.00	
使用理由	インフルエンザ ウイルス感染症	4,432	60	71	1.35	p=1.0000 NS
	その他	24	0	0	0.00	
インフルエンザ 様症状発現から 本剤の投与開始 迄の日数	≤ 1 日	3,428	44	51	1.28	p=0.1651 NS
	1 日 < ～ ≤ 2 日	729	6	9	0.82	
	2 日 <	100	3	3	3.00	
	不明	199	7	8	3.55	
合併症	有	699	12	13	1.72	p=0.3550 NS
	無	3,757	48	58	1.28	
合併症腎障害	無	4,442	60	71	1.35	p=0.6615 NS
	有	14	0	0	0.00	
合併症肝障害	無	4,412	58	69	1.31	p=0.0643 NS
	有	44	2	2	4.55	
特記すべき体 質・過敏性素因	無	4,284	55	62	1.28	p=0.0510 NS
	有	162	5	9	3.09	
総投与量 （累積）	～ ≤ 20mg	4,456	17	—	0.38	検定せず （副作用発現症例 数は初発の副作 用が発現するま での投与日数）
	～ ≤ 40mg	4,430	19	—	0.43	
	～ ≤ 60mg	4,341	12	—	0.28	
	～ ≤ 80mg	4,158	5	—	0.12	
	～ ≤ 100mg	4,013	6	—	0.15	
	不明	0	1	—	—	
平均 1 日投与量	5 ≤ ～ < 20mg	74	2	2	2.70	p=0.5900 NS
	20mg	4,381	58	69	1.32	
	20 < ～ ≤ 40mg	1	0	0	0.00	
使用期間 （累積）	～ ≤ 1 日	4,456	17	—	0.38	検定せず （副作用発現症例 数は初発の副作 用が発現するま での投与日数）
	～ ≤ 2 日	4,433	18	—	0.41	
	～ ≤ 3 日	4,382	12	—	0.27	
	～ ≤ 4 日	4,210	6	—	0.14	
	～ ≤ 5 日	4,035	6	—	0.15	
	不明	0	1	—	—	
併用薬剤	有	3,959	56	67	1.41	p=0.2681 NS
	無	496	4	4	0.81	
	不明	1	0	0	0.00	

NS : Not Significant

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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。

（解説）

- (1) 本剤はディスクヘラーを用いた吸入により、インフルエンザウイルスの感染・増殖部位である気道に直接薬剤を到達させることで、効果を発揮する。よって、必ず添付の専用吸入器（ディスクヘラー）を用いて吸入を行うよう患者に指導すること。なお、本剤は消化管からの吸収率が極めて低く、経口投与時の生物学的利用率は2～3%である。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

一般薬理作用として下記表に示す項目について検討を行った。その結果、ザナミビル 100mg/kg 投与群（ラット静脈内投与）において、一過性で軽度な体温上昇が認められた。また、ラットに 30mg/kg 以上投与（静脈内投与）すると、尿中 Na^+ 濃度が低下し、100mg/kg では、 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 濃度の低下が認められたが、いずれも軽度な作用で、尿量には影響をおよぼさなかった。一般薬理試験で変化が認められた項目は、上記 2 項目だけであり、他の試験項目では影響は認められなかった。上記作用は、いずれも軽度であった。なお、本実験での投与量で予想される血中濃度は、臨床で予想される血中濃度よりも極めて高い。

