審査報告書

平成 21 年 11 月 12 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］　①タミフルドライシロップ 3%
②タミフルカプセル 75

［一　般　名］　オセルタミビルリン酸塩

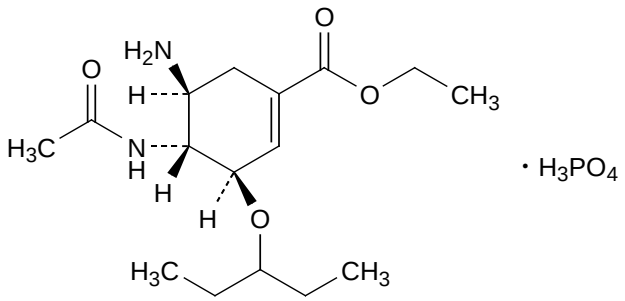
［申 請 者 名］　中外製薬株式会社

［申請年月日］　平成 19 年 3 月 28 日

［剤型・含量］　①1g 中に、オセルタミビルリン酸塩 39.4mg（オセルタミビルとして 30mg）を含有するドライシロップ剤
②1 カプセル中に、オセルタミビルリン酸塩 98.5mg（オセルタミビルとして 75mg）を含有するカプセル剤

［申 請 区 分］　医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品

［化 学 構 造］



分子式：$C_{16}H_{28}N_2O_4 \cdot H_3PO_4$

分子量：410.40

化学名：

（日本名）

(-)-(3*R*, 4*R*, 5*S*)-4-アセトアミド-5-アミノ-3-(1-エチルプロポキシ)シクロヘキセ-1-エン-1-カルボン酸 エチルエステル 一リン酸塩

（英　名）

(-)-ethyl(3*R*，4*R*，5*S*)-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)cyclohex-1-ene-1-carboxylate monophosphate

［特 記 事 項］　なし

［審査担当部］　新薬審査第四部

審査結果

平成 21 年 11 月 12 日

［販　売　名］　①タミフルドライシロップ 3%
②タミフルカプセル 75
［一　般　名］　オセルタミビルリン酸塩
［申 請 者 名］　中外製薬株式会社
［申請年月日］　平成 19 年 3 月 28 日
［審 査 結 果］

提出された資料から、タミフルドライシロップ 3%のインフルエンザウイルス感染症の幼小児の予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、幼少児（特に 5 歳以下の低年齢層）に対する安全性及び有効性については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

［効能・効果］

① 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
② 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

（下線部追加）

［用法・用量］

① 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。

② 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。

（下線部追加）

審査報告（1）

平成 21 年 10 月 6 日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］　①タミフルドライシロップ 3%
②タミフルカプセル 75

［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 19 年 3 月 28 日

［剤型・含量］　①1g 中に、オセルタミビルリン酸塩 39.4mg（オセルタミビルとして 30mg）を含有するドライシロップ剤
②1 カプセル中に、オセルタミビルリン酸塩 98.5mg（オセルタミビルとして 75mg）を含有するカプセル剤

［申請時効能・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

（下線部は今回申請時追加箇所）

［申請時用法・用量］　①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以下の体重群別固定用量を 1 日 1 回、10 日間、用時懸濁して経口投与する。

体重	体重群別固定用量
15kg以下	1 回 30mg 1 日 1 回
15kgを超え 23kg以下	1 回 45mg 1 日 1 回
23kgを超え 40kg以下	1 回 60mg 1 日 1 回
40kgを超える	1 回 75mg 1 日 1 回

②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 40kgを超える小児

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。

（下線部は今回申請時追加箇所）

Ⅱ．提出された資料の概略及び審査の概要

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（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

オセルタミビルリン酸塩（本薬）は、19[redacted]年に米国ギリヤード・サイエンス社により開発されたノイラミニダーゼ（NA）阻害剤であり、A 型又は B 型インフルエンザウイルスの NA を阻害することにより抗ウイルス活性を示す。

本邦での承認状況は以下のとおりである。

剤型	効能・効果（投与対象）	承認取得年月日
カプセル	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療（成人）	2000年12月12日
カプセル	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療（体重が37.5kg 以上の小児）	2001年12月14日
ドライシロップ	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療（成人及び幼小児）	2002年1月17日
カプセル	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の予防（成人及び13歳以上の小児）	2004年7月9日

本邦における本薬カプセル剤の成人における予防投与の承認申請時には、成人及び 13 歳以上の小児（原則、高齢者及びハイリスク患者）に対して予防投与の承認取得がなされたものの、当時海外では、13 歳未満の幼小児等の予防投与の承認申請がなされていなかったこと[1]、インフルエンザ感染症患者接触後の短期予防を検討した海外第Ⅲ相試験（WV16193 試験）の主要な目的は、幼小児の有効性及び安全性情報の収集ではなかったことから、当該成績のみを以て、13 歳未満を予防の適応取得には至らなかった。しかしながら、審査では、本薬の予防的使用は幼小児に対しても切望されていることから、13 歳未満に対する安全性及び有効性情報を可及的速やかに収集し、特段の問題がない場合には早期に予防投与の対象年齢層を低年齢まで拡大する必要があるとされた。

その後、米国及びEUでは、海外第Ⅲ相試験（WV16193 試験）の成績に基づき、本薬ドライシロップ剤の 1 歳以上の幼小児に対する予防投与の承認申請がなされ[2]、米国で 2005 年 12 月に、EUでは 2006 年 1 月に適応取得がなされた。

申請者は、①米国及び EU を含む海外で、本薬ドライシロップ剤の 1 歳以上の幼小児に対する予防投与取得がなされたことから、海外での承認の根拠となった臨床試験成績を活用すること、②既存の臨床試験成績に加え、15 歳未満の幼小児に対する使用成績調査及び特定使用成績調査データ（治療投与）を活用することにより、国内幼小児の予防投与の有効性及び安全性を説明することが可能であると考えた。また、インフルエンザ予防対策の基本は免疫学的予防であることから、ワクチン療法に本薬が置き換わるものではないと考えるものの、ワクチン療法を補完するものとして、ワクチン接種後免疫獲得までの期間、ワクチン接種禁忌の集団に対しては、本薬を含めた予防手段は必要不可欠と考えた。加えて、インフルエンザ流行阻止の観点から予防対策の必要性は高く、特に幼少児はインフルエンザ伝播・拡散の主な仲介集団であると考えたことから、幼少児の予防の申

[1] 米国及び EU における本薬カプセル剤の予防適応は、季節的予防試験成績（18 歳以上の成人； WV15673/697 試験、65 歳以上の高齢者；.WV15825 試験）及び接触後予防試験成績（13 歳以上の青年及び成人； WV15799 試験）を中心に承認申請がなされ、申請時に 13 歳未満の小児を含めた予防試験（WV16193 試験）の試験成績は含まれていなかった。

[2] WV16193 試験は、FDA から承認条件とされ実施した試験であり、① 同一症例における複数株感染に対する治療又は再治療時の本剤の安全性・有効性情報の収集、② インフルエンザウイルス伝播防止に対する本剤の安全性・有効性情報の収集等のために実施された。その後、20[redacted]年 [redacted]月に 13 歳未満の小児に対する本剤の予防適応の申請を行うことについての合意が FDA より得られ、ロシュ社により 2005 年に米国及び EU において承認申請がなされた。

請は急務であると考え、新たな臨床試験を実施することなく、今回の承認申請を行うに至ったとしている。

なお、海外では、2009 年 8 月現在、本薬カプセル剤及び本薬ドライシロップ剤は治療及び予防の適応で、各々118 カ国及び 113 カ国の国又は地域で、承認されている。うち、本薬ドライシロップ剤における小児の予防投与は 112 カ国で承認されている。

2. 品質に関する資料

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。また、申請後、10 歳以上の未成年の患者においては、原因不明ではあるものの、本薬の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った症例が報告された。平成 19 年 4 月に開催された平成 19 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）において、本薬の服用と転落・飛び降り又はこれらにつながるような異常な行動や突然死などの関係を解明すべく、本薬について詳細な調査検討を行うことが決定されたことから、申請者により中枢神経系に対する影響を検討する新たな非臨床試験が実施された。当該試験結果は「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」（以下、基礎WG）により検討され、その結果が平成 21 年度第 1 回調査会で報告[3]されている。

＜機構における審査の概略＞

機構は、本薬耐性ウイルスの発現について、特定使用成績調査の結果及び公表文献等の最新の情報を踏まえて、説明するよう申請者に求めたところ、申請者は以下のように回答した。

① 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（2003 年 11 月から 2006 年 6 月まで及び 2006 年 12 月から 2009 年 3 月まで）について

2003 年 11 月から 2006 年 6 月までの調査では、インフルエンザウイルスが分離された 368 例（A/H1N1 型：17 例、A/H3N2 型：262 例、B 型：89 例）のうち、本薬投与後の IC_{50} が平均値±3 標準偏差を超えた症例は 2 例（1 例は遺伝子の耐性変異はなし、その他 1 例は遺伝子の変異の有無は不明）であった。2006 年 12 月から 2009 年 3 月 13 日までの調査では、インフルエンザウイルスが分離された症例は 177 例［A 型 144 例（A/H1N1 型 76 例、A/H3N2 型 68 例）、B 型 33 例］であった。2007/2008 年シーズンで

