

です。

(注) 昨年冬のインフルエンザ・シーズンにおけるタミフルの国内供給量は約860万人分。

(3) したがって、タミフルは医薬品として高い有用性が認められるものであり、通常のインフルエンザ及び新型インフルエンザ対策の上で、必須の医薬品と考えられています。

です。

(注) 平成16年度冬のインフルエンザ・シーズンにおけるタミフルの国内供給量は約860万人分。

(3) したがって、タミフルは医薬品として高い有用性が認められるものであり、通常のインフルエンザ及び新型インフルエンザ対策の上で、必須の医薬品と考えられています。

米国の小児諮問委員会におけるタミフルを服用した小児の死亡事例に関する評価結果(概要)

- 開催日時:平成17年11月18日(金)08:00am-01:00pm(米国東部時間)

(注)日本時間18日 22:00pm-19日 03:00am

○ 目的

米国におけるタミフルの小児への独占販売権が認可されてから1年を経過したことにより、他の医薬品7品目とともに、米国食品医薬品局(FDA)がその安全性に関する外部の意見を聴取するため評価を依頼したものの。

○ 結論

- ① 現時点で得られている事実からは、タミフルと死亡や精神神経症状との因果関係を示す証拠はないと考えられること。
- ② タミフルの使用による小児の有害事象を引き続き収集し、2年以内にその結果を小児諮問委員会に報告すること。ただし、約1年後に、その時点における入手可能な情報に基づき報告すること。
(注) 我が国では、年3回定期的に、薬事・食品衛生審議会の医薬品等安全対策部会に、すべての医薬品の有害事象について報告している。
- ③ 死亡や精神神経症状に関して、タミフルの添付文書を変更する必要はないとのFDAの考え方を支持すること。
- ④ 皮膚障害発生の可能性について、タミフルの添付文書に追記すること。

(注) わが国の添付文書にはすでに記載済み。

ロンドン、2005年11月17日
Doc. Ref. EMEA/385013/2005

プレスリリース
タミフルの安全性に関する欧州医薬品庁最新情報

インフルエンザの世界的流行の可能性については、現在、社会的関心が高く、欧州医薬品庁 (EMEA) はタミフル (オセルタミビル) に関する次の最新情報を提供したい。タミフルは、欧州連合 (EU) においては、1歳から13歳までの子供におけるインフルエンザ治療、及び14歳以上の青少年・成人におけるインフルエンザの予防・治療に対し承認されている抗ウイルス薬である。

インフルエンザの治療に関連して「自殺」と疑われた2症例 (2004年2月における17歳の少年と、2005年2月における14歳の少年に関するもの) が EMEA に報告された。両症例とも、当該青少年は異常/障害行動を表し、死亡に至った。今までのところ、タミフルの服用と精神神経症状 (幻覚、異常行動等) との間に因果関係は確認されていない。EMEA は、タミフルによる治療中に表れた精神神経症状の評価は、以下の理由で困難であると強調する。

- ー 通常、他の医薬品がタミフルと同時に服用されること。
- ー インフルエンザに罹患し高熱を有する患者は精神神経症状を呈することがあること。これは特に子供や高齢者に認められること。

すべての有害事象は当局の科学委員会 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (仮訳：薬事審査委員会) により継続的に監視され、評価される。

CHMP は、2005年11月14～17日の会合において、タミフルの製造販売業者 (ロシュ) に対し、タミフルが関連したすべての死亡症例報告を含め、重篤な精神神経症状に関する入手可能な全てのデータの安全性評価を累積して提供することを要求することを決定した。EMEA は、この評価結果に対して、声明を出す予定である。

以上



European Medicines Agency
Press office

London, 17 November 2005
Doc. Ref. EMEA/385013/2005

Press release
European Medicines Agency update on the safety of Tamiflu

A potential influenza pandemic remains currently of high public interest and the European Medicines Agency wants to provide the following update on Tamiflu (oseltamivir). Tamiflu is an antiviral approved in the European Union for the treatment of influenza in children between 1 and 13 years of age and for the prevention and treatment of influenza in adolescents over 13 years and adults.

Two cases of alleged 'suicide' associated with treatment of influenza (involving a 17-year-old boy in February 2004 and a 14-year-old boy in February 2005) were reported to the EMEA. In both cases the adolescents exhibited abnormal/disturbed behaviour, which led to their deaths. So far, no causal relationship has been identified between the use of Tamiflu and psychiatric symptoms (such as hallucination and abnormal behaviour). The EMEA stresses that the assessment of psychiatric events during Tamiflu treatment is difficult because:

- Other medicines are often taken at the same time as Tamiflu
- Patients with influenza and a high fever can show psychiatric symptoms. This is particularly relevant for children and elderly patients.

All adverse reactions are monitored and assessed by the Agency's scientific committee, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) on a continuous basis.

The CHMP, at its meeting of 14-17 November 2005, decided to request the Marketing Authorisation Holder (Roche) of Tamiflu to provide a cumulative safety review of all available data on serious psychiatric disorders, including all case reports with a fatal outcome where Tamiflu was involved. The EMEA will make a statement on the outcome of this evaluation.

