

抗インフルエンザウイルス薬の添付文書

規制区分: 処方せん医薬品[※]
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(7年)

抗インフルエンザウイルス剤
タミフル[®]カプセル75
TAMIFLU[®]
オセルタミビルリン酸塩カプセル

日本標準商品分類番号	87625
承認番号	21200AMY00238
薬価収載	2001年2月(治療) (保費等一部限定適用)
販売開始	2001年2月
効能追加	2004年7月
**再審査結果	2010年6月



【警告】

1. 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(＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の項参照)。
2. 10歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。
また、小児・未成年者については、万が一の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、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。
なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。
3. 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)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある者

【組成・性状】

販売名	タミフルカプセル75
有効成分・含有量	オセルタミビルリン酸塩 98.5 mg (オセルタミビルとして 75 mg)
成分 (1カカ丸中)	添加物 内容物: 部分アルファ-化デンプン、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、タルク、フマル酸ステアリルナトリウム カプセル: ゼラチン、黒酸化鉄、酸化チタン、三酸化鉄、黄色三酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム
色	キャップ: 淡黄色 ボディ: 明るい灰色
剤形	硬カプセル(2号)
外形	
長さ	約17.8 mm
平均質量	約230 mg

【効能・効果】

○A型又はB型インフルエンザウイルス感染症及びその予防

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 治療に用いる場合には、A型又はB型インフルエンザウイルス感染症と診断された患者のみが対象となるが、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、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。
特に、幼児及び高齢者に比べて、その他の年代ではインフルエンザによる死亡率が低いことを考慮すること。
2. 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生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) 慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患患者
(3) 代謝性疾患患者(糖尿病等)
(4) 腎機能障害患者(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照)
3. 1歳未満の患児(低出生体重児、新生児、乳児)に対する安全性及び有効性は確立していない(小児等への投与)の項参照)。
4. 本剤はA型又はB型インフルエンザウイルス感染症以外の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】**

1. 治療に用いる場合
通常、成人及び体重37.5 kg以上の小児にはオセルタミビルとして1回75 mgを1日2回、5日間経口投与する。
2. 予防に用いる場合
(1) 成人
通常、オセルタミビルとして1回75 mgを1日1回、7～10日間経口投与する。
(2) 体重37.5 kg以上の小児
通常、オセルタミビルとして1回75 mgを1日1回、10日間経口投与する。

＜参考＞

	治療	予防
対象	成人及び体重37.5 kg以上の小児	成人 体重37.5 kg以上の小児
投与方法	1回75 mg 1日2回	1回75 mg 1日1回
投与期間	5日間経口投与	7～10日間経口投与 10日間経口投与

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 治療に用いる場合には、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(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. 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2日以内に投与を開始すること(接触後48時間経過後に投与を開始した場合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. 成人の腎機能障害患者では、血漿中濃度が増加するので、腎機能の低下に応じて、次のような投与方法を目安とすること(外国人における成績による)。小児等の腎機能障害患者での使用経験はない。

クレアチニンクリアランス (mL/分)	投与方法	
	治療	予防
Ccr>30	1回75 mg 1日2回	1回75 mg 1日1回
10<Ccr≤30	1回75 mg 1日1回	1回75 mg 隔日
Ccr≤10	推奨用量は確立していない	

Ccr: クレアチニンクリアランス

【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)
高度の腎機能障害患者(＜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. 重要な基本的注意
(1) 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血漿中濃度が高くなるおそれがあるので、本剤の投与に際しては、クレアチニンクリアランス値に応じた＜用法・用量に関連する使用上の注意＞に基づいて、状態を観察しながら慎重に投与すること(薬物動態)の項参照。
(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ので、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＞の項参照)。

****3. 副作用**

カプセル剤の承認時までの臨床試験309例において、副作用は、85例(27.5%)に認められた。主な副作用は、腹痛21件(6.8%)、下痢17件(5.5%)、嘔気12件(3.9%)等であった。(承認時)
製造販売後の調査4,211例において、副作用は90例(2.1%)に認められた。主な副作用は、下痢22件(0.5%)、悪心12件(0.3%)、腹痛11件(0.3%)、発疹10件(0.2%)等であった。
【再審査終了時(治療)】

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明): ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、顔面・喉頭浮腫、呼吸困難、血圧低下等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。
- 2) 肺炎(頻度不明): 肺炎の発症が報告されているので、異常が認められた場合にはX線等の検査により原因(薬剤性、感染性等)を鑑別し、適切な処置を行うこと。
- 3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸(頻度不明): 劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、AI-Pの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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。
- 4) 皮膚粘膜炎候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明): 皮膚粘膜炎候群、中毒性表皮壊死融解症等の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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) 急性腎不全(頻度不明): 急性腎不全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) 白血球減少、血小板減少(頻度不明): 白血球減少、血小板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。
- 7) 精神・神経症状(頻度不明): 精神・神経症状(意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等)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、症状に応じて適切な処置を行うこと。
- 8) 出血性大腸炎(頻度不明): 出血性大腸炎があらわれることがあるので、血便、血性下痢等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

	頻度不明	0.1%以上	0.1%未満
皮膚	皮下出血、紅斑(多形紅斑を含む)、そう痒症	発疹	蕁麻疹
消化器	口唇炎、血便、メレナ、吐血、消化性潰瘍	下痢(0.9%)、腹痛(0.6%)、悪心(0.5%)、嘔吐	口内炎(潰瘍性を含む)、食欲不振、腹部膨満、口腔内不快感、便異常
精神神経系	激越、振戦、悪夢	めまい、頭痛、不眠症	傾眠、嗜眠、感覚鈍麻
循環器	上室性頻脈、心室性期外収縮、心電図異常(ST上昇)		動悸
肝臓		ALT(GPT)増加、AI-P増加、AST(GOT)増加	γ-GTP増加
腎臓	血尿	蛋白尿	
血液		好酸球数増加	
呼吸器	気管支炎、咳嗽、鼻出血		
眼	視覚障害(視野欠損、視力低下)、霧視、複視、結膜炎		眼痛
その他	疲労、不正子宮出血、耳の障害(灼熱感、耳痛等)、発熱	低体温	血中ブドウ糖増加、背部痛、胸痛、浮腫

発熱頻度は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の結果をあわせて算出した。

4. 高齢者への投与

国外で実施されたカプセル剤による臨床試験成績では、副作用の頻度及び種類は非高齢者との間に差は認められていないが、一般に高齢者では、生理機能(腎機能、肝機能等)の低下や、種々の基礎疾患を有することが多いため、状態を観察しながら投与すること(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、【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。動物実験(ラット)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。〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕

*6. 小児等への投与

1歳未満の患児(低出生体重児、新生児、乳児)に対する安全性は確立していない(「その他の注意」の項参照)。

7. 過量投与

現時点では、過量投与による有害事象が発生したとの報告はないが、国外での健康成人を対象としたカプセル剤による第1相臨床試験において、1回200mg以上の投与により嘔気、嘔吐、めまい(浮動性眩暈)が報告されている。

8. 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指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

9. その他の注意

(1) 国内で実施されたカプセル剤による第Ⅲ相予防試験において、糖尿病が増悪したとの報告が1例ある。また、国外で実施されたカプセル剤による第Ⅲ相予防試験では、糖代謝障害を有する被験者で糖尿病悪化又は高血糖が7例にみられた。非臨床試験においては、臨床用量の100倍までの用量において糖代謝障害は認められていない。

