

リン酸オセルタミビルについて

1. 「新型インフルエンザに関するQ & A」の改訂について

薬事法に基づき報告されたリン酸オセルタミビル服用後の死亡症例については、薬事・食品衛生審議会の関係部会等における専門家の評価を踏まえ、厚生労働省の見解を含め、随時、「新型インフルエンザに関するQ & A」の記載を改訂しているところである。

(改訂履歴)

平成17年11月15日 : 「新型インフルエンザに関するQ & A」公表

同年11月30日改訂 : 小児13例について公表

同年12月15日改訂 : 成人26例について公表

平成18年 1月27日改訂 : 小児1例、成人2例について追加

平成18年 7月10日改訂 : 小児1例、成人9例について追加

平成18年11月10日改訂 : 小児1例、成人1例について追加

2. 欧米の動き

平成18年11月13日 米国ロシュ社が米国において添付文書を改訂

平成18年11月17日 欧州医薬品庁がプレスリリースを発売

(参考)

リン酸オセルタミビルの服用後に死亡した16歳以下の小児症例
(平成18年1月21日～6月30日)

この事例は、リン酸オセルタミビルとの因果関係が否定的とされた。

No.	年代/性別	報告年	事象	1日用量/投与 (処方) 期間	併用薬
1	3才/男性	2006年	心肺停止	60 mg/1日間	塩酸ツロブテロール 塩酸アンブロキシソール 鎮咳配合剤 アセトアミノフェン 硫酸サルブタモール エピネフリン
インフルエンザA型と診断され、リン酸オセルタミビル60mg/日を服用(併用薬は上記のとおり)。次の日の朝、呼吸停止の状態で見られ、病院に搬送されたが死亡。					

(注) 平成18年1月20日までの死亡事例については、厚生労働省ホームページ
(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/01/s0127-9.html>) をご参照ください。

(参考)

リン酸オセルタミビルの服用後に死亡した16歳以下の小児症例
(平成18年7月1日～10月31日)

この事例は、医師の診断及び処方によらずにリン酸オセルタミビルが投与されたものであり、リン酸オセルタミビルとの因果関係は評価不能とされた。

No.	年代/性別	報告年	事象	1日用量/投与 (処方) 期間	併用薬
1	10代/男性	2006年	死亡	75 mg/1日間	アセトアミノフェン

発熱があったため、家族に処方されていたリン酸オセルタミビルを75 mg/日服用。その後、熱が下がらないことから、上記併用薬を服用。同日夕方、自宅のある高層住宅の駐車場で心肺停止状態で発見され、病院に搬送されたが死亡。

(注) 平成18年6月30日までの死亡事例については、厚生労働省ホームページ (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/01/s0127-9.html>) をご参照ください。

(参考)

リン酸オセルタミビルの服用後に死亡した17歳以上の成人症例
(平成18年1月21日～6月30日)

○ リン酸オセルタミビルとの因果関係が否定できないとされた事例

No.	年代/性別	報告年	事象	1日用量/投与 (処方) 期間	併用薬
1	80代/女性	2006年	アナフィラキシー ショック	75 mg/1日間	アセトアミノフェン 塩酸セフカペンピボキシル
慢性心不全の患者。発熱があり、インフルエンザA型と診断され、リン酸オセルタミビル75 mgを服用（併用薬は上記のとおり）。本剤服用直後にアナフィラキシーショックを発現し、約1時間後、病院に搬送されたが、死亡。リン酸オセルタミビル、アセトアミノフェン、塩酸セフカペンピボキシルの関与は否定できない。					
2	70代/男性	2006年	肝障害 腎障害 播種性血管内凝固 多臓器不全	150mg/2日間	ベシル酸アムロジピン 硝酸イソソルビド シロスタゾール エパルレスタット トリアゾラム
狭心症、高血圧、緑内障、糖尿病、慢性気管支炎及び心房細動の患者。発熱があり、インフルエンザA型と診断され、リン酸オセルタミビル150mg/日を服用開始（併用薬は上記のとおり）。服用2日目、呼吸困難のため、入院。食欲低下、下痢、腹水を認め、肝機能が悪化。さらに腎機能も悪化し、播種性血管内凝固による多臓器不全と考えられ、輸血等が開始された。腹膜透析を施行するが、入院5日目、呼吸停止、死亡。なお、本剤のリンパ球刺激試験（DLST）の結果は陽性であった。					

○ リン酸オセルタミビルとの因果関係が否定的とされた事例

No.	年代/性別	報告年	事象	1日用量/投与 (処方) 期間	併用薬
1	30代/女性	2006年	死亡	75mg/1日間	非ピリン系感冒剤 セフジニル
急性気管支炎、慢性膵炎、アルコール性膵炎、慢性肝炎、アルコール性肝炎、光線過敏性反応、クッシング症候群、副腎新生物の既往歴あり。発熱、感冒症状があり、インフルエンザと診断され、アルコール飲酒後にリン酸オセルタミビル75mgを1回のみ服用（併用薬は上記のとおり）。その次の日の朝、布団の上でうつぶせになって死亡していた。検死の結果、死体背部、腹部に点状出血斑（紫斑）があり、病死とされた。					
2	40代/男性	2006年	死亡	75mg 又は 150mg/2日間 (処方)	非ピリン系感冒剤 イブプロフェン レバミピド 乳酸リンゲル液(ブドウ糖加) 維持液
痔瘻及びアレルギーの既往歴あり。睡眠時無呼吸症候群で治療中。インフルエンザウイルス検査結果は陰性であったが、発熱、関節痛、倦怠感及び寒気の症状があり、インフルエンザと診断され、リン酸オセルタミビル75mgを服用（併用薬は上記のとおり）。高熱と脱水状態のため入院を勧められたが、入院せず帰宅。次の日の服用については不明。早朝、下痢等を発現。救急で搬送されたが、その日の夕方、呼吸停止し、死亡。剖検の結果、胃・大腸の出血等を確認。					