[3] 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）］

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、本調査（2007/2008 年シーズン）では、H275Y-A/H1N1 型の分離株は 1 例のみであった。なお、全 NA 遺伝子解析は現在実施中である。2008/2009 年シーズンは、国内においてもブリスベン like-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（2008/2009 年シーズン）において H275Y 変異の有無を調べた。その結果、全ての A/H1N1 型分離株の NA は H275Y 変異を有していた。なお、全 NA 遺伝子解析は現在実施中である。

② Neuraminidase Inhibitory Susceptibility Network（NISN）により実施された本邦における耐性ウイルス出現に関する調査（2003 年～2006 年）が実施され、A 型（2227 株）及び B 型（586 株）に対する耐性株（株数：アミノ酸変異）は、各々7 株（1 株：R292K 変異、2 株：E119V 変異、4 株:H275Y 変異）及び 1 株（D197N 変異）あった。

③ 文献情報等について

- 2008/2009 年シーズンと 2007/2008 年シーズンにおける日本人のインフルエンザウイルス感染患者に対する本薬の臨床効果が検討され、治療前に A/H1N1 型が確認された 73 例（2007/2008 年シーズン 44 例、2008/2009 年シーズン 29 例）の治療開始 4-6 日後のウイルス残存率は、2007/2008 年シーズンで 11.4%（5/44 例）、2008/2009 年シーズンで 27.6%（8/29 例）（Fisher の直接確率検定法 p=0.12）であることが報告されている（J Infection. 2009; 59: 207-212）。
- 2008/2009 年における本薬耐性インフルエンザに対する調査の結果、2008/2009 年の本薬耐性 A/H1N1 型では 2007/2008 年の A/H1N1 型や 2008/2009 年の A/H3N2 型よりも本薬の有効性が特に小児において低下していたと報告されている（厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）研究報告書：平成 20 年度報告書　http://mhlw-grants.niph.go.jp/ niph/search/NIDD00.do）。

④ 2009 年 4 月にアメリカ大陸において発生が確認された新型インフルエンザウイルス A（H1N1）［以下、新型インフルエンザウイルス A（H1N1）］に対する本薬の耐性が 14 例（日本 5 例、米国 4 例、香港 2 例、デンマーク、カナダ及びシンガポール各 1 例）報告され、うち 12 例において NA の H275Y 変異が認められている（2009 年 8 月 31 日時点）。

機構は、2008/2009 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及び新型インフルエンザウイルス A（H1N1）、及び高病原性トリインフルエンザウイルス A（H5N1）等のインフルエンザウイルスに対する本薬の耐性化の発現動向については、十分留意する必要があると考えることから、引き続き本薬の感受性については、情報収集する必要があると考える。

（ii）薬物動態試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

（iii）毒性試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

（i）生物薬剤学的試験成績の概要

＜提出された試験成績の概略＞

今回の申請に際し、新たな資料は提出されていない。

（ii）臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

＜提出された試験成績の概略＞

今回の申請に際し、新たな資料は提出されていない。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

今回の申請に際し、海外臨床試験（第Ⅰ相試験 1 試験、第Ⅲ相試験 1 試験）の成績が評価資料として提出された。また、参考資料として、本邦における本薬の安全性情報［市販後データ（重篤な副作用としての精神障害及び神経障害に関する報告)、副作用と疑われる 15 歳未満の死亡例一覧、使用成績調査及び特定使用成績調査のまとめ及び 1 歳未満を対象とした特別調査の成績］が提出された。

臨床試験一覧

相	試験番号	対象	用法・用量	登録 例数	主要評価項目
Ⅰ	PP16351	5 歳以下の健康小児	3 歳以上 6 歳未満：本薬ドライシロップ剤 45mg 1 歳以上 3 歳未満：本薬ドライシロップ剤 30mg 1 歳未満：本薬ドライシロップ剤 2mg/kg	24 例	薬物動態、安全性
Ⅲ	WV16193	インフルエンザ様症状を示す初発患者と接触した家族	治療群；1～2 歳：本薬ドライシロップ剤 30mg BID 3～5 歳：本薬ドライシロップ剤 45mg BID 6～12 歳：本薬ドライシロップ剤 60mg BID 13 歳以上：本薬カプセル剤 75mg BID ※投与期間は 5 日間 予防群；1～2 歳：本薬ドライシロップ剤 30mg QD 3～5 歳：本薬ドライシロップ剤 45mg QD 6～12 歳：本薬ドライシロップ剤 60mg QD 13 歳以上：本薬カプセル剤 75mg QD ※投与期間は 10 日間	812 例 （277 世帯）	有効性（臨床的インフルエンザウイルス感染症患者の世帯発症率）

（1）海外第Ⅰ相試験（評価資料）

1）健康小児（0～5 歳）を対象とした第Ⅰ相試験【試験番号：PP16351、実施期間：20■ 年 ■ 月 ～ 20■ 年 ■月 、 公 表 文 献 ： Eur J Clin Pharmacol 2003 ;59(5-6):411-415.】

健康小児（目標症例数：48～72 例）を対象に、本薬ドライシロップ剤単回投与時の本薬及び本薬の活性体である Ro64-0802 の薬物動態及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験が米国 1 施設で実施された。なお、本試験は、FDA の要請により目標症例数到達前に試験を終了したため、登録例数は 24 例（1 歳以上 3 歳未満：12 例、3 歳以上 6 歳未満：12 例）であり、1 歳未満の登録症例はなかった。

用法・用量は、3 歳以上 6 歳未満に対しては 45mg、1 歳以上 3 歳未満に対しては 30mg、1 歳未満に対しては 2mg/kg とされた。

本試験に組み入れられた全例（24 例）が安全性解析対象集団とされ、有害事象は本薬ドライシロップ剤投与開始から投与終了 2 日後までに、1 歳以上 3 歳未満（30mg 単回投与）で 3 例 4 件、3 歳以上 6 歳未満（45mg 単回投与）3 例 7 件であった。器官分類別では胃腸障害が最も高頻度に発現し、24 例中 6 例 9 件（下痢 4 件、腹痛 3 件、嘔吐 1 件、軟便 1 件）であった。死亡例、重篤な有害事象の発現及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

本試験を通じて、臨床検査値及びバイタルサインの変動に臨床的に重大な変動は認められなかった。

（2）海外第Ⅲ相試験（評価資料）

1）インフルエンザ様症状を示した初発患者接触後の発症抑制効果を検討した第Ⅲ相試験【試験番号：WV16193、実施期間：20■年 ■月～20■年 ■月、公表文献： J Infect Dis. 2004; 189(3):440-449】

インフルエンザ様症状を示した初発患者[4]と接触した家族[5]（目標世帯数：2 群各 200 世帯）を対象に、本薬ドライシロップ剤又はカプセル剤投与時の家庭内における感染の広がり及び程度を治療群と予防群で比較検討することを目的とした多施設共同非盲検群間比較試験が海外 48 施設で実施された。

用法・用量は以下のとおりの年齢群別単位用量とされ、投与期間は治療群で 5 日間、予防群で 10 日間とされた。なお、治療群及び予防群のいずれの群においても、1～12 歳に対しては本薬ドライシロップ剤が、13 歳以上に対しては本薬カプセル剤が用いられた。

年齢	治療群（初発患者を含む）	予防群

[4] 選択基準は、1 歳以上であること、不快を感じてから 48 時間以内に投与が可能であること、インフルエンザの急激な症状を示していること、咳又は鼻症状をともない 37.8℃以上を示していること、3～8 人家族で少なくとも 2 人以上の適格な接触者がいる家庭であること。

[5] 1 歳以上の被験者

1～2 歳	30mg BID	30mg QD
3～5 歳	45mg BID	45mg QD
6～12 歳	60mg BID	60mg QD
13 歳以上	75mg BID	75mg QD

本試験では、初発患者 296 例と接触した集団（277 世帯、812 例）が治療群（139 世帯、402 例）と予防群（138 世帯、410 例）に無作為割付されたが、治療群 2 世帯 10 例は治療投与を行わず、予防投与を開始したことから、治験薬の割付に基づく有効性の解析集団は、治療群 137 世帯 392 例、予防群 140 世帯 420 例とされた。また、インフルエンザ様症状を示し、かつウイルス感染が確認された初発患者と接触した世帯及び接触者集団が有効性評価の主要解析集団である Intent-to-Treat Index Infected population（以下、ITTII）と定義され、ITTII 集団は、治療群 89 世帯 258 例、予防群 84 世帯 244 例であった。このうち、ベースライン時点でウイルスが検出された被験者を除く集団が ITTII Virus Negative at Baseline population（以下、ITTIINAB）と定義され、ITTIINAB 集団は、治療群 89 世帯 248 例、予防群 84 世帯 228 例であった。安全性の解析集団は、治験薬の投与を行わなかった予防群 1 世帯 4 例を除く 276 世帯、808 例［治療群（137 世帯、392 例）、予防群（139 世帯、416 例）］のうち、未投与例 341 例、予防から治療投与への移行例 17 例を分けて、治療群で治療投与を受けた 51 例（治療投与群と再定義）と予防投与を完了した 399 例（予防投与群と再定義）で行われた。

有効性の主要評価項目は、臨床的インフルエンザウイルス感染症患者[6]の世帯発生率（初発患者に対する 10 日間の治療期間に、少なくとも一人以上の臨床的インフルエンザウイルス感染症患者を認めた世帯の発生率）とされた（下表参照）。

臨床的インフルエンザ感染症患者の世帯発生率（初発患者に対する 10 日間の治療期間）

	ITTII		ITTIINAB	
	治療群	予防群	治療群	予防群
対象世帯数	89	84	89	84
接触感染なし	66（74%）	75（89%）	69（78%）	80（95%）
あり（1≦）	23（26%）	9（11%）	20（22%）	4（5%）
相対リスク減少率（1.0-相対リスク）	58.5%		78.8%	
95%信頼区間	［15.6、79.6］		［40.6、92.4］	
P 値（Fisher Exact 検定）	0.0114		0.0008	

