2023年8月改訂（第4版）

日本標準商品分類番号
87625

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（2019年更新版）に準拠して作成

長時間作用型ノイラミニダーゼ阻害剤

処方箋医薬品

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物吸入剤

イナビル®吸入懸濁用160mgセット

INAVIR® FOR INHALATION SUSPENSION SET

剤形	吸入剤（凍結乾燥）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル中にラニナミビルオクタン酸エステル水和物166.1mg （ラニナミビルオクタン酸エステルとして160mg）を含有
一般名	和名：ラニナミビルオクタン酸エステル水和物（JAN） 洋名：Laninamivir Octanoate Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019年6月18日 薬価基準収載年月日：2019年9月　4日 販売開始年月日：2019年10月25日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共株式会社　製品情報センター TEL：0120-189-132　FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ https://www.medicalcommunity.jp

本IFは2019年10月改訂（第2版）の電子添文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。
専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

(01)14987081109156

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要
－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

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）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）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目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）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 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）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 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。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2.　IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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 に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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 の提供は電子データを基本とし、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

り利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、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「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、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。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　　次

I.　概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
(1) 承認条件 2
(2) 流通・使用上の制限事項 2
6. RMP の概要 3

II. 名称に関する項目 4
1. 販売名 4
(1) 和　名 4
(2) 洋　名 4
(3) 名称の由来 4
2. 一般名 4
(1) 和　名（命名法） 4
(2) 洋　名（命名法） 4
(3) ステム 4
3. 構造式又は示性式 4
4. 分子式及び分子量 4
5. 化学名（命名法）又は本質 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 5

III. 有効成分に関する項目 6
1. 物理化学的性質 6
(1) 外観・性状 6
(2) 溶解性 6
(3) 吸湿性 6
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 6
(5) 酸塩基解離定数 6
(6) 分配係数 6
(7) その他の主な示性値 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 7

IV. 製剤に関する項目 8
1. 剤　形 8
(1) 剤形の区別 8
(2) 製剤の外観及び性状 8
(3) 識別コード 8
(4) 製剤の物性 8
(5) その他 8
2. 製剤の組成 8
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 8
(2) 電解質等の濃度 9
(3) 熱　量 9
3. 添付溶解液の組成及び容量 9
4. 力　価 9
5. 混入する可能性のある夾雑物 9
6. 製剤の各種条件下における安定性 9
7. 調製法及び溶解後の安定性 9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 9
9. 溶出性 9
10. 容器・包装 9
(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 9
(2) 包　装 10
(3) 予備容量 10
(4) 容器の材質 10
11. 別途提供される資材類 10
12. その他 10

V.　治療に関する項目 11
1. 効能又は効果 11
2. 効能又は効果に関連する注意 11
3. 用法及び用量 12
(1) 用法及び用量の解説 12
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 12
4. 用法及び用量に関連する注意 13
5. 臨床成績 14
(1) 臨床データパッケージ 14
(2) 臨床薬理試験 14
(3) 用量反応探索試験 14
(4) 検証的試験 15
1) 有効性検証試験 15
2) 安全性試験 19
(5) 患者・病態別試験 19
(6) 治療的使用 22
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 22
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 22
(7) その他 22

VI. 薬効薬理に関する項目 23
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 23
2. 薬理作用 23
(1) 作用部位・作用機序 23
(2) 薬効を裏付ける試験成績 24
(3) 作用発現時間・持続時間 30

VII. 薬物動態に関する項目 31
1. 血中濃度の推移 31
(1) 治療上有効な血中濃度 31
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 31
(3) 中毒域 32
(4) 食事・併用薬の影響 32
2. 薬物速度論的パラメータ 33
(1) 解析方法 33
(2) 吸収速度定数 33
(3) 消失速度定数 33

(4) クリアランス 33
(5) 分布容積 33
(6) その他 33
3. 母集団（ポピュレーション）解析 33
(1) 解析方法 33
(2) パラメータ変動要因 33
4. 吸　収 33
5. 分　布 34
(1) 血液－脳関門通過性 34
(2) 血液－胎盤関門通過性 34
(3) 乳汁への移行性 34
(4) 髄液への移行性 34
(5) その他の組織への移行性 34
(6) 血漿蛋白結合率 37
6. 代　謝 37
(1) 代謝部位及び代謝経路 37
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率 38
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 39
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 39
7. 排　泄 39
8. トランスポーターに関する情報 39
9. 透析等による除去率 39
10. 特定の背景を有する患者 40
11. その他 41

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 42
1. 警告内容とその理由 42
2. 禁忌内容とその理由 42
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 42
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 42
5. 重要な基本的注意とその理由 42
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 43
(1) 合併症・既往歴等のある患者 43
(2) 腎機能障害患者 44
(3) 肝機能障害患者 44
(4) 生殖能を有する者 44
(5) 妊婦 44
(6) 授乳婦 44
(7) 小児等 44
(8) 高齢者 45
7. 相互作用 45
(1) 併用禁忌とその理由 45
(2) 併用注意とその理由 45
8. 副作用 45
(1) 重大な副作用と初期症状 45
(2) その他の副作用 46
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 47
10. 過量投与 47
11. 適用上の注意 47
12. その他の注意 47
(1) 臨床使用に基づく情報 47
(2) 非臨床試験に基づく情報 47

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 48
1. 薬理試験 48
(1) 薬効薬理試験 48
(2) 安全性薬理試験 48
(3) その他の薬理試験 49
2. 毒性試験 49
(1) 単回投与毒性試験 49
(2) 反復投与毒性試験 50
(3) 遺伝毒性試験 51
(4) がん原性試験 52
(5) 生殖発生毒性試験 52
(6) 局所刺激性試験 52
(7) その他の特殊毒性 52

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 54
1. 規制区分 54
2. 有効期間 54
3. 包装状態での貯法 54
4. 取扱い上の注意 54
5. 患者向け資材 54
6. 同一成分・同効薬 54
7. 国際誕生年月日 54
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 54
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 54
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 54
11. 再審査期間 54
12. 投薬期間制限に関する情報 55
13. 各種コード 55
14. 保険給付上の注意 55

XI. 文　　献 56
1. 引用文献 56
2. その他の参考文献 56

XII. 参考資料 57
1. 主な外国での発売状況 57
2. 海外における臨床支援情報 57

XIII. 備　　考 58
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 58
(1) 粉砕 58
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 58
2. その他の関連資料 58

略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
CHL 細胞	Chinese hamster lung cell	チャイニーズハムスター雌肺組織由来線維芽細胞
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
CV	coefficient of variation	変動係数
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FPD	fine particle dose	微粒子量
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MLD_{50}	50% mouse lethal dose	50%マウス致死量
NA	neuraminidase	ノイラミニダーゼ
pfu	plaque-forming unit	プラーク形成単位
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イナビル（一般名：ラニナミビルオクタン酸エステル水和物）は、第一三共株式会社が創製・開発した長時間作用型ノイラミニダーゼ（NA）阻害剤であり、活性代謝物であるラニナミビルへと代謝されたのち、A 型又は B 型インフルエンザウイルスの表面に存在する NA を長時間にわたって選択的に阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制する。

本邦では、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物を有効成分として含有する吸入粉末剤（販売名：イナビル吸入粉末剤 20mg）が、2010 年 9 月に「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療」の効能又は効果で承認を取得し、さらに 2013 年 12 月及び 2016 年 8 月には、予防に関する効能又は効果及び用法及び用量追加に係る製造販売承認事項一部変更承認を取得した。

イナビル吸入粉末剤は、5 歳未満の小児、肺機能が著しく低下している呼吸器疾患（気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患等）を合併する患者、吸入手技の理解が不足している患者等では使用が困難である。また、添加剤として乳糖水和物を含有することから、乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者に対しては注意が必要である。これらの問題点を改善することを目的とし、A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者に対して新たな治療の選択肢となることを期待して、添加剤に乳糖水和物を含まず、本剤を自然呼吸で吸入可能な吸入懸濁用製剤とし、医療現場での利便性及び感染予防対策を考慮して単回使用のネブライザ吸入器を同梱したコンビネーション製品として開発した。

今般、インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験で、A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、「イナビル吸入懸濁用 160mg セット」の製造販売承認申請を行い、2019 年 6 月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3. 製品の製剤学的特性

(1) 本剤は添加剤に乳糖水和物を含まない（「**Ⅰ.1.開発の経緯**」参照）。

(2) 本剤はネブライザを用いることにより、患者の自然呼吸で薬剤を標的器官の気道等へ送達させることができるため、投与時に従来の吸入容器での吸入手技を必要としない（「**Ⅻ.2.その他の関連資料**」参照）。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	有	（「**Ⅰ.6.RMP の概要**」参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材： 「医療従事者の皆様へ　イナビルを処方された患者さんへの注意喚起」 ・患者向け資材： 「イナビルを処方されたみなさま、保護者のみなさまへ」 （「**Ⅻ.2.その他の関連資料**」参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について （令和元年 9 月 3 日付 保医発 0903 第 1 号） （「**Ⅹ.14.保険給付上の注意**」参照）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
ショック、アナフィラキシー	異常行動	低年齢の小児における安全性
気管支攣縮、呼吸困難	皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑	
1.2 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材の作成と提供
患者及び患者家族向け資材の作成と提供

※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。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和　名

イナビル® 吸入懸濁用 160mg セット

(2)洋　名

INAVIR® FOR INHALATION SUSPENSION 160mg SET

(3)名称の由来

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

2. 一般名

(1)和　名（命名法）

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物（JAN）

(2)洋　名（命名法）

Laninamivir Octanoate Hydrate（JAN）

laninamivir（INN）

(3)ステム

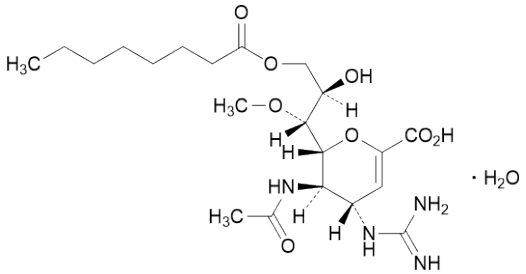
抗ウイルス薬：-vir

ノイラミニダーゼ阻害剤：-amivir

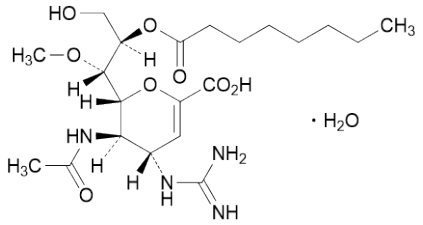
3. 構造式又は示性式

（3-アシル体と 2-アシル体の 2 種類の位置異性体の混合物）

3-アシル体



2-アシル体



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{21}H_{36}N_4O_8$・H_2O

分子量：490.55

5. 化学名（命名法）又は本質

3-アシル体

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

2-アシル体

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

CS-8958

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1)外観・性状

白色の粉末である。

(2)溶解性

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

(3)吸湿性

わずかに吸湿性である。

(4)融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 235℃（分解）

(5)酸塩基解離定数

該当資料なし

(6)分配係数

log Pow = 0.0（pH7.0、オクタノール／水系）

(7)その他の主な示性値

pH：5.8（20℃、飽和水溶液）

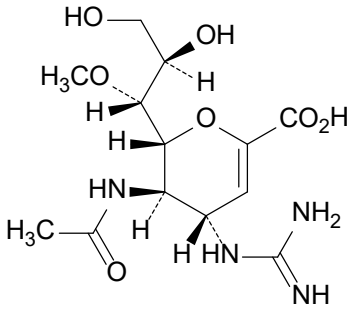
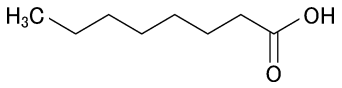
2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1)各種条件下における安定性

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

試験項目：性状、微生物限度、含量

(2)強制分解による生成物

化学名	分子式及び分子量	構造式
(2*R*,3*R*,4*S*)-3-Acetamido-2-[(1*R*,2*R*)-2,3-dihydroxy-1-methoxypropyl]-4-guanidino-3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-carboxylic acid ラニナミビル （活性代謝物）	$C_{13}H_{22}N_4O_7$ 346.34	
Octanoic acid	$C_8H_{16}O_2$ 144.21	

3. 有効成分の確認試験法、定量法

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

定　量　法：日局一般試験法「液体クロマトグラフィー（内標準法）」による

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤　形

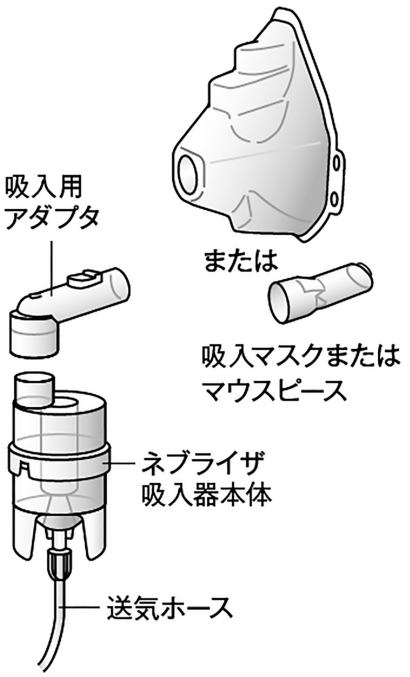
(1)剤形の区別

1 バイアル中にラニナミビルオクタン酸エステル水和物 166.1mg（ラニナミビルオクタン酸エステルとして 160mg）を含有する用時懸濁用の吸入剤と添付のネブライザ吸入器を組み合わせたコンビネーション製品である。

(2)製剤の外観及び性状

販売名	性状
イナビル吸入懸濁用 160mg セット	白色の粉末を含む塊状の凍結乾燥製剤である。 生理食塩液を加えると白色の懸濁液となる。

ネブライザ吸入器

外観	

(3)識別コード

該当しない

(4)製剤の物性

該当資料なし

(5)その他

本剤は無菌製剤ではない。

2. 製剤の組成

(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
イナビル吸入懸濁用 160mg セット	1 バイアル中 ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 166.1mg （ラニナミビルオクタン酸エステルとして 160mg）	チロキサポール

ネブライザ吸入器を添付

(2)電解質等の濃度

該当しない

(3)熱　量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力　価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

「Ⅲ.2.(2)強制分解による生成物」参照

6. 製剤の各種条件下における安定性

試　験		保存条件	保存期間	保存形態	結　果
長期保存試験		25℃/60%RH	24 ヵ月 （36 ヵ月）：継続中	無色ガラスバイアル ブチルゴム栓 キャップ	24 ヵ月まで規格内
加速試験		40℃/75%RH	6 ヵ月	無色ガラスバイアル ブチルゴム栓 キャップ	規格内
苛酷試験	温度	60℃	2 ヵ月	無色ガラスバイアル ブチルゴム栓 キャップ	規格内
	湿度	25℃/75%RH	1 ヵ月	無色ガラスバイアル （開放）	規格内
	光	2000lx (D65 ランプ)、 25℃、横倒し	120 万 lx・h （≧200W・h/m^2）	無色ガラスバイアル ブチルゴム栓 キャップ	規格内

試験項目：性状、微粒子量、微生物限度、含量

7. 調製法及び溶解後の安定性

ラニナミビルオクタン酸エステルとして 160mg を日本薬局方生理食塩液 2mL で懸濁する（「Ⅴ.3.用法及び用量」及び「Ⅻ.2.その他の関連資料 イナビル吸入懸濁用 160mg セットの使用方法」参照）。

