

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

抗インフルエンザウイルス剤

オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」

オセルタミビルDS3%「サワイ」

OSELTAMIVIR Capsules [SAWAI]

OSELTAMIVIR Dry Syrup [SAWAI]

オセルタミビルリン酸塩製剤

剤形	カプセル75mg：硬カプセル剤 DS3%：ドライシロップ
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^注 注)注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	カプセル75mg：1カプセル中オセルタミビルリン酸塩98.5mg(オセルタミビルとして75mg)含有 DS3%：1g中オセルタミビルリン酸塩39.4mg(オセルタミビルとして30mg)含有
一般名	和名：オセルタミビルリン酸塩(JAN) 洋名：Oseltamivir Phosphate(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2018年2月15日 薬価基準収載年月日：2018年6月15日 販売開始年月日：2018年9月5日
製造販売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-7708-8966 医療関係者向け総合情報サイト： https://med.sawai.co.jp/

本IFは2023年3月改訂(DS)、2023年5月改訂(カプセル)の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	38
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	38
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	38
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	38
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	38
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	38
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	39
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	40
1. 販売名	3	8. 副作用	40
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	42
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	42
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	42
5. 化学名(命名法)又は本質	4	12. その他の注意	42
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	IX. 非臨床試験に関する項目	44
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理試験	44
1. 物理化学的性質	5	2. 毒性試験	44
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	45
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	1. 規制区分	45
IV. 製剤に関する項目	6	2. 有効期間	45
1. 剤形	6	3. 包装状態での貯法	45
2. 製剤の組成	7	4. 取扱い上の注意	45
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	5. 患者向け資材	45
4. 力価	7	6. 同一成分・同効薬	45
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	7. 国際誕生年月日	46
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	46
7. 調製法及び溶解後の安定性	13	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	46
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	13	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	46
9. 溶出性	14	11. 再審査期間	46
10. 容器・包装	15	12. 投薬期間制限に関する情報	46
11. 別途提供される資材類	16	13. 各種コード	46
12. その他	16	14. 保険給付上の注意	47
V. 治療に関する項目	17	XI. 文献	48
1. 効能又は効果	17	1. 引用文献	48
2. 効能又は効果に関連する注意	17	2. その他の参考文献	49
3. 用法及び用量	17	XII. 参考資料	50
4. 用法及び用量に関連する注意	18	1. 主な外国での発売状況	50
5. 臨床成績	19	2. 海外における臨床支援情報	50
VI. 薬効薬理に関する項目	26	XIII. 備考	51
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	26	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たっての参考情報	51
2. 薬理作用	26	2. その他の関連資料	52
VII. 薬物動態に関する項目	27		
1. 血中濃度の推移	27		
2. 薬物速度論的パラメータ	32		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	33		
4. 吸収	33		
5. 分布	33		
6. 代謝	34		
7. 排泄	34		
8. トランスポーターに関する情報	35		
9. 透析等による除去率	35		
10. 特定の背景を有する患者	35		
11. その他	37		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

オセルタミビルカプセル75mg/DS3%「サワイ」は、オセルタミビルリン酸塩を含有する抗インフルエンザウイルス剤である。

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法並びに規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

	オセルタミビルカプセル75mg 「サワイ」	オセルタミビルDS3% 「サワイ」
承認申請に際し準拠した通知名	平成26年11月21日 薬食発1121第2号	
承認	2018年2月	2018年2月
上市	2018年9月	2018年9月

2018年6月に「A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の予防」の効能・効果及び用法・用量が追加承認された。(X. -9. 参照)

2. 製品の治療学的特性

- 1) 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。¹⁾(VI. -2. 参照)
- 2) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、肺炎、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、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)、急性腎障害、白血球減少、血小板減少、精神・神経症状、異常行動、出血性大腸炎、虚血性大腸炎が報告されている。(VIII. -8. 参照)

3. 製品の製剤学的特性

- 1) カプセルサイズは3号カプセルである。[カプセル75mg] (IV. -1 参照)
- 2) カプセル本体に成分名と含量を印字している。[カプセル75mg] (IV. -1 参照)
- 3) PTPシートに1カプセル単位で成分名と含量を記載している。[カプセル75mg]
- 4) フルーツミックス様芳香があり、添加剤由来の甘みを有する。[DS3%] (IV. -1 参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2023年8月1日時点)

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

1) 承認条件

●オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」

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。

●オセルタミビルDS3%「サワイ」

該当しない

2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」

オセルタミビルDS 3%「サワイ」

2) 洋名

OSELTAMIVIR Capsules [SAWAI]

OSELTAMIVIR Dry Syrup [SAWAI]

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

オセルタミビルリン酸塩(JAN)

2) 洋名(命名法)

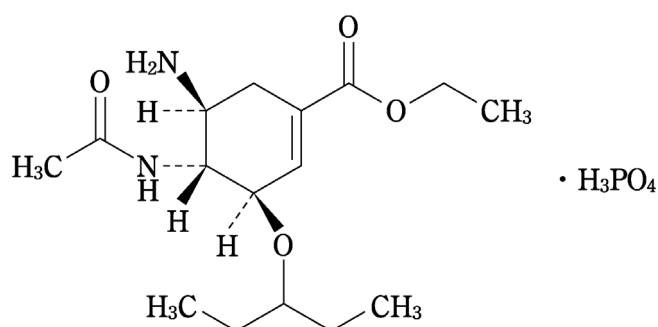
Oseltamivir Phosphate(JAN)

Oseltamivir(INN)

3) ステム(stem)

-vir : 抗ウイルス薬

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{16}H_{28}N_2O_4 \cdot H_3PO_4$

分子量 : 410.40

II. 名称に関する項目

5. 化学名(命名法)又は本質

(-)-Ethyl(3*R*, 4*R*, 5*S*)-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)cyclohex-1-ene
-1-carboxylate monophosphate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

1) 外観・性状

白色～微黄白色の粉末又は塊のある粉末である。

2) 溶解性

水又はメタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

3) 吸湿性

吸湿性は認められない。

4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

6) 分配係数

該当資料なし

7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

<確認試験法>

1) 赤外吸収スペクトル測定法

2) リン酸塩の定性反応

<定量法>

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目


1. 剤形

1) 剤形の区別

- オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」
硬カプセル剤
- オセルタミビルDS 3%「サワイ」
ドライシロップ

2) 製剤の外観及び性状

●オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」

外形	
性状	頭部：淡黄色不透明 胴部：明るい灰色不透明 内容物：白色～微黄白色の粉末又は塊のある粉末
全長(mm)	16.0
重量(mg)	約180
カプセル号数	3

●オセルタミビルDS 3%「サワイ」

性状	白色～淡黄色の顆粒又は塊のある顆粒である。 本品10gに水40mL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。
----	--

フルーツミックス様芳香、添加剤由来の甘みを有する。

3) 識別コード

該当しない

4) 製剤の物性

●オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により質量偏差試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局一般試験法 溶出試験法の項により試験を行うとき、規格に適合する。

●オセルタミビルDS 3%「サワイ」

溶出性：日局一般試験法 溶出試験法の項により試験を行うとき、規格に適合する。

5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

●オセルタミビルカプセル 75mg「サワイ」

有効成分 [1カプセル中]		オセルタミビルリン酸塩 98.5mg (オセルタミビルとして75mg)
添加剤	カプセル 内容物	クロスカルメロースNa、タルク、部分アルファー化デンプン、ポビドン
	カプセル 本体	酸化チタン、酸化鉄、三二酸化鉄、ゼラチン、ラウリル硫酸Na

●オセルタミビルDS 3%「サワイ」

有効成分 [1g中]		オセルタミビルリン酸塩 39.4mg (オセルタミビルとして30mg)
添加剤		アセスルファムK、軽質無水ケイ酸、サッカリンNa、タウマチン、トウモロコシデンプン、乳糖、バニリン、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、l-メントール、香料

2) 電解質等の濃度

該当資料なし

3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

●オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」

1) 加速試験²⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

本製剤の[規格及び試験方法]により加速試験を実施する。

IV. 製剤に関する項目

試験条件及び検体

保存条件	40±1℃/75±5%RH	
保存期間	6ヵ月	
試験回数	3回/ロット	
保存形態	PTP包装	PTP(ポリ塩化ビニリデンフィルム/アルミニウム箔)/紙箱
ロット番号	①746K1S1111、②746K1S1112、③746K1S1113	

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

ロット番号 試験項目	イニシャル			6ヵ月後		
	①	②	③	①	②	③
性状	頭部淡黄色、胴部明るい灰色の不透明な硬カプセル剤で、内容物は白色の塊のある粉末			頭部淡黄色、胴部明るい灰色の不透明な硬カプセル剤で、内容物は微黄白色の塊のある粉末		
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
質量偏差試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

2) 長期保存試験²⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を確認するため、長期保存試験を実施する。

方法

本製剤の[規格及び試験方法]により長期保存試験を実施する。

試験条件及び検体

保存条件	25±2℃/60±5%RH	
保存期間	48ヵ月	
試験回数	1回/ロット(定量試験のみ3回)	
保存形態	PTP包装	PTP(ポリ塩化ビニリデンフィルム/アルミニウム箔)/紙箱
ロット番号	①746K1S1111、②746K1S1112、③746K1S1113	

結果

ロット番号 試験項目	イニシャル			48ヵ月後		
	①	②	③	①	②	③
性状	適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	—	—	—
純度試験(類縁物質)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
質量偏差試験	適合	適合	適合	—	—	—
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

—：実施無し

結論

本製剤は通常の市場流通下において4年間安定であることが確認された。

3) 無包装下の安定性試験³⁾

目的

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
746K1S1112	温度	40°C、遮光気密容器
	湿度	25°C/75%RH、遮光開放
	室温	25°C/60%RH、遮光開放
	光	1000lx(50日)、開放

結果

試験項目		性状	純度試験 (類縁物質)	溶出試験	定量試験※
保存条件・期間					
イニシャル		頭部淡黄色、胴部明るい灰色の不透明な硬カプセル剤で、内容物は白色の塊のある粉末	適合	適合	100.0
温度	1ヵ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 100.6
	3ヵ月	変化あり(規格内) ^a	変化なし	変化なし	変化なし 100.3
湿度	1ヵ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 100.6
	3ヵ月	変化あり(規格内) ^a	変化なし	変化なし	変化なし 101.4
室温(3ヵ月)		変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 101.2
光(120万lx・hr)		変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 100.2

