再審査報告書

平成 30 年 4 月 3 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	タミフルカプセル 75
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	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
再審査申請時の承認の用法・用量 [※]	(1) 治療に用いる場合 通常、成人及び体重 37.5 kg 以上の小児にはオセルタミビルとして 1 回 75 mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与する。 (2) 予防に用いる場合 通常、成人及び 13 歳以上の小児にはオセルタミビルとして 1 回 75 mg を 1 日 1 回、7～10 日間経口投与する。
承認年月日 承認事項一部 変更承認年月日	1. 平成 12 年 12 月 12 日 2. 平成 13 年 12 月 14 日：用法・用量（小児）の追加 3. 平成 16 年 7 月 9 日：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（平成 18 年 12 月 11 日まで） 3. 4 年
備 考	[※] 再審査申請後の平成 21 年 12 月 18 日、タミフルドライシロップ 3% に A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の予防に用いる場合の小児における用法及び用量を追加する承認事項一部変更承認申請が承認されると同時に、本剤の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の予防に用いる場合の用法及び用量は、「(1) 成人通常、オセルタミビルとして 1 回 75 mg を 1 日 1 回、7～10 日間経口投与する。(2) <u>体重 37.5 kg 以上の小児</u> 通常、オセルタミビルとして 1 回 75 mg を 1 日 1 回、 <u>10 日間</u> 経口投与する。」に変更する承認事項一部変更承認申請が承認された。 破線部：変更部分

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査等全般について

タミフルカプセル 75（以下、「本剤」）のインフルエンザウイルス感染症の予防に関する特定使用成績調査として、65 歳以上の高齢者（基礎疾患として慢性呼吸器疾患、慢性心疾患、代謝性疾患又は腎機能障害を有する症例を含む。）及び上記の基礎疾患を有する 65 歳未満の非高齢者を対象とする本剤投与例とインフルエンザウイルス感染症予防薬非投与例とを比較検討することを目的とした調査が実施された。調査対象は、国内の介護療養型医療施設又は介護老人保健施設（35 施設）の入所者の中で、インフルエンザウイルス迅速診断検査により、A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染が確認された入所者と同一の施設内で生活している高齢者又は上記の基礎疾患を有する非高齢者（総目標例数：1,000 例）とされた。平成 17 年 12 月から同 18 年 7 月まで、及び平成 18 年 12 月から同 19 年 7 月までのインフルエンザウイルス感染症の 2 流行期に、中央登録方式による前向き調査が実施され、

インフルエンザウイルス感染症の発症例が確認された 19/35 施設から 840 例が登録され、836 例の調査票が収集された。

また、本剤の成人及び 13 歳以上の小児に対するインフルエンザウイルス感染症の予防に係る効能又は効果に関する再審査期間中の平成 19 年 6 月 16 日に開催された平成 19 年度第 2 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¹⁾（以下、「調査会」）で検討されたリン酸オセルタミビルの服用と異常な行動及び突然死との関連に係る議論に基づいて、健康成人を対象とした 2 つの製造販売後臨床試験^{2, 3)}（平成 19 年 7 月から同年 12 月及び平成 19 年 10 月から同年 11 月）がそれぞれプラセボ対照無作為化二重盲検クロスオーバー試験として実施された。

特定使用成績調査として、平成 15 年 11 月（本剤の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の予防に係る効能又は効果は未承認）から同 28 年 6 月までのインフルエンザウイルス感染症の 3 流行期毎にオセルタミビル耐性インフルエンザウイルスに関する調査（計 4 回）が実施され、現時点でも継続中である。なお、本剤の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療に係る効能又は効果の承認時に付与されたインフルエンザウイルスのオセルタミビルに対する耐性化に関する調査等に関する承認条件については、当該効能又は効果の再審査時に平成 15 年 11 月から同 18 年 6 月まで、及び平成 18 年 12 月から平成 21 年 6 月までの調査結果が提出されたものの、再審査の結果、当該承認条件は付与したままとすることが適切であると判断されている（平成 22 年 4 月 6 日付け タミフルカプセル 75 及び同ドライシロップ 3% 再審査報告書 参照）。