--ENDS--

NOTES:

1. More information on Tamiflu is available in the European Public Assessment Report on the EMEA website, which can be found [here](#).
2. The EMEA has produced a summary report on the use of antivirals in case of pandemic influenza, which is available on the EMEA website [here](#).
3. This press release, together with other information on the work of the EMEA is available on the EMEA website: <http://www.emea.eu.int>.

Media enquiries only to:
Martin Harvey Allchurch
Tel. (44-20) 74 18 84 27, E-mail: press@emea.eu.int

(仮訳)

ロンドン、12月15日

Doc. Ref. : EMEA/420087/2005

プレスリリース

欧州医薬品庁はタミフルの安全性情報に変更がないことを勧告

欧州医薬品庁 (EMEA) は、タミフルの新規の安全性情報の検討の結果、タミフルの服用中に生じた精神神経障害に関連した新規の安全性シグナルは認められず、よって、タミフルの製品安全性情報を変更する必要はないと結論した。

EMEA の科学委員会である薬事審査委員会 (CHMP) は、2005 年 12 月 12～14 日に開催された会合において検討を行った。CHMP はロシュ社から提出された、これまでに得られた重篤な精神神経障害に関する安全性データを検討した。これは、2005 年 11 月に行われた CHMP からロシュへの要請を踏まえたものである。

タミフル (化学名はオセルタミビル) は EU 域内において、1 歳から 13 歳の小児におけるインフルエンザ治療、及び 14 歳以上の青少年・成人におけるインフルエンザの予防・治療に対し承認されている抗ウイルス薬である。CHMP は、2005 年 12 月 12～14 日の会合において、タミフルの 1 歳から 13 歳までの小児におけるインフルエンザの予防に対する適応の拡大について肯定する意見も表明した。

タミフルのすべての有害事象は、他のすべての医薬品と同様、定期的に監視・評価される。さらに、タミフルについては、2002 年 11 月にロシュ社から提供された安全性情報の評価に引き続き、EMEA の要請により 2003 年 2 月から精神神経障害の綿密な監視が行われている。2005 年 11 月にロシュ社により提出されたデータの評価を踏まえて、CHMP は精神神経障害の綿密な監視はこれまでと同様に続けていくべきであると結論した。

以上



European Medicines Agency
Press Office

London, 15 December 2005
Doc. Ref.: EMEA/420087/2005

Press release
European Medicines Agency recommends no changes
for Tamiflu safety information

A review by the European Medicines Agency (EMA) of new safety data for Tamiflu has concluded that there is no new safety signal relating to psychiatric disorders while taking Tamiflu and therefore no change to the product safety information of Tamiflu is needed.

The Agency's scientific committee, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), made the review at its 12-14 December 2005 meeting. The CHMP reviewed cumulative safety data submitted by Roche on serious psychiatric disorders. This follows a request made by the CHMP to Roche in November 2005.

Tamiflu (the scientific name is oseltamivir) is an antiviral approved in the European Union for the treatment of influenza in children between 1 and 13 years of age and for the prevention and treatment of influenza in adolescents over 13 years and adults. The CHMP also gave a positive opinion at the 12-14 December 2005 meeting to extend the use of Tamiflu to include prevention of influenza in children between 1 and 13 years.

All adverse reactions of Tamiflu are monitored and assessed on a routine basis, as for all medicinal products. In addition, close monitoring of psychiatric disorders has been in place for Tamiflu since February 2003 at the request of the EMA, following the evaluation of safety information provided by Roche in November 2002. Further to the evaluation of the data submitted by Roche in November 2005, the CHMP concluded that close monitoring of psychiatric disorders should continue.

--ENDS--

NOTES:

1. The November 2005 safety update statement can be found [here](#).
2. More information on Tamiflu is available in the European public assessment report on the EMA website, which can be found [here](#).
3. A summary of the CHMP opinion recommending extension of use to include prevention of influenza in children between 1 and 13 years of age can be found [here](#).
The EMA has produced a summary report on the use of antivirals in case of pandemic influenza, which is available on the EMA website [here](#).
4. This press release, together with other information on the work of the EMA is available on the EMA website: <http://www.emea.eu.int>.

Media enquiries only to:
Martin Harvey Allchurch
Tel. (44-20) 74 18 84 27, E-mail: press@emea.eu.int

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK
Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 74 18 84 09
E-mail: mail@emea.eu.int <http://www.emea.eu.int>

(登録:05.11.30)

■ ■ 日本小児科学会におけるタミフルに係わる事項についての
見解

平成 17 年 11 月 30 日
社団法人日本小児科学会
会長 衛藤 義勝

日本小児科学会はタミフルに関して予防接種・感染対策委員会にて討議した結果 下記の通りの見解を表明する。

米国 FDA (Food and Drug Administration) が発表した小児死亡例(いずれも日本における発症例で、平成 17 年 11 月日本小児感染症学会で報告された例も含まれている。FDA は、タミフルと報告された小児死亡との間に因果関係があるとは結論づけられない、との見解を示している)について、検討を行った。

