2024年3月改訂（第35版）

日本標準商品分類番号　87625

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
オセルタミビルリン酸塩製剤

タミフル®カプセル75
タミフル®ドライシロップ3%
TAMIFLU® Capsules
TAMIFLU® Dry Syrup

剤形	硬カプセル（2号）、ドライシロップ
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	タミフルカプセル75：1カプセル中に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 タミフルドライシロップ3%：1g中に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・販売開始年月日	カプセル75 / ドライシロップ3% 製造販売承認年月日：2000年12月12日 / 2002年1月17日 薬価基準収載年月日：2001年2月2日 / 2002年4月26日 販売開始年月日：2001年2月2日 / 2002年7月31日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元　中外製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部 TEL：0120-189706　FAX：0120-189705 医療関係者向けホームページ https://www.chugai-pharm.co.jp/

本ＩＦは2019年10月改訂の添付文書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－

（2020 年 4 月改訂）

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（https://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、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。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯.....1
２．製品の治療学的特性.....1
３．製品の製剤学的特性.....2
４．適正使用に関して周知すべき特性.....2
５．承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
６．RMP の概要.....2

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名.....3
２．一般名.....3
３．構造式又は示性式.....3
４．分子式及び分子量.....3
５．化学名（命名法）又は本質.....3
６．慣用名、別名、略号、記号番号.....3

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質.....4
２．有効成分の各種条件下における安定性 4
３．有効成分の確認試験法、定量法.....5

Ⅳ．製剤に関する項目

〔タミフルカプセル 75〕.....6
１．剤形.....6
２．製剤の組成.....6
３．添付溶解液の組成及び容量.....6
４．力価.....6
５．混入する可能性のある夾雑物.....7
６．製剤の各種条件下における安定性.....7
７．調製法及び溶解後の安定性.....7
８．他剤との配合変化（物理化学的変化） 7
９．溶出性.....7
10．容器・包装.....7
11．別途提供される資材類.....8
12．その他.....8
〔タミフルドライシロップ 3%〕.....9
１．剤形.....9
２．製剤の組成.....9
３．添付溶解液の組成及び容量.....9
４．力価.....9
５．混入する可能性のある夾雑物.....9
６．製剤の各種条件下における安定性.....10
７．調製法及び溶解後の安定性.....10
８．他剤との配合変化（物理化学的変化）.....10
９．溶出性.....10
10．容器・包装.....11
11．別途提供される資材類.....11
12．その他.....11

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果.....12
２．効能又は効果に関連する注意.....12
３．用法及び用量.....12
４．用法及び用量に関連する注意.....13
５．臨床成績.....15

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....35
２．薬理作用.....35

Ⅶ．薬物動態に関する項目

１．血中濃度の推移.....41
２．薬物速度論的パラメータ.....45
３．母集団（ポピュレーション）解析.....46
４．吸収.....46
５．分布.....48
６．代謝.....50
７．排泄.....51
８．トランスポーターに関する情報.....52

９．透析等による除去率 52
10. 特定の背景を有する患者 54
11. その他 61

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 62
２．禁忌内容とその理由 62
３．効能又は効果に関連する注意とその理由 62
４．用法及び用量に関連する注意とその理由 62
５．重要な基本的注意とその理由 62
６．特定の背景を有する患者に関する注意 63
７．相互作用 66
８．副作用 66
９．臨床検査結果に及ぼす影響 72
10. 過量投与 72
11. 適用上の注意 72
12. その他の注意 72

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目
１．薬理試験 75
２．毒性試験 76

Ⅹ. 管理的事項に関する項目
１．規制区分 80
２．有効期間 80
３．包装状態での貯法 80
４．取扱い上の注意 80
５．患者向け資材 80
６．同一成分・同効薬 80
７．国際誕生年月日 80
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 80
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 81
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 82
11. 再審査期間 82
12. 投薬期間制限に関する情報 82
13. 各種コード 82
14. 保険給付上の注意 82

Ⅺ. 文献
１．引用文献 84
２．その他の参考文献 86

Ⅻ. 参考資料
１．主な外国での発売状況 87
２．海外における臨床支援情報 90

ⅩⅢ. 備考
その他の関連資料 93

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

タミフル（オセルタミビルリン酸塩）はロシュ社及びギリアド・サイエンシズ社にて共同開発されたA型及びB型インフルエンザウイルスに有効な経口抗インフルエンザウイルス剤である。オセルタミビル活性体は、インフルエンザウイルスの増殖サイクルに必須の酵素であるノイラミニダーゼの結晶構造の研究より、米国ギリアド・サイエンシズ社においてノイラミニダーゼの活性部位に高い親和性を有する化合物として合理的にデザイン・合成された。さらに、プロドラッグ化しオセルタミビルリン酸塩とすることにより経口吸収が可能となった。オセルタミビルリン酸塩は、経口投与後速やかに吸収され、ヒトでは主に肝エステラーゼによりオセルタミビル活性体に変換され、高いバイオアベイラビリティを有する。オセルタミビル活性体が、インフルエンザウイルス増殖部位へ移行しウイルス増殖を阻止することにより、インフルエンザ症状の軽減と罹病期間の短縮が期待される。

カプセル剤は米国、カナダ、欧州等20カ国でロシュ社と米国ギリアド・サイエンシズ社と共同で臨床試験が行われ、1999年スイス、米国、カナダで承認された。

国内では本薬カプセル剤による第Ⅰ相臨床試験及びブリッジング試験として第Ⅲ相臨床試験が実施され、2000年12月にA型又はB型インフルエンザウイルス感染症に対する治療薬として承認された。また、日本人小児における臨床試験が実施され、2001年12月にタミフルカプセル剤として体重37.5kg以上の小児への投与が、続いて2002年1月には幼小児におけるインフルエンザウイルス感染症治療に対しタミフルドライシロップ剤が承認された。2004年7月にはタミフルカプセル剤において、2009年12月にはタミフルドライシロップ剤において、インフルエンザウイルス感染症の予防の効能が追加承認された。さらに、2017年3月にはタミフルドライシロップ剤において、公知申請により新生児・乳児（1歳未満）のインフルエンザウイルス感染症治療に対する用法及び用量が追加承認された。

なお、A型又はB型インフルエンザウイルス感染症（治療）については2007年3月に再審査申請を行い、2010年6月に「薬事法第14条第2項第3号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しない」との再審査結果が通知された。A型又はB型インフルエンザウイルス感染症（予防）については2008年10月に再審査申請を行い、2018年6月に「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない」との再審査結果が通知された。

２．製品の治療学的特性

１．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に有効な世界初の経口抗インフルエンザウイルス剤である。

２．インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを阻害することによりウイルスの増殖を抑制する（*in vitro*）。（「Ⅵ－２（１）作用部位・作用機序」の項参照）

３．カプセル剤：成人を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、発症36時間以内に投与を開始することによりプラセボ群に対し、罹病期間を23.3時間（25.0%）、発熱期間を27.4時間（45.3%）短縮した。※1（「Ⅴ－５（４）－１）有効性検証試験」の項参照）

４．ドライシロップ剤：幼小児を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験において、発症48時間以内に投与を開始することによりプラセボ群に対し罹病期間を36時間（26.3%）、発熱期間を24時間（35.3%）短縮した。※2（Ⅴ－５（４）－１）有効性検証試験」の項参照）

５．カプセル剤：インフルエンザ感染症患者接触後の海外第Ⅲ相臨床試験において、インフルエンザ感染症発症率はプラセボ群12.0%、タミフル投与群1.0%であった。※3（Ⅴ－５（４）－１）有効性検証試験」の項参照）

６．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（いずれも頻度不明）が報告されている。

タミフルカプセル承認時までの臨床試験において、主な副作用は、下痢、悪心、上腹部痛等で

あった。[承認時])
製造販売後の調査において、主な副作用は、下痢、悪心、発疹等であった。[再審査終了時（治療)]
タミフルドライシロップ（1～12 歳の幼小児）の承認時までの臨床試験において、主な副作用は、嘔吐、下痢等であった。[承認時]
製造販売後の調査において、主な副作用は、下痢、嘔吐、低体温等であった。[再審査終了時（治療)]
最新の情報は電子化された添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照すること。
（「Ⅷ－８．副作用」の項参照）

※1 国内にて実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験
※2 米国・カナダにて実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験
※3 米国・欧州にて実施されたプラセボ対照二重盲検比較予防試験（７日間投与）

３．製品の製剤学的特性
特になし

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、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
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	有	・使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和 5 年 12 月 7 日付　保医発 1207 第 5 号）（「Ｘ－14．保険給付上の注意」の項参照）

〈公知申請〉
タミフルドライシロップ 3%：
「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症（新生児、乳児)」について、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望が厚生労働省に提出され、2017 年 3 月に承認された。

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項
（１）承認条件
タミフルカプセル 75：
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。

（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

タミフル®カプセル 75
タミフル®ドライシロップ 3%

（２）洋名

TAMIFLU® Capsules 75
TAMIFLU® Dry Syrup 3%

（３）名称の由来

Tami：原薬名 Oseltamivir より　　flu：Influenza より
それぞれ複合して命名。

２．一般名

（１）和名（命名法）

オセルタミビルリン酸塩（JAN）

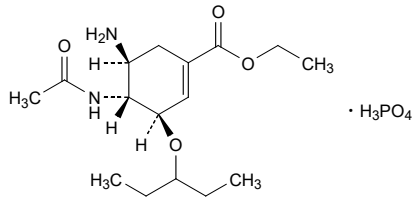
（２）洋名（命名法）

Oseltamivir Phosphate（JAN）

（３）ステム

抗ウイルス薬：－vir

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

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

略号：なし
記号番号：Ro64-0796

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。

溶媒名	本品 1g を溶かすに要する溶媒量（mL、20℃）
水	1.92
メタノール	4.64
エタノール（95）	28.1
N,N-ジメチルアセトアミド	101
アセトニトリル	248000

（３）吸湿性

相対湿度 90%以下では吸湿性は認めない。

（４）融点（分解点）、沸点、凝固点

192～195℃（分解）

（５）酸塩基解離定数

pKa=7.75

（６）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。
logP=－0.42（pH1）、logP=－0.27（pH7）、logP=1.18（pH9）

（７）その他の主な示性値

旋光度：$[\alpha]_D^{25}$ =－30.7～－32.6°　（脱水及び脱溶媒物に換算したもの 0.5 g、水、50 mL）

２．有効成分の各種条件下における安定性

１）苛酷試験

・温度に対する安定性

測定条件	60℃、ガラス瓶（気密、乾燥剤無）		
測定項目	試験開始時	1 箇月	3 箇月
性状（外観、色）	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
分解物の合計（%）	0.49	0.45	0.45
水分（%）	0.3	0.3	0.2
含量（%）	99.0	99.3	98.2

・湿度に対する安定性

測定条件	60℃/80%RH、ガラス瓶（開栓）		
測定項目	試験開始時	1 週間	2 週間
性状（外観、色）	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
分解物の合計（%）	＜0.05	0.11	0.14
水分（%）	0.19	0.21	0.19
含量（%）	99.8	99.8	99.5

・光に対する安定性

測定条件	キセノンランプ 20mL の無色ガラスバイアル（気密）		
測定項目	試験開始時	4 時間 (68 万 lx・h)	16 時間 (272 万 lx･h)
性状（外観、色）	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
分解物の合計（%）	0.05	0.22	0.94
含量（%）	100.3	99.9	98.8

（総照度約 270 万 lx・h 及び総近紫外放射エネルギー最大 760W・h/m² に相当）

2）加速試験

測定条件	40℃/75%RH 金属製ドラム中、ポリエチレン袋 （乾燥剤無、不活性ガス置換無）			
測定項目	試験開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性状（外観、色）	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	塊のある 白色の粉末
分解物の合計（%）	0.53	0.43	0.42	0.47
水分（%）	0.3	0.2	0.2	0.2
含量（%）	99.1	99.5	99.4	99.3

数値は 3 ロット平均値

3）長期保存試験

保存条件	25℃/60%RH 金属ドラム中、ポリエチレン袋 （乾燥剤無、不活性ガス置換無）				
測定項目	試験開始時	3 箇月	6 箇月	12 箇月	18 箇月
性状（外観、色）	白色の粉末	塊のある 白色の粉末	塊のある 白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
分解物の合計（%）	0.53	0.40	0.45	0.42	0.50
水分（%）	0.3	0.2	0.2	0.3	0.2
含量（%）	99.1	99.4	99.7	99.7	100.2

数値は 3 ロット平均値

3．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日局一般試験法赤外吸収スペクトル測定法（ペースト法）
定量法：日局一般試験法液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

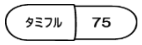
〔タミフルカプセル 75〕

１．剤形

（１）剤形の区別

硬カプセル（2 号）

（２）製剤の外観及び性状

販売名	タミフルカプセル 75
色調	キャップ：淡黄色
	ボディ：明るい灰色
外形	
長径	約 17.8mm
質量	約 230mg

（３）識別コード

タミフル／75（表示部位：カプセル表面）

（４）製剤の物性

該当しない

（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

販売名	タミフルカプセル 75
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	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、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム

（２）電解質等の濃度

該当資料なし

（３）熱量

該当しない

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

Ro64-0802（オセルタミビル活性体）

６．製剤の各種条件下における安定性

保存条件			容器	保存期間	測定結果
苛酷試験	温度	50℃及び 60℃	ガラス瓶（気密）	1、2、3 箇月	60℃保存条件下に 3 箇月間保存するとき、経時的に分解物が増加した（約 1.2%）。
	湿度	40℃/75%RH	ガラス瓶（開栓）	1、2、3 箇月	3 箇月で吸湿によりカプセル内容物の固化、外観変形が認められ、分解物がわずかに増加した（約 0.4%）。
	光	キセノンランプ	無包装	8 時間*	変化なし
加速試験		40℃/75%RH	PTP 注)	1、3、6 箇月	6 箇月で内容物がわずかに着色（微黄白色）し、分解物がわずかに増加した（約 0.4%）。
長期保存試験		25℃/60%RH	PTP 注)	1、3、6、9、12、18、24、36、48、60、84**、96**、120 箇月**	120 箇月**で分解物がわずかに増加（約 0.2%）したが、規格値以内であった。

注）：ポリ塩化ビニル及びポリ塩化ビニリデンを主成分とする複合フィルム及びアルミ箔

*：総照度 120 万 lx・h 及び総近紫外放射エネルギー200W・h/m² 以上に相当

**：1 ロットでの試験結果

長期保存試験の結果及び統計解析による使用期限の予測結果に基づき 10 年の有効期間が設定されている。

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

９．溶出性

試験液に 0.1mol/L 塩酸溶液 900mL を用い、パドル法により毎分 50 回転で試験を行うとき、本品の 20 分間の Q 値は 75%である。

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

該当しない

（２）包装

10 カプセル（PTP10 カプセル×1）

100 カプセル（PTP10 カプセル×10）

（３）予備容量

該当しない

（４）容器の材質

PTP

表面凸部（ポケット）：ポリ塩化ビニル及びポリ塩化ビニリデンを主成分とする複合フィルム

裏面：アルミホイル

結束バンド：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

該当しない

〔タミフルドライシロップ 3%〕

１．剤形

（１）剤形の区別

ドライシロップ

（２）製剤の外観及び性状

販売名	タミフルドライシロップ 3%
性状	白色～淡黄色の顆粒又は塊のある顆粒 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。
味	ミックスフルーツ風味

（３）識別コード

なし

（４）製剤の物性

該当しない

（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

販売名	タミフルドライシロップ 3%
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	エリスリトール、ポビドン、トウモロコシデンプン、アセスルファムカリウム、サッカリンナトリウム水和物、軽質無水ケイ酸、ショ糖脂肪酸エステル、デキストリン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、香料

（２）電解質等の濃度

該当資料なし

（３）熱量

該当しない

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

Ro64-0802（オセルタミビル活性体）

6．製剤の各種条件下における安定性

保存条件				保存期間	結果
長期保存試験		25℃/60%RH	褐色ガラス瓶（気密）	3、6、9、12、18、24、36、48、60、72、84、96、108、120 箇月	84 箇月以降で、懸濁液の色が白色から黄みの白になったが、規格を満たした。類縁物質が試験開始時と比較して増加したが、規格を満たした。
中間的試験		30℃/65%RH	褐色ガラス瓶（気密）	3、6、12、18、24 箇月	類縁物質が試験開始時と比較して増加したが、規格を満たした。
加速試験		40℃/75%RH	褐色ガラス瓶（気密）	1、3、6 箇月	懸濁液の色が 3 箇月目で白色から黄みの白になった。類縁物質が試験開始時と比較して増加したが、規格を満たした。
苛酷試験	温度	60℃	褐色ガラス瓶（気密）	2 週間、1 箇月	性状は色が 1 箇月後に黄みの白となった。懸濁液の色が 2 週間、1 箇月ともに黄みの白となった。類縁物質が経時的に増加したが、規格を満たした。
	湿度	40℃/75%RH	褐色ガラス瓶（開栓）	2 週間、1 箇月	性状は色が 1 箇月後に白色から黄みの白となり、内容物は 2 週間で、強く振っても崩れない塊となり、規格を逸脱した。類縁物質、定量値は経時的に変化したが規格を満たした。
	光	総照度 120 万 lx･hr 及び総近紫外放射エネルギー 445W・h/m²	無包装（ガラスシャーレ）		光照射試料は対照試料**と比較して差を認めず規格を満たした。
溶解後試験（ドライシロップ 120g に水 480mL を加えた懸濁液）		5℃	褐色ガラス容器（気密）	1、2、5、9 日	経時的な変化を認めなかった。
		25°C/60%RH	褐色ガラス容器（気密）	1、2、5、9 日	類縁物質が調製直後と比較してわずかに増加したが、規格を満たした。
		25°C 1000lx*	ガラス容器（気密）	1、2、5、9 日	類縁物質が調製直後と比較してわずかに増加したが、規格を満たした。
開封後試験		5℃	褐色ガラス瓶***	6、12、18、24、36 箇月	性状、オセルタミビル含量（残存率）に変化は認められなかった。

*：総照度約 21.5 万 lx・hr 及び総近紫外放射エネルギー58 W・h/m²［9 日後］

**：アルミホイルで遮光した試料

***：瓶開封後、本剤 15g（体重 20kg の幼児の 5 日間分の投与量を想定）を抜き取り、蓋をとった状態で恒温恒湿槽内（25℃/60%RH ）に 10 分間放置した後、瓶に蓋をした。

長期保存試験の結果に基づき 10 年の有効期間が設定されている。

7．調製法及び溶解後の安定性

用時懸濁して経口投与する。安定性については「Ⅳ－６．製剤の各種条件下における安定性」を参照。

8．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9．溶出性

該当資料なし

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

該当しない

（２）包装

30g（瓶、乾燥剤入り）

（３）予備容量

該当しない

（４）容器の材質

かっ色ガラス瓶／ブリキキャップ

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

１．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

＜タミフルカプセル 75・タミフルドライシロップ 3%＞

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］

〈解説〉

5.1 一般にインフルエンザウイルス感染症は自然治癒する疾患であり、患者によってはインフルエンザウイルスに感染しても軽度の臨床症状ですみ、抗ウイルス薬の投与が必要でない場合が考えられる。患者の状態に応じ、本剤の必要性を十分検討の上で使用すべく設定した。

5.2 予防に用いる場合の対象者について記載した。
①インフルエンザウイルス感染症と診断された患者の同居家族又は共同生活者
②インフルエンザウイルス感染症に罹患した場合に症状が重症化する可能性の高い慢性疾患のある人（ハイリスク疾患患者）又は高齢者
①②を満たした人に対してインフルエンザウイルス感染症患者接触後の予防としてインフルエンザウイルス感染症への罹患リスクの高い期間投与することが可能である（「6. 用法及び用量」参照）。

5.3 本剤は A 型又は B 型インフルエンザウイルスの増殖サイクルに必須の酵素であるノイラミニダーゼを阻害することによって抗ウイルス効果を発揮する。したがって、A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症以外のウイルス感染症には効果がない。C 型インフルエンザウイルスには、本剤の作用点であるノイラミニダーゼが存在しないため、本剤は C 型インフルエンザウイルス感染症に対して効果が認められない。

5.4 本剤は細菌に対する抗菌活性を有さず、細菌感染症には効果がない。本剤を安易に処方することで、細菌感染への対応が遅れることのないよう注意すること。細菌感染症の場合には、抗生物質や抗菌剤等を投与するなど適切な処置を行うこと（「8. 重要な基本的注意」参照）。

３．用法及び用量

（１）用法及び用量の解説

＜タミフルカプセル 75＞

〈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。

＜タミフルドライシロップ 3%＞

〈治療〉

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。

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）

〈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、用時懸濁して経口投与する。

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）

（２）用法及び用量の設定経緯・根拠

「Ｖ－５（３）用量反応探索試験」参照

４．用法及び用量に関連する注意

＜タミフルカプセル 75＞

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、16.6.2 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
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

〈解説〉

7.1 一般にインフルエンザウイルスは症状発現の 24 時間前から急速に増加し、症状発現後 48 時

間以内に複製・増殖のピークに達すると考えられる。本剤をはじめ、現在臨床使用可能な抗インフルエンザウイルス剤が十分な臨床効果を発揮するためには、発熱を伴う全身性及び呼吸器症状発現後、可能な限り早期に投与し、ウイルスの増殖を抑制する必要がある。したがって、インフルエンザ様症状の発現から 2 日以内に投与すること。

7.2 及び 7.3　一般にインフルエンザウイルスは症状発現の 24 時間前から急速に増加し、症状発現後 48 時間以内に複製・増殖のピークに達すると考えられる。したがって、インフルエンザウイルス感染症患者に接触後できるだけ速やかに本剤を服用することにより、ウイルスの増殖を抑制することができる。しかし、予防投与開始前から抗ウイルス効果が発現する薬剤濃度に達するまでの間に、既に初発インフルエンザウイルス感染症患者から罹患している場合もあり、このような場合には本剤の予防効果は期待できない。予防投与開始後にインフルエンザ症状が発現した場合には、必要に応じ早期に治療療法に切り替えることを検討すること。
インフルエンザウイルス感染症患者に接触後 48 時間経過後に服用した場合の有効性を裏付けるデータはない。また、本剤の予防効果は、継続して服用している期間のみ持続する。インフルエンザウイルス感染症患者が通常ウイルスを放出している期間は継続して服用すること（「6. 用法及び用量」参照）。

7.4 本剤は腎排泄型薬剤であり、オセルタミビル活性体の薬物動態は、患者の腎機能に直接影響を受けることが確認されている。高度腎機能障害患者（10＜Ccr≦30mL/分）では用法及び用量の調整が必要である。高度腎機能障害患者（10＜Ccr≦30mL/分）には、投与法を参照のうえ、観察を十分に行って慎重に投与すること。
治療に用いる場合には、高度腎機能障害患者（10＜Ccr≦30mL/分）では、1 回 75mg を 1 日 1 回 5 日間投与が目安となる。予防に用いる場合には、高度腎機能障害患者（10＜Ccr≦30mL/分）では、1 回 75mg を隔日で服用する。
治療に用いる場合と予防に用いる場合では用法及び用量が異なっている点に注意すること。

＜タミフルドライシロップ 3%＞

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

〈解説〉

7.1、7.2 及び 7.3　「Ⅴ－３．用法及び用量 ＜タミフルカプセル 75＞〈解説〉」参照のこと。

7.4 本剤は腎排泄型薬剤であり、オセルタミビル活性体の薬物動態は、患者の腎機能に直接影響を受けることが確認されている。高度腎機能障害患者（10＜Ccr≦30mL/分）では用法及び用量の調整が必要である。高度腎機能障害患者（10＜Ccr≦30mL/分）には、投与法を参照のうえ、観察を十分に行って慎重に投与すること。

治療に用いる場合には、高度腎機能障害患者（10＜Ccr≦30mL/分）では、1 回 75mg を 1 日 1 回 5 日間投与が目安となる。予防に用いる場合には、高度腎機能障害患者（10＜Ccr≦30mL/分）では、1 回 75mg を隔日又は 1 回 30mg を 1 日 1 回服用する。

治療に用いる場合と予防に用いる場合では用法及び用量が異なっている点に注意すること。

＜参考＞

ドライシロップ剤の幼小児に対する承認された用量はオセルタミビルとして 1 回 2mg/kg であるが、国外では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が設定されている。「Ⅶ－１（２）臨床試験で確認された血中濃度」を参照のこと。

５．臨床成績

（１）臨床データパッケージ

該当しない

（２）臨床薬理試験

＜タミフルカプセル 75＞

健康成人におけるタミフルカプセル単回経口投与時の安全性及び薬物動態の検討（国内第Ⅰ相臨床試験：JP15734）[1)]

対　　象：20～35 歳の健康成人男子

症 例 数：18 例（クロスオーバー・デザインのため延べ 36 例）
（4 用量群各 9 例で、各群プラセボ 2 例、本剤投与 7 例を含む）。

試験の種類：クロスオーバー二重盲検試験

投与方法：タミフル 37.5mg、75mg、150mg、300mg※またはプラセボを、前日夕食後は絶食とし、朝 9 時に経口投与する。

安全性の結果：自覚症状・他覚所見においては、75mg 群の 1 例に軽度の眠気が、1 例に軽度のけん怠感が認められた（本剤との因果関係は否定できない）。バイタルサイン及び標準 12 誘導心電図においては、特記すべき変化は認められなかった。
臨床検査値においては、基準範囲を逸脱した例も認められたが、軽度であり本剤に起因すると思われる異常変動はなく、生理的変動の範囲内と考えられた。

以上の結果より、300mg までの忍容性が示された。

〈外国人における成績〉

健康成人におけるタミフルカプセル反復経口投与時の安全性及び薬物動態の検討（WP15525）[2)]

対　　象：18～55 歳の健康成人男子 32 例（1 群 8 例（タミフル 6 例、プラセボ 2 例）で 4 用量群）

試験の種類：プラセボを対照とした無作為割付による二重盲検試験

投与方法：タミフル 50mg、100mg、200mg、500mg※またはプラセボを、7 日間経口投与する。
6 日目までは朝夕の 2 回、7 日目は朝のみの投与とした。1、7 日目の朝は前日夕食後から絶食して投与する。

安全性の結果：すべての用量で重篤な有害事象は発現せず、タミフルは 500mg までの忍容性が

認められた。最も高頻度に発現した有害事象は頭痛と嘔気、嘔吐であった。500mg で 6 例中 4 例に嘔気が発現し、その 4 例中 2 例で嘔吐が認められた。これらは、タミフルとの因果関係は「関連性あり」と判定された。バイタルサイン、臨床検査及び心電図においては、特記すべき変化は認められなかった。

＜タミフルドライシロップ 3%＞

〈外国人における成績〉

健康小児におけるタミフルドライシロップ単回経口投与時の安全性及び薬物動態の検討（NP15826）[3)]

対　　象：健康男児及び女児 18 例（5-8 歳、9-12 歳、13-18 歳、各群 6 例）

試験の種類：単回オープン試験

投与方法：オセルタミビルとして 2mg/kg を単回経口投与する。

安全性の結果：試験中に 7 例 8 件の有害事象の発現を認めたものの、うち 6 件は頻回の採血に伴う挫傷であった。本剤との因果関係はいずれの有害事象も否定された。また、臨床的に重大と判断される臨床検査値及びバイタルサインの異常は観察されず、本剤の忍容性は良好であると判断された。

〈外国人における成績〉

健康小児を対象とした米国市販投与量とほぼ同様の投与量を用いたタミフルドライシロップの安全性及び薬物動態の検討（PP16351）[4)]

対　　象：健康男児及び女児 24 例（1 歳以上 3 歳未満；12 例、3 歳以上 6 歳未満；12 例）

試験の種類：オープン法による単回投与試験

投与方法：1 歳以上 3 歳未満（オセルタミビルとして 30mg※）、3 歳以上 6 歳未満（オセルタミビルとして 45mg※）に対してタミフルドライシロップ剤を経口単回投与する。

安全性の結果：タミフル投与開始から投与終了 2 日後までに 1 歳以上 3 歳未満（30mg 単回投与群）で 3 例 4 件、3 歳以上 6 歳未満（45mg 単回投与群）で 3 例 7 件の有害事象が報告され、胃腸障害が最も高頻度に報告された。これらとタミフルとの因果関係は 30mg 単回投与群で「多分あり」、45mg 単回投与群で「否定できない」もしくは「ほとんどない」と考えられた。有害事象の程度は軽度～中等度であった。また、試験中に重篤な有害事象の発現及び有害事象による中止例はなかった。臨床的に重大な臨床検査値及びバイタルサインの変動は観察されず、タミフルを体重及び年齢毎に設定する単位用量として投与した時の小児における忍容性は良好であると判断された。

〈外国人における成績〉

小児の A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染症におけるタミフルドライシロップの安全性、薬物動態及び抗ウイルス活性に対する用量反応の検討（WV15731）[5)]

対　　象：1-12 歳の A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染症患児 10 例（1mg/kg 4 例、2mg/kg 3 例、3mg/kg 3 例）

試験の種類：年齢（1～5 歳、6～12 歳）で層別化した無作為割付による二重盲検比較試験

投与方法：オセルタミビルとして 1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg（最大 150mg/回）※を 1 日 2 回朝・夕 5 日間経口投与する。

結　　果：いずれの投与群においても少数例のため薬物動態に関する検討、有効性に関する統計学的な検討は行われなかった。安全性に関しては有害事象が 1mg/kg 投与群 3 例 10 件、2mg/kg 投与群 3 例 10 件、3mg/kg 投与群 3 例 8 件に認められ、そのうち胃腸障害が 5 例 8 件に報告された。有害事象の程度は 4 例 9 件が中等度と判断されたものの、その他はいずれも軽度であった。また、報告された有害事象 28 件中 17 件はタミフルとの因果関係がなし、もしくはほとんどないと判断され、タミフルドライシロップ剤 1～3 mg/kg 1 日 2 回 5 日間投与時の忍容性に問題はないものと判断された。

