

市販直後調査

平成19年1月～平成19年7月

2007年1月作成

－医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。－

新医薬品の「使用上の注意」の解説

抗インフルエンザウイルス剤

指定医薬品

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

【 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

グラクソ・スミスクライン株式会社

はじめに

リレンザ[®]は、英国グラクソ・ウエルカム社（現グラクソ・スミスクライン社）で開発された A 型および B 型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを特異的に阻害する抗インフルエンザウイルス剤です。ノイラミニダーゼは、A 型および B 型インフルエンザウイルスの表面に局在し、ウイルスの宿主細胞からの遊離に寄与していると考えられています。リレンザ[®]は、ノイラミニダーゼを特異的に阻害し、インフルエンザウイルスの宿主細胞からの遊離を抑制することにより、インフルエンザウイルスの増殖を抑制します。

リレンザ[®]は、本邦において 1994 年より臨床試験を開始し、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の治療を適応として承認されました。また、2001 年に小児適応についての第Ⅲ相試験を行い、2006 年 2 月に承認されました。さらに予防適応については、国内臨床試験においてはその有効性が検証されなかったものの、海外臨床試験において有効性が確認され、また、医療上の必要性が考慮され、2007 年 1 月に承認されました。一方、海外では 2006 年現在、A 型または B 型インフルエンザウイルス感染症の治療の適応については 60 カ国以上、小児および予防の適応についてはおのおの 20 カ国以上で承認されています。

本冊子では、本剤の使用に際しての注意事項等を製品添付文書の「使用上の注意」の項目に応じて解説致しました。

本解説書が本剤の適正使用の一助となれば幸甚です。

目 次

警 告	1
禁 忌	3
効能・効果	5
効能・効果に関連する使用上の注意	9
用法・用量	13
用法・用量に関連する使用上の注意	15
使用上の注意	
1. 重要な基本的注意	17
2. 副作用	27
3. 高齢者への投与	37
4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	37
5. 小児等への投与	39
6. 適用上の注意	39
取扱い方法	41
参考文献	43

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。

警 告

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。

警告 1.

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

(P.9「効能・効果に関連する使用上の注意 1.」参照)

警告 2.

インフルエンザ予防対策の基本はワクチンによる免疫学的予防（予防接種）であり、本剤の予防使用はワクチン療法の代替になるものではありません。

本剤を予防に使用する場合には、この点に十分ご留意下さい。

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

禁 忌

医薬品全般に対する一般的な注意事項です。

本剤の投与に際しては問診等を行い、**本剤の成分***に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤の投与を行わないで下さい。

*【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 ^{注)}
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。

注) 夾雑物として乳蛋白を含む。

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

本剤は、A型およびB型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを特異的に阻害する抗インフルエンザウイルス剤です。ノイラミニダーゼは、A型およびB型インフルエンザウイルスの表面に局在し、ウイルスの宿主細胞からの遊離に寄与していると考えられています。本剤は、そのノイラミニダーゼを特異的に阻害し、インフルエンザウイルスの遊離を抑制することにより、インフルエンザウイルスの増殖を抑制します。A型は理論上144の亜型が存在します。それらの亜型もノイラミニダーゼを有している構造のため本剤の投与が可能です。

成人および小児の治療に関する適応を有しておりましたが、予防効果に関しては、国内臨床試験においてその有効性が検証されなかったものの、以下の理由により、医療上の必要性が考慮され、承認されました。

- ①本剤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。
- ②本剤は、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。
- ③既存のインフルエンザウイルス感染症の予防薬に耐性株の出現も報告されており、予防薬の選択肢を増やすことの公衆衛生上の意義は大きいと考えられる。

以下に、本邦および海外において実施された予防効果に関する臨床試験の結果を示します（添付文書「臨床成績」より）。

<本邦にて実施された臨床試験成績>

2. 国内予防試験成績

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

<海外にて実施された臨床試験成績>

2. 海外予防試験成績

(1) 家族内における感染予防（海外）

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）をザナミビル 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（表 1）。

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

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

(2) 同一地域に居住している被験者における感染予防（海外）

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、ザナミビル 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（表 2）。

表 2 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*	ザナミビル 10mg/日群	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ーに属する高齢者（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。

(3) 介護施設内における感染予防（海外）

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、ザナミビル 10mg 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（表 3）。

表 3 インフルエンザ感染症患者の割合（海外予防試験）

試験	ザナミビル 10mg/日群	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。

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。

効能・効果に関連する使用上の注意

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。

効能・効果に関連する使用上の注意 1.

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

効能・効果に関連する使用上の注意 2.