2-1. 特定使用成績調査（予防投与）の概要

本調査の結果について、申請者は以下のように説明している。

2-1-1. 安全性

調査票が収集された 836 例（本剤投与 496 例、非投与 340 例）全例が安全性解析対象とされた。有害事象の発現割合は、本剤投与例 6.1%（30/496 例）及び非投与例 7.4%（25/340 例）であった。本剤投与例（496 例）に発現した主な器官別大分類別の有害事象は、全身障害および投与局所様態 1.8%（9 例）、感染症および寄生虫症 1.2%（6 例）、胃腸障害 1.0%（5 例）であり、その内訳は、発熱 7 件、嘔吐 3 件等であった。非投与例（340 例）に発現した主な

¹⁾ <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/s0616-2.html>（2018 年 1 月）

²⁾ 本剤服用後、幻覚、せん妄、異常行動等の精神障害や、意識レベルの低下、意識喪失等の神経系障害の報告が多くある。一方、睡眠障害の一つである睡眠時驚愕症は、睡眠中突然、恐怖におびえるように叫んだり、部屋を走り回ったりする等の精神・神経症状を起こすもので、発熱の関与が知られており、また、睡眠時遊行症は無意識のうちに外へ出る等、これらの症状は本剤服用後の異常な行動と類似した症状であると考えられる。以上を踏まえ、調査会で本剤の睡眠に対する影響を検討する必要性が指摘されたことから実施された。

³⁾ 調査会で突然死を夜間の心電図異常の観点から精査することの必要性が指摘されたことを踏まえ、ICH E14「FDA : Guidance for Industry E14 Clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs」を参考に実施された。

器官別大分類別の有害事象は、感染症および寄生虫症 2.9% (10 例)、全身障害および投与局所様態 1.8% (6 例)、胃腸障害 1.2% (4 例) であり、その内訳は、肺炎 7 件、発熱 5 件、下痢 2 件等であった。

本剤投与例 (496 例) における本剤との因果関係が否定できない有害事象 (以下、「副作用」) の発現割合は 1.0% (5 例) であった。器官別大分類別の副作用は、胃腸障害 0.4% (2 例)、神経系障害、皮膚および皮下組織障害、腎および尿路障害 各 0.2% (1 例) であり、その内訳は、嘔吐 2 件、頭痛、下痢、発疹、血尿各 1 件で、いずれも非重篤であり、転帰は回復又は軽快であった。本調査における副作用の発現状況は、投与期間、観察期間、患者背景等が異なるために結果解釈には留意が必要であるが、承認時までの本剤の予防投与に関する国内第Ⅲ相試験 (JV15824 試験) の副作用発現割合 21.9% (34/155 例) と比較して高くなかった。

本剤の安全性に影響を及ぼす可能性のある背景因子について検討するため、患者背景別 [性、年齢、診療区分、基礎疾患・合併症、アレルギー歴、ワクチン接種、併用薬、1 日平均投与量、総投与量 (累積)、総投与期間 (累積)]⁴⁾ の有害事象及び副作用の発現状況について部分集団解析を行ったところ、本剤投与例で明らかな違いが認められた背景因子はなかった。また、異常な行動関連の副作用は認められなかった。なお、平成 21 年度第 1 回調査会開催以降、当該調査会では、オセルタミビルリン酸塩製剤の服用と異常な行動関連事象との関連について平成 29 年度第 8 回調査会まで継続的に検討がなされている。

2-1-2. 有効性

安全性解析対象 836 例から 65 歳以上の高齢者又は基礎疾患として慢性呼吸器疾患、慢性心疾患、代謝性疾患又は腎機能障害を有する 65 歳未満の非高齢者のいずれにも該当しない 18 例を除いた 818 例 (本剤投与 485 例、非投与 333 例) が有効性解析対象とされた。

有効性の評価は、観察期間中に発熱又はインフルエンザ様症状を認め、インフルエンザウイルス抗原検査又は臨床症状より、「インフルエンザウイルス感染症」と医師により診断された患者をインフルエンザウイルス感染症発症例として、その割合 (以下、発症率) が算出された。本調査での発症率は、本剤投与例 0.4% (2/485 例、2 例のインフルエンザウイルス抗原検査結果は A 型 1 例、不明 1 例) 及び非投与例 3.9% (13/333 例、13 例のインフルエンザウイルス抗原検査結果はいずれも A 型) であった。本剤投与例で認められたインフルエンザウイルス感染症発症例は、その臨床経過より、いずれも本剤投与前に既にインフルエンザウイルスに感染していたと考えられる症例であった。本調査での本剤投与例の発症率について、インフルエンザウイルスの感染性等が流行期ごとに異なる可能性があるため直接比較には限界があり、結果解釈に留意が必要であるが、承認時までの本剤の予防投与に関する

