

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

公知申請への該当性に係る報告書（案）

オセルタミビルリン酸塩

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症（新生児、乳児）

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：オセルタミビルリン酸塩	
	販売名：タミフルドライシロップ 3%	
	会社名：中外製薬株式会社	
要望者名	一般社団法人 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 （現：一般社団法人 日本新生児成育医学会）	
要望内容	効能・効果	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症（新生児、乳児）
	用法・用量	新生児、乳児 通常、オセルタミビルとして 1 回 3 mg/kg（ドライシロップ剤として 100 mg/kg）を 1 日 2 回、5 日間、用時懸濁して経口投与する。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

（1）適応疾病の重篤性についての該当性

小児において、インフルエンザウイルス感染による致死的な合併症（肺炎、脳症等）が認められることから、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）は、医療上の必要性の評価の基準「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると判断した。

（2）医療上の有用性についての該当性

本邦で小児における適応を有するインフルエンザウイルス感染症の治療薬として、タミフルドライシロップ 3%（以下、「本剤」）のほかに吸入剤及び注射剤が承認されているが、1 歳未満の小児に吸入剤を適切に使用することは困難である。また、注射剤は経口剤が投与できない重症小児には有用と考えられるものの、軽症である場合、感染症が重篤化しないよう発症初期に経口剤が投与される場合があることも想定されるため、経口剤である本剤は医療現

場において必要性があると考えられる。

本邦では、本剤はインフルエンザウイルス感染症の治療に対して、1 歳以上の小児における用法・用量が承認されている（用法・用量は、オセルタミビルとして1 回 2 mg/kg を1 日 2 回、5 日間投与）。1 歳未満については、本邦での承認はないが、2012 年 12 月に米国で承認（オセルタミビルとして1 回 3 mg/kg を1 日 2 回、5 日間投与）されており、米国疾病対策センター（Centers for Disease Control and Prevention : CDC）のガイドラインでは1 歳未満を含む小児への使用が推奨されている。インフルエンザウイルス感染症の治療において、国内外の医療環境に大きな違いはないと考えられること、本剤の薬物動態についても、1 歳未満の小児及び新生児における国内臨床試験成績はないものの、1 歳以上の小児では明らかな民族差は認められないことから、1 歳未満の小児に対しても本剤の有効性が期待できると考えられる。

以上の理由により、検討会議は、医療上の必要性の評価の基準「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」に該当すると判断した。

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

（1） 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 TAMIFLU for oral suspension ¹⁾	
効能・効果	・ 症状の発現から 2 日以内の <u>2 週齢以上の患者</u> における合併症のない急性期症状の <u>インフルエンザの治療</u> ・ 1 歳以上の患者におけるインフルエンザの予防
用法・用量	インフルエンザの治療： インフルエンザ症状の発現後、48 時間以内に治療を開始する。 13 歳以上： 75 mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与する。 <u>2 週齢以上 12 歳以下</u> ： ・ 1 歳～12 歳 以下の体重別に 5 日間経口投与する。 15 kg 以下 : 30 mg を 1 日 2 回 15.1 kg 以上 23 kg 以下 : 45 mg を 1 日 2 回 23.1 kg 以上 40 kg 以下 : 60 mg を 1 日 2 回 40.1 kg 以上 : 75 mg を 1 日 2 回 ・ <u>2 週齢以上 1 歳未満</u> <u>3 mg/kg を 1 日 2 回、5 日間経口投与する。</u> インフルエンザの予防：

	<p>インフルエンザ患者と接触後 48 時間以内又は、インフルエンザ流行時に予防投与を開始する。</p> <p>13 歳以上：</p> <p>インフルエンザ患者と接触時の予防の場合、75 mg を 1 日 1 回、最低 10 日間経口投与する。インフルエンザ流行時の予防の場合、75 mg を 1 日 1 回、最長 6 週間まで経口投与できる。免疫抑制状態の患者では、最長 12 週まで継続できる。予防効果は、投与を継続する限り維持される。</p> <p>1 歳～12 歳：</p> <p>体重に応じて以下の量を経口投与する。インフルエンザ患者と接触時の場合は 10 日間、インフルエンザ流行時の場合は最長 6 週間まで継続できる。</p> <table border="0"> <tr> <td>15 kg 以下</td><td>： 30 mg を 1 日 1 回</td></tr> <tr> <td>15.1 kg 以上 23 kg 以下</td><td>： 45 mg を 1 日 1 回</td></tr> <tr> <td>23.1 kg 以上 40 kg 以下</td><td>： 60 mg を 1 日 1 回</td></tr> <tr> <td>40.1 kg 以上</td><td>： 75 mg を 1 日 1 回</td></tr> </table>	15 kg 以下	： 30 mg を 1 日 1 回	15.1 kg 以上 23 kg 以下	： 45 mg を 1 日 1 回	23.1 kg 以上 40 kg 以下	： 60 mg を 1 日 1 回	40.1 kg 以上	： 75 mg を 1 日 1 回
15 kg 以下	： 30 mg を 1 日 1 回								
15.1 kg 以上 23 kg 以下	： 45 mg を 1 日 1 回								
23.1 kg 以上 40 kg 以下	： 60 mg を 1 日 1 回								
40.1 kg 以上	： 75 mg を 1 日 1 回								
承認年月（又は米国における開発の有無）	2 週齢以上 1 歳未満の小児における適応：2012 年 12 月								
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> ・ 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。 								
2) 英国：Tamiflu 6 mg/mL powder for oral suspension ²⁾									
効能・効果	<p>治療：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ インフルエンザ流行時の当該地域における、成人及び<u>正期産の新生児を含む小児のインフルエンザ症状の治療</u> <p>インフルエンザの初期症状発現後、2 日以内に治療開始する場合に有効性が示されている。</p> <p>予防：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ インフルエンザ流行時の当該地域における、インフルエンザ患者と接触した、成人及び 1 歳以上の小児での予防 ・ インフルエンザ予防におけるタミフルの適切な使用は、それぞれ予防を必要とする状況や集団に応じて、個別に決定する。例外的な場合（流行ウイルス株とワクチンのウイルス株が一致していない場合、パンデミックが発生した場合等）、成人及び 1 歳以上の小児では、 								

	<p>インフルエンザ流行時の予防に使用することができる。</p> <p>・ パンデミックインフルエンザが発生した場合には、1 歳未満の小児において、インフルエンザ患者と接触後の予防の適応がある。</p>																												
用法・用量	<p>治療：</p> <p>インフルエンザ症状の発現後、2 日以内に、可能な限り早期に投与を開始する。</p> <p><13 歳以上></p> <p>75 mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与する。</p> <p><1 歳～12 歳></p> <p>体重に応じて以下の量を 5 日間経口投与する。</p> <p>10 kg 以上 15 kg 未満：30 mg を 1 日 2 回</p> <p>15 kg 以上 23 kg 未満：45 mg を 1 日 2 回</p> <p>23 kg 以上 40 kg 未満：60 mg を 1 日 2 回</p> <p>40 kg 以上：75 mg を 1 日 2 回</p> <p><0～12 カ月齢></p> <p><u>下表に従い、3 mg/kg を 1 日 2 回、5 日間投与する。本用量は薬物動態及び安全性のデータに基づき設定されたものであり、1 歳以上の小児及び成人において安全性に問題がなく有効性が期待される血漿中濃度が得られることが期待される。</u></p> <table><tr><th>体重</th><th>推奨用量</th><th>体重</th><th>推奨用量</th></tr><tr><td>3 kg</td><td>9 mg、1 日 2 回</td><td>6 kg</td><td>18 mg、1 日 2 回</td></tr><tr><td>3.5 kg</td><td>10.5 mg、1 日 2 回</td><td>6 kg 超、7 kg 以下</td><td>21 mg、1 日 2 回</td></tr><tr><td>4 kg</td><td>12 mg、1 日 2 回</td><td>7 kg 超、8 kg 以下</td><td>24 mg、1 日 2 回</td></tr><tr><td>4.5 kg</td><td>13.5 mg、1 日 2 回</td><td>8 kg 超、9 kg 以下</td><td>27 mg、1 日 2 回</td></tr><tr><td>5 kg</td><td>15 mg、1 日 2 回</td><td>9 kg 超、10 kg 以下</td><td>30 mg、1 日 2 回</td></tr><tr><td>5.5 kg</td><td>16.5 mg、1 日 2 回</td><td></td><td></td></tr></table> <p>*本表は 0～12 カ月齢の小児の体重を網羅するものではない</p> <p><u>早産児（例 在胎期間：36 週未満）ではこれらの用法を推奨しない。生理的な機能が未成熟なため、異なる用量が必要とされる可能性があり、データが不十分である。</u></p> <p>予防：</p> <p>インフルエンザ患者と接触時の予防：</p> <p><13 歳以上></p> <p>75 mg を 1 日 1 回、10 日間経口投与する。インフルエンザ患者と接触後 2 日以内に可能な限り早期に投与を開始する。</p> <p><1 歳～12 歳></p> <p>体重に応じて以下の量を 10 日間経口投与する。インフルエンザ患</p>	体重	推奨用量	体重	推奨用量	3 kg	9 mg、1 日 2 回	6 kg	18 mg、1 日 2 回	3.5 kg	10.5 mg、1 日 2 回	6 kg 超、7 kg 以下	21 mg、1 日 2 回	4 kg	12 mg、1 日 2 回	7 kg 超、8 kg 以下	24 mg、1 日 2 回	4.5 kg	13.5 mg、1 日 2 回	8 kg 超、9 kg 以下	27 mg、1 日 2 回	5 kg	15 mg、1 日 2 回	9 kg 超、10 kg 以下	30 mg、1 日 2 回	5.5 kg	16.5 mg、1 日 2 回		
体重	推奨用量	体重	推奨用量																										
3 kg	9 mg、1 日 2 回	6 kg	18 mg、1 日 2 回																										
3.5 kg	10.5 mg、1 日 2 回	6 kg 超、7 kg 以下	21 mg、1 日 2 回																										
4 kg	12 mg、1 日 2 回	7 kg 超、8 kg 以下	24 mg、1 日 2 回																										
4.5 kg	13.5 mg、1 日 2 回	8 kg 超、9 kg 以下	27 mg、1 日 2 回																										
5 kg	15 mg、1 日 2 回	9 kg 超、10 kg 以下	30 mg、1 日 2 回																										
5.5 kg	16.5 mg、1 日 2 回																												