得られた資料に記載されている死亡例に生じた事象は、タミフル未使用のインフルエンザにおいても国内外で同様の事象(急性死、精神/神経症状、脳症/脳炎症状、心筋炎、肺水腫、肺炎等)がみられるもの、あるいはインフルエンザによって基礎疾患が悪化した事象と考えられ得るもの、あるいは医学的資料が不十分で検討ができないものなどであり、現時点でタミフルとこれらの死亡についての因果関係が明らかなものはなかった。

我が国におけるタミフルの添付文書には、重大な副作用として精神・神経症状の記載が平成 16 年 5 月より追加されている。添付文書における副作用の記載は、一般に、治験によって得られた有害事象等の検討に基づいたものに加えて、市販後調査によって医師から提供された情報についてその因果関係を否定することが困難であるものも含め、厚生労働省担当部局とメーカーの協議に基づき、予防警告的な意味合いを持って適宜追加記載されているものである。

従って医学的因果関係が明らかになったものだけが含まれているわけではないという理解のもと、今後も我が国において十分な市販後調査が継続され、その結果が国内においても適切に公表されることを望むものである。

一般診療におけるタミフルの使用については、従来通り投与の適応や症状の経過観察等への注意が必要であるが、現時点ではその使用に対して改めて注意勧告などを行う状況ではないと考える。

以上

参考:

1. 米国の小児諮問委員会の提出資料
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/oc05.html#Pediatric>
2. 厚生労働省のリン酸オセルタミビル(商品名:タミフル)に関する Q&A (新型インフルエンザに関する Q&A の IV として掲載)
<http://www.mhlw.go.jp/>
3. 医薬品・医療用具等安全性情報 No.202
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/06/h0624-2/index.html>

医薬品・医療用具等 安全性情報

Pharmaceuticals
and
Medical Devices
Safety Information

No. 202

目次

1. 取り違えることによるリスクの高い医薬品に関する 安全対策について	3
2. 重要な副作用等に関する情報	8
❶ インフリキシマブ（遺伝子組換え）	8
❷ メシル酸イマチニブ	12
❸ リン酸オセルタミビル	16
3. 使用上の注意の改訂について（その156） クエン酸タンドスピロン他（5件）	20

この医薬品・医療用具等安全性情報は、厚生労働省において収集された副作用情報をもとに、医薬品・医療用具等のより安全な使用に役立てていただくために、医療関係者に対して情報提供されるものです。

医薬品・医療用具等安全性情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）又は厚生労働省ホームページ（<http://www.mhlw.go.jp/>）からも入手可能です。

また、NTTのファクシミリ通信網サービス「Fネット」を通じ、最近1年間の「医薬品・医療用具等安全性情報」がお手元のファクシミリから随時入手できます（利用者負担）。

「Fネット」への加入等についての問い合わせ先： ☎ 0120-161-011

平成16年（2004年）6月

厚生労働省医薬食品局

●連絡先

☎100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2

厚生労働省医薬食品局安全対策課

☎ 03-3595-2435（直通）
03-5253-1111（内線）2756, 2753
(Fax) 03-3508-4364

併用薬：シメチジン，テブレノン，ヒトインスリン（遺伝子組換え），酸化マグネシウム，フロセミド，塩酸ラニチジン

③ リン酸オセルタミビル

販売名（会社名）	タミフルカプセル75，同ドライシロップ3%（中外製薬）
薬効分類等	抗ウイルス剤
効能効果	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症

〈使用上の注意（下線部追加改訂部分）〉

[副作用
(重大な副作用)] 肺炎：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。
精神・神経症状：精神・神経症状（意識障害，異常行動，せん妄，幻覚，妄想，痙攣等）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投与を中止し，観察を十分にいき，症状に応じて適切な処置を行うこと。

〈参 考〉 企業報告

症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	備考
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
1	男 10代	インフルエンザウイルス感染症の疑い (なし)	150mg 3日間	<p>急性好酸球性肺炎</p> <p>投与1日前 投与開始日 38℃の発熱。市販のかぜ薬を服薬。</p> <p>投与3日目 (投与中止日) 呼吸器内科受診。肺炎，呼吸不全のため入院。 インフルエンザ確定検査実施，結果陰性。</p> <p>夜間，発熱（39℃）。ジクロフェナクナトリウム25mg挿肛。</p> <p>中止2日後 胸部CT上，両肺野にスリガラス陰影あり。気管支肺胞洗浄，経気管支肺生検施行。 気管支肺胞洗浄液：白血球数2230/mm³，好酸球75%。 経気管支肺生検：終末細気管支～肺胞道にリンパ球・マクロファージ・好酸球の浸潤あり。 検査所見より，急性好酸球性肺炎と診断。 DLST：本剤，ロキソプロフェンナトリウムとも陰性。</p> <p>夜，コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム125mg点滴にて治療。</p> <p>中止3日後 朝，コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム125mg点滴にて治療。</p> <p>中止4日後 朝，コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム125mg点滴にて治療。</p> <p>中止7日後 血液検査所見，胸部X線所見より肺炎の改善を認めて退院。</p>	企業報告