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

a：頭部淡黄色、胴部明るい灰色の不透明な硬カプセル剤で、内容物は微黄白色の塊のある粉末

●オセルタミビルDS3%「サワイ」

1) 加速試験⁴⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

本製剤の[規格及び試験方法]により試験を実施する。

IV. 製剤に関する項目

試験条件及び検体

保存条件	40 ± 1 °C / 75 ± 5 %RH	
保存期間	6 ヶ月	
試験回数	3 回/ロット	
保存形態	バラ包装	バラ(褐色ガラス瓶/ブリキキャップ/乾燥剤)/紙箱
ロット番号	①746L2S2602、②746L2S2603、③746L2S2604	

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

ロット番号 試験項目	イニシャル			6 ヶ月後		
	①	②	③	①	②	③
性状	白色の顆粒 白色の均一な懸濁液*			白色の顆粒 白色の均一な懸濁液*		
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
pH	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

* : 本品10gに水40mLを加え約15秒間激しく振り混ぜる

2) 長期保存試験⁴⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を確認するため、長期保存試験を実施する。

方法

本製剤の[規格及び試験方法]により長期保存試験を実施する。

試験条件及び検体

保存条件	25 ± 2 °C / 60 ± 5 %RH	
保存期間	48 ヶ月	
試験回数	1 回/ロット(定量試験のみ 3 回)	
保存形態	バラ包装	バラ(褐色ガラス瓶/ブリキキャップ/乾燥剤)/紙箱
ロット番号	①746L2S2602、②746L2S2603、③746L2S2604	

結果

ロット番号 試験項目	イニシャル			48 ヶ月後		
	①	②	③	①	②	③
性状	適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	—	—	—
pH	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

— : 実施無し

結論

本製剤は通常の市場流通下において4年間安定であることが確認された。

3) 無包装下の安定性試験⁵⁾

目的

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
746L2S2604	温度	40°C、遮光気密容器
	湿度	25°C/75%RH、遮光開放
	室温	25°C/60%RH、遮光開放
	光	1000lx(50日)、開放

結果

試験項目		性状	純度試験 (類縁物質)	溶出試験	定量試験※
保存条件・期間					
イニシャル		白色の顆粒 ----- 白色の均一な懸濁液*	適合	適合	100.0
温度	1ヵ月	変化あり(規格内) ^a ----- 変化なし	変化なし	変化なし	変化なし ----- 99.5
		変化あり(規格内) ^a ----- 変化なし			変化なし ----- 101.1
湿度	1ヵ月	変化あり(規格内) ^b ----- 変化あり(規格内) ^c	変化なし	変化なし	変化なし ----- 100.1
		変化あり(規格内) ^b ----- 変化あり(規格内) ^c			変化なし ----- 97.6
室温	1ヵ月	変化あり(規格内) ^b ----- 変化あり(規格内) ^c	変化なし	変化なし	変化なし ----- 98.8
		変化あり(規格内) ^b ----- 変化あり(規格内) ^c			変化なし ----- 98.4
光(120万lx・hr)		変化なし ----- 変化なし	変化なし	変化なし	変化なし ----- 99.7

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

*：本製剤10gに水40mLを加え約15秒間激しく振り混ぜる

a：白色の塊のある顆粒

b：淡黄色の塊のある顆粒

c：淡黄色の均一な懸濁液

IV. 製剤に関する項目

4) 開封後の安定性試験⁶⁾

目的

本製剤の開封後の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

- ① 本製剤の入った褐色ガラス瓶を開封後、本製剤15g*を抜き取る。
*：体重22.5kgの幼小児の5日間分の投与量(治療)相当
- ② 瓶の蓋を開けた状態で25°C60%RH下に10分間放置する。
- ③ 瓶の蓋を閉じ、5°C下に36ヵ月保存し、下記項目の試験を行う。

試験検体・試験項目・試験回数

ロット番号	試験項目	試験回数
746L2S2604	性状・pH	1回
	定量試験	3回

結果

試験項目	性状	pH	定量試験 [※]
保存条件・期間			
イニシャル	白色の顆粒	4.3	100.0
	白色の均一な懸濁液 [†]		
5°C(36ヵ月)	白色の顆粒	4.3	規格内 98.1
	白色の均一な懸濁液 [†]		

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)、平均値

†：本製剤10gに水40mLを加え約15秒間激しく振り混ぜる

注) 定量試験は承認規格の判定基準による判定結果を記載した。

A) 評価分類基準

【性状】

分類	評価基準
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合
変化あり(規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合
変化あり(規格外)	形状変化や著しい色調変化を認め、規格を逸脱している場合

【硬度】

分類	評価基準
変化なし	硬度変化が30%未満の場合
変化あり(規格内)	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(19.6N)以上の場合
変化あり(規格外)	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(19.6N)未満の場合

【定量試験】

分類	評価基準
変化なし	含量低下が3%未満の場合
変化あり(規格内)	含量低下が3%以上で、規格値内の場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

【その他の試験項目】

分類	評価基準
変化なし	変化なし、または規格値内で変化する場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

7. 調製法及び溶解後の安定性

●オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」

該当しない

●オセルタミビルDS 3%「サワイ」

懸濁後の安定性試験⁷⁾

目的

本製剤の懸濁後の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

本製剤を水に懸濁後(0.25g/mL)、下記条件で保存する。保存した製剤について以下の試験を実施する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
	746L2S2604	冷所
室温		25℃60%RH、褐色ガラス容器(気密)
光		25℃、1000lx、ガラス容器(気密)

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	pH	純度試験 (類縁物質)	定量試験※
イニシャル	白色の懸濁液	4.2	規格内	100.0
冷所(9日)	白色の懸濁液	4.2	規格内	規格内 99.5
室温(9日)	白色の懸濁液	4.1	規格内	規格内 97.6
光(21.6万lx・hr)	白色の懸濁液	4.1	規格内	規格内 97.4

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

注) 純度試験および定量試験は承認規格の判定基準による判定結果を記載した。

XIII. -2. 「配合変化試験成績」参照⁸⁾

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

●オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」

該当資料なし

●オセルタミビルDS 3%「サワイ」

XIII. -2. 「配合変化試験成績」参照⁸⁾

IV. 製剤に関する項目

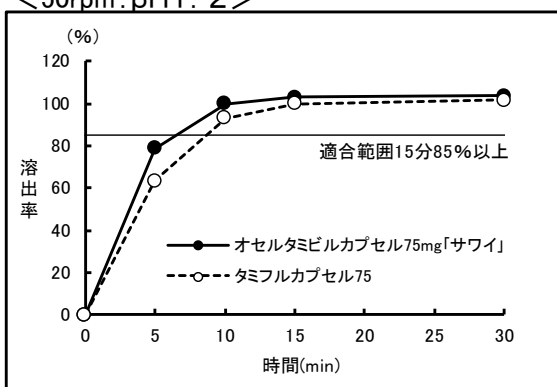
9. 溶出性

<溶出挙動における同等性及び類似性>

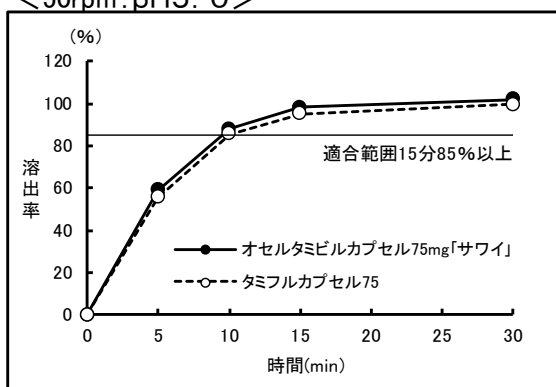
●オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」⁹⁾

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号	
試験条件	パドル法	50rpm(pH1.2、5.0、6.8、水)
試験回数	12 ベッセル	
試験製剤	オセルタミビルカプセル 75mg「サワイ」	
標準製剤	タミフルカプセル 75	
結果及び考察	<p><50rpm : pH1.2> 両製剤とも 15 分以内に平均 85%以上溶出した。</p> <p><50rpm : pH5.0> 両製剤とも 15 分以内に平均 85%以上溶出した。</p> <p><50rpm : pH6.8> 両製剤とも 15 分以内に平均 85%以上溶出した。</p> <p><50rpm : 水> 両製剤とも 15 分以内に平均 85%以上溶出した。</p> <p>以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。</p>	

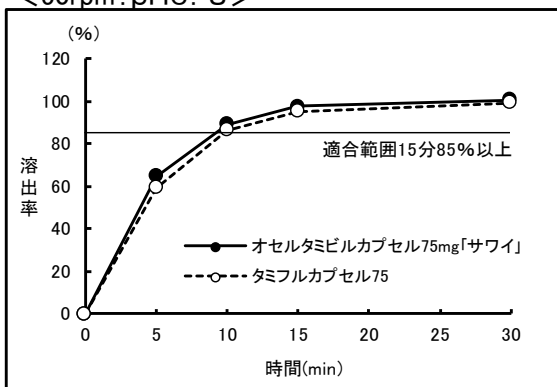
<50rpm:pH1.2>



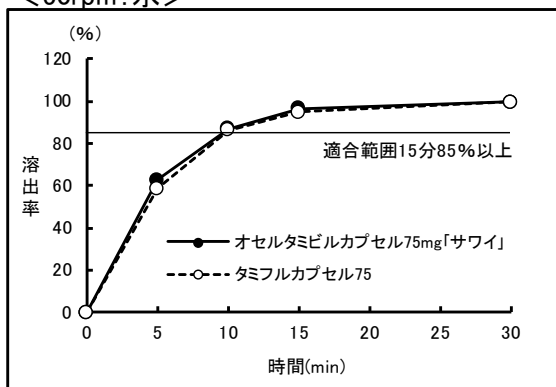
<50rpm:pH5.0>



<50rpm:pH6.8>



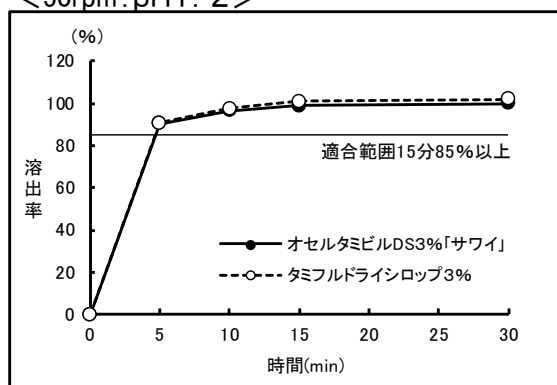
<50rpm:水>



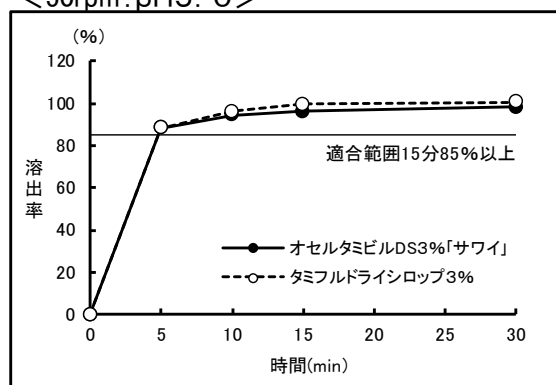
●オセルタミビルDS3%「サワイ」¹⁰⁾

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成24年2月29日 薬食審査発 0229 第10号	
試験条件	パドル法	50rpm (pH1.2、5.0、6.8、水)
試験回数	12ベッセル	
試験製剤	オセルタミビルDS3%「サワイ」	
標準製剤	タミフルドライシロップ3%	
結果及び考察	<50rpm : pH1.2> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 <50rpm : pH5.0> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 <50rpm : pH6.8> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 <50rpm : 水> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。	