	<p>者と接触後 2 日以内に投与を開始する。</p> <p>10 kg 以上 15 kg 未満 : 30 mg を 1 日 1 回</p> <p>15 kg 以上 23 kg 未満 : 45 mg を 1 日 1 回</p> <p>23 kg 以上 40 kg 未満 : 60 mg を 1 日 1 回</p> <p>40 kg 以上 : 75 mg を 1 日 1 回</p> <p><0～12 カ月齢></p> <p>12 カ月齢未満の小児における、予防用量は治療用量 1 日用量の半分とする。本用量は、1 歳以上の小児及び成人における臨床データに基づいており、1 歳以上の小児及び成人では治療用量の半量で予防効果が示されている。</p> <table><tr><th>体重</th><th>推奨用量</th><th>体重</th><th>推奨用量</th></tr><tr><td>3 kg</td><td>9 mg、1 日 1 回</td><td>6 kg</td><td>18 mg、1 日 1 回</td></tr><tr><td>3.5 kg</td><td>10.5 mg、1 日 1 回</td><td>6 kg 超、7 kg 以下</td><td>21 mg、1 日 1 回</td></tr><tr><td>4 kg</td><td>12 mg、1 日 1 回</td><td>7 kg 超、8 kg 以下</td><td>24 mg、1 日 1 回</td></tr><tr><td>4.5 kg</td><td>13.5 mg、1 日 1 回</td><td>8 kg 超、9 kg 以下</td><td>27 mg、1 日 1 回</td></tr><tr><td>5 kg</td><td>15 mg、1 日 1 回</td><td>9 kg 超、10 kg 以下</td><td>30 mg、1 日 1 回</td></tr><tr><td>5.5 kg</td><td>16.5 mg、1 日 1 回</td><td></td><td></td></tr></table> <p>*本表は 0～12 カ月齢の小児の体重を網羅するものではない</p> <p>早産児（例 在胎期間：36 週未満）ではこれらの用法を推奨しない。生理的な機能が未成熟なため、異なる用量が必要とされる可能性があり、データが不十分である。</p> <p>インフルエンザ流行地域における予防：</p> <p>インフルエンザ流行時の当該地域における予防については、12 歳以下の小児で検討されていない。13 歳以上のインフルエンザの流行地域における予防用量は 75 mg を 1 日 1 回、最長 6 週間までの投与である。</p>	体重	推奨用量	体重	推奨用量	3 kg	9 mg、1 日 1 回	6 kg	18 mg、1 日 1 回	3.5 kg	10.5 mg、1 日 1 回	6 kg 超、7 kg 以下	21 mg、1 日 1 回	4 kg	12 mg、1 日 1 回	7 kg 超、8 kg 以下	24 mg、1 日 1 回	4.5 kg	13.5 mg、1 日 1 回	8 kg 超、9 kg 以下	27 mg、1 日 1 回	5 kg	15 mg、1 日 1 回	9 kg 超、10 kg 以下	30 mg、1 日 1 回	5.5 kg	16.5 mg、1 日 1 回		
体重	推奨用量	体重	推奨用量																										
3 kg	9 mg、1 日 1 回	6 kg	18 mg、1 日 1 回																										
3.5 kg	10.5 mg、1 日 1 回	6 kg 超、7 kg 以下	21 mg、1 日 1 回																										
4 kg	12 mg、1 日 1 回	7 kg 超、8 kg 以下	24 mg、1 日 1 回																										
4.5 kg	13.5 mg、1 日 1 回	8 kg 超、9 kg 以下	27 mg、1 日 1 回																										
5 kg	15 mg、1 日 1 回	9 kg 超、10 kg 以下	30 mg、1 日 1 回																										
5.5 kg	16.5 mg、1 日 1 回																												
承認年月（又は英国における開発の有無）	0 歳（ <u>正期産</u> の新生児）以上 1 歳未満の小児における適応：2015 年 5 月																												
備考	その他の小児に関する注意： ・ <u>在胎期間 36 週未満の早産児の推奨用量は確立していない。</u>																												
3）独国																													
効能・効果	英国と同じ																												
用法・用量	英国と同じ																												
承認年月（又は独国における開発の有無）	英国と同じ																												

無)									
備考	EU 中央審査方式での承認のため同上								
4) 仏国									
効能・効果	英国と同じ								
用法・用量	英国と同じ								
承認年月（又は仏国における開発の有無）	英国と同じ								
備考	EU 中央審査方式での承認のため同上								
5) 加国：TAMIFLU oseltamivir powder for oral suspension ³⁾									
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・ 症状の発現から 2 日以内の 13 歳以上における合併症のない急性期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のインフルエンザの治療 ・ インフルエンザ患者と接触した 13 歳以上におけるインフルエンザの予防 ・ インフルエンザ患者と接触した 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：</p> <p>インフルエンザ症状の発現から 2 日以内に投与を開始する。</p> <p>13 歳以上：</p> <p>75 mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与する。</p> <p>1～12 歳：</p> <p>体重に応じて以下の量を 5 日間経口投与する。</p> <table border="0"> <tr> <td>≤ 15 kg</td> <td>： 30 mg を 1 日 2 回</td> </tr> <tr> <td>> 15 kg～23 kg</td> <td>： 45 mg を 1 日 2 回</td> </tr> <tr> <td>> 23 kg～40 kg</td> <td>： 60 mg を 1 日 2 回</td> </tr> <tr> <td>> 40 kg</td> <td>： 75 mg を 1 日 2 回</td> </tr> </table> <p>インフルエンザの予防：</p> <p>インフルエンザ患者と接触後 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>13 歳以上：</p> <p>75 mg を 1 日 1 回</p> <p>1～12 歳：</p>	≤ 15 kg	： 30 mg を 1 日 2 回	> 15 kg～23 kg	： 45 mg を 1 日 2 回	> 23 kg～40 kg	： 60 mg を 1 日 2 回	> 40 kg	： 75 mg を 1 日 2 回
≤ 15 kg	： 30 mg を 1 日 2 回								
> 15 kg～23 kg	： 45 mg を 1 日 2 回								
> 23 kg～40 kg	： 60 mg を 1 日 2 回								
> 40 kg	： 75 mg を 1 日 2 回								

	<p>体重に応じて以下の量を経口投与する。</p> <p>≤15 kg : 30 mg を 1 日 1 回</p> <p>>15 kg～23 kg : 45 mg を 1 日 1 回</p> <p>>23 kg～40 kg : 60 mg を 1 日 1 回</p> <p>>40 kg : 75 mg を 1 日 1 回</p>
承認年月（又は加国における開発の有無）	1 歳未満の小児に対しては未承認（2016 年 9 月時点）
備考	
6) 豪州：TAMIFLU 6 mg/mL powder for oral suspension and capsules ⁴⁾	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> 成人及び正期産の新生児を含む小児における <u>A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療</u> <u>インフルエンザの初期症状発現後、可能な限り速やかに、遅くとも 48 時間以内に投与を開始する。</u> 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：</p> <p>インフルエンザ症状の発現日又は 2 日目までに投与を開始する。</p> <p>13 歳以上：</p> <p>75 mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与する。</p> <p>1 歳以上 13 歳未満：</p> <p>体重に応じて以下の量を 5 日間経口投与する。</p> <p>≤15 kg : 30 mg を 1 日 2 回</p> <p>>15 kg～23 kg : 45 mg を 1 日 2 回</p> <p>>23 kg～40 kg : 60 mg を 1 日 2 回</p> <p>>40 kg : 75 mg を 1 日 2 回</p> <p><u>1 歳未満：</u></p> <p><u>3 mg/kg を 1 日 2 回、5 日間経口投与する。</u></p> <p><u>早産児（例 在胎期間：36 週未満）ではこれらの用法は推奨されない。</u></p> <p>インフルエンザの予防：</p> <p>13 歳以上：</p> <p>インフルエンザ患者と接触時の予防の場合、75 mg を 1 日 1 回、10 日間経口投与する。インフルエンザ患者と接触後 2 日以内に投</p>

	<p>与を開始する。</p> <p>インフルエンザ流行時の予防の場合、75 mg を 1 日 1 回経口投与する。安全性及び有効性は、6 週間まで確認されている。予防効果は、投与を継続する限り維持される。</p> <p>1 歳以上 13 歳未満：</p> <p>体重に応じて以下の量を 10 日間経口投与する。</p> <p style="padding-left: 40px;"> ≤ 15 kg : 30 mg を 1 日 1 回 > 15 kg~ 23 kg : 45 mg を 1 日 1 回 > 23 kg~ 40 kg : 60 mg を 1 日 1 回 > 40 kg : 75 mg を 1 日 1 回 </p>
承認年月（又は豪州における開発の有無）	1 歳未満小児における適応：2015 年 10 月
備考	<p>その他の小児に関する注意：</p> <p><u>2 週齢未満の小児への本剤投与に関するデータは得られていない。2 週齢未満の小児に対しては、インフルエンザ感染症によるリスク及び全身曝露量が 2 週齢以上の小児と著しく異なる可能性は低いことを考慮した上で 3 mg/kg の用量を選択できる。</u></p>

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験 2 試験の成績並びにこれらの試験で得られたデータを用いた 1 歳未満の小児における母集団薬物動態解析及び薬物動態シミュレーションの結果の概略は、以下のとおりである。

【CASG114 試験】

*本試験は米国アレルギー・感染症研究所の共同研究グループ主導で実施された臨床試験であるが、米国における承認申請資料として提出された。

(1) 試験計画の概略

試験の標題	インフルエンザに感染した生後 24 カ月未満の小児におけるオセルタミビルの薬物動態／薬力学と安全性の評価
試験のフェーズ	第 I / II 相
試験実施施設	米国 16 施設
公表の有無	Kimberlin DW et al. Oseltamivir pharmacokinetics, dosing, and resistance among children aged < 2 years with influenza. J Infect Dis 2013; 207: 709-20. ⁵⁾
試験期間	2006 年 11 月～2010 年 3 月
目的	【主目的】

	<p>生後 24 カ月齢未満のインフルエンザウイルス感染児における、プロドラッグであるオセルタミビルの活性代謝物であるオセルタミビルカルボキシレートの薬物動態の検討。</p> <p>【副次目的】</p> <ul style="list-style-type: none">・オセルタミビル投与時の有害事象発現状況及び精神神経系関連事象発現状況の検討・薬物動態に応じたインフルエンザウイルスのクリアランスの定量的な検討																								
試験方法	非盲検非対照試験																								
投与期間及び用法・用量	<p>用法・用量は 12～23 カ月齢の小児（コホートⅠ）には海外承認用量である 30 mg/body を 1 日 2 回（以下、「BID」）経口投与と設定された。また、0～11 カ月齢の小児（コホートⅡ～Ⅴ）には、標準体重が 10 kg である 12 カ月齢の小児に対する海外承認用量が 30 mg/body BID であることから、オセルタミビル 3.0 mg/kg BID 経口投与と設定され、投与期間は 5 日間と設定された。なお、各コホートに登録された最初の 9 例において、本試験開始時に設定された活性体の AUC_{0-12} の目標値の範囲（2,660～7,700 ng・h/mL）*を満たさない被験者が 3 例以上認められた場合には、以降の症例からは比例計算により算出した新用量を投与することが計画された。</p> <p>コホートⅠ及びコホートⅡにおいて、それぞれ 30 mg/body BID 及び 3.0 mg/kg BID 投与時の AUC_{0-12} が目標範囲の下限値を下回る被験者が 6/10 例及び 3/6 例認められたことから、コホートⅠ及びⅡの用法・用量はそれぞれ 3.5 mg/kg BID に変更された。</p> <p>各コホートの月齢区分及び投与量を以下に示す。</p> <table><tr><th>コホート</th><th>月齢</th><th>用法・用量</th></tr><tr><td>Ⅰ（開始時）</td><td>12～23 カ月</td><td>30 mg/body BID</td></tr><tr><td>Ⅰ（変更後）</td><td>12～23 カ月</td><td>3.5 mg/kg BID</td></tr><tr><td>Ⅱ（開始時）</td><td>9～11 カ月</td><td>3.0 mg/kg BID</td></tr><tr><td>Ⅱ（変更後）</td><td>9～11 カ月</td><td>3.5 mg/kg BID</td></tr><tr><td>Ⅲ</td><td>6～8 カ月</td><td>3.0 mg/kg BID</td></tr><tr><td>Ⅳ</td><td>3～5 カ月</td><td>3.0 mg/kg BID</td></tr><tr><td>Ⅴ</td><td>0～2 カ月</td><td>3.0 mg/kg BID</td></tr></table> <p>*インフルエンザ感染児における有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的とした第Ⅲ相試験（WV15758 試験）、健康小児を対象としてオセルタミビルの安全性及び薬物動態を検討することを目的とした第Ⅰ相試験（PP16351 試験及び NP15826 試験）の 3 試験のデータを用いて、米国における標準体重（10 kg）の 1 歳小児にオセルタミビル 3 mg/kg 投与した際の活性体の AUC_{0-12}（推定値）は 3800 ng・h/mL と算出され、この値（目標値）と成人にオセルタミビル 150 mg 投与した際の活性体の AUC_{0-12} の平均値（5,500 ng・h/mL）並びに小児及び成人における AUC_{0-12} の標準偏差（1,140 ng・h/mL 及び 1,100 ng・h/mL）を考慮し、本試験における活性体の AUC_{0-12} の目標値は 2,660～7,700 ng・h/mL と設定された。</p>	コホート	月齢	用法・用量	Ⅰ（開始時）	12～23 カ月	30 mg/body BID	Ⅰ（変更後）	12～23 カ月	3.5 mg/kg BID	Ⅱ（開始時）	9～11 カ月	3.0 mg/kg BID	Ⅱ（変更後）	9～11 カ月	3.5 mg/kg BID	Ⅲ	6～8 カ月	3.0 mg/kg BID	Ⅳ	3～5 カ月	3.0 mg/kg BID	Ⅴ	0～2 カ月	3.0 mg/kg BID
コホート	月齢	用法・用量																							
Ⅰ（開始時）	12～23 カ月	30 mg/body BID																							
Ⅰ（変更後）	12～23 カ月	3.5 mg/kg BID																							
Ⅱ（開始時）	9～11 カ月	3.0 mg/kg BID																							
Ⅱ（変更後）	9～11 カ月	3.5 mg/kg BID																							
Ⅲ	6～8 カ月	3.0 mg/kg BID																							
Ⅳ	3～5 カ月	3.0 mg/kg BID																							
Ⅴ	0～2 カ月	3.0 mg/kg BID																							
被験者数	87 例																								
選択・除外基準	<p>【選択基準】</p> <p>登録前 96 時間以内にインフルエンザウイルス培養又は迅速診断検査</p>																								

	<p>でインフルエンザと診断され、インフルエンザ症状発現期間が 96 時間未満の小児。</p> <p>【除外基準】</p> <p>経口投与の障害となる嘔吐やそれに準ずる病態、免疫不全、腎機能障害、肝機能障害、経口薬の吸収障害を来す消化器症状、強心剤の服用、痙攣の既往、中枢神経系の先天性疾患等を有する小児。</p>
評価項目	<p>【薬物動態】</p> <p>薬物動態の検討</p> <p>【薬力学】</p> <p>インフルエンザウイルスのクリアランス</p> <p>【安全性】</p> <p>有害事象、精神神経系関連事象の発現状況等</p>

(2) 結果の要約

1) 薬物動態

各コホートにおける AUC_{0-12} は下表のとおりであった。

表 1 活性体の AUC_{0-12}

コホート	I (開始時)	I (変更後)	II (開始時)	II (変更後)	III	IV	V
例数	10	3	6	7	22	10	19
AUC_{0-12} (ng・h/mL)	2,737 ± 1,107 (1,073-4,949)	3,266 ± 1,225 (2,149-4,577)	3,709 ± 1,664 (2,277-6,487)	4,740 ± 1,398 (3,146-7,171)	4,218 ± 1,433 (1,759-7,958)	4,806 ± 1,376 (3,497-7,028)	5,159 ± 2,494 (873-10,241)

平均値±標準偏差 (範囲)

コホート I (開始時) と I (変更後) 以外の各コホートにおいて、活性体の AUC_{0-12} は、事前に設定された目標値 (3,800 ng・h/mL) と同程度又はそれ以上であった。コホート V の 19 例のうち、活性体の AUC_{0-12} の目標値の上限値 (7,700 ng・h/mL) を超えた被験者は 3 例、下限値 (2,600 ng・h/mL) 未満の被験者は 3 例認められた。

2) 薬力学

各コホートの被験薬投与開始日、3 日目、5 日目及び 10 日目におけるインフルエンザウイルス量は下表のとおりであった。いずれのコホート及び測定時点においても、インフルエンザウイルスの RNA 量は 50 copies/mL 未満であったため、インフルエンザウイルスのクリアランスと薬物動態パラメータとの関連は検討できなかった。

表 2 被験薬投与開始後のインフルエンザウイルス RNA 量 (Log₁₀ copies/mL)

	コホート						
	I (開始時)	I (変更後)	II (開始時)	II (変更後)	III	IV	V
1 日目	5.14 (0-6.59) 12 例	6.67 (0-7.03) 3 例	4.97 (0-6.41) 7 例	4.98 (0-6.97) 7 例	4.56 (0-7.01) 24 例	4.57 (0-6.35) 10 例	4.79 (0-6.94) 23 例
3 日目	3.11 (0-5.90) 10 例	5.12 (0-5.14) 3 例	3.20 (0-4.50) 6 例	3.60 (0-4.16) 7 例	3.32 (0-5.17) 24 例	3.68 (0-6.51) 10 例	3.76 (0-5.79) 22 例
5 日目	2.59 (0-4.47) 12 例	4.22 (0-6.27) 3 例	0 (0-5.72) 7 例	0 (0-4.24) 7 例	0 (0-6.09) 23 例	0 (0-3.95) 10 例	2.91 (0-6.23) 21 例

10 日目	0 (0-3.76) 11 例	0 (0-0) 3 例	0 (0-0) 7 例	0 (0-0) 7 例	0 (0-2.63) 22 例	0 (0-0) 9 例	0 (0-3.38) 20 例
-------	-----------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-----------------------	-------------------	-----------------------

中央値（範囲）

3) 安全性

有害事象は 62.1%（54/87 例）に認められ、器官別大分類別の主な事象は「感染症および寄生虫症」31 例、「皮膚および皮下組織障害」24 例、「胃腸障害 23 例」（重複含む）であった。重篤な有害事象は 8 例に認められ、内訳はインフルエンザ 2 例、肺炎、過敏症、酸素飽和度低下、ウイルス性上気道感染、発熱及び呼吸窮迫各 1 例であった。過敏症（コホートⅡ（開始時））を除き、被験薬との関連は否定された。重篤な有害事象の転帰はいずれも回復であった。また、死亡は認められなかった。

精神神経系関連事象は 2 例〔振戦（コホートⅠ（変更後））及び嗜眠（コホートⅢ）各 1 例〕認められたが、いずれも被験薬との関連は否定された。

また、投与開始 10 日目に Glasgow Coma Scale を用いて神経学的評価が行われた被験者では、スコア 15（意識清明）は 79/80 例、スコア 14（軽度）は 1/80 例であった。

【WP22849 試験】

(1) 試験計画の概略

試験の標題	インフルエンザに感染した生後 12 カ月未満の小児におけるオセルタミビルの薬物動態／薬力学と安全性の評価
試験のフェーズ	第Ⅰ相
試験実施施設	スペイン、イタリア、ドイツ、フランス、ベルギー、ポーランド 11 施設
公表の有無	EU clinical trial register [Internet]. ⁶⁾
試験期間	2011 年 1 月～2012 年 4 月
目的	<p>【主目的】</p> <p>生後 12 カ月未満の小児におけるオセルタミビル及びその活性代謝物であるオセルタミビルカルボキシレート薬の薬物動態の検討</p> <p>【副次目的】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ オセルタミビル投与中の有害事象発現状況の検討 ・ インフルエンザウイルスのクリアランスの定量的な検討 ・ オセルタミビル耐性ウイルス発現状況の検討 ・ 他の薬力学的パラメータ（発熱期間等）の検討
試験方法	非盲検非対照試験

投与期間及び用法・用量	以下の日齢区分別の用法・用量で5日間経口投与することと設定された。 <table><tr><td>コホート</td><td>日齢</td><td>用法・用量</td></tr><tr><td>I</td><td>91～365日未満</td><td>3.0 mg/kg BID</td></tr><tr><td>II</td><td>31～90日</td><td>2.5 mg/kg BID</td></tr><tr><td>III</td><td>0～30日</td><td>2.0 mg/kg BID</td></tr></table>	コホート	日齢	用法・用量	I	91～365日未満	3.0 mg/kg BID	II	31～90日	2.5 mg/kg BID	III	0～30日	2.0 mg/kg BID
コホート	日齢	用法・用量											
I	91～365日未満	3.0 mg/kg BID											
II	31～90日	2.5 mg/kg BID											
III	0～30日	2.0 mg/kg BID											
被験者数	65例(2010～2011年インフルエンザ流行シーズン:54例、2011～2012年インフルエンザ流行シーズン:11例)												
選択・除外基準	初回投与前96時間以内にPCR又は迅速診断検査でインフルエンザと診断され、インフルエンザ症状発現から被験薬投与開始まで96時間以内の生後12カ月未満の小児。												
評価項目	【薬物動態】 オセルタミビル及び活性代謝物オセルタミビルカルボキシレート の薬物動態 【安全性】 有害事象の発現状況等												

(2) 結果の要約

1) 薬物動態

オセルタミビル及び活性体の各コホートにおける C_{max} 及び AUC_{0-12} は下表のとおりであった。

表3 オセルタミビル及び活性体の各コホートにおける C_{max} 及び AUC_{0-12}

コホート	C_{max} (ng/mL)		AUC_{0-12} (h・ng/mL)	
	オセルタミビル	活性体	オセルタミビル	活性体
I 3.0 mg/kg	80.8 (40)	464 (40)	277 (37)	4,990 (18)
II 2.5 mg/kg	62.5 (20)	530 (20)	194 (17)	4,920 (11)
III 2 mg/kg	25.2 (5)	501 (5)	142 (4)	3760, 4800 (2) *

幾何平均 (例数)

*: 3/5例で消失速度定数が推定できなかったため、 AUC_{0-12} の幾何平均は算出されなかった。なお、表中の数値は消失速度定数が推定された2例の個別値。

2) 薬力学

インフルエンザウイルス感染が確認された被験者65例を対象として、インフルエンザウイルスのクリアランスと解熱の関係が探索的に検討された。

Day 6 (被験薬投与終了の翌日) には、34/57例でインフルエンザウイルスが検出下限未満、Day 11では全被験者で検出下限未満であった。インフルエンザウイルスのクリアランス (中央値) は、いずれのコホートでも5日であった。

Day 3には52/58例の被験者で解熱 (定義: 腋窩温が37℃以下となった状態が21.5時間持続) が認められ、Day 10には全被験者で解熱が確認された。

3) 安全性

初回投与から最終投与3日後までに有害事象は49.2 % (32/65 例) に認められ、コホート別の内訳は、Ⅰ、Ⅱ及びⅢでそれぞれ42.5% (17/40 例)、65.0% (13/20 例) 及び40.0% (2/5 例) であった。主な有害事象は、嘔吐11 例、下痢5 例、吐き戻し、RS ウイルス細気管支炎、発熱及び結膜炎各3 例であった。被験薬との関連が否定されなかった有害事象は7 例(嘔吐4 例、ノロウイルス性胃腸炎、発熱及び易刺激性各1 例) であり、いずれも転帰は回復であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は6 例に認められ、発現時期は被験薬投与期間中4 例(RS ウイルス細気管支炎2 例、下痢1 例、眼窩蜂巣炎1 例)、被験薬投与終了後(Day 30 まで) 4 例(発熱2 例、発疹及び心室中隔欠損症各1 例(被験薬投与期間発現例との重複含む)) であった。重篤な有害事象は、いずれも被験薬との関連性は否定され、転帰はいずれも回復であった。

中止に至った有害事象は認められなかった。また、精神神経系関連事象は認められなかった。

【母集団薬物動態解析及びPK シミュレーション⁷⁾】

(1) 母集団薬物動態解析

上記2 試験(CASG114 試験及びWP22849 試験) から得られた1 歳未満の小児の薬物動態データ(133 例、オセルタミビル: 604 時点、活性体: 648 時点) を用いて母集団薬物動態解析が実施された。オセルタミビルの最終モデルは2-コンパートメントモデル、活性体の最終モデルは1-コンパートメントモデルで記述された。オセルタミビルのクリアランス及び分布容積、並びに活性体のクリアランス及び分布容積に対して、いずれも体重のアロメトリー式が共変量として選択された。

(2) PK シミュレーション

母集団薬物動態モデルを用いて、0～1、1～3、3～6、6～9 及び9～12 カ月齢児にそれぞれオセルタミビル2.0、2.5、3.0 及び3.5 mg/kg を投与した際のPK シミュレーションが実施された。また、シミュレーションによって得られたAUC(推定値) と1～2 歳の小児にオセルタミビル30 mg/body 投与時のAUC が比較検討された。なお、以下の理由から、0～5 歳の小児を対象としたPP16351 試験のPK データを、1 歳未満の小児の比較対照とすることとされた。

- ・ PP16351 試験(オセルタミビル30 mg 投与) において、1～2 歳児におけるAUC(平均値; 3,905 h・ng/mL) は、成人で有効性及び安全性が確認されている投与量(75 mg～150 mg) におけるAUC の範囲内(2,700 h・ng/mL～5,500 h・ng/mL) であったこと
- ・ WV15758 試験及びNP15826 試験(1～2 歳児にオセルタミビル2 mg/kg 投与) において、インフルエンザウイルスの耐性化が認められたが、PP16351 試験では、インフルエンザウイルスの耐性化は確認されなかったこと

安全性は、1 歳未満の小児に対する 3 mg/kg 投与時の AUC 及び C_{\max} （推定値）と、幼若動物を用いた毒性試験で確認された無毒性量（NOAEL）における AUC 及び C_{\max} とを比較検討することが計画された。

(3) シミュレーション結果（有効性）

0～1、1～3、3～6、6～9 及び 9～12 カ月の各 5 つのコホートに、2.0、2.5、3.0 及び 3.5 mg/kg 投与した際の活性体の AUC のシミュレーション結果を図 1～4 に示した。

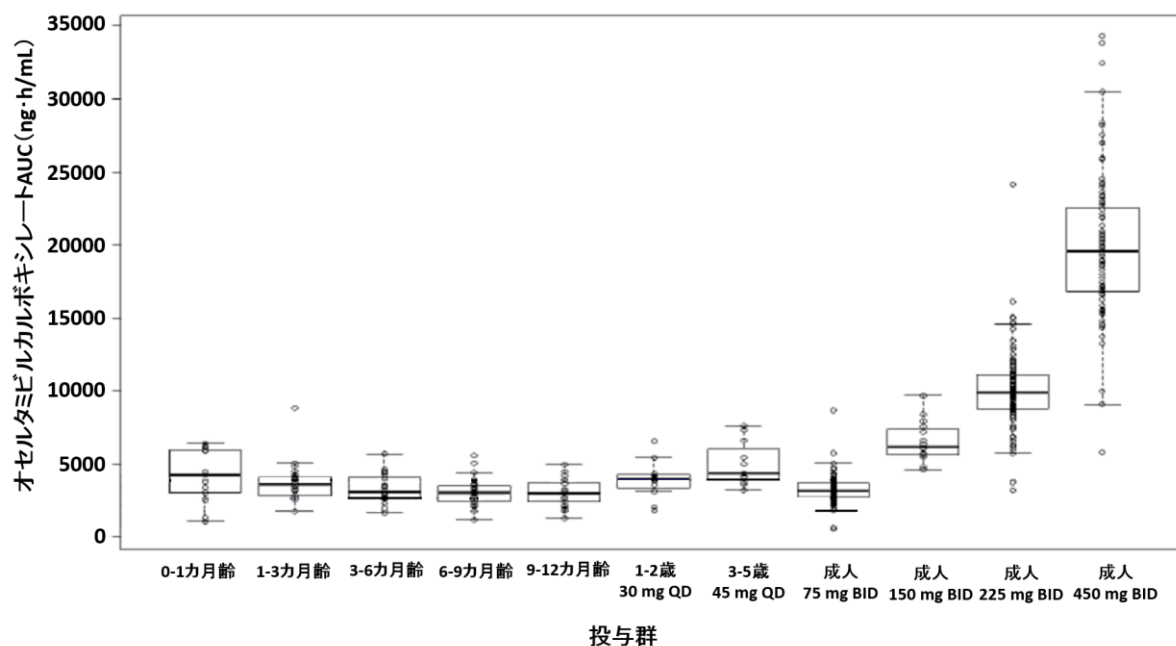


図 1 2.0 mg/kg BID 投与時の活性体の AUC

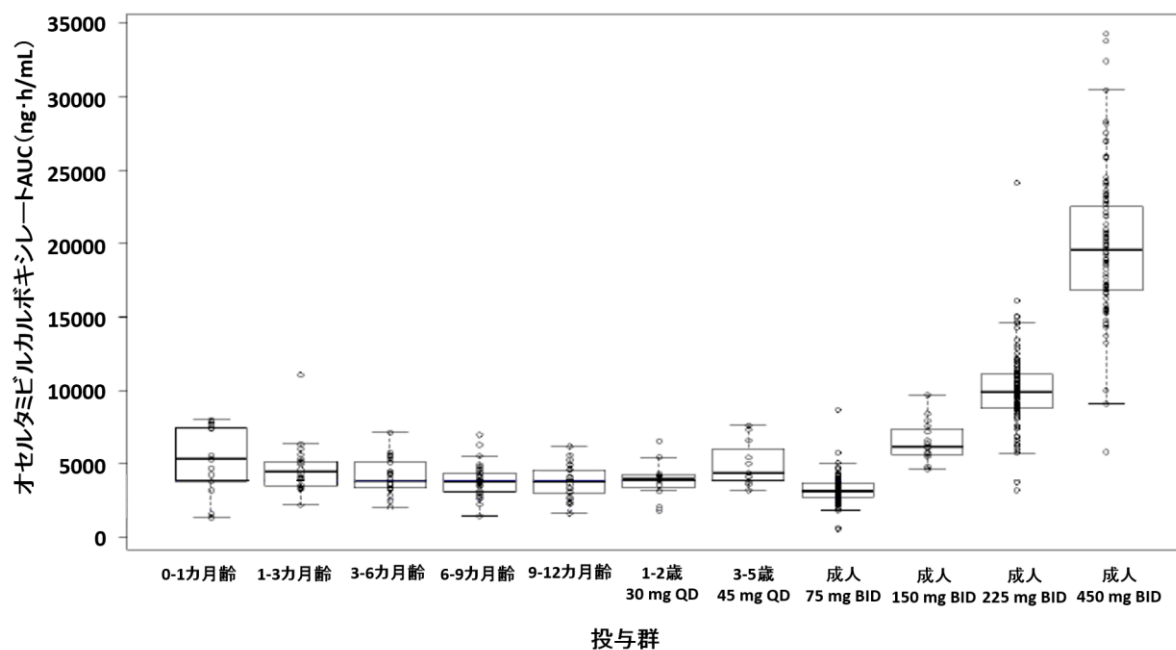


図 2 2.5 mg/kg BID 投与時の活性体の AUC

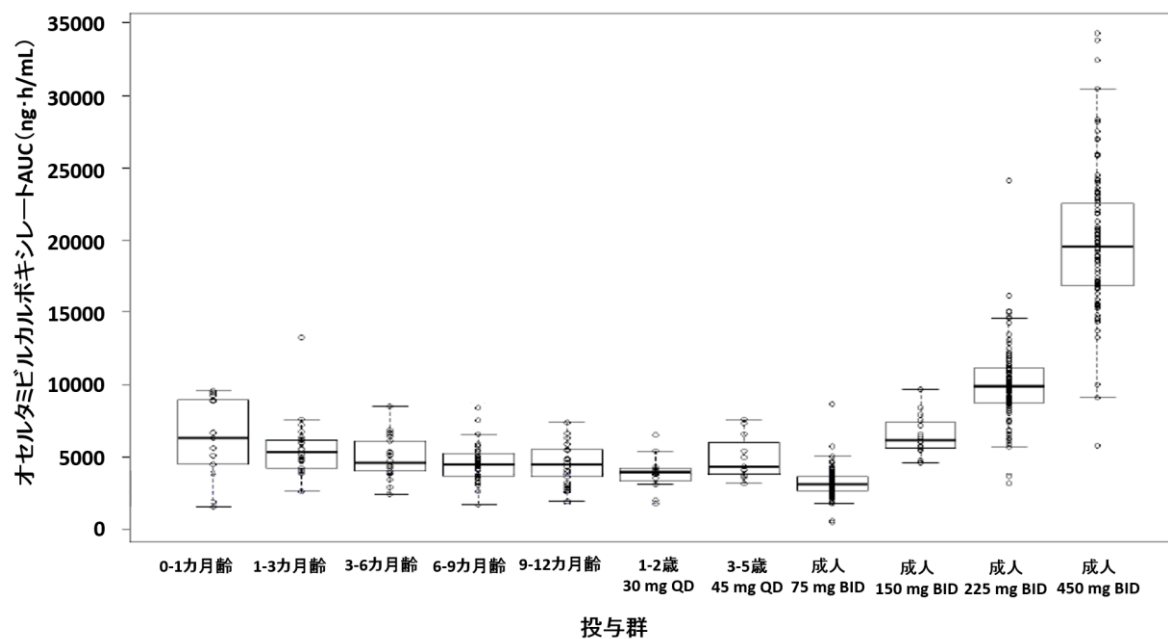


図3 3.0 mg/kg BID 投与時の活性体の AUC

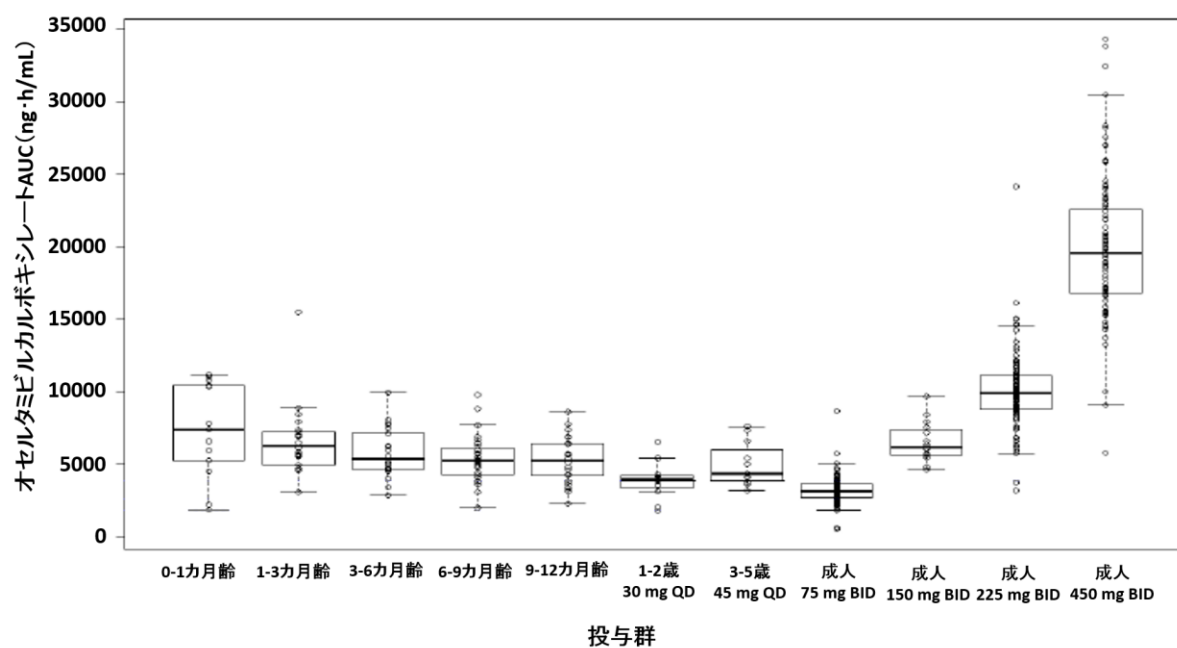


図4 3.5 mg/kg BID 投与時の活性体の AUC

1～3、3～6、6～9 及び 9～12 カ月齢児における 2.0 mg/kg 投与時の AUC (中央値) は、3,905 ng·h/mL 以下であった。また、3～6、6～9 及び 9～12 カ月齢児における 2.5 mg/kg 投与時の AUC (中央値) は、3,905 ng·h/mL 以下であった。

0～1 カ月齢のコホートにおいて、1 例のみ、3.0 mg/kg 投与時の AUC が、PP16351 試験における 1～2 歳の小児 (12 例) の AUC の最小値 (1,807 h·ng/mL) を下回ったもの

の、いずれの月齢コホートにおいても AUC（中央値）は、3,905 ng・h/mL 以上であった。また、0～1 歳までの各月齢コホートの AUC は、1～2 歳に 30 mg/body、3～5 歳に 45 mg/body、成人に 75 mg BID 投与時の AUC の範囲内であり、1 歳未満の小児における推奨用量は 3.0 mg/kg と設定することは可能と考えられた。

(4) シミュレーション結果（安全性）

1 歳未満の小児にオセルタミビル 3 mg/kg を BID 経口投与した場合の定常状態のオセルタミビル及び活性体の C_{max} 及び AUC（推定値）と、幼若動物（ラット及びマーモセット）を用いた毒性試験における、無毒性量投与時の C_{max} 及び AUC とを比較した。その結果、オセルタミビルの C_{max} 及び AUC は、ラットではヒトの約 83 倍及び約 120 倍、マーモセットではヒトの約 83 倍及び 22,000 倍であり、活性体の C_{max} 及び AUC は、ラットではヒトの約 14 倍及び約 11 倍、マーモセットではヒトの約 8 倍及び 3,500 倍であった。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

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

1) PubMed により、以下の条件で検索を行った（検索日：2015 年 6 月 1 日）。その結果、「oseltamivir” AND “infant”」で 38 報、「oseltamivir” AND “neonate”」で 9 報、「oseltamivir” AND “1” AND “year” AND “age”」で 5 報の文献が抽出された。このうち、本要望内容に係る文献報告として、小児及び乳児を対象とした海外臨床試験成績の総説 1 報並びに新生児及び乳児を対象としたオセルタミビルの投与に関する臨床研究 2 報の概要を以下に記載する。

＜海外における臨床試験等＞

1) Kamal MA. Oseltamivir pharmacology in young children: a commentary. Infect Disord Drug Targets. 2013; 13: 2-5.⁸⁾

（選定理由）

米国における 1 歳未満の小児を対象とした承認申請に用いられた海外臨床試験（CASG114 試験及び WP22849 試験）成績について記載された論文である（前向き研究）。

【要約】

オセルタミビルは、季節性・パンデミックのインフルエンザ感染症の治療及び予防の重要な薬剤として世界保健機関（WHO）によって位置付けられている。インフルエンザによる死亡率は新生児、乳児で最も高く、この集団におけるオセルタミビルの最適な用法・用量を確立することは公衆衛生上、重要な課題である。

現在までに、新生児及び乳児におけるオセルタミビルの曝露量及び曝露量／反応性を検討することを目的とした主要な試験は 2 試験である。1 つ目の試験は、米国アレルギー・感染症研究所の研究グループ主導で実施された臨床試験（CASG114 試験）であり、2 歳未満 87 例の

新生児及び乳児を対象として、オセルタミビルの薬物動態／薬力学及び安全性が評価された。2 つ目の試験は F. Hoffmann-La Roche 社が実施した臨床試験（WP22849 試験）であり、生後 12 カ月未満の小児（65 例）を対象として、オセルタミビルの薬物動態／薬力学及び安全性が評価された。

米国において、上記 2 つの臨床試験成績に基づき、本剤は 1 歳未満の乳児におけるインフルエンザ治療薬として承認を取得している。

2) Leick-Courtois C et al. Oseltamivir treatment for influenza does not increase digestive intolerance in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2014; 103: e136-7.⁹⁾

（選定理由）

生後 6 カ月未満の早産児を対象に、オセルタミビルの主な副作用である消化管障害について評価された論文である（後ろ向き研究）。

【要約】

早産児の摂食及び短期的成長に対するオセルタミビルの影響が評価された。対象早産児 17 例における出生時の在胎期間中央値（範囲）は 30 週（28～33 週）、体重中央値（範囲）は 1,250 g（780～3,000 g）、オセルタミビル投与時の出生後日齢中央値（範囲）は 39 日（1～120 日）、体重中央値（範囲）は 2,218 g（1,472～3,230 g）であった。4 例にはインフルエンザ治療を目的として、オセルタミビル 3 mg/kg BID が 10 日間経口投与された。13 例にはインフルエンザ患者接触後の予防を目的として、オセルタミビル 2.5 mg/kg BID が 5 日間経口投与された。評価項目は、1 日当たりの排便回数、胃内残存量及び逆流、体重増加量、授乳量とされた。

投与中の 1 日排便回数は増加したが、体重増加や短期的成長に影響は認められなかった。投与後の 1 日授乳量は、投与前より増加した。ワクチン接種が推奨されていない生後 6 カ月未満の早産児において、オセルタミビルによる消化管障害の副作用は示唆されなかった。

3) Rath BA et al. A prospective observational study of oseltamivir safety and tolerability in infants and young children ≤ 24 months. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015; 24: 286-96.¹⁰⁾

（選定理由）

生後 12 カ月未満を含む生後 24 カ月以下児におけるオセルタミビルの安全性、忍容性が評価された論文である（前向き研究）。

【要約】

生後 24 カ月以下児を対象に、抗ウイルス剤未投与のインフルエンザ患者コホート（以下、「未投与コホート」）、オセルタミビル治療投与コホート及びオセルタミビル予防投与コホートにおける安全性が比較検討された。

有害事象は、未投与コホート 390/711 例（54.9%）、治療投与コホート 167/340 例（49.1%）、予防投与コホート 6/14 例（42.9%）に認められた。多く認められた有害事象は、いずれのコホートでも咳及び鼻炎であり、未投与コホートではそれぞれ 22.9%及び 20.3%、治療投与コホートではそれぞれ 13.2%及び 10.0%であった。発熱、下痢及び嘔吐の発現率は、未投与コホー

トと治療投与コホートで同様であった（発熱：16.7%及び 12.1%、下痢：9.6%及び 8.2%、嘔吐：7.0%及び 7.9%）。鼻閉、気管支炎及び上気道感染は、治療投与コホートではそれぞれ 3.5%、5.6%及び 1.5%、未投与コホートではそれぞれ 0.7%、2.7%及び 0.1%であった。治療投与コホートで認められた有害事象のうち、38 例（11.2 %）41 件の事象はオセルタミビルとの関連ありと判断されたが、重篤な有害事象は認められなかった。また、有害事象のためオセルタミビルの投与が中止された被験者は 11 例であった。

治療投与コホートにおける年齢別のオセルタミビル投与量の中央値（範囲）は、28 日齢以下では 3.1 mg/kg（2.5～4.3 mg/kg）、12 カ月齢以上では 11.0 mg/kg（6.5～15.4 mg/kg）であった。

生後 12 カ月未満の小児の治療投与コホートにおける有害事象について、生後 12 カ月以上児と異なる安全性上のシグナルは認められなかった。

オセルタミビルは、生後 24 カ月以下の小児で良好な忍容性を示し、米国で承認された生後 2～51 週齢児の適応を支持する結果であった。

<日本における臨床試験等>

該当論文なし

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

1) 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>

1) 該当なし

<日本における教科書等>

1) 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>

1) 米国疾病対策センター（CDC）：抗インフルエンザウイルス薬による診療～臨床医のための概要¹¹⁾

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

➤ 抗インフルエンザ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. 慢性の呼吸器疾患（喘息を含む）、心血管疾患（高血圧症のみの場合は除く）、

腎障害、肝障害、血液疾患（鎌形赤血球症を含む）、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、脊髄損傷〕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 以上）
9. 介護ホームやその他の長期療養施設の入居者

*5 歳未満の小児ではインフルエンザ合併症のリスクが高いが、特に 2 歳未満で高い。6 カ月未満の小児で入院及び死亡率が最も高い。軽症の熱性呼吸器疾患を示す小児の多くは、インフルエンザ以外のウイルス感染症（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、メタニューモウイルス等）の可能性があるため、他の呼吸器ウイルスの流行状況に関する情報も治療の判断には重要である。インフルエンザウイルス感染の可能性は、地域社会におけるインフルエンザの流行状況、患者の症状等から判断する。

2) Public Health England（以下、「PHE」）：抗インフルエンザウイルス剤の治療と予防のガイドランス（2015-2016）¹²⁾

- 合併症を伴うインフルエンザの危険因子
 - a. 慢性神経障害、肝障害、腎障害、肺疾患、慢性心疾患
 - b. 糖尿病
 - c. 重度の免疫抑制状態
 - d. 65 歳以上の高齢者
 - e. 妊婦（産後 2 週間までを含む）
 - f. 6 か月未満の小児
 - g. 病的な肥満（BMI 40 以上）

表 4 PHE によるオセルタミビルの推奨用量

	早産児 (在胎期間 36 週未満)	0～12 カ 月	1～12 歳：体重別用量				成人 (13 歳以上)
			< 15 kg	15～23 kg	23～40 kg	>40 kg	
オセルタミビル経口 治療：5 日間	1 mg/kg BID (欧州未承認)	3 mg/kg BID	30 mg BID	45 mg BID	60 mg BID	75 mg BID	75 mg BID

<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（平成 21 年）】¹³⁾：要望に関する箇所を抜粋

- Ⅲ. インフルエンザ脳症の治療指針
 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

インフルエンザ脳症の小児にオセルタミビル 2 mg/kg/回（最大 75 mg BID）を経口投与する（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、因果関係は確立されておらず、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、脳症で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。

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における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確立されていない。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）¹⁴⁾：要望に関する箇所を抜粋

V. 治療

2. 抗インフルエンザウイルス薬

抗インフルエンザウイルス薬の投与の適応は、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、オセルタミビルとザナミビルは有効であるが、アマンタジンには耐性である。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。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。感染が確認された肺炎の患者（18 例）は、全例、オセルタミビル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。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、オセルタミビルの投与開始はメキシコ同様、発病 8 日目であった。

オセルタミビルの投与の有無、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性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、オセルタミビルの投与により、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。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。健康成人及び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、全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、重症患者は全例をオセルタミビル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、ザナミビルではなく、オセルタミビルが第1選択となっているのは、オセルタミビル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、吸入薬であるザナミビルの気道刺激性の可能性があるためである。日本でも、妊婦や10代を含め重症例やザナミビルが不足した場合には、インフォームド・コンセントに留意しオセルタミビルによる治療が必要となる。

表5 新型インフルエンザ診療ガイドライン（第1版）における推奨用量

オセルタミビル（タミフル）	小児：1回2 mg/kg（1回75 mgまで）をBID、5日間
	成人及び37.5 kg以上の小児：1回75 mgをBID、5日間
ザナミビル（リレンザ）	1回10 mg（2吸入）をBID、5日間（小児は吸入可能な場合）

3) 2013/2014 シーズンのインフルエンザ治療指針¹⁵⁾：日本小児科学会インフルエンザ対策ワーキンググループ作成（以下は、2015年5月26日時点における最新版からの抜粋）

➤ 新生児期から乳児期早期（6カ月まで）

症状が出現した児に対してオセルタミビルの投与を考慮する。特に、早産児は発症すると重症化する可能性は否定できない。

新生児のオセルタミビルの治療投与量は、日本小児科学会では、1回量として2 mg/kgをBID、5日間内服を推奨。

➤ 乳児期後期（7カ月から11カ月）

添付文書には記載はないが、安全性のデータが蓄積されてきており、十分な説明を行った上で、投与を考慮することが必要である。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本邦において、要望内容に係る開発は行われていない。

（2）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について

本邦において、1歳未満のインフルエンザ感染児を対象としたオセルタミビルの使用実態として以下の4報が報告されている。また、要望学会により国内医療機関を対象として実施された使用実態調査における使用経験は以下のとおりであった。

- 1) 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. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 6: 31-5.¹⁶⁾（後ろ向き研

究)

【要約】

本研究の目的は、1 歳未満の小児におけるオセルタミビル投与時の安全性を評価することであり、2003～2004 年のインフルエンザ流行シーズンに 157 施設でオセルタミビルが投与された小児の安全性データが収集された。771 例の小児（日齢の平均値±標準偏差：272±74.86 日、範囲：15～366 日、0～89 日齢：1.9%、90～179 日齢：11.5%、180～269 日齢：28.1%、270～359 日齢：52.9%、360～366 日齢：5.4%）に対して、1 日平均投与量 3.84 mg/kg（範囲：1.85～6.25 mg/kg、3.4 mg/kg 以下：17.9%、3.5 mg/kg 以上 4.4 mg/kg 以下：73.5%、4.5 mg/kg 以上：6.1%、不明：2.5%）のオセルタミビルが投与された。有害事象及び副作用は、それぞれ 5.3%（41/771 例）及び 3.2%（25/771 例）に認められた。有害事象として、下痢（15 例）が最も多く、次いで嘔吐（6 例）が認められた。重篤な有害事象は 4 例〔非熱性又は熱性の痙攣 3 例及び呼吸不全 1 例〕に認められ、いずれもオセルタミビルとの関連はないと判断された。なお、呼吸不全 1 例の転帰は死亡であった。高熱を伴うインフルエンザウイルス感染により、小児では非熱性又は熱性の痙攣及び呼吸不全が発現することがよく知られている。本研究では、1 歳未満の小児に対するオセルタミビル投与の安全性に懸念は認められなかったが、今後もオセルタミビルの副作用について更なる調査が必要である。

2) Tahara T et al. Safety of oseltamivir in infants less than one year old: prospective surveillance during the 2004–2005 influenza season in Japan. *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 8: 71-81.¹⁷⁾（前向き研究）

【要約】

本研究の目的は、1 歳未満の小児でのインフルエンザの治療及びオセルタミビルの安全性を評価することであり、2004～2005 年のインフルエンザ流行シーズンに中央登録方式により 219 施設で調査が実施され、1 歳未満の小児 1,663 例（月齢の平均値±標準偏差：7.9±2.5 カ月、6 カ月齢超：82.0%）の安全性データが収集された。オセルタミビルの 1 日平均投与量は 3.8 mg/kg（範囲：1.6～8.2 mg/kg、第 1 四分位点：3.7 mg/kg、第 2 四分位点：3.9 mg/kg、第 3 四分位点：4.0 mg/kg）であった。未投薬コホート（コホート A）、オセルタミビル投与コホート（コホート B）、抗ウイルス薬以外の薬剤の治療コホート（コホート C）の 3 コホートが設定され、有害事象は、コホート A 26.7%、コホート B 30.0%、コホート C 21.5%に認められ、副作用は、コホート B 6.7%、コホート C 0.9%に認められた。コホート B で多く認められた副作用は下痢、低体温、嘔吐及び発疹であった。コホート B における副作用について、いずれも治療可能な症状であり、オセルタミビルが投与された 1 歳未満の小児で過去に報告された副作用と一致していた。本研究の解析結果から、1 歳未満の小児におけるオセルタミビル投与の安全性は、臨床的に許容可能であることが示された。

3) Okamoto S et al. Experience with oseltamivir for infants younger than 1 year old in Japan. *Pediatr Infect Dis J.* 2005; 24: 575-6.¹⁸⁾（後ろ向き研究）

【要約】

2002～2003 年のインフルエンザ流行シーズンに、本邦の 2 病院でインフルエンザに対してオセルタミビルが投与された 1 歳未満の小児 103 例について、インフルエンザ症状発現から 1 週間以内の精神状態の異常として定義される脳症及び死亡の発現状況が調査された。本調査では追跡不能例 1 例を除く 102 例において、死亡又は脳症の発現は認められなかった。

4) Tamura D et al. Oseltamivir phosphate in infants under 1 year of age with influenza infection. *Pediatr Int.* 2005; 47: 484.¹⁹⁾ (後ろ向き研究)

【要約】

2001～2004 年に、オセルタミビルが投与された 1 歳未満の小児（コホート A：47 例、月齢 7.3 ± 2.7 カ月、範囲 1～11 カ月）、1 歳以上の小児（コホート B：486 例、年齢 6.8 ± 4.1 歳、範囲 1～15 歳）、オセルタミビル未投与の小児（コホート C：95 例、年齢 3.6 ± 7.4 歳、範囲 1～15 歳）について有効性及び安全性が評価された。オセルタミビルの用法・用量は、4 mg/kg/日の 5 日間であった。発熱期間はコホート A (2.7 ± 1.7 日) とコホート B (2.5 ± 2.1 日) で差異はなく、コホート C (4.2 ± 3.8 日) よりも短かった。有害事象は、コホート A 2.1% (1/47 例)、コホート B 8.4% (41/486 例) に認められた。コホート A 及びコホート B ともに、オセルタミビルと関連する重篤な有害事象は認められなかった。以上より、1 歳未満の小児のインフルエンザ治療におけるオセルタミビルの安全性及び有効性が示された。

5) 1 歳未満の小児を対象としたオセルタミビルの投与量の国内使用実態調査²⁰⁾ (前向き研究)

1 歳未満の小児におけるオセルタミビルの投与量について、日本小児感染症学会が使用実態調査（実施期間：2015 年 12 月～2016 年 5 月、国内 13 施設）を実施した。1 歳未満の小児（1 カ月齢～11 カ月齢）にオセルタミビル 3 mg/kg BID が使用された患者として 22 例報告され、このうち 81.8% (18/22 例) において、インフルエンザに対する臨床効果は「有効」と判定された。また、全ての患者において、有害事象、副作用の発現は報告されなかった。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス

「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床成績について」の項に記載のとおり、CASG114 試験及び WP22849 試験から得られた薬物動態データを用いて構築された母集団薬物動態モデルによる PK シミュレーションが実施され、1 歳未満の小児に対してオセルタミビル 3 mg/kg BID 経口投与時の曝露量は、1 歳以上の小児に対して 30 mg/body 投与時と同程度の曝露量となることが確認され、米国、欧州及び豪州において承認されている。

2) 日本人における有効性の総合評価

本邦では、タミフルカプセル 75 及び同ドライシロップ 3% が承認されており、国内外の成人

及び幼小児における薬物動態に年齢間で明らかな差がないことが確認されている。また、2015～2016年のインフルエンザ流行シーズンに実施された国内の使用実態調査において、情報は限られているものの、1歳未満の小児に対してオセルタミビル 3 mg/kg BID 経口投与時の有効性について、否定的な情報は得られていない。

以上より、検討会議は以下のように考える。

成人及び1歳以上の小児においてオセルタミビルの薬物動態に明らかな民族差はなく、日本人の1歳未満の小児における薬物動態データは得られていないものの、海外で1歳未満の小児（3 mg/kg）と1歳以上の小児（30 mg/body）では同程度の曝露量が得られることが示唆されていること、及び国内の使用実態調査における情報は限られているものの、オセルタミビル 3mg/kg BID 投与時の有効性を否定する情報は得られていないことから、海外と同様、1歳未満の日本人小児においても、オセルタミビル 1回 3 mg/kg BID の投与時の有効性は期待できる。

（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス

CASG114 試験において、1歳未満の小児における有害事象は 62.5%（45/72 例）に認められ、このうち被験薬との関連が否定されなかった事象として、嘔吐 2 例、おむつ皮膚炎及び発疹各 1 例が認められたが、いずれも軽度であり、転帰は回復であった。重篤な有害事象は 6 例で認められ、内訳はインフルエンザ、過敏症、酸素飽和度低下、ウイルス性上気道感染、発熱及び呼吸窮迫各 1 例であった。過敏症を除き被験薬との関連は否定され、転帰はいずれも回復であった。

また、1歳未満の小児を対象とした WP22849 試験における安全性は、「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床成績について」の項に記載しているとおりである。

これらの海外臨床試験 2 試験では、1歳未満の小児に、特有の有害事象は認められなかった。また、「5. 要望内容に係る国内外の公表論文・成書等について」の項に記載した Rath BA et al.の報告¹⁰⁾では、生後 12 カ月未満の小児におけるオセルタミビル治療投与コホートの有害事象について、生後 12 カ月以上の小児と異なる安全性上のシグナルは認められていない。

2) 日本人における安全性の総合評価

本邦では、「6. （2）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について」の項に記載のとおり、1歳未満の小児におけるオセルタミビル投与時の安全性を評価することを目的として、2つの調査が実施されている（Tahara et al.の報告¹⁶⁻¹⁷⁾）。これらの調査で報告された主な副作用は、嘔吐、下痢、発疹及び低体温であり、1歳未満の小児に特有の副作用は認められなかった。なお、当該調査におけるオセルタミビルの投与量は、主に 1回 2 mg/kg BID であった。また、2015～2016年のインフルエンザ流行シーズンに実施された国内の使用

実態調査（1 歳未満の小児を対象としたオセルタミビル投与量の国内使用実態調査¹⁹⁾）において、1 歳未満の日本人小児にオセルタミビル 3 mg/kg を BID 投与した場合（22 例）の有害事象の報告はなかった。

以上より、検討会議は以下のように考える。

海外において、1 歳未満の小児に、標準体重（10 kg）の 1 歳児の海外承認用量（30 mg/body BID）に相当する 3 mg/kg BID 投与した際に、1 歳児にオセルタミビル 30 mg/body BID 投与時の安全性プロファイル及び活性体の曝露量に明らかな違いは認められておらず、健康成人で安全性が確認されている 450 mg 投与時の平均 AUC 19,200 h・ng/mL を超えていない。また、成人及び 1 歳以上の小児においてオセルタミビルの薬物動態に明らかな民族差はなく、1 歳未満の小児においても民族差はないと考えられること、及び国内で実施された使用実態調査でも、オセルタミビル 3 mg/kg BID を投与された 1 歳未満（1 カ月齢～11 カ月齢）の小児において特段の安全性上の懸念は認められなかったことから、1 歳未満の日本人小児に、1 歳以上児における承認用量よりも高用量であるオセルタミビル 3 mg/kg BID を投与した場合に、新たな安全性上の問題が認められる可能性は低い。

（３）要望内容に係る公知申請の妥当性について

本剤は、1 歳未満を含むインフルエンザ感染症の小児を対象とした海外 CASG114 試験及び WP22849 試験、及びこれらの薬物動態データを用いた母集団薬物動態解析及び PK シミュレーション解析結果等に基づき、既に米国、欧州及び豪州では 1 歳未満の小児の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療に対して承認されている。これらの臨床試験では、1 歳未満の小児におけるオセルタミビルの忍容性が確認された。母集団薬物動態解析及び PK シミュレーションにおいて、1 歳未満の小児において、要望内容に係る用法・用量にて成人及び 1 歳以上の小児と同程度の活性体の曝露量が得られることが示唆された。成人及び 1 歳以上の小児の本剤の薬物動態について、明らかな民族差は認められていないことから、1 歳未満の日本人小児においても外国人と同一の用法・用量で、有効性及び安全性が期待できる曝露量が得られると考える。

また、本邦では、1 歳未満の小児を対象とした調査が実施されている。当該調査で情報を収集したほとんどの患者（1,258 例）において、1 歳以上の小児と同じ用法・用量（1 回 2 mg/kg BID）が使用されていたものの、1 歳未満の小児において、新たな安全性上の懸念は認められなかった。また、本要望内容である 3 mg/kg BID の用量については、2015 年～2016 年のインフルエンザ流行シーズンに実施された国内使用実態調査で、有効性及び安全性に関して否定的な情報は得られていない。

以上の、海外臨床試験成績、国内外の薬物動態、国内における調査結果等より、日本人の 1 歳未満の小児における有効性は期待でき、新たな安全性上の問題が認められる可能性は低いと考える。

以上より、検討会議は、インフルエンザ感染症に罹患した新生児及び乳児にオセルタミビル 3 mg/kg BID を投与した際の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断する。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

タミフルドライシロップ 3%における効能・効果は、以下のとおり、既承認の効能・効果の内容から変更する必要はないと考える。

【予定される効能・効果】

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症及びその予防

(2) 用法・用量について

タミフルドライシロップ 3%の用法・用量については、以下の記載とすることが適当と検討会議は考える。

【予定される用法・用量】

1. 治療に用いる場合

(1) 成人

通常、オセルタミビルとして 1 回 75 mg を 1 日 2 回、5 日間、用時懸濁して経口投与する。

(2) 小児

通常、オセルタミビルとして以下の 1 回用量を 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 75 mg とする。

幼小児の場合：2 mg/kg（ドライシロップ剤として 66.7 mg/kg）

新生児、乳児の場合：3 mg/kg（ドライシロップ剤として 100 mg/kg）

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 75 mg を 1 日 1 回、7～10 日間、用時懸濁して経口投与する。

(2) 小児

通常、オセルタミビルとして以下の一回用量を 1 日 1 回、10 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 75 mg とする。

幼小児の場合：2 mg/kg（ドライシロップ剤として 66.7 mg/kg）

（下線部追加）

【設定根拠】

検討会議は、「7. 公知申請の妥当性について」の項に記載のとおり、成人及び 1 歳以上の

小児において、オセルタミビルの薬物動態について、民族差は認められていないこと、海外で1歳未満の小児で1歳以上の小児と同程度の曝露量が得られることが示唆されていること、国内使用実態調査で情報は限られているものの、3mg/kg BID 投与の有効性及び安全性を否定する情報は得られていないこと等から、1歳以上児の本邦における承認用量は2 mg/kg BID であるものの、欧米で承認されている用法・用量であるオセルタミビル 3 mg/kg BID を、本邦における1歳未満の小児における用法・用量として設定することは可能と判断した。

なお、海外臨床試験において、2週齢未満の小児又は1歳未満の早産児に対する本剤の有効性及び安全性に関する情報が得られていない旨を医療現場に情報提供する必要があると考える。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンス又は臨床使用実態が不足している点の有無について

本邦において要望内容に係る開発は行われていないものの、4. に記載したとおり、オセルタミビルの薬物動態に民族差はなく、海外臨床試験成績が利用可能と考えられること、本邦において、1歳未満の小児を対象とした使用実態調査における情報は限られているものの、有効性及び安全性に問題ないことが報告されていることから、現時点で追加の臨床試験、調査等の実施は必要ないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) 海外添付文書（米国）2016年6月
- 2) 海外添付文書（欧州）2016年7月
- 3) 海外添付文書（加国）2015年1月
- 4) 海外添付文書（豪州）2016年9月
- 5) Kimberlin DW et al. Oseltamivir pharmacokinetics, dosing, and resistance among children aged <2 years with influenza. J Infect Dis. 2013; 207:709-20.
- 6) EU clinical trial register [Internet].

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-014365-12/results><2016 年 10 月>

- 7) Kamal MA et al. The posology of oseltamivir in infants with influenza infection using a population pharmacokinetic approach. Clin Pharmacol Ther. 2014; 96:380-9.
- 8) Kamal MA et al. Infect Disord Drug Targets. 2013;13:2-5.
- 9) Leick-Courtois C et al. Oseltamivir treatment for influenza does not increase digestive intolerance in preterm infants. Acta Paediatr. 2014; 103:e136-7.
- 10) Rath BA et al. A prospective observational study of oseltamivir safety and tolerability in infants and young children ≤ 24 months. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2015;24:286-96.
- 11) Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Rd. Atlanta, GA 30329-4027, USA.
www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm<2016 年 10 月>
- 12) Public Health England. PHE guidance on use of antiviral agents for the treatment and prophylaxis of influenza (2015-16) , Verion 6.0
- 13) インフルエンザ脳症ガイドライン【改訂版】. 厚生労働省 インフルエンザ脳症研究班. 2009 年 9 月;p28-29
- 14) 新型インフルエンザ 診療ガイドライン (第 1 版) . 日本感染症学会. 2009 年 9 月;p4-5
- 15) 日本小児科学会. 2013/2014 シーズンのインフルエンザ治療指針 [Internet].
https://www.jpeds.or.jp/modules/news/index.php?content_id=86<2016 年 10 月>
- 16) 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. Pediatr Infect Dis J. 2011;6:31-5.
- 17) Tahara T et al. Safety of oseltamivir in infants less than one year old: prospective surveillance during the 2004–2005 influenza season in Japan. Pediatr Infect Dis J. 2013;8:71-81.
- 18) Okamoto S et al. Experience with oseltamivir for infants younger than 1 year old in Japan. Pediatr Infect Dis J. 2005;24:575-6.
- 19) Tamura D et al. Oseltamivir phosphate in infants under 1 year of age with influenza infection. Pediatr Int. 2005;47:484.
- 20) オセルタミビルリン酸塩 (タミフル) の小児 1 歳未満に対する投与量の使用実態調査の結果報告書