

表3. プールされた治験データにみる有害事象の健常被験者、「ハイリスク」被験者間の比較（ロシュ社内資料）

有害事象	健常被験者 [n (%)]		「ハイリスク」被験者 [n (%)]	
	プラセボ (n=466)	タミフル (n=479)	プラセボ (n=250)	タミフル (n=245)
嘔吐	15 (3.2)	57 (11.9)	6 (2.4)	11 (4.5)
悪心	29 (6.2)	70 (14.6)	19 (7.6)	27 (11.0)
不眠	3 (0.6)	7 (1.5)	3 (1.2)	1 (0.4)
回転性めまい	2 (0.4)	4 (0.8)	1 (0.4)	3 (1.2)
頭痛	11 (2.4)	13 (2.7)	3 (1.2)	0 (0.0)
腹痛	11 (2.4)	12 (2.5)	5 (2.0)	4 (1.6)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (6.0)	17 (6.9)
疲労	7 (1.5)	6 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
咳	10 (2.1)	7 (1.5)	2 (0.8)	2 (0.8)
浮動性めまい	16 (3.4)	11 (2.3)	9 (3.6)	4 (1.6)
下痢	40 (8.6)	35 (7.3)	30 (12.0)	13 (5.3)

Kaiser ら (14) は、インフルエンザ様疾患を有する患者 3,564 例における下気道合併症 (LRTC) ならびに抗生剤の使用に関するデータの前向き分析を実施した。登録患者は予防接種を受けていない健常な成人と青少年 (13~64 歳)、および相当数の有リスク患者である。有リスク患者の構成は、予防接種を受けた、または受けていない 65 歳以上の高齢者、ならびに慢性閉塞性気道疾患および/または慢性心疾患のある成人と青少年であった。患者はプラセボ (n=401) またはオセルタミビル 75 mg BID を 5 日間 (n=368) 投与された。1 次エンドポイントは、インフルエンザに後続して試験治療開始後 48 時間以上、28 日未満の期間に発症した抗生剤治療を必要とする LRTC の発生であった。プラセボと比較して、オセルタミビルによる治療は有リスク患者において、抗生剤の使用を必要とする LRTC の発生率を 34% 減少させた (95%CI: 19.6%~47.9%) [インフルエンザが確定した患者のみ (プラセボ群 18.5% vs. オセルタミビル群 12.2%; p=0.02)]。オセルタミビル治療を受けた有リスクのインフルエンザ感染患者では、プラセボ群の患者と比較して、入院加療を要した症例の割合が 50% 減少した (1.6% vs. 3.2%; p=0.17) (14)。

Singh ら (15) は、10 の無作為化試験の対象患者、合計 4,015 例についての後ろ向き分析を実施した。2,690 例の患者が検査によってインフルエンザと確定し、うち 2,413 例が、プラセボ (n=1,063) またはオセルタミビル 75 mg (n=1,350) を 1 回以上投与された。患者の約 30% がハイリスク患者、20% が健常な高齢者 (n=488)、10% が慢性呼吸器疾患および/または慢性心疾患のある患者 (n=251) であった。オセルタミビル療法は、慢性併存疾患のある患者サブグループにおいても、同程度に罹患期間を短縮させた。オセルタミビル

投与を受けた患者では、急性熱性疾患の持続期間が有意に短縮された。短縮時間は、心疾患のある患者で 20.7 時間 ($p=0.026$)、慢性閉塞性気道疾患 (COAD) のある患者で 15.9 時間 ($p=0.005$) であった。心臓または呼吸器の基礎疾患を有する患者へのオセルタミビル投与は、インフルエンザ発症前の健康状態に戻るまでの時間を、プラセボとの比較で 70 時間短縮させた ($p=0.0569$)。さらに、オセルタミビルの有効性は予防接種を受けたかどうかには無関係であった(15)。

Martin ら (16) の研究では、高齢患者または心臓/肺の基礎疾患がある患者 (有リスク患者) を対象とした 2 つの試験で、経口オセルタミビル療法の安全性と有効性が評価された。インフルエンザ様症状が発現して 36 時間以内に受診したハイリスク患者 1,138 例 (13~97 歳) が、オセルタミビル 75 mg またはプラセボのいずれかの BID 5 日間投与に無作為に割り付けられた。主たる有効性評価項目は、熱性疾患・発熱およびその他の症状の持続期間、ウイルスの排出、ならびに合併症である。オセルタミビルはプラセボとの比較で、発熱持続期間の中央値を有リスク患者において 37%、高齢患者において 25%短縮させた。急性熱性疾患および呼吸器系合併症は、オセルタミビル療法を行った場合、いずれの患者集団においても約 30%減少した。ウイルスの排出は、オセルタミビル投与を受けた有リスク患者で 70%減少した(16)。

Lin ら (17) の文献が記述している無作為化、オープンラベル、多施設共同対照試験では、2002~2003 年の中国でのインフルエンザシーズン中に、ハイリスク患者におけるオセルタミビル 75 mg BID 5 日間投与と、標準的な症候性インフルエンザ治療法 (対照群) とが比較された。選択基準を満たすハイリスク患者は、慢性呼吸器疾患 (気管支喘息、気管支拡張症、閉塞性肺気腫) または慢性心疾患 (冠動脈疾患、慢性心不全) を有し、インフルエンザ様症状を発現してから 2 日以内に受診した患者であった。1 次エンドポイントは疾患の持続期間、すなわち症状発現から、発熱および 7 つの症状すべて (咽頭痛、咳、鼻閉、筋痛、疲労、頭痛、悪寒/発汗) が寛解するまでの期間であった。その他のエンドポイントは、疾患の重症度 (合計症状スコア曲線の下側の面積によって評価)、回復、合併症の発生、抗生剤の使用、入院・回復期間、および医療費総額であった。対照群と比較してオセルタミビルは、インフルエンザ様症状の持続期間を有意に 36.8% ($p=0.0479$) 短縮させ、重症度を有意に 43.1% ($p=0.0002$) 低下させた。また、オセルタミビルは発熱期間を 45.2% ($p=0.0051$)、ベースライン時の健康状態に戻るまでの期間を 5 日間 ($p=0.0011$)、それぞれ有意に短縮させた。合併症の発症率 (11% vs. 45%, $p=0.0053$) および抗生剤の使用率 (37% vs. 69%, $p=0.0167$) も、オセルタミビル群では対照群と比較してそれぞれ有意に低下した(17)。

後ろ向きの群間比較試験で、Casscells ら (18) は、2003 年 10 月 1 日から 2007 年 9 月 30 日の間に心臓血管系疾患の既往があり、それに続いてインフルエンザと診断された 18 歳以上の成人における心臓血管系疾患の予後を調べた。対象者はインフルエンザの診断後 2 日以

内にタミフルを処方されたか否かによってグループ分けされた。インフルエンザと診断されてから 30 日以内に心臓血管系疾患を再発した割合は、抗ウイルス薬なし群に比べてタミフル服用群のほうが有意に低かった (8.5 vs. 21.2%; $P < 0.005$)。治療群および非治療群の患者背景の相違を調整した後では、統計学的に有意な予防効果がタミフルによる治療と関連していた (オッズ比: 0.417; 95%信頼区間 0.349–0.498) (18)。

保険会社 MarketScan 社提供のデータベースに関するもうひとつの後ろ向き試験で、Orzeck ら (19) は、6 回のインフルエンザシーズン (2000 年から 2006 年) にわたり、インフルエンザと糖尿病に罹患していてタミフルを処方された患者 ($n = 2919$) と抗ウイルス薬なしの患者 ($n = 6171$) のうち 18 歳以上の成人インフルエンザ患者について解析した。診断後 14 日間で、タミフルを服用した患者群は呼吸器疾患のリスク (抗ウイルス薬なしに比べて 17% の減少)、または何らかの疾患による入院のリスク (抗ウイルス薬なしに比べて 30% の減少) が有意に減った (19)。

