

# 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 2018 に準拠して作成

長時間作用型ノイラミニダーゼ阻害剤

処方箋医薬品

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物吸入粉末剤

## イナビル<sup>®</sup>吸入粉末剤 20mg

INAVIR<sup>®</sup> DRY POWDER INHALER

剤形	吸入粉末剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1 容器中に ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 20.76mg （ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20mg）を含有
一般名	和名：ラニナミビルオクタン酸エステル水和物（JAN） 洋名：Laninamivir Octanoate Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2010年 9月 10日 薬価基準収載年月日：2010年 10月 4日 販売開始年月日：2010年 10月 19日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-189-132 FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.medicallibrary-dsc.info">https://www.medicallibrary-dsc.info</a>

本 IF は 2019 年 6 月改訂（第 1 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）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医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988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IFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

### 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。

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。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わ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の提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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

るいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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、その取り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いただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の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。

(2018年10月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	8
1. 開発の経緯	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
2. 製品の治療学的特性	1	9. 溶出性	8
3. 製品の製剤学的特性	2	10. 容器・包装	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(1) 注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報	8
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(2) 包装	8
(1) 承認条件	2	(3) 予備容量	8
(2) 流通・使用上の制限事項	2	(4) 容器の材質	8
6. RMP の概要	2	11. 別途提供される資材類	8
II. 名称に関する項目	3	12. その他	8
1. 販売名	3	V. 治療に関する項目	9
(1) 和 名	3	1. 効能又は効果	9
(2) 洋 名	3	2. 効能又は効果に関連する注意	10
(3) 名称の由来	3	3. 用法及び用量	11
2. 一般名	3	(1) 用法及び用量の解説	11
(1) 和 名（命名法）	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	11
(2) 洋 名（命名法）	3	4. 用法及び用量に関連する注意	14
(3) ステム	3	5. 臨床成績	16
3. 構造式又は示性式	3	(1) 臨床データパッケージ	16
4. 分子式及び分子量	3	(2) 臨床薬理試験	17
5. 化学名（命名法）又は本質	4	(3) 用量反応探索試験	17
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(4) 検証的試験	19
III. 有効成分に関する項目	5	1) 有効性検証試験	19
1. 物理化学的性質	5	2) 安全性試験	50
(1) 外観・性状	5	(5) 患者・病態別試験	50
(2) 溶解性	5	(6) 治療的使用	50
(3) 吸湿性	5	1) 使用成績調査（一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調査）、 製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	50
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した調査・試験の概要	54
(5) 酸塩基解離定数	5	(7) その他	54
(6) 分配係数	5	VI. 薬効薬理に関する項目	55
(7) その他の主な示性値	5	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	55
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	2. 薬理作用	55
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	(1) 作用部位・作用機序	55
IV. 製剤に関する項目	7	(2) 薬効を裏付ける試験成績	56
1. 剤 形	7	(3) 作用発現時間・持続時間	68
(1) 剤形の区別	7	VII. 薬物動態に関する項目	69
(2) 製剤の外観及び性状	7	1. 血中濃度の推移	69
(3) 識別コード	7	(1) 治療上有効な血中濃度	69
(4) 製剤の物性	7	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	69
(5) その他	7	(3) 中毒域	70
2. 製剤の組成	7	(4) 食事・併用薬の影響	70
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	7	2. 薬物速度論的パラメータ	70
(2) 電解質等の濃度	7	(1) 解析方法	70
(3) 熱 量	7		
3. 添付溶解液の組成及び容量	7		
4. 力 価	7		
5. 混入する可能性のある夾雑物	7		
6. 製剤の各種条件下における安定性	8		

(2) 吸収速度定数.....	70	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	89
(3) 消失速度定数.....	70	10. 過量投与.....	89
(4) クリアランス.....	70	11. 適用上の注意.....	89
(5) 分布容積.....	70	12. その他の注意.....	89
(6) その他.....	70	(1) 臨床使用に基づく情報.....	89
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	71	(2) 非臨床試験に基づく情報.....	89
(1) 解析方法.....	71	<b>IX. 非臨床試験に関する項目.....</b>	<b>90</b>
(2) パラメータ変動要因.....	71	1. 薬理試験.....	90
4. 吸 収.....	71	(1) 薬効薬理試験.....	90
5. 分 布.....	71	(2) 安全性薬理試験.....	90
(1) 血液－脳関門通過性.....	71	(3) その他の薬理試験.....	91
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	71	2. 毒性試験.....	91
(3) 乳汁への移行性.....	71	(1) 単回投与毒性試験.....	91
(4) 髄液への移行性.....	71	(2) 反復投与毒性試験.....	92
(5) その他の組織への移行性.....	71	(3) 遺伝毒性試験.....	93
(6) 血漿蛋白結合率.....	74	(4) がん原性試験.....	93
6. 代 謝.....	74	(5) 生殖発生毒性試験.....	93
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	74	(6) 局所刺激性試験.....	94
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等） の分子種、寄与率.....	75	(7) その他の特殊毒性.....	94
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	76	<b>X. 管理的事項に関する項目.....</b>	<b>95</b>
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	76	1. 規制区分.....	95
7. 排 泄.....	76	2. 有効期間.....	95
8. トランスポーターに関する情報.....	76	3. 包装状態での貯法.....	95
9. 透析等による除去率.....	76	4. 取扱い上の注意.....	95
10. 特定の背景を有する患者.....	76	5. 患者向け資材.....	95
11. その他.....	77	6. 同一成分・同効薬.....	95
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目.....</b>	<b>78</b>	7. 国際誕生年月日.....	95
1. 警告内容とその理由.....	78	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	95
2. 禁忌内容とその理由.....	78	9. 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.....	95
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	78	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容.....	96
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	78	11. 再審査期間.....	96
5. 重要な基本的注意とその理由.....	78	12. 投薬期間制限に関する情報.....	96
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	81	13. 各種コード.....	96
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	81	14. 保険給付上の注意.....	96
(2) 腎機能障害患者.....	81	<b>XI. 文 献.....</b>	<b>97</b>
(3) 肝機能障害患者.....	81	1. 引用文献.....	97
(4) 生殖能を有する者.....	81	2. その他の参考文献.....	97
(5) 妊婦.....	82	<b>XII. 参考資料.....</b>	<b>98</b>
(6) 授乳婦.....	82	1. 主な外国での発売状況.....	98
(7) 小児等.....	82	2. 海外における臨床支援情報.....	98
(8) 高齢者.....	83	<b>XIII. 備 考.....</b>	<b>99</b>
7. 相互作用.....	83	その他の関連資料.....	99
(1) 併用禁忌とその理由.....	83	吸入容器の構造、使用方法.....	99
(2) 併用注意とその理由.....	83		
8. 副作用.....	83		
(1) 重大な副作用と初期症状.....	83		
(2) その他の副作用.....	84		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

イナビル吸入粉末剤 20mg（一般名：ラニナミビルオクタン酸エステル水和物）は第一三共株式会社が創製・開発した長時間作用型ノイラミニダーゼ（NA）阻害剤である。

従来、既存の抗インフルエンザウイルス剤に対する耐性ウイルスの報告や新型インフルエンザウイルスの世界的な大流行（パンデミック）の発生も危惧されている。また、既存の抗インフルエンザウイルス剤の多くは反復投与が必要であることから、症状改善による服薬中止など患者の服薬コンプライアンスが懸念されている。

このような背景の中、インフルエンザウイルス感染症治療に対して、新たな選択肢を増やすこと、及び本剤による1回の治療で効果を得ることを企図し、開発を進めた結果、成人及び小児に対するA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療薬として、2010年9月に製造販売承認を取得した。

予防適応については国内第Ⅲ相試験及び臨床薬理試験結果をもとに製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2013年12月に承認を取得した。さらに追加実施した国内第Ⅲ相試験結果をもとに予防適応の成人及び小児に対する単回投与の用法・用量追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2016年8月に承認を取得した。

### 2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は、小児から成人までのA型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者に対して有効性が確認されている（「V.治療に関する項目」参照）。

(2) 本剤の投与は1回で完結\*するため、患者の自己判断による服薬中止や服薬忘れを懸念する必要がない（「V.治療に関する項目」参照）。

\*：予防の場合、10歳以上では、20mgを1日1回、2日間吸入投与することもできる。

(3) 本剤は、プロドラッグであり、吸入投与後、ラニナミビル（活性代謝物）に変換され、ウイルスの増殖部位である呼吸器に長時間にわたり貯留し、作用を示す（健康成人、マウス、ラット；「VII.薬物動態に関する項目」参照）。

(4) 本剤は、以下の各種インフルエンザウイルスに対しても抗ウイルス作用を示す（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。

1) 薬剤耐性インフルエンザウイルス（A/H1N1型<sup>a)</sup>、A/H3N2型<sup>b)</sup>、B型<sup>c)</sup>、A/H5N1型<sup>d)</sup>）：*in vitro*、マウス

a) H274Y 変異株 b) R292K 変異株、E119V 変異株 c) G402S 変異株 d) H274Y 変異株、N294S 変異株

2) A/H1N1 pdm09 インフルエンザウイルス：*in vitro*、マウス

3) 高病原性鳥インフルエンザウイルス（A/H5N1型）：*in vitro*、マウス

4) 既知のNA 亜型（N1～N9）動物インフルエンザウイルス：*in vitro*

(5) 本剤は、インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者に対して予防効果を示した（「V.治療に関する項目」参照）。なお、原則として、インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者である以下のようなハイリスク者が予防投与の対象である。高齢者（65歳以上）、慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患患者、代謝性疾患患者（糖尿病等）、腎機能障害患者。

(6) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、気管支攣縮、呼吸困難、異常行動、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、多形紅斑があらわれることがある。（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）。

## I. 概要に関する項目

### 3. 製品の製剤学的特性

本剤は、薬剤充填の必要がない吸入剤である（「XIII.備考」参照）。

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先等
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	アイソボリン点滴静注用 25mg 及び同 100mg、コンサータ錠 18mg 及び同 27mg、メロペン点滴用バイアル 0.25g 及び同 0.5g、レボホリナート点滴静注用 25mg 「ヤクルト」 及び同 100mg 「ヤクルト」並びにイナビル吸入粉末剤 20mg の薬事法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について (平成 25 年 12 月 20 日 保医発 1220 第 3 号) (「X.14.保険給付上の注意」参照)

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1)承認条件

該当しない

#### (2)流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMP の概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

## 1. 販売名

## (1)和 名

イナビル<sup>®</sup> 吸入粉末剤 20mg

## (2)洋 名

INAVIR<sup>®</sup> DRY POWDER INHALER 20mg

## (3)名称の由来

1 回吸入投与の 1 を「I」とし、ノイラミニダーゼ (NA) 阻害剤の「NA」に続き、ウイルスの「VIR」をあわせて名称の由来とした。

## 2. 一般名

## (1)和 名 (命名法)

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 (JAN)

## (2)洋 名 (命名法)

Laninamivir Octanoate Hydrate (JAN)

laninamivir (INN)

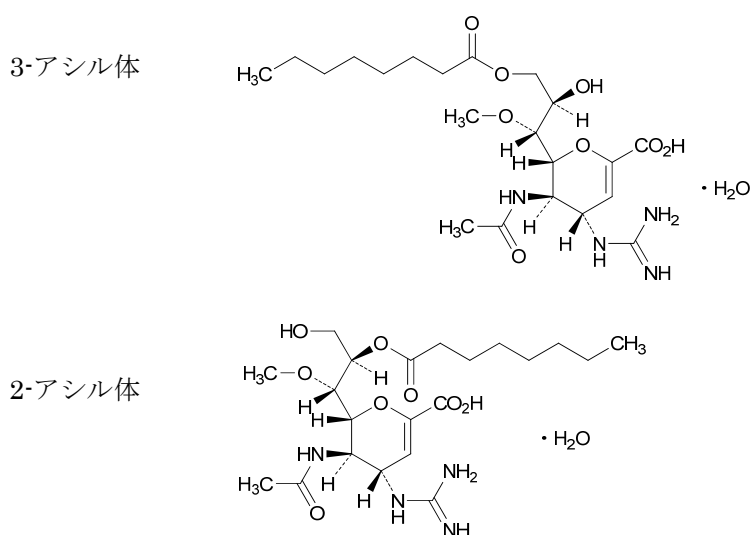
## (3)ステム

抗ウイルス薬: -vir

ノイラミニダーゼ阻害剤: -amivir

## 3. 構造式又は示性式

(3-アシル体と 2-アシル体の 2 種類の位置異性体の混合物)



## 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_{21}H_{36}N_4O_8 \cdot H_2O$

分子量: 490.55



5. 化学名（命名法）又は本質

3-アシル体

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

2-アシル体

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：CS-8958

### III. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の粉末である。

##### (2) 溶解性

ジメチルスルホキシド及びメタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水に極めて溶けにくく、アセトニトリル及びヘキサンにほとんど溶けない。

##### (3) 吸湿性

わずかに吸湿性である。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 235℃（分解）

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

$\log Pow = 0.0$  (pH7.0、オクタノール/水系)

##### (7) その他の主な示性値

pH：5.8（20℃、飽和水溶液）

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

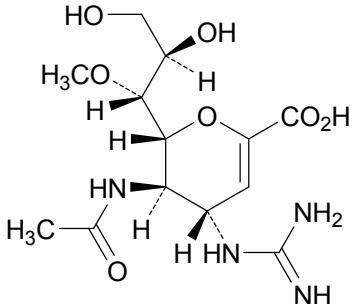
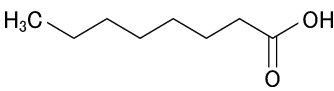
##### (1) 各種条件下における安定性

		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25℃/60%RH	72 ヶ月	ポリ袋/アルミ袋/鋼製オープンドラム	規格内
苛酷試験	温度	50℃	8 週	褐色ガラス瓶（密栓）	規格内
		60℃	8 週		
	湿度	40℃/32%RH	3 ヶ月	ガラス製シャーレ（開放）	規格内
		40℃/53%RH			
40℃/75%RH					
光	25℃/60%RH D65 蛍光灯下	$\geq 200W \cdot hr/m^2$	ガラス製シャーレ（開放）	規格内	

試験項目：性状、微生物限度、含量等

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(2)強制分解による生成物

化学名	分子式及び分子量	構造式
<p>(2<i>R</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-Acetamido-2-[(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-2,3-dihydroxy-1-methoxypropyl]-4-guanidino-3,4-dihydro-2<i>H</i>pyran-6-carboxylic acid                      ラニナミビル                      (活性代謝物)</p>	<p>C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>                      346.34</p>	
<p>Octanoic acid</p>	<p>C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>                      144.21</p>	

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日局一般試験法「赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）」による

定量法：日局一般試験法「液体クロマトグラフィー（内標準法）」による

## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別

吸入粉末剤

## (2) 製剤の外観及び性状

販売名	性状	色
イナビル吸入粉末剤 20mg	粉末	白色

## (3) 識別コード

該当しない

## (4) 製剤の物性

該当資料なし

## (5) その他

本剤は無菌製剤ではない

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

注) 夾雑物として乳蛋白を含む。

## (2) 電解質等の濃度

該当しない

## (3) 熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

「Ⅲ.2.(2)強制分解による生成物」及び「IV.2.(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」参照

#### IV. 製剤に関する項目

##### 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	25°C/60%RH	120 ヶ月	アルミ袋	規格内	
中間的試験	30°C/75%RH	24 ヶ月	アルミ袋	規格内	
加速試験	40°C/75%RH	6 ヶ月	アルミ袋	規格内	
苛酷試験	温度	50°C	8 週	アルミ袋	規格内
		60°C	8 週	アルミ袋	規格内
	温度・湿度	40°C/32%RH	4 週	アルミ袋開放	規格内
		40°C/53%RH	4 週	アルミ袋開放	規格内
		40°C/75%RH	48 時間	アルミ袋開放	経時的に吸入特性低下
	光	25°C/45%RH/ D65 蛍光灯下	120 万 lx・hr ( $\geq 200\text{W} \cdot \text{hr}/\text{m}^2$ )	アルミ袋開放	規格内

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性、微生物限度試験、含量等

##### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

##### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

##### 9. 溶出性

該当資料なし

##### 10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

「ⅩⅢ.その他の関連資料 吸入容器の構造、使用方法」参照

(2)包装

2 容器 (2 キット)

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

ポリプロピレン

##### 11. 別途提供される資材類

該当しない

##### 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療及びその予防

##### 〔効能又は効果の設定根拠〕

##### (1)成人における A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症に対する治療効果 (J301) <sup>1)</sup>

第Ⅲ相国際共同試験を日本及び海外（台湾、韓国、香港）において実施し、無作為割付けされた 1,003 例の実施国・地域別の内訳は、日本 787 例、台湾 188 例、韓国 21 例、香港 7 例であった。主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間（全てのインフルエンザ症状が「なし」又は「軽度」に改善し、それらが 21.5 時間以上持続するまでの時間）において本剤 20mg 群及び 40mg 群の対照群（オセルタミビルリン酸塩群）に対する非劣性が示され、本剤は成人における A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症に対して有効な治療薬であることが検証された。なお、日本における被験者集団のサブグループ解析でも、インフルエンザ罹病時間について全被験者集団と一貫した有効性が確認された（「V.3.(2)用法及び用量の設定経緯・根拠 1) 成人における A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症に対する治療効果」表 1 参照）。

##### (2)小児における A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症に対する治療効果

##### 1) 9 歳以下を対象とした臨床試験 (J302) <sup>2)</sup>

9 歳以下の被験者を対象として、主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間（咳及び鼻症状の 2 症状が「なし」又は「軽度」に改善し、かつ体温が 37.4℃以下となり、それらが 21.5 時間以上持続するまでの時間）では、本剤 20mg 群は対照群（オセルタミビルリン酸塩群）に比べて有意に回復が早く（ $P=0.0099$ ）、本剤 40mg 群も回復が早い傾向が認められた（「V.3.(2)用法及び用量の設定経緯・根拠 2) 小児における A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症に対する治療効果」表 2 参照）。

##### 2) 10 歳代を対象とした臨床試験 (J303) <sup>3)</sup>

主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間（全てのインフルエンザ症状が「なし」又は「軽度」に改善し、それらが 21.5 時間以上持続するまでの時間）では、本剤 40mg 群は本剤 20mg 群に比べて回復が早い傾向が認められた（「V.3.(2)用法及び用量の設定経緯・根拠 2) 小児における A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症に対する治療効果」表 2 参照）。

##### (3)成人及び 10 歳以上の小児における A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症に対する予防効果 (J306 <sup>4)</sup>、J307 <sup>5)</sup>)

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

J307<sup>4)</sup>試験では、本剤 20mg を 1 日 1 回 2 日間又は 3 日間吸入投与したときのインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果を検討した。本剤 20mg 2 回投与群及び 20mg 3 回投与群の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は、それぞれ 3.9% (19/487) 及び 3.7% (18/486) であり、プラセボ群の 16.9% (81/478) と比較して統計的に有意に低かった。したがって、本剤 20mg 1 日 1 回 2 日間投与及び 3 日間投与はインフルエンザウイルス感染症患者と同居する家族又は共同生活者に対してインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果を有することが検証された。

##### (4)10 歳未満の小児における A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症に対する予防効果 (J308) <sup>6)</sup>

本剤 20mg 単回投与による 10 歳未満の小児を対象とした予防投与試験において、主要評価項目である臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合 [FAS: Full Analysis Set (最大の解析対象集団)] は、本剤 20mg 単回投与群でプラセボ群と比較して統計的に有意に低く、優越性が検証された（「V.3.(2)用法及び用量の設定経緯・根拠 3) ①小児（10 歳未満）」参照）。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 本剤は C 型インフルエンザウイルス感染症には効果がない。 [1.1 参照]

5.2 本剤は細菌感染症には効果がない。 [1.1、8.2 参照]

〈治療〉

5.3 抗ウイルス薬の投与が全ての A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療に必須ではないことを踏まえ、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。 [1.1 参照]

〈予防〉

5.4 原則として、インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者である次の者を対象とする。 [1.1 参照]

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

解説：

〈効能共通〉

5.1 本剤は、A 型及び B 型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを選択的に阻害し、新しく形成されたウイルスの感染細胞からの遊離を抑制することにより、ウイルスの増殖を抑制する薬剤である。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には効果がない。（「VIII.1.警告内容とその理由」参照）

5.2 本剤は抗インフルエンザウイルス薬であり抗菌作用を有しないことから、本剤は細菌感染症には効果がない。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り、細菌感染への対応が遅れることで感染症状が進行するおそれがある。細菌感染が疑われる場合には、抗菌剤を投与するなどの適切な処置を行うこと（「VIII.1.警告内容とその理由」、「VIII.5.重要な基本的注意とその理由 8.2」参照）。

〈治療〉

5.3 現在、本邦においてはインフルエンザウイルスキットによる感染の確認、抗インフルエンザウイルス薬の早期投与といった治療体系が確立しているものの、全ての A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療に抗ウイルス薬の投与は必須ではない。患者の状態や他の治療法等を考慮し、本剤の必要性を慎重に検討の上、使用すること。（「VIII.1.警告内容とその理由」参照）

〈予防〉

5.4 予防における国内での臨床試験は、A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者の同居家族又は共同生活者を対象として実施したことから、予防投与の対象者は、インフルエンザウイルス感染症患者の同居家族又は共同生活者に限定した。また、65 歳以上の高齢者及び代謝性疾患、慢性呼吸器疾患、慢性心疾患、慢性腎機能障害を合併している患者は、インフルエンザウイルス感染症罹患後に重症化するリスクが高く、抗インフルエンザウイルス薬による予防の重要性が高いと言われている。インフルエンザウイルス感染症患者との接触後予防では、対象を限定せずに投与されることで耐性ウイルス出現のリスクを増大させる可能性は否定できない。そのため、予防適応における適正使用の観点から、対象者をハイリスク患者に限定している。

したがって、予防投与の対象は、インフルエンザウイルス感染症患者の同居家族又は共同生活者であるハイリスク患者と限定した。（「VIII.1.警告内容とその理由」参照）

### ＜免疫低下状態の患者への本剤の予防投与について＞

免疫低下状態の患者に本剤を予防投与したときの有効性及び安全性に関するエビデンスは得られておらず、添付文書には記載されていないものの、これらの患者はインフルエンザウイルス感染症罹患後に重症化するリスクが高いと考えられ、国内外のガイドライン<sup>注1,注2)</sup>等で抗インフルエンザ薬による接触後予防を行う必要性が示されている。したがって、免疫低下状態の患者に対する予防投与については、最新のガイドライン等を参考にして本剤の投与の必要性を慎重に検討すること。

注1) Harper SA, et al.: Seasonal influenza in adults and children—diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;48(8):1003-1032.

注2) Health Protection Services. Health Protection Agency. HPA guidance on use of antiviral agents for the treatment and prophylaxis of influenza. Version 3 (2011 Dec 12).

## 3. 用法及び用量

### (1)用法及び用量の解説

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

### (2)用法及び用量の設定経緯・根拠

#### 1) 成人における A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症に対する治療効果

成人については第Ⅲ相国際共同試験 (J301)<sup>1)</sup>における 20mg 単回吸入投与、40mg 単回吸入投与と、第Ⅱ相反復投与試験 (J203) における 1 回 20mg/日・2 回吸入投与の有効性を比較し、最も適切と考えられる用法・用量を選択した。

その結果、本剤 40mg 群は全体の結果のみならず、ウイルス型・亜型別やその他の部分集団に対しても概ね一貫して有効であったことから、成人患者に対する臨床推奨用量は 40mg と考えられた。また、第Ⅱ相反復投与試験の結果を踏まえると、表 1 のごとく本剤 20mg、2 回吸入投与と 40mg 単回吸入投与はいずれも有効と考えられた。しかし、20mg 2 回吸入投与では治療が中断される可能性があり、効果が同等であればコンプライアンスが確実な単回投与で治療が完結することが望ましいと考えた。

したがって、成人患者に対する用法・用量は、40mg の単回吸入投与が最適であると判断した。

表 1 インフルエンザ罹病時間 (成人)

項目	第Ⅲ相国際共同試験 <sup>a)</sup> (J301)			第Ⅱ相反復投与試験 <sup>b)</sup> (J203)	
	20mg 単回吸入投与群 (N = 326)	40mg 単回吸入投与群 (N = 334)	オセルタミビルリン酸塩 反復経口投与群 (N = 336)	20mg 2 回吸入投与群 (N = 84)	オセルタミビルリン酸塩 反復経口投与群 (N = 80)
中央値 <sup>c)</sup> (hr) [95%信頼区間]	85.8 [76.5~92.8]	73.0 [68.4~80.8]	73.6 [68.5~83.3]	86.0 [69.2~93.5]	87.4 [77.1~103.1]
中央値の差 <sup>d)</sup> (hr) [95%信頼区間]	12.2 [-1.5~17.2]	-0.6 [-9.9~6.9]	-	-1.4 [-27.6~7.3]	-
P値 <sup>e)</sup>	0.1043	0.7481	-	0.2652	-

a) FAS : Full Analysis Set (最大の解析対象集団) b) PPS : Per Protocol Set (治験実施計画書に適合した集団)

c) カプランマイヤー法により推定 d) (ラニナミビルオクタン酸エステル群 - オセルタミビルリン酸塩群) として算出

e) オセルタミビルリン酸塩群を対照群とした一般化ウイルコクソン検定



## 2) 小児における A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症に対する治療効果

小児は、9 歳以下対象試験 (J302)<sup>2)</sup>及び 10 歳代対象試験 (J303)<sup>3)</sup>における、20mg 単回吸入投与と 40mg 単回吸入投与の有効性の成績を、成人対象の第Ⅲ相国際共同試験 (J301)<sup>1)</sup>の結果と比較することで、その類似性あるいは相違から臨床推奨用法・用量を検討した。

10 歳未満の小児に対する用量は、9 歳以下対象試験の結果<sup>2)</sup>に基づき設定した。

同試験でのオセルタミビルリン酸塩群との比較において、本剤 20mg 群と本剤 40mg 群では同程度の有効性が期待できるものと判断された。投与量に依存して副作用の発現率が上昇する傾向は認められていないものの、9 歳以下の小児での使用経験は限られていることから、安全性を考慮し、20mg を推奨用量として設定した。

10 歳代対象の試験は非対照試験のため、本試験結果のみから有効性を評価することはできないが、下表のごとく、本剤 20mg 又は 40mg 単回吸入投与でのインフルエンザ罹病時間 (中央値) は第Ⅲ相国際共同試験のそれに類似していたことから、10 歳代患者においても成人同様に 40mg 単回吸入投与が臨床推奨用量と考えられた。

表 2 インフルエンザ罹病時間 (小児)

項 目	9 歳以下対象試験			10 歳代対象試験	
	20mg 単回 吸入投与群 (N = 61)	40mg 単回 吸入投与群 (N = 61)	オセルタミビル リン酸塩群 (N = 62)	20mg 単回 吸入投与群 (N = 64)	40mg 単回 吸入投与群 (N = 56)
中央値 <sup>a)</sup> (hr) [95%信頼区間]	56.4 [43.7~69.2]	55.4 [46.3~81.3]	87.3 [67.9~129.7]	87.1 [69.9~99.8]	76.0 [45.4~94.3]
中央値の差 (hr) [95%信頼区間]	-31.0 <sup>b)</sup> [-50.3~-5.5]	-31.9 <sup>b)</sup> [-43.4~0.5]	-	-	-11.1 <sup>c)</sup> [-32.9~13.0]
P 値	0.0099 <sup>d)</sup>	0.0591 <sup>d)</sup>	-	-	0.4536 <sup>e)</sup>

a) カプランマイヤー法により推定

b) (ラニナミビルオクタン酸エステル群 - オセルタミビルリン酸塩群) として算出

c) (ラニナミビルオクタン酸エステル 40mg 群 - ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 群) として算出

d) オセルタミビルリン酸塩群を対照群とした一般化ウイルコクソン検定

e) ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 群を対照群とした一般化ウイルコクソン検定

## 3) A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症に対する予防効果

予防適応の効能・効果追加承認時 (2013 年 12 月) における用法・用量の設定は、週 1 回予防投与試験 (J306)<sup>4)</sup>及び連日予防投与試験 (J307)<sup>4)</sup>の結果に基づいたものであったが、本剤 20mg 又は 40mg の週 1 回、計 2 回吸入投与でインフルエンザウイルス感染症に対する予防効果をプラセボと比較した J306 試験では、プラセボとの比較において統計的に有意差が認められなかった。その後、J307 試験を実施し、当該試験結果に基づき承認された予防投与の用法・用量は、「成人及び 10 歳以上の小児に対し、本剤 20mg を 1 日 1 回、2 日間吸入投与する。」であった。

予防適応追加後、「予防」においても「治療」と同様の単回吸入投与 (1 回完結) の利便性、さらに 10 歳未満の小児に対する予防適応取得の必要性から、2014/15 年インフルエンザシーズンに新たな臨床試験 2 試験 [小児予防試験 (J308)<sup>6)</sup>及び単回投与予防試験 (J309)<sup>8)</sup>] を実施し、その成績に基づいて予防適応における用法・用量を追加設定した。

## ①小児 (10 歳未満)

小児予防試験 (J308)<sup>6)</sup>では、10 歳未満の小児を対象とし、本剤の用法・用量を 20mg 単回と設定した。2009/10 年インフルエンザシーズンに実施した週 1 回予防投与試験 (J306)<sup>4)</sup>で、本剤 20mg 又は 40mg の週 1 回、計 2 回投与での臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合はプラセボと比べて低い傾向であった。また、気管支洗浄液中の薬物動態を評価した臨床薬理試験 (J108)<sup>9)</sup>で、40mg 単回投与後 4 時間から 240 時間の長時間にわたり、肺胞粘液中及び肺胞マクロファージ中に 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活性に対する IC<sub>50</sub> 値を上回る R-125489（本剤の活性代謝物）濃度が持続した。これらのことから、本剤は単回投与で予防効果が期待できると考えた。予防目的の投与では、ウイルスに感染する前又は感染していた場合でも、感染初期かつ発症前の体内ウイルス量が少ないと考えられる時期に投与されることから、用量は治療用量を超える必要はないと推測し、10歳未満の小児に対する治療用量と同一の 20mg を選択した。小児予防試験の結果、主要評価項目である臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合（FAS）は、本剤 20mg 単回投与群 10.5%（18/171）、プラセボ群 19.4%（33/170）であった。本剤 20mg 単回投与群の発症割合はプラセボ群と比較して統計的に有意に低く、優越性が検証された（Fisher の正確検定:  $P = 0.0232$ ）。したがって、10歳未満の小児に対しては用量を 20mg 単回と設定した。

## ②成人及び 10 歳以上の小児

単回投与予防試験（J309）<sup>8)</sup>では、成人及び 10 歳以上の小児を対象として、本剤の単回投与の用量として 40mg を設定した。

前述（①小児（10歳未満））のとおり、これまで実施した臨床試験成績等から本剤は単回投与で予防効果が期待できると考えた。治療目的で実施した第Ⅲ相国際共同試験（J301）<sup>9)</sup>では、主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間は、本剤 40mg 及び 20mg の単回投与のいずれもオセルタミビルリン酸塩に対する非劣性が検証されたが、40mg 単回投与は 20mg 単回投与と比較してインフルエンザ罹病時間が有意に短かった。これを踏まえ、本剤の単回投与で確実な予防効果を得るため、予防での単回投与の用量は成人及び 10 歳以上の小児に対する治療用量である 40mg がより適切であると判断した。また、単回投与予防試験では副次的に既承認用法・用量との有効性及び安全性を比較するために、本剤 20mg 1 日 1 回 2 日間投与を設定した。単回投与予防試験の結果、主要評価項目である臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合（FAS）は、本剤 40mg 単回投与群 4.5%（12/267）、プラセボ群 12.1%（32/265）であった。本剤 40mg 単回投与群の発症割合はプラセボ群と比較して統計的に有意に低く、プラセボに対する優越性が検証された（Fisher の正確検定:  $P = 0.0015$ ）。本剤 40mg 単回投与群のプラセボ群に対する相対リスク減少率（95%信頼区間）は 62.8%（29.3%～80.4%）であった。

本剤 20mg 2 回投与群での臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は 4.5%（12/269）であり、本剤 20mg 2 回投与群での発症割合はプラセボ群と比較して統計的に有意に低かった（Fisher の正確検定:  $P = 0.0015$ ）。本剤 20mg 2 回投与群のプラセボ群に対する相対リスク減少率（95%信頼区間）は 63.1%（29.8%～80.5%）であった。プラセボ群に対する相対リスク減少率は、本剤 40mg 単回投与群と本剤 20mg 2 回投与群で同程度であった（62.8% vs. 63.1%）。また、安全性についても、40mg 単回投与と本剤 20mg 2 回投与で相違は認められなかった。以上より、成人及び 10 歳以上の小児に対して、40mg 単回吸入投与がインフルエンザウイルス感染症発症抑制効果において有効であることが確認され、さらに既承認用法・用量である本剤 20mg 1 日 1 回 2 日間投与と同程度の効果が認められたことから、40mg 単回吸入投与を予防の用法・用量として追加した。

なお、既承認用法・用量の設定に用いた連日予防投与試験（J307）<sup>5)</sup>では、Day 0（初回投与日）だけでなく、Day 1 及び Day 2 に、それぞれ 2 回目及び 3 回目の追加投与を行った。ここで 1 回投与量は J306 試験<sup>4)</sup>で、20mg 及び 40mg の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合が同程度であったことから、20mg を選択した。J307 試験の結果、本剤 20mg 2 回投与群及び本剤 20mg 3 回投与群の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合はプラセボ群と比較して統計的に有意に低く（Fisher の正確検定:  $P < 0.0001$  [本剤 20mg 2 回投与群及び本剤 20mg 3 回投与群]）、20mg 1 日 1 回 2 日間及び 3 日間投与は臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果を有することが検証された。インフルエンザウイルス感染症患者からのウイルス排出が多い時期に 2 回目又は 3 回目の追加投与を行ったことが効果を改善させ、十分な有効性が得られたと考えられた。用法間の検討では、投与回数による効果の違いはないことが確認され、より投与回数の少ない 20mg 1 日 1 回 2 日間投与を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

<b>7. 用法及び用量に関連する注意</b>		
<b>〈効能共通〉</b>		
7.1 本剤は、1 容器あたりラニナミビルオクタン酸エステルとして 20mg を含有し、薬剤が 2 ヶ所に充填されているので、次表のとおり吸入投与すること。〔14.1 参照〕		
	治療	予防
成人及び 10 歳以上の小児	2 容器（計 4 ヶ所）	1) 単回投与の場合 2 容器（計 4 ヶ所） 2) 2 日間投与の場合 1 回あたり 1 容器 （1 回あたり 2 ヶ所）
10 歳未満の小児	1 容器（2 ヶ所）	1 容器（2 ヶ所）
<b>〈治療〉</b>		
7.2 症状発現後、可能な限り速やかに投与を開始することが望ましい。症状発現から 48 時間を経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。		
<b>〈予防〉</b>		
7.3 次の点を注意して使用すること。		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・インフルエンザウイルス感染症患者に接触後 2 日以内に投与を開始する。接触から 48 時間を経過後に投与を開始した場合における有効性を裏付けるデータは得られていない。</li> <li>・本剤の服用開始から 10 日以降のインフルエンザウイルス感染症に対する予防効果は確認されていない。</li> </ul>		

解説：

**〈効能共通〉**

7.1 本剤は、1 容器あたりラニナミビルオクタン酸エステルとして 20mg を含有しており、薬剤が 2 ヶ所に充填されている。

＜治療に用いる場合＞

成人及び 10 歳以上の小児には 2 容器を投与し、計 4 ヶ所に充填された薬剤をそれぞれ吸入させるが、吸い残しをなくすために計 8 回吸入させること。

10 歳未満の小児には 1 容器を投与し、計 2 ヶ所に充填された薬剤をそれぞれ吸入させるが、吸い残しをなくすために計 4 回吸入させること。

＜予防に用いる場合＞

成人及び 10 歳以上の小児には 2 容器を投与し、計 4 ヶ所に充填された薬剤をそれぞれ吸入させるが、吸い残しをなくすために計 8 回吸入させること。また、2 日間投与の場合は 1 日ごとに 1 容器を投与し、計 2 ヶ所に充填された薬剤をそれぞれ吸入させるが、吸い残しをなくすために 1 容器につき計 4 回吸入させること。

10 歳未満の小児には 1 容器を投与し、計 2 ヶ所に充填された薬剤をそれぞれ吸入させるが、吸い残しをなくすために計 4 回吸入させること。

（「VIII.11.適用上の注意」参照）

本剤の吸入方法は、「XIII.備考」を参照のこと。

なお、本剤は適切に吸入投与できると判断された場合にのみ投与し、必要に応じて保護者の監督下での吸入などを指導すること。

**〈治療〉**

7.2. 本剤は、A 型及び B 型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを選択的に阻害<sup>7)</sup>し、新しく形成されたウイルスの感染細胞からの遊離を抑制することにより、ウイルスの増殖を抑制する薬剤であり、ウイルス自

体を直接破壊する作用はない。

また、インフルエンザ発症から 48 時間経過後に投与を開始した患者に対する有効性を裏付けるデータは得られていない。発症後、可能な限り速やかに投与を開始すること。

#### 〈予防〉

- 7.3 予防適応の国内臨床試験において、同居家族又は共同生活者がインフルエンザウイルス感染症を発症してから 48 時間以内に治験薬の投与を開始することとし、治験薬投与開始 10 日後までを評価期間として本剤のインフルエンザ発症抑制効果を評価した。したがって、インフルエンザウイルス感染症患者に接触後 2 日以内に投与を開始すること（接触から 48 時間を経過後に投与を開始した場合の有効性を裏付けるデータは得られていないこと）、服用開始から 10 日以降のインフルエンザウイルス感染症に対する予防効果は確認されていないことを記載した。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