本剤は、A 型および B 型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを特異的に阻害し、宿主細胞からの遊離を抑制することにより、ウイルスの増殖を阻害する薬剤です。ウイルス自体を直接破壊する作用はありません。

よって、発症後、可能な限り速やかに投与することにより、治療効果が期待できます。

なお、症状発現から 2 日（48 時間）以上経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていません。

<参考：インフルエンザウイルス感染症による臨床症状について>¹⁾

インフルエンザウイルス感染症により引き起こされる臨床症状には、発熱、悪寒、頭痛、咽喉痛、乾性咳嗽、筋肉痛、食欲不振、倦怠感等がある。通常、発熱は発現後 24 時間以内にピークに達し（38～40℃）、1～5 日間持続する。一般的に、症状は 1 週間以内に軽快する。しかし、咳や倦怠感は他の症状が軽快した後も 1 週間もしくはそれ以上持続することがある。

効能・効果に関連する使用上の注意

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

効能・効果に関連する使用上の注意

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。

効能・効果に関連する使用上の注意

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 (3)」参照）。

効能・効果に関連する使用上の注意 3.

本剤を予防的に使用する際には、インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族または共同生活者のうち、インフルエンザウイルスに感染した場合に症状の重症化または二次疾患の発症などにより、重篤な転帰に至る確率が高く、感染予防の必要性が高い高齢者、慢性心疾患患者、代謝性疾患患者、腎機能障害患者等のハイリスク患者を対象として下さい。

効能・効果に関連する使用上の注意 4.

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

効能・効果に関連する使用上の注意 5.

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

したがって、細菌感染症が疑われる場合には抗菌剤を投与するなど適切な処置を行って下さい。

(P.25 「1. 重要な基本的注意 (3)」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 1.

1.治療に用いる場合

本剤は成人及び小児に対し、1日2回（1回10mg）5日間、専用の吸入器（ディスクヘラー®）を用いて吸入を行って下さい。成人、小児ともに用法・用量は同じです。

本剤は白色の流動性のある粉末であり、4つのブリスター（凸部分）のある円形のホイルパック（ディスク）の各ブリスターに5mgずつ収められています。

本剤の投与方法についての詳細は、使用説明書（薬の装着方法、吸入方法）をご参照下さい。なお、本剤を小児に対して処方する場合には、吸入器の使用能力を十分に評価し、適切に使用されるよう、必要に応じて成人の監督下での吸入などをご指導下さい。

服薬指導時の留意点

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ります。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考えられます。

本剤処方時には患者さんの全身状態を考慮し、特に初回投与時にはリラックスした状態（座位等）で吸入するよう患者さんをご指導下さい。

（P.25「1. 重要な基本的注意（4）」参照）

用法・用量 2.

2.予防に用いる場合

本剤を予防に用いる場合は、成人、小児ともに1回10mgを、1日1回、10日間、専用の吸入器を用いて吸入して下さい。

なお、本剤を予防に用いる場合の用法・用量は、治療に用いる場合と投与回数および投与期間が異なりますのでご注意下さい。

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）。

用法・用量に関連する使用上の注意

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。

用法・用量に関連する使用上の注意

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 (2)」参照）。

用法・用量に関連する使用上の注意 1.

本剤は、A 型および B 型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを特異的に阻害し、宿主細胞からの遊離を抑制することにより、ウイルスの増殖を阻害する薬剤です。ウイルス自体を直接破壊する作用はありません。

よって、発症後、可能な限り速やかに投与することにより、治療効果が期待できます。

なお、症状発現から 48 時間以上経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていません。

<参考：インフルエンザウイルス感染症による臨床症状について>¹⁾

インフルエンザウイルス感染症により引き起こされる臨床症状には、発熱、悪寒、頭痛、咽喉痛、乾性咳嗽、筋肉痛、食欲不振、倦怠感等がある。通常、発熱は発現後 24 時間以内にピークに達し（38～40℃）、1～5 日間持続する。一般的に、症状は 1 週間以内に軽快する。しかし、咳や倦怠感は他の症状が軽快した後も 1 週間もしくはそれ以上持続することがある。

用法・用量に関連する使用上の注意 2.

海外の家族内における感染予防試験^{2) 3)}において、インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の家族に対して 10 日間の予防投与を行い、本剤の有効性および安全性が確認されています。その際、家族の中で最初にインフルエンザウイルス感染症を発症した患者との接触後 36 時間（1.5 日）以内に本剤の投与を開始していました。

本剤を予防に用いる場合には、インフルエンザウイルス感染症患者に接触後、1.5 日以内に投与を開始して下さい。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ません。

また、インフルエンザウイルス感染症に対する予防効果は、本剤を連続して使用している期間のみ持続しますので用法・用量通り 10 日間吸入して下さい。

用法・用量に関連する使用上の注意 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て、慢性呼吸器疾患に用いる吸入薬（短時間作用発現型気管支拡張剤等）を本剤と同時に使用する場合には、本剤を投与する前に使用するよう指導して下さい。

