

### 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)、 $\gamma$ -GTP、Al-P の著しい上昇を伴う肝炎、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、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。
- 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 <sup>注2)</sup>	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)、 $\gamma$ -GTP、Al-Pの上昇

	頻度不明 <sup>注2)</sup>	0.5%以上
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 <sup>注2)</sup>	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 8.1 kg 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 200 mg 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. 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と比較して、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) 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1000 mg/kgで3/14例、700 mg/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。
- (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、7日齢、14日齢、24日齢、42日齢ラットに1000 mg/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. 小児における薬物動態

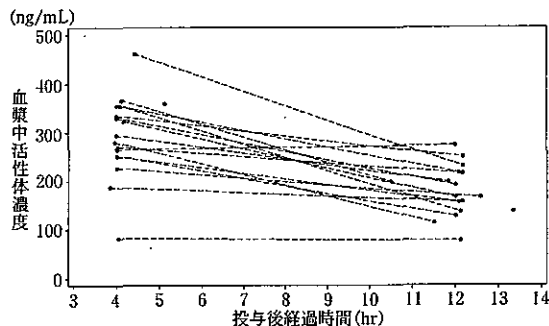
<日本人における成績><sup>1)</sup>

国内第Ⅱ相臨床試験において、本剤2 mg/kg 1日2回投与時の定常状態におけるオセルタミビル活性体の投与後4時間及び12時間における血漿中濃度を可能な患児において測定した。その結果、トラブに相当する血漿中活性体濃度12hr値はいずれの年齢層においても115 ng/mL以上であり、抗インフルエンザウイルス効果を期待できる濃度を維持していた。

日本人患児における血漿中活性体濃度4hr値及び12hr値

血漿中活性体濃度 (ng/mL)	項目	日本人患児における血漿中活性体濃度4hr値及び12hr値			
		1~4歳	5~8歳	9~12歳	全体
4hr	例数	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
12hr	例数	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

日本人患児における定常状態での血漿中活性体濃度-時間プロット



<外国人における成績><sup>2,3,4)</sup>

健康な男女小児を対象とした2つの臨床試験において、1~5歳を1~2歳、3~5歳の2グループ(各12例)及び5~18歳を5~8歳、9~12歳及び13~18歳の3グループ(各6例)に分け、本剤を食後に2.0~3.9 mg/kgを単回経口投与\*したとき、1~2歳における活性体のAUC<sub>0-∞</sub>は2,810 ng·hr/mLで3~5歳と比較して16%低かった。また、年齢5~18歳において年齢5~8歳のグループでは13~18歳のグループと比較し活性体の消失は速く、結果として暴露量の低下が認められた。年齢5~8歳のグループにおける活性体のAUC<sub>0-∞</sub>は年齢13~18歳のグループと比較し60%であった。

これら小児グループにおける活性体の薬物動態パラメータをオセルタミビル75 mg及び150 mg反復投与\*した成人における臨床試験より得られた薬物動態パラメータと比較したとき、年齢5~8歳のグループにおけるAUCは成人の75 mg(1 mg/kgに相当)投与におけるAUCと同様であり、年齢9~12歳のグループでは成人の75 mg及び150 mgの間にあり、年齢13~18歳のグループでは成人の150 mg(2 mg/kgに相当)と同様であった。同様に、すべての年齢グループにおける投与12時間後における血漿中活性体濃度は成人における投与量150 mgにおける値を越えるものでなく、抗インフルエンザウイルス活性を期待できる濃度を維持した。

各小児グループにおける活性体の薬物動態パラメータ(2 mg/kg)

小児グループ (例数)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
1~2歳*(12)	2,810±871	121±51	5.6±2.2	14.9±7.3
3~5歳*(12)	3,350±678	179±73	5.0±2.3	11.3±5.5
5~8歳(6)	2,746±368	183±36	3.7±0.5	8.8±2.0
9~12歳(6)	3,208±394	231±46	3.7±0.5	7.8±1.8
13~18歳(6)	4,534±929	319±76	4.3±0.8	8.1±2.2

mean±SD

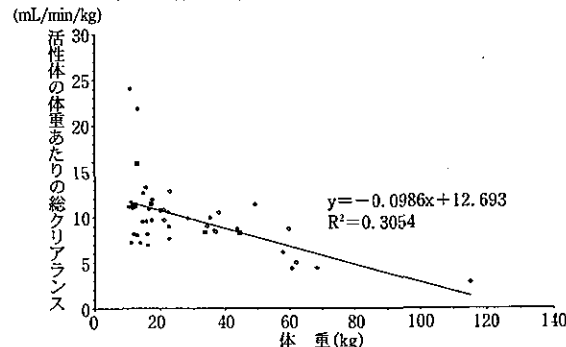
# : 各パラメータは1~2歳30 mg、3~5歳45 mg投与を2 mg/kgに補正したもの

