

(新聞発表用)

輸入

1	販 売 名	タミフルカプセル 75
2	一 般 名	リン酸オセルタミビル
3	申 請 者 名	中外製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 カプセル中 有効成分 リン酸オセルタミビル 98.5mg (オセルタミビルとして 75mg) 含有
5	用 法 ・ 用 量	<u>1. 治療に用いる場合</u> 通常、成人及び体重 37.5kg 以上の小児にはオセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与する。 <u>2. 予防に用いる場合</u> 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 75mg を 1 日 1 回、7～10 日間経口投与する。
6	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
7	備 考	本薬は A 型及び B 型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを特異的に阻害する抗インフルエンザ薬である。 取扱い区分：新効能および新用量医薬品 添付文書（案）を別紙として添付 (輸入先国：スイス、輸入先業者：F. Hoffmann-La Roche Ltd.)

添付文書（案）

規制区分： 指定医薬品
要指示医薬品^{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製剤

日本標準商品分類番号	
87625	
	カプセル75
承認番号	21200AMY00238
薬価収載	2001年2月
販売開始	2001年2月
効能追加	200〇年〇月

注1) 注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

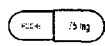
【警告】

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. 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患者

【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98.5mg (オセルタミビルとして75mg)
	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】

〇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. 本剤の使用にあたっては、抗ウイルス薬の投与がA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の全ての患者に対しては必須ではないことを踏まえ、患者の状態を十分観察した上で、本剤の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の患者
 - (3) 代謝性疾患の患者（糖尿病等）
 - (4) 腎機能障害のある患者（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞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37.5kg以上の小児にはオセルタミビルとして1回75mg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75mg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37.5kg以上の小児	成人及び13歳以上の小児
投与方法	1回75mg 1日2回	1回75mg 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) 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. 成人の腎機能障害のある患者では、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のある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）

高度の腎機能障害のある患者（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び「重要な基本的注意」の項参照）

2. 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患者で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、患者の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。

(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)、そう痒感	
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)	
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	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)、そう痒感		

	頻度不明 ^{注2)}	5%以上	5%未満
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)		
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)		
その他	耳の障害 (灼熱感、耳痛等)、結膜炎、発熱、低体温		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、患者の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。

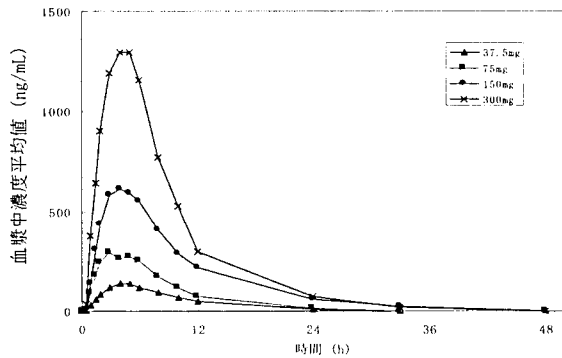
【薬物動態】

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)			
	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 (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100mg 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)	Clr ₀₋₁₂ (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

* 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。

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^{6,7)}

<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。

(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 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 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^{9), 10)}

<日本人における成績>⁹⁾

日本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	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>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)

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) 浮動性及び中程度の眩暈

2. 予防試験成績¹¹⁻¹⁵⁾

<日本人における成績>¹¹⁾

日本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	
対象例数	153	155	p=0.0032 (95%信頼区間: 2.4%-12.0%)
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) 発熱及び病状が2%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	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） ^{*)}	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

*) 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原検出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。

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	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)

*) 約80%の高齢者がワクチン接種を受け、約1%の高齢者が慢性呼吸器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	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%)

有害事象	プラセボ n=973	リン酸オセルタミビル n=986
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

オセルタミビルとして1回75mgを1日1回

発現件数 (%)

【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: 0.6~155nM、臨床分離株 IC₅₀: <0.35µM) 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 (0.1~100mg/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: 0.1~3nM)、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。

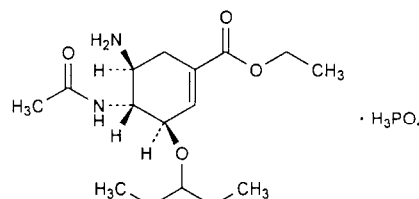
【有効成分に関する理化学的知見】

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: C₁₆H₂₈N₂O₄ · 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°C (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】

1. 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。
2. 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。
3. 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。
4. 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)

【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
〒104-8301 東京都中央区京橋 2-1-9
電話 : 0120-189706
Fax : 0120-189705