⁴⁾ 1 日平均投与量、総投与量 (累積)、総投与期間 (累積) については、副作用発現状況についてのみ検討された。

る国内第Ⅲ相試験（JV15824 試験）の本剤投与時の発症率⁵⁾ 1.3%（2/155 例）を上回るものではなかった。

2-1-3. 特別な背景を有する症例

特定使用成績調査で収集された症例のうち、特別な背景を有する患者として高齢者、基礎疾患として慢性呼吸器疾患、慢性心疾患、代謝性疾患又は腎機能障害を有する症例、過去6か月以内にインフルエンザワクチンを接種された症例（以下、「ワクチン接種者」）、腎機能障害者、肝機能障害者及び免疫不全状態の症例での、本剤の安全性及び有効性が検討された。なお、本調査では小児及び妊産婦への投与例は収集されなかった。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象は789例（本剤投与467例、非投与322例）であり、本剤投与例での副作用発現割合は65歳以上の高齢者1.1%（5/467例）、65歳未満の非高齢者0%（0/29例）であった。65歳以上の本剤投与例で発現した副作用は嘔吐2件、頭痛、血尿、発疹、下痢各1件であり、いずれも非重篤であった。このうち、80歳以上の副作用発現割合は1.0% [3/307例、嘔吐2件、血尿、下痢各1件（重複含む）] であった。有効性解析対象は789例（本剤投与467例、非投与322例）であり、発症率は本剤投与例0.4%（2/467例）及び非投与例4.0%（13/322例）、また80歳以上の本剤投与例（307例）では発症は認められなかった。また、65歳未満の本剤投与例（18例）及び非投与例（11例）ではいずれもインフルエンザウイルス感染症例は認められなかった。

慢性呼吸器疾患：本調査で収集された症例のうち、慢性呼吸器疾患と考えられる基礎疾患として、気管支炎及び慢性気管支炎各23例、気管支喘息20例、慢性閉塞性肺疾患13例、肺癌10例等を有する症例が含まれていた。安全性解析対象は117例（本剤投与58例、非投与59例）であり、本剤投与例での慢性呼吸器疾患有無別の副作用発現割合は0%（0/58例）及び1.1%（5/438例）であった（前者：あり、後者：なし、以下はいずれも同順序）。有効性解析対象は117例（本剤投与58例、非投与59例）であり、慢性呼吸器疾患有無別の発症率は本剤投与例0%（0/58例）及び0.5%（2/427例）、非投与例3.4%（2/59例）及び4.0%（11/274例）であった。

慢性心疾患：本調査で収集された症例のうち、慢性心疾患と考えられる基礎疾患として、心不全78例、心房細動71例、狭心症63例、慢性心不全31例、うっ血性心不全23例等を有する症例が含まれていた。安全性解析対象は285例（本剤投与159例、非投与126例）であり、本剤投与例での慢性心疾患有無別の副作用発現割合は2.5%（4/159例）及び0.3%（1/337例）であった。慢性心疾患患者で発現した副作用は頭痛、血尿、発疹及び嘔吐各1件であり、いずれも非重篤であった。有効性解析対象は285例（本剤投与159例、非投与126例）であり慢性心疾患有無別の発症率は本剤投与例0%（0/159例）及び0.6%（2/326例）、非投与例3.2%（4/126例）及び4.4%（9/207例）であった。

⁵⁾ インフルエンザウイルスの感染が確認（インフルエンザウイルスの検出又は投与前と比較し4倍以上のHAI抗体価上昇）され、腋下体温37.5℃以上の発熱を伴い、2つ以上のインフルエンザ症状（咳、喉の痛み、鼻症状、悪寒又は発汗、頭痛、筋肉痛又は関節等の痛み、倦怠感又は疲労感）が認められた場合にインフルエンザウイルス感染症発症例として扱われた。