日本人及び白人における投与1日目の活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
75 (日本人)	2,107±374	191±32.5	4.91±1.02	6.46±1.42
75 (白人)	2,274±1,105	142±39.7	5.84±1.16	10.0±6.86
150 (日本人)	5,189±1,187	468±84.3	5.16±0.754	6.30±1.95
150 (白人)	5,036±1,524	383±98.6	4.42±1.11	7.81±5.23

mean±SD

小児の体重と総クリアランスの相関性



1～18歳の小児に2mg/kgの用量で1日2回投与した場合、活性体の暴露量は、成人における安全性及び有効性が示された暴露量と同様であった。国外ではこれら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として設定された。

## 2. 国内小児と国外小児における血中濃度の比較(国内・国外成績)<sup>1)~3)</sup>

用量を2mg/kgに補正した日本人小児における定常状態での血漿中活性体濃度4hr値及び12hr値につき、3つの国外小児試験より用量(2mg/kg)及び定常状態への補正を行った4hr値及び12hr値と比較した。この結果、日本人小児における4hr値及び12hr値は国外小児における4hr値及び12hr値の分布の範囲内にあった。

## 3. 剤形間の生物学的同等性(国外成績)<sup>5)</sup>

カプセル剤及びドライシロップ剤は成人被験者による生物学的同等性試験成績より、両剤は同等であることが示された。

ドライシロップ剤及びカプセル剤150mg経口投与\*時の活性体の薬物動態パラメータ(n=18)

剤形	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ドライシロップ剤	6,870±1,360	546±101	5.1±1.5	7.2±1.7
カプセル剤	6,940±1,620	615±147	4.5±1.0	6.4±1.5

mean±SD

## 4. 高齢者(80歳以上)における薬物動態

### <日本人における成績>

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 <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
75	6,063±604	439±29	5.0±0.0	7.0±0.6

mean±SD

## 5. 腎機能障害者における薬物動態<sup>6)</sup>

### <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100mg1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 <sub>0-12</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	Cl <sub>0-12</sub> (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

## 6. 薬物相互作用<sup>7)</sup>

### <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<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>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。

## 7. 蛋白結合率<sup>8)</sup>

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)

## 8. 代謝・排泄<sup>9)~11)</sup>

### <外国人における成績><sup>9)~10)</sup>

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37.5～300mg)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。

\*成人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。幼小児に対して承認された用法・用量は、1回2mg/kgを1日2回5日間投与である。

### (参考) 動物実験の結果<sup>11)</sup>

#### 1. 分布

雌雄ラットに[<sup>14</sup>C]-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

授乳ラットに[<sup>14</sup>C]-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】

### <日本人における成績><sup>12)</sup>

国内で実施された小児(1～12歳)を対象とした第Ⅱ相臨床試験(JVI16284)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。

国内で実施された小児を対象とした第Ⅱ相臨床試験において、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	リン酸オセルタミビル n=70
嘔吐	22 (31.4)
下痢	19 (27.1)
ALT (GPT) 増加	4 ( 5.7)
軟便	3 ( 4.3)
結膜炎	3 ( 4.3)
AST (GOT) 増加	3 ( 4.3)
腹痛	2 ( 2.9)
中耳炎	2 ( 2.9)
ロタウイルス胃腸炎	2 ( 2.9)
好中球数減少	2 ( 2.9)

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2mg/kgを1日2回

<外国人における成績><sup>13,14)</sup>

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、罹病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 <sup>#1)</sup>	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	217例	101.3時間 <sup>#2)</sup> (88.8-118.3)
プラセボ	5日間	235例	137.0時間 (124.5-149.6)

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2mg/kg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反応により判定した。  
#2) p<0.0001 (プラセボとの比較)

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、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。

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=353	リン酸オセルタミビル n=342
嘔吐	30 ( 8.5)	49 (14.3)
中耳炎 <sup>#1)</sup>	50 (14.2)	37 (10.8)
下痢	37 (10.5)	30 ( 8.8)
嘔気	14 ( 4.0)	13 ( 3.8)
腹痛 <sup>#2)</sup>	13 ( 3.7)	12 ( 3.5)
鼻出血	9 ( 2.5)	10 ( 2.9)
軟便	7 ( 2.0)	7 ( 2.0)
肺炎	11 ( 3.1)	7 ( 2.0)
耳痛	3 ( 0.8)	5 ( 1.5)
関節痛	8 ( 2.3)	5 ( 1.5)
気管支痙攣	5 ( 1.4)	4 ( 1.2)
鼓膜障害	6 ( 1.7)	4 ( 1.2)
皮膚炎	7 ( 2.0)	4 ( 1.2)

