

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

抗インフルエンザウイルス剤

ペラミビル水和物注射液

ラピアクタ[®]点滴静注液バッグ300mg
ラピアクタ[®]点滴静注液バイアル150mg

RAPIACTA[®] for Intravenous Drip Infusion

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	点滴静注液バッグ 300 mg : 1袋 (60 mL) 中 ペラミビル水和物 349.4 mg (ペラミビルとして 300 mg に相当) 点滴静注液バイアル 150 mg : 1瓶 (15 mL) 中 ペラミビル水和物 174.7 mg (ペラミビルとして 150 mg に相当)
一般名	和名 : ペラミビル水和物 (JAN) 洋名 : Peramivir Hydrate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日 : 2011年8月2日 (販売名変更による) 薬価基準収載年月日 : 2012年6月22日 (販売名変更による) 販売開始年月日 : 2010年1月27日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元 : 塩野義製薬株式会社 提携 : BIOCRYST PHARMACEUTICALS, INC.
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	塩野義製薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-956-734 FAX 06-6202-1541 医療関係者向けホームページ http://www.shionogi.co.jp/med/

本IFは2019年9月改訂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。

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、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があり、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	2	7. 排泄.....	80
1. 開発の経緯.....	2	8. トランスポーターに関する情報.....	80
2. 製品の治療学的特性.....	2	9. 透析等による除去率.....	80
3. 製品の製剤学的特性.....	2	10. 特定の背景を有する患者.....	80
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	3	11. その他.....	83
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	84
6. RMPの概要.....	3	1. 警告内容とその理由.....	84
II. 名称に関する項目	4	2. 禁忌内容とその理由.....	84
1. 販売名.....	4	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	84
2. 一般名.....	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	84
3. 構造式又は示性式.....	4	5. 重要な基本的注意とその理由.....	85
4. 分子式及び分子量.....	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	87
5. 化学名（命名法）又は本質.....	4	7. 相互作用.....	89
6. 慣用名，別名，略号，記号番号.....	4	8. 副作用.....	89
III. 有効成分に関する項目	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	99
1. 物理化学的性質.....	5	10. 過量投与.....	99
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	6	11. 適用上の注意.....	99
3. 有効成分の確認試験法，定量法.....	6	12. その他の注意.....	99
IV. 製剤に関する項目	7	IX. 非臨床試験に関する項目	100
1. 剤形.....	7	1. 薬理試験.....	100
2. 製剤の組成.....	7	2. 毒性試験.....	100
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	8	X. 管理的事項に関する項目	105
4. 力価.....	8	1. 規制区分.....	105
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	8	2. 有効期間.....	105
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	8	3. 包装状態での貯法.....	105
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	9	4. 取扱い上の注意.....	105
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	9	5. 患者向け資材.....	105
9. 溶出性.....	9	6. 同一成分・同効薬.....	105
10. 容器・包装.....	9	7. 国際誕生年月日.....	105
11. 別途提供される資材類.....	10	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.....	106
12. その他.....	10	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.....	106
V. 治療に関する項目	11	10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容....	106
1. 効能又は効果.....	11	11. 再審査期間.....	106
2. 効能又は効果に関連する注意.....	11	12. 投薬期間制限に関する情報.....	106
3. 用法及び用量.....	12	13. 各種コード.....	106
4. 用法及び用量に関連する注意.....	15	14. 保険給付上の注意.....	107
5. 臨床成績.....	18	XI. 文献	108
VI. 薬効薬理に関する項目	57	1. 引用文献.....	108
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	57	2. その他の参考文献.....	109
2. 薬理作用.....	57	XII. 参考資料	110
VII. 薬物動態に関する項目	74	1. 主な外国での発売状況.....	110
1. 血中濃度の推移.....	74	2. 海外における臨床支援情報.....	113
2. 薬物速度論的パラメータ.....	75	XIII. 備考	116
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	76	その他の関連資料.....	116
4. 吸収.....	76		
5. 分布.....	76		
6. 代謝.....	79		

略語表

略語	略語内容
ALT	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
BUN	尿素窒素
Ccr	クレアチニンクリアランス
CK	クレアチンホスホキナーゼ
CL	全身クリアランス
C _{max}	最高血漿中濃度
COPD	慢性閉塞性肺疾患
CYP	薬物代謝酵素 cytochrome P450 (チトクローム P450)
EC ₅₀	50%有効濃度
ED ₅₀	50%有効量
H274Y 変異	274 番目のアミノ酸のヒスチジンからチロシンへの置換
IC ₅₀	50%阻害濃度
IC ₉₀	90%阻害濃度
IIWS	インフルエンザが健康に及ぼす影響の基準 (活動の評価)
ITTI	Intent-To-Treat-Infected
LDH	乳酸脱水素酵素
log ₁₀ (TCID ₅₀)	インフルエンザウイルス力価
NA	ノイラミニダーゼ
NAG	N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ
RAT	インフルエンザ迅速診断
RMP	医薬品リスク管理計画
SD	Sprague-Dawley
V ₁	セントラルコンパートメントの分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

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

なお，「ラピアクタ点滴用バッグ 300 mg」，「ラピアクタ点滴用バイアル 150 mg」は，医療事故防止対策の一環として，「ラピアクタ点滴静注液バッグ 300mg」，「ラピアクタ点滴静注液バイアル 150mg」への販売名変更のための代替新規承認申請を行い，2011 年 8 月 2 日に承認された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 点滴静注することで確実に血中へ移行する。（「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）
- (2) 1 回の点滴静注で，A 型，B 型インフルエンザウイルス感染症に対しすぐれた有効性が期待できる。（「V. 5. (3) 用量反応探索試験，(4) 検証的試験及び (5) 患者・病態別試験」の項参照）
- (3) 有効性の主要評価項目についてオセルタミビルリン酸塩に対する非劣性が示された。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- (4) ハイリスク因子を有する患者には，単回又は反復投与で有効性が期待できる。（「V. 5. (5) 患者・病態別試験」の項参照）
- (5) 小児患者においても有効性が期待できる。（「V. 5. (5) 患者・病態別試験」の項参照）
- (6) 重大な副作用：ショック，アナフィラキシー，白血球減少，好中球減少，劇症肝炎，肝機能障害，黄疸，急性腎障害，精神・神経症状（意識障害，譫妄，幻覚，妄想，痙攣等），異常行動，肺炎，中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群），血小板減少，出血性大腸炎が報告されている。（「VIII. 8.(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

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材, 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル, 参照先
医薬品リスク管理計画 (RMP)	無	—
追加のリスク最小化活動として作 成されている資材	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	無	—

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

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

(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

ラピアクタ®点滴静注液バッグ300mg
ラピアクタ®点滴静注液バイアル150mg

(2) 洋名

RAPIACTA® for Intravenous Drip Infusion

(3) 名称の由来

Rapid (敏捷な, 素早い) + Action = Rapiacta

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ペラミビル水和物 (JAN)

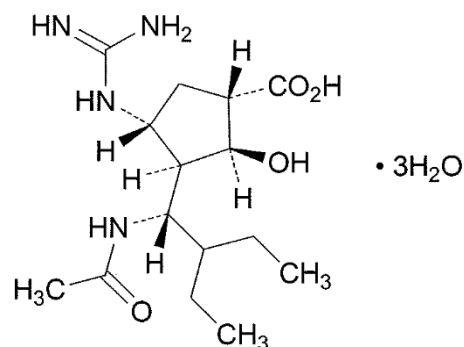
(2) 洋名 (命名法)

Peramivir Hydrate (JAN)

(3) ステム

抗ウイルス剤: -vir

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

分子量: 382.45

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験成分記号: S-021812

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～微黄褐色の粉末である。

(2) 溶解性

表Ⅲ－1 各種溶媒に対する溶解性

(測定温度 20℃)

溶媒	1 g を溶かすのに要する溶媒量 (mL)	日本薬局方の溶解度表記
水	79 ~ 81	やや溶けにくい
エタノール (99.5)	115 ~ 117	溶けにくい
メタノール	127 ~ 132	溶けにくい
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	3749 ~ 3866	極めて溶けにくい

表Ⅲ－2 生理食塩液及び各種 pH 緩衝液*に対する溶解性

(測定温度 20℃)

溶媒 (pH)	1 g を溶かすのに要する溶媒量 (mL)	日本薬局方の溶解度表記
生理食塩液	74 ~ 75	やや溶けにくい
pH1 緩衝液	17	やや溶けやすい
pH3 緩衝液	43 ~ 44	やや溶けにくい
pH5 緩衝液	54 ~ 63	やや溶けにくい
pH7 緩衝液	59 ~ 60	やや溶けにくい
pH9 緩衝液	60 ~ 61	やや溶けにくい
pH10 緩衝液	62 ~ 63	やや溶けにくい
pH11 緩衝液	60 ~ 61	やや溶けにくい
pH13 緩衝液	55 ~ 56	やや溶けにくい

※：各緩衝液は以下の溶液を調製し、イオン強度は塩化ナトリウムで調整した。

pH1 (Clark-Lubs 緩衝液)；塩酸，塩化カリウム

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

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

(3) 吸湿性

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

(4) 融点 (分解点)，沸点，凝固点

融点：242.0 ~ 243.5℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

$pK_a = 3.9$ (カルボキシ基) [電位差滴定法]

(6) 分配係数

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

(1-オクタノール層にはほとんど分配しない)

(7) その他の主な示性値

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

・pH：7.06 ~ 7.17 (10 mg/mL 水溶液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ-3 有効成分の安定性

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

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

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

日裏深雪ほか：塩野義製薬生産技術本部部内報告（2013）

3. 有効成分の確認試験法，定量法

(1) 確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法（ATR 法）

(2) 定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

本剤は注射剤で、無色澄明の液である。

(2) 製剤の外観及び性状

表IV-1 製剤の外観及び性状

販売名	ラピアクタ点滴静注液バッグ300mg	ラピアクタ点滴静注液バイアル150mg
性状・剤形	無色澄明の液である。(注射剤)	無色澄明の液である。(注射剤)

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

表IV-2 製剤の物性

販売名	ラピアクタ点滴静注液バッグ300mg	ラピアクタ点滴静注液バイアル150mg
pH	5.0 ~ 8.5	5.0 ~ 8.5
浸透圧比 〔生理食塩液に 対する比〕	1.0 ~ 1.2	1.0 ~ 1.2

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

表IV-3 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ラピアクタ点滴静注液バッグ300mg	ラピアクタ点滴静注液バイアル150mg
有効成分	1袋（60 mL）中 ペラミビル水和物 349.4 mg （ペラミビルとして 300 mg に相当）	1瓶（15 mL）中 ペラミビル水和物 174.7 mg （ペラミビルとして 150 mg に相当）
添加剤	塩化ナトリウム 540.0 mg 注射用水	塩化ナトリウム 135.0 mg 注射用水

(2) 電解質等の濃度

「IV. 2. (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

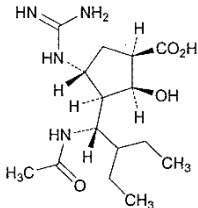
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

表IV-4 混入する可能性のある類縁物質

化合物名	構造式	由来
C-1 エピマー		分解生成物 (異性体)

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) ラピアクタ点滴静注液バッグ 300 mg

表IV-5 製剤の安定性

試験区分	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	40%RH	遮光	ポリプロピレン製バッグ +アルミナ蒸着ピロー	36 ヶ月	変化なし
苛酷試験 (曝光試験)	25℃	—	D65 ランプ	ポリプロピレン製バッグ	120 万 lx・hr [※]	変化なし

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

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

古家喜弘ほか：塩野義製薬生産技術本部部内報告（2012）

(2) ラピアクタ点滴静注液バイアル 150 mg

表IV-6 製剤の安定性

試験区分	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60%RH	遮光	無色ガラスバイアル +紙箱（倒立保存）	48 ヶ月	変化なし
苛酷試験 (曝光試験)	25℃	—	D65 ランプ	無色ガラスバイアル （倒立保存）	120 万 lx・hr [※]	変化なし

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

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

日裏深雪ほか：塩野義製薬生産技術本部部内報告（2013）

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）

表Ⅳ－7 pH変動試験

製品名	試料溶液	試料のpH	滴加量 (mL) (A) 0.1 mol/L HCl (B) 0.1 mol/L NaOH	最終又は 変化時点の pH	滴加終了時の 性状
ラピアクタ 点滴静注液 バイアル 150mg	1 瓶の内容液 (15 mL) から 10 mL とって混合	7.01	(A) 10	1.54	変化なし
		6.97	(A) 10	1.54	変化なし
		7.10	(B) 10	12.53	変化なし
		7.02	(B) 10	12.53	変化なし

日裏深雪ほか：塩野義製薬生産技術本部部内報告（2011）

各輸液及び各薬剤について、配合変化試験を実施した。

（「XⅢ. 備考」の項及び「ラピアクタの配合変化表（2018年1月作成）¹⁾」参照）

9. 溶出性

該当しない

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

該当しない

(2) 包装

ラピアクタ点滴静注液バッグ 300 mg : 1 袋 [60 mL × 1]

ラピアクタ点滴静注液バイアル 150 mg : 10 瓶 [15 mL × 10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

表Ⅳ－8 容器の材質

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

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

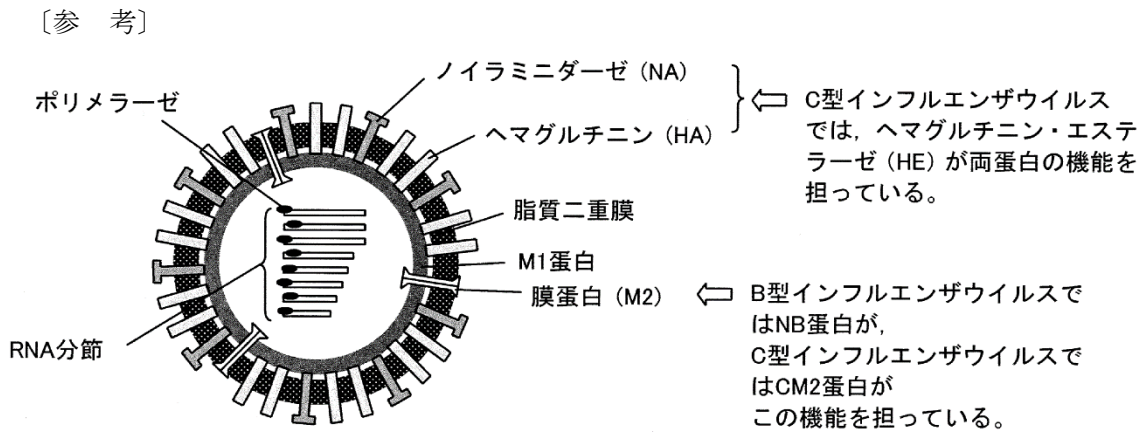
2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

- 5.1. 本剤の投与にあたっては、抗ウイルス薬の投与が A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の全ての患者に対しては必須ではないことを踏まえ、患者の状態を十分観察した上で、本剤の投与の必要性を慎重に検討すること。 [1.1 参照]
- 5.2. 本剤は点滴用製剤であることを踏まえ、経口剤や吸入剤等の他の抗インフルエンザウイルス薬の使用を十分考慮した上で、本剤の投与の必要性を検討すること。 [1.1 参照]
- 5.3. 流行ウイルスの薬剤耐性情報に留意し、本剤投与の適切性を検討すること。 [1.1 参照]
- 5.4. 本剤は C 型インフルエンザウイルス感染症には効果がない。 [1.1 参照]
- 5.5. 本剤は細菌感染症には効果がない。 [1.1、8.2 参照]

(解 説)

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



図V-1 A型インフルエンザウイルスの模式図

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

「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈成人〉

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

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

なお、年齢、症状に応じて適宜減量する。

〈小児〉

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈成人〉

1) 通常のインフルエンザ感染症の患者

以下の各試験成績から、通常のインフルエンザ感染症患者に対する本剤の用法・用量は 300 mg の単回点滴静注が妥当であると考えた。

ヒト A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染マウスを用いた非臨床試験では、ペラミビル水和物の単回静脈内投与による用量依存的な生存率改善効果が確認された。

ヒト A 型インフルエンザウイルス感染マウスにおいて、ペラミビル水和物を単回静脈内投与した場合、用量依存的な肺内ウイルス量の減少及びその効果が数日間持続することが確認され、その結果としてマウスの生存率が改善された。オセルタミビルリン酸塩の活性体であるオセルタミビルカルボン酸を単回静脈内投与した場合、用量依存的な肺内ウイルス量の減少が認められたが、その効果はペラミビル水和物に及ばず、十分な生存率改善効果を示すこと

はできなかつた。

ペラミビルがノイラミニダーゼ (NA) に結合した後の、NA からの解離速度を *in vitro* 試験で検討した結果、ペラミビルは NA に結合した後、容易に解離することなく、オセルタミビルカルボン酸に比べて、より長時間にわたって NA 活性を阻害する可能性が示された。したがって、ペラミビル水和物が単回静脈内投与によりオセルタミビルカルボン酸に比べ感染マウス肺内ウイルス増殖を強く抑制する要因の 1 つとして、ペラミビルとオセルタミビルカルボン酸で NA との解離速度が大きく異なっていることが関与している可能性が示された。

国内で実施した 2 つの第 I 相試験 (T0611 及び T0612 試験) でペラミビル 100 ~ 800 mg の単回及び反復投与を行い、得られた薬物動態成績及び安全性成績から臨床推奨用量を 300 mg と推定した。また、本剤の用量反応関係を検討するため 600 mg 群も設定し、通常のインフルエンザ感染症を対象とした第 II 相静脈内単回投与試験 (T0621 試験) を実施した (「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)。インフルエンザ罹病期間の中央値はペラミビル 300 mg 群で 59.1 時間、600 mg 群で 59.9 時間であり、両投与群共に 81.8 時間のプラセボ群より有意に罹病期間を短縮した (調整済み片側 p 値 : 0.0046, 0.0046)。また、インフルエンザウイルス力価 [\log_{10} (TCID₅₀)] について、2 日目までの単位時間あたりの変化量は 300 mg 群ではプラセボ群との有意差は認められなかったもの (p 値 : 0.0968)、600 mg 群では有意に変化量が大きかった (p 値 : 0.0027)。副作用発現率はペラミビル 300 mg 群の 52.5%、600 mg 群の 56.6% に対し、プラセボ群が 51.0% と同程度であり、発現した副作用の種類や程度からも臨床使用上の問題はないと判断した。このように、主要評価項目においていずれの投与群も有効性及び安全性が確認できたものの、ペラミビルの両投与群の間で成績に違いが認められた項目は \log_{10} (TCID₅₀) の単位時間あたりの変化量のみであったことから臨床推奨用量を決定するには至らなかった。

オセルタミビルリン酸塩 75 mg 1 日 2 回 5 日間投与を対照とし、通常のインフルエンザ感染症を対象に本剤の 300 mg 及び 600 mg を単回投与する第 III 相静脈内単回投与試験 (T0631 試験) を実施した。インフルエンザ罹病期間の中央値は、300 mg 群で 78.0 時間、600 mg 群で 81.0 時間であり、両投与群共に 81.8 時間のオセルタミビルリン酸塩群に対する非劣性が証明された。また、オセルタミビルリン酸塩群に対するペラミビルの各用量群のハザード比は同程度であったため、通常のインフルエンザ感染症の患者には 300 mg の単回投与で十分な治療効果を得ることができると考えられた。副作用発現率は、300 mg 群で 14.0%、600 mg 群で 18.1% であり、300 mg 群では 20.0% のオセルタミビルリン酸塩群より有意に低かった (p 値 : 0.0382)。300 mg 群では特に「悪心」及び「嘔吐」の副作用発現率が低く、300 mg 群のそれぞれ 0.5% 及び 0.0% に対し、オセルタミビルリン酸塩群はそれぞれ 4.4% 及び 2.5% であった。

2) 重症化するおそれのあるインフルエンザウイルス感染症の患者

以下の各試験成績から、重症化するおそれのあるインフルエンザウイルス感染症患者に対する本剤の用法・用量は、1 日 1 回 600 mg を連日反復投与できるとすることが妥当であると考へた。

免疫抑制状態にあるマウスにインフルエンザウイルスを感染させたモデルにおけるペラミビル水和物の治療効果を検討した結果、単回静脈内投与では生存率の改善効果が認められなかった用量を 1 日 1 回 5 日間反復静脈内投与することにより、生存率の有意な改善が認められ

た。

重症化するおそれのある患者として、コントロール不良の糖尿病患者、薬物治療中の慢性呼吸器疾患を有する患者、あるいは免疫機能を抑制する薬剤を使用中の患者を設定し、本剤 300 mg あるいは 600 mg を 1 日 1 回、1 ～ 5 日間静脈内投与する第Ⅲ相ハイリスク患者に対する静脈内投与試験 (T0632 試験) を実施した。主要評価項目のインフルエンザ罹病期間について、ペラミビル併合群の中央値は 68.6 時間 (90%信頼区間: 41.5, 113.4) であり、同時期に通常のインフルエンザ感染症を対象として実施した第Ⅲ相静脈内単回投与試験 (T0631 試験) のそれより短かった。また、タミフル®の臨床試験の結果から、65 歳以上の高齢者、あるいは心疾患又は呼吸器疾患を有する患者におけるインフルエンザ罹病期間は季節性インフルエンザ感染症患者より長くなることが考えられた。これらの成績から、ハイリスク因子を有し重症化するおそれのある患者に対するペラミビル投与の有効性は十分認められたと考えた。単回/反復投与の比較では、ペラミビル併合群での 1 日 (単回) 投与と 2 日投与のインフルエンザ罹病期間の中央値は、それぞれ 92.0 時間 (90%信頼区間: 14.6, 235.3) 及び 43.2 時間 (90%信頼区間: 40.2, 103.3) であり、反復投与により効果が増強することが期待された。投与群間の比較では、インフルエンザ罹病期間の中央値は、300 mg 群で 114.4 時間 (90%信頼区間: 40.2, 235.3) , 600 mg 群で 42.3 時間 (90%信頼区間: 30.0, 82.7) であり、300 mg 群でも治療効果が期待されるものの、600 mg 群ではより短期間でインフルエンザ症状を改善する可能性が示された。副作用発現率は 300 mg 群で 28.6%、600 mg 群で 38.1%であり、600 mg 群の発現率は 300 mg 群よりやや高かったものの、程度はいずれも軽度又は中等度で速やかに回復又は軽快した。本剤 600 mg が最長 4 日間投与された症例が 1 例あり、中等度の「皮疹」の副作用が認められたものの、発現 7 日後には回復を確認した。

第Ⅰ相静脈内反復投与試験 (T0611 試験) では 6 例に本剤 400 mg が 1 日 2 回、6 日間投与され、第Ⅰ相静脈内高用量試験 (T0612 試験) では 6 例に本剤 800 mg が 1 日 1 回、6 日間投与されたが、いずれの症例でも副作用は認められなかった。

