



日本標準商品分類番号
8 7 6 2 5

規制区分：処方箋医薬品^{注1)}
貯法：室温保存
使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること。

抗インフルエンザウイルス剤
タミフル[®]カプセル75
TAMIFLU[®]
オセルタミビルリン酸塩カプセル

承認番号	21200AMY00238
薬価収載	2001年2月(治療) (健保等一部限定適用 ^(B))
販売開始	2001年2月
効能追加	2004年7月
*再審査結果	2018年6月



<注>本剤を予防目的で使用した場合は、保険給付されません(【保険給付上の注意】の項参照)。(Roche) ロシュグループ

【警告】
1. 本剤の使用にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること(＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の項参照)。
2. インフルエンザウイルス感染症の予防の基本はワクチンによる予防であり、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。

3. 1歳未満の患児(低出生体重児、新生児、乳児)に対する安全性及び有効性は確立していない(「小児等への投与」の項参照)。
4. 本剤はA型又はB型インフルエンザウイルス感染症以外の感染症には効果がない。
5. 本剤は細菌感染症には効果がない(「重要な基本的注意」の項参照)。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある者

【用法・用量】
1. 治療に用いる場合
通常、成人及び体重37.5kg以上の小児にはオセルタミビルとして1回75mgを1日2回、5日間経口投与する。

【組成・性状】

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。

販売名	タミフルカプセル75	
成分 (1カプセル中)	有効成分・含有量	オセルタミビルリン酸塩98.5mg (オセルタミビルとして75mg)
	添加物	内容物：部分アルファ化デンプン、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、タルク、フマル酸ステアリルナトリウム カプセル：ゼラチン、黒酸化鉄、酸化チタン、三酸化鉄、黄色三酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム
色	キャップ	淡黄色
	ボディ	明るい灰色
剤形	硬カプセル(2号)	
外形		
長径	約17.8mm	
平均質量	約230mg	

<参考>

対 象	治療	予 防	
	成人及び体重37.5kg以上の小児	成人	体重37.5kg以上の小児
投与方法	1回75mg 1日2回	1回75mg 1日1回	
投与期間	5日間経口投与	7～10日間経口投与	10日間経口投与

【効能・効果】

○A型又はB型インフルエンザウイルス感染症及びその予防

<効能・効果に関連する使用上の注意>
1. 治療に用いる場合には、A型又はB型インフルエンザウイルス感染症と診断された患者のみが対象となるが、抗ウイルス薬の投与がA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の全ての患者に対しては必須ではないことを踏まえ、患者の状態を十分観察した上で、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。
特に、幼児及び高齢者に比べて、その他の年代ではインフルエンザによる死亡率が低いことを考慮すること。
2. 予防に用いる場合には、原則として、インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者である下記の者を対象とする。
(1)高齢者(65歳以上)
(2)慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患患者
(3)代謝性疾患患者(糖尿病等)
(4)腎機能障害患者(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照)

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 治療に用いる場合には、インフルエンザ様症状の発現から2日以内に投与を開始すること(症状発現から48時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない)。
2. 予防に用いる場合には、次の点に注意して使用すること。
(1)インフルエンザウイルス感染症患者に接触後2日以内に投与を開始すること(接触後48時間経過後に投与を開始した場合における有効性を裏付けるデータは得られていない)。
(2)インフルエンザウイルス感染症に対する予防効果は、本剤を連続して服用している期間のみ持続する。
3. 成人の腎機能障害患者では、血漿中濃度が増加するので、腎機能の低下に応じて、次のような投与方法を目安とすること(外国人における成績による)。小児等の腎機能障害患者での使用経験はない。

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

Ccr：クレアチニンクリアランス

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

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

2. 重要な基本的注意

* (1)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(「重大な副作用」の項参照)。

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。

(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・用量に関連する使用上の注意>に基づいて、状態を観察しながら慎重に投与すること(「薬物動態」の項参照)。

* (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(「重大な副作用」、「その他の副作用」の項参照)。

