

抗インフルエンザウイルス薬添付文書

- ・オセルタミビルリン酸塩カプセル・・・p1
- ・オセルタミビルリン酸塩ドライシロップ・・・p7
- ・ザナミビル水和物ドライパウダーインヘラー・・・p12
- ・アマンタジン塩酸塩製剤・・・p18

**2009年9月改訂(第20版)
*2009年7月改訂



日本標準商品分類番号
87625

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

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



規制区分: 処方せん医薬品^{※1}
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)

【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な対応として、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	
成分 (1カプセル中)	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)
	添加物	内容物: 部分アルファー化デンプン、ポピドン、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	
平均質量	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、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
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)。

注1) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

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75mg 1日2回	1回75mg 1日1回
10<Ccr≤30	1回75mg 1日1回	1回75mg 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て＜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) 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、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。

カプセル剤

	頻度不明 ^{※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、不正子宮出血	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 ^{※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		

	頻度不明 ²⁾	5%以上	5%未満
その他	耳の障害(灼熱感、耳痛等)、発熱、低体温、浮腫、不正子宮出血		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＞、【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。[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)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と比較して、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、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。

** (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、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。

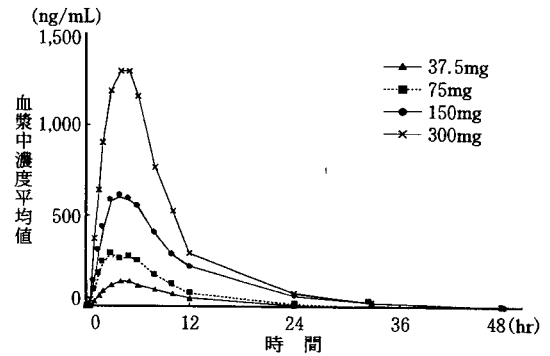
【薬物動態】

1. 血中濃度

＜日本人健康成人における成績＞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。

日本人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)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＞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AUC_{0-∞}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-∞} (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)			
	75mg 日本人	75mg 白人	150mg 日本人	150mg 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(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日間反復投与*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 _{TR-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¹⁾

<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、AUC₀₋₁₂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のある薬物(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²⁾

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³⁻⁵⁾

<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マイ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37.5kg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。

(参考)動物実験の結果

1. 分布⁸⁾

雌雄ラットに[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、雌雄で類似していた。消化管を除く肝臓、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⁹⁾

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、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^{10,11)}

<日本人における成績>¹²⁾

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、オセルタミビルリン酸塩により、罹病期間の短縮の他、重症度の低下、ウイルスカ価の減少、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 ¹³⁾	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 ¹⁴⁾ (53.8-85.9)
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	オセルタミビルリン酸塩 n=154
腹痛 ¹⁵⁾	19(11.9%)	17(11.0%)
下痢	24(15.1%)	13(8.4%)
嘔吐	7(4.4%)	9(5.8%)
嘔気 ¹⁶⁾	9(5.7%)	8(5.2%)
ALT(GPT)増加	6(3.8%)	5(3.2%)

有害事象	プラセボ n=159	オセルタミビルリン酸塩 n=154
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)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)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>^{11,17)}

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 ¹⁸⁾	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 ¹⁹⁾ (72.0-88.0)
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。

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	オセルタミビルリン酸塩 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 ²⁰⁾	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)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)浮動性及び回転性眩暈

2. 予防試験成績^{11,17)}

<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	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	
感染症発症例(率) ²¹⁾	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	オセルタミビルリン酸塩 n=155
腹痛 ²²⁾	18(11.8%)	18(11.6%)
下痢	21(13.7%)	13(8.4%)
頭痛	9(5.9%)	11(7.1%)
嘔気 ²³⁾	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)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)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>^{12,14-17)}