海外では臨床試験外での人道的使用が認められており、600 mg を 1 日 1 回、10 日間投与された症例が 1 例あったが、副作用は認められなかった。

〈小児〉

以下の試験成績に基づき、小児のインフルエンザウイルス感染症患者に対する本剤の用法・用量を設定した。

第Ⅲ相小児に対する静脈内投与試験 (T0633 試験) で、小児インフルエンザウイルス感染症患者にペラミビル 10 mg/kg (体重 60 kg 以上は 600 mg) を静脈内投与した際の血漿中薬物濃度、ベイジアン法により推定した血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) 及び最高血漿中濃度 (C_{max}) は、いずれも成人インフルエンザウイルス感染症患者において有効性及び安全性が確認されている、本剤 300 mg 及び 600 mg 投与時の血漿中薬物濃度の推定値の範囲に含まれることが確認された。また、小児インフルエンザウイルス感染症患者における血漿中薬物濃度は、健康成人に本剤 800 mg を投与した際の血漿中薬物濃度を超えないことが確認された。

小児インフルエンザウイルス感染症患者に対しペラミビル 10 mg/kg (体重 60 kg 以上は 600 mg) を 1~2 日間投与した結果、インフルエンザ罹病期間の中央値は 27.9 時間であった。

成人を対象とした本剤の第Ⅱ相静脈内単回投与試験 (T0621 試験) を参考にすると、300 mg 群ではインフルエンザ罹病期間がプラセボ群より有意に短く、その中央値は 59.1 時間であった。このことから、小児インフルエンザウイルス感染症患者に対する本剤の治療効果が確認されたと考えた。その他の有効性評価項目においても、成人を対象とした第Ⅱ相静脈内単回投与試験 (T0621 試験) の成績を参考にすると、同様に本剤の有効性が確認されたと考えられた。第Ⅲ相小児に対する静脈内投与試験 (T0633 試験) では、2 日目以降の本剤投与の要否は体温及び臨床症状に基づいて判断した。その結果、ITTI (Intent-To-Treat-Infected) の 115 例中 10 例が 2 日間の投与を要したものの、3 日間の投与例はなく、2 日間投与例でのインフルエンザ罹病期間の中央値は 47.8 時間であった。また、成人のハイリスク因子を有する患者を対象とした臨床試験 (T0632 試験) において、本剤の単回投与でインフルエンザ症状が十分改善しなかった場合でも反復投与により治療効果の増強が期待された。したがって、小児患者において、1 日の投与で十分な治療効果が得られない場合でも、反復投与することにより治療効果が得られることが示唆された。

小児インフルエンザウイルス感染症患者に対しペラミビル 10 mg/kg (体重 60 kg 以上は 600 mg) を 1 ~ 2 日間投与したときの比較的良好とみられた有害事象は、臨床症状が「腹痛」、「下痢」、「嘔吐」及び「異常行動」、臨床検査値異常変動が「好酸球数増加」、「好中球数減少」、「総蛋白減少」、「白血球数減少」及び「尿中ケトン体陽性」であり、これらのうち「異常行動」のみが本剤の成人を対象とした臨床試験では認められなかった事象であった。「異常行動」を発現した症例は、いずれもインフルエンザウイルス感染症の感染初期の高熱時に発現したこと、複数回投与した症例で再投与後の発現はなかったこと、またその程度も類薬で投与後にみられた転落事故等に繋がるような内容ではなかったことから、原疾患に伴って発現したものと思われた。また、高度の有害事象のうち、本剤との因果関係が否定されなかった事象 (副作用) は「好中球数減少」が 5 例 5 件、「尿中血陽性」が 1 例 1 件であったが、いずれも無処置にて回復あるいは軽快した。以上より、小児インフルエンザウイルス感染症患者に対する本剤 10 mg/kg (体重 60 kg 以上は 600 mg) 投与時の安全性について、特段の問題はないと考えた。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

- 7.1. 本剤の投与は、症状発現後、可能な限り速やかに開始することが望ましい。症状発現から 48 時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。
- 7.2. 反復投与は、体温等の臨床症状から継続が必要と判断した場合に行うこととし、漫然と投与を継続しないこと。なお、3 日間以上反復投与した経験は限られている。[17.1 参照] 腎機能障害のある患者では、腎機能の低下に応じて、下表を目安に投与量を調節すること。本剤を反復投与する場合も、下表を目安とすること。[9.2、16.6.1 参照]

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

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

(解 説)

1. 臨床試験では、症状発現^{注1)}から 48 時間以内の患者を対象に試験を実施したので、48 時間を経過した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。

インフルエンザウイルス感染症は経過と共にウイルス量が低下し、多くの場合、特に治療を行わなくても約 1 週間で自然治癒するが、症状発現から 48 時間以内に投与することによってより早期の治療が期待される。

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

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

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

なお、3 日間以上反復投与した経験は限られている^{2), 3), 4), 5)}。

注 2) ・ハイリスク因子^{*1}を有するインフルエンザ患者

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

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

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

・致死率が高い強毒型ウイルスによるインフルエンザ患者

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

表V-1 投与群別投与期間別のインフルエンザ罹病期間
〔成人を対象とした国内第Ⅲ相試験（反復投与）〕^{2),3)}

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

※：無限大

表V-2 投与期間別のインフルエンザ罹病期間
〔小児等を対象とした国内第Ⅲ相試験〕⁴⁾

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

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

〔参 考〕 Cockcroft-Gault の推定式⁶⁾

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

女性：Ccr = 0.85 × 上記計算式

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

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

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

※：承認外用量（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

表V-3 臨床データパッケージ

試験区分	試験名 (臨床試験番号)	対象	投与方法	実施地域	有効性	安全性	薬物動態	試験デザイン
第I相	静脈内反復投与試験 (T0611)	日本人 健康成人 32 例	反復	日本	—	◎	◎	プラセボ対照, ランダム化, 二 重盲検
	静脈内高用量試験 (T0612)	日本人 健康成人 16 例	単回・反復	日本	—	◎	◎	プラセボ対照, ランダム化, 二 重盲検
	静脈内単回投与試験 (Hi-05-101)	外国人 健康成人 8 例	単回	米国	—	○	○	プラセボ対照, ランダム化, 二 重盲検, 用量漸 増
	静脈内反復投与試験 (Hi-06-102)	外国人 健康成人 8 例	反復	米国	—	○	○	プラセボ対照, ランダム化, 二 重盲検, 用量漸 増
	静脈内単回/反復投与試験 (Hi-06-103)	外国人 健康成人 68 例	単回・反復	米国	—	○	○	プラセボ対照, ランダム化, 二 重盲検, 用量漸 増
	腎障害患者に対する静脈内 薬物動態学 (PK) 試験 (Hi-06-105)	外国人 腎障害患者 30 例	単回	米国	—	◎	◎	オープン試験
	高齢者に対する静脈内 PK 試験 (Hi-06-104)	外国人 高齢者 16 例	反復	米国	—	◎	◎	プラセボ対照, ランダム化, 二 重盲検
	筋肉内投与での漸増3期ク ロスオーバーバイオアベ イラビリティ (BA) 試験 (Him-06-111)	外国人 健康成人 27 例	単回	米国	—	◎	◎	オープンラベ ル, 非対照, 用 量漸増
	静脈内投与での Thorough QT/QTc ^{a)} 試験 (BCX1812-106)	外国人 健康成人 52 例	単回	米国	—	◎	◎	プラセボ対照, ランダム化, 二 重盲検
第II相	静脈内単回投与試験 (T0621)	日本人 インフルエンザ患者 298 例	単回	日本	◎	◎	◎	プラセボ対照, 二重盲検
	重篤なインフルエンザ患者 に対する静脈内投与試験 (BCX1812-201)	外国人 重篤なインフルエンザ患者 137 例	反復	米国他	○	○	—	実薬対照, ラン ダム化, 二重盲 検
第III相	静脈内単回投与試験 (T0631)	日本人, 台湾人, 韓国人 インフルエンザ患者 1093 例	単回	東アジア	◎	◎	◎	実薬対照, 二重 盲検, 並行群間
	ハイリスク患者に対する 静脈内投与試験 (T0632)	日本人 ハイリスク因子を有する インフルエンザ患者 42 例	反復	日本	◎	◎	◎	二重盲検, 非対 照
	小児に対する静脈内投与 試験 (T0633)	日本人 インフルエンザ小児患者 117 例	反復	日本	◎	◎	◎	オープン試験, 非対照

◎ : 評価資料, ○ : 参考資料, — : 非検討もしくは評価の対象とせず

a): QTc : 補正 QT 間隔

(2) 臨床薬理試験

<反復投与試験 (T0611 試験) 7), 8)>

健康成人男性各 6 例に本剤 100 mg^{※1}, 200 mg^{※1} 及び 400 mg^{※1} 1 日 1 回 8 日間 (2 日目は
休薬), 並びに 400 mg^{※1} 1 日 2 回^{※2} 8 日間 (1 日目と 8 日目は 1 日 1 回, 2 日目は休薬) 静

脈内反復投与した結果、有害事象は 100 mg^{*1} 1 日 1 回投与で軽度の悪心 1 例（1 件）を認めましたが翌日には回復した。血圧、脈拍数、呼吸数、体温、体重、心電図、脳波及び臨床検査所見に影響は認められなかった。

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

※1：承認外用量（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

※2：承認外用法（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

< 単回及び反復投与試験（T0612 試験）^{7,9)} >

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

本剤の 800 mg^{*} 単回並びに 1 日 1 回 6 日間静脈内反復投与時の忍容性に問題のないことが示唆された。

※：承認外用量（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

(3) 用量反応探索試験

< 国内第Ⅱ相試験（T0621 試験）^{10), 11), 12), 13)} >

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

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

対象疾患：A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染症

主な登録基準：① 年齢；20 歳以上 65 歳未満

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

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

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

④ 発症から 48 時間以内の患者（登録時）

注：発症の定義は以下のいずれかとした。

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

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

主な除外基準：① 酸素吸入が必要な呼吸機能障害を有する患者

② 痙攣、その他神経症状（意識障害、異常行動・言動）を有する患者

③ 薬物治療が必要な慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び慢性呼吸器疾患の患者

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

⑤ 透析を必要とする腎障害患者、中等度あるいは重症の腎障害がある患者あ

るいは疑われる患者

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

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

600 mg 群；ペラミビル 600 mg (単回投与，点滴静注^{※1})

プラセボ群；プラセボ (単回投与，点滴静注^{※1})

主要評価項目：インフルエンザ罹病期間^{※2}

副次評価項目：インフルエンザ症状合計スコア^{※3}の変化量，各インフルエンザ症状が消失するまでの時間，平熱 (37.0°C未満) に回復するまでの時間，日常生活ができるようになるまでの時間^{※4}，インフルエンザウイルス力価 [\log_{10} (TCID₅₀)] の変化量等

※1：30分間かけて点滴静注

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

※3：インフルエンザ症状合計スコアはインフルエンザ7症状の評価結果から算出

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

表 V-4 国内第Ⅱ相試験での被験者背景 (ITTI^{c)})

項目		300 mg 群 n = 99	600 mg 群 n = 97	プラセボ群 n = 100	p 値
性別	男性	46 (46.5%)	53 (54.6%)	51 (51.0%)	Pe = 0.5246
	女性	53 (53.5%)	44 (45.4%)	49 (49.0%)	
年齢 (歳)	平均値	34.2	33.9	34.4	Pa = 0.9477
	標準偏差	9.8	10.4	9.6	
	20-29	41 (41.4%)	42 (43.3%)	39 (39.0%)	Pk = 0.9673
	30-39	28 (28.3%)	28 (28.9%)	33 (33.0%)	
	40-49	23 (23.2%)	16 (16.5%)	21 (21.0%)	
	50-59	6 (6.1%)	9 (9.3%)	5 (5.0%)	
60-64	1 (1.0%)	2 (2.1%)	2 (2.0%)		
BMI (kg/m ²)	平均値	22.81	23.06	22.51	Pa = 0.6330
	標準偏差	4.23	4.13	3.77	
現在の喫煙の有無 ^{a)}	有	34 (34.3%)	32 (33.0%)	34 (34.0%)	Pe = 0.9877
	無	65 (65.7%)	65 (67.0%)	66 (66.0%)	
入院・外来区分	入院	1 (1.0%)	0 (—)	0 (—)	Pe = 0.6622
	外来	98 (99.0%)	97 (100%)	100 (100%)	
インフルエンザ発症時期(時間)	0-12	17 (17.2%)	10 (10.3%)	8 (8.0%)	Pk = 0.1652
	12-24	42 (42.4%)	41 (42.3%)	40 (40.0%)	
	24-36	22 (22.2%)	31 (32.0%)	30 (30.0%)	
	36-48	18 (18.2%)	15 (15.5%)	22 (22.0%)	
インフルエンザ症状合計スコア(登録時) ^{a)}	平均値	11.5	11.8	12.0	Pa = 0.3873
	標準偏差	2.8	2.5	2.7	
	0-14	85 (85.9%)	83 (85.6%)	84 (84.0%)	Pe = 0.9367
	15-21	14 (14.1%)	14 (14.4%)	16 (16.0%)	
スクリーニング時の体温 (°C)	平均値	38.44	38.64	38.50	Pa = 0.0113*
	標準偏差	0.43	0.53	0.46	
インフルエンザウイルス型	A	97 (98.0%)	96 (99.0%)	100 (100%)	Pe = 0.4354
	B	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0 (—)	
	A and B	0 (—)	0 (—)	0 (—)	
インフルエンザウイルス亜型	A/H1	74 (74.7%)	69 (71.1%)	72 (72.0%)	Pe = 0.8105
	A/H3	21 (21.2%)	25 (25.8%)	24 (24.0%)	
	A/H5	0 (—)	0 (—)	0 (—)	
	A/-	2 (2.0%)	2 (2.1%)	4 (4.0%)	
	B	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0 (—)	
IC ₅₀ ^{b)} (nmol/L)	平均値	1.4333	1.4882	1.3976	Pa = 0.7956
	標準偏差	0.6887	1.0831	0.6890	

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

BMI : Body mass index

* : p < 0.15

a) 割付因子

b) 50%阻害濃度 (患者の鼻腔あるいは咽頭ぬぐい液から分離したウイルスに対する値)

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

[試験結果]

主要評価

インフルエンザ罹病期間

インフルエンザ罹病期間の中央値は、300 mg 群で 59.1 時間、600 mg 群で 59.9 時間、プラセボ群で 81.8 時間であった。300 mg 群ではプラセボ群より 22.7 時間、600 mg 群では 21.9 時間、インフルエンザ罹病期間の中央値が短縮していた。また、Cox 比例ハザードモデルを用いて評価したところ、プラセボ群に対するハザード比 [95%信頼区間] は、300 mg 群で 0.681 [0.511, 0.909] , 600 mg 群で 0.666 [0.499, 0.890] であり、いずれもプラセボ群に対して罹病期間の有意な短縮が認められた。

表 V-5 インフルエンザ罹病期間の解析結果 (ITTI)

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

解析方法：Cox 比例ハザードモデル

共変量：現在の喫煙の有無，投与前のインフルエンザ症状合計スコア

調整済み p 値：Hochberg 法により調整

有意水準：p 値 (片側) ; 0.025

* : p 値 (片側) < 0.025

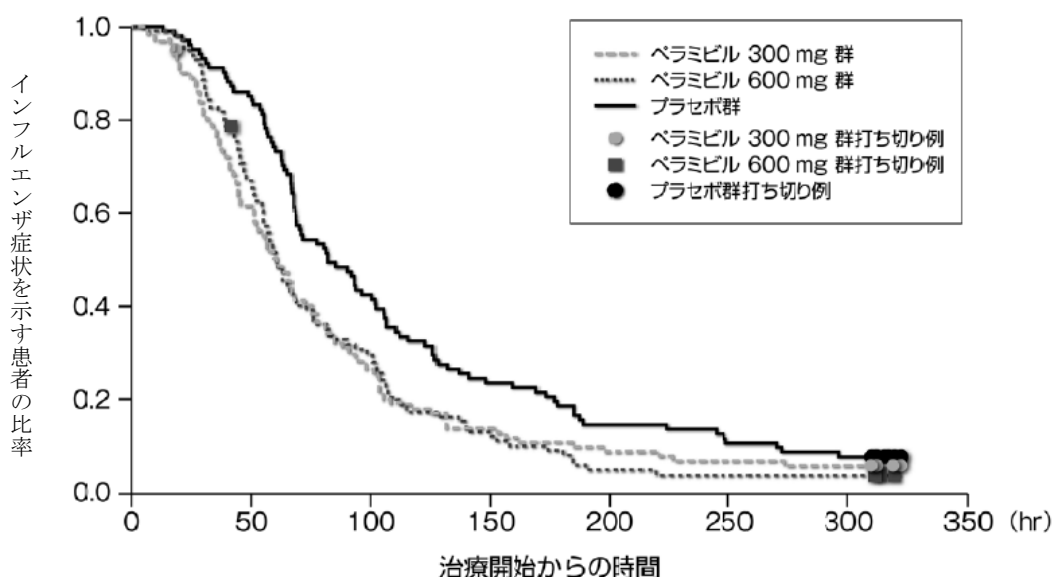


図 V-2 インフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITTI)

副次評価

① インフルエンザ症状合計スコアの変化量

インフルエンザ 7 症状（咳、喉の痛み、頭痛、鼻づまり、熱っぽさ又は悪寒、筋肉又は関節の痛み、疲労感）の合計スコアの投与前からの変化量は、投与後 24 時間以降の各時点において、ペラミビル 300 mg 群, 600 mg 群共にプラセボ群に比べて有意に大きかった。

表 V-6 インフルエンザ症状合計スコアの変化量 (ITTI)

投与群		投与開始後からの時点 (時間)						
		12	24	36	48	72	96	120
300 mg 群 n = 99	例数	85	92	87	89	85	90	81
	最小二乗平均	-1.6029	-3.4945	-5.1451	-6.7060	-8.2868	-9.0532	-9.8346
	プラセボ群との差	-0.3308	-1.2473	-1.8394	-2.3455	-1.9364	-1.2599	-1.1095
	95% 信頼区間	-1.096, 0.434	-2.072, -0.423	-2.787, -0.892	-3.201, -1.490	-2.851, -1.022	-2.062, -0.458	-1.856, -0.363
	p 値	0.3953	0.0032*	0.0002*	<0.0001*	<0.0001*	0.0022*	0.0037*
600 mg 群 n = 97	例数	86	93	89	86	87	87	86
	最小二乗平均	-1.8014	-3.3168	-4.7770	-6.2250	-7.8199	-8.8655	-9.6171
	プラセボ群との差	-0.5293	-1.0696	-1.4714	-1.8645	-1.4695	-1.0722	-0.8921
	95% 信頼区間	-1.291, 0.232	-1.891, -0.248	-2.411, -0.531	-2.726, -1.003	-2.378, -0.561	-1.879, -0.265	-1.626, -0.158
	p 値	0.1721	0.0109*	0.0023*	<0.0001*	0.0016*	0.0094*	0.0174*
プラセボ群 n = 100	例数	84	94	90	93	93	93	90
	最小二乗平均	-1.2721	-2.2472	-3.3056	-4.3605	-6.3503	-7.7933	-8.7250

解析方法：共分散分析

共変量：現在の喫煙の有無，投与前のインフルエンザ症状合計スコア

有意水準：p 値（両側）；0.05

*：p 値（両側）< 0.05

② 各インフルエンザ症状が消失するまでの時間

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

表 V-7 各インフルエンザ症状が消失するまでの時間 (ITTI)

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

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

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

解析方法：Cox 比例ハザードモデル

共変量：現在の喫煙の有無，投与前のインフルエンザ症状合計スコア

有意水準：p 値 (両側) ; 0.05

* : p 値 (両側) < 0.05

③ 平熱 (37.0°C未満) に回復するまでの時間

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

表 V-8 平熱に回復するまでの時間 (ITTI)

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

解析方法：層別ログランク検定

層別因子：現在の喫煙の有無，投与前のインフルエンザ症状合計スコア

有意水準：p 値 (両側) ; 0.05

* : p 値 (両側) < 0.05

④ 日常生活ができるようになるまでの時間

日常生活ができるようになる [インフルエンザが健康に及ぼす影響の基準 (活動の評価 : IIWS) が 10 となった時点] までの時間の中央値は、300 mg 群で 125.6 時間、600 mg 群で 127.4 時間、プラセボ群 169.1 時間であった。ペラミビルの各用量群はプラセボ群より有意に短かった。

表 V-9 日常生活ができるようになるまでの時間 (ITTI)

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

a) 投与前の IIWS が「10」である症例を解析対象から除外した。

解析方法：層別ログランク検定

層別因子：現在の喫煙の有無，投与前のインフルエンザ症状合計スコア

有意水準：p 値 (両側) ; 0.05

* : p 値 (両側) < 0.05

⑤ インフルエンザウイルス力価 [log₁₀ (TCID₅₀)] の変化量

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

表V-10 単位時間あたりのウイルス力価〔log₁₀ (TCID₅₀)〕の変化量 (ITTI)

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

解析方法：van Elteren 検定

層別因子：現在の喫煙の有無，投与前のインフルエンザ症状合計スコア

注）投与前のインフルエンザウイルス力価が陽性であった被験者を対象とした。

有意水準：p 値（両側）；0.05

*：p 値（両側）< 0.05

安全性

副作用（臨床検査値の異常変動を含む）は，ペラミビル 300 mg 群では安全性評価対象例 99 例中 52 例（52.5%）に 120 件認められ，主なものは尿中 β_2 ミクログロブリン増加 12 例（12.1%），下痢 11 例（11.1%）， β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 7 例（7.1%）であった。600 mg 群では安全性評価対象例 99 例中 56 例（56.6%）に 131 件認められ，主なものは下痢 10 例（10.1%），尿中 β_2 ミクログロブリン増加 7 例（7.1%），尿中蛋白陽性 7 例（7.1%）であった。プラセボ群では安全性評価対象例 100 例中 51 例（51.0%）に 102 件に認められ，主なものは下痢 11 例（11.0%），尿中 β_2 ミクログロブリン増加 10 例（10.0%），尿中蛋白陽性 10 例（10.0%）であった。なお，死亡・重篤な副作用は認められなかった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<国際共同第Ⅲ相試験 (T0631 試験) ^{13), 14), 15)}>

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

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

対象疾患 : A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染症

主な登録基準 : ① 年齢 ; 20 歳以上

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

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

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

④ 発症から 48 時間以内の患者 (登録時)

