



November 13, 2006

IMPORTANT PRESCRIBING INFORMATION

Dear Healthcare Professional:

Roche Laboratories Inc. would like to advise you of a recent update to the TAMIFLU® (oseltamivir phosphate) package insert. The revision to the product label is a result of information about adverse events reported during postmarketing clinical use of TAMIFLU.

The revised PRECAUTIONS section of the TAMIFLU Capsules and Oral Suspension package insert now includes the following information and guidance under a new Neuropsychiatric Events subheading:

Neuropsychiatric Events

There have been postmarketing reports (mostly from Japan) of self-injury and delirium with the use of TAMIFLU in patients with influenza. The reports were primarily among pediatric patients. The relative contribution of the drug to these events is not known. Patients with influenza should be closely monitored for signs of abnormal behavior throughout the treatment period.

In addition, the following statement has been added to the TAMIFLU Patient Information, in the ***What are the possible side effects of TAMIFLU?*** section:

People with the flu, particularly children, may be at an increased risk of self-injury and confusion shortly after taking TAMIFLU and should be closely monitored for signs of unusual behavior.

A healthcare professional should be contacted immediately if the patient taking TAMIFLU shows any signs of unusual behavior.

TAMIFLU is indicated for the treatment of uncomplicated acute illness due to influenza infection in patients 1 year and older who have been symptomatic for no more than 2 days. TAMIFLU is indicated for the prophylaxis of influenza in patients 1 year and older. TAMIFLU is not a substitute for early vaccination on an annual basis as recommended by the Centers for Disease Control's Immunization Practices Advisory Committee. Please see page 2 of this letter for other important TAMIFLU safety information.

We encourage you to become familiar with these label revisions. If you have any questions or require additional information concerning TAMIFLU, please contact the Roche Pharmaceuticals Service Center at 1-800-526-6367. An updated package insert is enclosed for your information. In addition, healthcare professionals can access the revised TAMIFLU complete product information at <http://www.rocheusa.com/products/tamiflu/pi.pdf>.

Roche Laboratories will continue to monitor the safety of TAMIFLU through established reporting mechanisms and notify regulatory authorities of any serious adverse events for evaluation. We will continue to provide you with the most current product information for TAMIFLU moving forward. You can assist us in monitoring the safety of TAMIFLU by reporting adverse reactions to us at 1-800-526-6367, by FAX at 1-800-532-3931, or to FDA at www.fda.gov/medwatch, or by mail to MedWatch, HF-2, Food and Drug Administration, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20851.

Safety Information

There is no evidence for efficacy against any illness caused by agents other than influenza types A and B.

Treatment efficacy in subjects with chronic cardiac and/or respiratory disease has not been established. No difference in the incidence of complications was observed between the treatment and placebo groups in this population.

No information is available regarding treatment of influenza in patients at imminent risk of requiring hospitalization.

Efficacy of Tamiflu has not been established in immunocompromised patients.

Safety and efficacy of repeated treatment of prophylaxis courses have not been studied.

There have been postmarketing reports (mostly from Japan) of self-injury and delirium with the use of TAMIFLU in patients with influenza. The reports were primarily among pediatric patients. The relative contribution of the drug to these events is not known. Patients with influenza should be closely monitored for signs of abnormal behavior throughout the treatment period.

In postmarketing experience, rare cases of anaphylaxis and serious skin reactions, including toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme, have been reported with TAMIFLU.

In treatment studies in adult patients, the most frequently reported adverse events (incidence $\geq 1\%$) were nausea and vomiting. Other events reported numerically more frequently in patients taking TAMIFLU compared with placebo were bronchitis, insomnia and vertigo. In treatment studies in patients 1 to 12 years old, the most frequently reported adverse event (incidence $\geq 1\%$) was vomiting (15%). Other events reported more frequently in patients taking TAMIFLU compared with placebo included abdominal pain (5% vs 4%), epistaxis (3% vs 3%), ear disorder (2% vs 1%) and conjunctivitis (1% vs $\leq 1\%$).

In prophylaxis studies in adult patients, adverse events were similar to those seen in the treatment studies.

