

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 2008 に準拠して作成

抗インフルエンザウイルス剤

ペラミビル水和物注射液

ラピアクタ[®]点滴用バッグ300mgラピアクタ[®]点滴用バイアル150mgRAPIACTA[®] for Intravenous Drip Infusion

剤 形	注射剤
製 剤 の 規 制 区 分	処方せん医薬品 ^{注1)} 注1) 注意－医師等の処方せんにより使用すること
規 格 ・ 含 量	ラピアクタ点滴用バッグ 300 mg : 1 袋 (60 mL) 中 ペラミビル水和物 349.4 mg (ペラミビルとして 300 mg に相当) ラピアクタ点滴用バイアル 150 mg : 1 瓶 (15 mL) 中 ペラミビル水和物 174.7 mg (ペラミビルとして 150 mg に相当)
一 般 名	和 名 : ペラミビル水和物 (JAN) 洋 名 : Peramivir 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 : 2010 年 1 月 13 日 薬価基準収載年月日 : 2010 年 1 月 22 日 発 売 年 月 日 : 2010 年 1 月 27 日
開発・製造販売（輸入）・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	提 携 : BIO CRYST PHARMACEUTICALS, INC. 製造販売元 : 塩野義製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	塩野義製薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-956-734 FAX 06-6202-1541 医療関係者向けホームページ http://www.shionogi.co.jp/med/

本 IF は 2011 年 3 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。
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.info.pmda.go.jp/> にてご確認下さい。

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 年が経過した現在、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新たな IF 記載要領が策定された。

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。
- ② IF 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]

- ① IF 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。
- ② IF 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 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」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 2008」は、平成 21 年 4 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 2008」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 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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、今後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。

(2008 年 9 月)

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名.....	2
2. 一般名.....	2
3. 構造式又は示性式.....	2
4. 分子式及び分子量.....	2
5. 化学名（命名法）.....	2
6. 慣用名，別名，略号，記号番号.....	3
7. CAS 登録番号.....	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質.....	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5
3. 有効成分の確認試験法.....	5
4. 有効成分の定量法.....	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形.....	6
2. 製剤の組成.....	6
3. 注射剤の調製法.....	7
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意.....	7
5. 製剤の各種条件下における安定性.....	7
6. 溶解後の安定性.....	8
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	8
8. 生物学的試験法.....	8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	8
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	8
11. 力価.....	8
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	8
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報.....	8
14. その他.....	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果.....	9
2. 用法及び用量.....	10
3. 臨床成績.....	13
VI. 薬効薬理に関する項目	46
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	46
2. 薬理作用.....	46
VII. 薬物動態に関する項目	61
1. 血中濃度の推移・測定法.....	61
2. 薬物速度論的パラメータ.....	65
3. 吸収.....	66
4. 分布.....	66
5. 代謝.....	68
6. 排泄.....	69
7. 透析等による除去率.....	69

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	70
1. 警告内容とその理由.....	70
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	70
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由.....	70
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由.....	70
5. 慎重投与内容とその理由.....	71
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	71
7. 相互作用.....	73
8. 副作用.....	74
9. 高齢者への投与.....	80
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与.....	81
11. 小児等への投与.....	81
12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	81
13. 過量投与.....	82
14. 適用上の注意.....	82
15. その他の注意.....	82
16. その他.....	82
IX. 非臨床試験に関する項目	83
1. 薬理試験.....	83
2. 毒性試験.....	84
X. 管理的事項に関する項目	87
1. 規制区分.....	87
2. 有効期間又は使用期限.....	87
3. 貯法・保存条件.....	87
4. 薬剤取扱い上の注意点.....	87
5. 承認条件等.....	87
6. 包装.....	87
7. 容器の材質.....	88
8. 同一成分・同効薬.....	88
9. 国際誕生年月日.....	88
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	88
11. 薬価基準収載年月日.....	88
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.....	88
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及び その内容.....	88
14. 再審査期間.....	88
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	89
16. 各種コード.....	89
17. 保険給付上の注意.....	89
XI. 文献	90
1. 引用文献.....	90
2. その他の参考文献.....	90

XII. 参考資料	91
1. 主な外国での発売状況.....	91
2. 海外における臨床支援情報.....	91
XIII 備考	91
その他の関連資料.....	91

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ラピアクタ点滴用（一般名：ペラミビル水和物）は BioCryst 社（米国アラバマ州）より導入された抗インフルエンザウイルス剤であり、塩野義製薬株式会社がインフルエンザウイルス感染症治療薬として 2007 年に国内開発を開始した。

本剤は、ノイラミニダーゼ阻害作用を有することから、A 型及び B 型インフルエンザウイルスに対して強い抗ウイルス活性を示し、A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染症に対して有効性を示す薬剤として、2010 年 1 月に世界に先駆けて本邦で製造販売承認を取得し、発売した。

更に、小児に対する用法及び用量の追加承認を 2010 年 10 月に取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 1 回の点滴静注で A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染症に対する有効性が期待できる。
（14 ～ 15, 18 ～ 22, 25 ～ 28 頁）
- (2) 点滴静注用のインフルエンザウイルス感染症治療薬であり、確実に血中へ移行し、有効性が期待できる。（14 ～ 44 頁）
- (3) ヒト A 型及び B 型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを選択的に阻害する。ノイラミニダーゼ酵素に結合した後、容易に解離することなく、長時間にわたってノイラミニダーゼ活性を阻害する。〔*in vitro*〕（46, 51 頁）
- (4) ヒト A 型及び B 型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼに対する 50%阻害濃度（IC₅₀）は A 型で 0.54 ～ 11 nmol/L, B 型で 6.8 ～ 17 nmol/L であった。なお、小児等を対象とした第Ⅲ相試験で分離されたウイルスのノイラミニダーゼに対する 50%阻害濃度（IC₅₀）は 0.35 nmol/L（中央値）であった。〔*in vitro*〕（24, 47 頁）
- (5) 成人におけるハイリスク因子を有する患者にはペラミビル 600 mg の単回又は反復投与で有効性が期待できる。（40 頁）
- (6) パンデミック（A/H1N1）2009 インフルエンザに対する有効性が期待できる。〔小児等を対象とした第Ⅲ相試験〕（25 頁）
- (7) <成人>
承認時における安全性評価対象例 968 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 239 例（24.7%）に認められた。主なものは、下痢 56 例（5.8%）、好中球減少 27 例（2.8%）、蛋白尿 24 例（2.5%）であった。
<小児>
承認時における安全性評価対象例 117 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 34 例（29.1%）に認められた。主なものは、下痢 12 例（10.3%）、好中球減少 11 例（9.4%）、嘔吐 6 例（5.1%）であった。（77 ～ 78 頁）
- (8) 重大な副作用：ショック、白血球減少、好中球減少があらわれることがある。（74 頁）
- (9) 重大な副作用（類薬）：他の抗インフルエンザウイルス薬で、アナフィラキシー様症状、肺炎、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、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）、急性腎不全、血小板減少、精神・神経症状（意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等）、出血性大腸炎が報告されている。（76 頁）

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ラピアクタ[®]点滴用バッグ300mg

ラピアクタ[®]点滴用バイアル150mg

(2) 洋名

RAPIACTA[®] for Intravenous Drip Infusion

(3) 名称の由来

Rapid (敏捷な, 素速い) + Action = Rapiacta

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ペラミビル水和物 (JAN)

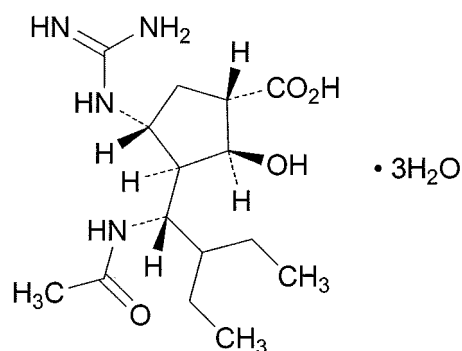
(2) 洋名 (命名法)

Peramivir Hydrate (JAN)

(3) ステム

抗ウイルス剤: -vir

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{15}H_{28}N_4O_4 \cdot 3H_2O$

分子量: 382.45

5. 化学名 (命名法)

(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-3-[(1*S*)-1-(Acetylamino)-2-ethylbutyl]-4-guanidino-2-hydroxycyclopentanecarboxylic acid trihydrate

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

治験成分記号：S-021812

7. CAS登録番号

1041434-82-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

古家喜弘ほか：塩野義製薬生産技術本部部内報告（2009）

(1) 外観・性状

白色～微黄褐色の粉末である。

(2) 溶解性

表Ⅲ－1 各種溶媒に対する溶解性

(測定温度 20℃)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量 (mL)	日本薬局方による溶解性の用語
水	79 ～ 81	やや溶けにくい
エタノール (99.5)	115 ～ 117	溶けにくい
メタノール	127 ～ 132	溶けにくい
1-オクタノール	1463 ～ 1546	極めて溶けにくい
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	3749 ～ 3866	極めて溶けにくい
アセトニトリル	10000 以上	ほとんど溶けない
<i>n</i> -ヘキサン	10000 以上	ほとんど溶けない

表Ⅲ－2 生理食塩液及び各種 pH 緩衝液※に対する溶解性

(測定温度 20℃)

溶媒 (pH)	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量 (mL)	日本薬局方による溶解性の用語
生理食塩液	74 ～ 75	やや溶けにくい
pH1 緩衝液	17	やや溶けやすい
pH3 緩衝液	43 ～ 44	やや溶けにくい
pH5 緩衝液	54 ～ 63	やや溶けにくい
pH7 緩衝液	59 ～ 60	やや溶けにくい
pH9 緩衝液	60 ～ 61	やや溶けにくい
pH10 緩衝液	62 ～ 63	やや溶けにくい
pH11 緩衝液	60 ～ 61	やや溶けにくい
pH13 緩衝液	55 ～ 56	やや溶けにくい

※：各緩衝液は以下の溶液を調製し、イオン強度は塩化ナトリウムで調整した。

pH1 (Clark-Lubs 緩衝液)；塩酸，塩化カリウム

pH3 ～ pH11 (Britton-Robinson の緩衝液)；リン酸，酢酸，ホウ酸，水酸化ナトリウム

pH13 (Bates&Bower 緩衝液)；水酸化ナトリウム，塩化カリウム

(3) 吸湿性

相対湿度 22 ～ 94%，25℃，7 日間保存において、ほとんど重量変化を示さず吸湿性は認められなかった。

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

融点：242.0 ～ 243.5℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

$pK_a = 3.9$ (カルボキシル基) [電位差滴定法]

(6) 分配係数

$\text{Log}P = -1.16$ ($P = 0.069$) [1-オクタノール/水]

(1-オクタノール層にはほとんど分配しない)

(7) その他の主な示性値

・旋光度：比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -155.1 \sim -152.2^\circ$ (5 mg/mL 水溶液)

・pH：7.06 $\sim$ 7.17 (10 mg/mL 水溶液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ－3 有効成分の安定性

(長期保存試験及び加速試験：3 ロットの成績，苛酷試験：1 ロットの成績)

試験区分		保存条件			保存形態	保存期間	結果
		温度	湿度	光			
長期保存試験		30℃	65%RH	遮光	ポリエチレン袋二重 ＋ 高密度ポリエチレン ドラム	24 ヶ月 (継続中)	変化なし
加速試験		40℃	75%RH	遮光		6 ヶ月	変化なし
苛酷試験	加温	60℃	—	遮光	褐色ガラス瓶・密栓	3 ヶ月	変化なし
	加湿	25℃	85%RH	遮光	シャーレ・開放	3 ヶ月	変化なし
	加温・加湿	40℃	75%RH	遮光	褐色ガラス瓶・開栓	3 ヶ月	変化なし
	曝光	25℃	—	D65 ランプ	シャーレ ＋ ポリ塩化ビニリデン フィルム	360 万 lx・hr [※]	変化なし

※：120 万 lx・hr のときの総近紫外放射エネルギーは 200 W・hr/m² 以上

試験項目：性状，pH（長期保存試験，苛酷試験），類縁物質，光学純度（長期保存試験，加速試験），エナンチオマー（苛酷試験），水分，含量

古家喜弘ほか：塩野義製薬生産技術本部部内報告（2009）

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法（ATR 法）

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別，規格及び性状

表Ⅳ－1 組成・性状

販売名	ラピアクタ点滴用バッグ300mg	ラピアクタ点滴用バイアル150mg
成分・含量	1 袋（60 mL）中 ペラミビル水和物 349.4 mg (ペラミビルとして 300 mg に相当)	1 瓶（15 mL）中 ペラミビル水和物 174.7 mg (ペラミビルとして 150 mg に相当)
添加物	塩化ナトリウム 540.0 mg 注射用水	塩化ナトリウム 135.0 mg 注射用水
性状・剤形	無色澄明の液である。（注射剤）	無色澄明の液である。（注射剤）
pH	5.0 ～ 8.5	5.0 ～ 8.5
浸透圧比 〔生理食塩液に 対する比〕	1.0 ～ 1.2	1.0 ～ 1.2
容器中の特殊な 気体の有無及び 種類	該当しない	該当しない

(2) 溶液及び溶解時の pH，浸透圧比，粘度，比重，安定な pH 域等

上記「表Ⅳ－1 組成・性状」参照

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

上記「表Ⅳ－1 組成・性状」参照

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

上記「表Ⅳ－1 組成・性状」参照

(2) 添加物

上記「表Ⅳ－1 組成・性状」参照

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

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

5. 製剤の各種条件下における安定性

(1) ラピアクタ点滴用バッグ 300 mg

表Ⅳ－2 製剤の安定性

(長期保存試験及び加速試験：3 ロットの成績，苛酷試験：1 ロットの成績)

試験区分	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	40%RH	遮光	ポリプロピレン製バッグ ＋アルミナ蒸着ピロー	18 ヶ月 (継続中)	変化なし
加速試験	40℃	20%RH	遮光	ポリプロピレン製バッグ ＋アルミナ蒸着ピロー	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験 (曝光試験)	25℃	—	D65 ランプ	ポリプロピレン製バッグ	120 万 lx・hr [※]	変化なし

※：120 万 lx・hr のときの総近紫外放射エネルギーは 200 W・hr/m² 以上

試験項目：性状，確認試験，浸透圧比，pH，類縁物質，エンドトキシン（長期保存試験，加速試験），採取容量，不溶性異物，不溶性微粒子，無菌（長期保存試験，加速試験），含量

古家喜弘ほか：塩野義製薬生産技術本部部内報告（2010）

(2) ラピアクタ点滴用バイアル 150 mg

表Ⅳ－3 製剤の安定性

(長期保存試験及び加速試験：3 ロットの成績，苛酷試験：1 ロットの成績)

試験区分	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60%RH	遮光	無色ガラスバイアル ＋紙箱（倒立保存）	18 ヶ月 (継続中)	変化なし
加速試験	40℃	75%RH	遮光	無色ガラスバイアル ＋紙箱（倒立保存）	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験 (曝光試験)	25℃	—	D65 ランプ	無色ガラスバイアル (倒立保存)	120 万 lx・hr [※]	変化なし

※：120 万 lx・hr のときの総近紫外放射エネルギーは 200 W・hr/m² 以上

試験項目：性状，確認試験，浸透圧比，pH，類縁物質，エンドトキシン（長期保存試験，加速試験），採取容量，不溶性異物，不溶性微粒子，無菌（長期保存試験，加速試験），含量

古家喜弘ほか：塩野義製薬生産技術本部部内報告（2010）

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

各輸液及び各薬剤について、配合変化試験を実施した。
（別資料「ラピアクタの配合変化表¹⁾」参照）

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 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（ATR 法）

10. 製剤中の有効成分の定量法

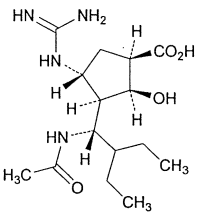
液体クロマトグラフィーにより定量する。

11. 力価

本剤は力価表示に該当しない。

12. 混入する可能性のある夾雑物

表Ⅳ－4 混入する可能性のある類縁物質

化合物名	構造式	由来
C-1 エピマー		分解生成物 (異性体)

古家喜弘ほか：塩野義製薬生産技術本部部内報告（2009）

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

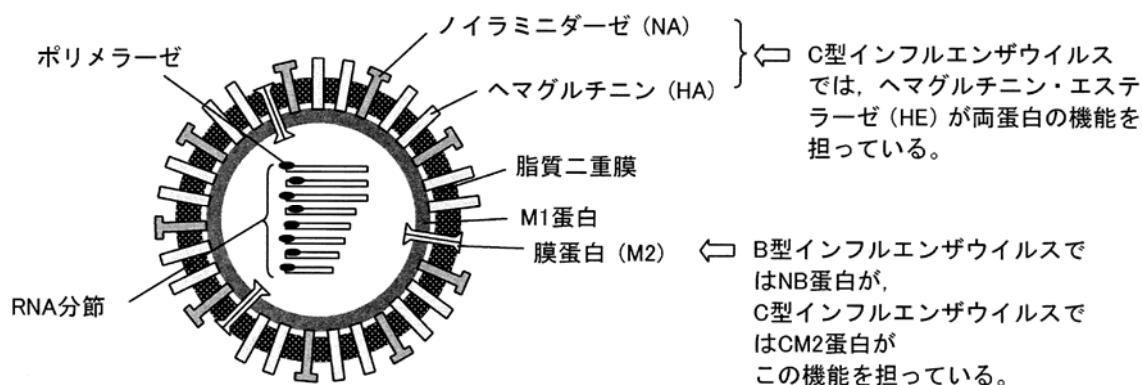
1. 本剤の投与にあたっては、抗ウイルス薬の投与が A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の全ての患者に対しては必須ではないことを踏まえ、患者の状態を十分観察した上で、本剤の投与の必要性を慎重に検討すること。
2. 本剤は点滴用製剤であることを踏まえ、経口剤や吸入剤等の他の抗インフルエンザウイルス薬の使用を十分考慮した上で、本剤の投与の必要性を検討すること。
3. 流行ウイルスの薬剤耐性情報に留意し、本剤投与の適切性を検討すること。
4. 本剤は C 型インフルエンザウイルス感染症には効果がない。
5. 本剤は細菌感染症には効果がない。〔Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法〕の項参照]

(解 説)

1. インフルエンザウイルス感染症は、感染後 1 ～ 4 日の潜伏期間を経て突然の発熱、悪寒、戦慄、頭痛、筋肉痛、食欲不振等の臨床症状が発現する疾患である。これらの症状の程度は個人差が大きく、典型的なインフルエンザウイルス感染症の症状を呈する場合もあれば、症状が軽微あるいは全く出ない場合もある。また、基礎疾患のない患者の多くは、特に治療を行わなくても約 1 週間で自然治癒する。
したがって、自覚症状の程度や患者背景等を考慮し、本剤の必要性を慎重に検討した上で投与を開始すること。
2. 患者の状態等によっては、経口剤や吸入剤等の他の薬剤の方がより適切な場合もあると考えられることから、全ての患者に対して点滴静注が必要ではないことを踏まえ、本剤投与の必要性を十分検討した上で投与を開始すること。
3. 臨床試験及び非臨床試験において、本剤の投与により感受性が低下したウイルスの出現は報告されていない。しかし、多くの患者に投与されることにより、本剤の耐性ウイルスが出現する可能性は否定できないので、流行ウイルスの薬剤耐性情報に留意し、本剤投与の必要性を検討した上で投与を開始すること。

4. 本剤は A 型及び B 型インフルエンザウイルスのウイルス粒子表面に存在するノイラミニダーゼを阻害することにより抗ウイルス活性を示すが、C 型インフルエンザウイルスはノイラミニダーゼを持たないため、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。

〔参 考〕



図V-1 A型インフルエンザウイルスの模式図

5. 本剤は、細菌感染症には効果がないので、細菌感染症の場合や細菌感染症が疑われる場合には、細菌感染症への対応が遅れることのないよう、速やかに抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

73 頁「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (3)」参照

2. 用法及び用量

成人：通常、ペラミビルとして 300 mg を 15 分以上かけて単回点滴静注する。

合併症等により重症化するおそれのある患者には、1 日 1 回 600 mg を 15 分以上かけて単回点滴静注するが、症状に応じて連日反復投与できる。

なお、年齢、症状に応じて適宜減量する。

小児：通常、ペラミビルとして 1 日 1 回 10 mg/kg を 15 分以上かけて単回点滴静注するが、症状に応じて連日反復投与できる。投与量の上限は、1 回量として 600 mg までとする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤の投与は、症状発現後、可能な限り速やかに開始することが望ましい。〔症状発現から 48 時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。〕
2. 反復投与は、体温等の臨床症状から継続が必要と判断した場合に行うこととし、漫然と投与を継続しないこと。なお、3 日間以上反復投与した経験は限られている。〔「3. 臨床成績」の項参照〕

3. 腎機能障害のある患者では、高い血漿中濃度が持続するおそれがあるので、腎機能の低下に応じて、下表を目安に投与量を調節すること。本剤を反復投与する場合も、下表を目安とすること。小児等の腎機能障害者での使用経験はない。〔「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の項参照〕

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

Ccr：クレアチニンクリアランス

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

4. 本剤は点滴静脈内注射にのみ使用すること。

(解 説)

1. 臨床試験では、症状発現^{注1)}から 48 時間以内の患者を対象に試験を実施したので、48 時間を経過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は経過と共にウイルス量が低下し、多くの場合、特に治療を行わなくても約 1 週間で自然治癒するが、症状発現から 48 時間以内に投与することによってより早期の治療が期待される。

注 1) 臨床試験における症状発現の定義は、成人では以下のいずれかに該当した場合、小児では 37.5℃以上の発熱を確認した場合とした。

- ・体温が初めて上昇したとき（平熱から少なくとも 1℃以上上昇）
- ・インフルエンザ症状（頭痛、筋肉又は関節の痛み、熱っぽさ又は悪寒、疲労感、咳、喉の痛み、鼻づまり）を 1 項目以上経験したとき（第Ⅱ相試験では 2 項目以上）

2. 本剤は、合併症等により重症化するおそれのある患者^{注2)}には 1 日 1 回 600 mg を反復投与することができるが、2 日目以降の反復投与の必要性は患者の体温等の臨床症状から判断し^{注3)}、漫然と投与を継続しないこと。

なお、3 日間以上反復投与した経験は限られている^{2, 3)}。

注 2) ・ハイリスク因子^{※1}を有するインフルエンザ患者

※1：基礎疾患を有する者（慢性呼吸器疾患、慢性心疾患、慢性腎疾患、慢性肝疾患、神経疾患・神経筋疾患、血液疾患、糖尿病、疾患や治療に伴う免疫抑制状態、小児科領域の慢性疾患）、妊婦、1 歳から小学校 3 年生に相当する年齢の小児、65 歳以上の者

・重症化の徴候と考えられる症状・身体所見^{※2}を呈するインフルエンザ患者

※2：肺炎・気道感染による呼吸状態の悪化、心不全の併発、その他臓器障害、著しい脱水等により全身管理が必要とされた場合

・致死率が高い強毒型ウイルスによるインフルエンザ患者

注 3) 臨床試験における 2 日目以降の投与基準は、成人では体温が 37.5℃以上の場合、小児では体温が 38.0℃以上又は臨床症状から医師が投与を必要と判断した場合とし、1 日目の投与から 2 日目の投与までに少なくとも 12 時間の間隔をあけるよう設定した。

表Ⅴ－１ 投与群別投与期間別のインフルエンザ罹病期間
〔成人を対象とした国内第Ⅲ相試験（反復投与）〕

投与期間	併合群（ <i>n</i> = 37）			300 mg 群（ <i>n</i> = 18）			600 mg 群（ <i>n</i> = 19）		
	<i>n</i>	中央値 （時間）	90%信頼区間	<i>n</i>	中央値 （時間）	90%信頼区間	<i>n</i>	中央値 （時間）	90%信頼区間
1 日	10	92.0	14.6, 235.3	7	132.0	23.2, inf. ※	3	14.6	13.2, 68.6
2 日	23	43.2	40.2, 103.3	9	64.1	30.1, 113.4	14	42.7	41.5, 99.4
3 日	2	—	—	1	—	—	1	26.3	—
4 日	1	—	—	—	—	—	1	—	—
5 日	1	123.1	—	1	123.1	—	—	—	—

※：無限大

表Ⅴ－２ 投与期間別のインフルエンザ罹病期間
（小児等を対象とした国内第Ⅲ相試験）

投与期間	<i>n</i>	中央値（時間）	95%信頼区間
1 日	105	25.3	21.2, 30.6
2 日	10	47.8	29.4, 91.3

3. 海外の臨床試験において、腎機能障害者を含む 22 例に 2 mg/kg（承認外用量※）を単回点滴静注した。腎機能障害のある患者では腎機能の低下に伴いペラミビルの血漿中からの消失が遅延し、高い血漿中濃度が持続することが報告されている。このため、クレアチニンクリアランス（Ccr）50 mL/min 未満の腎機能障害者では、投与量の調節が必要と考えられる。腎機能障害のある患者に投与する場合には、Ccr の値に応じて投与量を調節すること。なお、Ccr の推定値は、以下の式を用いて計算することができる。

〔参 考〕 Cockcroft-Gault の推定式⁴⁾

男性：Ccr = 〔（140 - 年齢）×体重（kg）〕 / 〔72 × 血清クレアチニン値（mg/dL）〕

女性：Ccr = 0.85 × 上記計算式

Ccr 10 mL/min 未満の患者及び透析患者の場合は、推奨用量は確立していないので、慎重に投与量を調節の上投与すること。

また、本剤は血液透析により速やかに血漿中から除去されるため、透析患者に本剤を投与する場合は本剤投与と透析実施の時期を十分考慮すること。

64 頁「Ⅶ. 1. (3) 3) 腎機能障害者 ②」及び「Ⅶ. 1. (3) 4) 血液透析患者」の項参照

※：10 頁「2. 用法及び用量」の項参照

4. 本剤の承認された用法は点滴静脈内注射のみなので、必ず点滴静脈内注射により使用すること。また、本剤の血漿中濃度が急激に上昇するおそれがあるため、用法・用量の点滴時間（15 分以上）を遵守して投与すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

表V-3 臨床データパッケージ

Phase	対象	投与方法	実施地域	有効性	安全性	薬物動態	概要
第Ⅰ相	日本人健康成人	反復	日本	—	◎	◎	健康被験者における PK*試験
	日本人健康成人	単回・反復	日本	—	◎	◎	
	外国人健康成人	単回	米国	—	○	○	
	外国人健康成人	反復	米国	—	○	○	
	外国人健康成人	単回・反復	米国	—	○	○	
	外国人腎障害者	単回	米国	—	◎	◎	内因性要因を検討した PK*試験
	外国人高齢者	反復	米国	—	◎	◎	
	外国人健康成人	単回	米国	—	◎	◎	外因性要因を検討した PK*試験
	外国人健康成人	単回	米国	—	◎	◎	健康成人での PD*試験 及び PK-PD*試験
第Ⅱ相	日本人インフルエンザ患者	単回	日本	◎	◎	◎	申請適応症に関する 比較対照試験
	外国人重篤な インフルエンザ患者	反復	米国他	○	○	—	
第Ⅲ相	日本人，台湾人，韓国人 インフルエンザ患者	単回	東アジア	◎	◎	◎	
	日本人ハイリスク因子を有する インフルエンザ患者	反復	日本	◎	◎	◎	非対照試験
	日本人インフルエンザ小児患者	反復	日本	◎	◎	◎	

◎：評価資料，○：参考資料，—：非検討もしくは評価の対象とせず

※：PK；薬物動態学，PD；薬力学

(2) 臨床効果

1) 成人患者を対象とした臨床試験

① 国内第Ⅱ相試験

ペラミビル 300 mg, 600 mg を単回点滴静注したときの有効性について、プラセボを対照に二重盲検下で比較した。296 例におけるインフルエンザ罹病期間（主要 7 症状が改善するまでの時間）の中央値を表 V-4 に示す。ペラミビルの各用量群はプラセボ群よりインフルエンザ罹病期間を有意に短縮させた⁵⁾。（いずれも $p < 0.05$, Cox 比例ハザードモデル）

表 V-4 国内第Ⅱ相試験でのインフルエンザ罹病期間

投与群		投与経路	<i>n</i>	中央値（時間）	95%信頼区間
ペラミビル	300 mg	静脈内	99	59.1	50.9, 72.4
	600 mg	静脈内	97	59.9	54.4, 68.1
プラセボ		静脈内	100	81.8	68.0, 101.5

② 国際共同第Ⅲ相試験

ペラミビル 300 mg, 600 mg を単回点滴静注したときの有効性について、オセルタミビル（75 mg 1 日 2 回, 5 日間）を対照に検討した。1091 例（日本 742 例, 台湾 244 例, 韓国 105 例）におけるインフルエンザ罹病期間の中央値を表 V-5 に示す⁶⁾。

表 V-5 国際共同第Ⅲ相試験でのインフルエンザ罹病期間

投与群		投与経路	<i>n</i>	中央値（時間）	95%信頼区間
ペラミビル	300 mg	静脈内	364	78.0	68.4, 88.6
	600 mg	静脈内	362	81.0	72.7, 91.5
オセルタミビル 75 mg		経口	365	81.8	73.2, 91.1

