

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

国外治療試験で発現した
主な有害事象（1%以上）

有害事象	プラセボ n=716	リン酸オセルタミビル n=724
嘔気	48 (6.7%)	97 (13.4%)
嘔吐	21 (2.9%)	68 (9.4%)
下痢	70 (9.8%)	48 (6.6%)
めまい ^{#1)}	29 (4.1%)	22 (3.0%)
気管支炎	15 (2.1%)	17 (2.3%)
腹痛	16 (2.2%)	16 (2.2%)
頭痛	14 (2.0%)	13 (1.8%)
咳嗽	12 (1.7%)	9 (1.2%)
不眠症	6 (0.8%)	8 (1.1%)
疲労	7 (1.0%)	7 (1.0%)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量；
オセルタミビルとして1回75mgを1日2回
#1) 浮動性及び回転性眩暈

2. 予防試験成績¹¹⁻¹⁵⁾

<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 (JV15824) の42日間投与*におけるインフルエンザ感染症の発症抑制効果を以下に示す。本試験は高齢者を含む健康成人308例 (プラセボ；19歳-83歳、平均34.0歳、65歳以上の高齢者は10例、本剤；18歳-77歳、平均34.2歳、65歳以上の高齢者は11例) を対象とした。国内二重盲検比較試験において、インフルエンザ感染症発症率はプラセボ群8.5%、本剤投与群1.3%であった。

インフルエンザ感染症発症例 (発症率)

	プラセボ	リン酸オセルタミビル	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) リン酸オセルタミビルの用法・用量；
オセルタミビルとして1回75mgを1日1回
#1) 発熱及び症状が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

2%以上の発症率で生じた全ての有害事象は以下の通りであった。本表に示した有害事象が必ずしも副作用を意味しない、また、患者の特性や他の要因が臨床試験とは異なるため、これらの結果から、実際の診療状況における副作用の発症率を予測することは出来ない。

国内予防試験で発現した
主な有害事象（2%以上）

有害事象	プラセボ n=153	リン酸オセルタミビル n=155
腹痛 ^{#1)}	18 (11.8%)	18 (11.6%)
下痢	21 (13.7%)	13 (8.4%)
頭痛	9 (5.9%)	11 (7.1%)
嘔気 ^{#2)}	6 (3.9%)	9 (5.8%)
嘔吐	4 (2.6%)	7 (4.5%)
腹部膨満	3 (2.0%)	6 (3.9%)
鼻漏	3 (2.0%)	6 (3.9%)
悪寒	- (-)	4 (2.6%)
白血球増加	3 (2.0%)	4 (2.6%)
蛋白尿陽性	2 (1.3%)	4 (2.6%)
血中ブドウ糖増加	1 (<1%)	4 (2.6%)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量；
オセルタミビルとして1回75mgを1日1回
#1) 腹痛は上腹部痛を含む。
#2) 嘔気は悪心を含む。

<外国人における成績>¹²⁻¹⁵⁾

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

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

インフルエンザ感染症発症例 (発症率)

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

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量；
オセルタミビルとして1回75mgを1日1回
#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%、リン酸オセルタミビル投与群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%、リン酸オセルタミビル投与群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	リン酸オセルタミビル n=520	プラセボ n=272	リン酸オセルタミビル n=276
年齢(歳) (平均)	18-64 (35.0)	18-65 (34.4)	64-96 (81.8)	65-96 (80.5)

#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	リン酸オセルタミビル n=494	非予防群 n=392	予防群 n=416
年齢(歳) (平均)	12-85 (33.8)	13-82 (33.2)	1-83 (26.2)	1-80 (27.7)

プラセボを対照とした国外での二重盲検比較試験の42日間投与*において、2%以上の発症率で生じた全ての有害事象は以下の通りであった。有害事象はプラセボ投与群で973例中673例(69.2%)に、本剤投与群で986例中717例(72.7%)に発現した。

ワクチン非接種者におけるプラセボ投与群の有害事象は629例中458例(72.8%)、本剤投与群の有害事象は635例中487例(76.7%)に発現し、ワクチン接種者におけるプラセボ投与群の有害事象は344例中215例(62.5%)、本剤投与群の有害事象は351例中230例(65.5%)に発現した。

