

安全性においては、治療開始から投与終了 2 日後までの間に安全性解析対象 334 例中 167 例 (50.0%) に有害事象の発現を認めた。その発現頻度は本剤群 48.8% (83/170 例)、プラセボ群 51.2% (84/164 例) で同程度であった。発現頻度の高かった有害事象は嘔吐及び下痢などの胃腸障害であり、本剤群 26.5% (45/170 例)、プラセボ群 19.5% (32/164 例) に発現を認めた。一方、喘息及び喘息の増悪の発現頻度は本剤群 9.4% (16/170 例)、プラセボ群 11.0% (18/164 例) であった。これら有害事象は、そのほとんどの程度が軽度もしくは中等度と判断された。臨床検査値及びバイタルサインにおいては臨床上問題となる所見はなかったとされている。

2) 日本人における臨床試験成績

(1) 第Ⅱ相臨床試験

健康小児 (1~12 歳) のインフルエンザウイルス感染症に対する臨床試験 (プロトコール No.JV16284)

国内においては、20 年から 20 年の冬期に、日本人小児の A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染症における本剤の安全性及び有効性を検討するために、オープン臨床試験 (非盲検非対照試験) が実施された。1~12 歳の日本人小児 71 例を対象に本剤 2mg/kg が 1 日 2 回、5 日間投与された。

総登録症例 71 例のうち、評価対象として不適切であった 1 例を除く 70 例が解析対象となった。有効性の解析においては、ITTI 解析集団 (本剤が 1 回でも投与され、インフルエンザウイルス感染が確認された患者) である 59 例を対象として実施された。また、一部の有効性評価項目においては、インフルエンザウイルス感染が確認されなかった 11 例を含む ITT 解析集団及びインフルエンザ感染が確認され、かつ治療期間不足等の治験実施計画書からの逸脱がなかった Standard 解析集団の 57 例を対象とした解析が実施された。インフルエンザの発症から本剤の初回服薬までの平均時間は 18.2 時間 (中央値 18.7 時間) であり、全体の 79.7% (47/59 例) がインフルエンザの初発症状 (37.5℃以上の発熱) から 24 時間以内に治療が開始された。また、初回服薬直前の体温は平均 38.9℃ (中央値 38.9℃) であった。

- ① 発熱持続時間: ITTI 解析集団における発熱持続時間 (中央値) は 21.3 時間であった。また、37.8℃以上に発熱した被験者の割合は治療開始時では 88.1% (52/59 例) であったのに対し、治療開始後 24 時間で 37.9% (22/58 例)、治療開始後 48 時間では 8.6% (5/58 例) に低下した。なお、Standard 解析集団及び ITT 解析集団における発熱持続時間 (中央値) は各々、23.5 時間、29.5 時間であった。
- ② インフルエンザ罹病期間: ITTI 解析集団におけるインフルエンザ罹病期間の中央値は 72.5 時間であり、インフルエンザ罹病期間を構成する評価基準の一つである有熱期間 (37.4℃以下の平熱に回復するまでの時間) の中央値は 35.3 時間であった。また、同じく評価基準の一つであるインフルエンザ症状発現時間 (咳及び鼻症状の改善までの時間) の中央値は 56.0 時間であった。
- ③ インフルエンザ二次症状: 本剤投与 3 日目以降に発現し、抗菌剤による治療を要したインフルエンザ二次症状 (副鼻腔炎、耳炎・耳痛、気管支炎/気管炎、呼吸困難、肺炎、結膜炎) の発現率が ITTI 解析集団において検討された。インフルエンザ二次症状は 59 例中 4 例 (6.8%) に発現を認めた。内訳は、中耳炎が 2 件/59 例 (3.4%) で、気管支炎、副鼻腔炎、及び結膜

炎が各 1 件/59 例 (1.7%) の計 5 件/59 例 (8.5%) であった。

- ④ ウイルス力価：治療開始時と投与 3 日目、6 日目のウイルス力価を比較検討したところ、治療開始時のウイルス力価 (平均値) は $4.4 \log_{10} \text{TCID}_{50}/\text{mL}$ であったが、投与 3 日目及び 6 日目には各々、 $2.1 \log_{10} \text{TCID}_{50}/\text{mL}$ 、 $1.0 \log_{10} \text{TCID}_{50}/\text{mL}$ であった。
- ⑤ ウイルス分離症例の割合：治療開始時にウイルスが分離された症例における、時期別ウイルス分離症例の割合が検討された。投与 3 日目にウイルスが分離された症例は 77.6% (45/58 例) であったが、投与 6 日目では 39.7% (23/58 例) であった。

安全性については主要評価項目である治療開始から投与終了 2 日後までの有害事象の発現頻度は ITT 解析対象 70 例中 47 例 (67.1%) 78 件であり、このうち本剤との因果関係が否定できないとされた有害事象は 70 例中 35 例 (50.0%) 45 件であった。しかし、いずれの有害事象もその程度は軽度または中等度の事象であり、本剤との関連が疑われる有害事象による中止例は試験期間を通して報告されなかった。重篤な有害事象として 3 例 (好中球の減少 2 例、ロタウイルス胃腸炎 1 例) が報告されたものの、いずれの症例も本剤との因果関係は否定された。報告された有害事象では嘔吐及び下痢などの胃腸障害が多かった。胃腸障害の重症度は 1 例 (中等度) を除き、担当医師により日常の活動に支障を及ぼすものではなかったとされている。臨床検査において、肝機能異常が 4 例に認められたが因果関係はほとんどなかったとされている。その他、バイタルサインに臨床的に問題となる異常変動は観察されなかった。

本試験では、本剤の服用性に関する調査は行われなかった。参考として介護者により記入された症状記録カードにて、服薬直後に被験者が投薬量の一部もしくは全部を口から出してしまった症例及びその回数が検討された。本剤を服薬直後に被験者が投薬量の一部もしくは全部を口から出してしまった症例は 70 例中 18 例 25 回であり、被験者が薬剤を口から出してしまった回数は 1 回 15 例、2 回 2 例、6 回 1 例であったとされる。また、服用性が問題となり、試験を中止した症例は試験期間を通して報告されなかった。なお、本集計には本剤服薬直後の嘔吐発現例が含まれており、同日に有害事象として嘔吐が報告された症例は 4 例とされている。