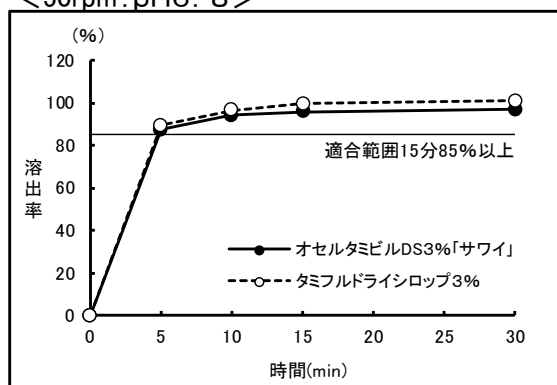
<50rpm : pH1.2>



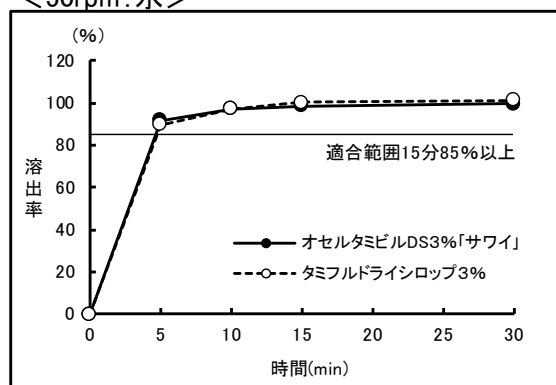
<50rpm : pH5.0>



<50rpm : pH6.8>



<50rpm : 水>



10. 容器・包装

1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

2) 包装

●オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」

22. 包装

PTP：10カプセル(10Cap×1)、100カプセル(10Cap×10)

●オセルタミビルDS3%「サワイ」

22. 包装

バラ[乾燥剤入り]：30g

3) 予備容量

該当しない

4) 容器の材質

●オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」

PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミニウム箔
[ピロー] ポリエチレンフィルム(100カプセル包装のみ)

●オセルタミビルDS3%「サワイ」

瓶：褐色ガラス

キャップ：ブリキ

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

<治療>

5.1 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。[1.1参照]

<予防>

5.2 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。[1.1、7.4参照]

- ・ 高齢者(65歳以上)
- ・ 慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患患者
- ・ 代謝性疾患患者(糖尿病等)
- ・ 腎機能障害患者

<効能共通>

5.3 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。[1.1参照]

5.4 本剤は細菌感染症には効果がない。[1.1、8.4参照]

3. 用法及び用量

1) 用法及び用量の解説

●オセルタミビルカプセル 75mg「サワイ」

6. 用法及び用量

<治療>

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。

<予防>

成人

通常、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。

体重37.5kg以上の小児

通常、オセルタミビルとして1回75mgを1日1回、10日間経口投与する。

V. 治療に関する項目

●オセルタミビルDS3%「サワイ」

<p>6. 用法及び用量</p> <p><治療></p> <p>成人 通常、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。</p> <p>小児 通常、オセルタミビルとして以下の1回用量を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。 幼小児の場合：2mg/kg(ドライシロップ剤として66.7mg/kg) 新生児、乳児の場合：3mg/kg(ドライシロップ剤として100mg/kg)</p> <p><予防></p> <p>成人 通常、オセルタミビルとして1回75mgを1日1回、7～10日間、用時懸濁して経口投与する。</p> <p>小児 通常、オセルタミビルとして以下の1回用量を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75mgとする。 幼小児の場合：2mg/kg(ドライシロップ剤として66.7mg/kg)</p>
--

2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

●オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」

<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p><治療></p> <p>7.1 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。</p> <p><予防></p> <p>7.2 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。</p> <p>7.3 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。</p> <p><効能共通></p> <p>7.4 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)。[8.2、9.2.1、16.6.2参照]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">クレアチンクリアランス (mL/分)</th> <th colspan="2">投与方法</th> </tr> <tr> <th>治療</th> <th>予防</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ccr>30</td> <td>1回75mg 1日2回</td> <td>1回75mg 1日1回</td> </tr> <tr> <td>10<Ccr≤30</td> <td>1回75mg 1日1回</td> <td>1回75mg 隔日</td> </tr> <tr> <td>Ccr≤10</td> <td colspan="2">推奨用量は確立していない</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ccr：クレアチンクリアランス</p>	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	
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													

●オセルタミビルDS3%「サワイ」

7. 用法及び用量に関連する注意

〈治療〉

7.1 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。

〈予防〉

7.2 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。

7.3 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。

〈効能共通〉

7.4 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、次のような投与法を目安とすること(外国人における成績による)。^[8.2、9.2.1、16.6.3参照]

クレアチニンクリアランス (mL/分)	投与法	
	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 又は 1回30mg 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、幼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。^[16.6.1参照]

体 重	固定用量 ^{注)}
15kg以下	1回30mg
15kgを超え23kg以下	1回45mg
23kgを超え40kg以下	1回60mg
40kgを超える	1回75mg

注) 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

5. 臨床成績

オセルタミビルリン酸塩製剤の臨床試験成績が以下のとおり報告されている。

1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

2) 臨床薬理試験

該当資料なし

3) 用量反応探索試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

4) 検証的試験

(1) 有効性検証試験

V. -5.-7) 参照

(2) 安全性試験

V. -5.-7) 参照

5) 患者・病態別試験

該当資料なし

6) 治療的使用

(1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

(2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

7) その他

●オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(治療試験)

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¹¹⁾。

インフルエンザ罹病期間(時間)

薬剤	投与期間	症例数 ^{注2)}	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 ^{注1)}	5日間	122例	70.0時間 ^{注3)} (53.8-85.9)
プラセボ	5日間	130例	93.3時間 (73.2-106.2)

注1) オセルタミビルリン酸塩の用法及び用量：オセルタミビルとして1回75mgを1日2回

注2) 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。

注3) p=0.0216(プラセボとの比較)

オセルタミビルリン酸塩投与群の副作用は154例中51例(33.1%)に認められ、下痢10例(6.5%)、腹痛7例(4.5%)等であった¹²⁾。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験(治療試験)

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(WV15670/15671/15730)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。

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¹³⁾(外国人データ)。

インフルエンザ罹病期間(時間)

薬剤	投与期間	症例数 ^{注2)}	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 ^{注1)}	5日間	301例	78.2時間 ^{注4)} (72.0-88.0)
プラセボ	5日間	309例	112.5時間 (101.5-119.9)

注4) $p < 0.0001$ (プラセボとの比較)

17.1.3 国内第Ⅲ相試験(予防試験)

プラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験(JV15824)の42日間投与^{注5)}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、オセルタミビルリン酸塩: 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%、オセルタミビルリン酸塩投与群1.3%であった¹⁴⁾。

注5) 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及び用量は、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及び用量は、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及び用量は、1回75mgを1日1回、10日間投与である。

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 ^{注6)}	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) ^{注7)}	13(8.5%)	2(1.3%)	

注6) オセルタミビルリン酸塩の用法及び用量: オセルタミビルとして1回75mgを1日1回

注7) 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

オセルタミビルリン酸塩投与群の副作用は155例中34例(21.9%)に認められ、上腹部痛8例(5.2%)、下痢7例(4.5%)等であった¹⁵⁾。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験(予防試験)

米国において実施された健康成人(18歳以上)を対象としたプラセボ対照第Ⅲ相臨床試験(WV15673/697)の42日間投与^{注5)}におけるインフルエンザ感染症の発症抑制効果及び患者背景を以下に示す。

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%、オセルタミビルリン酸塩投与群1.2%であった¹⁶⁾(外国人データ)。

インフルエンザ感染症発症例(発症率)/季節的予防試験

	プラセボ	オセルタミビルリン酸塩 ^{注6)}	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) ^{注8)}	25(4.8%)	6(1.2%)	
年齢(歳)(平均)	18-64(35.0)	18-65(34.4)	

注8) 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

オセルタミビルリン酸塩投与群の因果関係が否定できない有害事象は520例中250例(48.1%)に認められた。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験(予防試験、高齢者)

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^{注5)})におけるインフルエンザ感染症発症率は非予防群4.4%、オセルタミビルリン酸塩投与群0.4%であった。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、プラセボ群5.0%、オセルタミビルリン酸塩投与群0.5%であった¹⁷⁾(外国人データ)。患者背景を以下に示す。

V. 治療に関する項目

季節的予防試験		
試験番号	WV15825 n=548	
対象	高齢者 (65歳以上) ^{注9)}	
薬剤	プラセボ n=272	オセルタミビルリン酸塩 n=276
年齢(歳)(平均)	64-96(81.8)	65-96(80.5)

注9) 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。オセルタミビルリン酸塩投与群の因果関係が否定できない有害事象は276例中40例(14.5%)に認められた。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験(患者接触後予防試験)
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)におけるインフルエンザ感染症発症率は非予防群12.0%、オセルタミビルリン酸塩投与群1.0%であった¹⁸⁾(外国人データ)。患者背景を以下に示す。

患者接触後予防試験

試験番号	WV15799 n=955	
対象	13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)

オセルタミビルリン酸塩投与群の有害事象は494例中124例(25.1%)に認められ、嘔気27例(5.5%)、頭痛12例(2.4%)、上腹部痛9例(1.8%)等であった。

