

再審査報告書

平成 22 年 4 月 6 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名 *	① タミフルカプセル 75 ② タミフルドライシロップ 3%
有効成分名	オセルタミビルリン酸塩
申 請 者 名	中外製薬株式会社
承 認 の 効能・効果	①A 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 ②A 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
承 認 の 用法・用量	①タミフルカプセル 75 (1) 治療に用いる場合 通常、成人及び体重 37.5kg 以上の小児にはオセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与する。 (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 75mg を 1 日 1 回、7～10 日間経口投与する。 2) 体重 37.5kg 以上の小児 通常、オセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 1 回、10 日間経口投与する。 ②タミフルドライシロップ 3% (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 75mg を 1 日 2 回、5 日間、用時懸濁して経口投与する。 2) 幼小児 通常、オセルタミビルとして、1 回 2mg/kg（ドライシロップ剤として 66.7mg/kg）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 75mg とする。 (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 75mg を 1 日 1 回、7～10 日間、用時懸濁して経口投与する。 2) 幼小児 通常、オセルタミビルとして 1 回 2mg/kg（ドライシロップ剤として 66.7mg/kg）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 75mg とする。
承認年月日	1. 平成 12 年 12 月 12 日
承認事項 一部変更 年 月 日	2. 平成 13 年 12 月 14 日「カプセル 75」の用法・用量（小児）の追加 3. 平成 14 年 1 月 17 日剤型（ドライシロップ 3%）追加 4. 平成 16 年 7 月 9 日「カプセル 75」の効能・効果（予防）及びその用法・用量の追加 5. 平成 21 年 12 月 18 日「ドライシロップ 3%」の効能・効果（予防）及びその用法・用量の追加
再審査期間	1. 6 年 2. 1 の残余期間 3. 1 の残余期間

	4. 4 年 5. なし
備 考	* リン酸オセルタミビル（原薬）は、新薬事法施行に伴う製剤の承認書記載整備により、平成 19 年 12 月 17 日付で承認整理された。

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般

(1) 使用成績調査：

目的：タミフルカプセル 75（以下、リン酸オセルタミビル（以下、本薬）カプセル剤）の使用実態下における有害事象、副作用等発現状況、未知の副作用、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因の把握

実施期間：平成 13 年 2 月～平成 14 年 5 月

収集症例数：安全性解析対象症例 3,286 例、有効性解析対象症例 2,282 例

調査施設数：354 施設

調査方式：連続調査方式

観察期間：調査薬投与終了 1 週間後まで

(2) 特定使用成績調査：

① B 型インフルエンザウイルス感染症に対する調査

目的：承認条件（平成 12 年 12 月 12 日付：別紙（1）参照）に基づく、B 型インフルエンザウイルス感染症に対する本薬カプセル剤の使用実態下における有効性及び安全性の検討

実施期間：平成 15 年 2 月～平成 17 年 6 月

収集症例数：安全性解析対象症例 412 例、有効性解析対象症例 305 例

調査施設数：86 施設

調査方式：連続調査方式

観察期間：調査薬投与終了 1 週間後まで

② ハイリスク患者に対する調査

目的：承認条件（平成 12 年 12 月 12 日付：別紙（1）参照）に基づく、インフルエンザウイルス感染症を発症したハイリスク患者（糖尿病、慢性呼吸器疾患、又は慢性心疾患治療中の患者、免疫抑制状態の患者）に対する本薬カプセル剤の有効性及び安全性の検討

実施期間：平成 17 年 11 月～平成 18 年 9 月

収集症例数：安全性解析対象症例 71 例、有効性解析対象症例 37 例

調査施設数：26 施設

調査方式：中央登録方式

観察期間：受診日から 2 週間

③ カプセル剤を使用した小児に対する調査

目的：体重 37.5kg 以上の小児（15 歳未満）に対する本薬カプセル剤の使用実態下における有害事象、副作用等発現状況、未知の副作用及び安全性に影響を与えると考えられる要因の把握

実施期間：平成 14 年 2 月～同年 6 月

収集症例数：安全性解析対象症例 62 例、有効性解析対象症例 46 例

調査施設数：8 施設

調査方式：連続調査方式

観察期間：調査薬投与終了 1 週間後まで

④ ドライシロップ剤を使用した小児に対する調査

目的：幼小児患者（1 歳以上 15 歳未満）に対するタミフルドライシロップ 3%（以下、本薬ドライシロップ剤）の使用実態下における有害事象、副作用発現状況、未知の副作用、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因の把握

実施期間：平成 15 年 11 月～平成 16 年 9 月

収集症例数：安全性解析対象症例 610 例、有効性解析対象症例 483 例

調査施設数：128 施設

調査方式：連続調査方式

観察期間：調査薬投与終了 1 週間後まで

⑤ 1 歳未満の乳児を対象としたレトロスペクティブ調査

目的：本薬ドライシロップ剤の1歳未満の乳児への投与状況及び同剤投与後の有害事象、副作用等の発現状況などの把握

実施期間：平成16年4月～平成17年1月

収集症例数：安全性解析対象症例771例

調査施設数：157施設

調査方式：全症例調査方式（レトロスペクティブ調査）

観察期間：調査薬投与終了1週間後まで

⑥ 1歳未満の患児に対する治療実態調査

目的：本薬ドライシロップ剤の1歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者における臨床経過、治療パターン及び有害事象の発現頻度等の検討

実施期間：平成17年1月～同年12月

収集症例数：安全性解析対象症例1,674例

調査施設数：219施設

調査方式：中央登録方式による全症例調査

観察期間：受診日から4週間

⑦ 耐性ウイルス出現に関する調査

目的：承認条件（平成12年12月12日付：別紙（1）参照）に基づく、A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者に対する本薬カプセル剤及び本薬ドライシロップ剤投与時の本薬耐性ウイルス出現の有無の調査

実施期間：平成15年11月～平成18年6月

収集症例数：安全性解析対象症例452例、有効性解析対象症例368例

調査施設数：14施設

調査方式：中央登録方式

観察期間：調査薬投与終了1週間後まで

⑧ 妊婦に対する調査

目的：妊婦に対する本薬カプセル剤及び本薬ドライシロップ剤の使用実態下における妊婦及び出生児での副作用の発現等の安全性に関わる情報の調査

実施期間：平成14年5月～平成18年12月

収集症例数：安全性解析対象症例72例

調査施設数：14施設

調査方式：全症例調査方式（レトロスペクティブ調査）

観察期間：新生児に関して、出生から1カ月後まで

(3) 製造販売後臨床試験：

目的：承認条件（平成12年12月12日付：別紙（1）参照）に基づく、80歳以上のインフルエンザウイルス感染症非罹患高齢者に対する本薬カプセル剤単回投与時の薬物動態及び安全性の検討

実施期間：平成15年10月～同年11月

収集症例数：薬物動態及び安全性解析対象例5例（1施設）

観察期間：本薬カプセル剤投与終了24時間後まで

2. 使用成績調査の概要

(1) 安全性

調査票を収集した3,440例のうち、有害事象の有無が未確認の症例108例¹、登録違反が判明した症例46例を除外した3,286例が安全性解析対象とされた。

本調査における副作用発現症例率は1.8%（60/3,286例）であり、観察期間等が異なるため厳密な比較は困難であるが、承認時までの試験の発現症例率27.5%（85/309例）と比べて高くはなかった。本調査において発現した主な器官別大分類別の副作用は、胃腸障害

¹ 有害事象の有無が未記載であった31例と有害事象は「無」であるが確認記録がない77例

1.1% (35 例：下痢 16 件、悪心 10 件、腹痛、嘔吐各 5 件、上腹部痛 2 件等)、神経系障害 0.3% (10 例：浮動性めまい 4 件、頭痛 3 件、感覚鈍麻 2 件等)、皮膚及び皮下組織障害 0.2% (8 例：発疹 6 件等)、感染症及び寄生虫症 0.1% (2 例：単純ヘルペス 2 件) であり、承認時までの試験と比べて副作用の種類に大きな違いは認められなかった。なお、使用成績調査において重篤な副作用は認められなかった。また、安全性解析除外症例 (登録違反が判明した症例 46 例) において副作用発現症例はなかった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、診療区分 (本薬カプセル剤投与中の入院、外来の区分)、インフルエンザワクチン (以下、特に言及しない限り「ワクチン」と記載) 接種の有無 (過去 6 カ月以内)、使用理由 (インフルエンザ感染症、その他)、インフルエンザウイルス検査 (以下、特に言及しない限り「ウイルス検査」と記載) の有無及び種類、アレルギー歴の有無、合併症の有無、1 日平均投与量、総投与量 (累積)、使用期間 (累積)、及び併用薬の有無について検討した。その結果、「合併症の有無」及び「1 日平均投与量」において有意差が認められた。これらの要因について申請者は以下のように説明した。

「合併症」を疾患分類に分け、合併症「有」の患者と「無」の患者の副作用発現状況について検討したところ、「呼吸器疾患」、「循環器疾患」、「慢性呼吸器疾患」、「新生物」、「感覚器」の疾患「有」の患者では「無」の患者と比較して副作用発現症例率が高かった。合併症「有」の患者で認められた副作用は、下痢 5 例、悪心 3 例、浮動性めまい、好酸球増加症、頭痛、発疹、頻尿、腹痛、単純ヘルペスが各 1 例であった。副作用症例を個別に検討したところ、合併症の悪化に伴う症状はなかった。

「1 日平均投与量」別では、投与量が少ない群 (<2 カプセル) の副作用発現症例率が他の群と比較して高かった。本薬カプセル剤の投与開始又は投与終了のタイミングで半量投与 (1 日量の半量) の症例が <2 カプセル群に集計されているもので、1 回投与量で差がなかったことから、1 日平均投与量に安全性に問題があるとは考えられなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、使用成績調査における安全性について特段の対応が必要となるような問題点はないと判断した。なお、未知の副作用については、使用成績調査で認められたものも含め、「5. 副作用及び感染症」の項にて詳述する。

(2) 有効性

安全性解析対象症例から計 1,004 例 (症状観察用紙の貼付がなかった症例 393 例、使用理由が「インフルエンザウイルス感染症」以外の症例 10 例、発症時刻、診察時刻、観察時刻が未記載又は矛盾の症例 453 例、服用が確認できなかった症例 38 例、体温及びインフルエンザ症状の両方のデータの記載が不十分の症例 283 例) を除いた 2,282 例が有効性解析対象とされた。

有効性の評価は、診察日及び本薬カプセル剤服用期間中に患者が記入した症状観察用紙²の情報を基に算出された『体温改善時間』³及び『症状改善時間』⁴について評価がなされた。『体温』解析対象症例は 1,734 例 (除外症例 548 例：体温除外基準⁵ に抵触 542 例、体温の観察時刻のある観察日が服用開始から連続でない 6 例)、『症状』解析対象症例は

² 診察時及び毎朝の服用時の 7 つのインフルエンザ症状 (鼻症状、のどの痛み、咳、筋肉または関節の痛み、全身のだるさ・疲労感、頭痛、寒気・発汗) の程度 (「0.なし」、「1.ほとんど気にならない」、「2.かなり気になる」、「3.がまんできない」)、体温、服用状況を患者が記入。