	試験番号	試験の区分	対 象	有効性	安全性	薬物動態	概 要
有効性・安全性	J201	実薬対照試験 (第Ⅱ相)	インフルエンザウイルス感染症患者	◎	◎	—	オセルタミビルリン酸塩との無作為化二重盲検比較による探索的試験 (有効性、臨床用量の検討)
	A202	プラセボ対照試験 (第Ⅱ相)	インフルエンザウイルス感染症患者	◎	◎	—	プラセボ対照、無作為化二重盲検比較多施設共同試験 (有効性、安全性の検討、台湾における試験)
	J301	実薬対照試験 (第Ⅲ相)	インフルエンザウイルス感染症患者	◎	◎	—	オセルタミビルリン酸塩との無作為化二重盲検比較試験 [第Ⅲ相国際共同試験 (日本、台湾、韓国、香港)、単回吸入投与時の有効性、安全性、至適臨床用量の検討] (MARVEL 試験)
	J203	実薬対照試験 (第Ⅱ相)	インフルエンザウイルス感染症患者	◎	◎	—	オセルタミビルリン酸塩との無作為化二重盲検比較による探索的反復投与試験 (反復吸入投与時の有効性、安全性の検討)
	J304	非盲検比較試験 (第Ⅲ相)	インフルエンザウイルス感染症患者	◎	◎	◎	吸入容器比較のための無作為化比較試験 (単回吸入投与時の有効性、安全性、薬物動態の検討、吸入容器比較試験)
	J302	小児実薬対照試験 (第Ⅱ/Ⅲ相)	小児 (9 歳以下) のインフルエンザウイルス感染症患者	◎	◎	—	オセルタミビルリン酸塩との無作為化二重盲検比較試験 (単回吸入投与時の有効性、安全性、至適用量の検討)
	J303	小児用量比較試験 (第Ⅲ相)	未成年 (10 歳代) のインフルエンザウイルス感染症患者	◎	◎	—	無作為化二重盲検比較試験 (単回吸入投与時の有効性、安全性の検討)
	J305	製造販売後臨床試験	慢性呼吸器疾患を基礎疾患に有する A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者	◎	◎	—	慢性呼吸器疾患を有するインフルエンザウイルス感染症患者を対象としたオセルタミビルリン酸塩との無作為化二重盲検比較試験
	J306	接触後予防 (第Ⅲ相)	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者の同居家族又は共同生活者	◎	◎	—	インフルエンザウイルス感染症発症抑制効果の検証を目的としたプラセボとの無作為化二重盲検比較試験 (週一回予防投与)
	J307	接 触 後 予 防 2011 (第Ⅲ相)	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者の同居家族又は共同生活者	◎	◎	—	インフルエンザウイルス感染症発症抑制効果の検証を目的としたプラセボとの無作為化二重盲検比較試験 (連日予防投与)
	J308	小児予防試験 (第Ⅲ相)	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者の同居家族又は共同生活者である 10 歳未満の小児	◎	◎	—	インフルエンザウイルス感染症発症抑制効果の検証を目的としたプラセボとの無作為化二重盲検比較試験 (20mg 単回予防投与)
	J309	単回投与予防試験 (第Ⅲ相)	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者の同居家族又は共同生活者である 10 歳以上の被験者	◎	◎	—	インフルエンザウイルス感染症発症抑制効果の検証を目的としたプラセボとの無作為化二重盲検比較試験 (40mg 単回予防投与)
臨床薬理試験	J102	第Ⅰ相	健康成人男性	—	◎	◎	単回吸入投与時の安全性及び薬物動態の検討
	J103	第Ⅰ相	健康成人男性	—	◎	◎	反復 (3 日間) 吸入投与時の安全性及び薬物動態の検討
	J104	第Ⅰ相	健康高齢者、健康非高齢者	—	◎	◎	健康高齢者における単回、反復吸入投与時の安全性、薬物動態の検討
	J105	臨床薬理試験	腎機能低下患者、腎機能正常者	—	◎	◎	腎機能低下患者における単回吸入投与時の安全性、薬物動態の検討
	J106	第Ⅰ相	健康成人男性	—	◎	◎	単回吸入投与時の安全性及び薬物動態の検討 (高用量単回投与)
	J107	臨床薬理試験	健康成人男性	—	◎	◎	市販用吸入用容器を用いた単回吸入投与時の薬物動態の検討
	J108	臨床薬理試験	健康成人男性	—	◎	◎	市販用吸入用容器を用いた単回吸入投与時の気管支肺胞洗浄液中薬物動態及び安全性の検討
	J204	臨床薬理試験	小児 (15 歳以下) のインフルエンザウイルス感染症患者	◎	◎	◎	単回及び反復吸入投与時の薬物動態、安全性、有効性の検討

◎：評価項目    —：非検討項目

## (2)臨床薬理試験

1) 単回吸入投与試験 (J102)<sup>10</sup>、高用量単回吸入投与試験 (J106)

健康成人男性 40 例を対象としてラニナミビルオクタン酸エステル (以下、本剤) 5、10、20、40mg 又はプラセボを単回吸入投与した。また、高用量単回吸入投与試験では、健康成人男性 20 例を対象としてラニナミビルオクタン酸エステルとして 80、120mg、又はプラセボを単回吸入投与した。

その結果、本剤を 120mg まで単回吸入投与した時の安全性が確認された。

注：治療に用いる場合の本剤の成人における承認用量は 40mg である。

## 2) 反復 (3 日間) 吸入投与試験 (J103)

健康成人男性 16 例を対象として本剤 20、40mg 又はプラセボを反復吸入投与 (1 日 2 回、3 日間で 5 回投与) した。その結果、本剤 40mg を 1 日 2 回、計 5 回まで反復吸入投与した時の安全性が確認された。

注：治療に用いる場合の本剤の成人における承認用法・用量は 40mg 単回吸入投与である。

## 3) インフルエンザウイルス感染症小児 (15 歳以下) 患者を対象とした単回吸入投与試験 (J204)

15 歳以下の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者 33 例を対象として、本剤 20、40mg を単回、あるいは本剤 20mg を 2 回吸入投与したときの薬物動態、安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験を実施した。本剤及び活性代謝物ラニナミビルの平均血漿中濃度は、成人インフルエンザウイルス感染症患者及び成人健康被験者に単回吸入投与したときと類似した経時推移を示した。

注：治療に用いる場合の本剤の小児における承認用法・用量は 10 歳未満では 20mg、10 歳以上では 40mg 単回吸入投与である。

4) 単回吸入投与時の気管支肺胞洗浄液中薬物動態及び安全性の検討 (J108)<sup>9)</sup>

健康成人男性を対象として本剤 40mg を単回吸入投与し、投与 4 時間、8 時間、24 時間、48 時間、72 時間、168 時間、及び 240 時間後の、それぞれの時点ごとに 5 名の異なる被験者に対して気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage: BAL) \*を行った。血漿及び回収された洗浄液 (BAL 試料) 中の薬物濃度を測定し、肺胞粘液及び肺胞マクロファージ中の薬物挙動を評価した。本剤及び活性代謝物ラニナミビルは、インフルエンザウイルス感染症での標的部位の 1 つである肺胞内に長時間とどまり、ウイルス増殖抑制作用を示すのに十分な濃度を維持していることが確認された。また、本剤投与による安全性に大きな問題はなかった (薬物濃度推移について、「VII.5.(5) 1) 血漿、肺胞粘液、肺胞マクロファージ中濃度」参照)。

\*：気管支鏡を用いて、肺の一部に滅菌した生理食塩水を注入して回収し、回収した液 (洗浄液) から肺胞粘液中及び肺胞マクロファージ中の薬物濃度を解析する検査。

注：治療に用いる場合の本剤の成人における承認用法・用量は 40mg 単回吸入投与である。

## (3)用量反応探索試験

## 1) 成人

## ①インフルエンザウイルス感染症を対象としたオセルタミビルリン酸塩を対照とする無作為化二重盲検比較による探索的試験 (J201)

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者 324 例 (うち対照薬 83 例) を対象に本剤 5、10、20mg (単回吸入投与)、対照としてオセルタミビルリン酸塩 (1 日 2 回、5 日間経口投与) の計 4 群の無作為化二重盲検比較試験を実施した。体温が平熱 (腋窩体温：36.9℃以下) に回復するまでの時間を主要評価項目として検討した結果、本剤はいずれの用量も抗インフルエンザウイルス薬として有効であると考えられた。

## V. 治療に関する項目

---

なお、本剤 5、10、20mg で統計的に有意な用量反応関係は認められなかったものの、カプランマイヤープロットの推移ではラニナミビルオクタン酸エステル水和物の用量を増加すると効果が増す傾向が認められた。

注：治療に用いる場合の本剤の成人における承認用量は 40mg である。

### ②インフルエンザウイルス感染症を対象としたプラセボ対照の無作為化二重盲検比較による探索的単回投与試験（単回吸入投与時の有効性、安全性の検討）（台湾の臨床試験、A202）

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者 182 例（うちプラセボ 62 例）を対象に本剤 10、20mg を単回吸入投与したときの有効性、安全性を、プラセボを対照とした 3 群の無作為化二重盲検比較試験により検討した。

主要評価項目とした体温が平熱（耳内体温：37.2℃以下）に回復するまでの時間は、プラセボ群と本剤 10mg あるいは 20mg 群の間に有意差はなかったが、インフルエンザ罹病時間<sup>#</sup>は、プラセボ群に比べて本剤のいずれの群（中央値の差（95%信頼区間）は 10mg 群-22.0hr(-44.7~5.6)、20mg 群-34.1hr(-43.8~4.4)）でも短い傾向が示唆された。

#：「インフルエンザ罹病時間」とは、全てのインフルエンザ症状（頭痛、筋肉痛/関節痛、倦怠感、咽頭痛、咳嗽）が「なし」又は「軽度」に改善し、それらが 24 時間以上持続するまでの時間である。

注：治療に用いる場合の本剤の成人における承認用量は 40mg である。

## 2) 小児

「V.5.(2)3インフルエンザウイルス感染症小児（15 歳以下）患者を対象とした単回吸入投与試験（J204）」  
参照

## (4)検証的試験

## 1) 有効性検証試験

## 【A：治療試験成績】

## ①成人

インフルエンザウイルス感染症を対象としたオセルタミビルリン酸塩を対照とする無作為化二重盲検比較試験（第Ⅲ相国際共同試験：MARVEL\*試験、単回吸入投与時の有効性、安全性、至適臨床用量の検討）（J301）<sup>1)</sup>

日本、台湾、韓国、及び香港の計 127 医療機関で国際共同治験として実施した。

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者 1,003 例（うち対照薬 338 例）を対象として、本剤 20、40mg 単回吸入投与の有効性、安全性をオセルタミビルリン酸塩（1 日 2 回、5 日間経口投与）を対照として検討するとともに臨床至適用量の検討を行った。方法、患者背景は以下の表のとおりである。

## 方法

目的	成人（20 歳以上）の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象として、ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 又は 40mg を単回吸入投与したときの有効性について、インフルエンザ罹病時間を主要評価項目として、オセルタミビルリン酸塩に対する非劣性により検証した。
対象	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者 1,003 例 <sup>a)</sup> （2008/09 シーズン） 【選択基準】①インフルエンザウイルスキットにて陽性と判定され、医師がインフルエンザウイルス感染症と診断した患者 ②腋窩体温（同意取得時）：37.5℃以上 ③何らかのインフルエンザ症状 <sup>b)</sup> が最初に発現してから 36 時間以内（同意取得時） ④年齢（同意取得時）：20 歳以上 a) 実施国の内訳：（日本）787 例、（台湾）188 例、（韓国）21 例、（香港）7 例 b) 発熱（感）、頭痛、筋肉痛又は関節痛、疲労感、悪寒又は発汗、鼻症状、喉の痛み、咳
試験デザイン	対象患者をラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 群、ラニナミビルオクタン酸エステル 40mg 群、オセルタミビルリン酸塩群に無作為に割り付け、比較検討した。 【用法・用量】・ラニナミビルオクタン酸エステル：20mg、40mg、又はプラセボを単回吸入投与 ・オセルタミビルリン酸塩：1 回 75mg（オセルタミビルとして）、又はプラセボを 1 日 2 回 5 日間経口投与
評価項目	【主要評価項目】 ・インフルエンザ罹病時間 初回投与終了時刻から、全てのインフルエンザ症状（頭痛、筋肉痛又は関節痛、疲労感、悪寒又は発汗、鼻症状、喉の痛み、咳）が「なし」又は「軽度」に改善し、それらが 21.5 時間以上継続する最初の時点までの時間。 なお、インフルエンザ症状の程度は、0～3 の 4 段階（0：なし、1：ほとんど気にならない [軽度]、2：かなり気になる [中等度]、3：がまんできない [重度]）で患者が評価した。 <有効性判定基準> ラニナミビルオクタン酸エステル群とオセルタミビルリン酸塩群との中央値の差を算出し、その 95%信頼区間を一般化ウイルコクソン検定統計量に基づいて算出した。95%信頼区間の上限が 18 時間（非劣性限界値）未満であった場合に、「ラニナミビルオクタン酸エステルはインフルエンザウイルス感染症に対して有効な治療薬である」と判定することとした。  【主な副次評価項目】 ・体温が平熱に回復するまでの時間 初回投与終了時刻から平熱（腋窩体温：36.9℃以下）が 21.5 時間以上継続する最初の時点までの時間。 患者が 1 日 4 回、体温計を用いて測定した。 ・ウイルス力価 鼻腔又は咽頭のぬぐい液中のウイルス力価を評価した（算出範囲：1.5～7.5（log TCID <sub>50</sub> /mL））。  【安全性】・有害事象 ・臨床検査値 ・バイタルサイン

注：治療に用いる場合の本剤の成人における承認用量は 40mg である。

安全性評価については、本剤 20mg 群も含めて解析評価対象とした。

\*： **M**ultinational **A**sian Clinical **R**esearch for Influenza **V**irus **E**xtermination on **L**ong Acting Neuraminidase-Inhibitor



## 患者背景 (FAS※)

	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg (n=326)	ラニナミビルオクタン酸 エステル 40mg (n=334)	オセルタミビル リン酸塩群 (n=336)
年齢 (歳)			
Mean±SD	35.6±11.7	34.9±11.5	34.7±11.3
範囲	20~73	20~73	20~77
男性 (%)	162 (49.7)	179 (53.6)	178 (53.0)
女性 (%)	164 (50.3)	155 (46.4)	158 (47.0)
インフルエンザワクチン接種歴あり (%)	67 (20.6)	50 (15.0)	64 (19.0)
ウイルス陽性 (迅速診断テスト) (%)	326 (100.0)	334 (100.0)	336 (100.0)
インフルエンザ感染			
A/H1N1 型 (%)	215 (66.0)	218 (65.3)	212 (63.1)
A/H3N2 型 (%)	102 (31.3)	108 (32.3)	112 (33.3)
B 型 (%)	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
陰性 (%)	7 (2.1)	8 (2.4)	11 (3.3)
開始時の体温 (°C)、Mean±SD	38.56±0.72	38.54±0.72	38.47±0.78
開始時のインフルエンザ症状スコア	11.3 (3.1)	11.4 (3.2)	11.4 (3.7)
インフルエンザ発症から投与終了までの時間 (hr)、Mean±SD	24.01±7.89	23.52±8.27	24.25±8.28
外来患者 (%)	325 (99.7)	334 (100)	332 (98.8)
合併症あり (%)	117 (35.9)	125 (37.4)	120 (35.7)

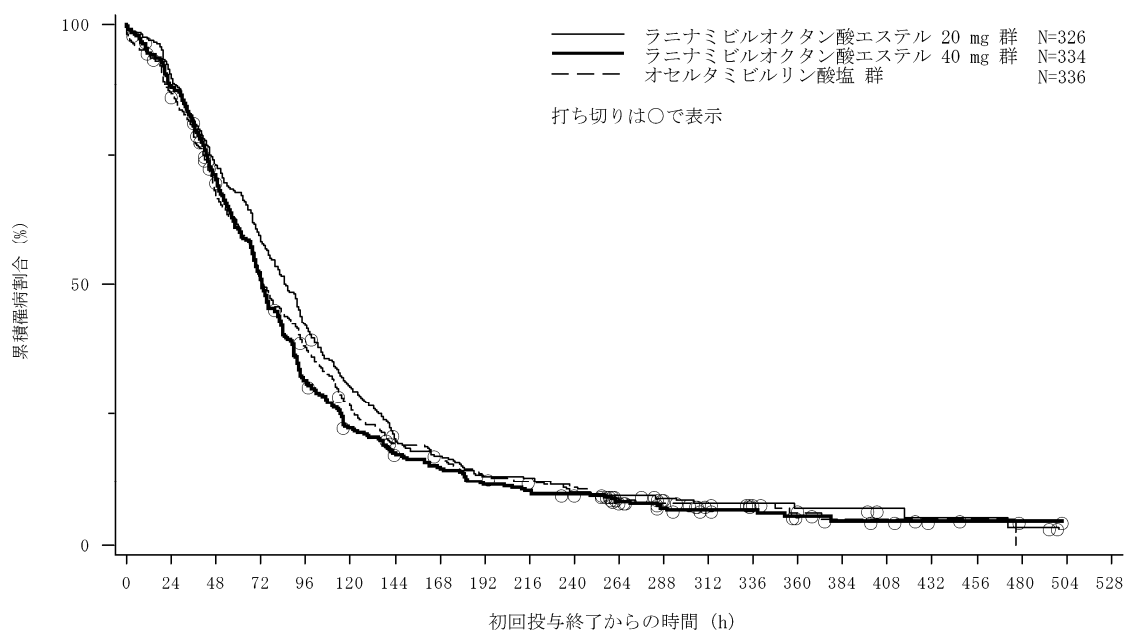
※Full Analysis Set (最大の解析対象集団)

## 結果

## i) 主要評価項目

主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロットにおいて、中央値は次表のとおり本剤 20mg 群で 85.8hr、40mg 群で 73.0hr、オセルタミビルリン酸塩群で 73.6hr であった。本剤各群とオセルタミビルリン酸塩群との中央値の差 (95%信頼区間) は、本剤 20mg 群で 12.2 (-1.5 ~ 17.2) hr、40mg 群で -0.6 (-9.9 ~ 6.9) hr で、いずれの群とも 95%信頼区間の上限は非劣性限界値として事前に定めた 18 時間を下回り、本剤はインフルエンザウイルス感染症に対して有効な治療薬であることが検証された。また、本剤 40mg 群は 20mg 群に比し、インフルエンザ罹病時間が有意に短く、用量反応関係が示された。

## インフルエンザ罹病時間（ Kaplan-Meierプロット ）（FAS）



## インフルエンザ罹病時間

	FAS		
	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 群	ラニナミビルオクタン酸 エステル 40mg 群	オセルタミビル リン酸塩群
インフルエンザ罹病時間 中央値 (95%信頼区間) (hr) <sup>a)</sup>	N=326 85.8 (76.5~92.8)	N=334 73.0 (68.4~80.8)	N=336 73.6 (68.5~83.3)
ラニナミビルオクタン酸エステル群-オセルタミビルリン酸塩群 中央値の差 (95%信頼区間) <sup>b,e)</sup>	12.2 (-1.5~17.2)	-0.6 (-9.9~6.9)	—
<i>P</i> 値 <sup>c)</sup>	0.1043	0.7481	—
ラニナミビルオクタン酸エステル 40mg 群-同 20mg 群 中央値の差 (95%信頼区間) <sup>d)</sup>	—	-12.8 (-18.2~-0.4)	—
<i>P</i> 値 <sup>c)</sup>	—	0.0384	—

## ウイルス型・亜型別のインフルエンザ罹病時間：主要評価項目サブグループ解析

	FAS		
	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 群	ラニナミビルオクタン酸 エステル 40mg 群	オセルタミビル リン酸塩群
インフルエンザ罹病時間 (A/H1N1) 中央値 (95%信頼区間) (hr) <sup>a)</sup>	N=215 82.9 (73.0~91.8)	N=218 74.0 (69.3~82.0)	N=212 77.5 (70.2~93.8)
中央値の差 (95%信頼区間) <sup>b)</sup>	5.4 (-10.7~11.6)	-3.5 (-15.2~6.8)	—
<i>P</i> 値 <sup>c)</sup>	0.9145	0.4617	—
インフルエンザ罹病時間 (A/H3N2) 中央値 (95%信頼区間) (hr) <sup>a)</sup>	N=102 91.2 (71.6~116.8)	N=108 72.5 (57.8~88.6)	N=112 67.5 (53.5~76.3)
中央値の差 (95%信頼区間) <sup>b)</sup>	23.7 (3.4~38.7)	5.0 (-7.3~19.8)	—
<i>P</i> 値 <sup>c)</sup>	0.0141	0.3663	—

ii) 副次評価項目

副次評価項目である体温が平熱（36.9℃以下）に回復するまでの時間は、本剤 20mg 群、40mg 群、及びオセルタミビルリン酸塩群は同様な推移で回復した。また、ウイルスカ価が検出限界値未満となった被験者の割合は、以下の表「ウイルスカ価」のとおり、Day 3 で本剤 20mg 群で 65.9% (213/323)、40mg 群で 72.4% (239/330)、オセルタミビルリン酸塩群で 62.3% (208/334) であり、本剤 40mg 群でオセルタミビルリン酸塩群に比べて有意に高かった（Fisher の正確検定： $P=0.0063$ ）。

体温が平熱に回復するまでの時間

	FAS		
	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 群	ラニナミビルオクタン酸 エステル 40mg 群	オセルタミビル リン酸塩群
体温が平熱に回復するまでの時間 中央値 (95%信頼区間) (hr) <sup>a)</sup>	N=326 58.0 (52.3~66.9)	N=334 55.3 (46.6~64.0)	N=336 54.7 (48.2~62.2)
中央値の差 (95%信頼区間) <sup>b)</sup>	3.3 (-2.8~9.1)	0.6 (-5.8~5.7)	
<i>P</i> 値 <sup>c)</sup>	0.3188	0.9813	

a) カプランマイヤー法により推定

b) (ラニナミビルオクタン酸エステル群-オセルタミビルリン酸塩群) として算出

c) 一般化ウイルコクソン検定

d) (ラニナミビルオクタン酸エステル 40mg 群-ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 群) として算出

e) 非劣性限界値：18 時間

ウイルスカ価

	FAS		
	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 群	ラニナミビルオクタン酸 エステル 40mg 群	オセルタミビル リン酸塩群
Day 1 (ベースライン)	N=325	N=334	N=336
中央値 (log TCID <sub>50</sub> /mL) (範囲)	2.70 (1.5~7.5)	2.50 (1.5~7.5)	2.70 (1.5~7.5)
検出限界値未満の被験者数 <sup>a)</sup> (%)	35 (10.8)	40 (12.0)	30 (8.9)
割合の差 <sup>b)</sup>	1.8 (-2.7~6.4)	3.0 (-1.6~7.7)	—
<i>P</i> 値 <sup>c)</sup>	0.4365	0.2086	—
Day 3 (Day 2-4)	N=323	N=330	N=334
中央値 (log TCID <sub>50</sub> /mL) (範囲)	1.50 (1.5~6.0)	1.50 (1.5~5.0)	1.50 (1.5~7.5)
検出限界値未満の被験者数 <sup>a)</sup> (%)	213 (65.9)	239 (72.4)	208 (62.3)
割合の差 <sup>b)</sup>	3.7 (-3.7~11.0)	10.1 (3.1~17.2)	—
<i>P</i> 値 <sup>c)</sup>	0.3305	0.0063	—
Day 6 (Day 5-7)	N=323	N=325	N=328
中央値 (log TCID <sub>50</sub> /mL) (範囲)	1.50 (1.5~1.7)	1.50 (1.5~2.0)	1.50 (1.5~2.2)
検出限界値未満の被験者数 <sup>a)</sup> (%)	321 (99.4)	318 (97.8)	323 (98.5)
割合の差 <sup>b)</sup>	0.9 (-0.7~2.5)	-0.6 (-2.7~1.4)	—
<i>P</i> 値 <sup>c)</sup>	0.4507	0.5760	—

## ウイルス型・亜型別のウイルス力価：副次評価項目サブグループ解析

	A/H1N1 型 (FAS)		
	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 群	ラニナミビルオクタン酸 エステル 40mg 群	オセルタミビル リン酸塩群
Day 1 (ベースライン)	N=214	N=218	N=212
中央値 (log TCID <sub>50</sub> /mL) (範囲)	2.70 (1.5~7.5)	2.50 (1.5~7.5)	2.70 (1.5~7.5)
検出限界値未満の被験者数 <sup>a)</sup> (%)	20 (9.3)	19 (8.7)	15 (7.1)
割合の差 <sup>b)</sup>	2.3 (-2.9~7.5)	1.6 (-3.5~6.7)	—
P 値 <sup>c)</sup>	0.4810	0.5938	—
Day 3 (Day 2-4)	N=213	N=216	N=212
中央値 (log TCID <sub>50</sub> /mL) (範囲)	1.50 (1.5~4.5)	1.50 (1.5~5.0)	1.50 (1.5~4.7)
検出限界値未満の被験者数 <sup>a)</sup> (%)	145 (68.1)	155 (71.8)	121 (57.1)
割合の差 <sup>b)</sup>	11.0 (1.9~20.1)	14.7 (5.7~23.7)	—
P 値 <sup>c)</sup>	0.0212	0.0017	—
Day 6 (Day 5-7)	N=214	N=212	N=206
中央値 (log TCID <sub>50</sub> /mL) (範囲)	1.50 (1.5~1.7)	1.50 (1.5~2.0)	1.50 (1.5~2.2)
検出限界値未満の被験者数 <sup>a)</sup> (%)	213 (99.5)	206 (97.2)	202 (98.1)
割合の差 <sup>b)</sup>	1.5 (-0.6~3.6)	-0.9 (-3.8~2.0)	—
P 値 <sup>c)</sup>	0.2079	0.7512	—

	A/H3N2 型 (FAS)		
	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 群	ラニナミビルオクタン酸 エステル 40mg 群	オセルタミビル リン酸塩群
Day 1 (ベースライン)	N=102	N=108	N=112
中央値 (log TCID <sub>50</sub> /mL) (範囲)	2.70 (1.5~6.0)	2.70 (1.5~5.5)	2.70 (1.5~5.7)
検出限界値未満の被験者数 <sup>a)</sup> (%)	10 (9.8)	14 (13.0)	8 (7.1)
割合の差 <sup>b)</sup>	2.7 (-4.8~10.1)	5.8 (-2.1~13.7)	—
P 値 <sup>c)</sup>	0.6232	0.1803	—
Day 3 (Day 2-4)	N=101	N=107	N=110
中央値 (log TCID <sub>50</sub> /mL) (範囲)	1.50 (1.5~3.5)	1.50 (1.5~3.7)	1.50 (1.5~4.3)
検出限界値未満の被験者数 <sup>a)</sup> (%)	62 (61.4)	77 (72.0)	79 (71.8)
割合の差 <sup>b)</sup>	-10.4 (-23.1~2.3)	0.1 (-11.8~12.1)	—
P 値 <sup>c)</sup>	0.1431	1.0000	—
Day 6 (Day 5-7)	N=100	N=106	N=110
中央値 (log TCID <sub>50</sub> /mL) (範囲)	1.50 (1.5~1.5)	1.50 (1.5~1.5)	1.50 (1.5~1.5)
検出限界値未満の被験者数 <sup>a)</sup> (%)	99 (99.0)	105 (99.1)	109 (99.1)
割合の差 <sup>b)</sup>	-0.1 (-2.7~2.5)	0.0 (-2.6~2.5)	—
P 値 <sup>c)</sup>	1.0000	1.0000	—

a) 1.5 未満が検出限界値

b) (ラニナミビルオクタン酸エステル群-オセルタミビルリン酸塩群) として算出

c) Fisher の正確検定 (オセルタミビルリン酸塩群との比較)

## iii) 安全性

副作用発現率は本剤 20mg 群で 11.0% (36/326 例)、本剤 40mg 群で 13.1% (44/337 例)、オセルタミビルリン酸塩群で 12.5% (42/336 例) であった。本剤 20mg 群、40mg 群、オセルタミビルリン酸塩群の主な副作用は、下痢 [各々 4.6% (15 例)、6.5% (22 例)、6.5% (22 例)]、ALT 増加 [各々 1.2% (4 例)、0.9% (3 例)、0.6% (2 例)]、悪心 [各々 0.9% (3 例)、0.9% (3 例)、1.5% (5 例)]、嘔吐 [各々 0.3% (1 例)、0.3% (1 例)、1.5% (5 例)] であった。治験中止に至った有害事象発現率は、本剤 20mg 群では 1.2% [4/326 例 (肺炎 2 例、急性副鼻腔炎及び第 4 脳神経麻痺 1 例、副鼻腔炎 1 例)]、本剤 40mg 群では 0.9% [3/337 例 (下痢及び気管支炎 1 例、気管支肺炎 1 例、異常な夢 1 例)]、オセルタミビルリン酸塩群では 0.3% [1/336 例 (ワレンベルグ症候群 1 例)] であった。重篤な有害事象はオセルタミビルリン酸塩群で、肺炎 1 例、ワレンベルグ症候群 1 例に認められたが因果関係は「関連なし」と判定された。

②小児

a)インフルエンザウイルス感染症小児（9歳以下）患者を対象としたオセルタミビルリン酸塩（ドライシロップ製剤）を対照とする無作為化二重盲検比較試験（単回吸入投与）（J302）<sup>2)</sup>

9歳以下のA型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者186例（うち対照薬62例）を対象として、本剤20、40mgを単回吸入投与したときの有効性及び安全性を検討するため、オセルタミビルリン酸塩（ドライシロップ製剤）を対照とする3群の無作為化二重盲検比較試験を実施した。方法は以下のとおりである。

方法

目的	小児（9歳以下）のA型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者を対象として、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg又は40mgを単回吸入投与したときの有効性及び安全性を検討するために、オセルタミビルリン酸塩を対照とした無作為化二重盲検比較試験を実施した。
対象	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者186例（2008/09シーズン） <b>【選択基準】</b> ①インフルエンザウイルスキットにて陽性と判定され、医師がインフルエンザウイルス感染症と診断した患者 ②腋窩体温（同意取得時）：38.0℃以上 ③何らかのインフルエンザ症状*が最初に発現してから36時間以内（同意取得時） ④年齢（最終の治験薬投与時）：9歳以下 ⑤専用の吸入容器を用いた吸入が可能であると医師が判断した患者 ※：発熱（感）、鼻症状、咳など
試験デザイン	対象患者をラニナミビルオクタン酸エステル20mg群、ラニナミビルオクタン酸エステル40mg群、オセルタミビルリン酸塩群に無作為に割り付け、比較検討した。 <b>【用法・用量】</b> ・ラニナミビルオクタン酸エステル：20mg、40mg、又はプラセボを単回吸入投与 ・オセルタミビルリン酸塩：1回2mg/kg（オセルタミビルとして）、又はプラセボを1日2回5日間経口投与（ただし、体重が37.5kg以上の患者では1回75mg（オセルタミビルとして））
評価項目	<b>【主要評価項目】</b> ・インフルエンザ罹病時間（体温の基準：37.4℃以下） 初回投与終了時刻から、鼻症状及び咳の2症状が「なし」又は「軽度」に改善し、かつ体温が37.4℃以下となって、それらが21.5時間以上継続する最初の時点までの時間。 なお、インフルエンザ症状の程度は、0～3の4段階（0：なし、1：ほとんど気にならない〔軽度〕、2：かなり気になる〔中等度〕、3：がまんできない〔重度〕）で評価した。 <b>【主な副次評価項目】</b> ・体温が回復するまでの時間（体温の基準：37.4℃以下） 初回投与終了時刻から平熱（腋窩体温：37.4℃以下）が21.5時間以上継続する最初の時点までの時間。 ・ウイルス力価 鼻腔又は咽頭のぬぐい液中のウイルス力価を評価した（算出範囲：1.5～7.5（log TCID <sub>50</sub> /mL））。 <b>【安全性】</b> ・有害事象 ・臨床検査

注：治療に用いる場合の本剤の10歳未満の小児における承認用量は20mgである。

安全性評価については、本剤40mg群も含めて解析評価対象とした。

## 患者背景 a)

	投与群		
	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 群 (n=61)	ラニナミビルオクタン酸 エステル 40mg 群 (n=61)	オセルタミビル リン酸塩群 (n=62)
年齢 (歳) (Mean±SD) 範囲	6.9±1.5 4~9	6.8±1.4 3~9	6.7±1.5 3~9
男性 (%)	36 (59.0)	32 (52.5)	34 (54.8)
女性 (%)	25 (41.0)	29 (47.5)	28 (45.2)
身長 (cm) (Mean±SD)	120.83±9.43	120.72±9.39	121.60±10.44
体重 (kg) (Mean±SD)	23.12±4.93	23.09±5.40	23.68±5.23
インフルエンザワクチン接種歴			
有 (%)	30 (49.2)	34 (55.7)	22 (35.5)
無 (%)	31 (50.8)	27 (44.3)	40 (64.5)
ウイルス陽性 (%) (rapid diagnostic test)	61 (100.0)	61 (100.0)	62 (100.0)
インフルエンザウイルス感染 (検査)			
陽性 (%)	61 (100.0)	61 (100.0)	58 (93.5)
陰性 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.5)
ウイルス型・亜型 b)			
A/H1N1 (%)	40 (65.6)	40 (65.6)	32 (51.6)
A/H3N2 (%)	12 (19.7)	11 (18.0)	16 (25.8)
B (%)	9 (14.8)	10 (16.4)	10 (16.1)
開始時体温 (°C) (Mean±SD)	38.84±0.65	38.86±0.54	38.63±0.53
開始時の症状スコア c) (Mean±SD)	2.7±1.3	2.2±1.3	2.6±1.3
インフルエンザ発症から投与終了までの時間 (hr) (Mean±SD)	18.19±8.13	18.19±7.74	19.09±8.50

a) 患者背景において 3 群間に有意差なし

b) インフルエンザウイルスの型は、タイプ特異的プライマーを用いた RT-PCR 法、ウイルス抗体価を決定

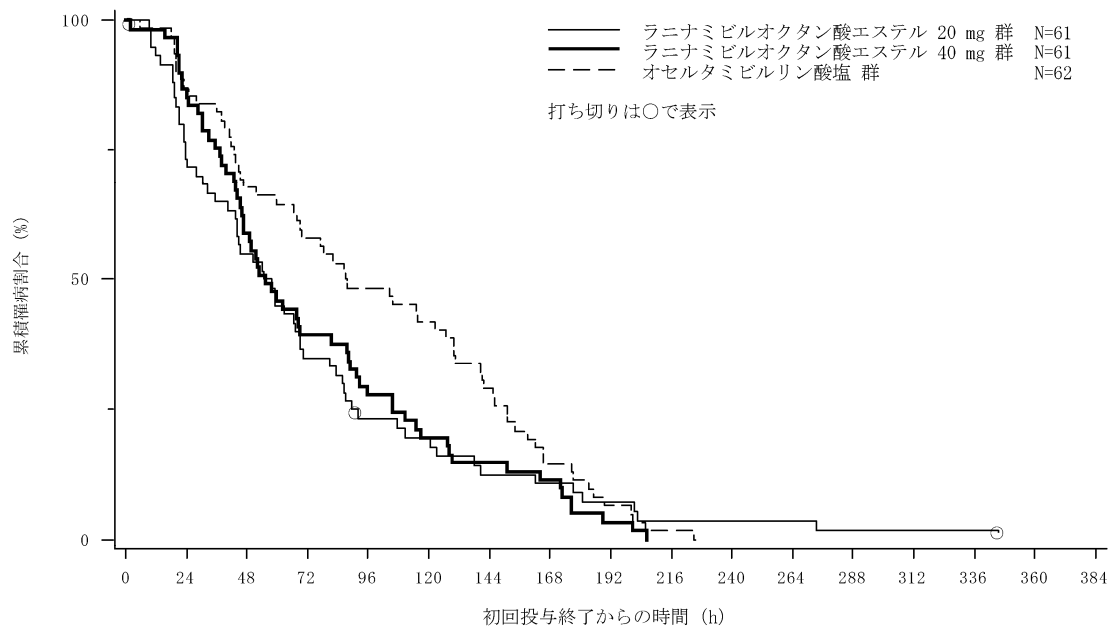
c) 「方法」欄の「評価項目」の【主要評価項目】参照

## 結果

## i) 主要評価項目

主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロットにおいて、中央値は、本剤 20mg 群で 56.4hr、本剤 40mg 群で 55.4hr、オセルタミビルリン酸塩群で 87.3hr であった。本剤各群とオセルタミビルリン酸塩群との中央値の差(95%信頼区間)は、本剤 20mg 群で-31.0(-50.3~-5.5) hr、本剤 40mg 群で-31.9(-43.4~0.5) hr であり、オセルタミビルリン酸塩群に比べて本剤 20mg 群は有意にインフルエンザ罹病時間が短く(一般化ウイルコクソン検定、 $P=0.0099$ )、本剤 40mg 群は統計学的に有意ではないもののインフルエンザ罹病時間が短かった。

インフルエンザ罹病時間（カプランマイヤープロット、体温の基準：37.4℃以下）（FAS）



インフルエンザ罹病時間（体温の基準：37.4℃以下）（FAS） (hr)