(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(<効能・効果に関連する使用上の注意>の項参照)。

*** * 3. 相互作用**

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
フルファリン	併用後にプロトンポンプ阻害剤の効果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。	機序不明

4. 副作用

カプセル剤の承認時までの臨床試験309例において、副作用は、85例(27.5%)に認められた。主な副作用は、腹痛21件(6.8%)、下痢17件(5.5%)、嘔気12件(3.9%)等であった。(承認時)

製造販売後の調査4,211例において、副作用は90例(2.1%)に認められた。主な副作用は、下痢22件(0.5%)、悪心12件(0.3%)、腹痛11件(0.3%)、発疹10件(0.2%)等であった。[再審査終了時(治療)]

(1)重大な副作用

1) **ショック、アナフィラキシー**(頻度不明)：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、顔面・喉頭浮腫、呼吸困難、血圧低下等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) **肺炎**(頻度不明)：肺炎の発症が報告されているので、異常が認められた場合にはX線等の検査により原因(薬剤性、感染性等)を鑑別し、適切な処置を行うこと。

3) **劇症肝炎、肝機能障害、黄疸**(頻度不明)：劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、Al-Pの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) **皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)**(頻度不明)：

皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症等の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

* 5) **急性腎障害**(頻度不明)：急性腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) **白血球減少、血小板減少**(頻度不明)：白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

* 7) **精神・神経症状、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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、症状に応じて適切な処置を行うこと。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(「重要な基本的注意」の項参照)。

8) **出血性大腸炎、虚血性大腸炎**(頻度不明)：出血性大腸炎、虚血性大腸炎があらわれることがあるので、血便、血性下痢等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

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

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。

5. 高齢者への投与

国外で実施されたカプセル剤による臨床試験成績では、副作用の頻度及び種類は非高齢者との間に差は認められていないが、一般に高齢者では、生理機能(腎機能、肝機能等)の低下や、種々の基礎疾患を有することが多いため、状態を観察しながら投与すること(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、【薬物動態】の項参照)。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)で胎盤通過性が報告されている。]
- (2)授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

1歳未満の患児(低出生体重児、新生児、乳児)に対する安全性は確立していない(「その他の注意」の項参照)。

8. 過量投与

過量投与時に、嘔吐、傾眠、浮動性めまい等が発現することがある。このような場合は、投与を中止し適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

- (1)国内で実施されたカプセル剤による第Ⅲ相予防試験において、糖尿病が増悪したとの報告が1例ある。また、国外で実施されたカプセル剤による第Ⅲ相予防試験では、糖代謝障害を有する被験者で糖尿病悪化又は高血糖が7例にみられた。非臨床試験においては、臨床用量の100倍までの用量において糖代謝障害は認められていない。
- (2)国外で実施されたカプセル剤による慢性心疾患患者及び慢性呼吸器疾患患者を対象とした第Ⅲ相治療試験において、インフルエンザ罹病期間に対する有効性ではプラセボに対し有意な差はみられていない。しかし、本剤投与によりウイルス放出期間を有意に短縮し、その結果、発熱、筋肉痛/関節痛又は悪寒/発汗の回復期間が有意に短縮した。
- (3)国外で実施された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。
- (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。
- (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。
- (6)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。
- (7)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。

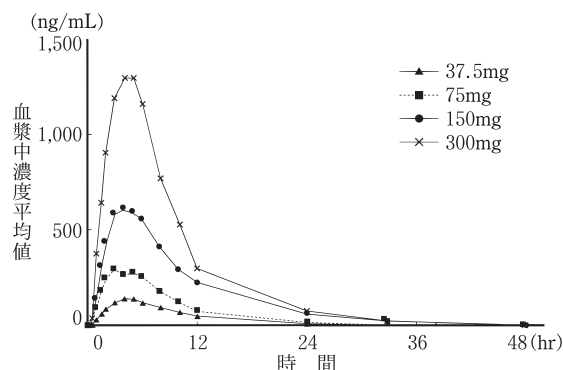
【薬物動態】

1. 血中濃度

<日本人健康成人における成績>¹⁾

健康成人男子28例にオセルタミビルとして37.5、75、150及び300mgを単回経口投与*(絶食時)したときの本剤の活性体の平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであり、AUC_{0-∞}及びC_{max}は用量比例的に増加することが示された。

