

平成 19 年 4 月 4 日
医薬食品局

タミフルの有効性・安全性について

1. 成人の治療に係る承認時（平成 12 年 12 月）

（1）国内における臨床試験成績

- 16 歳以上のインフルエンザ感染症患者（計 316 例）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、タミフル投与群でインフルエンザ罹病期間（中央値）が約 23 時間短縮する等の効果が示された。（別添 1 参照、以下同じ）
- 腹痛、下痢、嘔吐・嘔気等の有害事象が報告されたが、発現率はタミフル群とプラセボ群で同程度であった。

（2）海外における主な臨床試験成績

- 欧州、カナダ及び香港で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験、米国で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験において、インフルエンザ罹病期間の短縮等の効果が示された。
- 欧米での 65 歳以上のインフルエンザ感染症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、インフルエンザ罹病期間の短縮等が、心疾患又は呼吸器疾患を有するインフルエンザ感染症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験においてインフルエンザ症状の重症度、発熱等の抑制が示された。
- いずれの試験においても、嘔吐・嘔気、下痢等の有害事象が報告されたが、発現率はタミフル群とプラセボ群で同程度であった。

2. 小児の治療に係る承認時（平成 13 年 12 月）

（1）国内における臨床試験成績

- 1 歳～12 歳のインフルエンザ感染症小児（計 71 例）を対象とした臨床試験において、インフルエンザ罹病期間等について海外試験と同様の傾向を示す結果が得られた。
- 嘔吐、下痢等の有害事象が報告された。

（2）海外における主な臨床試験成績

- 米国及びカナダでの 1 歳～12 歳のインフルエンザ感染小児を

対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、タミフル投与群でインフルエンザ罹病期間（中央値）が約 1.5 日短縮する等の効果が示された。

- 嘔吐、下痢、中耳炎等の有害事象が報告されたが、発現率はタミフル群とプラセボ群で同程度であった。

3. 成人の予防に係る承認時（平成 16 年 7 月）

（1）国内における臨床試験成績

- 16 歳以上の志願者（計 308 例）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、インフルエンザ感染症患者の発症率は、タミフル群で 1.3%、プラセボ群で 8.5%であり、発症率の低下が示された。
- 腹痛、下痢等の有害事象が報告されたが、発現率はタミフル群とプラセボ群で同程度であった。

（2）海外における臨床試験成績

- 米国での 18 歳以上の志願者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験、米国及び欧州での 65 歳以上の高齢志願者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験等において、インフルエンザ発症率の低下が示された。
- 頭痛、疲労、鼻閉、嘔気等の有害事象が報告されたが、発現率はタミフル群とプラセボ群で同程度であった。

4. ハイリスク症例を対象とした特定使用成績調査

- ハイリスク症例を対象とした特定使用成績調査における糖尿病、慢性呼吸器疾患、慢性心疾患、免疫抑制状態の患者（計 71 例）における副作用発現症例率は 4.2%（3/71 例）、発現件数は 4 件であり、内容は不眠症 2 件、頭痛、平衡障害各 1 件であった。また、有効性について、体温解析対象症例 27 例における無効率は 0%（0/27 例）、症状解析対象症例 29 例における無効率は 16.7%（5/30 例）であった。（概要については別添 2 参照）

添付文書における臨床成績の記載 (抜粋)

【カプセル剤】

○治療試験成績

＜日本人における成績＞

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75mg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%)
AI-P増加	3(1.9%)	4(2.6%)
アルブミン尿陽性	2(1.3%)	4(2.6%)

発現件数(%)

注)リン酸オセルタミビルの用法・用量:オセルタミビルとして1回75mgを1日2回

#1)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>

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。

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

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75mg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)

国外治療試験で発現した主な有害事象(1%以上)

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

発現件数(%)

注)リン酸オセルタミビルの用法・用量:オセルタミビルとして1回75mgを1日2回

#1)浮動性及び回転性眩暈

【ドライシロップ剤】

○治療試験成績

＜日本人における成績＞

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(JV16284)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)

発現件数(%)

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

＜外国人における成績＞

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、罹患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 ^{#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	217例	101.3時間 ^{#2)} (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 ^{#1)}	50(14.2)	37(10.8)
下痢	37(10.5)	30(8.8)
嘔気	14(4.0)	13(3.8)
腹痛 ^{#2)}	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)

発現件数(%)

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)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(FEV₁)の変化率は本剤10.8%、プラセボ4.7%であった。

【カプセル剤】

○予防試験成績

<日本人における成績>

国内において実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験(JV15824)の42日間投与におけるインフルエンザ感染症の発症抑制効果を以下に示す。本試験は高齢者を含む健康成人308例(プラセボ;19歳-83歳、平均34.0歳、65歳以上の高齢者は10例、本剤;18歳-77歳、平均34.2歳、65歳以上の高齢者は11例)を対象とした。