³ 診察日の体温が 38℃以上であった症例において、本薬カプセル剤服用開始から体温が 37.0℃未満になるまでの日数 (時間)。なお、小児症例 (15 歳未満) においては、診察日の体温が 38℃以上であった症例において、本薬カプセル剤服用開始から体温が 37.5℃未満になるまでの日数 (時間) とされた。

⁴ 診察日に 7 つのインフルエンザ症状のうち少なくとも 2 症状が「2.かなり気になる」または「3.がまんできない」を呈した症例において、本薬カプセル剤服用開始から 7 つのインフルエンザ症状が全て「1.ほとんど気にならない」または「0.なし」の状態になるまでの日数 (時間)

⁵ 服用直前の体温が 38℃未満

2,127 例（除外症例 155 例：症状除外基準 1⁶に抵触 54 例、症状除外基準 2⁷に抵触 101 例）であった。

本調査における体温解析対象症例の体温の 50%改善日数⁸は 1.8 日（42.0 時間）であった。一方、症状解析対象症例の症状の 50%改善日数⁹は 3.8 日（91.0 時間）であり、患者背景、併用療法等が異なるため絶対的な比較は困難であるが、承認時までの試験における改善時間¹⁰（インフルエンザ症状の罹病期間の中央値：70 時間）より長かった。症状の罹病期間に関し得られた本調査と承認時までの成績との結果の違いについて申請者は、承認時までの試験では、インフルエンザ症状の改善時間の中央値を提示している一方、使用成績調査では、全ての症状が消失するまで追跡調査を行うことは困難であったため、解析対象症例の 50%改善時間を算出しており、さらに本調査では観察終了時点で症状の改善が 24 時間持続したことが確認できなかった場合には、「無効」と扱っていることから見かけ上、無効症例が多くなってしまったことなど、本調査における症状改善時間の定義の違いによるものであると説明した。なお、『体温』無効症例¹¹率は 16.0%（278/1,734 例）、『症状』無効症例¹²率は 49.5%（1,052/2,127 例）であった。

有効性に影響を及ぼす背景別要因については、性別、年齢、診療区分、ワクチン接種の有無、罹病期間、ウイルス検査の有無及び種類、合併症の有無、1 日平均投与量、総投与量、使用期間、併用薬の有無、症状再発の有無、投与前体温及び投与前症状総スコアについて解析がなされた。その結果、『体温』無効症例率の検討では、「性別」、「年齢」、「ウイルス検査の有無」、「1 日平均投与量」、「総投与量」、「使用期間」、「症状再発の有無」の 7 項目において有意差が認められた。また、『症状』無効症例率の検討では、「性別」、「総投与量」、「使用期間」、「症状再発の有無」、「投与前症状総スコア」の 5 項目に有意差が認められた。

「性別」については、『体温』及び『症状』の両方で無効症例率の差が認められた。

『体温』では、A 型インフルエンザ感染症例において「性別」による差が認められたが（無効症例率：男性 15.6%、女性 8.5%）、この違いの原因については不明であると申請者は説明した。『症状』では、「ウイルス検査の有無」及び「ウイルスの種類」別では男性と女性で明らかな差は認められなかったものの、女性の無効症例率は男性に比べて高い傾向を示し、この傾向が患者背景別『症状』無効症例率の「性別」の差に影響したものと申請者は説明した。

「症状再発の有無」については、『体温』では再発「有」の患者で 41.7%（無効症例率、以下同様）、再発「無」の患者で 15.7%であり、『症状』では再発「有」の患者で 72.7%、再発「無」の患者で 49.1%と『体温』と『症状』の両方で差が認められた。再発「有」の患者背景を検討したところ、『体温』及び『症状』ともに「インフルエンザ検

⁶ 服用直前の 7 つのインフルエンザ症状のうち「2.かなり気になる」または「3.がまんできない」が 1 症状以下の症例

⁷ 7 つのインフルエンザ症状全てと観察時刻のある観察日が服用開始時から連続して記載がない症例

⁸ 本薬カプセル剤服用中の体温観察が可能であった 1,734 例を解析対象症例とし、服用開始直前の体温が 38.0℃以上を呈した症例に対して、15 歳未満では服用開始時刻から体温が 37.5℃未満 24 時間持続を確認した最初の測定時刻までの時間を、15 歳以上では服用開始時刻から体温が 37.0℃未満 24 時間持続を確認した最初の測定時刻までの時間を改善時間としたとき、累積改善率が 50%に達した時間（生存時間解析により算出）

⁹ 本薬カプセル剤服用中の症状観察が可能であった 2,127 例を解析対象症例とし、15 歳未満では服用開始直前の 2 つのインフルエンザ症状（鼻症状、咳）のうち 1 症状以上が「3.がまんできない」または「2.かなり気になる」を呈し、服用開始時刻から全ての症状が「0.なし」または「1.ほとんど気にならない」の 24 時間持続を確認した最初の測定時刻までの時間を、15 歳以上では服用開始直前の診察日に 7 つのインフルエンザ症状のうち 2 症状以上が「3.がまんできない」または「2.かなり気になる」を呈し、服用開始時刻から全ての症状が「0.なし」または「1.ほとんど気にならない」の 24 時間持続を確認した最初の時刻までの時間を改善時間としたとき、累積改善率が 50%に達した時間（生存時間解析により算出）

¹⁰ 7 つのインフルエンザ症状全てが「0.なし」または「1.軽度」に改善するまでの時間であり、それらが 21.5 時間以上継続するもの。

¹¹ 評価基準（無効）は、15 歳未満：観察期間中に体温 37.5℃以上が持続している/あるいは体温 37.5℃未満に解熱していても持続時間が 24 時間未満である症例、15 歳以上：観察期間中に体温 37.0℃以上が持続している/あるいは体温 37.0℃未満に解熱していても持続時間が 24 時間未満である症例

¹² 評価基準（無効）は、観察期間中に 7 つのインフルエンザ症状のうち 1 症状でも「2.かなり気になる」または「3.がまんできない」が持続/あるいは 7 症状全てが「0.なし」または「1.ほとんど気にならない」に改善していても持続時間が 24 時間未満である症例

「未実施」の無効症例率が高かったことから、もともと本薬の効果が認められないインフルエンザウイルス以外の感染症に使用された可能性は否定できないと申請者は説明した。

「総投与量」については、『体温』及び『症状』の両方で無効症例率の差が認められ、『体温』及び『症状』ともに「総投与量」が少なかった症例の無効症例率が高く、また「使用期間」も同様に、「使用期間」が短い症例の無効症例率が高かったことから、用法・用量どおりの処方になされていなかった可能性があるとして申請者は説明した。

「1 日平均投与量」については、『体温』で差が認められ、無効症例率が高かった「2 カプセル」の詳細を確認したところ、無効症例 2 例のうち 1 例は最終観察時点では平熱（37.0℃未満）に改善していたものの、24 時間持続を確認する前に観察期間が打ち切られた症例であったことから、観察期間終了時点で平熱への改善が確認できなかったのは 1 例のみであった。したがって、無効となった要因の検討はできなかったと申請者は説明した。

「ウイルス検査実施の有無」については、「ウイルス検査未実施」症例で体温無効症例率が高かった理由として、インフルエンザ感染症でない症例が混在した可能性は否定できないと申請者は説明した（下表参照）。

患者背景別『体温』無効症例率（本薬カプセル剤）

患者背景		症例数	体温無効症例数	体温無効症例率（%）
総症例		1,734	278	16.0
ウイルス検査	無	999	186	18.6
	有	735	92	12.5
	A 型	342	40	11.7
	B 型	67	13	19.4
	A 型・B 型特定できず	318	39	12.3
	A 型及び B 型	2	0	—
	その他	6	0	—
症状再発の有無	無	1,709	268	15.7
	有	24	10	41.7
	インフルエンザ感染症	10	3	30.0
	細菌感染症	9	5	—
	その他	1	0	—
	不明	4	2	—
	未記載	1	0	—

—：総症例数が 10 例に満たないため算出せず

「年齢」については、『体温』で無効症例率の差が認められ、高齢者（65 歳以上）症例が非高齢者症例より無効症例率が高かった。高齢者症例についてウイルス検査実施の有無別に無効症例率を検討したところ、ウイルス検査「未実施」の症例の無効症例率（29.3%）はウイルス検査「実施」の症例（無効症例率：9.1%）と比較して高かった。ウイルス検査「未実施」の症例には、インフルエンザ感染症以外の症例が混在した可能性が否定できないこと、ウイルス検査「実施」の症例においては「年齢」による差は認められなかったことから、本薬カプセル剤の有効性に「年齢」間の差はないものと申請者は説明した。

「投与前総スコア」については、『症状』で無効症例率に差が認められ、服用前の症状スコアが多いほど無効症例率が高かった。この点について、申請者は本薬カプセル剤投与前の症状が多く、また症状が重かった症例の改善が遅れたものと説明した。なお、「ウイルスの種類」別では A 型と比べて B 型の無効症例率が高かった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本薬カプセル剤の有効性において、無効の要因と考えられたのは、本薬カプセル剤の用法・用量どおりの処方にならなかった（処方量が承認用量を下回っていた）症例であったこと、インフルエンザウイルス感染症でない症例が混在した可能性が否定できないと考えられることから、使用成績調査の有効性において、特段の対応が必要となるような問題点はないと判断した。

(3) 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者〔小児（15歳未満）、体重 37.5kg 以上の小児（15歳未満）、妊産婦、高齢者（65歳以上）、超高齢者（80歳以上）、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者、ハイリスク症例（慢性呼吸器疾患を有する患者、糖尿病を有する患者、慢性心疾患を有する患者、免疫不全状態の患者）及び長期使用症例〕について検討された。なお、本調査において妊産婦症例は収集されなかった。

小児（15歳未満）症例の副作用発現症例率は 1.7%（8/484 例）であり、15歳以上の症例の発現症例率 1.9%（52/2,802 例）と比較して有意差は認められなかった。小児症例のみに認められた副作用は食欲不振であったが、症例数が 1 例のみであったことから、当該調査の結果から小児症例と 15歳以上の症例で安全性プロファイルに違いがあるとは考えられなかったと申請者は説明した。また、有効性について、『体温』無効症例率は、小児症例では 9.5%（27/285 例）であり、15歳以上の症例の 17.3%（251/1,449 例）と比較して有意差が認められた。『体温』の評価は、小児症例と 15歳以上の症例では評価基準が異なっており、この違いが『体温』無効症例率の結果の違いに影響したものと申請者は説明した。『症状』無効症例率は、小児症例では 51.6%（164/318 例）であり、15歳以上の症例の 49.1%（888/1,809 例）と比較して有意差は認められなかった。

体重 37.5kg 以上の小児（15歳未満）症例の副作用発現症例率は 1.6%（4/243 例）であり、15歳以上の症例の発現症例率 1.9%（52/2,802 例）と比較して有意差は認められなかった。体重 37.5kg 以上の小児症例のみに認められた副作用は湿疹であったが、類似の副作用として、発疹は体重 37.5kg 以上の小児症例と 15歳以上の症例のいずれにおいても認められていたことから、体重 37.5kg 以上の小児症例と 15歳以上の症例で、安全性プロファイルに違いがあるとは考えられなかったと申請者は説明した。また、有効性について、『体温』無効症例率は、体重 37.5kg 以上の小児症例では 6.9%（10/144 例）であり、15歳以上の症例の 17.4%（252/1,449 例）と比較して有意差が認められた。この差について、申請者は、体重 37.5kg 以上（15歳未満）の小児症例と 15歳以上の症例で体温の評価基準が異なっていたことが影響したものと説明した。『症状』無効症例率は、体重 37.5kg 以上の小児症例では 49.7%（87/175 例）であり、15歳以上の症例の 49.1%（888/1,809 例）と比較して有意差は認められなかった。