代謝性疾患:本調査で収集された代謝性疾患と考えられる基礎疾患として、糖尿病 169 例、副腎不全 1 例（非投与例）が含まれていた。安全性解析対象は 170 例（本剤投与 97 例、非投与 73 例）であり、本剤投与例での代謝性疾患有無別の副作用発現割合は 0%（0/97 例）及び 1.3%（5/399 例）であった。有効性解析対象は 170 例（本剤投与 97 例、非投与 73 例）であり、代謝性疾患有無別の発症率は本剤投与例 1.0%（1/97 例）及び 0.3%（1/388 例）、非投与例 1.4%（1/73 例）及び 4.6%（12/260 例）であった。

腎機能障害者:安全性解析対象は 54 例（本剤投与 28 例、非投与 26 例）であり、本剤投与例での腎機能障害有無別の副作用発現割合は 3.6%（1/28 例）及び 0.9%（4/468 例）であった。腎機能障害者で発現した副作用は非重篤な頭痛 1 件であった。有効性解析対象は 54 例（本剤投与 28 例、非投与 26 例）であり、腎機能障害有無別の発症率は本剤投与例 0%（0/28 例）及び 0.4%（2/457 例）、非投与例 3.9%（1/26 例）及び 3.9%（12/307 例）であった。

肝機能障害者:安全性解析対象は 53 例（本剤投与 30 例、非投与 23 例）であり、本剤投与例での肝機能障害有無別の副作用発現割合は 0%（0/30 例）及び 1.1%（5/466 例）であった。有効性解析対象は 52 例（本剤投与 30 例、非投与 22 例）であり、肝機能障害有無別の発症率は本剤投与例 0%（0/30 例）及び 0.4%（2/455 例）、非投与例 4.5%（1/22 例）及び 3.9%（12/311 例）であった。

免疫不全状態と考えられる症例:安全性解析対象は 90 例（本剤投与 48 例、非投与 42 例）であり、本剤投与例での免疫不全状態有無別の副作用発現割合は 0%（0/48 例）及び 1.1%（5/448 例）であった。有効性解析対象は 89 例（本剤投与 48 例、非投与 41 例）であり、免疫不全状態有無別の発症率は本剤投与例 0%（0/48 例）及び 0.5%（2/437 例）、非投与例 4.9%（2/41 例）及び 3.8%（11/292 例）であった。

ワクチン接種者:安全性解析対象は 417 例（本剤投与 268 例、非投与 149 例）であり、ワクチン接種者における、本剤投与例及び非投与例の副作用発現割合はそれぞれ 6.0%（16/268 例）及び 2.7%（4/149 例）であった。また、本剤投与例でのワクチン接種の有無別の副作用発現割合は 1.1%（3/268 例）及び 0.9%（2/221 例）であった。ワクチン接種済みの本剤投与例で発現した副作用は、嘔吐 2 件、発疹、下痢各 1 件であり、いずれも非重篤であった。有効性解析対象は 410 例（本剤投与例 263 例、非投与例 147 例）であり、ワクチン接種の有無別の発症率は本剤投与例 0.4%（1/263 例）及び 0.5%（1/215 例）、非投与例 2.0%（3/147 例）及び 5.5%（10/181 例）であった。

以上より、高齢者、基礎疾患を有する非高齢者、腎機能障害者、肝機能障害者及び免疫不全状態の症例、並びにワクチン接種者での本剤の安全性について、その補集団と比較して副作用発現割合の明らかな増加は認められず、また特徴的な副作用も認められておらず、有効性についても特段の問題は認められていないと考える。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、2-1-1 から 2-1-3 項での申請者の説明を了承し、本調査の結果から、インフルエンザ非罹患成人における本剤の安全性及び有効性について、現時点で新たな対応が必要な問題は認められていないと判断した。

2-2. 特定使用成績調査（オセルタミビル耐性インフルエンザウイルスに関する調査）の概要

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者から本剤を含むオセルタミビルリン酸塩製剤の投与前後に検体を採取し、インフルエンザウイルスの感受性試験等が平成 15 年 11 月（本剤の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の予防に係る効能又は効果は未承認）から同 28 年 6 月まで実施され、現時点でも継続中である。

申請者は、当該調査においてオセルタミビル耐性インフルエンザウイルスの発現率に経年的な変動等は認められず、現時点では新たな対応は不要である旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

3. 製造販売後臨床試験

3-1. 健康成人男性を対象とした睡眠に関する製造販売後臨床試験

健康成人男性（目標例数 30 例）を対象に、本剤投与の睡眠への影響を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検クロスオーバー試験が国内 3 施設で実施された。