3) その他の臨床試験

(1) 青年 (13~17 歳) における臨床試験

海外において実施された本剤の第Ⅲ相臨床試験は対象を 1 歳~12 歳の小児とされた。このため、本剤の青年における有効性及び安全性の検討は行われていないが、本剤の第Ⅰ相臨床試験成績から、13 歳~18 歳の薬物動態は成人と同様であることが示されている。このことから、13 歳~80 歳のインフルエンザ患者を対象としてカプセル剤を用いて行われた大規模臨床試験 (プロトコール No.M76001) の結果が参考資料として提出された。本試験では、本薬カプセル剤 75mg またはプラセボ 1 日 2 回、5 日間投与の二重盲検比較試験が、19 /19 年に北半球の冬期流行期に実施された。

有効性の解析対象 1063 例 (プラセボ群 361 例、75mg 投与群 702 例) 中、13 歳~17 歳の青年層は 10.9% (プラセボ群 41 例、75mg 投与群 75 例) であった。有効性の解析対象 1063 例において、本試験の主要評価項目としたインフルエンザ罹病期間の中央値はプラセボ群に比較し、75mg 投与群で約 1 日有意に短縮したとされている (プラセボ群 120.5 時間、75mg 投与群 96.3 時間、Weighted Mantel-Haenszel test ; $p < 0.0001$)。

安全性に関しては、本試験並びに 13 歳以上の心疾患及び呼吸器 (肺) 疾患を合併する患者に

対するプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（プロトコール No.WV15812/15872）の青年層を抽出して検討された。本薬カプセル剤 75mg 1日2回、5日間投与の結果、主な有害事象は75mg投与群 98例中、嘔吐 22件、嘔気 11件、下痢 8件、腹痛 6件などの胃腸障害であったとされている。

(2) 心機能に関する臨床薬理試験

本薬カプセル剤の第I相臨床試験及び臨床薬理試験（プロトコール No.WP15517、WP15525、JP15734、NP15718、WP15676、WP15901；健康成人、プロトコール No.WP15647；65歳以上の健康成人、プロトコール No.WP15648；腎障害患者）にて測定された182例（本薬 20～1000mg投与 152例、プラセボ投与 30例）の12誘導心電図データの再分析を行い、各心電図におけるQT間隔等の測定及び波形に関する検討が行われた。その結果、本薬はQT間隔に影響を及ぼさず、また、問題となる心電図波形の変化はなかったとされている。

さらに、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（プロトコール No.WP16263）が20年月から20年月に米国、イギリス、ニュージーランドにおいて行われた。18歳～65歳の健康成人男女を対象として、12誘導心電図パラメータに対する本薬カプセル剤 75mg、225mg 及び 450mg 1日2回、5日間投与時の影響が検討された。その結果、心電図評価が可能であった391例（プラセボ群 100例、75mg投与群 95例、225mg投与群 97例、450mg投与群 99例）において、QT延長を示唆する所見はなかった。また、心電図の波形においても、T波では陰性化もしくは平低などが観察されたものの、これらの所見はプラセボ群と75mg投与群で多く、450mg投与群で最も少なかったとされている。さらに、U波の異常所見は試験期間を通して観察されず、本薬は心電図パラメータに影響しないと判断されている。

(3) ウイルス感受性に関する臨床試験

海外の成人及び小児を対象とした臨床試験において耐性ウイルス株の出現に関する検討が行われた。Ro64-0802に対するノイラミニダーゼ耐性株（表現型変異）の出現率は、青年、成人及び高齢者集団で0.34%（4/1177例）、小児集団で4.5%（17/374例）、全集団で1.4%（21/1351例）であったとされている。

<審査センターにおける審査の概略>

1) 本剤の臨床的位置付け

小児におけるインフルエンザ罹患率は1999年から2000年の全国調査で14歳以下の小児が70%以上を占め、成人に比較し極めて高い感染率であったとされている（病原微生物検出情報（IASR）Vol.21 No.12 December 2000）。小児のインフルエンザ合併症としては肺炎、気管支炎、クループ、中耳炎等があるが、近年、日本ではインフルエンザ脳炎・脳症の報告が相次ぎ、その死亡率は20～40%と報告され（森島他、日本醫事新報, No.3953, p.26-28, 2000）、社会的問題となった。インフルエンザワクチン接種は安全かつ有効な予防手段であるが、ウイルスが抗原性変異を繰り返すことや、乳幼児においては自然感染例が少ないため、有効な抗体を産生するのが困難な場合もある。したがって、ワクチンによる予防を補完する有効かつ安全な抗ウイルス薬が必要とされている。現在、抗インフルエンザウイルス薬は3剤が上市されているが、いずれも小児用量は設定されていない。このような状況の下、日本小児感染症学会より早期に本剤等が

臨床使用できるよう早急な審議を求める旨の要望書が提出されている。米国では既に小児領域で、ノイラミニダーゼ阻害剤である本剤の臨床使用が可能となっている。以上をふまえ、審査センターは国内の臨床現場において本剤の必要性は極めて高いと判断した。

2) データパッケージの妥当性について

(1) 国内小児における第Ⅲ相臨床試験の必要性について

国内小児において第Ⅲ相臨床試験を行わず、第Ⅱ相オープン試験（非盲検非対照試験）のみとした理由について説明するよう審査センターは申請者に求め、次のとおり回答を得た。

- ① インフルエンザの原因である A 型及び B 型インフルエンザウイルスは流行する種類、亜型は基本的に世界中同じである。
- ② 海外小児試験における本剤 2mg/kg 投与時の活性体 Ro64-0802 の AUC は成人において有効性及び安全性が確認された AUC の範囲内に含まれた。
- ③ 海外小児試験の結果、本剤 2mg/kg 1 日 2 回投与時の小児における安全性は国内外成人と同様であり、小児に特異的な有害事象の発現はなかった。
- ④ 海外小児試験の結果、本剤 2mg/kg 1 日 2 回投与は主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間をプラセボに比し有意に短縮するなど、国内外成人試験と同様に小児においても有効性が確認された。
- ⑤ 健康成人における本薬カプセル剤とドライシロップ剤の生物学的同等性が確認された

①から⑤より、本薬の適応となるインフルエンザ感染症は成人及び小児においてその原因等がおおむね同様であり、治療結果の比較が可能であることから、本剤は日本人小児においても、国内外成人及び海外小児と同様にインフルエンザに対する治療効果及び安全性を示すことが推察され、本剤の承認申請においては国内外成人及び海外小児における有効性及び安全性データを利用することが可能であると考えた。