(2) 国外で実施されたカプセル剤による慢性心疾患患者及び慢性呼吸器疾患患者を対象とした第Ⅲ相治療試験において、インフルエンザ罹病期間に対する有効性ではプラセボに対し有意な差はみられていない。しかし、本剤投与によりウイルス放出期間を有意に短縮し、その結果、発熱、筋肉痛/関節痛又は悪寒/発汗の回復期間が有意に短縮した。

(3) 国外で実施されたカプセル剤による高齢者(65歳以上)を対象とした第Ⅲ相治療試験において、本剤の投与によりインフルエンザ罹病期間をプラセボに比較して、約50時間(23%)短縮した。

(4) シーズン中に重複してインフルエンザに罹患した患者に本剤を繰り返して使用した経験はない。

* (5) 国内で実施されたカプセル剤による第Ⅲ相予防試験において、6週間を超えて投与した経験はない。なお、国外ではドラッグシロップ剤及びカプセル剤による免疫低下者の予防試験において、12週間の投与経験がある。

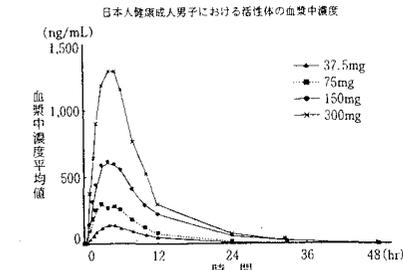
(6) 幼若ラットの単回経口投与毒性試験において、オセルタミビルリン酸塩を394、657、788、920、1117、1314mg/kgの用量で単回経口投与した時、7日齢ラットでは薬物に関連した死亡が657mg/kg以上で認められた。しかし、394mg/kgを投与した7日齢ラット及び1314mg/kgを投与した成熟ラット(42日齢)では死亡は認められなかった。

(7) 幼若ラットの単回経口投与トキシコキネティクス試験において、毒性が認められなかった用量におけるオセルタミビルリン酸塩/血漿中AUC比は、7日齢ラットで0.31(394mg/kg)、成熟ラット(42日齢)で0.22(1314mg/kg)であった。

【薬物動態】

1. 血中濃度

<日本人健康成人における成績>^{*)}
健康成人男子28例にオセルタミビルとして37.5、75、150及び300mgを単回経口投与(絶食時)としたときの本剤の活性体の平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであり、AUC_{0-∞}及びC_{max}は用量比例的に増加することが示された。



日本人健康成人男子における活性体の血漿中濃度

投与量 (mg)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
37.5	1,652 ± 203	150 ± 35	4.3 ± 0.8	7.0 ± 2.4
75	3,152 ± 702	300 ± 86	4.1 ± 2.2	6.4 ± 3.7
150	7,235 ± 315	662 ± 165	4.3 ± 1.1	6.6 ± 1.5
300	12,918 ± 1,564	1,377 ± 153	4.3 ± 1.0	5.1 ± 0.4

mean ± SD

* <日本人高齢者(80歳以上)における成績>^{*)}
年齢80歳以上の高齢者5例にオセルタミビルとして75mgを単回経口投与(絶食時)としたときの本剤の活性体の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

日本人高齢者(80歳以上)の活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
75	6,063 ± 604	439 ± 29	5.0 ± 0.0	7.0 ± 0.6

mean ± SD

<日本人と外国人における比較成績>^{*)}
日本人及び白人各14例の健康成人男子を対象とし、オセルタミビルとして75mg 1日2回及び150mg 1日2回を7日間投与(食後投与)としたときの活性体の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであり、日本人及び白人のいずれの用量においても投与開始7日目のAUC_{0-∞}及びC_{max}は同等であり、人種間における差は認められていない。また、トランプ濃度の推移から半減期は投与開始後3日以内に定常状態に到達し、毒性は認められなかった。

投与開始7日目の活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
75 (日本人)	2,276 ± 527	297 ± 90.9	4.3 ± 1.4	8.8 ± 3.6
75 (白人)	2,270 ± 387	244 ± 29.2	4.6 ± 0.9	9.7 ± 1.2
150 (日本人)	4,891 ± 963	599 ± 96.6	4.4 ± 0.9	7.9 ± 1.8
150 (白人)	4,904 ± 477	593 ± 70.0	4.5 ± 0.8	9.0 ± 3.7

mean ± SD

活性体の血漿中濃度推移(ng/mL)

投与日	血漿中活性体濃度 (ng/mL)		
	75mg 日本人	150mg 日本人	150mg 白人
3	162 ± 44.5	158 ± 39.4	191 ± 116
5	164 ± 50.9	153 ± 49.5	325 ± 107
6	168 ± 53.6	185 ± 30.1	344 ± 85.5
7	163 ± 27.2	144 ± 35.7	326 ± 84.7

mean ± SD

2. 腎機能障害者における薬物動態^{*)}
<外国人における成績>
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障害者を含む20例を対象とし、オセルタミビルとして100mg 1日2回を6日間投与投与した時の活性体薬物動態は、以下の表のとおり腎機能に依存した。高度な腎機能障害者においては投与量の調整が必要であると考えられた。

投与開始6日目の活性体の薬物動態パラメータ

C _{cr} 値 (mL/29)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	Cl _{CR} (L/hr)
C _{cr} ≥ 30	43,096 ± 18,098	4,052 ± 1,519	1.54 ± 0.55
30 < C _{cr} ≤ 60	15,010 ± 4,158	1,514 ± 392	4.19 ± 0.67
60 < C _{cr} ≤ 90	9,931 ± 1,636	1,058 ± 183	7.25 ± 1.15
C _{cr} > 90	4,187 ± 630	494 ± 80	17.50 ± 2.78

mean ± SD

3. 薬物相互作用^{*)}
<外国人における成績>
オセルタミビルは経腸管産生薬のプロベネドとの併用により腎クリアランスの低下、AUC_{0-∞}及びC_{max}の約2倍の増加が認められた。このことはアミノ糖輸送経路を経て腎原分泌されるオセルタミビルは同経路で排泄される薬剤との併用により競合的相互作用を生ずる可能性を示唆している。しかし、この競合による薬物動態の変化の割合は、投与量の調整が必要であるとは臨床的に重要ではない。なお、インフルエンザウイルス感染症に伴う症状緩和のために併用される可能性がある薬物(抗ヒスタミン薬、マクロライド系抗菌薬、NSAID等)及び心電図に影響を及ぼす可能性がある薬剤(抗不整脈薬等)の多くの薬物との相互作用は検討されていない。

4. 蛋白結合率^{*)}
オセルタミビル及びその活性体のヒト、ラット、ウサギ及びイヌ血漿蛋白との結合率は、オセルタミビルでは全ての種において50%以下の値であったが、活性体ではいずれの種においても平均で3%以上の弱いものであった。(in vitro試験)

5. 代謝・排泄^{)}

<外国人における成績>^{*)}
本剤はヒトにおいて経口投与後速やかに主として肝臓で活性体に加水分解される。健康成人男子に対し本剤を(オセルタミビルとして37.5~300mg)単回経口投与したとき、未変化体及び活性体あわせて投与48時間後までに70~80%が尿中に排泄された。また、オセルタミビルはヒト肝ミクロソームを用いた代謝試験により、P450による代謝は認められず、P450を介した薬物相互作用の検討により各種P450基質の代謝に対してほとんど影響を及ぼさなかった。