3	80代/女性	2006年	白血球減少症 無顆粒球症	75mg 又は 150mg/4日間	ロサルタンカリウム フロセミド 塩酸ベプリジル インドメタシン ロキソプロフェンナトリウム ゾピクロン セファゾリンナトリウム リン酸クリンダマイシン メロペネム三水和物 ワルファリンカリウム ポリスチレンスルホン酸カルシウム
心房細動、硬膜下血腫、大腿骨頸部骨折の既往歴あり。顔面皮膚悪性腫瘍、高血圧、不整脈で治療中。発熱、咳、感冒症状があり、インフルエンザA型と診断され、リン酸オセルタミビル150mg/日を服用開始（併用薬は上記のとおり）。服用前より白血球減少が発現。服用開始から2日後、白血球減少症に加えて無顆粒球症が発現し、人工呼吸管理となり、血圧維持困難となった。服用開始から4日後、重症肺炎、敗血症で死亡。					
4	50代/男性	2006年	自殺既遂	75 mg/1日間	アセトアミノフェン アミノ酸・糖・電解質
結核の既往歴あり。肺結核後遺症に伴う慢性呼吸不全に感冒を合併し、入院。入院6日後、院内でインフルエンザに感染し、インフルエンザA型と診断され、リン酸オセルタミビル75 mgを服用（併用薬は上記のとおり）。次の日の朝、自病室前のベランダから飛び降り、死亡。自室のノートに遺書有り。					
5	30代/女性	2006年	急性心不全	150 mg/1日間	パンテチン リスベリドン マレイン酸レボメプロマジン 酸化マグネシウム オランザピン カルバマゼピン 塩酸ビペリデン アセトアミノフェン
統合失調症、肥満、卵巣のう腫で治療中。体重100kg以上。発熱、倦怠感があり、インフルエンザA型と診断され、リン酸オセルタミビル150 mg/日を服用（併用薬は上記のとおり）。その日の深夜にアセトアミノフェンを服用。次の日の朝、心肺停止で死亡。					
6	80代/女性	2006年	汎血球減少	150mg/5日間	桂麻各半湯 バルサルタン
心臓ペースメーカーが植え込まれた、本態性高血圧症の患者。発熱及び倦怠感があり、インフルエンザA型と診断され、リン酸オセルタミビル150mg/日を服用開始（併用薬は上記のとおり）。その後、インフルエンザは軽快・回復するが、再度38℃以上の発熱が認められ、汎血球減少が発現し、入院。その3ヶ月半後、死亡。					
7	40代/男性	2006年	死亡	75mg 又は 150mg/3日間	非ピリン系感冒剤 アスピリン ヒベンズ酸チペピジン リン酸ジメモルファン プラノプロフェン 塩酸セトラキサート
期外収縮及び心房細動の患者。発熱、咳、鼻症状、関節痛及び倦怠感があり、インフルエンザの疑いで、リン酸オセルタミビルを服用開始（併用薬は上記のとおり）。服用3日目の夜、家人に気づかれぬまま車で外出。自宅より30km離れた海の岸壁で車が発見され、人が海に落ちた形跡あり。約2ヶ月後、海中より死亡した本人が発見された。					

（注）平成18年1月20日までの死亡事例については、厚生労働省ホームページ（<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/01/s0127-9.html>）をご参照ください。

(参考)

リン酸オセルタミビルの服用後に死亡した17歳以上の成人症例
(平成18年7月1日～10月31日)

この事例は、リン酸オセルタミビルとの因果関係が否定できないとされた。

No.	年代/性別	報告年	事象	1日用量/投与 (処方) 期間	併用薬
1	50代/男性	2006年	劇症肝炎	150 mg/5日間	アセトアミノフェン ベシル酸アムロジピン オルメサルタンメドキシミル アトルバスタチンカルシウム グリメピリド ファモチジン
発熱、悪寒、関節痛があり、リン酸オセルタミビル150 mg/日を服用開始（併用薬は上記のとおり）。服用開始から4日後、インフルエンザ軽快・回復し、その翌日の朝に服用終了。服用終了2日後、全身倦怠感が認められ、服用終了8日後、急性肝炎と診断され、入院。入院後、劇症肝炎と診断され、人工透析を開始したが、呼吸状態が悪化して人工呼吸器管理となり、入院から20日後死亡。					

(注) 平成18年6月30日までの死亡事例については、厚生労働省ホームページ (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/01/s0127-9.html>) をご参照ください。

平成18年11月10日(金)
医薬食品局安全対策課
課長 伏見 環 (内線2747)
課長補佐 丈達 泰史(内線2748)

「新型インフルエンザに関するQ&A」の一部改訂について

「新型インフルエンザに関するQ&A」中の「IV. リン酸オセルタミビル
(商品名：タミフル) について」を一部改訂しましたので、お知らせします。

(別添)

新型インフルエンザに関するQ&A (平成18年11月10日改訂) より
該当部分を抜粋

新型インフルエンザに関するQ & A (抜粋)

平成17年11月15日

(同年11月30日改訂)

(同年12月15日改訂)

(平成18年1月27日改訂)

(同年7月10日改訂)

(同年11月1日改訂)

(同年11月10日改訂)

IV-6 タミフルを服用した後の異常行動等による小児の死亡例が報道されていますが、厚生労働省としては、タミフルの安全性についてどのように考えているのですか。

Answer

タミフルを服用した16歳以下の異常行動によるものを含む小児16例(治験時1例を含む。平成18年10月31日現在。)の死亡が報告されています。

小児の死亡事例とタミフルとの関係については、平成17年11月18日に米国食品医薬品局(FDA)が評価を依頼した小児諮問委員会においても、「現時点で得られている事実からは、因果関係を示す証拠はないと考えられる」と評価されています。

また、日本小児科学会も、「現時点でタミフルとこれらの死亡についての因果関係が明らかなものはなかった。」との見解を平成17年11月30日に公表しています。

厚生労働省としては、平成18年1月27日に薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会を開催し、また、その後も、専門家の意見を随時間いたところ、タミフルと死亡との関係については否定的であることなどから、現段階でタミフルの安全性に重大な懸念があるとは考えていません。

医師の指示に従って適切に服用するとともに、副作用の症状があらわれたときは、医師、薬剤師に相談して下さい。

なお、平成17年度厚生労働科学研究「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」の報告書*によると、約2,800名の小児等を対象に、異常言動の発現について、タミフル未使用群とタミフル使用群を比較したところ、統計学的に有意な差は見られなかったと報告されています。