※）カプセル剤を治療に用いる場合、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、オセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間投与である。予防に用いる場合、成人に対して承認された用法及び用量は、オセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 1 回、7～10 日間、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。
ドライシロップ剤を治療に用いる場合、成人に対して承認された用法及び用量は、オセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間、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。新生児、乳児に対して承認された用法及び用量は、1 回 3mg/kg を 1 日 2 回、5 日間投与である。予防に用いる場合、成人に対して承認された用法及び用量は、オセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 1 回、7～10 日間、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。

（３）用量反応探索試験

＜タミフルカプセル 75＞

〈外国人における成績〉

A 型インフルエンザウイルス感染症に対するウイルス学的効果及び安全性の検討（GS97-801）[6)]

対　　象：18 歳～40 歳の健康成人ボランティア 80 名

試験概要：A/Texas/36/91（H1N1）型インフルエンザウイルス 10^6（$TCID_{50}$）を経鼻的に接種

試験の種類：プラセボを対照とした無作為割付による二重盲検試験

投与方法：ウイルス接種 28 時間後からタミフルカプセル 1 回 20mg、100mg、200mg※を 1 日 2 回または 1 回 200mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与する。

評価項目：ウイルス放出量（投与後 7 日間、鼻腔内洗浄液検体中に放出されたウイルス力価）
ウイルス放出期間（治験薬投与から放出が認められなくなるまでの時間）
インフルエンザ感染による総症状スコアの AUC：
患者は熱、筋肉痛など 14 の症状についてそれらの程度を 1（軽度）、2（中等度）、3（高度）で記録し、医療スタッフが 7 つの症状（熱、筋肉痛、頭痛、喉の痛み、咳、不快感、鼻症状）に複合、点数化し、それらを AUC（台形法）で表す。

結　　果：タミフル各用量群及びプラセボ投与群における抗ウイルス効果と臨床効果は以下の通りであった。

臨床効果	タミフル					プラセボ	
	20 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	200 mg 1 日 2 回	200 mg 1 日 1 回	合計	1 日 2 回	p 値
感染患者数	15	14	14	13	56	13	NA
ウイルス放出量（力価）*	51 (16-162)	54 (8-105)	85 (48-128)	143 (39-160)	80 (23-151)	273 (79-306)	0.02
ウイルス放出期間（h）	58 (23-83)	47 (34-59)	58 (35-59)	59 (35-83)	58 (35-59)	107 (83-131)	0.003
総症状スコア（AUC）	231 (72-332)	232 (99-354)	209 (106-354)	235 (63-318)	225 (97-349)	400 (189-645)	0.05
鼻汁重量（g）	9 (7-13)	9 (5-12)	8 (6-10)	9 (6-17)	9 (6-13)	20 (9-29)	0.02
発熱例数（%）	2 (13)	2 (14)	1 (7)	3 (23)	8 (14)	4 (31)	NA

*$\log_{10}$ に変換、組織培養、感染用量／mL　　数値は中央値

p 値はプラセボ群に対するオセルタミビル投与群合計との比較
(Wilcoxon runk-sum test, generalized Wilcoxon-Gehan test)

※）治療に用いる場合、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、オセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間投与である。

＜タミフルドライシロップ 3%＞

小児の A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染症に対するタミフルドライシロップ「1 回 2mg/kg 1 日 2 回 5 日間」投与時の安全性及び有効性の検討（JV16284）[7)]

対　　象：1～12 歳の日本人小児の A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染症患児 70 例
試験の種類：中央登録方式による多施設共同オープン試験
投与方法：オセルタミビルとして 2mg/kg（最大 75mg/回）を 1 日 2 回朝・夕 5 日間経口投与する。
主要評価項目：有害事象
その他の評価項目：発熱持続時間、有熱期間、インフルエンザ罹病期間、インフルエンザ二次症状、インフルエンザウイルス力価、薬物動態（2 ポイント採血）
結　　果：「Ⅴ－５（７）その他」参照のこと。
安全性の結果：主要評価項目である有害事象について、治療開始から投与終了 2 日後までの発現頻度は本試験で治験薬が投与された全症例 70 例中 47 例（67.1%）78 件であり、このうち本剤との因果関係が否定できないとされた有害事象は 35 例（50.0%）45 件であった。しかし、いずれの有害事象もその程度は軽度もしくは中等度の事象であり、本剤との関連が疑われる有害事象による中止例は試験期間を通して報告されなかった。報告された有害事象は、嘔吐及び下痢などの胃腸障害が多かった。しかしながら、これらの事象は治療初期に観察され、その多くは無処置にて本剤継続中に消失・軽快した。また、胃腸障害の重症度は 1 例（中等度）を除き担当医師により日常の活動に支障を及ぼすものではないと判断された。重篤な有害事象は試験中に 3 例報告されたものの、いずれの症例も本剤との因果関係は否定された。その他、臨床検査及びバイタルサインに臨床的に問題となる異常変動は観察されず、日本人小児（1 歳～12 歳）においても、本剤の忍容性は認められるものと判断された。

（４）検証的試験

１）有効性検証試験

①無作為化並行用量反応試験

＜タミフルカプセル 75＞

〈外国人における成績〉

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症に対する臨床効果、ウイルス学的効果、安全性及び臨床推奨用量の検討（WV15671）[8)]

対　　象：38℃以上の発熱性呼吸器疾患（発熱期間 36 時間以内）に加えて、1 種類以上の呼吸器症状[注1)]と全身症状[注2)]をそれぞれ有する予防接種を受けていない 18～65 歳の成人
注 1）咳、喉の痛み、鼻閉　　注 2）頭痛、不快感、筋肉痛、発汗/悪寒、けん怠感
症 例 数：627 例（プラセボ；208 例、75mg 1 日 2 回；210 例、150mg 1 日 2 回；209 例）
試験の種類：プラセボを対照とした無作為割付による二重盲検試験
投与方法：タミフルカプセル 1 回 75mg、150mg※を 1 日 2 回、約 12 時間毎に 5 日間経口投与する。
評価方法：有効性の評価項目は、インフルエンザ感染が確認され治験薬が投与された症例の集団において検討された。
評価項目：インフルエンザの罹病期間（インフルエンザ症状の改善期間）：
インフルエンザ 7 症状（鼻閉、喉の痛み、咳、筋肉痛、疲労感、頭痛、発熱）とその重症度（なし=0、軽度=1、中等度=2、高度=3）を 1 日 2 回記録カードに記載。全症状のスコアが 1 以下となり、かつその状態が 24 時間続いた場合、全症状スコアが 1 以下になった時点までを罹病期間とする。
インフルエンザ症状スコアの AUC（症状の重症度）
体温の回復期間：平熱（37.2℃）に回復するまでの時間
インフルエンザ合併症：気管支炎、中耳炎、肺炎、副鼻腔炎の発現率

結　　果：

(1) 症状の重症度及び罹病期間は以下の通りであった。

	インフルエンザ感染患者	
	プラセボ	タミフル
	1日2回 (n = 129)	75mg 1日2回 (n = 124)
罹病期間（h） （95% 信頼区間）	103.3 (92.6-118.7)	71.5 (60.0-83.2)
p 値(Weighted Mantel-Haenszel test)		<0.0001
重症度（症状スコア AUC） （レンジ）	963 (0-4360)	597 (60-2822)
p 値(Extended Wilcoxon rank sum test)		<0.0001
通常時健康状態への回復時間（h） （95% 信頼区間）	178 (156-273)	132 (123-152)
p 値(Weighted Mantel-Haenszel test)		<0.001
通常時活動性への回復時間（h） （95% 信頼区間）	225 (175-276)	157 (151-198)
p 値(Weighted Mantel-Haenszel test)		0.02

数値はすべて中央値

(2) インフルエンザ感染患者の各症状の持続時間及び重症度は以下の通りであった。

		プラセボ	タミフル
		1日2回 (n = 129)	75mg 1日2回 (n = 124)
咳	持続期間（h）	55（36-73）	31（24-42）
	重症度（スコア・時間）	110（0-844）	67（0-400）
筋肉痛	持続期間（h）	28（24-36）	16（10-20）
	重症度（スコア・時間）	62（0-288）	33（0-369）
鼻閉	持続期間（h）	43（31-64）	33（25-43）
	重症度（スコア・時間）	80（0-873）	60（0-540）
喉の痛み	持続期間（h）	21（8-29）	10（4-19）
	重症度（スコア・時間）	29（0-548）	20（413）
けん怠感	持続期間（h）	41（26-50）	24（19-34）
	重症度（スコア・時間）	89（0-917）	54（0-1178）
頭痛	持続期間（h）	14（8-23）	8（6-15）
	重症度（スコア・時間）	34（0-278）	16（0-611）
発熱	持続期間（h）	23（16-29）	10（8-14）
	重症度（スコア・時間）	49（0-314）	21（0-232）

重症度は症状スコア×症状の持続期間で表した。持続時間（95%信頼区間）、重症度（レンジ）は中央値にて表示した。

(3) インフルエンザ罹患により二次性合併症を併発した患者数及び治療期間以降の抗生剤使用数は以下の通りであった。

		プラセボ	タミフル
		1日2回 (n = 129)	75mg 1日2回 (n = 124)
合併症件数	中耳炎	1	0
	副鼻腔炎	11	6
	気管支炎	8	5
	肺炎	1	0
合併症発症例数（%）		19（15）	11（9）*
抗生剤使用症例数（%）		14（11）	8（6）#

* p= 0.03、# p=0.05 ：p 値はプラセボ群に対するタミフル投与群合計との比較
（Fishers exact test）

安全性：プラセボ投与群を含めた全投与群で最も多く報告された有害事象は嘔気、嘔吐、下痢な

どの胃腸障害であった。嘔気はプラセボ投与群で 15 件（7.4%）、75mg 1 日 2 回投与群で 35 件（17.0%）、150mg 1 日 2 回投与群で 39 件（19.0%）が報告された。次に多く報告された有害事象は嘔吐であり、プラセボ投与群で 7 件（3.4%）、75mg 1 日 2 回投与群で 27 件（13.1%）、150mg 1 日 2 回投与群で 31 件（15.1%）が報告された。

※）治療に用いる場合、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、オセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間投与である。

②比較試験

i）治療試験成績

＜タミフルカプセル 75＞

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症*に対する治療効果（JV15823）[9)]

*：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。

対　　象：体温が 38℃以上でインフルエンザ症状（鼻症状、喉の痛み、咳、筋肉または関節等の痛み、けん怠感または疲労感、頭痛、悪寒または発汗）7 つのうち 2 つ以上を有して、発症後 36 時間以内の 16 歳以上の日本人患者。

試験の種類：プラセボを対照とした無作為割付による二重盲検比較試験

投与方法：プラセボ又はタミフルカプセル 1 回 75mg を 1 日 2 回 5 日間、朝夕食後に経口投与する。

患者背景：

	プラセボ群	タミフル群
症例数（男/女）	130（69/61）	122（47/75）
年齢（中央値）	30.0	30.5
（年齢域）	16.0-80.0	18.0-79.0

評価方法：有効性の評価項目は、インフルエンザ感染が確認され治験薬が投与された症例の集団において検討された。

結　　果：

(1) 各評価項目の結果については以下の通りであった。

	インフルエンザ感染患者		
	プラセボ	タミフル	p 値
	（n = 130）	（n = 122）	
罹病期間*1) 中央値（h） （95% 信頼区間）	93.3 （73.2-106.2）	70.0 （53.8-85.9）	0.0216 （一般化ウィルコクソン検定）
総症状スコアの AUC（重症度）*2) 中央値 （最小－最大）	750.8 （29.3-5203.0）	551.0 （0-3174.0）	0.0056 （ウィルコクソンの順位和検定）
体温の回復までの時間 中央値（h） （95% 信頼区間）	60.5 （50.3-65.0）	33.1 （29.5-37.8）	<0.0001 （一般化ウィルコクソン検定）
ウイルス力価の変化*3)（$log_{10}TCID_{50}$/mL） （95% 信頼区間）	1.13 （0.93-1.33）	0.63 （0.43-0.84）	0.0009 （共分散分析）

*1）：インフルエンザの 7 つの症状がすべて回復するまでの期間

*2）：患者が 7 つの症状とその程度を 4 段階で 1 日 2 回カードに記録したものをもとに集計

*3）：投与 1 日目及び 3 日目のウイルス力価（投与 3 日目のウイルス検査実施日により調整：常用対数変換）を評価した。ウイルス力価の変化量の推定平均値（$log_{10}TCID_{50}$/mL）

$TCID_{50}$（Tissue Culture Infectious Dose:感染価）：
通常、4 穴の培養細胞に同一段階希釈したウイルス液を添加し、50%の細胞がウイルス感染を示す希釈倍数をいう。希釈度より、もとのウイルス液 1mL 中に含まれる感染性のあるウイルス量として表す。

(2) 各インフルエンザ症状の回復までの時間（参考）

インフルエンザ症状のそれぞれの回復までの時間は以下の通りであった。

	全身症状（h）				呼吸器症状（h）		
	筋肉又は関節痛	けん怠感又は疲労感	頭痛	悪寒又は発汗	鼻症状	喉の痛み	咳
プラセボ	25.5	30.5	26.8	24.4	56.0	29.5	63.5
タミフル	14.7	23.5	21.6	11.1	40.7	20.4	50.0

＜タミフルドライシロップ 3%＞

〈外国人における成績〉

小児における A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染症に対する有効性、安全性及び薬物動態の検討（WV15758）[10)]

対　　象：1～12 歳のインフルエンザウイルス感染症患児 695 例（タミフル投与群 344 例、プラセボ投与群 351 例）

試験の種類：プラセボを対照とした無作為割付けによる二重盲検比較試験

投与方法：オセルタミビルとして 2mg/kg（最大 100mg/回）1 日 2 回朝・夕 5 日間経口投与する。

主要評価項目：インフルエンザ罹病期間

副次的評価項目：インフルエンザ回復期間、症状発現期間、症状の重症度、中耳炎、インフルエンザ二次症状

レスキュードラッグ：アセトアミノフェン

結　　果：

(1) 各評価項目に対する結果

有効性評価症例数（ITTI*）：452 例（タミフル投与群 217 例、プラセボ投与群 235 例）

ITTI 解析集団	プラセボ投与群 （n=235）	タミフル投与群 （n=217）
インフルエンザ罹病期間*1) 中央値（h） 95%信頼区間 p 値(Weighted Mantel-Haenszel test)	137.0 124.5-149.6 NA	101.3 88.8-118.3 <0.0001
インフルエンザ回復期間*2)（h） 95%信頼区間 p 値(Weighted Mantel-Haenszel test)	111.7 99.2-118.5 NA	67.1 60.5-80.6 <0.0001
症状発現期間*3)（h） 95%信頼区間 p 値(Weighted Mantel-Haenszel test)	99.6 80.3-110.0 NA	63.4 50.4-74.1 <0.0001
症状の重症度*4)（スコア・h） 最小ー最大 p 値(Wilcoxon rank sum test)	1358.3 0.0-18824 NA	960.4 0.0-7078.2 0.0015
有熱期間*5)（h） 95%信頼区間 p 値(Weighted Mantel-Haenszel test)	68.0 55.3-77.6 NA	43.4 39.5-47.1 <0.0001

＊1) インフルエンザ罹病期間：

治療開始から症状軽減の開始時間までをインフルエンザ罹病期間として評価した。なお、症状軽減の開始時間は下記の定義（a～c）がすべて満たされ、かつその状態が 21.5 時間継続した場合の症状軽減開始時間と定義した。

a. CARIFS スコアにおける、咳及び鼻症状の 2 症状が「症状なし」もしくは「軽度」

b.「患者はインフルエンザ罹患前と同様の通常の活動状態ですか？」とのインフルエンザからの回復に対する質問で「はい」を選択

c. 耳内/口腔/直腸体温≦37.2℃

CARIFS スコア（Canadian Acute Respiratory Illness and Flu Scale）

以下の 18 項目（症状、機能及び親の印象の 3 領域）で構成する急性呼吸器疾患の重症度の判定基準であり、「症状なし」「軽度」「中等度」「高度」「不明もしくは該当せず」の 5 段階で評価する。

項　　目：

食欲がない、良く眠らない、いらいら・怒りっぽい・騒ぐ、気分が悪い、低活動・易疲労、良く遊ばない、通常より良く泣く、通常より世話が必要、まとわりつく、頭痛、喉の痛み、筋肉痛、発熱、咳、鼻汁／鼻閉、嘔吐、起こっていることへ興味を示さない、寝床から起き上がれない

Jacobs B, et al. J Clin Epidemiol. 2000;53(8):793-9.

＊2) インフルエンザ回復期間：

治療開始からインフルエンザ回復までの時間をインフルエンザ回復期間として評価した。なお、インフルエンザ回復期間は、前述罹病期間定義の b が満たされ、かつその状態が 21.5 時間以上継続した場合の回復開始時間と定義した。

＊3) 症状発現期間：

治療開始からインフルエンザ症状改善までの時間を症状発現期間として評価した。なお、症状発現期間は、治療開始から全 CARIFS スコアが「症状なし」もしくは「軽度」と記載され、かつその状態が

21.5 時間以上継続した場合の症状軽減開始時間と定義した。

＊4) 症状の重症度（CARIFS スコアの AUC）：
「症状発現期間」における総 CARIFS スコアを数値化（問題なし;0、軽度;1、中等度;2、高度;3）し、AUC として算出し評価した。

＊5) 有熱期間：
治療開始から体温が平熱（37.2℃以下）になるまでの時間（その状態が 21.5 時間以上継続）。

(2) インフルエンザ二次症状の発現率（参考）

タミフル投与 3 日目以降に発現し、抗菌剤による治療を要したインフルエンザ二次症状（副鼻腔炎、下気道炎、中耳炎、気管支炎、肺炎）発現率は以下の通りであった。

プラセボ投与群に比しタミフル投与群でインフルエンザ二次症状発現率は低下した。最も高頻度に認められたインフルエンザ二次症状は中耳炎で、プラセボ投与群で全体の 21%（50 例）、タミフル投与群で全体の 12%（26 例）の症例で発現した。

ITTI*) 解析集団：

インフルエンザ二次症状	プラセボ投与群（%） n=235	タミフル投与群（%） n=217
気管支炎	6（ 3）	2（ 1）
中耳炎	50（21）	26（12）
肺炎	4（ 2）	3（ 1）
副鼻腔炎	9（ 4）	7（ 3）
インフルエンザ二次症状の合計	65（28）	36（17）
差 1)	NA	11.1
差の 95%信頼区間	NA	3.5-18.6
p 値 2)	NA	0.0048

1）インフルエンザ二次症状の発現率の差　　2）Fishers two-tailed test（両側）
NA＝該当せず

(3) 中耳炎の発現率（参考）

治療開始時に中耳炎の合併がなかった 383 例（プラセボ投与群 200 例、タミフル投与群 183 例）における、治療開始から観察期間終了（治療開始から 28 日間）時までの中耳炎の発現率は以下の通りであった。

中耳炎の発現に対するタミフル投与群の相対リスクはプラセボ投与群と比較して、治療開始から 10 日目までが 0.59（信頼区間:0.36-0.95）、治療開始から観察期間終了までが 0.60（信頼区間:0.40-0.90）と、評価期間に係わらず相対リスクは 1 以下を示した。

ITTI*) 解析集団：

中耳炎	プラセボ投与群（%） n=200	タミフル投与群（%） n=183
治療開始～10 日目		
発現例数	41（21%）	22（12%）
相対リスク 1)		0.59
信頼区間		0.36-0.95
治療開始～試験終了		
発現例数	53（27%）	29（16%）
相対リスク 1)		0.60
信頼区間		0.40-0.90

1）相対リスクは Cochran-Mantel-Haenszel method を用いた。

(4) アセトアミノフェン使用状況

インフルエンザによる発熱を緩和するために服用した薬剤（アセトアミノフェン）の使用頻度及び使用量は以下の通りであった。

ITTI*）解析集団：

	プラセボ投与群 n=235	タミフル投与群 n=217
使用日数 1)（日） 中央値	 2.0	 1.0
使用量（mg/kg） 中央値 最小-最大	 58.5 0.0-860.6	 40.3 0.0-484.8
使用量の AUC （mg/kg･時間） 例数 中央値 最小-最大	 221 667.8 0.0-9659.3	 208 465.9 0.0-5106.9

1）使用日数は、治療期間中における 12 時間間隔でのアセトアミノフェンの使用を 0.5 とし集計した。

試験期間中にアセトアミノフェンを全く服用していない症例の割合は、プラセボ投与群に比較しタミフル投与群に多かった（プラセボ投与群；8%、タミフル投与群；12%）。投与中にアセトアミノフェンを 200mg/kg を超えて服用した患児の割合は、プラセボ投与群では 8%とタミフル投与群の 4%の 2 倍であった。タミフル投与群におけるアセトアミノフェン使用量の AUC（中央値）は、薬剤の使用日数が少なく、かつ使用量が少ないことが反映された結果、タミフル投与群では 465.9mg/kg･時間、プラセボ投与群では 667.8mg/kg･時間であった。

(5) 安全性

安全性解析集団 695 例における、治療開始から投与終了 2 日後までに発現した有害事象は、プラセボ投与群で 353 例中 185 例（52.4%）に 306 件、タミフル投与群で 342 例中 168 例（49.1%）に 270 件報告された。このうち本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現を認めた症例は、タミフル投与群 77 例（22.5%）、プラセボ投与群 73 例（20.7%）であった。両群において報告された有害事象では、胃腸障害が最も高頻度（プラセボ投与群 24.6%、タミフル投与群 26.0%）であった。内訳は、嘔吐がタミフル投与群で 49 件（14.3%）と最も多く報告されたが、プラセボ投与群においても 30 件（8.5%）報告された。

有害事象による中止例は、プラセボ投与群で 4 例（蕁麻疹、中耳炎、腹痛、嘔吐；各 1 例）、タミフル投与群で 6 例（蕁麻疹 1 例、肺炎 2 例、嘔吐 2 例、嘔吐及び下痢増悪 1 例）であり、胃腸障害に起因する中止例はタミフル投与群 3 例、プラセボ投与群 2 例であった。なお、これらの事象は、いずれも試験終了、中止により改善を認めた。

*）ITTI（Intent To Treat Infected Population）：インフルエンザ感染が確認され、治験薬が投与された全症例

ii）予防試験成績

〈外国人における成績〉

インフルエンザ様症状を示す初発患者（タミフルにて未治療）との接触後に投与した場合の有効性及び安全性の検討（WV15799）[11]

対　　象：インフルエンザ様症状（少なくとも鼻症状、咳）を示す初発患者と同じ環境に居住する、感染の危険性が高い 13 歳以上の被験者 955 例

試験の種類：プラセボを対照とし、家庭ごとに無作為割付を行った二重盲検試験

投与方法：タミフルカプセル 75mg を 1 日 1 回、7 日間経口投与する。

評価方法：有効性の主要解析は、ウイルス感染が確認された初発患者と接触し、かつベースライン時にウイルス感染していない症例の集団において行った。

主要評価項目：臨床的インフルエンザウイルス感染症患者*の発症率

*：以下の条件を全て満たす患者

- 抗体又はウイルス検査による感染が確認されている（鼻/咽頭ぬぐい液からウイルスの分離が、投与開始 2 日から 8 日の間に認められたか、又は投与 8 日目か 21 日目の HAI 抗体価がベースラインから 4 倍以上上昇している）。
- 体温が 37.2℃以上である。
- 呼吸器系症状（咳、喉の痛み、鼻症状のいずれか）及び全身系症状（筋肉/関

節痛、疲労感、頭痛、悪寒/発汗のいずれか）が各々少なくとも 1 つ以上が認められる。

有効性の結果：臨床的インフルエンザウイルス感染症患者の発症率は以下の通りであった。

	プラセボ n = 200	タミフル n = 205
非発症例	176(88.0%)	203(99.0%)
発症例	24(12.0%)	2(1.0%)

安全性の結果：有害事象は、プラセボ投与群が 101/461 例（21.9%）138 件、タミフル投与群が 124/494 例（25.1%）172 件であり、発現率は本剤投与群でやや高かった。最も頻度が高かった胃腸障害において、嘔気はプラセボ投与群で 2.6%（12 件）、タミフル投与群で 5.5%（27 件）の症例に報告された。

〈外国人における成績〉

インフルエンザ様症状を示す初発患者（タミフルにて治療）との接触後に投与した場合の感染の広がり及び程度の検討（WV16193）[12)]

対　　象：インフルエンザ様症状（発熱及び少なくとも鼻症状、咳を有する）を示す初発患者と同じ環境に居住するウイルス感染の危険性が高い家庭

試験の種類：家庭ごとに無作為割付を行った非盲検群間比較試験

投与方法：インフルエンザ様症状を示す初発患者に速やかに本剤の投与を行い、その家庭内の接触者は家庭ごとに以下の 2 群に分けた。

・非予防群（接触者はインフルエンザ様症状が出現後、年齢に応じて本剤 30～75mg を 1 日 2 回、5 日間投与）

・予防群（接触者は速やかに年齢に応じて本剤 30～75mg を 1 日 1 回、10 日間投与）

評価方法：有効性の主要解析は、インフルエンザ様症状を示し、かつウイルス感染が確認された初発患者と接触した全ての世帯数の集団において行った。

その結果、登録された世帯において、非予防群では 89/139 世帯が、予防群では 84/138 世帯が主要解析集団として評価された。

主要評価項目：初発患者が治療開始後 10 日の間に、少なくとも一人の臨床的インフルエンザウイルス感染*を認めた世帯の発生率

＊：以下の条件を全て満たす症例

・発熱から 2 日以内に鼻/咽頭ぬぐい液からウイルスの分離が認められたか、ベースラインから 30 日の間に HAI 抗体価が 4 倍以上上昇している。

・体温が 37.8℃以上である。

・咳、鼻症状のいずれかが認められる。

有効性の結果：臨床的インフルエンザウイルス感染症患者の世帯発生率は以下の通りであった。

対象となる世帯数	非予防群 n = 89	予防群 n = 84
感染なし世帯	66(74%)	75(89%)
感染あり世帯	23(26%)	9(11%)

安全性の結果：有害事象は、予防群で 181/399 例（45.4%）の症例に報告された。予防群における主な有害事象は鼻症状 44 例（11%）、嘔気 33 例（8.3%）、頭痛 31 例（7.8%）、咳 29 例（7.3%）であった。

なお、下記の国内第Ⅲ相臨床試験（JV15824）[13]とそれに相応する米国第Ⅲ相臨床試験（WV15673/697）[14]により、海外試験成績を外挿可能とした。

試験の種類	対象	投与方法
JV15824 (プラセボを対照とした無作為割付による二重盲検試験)	16 歳以上の健康成人 308 例	タミフルカプセル 75mg を 1 日 1 回、42 日間経口投与
WV15673/697 (プラセボを対照とした無作為割付による二重盲検試験)	18～65 歳の健康成人 1,559 例	タミフルカプセル 75mg を 1 日 1 回または 2 回、42 日間経口投与

2）安全性試験

オセルタミビルリン酸塩の健康成人男子を対象とした睡眠に関する製造販売後臨床試験（JV21361）

対　　象：20 歳～24 歳の健康成人男子 31 名

試験の種類：プラセボを対照とした二重盲検無作為割付クロスオーバーによる反復投与試験

投与方法：オセルタミビルリン酸塩（オセルタミビルとして 1 回 75mg）又はプラセボを 1 日 2 回、投与期間はオセルタミビルリン酸塩 3 日間、プラセボ 5 日間として下記要領で投与した。

試験 2 日目にプラセボを 1 日 2 回、試験 3 日目にプラセボを朝 1 回、オセルタミビルリン酸塩又はプラセボを夜 1 回、試験 4 日目にオセルタミビルリン酸塩又はプラセボを 1 日 2 回、試験 9 日目にプラセボ 1 日 2 回、試験 10 日目にプラセボを朝 1 回、プラセボ又はオセルタミビルリン酸塩を夜 1 回、試験 11 日目にプラセボ又はオセルタミビルリン酸塩を 1 日 2 回投与した。睡眠時脳波試験実施時期は二重盲検とし、試験 12 日目に非盲検でオセルタミビルリン酸塩を投与し、薬物動態を評価した。

主要評価項目：1）定性的な睡眠時異常脳波の確認
2）終夜睡眠ポリグラフ検査による脳波、眼球運動、頤筋筋電図、前脛骨筋筋電図、心電図への影響
3）典型的な睡眠時遊行症/睡眠時驚愕症を含む睡眠時異常行動の有無、及びこれらの状況下で認められる定性的な脳波解析による EEG 所見についての評価

副次評価項目：1）オセルタミビルリン酸塩の服薬時の安全性の確認
2）薬物動態の検討

結　　果：睡眠検査室試験による終夜睡眠ポリグラフ検査の結果、オセルタミビルリン酸塩による睡眠パラメータへの臨床上問題となる影響は認められなかった。

また、脳波上の異常な所見は認められず、夜間の睡眠観察の全期間において、異常と考えられる行動は認められなかった。睡眠時の呼吸数や心電図においても、オセルタミビルリン酸塩による影響は認められなかった。

なお、オセルタミビルリン酸塩及び活性体の濃度推移、薬物動態パラメータは、これまでに得られている国内健康成人男子での成績と同様の結果であった。

オセルタミビルリン酸塩の健康成人男子を対象とした夜間の心電図に関する製造販売後臨床試験（JV21490）

対　　象：20 歳～51 歳の健康成人男子 12 名

試験の種類：プラセボを対照とした二重盲検無作為割付クロスオーバーによる反復投与試験

投与方法：オセルタミビルリン酸塩（オセルタミビルとして 1 回 75mg）又はプラセボを 1 日 2 回、投与期間はオセルタミビルリン酸塩 3 日間、プラセボ 3 日間として下記要領で投与した。

試験 2 日目にオセルタミビルリン酸塩又はプラセボを夜 1 回、試験 3 日目及び 4 日目にオセルタミビルリン酸塩又はプラセボを 1 日 2 回、試験 9 日目にプラセボ又はオセルタミビルリン酸塩を夜 1 回、試験 10 日目及び 11 日目にプラセボ又はオセルタミビルリン酸塩を 1 日 2 回投与した。