③ 国内第Ⅲ相試験（反復投与）

ハイリスク因子（糖尿病, 慢性呼吸器疾患を合併, あるいは免疫抑制剤服用中）を有する患者を対象とし, ペラミビル 300 mg 又は 600 mg を 1 日 1 回 1 ～ 5 日間投与した。600 mg 群（19 例）でのインフルエンザ罹病期間の中央値は 42.3 時間（90%信頼区間：30.0, 82.7）であり, ハイリスク因子を有する患者に対する効果が示された。なお, 300 mg 群（18 例）では 114.4 時間（90%信頼区間：40.2, 235.3）であった。また, ハイリスク因子を有する患者にペラミビルを反復投与することで, インフルエンザ罹病期間の短縮傾向が認められた。投与群別投与期間別のインフルエンザ罹病期間の中央値を表 V-6 に示す²⁾。

表 V-6 投与群別投与期間別のインフルエンザ罹病期間（ハイリスク因子を有する患者）

投与期間	併合群 <i>n</i> = 37			300 mg 群 <i>n</i> = 18			600 mg 群 <i>n</i> = 19		
	<i>n</i>	中央値 (時間)	90% 信頼区間	<i>n</i>	中央値 (時間)	90% 信頼区間	<i>n</i>	中央値 (時間)	90% 信頼区間
1 日	10	92.0	14.6, 235.3	7	132.0	23.2, inf. ^{※1}	3	14.6	13.2, 68.6
2 ～ 5 日間	27 ^{※2}	64.1	41.5, 111.2	11	111.2	40.2, 123.1	16	42.7	30.0, 103.3

※1：無限大

※2：2 日間 23 例, 3 日間 2 例, 4 日間 1 例, 5 日間 1 例

2) 小児等を対象とした国内第Ⅲ相試験

小児等を対象とし、ペラミビル 10 mg/kg (体重 60 kg 以上は 600 mg) を 1 日 1 回 1 ～ 2 日間投与した。115 例 (4 ヶ月～ 15 歳) におけるインフルエンザ罹病期間の中央値は 27.9 時間 (95%信頼区間 : 21.7, 31.7) であった。

インフルエンザ罹病期間について、年齢別の中央値を表 V-7 に、投与期間別の中央値を表 V-8 に示す³⁾。

表 V-7 年齢別のインフルエンザ罹病期間 (小児等)

年齢	<i>n</i>	中央値 (時間)	95%信頼区間
0 ～ 2 歳未満	12	31.0	20.8, 50.9
2 ～ 6 歳未満	20	26.4	17.8, 68.9
6 ～ 12 歳未満	46	25.6	20.8, 31.7
12 ～ 16 歳未満	37	29.1	20.9, 36.3

表 V-8 投与期間別のインフルエンザ罹病期間 (小児等)

投与期間	<i>n</i>	中央値 (時間)	95%信頼区間
1 日	105	25.3	21.2, 30.6
2 日間	10	47.8	29.4, 91.3

(3) 臨床薬理試験 : 忍容性試験

1) 反復投与試験

健康成人男性 6 例に本剤 100 mg, 200 mg 及び 400 mg 1 日 1 回, 並びに 400 mg 1 日 2 回 8 日間静脈内反復投与した結果, 有害事象は 100 mg 1 日 1 回投与で軽度の悪心 1 例 (1 件) を認めたが翌日には回復した。血圧, 脈拍数, 呼吸数, 体温, 体重, 心電図, 脳波及び臨床検査所見に影響は認められなかった。

本剤の 400 mg までの 1 日 1 回, 並びに 400 mg 1 日 2 回 8 日間静脈内反復投与時の忍容性に問題のないことが示唆された⁷⁾。

2) 単回及び反復投与試験

健康成人男性各 6 例に本剤 800 mg (承認外用量[※]) 単回並びに 1 日 1 回 6 日間静脈内反復投与した結果, 有害事象は発現せず, 血圧, 脈拍数, 呼吸数, 体温, 体重, 心電図, 脳波及び臨床検査所見に影響は認められなかった。

本剤の 800 mg (承認外用量[※]) 単回並びに 1 日 1 回 6 日間静脈内反復投与時の忍容性に問題のないことが示唆された⁷⁾。

※ : 10 頁「V. 2. 用法及び用量」の項参照

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

<国内第Ⅱ相試験 5)>

試験目的：本剤単回静脈内投与時のインフルエンザウイルス感染症患者に対する有効性、用量反応関係及び安全性を検討する。

試験デザイン：二重盲検，最小化法による動的割付け，プラセボ対照，多施設共同試験

対象疾患：A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染症

選択基準：① 年齢；20 歳以上 65 歳未満

② 38.0℃以上の発熱（腋窩温）があり，細菌感染由来あるいは他の原因（例：薬剤に対する反応）と思われる臨床所見がない患者

③ インフルエンザによる以下の全身症状及び呼吸器症状のうち少なくとも中程度以上の症状を 2 項目以上有する患者

- ・全身症状（頭痛，筋肉又は関節の痛み，熱っぽさ又は悪寒，疲労感）
- ・呼吸器症状（咳，喉の痛み，鼻づまり）

④ 発症から 48 時間以内の患者（登録時）

注：発症の定義は以下のいずれかとした。

- ・体温が初めて上昇したとき（被験者自身の平熱から少なくとも 1℃以上上昇）
- ・全身症状あるいは呼吸器症状を 2 項目以上経験したとき

⑤ 鼻腔あるいは咽頭ぬぐい液により実施したインフルエンザ迅速診断（RAT）が陽性の患者

主な除外基準：① 酸素吸入が必要な呼吸機能障害を有する患者

② 痙攣，その他神経症状（意識障害，異常行動・言動）を有する患者

③ 薬物治療が必要な慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び慢性呼吸器疾患の患者

④ 免疫を抑制する薬剤（免疫抑制剤，抗癌剤等）服用中，療法施行中あるいは免疫不全疾患を合併している患者（コントロール不良の糖尿病患者，HIV 感染症患者等）

⑤ 透析を必要とする腎障害患者，中等度あるいは重症の腎障害がある患者あるいは疑われる患者

⑥ 過去 7 日以内にオセルタミビルリン酸塩，ザナミビル水和物，アマンタジン塩酸塩を服用した患者

投与方法：300 mg 群；ペラミビル 300 mg（単回投与，点滴静注^{※1}）

600 mg 群；ペラミビル 600 mg（単回投与，点滴静注^{※1}）

プラセボ群；プラセボ（単回投与，点滴静注^{※1}）

主要評価項目：インフルエンザ罹病期間^{※2}

副次評価項目：インフルエンザ症状合計スコア^{※3}の変化量，平熱（37.0℃未満）に回復するまでの時間，日常生活ができるようになるまでの時間^{※4}，インフルエンザウイルス力価〔log₁₀（TCID₅₀）〕の変化量等

※1：注射液量を 100 mL に調製し，30 ～ 60 分間かけて点滴静注

※2：インフルエンザ 7 症状（咳，喉の痛み，頭痛，鼻づまり，熱っぽさ又は悪寒，筋肉又は関節の痛み，疲労感）が消失するまでの時間

※3：インフルエンザ症状合計スコアはインフルエンザ 7 症状の評価結果から算出。

※4：通常の活動を行う能力について 0 ～ 10 の Visual analogue scale を用いて評価し（活動の評価：IIWS），日常生活ができるようになる（IIWS が 10 となった時点）までの時間を算出。

有効性の結果：

表 V-9 国内第Ⅱ相試験での被験者背景 (ITT)^{c)}

項目		300 mg 群 <i>n</i> = 99	600 mg 群 <i>n</i> = 97	プラセボ群 <i>n</i> = 100	p 値
性別	男性	46 (46.5%)	53 (54.6%)	51 (51.0%)	Pe=0.5246
	女性	53 (53.5%)	44 (45.4%)	49 (49.0%)	
年齢 (歳)	平均値	34.2	33.9	34.4	Pa=0.9477
	標準偏差	9.8	10.4	9.6	
	20-29	41 (41.4%)	42 (43.3%)	39 (39.0%)	
	30-39	28 (28.3%)	28 (28.9%)	33 (33.0%)	
	40-49	23 (23.2%)	16 (16.5%)	21 (21.0%)	
	50-59	6 (6.1%)	9 (9.3%)	5 (5.0%)	
BMI (kg/m ²)	平均値	22.81	23.06	22.51	Pa=0.6330
	標準偏差	4.23	4.13	3.77	
現在の喫煙の有無 ^{a)}	有	34 (34.3%)	32 (33.0%)	34 (34.0%)	Pe=0.9877
	無	65 (65.7%)	65 (67.0%)	66 (66.0%)	
入院・外来区分	入院	1 (1.0%)	0 (—)	0 (—)	Pe=0.6622
	外来	98 (99.0%)	97 (100%)	100 (100%)	
インフルエンザ発症時期 (時間)	0-12	17 (17.2%)	10 (10.3%)	8 (8.0%)	Pk=0.1652
	12-24	42 (42.4%)	41 (42.3%)	40 (40.0%)	
	24-36	22 (22.2%)	31 (32.0%)	30 (30.0%)	
	36-48	18 (18.2%)	15 (15.5%)	22 (22.0%)	
インフルエンザ症状合計スコア (登録時) ^{a)}	平均値	11.5	11.8	12.0	Pa=0.3873
	標準偏差	2.8	2.5	2.7	
	0-14	85 (85.9%)	83 (85.6%)	84 (84.0%)	
スクリーニング時の体温 (°C)	15-21	14 (14.1%)	14 (14.4%)	16 (16.0%)	Pe=0.9367
インフルエンザウイルス型	平均値	38.44	38.64	38.50	Pa=0.0113*
	標準偏差	0.43	0.53	0.46	
インフルエンザウイルス型	A	97 (98.0%)	96 (99.0%)	100 (100%)	Pe=0.4354
	B	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0 (—)	
	A and B	0 (—)	0 (—)	0 (—)	
インフルエンザウイルス亜型	A/H1	74 (74.7%)	69 (71.1%)	72 (72.0%)	Pe=0.8105
	A/H3	21 (21.2%)	25 (25.8%)	24 (24.0%)	
	A/H5	0 (—)	0 (—)	0 (—)	
	A/-	2 (2.0%)	2 (2.1%)	4 (4.0%)	
	B	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0 (—)	
IC ₅₀ ^{b)}	平均値	1.4333	1.4882	1.3976	Pa=0.7956
	標準偏差	0.6887	1.0831	0.6890	

Pe は Fisher 正確検定, Pa は一元配置分散分析, Pk は Kruskal-Wallis 検定による p 値を示す。

* : $p < 0.15$

a) 割付因子

b) 50%阻害濃度

c) Intent-To-Treat-Infected 集団 (主要解析対象集団)

① インフルエンザ罹病期間（主要評価項目）

インフルエンザ罹病期間の中央値は、300 mg 群で 59.1 時間、600 mg 群で 59.9 時間、プラセボ群で 81.8 時間であった。300 mg 群ではプラセボ群より約 23 時間、600 mg 群では約 22 時間、インフルエンザ罹病期間の中央値が短縮していた。また、プラセボ群に対するハザード比は 300 mg 群で 0.681、600 mg 群で 0.666 と、ペラミビルの各用量群のインフルエンザ罹病期間は、プラセボ群に対していずれも有意な短縮を示した。

表 V-10 インフルエンザ罹病期間の解析結果（ITT1）

	300 mg 群 <i>n</i> = 99	600 mg 群 <i>n</i> = 97	プラセボ群 <i>n</i> = 100
中央値（時間）	59.1	59.9	81.8
95%信頼区間	50.9, 72.4	54.4, 68.1	68.0, 101.5
中央値の差（時間）	-22.7	-21.9	—
Cox 比例ハザードモデル			
推定量	-0.3837	-0.4062	—
標準誤差	0.1472	0.1479	—
ハザード比	0.681	0.666	—
95%信頼区間	0.511, 0.909	0.499, 0.890	—
カイ二乗統計量	6.7916	7.5463	—
自由度	1	1	—
p 値（片側）	0.0046*	0.0030*	—
調整済み p 値（片側）	0.0046*	0.0046*	—

解析方法：Cox 比例ハザードモデル

共変量：現在の喫煙の有無、投与前のインフルエンザ症状合計スコア

調整済み p 値：Hochberg 法により調整

*：片側有意水準 0.025 で有意

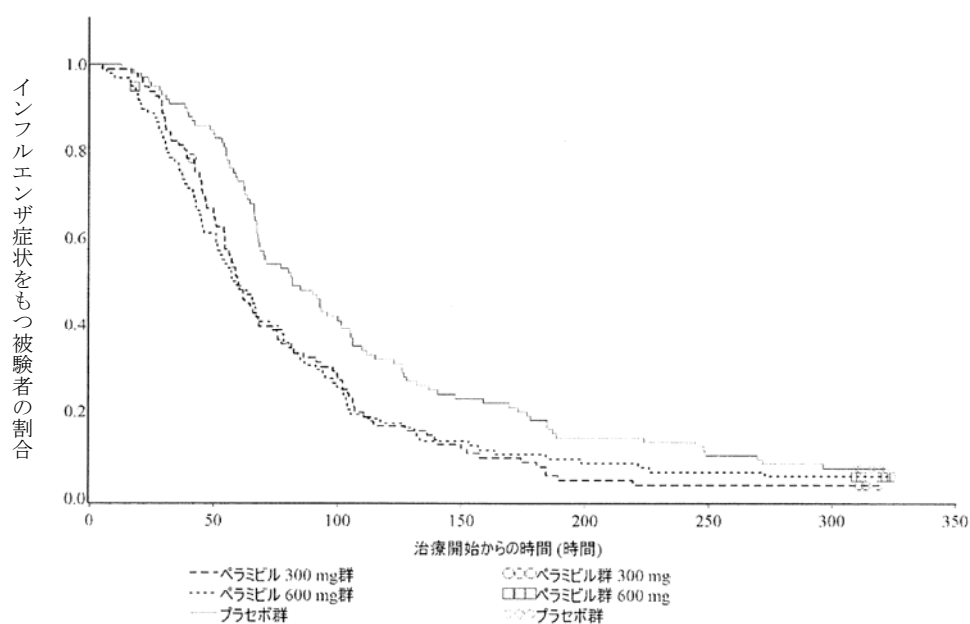


図 V-2 インフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT1）

② インフルエンザ症状合計スコアの変化量

インフルエンザ 7 症状（咳、喉の痛み、頭痛、鼻づまり、熱っぽさ又は悪寒、筋肉又は関節の痛み、疲労感）合計スコアの投与前からの変化量は、ペラミビル各用量群共に投与 24 時間後でプラセボ群より有意に大きく、症状の改善が認められた。また、36 時間後以降の各時点においても、ペラミビルの各用量群の合計スコアの変化量はプラセボ群より有意に大きかった。

表 V-11 インフルエンザ症状合計スコアの変化量 (ITTI)

投与群		投与開始後からの時点 (時間)						
		12	24	36	48	72	96	120
300 mg 群 n = 99	例数	85	92	87	89	85	90	81
	調整済み 平均値	-1.6029	-3.4945	-5.1451	-6.7060	-8.2868	-9.0532	-9.8346
	プラセボ 群との差	-0.3308	-1.2473	-1.8394	-2.3455	-1.9364	-1.2599	-1.1095
	95%信頼 区間	-1.096, 0.434	-2.072, -0.423	-2.787, -0.892	-3.201, -1.490	-2.851, -1.022	-2.062, -0.458	-1.856, -0.363
	p 値	0.3953	0.0032*	0.0002*	<0.0001*	<0.0001*	0.0022*	0.0037*
600 mg 群 n = 97	例数	86	93	89	86	87	87	86
	調整済み 平均値	-1.8014	-3.3168	-4.7770	-6.2250	-7.8199	-8.8655	-9.6171
	プラセボ 群との差	-0.5293	-1.0696	-1.4714	-1.8645	-1.4695	-1.0722	-0.8921
	95%信頼 区間	-1.291, 0.232	-1.891, -0.248	-2.411, -0.531	-2.726, -1.003	-2.378, -0.561	-1.879, -0.265	-1.626, -0.158
	p 値	0.1721	0.0109*	0.0023*	<0.0001*	0.0016*	0.0094*	0.0174*
プラセボ群 n = 100	例数	84	94	90	93	93	93	90
	調整済み 平均値	-1.2721	-2.2472	-3.3056	-4.3605	-6.3503	-7.7933	-8.7250

解析方法：共分散分析

共変量：現在の喫煙の有無、投与前のインフルエンザ症状合計スコア

*：両側有意水準 0.05 で有意

③ 各インフルエンザ症状が消失するまでの時間

咳、頭痛、熱っぽさ又は悪寒はペラミビル各用量群共にプラセボ群より有意に短い時間で消失した。

表 V-12 各インフルエンザ症状が消失するまでの時間 (ITTI)

インフルエンザ症状		300 mg 群 n = 99	600 mg 群 n = 97	プラセボ群 n = 100
咳	例数 ^{a)}	57	48	57
	中央値 (時間)	27.9	48.4	81.9
	95%信頼区間	21.0, 51.4	22.0, 59.6	55.5, 92.8
	プラセボ群との差 (時間)	-54.0	-33.5	—
	Cox 比例ハザードモデル			
	ハザード比	0.629	0.617	—
	95%信頼区間	0.432, 0.916	0.411, 0.926	—
	p 値	0.0158*	0.0198*	—

インフルエンザ症状		300 mg 群 <i>n</i> = 99	600 mg 群 <i>n</i> = 97	プラセボ群 <i>n</i> = 100
喉の痛み	例数 ^{a)}	46	43	46
	中央値 (時間)	29.8	30.5	54.8
	95%信頼区間	25.7, 37.2	14.4, 50.5	22.7, 58.9
	プラセボ群との差 (時間)	−25.0	−24.3	—
	Cox 比例ハザードモデル			
	ハザード比	0.855	0.758	—
	95%信頼区間	0.555, 1.317	0.497, 1.157	—
	p 値	0.4784	0.1993	—
頭痛	例数 ^{a)}	57	57	59
	中央値 (時間)	30.7	22.2	40.9
	95%信頼区間	26.8, 38.9	17.4, 30.9	21.2, 50.4
	プラセボ群との差 (時間)	−10.2	−18.8	—
	Cox 比例ハザードモデル			
	ハザード比	0.681	0.628	—
	95%信頼区間	0.468, 0.990	0.432, 0.915	—
	p 値	0.0441*	0.0153*	—
鼻づまり	例数 ^{a)}	40	40	42
	中央値 (時間)	28.7	31.3	38.1
	95%信頼区間	19.3, 43.8	23.1, 42.2	29.8, 59.5
	プラセボ群との差 (時間)	−9.4	−6.8	—
	Cox 比例ハザードモデル			
	ハザード比	0.786	0.593	—
	95%信頼区間	0.493, 1.253	0.374, 0.940	—
	p 値	0.3116	0.0262*	—
熱っぽさ 又は悪寒	例数 ^{a)}	90	92	91
	中央値 (時間)	20.3	19.2	20.6
	95%信頼区間	19.1, 21.6	16.9, 20.5	19.2, 24.1
	プラセボ群との差 (時間)	−0.3	−1.5	—
	Cox 比例ハザードモデル			
	ハザード比	0.722	0.742	—
	95%信頼区間	0.530, 0.982	0.553, 0.997	—
	p 値	0.0381*	0.0473*	—
筋肉又は 関節の痛み	例数 ^{a)}	66	74	72
	中央値 (時間)	20.9	29.9	35.9
	95%信頼区間	18.7, 29.5	21.3, 34.1	28.5, 44.7
	プラセボ群との差 (時間)	−15.0	−6.0	—
	Cox 比例ハザードモデル			
	ハザード比	0.701	0.765	—
	95%信頼区間	0.497, 0.990	0.549, 1.064	—
	p 値	0.0435*	0.1118	—
疲労感	例数 ^{a)}	76	76	87
	中央値 (時間)	30.8	32.8	42.6
	95%信頼区間	25.7, 42.5	27.9, 42.0	30.5, 47.9
	プラセボ群との差 (時間)	−11.8	−9.7	—
	Cox 比例ハザードモデル			
	ハザード比	0.778	0.766	—
	95%信頼区間	0.567, 1.067	0.560, 1.048	—
	p 値	0.1197	0.0951	—

a) 投与前の症状が「0：なし」又は「1：軽症」である症例を解析対象から除外した

解析方法：Cox 比例ハザードモデル

共変量：現在の喫煙の有無，投与前のインフルエンザ症状合計スコア

*：両側有意水準 0.05 で有意

④ 平熱（37.0℃未満）に回復するまでの時間

平熱に回復するまでの時間の中央値は、300 mg 群で 29.3 時間、600 mg 群で 30.2 時間、プラセボ群 42.4 時間であり、ペラミビルの各用量群はプラセボ群より有意に短かった。

表 V-13 平熱に回復するまでの時間（ITT1）

	300 mg 群 <i>n</i> = 99	600 mg 群 <i>n</i> = 97	プラセボ群 <i>n</i> = 100
中央値（時間）	29.3	30.2	42.4
95%信頼区間	25.2, 33.3	25.9, 31.9	32.9, 46.5
プラセボ群との差（時間）	-13.1	-12.3	—
層別ログランク検定			
カイ二乗統計量	10.9107	12.0999	—
自由度	1	1	—
p 値	0.0010*	0.0005*	—

解析方法：層別ログランク検定

層別因子：現在の喫煙の有無，投与前のインフルエンザ症状合計スコア

*：両側有意水準 0.05 で有意

⑤ 日常生活ができるようになるまでの時間

日常生活ができるようになる（活動の評価が 10 となった時点）までの時間の中央値は、300 mg 群で 125.6 時間、600 mg 群で 127.4 時間、プラセボ群 169.1 時間であった。ペラミビルの各用量群はプラセボ群より有意に短かった。

表 V-14 日常生活ができるようになるまでの時間（ITT1）

	300 mg 群 <i>n</i> = 99	600 mg 群 <i>n</i> = 97	プラセボ群 <i>n</i> = 100
例数 ^{a)}	98	96	100
中央値（時間）	125.6	127.4	169.1
95%信頼区間	103.8, 148.5	122.1, 153.1	142.0, 180.0
プラセボ群との差（時間）	-43.6	-41.7	—
層別ログランク検定			
カイ二乗統計量	4.3649	5.8918	—
自由度	1	1	—
p 値	0.0367*	0.0152*	—

a) 投与前の活動の評価（IIWS）が「10」である症例を解析対象から除外した

解析方法：層別ログランク検定

層別因子：現在の喫煙の有無，投与前のインフルエンザ症状合計スコア

*：両側有意水準 0.05 で有意

⑥ インフルエンザウイルス力価〔log₁₀（TCID₅₀）〕の変化量

インフルエンザウイルス力価の単位時間あたりの変化量は、投与前から投与 3 日目までの 600 mg 群でのみプラセボ群より有意に大きかった。

表V-15 単位時間あたりのウイルス力価〔log₁₀ (TCID₅₀)〕の変化量 (ITTI)

		300 mg 群 <i>n</i> = 96	600 mg 群 <i>n</i> = 94	プラセボ群 <i>n</i> = 97
投与前から 投与3日目 まで	例数	95	93	97
	平均値	-1.450	-1.563	-1.261
	標準偏差	0.807	0.925	0.834
	最小値	-3.893	-4.945	-3.850
	中央値	-1.477	-1.500	-1.223
	最大値	0.189	1.102	0.800
	van Elteren 検定			
	カイ二乗統計量	2.7583	8.9882	—
	自由度	1	1	—
	p 値	0.0968	0.0027*	—
投与前から 投与5日目 まで	例数	95	93	97
	平均値	-2.154	-2.276	-2.012
	標準偏差	1.146	1.206	1.107
	最小値	-5.330	-5.665	-5.638
	中央値	-2.275	-2.169	-1.894
	最大値	0.230	0.487	0.249
	van Elteren 検定			
	カイ二乗統計量	0.9504	3.5683	—
	自由度	1	1	—
	p 値	0.3296	0.0589	—
投与前から 投与9日目 まで	例数	95	91	96
	平均値	-2.585	-2.671	-2.578
	標準偏差	1.306	1.324	1.187
	最小値	-6.291	-6.537	-6.227
	中央値	-2.658	-2.568	-2.548
	最大値	-0.220	-0.013	-0.265
	van Elteren 検定			
	カイ二乗統計量	0.0074	0.3517	—
	自由度	1	1	—
	p 値	0.9313	0.5532	—

解析方法：van Elteren 検定

層別因子：現在の喫煙の有無，投与前のインフルエンザ症状合計スコア

注）投与前のインフルエンザウイルス力価が陽性であった被験者を対象とした

*：両側有意水準 0.05 で有意

安全性の結果：

副作用（臨床検査値の異常変動を含む）は，ペラミビル 300 mg 群で 99 例中 52 例（52.5%）120 件，600 mg 群で 99 例中 56 例（56.6%）131 件，プラセボ群で 100 例中 51 例（51.0%）102 件に認められた。

＜小児等を対象とした国内第Ⅲ相試験³⁾>

試験目的 : 小児のインフルエンザウイルス感染症に対する本剤静脈内投与時の有効性, 安全性及び薬物動態を検討する。

試験デザイン : オープン, 非対照, 多施設共同試験

対象疾患 : A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染症

選択基準 : ① 年齢 ; 満 28 日以上 16 歳未満。ただし, 1 歳未満の患者を組み入れる場合, 出生時の体重が 2500 g 以上とする。
② 38.0℃以上の発熱(腋窩温)があり, 細菌感染由来あるいは他の原因(例 : 薬剤に対する反応)と思われる臨床所見がない患者
③ 鼻腔あるいは咽頭ぬぐい液により実施したインフルエンザ迅速診断テスト(RAT)が陽性の患者
④ 7 歳以上の患者では, インフルエンザウイルス感染症による呼吸器症状(「咳」, 「鼻水・鼻づまり」)のうち中程度以上の症状を 1 つ以上有する患者
⑤ 発症から 48 時間以内の患者(登録時)

注 : 発症の定義は, 37.5℃以上の発熱を確認したとき

主な除外基準 : ① 登録時に意識障害, 異常行動・言動, 痙攣を発症している, 又は脳炎・脳症を合併している患者
② 過去 2 年以内に脳炎・脳症, てんかん, インフルエンザウイルス感染症に随伴する異常行動・言動の既往がある患者
③ 注射あるいは経口副腎皮質ホルモン治療, 又は人工呼吸器管理が必要な慢性呼吸器疾患を有する患者
④ 過去 12 ヶ月以内に NYHA 分類Ⅲ・Ⅳで薬物療法が必要なうっ血性心不全の既往がある患者
⑤ 免疫を抑制する薬剤(免疫抑制剤, 抗癌剤等)服用中, 療法施行中あるいは免疫不全疾患を合併している患者(先天性免疫不全, AIDS 患者等)
⑥ 腎機能障害を合併していることが明らかな患者
⑦ 過去 7 日以内に抗インフルエンザウイルス剤を服用した患者

投与方法 : ペラミビル 1 回 10 mg/kg (60 kg 以上は 600 mg) , 1 日 1 回, 1 ~ 5 日間投与(点滴静注^{※1)}

主要評価項目 : インフルエンザ罹病期間^{※2}

副次評価項目 : インフルエンザ症状が消失するまでの時間(7 症状^{※3}に基づくインフルエンザ罹病期間), 平熱(37.5℃未満)に回復するまでの時間, 平熱(37.5℃未満)に回復した患者の割合, 日常生活ができるようになるまでの時間^{※4}, インフルエンザウイルス陽性患者の割合, インフルエンザ関連合併症^{※5}の発現率等

※1 : 体重から換算した必要量をバイアルより抜き取り, 15 ~ 60 分間かけて点滴静注。注射液量は生理食塩液を加えて 100 mL まで増量しても良い

※2 : 小児の場合, 患者本人あるいは代諾者であっても客観的な評価が可能な, ①インフルエンザの呼吸器症状(「咳」及び「鼻水・鼻づまり」)の消失(「なし」又は「軽症」と, 全身症状を反映すると考えられる, ②体温が 37.5℃未満, の両方を満たすまでの時間

※3 : 咳, 喉の痛み, 頭痛, 鼻水・鼻づまり, 熱っぽさ又は悪寒, 筋肉又は関節の痛み, 疲労感

※4 : 通常の活動を行う能力について 0 ~ 10 の Visual analogue scale を用い, 投与開始前から 14 日目まで 1 日 1 回(夕), 被験者自身あるいは代諾者(保護者)が評価