安全性薬理試験成績一覧表

試験項目		動物種 (例数/群)	投与経路	投与量	試験成績
一般症状及び行動		マウス 雌 (5) 雄 (5)	i.v.	10、30、100mg/kg	影響なし
中枢神経系	自発運動量	マウス (10)	i.v.	10、30、100mg/kg	影響なし
	Pentobarbital 睡眠時間	マウス (10)	i.v.	10、30、100mg/kg	影響なし
	抗痙攣作用	マウス (10)	i.v.	10、30、100mg/kg	影響なし
	痙攣誘発作用	マウス (10)	i.v.	10、30、100mg/kg	影響なし
	鎮痛作用（酢酸 writhing 法）	マウス (10)	i.v.	10、30、100mg/kg	影響なし
	正常体温	ラット (10)	i.v.	10、30、100mg/kg	100mg/kg で溶媒投与群に比較し、一過性で軽度の高値が認められた。
平滑筋・自律神経系 摘出回腸 (Magnus 法：筋緊張度、ACh 収縮、His 収縮、5-HT 収縮、Ba 収縮に対する作用)		モルモット	in vitro	4×10^{-7} 、 4×10^{-6} 、 4×10^{-5} mol/L	影響なし
呼吸・循環器系 (呼吸数、血圧、心拍数、血流量、心電図)		麻酔イヌ (4)	i.v.	10、30、100mg/kg	影響なし
消化器系（腸管輸送能）		マウス (10)	i.v.	10、30、100mg/kg	影響なし
水・電解質代謝（5 時間蓄尿）		ラット (10)	i.v.	10、30、100mg/kg	30mg/kg で尿中 Na^+ 、100mg/kg で Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 濃度の低下が認められた。

(4) その他の薬理試験

該当しない

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種	投与（処置） 経路、期間	投与量（mg/kg/日） 又は処置濃度	試験結果 （mg/kg/日）	
ラット	吸入* 単回	49.7（♂）、56.3（♀）	概略の致死量	>49.7（♂） >56.3（♀）
ラット	静脈内 単回	90		>90
イヌ	吸入*8 日間反復	7.0、13.7、28.4		>28.4
イヌ	静脈内反復投与可能最大量	1、6、25、36		>36

*：溶液剤を用いた噴霧吸入投与。その他の吸入投与試験はパウダー剤による噴霧吸入投与

ラットにおける急性毒性試験では、吸入及び静脈内のいずれの投与経路においても、投与可能最大量（吸入投与では♂49.7mg/kg、♀56.3mg/kg、静脈内投与では 90mg/kg）の投与でも、一般症状に著変は認められなかった。従って、概略の致死量はそれぞれの投与経路で投与可能最大量を上回るものと判断された。イヌにおける 8 日間吸入投与試験及び静脈内反復投与可能最大量設定試験では、投与中のもがき、皮膚・歯肉の紅潮等が観察されたが、いずれもザナミビル投与に関連するものではないと考えられた。また、試験期間中、死亡例はみられず、概略の致死量はそれぞれの投与経路で投与可能最大量である 28.4mg/kg 及び 36mg/kg を上回るものと判断された。

(2) 反復投与毒性試験

試験項目	動物種	投与（処置） 経路、期間	投与量（mg/kg/日） 又は処置濃度	試験結果 （mg/kg/日）	
亜急性毒性	ラット	吸入 1 ヶ月	2.19、9.13、37.1	無毒性量	37.1
	ラット	静脈内 1 ヶ月	1、9、90		90
	イヌ	吸入 1 ヶ月	0.54、2.2、8.7		8.7
	イヌ	静脈内 1 ヶ月	1、6、36		36
慢性毒性	ラット	吸入 6 ヶ月	3.77、17.0、44.5		44.5
	イヌ	吸入 6 ヶ月	0.93、4.18、10.5		10.5

ラットにおける 1 ヶ月間吸入投与試験（2.19、9.13、37.1mg/kg/日）では、ザナミビル投与群の雄で平均赤血球容積（MCV）の増加、中及び高用量群の雄でヘマトクリットの増加及び平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）の減少、高用量群の雄で尿量及び電解質濃度の低下等が認められた。

また、投与期間終了時に、雌の脳重量の増加がみられた。しかし、これらの変化はいずれも軽度で、一貫性のない、偶発的あるいは毒性学的意義の小さいものと考えられた。

無毒性量は 37.1mg/kg/日と判断された。

ラットにおける 1 ヶ月間静脈内投与試験（1、9、90mg/kg/日）では、中用量群を除く各群で脱毛、ザナミビル投与群の雄で肝臓重量の減少が認められたが、これらの所見に関連した病理組織学的変化は観察されず、毒性学的意義は小さいものと考えられた。また、本薬投与各群で血液・血液化学的検査項目の一部にごく軽度な変化が観察されたが、いずれも毒性学的に意味の小さい偶発的なものと考えられた。