※ 医薬品・医療機器等安全性情報No. 229

(<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/10/h1026-1.html>) の参考資料を御参照下さい。

IV-7 タミフルを服用した後の成人の死亡例も報告されているようですが、厚生労働省としては、タミフルの安全性についてどのように考えているのですか。

Answer

タミフルを服用した成人（17歳以上）の死亡が報告されていますが、平成18年1月27日に薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会を開催し、また、その後も、専門家の意見を随時間いたところ、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）※¹、腎障害、肝障害及びアナフィラキシーショックによる死亡5例については因果関係を否定できないものの、それ以外の33例（平成18年10月31日現在）についてはタミフルと死亡との因果関係は否定的であるとされています※²。

タミフルの服用に伴う中毒性表皮壊死症、肝障害及びアナフィラキシーショックについては平成14年10月に、腎障害については平成15年7月に、添付文書の使用上の注意に記載し、ごくまれにあらわれる旨注意を喚起しているところです。

したがって、厚生労働省としては、現段階でタミフルの安全性に重大な懸念があるとは考えていません。

医師の指示に従って適切に服用するとともに、副作用の症状があらわれたときは、医師、薬剤師に相談して下さい。

※1 中毒性表皮壊死症は、一般用医薬品を含めた多くの医薬品においてごくまれにあらわれる副作用として報告されています。医薬品・医療機器等安全性情報 No. 218 (<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2005/10/h1027-1.html>) の「2. 医薬品による重篤な皮膚障害について」を御参照下さい。

※2 タミフル発売（平成13年2月）後に厚生労働省に報告された事例については上記のとおりですが、これとは別に、タミフルの製造販売業者は、そもそもタミフルとの因果関係がないものとして死亡16例を把握していると聞いています（平成18年10月31日現在）。

（参考：タミフルの有用性について）

（1）医薬品は、人体にとって本来異物であり、何らかの副作用が生ずることは避け難いものです。このため、治療上の効能・効果と副作用の両者を考慮した上で、医薬品の有用性が評価されるものです。

（2）タミフルについては、

- WHOや欧米においても、インフルエンザに有効な医薬品は実質的にタミフルしかなく、新型インフルエンザ対策の重要な柱として位置付けられており、
- タミフルとの因果関係を否定できない死亡例が上記のとおり報告されていますが、ごく限られたものです。

（3）したがって、タミフルは医薬品として高い有用性が認められるものであり、通常のインフルエンザ及び新型インフルエンザ対策の上で、必須の医薬品と考えられています。

米国におけるリン酸オセルタミビルの添付文書の改訂について

「使用上の注意」の項目に「精神神経症状」を新たに設置して、次の文章を記載

(平成18年11月13日)

Neuropsychiatric Events

There have been postmarketing reports (mostly from Japan) of self-injury and delirium with the use of TAMIFLU in patients with influenza. The reports were primarily among pediatric patients. The relative contribution of the drug to these events is not known. Patients with influenza should be closely monitored for signs of abnormal behavior throughout the treatment period.

(仮訳)

精神神経症状

インフルエンザ患者においてタミフル服用後に発現した自傷行為や譫妄について、市販後の報告（多くは日本）がなされています。報告は主に小児患者のものです。タミフルのこれら事象に対する相対的な寄与は不明です。インフルエンザ患者は、治療期間中は、異常行動の兆候について厳重に観察されなければなりません。



November 13, 2006

IMPORTANT PRESCRIBING INFORMATION

Dear Healthcare Professional:

Roche Laboratories Inc. would like to advise you of a recent update to the TAMIFLU® (oseltamivir phosphate) package insert. The revision to the product label is a result of information about adverse events reported during postmarketing clinical use of TAMIFLU.

The revised PRECAUTIONS section of the TAMIFLU Capsules and Oral Suspension package insert now includes the following information and guidance under a new Neuropsychiatric Events subheading:

Neuropsychiatric Events

There have been postmarketing reports (mostly from Japan) of self-injury and delirium with the use of TAMIFLU in patients with influenza. The reports were primarily among pediatric patients. The relative contribution of the drug to these events is not known. Patients with influenza should be closely monitored for signs of abnormal behavior throughout the treatment period.

In addition, the following statement has been added to the TAMIFLU Patient Information, in the ***What are the possible side effects of TAMIFLU?*** section:

People with the flu, particularly children, may be at an increased risk of self-injury and confusion shortly after taking TAMIFLU and should be closely monitored for signs of unusual behavior.

A healthcare professional should be contacted immediately if the patient taking TAMIFLU shows any signs of unusual behavior.

TAMIFLU is indicated for the treatment of uncomplicated acute illness due to influenza infection in patients 1 year and older who have been symptomatic for no more than 2 days. TAMIFLU is indicated for the prophylaxis of influenza in patients 1 year and older. TAMIFLU is not a substitute for early vaccination on an annual basis as recommended by the Centers for Disease Control's Immunization Practices Advisory Committee. Please see page 2 of this letter for other important TAMIFLU safety information.

We encourage you to become familiar with these label revisions. If you have any questions or require additional information concerning TAMIFLU, please contact the Roche Pharmaceuticals Service Center at 1-800-526-6367. An updated package insert is enclosed for your information. In addition, healthcare professionals can access the revised TAMIFLU complete product information at <http://www.rocheusa.com/products/tamiflu/pi.pdf>.

Roche Laboratories will continue to monitor the safety of TAMIFLU through established reporting mechanisms and notify regulatory authorities of any serious adverse events for evaluation. We will continue to provide you with the most current product information for TAMIFLU moving forward. You can assist us in monitoring the safety of TAMIFLU by reporting adverse reactions to us at 1-800-526-6367, by FAX at 1-800-532-3931, or to FDA at www.fda.gov/medwatch, or by mail to MedWatch, HF-2, Food and Drug Administration, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20851.

Safety Information

There is no evidence for efficacy against any illness caused by agents other than influenza types A and B.