※5 : 肺炎, 気管支炎, 中耳炎, 副鼻腔炎, インフルエンザ脳炎・脳症, 熱性けいれん, 筋炎

有効性の結果：

表Ⅴ－16 小児等を対象とした国内第Ⅲ相試験での被験者背景（ITTI）

項目		全例 n = 115
性別	男性	59 (51.3%)
	女性	56 (48.7%)
年齢	平均値	8.9
	標準偏差	4.5
	28 日～<1 歳	4 (3.5%)
	1 ～<2 歳	8 (7.0%)
	2 ～<6 歳	20 (17.4%)
	6 ～<12 歳	46 (40.0%)
体重 (kg)	12 ～<16 歳	37 (32.2%)
	平均値	32.66
	標準偏差	15.90
	～<5	0 (—)
	5 ～<10	8 (7.0%)
	10 ～<20	24 (20.9%)
入院・外来区分	20 ～<30	22 (19.1%)
	30 ～	61 (53.0%)
合併症の有無	入院	0 (—)
	外来	115 (100%)
インフルエンザワクチン接種の有無	有	30 (26.1%)
	無	85 (73.9%)
インフルエンザ発症時期 (時間)	0 ～<12	37 (32.2%)
	12 ～<24	52 (45.2%)
	24 ～<36	21 (18.3%)
	36 ～<48	5 (4.3%)
	48 ～	0 (—)
インフルエンザウイルス型	有	55 (47.8%)
	無	60 (52.2%)
症状スコア (咳) (登録時)	平均値	1.6
	標準偏差	0.8
症状スコア (鼻水・鼻づまり) (登録時)	平均値	1.4
	標準偏差	0.9
体温 (℃) (登録時)	平均値	38.83
	標準偏差	0.59
インフルエンザウイルス亜型	A	107 (93.0%)
	B	0 (—)
	A and B	0 (—)
	不明	8 (7.0%)
インフルエンザウイルス亜型	A/H1	0 (—)
	A/H1SW ^{a)}	106 (92.2%)
	A/H3	0 (—)
	A/H5	0 (—)
	A/-	1 (0.9%)
	B	0 (—)
	不明	8 (7.0%)
IC ₅₀ ^{b)}	平均値	0.3619
	標準偏差	0.0412
	中央値	0.3510

a) パンデミック (A/H1N1) 2009 インフルエンザウイルス

b) 50%阻害濃度

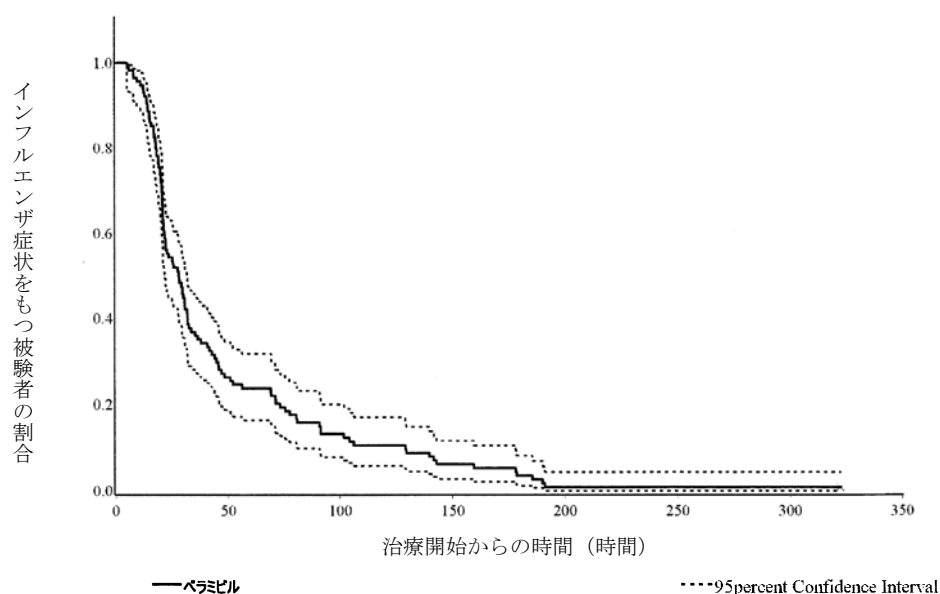
① インフルエンザ罹病期間（主要評価項目）

小児等を対象としたインフルエンザ罹病期間の中央値は、27.9時間であった。

各年齢層でのインフルエンザ罹病期間の中央値は25.6～31.0時間であり、いずれの年齢層でもインフルエンザ罹病期間の中央値は同程度であった。

表V-17 年齢別のインフルエンザ罹病期間（ITTI）

	全例 <i>n</i> = 115	28日～<2歳 <i>n</i> = 12	2～<6歳 <i>n</i> = 20	6～<12歳 <i>n</i> = 46	12～<16歳 <i>n</i> = 37
例数	115	12	20	46	37
中央値（時間）	27.9	31.0	26.4	25.6	29.1
95%信頼区間	21.7, 31.7	20.8, 50.9	17.8, 68.9	20.8, 31.7	20.9, 36.3



図V-3 インフルエンザ罹病期間のKaplan-Meier曲線（ITTI）

投与期間別及びインフルエンザウイルス亜型別のインフルエンザ罹病期間の中央値を示す。

表V-18 投与期間別のインフルエンザ罹病期間（ITTI）

	1日 <i>n</i> = 105	2日間 <i>n</i> = 10
例数	105	10
中央値（時間）	25.3	47.8
95%信頼区間	21.2, 30.6	29.4, 91.3

表V-19 インフルエンザウイルス亜型別のインフルエンザ罹病期間（ITTI）

	全例（ <i>n</i> = 115）		
	A/H1SW ^{a)}	A/-	不明
例数	106	1	8
中央値（時間）	29.1	16.8	19.7
95%信頼区間	22.1, 32.4	—	9.3, 31.8

a) パンデミック（A/H1N1）2009 インフルエンザウイルス

② インフルエンザ症状が消失するまでの時間（7 症状に基づくインフルエンザ罹病期間）

評価可能例*でのインフルエンザ 7 症状（咳、喉の痛み、頭痛、鼻水・鼻づまり、熱っぽさ又は悪寒、筋肉又は関節の痛み、疲労感）に基づくインフルエンザ罹病期間の中央値は 30.5 時間であった。

※：インフルエンザ 7 症状のうち、喉の痛み、頭痛、熱っぽさ又は悪寒、筋肉又は関節の痛み、疲労感の 5 症状は、7 歳未満では評価せず、7 歳以上 12 歳未満では本人が評価可能な場合のみ評価し、12 歳以上では本人が評価し、インフルエンザ症状が評価可能であった被験者を評価可能例とした。

表 V-20 7 症状によるインフルエンザ罹病期間（ITTI）

	評価可能例 n = 63	6 ～<12 歳 n = 26	12 ～<16 歳 n = 37
例数	63	26	37
中央値（時間）	30.5	25.5	45.6
95%信頼区間	22.6, 45.8	20.6, 37.8	22.5, 80.6

注）被験者本人がインフルエンザ症状の 7 症状を評価できた症例を対象とした

③ 各インフルエンザ症状が消失するまでの時間

評価可能例でのインフルエンザ 7 症状（咳、喉の痛み、頭痛、鼻水・鼻づまり、熱っぽさ又は悪寒、筋肉又は関節の痛み、疲労感）が消失するまでの時間の中央値は 13.8 ～ 29.5 時間であり、喉の痛みが消失するまでの時間が最も長かった。

表 V-21 各インフルエンザ症状が消失するまでの時間（ITTI）

インフルエンザ症状		全例 n = 115	28 日～<2 歳 n = 12	2 ～<6 歳 n = 20	6 ～<12 歳 n = 46	12 ～<16 歳 n = 37
咳	評価可能例	74	1	8	39	26
	中央値（時間）	20.9	30.6	30.0	20.4	21.0
	95%信頼区間	16.8, 27.9	—	16.8, 71.1	13.7, 27.4	10.9, 30.6
喉の痛み	評価可能例	25	—	—	7	18
	中央値（時間）	29.5	—	—	17.3	32.2
	95%信頼区間	16.5, 44.3	—	—	3.6, 28.3	18.7, 46.6
頭痛	評価可能例	29	—	—	11	18
	中央値（時間）	18.1	—	—	18.1	17.3
	95%信頼区間	14.1, 21.9	—	—	6.2, 22.6	13.8, 22.0
鼻水・ 鼻づまり	評価可能例	59	6	5	22	26
	中央値（時間）	18.9	16.8	68.9	20.5	15.4
	95%信頼区間	15.6, 20.8	6.7, 77.3	17.8, 178.4	15.1, 29.4	8.2, 20.4
熱っぽさ 又は悪寒	評価可能例	42	—	—	16	26
	中央値（時間）	14.5	—	—	13.9	16.9
	95%信頼区間	12.7, 20.4	—	—	7.8, 16.5	11.2, 21.9
筋肉又は 関節の痛み	評価可能例	21	—	—	5	16
	中央値（時間）	13.8	—	—	6.7	15.6
	95%信頼区間	6.7, 18.7	—	—	4.8, 14.2	7.3, 22.0
疲労感	評価可能例	40	—	—	13	27
	中央値（時間）	18.5	—	—	17.3	20.4
	95%信頼区間	14.8, 22.5	—	—	12.9, 21.3	14.1, 26.5
全身症状※1	評価可能例	55	—	—	21	34
	中央値（時間）	18.9	—	—	17.3	21.1
	95%信頼区間	15.6, 21.9	—	—	14.2, 20.6	14.9, 26.5
呼吸器症状※2	評価可能例	63	—	—	26	37
	中央値（時間）	27.7	—	—	21.3	30.6
	95%信頼区間	19.1, 42.2	—	—	17.3, 29.8	18.9, 74.0

注）投与開始前の症状が「0：なし」又は「1：軽症」である症例を解析対象から除外した

※1 全身症状：頭痛、熱っぽさ又は悪寒、筋肉又は関節の痛み、疲労感

※2 呼吸器症状：咳、喉の痛み、鼻水・鼻づまり

④ 平熱（37.5℃未満）に回復するまでの時間

平熱に回復するまでの時間の中央値は、20.4 時間であった。

各年齢層での平熱に回復するまでの時間の中央値は 19.7 ～ 20.8 時間であり、いずれの年齢層でも平熱に回復するまでの時間の中央値は同程度であった。

表Ⅴ-22 平熱に回復するまでの時間（ITT1）

	全例 <i>n</i> = 115	28 日～<2 歳 <i>n</i> = 12	2 ～<6 歳 <i>n</i> = 20	6 ～<12 歳 <i>n</i> = 46	12 ～<16 歳 <i>n</i> = 37
例数	115	12	20	46	37
中央値（時間）	20.4	20.8	20.7	19.7	20.4
95%信頼区間	19.1, 20.9	19.8, 31.5	17.0, 25.0	17.1, 21.1	18.6, 21.9

⑤ 平熱（37.5℃未満）に回復した患者の割合

平熱に回復した患者の割合は、投与開始後 12 時間で 39.8%，投与開始後 24 時間で 84.2% となり、投与開始後 36 時間以降では 95%以上が平熱に回復した。

表Ⅴ-23 平熱に回復した患者の割合（ITT1）

投与開始後からの時点		全例 <i>n</i> = 115	28 日～<2 歳 <i>n</i> = 12	2 ～<6 歳 <i>n</i> = 20	6 ～<12 歳 <i>n</i> = 46	12 ～<16 歳 <i>n</i> = 37
12 時間	割合 (回復者数/例数)	39.8% (45/113)	41.7% (5/12)	36.8% (7/19)	42.2% (19/45)	37.8% (14/37)
	95%信頼区間	30.7, 49.5	15.2, 72.3	16.3, 61.6	27.7, 57.8	22.5, 55.2
24 時間	割合 (回復者数/例数)	84.2% (96/114)	66.7% (8/12)	85.0% (17/20)	86.7% (39/45)	86.5% (32/37)
	95%信頼区間	76.2, 90.4	34.9, 90.1	62.1, 96.8	73.2, 94.9	71.2, 95.5
36 時間	割合 (回復者数/例数)	95.6% (108/113)	91.7% (11/12)	90.0% (18/20)	97.7% (43/44)	97.3% (36/37)
	95%信頼区間	90.0, 98.5	61.5, 99.8	68.3, 98.8	88.0, 99.9	85.8, 99.9
48 時間	割合 (回復者数/例数)	99.1% (113/114)	100% (12/12)	95.0% (19/20)	100% (45/45)	100% (37/37)
	95%信頼区間	95.2, 100.0	73.5, 100.0	75.1, 99.9	92.1, 100.0	90.5, 100.0
72 時間	割合 (回復者数/例数)	100% (113/113)	100% (11/11)	100% (20/20)	100% (45/45)	100% (37/37)
	95%信頼区間	96.8, 100.0	71.5, 100.0	83.2, 100.0	92.1, 100.0	90.5, 100.0
96 時間	割合 (回復者数/例数)	100% (111/111)	100% (12/12)	100% (19/19)	100% (44/44)	100% (36/36)
	95%信頼区間	96.7, 100.0	73.5, 100.0	82.4, 100.0	92.0, 100.0	90.3, 100.0
120 時間	割合 (回復者数/例数)	99.1% (110/111)	100% (12/12)	95.0% (19/20)	100% (44/44)	100% (35/35)
	95%信頼区間	95.1, 100.0	73.5, 100.0	75.1, 99.9	92.0, 100.0	90.0, 100.0
144 時間	割合 (回復者数/例数)	99.1% (108/109)	100% (12/12)	100% (20/20)	97.6% (41/42)	100% (35/35)
	95%信頼区間	95.0, 100.0	73.5, 100.0	83.2, 100.0	87.4, 99.9	90.0, 100.0

⑥ 日常生活ができるようになるまでの時間

日常生活ができるようになる（活動の評価が 10 となった時点）までの時間の中央値は、103.0 時間であった。各年齢層での中央値は、54.7 ～ 126.8 時間であった。

表 V-24 日常生活ができるようになるまでの時間 (ITTI)

	全例 <i>n</i> = 115	28 日～<2 歳 <i>n</i> = 12	2 ～<6 歳 <i>n</i> = 20	6 ～<12 歳 <i>n</i> = 46	12 ～<16 歳 <i>n</i> = 37
例数	114	12	19	46	37
中央値（時間）	103.0	115.8	54.7	102.1	126.8
95%信頼区間	94.9, 119.6	94.9, 173.8	48.6, 80.3	70.8, 124.9	104.9, 173.6

注）投与開始前の活動の評価が 10 である被験者は解析対象から除外した

⑦ インフルエンザウイルス陽性患者の割合

インフルエンザウイルス陽性患者の割合は、投与開始後 2 日目で 78.2%，6 日目で 7.1% であった。

表 V-25 インフルエンザウイルス陽性患者の割合 (ITTI)

		全例 <i>n</i> = 101	28 日～<2 歳 <i>n</i> = 9	2 ～<6 歳 <i>n</i> = 17	6 ～<12 歳 <i>n</i> = 42	12 ～<16 歳 <i>n</i> = 33
2 日目	割合 (陽性者数/例数)	78.2% (79/101)	— (6/9)	76.5% (13/17)	81.0% (34/42)	78.8% (26/33)
	95%信頼区間	68.9, 85.8	—	50.1, 93.2	65.9, 91.4	61.1, 91.0
6 日目	割合 (陽性者数/例数)	7.1% (7/99)	— (2/9)	17.6% (3/17)	5.0% (2/40)	— (0/33)
	95%信頼区間	2.9, 14.0	—	3.8, 43.4	0.6, 16.9	0.0, 10.6

注）投与開始前にウイルス力価が陽性であり、かつ各時点の許容範囲内で観測された被験者を対象とした

⑧ インフルエンザ関連合併症の発現率

ITTI の 115 例においてインフルエンザ関連合併症（肺炎，気管支炎，中耳炎，副鼻腔炎，インフルエンザ脳炎・脳症，熱性けいれん，筋炎）を発現した症例はなかった。

安全性の結果：

副作用（臨床検査値の異常変動を含む）は、117 例中 34 例（29.1%）45 件に認められた。主なものは、下痢 12 例（10.3%），好中球減少 11 例（9.4%），嘔吐 6 例（5.1%）であった。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

＜国際共同第Ⅲ相試験⁶⁾＞

試験目的 : インフルエンザウイルス感染症患者に対しペラミビル 300 mg 及び 600 mg を単回静脈内投与した時の有効性, 安全性について, オセルタミビルリン酸塩 75 mg, 1 日 2 回 5 日間経口投与を対照として検討する。

試験デザイン : 国際共同 (日本, 台湾, 韓国), 多施設共同, オセルタミビルリン酸塩対照, 最小化法による動的割付け, 二重盲検並行群間比較試験

対象疾患 : A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染症

選択基準 : ① 年齢 ; 20 歳以上

② 38.0℃以上の発熱 (腋窩温) があり, 細菌感染由来あるいは他の原因 (例 : 薬剤に対する反応) と思われる臨床所見がない患者

③ インフルエンザによる以下の症状のうち少なくとも中程度以上の症状を 2 項目以上有する患者

・頭痛, 筋肉又は関節の痛み, 熱っぽさ又は悪寒, 疲労感, 咳, 喉の痛み, 鼻づまり

④ 発症から 48 時間以内の患者 (登録時)

注 : 発症時間の定義は以下のいずれかとした。

・体温が初めて上昇したとき (被験者自身の平熱から少なくとも 1℃以上上昇)

・インフルエンザ症状を 1 項目以上経験したとき

⑤ 鼻腔あるいは咽頭ぬぐい液により実施したインフルエンザ迅速診断 (RAT) が陽性の患者

主な除外基準 : ① 酸素吸入が必要な呼吸機能障害を有する患者

② 痙攣, その他神経症状 (意識障害, 異常行動・言動) を過去 2 年以内に既往がある患者

③ 薬物治療が必要な慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 及び慢性呼吸器疾患の患者

④ 過去 12 ヶ月以内に NYHA 分類Ⅱ・Ⅳで薬物療法の必要うっ血性心不全の既往がある患者

⑤ 免疫を抑制する薬剤 (免疫抑制剤, 抗癌剤等) 服用中, 療法施行中あるいは免疫不全疾患を合併している患者 (AIDS 患者等)

⑥ 透析を必要とする腎障害患者, 腎障害を合併あるいは腎障害が疑われ, クリアチニン・クリアランス推定値^{*1}が 50mL/min 未満の患者

投与方法 : 300 mg 群 ; ペラミビル 300 mg (単回投与, 点滴静注^{*2})

600 mg 群 ; ペラミビル 600 mg (単回投与, 点滴静注^{*2})

オセルタミビルリン酸塩群 ; オセルタミビルリン酸塩 75 mg/回 (1 日 2 回, 5 日間反復経口投与)

主要評価項目 : インフルエンザ罹病期間^{*3}

副次評価項目 : インフルエンザ症状合計スコア^{*4}の変化量, 平熱 (37.0℃未満) に回復するまでの時間, 日常生活ができるようになるまでの時間^{*5}, インフルエンザウイルス力価 [log₁₀ (TCID₅₀)] の変化量, インフルエンザ関連合併症 (副鼻腔炎, 中耳炎, 気管支炎, 肺炎) の発現率等

※1：Cockcroft-Gault 式を用いて算出する

※2：注射液量を 60 ～ 100 mL に調製し、15 ～ 60 分間かけて点滴静注

※3：インフルエンザ 7 症状（咳、喉の痛み、頭痛、鼻づまり、熱っぽさ又は悪寒、筋肉又は関節の痛み、疲労感）が消失するまでの時間

※4：インフルエンザ症状合計スコアはインフルエンザ 7 症状の評価結果から算出

※5：通常の活動を行う能力について 0 ～ 10 の Visual analogue scale を用いて評価し（活動の評価：IIWS），日常生活ができるようになる（IIWS が 10 となった時点）までの時間を算出

有効性の結果：

表 V-26 国際共同第Ⅲ相試験での被験者背景（ITT1）

項目		300 mg 群 <i>n</i> = 364	600 mg 群 <i>n</i> = 362	OP 群 <i>n</i> = 365	p 値
国（地域） ^{a)}	日本	247 (67.9%)	249 (68.8%)	246 (67.4%)	Pe=0.9947
	韓国	36 (9.9%)	34 (9.4%)	35 (9.6%)	
	台湾	81 (22.3%)	79 (21.8%)	84 (23.0%)	
	香港	0 (—)	0 (—)	0 (—)	
人種	Asian	364 (100%)	362 (100%)	365 (100%)	—
性別	男性	180 (49.5%)	198 (54.7%)	184 (50.4%)	Pe=0.3209
	女性	184 (50.5%)	164 (45.3%)	181 (49.6%)	
年齢（歳）	平均値	34.9	35.9	34.6	Pa=0.2972
	標準偏差	11.7	12.0	11.7	
	20-29	151 (41.5%)	135 (37.3%)	150 (41.1%)	
	30-39	99 (27.2%)	109 (30.1%)	110 (30.1%)	
	40-49	69 (19.0%)	65 (18.0%)	62 (17.0%)	
	50-59	30 (8.2%)	34 (9.4%)	30 (8.2%)	
	60-64	7 (1.9%)	11 (3.0%)	4 (1.1%)	
	65 以上	8 (2.2%)	8 (2.2%)	9 (2.5%)	
BMI (kg/m ²)	平均値	22.59	22.78	22.54	Pa=0.6709
	標準偏差	3.82	3.82	3.80	
現在の喫煙の有無 ^{a)}	有	113 (31.0%)	111 (30.7%)	112 (30.7%)	Pe=0.9929
	無	251 (69.0%)	251 (69.3%)	253 (69.3%)	
入院・外来	入院	3 (0.8%)	8 (2.2%)	6 (1.6%)	Pe=0.2978
	外来	361 (99.2%)	354 (97.8%)	359 (98.4%)	
インフルエンザ発症時期（時間）	0-12	33 (9.1%)	24 (6.6%)	30 (8.2%)	Pk=0.3482
	12-24	129 (35.4%)	117 (32.3%)	131 (35.9%)	
	24-36	94 (25.8%)	114 (31.5%)	107 (29.3%)	
	36-48	108 (29.7%)	106 (29.3%)	95 (26.0%)	
	48<	0 (—)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	
インフルエンザ迅速診断（RAT）結果 ^{a)}	A	335 (92.0%)	333 (92.0%)	338 (92.6%)	Pe=0.7010
	B	27 (7.4%)	29 (8.0%)	25 (6.8%)	
	A and B	2 (0.5%)	0 (—)	2 (0.5%)	
インフルエンザワクチン接種の有無	有	64 (17.6%)	56 (15.5%)	63 (17.3%)	Pe=0.7188
	無	300 (82.4%)	306 (84.5%)	302 (82.7%)	
インフルエンザ症状合計スコア（登録時） ^{a)}	平均値	12.5	12.5	12.5	Pa=0.9712
	標準偏差	3.4	3.3	3.2	
	0-14	260 (71.4%)	263 (72.7%)	261 (71.5%)	
	15-21	104 (28.6%)	99 (27.3%)	104 (28.5%)	
体温（℃）（登録時）	平均値	38.53	38.48	38.56	Pa=0.1292
	標準偏差	0.49	0.49	0.52	
インフルエンザウイルス型	A	330 (90.7%)	323 (89.2%)	327 (89.6%)	Pc=0.9382
	B	21 (5.8%)	26 (7.2%)	23 (6.3%)	
	A and B	0 (—)	0 (—)	0 (—)	
	不明	13 (3.6%)	13 (3.6%)	15 (4.1%)	

項目		300 mg 群 <i>n</i> = 364	600 mg 群 <i>n</i> = 362	OP 群 <i>n</i> = 365	p 値
インフルエンザウイルス亜型	A/H1	197 (54.1%)	200 (55.2%)	201 (55.1%)	Pc=0.9508
	A/H1 and A/H3	0 (—)	0 (—)	1 (0.3%)	
	A/H3	112 (30.8%)	108 (29.8%)	108 (29.6%)	
	A/H5	0 (—)	0 (—)	0 (—)	
	A/-	21 (5.8%)	15 (4.1%)	17 (4.7%)	
	B	21 (5.8%)	26 (7.2%)	23 (6.3%)	
	不明	13 (3.6%)	13 (3.6%)	15 (4.1%)	
ウイルス力価値 [log ₁₀ (TCID ₅₀ /mL)] (登録時)	例数	362	360	363	Pa=0.5958
	平均値	4.29	4.24	4.14	
	標準偏差	1.97	1.85	1.92	
ペラミビルの NA 阻害活性 (IC ₅₀ ^{b)}) (nM)	例数	350	353	349	Pa=0.9022
	平均値	13.8489	14.0264	13.6570	
	標準偏差	10.3210	11.5516	10.4340	
	最小値	0.5360	0.4140	0.5150	
	中央値	19.7315	20.0170	19.6680	
	最大値	37.8730	100.0000	36.9630	
オセルタミビル カルボン酸塩の NA 阻害活性 (IC ₅₀ ^{b)}) (nM)	例数	350	353	349	Pa=0.9758
	平均値	54.3613	54.1420	53.6514	
	標準偏差	42.9356	43.6430	43.5275	
	最小値	0.3310	0.2660	0.3420	
	中央値	75.1430	75.2540	75.0620	
	最大値	100.0000	100.0000	100.0000	

Pe は Fisher 正確検定, Pa は一元配置分散分析, Pk は Kruskal-Wallis 検定, Pc はカイ二乗検定による p 値を示す。

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

a) 割付因子

b) 50%阻害濃度

① インフルエンザ罹病期間（主要評価項目）

インフルエンザ罹病期間の中央値は、300 mg 群で 78.0 時間、600 mg 群で 81.0 時間、オセルタミビルリン酸塩群で 81.8 時間であった。また、オセルタミビルリン酸塩群に対するハザード比は 300 mg 群で 0.946、600 mg 群で 0.970 と、ペラミビルの各用量群ハザード比の 97.5%信頼区間の上限が予め設定した非劣性マージン（1.170）を下回ったことから、オセルタミビルリン酸塩群に対する非劣性が示された。

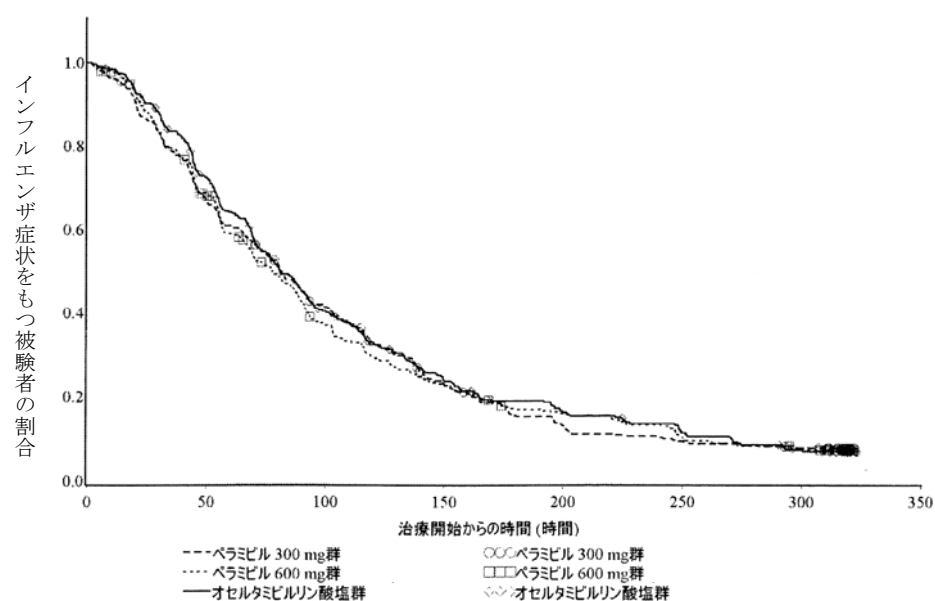
表 V-27 インフルエンザ罹病期間の解析結果（ITT1）

	300 mg 群 <i>n</i> = 364	600 mg 群 <i>n</i> = 362	OP 群 <i>n</i> = 365
中央値（時間）	78.0	81.0	81.8
95%信頼区間	68.4, 88.6	72.7, 91.5	73.2, 91.1
OP 群との差（時間）	-3.8	-0.8	—
Cox 比例ハザードモデル			
推定値	-0.0552	-0.0301	—
標準誤差	0.0788	0.0786	—
ハザード比	0.946	0.970	—
97.5%信頼区間	0.793, 1.129	0.814, 1.157	—
p 値（両側）	0.4836	0.7015	—

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

解析方法：Cox 比例ハザードモデル

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



図V-4 インフルエンザ罹病期間のKaplan-Meier 曲線 (ITTI)

また、日本での 742 例におけるインフルエンザ罹病期間（主要 7 症状が改善するまでの時間）の中央値を表 V-28 に示す。

表 V-28 国際共同第Ⅲ相試験での日本におけるインフルエンザ罹病期間の解析結果 (ITTI)

	300 mg 群 <i>n</i> = 247	600 mg 群 <i>n</i> = 249	OP 群 <i>n</i> = 246
中央値 (時間)	78.0	80.7	80.6
95%信頼区間	68.1, 88.6	71.1, 91.3	70.0, 92.3
OP 群との差 (時間)	-2.6	0.1	—
Cox 比例ハザードモデル			
推定値	-0.0875	-0.0557	—
標準誤差	0.0955	0.0951	—
ハザード比	0.916	0.946	—
97.5%信頼区間	0.740, 1.135	0.764, 1.171	—

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

解析方法：Cox 比例ハザードモデル

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

② インフルエンザ症状スコアの投与前からの変化量

インフルエンザ 7 症状（咳、喉の痛み、頭痛、鼻づまり、熱っぽさ又は悪寒、筋肉又は関節の痛み、疲労感）合計スコアの投与前からの変化量において、ペラミビルの各用量群はオセルタミビルリン酸塩群と有意差はなかった。