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2mg/kgを1日2回  
#1) 中耳炎は急性中耳炎を含む。  
#2) 腹痛は上腹部痛を含む。

国外において慢性喘息合併患児 (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) 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<sub>1</sub>) の変化率は本剤10.8%、プラセボ4.7%であった。

【薬効薬理】

1. *in vitro* 抗ウイルス作用<sup>15)</sup>

リン酸オセルタミビルはプロドラッグであり、代謝により活性体に変換された後、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 IC<sub>50</sub>: 0.6～155 nM、臨床分離株 IC<sub>50</sub>: <0.35 μM) で阻害した。

2. *in vivo* 抗ウイルス作用<sup>16-18)</sup>

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<sup>19)</sup>

リン酸オセルタミビルの活性体はヒト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 (IC<sub>50</sub>: 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<sup>20)</sup>

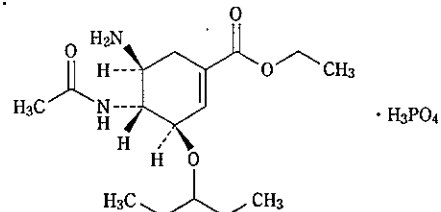
国外及び国内臨床試験における本剤に対する耐性ウイルスの出現率は成人及び青年では0.34% (4/1,177例)、小児では4.5% (17/374例) であり、成人・青年及び小児を合わせた場合、1.4% (21/1,551例) であった。耐性ウイルスは全てA型ウイルスに由来し、B型では出現が認められなかった。耐性を獲得したウイルスでは、マウス及びフェレットにおいて著しい感染性の低下が認められ、感染部位での増殖、伝播力は極めて低いと考えられる。耐性を獲得したウイルスでは、ノイラミニダーゼのアミノ酸変異が認められている。

【有効成分に関する理化学的見解】

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：C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>

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℃ (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。

### 【取扱い上の注意】

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。
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。
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。

### 【包装】

タミフルドライシロップ3%：30g（瓶）×1

### 【主要文献】

- 1-12) 社内資料
- 13) Whitley R. J., et al. : *Pediatr. Infect. Dis. J.* 20 : 127, 2001
- 14, 15) 社内資料
- 16) Sidwell R. W., et al. : *Antiviral Res.* 37 : 107, 1998
- 17) Mendel D. B., et al. : *Antimicrob. Agents Chemother.* 42 : 640, 1998
- 18-20) 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

ロシュグループ

®F. ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

84005433/84005434

【\*\*2006年12月改訂（第11版）  
\* 2006年9月改訂】

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

使用期限内であっても、開封後は  
なるべく速やかに使用すること

精神活動改善剤

パーキンソン症候群治療剤

抗A型インフルエンザウイルス剤

指定医薬品、処方せん医薬品  
(注意一医師等の処方せんにより使用すること)

**シメトレル錠50mg**

**シメトレル錠100mg**

**\*\*シメトレル細粒10%**

**Symmetrel®**

\*\*アマンタジン塩酸塩製剤

**承認番号	錠50mg：15400AMZ00299000 錠100mg：15400AMZ00299000 細粒10%：21800AMX10529000		
	錠50mg	錠100mg	細粒10%
**薬価収載	1975年9月		
販売開始	1975年12月		
効能追加	1998年11月		
再評価結果	1999年9月		
国際真牛	1995年12月		
再審査結果	2004年9月		

 NOVARTIS




【警告】




- 「A型インフルエンザウイルス感染症」に本剤を用いる場合（効能又は効果に関連する使用上の注意）の項参照）  
1)本剤は、医師が特に必要と判断した場合にのみ投与すること。  
2)本剤を治療に用いる場合は、本剤の必要性を慎重に検討すること。  
3)本剤を予防に用いる場合は、ワクチン療法を補完するものであることを考慮すること。  
4)本剤はA型以外のインフルエンザウイルス感染症には効果がない。  
5)インフルエンザの予防や治療に短期投与中の患者で自殺企図の報告があるので、精神障害のある患者又は中枢神経系に作用する薬剤を投与中の患者では治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。
- てんかん又はその既往歴のある患者及び痙攣素因のある患者では、発作を誘発又は悪化させることがあるので、患者を注意深く観察し、異常が認められた場合には減量する等の適切な措置を講ずること。
- 本剤には、催奇形性が疑われる症例報告があり、また、動物実験による催奇形性の報告があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 透析を必要とするような重篤な腎障害のある患者〔本剤は大部分が未変化体として尿中に排泄されるので、蓄積により、意識障害、精神症状、痙攣、ミオクロヌス等の副作用が発現することがある。また、本剤は血液透析によって少量しか除去されない。〕（「4. 副作用」、【薬物動態】の項参照）
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

