

(別添様式 1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; (一社) 日本感染症学会、日本小児感染症学会、日本未熟児新生児学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 1 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>オセルタミビルリン酸塩</p>
	<p>販売名</p>	<p>タミフルドライシロップ 3%</p>
	<p>会社名</p>	<p>中外製薬株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本感染症学会 日本未熟児新生児学会 (選定理由) 本剤の使用に際し、学術的にも社会的にも中心となる学会であるため。</p>
<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>	
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果</p>	<p>【効果・効能】の新たな要望は、変更なし。</p>

	<p>(要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>ただし、〈効能・効果に関連する使用上の注意〉の項目 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）を削除とする。</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>1. 治療に用いる場合 (3) 新生児、乳児 通常、オセルタミビルとして 1 回 3mg/kg(ドライシロップ剤として 100mg/kg)を 1 日 2 回、5 日間、用時懸濁して経口投与する。</p>
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 新生児・乳児（1 歳未満）の用法・用量の追加</p>
<p>希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>該当せず</p> <p><推定方法> 2012/2013 年シーズンの 1 歳未満の患者数については、全国の正確な数は算出されていない。しかし、東京都内の患者数は感染症情報センターによると 2012/2013 シーズンの 1 歳未満の患者数は 1,057 例であった (http://idsc.tokyo-eiken.go.jp/diseases/flu/flu2012/) ことから、東京都人口から単純に全国推定すると毎年 1 万例内外となる。このため、希少疾病には該当しないと判断した。</p>	
<p>国内の承認内容（適応外薬のみ）</p>	<p>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</p> <p>用法・用量</p> <p>1. 治療に用いる場合</p> <p>(1) 成人 通常、オセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間、用時懸濁して経口投与する。</p> <p>(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 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。</p> <p>2. 予防に用いる場合</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>	

	ただし、1回最高用量はオセルタミビルとして75mgとする。
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>0~4歳の小児において、インフルエンザによる致死合併症として脳症が知られており、毎年100~200例の発症が認められている。脳症を惹起させないようにするために、とくに年少児には内服薬である本剤の使用が不可欠である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>本邦においては1歳以上の用法・用量記載となっており、1歳未満が設定されていない。米国では2012年12月に1歳未満の適応が追加されており、CDCのInfluenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians, Summary of Influenza Antiviral Treatment Recommendationsにおいても紹介されているため。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	米国では2012年12月に1歳未満の適応が追加された。また欧州では新型インフルエンザのパンデミック時の治療及び予防に対して1歳未満の乳児への使用が認められている。	
[欧米等6か国での承認内容]		
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	販売名 (企業名)	TAMIFLU (Genentech, Inc.)
	効能・効果	・ 症状の発現から2日以内の成人及び2週齢以上の小児における合併症のない急性期症状のインフルエンザの治療

			<ul style="list-style-type: none"> ・ 成人及び1歳以上の小児におけるインフルエンザの予防
	用法・用量		<p>インフルエンザ様症状の発現から2日以内もしくはインフルエンザ感染症患者との接触後2日以内に投与を開始する。</p> <p>インフルエンザの治療：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 成人及び13歳以上の青年： 75mgを1日2回、5日間経口投与。 ・ 小児（2週齢以上12歳以下）： －1歳以上12歳以下（体重別）5日間経口投与： 15kg以下：30mgを1日2回 15.1kg以上23kg以下：45mgを1日2回 23.1kg以上40kg以下：60mgを1日2回 40.1kg以上：75mgを1日2回 －2週齢以上1歳未満： 3mg/kgを1日2回、5日間経口投与。 <p>インフルエンザの予防：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 成人及び13歳以上の青年： インフルエンザ感染症患者との接触時の予防の場合、75mgを1日1回、最低10日間経口投与。 インフルエンザ流行時の予防の場合、75mgを1日1回、最大6週間まで経口投与。 ・ 小児（1歳以上12歳以下）： －1歳以上12歳以下（体重別）： インフルエンザ感染症患者との接触時の予防の場合、体重に応じて以下の量を最低10日間経口投与。 インフルエンザ流行時の予防の場合、体重に応じて以下の量を最大6週間まで経口投与： 15kg以下：30mgを1日1回 15.1kg以上23kg以下：45mgを1日1回 23.1kg以上40kg以下：60mgを1日1回 40.1kg以上：75mgを1日1回 －1歳未満： インフルエンザの予防の安全性と有効性は確立していない。
	備考		<p>その他の小児に関する注意：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>2週齢未満の小児におけるインフルエンザの治療の安全性と有効性は確立していない。</u> ・ <u>1歳未満の小児におけるインフルエンザの予防の安全性と有効性は確立していない。</u> <p>2013年1月改訂 USPI http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/lab/el/2013/021087s061,021246s0441bl.pdf</p>

