

- 4) 心不全（頻度不明）：このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 肝機能障害（頻度不明）：AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP上昇等の肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 腎障害（頻度不明）：腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

なお、腎機能が低下している患者では、本剤の排泄遅延が起りやすい。（「1. 慎重投与（2）」の項参照）

* 7) 意識障害（昏睡を含む）（頻度不明）、精神症状（幻覚、妄想、せん妄：5%未満、錯乱：0.1%未満等）、痙攣（0.1%未満）、ミオクロヌス（頻度不明）：意識障害（昏睡を含む）、精神症状（幻覚、妄想、せん妄、錯乱等）、痙攣、ミオクロヌスがみられることがある。このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に腎機能が低下している患者においてあらわれやすいので注意すること。

* (2) その他の副作用

| | 頻度不明 | 0.1%～5%未満 | 0.1%未満 |
|-------|---------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 精神神経系 | — | 頭暈障害、眩暈、不安、気分高揚、激越、失調、興奮、めまい、頭痛・頭重、神経過敏、集中力障害、不随運動（振戦、ジスキネジア等） | 後動亢進、言語障害、歩行障害の悪化、抑うつ、視覚・聴覚、異常な状態、悪夢 |
| 眼 | — | 視網膜障害（霧視等） | — |
| 消化器 | — | 便秘、下痢、食欲不振、悪心・嘔吐 | 腹痛 |
| 自律神経系 | — | 口渴、立ちくらみ（起立性低血圧） | 排尿障害 |
| 循環器 | — | 血圧低下 | 動悸 |
| 過敏症 | 多形赤疹出血斑 | 発疹 | — |
| 皮膚 | — | — | 光線過敏症 |
| 肝臓 | — | AST (GOT)、ALT (GPT)、ALPの上昇 | — |
| 腎臓 | — | — | BUN、クレアチニンの上昇 |
| その他 | 低体温、尿失禁 | 脱力感・けん怠感、発汗、網状皮斑 | 下股浮腫、胸痛、白血球減少 |

注) 副作用の頻度については国内における市販後2002年11月までの集計結果に基づき分類した。

5. 高齢者への投与
高齢者では副作用（特に興奮、見当識障害、幻覚、妄想、錯乱等の精神症状）があらわれやすいので、低用量から開始し、用量並びに投与間隔に留意するとともに患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- (1) 高齢者では排泄遅延が起りやすく高い血中濃度が持続するおそれがある。【本剤は主として腎から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多い。（「1. 慎重投与（2）」の項参照）】
- (2) 低体重の高齢者では過量になりやすい。（低体重の高齢者では本剤の体重あたり投与量が多くなる傾向がある。）

6. 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は投与しないこと。【催奇形性が疑われる症例報告があり、また動物実験（ラット・50mg/kg）による催奇形の報告がある。】

(2) 授乳中の婦人には投与しないこと。【ヒト母乳中へ移行する。】

7. 小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験が少ない*）。

* 8. 過量投与
徴候、症状：神経筋障害（反射亢進、運動不穏、痙攣、ジスキネシア、脱力感等の体位外脱路症状、瞳孔散大、瞳孔障害、ミオクロヌス等）と急性精神障害（錯乱、見当識障害、幻視、せん妄等）が急性中毒の顕著な特徴である。そのほか肺浮腫、呼吸窮迫、両性頻脈、不整脈、高血圧、悪心、嘔吐、尿閉等がみられることがある。また、心停止及び心突然死が報告されている。

処置：特異的な解毒薬は知られていない。また、本剤は血液透析によって少量しか除去されない。必要に応じて次のような処置が行われる。

- 催吐、胃内容物の吸引、胃洗浄。活性炭及び必要に応じて塩類下剤の投与。
- 強制利尿及び尿の酸性化。
- 痙攣、過度の運動不穏に対しては抗痙攣剤投与（ジアゼパム静注等）。
- 尿閉にはカテーテル挿入。
- 血圧、心拍数、心電図、呼吸、体温をモニターし、必要に応じて低血圧、不整脈等に対する処置を行う。

9. 適用上の注意
薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するように指導すること。（PTPシートの損傷により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

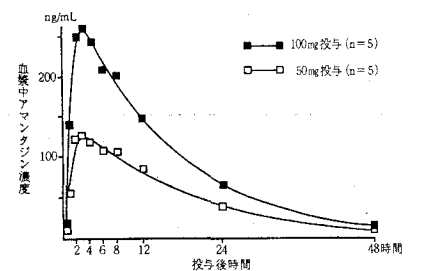
* 10. その他の注意
(1) パーキンソン症候群の患者では、抑うつ症状を認める場合があり、自殺企図の危険が伴うため注意すること。また、自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向の認められた患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめることが望ましい。