主要評価項目：Fridericia による補正 QTcF、Bazett による補正 QTcB

副次評価項目：RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔（補正ナシ）、心室頻拍、心室性期外収

縮、血漿中未変化体及び活性体濃度、血漿中未変化体及び活性体の薬物動態パラメータ、オセルタミビルリン酸塩服薬時の安全性の確認

結　　果：QTcF、QTcB、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔（補正ナシ）、心室頻拍、心室性期外収縮については、オセルタミビルリン酸塩による変化は認められなかった。
薬物動態はこれまでに得られている国内健康成人男子での成績と同様の結果であり、また、心電図パラメータと薬物動態に関係は認められなかった。
12 誘導ホルター心電図検査において異常な所見は認められず、また、プラセボ投与期と比較して、オセルタミビルリン酸塩投与期において、有害事象発生のリスクの増大も認められなかった。

（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

〈A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症〉

使用成績調査（カプセル剤）

使用実態下における有害事象、副作用等発現状況、未知の副作用、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因の把握を目的として 2001 年 2 月～2002 年 5 月まで使用成績調査を実施した。

・安全性

安全性解析対象症例 3,286 例における副作用発現症例率は 1.83%（60/3,286 例）であり、重篤な副作用は認められなかった。

発現した主な副作用の器官別大分類は、胃腸障害 1.07%（35/3,286 例）、神経系障害 0.30%（10/3,286 例）、皮膚および皮下組織障害 0.24%（8/3,286 例）、全身障害および投与局所様態 0.09%（3/3,286 例）、感染症および寄生虫症、精神障害、耳および迷路障害各 0.06%（2/3,286 例）等であった。

発現した主な副作用の種類は、下痢 16 件、悪心 10 件、発疹 6 件、腹痛、嘔吐各 5 件、浮動性めまい 4 件、頭痛 3 件、感覚鈍麻、上腹部痛、単純ヘルペス各 2 件等であった。

・有効性

有効性解析対象症例 2,282 例において、診察日及び本薬カプセル剤服用期間中に患者が記入した症状観察用紙*1 の情報を基に算出された『体温改善時間』及び『症状改善時間』について評価がなされた。

体温改善時間（体温の 50%改善日数）：

服用中の体温観察が可能であった 1,734 例を解析対象症例とし、服用開始直前の体温が 38.0℃以上を呈した症例に対して、15 歳未満では服用開始時刻から体温が 37.5℃未満 24 時間持続を確認した最初の測定時刻までの時間を、15 歳以上では服用開始時刻から体温が 37.0℃未満 24 時間持続を確認した最初の測定時刻までの時間を改善時間としたとき、累積改善率が 50%に達した時間（生存時間解析により算出）は 1.8 日（42.0 時間）であった。

症状改善時間（症状の 50%改善日数）：

服用中の症状観察が可能であった 2,127 例を解析対象症例とし、15 歳未満では服用開始直前の 2 つのインフルエンザ症状（鼻症状、咳）のうち 1 症状以上が「3.がまんできない」または「2.かなり気になる」を呈し、服用開始時刻から全ての症状が「0.なし」または「1.ほとんど気にならない」の 24 時間持続を確認した最初の測定時刻までの時間を、15 歳以上では服用開始直前の診察日に 7 つのインフルエンザ症状のうち 2 症状以上が「3.がまんできない」または「2.かなり気になる」を呈し、服用開始時刻から全ての症状が「0.なし」または「1.ほとんど気にならない」の 24 時間持続を確認した最初の時刻までの時間を改善時間としたとき、累積改善率が 50%に達した時間（生存時間解析により算出）は 3.8 日（91.0 時間）であった。

なお、『体温』無効症例*2 率は 16.0%（278/1,734 例）、『症状』無効症例*3 率は 49.5%（1,052/2,127

例）であった。

・特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者［小児（15 歳未満）、体重 37.5kg 以上の小児（15 歳未満）、妊産婦、高齢者（65 歳以上）、超高齢者（80 歳以上）、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者、ハイリスク症例（慢性呼吸器疾患を有する患者、糖尿病を有する患者、慢性心疾患を有する患者、免疫不全状態の患者）及び長期使用症例（7 日以上の処方または服用があった症例）］について検討された。

特別な背景を有する患者における安全性・有効性

	副作用発現症例率	『体温』無効症例[*2]率	『症状』無効症例[*3]率
小児（15 歳未満）	1.7%（8/484 例）	9.5%（27/285 例）	51.6%（164/318 例）
体重 37.5kg 以上の小児（15 歳未満）	1.6%（4/243 例）	6.9%（10/144 例）	49.7%（87/175 例）
高齢者（65 歳以上）	3.0%（5/168 例）	22.2%（14/63 例）	54.9%（50/91 例）
超高齢者（80 歳以上）	10.5%（2/19 例）	（3/4 例）	（6/8 例）
肝機能障害　有	2.8%（1/36 例）	35.7%（5/14 例）	84.2%（16/19 例）
腎機能障害　有	（0/4 例）	（0/2 例）	（1/2 例）
慢性呼吸器疾患　有	5.4%（5/93 例）	14.6%（6/41 例）	53.4%（31/58 例）
免疫不全状態	（0/7 例）	（1/3 例）	（3/4 例）
長期使用症例	（0/13 例）	（2/8 例）	（5/9 例）

糖尿病及び慢性心疾患を有する患者については、それぞれ 41 例及び 34 例が収集され、何れもその有無別により副作用発現症例率に有意差は認められず、糖尿病を有する患者及び慢性心疾患を有する患者で特異的に発現した副作用はなかった。また、有効性についても『体温』及び『症状』において、その有無別で無効症例率に有意差は認められなかった。

妊産婦症例は収集されなかった。

特定使用成績調査

ｉ）小児に対する調査（カプセル剤）

体重 37.5kg 以上の小児（15 歳未満）に対するカプセル剤の使用実態下における有害事象、副作用等発現状況、未知の副作用及び安全性に影響を与えると考えられる要因の把握を目的として 2002 年 2 月～2002 年 6 月まで実施した。

安全性について、安全性解析対象症例 62 例における副作用発現症例率は、4.8%（3/62 例）であり、発現した副作用は、下痢 2 件、幻覚、低体温が各 1 件であり、重篤な副作用はなかった。

有効性について、46 例が有効性解析対象症例とされ、体温除外基準[*4]に抵触した 4 例を除いた 42 例が『体温』解析対象症例、症状除外基準[*5]に抵触した 3 例を除いた 43 例が『症状』解析対象症例とされた。『体温』無効症例[*2]率は 4.8%（2/42 例）であり、『症状』無効症例[*3]率は 53.5%（23/43 例）であった。

ｉｉ）小児に対する調査（ドライシロップ剤）

幼小児患者(1 歳以上 15 歳未満)に対するドライシロップ剤の使用実態下における有害事象、副作用発現状況、未知の副作用、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因の把握を目的として 2003 年 11 月～2004 年 9 月まで実施した。

安全性について、安全性解析対象症例 610 例における副作用発現症例率は 6.9%（42/610 例）であり、発現した主な器官別大分類別の副作用（発現件数 2 件以上）は、胃腸障害 4.3%（26 例：下痢 14 件、嘔吐 13 件、腹痛 4 件、悪心 2 件等）、呼吸器、胸郭および縦隔障害 1.0%（6 例：鼻出血 4 件、喘息 2 件等）、感染症および寄生虫症 0.8%（5 例：気管支炎 2 件等）、皮膚および皮下組織障害 0.7%（4 例：発疹 2 件等）であった。なお、精神障害として譫妄、落ち着きのなさが各 1 件、神経系障害として痙攣、味覚異常が各 1 件発現した。また、重篤な副作用は、急性気管支炎、脱水、譫妄、下痢が各 1 件であった。

有効性について、483 例が有効性解析対象症例とされ、体温除外基準[*4]に抵触した等の 48 例

を除いた 435 例が『体温』解析対象症例、症状除外基準*5 に抵触した 162 例を除いた 321 例が『症状』解析対象症例とされた。『体温』無効症例*2 率は 5.7%（25/435 例）であり、『症状』無効症例*3 率は 46.4%（149/321 例）であった。

iii）タミフルドライシロップ「1 歳未満」レトロスペクティブ調査

ドライシロップ剤の 1 歳未満の乳児への投与状況及び同剤投与後の有害事象、副作用等の発現状況などの把握を目的として 2004 年 4 月～2005 年 1 月まで実施した。

安全性解析対象症例 771 例における副作用発現症例率は 3.2%（25/771 例）であり、発現した器官別大分類別の主な副作用（発現件数 2 件以上）は、胃腸障害 2.2%（17 例：下痢 16 件、嘔吐 5 件）、全身障害および投与局所様態 0.3%（2 例：低体温 2 件）であった。また、精神障害として、激越、不機嫌が各 1 件、神経系障害として嗜眠、傾眠が各 1 件発現した。長期投与症例（7 日以上の処方または服用があった症例）及び重篤な副作用は認められなかった。

なお、本剤の 1 歳未満症例への使用については、電子化された添付文書「9.7 小児等」の項において注意喚起されている。

iv）「1 歳未満のインフルエンザ患者」に対する治療実態に関する調査

ドライシロップ剤の 1 歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者における臨床経過、治療パターン及び有害事象の発現頻度等の検討を目的として 2005 年 1 月～2005 年 12 月まで実施した。

安全性解析対象症例 1,674 例における治療パターンの分布は、治療薬なし症例が 30 例、本薬ドライシロップ剤投与症例が 1,284 例、本薬ドライシロップ剤以外の抗インフルエンザ薬投与症例が 11 例、抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例が 349 例であった。

本薬ドライシロップ剤投与症例 1,284 例における副作用発現症例率は 6.7%（86/1,284 例）であり、治療パターン 3 群（治療薬なし症例を除く）間には、副作用発現症例率について有意差が認められた。本薬ドライシロップ剤投与症例に発現した主な器官別大分類別の副作用（発現件数 2 件以上）は、胃腸障害 3.6%（46 例：下痢 31 件、嘔吐 17 件等）、全身障害および投与局所様態 1.6%（21 例：低体温 20 件等）、皮膚および皮下組織障害 1.4%（18 例：発疹 14 件、湿疹、紅斑各 2 件等）、呼吸器、胸郭および縦隔障害 0.3%（4 例：鼻出血 4 件等）であり、抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例に発現した器官別大分類別の副作用は、感染症および寄生虫症、神経系障害、全身障害および投与局所様態が各 0.3%（1/349 例）であった。

また、本薬ドライシロップ剤投与症例に発現した神経障害の副作用として激越 1 件、神経系障害として嗜眠、振戦、硬膜下ヒグローマが各 1 件認められた。

本薬ドライシロップ剤投与症例に発現した重篤な副作用は、ヘモフィルス菌性髄膜炎、硬膜下ヒグローマ、下痢、嘔吐、低体温が各 1 件、計 5 件（3 例）であった。抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例には、重篤な熱性痙攣 1 件が認められた。

なお、本剤の 1 歳未満症例への使用については、電子化された添付文書「9.7 小児等」の項において注意喚起されている。

v）妊産婦に対する調査

妊婦に対するカプセル剤及びドライシロップ剤の使用実態下における妊婦及び出生児での副作用の発現等の安全性に関わる情報の調査を 2002 年 5 月～2006 年 12 月まで実施した。

安全性解析対象症例 72 例において、母体の副作用発現症例率は 1.4%（1/72 例）で、発現した副作用の種類は蕁麻疹 1 件であった。

一方、胎児・新生児の副作用発現症例率は 4.2%（3/72 例）で、発現件数は 3 件であった。副作用の種類は、自然流産 2 件、心室中隔欠損症 1 件であった。

なお、本剤の妊産婦症例への使用については、添付文書「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項にて注意喚起されている。

〈A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の予防〉

特定使用成績調査

「高齢者（65 歳以上）」及び「特定の基礎疾患を有する患者」に対する調査（カプセル剤）

高齢者（65 歳以上）及び特定の基礎疾患を有する患者（「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）に対する、インフルエンザウイルス感染症予防に関するカプセル剤投与群と予防薬非投与群における有効性と安全性を比較検討することを目的として 2005 年 12 月～2007 年 7 月まで実施した。

安全性について、安全性解析対象症例 836 例中、カプセル剤投与群 496 例における副作用発現症例率は 1.01%（5/496 例）であり、発現件数は 6 件であった。発現した副作用の器官別大分類は、胃腸障害 0.40%（2/496 例）、神経系障害、皮膚および皮下組織障害、腎および尿路障害各 0.20%（1/496 例）であった。発現した副作用の種類は、嘔吐 2 件、頭痛、下痢、発疹、血尿各 1 件で、いずれも非重篤な副作用であり、転帰は回復または軽快であった。

有効性について、安全性解析対象症例 836 例中、「『高齢者（65 歳以上）』もしくは『特定の基礎疾患を有する患者』」でない症例 18 例を除いた 818 例（カプセル剤投与群 485 例、カプセル剤非投与群 333 例）を有効性解析対象症例とした。カプセル剤投与・非投与群別の発症率は、カプセル剤投与群 0.41%（2/485 例）、カプセル剤非投与群 3.90%（13/333 例）であった。

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

製造販売後臨床試験：カプセル剤　80 歳以上の高齢者を対象とした薬物動態試験

インフルエンザウイルスに感染していない年齢 80 歳以上の日本人高齢者 5 例（80-88 歳、オープン試験）を対象とし、タミフルカプセル 75mg を単回経口投与した時の活性体 Ro64-0802 の薬物動態を検討した。結果は「Ⅵ－10－ 5）高齢者における薬物動態：単回投与」参照のこと。

特定使用成績調査

i）B 型インフルエンザウイルス感染症に対する調査

B 型インフルエンザウイルス感染症に対するカプセル剤の使用実態下における有効性及び安全性の検討を目的として 2003 年 2 月～2005 年 6 月まで実施した。

安全性について、安全性解析対象症例 412 例において副作用発現症例率は 3.6%（15/412 例）であり、発現した主な器官別大分類別の副作用は、胃腸障害 1.5%（6 例：下痢 3 件、悪心 2 件等）、神経系障害 1.0%（4 例：浮動性めまい 2 件等）、皮膚および皮下組織障害 1.0%（4 例：発疹 3 件等）であった。なお、重篤な副作用は認められなかった。

有効性について、305 例が有効性解析対象症例とされ、体温除外基準*4 に抵触した 99 例など計 101 例を除いた 204 例が『体温』解析対象症例、症状除外基準*5 に抵触した 22 例を除いた 283 例が『症状』解析対象症例とされた。『体温』無効症例*2 率は 23.0%（47/204 例）、『症状』無効症例*3 率は 60.4%（171/283 例）であった。

ii）特定の基礎疾患を有する患者に対する調査

インフルエンザウイルス感染症を発症したハイリスク患者（糖尿病、慢性呼吸器疾患、又は慢性心疾患治療中の患者、免疫抑制状態の患者）に対するカプセル剤の有効性及び安全性の検討を目的として 2005 年 11 月～2006 年 9 月まで実施した。

安全性について、安全性解析対象症例 71 例において副作用発現症例率は 4.2%（3/71 例）であり、発現した副作用は、不眠症 2 件、頭痛、平衡障害が各 1 件であった。なお、重篤な副作用はなかった。

有効性について、37 例が有効性解析対象症例とされ、体温除外基準*4 に抵触した 10 例を除いた 27 例が『体温』解析対象症例、症状除外基準*5 に抵触した 7 例を除いた 30 例が『症状』解析対象症例とされた。『体温』無効症例*2 はなく、『症状』無効症例*3 率は 16.7%（5/30 例）であった。

iii）タミフル耐性インフルエンザウイルスに関する調査

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者に対するカプセル剤及びドライシロップ剤

投与時の本薬耐性ウイルス出現の有無について 2003 年 11 月～2006 年 6 月まで調査を実施した。
安全性について、安全性解析対象症例 452 例における副作用発現症例率は 3.1%（14/452 例）であり、発現した器官別大分類別の副作用は、胃腸障害 2.4%（11 例：嘔吐 5 件、下痢 4 件、腹痛 3 件、口内炎 1 件）、全身障害および投与局所様態 0.7%（3 例：低体温 3 件）であった。なお、重篤な副作用は血便排泄 1 件であり、転帰は回復であった。
有効性について、有効性解析対象症例 368 例から、102 例（服用直前の体温が 38℃未満の症例体温除外基準に抵触 98 例、体温の観察時刻のある観察日が服用開始時から連続して記載がない症例 4 例）を除いた 266 例が『体温』解析対象症例とされ、有効性解析対象症例全例が『ウイルス分離』解析対象症例とされた。
『体温』解析対象症例における『体温』無効症例率は 10.9%（29/266 例）であり、『ウイルス分離』解析対象症例における本薬服用中～本薬服用終了直後のウイルス残存率は 23.1%（85/368 例）であった。なお、本調査の目的より検体の採取時期をウイルスが残存している時期（治療期間中）としているため、「ウイルス残存症例」は、必ずしも本薬無効症例ではなく、検体採取時期までの治療期間における時点評価である。
また、ウイルス感受性試験が実施され、本薬投与により IC_{50} 値の異常変動を認めた症例の有無について、中央値での比較の結果、最も感受性が高い（IC_{50} 値が低い）のは A/H3N2 型であり、B 型の感受性が低かった。なお、A/H3N2 型の 2 症例で大きく IC_{50} 値の変動が認められ、そのうち 1 例は 50 倍以上に上昇（感受性が低下）した。
2003/04 年及び 2004/05 年シーズンの症例において、異常変動のレベルを投与前の IC_{50} 値と比較して、投与後の IC_{50} 値が 1.5 倍以上に上昇した 11 症例（A/H3N2：5 例、B：6 例）の投与前後の検体についてウイルスの遺伝子解析（ヘマグルチニン（HA）とノイラミニダーゼ（NA））が実施された。B 型においては HA、NA 共に変異は認められなかった。一方、A/H3N2 型では、HA の変異は認められなかったが、4 例で NA のアミノ酸変異が認められた。承認時までの試験において N2 タイプで認められていた E119V、R292K、I222T の変異はなく、耐性変異といえるものではないと考えられた。2005/2006 年シーズンにおいて、IC_{50} 値が 50 倍以上に増加した症例の遺伝子解析結果は得られていないが、IC_{50} 値が 12 倍に増加した症例の遺伝子解析では、治療時検体の NA 及び HA はいずれも治療前と比較して変異がないことが確認された。

国内における本薬耐性インフルエンザウイルスに関する特定使用成績調査を 2006 年 12 月～2009 年 3 月まで実施した。投与前検体及び投与 4～6 日目の検体からインフルエンザウイルスの分離培養並びにウイルスの HA が特定された症例は 177 例［A 型 144 例（A/H1N1 型 76 例、A/H2N2 型 68 例）、B 型 33 例］であった。2006/07 年シーズンでは、A/H3N2 型 48 例、A/H1N1 型 1 例及び B 型 38 例の計 87 例から感受性試験結果（IC_{50}）が得られたが、いずれの検体分析においても、薬剤誘発性耐性を示す症例は認められなかった。2007/08 年シーズンでは、海外で H275Y-A/H1N1 型（A/H1N1 型の NA で 275 番目のヒスチジンがチロシンに変異）の発生が高頻度で報告されたが、国内では 1 例であった。2008/09 年シーズンでは、本調査において H275Y 変異の存在の有無を調査した結果、全ての A/H1N1 型分離株の NA は H275Y 変異を有していた。しかしながら、2005/06 年シーズン以降（2006/07 年、2007/08 年及び 2008/09 年シーズン）に、本薬服用後に感受性が服用前に比べて大きく低下した症例は認められておらず、本薬投与により誘発された耐性獲得の頻度は低いと考えられた。

*1：診察時及び毎朝の服用時の 7 つのインフルエンザ症状（鼻症状、のどの痛み、咳、筋肉または関節の痛み、全身のだるさ・疲労感、頭痛、寒気・発汗）の程度（「0.なし」、「1.ほとんど気にならない」、「2.かなり気になる」、「3.がまんできない」）、体温、服用状況を患者が記入。
*2：15 歳未満；観察期間中に体温 37.5℃以上が持続している/あるいは体温 37.5℃未満に解熱していても持続時間が 24 時間未満である症例、15 歳以上：観察期間中に体温 37.0℃以上が持続している/あるいは体温 37.0℃未満に解熱していても持続時間が 24 時間未満である症例
*3：観察期間中に 7 つのインフルエンザ症状のうち 1 症状でも「2.かなり気になる」または「3.がまんできない」が持続/あるいは 7 症状全てが「0.なし」または「1.ほとんど気にならない」に改善していても持続時間が 24 時間未満である症例

*4：服用直前の体温が 38℃未満
*5：服用直前の 7 つのインフルエンザ症状のうち「2.かなり気になる」または「3.がまんできない」が 1 症状以下の症例。または 7 つのインフルエンザ症状全てと観察時刻のある観察日が服用開始時から連続して記載がない症例

（7）その他

有効性及び安全性に関する試験

1）治療試験成績

＜タミフルカプセル 75＞

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、ウイルス力価の減少、体温の回復期間の短縮が認められた[9]。

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）（Generalized Wilcoxon test）

本剤投与群の副作用は 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。

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[15]（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3)] （72.0－88.0）
プラセボ	5 日間	309 例	112.5 時間 （101.5－119.9）

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<0.0001（プラセボとの比較）（Weighted Mantel-Haenszel test）

＜タミフルドライシロップ 3%＞

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[7]。

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。

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）（Weighted Mantel-Haenszel test）

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[10)]（外国人データ）。
本剤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、嘔吐 43 例（12.6%）、下痢 12 例（3.5%）、嘔気 10 例（2.9%）等であった。

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、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気 1 秒量（FEV_1）の変化率は本剤 10.8%、プラセボ 4.7%であった[16)]（外国人データ）。
本剤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、嘔吐 22 例（12.9%）、下痢 7 例（4.1%）、腹痛 6 例（3.5%）等であった。

2）予防試験成績

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※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[13)]。

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1)]	
対象例数	153	155	p=0.0032 (95%信頼区間：2.4%-12.0%) （Fishers exact test）
感染症発症例（率）[注2)]	13（8.5%）	2（1.3%）	

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 1 回
注 2）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

本剤投与群の副作用は 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。

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※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[14]（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1)]	
対象例数	519	520	p=0.0006 (95%信頼区間：1.6%-5.7%) (Fishers exact test)
感染症発症例（率）[注2)]	25（4.8%）	6（1.2%）	
年齢（歳）（平均）	18-64（35.0）	18-65（34.4）	

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 1 回

注 2）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

本剤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、頭痛 124 例（23.8%）、嘔気 50 例（9.6%）、疲労 32 例（6.2%）等であった。

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※）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1)]	
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 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。

本剤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、疲労 5 例（1.8%）、インフルエンザ 5 例（1.8%）、嘔気 4 例（1.4%）等であった。

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[11]（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）

本剤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。

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[12)]（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、この集団には本薬ドライシロップ剤が年齢別固定用量※で投与された。発症抑制効果について、小児におけるインフルエンザ感染症発症率は非予防群で 21.4%、予防群で 4.3%であった。

インフルエンザ感染症発症例（発症率）

	非予防群	予防群	
対象例数	70	47	p=0.0206 （95%信頼区間： 22.0%-94.9%） （Fishers exact test）
感染症発症例（率）[注 1)]	15（21.4%）	2（4.3%）	

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

※カプセル剤

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。

ドライシロップ剤

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。新生児、乳児に対して承認された用法及び用量は、1 回 3mg/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。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ザナミビル水和物、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物、ペラミビル水和物

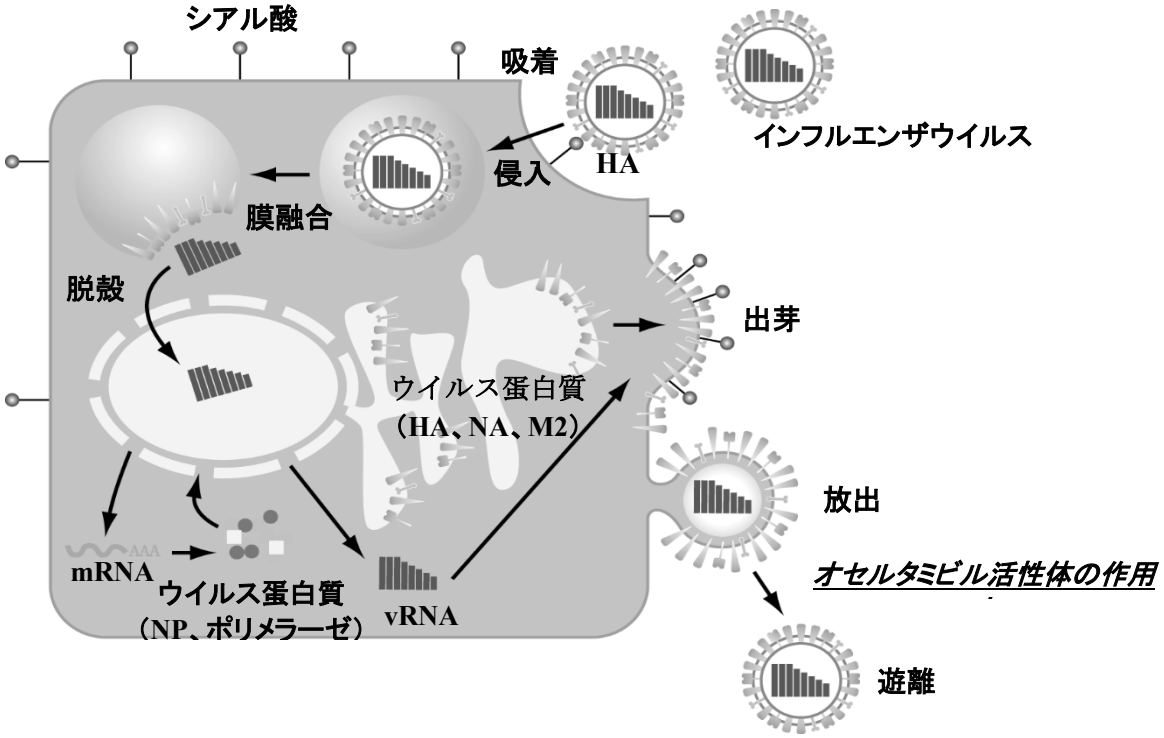
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

２．薬理作用

（１）作用部位・作用機序

インフルエンザウイルスが宿主細胞へ侵入する際、まずウイルス表面蛋白質であるヘマグルチニン（HA）と呼吸気道細胞表面にあるシアル酸が結合する。結合したウイルスは細胞内にエンドソームとして取り込まれ、エンドソーム膜とウイルスは膜融合し、細胞内に RNP（リボ核タンパク質複合体）を放出する。ウイルス RNA 鎖をもとに mRNA 合成が行われ、ウイルスタンパク質が作られる。複製されたウイルスは宿主細胞から出芽し、遊離する。ウイルスが遊離する際、ウイルス表面蛋白質であるノイラミニダーゼ（NA）がシアル酸を破壊することにより、ウイルスの出芽を促進する。

タミフル（オセルタミビルリン酸塩）はプロドラッグであり、代謝によりオセルタミビル活性体（Ro64-0802）に変換される。この活性体が NA に選択的に結合することにより、その働きを阻害する。ノイラミニダーゼを阻害されたウイルスは感染細胞から遊離できず、かつウイルス同士がお互いに凝集してしまい、それ以上の増殖が抑制される。



（２）薬効を裏付ける試験成績

１）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阻害作用（*in vitro*）[18)]

種々のインフルエンザウイルス株における NA 阻害作用を調べるために、実験室株及び臨床分離株を用い、ノイラミニダーゼ阻害活性を測定した。Ro64-0802 は IC_{50} 値が 3.0nM 以下（A 型:0.1～2nM、B 型:0.8～3.0nM）であり、強力に NA 活性を阻害した。

A 型及び B 型ウイルスのノイラミニダーゼ阻害作用（*in vitro*）

ウイルス	Ro64-0802		ザナミビル
	IC_{50}（ng/mL）[a]	IC_{50}（nM）	IC_{50}（nM）
臨床分離株[b]			
A/Texas/36/91（H1N1）-like	0.14	0.5	0.3
A/Taiwan/1/86（H1N1）-like	0.37	1.3	0.5
A/Victoria/2/87（H3N2）-like	0.20	0.7	2.6
A/Virginia/305/95（H3N2）	0.03	0.1	0.6
A/Shangdong/9/93（H3N2）-like	0.06	0.2	0.7
B/Beijing/184/93-like	0.74	2.6	1.2
B/Victoria/2/87-like	0.74	2.6	1.4
実験室株[c]			
A/WS/33（H1N1）	0.28	1.0	0.7
A/Texas/36/91（H1N1）	0.11	0.4	0.5
A/Victoria/3/75（H3N2）	0.14	0.5	1.7
A/Port Chalmers/1/78（H3N2）	0.09	0.3	1.1
A/Johannesburg/33/94（H3N2）	0.23	0.8	4.6
A/NWS/G70C[e]	0.09	0.3	0.9
A/NWS-G70C[e]	0.11	0.4	1.0
A/NWS/G70C[d、e]	0.57	2.0	2.0
B/Mass/2/66	0.23	0.8	1.7
B/Hong Kong/5/72	0.48	1.7	1.0
B/Harbin/07/94	0.57	2.0	2.1
B/Lee/40	0.85	3.0	/

a：ノイラミニダーゼ活性を 50%阻害する濃度（MUNANA 濃度は 50μM）。少なくとも 2 回の実験の平均。

b：分離されたウイルスは抗血清との反応性を基に同定。臨床分離株はサル初代培養腎臓細胞または MDCK 細胞で 1～2 回継代。

c：実験室株は MDCK 細胞または発育鶏卵にて数代にわたり継代。

d：MUNANA 濃度は 200μM。

e：ヒトインフルエンザウイルスとトリインフルエンザウイルスの遺伝子を含む再集合体（reassortant virus）

f：MUNANA 濃度は 50μM

/：実施せず

MUNANA（2'-（4-methylumbelliferyl）-α-D-N-acetylneuraminic acid）：
ノイラミニダーゼ活性を測定する際に用いた蛍光基質。

