

製品情報概要



- 【警告】**
1. 本剤を治療に用いる場合は、本剤の必要性を慎重に検討すること。
 2. インフルエンザウイルス感染症の予防の基本はワクチン療法であり、本剤の予防使用はワクチン療法に置き換わるものではない。

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

抗インフルエンザウイルス剤 薬価基準収載

処方せん医薬品(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

リレンザ[®]

RELENZA[®] ザナミビル水和物
ドライパウダー インヘラー

※「効能・効果」「用法・用量」「効能・効果及び用法・用量に関連する使用上の注意」「使用上の注意」については2～5頁及び製品添付文書をご参照ください。
「警告・禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご留意ください。

[資料請求・問い合わせ先]
グラクソ・スミスクライン 株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15 GSKビル
カスタマー・ケア・センター
TEL : 0120-561-007 (9:00～18:00 / 土日祝日および当社休業日を除く)
FAX : 0120-561-047 (24時間受付)
<http://glaxosmithkline.co.jp/>

contents

開発の経緯	1
製品概要	2
警告	2
禁忌	2
組成・性状	2
効能・効果	2
用法・用量	2
使用上の注意	3
有効成分に関する理化学的知見	5
臨床成績	6
1. 臨床試験デザイン	6
2. 国内における後期第Ⅱ相臨床試験	7
3. 海外(南半球・欧州・北米)における第Ⅲ相臨床試験[海外データ]	9
4. ハイリスク患者に対する臨床試験[海外データ]	11
5. 小児を対象とした臨床試験	15
6. 予防を対象とした臨床試験	16
7. 本邦にて実施された市販後調査成績	17
8. 臨床薬理[海外データ]	18
安全性	20
1. 臨床試験における安全性[国内]	20
2. 臨床検査値異常[国内]	21
3. 有害事象発現頻度[海外データ]	22
4. 小児を対象とした臨床試験における安全性	23
5. 予防を対象とした臨床試験における安全性	23
薬物動態	24
薬物相互作用 (<i>in vitro</i>)	24
リレンザ吸入投与時の薬物動態	25
1. 健康成人における検討	25
2. 高齢者における検討	29
3. 腎機能低下時(成人)における検討[海外データ]	30
4. 小児における検討[海外データ]	31
非臨床試験	32
1. 薬効・薬理	32
2. 一般薬理	36
3. 毒性	37
製剤学的事項/取扱い上の注意	38
1. 粒子径	38
2. 製剤の安定性	38
取扱い上の注意	38
包装/関連情報	39
包装	39
関連情報	39
製品写真	40
取扱い方法	41
1. 薬の装着方法	41
2. 吸入方法	42
主要文献	43
製造販売業者の名称および住所	44

リレンザ(ザナミビル水和物)は英国グラクソ・スミスクライン社において開発されたシアル酸誘導体の抗インフルエンザウイルス薬で、吸入投与によりインフルエンザウイルスの主要な増殖部位である気道粘膜上皮細胞の表面に直接到達し、インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ(NA)に特異的に作用するノイラミニダーゼ阻害薬である。

1983年、Varghese、Colman、Laverらにより、インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼの3次元構造がX線結晶解析により解明され、さらにA型・B型インフルエンザウイルスに共通した基質であるシアル酸に対する活性部位が発見された。その後、Von Itzsteinらによるコンピューターを用いた分子モデル研究から、シアル酸誘導体であるリレンザは、ノイラミニダーゼの活性部位に構造的におさまり、かつ強力なイオン結合を生じることが推定され、豪州バイオタ社との共同研究の後、1990年、英国グラクソ・スミスクライン社が、抗インフルエンザウイルス剤として本格的な開発を開始した。

1994年、米国でA型インフルエンザウイルスを健康成人の鼻腔内に接種し、リレンザ鼻腔内投与のウイルス増殖抑制効果、治療効果および予防効果をプラセボと比較した結果、いずれにおいても有効性、安全性が確認された。

1994年末の流行期から第Ⅱ相臨床試験を欧州および北米で開始した。投与経路の設定試験において、鼻腔内投与と吸入投与の併用および吸入投与単独によるA型またはB型インフルエンザに対するリレンザの治療効果および安全性をプラセボと比較検討したところ、鼻腔内投与の上乗せ効果が認められず吸入投与が至適投与経路であることが確認された。

また、1995年末流行期から鼻腔内投与と吸入投与の併用の1日2回投与と1日4回投与によるA型またはB型インフルエンザに対する治療効果および安全性をプラセボと比較検討した。その結果、1日2回投与と1日4回投与に有意な差が認められず、至適投与回数は1日2回であることが確認された。

1997年末の流行期から南半球、欧州および北米において第Ⅲ相臨床試験を開始し、A型またはB型インフルエンザの治療に対するリレンザ1回10mg1日2回5日間吸入投与の有効性、安全性をプラセボ対照二重盲検比較試験において検討した。欧州および南半球の試験においてインフルエンザの主要症状である発熱、頭痛、筋肉痛、咽頭痛および咳の5症状全ての軽減に要する日数をプラセボより有意に短縮することが確認された。北米の試験においては、軽減に要する日数を短縮したものの有意差は認められなかった。また、いずれの試験においても良好な忍容性が認められた。

本邦においては、1994年より第Ⅰ相臨床試験、1995年より第Ⅱ相臨床試験を開始した。国内臨床試験においては、本剤の有効性を検証するには至らなかったが、海外臨床試験成績および社会的必要性が総合的に評価され1999年12月に成人に対するA型またはB型インフルエンザウイルス感染症を適応として承認された。さらに小児適応については、2001年に第Ⅲ相試験を行い、海外データと合わせて2001年に承認申請し、2006年2月に承認された。予防適応については、2006年5月に承認申請を行い、2007年1月に承認された。

本剤の「警告・禁忌を含む使用上の注意」「副作用」については2～5ページをご参照ください。

「警告・禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご留意ください。

※※ 2009年10月改訂(第12版)(——：改訂箇所)

※ 2008年 1月改訂(第11版)

【警告】

- 1.本剤を治療に用いる場合は、本剤の必要性を慎重に検討すること。
- 2.インフルエンザウイルス感染症の予防の基本はワクチン療法であり、本剤の予防使用はワクチン療法に置き換わるものではない。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

※※【組成・性状】

成分・含量

1ブリスター中にザナミビル水和物をザナミビルとして5mg含有する。

添加物

乳糖水和物^{注)}

注) 夾雑物として乳蛋白を含む。

性状

両面アルミニウムのブリスター包装で、その内容物は白色の粉末である。

【効能・効果】

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療及びその予防

効能・効果に関連する使用上の注意

- 1.本剤を治療に用いる場合には、抗ウイルス薬の投与が全てのA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療には必須ではないことを踏まえ、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。
- 2.本剤を治療に用いる場合、インフルエンザ様症状の発現から2日以内に投与を開始すること。
- 3.本剤を予防に用いる場合には、原則として、インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者である下記の者を対象とする。
(1)高齢者(65歳以上)(2)慢性心疾患患者(3)代謝性疾患患者(糖尿病等)(4)腎機能障害患者
- 4.本剤はC型インフルエンザウイルス感染症には効果がない。
- 5.本剤は細菌感染症には効果がない(「1.重要な基本的注意(4)」参照)。

【用法・用量】

1.治療に用いる場合

通常、成人及び小児には、ザナミビルとして1回10mg(5mgブリスターを2ブリスター)を、1日2回、5日間、専用の吸入器を用いて吸入する。

2.予防に用いる場合

通常、成人及び小児には、ザナミビルとして1回10mg(5mgブリスターを2ブリスター)を、1日1回、10日間、専用の吸入器を用いて吸入する。

用法・用量に関連する使用上の注意

- 1.本剤を治療に用いる場合、発症後、可能な限り速やかに投与を開始することが望ましい(症状発現から48時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない)。
- 2.本剤を予防に用いる場合には、次の点に注意して使用すること。
(1)インフルエンザウイルス感染症患者に接触後1.5日以内に投与を開始すること(接触後36時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない)。
(2)インフルエンザウイルス感染症に対する予防効果は、本剤を連続して服用している期間のみ持続する。
- 3.気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患のある患者に対し、慢性呼吸器疾患の治療に用いる吸入薬(短時間作用発現型気管支拡張剤等)を併用する場合には、本剤を投与する前に使用するよう指導すること(「1.重要な基本的注意(3)」参照)。

【使用上の注意】

※ 1.重要な基本的注意

- (1)因果関係は不明であるものの、本剤の使用後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。小児・未成年者については、異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。
- (2)高齢者、糖尿病を含む慢性代謝性疾患、高血圧を除く循環器疾患あるいは免疫低下状態の患者等に対する使用経験が少ない(「臨床成績」の項参照)。これら患者へ投与する場合には、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。
- (3)気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患のある患者に対する使用経験が少ない(「臨床成績」の項参照)。軽度又は中等度の喘息患者(ただし、急性のインフルエンザ症状を有さない症例)を対象とした海外の臨床薬理試験において、13例中1例に気管支攣縮が認められた。インフルエンザウイルス感染症により気道過敏性が亢進することがあり、本剤投与後に気管支攣縮や呼吸機能の低下がみられたという報告がある(呼吸器疾患の既往歴がない患者においても同様な報告がある)。このような症状があらわれた場合、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患のある患者に本剤を投与する場合には本剤投与後に気管支攣縮が起こる可能性があることを患者に説明することとし、必要時に使用できるよう短時間作用発現型気管支拡張剤を患者に所持させること。なお、慢性呼吸器疾患の治療に用いる吸入薬(短時間作用発現型気管支拡張剤等)を併用する場合には、本剤を投与する前に使用するよう指導すること。
- (4)細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがある。細菌感染症の場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと(「効能・効果に関連する使用上の注意」参照)。
- (5)本剤投与後に失神やショック症状があらわれたとの報告がある。この失神やショック症状はインフルエンザウイルス感染症に伴う発熱、脱水等の全身状態の悪化に加え、本

剤を強く吸入したこと、または長く息を止めたことが誘因となった可能性がある。患者には使用説明書に記載されている吸入法を十分に理解させ、くつろいだ状態(例えば座位等)で吸入するよう指導すること。また、このような症状があらわれた場合には、患者に仰臥位をとらせ安静に保つとともに、補液を行うなど適切な処置を行うこと。

***2.副作用

治療：

〈成人〉国内臨床試験において、総症例291例(40mg/日 111例、吸入・鼻腔内噴霧40例を含む)中、50例(17.2%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された(承認時)。使用成績調査及び特定使用成績調査5393例中、68例(1.3%)に副作用が報告された。その主なものは下痢13例(0.24%)、発疹7例(0.13%)、悪心・嘔吐7例(0.13%)、嗅覚障害6例(0.11%)であった(再審査申請時)。

また、海外において、市販後に発疹、蕁麻疹、顔面浮腫、口腔咽頭浮腫等のアレルギー反応、気管支攣縮、呼吸困難が報告された。

〈小児〉国内臨床試験において、総症例145例中、3例(2.1%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された(承認時)。

予防：

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

(1) 重大な副作用

1) **アナフィラキシー様症状**：口腔咽頭浮腫等のアナフィラキシー様症状(頻度不明^{注1),2)}が起こることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) **気管支攣縮、呼吸困難**：気管支攣縮、呼吸困難(いずれも頻度不明^{注1),2)}が起こることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと(「1.重要な基本的注意(3)」参照)。

3) **皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群もしくはtoxic epidermal necrolysis: TEN)、多形紅斑**：皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群・TEN)、多形紅斑(いずれも頻度不明^{注1),2)}等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1%~1%	0.1%未満
過敏症 ^{注3)}	発疹	顔面浮腫、蕁麻疹
精神神経系		頭痛、手指のしびれ感、不眠症
消化器	下痢、悪心・嘔吐	咽喉乾燥、口渇、口内炎、舌あれ、食欲不振、胃部不快感
呼吸器		嘎声、咽喉刺激感、鼻道刺激感、喘鳴、鼻出血、鼻漏、痰
感覚器	嗅覚障害	耳鳴
循環器		動悸
全身症状		発汗、発熱、頸部痛、背部痛

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注2) 海外での頻度：0.01%未満

注3) このような場合には投与を中止すること。

〈海外臨床試験〉

国内臨床試験でみられず海外臨床試験でみられた主な副作用は以下の通りであり、発現頻度はいずれも1%未満であった。

失神、視力障害、喘息、気道出血、味覚障害、うつ状態、激越

3.高齢者への投与

高齢者に対する国内での使用経験は少ない。

4.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[授乳婦に対する安全性は確立していない。動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

5.小児等への投与

(1) 小児に対しては、本剤を適切に吸入投与できると判断された場合にのみ投与すること(「適用上の注意」の項参照)。

(2) 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳以下の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