国内二重盲検比較試験において、インフルエンザ感染症発症率はプラセボ群8.5%、本剤投与群1.3%であった。

インフルエンザ感染症発症例(発症率)

	プラセボ	リン酸オセルタミビル	
対象例数	153	155	p=0.0032(95%信頼区間:2.4%-12.0%)
感染症発症例(率) ^{#1)}	13(8.5%)	2(1.3%)	p=0.0032(95%信頼区間:2.4%-12.0%)

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

#1)発熱及び症状が2つ以上認められ、ウイルス分離又は抗体価の上昇により確認された症例

2%以上の発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。

国内予防試験で発現した主な有害事象(2%以上)

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

発現件数(%)

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

#1)腹痛は上腹部痛を含む。

#2)嘔気は悪心を含む。

<外国人における成績>

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

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

インフルエンザ感染症発症例(発症率)

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

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

#1)発熱及び呼吸器系、全身系症状が各1つ以上認められ、ウイルス分離又は抗体価の上昇により確認された症例

また、国外での高齢者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(WV15825、42日間投与)、インフルエンザ感染症患者接触後のプラセボ対照二重盲検比較試験(WV15799、7日間投与)及びインフルエンザ感染症患者接触後の予防群と非予防群のオープン比較試験(WV16193、10日間投与)において、インフルエンザ感染症発症率は非予防群 4.4%、12.0%、11.3%、リン酸オセルタミビル投与群 0.4%、1.0%、1.8%であった。なお、高齢者を対象とした試験(WV15825)の、ワクチン接種者におけるインフルエンザ感染症発症率は、プラセボ投与群 5.0%、リン酸オセルタミビル投与群 0.5%であった。

国外で実施された発症抑制効果を検討した第Ⅲ相臨床試験の患者背景を以下に示す。

季節的予防試験

試験番号	WV15673/697 n=1039	WV15673/697 n=1039	WV15825 n=548	WV15825 n=548
対象	健康成人(18歳以上)	健康成人(18歳以上)	高齢者(65歳以上) ^{#1)}	高齢者(65歳以上) ^{#1)}
薬剤	プラセボ n=519	リン酸オセルタミビル n=520	プラセボ n=272	リン酸オセルタミビル n=276
年齢(歳) (平均)	18-64 (35.0)	18-65 (34.4)	64-96 (81.8)	65-96 (80.5)

#1)約80%の高齢者がワクチン接種を受け、約14%の高齢者が慢性閉塞性気道疾患を合併していた。

患者接触後予防試験

試験番号	WV15799 n=955	WV15799 n=955	WV16193 n=808	WV16193 n=808
対象	13歳以上	13歳以上	1歳以上	1歳以上
薬剤	プラセボ n=461	リン酸オセルタミビル n=494	非予防群 n=392	予防群 n=416
年齢(歳) (平均)	12-85 (33.8)	13-82 (33.2)	1-83 (26.2)	1-80 (27.7)

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

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

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

国外予防試験で発現した主な有害事象(2%以上)

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

発現件数(%)

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

ハイリスク症例に関する検討

平成17年10月から平成18年7月までに「特定の基礎疾患を有する患者に対する特定使用成績調査」を実施した。

安全性

「特定の基礎疾患を有する患者に対する特定使用成績調査」(以下、ハイリスク調査)を実施し、71例を評価症例として検討した。安全性に関しては、副作用発現症例率は4.23%(3/71例)、発現件数は4件であり、副作用の種類は不眠症2件、頭痛、平衡障害各1件であった。平衡障害は「使用上の注意」から予測できない副作用であった。

また、他の調査データを含めて統合集計した結果、慢性呼吸器疾患を有する症例における副作用発現症例率は6.15%(15/244例)、発現件数21件、糖尿病を有する症例における副作用発現症例率は6.76%(5/74例)、発現件数は6件、慢性心疾患を有する症例における副作用発現症例率は7.69%(4/52例)、発現件数は4件、免疫不全状態を有する症例8例においては、副作用は認められなかった。「使用上の注意」から予測できない副作用は、喘息2件、単純ヘルペス、平衡障害、異常感各1件であった。

有効性

有効性は、体温解析対象症例27例における無効率は0.00%(0/27例)であり、症状解析対象症例29例における無効率は16.67%(5/30例)であった。

統合集計では、慢性呼吸器疾患を有する症例では、体温無効症例率は10.24%(13/127例)であり、症状無効症例率は47.52%(67/141例)であり、糖尿病を有する症例における体温無効症例率は11.11%(3/27例)であり、症状無効症例率は45.71%(16/35例)であり、慢性心疾患を有する症例における体温無効症例率は18.18%(4/22例)であり、症状無効症例率は46.43%(13/28例)であり、免疫不全状態の症例における体温無効症例率は33.33%(1/3例)であり、症状無効症例率は75.00%(3/4例)であった。