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

該当資料なし

10.容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

「Ⅻ.2.その他の関連資料 イナビル吸入懸濁用 160mg セットの使用方法」参照

(2)包　装

5バイアル（ネブライザ吸入器　5個添付）

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

バイアル：ガラス（無色）

ゴム栓　：ブチルゴム

キャップ　：アルミニウム、ポリプロピレン

ネブライザ吸入器：ポリプロピレン、シリコーン

11.別途提供される資材類

該当しない

12.その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療

〔効能又は効果の設定根拠〕

本剤は、「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」を効能又は効果とする既承認のイナビル吸入粉末剤と同一の有効成分とし、剤形についてネブライザを用いて投与する吸入剤である。国内第Ⅲ相試験（J310、J311）で A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者に対する有効性及び安全性を検討した結果、以下のとおり本剤をネブライザで単回吸入投与（ラニナミビルオクタン酸エステルとして 160mg）したときの有効性が確認され、安全性に懸念すべき事項は認められなかった。これらの結果に基づき、本剤の効能又は効果を「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療」と設定した。

(1) 成人及び 10 歳以上の小児における A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症に対する本剤の治療効果：

国内第Ⅲ相試験（J310）[1)]

成人及び 10 歳以上の小児（534 例）を対象にプラセボ対照無作為化単盲検並行群間比較試験を実施した。主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間（全てのインフルエンザ症状［頭痛、筋肉又は関節痛、疲労感、悪寒又は発汗、鼻症状、喉の痛み、咳］が「なし」又は「軽度」に改善し、それらが 21.5 時間以上継続する最初の時点までの時間）について、プラセボに対する本剤の優越性が検証された（ワクチン接種の有無を層別因子とした層別一般化 Wilcoxon 検定：P= 0.0024）。インフルエンザ罹病時間の中央値は、本剤群で 55.3 時間、プラセボ群で 73.6 時間であった。

副作用発現率は、本剤群で 2.2%（6/268 例）、プラセボ群 4.1%（11/266 例）であった。

(2) 10 歳未満の小児における A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症に対する本剤の治療効果：

国内第Ⅲ相試験（J311）[2)]

10 歳未満の小児（173 例；0 歳 1 例、1~6 歳 117 例、7~9 歳 55 例）を対象に非対照非盲検試験を実施した。主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間（咳及び鼻症状の 2 症状が「なし」又は「軽度」に改善し、かつ体温が 37.4℃以下となり、それらが 21.5 時間以上継続する最初の時点までの時間）の中央値は、49.0 時間であり、同シーズンにプラセボに対する優越性を検証した J310 試験 [1)] の本剤群と比較して同程度であった。

副作用発現率は、1.7%（3/173 例）であり、J310 試験 [1)]と同程度であった。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 抗ウイルス薬の投与が全てのA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療に必須ではないことを踏まえ、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。［1.参照］
5.2 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。［1.参照］
5.3 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。［1.参照］
5.4 本剤は細菌感染症には効果がない。［1.、8.2 参照］

解説：

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

の上、使用すること（「**Ⅷ.1.警告内容とその理由**」参照）。

5.2 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。A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療に対して使用すること（「**Ⅷ.1.警告内容とその理由**」参照）。

5.3 本剤は、A 型及び B 型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを選択的に阻害[3)]し、新しく形成されたウイルスの感染細胞からの遊離を抑制することにより、ウイルスの増殖を抑制する薬剤である。C 型インフルエンザウイルスはノイラミニダーゼを持たないため、本剤は C 型インフルエンザウイルスには効果がない（「**Ⅷ.1.警告内容とその理由**」参照）。

5.4 本剤は抗インフルエンザウイルス薬であり抗菌作用を有しないことから、細菌感染症には効果がない。細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがあり、細菌感染への対応が遅れることで感染症状が進行するおそれがある。細菌感染が疑われる場合には、抗菌剤を投与するなどの適切な処置を行うこと（「**Ⅷ.1.警告内容とその理由**」及び「**Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由 8.2**」参照）。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

成人及び小児には、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 160mg を日本薬局方生理食塩液 2mL で懸濁し、ネブライザを用いて単回吸入投与する。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

イナビル吸入粉末剤の承認用量に相当する本剤の用量を検討するため、米国薬局方に定める小児と成人の標準的な呼吸パターン（換気量、呼吸頻度、吸入／呼気時間比）を考慮し、気管及び肺に到達する薬物量と相関する指標の微粒子量（fine particle dose: FPD）を *in vitro* カスケードインパクターを用いて評価した。

その結果、本剤 160mg は、小児と成人の標準的な呼吸パターンで、それぞれ吸入粉末剤 20mg（10 歳未満の承認用量）及び吸入粉末剤 40mg（成人及び 10 歳以上の小児での承認用量）に相当する FPD が得られた。

また、本剤の臨床薬理試験（J109）[4)]の結果、日本人健康成人男性に本剤 160mg を単回吸入投与したときの肺胞粘液中の活性代謝物 ラニナミビルは、吸入粉末剤 40mg 投与時（吸入粉末剤の臨床薬理試験：J108）の曝露を下回らず、投与 4 時間後で A 型及び B 型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼに対する 50%阻害濃度（50% inhibitory concentration: IC_{50}）値を十分上回る濃度が認められ、投与 168 時間後でも IC_{50} 値を上回る濃度が確認された。

国内第Ⅲ相試験（J310）[1)]では、成人及び 10 歳以上の小児の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした本剤 160mg の単回吸入投与時の有効性主要評価項目において、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。また、10 歳未満の小児の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（J311）[2)]では、J310 試験と同程度の本剤 160mg の単回吸入投与時の有効性を有することが確認された。

以上から、成人及び 10 歳以上の小児患者に対する用法及び用量、並びに 10 歳未満の小児に対する用法及び用量ともに本剤 160mg 単回吸入投与と設定した。なお、本剤は、日本薬局方生理食塩液で用時懸濁しネブライザを用いて吸入する製剤であるため「日本薬局方生理食塩液 2mL で懸濁」することを記載した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 症状発現後、可能な限り速やかに投与を開始することが望ましい。症状発現から 48 時間を経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。

7.2 本剤を吸入する際には、ジェット式ネブライザを使用すること。添付のネブライザ吸入器を使用する際に、事前にコンプレッサーとの適合性を確認すること。

解説：

7.1 本剤は、A 型及び B 型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを選択的に阻害[3)]し、新しく形成されたウイルスの感染細胞からの遊離を抑制することにより、ウイルスの増殖を抑制する薬剤であり、ウイルス自体を直接破壊する作用はない。

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

7.2 本剤は懸濁して吸入する製剤であり、ジェット式ネブライザを用いた場合にのみ効果が期待できること、また、添付のネブライザ吸入器と適合しないコンプレッサーがあるため、事前に添付のネブライザ吸入器とコンプレッサーとの適合性を確認する必要があるため記載した。

＜添付のネブライザ吸入器とコンプレッサーとの適合性について＞

臨床試験にて本剤の有効性・安全性が確認された「PARI LC スプリントネブライザー/PARI ボーイ SX」の組合せと同等の噴霧性能が確認された添付のネブライザ吸入器と各種コンプレッサーの組合せを以下に示す。

ネブライザ	コンプレッサー
添付のネブライザ吸入器	PARI ボーイ SX
	PARI イプシータ（販売終了）
	オムロンコンプレッサー式ネブライザ NE-C28
	オムロンコンプレッサー式ネブライザ NE-C29
	オムロンコンプレッサー式ネブライザ NE-C30
	ソフィオ
	ボヤージ
	イノスパイアミニ コンプレッサー
	ミリコン Pro
	ミリコン Cube

※ 添付のネブライザ吸入器と各種コンプレッサーを組合せたときの本剤の空気力学的粒子径中心値は約 6μm である。なお、添付のネブライザ吸入器と各種コンプレッサーの適合性については、複数の評価項目に基づき、総合的に判断している。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

開発相	試験番号 試験略名	実施国	対象（症例数）	試験概要	資料区分
第Ⅰ相 臨床薬理	CS8958-B-J109 J109 試験	日本	健康成人男性（64 例）	単回吸入投与時の安全性及び薬物動態の検討（1.安全性及び薬物動態の検討、並びに 2 の投与量の決定、2.肺胞内薬物動態の検討）	評価
第Ⅲ相	CS8958-B-J310 J310 試験	日本	成人及び小児（10 歳以上）のＡ型又はＢ型インフルエンザウイルス感染症患者（534 例： 本剤 160 ㎎群 268 例、プラセボ群 266 例）	単回吸入投与時の有効性について、インフルエンザ罹病時間を主要評価項目としてプラセボに対する優越性を検証し、安全性を検討するプラセボ対照無作為化単盲検比較試験	評価
	CS8958-B-J311 J311 試験	日本	小児（10 歳未満）のＡ型又はＢ型インフルエンザウイルス感染症患者（173 例）	単回吸入投与時の有効性及び安全性を検討する非対照非盲検試験	評価

(2)臨床薬理試験

単回吸入投与試験（J109）[4)]

健康成人男性 64 例に、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40、80、160、240、320mg をネブライザを用いて単回吸入投与し、安全性及び薬物動態を検討した。副作用発現率は 3.1%（2/64 例）であり、その内訳は、尿中血陽性（40mg ：1 例）及び血中尿酸増加（80mg ：1 例）であった。死亡、重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。薬物動態の成績は、「**Ⅶ.1.(2) 1)健康成人（J109）**」及び「**Ⅶ.5.(5) 1)血漿、肺胞粘液、肺胞マクロファージ中濃度（J109）**」参照。

注：本剤の承認された用法及び用量は、ネブライザによる 160mg 単回吸入投与である。

(3)用量反応探索試験

該当資料なし

(4)検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国内第Ⅲ相試験（成人及び 10 歳以上の小児のインフルエンザウイルス感染症患者）を対象としたプラセボ対照無作為化単盲検比較試験）（J310）[1)]

方法

目　　的	成人及び 10 歳以上の小児の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象に、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 160mg をネブライザを用いて単回吸入投与したときの有効性について、インフルエンザ罹病時間を主要評価項目として、プラセボに対する優越性を検証する。 また、安全性について、有害事象の発現率などを投与群間で比較する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、単盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対　　象	以下の基準を満たす A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者 534 例（2016/17 シーズン） 【選択基準】 ①インフルエンザウイルスキットにて陽性と判定され、医師がインフルエンザウイルス感染症と診断した患者 ②腋窩体温（同意取得時）：37.5℃以上 ③何らかのインフルエンザ症状※が最初に発現してから 36 時間以内（同意取得時） ④年齢（同意取得時）：10 歳以上 ※ 発熱（感）、頭痛、筋肉痛又は関節痛、疲労感、悪寒又は発汗、鼻症状、喉の痛み、咳
主な除外基準	・インフルエンザウイルス以外のウイルスや細菌等病原微生物への感染が疑われる患者 ・インフルエンザウイルス感染症と区別できない症状が認められた患者 ・インフルエンザウイルス感染症発症前にプレドニゾロン換算 10mg／日を超えるステロイド薬（経口及び吸入）を連用している患者 ・インフルエンザウイルス肺炎の既往を有する患者 ・人工呼吸器管理又は酸素療法などが必要な慢性呼吸不全の患者 ・気管支喘息患者で、喘息発作強度が中等度以上の患者 ・高度以上の腎機能障害を有する患者　　等
投与方法	ラニナミビルオクタン酸エステル 160mg 又はプラセボを、ネブライザを用いて単回吸入投与した。なお、治験薬は生理食塩液で懸濁してからネブライザに充填し、患者はコンプレッサーで霧化されたものを、マウスピース又はマスクから吸入することとした。
使用したネブライザ	【コンプレッサー】PARI ボーイ SX　【ネブライザ】PARI LC スプリントネブライザー 【マウスピース】呼気バルブ付きマウスピース 【マ　ス　ク】ベビーマスク（中／1～3 歳用、ベビーベント付）
評価項目	**【主要評価項目】インフルエンザ罹病時間（優越性検証）** 投与終了時刻から、全てのインフルエンザ症状（頭痛、筋肉痛又は関節痛、疲労感、悪寒又は発汗、鼻症状、喉の痛み、咳）が「なし」又は「軽度」に改善し、それらが 21.5 時間以上継続する最初の時点までの時間。なお、インフルエンザ症状の程度は、0～3 の 4 段階（0：なし、1：ほとんど気にならない［軽度］、2：かなり気になる［中等度］、3：がまんできない［高度］）で患者が評価した。 **【主な副次評価項目】体温が平熱（36.9°C 以下）に回復するまでの時間** 投与終了時刻から、平熱（腋窩体温：36.9℃以下）が 21.5 時間以上継続する最初の時点までの時間 **【安全性評価項目】有害事象、臨床検査値**
解析計画	有効性の主要な解析対象集団は最大の解析対象集団（full analysis set：FAS）、安全性の解析対象集団は治験薬の投与を受けた患者とした。 **・インフルエンザ罹病時間（優越性検証）** 〈主 解 析〉 2016/17 シーズンのインフルエンザワクチン接種の有無を層別因子として、有意水準 5%（両側）で層別一般化 Wilcoxon 検定による群間比較を行った。 〈副次解析〉 層別しない FAS について、インフルエンザ罹病時間の要約統計量を群別に算出して Kaplan-Meier プロットを作成し、プラセボ群を対照とした一般化 Wilcoxon 検定を行った。さらに、インフルエンザ罹病時間の中央値の差（ラニナミビルオクタン酸エステル群中央値−プラセボ群中央値）を算出し、その 95%信頼区間を一般化 Wilcoxon 検定統計量に基づき算出した。 **・体温が平熱に回復するまでの時間** 中央値と群間差を算出し、群間比較には一般化 Wilcoxon 検定を用いた。

患者背景（FAS）

項目		ラニナミビル オクタン酸エステル群 (N = 268)	プラセボ群 (N = 266)
		n（%）	n（%）
年齢（歳）	算術平均値±標準偏差	30.3±16.6	33.1±17.0
	10～18 歳	92 (34.3)	66 (24.8)
	19～64 歳	167 (62.3)	189 (71.1)
	65 歳未満	259 (96.6)	255 (95.9)
	65 歳以上	9 (3.4)	11 (4.1)
性別	男性	135 (50.4)	143 (53.8)
	女性	133 (49.6)	123 (46.2)
喫煙状況	これまでに喫煙したことがない	189 (70.5)	176 (66.2)
	過去に喫煙していた	32 (11.9)	44 (16.5)
	現在も喫煙している	47 (17.5)	46 (17.3)
ハイリスク因子	高齢者（65 歳以上）	9 (3.4)	11 (4.1)
	ハイリスク合併症※	13 (4.9)	8 (3.0)
合併症	慢性呼吸器疾患	9 (3.4)	4 (1.5)
	代謝性疾患	5 (1.9)	3 (1.1)
	慢性腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)
	慢性心疾患	0 (0.0)	1 (0.4)
	その他	95 (35.4)	90 (33.8)
同意取得時の体温（°C）	算術平均値±標準偏差	38.34±0.63	38.29±0.62
	38.5°C 未満	161 (60.1)	164 (61.7)
	38.5°C 以上	107 (39.9)	102 (38.3)
インフルエンザ発症から 投与終了までの時間（hr）	算術平均値±標準偏差	19.55±8.02	21.54±8.47
	12 時間未満	44 (16.4)	32 (12.0)
	12 時間以上～24 時間未満	144 (53.7)	132 (49.6)
	24 時間以上～36 時間未満	76 (28.4)	91 (34.2)
	36 時間以上	4 (1.5)	11 (4.1)
ベースラインにおける インフルエンザ総症状スコア	算術平均値±標準偏差	8.5±4.0	8.9±4.3
2016/17 年シーズンのインフルエンザワクチン接種の有無	なし	194 (72.4)	195 (73.3)
	あり	74 (27.6)	71 (26.7)
ウイルス感染の判定	陰性	0 (0.0)	0 (0.0)
	陽性	266 (100.0)	268 (100.0)
	AH1 型	1 (0.4)	5 (1.9)
	AH3 型	262 (97.8)	258 (97.0)
	B 型	4 (1.5)	3 (1.1)
	混合型	1 (0.4)	0 (0.0)
投与方法	マウスピース	266 (99.3)	265 (99.6)
	マスク	2 (0.7)	1 (0.4)