※治療投与:成人及び体重37.5kg以上の小児に対して承認された用法・用量は、1回75mgを1日2回、5日間投与である。
予防投与:成人に対して承認された用法・用量は、1回75mgを1日1回、7~10日間投与である。体重37.5kg以上の小児に対して承認された用法・用量は、1回75mgを1日1回、10日間投与である。

(参考) 動物実験の結果
高濃ラットに[¹⁴C]-オセルタミビル20mg/kgを単回経口投与した際、放射能は各組織に速やかに分布し、腎臓で濃縮していた。消化管を除くと肝臓、腎臓で高濃度を示し、標的組織の1つと考えられている肺では血漿の約2倍であったが、中枢神経系への移行は少なかった。雌において胎児への移行が認められ、移行放射能は母体血漿の約1/2であった。放射能は投与48時間後までに各組織からほぼ完全に消失した。
2. 乳汁中移行^{*)}
授乳ラットに[¹⁴C]-オセルタミビル10mg/kgを単回経口投与した際、放射能は乳汁中に移行し、授与1時間後最高濃度に達した。その後、血漿中とはほぼ同様な推移で消失したが、乳汁中/血漿中濃度比は常に乳汁中において高かった。

*【臨床成績】

1. 治療試験成績^{*)}
<日本人における成績>^{*)}
国内において実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験(UV15823)の5日間投与におけるインフルエンザ罹病期間(全ての症状が改善するまでの時間)に対する有効性を以下に示す。インフルエンザ感染症患者を対象とした二重盲検比較試験において、オセルタミビル治療により、罹病期間の短縮、重症度の低下、ウイルス力価の減少、体温の回復期間の短縮が認められた。

インフルエンザ罹病期間(時間)

薬剤	投与期間	症例数 ^{*)}	インフルエンザ罹病期間(中央値(95%信頼区間))
オセルタミビルリン酸塩	5日間	122例	70.0時間 ^{*)} (53.8-86.0)
プラセボ	5日間	130例	93.3時間 ^{*)} (73.2-106.2)

注) オセルタミビルリン酸塩の用法・用量:
オセルタミビルとして1回75mgを1日2回
①) インフルエンザ感染症はウイルス分離又は抗体価の上昇により判定した。
②) p<0.0216(プラセボとの比較)

<外国人における成績>^{*)}
欧米と南米で実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験の5日間投与におけるインフルエンザ罹病期間(全ての症状が改善するまでの時間)に対する有効性を以下に示す。

インフルエンザ罹病期間(時間)

薬剤	投与期間	症例数 ^{*)}	インフルエンザ罹病期間(中央値(95%信頼区間))
オセルタミビルリン酸塩	5日間	301例	78.2時間 ^{*)} (72.0-83.0)
プラセボ	5日間	309例	112.5時間 ^{*)} (101.5-119.9)

注) オセルタミビルリン酸塩の用法・用量:
オセルタミビルとして1回75mgを1日2回
①) インフルエンザ感染症はウイルス分離又は抗体価の上昇により判定した。
②) p<0.0001(プラセボとの比較)
オセルタミビルリン酸塩により、罹病期間の短縮効果の他、重症度の低下、ウイルス放出期間の短縮、体温の回復期間の短縮が認められた。

2. 予防試験成績^{*)}
<日本人における成績>^{*)}
国内において実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験(UV15824)の42日間投与におけるインフルエンザ感染症の発症抑制効果は以下に示す。本試験は高齢者を含む健康成人308例(プラセボ:192例、83歳、平均34.0歳、65歳以上の高齢者は10例、本剤:18歳-77歳、平均34.2歳、65歳以上の高齢者は11例)を対象とした。国内二重盲検比較試験において、インフルエンザ感染症発症率はプラセボ群8.5%、本剤投与群1.3%であった。

インフルエンザ感染症発症率(発症率)

薬剤	プラセボ	オセルタミビルリン酸塩	p値
対象例数	153	155	p=0.0032
感染症発症例数(%)	13(8.5%)	2(1.3%)	(95%信頼区間) 2.4%-12.0%

注) オセルタミビルリン酸塩の用法・用量:
オセルタミビルとして1回75mgを1日1回
①) 発熱及び症状が2つ以上認められ、ウイルス分離又は抗体価の上昇により確認された症例
<外国人における成績>^{*)}
米国において実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験(UV15673/697)の42日間投与におけるインフルエンザ感染症の発症抑制効果は以下に示す。米国二重盲検比較試験において、インフルエンザ感染症発症率はプラセボ群4.8%、本剤投与群1.2%であった。

インフルエンザ感染症発症率(発症率)

薬剤	プラセボ	オセルタミビルリン酸塩	p値
対象例数	519	520	p=0.0006
感染症発症例数(%)	25(4.8%)	6(1.2%)	(95%信頼区間) 1.6%-5.7%

注) オセルタミビルリン酸塩の用法・用量:
オセルタミビルとして1回75mgを1日1回
①) 発熱及び呼吸器系・全身系症状が1つ以上認められ、ウイルス分離又は抗体価の上昇により確認された症例

また、国外での高齢者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(WV15825、42日間投与)、インフルエンザ感染症患者投与後のプラセボ対照二重盲検比較試験(WV1599、7日間投与)及びインフルエンザ感染症患者投与後の予防群と非予防群のオープン比較試験(WV16193、10日間投与)において、インフルエンザ感染症発症率は非予防群4.4%、12.0%、11.3%、オセルタミビルリン酸塩投与群0.4%、1.0%、1.8%であった。なお、高齢者を対象とした試験(WV15825)の、ワクチン接種者におけるインフルエンザ感染症発症率は、プラセボ投与群5.0%、オセルタミビルリン酸塩投与群0.5%であった。
国外で実施された発症抑制効果を検討した第Ⅲ相臨床試験の患者背景を以下に示す。

季節的予防試験

試験番号	WV15673/697 n=1039	WV15825 n=548
対象	健康成人(18歳以上)	高齢者(65歳以上) ^{*)}
薬剤	プラセボ n=519	オセルタミビルリン酸塩 n=272
年齢(歳)(平均)	18-64 (35.0)	65-96 (81.8)

①) 約80%の高齢者がワクチン接種を受け、約14%の高齢者が慢性閉塞性気道疾患を合併していた。

患者投与後予防試験

試験番号	WV15799 n=955	WV16193 n=808
対象	18歳以上	1歳以上
薬剤	プラセボ n=461	オセルタミビルリン酸塩 n=494
年齢(歳)(平均)	12-85 (33.8)	1-83 (26.2)

※ 治療投与:成人及び体重37.5kg以上の小児に対して承認された用法・用量は、1回75mgを1日2回、5日間投与である。
予防投与:成人に対して承認された用法・用量は、1回75mgを1日1回、7~10日間投与である。体重37.5kg以上の小児に対して承認された用法・用量は、1回75mgを1日1回、10日間投与である。

【薬効薬理】

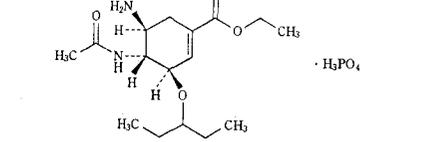
1. in vitro抗ウイルス作用^{*)}
オセルタミビルリン酸塩はプロドラッグであり、代謝により活性体に変換された後、抗ウイルス作用を示す。オセルタミビルリン酸塩の活性体はin vitroでのA型及びB型インフルエンザウイルスの複製を低濃度(実験濃度IC₅₀:0.6~155nM、臨床分離株IC₅₀:<0.35µM)で阻害した。