無毒性量は 90mg/kg/日と判断された。

イヌにおける 1 ヶ月間吸入投与試験 (0.54、2.2、8.7mg/kg/日) では、ザナミビル投与群で血中ナトリウムの減少、中又は高用量群で ALT 及びビリルビンの減少、尿 pH の上昇、尿比重及び尿中タンパク濃度の減少が認められた。しかし、いずれの変化もごく軽度で、用量相関性あるいは一貫性がなく、空気対照群にも同程度の変動が観察されていることから、本薬による影響とは考えられなかった。

無毒性量は 8.7mg/kg/日と判断された。

イヌにおける 1 ヶ月間静脈内投与試験 (1、6、36mg/kg/日) では、ザナミビル投与群で耳及び歯肉の紅潮、低用量群で血中カリウムの減少、中用量群でヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及び白血球数の増加、ALT の上昇、高用量群で無機リンの増加が認められた。しかし、いずれの変化も生理学的変動範囲内のもので、用量相関性あるいは一貫性がないことから、ザナミビル投与とは関連しない偶発的なものと考えられた。

無毒性量は 36mg/kg/日と判断された。

ラットにおける 6 ヶ月間吸入投与試験 (3.77、17.0、44.5mg/kg/日) では、対照群を含む全群に投与手技による被毛の汚れ、脱毛等の一般状態の変化が観察された。血液学的検査では、中あるいは高用量群の雌にプロトロンビン時間の短縮、赤血球数、白血球数及びリンパ球数の減少等が、血液化学的検査では、ザナミビル投与各群に総タンパク、アルブミン、クレアチニン、肝臓由来酵素、電解質等の変動が、尿検査では、高用量群に電解質の減少、尿中タンパクの増加等が観察された。しかし、これらの変動はいずれもわずかなもので、ほとんどが一時的な変化であり、病理組織学的変化を伴わないものであることから、毒性学的意義は小さいものと考えられた。なお、病理学的検査では、媒体対照群及びザナミビル投与群で肺胞内にマクロファージがび慢性に増加していたが、これは媒体である乳糖あるいは本薬の粒子を大量に吸入したことによるものと思われた。回復期間終了時には、投与期間中に観察された種々の変動も消失した。

無毒性量は 44.5mg/kg/日と判断された。

イヌにおける 6 ヶ月吸入投与試験 (0.93、4.18、10.5mg/kg) では、対照群を含む各群で投与手技に起因すると思われる咆哮、嘔吐、もがき等の一般状態の変化が観察された。高用量群では MCHC 及び網状赤血球数の減少、MCV の増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの減少が認められた。しかし、いずれも対照群との差は小さく、正常範囲内あるいは空気対照群と同等の変動であることから、毒性学的意義の小さい偶発的な変化と考えられた。病理組織学的検査では、空気対照群及びザナミビル投与群で気管支の上皮過形成又は繊維化等が認められたが、その程度は極めて軽度なもので、用量相関性のない所見であるため、本薬とは関連ないものと考えられた。

無毒性量は 10.5mg/kg/日と判断された。

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験

試験項目	動物種	投与（処置） 経路、期間	投与量（mg/kg/日） 又は処置濃度	試験結果 （mg/kg/日）	
受胎能及び 一般生殖能 試験	ラット	静脈内 ♂：交配前 10 週間～ 剖検時 ♀：交配前 3 週間～ 妊娠 19 日目、 又は分娩後 21 日目	1、9、90	無 毒 性 量	親動物の一般毒性・生殖能：90 胎児 F1 及び出生児 F2：90 出生児 F1：1
	ラット	静脈内 ♀：妊娠 0 日目～ 妊娠 19 日目	1、9、90		F1 行動機能：90
胎児器官 形成期 投与試験	ラット	静脈内 妊娠 6 日～15 日	1、9、90		母動物及び次世代：90
	ウサギ	静脈内 妊娠 7 日～19 日	1、9、90		母動物及び次世代：90
周産期、 授乳期 投与試験	ラット	静脈内 F0：妊娠 16 日目～ 分娩後 21 日目	1、9、90		母動物の一般毒性・生殖能及び次世代：90