※ 慢性呼吸器疾患、慢性心疾患、代謝性疾患（糖尿病等）、腎機能障害

結果

有効性

〔主要評価項目〕

インフルエンザ罹病時間（優越性検証）

ワクチン接種の有無を層別因子としたとき、主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間について、ラニナミビルオクタン酸エステル投与のプラセボに対する優越性が検証された（層別一般化Wilcoxon検定: P= 0.0024）。

インフルエンザ罹病時間の中央値［95%信頼区間］は、ラニナミビルオクタン酸エステル群で 55.3［48.9, 68.8］時間、プラセボ群で 73.6［67.8, 84.3］時間であった。中央値の差［95%信頼区間］は−18.3［−23.6,−3.8］時間であり、ワクチン接種の有無で層別しない一般化 Wilcoxon 検定でも、ラニナミビルオクタン酸エステル群の罹病時間はプラセボ群と比較して統計的に有意に短かった（一般化 Wilcoxon 検定: P= 0.0048）。

インフルエンザ罹病時間（10 歳以上）（FAS）

	ラニナミビル オクタン酸エステル群 （N = 268）	プラセボ群 （N =266）
中央値［95%信頼区間］a)	55.3［48.9, 68.8］	73.6［67.8, 84.3］
中央値の差 b)［95%信頼区間］c)	−18.3［−23.6, −3.8］	−
P値 d)	0.0048	−
P値 e)	0.0024	−

単位: hr

a) Kaplan-Meier 法により推定

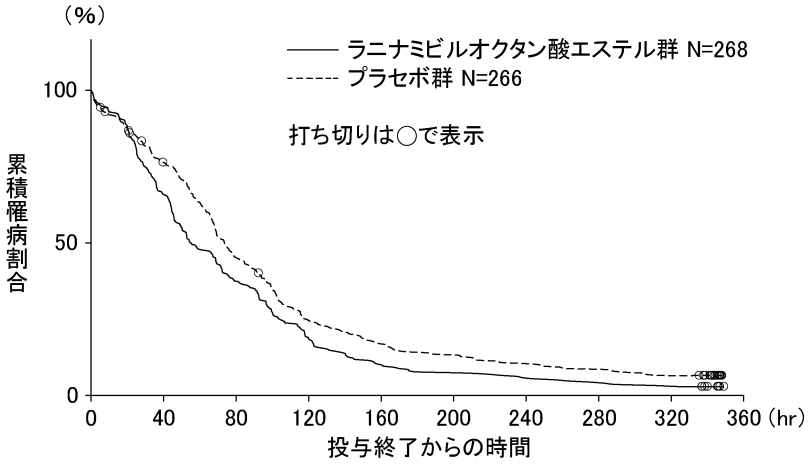
b) （ラニナミビルオクタン酸エステル群 − プラセボ群）として算出

c) 一般化 Wilcoxon 検定統計量に対する P値関数に基づき算出

d) プラセボ群を対照群とした一般化 Wilcoxon 検定

e) ワクチン接種の有無を層別因子とした層別一般化 Wilcoxon 検定

インフルエンザ罹病時間に係る Kaplan-Meier 推定値（10 歳以上）（FAS）



At risk										
ラニナミビルオクタン酸エステル群	268	177	101	50	28	21	16	12	9	0
プラセボ群	266	198	118	64	44	35	27	23	17	0

〔副次評価項目〕

体温が平熱に回復するまでの時間

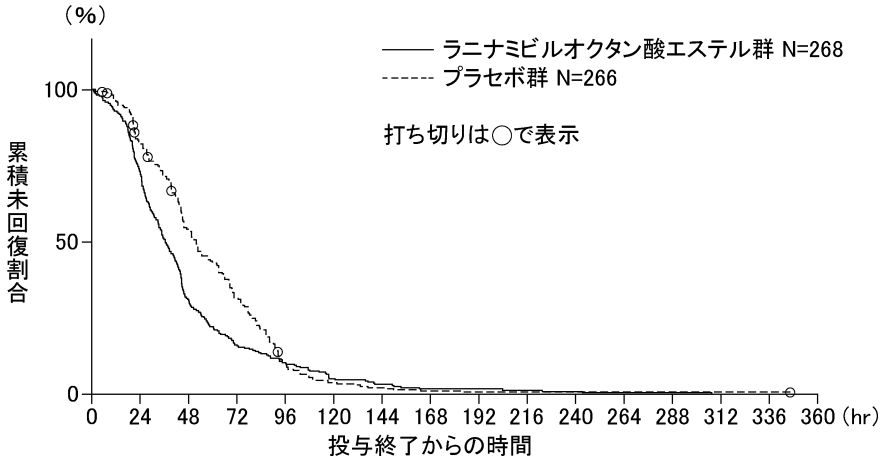
体温が平熱（36.9℃以下）に回復するまでの時間の中央値［95%信頼区間］は、ラニナミビルオクタン酸エステル群で 36.4［33.0, 41.3］時間、プラセボ群で 51.4［45.7, 57.8］時間であった。ラニナミビルオクタン酸エステルとプラセボ群の中央値の差［95%信頼区間］は−15.0［−18.6, −7.9］時間であり、体温が平熱に回復するまでの時間は、プラセボ群に比べて統計的に有意に短かった（一般化 Wilcoxon 検定: $P < 0.0001$）。

体温が平熱（36.9℃以下）に回復するまでの時間（10 歳以上）（FAS）

	ラニナミビル オクタン酸エステル群 (N = 268)	プラセボ群 (N = 266)
中央値［95%信頼区間］a)	36.4［33.0, 41.3］	51.4［45.7, 57.8］
中央値の差 b)［95%信頼区間］c)	−15.0［−18.6, −7.9］	−
P 値 d)	<0.0001	−

単位: hr
a) Kaplan-Meier 法により推定
b) （ラニナミビルオクタン酸エステル群 − プラセボ群）として算出
c) 一般化 Wilcoxon 検定統計量に対する *P* 値関数に基づき算出
d) プラセボ群を対照群とした一般化 Wilcoxon 検定

体温が平熱に回復するまでの時間（Kaplan-Meier プロット）（10 歳以上）（FAS）



安全性

副作用発現率は、ラニナミビルオクタン酸エステル群で 2.2%（6/268 例）、プラセボ群で 4.1%（11/266 例）であった。主な副作用（いずれかの群で 2 例以上に発現）は、下痢〔ラニナミビルオクタン酸エステル群 2 例（0.7%）、プラセボ群 2 例（0.8%）〕、浮動性めまい〔各々0 例、2 例（0.8%）〕、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加〔各々0 例、2 例（0.8%）〕、尿中蛋白陽性〔各々0 例、2 例（0.8%）〕であった。

投与中止に至った有害事象、インフルエンザ異常行動・言動に該当する有害事象、重篤な有害事象、死亡は認められなかった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5)患者・病態別試験

① 国内第Ⅲ相試験（10 歳未満の小児のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした非対照非盲検試験）（J311）[2)]

方法

目　　的	10 歳未満の小児の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象に、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 160mg をネブライザを用いて単回吸入投与したときの有効性及び安全性について検討する。
試験 デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対　　象	以下の基準を満たす A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者 173 例（2016/17 シーズン） 【選択基準】 ①インフルエンザウイルスキットにて陽性と判定され、医師がインフルエンザウイルス感染症と診断した患者 ②腋窩体温（同意取得時）：38.0℃以上 ③何らかのインフルエンザ症状（発熱（感）、咳、鼻症状）が最初に発現してから 36 時間以内（同意取得時） ④年齢（同意取得時）：10 歳未満 ⑤ネブライザを用いた吸入が可能であると医師が判断した患者
主な除外 基準	・インフルエンザウイルス以外のウイルスや細菌等病原微生物の感染が疑われる患者 ・インフルエンザウイルス感染症と区別できない症状が認められた患者 ・インフルエンザウイルス感染症発症前にプレドニゾロン換算 10 mg／日を超えるステロイド薬（経口及び吸入）を連用している患者 ・インフルエンザウイルス肺炎の既往を有する患者 ・人工呼吸器管理又は酸素療法などが必要な慢性呼吸不全の患者 ・気管支喘息患者で、同意取得時の喘息発作強度が中等度以上の患者 ・高度腎機能障害を有する患者　　等
投与方法	ラニナミビルオクタン酸エステル 160mg を、ネブライザを用いて単回吸入投与した。 なお 、治験薬は生理食塩液で懸濁してからネブライザに充填し、患者はコンプレッサーで霧化されたものを、マウスピース又はマスクから吸入することとした。
使用した ネブライザ	【コンプレッサー】PARI ボーイ SX　【ネブライザ】PARI LC スプリントネブライザー 【マウスピース】呼気バルブ付きマウスピース 【マ　ス　ク】ベビーマスク（中／1～3 歳用、ベビーベント付）
評価項目	**【主要評価項目】インフルエンザ罹病時間** 投与終了時刻から、咳及び鼻症状の 2 症状が「なし」又は「軽度」に改善し、かつ体温が 37.4℃以下となって 21.5 時間以上継続する最初の時点までの時間 なお、インフルエンザ症状の程度は、0～3 の 4 段階（0：なし、1：ほとんど気にならない［軽度］、2：かなり気になる［中等度］、3：がまんできない［高度］）で代諾者が評価した。 **【主な副次評価項目】体温が平熱（37.4°C 以下）に回復するまでの時間** 投与終了時刻から、平熱（腋窩体温：37.4°C 以下）が 21.5 時間以上継続する最初の時点までの時間 **【安全性評価項目】有害事象、臨床検査値**
解析計画	有効性の主要な解析対象集団は FAS、安全性の解析対象集団は治験薬の投与を受けた患者とした。 **・インフルエンザ罹病時間** インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロットを作成し、要約統計量を算出した。 **・体温が平熱（37.4°C 以下）に回復するまでの時間** 体温が平熱（腋窩体温：37.4℃以下）に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロットを作成し、要約統計量を算出した。

患者背景（FAS）

項目		ラニナミビル オクタン酸エステル群 (N = 173) n（%）
年齢（歳）	算術平均値±標準偏差	5.1±2.4
	5 歳未満	71（41.0）
	5 歳以上	102（59.0）
性別	男性	97（56.1）
	女性	76（43.9）
ハイリスク因子	ハイリスク合併症※	11（6.4）
合併症	慢性呼吸器疾患	11（6.4）
	代謝性疾患	0（0.0）
	慢性腎機能障害	0（0.0）
	慢性心疾患	0（0.0）
	その他	42（24.3）
同意取得時の体温（°C）	算術平均値±標準偏差	39.01±0.69
	38.5°C 未満	37（21.4）
	38.5°C 以上	136（78.6）
インフルエンザ発症から投与終了までの時間（hr）	算術平均値±標準偏差	16.32±8.31
	36 時間未満	170（98.3）
	36 時間以上	3（1.7）
	24 時間未満	142（82.1）
	24 時間以上	31（17.9）
開始時インフルエンザ総症状スコア	算術平均値±標準偏差	1.9±1.3
2016/17 年シーズンのインフルエンザワクチン接種の有無	なし	112（64.7）
	あり	61（35.3）
ウイルス感染の判定	陰性	1（0.6）
	陽性	172（99.4）
	AH1 型	4（2.3）
	AH3 型	161（93.1）
	B 型	7（4.0）
	混合型	0（0.0）
投与方法	マウスピース	82 (47.4)
	マスク	91 (52.6)

※ 慢性呼吸器疾患、慢性心疾患、代謝性疾患（糖尿病等）、腎機能障害

結果

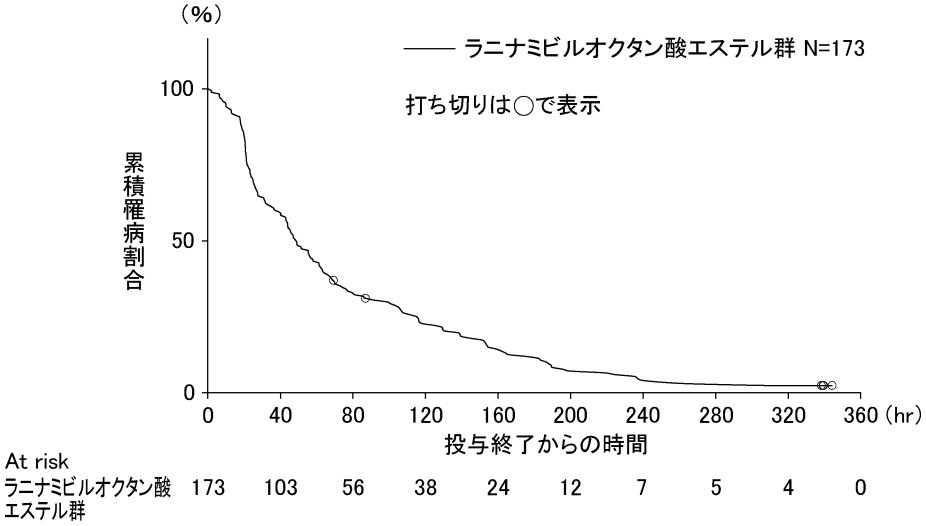
有効性

〔主要評価項目〕

インフルエンザ罹病時間

インフルエンザ罹病時間（体温の基準: 37.4°C 以下）の中央値［95%信頼区間］は、49.0［43.0, 61.0］時間であった。

インフルエンザ罹病時間に係る Kaplan-Meier 推定値（10 歳未満）（FAS）

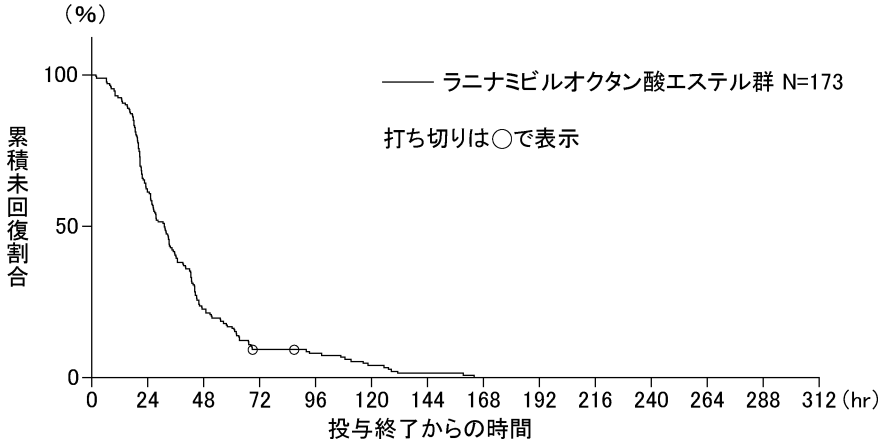


〔副次評価項目〕

体温が平熱（37.4°C 以下）に回復するまでの時間

体温が平熱（37.4°C 以下）に回復するまでの時間の中央値［95%信頼区間］は、31.1［25.8, 33.7］時間であった。

体温が平熱（37.4℃以下）に回復するまでの時間（Kaplan-Meier プロット）（10 歳未満）（FAS）



安全性

副作用発現率は 1.7%（3/173 例）であり、その内訳は、便秘、悪心、嘔吐が各 1 例（0.6%）であった。投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象、死亡は認められなかった。