表 V-29 インフルエンザ症状合計スコアの変化量（ITT1）

投与群		投与開始後からの時点（時間）						
		12	24	36	48	72	96	120
300 mg 群 n = 364	例数	296	357	276	354	339	334	326
	調整済み 平均値	-2.7	-4.2	-5.6	-6.5	-8.0	-9.1	-9.9
	OP 群との 差	0.1	-0.3	-0.2	-0.2	-0.2	-0.2	-0.2
	95%信頼 区間	-0.4, 0.6	-0.8, 0.2	-0.8, 0.3	-0.7, 0.3	-0.7, 0.3	-0.7, 0.2	-0.6, 0.2
	p 値	0.8119	0.2403	0.4399	0.3361	0.4516	0.3171	0.3512
600 mg 群 n = 362	例数	277	358	271	354	346	325	325
	調整済み 平均値	-2.8	-4.0	-5.4	-6.2	-7.7	-8.7	-9.7
	OP 群との 差	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
	95%信頼 区間	-0.5, 0.5	-0.5, 0.4	-0.6, 0.6	-0.5, 0.5	-0.5, 0.5	-0.3, 0.6	-0.4, 0.4
	p 値	0.9707	0.8870	0.9827	0.9178	0.8772	0.5825	0.9821
OP 群 n = 365	例数	276	358	276	355	346	341	331
	調整済み 平均値	-2.8	-4.0	-5.4	-6.2	-7.8	-8.9	-9.7

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

解析方法：共分散分析

共変量：現在の喫煙の有無，投与前のインフルエンザ症状合計スコア，国（地域），インフルエンザウイルス型

③ 各インフルエンザ症状が消失するまでの時間

表 V-30 各インフルエンザ症状が消失するまでの時間（ITT1）

インフルエンザ症状		300 mg 群 n = 364	600 mg 群 n = 362	OP 群 n = 365
咳	例数 ^{a)}	207	205	214
	中央値（時間）	62.3	43.3	49.9
	95%信頼区間	46.3, 77.0	36.8, 63.3	41.3, 63.1
	OP 群との差（時間）	12.4	-6.6	—
	Cox 比例ハザードモデル			
	ハザード比	1.151	1.005	—
	95%信頼区間	0.940, 1.410	0.822, 1.228	—
	p 値	0.1723	0.9600	—
喉の痛み	例数 ^{a)}	165	168	164
	中央値（時間）	32.0	41.7	32.9
	95%信頼区間	28.9, 44.1	31.8, 52.3	27.5, 47.0
	OP 群との差（時間）	-0.9	8.8	—
	Cox 比例ハザードモデル			
	ハザード比	1.014	1.068	—
	95%信頼区間	0.810, 1.268	0.855, 1.333	—
	p 値	0.9062	0.5636	—

インフルエンザ症状		300 mg 群 <i>n</i> = 364	600 mg 群 <i>n</i> = 362	OP 群 <i>n</i> = 365
頭痛	例数 ^{a)}	211	250	230
	中央値 (時間)	31.4	31.5	37.6
	95%信頼区間	29.7, 40.4	27.6, 41.8	28.6, 41.9
	OP 群との差 (時間)	−6.2	−6.1	—
	Cox 比例ハザードモデル			
	ハザード比	1.036	1.043	—
	95%信頼区間	0.855, 1.255	0.867, 1.254	—
	p 値	0.7185	0.6553	—
鼻づまり	例数 ^{a)}	170	159	161
	中央値 (時間)	32.2	34.8	44.0
	95%信頼区間	28.1, 44.0	28.6, 42.8	32.2, 49.4
	OP 群との差 (時間)	−11.9	−9.3	—
	Cox 比例ハザードモデル			
	ハザード比	0.949	0.919	—
	95%信頼区間	0.760, 1.183	0.735, 1.150	—
	p 値	0.6404	0.4609	—
熱っぽさ 又は悪寒	例数 ^{a)}	339	327	346
	中央値 (時間)	21.0	20.4	21.8
	95%信頼区間	20.2, 21.8	19.7, 21.1	20.9, 23.8
	OP 群との差 (時間)	−0.9	−1.4	—
	Cox 比例ハザードモデル			
	ハザード比	0.916	0.859	—
	95%信頼区間	0.786, 1.067	0.737, 1.001	—
	p 値	0.2574	0.0523	—
筋肉又は 関節の痛み	例数 ^{a)}	270	271	279
	中央値 (時間)	25.6	29.7	29.5
	95%信頼区間	21.0, 29.3	27.2, 32.3	26.3, 32.1
	OP 群との差 (時間)	−3.9	0.2	—
	Cox 比例ハザードモデル			
	ハザード比	0.862	1.036	—
	95%信頼区間	0.726, 1.023	0.872, 1.230	—
	p 値	0.0897	0.6865	—
疲労感	例数 ^{a)}	293	299	296
	中央値 (時間)	30.8	31.5	32.6
	95%信頼区間	28.4, 38.0	29.7, 39.3	31.5, 43.0
	OP 群との差 (時間)	−1.8	−1.1	—
	Cox 比例ハザードモデル			
	ハザード比	0.923	0.984	—
	95%信頼区間	0.783, 1.088	0.835, 1.159	—
	p 値	0.3386	0.8460	—

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

a) 投与前の症状が「0：なし」又は「1：軽症」である症例を解析対象から除外した

解析方法：Cox 比例ハザードモデル

共変量：現在の喫煙の有無，投与前のインフルエンザ症状合計スコア，国（地域），インフルエンザウイルス型

④ 平熱（37.0℃未満）に回復するまでの時間

平熱に回復するまでの時間の中央値は、ペラミビル 300 mg 群で 32.8 時間、600 mg 群で 33.7 時間、オセルタミビルリン酸塩群で 37.3 時間であった。ペラミビルの各用量群はオセルタミビルリン酸塩群と有意差はなかった。

表 V-31 平熱に回復するまでの時間 (ITT1)

	300 mg 群 <i>n</i> = 364	600 mg 群 <i>n</i> = 362	OP 群 <i>n</i> = 365
例数	364	362	364
中央値 (時間)	32.8	33.7	37.3
95%信頼区間	29.0, 35.4	30.5, 36.9	33.8, 42.1
OP 群との差 (時間)	-4.5	-3.7	—
Cox 比例ハザードモデル			
推定値	-0.1388	-0.1211	—
標準誤差	0.0760	0.0756	—
ハザード比	0.870	0.886	—
95%信頼区間	0.750, 1.010	0.764, 1.027	—
p 値	0.0677	0.1091	—

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

解析方法：Cox 比例ハザードモデル

共変量：現在の喫煙の有無，投与前のインフルエンザ症状合計スコア，国（地域），インフルエンザウイルス型

⑤ 日常生活ができるようになるまでの時間

日常生活ができるようになる（活動の評価が 10 となった時点）までの時間の中央値は、ペラミビル 300 mg 群で 151.7 時間、600 mg 群で 176.8 時間、オセルタミビルリン酸塩群で 165.2 時間であった。ペラミビルの各用量群はオセルタミビルリン酸塩群との間に有意差は認められなかった。

表 V-32 日常生活ができるようになるまでの時間 (ITT1)

	300 mg 群 <i>n</i> = 364	600 mg 群 <i>n</i> = 362	OP 群 <i>n</i> = 365
例数 a)	361	361	363
中央値 (時間)	151.7	176.8	165.2
95%信頼区間	148.7, 171.8	168.5, 198.1	150.4, 177.9
OP 群との差 (時間)	-13.5	11.6	—
Cox 比例ハザードモデル			
推定値	0.0338	0.1448	—
標準誤差	0.0827	0.0823	—
ハザード比	1.034	1.156	—
95%信頼区間	0.880, 1.217	0.984, 1.358	—
p 値	0.6826	0.0786	—

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

a) 投与前の活動の評価 (IIWS) が「10」である症例を解析対象から除外した

解析方法：Cox 比例ハザードモデル

共変量：現在の喫煙の有無，投与前のインフルエンザ症状合計スコア，国（地域），インフルエンザウイルス型

⑥ インフルエンザウイルス力価〔log₁₀ (TCID₅₀)〕の変化量

単位時間あたりのウイルス力価の変化量を表V-33に示す。

表V-33 単位時間あたりのウイルス力価〔log₁₀ (TCID₅₀)〕の変化量 (ITTI)

		300 mg 群 <i>n</i> = 344	600 mg 群 <i>n</i> = 351	OP 群 <i>n</i> = 347
投与前から 投与2日目 まで	例数	201	192	195
	平均値	-1.10	-1.08	-1.04
	標準偏差	0.90	0.82	0.84
	最小値	-3.50	-3.50	-3.65
	中央値	-1.00	-1.15	-1.15
	最大値	1.50	1.50	1.85
	van Elteren 検定			
	カイ二乗統計量	0.6288	1.4709	—
	自由度	1	1	—
	p 値	0.4278	0.2252	—
投与前から 投与3日目 まで	例数	338	349	343
	平均値	-1.71	-1.71	-1.63
	標準偏差	1.21	1.10	1.11
	最小値	-5.27	-5.34	-5.47
	中央値	-1.73	-1.65	-1.61
	最大値	2.02	2.00	3.20
	van Elteren 検定			
	カイ二乗統計量	2.2495	1.8161	—
	自由度	1	1	—
	p 値	0.1337	0.1778	—
投与前から 投与8日目 まで	例数	323	338	331
	平均値	-2.97	-2.91	-2.82
	標準偏差	1.53	1.44	1.49
	最小値	-6.92	-6.93	-7.02
	中央値	-3.06	-2.85	-2.76
	最大値	0.60	1.12	2.80
	van Elteren 検定			
	カイ二乗統計量	3.3456	1.5952	—
	自由度	1	1	—
	p 値	0.0674	0.2066	—

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

解析方法：van Elteren 検定

層別因子：現在の喫煙の有無，投与前のインフルエンザ症状合計スコア，国（地域），インフルエンザウイルス型
注）投与前のインフルエンザウイルス力価が陽性であった被験者を対象とした

*：両側有意水準 0.05 で有意

ウイルス力価陽性者の割合について，Mantel-Haenszel 検定の結果を表V-34に示す。

表V-34 ウイルス力価陽性者の割合 (ITTI)

		300 mg 群 <i>n</i> = 364	600 mg 群 <i>n</i> = 362	OP 群 <i>n</i> = 365
2 日目	割合（陽性者数/例数）	74.6% (150/201)	68.8% (132/192)	82.1% (160/195)
	95%信頼区間	68.0, 80.5	61.7, 75.2	75.9, 87.2
	Mantel-Haenszel 検定			
	カイ二乗統計量	3.1136	8.3696	—
	自由度	1	1	—
	p 値	0.0776	0.0038*	—

		300 mg 群 <i>n</i> = 364	600 mg 群 <i>n</i> = 362	OP 群 <i>n</i> = 365
3 日目	割合（陽性者数/例数）	47.9%（162/338）	45.3%（158/349）	49.9%（171/343）
	95%信頼区間	42.5, 53.4	40.0, 50.7	44.4, 55.3
	Mantel-Haenszel 検定			
	カイ二乗統計量	0.1549	1.0293	—
	自由度	1	1	—
	p 値	0.6939	0.3103	—
8 日目	割合（陽性者数/例数）	1.2%（4/323）	1.5%（5/338）	0.9%（3/331）
	95%信頼区間	0.3, 3.1	0.5, 3.4	0.2, 2.6
	Mantel-Haenszel 検定			
	カイ二乗統計量	0.1280	0.1399	—
	自由度	1	1	—
	p 値	0.7205	0.7084	—

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

解析方法：Mantel-Haenszel 検定

層別因子：現在の喫煙の有無，投与前のインフルエンザ症状合計スコア，国（地域），インフルエンザウイルス型
注）投与前のインフルエンザウイルス力価が陽性であった被験者を対象とした

*：両側有意水準 0.05 で有意

⑦ インフルエンザ関連合併症の発現率

インフルエンザ関連合併症（副鼻腔炎，中耳炎，気管支炎，肺炎）の発現率を表 V-35 に示す。

表 V-35 インフルエンザ関連合併症の発現率（ITT）

合併症	300 mg 群 <i>n</i> = 364		600 mg 群 <i>n</i> = 362		OP 群 <i>n</i> = 365	
	発現例数 /例数	発現率 (%)	発現例数 /例数	発現率 (%)	発現例数 /例数	発現率 (%)
副鼻腔炎	1/364	0.3	1/362	0.3	4/365	1.1
中耳炎	0/364	0.0	1/362	0.3	0/365	0.0
気管支炎	6/364	1.6	6/362	1.7	6/365	1.6
肺炎	3/364	0.8	1/362	0.3	2/365	0.5

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

安全性の結果：

副作用（臨床検査値の異常変動を含む）は，ペラミビル 300 mg 群で 364 例中 51 例（14.0%）80 件，600 mg 群で 364 例中 66 例（18.1%）99 件，オセルタミビルリン酸塩群で 365 例中 73 例（20.0%）104 件に認められた。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

＜国内第Ⅲ相試験（反復投与）²⁾＞

試験目的 : ハイリスク因子を有するインフルエンザウイルス感染症患者に対するペラミビル静脈内投与の有効性、安全性及び薬物動態を評価する

試験デザイン : 二重盲検、最小化法による動的割付け、非対照、多施設共同試験

対象疾患 : A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染症

選択基準 : ① 年齢 ; 20 歳以上

② 入院・外来 ; 原則として入院患者（ただし、患者の事由により入院不可の場合、規定の検査・観察が可能であれば外来でも可）

③ 12 時間以内の最高体温が 37.5℃以上（腋窩温）であり、細菌感染由来あるいは他の原因（例：薬剤に対する反応）と思われる臨床所見がない患者

④ インフルエンザによる以下の症状のうち少なくとも中程度以上の症状を 2 項目以上有する患者

・頭痛、筋肉又は関節の痛み、熱っぽさ又は悪寒、疲労感、咳、喉の痛み、鼻づまり

⑤ 発症から 48 時間以内の患者（登録時）

注：発症時間の定義は以下のいずれかとした。

・体温が初めて上昇したとき（被験者自身の平熱から少なくとも 1℃以上上昇）

・全身症状あるいは呼吸器症状を 1 項目以上経験したとき

⑥ 鼻腔あるいは咽頭ぬぐい液により実施したインフルエンザ迅速診断（RAT）が陽性の患者

⑦ 以下のハイリスク因子のうち 1 つ以上を有する患者

・コントロール不良の糖尿病（HbA1c^{※1} : 7.0%以上）

・薬物治療中の慢性呼吸器疾患（例：COPD、気管支喘息）

・免疫機能を抑制する薬剤を使用中

◇経口又は吸入による副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾロン換算 10 mg/日以上）

◇免疫抑制剤（タクロリムスを除く）

主な除外基準 : ① 全身投与による抗菌薬、抗真菌薬及び抗ウイルス薬の治療が必要と判断される感染症を合併した患者

② 過去 2 年以内に痙攣、その他神経症状（意識障害、異常行動・言動）の既往がある患者

③ HbA1c^{※1} が 10%以上の糖尿病患者

④ 透析を必要とする腎障害患者あるいはクレアチニンクリアランス推定値^{※2} が 50 mL/min 未満の患者

投与方法 : 300 mg 群 ; ペラミビル 300 mg（1 日 1 回、1 ～ 5 日間反復投与、点滴静注^{※3}）
600 mg 群 ; ペラミビル 600 mg（1 日 1 回、1 ～ 5 日間反復投与、点滴静注^{※3}）

2 日目以降は以下の投与基準に従い、毎日継続投与の要否を判断する。なお、1 日目に限り受診後速やかに投与し、2 日目以降の投与は原則として午前中とする。なお、1 日目の投与から 2 日目の投与までに少なくとも 12 時間の間隔をあける。

・2 日目以降の投与基準 : 体温が 37.5℃以上の場合は投与を継続する。体温が 37.5℃未満の場合、原則として投与を終了するが、臨床症状から治験責任（分担）医師が投与を必要と判断した場合は継続してもよい。

主要評価項目：インフルエンザ罹病期間※4

副次評価項目：インフルエンザ症状合計スコア※5 の変化量，平熱（37℃未満）に回復するまでの時間，日常生活ができるようになるまでの時間※6，インフルエンザウイルス力価〔log₁₀（TCID₅₀）〕の変化量，インフルエンザ関連合併症（肺炎，気管支炎，中耳炎，副鼻腔炎）の発現率，ウイルス力価陽性患者の割合等

※1：スクリーニング前の4週間以内のHbA1c値で判断する。

※2：Cockcroft-Gault式を用いて算出する

※3：注射液量を60～100 mLに調製し，15～60分間かけて点滴静注

※4：インフルエンザ7症状（咳，喉の痛み，頭痛，鼻づまり，熱っぽさ又は悪寒，筋肉又は関節の痛み，疲労感）が消失するまでの時間

※5：インフルエンザ症状合計スコアはインフルエンザ7症状の評価結果から算出

※6：通常の活動を行う能力について0～10のVisual analogue scaleを用いて評価し（活動の評価：IIWS），日常生活ができるようになる（IIWSが10となった時点）までの時間を算出

有効性の結果：

表V-36 国内第Ⅲ相試験での被験者背景（PPSc^o）

項目		併合群 n = 37	300 mg 群 n = 18	600 mg 群 n = 19	p 値
性別	男性	15 (40.5%)	7 (38.9%)	8 (42.1%)	Pe=1.0000
	女性	22 (59.5%)	11 (61.1%)	11 (57.9%)	
年齢（歳） ^{a)}	平均値	50.9	51.5	50.4	Pt=0.8431
	標準偏差	16.2	16.2	16.7	
	65歳未満	28 (75.7%)	14 (77.8%)	14 (73.7%)	—
	65歳以上	9 (24.3%)	4 (22.2%)	5 (26.3%)	
BMI (kg/m ²)	平均値	23.71	23.82	23.61	Pt=0.8582
	標準偏差	3.55	3.78	3.43	
現在の喫煙の有無	有	5 (13.5%)	2 (11.1%)	3 (15.8%)	Pe=1.0000
	無	32 (86.5%)	16 (88.9%)	16 (84.2%)	
喫煙歴	現在喫煙	5 (13.5%)	2 (11.1%)	3 (15.8%)	Pw=0.1006*
	以前喫煙	11 (29.7%)	3 (16.7%)	8 (42.1%)	
	なし	21 (56.8%)	13 (72.2%)	8 (42.1%)	
入院・外来区分	入院	1 (2.7%)	1 (5.6%)	0 (—)	Pe=0.4865
	外来	36 (97.3%)	17 (94.4%)	19 (100%)	
コントロール不良の糖尿病 ^{a)}	有	4 (10.8%)	2 (11.1%)	2 (10.5%)	Pe=1.0000
	無	33 (89.2%)	16 (88.9%)	17 (89.5%)	
薬物治療中の慢性呼吸器疾患 ^{a)}	有	29 (78.4%)	15 (83.3%)	14 (73.7%)	Pe=0.6928
	無	8 (21.6%)	3 (16.7%)	5 (26.3%)	
免疫機能を抑制する薬剤を使用中 ^{a)}	有	9 (24.3%)	5 (27.8%)	4 (21.1%)	Pe=0.7140
	無	28 (75.7%)	13 (72.2%)	15 (78.9%)	
インフルエンザ発症時期（時間）	0-12	2 (5.4%)	1 (5.6%)	1 (5.3%)	Pw=0.5630
	12-24	15 (40.5%)	8 (44.4%)	7 (36.8%)	
	24-36	10 (27.0%)	5 (27.8%)	5 (26.3%)	
	36-48	10 (27.0%)	4 (22.2%)	6 (31.6%)	
インフルエンザワクチン接種の有無	有	18 (48.6%)	11 (61.1%)	7 (36.8%)	Pe=0.1939
	無	19 (51.4%)	7 (38.9%)	12 (63.2%)	
インフルエンザ症状合計スコア（登録時）	平均値	11.9	12.3	11.6	Pt=0.5450
	標準偏差	3.5	3.4	3.6	
体温（℃）	平均値	38.25	38.09	38.41	Pt=0.2422
	標準偏差	0.82	0.87	0.77	
	標準偏差	10.4817	10.5248	10.6580	
インフルエンザ迅速診断（RAT）結果	A	31 (83.8%)	13 (72.2%)	18 (94.7%)	Pe=0.1047*
	B	5 (13.5%)	4 (22.2%)	1 (5.3%)	
	A and B	1 (2.7%)	1 (5.6%)	0 (—)	

項目		併合群 <i>n</i> = 37	300 mg 群 <i>n</i> = 18	600 mg 群 <i>n</i> = 19	p 値
インフルエンザ ウイルス型	A	30 (81.1%)	12 (66.7%)	18 (94.7%)	Pe=0.0593*
	B	3 (8.1%)	3 (16.7%)	0 (—)	
	A and B	0 (—)	0 (—)	0 (—)	
	不明	4 (10.8%)	3 (16.7%)	1 (5.3%)	
インフルエンザ ウイルス亜型	A/H1	16 (43.2%)	7 (38.9%)	9 (47.4%)	Pe=0.1137*
	A/H3	13 (35.1%)	4 (22.2%)	9 (47.4%)	
	A/H5	0 (—)	0 (—)	0 (—)	
	A/-	1 (2.7%)	1 (5.6%)	0 (—)	
	B	3 (8.1%)	3 (16.7%)	0 (—)	
	不明	4 (10.8%)	3 (16.7%)	1 (5.3%)	
IC ₅₀ ^{b)}	平均値	11.6792	12.7381	10.8432	Pt=0.6080
	標準偏差	10.4817	10.5248	10.6580	

Pe は Fisher 正確検定, Pt は Welch の t 検定, Pw は Wilcoxon の順位和検定による p 値を示す。

* : $p < 0.15$

a) 割付因子, b) 50%阻害濃度, c) Per Protocol Set (主要解析対象集団)

① インフルエンザ罹病期間 (主要評価項目)

ペラミビルの 300 mg 群及び 600 mg 群を併合した群 (以下, 併合群) のインフルエンザ罹病期間の中央値は 68.6 時間であり, 300 mg 群で 114.4 時間, 600 mg 群で 42.3 時間であった。

また, 投与日数別のインフルエンザ罹病期間の中央値については, 併合群における 1 日 (単回) 投与で 92.0 時間, 2 日投与で 43.2 時間であり, 1 日投与の患者に比べ 2 日投与の患者ではインフルエンザ罹病期間が短かった。なお, 37 例中 33 例 (89%) が 2 日間までで投与を終了した。

表 V-37 国内第Ⅲ相試験でのインフルエンザ罹病期間 (ハイリスク因子を有する患者) (PPS)

	併合群 <i>n</i> = 37	300 mg 群 <i>n</i> = 18	600 mg 群 <i>n</i> = 19
例数	37	18	19
中央値 (時間)	68.6	114.4	42.3
90%信頼区間	41.5, 113.4	40.2, 235.3	30.0, 82.7

また, Cox 比例ハザードモデル解析の結果, 600 mg 群は 300 mg 群よりインフルエンザ罹病期間が短いことが確認された。

表 V-38 インフルエンザ罹病期間の解析結果 (ハイリスク因子を有する患者) (PPS)

項目		ハザード比	(90%信頼区間)
投与群	300 mg	—	—
	600 mg	0.497	(0.251, 0.984)
コントロール不良の糖尿病	無	—	—
	有	0.575	(0.125, 2.640)
薬物治療中の慢性呼吸器疾患	無	—	—
	有	1.155	(0.339, 3.940)
免疫機能を抑制する薬剤を使用中	無	—	—
	有	0.611	(0.231, 1.618)
年齢	65 歳未満	—	—
	65 歳以上	0.561	(0.252, 1.248)

解析方法 : Cox 比例ハザードモデル

共変量 : コントロール不良の糖尿病の有無, 薬物治療中の慢性呼吸器疾患の有無, 免疫機能を抑制する薬剤を使用中の有無, 年齢 (65 歳未満, 65 歳以上)

② インフルエンザ関連合併症の発現率

インフルエンザ関連合併症（肺炎、気管支炎、中耳炎、副鼻腔炎）の発現率は、併合群で 10.8%（4/37 例）であった。

合併症別でみると、肺炎は 300 mg 群の 2 例、600 mg 群の 1 例に、気管支炎は 600 mg 群の 1 例に、副鼻腔炎は 300 mg 群の 1 例に発現し、中耳炎は発現しなかった。インフルエンザ関連合併症の発現率は、300 mg 群と 600 mg 群で同程度であった。

表 V-39 インフルエンザ関連合併症の発現率（PPS）

	併合群 <i>n</i> = 37		300 mg 群 <i>n</i> = 18		600 mg 群 <i>n</i> = 19	
	発現例数 /例数	発現率 (%)	発現例数 /例数	発現率 (%)	発現例数 /例数	発現率 (%)
インフルエンザ関連合併症	4/37	10.8	2/18	11.1	2/19	10.5
肺炎	3/37	8.1	2/18	11.1	1/19	5.3
気管支炎	1/37	2.7	0/18	—	1/19	5.3
中耳炎	0/37	—	0/18	—	0/19	—
副鼻腔炎	1/37	2.7	1/18	5.6	0/19	—

③ インフルエンザ症状合計スコアの変化量

インフルエンザ症状合計スコアの投与開始時からの変化量は、ペラミビル各用量群共に投与早期から減少を認めた。

表 V-40 インフルエンザ症状合計スコアの変化量の共分散分析結果（PPS）

投与群		投与開始後からの時点（時間）						
		12	24	36	48	72	96	120
300 mg 群 <i>n</i> = 18	例数	16	18	17	18	17	18	18
	平均値	-2.7	-4.5	-5.5	-5.8	-7.1	-7.5	-8.4
	標準偏差	3.6	4.0	4.4	4.9	4.7	4.8	4.7
	調整済み平均値	-3.1	-5.1	-5.5	-6.6	-7.7	-8.6	-9.1
	標準誤差	1.5	1.3	1.5	1.5	1.6	1.3	1.2
	90%信頼区間	-5.7, -0.5	-7.3, -2.9	-8.1, -2.9	-9.2, -4.0	-10.5, -5.0	-10.8, -6.4	-11.2, -7.0
600 mg 群 <i>n</i> = 19	例数	13	19	13	19	19	19	17
	平均値	-1.5	-4.1	-4.6	-7.1	-7.3	-8.8	-8.5
	標準偏差	2.8	3.6	3.0	4.0	4.6	3.9	3.4
	調整済み平均値	-2.1	-4.9	-4.7	-8.3	-8.3	-10.8	-10.3
	標準誤差	1.7	1.5	1.9	1.7	1.8	1.5	1.4
	90%信頼区間	-5.1, 0.9	-7.4, -2.4	-7.9, -1.5	-11.2, -5.3	-11.4, -5.2	-13.4, -8.3	-12.6, -7.9

共変量：コントロール不良の糖尿病の有無，薬物治療中の慢性呼吸器疾患の有無，免疫機能を抑制する薬剤を使用中の有無，年齢（65 歳未満，65 歳以上），投与前のインフルエンザ症状合計スコア

④ 各インフルエンザ症状が消失するまでの時間

インフルエンザ 7 症状（咳、喉の痛み、頭痛、鼻づまり、熱っぽさ又は悪寒、筋肉又は関節の痛み、疲労感）の各症状が消失するまでの時間の中央値を示す。

表 V-41 各インフルエンザ症状が消失するまでの時間（PPS）

インフルエンザ症状		併合群 <i>n</i> = 37	300 mg 群 <i>n</i> = 18	600 mg 群 <i>n</i> = 19
咳	例数 ^{a)}	23	11	12
	中央値（時間）	52.8	64.1	39.3
	90%信頼区間	26.8, 71.0	23.2, 132.0	26.8, 71.0
喉の痛み	例数 ^{a)}	19	11	8
	中央値（時間）	27.0	24.6	29.3
	90%信頼区間	16.6, 30.1	14.4, 30.1	16.6, 43.2
頭痛	例数 ^{a)}	22	12	10
	中央値（時間）	28.3	34.1	27.4
	90%信頼区間	19.6, 43.1	18.2, 45.7	6.7, 43.2
鼻づまり	例数 ^{a)}	21	8	13
	中央値（時間）	18.5	14.9	46.5
	90%信頼区間	14.0, 82.7	1.2, 49.5	14.6, 99.4
熱っぽさ 又は悪寒	例数 ^{a)}	32	16	16
	中央値（時間）	20.7	17.6	25.3
	90%信頼区間	17.1, 28.0	14.4, 39.1	18.9, 29.8
筋肉又は関節の痛み	例数 ^{a)}	24	13	11
	中央値（時間）	26.6	18.1	26.9
	90%信頼区間	18.1, 29.5	15.4, 30.1	24.8, 29.8
疲労感	例数 ^{a)}	30	16	14
	中央値（時間）	30.0	37.6	27.8
	90%信頼区間	24.7, 45.7	18.1, 68.7	24.3, 42.1
全身症状 ^{b)}	例数 ^{a)}	36	18	18
	中央値（時間）	42.2	44.4	36.0
	90%信頼区間	29.8, 49.5	36.0, 88.4	24.3, 50.8
呼吸器 症状 ^{c)}	例数 ^{a)}	31	15	16
	中央値（時間）	64.1	64.1	55.9
	90%信頼区間	30.0, 103.3	17.7, 132.0	28.6, 103.3

a) 投与前の症状が「0：なし」又は「1：軽症」である症例を解析対象から除外した

b) 全身症状：頭痛、熱っぽさ又は悪寒、筋肉又は関節の痛み、疲労感

c) 呼吸器症状：咳、喉の痛み、鼻づまり

⑤ 平熱（37.0℃未満）に回復するまでの時間

平熱に回復するまでの時間の中央値は、併合群で 40.2 時間、300 mg 群で 57.1 時間、600 mg 群で 37.6 時間であった。

表 V-42 平熱に回復するまでの時間（ハイリスク因子を有する患者）（PPS）

	併合群 <i>n</i> = 37	300 mg 群 <i>n</i> = 18	600 mg 群 <i>n</i> = 19
例数	36	17	19
中央値（時間）	40.2	57.1	37.6
90%信頼区間	34.2, 53.8	34.2, 75.1	22.3, 46.8