臨床検査値

	投与3日目	中止2日後	中止7日後
体温 (°C)	39.0	37.9	—
白血球数 (/mm ³)	12000	10400	7500
リンパ球 (%)	5.3	14.1	30.2
単球 (%)	6.1	10.9	6.8
好中球 (%)	84.7	71.7	62.1
好酸球 (%)	3.8	3.0	0.1
好塩基球 (%)	0.1	0.3	0.8
CRP (mg/dL)	3.38	1.97	<0.20

併用薬：ロキソプロフェンナトリウム，ジクロフェナクナトリウム

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	備考
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
2	男 70代	インフルエンザウイルス感染症の疑い (椎間板ヘルニア)	150mg 4日間	<p>間質性肺炎</p> <p>既往歴：肺炎（投与141日前から投与100日前まで治療）</p> <p>投与開始日 突然，発熱・悪寒・関節痛発現。インフルエンザウイルス感染症と診断（確定診断なし）。本剤150mg（分2），セラペプターゼ15mg（分3），クラリスロマイシン，アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン処方。当院受診後，院内にて本剤のみ内服。</p> <p>本剤服用2時間経過後より40℃の発熱発現（他の薬剤服用前）。</p> <p>以後，本剤を服用すると2時間後には約40℃の発熱発現。いずれもジクロフェナクナトリウム坐剤25mg挿入にて解熱。</p> <p>投与4日目（投与中止日） 発熱とともに咳，痰発現。呼吸苦も発現。本剤，セラペプターゼ投与中止。クラリスロマイシン，ジクロフェナクナトリウム坐剤投与中止。</p> <p>中止1日後 【胸部X線検査】全肺野びまん性に透過性低下，粒状～顆粒状陰影，両側胸水など間質性陰影を確認。SpO₂83%，血液ガスpH7.466，PaCO₂31.5mmHg，PaO₂47.3mmHgと著明な低酸素血症を認め入院。入院後，薬剤性肺炎と診断。塩酸ミノマイシンの投与開始。ステロイド（コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム200mg5日間）の点滴を開始したところ速やかに解熱。徐々にSpO₂も回復。</p> <p>DLST：本剤陰性。</p> <p>発熱軽快。</p> <p>中止3日後 発熱回復。インフルエンザ様症状も回復。</p> <p>中止5日後 コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム，塩酸ミノマイシン投与終了。</p> <p>中止6日後 プレドニゾン20mg経口投与開始。</p> <p>中止9日後 【胸部X線検査】胸水はほぼ消失，陰影も軽快。プレドニゾン15mgに減量。room airにてSpO₂96%と呼吸不全も改善。間質性肺炎軽快。</p> <p>中止10日後 退院。</p> <p>中止11日後 プレドニゾン10mgに減量。</p> <p>中止15日後 【胸部X線検査】胸水消失。間質性陰影もほぼ回復。</p>	企業報告

		中止16日後 プレドニゾロン5mgに減量。 中止22日後 プレドニゾロン投与終了。 中止23日後 【胸部X線検査】 間質性陰影は消失。回復。		
臨床検査値				
	投与開始日	中止1日後	中止5日後	中止9日後
体温(℃)	37.8	37.1	36.7	38.6
白血球数(/mm ³)	13700	6700	7000	6600
CRP(mg/dL)	22.98	23.48	2.63	0.76
SpO ₂ (%) [測定条件]	—	83 [room air]	93 [O ₂ 2Liter/nasal]	96 [room air]
併用薬：セラペプターゼ，クラリスロマイシン，アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン				

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	備考
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
3	男 10代	インフルエンザウイルス感染症 (なし)	37.5mg 1日間 ↓ 75mg 1日間	<p>意識レベルの低下</p> <p>投与開始日 午後より発熱39℃，咳なし，鼻水少し。インフルエンザウイルス感染症に対し本剤75mg(分2)投与処方。夕方本剤服用。</p> <p>投与2日目(投与中止日) 朝夕本剤服用。解熱していたが，しんどくて横になっていた。気持ち悪くなり起きて洗面器で嘔吐し，そのまま意識状態が悪化。呼びかけに対して反応悪く，意識低下は3分くらい継続。後で本人に確認したところ，呼びかけは聞こえていたとのことであった。</p> <p>ふと意識が戻りトイレに行ったときには便秘があった。その後は徐々に回復。</p> <p>来院時には顔色不良だが意識は清明。神経学的な異常なし。念のため経過観察入院。血液検査，生化学検査実施，異常なし。</p> <p>中止1日後 点滴にて解熱傾向。その後嘔吐なく，退院。</p> <p>中止2日後 症状回復。</p>	企業報告
併用薬：アセトアミノフェン，フマル酸クレマスチン，塩酸ツロブテロール，カルボシステイン					

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	備考
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
4	女 10代	A型インフルエンザウイルス感染症 (なし)	150mg 5日間	<p>幻覚NOS</p> <p>投与開始日 朝咳あり。来院。体温39℃。鼻腔サンプルよりA型インフルエンザウイルス感染症と診断。本剤カプセル150mgの投与を夕方より開始。</p> <p>投与2日目 体温(39℃)の低下とともに同時に走り始め，窓から飛び降りようとした。母親が気づき抱き留めた。</p> <p>その後同様の状態の時，奇声を発した。</p> <p>投与3日目 前日と同様の状態で奇声を発していた。母親は熱にうなされたと理解していた。</p> <p>投与4日目 朝より解熱(37℃)となり前日のようなこと</p>	企業報告