加えて、9 種（N1～N9）のトリインフルエンザに対する NA 阻害作用を調べたところ、Ro64-0802 はトリインフルエンザ A 型ウイルスの 9 種のノイラミニダーゼ（N1～N9）全てに対して阻害作用を示し、IC_{50} は 0.8～100nM であった。

トリインフルエンザノイラミニダーゼ阻害作用（*in vitro*）

トリインフルエンザ	亜型	IC_{50}（nM）
Duck/Alberta/37/76	A/H1N1	32
FPV/Rostock/34	A/H7N1	50
Turk/Minnesota/166/81	A/H1N1	67
Duck/Memphis/1070/74	A/H6N1	48
Chick/Washington/135008/80	A/H1N1	40
Chick/China/27402/97	A/H5N1	45
Chick/China/27403/97	A/H5N1	24
Mallard/New York/6750	A/H2N2	7.3
Chick/Mexico/15408/97	A/H5N2	2.3
Chick/Korea/96	A/H9N2	26
Ruddy/Turnstone/Delaware/81/9	A/H3N2	2.7
Duck/Alberta/48/76	A/H7N3	0.8
Turkey/England/6	A/H7N3	1.3
Widgeon/Alberta/28477	A/H7N3	1.4
Chick/New York/28263/89	A/H6N3	1.3
Turkey/Ontario/6118/68	A/H8N4	16
Shorebird/Delaware/236/97	A/H2N4	85
Duck/Mallard/Alberta/58/89	A/H6N4	100
Mallard/Alberta/194/92	A/H8N4	32.5
Shearwater/Australia/73	A/H6N5	18
Mallard/Alberta/238/96	A/H12N5	24
Shorebird/Delaware/274/94	A/H7N5	32
BW Teal/Alberta/67/90	A/H4N5	8
Shorebird/Delaware/222/97	A/H3N6	1.5
Gull/New Jersey/223/92	A/H7N6	1.5
Mallared/Alberta/296/96	A/H4N6	2.8
Duck/England/56	A/H11N6	1
Chick/Victoria/1/85	A/H7N7	5
Chick/Germany/49	A/H10N7	21.6
Mallard/Alberta/196/96	A/H10N7	3.1
Duck/Memphis/928/74	A/H3N8	29
Herring/Gull/Delaware/677/81	A/H2N8	35
Mallard/Edmonton/220/90	A/H3N8	24
Duck/Mallard/New York/158/82	A/H4N8	15
Duck/GDR/72	A/H2N9	4.3
Shorebird/Delaware/288/96	A/H10N9	7
RT/Delaware/131/96	A/H3N9	6.3
Mallard/New York/180/86	A/H4N9	10

IC_{50}：ノイラミニダーゼ活性を対照群の 50%まで阻害する濃度。数値は少なくとも 2 回の実験の平均値

2）抗ウイルス作用（マウス、フェレット、ニワトリ）

A 及び B 型ヒトインフルエンザウイルス感染マウスモデル [19)]

マウスにヒトインフルエンザウイルスを鼻腔内接種し、接種 4 時間前よりオセルタミビルリン酸塩 0.1～100mg/kg を 1 日 2 回 5 日間経口投与し、生存数、平均生存期間及び肺炎の指標として動脈血酸素飽和度（SaO_2）を検討した。対照群はヒトインフルエンザウイルスの感染により肺炎を発症し高い致死率を示したのに対し、本薬投与群では用量に依存して生存数が増加し、平均生存期間の延長が認められた。また、SaO_2 には低下が認められず、本薬投与による肺組織中ウイルス力価の減少が認められた。

ウイルス（ウイルス接種量）	投与量（mg/kg/日）	生存数	平均生存期間 [a]（日）	平均 SaO_2 [b]（%）	肺組織中ウイルス力価 [c]（log_{10}/g）
A/NWS/33 （H1N1）（LD_{90}）	10	8/8**	>21##	86.4##	4.6##
	1	7/8**	14.0##	86.3##	5.1##
	0.1	2/8	11.1##	83.0#	5.8##
	0	2/16	9.6	77.8	6.5
A/Victoria/3/75（H3N2）（LD_{75}）	10	8/8**	>21##	86.4##	5.7
	1	5/8	10.0	83.3	6.3
	0.1	3/8	8.0	78.6	5.3
	0	5/16	9.7	80.8	6.0
A/Shangdong/09/93（H3N2）（LD_{100}）	100	10/10**	>21##	86.5##	5.0#
	10	9/10**	10.0	85.5##	5.8
	1	3/10*	12.2#	84.7##	5.3
	0	0/20	10.4	77.7	6.0
B/Hong Kong/5/72（LD_{90}）	10	8/9**	11.0	86.9##	3.5##
	3.2	9/10**	10.0	85.3##	nd
	1	1/10	11.1	80.9	nd
	0	2/18	10.5	78.4	4.8

a：21 日間の観察期間中に死亡した動物の生存期間の平均。　b：SaO_2 はウイルス感染 10 日目に測定。
c：ウイルス力価は MDCK 細胞を用いた CPE 法にて、感染 6 日目に測定。数値は平均値を示す。
*<0.05、 **<0.01（Yates'の補正を用いたχ二乗検定） #：p<0.05、##：p<0.01（t 検定）　nd：測定せず

A 型ヒトインフルエンザウイルス感染フェレットモデル [20)]

フェレットにヒトインフルエンザウイルス（A/England/939/69 [R]clone7a）を鼻腔内接種し、オセルタミビルリン酸塩 5 mg/kg または 25mg/kg を 1 日 2 回 3 日間経口投与後、感染動物での症状、鼻腔内洗浄液中の炎症細胞数及びウイルス力価に対する効果を検討したところ、本薬投与群では対照群に比べ活動性の低下はほとんど認められず、鼻症状及び感染に伴う体温上昇は本剤投与用量に依存して抑制された（図 1）。鼻腔内洗浄液中の炎症細胞数及びウイルス力価も対照群に比べ減少した。

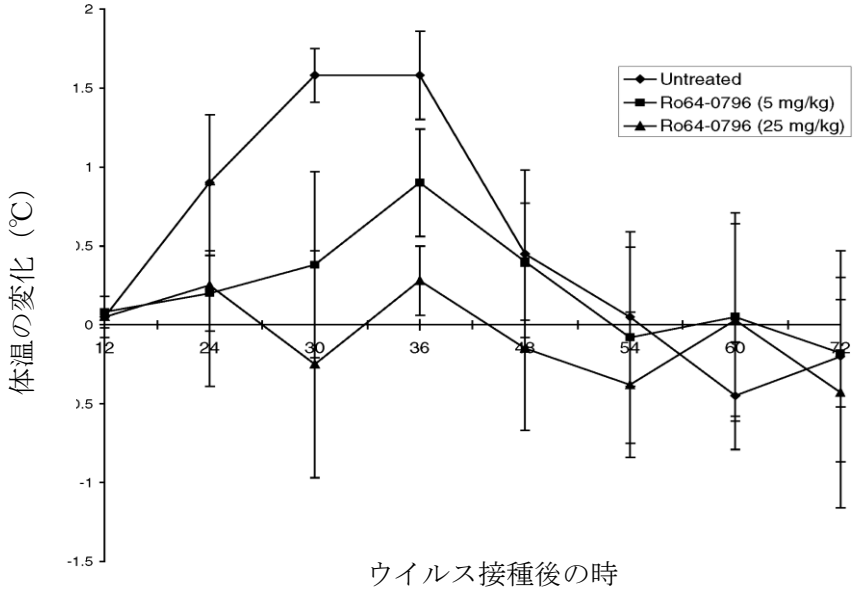


図 1. インフルエンザウイルス感染に伴う体温上昇の抑制効果

直腸体温は感染前の体温をベースラインとした時の変化。値は各群 4 匹の平均値±標準偏差を示す。
◆：対照群（untreated）　■：オセルタミビルリン酸塩（Ro64-0796）5mg/kg
▲：オセルタミビルリン酸塩（Ro64-0796）25mg/kg

ニワトリ感染モデル [21)]

病原性を獲得し全身性に感染するトリインフルエンザウイルス（HPAI）である A/Chick/Victoria/1/85（H7N7）をニワトリ（3～5 週齢、1 群 5 羽）に、実験 1 では LD_{100}（100%致死量）で、実験 2 では LD_{50}（50%致死量）で、鼻腔内接種した。ウイルス接種 24 時間前からオセルタミビルリン酸塩を 10 または 100mg/kg、1 日 2 回 5 日間経口投与して *in vivo* 抗ウイルス活性を調べた。対照群では観察期間中に全例が死亡したのに対し、オセルタミビルリン酸塩 10mg/kg 投与群では 20%、100mg/kg 投与群では 60%と生存率の上昇が認められた。また、投薬群では死亡例においても、対照群に比べ、生存期間の延長がみられた。100mg/kg 投与群の 1 例では観察期間中に気管及び消化管でウイルス力価の上昇はなく、10mg/kg 投与群においても感染動物の気管及び消化管におけるウイルスの増殖を完全には抑制しなかったものの、ウイルス放出量に減少がみられた。100mg/kg 投与群ではウイルス感染に関連した症状発現が認められなかった例もみられた。

３）耐性ウイルス

耐性ウイルスの感染性（マウス、フェレット）[22)]

Ro64-0802 に対し低感受性を示したウイルスを Ro64-0802 存在下で長期継代培養したウイルスや国内外での本剤の臨床試験において認められた低感受性ウイルスでは、遺伝子型に変異が認められ、主なものは A/N1 亜型の H274Y（274 番目のヒスチジンがチロシンに変換）変異、A/N2 亜型の R292K（292 番目のアルギニンがリジンに変換）変異及び E119V（119 番目のグルタミン酸がバリンに変換）変異であった。

in vivo において、これらの耐性ウイルスの感染性及び病原性をマウス及びフェレット感染モデルにて原株と比較したところ、耐性ウイルス感染動物では、原株感染動物に比べ、鼻腔内洗浄液中のウイルス力価及び炎症細胞数減少、体温上昇の抑制などが認められ、感染性及び病原性ともに原株に比べ低下していることが示された。

ザナミビルとの交叉耐性（*in vitro*）[23)]

Ro64-0802 に対する耐性ウイルス（H274Y 変異株、R292K 変異株及び E119V 変異株）のザナミビルに対する感受性を調べ、Ro64-0802 とザナミビルの交叉耐性について検討した。

R292K 変異株では Ro64-0802 に対する感受性が数千分の 1 に低下し、ザナミビルに対する感受性は約 1/25 に低下した。また、E119V 変異株では Ro64-0802 に対する感受性が約 1/30 に低下したが、ザナミビルに対する感受性に変化はみられなかった。H274Y 変異株の Ro64-0802 に対する感受性は 1/300～1/750 に低下したが、ザナミビルに対しては軽度の低下（1/2～1/4）であった。このように、3 種の Ro64-0802 耐性ウイルスのうち H274Y 及び E119V 変異株はザナミビルに対する感受性を有しており、これらのウイルスではザナミビルとの交叉耐性はないと考えられた。R292K はザナミビルと弱い交叉耐性を示した。

（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

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（治療に必要な血漿中濃度トラフ値として、本剤に対する感受性の低い野性株B/Memphis ウイルスの IC_{98} 値（100ng/mL）を指標とした。）

（2）臨床試験で確認された血中濃度

単回投与 [24)]

国内健康成人男子 28 例を対象に、タミフルカプセル 37.5、75、150 及び 300mg※を空腹時に単回経口投与したところ、Ro64-0802 の血漿中濃度は用量比例的に増加し、4.1～4.3 時間で最高血漿中濃度に到達した後、半減期 5.1～7.0 時間で消失した。また、AUC_{inf} 及び C_{max} には用量相関性が認められた（図 1、表 1）。

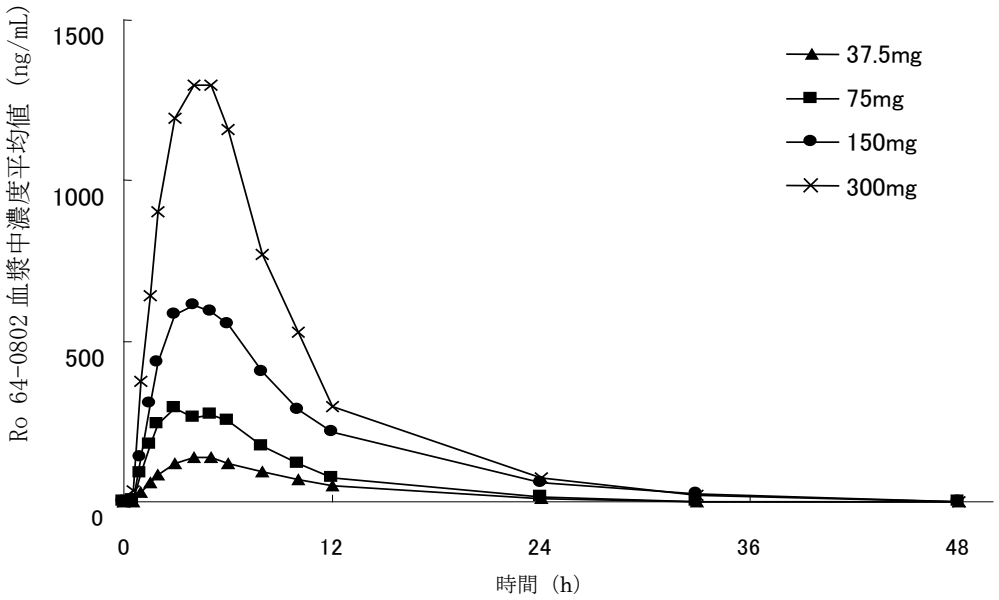


図 1. Ro64-0802 血漿中濃度の推移

表 1. Ro64-0802 の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (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

平均±SD

反復投与 [25)]

〈外国人における成績〉

国外健康成人男子 32 例を対象に、タミフルカプセル 1 回 50、100、200、500mg※を 1 日 2 回 7 日間反復投与した時のオセルタミビル及び Ro64-0802 の AUC_{inf} 及び C_{max} は用量比例的であった。血漿中濃度トラフ値より、オセルタミビル及び Ro64-0802 は 1 日 2 回投与において 3 日以内に定常状態に達し、反復投与により予期できない薬剤の蓄積はみられなかった。また、投与後 7 日後で合計 62～70%が尿中に排泄された。

日本人と白人での反復投与試験（薬物動態直接比較試験）（国外；JP15735） [26)]

白人及び日本人各 14 例の健康成人を対象とした反復投与試験を米国にて実施し、タミフルカプセル 1 回 75mg または 150mg※1 日 2 回を 7 日間反復投与（食後投与）した時の薬物動態につ

いて検討した。
Ro64-0802 の投与 7 日目の $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} を含む各パラメータはいずれの投与量においても人種間における差は認められなかった（表 2）。また、尿中排泄についても人種差は認められず、投与開始 7 日目における尿中排泄率は、オセルタミビル及び Ro64-0802 の合計で、75mg 投与群では 87.89%（日本人）、86.38%（白人）及び 150mg 投与群では 100.45%（日本人）、87.50%（白人）であった。
血漿中濃度トラフ値の推移（表 3）において投与開始後 3 日以内に定常状態に到達しているものと考えられた。
本試験の結果から、白人及び日本人においてタミフル 75mg 及び 150mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの薬物動態に有意差は認められなかった。

表 2. 投与 7 日目における Ro64-0802 の薬物動態パラメータ

パラメータ	試験日	75 mg 投与群		150 mg 投与群		p-値 (ANOVA)		
		日本人 n=6	白人 n=6	日本人 n=6	白人 n=6	人種	用量	人種×用量
C_{max} (ng/mL)	7	297 (90.9)	244 (29.2)	599 (96.6)	598 (70.0)	0.256	0.222	0.272
$AUC_{0\text{-}12}$ (ng･h/mL)	7	2276 (527)	2270 (387)	4891 (963)	4904 (477)	0.998	0.321	0.973
T_{max} (h)	7	4.33 (1.40)	4.58 (0.917)	4.42 (0.917)	4.51 (0.773)	0.691	0.995	0.850
$t_{1/2}$* (h)	1/7	9.12 (2.96)	13.7 (5.60)	8.36 (0.576)	9.35 (1.90)	0.065	0.088	0.221
排泄率 (%)	7	81.9 (16.0)	81.2 (17.0)	94.5 (16.3)	81.7 (5.43)	0.305	0.316	0.354

*：$t_{1/2}$ effective（蓄積時の推定消失半減期）
各パラメータは平均値（標準偏差）で表示　統計学的有意差: $p<0.05$

表 3. 投与日 3、5、6 及び 7 日目における Ro64-0802 血漿中濃度トラフ値

試験日（初回投与からの経過時間）	血漿中濃度トラフ値（ng/mL）、平均（標準偏差）			
	75 mg 投与群		150 mg 投与群	
	日本人 n=6	白人 n=6	日本人 n=6	白人 n=6
3 (48 h)	162 (44.5)	158 (39.4)	301 (116)	289 (87.8)
5 (96 h)	163 (50.9)	153 (49.5)	325 (107)	360 (73.8)
6 (120 h)	168 (58.6)	185 (30.1)	344 (85.5)	324 (82.5)
7 (144 h)	163 (27.2)	144 (35.7)	326 (84.7)	287 (56.7)
p-値 (ANOVA)	0.856	0.749	0.211	0.956

（3）中毒域
該当資料なし

（4）食事・併用薬の影響
1）食事による影響 [24)]
食事の影響については、健康成人男子 10 例にタミフルカプセル 150mg の用量（単回）※で絶食時と食後のクロスオーバー法を用いて検討した結果、各パラメータは以下の通りであった（表 4）。

表 4. Ro64-0802 の薬物動態パラメータ　食事の影響

パラメータ	投与量 150mg	
	絶食時	食 後
	10 例	10 例
AUC_{inf} (ng･h/mL)	6956.84±1282.91	5915.80±1111.14
C_{max} (ng/mL)	719.40±106.72	527.10±62.28
$t_{1/2}$ (h)	5.76±1.14	6.38±1.10

パラメータ	投与量 150mg	
	絶食時	食 後
	10 例	10 例
T_{max} （h）	3.90±0.88	5.00±0.47

2）併用時の薬物動態

〈外国人における成績〉

①パラセタモール（アセトアミノフェン）併用時の薬物動態[27)]

健康成人において解熱剤として汎用されるパラセタモールを併用した時、タミフルカプセル 1 回 200mg 1 日 2 回※との併用によりパラセタモールの AUC が有意ではないがわずかに減少した（表 5）。

一方で、健康成人による反復投与試験より、パラセタモール 500mg の併用の有無に関わらず尿中薬物排泄率及び腎クリアランスを除き Ro64-0802 の薬物動態パラメータに統計学的な有意差はなかった（図 2）。以上の結果から、パラセタモールとタミフルを併用しても問題となるような相互作用は認められなかった。

表 5. パラセタモールの薬物動態パラメータへのタミフルの影響

パラメータ（パラセタモール）	平均（標準偏差）		p-値（分散分析）	処方 B/A 比（%）	90% 信頼区間
	処方 A：単剤（n=6）	処方 B：タミフル併用（n=6）			
AUC（μg･h/mL）	23.2（6.41）	20.2（3.60）	0.160	87.3	72.6 - 102.0
C_{max}（μg/mL）	7.16（1.45）	6.51（1.01）	0.167	91.0	79.6 - 102.4
T_{max}（h）	0.750（0.418）	0.583（0.204）	0.374	77.8	30.4 - 125.2
$t_{1/2}$（h）	4.42（1.86）	4.41（1.18）	0.982	99.7	69.4 - 129.9
排泄率（%）	1.86（0.693）	1.77（0.599）	0.795	95.2	57.8 - 132.5
腎クリアランス（L/h）	0.418（0.0911）	0.454（0.103）	0.548	108.5	80.8 - 136.3

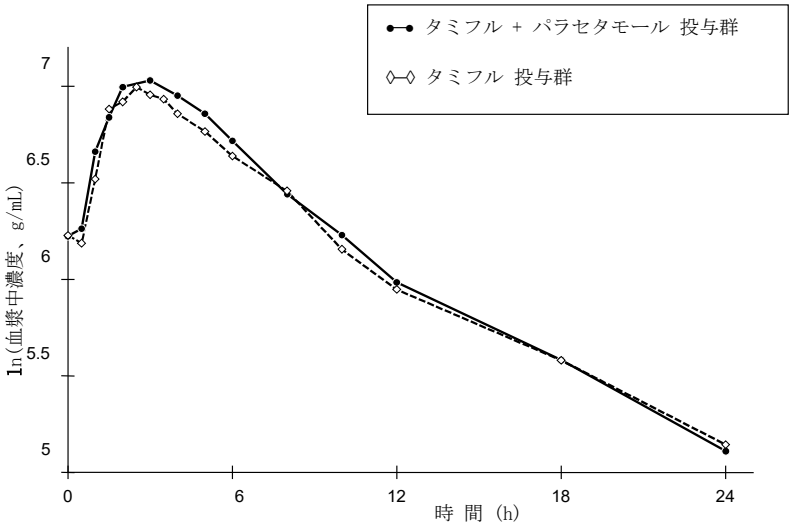


図 2. Ro64-0802 の平均血漿中濃度推移

②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[28)]

腎排泄型薬剤であるシメチジン及びプロベネシドとの併用によるタミフルカプセルの薬物動態への影響をそれぞれ示した（表 6）。

シメチジンとの併用はタミフルカプセルの薬物動態に影響を与えなかった。このことはタミフルカプセル及び活性体 Ro64-0802 は、カチオン性腎尿細管分泌過程に関与する薬剤との併用により、競合的薬物相互作用は生じないことを示している。また、シメチジンによる胃内 pH の上昇も、タミフルカプセルの吸収に影響を与えなかった。

プロベネシドとの併用により、タミフルカプセル単独投与に比較して Ro64-0802 の腎クリアラ

ンスが約 50%低下し、C_{max} は 1.9 倍、AUC_{inf} は 2.5 倍に増加した。このことから Ro64-0802 の腎尿細管分泌がアニオン型輸送過程を経て起こっていることが示唆された。したがって、この排泄経路を共有する薬剤との競合が起こりうると考えられるが、試験結果から競合は弱く薬物動態への影響は小さく、臨床的に投与量の調節が必要なほど重要ではないと考えられる。

表 6. Ro64-0802 の薬物動態パラメータ及び 90%信頼区間（n=18）

パラメータ	タミフル単独（A）		シメチジン併用（B）		プロベネシド併用（C）		p-値 (分散分析)
	平均 (標準偏差)	Ratio %	平均 (標準偏差)	Ratio B/A % (90% CI)	平均 (標準偏差)	Ratio C/A % (90% CI)	
C_{max} (ng/mL)	587 (136)	N/A	599 (198)	102.1 (88.4、115.8)	1093 (325)	186.3 (172.7、200.0)	<0.001
AUC_{inf} (ng･h/mL)	6597 (1225)	N/A	6992 (1850)	106.0 (83.2、128.8)	16603 (5091)	251.7 (228.9、274.5)	<0.001
T_{max}（h）	4.45 (1.06)	N/A	4.08 (0.827)	91.9 (79.4、104.3)	5.30 (1.12)	119.3 (106.9、131.7)	0.002
$t_{1/2}$（h）	7.20 (1.49)	N/A	7.71 (2.54)	107.2 (96.4、117.9)	8.92 (1.12)	124.0 (113.3、134.8)	0.002
排泄率（%）	71.5 (16.7)	N/A	69.6 (10.9)	97.3 (82.8、111.9)	78.0[a] (25.8)	109.7 (94.8、124.6)	0.348
腎クリアランス (L/h)	15.7 (4.39)	N/A	15.0 (4.40)	95.5 (84.1、107.0)	7.53[a] (3.92)	46.5 (34.8、58.2)	<0.001

処方 A：150mg※タミフルカプセル単独にて単回経口投与
処方 B：150mg※タミフルカプセル単回経口投与、投与 23 時間前からシメチジン 5 日間（6 時間毎に 400mg）投与
処方 C：150mg※タミフルカプセル単回経口投与、投与 23 時間前からプロベネシド 5 日間（6 時間毎に 500mg）投与
a ： n = 17（被験者 1 例において尿サンプルの回収が不十分であったため）
N/A =適用せず

③腎排泄型抗生物質アモキシシリンとの薬物相互作用 [29]

呼吸器系感染やインフルエンザ様症状の治療に用いられるアモキシシリンは腎尿細管においてアニオン型輸送過程を経て排泄されることから、本剤とアモキシシリンとの併用による薬物動態への影響を検討した結果、タミフルカプセル 4 日間反復投与はアモキシシリンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ に影響せず、生物学的に同等の範囲内であった（表 7）。同様にアモキシシリン 500mg 単回投与の有無においてもタミフルカプセルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ に影響せず（表 8）、アモキシシリンと本剤との間に薬物相互作用はないものと考えられた。

表 7. タミフルカプセル併用の有無におけるアモキシシリン薬物動態パラメータ

パラメータ （アモキシシリン）	処方 A 平均（標準偏差）	処方 C 平均（標準偏差）	Ratio C/A % (90% 信頼区間)
C_{max}（μg/mL）	5.5（2.0）	5.5（1.8）	100.3 (84.7、115.8)
$AUC_{0\text{-}12}$（μg・h/mL）	16.1（3.6）	15.7（4.5）	97.5 (88.6、106.5)
T_{max}（h）	2.0（0.9）	2.0（0.6）	N/A
$t_{1/2}$（h）	1.1（0.2）	1.3（0.3）	N/A
排泄率（%）	49.1（11.5）	53.6（16.1）	N/A
腎クリアランス （mL/min）	258（75.2）	292（90）	N/A

処方 A：アモキシシリン 500mg 単回投与
処方 C：タミフルカプセル 75 mg 1 日 2 回反復投与後（9 投与目）及びアモキシシリン 500mg 単回投与
N/A = 適用せず

表 8. アモキシシリンの有無における Ro64-0802 薬物動態パラメータ

パラメータ （Ro64-0802）	処方 B 平均（標準偏差）	処方 C 平均（標準偏差）	Ratio C/B % （90% 信頼区間）
C_{max}（ng/mL）	389（59.4）	397（74.2）	102.0 （97.6、106.4）
$AUC_{0\text{-}12}$（ng・h/mL）	3438（439）	3330（425）	96.8 （95.2、98.5）
T_{max}（h）	3.7（1.1）	3.3（1.3）	N/A
$t_{1/2}$（h）	6.5（2.3）	6.1（1.6）	N/A
排泄率（%）	83.1（6.2）	84.9（6.2）	N/A
腎クリアランス（mL/min）	280（41）	295（42）	N/A

処方 B：タミフルカプセル 75 mg 1 日 2 回反復投与（8 投与目）
処方 C：タミフルカプセル 75 mg 1 日 2 回反復投与（9 投与目）及びアモキシシリン 500mg 単回投与
N/A = 適用せず

※）カプセル剤を治療に用いる場合、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、オセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与である。予防に用いる場合、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、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 日間経口投与である。
ドライシロップ剤を治療に用いる場合、成人に対して承認された用法及び用量は、オセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間、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。新生児、乳児に対して承認された用法及び用量は、1 回 3mg/kg を 1 日 2 回、5 日間投与である。予防に用いる場合、成人に対して承認された用法及び用量は、オセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 1 回、7～10 日間、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。

2．薬物速度論的パラメータ

（1）解析方法

ノンコンパートメント解析による

（2）吸収速度定数

該当資料なし

（3）消失速度定数

〈外国人における成績〉 30)

タミフルカプセルを単回経口投与（20～1,000mg※）した時の活性体 Ro64-0802 の消失速度定数は約 $0.1h^{-1}$ であった。

（4）クリアランス

〈外国人における成績〉 31)

タミフルドライシロップを 2mg/kg 投与した時、年齢の増加に伴い総クリアランスは小さくなり、13 歳以上の小児における体重あたりの総クリアランス（0.32L/h/kg）は成人（0.38L/h/kg）と同様であった（図 3）。

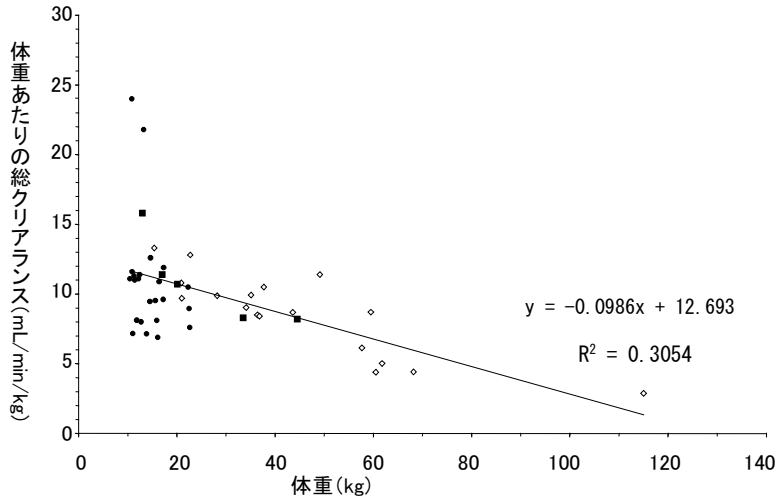


図 3. 小児の体重と総クリアランスの相関性

（５）分布容積

ヒトに活性体 Ro64-0802 を 150mg 静脈内投与した際の分布容積は 25.6±6.22L（体重 70kg とすると 0.37L/kg）であった。

（６）その他

最高血中濃度到達時間

タミフル 75mg（1 カプセル）単回投与

オセルタミビル（未変化体）　：0.71±0.27（h）

Ro64-0802（活性体）　　：4.14±1.21（h）

タミフルドライシロップ：「Ⅶ－１（２）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

バイオアベイラビリティ

〈外国人における成績〉[32]

健康成人男子 13 例を対象に、活性体 Ro64-0802 150mg 静脈内投与及びタミフルカプセル 150mg※経口投与時の Ro64-0802 の薬物動態を検討した。それぞれの AUC_{inf} を基に得られた、タミフル経口投与による Ro64-0802 絶対バイオアベイラビリティは 79.0%であった。

※）カプセル剤を治療に用いる場合、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、オセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与である。予防に用いる場合、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、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 日間経口投与である。