睡眠時異常脳波、睡眠段階に関連した変化、心電図検査の結果等を評価した結果、本剤について、睡眠異常を起こさないこと、睡眠を妨げる作用が認められないこと、心電図検査で著明な変化が認められないこと等が確認された。なお、当該試験成績は、平成 21 年度第 1 回調査会で報告された⁶⁾。

3-2. 健康成人男性を対象とした心電図に関する製造販売後臨床試験

健康成人男性（目標例数 12 例）を対象に、夜間の心電図への影響を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された。

QTcB 及び QTcF の変化量等を評価した結果、心電図上で問題となる本剤投与による影響は認められないことが確認された。なお、当該試験成績は平成 21 年度第 1 回調査会で報告された⁶⁾。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、製造販売後臨床試験結果に基づく調査会での検討結果より問題ないとされたとおり、現時点で新たな対応が必要な問題は認められていないことを確認した。

⁶⁾ <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/06/dl/s0616-5c.pdf> (2018 年 1 月)

4. 副作用及び感染症

今回の再審査対象である本剤の成人及び13歳以上の小児に対するインフルエンザウイルス感染症の予防投与等について、再審査期間中に収集された副作用は57例83件〔特定使用成績調査5例6件、製造販売後臨床試験11例17件、副作用・感染症等自発報告（以下、「自発報告」）40例58件、文献学会情報2例3件（文献学会情報の1例1件は自発報告と重複）〕であった。

重篤な副作用は9例13件であった。このうち「使用上の注意」から予測できない（以下、「未知」）副作用は3例4件（てんかん、横紋筋融解症、血圧上昇、血圧低下各1件）であり、てんかんは併用薬（麻酔薬）の影響、横紋筋融解症は化膿性股関節炎等の原疾患・合併症の影響が考えられ、同一症例で認められた血圧低下及び血圧上昇は、上室性頻脈の随伴症状と診断され、基礎疾患や併用薬の影響も考えられた。「使用上の注意」から予測可能な重篤な副作用は8例9件（血小板減少症、異常行動⁷⁾、譫妄、上室性期外収縮、上室性頻脈、心室性期外収縮、中毒性皮疹、発疹、急性腎不全各1件）であり、重篤な副作用の転帰は、発疹1件は詳細情報が不明なため未回復とされているが、それ以外は回復又は軽快であった。また、未知非重篤な副作用は10例12件（悪夢2件、ヘルペスウイルス感染、偽膜性大腸炎、灼熱感、羞明、多汗症、筋痛、頸部痛、筋骨格硬直、無力症、血中クレアチンホスホキナーゼ増加各1件）であり、これらの副作用の転帰は、ヘルペスウイルス感染及び偽膜性大腸炎が不明、その他は回復又は軽快であり、いずれの副作用についても本剤以外の影響の可能性が考えられた。なお、悪夢に関しては、「使用上の注意」の「その他副作用」に追記された（平成22年10月改訂）。死亡は5例5件（肺炎2件、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、慢性閉塞性肺疾患、マラスムス各1件）に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

再審査期間終了以降から平成29年8月までに機構へ報告された重篤な副作用は66例149件であった。このうち未知重篤な副作用は14例21件（多臓器不全2件、腎膿瘍、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、播種性血管内凝固、リンパ節症、血栓性血小板減少性紫斑病、アシドーシス、健忘、舞蹈病アテトーゼ、糖尿病性昏睡、ジストニー、結膜充血、聴力低下、心房細動、心筋梗塞、頻脈、肝不全、関節強直、ピエール・ロバン症候群、ダンディーウォーカー症候群各1件）であり、死亡は9例19件（高血糖、多臓器不全、肺炎各2件、播種性血管内凝固、アシドーシス、糖尿病性昏睡、心肺停止、心房細動、心筋梗塞、頻脈、肝不全、肝機能異常、尿路感染症、敗血症性ショック、低体温、多臓器機能不全症候群各1件）に認められた。これらの未知重篤な副作用及び死亡について、本剤との明確な関連性があると考えられる報告は認められなかった。

なお、再審査期間中及び再審査期間終了以降から平成29年8月までに感染症症例の報告はなかった。

⁷⁾ オセルタミビルリン酸塩製剤服用後の異常行動については、平成19年3月に緊急安全性情報が発出され、その後の調査会でオセルタミビルリン酸塩と精神・神経系症状との関連について継続的な検討が行われている。