審査センターは以上の回答を踏まえ、日本人小児において安全性プロファイルが成人及び海外小児と同様であり安全性に問題がないと考えられること、また、定常状態における活性体 Ro64-0802 の血漿中薬物濃度（投与後 4 時間値及び 12 時間値）が海外成人及び海外小児試験にて確認されている血漿中薬物濃度の範囲内に含まれること（ただし国内成人では 150mg 1 日 2 回投与は第Ⅲ相試験では検討されておらず、第Ⅰ相試験での検討のみである）も考慮の上、より多くの日本人患児の症例が集積されることが望ましいものの、海外臨床試験データの外挿は可能であり、国内第Ⅱ相臨床試験（JV16284）で評価できると判断した。

(2) 国内第Ⅱ相試験と海外第Ⅲ相試験における最大用量の違いについて

海外小児の臨床試験の最大用量が 100mg/回であるのに対し、国内第Ⅱ相試験（JV16284）では最大用量を 75mg/回としていることから、試験結果の比較可能性について審査センターは申請者に説明を求め、以下の回答を得た。

小児の年齢に対応する標準体重（日本人小児 12 歳における標準体重は 43.15kg；平成 9 年 国民栄養調査）から AUC を推定したところ、日本人及び海外小児における推定 AUC はいずれも海外成人において有効性及び安全性が確立された本薬 75mg（成人の 1mg/kg に相当）及び 150mg（成人の 2mg/kg に相当）の AUC の範囲内であることが示された。海外で実施された小児を対象とした薬物動態試験成績によると、本薬の体重あたりのクリアランスは年齢の増加とともに低

下し、13歳以上に対する2mg/kg投与時の活性体Ro64-0802のAUCは成人の150mg投与時とほぼ同様であることが示された。以上より、日本人患者に対する100mg投与経験がないことも考慮し、国内第Ⅱ相臨床試験における最大用量を、海外の第Ⅲ相臨床試験の100mgではなく、日本人成人における推奨用量の75mgと設定したことは妥当であると判断した。また、国内第Ⅱ相臨床試験において上限の75mgとなった症例は安全性解析対象70例中4例(6%)、海外第Ⅲ相臨床試験において上限の100mg及び75mg以上の用量となった症例は安全性解析対象695例のうち本剤群342例においてそれぞれ13例(4%)及び27例(8%)であったため、最大用量の違いによる有効性評価への影響は少ないと判断した。

以上の回答を踏まえ、審査センターは、最大用量の設定が異なるものの、国内第Ⅱ相臨床試験と海外臨床試験とで有効性・安全性について比較することは可能であると判断する。

3) 有効性に関する評価

(1) 臨床試験結果からの有効性評価

健康小児のインフルエンザウイルス感染症に対する海外第Ⅲ相臨床試験(WV15758)では、主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間の中央値において、本剤群(101.3時間)はプラセボ群(137.0時間)に比し、統計学的に有意に短縮した。さらに、治験実施計画書適合例(Standard解析集団)及びインフルエンザ非感染例を含む被験者集団(ITT解析集団)においても、本剤群はプラセボ群に比し、有意にインフルエンザ罹病期間を短縮した。副次的評価項目では、インフルエンザからの回復期間の中央値(本剤群:67.1時間、プラセボ群:111.7時間)、症状発現期間の中央値(本剤群:63.4時間、プラセボ群:99.6時間)ともに本剤群で短縮され、統計学的に有意差を認めた。その他、本剤群の症状の重症度(本剤群:960.4スコア・時間)は、プラセボ群(1358.3スコア・時間)より統計学的に有意に軽減され、有熱期間の中央値(本剤群:43.4時間、プラセボ群:68.0時間)においても本剤群では統計学的に有意に短縮した。

また、国内第Ⅱ相臨床試験(JV16284)においては客観的な指標である発熱持続時間の中央値は20.2時間、有熱期間の中央値は43.2時間であり、海外小児試験における各々、25.1時間及び43.4時間と類似していた。

本邦においてはオープン試験のみの実施ではあるが、①本薬カプセル剤とドライシロップ剤の間には生物学的同等性が示されており、カプセル剤を用いた国内外成人対象二重盲検比較臨床試験において、本剤の有効性が示されていること、②海外小児対象二重盲検比較臨床試験において本剤の有効性が示されていること、③海外小児と国内小児の間で薬物動態が類似していること、④海外小児対象臨床試験と国内小児対象臨床試験で有効性評価項目において類似性が認められていること、⑤国内成人と国内小児の間で薬物動態が類似していること、を考慮し、審査センターは国内小児における本剤の有効性が判断できるものと考えた。ただし、国内小児臨床試験(JV16284)は有効性解析対象例(ITT解析集団)が59症例と少数のため、市販後調査などでより多くの症例における情報収集が必要であると考えられる。

(2) 慢性喘息合併小児における有効性について

慢性喘息合併小児における第Ⅲ相臨床試験(WV15759/15871)において、主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間の中央値では本剤群(123.9時間)とプラセボ群(134.3時間)との間に有意差はなく、むしろ罹病期間の平均値では本剤群が高値を示していた(本剤群:182.6時

間、プラセボ群：167.9 時間)。更に喘息重症度別に検討した場合でも、中程度/高程度の喘息患者では罹病期間の平均値は本剤群の方が高値を示していた（本剤群：200.6 時間、プラセボ群：157.3 時間）。審査センターはこれらの理由について申請者に説明を求めたところ、以下の回答を得た。

慢性喘息合併小児を対象とした臨床試験（WV15759/15871）の主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間において、プラセボ群と比較し本剤群で明確な差が認められなかった要因の一つとして、有効性解析対象である ITTI 解析集団において、いずれの投与群も目標症例数 125 例を確保できなかった（本剤群 84 例、プラセボ群 95 例）ことが考えられた。さらに慢性喘息とインフルエンザで臨床症状に重なりがあり、介護者によるインフルエンザ症状改善の評価、特にインフルエンザ回復期間の評価が難しかったことも要因の一つと考えられた。

また、インフルエンザ罹病期間の平均値の評価については、インフルエンザ罹病期間が 360 時間（15 日間）以上と長い症例が本剤群に 10 例（うち喘息重症度 中等度/高度、8 例）見られ、プラセボ群の 5 例（うち喘息重症度 中等度/高度、1 例）に対して多かったことが影響を及ぼした一因と考えられたが、要因を特定するには検討症例数が少なかった。