高齢者（65歳以上）症例の副作用発現症例率は 3.0%（5/168 例）であり、非高齢者症例の発現症例率 1.8%（55/3,118 例）と比較して有意差は認められなかった。高齢者症例に発現した副作用は、下痢 2 件、好酸球増加症、耳鳴、頭痛及び頻尿各 1 件であり、いずれも軽微で転帰は回復又は軽快であった。また、有効性について、『体温』無効症例率は、高齢者症例では 22.2%（14/63 例）であり、非高齢者症例の 15.8%（264/1,671 例）と比較して有意差は認められず、『症状』無効症例率についても、高齢者症例では 54.9%（50/91 例）であり、非高齢者症例の 49.2%（1,002/2,036 例）と比較して有意差は認められなかった。高齢者症例の『体温』及び『症状』無効症例率が非高齢者症例と比較して有意差は認めないものの高値を示す傾向が見られた明確な要因は明らかにならなかったと申請者は説明した。

超高齢者（80歳以上）症例の副作用発現症例率は 10.5%（2/19 例）であり、超高齢者症例以外の発現症例率 1.8%（58/3,267 例）と比較して有意差が認められた。超高齢者症例に認められた副作用は、好酸球増加症、頭痛及び耳鳴各 1 件であり、いずれも軽微で転帰は軽快又は回復であった。好酸球増加症、耳鳴は超高齢者症例にのみ発現していた副作用であった。しかし、症例数が少ないため、要因の検討は困難であったとされている。また、有効性について、超高齢者症例 4 例（『体温』解析対象例）中 3 例が『体温』無効症例であり、超高齢者症例 8 例（『症状』解析対象例）中 6 例が『症状』無効症例であった。

腎機能障害を有する患者については、安全性解析対象症例として 4 例が収集されたが、副作用を発現した症例はなかった。また、有効性について、腎機能障害「有」の患者 2 例において『体温』無効症例はなく、『症状』については、「有」の患者 2 例中 1 例が『症状』無効症例であった。

肝機能障害を有する患者については、肝機能障害「有」の患者における副作用発現症例率は 2.8% (1/36 例、腹痛及び悪心各 1 件) であり、「無」の患者の発現症例率 1.8% (59/3,250 例) と比較して有意差は認められなかった。また、有効性について、『体温』無効症例率は、肝機能障害「有」の患者では 35.7% (5/14 例) であり、「無」の患者 15.9% (273/1,720 例) と比較して有意差が認められた。肝機能障害「有」の無効症例 5 例中 2 例は観察期間終了時点では平熱 (37.0℃未満) に改善しており、24 時間持続を確認する前に観察期間が終了していた症例であった。残り 3 例のうち 1 例は 3 日間しか本薬カプセル剤を服用していなかったことから、服薬期間の不足があると申請者は説明した。他の 2 例は、『体温』の改善は認められているが平熱まで改善しておらず、無効要因については確認できなかったとされている。『症状』無効症例率は、肝機能障害「有」の患者では 84.2% (16/19 例) であり、「無」の患者 49.1% (1,036/2,108 例) と比較して有意差が認められた。肝機能障害「有」の無効症例 16 例の観察期間終了時点の症状総スコアは、4 点以下が 7 例、5 点が 2 例、6 点以上が 7 例であった。服用日数が短かった症例は 3 例であり、16 例中『体温』の改善が認められなかったのは 2 例であり、効果が全く認められなかった訳ではないと申請者は説明した。

ハイリスク症例については、インフルエンザウイルス感染症に罹患すると症状が重篤化する可能性のある「慢性呼吸器疾患を有する患者」、「糖尿病を有する患者」、「慢性心疾患を有する患者」、「免疫不全状態の患者」の 4 つに分類して集計が行われた。

慢性呼吸器疾患を有する患者については、慢性呼吸器疾患「有」の患者における副作用発現症例率は 5.4% (5/93 例) であり、「無」の患者の発現症例率 1.7% (55/3,193 例) と比較して有意差が認められた。慢性呼吸器疾患を有する患者において発現した副作用は、好酸球増加症、頭痛、単純ヘルペス (各 1 件) 及び悪心 (2 例 2 件) であり、いずれも基礎疾患の増悪によるものとは考えられなかったとされている。なお、これらの副作用はいずれも軽微であり、転帰は回復 (頭痛、悪心)、軽快 (好酸球増加症、単純ヘルペス) 又は不明 (悪心) であった。また、有効性について、『体温』無効症例率は、慢性呼吸器疾患「有」の患者では 14.6% (6/41 例) であり、「無」の患者の 16.1% (272/1,693 例) と比較して有意差は認められず、『症状』無効症例率は、慢性呼吸器疾患「有」群では 53.4% (31/58 例) であり、「無」群の 49.3% (1,021/2,069 例) と比較して有意差は認められなかった。

糖尿病及び慢性心疾患を有する患者については、安全性解析対象例 3,286 例中それぞれ 41 例及び 34 例が収集され、何れもその有無別により副作用発現症例率に有意差は認められず、糖尿病を有する患者及び慢性心疾患を有する患者で特異的に発現した副作用はなかった。また、有効性についても『体温』及び『症状』において、その有無別で無効症例率に有意差は認められなかった。

免疫不全状態の患者については、7 例を収集したが副作用を発現した症例はなかった。また、有効性について、免疫不全状態の患者における『体温』無効症例は 3 例中 1 例であり、『症状』無効症例は 4 例中 3 例であった。

長期使用症例については、7 日以上処方または服用があった症例が長期使用症例とされたが、安全性解析対象症例として収集された 13 例において副作用を発現した症例はなかった。また、有効性について、長期使用症例 8 例中『体温』無効症例は 2 例であり、『症状』無効症例は 9 例中 5 例であった。

以上、特別な背景を有する患者及び長期使用症例の結果を踏まえて、申請者は、安全性及び有効性に特段の対応が必要な問題点は認められなかったと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。なお、特別な背景を有する患者における安全性の情報については今後も引き続き収集していく必要があると考える (「8. 重大な措置、海外からの情報」の項、参照)。

3. 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査として、以下の 8 調査が実施された。

(1) B型インフルエンザウイルス感染症に対する調査

安全性について、収集症例 461 例のうち 49 例（本薬ドライシロップ剤が投与された症例 35 例¹³、有害事象の有無が確認できなかった症例 11 例、B 型インフルエンザではなかった症例 1 例、登録外症例 2 例）を除外した 412 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率は 3.6%（15/412 例）であり、発現した主な器官別大分類別の副作用は、胃腸障害 1.5%（6 例：下痢 3 件、悪心 2 件等）、神経系障害 1.0%（4 例：浮動性めまい 2 件等）、皮膚及び皮下組織障害 1.0%（4 例：発疹 3 件等）であった。なお、重篤な副作用は認められなかった。安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、診療区分、ワクチン接種の有無、使用理由、1 日平均投与量、総投与量（累積）、使用期間（累積）、併用薬の有無、合併症の有無、アレルギー歴の有無について検討された。その結果、「合併症の有無」、「アレルギー歴の有無」において有意差が認められた。「合併症」については、「有」の患者の副作用発現症例率が高かったが、症例個々に検討したところ、本薬カプセル剤投与により、合併症の増悪等の特異的な副作用は無いものと申請者は説明した。「アレルギー歴の有無」については、「有」の患者の副作用発現症例率が高かったが、「有」の患者で副作用が発現した 5 例（口唇腫脹、腹痛、下痢、嘔気が各 1 件、発疹が 2 件）中 3 例は過敏症体質もしくはアレルギー体質の影響が現れたものと申請者は説明した。安全性解析除外症例では 1 例に発疹が認められたが、その程度は軽微であり転帰は回復であった。

有効性について、安全性解析対象症例から 107 例（症状観察用紙の貼付がなかった症例 43 例、診察時刻が不明・矛盾の症例 15 例、初回服用時刻が不明の症例 18 例、カプセル剤の服用が確認できない症例 5 例、観察時刻・データの欠損がある症例 26 例）を除いた 305 例が有効性解析対象症例とされ、有効性解析対象症例から体温除外基準に抵触 99 例など計 101 例を除いた 204 例が『体温』解析対象症例とされ、22 例（症状除外基準 1 に抵触 4 例、症状除外基準 2 に抵触 18 例）を除いた 283 例が『症状』解析対象症例とされた。『体温』無効症例率は 23.0%（47/204 例）、『症状』無効症例率は 60.4%（171/283 例）であった。有効性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、ワクチン接種の有無、使用理由、罹病期間（治療開始まで）、ウイルス検査の実施の有無及びウイルスの種類、合併症の有無、1 日平均投与量、総投与量、使用期間、使用期間、併用薬の有無、再発の有無、投与前体温並びに投与前症状の総スコアについて検討された。その結果、『体温』解析対象症例において「年齢」で有意差が認められ、また、『症状』解析対象症例において「性別」及び「併用薬の有無」で有意差が認められたが、検討の結果、「年齢」については 15 歳未満とそれ以上で評価判定基準が異なることによる影響が考えられたこと、「性別」及び「併用薬の有無」についてはいずれも偶発的と考えられたことから、特定の要因は見いだせなかったと申請者は説明した。

以上、本調査の結果を踏まえて、申請者は、安全性及び有効性に特段の対応が必要な問題点は認められなかったと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

(2) ハイリスク患者に対する調査

安全性について、収集症例 73 例から 2 例（ハイリスク症例の定義に該当しなかった症例 1 例¹⁴、有害事象の有無が確認できなかった症例 1 例）を除いた 71 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率は 4.2%（3/71 例）であり、発現した副作用は、不眠症 2 件、頭痛、平衡障害が各 1 件であった。なお、重篤な副作用はなかった。安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、診療区分、ウイルスの種類、ワクチン接種の有無、1 日平均投与量、総投与量（累積）、使用期間（累積）、併用薬の有無、アレルギー歴の有無、合併症の有無に関する検討の結果、有意差が認められた