17.1.7 海外第Ⅲ相試験(患者接触後予防試験)
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)におけるインフルエンザ感染症発症率は非予防群11.3%、オセルタミビルリン酸塩投与群1.8%であった¹⁹⁾(外国人データ)。患者背景を以下に示す。

患者接触後予防試験

試験番号	WV16193 n=808	
対象	1歳以上	
薬剤	非予防群 n=392	予防群 n=416
年齢(歳)(平均)	1-83(26.2)	1-80(27.7)

●オセルタミビルDS3%「サワイ」

17.1.1 国内第Ⅱ相試験(治療試験、小児)

小児(1~12歳)を対象とした第Ⅱ相臨床試験(JV16284、5日間投与)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℃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℃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℃以下)に回復するまでの時間は35.3時間(中央値)であった²⁰⁾。

副作用は70例中35例(50.0%)に認められ、嘔吐17件(24.3%)、下痢14件(20.0%)等であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験(治療試験、小児)

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℃以下、罹患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 ^{注2)}	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 ^{注1)}	5日間	217例	101.3時間 ^{注3)} (88.8-118.3)
プラセボ	5日間	235例	137.0時間 (124.5-149.6)

注1) オセルタミビルリン酸塩の用法及び用量：オセルタミビルとして1回2mg/kgを1日2回

注2) 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。

注3) $p < 0.0001$ (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、オセルタミビルリン酸塩の有効性が認められた²¹⁾ (外国人データ)。

オセルタミビルリン酸塩投与群の因果関係が否定できない有害事象は342例中77例(22.5%)に認められた²²⁾。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験(治療試験、小児)

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、5日間投与)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、オセルタミビルリン酸塩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)はオセルタミビルリン酸塩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気1秒量(FEV₁)の変化率はオセルタミビルリン酸塩10.8%、プラセボ4.7%であった²³⁾ (外国人データ)。

オセルタミビルリン酸塩投与群の因果関係が否定できない有害事象は170例中45例(26.5%)に認められた。

17.1.4 国内第Ⅲ相試験(予防試験)

プラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験(JV15824)の42日間投与^{注4)}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、オセルタミビルリン酸塩：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%、オセルタミビルリン酸塩投与群1.3%であった¹⁴⁾。

注4) 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及び用量は、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及び用量は、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及び用量は、1回75mgを1日1回、10日間投与である。

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 ^{注5)}	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) ^{注6)}	13(8.5%)	2(1.3%)	

注5) オセルタミビルリン酸塩の用法及び用量：オセルタミビルとして1回75mgを1日1回

注6) 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

オセルタミビルリン酸塩投与群の副作用は155例中34例(21.9%)に認められ、上腹部痛8例(5.2%)、下痢7例(4.5%)等であった¹⁵⁾。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験(予防試験)

米国において実施された健康成人(18歳以上)を対象としたプラセボ対照第Ⅲ相臨床試験(WV15673/697)の42日間投与^{注4)}におけるインフルエンザ感染症の発症抑制効果及び患者背景を以下に示す。

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%、オセルタミビルリン酸塩投与群1.2%であった¹⁶⁾ (外国人データ)。

V. 治療に関する項目

インフルエンザ感染症発症例(発症率)／季節的予防試験

	プラセボ	オセルタミビルリン酸塩 ^{注5)}	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) ^{注7)}	25(4.8%)	6(1.2%)	
年齢(歳)(平均)	18-64(35.0)	18-65(34.4)	

注7) 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

オセルタミビルリン酸塩投与群の因果関係が否定できない有害事象は520例中250例(48.1%)に認められた。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験(予防試験、高齢者)

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^{注4)})におけるインフルエンザ感染症発症率は非予防群4.4%、オセルタミビルリン酸塩投与群0.4%であった。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、プラセボ群5.0%、オセルタミビルリン酸塩投与群0.5%であった¹⁷⁾(外国人データ)。患者背景を以下に示す。

季節的予防試験

試験番号	WV15825 n=548	
対象	高齢者(65歳以上) ^{注8)}	
薬剤	プラセボ n=272	オセルタミビルリン酸塩 n=276
年齢(歳)(平均)	64-96(81.8)	65-96(80.5)

注8) 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。

オセルタミビルリン酸塩投与群の因果関係が否定できない有害事象は276例中40例(14.5%)に認められた。

17.1.7 海外第Ⅲ相試験(患者接触後予防試験)

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)におけるインフルエンザ感染症発症率は非予防群12.0%、オセルタミビルリン酸塩投与群1.0%であった¹⁸⁾(外国人データ)。患者背景を以下に示す。

患者接触後予防試験

試験番号	WV15799 n=955	
対象	13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)

オセルタミビルリン酸塩投与群の有害事象は494例中124例(25.1%)に認められ、嘔気27例(5.5%)、頭痛12例(2.4%)、上腹部痛9例(1.8%)等であった。

17.1.8 海外第Ⅲ相試験(患者接触後予防試験)

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)におけるインフルエンザ感染症発症率は非予防群11.3%、オセルタミビルリン酸塩投与群1.8%であった¹⁹⁾(外国人データ)。患者背景を以下に示す。

患者接触後予防試験

試験番号	WV16193 n=808	
対象	1歳以上	
薬剤	非予防群 n=392	予防群 n=416
年齢(歳)(平均)	1-83(26.2)	1-80(27.7)

また、本試験では1～12歳の小児が含まれており、この集団にはオセルタミビルリン酸塩ドライシロップ剤が年齢別固定用量^{注4)}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
対象例数	70	47	
感染症発症例(率) ^{注9)}	15(21.4%)	2(4.3%)	

注9) 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

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ノイラミニダーゼ阻害薬：ザナミビル水和物、ペラミビル水和物、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物²⁴⁾

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

オセルタミビルリン酸塩の薬理作用について以下のとおり報告されている。

1) 作用部位・作用機序

18.1 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ノイラミニダーゼを選択的に阻害し(IC_{50} : 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²⁵⁾。

2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 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(実験室株 IC_{50} : 0.6~155nM、臨床分離株 IC_{50} : <0.35 μ M)で阻害した²⁶⁾。

18.3 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^{27, 28)}。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²⁹⁾。

18.4 耐性

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³⁰⁾。

3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

オセルタミビルリン酸塩製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

1. 血中濃度の推移

1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

2) 臨床試験で確認された血中濃度

●オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」

16.1.1 単回投与

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^{注)}(絶食時)したときのオセルタミビル活性体の血漿中薬物動態パラメータは以下のとおりであり、AUC_{inf}及びC_{max}は用量比例的に増加することが示された³¹⁾。

活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC _{inf} (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

注)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及び用量は、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及び用量は、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及び用量は、1回75mgを1日1回、10日間投与である。

16.1.2 反復投与

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^{注)}(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_{0-12h}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³²⁾(日本人及び外国人データ)。

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 _{0-12h} (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

VII. 薬物動態に関する項目

●オセルタミビルDS 3%「サワイ」

16.1.1 剤形間の生物学的同等性

タミフルカプセル75及びタミフルドライシロップ 3%は成人被験者による生物学的同等性試験成績より、両製剤は同等であることが示された³³⁾(外国人データ)。

タミフルドライシロップ 3%及びタミフルカプセル75をオセルタミビルとして150mg経口投与時^{注1)}の活性体の薬物動態パラメータ(n=18)

剤形	AUC _{inf} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
タミフルドライシロップ 3%	6,870±1,360	546±101	5.1±1.5	7.2±1.7
タミフルカプセル75	6,940±1,620	615±147	4.5±1.0	6.4±1.5

mean±SD

注1) 治療投与：成人に対して承認された用法及び用量は、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及び用量は、1回2mg/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及び用量は、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及び用量は、1回2mg/kgを1日1回、10日間投与である。

<生物学的同等性試験>

●オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」^{34, 35)}

目的

オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」について、治療学的同等性を保証するため、健康成人男性を対象とした薬物動態試験により、標準製剤との生物学的同等性を検証する。

方法

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号 以下、ガイドラインと記載)に準じて、2剤2期のクロスオーバー試験により、オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」とタミフルカプセル75をそれぞれ1カプセル(オセルタミビルとして75mg)健康成人男性に絶食下单回経口投与し、血漿中オセルタミビル濃度および血漿中オセルタミビル酸濃度を測定する。

採血時点	0、0.17、0.33、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12、24hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」(ロット番号:746K1S1112)
標準製剤	タミフルカプセル75(ロット番号:K230041)

評価

・主要評価項目(オセルタミビル^{※1)})

ガイドラインの判定基準に従い、両製剤のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)～log(1.25)の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定する。

・副次評価項目(オセルタミビル酸^{※2)})

ガイドラインの判定基準に従い、両製剤のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)～log(1.25)の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定する。