2. in vivo抗ウイルス作用^{*)}
マウス及びフェレットのA型及びB型インフルエンザウイルス感染モデルでは、オセルタミビルリン酸塩の経口投与(0.1~100mg/kg/日)により、用量に依存して生存数の増加、感染に伴う症状の減少、ウイルス力価の減少などの治療効果が認められた。また、ニワトリ感染モデルにおいてウイルス感染24時間前からの経口投与(10、100mg/kg、1日2回)で、生存率の上昇などウイルス感染に対する抑制効果が認められた。

3. 作用機序^{*)}
オセルタミビルリン酸塩の活性体はヒトA型及びB型インフルエンザウイルスのナイロミニダーゼを選択的に阻害し(IC₅₀:0.1~3nM)、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。
4. 毒性^{*)}
国外及び国内臨床試験における本剤に対する毒性ウイルスの出現率は成人及び青年で0.32%(4/1,245例)、1~12歳の小児では4.1%(19/464例)であった。毒性ウイルスは全てA型ウイルスに由来し、B型では出現が認められなかった。毒性を誘発したウイルスでは、マウス及びフェレットにおいて感染性の低下が認められ、感染部位での複製、播種力が低いと考えられる。毒性を誘発したウイルスでは、ナイロミニダーゼのアミノ酸置換が認められている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:オセルタミビルリン酸塩
(Oseltamivir Phosphate)(JAN)
化学名:(-)-Etuyl(3R,4R,5S)-4-acetamidio-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)cyclohex-1-ene-1-carboxylate monophosphate
構造式:



分子式: C₁₈H₂₈N₂O₈・H₂PO₄
分子量: 410.40

性状：白色～微黄白色の高粘性の粉末である。水及びメタノールに溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けやすく、*N,N*-ジメチルアセトアミドに溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

融点：192～195℃（分解）

分配係数：酸性～中性領域で水相に分配し、アルカリ性領域で油相に分配する。

【承認条件】

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

【包装】

タミフルカプセル75 : 10 カプセル (PTP)
100 カプセル (PTP)

【保険給付上の注意】

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

【主要文献】

- 1) 社内資料：健康成人における単回投与後の薬物動態試験（国内：JP15734）
- * 2) Abe M, et al.: *Ann. Pharmacother.* 40: 1724, 2006
- 3) 社内資料：日本人と白人での反復投与後の薬物動態試験（薬物動態直接比較試験）（国外：JP15735）
- 4) 社内資料：腎機能障害を伴う被験者における反復投与後の薬物動態試験（国外：WP15648）
- 5) 社内資料：腎排泄型薬剤（シメチジン/プロベネド）との薬物相互作用（国外：WP15728）
- 6) 社内資料：血漿蛋白質との結合 (*in vitro*試験)
- 7) 社内資料：糖鎖体Ro64-0796及びRo64-0802による薬物動態及び排泄バランス試験（国外：NP15718）
- 8) 社内資料：薬物相互作用 (CYP450)
- 9) 社内資料：動物実験：分布（臓器、組織内濃度）
- 10) 社内資料：動物実験：乳汁中への移行
- 11) 船木征三郎, 他: *感染症学雑誌* 74: 1044, 2000
- 12) 社内資料：第Ⅲ相治療試験の有効性のまとめ（国外：WV15670/15671/15730）
- 13) 船木征三郎, 他: *感染症学雑誌* 74: 1062, 2000
- 14) 社内資料：成人に対する第Ⅲ相予防試験（42日間投与）（国外：WV15673/15697）
- 15) 社内資料：高齢者に対する第Ⅲ相予防試験（42日間投与）（国外：WV15826）
- 16) 社内資料：第Ⅲ相予防試験（7日間投与）（国外：WV15799）
- 17) 社内資料：第Ⅲ相予防試験（10日間投与）（国外：WV16193）
- 18) 社内資料：ヒトインフルエンザA型及びB型ウイルスにおける*in vitro*増殖抑制作用
- 19) Sidwell R. W., et al.: *Antiviral Res.* 37: 107, 1998
- 20) Mendel D. B., et al.: *Antimicrob. Agents Chemother.* 42: 640, 1998
- 21) 社内資料：動物モデルにおける効果：ニワトリ感染モデル
- 22) 社内資料：ノイラミニダーゼ阻害作用

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求ください。

中外製薬株式会社 医薬情報センター
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
<http://www.chugai-pharm.co.jp>

製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

CHUGAI logo

®F. ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標
84009021/84009022



日本標準商品分類番号	87625
------------	-------

承認番号	21400AMY00010
薬価収載	2002年4月(治療) (健康等一部限定適用)
販売開始	2002年7月
効能追加	2009年12月
** 再審査結果	2010年6月



抗インフルエンザウイルス剤

タミフルドライシロップ 3%
TAMIFLU

オセルタミビルリン酸塩ドライシロップ

規制区分: 処方せん医薬品^①
貯法: 室温保存
注意: 開栓後は【取扱い上の注意】の項参照。
* 使用期限: 4年
(外箱に表示の使用期限内に使用すること)

【警告】

1. 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 (<効能・効果に関連する使用上の注意>の項参照)。
2. 10歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。
また、小児・未成年者については、万が一の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、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。
なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。
3. 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)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある者

【組成・性状】

販売名	タミフルドライシロップ 3%	
成分 (1g中)	有効成分 含有量	オセルタミビルリン酸塩 39.4 mg (オセルタミビルとして 30 mg)
	添加物	エリスリトール、ポビドン、トウモロコシデンプン、アセスルファムカリウム、サッカリンナトリウム水和物、軽質無水ケイ酸、ショ糖脂肪酸エステル、デキストリン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、香料
性状	本品は白色～淡黄色の顆粒又は塊のある顆粒である。本品 10g に水 40 mL を加え約 15 秒間激しく振り混ぜるとき、白色～淡黄色の均一な懸濁液である。	

【効能・効果】

○A型又はB型インフルエンザウイルス感染症及びその予防

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 治療に用いる場合には、A型又はB型インフルエンザウイルス感染症と診断された患者のみが対象となるが、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、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。

- 特に、幼児及び高齢者に比べて、その他の年代ではインフルエンザによる死亡率が低いことを考慮すること。
2. 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) 慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患患者
 - (3) 代謝性疾患患者 (糖尿病等)
 - (4) 腎機能障害患者 (<用法・用量に関連する使用上の注意>の項参照)
 3. 1 歳未満の患児 (低出生体重児、新生児、乳児) に対する安全性及び有効性は確立していない (「小児等への投与」の項参照)。
 4. 本剤はA型又はB型インフルエンザウイルス感染症以外の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】

1. 治療に用いる場合

- (1) 成人
通常、オセルタミビルとして 1 回 75 mg を 1 日 2 回、5 日間、用時懸濁して経口投与する。
- (2) 小児
通常、オセルタミビルとして 1 回 2 mg/kg (ドライシロップ剤として 66.7 mg/kg) を 1 日 2 回、5 日間、用時懸濁して経口投与する。ただし、1 回最高用量はオセルタミビルとして 75 mg とする。

2. 予防に用いる場合

- (1) 成人
通常、オセルタミビルとして 1 回 75 mg を 1 日 1 回、7～10 日間、用時懸濁して経口投与する。
- (2) 小児
通常、オセルタミビルとして 1 回 2 mg/kg (ドライシロップ剤として 66.7 mg/kg) を 1 日 1 回、10 日間、用時懸濁して経口投与する。ただし、1 回最高用量はオセルタミビルとして 75 mg とする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 治療に用いる場合には、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 (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. 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 2 日以内に投与を開始すること (接触後 48 時間経過後に投与を開始した場合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. 成人の腎機能障害患者では、血漿中濃度が増加するので、腎機能の低下に応じて、次のような投与方法を目安とすること (外国人における成績による)。小児等の腎機能障害患者での使用経験はない。