安全性について、投与開始から投与終了 2 日以内における有害事象発現率は、治療投与群[7]で 31.4%（16/51 例）、予防投与群[8]で 45.4%（181/399 例）、予防群のうち予防投与から治療投与への移行例で 11.8%（2/17 例）であった。2%以上の発現が認められた有害事象は、以下のとおりであった。

[6] ウイルス培養又は抗体価上昇によりインフルエンザウイルス感染が確認され、体温が 37.8℃以上であり、かつ咳又は鼻症状を認める場合

[7] 治療群のうち、実際にインフルエンザ様症状を発現して 5 日間治療投与を開始した症例

[8] 予防群のうち、治療投与に移行した 17 例を除く

2%以上の発現が認められた有害事象

器官別大分類	基本語	治療投与群（N=51）	予防投与群（N=399）
		発現例数（%）	発現例数（%）
呼吸・胸郭・縦郭障害	全体	2（3.9）	75（18.8）
	鼻閉	2（2.0）	44（11.0）
	咳嗽	－	29（7.3）
	咽頭痛	－	18（4.5）
胃腸障害	全体	8（15.7）	65（16.3）
	悪心	1（2.0）	33（8.3）
	嘔吐	5（9.8）	18（4.5）
	下痢	2（3.9）	3（0.8）
全身障害及び投与局所様態	全体	1（2.0）	42（10.5）
	疲労感	－	22（5.5）
	疼痛	－	17（4.3）
感染症・寄生虫症	全体	5（9.8）	32（8.0）
	鼻咽頭炎	－	17（4.3）
神経障害	全体	－	36（9.0）
	頭痛	－	31（7.8）

試験期間中（投与終了 4 週間以内）に死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は、初発患者群に 2 例（肺炎、神経疲はい各 1 例）、予防投与群に 1 例（喘息増悪）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

有害事象により投与中止に至った有害事象は、予防投与群で 1 例（嘔吐）認められた。

＜幼小児（1～12 歳）部分集団での解析＞

本試験では、初発患者 296 例中 134 例（未投与例 2 例を含む）、接触者 812 例（未投与例 4 例を含む）中 219 例（治療群 [9]113 例、予防群 106 例）が幼小児（1～12 歳）であった。幼小児における有効性解析対象集団のうち、ITTII集団は、治療群 74 例、予防群 55 例、ITTIINAB集団は、治療群 70 例、予防群 47 例であった。また、安全性解析対象集団は、予防群 106 例のうち予防投与から治療投与に移行した 4 例と予防投与を完了後に治療投与を開始した 3 例の計 7 例［予防群（QD＋BID）］を除く予防投与を完了した予防投与群 99 例、治療投与が行われた初発患者 132 例及び接触者 26 例による治療投与が行われた治療投与群 158 例とされた。

有効性について、ITTII 及び ITTIINAB 集団における臨床的インフルエンザウイルス感染症患者の患者発症率は下表のとおりである。

臨床的インフルエンザウイルス感染症患者の発生率

	12 歳超の部分集団		1～12 歳の部分集団	
ITTII	治療群	予防群	治療群	予防群
対象接触者数	184	189	74	55
接触感染あり	15（8%）	4（2%）	18（24%）	6（11%）
相対リスク減少率［95%信頼区間］	74.0%［28.4～90.6］		55.2%［-13.0～82.2］	
P 値（Cluster-Adjusted Mantel-Haenszel）	0.0092		0.0890	

[9] 治療群のうち、実際にインフルエンザ様症状を発現して 5 日間治療投与を開始した症例は 26 例

ITTIINAB	治療群	予防群	治療群	予防群
対象接触者数	178	181	70	47
接触感染あり	13（7%）	2（1%）	15（21%）	2（4%）
相対リスク減少率［95%信頼区間］	84.9%［44.6～95.9］		80.1%［22.0～94.9］	
P 値（Cluster-Adjusted Mantel-Haenszel）	0.0043		0.0206	

治療群に対する相対リスク減少率は、ITTII 集団では 12 歳を超える被験者と比較し 1～12 歳の被験者で低値を示したが、ITTIINAB 集団ではほぼ同様であった。

安全性について、投与開始から投与終了 2 日以内における有害事象発現率は、治療投与群で 37.3%（59/158 例）、予防投与群で 51.5%（51/99 例）であった。2%以上の発現が認められた有害事象は以下のとおりである。

接触者の発現率が 2%以上の有害事象

器官別大分類	基本語	治療投与群（N=158）	予防投与群（N=99）
		発現例数（%）	発現例数（%）
呼吸･胸郭･縦郭障害	全体	11（7.0）	29（29.3）
	咳嗽	4（2.5）	18（18.2）
	鼻閉	3（1.9）	16（16.2）
	鼻漏	1（0.6）	1（2.0）
胃腸障害	全体	39（24.7）	18（18.2）
	嘔吐	31（19.6）	10（10.1）
	悪心	10（6.3）	4（4.0）
	下痢	5（3.2）	1（1.0）
	消化不良	1（0.6）	3（3.0）
	腹痛	－	2（2.0）
全身障害及び投与局所様態	全体	3（1.9）	5（5.1）
	発熱	－	3（3.0）
感染症･寄生虫症	全体	11（7.0）	6（6.1）
	中耳炎	2（1.3）	2（2.0）
神経障害	全体	－	5（5.1）
	頭痛	－	5（5.1）

予防投与群において、投与中止に至った有害事象は 1 例（嘔吐）であり、死亡及び重篤な有害事象は認めなられなかった。

（3）本邦での本薬の製造販売後の安全性情報（参考資料）

1）重篤な副作用としての精神障害及び神経障害に関する報告

国内における本薬上市後に、本薬を服用したと推定される患者（延 [redacted] 万人）のデータのうち、重篤な副作用、特に、精神障害及び神経障害における調査結果が提出された。2009 年 6 月までに収集された重篤な副作用は 1980 件（このうち 2004/2005 年シーズンが 350 件、2005/2006 年シーズンが 304 件、2006/2007 年シーズンが 528 件）であった。精神障害及び神経障害に関連する重篤な副作用としては、異常行動 344 件、痙攣 91 件、譫妄 69 件、幻覚 68 件、意識変容状態 59 件などが報告され、そのうち 15 歳未満の幼少児では、異常行動 280 件、痙攣 60 件、幻覚 51 件、譫妄 49 件、意識変容状態 29 件が報告された。

2）15 歳未満の死亡例

2001 年 2 月から 2009 年 6 月の間に、本薬（治療投与時）の製造販売後に収集された 15 歳未満の幼小児において因果関係が否定できない死亡例は 15 例 22 件（心肺停止 5 件、突然死 4 件、死亡 3 件、転倒・転落 2 件、意識変容状態、胸部不快感、急性膵炎、異常行動、呼吸停止、心停止、損傷、窒息各 1 件）[10]であった。

3）使用成績調査及び特定使用成績調査における幼少児の安全性

本薬ドライシロップ剤及びカプセル剤の使用成績調査及び特定使用成績調査で収集された幼小児の副作用発現状況は以下のとおりである。

使用成績調査における安全性解析対象例中 484 例の幼小児が含まれ、副作用発現率は 1.7%（8/484 例）であり、2 件以上認められた副作用は下痢及び背部痛各 2 件であった。

本薬カプセル剤使用の幼小児を対象とした特定使用成績調査における安全性解析対象例 62 例の副作用発現率は 4.8%（3/62 例）であり、2 件以上認められた副作用は下痢 2 件であった。

本薬ドライシロップ剤使用の幼小児を対象とした特定使用成績調査における安全性解析対象例 610 例の副作用発現率は 6.9%（42/610 例）であり、2 件以上認められた副作用は下痢 14 件、嘔吐 13 件、腹痛及び鼻出血各 4 件、気管支炎、喘息、悪心及び発疹各 2 件であった。

B 型インフルエンザウイルスに関する特定使用成績調査における安全性解析対象例中 59 例の幼小児が含まれ、副作用発現率は 5.1%（3/59 例）であり、2 件以上認められた副作用はなかった。

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における安全性解析対象例中 200 例の幼小児が含まれ、副作用発現率は 5.0%（10/200 例）であり、2 件以上認められた副作用は嘔吐 5 件、下痢及び腹痛各 3 件であった。

4）本薬ドライシロップ剤の 1 歳未満の乳児を対象とした特別調査（レトロスペクティブ調査、実施期間：2004 年 4 月～2004 年 7 月）

本薬ドライシロップ剤（治療投与）の審査の際に、専門協議において専門委員より、1 歳未満の乳幼児に対する本薬ドライシロップ剤投与例についても製造販売後に情報収集してほしいとの旨の意見が出された（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 衛研発第 3740 号、平成 13 年 11 月 6 日）。また、7 日齢の幼若

[10] 機構注：死亡例については、「リン酸オセルタミビルの臨床的調査検討のためのワーキンググループ」にて検討され、その結果が平成 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）］で報告されている。

ラットに 1000mg/kg を投与した際に死亡例が認められたこと、臨床試験では 1 歳未満の乳幼児に対する検討がなされていなかったことから、医療現場に注意喚起がなされるとともに、本薬ドライシロップ剤の 1 歳未満の乳児を対象とした特別調査（以下、レトロスペクティブ調査）が実施された。