（P.21 「1. 重要な基本的注意 (2)」参照）

使用上の注意

1. 重要な基本的注意

- (1) 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。

1. 重要な基本的注意 (1)

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のインフルエンザ合併症を起こしやすいハイリスク患者に対しての使用経験は限られています。

これらの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して下さい。なお、異常がみられた場合には、本剤の投与を中止し適切な処置を行って下さい。

以下に海外で行われたハイリスク患者での臨床試験結果を示します（添付文書「臨床成績」より）。

海外におけるハイリスク患者での臨床試験成績

海外で行われた3つの臨床試験より、ハイリスク患者（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）を抽出したところ、以下のような結果が得られた。

1) インフルエンザ症状の軽減に要した日数

5症状（発熱、頭痛、筋肉痛、咽頭痛、咳）全ての軽減に要した日数をプラセボ群と比較した結果、ザナミビル群で有意な短縮を認めた（表1）。

表1 インフルエンザ症状の軽減に要した日数（中央値）
（海外治療試験：ハイリスク患者）

解析集団	ザナミビル 20mg/日群	プラセボ群	日数の差	P値
投与された全例	5.5日(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集団	5.0日(n=105)	7.5日(n=122)	2.5日	0.015

2) 抗生物質による治療を必要とする二次的な合併症の発現率

抗生物質による治療を必要とする二次的な合併症の発現率をプラセボ群と比較した結果、ザナミビル群で有意な低下を認めた（表2）。

表2 抗生物質による治療を必要とする合併症の発現率
（海外治療試験：ハイリスク患者）

解析集団	ザナミビル 20mg/日群	プラセボ群	相対リスク	P値
投与された全例	16% (24/154)	25% (41/167)	0.63	0.042
インフルエンザウイルスの感染が確認された集団	13% (14/105)	24% (29/122)	0.57	0.045

3) 有害事象

有害事象の発現率は、ザナミビル群で 39% (60/154)、プラセボ群で 43% (72/167)であった。最も多くみられた事象は「喘息症状の悪化/ 喘息症状の増加」であり、ザナミビル群で 7% (11/154)、プラセボ群で 14% (24/167)であった (表 3)。

**表 3 いずれかの投与群で 5 例以上発現した有害事象
(海外治療試験：ハイリスク患者)**

有害事象	プラセボ群 n= 167	ザナミビル 20mg /日群 n= 154
有害事象発現例数	72 (43%)	60 (39%)
喘息症状の悪化 /喘息症状の増加	24 (14%)	11 (7%)
気管支炎	11 (7%)	7 (5%)
嘔吐	5 (3%)	5 (3%)
めまい	3 (2%)	5 (3%)
肺炎	1 (<1%)	6 (4%)
下気道感染症	5 (3%)	0
咳	6 (4%)	0

また、ハイリスク患者のうち慢性呼吸器疾患を有している集団 (ザナミビル群 109 例、プラセボ群 113 例) での有害事象の発現率は、ザナミビル群で 41% (45/109)、プラセボ群で 45% (51/113)、65 歳以上の高齢者の集団 (ザナミビル群 36 例、プラセボ群 40 例) においては、ザナミビル群で 39%(14/36)、プラセボ群で 45%(18/40)と、いずれの集団においてもザナミビル群はプラセボ群を上回らなかった。

使用上の注意

1. 重要な基本的注意

- (2) 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。

1. 重要な基本的注意 (2)

気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患（COPD）等の慢性呼吸器疾患を有する患者に対しての使用経験は限られています。

インフルエンザウイルスを含むウイルス感染が、気管支喘息の発症または増悪の原因となることが知られています^{4) 5)}。

原疾患として気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患がある患者に本剤を投与する場合には、本剤投与後に気管支攣縮（喘息症状、呼吸機能の低下）が起こる可能性があることを患者に説明し、必要時に使用できるよう短時間作用発現型気管支拡張剤を患者に所持させて下さい。

本剤投与後に喘鳴、息切れ等の喘息症状が増悪したり、呼吸機能の低下がみられた場合は、短時間作用発現型気管支拡張剤を吸入するよう患者さんを指導して下さい。また、以降の本剤の投与を中止し、医療機関を受診するよう説明して下さい。

なお、本剤と同時に慢性呼吸器疾患の治療に用いる吸入剤（短時間作用発現型気管支拡張剤等）を使用することになっている患者には、本剤より前に吸入するよう指導して下さい。

また、インフルエンザウイルス感染症により気道過敏性が亢進することがあり⁶⁾、呼吸器疾患の既往歴がない患者においても本剤投与後に気管支攣縮や呼吸機能の低下が起こる可能性があります。このような症状があらわれた場合には本剤の使用を中止し、適切な処置を行って下さい。