(2) A型インフルエンザウイルス感染症に投与した場合、投与数日で本剤に対する薬剤耐性ウイルスがあらわれることが報告されているので、投与期間は可能な限り短期間とすること。

【薬物動態】

1. 血中濃度
健康成人男子にシメトレ錠1錠（50mg）又は2錠（100mg）を早朝空腹時にそれぞれ1回経口投与した場合の血中濃度の推移は次のとおりであった*。

| | Tmax (h) | Cmax (ng/mL) | AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL) | T _{1/2} (h) |
|-------|----------|--------------|-------------------------------|----------------------|
| 50mg | 3.3 | 124.8 | 2,601 | 12.3 |
| 100mg | 3.0 | 256.0 | 4,520 | 10.3 |



シメトレ錠1錠（50mg）又は2錠（100mg）を1回投与後の血中濃度の推移（n=5）

2. 代謝
ヒトでの尿中代謝物はN-アセチル体が5～15%に認められたが、約80%は未変化体であった。（外国人のデータ）

3. 排泄
健康成人にアマタンジン塩酸塩50mg及び100mgを1回経口投与した場合、投与後約24時間で投与量の約60%が、48時間までに約70%が未変化体で尿中に排泄される。また、アマタンジン塩酸塩100mgを経口投与し投与後72時間までの糞中回収は少量（1mg以下）であった。

【臨床成績】

1. 脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下等の改善
二重盲検比較試験（対照薬：プラセボ）を含む臨床試験において効果判定が行われた303例についての全般改善度は下表のとおりである。また、二重盲検比較試験によって本剤の有用性が認められている。

| | 全例数 | 中等度改善以上 | 軽度改善以上 |
|-----|-----|---------|--------|
| 例数 | 303 | 94 | 220 |
| 累積% | 100 | 31.0 | 72.6 |

2. パーキンソン症候群
二重盲検比較試験を含む臨床試験において効果判定が行われた559例についての全般改善度は下表のとおりである。また、二重盲検比較試験によって本剤の有用性が認められている。

| | 全例数 | 中等度改善以上 | 軽度改善以上 |
|-----|-----|---------|--------|
| 例数 | 559 | 251 | 418 |
| 累積% | 100 | 44.9 | 74.8 |

全般改善度

3. A型インフルエンザウイルス感染症
二重盲検比較試験（鼻粘膜にInfluenza A/Bethesda/1/85を接種）において効果判定が行われた81例中評価対象は78例でA型インフルエンザウイルスの感染と発症に対するアマタンジンの予防効果は下表のとおりである。
（50mg/日では効果が弱く100mg/日と200mg/日では効果は同等なもの低用量の方が安全性が高いことが示唆された。）

| 投与群 | 症例数 | 感染者数* ⁽¹⁾ | 発症者数* ⁽²⁾ |
|--------------------------|-----|----------------------|----------------------|
| プラセボ群 | 19 | 18 | 11 |
| 50mg/日群 | 20 | 16 | 4 |
| 100mg/日群 | 20 | 12 | 3 |
| 200mg/日群* ⁽³⁾ | 19 | 13 | 2 |

感染及び発症に対する効果
*1) インフルエンザウイルス感染はウイルス分離又は抗体反応により判定した。
*2) インフルエンザウイルスでの発症は発熱（37.8℃以上）及びその他の2つ以上の症状により判定した。
*3) 承認された通常の成人用量は100mg/日である。（外国人のデータ）

【薬効薬理】

1. 精神活動改善作用
高次中枢神経機能低下に対する薬物の改善効果を前臨床的に評価する有効な方法は現在のところまだ開発されておらず、アマタンジン塩酸塩に関してもその作用機序は十分に解明されていないが、動物試験及び臨床薬理試験において以下の作用が認められている。

(1) 脳梗塞マウスの自発運動に及ぼす影響
頭頂部に物理的衝撃を与えたマウスにおいて、昏睡状態回復後の自発運動量を測定した試験では、12.5mg/kg（腹腔内）で自発運動の有意な増加がみられている。