安全性解析対象症例 771 例の副作用発現率は 3.24%（25/771 例）であり、2 件以上の発現のあった副作用は、下痢 16 件、嘔吐 5 件及び低体温 2 件であった。重篤な副作用は認められなかった。

5）本薬ドライシロップ剤の 1 歳未満の乳児を対象とした特別調査（プロスペクティブ調査、実施期間 2004 年 12 月～2005 年 7 月）

レトロスペクティブ調査の結果について厚生労働省と協議の結果、レトロスペクティブ調査のみでは十分な安全性評価が困難であり、プロスペクティブな調査が必要との指示を受け、2004/2005 年シーズンに 1 歳未満のインフルエンザ患者に対する治療実態特別調査（以下、プロスペクティブ調査）が実施された。

調査票が収集された 1771 例中除外例 97 例[11]を除いた 1674 例が安全性解析対象症例とされ、治療パターンの内訳は、治療薬なし 30 例（1.8%）、本薬ドライシロップ剤投与例[12]1284 例（76.7%）、他の抗インフルエンザ薬投与例 11 例（0.7%）、抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与例[13]349 例（20.9%）であった。

有害事象は、全体で 28.1%（470/1674 例）に認められ、本薬ドライシロップ剤投与例の有害事象発現率は 30.0%（358/1284 例）であった。本薬ドライシロップ剤投与例で 2 件以上の発現が認められた有害事象は、下痢 55 件、上気道の炎症 47 件、嘔吐 40 件、発疹 32 件、低体温 29 件、突発性発疹 27 件、インフルエンザ 25 件、鼻咽頭炎 21 件、中耳炎 20 件、気管支炎及び咽頭炎各 16 件、ロタウイルス胃腸炎及び発熱各 14 件、胃腸炎 13 件、急性気管支炎及び喘息各 12 件、急性中耳炎、結膜炎、咳嗽、鼻漏及び湿疹各 11 件、水痘及び蕁麻疹各 6 件、熱性痙攣及び鼻出血各 5 件、肺炎、扁桃炎及び紅斑各 4 件、細気管支炎、ウイルス性胃腸炎、痙攣及び喘鳴各 3 件、急性扁桃炎、アデノウイルス感染、脱水、眼脂、鼻閉、大腸炎、消化不良、白色便、皮膚炎及びおむつ皮膚炎各 2 件であった。本薬ドライシロップ剤投与例に認められた重篤な有害事象は、気管支炎、肺炎及び喘息各 3 件、細気管支炎、ロタウイルス胃腸炎及び下痢各 2 件、熱性痙攣、インフルエンザ、ヘモフィルス菌性髄膜炎、中耳炎、急性中耳炎、ブドウ球菌感染、低蛋白血症、痙攣、硬膜下ヒグローマ、嘔吐、多形紅斑及び低体温各 1 件であった。

[11]有害事象の有無未記載症例 47 例、他院からの転院症例 30 例、再罹患再登録症例 14 例、1 歳以上症例、登録期間外症例及び契約外症例が各 2 例。
[12]他の抗インフルエンザ薬併用症例（切り替えも含む）もタミフル投与症例として扱う
[13]何らかの薬剤が投与されているが、抗インフルエンザ薬（オセルタミビルリン酸塩、ザナミビル水和物、塩酸アマンタジン）の投与がなかった症例

副作用は、全体で 5.3%（89/1674 例）に認められ、本薬ドライシロップ剤投与例の副作用発現率は 6.7%（86/1284 例）であった。2 件以上の発現が認められた副作用は、下痢 31 件、低体温 20 件、嘔吐 17 件、発心 14 件、鼻出血 4 件、中耳炎、大腸炎、白色便、湿疹及び紅斑各 2 件であった。本薬ドライシロップ剤投与例に認められた重篤な副作用は、ヘモフィルス菌髄膜炎、硬膜下ヒグローマ、下痢、嘔吐及び低体温各 1 件であった。

＜機構における審査の概略＞

(1) 申請データパッケージについて

本薬カプセル剤の予防投与の効能追加申請当初は、予防投与対象として小児を含めず申請がなされていたが、申請者は小児での予防の必要性等を再度検討し、「体重 37.5kg以上の本薬カプセル剤服用が可能な小児」を投与対象とするよう申請内容を変更した。審査において、申請時点での本邦における小児に対する予防投与のデータがなく、当該申請が海外データを外挿したブリッジングにより申請されたデータパッケージであることから、本邦における本薬カプセル剤予防投与の承認範囲は海外の承認範囲内であるべきと判断され、体重 37.5kg以上を投与対象とはせず、海外での小児予防の投与対象である 13 歳以上とすべきであると判断されている（薬機発第 194 号、平成 16 年 5 月 13 日）。しかしながら、機構は、小児ではインフルエンザウイルス感染症に際して脳症等の重篤な合併症を発症しやすいこと、前回の予防投与承認以降、海外において 13 歳未満の小児に対しても本薬ドライシロップ剤の予防投与の適応が承認されたこと、本邦における 13 歳未満の小児に対する本薬ドライシロップ剤の予防投与の使用実態があること（日本での 13 歳未満の小児に対する予防における使用実態については、詳細な情報は得られていないが、有害事象の報告として 5 例 6 件及び公表文献として 4 報[14]が確認されている）及び最近の新型インフルエンザA（H1N1）の発生状況を踏まえると、13 歳未満の小児に対する本薬ドライシロップ剤の予防投与の適応拡大が急務であるとする申請者の説明は理解できる。さらに、これらの諸事情に加え、本薬ドライシロップ剤の予防投与に関する臨床試験を本邦において新たに計画し、迅速に申請することが困難であることを鑑みると、海外臨床試験成績を中心とした本申請データパッケージを基に評価することはやむを得ないと考える。

(2) 有効性について

1) 本薬ドライシロップ剤の幼小児の予防における有効性について

機構は、1～12 歳の小児予防投与に対する有効性は、海外第Ⅲ相試験（WV16193 試験）成績を基に評価したが、1 歳以上の全年齢を含む集団では幼小児の有効性を適切

[14]小児感染免疫. 2002; 14(4), 358-363、感染症学雑誌. 2003; 78(3), 262-269、医療マネジメント学会雑誌, 2005,5(4), 536-540、小児感染免疫. 2006; 18(1), 69-70.

に評価することが困難であることから、1～12 歳の部分集団における有効性の成績について検討した。なお、部分集団における有効性については、臨床的インフルエンザ感染症患者の発症率により検討した。

海外第Ⅲ相試験（WV16193 試験）における 12 歳超の部分集団及び 1～12 歳の部分集団の臨床的インフルエンザウイルス感染症患者の発症率は下表のとおりである。

臨床的インフルエンザウイルス感染症患者の発生率

	12 歳超の部分集団		1～12 歳の部分集団	
ITTII	治療群	予防群	治療群	予防群
対象接触者数	184	189	74	55
接触感染あり	15（8%）	4（2%）	18（24%）	6（11%）
相対リスク減少率［95%信頼区間］	74.0%［28.4～90.6］		55.2%［-13.0～82.2］	
P 値（Cluster-Adjusted Mantel-Haenszel）	0.0092		0.0890	
ITTIINAB	治療群	予防群	治療群	予防群
対象接触者数	178	181	70	47
接触感染あり	13（7%）	2（1%）	15（21%）	2（4%）
相対リスク減少率［95%信頼区間］	84.9%［44.6～95.9］		80.1%［22.0～94.9］	
P 値（Cluster-Adjusted Mantel-Haenszel）	0.0043		0.0206	

機構は、以下のように考える。

1～12 歳の部分集団において、ITTII 解析集団の相対リスク減少率は、統計的に有意な群間差ではないものの、予防効果が示唆されている。また、ベースライン時にインフルエンザウイルスが検出された接触者を除いた ITTIINAB 集団では有意な相対リスク減少率が認められており、12 歳超の部分集団と同様の結果が得られていることから、1～12 歳の小児においても本薬ドライシロップ剤の予防投与の有効性は確認できたと判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

（3）安全性について

機構は、幼小児に対する本薬による予防投与の安全性については、海外第Ⅲ相試験（WV16193 試験）成績をもとに評価を行った。なお、抗インフルエンザ薬と異常行動に関する検討が、基礎WG及び「リン酸オセルタミビルの臨床的調査検討のためのワーキンググループ」（以下、臨床WG）の両ワーキンググループにて実施され、その結果が平成 21 年度第 1 回調査会で報告[15]されていることから、当該報告を踏まえて検討した。

1）幼小児における安全性について

海外第Ⅲ相試験（WV16193 試験）における全年齢を含む集団では、投与開始から投

[15] 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）］

与終了 2 日以内の有害事象の発現頻度は、初発患者群 30.4%（90/296 例）、治療群 31.4%（16/51 例）、予防群 45.4%（181/399 例）、予防群から治療投与に移行した集団 11.8%（2/17 例）であった。発現頻度が 3%以上であった有害事象は、予防群で、鼻閉 11.0%（44/399 例）、悪心 8.3%（33/399 例）、頭痛 7.8%（31/399 例）、咳嗽 7.3%（29/399 例）、疲労感 5.5%（22/399 例）、嘔吐 4.5%（18/399 例）、喉頭痛 4.5%（18/399 例）、疼痛 4.3%（17/399 例）、鼻咽頭炎 4.3%（17/399 例）、治療群で、嘔吐 9.8%（5/51 例）、下痢 3.9%（2/51 例）であった。本試験では臨床検査値への影響は検討されていない。