インフルエンザ異常行動・言動に該当する有害事象は 1 例（気分変化）に認められたが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

(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

特定使用成績調査（低年齢の小児における安全性の検討）[5]	
目的	本剤を使用した 5 歳未満の小児患者における副作用発現状況を把握する、また、副次評価項目として、これら集団における有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式 患者日誌を用い安全性・有効性情報を収集した。
対象患者	投与開始時点で以下の選択基準を満たすA型又はB型インフルエンザ感染症の治療のために本剤を初めて投与した患者 ① インフルエンザウイルスキットにて陽性と判定され、調査担当医師がインフルエンザウイルス感染症と診断した 5 歳未満（0～4 歳）の小児患者 ② インフルエンザウイルス以外のウイルスや細菌等の病原微生物への感染が疑われない患者（二次感染を含む） ③ 保護者等の文書同意が得られた患者
実施期間	2019 年 11 月 1 日～2020 年 4 月 30 日
調査項目	患者背景、本剤の投与状況（吸入時間、コンプレッサーの種類等）、併用薬剤、副作用、臨床検査値、有効性（解熱時間、インフルエンザ症状改善時間）
評価方法	① 安全性：問診や患者日誌の情報等に基づき、本剤吸入日から 15 日間（本剤吸入日を 1 日目）に発現した副作用の発現状況を評価した。 ② 有効性：有効性評価対象は来院時の体温が 38.0℃以上の患者とした。 解熱時間：問診や患者日誌の情報等に基づき、本剤吸入から体温が 37.4℃以下までに解熱する時間を評価した。 インフルエンザ症状改善時間：問診や患者日誌の情報等に基づき、本剤吸入から 2 つのインフルエンザ症状（咳及び鼻症状）が全て「なし」又は「軽度」に改善するまでの時間を評価した。なお、来院時のインフルエンザ症状が全て「なし」又は「軽度」であった患者は、インフルエンザ症状改善時間を 0 時間とした。
収集症例数	1155 例
調査結果	安全性評価対象症例1104例中、副作用は11例（15件）に認められ、副作用発現割合は1.00%（11/1104例）であった。主な副作用は、痙攣発作等の神経系障害0.36%（4/1104例）、幻覚等の精神障害0.27%（3/1104例）であった。重篤な副作用は、3例（痙攣発作2例、筋力低下・意識レベルの低下・四肢痛1例）に認められた。副作用発現に影響を及ぼす要因をFisherの直接確率法にて検討した結果、有意差が認められた要因はなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7)その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ノイラミニダーゼ阻害剤

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

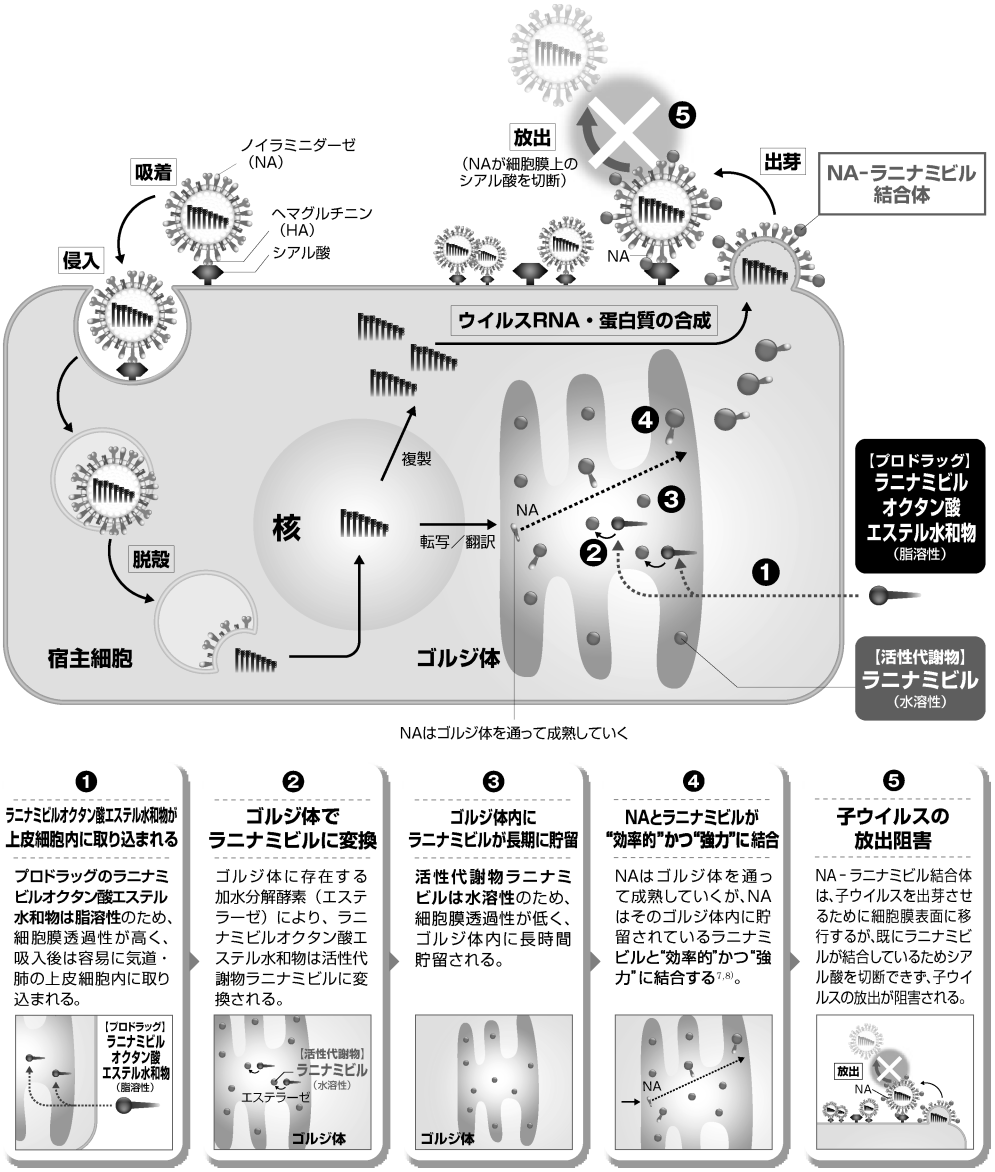
(1)作用部位・作用機序

1) 作用部位：気道、肺

2) 作用機序

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の活性代謝物ラニナミビルは、A 型及び B 型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを選択的に阻害し（IC_{50}：1.29～38.8nM）[3]、新しく形成されたウイルスの感染細胞からの遊離を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制する。

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の長時間作用のメカニズム（仮説）[6]



(2)薬効を裏付ける試験成績

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

1) 抗ウイルス作用（*in vitro*）

ラニナミビルはA型及びB型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを低濃度（実験室株 IC_{50}：2.32～38.8nM、臨床分離株 IC_{50}：1.29～26.5nM）で阻害した[3)]。

また、ラニナミビルは、オセルタミビルリン酸塩耐性株（IC_{50}：5.62～37.3nM）や、インフルエンザウイルス（A/H1N1 pdm09）（IC_{50}：0.41nM）、及び高病原性鳥インフルエンザウイルス（A/H5N1型）（IC_{50}：0.28～2.1nM）に対しても抗ウイルス作用（ノイラミニダーゼ阻害活性）を示した[3,7,9)]。

オセルタミビル耐性ヒトインフルエンザウイルス及び高病原性鳥インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ活性に対する各種薬剤の阻害活性（IC_{50}）は下表のとおりである[3,7)]。

オセルタミビル耐性ヒトインフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ活性に対する各種薬剤の IC_{50} [3)]

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

a) A/Yokohama/67/2006 clone-1
b) A/Yokohama/67/2006 clone-11
c) A/Kawasaki/IMS22A-954/2003
d) A/Kawasaki/IMS22B-955/2003
e) A/Yokohama/IMS9A-2029/2003
f) A/Yokohama/IMS9B-2050/2003
g) A/Kawasaki/MS31A-1030/2002
h) A/Kawasaki/MS31B-1206/2002
i) B/Yokohama/UT2167/2005
j) B/Yokohama/UT2175/2005

b)、d)、f)、h)、j)：オセルタミビル耐性株

高病原性鳥インフルエンザウイルス（A/H5N1型）のノイラミニダーゼ活性に対する各種薬剤の IC_{50} [7)]

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

※：オセルタミビル耐性株

現在、ヒトでの流行が知られているノイラミニダーゼの亜型は N1 及び N2 であり、N3～N9 亜型については動物間での感染がそのほとんどを占める。しかし、新型インフルエンザウイルスの発生源等も考慮すると、N3～N9 亜型を有するインフルエンザウイルス感染がヒトにおいても今後発生する可能性が考えられる。

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

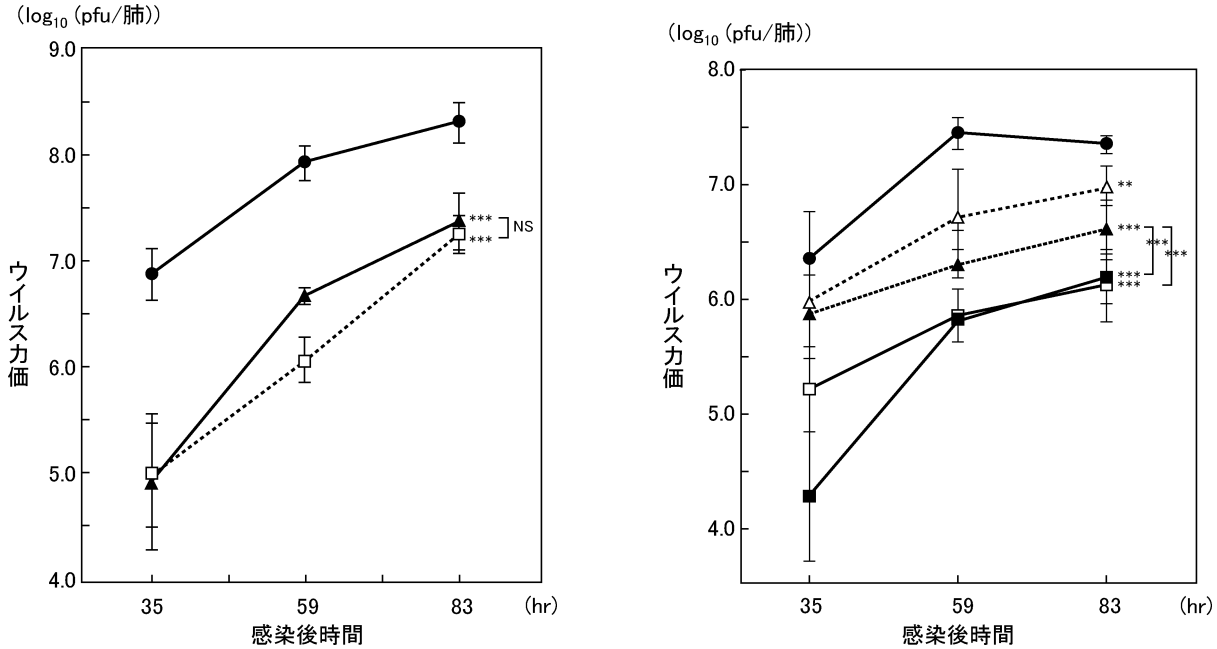
その結果、動物から分離された N1～N9 亜型のインフルエンザウイルス株に対して、ノイラミニダーゼ阻害活性は、IC_{50} で 1.81～27.9nM であり [3]、また、ウイルス増殖阻害活性は、IC_{50} で 0.26～2.5nM であり、既知の全ての亜型に対してラニナミビルの阻害活性が認められた。（社内資料）

2) 抗ウイルス作用（*in vivo*）［感染後（治療）投与試験］

①A 型インフルエンザウイルス（マウス）

A 型インフルエンザウイルスのマウス感染モデルでは、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の単回経鼻投与により、6.6～660μg/kg で有意な肺中ウイルス力価の減少、21～190μg/kg で有意な生存数の増加といった治療効果が認められた [10]。

A/H1N1 型ウイルス感染マウスモデルの肺中ウイルス力価



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

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

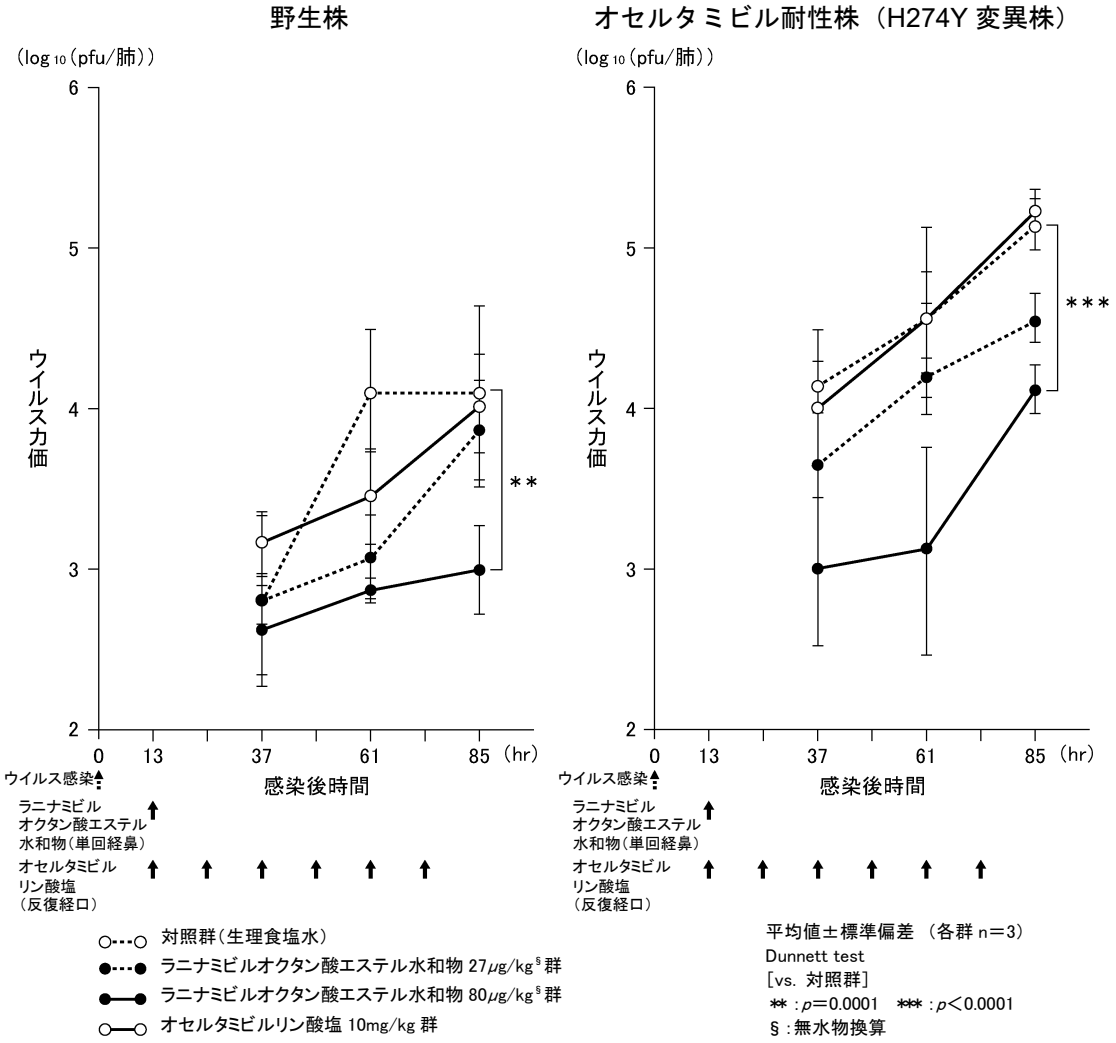
ウイルス：A/PR/8/34（30PFU）感染
□：ﾗﾆﾅﾐﾋﾞﾙｵｸﾀﾝ酸ｴｽﾃﾙ単回経鼻投与（27μg/kg）
■：ﾗﾆﾅﾐﾋﾞﾙｵｸﾀﾝ酸ｴｽﾃﾙ単回経鼻投与（80μg/kg）
△：オセルタミビルリン酸塩
1mg/kg（1 日 2 回、5 日間反復投与）
▲：オセルタミビルリン酸塩
10mg/kg（1 日 2 回、5 日間反復投与）
●：生理食塩液（単回経鼻投与）、
平均値±標準偏差（n=3）
***：$p<0.001$、**：$p<0.01$