審査センターは以上の回答より、慢性喘息合併小児におけるインフルエンザ感染症の本剤の有効性は検証されていないと判断した。従って、インフルエンザ感染症が基礎疾患の喘息をさらに増悪させる可能性が否定できないため慢性喘息合併小児に対する本剤の必要性は高いと思われるものの、慢性喘息合併小児に関しては本剤の有効性が確認されていないことを医療現場に情報提供する必要があると考える。

(3) 併用薬の有効性評価に与える影響について

審査センターは併用薬（解熱剤、抗菌薬等）が海外で行われた比較試験における本剤の有効性評価に与える影響について申請者に説明を求め、以下の回答を得た。

海外で健康小児を対象に実施された第Ⅲ相臨床試験（WV15758）では症状軽減のため、アセトアミノフェン懸濁液の併用を認めた。また、試験中に抗菌薬及びその他の症状改善薬の併用も可能とした。当該試験における有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間及び発熱に対する評価（発熱持続時間、有熱期間）において当該試験で使用を認めた併用薬が少なからず影響を与えていることは完全に否定できない。しかしながら、当該試験の有効性解析対象集団である ITTI 解析対象例におけるアセトアミノフェン使用例は本剤群 217 例中 182 例（83%）で、プラセボ群 235 例中 203 例（86%）と同様であった。また、治療期間中のアセトアミノフェン使用日数（中央値）はプラセボ群で 2.0 日であったのに対し本剤群では 1.0 日であったこと、使用量（中央値）もプラセボ群で 58.5mg/kg であったのに対し本剤群では 40.3mg/kg であったことなど、結果としてアセトアミノフェンの使用量がプラセボ群と比較して少なかったにもかかわらず、本剤の有効性が示されている。

審査センターは、申請者の回答より本試験において解熱剤が有効性評価に及ぼす影響は少ないと判断した。

(4) ワクチン接種が有効性評価に与える影響について

審査センターはワクチン投与の有無が本剤の有効性評価に与える影響を考慮し、申請者に検討を求め、以下の回答を得た。

国内第Ⅱ相臨床試験（JV16284）及び2つの海外第Ⅲ相臨床試験（WV15758、WV15759/15871）について、それぞれ今期ワクチン投与の有無別にインフルエンザ罹病期間を検討した。まず、国内第Ⅱ相臨床試験（JV16284）では有効性解析集団59例中、ワクチン投与例は6例であった。ワクチン投与例が少ないため、ワクチン投与例と非投与例のインフルエンザ罹病期間の違いは言及できなかった。健康小児における第Ⅲ相臨床試験（WV15758）についても有効性解析集団452例中（本剤群217例、プラセボ群235例）、ワクチン投与例は10例（本剤群6例、プラセボ群4例）で、ワクチン投与例が少ないため、ワクチン投与例と非投与例のインフルエンザ罹病期間の違いは言及できないと考える。慢性喘息小児における第Ⅲ相臨床試験（WV15759/15871）も同じく有効性解析集団179例中（本剤群84例、プラセボ群95例）、ワクチン投与例は25例（本剤群11例、プラセボ群14例）であり、インフルエンザ罹病期間において、プラセボ群に比し本剤群で明確な差は認められていない。ワクチン投与有無別のインフルエンザ罹病期間（中央値）において、ワクチン投与例で本剤群がプラセボ群に比し短縮がみられたが、少数例のためワクチン投与の有無による違いは明らかでないと考える。

ワクチン投与例は少数であり、ワクチン接種の有無で本剤の有効性の差を論ずることはできないが、海外第Ⅲ相比較試験においては本剤群とプラセボ群の両方にほぼ同頻度にワクチンが接種されており、国内第Ⅱ相試験においても同程度の接種頻度であることから、有効性評価に対する影響は少ないと審査センターは判断した。

4) 安全性に関する評価

(1) 臨床試験結果からの安全性評価

小児の海外臨床試験（WV15731、WV15758、WV15759/15871）及び国内臨床試験（JV16284）における結果から安全性を検討したところ以下のとおりであった。海外小児試験では死亡例、因果関係が否定できない重篤な有害事象例は認められなかった。海外小児試験全般の有害事象発現頻度は本剤群515例中254例(49.3%)417件、プラセボ群517例中269例(52.0%)449件であった。主な有害事象は成人と同様に胃腸障害（嘔吐、下痢、腹痛、嘔気）であり、プラセボ群に比し本剤群で多く発現を認めたものは嘔吐（本剤群：77件、プラセボ群：48件）、腹痛（本剤群：24件、プラセボ群：20件）であった。有害事象による中止例は本剤群9例、プラセボ群10例であった。一方、国内臨床試験（JV16284）においては、安全性の解析対象とした70例において47例(67.1%)78件の有害事象が報告された。死亡例、因果関係が否定できない重篤な有害事象例は認められなかった。主な有害事象は胃腸障害であり、海外小児試験と同様に嘔吐及び下痢が多く認められた。このうち、本剤との因果関係が否定できない有害事象は35例(50.0%)45件であった。また、有害事象に起因した中止例は1例（ロタウイルス胃腸炎）に認められたものの、本剤との因果関係はなしと判定された。

海外成人試験及び海外小児試験における有害事象の発現頻度は、本剤群では海外成人試験（WV15670、WV15671、WV15730）で479例中203例(42.4%)380件、海外小児試験で515例中254例(49.3%)417件とほぼ同様であり、さらに海外小児試験及び国内小児試験でも死亡例、重篤例がなかったことより、日本人小児においても安全性に大きな問題はないと審査センターは判断する。

(2) 胃腸障害（嘔吐、下痢等）の発現率について

小児を対象とした国内試験における嘔吐等の発現頻度が海外試験、成人を対象とした国内試験に比して多い理由について審査センターは申請者に検討を求めた。

これに対し申請者より、国内第Ⅱ相臨床試験において胃腸障害の発現頻度を高めた要因として、①患者背景による影響、②患児の年齢による影響、③季節的なウイルス感染による影響、④併用薬の影響、⑤海外と日本における下痢に対する認識の異同の影響、について検討がなされ、①併存疾患として嘔気、嘔吐、軟便、下痢等の胃腸障害をすでに有していた患児の割合が国内では多かった、②国内では低年齢児（1～2歳児）の占める割合が多かった、③ロタウイルスや感染性胃腸炎等の重複感染による胃腸障害発現例が含まれた可能性がある、との回答がなされた。なお、④、⑤に関しては、要因となった可能性は否定できないものの、明らかではなかった、とされた。しかし、国内では少数例を対象としたオープン試験であることから、原因は特定されなかったと回答された。