日本人健康成人男子における活性体の血漿中濃度



活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
37.5	1,652 ± 203	150 ± 35	4.3 ± 0.8	7.0 ± 2.4
75	3,152 ± 702	360 ± 85	4.1 ± 1.2	6.4 ± 3.7
150	7,235 ± 515	662 ± 165	4.3 ± 1.1	6.6 ± 1.5
300	12,918 ± 1,564	1,377 ± 153	4.3 ± 1.0	5.1 ± 0.4

mean ± SD

<日本人高齢者(80歳以上)における成績>²⁾

年齢80歳以上の高齢者5例にオセルタミビルとして75mgを単回経口投与(絶食時)したときの本剤の活性体の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

日本人高齢者(80歳以上)の活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
75	6,063 ± 604	439 ± 29	5.0 ± 0.0	7.0 ± 0.6

mean ± SD

<日本人と外国人における比較成績>³⁾

日本人及び白人各14例の健康成人男子を対象とし、オセルタミビルとして75mg 1日2回及び150mg 1日2回を7日間反復投与*(食後投与)したときの活性体の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度トラフ値は以下のとおりであった。日本人及び白人のいずれの用量においても投与開始7日目のAUC₀₋₁₂及びC_{max}は同様であり、人種間における差は認められなかった。また、トラフ濃度の推移から活性体は投与開始後3日以内に定常状態に到達し、蓄積性は認められなかった。

投与開始7日目における活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
75(日本人)	2,276 ± 527	297 ± 90.9	4.3 ± 1.4	8.8 ± 3.6
75(白人)	2,270 ± 387	244 ± 29.2	4.6 ± 0.9	9.7 ± 1.2
150(日本人)	4,891 ± 963	599 ± 96.6	4.4 ± 0.9	7.9 ± 1.8
150(白人)	4,904 ± 477	598 ± 70.0	4.5 ± 0.8	9.0 ± 3.7

mean ± SD

活性体の血漿中濃度トラフ値

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

mean ± SD

2. 腎機能障害者における薬物動態⁴⁾

<外国人における成績>

クレアチニンクリアランス(Ccr)値により規定された腎機能障害者を含む20例を対象とし、オセルタミビルとして100mg 1日2回を6日間反復投与^{*}したときの活性体薬物動態は、以下の表のとおり腎機能に依存した。高度な腎機能障害者においては投与量の調整が必要であると考えられた。

投与開始6日目における活性体の薬物動態パラメータ

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

mean±SD

3. 薬物相互作用⁵⁾

<外国人における成績>

オセルタミビルは尿酸排泄促進薬のプロベネシドとの併用により腎クリアランスの低下、AUC_{0-∞}及びC_{max}の約2倍の増加が認められた。このことはアニオン型輸送過程を経て腎尿細管分泌されるオセルタミビルは同経路で排泄される薬剤との併用により競合的相互作用を生ずる可能性を示唆している。しかし、この競合による薬物動態の変化の割合は、投与量の調整が必要であるほど臨床的に重要ではない。なお、インフルエンザウイルス感染症に伴う症状緩和のために併用される可能性がある薬物(抗ヒスタミン薬、マクロライド系抗生物質、NSAIDs等)及び心電図に影響を与える可能性のある薬剤(抗不整脈薬等)の多くの薬物との相互作用は検討されていない。

4. 蛋白結合率⁶⁾

オセルタミビル及びその活性体のヒト、ラット、ウサギ及びイス血漿蛋白との結合率は、オセルタミビルでは全ての種類において50%以下の結合であったが、活性体ではいずれの種類においても平均で3%以下の弱いものであった。(in vitro試験)