注 : 発症時間の定義は以下のいずれかとした。

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

・インフルエンザ症状を 1 項目以上経験したとき

⑤ 鼻腔あるいは咽頭ぬぐい液により実施した RAT が陽性の患者

主な除外基準 : ① 酸素吸入が必要な呼吸機能障害を有する患者

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

③ 薬物治療が必要な COPD 及び慢性呼吸器疾患の患者

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

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

⑥ 透析を必要とする腎障害患者, 腎障害を合併あるいは腎障害が疑われ, Ccr 推定値^{*1} が 50 mL/min 未満の患者

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

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

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

主要評価項目 : インフルエンザ罹病期間^{*3}

副次評価項目 : インフルエンザ症状合計スコア^{*4} の変化量, 各インフルエンザ症状が消失するまでの時間, 平熱 (37.0°C 未満) に回復するまでの時間, 日常生活ができるようになるまでの時間^{*5}, インフルエンザウイルス力価 [\log_{10} (TCID₅₀)] の変化量, インフルエンザ関連合併症 (副鼻腔炎, 中耳炎, 気管支炎, 肺炎) の発現率等

※1 : Cockcroft-Gault 式を用いて算出⁶⁾

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

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

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

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

表 V-11 国際共同第Ⅲ相試験での被験者背景 (ITTI)

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

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

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

BMI : Body mass index

OP 群 : オセルタミビルリン酸塩群

a) 割付因子

b) 50%阻害濃度 (患者の鼻腔あるいは咽頭ぬぐい液から分離したウイルスに対する値)

[試験結果]

主要評価

インフルエンザ罹病期間

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

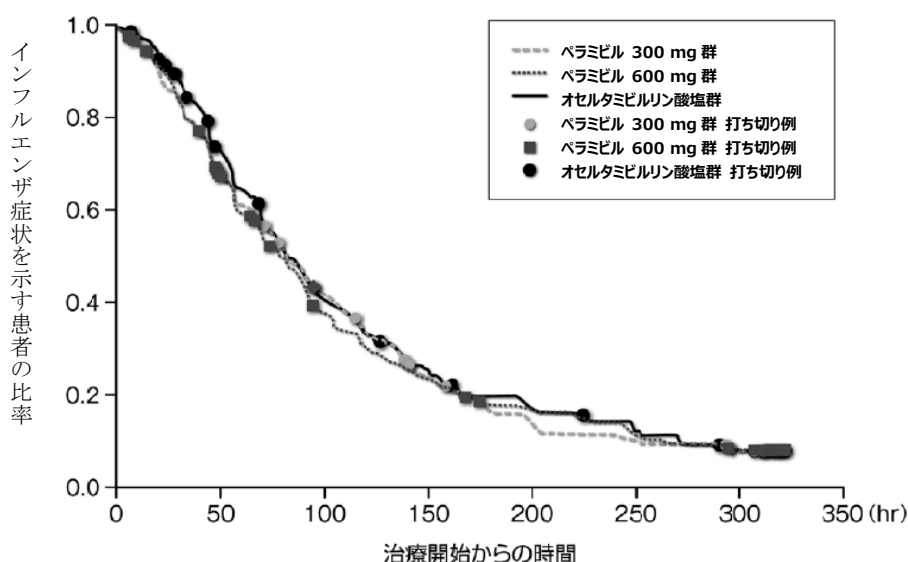
表V-12 インフルエンザ罹病期間の解析結果 (ITTI)

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

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

解析方法：Cox 比例ハザードモデル

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



図V-3 インフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITTI)

また，日本での 742 例におけるインフルエンザ罹病期間（主要 7 症状が改善するまでの時間）の中央値を表V-13 に示す。

表V-13 国際共同第Ⅲ相試験での日本におけるインフルエンザ罹病期間の解析結果 (ITTI)

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

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

解析方法：Cox 比例ハザードモデル

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

副次評価

① インフルエンザ症状合計スコアの変化量

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

表V-14 インフルエンザ症状合計スコアの変化量 (ITTI)

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

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

解析方法：共分散分析

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

② 各インフルエンザ症状が消失するまでの時間

表V-15 各インフルエンザ症状が消失するまでの時間 (ITTI)

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

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

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

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

解析方法：Cox 比例ハザードモデル

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

③ 平熱（37.0℃未満）に回復するまでの時間

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

表 V-16 平熱に回復するまでの時間 (ITTI)

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

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

解析方法：Cox 比例ハザードモデル

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

④ 日常生活ができるようになるまでの時間

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

表 V-17 日常生活ができるようになるまでの時間 (ITTI)

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

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

a) 投与前の IIWS が「10」である症例を解析対象から除外した。

解析方法：Cox 比例ハザードモデル

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

⑤ インフルエンザウイルス力価 [log₁₀ (TCID₅₀)] の変化量

単位時間あたりのウイルス力価の変化量を表V-18に示す。

表V-18 単位時間あたりのウイルス力価 [log₁₀ (TCID₅₀)] の変化量 (ITTI)

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

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

解析方法：van Elteren 検定

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

有意水準：p 値（両側）；0.05

ウイルス力価陽性者の割合について，Mantel-Haenszel 検定の結果を表V-19に示す。

表V-19 ウイルス力価陽性者の割合 (ITTI)

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

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

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

解析方法：Mantel-Haenszel 検定

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

有意水準：p 値（両側）；0.05

*：p 値（両側）< 0.05

⑥ インフルエンザ関連合併症の発現率

インフルエンザ関連合併症（副鼻腔炎，中耳炎，気管支炎，肺炎）の発現率を表V-20に示す。

表V-20 インフルエンザ関連合併症の発現率 (ITTI)

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

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

安全性

副作用（臨床検査値の異常変動を含む）は，ペラミビル 300 mg 群で安全性評価対象例 364 例中 51 例 (14.0%) に 80 件認められ，主なものは下痢 14 例 (3.8%)，好中球数減少 9 例 (2.5%)，尿中蛋白陽性 7 例 (1.9%) であった。600 mg 群では安全性評価対象例 364 例中 66 例 (18.1%) に 99 件認められ，主なものは下痢 20 例 (5.5%)，好中球数減少 14 例 (3.8%)，悪心 7 例 (1.9%) であった。オセルタミビルリン酸塩群では安全性評価対象例 365 例中 73 例 (20.0%) に 104 件認められ，主なものは下痢 19 例 (5.2%)，悪心 16 例 (4.4%)，好中球数減少 13 例 (3.6%)，尿中蛋白陽性 10 例 (2.7%) であった。死亡例はなく，重篤な副作用としてオセルタミビルリン酸塩群に嘔吐が 1 例 (0.3%) 認められた。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

<国内第Ⅲ相試験（反復投与）（T0632 試験）^{2,3,13)}>

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

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

対象疾患 : A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染症

主な登録基準 : ① 年齢 ; 20 歳以上

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

③ 以下のいずれにも合致し, インフルエンザと診断されている。

- ・スクリーニング時の患者日記による被験者の評価において, インフルエンザによる症状 (頭痛, 筋肉又は関節の痛み, 熱っぽさ又は悪寒, 疲労感, 咳, 喉の痛み, 鼻づまり) のうち少なくとも中程度以上の症状を 2 項目以上有する患者
- ・スクリーニング前 12 時間以内の最高体温が 37.5℃ 以上 (腋窩温) であり, 細菌感染由来あるいは他の原因 (例 : 薬剤に対する反応) と思われる臨床所見がない
- ・鼻腔あるいは咽頭ぬぐい液によりスクリーニング同日あるいは前日に実施した RAT が陽性

④ 発症から 48 時間以内の患者 (登録時)

注 : 発症時間の定義は以下のいずれかとした。

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

⑤ 以下のハイリスク因子のうち 1 つ以上を有する患者

- ・コントロール不良の糖尿病 (HbA_{1c}^{*1} : 7.0% 以上)
- ・薬物治療中の慢性呼吸器疾患 (例 : COPD, 気管支喘息)
- ・免疫機能を抑制する次の薬剤を使用中
 - ◇ 経口又は吸入による副腎皮質ホルモン剤 (プレドニゾロン換算 10 mg/日以上)
 - ◇ 免疫抑制剤 (タクロリムスを除く)

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

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

③ HbA_{1c}^{*1} が 10% 以上の糖尿病患者

④ 透析を必要とする腎障害患者あるいは Ccr 推定値^{*2} が 50 mL/min 未満の患者

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

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

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

主要評価項目：インフルエンザ罹病期間※4

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

※1：スクリーニング前の4週間以内のHbA1c値で判断する。

※2：Cockcroft-Gault式を用いて算出⁶⁾。

※3：注射液量を60～100mLに調製し，15～60分間かけて点滴静注

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

※5：インフルエンザ症状合計スコアはインフルエンザ7症状の評価結果から算出

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

表V-21 国内第Ⅲ相試験での被験者背景（ハイリスク因子を有する患者）（PPS^{c)}）

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

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

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

BMI : Body mass index

* : p < 0.15

a) 割付因子, b) 50%阻害濃度 (患者の鼻腔あるいは咽頭ぬぐい液から分離したウイルスに対する値),

c) Per Protocol Set (主要解析対象集団)

〔試験結果〕

主要評価

インフルエンザ罹病期間

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

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

表 V-22 国内第Ⅲ相試験でのインフルエンザ罹病期間 (ハイリスク因子を有する患者) (PPS)

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

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

表V-23 インフルエンザ罹病期間の解析結果（ハイリスク因子を有する患者）（PPS）

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

解析方法：Cox 比例ハザードモデル

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

副次評価

① インフルエンザ関連合併症の発現率

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

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

表V-24 インフルエンザ関連合併症の発現率（ハイリスク因子を有する患者）（PPS）

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

② インフルエンザ症状合計スコアの変化量

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

表V-25 インフルエンザ症状合計スコアの変化量の共分散分析結果（ハイリスク因子を有する患者）（PPS）

投与群		投与開始後からの時点（時間）						
		12	24	36	48	72	96	120
300 mg 群 n = 18	例数	16	18	17	18	17	18	18
	平均値	-2.7	-4.5	-5.5	-5.8	-7.1	-7.5	-8.4
	標準偏差	3.6	4.0	4.4	4.9	4.7	4.8	4.7
	調整済み平均値	-3.1	-5.1	-5.5	-6.6	-7.7	-8.6	-9.1
	標準誤差	1.5	1.3	1.5	1.5	1.6	1.3	1.2
	90%信頼区間	-5.7, -0.5	-7.3, -2.9	-8.1, -2.9	-9.2, -4.0	-10.5, -5.0	-10.8, -6.4	-11.2, -7.0

投与群		投与開始後からの時点（時間）						
		12	24	36	48	72	96	120
600 mg 群 n = 19	例数	13	19	13	19	19	19	17
	平均値	-1.5	-4.1	-4.6	-7.1	-7.3	-8.8	-8.5
	標準偏差	2.8	3.6	3.0	4.0	4.6	3.9	3.4
	調整済み平均値	-2.1	-4.9	-4.7	-8.3	-8.3	-10.8	-10.3
	標準誤差	1.7	1.5	1.9	1.7	1.8	1.5	1.4
	90%信頼区間	-5.1, 0.9	-7.4, -2.4	-7.9, -1.5	-11.2, -5.3	-11.4, -5.2	-13.4, -8.3	-12.6, -7.9

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

③ 各インフルエンザ症状が消失するまでの時間

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

表V-26 各インフルエンザ症状が消失するまでの時間（ハイリスク因子を有する患者）（PPS）

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

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

b) 全身症状：頭痛，熱っぽさ又は悪寒，筋肉又は関節の痛み，疲労感

c) 呼吸器症状：咳，喉の痛み，鼻づまり

④ 平熱（37.0℃未満）に回復するまでの時間

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

表 V-27 平熱に回復するまでの時間（ハイリスク因子を有する患者）（PPS）

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

⑤ 日常生活ができるようになるまでの時間

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

表 V-28 日常生活ができるようになるまでの時間（ハイリスク因子を有する患者）（PPS）

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

※：無限大

⑥ インフルエンザウイルス力価〔log₁₀（TCID₅₀）〕の変化量

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

**表 V-29 単位時間あたりのウイルス力価〔log₁₀（TCID₅₀）〕の変化量
（ハイリスク因子を有する患者）（PPS）**

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

注) 投与前のインフルエンザウイルス力価が陽性であった被験者を対象とした。

⑦ ウイルス力価陽性患者の割合

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

表V-30 ウイルス力価陽性患者の割合（ハイリスク因子を有する患者）（PPS）

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

注) 投与前のインフルエンザウイルス力価が陽性であった被験者を対象とした。

安全性

副作用（臨床検査値の異常変動を含む）は、ペラミビル併合群で安全性評価対象例42例中14例（33.3%）に21件認められ、主なものは血中ブドウ糖増加3例（7%）、好中球数減少3例（7%）であった。300 mg群では安全性評価対象例21例中6例（29%）に11件認められ、主なものは好中球数減少3例（14%）、血中ブドウ糖増加2例（10%）であった。600 mg群では安全性評価対象例21例中8例（38.1%）に10件認められ、主なものは好中球減少症1例（5%）、耳鳴1例（5%）であった。なお、死亡・重篤な副作用は認められなかった。

<小児等を対象とした国内第Ⅲ相試験（T0633試験）4), 5), 16), 17)>

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

試験デザイン : オープン、非対照、多施設共同試験

対象疾患 : A型及びB型インフルエンザウイルス感染症

主な登録基準 : ① 年齢 ; 満28日以上16歳未満。ただし、1歳未満の患者を組み入れる場合、出生時の体重が2500g以上とする。

② 以下のいずれにも合致し、インフルエンザウイルス感染症と診断されている患者

- ・ 38.0℃以上の発熱（腋窩温）があり、細菌感染由来あるいは他の原因（例：薬剤に対する反応）と思われる臨床所見がない
- ・ RATが陽性
- ・ 7歳以上の患者では、インフルエンザウイルス感染症による呼吸器症状（「咳」、 「鼻水・鼻づまり」）のうち中程度以上の症状を1つ以上有する

③ 発症から48時間以内の患者（登録時）

注 : 発症の定義は、37.5℃以上の発熱を確認したとき

主な除外基準 : ① 登録時に意識障害、異常行動・言動、痙攣を発症している、又は脳炎・脳症を合併している患者

② 過去2年以内に脳炎・脳症、てんかん、インフルエンザウイルス感染症に伴う異常行動・言動の既往がある患者

③ 注射あるいは経口副腎皮質ホルモン治療、又は人工呼吸器管理が必要な慢性呼吸器疾患を有する患者

- ④ 過去 12 ヶ月以内に NYHA 分類Ⅲ-Ⅳで薬物療法が必要なうっ血性心不全の既往がある患者
- ⑤ 免疫を抑制する薬剤（免疫抑制剤、抗癌剤等）服用中、療法施行中あるいは免疫不全疾患を合併している患者（先天性免疫不全、AIDS 患者等）
- ⑥ 腎機能障害を合併していることが明らかな患者
- ⑦ 過去 7 日以内に抗インフルエンザウイルス剤を服用した患者

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

主要評価項目 : インフルエンザ罹病期間^{※2}

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

※1 : 体重から換算した必要量をバイアルより抜き取り, 15 ~ 60 分間かけて点滴静注。注射液量は生理食塩液を加えて 100 mL まで増量しても良い。2 日目以降の投与は, 各来院の診察時点で以下の投与基準のいずれかを満たした場合に可能とし, 直前の投与から少なくとも 12 時間の間隔を空けることとした。

- a. 体温が 38.0℃以上の場合
- b. 臨床症状から治験責任 (分担) 医師が投与を必要と判断した場合

※2 : インフルエンザ症状消失は, 下記の a. 及び b. を満たした時点とし, その状態が少なくとも 21.5 時間 (24 時間-10%) 持続していることとした。

- a. 患者日記で「咳」及び「鼻水・鼻づまり」のいずれもが「0 : なし」又は「1 : 軽症」
- b. 体温 (腋窩温) が 37.5℃未満

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

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

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

表 V-31 小児等を対象とした国内第Ⅲ相試験での被験者背景 (ITTI)

項目		全例 n = 115
性別	男性	59 (51.3%)
	女性	56 (48.7%)
年齢 (歳)	平均値	8.9
	標準偏差	4.5
	28 日以上, 1 未満	4 (3.5%)
	1 以上, 2 未満	8 (7.0%)
	2 以上, 6 未満	20 (17.4%)
	6 以上, 12 未満	46 (40.0%)
体重 (kg)	12 以上, 16 未満	37 (32.2%)
	平均値	32.66
	標準偏差	15.90
	5 未満	0 (-)
	5 以上, 10 未満	8 (7.0%)
	10 以上, 20 未満	24 (20.9%)
入院・外来区分	20 以上, 30 未満	22 (19.1%)
	30 以上	61 (53.0%)
合併症の有無	入院	0 (-)
	外来	115 (100%)
合併症の有無	有	30 (26.1%)
	無	85 (73.9%)

項目		全例 n = 115
インフルエンザ発症時期 (時間)	0 以上, 12 未満	37 (32.2%)
	12 以上, 24 未満	52 (45.2%)
	24 以上, 36 未満	21 (18.3%)
	36 以上, 48 未満	5 (4.3%)
	48 以上	0 (-)
インフルエンザワクチン接種の有無	有	55 (47.8%)
	無	60 (52.2%)
症状スコア (咳)	平均値	1.6
	標準偏差	0.8
症状スコア (鼻水・鼻づまり)	平均値	1.4
	標準偏差	0.9
体温 (°C)	平均値	38.83
	標準偏差	0.59
インフルエンザウイルス型	A	107 (93.0%)
	B	0 (-)
	A and B	0 (-)
	不明	8 (7.0%)
インフルエンザウイルス亜型	A/H1	0 (-)
	A/H1SW ^{a)}	106 (92.2%)
	A/H3	0 (-)
	A/H5	0 (-)
	A/-	1 (0.9%)
	B	0 (-)
	不明	8 (7.0%)
IC ₅₀ ^{b)} (nmol/L)	平均値	0.3619
	標準偏差	0.0412

a) パンデミック (A/H1N1) 2009 インフルエンザウイルス

b) 50%阻害濃度 (患者の鼻腔あるいは咽頭ぬぐい液から分離したウイルスに対する値)

〔試験結果〕

主要評価

インフルエンザ罹病期間

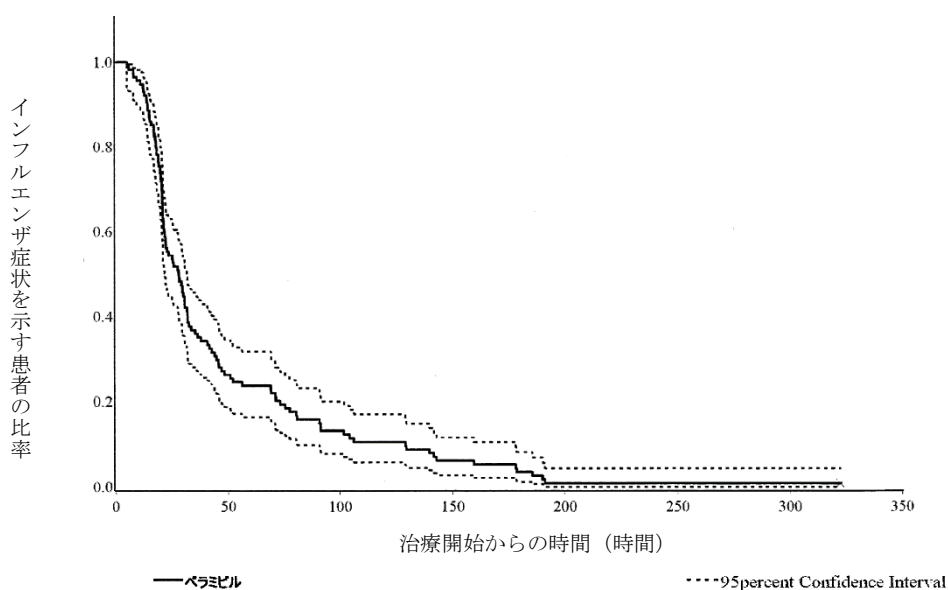
小児等を対象としたインフルエンザ罹病期間^注の中央値は、27.9時間であった。

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

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

表V-32 年齢別のインフルエンザ罹病期間（ITTI）

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



図V-4 インフルエンザ罹病期間のKaplan-Meier曲線（ITTI）

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

表V-33 投与期間別のインフルエンザ罹病期間（ITTI）

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

表V-34 インフルエンザウイルス亜型別のインフルエンザ罹病期間 (ITTI)

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

a) パンデミック (A/H1N1) 2009 インフルエンザウイルス

副次評価

① インフルエンザ症状が消失するまでの時間 (7 症状に基づくインフルエンザ罹病期間)

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

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

表V-35 7 症状によるインフルエンザ罹病期間 (ITTI)

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

注) 被験者本人がインフルエンザ症状の 7 症状を評価できた症例を対象とした。

② 各インフルエンザ症状が消失するまでの時間

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

表V-36 各インフルエンザ症状が消失するまでの時間 (ITTI)

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

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

※1 全身症状:頭痛, 熱っぽさ又は悪寒, 筋肉又は関節の痛み, 疲労感

※2 呼吸器症状:咳, 喉の痛み, 鼻水・鼻づまり

③ 平熱 (37.5℃未満) に回復するまでの時間

平熱に回復するまでの時間の中央値は, 20.4 時間であった。

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

表V-37 平熱に回復するまでの時間 (ITTI)

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

④ 平熱 (37.5℃未満) に回復した患者の割合

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

表V-38 平熱に回復した患者の割合 (ITTI)

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

⑤ 日常生活ができるようになるまでの時間

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

表V-39 日常生活ができるようになるまでの時間 (ITTI)

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

注) 投与開始前の IIWS が 10 である被験者は解析対象から除外した。

⑥ インフルエンザウイルス陽性患者の割合

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

表V-40 インフルエンザウイルス陽性患者の割合 (ITTI)

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

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

⑦ インフルエンザ関連合併症の発現率

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

安全性

副作用（臨床検査値の異常変動を含む）は，安全性評価対象例 117 例中 34 例（29.1%）に 45 件認められ，主なものは，下痢 12 例（10.3%），好中球数減少 11 例（9.4%），嘔吐 6 例（5.1%）であった。なお，死亡・重篤な副作用は認められなかった。