※1：未変化体、※2：活性代謝物

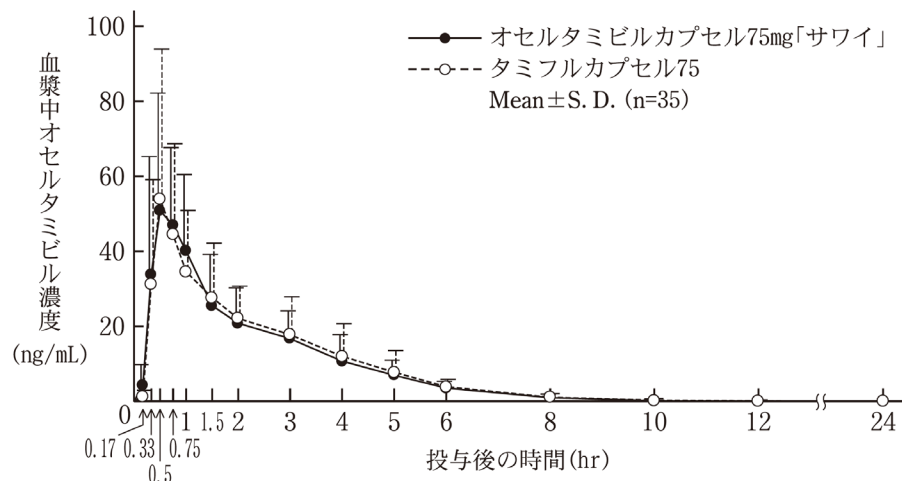
結果

各製剤1カプセル投与時の薬物動態パラメータ

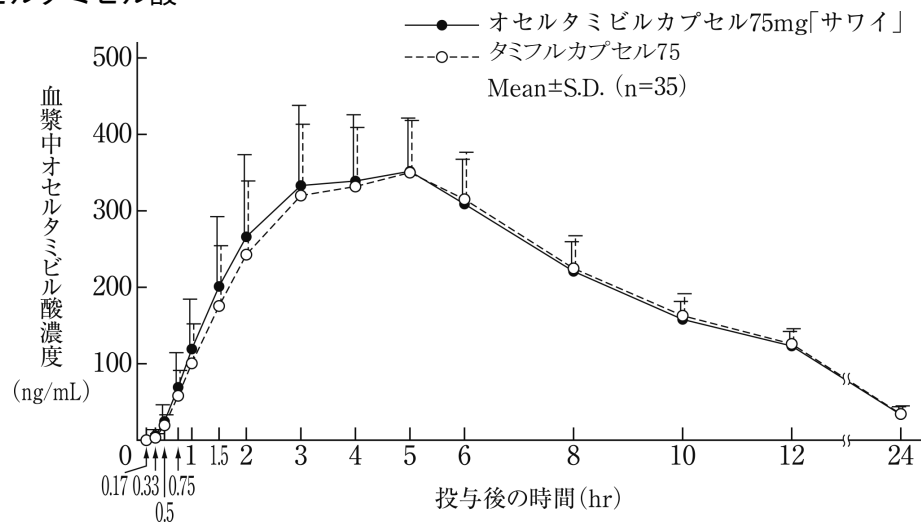
		Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)
オセルタミビル	オセルタミビル カプセル75mg「サワイ」	67.1±26.3	0.8±0.5	1.3±0.3	113.3±23.4
	タミフルカプセル75	69.4±32.4	0.8±0.5	1.5±0.4	116.6±25.2
オセルタミビル酸	オセルタミビル カプセル75mg「サワイ」	369.80±87.44	4.26±0.95	6.31±1.07	3676.05±604.15
	タミフルカプセル75	360.32±78.49	4.40±0.91	6.31±1.07	3662.68±605.38

(Mean±S.D., n=35)

オセルタミビル



オセルタミビル酸



VII. 薬物動態に関する項目

		対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
オセルタミビル	AUC _{0-24hr}	log(0.97)	log(0.94)～log(1.01)
	Cmax	log(0.98)	log(0.87)～log(1.11)
オセルタミビル酸	AUC _{0-24hr}	log(1.00)	log(0.99)～log(1.02)
	Cmax	log(1.02)	log(0.99)～log(1.05)

血漿中濃度ならびにAUCt、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

結論

主要評価項目であるオセルタミビルおよび副次評価項目であるオセルタミビル酸について、得られた薬物動態パラメータ(AUCt、Cmax)の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準であるlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。以上の結果から、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

●オセルタミビルDS 3%「サワイ」^{36, 37)}

目的

オセルタミビルDS 3%「サワイ」について、治療学的同等性を保証するため、健康成人男性を対象とした薬物動態試験により、標準製剤との生物学的同等性を検証する。

方法

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号 以下、ガイドラインと記載)に準じて、2剤2期のクロスオーバー試験により、オセルタミビルDS 3%「サワイ」とタミフルドライシロップ3%をそれぞれ2.5g(オセルタミビルとして75mg)健康成人男性に絶食下单回経口投与し、血漿中オセルタミビル濃度および血漿中オセルタミビル酸濃度を測定する。

採血時点	0、0.17、0.33、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12、24hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	オセルタミビルDS 3%「サワイ」(ロット番号:746L2S2604)
標準製剤	タミフルドライシロップ3%(ロット番号:14G020D)

評価

・主要評価項目(オセルタミビル^{※1)})

ガイドラインの判定基準に従い、両製剤のAUCtおよびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)～log(1.25)の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定する。

・副次評価項目(オセルタミビル酸^{※2)})

ガイドラインの判定基準に従い、両製剤のAUCtおよびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)～log(1.25)の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定する。

※1：未変化体、※2：活性代謝物

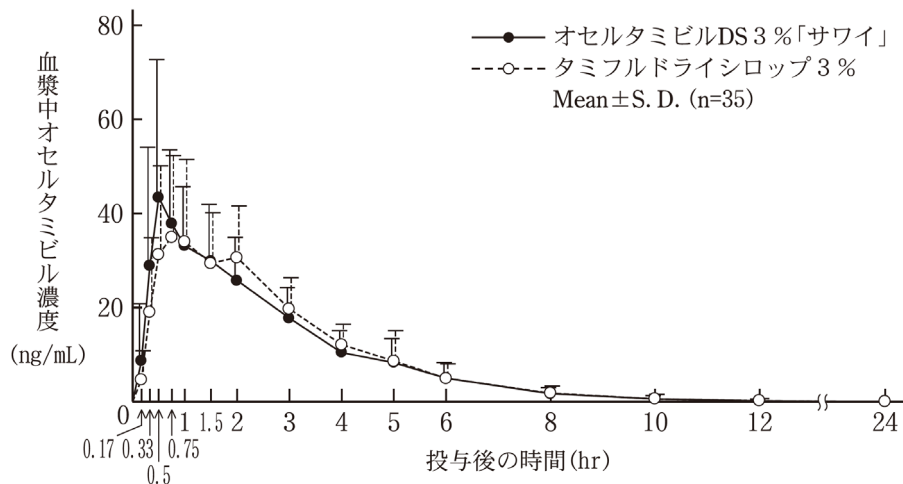
結果

各製剤2.5g投与時の薬物動態パラメータ

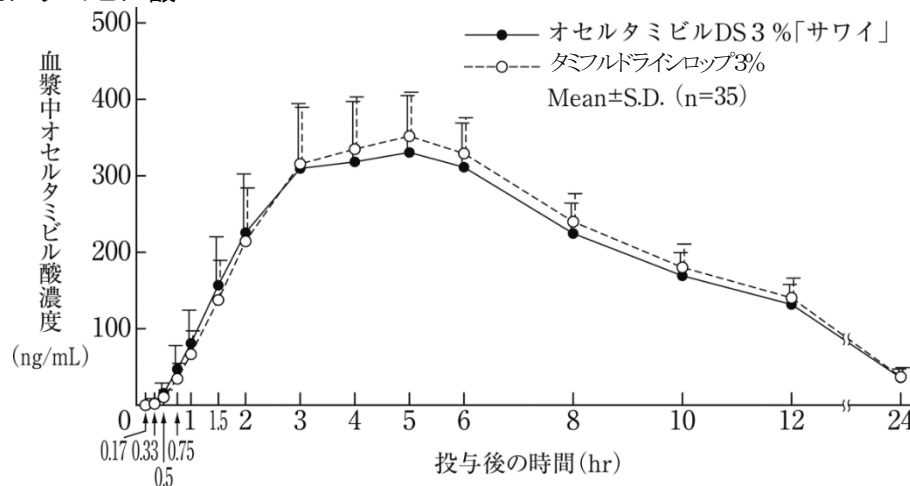
		Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)
オセルタミビル	オセルタミビル DS 3%「サワイ」	51.5±24.5	0.9±0.7	1.5±0.4	120.2±33.9
	タミフルドライ シロップ 3%	45.1±17.6	1.4±1.0	1.5±0.4	123.0±33.0
オセルタミビル酸	オセルタミビル DS 3%「サワイ」	341.79±72.58	4.63±1.09	6.27±0.91	3642.90±616.94
	タミフルドライ シロップ 3%	360.23±54.66	4.86±0.77	6.14±0.95	3806.06±524.18

(Mean±S.D., n=35)

オセルタミビル



オセルタミビル酸



VII. 薬物動態に関する項目

		対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
オセルタミビル	AUC _{0-24hr}	log(0.97)	log(0.94)～log(1.00)
	C _{max}	log(1.11)	log(1.00)～log(1.24)
オセルタミビル酸	AUC _{0-24hr}	log(0.95)	log(0.93)～log(0.97)
	C _{max}	log(0.94)	log(0.91)～log(0.97)

血漿中濃度ならびにAUC_t、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

結論

主要評価項目であるオセルタミビルおよび副次評価項目であるオセルタミビル酸について、得られた薬物動態パラメータ (AUC_t、C_{max})の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準であるlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。

以上の結果から、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

3) 中毒域

該当資料なし

4) 食事・併用薬の影響

16.7 薬物相互作用

P450を介した薬物相互作用の検討において、オセルタミビルはヒト肝ミクロソームにおける各種P450基質の代謝に対してほとんど影響を与えなかった³⁸⁾ (in vitro試験)。
また、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_{inf}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³⁹⁾ (外国人データ)。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。

2. 薬物速度論的パラメータ

1) 解析方法

該当資料なし

2) 吸収速度定数

該当資料なし

3) 消失速度定数

- オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」を健康成人男子に1カプセル(オセルタミビルとして75mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{34, 35)}

0.563±0.138hr⁻¹

- オセルタミビルDS3%「サワイ」を健康成人男子に2.5g(オセルタミビルとして75mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{36, 37)}

0.480±0.094hr⁻¹

4) クリアランス

該当資料なし

5) 分布容積

該当資料なし

6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

1) 解析方法

該当資料なし

2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

2) 血液-胎盤関門通過性

VII. -5. -5) 参照

3) 乳汁への移行性

VII. -7. 参照

4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

5) その他の組織への移行性

16.3.1 組織分布

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⁴⁰⁾。[9.5参照]

6) 血漿蛋白結合率

16.3.2 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⁴¹⁾ (in vitro試験)。

6. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

オセルタミビル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。また、ヒト肝ミクロソームを用いた代謝試験において、P450による代謝は認められなかった⁴²⁾ (in vitro試験)。

2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

VII. -6. -1)参照

3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

VII. -6. -1)参照

7. 排泄

16.5 排泄

16.5.1 尿中排泄

健康成人男子に対しオセルタミビルとして37.5~300mgを単回経口投与^{注)}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³¹⁾。

16.5.2 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⁴²⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

●オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」

16.6.1 高齢者(80歳以上)における薬物動態

年齢80歳以上の高齢者5例にオセルタミビルとして75mgを単回経口投与したときのオセルタミビル活性体の薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁴⁴⁾。[9.8参照]

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 _{inf} (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

16.6.2 腎機能障害者における薬物動態

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^{注)}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⁴⁵⁾(外国人データ)。[7.4、8.2、9.2.1参照]

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 _{0-12h} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	CL _{r0-12h} (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

●オセルタミビルDS3%「サワイ」

16.6.1 小児における薬物動態

(1)日本人における成績

国内第II相臨床試験において、オセルタミビルとして2mg/kgを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、トラフ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115ng/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⁴⁶⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

日本人患児における血漿中活性体濃度 4 hr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
4 hr	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