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	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	
感染症発症例(率)* ¹⁾	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%、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)* ¹⁾	
薬剤	プラセボ n=519	オセルタミビルリン酸塩 n=520	プラセボ n=272	オセルタミビルリン酸塩 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	
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	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	オセルタミビルリン酸塩 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) オセルタミビルリン酸塩の用法・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 (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²⁾⁻¹⁰⁾

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 (0.1~100 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、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¹¹⁾

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: 0.1~3 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

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。

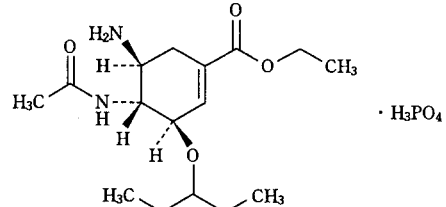
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: オセルタミビルリン酸塩

(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: C₁₆H₂₆N₂O₈ · 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。
- 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】

- 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)
- 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)
- 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)
- 社内資料: 腎排泄型薬剤 (シメチジン/プロベネシド) との薬物相互作用 (国外: WP15728)
- 社内資料: 血漿蛋白質との結合 (*in vitro*試験)
- 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)
- 社内資料: 薬物相互作用 (CYP450)
- 社内資料: 動物実験: 分布 (臓器、組織内濃度)
- 社内資料: 動物実験: 乳汁中への移行
- 鈴木征三郎, 他: 感染症学雑誌 74: 1044, 2000
- 社内資料: 第Ⅲ相治療試験の有効性のまとめ (国外: WV15670/15671/15730)
- 社内資料: 第Ⅲ相治療及び予防試験の安全性のまとめ (国外: WV15670/15671/15730/15707/15812/15819, WV15673/15697/15708/15825)
- 鈴木征三郎, 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：WV15825）
- 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-pharm.co.jp>

製造販売元



ロシュグループ

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

®F. ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標
84008624/84008625

* * 2009年9月改訂 (第19版)
* 2009年7月改訂



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®

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 ^(注1)
* 貯法:	室温保存
* 注意:	開栓後は【取扱上の注意】の項参照。
* 使用期限:	3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な対応として、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. 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	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、シヨ糖脂肪酸エステル、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 10 g 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

＜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。

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

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ない。
4. 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。
通常、小児には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。

＜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。

クレアチニンクリアランス (mL/分)	投与方法
Ccr > 30	1回75 mg 1日2回
10 < Ccr ≤ 30	1回75 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

【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) 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)、中毒性表皮壊死症 (Lydell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 (Lydell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、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。

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

	頻度不明 ^{注2)}	0.5%以上
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、不正子宮出血	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、不正子宮出血		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>、【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。[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 8.1 kg 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 200 mg 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) 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と比較して、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) 幼若ラットの単回経口投与と毒性試験において、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) 幼若ラットの単回経口投与と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】

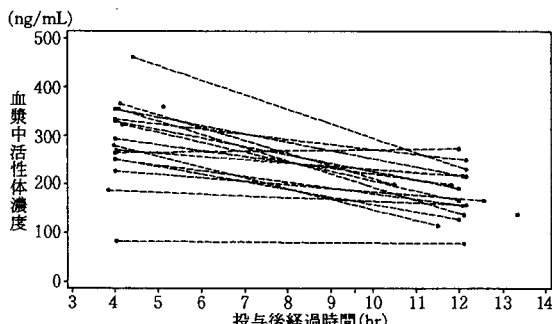
1. 小児における薬物動態
 <日本人における成績>¹⁾

国内第Ⅱ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活性体の投与後4時間及び12時間における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12hr値はいずれの年齢層においても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	264.0	328.6	354.8	306.9
	標準偏差	56.0	30.8	81.2	66.7
	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
	CV	21.2	9.4	22.9	21.7
	90%信頼区間	222.9-305.1	299.3-357.9	259.2-450.3	277.6-336.1
12hr	例数	8	5	2	15
	平均	170.4	165.4	240.5	178.1
	標準偏差	31.6	40.7	13.4	40.4
	中央値	162.5	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
	CV	18.6	24.6	5.6	22.7
	90%信頼区間	149.2-191.6	126.6-204.2	180.5-300.5	159.7-196.4