なお、本表に示した有害事象が必ずしも副作用を意味しない、また、患者の特性や他の要因が臨床試験とは異なるため、これらの結果から、実際の診療状況における副作用の発症率を予測することは出来ない。

国外予防試験で発現した
主な有害事象 (2%以上)

有害事象	プラセボ n=973	リン酸オセルタミビル n=986
頭痛	243 (25.0%)	286 (29.0%)
疲労	104 (10.7%)	116 (11.8%)
鼻閉	112 (11.5%)	105 (10.6%)
嘔気	50 (5.1%)	92 (9.3%)
咽喉痛	85 (8.7%)	81 (8.2%)
咳嗽	86 (8.8%)	81 (8.2%)
鼻咽頭炎	67 (6.9%)	63 (6.4%)
上気道感染	51 (5.2%)	57 (5.8%)
疼痛	43 (4.4%)	52 (5.3%)
下痢	38 (3.9%)	49 (5.0%)
月経困難症	47 (4.8%)	47 (4.8%)
インフルエンザ	41 (4.2%)	46 (4.7%)
背部痛	36 (3.7%)	35 (3.5%)
腹痛	23 (2.4%)	30 (3.0%)
発熱	33 (3.4%)	28 (2.8%)
嘔吐	9 (0.9%)	27 (2.7%)
関節痛	35 (3.6%)	25 (2.5%)
鼻炎	16 (1.6%)	23 (2.3%)
消化不良	23 (2.4%)	22 (2.2%)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量; 発現件数 (%)
オセルタミビルとして1回75 mgを1日1回

※ 治療投与: 成人及び体重37.5 kg以上の小児に対して承認された用法・用量は、1回75 mgを1日2回、5日間投与である。
予防投与: 成人及び13歳以上の小児に対して承認された用法・用量は、1回75 mgを1日1回、7~10日間投与である。

【薬効薬理】

1. *in vitro*抗ウイルス作用¹⁶⁾

リン酸オセルタミビルはプロドラッグであり、代謝により活性化に変換された後、抗ウイルス作用を示す。リン酸オセルタミビルの活性化体は*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: 0.6~155 nM、臨床分離株IC₅₀: <0.35 μM) で阻害した。

2. *in vivo*抗ウイルス作用¹⁷⁻¹⁹⁾

マウス及びフェレットのA型及びB型インフルエンザウイルス感染モデルでは、リン酸オセルタミビルの経口投与 (0.1~100 mg/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, 100 mg/kg、1日2回) で、生存率の上昇などウイルス感染に対する抑制効果が認められた。

3. 作用機序²⁰⁾

リン酸オセルタミビルの活性化体はヒト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: 0.1~3 nM)、新しく形成されたウイルスの感染細胞からの遊離を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制する。

4. 耐性²¹⁾

国外及び国内臨床試験における本剤に対する耐性ウイルスの出現率は成人及び青年では0.34% (4/1,177例)、小児では4.5% (17/374例)であり、成人・青年及び小児を合わせた場合、1.4% (21/1,551例)であった。耐性ウイルスは全てA型ウイルスに由来し、B型では出現が認められなかった。耐性を獲得したウイルスでは、マウス及びフェレットにおいて著しい感染性の低下が認められ、感染部位での増殖、伝播力は極めて低いと考えられる。耐性を獲得したウイルスでは、ノイラミニダーゼのアミノ酸変異が認められている。

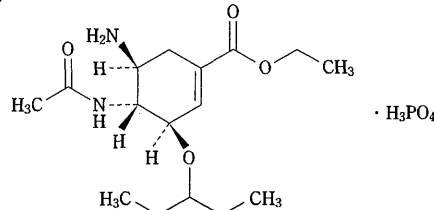
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: リン酸オセルタミビル

(Oseltamivir Phosphate) (JAN)

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

構造式:



分子式: C₁₆H₂₈N₂O₄ · H₃PO₄

分子量: 410.40

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

融点: 192~195°C (分解)