また、本薬に起因する嘔気及び嘔吐の発現は、中枢神経系を介して発現するものではなく、消化管での物理的刺激によるものと推察され、一方、本薬の血漿中濃度と胃腸障害の関係は少ないと考えられている、国内において用量を下げる必要はない、との回答がなされた。

審査センターでは、日本人においては本剤により嘔吐・下痢等の胃腸障害の発現頻度が高い可能性も否定できないことから、嘔吐・下痢については市販後調査において十分な検討が必要であると審査センターは考えている。

(3) インフルエンザ感染症と嘔吐の関与について

インフルエンザ罹病期間が単に短い症例ではなく、治験薬投与開始時のインフルエンザの重症度が軽症であった症例における嘔吐発現に関して、審査センターは申請者に検討を求めたところ、以下の回答を得た。

海外第Ⅲ相臨床試験（WV15758）において、開始時インフルエンザ重症度として治験薬投与開始時の体温及び開始時の総 CARIFS スコアを用いて、嘔吐発現の有無との関係を検討した結果、両投与群ともに、嘔吐発現例及び非発現例における開始時インフルエンザの重症度は一定の傾向を認めず、本剤群では治験薬投与開始時のインフルエンザの重症度が軽度であった症例においても嘔吐を発現している。

審査センターは以上の回答から嘔吐の原因はインフルエンザの二次的症狀だけではないと判断した。また、海外第Ⅲ相臨床試験（WV15758）において、プラセボ群（8.5%：30/353例）より、本剤群（14.3%：49/342例）に嘔吐発現率が高いことより、嘔吐は本剤との関連性が否定できない有害事象である可能性があるとして審査センターは考えている。

(4) 併用薬の安全性評価に与える影響について

審査センターは併用薬（解熱剤、抗菌薬等）が本剤の安全性評価に与える影響について申請者に説明を求め、以下の回答を得た。

併用薬が本剤の安全性評価に与える影響を検討するため、海外で小児に実施された二重盲検比較試験（WV15731、WV15758、WV15759/15871）において、安全性解析対象例 1032 例を対象として、本剤と同時に使用される可能性の高い併用薬（アセトアミノフェン、ペニシリン系抗生剤、副腎皮質ステロイド及び選択的βアドレナリン受容体作動薬）の有無別に、治療期間中（本剤投与開始から投与終了 2 日目まで）の有害事象プロファイルを評価した。なお、検討に際

しては、本剤群で 1%以上の発現率を認め、かつプラセボ群よりも高い発現頻度を認めた嘔吐、腹痛、鼻出血、耳の障害（中耳炎を除く灼熱感、耳痛）、結膜炎の発現率に対する併用薬の影響を考察した。また、国内第Ⅱ相臨床試験（JV16284）においては ITT 解析対象集団 70 例を対象に、治療期間中（本剤投与開始から投与終了 2 日目まで）の有害事象発現率を併用薬（アセトアミノフェン、ペニシリン及びセファロスポリン系抗生剤、選択的βアドレナリン受容体作動薬、カルボシステイン及び塩酸アンブロキシール）の有無別に検討した。

- ① 解熱剤：海外臨床試験における治療期間中の解熱剤（アセトアミノフェン）併用の有無別の有害事象を検討したところ、嘔吐においては本剤群及びプラセボ群ともに解熱剤併用例の発現率（本剤群 16.1%：70/434 例、プラセボ群 9.4%：42/446 例）は、非併用例（本剤群 8.6%：7/81 例、プラセボ群 8.5%：6/71 例）と比し高かった。その他の有害事象発現プロファイルに試験期間中の解熱剤併用の有無による特記すべき傾向はなかった。また、国内第Ⅱ相臨床試験における解熱剤併用例の有害事象の発現率は 37 例中 24 例（64.9%）であり、非併用例の 33 例中 23 例（69.7%）と同様であった。一方、嘔吐及び下痢の発現率は、解熱剤併用例では各々 35.1%（13/37 例）、29.7%（11/37 例）であったのに対し、非併用例では各々 27.3%（9/33 例）、24.2%（8/33 例）であった。その他の有害事象発現プロファイルに試験期間中の解熱剤併用の有無による特記すべき傾向はないと判断された。
- ② 抗菌薬：海外臨床試験における有害事象を検討したところ、ペニシリン系抗生剤併用の有無で差はなく、本剤群における嘔吐の発現率は併用あり 16.5%（29/176 例）、併用なし 14.2%（48/339 例）で、プラセボ群は併用あり 9.4%（17/181 例）、併用なし 9.2%（31/336 例）であった。その他の有害事象発現プロファイルに試験期間中のペニシリン系抗生剤併用の有無による特記すべき傾向はなかった。また、国内試験では、治療期間中のペニシリン及びセファロスポリン系抗生剤の併用例は ITT 解析対象例 70 例中 7 例（10%）と少数のため、これらの薬剤が本剤の安全性評価に対し与える影響を明らかにすることはできなかった。
- ③ βアドレナリン受容体作動薬：海外試験では選択的βアドレナリン受容体作動薬の併用の有無で差はなく、本剤群における嘔吐の発現率は併用あり 16.0%（27/169 例）、併用なし 14.5%（50/346 例）で、プラセボ群は併用あり 11.5%（19/165 例）、併用なし 8.2%（29/352 例）であった。海外、国内試験（併用なし 74.5%：38/51 例、併用あり 47.4%：9/19 例）とも選択的βアドレナリン受容体作動薬併用の有無による有害事象発現率に特記すべき傾向はなかった。
- ④ 副腎皮質ステロイド：海外臨床試験において副腎皮質ステロイド（コルチコステロイド）の併用で差はなく、本剤群における嘔吐の発現率は併用あり 16.2%（27/167 例）、併用なし 14.4%（50/348 例）で、プラセボ群は併用あり 13.3%（21/158 例）、併用なし 7.5%（27/359 例）であった。その他の有害事象発現プロファイルに試験期間中の副腎皮質ステロイド併用の有無による特記すべき傾向はなかった。
- ⑤ 去痰剤：国内臨床試験において去痰剤（カルボシステイン及び塩酸アンブロキシール）併用の有無別の有害事象発現率が検討されたが、併用ありで 65.9%（27/41 例）、併用なしで 69.0%（20/29 例）であり、これらの去痰剤併用の有無による有害事象発現プロファイルに特記すべき傾向はなかった。