6.適用上の注意

(1) 本剤は専用の吸入器を用いて、口腔内への吸入投与にのみ使用すること。

(2) 患者又は保護者には添付の専用吸入器(ディスクヘラー®)及び使用説明書を渡し、プラセボによるデモンストレーションをも含めて使用方法を指導すること。なお、小児に対しては、本剤を適切に吸入投与できると判断された場合にのみ投与すること(「小児等への投与」の項参照)。

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

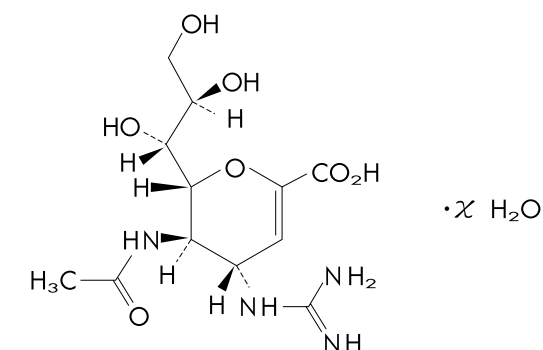
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ザナミビル水和物(Zanamivir Hydrate)

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

分子式：C₁₂H₂₀N₄O₇ · x H₂O

構造式：



性状：白色の粉末である。

水にやや溶けにくく、エタノール(99.5)、アセトニトリル又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

0.0075mol/L硫酸溶液にやや溶けにくい。

放・吸湿性である。

分配係数(logP)：ザナミビルは両性イオンを形成するため、分配係数の測定は不可能だった。

本剤の「効能・効果」「用法・用量」「効能・効果及び用法・用量に関連する使用上の注意」「警告・禁忌を含む使用上の注意」については2～5ページを、「安全性」については4ページ、20～23ページをご覧ください。

承認の際、国内および海外臨床試験の成績を総合的に審査・評価されました。

1. 臨床試験デザイン

第Ⅱ相臨床試験は南半球、欧州、北米および日本で実施され、第Ⅲ相臨床試験は南半球、欧州、北米において実施された。

- 各臨床試験の実施地域でインフルエンザが流行している期間中に患者エントリーを行った。
- 患者のエントリー基準は原則として発熱があり主要インフルエンザ症状のある患者とした。
- 治験にエントリーした患者は全て、咽頭ぬぐい液などを採取しウイルス培養を行い真にインフルエンザウイルスによる感染症かどうかを確認した。
- 治験にエントリーした患者は1日2回、症状や熱を日記に記録した。この記録を試験結果の主な判定に使用した。症状の記録は国内第Ⅱ相臨床試験では6段階で、海外の試験では4段階で記録した(軽減の定義の項参照)。
- 有効性の評価
試験結果の主要評価項目は「主要症状の軽減までに要した時間(日数)の中央値*」とした。
- 二次的に次のような項目も評価した。
 - ・日常生活に復帰するまでに要した時間
 - ・対症療法の薬剤の使用量
 - ・抗生物質を使用した患者の率
 - ・症状の程度
 - ・合併症を発症した患者の率
- 軽減の定義
原則として、熱がなくなかつ症状がない状態が24時間以上継続した場合に「軽減」と定義した。
軽減の定義は各臨床試験によって若干異なる。以下にその概略を示す。

	海外第Ⅱ・Ⅲ相臨床試験	国内後期第Ⅱ相臨床試験
熱がないことの定義	口腔内体温37.8℃未満、かつ発熱感の症状スコアが0または1の状態。	腋下体温37.0℃未満の状態。
症状がないことの定義	日記に記録した頭痛、筋肉痛、咽頭痛および咳の全ての症状スコアが0または1の状態。	日記に記録した頭痛、筋肉痛の全ての症状スコアが0または1の状態。
症状スコア	0:症状なし 1:軽度 2:中等度 3:重度	0:症状なし 1:軽度 2:軽度～中等度の間 3:中等度 4:中等度～重度の間 5:重度

*中央値:被験者の50%が「軽減」と評価されるまでに要した時間(日数)

2. 国内における後期第Ⅱ相臨床試験(用量設定試験)¹⁾

A型またはB型インフルエンザウイルス感染症に対する、リレンザ20mg/日吸入投与およびリレンザ40mg/日吸入投与の治療効果ならびに安全性についてのプラセボ対照二重盲検比較試験

■対 象:インフルエンザ様症状の発現後48時間以内の患者(16歳以上)333例

■方 法:1996～1999年の3つのインフルエンザシーズンに国内95施設にて実施。主要評価項目である3症状(発熱、頭痛及び筋肉痛)の軽減した率を以下の3群で比較した。
リレンザ20mg/日群:リレンザ10mg吸入を1日2回、5日間投与
リレンザ40mg/日群:リレンザ20mg吸入を1日2回、5日間投与
プラセボ群:プラセボ

■結 果:登録された333例のうち、同意撤回または有効性のデータが評価できない15例を除いた318例を有効性解析対象例として解析した結果、軽減までに要した日数の中央値*はいずれの群も4.0日で統計学的に有意な差はみられなかった(一般化Wilcoxon検定)。なお、治験実施計画書から逸脱した症例数は89例(26.7%)であった。

■主要な3症状(発熱、頭痛および筋肉痛)の軽減率(薬剤群による比較)

薬剤群	累積軽減率%(n=軽減人数)								
	初診日	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目
リレンザ20mg/日群 (n=101)	4.0 (n=4)	13.9 (n=10)	32.7 (n=19)	62.4 (n=30)	78.2 (n=16)	86.1 (n=8)	94.1 (n=8)	97.0 (n=3)	97.0 (n=0)
リレンザ40mg/日群 (n=110)	0.0 (n=0)	13.6 (n=15)	35.5 (n=24)	58.2 (n=25)	78.2 (n=22)	87.3 (n=10)	90.0 (n=3)	94.5 (n=5)	94.5 (n=0)
プラセボ群 (n=107)	0.9 (n=1)	10.3 (n=10)	27.1 (n=18)	56.1 (n=31)	74.8 (n=20)	86.0 (n=12)	87.9 (n=2)	93.5 (n=6)	96.3 (n=3)

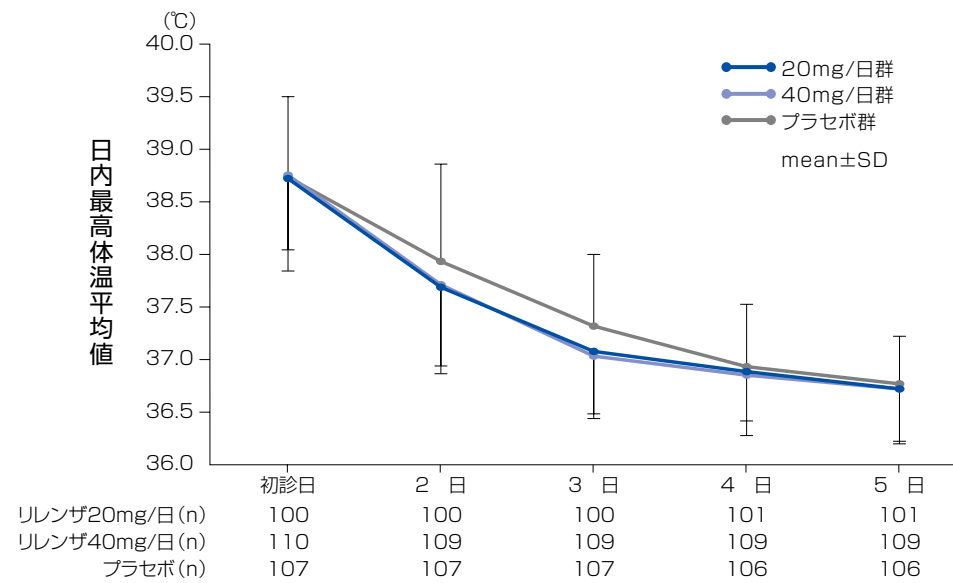
*中央値:被験者の50%が「軽減」と評価されるまでに要した時間(日数)

1) 松本慶蔵他:化学療法の領域 16(S-1); 3, 2000

●本剤の日本における治療に用いる場合の承認用量は、1回10mg(5mgプリスターを2プリスター)を1日2回、5日間、専用の吸入器を用いて吸入する。

日内最高体温は、2日目および3日目においてリレンザ吸入投与群はプラセボ群に比し速やかな低下がみられた。

■日内最高体温の推移



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

■主要な5症状(発熱、頭痛、筋肉痛、咳および咽頭痛)の軽減率(薬剤群による比較)

薬剤群	累積軽減率% (n = 軽減人数)								
	初診日	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目
リレンザ20mg/日群 (n=55)	0.0 (n=0)	3.6 (n=2)	14.5 (n=6)	25.5 (n=6)	32.7 (n=4)	45.5 (n=7)	60.0 (n=8)	69.1 (n=5)	78.2 (n=5)
リレンザ40mg/日群 (n=63)	0.0 (n=0)	6.3 (n=4)	20.6 (n=9)	33.3 (n=8)	52.4 (n=12)	66.7 (n=9)	74.6 (n=5)	79.4 (n=3)	84.1 (n=3)
プラセボ群 (n=54)	0.0 (n=0)	3.7 (n=2)	5.6 (n=1)	20.4 (n=8)	35.2 (n=8)	46.3 (n=6)	57.4 (n=6)	61.1 (n=2)	64.8 (n=2)

■安全性: 試験期間中に認められた有害事象*の各群における発現率はリレンザ40mg/日群に111例中30例(27.0%)、リレンザ20mg/日群に103例中29例(28.2%)、プラセボ群に110例中30例(27.3%)であった。このうち、重篤な有害事象はリレンザ20mg/日群2例(発熱による入院1例、気管支炎による入院1例)、リレンザ40mg/日群2例(喘息発作による入院1例、扁桃炎の摘出手術のための入院1例)、プラセボ群1例(胃腸炎による入院)であったが、リレンザ20mg/日群における発熱を除き、いずれも薬剤との因果関係は否定された。

*有害事象: 医薬品が投与された患者に生じたすべての好ましくない、または意図しない疾病、またはその徴候(臨床検査値異常を含む)をいい、医薬品との因果関係の有無は問わないものである。

1) 松本慶蔵他: 化学療法の領域 16 (S-1); 3, 2000

●本剤の日本における治療に用いる場合の承認用量は、1回10mg (5mgブリスターを2ブリスター)を1日2回、5日間、専用の吸入器を用いて吸入する。

3.海外(南半球・欧州・北米)における第Ⅲ相臨床試験[海外データ]^{2)~4)}

A型またはB型インフルエンザウイルス感染症に対するリレンザ20mg/日吸入投与の有効性、安全性についてのプラセボ対照二重盲検比較試験

対象:	実施地域	南半球	欧州	北米
対象年齢		12歳以上	12歳以上*	12歳以上
投与した全例		455例	356例	777例
インフルエンザウイルスの感染が確認された症例		321例	277例	569例

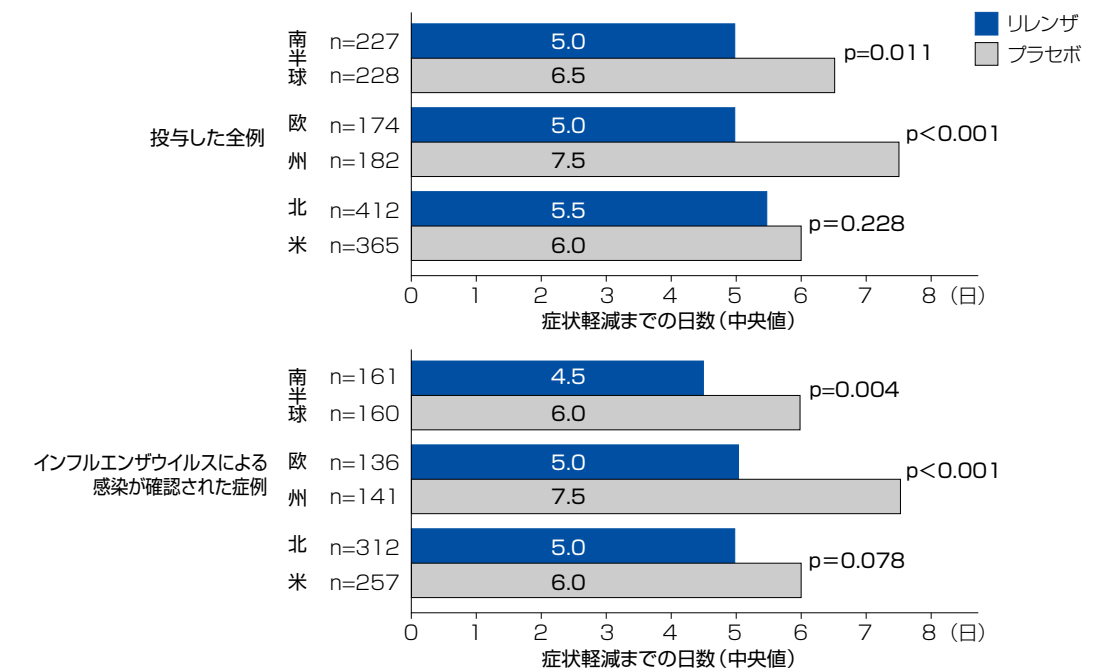
*いくつかの施設においては18歳以上

■方法: 対象患者を以下の2群に無作為に割り付け、主要な5症状(発熱、頭痛、筋肉痛、咽頭痛及び咳)の軽減までに要した時間(日数)を比較した。
リレンザ群: リレンザ10mgを1日2回、5日間吸入投与
プラセボ群: プラセボ