1～12 歳の幼小児による部分集団は、治療群は初発患者 132 例と接触者 26 例を母集団（158 例）とし、予防投与のみが行われた 99 例と比較された。有害事象の発現頻度は治療群で 37.3%（59/158 例）、予防群で 51.5%（51/99 例）であった。発現頻度が 3%以上であった有害事象は、予防群で、咳嗽 18.2%（18/99 例）、鼻閉 16.2%（16/99 例）、嘔吐 10.1%（10/99 例）、頭痛 5.1%（5/99 例）、悪心 4.0%（4/99 例）、発熱 3.0%（3/99 例）、消化不良 3.0%（3/99 例）、治療群で、嘔吐 19.6%（31/158 例）、悪心 6.3%（10/158 例）、下痢 3.2%（5/158 例）であった。なお、申請者は、有害事象の発現頻度が治療群よりも本薬を投与された予防群で高かったこと（31.4%及び 45.4%）について、治療群ではインフルエンザ様症状（発熱、咳、鼻症状）に対して治療投与を開始しているため、有害事象として報告されなかったと説明している。

機構は、治療群と予防群とで有害事象の発現頻度及び咳嗽、鼻閉等の気道症状の有害事象発現頻度に差が認められた原因については、有害事象の扱いの違いによるものであるとする申請者の説明により理解可能と考えるが、安全性プロファイルを幼小児の部分集団と全体とで比較した場合、予防群と治療群いずれにおいても幼小児の部分集団の方が全体の集団より嘔吐の発現頻度が高い傾向が認められたことは注意すべき点であると考える。機構は、国内の本薬使用成績調査及び特定使用成績調査で認められた幼小児の副作用においても、嘔吐の発現が多く認められていることから、幼小児に対しては、本薬による予防投与時にも、悪心及び嘔吐の発現について注意するよう臨床現場に情報提供するとともに、幼小児に対する本薬による予防投与時の悪心及び嘔吐の副作用発現状況については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

2）本薬服用後の異常行動等の有害事象について

国内において 2007 年 5 月までに 6444 例 9511 件（小児 3171 例、成人 2588 例、年齢不明 685 例）の有害事象が登録され、小児症例（15 歳未満）では、精神障害が 1321 例、神経系障害が 340 例に報告されている。

本薬との因果関係は不明であるが、服用後に異常行動を発現し、転落などの事故に至った複数の事例が報告されたことから、抗インフルエンザ薬と異常行動に関する検討が、基礎 WG 及び臨床 WG の両ワーキンググループにて実施され、その結果が平成

21 年度第 1 回調査会で報告されている。当該報告では、①本薬服用者と非服用者の間に統計学的な有意差はなかったが、解析方法の妥当性に関して疫学及び統計学それぞれの専門家から異なる意見があり、データの収集、分析に関わるさまざまな調査の限界を踏まえると廣田班疫学調査の解析結果のみで本薬と異常な行動の因果関係に明確な結論を出すことは困難であること、②2 つの疫学調査（岡部班疫学調査及び廣田班疫学調査）の解析より、タミフル服用の有無にかかわらず、異常行動はインフルエンザ自体に伴い発現する場合があること、③平成 19 年 3 月以降の予防的な安全対策により本薬の副作用報告において 10 歳代の転落・飛び降りによる死亡等の重篤な事例が報告されていないことから安全対策については一定の効果が認められ継続することが適当であること、④引き続き、本薬の服用と異常な行動等との因果関係についての情報収集に努め、必要な対応を行うべきであるとされている。

機構は、両ワーキンググループによる詳細な検討により、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、製造販売後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。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

（4）臨床的位置付けについて

1）本薬による予防投与の対象について

機構は、季節性インフルエンザにおいて、本薬の予防投与が推奨される幼小児について、基礎疾患、年齢層及びワクチン接種の有無の観点から説明するよう申請者に求めたところ、申請者は以下の旨を回答した。

インフルエンザ予防の基本はワクチン接種であり、本薬による予防はワクチン接種に置き換わるものではなく、ワクチン療法を補完するものであると考える。一方、ワクチンに用いたウイルス株と流行株が不一致の場合、ワクチン接種不適当者[16]及びワクチン接種を避けるべきと判断された接種要注意者[17]など、ワクチンが使用できない

[16] 接種不適当者とは、被接種者が次のいずれかに該当する場合を指す。(1) 接種当日、明らかな発熱（通常、37.5℃以上）を呈している者、(2) 重篤な急性疾患にかかっている者、(3) インフルエンザワクチンの接種液の成分によってアナフィラキシーショックを呈したことがある者。また、卵等でアナフィラキシーショックをおこした既往歴がある者。(4) その他、予防接種を行うことが不適当な状態にある者（上記以外の不適当な状態にある者について、個別ケース毎に接種医により判断）。

[17] 接種要注意者とは、被接種者が次のいずれかに該当する場合を指す。(1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患等の基礎疾患を有することが明らかな者。(2) 前回のインフルエンザ予防接種で 2 日以内に発熱のみられた者又は全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者。(3) 過去に痙攣の既往のある者。(4) 過去に免疫不全の診断がなされている者。(5) 気管支喘息のある患者。(6) ワクチンの成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対して、アレルギーを呈するおそれのある者。

状況にある幼小児、並びに、接種しても抗体獲得まで効果が期待できない期間においては、一律に推奨することはできないものの、リスク・ベネフィットを考慮した上で医師が本薬による予防投与の必要性があると判断した場合には使用すべきであると考える。小児における本薬による予防投与は、成人と同様に、糖尿病、慢性呼吸器疾患、慢性心疾患及び腎機能障害等のハイリスク集団に限定することが適切であると考えるが、本邦におけるインフルエンザワクチンの学童集団接種の中止以降、1～4 歳児のインフルエンザ関連死の増加が見られたとの報告（Clin Infect Dis. 2005; 41(7): 939-947.）、1996 年から 10 年間のインフルエンザによる 29 歳以下の年齢階級別死亡者数は、いずれの年も 0～4 歳の乳幼児の死亡者数が最も多く、次いで 5～9 歳の階級に多いとの報告（http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/06/s0616-5.html）、及び本邦では低年齢層小児（乳児、幼児）でのインフルエンザ脳症の発症が社会的な関心を集め問題となっていることなどから、低年齢層小児については、基礎疾患の有無に関わらず本薬による予防投与の必要性も考慮すべきであると考える。

米国 Advisory Committee on Immunization Practices （ACIP）の Recommendation である Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines（MMWR Recomm Rep 2009; 58: 1-52）では、季節性インフルエンザに対してワクチン接種が推奨される集団として、4 歳以下（6 カ月～59 カ月）の乳幼児が、高齢者、糖尿病、慢性呼吸器疾患、慢性心疾患及び腎機能障害等と同様に挙げられている。

機構は、小児においても成人と同様に、糖尿病、慢性呼吸器疾患、慢性心疾患及び腎機能障害の合併症又は既往歴等からハイリスク患者と判断される場合に本薬による予防投与の対象とされることについては特段の問題はないと考える。また、インフルエンザワクチン接種不適当者等のワクチン接種不可能な場合においては、リスク・ベネフィットを考慮した上で本薬による予防投与を考慮することについては了承可能と考える。しかしながら、季節性インフルエンザの予防において、申請者が説明するように、基礎疾患を有さない低年齢層の小児も本薬による予防投与の対象に含めるよう考慮すべきという意見について、機構は、①予防の基本がワクチン接種であることを踏まえると、ワクチン接種に加えてさらに本薬による予防投与を行う必要性は必ずしも高くはないと考えること、②低年齢層の小児においてはインフルエンザ脳症等の発現リスクが高いことは理解できるものの、適切な投与対象が明確ではないこと、及び③必要以上に本薬を使用した際に本薬耐性ウイルスの発現リスクが増加する可能性が否定できないことから、小児における本薬による季節性インフルエンザの予防投与の対象は、原則として、糖尿病、慢性呼吸器疾患、慢性心疾患及び腎機能障害の合併症又は既往歴のある幼小児とすべきであると考える。ただし、機構は、本薬耐性のインフルエンザウイルスの発生動向も含めたインフルエンザウイルス感染症の流行状況及び今後集積される小児領域での本薬による予防投与に関する新たな知見によっては、本薬による予防投与が推奨される対象の考え方が変わる可能性も考えられ

ることから、本薬による予防投与の対象については、製造販売後においても引き続き情報収集する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

2）予防投与中のインフルエンザ発症時の対応について

機構は、本薬による予防投与中に小児がインフルエンザを発症した場合、本薬ドライシロップ剤又はカプセル剤による治療を推奨するのか、又は他の治療方法を選択すべきかについて、申請者の見解を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本薬による予防投与中にインフルエンザウイルス感染症を発症した症例に対する本薬の治療効果を検討した臨床試験はないことから、有効性を示すエビデンスはないものの、小児における本薬の治療効果が確認されていることを踏まえると、本薬による予防投与中にインフルエンザウイルス感染症を発症した小児に対して、本薬による治療を推奨できると考える。しかしながら、予防投与中にインフルエンザウイルス感染症を発症した場合には、本薬耐性株の懸念もあることから、他のインフルエンザ治療薬を用いることも考慮すべきである。