申請者の①から⑤の回答を受け、審査センターは、海外試験の本剤群の嘔吐に関しては解熱剤併用例 16.1%（70/434 例）、非併用例 8.6%（7/81 例）で差を認めたが、患者背景による事象

の発現と本剤投与による事象の発現の区別が困難であることも考慮し、海外臨床試験において小児に対する本剤投与例において、解熱剤、抗菌薬等の併用薬の使用が有害事象の全般的プロファイルに与える影響は大きくないと判断している。なお、症例数は少なかったものの、国内臨床試験においては本剤投与時の併用薬の有無による有害事象発現率の違いは認められなかった。

5) 本剤の用量設定について

(1) 固定用量（申請用量）の設定について

臨床試験においてはいずれの試験も 2mg/kg の用量で実施したにもかかわらず、申請用量を体重群毎に 30、45、60、75mg と固定用量とした妥当性について、審査センターは申請者に説明を求め、以下の回答を得た。

まず、米国においては、小児の体重あたりの投薬量算出において多くの投与過誤の問題を取り上げ、より簡易な薬剤の調製、用法・用量等の必要性が報告されている (Robert L *et al.*, JAMA, 2001; 286:915-916)。従って、投与量算出時の過誤の軽減、懸濁液投与の正確性と利便性をふまえ、米国における市販後の用法・用量は既に固定用量で設定されていた。

さらに本剤の有効性及び安全性を得るための活性体 Ro64-0802 の AUC の観点から検討したところ、本剤の安全域の範囲は広く、総クリアランスをもとに設定した体重別固定用量投与時の活性体 Ro64-0802 の AUC は、海外成人で有効性及び安全性が確認されている本薬 75mg 1 日 2 回及び 150mg 1 日 2 回投与時の平均 AUC₀₋₁₂ (各々約 2700 及び約 5500ng·h/mL) の範囲に収まることが示された。さらに年齢/体重の増加に伴う総クリアランスの緩やかな減少によって、本剤 2mg/kg 投与時に低体重児では Ro64-0802 の AUC が減少し、高体重児では Ro64-0802 の AUC が増加傾向を示すが、体重別固定用量とすることにより、これを避けることができ、体重別固定用量とすることは適切であると申請者は述べた。

更に審査センターは総クリアランスと被験者の体重との相関を示した上で、固定用量設定の妥当性について回答を求めた。

これに対して申請者は総クリアランスと体重との相関を示し、申請用量での体重別の推定 AUC_{0-∞} を算出した。算出された本剤の申請固定用量における Ro64-0802 の AUC_{0-∞} は、設定根拠となった成人の 75mg 1 日 2 回投与時の AUC₀₋₁₂ (平均 2700ng·h/mL、範囲 1600~3400ng·h/mL) を維持し、かつ、150mg 1 日 2 回投与時の AUC₀₋₁₂ (平均 5500ng·h/mL、最大 7700ng·h/mL) を越えるものではなかったと申請者は回答し (なお、単回投与時における AUC_{0-∞} は反復投与時の AUC₀₋₁₂ と比較可能とされている)、体重別固定用量の設定は妥当であると述べた。

しかし、日本では小児において体重あたりの用量が一般的であること、海外では 1 症例に対し 1 ボトルを投与し、余剰分は廃棄することとなっているが、本邦においては、1 ボトルから小分けして処方することを申請者も想定していることから、固定用量とすることの妥当性について、専門協議において議論する必要があると審査センターは考えている。

(2) 用量 2mg/kg 以上の安全性について

国内第 II 相臨床試験は 2mg/kg の用量で実施されているにもかかわらず、申請用量では体重によっては 2mg/kg を超えてほぼ 3mg/kg となる用量設定とされていることから、審査センターはその妥当性について申請者に説明を求めたところ、以下の回答を得た。

第 I / II 相臨床試験 (WV15731) では、1mg/kg 投与群 4 例、2mg/kg 投与群 3 例、3mg/kg

投与群 3 例の間で有害事象の程度、件数に明らかな差は見られなかった。また、第 I 相臨床試験 (PP16351) では、本剤 30mg 投与で 12 例中 6 例、45mg 投与で 12 例中 7 例の合計 13 例において、3mg/kg を超えて投与されたが、これら 3mg/kg 以上 (範囲 3.0~3.9 mg/kg) の投与を受けた 13 例における有害事象は 2 例 (15.4%)、3mg/kg 未満の投与を受けた 11 例における有害事象は 4 例 (36.4%) で、その内容や程度にも明らかな差は見られなかった。また、実投与量における薬物動態パラメータを検討したところ、Ro64-0802 の $AUC_{0-\infty}$ は、成人 75mg 及び 150mg 投与時の AUC_{0-12} である 2700 及び 5500ng·h/mL の範囲であった。

審査センターは第 I / II 相臨床試験 (WV15731) 及び第 I 相臨床試験 (PP16351) における 3mg/kg 以上 (範囲 3.0~3.9 mg/kg、平均 3.24 mg/kg) の投与例 16 例について検討したところ、3mg/kg 未満の症例と比較し、有害事象の発現率、程度に差は認めず、活性体 Ro64-0802 の $AUC_{0-\infty}$ も、成人 75mg 及び 150mg 投与時の AUC_{0-12} である 2700 及び 5500ng·h/mL の範囲であったことから、3mg/kg 投与について、安全性に問題はないと判断した。

さらに審査センターは、体重 15kg 以下では 30mg の固定用量とされており、体重 10kg 以下の幼小児では投与量が 3mg/kg を超える可能性もあることから、投与される体重の下限を設定する必要性について説明を求めた。これに対し申請者より、国内第 II 相試験では血中濃度の測定が検討された 17 例のうち最も低い体重は 8.7kg であり、2mg/kg 投与時の C_4 (C_{max}) 値から 30mg 投与時の C_4 値を推定すると、成人における 150mg 1 日 2 回投与時の C_{max} を超えるものではなかった、と回答された。また、海外臨床試験では、体重あたりの投与量として 3mg/kg を超える症例は 3.1~3.9mg/kg の 9 例あるが、成人における 150mg 1 日 2 回投与時の C_{max} 及び AUC を超えるものではなく、有害事象は 3.4mg/kg (4 歳) 及び 3.2mg/kg (5 歳) の投与を受けた 2 例に 5 件報告されたものの、いずれも軽度であり、特に処置なく短時間で消失したことから、3mg/kg を超える症例、すなわち 10kg 未満においても忍容性は認められると回答された。また、本剤の投与は幼小児 (1 歳以上) を対象としており、日本人の 1 歳児の平均体重は AUC の推定値から安全性を示すと推察される 5.4kg を十分上回っている、との回答もなされている。