(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

<使用成績調査>

実施の目的	抗インフルエンザウイルス剤である本剤の日常の診療における使用実態下において以下の事項等を把握すること。 1) 未知の副作用 2) 本剤の使用実態下における副作用の発現状況 3) 安全性又は有効性等に影響を与えられと考えられる要因																																				
調査方法	連続調査方式																																				
対象患者	インフルエンザウイルス感染症患者																																				
実施期間	平成 22 年 10 月～平成 24 年 2 月																																				
目標症例数	安全性が確認できた症例として 1000 例																																				
観察期間	本剤の投与開始日から投与終了後（中止後）2 週間まで																																				
実施施設数	193 施設																																				
収集症例数	1309 例																																				
安全性解析対象症例数	1174 例																																				
有効性解析対象症例数	1158 例																																				
安全性結果	<p>安全性解析対象 1174 例のうち，51 例に 78 件の副作用が認められ，主な副作用（基本語別で 4 件以上）は下表のとおりであった。副作用発現割合は 4.3%（51/1174 例）であり，承認時までの臨床試験における副作用発現割合 25.2%（273/1085 例）に比べて高くなかった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用等の種類</th> <th colspan="2">副作用等の種類別発現症例数 〔発現割合（%）〕</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神障害</td> <td>6</td> <td>(0.5)</td> </tr> <tr> <td> 不眠症</td> <td>5</td> <td>(0.4)</td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td>9</td> <td>(0.8)</td> </tr> <tr> <td> 浮動性めまい</td> <td>5</td> <td>(0.4)</td> </tr> <tr> <td> 頭痛</td> <td>4</td> <td>(0.3)</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>37</td> <td>(3.2)</td> </tr> <tr> <td> 腹部不快感</td> <td>4</td> <td>(0.3)</td> </tr> <tr> <td> 腹痛</td> <td>4</td> <td>(0.3)</td> </tr> <tr> <td> 下痢</td> <td>22</td> <td>(1.9)</td> </tr> <tr> <td> 悪心</td> <td>8</td> <td>(0.7)</td> </tr> <tr> <td> 嘔吐</td> <td>10</td> <td>(0.9)</td> </tr> </tbody> </table>	副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 〔発現割合（%）〕		精神障害	6	(0.5)	不眠症	5	(0.4)	神経系障害	9	(0.8)	浮動性めまい	5	(0.4)	頭痛	4	(0.3)	胃腸障害	37	(3.2)	腹部不快感	4	(0.3)	腹痛	4	(0.3)	下痢	22	(1.9)	悪心	8	(0.7)	嘔吐	10	(0.9)
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 〔発現割合（%）〕																																				
精神障害	6	(0.5)																																			
不眠症	5	(0.4)																																			
神経系障害	9	(0.8)																																			
浮動性めまい	5	(0.4)																																			
頭痛	4	(0.3)																																			
胃腸障害	37	(3.2)																																			
腹部不快感	4	(0.3)																																			
腹痛	4	(0.3)																																			
下痢	22	(1.9)																																			
悪心	8	(0.7)																																			
嘔吐	10	(0.9)																																			

	重点調査項目に設定した白血球減少・好中球減少，好酸球増加，下痢，悪心・嘔吐，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加・アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加，尿中ケトン体陽性，アナフィラキシー様症状，精神・神経症状に関連した副作用は，安全性解析対象 1174 例に下痢が 22 件，嘔吐が 10 件，悪心が 8 件発現したが，いずれも非重篤であった。
有効性結果	<p>有効性解析対象 1158 例からインフルエンザウイルス感染症の転帰不明 35 例を除いた 1123 例のうち，主治医により本剤投与開始日から投与終了後（中止後）2 週間までの観察期間中にインフルエンザウイルス感染症が「治癒」と判定された症例の割合（以下，「治癒率」）は 99.6%（1119/1123 例）であった。</p> <p>インフルエンザ症状（咳，喉の痛み，頭痛，鼻づまり，熱っぽさ又は悪寒，筋肉又は関節の痛み，疲労感）について，観察されたすべての症状の程度が 4 段階評価〔なし（通常の状態），軽症（ほとんど気にならない），中程度（かなり気になる），重症（がまんできない）〕で「軽症」以下になった場合を症状改善と定義し，本剤投与開始後，初めて症状改善した日をインフルエンザ症状改善日としたとき，インフルエンザ症状改善日の評価が可能であった 953 例における症状改善日の中央値は，本剤投与開始日を含めて 3.0 日であった。また，15 歳以上は 37℃未満，15 歳未満は 37.5℃未満になった場合を解熱と定義し，本剤投与開始後，初めて解熱した日を解熱日としたとき，解熱日の評価が可能であった 1073 例における解熱日の中央値は，本剤投与開始日を含めて 3.0 日であった。承認時までの臨床試験では，1 日 2 回，観察日時と共にインフルエンザ症状が評価されており，本調査と観察間隔及び観察時期の単位が異なることから比較は困難であるが，承認時のインフルエンザ罹病期間の中央値を日単位で考えた場合には 3 日目，解熱までの時間の中央値を日単位で考えた場合には 2 日目であったことから，本調査結果と大きな違いはないと判断された。</p>

< 特定使用成績調査（小児に対する調査） >

実施の目的	<p>小児におけるインフルエンザウイルス感染症に対する本剤使用実態下での安全性及び有効性を検討すること。主に以下の事項を検討する。</p> <p>1) 未知の副作用</p> <p>2) 本剤の使用実態下における副作用の発現状況</p> <p>3) 安全性又は有効性等に影響を与えられ得る要因</p>
調査方法	連続調査方式
対象患者	インフルエンザウイルス感染症に対して本剤により治療を開始された 15 歳未満の小児
実施期間	平成 22 年 10 月～平成 24 年 2 月
目標症例数	安全性が確認できた症例として 1000 例（ただし，2 歳未満の症例を 50 例含む）
観察期間	本剤の投与開始日から投与終了後（中止後）2 週間まで

実施施設数	173 施設																																				
収集症例数	1254 例																																				
安全性解析対象症例数	1199 例																																				
有効性解析対象症例数	1188 例																																				
安全性結果	<p>安全性解析対象 1199 例のうち、92 例に 115 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 4 件以上）は下表のとおりであった。副作用発現割合は 7.7% (92/1199 例) であり、承認時までの小児を対象とした臨床試験における副作用発現割合 29.1% (34/117 例) に比べて高くなかった。使用成績調査での成人（15 歳以上 65 歳未満）では認められず、本調査において多く認められた副作用は異常行動（27 例、発現割合 2.3%）及び好中球数減少（6 例、発現割合 0.5%）であったが、成人に比べてこれらの副作用の発現割合が高い傾向は承認時までの臨床試験と同様であり、異常行動については小児で報告が多いことも含めていずれも注意喚起を行っていることから、新たな安全確保措置は必要ないと判断された。</p> <p>また、安全性解析対象 1199 例のうち、2 歳未満への投与症例は 126 例であり、副作用発現割合は 6.3% (8/126 例) であった。下痢及び好中球数減少が各 2 件認められた他は各 1 件の発現であり、2 歳未満への投与で特に問題となる事象は認められなかった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用等の種類</th> <th colspan="2">副作用等の種類別発現症例数 〔発現割合 (%)〕</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神障害</td> <td>27</td> <td>(2.3)</td> </tr> <tr> <td> 異常行動</td> <td>27</td> <td>(2.3)</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>40</td> <td>(3.3)</td> </tr> <tr> <td> 下痢</td> <td>30</td> <td>(2.5)</td> </tr> <tr> <td> 悪心</td> <td>8</td> <td>(0.7)</td> </tr> <tr> <td> 嘔吐</td> <td>8</td> <td>(0.7)</td> </tr> <tr> <td>一般・全身傷害および投与部位の状態</td> <td>9</td> <td>(0.8)</td> </tr> <tr> <td> 発熱</td> <td>4</td> <td>(0.3)</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td>10</td> <td>(0.8)</td> </tr> <tr> <td> 好中球数減少</td> <td>6</td> <td>(0.5)</td> </tr> <tr> <td> 白血球数減少</td> <td>4</td> <td>(0.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>重点調査項目に設定した白血球減少・好中球減少、好酸球増加、下痢、悪心・嘔吐、AST 増加・ALT 増加、尿中ケトン体陽性、アナフィラキシー様症状に関連した副作用は、安全性解析対象 1199 例に下痢が 30 件、悪心及び嘔吐が各 8 件、好中球数減少が 6 件、白血球数減少が 4 件、白血球減少症及び好酸球数増加が各 2 件、肝機能異常及び AST 増加が各 1 件認められた。臨床検査関連の好中球数減少 3 件、白血球減少症 2 件、好酸球数増加及び AST 増加各 1 件については、発現日以降の検査データがなく転帰不明であったが、その他の副作用の転帰はいずれも回復又は軽快であった。また、精神・神経症状に関連した副作用は、異常行動が 27 件認められた。小児・未成年者における異常行動については、添付文書の「重要な基本的注意」の項で注意喚起しており、本調査では、急に走り出す、部屋から飛び出そうとする等の症例は認められなかったことから、新たな注意喚起は不要と判断された。</p>	副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 〔発現割合 (%)〕		精神障害	27	(2.3)	異常行動	27	(2.3)	胃腸障害	40	(3.3)	下痢	30	(2.5)	悪心	8	(0.7)	嘔吐	8	(0.7)	一般・全身傷害および投与部位の状態	9	(0.8)	発熱	4	(0.3)	臨床検査	10	(0.8)	好中球数減少	6	(0.5)	白血球数減少	4	(0.3)
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 〔発現割合 (%)〕																																				
精神障害	27	(2.3)																																			
異常行動	27	(2.3)																																			
胃腸障害	40	(3.3)																																			
下痢	30	(2.5)																																			
悪心	8	(0.7)																																			
嘔吐	8	(0.7)																																			
一般・全身傷害および投与部位の状態	9	(0.8)																																			
発熱	4	(0.3)																																			
臨床検査	10	(0.8)																																			
好中球数減少	6	(0.5)																																			
白血球数減少	4	(0.3)																																			
有効性結果	有効性解析対象 1188 例からインフルエンザウイルス感染症の転帰不明 31 例を除いた 1157 例における治癒率は 99.7%																																				

	<p>(1154/1157 例) であった。</p> <p>インフルエンザ症状改善日の評価が可能であった 841 例における症状改善日の中央値は、本剤投与開始日を含めて 3.0 日であった。承認時までの小児を対象とした臨床試験では、1 日 2 回、観察日時と共にインフルエンザ症状が評価されており、本調査と観察間隔及び観察時期の単位が異なることから比較は困難であるが、承認時のインフルエンザ罹病期間の中央値を日単位で考えた場合には 2 日目であり、本調査結果と大きな違いはないと判断された。</p> <p>また、本剤投与開始後、初めて体温が 37.5℃未満になった日を解熱日としたとき、解熱日の評価が可能であった 1104 例における解熱日の中央値は、本剤投与開始日を含めて 3.0 日であった。なお、承認時までの小児を対象とした臨床試験では、特に本剤投与 3 日目までは 1 日 4 回、観察日時と共に体温がとられており、解熱までの時間の中央値を日単位で考えた場合には 1 日目であるが、本調査と観察間隔及び観察時期の単位が大きく異なることから比較は困難と判断された。</p>
--	---

< 特定使用成績調査（ハイリスク因子を有する患者に対する調査） >

実施の目的	<p>ハイリスク因子を有する患者におけるインフルエンザウイルス感染症に対する本剤使用実態下での安全性及び有効性を検討すること。主に以下の事項を検討する。</p> <p>1) 未知の副作用</p> <p>2) 本剤の使用実態下における副作用の発現状況</p> <p>3) 安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因</p>
調査方法	連続調査方式（レトロスペクティブな調査を含む）
対象患者	<p>インフルエンザウイルス感染症に対して本剤により治療を開始された、感染症が重症化しやすいと考えられる以下のハイリスク因子を有している入院患者。</p> <p>① 妊婦</p> <p>② 基礎疾患を有する者</p> <ul style="list-style-type: none"> • 慢性呼吸器疾患〔気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患，気道分泌物の誤嚥のリスクのある患者（脳性麻痺，認知機能障害，精神運動発達障害等）を含む〕 • 慢性心疾患（血行動態に障害がある者。ただし，高血圧を除く） • 慢性腎疾患（透析中の者，腎移植後の者を含む） • 慢性肝疾患（慢性肝炎を除く） • 神経疾患・神経筋疾患（免疫異常状態あるいは呼吸障害等の身体脆弱状態を生じた疾患・状態） • 血液疾患（鉄欠乏性貧血，免疫抑制療法を受けていない特発性血小板減少性紫斑病と溶血性貧血を除く） • 糖尿病（併発症のある者。又はインスリン及び経口糖尿病薬による治療を必要とする者） • 疾患や治療に伴う免疫抑制状態（悪性腫瘍，関節リウマチ，膠原病，内分泌疾患，消化器疾患，HIV 感染症等を含む）

	③ 65 歳以上の高齢者																																																
実施期間	平成 22 年 1 月～平成 25 年 3 月																																																
目標症例数	600 例（小児を 100 例含む）																																																
観察期間	標準観察期間は本剤の投与開始日から投与終了後（中止後）2 週間までとする。ただし、観察期間内に退院した症例についてはその時点までを観察期間とする。																																																
実施施設数	140 施設																																																
収集症例数	772 例																																																
安全性解析対象症例数	770 例																																																
有効性解析対象症例数	688 例																																																
安全性結果	<p>安全性解析対象 770 例のうち、ハイリスク因子を有する患者は 716 例であり、内訳は、妊婦 1 例、基礎疾患を有するもの 617 例及び 65 歳以上の高齢者 463 例であった。安全性解析対象 770 例のうち、98 例に 155 件の副作用が認められ、副作用発現割合は 12.7%（98/770 例）であった。主な副作用（基本語別で 3 件以上）は下表のとおりであった。本調査での副作用発現割合は、使用成績調査等と比べて高かったが、臨床検査値関連副作用^注が 10.9%（84/770 例）、その他（臨床症状等）の副作用が 2.7%（21/770 例）であり、本調査は入院患者を対象としているために本剤投与後の臨床検査の実施率が高かったことも影響したと考えられた。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用等の種類</th> <th colspan="2">副作用等の種類別発現症例数 〔発現割合 (%)〕</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神障害</td> <td>3</td> <td>(0.4)</td> </tr> <tr> <td> 異常行動</td> <td>3</td> <td>(0.4)</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>11</td> <td>(1.4)</td> </tr> <tr> <td> 下痢</td> <td>9</td> <td>(1.2)</td> </tr> <tr> <td>肝胆道系障害</td> <td>10</td> <td>(1.3)</td> </tr> <tr> <td> 肝機能障害</td> <td>7</td> <td>(0.9)</td> </tr> <tr> <td> 肝障害</td> <td>3</td> <td>(0.4)</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td>75</td> <td>(9.7)</td> </tr> <tr> <td> ALT 増加</td> <td>29</td> <td>(3.8)</td> </tr> <tr> <td> AST 増加</td> <td>39</td> <td>(5.1)</td> </tr> <tr> <td> 血中 CK 増加</td> <td>4</td> <td>(0.5)</td> </tr> <tr> <td> 好酸球数増加</td> <td>10</td> <td>(1.3)</td> </tr> <tr> <td> 好中球数減少</td> <td>7</td> <td>(0.9)</td> </tr> <tr> <td> 白血球数減少</td> <td>19</td> <td>(2.5)</td> </tr> <tr> <td> 尿中ケトン体陽性</td> <td>8</td> <td>(1.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>重点調査項目に設定した白血球減少・好中球減少、好酸球増加、下痢、悪心・嘔吐、AST 増加・ALT 増加、尿中ケトン体陽性、アナフィラキシー様症状、精神・神経症状に関連した副作用は、安全性解析対象 770 例に AST 増加が 39 件、ALT 増加が 29 件、白血球数減少が 19 件、好酸球数増加が 10 件、下痢が 9 件、尿中ケトン体陽性が 8 件、肝機能異常及び好中球数減少が各 7 件、異常行動及び肝障害が各 3 件、肝酵素上昇が 2 件、悪心及び嘔吐が各 1 件発現した。このうち、白血球数減少 5 件、好中球数減少 4 件、AST 増加 1 件は重篤であったが、インフルエンザウイルス感染の影響や、合併症、併用薬の関与も考えられること、「白血球減少、好中球減少」及び「肝機能障害」については、添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起していることから、現時点では更なる</p>	副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 〔発現割合 (%)〕		精神障害	3	(0.4)	異常行動	3	(0.4)	胃腸障害	11	(1.4)	下痢	9	(1.2)	肝胆道系障害	10	(1.3)	肝機能障害	7	(0.9)	肝障害	3	(0.4)	臨床検査	75	(9.7)	ALT 増加	29	(3.8)	AST 増加	39	(5.1)	血中 CK 増加	4	(0.5)	好酸球数増加	10	(1.3)	好中球数減少	7	(0.9)	白血球数減少	19	(2.5)	尿中ケトン体陽性	8	(1.0)
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 〔発現割合 (%)〕																																																
精神障害	3	(0.4)																																															
異常行動	3	(0.4)																																															
胃腸障害	11	(1.4)																																															
下痢	9	(1.2)																																															
肝胆道系障害	10	(1.3)																																															
肝機能障害	7	(0.9)																																															
肝障害	3	(0.4)																																															
臨床検査	75	(9.7)																																															
ALT 増加	29	(3.8)																																															
AST 増加	39	(5.1)																																															
血中 CK 増加	4	(0.5)																																															
好酸球数増加	10	(1.3)																																															
好中球数減少	7	(0.9)																																															
白血球数減少	19	(2.5)																																															
尿中ケトン体陽性	8	(1.0)																																															

	注意喚起は不要と判断された。
有効性結果	<p>有効性解析対象 688 例からインフルエンザウイルス感染症の転帰不明 1 例を除いた 687 例における治癒率は 95.6% (657/687 例) であった。</p> <p>インフルエンザ症状改善日の評価が可能であった 501 例における症状改善日の中央値は、本剤投与開始日を含めて 3.0 日であり、使用成績調査及び特定使用成績調査（小児に対する調査）と同様の結果であった。また、本剤投与開始後、初めて体温が、15 歳以上は 37°C未満、15 歳未満は 37.5°C未満になった日を解熱日としたとき、解熱日の評価が可能であった 580 例における解熱日の中央値は、本剤投与開始日を含めて 3.0 日であり、使用成績調査及び特定使用成績調査（小児に対する調査）と同様の結果であった。</p>

注)：器官別大分類「臨床検査」の副作用及び肝機能異常又は肝障害のうち AST, ALT 等の検査値異常のみの副作用（肝機能異常 7 件、肝障害 2 件）

< 特定使用成績調査（感受性調査） >

実施の目的	ペラミビルの市中感染インフルエンザウイルス株の NA に対する阻害活性を NA 阻害試験を用いて調べ、50%阻害濃度 (IC ₅₀) を指標として有効性を評価する。更に流行シーズンごとの感受性変化の解析を行う。
調査方法	調査実施機関が全国の各医療施設より収集したウイルス株を所定の調査実施機関又は塩野義製薬創薬研究所で保管し、標準的に実施されている蛍光基質を用いた NA 酵素活性測定法を用いて、その活性を阻害する薬剤濃度を評価する。
実施期間	<p>2010～2011 年のインフルエンザシーズン（「2010/11 シーズン」、以下、同様）</p> <p>2010 年 12 月～2011 年 3 月</p> <p>2011/12 シーズン 2011 年 12 月～2012 年 3 月</p> <p>2012/13 シーズン 2012 年 12 月～2013 年 3 月</p> <p>2013/14 シーズン 2013 年 12 月～2014 年 3 月</p> <p>2014/15 シーズン 2014 年 12 月～2015 年 3 月</p> <p>2015/16 シーズン 2015 年 12 月～2016 年 3 月</p> <p>2016/17 シーズン 2016 年 12 月～2017 年 3 月</p> <p>2017/18 シーズン 2017 年 12 月～2018 年 3 月</p>
目標収集数	約 200 株/年
収集数	<p>2010/11 シーズン 223 株, 2011/12 シーズン 194 株</p> <p>2012/13 シーズン 227 株, 2013/14 シーズン 227 株</p> <p>2014/15 シーズン 218 株, 2015/16 シーズン 219 株</p> <p>2016/17 シーズン 212 株, 2017/18 シーズン 212 株</p>
結果	本調査は、2010 年から 2011 年のインフルエンザシーズン（「2010/11 シーズン」、以下、同様）から実施した。2017/18 シーズンにおけるペラミビルの NA に対する阻害活性の平均 IC ₅₀ 値は、A/H1N1pdm09, A/H3N2 及び B 型に対してそれぞれ 0.259 nM, 0.399 nM 及び 1.36 nM であった。一方、過去 2010/11, 2011/12, 2012/13, 2013/14, 2014/15, 2015/16, 2016/17 各シ

	<p>ーズンにおけるペラミビルのNAに対する阻害活性の平均IC₅₀値は、A/H1N1pdm09に対してそれぞれ0.11 nM, (分離なし), 0.05 nM, 0.07 nM, 0.08 nM, 0.13 nM及び0.08 nM, A/H3N2ではそれぞれ0.17 nM, 0.30 nM, 0.16 nM, 0.10 nM, 0.14 nM, 0.19 nM及び0.20 nM, B型ではそれぞれ6.68 nM, 1.80 nM, 0.99 nM, 1.16 nM, 0.50 nM, 0.65 nM及び0.46 nMであった。また、IC₅₀値が外れ値を示したウイルス株の割合は、当該2017/18シーズンでは0.9% (2/216株)であり、過去シーズンにおける割合〔2010/11シーズン(2.2%, 5/223株), 2011/12シーズン(0.5%, 1/194株), 2012/13シーズン(0.9%, 2/227株), 2013/14シーズン(4.8%, 11/227株), 2014/15シーズン(1.4%, 3/218株), 2015/16シーズン(4.1%, 9/219株)及び2016/2017シーズン(0.9%, 2/212株)〕と同程度であった。</p>
--	---