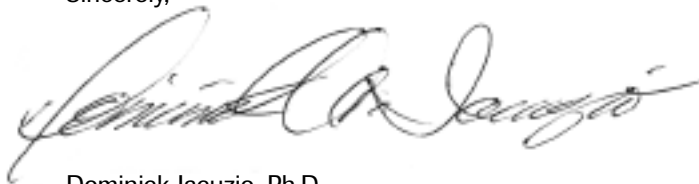
Events reported more frequently in patients taking TAMIFLU compared with placebo (incidence $\geq 1\%$) were nausea (7% vs 3%), vomiting (2% vs 1%), diarrhea (3% vs 2%), abdominal pain (2% vs 1%), dizziness (1% vs 1%), headache (18% vs 18%) and insomnia (1% vs 1%). In household prophylaxis trial that included patients 1 to 12 years old, adverse events were consistent with those observed in pediatric treatment studies, with GI events being the most frequently observed.

The concurrent use of TAMIFLU with live attenuated influenza vaccine (LAIV) intranasal has not been evaluated.

However, because of the potential for interference between these products, LAIV should not be administered within 2 weeks before or 48 hours after administration of TAMIFLU, unless medically indicated. The concern about possible interference arises from the potential for antiviral drugs to inhibit replication of live vaccine virus. Trivalent inactivated influenza vaccine can be administered at any time relative to use of TAMIFLU.

Vaccination is considered the first line of defense against influenza.

Sincerely,



Dominick Iacuzio, Ph.D.

Medical Director, Roche Laboratories Inc.

Enclosures:

- Complete Product Information for TAMIFLU® (oseltamivir phosphate) Capsules and for Oral Suspension.
- TAMIFLU® (oseltamivir phosphate) Patient Information

(仮訳)

ロンドン、11月17日

Doc. Ref. : EMEA/460883/2006

プレスリリース

薬事審査委員会 (CHMP) からの会合ハイライト (抜粋)

2006年11月13日～16日

タミフルに関する更新情報

最近のメディアの関心を踏まえて、薬事審査委員会 (CHMP) は、タミフル服用中の精神神経障害に関する新規の安全性シグナルはなく、よって現行のEUにおける医師への処方情報を変更する必要はないという2005年12月15日の見解を再確認した。

当局は、タミフルの承認以降、タミフルの使用に関連する精神神経障害の兆候に注目してきたが、タミフルの使用とこれらの兆候に因果関係は確認されなかった。当局はロシュ社に、2003年2月の欧州におけるタミフルの上市以降のそのような行動に関する全ての報告を厳重に追跡するよう要求していたところである。

ロシュ社が供給するタミフルは、2002年6月にEUで承認され、現在の適応は、成人および1歳以上の小児におけるインフルエンザの予防及び治療とされている。

以上



London, 17 November 2006
Doc. Ref. EMEA/460883/2006

PRESS RELEASE

Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use, 13-16 November 2006

Initial marketing authorisation applications

The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) gave positive opinions on initial marketing authorisation applications, including one opinion for a medicinal product that is intended for the treatment of patients suffering from rare diseases:

- **Exforge, Dafiro, Copalia and Imprida** (amlodipin besylate/valsartan), from Novartis Europharm Ltd, are intended for the treatment of essential hypertension. EMEA review time for Exforge was 173 days and 80 days for Dafiro, Copalia and Imprida.
- **Inovelon** (rufinamide), from Eisai Ltd, is intended for the treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome, one of the most severe forms of childhood epilepsy. EMEA review time was 208 days. Inovelon is the **34th orphan medicinal product** to receive a positive CHMP opinion.
- **Lucentis** (ranibizumab), from Novartis Europharm Ltd, for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD), which causes damage to the retina by abnormal blood vessels growing and leaking into the eye. EMEA review time was 195 days.

The Committee adopted a negative opinion for **Mycograb** (efungumab), from NeuTec Pharma Plc. Mycograb, an orphan medicinal product, was intended to be used for the treatment of invasive candidiasis, in combination with amphotericin B (including lipid-associated formulations). EMEA review time was 207 days.

A separate question and answer document explaining the grounds for the negative opinion can be found [here](#).