5. 代謝・排泄⁷⁻¹⁰⁾

<外国人における成績>^{7,8)}

本剤はヒトにおいて経口投与後速やかに主として肝臓で活性体加水分解される。健康成人男子に対し本剤(オセルタミビルとして37.5~300mg)単回経口投与^{*}したとき、未変化体及び活性体あわせて投与48時間後までに70~80%が尿中に排泄された。

また、オセルタミビルはヒト肝ミクロゾームを用いた代謝試験により、P450による代謝は認められず、P450を介した薬物相互作用の検討により各種P450基質の代謝に対してもほとんど影響を与えなかった。

※治療投与：成人及び体重37.5kg以上の小児に対して承認された用法・用量は、1回75mgを1日2回、5日間投与である。

予防投与：成人に対して承認された用法・用量は、1回75mgを1日1回、7~10日間投与である。体重37.5kg以上の小児に対して承認された用法・用量は、1回75mgを1日1回、10日間投与である。

(参考)動物実験の結果

1. 分布⁹⁾

雌雄ラットに¹⁴C-オセルタミビル20mg/kgを単回経口投与した際、放射能は各組織に速やかに分布し、雌雄で類似していた。消化管を除くと肝臓、腎臓で高濃度を示し、標的組織の1つと考えられている肺では血漿の約2倍であったが、中枢神経系への移行は少なかった。雌において胎児への移行が認められ、移行放射能は母体側血漿の約1/2であった。放射能は投与48時間後までに各組織からほぼ完全に消失した。

2. 乳汁中移行¹⁰⁾

授乳ラットに¹⁴C-オセルタミビル10mg/kgを単回経口投与した際、放射能は乳汁中に移行し、投与1時間後で最高濃度に達した。その後、血漿中とほぼ同様な推移で消失したが、乳汁中/血漿中濃度比は常に乳汁中において高かった。

【臨床成績】

1. 治療試験成績^{11,12)}

<日本人における成績>¹¹⁾

国内において実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験(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。

インフルエンザ罹病期間(時間)

薬剤	投与期間	症例数 ^{#1)}	インフルエンザ罹病期間中央値(95%信頼区間)
オセルタミビルリン酸塩	5日間	122例	70.0時間 ^{#2)} (53.8-85.9)
プラセボ	5日間	130例	93.3時間 (73.2-106.2)

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

#1) インフルエンザ感染はウイルス分離又は抗体価の上昇により判定した。

#2) p=0.0216(プラセボとの比較)

<外国人における成績>¹²⁾

欧米と南半球で実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験の5日間投与におけるインフルエンザ罹病期間(全ての症状が改善するまでの時間)に対する有効性を以下に示す。

インフルエンザ罹病期間(時間)

薬剤	投与期間	症例数 ^{#1)}	インフルエンザ罹病期間中央値(95%信頼区間)
オセルタミビルリン酸塩	5日間	301例	78.2時間 ^{#2)} (72.0-88.0)
プラセボ	5日間	309例	112.5時間 (101.5-119.9)

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

#1) インフルエンザ感染はウイルス分離又は抗体価の上昇により判定した。

#2) p<0.0001(プラセボとの比較)

オセルタミビルリン酸塩により、罹病期間の短縮効果の他、重症度の低下、ウイルス放出期間の短縮、体温の回復期間の短縮が認められた。

2. 予防試験成績¹³⁻¹⁷⁾

<日本人における成績>¹³⁾

国内において実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験(JV15824)の42日間投与^{*}におけるインフルエンザ感染症の発症抑制効果を以下に示す。本試験は高齢者を含む健康成人308例(プラセボ：19歳-83歳、平均34.0歳、65歳以上の高齢者は10例、本剤：18歳-77歳、平均34.2歳、65歳以上の高齢者は11例)を対象とした。

国内二重盲検比較試験において、インフルエンザ感染症発症率はプラセボ群8.5%、本剤投与群1.3%であった。

インフルエンザ感染症発症例(発症率)