生殖に及ぼす影響

生殖・発生毒性試験では、吸入装置を用いての吸入投与は妊娠動物に対する負荷が大きいため、代替経路として静脈内投与を選択した。

ラットにおける受胎能及び一般生殖能試験（1、9、90mg/kg、1日1回投与）では、親動物の一般毒性及び生殖能に、ザナミビル投与の影響はみられなかった。胎児 F1 についても、発育、生存性、性比に異常はみられず、催奇形性も認められなかった。出生児 F1 については、雄児動物で回転棒試験における落下するまでの時間の減少、握力の低下、覚醒レベルの低下など、雄児動物の行動機能に対して母動物への投薬によると思われる影響がみられた。その他、出生児数、生存性、身体発育分化、感覚機能及び行動機能、生殖能、及び出生児 F2 には、本薬投与の影響は認められなかった。

無毒性量は、親動物の一般毒性及び生殖能、胎児 F1 及び出生児 F2 に対しては 90mg/kg/日、出生児 F1 については 1mg/kg/日と判断された。

この結果を受け、妊娠 0 日目から妊娠 19 日目に同用量（1、9、90mg/kg）を投与し、次世代の行動機能について検査動物数を増やして行った検査では、出生児 F1 に握力及び覚醒レベルの低下は認められず、その他の行動機能に関しても毒性学的に意義のある影響はみられなかった。また、親動物の一般毒性及び生殖能、胎児 F1 にザナミビル投与の影響は認められなかった。

これらのことから、ラットにおける受胎能及び一般生殖能試験での次世代における無毒性量は、90mg/kg/日と判断された。

ラットにおける胎児器官形成期投与試験（1、9、90mg/kg 投与）では、全投与群について、母動物の一般状態、生殖能にザナミビル投与の影響は認められなかった。

胎児 F1 についても、胎児の発育に影響はみられず、催奇形性は認められなかった。

無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能については 90mg/kg/日、次世代についても 90mg/kg/日と判断された。

ウサギにおける胎児器官形成期投与試験（1、9、90mg/kg 投与）では、全投与群について、母動物の一般状態、生殖能にザナミビル投与の影響は認められなかった。

胎児 F1 についても、生物学的な変動に起因する僅かな変異以外、胎児の生存・発育に影響はみられず、催奇形性も認められなかった。

無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能、さらに次世代についても、90mg/kg/日と判断された。

ラットにおける周産期、授乳期及び出生児投与試験（1、9、90mg/kg 投与）では、母動物の一般毒性及び生殖能、出生児の生存性、体重、身体発育分化、行動機能、学習・記憶、生殖能にザナミビル投与による影響は認められなかった。

無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能、次世代ともに 90mg/kg/日と判断された。

（4）その他の特殊毒性

1) 抗原性

モルモットを用いてザナミビルの抗原性を全身性アナフィラキシー試験及び同種受身皮膚アナフィラキシー試験により検討した結果、抗原性は認められなかった。

2) 変異原性

細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢リンパ球を用いた染色体異常試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた骨髄小核試験により検討したが、いずれの試験においても陰性で、ザナミビルに変異原性を認めなかった。

3) がん原性

ザナミビルのがん原性をマウスの 104 週間吸入投与試験（27.3、49.3、105mg/kg/日）により検討した結果、増殖性非腫瘍性病変及び腫瘍性病変の発生増加はみられず、本薬にがん原性はないものと判断された。

本薬のがん原性をラットの 104 週間吸入投与試験（7.6、15.1、30.2mg/kg/日〔試験第 1 週～17 週〕、あるいは 14.2、27.4、53.1mg/kg/日〔試験第 17 週～104 週〕）により検討した結果、高用量群の雄でリンパ芽球性/リンパ球性リンパ腫の発生率が増加したが、空気対照群との間に有意差はみられなかったことから、本薬投与に起因した変化とはみなされず、本薬にがん原性はないと判断された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：リレンザ 処方箋医薬品
(注意-医師等の処方箋により使用すること)
有効成分：ザナミビル水和物 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：10 年（包装に使用期限を表示）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 11. 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

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。

6. 包装

リレンザ：(4 ブリスター×5) ×1

7. 容器の材質

ロタディスク：アルミニウム

ディスクヘラー（容器）：ポリプロピレンポリマー及びポリオキシメチレンポリマー（アセタール樹脂）

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当しない

同 効 薬：アマンタジン塩酸塩（A 型インフルエンザウイルス感染症）、オセルタミビルリン酸塩、ペラミビル水和物、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