その他の患者集団

入院患者

前向き群間比較試験で、McGeer ら (20) はカナダの南オンタリオ地区において重症のインフルエンザに罹患して入院した患者の予後に対する抗ウイルス療法の効果を評価した。彼らの試験には、トロント侵襲性細菌感染症網 (TIBDN: Toronto Invasive Bacterial Diseases Network) に属する病院に 2005 年 1 月 1 日から 2006 年 5 月 31 日の間に LCI として入院した 327 名の成人が登録された。それらのうち、227 名は 65 歳以上で、245 名は慢性の基礎疾患を持っていた。52 名は集中治療室での治療が必要であり、27 名は症状が発現して 15 日以内に死亡した。全体で、106 名の患者はタミフル (103 名) またはアマンタジン (3 名) による抗ウイルス治療薬が処方された。抗ウイルス薬の投与を受けなかった患者と比べて、タミフルは全患者 (オッズ比: 0.21; 95%信頼区間 0.06–0.80; $P = 0.02$) と 65 歳以上の患者 (オッズ比: 0.24; 95%信頼区間 0.06–0.92) における 15 日間の死亡率の有意な減少と関連していた (20)。同じグループによる 2 回目の調査研究で、タミフルによる治療の有無は TIBDN 内の集中治療室に搬送された患者のうち LCI だった患者の生存を有意に予測しうることが示された (オッズ比: 3.2; 95%信頼区間 1.5–7.0) (21)。

1 年間の前向き観察試験で、Lee ら (22) は、重症の A 型インフルエンザ (H3N2) で入院した 147 名について、ウイルス量とウイルスの除去に影響を及ぼす因子を調べた。症状発現時あるいは症状が発現してから 4 日目以前に開始したタミフルによる治療は、それぞれ別個に、1 週間後のウイルス RNA 濃度減少とウイルス RNA の除去の促進に関連していた。ウ

ウイルス RNA の除去はまた、より短期間の入院期間とも有意に関連していた (22)。Lee ら (23) は、2007 年から 2008 年の間に香港の 2 箇所の総合病院でも前向き観察試験を実施した。対象患者は全て 18 歳以上で LCI の入院患者であった。合計で 760 名の患者が試験の対象となり、それらの殆どが高齢者 (平均 70 歳) で、基礎疾患 (60%) を抱えていて、合併症 (78%) による入院であった。それらのうち、395 名 (52%) はタミフルによる治療を受けた (77.7% が症状を発現してから 2 日以内)。抗ウイルス薬の使用は、入院までの時間と合併症に関する補正を加えると、入院中の死亡率減少 (抗ウイルス薬なしの患者の死亡率 6.0% に対し 3.8%) と関連していた (23)。

免疫抑制状態にある患者

Chik ら (24) は 2001 年のインフルエンザシーズン中、化学療法または骨髄移植による免疫不全状態にあった患者 (6.3~23.4 歳) 32 例を対象とした前向き観察研究を実施した。基礎疾患は悪性腫瘍 (n=29) およびその他の血液疾患 (n=3) であった。主たる評価項目は、検査で確定したインフルエンザ感染、各種のインフルエンザ様症状、服薬遵守、オセルタミビル投与に起因するすべての副作用であった。この研究結果を、1998~2000 年の間に彼らのセンターで確認された、検査によるインフルエンザ感染確定例に関する後ろ向きレビューの結果と比較した。

結果として、観察期間全体を通じて対象患者中、検査によるインフルエンザ感染確定症例は 1 例も認められなかった。これを 1998~2000 年のインフルエンザ感染確定例に関する後ろ向きレビューの結果と比較すると、オセルタミビルは入院加療および抗生剤の使用に影響を与えることが示唆された。後ろ向きレビューの対象患者は、33 例中 4 例が経験的に発熱性好中球減少症として管理され、25 例がインフルエンザ感染と記録されて全身性の抗生剤療法を受けていた (24)。

Torres ら (25) は、固形臓器移植または骨髄移植を受けた後の免疫不全状態の患者 6 例におけるタミフルの安全性と有効性を評価した。インフルエンザ下気道感染 (LRI) を生じた患者 (A 型 4 例、B 型 2 例) に、タミフル 75 mg BID の 10 日間投与治療を行った (クレアチニンクリアランス < 20 mL/min の場合は、75 mg/日)。A 型インフルエンザ LRI の 3 例 (グループ 1) には、臨床にてリマンタジンが奏効しなかった後にタミフルを投与した。他の 3 例 (グループ 2) には治療開始時からタミフルを投与した。全例が細気管支炎に対してプレドニゾン 1 mg の投与を受けた。鼻洗浄を 2 日に 1 回、ウイルスが除去されるまで行った。ウイルス除去までの期間はグループ 1 が 3.0 ± 0.6 日 (範囲: 2~4 日)、グループ 2 が 3.7 ± 1.7 日 (範囲: 2~7 日) であった。グループ 1 では、感染確認からタミフル治療開始までの期間の中央値は 14.7 ± 5.2 日 (範囲: 8~25 日) であり、器械的人工呼吸が必要だった 3 例の患者は治療開始後、抜管された (25)。

Machado ら(26)は、前向きコホート研究により、骨髄移植 (BMT) を受けた患者におけるオセルタミビル療法の有用性を評価した。追跡した患者 319 例中 179 例が呼吸器症状を発現し、68 例がアッセイによって呼吸器ウイルス陽性を得た (2 例は BMT の移植前処置の直前に呼吸器ウイルスに感染したため、研究対象から除外された)。対象患者 66 例中 39 例が A 型 (18 例) または B 型 (23 例) インフルエンザ陽性であった。A 型インフルエンザに感染した患者 3 例は、必要時にオセルタミビルが入手できなかったため、アマンタジン (100 mg BID、5 日間) 投与を受けた。それ以外の全患者は、呼吸器症状発現後 48 時間以内にオセルタミビル (75 mg BID、5 日間) を投与された(26)。

39 例中 2 例は間質性肺炎を発症し、1 例は B 型インフルエンザ/RS ウイルス (RSV) 同時感染例であり、1 例は上気道 RSV 感染の症状を認めた 4 ヶ月後に A 型インフルエンザ肺炎を発症した。オセルタミビルまたはアマンタジンによる治療中に、重大な有害事象や中等度の有害事象の報告はなかった。また、インフルエンザ肺炎による死亡例はなかった(26)。

表 4. BMT 患者 39 例におけるインフルエンザ発症の臨床的特性(26)

BMT の種別		インフルエンザ発症までの期間中央値	患者数の内訳		
同種移植	自家移植		日	A 型インフルエンザ	B 型インフルエンザ
31	8	105	16	21	2
臨床的特徴					
39°C を超える発熱	悪寒・戦慄	罹病期間 7 日以上	インフルエンザによる入院加療		肺炎
3	0	17	4		2

Nichols ら (27) は、1 つの移植センターで初回の造血幹細胞移植 (HSCT) を受けた患者 4,797 例の、12 回の連続した呼吸器ウイルス感染集団発生時におけるデータについて、前向き分析を実施した。移植後の最初の 120 日間に感染した場合のみを検討対象とした。

4,797 例中 62 例 (1.3%) がインフルエンザウイルスに感染した (A 型 41 例、B 型 21 例)。感染した 62 例中 44 例は上気道感染のみであり、18 例は肺炎を発症した。肺炎は、移植後早期に感染した患者や、リンパ球減少症が併存する患者に比較的多く発生した。

肺炎を発症した 18 例のうち、8 例に抗ウイルス療法を行った (リマンタジン 5 例、オセルタミビル 3 例)。この治療を受けた患者の 30 日後の死亡率は、リマンタジン群 40%、オセ

ルタミビル群 0%であった。治療を受けなかった 10 例の 30 日後の死亡率は 30%であった。ウイルス排出持続期間の中央値は、抗ウイルス療法を受けなかったグループで 11.3 日、M2 阻害薬で治療を受けたグループで 9.7 日、ノイラミニダーゼ阻害薬で治療を受けたグループで 7.5 日であった。オセルタミビルを投与された患者では、ウイルス排出期間がより短かった ($p < 0.08$) (27)。

Ison ら (28) は、移植患者における季節性インフルエンザ予防に対するタミフルの効果と安全性を調べた。インフルエンザが流行している時期に、固形臓器 (SOT: 肝臓、腎臓、あるいは両方) または同種造血幹細胞移植を受けたインフルエンザの簡易検査陰性で試験開始前に ILI ではなかった 1 歳以上の移植患者が登録された。被験者は、タミフル (13 歳以上は 75 mg、1 歳から 12 歳の小児には体重換算の推奨用量) またはプラセボを 1 日 1 回 12 週間にわたって、カプセルまたは懸濁液で服用した。主要評価項目は LCCI の発症率であった。臨床症状は、 37.2°C を超える発熱、咳および/または鼻づまりとした。

登録された 477 名の被験者の多くが男性 (66%)、成人 (96%)、ワクチン未接種 (60%) および SOT 移植患者 (81%) であった。包括解析集団全体では、タミフル服用患者の LCI 発症率は低かった (1.7% [4/237] vs. プラセボ群の 2.9% [7/238]; $P = 0.544$)。有意に少ない数のタミフル治療患者が RT-PCR による LCI であり (2.1% vs. プラセボ群の 8.4%; 95% 信頼区間: 2.3%, 10.7%)、これは 75% の防御効果に該当する。重篤な副作用の割合 (タミフル投与群で 8%、プラセボ投与群で 10%) および有害事象の割合 (タミフル投与群で 55%、プラセボ投与群で 58%) は同程度であった。消化管障害 (タミフル投与群で 21%、プラセボ投与群で 22%) は最も多く報告された治療中の有害事象であった。プラセボ投与群のほうがタミフル投与群よりも多くの患者が有害事象のために服薬を中止した (6% vs. 3%)。移植片拒絶は 4 例あった (全てプラセボ投与群の SOT 移植患者)。2 例の死亡例があり、両方ともプラセボ投与群であった。オセルタミビル耐性ウイルスは検出されなかった (28)。

長期治療施設に入所している患者

Bowles ら (29) は、オンタリオ州の長期治療施設における 1999/2000 年の 11 回のインフルエンザ集団発生 (10 の施設) 時に、オセルタミビルを治療投与または予防投与した経験について報告した。評価項目は、集団発生の制御、およびオセルタミビルを予防投与された入所者の有害事象発生率であった。対象施設の 1 つでは、治療薬としてオセルタミビル、予防薬としてアマンタジンを使用することが選択された。残る 9 施設 (10 回の集団発生) では、治療薬および予防薬としてタミフルが推奨された (5 施設ではアマンタジン非奏効後の使用、5 施設では第一選択予防薬としての使用)。

評価可能な 8 回の集団発生のすべてにおいて、オセルタミビルの使用は集団発生の終息との間に関連性が認められた。全体で 185 例中 178 例 (96%) の入所者についてインフルエン

ザの症例定義が満たされ、かつ、評価可能な完全なデータが取得された。そのうち、63例 (35%) が抗生剤治療を受け、37例 (21%) が肺炎を診断され、19例 (11%) が入院加療を受け、16例 (9%) が死亡した。治療を受けなかった入所者またはアマンタジン投与中に罹患した入所者と比較すると、症状発現後48時間以内にオセルタミビルを投与した入所者では、抗生剤使用率、入院加療率、および死亡率が低かった (いずれも $p < 0.05$) (29)。

参考資料

1. Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep* 2009;58(RR-8):1-52
2. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency recommends updating the product information for Tamiflu. Available at: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/pandemicinfluenza/novelflu.htm> (accessed 1 September 2009)
3. Okamoto S, Kamiya I, Kishida K, et al. Experience with oseltamivir for infants younger than 1 year old in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(6):575-576
4. Tamura D, Miura T, Kikuchi Y. Oseltamivir phosphate in infants under 1 year of age with influenza infection. *Pediatr Int* 2005;47(4):484
5. Shalabi M, Abughali M, Abzug M, et al. Safety of oseltamivir vs. amantadine or rimantadine in children under 1 year of age. 45th Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America, San Diego, CA, USA, 4-7 October 2007 2007;Abstract 1225
6. Skopnik H, Siedler K. Influenza in infants - experience with oseltamivir. 26th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Graz, Austria 2008;
7. European Medicines Agency (EMA). Opinion of the Committee for Medicinal Products for Human Use pursuant to article 5(3) of regulation (EC) No 726/2004, on novel influenza (H1N1) outbreak; Tamiflu (oseltamivir), Relenza (zanamivir). Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/27883809en.pdf> (accessed 1 September 2009)
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergency use authorization of Tamiflu: fact sheet for health care providers. Available at:

<http://www.cdc.gov/h1n1flu/eua/pdf/tamiflu-hcp.pdf> 2009;

9. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(2):127-133
10. Johnston SL, Ferrero F, Garcia ML, et al. Oral oseltamivir improves pulmonary function and reduces exacerbation frequency for influenza-infected children with asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(3):225-232
11. Piedra PA, Schulman KL, Blumentals WA. Effects of oseltamivir on influenza-related complications in children with chronic medical conditions. *Pediatrics* 2009;124(1):170-178
12. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2004;189(3):440-449
13. Reisinger K, Marcadis I, Cupelli LA, et al. Oseltamivir for prevention of seasonal influenza in children. *Options for the Control of Influenza VI, Toronto (June 17-23 2007)* 2007;
14. Kaiser L, Wat C, Mills T, et al. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003;163(14):1667-1672
15. Singh S, Barghoorn J, Bagdonas A, et al. Clinical benefits with oseltamivir in treating influenza in adult populations: results of a pooled and subgroup analysis. *Clin Drug Invest* 2003;23(9):561-569
16. Martin C, Mahoney P, Ward P. Oral oseltamivir reduces febrile illness in patients considered at high risk of influenza complications. *International Congress Series* 2001; 1219:807-811
17. Lin JT, Yu XZ, Cui DJ, et al. A multicentre, randomized, controlled trial of oseltamivir in the treatment of influenza in a high-risk Chinese population. *Curr Med Res Opin* 2006;22(1):75-82
18. Casscells SW, Granger E, Kress AM, et al. Use of oseltamivir after influenza infection is associated with reduced incidence of recurrent adverse cardiovascular outcomes among military health system beneficiaries with prior cardiovascular disease. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2009;2:108-115
19. Orzeck EA, Shi N, Blumentals WA. Oseltamivir and the risk of influenza-related complications and hospitalizations in patients with diabetes. *Clin Ther* 2007;29(10):2246-2255

20. McGeer A, Green KA, Plevneshi A, et al. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis* 2007;45(12):1568-1575.
21. Hassan K, Drews S, Blair J, et al. Antiviral therapy improves outcome of influenza infections in patients requiring admission to intensive care. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, USA, 12-15 September 2009 2009;Abstract V-537
22. Lee N, Chan PK, Hui DS, et al. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis* 2009;200(4):492-500
23. Lee N, Choi KW, Chan PKS, et al. Outcomes of adults hospitalized with influenza, 2007-2008. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, USA, 12-15 September 2009 2009;Abstract V-1074k
24. Chik KW, Li CK, Chan PK, et al. Oseltamivir prophylaxis during the influenza season in a paediatric cancer centre: prospective observational study. *Hong Kong Med J* 2004;10(2):103-106
25. Torres F, Madinger M, Zamora N. Treatment of influenza A and B lower respiratory tract infections with oseltamivir in solid organ and bone marrow transplant recipients. 96th International Conference of the American Thoracic Society/American Lung Association with the Canadian Lung Association; 5-10 May 2000, Toronto, Canada 2000;Poster 924
26. Machado CM, Boas LS, Mendes AV, et al. Use of Oseltamivir to control influenza complications after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;34(2):111-114
27. Nichols WG, Guthrie KA, Corey L, et al. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39(9):1300-1306
28. Ison MG, Szakaly P, Shapira MY, et al. Oseltamivir prophylaxis reduces the occurrence of influenza infection in transplant recipients. 14th Annual Congress of the European Society for Organ Transplantation, Paris, France, 30 August - 2 September 2009 2009;Abstract P-95
29. Bowles SK, Lee W, Simor AE, et al. Use of oseltamivir during influenza outbreaks in Ontario nursing homes, 1999-2000. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(4):608-616

タミフル®

妊婦における使用経験

2009 年 9 月

妊婦はインフルエンザ感染に伴って合併症や重篤な症状を呈するリスクが高く、WHO（世界保健機関）は妊婦を「リスク集団」に指定している。WHO は、インフルエンザに感染した妊婦に対し、タミフルなどのノイラミニダーゼ阻害剤による治療を受けることを強く推奨している¹。米国 CDC（疾病管理予防センター）も、「インフルエンザ様症状を呈する妊婦は抗ウイルス薬による治療を受けることが望ましい」との声明を出し、2009 年の新型 A(H1N1)インフルエンザに感染した妊婦に対しタミフルの使用を推奨している。妊婦に対するインフルエンザ治療には、全身作用のあるオセルタミビル（タミフル）が第一選択薬となっている²。EMA（欧州医薬品審査庁）も、現在のパンデミック宣言下において、妊婦に対しタミフルの使用を支持している³。

2009 年の新型 A(H1N1)インフルエンザ感染による妊婦の重症例および死亡例は多くの国で報告されているが⁴、母体だけでなく、胎児の重症例も報告されている。WHO には、重症インフルエンザに関連した胎児の子宮内死亡例や流産例も報告されている⁵。米国 CDC の報告では、2009 年の新型 A(H1N1)インフルエンザに感染した妊婦は高い入院率を示し、死亡例も多く認められる⁶。

インフルエンザ感染に伴う発熱や炎症は、胎児の損傷や奇形を引き起こす可能性があると考えられている⁷⁻⁹。また、一部の専門家は、子宮内における胎児のインフルエンザウイルスへの曝露が、将来的に自閉症や統合失調症などの神経系の異常をもたらす可能性を指摘している¹⁰。61,000 名を超える小児を対象としたハンガリーの大規模試験では、妊娠期間中にインフルエンザに感染した母親から生まれた子供は、先天異常を有する確率が約 30%高いことが明らかになった¹¹。

ロシュ社は、妊婦におけるタミフルの使用に関する報告を入手し、タミフル投与患者における胎児の死亡、治療的流産、早期分娩の 3 つの不運な転帰の発生率は、既報の背景発生率（自然発生）よりも低いことを確認した。先天異常の発生率も背景発生率より低かった。妊娠初期 3 ヶ月間にタミフルを服用した 43 例を対象とした日本における最近の試験では、流産が 1 例、先天異常が 1 例認められたが、背景発生率の範囲を超えるものではなかった¹²。げっ歯類に対して極めて高用量のタミフル（最大 500 mg/kg/日）を投与した実験的研究においても、妊娠に関連する有害事象は認められなかった^{13,14}。

日本において最近実施された科学的なエビデンスに関するレビューは、「パンデミックが進行中の時期に妊婦に対して治療または化学的予防投与を行う必要が生じた場合は、妊婦における安全性データの充実ぶりから、オセルタミビルを第一選択とすべきである」と結論付けた。これらの安全性デ

一タから、オセルタミビルはヒトにおける重要な催奇形性物質ではないことが示唆されている」と結論付けている¹⁵。

EMA ガイドラインおよび CDC ガイドライン^{2,3}によれば、妊婦における 2009 年の新型 A(H1N1) インフルエンザに対するタミフル投与のベネフィットは、そのリスクを上回る。2009 年新型インフルエンザ A (H1N1) 感染が疑われる妊婦に対しては、臨床的な状況を十分考慮した上で、速やかにタミフルを投与することが望ましい。

参考文献

1. World Health Organization (WHO) 2009. WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses.
2. United States Centers for Disease Control 2009. Pregnant women and novel influenza A (H1N1) virus: considerations for clinicians.
3. The European Medicines Agency 2009. European Medicines Agency gives guidance for use of antiviral medicines in case of a novel influenza A/H1N1 pandemic. Doc. Ref. EMEA/285148/2009.
4. World Health Organization (WHO). Human infection with pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus: clinical observations in hospitalized patients, Americas, July 2009 - update. Wkly Epidemiol Rec 2009;84:305-8.
5. World Health Organization (WHO). Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from Mexico and other affected countries, May 2009. Wkly Epidemiol Rec 2009;84(21):185-89.
6. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. Lancet 2009;374:451-58.
7. Uchide N, Ohyama K, Bessho T, Toyoda H. Induction of pro-inflammatory cytokine gene expression and apoptosis in human chorion cells of fetal membranes by influenza virus infection: possible implications for maintenance and interruption of pregnancy during infection. Med Sci Monit 2005;11:RA7-16.
8. Uchide N, Tadera C, Sarai H, Ohyama K, Bessho T, Toyoda H. Characterization of monocyte differentiation-inducing (MDI) factors derived from human fetal membrane chorion cells undergoing apoptosis after influenza virus infection. Int J Biochem Cell Biol 2006;38:1926-38.
9. Uchide N, Suzuki A, Ohyama K, Bessho T, Toyoda H. Secretion of bioactive interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha proteins from primary cultured human fetal membrane chorion cells infected with influenza virus. Placenta 2006;27:678-90.
10. Edwards MJ. Review: Hyperthermia and fever during pregnancy. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2006; 76: 507-16.
11. Acs N, Banhidy F, Puho E, Czeizel AE. Maternal influenza during pregnancy and risk of congenital abnormalities in offspring. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2005;73:989-96.
12. Hayashi M. Pregnancy outcome after maternal exposure to oseltamivir phosphate during the first trimester: a case series survey. Journal of Japanese Society of Hospital Pharmacists 2009;45:547-50.
13. Roche Report W-143071, 2000.

14. Roche Report W-142782, 2009.

15. Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, Garcia-Bournissen F, Koren G, Ito S. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. CMAJ 2009;181:55-58.

タミフル®:

腎不全患者における使用経験

2009年9月

はじめに

オセルタミビル (タミフル、F. Hoffmann-La Roche Ltd) は肝臓のエステラーゼによってオセルタミビルカルボン酸塩に変換され、インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを特異的に阻害する経口抗ウイルス薬である¹。そのため、オセルタミビルは、新型インフルエンザ A (H1N1) の大流行対策に関する重要な戦略のひとつである。慢性腎不全患者では、インフルエンザ感染に伴う合併症のリスクが増大する^{2,3}。本報では、こうした腎不全患者におけるオセルタミビルの使用に関してこれまでに入手した情報を要約する。

腎障害患者に対する推奨投与量

腎障害患者では、腎機能が低下しているために、オセルタミビルおよびオセルタミビルカルボン酸塩の暴露量が増大する。腎不全 (クレアチニンクリアランス値 <30 mL/min) はこの暴露量の顕著な増大と関連する¹。そのため、この患者集団の治療および予防には投与量の減量が推奨される (表)^{4,5}。末期の腎疾患患者 (クレアチニンクリアランス値 ≤10 mL/min) には現在のところオセルタミビルの投与は推奨されない^{4,5}。

表：腎障害患者に対するオセルタミビルの推奨投与量^{4,5}

クレアチニンクリアランス値	治療	予防
>30 mL/min	75 mg を 1 日 2 回	75 mg を 1 日 1 回
>10-30 mL/min	75 mg を 1 日 1 回または 30 mg 懸濁液を 1 日 2 回または 30 mg カプセルはを 1 日 2 回	75 mg を隔日に 1 回または 30 mg 懸濁液を 1 日 1 回または 30 mg カプセルはを 1 日 1 回
≤10 mL/min (腎不全)	推奨されない	推奨されない
透析患者	推奨されない	推奨されない

2006 年の *Nephrology Dialysis Transplantation* への投稿で、Karie らはオセルタミビル 75 mg の 1 日 1 回投与 (治療) または隔日 1 回投与 (予防) についてクレアチニンクリアランス値 15 mL/min 未満では使用を推奨しないが⁶、クレアチニンクリアランス値 10~30 mL/min ではなく 15~30 mL/min を推奨しつつ、上記のガイドラインを是認した。

論文公表された腎不全患者におけるオセルタミビルの使用経験

本報のテーマである腎不全患者におけるオセルタミビルの使用に関し、発表されているデータは非常に限られている。Robson らは、血液透析（HD）または持続的携帯型腹膜透析（CAPD）を受けている末期腎疾患患者を対象にオセルタミビルを反復投与するオープンラベル薬物動態および忍容性試験を実施した⁷。6.5 週間にわたり、これらの患者にオセルタミビル 30 mg を透析終了 1 時間後に、計 9 回（週 3 回、HD 患者、n=12）、または透析液交換後に計 6 回（週 1 回、CAPD 患者、n=12）投与した⁷。HD 患者では、単回投与後および反復投与後におけるオセルタミビルカルボン酸塩の最高血漿濃度（ C_{max} ）はそれぞれ 943 ng/mL と 1120 ng/mL であった。平均血中濃度時間曲線下面積（ AUC_{0-42} ）は、1 日目から 5 日目までは 31,600 ng.h/mL、38 日目から 43 日目までは 38,200 ng.h/mL であった。同様に、CAPD 患者では、初回投与後および 6 回目投与後における平均 C_{max} はそれぞれ 885 ng/mL と 849 ng/mL であり、1 日目から 6 日目および 36 日目から 43 日目における平均 AUC_{0-48} はそれぞれ 33,400 ng.h/mL と 32,400 ng.h/mL であった。オセルタミビルはいずれの投与群においても良好な忍容性を示した。これらの検査データから、HD 患者では隔日（週 3 日）の透析セッション後のオセルタミビル 30 mg 投与および CAPD 患者では週 1 回のオセルタミビル 30 mg 投与は患者に十分な暴露量のオセルタミビルカルボン酸塩をもたらし、抗インフルエンザ治療および予防に対して安全で効果的であると結論付けた⁷。

鳥インフルエンザ A（H5N1）の感染を含む重篤なインフルエンザ感染患者は腎不全を来す可能性があることから、Gruber らは持続的静脈-静脈血液濾過（CVVH）を受けている患者に対するオセルタミビル治療をモデリングするための *in vitro* 試験を実施した⁸。2 種類の血液濾過器を使用してオセルタミビルカルボン酸塩のふるい係数を求めたところ 1 に近かったため、限外濾過率を見積った。オセルタミビルカルボン酸塩の生物学的利用能を 80% として計算したところ、限外濾過率（mL/min）の 0.52~1.27 倍のオセルタミビル維持用量（mg）は、オセルタミビル 150 mg の 1 日 2 回投与の正常腎機能患者に相当する定常濃度のオセルタミビルカルボン酸塩を維持するとした⁸。また、つい最近、Taylor らは、器械的人工呼吸を必要とする重篤なインフルエンザ患者 3 例に経鼻胃管投与したオセルタミビルの薬物動態を検討した⁹。インフルエンザ A（H3N2）に感染した 76 歳の女性は腎不全であった。この患者にオセルタミビル 150 mg（2 倍量）を 10 日間投与したところ、オセルタミビルカルボン酸塩のトラフ濃度が 2,730 ng/mL に上昇した。この濃度は、H3N2 ウイルスについて報告されている平均 IC_{50} （ ≤ 0.9 ng/mL）の 3,042 倍高い。この平均 IC_{50} に基づくならば、この症例の場合、標準投与量（75 mg を 1 日 2 回）でウイルスの複製を阻害するには十分であったであろう⁹。この女性患者は投与後 5 日でウイルスを排除したが、14 日後に呼吸器不全で死亡した。

2009 年の新型インフルエンザ A（H1N1）に感染した腎障害または腎不全患者の治療および予防に関する現状のガイドライン

腎障害患者または腎不全患者では高いリスクにもかかわらず、こうした患者に対する抗ウイルス薬の使用について特に論じている国際的および国家的なパンデミックガイドラインはほとんどない。Canadian Pandemic Influenza Plan（インフルエンザの大流行に対するカナダ行動計画：最近のパン

デミックの前に発表)では、ローフラックス膜を使用しているHD患者およびCAPD患者への投与量について、Robsonら⁷の結論に準じている¹⁰。ハイフラックス膜を使用しているHD患者については、実用的な理由から、透析セッション後に75mgの投与が慣行されている(Canadian Pandemic Influenza PlanのAppendix Gに引用されているGin and Aokiの未発表資料¹⁰)。英国では、2009年の新型インフルエンザA(H1N1)に感染した腎障害または腎不全患者に対する現在の推奨事項は、承認されている標準投与量のそれに準じており^{4,5}、透析患者に対する投与量は腎臓病学の専門家と相談して決定するよう勧告している¹¹。

参考文献

1. He G, Massarella J, Ward P. Clinical pharmacokinetics of the prodrug oseltamivir and its active metabolite Ro 64-0802. *Clin Pharmacokinet* 1999;37(6):471-484
2. World Health Organization (WHO). Clinical management of human infection with new influenza A (H1N1) virus: initial guidance. Available at http://www.who.int/entity/csr/resources/publications/swineflu/clinical_managementH1N1_21_May_2009.pdf (accessed 16 July 2009)
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim guidance on antiviral recommendations for patients with novel influenza a (H1N1) virus infection and their close contacts. Available at <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm> (accessed 16 July 2009)
4. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Tamiflu Prescribing Information (revised August 2008)
5. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Tamiflu Summary of Product Characteristics. Available at: <http://emc.medicines.org.uk/>
6. Karie S, Launay-Vacher V, Janus N, et al. Pharmacokinetics and dosage adjustment of oseltamivir and zanamivir in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006;213606-3608
7. Robson R, Buttimore A, Lynn K, et al. The pharmacokinetics and tolerability of oseltamivir suspension in patients on haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(9):2556-2562
8. Gruber PC, Tian Q, Gomersall CD, Joynt GM, Choi GY. An in vitro study of the elimination of oseltamivir carboxylate by haemofiltration. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:95-97
9. Taylor WR, Think BN, Anh GT, et al. Oseltamivir is adequately absorbed following nasogastric administration to adult patients with severe H5N1 influenza. *PLoS ONE* 2008;3(10):e3410
10. Public Health Agency of Canada. The Canadian Pandemic Influenza Plan for the Health Sector. Available at <http://www.phac-aspc.gc.ca/cpip-pclcip/ann-g-eng.php#34> (accessed 29 July 2009)
11. Health Protection Agency. Summary of prescribing guidance for the treatment and prophylaxis of influenza-like illness: treatment phase. Available at http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1243581475043 (accessed 17 July 2009)

タミフル®

小児における有効性と安全性

2009年9月

はじめに

インフルエンザは小児において多く発生し、時に重篤な症状を引き起こす疾患であり、往々にして医学的介入を必要とする。特に非常に幼い小児においては、中耳炎、副鼻腔炎、肺炎などの合併症が多く認められる。2009年の新型インフルエンザ A (H1N1) ウイルスは、小児および青少年で感染率が非常に高い。重症化や致死的な転帰は、主に基礎疾患を有する患者において報告されているが、頻度は低いものの、基礎疾患を持たない患者においても報告されている。タミフルは A 型および B 型インフルエンザウイルス感染症の治療および予防に使用される経口抗ウイルス薬である。1~12 歳の小児において、タミフルの投与を発症後 48 時間以内に開始すると季節性インフルエンザ症状の重症度と持続期間を有意に軽減する。早期投与によって最大のベネフィットが得られる。臨床試験や疫学的研究においても、基礎疾患の有無にかかわらず、タミフル投与は小児における特定のインフルエンザ関連合併症の頻度を有意に減少させることが示されている。家庭や地域においては、予防的投与も小児のインフルエンザ感染に対して優れた防護効果をもたらす。オセルタミビルは概して優れた忍容性を示し、全体的な安全性プロファイルはあらゆる小児患者集団においてプラセボと同等である。プラセボ群と比較して多く認められた有害事象は嘔吐と腹痛のみであり、これらの事象が原因で治療が中止された症例はまれである。これまでに得られた情報から、小児および青少年のインフルエンザ患者において報告されている精神神経学的有害事象は、インフルエンザそのものに起因する症状であると考えられている。タミフルが小児および青少年における精神神経系の有害事象の発症リスクを増大させることを示唆するデータは存在しない。

1~12 歳の小児におけるインフルエンザ

小児における季節性インフルエンザのリスクは極めて大きい

- 小児におけるインフルエンザ感染率は他の年齢層よりも高く、季節的流行期間中は 30% を超える場合もある¹。入院率は 2 歳未満の小児と 65 歳超の成人で同等であるが^{2,4}、外来受診頻度は 250 倍高い⁵。
- インフルエンザの合併症は高頻度で発生する。中耳炎 (6 歳超の小児における発生率: 20~50%^{6,7-10})、副鼻腔炎および肺炎⁷⁻¹⁰ が多く認められ、しばしば抗生剤が使用される²。
- インフルエンザは喘息などの基礎疾患を増悪させる可能性がある。また、インフルエンザに感染した小児においては神経系合併症の発症頻度が上昇する¹¹。

2009 年の新型インフルエンザ A (H1N1) は小児および青少年で感染率が高い

- 欧州では、2009年の新型インフルエンザ A (H1N1) 流行に関する疫学的なデータから、10~19歳の小児および青少年において感染率が最も高く（全症例の約 34%）、次いで 0~9歳の小児で感染率が高い（約 23%）ことが示されている¹²。
- 欧州では、10~19歳の約 24%と 0~9歳の約 12%において入院措置が必要とされ¹²、欧州および北米では、重症患者と基礎疾患を有する患者の入院が最も多い（原発性ウイルス性肺炎に伴う呼吸器疾患による入院例が多い）¹²⁻¹⁴。
- 2009年の新型インフルエンザ A (H1N1) 感染に伴う神経系合併症（脳症を含む¹⁴）の報告はまれであるが¹⁵、死亡例も報告されている¹⁴。

1~12歳の小児のタミフルによるインフルエンザ治療

小児を対象とした臨床試験のデータから、タミフルは季節性インフルエンザ患者における合併症の重症度、持続期間、および発生率を減少させることが示されている。

- インフルエンザ様症状の発症後 48 時間以内の 1~12 歳の小児患者を無作為化し、タミフル（2 mg/kg）またはプラセボを 1 日 2 回、5 日間投与したピボタル試験において、タミフルは臨床検査によって確定されたインフルエンザ感染小児患者（n=452）における症状持続期間を有意に 36 時間短縮し（ $p < 0.0001$, vs. プラセボ）、症状の程度と重症度を 29%（ $p = 0.002$, vs. プラセボ）軽減した¹⁶。また早期投与によって最大のベネフィットが得られた¹⁷。
- このピボタル試験において、タミフル投与群における二次性合併症の発生率はプラセボ群と比較して 40%減少した（中耳炎の発生率は 44%減少）¹⁶。その結果、タミフル投与群においてはプラセボ群と比較して抗生剤の処方件数が有意に低かった（31% vs. 41%, $p = 0.03$ ）¹⁶。
- インフルエンザ様症状を呈する 6~12 歳の小児喘息患者（n=179）をタミフル投与群またはプラセボ群に無作為化した別の試験では、タミフルはプラセボと比較して、1 秒あたりの努力性呼気量の変化量を指標とした肺機能を有意に改善させるとともに（10.8% vs. 4.7%, $p < 0.02$ ）、喘息の増悪を投与 7 日目まで有意に軽減した（最大流量の 20%以内を維持した患者の割合：68% vs. 51%, $p = 0.03$ ）¹⁸。

多数の小児患者を対象とした疫学研究において、タミフルは季節性インフルエンザに関連する合併症発生率と入院率を減少させることが示されている

- 米国における 2000~2005 年のインフルエンザ流行期をカバーした MarketScan 医療データベースから抽出されたデータによると、対応する対照群（n=7,924）と比較して、タミフルを投与された 12 歳以下の小児（n=7,914）における中耳炎および肺炎の発生率はそれぞれ 39%と 53%減少し、入院率は全体で 50%、原因を呼吸器症状に限定すると 91%減少した¹⁹。他のデータベースの調査においても、タミフル投与によって合併症^{20,21}と抗生剤の使用頻度²⁰が減少することを示唆している。
- タミフルは、MarketScan 医療データベースに登録された基礎疾患を有する小児における肺炎、中耳炎以外の呼吸器症状の発症リスクと、すべての原因による入院リスクを有意に減少させた²²。

タミフルは2009年の新型インフルエンザA (H1N1) ウイルスに対して有効である

- 2009年の新型インフルエンザA (H1N1) ウイルスはタミフルに感受性がある²³。ベトナムにおける初期データは、タミフルが新型インフルエンザA (H1N1) ウイルスに対して有効であることを示している²⁴。

1歳未満の小児における観察データ

- 前向きまたは後ろ向きの観察試験（1歳未満の小児患者計2,400例以上を対象）における1歳未満の小児に対するインフルエンザ治療を目的としたタミフル投与の安全性情報、疫学的データベース調査、および市販後調査報告の結果から、1歳未満の小児におけるタミフルの安全性プロファイルは、1歳以上の小児において確立された安全性プロファイルと同等であることを示唆している²⁵⁻²⁹。

1～12歳の小児に対するタミフルによるインフルエンザ予防

タミフルの予防的投与は季節性インフルエンザ感染から小児を保護する

- 家庭内でインフルエンザ患者に接触した後の暴露後予防措置としてタミフルを1日1回投与する無作為化世帯試験において³⁰、1～12歳の小児接触者（n=129）における臨床検査によって確定されたインフルエンザの発生率は、暴露後予防措置を受けなかった患者と比較して80.1%減少した（ $p=0.0206$ ）³⁰。
- 49名の小児を対象にタミフルを予防目的で1日1回、6週間投与した試験においては、臨床検査によってインフルエンザ感染が確定された症例は存在しなかった³¹。

1～12歳の小児におけるタミフルの安全性と忍容性

小児において、タミフルは良好な安全性プロファイルを示し、概して優れた忍容性を示す。

- 小児において、タミフルは概して優れた忍容性を示し、有害事象の全体的な発生率はプラセボ群と同等である³²。臨床試験データの統合解析では、プラセボ群と比較してタミフル投与群において多く認められた有害事象は嘔吐と腹痛のみであった。これらの事象は通常投与開始時に発症し、合併症（嘔吐に伴う脱水の徴候なし）や治療の中止を伴わずに速やかに回復した（全患者の約1%）³²。

健常な小児において、タミフルは良好な安全性プロファイルを示し、概して優れた忍容性を示す。

- 小児を対象としたピボタル試験において、有害事象の全体的な発生率はタミフル群とプラセボ群と同等であった（49.1% vs. 52.4%）¹⁶。消化管障害、特に嘔吐（タミフル群14.3% vs. プラセボ群8.5%）と下痢（タミフル群8.8% vs. プラセボ群10.5%）が最も多く認められたが、嘔吐が原因で治療が中止された症例はまれ（患者の1%未満）であった。

小児喘息患者において、タミフルは良好な安全性プロファイルを示し、概して優れた忍容性を示す

- 小児喘息患者を対象としたタミフルの無作為化試験において、有害事象の全体的な発生率はタミフル群とプラセボ群で同等であった (48.9% vs. 51.2%)¹⁸。この試験においても、嘔吐 (タミフル群 15.9% vs. プラセボ群 11.0%) と下痢 (タミフル群 5.9% vs. プラセボ群 7.3%) が最も多く認められたが、嘔吐が原因で治療が中止された症例数はタミフル群で 2 例のみ、プラセボ群では 4 例であった。
- 統合解析では、6 歳以上の小児患者の約半数が喘息を有していたが、この患者集団においてもタミフルは高い安全性と優れた忍容性を示し、肺機能に対して有害な影響を及ぼさなかった³²。

小児において、タミフルの予防投与は良好な安全性プロファイルを示し、概して優れた忍容性を示す

- 暴露後予防を目的としたタミフルの使用に関する無作為化世帯試験において、タミフルを 1 日 2 回投与された群で 158 例中 31 例 (20%) に嘔吐が認められたが、1 日 1 回の暴露後投与群においては 99 例中 10 例 (10%) においてのみ嘔吐が認められた³⁰。嘔吐の発生率はあらゆる年齢層の小児において同等であり、忍容性の問題のために投与が中止された症例は存在しなかった。
- タミフルを予防目的で 6 週間投与された小児患者 49 例のうち、17 例 (35%) において 1 つ以上の有害事象の発生が認められた。これらの有害事象のうち、最も多く認められた事象は悪心および (または) 嘔吐 (いずれも 4%) であった³¹。2 例においては有害事象の発生に伴い試験が中止された。

小児および青少年において、タミフルは精神神経系有害事象の発症リスクを増加させない

- 米国における 2 種類の大規模医療保険データベースの解析では、16 歳以下の患者における精神神経系有害事象の発生率は、タミフル投与群と非投与群で同等であった (各群 n=26,000~31,000)³³。
- 健常な成人ボランティアにおいて、中枢神経系へのタミフルとそのカルボン酸塩の移行は極めて少なかった (標準用量投与後の血漿中濃度の約 0.03 倍)³³。
- 実験的研究において、タミフルとそのカルボン酸塩は、いずれもヒトの行動や感情に関与する受容体などの脳内受容体との間に相互作用を示さなかった³³。

参考文献

1. Glezen WP, Couch RB. Interpandemic influenza in the Houston area, 1974-76. N Engl J Med 1978;298(11):587-592
2. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, et al. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. N Engl J Med 2000;342(4):225-231
3. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. N Engl J Med 2000;342(4):232-239
4. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, et al. The impact of influenza epidemics on hospitalizations. J Infect Dis 2000;181(3):831-837

5. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, et al. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med* 2006;355(1):31-40
6. Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, et al. Burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *J Infect Dis* 2002;185(2):147-152
7. Heikkinen T, Silvennoinen H, Peltola V, et al. Burden of influenza in children in the community. *J Infect Dis* 2004;190(8):1369-1373
8. Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B virus infections in children. *Clin Infect Dis* 2003;36(3):299-305
9. Tsolia MN, Logotheti I, Papadopoulos NG, et al. Impact of influenza infection in healthy children examined as outpatients and their families. *Vaccine* 2006;24(33-34):5970-5976
10. Lahti E, Peltola V, Virkki R, et al. Influenza pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(2):160-164
11. Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF, Jr., et al. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr* 2000;137(6):856-864
12. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Pandemic (H1N1) 2009: analysis of individual case reports in EU and EEA countries. Available at: [http://www.ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Health_topics/090810_Influenza_A\(H1N1\)_Analysis_of_individual_data_EU_EEA-EFTA.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Health_topics/090810_Influenza_A(H1N1)_Analysis_of_individual_data_EU_EEA-EFTA.pdf) (accessed 11 August 2009)
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection - California, April-May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58(19):536-541
14. World Health Organization (WHO). Human infection with pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus: clinical observations in hospitalized patients, Americas, July 2009 - update. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84(30):305-308
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Neurologic complications associated with novel influenza A (H1N1) virus infection in children - Dallas, Texas, May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58(28):773-778
16. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(2):127-133
17. Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P, et al. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *J Antimicrob Chemother* 2003;51(1):123-129
18. Johnston SL, Ferrero F, Garcia ML, et al. Oral oseltamivir improves pulmonary function and reduces exacerbation frequency for influenza-infected children with asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(3):225-232
19. Peters PH, Moscona A, Schulman KL, et al. Study of the impact of oseltamivir on the risk for pneumonia and other outcomes of influenza, 2000-2005. *Medscape J Med* 2008;10(6):131
20. Barr CE, Schulman K, Iacuzio D, et al. Effect of oseltamivir on the risk of pneumonia and use of health care services in children with clinically diagnosed influenza. *Curr Med Res Opin* 2007;23(3):523-531
21. Gums JG, Pelletier EM, Blumentals WA. Oseltamivir and influenza-related complications, hospitalization and healthcare expenditure in healthy adults and children. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(2):151-161
22. Piedra PA, Schulman KL, Blumentals WA. Effects of oseltamivir on influenza-related complications in children with chronic medical conditions. *Pediatrics* 2009;124(1):170-178

23. World Health Organization (WHO). Clinical management of human infection with new influenza A (H1N1) virus: initial guidance. Available at: http://www.who.int/entity/csr/resources/publications/swineflu/clinical_managementH1N1_21_May_2009.pdf 2009; (accessed 16 July 2009)
24. Bryant, J., Hien, T. T., Troung, N. T., Chau, N. V. V., Farrar, J., and van Doorn, R. Influenza pandemic (H1N1) 2009 (27): Viet Nam, patient data update. Available at: http://www.promedmail.org/pls/otn/f?p=2400:1001:913713715041750::NO::F2400_P1001_BACK_PAGE,F2400_P1001_PUB_MAIL_ID:1000,78714 (accessed 11 August 2009)
25. Okamoto S, Kamiya I, Kishida K, et al. Experience with oseltamivir for infants younger than 1 year old in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(6):575-576
26. Tamura D, Miura T, Kikuchi Y. Oseltamivir phosphate in infants under 1 year of age with influenza infection. *Pediatr Int* 2005;47(4):484
27. Shalabi M, Abughali M, Abzug M, et al. Safety of oseltamivir vs. amantadine or rimantadine in children under 1 year of age. 45th Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America, San Diego, CA, USA, 4-7 October 2007 2007;Abstract 1225
28. Skopnik H, Siedler K, . Influenza in infants - experience with oseltamivir. 26th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Graz, Austria 2008;
29. European Medicines Agency (EMA). Tamiflu Summary of Product Characteristics 30mg hard capsule. Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/TamifluSPChighlighted.pdf> (accessed 1 September 2009)
30. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2004;189(3):440-449
31. Reisinger K, Marcadis I, Cupelli LA, et al. Oseltamivir for prevention of seasonal influenza in children. *Options for the Control of Influenza VI*, Toronto (June 17-23 2007) 2007;
32. Dutkowski R, Thakrar B, Froehlich E, et al. Safety and pharmacology of oseltamivir in clinical use. *Drug Saf* 2003;26(11):787-801
33. Toovey S, Rayner C, Prinssen E, et al. Assessment of neuropsychiatric adverse events in influenza patients treated with oseltamivir: a comprehensive review. *Drug Saf* 2008;31(12):1097-1114

これまでに製販後調査に組み入れられた、妊婦、小児、ハイリスク患者から報告された、本剤との因果関係が否定できない有害事象の一覧です。なお、調査が終了していない症例も含まれているため、今後の調査によっては内容が変更となる可能性がありますので、ご了承ください。

国内における市販後での使用経験

本剤の製造販売後調査から報告された、本剤との因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）の一覧を患者群毎にお示しいたします。なお、表中は件数および発現率（各発現件数/患者群）を示しています。

なお、調査が終了していない症例も含まれているため、今後の調査によっては内容が変更となる可能性がありますので、ご了承ください。

●妊婦（計11例）¹⁾

副作用はありませんでした。妊婦11例のうち、出産後の調査に協力が得られた10例について、出産後の母子状態は正常でした。

¹⁾:使用成績調査（成人）のうち妊婦11例が対象。

●小児（計1,111例）²⁾：

15歳未満の患者のうち13例14件の副作用が発現しました。

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
胃腸障害		-	3	3
	口内炎	-	1 (0.09%)	1 (0.09%)
	嘔吐	-	1 (0.09%)	1 (0.09%)
	下痢	-	1 (0.09%)	1 (0.09%)
感染症および寄生虫症		-	2	2
	感染	-	1 (0.09%)	1 (0.09%)
	口腔ヘルペス	-	1 (0.09%)	1 (0.09%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		-	2	2
	咳嗽	-	1 (0.09%)	1 (0.09%)
	鼻出血	-	1 (0.09%)	1 (0.09%)
精神障害		3	3	6
	幻覚	1 (0.09%)	1 (0.09%)	2 (0.18%)
	幻視	-	1 (0.09%)	1 (0.09%)
	異常行動	2 (0.18%)	1 (0.09%)	3 (0.27%)
皮膚および皮下組織障害		-	1	1
	発疹	-	1 (0.09%)	1 (0.09%)

²⁾:使用成績調査（成人）のうち小児495例、リレンザ耐性インフルエンザウイルス出現に関する特定使用成績調査（成人）のうち小児17例、小児に対するリレンザの有効性・安全性に関する特定使用成績調査420例、小児に対するリレンザ耐性インフルエンザウイルス出現に関する特定使用成績調査179例から合計例数は算出した。

*:副作用名はMedDRA（ICH国際医療用語集日本語版）ver.12.0の基本語（PT）を使用

《参考：重篤な副作用の定義》

1. 副作用による死亡
2. 死亡につながるおそれのある症状 (Life-threatening)

3. 治療のために入院又は入院期間の延長が必要となる症状
4. 障害
5. 1~4 に準じて重篤である症状
6. 後世代における先天性の疾病または異常

●その他のハイリスク患者（計 528 例）³⁾：

インフルエンザ感染症が重症化しやすいとされる因子【65 歳以上、慢性呼吸器疾患（気管支喘息、COPD を含む）、循環器系疾患（高血圧のみを除く）、糖尿病、慢性腎不全、免疫不全症】の患者において 7 例 9 件の副作用が発現しました。全て非重篤な副作用であり、重篤な副作用はありませんでした。

ハイリスク因子	副作用発現件数 (%)	副作用名 (PT) *
高齢者	4 件 (0.76%)	胸痛、低カリウム血症、嗅覚錯誤、咽喉刺激感
慢性呼吸器疾患	2 件 (0.38%)	下痢、低カリウム血症
循環器系疾患	1 件 (0.19%)	胸痛
糖尿病	2 件 (0.38%)	発疹、下痢

³⁾:使用成績調査（成人）のうちハイリスク患者 442 例、リレンザ耐性インフルエンザウイルス出現に関する特定使用成績調査（成人）のうちハイリスク患者 16 例、有効性に関する期間限定・施設限定全例調査のうちハイリスク患者 10 例、市販後臨床試験；高齢者（65 歳以上）におけるインフルエンザウイルス感染症に対する治療効果の検討（二重盲検比較試験）20 例（安全性解析対象例数）、リレンザ予防投与における有効性および安全性に関する特定使用成績調査のうちハイリスク患者 37 例（安全性解析対象例数）から合計例数は算出した。

*:副作用名は MedDRA（ICH 国際医療用語集日本語版）ver. 12.0 の基本語（PT）を使用

海外での使用経験

海外で実施した臨床試験および自発報告にて報告された、本剤との因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）の発現状況をお示しいたします。

①海外における臨床試験結果

●妊婦、小児：

海外で実施した臨床試験（51 試験、8767 例）における、妊婦（4 例）あるいは2歳から12歳の小児患者（8 試験、922 例）において重篤な副作用の報告はありませんでした。

また、その他のハイリスク患者での重篤な副作用の一覧を以下にお示しいたします。

●その他のハイリスク患者：

インフルエンザ感染症が重症化しやすいとされる因子を有する患者 2173 例【継続的な薬物療法を必要とする喘息・COPD を含む慢性呼吸器疾患*（337 例）、重度の心臓血管系疾患*（高血圧症のみに罹患している患者は除く）（167 例）、65 歳以上の高齢者（17 試験、1590 例）、免疫不全状態*（23 例）、糖尿病*（56 例）】において、3 例 6 件の重篤な副作用が発現しました。これらの重篤な副作用はすべて 65 歳以上の高齢者で発現しました。

器官別大分類	副作用名 (PT) **	重篤 (件数)
感染症および寄生虫症		2
	敗血症性ショック	1
	重複感染	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		2
	結腸癌	1
	卵巣新生物	1
生殖系および乳房障害		1
	子宮腫瘍	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1
	呼吸困難	1

*:継続的な薬物療法を必要とする喘息・COPD を含む慢性呼吸器疾患、重度の心臓血管系疾患、免疫不全状態、糖尿病の症例数および重篤な副作用は特定の 10 試験から算出したものです。

**：副作用名は MedDRA（ICH 国際医療用語集日本語版）ver. 12.0 の基本語（PT）を使用

《参考：重篤な副作用の定義》

1. 副作用による死亡
2. 死亡につながるおそれのある症状（Life-threatening）
3. 治療のために入院又は入院期間の延長が必要となる症状
4. 障害
5. 1～4 に準じて重篤である症状
6. 後世代における先天性の疾病または異常