Treatment efficacy in subjects with chronic cardiac and/or respiratory disease has not been established. No difference in the incidence of complications was observed between the treatment and placebo groups in this population.

No information is available regarding treatment of influenza in patients at imminent risk of requiring hospitalization.

Efficacy of Tamiflu has not been established in immunocompromised patients.

Safety and efficacy of repeated treatment of prophylaxis courses have not been studied.

There have been postmarketing reports (mostly from Japan) of self-injury and delirium with the use of TAMIFLU in patients with influenza. The reports were primarily among pediatric patients. The relative contribution of the drug to these events is not known. Patients with influenza should be closely monitored for signs of abnormal behavior throughout the treatment period.

In postmarketing experience, rare cases of anaphylaxis and serious skin reactions, including toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme, have been reported with TAMIFLU.

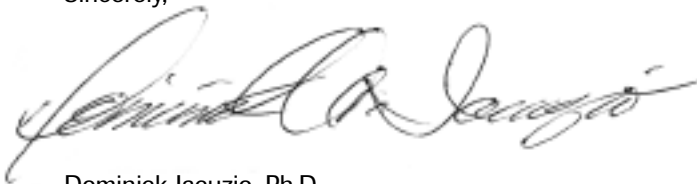
In treatment studies in adult patients, the most frequently reported adverse events (incidence $\geq 1\%$) were nausea and vomiting. Other events reported numerically more frequently in patients taking TAMIFLU compared with placebo were bronchitis, insomnia and vertigo. In treatment studies in patients 1 to 12 years old, the most frequently reported adverse event (incidence $\geq 1\%$) was vomiting (15%). Other events reported more frequently in patients taking TAMIFLU compared with placebo included abdominal pain (5% vs 4%), epistaxis (3% vs 3%), ear disorder (2% vs 1%) and conjunctivitis (1% vs $\leq 1\%$).

In prophylaxis studies in adult patients, adverse events were similar to those seen in the treatment studies. Events reported more frequently in patients taking TAMIFLU compared with placebo (incidence $\geq 1\%$) were nausea (7% vs 3%), vomiting (2% vs 1%), diarrhea (3% vs 2%), abdominal pain (2% vs 1%), dizziness (1% vs 1%), headache (18% vs 18%) and insomnia (1% vs 1%). In household prophylaxis trial that included patients 1 to 12 years old, adverse events were consistent with those observed in pediatric treatment studies, with GI events being the most frequently observed.

The concurrent use of TAMIFLU with live attenuated influenza vaccine (LAIV) intranasal has not been evaluated. However, because of the potential for interference between these products, LAIV should not be administered within 2 weeks before or 48 hours after administration of TAMIFLU, unless medically indicated. The concern about possible interference arises from the potential for antiviral drugs to inhibit replication of live vaccine virus. Trivalent inactivated influenza vaccine can be administered at any time relative to use of TAMIFLU.

Vaccination is considered the first line of defense against influenza.

Sincerely,



Dominick Iacuzio, Ph.D.

Medical Director, Roche Laboratories Inc.

Enclosures:

- Complete Product Information for TAMIFLU® (oseltamivir phosphate) Capsules and for Oral Suspension.
- TAMIFLU® (oseltamivir phosphate) Patient Information

(仮訳)

ロンドン、11月17日

Doc. Ref. : EMEA/460883/2006

プレスリリース

薬事審査委員会 (CHMP) からの会合ハイライト (抜粋)

2006年11月13日～16日

タミフルに関する更新情報

最近のメディアの関心を踏まえて、薬事審査委員会 (CHMP) は、タミフル服用中の精神神経障害に関する新規の安全性シグナルはなく、よって現行のEUにおける医師への処方情報を変更する必要はないという2005年12月15日の見解を再確認した。

当局は、タミフルの承認以降、タミフルの使用に関連する精神神経障害の兆候に注目してきたが、タミフルの使用とこれらの兆候に因果関係は確認されなかった。当局はロシュ社に、2003年2月の欧州におけるタミフルの上市以降のそのような行動に関する全ての報告を厳重に追跡するよう要求していたところである。

ロシュ社が供給するタミフルは、2002年6月にEUで承認され、現在の適応は、成人および1歳以上の小児におけるインフルエンザの予防及び治療とされている。

以上



London, 17 November 2006
Doc. Ref. EMEA/460883/2006

PRESS RELEASE

Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use, 13-16 November 2006

Initial marketing authorisation applications

The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) gave positive opinions on initial marketing authorisation applications, including one opinion for a medicinal product that is intended for the treatment of patients suffering from rare diseases:

- **Exforge, Dafiro, Copalia and Imprida** (amlodipin besylate/valsartan), from Novartis Europharm Ltd, are intended for the treatment of essential hypertension. EMEA review time for Exforge was 173 days and 80 days for Dafiro, Copalia and Imprida.
- **Inovelon** (rufinamide), from Eisai Ltd, is intended for the treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome, one of the most severe forms of childhood epilepsy. EMEA review time was 208 days. Inovelon is the **34th orphan medicinal product** to receive a positive CHMP opinion.
- **Lucentis** (ranibizumab), from Novartis Europharm Ltd, for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD), which causes damage to the retina by abnormal blood vessels growing and leaking into the eye. EMEA review time was 195 days.

The Committee adopted a negative opinion for **Mycograb** (efungumab), from NeuTec Pharma Plc. Mycograb, an orphan medicinal product, was intended to be used for the treatment of invasive candidiasis, in combination with amphotericin B (including lipid-associated formulations). EMEA review time was 207 days.

A separate question and answer document explaining the grounds for the negative opinion can be found [here](#).

Extensions of indication

The Committee gave positive opinions for applications for extensions of indication, adding new treatment options for the following previously approved medicines:

- **Keppra** (levetiracetam), from UCB S.A., to include the treatment of primary generalised tonic-clonic seizures as adjunctive therapy in adults and adolescents from 12 years of age with idiopathic generalised epilepsy. Keppra was first granted a marketing authorisation in the European Union on 29 September 2000 and is currently indicated to treat partial onset seizures and myoclonic seizures in patients with epilepsy.
- **Neupro** (rotigotine), from Schwarz BioSciences GmbH, to include the treatment of the signs and symptoms of advanced-stage idiopathic Parkinson's disease in combination with levodopa. Neupro was first granted a marketing authorisation in the European Union on 15 February 2006 and is currently indicated to treat signs and symptoms of early stage idiopathic Parkinson's disease.