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

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

#1) 発熱及び症状が2つ以上認められ、ウイルス分離又は抗体価の上昇により確認された症例

<外国人における成績>¹⁴⁻¹⁷⁾

米国において実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験(WV15673/697)の42日間投与^{*}におけるインフルエンザ感染症の発症抑制効果を以下に示す。

米国二重盲検比較試験において、インフルエンザ感染症発症率はプラセボ群4.8%、本剤投与群1.2%であった。

インフルエンザ感染症発症例(発症率)

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

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

#1) 発熱及び呼吸器系、全身系症状が各1つ以上認められ、ウイルス分離又は抗体価の上昇により確認された症例

また、国外での高齢者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(WV15825、42日間投与^{*})、インフルエンザ感染症患者接触後のプラセボ対照二重盲検比較試験(WV15799、7日間投与)及びインフルエンザ感染症患者接触後の予防群と非予防群のオープン比較試験(WV16193、10日間投与)において、インフルエンザ感染症発症率は非予防群4.4%、12.0%、11.3%、オセルタミビルリン酸塩投与群0.4%、1.0%、1.8%であった。なお、高齢者を対象とした試験(WV15825)の、ワクチン接種者におけるインフルエンザ感染症発症率は、プラセボ投与群5.0%、オセルタミビルリン酸塩投与群0.5%であった。

国外で実施された発症抑制効果を検討した第Ⅲ相臨床試験の患者背景を以下に示す。

季節的予防試験

試験番号	WV15673/697 n=1039		WV15825 n=548	
対象	健康成人(18歳以上)		高齢者(65歳以上) ^{#1)}	
薬剤	プラセボ n=519	オセルタミビルリン酸塩 n=520	プラセボ n=272	オセルタミビルリン酸塩 n=276
年齢(歳) (平均)	18-64 (35.0)	18-65 (34.4)	64-96 (81.8)	65-96 (80.5)

#1) 約80%の高齢者がワクチン接種を受け、約14%の高齢者が慢性閉塞性気道疾患を合併していた。

患者接触後予防試験

試験番号	WV15799 n=955		WV16193 n=808	
対象	13歳以上		1歳以上	
薬剤	プラセボ n=461	オセルタミビルリン酸塩 n=494	非予防群 n=392	予防群 n=416
年齢(歳) (平均)	12-85 (33.8)	13-82 (33.2)	1-83 (26.2)	1-80 (27.7)

※ 治療投与：成人及び体重37.5kg以上の小児に対して承認された用法・用量は、1回75mgを1日2回、5日間投与である。

予防投与：成人に対して承認された用法・用量は、1回75mgを1日1回、7～10日間投与である。体重37.5kg以上の小児に対して承認された用法・用量は、1回75mgを1日1回、10日間投与である。

【薬効薬理】

1. *in vitro*抗ウイルス作用¹⁸⁾

オセルタミビルリン酸塩はプロドラッグであり、代謝により活性体に変換された後、抗ウイルス作用を示す。オセルタミビルリン酸塩の活性体は*in vitro*でのA型及びB型インフルエンザウイルスの複製を低濃度(実験室株IC₅₀: 0.6～155nM、臨床分離株IC₅₀: <0.35μM)で阻害する。

2. *in vivo*抗ウイルス作用¹⁹⁻²¹⁾

マウス及びフェレットのA型及びB型インフルエンザウイルス感染モデルでは、オセルタミビルリン酸塩の経口投与(0.1～100mg/kg/日)により、用量に依存して生存数の増加、感染に伴う症状の減少、ウイルス力価の減少などの治療効果が認められた。また、ニワトリ感染モデルにおいてウイルス感染24時間前からの経口投与(10、100mg/kg、1日2回)で、生存率の上昇などウイルス感染に対する抑制効果が認められた。

3. 作用機序²²⁾

オセルタミビルリン酸塩の活性体はヒトA型及びB型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを選択的に阻害し(IC₅₀: 0.1～3nM)、新しく形成されたウイルスの感染細胞からの遊離を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制する。