■主要評価項目の結果:

南半球、欧州の試験ではリレンザ群はプラセボ群に比し、症状軽減までの日数を有意に短縮したが、北米の試験では両群間に統計学的な有意差はみられなかった。

■症状軽減までの日数(中央値*)



*中央値: 被験者の50%が「軽減」と評価されるまでに要した時間(日数)
検定法: wilcoxon rank-sum test検定

2) The MIST : Lancet 352 ; 1877, 1998
3) Mäkelä, M.J. et al : Journal of Infection 40 ; 42, 2000
4) 社内資料

南半球、欧州および北米の試験において、A型あるいはB型インフルエンザの感染が確認された患者における発熱、頭痛、筋肉痛、咽頭痛および咳症状の軽減に要した日数(中央値*)を以下に示した。なお、B型インフルエンザウイルス感染症に対する効果を確認するには十分な症例数が収集されなかった。

■ウイルス型別の症状の軽減に要した日数の中央値*

インフルエンザウイルスの型	リレンザ群	プラセボ群	日数の差
A型	5.0日 (n=544)	6.5日 (n=493)	1.5日
B型	4.5日 (n=63)	6.5日 (n=64)	2.0日

*中央値:被験者の50%が「軽減」と評価されるまでに要した時間(日数)

■副次的な評価項目の結果:

インフルエンザウイルスの感染が確認された症例を対象に、リレンザ20mg/日吸入における症状軽減までの日数をプラセボを対照とし、インフルエンザにおける一般的な症状である咳と発熱の軽減および二次的な合併症(気管支炎、肺炎および副鼻腔炎等)の併発率について以下に示した。

■咳と発熱の軽減および二次的な合併症の併発率

試験	咳の軽減日(中央値*)		発熱の軽減日(中央値*)		合併症併発率**	
	リレンザ群	プラセボ群	リレンザ群	プラセボ群	リレンザ群	プラセボ群
南半球	3.0日	3.8日	1.0日	1.5日	24%	30%
欧州	3.0日	4.0日	1.5日	2.0日	24%	33%
北米	3.0日	4.5日	1.5日	1.5日	15%	22%

*中央値:被験者の50%が「軽減」と評価されるまでに要した時間(日数)
**呼吸器系、循環器系、耳鼻咽喉頭部位の感染およびその他の合併症の併発率

■その他の知見:

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

■安全性:いずれの試験においても有害事象の発現率にリレンザ群とプラセボ群で差がなかった。

		リレンザ		プラセボ	
		投与中	投与後	投与中	投与後
南半球	有害事象発現例数(%)	83(37%)	33(15%)	98(43%)	48(21%)
リレンザ(n=227)	薬剤に関連があると判定された有害事象発現例数(%)	27(12%)	6(3%)	28(12%)	2(1%)
プラセボ(n=228)	有害事象発現例数(%)	44(25%)	34(20%)	63(35%)	34(19%)
欧州	有害事象発現例数(%)	12(7%)	1(1%)	12(7%)	5(3%)
リレンザ(n=174)	薬剤に関連があると判定された有害事象発現例数(%)	126(31%)	106(26%)	136(37%)	80(22%)
プラセボ(n=182)	有害事象発現例数(%)	35(8%)	7(2%)	24(7%)	3(1%)
北米	有害事象発現例数(%)	126(31%)	106(26%)	136(37%)	80(22%)
リレンザ(n=412)	薬剤に関連があると判定された有害事象発現例数(%)	35(8%)	7(2%)	24(7%)	3(1%)
プラセボ(n=365)	有害事象発現例数(%)	126(31%)	106(26%)	136(37%)	80(22%)

2) The MIST : Lancet 352 ; 1877, 1998
3) Mäkelä, M.J. et al : Journal of Infection 40 ; 42, 2000
4) 社内資料

4.ハイリスク患者に対する臨床試験 [海外データ]

慢性呼吸器疾患(喘息/慢性閉塞性肺疾患)を基礎疾患にもつ患者での臨床試験成績⁵⁾

■対象:気管支喘息または慢性閉塞性肺疾患を基礎疾患にもつA型またはB型インフルエンザウイルス感染患者(12歳以上) 525例

■方法:南半球、欧州、および北米にて主要な5症状(発熱、頭痛、筋肉痛、咽頭痛及び咳)の軽減に要した時間(日数)を以下の2群で比較した。
リレンザ群:リレンザ10mgを1日2回、5日間吸入投与
プラセボ群:プラセボ

■結果:投与した全例では、リレンザ群はプラセボ群に比し、軽減までの日数を1.0日短縮していたが、統計学的な有意差はみられなかった。なお、インフルエンザウイルスの感染が確認された症例でリレンザ群はプラセボ群に比し、1.5日(p=0.009)の有意な短縮がみられた。

■発熱、頭痛、筋肉痛、咽頭痛および咳の5症状の軽減に要した日数の中央値*

解析集団	リレンザ群	プラセボ群	日数の差	p値**
投与した全例	6.0日 (n=262)	7.0日 (n=263)	1.0日	0.123
インフルエンザウイルスの感染が確認された症例	5.5日 (n=160)	7.0日 (n=153)	1.5日	0.009

*中央値:被験者の50%が「軽減」と評価されるまでに要した時間(日数)
**Wilcoxon rank sum test

■安全性:有害事象***の発現率は、投与中においてリレンザ群38%(99/261例)、プラセボ群42%(111/263例)、投与後においてリレンザ群43%(112/261例)、プラセボ群35%(92/263例)といずれも両群で同程度であった。薬剤に関連があると判定された有害事象は投与中においてリレンザ群9%(23/261例)、プラセボ群9%(23/263例)であり、投与後においてリレンザ群1%未満(2/261例)、プラセボ群2%(6/263例)であった。主な有害事象は、喘息、副鼻腔炎、気管支炎であり、両群間に差はみられなかった。

***有害事象:医薬品が投与された患者に生じたすべての好ましくない、または意図しない疾病、またはその徴候(臨床検査値異常を含む)をいい、医薬品との因果関係の有無は問わないものである。

5) Murphy K.R. et al : Clin Drug Invest 20 (5) ; 337, 2000

●使用上の注意 1.重要な基本的注意 (一部抜粋)
本剤の高齢者、糖尿病を含む慢性代謝性疾患、高血圧を除く循環器疾患あるいは免疫低下状態の患者等、気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患のある患者に対する使用経験は少ない。

■肺機能に対する検討の結果：

肺機能の指標として、試験期間中の朝と夜の最大呼気流量(PEFR)の変化量(患者測定)と1秒量(FEV1.0)(1日目、6日目、28日目に医療機関にて測定)を用いた。

リレンザ吸入中の最大呼気流量(PEFR)の平均値は、プラセボ群に比し良好に推移し、投与開始後6日目および28日目で肺機能が投与開始前より1秒量(FEV1.0)あるいは最大呼気流量(PEFR)が20%を超えて低下した患者の頻度はリレンザ群とプラセボ群間に差はみられなかった。

65歳以上、慢性呼吸器疾患、高血圧を除く心循環器系疾患、糖尿病、免疫不全状態のいずれかに該当するハイリスク患者での臨床試験成績⁶⁾

■対象：ハイリスクと定義されているA型またはB型インフルエンザウイルス感染患者(65歳以上、慢性呼吸器疾患、高血圧を除く心循環器系疾患、糖尿病、免疫不全状態のいずれかに該当)321例

■方法：南半球、欧州、および北米の第Ⅲ相臨床試験(3試験)、欧州および北米で実施された小児臨床試験、南半球での第Ⅱ相臨床試験、予防検討のための家族内予防試験(予防試験に組み入れた後インフルエンザに罹患した患者)からハイリスク患者を抽出し、以下の2群で比較した。

リレンザ群：リレンザ10mgを1日2回、5日間吸入投与

プラセボ群：プラセボ

■結果：リレンザ群の発熱、頭痛、筋肉痛、咽頭痛および咳の5症状の全ての症状が軽減するまでの日数は、プラセボ群に比し、投与した全例で1.5日(p=0.046)、インフルエンザウイルスの感染が確認された症例で2.5日(p=0.015)の有意な短縮がみられた。

■発熱、頭痛、筋肉痛、咽頭痛および咳の5症状の軽減に要した日数の中央値*

解析集団	リレンザ群	プラセボ群	日数の差	p値**
投与した全例	5.5日(n=154)	7.0日(n=167)	1.5日	0.046
インフルエンザウイルスの感染が確認された症例	5.0日(n=105)	7.5日(n=122)	2.5日	0.015

*中央値：被験者の50%が「軽減」と評価されるまでに要した時間(日数)

**Generalized Wilcoxon test

リレンザ群の日常生活に復帰するまでに要した日数は、プラセボ群に比し、投与した全例、インフルエンザウイルスの感染が確認された症例ともに有意な短縮がみられた。

■日常生活に復帰するまでに要した日数の中央値*

解析集団	リレンザ群	プラセボ群	日数の差	p値**
投与した全例	7.0日(n=154)	9.0日(n=167)	2.0日	0.023
インフルエンザウイルスの感染が確認された症例	7.0日(n=105)	10.0日(n=122)	3.0日	0.022

*中央値：被験者の50%が「軽減」と評価されるまでに要した時間(日数)

**Generalized Wilcoxon test

6) Lalezari, J. et al : Arch Intern Med, 161 ; 212, 2001

5) Murphy K.R. et al : Clin Drug Invest 20 (5) ; 337, 2000

●使用上の注意 1.重要な基本的注意(一部抜粋)

本剤の高齢者、糖尿病を含む慢性代謝性疾患、高血圧を除く循環器疾患あるいは免疫低下状態の患者等、気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患のある患者に対する使用経験は少ない。

また抗生物質による治療を必要とした二次的な合併症の発現率は、プラセボ群に比し、投与した全例、インフルエンザウイルスの感染が確認された症例ともに有意に低かった。

■抗生物質による治療を必要とした二次的な合併症の発現率

解析集団	リレンザ群	プラセボ群	相対リスク	p値*
投与した全例	16% (24/154例)	25% (41/167例)	0.63	0.042
インフルエンザウイルスの感染が確認された症例	13% (14/105例)	24% (29/122例)	0.57	0.045

*Mantel-Haenszel test

■安全性：有害事象**の発現率は、リレンザ群で39% (60/154例)、プラセボ群で43% (72/167例)であった。最も多くみられた事象は「喘息症状の悪化/喘息症状の増加」であり、リレンザ群で7% (11/154例)、プラセボ群で14% (24/167例)であった。

■いずれかの投与群で5例以上発現した有害事象の比較

有害事象	リレンザ群 (n=154)	プラセボ群 (n=167)
有害事象発現例数 (発現率)	60 (39%)	72 (43%)
喘息症状の悪化/喘息症状の増加	11 (7%)	24 (14%)
気管支炎	7 (5%)	11 (7%)
嘔吐	5 (3%)	5 (3%)
めまい	5 (3%)	3 (2%)
肺炎	6 (4%)	1 (<1%)
下気道感染症	0	5 (3%)
咳	0	6 (4%)

また、ハイリスク患者のうち慢性呼吸器疾患を有している集団(リレンザ群109例、プラセボ群113例)での有害事象の発現率は、リレンザ群で41% (45/109例)、プラセボ群で45% (51/113例)、65歳以上の高齢者の集団(リレンザ群36例、プラセボ群40例)においては、リレンザ群で39% (14/36例)、プラセボ群で45% (18/40例)であった。

**有害事象：医薬品が投与された患者に生じたすべての好ましくない、または意図しない疾病、またはその徴候(臨床検査値異常を含む)をいい、医薬品との因果関係の有無は問わないものである。

6) Lalezari, J. et al : Arch Intern Med, 161 ; 212, 2001

●使用上の注意 1.重要な基本的注意 (一部抜粋)

本剤の高齢者、糖尿病を含む慢性代謝性疾患、高血圧を除く循環器疾患あるいは免疫低下状態の患者等、気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患のある患者に対する使用経験は少ない。

5.小児を対象とした臨床試験

1)国内⁷⁾

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

2)海外⁸⁾

5～12歳までの小児を対象とし、リレンザ吸入(20mg/日)5日間投与の有効性、安全性をプラセボ対照二重盲検試験において検討した。主要評価項目であるインフルエンザ主要症状の軽減[体温(耳内)37.8℃未満、咳「なし」又は「軽度」、筋肉痛・関節痛、咽頭痛、熱感・悪寒及び頭痛「なし/少々症状あるが気にならない」の状態が24時間以上持続した場合を軽減と定義]までに要した日数(中央値)は、インフルエンザウイルスの感染が確認された集団において、リレンザ投与群がプラセボ投与群に比し有意に短かった(p<0.001)。