海外の臨床薬理試験にて発現した気管支攣縮（喘鳴）の経過を示します⁷⁾。

性・年齢	経過	
男・40歳代	投与7日目	本剤吸入後に喘鳴発現（転帰・回復）
	投与11日目	本剤吸入後に喘鳴発現（転帰・回復）

次頁に、海外で行われた慢性呼吸器疾患を有する患者での臨床試験結果を示します（添付文書「臨床成績」より）。

海外における慢性呼吸器疾患（喘息/慢性閉塞性肺疾患）を基礎疾患に持つ患者での臨床試験成績

海外において、気管支喘息または慢性閉塞性肺疾患（以下 COPD）を基礎疾患にもつインフルエンザウイルス感染患者を対象とした試験が実施された。

1) インフルエンザ症状の軽減に要した日数

5 症状（発熱、頭痛、筋肉痛、咽頭痛、咳）全ての軽減に要した日数をプラセボ群と比較した結果、インフルエンザウイルスの感染が確認された群において、ザナミビル群で有意な短縮がみられた（表）。

表 インフルエンザ症状の軽減に要した日数（中央値）
（海外治療試験：慢性呼吸器疾患を有する患者）

解析集団	ザナミビル 20mg /日群	プラセボ群	日数の差	P 値
試験薬を割り付けた 全例	6.0 日 (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集団	5.5 日 (n=160)	7.0 日 (n=153)	1.5 日	0.009

2) 有害事象

有害事象の発現率は、投与中においてプラセボ群 42% (111/263)、ザナミビル群 38% (99/261)、投与後においてプラセボ群 35% (92/263)、ザナミビル群 43% (112/261) といずれも両群で同程度であった。薬剤に関連があると判定された有害事象は、投与中においてプラセボ群 9% (23/263)、ザナミビル群 9% (23/261) であり、投与後においてプラセボ群 2% (6/263)、ザナミビル群 1%未満 (2/261) であった。

主な有害事象は喘息、副鼻腔炎、気管支炎であり、両群間に差は認められなかった。

3) 肺機能に対する影響

肺機能に対するザナミビルの影響をプラセボと比較、検討した。ザナミビル群の最大呼気流量 (PEFR) の平均値は、プラセボに比し良好に推移した。また、投与開始後 6 日目及び 28 日目において投与開始前より 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割合はザナミビル群とプラセボ群の間に差はみられなかった。

使用上の注意

1. 重要な基本的注意

- (3) 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがある。細菌感染症の場合には、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）。

- (4) 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。

1. 重要な基本的注意 (3)

本剤は抗インフルエンザウイルス剤であり、細菌感染症に対する効果はありません。細菌感染を有する患者に抗ウイルス剤のみで治療を続けるうちに細菌感染が進行するおそれがあります。

したがって、細菌感染症が疑われる場合には抗菌剤を投与するなど適切な処置を行って下さい。

(P.11「効能・効果に関連する使用上の注意 5.」参照)

1. 重要な基本的注意 (4)

国内において、本剤投与後に失神やショック症状が報告されておりますが、いずれも無処置あるいは補液を行うことにより回復しています。

この事象は報告された症状の経過より、血管迷走神経反射による失神（神経調節性失神）であったと考えられます。インフルエンザ罹患時には発熱、脱水等により全身状態が悪化しており、さらに本剤の吸入の際、多量の空気を吸い込もうと過度に強く吸入したことや長く息止めしたこと（胸腔内圧の上昇）が、この事象の誘因となった可能性が考えられます。

本剤処方時には患者さんの全身状態を考慮し、特に初回投与時にはリラックスした状態（座位等）で吸入するよう患者さんをご指導下さい。

<参考：血管迷走神経性失神（神経調節性失神）>

失神は一過性の意識消失により筋緊張低下のため立位の保持が困難となる状態であり、不整脈など心血管系に原因がある失神とそれ以外に原因がある失神に分けられる。血管迷走神経性失神は後者（心血管系以外に原因）であり、失神患者のうちの16～40%、原因不明の失神患者の多くがこの失神であるとされている。

この失神は、長時間の起立が誘因となることが多く、朝礼や集会での失神の大部分が血管迷走神経性失神であると考えられる。また、恐怖や疼痛、情緒的ストレスが誘因となり、脱水など循環血液量の減少が発作を助長する。さらに、激しい咳嗽等による胸腔内圧の上昇も誘因となる。

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

使用上の注意

2. 副作用

(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 (2)」参照）。

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

2. 副作用 (1) 重大な副作用 1)