(2) 条件回避反応抑制に対する拮抗作用
ラットにおけるクロロプロマジン、ハロペリドール及びテトラベナジンによる条件回避反応の抑制作用に対し、10及び20mg/kg（腹腔内）で拮抗し、アマタンジン塩酸塩とドパミン及びノルアドレナリン作動性神経系との関連性が示唆されている。

(3) THCによるカタレプシー及びmucricideの抑制作用
THC（テトラヒドロカンナビノール）によるラットのカタレプシー及びmucricideに対し0.5mg/kg（腹腔内）で有意な抑制作用を示す。その強さはそれぞれイミプラミンの40倍及び8.8倍、レドパバの400倍及び225.5倍で、アマタンジン塩酸塩が少量でセロトニン作動性神経系の活動亢進を起すことが示唆されている。

(4) ヒト脳波に及ぼす影響
多発免疫性筋症患者に100mg/日、2週間経口投与後の脳波変化をみた試験においてα波の出現量の増加、θ波及びδ波の出現量の減少がみられている。

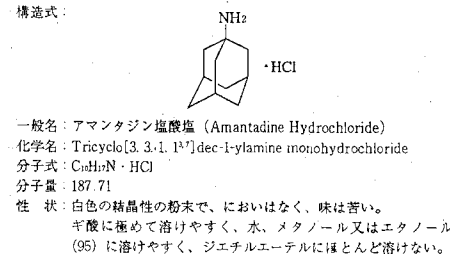
2. 抗パーキンソン作用
アマタンジン塩酸塩のパーキンソン症候群に対する作用機序はまだ十分に解明されていない点もあるが、動物試験（ラット）においてドパミンの放出促進作用・再取り込み抑制作用・合成促進作用が認められている。これらの作用によりドパミン作動ニューロンの活性が高められ、機能的にアセチルコリン作動系がカテコールアミン作動系に対して過剰状態にあるパーキンソン症候群に対して、主としてドパミン作動神経系の活動を亢進することにより効果を示すものと考えられている。

3. A型インフルエンザウイルスに対する作用
アマタンジン塩酸塩の抗A型インフルエンザウイルス作用は、主として感染初期にウイルスの脱殻を阻害し、ウイルスのリボヌクレオプロテインの細胞核内への輸送を阻止することにあると考えられる。

すなわち、インフルエンザウイルス増殖サイクルの過程でウイルス粒子が細胞表面に吸着してエンドサイトーシスで酸性のエンドソームに取り込まれると、M2イオンチャネルが活性化されるが、アマタンジン塩酸塩はM2チャネルを阻害する。（アフリカツメルゲン細胞*in vitro*）

本剤はA型インフルエンザウイルスには有効であるが、B型インフルエンザウイルスには無効とされている。

【有効成分に関する理化学的知見】



【承認条件】

A型インフルエンザウイルス感染症の効能又は効果について、使用上の注意に記載された内容に基づき本剤が適正に使用されるよう、その内容を医療関係者に対し周知徹底すること。

【包装】

シメトレ錠 50mg：100錠（PTP） 500錠（PTP・バラ）
 1,000錠（PTP）
 シメトレ錠 100mg：100錠（PTP） 500錠（PTP・バラ）
 シメトレ錠細粒 10%：100g

【主要文献】

- 1) Golbe, L. I.: Neurology 37(7), 1245, 1987 [SYMM01060]
- 2) 北本 治ほか：日本医事新報 No. 2329. 9, 1968 [SYMJ00001]
- 3) 北本 治ほか：日本医事新報 No. 2396. 15, 1970 [SYMJ00005]
- 4) Physicians' Desk Reference, 52, 918, 1998 [SYM00563]
- 5) 「日本チバガイギー医薬品適量使用時の症状と処置」日本チバガイギー株式会社・医療情報部編集, 1987, p. 21 [SYM00532]
- 6) 小林清隆ほか：薬理と治療 12(1), 195, 1984 [SYMJ00139]
- 7) Reuman P. D. et al.: Antiviral Research 11(1), 27, 1989 [SYMM01134]

【文献請求先】

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報・コミュニケーション部
 〒106-8618 東京都港区西麻布 4-17-30



0120-003-293
 受付時間：月～金 9:00～18:00
 www.novartis.co.jp

製造販売
 ノバルティス ファーマ株式会社
 東京都港区西麻布 4-17-30

*2010年5月改訂(第2版、用法・用量に関連する使用上の注意の項等の自主改訂)
2010年1月作成

貯 法: 室温保存
使用期限: 外箱に表示の使用期限内に使用すること

日本標準商品分類番号
87625

| | ① | ② |
|------|---------------|---------------|
| 承認番号 | 22200AMX00010 | 22200AMX00011 |
| 薬価収載 | 2010年1月 | 2010年1月 |
| 販売開始 | 2010年1月 | 2010年1月 |
| 国際誕生 | 2010年1月 | 2010年1月 |