■インフルエンザ主要症状の軽減に要した日数の中央値(海外試験)

解析集団	リレンザ群	プラセボ群	日数の差	p値*(95%信頼区間)
インフルエンザウイルスの感染が確認された症例	4.0日(n=164)	5.25日(n=182)	1.25日	<0.001(0.5, 2.0)

*Wilcoxon rank sum test

7) 社内資料

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

●使用上の注意 5.小児への投与 (一部抜粋)

低出生体重児、新生児、乳児又は4歳以下の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

6. 予防を対象とした臨床試験

1) 国内⁹⁾

18歳以上の医療機関の従事者を対象とし、リレンザ吸入(10mg/日)28日間投与による予防試験(プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験)を実施した。その結果、インフルエンザ様症状の発現(発熱(37.5℃以上)、発熱感、咳、頭痛、咽頭痛、筋肉・関節痛のうち2つ以上の症状の発現)及びインフルエンザウイルス感染が確認された患者の割合は、リレンザ群1.9%(3/160)、プラセボ群3.8%(6/156)であった(p=0.331、Fisherの正確検定)。

9) 社内資料

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

- リレンザは既に本邦でも治療の効能・効果を有しており、予防の際には治療時よりもより少ないウイルス量を標的とする。
- リレンザは、生体そのものではなく生体内に存在するウイルスに作用することから、吸入がうまく出来れば、民族等による差は少ないと考えられ、海外臨床試験成績からその有効性は確認できる。
- 既存のインフルエンザウイルス感染症の予防薬に耐性株の出現も報告されており¹⁰⁾、予防薬の選択肢を増やすことの公衆衛生上の意義は大きいと考えられる。

10) 松本 慶蔵: VIRUS REPORT, 3(11), 62-75, 2006

2) 海外

(1) 家族内における感染予防¹¹⁾

家族内においてインフルエンザ感染症患者が確認されてから、家族全員(5歳以上)をリレンザ10mg1日1回又はプラセボ1日1回、10日間吸入のいずれかに割り付け、予防効果を比較した。その結果、インフルエンザ様症状の発現(口腔体温37.8℃以上又は発熱感、咳、頭痛、咽頭痛、筋肉痛のうち2つ以上の症状の発現)及びインフルエンザウイルス感染が確認された患者が1例以上認められた家族の割合は、以下のとおりであった。

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

試験	リレンザ群	プラセボ群	p値*
NAI30010	4% (7/169家族)	19% (32/168家族)	<0.001
NAI30031	4% (10/245家族)	19% (46/242家族)	<0.001

*Gart及びCoxの正確検定

11) 社内資料

(2) 同一地域に居住している被験者における感染予防¹²⁾

インフルエンザ感染症の発生が認められている地域を対象に、リレンザ10mg1日1回又はプラセボ1日1回、28日間吸入のいずれかに割り付け、予防効果を比較した。その結果、インフルエンザ様症状の発現(口腔体温37.8℃以上又は発熱感、咳、頭痛、咽頭痛、筋肉痛のうち2つ以上の症状の発現)及びインフルエンザ感染が確認された患者の割合は、以下のとおりであった。

12) 社内資料

- 本剤の日本における予防に用いる場合の承認用量は、1回10mg(5mgブリスターを2ブリスター)を1日1回、10日間、専用の吸入器を用いて吸入する。
- 本剤を予防に用いる場合には、原則として、インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者である下記の者を対象とする。
 - (1) 高齢者(65歳以上)
 - (2) 慢性心疾患患者
 - (3) 代謝性疾患患者(糖尿病等)
 - (4) 腎機能障害患者
- 取扱い上の注意 保険給付上の注意: 本剤は、予防目的で使用した場合は保険給付されません。

14) 社内資料

■インフルエンザウイルス感染症患者の割合(海外予防試験)

試験*	リレンザ群	プラセボ群	p値**
NAIA3005	2.0% (11/553)	6.1% (34/554)	<0.001
NAI30034	0.2% (4/1678)	1.4% (23/1685)	<0.001

*NAIA3005:共通の大学に属する18歳以上の者を対象とした試験。
NAI30034:共通のコミュニティに属する高齢者(65歳以上)、糖尿病を有する患者、慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患患者等のハイリスク患者を対象とした試験。

**Gart及びCoxの正確検定

12) 社内資料

(3) 介護施設内における感染予防¹³⁾

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

■インフルエンザ感染症患者の割合(海外予防試験)

試験	リレンザ群	対照群*	p値**
NAIA3003	4% (7/184)	8% (16/191)	0.085
NAIA3004	6% (15/240)	9% (23/249)	0.355

*NAIA3003:A型インフルエンザに対してリマンタジン、B型インフルエンザに対してプラセボを投与。
NAIA3004:A型インフルエンザ及びB型インフルエンザのいずれに対してもプラセボを投与。

**Gart及びCoxの正確検定

13) 社内資料

7. 本邦にて実施された市販後調査成績¹⁴⁾

インフルエンザウイルス感染症に対するリレンザの有効性を確認するために、インフルエンザ迅速診断キットの検査結果が陽性であった15歳以上の成人患者を対象とした市販後調査を実施した。その結果、リレンザ投与群及びリン酸オセルタミビル投与群における有効性に関する以下の各評価項目の中央値に差はみられなかった。

1) インフルエンザ主要症状が軽減するまでの所要日数

インフルエンザ主要症状(さむけ・発汗、頭痛、のどの痛み、筋肉又は関節の痛み、咳)が軽減するまでの所要日数(中央値)は、リレンザ投与群(n=421)、リン酸オセルタミビル投与群(n=341)ともに3日であった。

2) 解熱までの所要日数

解熱(体温37.0℃未満)までの所要日数(中央値)は、リレンザ投与群(n=387)、リン酸オセルタミビル投与群(n=312)ともに2日であった。

3) インフルエンザ主要症状軽減及び解熱までの所要日数

インフルエンザ主要症状の軽減及び解熱までの所要日数(中央値)は、リレンザ投与群(n=359)、リン酸オセルタミビル投与群(n=288)ともに3日であった。

14) 社内資料

8.臨床薬理[海外データ]

1) ワクチンによる抗ヘマグルチニン抗体産生に対する影響¹⁵⁾

リレンザをインフルエンザワクチンと併用投与したとき、ワクチンに含まれるインフルエンザウイルスの赤血球凝集素(HA)に対する抗体産生反応への影響を検討したところ、リレンザは抗体産生応答に影響を与えなかった。

■対象:健康成人

■方法:インフルエンザワクチン接種後に、リレンザ群(1日1回5mg・2吸入)かプラセボ群に無作為に被験者を割り付け、28日間吸入投与した。

■ワクチン接種2および4週間後に赤血球凝集阻止(HAI)価が4倍以上上昇した被験者の割合(ITT群)

	HAI価が4倍以上上昇した被験者数	
	リレンザ群(n=70)	プラセボ群(n=68)
接種2週後		
B型株	38/70 (54%)	40/67 (60%)
A型株(H1N1)	58/70 (83%)	50/67 (75%)
A型株(H3N2)	55/70 (79%)	43/67 (64%)
接種4週後		
B型株	37/70 (53%)	39/68 (57%)
A型株(H1N1)	56/70 (80%)	48/68 (71%)
A型株(H3N2)	52/70 (74%)	42/68 (62%)

ITT群:リレンザ群またはプラセボ群に割り付けられた、ワクチン接種前および接種後のHAI価のデータが揃っている全ての症例群

15) Webster A. et al : Clin. Pharmacokinet, 36 (Suppl 1) , 51-58, 1999

●本剤の日本における治療に用いる場合の承認用量は、1回10mg(5mgブリスターを2ブリスター)を1日2回、5日間、専用の吸入器を用いて吸入する。

2) ウイルス放出量抑制効果¹⁶⁾

実験的にインフルエンザウイルス株A/Texas/91(H1N1)を鼻腔内に接種した被験者(健康成人69例)に対し、本剤を鼻腔内投与したときのウイルス放出量の抑制効果を検討したところ、本剤投与群においてはウイルス接種1日後から4日間リレンザ鼻腔内投与を開始した場合(リレンザ早期投与群)およびウイルス接種2日後から4日間投与した場合(リレンザ後期投与群)のいずれにおいても、プラセボに比し、ウイルス放出量を有意に低下させた。特に、リレンザ早期投与群においては、総ウイルス放出量をプラセボに比し87%抑制し(p<0.001*)、ピーク時のウイルス放出量を99%抑制した(p<0.001*)。

* Wilcoxon rank sum test

■方法:以下の3群で比較した。

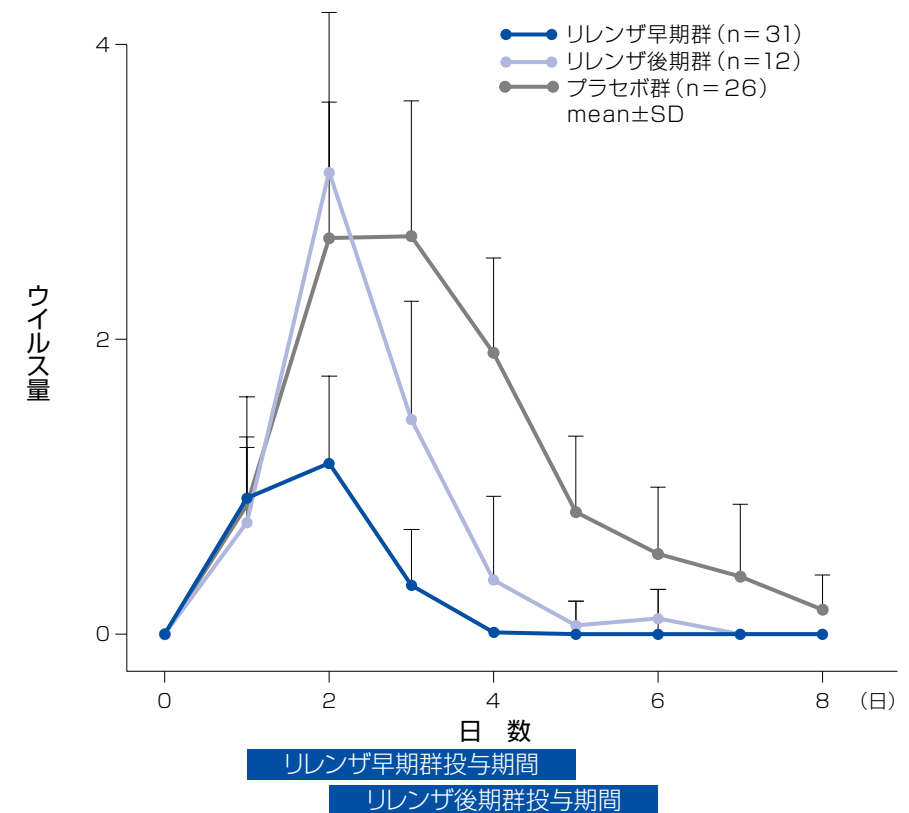
リレンザ早期群:インフルエンザウイルスを鼻腔内に接種後、リレンザを1日目より4日間、1日16mgを1日2回または6回鼻腔内投与した。

リレンザ後期群:インフルエンザウイルスを鼻腔内に接種後、リレンザを2日目より4日間、1日16mgを1日2回または6回鼻腔内投与した。

プラセボ群:プラセボを1日2回または6回、4日間鼻腔内投与した。

■ウイルス放出量抑制効果

(log₁₀ TCID₅₀/mL)



16) Hayden F.G. et al : JAMA, 275, 295-299, 1996

●本剤の日本における予防に用いる場合の承認用量は、1回10mg(5mgブリスターを2ブリスター)を1日1回、10日間、専用の吸入器を用いて吸入する。

1.臨床試験における安全性[国内]¹⁷⁾

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

	1%以上	1%未満	頻度不明
過敏症*			発疹、蕁麻疹、顔面浮腫
精神神経系	頭痛(1.0%)	手指のしびれ感、不眠症	
消化器	下痢(1.0%)	咽喉乾燥、口渇、口内炎、舌あれ、食欲不振、胃部不快感、悪心・嘔吐	
呼吸器	嘔声(1.0%)	咽喉刺激感、鼻道刺激感、喘鳴、鼻出血、鼻漏、痰	
感覚器		耳鳴、嗅覚障害	
循環器		動悸	
全身症状		発汗、発熱、頸部痛、背部痛	

*このような場合には投与を中止すること。

■国内臨床試験における有害事象** (発現頻度1.5%以上***)