(2) 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6例)に分け、食後にオセルタミビルとして2.0～3.9mg/kgを単回経口投与^{注1)}したとき、1～2歳における活性体のAUC_{inf}は2,810ng・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歳のグループに比較し活性体の消失は速く、結果として曝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_{inf}は年齢13～18歳のグループに比較し60%であった⁴⁷⁾。

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75mg及び150mg反復投与^{注1)}した日本人及び白人の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_{inf}は成人の75mg(1mg/kgに相当)投与における投与1日目のAUC_{inf}と同様であり、年齢9～12歳のグループでは成人の75mg及び150mgの間にあり、年齢13～18歳のグループでは成人の150mg(2mg/kgに相当)と同様であった(外国人データ)。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150mgにおける値を越えるものでなく、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^{48, 49)}。

外国人の各小児グループにおける活性体の薬物動態パラメータ(2mg/kg)

小児グループ (例数)	AUC _{inf} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
1～2歳 ^{注2)} (12)	2,810±871	121±51	5.6±2.2	14.9±7.3
3～5歳 ^{注2)} (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

注2)各パラメータは1～2歳30mg、3～5歳45mg投与を2mg/kgに補正したもの

日本人及び白人の成人における投与1日目の活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC _{inf} (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

mean±SD

1～18歳の小児に2mg/kgの用量で1日2回投与した場合、活性体の曝露量は、成人における安全性及び有効性が示された曝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児で高く、年齢に伴い減少することを踏まえ、目標とする活性体の曝露量を得るため、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^{48, 49)}(外国人データ)。^[7.4参照]

(3) 国内小児と国外小児における血中濃度の比較

用量を2mg/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(2mg/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⁵⁰⁾(日本人及び外国人データ)。

16.6.2 高齢者(80歳以上)における薬物動態

年齢80歳以上の高齢者5例にオセルタミビルとして75mgを単回経口投与したときのオセルタミビル活性体の薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁴⁴⁾。^[9.8参照]

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 _{inf} (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

16.6.3 腎機能障害者における薬物動態

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100mg1日2回を6日間反復投与^{注1)}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⁴⁵⁾(外国人データ)。^[7.4、8.2、9.2.1参照]

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 _{0-12h} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	CL _{r0-12h} (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

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 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。[5.1-5.4参照]

1.2 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による予防であり、本剤の予防使用はワクチンによる予防に置き換わるものではない。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある者

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

V. -2. 参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

V. -4. 参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無又は種類にかかわらず、インフルエンザ罹患時には、異常行動を発現した例が報告されている。異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、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、少なくとも発熱から2日間、保護者等は転落等の事故に対する防止対策を講じること、について患者・家族に対し説明を行うこと。なお、転落等の事故に至るおそれのある重度の異常行動については、就学以降の小児・未成年者の男性で報告が多いこと、発熱から2日間以内に発現することが多いこと、が知られている。[11.1.7参照]

8.2 本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能が低下している場合には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及び用量に関連する注意に基づいて、状態を観察しながら慎重に投与すること。[7.4、9.2.1、16.6.2(カプセル75mg)、16.6.3(DS3%)参照]

8.3 出血があらわれることがあるので、患者及びその家族に対して、血便、吐血、不正子宮出血等の出血症状があらわれた場合には医師に連絡するよう説明すること。[11.1.8、11.2参照]

8.4 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。[5.4参照]

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

2) 腎機能障害患者

9.2.1 高度の腎機能障害患者

腎機能の低下に応じて用法及び用量を調節すること。血漿中濃度が増加する。[7.4、8.2、16.6.2(カプセル75mg)、16.6.3(DS3%)参照]

3) 肝機能障害患者

設定されていない

4) 生殖能を有する者

設定されていない

5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。動物実験(ラット)で胎盤通過性が報告されている。[16.3.1参照]

6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

7) 小児等

●オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」

9.7 小児等

1歳未満の患児(低出生体重児、新生児、乳児)、腎機能障害を有する小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[15.2.1、15.2.2参照]

●オセルタミビルDS3%「サワイ」

9.7 小児等

副作用の発現に十分注意すること。低出生体重児又は2週齢未満の新生児、腎機能障害を有する小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[15.2.1、15.2.2参照]

8) 高齢者

9.8 高齢者

状態を観察しながら投与すること。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。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。[16.6.1(カプセル75mg)、16.6.2(DS3%)参照]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

7. 相互作用

1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	併用後にプロトロンビン時間が延長した報告がある。併用する場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	機序は不明である。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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。

1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

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。

11.1.2 肺炎(頻度不明)

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。

11.1.3 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸(頻度不明)

重篤な肝炎、AST、ALT、 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。

11.1.4 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)

11.1.5 急性腎障害(頻度不明)

11.1.6 白血球減少、血小板減少(頻度不明)

11.1.7 精神・神経症状、異常行動(頻度不明)

精神・神経症状(意識障害、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等)があらわれることがある。因果関係は不明であるものの、インフルエンザ罹患時には、転落等に至るおそれのある異常行動(急に走り出す、徘徊する等)があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.8 出血性大腸炎、虚血性大腸炎(頻度不明)

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。[8.3参照]

2) その他の副作用

●オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」

11.2 その他の副作用			
	0.1%以上 ^{注1)}	0.1%未満 ^{注1)}	頻度不明
皮膚	発疹	蕁麻疹	皮下出血 ^{注2)} 、紅斑(多形紅斑を含む)、そう痒症
消化器	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	口唇炎、血便 ^{注2)} 、メレナ ^{注2)} 、吐血 ^{注2)} 、消化性潰瘍
精神神経系	めまい、頭痛、不眠症	傾眠、嗜眠、感覚鈍麻	激越、振戦、悪夢
循環器		動悸	上室性頻脈、心室性期外収縮、心電図異常(ST上昇)
肝臓	ALT増加	γ-GTP増加、Al-P増加、AST増加	
腎臓	尿蛋白		血尿 ^{注2)}
血液	好酸球数増加		
呼吸器			気管支炎、咳嗽、鼻出血 ^{注2)}
眼		眼痛	視覚障害(視野欠損、視力低下)、霧視、複視、結膜炎
その他	低体温	血中ブドウ糖増加、背部痛、胸痛、浮腫	疲労、不正子宮出血 ^{注2)} 、耳の障害(灼熱感、耳痛等)、発熱

注1) 発現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。
注2) [8.3参照]

●オセルタミビルDS3%「サワイ」

11.2 その他の副作用			
	0.1%以上 ^{注1)}	0.1%未満 ^{注1)}	頻度不明
皮膚	発疹(0.8%)、紅斑(多形紅斑を含む)	蕁麻疹、そう痒症	皮下出血 ^{注2)}
消化器	下痢(2.8%)、嘔吐(2.0%)、腹痛、悪心	口内炎(潰瘍性を含む)、便異常	口唇炎、血便 ^{注2)} 、メレナ ^{注2)} 、吐血 ^{注2)} 、消化性潰瘍、腹部膨満、口腔内不快感、食欲不振
精神神経系		激越、嗜眠、傾眠、振戦	めまい、頭痛、不眠症、感覚鈍麻、悪夢
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増加、AST増加		γ-GTP増加、Al-P増加
腎臓			血尿 ^{注2)} 、尿蛋白
血液			好酸球数増加

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	0.1%以上 ^{注1)}	0.1%未満 ^{注1)}	頻度不明
呼吸器	鼻出血 ^{注2)} 、気管支炎		咳嗽
眼		結膜炎	視覚障害(視野欠損、視力低下)、霧視、複視、眼痛
その他	低体温(0.8%)	発熱	疲労、不正子宮出血 ^{注2)} 、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

注1) 発現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。
注2) [8.3参照]

9. 臨床検査結果に及ぼす影響
設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与 13.1 症状 嘔吐、傾眠、浮動性めまい等が発現することがある。

11. 適用上の注意
●オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」

14. 適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 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、さら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ある。
--

●オセルタミビルDS3%「サワイ」
 設定されていない

12. その他の注意
 1) 臨床使用に基づく情報
●オセルタミビルカプセル75mg/DS3%「サワイ」

15.1 臨床試験に基づく情報 15.1.1 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(外国人データ)。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。
--

15.1.2 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(外国人データ)。

15.1.4 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。

●オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」

15.1.3 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(外国人データ)。

15.1.5 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(外国人データ)。

●オセルタミビルDS 3%「サワイ」

15.1.3 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(外国人データ)。

15.1.5 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(外国人データ)。

2) 非臨床試験に基づく情報

●オセルタミビルカプセル75mg/DS 3%「サワイ」

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。[9.7参照]

15.2.2 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(394mg/kg)、成熟ラット(42日齢)で0.22(1314mg/kg)であった。[9.7参照]

IX. 非臨床試験に関する項目

オセルタミビルリン酸塩(成分名)の非臨床試験成績について以下のとおり報告されている。

1. 薬理試験……………
 - 1) 薬効薬理試験
「VI. 薬効薬理に関する項目」参照
 - 2) 安全性薬理試験
該当資料なし
 - 3) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験……………
 - 1) 単回投与毒性試験
VIII. -12. 参照
 - 2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
 - 3) 遺伝毒性試験
該当資料なし
 - 4) がん原性試験
該当資料なし
 - 5) 生殖発生毒性試験
該当資料なし
 - 6) 局所刺激性試験
該当資料なし
 - 7) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

規制区分	
製剤	処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	該当しない

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

●オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」

有効期間：6年

●オセルタミビルDS3%「サワイ」

有効期間：4年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

●オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」

VIII. -11. 参照

●オセルタミビルDS3%「サワイ」

20. 取扱い上の注意

20.1 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。

20.2 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。

20.3 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。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

その他の患者向け資料

XIII. -2. 参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：タミフルカプセル75/ドライシロップ3%

同効薬：ノイラミニダーゼ阻害薬

ザナミビル水和物、ペラミビル水和物、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物²⁴⁾

X. 管理的事項に関する項目

7. 国際誕生年月日
 該当しない

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日
 ●オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」
 製造販売承認年月日：2018年2月15日、承認番号：23000AMX00367000
 薬価基準収載年月日：2018年6月15日、販売開始年月日：2018年9月5日
 ●オセルタミビルDS3%「サワイ」
 製造販売承認年月日：2018年2月15日、承認番号：23000AMX00368000
 薬価基準収載年月日：2018年6月15日、販売開始年月日：2018年9月5日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容
 承認年月日：2018年6月6日
 効能又は効果内容：「A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の予防」の効能又は効果を追加した。
 用法及び用量内容：効能又は効果追加に伴い、関連の用法及び用量を追加した。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
 該当しない