⑥ 日常生活ができるようになるまでの時間

日常生活ができるようになる（活動の評価が 10 となった時点）までの時間の中央値は、併合群で 266.5 時間、300 mg 群で 233.0 時間、600 mg で 266.5 時間であり、いずれも約 10 ～ 11 日であった。

表 V-43 日常生活ができるようになるまでの時間（PPS）

	併合群 <i>n</i> = 37	300 mg 群 <i>n</i> = 18	600 mg 群 <i>n</i> = 19
例数	37	18	19
中央値（時間）	266.5	233.0	266.5
90%信頼区間	169.0, 308.8	169.0, +inf.*	147.6, 308.8

※：無限大

⑦ インフルエンザウイルス力価〔log₁₀（TCID₅₀）〕の変化量

投与前から投与 3 日目までの単位時間あたりの変化量の平均値は、併合群で -2.15, 300 mg 群で -1.59, 600 mg 群で -2.65 であった。

表 V-44 単位時間あたりのウイルス力価〔log₁₀（TCID₅₀）〕の変化量（PPS）

		併合群 <i>n</i> = 32	300 mg 群 <i>n</i> = 15	600 mg 群 <i>n</i> = 17
投与前から投与 2 日目まで	例数	31	14	17
	平均値	-1.33	-1.04	-1.57
	標準偏差	0.96	1.04	0.85
	最小値	-3.20	-2.50	-3.20
	中央値	-1.35	-1.15	-1.50
	最大値	1.50	1.50	0.00
投与前から投与 3 日目まで	例数	32	15	17
	平均値	-2.15	-1.59	-2.65
	標準偏差	1.41	1.50	1.16
	最小値	-4.47	-3.18	-4.47
	中央値	-2.29	-1.78	-2.53
	最大値	2.56	2.56	-0.63
投与前から投与 6 日目まで	例数	32	15	17
	平均値	-3.10	-2.49	-3.63
	標準偏差	1.63	1.67	1.43
	最小値	-6.52	-3.98	-6.52
	中央値	-3.27	-2.96	-3.54
	最大値	2.18	2.18	-1.19

注）投与前のインフルエンザウイルス力価が陽性であった被験者を対象とした

投与開始後3日目のインフルエンザウイルス陽性患者の割合は、併合群で31.3%、300 mg群で46.7%、600 mg群で17.6%であり、6日目では全ての被験者でウイルスが検出されなかった。

表V-45 ウイルス力価陽性患者の割合 (PPS)

		併合群 <i>n</i> = 32	300 mg 群 <i>n</i> = 15	600 mg 群 <i>n</i> = 17
2 日目	割合 (陽性者数/例数)	71.0% (22/31)	71.4% (10/14)	70.6% (12/17)
	90%信頼区間	54.8, 83.9	46.0, 89.6	47.8, 87.6
3 日目	割合 (陽性者数/例数)	31.3% (10/32)	46.7% (7/15)	17.6% (3/17)
	90%信頼区間	18.0, 47.2	24.4, 70.0	5.0, 39.6
6 日目	割合 (陽性者数/例数)	— (0/32)	— (0/15)	— (0/17)
	90%信頼区間	0.0, 8.9	0.0, 18.1	0.0, 16.2

注) 投与前にウイルス力価が陽性であった集団を対象とした

安全性の結果：

副作用（臨床検査値の異常変動を含む）は、ペラミビル併合群で42例中14例（33.3%）21件、300 mg群で21例中6例（28.6%）11件、600 mg群で21例中8例（38.1%）10件に認められた。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験

① 市販直後調査

1) 製造販売承認時

市販直後調査（調査期間：2010年1月27日～2010年7月26日）

78頁「表Ⅷ-6 副作用収集情報」参照

2) 製造販売承認事項一部変更時（小児の用法・用量追加）

市販直後調査（調査期間：2010年10月27日～2011年4月26日）

② 使用成績調査，特定使用成績調査，製造販売後臨床試験

該当資料なし

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

<使用患者全数把握※>

※製造販売承認時の承認条件 1.：製造販売後の一定期間は、使用症例の全例を対象とした使用実態，安全性の情報を収集すること。また，収集された結果は，定期的に規制当局に報告し，本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

実施の目的：本剤の販売開始後の一定期間において，医療機関にて本剤が投与された患者の使用実態における全数把握に努め，副作用及び妊婦への投与を迅速に把握・収集・評価し，必要な安全対策を検討・実施して副作用の被害等を最小限にすることを主な目的とする。

実施期間：2010年1月27日～2010年9月3日

使用患者数：1174例

調査結果：

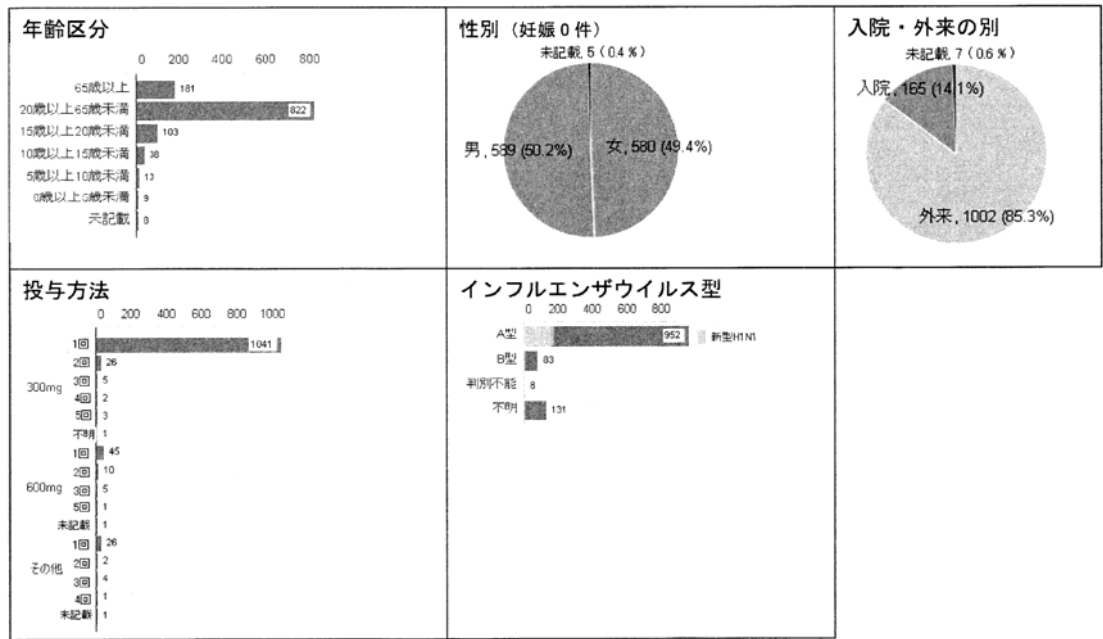


図 V-5 使用患者収集状況 (n = 1174)

表 V-46 副作用収集情報

	収集数	重篤	表中の器官別大分類（網掛部分）の数字は症例数を、副作用名の数字は発現件数を表示している。
副作用例数	11	2	
副作用件数	13	3	

器官別大分類 副作用名	収集数		重篤	
	例数	件数	例数	件数
感染症及び寄生虫症	1		1	
＊インフルエンザ性肺炎		1		1
代謝及び栄養障害	1		0	
食欲減退		1		0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1		1	
＊急性呼吸窮迫症候群		1		1
胃腸障害	7		0	
下痢		6		0
嘔吐		2		0
肝胆道系障害	1		1	
＊急性肝炎		1		1
全身障害及び投与局所様態	1		0	
＊注射部位疼痛		1		0

- ・＊印は「使用上の注意」から予測できない副作用を示す
- ・因果関係が不明のものも副作用として集計
- ・追跡調査等により、重篤性、因果関係、副作用症状名等が変更となる場合もある

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

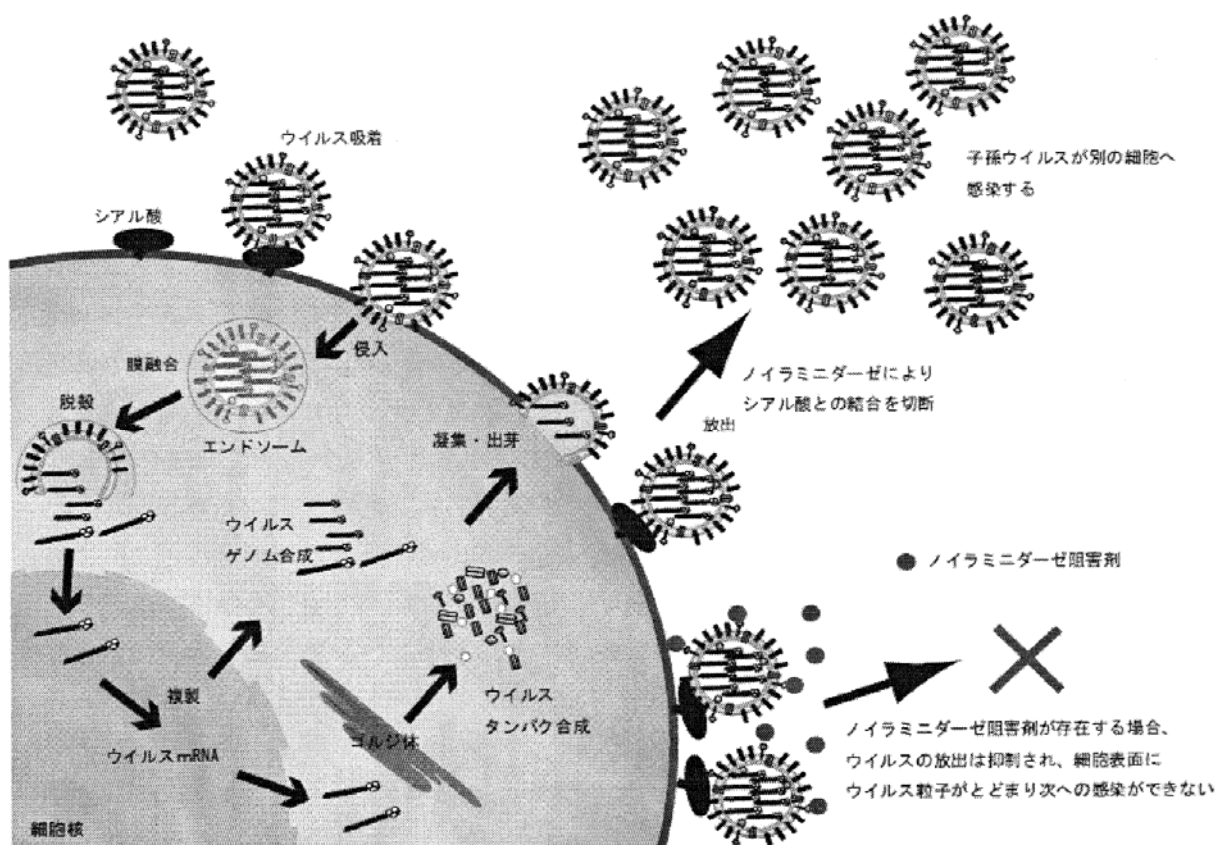
オセルタミビルリン酸塩，ザナミビル水和物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用機序 (*in vitro*)⁸⁾

ペラミビルはヒト A 型及び B 型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ (NA) を選択的に阻害する。インフルエンザウイルスの NA はシアル酸切断活性を有し、糖鎖末端のシアル酸を切断することで、子孫ウイルスが感染細胞の表面から遊離できるように働く。ペラミビルは NA を阻害することによって感染細胞の表面から子孫ウイルスが遊離するステップを抑制し、ウイルスが別の細胞へ拡散することを防ぎ、結果的にウイルス増殖抑制作用を示す。



図VI-1 インフルエンザウイルスのライフサイクルと NA 阻害剤の作用機序

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) インフルエンザウイルスの NA に対する阻害作用 (*in vitro*)⁸⁾

ペラミビルはヒト A 型及び B 型インフルエンザウイルスの NA に対して阻害活性を示し、その 50%阻害濃度 (IC₅₀) は A 型で 0.54 ～ 11 nmol/L, B 型で 6.8 ～ 17 nmol/L であった。

表 VI-1 季節性ヒトインフルエンザウイルスの NA に対する阻害作用

型 亜型 株名			IC ₅₀ ^{※1} (nmol/L)		
			ペラミビル	オセルタミビル カルボン酸 ^{※2}	ザナミビル
実験室株					
A	H1N1	A/PR/8/34	1.8	9.0	3.8
A	H1N1	A/WS/33	1.4	5.7	2.6
A	H2N2	A/Kumamoto/Y5/67	0.66	1.3	4.2
A	H3N2	A/Hong Kong/8/68	0.57	1.6	3.9
A	H3N2	A/Victoria/3/75	0.54	1.0	2.0
A	H3N2	A/Osaka/7522/97	0.72	2.1	5.6
臨床分離株					
A	H1N1	A/Kadoma/3/2006	1.8	8.3	7.3
A	H1N1	A/Sendai H/1049/2007	2.0	9.1	9.1
A	H3N2	A/Kadoma/1/2003	11	14	14
A	H3N2	A/Sendai H/F494/2007	3.3	4.6	7.4
A	H3N2	A/Sendai H/F570/2007	2.9	3.9	4.6
実験室株					
B	—	B/Maryland/1/59	17	28	22
B	—	B/Lee/40	15	59	40
B	—	B/Hong Kong/5/72	14	51	36
臨床分離株					
B	—	B/Kadoma/1/2005	6.8	39	14
B	—	B/Sendai H/1051/2007	15	79	30

※1：独立した 3 回の実験結果より平均 IC₅₀ 値を算出 (1 回の実験は 2 重測定で実施)

※2：オセルタミビルリン酸塩の活性体

試験方法：N-アセチルノイラミン酸遊離を紫外可視吸光度測定法で定量し、NA 酵素阻害を評価 (基質：Fetuin)

2) インフルエンザウイルス感染マウスに対する治療効果

① A 型インフルエンザウイルス感染マウスに対する治療効果（マウス）⁸⁾

ヒト A 型インフルエンザウイルス感染マウス致死モデルにおいて、ペラミビルの単回静脈内投与により用量依存的に生存数の増加が認められ、その 50%有効量 (ED₅₀) は 0.4 ～ 1.5 mg/kg であった。

表Ⅵ-2 A/WS/33 株 (H1N1 亜型) 感染マウス致死モデルにおける治療効果

化合物（投与） ^{a)}	用量 [mg/kg (/日)]	生存数 ^{b)} / 総数	ED ₅₀ ^{c)} [mg/kg (/日)]
媒体 [0.5%メチルセルロース] (1 日 2 回 5 日間反復経口投与)	—	0/20	—
ペラミビル水和物 (単回静脈内投与)	0.3	0/10	1.5
	1	3/10	
	3	8/10*	
	10	10/10*	
オセルタミビルリン酸塩 (1 日 2 回 5 日間反復経口投与)	0.3	0/10	3.0
	1	0/10	
	3	5/10*	
	10	10/10*	
オセルタミビルリン酸塩 (単回経口投与)	10	2/10	>10

動物種：BALB/c 雌マウス (A/WS/33 株の接種量：5 × 10³ TCID₅₀/マウス)

ペラミビルの IC₅₀ 値：0.31 nmol/L, オセルタミビルカルボン酸の IC₅₀ 値：0.98 nmol/L

a) 接種 48 時間後から投与開始, b) 接種 14 日目のマウス生存数, c) ロジスティック回帰分析により推定

*：p<0.05 (媒体投与群との Fisher 正確検定による比較)

表Ⅵ-3 A/PR/8/34 株 (H1N1 亜型) 感染マウス致死モデルにおける治療効果

化合物（投与） ^{a)}	用量 [mg/kg (/日)]	生存数 ^{b)} / 総数	ED ₅₀ ^{c)} [mg/kg (/日)]
媒体 [0.5%メチルセルロース] (1 日 2 回 5 日間反復経口投与)	—	0/20	—
ペラミビル水和物 (単回静脈内投与)	0.1	0/10	0.4
	0.3	4/10*	
	1	8/10*,#	
	3	10/10*,#	
	10	10/10*,†	
オセルタミビルリン酸塩 (1 日 2 回 5 日間反復経口投与)	0.3	0/9	6.7
	1	2/10	
	3	3/10*	
	10	6/10*	
	30	8/10*	
オセルタミビルリン酸塩 (単回経口投与)	10	1/10	>30
	30	1/10	

動物種：BALB/c 雌マウス (A/PR/8/34 株の接種量：4 × 10² TCID₅₀/マウス)

ペラミビルの IC₅₀ 値：0.503 nmol/L, オセルタミビルカルボン酸の IC₅₀ 値：1.40 nmol/L

a) 接種直後から投与開始, b) 接種 14 日目のマウス生存数, c) ロジスティック回帰分析により推定

*：p<0.05 (媒体投与群との Fisher 正確検定による比較)

#：p<0.05 (同じ用量におけるオセルタミビルリン酸塩反復投与群との Fisher 正確検定による比較)

†：p<0.05 (同じ用量におけるオセルタミビルリン酸塩単回投与群との Fisher 正確検定による比較)

表VI-4 A/Kumamoto/Y5/67 株 (H2N2 亜型) 感染マウス致死モデルにおける治療効果

化合物 (投与) ^{a)}	用量 [mg/kg (/日)]	生存数 ^{b)} /総数	ED ₅₀ ^{c)} [mg/kg (/日)]
媒体 [0.5%メチルセルロース] (1日2回5日間反復経口投与)	—	0/20	—
ペラミビル水和物 (単回静脈内投与)	0.1	0/10	0.9
	0.3	0/10	
	1	6/10 ^{*,#}	
	3	10/10 ^{*,#}	
	10	10/10 ^{*,†}	
オセルタミビルリン酸塩 (1日2回5日間反復経口投与)	0.3	0/10	3.4
	1	0/10	
	3	4/10 [*]	
	10	10/10 [*]	
	30	10/10 [*]	
オセルタミビルリン酸塩 (単回経口投与)	10	0/10	>30
	30	1/10	

動物種：BALB/c 雌マウス (A/Kumamoto/Y5/67 株の接種量：2.5 × 10² TCID₅₀/マウス)

ペラミビルの IC₅₀ 値：1.39 nmol/L, オセルタミビルカルボン酸の IC₅₀ 値：0.822 nmol/L

a) 接種直後から投与開始, b) 接種 14 日目のマウス生存数, c) ロジスティック回帰分析により推定

*：p<0.05 (媒体投与群との Fisher 正確検定による比較)

#：p<0.05 (同じ用量におけるオセルタミビルリン酸塩反復投与群との Fisher 正確検定による比較)

†：p<0.05 (同じ用量におけるオセルタミビルリン酸塩単回投与群との Fisher 正確検定による比較)

表VI-5 A/Victoria/3/75 株 (H3N2 亜型) 感染マウス致死モデルにおける治療効果

化合物 (投与) ^{a)}	用量 [mg/kg (/日)]	生存数 ^{b)} /総数	ED ₅₀ ^{c)} [mg/kg (/日)]
媒体 [0.5%メチルセルロース] (1日2回5日間反復経口投与)	—	0/20	—
ペラミビル水和物 (単回静脈内投与)	0.1	0/10	0.6
	0.3	2/10	
	1	8/10 ^{*,#}	
	3	9/10 [*]	
	10	10/10 ^{*,†}	
オセルタミビルリン酸塩 (1日2回5日間反復経口投与)	0.3	0/10	4.3
	1	0/10	
	3	5/10 [*]	
	10	7/10 [*]	
	30	10/10 [*]	
オセルタミビルリン酸塩 (単回経口投与)	10	0/10	>30
	30	3/10 [*]	

動物種：BALB/c 雌マウス (A/Victoria/3/75 株の接種量：7.5 × 10² TCID₅₀/マウス)

ペラミビルの IC₅₀ 値：0.98 nmol/L, オセルタミビルカルボン酸の IC₅₀ 値：0.66 nmol/L

a) 接種直後から投与開始, b) 接種 14 日目のマウス生存数, c) ロジスティック回帰分析により推定

*：p<0.05 (媒体投与群との Fisher 正確検定による比較)

#：p<0.05 (同じ用量におけるオセルタミビルリン酸塩反復投与群との Fisher 正確検定による比較)

†：p<0.05 (同じ用量におけるオセルタミビルリン酸塩単回投与群との Fisher 正確検定による比較)

② B 型インフルエンザウイルス感染マウスに対する治療効果（マウス）⁸⁾

ヒト B 型インフルエンザウイルス感染マウス致死モデルにおいて、ペラミビルの単回静脈内投与により用量依存的に生存数の増加が認められ、その 50%有効量 (ED₅₀) は 0.1 ～ 1.0 mg/kg であった。

表 VI-6 B/Maryland/1/59 株感染マウス致死モデルにおける治療効果

化合物（投与） ^{a)}	用量 [mg/kg (日)]	生存数 ^{b)} /総数	ED ₅₀ ^{c)} [mg/kg (日)]
媒体 [0.5%メチルセルロース] (1 日 2 回 5 日間反復経口投与)	—	0/20	—
ペラミビル水和物 (単回静脈内投与)	0.03 0.1 0.3 1 3 10	1/10 2/10 9/10 ^{*,#} 10/10 ^{*,#} 10/10 [*] 10/10 ^{*,†}	0.1
オセルタミビルリン酸塩 (1 日 2 回 5 日間反復経口投与)	0.3 1 3 10	0/10 4/10 [*] 6/10 [*] 10/10 [*]	1.7
オセルタミビルリン酸塩 (単回経口投与)	10	2/10	>10

動物種：BALB/c 雌マウス (B/Maryland/1/59 株の接種量：2.5 × 10² TCID₅₀/マウス)

ペラミビルの IC₅₀ 値：1.92 nmol/L, オセルタミビルカルボン酸の IC₅₀ 値：3.29 nmol/L

a) 接種直後から投与開始, b) 接種 14 日目のマウス生存数, c) ロジスティック回帰分析により推定

*：p<0.05 (媒体投与群との Fisher 正確検定による比較)

#：p<0.05 (同じ用量におけるオセルタミビルリン酸塩反復投与群との Fisher 正確検定による比較)

†：p<0.05 (同じ用量におけるオセルタミビルリン酸塩単回投与群との Fisher 正確検定による比較)

表 VI-7 B/Lee/40 株 感染マウス致死モデルにおける治療効果

化合物（投与） ^{a)}	用量 [mg/kg (日)]	生存数 ^{b)} /総数	ED ₅₀ ^{c)} [mg/kg (日)]
媒体 [0.5%メチルセルロース] (1 日 2 回 5 日間反復経口投与)	—	0/20	—
ペラミビル水和物 (単回静脈内投与)	0.1 0.3 1 3 10	0/10 0/10 5/10 ^{*,#} 10/10 ^{*,#} 10/10 ^{*,#,†}	1.0
オセルタミビルリン酸塩 (1 日 2 回 5 日間反復経口投与)	0.3 1 3 10 30	0/10 0/10 2/10 5/10 [*] 10/10 [*]	7.8
オセルタミビルリン酸塩 (単回経口投与)	10 30	0/10 0/10	>30

動物種：BALB/c 雌マウス (B/Lee/40 株の接種量：4 × 10² TCID₅₀/マウス)

ペラミビルの IC₅₀ 値：0.40 nmol/L, オセルタミビルカルボン酸の IC₅₀ 値：1.47 nmol/L

a) 接種直後から投与開始, b) 接種 14 日目のマウス生存数, c) ロジスティック回帰分析により推定

*：p<0.05 (媒体投与群との Fisher 正確検定による比較)

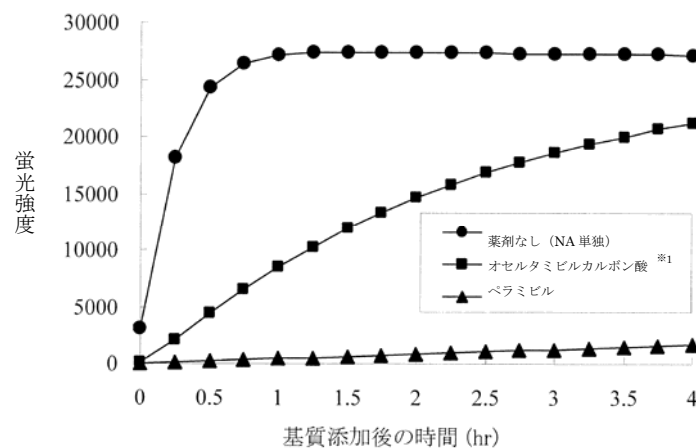
#：p<0.05 (同じ用量におけるオセルタミビルリン酸塩反復投与群との Fisher 正確検定による比較)

†：p<0.05 (同じ用量におけるオセルタミビルリン酸塩単回投与群との Fisher 正確検定による比較)

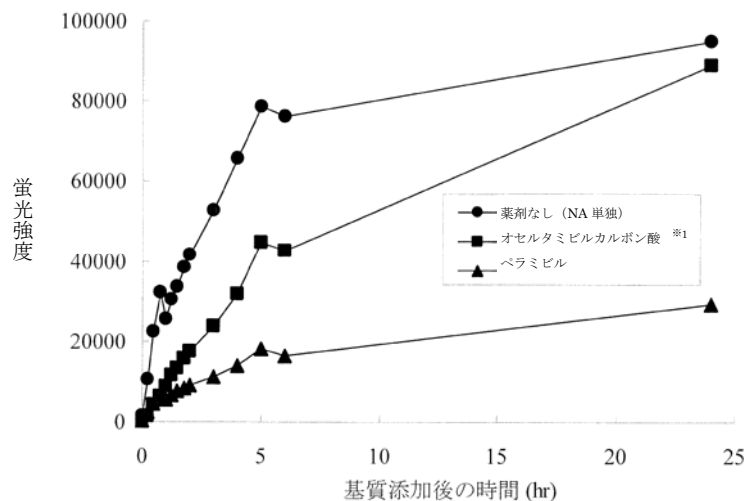
③ ペラミビルの NA からの解離速度 (*in vitro*)⁸⁾

インフルエンザウイルス感染マウス致死モデルにおいて、ペラミビルの単回静脈内投与によるマウス生存数改善の要因を探るため、ペラミビルが NA に結合した後の、NA からの解離速度を測定した。

NA 単独では基質添加 1 時間後にほぼ 100%の活性が認められるのに対し、ペラミビルと複合体を形成させた NA では酵素活性の回復が遅く、基質添加 4 時間後で NA 単独の 10%以下、24 時間後でも 30%程度にとどまり、ペラミビルは NA 酵素に結合した後、容易に解離することはなく、より長時間にわたって NA 活性を阻害する可能性が示された。



基質添加 4 時間後まで※2



基質添加 24 時間後まで※3

標本：組換え N9NA

試験方法：4-methylumbelliferone 遊離を蛍光光度法で定量し、NA 酵素阻害を評価
(基質：MUNANA)

※1：オセルタミビルリン酸塩の活性体

※2：独立した 3 回の実験結果より平均値を算出 (1 回の実験は 2 重測定で実施)

※3：2 重測定で実施した 1 回の実験結果

図VI-2 NA 阻害剤との複合体形成後の NA 活性の回復

3) ウイルス増殖抑制作用 (*in vitro*)

① 感染細胞からのウイルス放出に対する作用⁸⁾

ペラミビルは、濃度依存的にウイルス放出を減少させ、その 90% 阻害濃度 (IC₉₀) は A 型臨床分離株に対して 13 ～ 1800 nmol/L, B 型臨床分離株に対して 110 ～ 490 nmol/L であった。

表VI-8 インフルエンザウイルス A 型及び B 型に対するウイルス放出抑制作用

型	亜型	株名	IC ₉₀ ^{※1} (nmol/L)		
			ペラミビル	オセルタミビル カルボン酸 ^{※2}	ザナミビル
A	H1N1	A/Kadoma/3/2006	57	>1000 ^{a)}	1000 ^{b)}
A	H1N1	2007-268	56	>1000 ^{a)}	460
A	H1N1	A/Sendai H/1049/2007	180	560 ^{c)}	>1000 ^{a)}
A	H1N1	A/Sendai H/K133/2007	13	710 ^{b)}	310
A	H3N2	A/Kadoma/1/2005	72	81 ^{b)}	>1000 ^{a)}
A	H3N2	A/Sendai H/F494/2007	1800 ^{b)}	>5000 ^{a)}	>5000 ^{a)}
B	—	B/Kadoma/1/2005	320	280 ^{c)}	170
B	—	B/Kadoma/2/2005	490	900 ^{c)}	130 ^{b)}
B	—	B/Sendai H/43/2007	150	940 ^{c)}	420
B	—	B/Sendai H/F646/2007	110	>1000 ^{a)}	470 ^{b)}