シメトレル錠50mg	**成分・含量	1錠中アマンタジン塩酸塩（日局）50mg		
	添加物	セルロース、ポビドン、第三リン酸カルシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酸化チタン、マクロゴール		
	性状	白色のフィルムコート錠		
	外形			
	識別コード	CG 211		
	大きさ（約）	直径7.1mm 厚さ3.3mm 質量0.12g		

シメトレル錠100mg	**成分・含量	1錠中アマンタジン塩酸塩（日局）100mg		
	添加物	セルロース、ポビドン、第三リン酸カルシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酸化チタン、マクロゴール		
	性状	白色のフィルムコート錠		
	外形			
	識別コード	CG 212		
**シメトレル細粒10%	**成分・含量	1g中アマンタジン塩酸塩（日局）100mg		
	添加物	乳糖、ポビドン		
	性状	白色の細粒		

【効能又は効果】

パーキンソン症候群

脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下の改善

A型インフルエンザウイルス感染症

（効能又は効果に関連する使用上の注意）

「A型インフルエンザウイルス感染症」に本剤を用いる場合

- 本剤は、医師が特に必要と判断した場合にのみ投与すること。例えば、以下の場合に投与を考慮することが望ましい。A型インフルエンザウイルス感染症に罹患した場合に、症状も重く死亡率が高いと考えられる者（高齢者、免疫不全状態の患者等）及びそのような患者に接する医療従事者等。
- 本剤を治療に用いる場合は、抗ウイルス薬の投与が全てのA型インフルエンザウイルス感染症の治療に必須ではないことを踏まえ、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。
- 本剤を予防に用いる場合は、ワクチン療法を補完するものであることを考慮し、下記の場合にのみ用いること。
  - ・ワクチンの入手が困難な場合
  - ・ワクチン接種が禁忌の場合
  - ・ワクチン接種後抗体を獲得するまでの期間
- 本剤はA型以外のインフルエンザウイルス感染症には効果がない。

\*\*【用法及び用量】

パーキンソン症候群の場合

通常、成人にはアマンタジン塩酸塩として初期量 1日100mgを1～2回に分割経口投与し、1週間後に維持量として1日200mgを2回に分割経口投与する。

なお、症状、年齢に応じて適宜増減できるが、1日300mg 3回分割経口投与までとする。

脳梗塞後遺症の場合

通常、成人にはアマンタジン塩酸塩として1日100～150mgを2～3回に分割経口投与する。

なお、症状、年齢に応じて適宜増減する。



### A型インフルエンザウイルス感染症の場合

通常、成人にはアマンタジン塩酸塩として1日100mgを1～2回に分割経口投与する。

なお、症状、年齢に応じて適宜増減する。ただし、高齢者及び腎障害のある患者では投与量の上限を1日100mgとすること。

(用法及び用量に関連する使用上の注意)

- \* 1. 本剤は大部分が未変化体として尿中に排泄されるため、腎機能が低下している患者では、血漿中濃度が高くなり、意識障害、精神症状、痙攣、ミオクロヌス等の副作用が発現することがあるので、腎機能の程度に応じて投与間隔を延長するなど、慎重に投与すること。〔禁忌〕、「1. 慎重投与」、「4. 副作用」、「薬物動態」の項参照

(参考)クレアチンクリアランスと投与間隔の日安

クレアチンクリアランス (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	投与間隔 (100mg/回)
>75	12時間
35～75	1日
25～35	2日
15～25	3日

注) 上記は外国人における試験に基づく日安であり、本剤の国内で承認されている用法及び用量とは異なる。

- 2. 「脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下の改善」に本剤を投与する場合、投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定するが、投与12週で効果が認められない場合には投与を中止すること。
- 3. 「A型インフルエンザウイルス感染症」に本剤を投与する場合
  - (1) 発症後に用いる場合  
発症後は可能な限り速やかに投与を開始すること(発症後48時間以降に開始しても十分な効果が得られないとされている)。また、耐性ウイルスの発現を防ぐため、必要最小限の期間(最長でも1週間)の投与にとどめること。
  - (2) ワクチンの入手が困難な場合又はワクチン接種が禁忌の場合  
地域又は施設において流行の徴候があらわれたと判断された後、速やかに投与を開始し、流行の終息後は速やかに投与を中止すること。
  - (3) ワクチン接種後抗体を獲得するまでの期間に投与する場合  
抗体獲得までの期間は通常10日以上とされるが、抗体獲得後は速やかに投与を中止すること。
  - (4) 小児に対する用法及び用量は確立していないので、小児に投与する場合は医師の判断において患者の状態を十分に観察した上で、用法及び用量を決定すること。〔7. 小児等への投与〕の項参照