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

「Ⅶ－1．血中濃度の推移」の項参照

〈外国人における成績〉

ドライシロップ剤（市販用、臨床試験用）及びカプセル剤間の生物学的同等性 [33)]

健康成人 24 例を対象とし、3 期クロスオーバー試験法により市販用ドライシロップ剤（処方 A：調製時オセルタミビルとして 12mg/mL※；1.2%を含有）、国外小児臨床試験用ドライシロップ剤（処方 B：調製時オセルタミビルとして 6mg/mL；0.6%を含有）及び市販用カプセル剤（処方 C：75mg カプセル）間の生物学的同等性について検討した（表 9、図 4）。比較のための用量は 150mg ※とし、ドライシロップの投与には投与量が正確となるよう、ディスペンサーを用いた。

治験用ドライシロップ剤に対する市販用ドライシロップ剤の薬物動態パラメータ比は C_{max} 及び AUC_{inf} でそれぞれ 103%及び 108%、市販用カプセルに対する市販用ドライシロップ剤の薬物動態パラメータ比は C_{max} 及び AUC_{inf} でそれぞれ 89.6%及び 99.3%であり、90%信頼区間の幅も 80-125%の範囲内にあった。以上より、これら 3 製剤は生物学的に同等であることが示された。

表 9. 市販用及び臨床試験用ドライシロップ剤及び市販用カプセル剤 150mg 経口投与時の Ro64-0802 薬物動態パラメータ（n=18）及び薬物動態パラメータ比の 90%信頼区間

Ro64-0802 パラメータ	処方 A 平均 (SD)	処方 B 平均 (SD)	処方 C 平均 (SD)	A/B 比 (90%信頼区間)	C/B 比 (90%信頼区間)	A/C 比 (90%信頼区間)
C_{max} (ng/mL)	546 (101)	538 (140)	615 (147)	103% (97.0、109)@	115% (108、122)@	89.6% (84.4、95.2)@
AUC (ng.h/mL)	6680 (1330)	6200 (1270)	6750 (1580)	108% (104、112)@	109% (105、113)@	99.2% (95.6、103)@
CL/F (mL/min)	343 (61)	371 (76)	343 (70)	N/A	N/A	N/A
T_{max} (h)	5.1 (1.5)	5.1 (0.9)	4.5 (1.0)	N/A	N/A	N/A
$t_{1/2}$ (h)	7.2 (1.7)	7.1 (1.7)	6.4 (1.5)	N/A	N/A	N/A

処方 A：市販用ドライシロップ剤
処方 B：臨床試験用ドライシロップ剤
処方 C：市販用カプセル剤
@：90%信頼区間（log 変換）が生物学的同等性基準の 80-125%以内　SD：標準偏差

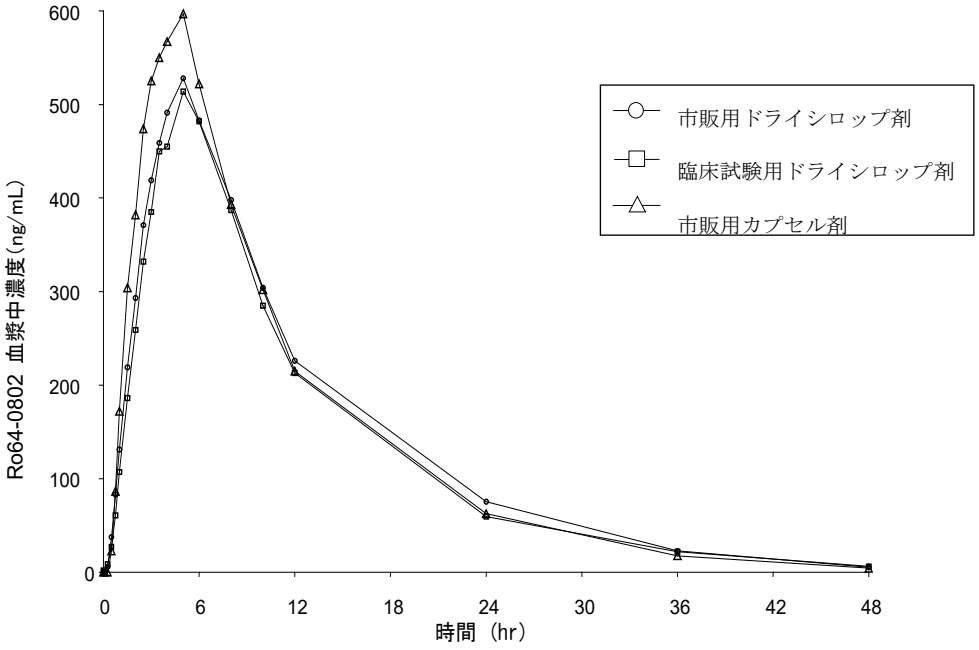


図 4. 市販用及び臨床試験用ドライシロップ剤及び市販用カプセル剤 150mg 経口投与時の平均血漿中 Ro64-0802 濃度曲線

※）カプセル剤を治療に用いる場合、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、オセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間、予防に用いる場合、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 日間経口投与である。
ドライシロップ剤を治療に用いる場合、成人に対して承認された用法及び用量は、オセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間、予防に用いる場合、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 日間経口投与である。

５．分布

（１）血液－脳関門通過性

〈参考／ラット〉[34)]

ラットに[^{14}C]オセルタミビル 20mg/kg を単回経口投与した際、中枢神経系への移行は少なかった。

〈参考／幼若ラット〉[35)]

オセルタミビルリン酸塩を 7 日齢ラットに 394～920mg/kg、42 日齢ラットに 1314mg/kg の用量で各々単回経口投与したときの脳／血漿中 AUC 比は、7 日齢ラットでは 0.31～0.34、42 日齢ラットでは 0.22 であった。

（２）血液－胎盤関門通過性

〈参考／ラット〉[34)]

妊娠 16 日目のラットに[^{14}C]オセルタミビル 20mg/kg を単回経口投与したところ、羊膜及び胎盤への移行は、AUC でみると血漿比で 3.0 及び 1.5 であったが、胎児への移行は少なく母体側血漿の 1/2 であった。

（３）乳汁への移行性

オセルタミビル 75mg を 1 日 2 回 5 日間服用した授乳婦の乳汁中にオセルタミビル及び Ro64-0802 が検出されたことが報告されている。[36)]

〈参考／ラット〉[37)]

授乳ラットに[^{14}C]オセルタミビル 10mg/kg を単回経口投与したところ、放射能は速やかに乳汁中に移行し投与後 1 時間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。

（４）髄液への移行性[38)]

8 例の健康成人（日本人 4 例、白人 4 例）にオセルタミビル（Ro64-0796）として 150mg※を単回経口投与したとき、Ro64-0796 及び活性体（Ro64-0802）の血漿中薬物動態パラメータ、脳脊髄液における薬物動態パラメータ及び血漿中に対する脳脊髄液比は以下のとおりであった（表 10、11）。

Ro64-0796 及び Ro64-0802 は、日本人と白人における脳脊髄液濃度及び血漿中に対する脳脊髄液比に違いは認められず、健康成人において血漿に対し脳脊髄液中に 2-3%移行するものと考えられた。

表 10. 血漿中 Ro64-0796 及び Ro64-0802 の薬物動態パラメータ

		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (ng･h/mL)
Ro 64-0796	N	8	8	8
	平均値	115	1.0	308
	SD*	40.0	0.5 – 4.0	73.7
Ro 64-0802	N	8	8	8
	平均値	544	5.0	5540
	SD*	92.6	4.0 – 6.0	957

*：T_{max} については最小値－最大値を示す

表 11. 脳脊髄液中 Ro64-0796 及び Ro64-0802 の薬物動態パラメータ及び脳脊髄液/血漿比率

		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (ng･h/mL)	C_{max} (%、脳脊髄液/血漿比)	AUC_{last} (%、脳脊髄液/血漿比)
Ro64-0796	N	8	8	8	8	8
	平均値	2.37	3.5	7.62	2.11	2.35
	SD*	0.927	1.0 – 5.0	4.38	0.520	1.09
Ro64-0802	N	8	7	8	8	8
	平均値	19.0	8.0	157	3.47	2.93
	SD*	14.9	6.0 – 12.0	202	2.94	4.06

*：T_{max} については最小値－最大値を示す

※）カプセル剤を治療に用いる場合、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、オセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間、予防に用いる場合、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 日間経口投与である。
ドライシロップ剤を治療に用いる場合、成人に対して承認された用法及び用量は、オセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間、予防に用いる場合、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 日間経口投与である。

（５）その他の組織への移行性

血球への移行（*in vitro*） [39)]

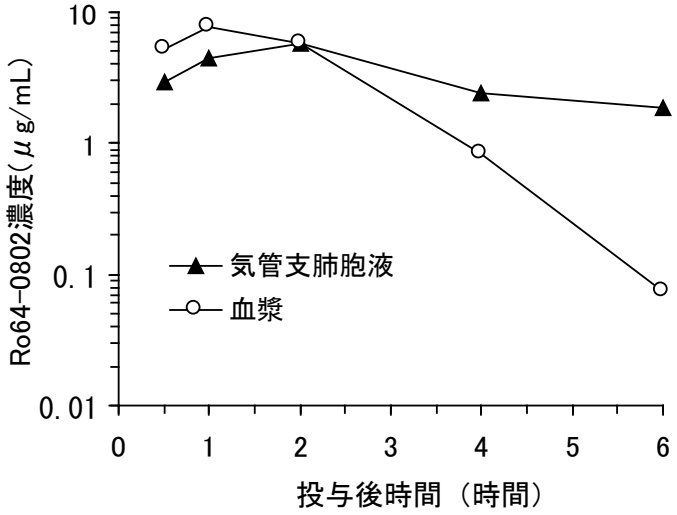
ヒト血液に[^{14}C]オセルタミビル及び[^{14}C]Ro64-0802 を 0.1～5.0μg/mL となるように *in vitro* で添加し、赤血球への分配率を測定したところ、オセルタミビルでの平均分配率は 56.7%と中程度であり濃度非依存的であった。一方、Ro64-0802 での平均分配率は 13.5%であり、赤血球への移行は少なかった。

気管支肺胞液中濃度 [40)]

〈参考／ラット〉

ラットにオセルタミビルリン酸塩 30mg/kg を単回経口投与し、血漿中及び気管支肺胞液（BALF）中 Ro64-0802 濃度を測定し、薬物動態パラメータを求めた。

血漿中と BALF 中の Ro64-0802 濃度推移を比較すると、本薬投与後 2 時間では両者ほぼ同じ濃度（5.8μg/mL）を示したが、 その後 BALF 中では消失が遅く、血漿中での $t_{1/2}$ が 0.73 時間に対して BALF 中では 3.18 時間と約 4 倍に延長した。その結果、投与後 6 時間では BALF 中濃度は血漿中濃度の 20 倍以上（血漿中：0.075μg/mL、BALF 中：1.85μg/mL）であり、Ro64-0802 は、気管支肺胞内膜においてより長時間薬効濃度が維持されることが示唆された（図 5、表 12）。



点は 2 例（0.5 時間は 3 例）の平均を示す。

図 5. ラットにおける血漿中及び気管支肺胞液中 Ro64-0802 濃度推移

表 12. 気管支肺胞液及び血漿中 Ro64-0802 の薬物動態パラメータ

パラメータ	気管支肺胞液	血漿
C_{max}（μg/mL）	5.75	7.81
T_{max}（h）	2.00	1.00
$t_{1/2}$（h）	3.18	0.73
$AUC_{0\text{-}6}$（μg・h/mL）	19.9	18.9
AUC_{inf}（μg・h/mL）	28.7	19.0

各値は各時点の平均濃度を用いて算出した値を示す。

（６）血漿蛋白結合率

〈参考／*in vitro*〉[41)]

オセルタミビルのヒト、ラット、ウサギ及びイヌ血漿蛋白との結合率は、全ての種類において50%以下であり、Ro64-0802 ではいずれの種類においても平均 3%以下であった。

６．代謝

（１）代謝部位及び代謝経路

代謝部位[42)]

ヒト肝ミクロソーム及び肝 S9 画分*におけるオセルタミビルの Ro64-0802 への代謝速度を比較したところ、S9 画分における代謝速度がミクロソームでの代謝速度の約 5 倍であった。このことから、ヒト肝における Ro64-0802 への代謝には主として可溶性画分のエステラーゼが寄与することが示唆された。

*：9000G により遠心分離した際の上清部で、ミクロソーム及び可溶性画分が含まれる。

〈参考：*in vitro* における代謝〉

ラット及びヒトの血漿及び肝臓（S9 画分、ミクロソーム及びヘパトサイト）を使用し、オセルタミビルの *in vitro* での代謝を検討した。

ラット血漿においてはオセルタミビルの Ro64-0802 への変換が認められたが、ヒト血漿ではほとんど認められなかった。一方、S9 画分においては、ラットではオセルタミビルは安定であったが、ヒトにおいては速やかに Ro64-0802 に変換された。オセルタミビルを活性体に変換するエステラーゼ活性の分布には種差が認められた。

〈参考：ラット、マーモセットにおける代謝〉

マーモセットに[^{14}C]オセルタミビル 20mg/kg 単回経口投与後の血漿中主代謝物は、Ro64-0802 であった。

ラット及びマーモセットに[^{14}C]オセルタミビル 10mg/kg 及び 20mg/kg 単回経口投与後の尿中代謝物は、ラットでは Ro64-0802 が最も多く（投与量の 9.1%）、その他 P450 による水酸化体が認められたが、マーモセットでは主として Ro64-0802 であった。

代謝経路[43)]

オセルタミビルの推定代謝経路を図 6 に示した。代謝は主として 3 種類の経路が明らかとなっている。すなわち、①活性体である Ro64-0802 への脱エステル化、②水酸化体（M4）への酸化及びカルボン酸体（M3）への更なる酸化、③Ro64-0796 のグルクロン酸抱合反応である。

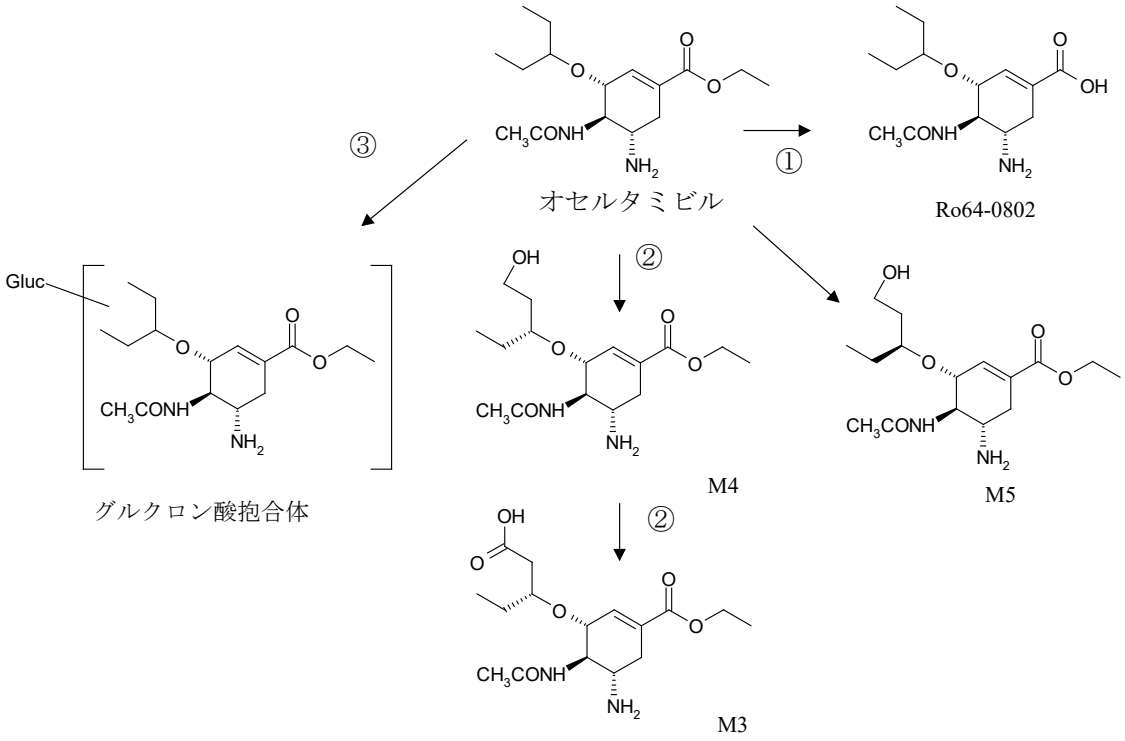


図 6. オセルタミビルの推定代謝経路

（２）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

〈*in vitro*〉[44]

オセルタミビル及び Ro64-0802 20μg/mL による、ヒト肝ミクロソームにおける各種 P450 基質である ethoxyresorufin（CYP1A2）、tolbutamide（CYP2C9）、S-mephenytoin（CYP2C19）、bufuralol（CYP2D6）、chlorzoxazone（CYP2E1）、testosterone（CYP3A4）及び lauric acid（CYP4A）の代謝に対する影響を検討した。各基質代謝に対する阻害率は最大でも 20%以内であり、オセルタミビル及び Ro64-0802 は 20μg/mL の濃度においてヒト P450 分子種に対する相互作用はほとんど認められない。

〈*in vitro*〉[45]

ヒト血漿、小腸ミクロソーム、肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験で、オセルタミビルはヒト肝ミクロソームにより速やかに活性代謝物に変換された。リコンビナントヒト carboxylesterase1（HCE1）を用いた *in vitro* 代謝試験では、HCE1 と活性代謝物の生成に相関が認められ、ヒトでは肝臓の HCE1 によりオセルタミビルが活性体に代謝されることが示された。

（３）初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

（４）代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

７．排泄

排泄部位及び経路

尿中及び糞中[42]

排泄率

〈外国人における成績〉[46)]

健康成人男子各 6 例にそれぞれ[^{14}C]オセルタミビル 75mg（50 μ Ci 相当）の単回経口投与を行った。血漿中の放射能活性は 3～4 時間で C_{max} に到達し、血漿中に認められた主たる化合物は Ro64-0802 であった。この時の尿中への排泄は非常に速やかであり、24 時間以内にほぼ排泄され、7 日間における尿中ならびに糞中累積排泄率はそれぞれ投与量の 74%及び 17%であった。

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

〈外国人における成績〉

国外において透析患者の薬物動態（75mg 単回投与）の検討及び、この検討で得られたパラメータを用いた 30mg※単回投与時の薬物動態のシミュレーション分析が行われている。

その結果、カプセル 75mg 単回投与は、腹膜透析あるいは血液透析を実施する末期腎障害患者に対し、5 日間にわたりインフルエンザウイルスに効果を示す薬剤濃度を維持することが示された。しかし、30mg※単回投与時の薬物動態シミュレーションでは、腹膜透析において 5 日間にわたり必要な血漿中濃度を維持するものの、血液透析では単回投与から 4 日目（2 回目の血液透析直後）に必要な血漿中濃度が維持されない可能性が示唆された。またこの検討は、シミュレーション分析であるため安全性に関する臨床的データはない。

以上のように透析患者の用法及び用量に関する検討は十分ではなく、このため、「7. 用法及び用量に関連する注意」には、クレアチニンクリアランス 10mL/分以下の血液透析又は腹膜透析に対する投与法を「推奨用量は確立していない」と記載している。（「Ⅴ－４．用法及び用量に関連する注意」参照）

これらの検討の詳細について以下に示す。

Ａ．透析患者における薬物動態[47)]

クレアチニンクリアランス 5mL/分未満の末期腎障害を有する患者 24 例（血液透析患者 12 例、腹膜透析患者 12 例）に対しタミフルカプセル 75mg を単回投与し、それぞれ血液透析及び腹膜透析を実施したときの薬物動態を検討した。血液透析患者は透析 48 時間前に服薬し、服薬後 48-52 時間に初回透析を実施、採血は 2 回目の透析直前（92 時間）まで行われた。一方、腹膜透析患者は 1 日 4 回、投薬後 5、10、15 及び 24 時間に透析液を交換し、採血は投与後 72 時間まで行われた。

①腹膜透析

腹膜透析患者群における Ro64-0802 の C_{max} の平均は 1,885ng/mL、$AUC_{0\text{-}96}$ の平均は 108,998ng･h/mL で、それぞれ腎機能正常患者における蓄積定常時 C_{max}（348ng/mL）、$AUC_{0\text{-}96}$（21,752ng･h/mL）の 5 倍であった。

投与 5 日後の予測値による Ro64-0802 血漿中濃度は 314ng/mL であり、タミフルに感受性の低いインフルエンザウイルス野生株 B/Memphis の IC_{98}（100ng/mL）に比較して、高い血漿中濃度を維持していた（図 7）。

②血液透析

血液透析患者群における Ro64-0802 の C_{max} の平均は 2,131ng/mL、$AUC_{0\text{-}92}$ の平均は 106,314ng･h/mL で、腎機能正常患者の蓄積定常時の C_{max}（348ng/mL）の 6 倍、$AUC_{0\text{-}96}$（21,752ng･h/mL）の 5 倍であり、高度腎機能障害患者に対する反復投与による蓄積時の $AUC_{0\text{-}96}$*（129,258ng･h/mL：投与 6 日目）よりも低かった。

タミフルカプセル 75mg 単回投与後 2 回目の透析（投与後 92-96 時間）を経た、5 日後（投与後 120 時間）における Ro64-0802 血漿中濃度の予測値は 155ng/mL であり、タミフルに感受性の低いインフルエンザウイルス野生株 B/Memphis の IC_{98}（100ng/mL）に比較して、高い血漿

中濃度を維持していた（図 7）。
透析を必要とする末期腎障害を有する患者では、タミフルカプセル 75mg 単回投与により通常の腎機能を有する患者に比べ有意に高い Ro64-0802 血漿中濃度を示したものの、本試験において報告された有害事象から、実質的に安全である投与量の範囲内であると考えられた。また、血液透析（48 時間間隔で 2 回実施）あるいは腹膜透析（1 日 4 回実施）を実施する末期腎障害を有する患者に対し、タミフル 75mg 単回投与は 5 日間にわたりインフルエンザウイルスに効果を示す薬剤濃度を維持するものと考えられた。

*：腎機能障害者における体内動態試験結果について、1 回投与量を 75mg に換算した値。

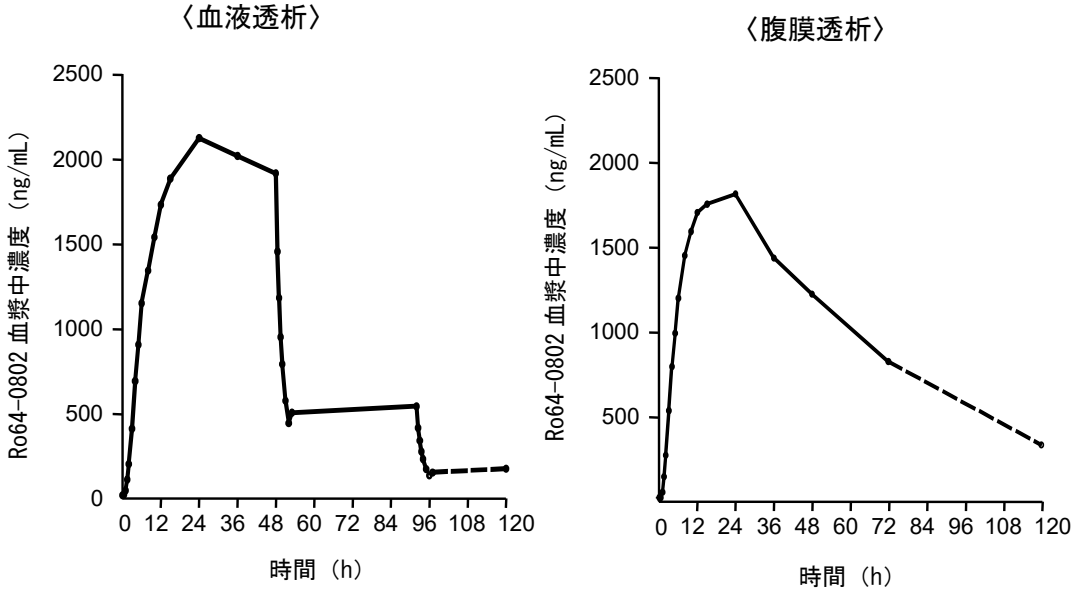


図 7. 血液透析及び腹膜透析被験者における Ro64-0802 平均血漿中濃度 （n=12）

B．シミュレーションにおける薬物動態（活性体 Ro64-0802 の体内動態）

腹膜透析患者 12 例及び血液透析患者 12 例に 1 カプセル（75mg）を単回投与した試験において得られた薬物動態パラメータをもとに、30mg※単回投与した際の薬物動態をシミュレーションした（表 13、図 8）。

腹膜透析：30mg※を単回投与し、1 日 4 回（投与 5、10、15、24 時間後）透析液の交換を継続実施した場合を想定

血液透析：30mg※を単回投与し、投与 48-52 時間後に 1 回目、投与 92-96 時間後に 2 回目の透析を実施した場合を想定

①腹膜透析

30mg 単回投与において、5 日後の血漿中濃度は 138ng/mL であり、本剤に対する感受性の低い野生株 B/Memphis ウイルスの IC_{98} 値（100ng/mL）を比較して、十分高い血漿中濃度を維持した。

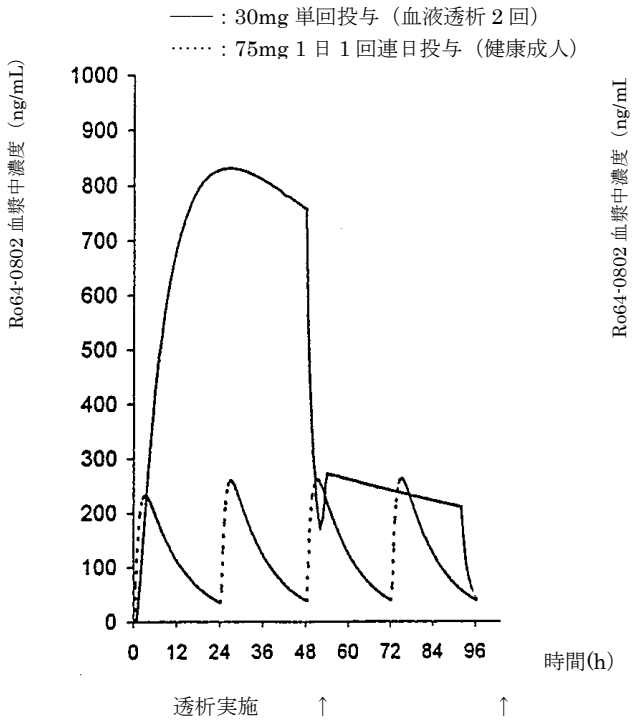
②血液透析

2 回目の透析開始までは高い血漿中濃度が維持されるが、2 回目の透析直後には 48ng/mL となり、B/Memphis ウイルスの IC_{98} 値（100ng/mL）を下回ることが推測された。

表 13. 薬物動態パラメータの推定値

	血液透析患者 30mg 単回投与 （推定値）	腹膜透析患者 30mg 単回投与 （推定値）	健康成人 75mg 1 日 2 回投与 （測定値）
C_{max}（ng/mL）	830	766	367
C_{min}（ng/mL）	48 〔96 時間後（2 回目透析直後）〕	138 〔120 時間（5 日後）〕	163 〔120 時間（5 日後）〕
$AUC_{0\text{-}120}$（ng･h/mL）	48037	53220	28790

＜血液透析シミュレーション＞



＜腹膜透析シミュレーション＞

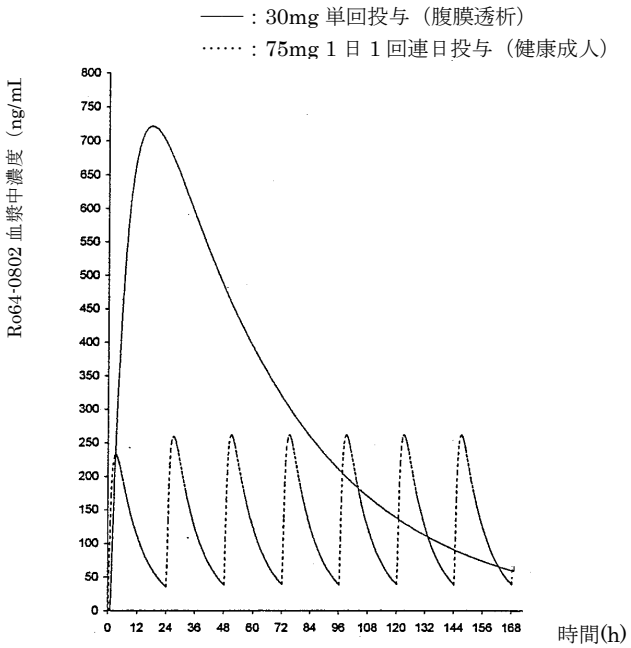


図 8. シミュレーショングラフ

※）カプセル剤を治療に用いる場合、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、オセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間、予防に用いる場合、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 日間経口投与である。
ドライシロップ剤を治療に用いる場合、成人に対して承認された用法及び用量は、オセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間、予防に用いる場合、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 日間経口投与である。

10. 特定の背景を有する患者

1）小児における薬物動態

単回投与 [48, 49]

〈外国人における成績〉

健康な小児を対象とした 2 つの臨床試験（NP15826／PP16351）においてタミフルドライシロップ 2mg/kg 単回投与時の血漿中オセルタミビル活性体（Ro64-0802）濃度は以下のとおりであった。

表 14. 各小児グループにおける Ro64-0802 の薬物動態パラメータ

小児グループ	AUC_{inf} (ng･h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
1～2 歳# (n=12)	2,810±871	121±51	5.6±2.2	14.9±7.3
3～5 歳# (n=12)	3,350±678	179±73	5.0±2.3	11.3±5.5
5～8 歳 (n=6)	2,746±368	183±36	3.7±0.5	8.8±2.0
9～12 歳 (n=6)	3,208±394	231±46	3.7±0.5	7.8±1.8
13～18 歳 (n=6)	4,534±929	319±76	4.3±0.8	8.1±2.2