			はなかった。
		投与5日目 (投与中止日)	来院時問題なし。朝の服用にて本剤服用中止。
		中止29日後	他の疾患にて再来院。この時も全く問題なし。
併用薬：塩酸チアラミド，リン酸ジヒドロコデイン，dl-塩酸メチルエフェドリン，マレイン酸クロルフェニラミン			



** 2005年10月改訂 (第13版)
* 2005年 7月改訂

日本標準商品分類番号
8 7 6 2 5

規制区分：指定医薬品
処方せん医薬品^{注1)}
貯法：室温保存
使用期限：5年
(外箱に表示の使用
期限内に使用するこ
と)

抗インフルエンザウイルス剤

タミフルカプセル75
TAMIFLU[®]

リン酸オセルタミビルカプセル

承認番号	21200AMY00238
薬価収載	2001年2月(治療) (健保等一部限定適用)
販売開始	2001年2月
効能追加	2004年7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. 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	
成分 (1カプセル中)	有効成分 ・含有量	リン酸オセルタミビル 98.5 mg (オセルタミビルとして 75 mg)
	添加物	内容物：部分アルファー化デンプン、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		
長径	約17.8 mm	
平均重量	約230 mg	

【効能・効果】

OA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、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。
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

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

通常、成人及び13歳以上の小児には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。

＜参考＞

	治療	予防
対象	成人及び体重37.5 kg以上の小児	成人及び13歳以上の小児
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

＜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)

注1) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

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調査 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）ドライシロップ剤（1～12 歳の幼小児）の承認時までの調査 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）

(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) 肝炎、肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、Al-Pの著しい上昇等を伴う肝炎、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）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）（頻度不明）：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）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、異常が認められた場合には投与を中止し、観察を十分に行い、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。

カプセル剤

	頻度不明 ^{注2)}	0.5%以上
* 皮膚	発疹、蕁麻疹、紅斑（多形紅斑を含む）、痒痒感、皮下出血	
消化器	口唇炎・口内炎（潰瘍性を含む）、血便、メレナ、吐血、消化性潰瘍	腹痛 (6.8%)、下痢 (5.5%)、嘔気 (3.9%)、嘔吐、腹部膨満、便異常、口内不快感、食欲不振
精神神経系	興奮、振戦、しびれ、嗜眠	頭痛、傾眠、不眠症、めまい
* 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		AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、Al-Pの上昇
腎臓	血尿	蛋白尿陽性
血液		好酸球増加
呼吸器	気管支炎、咳嗽	
眼	眼の異常（視野障害、霧視、複視、眼痛等）	
* その他	疲労、発熱、低体温、浮腫	血中ブドウ糖増加、背部痛、胸痛

ドライシロップ剤

	頻度不明 ^{注2)}	5%以上	5%未満
* 皮膚	蕁麻疹、紅斑（多形紅斑を含む）、痒痒感、皮下出血		
消化器	口唇炎・口内炎（潰瘍性を含む）、血便、メレナ、吐血、消化性潰瘍	嘔吐 (24.3%)、下痢 (20.0%)	軟便、腹痛、嘔気
精神神経系	嗜眠		
* 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) 上昇	AST (GOT) 上昇
眼	眼の異常（視野障害、霧視、複視、眼痛等）、結膜炎		
* その他	耳の障害（灼熱感、耳痛等）、発熱、低体温、浮腫		鼻出血

注2) 国内外の臨床試験又は自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。

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＞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。[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。]

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未満の幼小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. 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) 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。
- (5) 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。
- (6) 国内外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。
- (7) 幼若ラットの単回経口投与毒性試験において、7日齢ラットでは1000mg/kgで3/14例、700mg/kgで2/14例の死亡例があったが、14日齢のラットではいずれの用量においても死亡例はみられなかった。
- (8) 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、7日齢、14日齢、24日齢、42日齢ラットに1000mg/kg投与し、7日齢で7/56例、14日齢で1/28例の死亡例がみられたが、24日齢、42日齢のラットではいずれも死亡例はみられなかった。オセルタミビルの脳での暴露量は、42日齢のラットと比較して7日齢では1500倍、14日齢では650倍と高かったが、24日齢では2倍程度であった。

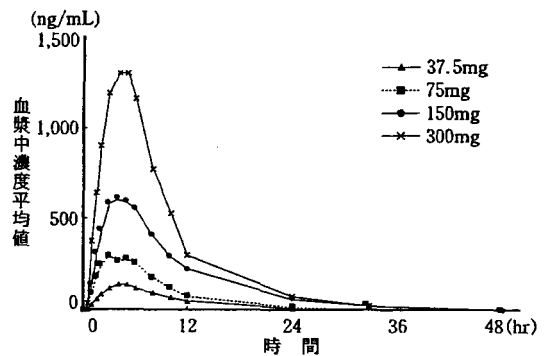
【薬物動態】

1. 血中濃度

<日本人における成績>¹⁾

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)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。