有害事象	リレンザ群		プラセボ群 (n=149)
	10mg1日2回吸入(n=140)	全投与例*(n=291)	
咳	2%	3%	6%
鼻汁	—	2%	1%
喀痰	3%	3%	2%
膿性痰	2%	1%	—
咽頭痛	4%	3%	3%
嘔声	2%	2%	<1%
下痢・軟便	6%	7%	11%
嘔気	2%	3%	5%
嘔吐	—	<1%	4%
胃痛	—	<1%	2%
腹痛	<1%	1%	2%
食欲不振	<1%	1%	3%
頭痛	5%	4%	3%
筋肉痛	2%	1%	4%
関節痛	3%	1%	4%
腰痛	2%	1%	<1%
全身倦怠感	2%	3%	3%
悪寒	2%	2%	1%
発熱	4%	4%	5%
発熱感	1%	2%	<1%

*40mg/日111例、吸入・鼻腔内噴霧40例を含む。

**有害事象:医薬品が投与された患者に生じたすべての好ましくない、または意図しない疾病、またはその徴候(臨床検査値異常を含む)をいい、医薬品との因果関係の有無は問わないものである。

***リレンザ群(10mg1日2回吸入、全投与例)もしくはプラセボ群いずれかの群で発現頻度が1.5%以上の有害事象

使用成績調査及び特定使用成績調査5393例中、68例(1.3%)に副作用が報告された。その主なものは下痢13例(0.24%)、発疹7例(0.13%)、悪心・嘔吐7例(0.13%)、嗅覚障害6例(0.11%)であった(再審査申請時)。

17) 社内資料(1999年)

2.臨床検査値異常[国内]¹⁸⁾

国内臨床試験においては臨床検査実施例280例中24例(8.6%)に41件異常変動が認められた。

試験の区分		発現頻度		
		リレンザ群	プラセボ群	
臨床検査採用例数		280	142	
異常変動*発現例数(%)		24(8.6)	20(14.1)	
異常変動発現件数		41	40	
臨床検査値異常の種類		異常件数/前後実施例数(%)		
血液学的検査	白血球数↑	3/270(1.1)	—	
	↓	2/270(0.7)	6/137(4.4)	
	血小板数↓	3/268(1.1)	1/136(0.7)	
	白血球分画	好酸球↑	2/254(0.8)	0/129
		好中球↑	1/254(0.4)	—
		↓	—	2/129(1.6)
		分葉核↓	0/159	2/81(2.5)
リンパ球↑		1/254(0.4)	2/129(1.6)	
異形リンパ球↑	0/20	1/15**		
血液生化学的検査	総蛋白↓	0/267	1/137(0.7)	
	s-AST(GOT)↑	5/272(1.8)	2/141(1.4)	
	s-ALT(GPT)↑	6/271(2.2)	8/141(5.7)	
	LDH↑	1/258(0.4)	3/134(2.2)	
	Al-P↑	0/266	2/136(1.5)	
	γ-GTP↑	5/256	4/132	
	CPK↑	0/251	1/130(0.8)	
	血清アミラーゼ↑	2/256(0.8)	0/131	
	尿酸↑	1/247(0.4)	0/124	
	総ビリルビン↑	2/260(0.8)	1/136(0.7)	
	総コレステロール↑	1/260(0.4)	0/134	
	TG↑	2/246(0.8)	0/126	
	血糖値↑	1/255(0.4)	—	
	↓	—	1/132(0.8)	
	CRP↑	0/262	1/134(0.7)	
電解質	K↑	0/259	2/137(1.5)	
尿検査	潜血	1/32**	0/21	
	赤血球(尿沈)	2/188(1.1)	0/92	

*臨床検査値異常変動:薬剤との因果関係が否定できない異常変動。
**規定外項目であり、異常変動症例のみ調査したため発現率は表示せず。

18) 社内資料(1999年)

3.有害事象発現頻度[海外データ]¹⁹⁾

■海外臨床試験における有害事象*(発現頻度1.5%以上**)

有害事象	10mg1日2回吸入 (n=1,132)	全投与例*** (n=2,289)
頭痛	2%	2%
下痢	3%	3%
嘔気	3%	3%
嘔吐	1%	1%
鼻症状	2%	3%
気管支炎	2%	2%
咳	2%	2%
副鼻腔炎	3%	2%
耳鼻咽喉感染	2%	1%
めまい	2%	1%

*有害事象:医薬品が投与された患者に生じたすべての好ましくない、または意図しない疾病、またはその徴候(臨床検査値異常を含む)をいい、医薬品との因果関係の有無は問わないものである。

**リレンザ群(10mg1日2回吸入、全投与例)で発現頻度が1.5%以上の有害事象

***吸入・鼻腔内噴霧1,157例を含む。

また国内臨床試験でみられず、海外臨床試験でみられた主な副作用は以下の通りであり、発現頻度はいずれも1%未満であった。

失神、視力障害、喘息、気道出血、味覚障害、うつ状態、激越

19) 社内資料(1999年)

4.小児を対象とした臨床試験における安全性

臨床試験における安全性[国内]²⁰⁾

国内臨床試験において、総症例145例中、3例(2.1%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告され、その内訳は口内炎、顔面浮腫、全身そう痒感(各1例)であった(承認時)。

20) 社内資料

臨床試験における安全性[海外]²¹⁾

海外臨床試験において、ザナミビル群の224例中7例8件(3%)に副作用が報告され、その内訳は下痢、消化不良、嘔気、嘔吐、嘔声、浮動性めまい、胸痛、皮膚炎(各1例)であった(承認時)。

21) 社内資料

5.予防を対象とした臨床試験における安全性²²⁾

臨床試験における安全性[国内]

国内臨床試験において、総症例161例中、2例(1.2%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告され、その内訳は好酸球数増加、血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加(各1例)であった(承認時)。

22) 社内資料

薬物相互作用 (*in vitro*)²³⁾

ザナミビルは静脈内投与後、代謝を受けずに、大部分が尿中に未変化体として排泄される。また、本剤がヒト肝チトクロムP450の各分子種の代謝能に影響を与えないことが、*in vitro*試験で確認されている。

■ヒト肝ミクロソームのチトクロムP450による種々のプローブ基質の代謝に対するザナミビルの抑制率 (*in vitro*)

アインザイム	プローブ基質	ザナミビル適用濃度(μmol/L)時の抑制率*(%)					
		0.1	1	10	100	250	500
1A1	エトキシシゾルフィン	9	NE	NE	NE	16	14
1A2	フェナセチン	NE	11	NE	NE	NE	NE
2A6	クマリン	NE	NE	NE	NE	NE	6
2C9	トルブタミド	NE	NE	NE	NE	NE	NE
2C18	メフェニトイン	NE	NE	NE	NE	NE	NE
2D6	ブフラロール	NE	NE	NE	NE	NE	NE
2E1	クロルゾキサゾン	5	NE	NE	NE	NE	NE
3A4	ミダゾラム	NE	15	11	NE	NE	NE

NE=影響なし(抑制率<5%)
* : 溶媒対照に対する抑制率

その他の薬物速度論的パラメータ

血漿蛋白結合率:14%以下 (*in vitro*)¹⁸⁾

18) 社内資料 (1999年)

23) Daniel M. J. et al : Clin. Pharmacokinet, 36 (Suppl 1), 41-50, 1999

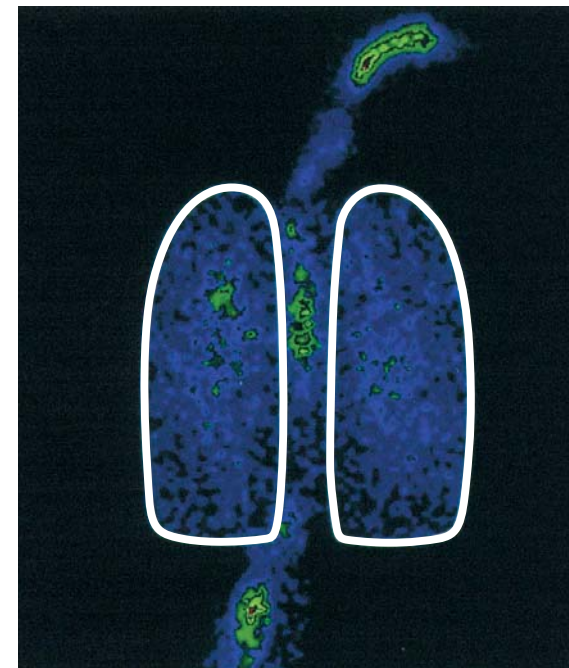
リレンザ吸入投与時の薬物動態

リレンザは専用吸入器(ディスクヘラー®)を用いて吸入投与し、投与直後に広く気道に分布する。薬剤は気道にて吸収されたのち血中に入るが、リレンザは肝で代謝されずに尿中に未変化体として速やかに排泄される。また、反復吸入投与において蓄積性は認められていない。吸入時に咽喉頭などに付着した薬剤は嚥下されたのち消化管に入るが、本剤は消化管でほとんど吸収されずに(絶対的生物学的利用率:約2%)、未変化体のまま糞便中に排泄される。気道から吸収された薬剤と消化管から吸収された薬剤が血中に入り(投与量の10~20%)、血中に入った薬剤量の85~95%が24時間までに尿中に排泄される。

1.健康成人における検討

1) 単回吸入投与時の呼吸器への分布(投与後1分以内) [海外データ]²⁴⁾

健康成人男女12例に^{99m}Tcを使用してリレンザ10mgを単回吸入投与した時の気道内沈着率を検討した結果、77.6%が口腔咽喉頭に沈着したほか、吸入後肺内各区域にも広く分布し、肺内部への到達量は投与量の約13%であった。



24) Cass L.M. et al : Clin. Pharmacokinet, 36 (Suppl 1), 21-31, 1999

●本剤の日本における治療に用いる場合の承認用量は、1回10mg(5mgプリスターを2プリスター)を1日2回、5日間、専用の吸入器を用いて吸入する。

2) 絶対的生物学利用率[海外データ]²⁵⁾

健康成人男女9例にザナミビル溶液50mgを静脈内単回投与あるいはザナミビル溶液500mgを単回経口投与し、投与後24時間までの血漿中ザナミビル濃度データをもとに、静脈内投与に対する経口投与時の生物学利用率を算出した結果、絶対的生物学利用率(消化管からの吸収)は約2%と低値であった。残りは糞中に排泄されるものと考えられた。

また、健康成人男女22例にザナミビル溶液50～600mgまでを単回静脈内投与した結果、投与後24時間までの尿中に未変化体として約85～95%排泄されていることから、本薬は代謝を受けず、主に腎を介して尿中に排泄されることが考えられた。

25) 社内資料 (1997年)

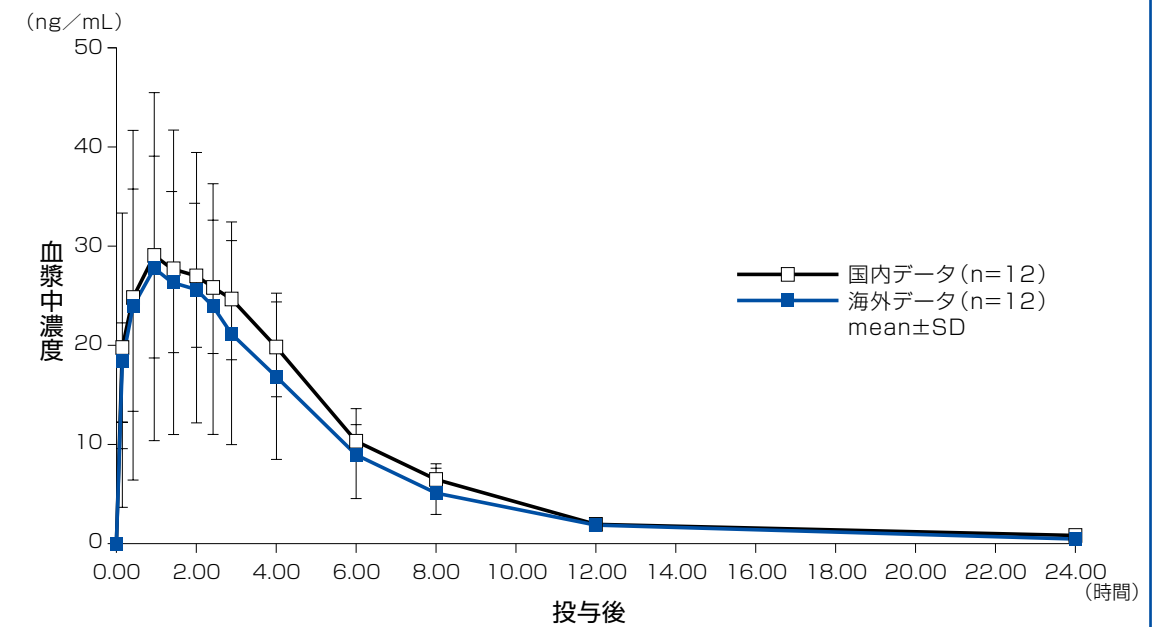
●本剤の日本における治療に用いる場合の承認用量は、1回10mg (5mgブリスターを2ブリスター)を1日2回、5日間、専用の吸入器を用いて吸入する。