平均値±標準偏差

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

反復投与（JV16284）[50)]

国内第Ⅱ相臨床試験において、タミフルドライシロップ 1 回 2mg/kg 1 日 2 回投与時の定常状態における活性体 Ro64-0802 の血中濃度 C_4（投与後 4 時間）及び C_{12}（投与後 12 時間）の測定を可能な患児で実施した。登録された患児のうち、18 例で薬物動態の検討が行われた。採血直前の服薬が正しく行われた症例について、各年齢層における定常状態での Ro64-0802 の C_4 値及び C_{12} 値を以下に示した（表 15）。

採血直前の投薬時に薬剤を吐き出し全量を服薬できなかった 1 例を除き、C_{12} 値は 115ng/mL 以上であった。従って、日本人小児に 2mg/kg を投与したとき、オセルタミビル投与後 12 時間においても抗インフルエンザウイルス効果を期待できる範囲の血漿中 Ro64-0802 濃度を維持していた。

表 15 定常状態での血漿中 Ro64-0802 C_4 及び C_{12} 濃度

	項目	1～4 歳	5～8 歳	9～12 歳	全体
C_4	n	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
C_{12}	n	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

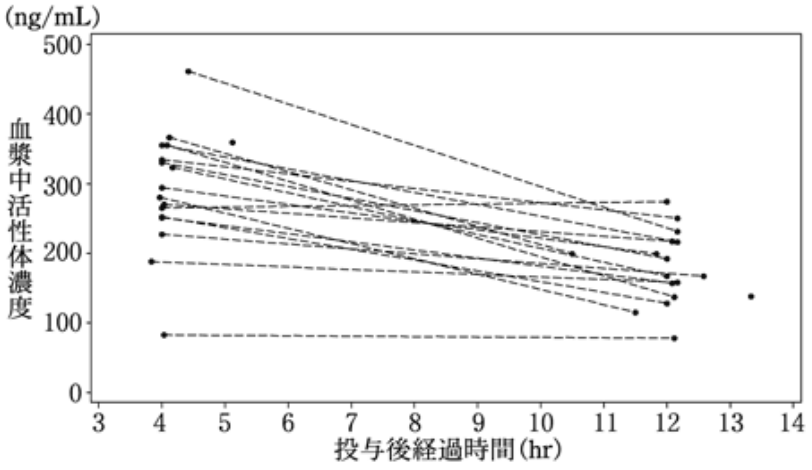


図 9. 定常状態での血漿中 Ro64-0802 濃度－時間プロット

2）小児及び成人における薬物動態の比較[31)]

〈外国人における成績〉

小児に対しタミフルドライシロップ 2mg/kg を投与した 2 つの小児臨床試験（WV15758／NP15826）を統合し、12 歳以下及び 13 歳以上に層別した薬物動態パラメータと成人の薬物動態パラメータを以下に示した（表 16）。

表 16. 小児及び成人における Ro64-0802 の薬物動態パラメータ 平均（CV%）

	小児（1～12 歳）[a]	小児（13～18 歳）[a]	成 人（18～55 歳）[b]	
投与量	2 mg/kg	2 mg/kg	75 mg（～1mg/kg）	150 mg(～2mg/kg)
n	17	6	20	20
C_{min} * (ng/mL)	151 (21%)	240 (30%)	138 (22%)	288 (29%)
C_{max} * (ng/ml)	322 (20%)	490 (19%)	348 (18%)	705 (20%)
AUC (ng·h/mL)	2969 (17%)	4534 (20%)	2719 (20%)	5466 (20%)
$t_{1/2}$ (h)	7.8 (25%)	8.1 (27%)	5.8 (22%)	6.0 (27%)
CL/F (L/h/kg)	0.63 (20%)	0.32 (38%)	0.38 (26%)	0.38 (23%)

CL/F；総クリアランス

a；小児のデータは、単回投与における AUC_{inf}（NP15826）を反復投与における $AUC_{0\text{-}12}$（WV15758）と比較可能として統合した。

b；成人のデータは、反復投与における $AUC_{0\text{-}12}$（NP15717）を引用

*；C_{max} 及び C_{min} については蓄積係数（$1/1\text{-}e^{-k\tau}$）を乗じて定常状態に補正したもの

1～12 歳及び 13～18 歳の小児にオセルタミビル 2mg/kg を投与した時、活性体 Ro64-0802 の血漿中濃度において、定常状態での C_{min} 値は成人の 1 回 75mg 投与及び 150mg※投与における C_{min} 値の範囲（138～288ng/mL）にあった。従って、これら定常状態での C_{min} 値から小児のいずれの年齢層においても、オセルタミビル投与後 12 時間に抗インフルエンザウイルス活性を期待できる Ro64-0802 血漿中濃度を維持していると考えられた。13 歳以上の小児における Ro64-0802 曝露量（AUC）は成人の 150mg 1 日 2 回投与と、12 歳以下の小児では成人の 75mg 1 日 2 回投与とほぼ同様になることが示された。

これら国外小児における薬物動態成績より、1 歳以上の小児にオセルタミビル 2mg/kg の用量で 1 日 2 回投与したとき、活性体 Ro64-0802 の曝露量は、成人の臨床試験で安全性及び効果が確認されたオセルタミビル 75mg 1 日 2 回投与及び 150mg 1 日 2 回投与時の範囲内となることが推測された。

3）国内小児と国外小児及び国内外の成人における血漿中濃度の比較[51)]

日本人小児における活性体 Ro64-0802 の C_4 値及び C_{12} 値（全症例）について、3 つの国外小児臨床試験（WV15758／NP15826／PP16351）における値と併せ比較検討したところ、日本人小児での定常状態での C_4 値及び C_{12} 値は、国外小児における C_4 値及び C_{12} 値の分布の範囲内にあった。さらに、日本人小児における上記パラメータについて、タミフルドライシロップ 2mg/kg 投与時の薬物動態が検討された国外小児試験（WV15758、NP15826）、及び国内外成人でタミフルカプセル剤 75mg 及び 150mg※ 1 日 2 回投与時の薬物動態が検討された臨床試験（JP15735、NP15717、WV15670）における薬物動態パラメータと比較検討した結果、日本人小児における C_{12} 値は、国外小児同様、国内外の成人においてインフルエンザウイルスに対する効果が証明された 75mg 及び 150mg 1 日 2 回投与から得られた C_{12} 値の範囲内にあることが示された。

これらの結果より、オセルタミビル及び Ro64-0802 は、日本人小児においても国内外成人及び国外小児と同様の体内動態を示すことが示唆された。また、小児におけるオセルタミビル 2mg/kg 投与による Ro64-0802 の血漿中曝露量は、成人において有効性及び安全性を示した投与量 75mg 及び 150mg での血漿中濃度の範囲にあり、日本人小児に対するオセルタミビルの 2mg/kg 用量は、国内外成人及び国外小児と同様の有効性及び安全性が期待されるものと考えられた。

〈参考〉

健康小児及びインフルエンザに罹患した小児の薬物動態については、以下の 3 国外臨床試験（表 17）及び国内第Ⅱ臨床試験（JV16284）により検討された。国外臨床試験の詳細について示す。

表 17. 国外においてタミフルドライシロップに対する小児の薬物動態を検討した試験

プロトコール No.	試験デザイン	用法・用量	例数
NP15826	健康小児を対象とした単回投与オープン試験 グループ 1；年齢 5- 8 グループ 2；年齢 9-12 グループ 3；年齢 13-18	2mg/kg オセルタミビル 単回投与	18 例 （各グループ 6 例）
PP16351	健康小児を対象とした単回投与オープン試験 グループ 1；年齢 3-5 グループ 2；年齢 1-2	45mg（グループ 1） 30mg（グループ 2） オセルタミビル単回投与	12 例 グループ 1 12 例 グループ 2
WV15758	インフルエンザに罹患した 1-12 歳の小児における、プラセボを対照とした二重盲検反復投与試験	2mg/kg オセルタミビル 1 日 2 回 5 日間 プラセボ 1 日 2 回 5 日間	344 例 オセルタミビル 351 例 プラセボ 5 例 薬物動態測定

〈外国人における成績〉

健康小児における単回投与試験（NP15826）[48)]

5～18 歳の健康小児を対象として、タミフルドライシロップ 2mg/kg 単回経口投与時の薬物動態を検討した。5～8 歳、9～12 歳、13～18 歳の 3 グループにおける活性体 Ro64-0802 の薬物動態パラメータを以下に示した（表 18）。

タミフルドライシロップ 2mg/kg 単回経口投与時の体重あたりの総クリアランス及び腎クリアランスは、低年齢児において速く、年齢の増加と共に徐々にクリアランスは減少した。Ro64-0802 の曝露量（AUC）は、低年齢児ほど低く、5～8 歳のグループでは成人の 75mg 投与時（2719 ng･h/mL*）と、13～18 歳のグループでは 150mg※（5466 ng･h/mL*）投与時とそれぞれほぼ同様であり、9～12 歳のグループでは成人における 75mg 及び 150mg 投与時の間であった。

この結果より、小児に対する有効性及び安全性の検討用量は 2mg/kg が妥当と考えられた。

*：成人のデータは反復投与における $AUC_{0\text{-}12}$ を引用（NP15717）

表 18. オセルタミビル 2mg/kg 単回投与後の Ro84-0802 の薬物動態パラメータ

パラメータ	年齢（各 n=6）		
	5-8 歳 平均（SD）	9-12 歳 平均（SD）	13-18 歳 平均（SD）
C_{max} （ng/mL）	183（36）	231（46）	319（76）
T_{max} （h）	3.7（0.5）	3.7（0.5）	4.3（0.8）
AUC_{inf} （ng･h/mL）	2746（368）	3208（394）	4534（929）
$t_{1/2}$ （h）	8.8（2.0）	7.8（1.8）	8.1（2.2）
CL/F （mL/min/kg）	11.1（1.6）	9.4（1.2）	5.3（2.0）
CL_r （mL/min/kg）	6.5（1.4）	4.9（2.1）	2.5（0.9）
C_{12} （ng/mL）*	87（9）	106（17）	150（30）

CL/F ；総クリアランス　　CL_r ；腎クリアランス

C_{12} ；投与後 12 時間におけるトラフ血漿中濃度　　SD：標準偏差

〈外国人における成績〉

体重別単位用量を用いた健康小児における単回投与試験（PP16351）[49)]

国外において小児を対象として実施されたインフルエンザ治療に対する第Ⅲ相臨床試験では、タミフルドライシロップ 1 回 2mg/kg、1 日 2 回 5 日間投与により有効性及び安全性が検証された。しかしながら、米国ではこの薬物動態の結果に基づき、小児においては体重群別単位用量*が臨床推奨用量として設定された。

*米国の承認用量

体重（kg）	体重（ポンド）	推奨される投与量
≦15kg	≦33 lbs	1 回 30mg を 1 日 2 回
15kg～23kg	33 lbs～51 lbs	1 回 45mg を 1 日 2 回
23kg～40kg	51 lbs～88 lbs	1 回 60mg を 1 日 2 回
＞40kg	＞88 lbs	1 回 75mg を 1 日 2 回

さらに、米国におけるタミフルドライシロップ剤承認時までの 5 歳以下の小児薬物動態検討例が少なかったことから、5 歳以下の健康小児を対象として体重群別単位用量を用いた単回経口投与時の薬物動態が検討された。

本試験では、健康小児を 1～2 歳及び 3～5 歳の 2 グループに分け、年齢グループごとに 30mg（1～2 歳）あるいは 45mg（3～5 歳）を単回経口投与した。各年齢グループにおけるオセルタミビル及び活性体 Ro64-0802 の薬物動態パラメータを以下に示した（表 19）。

（表中パラメータは、他の小児臨床試験がタミフルドライシロップ 2mg/kg 投与で実施されているため、比較が容易となるよう 2mg/kg 投与に補正換算した）

表 19. オセルタミビル単回投与後（2mg/kg 投与に補正）の Ro64-0802 薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	AUC^{inf} (ng·h/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F/BW (mL/min/kg)	$^{**}C_{12}$ (ng/mL)
1-2 歳平均(CV%)	121（42%）	2810（31%）	5.6（39%）	14.9（49%）	12.2（43%）	116（38.1%）
3-5 歳平均(CV%)	179（41%）	3350（20%）	5.0（46%）	11.3（49%）	9.4（20%）	148（27.2%）
差（%）*	-32%	-16%	12%	32%	30%	NA

* 3-5 歳の平均を基準とした差

** C_{12} については 2mg/kg 換算せず実投与量（3-5 歳：45mg 及び 1-2 歳：30mg）に基づく値

CL/F/BW；体重当たりの総クリアランス　　C_{12}；投与後 12 時間におけるトラフ血漿中濃度

各小児に投与されたタミフルドライシロップの体重あたりの投与量は、2.0～3.9mg/kg の範囲にあった。

2mg/kg に補正した Ro64-0802 の薬物動態パラメータは、1～2 歳児において AUC_{inf} が 3～5 歳児に比較して約 16%低く、低年齢児において低い傾向であった。また、体重群別単位用量投与後 12 時間の血漿中濃度（C_{12}）は、それぞれ 116ng/mL（1～2 歳児）及び 148ng/mL（3～5 歳児）であった。このことより、小児に対し年齢グループごとにタミフルドライシロップ 30mg（1～2 歳）あるいは 45mg（3～5 歳）を投与した時、投与後 12 時間においても抗インフルエンザウイルス効果を期待できる Ro64-0802 血漿濃度を維持していると考えられた。

〈外国人における成績〉

反復投与試験（WV15758）[52)]

小児におけるインフルエンザ治療に対する第Ⅲ相臨床試験に参加した被験者のうち、3～11 歳の 5 例において、タミフルドライシロップ 2mg/kg 反復経口投与時のプロファイルサンプリングによる薬物動態が検討された。

本試験での薬物動態の検討症例は少ないものの、インフルエンザ様症状に罹患した小児における薬物動態は、健康小児（NP15826）と同様の傾向であった。

4）1 歳未満のインフルエンザ患児を含む薬物動態

〈外国人における成績〉

1 歳未満の小児の用法・用量の妥当性について[53)]

国外臨床試験（CASG114 試験及び WP22849 試験）から得られた、オセルタミビル経口投与時の 1 歳未満の小児の薬物動態データを用いて、オセルタミビルと活性体 Ro64-0802 の母集団薬物動態解析を実施し、1 歳未満の小児の用法及び用量の妥当性について検討した。国外臨床試験の用法・用量及び登録例数は、以下のとおりであった（表 20）。

表 20. 国外臨床試験（CASG114 試験及び WP22849 試験）での 1 歳未満の用法及び用量と登録例数

日齢	1 日 2 回 経口投与		登録例数
	CASG114 試験	WP22849 試験	
0~30 日	3mg/kg	2mg/kg※	13
31~90 日		2.5mg/kg※	33
91~180 日		3mg/kg	23
181~270 日			35
271 日~364 日	3mg/kg 又は 3.5mg/kg※		29

オセルタミビルとして上記用量を経口投与した。

母集団薬物動態解析により得られた結果を用いて、0～1 歳までの各日齢に対してシミュレーションを実施し、活性体 Ro64-0802 の AUC を推定した。シミュレーションにより得られた 3.0mg/kg 1 日 2 回投与時の 0～1 歳までの各日齢の活性体 Ro64-0802 の AUC と、1～2 歳に 30mg/body 1 日 2 回経口投与したときの AUC を比較検討した。同様に、3～5 歳に 45mg/body、成人に 75 mg 1 日 2 回投与時とも比較検討を行った。その結果、0～1 歳までの各日齢の活性体 Ro64-0802 の AUC は 1～2 歳、3～5 歳、成人に投与したときの AUC の範囲内であり、1 歳未満の小児における用量を 3.0mg/kg と設定することが妥当であると考えられた。

生後 24 ヵ月未満のインフルエンザ患児における薬物動態 [54)]

国外臨床試験（CASG114 試験）において、生後 24 ヵ月齢未満のインフルエンザ患児にタミフルドライシロップを 1 日 2 回 5 日間経口投与した。各月齢のインフルエンザ患児における活性体 Ro64-0802 の薬物動態パラメータを以下に示した（表 21）。

表 21. 24 ヵ月未満のインフルエンザ患児における活性体 Ro64-0802 の薬物動態パラメータ

	12~23ヵ月 30mg/body※ (n=10)	12~23ヵ月 3.5kg/kg※ (n=3)	9~11ヵ月 3.0mg/kg (n=6)	9~11ヵ月 3.5mg/kg※ (n=7)	6~8ヵ月 3.0mg/kg (n=22)	3~5ヵ月 3.0mg/kg (n=10)	0~2ヵ月 3.0mg/kg (n=19)
$AUC_{0\text{-}12}$ (ng･h/mL)	2354.38 (1073.31-4948.63)	3072.81 (2148.59-4576.58)	3401.33 (2276.91-6487.14)	4067.73 (3146.37-7171.09)	3948.74 (1758.56-7957.98)	4291.78 (3497.34-7027.59)	4688.04 (872.54-10241.73)
C_{max} (ng/mL)	262 (101-526)	299 (213-506)	347.50 (200-705)	497 (338-747)	440.50 (169-864)	427 (361-807)	535 (103-1120)
T_{max} (h)	3.93 (0-5.67)	2.83 (2.20-5.08)	5.14 (2.22-5.73)	5.52 (2.17-10.52)	3.93 (1.03-10.02)	5.04 (2.08-6.18)	5.13 (2.17-6.97)
$t_{1/2}$ (h)	7.98 (4.49-17.11)	14.82 (8.13-20.16)	11.13 (5.40-51.86)	14.56 (7.22-25.67)	10.29 (1.02-78.26)	9.09 (6.25-19)	6.64 (4.65-28.71)

各パラメータは中央値（範囲）で表示

5）高齢者における薬物動態

単回投与 [55)]

年齢 80 歳以上の日本人高齢者 5 例を対象に、タミフルカプセル 75mg 単回経口投与（絶食時）したところ、活性体 Ro64-0802 の薬物動態パラメータは以下の通りであった（表 22）。

表 22. 日本人高齢者（80 歳以上）の Ro64-0802 の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
75	6063±604	439±29	5.0±0.0	7.0±0.6

平均±SD

反復投与 [56)]

〈外国人における成績〉

高齢者及び健康成人におけるタミフルカプセル反復投与試験での薬物動態を比較した結果、投与 7 日目において高齢者では健康成人に比べ C_{max} は 14～31%、$AUC_{0\text{-}12}$ は 26～29%高かった（表 23）。

これより、タミフル 1 日 2 回投与により高齢者において血中濃度は増加したものの、尿中排泄率、

腎クリアランス値は健康成人と同様であり、高齢者に対する用量調整の必要はないと考えられた。

表 23. 高齢者及び健康成人における Ro64-0802 の薬物動態パラメータの比較

パラメータ	試験日	投与群（各 6 例）、平均（標準偏差）			
		100 mg※ 1 日 2 回		200 mg※ 1 日 2 回	
		健康成人	高齢者	健康成人	高齢者
C_{max}（ng/mL）	1	308（44.5）	432（68.3）	688（230）	796（163）
	7	439（40.8）	575（83.3）	1132（278）	1293（140）
T_{max}（h）	1	4.25（1.25）	3.83（1.72）	3.58（0.970）	3.68（1.22）
	7	3.50（1.00）	3.33（1.37）	2.67（1.21）	2.80（0.447）
$AUC_{0\text{-}12}$（ng･h/mL）	1	2450（323）	3503（536）	5207（1179）	6356（1521）
	7	3845（558）	4943（966）	8612（1267）	10809（1407）
$t_{1/2}$*（h）	1/7	8.26（2.00）	6.69（0.837）	9.27（1.98）	10.4（3.84）
尿中排泄率（%）	1	45.6（9.25）	62.6（12.5）	41.1（16.9）	57.2（13.4）
	7	58.7（11.3）	84.4（21.7）	66.2（18.7）	85.7（6.67）
腎クリアランス （L/h）	1	17.1（3.39）	12.0（2.10）	14.4（5.65）	13.0（3.36）
	7	14.0（2.54）	16.0（5.49）	14.1（3.53）	14.7（2.68）

*：$t_{1/2}$ effective 蓄積時の推定消失半減期

6）腎機能障害者における薬物動態 [57)]

〈外国人における成績〉

腎機能障害者を対象に、オセルタミビルとして 1 回 100mg※を 1 日 2 回 6 日間反復投与したところ、腎機能障害の程度に応じ Ro64-0802 の血中濃度の増加が認められた（表 24）。高度腎機能障害者（Ccr:≦30mL/min）における腎クリアランス値は健康成人の 8.8%であり、AUC 及び C_{max} は、健康成人に比べそれぞれ 10 倍及び 8 倍高かった。よって、高度の腎障害患者に対しタミフルを投与する場合は、用量調節*が必要と考えられた。

*：用量調節については＜用法及び用量に関連する注意＞を参照のこと。

表 24. 投与 1 及び 6 日目における Ro64-0802 の薬物動態パラメータ

パラメータ	試験日	Ccr 値による腎機能グループ（各群 5 例）、平均 （標準偏差）			
		Ccr ≤ 30 mL/min	Ccr > 30 mL/min and ≤ 60 mL/min	Ccr > 60 mL/min and ≤ 90 mL/min	Ccr > 90 mL/min
C_{max}（ng/mL）	1	1470（378）	833（219）	637（49.1）	339（133）
	6	4052（1519）	1514（392）	1058（183）	494（79.5）
T_{max}（h）	1	8.41（1.68）	5.80（0.449）	4.40（0.894）	3.40（0.548）
	6	5.20（1.11）	4.78（0.441）	3.79（1.08）	3.01（0.690）
C_{min}（ng/mL）	6	3271（1482）	988（371）	583（127）	231（49.9）
$AUC_{0\text{-}12}$	1	13171（3886）	7379（1991）	5373（560）	2582（722）
（ng･h/mL）	6	43086（18068）	15010（4158）	9931（1636）	4187（630）
$t_{1/2}$*（h）	1/6	22.9（9.73）	12.6（4.41）	10.6（1.18）	9.11（2.94）
$CLr_{0\text{-}12}$（L/h）	6	1.54（0.551）	4.19（0.672）	7.25（1.15）	17.5（2.78）

*：$t_{1/2}$ effective（蓄積時の推定消失半減期）

※）カプセル剤を治療に用いる場合、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、オセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与である。予防に用いる場合、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、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 日間経口投与である。

ドライシロップ剤を治療に用いる場合、成人に対して承認された用法及び用量は、オセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間、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。新生児、乳児に対して承認された用法及び用量は、1 回 3mg/kg を 1 日 2 回、5 日間投与である。予防に用いる場合、成人に対して承認された用法及び用量は、オセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 1 回、7～10 日間、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。

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

＜タミフルカプセル 75・タミフルドライシロップ 3%＞

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。

〈解説〉

1.1 一般にインフルエンザウイルス感染症は自然治癒する疾患であり、患者によってはインフルエンザウイルスに感染しても軽度の臨床症状ですみ、抗ウイルス薬の投与が必要でない場合が考えられる。また、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ウイルス感染症や細菌感染症に対して効果を示さない。患者の状態に応じ、本剤の必要性を十分検討の上で使用すること。

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、本剤はワクチンによる予防の代替となるものではない。シーズンを通してのインフルエンザウイルス感染症の予防のためにはワクチン接種を行うこと。本剤の予防使用は「インフルエンザウイルス感染症患者接触後の予防」である。本剤を予防に用いる場合にはこの点に十分注意すること。

2．禁忌内容とその理由

＜タミフルカプセル 75・タミフルドライシロップ 3%＞

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

〈解説〉

医療用医薬品の一般的な注意事項として記載した。

本剤成分によるショック症状の既往がある患者では本剤の成分に対する抗体が存在し、重篤な症状を起こす可能性がある。本剤に対して過敏症の既往歴がある患者に対しては投与を避ける必要がある。

3．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目」を参照すること。

4．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目」を参照すること。

5．重要な基本的注意とその理由

＜タミフルカプセル 75・タミフルドライシロップ 3%＞

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。[タミフルカプセル 75：7.4、9.2.1、16.6.2 参照][タミフルドライシロップ 3%：7.4、9.2.1、16.6.3 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]

〈解説〉

8.1 インフルエンザ罹患時には、抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無又は薬の種類に関わらず異常行動が発現することが確認されたため、抗インフルエンザウイルス薬共通の注意喚起として記載した。インフルエンザの患者において、抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無や種類にかかわらず、異常行動（突然立ち上がって部屋から出ようとする、興奮して窓を開けてベランダに出て、飛び降りようとする等）に関連すると考えられる転落死等が報告されている。このような重度の異常行動は、①就学以降の小児・未成年者の男性で報告が多い（女性の報告もある）、②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。万が一の事故を防止するために発熱から 2 日間、就寝中を含め、特に小児・未成年者が容易に住居外へ飛び出さないために、以下のような具体的な対策を講じるよう、患者・家族に説明すること。

・玄関や全ての部屋の窓を確実に施錠する（内鍵、チェーンロック、補助鍵がある場合は、その活用を含む）
・ベランダに面していない部屋で寝かせる
・窓に格子のある部屋がある場合は、その部屋で寝かせる
・一戸建てに住んでいる場合は、できる限り 1 階で寝かせる

8.2 本剤は、単回投与したとき投与後 48 時間までに 70～80%が尿中に排泄される。このため、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。「7. 用法及び用量に関連する注意」の項、「9.2 腎機能障害患者」の項にも記載したが、本剤を使用するにあたり必ず確認すべき注意事項として本項にも記載した。高度の腎機能障害患者への本剤投与に際しては「7. 用法及び用量に関連する注意」に記載した投与法に基づいて、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

8.3 出血関連事象は「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」において注意喚起を行ってきたが、抗インフルエンザ薬全体における出血関連事象の発現傾向及び国内症例集積等を踏まえ、「8. 重要な基本的注意」にも出血症状の注意喚起として記載した。

8.4 インフルエンザウイルス感染症では細菌感染症（肺炎、気管支炎、中耳炎等）が合併する場合があり、また、細菌性上気道炎等がインフルエンザウイルス感染症と類似した症状を示す場合がある。本剤は細菌感染症には効果を示さないので、臨床症状や検査等によって細菌感染症と診断された場合には、抗生物質、抗菌剤等を投与するなど適切な処置を行うこと。

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

＜タミフルカプセル 75・タミフルドライシロップ 3%＞

9.2 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。[タミフルカプセル 75：7.4、8.2、16.6.2 参照][タミフルドライシロップ 3%：7.4、8.2、16.6.3 参照]

〈解説〉

高度の腎機能障害患者（10＜Ccr≦30mL/分）では、腎機能障害の程度に応じて活性体の血漿中濃度が高くなるおそれがあるため設定した。高度の腎機能障害患者への本剤投与は、「7. 用法及

び用量に関連する注意」に記載した投与法を参照し、慎重に投与すること。

（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

＜タミフルカプセル 75・タミフルドライシロップ 3%＞

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］

〈解説〉

本剤は妊娠ラットにおいて胎児への移行が認められている。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、慎重に投与すること。

（６）授乳婦

＜タミフルカプセル 75・タミフルドライシロップ 3%＞

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。

〈解説〉

ヒト母乳中へ移行することが報告されているため、授乳婦に投与する場合には授乳を避けるよう指導すること。国外において以下の報告がある。

オセルタミビル 75mg を 1 日 2 回 5 日間服用、9 か月の乳児に 1 日 2 回授乳を行っていた授乳婦においてオセルタミビルとその活性体の乳汁中の濃度を調べた。オセルタミビルの濃度はサンプルによって変動があった。一方、活性体は、初回のサンプルには認められなかったが、3 日後には 37～39ng/mL の定常状態となった。定常状態では活性体はオセルタミビルの濃度より高い濃度を示した。また、定常状態後の服用により蓄積はみられなかった。

オセルタミビルの乳汁中濃度（最高値）：38.2ng/mL＋活性体の乳汁中濃度（最高値）：43.4ng/mL＝81.6ng/mL の曝露を受けた母乳を 150mL/kg/day 飲むとすると乳児投与量は 0.012mg/kg/day、母体の体重が 60kg とすると母体投与量は 2.5mg/kg/day となり、乳児投与量は母体投与量の 0.5%となる。

（７）小児等

＜タミフルカプセル 75＞

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］

〈解説〉

カプセル剤については、使用経験がないため、1 歳未満の患児（低出生体重児、新生児、乳児）への本剤投与の安全性は確立していない。なお、幼若ラット（7 日齢）にオセルタミビルリン酸塩を単回経口投与した毒性試験において、薬物に関連した死亡が 657mg/kg 以上で認められたが、394mg/kg では死亡は認められなかった。

＜タミフルドライシロップ 3%＞

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］

〈解説〉

ドライシロップ剤を用いた国外臨床試験において、本剤の代謝・排泄に必要な臓器機能が未発達である受胎後週齢 36 週未満の早産児は除外され、本剤を投与された患児の最年少の日齢は 13 日だったため、受胎後週齢 36 週未満の早産児*又は 2 週齢未満の新生児における使用経験は得られていない。

従って、これらの患児に本剤を使用する場合は、観察を十分に行い、副作用の発現に注意すること。

*電子化された添付文書には、受胎後週齢 36 週未満の小児は概ね体重が 2500g 未満であると想定されることから、低出生体重児と記載した。

なお、幼若ラット（7 日齢）にオセルタミビルリン酸塩を単回経口投与した毒性試験において、薬物に関連した死亡が 657mg/kg 以上で認められたが、394mg/kg では死亡は認められなかった。

（８）高齢者

＜タミフルカプセル 75・タミフルドライシロップ 3%＞

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。［タミフルカプセル 75：16.6.1 参照］［タミフルドライシロップ 3%：16.6.2 参照］

〈解説〉

カプセル剤の治療効果を検討した国外の第Ⅲ相臨床試験の集計成績では、高齢者（65 歳以上）と非高齢者（65 歳未満）に発現した有害事象の頻度及び種類に差は認められなかった。しかし、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。腎機能が低下している高齢者において、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、「7. 用法及び用量に関連する注意」の項の投与法を目安に、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