項目	投与群		
	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 群	ラニナミビルオクタン酸 エステル 40mg 群	オセルタミビル リン酸塩群
被験者数	61	61	62
中央値 <sup>a)</sup>	56.4	55.4	87.3
中央値の95%信頼区間 <sup>a)</sup>	43.7~69.2	46.3~81.3	67.9~129.7
中央値の差 <sup>b)</sup>	-31.0	-31.9	-
中央値の差の95%信頼区間	-50.3~-5.5	-43.4~0.5	-
<i>P</i> 値 <sup>c)</sup>	0.009	0.059	-

a) カプランマイヤー法により推定

b) (ラニナミビルオクタン酸エステル群-オセルタミビルリン酸塩群) として算出

c) オセルタミビルリン酸塩群を対照群とした一般化ウイルコクソン検定

## ウイルス型・亜型別のインフルエンザ罹病時間（FAS）：主要評価項目サブグループ解析 (hr)

ウイルス型・亜型	投与群		
	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 群	ラニナミビルオクタン酸 エステル 40mg 群	オセルタミビル リン酸塩群
<b>A/H1N1 型</b>			
被験者数	40	40	32
中央値 <sup>a)</sup>	44.3	49.6	110.5
中央値の 95%信頼区間	24.3～58.9	39.7～62.1	68.8～141.9
中央値の差 <sup>b)</sup> (95%信頼区間)	-66.2 (-81.2～-18.5)	-60.9 (-71.0～-10.2)	
<i>P</i> 値 <sup>c)</sup>	0.001	0.007	
<b>A/H3N2 型</b>			
被験者数	12	11	16
中央値 <sup>a)</sup>	70.4	88.6	44.3
中央値の 95%信頼区間	30.3～110.9	43.5～114.9	22.9～82.1
中央値の差 <sup>b)</sup> (95%信頼区間)	26.2 (-24.8～51.2)	44.4 (-14.8～68.5)	
<i>P</i> 値 <sup>c)</sup>	0.591	0.168	
<b>B 型</b>			
被験者数	9	10	10
中央値 <sup>a)</sup>	83.5	77.6	127.8
中央値の 95%信頼区間	66.6～107.8	51.8～95.8	77.1～165.3
中央値の差 <sup>b)</sup> (95%信頼区間)	-44.3 (-93.8～36.1)	-50.2 (-104.4～10.4)	
<i>P</i> 値 <sup>c)</sup>	0.413	0.147	

a) カプランマイヤー法により推定

b) (ラニナミビルオクタン酸エステル群-オセルタミビルリン酸塩群) として算出

c) オセルタミビルリン酸塩群を対照群とした一般化ウイルコクソン検定

## ii) 副次評価項目

副次評価項目の体温が 37.4°C 以下に回復するまでの時間では、本剤 20mg 群、本剤 40mg 群、オセルタミビルリン酸塩群でそれぞれ 33.5、38.1、40.9 時間であり、有意差は認められなかった（一般化ウイルコクソン検定： $P=0.128$ ）。

副次評価項目のウイルス力価では、鼻腔又は咽頭ぬぐい液を採取して算出したウイルス力価が検出された 9 歳以下の小児患者の割合は、投与 3 日目では本剤 20mg 群、オセルタミビルリン酸塩群でそれぞれ 51.7、46.8% であり、有意差は認められなかったが（Fisher の正確検定： $p=0.717$ ）、投与 6 日目では本剤 20mg 群、オセルタミビルリン酸塩群で 6.7、21.0% となり、本剤 20mg 群はオセルタミビルリン酸塩群に比べ、有意に低いことが示された（Fisher の正確検定： $P=0.0346$ ）。

## 体温が回復するまでの時間（体温の基準：37.4°C 以下）（FAS） (hr)

項目	投与群		
	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 群	ラニナミビルオクタン酸 エステル 40mg 群	オセルタミビル リン酸塩群
被験者数	61	61	62
中央値 <sup>a)</sup>	33.5	38.1	40.9
中央値の 95%信頼区間	22.5～43.8	24.4～43.5	33.0～46.4
中央値の差 <sup>b)</sup>	-7.4	-2.8	-
中央値の差の 95%信頼区間	-16.0～1.7	-13.2～3.2	-
<i>P</i> 値 <sup>c)</sup>	0.128	0.423	-

a) カプランマイヤー法により推定

b) (ラニナミビルオクタン酸エステル群-オセルタミビルリン酸塩群) として算出

c) オセルタミビルリン酸塩群を対照群とした一般化ウイルコクソン検定



ウイルス型・亜型別の体温が回復するまでの時間（体温の基準：37.4℃以下）（FAS）：副次評価項目サブグループ解析

ウイルス型・亜型	投与群		
	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 群	ラニナミビルオクタン酸 エステル 40mg 群	オセルタミビル リン酸塩群
<b>A/H1N1 型</b>			
被験者数	40	40	32
中央値 <sup>a)</sup> (hr) (95%信頼区間)	23.8 (20.1~38.3)	30.5 (21.4~41.6)	49.3 (33.5~62.8)
中央値の差 <sup>b)</sup> (95%信頼区間)	-25.5 (-30.4~-4.4)	-18.8 (-27.7~-0.5)	
P 値 <sup>c)</sup>	0.006	0.034	
<b>A/H3N2 型</b>			
被験者数	12	11	16
中央値 <sup>a)</sup> (hr) (95%信頼区間)	34.5 (9.6~70.4)	42.9 (24.3~46.3)	21.3 (19.3~31.6)
中央値の差 <sup>b)</sup> (95%信頼区間)	13.2 (-10.2~35.0)	21.6 (1.3~25.8)	
P 値 <sup>c)</sup>	0.551	0.018	
<b>B 型</b>			
被験者数	9	10	10
中央値 <sup>a)</sup> (hr) (95%信頼区間)	59.0 (43.6~83.5)	48.6 (38.1~67.7)	45.6 (40.8~86.5)
中央値の差 <sup>b)</sup> (95%信頼区間)	13.4 (-27.6~37.5)	3.0 (-31.0~26.3)	
P 値 <sup>c)</sup>	0.872	0.911	

a) カプランマイヤー法により推定

b) (ラニナミビルオクタン酸エステル群-オセルタミビルリン酸塩群) として算出

c) オセルタミビルリン酸塩群を対照群とした一般化ウイルコクソン検定

ウイルス力価 (FAS)

(log TCID<sub>50</sub>/mL)

検査 時期	投与群	評価 被験 者数	算術 平均 値 <sup>a)</sup>	中央 値 <sup>a)</sup>	検出限界値未 満の被験者数 <sup>b)</sup> (%)	割合 の差 <sup>c)</sup>	差の 95% 信頼区間	P 値 <sup>d)</sup>
試験 開始時	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 群	61	3.03	2.50	10 (16.4)	6.7	-5.1~18.6	0.2963
	ラニナミビルオクタン酸 エステル 40mg 群	61	3.31	2.50	6 (9.8)	0.2	-10.3~10.6	1.0000
	オセルタミビル リン酸塩群	62	3.19	2.50	6 (9.7)	-	-	-
3 日目	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 群	60	2.03	1.50	29 (48.3)	-4.9	-22.6~12.8	0.7173
	ラニナミビルオクタン酸 エステル 40mg 群	61	1.94	1.50	35 (57.4)	4.2	-13.4~21.7	0.7179
	オセルタミビル リン酸塩群	62	2.34	1.50	33 (53.2)	-	-	-
6 日目	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 群	60	1.58	1.50	56 (93.3)	14.3	2.4~26.2	0.0346
	ラニナミビルオクタン酸 エステル 40mg 群	61	1.54	1.50	53 (86.9)	7.9	-5.4~21.1	0.3384
	オセルタミビル リン酸塩群	62	1.75	1.50	49 (79.0)	-	-	-

a) 検出限界値未満 (1.5 未満) の場合は 1.5 として扱って算出した。

b) 1.5 未満が検出限界値

c) (ラニナミビルオクタン酸エステル群-オセルタミビルリン酸塩群) として算出

d) オセルタミビルリン酸塩群を対照群とした Fisher の正確検定

## ウイルス型・亜型別のウイルス力価：副次評価項目サブグループ解析

	A/H1N1 型 (FAS)		
	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 群	ラニナミビルオクタン酸 エステル 40mg 群	オセルタミビル リン酸塩群
<b>Day 1 (Baseline)</b>			
被験者数	40	40	32
中央値 (範囲) (logTCID <sub>50</sub> /mL) <sup>a)</sup>	2.00 (1.5~4.5)	2.20 (1.5~7.5)	2.35 (1.5~7.0)
検出限界値未満の被験者数 (%) <sup>b)</sup>	8 (20.0)	3 (7.5)	4 (12.5)
割合の差 (%) <sup>c)</sup> (95%信頼区間)	7.5 (-9.4~24.4)	-5.0 (-19.1~9.1)	
<i>P</i> 値 <sup>e)</sup>	0.5292	0.6923	
<b>Day 3 (day 2-4) <sup>d)</sup></b>			
被験者数	39	40	32
中央値 (範囲) (logTCID <sub>50</sub> /mL) <sup>a)</sup>	1.50(1.5~4.0)	1.50(1.5~3.5)	1.50(1.5~4.3)
検出限界値未満の被験者数 (%) <sup>b)</sup>	22 (56.4)	25 (62.5)	18 (56.3)
割合の差 (%) <sup>c)</sup> (95%信頼区間)	0.2 (-23.0~23.3)	6.3 (-16.6~29.1)	
<i>P</i> 値 <sup>e)</sup>	1.0000	0.6348	
<b>Day 6 (day 5-7) <sup>d)</sup></b>			
被験者数	40	40	32
中央値 (範囲) (logTCID <sub>50</sub> /mL) <sup>a)</sup>	1.50 (1.5~1.5)	1.50 (1.5~2.0)	1.50 (1.5~3.5)
検出限界値未満の被験者数 (%) <sup>b)</sup>	40 (100.0)	36 (90.0)	24 (75.0)
割合の差 (%) <sup>c)</sup> (95%信頼区間)	25.0 (10.0~40.0)	15.0 (-2.6~32.6)	
<i>P</i> 値 <sup>e)</sup>	0.0009	0.1168	

	A/H3N2 型 (FAS)		
	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 群	ラニナミビルオクタン酸 エステル 40mg 群	オセルタミビル リン酸塩群
<b>Day 1 (Baseline)</b>			
被験者数	12	11	16
中央値 (範囲) (logTCID <sub>50</sub> /mL) <sup>a)</sup>	2.60 (1.5~4.5)	2.50 (1.5~7.5)	2.20 (1.5~5.2)
検出限界値未満の被験者数 (%) <sup>b)</sup>	2 (16.7)	3 (27.3)	1 (6.3)
割合の差 (%) <sup>c)</sup> (95%信頼区間)	10.4 (-13.8~34.6)	21.0 (-7.8~49.9)	
<i>P</i> 値 <sup>e)</sup>	0.5604	0.2729	
<b>Day 3 (day 2-4) <sup>d)</sup></b>			
被験者数	12	11	16
中央値 (範囲) (logTCID <sub>50</sub> /mL) <sup>a)</sup>	1.50 (1.5~4.0)	1.50 (1.5~3.7)	1.50 (1.5~3.0)
検出限界値未満の被験者数 (%) <sup>b)</sup>	5 (41.7)	7 (63.6)	12 (75.0)
割合の差 (%) <sup>c)</sup> (95%信頼区間)	-33.3 (-68.4~1.7)	-11.4 (-46.8~24.1)	
<i>P</i> 値 <sup>e)</sup>	0.1212	0.6754	
<b>Day 6 (day 5-7) <sup>d)</sup></b>			
被験者数	11	11	16
中央値 (範囲) (logTCID <sub>50</sub> /mL) <sup>a)</sup>	1.50 (1.5~1.7)	1.50 (1.5~2.5)	1.50 (1.5~1.5)
検出限界値未満の被験者数 (%) <sup>b)</sup>	10 (90.9)	10 (90.9)	16 (100.0)
割合の差 (%) <sup>c)</sup> (95%信頼区間)	-9.1 (-26.1~7.9)	-9.1 (-26.1~7.9)	
<i>P</i> 値 <sup>e)</sup>	0.4074	0.4074	

V. 治療に関する項目

	B 型 (FAS)		
	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 群	ラニナミビルオクタン酸 エステル 40mg 群	オセルタミビル リン酸塩群
<b>Day 1 (Baseline)</b>			
被験者数	9	10	10
中央値 (範囲) (logTCID <sub>50</sub> /mL) <sup>a)</sup>	7.00 (2.0~7.5)	6.65 (1.5~7.5)	6.80 (3.3~7.5)
検出限界値未満の被験者数 (%) <sup>b)</sup>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
割合の差 (%) <sup>c)</sup> (95%信頼区間)	0.0	0.0	
<i>P</i> 値 <sup>e)</sup>			
<b>Day 3 (day 2-4) <sup>d)</sup></b>			
被験者数	9	10	10
中央値 (範囲) (logTCID <sub>50</sub> /mL) <sup>a)</sup>	2.00 (1.5~7.5)	2.60 (1.5~5.7)	5.50 (1.5~7.0)
検出限界値未満の被験者数 (%) <sup>b)</sup>	2 (22.2)	3 (30.0)	1 (10.0)
割合の差 (%) <sup>c)</sup> (95%信頼区間)	12.2 (-20.7~45.1)	20.0 (-13.9~53.9)	
<i>P</i> 値 <sup>e)</sup>	0.5820	0.5820	
<b>Day 6 (day 5-7) <sup>d)</sup></b>			
被験者数	9	10	10
中央値 (範囲) (logTCID <sub>50</sub> /mL) <sup>a)</sup>	1.50 (1.5~3.5)	1.50 (1.5~2.0)	1.50 (1.5~5.0)
検出限界値未満の被験者数 (%) <sup>b)</sup>	6 (66.7)	7 (70.0)	6 (60.0)
割合の差 (%) <sup>c)</sup> (95%信頼区間)	6.7 (-36.6~49.9)	10.0 (-31.6~51.6)	
<i>P</i> 値 <sup>e)</sup>	1.0000	1.0000	

a) ウイルス力価 < 1.5 log TCID<sub>50</sub>/mL を 1.5 log TCID<sub>50</sub>/mL とした。

b) 1.5 log TCID<sub>50</sub>/mL 未満が検出限界値

c) (ラニナミビルオクタン酸エステル群-オセルタミビルリン酸塩群) として算出

d) 患者受診日 (許容範囲)

e) Fisher の正確検定 (オセルタミビルリン酸塩群との比較)

iii) 安全性

副作用発現率は、本剤 20mg 群で 8.2% (5/61 例)、本剤 40mg 群で 4.8% (3/62 例)、オセルタミビルリン酸塩群で 6.5% (4/62 例) であった。本剤 20mg 群、本剤 40mg 群、オセルタミビルリン酸塩群の主な副作用は、下痢 [各々 4.9% (3 例)、1.6% (1 例)、1.6% (1 例)]、嘔吐 [各々 3.3% (2 例)、1.6% (1 例)、3.2% (2 例)] であった。治験中止に至った有害事象発現率は、本剤 20mg 群で 1.6% [1/61 例 (気管支炎 1 例)]、オセルタミビルリン酸塩群では 3.2% [2/62 例 (インフルエンザ 2 例)] であった。重篤な有害事象は認められなかった。

b)インフルエンザウイルス感染症未成年（10～19歳）患者を対象とした非対照単回吸入投与試験  
(J303)<sup>3)</sup>

10歳代のA型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者120例を対象として、本剤20、40mgを単回吸入投与した際の安全性及び有効性を検討するため、非対照の2群無作為化二重盲検比較試験を実施した。

方法

目的	未成年（10歳代）のA型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者を対象として、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg又は40mgを単回吸入投与したときの安全性及び有効性を検討するために、無作為化二重盲検比較試験を実施した。特に、安全性については、インフルエンザによる異常行動・言動を含む有害事象の発現率などを検討した。
対象	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者120例（2008/09シーズン） 【選択基準】①インフルエンザウイルスキットにて陽性と判定され、医師がインフルエンザウイルス感染症と診断した患者 ②腋窩体温（同意取得時）：37.5℃以上 ③何らかのインフルエンザ症状 <sup>a)</sup> が最初に発現してから36時間以内（同意取得時） ④年齢（同意取得時）：10～19歳 ⑤専用の吸入容器を用いた吸入が可能であると医師が判断した患者 a) 発熱（感）、頭痛、筋肉痛又は関節痛、疲労感、悪寒又は発汗、鼻症状、喉の痛み、咳
試験デザイン	対象患者をラニナミビルオクタン酸エステル20mg群、ラニナミビルオクタン酸エステル40mg群に無作為に割り付け、比較検討した。 【用法・用量】ラニナミビルオクタン酸エステル：20mg、40mgを単回吸入投与
評価項目	【主要評価項目】 ・インフルエンザ罹病時間 初回投与終了時刻から、全てのインフルエンザ症状（頭痛、筋肉痛又は関節痛、疲労感、悪寒又は発汗、鼻症状、喉の痛み、咳）が「なし」又は「軽度」に改善し、それらが21.5時間以上継続する最初の時点までの時間。 なお、インフルエンザ症状の程度は、0～3の4段階（0：なし、1：ほとんど気にならない〔軽度〕、2：かなり気になる〔中等度〕、3：がまんできない〔重度〕）で患者が評価した。 【主な副次評価項目】 ・体温が36.9℃以下に回復するまでの時間 初回投与終了時刻から36.9℃以下（腋窩体温）の状態が21.5時間以上継続する最初の時点までの時間。 ・ウイルス力価 鼻腔又は咽頭のぬぐい液中のウイルス力価を評価した（算出範囲：1.5～7.5（log TCID <sub>50</sub> /mL））。 【安全性】・有害事象（インフルエンザによる異常行動・言動 <sup>b)</sup> を含む） ・臨床検査値 b) 発現の有無、分類、発現日時、具体的症状と経過

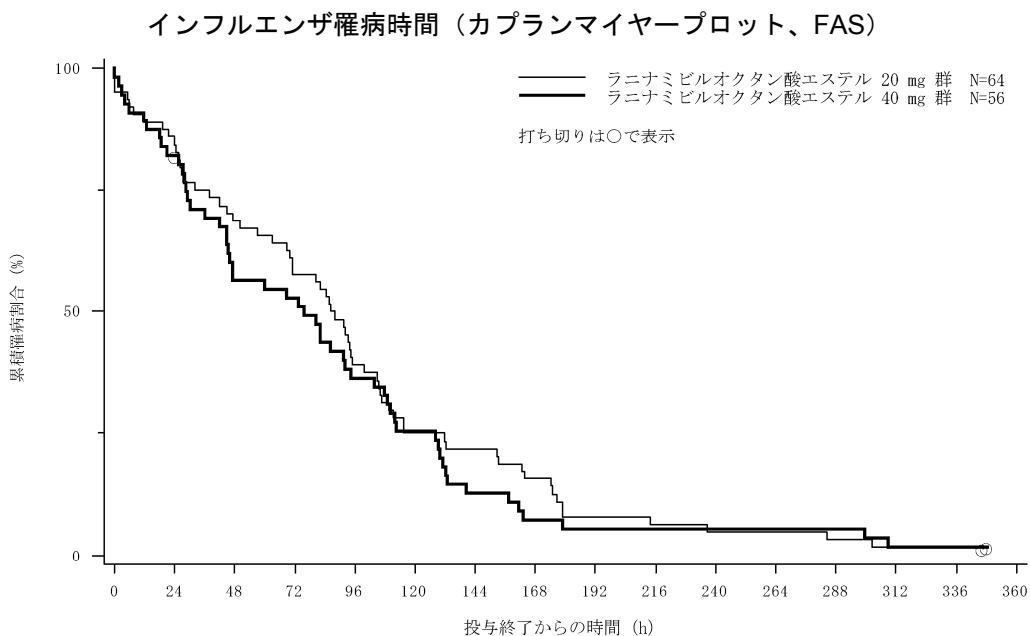
注：治療に用いる場合の本剤の10歳以上の小児、成人における承認用量は40mgである。

安全性評価については、本剤20mg群も含めて解析評価対象とした。

結果

i) 主要評価項目

主要評価項目のインフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロットにおいて、中央値は本剤 20mg 群で 87.1hr、本剤 40mg 群で 76.0hr であった。本剤 20mg 群と本剤 40mg 群との中央値の差 (95% 信頼区間) は -11.1 (-32.9~13.0) hr であり、統計学的に有意ではないものの、40mg 群は 20mg 群と比較してインフルエンザ罹病時間が短かった。成人を対象とした第 III 相国際共同試験の結果と類似した結果を示した。



インフルエンザ罹病時間 (FAS) (hr)

項目	投与群	
	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 群	ラニナミビルオクタン酸 エステル 40mg 群
被験者数	64	56
中央値 <sup>a)</sup>	87.1	76.0
中央値の 95% 信頼区間	69.9~99.8	45.4~94.3
中央値の差 <sup>b)</sup>	—	-11.1
中央値の差の 95% 信頼区間	—	-32.9~13.0
P 値 <sup>c)</sup>	—	0.4536

a) Kaplan-Meier 法により推定

b) (ラニナミビルオクタン酸エステル 40mg 群 - ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 群) として算出

c) ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 群を対照群とした一般化ウイルコクソン検定

## ii) 副次評価項目

副次評価項目の体温が 36.9°C に回復するまでの時間の中央値は、本剤 20mg 群で 51.8hr、本剤 40mg 群で 49.9hr であった。20mg 群と 40mg 群との中央値の差 (95%信頼区間) は -1.9 (-12.1~11.7) hr であり、20mg 群と 40mg 群との間に差は認められなかった。また、副次評価項目のウイルスカ価が検出限界値未満であった被験者の割合は、3 日目で 20mg 群で 60.9% (39/64)、40mg 群で 53.6% (30/56) で 20mg 群と 40mg 群で同程度であった。

体温が回復するまでの時間 (体温の基準: 36.9°C 以下) (FAS) (hr)

項目	投与群	
	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 群	ラニナミビルオクタン酸 エステル 40mg 群
被験者数	64	56
中央値 <sup>a)</sup>	51.8	49.9
中央値の 95%信頼区間	40.6~62.9	42.9~60.6
中央値の差 <sup>b)</sup>	—	-1.9
中央値の差の 95%信頼区間	—	-12.1~11.7
P 値 <sup>c)</sup>	—	0.9493

a) カプランマイヤー法により推定

b) (ラニナミビルオクタン酸エステル 40mg 群-ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 群) として算出

c) ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 群を対照群とした一般化ウイルコクソン検定

## ウイルスカ価 (FAS)

(log TCID<sub>50</sub>/mL)

検査 時期	投与群	評価 被験 者数	算術 平均 値 <sup>a)</sup>	中央 値 <sup>a)</sup>	検出限界値未 満の被験者数 <sup>b)</sup> (%)	割合 の差 <sup>c)</sup>	差の 95%信頼 区間	P 値 <sup>d)</sup>
試験 開始時	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 群	64	3.47	2.85	12 (18.8)	—	—	—
	ラニナミビルオクタン酸 エステル 40mg 群	56	3.82	3.60	8 (14.3)	-4.5	-17.7~8.8	0.6257
3 日目	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 群	64	2.34	1.50	39 (60.9)	—	—	—
	ラニナミビルオクタン酸 エステル 40mg 群	56	2.24	1.50	30 (53.6)	-7.4	-25.1~10.3	0.4620
6 日目	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 群	64	1.58	1.50	59 (92.2)	—	—	—
	ラニナミビルオクタン酸 エステル 40mg 群	55	1.52	1.50	51 (92.7)	0.5	-9.0~10.0	1.0000

a) 検出限界値未満 (1.5 未満) の場合は 1.5 として扱って算出した。

b) 1.5 未満が検出限界値

c) (ラニナミビルオクタン酸エステル 40mg 群-ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 群) として算出

d) ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 群を対照群とした Fisher の正確検定

注: 治療に用いる場合の本剤の 10 歳以上の小児、成人における承認用量は 40mg である。

## iii) 安全性

副作用発現率は本剤 20mg 群では 3.1% (2/64 例)、本剤 40mg 群では 5.4% (3/56 例) であった。本剤 20mg 群では 3.1% (2/64 例) で下痢が認められ、本剤 40mg 群ではインフルエンザ異常行動・言動であるせん妄、語唱、異常行動が各々 1.8% (1/56 例) に認められた。なお、治験中止に至った有害事象、重篤な有害事象は認められなかった。

【B：予防試験成績】

a) 成人及び 10 歳以上の小児に対するラニナミビルオクタン酸エステル単回予防投与の有効性 (J309) <sup>8)</sup>

方法

目的	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者（初発患者）の同居家族又は共同生活者を対象に、ラニナミビルオクタン酸エステル 40mg を単回吸入投与したときのインフルエンザウイルス感染症の予防効果を、プラセボを対照に検証（プラセボに対する優越性の検証）するとともに、既承認用法・用量である「ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 1 日 1 回、2 日間吸入投与」との比較も行った。
対象	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者（初発患者）の同居家族又は共同生活者 803 例（2014/15 シーズン） 【選択基準】①インフルエンザウイルス感染症を発症していないと医師が判断した者 ②10 歳以上（同意取得時）
試験デザイン	多施設共同（50 施設）、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、3 群並行群間比較試験。 対象をラニナミビルオクタン酸エステル 40mg 単回投与群、ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 2 回投与群、プラセボ群に無作為に割り付け、3 群間で比較検討した〔観察期間：初回投与後 10 日間（Day 0 <sup>a)</sup> ～10）〕。 【用法・用量】①ラニナミビルオクタン酸エステル 40mg 単回投与群 ラニナミビルオクタン酸エステル 40mg を単回吸入投与（Day 0 <sup>a)</sup> に単回投与） ②ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 2 回投与群 ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg を 1 日 1 回、2 日間吸入投与（Day 0 <sup>a)</sup> 、1 に投与） ③プラセボ群 <p style="text-align: right;">a) Day 0：治験薬投与初日</p>
評価項目	【主要評価項目】 ○臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合 ウイルス PCR 検査が陽性であり、さらに観察期間中、体温 37.5℃以上、かつ、7 つのインフルエンザ症状 <sup>b)</sup> のうち 2 つ以上の「あり」 <sup>c)</sup> が認められる観察日 <sup>d)</sup> がある。  【主な副次評価項目】 ①症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合 ウイルス PCR 検査が陽性であり、さらに観察期間中、体温 37.5℃以上、又は、7 つのインフルエンザ症状 <sup>b)</sup> のうち 1 つ以上の「あり」 <sup>c)</sup> が認められる観察日 <sup>d)</sup> がある。 ②無症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合 ウイルス PCR 検査が陽性であり、さらに観察期間中、体温 37.5℃未満、かつ、7 つのインフルエンザ症状 <sup>b)</sup> のうち「あり」 <sup>c)</sup> の症状が 1 つもない。 ③インフルエンザウイルスの感染割合 ウイルス PCR 検査が陽性。  【安全性】・有害事象 ・臨床検査値  b) 頭痛、筋肉又は関節痛、疲労感、悪寒又は発汗、鼻症状、喉の痛み、咳 c) 単回投与予防試験では、症状の程度を「高度」、「中等度」、「軽度」、「なし」の 4 段階で判定し、「高度」＋「中等度」を症状「あり」と定義した。 d) 同観察日の複数の測定結果については、体温は同日の最高体温、インフルエンザ症状は 7 つの症状ごとに同日の重いほうを採用した。
解析計画	有効性の主たる解析対象集団は、FAS（full analysis set：最大の解析対象集団）とした。 主要評価項目である臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合について、主解析では、プラセボ群を対照群とし、Fisher の正確検定によりラニナミビルオクタン酸エステル 40mg 単回投与群との比較を行った。また、プラセボ群に対する相対リスク減少率 [100× (1-ラニナミビルオクタン酸エステル各投与群の発症割合/プラセボ群の発症割合)]、及びそれらの正規近似に基づく 95%信頼区間を算出した。 副次解析では、主解析と同様の方法で、ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 2 回投与群とプラセボ群、40mg 単回投与群と 20mg 2 回投与群とを比較した。

## 被験者背景 (FAS)

	ラニナミビルオクタン酸 エステル 40mg 単回投与群 (n=267)	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 2回投与群 (n=269)	プラセボ群 (n=265)
年齢 <sup>a)</sup> [最小値~最大値] (歳)	36.2±11.9 [10~80]	34.5±10.5 [10~59]	35.3±11.1 [10~83]
16歳未満	33例 (12.4%)	35例 (13.0%)	30例 (11.3%)
16歳以上	234例 (87.6%)	234例 (87.0%)	235例 (88.7%)
性別 [男性/女性] (%)	11.2/88.8	10.4/89.6	11.3/88.7
初発患者のインフルエンザ 発症から治験薬初回投与 までの時間 [12時間未満/12~24 時間未満/24~36時間 未満/36~48時間未満 /48時間以上] (%)	22.8/44.6/22.8/9.7/0	22.7/36.4/23.4/17.5/0	24.2/33.2/31.3/11.3/0
初発患者との関係 [親/兄弟姉妹/子/配 偶者/その他] (%)	83.5/12.0/0.7/0.4/3.4	84.4/13.8/1.5/0.4/0	87.2/12.5/0/0/0.4
登録時ウイルス型・亜型の 判定 [陰性/A/H1N1 pdm09 /A/H1N1型/A/H3N2 型/B型/混合型] (%)	92.9/0/0/7.1/0/0 (248例) (19例)	91.8/0/0/8.2/0/0 (247例) (22例)	92.5/0/0/7.5/0/0 (245例) (20例)
インフルエンザワクチン 接種の有無 <sup>b)</sup> [なし/あり] (%)	62.2/37.8	62.5/37.5	61.9/38.1
ハイリスク者 i) 高齢者 (65歳以上) ii) 高齢者 (65歳以上) もしくは合併症 <sup>c)</sup> を 有する被験者	4例 (1.5%) 7例 (2.6%)	0例 (0%) 3例 (1.1%)	2例 (0.8%) 10例 (3.8%)

a) 算術平均値±標準偏差

b) 2014/15シーズンにおける接種有無

c) 免疫機能不全、代謝性疾患、慢性呼吸器疾患、慢性腎機能障害、慢性心疾患

## 初発患者のウイルス型・亜型の判定 (FASの被験者に対応する初発患者)

試験実施時期： 2014/15 シーズン*	ラニナミビルオクタン酸 エステル 40mg 単回投与群 (評価初発患者 267例)	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 2回投与群 (評価初発患者 269例)	プラセボ群 (評価初発患者 265例)
A/H1N1 pdm09	0% (0例)	0.4% (1例)	0.4% (1例)
A/H1N1 型	0% (0例)	0% (0例)	0% (0例)
A/H3N2 型	99.3% (265例)	95.9% (258例)	97.4% (258例)
B 型	0.7% (2例)	1.1% (3例)	0.8% (2例)
混合型	0% (0例)	0% (0例)	0% (0例)
陰性	0% (0例)	2.6% (7例)	1.5% (4例)

※：2014/15シーズンにおけるインフルエンザウイルスの流行株 (2014年第36週~2015年第35週)

【A/H1N1 pdm09】1.0% 【A/H3N2型】84.9% 【B型】14.1%

[出典：国立感染症研究所 病原微生物検出情報「インフルエンザウイルス分離・検出速報」<<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-inf.html>> (2019/7/19 アクセス) ]



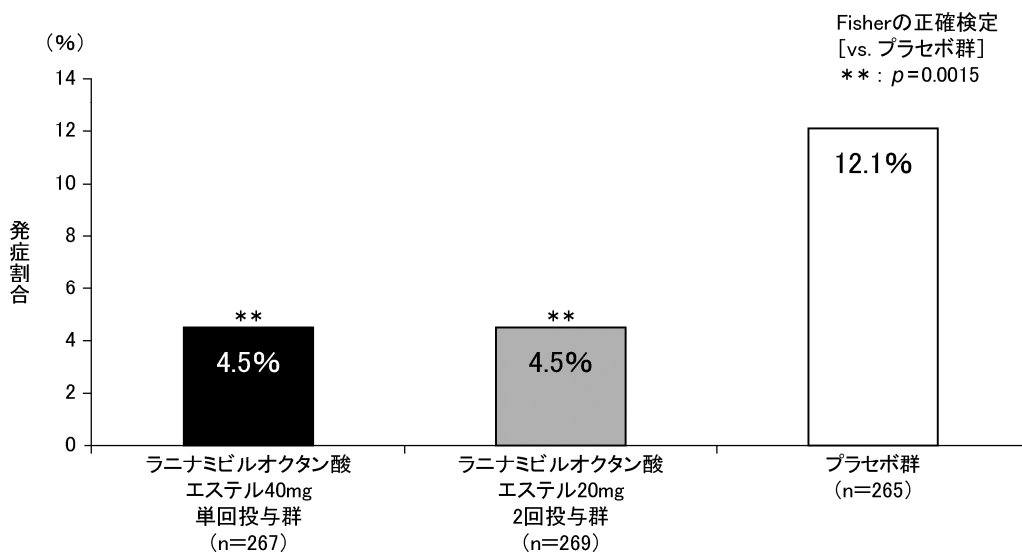
結果

i) 主要評価項目：臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合（FAS）

主要評価項目である臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合をみたところ、プラセボ群の12.1%に対し、ラニナミビルオクタン酸エステル40mg単回投与群では4.5%、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg2回投与群では4.5%と、ともに有意に低いことが検証された（Fisherの正確検定：ともに $P=0.0015$ ）。ラニナミビルオクタン酸エステル各投与群のプラセボ群に対する相対リスク減少率は、40mg単回投与群では62.8%、20mg2回投与群では63.1%であった。

なお、40mg単回投与群と20mg2回投与群では、発症割合に有意差は認められず（Fisherの正確検定： $P=1.0000$ ）、40mg単回予防投与の有効性は、既承認用法・用量（2日間吸入投与）と同程度であることが示された。

臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合（初回投与後10日間）（FAS）  
〔単回投与予防試験〕



	ラニナミビルオクタン酸 エステル40mg 単回投与群 (n=267)	ラニナミビルオクタン酸 エステル20mg 2回投与群 (n=269)	プラセボ群 (n=265)
発症割合	4.5% (12例)	4.5% (12例)	12.1% (32例)
相対リスク減少率 <sup>a)</sup> 〔95%信頼区間〕 <sup>b)</sup>	62.8% 〔29.3~80.4〕	63.1% 〔29.8~80.5〕	—
P値 <sup>c)</sup> 〔vs. プラセボ群〕	0.0015	0.0015	—
P値 <sup>c)</sup> 〔単回投与群 vs. 2回投与群〕	1.0000		—

a)  $100 \times (1 - \text{ラニナミビルオクタン酸エステル各投与群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})$

b) 正規近似に基づく95%信頼区間

c) Fisherの正確検定

ii) 副次評価項目

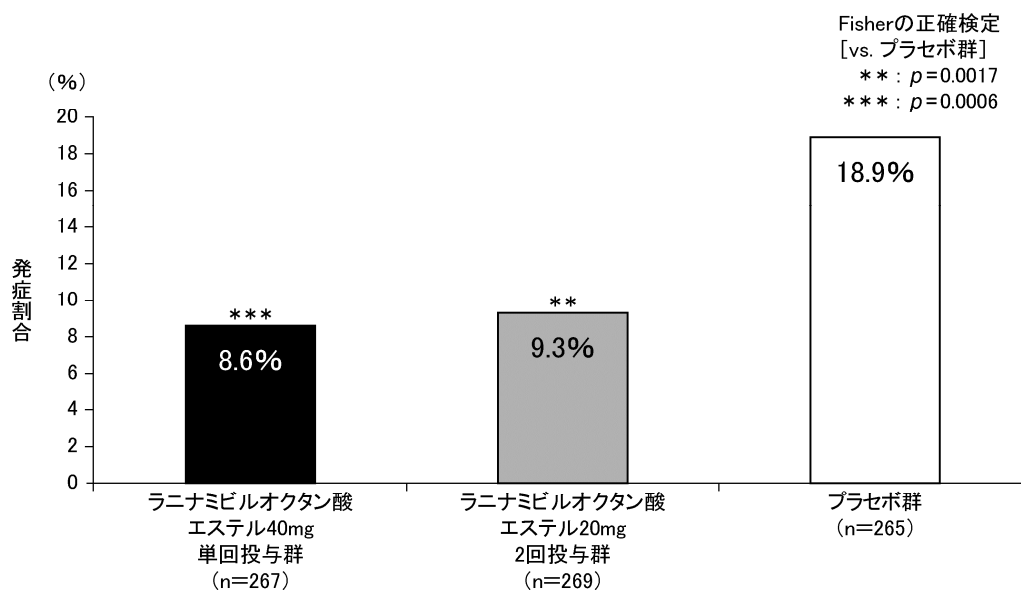
・ 症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合（FAS）

症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合をみたところ、プラセボ群の18.9%に対し、ラニナミビルオクタン酸エステル40mg単回投与群では8.6%、20mg2回投与群では9.3%と、ともに有意に低いことが示された（Fisherの正確検定：各々 $P=0.0006$ 、 $P=0.0017$ ）。

なお、40mg単回投与群と20mg2回投与群では、発症割合に有意差は認められず（Fisherの正確検定： $P=0.8800$ ）、40mg単回予防投与の有効性は、既承認用法・用量（2日間吸入投与）と同程度であることが示された。