		<p>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。</p> <p>0 カ月以上 1 カ月未満* : 2mg/kg を 1 日 2 回 1 カ月以上 3 カ月未満 : 2.5mg/kg を 1 日 2 回 3 カ月以上 12 カ月未満 : 3mg/kg を 1 日 2 回 *生後 1 カ月未満の新生児への投与に関するデータはない。</p> <p>新型インフルエンザのパンデミック時のインフルエンザ感染症患者との接触時の予防： 乳児の月齢及び体重に応じて以下の量を 5 日間経口投与。 0 カ月以上 1 カ月未満* : 2mg/kg を 1 日 1 回 1 カ月以上 3 カ月未満 : 2.5mg/kg を 1 日 1 回 3 カ月以上 12 カ月未満 : 3mg/kg を 1 日 1 回 *生後 1 カ月未満の新生児への投与に関するデータはない。</p>
	備考	<p>要望の効能・効果及び用法・用量での承認は取得していない。</p> <p>その他の小児に関する注意： ・ 在胎期間 37 週未満の早産児の推奨用量は確立していない。</p> <p>2013 年 4 月改訂 EU SmPC http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000402/WC500033106.pdf</p> <p>※中央審査方式（英、仏、独を含む）</p>
加国	販売名 (企業名)	TAMIFLU (Hoffmann-La Roche Limited)
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・ 症状の発現から 2 日以内の成人及び青年 (> 13 歳) における合併症のない急性期症状のインフルエンザの治療 ・ 症状の発現から 2 日以内の 1 歳以上の小児における合併症のない急性期症状のインフルエンザの治療 ・ インフルエンザ感染症患者に接触した成人及び 13 歳以上の青年におけるインフルエンザの予防 ・ インフルエンザ感染症患者に接触した 1 歳以上の小児におけるインフルエンザの予防
	用法・用量	<p>インフルエンザの治療： 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。</p> <p>成人及び青年 (>13 歳)： 75mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与。</p> <p>小児 (1~12 歳)： 体重に応じて以下の量を 5 日間経口投与。 ≤15kg : 30mg を 1 日 2 回 15kg~23kg : 45mg を 1 日 2 回</p>

		<p>23kg～40kg：60mg を 1 日 2 回 >40kg：75mg を 1 日 2 回</p> <p>インフルエンザの予防： インフルエンザ感染症患者との接触後 2 日以内に投与を開始する。投与は最低 10 日間行う。小児又は高齢者の場合は 14 日間まで継続することが望ましい。</p> <p>成人及び青年（>13 歳）： 75mg を 1 日 1 回，最低 10 日間経口投与。</p> <p>小児（1～12 歳）： 体重に応じて以下の量を最低 10 日間経口投与。</p> <p>≤15kg：30mg を 1 日 1 回 15kg～23kg：45mg を 1 日 1 回 23kg～40kg：60mg を 1 日 1 回 >40kg：75mg を 1 日 1 回</p>
	備考	<p>要望の効能・効果及び用法・用量での承認は取得していない。</p> <p>その他の小児に関する注意：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>1 歳未満の小児においては有効性が確立されておらず、投与すべきでない。</u> <p>2013 年 7 月改訂 Product Monograph http://www.rochecanada.com/fmfiles/re7234008/Research/ClinicalTrialsForms/Products/ConsumerInformation/MonographsandPublicAdvisories/Tamiflu/Tamiflu_PME.pdf</p>
豪国	販売名 (企業名)	TAMIFLU (Roche Products Pty Limited)
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・ 成人及び 1 歳以上の小児における A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療 治療は感染症の初期症状発現後、可能な限り速やかに、遅くとも 48 時間以内に開始すること。 ・ 成人及び 1 歳以上の小児におけるインフルエンザの予防 インフルエンザウイルス感染に対する推奨された通常の予防方法はワクチンである。
	用法・用量	<p>インフルエンザの治療： インフルエンザ様症状の発現日又は 2 日目までに投与を開始すること。</p> <p>成人及び青年（13 歳以上）： 75mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与。</p> <p>小児（1 歳以上，13 歳未満）： 体重に応じて以下の量を 5 日間経口投与。</p> <p>≤15kg：30mg を 1 日 2 回 15kg～23kg：45mg を 1 日 2 回 23kg～40kg：60mg を 1 日 2 回</p>