抗インフルエンザウイルス剤

処方せん医薬品^(注1)

ラピアクタ[®]点滴用バッグ300mg^① ラピアクタ[®]点滴用バイアル150mg^②

ペラミビル水和物注射液

RAPICATA[®] for Intravenous Drip Infusion

シオノギ製薬

【警告】

1. 本剤の投与にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること。
【効能・効果に関連する使用上の注意】の項参照
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。

【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

【組成・性状】

1. 組成

| 販売名 | ラピアクタ点滴用バッグ 300mg | ラピアクタ点滴用バイアル 150mg |
|-------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 成分・含量 | 1袋(60mL)中 ペラミビル水和物 349.4mg (ペラミビルとして300mgに 相当) | 1瓶(15mL)中 ペラミビル水和物 174.7mg (ペラミビルとして150mgに 相当) |
| 添加物 | 塩化ナトリウム 540.0mg 注射用水 | 塩化ナトリウム 135.0mg 注射用水 |

2. 性状

| 販売名 | ラピアクタ点滴用バッグ 300mg | ラピアクタ点滴用バイアル 150mg |
|--------------------------|----------------------|-----------------------|
| 性状・剤形 | 無色澄明の液である。(注射剤) | 無色澄明の液である。(注射剤) |
| pH | 5.0~8.5 | 5.0~8.5 |
| 浸透圧比 (生理食塩液に 対する比) | 1.0~1.2 | 1.0~1.2 |

【効能・効果】

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 本剤の投与にあたっては、抗ウイルス薬の投与がA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の全ての患者に対しては必須ではないことを踏まえ、患者の状態を十分観察した上で、本剤の投与の必要性を慎重に検討すること。
2. 本剤は点滴用製剤であることを踏まえ、経口剤や吸入剤等の他の抗インフルエンザウイルス剤の使用を十分考慮した上で、本剤の投与の必要性を検討すること。
3. 流行ウイルスの薬剤耐性情報に留意し、本剤投与の適切性を検討すること。
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。【重要な基本的注意】の項参照

【用法・用量】

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

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

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

なお、年齢、症状に応じて適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤の投与は、発症後、可能な限り速やかに開始することが望ましい。【症状発現から48時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。】
2. 反復投与は、体温等の臨床症状から継続が必要と判断した場合に行うこととし、漫然と投与を継続しないこと。なお、3日間以上反復投与した経験は限られている。【臨床成績】の項参照
3. 腎機能障害のある患者では、高い血漿中濃度が持続するおそれがあるので、腎機能の低下に応じて、下表を目安に投与量を調節すること。本剤を反復投与する場合も、下表を目安とすること。【重要な基本的注意】及び【薬物動態】の項参照

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

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

4. 本剤は点滴静脈内注射にのみ使用すること。
【他剤との配合等に関する記載を削除】
5. 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する用法及び用量は確立していない。【小児等への投与】及び【臨床成績】の項参照

【使用上の注意】*

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) ペラミビルに関する注意
腎機能障害のある患者【「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照】
 - (2) 添加物(塩化ナトリウム、注射用水)に関する注意
 - 1) 心臓、循環器系機能障害のある患者【ナトリウムの負荷及び循環血液量を増やすことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。】
 - 2) 腎機能障害のある患者【水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。】
2. 重要な基本的注意
 - (1) 類薬において、因果関係は不明であるものの、投与後に異常行動等の精神・神経症状を発現した例が報告されている。小児・未成年者については、異常行動による転落等の方が一事故を防止するための予防的対応として、本剤による治療が開始された後は、

ラピアクタ点滴用(2)