日本人患児における定常状態での血漿中活性体濃度-時間プロット



<外国人における成績>²⁾

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6例)に分け、本剤を食後に2.0~3.9 mg/kgを単回経口投与したとき、1~2歳における活性体のAUC₀₋₁₂は2,810 ng·hr/mLで3~5歳に比較して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AUC₀₋₁₂は年齢13~18歳のグループと比較し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)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)

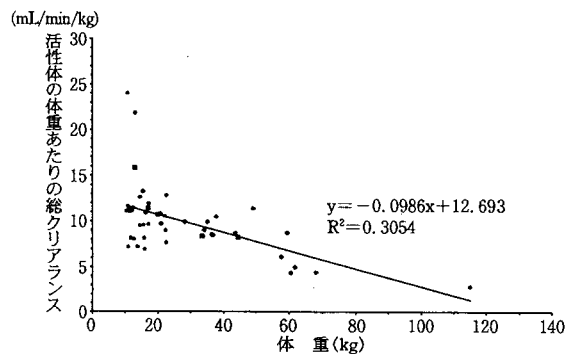
小児グループ(例数)	AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
1~2歳 ^{a)} (12)	2,810±871	121±51	5.6±2.2	14.9±7.3
3~5歳 ^{a)} (12)	3,350±678	179±73	5.0±2.3	11.3±5.5
5~8歳(6)	2,746±368	183±36	3.7±0.5	8.8±2.0
9~12歳(6)	3,208±394	231±46	3.7±0.5	7.8±1.8
13~18歳(6)	4,534±929	319±76	4.3±0.8	8.1±2.2

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に補正したものの

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 ₀₋₁₂ (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±6.86
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

小児の体重と総クリアランスの相関性



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群別固定用量として設定された。

2. 国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)³⁾

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)及び定常状態への補正を行った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値の分布の範囲内であった。

3. 剤形間の生物学的同等性(国外成績)⁴⁾

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同等性試験成績より、両剤は同等であることが示された。

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)

剤形	AUC ₀₋₁₂ (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

<日本人における成績>

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 ₀₋₁₂ (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⁹⁾

<外国人における成績>

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

Cr 値 (mL/分)	AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	Cl _{CR-12} (L/hr)
Cr ≤ 30	43,086 ± 18,068	4,052 ± 1,519	1.54 ± 0.55
30 < Cr ≤ 60	15,010 ± 4,158	1,514 ± 392	4.19 ± 0.67
60 < Cr ≤ 90	9,931 ± 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¹⁾

<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ドとの併用により腎クリアランスの低下、AUC₀₋₁₂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管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のある薬物 (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。

7. 蛋白結合率⁹⁾

オセルタミビル及びその活性体のヒト、ラット、ウサギ及びヒト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

8. 代謝・排泄^{9),10)}

<外国人における成績>^{9),10)}

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与えなかった。

※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。

(参考) 動物実験の結果

1. 分布¹⁰⁾

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、標的組織の一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はほぼ完全に消失した。

2. 乳汁中移行¹⁰⁾

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】

<日本人における成績>¹¹⁾

国内で実施された小児 (1 ~ 12 歳) を対象とした第 II 相臨床試験 (JV16284) 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 (咳、鼻症状が改善し、体温 37.4 °C 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、投薬中の体温が 37.8 °C 未満に回復するまでの時間は 21.3 時間 (中央値) であり、平熱 (37.4 °C 以下) に回復するまでの時間は 35.3 時間 (中央値) であった。

国内で実施された小児を対象とした第 II 相臨床試験において、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	オセルタミビルリン酸塩 n=70
嘔吐	22 (31.4)
下痢	19 (27.1)
ALT (GPT) 増加	4 (5.7)
軟便	3 (4.3)
結膜炎	3 (4.3)
AST (GOT) 増加	3 (4.3)
腹痛	2 (2.9)
中耳炎	2 (2.9)
口タウウイルス胃腸炎	2 (2.9)
好中球数減少	2 (2.9)