※1：独立した 3 回の実験結果より平均 IC₉₀ 値を算出

※2：オセルタミビルリン酸塩の活性体

a) 3 回の実験の IC₉₀ 値はいずれも設定濃度以上

b) 2 回の実験の平均 IC₉₀ 値 (他の 1 回の実験の IC₉₀ 値は設定濃度以上)

c) 1 回の実験の IC₉₀ 値 (他の 2 回の実験の IC₉₀ 値は設定濃度以上)

② 感染細胞におけるプラーク形成に対する作用⁸⁾

ペラミビルは濃度依存的にプラーク形成を阻害し、その 50% 有効濃度 (EC₅₀) は A 型ウイルスに対して 0.064 ～ 18 nmol/L, B 型ウイルスに対して 4.8 ～ 120 nmol/L であった。

表VI-9 インフルエンザウイルス A 型及び B 型に対するプラーク形成阻害作用

型 亜型		
-----------	--	--

※1：独立した 3 回の実験結果より平均 EC₅₀ 値を算出

※2：オセルタミビルリン酸塩の活性体

a) プラーク直径の実測値より算出した面積で評価

③ 感染細胞における増殖抑制作用⁸⁾

ペラミビルはインフルエンザ A 型及び B 型ウイルス実験室株に対して、MDCK (Madin-Darby canine kidney) 細胞の CPE (細胞変性効果) を軽減し、その 50% 有効濃度 (EC₅₀) は 0.013 ～ 1.739 µmol/L であった。

表Ⅵ-10 インフルエンザウイルス A 型及び B 型に対する増殖抑制作用

株名	EC ₅₀ ^{※1} (µmol/L)	
	ペラミビル	オセルタミビル カルボン酸 ^{※2}
A/WS/33 (H1N1)	0.236	4.324 ^{a)}
A/Victoria/3/75 (H3N2)	0.013	0.045
B/Lee/40	1.739	3.907 ^{b)}
B/Maryland/1/59	0.104	0.130
B/Russia/69	0.287	0.318
B/Hong Kong/5/72	0.788	1.994

※1：独立した 3 回の実験結果より平均 EC₅₀ 値を算出

※2：オセルタミビルリン酸塩の活性体

試験方法：紫外可視吸光度測定法

a) 1 回の実験の EC₅₀ 値 [他の 2 回の実験の EC₅₀ 値は設定濃度 (5 µmol/L) 以上]

b) 2 回の実験の平均 EC₅₀ 値 [他の 1 回の実験の EC₅₀ 値は設定濃度 (5 µmol/L) 以上]

4) オセルタミビルリン酸塩耐性ウイルスに対する効果

① オセルタミビルリン酸塩耐性 H274Y 変異 NA に対する阻害効果 (*in vitro*)⁸⁾

ペラミビルの臨床分離株由来オセルタミビルリン酸塩耐性 H274Y 変異 NA に対する 50% 阻害濃度 (IC₅₀) は 19.9 ～ 88.9 nmol/L であった。

表Ⅵ-11 オセルタミビルリン酸塩感受性及び耐性株に対する阻害活性

型 亜型 株名 NA 変異				IC ₅₀ ^{※1} (nmol/L)					
				ペラミビル		オセルタミビル カルボン酸 ^{※2}		ザナミビル	
A	H1N1	A/Yokohama/55/2005	—	0.597	平均値 0.968	1.33	平均値 1.91	1.37	平均値 4.01
A	H1N1	A/Yokohama/75/2007	—	0.753		1.46		1.91	
A	H1N1	A/Yokohama/92/2007	—	1.56		3.89		9.48	
A	H1N1	A/Yokohama/15/2008	—	0.600		1.11		1.69	
A	H1N1	A/Yokohama/52/2008	—	1.33		1.77		5.60	
A	H1N1	A/Yokohama/67/2006	H274Y	19.9	平均値 35.4	292	平均値 225	2.11	平均値 1.73
A	H1N1	A/Yokohama/88/2006	H274Y	23.4		316		1.92	
A	H1N1	A/Yokohama/91/2007	H274Y	21.9		139		1.26	
A	H1N1	A/Yokohama/22/2008	H274Y	22.7		192		1.72	
A	H1N1	A/Yokohama/35/2008	H274Y	24.3		187		1.41	
A	H1N1	A/Yokohama/30/2008	H274Y	27.5		195		1.40	
A	H1N1	A/Yokohama/31/2008	H274Y	22.7		184		1.60	
A	H1N1	A/Yokohama/34/2008	H274Y	21.3		160		1.25	
A	H1N1	A/Yokohama/77/2008	H274Y	88.9		378		1.89	
A	H1N1	A/Yokohama/78/2008	H274Y	71.5		325		1.84	
A	H1N1	A/Yokohama/79/2008	H274Y	45.7		112		2.63	

※1：独立した 3 回の実験結果より平均 IC₅₀ 値を算出

※2：オセルタミビルリン酸塩の活性体

試験方法：4-methylumbelliferone 遊離を蛍光光度法で定量し、NA 酵素阻害を評価 (基質：MUNANA)

- ② オセルタミビルリン酸塩耐性 H274Y 変異 NA を有する A 型ウイルス感染マウスに対する治療効果（マウス, *in vitro*）⁸⁾

ペラミビルの A/PR/8/34 株（H1N1 亜型）及び A/WSN/33 株（H1N1 亜型）をベースとした H274Y 変異 NA に対する 50%阻害濃度（IC₅₀）はそれぞれ 21.5 及び 18.2 nmol/L であり、耐性上昇度は 30 ～ 39 倍であった。

H274Y 変異を有する A/PR/8/34 株感染マウス致死モデルにおいて、ペラミビル水和物の単回静脈内投与により用量依存的に生存数の増加が認められ、その 50%有効量（ED₅₀）は 2.4 mg/kg であった。

表Ⅵ-12 H274Y 変異導入によるペラミビルの感受性の変化

組換えウイルス				ペラミビル		オセルタミビル カルボン酸 ^{※1}		ザナミビル	
型	亜型	株名	NA 変異	IC ₅₀ ^{※2} (nmol/L)	FR	IC ₅₀ ^{※2} (nmol/L)	FR	IC ₅₀ ^{※2} (nmol/L)	FR
A	H1N1	A/PR/8/34	—	0.545	—	1.35	—	1.17	—
A	H1N1	A/PR/8/34	H274Y	21.5	39	150	111	1.65	1
A	H1N1	A/WSN/33	—	0.615	—	1.13	—	1.39	—
A	H1N1	A/WSN/33	H274Y	18.2	30	152	134	1.60	1

※1：オセルタミビルリン酸塩の活性体

※2：独立した 3 回の実験結果より平均 IC₅₀ 値を算出

FR：耐性上昇度

試験方法：4-methylumbelliferone 遊離を蛍光光度法で定量し、NA 酵素阻害を評価（基質：MUNANA）

表Ⅵ-13 H274Y 変異 NA を有する A/PR/8/34 株感染マウス致死モデルにおける治療効果

化合物（投与） ^{a)}	用量 [mg/kg (日)]	生存数 ^{b)} /総数	ED ₅₀ ^{c)} [mg/kg (日)]
媒体 [0.5%メチルセルロース] (1日2回5日間反復経口投与)	—	0/20	—
ペラミビル水和物 (単回静脈内投与)	1	2/10	2.4
	3	7/10 ^{*,#}	
	10	8/10 ^{*,#}	
	30	9/10 [*]	
	100	10/10 [*]	
オセルタミビルリン酸塩 (1日2回5日間反復経口投与)	1	0/10	28.4
	3	0/10	
	10	0/10	
	30	5/9 [*]	
	100	9/9 [*]	

動物種：BALB/c 雌マウス（H274Y 変異 NA を有する A/PR/8/34 株の接種量：6.4 × 10⁵ TCID₅₀/マウス）

a) 接種直後から投与開始, b) 接種 14 日目のマウス生存数, c) ロジスティック回帰分析により推定

*：p<0.05（媒体投与群との Fisher 正確検定による比較）

#：p<0.05（同じ用量におけるオセルタミビルリン酸塩反復投与群との Fisher 正確検定による比較）

③ 既存の NA 阻害剤耐性変異 NA に対するペラミビルの阻害効果 (*in vitro*)⁸⁾

ペラミビルがオセルタミビルカルボン酸又はザナミビルと比較して高い NA 阻害作用を維持している変異 NA は、N1 亜型の N294S、N2 亜型の E119V 及び N294S 並びに B 型の S250G であった。

表Ⅵ-14 変異 NA に対するペラミビルの阻害作用

組換えウイルス			ペラミビル		オセルタミビル カルボン酸 ^{※1}		ザナミビル	
型	亜型	NA 変異	IC ₅₀ ^{※2} (nmol/L)	FR	IC ₅₀ ^{※2} (nmol/L)	FR	IC ₅₀ ^{※2} (nmol/L)	FR
A	N1	—	0.28	1.0	1.3	1.0	1.0	1.0
A	N1	H274Y	17	61	180	140	0.76	0.76
A	N1	N294S	1.6	5.9	36	28	1.6	1.6
A	N2	—	0.82	1.0	0.50	1.0	2.8	1.0
A	N2	E119G	>1000	>1200	>1000	>2000	>1000	>350
A	N2	E119A	>1000	>1200	>1000	>2000	>1000	>350
A	N2	E119D	>1000	>1200	>1000	>2000	>1000	>350
A	N2	E119V	2.9	3.5	37	73	11	3.9
A	N2	D151V	>1000	>1200	340	680	>1000	>350
A	N2	D151A	81	100	31	62	>1000	>350
A	N2	D151N	120	150	100	210	840	300
A	N2	D151E	2.4	2.9	1.5	3.0	7.2	2.6
A	N2	D151G	73	89	34	69	960	340
A	N2	R292K	140	170	>1000	>2000	86	30
A	N2	N294S	2.5	3.0	78	160	16	5.6
B	—	—	3.5	1.0	21	1.0	12	1.0
B	—	R152K	>1000	>290	>1000	>49	460	40
B	—	D198N	9.3	2.7	69	3.3	34	2.9
B	—	D198Y	110	31	430	21	200	17
B	—	D198E	30	8.5	91	4.4	56	4.9
B	—	N221K	9.9	2.8	31	1.5	16	1.4
B	—	I222T	36	10	100	4.9	22	1.9
B	—	S250G	3.2	0.91	27	1.3	200	17
B	—	H274Y	82	24	52	2.5	6.0	0.52
B	—	R371K	310	89	>1000	>49	230	20
B	—	G402S	7.2	2.1	46	2.2	41	3.6

※1：オセルタミビルリン酸塩の活性体

※2：独立した 3 回の実験結果より平均 IC₅₀ 値を算出

アミノ酸の位置はすべて N2 numbering による

FR：耐性上昇度

試験方法：4-methylumbelliferone 遊離を蛍光光度法で定量し、NA 酵素阻害を評価（基質：MUNANA）

5) 免疫抑制状態におけるインフルエンザウイルス感染に対する治療効果（マウス）⁸⁾

免疫抑制処理していない A/WS/33 株感染マウス致死モデルにおいて、ペラミビル水和物の単回静脈内投与による 50%有効量（ED₅₀）は 2.4 mg/kg であった。

また、免疫抑制処理した A/WS/33 株感染マウス致死モデルにおいて、ペラミビル水和物の単回静脈内投与では 100 mg/kg 投与時に生存率の改善が認められる程度であったが、1 日 1 回 5 日間反復静脈内投与により、その 50%有効量（ED₅₀）は 6.8 mg/kg/日であった。

表 VI-15 免疫抑制処理した A/WS/33 株感染マウス致死モデルにおけるペラミビル水和物の反復静脈内投与による治療効果

免疫抑制処理 ^{a)}	化合物（投与）	用量 〔mg/kg（/日）〕	生存数 ^{b)} / 総数	ED ₅₀ ^{c)} 〔mg/kg（/日）〕
なし	媒体〔0.5%メチルセルロース〕 （1 日 2 回 5 日間反復経口投与）	—	0/20	—
	ペラミビル水和物 （単回静脈内投与）	0.1	0/10	2.4
		0.3	0/10	
		1	0/10	
		3	7/10*	
		10	10/10*	
	オセルタミビルリン酸塩 （1 日 2 回 5 日間反復経口投与）	0.1	0/10	2.8
		0.3	0/10	
		1	2/10	
		3	5/10*	
		10	9/10*	
あり	媒体〔0.5%メチルセルロース〕 （1 日 2 回 5 日間反復経口投与）	—	0/20	—
	ペラミビル水和物 （単回静脈内投与）	1	0/10	>100
		3	0/10	
		10	0/10	
		30	0/10	
		100	4/10*	
	ペラミビル水和物 （1 日 1 回 5 日間反復静脈内投与）	1	0/10	6.8
		3	1/9	
		10	8/10*, #, †	
		30	9/10*, #, †	
		100	10/10*, #	
	オセルタミビルリン酸塩 （1 日 2 回 5 日間反復経口投与）	1	0/10	78.6
		3	0/10	
		10	0/10	
		30	0/10	
		100	7/10*	

動物種：BALB/c 雌マウス（A/WS/33 株の接種量：2.0 × 10⁴ TCID₅₀/マウス

ペラミビルの IC₅₀ 値：0.31 nmol/L, オセルタミビルカルボン酸の IC₅₀ 値：0.98 nmol/L

a) シクロホスファミド 50mg/kg 腹腔内投与（ウイルス感染-1, 3 及び 7 日目）により処理

b) 接種 21 日目のマウス生存数

c) ロジスティック回帰分析により推定

*：p<0.05（媒体投与群との Fisher 正確検定による比較）

#：p<0.05（同じ用量におけるペラミビル水和物単回投与群との Fisher 正確検定による比較）

†：p<0.05（同じ用量におけるオセルタミビルリン酸塩単回投与群との Fisher 正確検定による比較）

6) 高病原性鳥インフルエンザウイルスに対する効果

① 高病原性鳥インフルエンザウイルス NA に対する阻害作用 (*in vitro*)⁸⁾

ヒトでの感染死亡例が報告されている A/Hong Kong/483/97 株を含めた 5 株（実験室株）の NA に対し、ペラミビルの 50%阻害濃度（IC₅₀）は 0.12 ～ 0.40 nmol/L であった。

表VI-16 高病原性鳥インフルエンザウイルス NA に対する活性阻害作用

株名	亜型	IC ₅₀ ^{※1} (nmol/L)		
		ペラミビル	オセルタミビル カルボン酸 ^{※2}	ザナミビル
A/Hong Kong/483/97	H5N1	0.23	5.00	1.38
A/chicken/Yamaguchi/7/2004	H5N1	0.40	6.18	0.99
A/whooper swan/Mongolia/3/2005	H5N1	0.39	8.07	1.77
A/chicken/Italy/99	H7N1	0.26	7.63	1.72
A/chicken/Netherlands/2003	H7N7	0.12	1.10 ^{a)}	4.88

※1：独立した 3 回の実験結果より平均 IC₅₀ 値を算出

※2：オセルタミビルリン酸塩の活性体

a) 2 回の実験の平均 IC₅₀ 値

試験方法：N-アセチルノイラミン酸遊離を紫外可視吸光度測定法で定量し、NA 酵素阻害を評価（基質：Fetuin）

② 高病原性鳥インフルエンザウイルスに対する増殖抑制作用 (*in vitro*)⁸⁾

ヒトでの感染死亡例が報告されている A/Hong Kong/483/97 株を含めた 5 株（実験室株）の NA に対し、ペラミビルの 90%阻害濃度（IC₉₀）は 1.0 ～ 7.5 nmol/L であった。

表VI-17 高病原性鳥インフルエンザウイルスに対する増殖抑制作用

株名	亜型	IC ₉₀ ^{※1} (nmol/L)		
		ペラミビル	オセルタミビル カルボン酸 ^{※2}	ザナミビル
A/Hong Kong/483/97	H5N1	1.7	20	37
A/chicken/Yamaguchi/7/2004	H5N1	1.0	5.2	2.5
A/whooper swan/Mongolia/3/2005	H5N1	1.1	6.9	7.9
A/chicken/Italy/99	H7N1	7.5	54	31
A/chicken/Netherlands/2003	H7N7	2.6	1.8	11

※1：独立した 3 回の実験結果より平均 IC₉₀ 値を算出

※2：オセルタミビルリン酸塩の活性体

③ 高病原性鳥インフルエンザウイルス感染マウスにおける治療効果（マウス）⁸⁾

ヒトでの感染死亡例が報告されている A/Hong Kong/483/97 株（H5N1 亜型）を感染させたマウス致死モデルにおいて、ペラミビル水和物 10 及び 30 mg/kg の単回静脈内投与により媒体投与群に比べて生存数の有意な増加が認められた。更に、1 日 1 回 5 日間反復静脈内投与により治療効果は増強し、30 mg/kg/日の用量では全例のマウスが生存した。

表Ⅵ－18 A/Hong Kong/483/97 株感染マウス致死モデルにおける治療効果

化合物（投与）	用量 〔mg/kg（/日）〕	生存数 ^{a)} /総数
媒体〔0.5%メチルセルロース〕 （1日2回5日間反復経口投与）	—	0/20
ペラミビル水和物 （単回静脈内投与）	10 30	6/10* 7/10*
ペラミビル水和物 （1日1回5日間反復静脈内投与）	10 30	9/10* ^{#,†} 10/10* ^{#,†}
オセルタミビルリン酸塩 （1日2回5日間反復経口投与）	10 30	3/10* 7/10*
ザナミビル （1日2回5日間反復静脈内投与）	10 30	1/10 5/10*

動物種：BALB/c 雌マウス（A/Hong Kong/483/97 株の接種量：100 EID₅₀/マウス）

a) 接種 14 日目のマウス生存数

*：p<0.05（媒体投与群との Fisher 正確検定による比較）

#：p<0.05（同じ用量におけるオセルタミビルリン酸塩投与群との Fisher 正確検定による比較）

†：p<0.05（同じ用量におけるザナミビル投与群との Fisher 正確検定による比較）

7) パンデミック（A/H1N1）2009 インフルエンザウイルスに対する阻害作用（*in vitro*）^{8, 9)}

2009 年 4 月にメキシコで見出された豚由来のパンデミック（A/H1N1）2009 インフルエンザについても，Centers for Disease Control and Prevention において，臨床分離株を対象とした既存薬及び開発中の薬剤の NA 阻害作用が検討された。ペラミビルは本ウイルスの NA 活性を 50%阻害濃度（IC₅₀）として 0.06 ～ 0.26 nmol/L の範囲で阻害し，この値は季節性インフルエンザウイルス NA に対する IC₅₀ 値（0.16 nmol/L）と同程度であった。

表Ⅵ－19 パンデミック（A/H1N1）2009 インフルエンザウイルスの NA に対する活性阻害作用

株名	IC ₅₀ ^{※1} （nmol/L）		
	ペラミビル	オセルタミビル カルボン酸 ^{※2}	ザナミビル
A/California/04/2009	0.13	1.37	1.34
A/California/05/2009	0.15	1.41	1.30
A/California/06/2009	0.08	0.28	0.49
A/California/07/2009	0.10	0.56	0.31
A/California/08/2009	0.09	0.73	0.93
A/Texas/04/2009	—	0.64	0.62
A/Texas/05/2009	0.10	0.54	0.44
A/Mexico/4482/2009	0.06	0.39	0.51
A/Mexico/4486/2009	0.12	0.42	0.50
A/Mexico/4108/2009	0.12	0.39	0.56
A/Mexico/4516/2009	0.26	1.01	0.86
A/Mexico/4603/2009	0.07	0.34	0.35
A/Mexico/4604/2009	0.07	0.44	0.30
A/Georgia/17/2006（対照：季節性）	0.16	0.61	0.56

※1：2009 年 4 月に発生したブタ由来パンデミック（A/H1N1）2009 インフルエンザ患者の臨床分離株を用い，NA 阻害活性を測定

※2：オセルタミビルリン酸塩の活性体

8) 耐性

国内第Ⅱ相試験及び小児等を対象とした国内第Ⅲ相試験において、ペラミビル投与前後で、ペラミビルに対する感受性が3倍以上低下した株がA型のみ少数例に認められた^{3,5)}。なお、国際共同第Ⅲ相試験では、これらの感受性低下株と同じ亜型で同程度の感受性を示す株に感染した患者で治療効果が確認されている⁶⁾。また、*in vitro* 耐性ウイルス分離試験において、類葉との交叉耐性を示す耐性株の出現が報告されているが、ペラミビルに特有の耐性株は報告されていない^{10, 11)}。

〔参 考〕

国内第Ⅱ相試験におけるペラミビル投与患者群 196 例のうち、投与前後の分離ウイルスに対するペラミビルの NA 阻害活性 (IC₅₀ 値) を測定できた 92 例において、IC₅₀ 値がスクリーニング時から 3 倍以上変化した症例が 5 例あった。いずれの症例も A 型 [H1N1 亜型 (1 例の亜型は不明と判断されたが、NA 遺伝子の塩基配列解析の結果から H1N1 亜型と考えられる)] ウイルスに感染しており、投与後の分離ウイルスに対するペラミビルの IC₅₀ 値は 14.5 ～ 31.5 nmol/L であった。また、いずれの症例においても最終分離ウイルスに H274Y 変異が検出されたことから、このアミノ酸変異がペラミビルの IC₅₀ 値が高値となった原因であると考えられた⁵⁾。

**表Ⅵ-20 国内第Ⅱ相試験における投与開始前に対する
最終ウイルス検出時点での NA 阻害活性比**

	ペラミビル 300 mg 群 <i>n</i> = 99	ペラミビル 600 mg 群 <i>n</i> = 97	プラセボ群 <i>n</i> = 100
例数	46	46	56
相乗平均値	0.9841	1.4128	0.9104
95%信頼区間	0.8840, 1.0954	1.0583, 1.8861	0.8399, 0.9869
最小値	0.4200	0.4700	0.3000
中央値	0.9475	1.0810	0.9290
最大値	2.6380	24.8210	2.1950
NA 阻害活性比			
1 未満	28 (60.9%)	16 (34.8%)	36 (64.3%)
1 以上 3 未満	18 (39.1%)	25 (54.3%)	20 (35.7%)
3 以上	0 (—)	5 (10.9%)	0 (—)

また、小児等を対象とした国内第Ⅲ相試験におけるペラミビル投与小児患者 115 例のうち、投与前後の分離ウイルスに対するペラミビルの IC₅₀ 値を測定できた 89 例において、IC₅₀ 値がスクリーニング時から 3 倍以上変化した症例が 7 例あった。いずれの症例も A 型 (H1N1 亜型) ウイルスに感染していた³⁾。

表VI-21 小児等を対象とした国内第Ⅲ相試験における投与開始前に対する
最終ウイルス検出時点でのNA阻害活性比

	全例 <i>n</i> = 115	28日～<2歳 <i>n</i> = 12	2～<6歳 <i>n</i> = 20	6～<12歳 <i>n</i> = 46	12～<16歳 <i>n</i> = 37
例数	89	6	14	40	29
幾何平均値	1.3467	3.7677	1.4725	1.2576	1.1458
95%信頼区間	1.0839, 1.6732	0.4322, 32.8433	0.7258, 2.9876	0.9513, 1.6627	0.8632, 1.5210
最小値	0.776	0.938	0.835	0.847	0.776
中央値	1.0418	1.0260	0.9404	1.0643	1.0400
最大値	55.474	54.734	55.474	53.337	52.512
NA阻害活性比					
1未満	36 (40.4%)	2 (33.3%)	10 (71.4%)	12 (30.0%)	12 (41.4%)
1以上3未満	46 (51.7%)	2 (33.3%)	2 (14.3%)	26 (65.0%)	16 (55.2%)
3以上	7 (7.9%)	2 (33.3%)	2 (14.3%)	2 (5.0%)	1 (3.4%)

なお、国際共同第Ⅲ相試験では、A型（H1N1亜型）ウイルスに感染した患者から分離されたウイルスに対するペラミビルのIC₅₀値は22.3 ± 5.0 nmol/L（ペラミビル300 mg群で22.0 ± 2.7 nmol/L, 600 mg群で22.6 ± 6.5 nmol/L：いずれも平均値 ± 標準偏差）であった。また、分離同定されたA型（H1N1亜型）ウイルスの99.8%がH274Y変異ウイルスであった。更にインフルエンザ罹病期間の中央値はペラミビル300 mg群で80.2時間、600 mg群で83.6時間（オセルタミビルリン酸塩群では88.8時間）と治療効果が確認されている⁶⁾。

表VI-22 国際共同第Ⅲ相試験におけるA型（H1N1亜型）でのインフルエンザ罹病期間の解析結果

	ペラミビル300 mg群 <i>n</i> = 197	ペラミビル600 mg群 <i>n</i> = 200	オセルタミビル リン酸塩群 <i>n</i> = 201
中央値（時間）	80.2	83.6	88.8
95%信頼区間	69.3, 90.6	72.7, 101.9	73.1, 102.2
OP群との差（時間）	-8.7	-5.3	—
Cox比例ハザードモデル			
推定量	-0.1580	-0.0759	—
標準誤差	0.1071	0.1062	—
ハザード比	0.854	0.927	—
97.5%信頼区間	0.672, 1.085	0.730, 1.176	—

解析方法：Cox比例ハザードモデル

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

一方、A型（H1N1亜型）ウイルスを用いたペラミビルの*in vitro*耐性ウイルス分離試験では、NA領域にH274Y変異のみを有する耐性株の出現が報告されているが、それ以外の新たな変異はみつかっていない¹⁰⁾。また、B型ウイルスを用いたペラミビルの*in vitro*耐性ウイルス分離試験においては、NA領域にH274Y変異のみが確認された¹¹⁾。このように、ペラミビルに対して耐性を獲得する変異としては、オセルタミビルリン酸塩の活性体であるオセルタミビルカルボン酸やザナミビルと交叉耐性を示す既知の変異が報告されているのみで、ペラミビルに対して耐性を獲得する新たな変異は報告されていない。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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

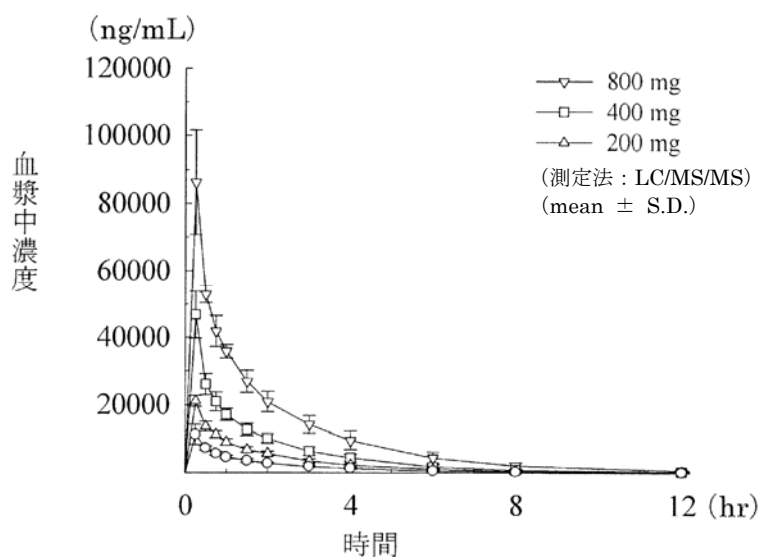
(2) 最高血中濃度到達時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

健康成人男性各 6 例に 100 mg, 200 mg, 400 mg, 800 mg (承認外用量※) を 15 分かけて単回点滴静注したときの血漿中濃度を図Ⅶ-1 に, 単回／反復点滴静注したときの薬物動態パラメータを表Ⅶ-1 に示す。最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び血漿中濃度－時間曲線下面積 (AUC) は用量比例的に増加し, 平均滞留時間 (MRT) は約 3 時間でペラミビルは速やかに消失した。反復投与での体内動態は単回投与時とほとんど変わらず, 蓄積性は認められなかった⁷⁾。

※: 10 頁「V. 2. 用法及び用量」の項参照



図Ⅶ-1 単回投与時の血漿中濃度 (健康成人)

表Ⅶ-1 薬物動態パラメータ (健康成人)

投与量 (mg)	n	単回投与				
		C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng · hr/mL)	CL ^{*1} (L/hr)	MRT (hr)	V _{ss} ^{*2} (L)
100	6	11200 ± 2900	17513 ± 2001	5.77 ± 0.61	2.64 ± 0.33	15.16 ± 2.14
200	6	21100 ± 1600	33695 ± 3622	5.99 ± 0.65	2.65 ± 0.27	15.77 ± 1.35
400	6	46800 ± 7000	63403 ± 8620	6.41 ± 0.90	2.44 ± 0.28	15.53 ± 1.71
800	6	86200 ± 15400	133795 ± 19972	6.10 ± 0.96	2.83 ± 0.49	16.96 ± 1.53

投与量 (mg)	n	反復投与（6日目）		
		Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} ^{※3} (ng・hr/mL)	CL ^{※1} (L/hr)
100	6	10900 ± 2000	16436 ± 1540	6.13 ± 0.56
200	6	19800 ± 2300	30358 ± 2980	6.64 ± 0.69
400	6	45300 ± 8000	65409 ± 9498	6.23 ± 0.93
800	6	85500 ± 13100	131385 ± 12871	6.14 ± 0.58

(mean ± S.D.)