3) 血中濃度

(1) 単回吸入投与

国内²⁶⁾ および海外²⁷⁾ の健康成人にリレンザ10mgを単回吸入投与した時の血漿中濃度推移および薬物動態パラメータを以下に示した。

■血漿中濃度の推移



	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
国内データ ¹⁸⁾ (n=12)	29.77±9.74	1.67±0.83	166.78±39.07	2.56±0.56
海外データ ¹⁹⁾ (n=12)	28.96±17.47	1.25±0.50	149.48±79.10	2.48±0.28

18) 社内資料 (1999年)
19) 社内資料 (1999年)
26) 社内資料 (2000年)
27) 社内資料 (2000年)

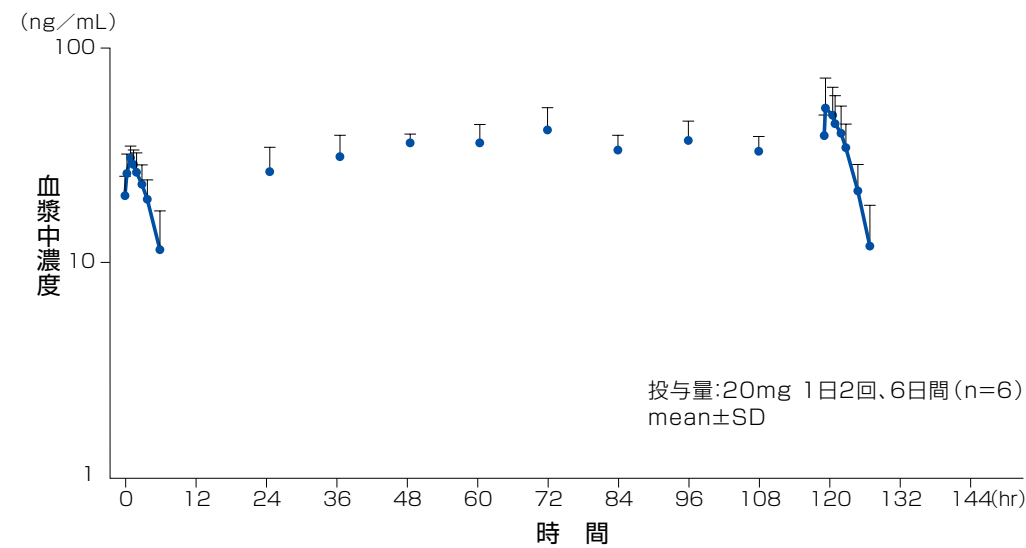
(2) 反復吸入投与^{28), 29)}

健康成人男性6例にリレンザ20mg(5mg×4吸入)を1日2回(朝・夕食後)、6日間反復吸入投与(計11回投与:6日目は朝1回のみ)した。第1日目の初回投与および第6日目の最終投与後、また第2～5日のそれぞれの投与前と投与後1時間に、経時的に測定した血漿中濃度の推移を示した。

その結果、第1日目の初回投与後12時間では全ての被験者で定量限界以下(<10ng/mL)であった。

なお、本試験および海外の健康成人に10mgを1日4回6日間反復吸入投与した試験²⁹⁾において、反復吸入投与による蓄積性は認められなかった。

■健康成人男性に反復吸入投与した時の血漿中ザナミビル濃度の推移



28) 社内資料 (1997年)

29) 社内資料 (1997年)

5) 尿中排泄**単回吸入投与時の排泄率**

国内²⁶⁾ および海外²⁷⁾ の健康成人にリレンザ10mg(5mg×2吸入)を単回吸入投与したとき、投与後24時間までの未変化体の尿中排泄率は国内で投与量の9.63%、海外で7.08%であった。

26) 社内資料 (2000年)

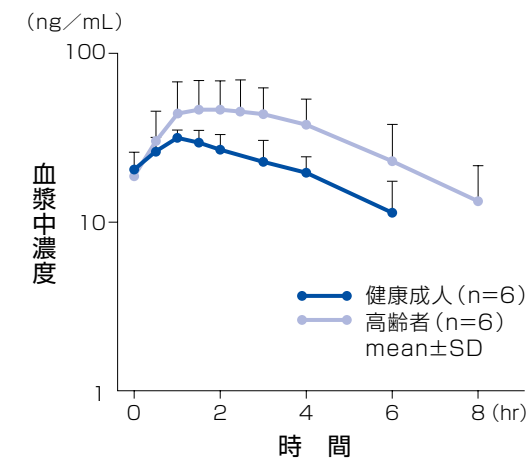
27) 社内資料 (2000年)

- 本剤の日本における予防に用いる場合の承認用量は、1回10mg(5mgブリスターを2ブリスター)を1日1回、10日間、専用の吸入器を用いて吸入する。
- 本剤の日本における治療に用いる場合の承認用量は、1回10mg(5mgブリスターを2ブリスター)を1日2回、5日間、専用の吸入器を用いて吸入する。

2. 高齢者における検討³⁰⁾**1) 単回吸入投与時の血中濃度**

高齢者6例に20mg単回吸入投与した時の血中薬物動態は、健康成人と比較して T_{max} および $T_{1/2}$ に変化を認めず、 C_{max} は約1.5倍、AUCは約1.6倍高かった。

■健康な高齢者に20mg単回吸入投与した時の血漿中濃度の推移



なお、本薬の主要排泄経路は腎であり、血中に移行する薬剤量は投与量の10～20%と比較的に少ないため腎機能障害患者においても投与量の調整は不要であることから、海外では高齢者においても投与量の調整は必要ないとされている。

2) 尿中排泄

65歳以上の疾患を有さない健康な高齢男性6例に、リレンザ20mgを空腹時に、単回吸入投与した結果、投与後24時間までに投与量の約5%が尿中に未変化体として排泄された。

30) 社内資料 (1997年)

- 使用上の注意 3.高齢者への投与 (一部抜粋)
本剤の高齢者に対する国内での使用経験は少ない。
- 本剤の日本における予防に用いる場合の承認用量は、1回10mg(5mgブリスターを2ブリスター)を1日1回、10日間、専用の吸入器を用いて吸入する。

3.腎機能低下時(成人)における検討[海外データ]^{31), 32)}

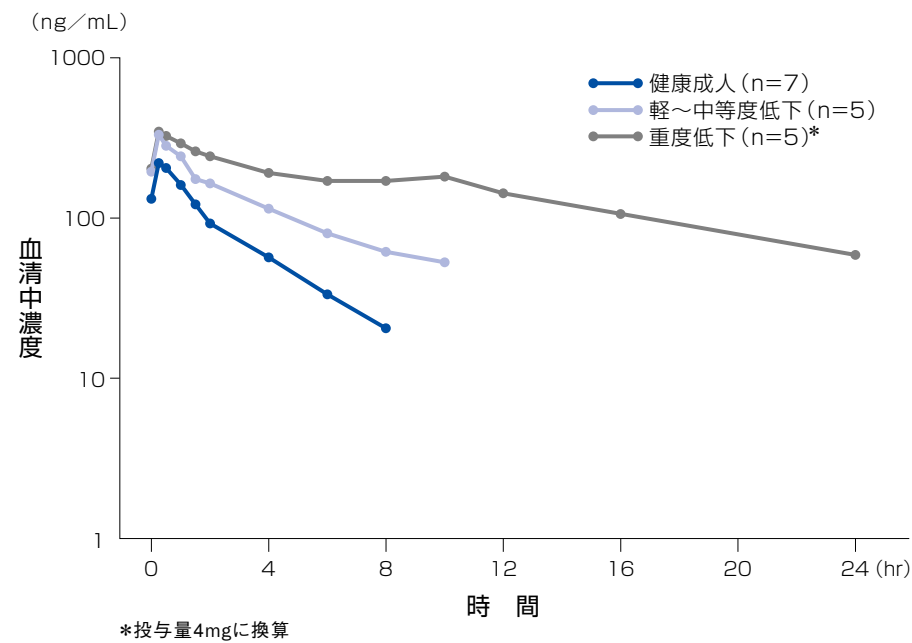
単回静脈内投与

健康成人に比較して、重度の腎機能障害患者(CL_{cr} : 25mL/min未満)で $T_{1/2}$ が約5倍延長し、 $AUC_{0-\infty}$ は約7倍増加した³¹⁾。この重度腎機能障害患者に通常用量(1日10mg、1日2回)を5日間吸入投与した時に推定されるAUCは、健康成人に600mgを1日2回5日間静脈内投与し忍容性を認めた時のAUC(73110ng・hr/mL)の約40分の1であった³²⁾。このことから、海外では投与量の調整を行う必要がないとされている。国内においては腎機能障害患者を対象とした試験は行われていない。なお、透析を必要とするような腎機能障害患者における本剤の有効性、安全性および薬物動態は検討されていない。

1)血中濃度

腎機能の程度をクレアチンクリアランス値(CL_{cr})にて定義して、70mL/minを超え健康成人、25~70mL/minを軽度から中等度腎機能低下、25mL/min未満を重度腎機能低下とし、それぞれの程度によりザナミビル4mg(軽度/中等度)あるいは2mg(重度)を単回静脈内投与した。

■健康成人および腎機能低下成人に4mg静脈内投与した時の血清中濃度



2)尿中排泄

腎機能低下に伴って尿中へのザナミビルの排泄率は低下した。軽~中等度低下で66.1% (採尿区間: 0~10時間)、重度低下で51.1% (採尿区間: 0~24時間)であった。

31) 社内資料 (1997年)

32) 社内資料 (1997年)

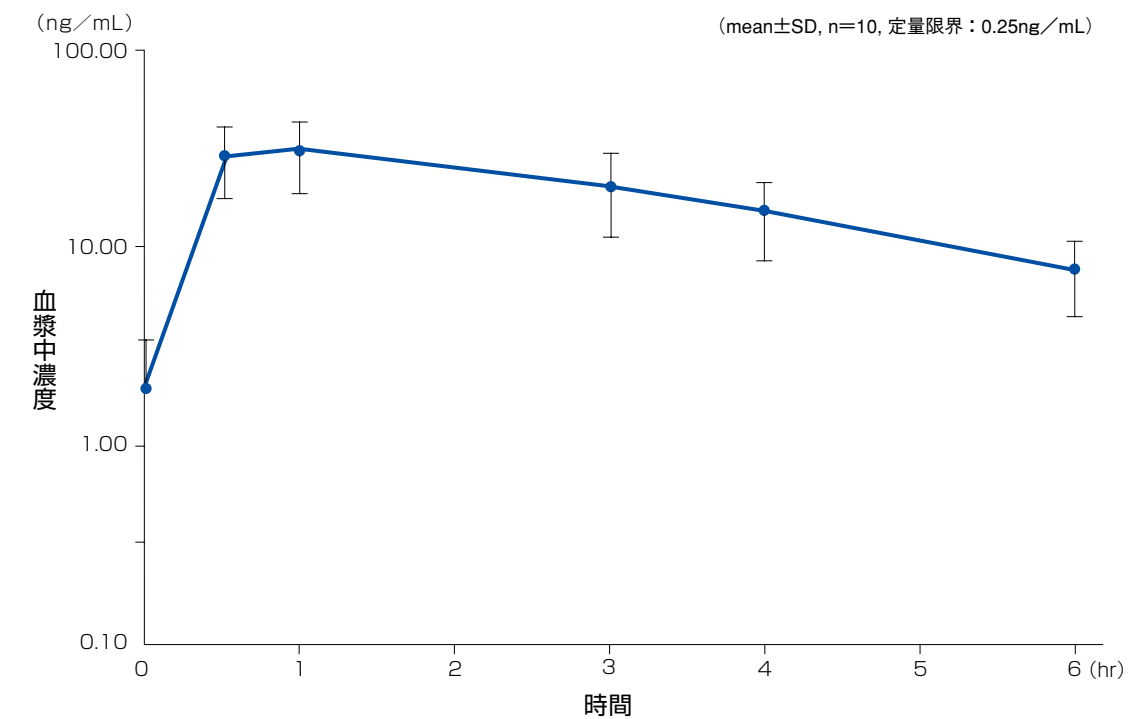
●本剤の日本における治療に用いる場合の承認用量は、1回10mg (5mgプリスターを2プリスター)を1日2回、5日間、専用の吸入器を用いて吸入する。

4.小児における検討[海外データ]³³⁾

1)単回吸入投与時の血中濃度

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

■小児に10mg単回吸入した時の血漿中ザナミビル濃度の推移



また、国内及び海外の小児にリレンザを投与したときの薬物動態パラメータを以下に示した。

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

2)尿中排泄

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

33) 社内資料 (1998年)