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

②A 型インフルエンザウイルス（オセルタミビル耐性株、マウス）

A/H1N1 型インフルエンザウイルスの感染 13 時間後に各種薬剤をマウスに投与したところ、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 80μg/kg§群は、野生株（オセルタミビル感受性株）及びオセルタミビル耐性株（H274Y 変異株）のいずれにおいても、対照群に対してウイルス力価の有意な減少を示した（Dunnett test：p＝0.0001、p＜0.0001）[10]。

ウイルス力価の推移（A/H1N1 型インフルエンザウイルス感染マウス）

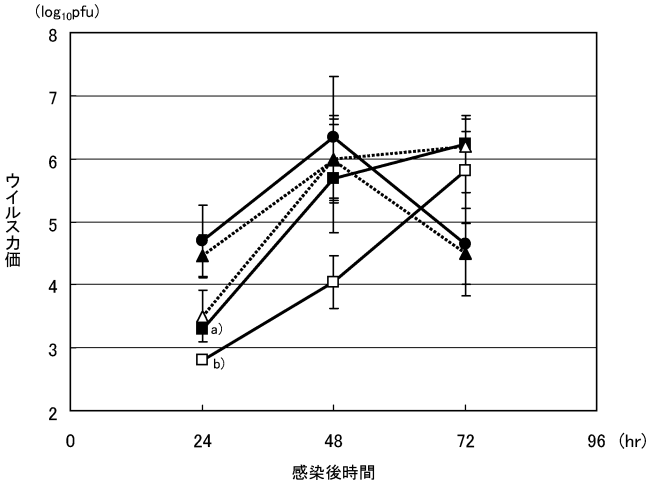


マウス（BALB/c）に A/H1N1 型インフルエンザウイルスの野生株（オセルタミビル感受性株：A/Yokohama/67/2006 clone-1）、オセルタミビル耐性株（H274Y 変異株：A/Yokohama/67/2006 clone-11）を経鼻的に感染させ、感染 13 時間後から薬剤投与、感染 37、61、85 時間後の肺中ウイルス力価を測定。なお、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物は単回経鼻、対照として生理食塩液、オセルタミビルリン酸塩は 1 日 2 回 最大 3 日間（計 6 回）反復経口投与。

③B 型インフルエンザウイルス（フェレット）

B 型インフルエンザウイルスのフェレット感染モデルで、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の単回経鼻投与（24μg/kg 及び 240μg/kg）は、鼻腔洗浄液中のウイルス力価を低下させた[10,11]。

フェレット感染モデルにおける鼻腔洗浄液中のウイルス力価の推移



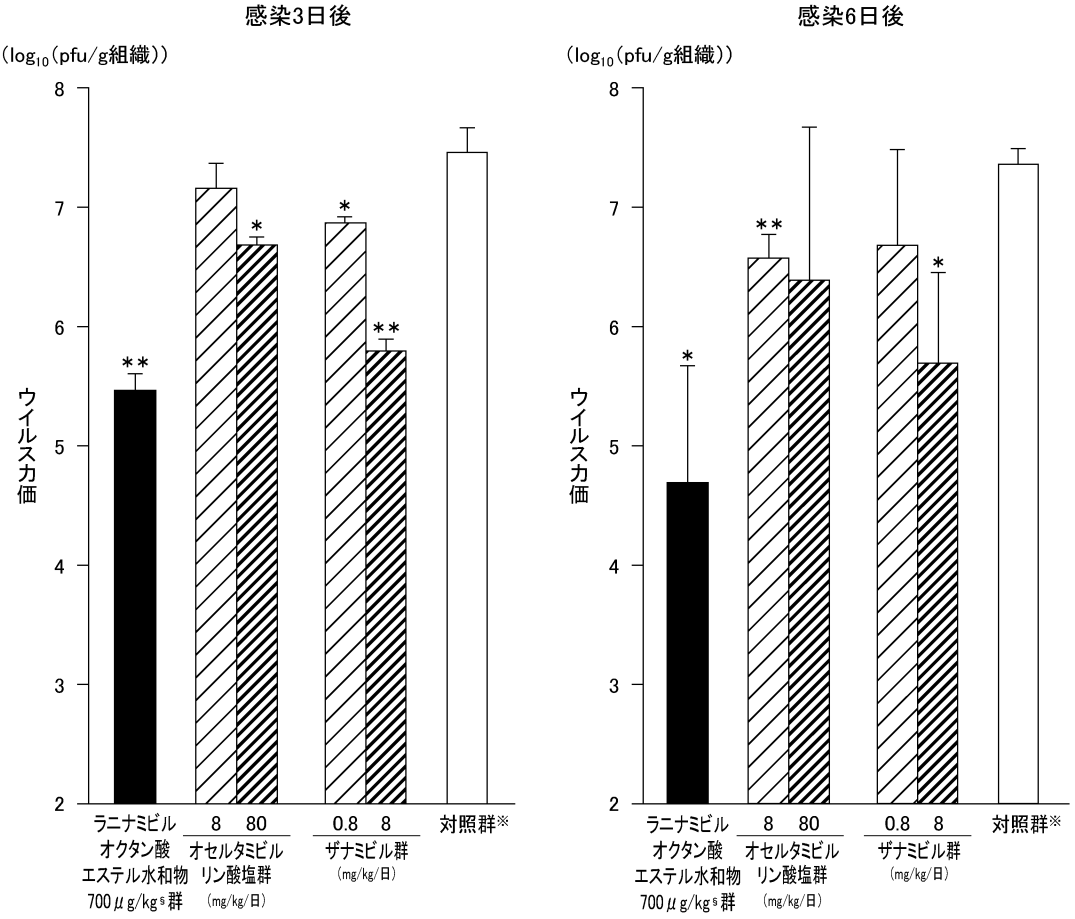
●：生理食塩液（単回、経鼻投与）
■：ﾗﾆﾅﾐﾋﾞﾙｵｸﾀﾝ酸ｴｽﾃﾙ 0.05μmol/kg（24μg/kg、単回、経鼻投与）
□：ﾗﾆﾅﾐﾋﾞﾙｵｸﾀﾝ酸ｴｽﾃﾙ 0.5μmol/kg（240μg/kg、単回、経鼻投与）
△：ザナミビル 0.5μmol/kg（170μg/kg、単回、経鼻投与）
▲：オセルタミビルリン酸塩 25mg/kg、1 日 2 回 3 日間（経口投与）
a)：1 例が検出限界未満
b)：3 例が検出限界未満
平均値±標準偏差（n=5）

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

④インフルエンザウイルス（A/H1N1 pdm09、マウス）

インフルエンザウイルス（A/H1N1 pdm09）のマウス感染モデルにおいて、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 700μg/kg の単回経鼻投与で有意な肺中ウイルス力価の減少が認められた[9]。

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



平均値±標準偏差 （各群n＝3）
t 検定
［vs. 対照群］ ＊：p＜0.05 ＊＊：p＜0.01
※ 対照群（経鼻：リン酸緩衝生理食塩水、経口：蒸留水）
§：無水物換算

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

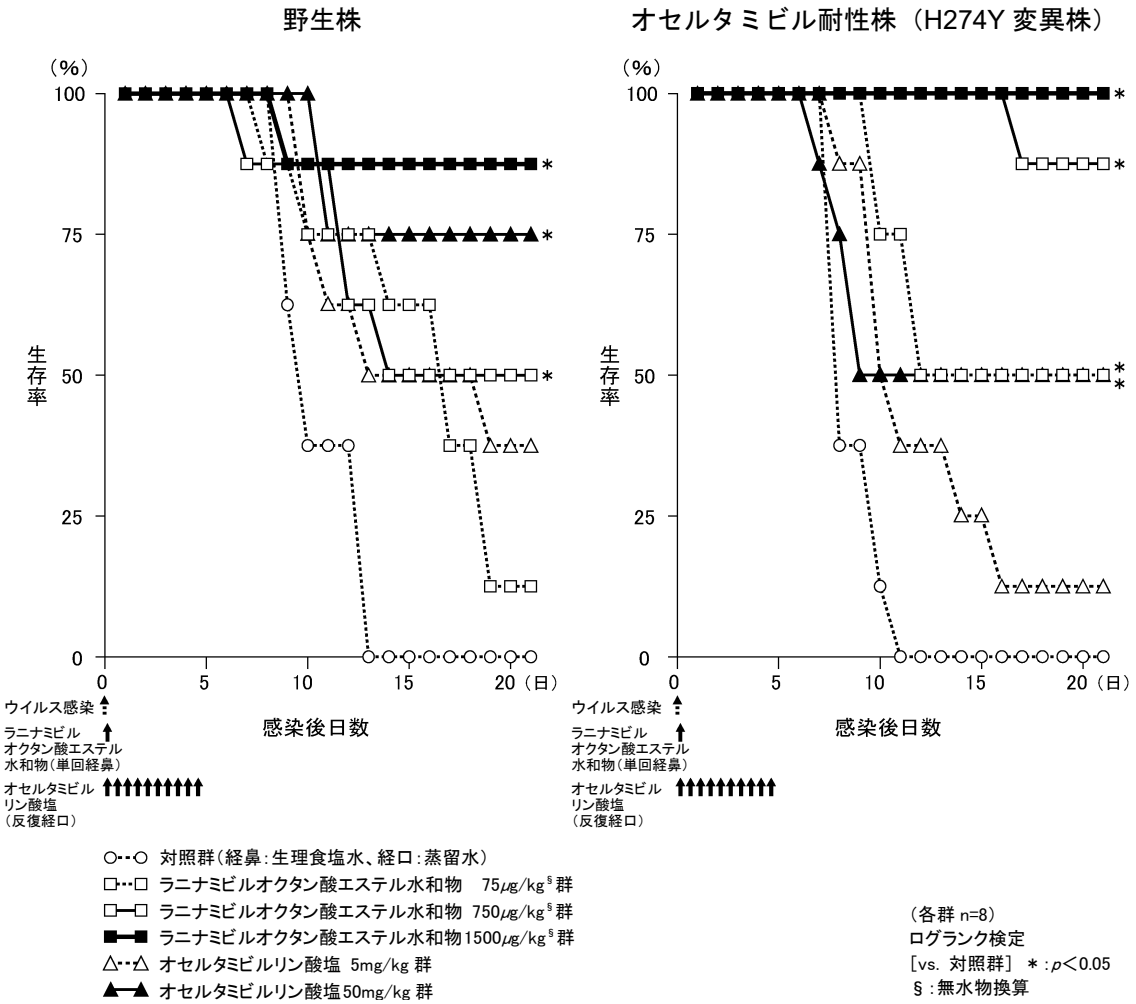
⑤高病原性鳥インフルエンザウイルス（マウス）

a) 延命効果　＜参考情報＞

高病原性鳥インフルエンザウイルス（A/H5N1 型）の感染 2 時間後に各種薬剤をマウスに投与したところ、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物は、野生株では 750μg/kg§以上の投与量で、対照群に対して有意な生存率を示した（ログランク検定：$p<0.05$）[7]。

また、オセルタミビル耐性株（H274Y 変異株）においても、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物は対照群に対して有意な生存率を示した（ログランク検定：$p<0.05$）[7]。

生存率の推移（高病原性鳥インフルエンザウイルス感染マウス）



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

b) 肺中ウイルス力価

高病原性鳥インフルエンザウイルス（A/H5N1）のマウス感染モデルにおいても、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の単回経鼻投与は、75μg/kg 以上の投与量で感染 3 日後の、750μg/kg 以上の投与量で感染 6 日後までの肺中ウイルス力価を減少させた[7]。

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

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

注）1 群 3 匹のマウスに各ウイルスを経鼻的に感染させ、感染 2 時間後から薬剤を投与。
対照群は感染 2 時間後に生理食塩液、水を投与。ND：全てのマウスが Day 9 までに死亡したためデータなし。

3) 耐性（*In vitro* 抗ウイルス作用）

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

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1)治療上有効な血中濃度

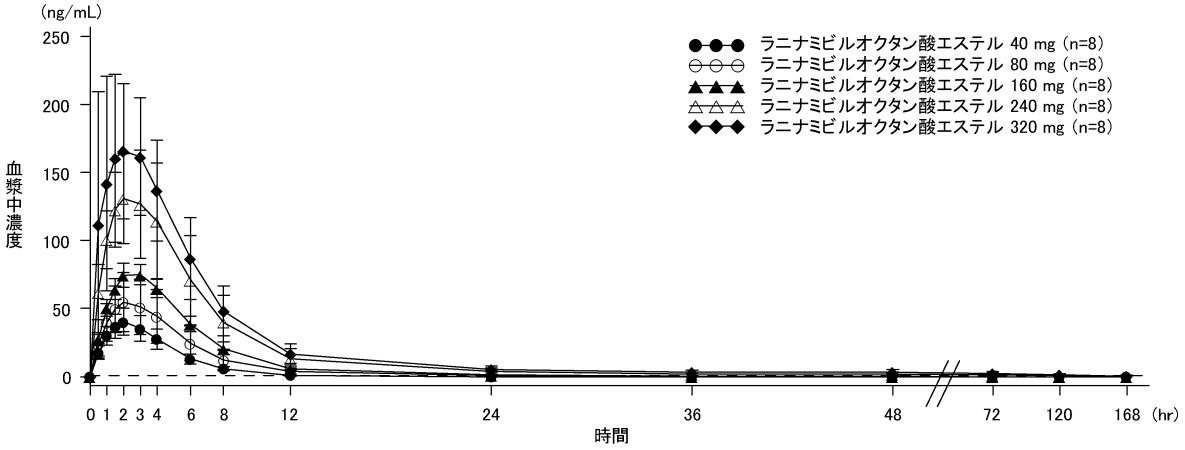
該当資料なし

(2)臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人（J109）[4)]