11. 再審査期間
 該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報
 本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

製品名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT番号	レセプト電算処理 システム用コード
オセルタミビル カプセル75mg「サワイ」	6250021M1035	6250021M1035	126388601	622638801
オセルタミビル DS3%「サワイ」	6250021R1032	6250021R1032	126389301	622638901

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

20. 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。

X I . 文 献

- 1) ノイラミニダーゼ阻害作用(タミフルカプセル：2000年12月12日承認、申請資料概要ホ-1.1)
- 2) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験] オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」
- 3) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」
- 4) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験] オセルタミビルDS 3%「サワイ」
- 5) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] オセルタミビルDS 3%「サワイ」
- 6) 沢井製薬(株) 社内資料[開封後の安定性試験] オセルタミビルDS 3%「サワイ」
- 7) 沢井製薬(株) 社内資料[懸濁後の安定性試験] オセルタミビルDS 3%「サワイ」
- 8) 沢井製薬(株) 社内資料[配合変化試験成績] オセルタミビルDS 3%「サワイ」
- 9) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」
- 10) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] オセルタミビルDS 3%「サワイ」
- 11) 柏木征三郎他：感染症学雑誌，2000；74：1044-1061
- 12) 第Ⅲ相治療試験の安全性のまとめ(国内：JV15823)(タミフルカプセル：2000年12月12日承認、申請資料概要ト. 2-2-1)
- 13) 第Ⅲ相治療試験の有効性のまとめ(海外：WV15670/15671/15730)(タミフルカプセル：2000年12月12日承認、申請資料概要ト. 1-3-2，ト. 2-1-2)
- 14) 柏木征三郎他：感染症学雑誌，2000；74：1062-1076
- 15) 第Ⅲ相予防試験の安全性のまとめ(国内：JV15824)(タミフルカプセル：2004年7月9日承認、申請資料概要ト. 2-2-1)
- 16) 成人に対する第Ⅲ相予防試験(42日間投与)(海外：WV15673/15697)(タミフルカプセル：2004年7月9日承認、申請資料概要ト. 1-3-2)
- 17) 高齢者に対する第Ⅲ相予防試験(42日間投与)(海外：WV15825)(タミフルカプセル：2004年7月9日承認、申請資料概要ト. 1-3-2)
- 18) 第Ⅲ相予防試験(7日間投与)(海外：WV15799)(タミフルカプセル：2004年7月9日承認、申請資料概要ト. 1-3-2)
- 19) 第Ⅲ相予防試験(10日間投与)(海外：WV16193)(タミフルカプセル：2004年7月9日承認、申請資料概要ト. 1-3-2)
- 20) 小児における第Ⅱ相試験(国内：JV16284)(タミフルドライシロップ：2002年1月17日承認、申請資料概要ト. 1-2-1)
- 21) Whitley, R. J. et al. : Pediatr. Infect. Dis. J., 2001；20：127-133
- 22) 小児における第Ⅲ相試験(海外：WV15758)(タミフルドライシロップ：2002年1月17日承認、申請資料概要ト. 1-1-4)
- 23) 慢性喘息合併小児における第Ⅲ相治療試験(海外：WV15759/15871)(タミフルドライシロップ：2002年1月17日承認、申請資料概要ト. 1-1-4)
- 24) 薬剤分類情報閲覧システム<<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>> (2023/5/9 アクセス)
- 25) ノイラミニダーゼ阻害作用(タミフルカプセル：2000年12月12日承認、申請資料概要ホ-1.1)
- 26) 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(タミフルカプセル：2000年12月12日承認、申請資料概要イ. 1-1-5，ホ-1.2)
- 27) Sidwell, R. W. et al. : Antiviral Res., 1998；37：107-120

- 28) Mendel, D. B. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1998 ; 42 : 640-646
- 29) 動物モデルにおける効果：ニワトリ感染モデル(タミフルカプセル：2000年12月12日承認、申請資料概要ホ-1.3-3)
- 30) 耐性(タミフルカプセル：2004年7月9日承認、申請資料概要ト.1-4)
- 31) 健康成人における単回投与試験(国内：JP15734)(タミフルカプセル：2000年12月12日承認、申請資料概要へ.3-1)
- 32) 日本人と白人での反復投与試験(薬物動態直接比較試験)(海外：JP15735)(タミフルカプセル：2000年12月12日承認、申請資料概要へ.3-5)
- 33) ドライシロップ剤(市販用, 治験用)及びカプセル剤間の生物学的同等性(海外：WP16225)(タミフルドライシロップ：2002年1月17日承認、申請資料概要へ.1-3-1)
- 34) 米村拓磨他：新薬と臨床, 2018 ; 67(4) : 389-401
- 35) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」
- 36) 竹内譲他：新薬と臨床, 2018 ; 67(4) : 403-415
- 37) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] オセルタミビルDS 3%「サワイ」
- 38) *in vitro*薬物相互作用(タミフルカプセル：2000年12月12日承認、申請資料概要へ.2-3-5)
- 39) 腎排泄型薬剤(シメチジン/プロベネド)との薬物相互作用(海外：WP15728)(タミフルカプセル：2000年12月12日承認、申請資料概要へ.3-8-2)
- 40) 臓器、組織内濃度(タミフルカプセル：2000年12月12日承認、申請資料概要へ.2-2-1)
- 41) 血漿蛋白質との結合(タミフルカプセル：2000年12月12日承認、申請資料概要へ.2-2-4)
- 42) *in vitro*代謝(タミフルカプセル：2000年12月12日承認、申請資料概要へ.2-3-2)
- 43) 乳汁中への移行(タミフルカプセル：2000年12月12日承認、申請資料概要へ.2-4-3)
- 44) Abe, M. et al. : Ann. Pharmacother., 2006 ; 40 : 1724-1730
- 45) 腎機能障害を伴う被験者による反復投与試験(海外：WP15648)(タミフルカプセル：2000年12月12日承認、申請資料概要へ.3-7-1)
- 46) 小児における薬物動態(国内：JV16284)(タミフルドライシロップ：2002年1月17日承認、申請資料概要へ.1-2-3)
- 47) 小児における薬物動態(海外：NP15826, WV15758, PP16351)(タミフルドライシロップ：2002年1月17日承認、申請資料概要へ.1-2-1)
- 48) 小児及び成人における薬物動態の比較(海外：WV15758, NP15826)(タミフルドライシロップ：2002年1月17日承認、申請資料概要へ.1-2-2)
- 49) 日本人と白人での反復投与試験(薬物動態直接比較試験)(海外：JP15735)(タミフルカプセル：2000年12月12日承認、申請資料概要へ.3-5)
- 50) 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(タミフルドライシロップ：2002年1月17日承認、申請資料概要へ.1-2-4)
- 51) 沢井製薬(株) 社内資料[脱カプセル後の安定性試験] オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」
- 52) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」
- 53) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] オセルタミビルDS 3%「サワイ」

2. その他の参考文献

(社)日本病院薬剤師会“錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申),平成11年8月20日”西岡豊他.錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報.改訂6版,医薬ジャーナル社,2009,p441-444

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

 2. 海外における臨床支援情報
- 該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

1) 粉碎

●オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」

本製剤のカプセル内容物の粉碎：該当資料なし

なお、参考として本製剤のカプセル内容物の安定性試験結果を以下に示す。

<参考>脱カプセル後の安定性試験⁵¹⁾

目的

本製剤の脱カプセル後の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

本製剤を脱カプセルし、下記条件で保存する。保存した製剤について以下の試験を実施する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
746K1S1112	室温	透明瓶開放
		透明瓶密栓
		遮光瓶密栓

結果

試験項目		性状	定量試験※
保存条件・期間			
イニシャル		白色の塊のある粉末	100.0
室温	透明瓶開放(30日)	白色の塊のある粉末	規格内 98.3
	透明瓶密栓(30日)	白色の塊のある粉末	規格内 98.9
	遮光瓶密栓(30日)	白色の塊のある粉末	規格内 99.1

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●オセルタミビルDS3%「サワイ」

該当資料なし

2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

●オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」⁵²⁾

試験方法

1. 本剤を1カプセル、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、カプセルを入れてピストン部を戻す)、温湯(約55℃)20mLを採取した。
2. 5分放置後シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認した。崩壊しない場合、5分毎に同様の操作を繰り返した。(最大20分まで)
3. シリンジ内の液を8Fr.(外径2.7mm)フィーディングチューブに注入し、水(20mL)でフラッシュ後、通過状態を観察した。

結果

懸濁状態	カプセルは5分後に崩壊し、転倒混和により懸濁液となったが、カプセル剤皮がシリンジに付着していた
チューブ通過性	通過した

●オセルタミビルDS3%「サワイ」⁵³⁾

試験方法

1. 本剤を2.5gとり、ビーカーに移したものに、温湯(約55℃)20mLを注ぎ、軽く攪拌して懸濁状態を観察した。
2. 得られた液をシリンジで吸い取り、8Fr.(外径2.7mm)フィーディングチューブに注入し、水(20mL)でフラッシュ後、通過状態を観察した。

結果

懸濁状態	攪拌するとほぼ均一に懸濁したが、試料は沈殿しやすかった
チューブ通過性	通過した

2. その他の関連資料

患者向け資料

- ・オセルタミビルカプセル75mg/DS3%「サワイ」を服用される患者さん・ご家族・周囲の方々へ
- ・オセルタミビルDS3%「サワイ」の飲ませ方

沢井製薬株式会社「医療関係者向け総合情報サイト」<https://med.sawai.co.jp/> 参照

配合変化試験成績⁸⁾

●オセルタミビルDS3%「サワイ」

<配合方法>

オセルタミビルDS3%「サワイ」(以下、当社製剤)と他剤を配合し、性状(外観、におい、湿潤性、流動性、再分散性)を観察し、pHおよび含量を測定した。

含量は配合直後のオセルタミビル量を100%とし、()に表示量に対する含有率を%で示した。

A：当社製剤を配合薬剤(粉末製剤)と混合した。

B：当社製剤を配合薬剤(シロップ剤)と混合した。

C：当社製剤を食品・飲料と混合した。

(保存条件)温度：1～30℃(室温) 期間：5日間(A, B)又は24時間(C)

貯法：シャーレ内保存・なりゆき散光下[A, C(食品の場合)]

プラスチック容器・密栓・なりゆき散光下[B, C(飲料の場合)]

メスフラスコ内保存・なりゆき散光下[定量用試料(A, B, C共通)]

