

審査報告書

平成 29 年 2 月 15 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] タミフルドライシロップ 3%
[一 般 名] オセルタミビルリン酸塩
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 12 月 16 日
[剤形・含量] 1 g 中にオセルタミビルリン酸塩 39.4 mg (オセルタミビルとして 30 mg) を含有する
ドライシロップ剤
[申請区分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特記事項] 「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 28 年 11 月 24 日付け薬生
薬審発 1124 第 1 号) に基づく承認申請
「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年
9 月 15 日付け薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
[審査担当部] 新薬審査第四部
[審査結果]

平成 28 年 11 月 24 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「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：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)」に関する事前評価及び提出された資料から、本剤の新生児及び乳児における A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、別紙のとおり、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

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

(変更なし)

[用法及び用量]

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1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・変更）

審査報告

平成 29 年 2 月 15 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名] タミフルドライシロップ 3%

[一般名] オセルタミビルリン酸塩

[申請者] 中外製薬株式会社

[申請年月日] 平成 28 年 12 月 16 日

[剤形・含量] 1 g 中にオセルタミビルリン酸塩 39.4 mg (オセルタミビルとして 30 mg) を含有する
ドライシロップ剤

[申請時の効能又は効果]

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

(変更なし)

[申請時の用法及び用量]

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 1 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)

(注：既承認の用法及び用量から、治療に用いる場合の新生児及び乳児の用法及び用量を追加する承認事項一部変更承認申請。下線部追加・変更)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 臨床に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	5
4. 総合評価.....	5

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

タミフルドライシロップ 3%（以下、「本剤」）の有効成分であるオセルタミビルリン酸塩は、米国 Gilead Sciences 社により創製されたノイラミニダーゼ阻害薬であり、インフルエンザウイルスの感染細胞からの遊離を阻害することにより、抗ウイルス活性を示す。

欧米においては、インフルエンザ感染患児を対象として F. Hoffmann-La Roche 社等により実施された臨床試験成績（CASG114 試験及び WP22849 試験）に基づき、1 歳未満の小児にインフルエンザウイルス感染症の治療に本剤を用いる場合の用法・用量（オセタミビルとして 1 回 3 mg/kg、1 日 2 回 5 日間経口投与）が承認されている。また、欧米の診療ガイドライン [Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians, Centers for Disease Control and Prevention (<http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm> <2017 年 2 月>)、PHE guidance on use of antiviral agents for the treatment and prophylaxis of seasonal influenza (2015-16), Version 6.0. Public Health England; 2015] では、1 歳未満を含む小児のインフルエンザウイルス感染症の治療にオセルタミビルリン酸塩の使用が推奨されている。

国内においては、診療ガイドライン（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、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 等）では、幼小児以外の小児に対するオセルタミビルリン酸塩の使用に関して記載されているが、本剤の用法・用量として幼小児及び成人のみが承認されている。このような状況を踏まえ、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）より、本剤を 1 歳未満の小児におけるインフルエンザウイルス感染症の治療に用いる場合の用法・用量（オセタミビルとして 1 回 3 mg/kg、1 日 2 回 5 日間経口投与）を追加する要望が提出された。平成 27 年 4 月 22 日に開催された第 23 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、当該要望内容は「医療上の必要性が高い」と判断されたことを踏まえ、厚生労働省より申請者に対して本剤の開発要請がなされた（「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（平成 27 年 5 月 21 日付け医政研発 0521 第 1 号・薬食審査発 0521 第 1 号））。その後、当該検討会議において「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：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）」が取りまとめられ、平成 28 年 11 月 24 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において、新生児及び乳児のインフルエンザウイルス感染症の治療に対する本剤の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると事前評価され、承認事項一部変更承認申請は可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 28 年 11 月 24 日付け薬生薬審発 1124 第 1 号）、及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付け事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付け薬食審査発 0915 第 3 号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取りまとめた。

2. 臨床に関する資料及び機構における審査の概略

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて取りまとめられた「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：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）」、添付文書（案）等が資料として提出された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された「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：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）」等を踏まえ、添付文書（案）等について更に追加・修正すべき点の検討を行った。

2.R.1 添付文書における注意喚起について

現行添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項には「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」と記載されている。

機構は、以下の理由から、効能・効果に関連する使用上の注意の項における当該記載は不要と判断し、削除するよう申請者に指示したところ、申請者は適切に対応した。

- ・ 平成 28 年 11 月 24 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において、本剤を新生児及び乳児のインフルエンザ感染症の治療に用いる場合の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると事前評価されていること。
- ・ 本剤を小児のインフルエンザ感染症の予防に用いる場合の用法・用量には、新生児及び乳児は含まれていないこと。
- ・ 低出生体重児への投与については、添付文書の小児等への投与の項で臨床成績が得られていない旨が注意喚起されていること。

機構は、米国において 2 週齢未満の新生児に対する本剤の用法・用量が承認されていない経緯、及び欧州において受胎後週齢 36 週未満の小児への投与に対する注意喚起がなされた経緯について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

米国及び欧州において、本剤の 1 歳未満の小児に対する用法・用量は、CASG114 試験及び WP22849 試験の成績に基づき承認された。これらの試験において登録された最年少の症例はそれぞれ 13 日齢及び 18 日齢であった。米国では、1 歳未満の小児における用法・用量の対象集団は、臨床試験の投与実績に基づき 2 週齢以上とされた。欧州では、WP22849 試験では、用量変更が必要となる可能性があるため、生理機能が未熟な受胎後週齢 36 週未満の小児は除外基準として設定されていたこと、及び CASG114 試験においても受胎後週齢 36 週未満の小児への投与実績はなかったことから、受胎後週齢 36 週未満の小児では推奨用量に関する情報が得られていない旨の注意喚起がなされた。

機構は、申請者の説明を踏まえ、受胎後週齢 36 週未満の小児又は 2 週齢未満の新生児について、海外の臨床試験においてもデータが得られていない旨を臨床現場に情報提供することが適切と判断し、添付文書の「小児等への投与」の項に「国内外の臨床試験において、低出生体重児又は 2 週齢未満の新生児に対する使用経験が得られていないことから、副作用の発現に十分注意すること（「その他の注意」の項参照）」と記載するよう指示したところ、申請者は適切に対応した。

2.R.2 製造販売後の検討事項について

機構は、本剤が新生児及び乳児に対して適正に使用される方策について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

1 歳未満の小児に本剤を投与した際の安全性情報、及び新生児、乳児と幼小児の投与量が異なることについて、医療従事者向け資料を作成し、適切に情報提供を行う予定である。また、添付文書において従前より注意喚起がなされている事項については、引き続き医療現場に周知されるよう努める所存である。

機構は以上の説明を了承した。

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 28 年 11 月 24 日付け薬生薬審発 1124 第 1 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

4. 総合評価

平成 28 年 11 月 24 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「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：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）」に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、効能又は効果並びに用法及び用量を申請どおり承認して差し支えないと判断する。

[効能又は効果] 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
(変更なし)

[用法及び用量]

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 1 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・変更)

以上