## 症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合（初回投与後 10 日間）（FAS）

〔単回投与予防試験〕



	ラニナミビルオクタン酸 エステル 40mg 単回投与群 (n=267)	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 2回投与群 (n=269)	プラセボ群 (n=265)
発症割合	8.6% (23 例)	9.3% (25 例)	18.9% (50 例)
相対リスク減少率 <sup>a)</sup> [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	54.3% [27.4~71.3]	50.7% [22.8~68.6]	—
<i>P</i> 値 <sup>c)</sup> [vs. プラセボ群]	0.0006	0.0017	—
<i>P</i> 値 <sup>c)</sup> [単回投与群 vs. 2回投与群]	0.8800		—

a)  $100 \times (1 - \text{ラニナミビルオクタン酸エステル各投与群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})$ 

b) 正規近似に基づく 95%信頼区間

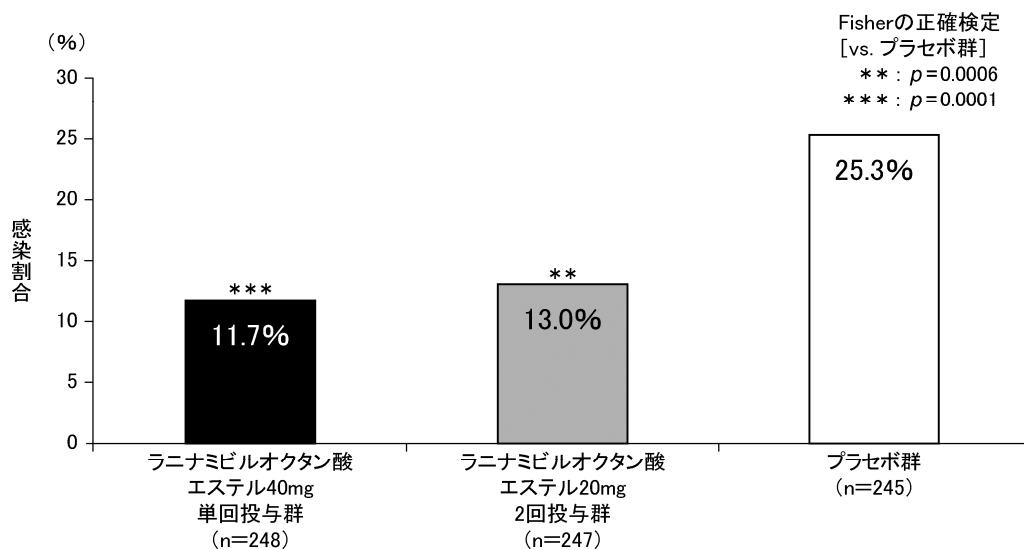
c) Fisher の正確検定

## ・ インフルエンザウイルスの感染割合（FAS）

インフルエンザウイルスの感染割合をみたところ、プラセボ群の 25.3%に対し、ラニナミビルオクタン酸エステル 40mg 単回投与群では 11.7%、20mg 2回投与群では 13.0%と、ともに有意に低いことが示された（Fisher の正確検定：各々  $P=0.0001$ 、 $P=0.0006$ ）。

なお、40mg 単回投与群と 20mg 2回投与群では、感染割合に有意差は認められず（Fisher の正確検定： $P=0.6840$ ）、40mg 単回予防投与の有効性は、既承認用法・用量（2日間吸入投与）と同程度であることが示された。

インフルエンザウイルスの感染割合(初回投与後 10 日間)(FAS かつ登録時ウイルス PCR 検査陰性)  
[単回投与予防試験]



	ラニナミビルオクタン酸 エステル 40mg 単回投与群 (n=248)	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 2回投与群 (n=247)	プラセボ群 (n=245)
感染割合	11.7% (29 例)	13.0% (32 例)	25.3% (62 例)
相対リスク減少率 <sup>a)</sup> [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	53.8% [30.8~69.2]	48.8% [24.5~65.3]	—
P値 <sup>c)</sup> [vs. プラセボ群]	0.0001	0.0006	—
P値 <sup>c)</sup> [単回投与群 vs. 2回投与群]	0.6840		—

a)  $100 \times (1 - \text{ラニナミビルオクタン酸エステル各投与群の感染割合} / \text{プラセボ群の感染割合})$

b) 正規近似に基づく 95%信頼区間

c) Fisher の正確検定

iii) 安全性 (安全性解析対象集団)

各群における全体の副作用発現率は、ラニナミビルオクタン酸エステル 40mg 単回投与群 1.9% (5/267 例)、20mg 2回投与群 1.9% (5/269 例)、プラセボ群 1.5% (4/265 例)であった。主な副作用(いずれかのラニナミビルオクタン酸エステル投与群で 2 例以上発現)は、尿中ブドウ糖陽性 [40mg 単回投与群 0.7% (2/267 例)、20mg 2回投与群 0.4% (1/269 例)、プラセボ群 0.4% (1/265 例)]、血中アルカリホスファターゼ増加 [各々 0%、0.7% (2/269 例)、0%] であった。なお、治験中止に至った有害事象は、プラセボ群に認められた片頭痛 1 例のみだったが、治験薬との関連はなかった。重篤な有害事象は認められなかった。

b) ラニナミビルオクタン酸エステル連日予防投与の有効性 (J307) <sup>4,5)</sup>

## 方法

目的	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者（初発患者）の同居家族又は共同生活者を対象に、ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg を 1 日 1 回、2 日間又は 3 日間吸入投与したときのインフルエンザウイルス感染症の予防効果をプラセボを対照に検証（プラセボに対する優越性の検証）するとともに、至適臨床用法も検討した。
対象	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者（初発患者）の同居家族又は共同生活者 1,711 例（2011/12 シーズン） 【選択基準】 ①インフルエンザウイルス感染症と診断されない ②初発発症から 48 時間以内に吸入可能（同意取得時） ③10 歳以上（同意取得時）
試験デザイン	多施設共同（80 施設）、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、3 群並行群間比較試験。 対象をラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 2 回投与群、ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 3 回投与群、プラセボ群に無作為に割り付け、3 群間で比較検討した〔観察期間：初回投与後 10 日間（Day 0 <sup>a)</sup> ～10）〕。 【用法・用量】 ①ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 2 回投与群： ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg を 1 日 1 回、2 日間吸入投与（Day 0、1 に投与） ②ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 3 回投与群： ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg を 1 日 1 回、3 日間吸入投与（Day 0、1、2 に投与） ③プラセボ群 a) Day 0：治験薬投与初日
評価項目	【主要評価項目】 ○臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合： ウイルス PCR 検査が陽性であり、さらに観察期間中、体温 37.5℃以上、かつ、7 つのインフルエンザ症状 <sup>b)</sup> のうち 2 つ以上の症状が認められる観察日 <sup>c)</sup> がある。 【主な副次評価項目】 ①症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合： ウイルス PCR 検査が陽性であり、さらに観察期間中、体温 37.5℃以上、又は、7 つのインフルエンザ症状 <sup>b)</sup> のうち 1 つ以上の症状が認められる観察日 <sup>c)</sup> がある。 ②無症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合： ウイルス PCR 検査が陽性であり、さらに観察期間中、体温 37.5℃未満、かつ、7 つのインフルエンザ症状 <sup>b)</sup> のうち症状が 1 つもない。 ③インフルエンザウイルス感染症の感染割合： ウイルス PCR 検査が陽性。 【安全性】・有害事象 ・臨床検査値 b) 頭痛、筋肉又は関節痛、疲労感、悪寒又は発汗、鼻症状、喉の痛み、咳 c) 同観察日の複数の測定結果については、体温は同日の最高体温、インフルエンザ症状は 7 つの症状ごとに同日の重いほうを採用した。

注：予防に用いる場合の本剤の成人及び 10 歳以上の小児における承認用法・用量は「40mg を単回吸入投与する。また、20mg を 1 日 1 回、2 日間吸入投与することもできる。」である。

被験者背景 (FASIINAB<sup>a)</sup>)

	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 2回投与群 (n=487)	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 3回投与群 (n=486)	プラセボ群 (n=478)
年齢 <sup>b)</sup> [最小値～最大値] (歳) 16歳未満 16歳以上	34.5±9.7 [10～65] 49例 (10.1%) 438例 (89.9%)	33.8±10.2 [10～60] 59例 (12.1%) 427例 (87.9%)	34.0±9.2 [10～63] 46例 (9.6%) 432例 (90.4%)
性別 [男性/女性] (%)	12.3/87.7	13.0/87.0	11.7/88.3
初発患者のインフルエンザ 発症から治験薬初投与終了 までの時間 [12時間未満/12～24時間未 満/24～36時間未満/36～48 時間未満/48時間以上] (%)	20.7/42.5/25.1/11.1/0.6	20.8/37.2/25.3/16.5/0.2	20.7/39.5/24.5/14.6/0.6
初発患者との関係 [親/兄弟姉妹/子/配偶者 /その他] (%)	86.9/12.7/0/0.2/0.2	85.0/14.2/0.2/0/0.6	86.8/11.3/0.2/0.6/1.0
登録時ウイルス型・亜型の判 定 [陰性/A/H1N1 pdm09/ A/H1N1型/A/H3N2型/ B型/混合型] (%)	100/0/0/0/0/0 (487例)(0例)(0例)(0例)(0例)	100/0/0/0/0/0 (486例)(0例)(0例)(0例)(0例)	100/0/0/0/0/0 (478例)(0例)(0例)(0例)(0例)
ハイリスク者 i) 高齢者 (65歳以上) ii) 高齢者 (65歳以上) もしくは合併症 <sup>c)</sup> を有す る被験者	1例 (0.2%) 14例 (2.9%)	0例 (0%) 10例 (2.1%)	0例 (0%) 20例 (4.2%)

a) 最大の解析対象集団 (FAS) に含まれる被験者のうち、登録時のウイルス PCR 検査で陰性かつ接触する初発患者が陽性と判定された被験者集団 (FAS index infected virus negative at baseline) を FASIINAB とする。

b) 算術平均値±標準偏差

c) 代謝性疾患、慢性呼吸器疾患、慢性腎機能障害、慢性心疾患

初発患者のウイルス型・亜型の判定 (FASIINAB の被験者に対する初発患者)

試験実施時期： 2011/12 シーズン <sup>※</sup>	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 2回投与群 (評価初発患者 487例)	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 3回投与群 (評価初発患者 486例)	プラセボ群 (評価初発患者 478例)
A/H1N1 pdm09	0% (0例)	0% (0例)	0% (0例)
A/H1N1 型	0% (0例)	0% (0例)	0% (0例)
A/H3N2 型	91.0% (443例)	90.5% (440例)	90.8% (434例)
B 型	8.8% (43例)	9.1% (44例)	9.0% (43例)
混合型	0.2% (1例)	0.4% (2例)	0.2% (1例)
陰性	0% (0例)	0% (0例)	0% (0例)

※：2011/12 シーズンにおけるインフルエンザウイルスの流行株 (2011年第36週～2012年第35週)

【A/H1N1 pdm09】0.2% 【A/H3N2型】71.4% 【B型】28.4%

[出典：国立感染症研究所 病原微生物検出情報「インフルエンザウイルス分離・検出速報」<<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-inf.html>> (2019/7/19 アクセス)]

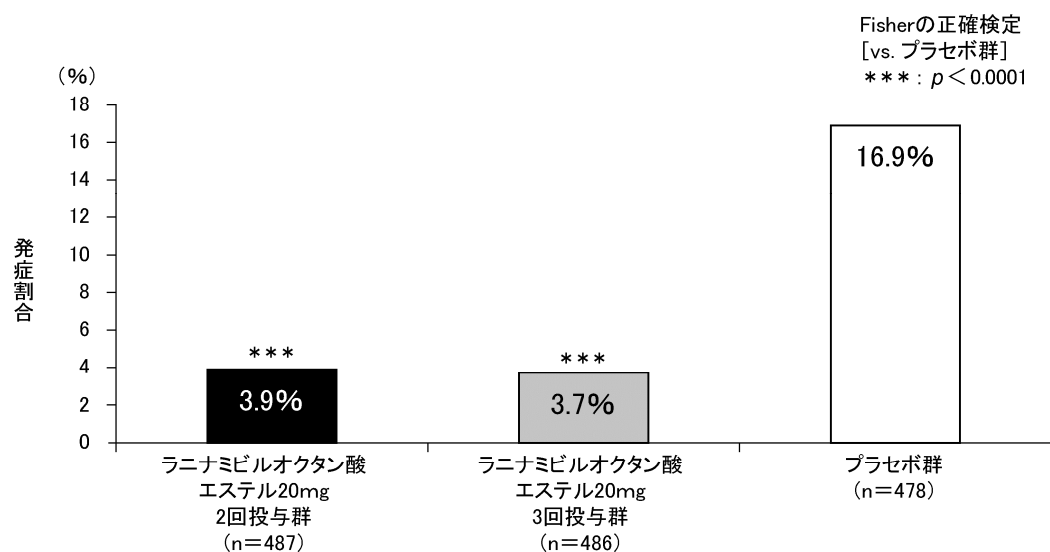
## 結果

## i) 主要評価項目：臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合（FASIINAB）

主要評価項目である臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合をみたところ、プラセボ群の16.9%に対し、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg 2回投与群では3.9%、20mg 3回投与群では3.7%と、ともに有意に低いことが検証された（Fisherの正確検定：ともに  $P < 0.0001$ ）。ラニナミビルオクタン酸エステル各投与群のプラセボ群に対する相対リスク減少率は、20mg 2回投与群では77.0%、20mg 3回投与群では78.1%であった。

なお、ラニナミビルオクタン酸エステル各投与群の発症割合は同程度であり、用法による予防効果の違いは認められなかった（Fisherの正確検定： $P = 1.00$ ）。

## 臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合（初回投与後10日間）（FASIINAB）



	ラニナミビルオクタン酸 エステル20mg 2回投与群 (n=487)	ラニナミビルオクタン酸 エステル20mg 3回投与群 (n=486)	プラセボ群 (n=478)
発症割合	3.9% (19例)	3.7% (18例)	16.9% (81例)
相対リスク減少率 [95%信頼区間]	77.0% [62.7~85.8]	78.1% [64.1~86.7]	—
$P$ 値* [vs. プラセボ群]	$< 0.0001$	$< 0.0001$	—
$P$ 値* [2回投与群 vs. 3回投与群]	1.00		—

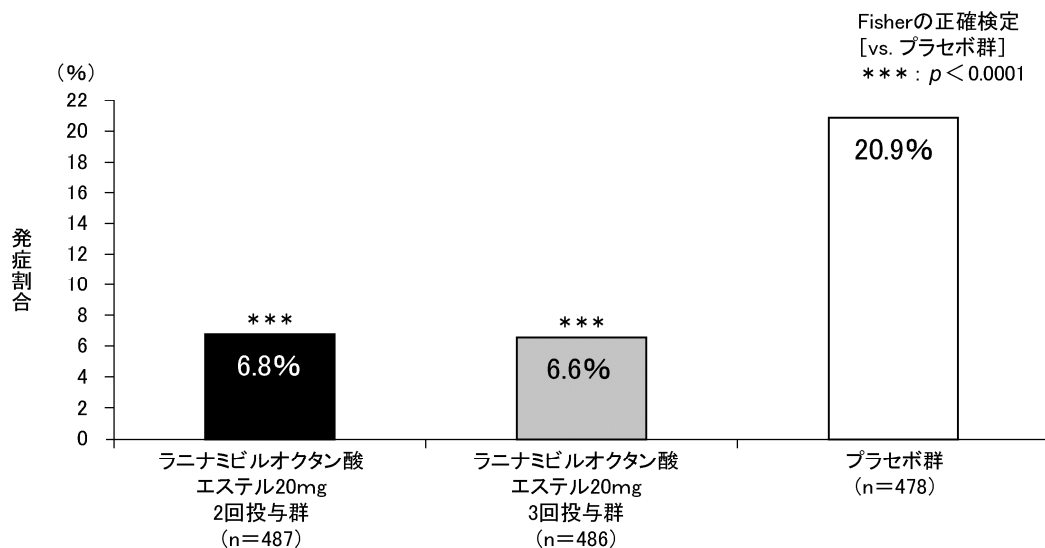
※：Fisherの正確検定

ii) 副次評価項目

・ 症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合 (FASIINAB)

症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合をみたところ、プラセボ群の 20.9%に対し、ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 2 回投与群では 6.8%、20mg 3 回投与群では 6.6%と、ともに有意に低いことが示された (Fisher の正確検定 : ともに  $P < 0.0001$ )。

症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合 (初回投与後 10 日間) (FASIINAB)



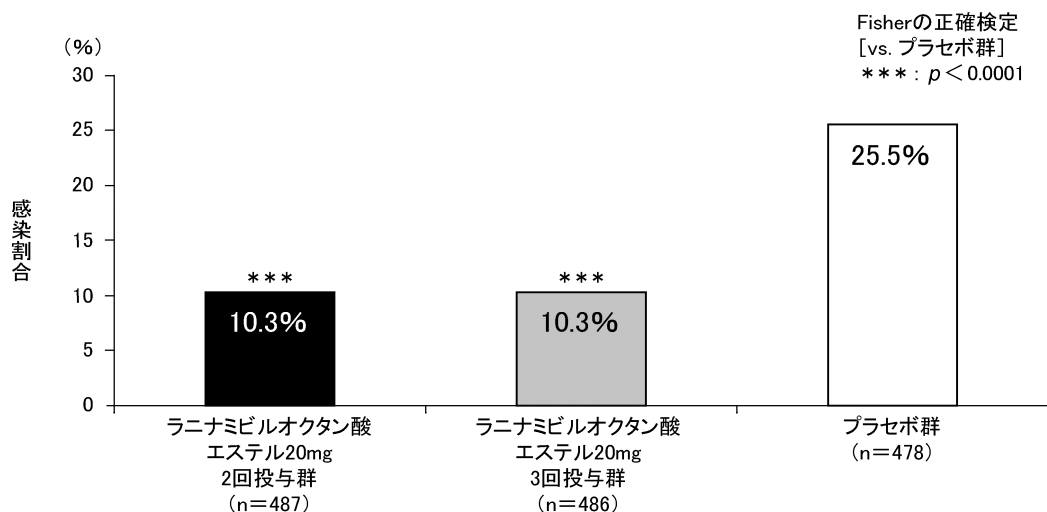
	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 2 回投与群 (n=487)	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 3 回投与群 (n=486)	プラセボ群 (n=478)
発症割合	6.8% (33 例)	6.6% (32 例)	20.9% (100 例)
相対リスク減少率 [95%信頼区間]	67.6% [53.0~77.7]	68.5% [54.1~78.4]	—
P値*	< 0.0001	< 0.0001	—

※ : Fisher の正確検定 [vs. プラセボ群]

・インフルエンザウイルス感染症の感染割合（FASIINAB）

インフルエンザウイルス感染症の感染割合をみたところ、プラセボ群の 25.5%に対し、ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 2回投与群では 10.3%、20mg 3回投与群でも 10.3%と、ともに有意に低いことが示された（Fisher の正確検定：ともに  $P < 0.0001$ ）。

インフルエンザウイルス感染症の感染割合（初回投与後 10 日間）（FASIINAB）



	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 2 回投与群 (n=487)	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 3 回投与群 (n=486)	プラセボ群 (n=478)
感染割合	10.3% (50 例)	10.3% (50 例)	25.5% (122 例)
相対リスク減少率 [95%信頼区間]	59.8% [45.5~70.3]	59.7% [45.4~70.3]	—
P値*	<0.0001	<0.0001	—

※：Fisher の正確検定 [vs. プラセボ群]

iii) 安全性（安全性解析対象集団）

安全性解析対象集団（計 1,664 例）とされた各群における全体の副作用発現率は、ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 2回投与群 3.1%（17/552 例）、20mg 3回投与群 4.7%（26/553 例）、プラセボ群 2.7%（15/559 例）であった。なお、ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 2回投与群で最も多くみられた副作用は下痢 0.7%（20mg 3回投与群 0.2%、プラセボ群 0.7%）、ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 3回投与群で最も多くみられた副作用はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 0.7%（20mg 2回投与群 0%、プラセボ群 0.5%）及び尿中ブドウ糖陽性 0.7%（20mg 2回投与群及びプラセボ群各々 0%）であった。重篤な有害事象は認められなかった。



c) 10 歳未満の小児に対するラニナミビルオクタン酸エステル単回予防投与の有効性 (J308) <sup>6)</sup>

方法

目的	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者（初発患者）の同居家族又は共同生活者を対象に、ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg を単回吸入投与したときのインフルエンザウイルス感染症の予防効果を、プラセボを対照に検証した（プラセボに対する優越性の検証）。
対象	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者（初発患者）の同居家族又は共同生活者 343 例（2014/15 シーズン） 【選択基準】 ①インフルエンザウイルス感染症を発症していないと医師が判断した者 ②専用の吸入用容器を用いた吸入が可能であると医師が判断した者 ③10 歳未満（同意取得時）
試験デザイン	多施設共同（50 施設）、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 群並行群間比較試験。 対象をラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 単回投与群、プラセボ群に無作為に割り付け、2 群間で比較検討した〔観察期間：10 日間（Day 0 <sup>a)</sup> ～10〕。 【用法・用量】 ①ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 単回投与群 ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg を単回吸入投与（Day 0 <sup>a)</sup> に単回投与） ②プラセボ群 a) Day 0：治験薬投与初日
評価項目	【主要評価項目】 ○臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合 ウイルス PCR 検査が陽性であり、さらに観察期間中、体温 37.5℃以上、かつ、7つのインフルエンザ症状 <sup>b)</sup> のうち2つ以上の「あり」 <sup>c)</sup> が認められる観察日 <sup>d)</sup> がある。  【主な副次評価項目】 ①症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合： ウイルス PCR 検査が陽性であり、さらに観察期間中、体温 37.5℃以上、又は、7つのインフルエンザ症状 <sup>b)</sup> のうち1つ以上の「あり」 <sup>c)</sup> が認められる観察日 <sup>d)</sup> がある。 ②無症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合： ウイルス PCR 検査が陽性であり、さらに観察期間中、体温 37.5℃未満、かつ、7つのインフルエンザ症状 <sup>b)</sup> のうち「あり」 <sup>c)</sup> の症状が1つもない。 ③インフルエンザウイルスの感染割合： ウイルス PCR 検査が陽性。  【安全性】・有害事象 ・臨床検査値  b) 頭痛、筋肉又は関節痛、疲労感、悪寒又は発汗、鼻症状、喉の痛み、咳 c) 小児予防試験では、被験者本人ではなく代諾者が被験者の症状を観察することとし、その程度を症状「あり」又は「なし」の2段階で判定した。 d) 同観察日の複数の測定結果については、体温は同日の最高体温、インフルエンザ症状は7つの症状ごとに同日の重いほうを採用した。
解析計画	有効性の主たる解析対象集団は、FAS (full analysis set) とした。 主要評価項目である臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合について、プラセボ群を対照群とし、Fisher の正確検定によりラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 単回投与群との比較を行った。また、プラセボ群に対する相対リスク減少率 $[100 \times (1 - \text{ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 単回投与群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})]$ 、及びその正規近似に基づく 95%信頼区間を算出した。

## 被験者背景 (FAS)

	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 単回投与群 (n=171)	プラセボ群 (n=170)
年齢 <sup>a)</sup> [最小値～最大値] (歳)	6.7±1.7 [2～9]	6.8±1.7 [3～9]
4歳以下	19例 (11.1%)	17例 (10.0%)
5～6歳	54例 (31.6%)	53例 (31.2%)
7～9歳	98例 (57.3%)	100例 (58.8%)
性別 [男性/女性] (%)	52.6/47.4	47.1/52.9
初発患者のインフルエンザ発症から治験薬投与までの時間 [12時間未満/12～24時間未満/24～36時間未満/36～48時間未満/48時間以上] (%)	17.0/34.5/35.7/12.9/0	21.8/30.6/38.2/9.4/0
初発患者との関係 [兄弟姉妹/子/その他] (%)	94.2/5.8/0	94.7/5.3/0
登録時ウイルス型・亜型の判定 [陰性/A/H1N1 pdm09/A/H1N1型/ A/H3N2型/B型/混合型] (%)	89.5/0/0/10.5/0/0 (153例) (18例)	91.2/0/0/8.8/0/0 (155例) (15例)
インフルエンザワクチン接種の有無 <sup>b)</sup> [なし/あり] (%)	58.5/41.5	59.4/40.6

a) 算術平均値±標準偏差

b) 2014/15 シーズンにおける接種有無

## 初発患者のウイルス型・亜型の判定 (FASの被験者に対応する初発患者)

試験実施時期： 2014/15 シーズン*	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 単回投与群 (評価初発患者 171例)	プラセボ群 (評価初発患者 170例)
A/H1N1 pdm09	0.6% (1例)	0% (0例)
A/H1N1 型	0% (0例)	0% (0例)
A/H3N2 型	96.5% (165例)	98.8% (168例)
B 型	1.2% (2例)	0% (0例)
混合型	0% (0例)	0% (0例)
陰性	1.8% (3例)	1.2% (2例)

※：2014/15 シーズンにおけるインフルエンザウイルスの流行株 (2014年第36週～2015年第35週)

【A/H1N1 pdm09】1.0% 【A/H3N2 型】84.9% 【B 型】14.1%

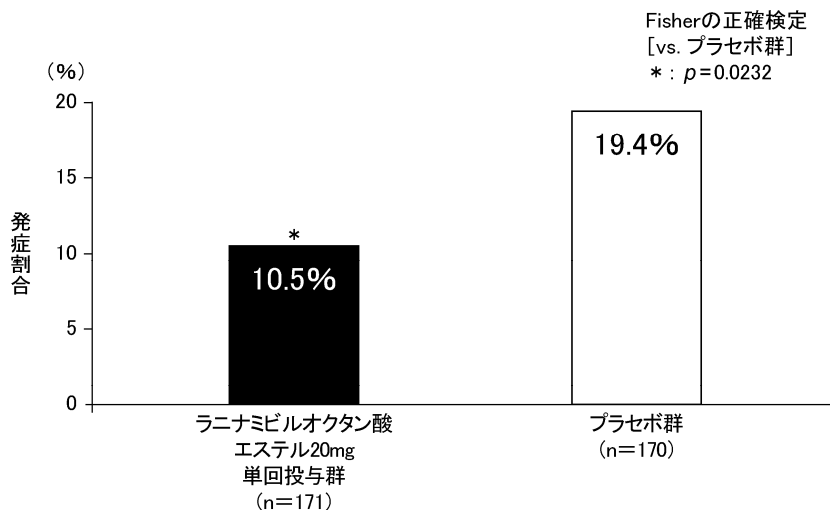
[出典：国立感染症研究所 病原微生物検出情報「インフルエンザウイルス分離・検出速報」<<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-inf.html>> (2018/8/21 アクセス) ]

## 結果

## i) 主要評価項目：臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合 (FAS)

主要評価項目である臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合をみたところ、プラセボ群の19.4%に対し、ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 単回投与群では10.5%と有意に低いことが検証された (Fisher の正確検定： $P=0.0232$ )。ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 単回投与群のプラセボ群に対する相対リスク減少率は45.8%であった。

臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合（10日間）（FAS）〔小児予防試験〕



	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 単回投与群 (n=171)	プラセボ群 (n=170)
発症割合	10.5% (18 例)	19.4% (33 例)
相対リスク減少率 <sup>a)</sup> [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	45.8% [7.5~68.2]	—
P値 <sup>c)</sup> [vs. プラセボ群]	0.0232	—

a)  $100 \times (1 - \text{ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 単回投与群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})$

b) 正規近似に基づく 95%信頼区間

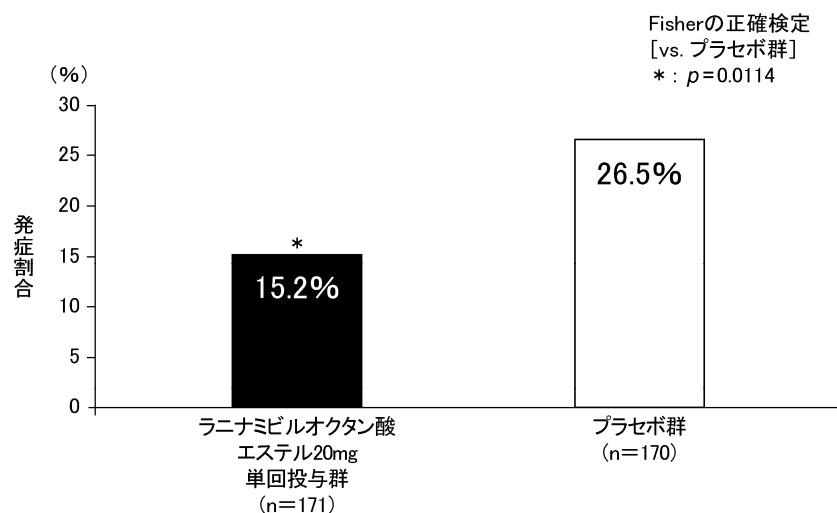
c) Fisher の正確検定

ii) 副次評価項目（FAS）

・ 症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合

症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合をみたところ、プラセボ群の 26.5%に対し、ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 単回投与群では 15.2%と、有意に低いことが示された（Fisher の正確検定： $P=0.0114$ ）。

## 症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合（10日間）（FAS）〔小児予防試験〕



	ランナミビルオクタン酸 エステル 20mg 単回投与群 (n=171)	プラセボ群 (n=170)
発症割合	15.2% (26 例)	26.5% (45 例)
相対リスク減少率 <sup>a)</sup> [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	42.6% [11.4~62.8]	—
<i>P</i> 値 <sup>c)</sup> [vs. プラセボ群]	0.0114	—

a)  $100 \times (1 - \text{ランナミビルオクタン酸エステル 20mg 単回投与群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})$

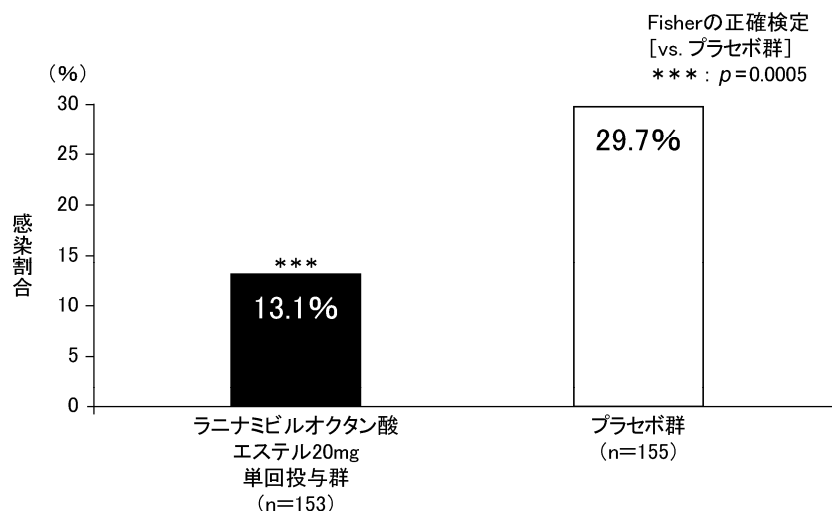
b) 正規近似に基づく 95%信頼区間

c) Fisher の正確検定

・ インフルエンザウイルスの感染割合（FAS）

インフルエンザウイルスの感染割合をみたところ、プラセボ群の 29.7%に対し、ランナミビルオクタン酸エステル 20mg 単回投与群では 13.1%と、有意に低いことが示された（Fisher の正確検定： $P=0.0005$ ）。

インフルエンザウイルスの感染割合（10日間）（FAS かつ登録時ウイルス PCR 検査陰性）  
 [小児予防試験]



	ラニナミビルオクタン酸 エステル 20mg 単回投与群 (n=153)	プラセボ群 (n=155)
感染割合	13.1% (20 例)	29.7% (46 例)
相対リスク減少率 <sup>a)</sup> [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	56.0% [29.2~72.6]	—
P値 <sup>c)</sup> [vs. プラセボ群]	0.0005	—

a)  $100 \times (1 - \text{ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 単回投与群の感染割合} / \text{プラセボ群の感染割合})$

b) 正規近似に基づく 95%信頼区間

c) Fisher の正確検定

iii) 安全性（安全性解析対象集団）

各群における全体の副作用発現率は、ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 単回投与群 1.2% (2/171 例)、プラセボ群 0.6% (1/170 例) であった。20mg 単回投与群でみられた副作用は、軟便、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各々 0.6% (1/171 例)、プラセボ群でみられた副作用は尿中血陽性 0.6% (1/170 例) であった。なお、治験中止に至った有害事象や重篤な有害事象は認められなかった。

＜参考＞ラニナミビルオクタン酸エステル週1回予防投与の有効性（J306）<sup>4)</sup>

## 方法

目的	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者（初発患者）の同居家族又は共同生活者を対象に、ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 又は 40mg を週1回、計2回吸入投与したときのインフルエンザウイルス感染症の予防効果をプラセボを対照に検証（プラセボに対する優越性の検証）するとともに、至適臨床用量も検討した。
対象	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者（初発患者）の同居家族又は共同生活者 610例（2009/10シーズン） 【選択基準】 ①インフルエンザウイルスキットで陰性 ②初発発症から48時間以内に吸入可能（同意取得時） ③年齢不問
試験デザイン	多施設共同（47施設）、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、3群並行群間比較試験。 対象をラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 週1回投与群、ラニナミビルオクタン酸エステル 40mg 週1回投与群、プラセボ群に無作為に割り付け、3群間で比較検討した（観察期間：初回投与後10日間）。 【用法・用量】 ①ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 週1回投与群： ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg を週1回、計2回吸入投与（Day 0、7に投与） ②ラニナミビルオクタン酸エステル 40mg 週1回投与群： ラニナミビルオクタン酸エステル 40mg を週1回、計2回吸入投与（Day 0、7に投与） ③プラセボ群
評価項目	【主要評価項目】 ○臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合： ウイルス PCR 検査が陽性であり、さらに観察期間中、体温 37.5℃以上、かつ、7つのインフルエンザ症状*のうち2つ以上の症状が認められる観察日がある。  【主な副次評価項目】 ①症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合： ウイルス PCR 検査が陽性であり、さらに観察期間中、体温 37.5℃以上、又は、7つのインフルエンザ症状*のうち1つ以上の症状が認められる観察日がある。 ②無症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合： ウイルス PCR 検査が陽性であり、さらに観察期間中、体温 37.5℃未満、かつ、7つのインフルエンザ症状*のうち症状が1つもない。 ③インフルエンザウイルス感染症の感染割合： ウイルス PCR 検査は陽性であるが、観察期間中の体温及びインフルエンザ症状*については規定なし。  ※：頭痛、筋肉又は関節痛、疲労感、悪寒又は発汗、鼻症状、喉の痛み、咳

注：予防に用いる場合の本剤の成人及び10歳以上の小児における承認用法・用量は「40mgを単回吸入投与する。また、20mgを1日1回、2日間吸入投与することもできる。」である。

## 結果

## i) 主要評価項目：臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合（FASIINAB）

J306 試験の被験者における登録時ウイルス PCR 検査結果別の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症率を検討した結果、発症リスクの高いサブグループが最大の解析対象集団（full analysis set:FAS）に含まれることが示唆された。そこで以下では、FASに含まれる被験者のうち、登録時のウイルス PCR 検査が陰性でかつ接触する初発患者が陽性と判定された被験者集団（FAS index infected virus negative at baseline: FASIINAB）における結果を示した。

主要評価項目である臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合をみたところ、プラセボ群の6.6%に対し、ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 週1回投与群では3.6%、40mg 週1回投与群では3.7%と低い傾向は示したが、統計的な有意差は認められなかった（Fisherの正確検定： $P = 0.2393$ 、 $P = 0.2454$ ）。ラニナミビルオクタン酸エステル各投与群のプラセボ群に対する相対リスク減少率は、20mg 週1回投与群では45.8%、40mg 週1回投与群では43.2%であった。なお、ラニナミビルオクタン酸エステル各投与群の発症割合は同程度であり、用量による予防効果の違いは認められなかった（Fisherの正確検定： $P = 1.0000$ ）。

ii) 副次評価項目

・ 症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合 (FASIIINAB)

症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合をみたところ、プラセボ群の 8.7%に対し、ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 週 1 回投与群では 5.6%、40mg 週 1 回投与群では 3.7%と低い傾向は示したが、有意差は認められなかった (Fisher の正確検定:  $P=0.2391$ 、 $P=0.0532$ )。

・ インフルエンザウイルス感染症の感染割合 (FASIIINAB)

インフルエンザウイルス感染症の感染割合をみたところ、プラセボ群の 9.8%に対し、ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 週 1 回投与群では 5.6%、40mg 週 1 回投与群では 5.9%と低い傾向は示したが、統計的な有意差は認められなかった (Fisher の正確検定:  $P=0.1267$ 、 $P=0.1779$ )。

iii) 安全性 (安全性解析対象集団)

安全性解析対象集団 (計 610 例) とされた各群における全体の副作用発現率は、ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 週 1 回投与群 3.9% (8/207 例)、40mg 週 1 回投与群 3.9% (8/205 例)、プラセボ群 2.0% (4/198 例) であった。なお、ラニナミビルオクタン酸エステル 20mg 週 1 回投与群、40mg 週 1 回投与群、プラセボ群のいずれかで発現率が 1.0%以上みられた副作用は、下痢 (それぞれ 1.9%、0.5%、1.0%) 及び発熱 (それぞれ 0%、1.0%、0%) であった。重篤な有害事象は認められなかった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

<参考>

「VII.10.特定の背景を有する患者」参照

(6)治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

①使用成績調査<sup>11,12,13)</sup>

a) 調査概要

目的: イナビル吸入粉末剤 20mg の使用実態下における未知の副作用の検出、副作用の発生状況及び安全性・有効性に関する問題点を把握する。

調査方法: 中央登録方式

[患者日誌を用い、安全性・有効性 (解熱日数、インフルエンザ症状の改善日数)・本剤の吸入場所・吸入状況に関する情報を収集した。]