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

<使用患者全数把握※>

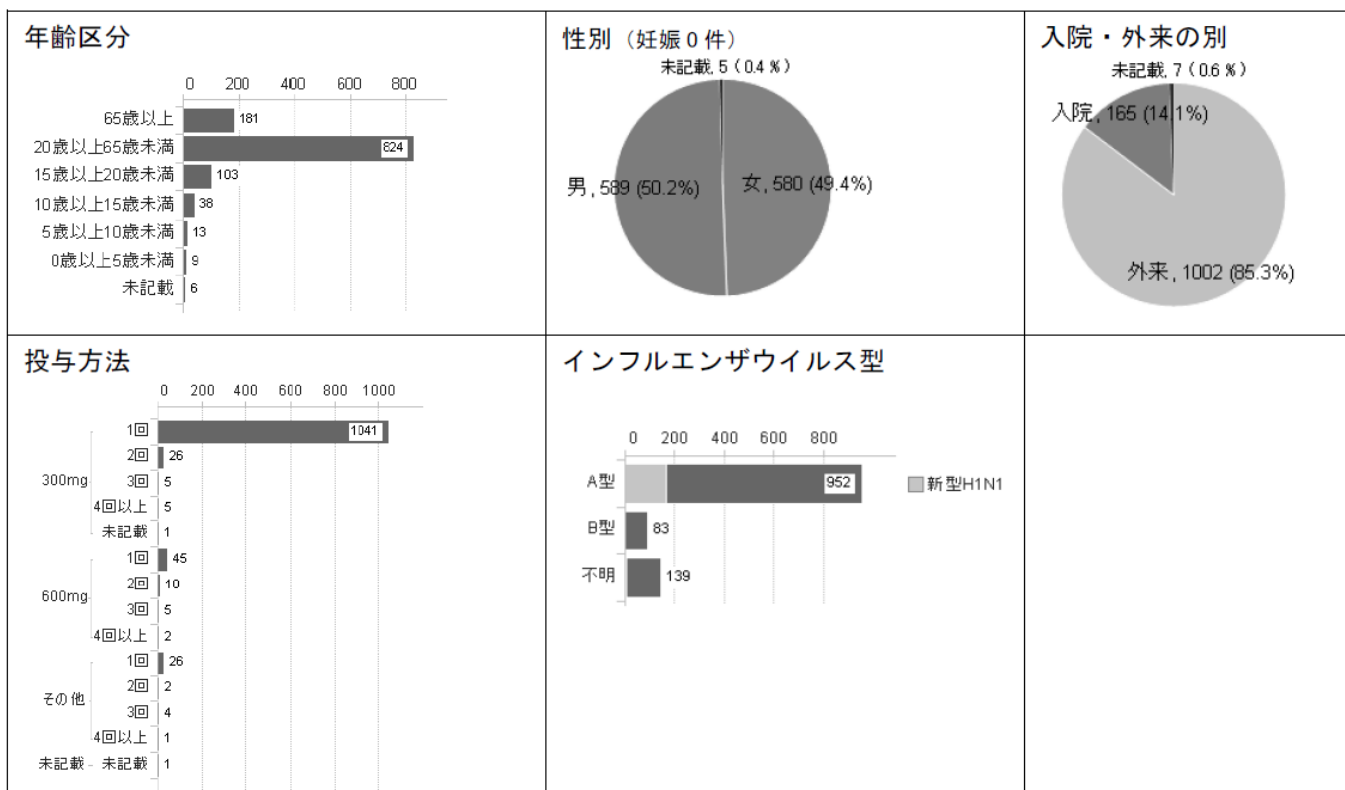
※製造販売承認時の承認条件 1. : 製造販売後の一定期間は、使用症例の全例を対象とした使用実態、安全性の情報を収集すること。また、収集された結果は、定期的に規制当局に報告し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

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

実施期間 : 2010年1月27日～2010年9月3日

使用患者数 : 1174例

調査結果 : 使用患者の背景及び投与方法を図V-5に示す。



図V-5 使用患者収集状況 (n = 1174)

表V-41 副作用収集情報

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

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

- ・因果関係が不明のものも副作用として集計
- ・追跡調査等により，重篤性，因果関係，副作用症状名等が変更となる場合もある。

(7) その他

該当資料なし

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 (NA) 阻害剤

一般名：オセルタミビルリン酸塩，ザナミビル水和物，ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

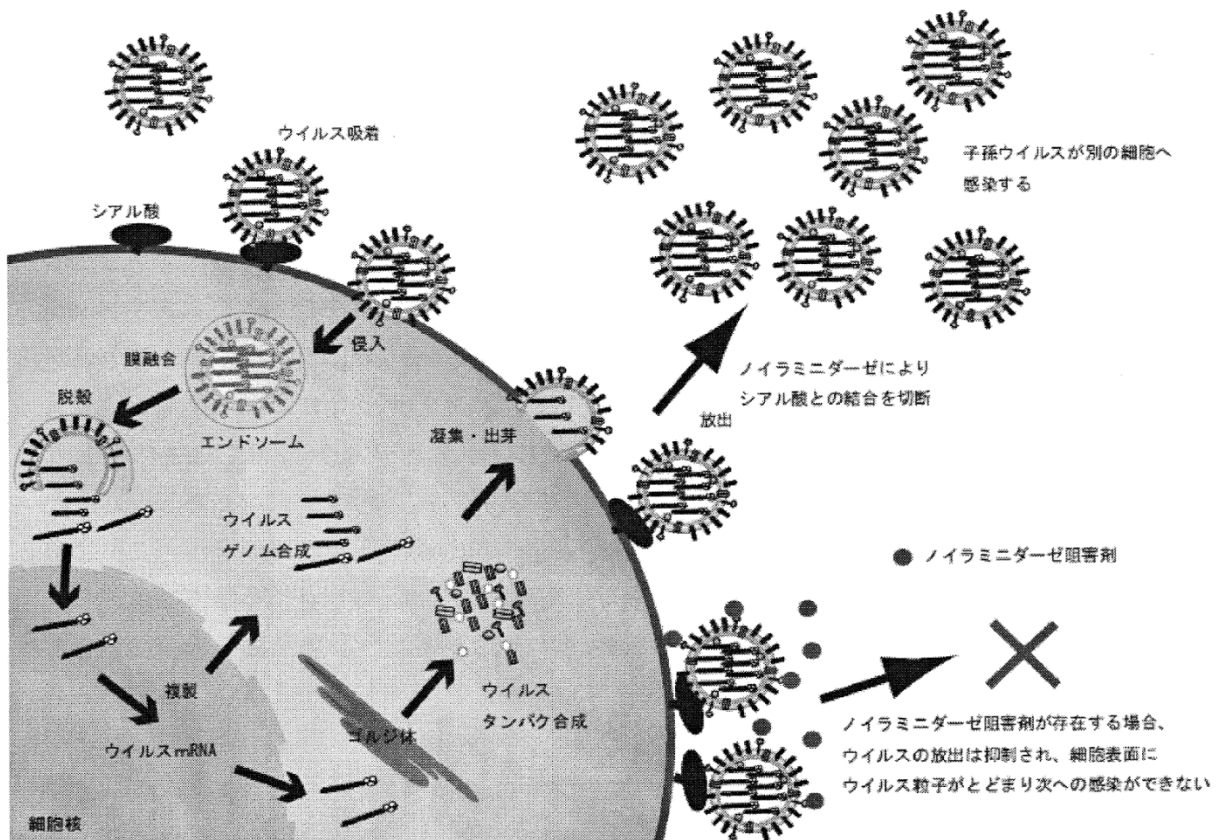
注意：関連のある化合物の効能・効果等は，最新の添付文書を参照すること

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用機序¹⁸⁾

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



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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) インフルエンザウイルスの NA に対する阻害作用 (*in vitro*)¹⁸⁾

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

表VI-1 季節性ヒトインフルエンザウイルスの NA に対する阻害作用

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

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

※2：オセルタミビルリン酸塩の活性体

試験方法：N-アセチルノイラミン酸遊離を紫外可視吸光度測定法で定量し、NA 酵素阻害作用を評価 (基質：Fetuin)¹⁹⁾

2) インフルエンザウイルス感染マウスに対する治療効果

① A型インフルエンザウイルス感染マウスに対する治療効果 (マウス) 18)

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

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

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

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

TCID₅₀：50%組織培養感染価

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

a) 接種 48 時間後から投与開始, b) 接種 14 日目のマウス生存数, c) 50%の生存率を得るために必要な一日あたりの投与量 (ロジスティック回帰分析により推定)

*：p < 0.05 (媒体投与群との Fisher 正確検定による比較)

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

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

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

TCID₅₀：50%組織培養感染価

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

a) 接種直後から投与開始, b) 接種 14 日目のマウス生存数, c) 50%の生存率を得るために必要な一日あたりの投与量 (ロジスティック回帰分析により推定)

*：p < 0.05 (媒体投与群との Fisher 正確検定による比較)

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

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

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

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

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

TCID₅₀：50%組織培養感染価

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

a) 接種直後から投与開始, b) 接種 14 日目のマウス生存数, c) 50%の生存率を得るために必要な一日あたりの投与量 (ロジスティック回帰分析により推定)

*：p < 0.05 (媒体投与群との Fisher 正確検定による比較)

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

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

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

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

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

TCID₅₀：50%組織培養感染価

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

a) 接種直後から投与開始, b) 接種 14 日目のマウス生存数, c) 50%の生存率を得るために必要な一日あたりの投与量 (ロジスティック回帰分析により推定)

*：p < 0.05 (媒体投与群との Fisher 正確検定による比較)

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

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

② B 型インフルエンザウイルス感染マウスに対する治療効果 (マウス) ¹⁸⁾

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

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

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

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

TCID₅₀：50%組織培養感染価

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

a) 接種直後から投与開始, b) 接種 14 日目のマウス生存数, c) 50%の生存率を得るために必要な一日あたりの投与量 (ロジスティック回帰分析により推定)

*：p < 0.05 (媒体投与群との Fisher 正確検定による比較)

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

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

表VI-7 B/Lee/40 株 感染マウス致死モデルにおける治療効果

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

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

TCID₅₀：50%組織培養感染価

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

a) 接種直後から投与開始, b) 接種 14 日目のマウス生存数, c) 50%の生存率を得るために必要な一日あたりの投与量 (ロジスティック回帰分析により推定)

*：p < 0.05 (媒体投与群との Fisher 正確検定による比較)

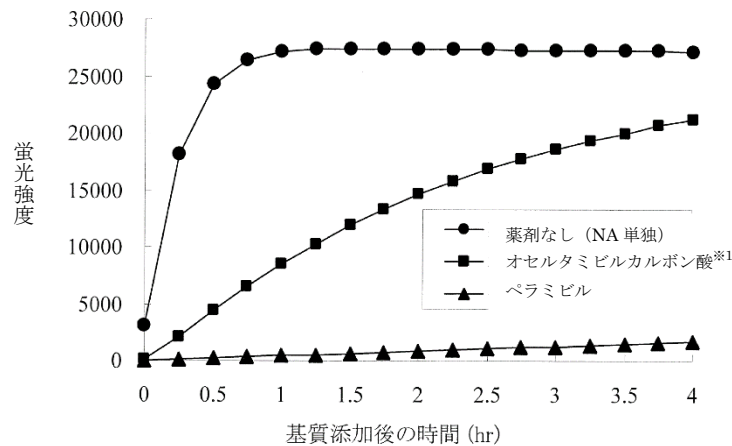
#：p < 0.05 (同じ用量におけるオセルタミビルリン酸塩反復投与群との Fisher 正確検定による比較)

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

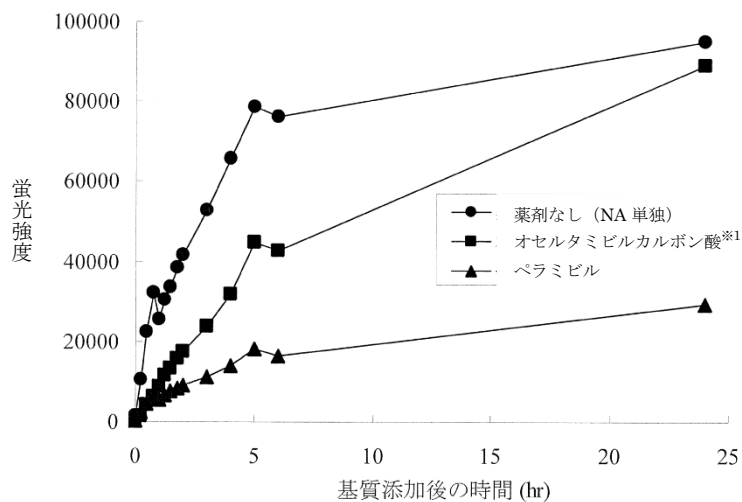
③ ペラミビルの NA からの解離速度 (*in vitro*)¹⁸⁾

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

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



基質添加 4 時間後まで^{※2}



基質添加 24 時間後まで^{※3}

標本：組換え N9NA

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

[基質：2'-(4-Methylumbelliferyl)- α -D-N-acetylneuraminic acid sodium salt hydrate (MUNANA)]

※1：オセルタミビルリン酸塩の活性体

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

※3：2 重測定で実施した 1 回の実験結果

図 VI-2 NA 阻害剤との複合体形成後の NA 活性の回復

3) ウイルス増殖抑制作用 (*in vitro*)

① 感染細胞からのウイルス放出に対する作用¹⁸⁾

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

表VI-8 インフルエンザウイルスA型及びB型に対するウイルス放出抑制作用

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

※1: 独立した3回の実験結果より平均IC₉₀値を算出

※2: オセルタミビルリン酸塩の活性体

a) 3回の実験のIC₉₀値はいずれも設定濃度以上

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

c) 1回の実験のIC₉₀値 (他の2回の実験のIC₉₀値は設定濃度以上)

② 感染細胞におけるプラーク形成に対する作用¹⁸⁾

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

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

型	亜型	株名	EC ₅₀ ※ ¹ (nmol/L)		
			ペラミビル	オセルタミビル カルボン酸※ ²	ザナミビル
実験室株					
A	H1N1	A/WS/33	15	60	37
A	H1N1	A/PR/8/34	0.93	140	5.8
A	H3N2	A/Victoria/3/75	0.36	0.78	4.6
臨床分離株					
A	H1N1	A/Kadoma/3/06	0.48	7.5	13
A	H1N1	A/Sendai H/K133/2007	17	200	130
A	H1N1	A/Sendai H/1049/2007	18	360	75
A	H3N2	A/Kadoma/1/04	0.16	11	25
A	H3N2	A/Kadoma/1/05 ^{a)}	0.39	5.3	12
A	H3N2	A/Kadoma/1/06	0.064	260	3.6
A	H3N2	A/Sendai H/F494/2007 ^{a)}	1.9	32	59
実験室株					
B	—	B/Lee/40	25	31	21
B	—	B/Maryland/1/59	26	42	29
臨床分離株					
B	—	B/Kadoma/2/05	4.8	47	7.9
B	—	B/Sendai H/0040/2007	120	720	150
B	—	B/2007-297	52	30	7.9

※1：独立した 3 回の実験結果より平均 EC₅₀ 値を算出

※2：オセルタミビルリン酸塩の活性体

a) プラーク直径の実測値より算出した面積で評価

③ 感染細胞における増殖抑制作用¹⁸⁾

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

表VI-10 インフルエンザウイルス A 型及び B 型に対する増殖抑制作用

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

※1：独立した 3 回の実験結果より平均 EC₅₀ 値を算出

※2：オセルタミビルリン酸塩の活性体

試験方法：紫外可視吸光度測定法¹⁹⁾

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

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

4) オセルタミビルリン酸塩耐性ウイルスに対する効果

- ① オセルタミビルリン酸塩耐性 H274Y 変異 (274 番目のアミノ酸のヒスチジンからチロシンへの置換) NA に対する阻害効果 (*in vitro*)¹⁸⁾

ペラミビルの臨床分離株由来オセルタミビルリン酸塩耐性 H274Y 変異 NA に対する IC₅₀

は 19.9 ~ 88.9 nmol/L であった。

表VI-11 オセルタミビルリン酸塩感受性及び耐性株に対する阻害活性

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

※¹：独立した3回の実験結果より平均 IC₅₀ 値を算出

※²：オセルタミビルリン酸塩の活性体

試験方法：4-methylumbelliferone 遊離を蛍光光度法で定量し，NA 酵素阻害を評価〔基質：2'-(4-Methylumbelliferyl)- α -D-N-acetylneuraminic acid sodium salt hydrate (MUNANA)〕

- ② オセルタミビルリン酸塩耐性 H274Y 変異 NA を有する A 型ウイルス感染マウスに対する治療効果（マウス，*in vitro*）¹⁸⁾

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

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

表VI-12 H274Y 変異導入によるペラミビルの感受性の変化

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

※¹：オセルタミビルリン酸塩の活性体

※²：独立した3回の実験結果より平均 IC₅₀ 値を算出

FR：耐性上昇度

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

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

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

動物種: BALB/c 雌マウス (H274Y 変異 NA を有する A/PR/8/34 株の接種量: 6.4×10^5 TCID₅₀/マウス)

TCID₅₀: 50%組織培養感染価

a) 接種直後から投与開始, b) 接種 14 日目のマウス生存数, c) 50%の生存率を得るために必要な一日あたりの投与量 (ロジスティック回帰分析により推定)

* : p<0.05 (媒体投与群との Fisher 正確検定による比較)

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

③ 既存の NA 阻害剤耐性変異 NA に対するペラミビルの阻害効果 (*in vitro*)¹⁸⁾

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

表VI-14 変異 NA に対するペラミビルの阻害作用

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

※1：オセルタミビルリン酸塩の活性体

※2：独立した3回の実験結果より平均 IC₅₀ 値を算出
アミノ酸の位置はすべて N2 numbering による。

FR：耐性上昇度

試験方法：4-methylumbelliferone 遊離を蛍光光度法で定量し、NA 酵素阻害を評価〔基質：
2'-(4-Methylumbelliferyl)- α -D-N-acetylneuraminic acid sodium salt hydrate (MUNANA) 〕

5) 免疫抑制状態におけるインフルエンザウイルス感染に対する治療効果 (マウス)¹⁸⁾

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

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

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

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

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

TCID₅₀：50%組織培養感染価

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

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

b) 接種 21 日目のマウス生存数

c) 50%の生存率を得るために必要な一日あたりの投与量 (ロジスティック回帰分析により推定)

* : p < 0.05 (媒体投与群との Fisher 正確検定による比較)

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

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

6) 高病原性鳥インフルエンザウイルスに対する効果

① 高病原性鳥インフルエンザウイルス NA に対する阻害作用 (*in vitro*)¹⁸⁾

ヒトでの感染死亡例が報告されている A/Hong Kong/483/97 株を含めた 5 株の NA に対し、ペラミビルの IC₅₀ は 0.12 ~ 0.40 nmol/L であった。

表VI-16 高病原性鳥インフルエンザウイルス NA に対する活性阻害作用

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

※1: 独立した 3 回の実験結果より平均 IC₅₀ 値を算出

※2: オセルタミビルリン酸塩の活性体

a) 2 回の実験の平均 IC₅₀ 値

試験方法: *N*-アセチルノイラミン酸遊離を紫外可視吸光度測定法で定量し, NA 酵素阻害を評価 (基質: Fetuin)¹⁹⁾

② 高病原性鳥インフルエンザウイルスに対する増殖抑制作用 (*in vitro*)¹⁸⁾

ヒトでの感染死亡例が報告されている A/Hong Kong/483/97 株を含めた 5 株の NA に対し、ペラミビルの IC₉₀ は 1.0 ~ 7.5 nmol/L であった。

表VI-17 高病原性鳥インフルエンザウイルスに対する増殖抑制作用

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

※1: 独立した 3 回の実験結果より平均 IC₉₀ 値を算出

※2: オセルタミビルリン酸塩の活性体

③ 高病原性鳥インフルエンザウイルス感染マウスにおける治療効果 (マウス)¹⁸⁾

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

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

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

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

a) 接種 14 日目のマウス生存数

b) 50%鶏卵感染価

*：p < 0.05 (媒体投与群との Fisher 正確検定による比較)

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

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

7) パンデミック (A/H1N1) 2009 インフルエンザウイルスに対する阻害作用 (*in vitro*)²⁰⁾

2009 年 4 月にメキシコで見出されたブタ由来のパンデミック (A/H1N1) 2009 インフルエンザウイルスについても、Centers for Disease Control and Prevention において、臨床分離株を対象とした既存薬及び開発中の薬剤の NA 阻害作用が検討され、本ウイルスの NA 活性に対するペラミビルの IC₅₀ は 0.06 ~ 0.26 nmol/L を示した。

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

株名	IC ₅₀ ^{※1} (nmol/L)		
	ペラミビル	オセルタミビル カルボン酸 ^{※2}	ザナミビル
A/California/04/2009	0.13	1.37	1.34
A/California/05/2009	0.15	1.41	1.30
A/California/06/2009	0.08	0.28	0.49
A/California/07/2009	0.10	0.56	0.31
A/California/08/2009	0.09	0.73	0.93
A/Texas/04/2009	—	0.64	0.62
A/Texas/05/2009	0.10	0.54	0.44
A/Mexico/4482/2009	0.06	0.39	0.51
A/Mexico/4486/2009	0.12	0.42	0.50
A/Mexico/4108/2009	0.12	0.39	0.56
A/Mexico/4516/2009	0.26	1.01	0.86
A/Mexico/4603/2009	0.07	0.34	0.35
A/Mexico/4604/2009	0.07	0.44	0.30
A/Georgia/17/2006 (対照：季節性)	0.16	0.61	0.56
A/Georgia/20/2006 (対照：季節性)	13.87	200.73	0.80

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

※2：オセルタミビルリン酸塩の活性体

試験方法：NAStar キットを用い化学発光 NA 抑制分析法によって評価

8) 耐性

国内第Ⅱ相試験及び小児等を対象とした国内第Ⅲ相試験において、ペラミビル投与前後で、ペラミビルに対する感受性が3倍以上低下した株がA型のみ少数例に認められた^{4),11)}。なお、国際共同第Ⅲ相試験では、これらの感受性低下株と同じ亜型で同程度の感受性を示す株に感染した患者で治療効果が確認されている¹⁵⁾。また、*in vitro* 耐性ウイルス分離試験において、類薬との交叉耐性を示す耐性株の出現が報告されているが、ペラミビルに特有の耐性株は報告されていない^{21), 22)}。

[参考]

国内第Ⅱ相試験におけるペラミビル投与患者群196例のうち、投与前後の分離ウイルスに対するペラミビルのNA阻害活性(IC₅₀値)を測定できた92例において、IC₅₀値がスクリーニング時から3倍以上変化した症例が5例あった。いずれの症例もA型〔H1N1亜型(1例の亜型は不明と判断されたが、NA遺伝子の塩基配列解析の結果からH1N1亜型と考えられる)〕ウイルスに感染しており、投与後の分離ウイルスに対するペラミビルのIC₅₀値は14.5～31.5 nmol/Lであった。また、いずれの症例においても最終分離ウイルスにH274Y変異が検出されたことから、このアミノ酸変異がペラミビルのIC₅₀値が高値となった原因であると考えられた¹¹⁾。

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

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

また、小児等を対象とした国内第Ⅲ相試験におけるペラミビル投与小児患者115例のうち、投与前後の分離ウイルスに対するペラミビルのIC₅₀値を測定できた89例において、IC₅₀値がスクリーニング時から3倍以上変化した症例が7例あった。いずれの症例もA型(H1N1亜型)ウイルスに感染していた⁴⁾。

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

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

なお、国際共同第Ⅲ相試験では、A型（H1N1亜型）ウイルスに感染した患者から分離されたウイルスに対するペラミビルのIC₅₀値は22.3 ± 5.0 nmol/L（ペラミビル300 mg群で22.0 ± 2.7 nmol/L, 600 mg群で22.6 ± 6.5 nmol/L：いずれも平均値 ± 標準偏差）であった。また、分離同定されたA型（H1N1亜型）ウイルスの99.8%がH274Y変異ウイルスであった。更にインフルエンザ罹病期間の中央値はペラミビル300 mg群で80.2時間、600 mg群で83.6時間（オセルタミビルリン酸塩群では88.8時間）と治療効果が確認されている¹⁵⁾。

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

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

解析方法：Cox比例ハザードモデル

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

一方、A型（H1N1亜型）ウイルスを用いたペラミビルの*in vitro*耐性ウイルス分離試験では、NA領域にH274Y変異のみを有する耐性株の出現が報告されているが、それ以外の新たな変異はみつかっていない²¹⁾。また、B型ウイルスを用いたペラミビルの*in vitro*耐性ウイルス分離試験においては、NA領域にH274Y変異のみが確認された²²⁾。このように、ペラミビルに対して耐性を獲得する変異としては、オセルタミビルリン酸塩の活性体であるオセルタミビルカルボン酸やザナミビルと交叉耐性を示す既知の変異が報告されているのみで、ペラミビルに対して耐性を獲得する新たな変異は報告されていない。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

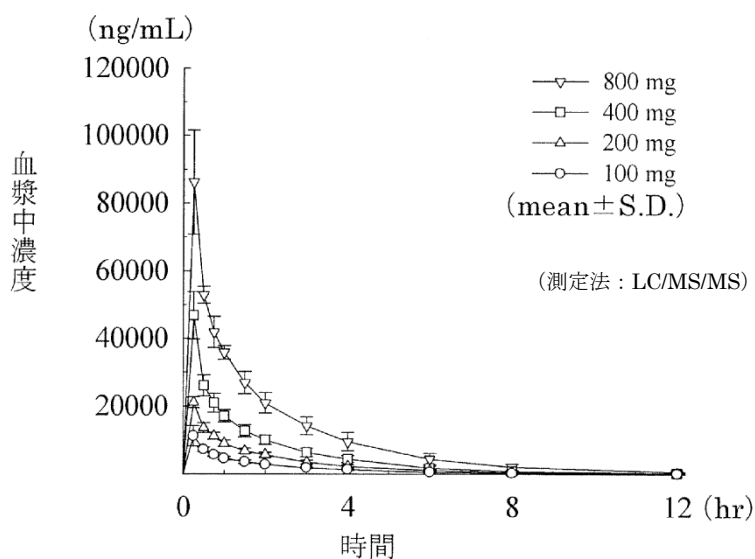
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

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

※：承認外用量（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）



図VII-1 単回投与時の血漿中濃度（健康成人）

S.D.：標準偏差

表VII-1 薬物動態パラメータ（健康成人）

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

投与量 (mg)	n	反復投与 (8 日目, 800 mg のみ 6 日目)		
		C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-τ} ^{※3} (ng・hr/mL)	CL ^{※4} (L/hr)
100	6	10900 ± 2000	16436 ± 1540	6.16 ± 0.56
200	6	19800 ± 2300	30358 ± 2980	6.61 ± 0.69
400	6	45300 ± 8000	65409 ± 9498	6.23 ± 0.93
800	6	85500 ± 13100	131385 ± 12871	6.14 ± 0.58

(mean ± S.D.)