健康成人男子における活性体の血漿中濃度



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)
37.5	1,652 ± 203	150 ± 35	4.3 ± 0.8	7.0 ± 2.4
75	3,152 ± 702	360 ± 85	4.1 ± 1.2	6.4 ± 3.7
150	7,235 ± 515	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

<日本人と外国人における比較成績>²⁾

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日間反復投与*(食後投与)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トラフ値は以下のとおりであった。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AUC₀₋₁₂及びC_{max}は同様であり、人種間における差は認められなかった。また、トラフ濃度の推移から活性体は投与開始後3日以内に定常状態に到達し、蓄積性は認められなかった。

投与開始7日目における活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC ₀₋₁₂ (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	598 ± 70.0	4.5 ± 0.8	9.0 ± 3.7

mean ± SD

活性体の血漿中濃度トラフ値

投与日	血漿中活性体濃度 (ng/mL)			
	75 mg 日本人	75 mg 白人	150 mg 日本人	150 mg 白人
3	162 ± 44.5	158 ± 39.4	301 ± 116	289 ± 87.8
5	163 ± 50.9	153 ± 49.5	325 ± 107	360 ± 73.8
6	168 ± 58.6	185 ± 30.1	344 ± 85.5	324 ± 82.5
7	163 ± 27.2	144 ± 35.7	326 ± 84.7	287 ± 56.7

mean ± SD

2. 腎機能障害者における薬物動態³⁾

<外国人における成績>

クレアチニンクリアランス (Ccr) 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 100 mg 1 日 2 回を 6 日間反復投与*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 日目における活性体の薬物動態パラメータ

Ccr値 (mL/分)	AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	Cl _{r0-12} (L/hr)
Ccr≤30	43,086±18,068	4,052±1,519	1.54±0.55
30<Ccr≤60	15,010±4,158	1,514±392	4.19±0.67
60<Ccr≤90	9,931±1,636	1,058±183	7.25±1.15
Ccr>90	4,187±630	494±80	17.50±2.78

mean±SD

3. 薬物相互作用⁴⁾

<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-∞}及びC_{max}の約 2 倍の増加が認められた。このことはアニオン型輸送過程を経て腎尿細管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ほど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、マクロライド系抗生物質、NSAIDs等) 及び心電図に影響を与える可能性のある薬剤 (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⁵⁾

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類において 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 % 以下の弱いものであった。(in vitro試験)

5. 代謝・排泄⁶⁻⁸⁾

<外国人における成績>^{6,7)}

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ミクロゾ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もほとんど影響を与えなかった。

※治療投与：成人及び体重 37.5 kg 以上の小児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。

予防投与：成人及び 13 歳以上の小児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。

(参考) 動物実験の結果⁸⁾

1. 分布

雌雄ラットに [¹⁴C]-オセルタミビル 20 mg/kg を単回経口投与した際、放射能は各組織に速やかに分布し、雌雄で類似していた。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、移行放射能は母体側血漿の約 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、血漿中と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^{9,10)}

<日本人における成績>⁹⁾

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 (JV15823) 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、リン酸オセルタミビルにより、罹病期間の短縮の他、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 ^{#1)}	インフルエンザ罹病期間 中央値 (95 % 信頼区間)
リン酸オセルタミビル	5 日間	122 例	70.0 時間 ^{#2)} (53.8-85.9)
プラセボ	5 日間	130 例	93.3 時間 (73.2-106.2)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量：
オセルタミビルとして 1 回 75 mg 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価の上昇により判定した。
#2) p=0.0216 (プラセボとの比較)

2 % 以上の発現率で生じた全ての有害事象は以下の通りであった。本表に示した有害事象が必ずしも副作用を意味しない、また、患者の特性や他の要因が臨床試験とは異なるため、これらの結果から、実際の診療状況における副作用の発現率を予測することは出来ない。

国内治療試験で発現した
主な有害事象 (2 % 以上)

有害事象	プラセボ n=159	リン酸オセルタミビル n=154
腹痛 ^{#1)}	19 (11.9%)	17 (11.0%)
下痢	24 (15.1%)	13 (8.4%)
嘔吐	7 (4.4%)	9 (5.8%)
嘔気 ^{#2)}	9 (5.7%)	8 (5.2%)
ALT (GPT) 増加	6 (3.8%)	5 (3.2%)
口内炎	1 (0.6%)	4 (2.6%)
γ-GTP増加	5 (3.1%)	4 (2.6%)
Al-P増加	3 (1.9%)	4 (2.6%)
アルブミン尿陽性	2 (1.3%)	4 (2.6%)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量；
オセルタミビルとして 1 回 75 mg を 1 日 2 回
発現件数 (%)
#1) 腹痛は上腹部痛を含む。
#2) 嘔気は悪心を含む。