調査対象: 下記基準を満たす A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者に対して、本剤を新規に投与した患者を対象とした。

【選択基準】

インフルエンザウイルスキットにて陽性と判定され、調査担当医師がインフルエンザウイルス感染症と診断した患者

【除外基準】

インフルエンザウイルス以外のウイルスや細菌等の病原微生物への感染が疑われる患者 (二次感染を含む)

目標症例数: 3,000 例

調査期間: 2010 年 11 月 1 日~2011 年 4 月 30 日

調査項目: 患者背景、本剤投与状況 (吸入場所・吸入状況等)、併用薬剤、臨床検査値、安全性、有効性 (解熱日数、インフルエンザ症状の改善日数、主治医判定有効性評価)

## 評価方法：①解熱日数

問診や患者日誌の情報に基づき、体温が平熱まで解熱した日数を評価した。なお、平熱は患者申告の体温とした。

## ②インフルエンザ症状の改善日数

問診や患者日誌の情報に基づき、全てのインフルエンザ症状（7項目：頭痛、筋肉痛又は関節痛、疲労感、悪寒又は発汗、鼻症状、喉の痛み、咳）が、「なし」又は「軽度」に改善した日数を評価した。

## b) 調査結果のまとめ

イナビル吸入粉末剤 20mg 使用成績調査の集計解析を行い、以下の成績が得られた。

i) 安全性について<sup>11)</sup>

- ・安全性解析対象症例 3,542 例中、副作用は 50 例（59 件）認められ、副作用発現頻度は 1.41%であった。
- ・主な副作用は、異常行動・言動等の精神障害 17 例（0.48%）、下痢・悪心等の胃腸障害 16 例（0.45%）であり、重篤な副作用は認められなかった。
- ・約 80%の副作用が吸入当日もしくは翌日に発現しており、また、副作用の約 70%が発現から 2 日以内に回復・軽快していた。
- ・インフルエンザ感染時の有害事象として注目されている異常行動・言動の発現頻度は、10 歳未満 3.1%（30/959 例）、10 歳代 0.7%（8/1,088 例）、20 歳以上 65 歳未満 0.1%（2/1,431 例）、65 歳以上 0.0%（0/64 例）であった。そのうち本剤と因果関係ありと判定された症例は、各々、1.3%（12 例）、0.4%（4 例）、0.1%（1 例）、0.0%（0 例）であった。

ii) 有効性について<sup>12)</sup>

- ・A 型と判定された 3,179 例における解熱日数の中央値は、本剤吸入日を含めて 3 日、インフルエンザ症状の改善日数の中央値は、本剤吸入日を含めて 4 日であり、主治医判定による有効率は 97.6%であった。
- ・B 型と判定された 342 例における解熱日数の中央値は、本剤吸入日を含めて 3 日、インフルエンザ症状改善日数の中央値は、本剤吸入日を含めて 4 日であり、主治医判定による有効率は 93.3%であった。
- ・主治医判定で「無効」と判定された症例の要因として、A 型・B 型ともに、吸入状況が最も影響していた。

iii) 吸入場所と吸入状況について<sup>13)</sup>

- ・吸入場所は、医療機関＞自宅＞調剤薬局の順で多く、吸入状況は、医療機関＞調剤薬局＞自宅の順で良好であった。「吸入できた」「ほぼ吸入できた」と回答された症例は、全体の約 99%を占めていた。
- ・「あまり吸入できなかった」「吸入できなかった」は、5 歳以下の低年齢層にみられ、吸入指導が重要であると考えられた。
- ・病院及び薬局の説明あるいは使用説明書に従いイナビルを吸入できた症例において、高い有効性を示した。

以上より、現時点において本剤は安全性に大きな問題点は認められず、A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染症に高い有効性を示すことが明らかとなった。

また、本剤の吸入容器に大きな問題はなく、高い有効率から、服薬の利便性、コンプライアンスの向上が確認されたが、本剤の有効性には吸入状況が関連することが示されており、特に 5 歳以下の低年齢層に対する吸入指導が重要と考えられた。



②特定使用成績調査（特別調査）<sup>14,15)</sup>

a) 調査概要<sup>11)</sup>

目的：5 インフルエンザシーズンに遺伝子増幅法により同定され、分離培養されたインフルエンザウイルス株についてラニナミビル並びに対照薬（オセルタミビル活性体、ザナミビル、ペラミビル）のノイラミダーゼ（NA）阻害活性 IC<sub>50</sub>（50%酵素活性阻害濃度）を測定し、シーズン毎及びインフルエンザウイルスの型・亜型別の耐性動向を検討する。

調査方法：中央登録方式

対象：インフルエンザウイルスキットにて陽性と判定され、調査担当医師がインフルエンザウイルス感染症と診断した患者から採取した検体から分離培養されたインフルエンザウイルス株

目標株数：300 株（各シーズンの目標株数）

調査期間：第1回調査<sup>14)</sup>：2010年11月1日～2011年4月30日

第2回調査<sup>15)</sup>：2011年11月1日～2012年4月30日

調査項目：性、年齢、インフルエンザウイルスの型・亜型、NA 阻害活性 IC<sub>50</sub>

b) 調査結果のまとめ

イナビル吸入粉末剤 20mg 特定使用成績調査の最終解析を行い、以下の成績が得られた。

- ・ A/H1N1 pdm09 型で、2010/2011 シーズンにオセルタミビル活性体への NA 阻害活性 IC<sub>50</sub> 値が 50nM 以上を示す株が 2 株（1.1%）認められ、ペラミビルに対する NA 阻害活性 IC<sub>50</sub> 値も上昇していた。2011/2012 シーズンに A/H1N1 pdm09 は分離されなかった。
- ・ A/H3N2 型、B 型では、2 シーズンともに NA 阻害活性 IC<sub>50</sub> 値が 50nM 以上を示す株は認められなかった。

c) ウイルスの型・亜型別の NA 阻害活性 IC<sub>50</sub>（経年的な耐性動向の詳細）

2010/2011 及び 2011/2012 シーズンに分離・培養されたインフルエンザウイルス株に対する 4 つの抗インフルエンザ薬の NA 阻害活性 IC<sub>50</sub> 値を測定した結果を示す（ラニナミビル、オセルタミビル活性体については、ラニナミビル開発治験時（2008/2009 シーズン）の NA 阻害活性 IC<sub>50</sub> 値も示す）。

2 シーズンにおける検討では、ラニナミビル及び他の 3 薬剤に対する NA 阻害活性 IC<sub>50</sub> 値に大きな変動はなく、ウイルスの耐性化の傾向は認められなかった。

薬剤	ウイルス型	シーズン	ウイルス株数	平均値	標準偏差	幾何平均値	中央値	最小値	最大値
ラニナミビル	A/H1N1	2008/2009	716	1.79	0.63	1.69	1.80	0.45	4.40
		2010/2011	185	1.54	0.72	1.37	1.50	0.23	4.60
		2011/2012	—	—	—	—	—	—	—
	A/H3N2	2008/2009	362	2.29	0.58	2.22	2.20	0.78	4.40
		2010/2011	54	3.45	1.34	3.22	2.90	1.40	6.90
		2011/2012	283	3.63	1.04	3.48	3.50	1.20	7.50
	B	2008/2009	59	19.43	3.58	19.08	19.00	9.50	26.00
		2010/2011	30	22.13	6.85	21.25	20.50	11.00	47.00
		2011/2012	42	16.93	5.43	15.97	18.00	7.70	26.00
オセルタミビル 活性体	A/H1N1	2008/2009	716	666.03	228.27	619.10	680.00	89.00	1500.00
		2010/2011	185	8.69	75.61	0.86	0.77	0.20	840.00
		2011/2012	—	—	—	—	—	—	—
	A/H3N2	2008/2009	362	0.68	0.15	0.66	0.68	0.27	1.40
		2010/2011	54	0.80	0.40	0.73	0.72	0.26	2.20
		2011/2012	283	0.80	0.19	0.77	0.79	0.25	2.10
	B	2008/2009	59	20.88	5.34	20.40	20.00	12.00	53.00
		2010/2011	30	35.50	13.90	33.11	32.50	19.00	65.00
		2011/2012	42	16.24	5.23	15.28	17.00	6.10	27.00
ザナミビル	A/H1N1	2010/2011	185	0.79	0.31	0.73	0.75	0.24	2.10
		2011/2012	—	—	—	—	—	—	—
	A/H3N2	2010/2011	54	1.72	0.48	1.64	1.75	0.76	2.50
		2011/2012	283	2.05	0.55	1.97	2.10	0.63	4.50
	B	2010/2011	30	11.78	4.03	11.21	11.00	5.60	24.00
		2011/2012	42	7.43	1.61	7.24	7.40	3.60	11.00
ペラミビル	A/H1N1	2010/2011	185	0.64	2.21	0.38	0.39	0.03	24.00
		2011/2012	—	—	—	—	—	—	—
	A/H3N2	2010/2011	54	0.68	0.17	0.66	0.67	0.27	1.20
		2011/2012	283	0.85	0.19	0.83	0.84	0.29	1.70
	B	2010/2011	30	4.24	1.66	3.96	3.95	2.30	8.70
		2011/2012	42	2.96	0.68	2.89	2.90	1.60	5.50

A/H1N1 型：2008/2009 シーズンは季節性、2010/2011 シーズンは H1N1 pdm09 である。

単位：(nM)

### ③製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

#### 慢性呼吸器疾患を基礎疾患に有する患者（J305）<sup>16)</sup>

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

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

副作用発現頻度は、ラニナミビルオクタン酸エステル 40mg 群で 13.7%（14/102 例）、オセルタミビル 75mg 群で 10.0%（10/100 例）であった。ラニナミビルオクタン酸エステル 40mg 群での主な副作用は、下痢 2.9%（3/102 例）であった。

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

V. 治療に関する項目

---

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7)その他

該当しない

## 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

ノイラミニダーゼ阻害剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

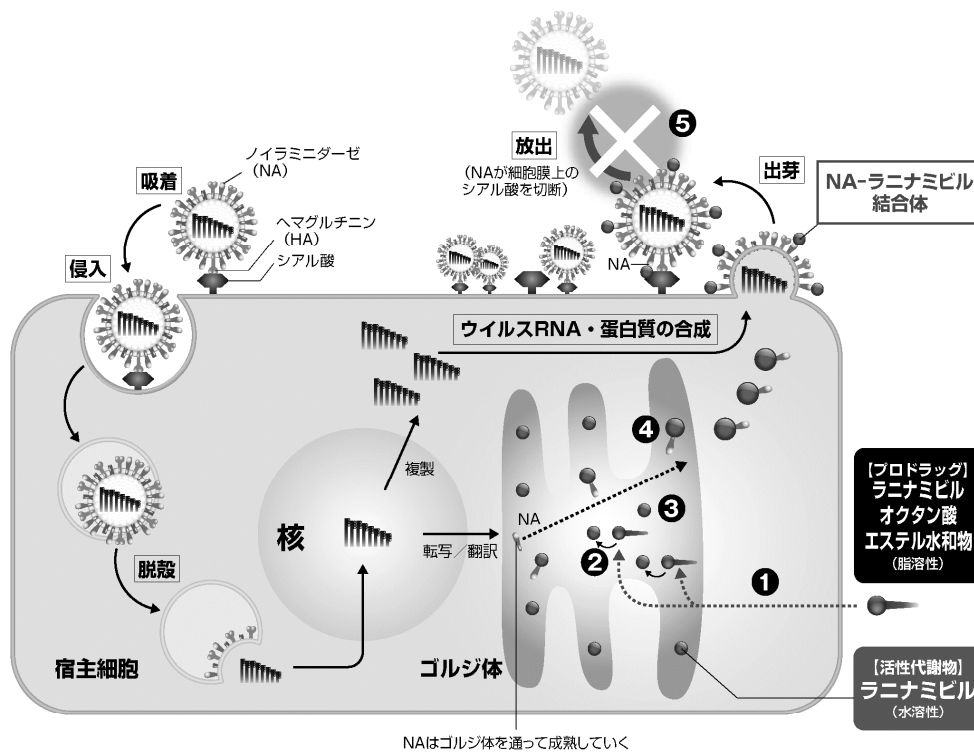
## 2. 薬理作用

## (1)作用部位・作用機序

1) 作用部位：気道、肺

2) 作用機序

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の活性代謝物ラニナミビルは、A型及びB型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを選択的に阻害し（ $IC_{50}$ ：1.29～38.8nM）<sup>7)</sup>、新しく形成されたウイルスの感染細胞からの遊離を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制する。

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の長時間作用のメカニズム（仮説）<sup>17)</sup>

(2)薬効を裏付ける試験成績

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

1) 抗ウイルス作用 (*in vitro*)

ラニナミビルは A 型及び B 型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを低濃度 (実験室株 IC<sub>50</sub> : 2.32 ~ 38.8nM、臨床分離株 IC<sub>50</sub> : 1.29~26.5nM) で阻害した<sup>7)</sup>。

また、ラニナミビルは、オセルタミビルリン酸塩耐性株 (IC<sub>50</sub> : 5.62~37.3nM) や、インフルエンザウイルス (A/H1N1 pdm09) (IC<sub>50</sub> : 0.41nM)、及び高病原性鳥インフルエンザウイルス (A/H5N1 型) (IC<sub>50</sub> : 0.28~2.1nM) に対しても抗ウイルス作用 (ノイラミニダーゼ阻害活性) を示した<sup>7,18,20)</sup>。

オセルタミビル耐性ヒトインフルエンザウイルス及び高病原性鳥インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ活性に対する各種薬剤の阻害活性 (IC<sub>50</sub>) は下表のとおりである<sup>7,18)</sup>。

オセルタミビル耐性ヒトインフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ活性に対する各種薬剤の IC<sub>50</sub><sup>7)</sup>

亜型、ウイルス株		IC <sub>50</sub> (nM)			
		ラニナミビル (活性代謝物)	オセルタミビル (活性代謝物)	ザナミビル	
A 型	A/H1N1 型	野生株 <sup>a)</sup>	3.03	2.28	2.70
		H274Y 変異株 <sup>b)</sup>	5.62	755	3.05
	A/H3N2 型	野生株 <sup>c)</sup>	15.4	1.25	8.29
		R292K 変異株 <sup>d)</sup>	10.6	10400	11.2
		野生株 <sup>e)</sup>	19.2	1.78	10.7
		E119V 変異株 <sup>f)</sup>	13.2	140	7.71
		野生株 <sup>g)</sup>	13.4	1.18	7.82
N294S 変異株 <sup>h)</sup>	37.3	37.2	13.5		
B 型	野生株 <sup>i)</sup>	24.3	13.2	11.8	
	G402S 変異株 <sup>j)</sup>	19.2	19.6	13.0	

- a) A/Yokohama/67/2006 clone-1                      f) A/Yokohama/IMS9B-2050/2003  
 b) A/Yokohama/67/2006 clone-11                  g) A/Kawasaki/MS31A-1030/2002  
 c) A/Kawasaki/IMS22A-954/2003                  h) A/Kawasaki/MS31B-1206/2002  
 d) A/Kawasaki/IMS22B-955/2003                  i) B/Yokohama/UT2167/2005  
 e) A/Yokohama/IMS9A-2029/2003                  j) B/Yokohama/UT2175/2005  
 b)、d)、f)、h)、j) : オセルタミビル耐性株

高病原性鳥インフルエンザウイルス (A/H5N1 型) のノイラミニダーゼ活性に対する各種薬剤の IC<sub>50</sub><sup>18)</sup>

ウイルス株 (高病原性鳥インフルエンザウイルス(A/H5N1 型))		IC <sub>50</sub> (nM)		
		ラニナミビル (活性代謝物)	オセルタミビル (活性代謝物)	ザナミビル
A/Hanoi/30408/05	野生株	0.32	0.35	0.72
	H274Y 変異株 <sup>※</sup>	1.1	430	0.68
	N294S 変異株 <sup>※</sup>	1.6	1.6	0.57
A/Vietnam/1203/04	野生株	0.28	0.31	0.15
	H274Y 変異株 <sup>※</sup>	2.1	1100	0.22
	N294S 変異株 <sup>※</sup>	1.4	28	0.48
A/Indonesia/UT3006/05	野生株	0.29	10	0.07

※ : オセルタミビル耐性株

現在、ヒトでの流行が知られているノイラミニダーゼの亜型は N1 及び N2 であり、N3~N9 亜型については動物間での感染がそのほとんどを占める。しかし、新型インフルエンザウイルスの発生源等も考慮す

ると、N3～N9 亜型を有するインフルエンザウイルス感染がヒトにおいても今後発生する可能性が考えられる。

そこで、ノイラミニダーゼの N1～N9 亜型を有する動物から分離されたウイルス株に対するラニナミビルの *in vitro* のノイラミニダーゼ阻害活性及びウイルス増殖阻害活性を検討した。

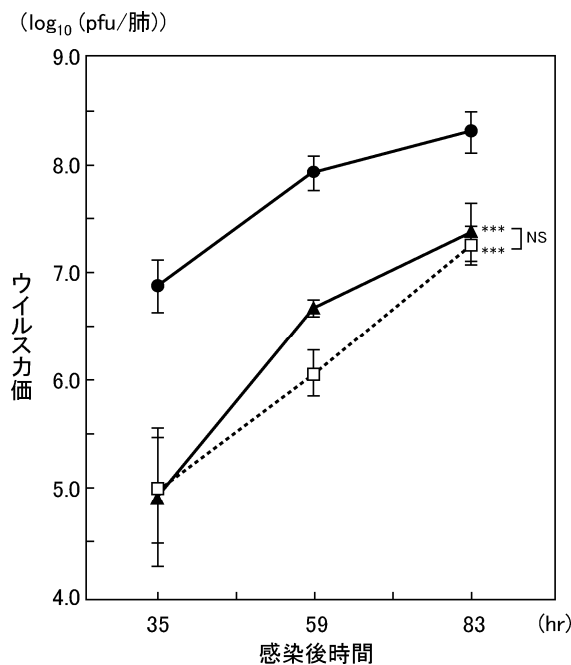
その結果、動物から分離された N1～N9 亜型のインフルエンザウイルス株に対して、ノイラミニダーゼ阻害活性は、 $IC_{50}$  で 1.81～27.9nM であり<sup>7)</sup>、また、ウイルス増殖阻害活性は、 $IC_{50}$  で 0.26～2.5nM であり、既知の全ての亜型に対してラニナミビルの阻害活性が認められた。(社内資料)

2) 抗ウイルス作用 (*in vivo*) [感染後 (治療) 投与試験]

①A 型インフルエンザウイルス (マウス)

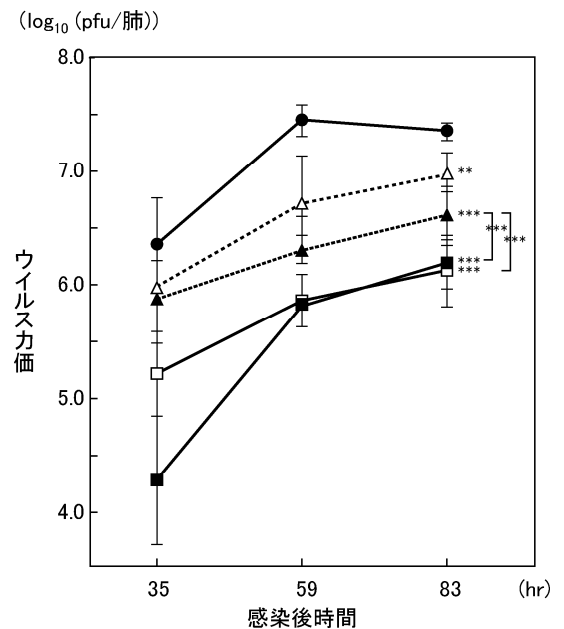
A 型インフルエンザウイルスのマウス感染モデルでは、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の単回経鼻投与により、6.6～660 $\mu$ g/kg で有意な肺中ウイルス力価の減少、21～190 $\mu$ g/kg で有意な生存数の増加といった治療効果が認められた<sup>2)</sup>。

A/H1N1 型ウイルス感染マウスモデルの肺中ウイルス力価



ウイルス : A/PR/8/34 (30PFU) 感染  
 □ : ラニナミビルオクタン酸エステル単回経鼻投与 (240 $\mu$ g/kg)  
 ▲ : ザナミビル反復経鼻投与 (170 $\mu$ g/kg、1日2回)  
 ● : 生理食塩液 (単回経鼻投与)

2 元配置分散分析、平均値±標準偏差 (n=3)  
 \*\*\* :  $p < 0.001$ 、NS : 有意差なし



ウイルス : A/PR/8/34 (30PFU) 感染  
 □ : ラニナミビルオクタン酸エステル単回経鼻投与 (27 $\mu$ g/kg)  
 ■ : ラニナミビルオクタン酸エステル単回経鼻投与 (80 $\mu$ g/kg)

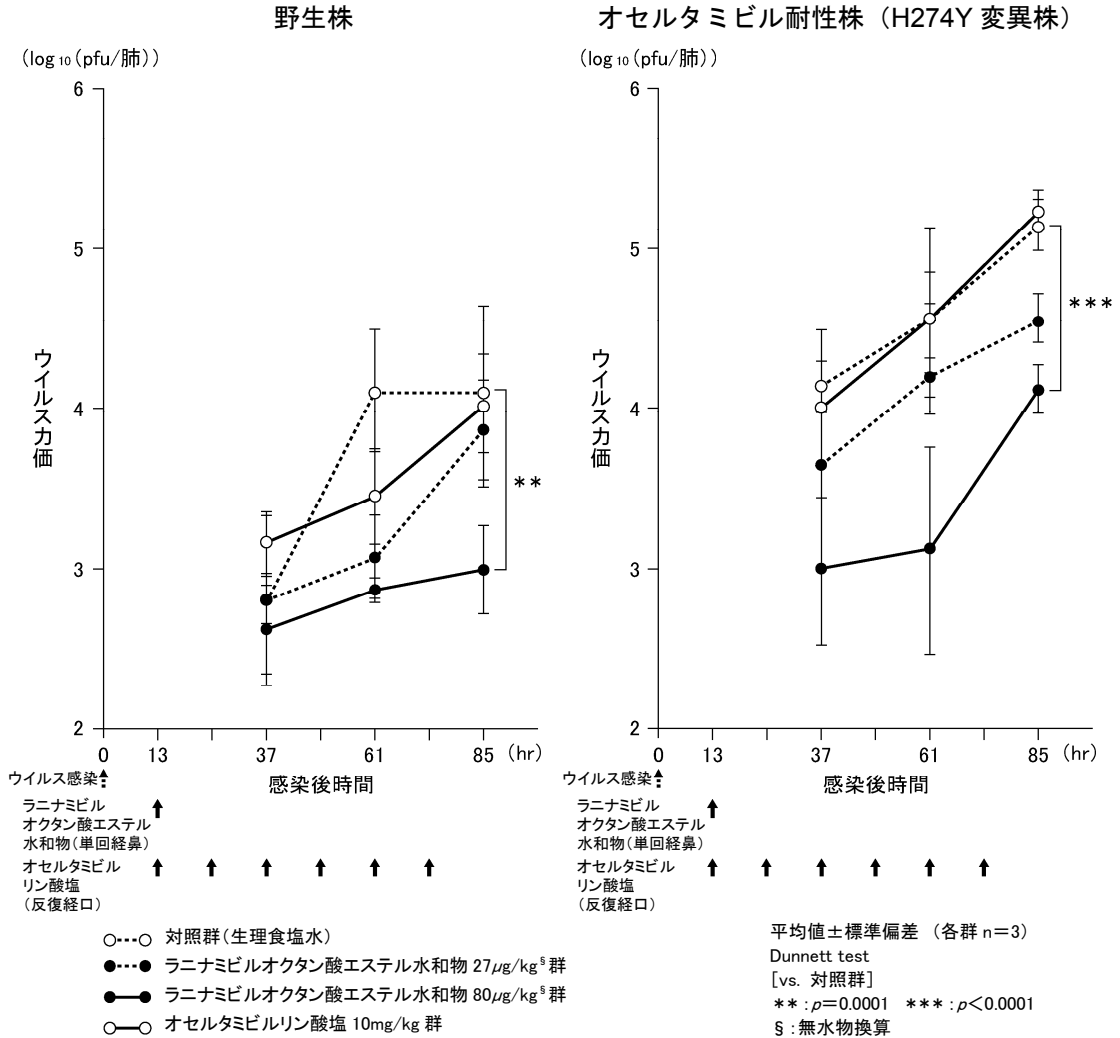
△ : オセルタミビルリン酸塩 1mg/kg (1日2回、5日間反復投与)  
 ▲ : オセルタミビルリン酸塩 10mg/kg (1日2回、5日間反復投与)  
 ● : 生理食塩液 (単回経鼻投与)、平均値±標準偏差 (n=3)  
 \*\*\* :  $p < 0.001$ 、\*\* :  $p < 0.01$

マウスにインフルエンザウイルス (A/PR/8/34) を感染させ、11 時間後に薬剤投与 (ラニナミビルオクタン酸エステル以外は 1 日 2 回投与)。35、59、83 時間後に肺破砕物の遠心上清についてプラークアッセイでウイルス力価を測定。

②A 型インフルエンザウイルス（オセルタミビル耐性株、マウス）

A/H1N1 型インフルエンザウイルスの感染 13 時間後に各種薬剤をマウスに投与したところ、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 80 $\mu$ g/kg $\S$ 群は、野生株（オセルタミビル感受性株）及びオセルタミビル耐性株（H274Y 変異株）のいずれにおいても、対照群に対してウイルス力価の有意な減少を示した（Dunnett test :  $p=0.0001$ 、 $p<0.0001$ )<sup>21</sup>。

ウイルス力価の推移（A/H1N1 型インフルエンザウイルス感染マウス）

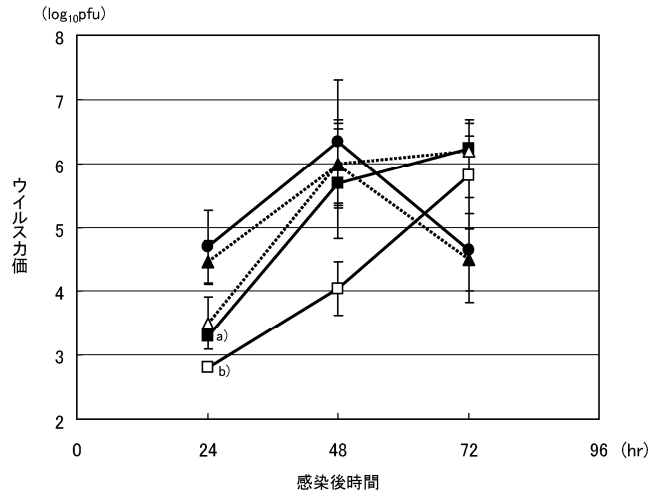


マウス (BALB/c) に A/H1N1 型インフルエンザウイルスの野生株 (オセルタミビル感受性株 : A/Yokohama/67/2006 clone-1)、オセルタミビル耐性株 (H274Y 変異株 : A/Yokohama/67/2006 clone-11) を経鼻的に感染させ、感染 13 時間後から薬剤投与、感染 37、61、85 時間後の肺中ウイルス力価を測定。なお、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物は単回経鼻、対照として生理食塩液、オセルタミビルリン酸塩は 1 日 2 回 最大 3 日間 (計 6 回) 反復経口投与。

## ③B型インフルエンザウイルス（フェレット）

B型インフルエンザウイルスのフェレット感染モデルで、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の単回経鼻投与（ $24\mu\text{g}/\text{kg}$  及び  $240\mu\text{g}/\text{kg}$ ）は、鼻腔洗浄液中のウイルス力価を低下させた<sup>21,22</sup>。

## フェレット感染モデルにおける鼻腔洗浄液中のウイルス力価の推移



- : 生理食塩液 (単回、経鼻投与)
  - : ラニナミビルオクタン酸エステル  $0.05\mu\text{mol}/\text{kg}$  ( $24\mu\text{g}/\text{kg}$ 、単回、経鼻投与)
  - : ラニナミビルオクタン酸エステル  $0.5\mu\text{mol}/\text{kg}$  ( $240\mu\text{g}/\text{kg}$ 、単回、経鼻投与)
  - △ : ザナミビル  $0.5\mu\text{mol}/\text{kg}$  ( $170\mu\text{g}/\text{kg}$ 、単回、経鼻投与)
  - ▲ : オセルタミビルリン酸塩  $25\text{mg}/\text{kg}$ 、1日2回3日間 (経口投与)
  - a) : 1例が検出限界未満
  - b) : 3例が検出限界未満
- 平均値±標準偏差 (n=5)

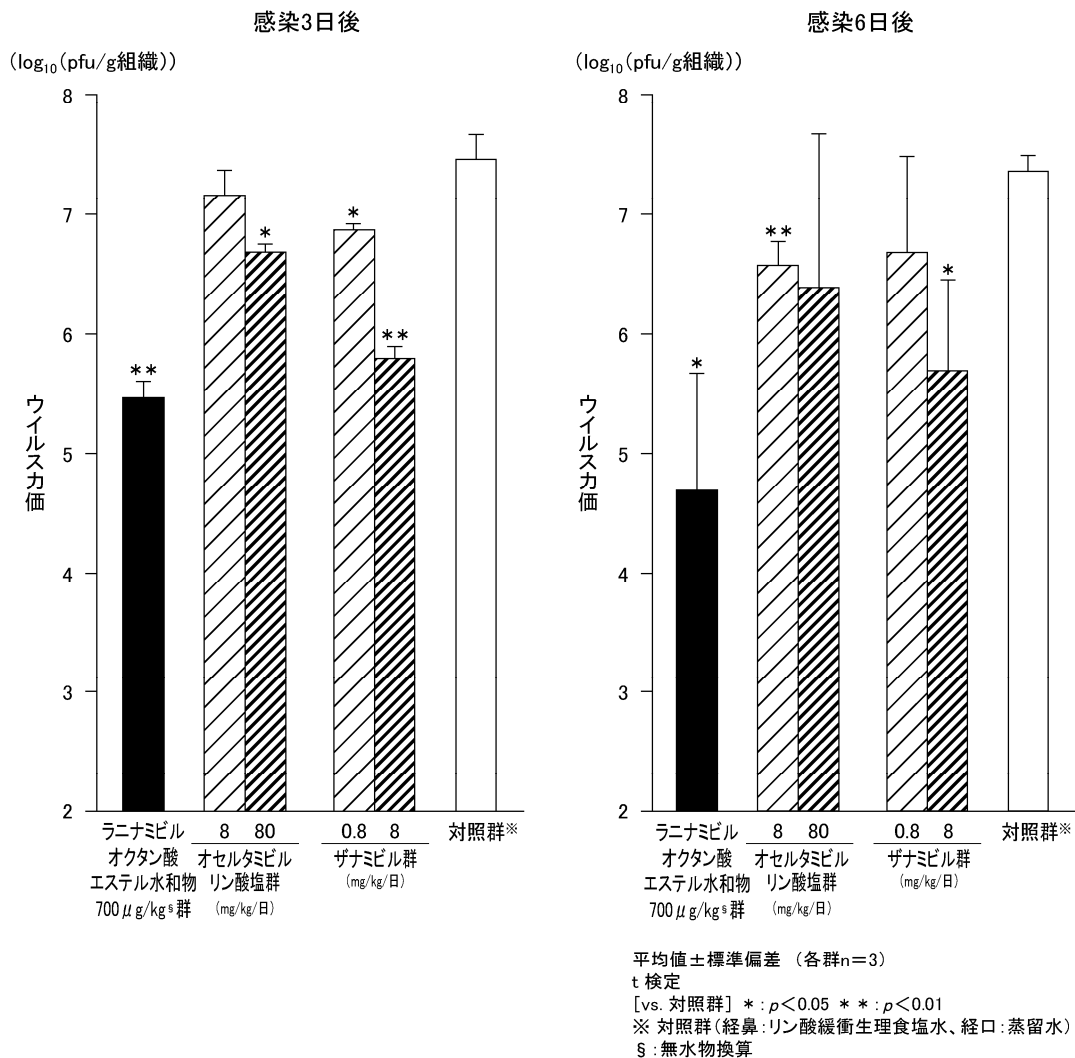
Marshall フェレット (10~11 週齢、雄) の鼻腔に、B型インフルエンザウイルス (B/Malaysia/2506/2004) を感染させ、4時間後に薬剤投与 (オセルタミビルリン酸塩以外は単回投与)。感染 24、48、72 時間後の鼻腔洗浄液のウイルス力価をブランクアッセイで測定。ウイルス力価の対数変換値を y 軸に表示。



④インフルエンザウイルス (A/H1N1 pdm09、マウス)

インフルエンザウイルス (A/H1N1 pdm09) のマウス感染モデルにおいて、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 700 $\mu$ g/kg の単回経鼻投与で有意な肺中ウイルス力価の減少が認められた<sup>20)</sup>。

ウイルス力価の推移 (A/H1N1 pdm09 インフルエンザウイルス感染マウス) [感染1時間後投与]



マウス (BALB/c) にA/H1N1 pdm09 インフルエンザウイルス (A/California/04/09) を経鼻的に10000pfu感染させた。感染1時間後にラニナミビルオクタン酸エステル水和物700 $\mu$ g/kg (無水物換算) を単回経鼻投与、オセルタミビルリン酸塩8、80mg/kg/日を感染1時間後から1日2回5日間反復経口投与、又はザナミビル0.8、8mg/kg/日を感染1時間後から1日1回 5日間反復経鼻投与し、感染3日後及び6日後の肺中ウイルス力価を測定した。

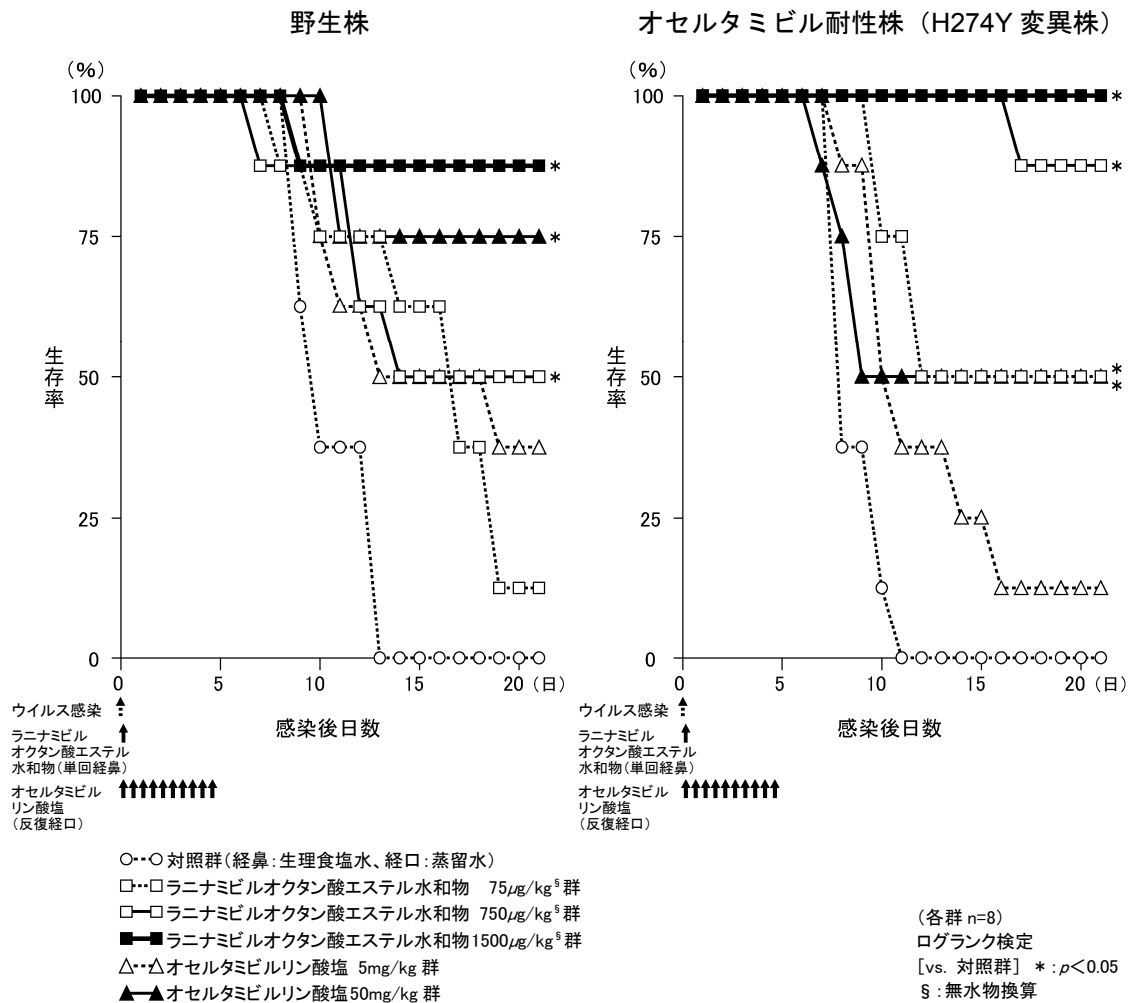
## ⑤高病原性鳥インフルエンザウイルス（マウス）

## a) 延命効果〈参考情報〉

高病原性鳥インフルエンザウイルス（A/H5N1型）の感染2時間後に各種薬剤をマウスに投与したところ、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物は、野生株では750 $\mu\text{g}/\text{kg}$ <sup>§</sup>以上の投与量で、対照群に対して有意な生存率を示した（ログランク検定： $p<0.05$ ）<sup>18)</sup>。