- ①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状があらわれるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。
- (2) 本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能が低下している場合には高い血漿中濃度が持続するおそれがあるので、本剤の投与に際しては、クレアチニクリアランス値に応じた用量に基づいて、状態を観察しながら慎重に投与すること。【用法・用量に関連する使用上の注意】及び【薬物動態】の項参照
- (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。細菌感染症の場合及び細菌感染症が疑われる場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと。【効能・効果に関連する使用上の注意】の項参照
3. 副作用
 - 承認時における安全性評価対象例968例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は239例(24.7%)に認められた。主なものは、下痢56例(5.8%)、好中球減少27例(2.8%)、蛋白尿24例(2.5%)であった。
 - (1) 重大な副作用
白血球減少、好中球減少(1~5%未満): 白血球減少、好中球減少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。
 - (2) 重大な副作用(類薬)
他の抗インフルエンザウイルス剤で以下の重大な副作用が報告されているので、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) ショック、アナフィラキシー様症状
- 2) 肺炎
- 3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸
- 4) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)
- 5) 急性腎不全
- 6) 血小板減少
- 7) 精神・神経症状(意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等)
- 8) 出血性大腸炎

(3) その他の副作用

| 種類/頻度 | 1%以上 | 0.5~1%未満 | 0.5%未満 |
|-------|---------------------------------------|-----------------------|------------|
| 皮膚 | 発疹 | 発疹 | 湿疹、蕁麻疹 |
| 消化器 | 下痢(5.8%)、悪心 | 嘔吐、腹痛 | 食欲不振、腹部不快感 |
| 肝臓 | AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇 | LDH上昇、ビリルビン上昇、γ-GTP上昇 | ALP上昇 |
| 腎臓 | 蛋白尿、尿中β ₂ ミクログロブリン上昇、NAG上昇 | BUN上昇 | |
| 血液 | リンパ球増加 | 好酸球増加 | 血小板減少 |
| 精神神経系 | | | めまい、不眠 |
| その他 | 血中ブドウ糖増加 | 尿中血糖性CK(CPK)上昇、尿糖 | 霧視 |

4. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら投与すること。【薬物動態】の項参照
5. 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。ラットで胎盤透過性、ウサギで流産及び早産が報告されている。】
 - (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。【ラットで乳汁中に移行することが報告されている。】

6. 小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。これらの患者への使用にあたっては、本剤の必要性を検討し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。【臨床成績】の項参照
7. 過量投与
本剤の過量投与に関する情報は得られていない。
本剤は血液透析により速やかに血漿中から除去されることが報告されている。
8. 適用上の注意
投与経路: 本剤は点滴静脈内注射にのみ使用すること。
【(2)削除】

【薬物動態】

1. 血漿中濃度
 - (1) 健康成人
健康成人男性各6例に100mg、200mg、400mg、800mg(承認外用量)を単回点滴静注したときの血漿中濃度を図1に、単回/反復点滴静注したときの薬物動態パラメータを表1に示す。C_{max}及びAUCは用量比例的に増加し、平均滞留時間(MRT)は約3時間でペラミビルは速やかに消失した。反復投与での体内動態は単回投与時とほとんど変わらず、蓄性は認められなかった^{※1}。

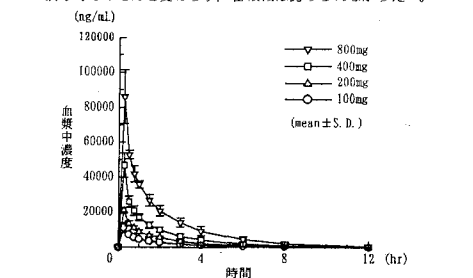


図1 単回投与時の血漿中濃度(健康成人)

表1 薬物動態パラメータ

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

| 投与量 (mg) | n | 反復投与(6日目) | | |
|-------------|---|-----------------------------|------------------------------------------------|----------------------------|
| | | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-∞} ^{※3} (ng·hr/mL) | CL ^{※1} (L/hr) |
| 100 | 6 | 10900±2000 | 16436±1540 | 6.13±0.56 |
| 200 | 6 | 19800±2300 | 30358±2980 | 6.64±0.69 |
| 400 | 6 | 45300±8000 | 65409±9498 | 6.23±0.93 |
| 800 | 6 | 85500±13100 | 131385±12871 | 6.14±0.58 |

※1: 全身クリアランス
※2: 定常状態分布容積
※3: 定常状態の投与間隔(24時間)でのAUC
(測定法: LC/MS/MS)(mean±S.D.)