以上より、現時点では新たな対応は不必要と考える旨、申請者は説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な問題は認められていないと判断した。

5. 薬物相互作用

再審査期間中に収集された相互作用の情報は 3 件報告があった。プロベネシドとの相互作用、ワルファリンカリウムとの相互作用及びクロピドグレルとの相互作用についてであったが、いずれも既に本剤の過去の再審査時に評価されており（平成 22 年 4 月 6 日付け タミフルカプセル 75 及び同ドライシロップ 3% 再審査報告書 参照）、プロベネシドについては、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たこと、及びワルファリンカリウムについては本剤の薬物相互作用によるものかは明らかでないこと等から、当時は追加の対応は不要と判断されている。

なお、再審査期間終了以降から平成 29 年 8 月末時点までに、相互作用による副作用の報告はなかった。

機構は、薬物相互作用について、新たな情報はないことから現時点でも対応は不要と判断した。

6. 措置報告

本剤は、平成 29 年 9 月現在、スイス、英国、米国等、海外 100 カ国以上の地域で承認・販売されている。

本剤の成人及び 13 歳以上の小児に対するインフルエンザウイルス感染症の予防に係る効能又は効果に関する再審査期間中に、国内の措置に関する事項として、平成 19 年 3 月にオセルタミビル製剤投与後の精神・神経系症状の発現に関する注意喚起⁸⁾ がなされ、その後、調査会において本薬と精神・神経系症状との関連について継続的な検討が行われている。なお、海外での措置報告として 9 件の報告があったが、その他、国内外で回収、販売中止等に該当する重大な措置は実施されていない。

本剤の成人及び 13 歳以上の小児に対するインフルエンザウイルス感染症の予防に係る効能又は効果に関する再審査期間終了以降から平成 29 年 8 月末時点までに機構に報告された措置報告は 32 報 [新型インフルエンザウイルス (Pandemic H1N1) のパンデミック期間中の定期的安全性報告 19 報、欧州製品概要の改訂 6 報、米国添付文書の改訂 2 報、企業中核データシートの改訂、米国食品医薬品局 (以下、「FDA」) による経口懸濁液の使用法に関する注意喚起、ワルファリンカリウムとの相互作用に関する報告、FDA によるオセルタミビ

⁸⁾ 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 第 0320001 号 (平成 19 年 3 月 20 日付) に基づき「警告」、「重大な副作用」等への追記、緊急安全性情報 No06-01 発出等

ルリン酸塩カプセル剤の偽薬に関する注意勧告、FDA による経口懸濁液の新規濃度 (6 mg/mL) に関する表示変更に伴う自主回収各 1 報] であったが、緊急安全性情報の発出や販売中止等の重大な措置に関する報告はなく、特段の対応を必要とする報告ではなかった旨を申請者は説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

7. 研究報告

再審査期間中及び再審査申請時までに本薬の安全性に関する報告 17 報、有効性に関する報告 19 報及び相互作用に関する報告 2 報 (相互作用 1 報は有効性と重複) の計 37 報が報告された。安全性に関する報告の内訳は、オセルタミビルリン酸塩投与後の精神・神経系症状の解明のための基礎研究等に関する報告 9 報、オセルタミビルリン酸塩の体温低下作用に関する基礎研究に関する報告、オセルタミビルリン酸塩の睡眠時突然死に関する報告、オセルタミビルリン酸塩服用後の重度の痙攣の発現状況を後ろ向きに検討した報告、オセルタミビルリン酸塩による中枢神経抑制作用を示唆する報告、副作用発現状況についての聞き取り調査の報告、精神・神経系症状に関する安全性報告、オセルタミビルリン酸塩服用後の肝障害による死亡例に関する報告、オセルタミビルリン酸塩服用後の小児死亡例に関する FDA の見解に対する意見 各 1 報であった。有効性に関する研究報告の内訳は、国内での耐性変異に関する報告 8 報、海外での A/H5N1 型インフルエンザウイルスに関する報告 4 報、B 型インフルエンザウイルスに関する報告 2 報、プロベネシド併用に関する報告、メタ・アナリシス、漢方薬との併用に関する報告、予防投与に関する報告及び海外での耐性変異に関する報告が各 1 報であった。いずれの報告も本剤の過去の再審査時に既に評価されており、オセルタミビルリン酸塩製剤の安全性、有効性プロファイルの変更を必要とする報告はなかったと判断されている (平成 22 年 4 月 6 日付け タミフルカプセル 75 及び同ドライシロップ 3% 再審査報告書 参照)。