注) オセルタミビルリン酸塩の用法・用量: 発現件数 (%)
オセルタミビルとして 1 回 2 mg/kg を 1 日 2 回

<外国人における成績>^{11),12)}

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 (咳、鼻症状が改善し、体温 37.2 °C 以下、罹病前の日常生活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=353	オセルタミビルリン酸塩 n=342
嘔吐	30 (8.5)	49 (14.3)
中耳炎 ^{*)}	50 (14.2)	37 (10.8)
下痢	37 (10.5)	30 (8.8)
嘔気	14 (4.0)	13 (3.8)
腹痛 ^{*)}	13 (3.7)	12 (3.5)
鼻出血	9 (2.5)	10 (2.9)
軟便	7 (2.0)	7 (2.0)
肺炎	11 (3.1)	7 (2.0)
耳痛	3 (0.8)	5 (1.5)
関節痛	8 (2.3)	5 (1.5)
気管支炎	5 (1.4)	4 (1.2)
鼓膜障害	6 (1.7)	4 (1.2)
皮膚炎	7 (2.0)	4 (1.2)

注) オセルタミビルリン酸塩の用法・用量: 発現件数 (%)
オセルタミビルとして 1 回 2 mg/kg を 1 日 2 回

#1) 中耳炎は急性中耳炎を含む。
#2) 腹痛は上腹部痛を含む。

国外において慢性喘息合併患児 (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、目標症例数 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 4.7 % であった。

【薬効薬理】

1. *in vitro* 抗ウイルス作用¹⁰⁾

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 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^{11),12)}

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 ~ 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, 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¹⁰⁾

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 ~ 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

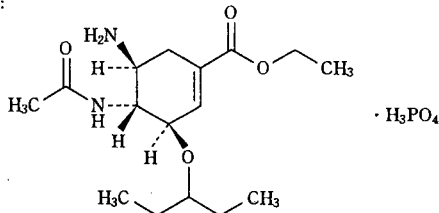
国外及び国内臨床試験における本剤に対する耐性ウイルスの出現率は成人及び青年では 0.32 % (4/1,245 例)、1 ~ 12 歳の小児では 4.1 % (19/464 例) であった。耐性ウイルスは全て A 型ウイルスに由来し、B 型では出現が認められなかった。耐性を獲得したウイルスでは、マウス及びフェレットにおいて感染性の低下が認められ、感染部位での増殖、伝播力は低いと考えられる。耐性を獲得したウイルスでは、ノイラミニダーゼのアミノ酸変異が認められている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: 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：C₁₄H₁₉N₃O₄ · 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

【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：健康小児及び成人における薬物動態の比較
（国外：WV15758, NP15826）
- 4) 社内資料：体重別単回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) 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）
- 7) 社内資料：腎排泄型薬剤（シメチジン/プロベネシド）との薬物相互作用
（国外：WP15728）
- 8) 社内資料：血漿蛋白質との結合（*in vitro*試験）
- 9) 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）
- 10) 社内資料：薬物相互作用（CYP450）
- 11) 社内資料：動物実験：分布（臓器、組織内濃度）
- 12) 社内資料：動物実験：乳汁中移行
- 13) Whitley R. J., et al.: *Pediatr. Infect. Dis. J.* 20: 127, 2001
- 14) 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）
- 15) 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
- 16) Sidwell R. W., et al.: *Antiviral Res.* 37: 107, 1998
- 17) Mendel D. B., et al.: *Antimicrob. Agents Chemother.* 42: 640, 1998
- 18) 社内資料：動物モデルにおける効果：ニフトリ感染モデル
- 19) 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-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

Roche ロシュグループ

®F. ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

84007520/84007521