また、オセルタミビル耐性株（H274Y変異株）においても、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物は対照群に対して有意な生存率を示した（ログランク検定： $p<0.05$ ）<sup>18)</sup>。

生存率の推移（高病原性鳥インフルエンザウイルス感染マウス）



マウス(BALB/c)に高病原性鳥インフルエンザウイルス(A/H5N1型)の野生株(オセルタミビル感受性株:A/Vietnam/1203/04)、オセルタミビル耐性株(H274Y変異株:A/Vietnam/1203/04-H274Y)を経鼻的に $\text{MLD}_{50}$ の4倍量(順に18.8、8.4pfu)感染させ、感染2時間後から薬剤投与、感染21日後まで生存例数を観察。薬剤はラニナミビルオクタン酸エステル水和物は単回経鼻、オセルタミビルリン酸塩は1日2回5日間反復経口投与。

## b) 肺中ウイルス力価

高病原性鳥インフルエンザウイルス (A/H5N1) のマウス感染モデルにおいても、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の単回経鼻投与は、75 $\mu$ g/kg 以上の投与量で感染 3 日後の、750 $\mu$ g/kg 以上の投与量で感染 6 日後までの肺中ウイルス力価を減少させた<sup>18)</sup>。

## 高病原性鳥インフルエンザウイルス (A/H5N1) のマウス感染モデルにおける肺中ウイルス力価

ウイルス	投与群	投与量	ウイルス力価 (mean log <sub>10</sub> PFU $\pm$ S.D./g)					
			Day 3		Day 6		Day 9	
			肺	脳	肺	脳	肺	脳
HN30408cl7	対照群		5.9 $\pm$ 0.4	<1.6	5.8 $\pm$ 1.1	4.6, 4.7	ND	ND
	ラニナミビルオクタン酸 エステル	75 $\mu$ g/kg	4.1, 5.0	<1.6	5.1 $\pm$ 0.3	2.0 $\pm$ 0.3	5.9 $\pm$ 1.1	5.5 $\pm$ 0.4
		750 $\mu$ g/kg	4.1, 4.5	<1.6	4.0, 4.3	<1.6	2.7 $\pm$ 1.5	<1.6
		1,500 $\mu$ g/kg	2.0	<1.6	<1.7	<1.6	3.0, 3.5	<1.6
	オセルタミビルリン酸塩	10mg/kg	6.2 $\pm$ 0.2	<1.6	6.4 $\pm$ 0.6	4.8 $\pm$ 1.5	6.1	5.1
		100mg/kg	6.0 $\pm$ 0.1	<1.6	5.2 $\pm$ 0.1	2.5, 2.5	4.9 $\pm$ 1.8	4.8
		5mg/kg (1日2回、5日間)	5.0 $\pm$ 0.6	<1.6	5.5 $\pm$ 0.4	2.9 $\pm$ 0.4	4.7 $\pm$ 0.6	4.7 $\pm$ 0.4
		50mg/kg (1日2回、5日間)	5.0, 5.3	<1.6	3.8 $\pm$ 0.5	<1.6	4.7 $\pm$ 1.4	3.7
Ind3006	対照群		7.2 $\pm$ 0.1	<1.6	7.3 $\pm$ 0.2	3.7 $\pm$ 0.3	ND	ND
	ラニナミビルオクタン酸 エステル	75 $\mu$ g/kg	6.4 $\pm$ 0.2	<1.6	7.2 $\pm$ 0.1	<1.6	<1.7	<1.6
		750 $\mu$ g/kg	6.0, 6.0	<1.6	6.0, 6.9	<1.6	<1.7	<1.6
		1,500 $\mu$ g/kg	2.4, 4.8	<1.6	4.5 $\pm$ 1.4	<1.6	<1.7	<1.6
	オセルタミビルリン酸塩	10mg/kg	7.5 $\pm$ 0.1	<1.6	7.5 $\pm$ 0.2	3.1 $\pm$ 0.3	<1.7	<1.6
		100mg/kg	7.2 $\pm$ 0.1	<1.6	7.4 $\pm$ 0.2	2.6 $\pm$ 0.1	<1.7	<1.6
		5mg/kg (1日2回、5日間)	6.5, 7.2	<1.6	7.4 $\pm$ 0.1	3.2 $\pm$ 1.2	<1.7	<1.6
		50mg/kg (1日2回、5日間)	7.1 $\pm$ 0.2	<1.6	7.2 $\pm$ 0.1	3.3 $\pm$ 0.9	<1.7	<1.6

注) 1群3匹のマウスに各ウイルスを経鼻的に感染させ、感染2時間後から薬剤を投与。

対照群は感染2時間後に生理食塩液、水を投与。ND: 全てのマウスがDay9までに死亡したためデータなし。

3) *In vivo* 抗ウイルス作用 [感染前 (予防) 投与試験]

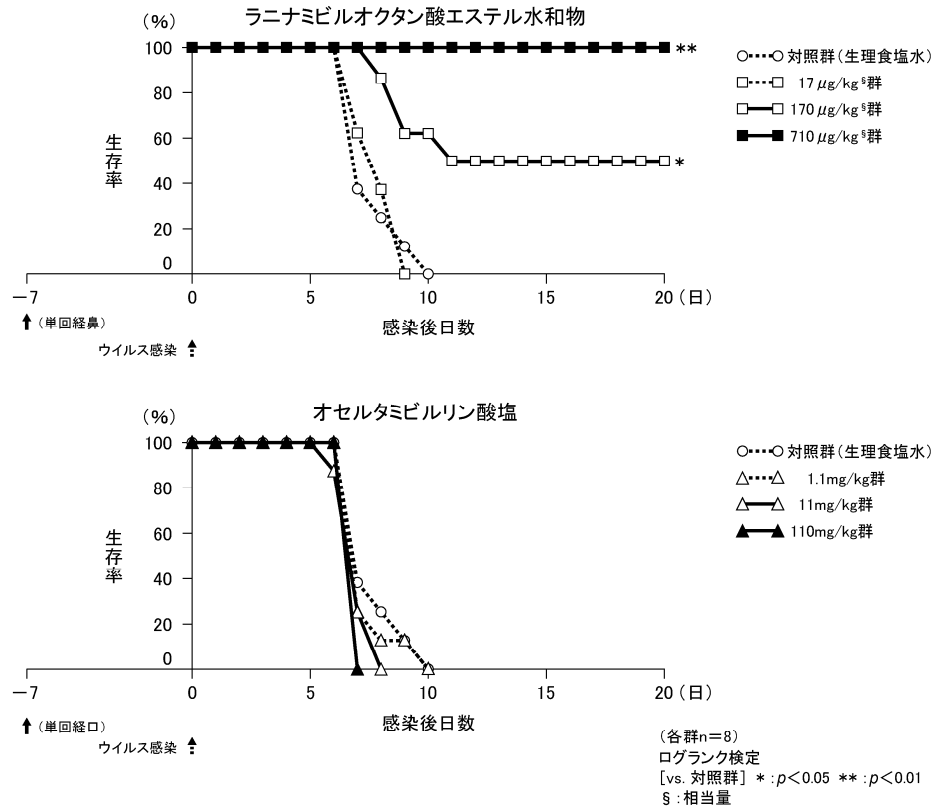
## ① A/H1N1 型インフルエンザウイルス (マウス)

A/H1N1 型インフルエンザウイルスの感染7日前に、オセルタミビルリン酸塩あるいはザナミビルをマウスに投与した場合の抗ウイルス作用 (延命作用) を検討した。

## a) オセルタミビルリン酸塩との感染7日前投与における検討

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物は 0.37 $\mu$ mol/kg (170 $\mu$ g/kg 相当) 以上の投与量で、対照群に対して有意な生存率を示した (ログランク検定:  $p < 0.05$ )。1.5 $\mu$ mol/kg (710 $\mu$ g/kg 相当) 投与群では、全例が生存した。

## 生存率の推移 (A/H1N1 型インフルエンザウイルス感染マウス) [感染 7 日前投与]



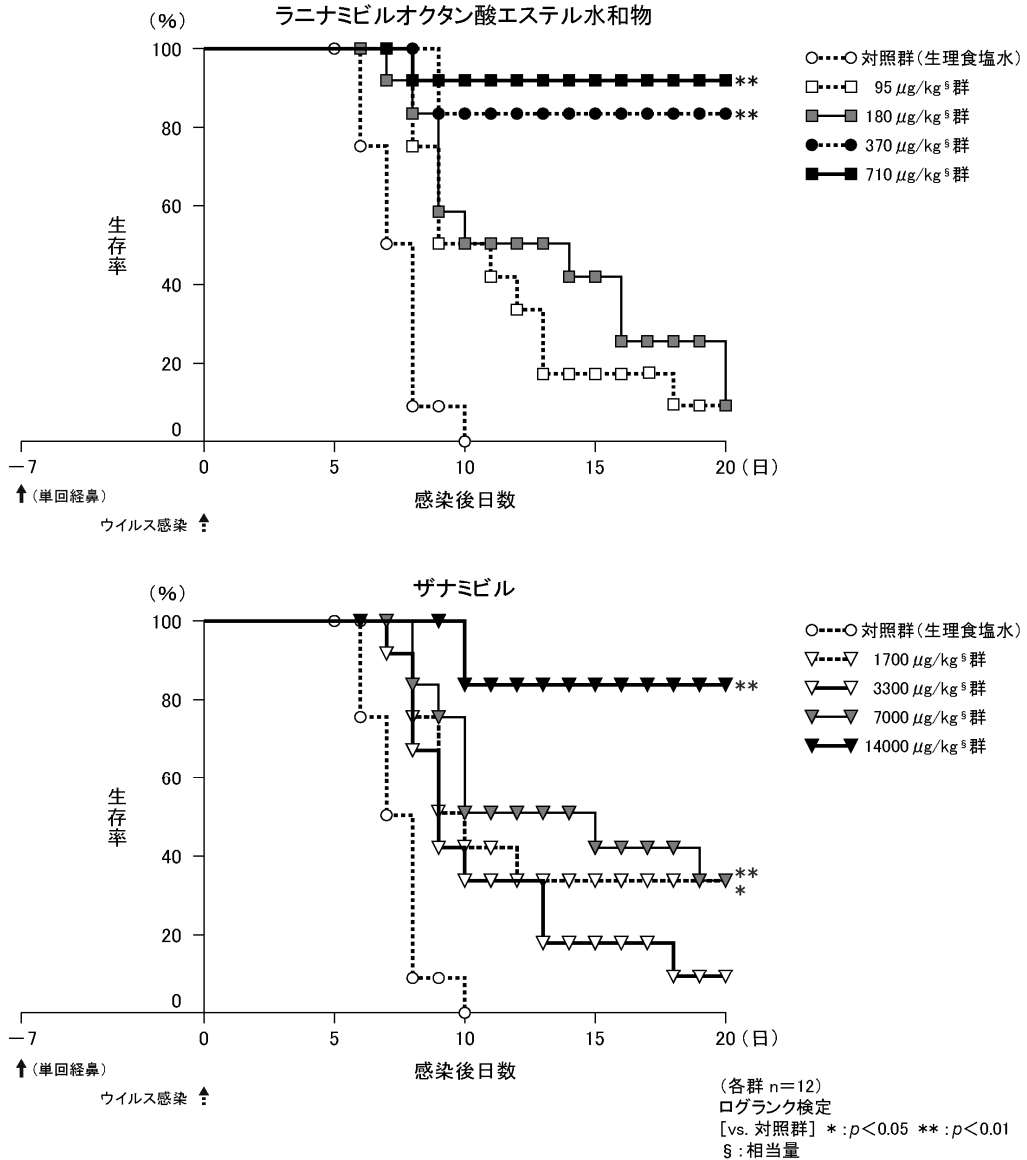
[対 象] マウス (BALB/c、specific pathogen free、雌 6 週齢、各群 8 例)

[方 法] マウスに A/H1N1 型インフルエンザウイルス (A/PR/8/34) を経鼻的に 100pfu 感染させる 7 日前に、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 0.037、0.37、1.5 μmol/kg (各々 17、170、710 μg/kg 相当) を単回経鼻投与、又はオセルタミビルリン酸塩 1.1、11、110 mg/kg を単回経口投与し、感染 20 日後まで生存例数を観察した。

b) ザナミビルとの感染 7 日前投与における検討

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物は 0.78 $\mu\text{mol/kg}$  (370 $\mu\text{g/kg}$  相当) 以上の投与量で、対照群に対して有意な生存率を示した (ログランク検定:  $p < 0.01$ )。

生存率の推移 (A/H1N1 型インフルエンザウイルス感染マウス) [感染 7 日前投与]



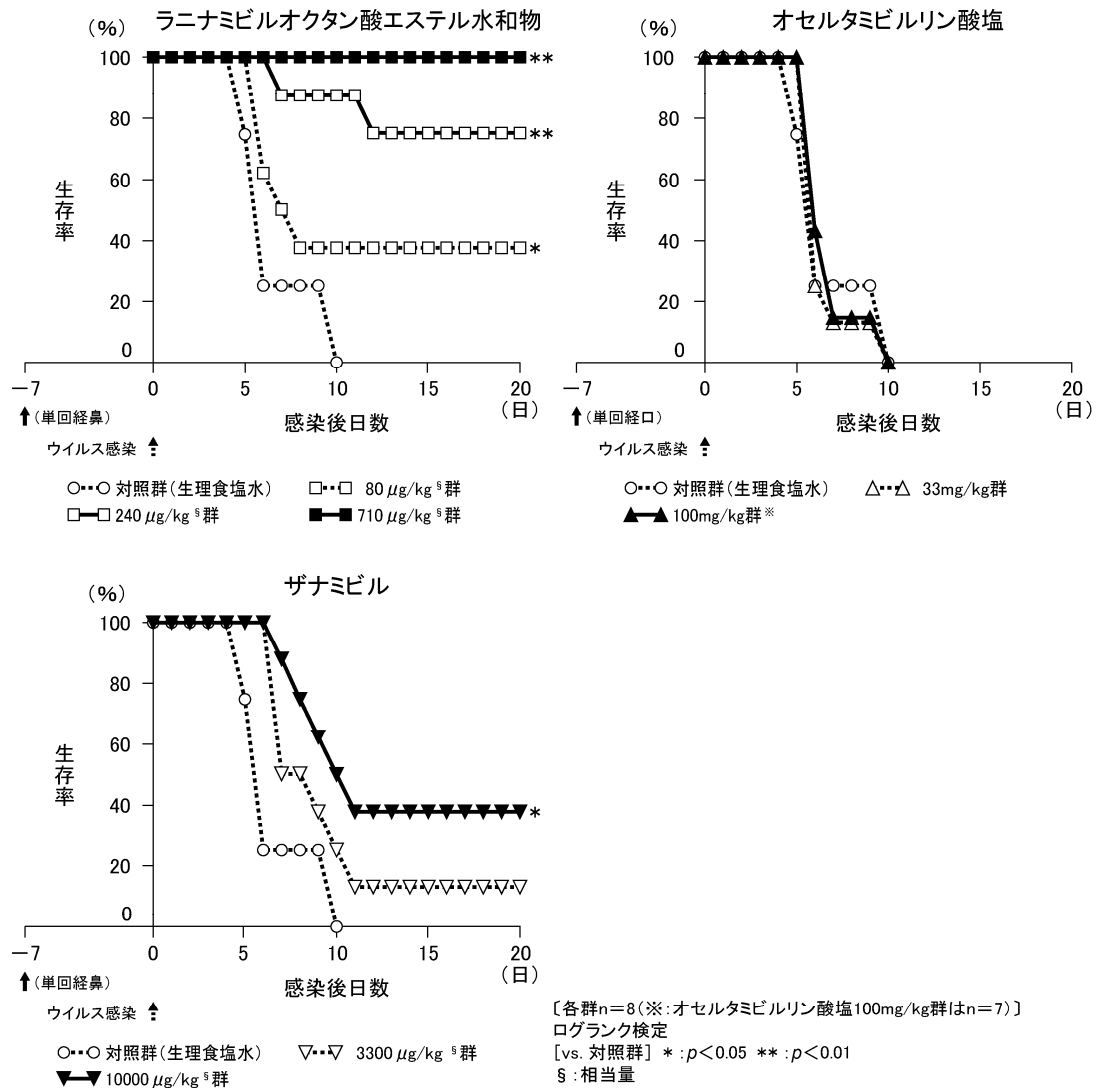
[対 象] マウス (BALB/c、specific pathogen free、雌 6~7 週齢、各群 12 例)

[方 法] マウスに A/H1N1 型インフルエンザウイルス (A/PR/8/34) を経鼻的に 500pfu 感染させる 7 日前に、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 0.20、0.39、0.78、1.5 $\mu\text{mol/kg}$  (各々 95、180、370、710 $\mu\text{g/kg}$  相当)、又はザナミビル 5.2、10、21、42 $\mu\text{mol/kg}$  (各々 1700、3300、7000、14000 $\mu\text{g/kg}$  相当) を単回経鼻投与し、感染 20 日後まで生存例数を観察した。

## ②A/H1N1 pdm09 インフルエンザウイルス（マウス）

A/H1N1 pdm09 インフルエンザウイルスの感染 7 日前に各種薬剤をマウスに投与したところ、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物は  $0.17\mu\text{mol/kg}$  ( $80\mu\text{g/kg}$  相当) 以上の投与量で、対照群に対して有意な生存率を示した (ログランク検定:  $p<0.05$ )。  $1.5\mu\text{mol/kg}$  ( $710\mu\text{g/kg}$  相当) 投与群では、全例が生

生存率の推移 (A/H1N1 pdm09 インフルエンザウイルス感染マウス) [感染 7 日前投与]



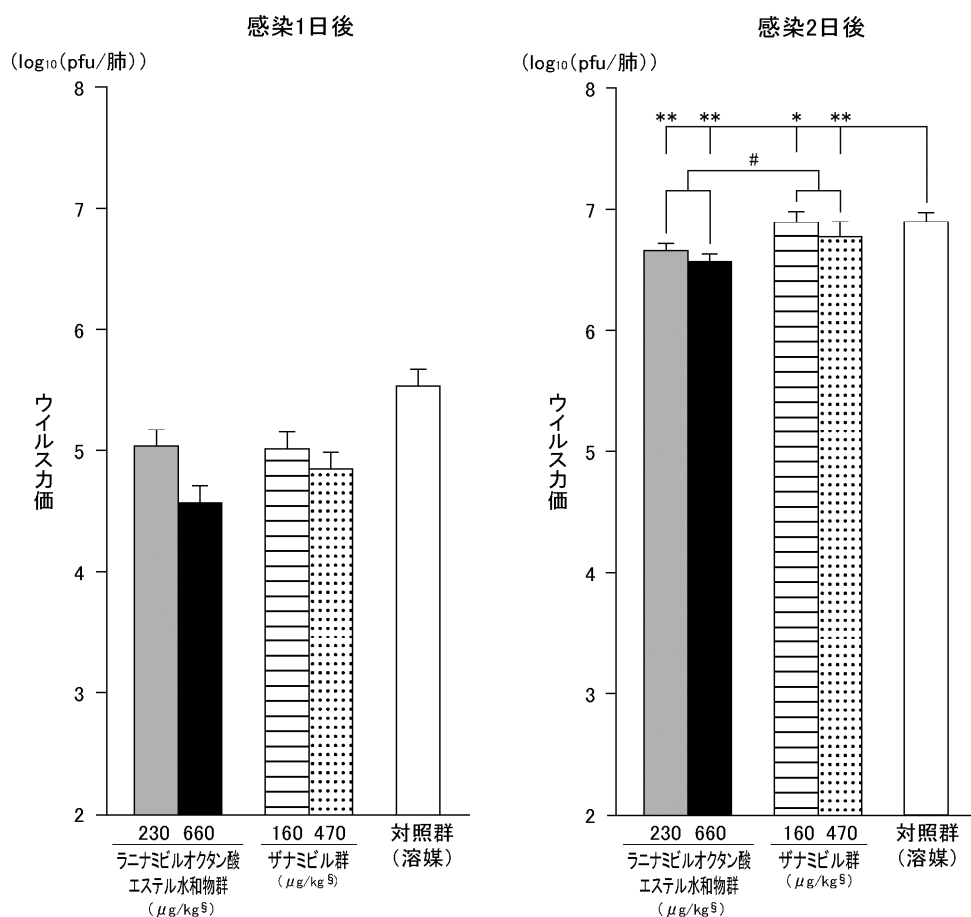
[対 象] マウス (BALB/c、specific pathogen free、雌 6~7 週齢、各群 8 例)

[方 法] マウスに A/H1N1 pdm09 インフルエンザウイルス (A/Nagasaki/I01/2009v) 株を経鼻的に 60000pfu 感染させる 7 日前に、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物  $0.17$ 、 $0.50$ 、 $1.5\mu\text{mol/kg}$  (各々  $80$ 、 $240$ 、 $710\mu\text{g/kg}$  相当) を単回経鼻投与、オセルタミビルリン酸塩  $33$ 、 $100\text{mg/kg}$  を単回経口投与、ザナミビル  $10$ 、 $30\mu\text{mol/kg}$  (各々  $3300$ 、 $10000\mu\text{g/kg}$  相当) を単回経鼻投与し、感染 20 日後まで生存例数を観察した。

③A/H3N2 型インフルエンザウイルス（マウス）

A/H3N2 型インフルエンザウイルスの感染 7 日前に各種薬剤をマウスに投与したところ、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の両用量群におけるウイルス力価は、対照群に対して有意に低値を示した（2元配置分散分析： $p < 0.01$ ）。

ウイルス力価の推移（A/H3N2 型インフルエンザウイルス感染マウス）〔感染 7 日前投与〕



解析は感染1日後+2日後のウイルス力価を使用した  
 [vs. 対照群] \* :  $p < 0.05$  \*\* :  $p < 0.01$  2元配置分散分析  
 [vs. ザナミビル群] # :  $p < 0.05$  3元配置分散分析  
 平均値±標準誤差(各群n=5)  
 § : 相当量

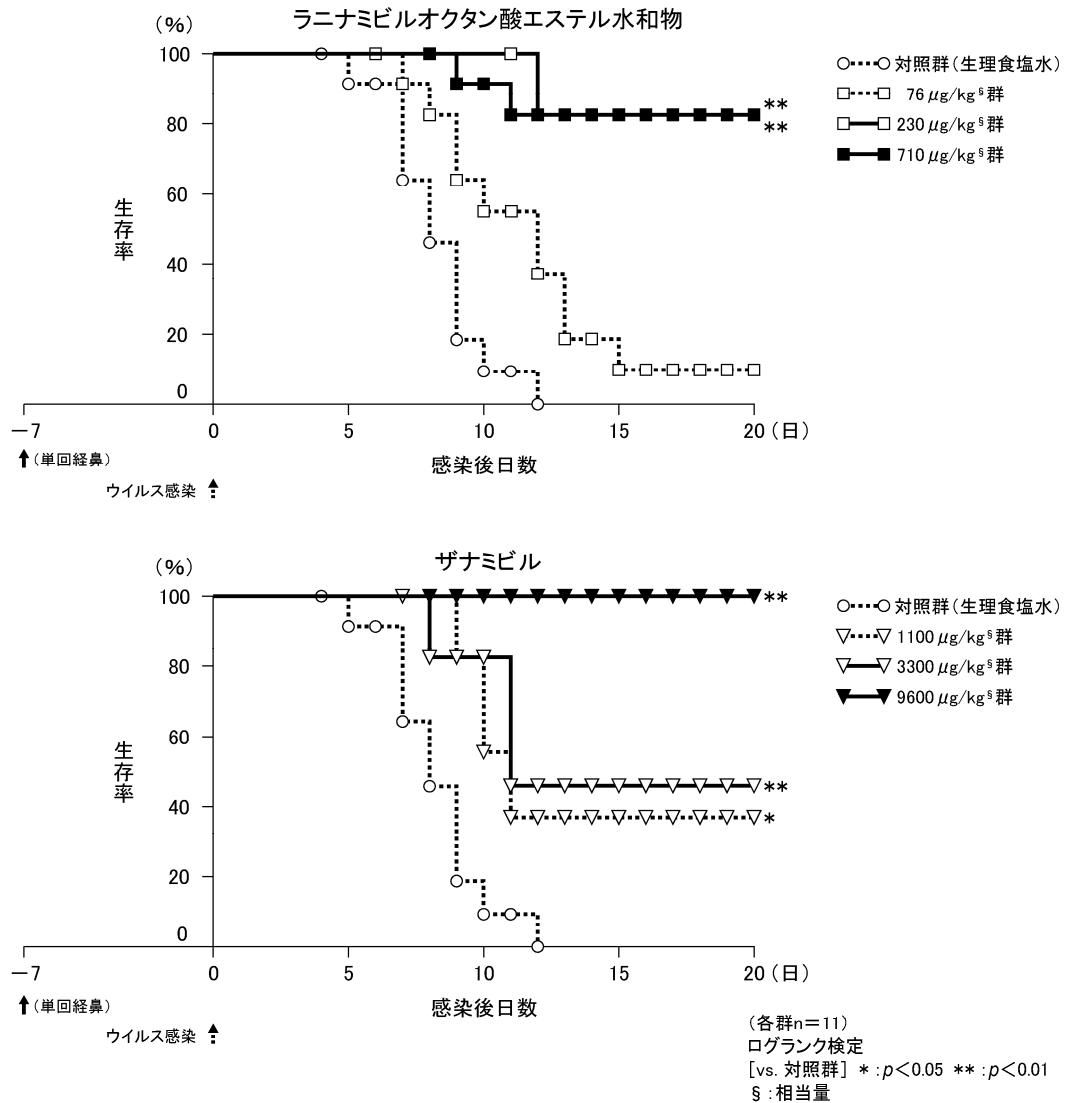
〔対 象〕 マウス（BALB/c、specific pathogen free、雌 6～7 週齢、各群 5 例）

〔方 法〕 マウスに A/H3N2 型インフルエンザウイルス（A/Aichi/2/68）を経鼻的に 1000pfu 感染させる 7 日前に、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 0.48、1.4 μmol/kg（各々 230、660 μg/kg 相当）、又はザナミビル 0.48、1.4 μmol/kg（各々 160、470 μg/kg 相当）を単回経鼻投与し、感染 1 日後及び 2 日後の肺中ウイルス力価を測定した。

## ④B型インフルエンザウイルス（マウス）

B型インフルエンザウイルスの感染7日前に各種薬剤をマウスに投与したところ、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物は $0.49\mu\text{mol}/\text{kg}$  ( $230\mu\text{g}/\text{kg}$ 相当)以上の投与量で、対照群に対して有意な生存率を示した（ログランク検定： $p<0.01$ ）。

生存率の推移（B型インフルエンザウイルス感染マウス）〔感染7日前投与〕



〔対 象〕 マウス（BALB/c、specific pathogen free、雌 6～7 週齢、各群 11 例）

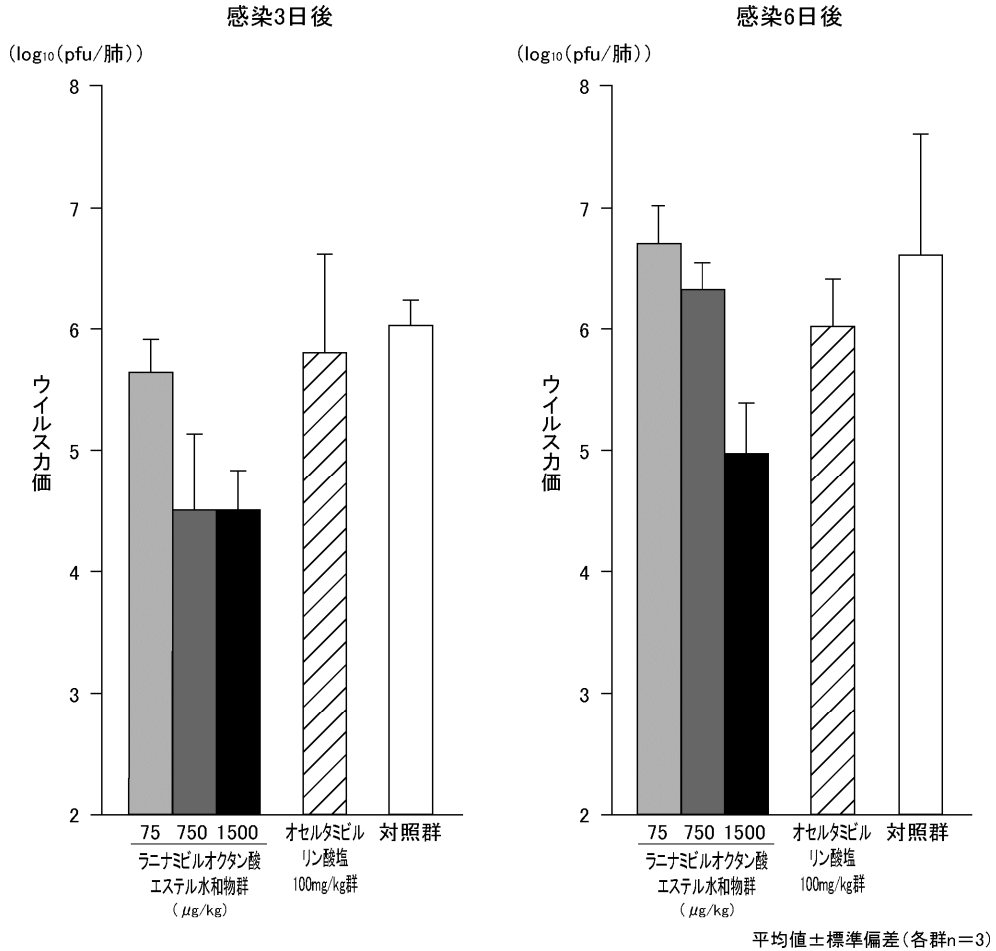
〔方 法〕 マウスに B 型インフルエンザウイルス（B/Hong Kong/5/72）を経鼻的に 1500pfu 感染させる 7 日前に、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 0.16、0.49、 $1.5\mu\text{mol}/\text{kg}$ （各々 76、230、 $710\mu\text{g}/\text{kg}$  相当）、又はザナミビル 3.3、9.8、 $29\mu\text{mol}/\text{kg}$ （各々 1100、3300、 $9600\mu\text{g}/\text{kg}$  相当）を単回経鼻投与し、感染 20 日後まで生存例数を観察した。



⑤高病原性鳥インフルエンザウイルス（A/H5N1 型）（マウス）

高病原性鳥インフルエンザウイルス(A/H5N1 型)の感染 7 日前に各種薬剤をマウスに投与したところ、感染 3 日後及び 6 日後のウイルス力価は下記の通りだった。

ウイルス力価の推移（高病原性鳥インフルエンザウイルス感染マウス）〔感染 7 日前投与〕



〔対 象〕 マウス（BALB/c、雌 6 週齢、各群 3 例）

〔方 法〕 マウスに 50%マウス致死量（MLD<sub>50</sub>）の 4 倍量の高病原性鳥インフルエンザウイルス（A/H5N1 型：HN30408 cl7）を経鼻的に感染させる 7 日前に、ランナミビルオクタン酸エステル水和物 75、750、1500µg/kg を単回経鼻投与、又はオセルタミビルリン酸塩 100mg/kg を単回経口投与し、感染 3 日後及び 6 日後の肺中ウイルス力価を測定した。

4) 耐性（In vitro 抗ウイルス作用）

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

(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

## (1)治療上有効な血中濃度

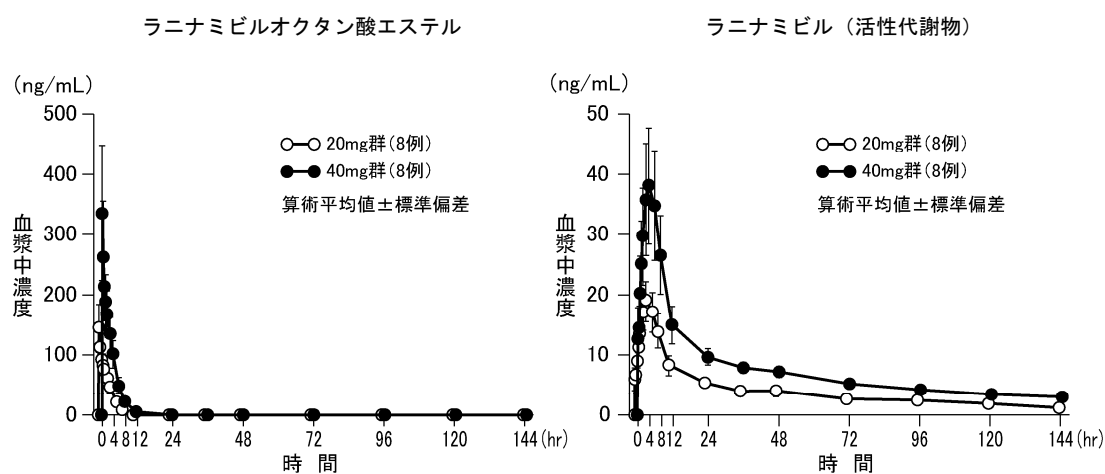
該当資料なし

## (2)臨床試験で確認された血中濃度

## 1) 健康成人

国内において健康成人男性 16 例に本剤（ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20mg 又は 40mg）を単回吸入投与したときのラニナミビルオクタン酸エステル及び活性代謝物ラニナミビルの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>10)</sup>。

## 単回吸入投与時の血漿中濃度推移（健康成人）



## 単回吸入投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）

測定対象	投与量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>※</sup> (hr)	AUC <sub>0-tz</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ラニナミビルオクタン酸 エステル	20mg	145.3 ± 40.2	0.25(0.25~0.25)	440.3 ± 81.6	1.79 ± 0.11
	40mg	336.5 ± 112.3	0.25(0.25~0.25)	1018 ± 242	2.70 ± 0.40
ラニナミビル	20mg	19.0 ± 3.1	4.0(3.0~6.0)	558.0 ± 96.4	66.6 ± 9.1
	40mg	38.3 ± 9.8	4.0(3.0~6.0)	1080 ± 156	74.4 ± 19.3

例数=8、算術平均値 ± 標準偏差 ※：中央値（最小値～最大値）

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度 T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間 AUC<sub>0-tz</sub>：定量可能な最終時点までの血漿中濃度—時間曲線下面積  
t<sub>1/2</sub>：終末相の消失半減期

## 2) 小児

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

## 単回吸入投与時の血漿中濃度（小児）

測定対象	投与量 <sup>注)</sup>	投与後時間(hr)			
		1	4	24	144
ラニナミビルオクタン酸エステル	20mg (n=8)	91.1±53.7	32.0±17.6	0.5±0.7	BLQ
	40mg (n=11)	204.7±90.1	74.7±31.3	1.1±0.6	BLQ
ラニナミビル (活性代謝物)	20mg (n=8)	12.0±8.1	17.6±10.0	5.3±2.7	0.5±0.8
	40mg (n=11)	21.7±7.7	32.7±10.0	9.6±3.0	2.0±1.1

BLQ(below the lower limit of quantification)：定量下限（1ng/mL）未満 算術平均値±標準偏差（ng/mL）

注）本剤を小児の治療に用いる場合の承認用量は10歳未満では20mg、10歳以上では40mgである。

## (3)中毒域

該当資料なし

## (4)食事・併用薬の影響

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

## (1)解析方法

該当資料なし

## (2)吸収速度定数

該当資料なし

## (3)消失速度定数

ラニナミビルオクタン酸エステルとして40mg吸入投与時の消失速度定数（ $K_{el}$ ）

ラニナミビルオクタン酸エステル：0.26423±0.05202 ( $hr^{-1}$ )

ラニナミビル：0.00974±0.00186 ( $hr^{-1}$ )

(算術平均値±標準偏差、健康成人男性8例)

## (4)クリアランス

ラニナミビルオクタン酸エステルとして40mg吸入投与時の見かけの全身クリアランス（CL/F）

ラニナミビルオクタン酸エステル：693.9±207.2mL/min

ラニナミビル：該当資料なし

(算術平均値±標準偏差、健康成人男性8例)

## (5)分布容積

ラニナミビルオクタン酸エステルとして40mg吸入投与時の見かけの終末相分布容積（ $V_z/F$ ）

ラニナミビルオクタン酸エステル：159.6±49.8L/kg

ラニナミビル：該当資料なし

(算術平均値±標準偏差、健康成人男性8例)

## (6)その他

該当しない

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1)解析方法

コンパートメントモデル<sup>23)</sup>：

母集団薬物動態解析では、ラニナミビルオクタン酸エステルについては、2-コンパートメントモデル、ラニナミビルについては、1-コンパートメントモデルを用いて解析した。

#### (2)パラメータ変動要因

母集団薬物動態解析の結果、腎機能が臨床的に意義のある共変量として検出された<sup>23)</sup>。

### 4. 吸 収

本剤は吸入投与後、全身循環血中に移行する（「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」参照）。

#### 生物学的利用率（ラット）

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 0.4mg/kg をラットに単回経口投与したときの生物学的利用率は、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 0.3%、活性代謝物ラニナミビルとして 3.5%であった。

### 5. 分 布

#### (1)血液－脳関門通過性

「VII.5.(5)その他の組織への移行性」参照

#### (2)血液－胎盤関門通過性（ラット）

<sup>14</sup>C-ラニナミビルオクタン酸エステル水和物及び<sup>14</sup>C-ラニナミビル（各 0.4mg/kg）の妊娠ラットへの単回静脈内投与において、投与 0.5 時間後の子宮、卵巣、胎盤、及び羊膜では、血液と同程度あるいはそれ以下の放射能濃度が認められ、このうち羊膜では投与 24 時間後（妊娠 13 日目）あるいは投与 48 時間後（妊娠 18 日目）においても放射能濃度が認められた。一方、胎児では、投与 0.5 時間後あるいは 6 時間後までわずかに放射能濃度が認められたものの、それ以降では全身オートラジオグラム上で特定できないほど低かった。胎児組織中濃度（妊娠 18 日目）についても同様であり、<sup>14</sup>C-ラニナミビル投与で肝臓及び膀胱尿に放射能が認められた以外には、放射能が存在する胎児組織を全身オートラジオグラム上で特定できないほど低かった。