本剤の成人及び 13 歳以上の小児に対するインフルエンザウイルス感染症の予防に係る効能又は効果に関する再審査申請終了以降から平成 29 年 8 月末時点までに報告された研究報告は 54 報であり、安全性に関する報告 39 報 [低体温・異常行動・突然死と本剤との関連の検討に関する報告 32 報、相互作用に関する報告、新型インフルエンザ (Pandemic H1N1) に対する本剤の予防効果・副作用発現状況・服薬コンプライアンスに関する報告各 2 報、妊娠中に本剤の曝露を受けた胎児及び新生児に関する報告、英国規制当局による査察での F. Hoffmann-La Roche 社に対する指摘事項とその対応に関する報告、インフルエンザに罹患した 1 歳未満の乳児に対するオセルタミビルリン酸塩製剤の使用実態についての報告各 1 報]、有効性に関する報告 14 報 [オセルタミビル耐性の季節性インフルエンザウイルス A (H1N1) 又は新型インフルエンザ (Pandemic H1N1) に関する報告 7 報、予防効果に関する報告、H275Y 耐性変異のある A (H1N1) pdm09 ウイルス株の検出についての報告各 2 報、オセル

タミビルリン酸塩の代謝酵素活性に関する報告、重症患者に対する用量に関する報告、本剤の電気生理学的機能の臨床応用に関する報告各 1 報]、有用性に関する報告 1 報（インフルエンザ治療、予防又は備蓄における有用性と有害性に関する報告）であったが、いずれの報告も安全性、有効性プロファイルの変更を必要とする報告はなく、本剤を含むオセルタミビルリン酸塩製剤の使用に当たり臨床上問題にならない旨を申請者は説明している。

機構は、本剤を含むオセルタミビルリン酸塩製剤の安全性に関する研究報告は調査会にて定期的に報告・検討されているが、オセルタミビルリン酸塩製剤の服用と異常行動及び突然死との因果関係を強く示唆する結果は得られておらず、「現在行われている予防的な安全対策を変更する積極的な根拠はない」との調査会での判断のとおり、現時点で特段の対応を必要とする情報は認められていないと考える。ただし、今後も申請者はオセルタミビルリン酸塩製剤の安全性評価に影響を及ぼすと考えられる新たな報告について引き続き情報収集を行い、必要に応じて医療関係者及び投与対象者やその家族に対して、迅速、かつ適切に注意喚起や情報提供を行うことが重要であると考えます。

8. 承認条件について

今回の再審査対象である本剤の成人及び 13 歳以上の小児の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の予防に係る承認事項一部変更承認時には、新たに以下の 4 つの承認条件が付与されている。

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. 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国内外の調査結果・情報について、随時、規制当局に報告すること。

機構は、以下のように考える。

- ・ 承認条件 1：今回の再審査申請では 65 歳以上の高齢者及び基礎疾患を有する 65 歳未満の非高齢者（いずれもインフルエンザ非罹患成人）を対象とした調査が計画・実施され、ハイリスクのインフルエンザ非罹患成人における予防効果及び安全性が検討されたことから、当該承認条件は対応されたものと判断する。
- ・ 承認条件 2：過去の本剤の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療に係る再審査申請において、80 歳以上のインフルエンザ非罹患高齢者を対象として本剤単回投与時の薬物動態及び安全性を検討する製造販売後臨床試験成績が提出され、当該承認条件は対応されたものと判断されている（平成 22 年 4 月 6 日付け タミフルカプセル 75 及び同ドライシロップ 3% 再審査報告書 参照）。今回の再審査申請では、新

たな資料は提出されていない。ただし、予防投与の対象であるインフルエンザ非罹患高齢者における本剤の薬物動態及び安全性の成績が既に提出されていることから、当該承認条件は対応されたものと判断する。