'Informed consent' applications

The Agency adopted positive opinions for a number of medicinal products for which 'informed consent' applications were submitted. This type of application requires that reference is made to an authorised medicinal product and that the marketing authorisation holder of this reference product has given consent to the use of the dossier in the application procedure.

- **Insulin Human Winthrop** (insulin human), from Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, is recommended for the treatment of diabetes mellitus where treatment with insulin is required. The

reference product for this application is Insuman, also from Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. EMEA review time was 110 days.

- **Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS** (irbesartan/hydrochloride), from Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, is intended for the treatment of essential hypertension in patients whose blood pressure is not adequately controlled on Irbesartan or Hydrochlorothiazide alone. The reference product for this application is Karvezide, also from Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. EMEA review time was 50 days.
- **Irbesartan Hydrochlorothiazide Winthrop** (irbesartan/hydrochloride), from Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC, is recommended for the treatment of essential hypertension in patients whose blood pressure is not adequately controlled on Irbesartan or Hydrochlorothiazide alone. The reference product for this application is CoAprovel, also from Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC. EMEA review time was 50 days.
- **Irbesartan BMS** (irbesartan), from Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, is recommended for treatment of essential hypertension and treatment of renal disease in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus as part of an anti-hypertensive regimen. The reference product for this application is Karvea, also from Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. EMEA review time was 50 days.
- **Irbesartan Winthrop** (irbesartan), from Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC, is recommended for the treatment of essential hypertension and treatment of renal disease in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus as part of an anti-hypertensive regimen. The reference product for this application is Aprovel, also from Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC. EMEA review time was 50 days.

New contraindications

The Committee recommended to add a contraindication for **Ketek and Levviax** (telithromycin), from Aventis Pharma S.A., saying that Ketek or Levviax must not be used in patients with previous history of hepatitis and/or jaundice associated with the use of telithromycin. Ketek and Levviax were first granted marketing authorisation on 9 July 2001 and are currently authorised for a number of respiratory-tract infections.

Summaries of opinions, including more detailed information on the new indications or contraindications for all products mentioned above are available and can be found [here](#).

Referral procedures concluded

The Committee concluded two referral procedures, one for **Ciprofloxacin Nycomed** 2mg/ml solution for infusion (ciprofloxacin), from Nycomed Danmark APS, and one for **Ciprofloxacin Kabi** (ciprofloxacin hydrogen sulphate), from Fresenius Kabi Nederland B.V. The Committee recommended the harmonisation of the dosing recommendation for the treatment of complicated urinary tract infections, and of the maximum daily dose for adults in approved indications, across the European Union. The procedures were initiated under Article 29 of Directive 2001/83/EC as amended because of disagreement in the context of the mutual recognition procedure.

Re-examination application withdrawn

The Committee was informed by Les Laboratoires Servier of their decision to withdraw the application for re-examination of the negative opinion for **Valdoxan** and **Thymanax** (agomelatine), adopted by the Committee on 27 July 2006.

A question and answer document explaining the grounds for the negative opinion and the next steps in the procedure can be found [here](#).

Update on Tamiflu

Following recent media interest, the CHMP reaffirmed its position of [15 December 2005](#) that there is no new safety signal relating to psychiatric disorders while taking Tamiflu and therefore no need to change the current prescribing advice to doctors in the EU.

The Agency has been aware of incidents of psychiatric disorders associated with the use of Tamiflu since its approval. No causal relationship has been identified between use of Tamiflu and these incidents. The Agency has required Roche to follow closely all reports of such behaviour since the launch of Tamiflu in Europe in February 2003.

Tamiflu, from Roche, was approved in the European Union in June 2002 and is currently indicated for prevention and treatment of influenza in adults and children aged one year or above.

A more detailed CHMP meeting report will be published shortly.

--ENDS--

Media enquiries only to:

Martin Harvey Allchurch or Monika Benstetter

Tel. (44-20) 74 18 84 27, E-mail: press@emea.europa.eu



規制区分：指定医薬品
処方せん医薬品^{注1)}
貯法：室温保存
使用期限：5年
(外箱に表示の使用
期限内に使用するこ
と)

抗インフルエンザウイルス剤
タミフル[®]カプセル75
TAMIFLU[®]
リン酸オセルタミビルカプセル

承認番号	21200AMY00238
薬価収載	2001年2月(治療) (健保等一部限定適用)
販売開始	2001年2月
効能追加	2004年7月



Roche ロシュグループ

【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療法であり、本剤の予防使用はワクチン療法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】

販 売 名	タミフルカプセル75	
成 分 (1カプセル中)	有効成分・含有量	リン酸オセルタミビル98.5mg (オセルタミビルとして75mg)
	添加物	内容物：部分アルファー化デンプン、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、タルク、フマル酸ステアリルナトリウム カプセル：ゼラチン、黒酸化鉄、酸化チタン、三酸化鉄、黄色三酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム
色	キャップ	淡黄色
	ボディ	明るい灰色
剤 形	硬カプセル(2号)	
外 形		
長 径	約17.8mm	
平均重量	約230mg	

【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、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。
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)。

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

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

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75mgを1日1回、7～10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	成人及び13歳以上の小児
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

＜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) 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（【薬物動態】の項参照）。
- (2) 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. 副作用

カプセル剤の承認時までの調査 309 例において、副作用は、85 例（27.5％）に認められた。主な副作用は、腹痛 21 件（6.8％）、下痢 17 件（5.5％）、嘔気 12 件（3.9％）等であった。（承認時）ドライシロップ剤（1～12 歳の幼小児）の承認時までの調査 70 例において、副作用は 35 例（50.0％）に認められた。主な副作用は、嘔吐 17 件（24.3％）、下痢 14 件（20.0％）等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状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（頻度不明）：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) 肝炎、肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、Al-Pの著しい上昇等を伴う肝炎、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）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）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) 急性腎不全（頻度不明）：急性腎不全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（頻度不明）：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（頻度不明）：精神・神経症状（意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、観察を十分に行い、症状に応じて適切な処置を行うこと。
- 8) 出血性大腸炎（頻度不明）：出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。