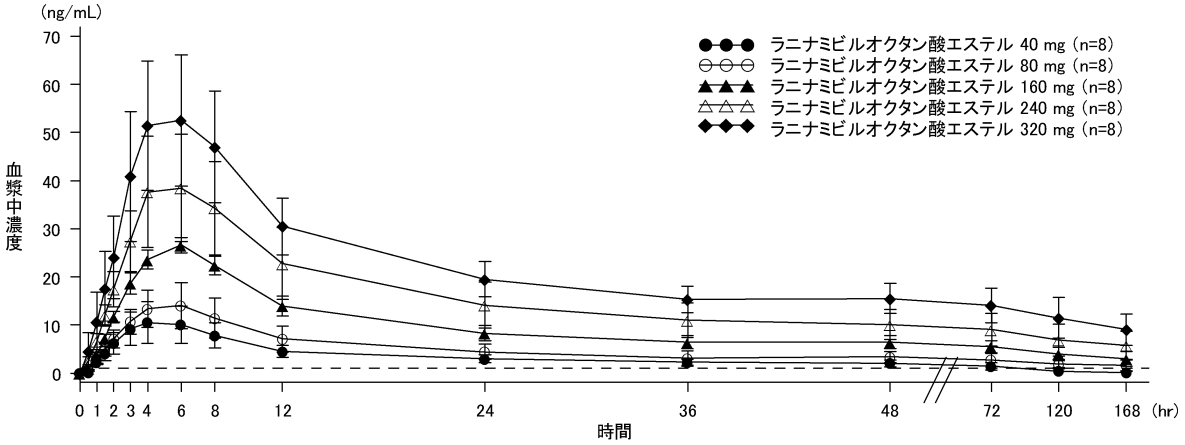
日本人健康成人男性 40 例（40～320mg：各 8 例）に、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40mg、80mg、160mg、240mg、320mg をネブライザを用いて単回吸入投与したところ、ラニナミビルオクタン酸エステル及び活性代謝物ラニナミビルの血漿中濃度はいずれも、投与量の増加に伴い増加した。

ラニナミビルオクタン酸エステルの血漿中濃度推移（健康成人）



平均値±標準偏差　　---：定量下限（1.00 ng/mL）

ラニナミビルの血漿中濃度推移（健康成人）



平均値±標準偏差　　---：定量下限（1.00 ng/mL）

単回吸入投与後の血漿中薬物動態パラメータ（健康成人）

測定対象	投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (hr)	AUC_{last} (ng･hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
ラニナミビルオクタン酸エステル	40mg	40.21 (9.7949)	2.000 (1.50, 3.00)	186.2 (49.350)	1.840 (0.15262)
	80mg	55.94 (20.565)	2.000 (0.50, 3.00)	318.0 (143.81)	3.114 (1.1345)
	160mg	77.10 (7.7053)	2.500 (2.00, 3.00)	474.9 (57.227)	4.011 (1.9427)
	240mg	134.8 (36.153)	2.000 (1.50, 4.00)	1030 (390.00)	34.05 (37.703)
	320mg	193.9 (61.992)	2.500 (0.50, 6.00)	1402 (315.68)	55.09 (22.135)
ラニナミビル（活性代謝物）	40mg	10.79 (4.3499)	4.000 (4.00, 6.00)	256.5 (132.14)	58.29 (20.670)
	80mg	14.32 (4.4939)	6.000 (4.00, 6.00)	524.8 (225.04)	95.04 (42.828)
	160mg	26.60 (1.6238)	6.000 (6.00, 6.00)	1040 (217.30)	115.6 (46.088)
	240mg	40.04 (11.823)	6.000 (4.00, 6.00)	1735 (598.41)	144.6 (64.405)
	320mg	54.79 (11.775)	6.000 (4.00, 8.00)	2597 (581.65)	165.8 (78.582)

n=8、算術平均値(標準偏差)　a：中央値（最小値, 最大値）

C_{max}：最高血漿中濃度　T_{max}：最高血漿中濃度到達時間

AUC_{last}：定量可能な最終時点までの血漿中濃度―時間曲線下面積

$t_{1/2}$：終末相の消失半減期

注）本剤の承認された用法及び用量は、ネブライザによる 160mg 単回吸入投与である。

2) **小児（参考：イナビル吸入粉末剤）**

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

単回吸入投与時の血漿中濃度（小児）

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

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

注）本剤の承認された用法及び用量は、ネブライザによる 160mg 単回吸入投与である。

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

薬物動態パラメータ算出：ノンコンパートメントモデル

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数（J109）

ラニナミビルオクタン酸エステルとして 160mg をネブライザを用いて単回吸入投与した時の消失速度定数（K_{el}）

ラニナミビルオクタン酸エステル：0.2051±0.086459（hr^{-1}）

ラニナミビル：0.006882±0.0029001（hr^{-1}）

（算術平均値±標準偏差、日本人健康成人男性 8 例）

(4)クリアランス（J109）

ラニナミビルオクタン酸エステルとして 160mg をネブライザを用いて単回吸入投与した時の見かけの全身クリアランス（CL/F）

ラニナミビルオクタン酸エステル：333.7±39.322（L/h）

ラニナミビル：該当資料なし

（算術平均値±標準偏差、日本人健康成人男性 8 例）

(5)分布容積（J109）

ラニナミビルオクタン酸エステルとして 160mg をネブライザを用いて単回吸入投与した時の見かけの終末相分布容積（V_z/F）

ラニナミビルオクタン酸エステル：1869±780.43（L）

ラニナミビル：該当資料なし

（算術平均値±標準偏差、日本人健康成人男性 8 例）

(6)その他

該当しない

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1)解析方法（参考：イナビル吸入粉末剤）

コンパートメントモデル[12)]：

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

(2)パラメータ変動要因（参考：イナビル吸入粉末剤）

母集団薬物動態解析の結果、腎機能が臨床的に意義のある共変量として検出された[12)]。

4. 吸　収

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物は吸入投与後、全身循環血中に移行する（「**Ⅶ.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度**」参照）。

生物学的利用率（ラット）

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

5. 分　布

(1)血液－脳関門通過性

「Ⅶ.5.(5) 2)ラットにおける組織内分布」参照

(2)血液－胎盤関門通過性（ラット）

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

(3)乳汁への移行性（ラット）

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

(4)髄液への移行性

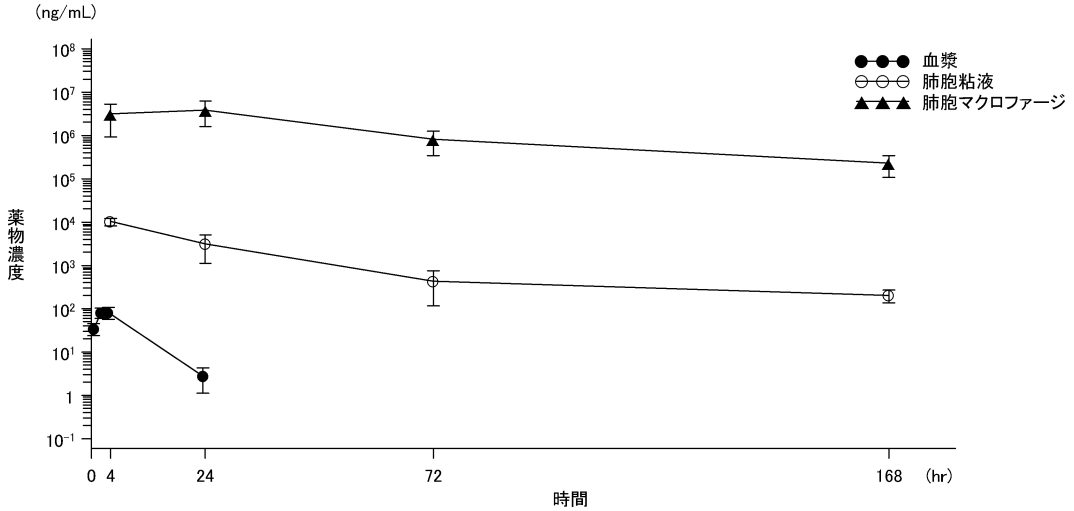
該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

1) 血漿、肺胞粘液、肺胞マクロファージ中濃度（J109）[4)]

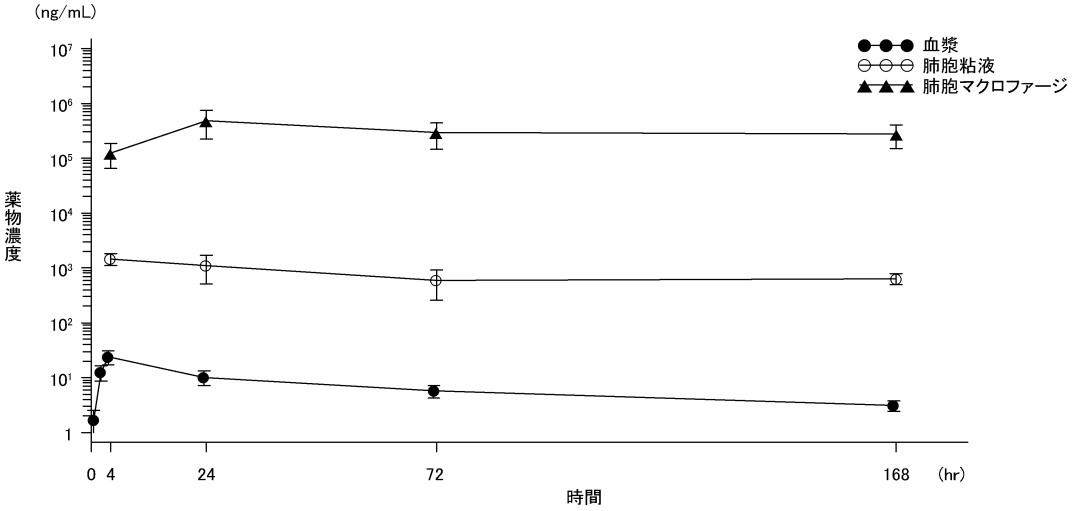
日本人健康成人男性 24 例（BAL（気管支肺胞洗浄）測定の 4 時点：各 6 例）にラニナミビルオクタン酸エステルとして 160mg をネブライザを用いて単回吸入投与したところ、ラニナミビルオクタン酸エステル及び活性代謝物ラニナミビルの肺胞粘液中及び肺胞マクロファージ中濃度は、血漿中濃度に比べて高く推移した。また、ラニナミビルオクタン酸エステル及びラニナミビルの消失は、肺胞粘液中及び肺胞マクロファージ中ともに、血漿中からの消失より遅かった。

ラニナミビルオクタン酸エステルの肺胞内薬物濃度推移（健康成人）
（血漿、肺胞粘液及び肺胞マクロファージ）



各測定時点 6 例（ただし、0.5 時間、2 時間、3.5 時間後の血漿中濃度は 24 例）、平均値±標準偏差

ラニナミビルの肺胞内薬物濃度推移（健康成人）
（血漿、肺胞粘液及び肺胞マクロファージ中）



各測定時点 6 例（ただし、0.5 時間、2 時間、3.5 時間後の血漿中濃度は 24 例）、平均値±標準偏差

単回吸入投与後の薬物動態パラメータ

測定対象		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{last} (ng･hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
ラニナミビルオクタン酸エステル	血漿	82.5 (4.60)	2.00	1070 (65.8)	NC
	肺胞粘液	10300 (848)	4.00	269000 (30800)	39.9
	肺胞マクロファージ	3860000 (919000)	24.00	238000000 (35800000)	NC
ラニナミビル（活性代謝物）	血漿	24.0 (1.42)	3.50	1180 (70.8)	86.5
	肺胞粘液	1460 (144)	4.00	128000 (13200)	219
	肺胞マクロファージ	480000 (105000)	24.00	52400000 (6240000)	NC

C_{max}、AUC_{last} は推定値（標準誤差）　T_{max}、$t_{1/2}$ は推定値　NC：算出せず

C_{max}：最高濃度　T_{max}：最高濃度到達時間　AUC_{last}：定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積

$t_{1/2}$：終末相の消失半減期

2) ラットにおける組織内分布

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

ラットに単回経気管投与時の組織中放射能濃度の推移

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

平均値、n = 3 ～4

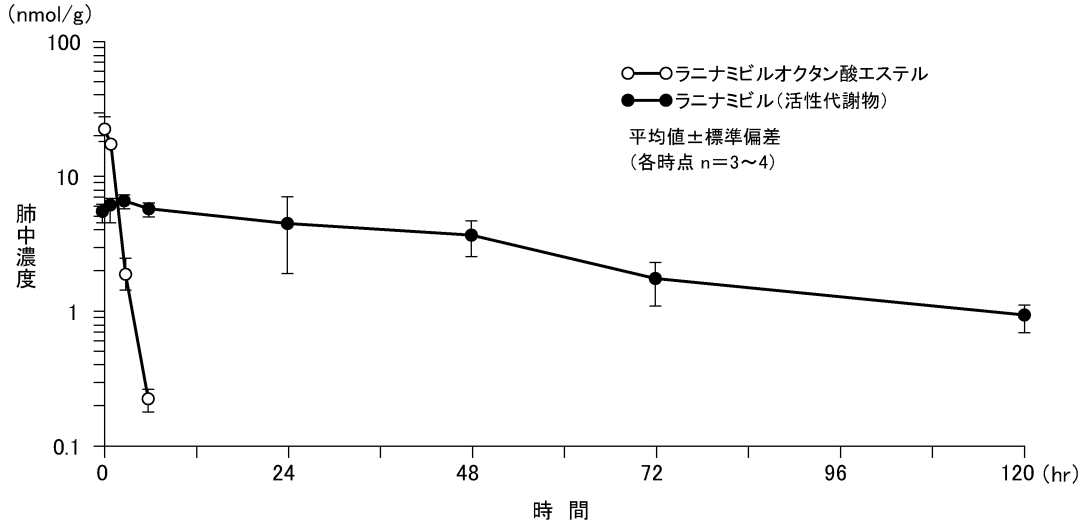
[　]内の数値は肺中放射能の投与量に対する割合（%）の平均値を示す。

3) マウスにおける肺中濃度推移

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

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

単回経鼻投与時の肺中濃度推移（マウス）



測定対象	C_{max} (nmol/g)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ラニナミビルオクタン酸エステル	NA	NA	0.833
ラニナミビル（活性代謝物）	6.41	3	41.4

平均値、n＝3～4、NA：該当せず

C_{max}：最高濃度　T_{max}：最高濃度到達時間　$t_{1/2}$：終末相の消失半減期

4) 血球への移行率

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

(6)血漿蛋白結合率

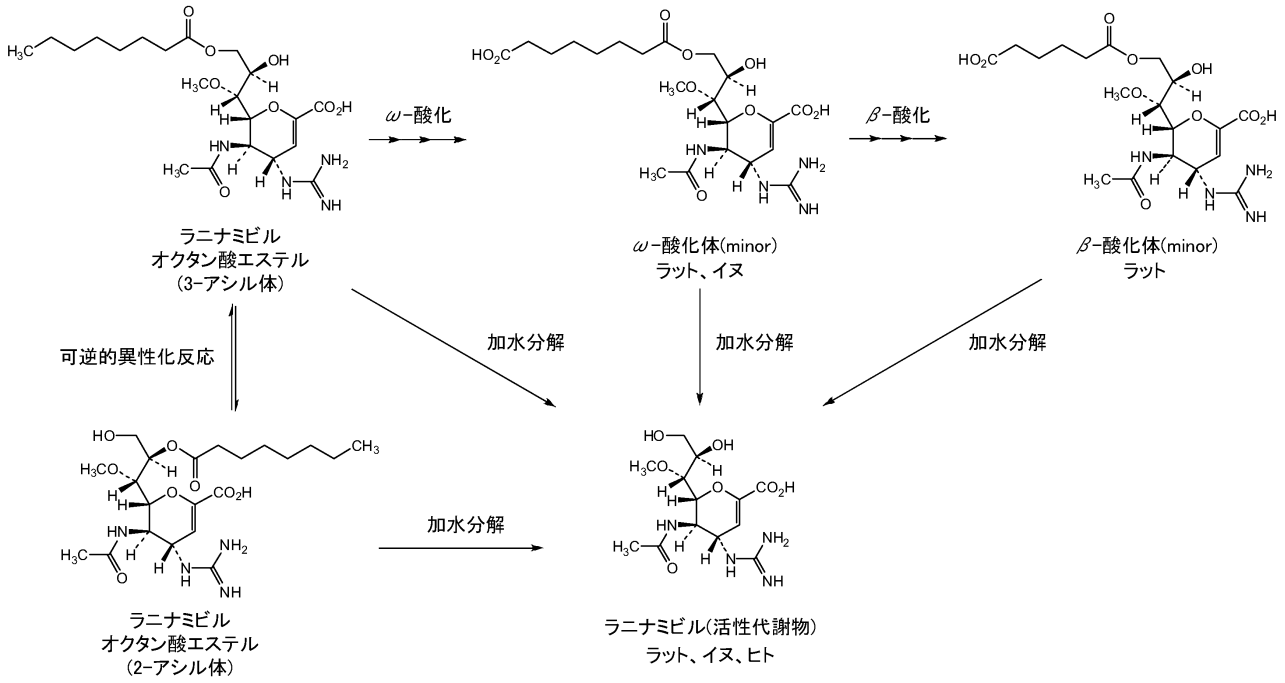
ヒト血漿蛋白結合率は、^{14}C-ラニナミビルオクタン酸エステル水和物（2、5、20μg/mL）では 67～70%、活性代謝物 ^{14}C-ラニナミビル（0.2、2、20μg/mL）では 0.4%以下であった（*in vitro*、超遠心法）。