機構は、本薬による予防が失敗した場合には、原因となったインフルエンザウイルスが本薬に耐性である可能性が考えられること、及び現時点では、個々の症例から検出されたインフルエンザウイルスについて、薬剤耐性を臨床現場で迅速に確認することが不可能であることを踏まえると、本薬による予防投与中に発症したインフルエンザウイルス感染症に対しては、本薬による治療を推奨することはできないと考える。したがって、機構は、本薬による予防投与中に発症したインフルエンザウイルス感染症に対する治療は、他の抗インフルエンザ薬を用いた治療へ変更することを考慮すべきと考える。また、添付文書上においても、本薬による予防投与中に発生したインフルエンザウイルス感染症については、本薬耐性のインフルエンザウイルスである可能性を考慮するよう注意喚起が必要であると考える。さらに、機構は、近年世界各国で本薬耐性のインフルエンザウイルスA（H1N1）の増加が問題となっていること（Emerg Infect Dis 2008; 14: 1809-1810、Euro Surveill 2008; 13: 8032、Emerg Infect Dis 2009; 15: 155-162、MMWR Wkly Rep 2009; 58: 369-374）及び本邦においても、2008/2009 年シーズンに流行した季節性インフルエンザウイルスのうち、A（H1N1）についてはほとんどが本薬耐性であったこと（国立感染症情報センター、病原微生物検出情報（IASR）: 2008/2009 年シーズンにおける季節性インフルエンザ（A/H1N1）オセルタミビル耐性株検出情報<http://idsc.nih.go.jp/iasr/rapid/pr3503.html>）から、本薬耐性ウイルスの流行状況については継続して情報収集を行うとともに、医療現場に対して適切に情報提供する必要があると考える。

3）新型インフルエンザウイルス感染症への投与について

機構は、新型インフルエンザウイルス A（H1N1）及び高病原性トリインフルエンザウイルス A（H5N1）感染症に対する本薬ドライシロップ剤及びカプセル剤による予防投与の有効性及び臨床的位置付け、並びに本薬に対する耐性ウイルスの発現状況について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

新型インフルエンザウイルスA（H1N1）に対する本薬の予防投与の有効性については、現時点では十分な検討はなされていない。Center for Disease Control and Prevention（CDC）の 2009 年 4 月の報告では、本薬の活性代謝物であるオセルタミビルカルボキシレートのノイラミニダーゼ阻害活性におけるIC_{50}は、13 株の新型インフルエンザウイルスA（H1N1）で 0.28～1.41 nM、季節性インフルエンザウイルスA（H1N1）で 0.61 nMであり、両インフルエンザウイルスが本薬に対して感受性を有していることが確認された（MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009 May 1;58(16):433-435）。また、季節性インフルエンザでは本薬の予防効果が臨床的に確認されていることから、新型インフルエンザウイルスA（H1N1）に対する本薬予防投与の有効性は期待できるものと推察するが、現時点では明確な臨床的エビデンスは示されていない。したがって、World Health Organization（WHO）のガイドライン（http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/）を考慮し、新型インフルエンザウイルスA（H1N1）に対する本薬予防投与は、ハイリスク集団と医療従事者への短期間の投与に限って推奨されると考える。

なお、本薬に耐性が確認された患者は 2009 年 8 月 31 日現在までに 14 例（日本：5 例、米国：4 例、香港：2 例、デンマーク、カナダ及びシンガポール：各 1 例）であり，このうち 12 例では NA の H275Y 変異が確認されている。

また、2009 年 7 月までに、高病原性トリインフルエンザウイルス A（H5N1）感染例は全世界で 436 例あり、うち 262 例が死亡した。感染例においては、必ずしも全例が本薬ドライシロップ剤又はカプセル剤の治療を受けているわけではないが、本薬ドライシロップ剤又はカプセル剤による治療がなされた場合でも、症状が認められてから治療の開始までに時間を要した例が多かった。一方、高病原性トリインフルエンザウイルス A（H5N1）についての非臨床試験成績（*in vitro* 試験及び動物モデルを用いた *in vivo* 試験）が得られており、また、少数の臨床報告もある。これらを基に考察すると、本薬投与により高病原性トリインフルエンザウイルス A（H5N1）に対する予防効果は期待できると考える。

機構は、申請者の見解を了承するものの、現在のところ新型インフルエンザウイルス A（H1N1）及び高病原性トリインフルエンザウイルス A（H5N1）に対する本薬の臨床的な有効性は明らかではないことから、引き続き情報収集を行うことが必要と考える。

（5）効能・効果について

機構は、(2) 有効性について、(3) 安全性についての議論を踏まえると、本薬ドライシロップ剤の効能・効果として、「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の予防」を追加することは適切であると判断した。

(6) 用法・用量について

1) 本薬ドライシロップ剤の幼小児の予防の用法・用量について

申請者は、本薬ドライシロップ剤の幼小児の予防の用法・用量の設定根拠について、以下の旨を述べている。

国内において、小児の予防投与に対する臨床試験は行っていない。国内の予防投与への追加申請は、海外において本薬ドライシロップ剤の 1～12 歳の幼小児における予防投与の承認の根拠となった海外第Ⅲ相試験（WV16193 試験）を用いており、国内小児において本薬ドライシロップ剤の予防効果を期待できる用法・用量は、海外第Ⅲ相試験（WV16193 試験）で用いられた本薬ドライシロップ剤の用法・用量（年齢群別固定用量）である。しかしながら、国内外の幼小児の年齢別標準体重は同様であること、FDA の審査で指摘された年齢に基づく実体重が標準体重と大きく異なる場合を国内小児においても考慮すべきであること、年齢群別固定用量は体重群別固定用量とほぼ合致すると考えられたことから年齢群別固定用量よりも体重群別固定用量を選択すべきと考えた。

機構は、本薬ドライシロップ剤の幼小児の治療の用法・用量は、体重当たりの投与量（2mg/kg）であることから、海外第Ⅲ相試験（WV16193 試験）における実投与量から体重あたりの投与量を算出し、用法・用量を 2mg/kg とし得る可能性について申請者に説明を求めた。

申請者は、用法・用量を 2mg/kg QD とし得る可能性について以下のように説明した。

海外第Ⅲ相試験（WV16193 試験）の幼小児データについて、実投与量から体重当たりの 1 回投与量（/kg）を算出し、集計結果の基本統計量と年齢層別分布について検討した結果、低年齢層小児（1～5 歳）8 例では、1.8mg/kg 以上 2.2mg/kg 未満の投与例は 1 例（2.07mg/kg）のみで、残る 7 例は 2.2mg/kg 以上であり、この内の 1 例（3 歳、2.76mg/kg 投与）では、臨床的インフルエンザウイルス感染を認めた。また、6～12 歳の幼小児 39 例中 11 例では投与量は 1.8mg/kg 以上 2.2mg/kg 未満の範囲内であり、この内の 1 例（7 歳、2.07 mg/kg 投与）では、臨床的インフルエンザウイルス感染を認めた。しかしながら、1.8mg/kg 未満投与の 18 例において臨床的インフルエンザウイルス感染例は認められなかった。以上のことから、6～12 歳の年齢層では、用法・用量を 2mg/kg QD とした場合でも予防効果は期待できると考えられた。したがって、6～12 歳の年齢層では体重当たりの投与量とし得る可能性はあると考えられるが、1～5 歳の低年齢層では検討例数が少なく、幼小児の用法・用量として 1～12 歳まで一律に 2mg/kg QD

とし得るか否かを判断することは困難であった。

また、本邦以外の国や地域では体重群別固定用量が用いられている。それぞれの用量設定についてのメリット・デメリットを検討した（下表参照）。

体重群別固定用量又は 2mg/kg を国内幼小児予防に設定した場合のメリット・デメリット

	メリット	デメリット
体重群別固定用量	• 海外に予防エビデンスがある • 治療投与との明確な区別 • 年齢によらず、一定の曝露量が維持 • 個別の投与量算出が不要 • 世界共通の用量（情報が豊富）	• 国内で使用経験がない • 治療投与と間違える可能性 • 国内の小児科では不慣れ
2 mg/kg 用量	• 国内治療試験に用いられた用量 • 国内治療の使用経験が豊富 • 国内の小児科では体重あたりの投与量が一般的	• 国内外に予防エビデンスがない • 12歳までの小児ではクリアランスが大きく、低年齢児ほど本薬曝露量が小さくなる • 個別の投与量算出が必要

体重群別固定用量を設定した場合、本邦においては治療と異なる用量による臨床現場の混乱が懸念されるが、承認後の医療機関への適正使用の理解を得るための説明を徹底することで混乱は回避できると考えている。

また、機構は、小児における、体重当たりの用量（2mg/kg）投与及び体重群別固定用量投与における年齢別の推定曝露量について、成人の曝露量と比較して示すように申請者に求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

海外健康小児における第 I 相試験（NP15826 試験）、1～12 歳の健康小児における第Ⅲ相試験（WV15758 試験）及び 1～5 歳の健康小児における単回投与試験（PP16351 試験）を用いて、推定 $AUC_{0-\infty}$を算出した結果は、以下のとおりであった。

年齢別標準体重による体重換算及び固定用量別の本薬推定血中濃度の比較

年齢（歳）	標準体重（kg）	固定用量（mg）	推定 CL/F（L/h/kg）	推定 $AUC_{0-\infty}$（ng･h/mL）		2mg/kg QD に対する固定用量の AUC の差(%)
				2mg/kg QD	固定用量（mg）QD	
1	10	30	0.7	2,847	4,271	50
2	12	30	0.69	2,896	3,620	25
3	15	30	0.67	2,972	2,972	0
4	17	45	0.66	3,026	4,005	32.4
5	18	45	0.66	3,053	3,816	25
6	20	45	0.64	3,109	3,498	12.5
7	23	45	0.63	3,197	3,128	-2.2
8	25	60	0.61	3,259	3,911	20
9	28	60	0.6	3,356	3,596	7.1
10	32	60	0.57	3,495	3,276	-6.3
11	36	60	0.55	3,646	3,038	-16.7
12	40	60	0.52	3,810	2,857	-25