湿潤性：「あり」、「なし」の2段階で評価した。

流動性：「良好」、「少し悪化」、「悪化」、「固化」の4段階で評価した。

再分散性：試験液を入れたプラスチック容器を5秒間倒立させ、次いで5秒間正立する。

この操作を1回として、懸濁液が均質に分散するまでの回数が9回までは良好、10回以上は不良とした。

※2018年5月作成の配合変化試験成績を掲載した。

オセルタミビルDS3%「サワイ」 配合変化試験成績

【粉末製剤との配合】

分類	配合薬剤			当社製剤 配合量	配合 方法	試験項目	配合結果		
	品名 (配合前の外観、におい)	成分名	配合量				配合直後	1日後	5日後
解熱鎮痛消炎剤	カロナール細粒20% 外 観:淡橙色 におい:オレンジ様の におい	アセトアミノ フェン	1g	1g	A	外観	白色と淡橙色の混合物	白色と淡橙色の混合物	白色と淡橙色の混合物
						におい	オレンジ様のにおい	オレンジ様のにおい	オレンジ様のにおい
						湿潤性	なし	なし	なし
						流動性	良好	良好	一部固化 (振り混ぜにより良好)
						含量(%)	100.0(94.4)	—	104.3
抗生物質製剤	クラリスドライシロップ 10%小児用 外 観:微赤白色 におい:特異なにおい	クラリスロマ イシン	1g	1g	A	外観	白色と微赤白色の混合物	白色と微赤白色の混合物	白色と微赤白色の混合物
						におい	特異なにおい	特異なにおい	特異なにおい
						湿潤性	なし	なし	なし
						流動性	良好	良好	一部固化 (振り混ぜにより良好)
						含量(%)	100.0(97.9)	—	101.2
	クラリスロマイシンDS 10%小児用「サワイ」 外 観:白色 におい:ストロベリー様の におい	クラリスロマ イシン	1g	1g	A	外観	白色	白色	白色
						におい	ストロベリー様のにおい	ストロベリー様のにおい	ストロベリー様のにおい
						湿潤性	なし	なし	なし
						流動性	良好	良好	良好
						含量(%)	100.0(100.1)	—	99.1

【シロップ剤との配合】

分類	配合薬剤			当社製剤 配合量	配合 方法	試験項目	配合結果		
	品名 (配合前の外観、におい、pH)	成分名	配合量				配合直後	1日後	5日後
解熱鎮痛消炎剤	カロナールシロップ2% 外 観:無色澄明 におい:オレンジ様の におい pH:5.31	アセトアミノ フェン	10mL	1g	B	外観	白色懸濁	白色懸濁	白色懸濁
						におい	わずかにフルーツミックス 様のにおい	わずかにフルーツミックス 様のにおい	わずかにフルーツミックス 様のにおい
						再分散性	良好	不良	不良
						pH	5.14	5.10	5.11
						含量(%)	100.0(95.3)	—	103.5
去たん剤	小児用ムコソルバン シロップ0.3% 外 観:無色澄明 におい:果実様のにおい pH:2.58	アンブロキ ソール塩酸 塩	1.5mL	1g	B	外観	白色懸濁	白色懸濁	白色懸濁
						におい	フルーツミックス様の におい	フルーツミックス様の におい	フルーツミックス様の におい
						再分散性	良好	良好	良好
						pH	3.14	3.17	3.17
						含量(%)	100.0(99.6)	—	99.1
	ムコダインシロップ5% 外 観:褐色澄明 におい:特異なにおい pH:6.48	カルボシ ステイン	3mL	1g	B	外観	淡褐色懸濁	淡褐色懸濁	淡褐色懸濁
						におい	特異なにおい	特異なにおい	特異なにおい
						再分散性	良好	不良	不良
						pH	5.44	5.38	5.38
						含量(%)	100.0(99.8)	—	97.2
鎮咳去たん剤	アスピリンシロップ0.5% 外 観:白色懸濁 におい:特異なにおい pH:4.80	チペピジン ヒベンズ酸 塩	2mL	1g	B	外観	白色懸濁	白色懸濁	白色懸濁
						におい	フルーツミックス様の におい	フルーツミックス様の におい	フルーツミックス様の におい
						再分散性	良好	良好	良好
						pH	4.68	4.66	4.64
						含量(%)	100.0(97.5)	—	99.7

【食品・飲料との配合】

分類	配合品		当社製剤配合量	配合方法	試験項目	配合結果				
	品名 (配合前の性状、におい)	配合量				配合直後	1時間後	3時間後	6時間後	24時間後
食 品 ・ 飲 料	グリコプッチンプリン 外 観:微黄褐色のゲル状 におい:プリンのおい	20g	1g	C	外観	微黄褐色	微黄褐色	微黄褐色	微黄褐色	微黄褐色
					におい	プリンのおい	プリンのおい	プリンのおい	プリンのおい	プリンのおい
					含量(%)	100.0(97.4)	—	—	—	102.8
	ハーゲンダッツ バニラアイスクリーム 外 観:微黄白色の塊 におい:バニラ様のおい	20g	1g	C	外観	微黄白色液	微黄白色液	微黄白色液	微黄白色液	微黄白色液
					におい	バニラ様のおい	バニラ様のおい	バニラ様のおい	バニラ様のおい	バニラ様のおい
					含量(%)	100.0(95.8)	—	—	—	102.3
	MOW(モウ) チョコレートアイスクリーム 外 観:茶褐色の塊 におい:チョコレートのおい	20g	1g	C	外観	茶褐色液	茶褐色液	茶褐色液	茶褐色液	茶褐色液
					におい	チョコレートのおい	チョコレートのおい	チョコレートのおい	チョコレートのおい	チョコレートのおい
					含量(%)	100.0(96.3)	—	—	—	97.4
	ベビーダノン いちごヨーグルト 外 観:淡赤白色のゲル状 におい:いちごヨーグルトの におい	20g	1g	C	外観	淡赤白色	淡赤白色	淡赤白色	淡赤白色	淡赤白色
					におい	いちごヨーグルトの におい	いちごヨーグルトの におい	いちごヨーグルトの におい	いちごヨーグルトの におい	いちごヨーグルトの におい
					含量(%)	100.0(99.6)	—	—	—	105.0
	おくすり飲めたね (嚥下補助ゼリー、いちご味) 外 観:淡赤色のゼリー状 におい:いちご様のおい	20g	1g	C	外観	淡赤色 (極わずかに 白色懸濁)	淡赤色 (極わずかに 白色懸濁)	淡赤色 (極わずかに 白色懸濁)	淡赤色 (極わずかに 白色懸濁)	淡赤色 (極わずかに 白色懸濁)
					におい	いちご様のおい	いちご様のおい	いちご様のおい	いちご様のおい	いちご様のおい
					含量(%)	100.0(100.3)	—	—	—	100.3
	サントリー奥大山の天然水 外 観:無色澄明液 におい:なし	20mL	1g	C	外観	わずかに白色懸濁	わずかに白色懸濁	わずかに白色懸濁	わずかに白色懸濁	わずかに白色懸濁
					におい	フルーツミックス 様のおい	フルーツミックス 様のおい	フルーツミックス 様のおい	フルーツミックス 様のおい	フルーツミックス 様のおい
					再分散性	良好	良好	良好	良好	良好
					含量(%)	100.0(98.0)	—	—	—	102.2
	バンホーテンココア 外 観:茶褐色液 におい:ココアのおい	20mL	1g	C	外観	茶褐色	茶褐色	茶褐色	茶褐色	茶褐色
におい					ココアのおい	ココアのおい	ココアのおい	ココアのおい	ココアのおい	
再分散性					良好	良好	良好	良好	良好	
含量(%)					100.0(99.9)	—	—	—	96.3	
ポカリスエット 外 観:微白色液 におい:ポカリスエットのおい	20mL	1g	C	外観	微白色懸濁	微白色懸濁	微白色懸濁	微白色懸濁	微白色懸濁	
				におい	ポカリスエットの におい	ポカリスエットの におい	ポカリスエットの におい	ポカリスエットの におい	ポカリスエットの におい	
				再分散性	良好	良好	良好	良好	良好	
				含量(%)	100.0(101.1)	—	—	—	97.1	
なっちゃん オレンジジュース 外 観:橙色液 におい:オレンジのおい	20mL	1g	C	外観	橙色 (わずかに白色懸濁)	橙色 (わずかに白色懸濁)	橙色 (わずかに白色懸濁)	橙色 (わずかに白色懸濁)	橙色 (わずかに白色懸濁)	
				におい	オレンジのおい	オレンジのおい	オレンジのおい	オレンジのおい	オレンジのおい	
				再分散性	良好	良好	良好	良好	良好	
				含量(%)	100.0(97.8)	—	—	—	104.5	
幼児りんご 100%ジュース 外 観:極わずかな黄色懸濁液 におい:りんごのおい	20mL	1g	C	外観	極わずかに 黄色懸濁	極わずかに 黄色懸濁	極わずかに 黄色懸濁	極わずかに 黄色懸濁	極わずかに 黄色懸濁	
				におい	りんごのおい	りんごのおい	りんごのおい	りんごのおい	りんごのおい	
				再分散性	良好	良好	良好	良好	良好	
				含量(%)	100.0(98.6)	—	—	—	100.5	
明治おいしい牛乳 外 観:白色液 におい:牛乳のおい	20mL	1g	C	外観	白色	白色	白色	白色	白色	
				におい	フルーツ牛乳の におい	フルーツ牛乳の におい	フルーツ牛乳の におい	フルーツ牛乳の におい	フルーツ牛乳の におい	
				再分散性	良好	良好	良好	良好	良好	
				含量(%)	100.0(96.2)	—	—	—	102.0	
カルピスウォーター 外 観:白色液 におい:カルピスのおい	20mL	1g	C	外観	白色帯懸濁	白色帯懸濁	白色帯懸濁	白色帯懸濁	白色帯懸濁	
				におい	カルピスのおい	カルピスのおい	カルピスのおい	カルピスのおい	カルピスのおい	
				再分散性	良好	良好	良好	良好	良好	
				含量(%)	100.0(98.4)	—	—	—	102.7	
Newヤクルト 外 観:淡黄白色液 におい:ヤクルトのおい	20mL	1g	C	外観	淡黄白色	淡黄白色	淡黄白色	淡黄白色	淡黄白色	
				におい	ヤクルトのおい	ヤクルトのおい	ヤクルトのおい	ヤクルトのおい	ヤクルトのおい	
				再分散性	良好	良好	良好	良好	良好	
				含量(%)	100.0(98.2)	—	—	—	108.2	

