

タミフル®ドライシロップ3% ご使用にあたってのお願い

2017年3月24日に承認されました「新生児、乳児（1歳未満）のインフルエンザウイルス感染症治療に対するタミフルドライシロップ3%の用法・用量（以下、新生児、乳児の治療に対する用法・用量）」は、幼小児（1歳以上15歳未満）の治療に対する用法・用量と異なりますので、ご使用にあたってはご注意ください。よろしくお願い申し上げます。

【効能・効果】

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療

注1) 新生児、乳児（1歳未満）のインフルエンザウイルス感染症予防は承認されていません。

【用法・用量】

年齢	用法・用量
新生児、乳児 (1歳未満)	通常、オセルタミビルとして、1回 <u>3mg/kg</u> （ドライシロップ剤として <u>100mg/kg</u> ）を1日2回、5日間
幼小児 (1歳以上)	通常、オセルタミビルとして、1回 <u>2mg/kg</u> （ドライシロップ剤として <u>66.7mg/kg</u> ）を1日2回、5日間

海外の臨床試験では、本剤の代謝・排泄に必要な臓器機能が未発達である受胎後週齢36週未満の早産児は除外され、本剤を投与された患児の最年少の日齢は13日であったため、受胎後週齢36週未満の早産児^{注2)}又は2週齢未満の新生児における使用経験は得られていません。

注2) 添付文書には、受胎後週齢36週未満の小児は概ね体重が2500g未満であると想定されることから、低出生体重児の記載と致しました。

なお、処方期間に1歳の誕生日を跨ぐ患者様の場合は、受診時の年齢、体重を基準にして、処方頂きます様、宜しくお願いたします。

次ページ以降に、新生児、乳児の治療に対する用法・用量が1回3mg/kgを1日2回、5日間となった根拠及び海外臨床試験での安全性情報、国内使用実態調査について示しますので、ご参照ください。

1. 新生児，乳児の治療に対する用法・用量の設定根拠

新生児，乳児の治療に対するオセルタミビル[®]の用量（3mg/kg）は，欧米で実施された試験における薬物動態及びシミュレーション結果並びに本邦における使用実態調査に基づき設定しました。インフルエンザ感染症の新生児，乳児を対象として，米国でCASG114試験¹⁾，欧州でWP22849試験²⁾の2本の臨床試験が実施されました。両試験の月齢区分別の用量及び登録例数を表1に示します。

表1 CASG114試験及びWP22849試験での新生児，乳児（1歳未満）の用量及び合計登録例数

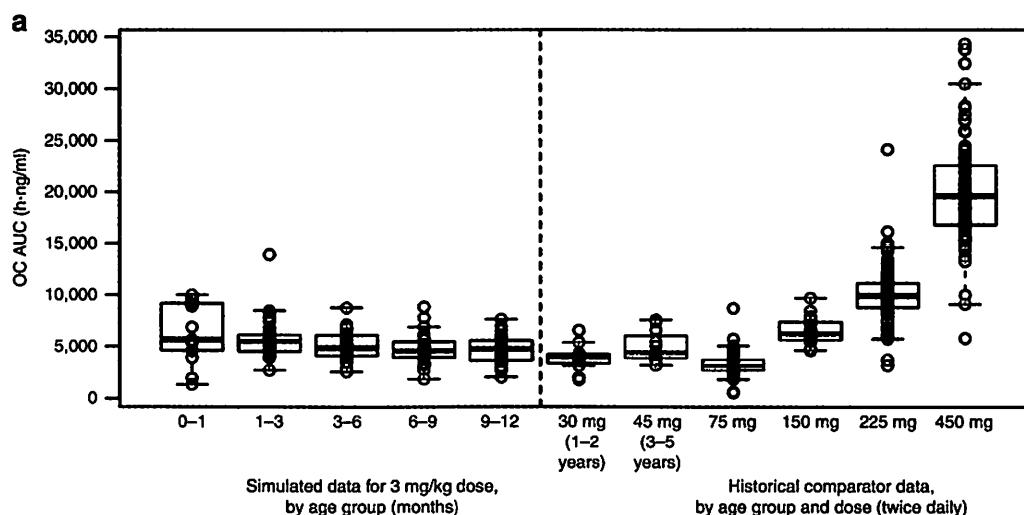
	1カ月 (～30日)	1～3カ月 (31～90日)	3～6カ月 (91～180日)	6～9カ月 (181～270日)	9～12カ月 (271～364日)
用量	2mg/kg	2.5mg/kg	3 mg/kg	3 mg/kg	3 or 3.5 mg/kg
登録例数	13	33	23	35	29