- (2) 腎機能障害者
 - 1) 日本人健康成人及びインフルエンザ患者、並びに外国人健康成人、腎機能障害者及び健康高齢者を対象とした臨床試験より得られた332症例、3199ポイントの血漿中濃度について、母集団薬物動態解析を行った。ペラミビルの薬物動態(CL)に対する影響因子として、腎機能障害の程度(Ccr)、年齢が挙げられたが、年齢に比べCcrが薬物動態に与える影響が大きく、Ccrに応じた投与量の

調節が必要であると考えられた³⁾。

腎機能障害者群における用量調節時のAUCを表2に示す。

表2 腎機能障害者群における用量調節時のAUC^{※1)}

| Ccr (mL/min) | 300mg 投与相当 | | 600mg 投与相当 | |
|----------------|------------|------------------------|------------|--------------------------|
| | 投与量 (mg) | AUC (ng・hr/mL) | 投与量 (mg) | AUC (ng・hr/mL) |
| 10 ≤ Ccr < 30 | 50 | 37162 (21433-87284) | 100 | 75745 (42922-173312) |
| 30 ≤ Ccr < 50 | 100 | 33669 (22976-50453) | 200 | 67786 (45769-102417) |
| 50 ≤ Ccr < 80 | 300 | 60233 (41298-87863) | 600 | 119015 (83155-175174) |
| 80 ≤ Ccr < 140 | 300 | 36423 (26114-52916) | 600 | 72307 (51520-104974) |

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

2) 腎機能障害者を含む22例に2mg/kg (承認外用量) を単回点滴静注したときの血漿中濃度を図2に示す。薬物動態パラメータを表3に示す。腎機能の低下に伴い、ペラミビルの血漿中からの消失が遅延し、AUCが増大することが示された³⁾。(外国人によるデータ)

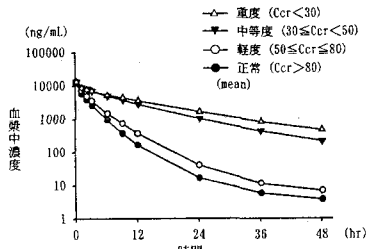


図2 単回投与時の血漿中濃度 (腎機能障害者)

表3 薬物動態パラメータ

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

(測定法: LC/MS/MS) (mean ± S.D.)

(3) 血液透析患者

血液透析患者6例に2mg/kg (承認外用量) を単回点滴静注したときの血漿中濃度を図3に示す。点滴開始2時間後から4時間かけて血液透析することによって血漿中濃度は約1/4まで低下した³⁾。(外国人によるデータ)

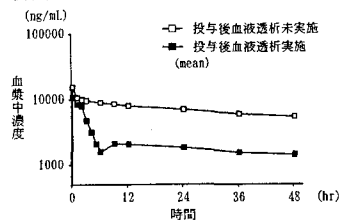


図3 単回投与時の血漿中濃度 (血液透析患者)

(4) 高齢者

健康高齢者 (65歳以上) 20例, 健康非高齢者6例に4mg/kg (承認外用量) を単回点滴静注したときの薬物動態パラメータを表4に示す。高齢者のAUCは非高齢者の約1.3倍であったが, Cmaxは類似していた³⁾。(外国人によるデータ)

表4 薬物動態パラメータ

| | n | Cmax (ng/mL) | AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL) |
|------|----|--------------|----------------------------------|
| 高齢者 | 20 | 22648 ± 4824 | 61334 ± 8793 |
| 非高齢者 | 6 | 20490 ± 3908 | 46200 ± 4460 |

(測定法: LC/MS/MS) (mean ± S.D.)

2. 分布

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

(2) 限外過法により測定したヒト血清蛋白結合率は, 1~100 μg/mLの濃度範囲において0.3~1.8%であった³⁾。

(3) (参考)

ラットに¹⁴C-ペラミビル24mg/kgを単回静脈投与したとき, すべての組織中放射能濃度は投与5分後に最高濃度を示した。また, 作用部位である肺及び気管においても良好な分布が認められ, 主排泄臓器である腎臓ではより高い分布が認められた。すべての組織中放射能濃度は, 投与48時間後までに定常限界未達となり, 組織への蓄積性及び残留性は低いことが示された。一方, 脳内への移行性は極めて低いことが示された⁹⁾。

3. 代謝・排泄

(1) 健康成人男性6例に400mgを単回点滴静注したときの血漿及び尿中に代謝物は検出されず, 未変化体のみが検出された³⁾。

(2) 健康成人男性各6例に100mg, 200mg, 400mg, 800mg (承認外用量) を単回点滴静注したときの投与開始後48時間までの尿中排泄率 (平均値) は86.3~95.4%, 6日間反復投与したときの総投与量に対する尿中排泄率 (平均値) は77.2~92.6%であった³⁾。