4. 耐性

国外及び国内臨床試験における本剤に対する耐性ウイルスの出現率は、成人及び青年(13歳以上)では0.67%(15/2,253例)、幼小児(1～12歳)では4.24%(72/1,698例)、新生児、乳児(1歳未満)では、18.31%(13/71例)であった。耐性ウイルスは全てA型ウイルスに由来し、B型では出現が認められなかった。耐性を獲得したウイルスでは、マウス及びフェレットにおいて感染性の低下が認められ、感染部位での増殖、伝播力は低いと考えられる。耐性を獲得したウイルスでは、ノイラミニダーゼのアミノ酸変異が認められている。

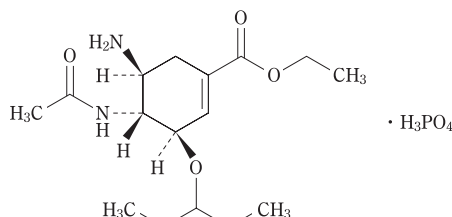
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：オセルタミビルリン酸塩

(Oseltamivir Phosphate) (JAN)

化学名：(-)-Ethyl(3R,4R,5S)-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)cyclohex-1-ene-1-carboxylate monophosphate

構造式：



分子式：C₁₆H₂₈N₂O₄・H₃PO₄

分子量：410.40

性状：白色～微黄白色の粉末又は塊のある粉末である。水及びメタノールに溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすく、N,N-ジメチルアセトアミドに溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

融点：192～195℃(分解)

分配係数：酸性～中性領域で水相に分配し、アルカリ性領域で油相に分配する。

【承認条件】

インフルエンザウイルスの本薬に対する耐性化に関する国内外の調査結果・情報について、随時、規制当局に報告すること。

【包装】

タミフルカプセル75：10カプセル(PTP10カプセル×1)
100カプセル(PTP10カプセル×10)

【保険給付上の注意】

本剤は「A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の発症後の治療」の目的で使用した場合にのみ保険給付されます。

【主要文献】

- 社内資料：健康成人における単回投与後の薬物動態試験(国内：JP15734)
- Abe M., et al.: Ann. Pharmacother. **40**: 1724, 2006
- 社内資料：日本人と白人での反復投与後の薬物動態試験(薬物動態直接比較試験)(国外：JP15735)
- 社内資料：腎機能障害を伴う被験者における反復投与後の薬物動態試験(国外：WP15648)
- 社内資料：腎排泄型薬剤(シメチジン/プロベネシド)との薬物相互作用(国外：WP15728)
- 社内資料：血漿蛋白質との結合(*in vitro*試験)
- 社内資料：標識体Ro64-0796及びRo64-0802による薬物動態及び排泄バランス試験(国外：NP15718)
- 社内資料：薬物相互作用(CYP450)
- 社内資料：動物実験：分布(臓器、組織内濃度)
- 社内資料：動物実験：乳汁中への移行
- 柏木征三郎, 他: 感染症学雑誌 **74**: 1044, 2000
- 社内資料：第Ⅲ相治療試験の有効性のまとめ(国外：WV15670/15671/15730)
- 柏木征三郎, 他: 感染症学雑誌 **74**: 1062, 2000
- 社内資料：成人に対する第Ⅲ相予防試験(42日間投与)(国外：WV15673/15697)
- 社内資料：高齢者に対する第Ⅲ相予防試験(42日間投与)(国外：WV15825)
- 社内資料：第Ⅲ相予防試験(7日間投与)(国外：WV15799)
- 社内資料：第Ⅲ相予防試験(10日間投与)(国外：WV16193)
- 社内資料：ヒトインフルエンザA型及びB型ウイルスにおける*in vitro*増殖抑制作用
- Sidwell R. W., et al.: Antiviral Res. **37**: 107, 1998
- Mendel D. B., et al.: Antimicrob. Agents Chemother. **42**: 640, 1998
- 社内資料：動物モデルにおける効果：ニワトリ感染モデル
- 社内資料：ノイラミニダーゼ阻害作用

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

製造販売元



ロシュグループ

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

®F. ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標

84014311