6. 代　謝

(1)代謝部位及び代謝経路

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

ラニナミビルオクタン酸エステルの推定代謝経路



(2)代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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

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

各種 P450 基質の代謝に対する阻害作用（IC_{50}）

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

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

薬物代謝酵素に対する誘導作用

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

a) 3 ドナーより求めた下限値～上限値

b) CYP1A2 はフェナセチンの *O*-脱アルキル化活性、CYP3A4 はテストステロンの 6β-水酸化活性で評価

新鮮ヒト肝細胞（3 ドナー）をラニナミビルオクタン酸エステル水和物又はラニナミビル（試験濃度：0.1、1、10μM）を含む培地中で 72 時間培養後、CYP1A2 及び CYP3A4 の mRNA 量並びに酵素活性を測定することにより、両 P450 分子種に対する誘導能（非添加時に対する比）を検討した。なお、陽性対照の薬剤として、CYP1A2 に対してはオメプラゾール、CYP3A4 に対してはリファンピシンを用いた。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

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

7. 排　泄（参考：イナビル吸入粉末剤）

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

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

注）本剤の承認された用法及び用量は、ネブライザによる 160mg 単回吸入投与である。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

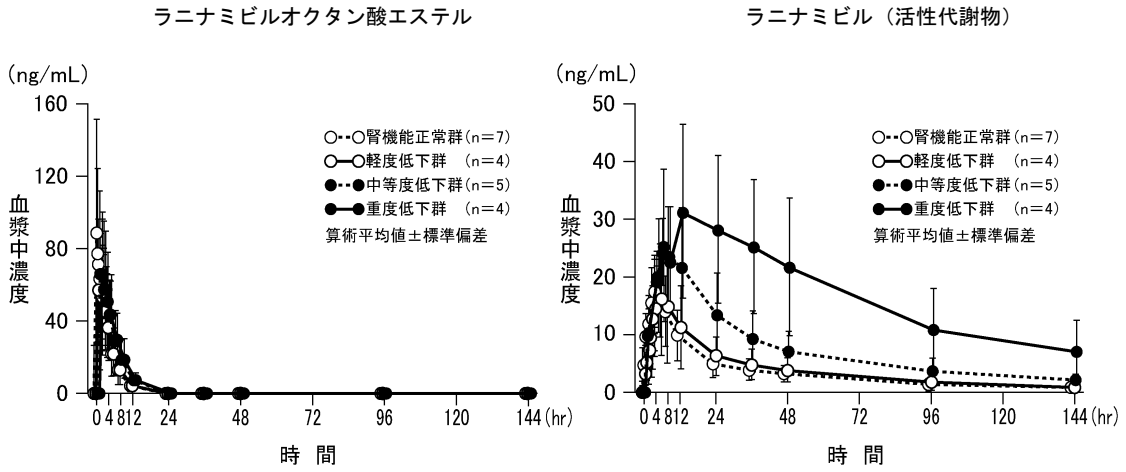
該当資料なし

10.特定の背景を有する患者

(1)腎機能障害患者（参考：イナビル吸入粉末剤）

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

単回吸入投与時の血漿中濃度の推移（腎機能レベル別）



単回吸入投与時の血漿中薬物動態パラメータ（腎機能レベル別）

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

幾何平均値（幾何 CV：%）　※：中央値（最小値～最大値）、C_{cr} の単位：mL/min

C_{max}：最高血漿中濃度　T_{max}：最高血漿中濃度到達時間

$AUC_{0\text{-}inf}$：無限大時間までの血漿中濃度―時間曲線下面積　$t_{1/2}$：終末相の消失半減期

注）本剤の承認された用法及び用量は、ネブライザによる 160mg 単回吸入投与である。

(2)高齢者（参考：イナビル吸入粉末剤）

国内において健康な高齢者（65 歳以上）6 例に吸入粉末剤をラニナミビルオクタン酸エステルとして 40mg 単回吸入投与したところ、非高齢者（20～45 歳）6 例と比較して、活性代謝物ラニナミビルの T_{max} 及び $t_{1/2}$ に変化は認めず、C_{max} が 0.5 倍、$AUC_{0\text{-}inf}$ が 0.8 倍であった（「Ⅷ.6.(8)高齢者」参照）。

単回吸入投与時の血漿中薬物動態パラメータ（健康高齢者、健康非高齢者）

測定対象	投与群	C_{max} (ng/mL)	T_{max}※ (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng･hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
ラニナミビルオクタン酸エステル	高齢者群	83.4(37.6)	0.50(0.5～0.5)	379.1(34.7)	2.47(16.7)
	非高齢者群	179.7(56.6)	0.50(0.5～1.5)	654.1(52.6)	1.88(6.0)
ラニナミビル（活性代謝物）	高齢者群	15.5(23.0)	4.0(4.0～6.0)	652.0(30.7)	67.48(18.7)
	非高齢者群	29.5(30.0)	4.0(4.0～4.0)	815.1(31.8)	60.36(20.3)

n=6、幾何平均値（幾何 CV：%）　※：中央値（最小値～最大値）

C_{max}：最高血漿中濃度　T_{max}：最高血漿中濃度到達時間

$AUC_{0\text{-}inf}$：無限大時間までの血漿中濃度―時間曲線下面積　$t_{1/2}$：終末相の消失半減期

注）本剤の承認された用法及び用量は、ネブライザによる 160mg 単回吸入投与である。

11.その他

該当しない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

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

解説：

1. 抗ウイルス薬の投与が全ての A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療に必須ではないので、患者の状態や他の治療法等を考慮し、本剤の必要性を慎重に検討の上、使用すること。また、「**Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意**」の項を参照の上、適切な患者に投与すること。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

解説：

2. 一般的留意事項として設定した。

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

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「**Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意**」参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「**Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意**」参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 抗インフルエンザウイルス薬の服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万が一の事故を防止するための予防的な対応として、1）異常行動の発現のおそれがあること、2）自宅において療養を行う場合、少なくとも発熱から 2 日間、保護者等は転落等の事故に対する防止対策を講じること、について患者・家族に対し説明を行うこと。

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

8.2 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがある。細菌感染症の場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[5.4 参照]

8.3 本剤投与後に失神やショック症状があらわれるおそれがある。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及び本剤による可能性がある。患者には吸入法を十分に理解させ、くつろいだ状態（例えば座位等）で吸入するよう指導すること。[11.1.1 参照]

解説：

8.1 本剤の臨床試験において、異常行動に関連する副作用は認められなかった。

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

8.2 本剤は抗インフルエンザウイルス薬であり、細菌感染症に効果はない。細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがあり、細菌感染への対応が遅れることで感染症状が進行するおそれがある。細菌感染が疑われる場合には、抗菌剤を投与するなどの適切な処置を行うこと（「**Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意 5.4**」参照）。

8.3 本剤の臨床試験において、失神やショック症状（血圧低下、顔面蒼白、冷汗等）に関連する副作用は認められなかったが、イナビル吸入粉末剤において報告されていることから、本剤においてもあらわれるおそれがある。この失神やショック症状は、本剤による影響は否定できないものの、インフルエンザ感染症に伴う発熱、脱水等により全身状態が悪化していることによる可能性が考えられる。本剤処方時には患者の全身状態を考慮し、くつろいだ状態（例えば座位等）で吸入するよう患者を指導すること（「**Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状 11.1.1**」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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 慢性呼吸器疾患（気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等）を有する患者

患者の状態を十分に観察しながら投与すること。インフルエンザウイルス感染症により気道過敏性が亢進することがあり、気管支攣縮や呼吸機能低下があらわれるおそれがある。［11.1.2 参照］

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

患者の状態を十分に観察しながら投与すること。使用経験が少ない。

解説：

9.1 慢性呼吸器疾患患者、高齢者、代謝性疾患患者、腎機能障害患者、慢性心疾患患者、免疫機能不全患者は、細菌による二次感染の合併や原疾患の悪化を伴いやすく、インフルエンザ重症化のハイリスク患者と考えられている[注)]。

本剤の臨床試験において、ハイリスク患者では、基礎疾患の悪化やインフルエンザウイルス感染症の重症化を示唆する所見は認められず、ハイリスク患者と全被験者での有害事象の内訳に差異はほとんど認められなかったが、その使用経験は限られている。これらハイリスク患者に対しては、本剤の使用経験が少ないことから、患者の状態に注意して服薬指導すること。

また、インフルエンザ症状の重症化や有害事象の発現など患者状態の変化を早期に把握するため、投与後の患者の状態に注意すること（「**Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状 11.1.2**」参照）。

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

(2)腎機能障害患者

設定されていない

「**Ⅷ.6.(1)合併症・既往歴等のある患者　9.1.2**」参照

(3)肝機能障害患者

設定されていない

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

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

解説：

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

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

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、次世代への影響を考慮し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(6)授乳婦

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

解説：

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

(7)小児等

設定されていない

「**Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由　8.1**」参照

(8)高齢者

9.8 高齢者

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

解説：

9.8 高齢者は細菌による二次感染の合併や原疾患の悪化を伴いやすく、インフルエンザ重症化のハイリスク患者と考えられている[注)]。本剤の臨床試験において、ハイリスク患者では、基礎疾患の悪化やインフルエンザウイルス感染症の重症化を示唆する所見は認められず、ハイリスク患者と全被験者での有害事象の内訳に差異はほとんど認められなかったが、その使用経験は限られている。

また、一般に高齢者は生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。また、インフルエンザ症状の重症化や有害事象の発現など患者状態の変化を早期に把握するため、投与後の患者の状態に注意すること（「**Ⅶ.10.(2)高齢者（参考：イナビル吸入粉末剤）**」参照）。

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

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

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**（頻度不明）、**アナフィラキシー**（頻度不明）

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

11.1.2 **気管支攣縮**（頻度不明）、**呼吸困難**（頻度不明）

［9.1.1 参照］

11.1.3 **異常行動**（頻度不明）

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

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

解説：

11.1 イナビル吸入粉末剤において認められている重大な副作用を参考とし、本剤の投与においても起こりうる重大な副作用として注意喚起するために記載した。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用

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

注）同一成分含有の製剤において認められている副作用のため頻度不明。

解説：

11.2 承認時までの本剤の国内臨床試験における副作用発現状況に基づき設定した。

また、イナビル吸入粉末剤において認められているその他の副作用を参考とし、本剤の投与においても起こりうる副作用として注意喚起するために頻度不明として記載した。

本剤の使用により本項で示した副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。

承認時までの本剤の国内臨床試験（成人患者及び小児患者を対象）における副作用発現状況を以下に示す。

【承認時までの副作用発現頻度（J310 試験及び J311 試験併合）】

安全性評価例数（例）	441
副作用の発現症例数（例）	9
副作用の発現症例率（%）	2.0

副作用の種類[注)]	n （%）
神経系障害	
感覚鈍麻	1 （0.2）
胃腸障害	
下痢	2 （0.5）
嘔吐	2 （0.5）
虚血性大腸炎	1 （0.2）
悪心	1 （0.2）
便秘	1 （0.2）
臨床検査	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 （0.2）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 （0.2）
血中乳酸脱水素酵素増加	1 （0.2）
肝機能検査値上昇	1 （0.2）

注）副作用の種類：「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver19.1）」に基づき、器官別大分類（SOC）に分類し、さらに、基本語（PT）を記載した。

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

設定されていない

11.適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

添付のネブライザ吸入器は再使用しないこと。

解説：

14.1 添付のネブライザ吸入器は単回使用であるため、再使用しないこと。

12.その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2)非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験

「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」参照

(2)安全性薬理試験（マウス、ラット、*in vitro*）（参考：イナビル吸入粉末剤）

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

安全性薬理試験成績

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

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

a) ウレタン麻酔下における評価

b) $P < 0.05$（vs. 対照群、Dunnett 検定）

c) 細胞数／群

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

(3)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験（マウス、ラット、イヌ）（参考：イナビル吸入粉末剤）

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

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

幼若ラットを用いた単回吸入投与毒性試験では、投与可能最大濃度のエアロゾルを吸入させた場合でも、死亡例、一般状態及び病理解剖学的な変化は認められず、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の幼若ラッ

トに対する単回吸入時の最小致死量は 105mg/kg/日より大きいと結論した。
また、成熟ラットにおける単回吸入毒性試験と比較して注目すべき異常は認められなかった。

単回投与毒性試験成績

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

(2)反復投与毒性試験

1) 幼若ラットの 4 週間反復吸入投与毒性試験（ラット）

生理食塩液で懸濁したラニナミビルオクタン酸エステル水和物（チロキサポールを含有）を 1 日 1 回、幼若ラット（投与開始時 7 日齢）に 4 週間反復吸入投与した。
その結果、ラットへ投与可能な最大濃度のエアロゾルを 4 週間反復吸入投与した場合でも、一般状態、体重、摂餌量（離乳後）、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量、病理解剖学的検査、及び病理組織学的検査でラニナミビルオクタン酸エステル水和物に起因する毒性学的に有意な変化は認められず、無毒性量は 18.2 mg/kg／日と結論した。血漿中薬物濃度測定群を別途設け、血漿中ラニナビル濃度を測定した結果、投与 28 日目の無毒性量でのラニナビルの AUC_{last} は、雄で 1430 ng･h/mL、雌で 2030 ng･h/mL であった。

反復吸入投与毒性試験成績

投与経路	動物種 a)	投与期間	投与量（mg/kg） b)	無毒性量（mg/kg／日）
吸入	ラット	4 週間	0, 2.21, 5.55, 18.2	18.2

a) 1 群雌雄各 10 例
b) エアロゾル中の濃度、曝露時間、分時換気量、及び体重から計算した毒性評価群の推定投与量。対照群には、チロキサポールを含有する生理食塩液のエアロゾルを吸入させた。

2) 反復吸入投与毒性試験（ラット、イヌ）（参考：イナビル吸入粉末剤）

1 日 1 回のエアロゾル吸入を所定の期間（2 週間又は 4 週間）反復した。なお、被験動物に吸入させたエアロゾルは、毒性試験の目的に応じて 2 種類のエアロゾルを用いた。すなわち、2 週間反復投与毒性試験では、より高曝露下での反復吸入投与を実施するため、単回投与毒性試験と同様にラニナミビルオクタン酸エステル水和物の粉末から発生させたエアロゾルを用いた。一方、4 週間反復投与毒性試験では、臨床処方に含まれる乳糖水和物の反復吸入による影響も合わせて評価するため、臨床処方に準じたラニナミビルオクタン酸エステル水和物と乳糖水和物の混合粉末（ラニナミビルオクタン酸エステル水和物-B20；原薬であるラニナミビルオクタン酸エステル水和物を 20%含有）から発生させたエアロゾルを用いた。ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の投与量は、推定投与量として、単回吸入投与試験と同様の算出方法で求めた。
ラットの 2 週間反復吸入投与毒性試験では、投与可能最大濃度のエアロゾルを吸入させた場合でも、一般状態、体重及び摂餌量、尿検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量、病理解剖学