カプセル剤

	頻度不明 ^{注2)}	0.5%以上
皮膚	発疹、蕁麻疹、紅斑（多形紅斑を含む）、痒痒感、皮下出血	
消化器	口唇炎・口内炎（潰瘍性を含む）、血便、メレナ、吐血、消化性潰瘍	腹痛（6.8％）、下痢（5.5％）、嘔気（3.9％）、嘔吐、腹部膨満、便異常、口内不快感、食欲不振
精神神経系	興奮、振戦、しびれ、嗜眠	頭痛、傾眠、不眠症、めまい
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		AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、Al-Pの上昇
腎臓	血尿	蛋白尿陽性
血液		好酸球増加
呼吸器	気管支炎、咳嗽	
眼	眼の異常（視野障害、霧視、複視、眼痛等）	
その他	疲労、発熱、低体温、浮腫	血中ブドウ糖増加、背部痛、胸痛

ドライシロップ剤

	頻度不明 ^{注2)}	5%以上	5%未満
皮膚	蕁麻疹、紅斑（多形紅斑を含む）、痒痒感、皮下出血		
消化器	口唇炎・口内炎（潰瘍性を含む）、血便、メレナ、吐血、消化性潰瘍	嘔吐（24.3％）、下痢（20.0％）	軟便、腹痛、嘔気
精神神経系	嗜眠		
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）上昇	AST（GOT）上昇
眼	眼の異常（視野障害、霧視、複視、眼痛等）、結膜炎		
その他	耳の障害（灼熱感、耳痛等）、発熱、低体温、浮腫		鼻出血

注2) 国内外の臨床試験又は自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。

* * 4. 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＞、【薬物動態】の項参照）。

5. 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にのみ投与すること。[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。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

6. 小児等への投与

- (1) 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)。
- (2) 国外で実施されたドライシロップ剤による第Ⅲ相治療試験において、体重8.1kg未満の幼児に対する使用経験はない。

7. 過量投与

現時点では、過量投与による有害事象が発生したとの報告はないが、国外での健康成人を対象としたカプセル剤による第Ⅰ相臨床試験において、1回200mg以上の投与により嘔気、嘔吐、めまい(浮動性眩暈)が報告されている。

8. 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。]

9. その他の注意

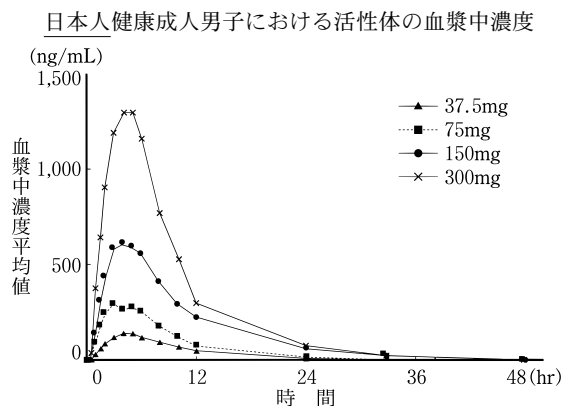
- (1) 国内で実施されたカプセル剤による第Ⅲ相予防試験において、糖尿病が増悪したとの報告が1例ある。また、国外で実施されたカプセル剤による第Ⅲ相予防試験では、糖代謝障害を有する被験者で糖尿病悪化又は高血糖が7例にみられた。非臨床試験においては、臨床用量の100倍までの用量において糖代謝阻害は認められていない。
- (2) 国外で実施されたカプセル剤による慢性心疾患患者及び慢性呼吸器疾患患者を対象とした第Ⅲ相治療試験において、インフルエンザ罹病期間に対する有効性ではプラセボに対し有意な差はみられていない。しかし、本剤投与によりウイルス放出期間を有意に短縮し、その結果、発熱、筋肉痛/関節痛又は悪寒/発汗の回復期間が有意に短縮した。
- (3) 国外で実施されたドライシロップ剤による慢性喘息合併小児を対象とした第Ⅲ相治療試験において、有効性を検証するには至っていない。一方、安全性において特に大きな問題はみられていない。
- (4) 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に比較して、約50時間(23%)短縮した。
- (5) 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。
- (6) 国内外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。
- (7) 幼若ラットの単回経口投与毒性試験において、7日齢ラットでは1000mg/kgで3/14例、700mg/kgで2/14例の死亡例があったが、14日齢のラットではいずれの用量においても死亡例はみられなかった。
- (8) 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、7日齢、14日齢、24日齢、42日齢ラットに1000mg/kg投与し、7日齢で7/56例、14日齢で1/28例の死亡例がみられたが、24日齢、42日齢のラットではいずれも死亡例はみられなかった。オセルタミビル(OTV)の脳での暴露量は、42日齢のラットと比較して7日齢では1500倍、14日齢では650倍と高かったが、24日齢では2倍程度であった。

【薬物動態】

1. 血中濃度

* * <日本人健康成人における成績>¹⁾

健康成人男子28例にオセルタミビルとして37.5、75、150及び300mgを単回経口投与*(絶食時)したときの本剤の活性体の平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであり、AUC_{0-∞}及びC_{max}は用量比例的に増加することが示された。



活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
37.5	1,652±203	150±35	4.3±0.8	7.0±2.4
75	3,152±702	360±85	4.1±1.2	6.4±3.7
150	7,235±515	662±165	4.3±1.1	6.6±1.5
300	12,918±1,564	1,377±153	4.3±1.0	5.1±0.4

mean±SD

* * <日本人高齢者(80歳以上)における成績>

年齢80歳以上の高齢者5例にオセルタミビルとして75mgを単回経口投与(絶食時)したときの本剤の活性体の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

日本人高齢者(80歳以上)の活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
75	6,063±604	439±29	5.0±0.0	7.0±0.6

mean±SD

<日本人と外国人における比較成績>²⁾

日本人及び白人各14例の健康成人男子を対象とし、オセルタミビルとして75mg1日2回及び150mg1日2回を7日間反復投与*(食後投与)したときの活性体の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度トラフ値は以下のとおりであった。日本人及び白人のいずれの用量においても投与開始7日目のAUC₀₋₁₂及びC_{max}は同様であり、人種間における差は認められなかった。また、トラフ濃度の推移から活性体は投与開始後3日以内に定常状態に到達し、蓄積性は認められなかった。

投与開始7日目における活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
75 (日本人)	2,276±527	297±90.9	4.3±1.4	8.8±3.6
75 (白人)	2,270±387	244±29.2	4.6±0.9	9.7±1.2
150 (日本人)	4,891±963	599±96.6	4.4±0.9	7.9±1.8
150 (白人)	4,904±477	598±70.0	4.5±0.8	9.0±3.7

mean±SD

活性体の血漿中濃度トラフ値

投与日	血漿中活性体濃度 (ng/mL)			
	75 mg 日本人	75 mg 白人	150 mg 日本人	150 mg 白人
3	162±44.5	158±39.4	301±116	289±87.8
5	163±50.9	153±49.5	325±107	360±73.8
6	168±58.6	185±30.1	344±85.5	324±82.5
7	163±27.2	144±35.7	326±84.7	287±56.7

mean±SD

2. 腎機能障害者における薬物動態³⁾

<外国人における成績>

クレアチンクリアランス (Ccr) 値により規定された腎機能障害者を含む 20 例を対象とし、オセルタミビルとして 100 mg 1 日 2 回を 6 日間反復投与*した時の活性体薬物動態は、以下の表のとおり腎機能に依存した。高度な腎機能障害者においては投与量の調整が必要であると考えられた。

投与開始 6 日目における活性体の薬物動態パラメータ

Ccr値 (mL/分)	AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	Cl _{R0-12} (L/hr)
Ccr≤30	43,086±18,068	4,052±1,519	1.54±0.55
30<Ccr≤60	15,010± 4,158	1,514± 392	4.19±0.67
60<Ccr≤90	9,931± 1,636	1,058± 183	7.25±1.15
Ccr>90	4,187± 630	494± 80	17.50±2.78

mean±SD

3. 薬物相互作用⁴⁾

<外国人における成績>

オセルタミビルは尿酸排泄促進薬のプロベネシドとの併用により腎クリアランスの低下、AUC_{0-∞}及びC_{max}の約 2 倍の増加が認められた。このことはアニオン型輸送過程を経て腎尿細管分泌されるオセルタミビルは同経路で排泄される薬剤との併用により競合的相互作用を生ずる可能性を示唆している。しかし、この競合による薬物動態の変化の割合は、投与量の調整が必要であるほど臨床的に重要ではない。

なお、インフルエンザウイルス感染症に伴う症状緩和のために併用される可能性がある薬物 (抗ヒスタミン薬、マクロライド系抗生物質、NSAIDs等) 及び心電図に影響を与える可能性のある薬剤 (抗不整脈薬等) の多くの薬物との相互作用は検討されていない。

4. 蛋白結合率⁵⁾

オセルタミビル及びその活性体のヒト、ラット、ウサギ及びイヌ血漿蛋白との結合率は、オセルタミビルでは全ての種類において 50 % 以下の結合であったが、活性体ではいずれの種類においても平均で 3 % 以下の弱いものであった。(in vitro試験)

5. 代謝・排泄⁶⁻⁸⁾

<外国人における成績>^{6,7)}

本剤はヒトにおいて経口投与後速やかに主として肝臓で活性体に加水分解される。健康成人男子に対し本剤を (オセルタミビルとして 37.5 ~ 300 mg) 単回経口投与*したとき、未変化体及び活性体あわせて投与 48 時間後までに 70 ~ 80 % が尿中に排泄された。

また、オセルタミビルはヒト肝ミクロゾームを用いた代謝試験により、P450 による代謝は認められず、P450 を介した薬物相互作用の検討により各種P450 基質の代謝に対してほとんど影響を与えなかった。

※治療投与：成人及び体重 37.5 kg 以上の小児に対して承認された用法・用量は、1 回 75 mg を 1 日 2 回、5 日間投与である。

予防投与：成人及び 13 歳以上の小児に対して承認された用法・用量は、1 回 75 mg を 1 日 1 回、7 ~ 10 日間投与である。

(参考) 動物実験の結果⁸⁾

1. 分布

雌雄ラットに [¹⁴C]-オセルタミビル 20 mg/kg を単回経口投与した際、放射能は各組織に速やかに分布し、雌雄で類似していた。消化管を除くと肝臓、腎臓で高濃度を示し、標的組織の 1 つと考えられている肺では血漿の約 2 倍であったが、中枢神経系への移行は少なかった。雌において胎児への移行が認められ、移行放射能は母体側血漿の約 1/2 であった。放射能は投与 48 時間後までに各組織からほぼ完全に消失した。

2. 乳汁中移行

授乳ラットに [¹⁴C]-オセルタミビル 10 mg/kg を単回経口投与した際、放射能は乳汁中に移行し、投与 1 時間後で最高濃度に達した。その後、血漿中とほぼ同様な推移で消失したが、乳汁中/血漿中濃度比は常に乳汁中において高かった。

【臨床成績】

1. 治療試験成績^{9,10)}

<日本人における成績>⁹⁾

国内において実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験 (JV15823) の 5 日間投与におけるインフルエンザ罹病期間 (全ての症状が改善するまでの時間) に対する有効性を以下に示す。

インフルエンザ感染症患者を対象とした二重盲検比較試験において、リン酸オセルタミビルにより、罹病期間の短縮の他、重症度の低下、ウイルス力価の減少、体温の回復期間の短縮が認められた。

インフルエンザ罹病期間 (時間)

薬剤	投与期間	症例数 ^{#1)}	インフルエンザ罹病期間中央値 (95 %信頼区間)
リン酸オセルタミビル	5 日間	122 例	70.0 時間 ^{#2)} (53.8-85.9)
プラセボ	5 日間	130 例	93.3 時間 (73.2-106.2)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量；