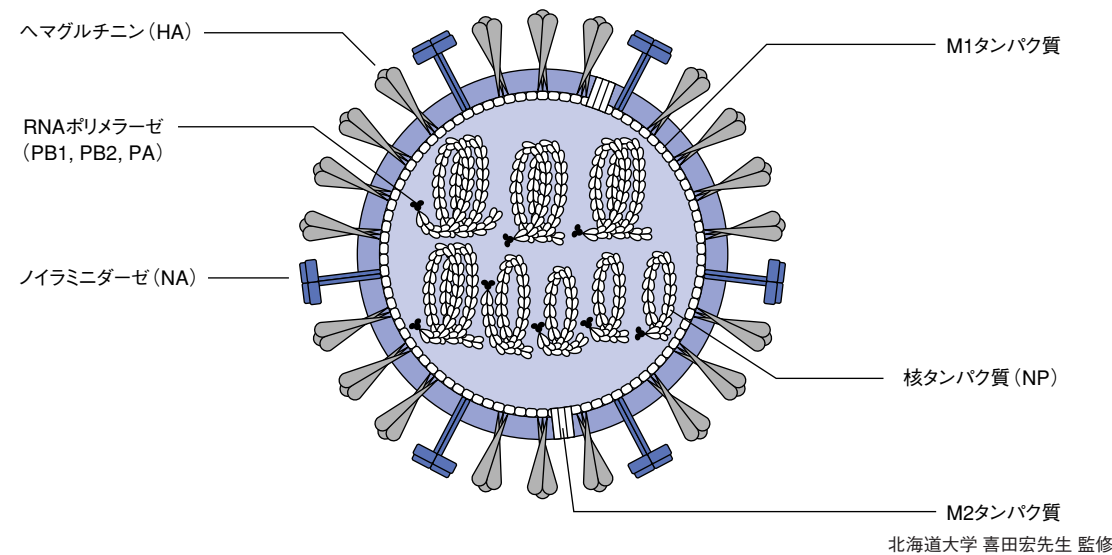
●使用上の注意 5.小児等への投与 (一部抜粋)
 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳以下の幼児に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)。
 ●本剤の日本における予防に用いる場合の承認用量は、1回10mg (5mgプリスターを2プリスター)を1日1回、10日間、専用の吸入器を用いて吸入する。

1.薬効・薬理

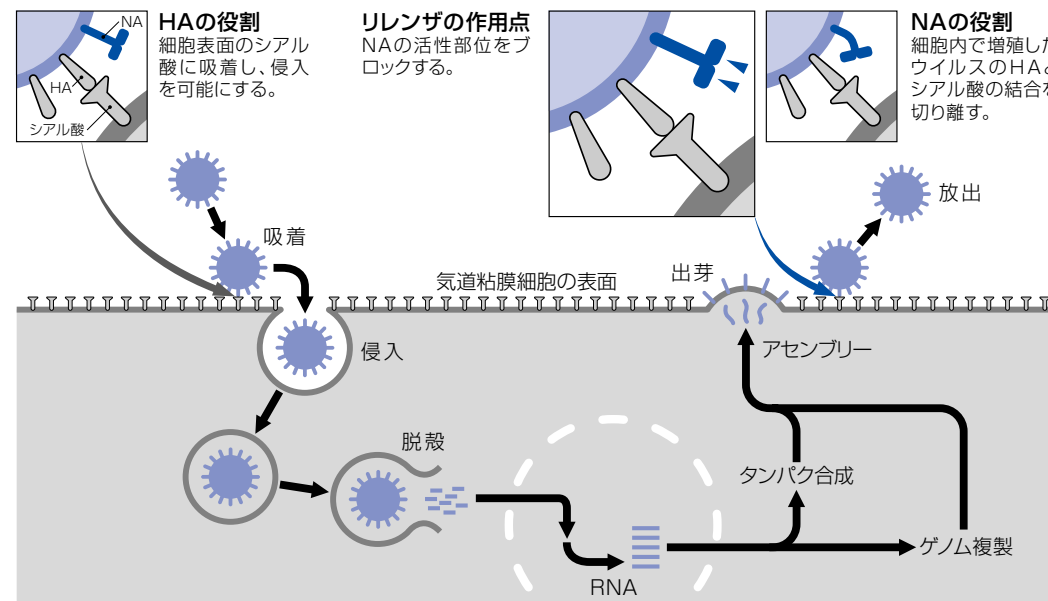
1)作用機序

ノイラミナーゼの役割である感染細胞からのウイルス粒子の遊離(シアル酸の切断)を特異的に阻害することで、A型、B型インフルエンザウイルスの増殖を阻止する。

■ウイルスの構造模式図



■リレンザの作用機序



2)抗ウイルス効果³⁴⁾

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

A型およびB型インフルエンザウイルス海外臨床分離株のNAに対するIC₅₀値は0.00009 μg/mL~0.00051 μg/mL、国内臨床分離株では0.00025 μg/mL~0.003 μg/mLで、国内外のA型およびB型インフルエンザウイルスに対して高いNA阻害作用を示した。

■国内および海外臨床株におけるNA阻害作用 (*in vitro*)

ウイルス株	NA阻害作用 (IC ₅₀ 値)		
	μg/mL	μM	
海外臨床分離株	A/Shandong/9/93 (H3N2)	0.00019	0.00062
	A/Johannesburg/33/94 (H3N2)	0.00018	0.00059
	A/Thessalonika/1/95 (H3N2)	0.00051	0.0017
	A/Nanchang/933/95 (H3N2)	0.00030	0.00099
	A/South Africa/1147/96 (H3N2)	0.00030	0.00095
	A/Sydney/5/97 (H3N2)	0.00046	0.0015
	A/Taiwan/1/86 (H1N1)	0.00018	0.00059
	A/Texas/1/91 (H1N1)	0.00010	0.00034
	A/Bayern/7/95 (H1N1)	0.00009	0.00030
	A/Beijing/262/95 (H1N1)	0.00012	0.00039
	B/Beijing/262/93	0.00019	0.00064
	B/Harbin/7/94	0.00020	0.00064
	B/Lisbon/3/96	0.00040	0.0014
B/Beijing/243/96	0.00030	0.0010	
国内臨床分離株	A/Shimane/285/95 (H1N1)	0.0030	0.01
	A/Kita-Kyushu/836/95 (H1N1)	0.0014	0.0048
	A/Yamanashi/127/95 (H3N2)	0.0019	0.0062
	A/Ehime/41/95 (H3N2)	0.00085	0.0028
	B/Nara/4/95	0.00025	0.00082
	B/Shiga/T15/95	0.00051	0.0017

IC₅₀値:反応速度が対照群の50%となるザナミビルの濃度

34) 社内資料 (1992年)

(2) インフルエンザウイルスに対するプラーク形成抑制作用 (*in vitro*)³⁵⁾

ザナミビルはA型およびB型インフルエンザウイルスのNIMR研究所保存株および臨床分離株によるプラーク形成を用量依存的に抑制し、そのIC₅₀値は0.004 μM~16 μM、IC₉₀値は0.065 μM~>100 μMであった。また、A型およびB型インフルエンザウイルスに対する抗ウイルス活性に顕著な差はみられなかった。

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

ウイルス株	プラーク形成抑制 (IC ₅₀ 、IC ₉₀ 値 (μM))				
	ザナミビル		アマンタジン		
	IC ₅₀ 値	IC ₉₀ 値	IC ₅₀ 値	IC ₉₀ 値	
研究所保存株	A/FM/1/47 (H1N1)	0.004	0.21	5.3	>26.7
	A/Brazil/11/78 (H1N1)	0.014	0.35	7.3	>26.7
	A/Singapore/1/57 (H2N2)	0.014	0.065	3.2	>26.7
	A/AICHI/2/68 (H3N2)	0.014	0.074	4.4	>26.7
	A/Mississippi/1/85 (H3N2)	0.014	0.35	1.1	>26.7
	B/Victoria/102/85	0.005	0.07	>26.7	>26.7
臨床分離株	A/Stockholm/21/90 (H1N1) (c) ¹⁾ (e) ²⁾	0.37 0.05	59.3 0.44	>26.7 >26.7	>26.7 >26.7
	A/Stockholm/24/90 (H1N1) (c) (e)	1.2 16	91.5 >100	>26.7 >26.7	>26.7 >26.7
	A/Stockholm/19/91 (H1N1) (c) (e)	12.9 0.6	>100 >100	>26.7 >26.7	>26.7 >26.7
	A/219 (H3N2) (c) (e)	0.17 0.08	5.1 0.86	1.1 3.2	>26.7 >26.7
	A/157 (H3N2) (c) (e)	1.5 0.013	7.5 0.54	1.5 13.1	>26.7 >26.7
	A/16 (H3N2) (c)	0.013	0.098	5.1	>26.7
	B/Stockholm/19/90 (c) (e)	0.065 0.31	0.73 5.2	>26.7 >26.7	>26.7 >26.7
	B/Stockholm/20/90 (c) (e)	1.3 0.0095	8.6 0.065	>26.7 >26.7	>26.7 >26.7
	B/Hong Kong/3/91 (c) (e)	0.014 0.018	0.5 0.8	>26.7 >26.7	>26.7 >26.7

MDCK細胞: Madin Darby Caine Kidney (イヌの腎細胞)
 IC₅₀値: プラーク数を薬物非添加コントロール群の50%減少させるのに必要な薬物濃度 (3~4回の実験の平均値)
 IC₉₀値: プラーク数を薬物非添加コントロール群の90%減少させるのに必要な薬物濃度 (3~4回の実験の平均値)
 1) (c): MDCK細胞で継代したウイルスを用いた。
 2) (e): 鶏卵で継代したウイルスを用いた。

35) Wood, J.M. et al : Antimicrob Agents Chemother, 37 (7) ; 1473, 1993

(3) 他の抗ウイルス薬に対して耐性を示すA型インフルエンザウイルスに対するプラーク形成抑制作用 (*in vitro*)³⁶⁾

アマンタジン耐性A型インフルエンザウイルスに対するプラーク形成抑制をプラーク減少法で検討したところ、ザナミビルはアマンタジン耐性の臨床分離A型インフルエンザウイルス(H3N2)株によるプラーク形成を抑制した(IC₅₀値は0.012 μM~1.7 μM、IC₉₀値は0.24 μM~80 μM)。

■ アマンタジン耐性臨床分離株A型(H3N2)感染MDCK細胞におけるプラーク形成抑制作用 (*in vitro*)

ウイルス株	プラーク形成抑制作用 (IC ₅₀ 、IC ₉₀ 値 (μM))			
	ザナミビル		アマンタジン	
	IC ₅₀	IC ₉₀	IC ₅₀	IC ₉₀
249Am (R)	0.894	80	>26.7	>26.7
174Am (R)	1.7	9.24	>26.7	>26.7
4Am (R)	0.012*	0.24*	>26.7	>26.7

249Am (R): アミノ酸配列31番目のセリンがアスパラギンに変異
 174Am (R): アミノ酸配列27番目のバリンがアラニンに変異
 4Am (R): アミノ酸配列31番目のセリンがアスパラギンに変異
 IC₅₀値: プラーク数を薬物非添加コントロール群の50%減少させるのに必要な薬物濃度 (3~4回の実験の平均値)
 IC₉₀値: プラーク数を薬物非添加コントロール群の90%減少させるのに必要な薬物濃度 (3~4回の実験の平均値)
 *7回の実験の平均値

(4) 耐性ウイルス^{37)~41)}

急性インフルエンザ感染に対するザナミビルの効果を検討した海外第Ⅱ相³⁷⁾及び第Ⅲ相臨床試験^{38)、39)}並びに予防効果を検討した海外臨床⁴⁰⁾試験で、300例以上の患者から分離したインフルエンザウイルス株においてザナミビルに対する感受性の低下した株は認められなかった。これまでのところ、B型インフルエンザ感染症の免疫力の低下した小児にザナミビルを2週間投与した1症例において、ザナミビル耐性株発現の報告がある⁴¹⁾。

36) 社内資料 (1992年)

37) Barnett J. M. et al : Antimicrob. Agents Chemother, 44, 78-87, 2000

38) 社内資料 (1998年)

39) Boivin G. et al : J Infect Dis, 181, 1471, 2000

40) Hayden F.G. et al : N Eng J Med, 343, 1282, 2000

41) Gubareva L.V. : J. Infect. Dis, 178, 1257-1262, 1998

2. 一般薬理⁴²⁾

一般薬理作用として下記表に示す項目について検討を行った。その結果、ザナミビル100mg/kg投与群（ラット静脈内投与）において、一過性で軽度な体温上昇が認められた。また、ラットに30mg/kg以上投与（静脈内投与）すると、尿中Na⁺濃度が低下し、100mg/kgでは、Na⁺、K⁺、Cl⁻濃度の低下が認められたが、いずれも軽度な作用で、尿量には影響をおよぼさなかった。一般薬理試験で変化が認められた項目は、上記2項目だけであり、他の試験項目では影響は認められなかった。

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

42) 社内資料（1992年）

3. 毒性⁴³⁾

1) 単回投与毒性

ラットにおいては、吸入あるいは静脈内のいずれの投与経路においても、投与可能最大量（吸入投与では♂49.7mg/kg、♀56.3mg/kg、静脈内投与では90mg/kg）の投与でも、一般症状に著変は認められず、概略の致死量はそれぞれの投与経路で投与可能最大量を上回るものと判断された。イヌにおいても吸入あるいは静脈内短期間反復投与試験で、死亡例はみられず、概略の致死量はそれぞれの投与経路で投与可能最大量である28.4mg/kg（吸入）および36mg/kg（静脈内）を上回るものと判断された。