機構は、以下のように考える。

体重群別固定用量及び体重当たりの用量（2mg/kg）のいずれを選択した場合においてもメリット・デメリットはあるものの、本邦においては既に治療投与において体重

当たりの投与量（2mg/kg）として投与が行われていることから、予防投与と治療投与での医療現場で異なる換算を用いた用法・用量を設定した場合、医療現場における混乱が生じる可能性が懸念される。また、体重当たりの総クリアランスは、低年齢層で高くなる傾向があることから（衛研発第 3740 号、平成 13 年 11 月 6 日）、低年齢層の曝露量低下については、注意する必要があると考えるものの、体重当たりの用量（2mg/kg）を選択した場合において、いずれの小児の年齢層でも、成人の目標治療域［$AUC_{0-\infty}$（平均値）；2700ng･h/mL］は維持されていることから、いずれの年齢層の幼小児においても体重当たりの用量（2mg/kg）における本薬の予防効果は期待できると考える。

したがって、機構は、本薬ドライシロップ剤における幼小児の予防用法・用量は、治療と同様に体重当たりの投与量（2mg/kg）とし、添付文書における用法・用量に関連する使用上の注意の項において、海外の体重別固定用量における推奨用法・用量の情報を提供することが適切であると判断した。また、海外第Ⅲ相試験（WV16193 試験）において、1～5 歳の低年齢層の小児の検討例数は限られていること及び当該年齢層での曝露量低下に留意する必要があることから、本邦における製造販売後には、1～5 歳の低年齢層での有効性及び安全性の情報収集をする必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

2）小児の予防に対する投与期間の適切性について

機構は、成人の予防投与における投与期間は 7～10 日間である一方、小児の予防投与期間を 10 日間とした根拠について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

Houston Family Study（Frank AL et al. J Infect Dis. 1981; 144(5): 433-441）では、4 歳未満の A 型インフルエンザの症例では、発症 6 日前から 14 日後までウイルス分離陽性例がみられ、特に発症から 7 日間の分離陽性率が 73%と高かった。また、0.5～10 歳の B 型インフルエンザ症例でも発症 14 日後までウイルス分離陽性例がみられ、14 日後までの陽性率が 37%と A 型より高いことが報告されている。一方、本邦の小児における A 型インフルエンザの迅速診断キットの検討（三田村敬子　他、感染症学雑誌. 1998; 72(9): 883-839.）では、1 週間は迅速診断キットでの陽性例がみられ、2 歳以下では最長 10 日目まで陽性例がみられている。また、A 型インフルエンザに感染した小児 62 例を対象とした本薬投与後のウイルス排泄の検討（三田村敬子 他、公衆衛生 インフルエンザ(1345-8345). 2006; 7(2): 125-130.）では、発症初期の鼻・咽頭検体のウイルス量は非常に多く、本薬投与前の高力価から本薬投与後は徐々に減少していくが、投与開始 4 日後のウイルス分離陽性率は 63%、5 日後（投与修了翌日）は 62%であった。解熱した時点でもウイルス分離陽性率は、6 歳以下では 73%、7 歳以上では 66%

であった。したがって、小児ではウイルスが 1 週間前後は残っていると推察されている。

また、海外第Ⅲ相試験（WV15758 試験）では、投与 4 日目のウイルス分離率は、プラセボ群及び本薬群で、各々69%及び 55%、投与 6 日目では、各々33%及び 32%、投与 10 日目では、各々2%及び 2%であった。

なお、海外では、現在までに 1～12 歳の幼小児に対する予防投与を取得しているほとんどの国や地域において、投与期間は成人及び幼小児ともに「10 日間」とされている。

以上より、幼小児に対する本薬による予防投与の期間は 10 日間が適切であると考えた。

機構は、①一般的に、小児では成人よりウイルス放出期間が長いとされていること、②海外第Ⅲ相試験（WV16193 試験）では 10 日間予防投与により有効性が確認されていること、③既承認の本薬カプセル剤の成人及び 13 歳以上の小児に対する予防の投与期間としては、上限が 10 日間とされていることから、幼小児において本薬による予防投与の期間を 10 日間とすることは適切であると判断した。

3）本邦における本薬ドライシロップ剤及びカプセル剤の用法・用量について

機構は、以上の 1）及び 2）の議論を踏まえ、本薬ドライシロップ剤及びカプセル剤の用法・用量は以下のとおりとし、本薬ドライシロップ剤の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、海外の小児予防用法・用量である体重群別投与量の情報を提供することが適切と考える。なお、生物学的同等性試験（WP16225 試験）において、市販用ドライシロップ剤、海外試験用ドライシロップ剤及び市販用カプセル剤間の生物学的同等性が確認されている（衛研発第 3740 号、平成 13 年 11 月 6 日）ことから、本薬ドライシロップ剤における成人への予防投与の用法・用量及び本薬カプセル剤の小児の予防投与の用法・用量についても、以下のとおりとすることが適切であると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

タミフルカプセル 75	タミフルドライシロップ 3%
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。	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	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。	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。

(7) 製造販売後の検討について

機構は、これまでに得られている情報を踏まえて、不足している情報等を製造販売後にどのように収集する予定であるか申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

現在、日本人の幼小児に対し、本薬ドライシロップ剤及びカプセル剤による予防投与を行った有効性及び安全性データは得られていない。したがって、入院中の日本人幼小児［慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患、代謝性疾患患者（糖尿病等)、腎機能障害患者］を対象とし、本薬のインフルエンザ感染症予防投与における安全性、有効性を本薬投与群と予防薬非投与群で比較検討することを目的とした特定使用成績調査［登録症例 517 例（3 シーズン)］を実施する予定である。また、重点調査項目として、精神障害、神経系障害、胃腸障害、皮膚及び皮下組織障害の発現の有無を設定する予定である。

機構は、日本人幼小児［慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患、代謝性疾患患者（糖尿病等)、腎機能障害患者］を対象として本薬のインフルエンザ感染症予防投与における安全性及び有効性を確認することに異論はない。しかしながら、今回の申請における本薬ドライシロップ剤及びカプセル剤による予防投与の対象は、原則として、インフルエンザウイルス感染症を発症している同居家族又は共同生活者からの感染予防であることを踏まえると、申請者が計画している入院中の症例を調査対象とした場合には、家族内感染として想定される状況とは異なる特殊な環境下での調査となること、予防投与例と非投与例の背景因子が大きく異なる可能性が考えられることから、得られた成績から安全性及び有効性を適切に検討することが困難となることが懸念される。したがって、機構は、特定使用成績調査における調査対象を再度検討する必要があると考える。また、本薬服用後の異常行動等の有害事象、本薬による予防投与時の悪心及び嘔吐など消化器症状による副作用、及び本薬耐性のインフルエンザウイルスの発生動向についてについては、引き続き情報収集を行う必要があると考える。

したがって、機構は以下の点を踏まえて、製造販売後調査の計画を検討することを申請者に指示している。

- 外来症例を有効性の調査対象とし、インフルエンザウイルス感染症を発症している同居家族又は共同生活者からの感染予防について検討すること
- 安全性については、有害事象及び副作用の種類、頻度を調査し、それらに対する投与期間、基礎疾患、併用薬等の背景因子の影響に関して検討すること

・　海外第Ⅲ相試験（WV16193 試験）では、5 歳以下の幼児のデータが限られていることから、上記の検討が十分に行えるよう登録症例数を設定すること

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

Ⅲ．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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

今回の申請に際して、適合性書面調査は実施されていない。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

今回の申請に際して、GCP 実地調査は実施されていない。

Ⅳ．総合評価

機構は、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、有効性は確認でき、安全性については、現在実施されている方策を引き続き実施することを前提とすれば、忍容可能であると判断した。また、小児で予防効能を有している薬剤は吸入薬であるザナミビルのみであることから、本薬ドライシロップ剤では、吸入が困難な低年齢の小児にも服用が可能と考える。一方、海外第Ⅲ相試験（WV16193 試験）では、5 歳以下の幼児のデータが限られていること及び日本人での幼小児における本薬予防投与時の有効性及び安全性の情報が得られていないことから、製造販売後に幼少児における有効性及び安全性情報を収集する必要があると考える。

以上の機構の判断及び下記の点については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

・有効性及び安全性について
・臨床的位置づけについて
・用法・用量について
・製造販売後の検討内容について

審査報告（2）

平成 21 年 11 月 12 日

1. 申請品目

［販　売　名］　① タミフルドライシロップ 3%
② タミフルカプセル 75
［一　般　名］　オセルタミビルリン酸塩
［申 請 者 名］　中外製薬株式会社
［申請年月日］　平成 19 年 3 月 28 日

2. 審査内容

専門協議では、医薬品医療機器総合機構（機構）の判断は支持された。専門協議における検討を踏まえ、機構は以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付 20達第8号）の規定により、指名した。