Extensions of indication

The Committee gave positive opinions for applications for extensions of indication, adding new treatment options for the following previously approved medicines:

- **Keppra** (levetiracetam), from UCB S.A., to include the treatment of primary generalised tonic-clonic seizures as adjunctive therapy in adults and adolescents from 12 years of age with idiopathic generalised epilepsy. Keppra was first granted a marketing authorisation in the European Union on 29 September 2000 and is currently indicated to treat partial onset seizures and myoclonic seizures in patients with epilepsy.
- **Neupro** (rotigotine), from Schwarz BioSciences GmbH, to include the treatment of the signs and symptoms of advanced-stage idiopathic Parkinson's disease in combination with levodopa. Neupro was first granted a marketing authorisation in the European Union on 15 February 2006 and is currently indicated to treat signs and symptoms of early stage idiopathic Parkinson's disease.

'Informed consent' applications

The Agency adopted positive opinions for a number of medicinal products for which 'informed consent' applications were submitted. This type of application requires that reference is made to an authorised medicinal product and that the marketing authorisation holder of this reference product has given consent to the use of the dossier in the application procedure.

- **Insulin Human Winthrop** (insulin human), from Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, is recommended for the treatment of diabetes mellitus where treatment with insulin is required. The

reference product for this application is Insuman, also from Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. EMEA review time was 110 days.

- **Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS** (irbesartan/hydrochloride), from Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, is intended for the treatment of essential hypertension in patients whose blood pressure is not adequately controlled on Irbesartan or Hydrochlorothiazide alone. The reference product for this application is Karvezide, also from Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. EMEA review time was 50 days.
- **Irbesartan Hydrochlorothiazide Winthrop** (irbesartan/hydrochloride), from Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC, is recommended for the treatment of essential hypertension in patients whose blood pressure is not adequately controlled on Irbesartan or Hydrochlorothiazide alone. The reference product for this application is CoAprovel, also from Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC. EMEA review time was 50 days.
- **Irbesartan BMS** (irbesartan), from Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, is recommended for treatment of essential hypertension and treatment of renal disease in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus as part of an anti-hypertensive regimen. The reference product for this application is Karvea, also from Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. EMEA review time was 50 days.
- **Irbesartan Winthrop** (irbesartan), from Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC, is recommended for the treatment of essential hypertension and treatment of renal disease in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus as part of an anti-hypertensive regimen. The reference product for this application is Aprovel, also from Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC. EMEA review time was 50 days.

New contraindications

The Committee recommended to add a contraindication for **Ketek and Levviax** (telithromycin), from Aventis Pharma S.A., saying that Ketek or Levviax must not be used in patients with previous history of hepatitis and/or jaundice associated with the use of telithromycin. Ketek and Levviax were first granted marketing authorisation on 9 July 2001 and are currently authorised for a number of respiratory-tract infections.

Summaries of opinions, including more detailed information on the new indications or contraindications for all products mentioned above are available and can be found [here](#).

Referral procedures concluded

The Committee concluded two referral procedures, one for **Ciprofloxacin Nycomed** 2mg/ml solution for infusion (ciprofloxacin), from Nycomed Danmark APS, and one for **Ciprofloxacin Kabi** (ciprofloxacin hydrogen sulphate), from Fresenius Kabi Nederland B.V. The Committee recommended the harmonisation of the dosing recommendation for the treatment of complicated urinary tract infections, and of the maximum daily dose for adults in approved indications, across the European Union. The procedures were initiated under Article 29 of Directive 2001/83/EC as amended because of disagreement in the context of the mutual recognition procedure.

Re-examination application withdrawn

The Committee was informed by Les Laboratoires Servier of their decision to withdraw the application for re-examination of the negative opinion for **Valdoxan** and **Thymanax** (agomelatine), adopted by the Committee on 27 July 2006.

A question and answer document explaining the grounds for the negative opinion and the next steps in the procedure can be found [here](#).

Update on Tamiflu

Following recent media interest, the CHMP reaffirmed its position of [15 December 2005](#) that there is no new safety signal relating to psychiatric disorders while taking Tamiflu and therefore no need to change the current prescribing advice to doctors in the EU.