(3) *In vitro* 試験において, ペラミビルは主要なヒト肝チトクロームP450 (CYP) 酵素であるCYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1及び3A4に対して阻害作用を示さず, CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6及び3A4に対して誘導作用を示さなかった。また, ペラミビルはP-糖蛋白の基質ではなく, P-糖蛋白による薬物輸送も阻害しないことが示された³⁾。

【臨床成績】

1. 成人を対象とした臨床試験

(1) 国内第III相試験

ペラミビル300mg, 600mgを単回点滴静注したときの有効性について, プラセボを対照に二重盲検下と比較した。296例におけるインフルエンザ罹病期間 (主要7症状が改善するまでの時間) の中央値を表5に示す。ペラミビルの各用量群はプラセボ群よりインフルエンザ罹病期間を有意に短縮させた³⁾。(いずれもp < 0.05)

表5 国内第II相試験でのインフルエンザ罹病期間

| 投与群 | 投与経路 | n | 95%信頼区間 | |
|-------|-----------|-----|----------|-------------|
| | | | 中央値 (hr) | 95%信頼区間 |
| ペラミビル | 300mg 静脈内 | 99 | 59.1 | 50.9, 72.4 |
| | 600mg 静脈内 | 97 | 59.9 | 54.4, 68.1 |
| プラセボ | 静脈内 | 100 | 81.8 | 68.0, 101.5 |

(2) 国際共同第III相試験

ペラミビル300mg, 600mgを単回点滴静注したときの有効性について, オセルタミビル (75mg 1日2回, 5日間) を対照に検討した。1091例 (日本742例, 台湾244例, 韓国105例) におけるインフルエンザ罹病期間の中央値を表6に示す⁹⁾。

表6 国際共同第III相試験でのインフルエンザ罹病期間

| 投与群 | 投与経路 | n | 95%信頼区間 | |
|-------------|-----------|-----|----------|------------|
| | | | 中央値 (hr) | 95%信頼区間 |
| ペラミビル | 300mg 静脈内 | 364 | 78.0 | 68.4, 88.6 |
| | 600mg 静脈内 | 362 | 81.0 | 72.7, 91.5 |
| オセルタミビル75mg | 経口 | 365 | 81.8 | 73.2, 91.1 |

(3) 国内第III相試験 (反復投与)

ハイリスク因子 (糖尿病, 慢性呼吸器疾患を合併, あるいは免疫抑制剤服用中) を有する患者を対象とし, ペラミビル300mg又は600mgを1日1回1~5日間投与した。600mg群 (19例) でのインフルエンザ罹病期間の中央値は42.3時間 (90%信頼区間: 30.0, 82.7) であり, ハイリスク因子を有する患者に対する効果が示された。なお, 300mg群 (18例) では114.4時間 (90%信頼区間: 40.2, 235.3) であった。また, ハイリスク因子を有する患者にペラミビルを反復投与することで, インフルエンザ罹病期間の短縮傾向が認められた。

投与群別投与期間別のインフルエンザ罹病期間の中央値を表7に示す¹⁰⁾。

表7 投与群別投与期間別のインフルエンザ罹病期間 (ハイリスク因子を有する患者)

| 投与期間 | 併合 n=37 | | 300mg群 n=18 | | 600mg群 n=19 | |
|-------|-------------------|--------------------|-------------|----------------------------------|-------------|--------------------|
| | n | 中央値 (hr) 90%信頼区間 | n | 中央値 (hr) 90%信頼区間 | n | 中央値 (hr) 90%信頼区間 |
| 1日 | 10 | 92.0 [46.2, 253.3] | 7 | 132.0 [23.2, inf] ^{※1)} | 3 | 14.6 [13.2, 68.6] |
| 2~5日間 | 27 ^{※2)} | 64.1 [41.5, 111.2] | 11 | 111.2 [40.2, 123.1] | 16 | 42.7 [30.0, 103.3] |

※1: 無限大
※2: 2日間23例, 3日間2例, 4日間1例, 5日間1例

2. 実施中の小児を対象とした国内第III相試験 (2009年11月27日現在の途中経過報告)
小児を対象とし, ペラミビル10mg/kg (体重60kg以上は800mg) を1日1回1~2日間点滴静注 (点滴時間17~78分, 平均点滴時間36分) により投与した試験では, 登録後105例目までの患者 (2~15歳) におけるインフルエンザ罹病期間の中央値は27.7時間 (95%信頼区間: 21.7, 31.7) であった。臨床検査値の異常変動を含む副作用は29例 (27.6%) で, 主なものは下痢10例 (9.5%), 好中球減少7例 (6.7%), 嘔吐6例 (5.7%), 好酸球増加4例 (3.8%) であり, その後に収集された12例 (0~1歳) における副作用は軟便, 好中球減少が各1例であった。