審査センターは体重 10kg 未満の患児への投与について以下のように考察した。成人または幼小児と体重 10kg 未満の幼小児とでは薬剤に対する感受性が異なる可能性があること、幼小児においては血中薬物動態の個人差が大きいこと、体重 10kg 以上の幼小児における薬物動態値から体重 10kg 未満の幼小児の薬物動態値を推定することは必ずしも可能ではないことから、体重 10kg 未満の幼小児における血中濃度や忍容性を、体重 10kg 以上で 3mg/kg 以上の投与を受けた幼小児における血中濃度と忍容性や、その他の幼小児における平均血中濃度と忍容性から推測することは、適切ではないと考える。また、体重 10kg 未満の幼小児に対する投与経験が国内・海外を合わせても極めて少ないことから、安全性については十分に確立されていないと考える。一方、一般に幼小児においては薬物の体重あたりクリアランスが高く、体重あたりの投与量が多く必要となることがあること、また、幼小児における本薬のリスク・ベネフィットを勘案すると、これまでに得られている成績からはベネフィットがリスクを上回ると推測されている。したがって、体重の下限を設定せず、添付文書上に臨床試験における最低投与年齢 (1 歳) 及び最低投与体重 (国内では 8.7kg、海外での最低投与体重については再度申請者に確認中) を情報提供し、体重 10kg 未満の幼小児に本薬を投与する際には十分に観察を行うよう注意喚起をすることにより、体重 10kg 未満の患児への投与も可能としたほうがよいと考える。この点に関して専門協議において意見を伺いたい。

6) 処方方法について

国内ではドライシロップ剤は溶解せずに、分包して処方することが多く、また、ディスペンサーによる投薬は一般的ではないことをふまえ、審査センターは説明を申請者に求め、以下の回答を得た。

本剤は液剤としては十分な安定性が確保できないことから、処方時に懸濁液とするドライシロップ剤が選択された。本剤各瓶における含量の均一性については、ドライシロップ剤充てん時の重量変動及びリン酸オセルタミビルの含量均一性について検討が行われ、各瓶の含量均一性は保証されている。しかし、海外において本剤は懸濁液として処方することを前提に開発が進められたため、ドライシロップ剤を溶解せずに分包した場合の含量の均一性は検討されていない。また、臨床試験においても本剤は0.6%または1.2%の懸濁液として投与され、ドライシロップ剤をそのまま投与した臨床試験を実施していない。一方、本剤とカプセル剤との生物学的同等性試験においては本剤0.6%または1.2%懸濁液を用い、ディスペンサーで投与することにより同等性が証明されている。以上の試験データに基づき、医療現場で本剤を使用するにあたっては1.2%懸濁液として調製し、ディスペンサーを用いて投与することが推奨される。

審査センターは開発の経緯より懸濁液がより確実に有効性を保証すると考えるが、日本の調剤の習慣として、懸濁液で処方、ディスペンサーで投与するというのは馴染みにくく、分包による処方方法を選択可能とする必要がないか、専門協議にて意見を伺うことにする。

7) 服用性の検討について

審査センターは本剤の服用性について申請者に検討を求め、以下の回答を得た。

国内臨床試験(JV16284)においては、本剤投与直後に被験者が投薬量の一部もしくは全部を口から出してしまった症例は70例中18例(25.7%)にみられた。18例のうち1例(2歳、

)は10回の投与中6回で薬剤を出してしまったものであり、その他の17例は1~2回(1回:15例、2回:2例)であった。薬剤を出した症例についてみると、その服用時期は投与開始初期が多く、また、年齢は12例が1~3歳の低年齢児で、最年長例は9歳であった。なお、服用性が問題となり試験を中止した症例はなかった。これらの検討より、低年齢児等で投与初期に薬剤を出した症例を認めたものの、継続して吐き出す行為はほとんど認めず、本剤の剤型ないし味等による服用性は問題ないものと思われた。

以上の回答について審査センターは、大きな問題はないと考えられるものの、低年齢児等で投与初期に薬剤を吐き出すことがあることを患児の保護者にあらかじめ知らせておく必要があるのではないかと考える。

3. 医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

後日報告

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果「適合」とされ、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4. 総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、以下のとおり判断した。

本剤の健康小児に対するインフルエンザ感染症の治療効果は国内、海外ともに有用性を評価し得る。ただし、国内小児での症例数が少ないことから、今後、国内での治療成績の集積が必要と考える。国内小児においては体重あたりの用量が一般的であるため、固定用量とすることに問題がなく、さらに十分に観察を行うよう注意喚起をすることにより、体重 10kg 未満の幼小児への投与ができれば、承認は可能と考える。

また、慢性喘息合併小児のインフルエンザウイルス感染症に対する有用性は評価が困難であり、添付文書（案）にその旨の記載を検討中である。

審査報告（2）

平成 13 年 11 月 6 日

1. 申請品目

- [販売名] タミフルドライシロップ 3%
タミフルカプセル 75
- [一般名] リン酸オセルタミビル
- [申請者] 日本ロシユ株式会社
- [申請年月日] 平成 13 年 7 月 26 日（タミフルドライシロップ 3%：輸入承認申請）
平成 13 年 10 月 22 日（タミフルカプセル 75：輸入承認事項一部変更承認申請）

2. 審査内容

審査センターは審査報告（1）をもとに専門に係る委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

1) 用法・用量及び処方方法について

申請された用法・用量が体重群別固定用量とされていることの妥当性について、専門協議では、国内外におけるほとんどの臨床試験が 2mg/kg の用量で実施されていること、また、国内では 2mg/kg での投与経験しかないことから、安全性が確認されている用量としては 1 回 2mg/kg 投与であり、薬物動態パラメータのみの推測から体重群別固定用量を承認用量とすることは適切ではない、との意見が出された。

また、米国で体重群別固定用量とされた要因である処方の簡便さについては、米国ではすべての体重群に対して 1 瓶をそのまま懸濁剤とされるものの、国内では余剰量を少なくするために処方時の小分けを求めていること、国内で小児科を標榜する医療機関においては体重あたりの投与量とすることは一般的であること、さらに、臨床現場では年齢の低い幼児等で液剤の服用が嫌われる場合があり、分包されたドライシロップ剤をそのまま、または少量の水で練って顎の裏につけて服用させるなどが行われることも多いことから、体重群別固定用量とすることのメリットは少ないとの意見も出された。