¹³ 本薬カプセル剤の特別調査であるため。

¹⁴ 当該症例において副作用の発現はなかった。

要因はなかった。

有効性について、安全性解析対象症例から 34 例（症状観察用紙の貼付がなかった症例 6 例、発症時刻、診察時刻、観察時刻が、未記載、矛盾の症例 28 例）を除いた 37 例が有効性解析対象症例とされた。有効性解析対象症例から 10 例（服用開始直前の体温が 38℃未満の症例：体温除外基準に抵触 10 例）を除いた 27 例が『体温』解析対象症例とされ、有効性解析対象症例から 7 例（服用開始直前の 7 つのインフルエンザ症状のうち「2」または「3」が 1 症状以下の症例：症状除外基準 1 に抵触 4 例、7 つのインフルエンザ症状全てと観察時刻のある観察日が服用開始時から連続して記載がない症例：症状除外基準 2 に抵触 3 例）を除いた 30 例が『症状』解析対象症例とされた。『体温』無効症例はなく、『症状』無効症例率は 16.7% (5/30 例) であった。有効性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、ワクチン接種の有無、罹病期間（治療開始まで）、ウイルスの種類、合併症の有無、1 日平均投与量、総投与量、使用期間、併用薬の有無、投与前体温、投与前症状の総スコアについて検討された。その結果、『体温』解析対象症例では有意差が認められず、『症状』解析対象症例では、「ワクチン接種の有無」及び「総投与量」で有意差が認められた。「総投与量」で有意差が認められた要因については、「総投与量」が少ないほど無効症例率が高くなっており、用法・用量どおりの服用がされていないことが要因であると申請者は説明した。一方、「ワクチン接種の有無」について、ワクチン接種「有」の無効症例率は 42.9%であり、「無」の無効症例率 8.7%より有意に高かったが、この要因については、背景因子の違いの有無について検討を行ったものの、症例数も少なく見いだすことはできなかったと申請者は説明した。

以上、ハイリスク調査の結果を踏まえて、申請者は、安全性及び有効性に特段の対応が必要な問題点は認められなかったと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。なお、「新型インフルエンザ感染流行時における抗インフルエンザ薬の安全対策等について（平成 21 年 9 月 4 日付 薬食安発 0904 第 1 号）」を踏まえて、ハイリスク患者における安全性情報については引き続き収集していく必要があると考える（「8. 重大な措置、海外からの情報」の項、参照）

(3) カプセル剤を使用した小児に対する調査

安全性について、収集症例 62 例全例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率は、4.8% (3/62 例) であり、発現した副作用は、下痢 2 件、幻覚、低体温¹⁵が各 1 件であり、重篤な副作用はなかった。「幻覚」を発現した症例（11 歳、3.19mg/kg）はアセトアミノフェンを併用しており、ウイルス検査を実施しておらず、本薬カプセル剤は 1 日服用されたのみであり、転帰は回復であった。安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、診療区分、使用理由、ワクチン接種の有無、1 回平均投与量、総投与量（累積）、使用期間（累積）、併用薬の有無、合併症の有無、アレルギー歴の有無について検討された。その結果、「ワクチン接種の有無」、「併用薬の有無」において有意差が認められた。「ワクチン接種の有無」別の副作用発現症例率はワクチン接種「有」症例で 100.0% (1/1 例)、ワクチン接種「無」症例で 3.3% (2/61 例) であり、「併用薬の有無」別では併用薬「有」症例で 1.9% (1/54 例)、併用薬「無」症例で 25.0% (2/8 例) と、「ワクチン接種の有無」及び「併用薬の有無」のいずれにおいても群間に症例の偏りが認められた。副作用発現症例率が高かったワクチン接種「有」症例及び併用薬「無」症例に認められた副作用は、いずれも本薬カプセル剤で既知のものであり、症例数が少なく、要因確定ができず偶発的なものと申請者は説明した。

¹⁵ 当該症例は、本薬カプセル剤服用開始後 3 日目に下痢が認められ、体温は同日 13 時に 36.0℃、同日 16 時に 36.4℃、同日 22 時に 35.9℃に低下したため、服用開始後 4 日目朝より服用中止となった。服用開始後 4 日目朝の体温は 36.2℃であり、下痢及びインフルエンザ症状は消失し、また低体温や下痢が原因と思われる後遺症や合併症は認められなかったため、治療終了となった。

有効性について、安全性解析対象症例から 16 例（症状観察用紙の貼付がなかった症例 6 例、診察時刻、観察時刻が未記載の症例 10 例）を除いた 46 例が有効性解析対象症例とされた。有効性解析対象症例 46 例から 4 例（体温除外基準に抵触 4 例）を除いた 42 例が『体温』解析対象症例、有効性解析対象症例 46 例から 3 例（症状除外基準 1 に抵触 2 例、症状除外基準 2 に抵触 1 例）を除いた 43 例が『症状』解析対象症例とされた。『体温』無効症例率は 4.8%（2/42 例）であり、『症状』無効症例率は 53.5%（23/43 例）であった。有効性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、ワクチン接種の有無、罹病期間、ウイルス検査の実施の有無及びウイルスの種類、合併症の有無、1 日平均投与量、総投与量、使用期間、併用薬の有無、再発の有無、投与前体温並びに投与前症状の総スコアについて検討された。その結果、『体温』解析対象症例において、「総投与量」及び「使用期間」で有意差が認められたが、『症状』解析対象症例においては有意差が認められた要因はなかった。なお、『体温』無効症例は 2 例であり明確な理由は検討できなかったとされている。

以上、本薬カプセル剤の小児調査の結果を踏まえて、申請者は、安全性及び有効性に特段の対応が必要な問題点は認められなかったと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

(4) ドライシロップ剤を使用した小児に対する調査

安全性について、収集症例 626 例中 16 例（登録期間外に登録された症例 3 例、有害事象の有無が確認できなかった症例 5 例、本薬カプセル剤使用例 3 例、1 歳未満の症例 5 例）を除外した 610 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率は 6.9%（42/610 例）であり、発現した主な器官別大分類別の副作用（発現件数 2 件以上）は、胃腸障害 4.3%（26 例：下痢 14 件、嘔吐 13 件、腹痛 4 件、悪心 2 件等）、呼吸器、胸郭及び縦隔障害 1.0%（6 例：鼻出血 4 件、喘息 2 件等）、感染症及び寄生虫症 0.8%（5 例：気管支炎 2 件等）、皮膚及び皮下組織障害 0.7%（4 例：発疹 2 件等）であった。なお、精神障害として譫妄、落ち着きのなさが各 1 件、神経系障害として痙攣、味覚異常が各 1 件発現した。また、重篤な副作用は、急性気管支炎、脱水、譫妄、下痢が各 1 件であった。「急性気管支炎」を発現した症例（12 歳、150 mg/日（体重不明）、A 型インフルエンザ）は、気管支喘息を合併しており、本薬ドライシロップ剤投与終了の翌日に発現し、発現から 6 日目に回復した（併用薬：チペピジンヒベンズ酸塩、カルボシステイン、ツロブテロール）。「脱水、下痢」を発現した症例（1 歳（投与量不明）、A 型及び B 型インフルエンザ）は、本薬ドライシロップ剤服用開始翌日より発現し、入院加療により、脱水は発現から 4 日目に、下痢は 6 日目に回復した（併用薬無）。この他に、非重篤な疼痛、心身不穏、中耳炎を発現し、転帰は回復であった。「譫妄」を発現した症例（5 歳、4mg/kg/日、A 型インフルエンザ）は、熱性痙攣を合併しており、本薬ドライシロップ剤の服用開始翌日より発現し、発現の当日に回復した（併用薬：ブロムヘキシン塩酸塩、チペピジンヒベンズ酸塩、アリメマジン酒石酸塩）。安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、体重、診療区分、ウイルス検査の有無及びウイルスの種類、ワクチン接種の有無、1 日平均投与量、総投与量（累積）、使用期間（累積）、併用薬の有無、合併症の有無、アレルギー歴の有無に関する検討の結果、有意差が認められた要因はなかった。

有効性について、安全性解析対象症例から 127 例（症状観察用紙の貼付がなかった症例 36 例、発症時刻、診察時刻、観察時刻が、未記載、矛盾の症例 12 例、服用が確認できなかった症例 6 例、体温、インフルエンザ症状の両方のデータの記載が不十分の症例 73 例）を除いた 483 例が有効性解析対象症例とされた。有効性解析対象症例から、48 例（体温除外基準に抵触 44 例、2 日以上体温観察日データがない症例 4 例）を除いた 435 例が『体温』解析対象症例とされ、162 例（症状除外基準 1 に抵触 141 例、症状除外基準 2 に抵触 21 例）を除いた 321 例が『症状』解析対象症例とされた。『体温』無効症例率は 5.7%（25/435 例）であり、『症状』無効症例率は 46.4%（149/321 例）であった。有効性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、ワクチン接種の有無、

使用理由、罹病期間（治療開始まで）、ウイルス検査の実施の有無及びウイルスの種類、合併症の有無、1日平均投与量、総投与量、使用期間、併用薬の有無、投与前体温、投与前症状の総スコアについて検討された。その結果、『体温』解析対象症例において「総投与量」、「使用期間」及び「併用薬の有無」で、また、『症状』解析対象症例において、「総投与量」及び「使用期間」で有意差が認められた。『体温』解析対象症例及び『症状』解析対象症例において「総投与量」並びに「使用期間」で有意差が認められたが、「総投与量」が少ないほどもしくは「服用期間」が短いほど無効症例率が高くなっており、用法・用量どおりの服用がされていなかったことが要因であると申請者は説明した。併用薬の有無別については、併用薬の薬効分類別に無効症例率を検討したところ、その他のアレルギー用薬、止瀉剤・整腸剤の無効症例率が10%を超えていたが、無効症例は各々3例であり、原因は特定できなかったとされている。

以上、本薬ドライシロップ剤の小児調査の結果を踏まえ、申請者は、安全性及び有効性に特段の対応が必要な問題点は認められなかったと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

(5) 1歳未満の乳児を対象としたレトロスペクティブ調査

平成16年1月、非臨床試験結果¹⁶に基づき米国ロシュ社が米国の医療従事者向けに発信したドクターレターの内容を踏まえて、申請者は日本の医療従事者向けに、「本薬ドライシロップ剤の1歳以上の患者に使用する」旨の注意喚起を行った。これに対して、小児科医の団体から1歳未満の乳児に対する調査実施の必要性を求める意見書が厚生労働省に提出されたため、申請者は厚生労働省と協議して、小児科関係団体の協力の下、平成15年～平成16年のインフルエンザシーズンに本薬ドライシロップ剤を投与された1歳未満の患者を対象に、本薬ドライシロップ剤の投与状況、投与後の有害事象、副作用等の発現状況に関するレトロスペクティブな調査を実施した。

安全性について、収集症例834例から63例（1歳以上の症例10例、本剤未投与症例1例、有害事象の有無が未記載の症例33例、使用理由が「インフルエンザ感染症」以外の症例1例、調査期間外の症例14例、登録時に既に服用していた症例4例）を除いた771例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例における副作用発現症例率は3.2%（25/771例）であり、発現した器官別大分類別の主な副作用（発現件数2件以上）は、胃腸障害2.2%（17例：下痢16件、嘔吐5件）、全身障害及び投与局所様態0.3%（2例：低体温2件）であった。また、精神障害として、激越、不機嫌が各1件、神経系障害として嗜眠、傾眠が各1件発現した。「激越」及び「不機嫌」を発現した症例（11カ月、本薬ドライシロップ剤投与量3.67mg/kg/日）は、本薬ドライシロップ剤服用3日目に発現し、転帰は回復であった。「嗜眠」を発現した症例（10カ月、本薬ドライシロップ剤投与量4.00mg/kg）は、本薬ドライシロップ剤服用2日目に発現し、シプロヘプタジン塩酸塩を併用しており、転帰は回復であった。「傾眠」を発現した症例（11カ月、本薬ドライシロップ剤投与量4.10mg/kg）は、本薬ドライシロップ剤服用4日目に発現し、シプロヘプタジン塩酸塩及びメキタジンを併用しており、転帰は軽快であった。なお、本調査において、長期投与症例（7日以上処方または服用があった症例）及び重篤な副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、月齢、体重、診療区分、ワクチン接種の有無、ウイルス検査結果、ウイルス検査結果・ワクチン接種¹⁷、合併症・基礎疾