クレアチニンクリアランス (mL/分)	投与方法	
	治療	予防
Ccr>30	1 回 75 mg 1 日 2 回	1 回 75 mg 1 日 1 回
10<Ccr≤30	1 回 75 mg 1 日 1 回	1 回 75 mg 隔日 又は 1 回 30 mg 1 日 1 回
Ccr≤10	推奨用量は確立していない	

Ccr: クレアチニンクリアランス

<参考>

国外では、小児における本剤のクリアランス能を考慮し、以下に示す体重群別固定用量が用いられている (「小児における薬物動態」の項参照)。

体重	固定用量*
15 kg 以下	1 回 30 mg
15 kg を超え 23 kg 以下	1 回 45 mg
23 kg を超え 40 kg 以下	1 回 60 mg
40 kg を超える	1 回 75 mg

*用量 (mg) はオセルタミビルとして
治療に用いる場合は 1 日 2 回、予防に用いる場合は 1 日 1 回

【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)
高度の腎機能障害患者 (<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. 重要な基本的注意
 - (1) 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血漿中濃度が高くなるおそれがあるので、本剤の投与に際しては、クレアチニンクリアランス値に応じた<用法・用量に関連する使用上の注意>に基づいて、状態を観察しながら慎重に投与すること (「薬物動態」の項参照)。
 - (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ので、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>の項参照)。

** 3. 副作用

ドライシロップ剤 (1～12 歳の小児) の承認時までの臨床試験 70 例において、副作用は 35 例 (50.0%) に認められた。主な副作用は、嘔吐 17 件 (24.3%)、下痢 14 件 (20.0%) 等であった (承認時)
製造販売後の調査 2,814 例において、副作用は 161 例 (5.7%) に認められた。主な副作用は、下痢 63 件 (2.2%)、嘔吐 40 件 (1.4%)、低体温 23 件 (0.8%)、発疹 22 件 (0.8%) 等であった。【再審査終了時(治療)】

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状 (頻度不明): ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、顔面・喉頭浮腫、呼吸困難、血圧低下等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。
- 2) 肺炎 (頻度不明): 肺炎の発症が報告されているので、異常が認められた場合にはX線等の検査により原因 (薬剤性、感染性等) を鑑別し、適切な処置を行うこと。
- 3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 (頻度不明): 劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、Al-P の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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。

- 4) 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) (頻度不明): 皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症等の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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) 急性腎不全 (頻度不明): 急性腎不全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) 白血球減少、血小板減少 (頻度不明): 白血球減少、血小板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。
- 7) 精神・神経症状 (頻度不明): 精神・神経症状 (意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等) 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、症状に応じて適切な処置を行うこと。
- 8) 出血性大腸炎 (頻度不明): 出血性大腸炎があらわれることがあるので、血便、血性下痢等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

	頻度不明	0.1%以上	0.1%未満
皮膚	皮下出血	発疹 (0.8%)、 紅斑 (多形紅斑を含む)	蕁麻疹、 そう痒症
消化器	口唇炎、血便、メ レナ、吐血、消化 性潰瘍、腹部膨満、 口腔内不快感、食 欲不振	下痢 (2.8%)、 嘔吐 (2.0%)、 腹痛、悪心	口内炎 (潰 瘍性を含む)、 便 異常
精神神経系	めまい、頭痛、不 眠症、感覚鈍麻、 悪夢		激越、嗜 眠、傾眠、 振戦
循環器	上室性頻脈、心室 性期外収縮、心電 図異常 (ST 上昇)、 動悸		
肝臓	γ-GTP 増加、Al-P 増加	ALT (GPT) 増加、 AST (GOT) 増加	
腎臓	血尿、蛋白尿		
血液	好酸球数増加		
呼吸器	咳嗽	鼻出血、気管支 炎	
眼	視覚障害 (視野欠損、 視力低下)、霧視、 複視、眼痛		結膜炎
その他	疲労、不正子宮出 血、耳の障害 (灼熱 感、耳痛等)、浮腫、 血中ブドウ糖増加、 背部痛、胸痛	低体温 (0.8%)	発熱

発熱頻度は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の結果をあわせて算出した。

4. 高齢者への投与

国外で実施されたカプセル剤による臨床試験成績では、副作用の頻度及び種類は非高齢者との間に差は認められていないが、一般に高齢者では、生理機能(腎機能、肝機能等)の低下や、種々の基礎疾患を有することが多いため、状態を観察しながら投与すること(「用法・用量に関連する使用上の注意」)、「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か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)で胎盤通過性が報告されている。〕

(2) 授乳中に投与する場合には授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕

6. 小児等への投与

(1) 1歳未満の患児(低出生体重児、新生児、乳児)に対する安全性は確立していない(「その他の注意」の項参照)。

(2) 国外で実施されたドライシロップ剤による第Ⅲ相治療試験において、体重8.1kg未満の幼児に対する使用経験はない。

7. 過量投与

現時点では、過量投与による有害事象が発生したとの報告はないが、国外での健康成人を対象としたカプセル剤による第Ⅰ相臨床試験において、1回200mg以上の投与により嘔気、嘔吐、めまい(浮動性眩暈)が報告されている。

8. その他の注意

(1) 国内で実施されたカプセル剤による第Ⅲ相予防試験において、糖尿病が増悪したとの報告が1例ある。また、国外で実施されたカプセル剤による第Ⅲ相予防試験では、糖代謝障害を有する被験者が糖尿病悪化又は高血糖が1例にみられた。非臨床試験においては、臨床用量の100倍までの用量において糖代謝阻害は認められていない。

(2) 国外で実施されたカプセル剤による慢性心疾患患者及び慢性呼吸器疾患患者を対象とした第Ⅲ相治療試験において、インフルエンザ罹病期間に対する有効性ではプラセボに対し有意な差はみられていない。しかし、本剤投与によりウイルス放出期間を有意に短縮し、その結果、発熱、筋肉痛/関節痛又は悪寒/発汗の回復期間が有意に短縮した。

(3) 国外で実施されたドライシロップ剤による慢性喘息合併小児を対象とした第Ⅲ相治療試験において、有効性を検証するには至っていない。一方、安全性において特に大きな問題はみられていない。

(4) シーズン中に重複してインフルエンザに罹患した患者に本剤を繰り返して使用した経験はない。

(5) 国外ではドライシロップ剤及びカプセル剤による免疫低下者の予防試験において、12週間の投与経験がある。

(6) 幼児ラットの単回経口投与毒性試験において、オセルタミビルリン酸塩を394, 657, 788, 920, 1117, 1314 mg/kgの用量で単回経口投与した時、7日齢ラットでは薬物に関連した死亡が657 mg/kg以上で認められた。しかし、394 mg/kgを投与した7日齢ラット及び1314 mg/kgを投与した成熟ラット(42日齢)では死亡は認められなかった。

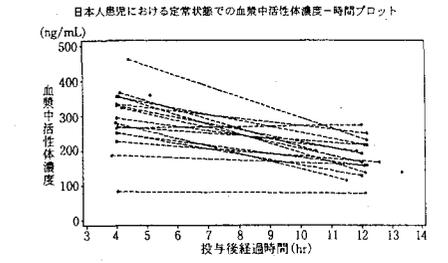
(7) 幼児ラットの単回経口投与トキシコキネティクス試験において、毒性が認められなかった用量におけるオセルタミビルの脳/血漿中AUC比は、7日齢ラットで0.31(394 mg/kg)、成熟ラット(42日齢)で0.22(1314 mg/kg)であった。