#### (3)乳汁への移行性（ラット）

哺育中ラットに<sup>14</sup>C-ラニナミビルオクタン酸エステル水和物及び<sup>14</sup>C-ラニナミビル（各 0.4mg/kg）を単回静脈内投与したところ、いずれも乳汁中への放射能の移行が認められた。投与後 2 時間以降では、乳汁中放射能濃度の方が血漿中放射能濃度に比べて高かった。また、乳汁中における放射能濃度の消失は、<sup>14</sup>C-ラニナミビルオクタン酸エステル水和物投与では血漿中における消失とほぼ同様であったのに対し、<sup>14</sup>C-ラニナミビル投与では血漿中における消失に比べて緩徐であった。

#### (4)髄液への移行性

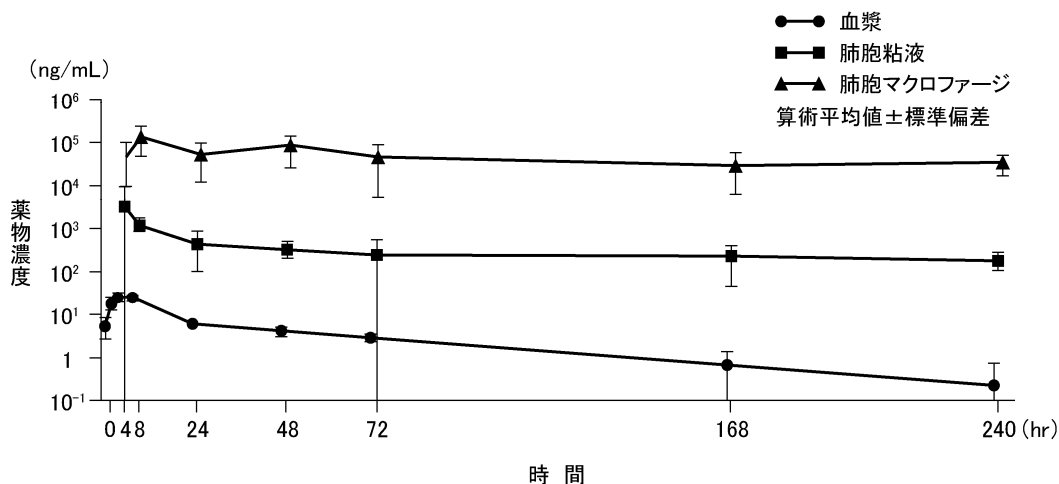
該当資料なし

#### (5)その他の組織への移行性

##### 1) 血漿、肺胞粘液、肺胞マクロファージ中濃度（J108）

国内において健康成人男性 35 例に本剤（ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40mg）を単回吸入投与したときの活性代謝物ラニナミビルの血漿、肺胞粘液及び肺胞マクロファージ中濃度推移並びに薬物動態パラメータの推定値は以下のとおりであった<sup>9)</sup>。

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



各測定時点 5 例（ただし、0.25 時間、2 時間、3.5 時間後の血漿中濃度は 35 例）

注）血漿中濃度は 0.25 時間後で 1 例、168 時間後で 2 例、240 時間後で 4 例が定量下限未満であった。

単回吸入投与時の活性代謝物ラニナビルの薬物動態パラメータの推定値（健康成人）

試料	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>last</sub> (ng · hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
血漿	25.45	3.5	826	45.7
肺胞粘液	3.51×10 <sup>3</sup>	4.0	88.1×10 <sup>3</sup>	358.5
肺胞マクロファージ	143×10 <sup>3</sup>	8.0	11.2×10 <sup>6</sup>	211.0

C<sub>max</sub>：最高濃度 T<sub>max</sub>：最高濃度到達時間 AUC：濃度-時間曲線下面積 AUC<sub>last</sub>：定量可能な最終時点までの AUC

t<sub>1/2</sub>：終末相の消失半減期

2) ラットにおける組織内分布

ラットに <sup>14</sup>C-ラニナビルオクタン酸エステル水和物 0.2mg/kg を単回経気管投与したところ、放射能は主な標的組織である気管や肺に高濃度に認められ、肺中放射能濃度は消失半減期 23.2 時間で推移した。放射能は中枢神経系（脳・脊髄）にはほとんど認められなかった。

## ラットに単回経気管投与時の組織中放射能濃度の推移

組 織	放射能濃度 ( $\mu\text{g eq./g}$ or mL)						
	0.25 hr	0.5 hr	1 hr	3 hr	6 hr	24 hr	48 hr
血漿	0.091	0.075	0.071	0.046	0.016	0.003	0.000
血液	0.041	0.036	0.038	0.024	0.009	0.000	0.000
大脳	0.004	0.002	0.006	0.005	0.001	0.000	0.000
小脳	0.007	0.002	0.008	0.006	0.002	0.000	0.000
眼球	0.009	0.007	0.011	0.009	0.004	0.000	0.000
甲状腺	0.253	0.034	0.041	0.025	0.000	0.000	0.000
顎下線	0.033	0.017	0.018	0.016	0.008	0.003	0.002
リンパ節	0.025	0.017	0.026	0.025	0.015	0.004	0.007
胸腺	0.014	0.013	0.015	0.018	0.012	0.006	0.005
心臓	0.079	0.064	0.096	0.064	0.014	0.004	0.001
肺	27.645 [80.22]	26.997 [81.55]	22.867 [67.99]	18.202 [49.54]	10.562 [27.62]	7.057 [19.12]	3.051 [8.56]
気管	6.317	4.400	0.318	0.152	0.158	0.075	0.035
肝臓	0.158	0.250	0.449	0.912	1.087	0.214	0.081
腎臓	0.190	0.252	0.290	0.430	0.357	0.090	0.033
副腎	0.015	0.018	0.024	0.016	0.007	0.000	0.003
脾臓	0.011	0.010	0.011	0.011	0.007	0.005	0.003
膵臓	0.015	0.013	0.025	0.027	0.025	0.005	0.002
白色脂肪	0.007	0.007	0.007	0.006	0.003	0.001	0.001
褐色脂肪	0.024	0.017	0.017	0.013	0.008	0.002	0.002
骨格筋	0.007	0.006	0.006	0.005	0.003	0.001	0.000
精巣	0.006	0.014	0.009	0.008	0.004	0.002	0.001

平均値、n = 3~4

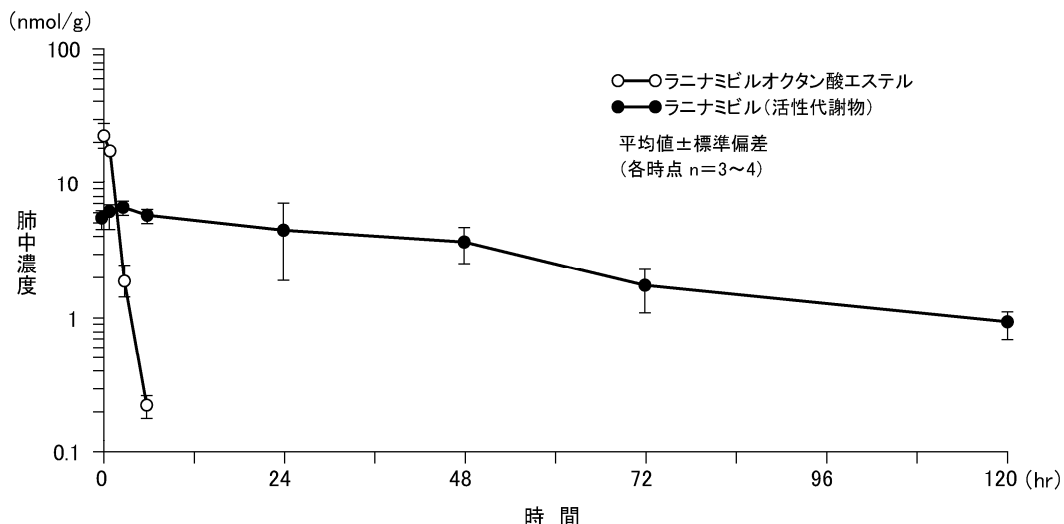
[ ]内の数値は肺中放射能の投与量に対する割合 (%) の平均値を示す。

## 3) マウスにおける肺中濃度推移

マウスにラニナミビルオクタン酸エステル水和物  $0.5\mu\text{mol/kg}$  (無水物換算で  $0.236\text{mg/kg}$ ) を単回経鼻投与し、投与 120 時間後までの肺中のラニナミビルオクタン酸エステル及びラニナミビル濃度を測定した。肺中のラニナミビルオクタン酸エステル濃度は、投与直後より速やかに消失し、投与 24 時間後では定量下限 ( $0.021\text{nmol/g}$ ) 未満であった。一方、肺中ラニナミビル濃度は投与後速やかに上昇し、投与 3 時間後に  $6.41\text{nmol/g}$  の  $C_{\text{max}}$  に達した後、41.4 時間の  $t_{1/2}$  で徐々に消失した。

以上より、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物はマウスに経鼻投与された後、活性体ラニナミビルとして肺に長時間貯留することが示された。

## 単回経鼻投与時の肺中濃度推移（マウス）



測定対象	C <sub>max</sub> (nmol/g)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ラニナミビルオクタン酸エステル	NA	NA	0.833
ラニナミビル	6.41	3	41.4

平均値、n=3~4、NA：該当せず

C<sub>max</sub>：最高濃度 T<sub>max</sub>：最高濃度到達時間 t<sub>1/2</sub>：終末相の消失半減期

## 4) 血球への移行率

<sup>14</sup>C-ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 (2、5、20 $\mu$ g/mL) 及び <sup>14</sup>C-ラニナミビル (0.2、2、20 $\mu$ g/mL) のヒト血球移行率は、いずれも 0.1%未満であった。(in vitro)

## (6) 血漿蛋白結合率

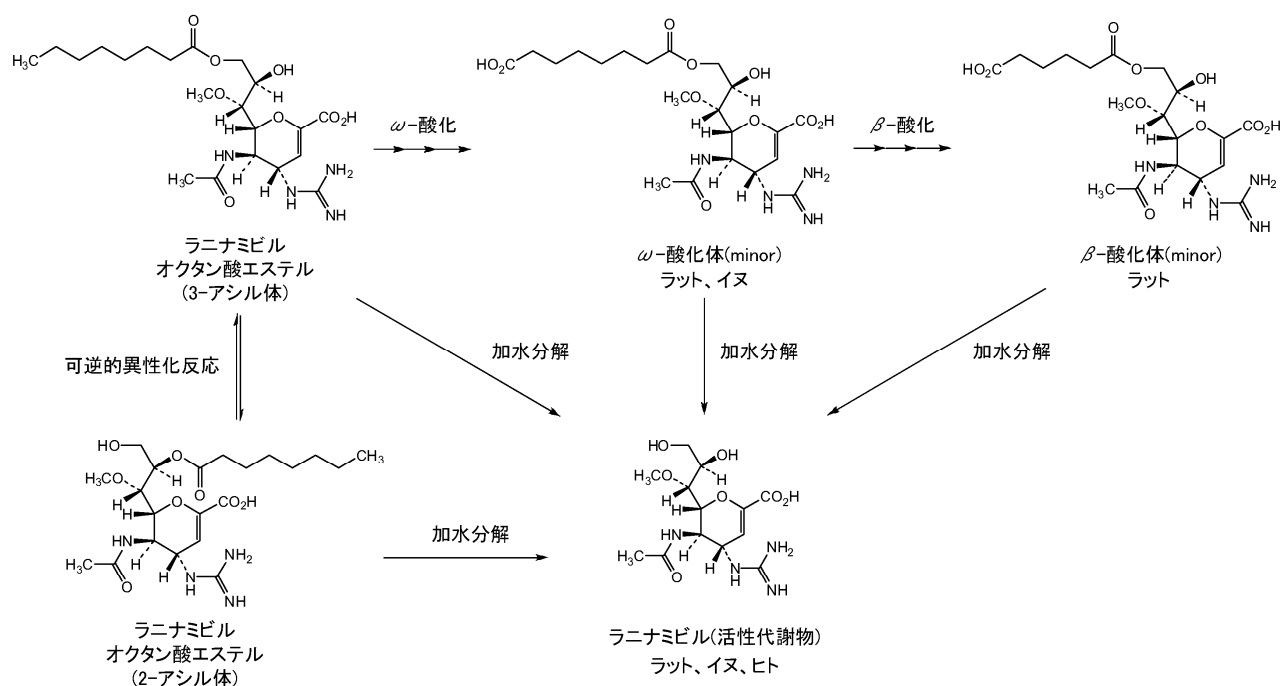
ヒト血漿蛋白結合率は、<sup>14</sup>C-ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 (2、5、20 $\mu$ g/mL) では 67~70%、活性代謝物 <sup>14</sup>C-ラニナミビル (0.2、2、20 $\mu$ g/mL) では 0.4%以下であった (in vitro、超遠心法)。

## 6. 代謝

## (1) 代謝部位及び代謝経路

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物は、吸入投与後、気管及び肺において加水分解により活性代謝物ラニナミビルに変換されると推測される。ラニナミビル以外の代謝物としては、ラニナミビルオクタン酸エステルのアルキル側鎖の酸化体が検出されており、この酸化体を經由してラニナミビルへと加水分解される経路もわずかながら存在する。

## ラニナミビルオクタン酸エステルの推定代謝経路



## (2)代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

ヒト肺 S9 (9000g 上清) を用いた試験では、ラニナミビルオクタン酸エステルの代謝物としてラニナミビルのみが検出され、それ以外の代謝物は認められなかった。この代謝にはカルボキシエステラーゼをはじめとするセリン水解酵素群並びにチオール基を有する加水分解酵素 (アシルエステラーゼ) など、生体内に存在する複数の酵素が関与していると考えられた。

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

各種 P450 基質の代謝に対する阻害作用 (IC<sub>50</sub>)

P450 分子種	基質	酵素反応	IC <sub>50</sub> (μM)	
			ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	ラニナミビル (活性代謝物)
CYP1A2	7-エトキシレゾルフィン	O-脱アルキル化	> 30	> 30
CYP2C9	ジクロフェナク	4'-水酸化	> 30	> 30
CYP2C19	S-(+)-メフェニトイン	4'-水酸化	> 30	> 30
CYP2D6	(±)-ブフラロール	1'-水酸化	> 30	> 30
CYP3A4	ミダゾラム	1'-水酸化	> 30	> 30
CYP3A4	テストステロン	6β-水酸化	> 30	> 30

NADPH (還元型β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸) 産生系存在下で、ヒト肝ミクロソームに各ヒト P450 分子種の特異的基質をラニナミビルオクタン酸エステル水和物又はラニナミビル (試験濃度: 0.03~30μM) とともに添加し、37℃でインキュベートした。反応液中における各基質代謝物の生成量を測定し、50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) を算出した。



## 薬物代謝酵素に対する誘導作用

P450 分子種	誘導薬	濃 度 ( $\mu\text{M}$ )	誘導能 (非添加時に対する比) <sup>a)</sup>	
			mRNA	酵素活性 <sup>b)</sup>
CYP1A2	オメプラゾール	50	18.2 ~ 45.4	11.1 ~ 62.9
	ラニナミビルオクタン酸 エステル水和物	0.1	0.6 ~ 1.5	0.5 ~ 1.3
		1	0.7 ~ 2.0	0.5 ~ 1.2
		10	0.6 ~ 1.1	0.5 ~ 1.1
	ラニナミビル (活性代謝物)	0.1	0.6 ~ 1.7	0.6 ~ 1.0
		1	1.0 ~ 1.5	0.8 ~ 0.9
10		1.1 ~ 2.6	0.6 ~ 0.9	
CYP3A4	リファンピシン	10	20.0 ~ 165.8	8.0 ~ 26.2
	ラニナミビルオクタン酸 エステル水和物	0.1	0.7 ~ 1.3	0.9 ~ 1.0
		1	0.6 ~ 1.6	0.8 ~ 1.1
		10	0.4 ~ 1.5	0.6 ~ 1.2
	ラニナミビル (活性代謝物)	0.1	1.1 ~ 1.4	1.0 ~ 1.2
		1	1.1 ~ 1.4	0.8 ~ 2.0
10		0.5 ~ 1.1	0.5 ~ 0.9	

a) 3 ドナーより求めた下限値～上限値

b) CYP1A2 はフェナセチンの *O*-脱アルキル化活性、CYP3A4 はテストステロンの  $6\beta$ -水酸化活性で評価新鮮ヒト肝細胞 (3 ドナー) をラニナミビルオクタン酸エステル水和物又はラニナミビル (試験濃度: 0.1、1、10 $\mu\text{M}$ ) を含む培地中で 72 時間培養後、CYP1A2 及び CYP3A4 の mRNA 量ならびに酵素活性を測定することにより、両 P450 分子種に対する誘導能 (非添加時に対する比) を検討した。なお、陽性対照の薬剤として、CYP1A2 に対してはオメプラゾール、CYP3A4 に対してはリファンピシンを用いた。

## (3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

## (4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物はプロドラッグであり、活性代謝物はラニナミビルである。

## 7. 排 泄

国内において健康成人男性 8 例に本剤 (ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40mg) を単回吸入投与したとき、投与 144 時間後までの累積尿中排泄率はラニナミビルオクタン酸エステルは、投与量の 5.3% であり、ラニナミビルは 23.1% であった。

血漿蛋白非結合率で補正した健康成人のラニナミビルオクタン酸エステル及びラニナミビルの腎クリアランス ( $\text{CL}_R$ ) は糸球体ろ過速度にほぼ等しかった。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

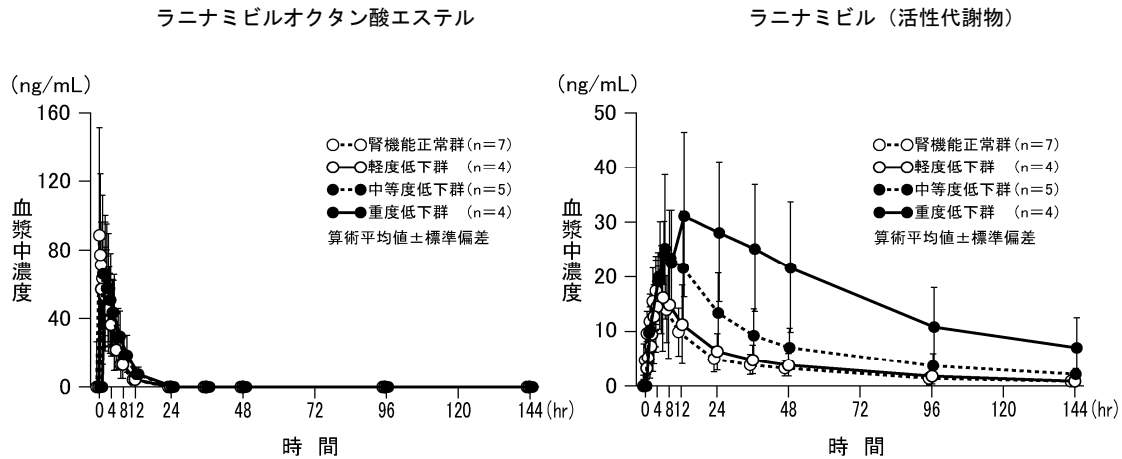
該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

## (1)腎機能障害患者

国内においてクレアチニンクリアランス ( $C_{cr}$ ) 値により規定された腎機能低下者 13 例にラニナミビルオクタン酸エステルとして 20mg を単回吸入投与したところ、活性代謝物ラニナミビルの  $t_{1/2}$  に変化は認めず、 $\text{AUC}_{0-\infty}$  は、腎機能正常者と比較して、軽度 ( $C_{cr}$ : 50~80mL/min)、中等度 ( $C_{cr}$ : 30~50mL/min) 及び重度 ( $C_{cr}$ : 30mL/min 未満) の腎機能低下者でそれぞれ 1.1 倍、2.0 倍、4.9 倍であった <sup>24)</sup>。

## 単回吸入投与時の血漿中濃度の推移（腎機能レベル別）



## 単回吸入投与時の血漿中薬物動態パラメータ（腎機能レベル別）

測定対象	投与群	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>※</sup> (hr)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ラニナミビル オクタノ酸エ ステル	腎機能正常群 [C <sub>cr</sub> > 80]	7	74.3(77.0)	0.50(0.5~1.5)	338(66.1)	2.3(16.2)
	軽度低下群 [50 ≤ C <sub>cr</sub> ≤ 80]	4	57.4(47.5)	1.00(0.5~2.0)	306(55.0)	2.6(10.7)
	中等度低下群 [30 ≤ C <sub>cr</sub> < 50]	5	65.7(36.1)	0.60(0.5~2.0)	420(39.8)	2.7(13.7)
	重度低下群 [C <sub>cr</sub> < 30]	4	57.9(90.6)	1.50(0.5~3.0)	400(60.9)	3.5(5.8)
ラニナミビル (活性代謝物)	腎機能正常群 [C <sub>cr</sub> > 80]	7	15.8(46.9)	6.00(4.0~6.0)	570(52.9)	56.1(23.3)
	軽度低下群 [50 ≤ C <sub>cr</sub> ≤ 80]	4	14.5(59.6)	5.00(4.0~6.0)	629(66.0)	54.1(22.1)
	中等度低下群 [30 ≤ C <sub>cr</sub> < 50]	5	25.1(33.6)	6.00(6.0~12.0)	1158(51.6)	53.2(14.9)
	重度低下群 [C <sub>cr</sub> < 30]	4	29.9(48.3)	12.00(8.0~36.0)	2804(70.5)	57.0(46.3)

幾何平均値（幾何 CV：％） ※：中央値（最小値～最大値），C<sub>cr</sub>の単位：mL/min

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度 T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間

AUC<sub>0-inf</sub>：無限大時間までの血漿中濃度一時間曲線下面積 t<sub>1/2</sub>：終末相の消失半減期

## (2)高年齢者

国内において健康な高齢者（65歳以上）6例にラニナミビルオクタノ酸エステルとして40mgを単回吸入投与したところ、非高齢者（20～45歳）6例と比較して、活性代謝物ラニナミビルのT<sub>max</sub>及びt<sub>1/2</sub>に変化は認めず、C<sub>max</sub>が0.5倍、AUC<sub>0-inf</sub>が0.8倍であった。（「VIII.6.(8)高年齢者」参照）

## 単回吸入投与時の血漿中薬物動態パラメータ（健康高齢者、健康非高齢者）

測定対象	投与群	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>※</sup> (hr)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ラニナミビルオクタノ酸 エステル	高齢者群	83.4(37.6)	0.50(0.5~0.5)	379.1(34.7)	2.47(16.7)
	非高齢者群	179.7(56.6)	0.50(0.5~1.5)	654.1(52.6)	1.88(6.0)
ラニナミビル (活性代謝物)	高齢者群	15.5(23.0)	4.0(4.0~6.0)	652.0(30.7)	67.48(18.7)
	非高齢者群	29.5(30.0)	4.0(4.0~4.0)	815.1(31.8)	60.36(20.3)

n=6、幾何平均値（幾何 CV：％） ※：中央値（最小値～最大値）

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度 T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間

AUC<sub>0-inf</sub>：無限大時間までの血漿中濃度一時間曲線下面積 t<sub>1/2</sub>：終末相の消失半減期

## 11.その他

該当しない

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

1.1 本剤の使用にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること。[5.1-5.4 参照]

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

解説：

1.1 抗ウイルス薬の投与が全ての A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療に必須ではないので、患者の状態や他の治療法等を考慮し、本剤の必要性を慎重に検討の上、使用すること。また、「V.2.効能又は効果に関連する注意」の項を参照の上、適切な患者に投与すること。

1.2 インフルエンザウイルス感染症の予防はワクチンが第一選択であり、本剤はワクチンに代わる予防方法ではないことに対する注意事項として設定した。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

解説：

2. 一般的留意事項として設定した。

「過敏症」の副作用のある医薬品の共通注意事項である。このような患者では過敏症が再発する可能性が考えられるため、本剤の成分による過敏症の既往がある患者には、本剤の投与を避けること。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」参照

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 抗インフルエンザウイルス薬の服薬の有無又は種類にかかわらず、インフルエンザ罹患時には、異常行動を発現した例が報告されている。

異常行動による転落等の方が一の事故を防止するための予防的な対応として、1) 異常行動の発現のおそれがあること、2) 自宅において療養を行う場合、少なくとも発熱から 2 日間、保護者等は転落等の事故に対する防止対策を講じること、について患者・家族に対し説明を行うこと。

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

8.2 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがある。細菌感染症の場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[5.2 参照]

8.3 本剤投与後に失神やショック症状があらわれたとの報告がある。この失神やショック症状はインフルエンザウイルス感染症に伴う発熱、脱水等の全身状態の悪化に加え、本剤を強く吸入したこと又は長く息を止めたことが誘因となった可能性及び本剤による可能性がある。患者には使用説明書に記載されている吸入法を十分に理解させ、くつろいだ状態（例えば座位等）で吸入するよう指導すること。[11.1.1 参照]

解説：

8.1 小児患者を対象にした臨床試験において、本剤が投与された 276 例中\*、異常行動に関連する副作用として、泣き 0.4% (1/276)、譫妄 0.4% (1/276)、語唱（脈絡の無い会話）0.4% (1/276)、異常行動 0.4% (1/276) が認められた。いずれも軽度で、インフルエンザ脳炎や脳症などの重篤な症状を発症した被験者はなかった。また、厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会臨床ワーキンググループの報告<sup>※</sup>と比較して重症度や発現率の傾向に差異は認められなかった。

小児患者における副作用発現率

副作用	小児 (n=276)
胃腸障害	9 (3.3)
下痢	8 (2.9)
嘔吐	3 (1.1)
感染症及び寄生虫症	1 (0.4)
胃腸炎	1 (0.4)
臨床検査	1 (0.4)
ALT (GPT) 増加	1 (0.4)
AST (GOT) 増加	1 (0.4)
γ-GTP 増加	1 (0.4)
神経系障害	1 (0.4)
泣き	1 (0.4)
精神障害	3 (1.1)
譫妄	1 (0.4)
語唱	1 (0.4)
異常行動	1 (0.4)
皮膚及び皮下組織障害	1 (0.4)
蕁麻疹	1 (0.4)
合計	15 (5.4)

発現例数 (%)

\* 小児患者の臨床試験における本剤投与例数：

9歳以下対象試験：123例、10歳代対象試験：120例、小児PK試験：33例

2010年11月から2011年4月に実施した本剤の使用成績調査において、安全性解析対象症例3,542例中、異常行動・言動の有害事象は、40例(1.13%)に認められた。そのうち、本剤と因果関係ありと主治医に判定された事象は、17例(0.48%)であった。異常行動・言動の有害事象発現頻度は、10歳未満3.1%(30/959例)、10歳代0.7%(8/1,088例)、20歳以上65歳未満0.1%(2/1,431例)、65歳以上0.0%(0/64例)であった。そのうち本剤と因果関係ありと判定された症例は、各々、1.3%(12例)、0.4%(4例)、0.1%(1例)、0.0%(0例)であった。異常行動・言動の発現に影響を及ぼす要因を多変量解析した結果、異常行動・言動の発現に影響を及ぼす要因は「年齢(10歳未満)」と考えられた。

使用成績調査における異常行動・言動有害事象発現率

有害事象の種類		有害事象		合 計
		因果関係なし	因果関係あり	
精神障害	譫妄	11 (0.31%)	4 (0.11%)	15 (0.42%)
	高揚状態	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	恐怖	4 (0.11%)	2 (0.06%)	6 (0.17%)
	幻覚	2 (0.06%)	4 (0.11%)	6 (0.17%)
	幻視	4 (0.11%)	0 (0.00%)	4 (0.11%)
	不相応な情動	2 (0.06%)	2 (0.06%)	4 (0.11%)
	恐怖症	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	落ち着きのなさ	2 (0.06%)	1 (0.03%)	3 (0.08%)
	睡眠時驚愕	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	異常行動	4 (0.11%)	6 (0.17%)	10 (0.28%)
神経系障害	泣き	1 (0.03%)	1 (0.03%)	2 (0.06%)
	刺激無反応	1 (0.03%)	0 (0.00%)	1 (0.03%)
眼障害	注視麻痺	1 (0.03%)	0 (0.00%)	1 (0.03%)
合 計	件数	32 (0.90%)	23 (0.65%)	55 (1.55%)
	例数	23 (0.65%)	17 (0.48%)	40 (1.13%)

類薬を含め抗インフルエンザウイルス薬とインフルエンザ異常行動の発現との関連性は明確にはなっていないが、抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無又は種類にかかわらず、インフルエンザ罹患時には、異常行動を発現した例が報告されているため、抗インフルエンザウイルス薬共通の注意喚起として記載した。したがって、異常行動による転落等、万が一の事故を防止するための予防的な対応が重要であるため、異常行動が発現するおそれがあること、また、自宅において療養を行う場合、少なくとも発熱から2日間は保護者等は転落等の事故に対する防止対策を講じることを患者や家族に対して説明すること。（「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状 11.1.3」参照）

- 8.2 本剤は抗インフルエンザウイルス薬であり、細菌感染症に効果はない。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り、細菌感染への対応が遅れることで感染症状が進行するおそれがある。細菌感染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.2.効能又は効果に関連する注意 5.2」参照）
- 8.3 国内において本剤投与後に一過性の意識消失・失神やショック症状（血圧低下、顔面蒼白、冷汗等）が報告されているが、無処置、薬剤の投与等により回復又は軽快している。臨床経過より、本剤による影響は否定できないものの、インフルエンザ罹患時には、発熱、脱水等により全身状態が悪化していること、また、本剤を吸入する際に、過度に強く吸ったことや長く息を止めたこと（腹腔内圧の上昇）により、血管迷走神経反射による神経調節性失神を引き起こし、これらの事象が発現した可能性が考えられる。本剤処方時には患者の全身状態を考慮し、くつろいだ状態（例えば座位等）で吸入するよう指導すること。

＜参考：血管迷走神経性失神（神経調節性失神）＞

失神は「一過性の意識消失の結果、姿勢が保持できなくなり、かつ自然にまた完全に意識の回復が見られること」と定義される。救急部門受診者における失神の頻度は欧米の報告で1～3%、国内でも3.5%であり、失神は頻度の高い症候とされている。失神の原因については、心原性が10%、非心原性のうち血管迷走神経性が21%、原因不明が37%との報告がある。

神経調節性失神は、長時間の立位あるいは座位姿勢、痛み刺激、不眠・疲労・恐怖等の精神的・肉体的ストレス、さらには人混みの中や閉鎖空間等の環境要因が誘因となって発症し、自律神経調節の関与が発症にかかわっている。また、増悪因子としては脱水等の消耗性疾患や激しい咳嗽等による胸腔内圧の上昇も誘因となる。前駆症状としては頭重感・頭痛、複視、嘔気・嘔吐、腹痛、眼前暗黒感等が認められる。失神の持続時間は比較的短く（1分以内）、転倒による外傷以外には特に後遺症は残らない。（「Ⅷ.8.(1)重大な副作用

用と初期症状 11.1.1」参照)

注) 厚生労働省. 平成 21 年度第 1 回 薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会 安全対策調査会. リン酸オセルタミビルの臨床的調査検討のためのワーキンググループ（臨床 WG）における調査検討の結果について. 2009 Jun.

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1)合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者

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

##### 9.1.2 慢性呼吸器疾患（気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等）を有する患者

患者の状態を十分に観察しながら投与すること。インフルエンザウイルス感染症により気道過敏性が亢進することがあり、気管支攣縮や呼吸機能低下がみられた例が報告されている。[11.1.2 参照]

##### 9.1.3 基礎疾患（糖尿病を含む慢性代謝性疾患、慢性腎機能障害、慢性心疾患）を有する患者、あるいは免疫低下状態の患者等

患者の状態を十分に観察しながら投与すること。使用経験が少ない。

解説：

9.1.1 本剤を使用された患者のうち、乳製品アレルギーの既往歴のある患者において、本剤の添加剤である乳糖水和物に含まれる乳蛋白によりアナフィラキシーを発現した症例が報告されたため設定した。乳製品アレルギーの既往歴のある患者においては、本剤吸入後にアナフィラキシーがあらわれることがあるので、吸入後しばらく経過観察し、呼吸困難、蕁麻疹、血圧低下、顔面蒼白、冷汗等の異常が認められた場合には、ただちに医師に相談するなど注意すること。

9.1.2、9.1.3 慢性呼吸器疾患患者、高齢者、代謝性疾患患者、腎機能障害患者、慢性心疾患患者、免疫機能不全患者は、インフルエンザ症状が重症化しやすく、細菌による二次感染の合併や原疾患の悪化を伴うハイリスクな患者と考えられている<sup>注)</sup>。

これらハイリスク患者に対しては、本剤の使用経験が少ないことから、患者の状態に注意して服薬指導すること。また、インフルエンザ症状の重症化や有害事象の発現など患者状態の変化を早期に把握するため、投与後の患者の状態に注意すること。

注) 厚生労働省. 受託医療機関等における新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチン接種実施要領. 2010 Feb.

### (2)腎機能障害患者

設定されていない

「VIII.6.(1)合併症・既往歴等のある患者 9.1.3」参照

### (3)肝機能障害患者

設定されていない

### (4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）で胎盤通過性が報告されている。

解説：

9.5 動物実験（ラット）で胎盤通過性が報告されているものの（「Ⅶ.5.(2)血液－胎盤関門通過性」参照）、生殖発生毒性試験においては、次世代動物には親動物への投与に起因する毒性学的影響は認められず、本剤が胎児奇形を発生させるリスクは認められていない（「Ⅸ.2.(5)生殖発生毒性試験」参照）。

一方、第Ⅲ相国際共同試験で、妊娠中の被験者1名に本剤40mgが投与された。被験者に有害事象は認められなかったが、出生児の胎児期に脳室拡張が、出生後に脳奇形、低位耳介、及び小顎症がそれぞれ認められた。母体（当該被験者）の本剤の服用時期は、妊娠15週と比較過敏期（妊娠12～16週）であり、原則として先天奇形があらわれない妊娠16週以降の時期に近接していることから、先天奇形の発生するリスクは低いことが知られている。また、先天奇形が発生する場合には、口蓋や外性器等の限られた部位への影響が考えられる時期とされている。その他、胎生期でのインフルエンザウイルス感染症罹患による可能性、又は偶発例である可能性も考えられるが本剤との因果関係を完全に否定することはできないと判定した。

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、次世代への影響を考慮し、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。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

解説：

9.6 動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められているので（「Ⅶ.5.(3)乳汁への移行性」参照）、授乳婦に投与する場合には治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7)小児等

9.7 小児等

9.7.1 本剤を適切に吸入投与できると判断された場合にのみ投与すること。

9.7.2 幼児へ投与する場合には、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。

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

解説：

9.7.1 本剤の有効性は適切に吸入することにより発揮されるため、適切に吸入できない場合、本剤の有効性が十分に得られない可能性がある。また、承認時までの臨床試験において、2歳以下の患者に対する使用経験はない。したがって、小児に対しては、本剤を適切に吸入投与できると判断された場合にのみ投与すること。

9.7.2 承認時までの臨床試験（治療）において、本剤を投与した幼児は3～5歳の28名であり、その使用経験は限られている。幼児は、インフルエンザ症状が重症化しやすく、細菌による二次感染の合併や原疾患の悪化を伴うハイリスクな患者と考えられている<sup>注)</sup>。

幼児に対する使用経験は少ないことから、患者の状態に注意して投与すること。また、インフルエンザ症状の重症化や有害事象の発現など患者状態の変化を早期に把握するため、投与後の患者の状態に注意すること。

9.7.3 低出生体重児、新生児又は乳児は、承認時までの臨床試験において被験者として組み込まれなかったため、使用経験はない。

注) 厚生労働省. 受託医療機関等における新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン接種実施要領. 2010 Feb.

## (8)高齢者

## 9.8 高齢者

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

## 解説：

9.8 高齢者は、インフルエンザ症状が重症化しやすく、細菌による二次感染の合併や原疾患の悪化を伴うハイリスクな患者と考えられている<sup>注)</sup>。

一般に高齢者は生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。また、インフルエンザ症状の重症化や有害事象の発現など患者状態の変化を早期に把握するため、投与後の患者の状態に注意すること。（「VII.10.(2)高齢者」参照）

注) 厚生労働省. 受託医療機関等における新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン接種実施要領. 2010 Feb.