2本の臨床試験で月齢区分別に用量が異なる事から，オセルタミビルとその活性代謝物であるオセルタミビルカルボキシレート（OC）の母集団薬物動態解析を行いました³⁾。構築された母集団薬物動態モデルでは，新生児，乳児においては体重の増加に伴いOCの排泄能が増加すると示唆されました。更に，同モデルを用いて月齢区分毎に，オセルタミビルとして1日2回で，2mg/kg，2.5mg/kg，3mg/kg及び3.5mg/kg投与時のArea under the curve（AUC：薬物濃度時間曲線下面積）をシミュレーションにより推定し，1～2歳の幼児にオセルタミビル30mg/body投与した際のAUCと比較検討致しました。新生児・乳児に3mg/kgの用量にて投与した際のAUCは1～2歳の幼児に海外で有効性・安全性が確立しているオセルタミビル30mg/bodyで投与した際のAUCとほぼ同様であったのに対し，2mg/kgおよび2.5mg/kgを投与した場合はそれより低い値であったことから，2及び2.5mg/kg投与時では，十分な有効性が得られない可能性が示唆されました。3mg/kg投与時は，いずれの月齢児においても，有効性を示すAUC（3,905ng・h/mL以上）が得られました（図1参照）。

2本の臨床試験及びシミュレーションの結果を以って，米国，欧州及び豪州で承認申請が行われ，新生児，乳児に対しては3mg/kg 1日2回，5日間の用法・用量で承認が得られています（米国：2012年12月，欧州：2015年5月，豪州：2015年10月）。

日本人の新生児，乳児での薬物動態データは得られていませんが，本剤は，成人及び幼小児において薬物動態に明らかな民族差はないと報告されています^{4)・5)}。以上，薬物動態及び後述する使用実態調査の結果から，国内における新生児，乳児におけるオセルタミビルの用法・用量は海外と同様の1回3mg/kg，1日2回，5日間と結論付けました。

図1 新生児，乳児（1歳未満）に3.0mg/kg 1日2回投与時及びその他の年齢に投与時のオセルタミビルカルボキシレート（OC）のAUC（外国人データ）



2. 海外臨床試験での安全性情報⁶⁾

国外で実施された新生児、乳児（1歳未満）を対象とした2本の臨床試験（CASG114, WP22848）の安全性評価対象症例135例中65例（48%）で、本剤投与中に少なくとも1件の有害事象を発生しました。65例中、患児の1%（2件）以上に発生した有害事象を表2に示しました。最も多く報告された有害事象は、嘔吐、下痢でそれぞれ10%、7%でした。これらの胃腸障害は、幼小児（1歳以上）での臨床試験においても多く報告されている有害事象です。

治療中又は最終投与後3日以内に、重篤な有害事象は8例発生しました。その内訳は、Respiratory syncytial virus（RSV）感染が2例、薬剤過敏反応、眼窩蜂巣炎、下痢、発熱、酸素飽和度低下、インフルエンザが各1例でした。本剤との関連ありとされたのは、薬剤過敏反応の1例でした（表3）。

新生児、乳児に特徴的な有害事象として、おむつ皮膚炎が7%に報告されていますが、これは、本剤による下痢の影響が考えられました。

精神神経の有害事象は、易刺激性2例、嗜眠1例、凝視1例の4例で、うち、易刺激性の1例が本剤との関連ありとされました。

以上、これらの2つの臨床試験で収集された有害事象は、本剤の他の臨床試験で収集された有害事象と同様であり、新生児、乳児で新たな安全性の問題はみられず、安全性プロファイルに変更はありませんでした。