¹⁶ 7日齢、14日齢、24日齢、42日齢ラットに「オセルタミビルリン酸塩」を1,000 mg/kg 単回投与した時、本薬の脳での曝露量は、（脳が成熟した）42日齢のラットと比較して7日齢では1,500倍、14日齢では650倍と高かったが、24日齢では2倍であった。なお、当該試験報告書では濃度算出時の計算式に誤りがあることが平成19年に明らかとなったため（<http://www.chugai-pharm.co.jp/html/info/071210.html>）、平成20年に修正報告書（Report No.1008172（Revised））が作成された。当該修正報告書では、脳内の曝露量がより少ない正確な脳中濃度の記載に修正されている。

¹⁷ ウイルス検査の結果（A型、B型、A型またはB型、陰性、A型&B型、検査結果不明、検査せず）別の副作用発

患の有無及び詳細、併用薬の有無及び詳細、投与日数、1日平均投与量、総投与量、受診時体温について検討された。その結果、「合併症・感覚器の疾患の有無」、「併用薬・整腸剤の有無」及び「1日平均投与量」で有意差が認められた。「合併症・感覚器の疾患の有無」別の副作用発現症例率は合併症・感覚器の疾患「有」症例で22.2% (2/9例)、合併症・感覚器の疾患「無」症例で3.0% (23/755例)であり、「併用薬・整腸剤の有無」別では併用薬・整腸剤「有」症例で6.8% (6/88例)、併用薬・整腸剤「無」症例で2.8% (19/683例)であった。合併症・感覚器の疾患「有」症例及び併用薬・整腸剤「有」症例に認められた副作用に関する検討の結果、有意差は認められたものの、感覚器の疾患「有」症例に認められた下痢 (2例2件) は、合併症の増悪と考えられる副作用ではなく、また感覚器の疾患「無」症例でも認められていたこと、整腸剤「有」症例に認められた副作用6例7件 (下痢4件、嘔吐、低体温及び傾眠各1件) のうち整腸剤「有」症例のみに発現した傾眠は、同じ整腸剤を服用していた33例中1例のみであったことから、本薬ドライシロップ剤の安全性に影響を与える特定の要因はないと申請者は説明した。「1日平均投与量」については、4.00mg/kg/日を超える症例 (4.5~6.4mg/kg) の副作用発現症例率は14.9% (7/47例)であり、4.00mg/kg/日未満症例の2.2% (3/138例) 及び4.00mg/kg/日の2.6% (15/567例) よりも10%以上高かった。下痢及び嘔吐は「1日平均投与量」が4.00mg/kg/日を超える症例以外でも認められていたが、発現症例率は4.00mg/kg/日を超える症例で高かったことから、「1日平均投与量」が4.00mg/kg/日を超える場合、下痢及び嘔吐等の胃腸障害の発現が高くなる可能性があるとして申請者は説明した。

なお、本薬ドライシロップ剤の1歳未満症例への使用については、「使用上の注意」の「6.小児等への投与」の項において注意喚起されている。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

(6) 1歳未満の患児に対する治療実態調査

本調査は、幼若ラットの高用量投与試験¹⁸で本薬の高濃度の脳内移行を示唆する結果が得られたことから、厚生労働省との協議の結果、1歳未満の患児に対する本薬ドライシロップ剤投与の十分な安全性評価を実施すべく、平成16年12月~平成17年3月までの4カ月間に本調査実施医療機関¹⁹を受診し、インフルエンザウイルス迅速診断検査の結果又は臨床症状 (発熱、咳、鼻症状) に基づき医師が「A型又はB型インフルエンザウイルス感染症」と診断した1歳未満の全症例を対象に、新たにプロスペクティブな調査として実施するに至ったとされている。

安全性について、収集症例1,771例から97例 (有害事象の有無未記載症例47例、1歳以上症例2例、登録期間外症例2例、契約外症例2例、他院からの転院症例30例、再罹患再登録症例14例) を除いた1,674例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例1,674例における治療パターンの分布は、本薬ドライシロップ剤投与症例が症例全体の4分の3を占めていた (下表参照)。

現症例率をさらにワクチン接種の有無別に分類。

¹⁸ 7日齢、14日齢、24日齢、42日齢ラットに「オセルタミビルリン酸塩」を1,000 mg/kg 単回投与した時、本薬の脳での曝露量は、(脳が成熟した) 42日齢のラットと比較して7日齢では1,500倍、14日齢では650倍と高かったが、24日齢では2倍であった。なお、当該試験報告書では濃度算出時の計算式に誤りがあることが平成19年に明らかとなったため (<http://www.chugai-pharm.co.jp/html/info/071210.html>)、平成20年に修正報告書 (Report No.1008172 (Revised)) が作成された。当該修正報告書では、脳内の曝露量がより少ない正確な脳中濃度の記載に修正されている。

¹⁹ 小児科学会関連団体所属機関

治療パターン別副作用発現症例率

治療パターン	症例数	発現症例数	発現症例率 (%)
全症例	1,674	89	5.3
治療薬なし症例	30	—	—
本薬ドライシロップ剤投与症例	1,284	86	6.7
本薬ドライシロップ剤以外の抗インフルエンザ薬投与症例	11	0	0.0
抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例	349	3	0.9

有害事象の発現症例率は 28.1% (470/1,674 例) であった。治療パターン別では、治療薬なし症例 26.7% (8/30 例)、本薬ドライシロップ剤投与症例 30.0% (385/1,284 例)、本薬ドライシロップ剤以外の抗インフルエンザ薬投与症例 18.2% (2/11 例)、抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例 21.5% (75/349 例) であり、本薬ドライシロップ剤投与症例と治療薬なし症例における有害事象の発現症例率が高かった。なお、治療薬なし症例は、合併症・偶発症が有害事象として集計された。

本薬ドライシロップ剤投与症例 1,284 例における副作用発現症例率は 6.7% (86/1,284 例) であり、治療パターン 3 群 (治療薬なし症例を除く) 間には、副作用発現症例率について有意差が認められた。本薬ドライシロップ剤投与症例に発現した主な器官別大分類別の副作用 (発現件数 2 件以上) は、「胃腸障害」3.6% (46 例：下痢 31 件、嘔吐 17 件等)、「全身障害及び投与局所様態」1.6% (21 例：低体温 20 件等)、「皮膚及び皮下組織障害」1.4% (18 例：発疹 14 件、湿疹、紅斑各 2 件等)、「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」0.3% (4 例：鼻出血 4 件等) であり、抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例に発現した器官別大分類別の副作用は、「感染症及び寄生虫症」、「神経系障害」及び「全身障害及び投与局所様態」が各 0.3% (1/349 例) であった。また、本薬ドライシロップ剤投与症例に発現した神経障害の副作用として激越 1 件、神経系障害として嗜眠、振戦、硬膜下ヒグロームが各 1 件認められた。「激越」を発現した症例 (9 カ月、本薬ドライシロップ剤投与量 3.09mg/kg/日) は、投与 2 日目及び 4 日目の本薬ドライシロップ剤服用約 30 分後に「激越」を発現し、4 時間程度持続した後、回復した。

「嗜眠」を発現した症例 (3 カ月、本薬ドライシロップ剤投与量 5.33mg/kg/日) は、投与 2 日目の本薬ドライシロップ剤服用後に 3～5 時間睡眠が持続し、3 日後に回復した。

「振戦」を発現した症例 (9 カ月、本薬ドライシロップ剤投与量 3.79mg/kg/日) は、投与 3 日目に「振戦」が発現したため本薬ドライシロップ剤の投与は中止し、2 日後に回復した。「硬膜下ヒグローム」を発現した症例 (11 カ月、本薬ドライシロップ剤投与量 4.09mg/kg/日、7 日間投与) は、本薬ドライシロップ剤投与終了約 1 カ月後に「ヘモフィルス菌性髄膜炎」を発現し、投与終了約 1.5 カ月後に「硬膜下ヒグローム」を発現した。「ヘモフィルス菌性髄膜炎」は軽快したが、「硬膜下ヒグローム」は調査時点で未回復であった。浸出性中耳炎治療のためカルボシステイン及びクロルフェニラミンマレイン酸塩が併用されていた。事象の発現が本薬ドライシロップ剤の投与終了からかなり経過していることから関連性はないと考えられるが、詳細情報不足のため申請者は評価困難であると説明している。

本薬ドライシロップ剤投与症例に発現した重篤な副作用は、「ヘモフィルス菌性髄膜炎」、「硬膜下ヒグローム」、「下痢」、「嘔吐」、「低体温」が各 1 件、計 5 件 (3 例) であった。抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例には、重篤な「熱性痙攣」1 件が認められた。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、月齢、体重、診療区分、ワクチン接種の有無、ウイルス検査結果、ウイルス検査結果・ワクチン接種、合併症・基礎疾患の有無及び詳細、併用薬の有無及び詳細、投与日数 (副作用初回発現までの日数)、受診時体温について検討された。その結果、本薬ドライシロップ剤投与症例の「併用薬の有無」で有意差が認められた。併用薬有無別の副作用発現症例率は、併用薬「有」の患者で 5.8% (58/1,004 例)、併用薬「無」の患者で 10.0% (28/280 例) であり、併用薬「無」の患者の副作用発現症例率が高かった。発現した副作用に関する検討の結果、差を認めた副作用は「発疹」であり、本薬ドライシロップ剤と併用薬剤の相乗・相加作用によるものではないと考えられ、現時点では特に問題ないと申請者は説明した。

なお、1歳未満症例への使用については、「使用上の注意」の「6.小児等への投与」の項において注意喚起されている。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、当該調査で得られた結果については医療現場に適切に情報提供するとともに、乳幼児における安全性等の情報については今後も引き続き収集していく必要があると考える（「8. 重大な措置、海外からの情報」の項、参照）。

(7) 耐性ウイルス出現に関する調査

安全性について、収集症例 460 例中 8 例（有害事象の有無が確認できなかった症例 1 例、初回検体未採取症例 1 例、1歳未満症例 3 例、有害事象の有無を確認した方法が確認できなかった症例 3 例）を除外した 452 例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例における副作用発現症例率は 3.1%（14/452 例）であり、発現した器官別大分類別の副作用は、胃腸障害 2.4%（11 例：嘔吐 5 件、下痢 4 件、腹痛 3 件、口内炎 1 件）、全身障害及び投与局所様態 0.7%（3 例：低体温各 3 件）であった。なお、重篤な副作用は血便排泄 1 件であり、転帰は回復であった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、診療区分、ワクチン接種の有無、インフルエンザ分離検査の結果、罹病期間、1日平均投与量、総投与量、使用期間（累積）、併用薬の有無、合併症の有無、アレルギー歴の有無について検討された。その結果、「年齢」及び「1日投与量（本薬ドライシロップ剤）」で有意差が認められた。「年齢」の 15 歳未満症例の多くは本薬ドライシロップ剤投与症例であるため、「1日投与量（本薬ドライシロップ剤）」に関して検討が行われた。1日投与量が 4 mg/kg を超える症例群の中での副作用発現症例が 4 例と少ないため、個々の症例について検討がなされたが、認められた副作用は下痢、嘔吐、腹痛であり、特異的な副作用の発現は認められなかった。