国外の第Ⅲ相臨床試験において、総症例 1,440 例中 284 例が 65 歳以上（内 56 例が 75 歳以上）であった。そのうち 150 例が本剤 75mg 1 日 2 回投与群であった。

高齢者（65 歳以上）と非高齢者（65 歳未満）の有害事象の比較を表に示す。

各群で発現した有害事象の発現率の合計が 2%以上の有害事象

	非高齢者（65 歳未満）				高齢者（65 歳以上）			
	プラセボ n=582		オセルタミビルリン酸塩 n=574		プラセボ n=134		オセルタミビルリン酸塩 n=150	
嘔気	35	6.0%	79	13.8%	13	9.7%	18	12.0%
嘔吐	18	3.1%	60	10.5%	3	2.2%	8	5.3%
不眠症	5	0.9%	8	1.4%	1	0.7%	0	0.0%
便秘	2	0.3%	4	0.7%	1	0.7%	2	1.3%
頭痛	11	1.9%	13	2.3%	3	2.2%	0	0.0%
咽喉痛	5	0.9%	6	1.0%	2	1.5%	0	0.0%
急性気管支炎	1	0.2%	1	0.2%	1	0.7%	3	2.0%
気管支炎	7	1.2%	7	1.2%	8	6.0%	10	6.7%
下気道感染	0	0.0%	0	0.0%	2	1.5%	1	0.7%
脈拍不正	0	0.0%	0	0.0%	2	1.5%	1	0.7%
肺炎	2	0.3%	1	0.2%	4	3.0%	3	2.0%
疲労	7	1.2%	6	1.0%	0	0.0%	1	0.7%
尿路感染	1	0.2%	0	0.0%	2	1.5%	2	1.3%
腹痛	15	2.6%	14	2.4%	1	0.7%	2	1.3%
単純ヘルペス	7	1.2%	5	0.9%	2	1.5%	1	0.7%
発熱	4	0.7%	2	0.3%	1	0.7%	1	0.7%

	非高齢者（65 歳未満）				高齢者（65 歳以上）			
	プラセボ n=582		オセルタミビルリン酸塩 n=574		プラセボ n=134		オセルタミビルリン酸塩 n=150	
副鼻腔炎	5	0.9%	3	0.5%	3	2.2%	1	0.7%
消化不良	4	0.7%	1	0.2%	1	0.7%	1	0.7%
咳嗽	10	1.7%	7	1.2%	2	1.5%	2	1.3%
喘息増悪	5	0.9%	1	0.2%	2	1.5%	1	0.7%
鼻閉	10	1.7%	5	0.9%	0	0.0%	1	0.7%
浮動性眩暈	22	3.8%	13	2.3%	3	2.2%	2	1.3%
下痢	57	9.8%	38	6.6%	13	9.7%	10	6.7%

本表に示した有害事象が必ずしも副作用を意味しないこと、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できないことに注意すること。

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

＜タミフルカプセル 75・タミフルドライシロップ 3%＞

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

〈解説〉

ワルファリンとの併用によりプロトロンビン時間が延長した報告があるため、併用時は患者の状態に注意する旨を記載した。

8．副作用

＜タミフルカプセル 75・タミフルドライシロップ 3%＞

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

＜タミフルカプセル 75・タミフルドライシロップ 3%＞

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]

〈解説〉

11.1.1 **ショック、アナフィラキシー**：
市販後に、本剤との因果関係が否定できないショック、アナフィラキシーが報告されたため、「重大な副作用」に記載し注意喚起を行うこととした。

11.1.2 **肺炎**：
市販後に、本剤との因果関係が否定できない「肺炎」の症例が集積されたため、「重大な副作用」に記載し注意喚起を行うこととした。
本剤服用後に発現した肺炎は、細菌感染症の合併やウイルス感染の可能性もあるが、本剤による可能性も否定できないので、本剤の関与が疑われた場合には、直ぐに本剤を中止すること。

11.1.3 **劇症肝炎、肝機能障害、黄疸**：
劇症肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-P が著しく上昇する症例が集積され、本剤との関連が完全には否定できない重症な症例が報告されたため、「重大な副作用」に記載し注意喚起を行うこととした。

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）**：
市販後に、本剤との因果関係が否定できない皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症が報告されたため、「重大な副作用」に記載し注意喚起を行うこととした。

11.1.5 **急性腎障害**：
市販後に、本剤との因果関係が否定できない急性腎障害の症例が報告されたため、「重大な副作用」に記載し注意喚起を行うこととした。

11.1.6 **白血球減少、血小板減少**：
市販後に、軽微でない白血球減少、血小板減少の症例が報告されたため、「重大な副作用」に記載し注意喚起を行うこととした。

11.1.7 **精神・神経症状、異常行動**：
市販後に「幻覚」「妄想」「譫妄」「痙攣」「意識障害」などの精神神経系の軽微でない副作用が報告されたことから「重大な副作用」に「精神・神経症状」を記載し注意喚起を行うことにした。
加えて、インフルエンザウイルス感染症においても、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）を認めることがある。特に小児や未成年者では、少なくとも発熱から 2 日間は、転落等の事故に対する防止対策を講じるよう、患者、その家族に説明を行うこと。

11.1.8 **出血性大腸炎、虚血性大腸炎**：
市販後に、本剤との因果関係が否定できない出血性大腸炎、虚血性大腸炎の症例が報告されたため、「重大な副作用」に記載し注意喚起を行うことにした。血便、血性下痢などが発現した場合には、本剤による「出血性大腸炎」及び「虚血性大腸炎」の可能性を考慮し本剤を中止し、適切な処置を行うこと。

（２）その他の副作用

＜タミフルカプセル 75＞

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	蛋白尿		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］

〈解説〉

国内で実施されたカプセル剤の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症に対する治療及び予防に関する第Ⅲ相臨床試験、製造販売後調査（治療に関する使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験）結果に基づき記載した。副作用発現率が 0.5%を超える場合は、表中に頻度（%）も記載した。さらに、国外のみで報告されている副作用又は頻度を算出する母数が確定できない国内で報告されている副作用（自発報告）、ドライシロップ剤で報告された副作用を頻度不明として記載した。

＜タミフルドライシロップ 3%＞

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)]、蛋白尿
血液			好酸球数増加
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］

〈解説〉

国内で 1 歳～12 歳の幼小児を対象として実施されたドライシロップ剤の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症に対する治療に関する第Ⅱ相臨床試験、製造販売後調査（治療に関する使用成績調査・特定使用成績調査）結果に基づき記載した。副作用発現率が 0.5%を超える場合は、表中に頻度（%）も記載した。さらに、国外のみで報告されている副作用又は頻度を算出する母数が確定できない国内で報告されている副作用（自発報告）、カプセル剤で報告された副作用を頻度不明として記載した。

＜参考情報＞

項目別副作用発現頻度

＜A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症＞

カプセル剤：

	承認時	使用成績調査・ 特定使用成績調査・ 製造販売後臨床試験	合計
調査施設数	61	455	515
調査症例数	309	4211	4520
副作用等の発現症例数	85	90	175
副作用等の発現件数	135	108	243
副作用等の発現症例率(%)	27.5	2.14	3.87
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
感染症および寄生虫症	1(0.32)	2(0.05)	3(0.07)
単純ヘルペス	1(0.32)	2(0.05)	3(0.07)
血液およびリンパ系障害		1(0.02)	1(0.02)
好酸球増加症		1(0.02)	1(0.02)
代謝および栄養障害	3(0.97)	1(0.02)	4(0.09)
食欲不振	2(0.65)	1(0.02)	3(0.07)
糖尿病	1(0.32)		1(0.02)
精神障害	2(0.65)	5(0.12)	7(0.15)
幻覚		1(0.02)	1(0.02)
初期不眠症		1(0.02)	1(0.02)
不眠症	2(0.65)	3(0.07)	5(0.11)
神経系障害	9(2.91)	16(0.38)	25(0.55)
浮動性めまい	2(0.65)	6(0.14)	8(0.18)
味覚異常	1(0.32)	1(0.02)	2(0.04)
頭痛	4(1.29)	4(0.09)	8(0.18)
感覚鈍麻		2(0.05)	2(0.04)
嗜眠	1(0.32)		1(0.02)
傾眠	1(0.32)	2(0.05)	3(0.07)
平衡障害		1(0.02)	1(0.02)
眼障害		1(0.02)	1(0.02)
眼痛		1(0.02)	1(0.02)
羞明		1(0.02)	1(0.02)
耳および迷路障害	1(0.32)	2(0.05)	3(0.07)
聴覚過敏		1(0.02)	1(0.02)
耳鳴	1(0.32)	1(0.02)	2(0.04)
心臓障害		1(0.02)	1(0.02)
動悸		1(0.02)	1(0.02)
胃腸障害	58(18.77)	47(1.12)	105(2.32)

	承認時	使用成績調査・ 特定使用成績調査・ 製造販売後臨床試験	合計
腹部膨満	2(0.65)		2(0.04)
腹痛	7(2.27)	8(0.19)	15(0.33)
上腹部痛	9(2.91)	2(0.05)	11(0.24)
異常便	1(0.32)		1(0.02)
アフタ性口内炎	1(0.32)		1(0.02)
便秘	1(0.32)		1(0.02)
下痢	19(6.15)	22(0.52)	41(0.91)
消化不良	6(1.94)		6(0.13)
悪心	12(3.88)	12(0.28)	24(0.53)
食道炎	1(0.32)		1(0.02)
口腔内不快感	2(0.65)		2(0.04)
胃不快感	2(0.65)	1(0.02)	3(0.07)
口内炎	2(0.65)	1(0.02)	3(0.07)
歯痛	1(0.32)		1(0.02)
嘔吐	6(1.94)	5(0.12)	11(0.24)
口唇腫脹		2(0.05)	2(0.04)
皮膚および皮下組織障害		12(0.28)	12(0.27)
顔面感覚鈍麻		1(0.02)	1(0.02)
湿疹		1(0.02)	1(0.02)
発疹		9(0.21)	9(0.20)
蕁麻疹		1(0.02)	1(0.02)
筋骨格系および結合組織障害	3(0.97)		3(0.07)
背部痛	2(0.65)		2(0.04)
筋痛	1(0.32)		1(0.02)
腎および尿路障害		1(0.02)	1(0.02)
頻尿		1(0.02)	1(0.02)
妊娠、産褥および周産期の状態		2(0.05)	2(0.04)
自然流産		2(0.05)	2(0.04)
先天性、家族性および遺伝性障害		1(0.02)	1(0.02)
心室中隔欠損症		1(0.02)	1(0.02)
全身障害および投与局所様態	2(0.65)	9(0.21)	11(0.24)
胸部不快感	1(0.32)		1(0.02)
胸痛	1(0.32)		1(0.02)
顔面浮腫		1(0.02)	1(0.02)
異常感		2(0.05)	2(0.04)
低体温		6(0.14)	6(0.13)
臨床検査	28(9.06)		28(0.62)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5(1.62)		5(0.11)
尿中アルブミン陽性	5(1.62)		5(0.11)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(0.65)		2(0.04)
血中ブドウ糖減少	1(0.32)		1(0.02)
血中ブドウ糖増加	4(1.29)		4(0.09)
血中尿酸減少	1(0.32)		1(0.02)
血中尿酸増加	1(0.32)		1(0.02)
好酸球数増加	5(1.62)		5(0.11)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4(1.29)		4(0.09)
尿中ブドウ糖陽性	1(0.32)		1(0.02)
ヘマトクリット減少	1(0.32)		1(0.02)
ヘモグロビン減少	1(0.32)		1(0.02)
リンパ球数増加	1(0.32)		1(0.02)
好中球数減少	1(0.32)		1(0.02)
尿蛋白	1(0.32)		1(0.02)
赤血球数減少	1(0.32)		1(0.02)
白血球数減少	2(0.65)		2(0.04)
尿中蛋白陽性	1(0.32)		1(0.02)

	承認時	使用成績調査・ 特定使用成績調査・ 製造販売後臨床試験	合計
血中アルカリホスファターゼ増加	4(1.29)		4(0.09)

MedDRA/J Version(9.1)

ドライシロップ剤：

	承認時	使用成績調査・ 特定使用成績調査	合計
調査施設数	17	441	455
調査症例数	70	2814	2884
副作用等の発現症例数	35	161	196
副作用等の発現件数	45	205	250
副作用等の発現症例率(%)	50	5.72	6.8
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
感染症および寄生虫症		8(0.28)	8(0.28)
気管支炎		2(0.07)	2(0.07)
急性気管支炎		1(0.04)	1(0.03)
胃腸炎		1(0.04)	1(0.03)
ヘモフィルス菌性髄膜炎		1(0.04)	1(0.03)
中耳炎		3(0.11)	3(0.10)
代謝および栄養障害		1(0.04)	1(0.03)
脱水		1(0.04)	1(0.03)
精神障害		4(0.14)	4(0.14)
激越		2(0.07)	2(0.07)
譫妄		1(0.04)	1(0.03)
不機嫌		1(0.04)	1(0.03)
落ち着きのなさ		1(0.04)	1(0.03)
神経系障害		7(0.25)	7(0.24)
痙攣		1(0.04)	1(0.03)
味覚異常		1(0.04)	1(0.03)
嗜眠		2(0.07)	2(0.07)
傾眠		1(0.04)	1(0.03)
振戦		1(0.04)	1(0.03)
硬膜下ヒグローマ		1(0.04)	1(0.03)
眼障害		2(0.07)	2(0.07)
眼瞼炎		1(0.04)	1(0.03)
結膜炎		1(0.04)	1(0.03)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(1.43)	10(0.36)	11(0.38)
喘息		2(0.07)	2(0.07)
鼻出血	1(1.43)	8(0.28)	9(0.31)
胃腸障害	32(45.71)	97(3.45)	129(4.47)
腹痛	2(2.86)	5(0.18)	7(0.24)
大腸炎		2(0.07)	2(0.07)
下痢	17(24.29)	63(2.24)	80(2.77)
白色便		2(0.07)	2(0.07)
悪心	1(1.43)	2(0.07)	3(0.10)
口内炎		2(0.07)	2(0.07)
嘔吐	17(24.29)	40(1.42)	57(1.98)
皮膚および皮下組織障害		24(0.85)	24(0.83)
湿疹		2(0.07)	2(0.07)
紅斑		3(0.11)	3(0.10)
そう痒症		1(0.04)	1(0.03)
発疹		17(0.60)	17(0.59)
斑状皮疹		1(0.04)	1(0.03)
丘疹		2(0.07)	2(0.07)
蕁麻疹		1(0.04)	1(0.03)

	承認時	使用成績調査・ 特定使用成績調査	合計
筋骨格系および結合組織障害		1(0.04)	1(0.03)
関節腫脹		1(0.04)	1(0.03)
全身障害および投与局所様態		25(0.89)	25(0.87)
低体温		23(0.82)	23(0.80)
疼痛		1(0.04)	1(0.03)
発熱		1(0.04)	1(0.03)
臨床検査	4(5.71)	2(0.07)	6(0.21)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4(5.71)	1(0.04)	5(0.17)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3(4.29)	1(0.04)	4(0.14)
季肋下肝触知		1(0.04)	1(0.03)

MedDRA/J Version(9.1)

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

＜タミフルカプセル 75・タミフルドライシロップ 3%＞

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。

〈解説〉

国内外において、過量投与の症例が集積され、「嘔吐」、「傾眠」、「浮動性めまい」等が報告されている。このような場合は、投与を中止し適切な処置を行うこと。

11. 適用上の注意

＜タミフルカプセル 75＞

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、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ある。

〈解説〉

PTP の誤飲事故防止の目的で、日本製薬団体連合会より通知された「日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日)」に従い、PTP で包装した医薬品共通の注意事項として記載した。

12. その他の注意

（１）臨床使用に基づく情報

＜タミフルカプセル 75＞

15.1 臨床使用に基づく情報

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阻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）。

15.1.3 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）。

15.1.4 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。

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）。

〈解説〉

15.1.1 国内外のカプセル剤による臨床試験で認められた事実を記載した。
国内で実施されたカプセル剤による予防試験において、重篤な有害事象として糖尿病の増悪が 1 例報告されている。
また、国外で実施されたカプセル剤による予防試験（75mg1 日 1 回 42 日間投与）において、糖代謝障害（糖尿病 6 例、尿糖陽性 1 例）を有する 7 例において、糖尿病の悪化、高血糖が認められた。

15.1.2 国外のカプセル剤による第Ⅲ相治療試験で認められた事実を記載した。
国外において実施された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相治療試験の結果を以下に示す。

	オセルタミビルリン酸塩（75mg 1 日 2 回 5 日間）	プラセボ（1 日 2 回 5 日間）	
インフルエンザ罹病期間中央値（95%信頼区間）［症例数］	151.0 時間（114.1－201.0）[118]	161.0 時間（117.3－215.5）[133]	*P*=0.7672
ウイルス放出期間中央値（95%信頼区間）［症例数］	23.1 時間（22.2－24.5）[77]	63.5 時間（23.5－67.5）[86]	*P*=0.0043
発熱、筋肉痛/関節痛、悪寒/発汗の回復期間中央値（95%信頼区間）［症例数］	40.8 時間（30.8－47.3）[118]	57.9 時間（47.8－64.8）[133]	*P*=0.0005

15.1.3 国外のカプセル剤による第Ⅲ相治療試験で認められた事実を記載した。
国外の 65 歳以上の高齢者に対し、インフルエンザ罹病期間の中央値は、カプセル剤 75mg 1 日 2 回 5 日間投与群（52 例）で 161.8 時間、プラセボ投与群（69 例）で 213.2 時間であり、本剤投与によりインフルエンザ罹病期間は約 50 時間（23%）短縮したという成績がある。

15.1.4 国内外において、シーズン中にインフルエンザを繰り返した症例に本剤を使用した経験はない。

15.1.5 6 週間のインフルエンザウイルス感染症予防効果を検討する第Ⅲ相予防試験が国内外において実施された。報告された主な有害事象は、プラセボ投与群、本剤投与群ともに、嘔気、嘔吐、下痢、上腹部痛などの胃腸障害であり、その程度は軽度から中等度であった。
なお、国内では 6 週間を超えて投与した経験はないが、国外では免疫低下者を対象とした予防試験において、12 週間の投与経験がある。
承認されている用法及び用量については「Ⅴ－３．用法及び用量」参照のこと。

＜タミフルドライシロップ 3%＞

15.1 臨床使用に基づく情報

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阻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）。

15.1.3 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）。

15.1.4 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。

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）。

〈解説〉

15.1.1 及び 15.1.2 「Ⅷ－12（１）臨床使用に基づく情報 ＜タミフルカプセル 75＞〈解説〉」参照のこと。

15.1.3 国外のドライシロップ剤による臨床試験で認められた事実を記載した。

国外において実施された慢性喘息合併小児（5～12 歳）に対するプラセボを対照とした第Ⅲ相治療試験において、目標症例数 500 例に対し登録例数は 335 例であり、本剤の有効性を検証するには至らなかった。なおインフルエンザ罹病期間の中央値は、本剤 2mg/kg 1 日 2 回 5 日間投与群（83 例）で 123.9 時間、プラセボ投与群（95 例）で 134.3 時間であった。また、本試験において投与開始時と比較した投与終了後の努力性呼気 1 秒量（FEV_1）の変化率（上昇率）は、本剤投与群（78 例）で 10.8%、プラセボ投与群で 4.7%であった。

一方、本試験における有害事象の発現症例は、本剤投与群（170 例）で 83 例（48.8%）、プラセボ投与群（164 例）で 84 例（51.2%）であり、その発現頻度は同様であった。このうち因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現頻度は本剤投与群で 45 例（26.5%）、プラセボ投与群で 37 例（22.6%）であった。

15.1.4 及び 15.1.5 「Ⅷ－12（１）臨床使用に基づく情報 ＜タミフルカプセル 75＞〈解説〉」参照のこと。

（２）非臨床試験に基づく情報

＜タミフルカプセル 75・タミフルドライシロップ 3%＞

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]

〈解説〉

15.2.1 及び 15.2.2 「Ⅸ－２（１）単回投与毒性試験」参照のこと。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1．薬理試験

（1）薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

（2）安全性薬理試験

以下の表に一般薬理試験の結果を示す。[58)]

試験項目	方法	使用動物	投与経路	例数	被験薬物名 用量（mg/kg）	結果
一般症状及び行動に及ぼす影響						
一般症状	多次元観察法	マウス	経口	各群 6 例	オセルタミビルリン酸塩 10、100、1,000	影響なし
中枢神経系に及ぼす影響						
自発運動量に及ぼす影響	Activity platform 法	マウス	経口	各群 10 例	オセルタミビルリン酸塩 10、100、1,000	影響なし
麻酔作用	ヘキソバルビタール睡眠	マウス	経口	各群 8 例	オセルタミビルリン酸塩 10、100、1,000	影響なし
痙攣作用	ペンチレンテトラゾール痙攣	マウス	経口	各群 8 例	オセルタミビルリン酸塩 10、100、1,000	影響なし
痛覚に及ぼす影響	Tail flick 法	ラット	経口	各群 8 例	オセルタミビルリン酸塩 10、100、1,000	10mg/kg 群:投与後 240 分で反応潜時短縮 100mg/kg 群：投与後 150、240 分で反応潜時短縮 1,000mg/kg 群：投与後 150 分で反応潜時短縮
体温に及ぼす影響	直腸温測定	ラット	経口	各群 8 例	オセルタミビルリン酸塩 10、100、1,000	影響なし
嘔気・嘔吐に関与する受容体に対する影響	リガンドと受容体との結合試験	リコンビナントヒト受容体又はモルモット・ラット由来受容体	*in vitro*	2 回測定	オセルタミビルリン酸塩及び Ro64-0802: 1、10、100、1,000 μM	影響なし
自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響						
摘出回腸	マグヌス法	モルモット回腸	*in vitro*	各群 4 例	オセルタミビルリン酸塩 0.47、4.7、47 μM	影響なし
	マグヌス法	モルモット回腸	*in vitro*	各群 4 例	Ro64-0802 1、10、100 μM	影響なし
呼吸・循環器系に及ぼす影響						
呼吸・血圧・血流量・心拍数・心電図	麻酔イヌ	イヌ	十二指腸内	3 例	オセルタミビルリン酸塩 100	影響なし
	麻酔イヌ	イヌ	静脈内	4 例	Ro64-0802 2、15、100 （漸増法）	100mg/kg 投与：心拍数及び pCO_2 の増加、QRS の変動、QT/ QTc の延長

試験項目	方法	使用動物	投与経路	例数	被験薬物名 用量（mg/kg）	結果
摘出プルキンエ線維	*in vitro* 活動電位測定	ヒツジ	*in vitro*	雌雄 各 4 例	Ro64-0802 0.03、0.3、3、30、100 μM	影響なし
呼吸・血圧・血流量・心拍数・心電図	覚醒イヌ	イヌ	静脈内	雌雄 各 6 例	Ro64-0802 125 mg/kg×2	影響なし
HERG チャンネルに対する影響	*in vitro* K 電流測定	CHO 細胞	*in vitro*	各群 3～5 回繰返測定	オセルタミビルリン酸塩： 0.0075～7.5 μM Ro64-0802: 0.01～100 μM	影響なし
摘出プルキンエ線維	*in vitro* 活動電位測定	ウサギ	*in vitro*	雌 各 6 試料	オセルタミビルリン酸塩： 0.0075～22.5 μM Ro64-0802: 0.01～100 μM	影響なし
消化器系に及ぼす影響						
胃腸管内輸送	炭末移動法	ラット	経口	各群 8 例	オセルタミビルリン酸塩 10、100、1,000	10、100mg/kg 群:影響なし 1,000 mg/kg 群 : 腸管輸送能及び胃排出能の抑制
水及び電解質代謝に及ぼす影響						
尿量、尿中 Na、K、Cl、Mg、P、Ca、尿 pH	24 時間採尿	ラット	経口	各群 8 例	オセルタミビルリン酸塩 10、100、1,000	10mg/kg 群：影響なし 100mg/kg : Na、Cl 排泄増加、1,000mg/kg：尿量、Na、K、Cl、Mg、P、Ca 排泄増加
免疫系に対する影響						
Tリンパ球系細胞の増殖	インフルエンザウイルス感作 T リンパ球の増殖	健康成人男女の全血	*in vitro*	各群 10 回繰返測定	Ro64-0802 0.1、1、10 μM	1、10 μM 添加で増殖抑制
	精製ツベルクリン、破傷風菌毒素で刺激した末梢血リンパ球の増殖	健康成人男女の全血	*in vitro*	各群 10 回繰返測定	Ro64-0802 0.1、1、10 μM	影響なし

（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

マウス、ラット、マーモセットにおける単回投与毒性 [59)]

マウス及びラットの単回経口投与での概略の致死量は 2,000mg/kg 以上と推定された。雌マウスに体重増加抑制が 2,000mg/kg でみられた以外、一般症状、病理検査に薬物の影響はみられなかった。マウス単回静脈内投与での概略の致死量は、250mg/kg と推定された。

マーモセットの単回経口投与での概略の致死量は、7 日間経口投与試験の成績より 2,000mg/kg と推定された。

幼若動物における単回投与毒性 [35)]

7 日齢の幼若ラットにオセルタミビルリン酸塩を 0（溶媒）、394、657、788、920、1,117、1,314mg/kg の用量で単回経口投与し、行動機能観察変法（modified Functional Observational

Battery: FOB 変法）により行動機能観察を行った。
394mg/kg で薬物に関連した死亡、及び FOB 変法及び行動観察における所見は認められなかった。657mg/kg 以上では死亡及び行動の変化（低覚醒、振戦、痙攣、呼吸の異常、体姿勢の変化、粘膜及び皮膚の蒼白化、自発運動の減少など）が認められたが、これらの症状が発現した動物の大部分は投与日又は投与翌日には死亡しており、急性毒性及び瀕死状態に関連した所見であると推察された。1,314mg/kg を単回経口投与した 42 日齢ラットでは死亡及び一般症状の変化は認められなかった。
無毒性量におけるオセルタミビルの脳/血漿中 AUC 比は幼若ラット（7 日齢）で 0.31（394mg/kg）、成熟ラット（42 日齢）で 0.22（1,314mg/kg）であり、活性代謝物の脳/血漿中 AUC 比は幼若ラットで 0.055、成熟ラットで 0.014 であった。

（２）反復投与毒性試験

ラットにおける反復投与試験 [60)]

ラットに対する 2 週間（125、500、2,000mg/kg/日）、4 週間（50、250、1,500mg/kg/日）、6 ヵ月間（50、100、200、1,000mg/kg/日）の反復経口投与試験において、2,000mg/kg/日の 2 週間投与で死亡例がみられた。一般症状としては、流涎、尿道口周囲（肛門周囲）の汚れが各試験の中・高用量群にみられた以外、特に著変はみられなかった。病理組織学的検査では腎臓にのみ異常所見がみられ、各試験の高用量群でみられた。6 ヵ月間投与試験でのその主な病理組織学的変化は、尿細管上皮・基底膜・ボーマン嚢の変性及び再生性変化、鉱質沈着等であった。なお、2 週間試験の 2,000mg/kg/日群では肺における肺胞マクロファージの集簇、死亡例 （雌 1 例）で肺の充血・浮腫 がみられた。これらの変化は、腎臓の病理組織学的変化を除き、休薬により回復した。無毒性量は 2 週間試験では 500mg/kg/日、4 週間試験では 250mg/kg/日、6 ヵ月間試験では 100mg/kg/日と推定された。

マウスにおける反復投与試験 [61)]

マウスに対する 4 週間（50、250、500、1,000、1,500mg/kg/日）反復経口投与試験において、1,500mg/kg/日で死亡例がみられたが、1,000mg/kg/日では薬物に起因する死亡例はみられなかった。4 週間試験での無毒性量は 1,000mg/kg/日と推定された。

マーモセットにおける反復投与試験 [62)]

マーモセットに対する 7 日間（100、500、1,000、2,000mg/kg/日）、4 週間（100、300、1,000mg/kg/日）、9 ヵ月間（50、200、1,000mg/kg/日）反復経口投与試験において、7 日間投与試験の 2,000mg/kg/日群で投与直後の著しい嘔吐・流涎がみられ、投与 2 日目に死亡例が発現した。4 週間及び 9 ヵ月間試験では薬物に起因する死亡例はみられなかった。
7 日間投与試験の 2,000mg/kg/日群の 2 日目死亡例では、胃腸管に変化（粘膜の出血、潰瘍等）がみられた。一般症状としては、流涎、嘔吐が各試験の中・高用量群にみられた以外、特に著変はみられなかった。無毒性量は 4 週間試験では 1,000mg/kg/日、9 ヵ月間試験では 200mg/kg/日と推定された。ラットでみられたような腎臓の異常所見はマーモセットではみられなかった。

幼若動物における反復投与毒性 [63)]

幼若ラットにおける 2 週間（50、150、500mg/kg/日、投与開始時 7 日齢）、4 週間（50、150、500mg/kg/日、投与開始時 21 日齢）の反復経口投与試験において、薬物に起因する死亡例はみられなかった。2 週間投与試験では、一般症状、体重、尿検査、血液検査、血液生化学的検査、剖検、臓器重量、病理組織学的検査に何ら薬物関連の異常はなかった。4 週間の回復試験においても異常はみられなかった。
4 週間投与試験では、一般症状、体重、摂餌量、血液検査、剖検、臓器重量、病理組織学的検査に何ら薬物関連の異常はなかった。150 及び 500mg/kg/日群において、本薬に含まれるリン酸塩の過剰摂取に伴う生理的変化と考えられる尿検査値（尿量の増加、無機電解質 Ca、Mg、Na 等の排泄量の増加）及び血液生化学的検査値（無機電解質 P、Ca、Mg 等の増加）の変化がみられた。これらの変化は 4 週間の休薬により回復した。
無毒性量は、2 週間試験及び 4 週間試験ともに 500mg/kg/日と推定された。

（３）遺伝毒性試験 [64]

細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験を実施した。また、Ro64-0802 の細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験を実施した。いずれの試験においても遺伝毒性は認められなかった。

（４）がん原性試験 [65]