【薬物動態】

1. 小児における薬物動態
 <日本人における成績>
 国内第Ⅰ相臨床試験において、本剤2 mg/kg 1日2回投与時の定常状態におけるオセルタミビルリン酸塩の投与後及び12時間後の血漿中濃度を可能な患児において測定した。その結果、トランプに相当する血漿中活性体濃度12h値は1例の小児においても115 ng/mL以上であり、抗インフルエンザウイルス効果を期待できる濃度を維持していた。

日本人患児における血漿中活性体濃度4hr値及び12hr値

血漿中活性体濃度 (ng/mL)	項目	1~4歳	5~8歳	9~12歳	全体
4hr	例数	7	5	4	16
	平均	254.0	328.6	354.8	305.9
	標準偏差	56.0	30.8	81.2	65.7
	中央値	252.0	330.0	346.5	308.5
	最小-最大	188.0-366.0	280.0-355.0	265.0-461.0	188.0-461.0
12hr	例数	7	5	2	15
	平均	170.4	165.4	240.5	178.1
	標準偏差	40.7	18.4	63.4	40.4
	中央値	142.5	167.0	240.5	167.0
	最小-最大	128.0-217.0	115.0-216.0	231.0-250.0	115.0-250.0
90%信頼区間	CV	21.2	9.4	22.9	21.7
	222.9-305.1	299.3-357.9	259.2-450.3	277.6-336.1	



<外国人における成績>
 健康な男女小児を対象とした2つの臨床試験において、1~5歳を1~2歳、3~5歳の2グループ(各12例)及び5~18歳を5~8歳、9~12歳及び13~18歳の3グループ(各5例)に分け、本剤を食後2.0~3.9 mg/kgを単回経口投与した。1~2歳における活性体のAUC_{0-12h}は2.810 ng·hr/mLで3~5歳のグループと比較して16%低かった。また、年齢5~18歳において年齢5~8歳のグループでは13~18歳のグループと比較して活性体の消失は速く、結果として暴露量の低下が認められた。年齢5~8歳のグループにおける活性体のAUC_{0-12h}は年齢13~18歳のグループと比較して60%であった。これら小児グループにおける活性体の薬物動態パラメータをオセルタミビル75 mg及び150 mg反復投与した成人における臨床試験より得られた薬物動態パラメータと比較したとき、年齢5~8歳のグループにおけるAUCは成人の75 mg(1 mg/kgに相当)投与におけるAUCと同様であり、年齢9~12歳のグループでは成人の75 mg及び150 mgの間にあり、年齢13~18歳のグループでは成人の150 mg(2 mg/kgに相当)投与と同様であった。同様に、すべての年齢グループにおける投与12時間後における血漿中活性体濃度は成人における投与量150 mgにおける値を超えるものでなく、抗インフルエンザウイルス活性を期待できる濃度を維持した。

各小児グループにおける活性体の薬物動態パラメータ(2 mg/kg)

小児グループ (例数)	AUC _{0-12h} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
1~2歳(12)	2,810±871	121±51	5.6±2.2	14.9±7.3
3~5歳(12)	3,350±678	179±74	5.0±2.3	11.3±5.5
5~8歳(6)	2,746±388	183±36	3.7±0.5	8.8±2.0
9~12歳(6)	3,208±394	231±46	3.7±0.5	7.8±1.8
13~18歳(6)	4,534±929	319±76	4.3±0.8	8.1±2.2

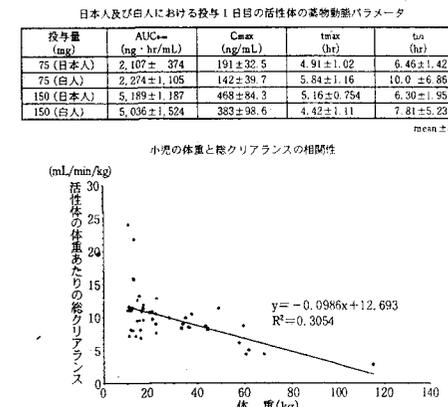
mean±SD

#: 各パラメータは1~2歳30 mg、3~5歳45 mg投与を2 mg/kgに補正したものである

日本人及び白人における投与1日目の活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC _{0-12h} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
75 (日本人)	2,107±374	191±32.5	4.91±1.02	6.46±1.42
75 (白人)	2,274±1,105	142±39.7	5.84±1.16	10.0±6.88
150 (日本人)	5,189±1,187	468±84.3	5.16±0.754	6.30±1.95
150 (白人)	5,036±1,524	383±98.6	4.42±1.11	7.81±5.23

mean±SD



1~18歳の小児に2 mg/kgの用量で1日2回投与した場合、活性体の暴露量は、成人における安全性及び有効性が示された暴露量と同様であった。国外ではこれら小児での薬物動態の傾向から、活性体のクリアランス能が低年齢で高く、年齢に伴い減少することを踏まえ、目標とする活性体の暴露量を得るため、年齢に相関する体重を基準とした体重別別固定用量として設定された。

2. 小児内小児と国外小児における血中濃度の比較(国内・国外成績)^{*)}

用量を2 mg/kgに補正した日本人小児における定常状態での血漿中活性体濃度4hr値及び12hr値につき、3つの国外小児試験より用量(2 mg/kg)及び定常状態での補正を行って4hr値及び12hr値と比較した。この結果、日本人小児における4hr値及び12hr値は国外小児における4hr値及び12hr値の分布の範囲内にあった。

3. 形質的生物学的安全性(国外成績)^{*)}
 カプセル剤及びドライシロップ剤は成人被験者による生物学的安全性試験成績より、両剤は同等であることが確認された。

ドライシロップ剤及びカプセル剤150 mg経口投与時の活性体の薬物動態パラメータ(n=18)

別剤	AUC _{0-12h} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ドライシロップ剤	6,870±1,360	546±101	5.1±1.5	7.2±1.7
カプセル剤	6,940±1,620	615±147	4.5±1.0	6.4±1.5

mean±SD

4. 高齢者(80歳以上)における薬物動態

<外国人における成績>
 年齢80歳以上の高齢者5例にオセルタミビルとして75 mgを単回経口投与(絶食時)したときの活性体の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

投与量 (mg)	AUC _{0-12h} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
75	6,063±604	439±29	5.0±0.0	7.0±0.6

mean±SD

日本人高齢者(80歳以上)の活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC _{0-12h} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
75	6,063±604	439±29	5.0±0.0	7.0±0.6

mean±SD

5. 腎機能障害者における薬物動態^{*)}
 対照薬としてオセルタミビル(5 mg)により規定された腎機能障害者を含む20例を対象とし、オセルタミビルとして100 mg 1日2回を6日間投与投与したときの活性体薬物動態は、以下の表のとおり腎機能に依存した。高度な腎機能障害者においては投与量の調整が必要であると考えられた。