有効性について、安全性解析対象症例から 84 例（投与前及び投与開始から 4-6 日目の検体採取ができなかった症例 43 例、服用が確認できなかった症例 10 例、投与前のウイルス分離の結果が陰性だった症例 31 例）を除いた 368 例が有効性解析対象症例とされた。有効性解析対象症例から、102 例（服用直前の体温が 38℃未満の症例体温除外基準に抵触 98 例、体温の観察時刻のある観察日が服用開始時から連続して記載がない症例 4 例）を除いた 266 例が『体温』解析対象症例とされ、有効性解析対象症例全例が『ウイルス分離』解析対象症例とされた。なお、本調査は、本薬服用によるインフルエンザウイルスの変異の有無を確認することを目的としているため、検体の採取時期をウイルスが残存している時期としている。すなわち治療期間中に検体採取しているため、「ウイルス残存症例」は、必ずしも本薬無効症例ではなく、検体採取時期までの治療期間における時点評価である。

『体温』解析対象症例における『体温』無効症例率は 10.9%（29/266 例）であり、『ウイルス分離』解析対象症例における本薬服用中～本薬服用終了直後のウイルス残存率は 23.1%（85/368 例）であった。

有効性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、ワクチン接種の有無、使用理由、罹病期間（治療開始まで）、ウイルス検査の実施の有無及びウイルスの種類、合併症の有無、1日平均投与量、総投与量、使用期間、併用薬の有無、投与前体温、投与前症状の総スコア、インフルエンザ分離検査の結果（投与前）及び（投与後）について検討された。その結果、『体温』解析対象症例において「インフルエンザウイルス分離検査の結果（投与後）」で、また、『ウイルス分離』解析対象症例において、「年齢」、「ワクチン接種」、「罹病期間」、「ウイルス検査結果」、「投与前症状」及び「投与前インフルエンザウイルス分離検査の結果」で有意差が認められた。『体温』解析対象症例においては、本薬カプセル剤又はドライシロップ剤投与後、分離培養検査においてインフルエンザウイルスが残存している症例の『体温』無効症例率は残存していない症例に比べて高値であり、またインフルエンザウイルスの亜型別の比較では B 型の無効症例率が A 型に比べて高かったことから、B 型の無効症例率が、全体の評価に影響しているものと申請者は説明した。『ウイルス分離』解析対象症例に

においては、ウイルス残存率について、「年齢」で、特に 8 歳未満のウイルス残存率が高く、「ワクチン接種の有無」では、ワクチン接種症例、また亜型別では A/H3N2 型のウイルス残存率が高かった。「投与前症状」²⁰では、総スコアが低い層でウイルス残存率が高かった。この点について、申請者は小児症例が「<4」の層に集中したため、結果的に小児症例のウイルス残存率が高くなっていることが確認されており、年齢との交絡による影響が強く現れたものと説明した。「ウイルス検査」では、B 型のウイルス残存率が高く、「投与前ウイルス分離結果」では、A/H1N1 型、B 型のウイルス残存率が高かったが、投与前・投与後いずれも A/H3N2 型のウイルス残存率は比較的に低かった。この点について、申請者は、評価症例が少ないものの B 型の小児症例でウイルス残存率が高いことが確認されており、年齢との交絡も想定して検討する必要があると説明した。

また、ウイルス感受性試験が実施され、本薬投与により IC₅₀ 値の異常変動を認めた症例の有無について、中央値での比較の結果、最も感受性が高い（IC₅₀ 値が低い）のは A/H3N2 型であり、B 型の感受性が低かった（下表参照）。なお、A/H3N2 型の 2 症例で大きく IC₅₀ 値の変動が認められ、そのうち 1 例は 50 倍以上に上昇（感受性が低下）した。

本薬感受性試験における IC₅₀ の基本統計量

		最小値 (nM)	中央値 (nM)	最大値 (nM)
全症例	投与前	0.00	0.98	18.32
	投与後	0.08	2.01	73.00
A/H1N1	投与前	0.69	1.99	8.59
	投与後	0.63	3.54	12.90
A/H3N2	投与前	0.00	0.78	6.17
	投与後	0.08	0.82	73.00
B	投与前	5.61	11.74	18.32
	投与後	6.59	10.98	29.49

平成 15/16 年及び平成 16/17 年シーズンの症例において、異常変動のレベルを投与前の IC₅₀ 値と比較して、投与後の IC₅₀ 値が 1.5 倍以上に上昇した 11 症例（A/H3N2：5 例、B：6 例）の投与前後の検体についてウイルスの遺伝子解析が実施された。遺伝子解析が行われた部位は、インフルエンザウイルスのもつ 8 つの基本組成のうち、ヘマグルチニン（HA）とノイラミニダーゼ（NA）の 2 カ所であった。B 型においては HA、NA 共に変異は認められなかった。一方、A/H3N2 型では、HA の変異は認められなかったが、4 例で NA のアミノ酸変異が認められた。承認時までの試験において N2 タイプで認められていた E119V、R292K、I222T の変異はなく、耐性変異といえるものではないと申請者は説明した。なお、平成 17/18 年シーズンにおいて、IC₅₀ 値が 50 倍以上に増加した症例の遺伝子解析結果は得られていないが²¹、IC₅₀ 値が 12 倍に増加した症例の遺伝子解析では、治療時検体の NA 及び HA はいずれも治療前と比較して変異がないことが確認された。

なお、平成 18 年 12 月より 3 シーズンに渡って実施された国内における本薬耐性インフルエンザウイルスに関する特定使用成績調査（目標症例数：210 例、実施期間：平成 18 年 12 月～平成 21 年 3 月）において、投与前検体及び投与 4～6 日目の検体から

²⁰ 投与前症状の総スコア：投与前の症状インフルエンザ症状について、15 歳以上症例は 7 つのインフルエンザ症状（鼻症状（鼻水、鼻づまり、くしゃみ）、のどの痛み、せき、筋肉または関節の痛み、全身のだるさ・疲労感、頭痛、さむけ・発汗）の程度（3.がまんできない、2.かなり気になる、1.ほとんどきにならない、0.なし）を、15 歳未満症例は 2 つのインフルエンザ症状（鼻症状（鼻水、鼻づまり、くしゃみ）、せき）をスコア化し集計したもの。

²¹ 本症例の採取検体の MDCK 培養検体について RT-PCR 及び NA と HA 遺伝子解析が実施された。その結果について、申請者は以下のように説明した。治験前検体からのウイルス RNA 増幅は成功し、NA 遺伝子解析では A/H3N2 型インフルエンザの変異は認めなかったものの、治療時検体からのウイルス RNA 増幅は成功しなかったため、インフルエンザウイルス RNA を検出することはできなかった。現時点で当該症例の遺伝子変異は確認できていないが、検査後の残液からウイルスの増殖又は遺伝子の増幅の方法を引き続き検討中である。

インフルエンザウイルスの分離培養並びにウイルスの HA が特定された症例は 177 例 [A 型 144 例 (A/H1N1 型 76 例、A/H2N2 型 68 例)、B 型 33 例] であった。平成 18/19 年シーズンでは、A/H3N2 型 48 例、A/H1N1 型 1 例及び B 型 38 例の計 87 例から感受性試験結果 (IC₅₀) が得られたが、いずれの検体分析においても、薬剤誘発性耐性を示す症例は認められなかった。また、平成 19/20 年シーズンでは、海外で H275Y-A/H1N1 型 (A/H1N1 型の NA で 275 番目のヒスチジンがチロシンに変異) の発生が高頻度で報告されたが、国内における発生頻度は低かった (1 例のみ)。平成 20/21 年シーズンでは、国内においても H275Y-A/H1N1 型の流行が大規模であることが国立感染症研究所の発表により確認されたため、本調査 (平成 20/21 年シーズン) において H275Y 変異の存在の有無を調査した結果、全ての A/H1N1 型分離株の NA は H275Y 変異を有していた。しかしながら、平成 17/18 年シーズン以降 (平成 18/19 年、平成 19/20 年及び平成 20/21 年シーズン) に、本薬服用後に感受性が服用前に比べて大きく低下した症例は認められておらず、本薬投与により誘発された耐性獲得の頻度は非常に低いと申請者は説明した。なお、耐性変異の有無については現在遺伝子解析中であること、ロシュ社では、海外で実施中の本薬耐性調査を次シーズン以降も継続し、H1N1-N275Y ウイルス及び新規ウイルス株の出現についても調査を行う予定であることから、申請者は、調査結果を入手次第、随時報告する予定であると説明した。

以上、耐性調査における検討結果を踏まえて、申請者は、安全性及び有効性において現時点で特段の対応が必要な問題点は認められなかったと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承するものの、平成 20/21 年シーズンにおける特定使用成績調査の結果から、全ての A/H1N1 型分離株の NA は H275Y 変異を有しており、有効性の低下が懸念されることから、本薬の感受性については、引き続き情報収集すると共に、得られた結果については医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(8) 妊婦に対する調査

安全性は、収集症例 76 例のうち 72 例が安全性解析対象症例とされた。母体の副作用発現症例率は 1.4% (1/72 例) で、発現した副作用の種類は「蕁麻疹」1 件であった。一方、胎児・新生児の副作用発現症例率は 4.2% (3/72 例) で、発現件数は 3 件であった。副作用の種類は、「自然流産」2 件、「心室中隔欠損症」1 件であった。「自然流産」、及び「心室中隔欠損症」は「使用上の注意」から予測できない副作用であった。平成 22 年 2 月現在、妊娠症例については、引き続き監視し情報を収集している状況であり、現時点では添付文書の変更等の対応は必要ないと申請者は説明した。

なお、本剤の妊娠婦症例への使用については、「使用上の注意」の「5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項にて注意喚起されている。

機構は、当該調査で得られた結果については、医療現場に適切に情報提供するとともに、現在実施中の妊婦に関する調査においては、引き続き安全性等の情報収集に努める必要があると考える (「8. 重大な措置、海外からの情報」の項、参照)。

4. 製造販売後臨床試験の概要

本薬は腎排泄型の薬物であり、高齢者においては、一般的に加齢により肝・腎機能などの生理機能の低下を来していることから、本薬の体内動態が変化することが考えられる。承認時まで、海外で行われた高齢者を対象とした薬物動態試験において 80 歳未満の高齢者で検討された結果はあるものの、国内の高齢者における本薬の薬物動態は不明であったことから、承認条件として、「国内の高齢者における本薬の薬物動態を明らかにすること」が付帯された (「9. その他 (承認条件)」の項、参照)。以上を踏まえて、申請者は、本薬カプセル剤を 80 歳以上のインフルエンザウイルス感染症非罹患高齢者を対象に、

本薬カプセル剤を単回投与したときの薬物動態及び安全性について検討することを目的として本試験を実施した。

登録症例は5例であり、全例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例の年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は83.6±3.2歳、体重は53.8±8.0 kg、クレアチニンクリアランス²²は89.1±9.0 L/日であった。安全性解析対象症例5例中、副作用発現症例はなかった。