- ・ 承認条件 3：今回の再審査申請では 65 歳以上の高齢者及び基礎疾患を有する 65 歳未満の非高齢者（いずれもインフルエンザ非罹患成人）を対象とした調査が計画・実施され、本剤投与例及び非投与例のいずれからでも B 型インフルエンザウイルス感染症は認められなかった。当該成績の結果解釈には留意が必要であるが、本剤の B 型インフルエンザウイルス感染症の発症予防効果を明らかに否定するような情報は得られていない。また、本剤の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療に係る承認時に付与された承認条件「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。」に基づいて、B 型インフルエンザウイルス感染症の治療に対する有効性及び安全性に係る情報等が収集され、当該条件は対応されたと判断されている（平成 22 年 4 月 6 日付け タミフルカプセル 75 及び同ドライシロップ 3% 再審査報告書 参照）。これらの結果等を踏まえ、当該承認条件は対応されたものと判断する。
- ・ 承認条件 4：今回の再審査申請では特定使用成績調査（オセルタミビル耐性インフルエンザウイルスに関する調査）の成績が提出された。機構は、平成 22 年 4 月 6 日付け タミフルカプセル 75 及び同ドライシロップ 3% 再審査報告書に記載のとおり、インフルエンザウイルスのオセルタミビルに対する耐性化に関する安全性監視活動を今後も全世界的に継続していくことは、本剤を A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の予防に使用する上でも極めて重要であると考えことから、当該承認条件は付与したままとすることが適切であると判断する。

9. その他

本邦では、タミフルドライシロップ 3%に A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の予防に係る小児の用法及び用量の追加、並びに本剤にインフルエンザウイルス感染症の予防に係る 37.5 kg 以上の小児の用法及び用量の変更が平成 21 年 12 月 18 日に承認された。承認後、審査過程での議論を踏まえ、申請者は 15 歳未満のインフルエンザ非罹患小児を対象として、本剤を含むオセルタミビルリン酸塩製剤の予防投与の安全性及び有効性を検討することを目的とする特定使用成績調査（TAM0903）〔目標例数 517 例（オセルタミビルリン酸塩製剤投与 332 例、インフルエンザウイルス感染症予防薬非投与 185 例）〕が計画・実施された。平成 22 年 1 月から同 23 年 12 月までに中央登録方式による前向き調査として実施した結果、国内 49 施設から 466 例が登録され、全例の調査票が収集された。しかし、当該調査で使用した症例調査票では、予防対策期間中のインフルエンザウイルス感染症の発症例が適切に収集されていない事例が相当数あることが判明したため、当該調査は中止された。

TAM0903 に替わり、新たな特定使用成績調査 (TAM1301) が平成 26 年 1 月から平成 28 年 12 月までを調査期間として開始されたが、予定する調査期間中に目標例数の登録が困難であったため、平成 31 年 12 月まで 3 年間登録期間を延長し、現在も引き続き調査は継続中である。

なお、特定使用成績調査 (TAM0903) について、収集された 466 例から 19 例 (情報未回収 4 例、ザナミビル水和物製剤投与例 15 例) を除く 447 例 (本薬投与例 230 例、非投与例 217 例) が安全性解析対象とされ、本薬投与例で発現した副作用は 2 例 4 件 (腹痛、便秘、下痢、気分変化各 1 件) であり、いずれも非重篤かつ転帰は回復であった。

特定使用成績調査 (TAM1301) については、平成 28 年 6 月までに収集された 531 例から 92 例 [INDEX CASE 24 例、予防対策開始日の年齢が 15 歳未満 74 例、治療目的 9 例、本剤以外の抗インフルエンザ薬単独投与例 34 例 (重複含む)] を除く 439 例 (本薬投与例 67 例、予防薬非投与例 372 例) が安全性解析対象とされ、安全性についての中間集計では、本薬投与例で発現した副作用は腎機能障害 1 例 (非重篤、転帰回復) のみであった。

機構は、特定使用成績調査 (TAM0903) から得られた安全性について、本剤投与例で発現した気分変化は「不機嫌」と報告されたものであることを確認し、現時点では新たに喫緊の対応を要する根拠は乏しいと判断した。また、継続中の特定使用成績調査 (TAM1301) は、調査の最終結果が得られ次第、適切に医療現場等に情報提供し、調査結果の公表を検討する必要があると考える。

以上の点について申請者に指示したところ、申請者は了承した。

総合評価

機構は、本剤の成人及び 13 歳以上の小児におけるインフルエンザウイルス感染症の予防に係る今回の再審査申請について、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ 1 (医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 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。

以上