		<p>>40kg : 75mg を 1 日 2 回</p> <p>インフルエンザの予防 : 成人及び青年 (13 歳以上) : インフルエンザ感染症患者との接触時の予防の場合, 75mg を 1 日 1 回、10 日間経口投与。 インフルエンザ感染症患者との接触後 2 日以内に投与を開始すること。 インフルエンザ流行時の予防の場合, 75mg を 1 日 1 回, 最大 6 週間まで経口投与。</p> <p>小児 (1 歳以上, 13 歳未満) : 体重に応じて以下の量を 10 日間経口投与。 ≤15kg : 30mg を 1 日 1 回 15kg~23kg : 45mg を 1 日 1 回 23kg~40kg : 60mg を 1 日 1 回 >40kg : 75mg を 1 日 1 回</p>													
	備考		<p>要望の効能・効果及び用法・用量での承認は取得していない。</p> <p>その他の小児に関する注意 : ・ <u>1 歳未満の乳児における安全性及び有効性は確立していない。</u></p> <p>2012 年 4 月改訂 Product Information https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2010-PI-01343-3</p>												
<p>欧米等 6 개국での標準的使用状況 (欧米等 6 개국で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>標準的使用状況に関する事項について、該当なし。 米国の CDC Influenza Antiviral Medications、英国の HPA guidance および 日本のガイドラインについては、3-(4)を参照。 〔欧米等 6 개국での標準的使用内容〕</p> <table border="1" data-bbox="408 1406 1385 2040"> <tr> <td data-bbox="408 1406 512 1503"></td> <td colspan="2" data-bbox="512 1406 1385 1503">欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1503 512 2040" rowspan="4">米国</td> <td data-bbox="512 1503 715 1599">ガイドライン名</td> <td data-bbox="715 1503 1385 1599"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="512 1599 715 1798">効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</td> <td data-bbox="715 1599 1385 1798"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="512 1798 715 1998">用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</td> <td data-bbox="715 1798 1385 1998"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="512 1998 715 2040">ガイドライン</td> <td data-bbox="715 1998 1385 2040"></td> </tr> </table>				欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		米国	ガイドライン名		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		ガイドライン	
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)														
米国	ガイドライン名														
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)														
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)														
	ガイドライン														

		の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関 連のある記 載箇所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関 連のある記 載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関 連のある記 載箇所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関 連のある記 載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関 連のある記 載箇所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関 連のある記	

		載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

PubMed を用いて「"oseltamivir" "infant"」, 「"oseltamivir" "neonate"」, 「" Oseltamivir" "1" "year" "age"」で 2013 年 12 月 9 日に検索した結果、1 歳未満の小児に対する海外臨床試験として以下の 2 論文が報告されていた。なお、日本における 1 歳未満

を対象とした臨床試験は報告されていなかった。

<海外における臨床試験等> ^{1),2),3)}

1) Oseltamivir pharmacology in young children: a commentary.

(Kamal MA. Infect Disord Drug Targets. 2013 Feb;13(1):2-5)

(選定理由)

本論文は、FDA で1歳未満の小児を対象とした申請に用いた2本の臨床試験について記載された論文であることから採用した。なお、1本は National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Collaborative Antiviral Study Group (CASG) により実施された臨床試験 (以下、CASG Study) と Roche 社の実施した WP22849 試験の2本である。

Abstract: オセルタミビルは、季節・パンデミックのインフルエンザ感染症の治療および予防用の重要な薬剤として世界保健機構は位置付けている。インフルエンザ死亡率は新生児と幼児において最も高いことから、このハイリスクの集団におけるオセルタミビルの最適投与は公衆衛生上最も重要な課題となる。