国内開発治験時には報告はありませんが、本剤投与後にまれに口腔咽頭浮腫を含むアナフィラキシー様症状が起こることがあるので、このような異常が認められたときは、以後の投与を中止し、適切な処置を行って下さい。

2. 副作用 (1) 重大な副作用 2)

国内開発治験時には報告はありませんが、本剤投与後にまれに気管支攣縮や呼吸困難が起こることがあるので、このような異常が認められたときは、短時間作用発現型気管支拡張剤を投与する等、適切な処置を行って下さい。

気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患等の呼吸器疾患を有する患者に対しては、本剤投与後に気管支攣縮や呼吸困難が起こる可能性があることを十分に説明し、必要時に使用できるように、短時間作用発現型気管支拡張剤を所持させて下さい。
(P.21「1. 重要な基本的注意 (2)」参照)

海外において、慢性閉塞性肺疾患の患者において、本剤の投与後に呼吸困難が発現した報告があります。⁸⁾

性 年齢	投与量 投与期間	副作用の経過・処置	
M 63	4 吸入 3 日間	初回投与時 投与3日目 投与中止3日後	慢性閉塞性肺疾患を有し、酸素療法を受けていた。労作時の呼吸困難と痰の性状の変化を訴え、主治医の診察を受けた。 発熱、倦怠感、頭痛、筋肉痛等の症状はなかった。 本剤吸入直後、呼吸困難の増強と喘鳴を訴えた。 呼吸困難と低酸素症のため、緊急入院。気管支拡張薬、副腎皮質ステロイド及び抗生物質による処置を行った。本剤投与中止。 退院。

使用上の注意

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）。

(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		嗄声、咽喉刺激感、鼻道刺激感、喘鳴、鼻出血、鼻漏、痰
感覚器	嗅覚障害	耳鳴
循環器		動悸
全身症状		発汗、発熱、頸部痛、背部痛

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。

2. 副作用

治療：

◆ 国内成人臨床試験データ

成人の国内臨床試験において、総症例 291 例中、50 例 74 件（17.2%）に副作用が報告されました。

◆ 使用成績調査及び特定使用成績調査のデータ

使用成績調査および特定使用成績調査（再審査申請時）において、5393 例中、68 例 82 件（1.3%）に副作用が報告されました。

◆ 国内小児臨床試験データ

小児の国内臨床試験において発現した 3 例 3 件（2.1%）の副作用は、口内炎、顔面腫脹、全身そう痒感でした。

予防：

◆ 国内予防臨床試験データ

予防の国内臨床試験において発現した 2 例 2 件（1.2%）の副作用は、好酸球数増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加でした。

（P.31「国内副作用発現状況」参照）

なお、担当医師が「薬剤との因果関係が否定できる」と判断されなかった全ての有害事象を副作用として取り扱っています。

<参考：「有害事象」とは>

「有害事象」とは、医薬品を投与された患者に生じた全ての好ましくない、または意図しない疾病またはその兆候（臨床検査値の異常を含む）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。

＜国内副作用発現状況＞

承認時迄、使用成績調査および特定使用成績調査（再審査申請時）における副作用発現状況を示します。

	承認時迄の状況			使用成績調査 の累計	特定使用成績 調査の累計	製造販売後調 査等の累計	合計
	成人 ¹⁾	小児	予防				
調査症例数	291	145	161	4,456	937	5393	5990
副作用等の発現症例数	50	3	2	60	8	68	123
副作用等の発現件数	74	3	2	71	11	82	161
副作用等の発現症例率 (%)	17.18	2.07	1.24	1.35	0.85	1.26	2.05