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

S.D.：標準偏差

※1：投与後 0 から無限大時間までの AUC

※2：定常状態分布容積

※3：定常状態の投与間隔 (24 時間) での AUC

※4：全身クリアランス

(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

国内第 I 相試験で健康成人男性に、また、海外第 I 相試験で腎機能障害者に、ペラミビルをそれぞれ静脈内投与したときの血漿中薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析法にて算出した。

(「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」及び「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照)

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「表VII-1 薬物動態パラメータ (健康成人)」及び「表VII-7 薬物動態パラメータ (腎機能障害者)」参照

(5) 分布容積

「表VII-1 薬物動態パラメータ (健康成人)」参照

(6) その他

該当しない

3. 母集団（ポピュレーション）解析

〈成人〉²³⁾

(1) 解析方法

国内第 I 相試験の健康成人，第 II 相試験のインフルエンザ患者及び海外第 I 相試験の健康成人，健康高齢者，腎機能障害者にペラミビルを静脈内投与したときの血漿中ペラミビル濃度を用いて母集団薬物動態解析を実施した。

(2) パラメータ変動要因

ペラミビルの血漿中濃度推移は 3-コンパートメントモデルで説明することが可能であり，Ccr 及び年齢が全身クリアランス (CL) の，体重がセントラルコンパートメントの分布容積 (V_1) の薬物動態変動要因となることが示唆された。

〈小児〉⁴⁾

(1) 解析方法

国内第 III 相試験の小児患者にペラミビルを静脈内投与したときの血漿中ペラミビル濃度を用いて母集団薬物動態解析を実施した。

(2) パラメータ変動要因

ペラミビルの血漿中濃度推移は 3-コンパートメントモデルで説明することが可能であり，体重が CL 及び V_1 の薬物動態変動要因となることが示唆された。更に，2 歳未満の患者については，体重及び糸球体濾過量（腎機能の成熟度）が CL の薬物動態変動要因となることが示唆された。

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

[参 考]

妊娠 19 日目の雌性 CD [Sprague-Dawley (SD)] 系ラットに， $[^{14}\text{C}]$ -ペラミビル水和物 10 mg/kg を単回静脈内投与したときの組織中放射能濃度を経時的に測定したところ，胎児への移行が確認された。胎児及び胎児組織中放射能濃度は，母ラットの組織中放射能濃度に比べると極めて低く，投与 1 時間後にピークに達し，その後経時的に減少した²⁴⁾。

表Ⅷ-2 妊娠ラットにおける¹⁴C-ペラミビル水和物単回静脈内投与時の
組織中放射能濃度 (μg 当量/g)

組織	試料採取時間					
	5 min	15 min	1 hr	4 hr	8 hr	24 hr
血漿 (*)	41.5	26.9	5.00	N.D.	N.D.	N.D.
血液 (*)	27.7	16.9	3.31	N.D.	N.D.	N.D.
脳	0.411	0.344	0.086	BLQ	BLQ	BLQ
腎臓皮質	91.5	101	27.2	1.61	0.531	0.045
腎臓髄質	119	55.7	8.96	0.678	0.356	0.062
肝臓	10.5	20.1	17.4	9.41	4.68	0.114
肺	17.6	14.1	2.39	0.212	0.231	0.070
鼻粘膜	4.18	3.49	0.567	0.112	0.136	BLQ
乳腺	5.72	2.82	0.685	0.172	0.144	0.060
卵巣	5.98	5.35	1.20	0.097	0.072	BLQ
子宮	15.4	6.08	6.32	8.05	8.84	7.82
羊水	BLQ	BLQ	0.092	0.059	0.085	0.115
胎盤	12.5	8.96	1.37	0.303	0.273	0.059
胎児血液	0.132	0.399	0.547	0.161	0.139	0.053
胎児脳	BLQ	BLQ	0.096	0.089	0.116	0.053
胎児心臓	0.191	0.290	0.325	0.116	0.184	0.069
胎児腎臓	0.146	0.453	0.745	0.806	0.162	0.075
胎児肝臓	0.123	0.214	0.321	0.131	0.158	0.056
胎児肺	0.107	0.199	0.346	0.146	0.154	0.052
胎児	0.144	0.297	0.472	0.185	0.183	0.093

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

BLQ：定量下限未満，N.D.：検出されず

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

[参 考]

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

表Ⅶ-3 ラットにおけるペラミビル水和物単回静脈内投与後の血漿及び乳汁中放射能の薬物動態パラメータ

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

(mean ± S.D., n = 4)

定量法：液体シンチレーションカウンタ

S.D.：標準偏差

※1：投与後 0.5 時間における血漿中濃度

※2：最高濃度到達時間

※3：時間 0 から無限大までの濃度-時間曲線下面積

※4：消失半減期

※5：T_{1/2}；4 ～ 6 hr

※6：T_{1/2}；6 ～ 24 hr

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

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

※：承認外用量（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

[参 考]

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

表Ⅶ-4 ラットにおける¹⁴C-ペラミビル水和物単回静脈内投与時の組織中放射能濃度 (μg 当量/g)

組織	試料採取時間 (hr)							
	0.083	8	12	24	48	72	120	168
血漿 (*)	95.7	0.204	0.0870	0.0262	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
血液 (*)	56.0	0.154	0.0588	0.0367	0.0275	0.0274	BLQ	BLQ
血液	46.4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
小脳	1.20	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
大脳	3.86	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脳脊髄液	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	165	1.45	0.543	ND	ND	ND	ND	ND
腎皮質	138	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
腎髄質	258	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
肝臓	20.4	9.54	5.94	0.938	ND	ND	ND	ND
肺	31.5	0.456	ND	ND	ND	ND	ND	ND
気管	15.1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

(n = 1)

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

BLQ：定量下限未満

ND：バックグラウンドとの判別不能により試料を採取せず

(6) 血漿蛋白結合率

本剤のヒト血漿蛋白結合率は評価していないが、血清蛋白との結合を *in vitro* で測定した。

限外ろ過法により測定したヒト血清蛋白結合率は、¹⁴C-ペラミビル 1 ~ 100 μg/mL の濃度範囲において 0.3 ~ 1.8%であった²⁵⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

[参 考]

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

※：承認外用量（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

In vitro 試験において、ペラミビルは主要なヒト肝チトクローム P450（CYP）酵素である CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 及び 3A4 に対して阻害作用を示さず、CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6 及び 3A4 に対して誘導作用を示さなかった²⁶⁾。

(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

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主に尿中に排泄される。

(2) 排泄率

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

※: 承認外用量 (「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

8. トランスポーターに関する情報

ペラミビルは P-糖蛋白の基質ではなく, P-糖蛋白による薬物輸送も阻害しないことが示された²⁶⁾。

9. 透析等による除去率

本剤は血液透析により速やかに血漿中から除去されることが報告されている²⁷⁾。(外国人データ)

10. 特定の背景を有する患者

(1) 小児^{4), 5)}

小児患者 115 例 (4 ヶ月 ~ 15 歳) に 10 mg/kg (体重 60 kg 以上は 600 mg) を 15 ~ 60 分かけて単回点滴静注したときの点滴終了後 4 時間までの血漿中濃度 (185 ポイント) を図 VII-2 に示す。また, 血漿中濃度が測定できた全 297 ポイントを用いて母集団薬物動態解析を行い, 得られた薬物動態パラメータを表 VII-5 に示す。

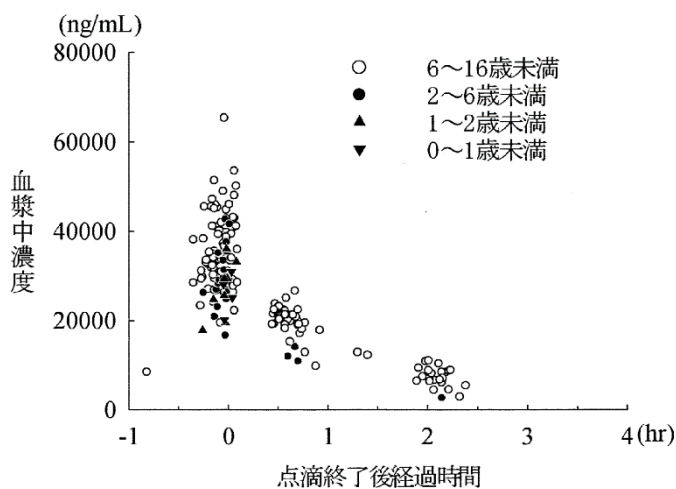


図 VII-2 単回投与時の血漿中濃度 (小児患者)

表Ⅶ-5 薬物動態パラメータ（小児患者）※1

	<i>n</i>	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ ※2 (ng・hr/mL)
全体	115	38768 (23880-58835)	56569 (37531-82620)
0～1歳未満	4	25848 (23880-28319)	47941 (43040-53535)
1～2歳未満	8	27587 (24793-37604)	44472 (41398-52018)
2～6歳未満	19	33804 (26787-42224)	46784 (37531-61870)
6～16歳未満	84	41127 (27216-58835)	60478 (41801-82620)

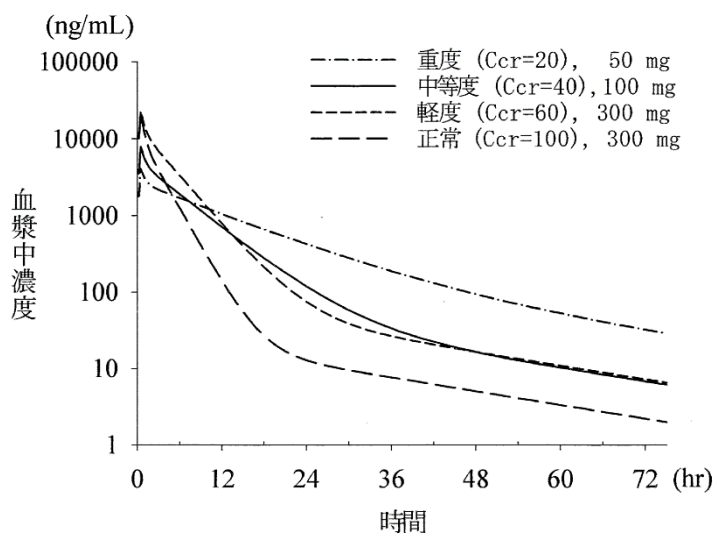
※1：中央値（最小値-最大値），母集団薬物動態解析ソフト NONMEM® に基づく薬物動態パラメータを用いたベジアン推定値

※2：投与後0から無限大時間までのAUC

(2) 腎機能障害者

- ① 日本人健康成人及びインフルエンザ患者，並びに外国人健康成人，健康高齢者及び腎機能障害者を対象とした臨床試験より得られた 332 症例，3199 ポイントの血漿中濃度について，母集団薬物動態解析を行った。ペラミビルの薬物動態（CL）に対する影響因子として，腎機能障害の程度（Ccr）が薬物動態に与える影響が大きく，Ccr に応じた投与量の調節が必要であると考えられた²³⁾。（「V.4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

腎機能障害者群における用量調節時（300 mg 投与相当）の血漿中濃度シミュレーションを図Ⅶ-3 に示す。また，各腎機能障害者群における用量調節時の C_{max} 及び AUC を表Ⅶ-6 に示す。



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

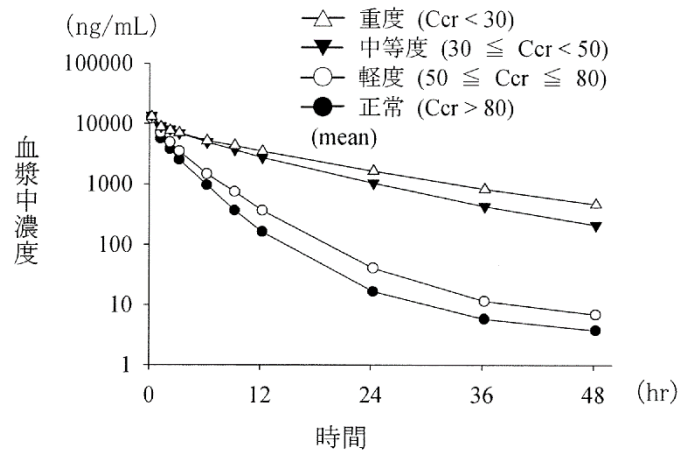
表VII-6 腎機能障害者群における用量調節時のC_{max}及びAUC*

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

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

② 腎機能障害者を含む 22 例に 2 mg/kg*を 15 分かけて単回点滴静注したときの血漿中濃度を図VII-4 に，薬物動態パラメータを表VII-7 に示す。腎機能の低下に伴い，ペラミビルの血漿中からの消失が遅延し，AUC が増大することが示された²⁷⁾。（外国人データ）

※：承認外用量（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）



図VII-4 単回投与時の血漿中濃度（腎機能障害者）

表VII-7 薬物動態パラメータ（腎機能障害者）

Ccr (mL/min)	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} * ¹ (ng・hr/mL)	CL (mL/min)
Ccr < 30 (重度)	5	13200 ± 2910	137000 ± 41100	21.1 ± 4.68
30 ≤ Ccr < 50 (中等度)	6	13700 ± 3780	108000 ± 31200	26.8 ± 5.35
50 ≤ Ccr ≤ 80 (軽度)	5	12500 ± 3590	33900 ± 7880	77.9 ± 21.4
Ccr > 80 (正常)	6	12800 ± 2860	26000 ± 3180	108 ± 9.90

(測定法：LC/MS/MS) (mean ± S.D.)

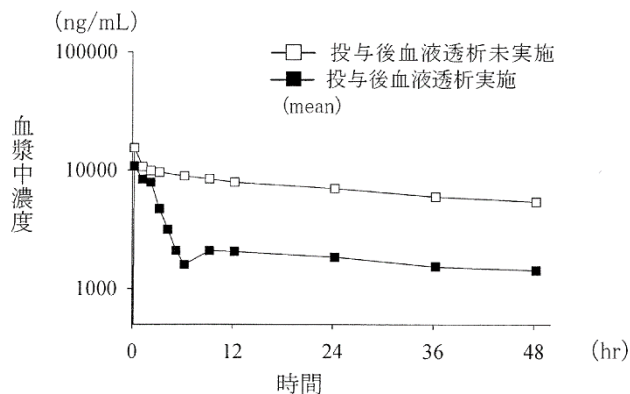
S.D.：標準偏差

※1：投与後無限大時間経過の濃度-時間曲線下面積

(3) 血液透析患者

血液透析患者6例に2 mg/kg^{*}を15分かけて単回点滴静注したときの血漿中濃度を図VII-5に示す。点滴開始2時間後から4時間かけて血液透析することによって血漿中濃度は約1/4まで低下した²⁷⁾。(外国人データ)

※：承認外用量（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）



図VII-5 単回投与時の血漿中濃度（血液透析患者）

(4) 高齢者

健康高齢者（65歳以上）20例，健康非高齢者6例に4 mg/kg^{*}を15分かけて単回点滴静注したときの薬物動態パラメータを表VII-8に示す。高齢者のAUCは非高齢者の約1.3倍であったが，C_{max}は類似していた²⁸⁾。(外国人データ)

※：承認外用量（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

表VII-8 薬物動態パラメータ（高齢者）

	<i>n</i>	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-12 hr} ^{※1} (ng・hr/mL)
高齢者	20	22648 ± 4824	61334 ± 8793
非高齢者	6	20490 ± 3908	46200 ± 4460

(測定法：LC/MS/MS) (mean ± S.D.)

S.D.：標準偏差

※1：投与後12時間経過までのAUC

11. その他

該当資料なし

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. 本剤の投与にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること。【5.1-5.5参照】

（解説）

インフルエンザウイルス感染症は、感染後 1 ～ 4 日の潜伏期間を経て突然の発熱、悪寒、戦慄、頭痛、筋肉痛、食欲不振等の臨床症状が発現する疾患である。これらの症状の程度は個人差が大きく、典型的なインフルエンザウイルス感染症の症状を呈する場合もあれば、症状が軽微あるいは全く出ない場合もある。また、基礎疾患のない患者の多くは、特に治療を行わなくても約 1 週間で自然治癒する。したがって、自覚症状の程度や患者背景等を考慮し、本剤の必要性を慎重に検討した上で投与を開始すること。

1.2. 本剤の予防投与における有効性及び安全性は確立していない。

（解説）

本剤は、インフルエンザウイルス感染症の予防効果を評価するための臨床試験は実施しておらず、予防投与における有効性及び安全性は確立していない。

2. 禁忌内容とその理由

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）

医薬品全般に対する一般的な注意事項である。

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

〔参考〕

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

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

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用の有無又は種類にかかわらず、インフルエンザ罹患時には、異常行動を発現した例が報告されている。

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

なお、転落等の事故に至るおそれのある重度の異常行動については、就学以降の小児・未成年者の男性で報告が多いこと、発熱から2日間以内に発現することが多いこと、が知られている。 [11.1.5参照]

(解説)

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異常行動があらわれることがあるため注意喚起を図った。(2018年8月改訂)

<参考>

抗インフルエンザウイルス薬の安全性については、毎年秋頃に、厚生労働省の薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会が開催され、前のシーズンの副作用報告等を基に、次のシーズンの安全対策の在り方等が審議されている。

2018年5月、7月に開催された平成30年度第1回、第4回安全対策調査会において、これまでに蓄積されたデータを基に、改めて今後の抗インフルエンザウイルス薬全体の安全対策の在り方及び添付文書の改訂並びにその内容等が審議され、同年8月の平成30年度第1回医薬品等安全対策部会にて、抗インフルエンザウイルス薬の添付文書の改訂が決定された。

この決定を受け、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知(薬生安発0821第1号、平成30年8月21日付)に基づき、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あらわれることがある異常行動について、すべての抗インフルエンザウイルス薬で整合性のある注意喚起に改訂した。

- 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。細菌感染症の場合及び細菌感染症が疑われる場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと。 [5.5参照]

(解説)

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

表Ⅷ-1 インフルエンザ肺炎の病型分類^{29), 30)}

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

8.3. 肝機能障害、黄疸が投与翌日等の早期にあらわれることがあるので、投与直後から肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3参照]

（解説）

国内において、本剤との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害の報告が集積された。集積症例の中には、本剤の投与翌日に肝機能検査値の著しい上昇や黄疸を伴う肝機能障害を発現した症例も確認されたことから、「重要な基本的注意」の項に、投与翌日等の投与後早期に肝機能障害、黄疸があらわれることがあるため、投与直後から患者の状態を十分に観察し、必要に応じて肝機能検査等を行っていただきたい旨を追記し、注意喚起を図った。（2013年7月改訂）

8.4. ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、投与中は救急処置の可能な状態で患者の状態を十分に観察すること。また、投与終了後もショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、注意すること。[11.1.1参照]

（解説）

「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

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. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1. 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1. 心臓、循環器系機能障害のある患者

添加剤（塩化ナトリウム、注射用水）によりナトリウムの負荷及び循環血液量を増やすことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。

(解説)

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

(2) 腎機能障害患者

9.2. 腎機能障害患者

クレアチニンクリアランス値に応じた用量に基づいて、状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤は腎排泄型の薬剤であり、高い血漿中濃度が持続するおそれがある。また、添加剤（塩化ナトリウム、注射用水）により水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。 [7.3、16.6.1 参照]

(解説)

本剤は、主として未変化体のまま尿中に排泄される腎排泄型の薬剤である。

海外の臨床試験において、腎機能障害のある患者では腎機能の低下に伴いペラミビルの血漿中からの消失が遅延し、高い血漿中濃度が持続することが報告されている。このため、Ccr 50 mL/min 未満の腎機能障害患者では、投与量の調節が必要と考えられる。また、腎機能障害のある患者では、水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、腎機能障害の悪化を来すおそれがある。

腎機能障害のある患者に投与する場合は、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VII. 10. 特定の背景を有する患者 (2) 腎機能障害患者」の項を参照の上、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(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投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットで胎盤通過性、ウサギで流産及び早産が報告されている。

(解説)

臨床試験において妊婦に対する使用経験はなく、安全性は確立されていない。

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

したがって、妊婦又は妊娠している可能性がある婦人への投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[参考]

妊娠ラットにおける分布

「VII. 5. (2) 血液－胎盤関門通過性」の項参照

ウサギ胚・胎児発生に関する静脈内投与試験

「表IX-5 生殖発生毒性試験」参照

(6) 授乳婦

9.6. 授乳婦

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

(解説)

ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、動物試験（ラット）において、乳汁中への移行が認められていることから、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。

[参考]