現在までに、新生児と幼児におけるオセルタミビル曝露量また曝露量/反応性を調査した主要な試験は2つだけである。最初の試験は、2歳未満の計87人の幼児を対象とした、前向き・オープンラベルでのPK/PDおよび安全性を評価したもので、アレルギー・感染症研究所(NIAID)の抗ウイルス共同研究グループ(CASG)が主導した試験である。第2の試験はロシュ社が出資した試験で、生後12ヵ月未満の幼児65人に対し、前向き・オープンラベルによるオセルタミビルのPK/PDおよび安全性の評価が行なわれた。

最近の医薬品承認事項一部変更申請(sNDA)が2つの臨床試験成績に基づいて食品医薬品局(FDA)に提出され、結果としてオセルタミビルは1歳未満の新生児および幼児におけるインフルエンザ治療のためFDA承認を獲得した唯一のノイラミニダーゼ阻害剤となった。本レビュー論文では、オセルタミビルと代謝物オセルタミビルカルボン酸の複雑な薬物動態にも言及し、新生児、乳児および小児に対する至適用量に関する様々な論文も取り上げ、異なる見解も検討されている。

2) Oseltamivir pharmacokinetics, dosing, and resistance among children aged <2 years with influenza.

(Kimberlin DW, Acosta EP, Prichard MN et al. ,J Infect Dis. 2013 Mar 1; 207(5):709-20.)

(選定理由)

本論文は、CASG study の結果を論文化したものであり、申請に用いたデータが記載されている点から、本論文を採用した。

Abstract:

背景: 2歳未満の小児はインフルエンザに関連した死亡および病的状態となるハイリスクにある。しかしながら2歳未満の小児におけるオセルタミビルの至適用量は分か

っていない。

試験方法: アレルギー・感染症研究所の抗ウイルス共同研究グループは、目標全身暴露量に基づき年齢-減量とする適応設計（アダプティブデザイン）にて2歳未満の幼児におけるオセルタミビルの評価を実施した。

結果: 2006年から2010年まで87例が試験に登録された。生後3ヵ月未満の幼児ではより大きな変動があったものの、オセルタミビル服薬量3.0mg/kgが年齢0-8ヵ月幼児に対して目標薬物曝露量を示した。生後9-11ヵ月の幼児では服薬量3.5mg/kgが目標の薬物曝露量を示した。生後12-23ヵ月幼児には、FDA承認されたオセルタミビルのユニット服薬量（例30mg）が投与され、10例中6例はオセルタミビルカルボキシレートの目標曝露量範囲を下回る結果となった。3例において、インフルエンザウイルスは抗ウイルス治療中にオセルタミビル抵抗性となった。

考察: 生後8ヵ月未満の幼児には3.0 mg/kgの1日2回のオセルタミビル経口投与が適切であったのに対し、生後9-11ヵ月の幼児に適切な服薬量は3.5mg/kgであった。

3) <http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=WP22849>

（アクセス日：2013年12月9日）

（選定理由）

本インターネットサイトは、Roche社の臨床試験結果を報告したホームページである。1)の論文においてWP22849試験の成績は、論文執筆予定であるがRoche-trials.comにより情報公開されている旨の記載があったため、本インターネットサイトを公表文献として取り扱った。

Abstract:

1歳未満のインフルエンザと診断された患者を対象としたオセルタミビル（タミフル）の薬物動態/薬力学及び安全性を検討する目的として非盲検試験（WP22849試験）にて実施した。

投与量は、生後日数により割り付けられ、コホート1：91～365日が3 mg/kg b.i.d.、コホート2：31～90日が2.5 mg/kg b.i.d.、コホート3：0～30日が2 mg/kg b.i.d.であった。1日2回で5日間のタミフルの投与が実施され、1日目に2回タミフルが投与された場合は、3日目に薬物動態検討用の採血を実施し、1日目に1回のみタミフルが投与された場合は、4日目に薬物動態採血を実施した。また、6日目にインフルエンザと再度診断された場合は、さらに1日2回で5日間の投与を実施した。

2010年～2011年に54例が登録され、2011年～2012年に11例が登録された。

薬効を発現するオセルタミビルカルボキシレート（OC）の T_{max} は、2.67～5.83時間であり、コホート3、2、1の C_{max} の幾何平均値は、それぞれ501、524、468 ng/mLであった。コホート2と1の AUC_{0-12} は5290、4970 hr・ng/mLであった。コホート3で半減期の評価が出来た症例は2例のみで、それぞれの AUC_{0-12} は3760、4800 hr・ng/mLであった。コホート2と1のOCのAUCの平均値とコホート3の個々のOCのAUCは、事前に設定した有効曝露量域である1800～6600 hr・ng/mL以内であった。しかしながら、用量で除し