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率 (%)					
	承認時迄の状況			使用成績調査 の累計	特定使用成績 調査の累計	合計
	成人 ¹⁾	小児	予防			
心臓障害	2 (0.69)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.03)
動悸	2 (0.69)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.03)
耳および迷路障害	1 (0.34)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)
耳鳴	1 (0.34)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)
胃腸障害	8 (2.75)	1 (0.69)	0 (0.00)	20 (0.45)	2 (0.21)	31 (0.52)
下腹部痛	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	1 (0.02)
上腹部痛	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	1 (0.02)
下痢	3 (1.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	12 (0.27)	1 (0.11)	16 (0.27)
胃炎	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	1 (0.02)
胃腸障害	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	1 (0.02)
悪心	2 (0.69)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (0.09)	0 (0.00)	6 (0.10)
胃不快感	1 (0.34)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)
口内炎	1 (0.34)	1 (0.69)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.03)
舌障害	1 (0.34)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)
嘔吐	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.11)	2 (0.03)
全身障害および 投与局所様態	2 (0.69)	0 (0.00)	0 (0.00)	6 (0.13)	2 (0.21)	10 (0.17)
胸痛	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	1 (0.02)
顔面浮腫	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (0.09)	0 (0.00)	4 (0.07)
低体温	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.11)	1 (0.02)
末梢性浮腫	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.07)	0 (0.00)	3 (0.05)
発熱	1 (0.34)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)
口渇	1 (0.34)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.11)	2 (0.03)
肝胆道系障害	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.04)	0 (0.00)	2 (0.03)
肝機能異常	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.04)	0 (0.00)	2 (0.03)
免疫系障害	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	1 (0.02)
過敏症	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	1 (0.02)
感染症および寄生虫症	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.04)	0 (0.00)	2 (0.03)
単純ヘルペス	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	1 (0.02)
ヘルペス性菌肉口内炎	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	1 (0.02)
臨床検査	24 (8.25)	0 (0.00)	2 (1.24)	0 (0.00)	1 (0.11)	27 (0.45)
アラニン・アミノトランス フェラーゼ増加	6 (2.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	6 (0.10)
アスパラギン酸アミノトラ ンスフェラーゼ増加	5 (1.72)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	5 (0.08)
血中アマラーゼ増加	2 (0.69)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.03)
血中ビリルビン増加	2 (0.69)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.03)
血中コレステロール減少	1 (0.34)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)
血中クレアチンホスホキナ ーゼ増加	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.62)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)
血中ブドウ糖増加	1 (0.34)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.34)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)
血中トリグリセリド増加	2 (0.69)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.03)
血中尿酸増加	1 (0.34)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)
体温低下	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.11)	1 (0.02)
好酸球数増加	2 (0.69)	0 (0.00)	1 (0.62)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.05)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）					
	承認時迄の状況			使用成績調査 の累計	特定使用成績 調査の累計	合計
	成人 ¹⁾	小児	予防			
γ-グルタミルトラン スフェラーゼ増加	5 (1.72)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	5 (0.08)
リンパ球数増加	1 (0.34)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)
好中球数増加	1 (0.34)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)
血小板数減少	3 (1.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.05)
尿中赤血球陽性	2 (0.69)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.03)
白血球数減少	2 (0.69)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.03)
白血球数増加	3 (1.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.05)
代謝および栄養障害	1 (0.34)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	2 (0.03)
食欲不振	1 (0.34)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)
低カリウム血症	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	1 (0.02)
筋骨格系および 結合組織障害	2 (0.69)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	3 (0.05)
関節痛	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	1 (0.02)
背部痛	1 (0.34)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)
頸部痛	1 (0.34)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)
神経系障害	4 (1.37)	0 (0.00)	0 (0.00)	12 (0.27)	3 (0.32)	19 (0.32)
浮動性めまい	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.11)	1 (0.02)
味覚異常	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.07)	0 (0.00)	3 (0.05)
頭痛	3 (1.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.04)	0 (0.00)	5 (0.08)
感覚減退	1 (0.34)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	2 (0.03)
味覚減退	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.04)	2 (0.21)	4 (0.07)
嗅覚錯誤	1 (0.34)	0 (0.00)	0 (0.00)	5 (0.11)	0 (0.00)	6 (0.10)
鎮静	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	1 (0.02)
嗅覚減退	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	1 (0.02)
精神障害	1 (0.34)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	2 (0.21)	4 (0.07)
不眠症	1 (0.34)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	2 (0.21)	4 (0.07)
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	9 (3.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	10 (0.22)	1 (0.11)	20 (0.33)
咳嗽	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	5 (0.11)	0 (0.00)	5 (0.08)
咽喉乾燥	1 (0.34)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)
発声障害	3 (1.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.04)	0 (0.00)	5 (0.08)
鼻出血	1 (0.34)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)
湿性咳嗽	1 (0.34)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)
鼻漏	1 (0.34)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.11)	2 (0.03)
上気道性喘鳴	1 (0.34)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)
咽喉刺激感	1 (0.34)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	2 (0.03)
喘鳴	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	1 (0.02)
上気道の炎症	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	1 (0.02)
鼻部不快感	1 (0.34)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)
皮膚および 皮下組織障害	2 (0.69)	2 (1.38)	0 (0.00)	9 (0.20)	0 (0.00)	13 (0.22)
湿疹	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.04)	0 (0.00)	2 (0.03)
多汗症	2 (0.69)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.03)
発疹	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (0.09)	0 (0.00)	4 (0.07)
顔面腫脹	0 (0.00)	1 (0.69)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)
蕁麻疹	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.07)	0 (0.00)	3 (0.05)
全身性そう痒症	0 (0.00)	1 (0.69)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)

(MedDRA ver.8.1 にて集計)
(再審査期間：1999年12月27日～2005年12月26日)
1) 40mg/日、111例、吸入・鼻腔内噴霧40例を含む