（1）有効性について

機構は、今回の申請に際して、新たに臨床試験は実施されていないことから、1～12 歳の小児予防投与に対する有効性について、海外第Ⅲ相試験（WV16193 試験）成績における有効性の成績（1～12 歳の部分集団の臨床的インフルエンザウイルス感染症患者の発症率）を確認した。その結果、①1～12 歳の部分集団において、ITTII 集団の相対リスク減少率では、統計的に有意な群間差ではないものの、予防効果が示唆されていること、②ベースライン時にインフルエンザウイルスが検出された接触者を除いた ITTIINAB 集団では有意な相対リスク減少率が認められており、12 歳超の部分集団と同様の結果が得られていることから、季節性インフルエンザウイルス感染症に対する 1～12 歳の小児においても本薬ドライシロップ剤の予防投与の有効性は確認できたと判断した。

専門委員からは、重症合併症を有する幼小児に対する予防効果や新型インフルエンザウイルス A（H1N1）型に対する予防効果については不明であること及び予防投与により耐性を獲得する場合があること（BMJ 2009; 339: b3172）などの点については、注意が必要と考えるとの意見が述べられたものの、季節性インフルエンザウイルス感染症に対する上記の機構の判断は、専門委員により支持された。

（2）安全性について

1）安全性全般について

海外第Ⅲ相試験（WV16193 試験）成績から、安全性プロファイルを幼小児の部分集団と全体とで比較した場合、予防群と治療群いずれにおいても幼小児の部分集団の方が全体の集団より嘔吐の発現頻度が高い傾向が認められている。また、国内の本薬使用成績調査及び特定使用成績調査で認められた幼小児の副作用においても、嘔吐の発現が多く認められている。したがって、機構は、本薬による予防投与時にも、悪心及び嘔吐の発現について注意するよう臨床現場に情報提供するとともに、幼小児に対する本薬による予防投与時の悪心及び嘔吐の副作用発現状況については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると判断した。

また、機構は、抗インフルエンザ薬と異常行動に関する検討が基礎 WG 及び臨床 WG の両ワーキンググループにて実施され、その結果、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ていることから、10 歳代に対する本薬の投与には十分に注意をするとともに、製造販売後に引き続き情報収集を行う必要があると判断した。

上記の機構の判断は、専門委員により支持された。

（3）臨床的位置付けについて

機構は、季節性インフルエンザウイルス感染症に対して、本薬の予防投与が推奨される幼小児集団としては、原則として、糖尿病、慢性呼吸器疾患、慢性心疾患及び腎機能障害等の合併症又は既往歴のある幼小児とすることが適切であると判断した。

また、基礎疾患を有さない低年齢層の小児（幼児）に対しては、①予防の基本はワクチン接種であり、ワクチン接種に加えてさらに本薬による予防投与を行う必要性は高くないと考えること、②低年齢層の小児においてはインフルエンザ脳症等の発現リスクが高いとされているものの、適切な投与対象が明確ではないと考えること、③必要以上に本薬を使用した際に本薬耐性ウイルスの発現リスクが増加する可能性が否定できないことから、現段階では、投与が推奨される集団とは言い難いと判断した。

上記の機構の判断は、専門委員により支持された。

また、専門委員から、基礎疾患を有さない場合であっても、院内感染防止対策上やむを得ない場合は予防投与の対象として考慮する場合もある旨の意見が述べられた。

機構は、本薬耐性のインフルエンザウイルスの発生動向も含めたインフルエンザウイルス感染症の流行状況及び今後集積される小児領域での本薬による予防投与に関する新たな知見等により、本薬による予防投与が推奨される対象の考え方が変わる可能性も想定されることから、本薬による予防投与の対象については、製造販売後におい

ても引き続き情報収集する必要があると考える。

(4) 用法・用量について

1) 本薬ドライシロップ剤の幼小児の予防の用法・用量について

海外第Ⅲ相試験（WV16193 試験）では、小児の用法・用量として、年齢群別固定用量が設定されたが、米国では、年齢に基づく実体重が標準体重と大きく異なる場合が考慮され、年齢群別固定用量と体重群別固定用量がほぼ合致すると考えられたことから、体重群別固定用量にて承認されている。

機構は、本邦における本薬ドライシロップ剤の幼小児の治療の用法・用量は、体重当たりの投与量（2mg/kg）であることを踏まえ、用法・用量を治療の場合と同様にし得る可能性について検討を行った。その結果、海外健康小児における第 I 相試験（NP15826 試験）、1～12 歳の健康小児における第Ⅲ相試験（WV15758 試験）及び 1～5 歳の健康小児における単回投与試験（PP16351 試験）を用いて算出した体重当たりの用量（2mg/kg）投与及び体重群別固定用量投与における年齢別の推定曝露量（推定 $AUC_{0-\infty}$）は、小児のいずれの年齢層においても 2mg/kg 投与時に、成人の目標治療域［$AUC_{0-\infty}$（平均値）；2700ng･h/mL］は確保されていることを確認した。したがって、いずれの年齢層の幼小児においても体重当たりの用量（2mg/kg）における本薬の予防効果は期待できると判断した。

また、海外第Ⅲ相試験（WV16193 試験）において、1～5 歳の低年齢層の小児の検討例数は限られていること及び体重当たりの総クリアランスは、低年齢層で高くなる傾向があることから（衛研発第 3740 号、平成 13 年 11 月 6 日）、当該年齢層での曝露量低下に留意する必要があり、本邦における製造販売後には、1～5 歳の低年齢層での有効性及び安全性の情報収集をする必要があると判断した。

専門委員からは、本薬ドライシロップ剤の幼小児における治療と予防の用法・用量が異なる換算を用いることは、医療安全上の観点からも避ける必要があるとの意見や、低年齢層での曝露量低下が予想されることから、製造販売後には低年齢層の患者における安全性及び有効性に関する情報を収集する必要があるとの意見が述べられ、機構の判断は支持された。

2) 投与期間について

機構は、小児に対する本薬の予防投与の期間について、①一般的に、小児では成人よりウイルス放出期間が長いとされていること、②海外第Ⅲ相試験（WV16193 試験）では 10 日間予防投与により有効性が確認されていること、③既承認の本薬カプセル剤の成人及び 13 歳以上の小児に対する予防の投与期間としては、上限が 10 日間とされていることから、幼小児において本薬による予防投与の期間を 10 日間とすることは適切であると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、以上の 1）及び 2）を踏まえ、本薬ドライシロップ剤及びカプセル剤の用法・用量を以下のとおりとすること及び本薬ドライシロップ剤については、海外の小児予防における用法・用量である体重群別投与量を情報提供することを申請者に指示した。

タミフルカプセル 75	タミフルドライシロップ 3%
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。	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.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。

（5）製造販売後の検討内容について

申請者は、入院中の日本人幼小児［慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患、代謝性疾患患者（糖尿病等）、腎機能障害患者］を対象に、本薬のインフルエンザ感染症予防投与における安全性及び有効性を確認することを目的とした製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、以下のとおり判断した。

今回の申請における本薬ドライシロップ剤及びカプセル剤による予防投与の対象は、原則として、インフルエンザウイルス感染症を発症している同居家族又は共同生活者からの感染予防であることを踏まえると、申請者が計画している入院中の症例を調査対象とした場合には、家族内感染として想定される状況とは異なる特殊な環境下での調査となり、また予防投与例と非投与例の背景因子が大きく異なる可能性も考えられ、有効性等を適切に検討することが困難となることが懸念された。機構は、特定使用成績調査における調査対象を再度検討するよう申請者に指示するとともに、本薬服用後の異常行動等の有害事象、本薬による予防投与時の悪心及び嘔吐など消化器症状による副作用、及び本薬耐性のインフルエンザウイルスの発生動向についても、引き続き情報収集を行う必要があると判断した。

申請者からは、施設内インフルエンザの予防対策の現状と過去に実施した製造販売後調査の実績から、外来においては調査協力が得難く、症例の収集が困難であること、

入院と外来症例でハイリスク因子を有する症例の患者背景は大きく異なる可能性は少ないことから、入院患者を対象に調査を実施したいとの旨が回答された。

以上について、専門委員から、調査対象に関して、機構の意見を支持するとの意見が述べられた一方で、対象を家族内感染予防でかつ基礎疾患を有する事例のみに限定した場合、予防投与群と非投与群の間で群間比較できるような症例を集積するのは非常に困難となることが予想されること、院内（施設内）感染予防の観点からは、特に基礎疾患を有さない入院中の小児において検討することも適応上問題はなく、調査目的が「日本人幼小児におけるタミフル予防投与の安全性・有効性の確認」であれば、基礎疾患の有無や外来・入院の区別は不要ではないかとの意見が述べられた。

また、製造販売後に情報収集が必要な事項に関する機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、調査実施可能性の観点から、外来のみを対象に調査を実施することは困難との申請者の見解は理解できることから、入院患者を含めて調査を実施することで差し支えないと考える。しかしながら、入院患者を対象とした場合、インフルエンザ発症者への接触時間や距離などから、本薬投与群と非投与群の組入れに際してバイアスが生じる可能性があることから、バイアスを最小限にするような方策等を検討する必要があると考える。

以上を踏まえて、製造販売後調査の対象及び検討内容について、申請者に指示したところ、申請者は了承した。

3. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
13	3（治療投与群の鼻閉の発現例数（%））	2（2.0）	1（2.0）
14	9（予防投与群の鼻漏の発現例数（%））	1（2.0）	2（2.0）

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下のとおり、タミフルドライシロップ 3%の効能・効果にインフルエンザウイルス感染症の予防を追加すること及びタミフルドライシロップ 3%並びにタミフルカプセル 75 の用法・用量を以下のとおり整備し、承認して差し支えないと判断する。

［用法・用量］

① 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。

② 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。

（下線部追加）