### 【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)
  - (1) 心血管疾患(うっ血性心疾患等)又は末梢性浮腫のある患者〔副作用として下肢浮腫が発現することがあり、心血管疾患や浮腫を悪化させるおそれがある。〕
  - \* (2) 腎障害のある患者〔本剤は大部分が未変化体として尿中に排泄されるので、蓄積による副作用を避けるため用量の調節に十分注意すること。〕〔禁忌〕、(用法及び用量に関連する使用上の注意)、〔薬物動態〕の項参照
  - (3) 肝障害のある患者〔副作用として肝障害が報告されているため、肝機能検査値に注意すること。〕
  - (4) 低血圧を呈する患者〔めまい・立ちくらみ等があらわれやすい。〕
  - (5) 精神疾患のある患者〔幻覚、妄想、錯乱、悪夢等の精神症状が増悪するおそれがある。〕〔警告〕の項参照
  - (6) 高齢者〔5. 高齢者への投与〕の項参照
- 2. 重要な基本的注意
  - (1) めまい、ふらつき、立ちくらみがあらわれることがあるので、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないよう注意すること。
  - (2) 本剤増量により特に中枢神経系の副作用(睡眠障害、幻覚

等)の発現頻度が高くなる傾向があるので注意すること。〔4. 副作用(2)〕の項参照

- (3) 本剤により悪性症候群(Syndrome malin)があらわれることがあるので注意すること。〔4. 副作用(1)〕の項参照

### 3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗パーキンソン剤 レボドパ等 抗コリン剤 中枢興奮剤 メタンフェタミン等 食欲抑制剤 マジンドール	幻覚、睡眠障害等の副作用が増強されることがあるので用量に注意すること。	いずれも中枢神経系刺激作用を有するため。
チアジド系利尿剤	本剤の作用が増強されとの報告があるので用量に注意すること。	本剤の腎排泄が低下し血中濃度の上昇を起すため。

### 4. 副作用

脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下等の改善における副作用調査

総症例6,813例中396例(5.8%)に760件の副作用が認められ、器官別の発現頻度は、消化器系78件(1.1%)、精神/神経系201件(3.0%)/78件(1.1%)、皮膚15件(0.2%)、全身症状9件(0.1%)、泌尿器系20件(0.3%)、心・血管系9件(0.1%)等であった。

投与量別(1日平均投与量)副作用発現頻度は150mg以下5,511例中271例(4.9%)、151mg以上841例中105例(12.5%)であった。(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

パーキンソン症候群における副作用調査

総症例2,278例中534例(23.4%)に559件の副作用が認められ、器官別の発現頻度は、消化器系292件(12.8%)、精神神経系370件(16.2%)、皮膚23件(1.0%)、全身症状71件(3.1%)、泌尿器系7件(0.3%)、心・血管系22件(1.0%)、筋骨格系4件(0.2%)、呼吸器系2件(0.1%)、感覚器系11件(0.5%)、その他33件(1.4%)であった。

(承認時まで及び新開発医薬品の副作用頻度のまとめの集計)

A型インフルエンザウイルス感染症における副作用調査

総症例数3,084例中74例(2.4%)に112件の副作用が認められ、器官別の発現頻度は、消化器障害27例(0.9%)、中枢・末梢神経系障害21例(0.7%)、精神障害21例(0.7%)、肝臓・胆管系障害6例(0.2%)、一般的全身障害4例(0.1%)、泌尿器系障害3例(0.1%)等であった。

(再審査終了時までの集計)

### (1) 重大な副作用(頻度不明)

- 1) 悪性症候群(Syndrome malin) : 急激な減量又は中止により、高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、ショック症状等があらわれることがあるので、このような場合には再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK(CPK)の上昇がみられることが多く、またミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。  
なお、投与継続中にも同様の症状があらわれることがある。
- 2) 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) : 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)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。
- 3) 視力低下を伴うびまん性表在性角膜炎、角膜上皮浮腫様症状 : 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。
- 4) 心不全 : 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) 肝機能障害 : AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP上昇等の肝機能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。