本試験の結果、腎機能が正常な国内高齢者における血漿中活性代謝物の消失半減期は、国内健康成人と大きく異なる傾向は認められなかった。

なお、本成績は添付文書の【薬物動態】の項に既に追記されている。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 副作用及び感染症

再審査期間中に報告された重篤な副作用は、本薬カプセル剤では、特定使用成績調査で3例3件、自発報告で606例842件、文献学会情報で9例11件の計618例856件であり、主な重篤な副作用は、肝機能異常47件、意識レベルの低下、痙攣各30件、肝障害27件、発疹22件、異常行動20件等であった。本薬ドライシロップ剤では、特定使用成績調査7例10件、自発報告172例228件、文献学会情報2例2件の計181例240件であり、主な重篤な副作用は、異常行動24件、幻覚17件、譫妄16件、低体温12件、肝機能障害、意識レベルの低下各10件等であった。

未知の副作用として報告数の多かった副作用は、「味覚異常」30件、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」17件、「不正子宮出血」16件、「呼吸困難」14件、「筋痛」14件、「血圧低下」10件等であった。これらの副作用に関してはインフルエンザ感染の影響も考えられ、因果関係が不明であることから、申請者は現段階で特段の対応の必要はないと説明した。

未知で重篤な副作用として報告件数の多かった副作用は、「突然死」、「血中クレアチニンホスホキナーゼ増加」各8件、「呼吸困難」、「死亡」が各7件、「汎血球減少症」、「心肺停止」、「横紋筋融解」が各6件、「劇症肝炎」5件等であった。また、未知で重篤な副作用を発現して転帰が死亡であった症例は36例38件（突然死8例8件、死亡7例7件、心肺停止5例5件、多臓器不全4例4件、劇症肝炎3例3件、播種性血管内凝固及び急性心不全が各2件、無顆粒球症、再生不良性貧血、自殺既遂、呼吸困難、肺線維症、胃腸出血、急性膵炎及び外傷性仮死が各1件）であった。これらの副作用はインフルエンザ感染もしくは他の感染症の合併の影響も考えられ、因果関係が明確でないことから、申請者は現段階で特段の対応は必要ないと説明した。

既知で重篤な副作用を発現して転帰が死亡であった症例は12例14件（肝障害2件、白血球減少症、アナフィラキシーショック、異常行動、意識レベルの低下、ショック、出血性十二指腸潰瘍、中毒性表皮壊死融解症、急性腎不全、腎障害、胸部不快感、血小板数減少及び白血球数減少が各1件）であった。いずれの事象も転帰死亡例は少なく、既に添付文書の使用上の注意に記載し注意喚起していることから、申請者は新たな対応は必要ないと説明した。

重篤な精神障害について、本薬カプセル剤では「異常行動」20件、「譫妄」15件、「幻覚」12件、「激越」、「妄想」、「落ち着きのなさ」が各5件、「精神症状」4件、「錯乱状態」3件、「精神障害」2件、「幻聴」、「失見当識」が各1件の計61例73件が収集された。本薬ドライシロップ製剤では、「異常行動」24件、「幻覚」17件、「譫妄」16件、「激越」、「幻視」、「落ち着きのなさ」が各3件、「精神症」、「妄想」が各2件、「失見当識」、「精神障害」、「退行行動」が各1件の計59例73件が収集された。

²² クレアチニンクリアランス [CLcr (mL/min)] = 尿中クレアチニン濃度 (mg/dL) × 尿量 (mL) / 血清中クレアチニン濃度 (mg/dL) × 蓄尿時間 (min) × 1.73/体表面積 (sqm)

精神障害の副作用の発現は全体的に 10 代以下の症例で報告が多かったが、特に「異常行動」、「幻覚」、「譫妄」は 10 歳未満で報告が多かった。

重篤な神経系障害について、本薬カプセル剤では「意識レベルの低下」、「痙攣」が各 30 件、「意識消失」13 件、「浮動性めまい」7 件、「失神」6 件、「頭痛」4 件、「感覚鈍麻」、「振戦」が各 2 件、「嗜眠」、「傾眠」、「視野欠損」、「大発作痙攣」、「頭部不快感」が各 1 件の計 81 例 99 件が収集された。本薬ドライシロップ剤では、「意識レベルの低下」10 件、「痙攣」9 件、「傾眠」、「浮動性めまい」が各 2 件、「大発作痙攣」、「偏頭痛」、「嗜眠」が各 1 件の計 25 例 26 件が収集された。全体的には 10 代以下の症例に神経系障害が多く報告されたが、意識レベルの低下、意識消失及び痙攣は 10 代以下の症例のみならず、20 代以上の幅広い年代で報告された。

再審査期間中に、感染症症例の報告はなされていない。

機構は、以下の点について申請者に説明を求めた。

- ① 重篤な副作用のうち、心臓障害並びに全身障害及び投与局所様態を発現して転帰が死亡の症例はいずれも非高齢者及び小児であり、本薬の心血管系への影響が懸念されるため、現時点で得られている情報（QT 試験成績を含む）について説明すること。
- ② 精神障害及び神経系障害を発現した症例と併用薬（特に鎮痛解熱剤、抗ヒスタミン剤、鎮咳剤）との関連性について説明すること。また、欧米では本薬投与による精神障害、神経系障害の報告が少ないとされているが、欧米と本邦におけるインフルエンザ感染症治療法の比較（併用薬を含む）についても説明すること。

申請者は、以下のように回答した。

① 本薬の心血管系への影響については、非臨床試験及び臨床試験において検討しているが、本薬投与による心臓障害及び循環器系障害の発現に関する結果は得られていない。また、心臓障害及び循環器系障害と本薬の関連性について、平成 19 年及び平成 20 年にロシュ社で検討を行っており、Drug Safety Report（DSR）等が作成されている。DSR では、ロシュ社の安全性データベースに登録された情報及び臨床試験で得られた情報と、疫学データとの比較が行われているが、心血管系に対する本薬の使用の影響は認められなかったと報告されている。一方、インフルエンザウイルス感染症の病態として、心筋炎等の心臓障害の発生の報告は、既に国内外で多数報告されており（N Eng J Med. 1959; 260: 509-518 等）、インフルエンザウイルス感染によって心臓障害が発生することが知られている。

② 精神障害及び神経系障害の発現と併用薬との関連性について、平成 21 年 4 月 2 日までにロシュ社の安全性データベースに登録された症例を対象に集計を行った結果、副作用報告例において、海外では本薬と解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、鎮咳剤を併用している割合が国内に比べて少なかったものの、副作用全体に占める精神障害及び神経系障害の構成比は、国内及び海外のいずれにおいても併用薬の投与の有無別で大きな違いは認められず、これらの併用薬の投与が精神神経障害及び神経系障害の発現に影響を与える可能性は小さいものと考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

なお、再審査期間終了以降（平成 18 年 12 月 12 日以降）に収集された副作用について、申請者は以下のとおり説明した。平成 21 年 9 月 30 日までに収集された副作用は、3,296 例 4,335 件であり、そのうち重篤な副作用は 860 件（未知で重篤な副作用：232 件、既知で重篤な副作用：628 件）、未知で非重篤な副作用は 468 件であった。主な重篤な副作用は、「異常行動」294 件、「痙攣」52 件、「譫妄」、「幻覚」各 37 件、「意識変容状態」、「意識消失」各 25 件、「肝機能異常」17 件、「激越」16 件、「幻聴」11 件、「出血性腸炎」10 件、「落ち着きのなさ」、「意識レベルの低下」各 9 件、「心肺停止」8 件、「肺炎」、「妄想」、「低体温」、「突然死」、「血小板数減少」、「転倒・転落」各 6 件、「アナフィラキシー反応」、「うつ病」、「自殺企図」、「大発作痙攣」、「虚血性大腸炎」、「発疹」、「スティーブンス・ジョンソン症候群」各 5 件であった。当該期間に認

められた副作用は、注意喚起として添付文書の「使用上の注意」の「その他の副作用」の項に記載を検討中のもの（未知で非重篤な副作用として扱った「悪夢」）もあるが、それ以外については、添付文書で既に注意喚起を行っているもの及びインフルエンザウイルス感染症もしくは他の感染症の合併の影響も考えられ、因果関係が明確でないもの等であることから、特段の対応は必要ないとする。また、再審査申請以降（平成 19 年 3 月 7 日以降）、平成 21 年 3 月 31 日までに報告された副作用については、重篤な精神障害及び神経障害 774 例 983 件のうち、重篤な異常行動²³が認められた 353 例 463 件に関して追加調査が行われ、その結果について「リン酸オセルタミビル²⁴の臨床的調査検討のためのワーキンググループ」において検討がなされている。当該ワーキンググループにおける調査検討結果は、平成 21 年度第 1 回 薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（以下、「調査会」という。）で報告²⁴されている。また、平成 21 年 4 月 1 日～同年 10 月 15 日までに収集された「精神障害」及び「神経障害」は 91 例 109 件であり、そのうち重篤な事例は 14 例 19 件であった。なお、再審査申請後に「劇症肝炎」が 6 例、「不正子宮出血」が 22 例報告され、いずれも本薬との因果関係が疑われたことから、平成 20 年 1 月に添付文書の【使用上の注意】の「重大な副作用」の項に「劇症肝炎」を、「副作用」の項に「不正子宮出血」が追記されている。

機構は、上記の調査会において、本薬と異常行動との因果関係に明確な結論を出すことは困難であると報告されたものの、異常行動が発現する可能性は否定できず、10 歳代に対する本薬の投与には十分な注意をするとともに、引き続き情報収集を行う必要があると考える。また、異常行動に関連した本薬の注意喚起については、現在行われている注意喚起により一定の効果が示されていることから、安全対策については現在行われている注意喚起を今後も継続していく必要があると考える。

6. 相互作用

再審査期間中（調査期間：平成 12 年 12 月～平成 18 年 12 月）に、プロベネシドと本薬との薬物相互作用に関する下記の文献（Drug Metab Dispos. 2002; 30: 1319）が報告されたことを踏まえ、申請者は研究報告を行っている。当該報告では、プロベネシドとの薬物相互作用については、健康人を対象に本薬とプロベネシドを併用投与した場合、本薬の血中濃度は非併用時と比較して 2 倍高値を示すことが報告されている。その原因としては、プロベネシドが本薬の尿中排泄を抑制することにより、血中濃度が高まることが *in vitro* で確認されている。なお、本薬とプロベネシドの薬物相互作用については以前より知られており、既に添付文書の【薬物動態】の「薬物相互作用」の項に記載されている。

また、再審査期間中に、ワルファリンと本薬との相互作用によりプロトロンビン時間比が減少したとして 2 症例の副作用症例報告が得られている。ワルファリンカリウムの作用は食事や薬物に影響を受けやすいと言われているが、当該報告では、上記 2 例ともに入院中で食事や投与薬剤は管理されているため、これらの影響を受けたとは考えにくいと申請者は説明した。本薬投与後にプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）の低下を認めており、本薬中止後に回復しているため、本薬との関連性は否定できないものの、ワルファリンの血中濃度などのデータはなく、相互作用の有無を評価することは困難であると申請者は説明した。なお、再審査期間終了以降（平成 18 年 12 月 12 日以降）、海外において、ワルファリンと本薬との相互作用の検討を目的とした臨床試験（試験番号：1031780 試験、実施期間：平成 20 年 2 月～同年 7 月）が実施され、当該試験報告書が平成 21 年 9 月に厚生労働省安全対策課に報告されている。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