## 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

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

## (1)重大な副作用と初期症状

## 11.1 重大な副作用

## 11.1.1 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

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

## 11.1.2 気管支攣縮（頻度不明）、呼吸困難（頻度不明）

[9.1.2 参照]

## 11.1.3 異常行動（頻度不明）

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

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

## 解説：

11.1.1、11.1.2 臨床試験においては報告はなかったが、国内自発報告において、本剤の関与が疑われるショック、アナフィラキシー、気管支攣縮、呼吸困難が報告されたため記載した。（「VIII.5.重要な基本的注意とその理由 8.3」、「VIII.6(1)合併症・既往歴等のある患者 9.1.2」参照）



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.3 インフルエンザ罹患時には、抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無又は種類にかかわらず異常行動が発現した例が報告されているため、抗インフルエンザウイルス薬共通で記載した。（「VIII.5.重要な基本的注意とその理由 8.1」参照）

11.1.4 本剤を含む抗インフルエンザウイルス薬（吸入剤）を投与された患者において、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、多形紅斑が報告されている。本剤投与時には注意が必要と考え、設定した。

### (2)その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明
過敏症		蕁麻疹	発疹、紅斑、そう痒
消化器	下痢	胃腸炎、悪心、嘔吐、腹痛、口内炎、腹部膨満、食欲減退、腹部不快感	
精神神経系		めまい、頭痛	
呼吸器			咳嗽（むせ）
血液		白血球数増加	
肝臓	ALT 上昇	肝機能異常、AST 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇	
泌尿器		尿蛋白	
その他		CRP 上昇、尿中ブドウ糖陽性	

解説：予防における国内臨床試験、治療における国内・海外（台湾、韓国、香港）の臨床試験及び自発報告における副作用発現状況に基づき設定した。

## 【治療投与（臨床試験、使用成績調査）における副作用発現頻度】

時 期	臨床試験		使用成績調査
	承認時迄の 状況 <sup>注2)</sup>	製造販売後 臨床試験	
調査症例数	1,571	102	3,542
副作用等の発現症例数	159	14	50
副作用等の発現症例率（%）	10.12	13.7	1.41

副作用等の種類 <sup>注1)</sup>	副作用等の種類別発現症例（件数） <sup>注1)</sup> 率（%）		
	臨床試験		使用成績調査
	承認時迄の 状況 <sup>注2)</sup>	製造販売後 臨床試験	
<b>感染症及び寄生虫症</b>	<b>4 (0.25)</b>	<b>1 (0.98)</b>	—
胃腸炎	3 (0.19)	1 (0.98)	—
鼻咽頭炎	1 (0.06)	—	—
<b>代謝及び栄養障害</b>	<b>2 (0.13)</b>	—	—
食欲減退	2 (0.13)	—	—
<b>精神障害</b>	<b>4 (0.25)</b>	—	<b>17 (0.48)</b>
異常な夢	1 (0.06)	—	—
譫妄	1 (0.06)	—	4 (0.11)
高揚状態	—	—	1 (0.03)
恐怖	—	—	2 (0.06)
幻覚	—	—	4 (0.11)
不相応な情動	—	—	2 (0.06)
恐怖症	—	—	1 (0.03)
落ち着きのなさ	—	—	1 (0.03)
睡眠時驚愕	—	—	1 (0.03)
語唱	1 (0.06)	—	—
異常行動	1 (0.06)	—	6 (0.17)
<b>神経系障害</b>	<b>11 (0.70)</b>	<b>1 (0.98)</b>	<b>6 (0.17)</b>
泣き	1 (0.06)	—	1 (0.03)
浮動性めまい	5 (0.32)	1 (0.98)	4 (0.11)
体位性めまい	1 (0.06)	—	—
味覚異常	2 (0.13)	—	—
頭痛	2 (0.13)	—	—
感覚鈍麻	—	—	1 (0.03)
<b>眼障害</b>	<b>2 (0.13)</b>	—	—
眼精疲労	1 (0.06)	—	—
眼充血	1 (0.06)	—	—
<b>耳及び迷路障害</b>	—	—	<b>2 (0.06)</b>
耳鳴	—	—	1 (0.03)
回転性めまい	—	—	1 (0.03)
<b>心臓障害</b>	<b>2 (0.13)</b>	—	<b>1 (0.03)</b>
動悸	1 (0.06)	—	1 (0.03)
心室性期外収縮	1 (0.06)	—	—
<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>	—	<b>1 (0.98)</b>	<b>1 (0.03)</b>
咳嗽	—	—	1 (0.03)
慢性閉塞性肺疾患	—	1 (0.98)	—
<b>胃腸障害</b>	<b>105 (6.68)</b>	<b>6 (5.88)</b>	<b>16 (0.45)</b>
腹部不快感	3 (0.19)	—	—
腹部膨満	4 (0.25)	—	—
腹痛	2 (0.13)	—	2 (0.06)
上腹部痛	2 (0.13)	1 (0.98)	—
下痢	74 (4.71)	3 (2.94)	11 (0.31)
消化不良	1 (0.06)	—	—
腸炎	6 (0.38)	—	—
胃炎	1 (0.06)	—	—
悪心	13 (0.83)	1 (0.98)	3 (0.08)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類 <sup>注1)</sup>	副作用等の種類別発現症例（件数） <sup>注1)</sup> 率（%）		
	臨床試験		使用成績調査
	承認時迄の 状況 <sup>注2)</sup>	製造販売後 臨床試験	—
口腔内痛	1 (0.06)	—	—
唾液腺痛	1 (0.06)	—	—
口内炎	4 (0.25)	1 (0.98)	—
嘔吐	6 (0.38)	—	2 (0.06)
口の錯感覚	1 (0.06)	—	—
胃腸の炎症	1 (0.06)	—	—
肝胆道系障害	2 (0.13)	—	—
肝機能異常	2 (0.13)	—	—
皮膚及び皮下組織障害	5 (0.32)	—	4 (0.11)
湿疹	—	—	1 (0.03)
発疹	1 (0.06)	—	—
蕁麻疹	4 (0.25)	—	3 (0.08)
筋骨格系及び結合組織障害	2 (0.13)	—	—
背部痛	1 (0.06)	—	—
四肢痛	1 (0.06)	—	—
腎及び尿路障害	2 (0.13)	—	1 (0.03)
夜間頻尿	1 (0.06)	—	—
頻尿	—	—	1 (0.03)
蛋白尿	1 (0.06)	—	—
一般・全身障害及び投与部位の状態	2 (0.13)	—	4 (0.11)
異常感	1 (0.06)	—	—
低体温	—	—	1 (0.03)
発熱	1 (0.06)	—	3 (0.08)
臨床検査	27 (1.72)	7 (0.42)	—
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	12 (0.76)	1 (0.98)	—
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (0.45)	—	—
血中ビリルビン増加	2 (0.13)	—	—
拡張期血圧低下	—	1 (0.98)	—
C-反応性蛋白増加	—	1 (0.98)	—
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.19)	—	—
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.06)	—	—
肝機能検査異常	1 (0.06)	—	—
尿蛋白	1 (0.06)	—	—
尿中蛋白陽性	1 (0.06)	1 (0.98)	—
好中球数増加	—	1 (0.98)	—
白血球数減少	1 (0.06)	—	—
白血球数増加	4 (0.25)	1 (0.98)	—
血小板数増加	1 (0.06)	—	—
好酸球百分率増加	2 (0.13)	—	—
好中球百分率増加	1 (0.06)	—	—
血中アルカリフォスファターゼ増加	—	1 (0.98)	—

注1) 副作用の種類：「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver14.0）」に収録されている用語にて集計。器官別大分類（SOC）の項目は「例数」で表記した。

注2) 8 試験（J201, J202, J203, J204, J301, J302, J303, J304）の併合

## 【予防投与における副作用発現頻度】

調査被験者数（例）	2,224
副作用の発現症例数（例）	71
副作用の発現症例率（%）	3.2

副作用の種類 <sup>注1)</sup>	副作用の発現件 <sup>注1)</sup> 数（%）		
	承認時までの状況 <sup>注2)</sup> (n=1,517)	単回投与予防試験、 小児予防試験 (n=707)	合計 (n=2,224)
<b>感染症及び寄生虫症</b>	1 (0.1)	—	1 (0.04)
胃腸炎	1 (0.1)	—	1 (0.04)
<b>神経系障害</b>	8 (0.5)	1 (0.1)	9 (0.40)
頭痛	8 (0.5)	1 (0.1)	9 (0.40)
<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>	1 (0.1)	—	1 (0.04)
口腔咽頭痛	1 (0.1)	—	1 (0.04)
<b>胃腸障害</b>	15 (1.0)	3 (0.4)	18 (0.81)
上腹部痛	2 (0.1)	—	2 (0.09)
下痢	10 (0.7)	1 (0.1)	11 (0.49)
軟便	—	2 (0.3)	2 (0.09)
胃炎	2 (0.1)	—	2 (0.09)
悪心	1 (0.1)	—	1 (0.04)
<b>肝胆道系障害</b>	1 (0.1)	—	1 (0.04)
肝機能異常	1 (0.1)	—	1 (0.04)
<b>皮膚及び皮下組織障害</b>	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.09)
蕁麻疹	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.09)
<b>腎及び尿路障害</b>	1 (0.1)	—	1 (0.04)
血尿	1 (0.1)	—	1 (0.04)
<b>一般・全身障害及び投与部位の状態</b>	2 (0.1)	—	2 (0.09)
発熱	2 (0.1)	—	2 (0.09)
<b>臨床検査</b>	31 (2.0)	7 (1.0)	38 (1.71)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (0.4)	1 (0.1)	7 (0.31)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (0.4)	1 (0.1)	7 (0.31)
血中ビリルビン増加	1 (0.1)	—	1 (0.04)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.13)
血中カリウム増加	1 (0.1)	—	1 (0.04)
C-反応性蛋白増加	4 (0.3)	—	4 (0.10)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (0.4)	—	6 (0.27)
尿中ブドウ糖陽性	4 (0.3)	3 (0.4)	7 (0.31)
ヘモグロビン減少	—	1 (0.1)	1 (0.04)
尿中血陽性	3 (0.2)	—	3 (0.13)
単球数増加	1 (0.1)	—	1 (0.04)
尿中蛋白陽性	1 (0.1)	—	1 (0.04)
白血球数増加	5 (0.3)	—	5 (0.22)
好酸球百分率増加	1 (0.1)	—	1 (0.04)
血中アルカリフォスファターゼ増加	—	2 (0.3)	2 (0.09)

※承認された用法・用量外による成績も含めて解析評価した。

注1) 「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver17.1)」に収録されている用語にて集計。器官別大分類 (SOC) の項目は「例数」で表記した。

注2) 2 試験 (J306 と J307) の併合

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

治療における使用成績調査において、以下の通り患者の背景別副作用発現頻度を集計した。副作用発現に影響を及ぼす要因を単変量解析（Fisher の直接確率法）にて検討した結果、有意差が認められた項目は、「年齢」「インフルエンザワクチン接種歴」「イナビル 1 日投与量」「慢性呼吸器疾患」の 4 項目であった。

患者背景		症例数	副作用発現例数 (%)	単変量解析	
性別	男	1,732	23 (1.3%)	0.7761	
	女	1,810	27 (1.5%)		
年齢	10 歳未満	959	24 (2.5%)	0.0002	
	10 歳以上 20 歳未満	1,088	18 (1.7%)		
	20 歳以上 65 歳未満	1,431	7 (0.5%)		
	65 歳以上	64	1 (1.6%)		
インフルエンザウイルスキット判定結果	A 型	3,195	40 (1.3%)	0.0663	
	B 型	344	10 (2.9%)		
	混合型	3	0 (0.0%)		
来院時の体温	38.5℃未満	1,859	23 (1.2%)	0.3934	
	38.5℃以上	1,681	27 (1.6%)		
来院時のインフルエンザ総症状スコア	7 以下	712	10 (1.4%)	0.8915	
	8 以上 14 以下	2,307	34 (1.5%)		
	15 以上	522	6 (1.1%)		
インフルエンザワクチン接種歴	なし	2,078	22 (1.1%)	0.0160	
	あり	1,044	23 (2.2%)		
インフルエンザ発症からイナビル吸入までの時間 (h)	≤ 12	1,072	12 (1.1%)	0.1857	
	12 <, ≤ 24	1,459	24 (1.6%)		
	24 <, ≤ 36	538	7 (1.3%)		
	36 <, ≤ 48	287	7 (2.4%)		
	48 <	183	0 (0.0%)		
イナビル 1 日投与量	20mg	981	24 (2.4%)	0.0069	
	30mg	1	0 (0.0%)		
	40mg	2,560	26 (1.0%)		
基礎疾患・合併症	なし	3,067	42 (1.4%)	0.5244	
	あり	460	8 (1.7%)		
ハイリスク患者	該当しない	3,179	42 (1.3%)	0.1277	
	該当する	222	6 (2.7%)		
ハイリスク患者 (内訳)	慢性呼吸器疾患	なし	3,210	42 (1.3%)	0.0498
		あり	191	6 (3.1%)	
	慢性心疾患 (高血圧を除く)	なし	3,396	48 (1.4%)	
		あり	5	0 (0.0%)	
	糖尿病を含む慢性代謝性疾患	なし	3,374	48 (1.4%)	
		あり	27	0 (0.0%)	
免疫低下状態を伴う疾患	なし	3,393	48 (1.4%)		
	あり	8	0 (0.0%)		
慢性腎機能障害	なし	3,399	48 (1.4%)		
	あり	2	0 (0.0%)		
アレルギー歴	なし	3,210	45 (1.4%)	0.5970	
	あり	282	5 (1.8%)		
併用薬	なし	700	9 (1.3%)	0.8593	
	あり	2,842	41 (1.4%)		
喫煙	なし	3,135	47 (1.5%)	0.1104	
	あり	184	0 (0.0%)		

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

## 14. 適用上の注意

## 14.1 薬剤投与時の注意

本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること。[7.1 参照]

## 14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 患者又は保護者には添付の使用説明書を渡し、空の容器によるデモンストレーションも含めて使用方法を指導すること。

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

## 解説：

14.1 本剤は、インフルエンザウイルスの感染・増殖部位である気道等の標的器官に直接薬剤を到達させ、薬剤が長時間にわたり標的器官に存在することで、単回投与で治療効果を発揮する。

なお、ラットにおける単回経口投与試験の結果、単回静脈内投与時の AUC に対する生物学的利用率はラニナミビルオクタン酸エステル水和物として 0.3% であり、本剤の経口吸収性は低いことが示されている。

（「V.4.用法及び用量に関連する注意」参照）

14.2.1 患者又は保護者には本剤及び使用説明書を渡し、空の容器によるデモンストレーションを含めて使用方法を指導すること。特に、小児に対して処方する場合には、保護者に対しても吸入方法の指導を行い、吸入器が適切に使用されるよう充分配慮すること。

また、吸入方法に関する教育資料として弊社ホームページに掲載している動画\*も活用すること。

\* Inlu News（インフルニュース）患者指導用動画ファイル「イナビルの吸入方法（動画）」

<<https://www.inavir.info/inhalation/movie.html>>（2019/8/6 アクセス）

## 12. その他の注意

## (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

## (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

## 1. 薬理試験

## (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験（マウス、ラット、*in vitro*）

安全性薬理試験では、*in vivo* 試験としてラニナミビルオクタン酸エステル水和物を用いてマウス中枢神経系（一般症状観察、運動活性、運動協調性、及びヘキソバルビタール麻酔時間）及び胃腸管系、ラット心血管系、呼吸系、及び腎／泌尿器系に及ぼす影響を、*in vitro* 試験としてラニナミビルオクタン酸エステル水和物及びラニナミビルを用いてモルモット摘出心房の心拍動数と心筋収縮力に及ぼす影響並びに hERG 導入 CHO 細胞における hERG 電流に及ぼす影響について検討した。中枢神経系の試験では、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の 69.7mg/kg（最高投与量）の吸入投与で警戒性の上昇、疼痛に対する反応性の上昇、体姿勢の異常（うずくまり）、歩行異常（つま先歩き）、探索行動のわずかな増加あるいは攻撃的行動が観察されたが、統計学的に有意な変化ではなかった。また、全投与群で活動量及び活動時間のわずかな増加が観察されたが、用量に依存した作用ではなかった。運動協調性及びヘキソバルビタール麻酔時間には影響を認めなかった。心血管系の試験では、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の 30mg/kg（最高投与量）の経気管投与により麻酔ラットの心拍数の一過性の低下が観察されたが、モルモット摘出心房の拍動数及び収縮力あるいは hERG 電流にはラニナミビルオクタン酸エステル水和物及びラニナミビルによる影響を認めなかった。腎／泌尿器系への影響としては、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の 84.3mg/kg（最高投与量）の吸入投与により、6 時間後に尿中リン濃度のわずかな増加を認めた。ラニナミビルオクタン酸エステル水和物による呼吸系あるいは胃腸管系に対する影響は認めなかった。

## 安全性薬理試験成績

試験項目	動物・系統・性	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	試験成績
<b>中枢神経系</b>					
一般状態・行動	マウス・NMRI・雄	吸入	0.9, 6.1, 69.7	3	0.9, 6.1mg/kg：無影響 69.7mg/kg：警戒性の上昇（2/3 例）；疼痛に対する反応性上昇（2/3 例）；体姿勢の異常（うずくまり）（2/3 例）；歩行異常（つま先歩き）（2/3 例）；探索行動のわずかな増加（3/3 例）；攻撃的行動（2/3 例）
運動能	マウス・NMRI・雄	吸入	0.7, 9.0, 85.6	6	Static activity：0.7, 9.0, 85.6mg/kg でわずかな影響あり <sup>b)</sup> [一時的]。用量非依存性 Mobile and rearing activity：無影響 Mobile time：無影響
運動協調性	マウス・NMRI・雄	吸入	0.7, 9.0, 85.6	6	無影響
ヘキソバルビタール麻酔時間	マウス・NMRI・雄	吸入	0.9, 6.1, 69.7	6	無影響
<b>心血管系</b>					
収縮期血圧 拡張期血圧 平均血圧 心拍数 ECG	ラット <sup>a)</sup> ・HW・雄	経気管	3, 10, 30	4	収縮期血圧：無影響 拡張期血圧：無影響 平均血圧：無影響 心拍数：30mg/kg で一過性の減少 <sup>b)</sup> ECG：無影響

試験項目	動物・系統・性	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	試験成績
摘出心房 拍動数 (右房、自動能性調律) 収縮力 (左房、電氣的調律)	モルモット・ GOHI Albino・ 雄	<i>in vitro</i>	0.3, 1, 3 ( $\mu\text{g/mL}$ )  ラニナミビル : 0.3, 1, 3 ( $\mu\text{g/mL}$ )	8	心拍動数 : 無影響 心筋収縮力 : 無影響
hERG 電流	hERG 導入 CHO 細胞	<i>in vitro</i>	3, 10, 30 ( $\mu\text{mol/L}$ )  ラニナミビル : 3, 10, 30 ( $\mu\text{mol/L}$ )	5 <sup>c)</sup>	無影響
<b>呼吸系</b>					
呼吸数 1 回換気量 分時換気量	ラット <sup>a)</sup> ・HW・ 雄	経気管	3, 10, 30	4	呼吸数 : 無影響 1 回換気量 : 無影響 分時換気量 : 無影響
<b>胃腸管系</b>					
腸運動性	マウス・ NMRI・雄	吸入	0.7, 9.0, 85.6	6	無影響
<b>腎/泌尿器系</b>					
尿量 尿比重 尿浸透圧 ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム リン 総蛋白質 尿中クレアチニン クレアチニンクリアランス	ラット・HW・ 雄	吸入	1.4, 9.2, 84.3	6	尿量 : 無影響 尿比重 : 無影響 尿浸透圧 : 無影響 ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム : 無影響 リン : 84.3mg/kg で投与 6 時間後にわずかな上昇 <sup>b)</sup> 総蛋白質 : 無影響 尿中クレアチニン : 無影響 クレアチニンクリアランス : 無影響

a) ウレタン麻酔下における評価

b)  $P < 0.05$  (vs 対照群、Dunnett 検定)

c) 細胞数/群

HW : Han Wistar hERG : ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子 CHO 細胞 : チャイニーズハムスター卵巣細胞

### (3)その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1)単回投与毒性試験 (マウス、ラット、イヌ)

ラット及びイヌ単回吸入投与毒性試験では、投与可能最大濃度のエアロゾルを吸入させた場合でも、一般状態の異常及び投与に起因した死亡例は認められず、単回吸入投与時のラニナミビルオクタン酸エステル水和物の最小致死量はラットでは雌雄とも 178.6mg/kg/日より大きく、イヌでは雄で 40.2mg/kg/日、雌で 39.6mg/kg/日よりそれぞれ大きいと結論した。

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物及びラニナミビルのマウス及びラット単回静脈内投与毒性試験では、投与可能最大量を静脈内投与した場合でも、一般状態の異常はなく、投与に起因した死亡例は認められなかった。マウス及びラットへの単回静脈内投与時のラニナミビルオクタン酸エステル水和物の最小致死量は雌雄とも 125mg/kg/日より大きく、ラニナミビルの最小致死量は 70mg/kg/日より大きいと結論した。

幼若ラットを用いた単回吸入投与毒性試験では、投与可能最大濃度のエアロゾルを吸入させた場合でも、死亡例、一般状態及び病理解剖学的な変化は認められず、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の幼若ラットに対する単回吸入時の最小致死量は 105mg/kg/日より大きいと結論した。



また、成熟ラットにおける単回吸入毒性試験と比較して注目すべき異常は認められなかった。

#### 単回投与毒性試験成績

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	最小致死量 (mg/kg/日)
ラット	吸入	178.6	> 178.6
イヌ		雄 : 40.2 雌 : 39.6	雄 : > 40.2 雌 : > 39.6
幼若ラット		0, 28, 60, 105	> 105
マウス	静脈内	ラニナミビルオクタン酸 エステル水和物 : 0, 125 ラニナミビル : 0, 70	ラニナミビルオクタン酸 エステル水和物 : > 125 ラニナミビル : > 70
ラット		ラニナミビルオクタン酸 エステル水和物 : 0, 125 ラニナミビル : 0, 70	ラニナミビルオクタン酸 エステル水和物 : > 125 ラニナミビル : > 70

#### (2)反復投与毒性試験 (ラット、イヌ)

1日1回のエアロゾル吸入を所定の期間(2週間又は4週間)反復した。なお、被験動物に吸入させたエアロゾルは、毒性試験の目的に応じて2種類のエアロゾルを用いた。すなわち、2週間反復投与毒性試験では、より高曝露下での反復吸入投与を実施するため、単回投与毒性試験と同様にラニナミビルオクタン酸エステル水和物の粉末から発生させたエアロゾルを用いた。一方、4週間反復投与毒性試験では、臨床処方に含まれる乳糖水和物の反復吸入による影響も合わせて評価するため、臨床処方に準じたラニナミビルオクタン酸エステル水和物と乳糖水和物の混合粉末(ラニナミビルオクタン酸エステル水和物-B20;原薬であるラニナミビルオクタン酸エステル水和物を20%含有)から発生させたエアロゾルを用いた。ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の投与量は、推定投与量として、単回吸入投与試験と同様の算出方法で求めた。

ラットの2週間反復吸入投与毒性試験では、投与可能最大濃度のエアロゾルを吸入させた場合でも、一般状態、体重及び摂餌量、尿検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量、病理解剖学的検査及び病理組織学的検査においてラニナミビルオクタン酸エステル水和物に起因する毒性学的に有意な変化は認められず、無毒性量は84.9mg/kg/日と結論した。

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物-B20を用いたラットの4週間反復吸入投与毒性試験において、投与可能最大濃度のエアロゾルを吸入させた場合でも、一般状態の変化、投与に起因した死亡例は認められなかった。また、体重、摂餌量、尿検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量、病理解剖学的検査及び病理組織学的検査においてもラニナミビルオクタン酸エステル水和物に起因する毒性学的に有意な変化は認められず、本試験の無毒性量は5.8mg/kg/日と結論した。

イヌの2週間反復吸入投与毒性試験では、最高用量まで、一般状態の変化は観察されず、投与に起因した死亡例も認められなかった。また、体重、摂餌量、尿検査、心電図、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量、病理解剖学的検査及び病理組織学的検査においても投与に起因した変化は認められず、本試験の無毒性量は38.1mg/kg/日と結論した。

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物-B20を用いたイヌの4週間反復吸入投与毒性試験では、投与可能最大濃度のエアロゾルを吸入させた場合でも、一般状態の変化、投与に起因した死亡例は認められなかった。また、体重、摂餌量、尿検査、心電図、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量、病理解剖学的検査及び病理組織学的検査においてもラニナミビルオクタン酸エステル水和物に起因する毒性学的に有意な変化は認められず、本試験の無毒性量は5.76mg/kg/日と結論した。

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物-B20を用いた幼若ラット(投与開始時27日齢)の4週間反復吸入投与毒性試験では、投与可能最大濃度のエアロゾルを吸入させた場合でも、一般状態の変化、投与に起因した死亡例は認められなかった。また、体重、摂餌量、神経行動毒性評価、尿検査、眼科学的検査、血液学的

検査、血液化学的検査、器官重量、病理解剖学的検査及び病理組織学的検査においてもラニナミビルオクタン酸エステル水和物に起因した毒性学的変化は認められず、本試験の無毒性量は9.1mg/kg/日と結論した。本試験成績を成熟ラットにおける4週間反復吸入毒性試験と比較したところ、注目すべき異常はなく、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の反復吸入による毒性に成熟動物と幼若動物との間で質的及び量的な差はないと考えられた。

#### 反復吸入投与毒性試験成績

動物種 (例数 <sup>a)</sup> )	投与期間 <sup>b)</sup>	投与量 (mg/kg) <sup>c)</sup>	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット (10)	2週間	0, 21.6, 45.4, 84.9	84.9
ラット (10)	4週間	0, 0.67, 2.1, 5.8	5.8
イヌ (3)	2週間	0, 3.66, 10.81, 38.1	38.1
イヌ (4)	4週間	0, 0.58, 1.92, 5.76	5.76
幼若ラット (10)	4週間	0, 0.69, 2.6, 9.1	9.1

a) 1群、片性あたりの動物数 (休薬群は含まず)

b) ラット反復投与毒性試験では、全ての試験で休薬群を設定した。

c) 2週間反復投与試験ではラニナミビルオクタン酸エステル水和物、4週間反復投与試験ではラニナミビルオクタン酸エステル水和物-B20を使用。対照群には、イヌ4週間反復投与試験を除き、被験物質を含まない空気を吸入させた。イヌ4週間反復投与試験では、乳糖水和物(0.83mg/L)を含む空気を吸入させた。なお、ラット4週間反復投与試験及び幼若ラット4週間反復投与試験では、乳糖水和物(ラット:0.44mg/L、幼若ラット:0.98mg/L)を含む空気を吸入させた媒体対照群も設定した。

#### (3)遺伝毒性試験 (*in vitro*、*in vivo*)

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物について *in vitro* 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞(ヒトリンパ球)を用いる染色体異常試験、及びマウスリンフォーマTK試験を、*in vivo* 試験としてげっ歯類を用いる小核試験を実施した。さらに、ラニナミビルについて、*in vitro* 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験と哺乳類培養細胞(CHL細胞)を用いる染色体異常試験を実施した。いずれの試験においても結果は陰性であったことから、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物及びラニナミビルは遺伝毒性を示さないと結論した。

#### (4)がん原性試験

該当資料なし

#### (5)生殖発生毒性試験 (ラット、ウサギ)

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット胚・胎児発生に関する試験、ウサギ胚・胎児発生に関する試験では、投与可能最大濃度のエアロゾルを1日1回吸入させた場合でも、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の投与に起因する親動物、生殖能、及び次世代発生に対する影響は認められず、親動物の一般毒性学的な無毒性量、生殖に対する無毒性量、及び次世代の発生に対する無毒性量は、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では全て63mg/kg/日、ラット胚・胎児発生に関する試験では全て61mg/kg/日、ウサギ胚・胎児発生に関する試験では全て31mg/kg/日と判断した。

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、54mg/kg投与群で親動物の妊娠期間の摂餌量に軽微な減少が認められたが、次世代動物には親動物への投与に起因する毒性学的影響は認められなかった。したがって、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験における親動物に対する無毒性量、生殖能に対する無毒性量、及び次世代発生に対する無毒性量は、それぞれ19mg/kg/日、54mg/kg/日、及び54mg/kg/日と判断した。

## 吸入投与による生殖発生毒性試験成績

試験種類	投与期間	投与量 <sup>a)</sup> (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	雄：交配前4週～雌の剖検 雌：交配前2週～妊娠6日	0, 6.4, 19, 63	63
ラット胚・胎児発生に関する試験	妊娠6～17日	0, 6.3, 19, 61	61
ウサギ胚・胎児発生に関する試験	妊娠6～18日	0, 8.6, 17, 31	31
ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	妊娠6日～出産後20日	0, 6.4, 19, 54	19 <sup>b)</sup> 54 <sup>c)</sup> 54 <sup>d)</sup>

a) 対照群には、被験物質を含まない空気を吸入させた。

b) 親動物に対する無毒性量

c) 生殖能に対する無毒性量

d) 次世代発生に対する無毒性量

## (6)局所刺激性試験（ウサギ）

ウサギ眼粘膜刺激性試験では、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物-B20 及びラニナミビルオクタン酸エステル水和物-B0 (原薬を含まない乳糖水和物粉末:対照群) ともに投与1時間後に流涙が認められたものの、實際上刺激性なしと判定された。したがって、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物は粘膜に対して刺激性を示さないものと考えられた。

## (7)その他の特殊毒性

## 抗原性試験（マウス）

マウス抗原性試験では、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物単独皮下投与群及びラニナミビルオクタン酸エステル水和物とフロイントの完全アジュバント併用投与群ともに血清中のラット受身皮膚アナフィラキシー（PCA）抗体価は検出されず、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の抗原性は陰性であった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：該当しない

### 2. 有効期間

10年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

該当しない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り  
その他の患者向け資材：イナビル使用説明書（「XIII.備考」参照）

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：イナビル吸入懸濁用 160mg セット  
同 効 薬：オセルタミビルリン酸塩、ザナミビル水和物、ペラミビル水和物、バロキサビル マルボキシル

### 7. 国際誕生年月日

2010年9月10日（日本）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2010年9月10日  
承認番号：22200AMX00925  
薬価基準収載年月日：2010年10月4日（健保等一部限定適用）<sup>注)</sup>  
販売開始年月日：2010年10月19日

注) 予防の目的で使用した場合は、保険給付されません（「X.14.保険給付上の注意」参照）。

### 9. 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

2013年12月20日  
内容：「A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の予防」の効能・効果の追加  
2016年8月26日  
内容：予防適応に関する用法・用量の追加

## X. 管理的事項に関する項目

### 10.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11.再審査期間

8年（2010年9月10日～2018年9月9日）

### 12.投薬期間制限に関する情報

該当しない

### 13.各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード （YJコード）	レセプト電算処理 システム用コード
イナビル 吸入粉末剤 20mg	1201215010101	6250703G1022	6250703G1022	622012101

### 14.保険給付上の注意

- ① 本製剤については、抗ウイルス薬の投与が全てのA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療に必須ではないことを踏まえ、本剤の使用の必要性を慎重に検討した上で、A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の発症後の治療を目的として使用した場合に限り算定できるものであること。
- ② 本製剤の使用上の注意に、「C型インフルエンザウイルス感染症には効果がない。」旨及び「治療に用いる場合には、症状発現後、可能な限り速やかに投与を開始することが望ましい。〔症状発現から48時間を経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。〕」旨が記載されているので、使用に当たっては十分留意すること。

（平成25年12月20日 保医発1220第3号）

## XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) Watanabe A, et al. : Clin Infect Dis 2010;51(10):1167-1175 (PMID : 20936975)
- 2) Sugaya N and Ohashi Y : Antimicrob Agents Chemother 2010;54(6):2575-2582 (PMID : 20368393)
- 3) 社内資料 : CS-8958 第Ⅲ相試験-未成年 (10 歳代) のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験- (2010 年 9 月 10 日承認、CTD2.7.6.13)
- 4) 柏木征三郎 : 日本化学療法学会雑誌 2013;61(6):492-503
- 5) Kashiwagi S, et al. : J Infect Chemother 2013;19(4):740-749 (PMID : 23732307)
- 6) 社内資料:10 歳未満の小児を対象にインフルエンザウイルス感染症発症抑制効果の検証を目的としたプラセボとの無作為化二重盲検比較試験
- 7) Yamashita M, et al. : Antimicrob Agents Chemother 2009;53(1):186-192 (PMID : 18955520)
- 8) Kashiwagi S, et al. : Clin Infect Dis 2016;63(3):330-337 (PMID : 27118785)
- 9) Ishizuka H, et al. : Antimicrob Agents Chemother 2012;56(7):3873-3878 (PMID : 22526307)
- 10) Yoshihara S, et al. : J Bioequiv Availab 2011;3(1):1-4
- 11) Kashiwagi S, et al. : Int J Antimicrob Agents 2012;40(5):381-388 (PMID : 22871369)
- 12) Kashiwagi S, et al. : J Infect Chemother 2013;19(2):223-232 (PMID : 23085742)
- 13) 柏木征三郎ほか : 日本化学療法学会雑誌 2012;60(5):573-579
- 14) Ikematsu H, et al. : J Infect Chemother 2012;18(4):529-533 (PMID : 22370919)
- 15) Ikematsu H, et al. : J Infect Chemother 2014;20(2):77-80 (PMID : 24560563)
- 16) Watanabe A : J Infect Chemother 2013;19(1):89-97 (PMID : 22907567)
- 17) Yamashita M, et al. : Influenza Other Respi Viruses 2011;5(Suppl 1):93-95
- 18) Kiso M, et al. : PLoS Pathog 2010;6(2):e1000786(1-10) (PMID : 20195462)
- 19) Kubo S, et al. : Jpn J Antibiot 2010;63(5):337-346 (PMID : 21268406)
- 20) Itoh Y, et al. : Nature 2009;460(7258):1021-1025 (PMID : 19672242)
- 21) Kubo S, et al. : Antimicrob Agents Chemother 2010;54(3):1256-1264 (PMID : 20047917)
- 22) 社内資料 : フェレット感染モデルにおける抗ウイルス作用 (2010 年 9 月 10 日承認、CTD2.6.2.2)
- 23) Yoshihara K, et al. : Drug Metab Pharmacokinet 2013;28(5):416-426 (PMID : 23574886)
- 24) Ishizuka H, et al. : J Clin Pharmacol 2011;51(2):243-251 (PMID : 20197485)

## 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

海外では販売されていない（2019年8月時点）

### 2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報

該当しない

小児等に関する記載

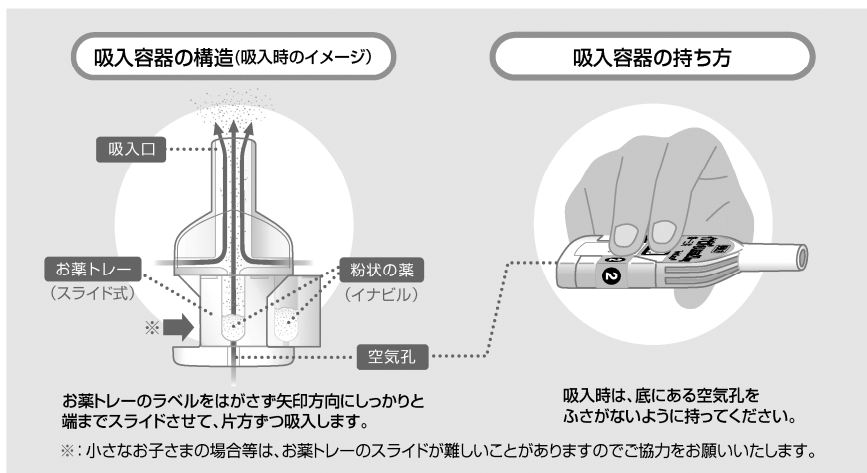
該当しない

## XIII. 備 考

その他の関連資料

## 吸入容器の構造、使用方法

## (1) 吸入容器の構造、各部名称



## (2) 吸入時のポイント、注意点





### (3)使用方法

#### 1)用法・用量

イナビルは、インフルエンザの「治療」目的でも、「予防」\*目的でも、容器に入ったお薬(1回分)を吸うだけでインフルエンザウイルスの増殖を抑えることができる「吸入型」のお薬です。(容器内には粉状のお薬が入っています)

**10歳以上**  
40mg※(2容器)を1回分として吸入

**2容器で1回分**

これでイナビルによる  
治療/予防は終わりです

【「予防」で使う時のみ、1容器を1回分として、1日1回、2日間吸入することもできる(2日間で2容器)】

**10歳未満**  
20mg※(1容器)を1回分として吸入


**1容器で1回分**

これでイナビルによる  
治療/予防は終わりです

※:ラニナミビルオクタノ酸エステルとして  
★:「予防」投与は、患者さんと接触後2日以内に開始すること

#### 2)使用方法


**A お薬を集める**



薬剤トレーをスライドさせない状態で軽く「トントントン」と叩き、容器内のお薬を下に集めます。

薬剤トレーをスライドさせた状態で、吸入容器をたたかないでください。


**B ①をスライドさせて ▶ 吸入**



ラベルをはがさずに薬剤トレー①を矢印方向へ端までしっかりとスライドさせます。

吸入口をくわえて「スーッ」と大きく吸い、2〜3秒息を止めた後、吸入口に息を吹きかけないようにゆっくりと息を吐きます。


**C ②をスライドさせて ▶ 吸入**



次は薬剤トレー②を矢印方向へ端までしっかりとスライドさせます。

吸入口をくわえて「スーッ」と大きく吸い、2〜3秒息を止めた後、吸入口に息を吹きかけないようにゆっくりと息を吐きます。

**D 元の状態に戻す**



薬剤トレー①をスライドさせて、必ず元の状態に戻してください。

**E お薬の吸い残しをなくすために、もう一度A〜Cを繰り返してください**


**10歳以上 (2容器で1回分)**

**2つめの容器を吸入する**

操作は1つめの容器と同様です

2容器吸入したら、イナビルによる治療/予防は終わりです

【「予防」で使う時のみ、1容器を1回分として、1日1回、2日間吸入することも可(2日間で2容器)】



**10歳未満 (1容器で1回分)**

これでイナビルによる治療/予防は終わりです

〔文献請求先及び問い合わせ先〕  
第一三共株式会社 製品情報センター  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1  
TEL:0120-189-132