投与開始6日目の活性体の薬物動態パラメータ

Cr値 (mL/分)	AUC _{0-12h} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	Cl _{CR} (L/hr)
Cr<30	43,086±18,068	4,052±1,519	1.54±0.55
30<Cr<50	15,010±4,158	1,411±342	4.19±0.67
60<Cr<90	9,331±1,636	1,058±183	7.25±1.15
Cr<90	4,187±630	494±80	17.50±2.78

mean±SD

6. 薬物相互作用^{*)}
 <外国人における成績>
 オセルタミビルは尿酸排泄促進薬のプロベネシドとの併用により腎クリアランスの低下、AUC_{0-12h}及びC_{max}の約2倍の増加が認められた。このことはアミノ酸輸送経路を経て腎原形薬分分泌されたオセルタミビルは同経路で排泄される薬物との併用により競合的相互作用を生ずる可能性を示唆している。しかし、この場合には薬物動態の変化の程度は、投与量の調整が必要であるとは臨床的に重要ではない。

なお、インフルエンザウイルス感染症に伴う症状緩和のために併用される可能性のある薬物(抗ヒスタミン薬、マクロライド系抗生剤、NSAIDs等)及び心電図に影響を及ぼす可能性のある薬物(抗不整脈薬等)の多くの薬物との相互作用は検出されていない。

7. 蛋白結合率^{*)}
 オセルタミビル及びその活性体のヒト、ラット、ウサギ及びイヌ血漿蛋白との結合率は、オセルタミビルでは全ての種において50%以下の結合であったが、活性体ではいずれの種類においても平均で3%以下の低い値であった。(in vitro試験)

8. 代謝・排泄^{*)}
 <外国人における成績>
 本剤はヒトにおいて経口投与後速やかに主として肝臓で活性体に加水分解される。健康成人男子に対し本剤を(オセルタミビルとして)37.5~300 mg) 単回経口投与したとき、未変化体及び活性体あわせて投与48時間後までに70~80%が尿中に排泄された。また、オセルタミビルはヒト肝細胞(ホム)を用いた代謝試験により、P450による代謝は認められず、P450を介した薬物相互作用の試験により各種P450基質の代謝に対してほとんど影響を及ぼさなかった。

※ 治療投与: 成人に対して承認された用法・用量は、1回75 mgを1日2回、5日間投与である。幼児に対して承認された用法・用量は、1回2 mg/kgを1日2回、5日間投与である。

予防投与: 成人に対して承認された用法・用量は、1回75 mgを1日1回、7~10日間投与である。幼児に対して承認された用法・用量は、1回2 mg/kgを1日1回、10日間投与である。

(参考) 動物実験の結果
 1. 分布^{*)}
 健康ラットに[¹⁴C]-オセルタミビル20 mg/kgを単回経口投与した際、注射後は各組織に速やかに分布し、組織で類似していた。消化管を除く2肺、腎臓で高濃度を示し、標的組織の1つと考えられている肺では血漿の約2倍であったが、中脳神経系への移行は少なかった。肺において胎児への移行が認められ、移行放射能は母体血漿の約1/2であった。放射能は投与48時間後までに各組織からほぼ完全に消失した。

2. 乳汁中移行^{*)}
 授乳ラットに[¹⁴C]-オセルタミビル10 mg/kgを単回経口投与した際、放射能は乳汁中に移行し、投与1時間後で最高濃度に達した。その後、乳汁中濃度は同様な推移で消失したが、乳汁中/血漿中濃度比は常に乳汁中において高かった。

【臨床成績】

1. 治験試験成績^{*)}
 <日本人における成績>
 国内で実施された小児(1~12歳)を対象とした第Ⅲ相臨床試験(JVI6284)において、インフルエンザ感染が確認された59例(インフルエンザ感染はウイルス分離より判定した)におけるインフルエンザ罹病期間(概、鼻症状が改善し、体温37.4℃以下に回復するまでの時間)は72.5時間(中央値)であった。また、投与中の体温が37.8℃未満に回復するまでの時間は21.3時間(中央値)であり、発熱(37.4℃以下)に回復するまでの時間は35.3時間(中央値)であった。

<外国人における成績>
 米国及びカナダにおいて1~12歳の小児で実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験(WV15758)の5日間投与におけるインフルエンザ罹病期間(概、鼻症状が改善し、体温37.2℃以下に回復するまでの時間)に対する有効性を以下に示す。

インフルエンザ罹病期間(時間)

薬剤	投与期間	症例数 ^{*)}	インフルエンザ罹病期間(中央値(95%信頼区間))
オセルタミビルリン酸塩	5日間	217例	101.3時間 ^{*)} (88.8-118.3)
プラセボ	5日間	235例	137.0時間 ^{*)} (124.5-149.6)

注) オセルタミビルリン酸塩の用法・用量:
 オセルタミビルとして1回2 mg/kgを1日2回
 #1) インフルエンザ感染はウイルス分離又は抗体反応により判定した。
 #2) p<0.0001(プラセボとの比較)

オセルタミビルリン酸塩により、罹病期間の短縮効果の他、重症度の低下、インフルエンザ二次症状の発現率低下が認められ、本剤の有効性が認められた。国外において慢性喘息合併症(5~12歳)に対するプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験(WV15759/WV15871)は、目標疫学数(500例)に対し登録例数は335例であった。このため、本剤の有効性を検証するには至っていないが、インフルエンザ罹病期間(中央値)は本剤123.9時間、プラセボ134.3時間であった。また、本試験において、開始時と比較した努力性呼吸1秒量(FEV₁)の変化率は本剤10.8%、プラセボが4.7%であった。

2. 予防試験成績^{*)}
 <日本人における成績>
 国内において実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験(JVI5824)の42日間投与におけるインフルエンザ感染の発症抑制効果を以下に示す。本試験は高齢者を含む健康成人308例(プラセボ:19歳-83歳、平均34.0歳、65歳以上の高齢者は10例、本剤:18歳-77歳、平均34.2歳、65歳以上の高齢者は11例)を対象とした。

国内二重盲検比較試験において、インフルエンザ感染発症率はプラセボ群8.5%、本剤投与群1.2%であった。

インフルエンザ感染発症例(発症率)

	プラセボ	オセルタミビルリン酸塩	p=0.0032 (95%信頼区間: 2.4%-12.0%)
対象例数	153	155	
感染発症例(例)(%)	13(8.5%)	2(1.3%)	

注) オセルタミビルリン酸塩の用法・用量:
 オセルタミビルとして1日75 mgを1日1回
 #1) 発熱及び症状が2つ以上認められ、ウイルス分離又は抗体価の上昇により確認された症例

**<外国人における成績>
 米国において実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験(WV15673/697)の42日間投与におけるインフルエンザ感染の発症抑制効果を以下に示す。米国二重盲検比較試験において、インフルエンザ感染発症率はプラセボ群4.8%、本剤投与群1.2%であった。

インフルエンザ感染発症例(発症率)

	プラセボ	オセルタミビルリン酸塩	p=0.0006 (95%信頼区間: 1.6%-5.7%)
対象例数	519	520	
感染発症例(例)(%)	25(4.8%)	6(1.2%)	

注) オセルタミビルリン酸塩の用法・用量:
 オセルタミビルとして1日75 mgを1日1回
 #1) 発熱及び呼吸器系、全身発熱が各1つ以上認められ、ウイルス分離又は抗体価の上昇により確認された症例

また、国外での高齢者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(WV15825、42日間投与)、インフルエンザ感染患者発症後のプラセボ対照二重盲検比較試験(WV15799、7日間投与)及びインフルエンザ感染患者発症後の予防併用と非予防併用のオープン比較試験(WV16193、10日間投与)において、インフルエンザ感染発症率は非予防併用4.4%、12.0%、11.3%、オセルタミビルリン酸塩併用0.4%、1.0%、1.8%であった。なお、高齢者を対象とした試験(WV15825)の、ワクチン接種者におけるインフルエンザ感染発症率は、プラセボ投与群5.0%、オセルタミビルリン酸塩投与群0.5%であった。