また, 血漿中濃度測定成績を入手できた110例 (0~15歳) における血漿中濃度は, 成人に対しペラミビル300mg, 600mgを単回点滴静注したときの血漿中濃度の範囲内であった。

【薬効薬理】

- インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼに対する阻害作用
ヒト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して阻害活性を示し, その50%阻害濃度はA型で0.54~11nmol/L, B型で6.8~17nmol/Lであった¹⁰⁾。
- インフルエンザウイルス感染マウスに対する治療効果
ヒトA型及びB型インフルエンザウイルス感染マウス致死モデルにおいて, ペラミビルの単回静脈内投与により用量依存的に生存数の増加が認められ, その50%有効量はA型で0.4~1.5mg/kg, B型で0.1~1.0mg/kgであった¹⁰⁾。
- 作用機序
ヒト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する。インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼはシアル酸切断活性を有し, 糖鎖末端

のシアル酸を切断することで, 子孫ウイルスが感染細胞の表面から遊離できるように働く。ペラミビルはノイラミニダーゼを阻害することによって感染細胞の表面から子孫ウイルスが遊離するステップを抑制し, ウイルスが別の細胞へ拡散することを防ぎ, 結果的にウイルス増殖抑制作用を示す¹¹⁾。

4. 耐性

国内第II相試験において, 本剤投与前後で, 本剤に対する感受性が3倍以上低下した株がA型の少数例に認められた⁹⁾。なお, 国際共同第III相試験では, これらの感受性低下株と同じ亜型で同程度の感受性を示す株に感染した患者で治療効果が確認されている⁹⁾。また, *In vitro* 耐性ウイルス分離試験において, 類薬との交叉耐性を示す耐性株の出現が報告されているが, 本剤に特有の耐性株は報告されていない^{12), 13)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ペラミビル水和物 (JAN)

Peramivir Hydrate

化学名: (1S, 2S, 3R, 4R)-3-[(1S)-1-(Acetylamino)-2-ethylbutyl]-4-guanidino-2-hydroxycyclopentanecarboxylic acid trihydrate

分子式: C₁₅H₂₈N₆O₄ · 3H₂O

分子量: 382.45

化学構造式: CC(C)C(N)C(=O)N1C(=O)C(O)C1C(=O)N2C(=O)N(C)C(=O)N2

性状: 白色~微黄褐色の粉末である。

水にやや溶けにくく, メタノール又はエタノール (99.5) に溶けにくく, N,N-ジメチルホルムアミドに極めて溶けにくい。

融点: 242.0~243.5°C (分解)

分配係数: log P=-1.16 (P=0.069) [1-オクタノール/水]

【承認条件】

- 製造販売後の一定期間は, 使用症例の全例を対象とした使用実態, 安全性の情報収集すること。また, 収集された結果は, 定期的に規制当局に報告し, 本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。
- インフルエンザウイルスの本薬に対する耐性化に関する国内外の調査結果・情報については, 随時, 規制当局に報告すること。

【包装】

ラビアクタ点滴用バッグ 300mg: 60mL×1袋, 60mL×10袋

ラビアクタ点滴用バイアル 150mg: 15mL×10瓶

【主要文献】

(文献請求番号)

- 社内資料 (腎機能障害者における薬物動態) (200902650)
- 社内資料 (健康成人における薬物動態) (200902651)
- 社内資料 (母集団薬物動態解析) (200902652)
- 社内資料 (高齢者における薬物動態) (200902653)
- 社内資料 (蛋白結合に関する試験) (200902654)

- 6) 社内資料 (ラットにおける分布) (200902655)
- 7) 社内資料 (薬物動態学的薬物相互作用) (200902656)
- 8) 社内資料 (国内第Ⅱ相試験) (200902657)
- 9) 社内資料 (国際共同第Ⅲ相試験) (200902658)
- 10) 社内資料 (国内第Ⅲ相試験) (200902659)
- 11) 社内資料 (効力を裏付ける試験) (200902660)
- 12) Baz, M. et al. : Antiviral Res., 2007, 74, 159
[200902920]
- 13) Baum, E. Z. et al. : Antiviral Res., 2003, 59, 13
[200902921]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求ください。

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
<http://www.shionogi.co.jp/med/>



製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号