分配係数: 酸性~中性領域で水相に分配し、アルカリ性領域で油相に分配する。

【承認条件】

- 国内でのハイリスク群における有効性及び安全性を明らかにすること。
- 国内での高齢者における本薬の薬物動態を明らかにすること。
- B型インフルエンザウイルスに対する有効性及び安全性に関する情報を集積し、規制当局に報告すること。
- インフルエンザウイルスの本薬に対する耐性化に関する国内外の調査結果・情報について、随時、規制当局に報告すること。

【包装】

タミフルカプセル75 : 10カプセル (PTP)
100カプセル (PTP)

【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】

- 1)-8) 社内資料
- 9) 柏木征三郎, 他: 感染症学雑誌 74: 1044, 2000
- 10) 社内資料
- 11) 柏木征三郎, 他: 感染症学雑誌 74: 1062, 2000
- 12)-16) 社内資料
- 17) Sidwell R. W., et al.: Antiviral Res. 37: 107, 1998
- 18) Mendel D. B., et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 42: 640, 1998
- 19)-21) 社内資料

****【文献請求先】**

中外製薬株式会社 医薬情報センター
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
<http://www.chugai-pharm.co.jp>

**製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

®登録商標

84003543/84003848



日本標準商品分類番号
8 7 6 2 5

承認番号	21400AMY00010
薬価収載	2002年4月
販売開始	2002年7月

抗インフルエンザウイルス剤

タミフルドライシロップ3%

TAMIFLU®

リン酸オセルタミビルドライシロップ

規制区分: 指定医薬品 処方せん医薬品 ^{注1)}
貯法: 室温保存 (25℃をこえないことがのぞましい。)
注意: 開栓後は【取扱い上の注意】の項参照。
使用期限: 2年 (外箱に表示の使用期限内に使用すること)



【警告】

1. 本剤の使用にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること（＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の項参照）。
2. 本剤の予防効能での使用は推奨されていない。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある者

【組成・性状】

販売名	タミフルドライシロップ3%	
成分 (1g中)	有効成分 ・含有量	リン酸オセルタミビル 39.4 mg (オセルタミビルとして 30 mg)
	添加物	D-ソルビトール、キサンタンガム、クエン酸二水素ナトリウム、酸化チタン、安息香酸ナトリウム、サッカリンナトリウム、デキストリン、プロピレングリコール、アラビアゴム、エチルパニリン、香料
性状	本品は白色～淡黄色の顆粒又は塊のある顆粒である。本品は用時懸濁するとき、白色～淡黄色の均一な懸濁液である。	

【効能・効果】

○A型又はB型インフルエンザウイルス感染症

＜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、抗ウイルス薬の投与がA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の全ての患者に対しては必須ではないことを踏まえ、患者の状態を十分観察した上で、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。
2. 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）。
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。
4. 本剤は細菌感染症には効果がない（「重要な基本的注意」の項参照）。

【用法・用量】

通常、成人には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。

通常、小児には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。

＜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. 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。

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

Ccr: クレアチンクリアランス

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
高度の腎機能障害患者（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び「重要な基本的注意」の項参照）
2. 重要な基本的注意
(1) 本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能が低下している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）。
(2) 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがあるので、細菌感染症の場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと（＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の項参照）。
(3) 本剤1g（オセルタミビルとして30mg）中に、ソルビトール（果糖の前駆物質）が約857mg含有されているので、遺伝性果糖不耐症の患者に投与する場合には注意すること。
3. 副作用
カプセル剤の承認時までの調査309例において、副作用は、85例（27.5%）に認められた。主な副作用は、腹痛21件（6.8%）、下痢17件（5.5%）、嘔気12件（3.9%）等であった。（承認時）ドライシロップ剤（1～12歳の小児）の承認時までの調査70例において、副作用は35例（50.0%）に認められた。主な副作用は、嘔吐17件（24.3%）、下痢14件（20.0%）等であった。（承認時）
(1) 重大な副作用
1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、顔面・喉頭浮腫、呼吸困難、血圧低下等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2) 肺炎（頻度不明）：肺炎の発症が報告されているので、異常が認められた場合にはX線等の検査により原因（薬剤性、感染性等）を鑑別し、適切な処置を行うこと。

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること