

抗インフルエンザウイルス剤

処方箋医薬品※

オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」

OSELTAMIVIR

オセルタミビルリン酸塩カプセル

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示

承認番号	23000AMX00367000
薬価収載	2018年6月(治療) (健保等一部限定適用 ^{注)})
販売開始	2018年9月
効能追加	2018年6月

注)本剤を予防目的で使用した場合は、保険給付されません(「保険給付上の注意」の項参照)。

※注意—医師等の処方箋により使用すること

【警告】

- 1)本剤の使用にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること(「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照)。
- 2)インフルエンザウイルス感染症の予防の基本はワクチンによる予防であり、本剤の予防使用はワクチンによる予防に置き換わるものではない。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

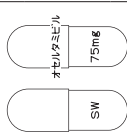
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある者

【組成・性状】

・組成

オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」は、1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。添加物として、クロスカルメロースNa、タルク、部分アルファードン、ポビドン、カプセル本体に、酸化チタン、酸化鉄、三酸化鉄、ゼラチン、ラウリル硫酸Naを含有する。

・製剤の性状

剤形	外形 全長(mm)・重量(mg)・カプセル号数	性状
硬カプセル剤	 16.0 約180 3	頭部：淡黄色不透明 胴部：明るい灰色不透明 内容物：白色～微黄白色の粉末又は塊のある粉末

【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

《効能・効果に関連する使用上の注意》

- 1)治療に用いる場合には、A型又はB型インフルエンザウイルス感染症と診断された患者のみが対象となるが、抗ウイルス薬の投与がA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の全ての患者に対しては必須ではないことを踏まえ、患者の状態を十分観察した上で、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。
特に、幼児及び高齢者に比べて、その他の年代ではインフルエンザによる死亡率が低いことを考慮すること。
- 2)予防に用いる場合には、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患者の同居家族又は共同生活者である下記の者を対象とする。
 - (1)高齢者(65歳以上)
 - (2)慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患患者
 - (3)代謝性疾患患者(糖尿病等)
 - (4)腎機能障害患者(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
- 3)1歳未満の患児(低出生体重児、新生児、乳児)に対する安全性及び有効性は確立していない(「小児等への投与」の項

参照)。

- 4)本剤はA型又はB型インフルエンザウイルス感染症以外の感染症には効果がない。
- 5)本剤は細菌感染症には効果がない(「重要な基本的注意」の項参照)。

【用法・用量】

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。

<参考>

	治療	予防	
対象	成人及び体重37.5kg以上の小児	成人	体重37.5kg以上の小児
投与方法	1回75mg 1日2回	1回75mg	1日1回
投与期間	5日間経口投与	7～10日間経口投与	10日間経口投与

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- 1)治療に用いる場合には、インフルエンザ様症状の発現から2日以内に投与を開始すること(症状発現から48時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない)。
- 2)予防に用いる場合には、次の点に注意して使用すること。
 - (1)インフルエンザウイルス感染症患者に接触後2日以内に投与を開始すること(接触後48時間経過後に投与を開始した場合における有効性を裏付けるデータは得られていない)。
 - (2)インフルエンザウイルス感染症に対する予防効果は、本剤を連続して服用している期間のみ持続する。
- 3)成人の腎機能障害患者では、血漿中濃度が増加するので、腎機能の低下に応じて、次のような投与方法を目安とすること(外国人における成績による)。小児等の腎機能障害患者での使用経験はない。

クレアチニンクリアランス (mL/分)	投与方法	
	治療	予防
Ccr>30	1回75mg 1日2回	1回75mg 1日1回
10<Ccr≤30	1回75mg 1日1回	1回75mg 隔日
Ccr≤10	推奨用量は確立していない	

Ccr：クレアチニンクリアランス

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

高度の腎機能障害患者(「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照)

2. 重要な基本的注意

*1) 抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無又は種類にかかわらず、インフルエンザ罹患時には、異常行動を発現した例が報告されている(「重大な副作用」の項参照)。異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも発熱から2日間、保護者等は転落等の事故に対する防止対策を講じること、について患者・家族に対し説明を行うこと。なお、転落等の事故に至るおそれのある重度の異常行動については、就学以降の小児・未成年者の男性で報告が多いこと、発熱から2日間以内に発現することが多いこと、が知られている。