測定法：LC/MS/MS（Liquid Chromatography / Tandem Mass Spectrometry；液体クロマトグラフィー/
タンデムマスマスペクトロメトリー）

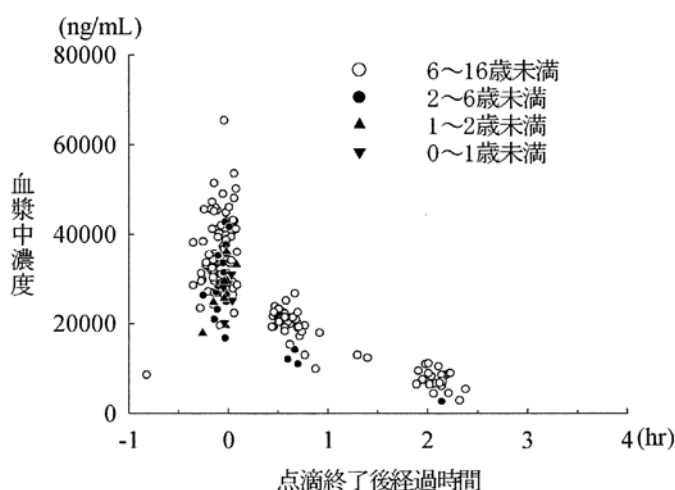
※1：全身クリアランス

※2：定常状態分布容積

※3：定常状態の投与間隔（24時間）でのAUC

2) 小児患者

小児患者115例（4ヵ月～15歳）に10 mg/kg（体重60 kg以上は600 mg）を15～60分かけて単回点滴静注したときの点滴終了後4時間までの血漿中濃度（185ポイント）を図VII-2に示す¹²⁾。また、血漿中濃度が測定できた全297ポイントを用いて母集団薬物動態解析を行い、得られた薬物動態パラメータを表VII-2に示す³⁾。



図VII-2 単回投与時の血漿中濃度（小児患者）

表VII-2 薬物動態パラメータ（小児患者）※

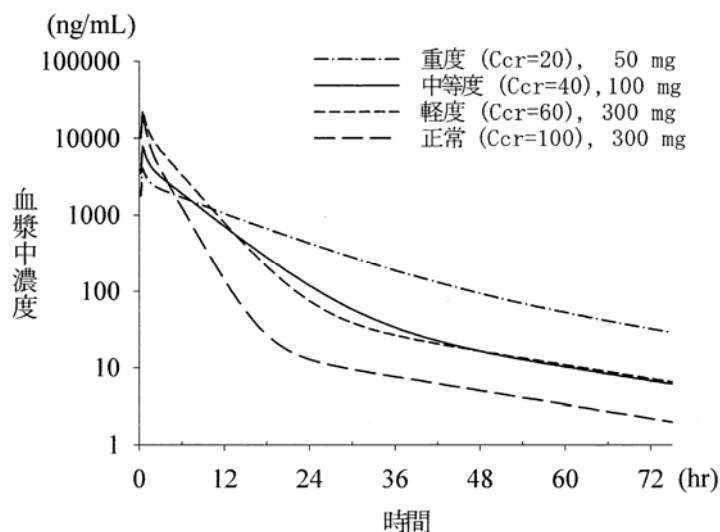
	n	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)
全体	115	38768 (23880-58835)	56569 (37531-82620)
0～1歳未満	4	25848 (23880-28319)	47941 (43040-53535)
1～2歳未満	8	27587 (24793-37604)	44472 (41398-52018)
2～6歳未満	19	33804 (26787-42224)	46784 (37531-61870)
6～16歳未満	84	41127 (27216-58835)	60478 (41801-82620)

※：中央値（最小値－最大値），母集団薬物動態解析ソフト NONMEM[®]に基づく薬物動態パラメータを用いたベイズアン推定値

3) 腎機能障害者

- ① 日本人健康成人及びインフルエンザ患者、並びに外国人健康成人、腎機能障害者及び健康高齢者を対象とした臨床試験より得られた 332 症例、3199 ポイントの血漿中濃度について、母集団薬物動態解析を行った。ペラミビルの薬物動態 (CL) に対する影響因子として、腎機能障害の程度 (Ccr) が薬物動態に与える影響が大きく、Ccr に応じた投与量の調節が必要であると考えられた¹²⁾。

腎機能障害者群における用量調節時 (300 mg 投与相当) の血漿中濃度シュミレーションを図Ⅶ-3 に示す。また、各腎機能障害者群における用量調節時の Cmax 及び AUC を表Ⅶ-3 に示す。



図Ⅶ-3 腎機能障害者群における用量調節時 (300 mg 投与相当) の血漿中濃度シュミレーション

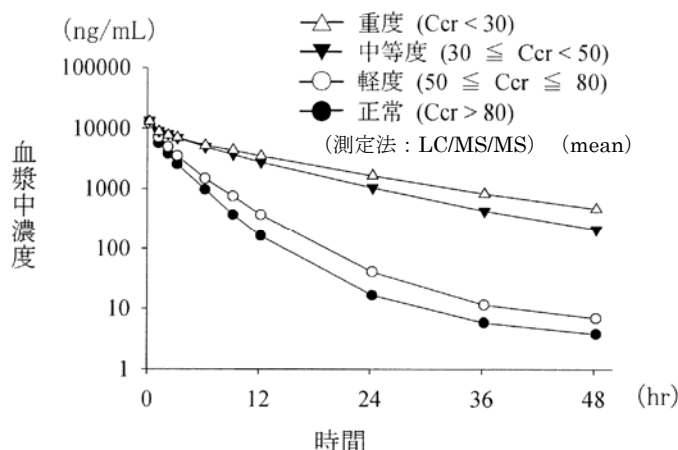
表Ⅶ-3 腎機能障害者群における用量調節時の Cmax 及び AUC*

Ccr (mL/min)	300 mg 投与相当			600 mg 投与相当		
	投与量 (mg)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng・hr/mL)	投与量 (mg)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng・hr/mL)
10 ≤ Ccr < 30	50	4742 (3192-7467)	37162 (21433-87284)	100	9415 (6414-14591)	75745 (42922-173312)
30 ≤ Ccr < 50	100	9245 (6291-14323)	33669 (22976-50453)	200	18471 (12564-28283)	67786 (45769-102417)
50 ≤ Ccr < 80	300	27044 (18652-40920)	60233 (41298-87803)	600	54047 (37078-81364)	119015 (83155-175174)
80 ≤ Ccr < 140	300	26005 (18133-38645)	36423 (26114-52916)	600	51814 (36020-76820)	72307 (51520-104974)

※：中央値 (90%予測範囲)，母集団薬物動態解析ソフト NONMEM®に基づく薬物動態パラメータを用いたシュミレーション結果

- ② 腎機能障害者を含む 22 例に 2 mg/kg（承認外用量※）を 15 分かけて単回点滴静注したときの血漿中濃度を図Ⅶ-4 に、薬物動態パラメータを表Ⅶ-4 に示す。腎機能の低下に伴い、ペラミビルの血漿中からの消失が遅延し、AUC が増大することが示された¹³⁾。
（海外データ）

※：10 頁「V. 2. 用法及び用量」の項参照



図Ⅶ-4 単回投与時の血漿中濃度（腎機能障害者）

表Ⅶ-4 薬物動態パラメータ（腎機能障害者）

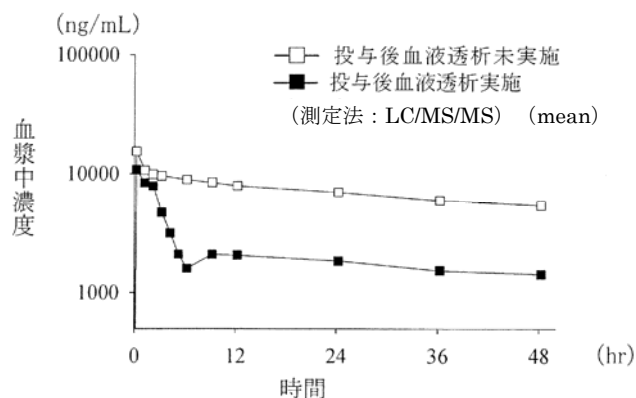
Ccr (mL/min)	<i>n</i>	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	CL (mL/min)
Ccr < 30 (重度)	5	13200 ± 2910	137000 ± 41100	21.1 ± 4.68
30 ≤ Ccr < 50 (中等度)	6	13700 ± 3780	108000 ± 31200	26.8 ± 5.35
50 ≤ Ccr ≤ 80 (軽度)	5	12500 ± 3590	33900 ± 7880	77.9 ± 21.4
Ccr > 80 (正常)	6	12800 ± 2860	26000 ± 3180	108 ± 9.90

（測定法：LC/MS/MS）（mean ± S.D.）

4) 血液透析患者

血液透析患者 6 例に 2 mg/kg（承認外用量※）を 15 分かけて単回点滴静注したときの血漿中濃度を図Ⅶ-5 に示す。点滴開始 2 時間後から 4 時間かけて血液透析することによって血漿中濃度は約 1/4 まで低下した¹³⁾。（海外データ）

※：10 頁「V. 2. 用法及び用量」の項参照



図Ⅶ-5 単回投与時の血漿中濃度（血液透析患者）

5) 高齢者

健康高齢者（65歳以上）20例，健康非高齢者6例に4 mg/kg（承認外用量※）を15分かけて単回点滴静注したときの薬物動態パラメータを表Ⅶ-5に示す。高齢者のAUCは非高齢者の約1.3倍であったが，Cmaxは類似していた¹⁴⁾。（海外データ）

※：10頁「Ⅴ. 2. 用法及び用量」の項参照

表Ⅶ-5 薬物動態パラメータ（高齢者）

	<i>n</i>	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12hr} (ng・hr/mL)
高齢者	20	22648 ± 4824	61334 ± 8793
非高齢者	6	20490 ± 3908	46200 ± 4460

（測定法：LC/MS/MS）（mean ± S.D.）

(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

1) 成人

国内第Ⅰ相試験の健康成人，第Ⅱ相試験のインフルエンザ患者及び海外第Ⅰ相試験の健康成人，腎機能障害者，健康高齢者にペラミビルを静脈内投与したときの血漿中ペラミビル濃度に基づいた母集団薬物動態解析の結果，ペラミビルの血漿中濃度推移は3-コンパートメントモデルで説明することが可能であり，Ccr及び年齢がCL（全身クリアランス）の，体重がV₁（セントラルコンパートメントの分布容積）の薬物動態変動要因となることが示唆された¹²⁾。

2) 小児

国内第Ⅲ相試験の小児患者にペラミビルを静脈内投与したときの血漿中ペラミビル濃度に基づいた母集団薬物動態解析の結果，ペラミビルの血漿中濃度推移は3-コンパートメントモデルで説明することが可能であり，体重がCL（全身クリアランス）及びV₁（セントラルコンパートメントの分布容積）の薬物動態変動要因となることが示唆された。

ペラミビルは主に糸球体ろ過により腎臓から排泄されることから，体重及びGFR（腎機能）の成熟度が2歳未満の患者のCL（全身クリアランス）の薬物動態変動要因となることが示唆された³⁾。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

上記「1. (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」の項参照

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

61 頁「表VII-1 薬物動態パラメータ（健康成人）」及び 64 頁「表VII-4 薬物動態パラメータ（腎機能障害者）」参照

(6) 分布容積

61 頁「表VII-1 薬物動態パラメータ（健康成人）」参照

(7) 血漿蛋白結合率

血清蛋白との結合を *in vitro* で測定した。

限外ろ過法により測定したヒト血清蛋白結合率は、 $[^{14}\text{C}]$ -ペラミビル 1 ～ 100 $\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲において 0.3 ～ 1.8% ($n=3$) であった¹⁵⁾。（測定法：液体シンチレーションカウンタ）

3. 吸収

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 19 日目の雌性 CD (SD) 系ラットに、 $[^{14}\text{C}]$ -ペラミビル水和物 10 mg/kg を単回静脈内投与したときの組織中放射能濃度を経時的に測定したところ、胎児への移行が確認された。胎児及び胎児組織中放射能濃度は、母ラットの組織中放射能濃度に比べると極めて低く、投与 1 時間後にピークに達し、その後経時的に減少した¹⁶⁾。

表VII-6 妊娠ラットにおける $[^{14}\text{C}]$ -ペラミビル水和物単回静脈内投与時の組織中放射能濃度 (μg 当量/g)

組織	試料採取時間					
	5 min	15 min	1 hr	4 hr	8 hr	24 hr
血漿 (※)	41.5	26.9	5.00	N.D.	N.D.	N.D.
血液 (※)	27.7	16.9	3.31	N.D.	N.D.	N.D.
脳	0.411	0.344	0.086	BLQ	BLQ	BLQ
腎臓皮質	91.5	101	27.2	1.61	0.531	0.045
腎臓髄質	119	55.7	8.96	0.678	0.356	0.062
肝臓	10.5	20.1	17.4	9.41	4.68	0.114
肺	17.6	14.1	2.39	0.212	0.231	0.070
鼻粘膜	4.18	3.49	0.567	0.112	0.136	BLQ
乳腺	5.72	2.82	0.685	0.172	0.144	0.060
卵巣	5.98	5.35	1.20	0.097	0.072	BLQ
子宮	15.4	6.08	6.32	8.05	8.84	7.82

組織	試料採取時間					
	5 min	15 min	1 hr	4 hr	8 hr	24 hr
羊水	BLQ	BLQ	0.092	0.059	0.085	0.115
胎盤	12.5	8.96	1.37	0.303	0.273	0.059
胎児血液	0.132	0.399	0.547	0.161	0.139	0.053
胎児脳	BLQ	BLQ	0.096	0.089	0.116	0.053
胎児心臓	0.191	0.290	0.325	0.116	0.184	0.069
胎児腎臓	0.146	0.453	0.745	0.806	0.162	0.075
胎児肝臓	0.123	0.214	0.321	0.131	0.158	0.056
胎児肺	0.107	0.199	0.346	0.146	0.154	0.052
胎児	0.144	0.297	0.472	0.185	0.183	0.093

定量法：定量的全身オートラジオグラフィ（※：液体シンチレーションカウンタでの測定）（ $n = 1$ ）

BLQ：定量下限未満，N.D.：検出されず

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〔参 考〕

雌性 CD (SD) 系授乳ラット（分娩 11 ～ 13 日後）に ^{14}C -ペラミビル水和物 10 mg/kg を単回静脈内投与し、血漿及び乳汁中放射能濃度を測定したところ、ペラミビルの乳汁中への分泌が認められた。しかし、乳汁中放射能の C_{max} は投与 0.5 時間後の血漿中放射能濃度の約 1/10 であり、乳汁/血漿中放射能 AUC 比も約 0.5 と、乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度を下回り、乳汁中への移行は低いことが示された。乳汁中放射能濃度は経時的に減少し、投与 24 時間後の乳汁中放射能濃度は C_{max} の約 1/20 まで低下した¹⁶⁾。

表Ⅶ-7 ラットにおけるペラミビル水和物単回静脈内投与後の血漿及び乳汁中放射能の薬物動態パラメータ

組織	$C_{0.5\text{hr}}^{※1}$ (μg 当量/mL)	$T_{\text{max}}^{※2}$ (hr)	C_{max} (μg 当量/mL)	$\text{AUC}_{\text{inf}}^{※3}$ (μg 当量・hr/mL)	$T_{1/2}^{※4}$ (hr)
血漿	8.34 $\pm$ 0.68	—	—	17.1 $\pm$ 1.3	0.638 $\pm$ 0.233 ^{※5}
乳汁	0.698 $\pm$ 0.168	0.750 $\pm$ 0.289	0.919 $\pm$ 0.354	8.99 $\pm$ 4.13	6.55 $\pm$ 2.94 ^{※6}

(mean $\pm$ S.D., $n = 4$)

定量法：液体シンチレーションカウンタ

※1：投与後 0.5 時間における血漿中濃度

※2：最高濃度到達時間

※3：時間 0 から無限大までの濃度－時間曲線下面積

※4：消失半減期

※5： $T_{1/2}$ ；4 ～ 6 hr

※6： $T_{1/2}$ ；6 ～ 24 hr

(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

健康成人男性各 6 例に 100 mg, 200 mg, 400 mg, 800 mg (承認外用量※) を 15 分かけて単回点滴静注したとき、上気道分泌液 (咽頭分泌液及び鼻腔分泌液) 中の薬物濃度は投与量の増加に伴い増大した。上気道分泌液中には血漿中に比し、濃度－時間曲線下面積 (AUC) として 3 ～ 9% が移行することが確認された。また、400 mg 投与時の咽頭分泌液及び鼻腔分泌液中の濃度は最高濃度としてそれぞれ平均 930 及び 1210 ng/mL であった 7)。

※：10 頁「V. 2. 用法及び用量」の項参照

〔参 考〕

雄性 SD 系ラットに [¹⁴C]-ペラミビル水和物 24 mg/kg を単回静脈内投与したとき、すべての組織中放射能濃度は投与 5 分後に最高濃度を示した。また、作用部位である肺及び気管においても良好な分布が認められ、主排泄臓器である腎臓ではより高い分布が認められた。すべての組織中放射能濃度は、投与 48 時間後までに定量限界未満となり、組織への蓄積性及び残留性は低いことが示唆された。一方、脳内への移行性は極めて低いことが示された 16)。

表Ⅶ－8 ラットにおける [¹⁴C]-ペラミビル水和物単回静脈内投与時の組織中放射能濃度 (μg 当量/g)

組織	試料採取時間 (hr)							
	0.083	8	12	24	48	72	120	168
血漿 (※)	95.7	0.204	0.0870	0.0262	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
血液 (※)	56.0	0.154	0.0588	0.0367	0.0275	0.0274	BLQ	BLQ
血液	46.4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
小脳	1.20	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
大脳	3.86	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脳脊髄液	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	165	1.45	0.543	ND	ND	ND	ND	ND
腎皮質	138	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
腎髄質	258	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
肝臓	20.4	9.54	5.94	0.938	ND	ND	ND	ND
肺	31.5	0.465	ND	ND	ND	ND	ND	ND
気管	15.1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

(n = 1)

定量法：定量的全身オートラジオグラフィ (※：液体シンチレーションカウンタでの測定)

BLQ：定量下限未満

ND：バックグラウンドとの判別不能により試料を採取せず

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

〔参 考〕

健康成人男性 6 例に 400 mg を単回点滴静注したときの血漿及び尿中に代謝物は検出されず、未変化体のみが検出された 7)。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

In vitro 試験において、ペラミビルは主要なヒト肝チトクローム P450（CYP）酵素である CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 及び 3A4 に対して阻害作用を示さず, CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6 及び 3A4 に対して誘導作用を示さなかった。また、ペラミビルは P-糖蛋白の基質ではなく、P-糖蛋白による薬物輸送も阻害しないことが示された¹⁷⁾。

(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

主に尿中に排泄される。

(2) 排泄率

健康成人男性各 6 例に 100 mg, 200 mg, 400 mg, 800 mg（承認外用量※）を単回点滴静注したときの投与開始後 48 時間までの尿中排泄率（平均値）は 86.3 ～ 95.4%，6 日間反復投与したときの総投与量に対する尿中排泄率（平均値）は 77.2 ～ 92.6%であった⁷⁾。

※：10 頁「V. 2. 用法及び用量」の項参照

(3) 排泄速度

7. 透析等による除去率

本剤は血液透析により速やかに血漿中から除去されることが報告されている¹³⁾。（海外データ）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（_____印：2011 年 3 月改訂）

1. 警告内容とその理由

【警 告】

1. 本剤の投与にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること。[「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照]
2. 本剤の予防投与における有効性及び安全性は確立していない。

（解 説）

1. インフルエンザウイルス感染症は、感染後 1 ～ 4 日の潜伏期間を経て突然の発熱，悪寒，戦慄，頭痛，筋肉痛，食欲不振等の臨床症状が発現する疾患である。これらの症状の程度は個人差が大きく，典型的なインフルエンザウイルス感染症の症状を呈する場合もあれば，症状が軽微あるいは全く出ない場合もある。また，基礎疾患のない患者の多くは，特に治療を行わなくても約 1 週間で自然治癒する。したがって，自覚症状の程度や患者背景等を考慮し，本剤の必要性を慎重に検討した上で投与を開始すること。
2. 本剤は，インフルエンザウイルス感染症の予防効果を評価するための臨床試験は実施しておらず，予防投与における有効性及び安全性は確立していない。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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

（解 説）

医薬品全般に対する一般的な注意事項である。

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に再投与した場合，重篤な過敏症を引き起こすおそれがあるため，このような患者には本剤を投与しないこと。

〔参 考〕

	本剤の含有成分
有効成分	ペラミビル水和物
添加物	塩化ナトリウム，注射用水

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

9 頁「V. 治療に関する項目」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

9 頁「V. 治療に関する項目」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

(1) ペラミビルに関する注意

腎機能障害のある患者〔「V. 2. ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞」及び「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照〕

(解 説)

海外の臨床試験において、腎機能障害のある患者では腎機能の低下に伴いペラミビルの血漿中からの消失が遅延し、高い血漿中濃度が持続することが報告されている。このため、Ccr 50 mL/min 未満の腎機能障害患者では、投与量の調節が必要と考えられる。

腎機能障害のある患者に投与する場合は、10 頁「V. 2. ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞」及び下記「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項を参照の上、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(2) 添加物（塩化ナトリウム、注射用水）に関する注意

- 1) 心臓、循環器系機能障害のある患者〔ナトリウムの負荷及び循環血液量を増やすことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。〕
- 2) 腎機能障害のある患者〔水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。〕

(解 説)

本剤は添加物として塩化ナトリウム及び注射用水を含有している。このため、心臓、循環器系機能障害のある患者ではナトリウム負荷及び循環血液量が増加し、心臓に負担をかけるおそれがある。また、腎機能障害のある患者では、水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、腎機能障害の悪化を来すおそれがある。このような患者に投与する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 因果関係は不明であるものの、本剤を含む抗インフルエンザウイルス薬投薬後に異常行動等の精神・神経症状を発現した例が報告されている。小児・未成年者については、異常行動による転落等の方が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状があらわれるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。

(解 説)

小児等を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、軽度の異常行動（急に四つん這いになり 2 m 程ハイハイし、声をかけたところ戻ってきた、何かをつかむような仕草をした。その間 1 分以内であった。）が副作用として 1 例報告されている。本症例は 5 歳の男児であり、本剤 170 mg を投与され、投与 4 時間後に異常行動が発現している。異常行動発現時、39℃台の発熱がみられていた。本剤の再投与が行われたが、異常行動の再発はみられず、本剤との因果関係は明確ではなかった。また、成人及び小児を対象とした本剤の臨床試験では報告されていないが、類薬において、投薬後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。

このような異常行動の事例は、インフルエンザ脳症の一症状としても発現する可能性があることから、薬剤との因果関係は明確ではない。しかし、厚生労働省は万が一の事故を防止するための予防的な対応として、医療関係者に対し、以下のような注意喚起を行っている。

したがって、インフルエンザウイルス感染症治療における注意事項として、本剤による治療を開始した場合も同様の注意喚起が必要と考えられる。

[参 考]

厚生労働省健康局結核感染症課長通知・同省医薬食品局安全対策課長通知（健感発第 0228003 号，薬食安発第 0228009 号，平成 19 年 2 月 28 日付より抜粋）

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、インフルエンザと診断され治療が開始された後は、タミフルの処方の有無を問わず、異常行動発現のおそれがあることから、自宅において療養を行う場合、

① 異常行動の発現のおそれについて説明すること

② 少なくとも 2 日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することが適切であると考えられます。

このため、インフルエンザ治療に携わる医療関係者においては、患者・家族に対し、その旨説明を行っていただきたい。

- (2) 本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能が低下している場合には高い血漿中濃度が持続するおそれがあるので、本剤の投与に際しては、クレアチニンクリアランス値に応じた用量に基づいて、状態を観察しながら慎重に投与すること。[「V. 2. <用法・用量に関連する使用上の注意>」及び「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照]

(解 説)

本剤は、主として未変化体のまま尿中に排泄される腎排泄型の薬剤である。

海外の臨床試験において、腎機能障害のある患者では腎機能の低下に伴いペラミビルの血漿中からの消失が遅延し、高い血漿中濃度が持続することが報告されている。このため、Ccr 50 mL/min 未満の腎機能障害者では、投与量の調節が必要と考えられる。

腎機能障害のある患者に投与する場合は、11 頁「V. 2. <用法・用量に関連する使用上の注意> 3. 」に記載の推奨用量を目安に投与量を調節し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(3) 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり，インフルエンザ様症状と混同されることがある。細菌感染症の場合及び細菌感染症が疑われる場合には，抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[「V. 1. <効果・効能に関連する使用上の注意>」の項参照]

(解 説)

インフルエンザウイルス感染症罹患時には，気道粘膜の防御能力の低下等に伴う二次性細菌性肺炎や，インフルエンザウイルスと細菌が同時に感染する細菌混合型肺炎を合併することがある。また，細菌感染症のみでも，インフルエンザウイルス感染症と類似した症状を呈することがある。本剤は，細菌感染症には効果がない。インフルエンザウイルス感染症における細菌性肺炎の合併は重篤な転帰をたどるおそれがあるので，細菌感染症の場合や細菌感染症が疑われる場合には，速やかに抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

表Ⅷ－1 インフルエンザ肺炎の病型分類 18, 19)

		純ウイルス型肺炎	細菌混合型肺炎	二次性細菌性肺炎
臨床経過		高熱，筋肉痛，全身倦怠感（インフルエンザ症状）があるうえに 3 ～ 5 日間以内に咳，呼吸困難の進行が加わる。	インフルエンザ症状に続いて咳，膿性痰が加わる。	インフルエンザ症状が軽快して数日～ 1 週間後に再発熱，咳，膿性痰が出現する。
喀痰		少量で白色の粘性痰	黄色，緑色の膿性痰	黄色，緑色の膿性痰
喀痰	炎症細胞診 (パニコロウ染色)	線毛上皮細胞 +～++ マクロファージ +～++ 好中球 ±～+	線毛上皮細胞 ±～+ マクロファージ ±～+ 好中球 ±～++	線毛上皮細胞 ー～± マクロファージ ー～± 好中球 +++
	細菌 (グラム染色)	ー～+	++～++++	+++
	細菌培養	常在細菌	病原細菌	病原細菌
咽頭からのウイルス証明		+	+	ー
胸部 X 線像の所見		両側広範に淡い肺泡性の融合影，肺紋理の増加，肺水腫様の陰影	区域性の不均等な浸潤影（気管支肺炎），気管支透亮像を伴う浸潤影（肺泡性肺炎）	気管支肺炎 大葉性肺炎
治療 抗ウイルス薬 抗菌剤		投与する ハイリスク患者には投与を検討する	投与する 投与する	投与しない 投与する

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

<成人>

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

<小児>

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

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

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

(解 説)

国内において、本剤との因果関係が否定できない「ショック」の報告が 2 例、「血圧低下」の報告が 3 例集積されたことから、「重大な副作用」の項に「ショック」を追記して注意喚起を図った。これに伴い、「重大な副作用（類薬）」の項「ショック、アナフィラキシー様症状」から「ショック」を削除した。代表的な症例の概要を下記に示す。（2011 年 3 月追記）

症例の概要（ショック）

患者		1 日投与量 投与回数	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
男・40 代	インフルエンザ (なし)	300 mg 1 回	投与 1 日前	昼から咽頭痛、頭痛、発熱 (39.2℃) を認める。 鼻汁、咳はなし
既往歴			投与開始日 (投与中止日)	高熱等にて当院受診。インフルエンザ抗原迅速 キットにて A 型陽性となる。
なし			10 : 48	本剤 300 mg 投与開始
			10 : 50	顔色不良、冷汗著明で、意識レベルが低下し、 血圧測定不能となる。 直ちに本剤の投与を中止し、マルトース加乳酸 リンゲル液、メチルプレドニゾロンコハク酸エ ステルナトリウムの投与及び酸素療法開始
		11 : 07	血圧 100/75 mmHg, SPO ₂ 99% 意識レベル回復	
		11 : 19	血圧 107/72 mmHg, 心拍数 82 bpm	
		11 : 35	血圧 99/70 mmHg, 心拍数 81 bpm	
		11 : 50	血圧 105/72 mmHg, 心拍数 79 bpm	
		12 : 00	血圧 109/72 mmHg, 心拍数 79 bpm いずれの症状も回復し、帰宅する。	
併用薬	なし			
担当医の 見解	本剤点滴開始 2 分後でのショックであることから、即時型アレルギー（アナフィラキシー）と考 える。			

2) 白血球減少，好中球減少（1 ～ 5%未満）：白血球減少，好中球減少があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。

（解 説）

成人及び小児を対象とした臨床試験において，「医薬品副作用重篤度分類基準」^{注）}のグレード3に該当する白血球減少，好中球減少が報告された。

これらの症例のほとんどが本剤投与から約2日後にグレード3に該当する値まで低下，その後回復し，本剤投与との時間的関連性がみられた。

一方，ウイルス性疾患では一般にこれらの臨床検査値が低下することが知られており，成人を対象とした国内第Ⅱ相試験（プラセボ対照試験）における臨床検査値の測定結果において，本剤投与群とプラセボ投与群は同様の推移を示した。（75 頁「図Ⅷ－1 成人を対象としたプラセボ対照試験における白血球数，好中球数の推移」参照）