た曝露量は、コホート3（0～30日：2mg/kg投与）で低くなる傾向が示された。C_{min}の平均値もコホート3で169 ng/mL，コホート1と2で、それぞれ234，266 ng/mLと低い値を示していた。

1歳未満のインフルエンザ患者に5日間又は10日間，タミフルを1日2回で投与した際に、最も頻繁に報告された有害事象は嘔吐や下痢であり、年齢に問わず同様であった。6例で重篤な有害事象が確認され、コホート1から5例，コホート2から1例であり、死亡した患者もいなかった。すべての重篤な有害事象は因果関係が否定され、後遺症もなく回復した。また有害事象により服薬を中止した患者はいなかった。

1歳未満のインフルエンザ患者であっても、カルボキシシルエステラーゼにより代謝物に変換され、設定された用量でOCが有効曝露量域に到達することが示されたが、生後日数が若いほど曝露量が低下する可能性が示唆された。また、安全性の面からも問題となる有害事象はみられなかった。

本結果はノンコンパートメント解析に基づいており結論は見いだせていないが、別の研究と統合してモデルに基づいた解析をおこなうことにより、信頼性の高い推奨投与量を設定できると考える。

<日本における臨床試験等※>

該当論文なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

（2）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

該当なし

（3）教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

該当なし

<日本における教科書等>

該当なし

（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>^{4),5)}

1) 米国 CDC Influenza Antiviral Medications

季節性インフルエンザに対する抗インフルエンザウイルス薬による治療勧告

➤ 抗ウイルス治療が推奨されるインフルエンザによる合併症の危険性の高い者

1. 2歳未満の幼小児*

2. 65歳以上の高齢者

3. 慢性の肺障害（喘息を含む）、心血管障害（高血圧だけの場合は除く）、腎障害、肝障害、血液障害（鎌形赤血球障害を含む）、代謝障害（糖尿病を含む）、神経障害及び神経発達異常障害〔脳の障害、脊髄障害、末梢神経障害、脳性麻痺などの筋障害、

てんかん（発作性障害）、卒中、知的障害（精神発達遅滞）、中等度から重度の発育遅延、筋ジストロフィー、脊髄異常] のある者

4. 薬剤や HIV 感染症を含む免疫抑制のある者
5. 妊婦又は出産 2 週間以内の女性
6. 長期アスピリン治療を受けている 19 歳未満の者
7. アメリカンインディアン、アラスカ先住民
8. 病的に肥満の者（BMI ≥ 40）
9. 介護ホームやその他の慢性ケア施設の入居者

* : 5 歳未満の小児でのインフルエンザ合併症のリスクは高いが、特に 2 歳未満でそのリスクが高い。6 カ月未満の乳児においては、入院及び死亡率が最も高い。軽度の熱性呼吸器疾患のある多くの小児は、インフルエンザ以外のウイルス感染症（呼吸器合胞体ウイルス（RS ウイルス）、ライノウイルス、パラインフルエンザウイルス、メタ肺炎ウイルスなど）である可能性があるため、市中に広まっているインフルエンザウイルス株同様にその他の呼吸器ウイルスの知識が治療決定に重要である。インフルエンザウイルスの可能性は、地域社会でのインフルエンザ流行の状態、患者の症状や兆候から判断する。

➤ 2012 年 12 月 21 日、FDA は、生後 2 週以上の患者に対する抗ウイルス剤オセルタミビルによるインフルエンザ治療について承認した。詳細は、FDA プレスリリース参照。

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm333205.htm>.