使用上の注意

2. 副作用

<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

2. 副作用

<海外臨床試験>

国内臨床試験でみられず、海外臨床試験において担当医師が「薬剤との因果関係が否定できる」と判断されなかった有害事象のうち、特に重篤な有害事象を示しました。なお、発現頻度はいずれも1%未満でした。

<参考：「激越」とは>

感情が高ぶって、じっとしてられず、たえず顔や手などを動かしていたり、あちこち動いていたたりする状態のこと。

＜参考：国内臨床試験および海外臨床試験における有害事象（治療：成人）＞
 治療に対する国内および海外臨床試験において、本剤投与群とプラセボ投与群で有害事象の発現率に差は認められませんでした。

■ 国内臨床試験（治療：成人）における有害事象（発現頻度 1.5%以上）

有害事象	ザナミビル		プラセボ (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。

■ 海外臨床試験（治療：成人）における有害事象（発現頻度 1.5%以上）⁹⁾

有害事象	ザナミビル		プラセボ (n=1520)
	10mg 1 日 2 回吸入 (n=1132)	全投与例* (n=2289)	
頭痛	2%	2%	3%
下痢	3%	3%	4%
嘔気	3%	3%	3%
嘔吐	1%	1%	2%
鼻症状	2%	3%	3%
気管支炎	2%	2%	3%
咳	2%	2%	3%
副鼻腔炎	3%	2%	2%
耳鼻咽喉感染	2%	1%	2%
めまい	2%	1%	< 1%

*吸入・鼻腔内噴霧 1,157 例を含む。

使用上の注意

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。]

3. 高齢者への投与

高齢者に対しての国内での使用経験は限られています。

(P.17「1. 重要な基本的注意 (1)」参照)

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)

妊娠中の投与に関する安全性が確立されていないので、妊婦または妊娠している可能性のある婦人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よう注意して下さい。

本剤は、ラットやウサギを用いた動物実験において胎盤を通過することが報告されています。しかしながら、90mg/kg/日投与しても催奇形作用は認められず、F1世代の受胎能や繁殖能力、身体の発達にも有害な影響は認められませんでした。

ヒトにおいて胎盤通過性や催奇形等に関する報告はありませんが、動物実験で胎盤を通過することが報告されています。

F1世代：生殖試験において、薬物を投与された被験動物が交尾・受精して得られる世代。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (2)

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ます。また、ラットを用いた出産前・後試験で、母親に対して妊娠16日目から分娩後23日までザナミビルが投与されましたが、新生仔の発育には有害な影響が認められませんでした。

ヒトにおいて乳汁中への移行や乳児への影響等に関する報告はありませんが、動物実験で乳汁中に移行するという報告があるため、授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせるよう注意を喚起して下さい。

使用上の注意

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。

5. 小児等への投与 (1)

本剤の有効性は適切に吸入することにより発揮されるため、適切に吸入できない場合、本剤の有効性が十分に現れないことが考えられます。

したがって、小児に対して本剤を投与する場合には、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して下さい（「適用上の注意」の項参照）。

5. 小児等への投与 (2)

低出生体重児、新生児、乳児または4歳以下の幼児に対する使用経験は少なく、安全性は確立していません。

6. 適用上の注意 (1)

本剤は、ディスクヘラー®を用いた吸入により、インフルエンザウイルスの感染・増殖部位である気道に直接薬剤を到達させることで、効果を発揮します。

よって、必ず添付の専用吸入器（ディスクヘラー®）を用いて吸入を行うよう患者や保護者に指導して下さい。

なお、本剤は消化管からの吸収率が極めて低く、経口投与時の生物学的利用率は2～3%です。

6. 適用上の注意 (2)

患者また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して下さい。特に、小児に対して処方する場合には、保護者に対しても吸入法の指導を行い、吸入器が適切に使用されるよう充分配慮して下さい。

6. 適用上の注意 (3)

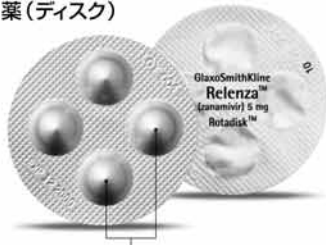
ザナミビル水和物は吸湿性が高いため、ブリスターは必ず吸入の直前に穴をあけるよう患者に指導して下さい。