The Agency has been aware of incidents of psychiatric disorders associated with the use of Tamiflu since its approval. No causal relationship has been identified between use of Tamiflu and these incidents. The Agency has required Roche to follow closely all reports of such behaviour since the launch of Tamiflu in Europe in February 2003.

Tamiflu, from Roche, was approved in the European Union in June 2002 and is currently indicated for prevention and treatment of influenza in adults and children aged one year or above.

A more detailed CHMP meeting report will be published shortly.

--ENDS--

Media enquiries only to:

Martin Harvey Allchurch or Monika Benstetter

Tel. (44-20) 74 18 84 27, E-mail: press@emea.europa.eu



日本標準商品分類番号
87625

規制区分：指定医薬品 処方せん医薬品 ^(注1)
貯法：室温保存
使用期限：5年 (外箱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[®]
リン酸オセルタミビルカプセル

承認番号	21200AMY00238
薬価収載	2001年2月(治療) (健保等一部限定適用)
販売開始	2001年2月
効能追加	2004年7月



【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療法であり、本剤の予防使用はワクチン療法に置き換わるものではない。

【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	タミフルカプセル75	
成 分 (1カプセル中)	有効成分・含有量	リン酸オセルタミビル 98.5 mg (オセルタミビルとして 75 mg)
	添加物	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 17.8 mm	
平均重量	約 230 mg	

【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、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. 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)
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)。

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

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)。

【用法・用量】

1. 治療に用いる場合

通常、成人及び体重 37.5 kg 以上の小児にはオセルタミビルとして 1 回 75 mg 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 75 mg を 1 日 1 回、7～10 日間経口投与する。

＜参考＞

	治療	予防
対 象	成人及び体重 37.5 kg 以上の小児	成人及び 13 歳以上の小児
投与方法	1 回 75 mg 1 日 2 回	1 回 75 mg 1 日 1 回
投与期間	5 日間経口投与	7～10 日間経口投与

＜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。

クレアチンクリアランス (mL/分)	投与方法	
	治療	予 防
Ccr>30	1 回 75 mg 1 日 2 回	1 回 75 mg 1 日 1 回
10<Ccr≤30	1 回 75 mg 1 日 1 回	1 回 75 mg 隔日
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）。
- (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. 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 歳の幼小児）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。
- 3) 肝炎、肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、Al-Pの著しい上昇等を伴う肝炎、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）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）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) 急性腎不全（頻度不明）：急性腎不全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（頻度不明）：精神・神経症状（意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、観察を十分に行い、症状に応じて適切な処置を行うこと。
- 8) 出血性大腸炎（頻度不明）：出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。

カプセル剤

	頻度不明 ^{注2)}	0.5%以上
皮膚	発疹、蕁麻疹、紅斑（多形紅斑を含む）、痒痒感、皮下出血	
消化器	口唇炎・口内炎（潰瘍性を含む）、血便、メレナ、吐血、消化性潰瘍	腹痛（6.8%）、下痢（5.5%）、嘔気（3.9%）、嘔吐、腹部膨満、便異常、口内不快感、食欲不振
精神神経系	興奮、振戦、しびれ、嗜眠	頭痛、傾眠、不眠症、めまい
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		AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、Al-Pの上昇
腎臓	血尿	蛋白尿陽性
血液		好酸球増加
呼吸器	気管支炎、咳嗽	
眼	眼の異常（視野障害、霧視、複視、眼痛等）	
その他	疲労、発熱、低体温、浮腫	血中ブドウ糖増加、背部痛、胸痛

ドライシロップ剤

	頻度不明 ^{注2)}	5%以上	5%未満
皮膚	蕁麻疹、紅斑（多形紅斑を含む）、痒痒感、皮下出血		
消化器	口唇炎・口内炎（潰瘍性を含む）、血便、メレナ、吐血、消化性潰瘍	嘔吐（24.3%）、下痢（20.0%）	軟便、腹痛、嘔気
精神神経系	嗜眠		
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）上昇	AST（GOT）上昇
眼	眼の異常（視野障害、霧視、複視、眼痛等）、結膜炎		
その他	耳の障害（灼熱感、耳痛等）、発熱、低体温、浮腫		鼻出血