2) 英国 HPA ガイダンス

インフルエンザの治療及び予防のための抗ウイルス剤の使用の HPA ガイダンス

1.3 補足事項：治療

オセルタミビルの懸濁剤は、1 歳未満の乳児にのみ使用すべきである（Tamiflu oral suspension / Roche, 6mg/mL 経口懸濁剤）。経口ディスペンサー（mL 表示）が付属されている。この懸濁液 1mL 中にオセルタミビル 6mg が含有されている。1 歳未満の乳児に対するオセルタミビルの使用は、未承認（off-label use）ではあるが、小児のための British National Formulary によって支持されている。

	0-1 カ月	1-3 カ月	3-12 カ月	1-13 歳: 体重別用量				成人 (13 歳以上)
				<15kg	15-23kg	23-40kg	>40kg	
オセルタミビル経口治療:	2mg/kg 1 日 2 回	2.5mg/kg 1 日 2 回	3mg/kg 1 日 2 回	30mg 1 日 2 回	45mg 1 日 2 回	60mg 1 日 2 回	75mg 1 日 2 回	75mg 1 日 2 回

<日本におけるガイドライン等>

1) インフルエンザ脳症ガイドライン【改訂版】

インフルエンザ脳症の治療として、1. 支持療法、2. 特異的治療、3. 特殊治療があげられており、インフルエンザ脳症自体への治療ないし予防効果は証明されていないが、インフルエンザによる発熱が速やかに解熱し病状が改善することを介しての効果が期待されること、脳症は監視下で管理することが原則であるため、異常行動が生じた場合の対応が可能であることから、脳症疑いの段階でのオセルタミビル

使用が「特異的治療」の一つとして推奨されている。

Ⅲ. インフルエンザ脳症の治療指針⁶⁾：要望に関する箇所を抜粋

2. インフルエンザ脳症の特異的治療

A. 抗ウイルス薬

投与方法

オセルタミビル2 mg/kg/回（最大75mg）を1日2回経口で投与する（Ⅲa）。意識障害がある場合は胃管を使用して投与する。異常行動を惹起する可能性が近年指摘されたが、因果関係ははっきりせず、現在、解明途上である。インフルエンザ脳症が疑われる場合は入院治療が原則であり、監視下で使用する。1歳未満の乳児での市販後調査では重篤な副作用は報告されておらず、脳症の使用を制限しないが、十分なインフォームドコンセントを得る必要がある⁷⁾。

期待される効果

オセルタミビルには、インフルエンザ発症後48時間以内での使用で発熱期間を短縮する効果がある。脳症の誘引となる気道局所の感染の拡大を抑制することが期待される。脳症自体に対する効果は証明されていない⁸⁾。ザナミビルについても同様である。

2) 新型インフルエンザ診療ガイドライン(第1版)⁹⁾：要望に関する箇所を抜粋

V. 治療

2. 抗インフルエンザ薬

抗インフルエンザ薬の投与の適応は、原則的に各々の医師の裁量で行われる。新型インフルエンザに対して、oseltamivirとzanamivirは有効であるが、amantadineには耐性である。マウス、フェレット、サルなど動物の感染実験では、新型インフルエンザは、季節性インフルエンザに比べて、明らかに下気道での増殖が強く、肺炎を起こす可能性が高いことが示されている¹⁰⁾。メキシコでの流行時、致死率が当初は高く、基礎疾患のない青壮年での死亡が目立った。感染が確認された18例の肺炎症例は、全例、oseltamivirの投与を入院まで受けず、入院後投与が開始されたのは発病8日目であった¹¹⁾。最近、発表された米国ミシガンにおける死亡例の報告でも、oseltamivirの投与開始はメキシコ同様、発病8日目であった¹²⁾。

Oseltamivirの投与の有無、あるいは開始の時期が、新型インフルエンザでのウイルス肺炎の合併に関係していると考えられる。またWHO治療ガイドライン上で、oseltamivirの投与により、肺炎のリスクが有意に減少し、入院の必要性が減ると述べられている¹³⁾。今回の新型インフルエンザの流行に際して、ノイラミニダーゼ阻害薬の役割は、季節性インフルエンザで周知されている発熱期間の短縮ではなく、重症化や死亡を防止することにある。

日本で確立している迅速診断を実施し、早期にノイラミニダーゼ阻害薬で

治療するというインフルエンザ診療を徹底して実施することが目指すべき新型インフルエンザ対策となる。健康成人、小児の重症化が問題となっているので、ハイリスク患者のみならず、すべての新型インフルエンザ患者に対して、ノイラミニダーゼ阻害薬の治療が必要である。従来、ノイラミニダーゼ阻害薬の投与が避けられてきた妊婦、また新生児を含む1歳未満の乳児の治療もWHOのガイドラインでは勧奨している。日本では、投与にあたってインフォームド・コンセントに留意しなくてはならない。WHOのガイドラインでは、呼吸困難を訴える患者、肺炎患者、脳症患者等を重症として、重症患者は全例をoseltamivirで治療することが勧奨されている。重症感染症の治療薬として、zanamivirではなく、oseltamivirが第1選択となっているのは、oseltamivirでは重症例の治療実績があることや、米国における重症化の原因として喘息が最も多く、吸入薬であるzanamivirの気道刺激性の可能性のためである。日本でも、妊婦¹⁴⁾や10代を含め重症例やzanamivirが不足した場合は、インフォームド・コンセントに留意しoseltamivirによる治療が必要となる。

oseltamivir(タミフル)	小児: 1回2m g/kg, 1回75m g まで。1日2回、5日間
	成人・37.5kg以上の小児: 1回75m gを1日2回、5日間
zanamivir(リレンザ)	1回10mg(2吸入)を1日2回、5日間 (小児は吸入可能な場合)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について

日本において1歳未満のインフルエンザウイルス感染乳児に対するオセルタミビルの使用実態として以下の4論文が報告されている。^{15),16),17),18)}

1) Investigation of the safety of oseltamivir in infants less than 1 year of age infected with influenza, 2003/2004 season in Japan.

(Tahara T. et al. J Pediatr. Infect. Dis. 6(2011), 31-35)

【要約】

この研究の目的は、インフルエンザに罹患した1歳未満の乳児におけるオセルタミビルの安全性を検討することである。157協力施設で、2003-2004年シーズンにオセルタミビルを投与された771例の患者を後方視的に検討した。

結論として、インフルエンザに対する有効性は証明され、安全性も問題なかった。

今後も、更なる前方視的な調査が必要である。

2) Safety of oseltamivir in infants less than 1 year old: prospective surveillance during the 2004-2005 influenza season in Japan.

(Tahara T. et al. J Pediatr. Infect. Dis. 8(2013), 71-81)

【要約】

この研究の目的は、1歳未満の乳児におけるインフルエンザ治療およびオセルタミビルの安全性を調べることである。2004-2005年シーズンにおける、219施設1,663

例の1歳未満のインフルエンザ患者が対象。グループを三つに分けて、無投薬群（A群）、オセルタミビル使用群（B群）、抗ウイルス薬以外の薬剤で治療した群（C群）で比較検討した。その解析結果から、臨床的には1歳未満のインフルエンザ患者には、オセルタミビルは安全であることが示唆された。

3) Experience with Oseltamivir for Infants Younger Than 1 year Old in Japan.

(Okamoto S. et al. *Pediatr. Infect. Dis. J* 24(2005), 575-576)

【要約】

2002-2003年シーズンで日本の2つの一般病院でインフルエンザに対してオセルタミビルを投与された1歳未満児103例の経過が「編集者へのレター」の形で述べられている。筆者らは、オセルタミビルの使用については支持する立場をとっている。

4) Oseltamivir phosphate in infants under 1 year of age with influenza infection.

(Tamura D. et al. *Pediatr. Int* 47(2005), 484)

【要約】

筆者らは、2001年～2004年の間で、オセルタミビルを使用された1歳未満インフルエンザ患児47例（A群）、1歳以上の患児486例（B群）、投与されなかった患児95例（C群）を比較している。オセルタミビルの投与は4mg/kg/日の5日間であった。発熱期間はA群(2.7±1.7日)とB群(2.5±2.1日)で差異がなかったが、C群(4.2±3.8日)よりも有意に短かった（p=0.000045）。その他安全性も問題なく、1歳未満児でも年長児と同様効果を示した。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

「効能・効果」について変更は行わない。

<要望用法・用量について>

「2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況」に記載の通り、米国では2012年12月に1歳未満に対する用法・用量として3mg/kgが適応追加された。

また、タミフルドライシロップ3%の申請資料概要「へ. 吸収, 分布, 代謝, 排泄に関する資料」の「1-2-4. 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」に記載の通り、日本人小児においても国内外成人及び海外小児と同様の体内動態を示す事が示唆されている。

「4. 実施すべき試験の種類とその方法案」に詳細な理由は記載したが、本剤の臨床試験の実施は本邦では困難であると考えられ、本適応追加には、海外臨床試験成績を利用しての公知申請を利用する点を考慮し、1歳未満の用法・用量として海外と同様に3mg/kgが妥当であるとする。

<臨床的位置づけについて>

0～4歳の小児において致死性の合併症として知られるインフルエンザ脳症が原因で、毎年100～200例の小児が生死を彷徨う現状がある。吸入薬や静注薬は、とくに年少児

では確実性がなく、内服薬である本剤の使用が不可欠であることは疑う余地がない。上述したように、米国では生後2週から適応が承認され、本邦内での脳症対策（ガイドライン等）でも本剤の位置づけが明確に規定されている。また、国策であるパンデミックへの備えからも早期に添付文書の改訂が行われるべきと考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

海外で実施された臨床試験の「3の(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況」の公表論文を参考にすると、海外ではインフルエンザ患児を対象に投与初日（Day1）と5日目（Day5）で5点ずつ計10点の採血が行われている（1回あたりの採血量0.5 mL）。1歳未満のインフルエンザ患児を対象に、海外と同様の採血ポイントを設定した臨床試験を実施することは侵襲性が高く困難である。

また、1例当たり数点の採血を実施し、母集団薬物動態解析により海外との比較を行う方法も考えられるが、本剤投与数時間後の採血のために医療機関内での待機または再来院頂く事は、インフルエンザに罹患している患児のみならず保護者にとっても負担を強いる事となり、他者への感染のリスクからも試験の実施は適切でないと考ええる。

以上から、日本人と外国人の薬物動態が同様である点を考慮し、外国で実施された2本の臨床試験の結果を外挿し、公知申請にて本邦でも2週間以上1歳未満に適応を拡大する事は妥当であると考ええる。

5. 備考

--

6. 参考文献一覧

- 1) Kamal MA. Oseltamivir pharmacology in young children: a commentary. Infect Disord Drug Targets. 2013 Feb;13(1):2-5
- 2) Kimberlin DW, Acosta EP, Prichard MN et al. Oseltamivir pharmacokinetics, dosing, and resistance among children aged <2 years with influenza. J Infect Dis. 2013 Mar 1; 207(5):709-20.
- 3) Roche 社の臨床試験結果報告ホームページ
<http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=WP22849>
- 4) CDC Seasonal Influenza Treatment – antiviral drug
- 5) HPA guidance on use of antiviral agents for the treatment and prophylaxis of influenza, 12 December 2011 Version 3 ,Reviewed October 2012
- 6) インフルエンザ脳症ガイドライン【改訂版】p28-, 2009年9月 厚生労働省 インフルエンザ脳症研究班
- 7) 厚生労働省インフルエンザ研究班 インフルエンザ脳症ガイドライン 2005
- 8) Tunkel AR, et al. The management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008; 47: 303-27.
- 9) 新型インフルエンザ 診療ガイドライン（第1版）p4-, 2009年9月 日本感染症学会

- 10) Ito Y, Shinya K, Kiso M, Watanabe T, Sakoda Y, Hatta M et al. In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature*. 2009 ;460:1021-5
- 11) Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quinones-Falconi F, Bautista E, et al. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med*. 2009 ; 361 (7) : 680-9
- 12) CDC. Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection -Michigan, June 2009. *MMWR*. 2009;58(27):749-52.
- 13) WHO: CDC protocol of realtime RTPCR influenza A(H1N1),revision 1,28 April 2009.
- 14) 日本産婦人科学会. 妊婦もしくは褥婦に対しての新型インフルエンザ A(H1N1)に対する対応 Q and A (一般の方対象)
- 15) Tahara T. et al. Investigation of the safety of oseltamivir in infants less than 1 year of age infected with influenza, 2003/2004 season in Japan. *J of Pediatr. Infect. Dis.* 6(2011), 31-35
- 16) Tahara T. et al. Safety of oseltamivir in infants less than 1 year old: prospective surveillance during the 2004–2005 influenza season in Japan. *J of Pediatr. Infect. Dis.* 8(2013), 71-81
- 17) Okamoto S. et al. Experience with Oseltamivir for Infants Younger Than 1 year Old in Japan. *Pediatr. Infect. Dis. J* 24(2005), 575-576
- 18) Tamura D. et al. Oseltamivir phosphate in infants under 1 year of age with influenza infection. *Pediatr. Int* 47(2005), 484