以上の意見を踏まえた討議の結果、体重あたりの総クリアランスが低体重児では大きくなるため一律の体重あたり投与量とすることの懸念はあるものの、臨床試験成績に基づく用法・用量の設定としては、体重群毎の固定用量ではなく、体重あたりの用量である 2mg/kg として設定されるべきであるという結論が出された。

この専門協議の判断を踏まえて審査センターは、申請者に対し用法・用量の変更を求めたところ、申請者より、幼小児に対する用法・用量を

「通常、幼小児には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。」

と変更し、これに併せ、カプセル剤の用法・用量については、

「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。」

と変更する、との回答がなされた。

また、体重群別固定用量については、用法・用量に関連する使用上の注意として、

「小児における本剤のクリアランス能を考慮し、体重別投与量を用いる場合は、次表の用量を 1 回量として 1 日 2 回、5 日間、懸濁液として経口投与する（「小児における薬物動態」の項参照）」

体重	1 回あたりのオセルタミビル服用量
≤15kg	30mg
15kg<～≤23kg	45mg
23kg<～≤40kg	60mg
40kg<	75mg

(米国の承認用量)

と記載する、と回答された。

審査センターは、用法・用量に関連する使用上の注意に追記されている体重群別固定用量は米国における承認用量と同じであり、体重から求められる推定 AUC に基づくものであること、また、活性体の総クリアランスの年齢による影響もある程度考慮されていることから妥当であると判断した。しかし、体重の下限が設定されていないこと、国内外の全臨床試験においても体重 8.1kg 未満の幼小児に対する使用経験はなく、また、体重 10kg 未満の症例はすべて 2mg/kg の投与例であることから、30mg 投与の群を体重 10kg 以上とするとともに、体重 8.1kg 未満の患児に対する投与経験はないことを添付文書中に明記するよう指導した。

また、専門委員より、懸濁液として処方される際に用いられる投与用のデispenser については衛生上の懸念があるとの意見も出されたため、審査センターは、デispenser の洗浄等の取扱いについて十分な注意喚起をするよう申請者を指導した。

2) 安全性について

専門委員より胃腸障害（嘔吐、下痢等）の頻度が高いことから、ソルビトール含有量との関連について質問が出された。これに対し申請者より、オセルタミビルとして 75mg を投与した際の本剤中のソルビトール量は であるが、成人では下痢を引き起こさない最大無作用量は 9～10g と報告されており、本剤あるいはプラセボに含まれるソルビトール単独では下痢を起こす用量ではないと考える、との回答がなされた。また併せて、嘔吐についてはソルビトールが影響するとの報告はない、と回答された。

審査センターは、小児に対するソルビトールの最大無作用量は確認されていないことから、ソルビトールの影響は否定できないと考える。一方、本剤の投与による胃腸障害がソルビトールの影響のみによるとは考えにくいことから、市販後にさらなる安全性の確認が必要であると判断する。

また、専門委員から、慢性喘息合併例について、慢性喘息合併患児はインフルエンザウイルス感染症におけるハイリスク群のひとつであり、市販後にさらなる有効性の評価が必要であるという意見が出された。討議の結果、有効性の評価を厳密に行うことは市販後には難しいかもしれないが、少なくとも安全性の評価は行うべきであると結論された。これらの議論も踏まえ審査センターは、慢性喘息合併患児における有効性は確立していないことを添付文書上に記載するとともに、安全性について適切な市販後調査を実施するよう、申請者を指導した。

3) 市販後調査について

上述のとおり、審査センターは申請者に対して、胃腸障害の発現頻度・重症度及び慢性喘息合併小児における本剤の安全性について市販後調査において検討するよう指導した。

また、専門委員より、1歳未満並びに体重10kg未満の乳幼児に対する投与経験があれば、体重あたり投与量、有効性及び安全性について情報収集してほしいとの意見が出されたことから、市販後調査において検討するよう申請者を指導した。

さらに、本薬の対象疾患は季節的に流行するものであることから、販売開始時期によっては、市販直後調査の期間である6ヵ月間では十分な安全性情報が得られないことがあると想定されるため、市販直後調査期間の終了時点で十分な情報が得られていないと考えられる場合には、同様の調査を適切な期間引き続き実施し、安全性情報を収集すべきであると審査センターは考える。

3. 医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、申請資料の信頼性の基準に違反する事実が一部にあったとの指摘がなされたが、データの信頼性については問題がないと考えられたことから、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4. 総合評価

以上のような審査の結果、審査センターは、用法・用量を下記のように変更し、下記の承認条件を付した上で、本申請を承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会において審議されることが妥当であると判断した。

また、本申請は新用量医薬品であることから、再審査期間は残余期間（平成18年12月11日まで）とすることが妥当であると判断する。

[用法・用量] タミフルドライシロップ 3%

通常、成人には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。

通常、幼小児には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。

タミフルカプセル 75

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。

[承認条件] 対象疾患の流行期を考慮し、市販直後調査期間（販売開始後6ヵ月）では十分な情報が得られない場合には、同様の調査を適切な期間引き続き実施し、規制当局に報告すること。

平成 13 年 11 月 22 日
医薬局 審査管理課

審査報告書 (2)

[販 売 名] タミフルドライシロップ 3%
タミフルカプセル 75
[一 般 名] リン酸オセルタミビル
[申 請 者] 日本ロシュ株式会社
[申請年月日] 平成 13 年 7 月 26 日 (タミフルドライシロップ 3% : 輸入承認申請)
平成 13 年 10 月 22 日 (タミフルカプセル 75 : 輸入承認事項一部変更承認申請)

[審査結果]

医薬品第二部会において、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」として記載された米国の承認用量である体重群別固定用量について、2mg/kg とする承認用量と異なるものであり、添付文書に明記することにより混乱が生じる恐れがあるため削除すべきである、との意見が出された。このため、添付文書から体重群別固定用量に関する記載を削除することとした。

また、承認条件について以下のとおり訂正する。

【承認条件】

市販直後調査により十分な情報が得られなかった場合には、引き続き、医薬品の市販後調査の基準に関する省令（平成 9 年厚生省令第 10 号）第 2 条第 2 項の規定に準拠した調査を適応疾患の流行時期を踏まえた適切な期間実施し、その結果を報告すること。