授乳ラットにおける乳汁移行

「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照

(7) 小児等

9.7. 小児等

低出生体重児、新生児、腎機能障害を有する小児等を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2 参照]

(解説)

臨床試験における最年少症例は125日齢であり、低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8. 高齢者

患者の状態を観察しながら投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。[16.6.3 参照]

(解説)

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

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

したがって、高齢者へ投与する場合は、患者の状態を観察しながら投与すること。

[参 考]

* : 2010/1/23 承認, 申請資料概要 2.7.4.5

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1. 重大な副作用

11.1.1. ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

血圧低下、顔面蒼白、冷汗、呼吸困難、じん麻疹等があらわれることがある。 [8.4 参照]

(解 説)

国内において、本剤との因果関係が否定できない「ショック」の報告が2例、「血圧低下」の報告が3例集積されたことから、「重大な副作用」の項に「ショック」を追記して注意喚起を図った。「ショック」について代表的な症例の概要を下記に示す。(2011年3月改訂)

その後、国内において、本剤との因果関係が否定できないアナフィラキシーの報告が集積されていることから、「重大な副作用」の「ショック」の項に「アナフィラキシー」を追記して注意喚起を図った。また、ショック、アナフィラキシーの早期発見・早期対応のための注意として、「重要な基本的注意」の項に、投与中は救急処置の可能な状態で患者の状態を十分に観察することなどを追記し、注意喚起を図った。「アナフィラキシー」について代表的な症例の概要を下記に示す。(2016年4月改訂)

症例の概要（ショック）

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

症例の概要 1（アナフィラキシーショック）

患者		1日投与量 投与回数	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女・70代	インフルエンザ (高血圧，2型 糖尿病，慢性肝 炎)	300 mg 1回	投与日	発熱，咽頭痛あり。インフルエンザ抗原検査施 行し，A型インフルエンザ抗原（++）であった ため，A型インフルエンザ，急性咽頭炎と判断 本剤 300 mg/60 mL を点滴静注。 次いで，生食 250 mL にセファゾリンナトリウ ム水和物 2.0 g を溶解し，点滴静注施行 点滴終了直前より，呼吸困難，血圧下降（収縮 期血圧 50 mmHg），意識障害発現 急性循環不全と判断し，O ₂ 投与，補液追加 O ₂ 投与と補液追加により，やや意識レベル回復 救急車にて他院へ搬送し，入院 昇圧剤（アドレナリン），ステロイド投与にて 回復 退院
既往歴			投与開始 15分後	
なし		投与終了 6日後		
併用薬	セファゾリンナトリウム水和物，イルベサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合剤，グリメピリ ド，シタグリプチンリン酸塩水和物，ウルソデオキシコール酸			

_____：発現日

症例の概要 2 (アナフィラキシー反応)

患者		1日投与量 投与回数	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
男・10歳 未満	インフルエンザ (喘息)	200 mg 1回	投与日	血中酸素飽和度 80%前半, 呼吸苦を主訴に来院 気管支喘息大発作に対し, 短時間作用型β2刺激薬吸入, プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1.5 mg/kg 静注投与 呼吸状態は安定し, O ₂ 5 L/分吸入で血中酸素飽和度保てる状態 インフルエンザ感染症 (A型+, 体温 40°C) に対し, 本剤 200 mg (10 mg/kg) を30分かけて点滴静注 投与終了 10分後 1時間40分後 1時間50分後 5時間40分後 6時間40分後 1日後
既往歴				カルボシステイン, アンブロキシソール塩酸塩, 酪酸菌 (宮入菌) 製剤内服 呼吸苦と全身の掻痒感を訴えナースコール。 体幹を中心に全身性膨疹あり アナフィラキシーと診断 (血圧低下なし) アドレナリン 0.01 mg/kg 静注後, 速やかに症状軽快 ファモチジン, d-クロルフェニラミンマレイン酸塩投与 プレドニゾロンコハク酸エステル 0.5 mg/kg 静注。カルボシステイン, アンブロキシソール塩酸塩, 酪酸菌 (宮入菌) 製剤内服 再び蕁麻疹発現 呼吸症状なし, 血圧低下なし オロパタジン塩酸塩内服し, 軽快傾向 入院中はステロイドをベタメタゾンリン酸エステルナトリウム注に変更 軽快
なし				
併用薬	プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム, カルボシステイン, アンブロキシソール塩酸塩, 酪酸菌 (宮入菌) 製剤			

____ : 発現日

11.1.2. 白血球減少、好中球減少 (1~5%未満)

(解説)

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

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

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

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

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

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

表Ⅷ-2 成人を対象とした臨床試験における白血球減少, 好中球減少の内訳

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

成人: n = 968 例

※1: 発現日 = 副作用発現日 - 投与日, 中央値 (最小値~最大値)

※2: 転帰日 = 転帰確認日 - 副作用発現日, 中央値 (最小値~最大値)

※3: 好中球減少 28 例 = 好中球数減少 27 例 + 好中球減少症 1 例

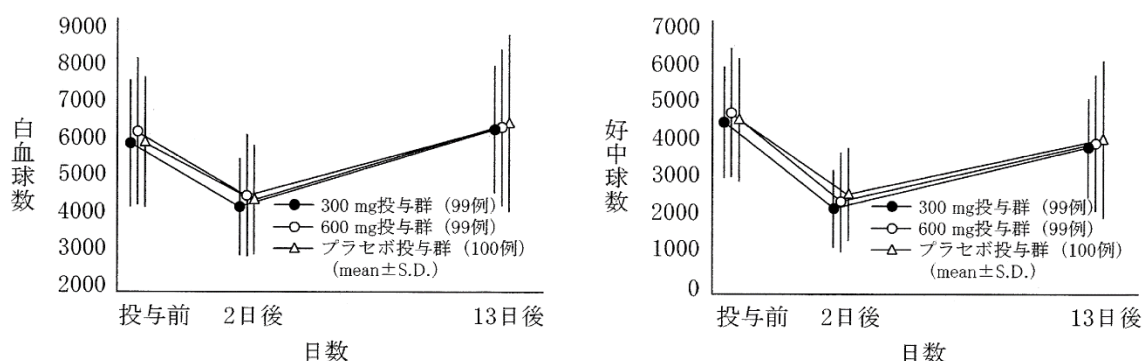
表Ⅷ-3 小児を対象とした臨床試験における白血球減少, 好中球減少の内訳

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

小児: n = 117 例

※1: 発現日 = 副作用発現日 - 投与日, 中央値 (最小値~最大値)

※2: 転帰日 = 転帰確認日 - 副作用発現日, 中央値 (最小値~最大値)



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

11.1.3. 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 (頻度不明)

AST、ALT、 γ -GTP、Al-P の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸が投与翌日等の早期にあらわれることがある。[8.3 参照]

(解説)

国内において、本剤との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害の報告が集積されたことから、「重大な副作用」の項に「肝機能障害、黄疸」を追記して注意喚起を図った。(2013年7月改訂)

「劇症肝炎」については、類薬（NA 阻害薬）であるオセルタミビルリン酸塩の添付文書「重大な副作用」の項に記載されていること、及び国内において副作用症例が報告されていることから、添付文書新様式改訂時の記載整備において、「重大な副作用」へ記載し注意喚起を図った。（2019年7月）代表的な症例の概要を下記に示す。

症例の概要 1（肝機能障害）

患者		1日投与量 投与回数	副作用					
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置					
男・70代	A型インフルエンザ (肺炎, 慢性閉塞性肺疾患, 喘息)	300 mg 1回	投与2日前 投与開始日 (投与終了日)	近医にて、A型インフルエンザと診断 オセルタミビルリン酸塩 2日投与するも、急性呼吸不全を起こし、当院救急搬送。喘息、COPDの急性増悪と考えられた。搬入時：BNP 113.5 pg/mL, HBs抗原(-), HCV抗体(-) A型インフルエンザに対して、本剤点滴静注。肺炎を併発していたため、抗生剤スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム 6g/日投与				
既往歴			投与終了1日後	AST 13200 IU/L, ALT 4430 IU/L と上昇 抗生剤を変更。意識障害はなし				
なし			投与終了2日後	AST 8280 IU/L, ALT 4400 IU/L				
			投与終了5日後	AST 116 IU/L, ALT 953 IU/L と軽快傾向				
			投与終了9日後	人工呼吸器装着中				
併用薬	スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム							
臨床検査 の推移		投与日 (搬入時)	投与終了					
			1日後	2日後	3日後	5日後	9日後	
	AST (GOT) (IU/L)	48	13200	8280	1545	116	81	
	ALT (GPT) (IU/L)	25	4430	4400	2190	953	265	
	LDH (IU/L)	303	13220	7300	1042	420	358	
	γ-GTP (IU/L)	16	23	70	98	68	138	
	Al-P (IU/L)	235	213	252	250	204	348	
臨床検査 の推移	総ビリルビン (mg/dL)	0.3	0.5	0.7	1.2	1.3	0.7	
	直接ビリルビン (mg/dL)	0.1	0.3	0.5	0.8	0.8	0.4	
	プロトロンビン時間 (秒)	11.2	17.6	21.2	26.7	17.5	11.8	
	プロトロンビン活性 (%)	97	44	34	25	45	89	
	PT-INR	0.98	1.56	1.88	2.38	1.55	1.04	
	APTT (秒)	31.6	39.7	58	127.9	180	53	
	フィブリノーゲン (mg/dL)	—	—	242	—	—	—	
	FDP (μg/mL)	—	—	16.0	—	—	—	
	血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	25.4	10.7	8.9	5.7	3	4.5	
プロカルシトニン (ng/mL)	—	—	12.02	—	—	—		

— : 発現日

症例の概要 2 (肝機能障害, 黄疸)

患者		1日投与量 投与回数	副作用			
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置			
男・70代	A型インフルエンザ (なし)	300 mg 1回	投与1日前	嘔吐 1回あり。40℃の発熱。夕方より具合が悪かったらしいと家族が連れて来院。レボフロキサシン水和物 500 mg/日, ドンペリドン 30 mg/日, アセトアミノフェン 1200 mg/日, レバミピド 300 mg/日処方。インフルエンザも疑われたため, 翌日の来院を指示		
既往歴			投与開始日 (投与終了日)	インフルエンザテストで A 型陽性。軽度の嘔気あり。一応朝はお粥が食べられた。本剤 300 mg/日点滴		
なし			投与終了1日後	解熱したが, 少し体が黄色いようだと来院。肝機能検査を実施		
			投与終了3日後	食欲あり。自分では何ともないとのこと。肝機能検査で改善を確認。安静の継続を指示		
			投与終了10日後	肝機能検査し, ほぼ元に戻ったことを確認。飲酒をもう1週中止するよう指示		
併用薬	レボフロキサシン水和物, ドンペリドン, レバミピド, アセトアミノフェン					
臨床検査 の推移			投与	投与終了		
			5日前	1日後	3日後	10日後
	AST (GOT) (IU/L)		20	212	87	23
	ALT (GPT) (IU/L)		13	308	193	49
	Al-P (IU/L)		186	563	494	343
	γ-GTP (IU/L)		24	310	251	167
	総ビリルビン (mg/dL)		—	6.0	2.10	1.46
	直接ビリルビン (mg/dL)		—	4.6	0.67	—
LAP (IU/L)		—	124	98	71	

____ : 発現日

11.1.4. 急性腎障害 (頻度不明)

(解説)

国内において, 本剤との因果関係が否定できない急性腎障害関連の報告が集積されていることから, 「重大な副作用」の項に追記して注意喚起を図った。代表的な症例の概要を次頁に示す。(2016年10月改訂)

症例の概要（急性腎不全）

患者		1日投与量 投与回数	副作用					
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置					
女・70代	A型インフルエンザ (細菌性肺炎, 高血圧)	300 mg 1回	投与日	発熱にて近医受診 A型インフルエンザと診断し、本剤単回投与 細菌性肺炎に対し、デキストロメトर्फアン臭 化水素酸塩水和物 15 mg × 3回/日投与開始 (2 日間)、アジスロマイシン水和物 2 g 単回投与 急性腎不全発現				
既往歴			投与2日後	当院へ転院。細菌性肺炎に対し、セフトリアキ ソンナトリウム水和物 2 g/日投与開始 (3日間) 細菌性肺炎治療薬をレボフロキサシン水和物 500 mg/隔日投与へ変更 (3日間) 同日より緊急血液透析				
糖尿病性腎症			投与5日後	腎生検を施行し、糖尿病性腎症の病理像+炎症 細胞の浸潤所見が確認されたことから、薬剤性 が疑われた。				
			投与11日後	プレドニゾロン 30 mg 投与開始 DLST 実施：本剤 (陰性；353 cpm, S.I. 96%) , デキストロメトर्फアン臭化水素酸塩水和物 (陰性；573 cpm, S.I. 149%)				
			投与18日後					
			投与30日後	急性腎不全は未回復				
併用薬	アジスロマイシン水和物, デキストロメトर्फアン臭化水素酸塩水和物							
臨床検査 の推移			投与 3日前	投与日	投与終了			
					2日後	5日後	6日後	10日後
	BUN (mg/dL)		27.9	27.6	44	60	47	42
	血清クレアチニン (mg/dL)		1.13	1.49	3.83	6.33	5.94	6.54
	総蛋白 (g/dL)		—	—	4.2	4.4	4.3	4.8
	アルブミン (g/dL)		—	—	2.0	1.9	1.6	2.1
	LDH (U/L)		—	—	461	505	412	432
	CK (CPK) (U/L)		—	—	716	154	74	37
	空腹時血糖 (mg/dL)		—	—	91	88	84	178
	尿酸 (mg/dL)		—	—	—	11.5	—	—
	血清 Na (mEq/L)		—	—	136	131	132	136
	血清 K (mEq/L)		—	—	3.2	3.5	3.7	3.6
	血清 Cl (mEq/L)		—	—	98	93	99	100
	血清 Ca (mg/dL)		—	—	—	6.6	7.4	7.4
	尿蛋白 (mg/dL)		—	—	—	—	100	≥300
	尿糖 (mg/dL)		—	—	—	—	(-)	100
	尿ケトン体		—	—	—	—	(-)	(+-)
尿潜血		—	—	—	—	(2+)	(3+)	
尿ウロビリノーゲン (EU/dL)		—	—	—	—	0.1	0.1	

____：発現日

11.1.5. 精神・神経症状（意識障害、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等）、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]

（解説）

「異常行動」については、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照（2018年8月改訂）
「精神・神経症状（意識障害、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等）」については、類薬（NA阻害薬）であるオセルタミビルリン酸塩の添付文書「重大な副作用」の項に記載されていること、及び国

内において副作用症例が報告されていることから、添付文書新様式改訂時の記載整備において、「重大な副作用」へ記載し注意喚起を図った。（2019年7月）

11.1.6. **肺炎**（頻度不明）

11.1.7. **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**（頻度不明）

11.1.8. **血小板減少**（頻度不明）

11.1.9. **出血性大腸炎**（頻度不明）

（解 説）

類薬（NA 阻害薬）であるオセルタミビルリン酸塩の添付文書「重大な副作用」の項に記載されていること、及び国内において副作用症例が報告されていることから、添付文書新様式改訂時の記載整備において、「重大な副作用」へ記載し注意喚起を図った。（2019年7月）

(2) その他の副作用

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

(解説)

臨床試験における副作用（臨床検査値異常変動を含む）の発現状況に基づき記載している。副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、成人では安全性評価対象例 968 例中 239 例（24.7%）、小児では安全性評価対象例 117 例中 34 例（29.1%）に認められた。

副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現状況

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

副作用の種類	成人 例数 (%)	小児 例数 (%)	合計 例数 (%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
好中球減少症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
耳および迷路障害	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)
耳痛	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
耳鳴	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼障害	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)
眼痛	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
霧視	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃腸障害	79 (8.2)	18 (15.4)	97 (8.9)
腹部不快感	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.3)
腹部膨満	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
腹痛	2 (0.2)	1 (0.9)	3 (0.3)
下腹部痛	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
上腹部痛	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.4)
下痢	56 (5.8)	12 (10.3)	68 (6.3)
消化不良	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃炎	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)
悪心	15 (1.5)	2 (1.7)	17 (1.6)
口内炎	2 (0.2)	1 (0.9)	3 (0.3)
嘔吐	7 (0.7)	6 (5.1)	13 (1.2)
口腔そう痒症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
全身障害および投与局所様態	5 (0.5)	0 (0.0)	5 (0.5)
胸部不快感	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
胸痛	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
疲労	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
異常感 ^{注1)}	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)
肝胆道系障害	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)
肝機能異常	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)
感染症および寄生虫症	5 (0.5)	0 (0.0)	5 (0.5)
気管支炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
ヘルペス性状湿疹	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)

副作用の種類	成人 例数 (%)	小児 例数 (%)	合計 例数 (%)
感染症および寄生虫症 (続き)			
胃腸炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
単純ヘルペス	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
口腔ヘルペス	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
臨床検査	159 (16.4)	16 (13.7)	175 (16.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	20 (2.1)	0 (0.0)	20 (1.8)
尿中アルブミン陽性	10 (1.0)	0 (0.0)	10 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15 (1.5)	0 (0.0)	15 (1.4)
好塩基球数増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
尿中 β_2 ミクログロブリン増加	19 (2.0)	0 (0.0)	19 (1.8)
β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	12 (1.2)	0 (0.0)	12 (1.1)
抱合ビリルビン増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中アルブミン減少	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)
血中ビリルビン増加	8 (0.8)	0 (0.0)	8 (0.7)
血中クロール増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (0.6)	0 (0.0)	6 (0.6)
血中クレアチニン増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中ブドウ糖減少	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.3)
血中ブドウ糖増加	14 (1.4)	0 (0.0)	14 (1.4)
血中乳酸脱水素酵素減少	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	9 (0.9)	0 (0.0)	9 (0.9)
血中カリウム減少	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)
血中カリウム増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中ナトリウム減少	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中ナトリウム増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中尿素減少	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.3)
血中尿素増加	6 (0.6)	0 (0.0)	6 (0.6)
血中尿酸増加	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)
心電図QT延長	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)
好酸球数増加	1 (0.1)	4 (3.4)	5 (0.5)
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (0.5)	0 (0.0)	5 (0.5)
尿中ブドウ糖陽性	5 (0.5)	0 (0.0)	5 (0.5)
ヘマトクリット増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
尿中血陽性	6 (0.6)	1 (0.9)	7 (0.6)
ヘモグロビン増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
単球数増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
好中球数減少	27 (2.8)	11 (9.4)	38 (3.5)
血小板数減少	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.3)
総蛋白減少	2 (0.2)	1 (0.9)	3 (0.3)
総蛋白増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
赤血球数増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
尿中赤血球陽性	5 (0.5)	0 (0.0)	5 (0.5)
白血球数減少	15 (1.5)	2 (1.7)	17 (1.6)
尿中白血球陽性	10 (1.0)	0 (0.0)	10 (0.9)
血中リン減少	8 (0.8)	0 (0.0)	8 (0.7)
血中リン増加	8 (0.8)	0 (0.0)	8 (0.7)
好酸球百分率増加	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.4)
リンパ球百分率増加	11 (1.1)	0 (0.0)	11 (1.0)
尿中蛋白陽性	24 (2.5)	0 (0.0)	24 (2.2)
尿中ウロビリリン陽性	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)
尿中ケトン体陽性	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.3)
リンパ球形態異常	6 (0.6)	0 (0.0)	6 (0.6)
尿中 α_1 ミクログロブリン増加	11 (1.1)	0 (0.0)	11 (1.0)
代謝および栄養障害	3 (0.3)	1 (0.9)	4 (0.4)
食欲不振	2 (0.2)	1 (0.9)	3 (0.3)
食欲減退	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
関節痛	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
神経系障害	9 (0.9)	0 (0.0)	9 (0.8)
浮動性めまい	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.4)
蟻走感	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
感覚鈍麻	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)
錯感覚	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
傾眠	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
精神障害	3 (0.3)	1 (0.9)	4 (0.4)
不眠症	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.3)
異常行動	0 (0.0)	1 ^{注2)} (0.9)	1 (0.1)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)

副作用の種類	成人 例数 (%)	小児 例数 (%)	合計 例数 (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (続き)			
鼻出血	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	16 (1.7)	2 (1.7)	18 (1.7)
水疱	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
皮膚炎	1 (0.1)	1 (0.9)	2 (0.2)
アトピー性皮膚炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
薬疹	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
湿疹	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.3)
発疹	6 (0.6)	1 (0.9)	7 (0.6)
そう痒性皮膚疹	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
蕁麻疹	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)

成人：承認時までの比較対照試験成績の併合，小児：第Ⅲ相 小児に対する静脈内投与試験成績。

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

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

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

13. 過量投与

本剤は血液透析により速やかに血漿中から除去されることが報告されている。[16.6.1 参照]

(解説)

本剤の過量投与に関する情報は得られていない。

海外の臨床試験において、血液透析患者 6 例に 2 mg/kg^{*}を 15 分かけて単回点滴静注したとき、点滴開始 2 時間後から 4 時間かけて血液透析することによって血漿中濃度は約 1/4 まで低下することが報告されている²⁷⁾。

「図Ⅶ-5 単回投与時の血漿中濃度（血液透析患者）」参照

※：承認外用量（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

11. 適用上の注意

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験³¹⁾

表Ⅸ-1 安全性薬理試験

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

※1 : 機能観察総合評価法

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

(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³²⁾

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

表区-2 単回投与毒性試験

動物種 (系統)	性, n/群	投与経路 (処置)	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
ラット (SD系)	雌雄, 各 6/群	静脈内 ^{※1}	200 400	> 400
カニクイサル	雌雄, 各 1/群	静脈内 ^{※1}	60 120	> 120
	雌雄, 各 1/群	静脈内 ^{※2} (持続)	360 720	> 720

※1: 2分割静脈内投与 (1回目投与後4時間に2回目投与)

※2: 24時間持続静脈内注入

(2) 反復投与毒性試験³³⁾

表区-3 反復投与毒性試験

動物種 (系統)	性, n/群	投与期間	投与経路 (処置)	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
ラット (SD系)	雌雄 各 10 ~ 14/群	28日間	静脈内	15 40 120 ^{※1}	120	影響なし
	雌雄 各 10 ~ 15/群	30日間	静脈内 (持続)	160 480 1440 ^{※2}	1440	影響なし
カニクイサル	雌雄 各 3 ~ 5/群	28日間	静脈内	10 30 90 ^{※3}	90	影響なし
	雌雄 各 3 ~ 5/群	30日間	静脈内 (持続)	120 360 720 ^{※4}	720	影響なし