的検査及び病理組織学的検査においてラニナミビルオクタン酸エステル水和物に起因する毒性学的に有意な変化は認められず、無毒性量は 84.9mg/kg/日と結論した。

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

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

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

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物-B20 を用いた幼若ラット（投与開始時 27 日齢）の 4 週間反復吸入投与毒性試験では、投与可能最大濃度のエアロゾルを吸入させた場合でも、一般状態の変化、投与に起因した死亡例は認められなかった。また、体重、摂餌量、神経行動毒性評価、尿検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量、病理解剖学的検査及び病理組織学的検査においてもラニナミビルオクタン酸エステル水和物に起因した毒性学的変化は認められず、本試験の無毒性量は 9.1mg/kg/日と結論した。本試験成績を成熟ラットにおける 4 週間反復吸入毒性試験と比較したところ、注目すべき異常はなく、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の反復吸入による毒性に成熟動物と幼若動物との間で質的及び量的な差はないと考えられた。

反復吸入投与毒性試験成績

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

a) 1 群、片性あたりの動物数（休薬群は含まず）

b) ラット反復投与毒性試験では、全ての試験で休薬群を設定した。

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

(3)遺伝毒性試験（*in vitro*、*in vivo*）（参考：イナビル吸入粉末剤）

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物について *in vitro* 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞（ヒトリンパ球）を用いる染色体異常試験、及びマウスリンフォーマ TK 試験を、*in vivo* 試験としてげっ歯類を用いる小核試験を実施した。さらに、ラニナミビルについて、*in vitro* 試験として細菌を用いる

復帰突然変異試験と哺乳類培養細胞（CHL 細胞）を用いる染色体異常試験を実施した。いずれの試験においても結果は陰性であったことから、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物及びラニナミビルは遺伝毒性を示さないと結論した。

(4)がん原性試験

該当資料なし

(5)生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）（参考：イナビル吸入粉末剤）

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

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

吸入投与による生殖発生毒性試験成績

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

a) 対照群には、被験物質を含まない空気を吸入させた。
b) 親動物に対する無毒性量
c) 生殖能に対する無毒性量
d) 次世代発生に対する無毒性量

(6)局所刺激性試験（ウサギ）（参考：イナビル吸入粉末剤）

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

(7)その他の特殊毒性

1) 抗原性試験（マウス）（参考：イナビル吸入粉末剤）

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

2) 添加剤チロキサポールの毒性評価

①チロキサポールのラット 3 ヵ月間反復吸入投与毒性試験（ラット）

本剤の添加剤であるチロキサポールの毒性評価のため、ラット 3 ヵ月間反復吸入投与毒性試験を実施した。その結果、肺で肺胞内炎症細胞浸潤及び肺胞上皮の肥大、鼻腔で嗅上皮変性が認められた。これらはチロキサポールの投与経路である呼吸器に限定した変化であった。無毒性量は、チロキサポール 2.5 mg/mL 含有生理食塩液投与時の 0.688 mg/kg／日であった。一方、チロキサポール 25 mg/mL 含有生理食塩液投与時の 6.56 mg/kg／日まで、全身性の変化は認められなかった。

②チロキサポールの *In Silico* 変異原性評価（*in silico*）

本剤の添加剤であるチロキサポールの変異原性評価のため、DEREK Nexus 及び CASE Ultra を用い、チロキサポールのネズミチフス菌及び大腸菌における変異原性を *in silico* 解析した。

その結果、チロキサポールを非変異原性物質と判定した。

③チロキサポールの生殖発生毒性評価（ラット）

本剤の添加剤であるチロキサポールの生殖発生毒性評価は、ラット 3 ヵ月間反復吸入投与毒性試験及び文献情報により評価した。文献では、妊娠ラットの高曝露条件下で胎児致死が報告されており、チロキサポールのライソゾームへの作用が妊娠維持に影響したと考えられているが[14)]、ラット 3 ヵ月間反復吸入毒性試験では、いずれの組織にもライソゾームへのチロキサポールの取り込みを示唆する所見が認められなかったことから、胎児への影響はないと考えられた。

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：処方箋医薬品：注意―医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間

36ヵ月（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り　　くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：「Ⅰ.4.適正使用に関して周知すべき特性」及び「Ⅻ.2.その他の関連資料」参照

（第一三共 医療関係者向けホームページ：https://www.medicalcommunity.jp）

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない

7. 国際誕生年月日

2010年9月10日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2019年6月18日

承　認　番　号：30100AMX00010

薬価基準収載年月日：2019年9日4日

販売開始年月日：2019年10日25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

該当しない

10.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11.再審査期間

4年（2019年6月18日～2023年6月17日）

12.投薬期間制限に関する情報

該当しない

13.各種コード

販売名	HOT（13 桁）番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	レセプト電算処理システム用コード
イナビル吸入懸濁用 160mg セット	1268867010101	6250703G2029	6250703G2029	622688601

14.保険給付上の注意

① 本製剤については、抗ウイルス薬の投与が全てのＡ型又はＢ型インフルエンザウイルス感染症の治療に必須ではないことを踏まえ、本剤の使用の必要性を慎重に検討した上で、Ａ型又はＢ型インフルエンザウイルス感染症の発症後の治療を目的として使用した場合に限り算定できるものであること。

② 本製剤の使用上の注意に、「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。」及び「症状発現後、可能な限り速やかに投与を開始することが望ましい。症状発現から 48 時間を経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること。

（令和元年 9 月 3 日付 保医発 0903 第 1 号）

XI. 文　　献

1. 引用文献

1) 社内資料：成人及び 10 歳以上の小児のインフルエンザウイルス感染症患者を対象としたプラセボ対照無作為化単盲検比較試験（2019 年 6 月 18 日承認、CTD2.7.6.2）
2) 社内資料：10 歳未満の小児のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした非対照非盲験試験（2019 年 6 月 18 日承認、CTD2.7.6.3）
3) Yamashita M, et al.：Antimicrob Agents Chemother 2009;53(1):186-192（PMID：18955520）
4) Toyama K, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 2017;62(1):e01722-17（PMID：29061751）
5) Nakano T, et al.：J Infect Chemother 2021;27(10):1436-1446（PMID：34226112）
6) Yamashita M, et al.：Influenza Other Respi Viruses 2011;5(Suppl 1):93-95
7) Kiso M, et al.：PLoS Pathog 2010;6(2):e1000786(1-10)（PMID：20195462）
8) Kubo S, et al.：Jpn J Antibiot 2010;63(5):337-346（PMID：21268406）
9) Itoh Y, et al.：Nature 2009;460(7258):1021-1025（PMID：19672242）
10) Kubo S, et al.：Antimicrob Agents Chemother 2010;54(3):1256-1264（PMID：20047917）
11) 社内資料：フェレット感染モデルにおける抗ウイルス作用（イナビル吸入粉末剤　2010 年 9 月 10 日承認、CTD2.6.2.2）
12) Yoshihara K, et al.：Drug Metab Pharmacokinet 2013;28(5):416-426（PMID：23574886）
13) Ishizuka H, et al.：J Clin Pharmacol 2011;51(2):243-251（PMID：20197485）
14) Schultz RL and Schultz PW：Proc Soc Exp Biol Med 1966;122(3):874-877（PMID: 5950626）

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では販売されていない（2023 年 8 月時点）

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報

該当しない

小児等に関する記載

該当しない

XIII. 備　　考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1)粉砕

該当しない

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

・医療従事者向け資材：「医療従事者の皆様へ　イナビルを処方された患者さんへの注意喚起」

・患者向け資材：「イナビルを処方されたみなさま、保護者のみなさまへ」

・その他の患者向け資材

第一三共 医療関係者向けホームページ：https://www.medicalcommunity.jp

イナビル吸入懸濁用 160mg セットの使用方法

（1）用法・用量

本剤は「ネブライザ」を用いて、自然の呼吸に合わせながら
霧化されたイナビルを1回分、口から吸うことで、
インフルエンザウイルスの増殖を抑えるお薬です。

本剤の用法・用量

成人も小児も、1バイアル（160mg）を**1回分として吸入**

これでイナビルによる
治療は終わりです

（2）準備にあたって

ご用意いただくもの

- ディスポーザブル注射筒、注射針
- 生理食塩液2mL
- 吸入用機器（コンプレッサー）、送気ホース

⚠ 使用可能なコンプレッサーをご確認の上、使用してください。

箱の中に同梱されているもの（5セット分）

- バイアル（イナビルの凍結乾燥製剤）
- ネブライザ吸入器本体
- 吸入用アダプタ
- 吸入マスク
- マウスピース

⚠ 単回使用とし、**使用後は適切に廃棄**してください。

(3)使用方法

1 ゴム栓が見える状態にする

❶-A 樹脂キャップを押し上げる

左手でバイアルを持ち、右手の親指で天面のマーク(⇄)部分から、矢印方向に樹脂キャップを押し上げてください。

❶-B 樹脂キャップを外さず、ゴム栓が見える状態にする

樹脂キャップを押し上げても外さず、ゴム栓が見える状態にしてください。

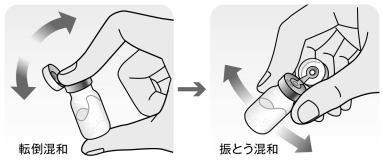
⚠ 樹脂キャップは混和するまで外さないでください。

2 生理食塩液2mLをバイアル内へ注入

注射筒に注射針を装着して、生理食塩液を2mL取った後、**バイアルのゴム栓を開けずに**ゴム栓の中央部に注射針を刺して、生理食塩液2mLをゆっくりバイアル内へ注入してください。

⚠ 生理食塩液2mLをバイアル内へ注入する際、注射針がイナビルの凍結乾燥製剤に付着しないようにご注意ください。

3 均一に混ぜる（転倒混和5回➔振とう混和5回）



バイアル内の薬液を**5回ずつ**、転倒混和および振とう混和して、底部に塊がなくなるまで**均一に混ぜてください。**

転倒混和 バイアルの天面と底面を、親指と人差し指で挟みながら、上下をひっくり返して振り混ぜる。

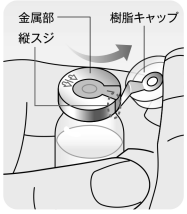
振とう混和 樹脂キャップの金属部を、親指と人差し指で挟みながら、左右に振り混ぜる。

⚠ 激しく振とうしないでください。

✕ 薬液混和後の状態（**悪い例**）　○ 薬液混和後の状態（**良い例**）

4 樹脂キャップとゴム栓を外す

❹-A 樹脂キャップの金属部の「縦スジ」を切る注)



樹脂キャップの金属部に記された長いほうの「縦スジ」が完全に切れる注)まで、樹脂キャップをゆっくり矢印方向に引いてください。

❹-B 樹脂キャップを"反時計回り"に回す注)

左手の親指で金属部を押さえながら、樹脂キャップを"反時計回り"に回してください。

⚠ 注)縦スジを切る際に、勢いよく引いたり、矢印方向と逆に回したりすると、**樹脂キャップのみが外れて、金属部が残ってしまう**ことがあります。金属部を無理に外そうとすると、**ケガを招く可能性があります。**

❹-C 金属部が「スリット」で切れ、樹脂キャップが外れる

樹脂キャップを反時計回りに回していくと、金属部が「スリット」で切れ、金属部とともに樹脂キャップを外すことができます。

❹-D ゴム栓を外す

左手でバイアルを持ちながら、右手でゴム栓を外してください。

次頁へ続きます

(3)使用方法

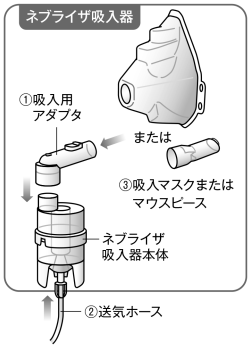
前頁からの続き

5 ネブライザ吸入器本体に薬液を充填

ネブライザ吸入器本体の上部にある充填口から、バイアル内の薬液を全量充填してください。

▼充填後のバイアル

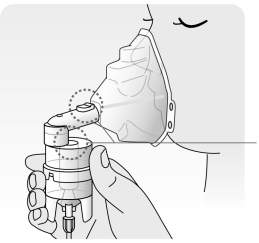
6 各部品を接続



左図のように、
ネブライザ吸入器本体と
①吸入用アダプタを
　接続した後、
②お持ちの送気ホースと
　コンプレッサー、
③吸入マスクまたは
　マウスピースを接続してから
　吸入してください。

- 各部品がしっかり接続されているかご確認ください。
- 使用可能なコンプレッサー（下表）をご確認の上、使用してください。

準備完了です。イナビルを吸入しましょう



リラックスしながら、
深く口で呼吸を繰り返して、
イナビルを吸入しましょう。

こちらの弁には
触れないでください。

◉吸入前にご指導いただきたいこと

- 安静でリラックスした状態を維持し、できるだけ姿勢を正して座らせてください。なお、低年齢の小児患者さんの場合は、保護者等の方が抱えて座らせてください。
- 薬液面が傾かないようにネブライザ吸入器本体を持ち、吸入中は動作を控えさせてください。（極端に位置を変えないこと）
- 吸入マスクを用いた吸入時は、吸入マスクで口と鼻を覆い、隙間があまり生じないようにしてください。
- 呼吸リズムはゆっくりと自然に保つようにしてください。

◉吸入中にご確認いただきたいこと

- コンプレッサーの電源スイッチを入れ、薬液が噴霧したことを確認してから、イナビルの吸入を開始してください。
- 吸入マスクを用いた吸入時は、吸入マスクと顔の間に、隙間が生じていないことをご確認ください。
- 呼吸リズムはゆっくりと自然で、息苦しい状態ではないことをご確認ください。
- 泣くなど何らかの理由で吸入の継続が困難になった場合は、ネブライザ吸入器を口元から離して、コンプレッサーの電源スイッチを一旦切って中断し、回復を待ってから吸入を再開してください。
- 霧が出なくなったら終了です。ネブライザの噴霧音の変化と薬液残量を確認してから、イナビルの投与を終了してください。

これでイナビルによる治療は終わりです

- イナビル吸入後、ネブライザ吸入器を口元から離した後にコンプレッサーを停止してください。（呼気による送気ホースへの逆流を防止するため）
- イナビル吸入後、顔が白くなったり、呼気により排出された薬液がテーブル等に付着したりすることがあるため、拭き取ってください。
- 製品に添付されている吸入マスク、マウスピース、吸入用アダプタ、ネブライザ吸入器本体は、再使用しないでください。

◉ 使用可能なコンプレッサー

- PARI ボーイ SX
- PARI イプシータ（販売終了）
- オムロン コンプレッサー式ネブライザ NE-C28
- オムロン コンプレッサー式ネブライザ NE-C29
- オムロン コンプレッサー式ネブライザ NE-C30（販売終了）
- ミリコン Cube
- ミリコン Pro
- ボヤージ
- イノスパイアミニ コンプレッサー
- ソフィオ

- 製品に関するお問い合わせは、メーカーまたは販売店までご連絡ください。
- 国内で販売されている全ての機器を網羅しているわけではありません。

人工呼吸器には接続しないでください

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

INA8IF0204
2023 年 8 月改訂