<外国人における成績>¹⁰⁾

欧米と南半球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 ^{#1)}	インフルエンザ罹病期間 中央値 (95 % 信頼区間)
リン酸オセルタミビル	5 日間	301 例	78.2 時間 ^{#2)} (72.0-88.0)
プラセボ	5 日間	309 例	112.5 時間 (101.5-119.9)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量；
オセルタミビルとして 1 回 75 mg 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価の上昇により判定した。
#2) p<0.0001 (プラセボとの比較)

リン酸オセルタミビルにより、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。

国外治療試験で発現した
主な有害事象（1%以上）

有害事象	プラセボ n=716	リン酸オセルタミビル n=724
嘔気	48 (6.7%)	97 (13.4%)
嘔吐	21 (2.9%)	68 (9.4%)
下痢	70 (9.8%)	48 (6.6%)
めまい ^{#1)}	29 (4.1%)	22 (3.0%)
気管支炎	15 (2.1%)	17 (2.3%)
腹痛	16 (2.2%)	16 (2.2%)
頭痛	14 (2.0%)	13 (1.8%)
咳嗽	12 (1.7%)	9 (1.2%)
不眠症	6 (0.8%)	8 (1.1%)
疲労	7 (1.0%)	7 (1.0%)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量：
オセルタミビルとして1回75mgを1日2回
#1) 浮動性及び回転性眩暈

2. 予防試験成績¹¹⁻¹⁵⁾

<日本人における成績>¹¹⁾

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 (JV15824) 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例(発症率)

	プラセボ	リン酸オセルタミビル	p=0.0032 (95%信頼区間: 2.4%-12.0%)
対象例数	153	155	
感染症発症例(率) ^{#1)}	13 (8.5%)	2 (1.3%)	

注) リン酸オセルタミビルの用法・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

2%以上の発症率で生じた全ての有害事象は以下の通りであった。本表に示した有害事象が必ずしも副作用を意味しない、また、患者の特性や他の要因が臨床試験とは異なるため、これらの結果から、実際の診療状況における副作用の発症率を予測することは出来ない。

国内予防試験で発現した
主な有害事象（2%以上）

有害事象	プラセボ n=153	リン酸オセルタミビル n=155
腹痛 ^{#1)}	18 (11.8%)	18 (11.6%)
下痢	21 (13.7%)	13 (8.4%)
頭痛	9 (5.9%)	11 (7.1%)
嘔気 ^{#2)}	6 (3.9%)	9 (5.8%)
嘔吐	4 (2.6%)	7 (4.5%)
腹部膨満	3 (2.0%)	6 (3.9%)
鼻漏	3 (2.0%)	6 (3.9%)
悪寒	- (-)	4 (2.6%)
白血球増加	3 (2.0%)	4 (2.6%)
蛋白尿陽性	2 (1.3%)	4 (2.6%)
血中ブドウ糖増加	1 (<1%)	4 (2.6%)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量：
オセルタミビルとして1回75mgを1日1回
#1) 腹痛は上腹部痛を含む。
#2) 嘔気は悪心を含む。

<外国人における成績>¹²⁻¹⁵⁾

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症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例(発症率)

	プラセボ	リン酸オセルタミビル	p=0.0006 (95%信頼区間: 1.6%-5.7%)
対象例数	519	520	
感染症発症例(率) ^{#1)}	25 (4.8%)	6 (1.2%)	

注) リン酸オセルタミビルの用法・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接触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症患者接触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%、リン酸オセルタミビル投与群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%、リン酸オセルタミビル投与群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	
	健康成人 (18歳以上)		高齢者 (65歳以上) ^{#1)}	
対象	健康成人 (18歳以上)		高齢者 (65歳以上) ^{#1)}	
薬剤	プラセボ n=519	リン酸オセルタミビル n=520	プラセボ n=272	リン酸オセルタミビル n=276
年齢(歳) (平均)	18-64 (35.0)	18-65 (34.4)	64-96 (81.8)	65-96 (80.5)

#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	
	13歳以上		1歳以上	
対象	13歳以上		1歳以上	
薬剤	プラセボ n=461	リン酸オセルタミビル n=494	非予防群 n=392	予防群 n=416
年齢(歳) (平均)	12-85 (33.8)	13-82 (33.2)	1-83 (26.2)	1-80 (27.7)

プラセボを対照とした国外での二重盲検比較試験の42日間投与*において、2%以上の発症率で生じた全ての有害事象は以下の通りであった。有害事象はプラセボ投与群で973例中673例(69.2%)に、本剤投与群で986例中717例(72.7%)に発現した。

ワクチン非接種者におけるプラセボ投与群の有害事象は629例中458例(72.8%)、本剤投与群の有害事象は635例中487例(76.7%)に発現し、ワクチン接種者におけるプラセボ投与群の有害事象は344例中215例(62.5%)、本剤投与群の有害事象は351例中230例(65.5%)に発現した。

なお、本表に示した有害事象が必ずしも副作用を意味しない、また、患者の特性や他の要因が臨床試験とは異なるため、これらの結果から、実際の診療状況における副作用の発症率を予測することは出来ない。