季節的予防試験

試験番号	WV15673/697 n=1036	WV15825 n=548
対象	健康成人(18歳以上)	高齢者(65歳以上) ^{*)}
薬剤	プラセボ n=519	オセルタミビルリン酸塩 n=272
年齢(歳)	18-64 (34.4)	64-96 (81.8)
平均	34.4	80.3

#1) 約80%の高齢者がワクチン接種を受け、約14%の高齢者が慢性閉塞性気道疾患を合併していた。

患者接触後予防試験

試験番号	WV15799 n=955	WV16193 n=808
対象	13歳以上	1歳以上
薬剤	プラセボ n=461	オセルタミビルリン酸塩 n=494
年齢(歳) (平均)	12-85 (33.8)	13-82 (33.2)
		1-83 (26.6)
		1-90 (27.7)

上述のインフルエンザ感染症患者接触後の臨床試験 (WV16193) では1~12歳の小児が含まれており、この集団には本薬ドラインシロップ剤が「重割合定用量」で投与された。

発症抑制効果について、小児におけるインフルエンザ感染症発症率は非予防群で21.4%、予防群で4.3%であった。

インフルエンザ感染症発症例(発症率)

	非予防群	予防群	p=0.0206 (95%信頼区間: 22.0%-94.9%)
対象例数	70	47	
感染症発症例(率)**	15(21.4%)	2(4.3%)	

**1) 発熱及び咳/鼻症状が認められ、ウイルス分離又は抗体価の上昇により確認された症例

※ 治療投与：成人に対して承認された用法・用量は、1回75mgを1日2回、5日間投与である。幼小児に対して承認された用法・用量は、1回2mg/kgを1日2回、5日間投与である。非予防投与：成人に対して承認された用法・用量は、1回75mgを1日1回、7~10日間投与である。幼小児に対して承認された用法・用量は、1回2mg/kgを1日1回、10日間投与である。

【薬効薬理】

1. *in vitro*抗ウイルス作用¹⁾

オセルタミビルリン酸塩はプロドラッグであり、代謝により活性体に変換された後、抗ウイルス作用を示す。

オセルタミビルリン酸塩の活性体は*in vitro*でのA型及びB型インフルエンザウイルスの複製を低濃度(複製抑制IC₅₀: 0.6~155nM、臨床分離株IC₅₀: <0.35µM)で阻害した。

2. *in vivo*抗ウイルス作用^{2)~4)}

マウス及びフェレットのA型及びB型インフルエンザウイルス感染モデルでは、オセルタミビルリン酸塩の経口投与(0.1~100mg/kg/日)により、用量に依存して生存数の増加、感染に伴う症状の減少、ウイルス方面の減少などの治療効果が認められた。また、ニワトリ感染モデルにおいてウイルス感染24時間前からの経口投与(10、100mg/kg、1日2回)で、生存率の上昇などウイルス感染に対する抑制効果が認められた。

3. 作用機序⁵⁾

オセルタミビルリン酸塩の活性体はヒト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し(IC₅₀: 0.1~3nM)、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。

4. 耐性

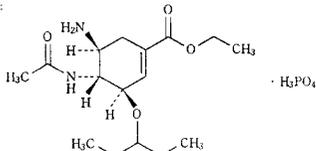
国外及び国内臨床試験における本剤に対する耐性ウイルスの出現率は成人及び青年では0.32%(4/1,245例)、1~12歳の小児では4.1%(19/464例)であった。耐性ウイルスは全てA型ウイルス由来し、B型では出現が認められなかった。耐性を獲得したウイルスでは、マウス及びフェレットにおいて感染性の低下が認められ、感染部位での増殖、伝播力は低いと考えられる。耐性を獲得したウイルスでは、ノイラミニダーゼのアミノ酸置換が認められている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：オセルタミビルリン酸塩(Osetamivir Phosphate) (JAN)

化学名：(-)-Ethyl(3R,4R,5S)-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)cyclohex-1-ene-1-carboxylate monophosphate

構造式：



分子式：C₂₀H₃₄N₂O₆・H₃PO₄

分子量：410.40

性状：白色～微黄白色の粉末又は塊のある粉末である。

融点：192~195℃(分解)

分配係数：酸性～中性領域で水相に分配し、アルカリ性領域で油相に分配する。

【取扱い上の注意】

1. 使用期限内であっても開栓後はなるべく速やかに使用すること。
2. 吸湿性があるので、開栓後は密栓し、湿気を避けて保存すること。
3. 開栓後4週間以上保存する場合は、冷蔵庫又は冷所(10℃以下)で保存すること。なお使用時は、結露を避けて開栓すること。

【包装】

タミフルドライシロップ3%：30g

【保険給付上の注意】

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

【主要文献】

- 1) 社内資料：小児における第II相臨床試験(国内：JV16284)
- 2) 社内資料：小児における単回投与後の薬物動態試験(国外：NP15826, WV15758, PP16351)
- * 3) 社内資料：国内小児と海外小児及び国内外の成人における血中濃度の比較
- 4) 社内資料：体重量別用量を用いた健康小児における単回投与後の薬物動態試験(国外：PP16351)
- 5) 社内資料：ドライシロップ剤及びカプセル剤間の生物学的同等性(国外：WP16225)
- * 6) Abe M., et al.: *Ann. Pharmacother.* 40: 1724, 2006
- 7) 社内資料：腎機能検査を伴う被験者における反復投与後の薬物動態試験(国外：WP15648)
- 8) 社内資料：腎排泄型薬剤(シメチジン/プロベネド)との薬物相互作用(国外：WP15728)
- 9) 社内資料：血漿蛋白質との結合(*in vitro*試験)
- 10) 社内資料：標識体Ro64-0796及びRo64-0802による薬物動態及び排泄バランス試験(国外：NP15718)
- 11) 社内資料：薬物相互作用(CYP450)
- 12) 社内資料：動物実験：分布(臓器、組織内濃度)
- 13) 社内資料：動物実験：乳汁中への移行
- 14) Whitey R. J., et al.: *Pediatr. Infect. Dis. J.* 20: 127, 2001
- 15) 社内資料：慢性喘息合併小児における第III相治療試験(国外：WV15759/15871)
- 16) 柏木征三郎, 他: 感染症学雑誌 74: 1062, 2000
- 17) 社内資料：成人に対する第III相予防試験(42日間投与)(国外：WV15673/15697)
- 18) 社内資料：高齢者に対する第III相予防試験(42日間投与)(国外：WV15825)
- 19) 社内資料：第III相予防試験(7日間投与)(国外：WV15799)
- 20) 社内資料：第III相予防試験(10日間投与)(国外：WV16193)
- 21) 社内資料：ヒトインフルエンザA型及びB型ウイルスにおける*in vitro*増殖抑制作用
- 22) Sidwell R. W., et al.: *Antiviral Res.* 37: 107, 1998
- 23) Mendel D. B., et al.: *Antimicrob. Agents Chemother.* 42: 640, 1998
- 24) 社内資料：動物モデルにおける効果：ニワトリ感染モデル
- 25) 社内資料：ノイラミニダーゼ阻害作用

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

中外製薬株式会社 医薬情報センター
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
http://www.chugai-pharma.co.jp

製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Chugaiグループ

®F. ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標
84009060