2) 反復投与毒性

ラットおよびイヌを用いて1ヵ月間吸入あるいは静脈内投与試験ならびに6ヵ月間吸入投与試験（ラット：1～90mg/kg/日、イヌ：0.54～36mg/kg/日）を実施した。その結果、血液・血液化学的検査の幾つかの検査項目において変動がみられたが、いずれも毒性学的意義のないものと考えられた。また、幼若ラットを用いた41日間皮下投与試験（1～90mg/kg/日）においても、ザナミビル投与と関連すると思われる意義のある変化は観察されなかった。

3) 生殖発生毒性

ラットおよびウサギを用いて静脈内投与（1～90mg/kg/日）により試験を実施したが、ザナミビルはラットあるいはウサギ胎児に催奇形作用および生存・発育に影響を示さず、ラットの生殖能ならびに出生児の発育・分化にも影響を与えなかった。

4) 変異原性

細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢リンパ球を用いた染色体異常試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験およびマウスを用いた骨髄小核試験により検討したが、いずれの試験においてもザナミビルに遺伝毒性は認められなかった。

5) がん原性

ザナミビルのがん原性をマウスおよびラットの104週間吸入投与試験により検討した結果、増殖性非腫瘍性病変および腫瘍性病変の発生増加はみられず、ザナミビルにがん原性はないものと判断された。

6) 抗原性

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

43) 社内資料（1992年）

製剤学的事項

1. 粒子径

リレンザ原薬の粒子径は10 μ m未満の粒子数が98%以上、5 μ m未満の粒子数が90%以上を占めた。

2. 製剤の安定性

長期保存試験(30°C/60%RHで6ヵ月保存)、加速試験(40°C/75%RHで6ヵ月保存)および苛酷試験(60°Cで1ヵ月保存)において、経時的に性状(外観、色、形状)、類縁物質、水分、微粒子量、微生物限度試験およびリレンザ含量を検討した結果、いずれの項目でも経時変化は認められなかった。

取扱い上の注意

注意: 医師等の処方せんにより使用すること

貯法: 室温保存

使用期限: 包装に表示

包装

リレンザ: (4ブリスター×5)×1

関連情報

承認番号: 21100AMY00288000

承認年月: 1999年12月
2006年2月(小児適応追加)
2007年1月(予防適応追加)

販売開始: 2000年12月

国際誕生: 1999年2月

再審査期間: 成人: 6年間(2005年12月26日満了)
小児: 4年間(2010年2月16日満了)
予防: 4年間(2011年1月25日満了)

薬価収載: 2001年2月(健保等一部限定適用)

薬価基準収載医薬品コード: 6250702G1028

【取扱い上の注意】

保険給付上の注意:

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

【承認条件】

- 1) 本剤を使用する患者に対しては、吸入器具の取扱いについて、プラセボを使用したデモンストラクション等の服薬指導を含めて、医療従事者が十分な情報伝達を行えるよう必要な措置を講じること。
- 2) 海外で実施中のハイリスク患者を対象とした臨床試験の成績は、随時、規制当局に報告すること。
- 3) 海外で実施中の本剤の耐性化の調査結果は、随時、規制当局に報告すること。
- 4) 海外において、効能・効果、用法・用量及び使用上の注意の変更が行われた場合には、速やかに規制当局に報告した上、医療現場に適切な情報伝達を行うこと。



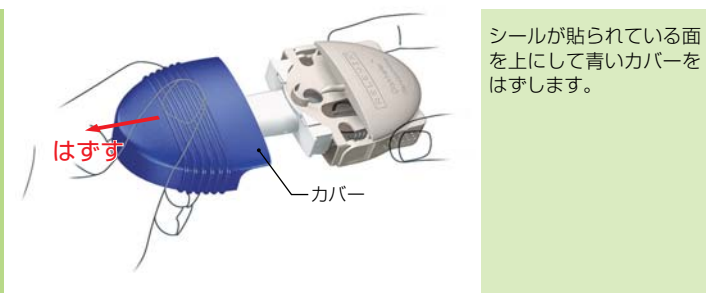
「リレンザ」を吸入される前に

インフルエンザにかかると、急激な発熱(38~39℃以上)、脱水症状などにより体力が低下している場合があります。リレンザを吸入する際には、椅子やベッドに座るなどリラックスした状態で吸入し、吸入後は安静にしてゆっくりとお休みください。

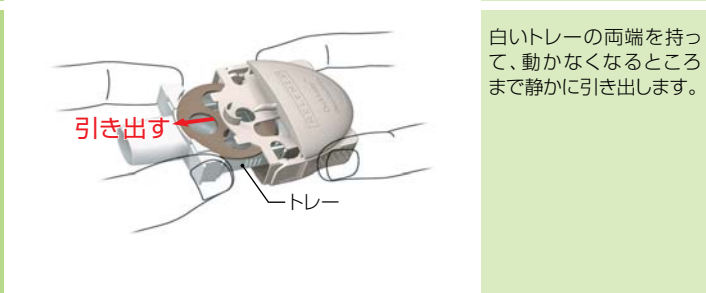
1.薬の装着方法



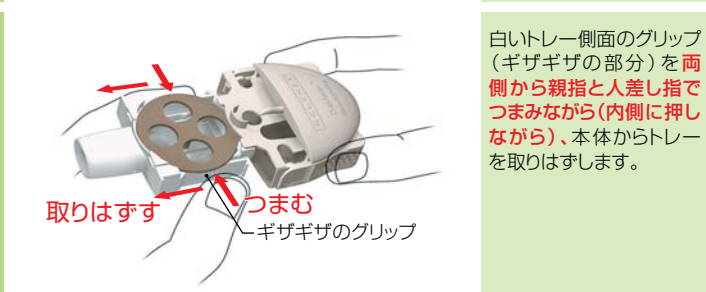
1 カバーをはずします。



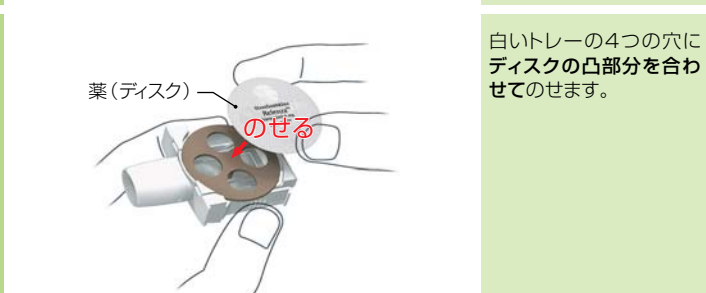
2 トレーを引き出します。



3 トレーを取りはずします。



4 薬(ディスク)をのせます。

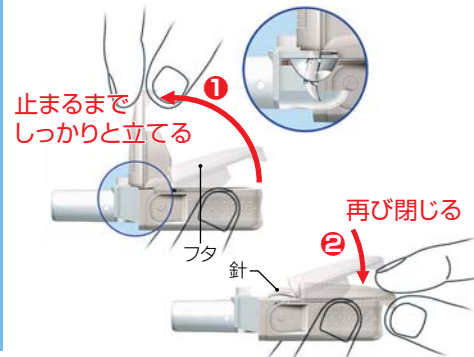


5 トレーをもどします。



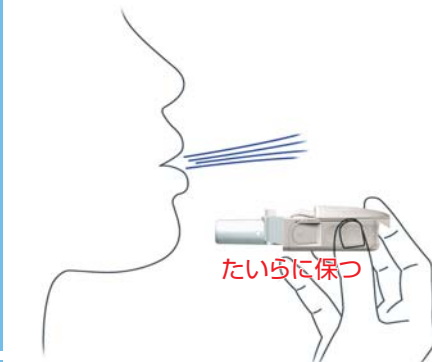
2.吸入方法 操作の前に、プリスターに穴があいていないこと(未使用)を確認してください。

1 薬(ディスク)に穴をあけます。



吸入器をたいらに保ち、**①**フタを垂直になるまで立て、**②**再びフタを閉じます。この操作によりディスクの上面から下面まで針が貫通し、薬を吸入できる状態になります。

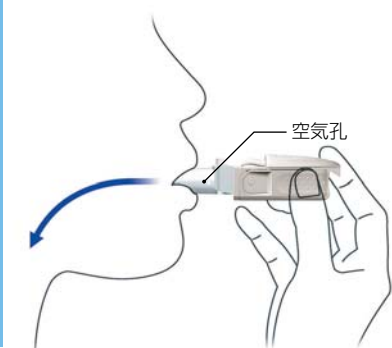
2 息を吐き出します。



吸入器をたいらに保ち、無理をしない程度に息を吐き出します。

注)薬がこぼれないように、吸入器をたいらに保ってください。また、吸入口に向けて息を吐かないでください。

3 薬を吸い込みます。



たいらに保ったまま吸入口を軽くくわえます。その際、側面にある空気孔をふさがないようにしてください。はやく深く口から息を吸い込みます。その後吸入器を口から離し、そのまま軽く息を止めます。なお、**息止めは無理をしない程度の長さ(2~3秒程度を目安)**にしてください。

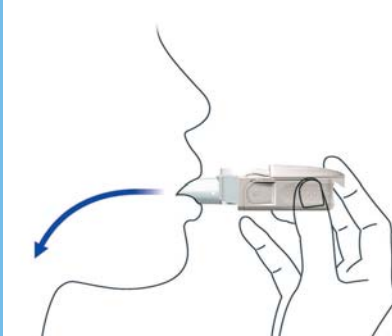
注)薬は強く吸いすぎる必要はありません。薬が1回で全部吸えない時は、もう1~2回くり返して吸い込んでください。

4 2つめのプリスターの吸入準備をします。



1回にプリスター2つ分の吸入が必要です。次のプリスターを吸入するために、白いトレーを動かなくなるところまで引き出し、再び**カチッ**と音がするまでしっかりと最後まで押しもどします。これによりディスクが自動的に回転し、2つめのプリスターの吸入準備が完了します。

5 2つめのプリスターの吸入を行います。



吸入方法の**①~③**の操作を繰り返して、2つめのプリスターの吸入を行います。

- 1) 松本慶蔵他：化学療法の領域 16(S-1)；3, 2000
- 2) The MIST：Lancet 352；1877, 1998
- 3) Mäkelä, M.J. et al：Journal of Infection 40；42, 2000
- 4) 社内資料(1998年)
- 5) Murphy K.R. et al：Clin Drug Invest 20(5)；337, 2000
- 6) Lalezari, J. et al：Arch Intern Med, 161；212, 2001
- 7) 社内資料(2001年)
- 8) Hedrick J.A. et al：Pediatr Infect Dis J, 19；410-417, 2000
- 9) 社内資料
- 10) 松本 慶蔵：VIRUS REPORT, 3(11), 62-75, 2006
- 11) 社内資料
- 12) 社内資料
- 13) 社内資料
- 14) 社内資料
- 15) Webster A. et al：Clin. Pharmacokinet, 36(Suppl 1), 51-58, 1999
- 16) Hayden F.G. et al：JAMA, 275, 295-299, 1996
- 17) 社内資料(1999年)
- 18) 社内資料(1999年)
- 19) 社内資料(1999年)
- 20) 社内資料
- 21) 社内資料
- 22) 社内資料
- 23) Daniel M. J. et al：Clin. Pharmacokinet, 36(Suppl 1), 41-50, 1999
- 24) Cass L.M. et al：Clin. Pharmacokinet, 36(Suppl 1), 21-31, 1999
- 25) 社内資料(1997年)
- 26) 社内資料(2000年)
- 27) 社内資料(2000年)
- 28) 社内資料(1997年)
- 29) 社内資料(1997年)
- 30) 社内資料(1997年)
- 31) 社内資料(1997年)
- 32) 社内資料(1997年)
- 33) 社内資料(1998年)
- 34) 社内資料(1992年)
- 35) Wood, J.M. et al：Antimicrob Agents Chemother, 37(7)；1473, 1993
- 36) 社内資料(1992年)
- 37) Barnett J. M. et al：Antimicrob. Agents Chemother, 44, 78-87, 2000
- 38) 社内資料(1998年)
- 39) Boivin G. et al：J Infect Dis, 181, 1471, 2000
- 40) Hayden F.G. et al：N Eng J Med, 343, 1282, 2000
- 41) Gubareva L.V.：J. Infect. Dis, 178, 1257-1262, 1998
- 42) 社内資料(1992年)
- 43) 社内資料(1992年)

製造販売元（輸入）

グラクソ・スミスクライン株式会社 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

資料請求先

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15 GSKビル

カスタマー・ケア・センター

TEL：0120-561-007（9:00～18:00/土日祝日および当社休業日を除く）

FAX：0120-561-047（24時間受付）

<http://glaxosmithkline.co.jp/>