国外予防試験で発現した
主な有害事象（2%以上）

有害事象	プラセボ n=973	リン酸オセルタミビル n=986
頭痛	243 (25.0%)	286 (29.0%)
疲労	104 (10.7%)	116 (11.8%)
鼻閉	112 (11.5%)	105 (10.6%)
嘔気	50 (5.1%)	92 (9.3%)
咽喉痛	85 (8.7%)	81 (8.2%)
咳嗽	86 (8.8%)	81 (8.2%)
鼻咽頭炎	67 (6.9%)	63 (6.4%)
上気道感染	51 (5.2%)	57 (5.8%)
疼痛	43 (4.4%)	52 (5.3%)
下痢	38 (3.9%)	49 (5.0%)
月経困難症	47 (4.8%)	47 (4.8%)
インフルエンザ	41 (4.2%)	46 (4.7%)
背部痛	36 (3.7%)	35 (3.5%)
腹痛	23 (2.4%)	30 (3.0%)
発熱	33 (3.4%)	28 (2.8%)
嘔吐	9 (0.9%)	27 (2.7%)
関節痛	35 (3.6%)	25 (2.5%)
鼻炎	16 (1.6%)	23 (2.3%)
消化不良	23 (2.4%)	22 (2.2%)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量： 発現件数 (%)
オセルタミビルとして1回75mgを1日1回

※ 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：成人及び13歳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、7～10日間投与である。

【薬効薬理】

1. *in vitro*抗ウイルス作用¹⁶⁾

リン酸オセルタミビル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。リン酸オセルタミビルの活性体は*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(実験室株IC₅₀：0.6～155 nM、臨床分離株IC₅₀：<0.35 μM)で阻害した。

2. *in vivo*抗ウイルス作用^{17)~19)}

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、リン酸オセルタミビルの経口投与(0.1～100 mg/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、ウイルスカ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、100 mg/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²⁰⁾

リン酸オセルタミビルの活性体はヒト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(IC₅₀：0.1～3 nM)、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²¹⁾

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0.34% (4/1,177例)、小児では4.5% (17/374例)であり、成人・青年及び小児を合わせた場合、1.4% (21/1,551例)であった。耐性ウイルスは全て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。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著しい感染性の低下が認められ、感染部位での増殖、伝播力は極めて低いと考えられる。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変異が認められている。

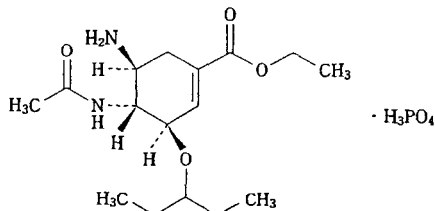
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：リン酸オセルタミビル

(Oseltamivir 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：C₁₅H₂₂N₂O₄ · H₃PO₄

分子量：410.40

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。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】

- 国内でのハイリスク群における有効性及び安全性を明らかにすること。
- 国内での高齢者における本薬の薬物動態を明らかにすること。
- B型インフルエンザウイルスに対する有効性及び安全性に関する情報を集積し、規制当局に報告すること。
- 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、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)～8) 社内資料
- 9) 柏木征三郎, 他: 感染症学雑誌 74: 1044, 2000
- 10) 社内資料
- 11) 柏木征三郎, 他: 感染症学雑誌 74: 1062, 2000
- 12)～16) 社内資料
- 17) Sidwell R. W., et al.: Antiviral Res. 37: 107, 1998
- 18) Mendel D. B., et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 42: 640, 1998
- 19)～21) 社内資料

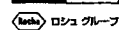
****【文献請求先】**

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

 ロシュグループ

®登録商標

84003543/84003848



日本標準商品分類番号	
87625	
承認番号	21400AMY00010
薬価収載	2002年 4月
販売開始	2002年 7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

リン酸オセルタミビルドライシロップ

規制区分:	指定医薬品 処方せん医薬品 ^{※1}
貯法:	室温保存 (25℃をこえないことがのぞましい。)
注意:	開栓後は【取扱い上の注意】の項参照。
使用期限:	2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. 本剤の予防効能での使用は推奨されていない。

【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	リン酸オセルタミビル 39.4 mg (オセルタミビルとして 30 mg)
	添加物	D-ソルビトール、キサンタンガム、クエン酸二水素ナトリウム、酸化チタン、安息香酸ナトリウム、サッカリンナトリウム、デキストリン、プロピレングリコール、アラビアゴム、エチルパニリン、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。本品は用時懸濁するとき、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

＜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、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。
2. 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）。
3. 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無い。
4. 本剤は細菌感染症には効果が無い（「重要な基本的注意」の項参照）。

【用法・用量】

通常、成人にはオセルタミビルとして1回75mgを1日2回、5日間、用時懸濁して経口投与する。
通常、小児にはオセルタミビルとして、1回2mg/kg（ドライシロップ剤として66.7mg/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75mg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. 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。

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

Ccr：クレアチンクリアランス

【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) 本剤1g（オセルタミビルとして30mg）中に、ソルビトール（果糖の前駆物質）が約857mg含有されているので、遺伝性果糖不耐症の患者に投与する場合には注意すること。
3. 副作用

カプセル剤の承認時までの調査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）ドライシロップ剤（1～12歳の小児）の承認時までの調査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）

 - (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。

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること