

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	中外製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	Ⅲ-①-21
	成分名 (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%
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <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 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <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 <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	【効果・効能】の新たな要望は、変更なし。 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。
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	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 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。
	備考 (該当する場合はチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)

	る。)	新生児・乳児（1歳未満）の用法・用量の追加
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。）		該当なし 約_____人 <推定方法>
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [<input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし] (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が <u>困難</u> とする場合、その <u>特段の理由</u>)	
「医療上の必要性に係る基	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 0～4歳の小児において、インフルエンザによる致命的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、特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>準」 へ の 該 当 性 (該 当 す る も の に チ ェ ッ ク し、 分 類 し た 根 拠 に つ い て 記 載 す 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><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米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</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</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>
<p>備 考</p>	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>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。)</p>	<p><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</p> <p>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。</p> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="403 1552 1385 2022"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>米国</td> <td>販売名 (企業名) TAMIFLU (Genentech, Inc.)¹⁾</td> </tr> <tr> <td></td> <td> 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2週間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 ・ <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</u> </td> </tr> <tr> <td></td> <td> 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"> ・ <u>成人及び13歳以上の青年：</u> </td> </tr> </tbody> </table>	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		米国	販売名 (企業名) TAMIFLU (Genentech, Inc.) ¹⁾		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2週間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 ・ <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</u> 		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"> ・ <u>成人及び13歳以上の青年：</u>
欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)									
米国	販売名 (企業名) TAMIFLU (Genentech, Inc.) ¹⁾								
	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2週間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 ・ <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</u> 								
	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"> ・ <u>成人及び13歳以上の青年：</u> 								

		<p>75mg を 1 日 2 回, 5 日間経口投与。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>小児 (2 週齢以上 12 歳以下) :</u> - 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 : <u>3mg/kg を 1 日 2 回, 5 日間経口投与。</u> <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> ・ 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。 <p>2014 年 11 月改訂 USPI http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021087s060,021246s0431bl.pdf</p>
英国	販売名 (企業名)	TAMIFLU (Roche Registration Limited) ²⁾
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・ インフルエンザ流行時の, 成人及び 1 歳以上の小児におけるインフルエンザ症状の治療及び予防 感染症の初期症状発現後, 2 日以内に開始する場合に有効性が示されている。 ・ <u>新型インフルエンザのパンデミック時の, 1 歳未満の乳児におけるインフルエンザの治療及び予防</u>

		<p>用法・用量</p>	<p>成人及び 13 歳以上の青年： 治療： 75mg を 1 日 2 回，5 日間経口投与。 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。 インフルエンザ感染症患者との接触時の予防： 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： 75mg を 1 日 1 回，最大 6 週間まで経口投与。</p> <p>1 歳から 12 歳の幼・小児： 治療： 体重に応じて以下の量を 5 日間経口投与。 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。 10kg 以上 15kg 未満：30 mg を 1 日 2 回 15kg 以上 23kg 未満：45 mg を 1 日 2 回 23kg 以上 40kg 未満：60 mg を 1 日 2 回 40kg 以上：75 mg を 1 日 2 回 インフルエンザ感染症患者との接触時の予防： 体重に応じて以下の量を 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。 10kg 以上 15kg 未満：30 mg を 1 日 1 回 15kg 以上 23kg 未満：45 mg を 1 日 1 回 23kg 以上 40kg 未満：60 mg を 1 日 1 回 40kg 以上：75 mg を 1 日 1 回 インフルエンザ流行時の予防： 12 歳以下の小児における臨床試験は実施していない。</p> <p>1 歳未満の乳児： 新型インフルエンザのパンデミック時の治療： <u>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。</u> <u>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。</u> <u>0 カ月以上 1 カ月未満*：</u> <u>2mg/kg を 1 日 2 回</u> <u>1 カ月以上 3 カ月未満：</u> <u>2.5mg/kg を 1 日 2 回</u> <u>3 カ月以上 12 カ月未満：</u> <u>3mg/kg を 1 日 2 回</u> *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：</p> <p>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。</p> <p>0カ月以上1カ月未満*： 2mg/kgを1日1回</p> <p>1カ月以上3カ月未満： 2.5mg/kgを1日1回</p> <p>3カ月以上12カ月未満： 3mg/kgを1日1回</p> <p>*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：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>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。</u> <p>2014年4月改訂 EU SmPC http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000402/WC500033106.pdf ※中央審査方式（英，仏，独を含む）</p>
独国	販売名（企業名）	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	（中央審査方式）
仏国	販売名（企業名）	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	（中央審査方式）
加国	販売名（企業名）	TAMIFLU（Hoffmann-La Roche Limited） ³⁾
	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。</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 >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>2014 年 7 月改訂 Product Monograph http://www.rochecanada.com/fmfiles/re7234008/Research/ClinicalTrialsForms/Products/ConsumerInformation/MonographsandPublicAdvisories/Tamiflu/Tamiflu_PM_E.pdf</p>
豪国	販売名 (企業名)	TAMIFLU (Roche Products Pty Limited) ⁴⁾
	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) :</p>

		<p>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 >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。</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： ・ <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</p>

<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 （欧米等 6 か国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>	<input 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		
	<p>〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕</p>		
		<p>欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>	
	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	
	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 2014 年 11 月 10 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等として「未承認薬・適応外薬の要望」に記載された 2 論文に加え, 2 論文（企業 1 及び企業 2）が報告されていた。

<海外における臨床試験等>

1) Oseltamivir pharmacology in young children: a commentary.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及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及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Roche社が出資した試験で、生後12カ月未満の幼児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及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歳未満の新生児及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、乳児及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.⁶⁾

（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及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、目標全身曝露量に基づき年齢-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カ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3.0 mg/kgが年齢0～8カ月幼児に対して目標薬物曝露量を示した。生

後 9～11 カ月の幼児では服薬量 3.5 mg/kg が目標の薬物曝露量を示した。生後 12～23 カ月幼児には、FDA 承認されたオセルタミビル[®]の体重群別固定用量（例 30 mg）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 カ月未満の幼児には 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 カ月の幼児に適切な服薬量は 3.5 mg/kg であった。

3) <http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=WP22849>⁷⁾

（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⁵⁾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、更に 1 日 2 回で 5 日間の投与を実施した。

2010～2011 年に 54 例が登録され、2011～2012 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：2 mg/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、死亡した患者はいなかった。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行うことにより、信頼性の高い推奨投与量を設定できると考える。

4) (企業1) The Posology of Oseltamivir in Infants With Influenza Infection Using a Population Pharmacokinetic Approach⁸⁾

(選定理由)

本論文は、CASG StudyとWP22849試験で得られた薬物動態情報を元に、母集団薬物動態解析及び用量設定のためのモデリング&シミュレーションの実施内容を示した論文である点から、本論文を採用した。

Abstract:

乳幼児は、インフルエンザの罹患及び死亡のリスクが高い。近年までこれらのハイリスク集団に対する至適投与量の情報は限られていた。本論文は、133例の乳幼児を対象として実施した2本の前向きに薬物動態学/薬力学(PK/PD)、安全性を検討した試験を元に母集団薬物動態モデルを構築した。未変化体(オセルタミビル)とその代謝物(オセルタミビルカルボキシレート:OC)のすべての見かけのクリアランス、分布容積にアロメトリー式が組み込まれた3-コンパートメントモデルで表された。体重が変化することによりOCのクリアランス及び分布容積は年齢とともに直線的に上昇した。OCの曝露量とウイルスクリアランス、耐性発現(フェノタイプ/ジェノタイプ)、体温の回復、安全性のエンドポイントに関連性はみられなかった。薬物動態解析の結果、3 mg/kgの用量時にOCの曝露量が最適であり、忍容性に優れ、曝露量の低下による耐性発現/治療効果の減衰を防ぐことができると考えられた。

これらの臨床薬理学的解析が、米国でのオセルタミビルの2週以降の患児に対する承認取得時の元データとなった。

5) (企業2) Oseltamivir treatment for influenza does not increase digestive intolerance

in preterm infants⁹⁾

(選定理由)

本文献は、乳児かつ早産児での、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検討した文献である。ワクチンによる免疫が推奨されない6カ月未満の者を対象としたオセルタミビルの安全性を示す点から、本文献を採用した。

Abstract:

早産児の摂食及び短期的成長に対する本剤の影響をレトロスペクティブに評価した。対象の早産児は17例で、出生時の在胎期間中央値:30週(28~33週)、体重中央値:1250g(780~3000g)、オセルタミビル投与時の出生後日齢中央値:39日(1~120日)[月経後年齢中央値:35週(33~39週)]、体重中央値:2218g(1472~3230g)であった。インフルエンザの治療を目的に投与した4例は、オセルタミビルを3mg/kg、1日2回、10日間、インフルエンザ患者に接触後予防に投与した13例は、2.5mg/kg、1日2回、5日間投与した。観察期間を投与前、投与中、投与後の3つに分類し、1日排便回数、胃内残存量及び逆流、体重増加、1日授乳量を観察した。その結果、治療中の1日排便回数は増加したが、体重増加、短期的成長に影響は与えなかった。1日授乳量は、予想通りに投与後には投与前より増加した。サンプル数が少ないため確定はできないが、ワクチン接種が推奨されない高リスク集団である早産児で、消化に影響を与えるオセルタミビルの副作用を示す根拠はみられなかった。

以下の文献は、著者の一人であるRoche社のMartina Wollenhauptから入手した。

6) (企業3) A prospective observational study of oseltamivir safety and tolerability in infants and young children ≤ 24 months¹⁰⁾

(選定理由)

本文献は、プロスペクティブな観察研究により、24カ月未満の乳児、幼児でのオセルタミビルの安全性、忍容性について評価した文献である。1歳未満の乳児に治療及び予防目的でオセルタミビルを投与し、安全性を検討している点から、本文献を採用した。

Abstract:

インフルエンザ関連の合併症のリスクが高い乳児、幼児での抗ウイルス治療の安全性データを得るため、prospective open-label observational safety studyにより、抗ウイルス剤非投与インフルエンザ患者群(以下、非投与群)、オセルタミビル治療群、オセルタミビル予防投与群での24カ月齢以下の乳児、幼児での安全性について比較した。

1065例の被験者での有害事象を分析した。非投与群で390/711例(54.9%)、オセルタミビル治療群で167/340例(49.1%)、オセルタミビル予防投与群で6/14例(42.9%)の有害事象が収集された。咳と鼻炎は最も一般的な事象で、非投

与群(それぞれ 22.9%, 20.3%)でオセルタミビル治療群(それぞれ 13.2%, 10.0%, $P<0.001$) より多く収集された。それほど一般的ではない事象である発熱, 下痢, 嘔吐は, 非投与群, オセルタミビル治療群とも同様の発現であった。鼻閉, 気管支炎, 上気道感染は, オセルタミビル治療群 (それぞれ 3.5%, 5.6%, 1.5%) で非投与群 (それぞれ 0.7%, 2.7%, 0.1%, $P<0.05$) より多く発現した。オセルタミビル治療群のうち, 38 例 (11.2%) 41 件の有害事象がオセルタミビルとの関連ありであったが, 重篤な有害事象はなかった。重篤な有害事象は 59 例 79 件で収集された。有害事象のためオセルタミビルを中止した症例は 11 例であった。

年齢別の用量の中央値は, 28 日齢以下 : 3.1 mg/kg (2.5~4.3 mg/kg) ~12 カ月以上 : 11.8 mg/kg (6.5~15.4 mg/kg) であった。

オセルタミビルは, 24 カ月以下の乳児, 幼児で良好な忍容性を示し, 最近 FDA で承認された 2~51 週の乳児の治療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

※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 >

1) 米国 CDC Influenza Antiviral Medications¹¹⁾

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 \geq 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¹²⁾

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, 6 mg/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 1 mL 中にオセルタミビル 6 mg 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）
				<15 kg	15～23 kg	23～40 kg	>40 kg	
オセルタミビ	2 mg/kg 1 日 2 回	2.5 mg/kg 1 日 2 回	3 mg/kg 1 日 2 回	30 mg 1 日 2 回	45 mg 1 日 2 回	60 mg 1 日 2 回	75 mg 1 日 2 回	75 mg 1 日 2 回

ル経 口 治療: 5日間									
-----------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

<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】¹³⁾: 要望に関する箇所を抜粋
 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

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75 mg) 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¹⁴⁾。

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有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¹⁵⁾。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)¹⁶⁾: 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¹⁷⁾。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¹⁸⁾。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¹⁹⁾。

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²⁰⁾。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²¹⁾や10代を含め重症例やzanamivir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oseltamivirによる治療が必要となる。

oseltamivir(タミフル)	小児：1回2 mg/kg, 1回75 mgまで。1日2回，5日間
	成人・37.5 kg以上の小児：1回75 mgを1日2回，5日間
zanamivir(リレンザ)	1回10 mg (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。

- 1) Investigation of the safety of oseltamivir in infants less than 1 year of age infected with influenza, 2003/2004 season in Japan. ²²⁾

【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. ²³⁾

【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及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. ²⁴⁾

【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. ²⁵⁾

【要約】

筆者らは、2001～2004 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 4 mg/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 >

要望は新生児・乳児 (1 歳未満) の治療に対する用法・用量の追加であり、以下の現行効能・効果に包括されることから、効能・効果を変更しないこととする要望は妥当と考える。

「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」

<要望用法・用量について>

本邦での1歳未満の用法・用量としては、海外と同様の3 mg/kgを1日2回、5日間投与が妥当であると考ええる。

以下に、理由を述べる。

米国では2012年12月に1歳未満に対する用法・用量として3 mg/kgが適応追加された。

海外で実施された2本の臨床試験（CASG StudyとWP22849試験）の結果を用い、1歳未満のオセルタミビル及びその代謝物の母集団薬物動態モデルを構築し、モデリング&シミュレーションにより2.0 mg/kg、2.5 mg/kg、3.0 mg/kg及び3.5 mg/kg bid投与時の血漿中代謝物濃度の曝露量を比較したところ、有効性、安全性の点からも3.0 mg/kg bid投与が最適であると判断された⁸⁾。

米国においては、1歳までは3 mg/kg、1歳以上は体重群別固定用量（2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況参照）となるが、本邦での1歳以上は2 mg/kgが承認用量である。

1歳未満では年齢の増加に伴い見かけのクリアランスは上昇することが母集団薬物動態解析により示され、1歳以上では年齢の増加に伴い見かけのクリアランスは低下することが既に報告²⁶⁾されていることから、1歳を境に体重当たりの用量を変更することは妥当であると考えられる。

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」に記載のとおり、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。

以上から、本邦での1歳未満の用法・用量としては、3 mg/kgが妥当であると考ええる

<臨床的位置づけについて>

小児のインフルエンザは、基礎疾患の有無に係わらず重症化しやすく、また、二次的な細菌感染等の合併症を併発するリスクも高い。特に、0～4歳以下の小児ではインフルエンザ脳症のリスクが高く、本邦では毎年100～200例の小児がこの致死的合併症により生命が脅かされている現状がある。

小児のインフルエンザへの対策の一つとしてワクチン接種があるが、低年齢児では自然感染歴が少ないため有効な抗体を誘導するのが困難な場合が多い。また、インフルエンザ脳炎・脳症発現例ではワクチン未接種例が多く報告されているように、ワクチン接種率が必ずしも高くない。更に、新型インフルエンザが出現した場合、ワクチンは供給までに数カ月以上の期間を要するため迅速な対応は困難であることが想定される。

以上より、低年齢児に対しては、季節性インフルエンザ及び新型インフルエ

ンザいずれの流行においても、感染早期に適切な抗ウイルス剤による治療が必要である。また、低年齢児に対しては、吸入薬は確実性がないこと、静注薬は侵襲的であることから、内服薬である本剤による治療が最も適している。

海外では、1歳未満の小児に対する臨床試験が実施され、その結果に基づき、2012年に米国で生後2週から1歳未満の小児について1回3 mg/kgを1日2回、5日間経口投与する用法・用量でインフルエンザ治療薬として本剤が承認された。

上記〈要望用法・用量について〉に記載したとおり、本剤の薬物動態は人種差がないことから、日本人の1歳未満の小児における用法・用量は、海外と同様の用法・用量で差し支えないと考えられる。

以上より、1歳未満の小児について、抗インフルエンザウイルス効果を発揮する有効曝露量が得られる用法・用量として、「オセルタミビルとして1回3 mg/kgを1日2回、5日間経口投与する」を追加し、低年齢児への早急な治療法の選択肢を拡げることは臨床的に意義があるものとする。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

以下に示すとおり、国内で新たに実施すべき臨床試験はないと考える。

既に海外では、National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Collaborative Antiviral Study Group (CASG) による1歳未満の小児を含む臨床試験⁶⁾ (実施国：米国。以下、CASG Study) と Roche 社による1歳未満の小児を対象とした WP22849 試験⁷⁾ (実施国：ドイツ、フランス、スペイン、ベルギー、イタリア、ポーランド) の2つの臨床試験が実施された。この CASG Study 及び WP22849 試験では、本剤をインフルエンザに罹患した1歳未満の小児に1回3 mg/kgを1日2回経口投与した際の安全性及び忍容性が確認された。また、2つの試験を統合した PPK 解析、統合 PK-PD 解析及びモデリング&シミュレーション解析により、1歳未満の小児において有効曝露量を得るためには、1回3 mg/kgで1日2回の投与は妥当な用法・用量と考えられた⁸⁾。これらの成績より、米国では2012年に、生後2週から1歳未満の小児について1回3 mg/kgを1日2回、5日間経口投与する用法・用量でインフルエンザ治療薬として本剤が承認された。本剤の薬物動態に人種差はなく、海外で得られた臨床試験成績を日本人に外挿可能と考える。

国内では、1歳未満の小児を対象とした臨床試験は行なわれていないものの、実臨床下で2,000例以上の使用実績があり、安全性に問題ないことが報告されている。また、インフルエンザ脳症ガイドラインでは、1歳未満の小児に対して本剤の使用を制限していない。

また、本開発に係る要望書において、1歳未満の小児で侵襲を伴う採血を複

数回行うことは困難であること、採血のための医療機関内での待機又は再来院は小児及び保護者の負担を強いることになり、更に他者への感染のリスクを伴うことから、臨床試験の実施は適切でないと判断されている。

以上より、日本人の1歳未満の小児における本剤の臨床的有用性については、これまでに得られているデータから評価可能であり、国内で新たに実施すべき臨床試験はないと考える。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

- 1) 海外添付文書（米国）
- 2) 海外添付文書（欧州）
- 3) 海外添付文書（加国）
- 4) 海外添付文書（豪州）
- 5) Kamal MA. Oseltamivir pharmacology in young children: a commentary. *Infect Disord Drug Targets*. 2013 Feb;13(1):2-5
- 6) 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.
- 7) 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>
- 8) （企業1）Kamal MA et al. The posology of oseltamivir in infants with influenza infection using a population pharmacokinetic approach. *Clin Pharmacol Ther*. 2014 Sep; 96(3):380-9.
- 9) （企業2）Leick-Courtois C et al. Oseltamivir treatment for influenza does not increase digestive intolerance in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2014 Mar; 103(3):e136-7.
- 10) （企業3）Rath BA et al. A prospective observational study of oseltamivir safety and tolerability in infants and young children ≤24 months. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014 Oct 21. doi: 10.1002/pds.3707.
- 11) CDC Influenza Antiviral Medications
- 12) HPA guidance on use of antiviral agents for the treatment and prophylaxis of influenza, 12 December 2011 Version 3, Reviewed October 2012
- 13) 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

- 14) 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
- 15) 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.
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) CDC. Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection -Michigan, June 2009. *MMWR*. 2009; 58 (27):749-52.
- 20) WHO: CDC protocol of realtime RTPCR influenza A (H1N1), revision 1, 28 April 2009.
- 21) 日本産婦人科学会. 妊娠している婦人もしくは授乳中の婦人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)
- 22) 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
- 23) 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
- 24) Okamoto S. et al. Experience with Oseltamivir for Infants Younger than 1 year Old in Japan. *Pediatr. Infect. Dis. J* 24(2005), 575-576
- 25) Tamura D. et al. Oseltamivir phosphate in infants under 1 year of age with influenza infection. *Pediatr. Int* 47(2005), 484
- 26) (企業4) Oo C, Snell P, Barrett J, Dorr A, Liu B, Wilding I. Pharmacokinetics and delivery of the anti-influenza prodrug oseltamivir to the small intestine and colon using site-specific delivery capsules. *Int J Pharm.* 2003 May 12;257(1-2):297-9