9. 国際誕生年月日

1999 年 2 月 9 日（スウェーデン）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：1999 年 12 月 27 日

承認番号：21100AMY00288000

11. 薬価基準収載年月日

2001 年 2 月 2 日（健保等一部限定適用）

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

小児適応追加：2006 年 2 月 17 日

予防の効能追加：2007 年 1 月 26 日

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

＜成人＞再審査結果通知：2009 年 12 月 21 日

再審査結果内容：カテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない）

＜小児＞再審査結果通知：2011 年 12 月 21 日

再審査結果内容：カテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない）

＜予防＞再審査結果通知：2014 年 3 月 24 日

再審査結果内容：カテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない）

14. 再審査期間

＜成人＞6 年間：1999 年 12 月 27 日～2005 年 12 月 26 日（終了）

＜小児＞4 年間：2006 年 2 月 17 日～2010 年 2 月 16 日（終了）

＜予防＞4 年間：2007 年 1 月 26 日～2011 年 1 月 25 日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

X. 管理的事項に関する項目

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード	GS1コード （販売包装単位）
リレンザ [®]	113889401	6250702G1028	660443018	14987246708019

17. 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。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 松本慶蔵ほか：化学療法領域. 2000 ; 16 (S-1) : 3-22.
- 2) The MIST : Lancet. 1998 ; 352 : 1877-1881.
- 3) Mäkelä MJ, et al. : Journal of Infection. 2000 ; 40 : 42-48.
- 4) Murphy KR, et al. : Clin Drug Invest. 2000 ; 20 (5) : 337-349.
- 5) Lalezari J, et al. : Arch Intern Med. 2001 ; 161 : 212-217.
- 6) Hedrick JA, et al. : Pediatr Infect Dis J. 2000 ; 19 : 410-417.
- 7) von Itzstein M, et al. : Nature. 1993 ; 363 (3) : 418-423.
- 8) Woods JM, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1993 ; 37 (7) : 1473-1479.
- 9) Gubareva LV, et al. : Virology. 1995 ; 212 : 323-330.
- 10) Ryan DM, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1994 ; 38 (10) : 2270-2275.
- 11) Ryan DM, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1995 ; 39 (11) : 2583-2584.
- 12) Gubareva LV, et al. : J Infect Dis. 1998 ; 178 : 1592-1596.
- 13) Barnett JM, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2000 ; 44 (1) : 78-87.
- 14) Boivin G, et al. : J Infect Dis. 2000 ; 181 : 1471-1474.
- 15) Hayden FG, et al. : N Eng J Med. 2000 ; 343 : 1282-1289.
- 16) Gubareva LV, et al. : J Infect Dis. 1998 ; 178 : 1257-1262.
- 17) Blick TJ, et al. : Virology. 1995 ; 214 (2) : 475-484.
- 18) Cass LMR, et al. : Clin Pharmacokinet. 1999 ; 36 (suppl 1) : 1-11.
- 19) Daniel MJ, et al. : Clin Pharmacokinet. 1999 ; 36 (suppl 1) : 41-50.
- 20) Cass LMR, et al. : Clin Pharmacokinet. 1999 ; 36 (suppl 1) : 21-31.