注2) 国内外の臨床試験又は自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。

* * 4. 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）。

5. 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。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

6. 小児等への投与

- (1) 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)。
- (2) 国外で実施されたドライシロップ剤による第Ⅲ相治療試験において、体重8.1kg未満の幼小児に対する使用経験はない。

7. 過量投与

現時点では、過量投与による有害事象が発生したとの報告はないが、国外での健康成人を対象としたカプセル剤による第Ⅰ相臨床試験において、1回200mg以上の投与により嘔気、嘔吐、めまい(浮動性眩暈)が報告されている。

8. 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。]

9. 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阻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。
- (4) 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。
- (5) 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。
- (6) 国内外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。
- (7) 幼若ラットの単回経口投与毒性試験において、7日齢ラットでは1000mg/kgで3/14例、700mg/kgで2/14例の死亡例があったが、14日齢のラットではいずれの用量においても死亡例はみられなかった。
- (8) 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、7日齢、14日齢、24日齢、42日齢ラットに1000mg/kg投与し、7日齢で7/56例、14日齢で1/28例の死亡例がみられたが、24日齢、42日齢のラットではいずれも死亡例はみられなかった。オセルタミビル(OTV)の脳での暴露量は、42日齢のラットと比較して7日齢では1500倍、14日齢では650倍と高かったが、24日齢では2倍程度であった。

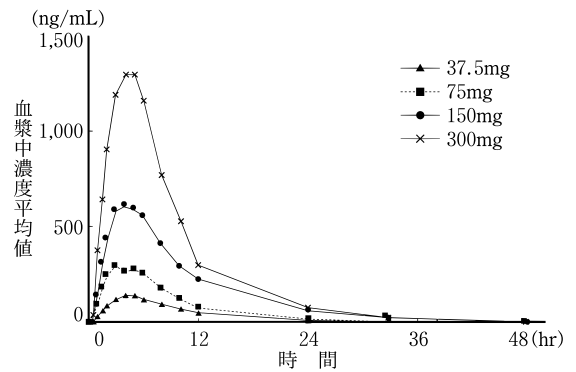
【薬物動態】

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>

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>²⁾

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75mg1日2回及び150mg1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)			
	75 mg 日本人	75 mg 白人	150 mg 日本人	150 mg 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³⁾

<外国人における成績>

クレアチンクリアランス (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 100 mg 1 日 2 回を 6 日間反復投与*した時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 _{R0-12} (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⁴⁾

<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⁵⁾

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

5. 代謝・排泄⁶⁻⁸⁾

<外国人における成績>^{6,7)}

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に加水分解される。健康成人男子に対し本剤を (オセルタミビルとして 37.5 ~ 300 mg) 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ほとんど影響を与えなかった。

※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。

(参考) 動物実験の結果⁸⁾

1. 分布

雌雄ラットに [¹⁴C]-オセルタミビル 20 mg/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

授乳ラットに [¹⁴C]-オセルタミビル 10 mg/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^{9,10)}

<日本人における成績>⁹⁾

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、リン酸オセルタミビルにより、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)
リン酸オセルタミビル	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) 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 75 mg 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)

2 % 以上の発現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現率を予測することは出来ない。

国内治療試験で発現した
主な有害事象 (2 % 以上)

有害事象	プラセボ n=159	リン酸オセルタミビル n=154
腹痛 ^{#1)}	19 (11.9%)	17 (11.0%)
下痢	24 (15.1%)	13 (8.4%)
嘔吐	7 (4.4%)	9 (5.8%)
嘔気 ^{#2)}	9 (5.7%)	8 (5.2%)
ALT (GPT) 増加	6 (3.8%)	5 (3.2%)
口内炎	1 (0.6%)	4 (2.6%)
γ-GTP 増加	5 (3.1%)	4 (2.6%)
Al-P 増加	3 (1.9%)	4 (2.6%)
アルブミン尿陽性	2 (1.3%)	4 (2.6%)

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 2 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>¹⁰⁾

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)
リン酸オセルタミビル	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) 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 75 mg 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)