※1: 回復性試験 (雌雄 4/群, 休薬期間 14日) を設定

※2: 回復性試験 (雌雄 5/群, 休薬期間 30日) を設定

※3: 回復性試験 (雌雄 2/群, 休薬期間 14日) を設定

※4: 回復性試験 (雌雄 2/群, 休薬期間 30日) を設定

(3) 遺伝毒性試験³⁴⁾

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

表IX-4 遺伝毒性試験

試験の種類	動物種（系統）等	用量又は投与量	試験成績
復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	ネズミチフス菌 (TA98, TA100, TA1535, TA1537), 大腸菌 (WP2 <i>uvrA</i>)	50 ~ 5000 µg/プレート	遺伝子突然変異誘発性なし。
染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	チャイニーズハムスター卵巣由来 (CHO-K1) 細胞	820 ~ 3280 µg/mL	チャイニーズハムスター培養細胞に対する染色体異常誘発性なし。
小核試験	マウス (ICR 系) 骨髄細胞雄, <i>n</i> = 6	75, 150, 300 mg/kg (単回静脈内投与)	多染性赤血球中の小核を有する細胞の頻度に有意な増加なし。全赤血球に対する多染性赤血球の出現頻度に有意な減少なし。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験³⁵⁾

表Ⅹ-5 生殖発生毒性試験

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

表Ⅹ-6 幼若ラットの毒性試験

試験項目	動物種 (系統)	性, n/群	観察 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/ 日)	概略の致死量 又は無毒性量	特記すべき所見
単回投与	ラット 9及び21 日齢 (SD系)	雌雄 各 8/群	14日間	静脈内	10 120 240	概略の致死量 >240 mg/kg	一過性の不規則呼吸及び半眼 (21日齢)
1ヵ月 反復投与	ラット 9日齢 (SD系)	雌雄 各 16/群	28日間	静脈内	60 120 240	無毒性量 120 mg/kg/日	240 mg/kg/日 軽度な体重増加抑制 (雌) 回復性試験※: 回復性あり

※: 雌雄各 6/群, 休薬期間 14 日を設定

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験 (モルモット)³⁶⁾

モルモット (Hartley 系, 雄, n = 10/群) において能動全身アナフィラキシー及び受身皮膚アナフィラキシー反応を評価することによりペラミビル水和物の抗原性を検討した。ペラミビル

水和物単独静脈内投与及びアジュバント併用皮下投与のいずれの場合も陽性反応を示さず、ペラミビル水和物に抗原性は認められなかった。

2) 腎毒性試験 (ウサギ) ³⁷⁾

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

しかしながら, 単回 200 mg/kg 投与及び単回 300 mg/kg 投与にて, 投与翌日に血漿中尿素窒素及びクレアチニンの増加, 尿量の増加, 尿中たん白質及びグルコース反応陽性, ナトリウム及び塩化物の増加, カリウムの減少及び比重の低下が認められ, 更に投与後 2 日目の解剖では, 腎臓に重量増加を伴う腎皮質及び髄質の淡褐色変化と肥大が認められた。病理組織学的検査では, 尿細管の拡張, 硝子円柱及び尿細管上皮細胞の壊死が認められた。反復投与では, 200 mg/kg/日投与群の 1 例に血漿中尿素窒素及びクレアチニンの増加, 尿中たん白質, グルコース及び潜血反応陽性, ナトリウム, 塩化物及びカリウムの減少傾向並びに比重の低下傾向が認められた。このように, ペラミビル水和物の 200 mg/kg 及び 300 mg/kg 単回静脈内投与, 200 mg/kg/日の 1 週間反復静脈内投与により腎障害が認められた。なお, 単回投与, 反復投与共に 100 mg/kg (日) 以下の投与量では特記すべき変化は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤 : ラピアクタ点滴静注液バッグ 300mg 処方箋医薬品^{注)}
ラピアクタ点滴静注液バイアル 150mg 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ペラミビル水和物 該当しない

2. 有効期間

ラピアクタ点滴静注液バッグ 300 mg

有効期間：3年

ラピアクタ点滴静注液バイアル 150 mg

有効期間：4年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材

・指導箋

<https://www.shionogi.co.jp/med/products/index.html>

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

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

※：抗A型インフルエンザウイルス剤

7. 国際誕生年月日

2010年1月13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

表X-1 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

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 ラピアクタ点滴用 バッグ 300 mg	2010年1月13日	22200AMX00010000	2010年1月22日	2010年1月27日
販売名変更 ラピアクタ点滴静注液 バッグ300mg	2011年8月2日	22300AMX01152000	2012年6月22日	2012年6月22日
旧販売名 ラピアクタ点滴用 バイアル150 mg	2010年1月13日	22200AMX00011000	2010年1月22日	2010年1月27日
販売名変更 ラピアクタ点滴静注液 バイアル150mg	2011年8月2日	22300AMX01151000	2012年6月22日	2012年6月22日

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

用法・用量の追加 2010年10月27日

追加された用法・用量

〈小児〉

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

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2019年9月11日

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第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

(1) 成人

2010年1月13日～2018年1月12日（8年）

(2) 小児

2010年10月27日～2018年1月12日（成人の再審査期間の残余期間）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤の投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

表X-2 各種コード

販売名	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)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ラピアクタ点滴静注液 バッグ300mg	6250405A2039	6250405A2039	119721101	621972102
ラピアクタ点滴静注液 バイアル150mg	6250405A1032	6250405A1032	119722801	621972202

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

	(文献請求番号)	(PMID)
1) ラピアクタの配合変化表		
2) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（2010/1/13 承認，申請資料概要 2.7.6.6）	200902659	
3) Kohno, S. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:2803-2812	201101027	21464252
4) 社内資料：小児等を対象とした国内第Ⅲ相試験（2010/10/27 承認，申請資料概要 2.7.6.1）	201001514	
5) Sugaya, N. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:369-377	201101926	22024821
6) Cockcroft, D.W. et al. : Nephron, 1976;16:31-41	197600798	1244564
7) 社内資料：健康成人における薬物動態（2010/1/13 承認，申請資料概要 2.7.6.1）	200902651	
8) 国内第 1 相静脈内反復投与試験（2010/1/13 承認，申請資料概要 2.7.6.1.1）		
9) 国内第 1 相静脈内高用量試験（2010/1/13 承認，申請資料概要 2.7.6.1.2）		
10) Kohno, S. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2010;54:4568-4574	201002011	20713668
11) 社内資料：国内第Ⅱ相試験（2010/1/13 承認，申請資料概要 2.7.6.5）	200902657	
12) 第 2 相静脈内単回投与試験（2010/1/13 承認，申請資料概要 2.7.6.5.1）		
13) 臨床的有効性の概要：試験別のデザイン，選択基準，除外基準及び有効性評価項目（2010/1/13 承認，申請資料概要 2.7.3.6）		
14) Kohno, S. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:5267-5276	201200283	21825298
15) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（2010/1/13 承認，申請資料概要 2.7.6.5）	200902658	
16) 臨床的有効性の概要：試験デザイン，選択基準，除外基準及び有効性評価項目（2010/10/27 承認，申請資料概要 2.7.3.6）		
17) 第 3 相小児に対する静脈内投与試験（2010/10/27 承認，申請資料概要 2.7.6.1.1）		
18) 社内資料：効力を裏付ける試験（2010/1/13 承認，申請資料概要 2.6.2.2, 2.6.2.6）	200902660	
19) Aymard-Henry, M. et al. : Bull World Health Organ. 1973;48:199-202		
20) Gubareva, L. et al. : MMWR, 2009;58:433-435	200902666	19407738
21) Baz, M. et al. : Antiviral Res. 2007;74:159-162	200902920	17137644
22) Baum, E. Z. et al. : Antiviral Res. 2003;59:13-22	200902921	12834856
23) 社内資料：母集団薬物動態解析（2010/1/13 承認，申請資料概要 2.7.2.3）	200902652	
24) 社内資料：ラットにおける分布（2010/1/13 承認，申請資料概要 2.6.4.4, 2.6.4.6）	200902655	
25) 社内資料：蛋白結合に関する試験（2010/1/13 承認，申請資料概要 2.7.2.2）	200902654	
26) 社内資料：薬物動態学的薬物相互作用（2010/1/13 承認，申請資料概要 2.6.4.7）	200902656	
27) 社内資料：腎機能障害者における薬物動態（2010/1/13 承認，申請資料概要 2.7.6.2）	200902650	
28) 社内資料：高齢者における薬物動態（2010/1/13 承認，申請資料概要 2.7.2.3）	200902653	
29) 永武 毅：総合臨牀，2005；54：325-330	200902784	

30) 永武 毅：日本臨牀，1997；55：2687-2692	200100295	9360392
31) 社内資料：安全性薬理試験（2010/1/13 承認，申請資料概要 2.6.2.4）	200902942	
32) 社内資料：単回投与毒性試験（2010/1/13 承認，申請資料概要 2.6.6.2）	200902943	
33) 社内資料：反復投与毒性試験（2010/1/13 承認，申請資料概要 2.6.6.3）	200902944	
34) 社内資料：遺伝毒性試験（2010/1/13 承認，申請資料概要 2.6.6.4）	200902946	
35) 社内資料：生殖発生毒性試験（2010/1/13 承認，申請資料概要 2.6.6.6）	200902945	
36) 社内資料：抗原性試験（2010/1/13 承認，申請資料概要 2.6.6.8）	200902947	
37) 社内資料：腎毒性試験（2010/1/13 承認，申請資料概要 2.6.6.8）	200902948	

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果，用法・用量は以下のとおりであり，外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能・効果

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症

5. 効能・効果に関連する注意

- 5.1. 本剤の投与にあたっては、抗ウイルス薬の投与が A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の全ての患者に対しては必須ではないことを踏まえ、患者の状態を十分観察した上で、本剤の投与の必要性を慎重に検討すること。
- 5.2. 本剤は点滴用製剤であることを踏まえ、経口剤や吸入剤等の他の抗インフルエンザウイルス薬の使用を十分考慮した上で、本剤の投与の必要性を検討すること。
- 5.3. 流行ウイルスの薬剤耐性情報に留意し、本剤投与の適切性を検討すること。
- 5.4. 本剤は C 型インフルエンザウイルス感染症には効果がない。
- 5.5. 本剤は細菌感染症には効果がない。

6. 用法・用量

〈成人〉

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

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

なお，年齢，症状に応じて適宜減量する。

〈小児〉

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

7. 用法・用量に関連する注意

- 7.1. 本剤の投与は、症状発現後、可能な限り速やかに開始することが望ましい。症状発現から 48 時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。
- 7.2. 反復投与は、体温等の臨床症状から継続が必要と判断した場合に行うこととし、漫然と投与を継続しないこと。なお、3 日間以上反復投与した経験は限られている。
- 7.3. 腎機能障害のある患者では、腎機能の低下に応じて、下表を目安に投与量を調節すること。本剤を反復投与する場合も、下表を目安とすること。

Ccr (mL/min)	1 回投与量	
	通常の場合	重症化するおそれのある患者の場合
50 ≤ Ccr	300mg	600mg
30 ≤ Ccr < 50	100mg	200mg
10* ≤ Ccr < 30	50mg	100mg

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

表 XII -1 外国での発売状況

国名	アメリカ (改訂年月 : 2018 年 4 月)
会社名	BIOCRIST PHARMACEUTICALS, INC.
販売名	RAPIVAB
剤形・規格	200 mg in 20 mL (10 mg/mL) in a single-use vial
発売年月日	2014 年 12 月 20 日
効能・効果	<p>RAPIVAB is indicated for the treatment of acute uncomplicated influenza in patients 2 years and older who have been symptomatic for no more than 2 days.</p> <p><u>Limitations of Use:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · Efficacy of RAPIVAB is based on clinical trials of naturally occurring influenza in which the predominant influenza infections were influenza A virus; a limited number of subjects infected with influenza B virus were enrolled. · Influenza viruses change over time. Emergence of resistance substitutions could decrease drug effectiveness. Other factors (for example, changes in viral virulence) might also diminish clinical benefit of antiviral drugs. Prescribers should consider available information on influenza drug susceptibility patterns and treatment effects when deciding whether to use RAPIVAB. · The efficacy of RAPIVAB could not be established in patients with serious influenza requiring hospitalization.
用法・用量	<p>Dosage in Acute Uncomplicated Influenza</p> <p>Administer RAPIVAB within 2 days of onset of symptoms of influenza.</p> <p><u>Adults and Adolescents (13 years of age and older)</u></p> <p>The recommended dose of RAPIVAB in adult and adolescent patients 13 years of age or older with acute uncomplicated influenza is a single 600 mg dose, administered via intravenous infusion for 15 to 30 minutes.</p> <p><u>Pediatric Patients (2 to 12 years of age)</u></p> <p>The recommended dose of RAPIVAB in pediatric patients 2 to 12 years of age with acute uncomplicated influenza is a single 12 mg/kg dose (up to a maximum dose of 600 mg), administered via intravenous infusion for 15 to 30 minutes.</p> <p>Dosing in Patients with Renal Impairment</p> <p>Significantly increased drug exposures were observed when RAPIVAB was administered to adult subjects with renal dysfunction. Therefore, the RAPIVAB dose should be reduced for patients with baseline creatinine clearance below 50 mL/min using the recommendations in Table 1 and Table 2. No dose adjustment is required for single administration of RAPIVAB in patients with creatinine clearance of 50 mL/min or higher.</p> <p>In patients with chronic renal impairment maintained on hemodialysis, RAPIVAB should be administered after dialysis at a dose adjusted based on renal function (Table 1 and Table 2).</p>

用法・用量	Table 1. Dosage Adjustment for Adults and Adolescents (13 years and older) with Altered Creatinine Clearance			
		Creatinine Clearance* (mL/min)		
		≥50	30-49	10-29
	Recommended Dose (mg)	600 mg	200 mg	100 mg
	* Calculated using the Cockcroft and Gault equation.			
	Table 2. Dosage Adjustment for Pediatric Patients (2 to 12 years of age) with Altered Creatinine Clearance			
		Creatinine Clearance* (mL/min)		
		≥50	30-49	10-29
Recommended Dose (mg/kg)[†]	12 mg/kg	4 mg/kg	2 mg/kg	
	* Calculated using the Cockcroft and Gault equation.			
	† Up to maximum dose of 600 mg			

国名	欧州（改訂年月：2019年6月）																
会社名	BioCryst UK Ltd																
販売名	Alpivab																
剤形・規格	20 mL vial of concentrate contains 200 mg peramivir.																
承認年月日	2018年4月13日																
効能・効果	Alpivab is indicated for the treatment of uncomplicated influenza in adults and children from the age of 2 years.																
用法・用量	<p><u>Posology</u></p> <p>Alpivab should be administered as a single intravenous dose within 48 hours of the onset of symptoms of influenza.</p> <p>The recommended single intravenous dose of peramivir depends on age and body weight as shown in Table 1.</p> <p style="text-align: center;">Table 1: Peramivir dose based on age and body weight</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Age and body weight</th> <th>Recommended single dose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Children aged from 2 years and <50 kg</td> <td style="text-align: center;">12 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Children aged from 2 years and ≥50 kg body weight</td> <td style="text-align: center;">600 mg</td> </tr> <tr> <td>Adults and adolescents (13 years and older)</td> <td style="text-align: center;">600 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Elderly</i></p> <p>No dose adjustment is required based on age.</p> <p><i>Renal impairment</i></p> <p>The dose should be reduced for adults and adolescents (13 years and older) with absolute glomerular filtration rate (GFR) below 50 mL/min as shown in Table 2.</p> <p style="text-align: center;">Table 2: Peramivir dose for adults and adolescents (from 13 years and 50 kg) based on absolute GFR</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Absolute Glomerular Filtration Rate (GFR)*</th> <th>Recommended single dose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">≥50</td> <td style="text-align: center;">600 mg</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">30 to 49</td> <td style="text-align: center;">300 mg</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">10 to 29</td> <td style="text-align: center;">200 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Absolute GFR not adjusted for body surface area</p> <p>In adults and adolescents (from 13 years and 50 kg) with chronic renal impairment maintained on haemodialysis, peramivir should be administered after dialysis at a dose adjusted for renal function (Table 2).</p>	Age and body weight	Recommended single dose	Children aged from 2 years and <50 kg	12 mg/kg	Children aged from 2 years and ≥50 kg body weight	600 mg	Adults and adolescents (13 years and older)	600 mg	Absolute Glomerular Filtration Rate (GFR)*	Recommended single dose	≥50	600 mg	30 to 49	300 mg	10 to 29	200 mg
Age and body weight	Recommended single dose																
Children aged from 2 years and <50 kg	12 mg/kg																
Children aged from 2 years and ≥50 kg body weight	600 mg																
Adults and adolescents (13 years and older)	600 mg																
Absolute Glomerular Filtration Rate (GFR)*	Recommended single dose																
≥50	600 mg																
30 to 49	300 mg																
10 to 29	200 mg																

	<p>There are insufficient clinical data available in children and adolescents aged less than 13 years or with body weight less than 50 kg with renal impairment to be able to make any dosing recommendation.</p> <p><i>Hepatic impairment</i> No dose adjustment is required in patients with hepatic impairment.</p> <p><i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of peramivir in children aged under 2 years has not yet been established. No data are available.</p> <p><u>Method of administration</u> Alpivab is administered via intravenous infusion for 15 to 30 minutes. For instructions on dilution of the medicinal product before administration.</p>
--	--

国名	オーストラリア															
会社名	Seqirus Pty Ltd															
販売名	RAPIVAB															
剤形・規格	200 mg/20 mL per vial															
承認年月日	2018年3月21日															
効能・効果	<p>Rapivab is indicated for the treatment of acute influenza infection in adults and children 2 years and older who have been symptomatic for no more than two days.</p> <p>Clinical trials have not established the efficacy of repeated doses of Rapivab in patients with serious influenza requiring hospitalisation.</p>															
用法・用量	<p><u>Adults and Adolescents (13 years of age and older)</u> The recommended dose of Rapivab in adult and adolescent patients 13 years of age or older is a single 600 mg dose, administered via intravenous infusion for 15 to 30 minutes.</p> <p><u>Paediatric Patients (2 to 12 years of age)</u> The recommended dose of Rapivab in paediatric patients 2 to 12 years of age is 12 mg/kg (up to a maximum dose of 600 mg), administered via intravenous infusion for 15 to 30 minutes.</p> <p><u>Dosing in Patients with Renal Impairment</u> Significantly increased drug exposures were observed when Rapivab was administered to adult subjects with renal dysfunction. Therefore, the Rapivab dose should be reduced for patients with baseline creatinine clearance below 50 mL/min using the recommendations in Table 1. No dose adjustment is required for single administration of Rapivab in patients with creatinine clearance of 50 mL/min or higher.</p> <p>In patients with chronic renal impairment maintained on haemodialysis, Rapivab should be administered after dialysis at a dose adjusted based on renal function (Table 1).</p> <p>Table 1: Dosage Adjustment for Adults and Adolescents (13 years and older) and Paediatric Patients (2 to 12 years of age) with Altered Creatinine Clearance</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Recommended Dose</th> <th colspan="3">Creatinine Clearance* (mL/min)</th> </tr> <tr> <th>≥50</th> <th>30-49</th> <th>10-29</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Adults and Adolescents (13 years and older)</td> <td>600 mg</td> <td>200 mg</td> <td>100 mg</td> </tr> <tr> <td>Paediatric Patients (2 to 12 years of age)**</td> <td>12 mg/kg</td> <td>4 mg/kg</td> <td>2 mg/kg</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Calculated using the Cockcroft and Gault equation ** Up to maximum dose of 600 mg</p>	Recommended Dose	Creatinine Clearance* (mL/min)			≥50	30-49	10-29	Adults and Adolescents (13 years and older)	600 mg	200 mg	100 mg	Paediatric Patients (2 to 12 years of age)**	12 mg/kg	4 mg/kg	2 mg/kg
Recommended Dose	Creatinine Clearance* (mL/min)															
	≥50	30-49	10-29													
Adults and Adolescents (13 years and older)	600 mg	200 mg	100 mg													
Paediatric Patients (2 to 12 years of age)**	12 mg/kg	4 mg/kg	2 mg/kg													

上記のほか、台湾で販売されている。(2018年11月現在)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報 (米国添付文書, オーストラリア分類)

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「妊婦, 授乳婦」の項の記載は以下のと

おりであり、米国の添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

9.5. 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットで胎盤通過性、ウサギで流産及び早産が報告されている。

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。ラットで乳汁中に移行することが報告されている。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年4月)	<p>Pregnancy <u>Risk Summary</u></p> <p>Limited available data with RAPIVAB use in pregnant women are insufficient to determine a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. There are risks to the mother and fetus associated with influenza [see <i>Clinical Considerations</i>]. In animal reproduction studies, no adverse developmental effects were observed in rats when peramivir was administered by intravenous bolus injection during organogenesis at the maximum feasible dose, resulting in systemic drug exposures (AUC) approximately 8 times those in humans at the recommended dose. However, when peramivir was administered to rats by continuous intravenous infusion during the same gestation period, fetal abnormalities of reduced renal papilla and dilated ureters were observed. In rabbits, administration of peramivir during organogenesis at exposures 8 times those in humans at the recommended dose resulted in developmental toxicity (abortion or premature delivery) at a maternally toxic dose.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk</i></p> <p>Pregnant women are at higher risk of severe complications from influenza, which may lead to adverse pregnancy and/or fetal outcomes including maternal death, stillbirths, birth defects, preterm delivery, low birthweight, and small for gestational age.</p>

	分類
オーストラリアの分類 An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	B3 (2018年3月)

[分類の概要]

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human foetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等に関する記載

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の SPC とは異なる。

9.7. 小児等

低出生体重児、新生児、腎機能障害を有する小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年4月)	<p>Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of RAPIVAB for the treatment of influenza has been established in pediatric patients 2 to 17 years of age. Use of RAPIVAB for this indication is supported by evidence from adequate and well-controlled trials of RAPIVAB in adults with additional data from Study 305, a randomized, active-controlled trial of 110 adolescent and pediatric subjects with acute uncomplicated influenza who received open-label treatment with a single dose of RAPIVAB or 5 days of treatment with oseltamivir administered within 48 hours of onset of symptoms of influenza. Study 305 included:</p> <ul style="list-style-type: none">• 13 to 17 years of age: 21 subjects treated with RAPIVAB 600 mg• 2 to 12 years of age: 67 subjects treated with RAPIVAB 12 mg/kg (up to a maximum dose of 600 mg) <p>Safety and effectiveness of RAPIVAB in pediatric patients less than 2 years of age have not been established.</p>
欧州の SPC (2019年6月)	<p><i>Paediatrics</i></p> <p>In paediatric subjects (age 2 to 17 years) with uncomplicated influenza enrolled in a clinical trial, the safety profile of peramivir was similar to that reported in adults. Common adverse reactions not reported in adults were injection site rash, pyrexia, tympanic membrane hyperaemia, psychomotor hyperactivity, and pruritus.</p>

XIII. 備考

その他の関連資料

配合変化表：あり（2018年1月作成）

<https://www.shionogi.co.jp/med/products/index.html>

®：登録商標

提携



製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

RAC-D-50 (I1) 2019 年 10 月作成