2) 本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能が低下している場合には血漿中濃度が高くなるおそれがあるので、本剤の投与に際しては、クレアチニンクリアランス値に応じた「用法・用量」に関連する使用上の注意に基づいて、状態を観察しながら慎重に投与すること。

**3) 出血があらわれることがあるので、患者及びその家族に対して、血便、吐血、不正子宮出血等の出血症状があらわれた場合には医師に連絡するよう説明すること(「重大な副作用」、「その他の副作用」の項参照)。

4) 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがあるので、細菌感染症の場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと(「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照)。

** 3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	併用後にプロトロンビン時間が延長した報告がある。併用する場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	機序不明

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用(頻度不明)

(1) **ショック、アナフィラキシー**：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、顔面・喉頭浮腫、呼吸困難、血圧低下等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) **肺炎**：肺炎の発症が報告されているので、異常が認められた場合にはX線等の検査により原因(薬剤性、感染性等)を鑑別し、適切な処置を行うこと。

(3) **劇症肝炎、肝機能障害、黄疸**：劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、Al-Pの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(4) **皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)**：皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症等の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(5) **急性腎障害**：急性腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(6) **白血球減少、血小板減少**：白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

* (7) **精神・神経症状、異常行動**：精神・神経症状(意識障害、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、症状に応じて適切な処置を行うこと。因果関係は不明であるものの、インフルエンザ罹患時には、転落等に至るおそれのある異常行動(急に走り出す、徘徊する等)があらわれることがある(「重要な基本的注意」の項参照)。

(8) **出血性大腸炎、虚血性大腸炎**：出血性大腸炎、虚血性大腸炎があらわれることがあるので、血便、血性下痢等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

	頻度不明
皮膚	皮下出血、紅斑(多形紅斑を含む)、痒疹、発疹、蕁麻疹
消化器	口唇炎、血便、メレナ、吐血、消化性潰瘍、下痢、腹痛、悪心、嘔吐、口内炎(潰瘍性を含む)、食欲不振、腹部膨満、口腔内不快感、便異常
精神神経系	激越、振戦、悪夢、めまい、頭痛、不眠症、傾眠、嗜眠、感覚鈍麻
循環器	上室性頻脈、心室性期外収縮、心電図異常(ST上昇)、動悸
肝臓	ALT(GPT)増加、 γ -GTP増加、Al-P増加、AST(GOT)増加
腎臓	血尿、蛋白尿
血液	好酸球数増加
呼吸器	気管支炎、咳嗽、鼻出血
眼	視覚障害(視野欠損、視力低下)、霧視、複視、結膜炎、眼痛
その他	疲労、不正子宮出血、耳の障害(灼熱感、耳痛等)、発熱、低体温、血中ブドウ糖増加、背部痛、胸痛、浮腫

5. 高齢者への投与

国外で実施されたカプセル剤による臨床試験成績では、副作用の頻度及び種類は非高齢者との間に差は認められていないが、一般に高齢者では、生理機能(腎機能、肝機能等)の低下や、種々の基礎疾患を有することが多いため、状態を観察しながら投与すること(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)で胎盤通過性が報告されている。〕

2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

1歳未満の患児(低出生体重児、新生児、乳児)に対する安全性は確立していない(「その他の注意」の項参照)。

8. 過量投与

過量投与時に、嘔吐、傾眠、浮動性めまい等が発現することがある。このような場合は、投与を中止し適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

10. その他の注意

- 1) 国内で実施されたカプセル剤による第Ⅲ相予防試験において、糖尿病が増悪したとの報告が1例ある。また、国外で実施されたカプセル剤による第Ⅲ相予防試験では、糖代謝障害を有する被験者で糖尿病悪化又は高血糖が7例にみられた。非臨床試験においては、臨床用量の100倍までの用量において糖代謝障害は認められていない。
- 2) 国外で実施されたカプセル剤による慢性心疾患患者及び慢性呼吸器疾患患者を対象とした第Ⅲ相治療試験において、インフルエンザ罹病期間に対する有効性ではプラセボに対し有意な差はみられていない。しかし、本剤投与によりウイルス放出期間を有意に短縮し、その結果、発熱、筋肉痛/関節痛又は悪寒/発汗の回復期間が有意に短縮した。
- 3) 国外で実施されたカプセル剤による高齢者(65歳以上)を対象とした第Ⅲ相治療試験において、本剤の投与によりインフルエンザ罹病期間をプラセボと比較して、約50時間(23%)短縮した。
- 4) シーズン中に重複してインフルエンザに罹患した患者に本剤を繰り返して使用した経験はない。
- 5) 国内で実施されたカプセル剤による第Ⅲ相予防試験において、6週間を超えて投与した経験はない。なお、国外ではドライシロップ剤及びカプセル剤による免疫低下者の予防試験において、12週間の投与経験がある。
- 6) 幼若ラットの単回経口投与毒性試験において、オセルタミビルリン酸塩を394、657、788、920、1117、1314mg/kgの用量で単回経口投与した時、7日齢ラットでは薬物に関連した死亡が657mg/kg以上で認められた。しかし、394mg/kgを投与した7日齢ラット及び1314mg/kgを投与した成熟ラット(42日齢)では死亡は認められなかった。
- 7) 幼若ラットの単回経口投与トキシコキネティクス試験において、毒性が認められなかった用量におけるオセルタミビルの脳/血漿中AUC比は、7日齢ラットで0.31(394mg/kg)、成熟ラット(42日齢)で0.22(1314mg/kg)であった。

【薬物動態】

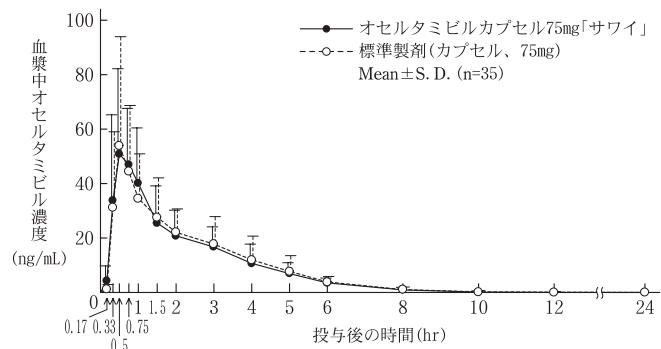
生物学的同等性試験

オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1カプセル(オセルタミビルとして75mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中オセルタミビル濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。¹⁾

各製剤1カプセル投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)
オセルタミビルカプセル 75mg「サワイ」	67.1 ± 26.3	0.8 ± 0.5	1.3 ± 0.3	113.3 ± 23.4
標準製剤 (カプセル、75mg)	69.4 ± 32.4	0.8 ± 0.5	1.5 ± 0.4	116.6 ± 25.2

(Mean ± S. D.)



血漿中濃度ならびにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

【薬効薬理】

オセルタミビルはプロドラッグであり、代謝されて活性体となり、抗ウイルス作用を示す。

インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ阻害薬として働き、新しく形成されたウイルス粒子が感染細胞から遊離することを阻害することによりウイルスの増殖を抑制する。インフルエンザウイルスA型・B型のいずれにも有効である。²⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

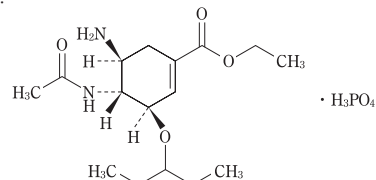
一般名：オセルタミビルリン酸塩(Osetamivir Phosphate)

化学名：(-)-Ethyl(3R, 4R, 5S)-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)cyclohex-1-ene-1-carboxylate monophosphate

分子式：C₁₆H₂₈N₂O₄ · H₃PO₄

分子量：410.40

構造式：



性状：オセルタミビルリン酸塩は白色～微黄白色の粉末又は塊のある粉末である。水又はメタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

【取扱い上の注意】

・安定性試験

PTP包装したものをを用いた加速試験(40℃75%RH、6ヶ月)の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。³⁾

【承認条件】

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。

【包装】

PTP：10カプセル(10Cap×1)、100カプセル(10Cap×10)

【保険給付上の注意】

本剤は「A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の発症後の治療」の目的で使用した場合にのみ保険給付されます。

【主要文献及び文献請求先】

*・主要文献

- 1) 米村拓磨他, 新薬と臨床, 67(4), 389(2018).
- 2) 田中千賀子他編, NEW薬理学, 改訂第7版, 南江堂, 2017, p. 577.
- 3) 沢井製薬(株)社内資料[安定性試験]

・文献請求先〔主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい〕

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL：0120-381-999 FAX：06-6394-7355

製造販売元
沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30

D04 A190304