「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

薬（ディスク）



ブリスター（この中に粉状の薬が入ってます）

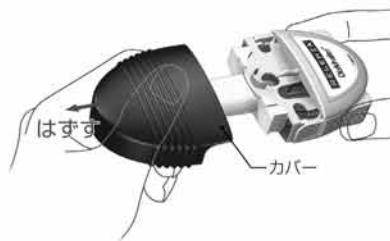
ケース



吸入器各部名称

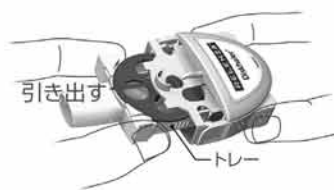


1 カバーをはずします。



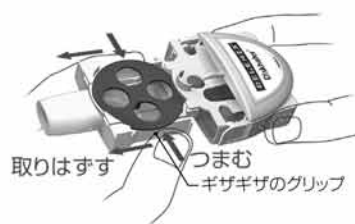
シールが貼られている面を上にして青いカバーをはずします。

2 トレーを引き出します。



白いトレーの両端を持って、動かなくなるところまで静かに引き出します。

3 トレーを取りはずします。



白いトレー側面のグリップ（ギザギザの部分）を両側から親指と人差し指でつまみながら（内側に押しながら）、本体からトレーを取りはずします。

4 薬（ディスク）をのせます。



白いトレーの4つの穴にディスクの凸部分を合わせてのめます。

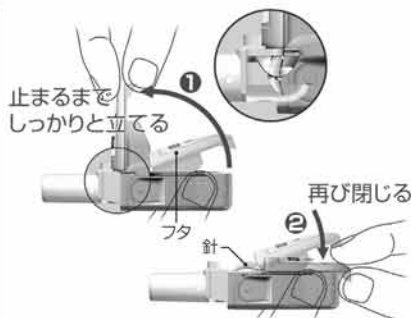
5 トレーをもどします。



ディスクをのせた白いトレーを本体に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。

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。

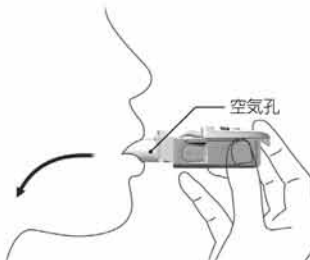
2 息を吐き出します。



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。

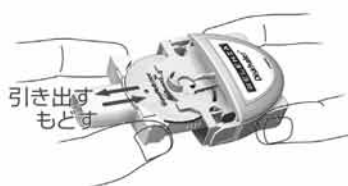
3 薬を吸い込みます。



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。

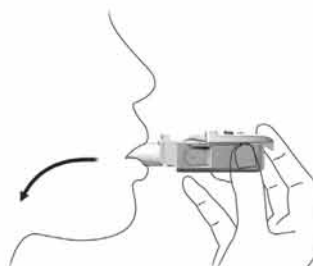
注)薬は強く吸いすぎる必要はありません。薬が1回で全部吸えない時は、もう1～2回くり返して吸い込んでください。

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、2つめのプリスターの吸入を行います。

参考文献

- 1) Cox, NJ. et al. Infect Dis Clin North Am 1998; 12(1): 27-38
- 2) Frederic G Hayden et al. New Engl J Med 2000; 343(18): 1282-1289
- 3) Arnold S. Monto et al. J Infect Dis 2002; 186:1582-1588
- 4) 松倉聡 ほか 日本胸部臨床 1997; 56 卷 11 号増刊:S122-S128
- 5) 国分二三男 ほか クリニカ 2000; 27(4):218-221
- 6) L.A. Laitinen et al. AM REV RESPIR DIS 1991; 143:358-361
- 7) L. M. R. Cass et al. Respir Med 2000; 94 : 166-173
- 8) Williamson, J. C. et al. New Engl J Med 2000; 342(9):661-662
- 9) 米国添付文書

リレンザ®

(詳細は添付文書をご参照下さい)

販売名	和名	リレンザ		
	洋名	RELENZA		
一般名	和名	ザナミビル水和物		
	洋名	Zanamivir Hydrate		
承認番号	21100AMY00288000			
承認年月	1999年12月(成人)、2006年2月(小児)	効能追加年月	2007年1月(予防)	
薬価収載	2001年2月(健保等一部限定適用)			
販売開始	2000年12月			
規制区分	指定医薬品、処方せん医薬品			
再審査期間	6年(成人)、4年(小児)、4年(予防)			

【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 ^{注)}
	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。
注) 夾雑物として乳蛋白を含む。		
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	
	<p>効能・効果に関連する使用上の注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 <ol style="list-style-type: none"> (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(3)」参照)。 	
用法・用量	<ol style="list-style-type: none"> 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。 	
	<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 <ol style="list-style-type: none"> (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(2)」参照)。 	

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) 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。
- (2) 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。

- (3) 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがある。細菌感染症の場合には、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)。
- (4) 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)}、^{注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)}、^{注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(2)」参照)。

(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		喘鳴、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、プリスターは吸入の直前に穴をあけること。

使用上の注意

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：☎ 0120-561-007

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

RZXXEP-D0701D-001

作成年月 2007年1月