このように白血球減少，好中球減少については，インフルエンザウイルス感染症の臨床経過に伴う減少の可能性も考えられるが，白血球減少，好中球減少が発現した場合はその程度や患者の状態等を考慮し，反復投与中の患者や反復投与を予定している患者については，必要に応じて本剤の投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。

注）厚生労働省薬務局安全課長通知「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（薬安第80号，平成4年6月29日付）

白血球数：グレード1；4000未満～3000以上，グレード2；3000未満～2000以上，グレード3；2000未満
好中球数：グレード1；2000未満～1500以上，グレード2；1500未満～1000以上，グレード3；1000未満

表Ⅷ－2 成人を対象とした臨床試験における白血球減少，好中球減少の内訳

副作用の種類	副作用発現例数 (発現率)	グレード			発現日※1	転帰					転帰日※2
		1	2	3		回復	軽快	不変	悪化	死亡	
白血球減少	15 (1.5%)	1 (0.1%)	9 (0.9%)	5 (0.5%)	2 (2)	13	1	1	—	—	12 (0 ～ 16)
好中球減少	28 (2.9%) ※3	2 (0.2%)	2 (0.2%)	24 (2.5%)	2 (2 ～ 7)	20	8	—	—	—	5 (3 ～ 27)

成人：n = 968 例

※1：発現日＝副作用発現日－投与日，中央値（最小値～最大値）

※2：転帰日＝転帰確認日－副作用発現日，中央値（最小値～最大値）

※3：好中球減少28例＝好中球数減少27例＋好中球減少症1例

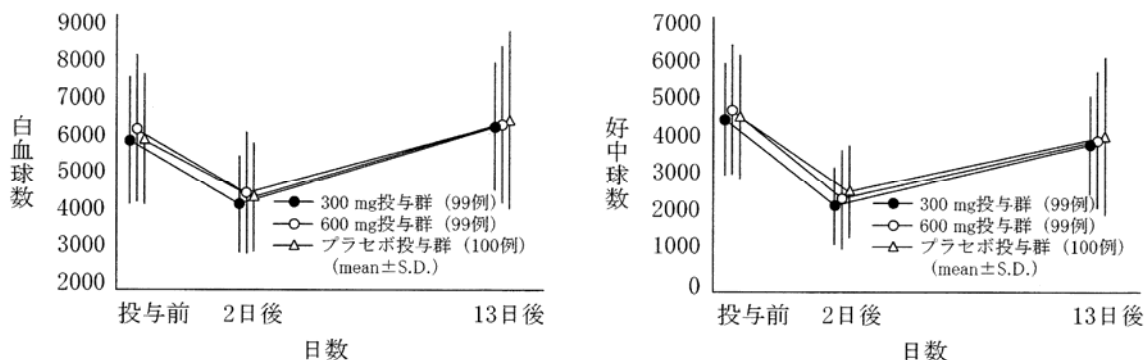
表Ⅷ－3 小児を対象とした臨床試験における白血球減少，好中球減少の内訳

副作用の種類	副作用発現例数 (発現率)	グレード			発現日※1	転帰					転帰日※2
		1	2	3		回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	
白血球減少	2 (1.7%)	—	—	2 (1.7%)	1.0 (1)	2	—	—	—	—	4.5 (4 ～ 5)
好中球減少	11 (9.4%)	—	—	11 (9.4%)	1.0 (1 ～ 5)	8	3	—	—	—	4.0 (4 ～ 8)

小児：n = 117 例

※1：発現日＝副作用発現日－投与日，中央値（最小値～最大値）

※2：転帰日＝転帰確認日－副作用発現日，中央値（最小値～最大値）



図Ⅷ－1 成人を対象とした国内第Ⅱ相試験（プラセボ対照試験）における白血球数，好中球数の推移

(2) 重大な副作用（類薬）

他の抗インフルエンザウイルス薬で以下の重大な副作用が報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。

- 1) アナフィラキシー様症状
- 2) 肺炎
- 3) 劇症肝炎，肝機能障害，黄疸
- 4) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）
- 5) 急性腎不全
- 6) 血小板減少
- 7) 精神・神経症状（意識障害，異常行動，譫妄，幻覚，妄想，痙攣等）
- 8) 出血性大腸炎

（解 説）

本剤の臨床試験において，これらの重大な副作用に該当する症例は報告されなかったが，類薬（ノイラミニダーゼ阻害薬）であるオセルタミビルリン酸塩の添付文書「重大な副作用」の項に記載されていることから，注意喚起を図った。

本剤とオセルタミビルリン酸塩とは投与経路が異なるが，全身曝露される点で共通しており，本剤においてもこれらの副作用が発現する可能性が否定できないと考えられる。

(3) その他の副作用

頻度 種類	1%以上	0.5 ～ 1%未満	0.5%未満	頻度不明
皮膚		発疹	湿疹，蕁麻疹	
消化器	下痢（6.3%），悪心，嘔吐	腹痛	食欲不振，腹部不快感，口内炎	
肝臓	AST (GOT) 上昇，ALT (GPT) 上昇	LDH 上昇，ビリルビン 上昇， γ -GTP 上昇	Al-P 上昇	
腎臓	蛋白尿，尿中 β_2 ミクログロブリン上昇，NAG 上昇	BUN 上昇		
血液	リンパ球増加	好酸球増加	血小板減少	
精神神経系			めまい，不眠	
その他	血中ブドウ糖増加	尿中血陽性，CK (CPK) 上昇，尿糖	霧視	血管痛

(解 説)

臨床試験における副作用（臨床検査値異常変動を含む。）の発現状況に基づき記載している。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 承認時における副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現状況

副作用（臨床検査値異常変動を含む。）は、成人では安全性評価対象例 968 例中 239 例（24.7%）、小児では安全性評価対象例 117 例中 34 例（29.1%）に認められた。

表Ⅷ－4 副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現状況

	成人	小児	合計
安全性評価対象症例	968 例	117 例	1085 例
副作用発現例数（発現率）	239 例（24.7%）	34 例（29.1%）	273 例（25.2%）
副作用発現件数	449 件	45 件	494 件

副作用の種類	成人 例数（%）	小児 例数（%）	合計 例数（%）
血液およびリンパ系障害	1（0.1）	0（0.0）	1（0.1）
好中球減少症	1（0.1）	0（0.0）	1（0.1）
耳および迷路障害	2（0.2）	0（0.0）	2（0.2）
耳痛	1（0.1）	0（0.0）	1（0.1）
耳鳴	1（0.1）	0（0.0）	1（0.1）
眼障害	2（0.2）	0（0.0）	2（0.2）
眼痛	1（0.1）	0（0.0）	1（0.1）
霧視	1（0.1）	0（0.0）	1（0.1）
胃腸障害	79（8.2）	18（15.4）	97（8.9）
腹部不快感	3（0.3）	0（0.0）	3（0.3）
腹部膨満	1（0.1）	0（0.0）	1（0.1）
腹痛	2（0.2）	1（0.9）	3（0.3）
下腹部痛	1（0.1）	0（0.0）	1（0.1）
上腹部痛	4（0.4）	0（0.0）	4（0.4）
下痢	56（5.8）	12（10.3）	68（6.3）
消化不良	1（0.1）	0（0.0）	1（0.1）
胃炎	2（0.2）	0（0.0）	2（0.2）
悪心	15（1.5）	2（1.7）	17（1.6）
口内炎	2（0.2）	1（0.9）	3（0.3）
嘔吐	7（0.7）	6（5.1）	13（1.2）
口腔そう痒症	1（0.1）	0（0.0）	1（0.1）
全身障害および投与局所様態	5（0.5）	0（0.0）	5（0.5）
胸部不快感	1（0.1）	0（0.0）	1（0.1）
胸痛	1（0.1）	0（0.0）	1（0.1）
疲労	1（0.1）	0（0.0）	1（0.1）
異常感 ^{注 1)}	2（0.2）	0（0.0）	2（0.2）
肝胆道系障害	2（0.2）	0（0.0）	2（0.2）
肝機能異常	2（0.2）	0（0.0）	2（0.2）
感染症および寄生虫症	5（0.5）	0（0.0）	5（0.5）
気管支炎	1（0.1）	0（0.0）	1（0.1）
ヘルペス性状湿疹	1（0.1）	0（0.0）	1（0.1）
胃腸炎	1（0.1）	0（0.0）	1（0.1）
単純ヘルペス	1（0.1）	0（0.0）	1（0.1）
口腔ヘルペス	1（0.1）	0（0.0）	1（0.1）
臨床検査	159（16.4）	16（13.7）	175（16.1）
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	20（2.1）	0（0.0）	20（1.8）
尿中アルブミン陽性	10（1.0）	0（0.0）	10（0.9）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15（1.5）	0（0.0）	15（1.4）
好塩基球数増加	1（0.1）	0（0.0）	1（0.1）
尿中β2ミクログロブリン増加	19（2.0）	0（0.0）	19（1.8）
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	12（1.2）	0（0.0）	12（1.1）
抱合ビリルビン増加	1（0.1）	0（0.0）	1（0.1）
血中アルブミン減少	2（0.2）	0（0.0）	2（0.2）
血中ビリルビン増加	8（0.8）	0（0.0）	8（0.7）
血中クロール増加	1（0.1）	0（0.0）	1（0.1）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6（0.6）	0（0.0）	6（0.6）
血中クレアチニン増加	1（0.1）	0（0.0）	1（0.1）
血中ブドウ糖減少	3（0.3）	0（0.0）	3（0.3）
血中ブドウ糖増加	14（1.4）	0（0.0）	14（1.4）

注 1) 報告医記載副作用「頭がボーっとする感じ」1 件、「Back strange feeling of」1 件

（次頁に続く）

副作用の種類	成人 例数 (%)	小児 例数 (%)	合計 例数 (%)
臨床検査 (続き)			
血中乳酸脱水素酵素減少	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	9 (0.9)	0 (0.0)	9 (0.9)
血中カリウム減少	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)
血中カリウム増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中ナトリウム減少	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中ナトリウム増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中尿素減少	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.3)
血中尿素増加	6 (0.6)	0 (0.0)	6 (0.6)
血中尿酸増加	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)
心電図 QT 延長	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)
好酸球数増加	1 (0.1)	4 (3.4)	5 (0.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (0.5)	0 (0.0)	5 (0.5)
尿中ブドウ糖陽性	5 (0.5)	0 (0.0)	5 (0.5)
ヘマトクリット増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
尿中血陽性	6 (0.6)	1 (0.9)	7 (0.6)
ヘモグロビン増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
単球数増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
好中球数減少	27 (2.8)	11 (9.4)	38 (3.5)
血小板数減少	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.3)
総蛋白減少	2 (0.2)	1 (0.9)	3 (0.3)
総蛋白増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
赤血球数増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
尿中赤血球陽性	5 (0.5)	0 (0.0)	5 (0.5)
白血球数減少	15 (1.5)	2 (1.7)	17 (1.6)
尿中白血球陽性	10 (1.0)	0 (0.0)	10 (0.9)
血中リン減少	8 (0.8)	0 (0.0)	8 (0.7)
血中リン増加	8 (0.8)	0 (0.0)	8 (0.7)
好酸球百分率増加	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.4)
リンパ球百分率増加	11 (1.1)	0 (0.0)	11 (1.0)
尿中蛋白陽性	24 (2.5)	0 (0.0)	24 (2.2)
尿中ウロビリן陽性	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)
尿中ケトン体陽性	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.3)
リンパ球形態異常	6 (0.6)	0 (0.0)	6 (0.6)
尿中 α1 ミクログロブリン増加	11 (1.1)	0 (0.0)	11 (1.0)
代謝および栄養障害	3 (0.3)	1 (0.9)	4 (0.4)
食欲不振	2 (0.2)	1 (0.9)	3 (0.3)
食欲減退	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
関節痛	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
神経系障害	9 (0.9)	0 (0.0)	9 (0.8)
浮動性めまい	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.4)
蟻走感	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
感覚鈍麻	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)
錯感覚	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
傾眠	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
精神障害	3 (0.3)	1 (0.9)	4 (0.4)
不眠症	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.3)
異常行動	0 (0.0)	1 注2) (0.9)	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
鼻出血	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	16 (1.7)	2 (1.7)	18 (1.7)
水疱	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
皮膚炎	1 (0.1)	1 (0.9)	2 (0.2)
アトピー性皮膚炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
薬疹	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
湿疹	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.3)
発疹	6 (0.6)	1 (0.9)	7 (0.6)
そう痒性皮膚疹	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
蕁麻疹	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)

注 2) 詳細：急に四つん這いになり 2 m 程ハイハイし、声をかけたところ戻ってきた、何かをつかむような仕草をした。

2) 製造販売承認時における市販直後調査

収集期間：2010年1月27日～2010年7月26日

表Ⅷ-5 副作用収集情報

	収集数	重篤	表中の器官別大分類（網掛部分）の数字は症例数を， 副作用名の数字は発現件数を表示している。	
副作用例数	11	2		
副作用件数	13	3		

器官別大分類	収集数		重篤	
副作用名	例数	件数	例数	件数
感染症及び寄生虫症	1		1	
＊インフルエンザ性肺炎		1		1
代謝及び栄養障害	1		0	
食欲減退		1		0
呼吸器，胸郭及び縦隔障害	1		1	
＊急性呼吸窮迫症候群		1		1
胃腸障害	7		0	
下痢		6		0
嘔吐		2		0
肝胆道系障害	1		1	
＊急性肝炎		1		1
全身障害及び投与局所様態	1		0	
＊注射部位疼痛		1		0

- ・＊印は「使用上の注意」から予測できない副作用を示す
- ・因果関係が不明のものも副作用として集計
- ・追跡調査等により，重篤性，因果関係，副作用症状名等が変更となる場合もある

(5) 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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【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

9. 高齢者への投与

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

(解 説)

成人を対象とした比較対照試験 2 試験の安全性評価対象症例 926 例において，高齢者（65 歳以上）と非高齢者の副作用発現率はそれぞれ 18.8%（3 例/16 例），24.4%（222 例/910 例）であり，高齢者において問題となる副作用は認められなかった。

一般に，高齢者は腎機能，肝機能等の生理機能が低下していることが多く，医薬品の副作用が発現しやすい傾向があり，医薬品の投与にあたっては常に十分な注意が必要とされている。

したがって，高齢者へ投与する場合は，患者の状態を観察しながら投与すること。

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

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

(解 説)

臨床試験において妊婦に対する使用経験はなく，安全性は確立されていない。

また，動物試験（ラット及びウサギ）において，催奇形作用は認められなかったが，ラットで胎盤通過性，ウサギで流産及び早産が認められた。

したがって，妊婦又は妊娠している可能性がある婦人への投与は，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。

〔参 考〕

妊娠ラットにおける分布

66 頁「Ⅶ. 4. (2) 血液－胎盤関門通過性〔参 考〕」参照

ウサギ胚・胎児発生に関する静脈内投与試験

84 頁「表Ⅸ－4 生殖発生毒性試験」参照

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

(解 説)

ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが，動物試験（ラット）において，乳汁中への移行が認められていることから，本剤投与中は授乳を避けるよう患者に指導すること。

〔参 考〕

授乳ラットにおける乳汁移行

67 頁「Ⅶ. 4. (3) 乳汁への移行性〔参 考〕」参照

11. 小児等への投与

低出生体重児，新生児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

(解 説)

臨床試験における最年少症例は 125 日齢であり，低出生体重児，新生児に対する使用経験はなく，安全性は確立されていない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

本剤の過量投与に関する情報は得られていない。

本剤は血液透析により速やかに血漿中から除去されることが報告されている¹³⁾。

(解 説)

本剤の過量投与に関する情報は得られていない。

海外の臨床試験において、血液透析患者 6 例に 2 mg/kg (承認外用量※) を 15 分かけて単回点滴静注したとき、点滴開始 2 時間後から 4 時間かけて血液透析することによって血漿中濃度は約 1/4 まで低下することが報告されている¹³⁾。

64 頁「図Ⅶ－5 単回投与時の血漿中濃度（血液透析患者）」参照

※：10 頁「V. 2. 用法及び用量」の項参照

14. 適用上の注意

投与経路：本剤は点滴静脈内注射にのみ使用すること。

(解 説)

本剤の承認された用法は点滴静脈内注射のみであるので、必ず点滴静脈内注射により使用すること。また、本剤の血中濃度が急激に上昇するおそれがあるため、用法・用量の点滴時間（15 分以上）を遵守して投与すること。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

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²⁰⁾

表Ⅸ-1 安全性薬理試験

試験項目		動物種 (系統)	性 <i>n</i> /群	投与 経路	投与量 (mg/kg)	特記すべき所見
中枢 神経系	一般症状及び行動に及ぼす 影響 ^{※1}	ラット 6週齢 (SD系)	雄 6/群	静脈内 (単回)	20 50 100	20, 50 mg/kg : 影響なし 100 mg/kg : 軽度の着地開脚 幅の増加
	呼吸数, 1回及び分時換気量 に及ぼす影響	ラット 7週齢 (SD系)	雄 8/群	静脈内 (単回)	20 50 100	影響なし
呼吸系	気道抵抗, 動肺コンプライア ンス, 血圧及び心拍数に及ぼ す影響	モルモット 6～8週齢 (Hartley系)	雄 8/群	静脈内 (単回)	1 3 10	影響なし
	血圧, 心拍数及び心電図パラ メータに及ぼす影響	サル 4～5歳 (カニクイ)	雄 4/群	静脈内 (単回)	30 60	影響なし
	乳頭筋標本の心筋活動電位 に及ぼす影響	モルモット 4～5週齢 (Hartley系)	雄 5/群	<i>in vitro</i> 3, 30, 300 µmol/L		影響なし
心 血管系	心筋イオンチャンネルに及ぼ す影響	hERG チャンネル発現 HEK293細胞 ^{※2}	3/群	<i>in vitro</i> 300 µmol/L		影響なし

※1 : 機能観察総合評価法

※2 : ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子チャンネル発現ヒト胎児腎臓細胞

(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²¹⁾

ラット (SD 系) 単回静脈内投与毒性試験, サル (カニクイ) 単回静脈内投与毒性試験及び単回持続静脈内投与毒性試験の概略の致死量は, 400 mg/kg を超える量, 120 mg/kg を超える量及び 720 mg/kg を超える量であった。いずれにも死亡例はなく, 毒性所見は認められなかった。

表Ⅸ-2 単回投与毒性試験

動物種 (系統)	性, <i>n</i> /群	投与経路 (処置)	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
ラット (SD 系)	雌雄, 各 6/群	静脈内	200 400	> 400
サル (カニクイ)	雌雄, 各 1/群	静脈内	60 120	> 120
	雌雄, 各 1/群	静脈内 (持続)	360 720	> 720

(2) 反復投与毒性試験²²⁾

表Ⅸ-3 反復投与毒性試験

動物種 (系統)	性, <i>n</i> /群	投与期間	投与経路 (処置)	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
ラット (SD 系)	雌雄 各 10 ~ 14/群	1 カ月	静脈内	15 40 120 ^{※1}	120	影響なし
	雌雄 各 10 ~ 15/群	1 カ月	静脈内 (持続)	160 480 1440 ^{※2}	1440	影響なし
サル (カニクイ)	雌雄 各 3 ~ 5/群	1 カ月	静脈内	10 30 90 ^{※3}	90	影響なし
	雌雄 各 3 ~ 5/群	1 カ月	静脈内 (持続)	120 360 720 ^{※4}	720	影響なし

※1: 回復性試験 (雌雄 4/群, 休薬期間 14 日) を設定

※2: 回復性試験 (雌雄 5/群, 休薬期間 30 日) を設定

※3: 回復性試験 (雌雄 2/群, 休薬期間 14 日) を設定

※4: 回復性試験 (雌雄 2/群, 休薬期間 30 日) を設定

(3) 生殖発生毒性試験²³⁾

表Ⅸ-4 生殖発生毒性試験

試験項目	動物種 (系統)	性, <i>n</i> /群	投与 経路 (処置)	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
授胎能及び着床 までの初期胚発 生	ラット (SD 系)	雄 各 25/群	静脈内	50 200 400 600	F0 雄: 600 F1 胚: 600	影響なし
受胎能及び着床 までの初期胚発 生	ラット (SD 系)	雌 各 25/群	静脈内	50 200 400 600	F0 雌: 600 F1 胚: 600	影響なし
胚・胎児発生	ラット (SD 系)	妊娠雌 23 ~ 25 /群	静脈内	200 400 600	F0 雌: 600 F1 胚・胎児: 600	影響なし
		妊娠雌 24 ~ 25 /群	静脈内 (持続)	50 400 1000	F0 雌: 1000 F1 胚・胎児: 50 未満	F1 胚・胎児 50 mg/kg/日から用量依存 的に腎乳頭縮小, 尿管拡張 の増加
	ウサギ (NZW)	妊娠雌 20 ~ 23 /群	静脈内	25 50 100 200	F0 雌: 50 F1 胚・胎児: 200	F0 雌 100 mg/kg/日以上で死亡, 流産又は早産, 体重増加抑 制, 摂餌抑制, 腎毒性等
出生前及び出生 後の発生並びに 母体の機能	ラット (SD 系)	妊娠雌 23 ~ 25 /群	静脈内	50 200 400 600	F0 雌: 600 F1 出生児: 600	影響なし

表Ⅸ-5 幼若ラットの毒性試験

試験項目	動物種 (系統)	性, <i>n</i> /群	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	概略の致死量 又は無毒性量	特記すべき所見
単回投与	ラット 9及び21日齢 (SD 系)	雌雄 各 8/群	静脈内	10 120 240	概略の致死量 >240 mg/kg	一過性の不規則呼吸及び半眼 (21 日齢)
1 ヶ月反復投与	ラット 9 日齢 (SD 系)	雌雄 各 16/群	静脈内	60 120 240	無毒性量 120 mg/kg/日	240 mg/kg/日 軽度な体重増加抑制 (雌) 回復性試験※: 回復性あり

※: 雌雄各 6/群, 休薬期間 14 日を設定

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験 ²⁴⁾

細菌（ネズミチフス菌及び大腸菌）を用いる復帰突然変異試験，チャイニーズハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いる小核試験において，ペラミビル水和物はいずれも陰性であり，遺伝毒性は認められなかった。

表Ⅸ-6 遺伝毒性試験

試験の種類	動物種（系統）等	用量又は投与量	試験成績
復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	ネズミチフス菌 (TA98, TA100, TA1535, TA1537)，大腸菌 (WP2 <i>uvrA</i>)	50 ～ 5000 μg/プレート	遺伝子突然変異誘発性なし
染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	チャイニーズハムスター卵巣由来 (CHO-K1) 細胞	205 ～ 3280 μg/mL (0.625 ～ 10 mmol/L)	チャイニーズハムスター培養細胞に対する染色体異常誘発性なし
小核試験	マウス (ICR 系) 骨髄細胞 雄, <i>n</i> = 6	75, 150, 300 mg/kg (単回静脈内投与)	マウス骨髄細胞に対する染色体異常誘発性なし

2) 抗原性試験（モルモット） ²⁵⁾

モルモット（Hartley 系，雄，*n* = 10/群）において能動全身アナフィラキシー（ASA）及び受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応を評価することによりペラミビル水和物の抗原性を検討した。ペラミビル水和物単独静脈内投与及びアジュバント併用皮下投与のいずれの場合も陽性反応を示さず，ペラミビル水和物に抗原性は認められなかった。

3) 腎毒性試験（ウサギ） ²⁶⁾

ウサギ（日本白色種，雌雄，各 *n* = 3/群）単回静脈内投与による腎毒性試験（投与量：ペラミビル水和物 50, 100, 200 及び 300 mg/kg）及びウサギ（日本白色種，雄，各 *n* = 4/群）7日間反復静脈内投与による腎毒性試験（投与量：ペラミビル水和物 50, 100 及び 200 mg/kg/日）において，いずれも試験期間を通じて死亡は発生しなかった。

200 mg/kg（/日）以上の投与群で腎毒性を示唆する変化が認められ，ペラミビル水和物の毒性標的は腎臓であることが明らかとなった。腎毒性を発現した動物では，尿糖，尿蛋白陽性，血漿中尿素窒素及びクレアチニンの上昇等を示し，病理組織学的には主に尿細管への影響（尿細管の拡張，硝子円柱及び尿細管上皮細胞の壊死・再生像）が認められたが，これらの腎臓の変化に性差は認められず，反復投与による毒性の増強も認められなかった。ペラミビル水和物を 200 mg/kg（/日）以上の用量で静脈内投与することにより腎障害が認められたが，100 mg/kg（/日）以下の投与量では腎臓への影響は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

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

注1) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

有効成分：ペラミビル水和物 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること

(7 頁「IV. 5. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

81 頁「VIII. 14. 適用上の注意」の項参照

5. 承認条件等

〔承認条件〕

1. 本薬の安全性及び有効性を確認するために、使用実態を踏まえた適切な製造販売後調査を行うこと。
2. 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・情報については、随時、規制当局に報告すること。

6. 包装

ラピアクタ点滴用バッグ 300 mg : 60 mL × 1 袋,
60 mL × 10 袋
ラピアクタ点滴用バイアル 150 mg : 15 mL × 10 瓶

7. 容器の材質

表X-1 容器の材質

販売名	部材	材質
ラピアクタ点滴用バッグ300mg	ソフトバッグ	ポリプロピレン
	栓体	ゴム栓をポリプロピレンコートしている
	水蒸気遮断性フィルム	アルミナ蒸着層を含むフィルム
ラピアクタ点滴用バイアル150mg	無色ガラス	ホウケイ酸ガラス
	ゴム栓	足部をラミネートしたゴム栓
	キャップ	アルミニウム、樹脂

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：オセルタミビルリン酸塩，ザナミビル水和物，アマンタジン塩酸塩※，
ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

※：抗A型インフルエンザウイルス剤

9. 国際誕生年月日

2010年1月13日（国内開発）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

表X-2 承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
ラピアクタ点滴用バッグ300mg	2010年1月13日	22200AMX00010000
ラピアクタ点滴用バイアル150mg	2010年1月13日	22200AMX00011000

11. 薬価基準収載年月日

2010年1月22日

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

一部変更承認年月日：2010年10月27日

追加承認された内容

「小児」の用法・用量

10頁「V. 2. 用法及び用量」の項参照

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

14. 再審査期間

成人（8年）：2010年1月13日～2018年1月12日

小児（成人の残余期間）：2010年10月27日～2018年1月12日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

表X-3 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
ラピアクタ点滴用バッグ300mg	119721101	6250405A2020	621972101
ラピアクタ点滴用バイアル150mg	119722801	6250405A1024	621972201

17. 保険給付上の注意

XI. 文献

1. 引用文献

(文献請求番号)

- 1) ラピアクタの配合変化表
- 2) 社内資料 (国内第Ⅲ相試験) 200902659
- 3) 社内資料 (小児等を対象とした国内第Ⅲ相試験) 201001514
- 4) Cockcroft, D.W. et al. : Nephron, 1976, **16**, 31 197600798
- 5) 社内資料 (国内第Ⅱ相試験) 200902657
- 6) 社内資料 (国際共同第Ⅲ相試験) 200902658
- 7) 社内資料 (健康成人における薬物動態) 200902651
- 8) 社内資料 (効力を裏付ける試験) 200902660
- 9) Gubareva, L. et al. : MMWR, 2009, **58** (16), 433 200902666
- 10) Baz, M. et al. : Antiviral Res., 2007, **74**, 159 200902920
- 11) Baum, E. Z. et al. : Antiviral Res., 2003, **59**, 13 200902921
- 12) 社内資料 (母集団薬物動態解析) 200902652
- 13) 社内資料 (腎機能障害者における薬物動態) 200902650
- 14) 社内資料 (高齢者における薬物動態) 200902653
- 15) 社内資料 (蛋白結合に関する試験) 200902654
- 16) 社内資料 (ラットにおける分布) 200902655
- 17) 社内資料 (薬物動態学的薬物相互作用) 200902656
- 18) 永武 毅 : 総合臨牀, 2005, **54**, 325 200902784
- 19) 永武 毅 : 日本臨牀, 1997, **55** (10), 2687 200100295
- 20) 社内資料 (安全性薬理試験) 200902942
- 21) 社内資料 (単回投与毒性試験) 200902943
- 22) 社内資料 (反復投与毒性試験) 200902944
- 23) 社内資料 (生殖発生毒性試験) 200902945
- 24) 社内資料 (遺伝毒性試験) 200902946
- 25) 社内資料 (抗原性試験) 200902947
- 26) 社内資料 (腎毒性試験) 200902948

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

〔参 考〕

米国においてペラミビルは医薬品として承認されていないが、米食品医薬品局（FDA）は緊急使用が必要な豚由来パンデミック（A/H1N1）2009 インフルエンザウイルス感染が疑われる入院患者に対し点滴静注が適切と考えられる場合に限定して、ペラミビル注射液の投与を認める「緊急時使用許可（Emergency Use Authorization : EUA）」を 2009 年 10 月 23 日に発行している。

この EUA は米国の他、韓国、メキシコ、香港、イスラエル及びオーストラリアでも発行されている。

（2010 年 10 月現在）

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

®：登録商標



製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号