²³ 歩く・走る・飛び出し・転落のいずれかの行動を指す。

²⁴ 平成 21 年度第 1 回 薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会 安全対策調査会[平成 21 年 6 月 16 日 リン酸オセルタミビル（タミフル）について（<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/06/s0616-5.html>）]

7. 研究報告

再審査期間中に報告された研究報告は 18 報であり、安全性に関する報告 6 報、相互作用に関する報告 1 報、有効性に関する報告 12 報（うち 1 報は相互作用に関する報告を含む）であった。

安全性に関する報告は、1 報はロシュ社が精神神経系症状に注目してレビューした報告であり、3 報が種々の既報告をレビューした結果をまとめたものであり、残りの 2 報は集積された症例の副作用発現件数、重篤な副作用に関する考察であった。ロシュ社の報告を含め 4 報のレビュー結果からは、本薬の中枢への作用を示す報告はなく、申請者は本薬と精神神経系症状との関連性は、現時点において確立したものではないと説明した。

有効性に関する報告は、耐性ウイルスの発現に関する 8 報の研究報告のうち 3 報はトリインフルエンザである H5N1 型の耐性に関するもので、それ以外は本薬投与症例における A 及び B 型インフルエンザウイルスでの変異型ウイルスに関する報告であった。H5N1 型の耐性ウイルスに関しては、現在研究が進められている段階であり有効性等の評価は確定していない。他の A 及び B 型インフルエンザウイルスに関しては、いずれの報告においても検出された変異型ウイルスは、症状の重篤化を引き起こすものではなく、伝播性も低く、臨床上問題となるものではないと申請者は説明した。

その他に有効性に関する 3 報の研究報告が報告された。1 報は漢方薬との併用に関するもので、A 型に対しては漢方薬との併用において有効性は認められたものの、B 型インフルエンザウイルスに対しては漢方薬と併用で有効性が低くなるとの報告であった。また、その他の 1 報は本薬の B 型インフルエンザウイルスへの効果は A 型インフルエンザウイルスに比較して緩徐であるとの報告であった。残りの 1 報は本薬の予防投与の効果が低いとの報告であるが、これについては、予防投与の開始が遅かったことが原因であると申請者は説明した。また、有効性及び相互作用の 1 報はプロベネシドとの併用により、1 日 1 回（QD）投与でも BID 投与と同じ血中濃度が得られるという報告であった。いずれも本薬の効果を否定する内容ではなく、特に臨床上問題となるものではないと申請者は説明した。なお、再審査期間終了以降（平成 18 年 12 月 12 日以降）、平成 22 年 2 月末までに報告された研究報告は 34 報であり、有効性に関する報告 4 報、耐性ウイルスに関する報告 8 報、安全性に関する報告 20 報（臨床研究報告 6 報、基礎研究報告 14 報²⁵）、その他の報告 2 報であるが、臨床上問題となるものはなかったとされている。

機構は、本薬の有効性及び安全性等の評価に影響を及ぼすと考えられる研究報告については、今後も引き続き情報収集に努める必要があると考える。

8. 重大な措置、海外からの情報

平成 21 年 8 月現在、本薬カプセル剤の治療効能は海外 118 カ国、予防効能は海外 110 カ国で承認されている。また、本薬ドライシロップ剤の治療効能は海外 105 カ国、予防効能は海外 112 カ国で承認されている。再審査期間中及び再審査申請後現時点（平成 21 年 8 月）までに、海外において回収、販売中止等に該当する措置は実施されていない。なお、国内においては新型インフルエンザ A（H1N1）感染の拡大に伴い、従前からの安全対策に加えて、これまで使用経験が少なく、リスクが高い患者に抗インフルエンザ薬を投与した際の安全性等に関する情報収集を目的とした調査の実施及びその結果の定期的な報告に関する措置対応がとられている（「新型インフルエンザ感染流行時における抗インフルエンザ薬の安全対策等について（平成 21 年 9 月 4 日付 薬食安発 0904 第 1 号）」）。

²⁵ クロビドグレルとの相互作用に関する研究報告（タミフルカプセル 75（平成 20 年 10 月 8 日付再審査申請時添付資料（5）参照）、「リン酸オセルタミビル」の基礎的調査検討のためのワーキンググループ」からの指示に基づき実施された基礎研究報告及びその関連研究報告を含む。

9. 承認条件

本薬カプセル剤承認時において、①国内の臨床試験におけるハイリスク群の有効性及び安全性の検討症例が少なく、海外におけるハイリスク群の有効性及び安全性を国内の患者に外挿することは困難であったこと、②海外成績では健康成人と高齢者の間で本薬の体内動態が異なっており、国内の高齢者は海外の高齢者に比べ体格が小さく、体重当りの本薬の曝露量が海外に比し高くなると考えられたこと、③B型インフルエンザウイルスに対する本薬の有効性及び安全性については海外において引き続き検討されていたことから、国内においても製造販売後に情報を集積し、それらの結果を確認する必要があると考えられたこと、④インフルエンザウイルスの本薬に対する耐性化に関する調査は海外で計画中であったこと、⑤海外の第Ⅰ相試験において心電図異常を認めた症例があったこと（健康成人の200mg BID投与群で1例、健康高齢者の200mg BID投与群で3例）、本薬の心電図に対する影響に関する臨床試験は海外で実施中であったことから、別紙（1）のとおり条件が付帯され承認された。

平成12年12月12日付け承認条件に対し、申請者は再審査期間中に以下のように対応した。

- ・ **承認条件5**：申請者は、健康成人男女（18～65歳）を対象に、本薬の心機能に対する影響を検証するための二重盲検比較臨床試験を平成12年8月～同年9月に米国、英国及びニュージーランドにおいて実施し、本成績を本薬ドライシロップ剤の承認申請時に提出した。心電図評価が可能であった391例（プラセボ群100例、本薬カプセル剤75mg群95例、225mg群97例、450mg群99例）において、QT延長を示唆する所見はなかった。また申請者は、本薬の心機能に対する影響を検討する上で適切な心電図測定が実施された8試験（第Ⅰ相試験及び臨床薬理試験）²⁶より得られた182例（本薬カプセル剤20～1000mg群152例、プラセボ群30例）の心電図データの再分析を実施し、各心電図におけるQTなどの間隔測定及び波形に関する検討結果を当該承認申請時に提出した。これらの成績に基づき、当該承認条件は既に満たされたと判断されている²⁷。
- ・ **承認条件2**：申請者は、国内の80歳以上のインフルエンザウイルス感染症非罹患高齢者を対象とした製造販売後臨床試験を実施し、再審査期間中に本成績を提出した（「4. 製造販売後臨床試験の概要」の項、参照）。本成績に基づき当該承認条件は既に満たされたと判断されている。

【平成18年1月31日付け承認条件に対する機構の判断】

以下の理由により、機構は、現在付帯されている承認条件のうち1及び2は満たされたと判断し、3は今後も付帯したままとすることが適切であると判断した。

- ・ **承認条件1**：申請者は、国内でのハイリスク群における有効性及び安全性に関する特定使用調査を実施し、再審査の添付資料として提出した（「3. (2) ハイリスク患者に対する調査」の項、参照）。国内で収集されたハイリスク群の症例数が少ないこと、使用実態に沿った調査であったことから有効性については十分な確認が行われたとは言い難い部分もあるが、得られたデータの範囲において、リスクを有さない患者群と比較して、有効性及び安全性において特段の問題は認められていないことから、機構は、本成績を以て当該承認条件を満たしたものと判断した。
- ・ **承認条件2**：申請者は、使用成績調査及びB型インフルエンザウイルスに対する特定使用成績調査を実施し、再審査の添付資料として提出した（「3. (1) B型インフルエンザウイルス感染症に対する調査」の項、参照）。A型インフルエンザウイルスに対する本剤の有効性と比較してB型インフルエンザウイルスに対する有効性はやや劣っていたが、感受性試験におけるB型インフルエンザウイルスに対する本薬のIC₅₀値（「3. (7) 耐性ウイルス出現に関する調査」の項、参照）がA型に比べ高いことを考慮すればやむを得ないと機構は考える。ただし、本薬カプセル剤75mgを3～7日間反復投与時の血漿中活性代謝体トラフ濃度は162～168ng/mL（添付文書の「薬物動態」の項、参照）であり、B型に対する本薬の

²⁶ 本薬ドライシロップ剤の承認申請時に提出された海外臨床試験成績

²⁷ 当該試験の概要は「タミフルドライシロップ3%、タミフルカプセル75 審査報告書」（平成13年11月6日付 衛研発第3740号）参照。

IC₅₀ 値の中央値 3.3ng/mL (11.74nM) を十分上回っていると考えられるため、現時点で特段の対応は必要ないと機構は考える。したがって、機構は、本成績を以て当該承認条件を満たしたものと判断した。

- ・ **承認条件 3**：申請者は、本薬に対するインフルエンザウイルスの耐性化に関する特定使用成績調査を実施し、再審査の添付資料として提出した（「3. (7) 耐性ウイルス出現に関する調査」の項、参照）。A 型インフルエンザウイルスの一部の遺伝子型において耐性株が認められており、添付文書の「薬効薬理」の項の「耐性」の項を改訂して注意喚起している（平成 20 年 1 月）。機構は、本薬カプセル剤及びドライシロップ剤は新型インフルエンザ感染症の治療薬としても使用が可能であり、本薬に対するインフルエンザウイルスの耐性化については今後も監視を継続することが必要であると考えことから、承認条件 3 は付与したままとすることが適切であると判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ－1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

【承認条件】

《タミフルカプセル 75》

平成 12 年 12 月 12 日付

- 1) 国内でのハイリスク群における有効性及び安全性を明らかにすること。
- 2) 国内での高齢者における本薬の薬物動態を明らかにすること。
- 3) B 型インフルエンザウイルスに対する有効性及び安全性に関する情報を集積し、規制当局に報告すること。
- 4) 海外で実施中の、インフルエンザウイルスの本薬に対する耐性化に関する調査結果について、随時、規制当局に報告すること。
- 5) 海外で実施中の、本薬の心電図に対する影響に関する臨床試験の結果について、入手次第、規制当局に報告すること。

平成 15 年 7 月 1 日付

- 1) 国内でのハイリスク群における有効性及び安全性を明らかにすること。
- 2) 国内での高齢者における本薬の薬物動態を明らかにすること。
- 3) B 型インフルエンザウイルスに対する有効性及び安全性に関する情報を集積し、規制当局に報告すること。
- 4) 海外で実施中の、インフルエンザウイルスの本薬に対する耐性化に関する調査結果について、随時、規制当局に報告すること。

厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡（平成 18 年 1 月 31 付）

- 1) 国内でのハイリスク群における有効性及び安全性を明らかにすること。
- 2) B 型インフルエンザウイルスに対する有効性及び安全性に関する情報を集積し、規制当局に報告すること。
- 3) インフルエンザウイルスの本薬に対する耐性化に関する調査結果について、随時、規制当局に報告すること。