マウス及びラットを用いてオセルタミビルリン酸塩 104 週間経口投与によるがん原性試験を実施した結果、がん原性がないと結論された。

（５）生殖発生毒性試験

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 [66]

（ラット：50、250、1,500mg/kg/日）

250mg/kg/日以上群の雌雄親動物に投与後の流涎がみられ、50mg/kg/日以上群の雄親動物に体重増加量抑制、1,500mg/kg/日群の雌親動物に妊娠初期の体重増加量抑制及び摂餌量減少がみられた。しかし、投薬群の雌親動物の性周期、雌雄親動物の生殖能に影響はみられず、剖検所見に異常はなかった。無毒性量は雌雄親動物（生殖能に及ぼす影響として）及び胚ともに 1,500mg/kg/日と推定された。

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 [66]

（ラット：50、250、500、1,500mg/kg/日）

1,500mg/kg/日群の母動物で投与初期及び分娩後 4 日目まで体重増加量抑制、投与期間中の摂餌量の減少がみられ、分娩時間延長、出生児生存率低下などの影響がみられたが、出生児の学習能及び生殖能に影響は認められなかった。無毒性量は母動物、出生児ともに 500mg/kg/日と推定された。

胚･胎児発生に関する試験 [66]

（ラット：50、250、1,500mg/kg/日、ウサギ：50、150、500mg/kg/日）

ラットの試験では、1,500mg/kg/日群の母動物に投与期間中の体重増加量抑制、摂餌量減少がみられたが、子宮内検査パラメータ及び胎児に薬物関連の影響はみられず、催奇形性作用は認められなかった。無毒性量は母動物で 250mg/kg/日、胎児で 1,500mg/kg/日と推定された。

ウサギの試験では、500mg/kg/日群で 7/19 例を一般状態の悪化あるいは流産の兆候のため屠殺し、子宮内検査を行った（屠殺例の子宮内は死亡胎児または吸収であった）。150mg/kg/日以下の群では流産兆候は認められなかった。胎児に関しては、500mg/kg/日群では左総頸動脈起始異常の増加、150mg/kg/日以上群で骨格変異（胸椎の増加、尾椎の減少等）の頻度増加がみられた。しかし、これらは母動物毒性に関連するもので、催奇形性作用はないものと判断された。無毒性量は母動物で 50mg/kg/日、胎児で 150mg/kg/日と推定された。

（６）局所刺激性試験 [67]

オセルタミビルリン酸塩の原体（粉末）の局所刺激性について、ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験と眼粘膜一次刺激性試験を実施し検討した。オセルタミビルリン酸塩（原体）に皮膚刺激性はなかったが、軽度の眼粘膜刺激性がみられた。従って、原体を直接取り扱う際には、眼を保護する器具の使用が望まれる。

（７）その他の特殊毒性

抗原性 [68]

モルモットを用いた Maximization Test 法によりオセルタミビルリン酸塩の皮膚感作性を検討した結果、皮膚感作性（抗原性）がみられた。しかし、アジュバント併用高用量免疫条件下（皮内投与、30mg/匹）でのオセルタミビルリン酸塩及び Ro64-0802 のモルモットを用いた能動全身アナフィラキシー（ASA）試験、同種受身皮膚アナフィラキシー（PCA）試験及び血清中の

特異的 IgG 抗体測定を実施したが、いずれの試験項目においても陰性で、抗原性は認められなかった。

不純物の毒性（ドライシロップ剤）[69)]

ドライシロップ剤中の不純物（分解物）を添加したオセルタミビルリン酸塩のラット 2 週間経口投与試験及び細菌を用いた復帰突然変異試験、約 10%の不純物を含むドライシロップ剤のラット 2 週間、6 週間経口投与試験及びマウス小核試験を実施したが、不純物に起因する新たな毒性の発現あるいは遺伝毒性は認められなかった。

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製剤：タミフルカプセル 75　　処方箋医薬品[注)]
　　タミフルドライシロップ 3%　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
有効成分：オセルタミビルリン酸塩　該当しない

２．有効期間

有効期間：タミフルカプセル 75：10 年
　　タミフルドライシロップ 3%：10 年

３．包装状態での貯法

貯法：室温保存
注意：ドライシロップ開栓後は「Ｘ－４．取扱い上の注意」の項参照。

４．取扱い上の注意

＜タミフルドライシロップ 3%＞

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．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり：有り
その他の患者向け資材：
・タミフルを服用される患者さん・ご家族・周囲の方々へ
　「ⅩⅢ－その他の関連資料」参照

６．同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

７．国際誕生年月日

1999 年 9 月 21 日（スイス）

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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
タミフル カプセル 75	2000 年 12 月 12 日	21200AMY00238	2001 年 2 月 2 日	2001 年 2 月 2 日
タミフル ドライシロップ 3%	2002 年 1 月 17 日	21400AMY00010	2002 年 4 月 26 日	2002 年 7 月 31 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

＜タミフルカプセル 75＞

2001 年 12 月 14 日

用法及び用量の項の一部変更（下線部追記）：

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。

2004 年 7 月 9 日

効能又は効果の項の一部変更（下線部追記）：

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

用法及び用量の項の一部変更（下線部追記）：

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。

2009 年 12 月 18 日

用法及び用量の項の一部変更（下線部変更）：

2.予防に用いる場合

(1)成人

通常、オセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 1 回、7～10 日間経口投与する。

(2)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。

＜タミフルドライシロップ 3%＞

2009 年 12 月 18 日

効能又は効果の項の一部変更（下線部追記）：

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

用法及び用量の項の一部変更（下線部追記）：

2.予防に用いる場合

(1)成人

通常、オセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 1 回、7～10 日間、用時懸濁して経口投与する。

(2)幼小児

通常、オセルタミビルとして 1 回 2mg/kg（ドライシロップ剤として 66.7mg/kg）を 1 日 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。

2017 年 3 月 24 日

用法及び用量の項の一部変更（下線部追記・変更）：

1.治療に用いる場合

(2)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）

2.予防に用いる場合

(2)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）

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

<A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症>

再審査結果通知年月日：2010 年 6 月 29 日

薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

<A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の予防（カプセル剤）>

再審査結果通知年月日：2018 年 6 月 6 日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

11. 再審査期間

<A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症>

タミフルカプセル 75　　：2000 年 12 月 12 日～2006 年 12 月 11 日（終了）

タミフルドライシロップ 3%：2002 年 1 月 17 日～2006 年 12 月 11 日（終了）

<A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の予防>

タミフルカプセル 75　　：2004 年 7 月 9 日～2008 年 7 月 8 日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	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（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
タミフル カプセル 75	6250021M1027	6250021M1027	113888702	610443074
タミフル ドライシロップ 3%	6250021R1024	6250021R1024	114957902	610462002

14. 保険給付上の注意

タミフルカプセル 75 及び後発医薬品のオセルタミビルリン酸塩製剤（カプセル剤及び錠剤）の保険適用上の取扱いについて

(1) 本製剤については、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すべ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、本剤の使用の必要性を慎重に検討した上で、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を目的として使用した場合に限り算定できるものであること。

(2) 本製剤の治療に用いる場合の用法及び用量は「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。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

(3) 本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「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。」とされ、また、用法及び用量に関連する注意において、治療に用いる場合は「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。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

（令和 5 年 12 月 7 日保医発 1207 第 5 号 厚生労働省保険局医療課長通知より）

タミフルドライシロップ 3%及び後発医薬品のオセルタミビルリン酸塩製剤（ドライシロップ剤）の保険適用上の取扱いについて

(1) 本製剤については、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すべ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、本剤の使用の必要性を慎重に検討した上で、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を目的として使用した場合に限り算定できるものであること。

(2) 本製剤の治療に用いる場合の用法及び用量は、次のとおりであり、使用に当たっては十分留意すること。

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。

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）

(3) 本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「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。」とされ、また、用法及び用量に関連する注意において、治療に用いる場合は「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。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

（令和 5 年 12 月 7 日保医発 1207 第 5 号 厚生労働省保険局医療課長通知より）

XI. 文献

1. 引用文献

1）健康成人における単回投与試験（国内：JP15734）（2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要ト.1-1-1）
2）健康成人における反復投与試験（国外：WP15525）（2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要ト.1-1-1）
3）健康小児における単回投与試験（国外：NP15826）（2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要ト.1-1-1）
4）健康小児における単回投与試験（国外：PP16351）（2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要ト.1-1-2）
5）小児における第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（国外：WV15731）（2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要ト.1-1-3）
6）Hayden FG, et al. JAMA. 1999;282:1240-6. (PMID：10517426)
7）小児における第Ⅱ相試験（国内：JV16284）（2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要ト.1-2-1）
8）Treanor JJ, et al. JAMA. 2000;283:1016-24. (PMID：10697061)
9）柏木征三郎, 他. 感染症学雑誌. 2000;74:1044-61.
10）Whitley RJ, et al. Pediatr Infect Dis J. 2001;20:127-33. (PMID：11224828)
11）第Ⅲ相予防試験（7 日間投与）（海外：WV15799）（2004 年 7 月 9 日承認、申請資料概要ト.1-3-2）
12）第Ⅲ相予防試験（10 日間投与）（海外：WV16193）（2004 年 7 月 9 日承認、申請資料概要ト.1-3-2）
13）柏木征三郎, 他. 感染症学雑誌. 2000;74:1062-76.
14）成人に対する第Ⅲ相予防試験（42 日間投与）（海外：WV15673/15697）（2004 年 7 月 9 日承認、申請資料概要ト.1-3-2）
15）第Ⅲ相治療試験の有効性のまとめ（海外：WV15670/15671/15730）（2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要ト.1-3-2）
16）慢性喘息合併小児における第Ⅲ相治療試験（海外：WV15759/15871）（2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要ト.1-1-4）
17）高齢者に対する第Ⅲ相予防試験（42 日間投与）（海外：WV15825）（2004 年 7 月 9 日承認、申請資料概要ト.1-3-2）
18）インフルエンザウイルスに対するノイラミニダーゼ阻害作用（*in vitro* 試験）（2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要ホ-1.1-1）
19）Sidwell RW, et al. Antiviral Res. 1998;37:107-20. (PMID：9588843)
20）Mendel DB, et al. Antimicrob Agents Chemother. 1998;42:640-6. (PMID：9517945)
21）動物モデルにおける効果：ニワトリ感染モデル（2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要ホ-1.
3-3）
22）マウス及びフェレットにおける耐性ウイルスの感染性（2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要ホ-1.5-2）
23）ザナミビルとの交叉耐性（*in vitro* 試験）（2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要ホ-1.1-3）
24）健康成人における単回投与試験（国内：JP15734）（2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要ヘ.3-1）
25）健康成人における反復投与後の薬物動態試験（国外：WP15525）（2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要ヘ.3-4）
26）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）（2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要ヘ.3-5）
27）パラセタモール（アセトアミノフェン）併用時の薬物動態（国外：WP15676）（2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要ヘ.3-8-1）
28）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（海外：WP15728）（2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要ヘ.3-8-2）

29）腎排泄型抗生物質アモキシシリンとの薬物相互作用（国外：NP15901）（2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要へ.3-8-3）
30）健康成人における単回投与後の薬物動態試験（国外：WP15517）（2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要へ.3-2）
31）健康小児及び成人における薬物動態の比較（国外:WV15758,NP15826）（2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要へ.1-2-2）
32）バイオアベイラビリティ（国外：NP15719）（2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要へ.3-9）
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）（2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要へ.1-3-1）
34）臓器、組織内濃度（2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要へ.2-2-1）
35）Freichel C.,et al.:Int. J. Virol. 2009;5:119-30.
36）Wentges-van Holthe N, et al. Int J Infect Dis. 2008;12:451. (PMID：18243025)
37）乳汁中への移行（2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要へ.2-4-3）
38）Jhee SS, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:3687-93. (PMID：18676886)
39）血球への分配（*in vitro* 試験）（2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要へ.2-2-5）
40）気管支肺胞液中濃度（動物実験）（2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要へ.2-2-3）
41）血漿蛋白質との結合（2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要へ.2-2-4）
42）*in vitro* 代謝（2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要へ.2-3-2）
43）代謝経路（2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要へ.2-3-1）
44）*in vitro* 薬物相互作用（2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要へ.2-3-5）
45）Shi D, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2006;319:1477-84. (PMID：16966469)
46）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）（2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要へ.3-10）
47）透析患者における薬物動態（海外：PP15974）（2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要へ.3-7
-2）
48）小児における薬物動態（海外：NP15826,WV15758,PP16351）（2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要へ.1-2-1）
49）体重別単位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）（2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要へ.1-2-1）
50）小児における薬物動態（国内：JV16284）（2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要へ.1-2-3）
51）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（2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要へ.1-2-4）
52）小児における反復投与後の薬物動態試験（国外：WV15758）（2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要へ.1-2-1）
53）Kamal MA, et al. Clin Pharmacol Ther. 2014;96:380-9. (PMID：24865390)
54）Kimberlin DW, et al. J Infect Dis. 2013;207:709-20. (PMID：23230059)
55）Abe M, et al. Ann Pharmacother. 2006;40:1724-30. (PMID：16940405)
56）高齢者における反復投与後の薬物動態試験（国外：WP15647）（2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要へ.3-6）
57）腎機能障害を伴う被験者による反復投与試験（海外：WP15648）（2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要へ.3-7-1）
58）一般薬理（*in vitro* 試験、動物実験）（2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要ホ-2）
59）マウス、ラット、マーモセットにおける単回投与毒性（2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要ニ.1）
60）ラットにおける反復投与毒性（2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要ニ.2-1～2-4）
61）マウスにおける反復投与毒性（2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要ニ.2-5）
62）マーモセットにおける反復投与毒性（2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要ニ.2-6～2-8）
63）幼若ラットにおける反復投与毒性（2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要ニ.1-1-2～1-1-3）
64）遺伝毒性（*in vitro* 試験、動物実験）（2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要ニ.4）
65）がん原性（動物実験）（2004 年 7 月 9 日承認、申請資料概要ニ.1）

66）生殖発生毒性（動物実験）（2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要ニ.3）
67）局所刺激性（動物実験）（2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要ニ.6）
68）抗原性（動物実験）（2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要ニ.7）
69）不純物の毒性（*in vitro* 試験、動物実験）（2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要ニ.1-2）

２．その他の参考文献

1）Laver WG,et al. Scientific American. 1999;January:2-11.
2）Kim CU, et al. Antivir Chem Chemother. 1999;10:141-54. （PMID：10480735）
3）Woods JM, et al. Antimicrob Agents Chemother. 1993;37:1473-9. （PMID：8363379）
4）Nicholson KG, et al. Lancet. 2000;355:1845-50. （PMID：10866439）
5）He G, et al. Clin Pharmacokinet. 1999;37:471-84. （PMID：10628898）
6）Jacobs B, et al. J Clin Epidemiol. 2000;53:793-9. （PMID：10942861）
7）Hayden FG, et al. J Infect Dis. 2004;189:440-9. （PMID：14745701）

Ⅻ．参考資料

１．主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

5. 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

6. 用法及び用量

＜タミフルカプセル 75＞

〈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。

＜タミフルドライシロップ 3%＞

〈治療〉

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。

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）

〈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、用時懸濁して経口投与する。

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）

米国での承認状況（抜粋）（2019 年 8 月）

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Treatment of Influenza

TAMIFLU is indicated for the treatment of acute, uncomplicated illness due to influenza A and B infection in patients 2 weeks of age and older who have been symptomatic for no more than 48 hours.

1.2 Prophylaxis of Influenza

TAMIFLU is indicated for the prophylaxis of influenza A and B in patients 1 year and older.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.2 Recommended Dosage for Treatment of Influenza

Initiate treatment with TAMIFLU within 48 hours of influenza symptom onset.

Adults and Adolescents (13 years of age and older)

The recommended oral dosage of TAMIFLU for treatment of influenza in adults and adolescents 13 years and older is 75 mg twice daily (one 75 mg capsule or 12.5 mL of oral suspension twice daily) for 5 days.

Pediatric Patients (2 weeks of age through 12 years of age)

Table 1 displays the recommended oral dosage of TAMIFLU for treatment of influenza in pediatric patients 2 weeks of age through 12 years of age and provides information about prescribing the capsule or the formulation for oral suspension.

2.3 Recommended Dosage for Prophylaxis of Influenza

Initiate post-exposure prophylaxis with TAMIFLU within 48 hours following close contact with an infected individual. Initiate seasonal prophylaxis with TAMIFLU during a community outbreak.

Adults and Adolescents (13 years of age and older)

The recommended dosage of TAMIFLU for prophylaxis of influenza in adults and adolescents 13 years and older is 75 mg orally once daily (one 75 mg capsule or 12.5 mL of oral suspension once daily) for at least 10 days following close contact with an infected individual and up to 6 weeks during a community outbreak. In immunocompromised patients, TAMIFLU may be continued for up to 12 weeks *[see Use in Specific Populations]*. The duration of protection lasts for as long as TAMIFLU dosing is continued.

Pediatric Patients (1 year to 12 years of age)

Table 1 displays the recommended oral dosage of TAMIFLU for prophylaxis of influenza in pediatric patients 1 year to 12 years of age based on body weight and provides information about prescribing the capsule or the formulation for oral suspension. Prophylaxis in pediatric patients is recommended for 10 days following close contact with an infected individual and up to 6 weeks during a community outbreak *[see Use in Specific Populations and Clinical Studies]*.

Table1 TAMIFLU Dosage Recommendations in Pediatric Patients for Treatment and Prophylaxis of Influenza

Weight	Treatment Dosage for 5 days	Prophylaxis Dosage for 10 days*	Volume of Oral Suspension (6 mg/mL) for each Dose†	Number of Bottles of Oral Suspension to Dispense	Number of Capsules to Dispense (Strength)‡
Patients from 2 Weeks to less than 1 Year of Age					
Any weight	3 mg/kg **twice** daily	Not applicable	0.5 mL/kg§	1 bottle	Not applicable
Patients 1 to 12 Years of Age Based on Body Weight					
15 kg or less	30 mg **twice** daily	30 mg **once** daily	5 mL	1 bottle	10 capsules (30 mg)
15.1 kg to 23 kg	45 mg **twice** daily	45 mg **once** daily	7.5 mL	2 bottles	10 capsules (45 mg)
23.1 kg to 40 kg	60 mg **twice** daily	60 mg **once** daily	10 mL	2 bottles	20 capsules (30 mg)
40.1 kg or more	75 mg **twice** daily	75 mg **once** daily	12.5 mL	3 bottles	10 capsules (75 mg)

* The recommended duration for post-exposure prophylaxis is 10 days and the recommended duration for community outbreak (seasonal/pre-exposure) prophylaxis is up to 6 weeks (or up to 12 weeks in immunocompromised patients). The amount supplied (e.g., number of bottles or capsules) for seasonal prophylaxis may be greater than for post-exposure prophylaxis.

† Use an oral dosing dispensing device that measures the appropriate volume in mL with the oral suspension.

‡ TAMIFLU for oral suspension is the preferred formulation for patients who cannot swallow capsules.

§ For patients less than 1 year of age, provide an appropriate dosing device that can accurately measure and administer small volumes.

EU での承認状況（抜粋）（カプセル剤：2023 年 3 月）

4.1 Therapeutic indications

Treatment of influenza

Tamiflu is indicated in adults and children including full term neonates who present with symptoms typical of influenza, when influenza virus is circulating in the community. Efficacy has been demonstrated when treatment is initiated within two days of first onset of symptoms.

Prevention of influenza

－Post-exposure prevention in individuals 1 year of age or older following contact with a clinically diagnosed influenza case when influenza virus is circulating in the community.

－The appropriate use of Tamiflu for prevention of influenza should be determined on a case by case basis by the circumstances and the population requiring protection. In exceptional situations (e.g. in case of a mismatch between the circulating and vaccine virus strains, and a pandemic situation) seasonal prevention

could be considered in individuals one year of age or older.
－Tamiflu is indicated for post-exposure prevention of influenza in infants less than 1 year of age during a pandemic influenza outbreak (see section 5.2).

4.2 Posology and method of administration

Posology

Adults, and adolescents 13 years and over

Treatment: The recommended oral dose is 75 mg oseltamivir twice daily for 5 days for adolescents (13 to 17 years of age) and adults.

Body Weight	Recommended dose for 5 days	Recommended dose for 10 days* Immunocompromised Patients
> 40 kg	75 mg twice daily	75 mg twice daily

* The recommended treatment duration in immunocompromised adults and adolescents is 10 days. See *Special Populations, Immunocompromised Patients* for more information.

Treatment should be initiated as soon as possible within the first two days of onset of symptoms of influenza.

Post-exposure prevention: The recommended dose for prevention of influenza following close contact with an infected individual is 75 mg oseltamivir once daily for 10 days for adolescents (13 to 17 years of age) and adults.

Body Weight	Recommended dose for 10 days	Recommended dose for 10 days Immunocompromised Patients
> 40 kg	75 mg once daily	75 mg once daily

Therapy should begin as soon as possible within two days of exposure to an infected individual.

Prevention during an influenza epidemic in the community: The recommended dose for prevention of influenza during a community outbreak is 75 mg oseltamivir once daily for up to 6 weeks (or up to 12 weeks in immunocompromised patients, see sections 4.4, 4.8 and 5.1).

Paediatric population

Children 1 to 12 years of age

Tamiflu 30 mg, 45 mg and 75 mg capsules and oral suspension are available for infants and children 1 year of age or older

Treatment: The following weight-adjusted dosing regimens are recommended for treatment of infants and children 1 year of age or older:

Body Weight	Recommended dose for 5 days	Recommended dose for 10 days* Immunocompromised Patients
10 kg to 15 kg	30 mg twice daily	30 mg twice daily
> 15 kg to 23 kg	45 mg twice daily	45 mg twice daily
> 23 kg to 40 kg	60 mg twice daily	60 mg twice daily
> 40 kg	75 mg twice daily	75 mg twice daily

* The recommended treatment duration in immunocompromised children (≥1 year old) is 10 days. See Special Populations, Immunocompromised Patients for more information.

Treatment should be initiated as soon as possible within the first two days of onset of symptoms of influenza.

Post-exposure prevention: The recommended post-exposure prevention dose of Tamiflu is:

Body Weight	Recommended dose for 10 days	Recommended dose for 10 days Immunocompromised Patients
10 kg to 15 kg	30 mg once daily	30 mg once daily
> 15 kg to 23 kg	45 mg once daily	45 mg once daily
> 23 kg to 40 kg	60 mg once daily	60 mg once daily
> 40 kg	75 mg once daily	75 mg once daily

Prevention during an influenza epidemic in the community: Prevention during an influenza epidemic has not been studied in children below 12 years of age.

Infants 0 – 12 months of age

Treatment: The recommended treatment dose for infants 0 - 12 months of age is 3 mg/kg twice daily. This is based upon pharmacokinetic and safety data indicating that this dose in infants 0 - 12 months provides plasma concentrations of the pro-drug and active metabolite that are anticipated to be clinically efficacious with a safety profile comparable to that seen in older children and adults (see section 5.2). The following dosing regimen is recommended for treatment of infants 0 - 12 months of age:

Body weight*	**Recommended dose for 5 days**	**Recommended dose for 10 days**** Immunocompromised Patients
3 kg	9 mg twice daily	9 mg twice daily
4 kg	12 mg twice daily	12 mg twice daily
5 kg	15 mg twice daily	15 mg twice daily
6 kg	18 mg twice daily	18 mg twice daily
7 kg	21 mg twice daily	21 mg twice daily
8 kg	24 mg twice daily	24 mg twice daily
9 kg	27 mg twice daily	27 mg twice daily
10 kg	30 mg twice daily	30 mg twice daily

* This table is not intended to contain all possible weights for this population. For all patients under the age of 1 year, 3 mg/kg should be used to determine dose regardless of the weight of the patient.

Treatment should be initiated as soon as possible within the first two days of onset of symptoms of influenza.

** The recommended duration in immunocompromised infants (0-12 months old) is **10 days**. See *Special Populations, Immunocompromised Patients* for more information.

This dosing recommendation is not intended for premature infants, i.e. those with a post-conceptual age less than 36 weeks. Insufficient data are available for these patients, in whom different dosing may be required due to the immaturity of physiological functions.

Post-exposure prevention: The recommended prophylaxis dose for infants less than 1 year of age during a pandemic influenza outbreak is half of the daily treatment dose. This is based upon clinical data in infants and children 1 year of age or older and adults showing that a prophylaxis dose equivalent to half the daily treatment dose is clinically efficacious for the prevention of influenza. The following age-adjusted dosing prophylaxis regimen is recommended for infants 0 - 12 months of age(see Section 5.2 for exposure simulation):

Age	**Recommended dose for 10 days**	**Recommended dose for 10 days** Immunocompromised Patients
0 - 12 months	3 mg/kg once daily	3 mg/kg once daily

This dosing recommendation is not intended for premature infants, i.e. those with a post-conceptual age less than 36 weeks. Insufficient data are available for these patients, in whom different dosing may be required due to the immaturity of physiological functions.

Prevention during an influenza epidemic in the community: Prevention during an influenza epidemic has not been studied in children 0-12 months of age.

２．海外における臨床支援情報

（１）妊婦に関する海外情報

日本の電子化された添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の記載は以下のとおりである。

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］

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。

〈FDA（米国添付文書：2019 年 8 月）〉

8.1 Pregnancy

Risk Summary
There are no adequate and well - controlled studies with TAMIFLU in pregnant women to inform a drug - associated risk of adverse developmental outcomes. Available published epidemiological data suggest that TAMIFLU, taken in any trimester, is not associated with an increased risk of birth defects. However, these studies individually are limited by small sample sizes, use of different comparison groups, and some lacked information on dose, which preclude a definitive assessment of the risk [*see Data and Clinical Pharmacology (12.3)*]. In animal reproduction studies with oseltamivir, no adverse developmental effects were observed at clinically relevant exposures *(see Data)*.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage is 2 - 4% and 15 - 20%, respectively.

Clinical Considerations
Disease - Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk
Pregnant women are at higher risk of severe complications from influenza, which may lead to adverse pregnancy and/or fetal outcomes including maternal death, still births, birth defects, preterm delivery, low birth weight and small for gestational age.

Data
Human Data
Published prospective and retrospective observational studies of more than 5,000 women exposed to TAMIFLU during pregnancy, including more than 1,000 women exposed in the first trimester, suggest that the observed rate of congenital malformations was not increased above the rate in the general comparison population, regardless of when therapy was administered during the gestational period. However, individually, none of these studies had adequate sample sizes and some lacked information on dose, which preclude a definitive assessment of the risk.

Animal Data
Oseltamivir was administered orally during organogenesis to pregnant rats (at 50, 250, or 1500 mg/kg/day on gestation days 6 to 17) and rabbits (at 50, 150, or 500 mg/kg/day on gestation days 6 to 18). In rats, embryo - fetal effects consisting of an increased incidence of minor skeletal malformations were observed at a maternally toxic dose (1500 mg/kg/day), resulting in systemic drug exposures (based on AUC for oseltamivir carboxylate) 190 times human exposures at the maximum recommended human dose (MRHD) of TAMIFLU (75 mg twice a day). In the rabbit study, embryo - fetal effects consisting of an increased incidence of minor skeletal abnormalities and variants were observed at maternally toxic doses (≥150 mg/kg/day) resulting in systemic exposures (based on AUC for oseltamivir carboxylate) ≥8 times human exposures at the MRHD of TAMIFLU.

In prenatal and postnatal development studies in rats, oseltamivir was administered orally (at 50, 250, 500, or 1500 mg/kg/day) from organogenesis through late gestation, delivery, and lactation (gestation day 6 to postpartum/lactation day 20). Prolonged parturition duration and reduced offspring viability were observed at a maternally toxic dose (1500 mg/kg/day). No adverse maternal or offspring effects were observed at doses ≤500 mg/kg/day, resulting in systemic drug exposures (based on AUC for oseltamivir carboxylate) 44 times human exposures at the MRHD of TAMIFLU.

8.2 Lactation
Risk Summary
Based on limited published data, oseltamivir and oseltamivir carboxylate have been shown to be present in human milk at low levels considered unlikely to lead to toxicity in the breastfed infant. Postmarketing experience has not reported any information to suggest serious adverse effects of oseltamivir exposure via breast milk in infants. It is not known if oseltamivir affects human milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for TAMIFLU and any potential adverse effects on the breastfed child from the drug or from the underlying maternal condition.

〈オーストラリアの分類：Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy〉
B1（2023年8月）
B1： Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

（2）小児等に関する海外情報
日本の電子化された添付文書の「9.7 小児」の記載の項は以下のとおりである。

＜タミフルカプセル 75＞
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 参照］

＜タミフルドライシロップ 3%＞
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 参照］

米国の添付文書、EU の SPC における記載は以下のとおりである。

出典	記載内容（抜粋）
米国の添付文書 （2019 年 8 月）	**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS** **8.4 Pediatric Use** Treatment of Influenza The safety and efficacy of TAMIFLU for the treatment of influenza in pediatric patients 2 weeks old to 17 years of age has been established *[see Dosage and Administration (2.2), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14.1)]*. The safety and efficacy of TAMIFLU for treatment of influenza in pediatric patients less than 2 weeks of age have not been established. Prophylaxis of Influenza The safety and efficacy of TAMIFLU for the prophylaxis of influenza in pediatric patients 1 year to 17 years old has been established *[see Dosage and Administration (2.3), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14.2)]*. The safety and efficacy of TAMIFLU for prophylaxis of influenza have not been established for pediatric patients less than 1 year of age.
EU の SPC （2023 年 3 月）	**4.4 Special warnings and precautions for use** Paediatric population No data allowing a dose recommendation for premature children (<36 weeks post-conceptual age) are currently available.

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

（１）粉砕

個別に照会すること。
照会先：中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部

（２）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること。
照会先：中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部

２．その他の関連資料

・タミフルを服用される患者さん・ご家族・周囲の方々へ
・タミフルカプセル 75、ドライシロップ 3%　適正使用のお願い
・タミフルドライシロップ 3%　体重別投与量早見表

中外製薬株式会社ホームページ参照
https://chugai-pharm.jp/
https://chugai-pharm.jp/product/tam/cap/
https://chugai-pharm.jp/product/tam/dsyr/

®F. ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標