表2 海外臨床試験（CASG114, WP22848）で1%（2件）以上発生した有害事象

組織別大分類別（SOC）	件数	組織別大分類別（SOC）	件数
有害事象名（PT）		有害事象名（PT）	
胃腸障害	28 (21%)	一般・全身障害および投与部位の状態	7 (5%)
嘔吐	14 (10%)	発熱	4 (3%)
下痢	9 (7%)	易刺激性	2 (1%)
吐き戻し	3 (2%)	眼の障害	3 (2%)
皮膚および皮下組織障害	21 (16%)	結膜炎	3 (2%)
おむつ皮膚炎	9 (7%)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2%)
発疹	3 (2%)	血液およびリンパ系障害	2 (1%)
斑状皮疹	2 (1%)	好中球減少症	2 (1%)
感染症および寄生虫症	16 (12%)	代謝および栄養障害	2 (1%)
RS ウイルス気管支炎	3 (2%)		
中耳炎	3 (2%)		
ロタウイルス感染症	2 (1%)		
口腔カンジダ症	2 (1%)		

表3 関連ありとされた重篤な有害事象（薬剤過敏反応）

10カ月男児は、本剤の初回服用時に、全身の紅斑性そう痒性皮疹を発生した。2回目の本剤服用後、発疹は増悪、咳と呼吸困難が併発し、本剤を中止した。抗ヒスタミン剤と経口のプレドニゾロンによる治療により、発疹は緩徐に回復した。

3. 国内での使用実態調査⁷⁾

オセルタミビルリン酸塩（タミフル）の小児1歳未満に対する投与量の使用実態調査

2015～2016年のインフルエンザ流行シーズンに日本小児感染症学会により、新生児、乳児に対するオセルタミビルの投与量についての使用実態調査が実施されました。1回3mg/kg、1日2回が投与された患児として22例が報告され、82%（18/21例）において、インフルエンザに対する臨床効果は有効と判定され、全ての患者において有害事象、副作用は報告されませんでした。

<患者背景>

- 月齢：1カ月～11カ月（体重4.5～9.5kg）
- インフルエンザワクチン接種：有1例（1回のみ）、無21例
- 使用理由：A型13例、B型7例、不明1例、予防投与1例
- 基礎疾患：有3例（ペルオキシソーム形成異常症、アトピー性皮膚炎・食物アレルギー、てんかん）、無19例
- 合併症：有3例（気管支炎2例、クループ1例）、無19例
- 併用薬：有2例（セフジトレンピボキシル、ペラミビル）、無20例

<参考文献>

- 1) Kimberlin DW et al. Oseltamivir pharmacokinetics, dosing, and resistance among children aged <2 years with influenza. J Infect Dis. 2013; 207: 709-20.
- 2) Kamal MA. Oseltamivir Pharmacology in Young Children: A Commentary. Infect Disord Drug Targets. 2013; 13: 2-5.
- 3) Kamal MA et al. The posology of oseltamivir in infants with influenza infection using a population pharmacokinetic approach. Clin Pharmacol Ther. 2014; 96: 380-9.
- 4) タミフルカプセル75 審査報告書：<http://www.pmda.go.jp/drugs/2000/g001202/70repo01.pdf>
- 5) 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：
http://www.pmda.go.jp/drugs/2001/P200100054/5303990_21400AMY00010_110_3.pdf
- 6) CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 021087Orig1s062 and 021246Orig1s045: SUMMARY REVIEW,
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/021246Orig1s045_021087Orig1s062SumR.pdf
- 7) オセルタミビルリン酸塩（タミフル）の小児1歳未満に対する投与量の使用実態調査の結果報告書（日本小児感染症学会）：http://www.jspid.jp/news/1609_tamiflu.pdf



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1



®F. ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

0120-550317

タミフルのお問合せは、タミフル専用ダイヤルへ
（受付時間：平日9:00～17:30）