2. その他の参考文献

特になし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

発売国	発売年月
米国	1999 年 9 月
英国	1999 年 9 月

外国における承認取得内容

国名	販売名	承認年月	剤型	含有量	効能又は効果、用法及び用量
米国	RELENZA	1999 年 7 月	吸入用散剤	5mg/ブリスター	効能又は効果 治療：成人及び 7 歳以上の小児における合併症を伴わないインフルエンザ A 及び B 型ウイルスによる急性疾患で症状が発現してから 2 日以内の場合の治療 予防：成人及び 5 歳以上の小児におけるインフルエンザウイルス感染症の予防 用法及び用量 治療：成人及び 7 歳以上の小児に、10mg を 2 回/日（約 12 時間間隔）、5 日間使用。初日は 1 回目の吸入後、少なくとも 2 時間あけて 2 回目の吸入が可能。2 日目以降は 12 時間間隔（例：朝と晩）でほぼ同じ時間に吸入 予防： 家族内予防：成人及び 5 歳以上の小児に、10mg を 1 回/日、10 日間ほぼ同じ時間に吸入 地域内予防：成人及び青年において、10mg を 1 回/日、28 日間ほぼ同じ時間に吸入
英国	Relenza	1999 年 9 月	吸入用散剤	5mg/ブリスター	効能又は効果 治療：地域内で流行しているインフルエンザ特有の症状を呈する成人及び 5 歳以上の小児におけるインフルエンザ A 及び B 型ウイルスの治療 予防：成人及び 5 歳以上の小児における家族内でインフルエンザの症状を呈している人との接触後のインフルエンザ予防 例外的な状況下では、地域内で流行しているインフルエンザ A 及び B 型の予防のために考慮 用法及び用量 治療：症状が発現したら、成人では 48 時間以内、小児では 36 時間以内と速やかに治療開始 本剤は専用のディスクヘラー器具による吸入によってのみ気道内へ投与される。各吸入には 1 ブリスターを使用。成人及び 5 歳以上の小児には 1 回に 2 吸入を 2 回/日 合計 20mg/日を 5 日間 曝露後の予防：感染者との接触が終了した後、インフルエンザの予防は 1 回に 2 吸入を 1 回/日、10 日間。感染者との接触後は速やかにかつ 36 時間以内に治療開始 季節性予防：地域内でのインフルエンザ流行に際しての予防では、1 回 2 吸入を 1 回/日、最長 28 日間 肝障害、腎障害患者、高齢者で用量調節の必要はありません

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は下記のとおりであり、外国での承認状況とは国により一部異なる。

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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

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。

	分類
オーストラリア分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B1 (2025 年 4 月※ TGA* database)

※確認した年月

*Therapeutic Goods Administration

参考：分類の概要

オーストラリア分類：Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

B1 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

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。

出典	記載内容
米国の添付 文書 (2023 年 10 月)	Pediatric Use <u>Treatment of Influenza</u> Safety and effectiveness of RELENZA for treatment of influenza have not been assessed in pediatric patients younger than 7 years, but were studied in a Phase 3 treatment trial in pediatric subjects, where 471 children aged 5 to 12 years received zanamivir or placebo. Adolescents were included in the 3 principal Phase 3 adult treatment trials. In these trials, 67 patients were aged 12 to 16 years. No definite differences in safety and efficacy were observed between these adolescent patients and young adults. In a Phase 1 trial of 16 children aged 6 to 12 years with signs and symptoms of respiratory disease, 4 did not produce a measurable peak inspiratory flow rate (PIFR) through the DISKHALER (3 with no adequate inhalation on request, 1 with missing data), 9 had measurable PIFR on each of 2 inhalations, and 3 achieved measurable PIFR on only 1 of 2 inhalations. Neither of two 6-year-olds and one of two 7-year-olds produced measurable PIFR. Overall, 8 of the 16 children (including all those younger than 8 years) either did not produce measurable inspiratory flow through the DISKHALER or produced peak inspiratory flow rates below the 60 L/minute considered optimal for the device under standardized in vitro testing; lack of measurable flow rate was related to low or undetectable serum concentrations. Prescribers should carefully evaluate the ability of young children to use the delivery system if prescription of RELENZA is considered. <u>Prophylaxis of Influenza</u> The safety and effectiveness of RELENZA for prophylaxis of influenza have been studied in 4 Phase 3 trials where 273 children aged 5 to 11 years and 239 adolescents aged 12 to 16 years received RELENZA. No differences in safety and effectiveness were observed between pediatric and adult subjects.
英国の SPC (2023 年 12 月)	Special warnings and precautions for use Neuropsychiatric events have been reported during administration of Relenza in patients with influenza, especially in children and adolescents. Therefore, patients should be closely monitored for behavioural changes and the benefits and risks of continuing treatment should be carefully evaluated for each patient.

XⅢ. 備考

その他の関連資料

「リレンザを処方された患者さんへ」（患者用使用説明書）

グラクソ・スミスクライン株式会社医療関係者向けホームページ参照

<https://gskpro.com>

専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987246708019

(リレンザ)

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂 1-8-1