オセルタミビルとして 1 回 75 mg を 1 日 2 回

#1) インフルエンザ感染はウイルス分離又は抗体価の上昇により判定した。

#2) p=0.0216 (プラセボとの比較)

2 % 以上の発現率で生じた全ての有害事象は以下の通りであった。本表に示した有害事象が必ずしも副作用を意味しない、また、患者の特性や他の要因が臨床試験とは異なるため、これらの結果から、実際の診療状況における副作用の発現率を予測することは出来ない。

国内治療試験で発現した
主な有害事象 (2 % 以上)

有害事象	プラセボ n=159	リン酸オセルタミビル n=154
腹痛 ^{#1)}	19 (11.9%)	17 (11.0%)
下痢	24 (15.1%)	13 (8.4%)
嘔吐	7 (4.4%)	9 (5.8%)
嘔気 ^{#2)}	9 (5.7%)	8 (5.2%)
ALT (GPT) 増加	6 (3.8%)	5 (3.2%)
口内炎	1 (0.6%)	4 (2.6%)
γ-GTP増加	5 (3.1%)	4 (2.6%)
Al-P増加	3 (1.9%)	4 (2.6%)
アルブミン尿陽性	2 (1.3%)	4 (2.6%)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量；

発現件数 (%)

オセルタミビルとして 1 回 75 mg を 1 日 2 回

#1) 腹痛は上腹部痛を含む。

#2) 嘔気は悪心を含む。

<外国人における成績>¹⁰⁾

欧米と南半球で実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験の 5 日間投与におけるインフルエンザ罹病期間 (全ての症状が改善するまでの時間) に対する有効性を以下に示す。

インフルエンザ罹病期間 (時間)

薬剤	投与期間	症例数 ^{#1)}	インフルエンザ罹病期間中央値 (95 %信頼区間)
リン酸オセルタミビル	5 日間	301 例	78.2 時間 ^{#2)} (72.0-88.0)
プラセボ	5 日間	309 例	112.5 時間 (101.5-119.9)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量；

オセルタミビルとして 1 回 75 mg を 1 日 2 回

#1) インフルエンザ感染はウイルス分離又は抗体価の上昇により判定した。

#2) p<0.0001 (プラセボとの比較)

リン酸オセルタミビルにより、罹病期間の短縮効果の他、重症度の低下、ウイルス放出期間の短縮、体温の回復期間の短縮が認められた。

国外治療試験で発現した
主な有害事象（1%以上）

有害事象	プラセボ n=716	リン酸オセルタミビル n=724
嘔気	48 (6.7%)	97 (13.4%)
嘔吐	21 (2.9%)	68 (9.4%)
下痢	70 (9.8%)	48 (6.6%)
めまい ^{#1)}	29 (4.1%)	22 (3.0%)
気管支炎	15 (2.1%)	17 (2.3%)
腹痛	16 (2.2%)	16 (2.2%)
頭痛	14 (2.0%)	13 (1.8%)
咳嗽	12 (1.7%)	9 (1.2%)
不眠症	6 (0.8%)	8 (1.1%)
疲労	7 (1.0%)	7 (1.0%)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量；
オセルタミビルとして1回75mgを1日2回
#1) 浮動性及び回転性眩暈

2. 予防試験成績¹¹⁻¹⁵⁾

<日本人における成績>¹¹⁾

国内において実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験 (JV15824) の42日間投与*におけるインフルエンザ感染症の発症抑制効果を以下に示す。本試験は高齢者を含む健康成人308例(プラセボ；19歳-83歳、平均34.0歳、65歳以上の高齢者は10例、本剤；18歳-77歳、平均34.2歳、65歳以上の高齢者は11例)を対象とした。国内二重盲検比較試験において、インフルエンザ感染症発症率はプラセボ群8.5%、本剤投与群1.3%であった。

インフルエンザ感染症発症例 (発症率)

	プラセボ	リン酸オセルタミビル	p=0.0032 (95%信頼区間： 2.4%-12.0%)
対象例数	153	155	
感染症発症例(率) ^{#1)}	13 (8.5%)	2 (1.3%)	

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量；
オセルタミビルとして1回75mgを1日1回
#1) 発熱及び症状が2つ以上認められ、ウイルス分離又は抗体価の上昇により確認された症例

2%以上の発症率で生じた全ての有害事象は以下の通りであった。本表に示した有害事象が必ずしも副作用を意味しない、また、患者の特性や他の要因が臨床試験とは異なるため、これらの結果から、実際の診療状況における副作用の発症率を予測することは出来ない。

国内予防試験で発現した
主な有害事象（2%以上）

有害事象	プラセボ n=153	リン酸オセルタミビル n=155
腹痛 ^{#1)}	18 (11.8%)	18 (11.6%)
下痢	21 (13.7%)	13 (8.4%)
頭痛	9 (5.9%)	11 (7.1%)
嘔気 ^{#2)}	6 (3.9%)	9 (5.8%)
嘔吐	4 (2.6%)	7 (4.5%)
腹部膨満	3 (2.0%)	6 (3.9%)
鼻漏	3 (2.0%)	6 (3.9%)
悪寒	- (-)	4 (2.6%)
白血球増加	3 (2.0%)	4 (2.6%)
蛋白尿陽性	2 (1.3%)	4 (2.6%)
血中ブドウ糖増加	1 (<1%)	4 (2.6%)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量；
オセルタミビルとして1回75mgを1日1回
#1) 腹痛は上腹部痛を含む。
#2) 嘔気は悪心を含む。

<外国人における成績>¹²⁻¹⁵⁾

米国において実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験 (WV15673/697) の42日間投与*におけるインフルエンザ感染症の発症抑制効果を以下に示す。

米国二重盲検比較試験において、インフルエンザ感染症発症率はプラセボ群4.8%、本剤投与群1.2%であった。

インフルエンザ感染症発症例 (発症率)

	プラセボ	リン酸オセルタミビル	p=0.0006 (95%信頼区間： 1.6%-5.7%)
対象例数	519	520	
感染症発症例(率) ^{#1)}	25 (4.8%)	6 (1.2%)	

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量；
オセルタミビルとして1回75mgを1日1回
#1) 発熱及び呼吸器系、全身系症状が各1つ以上認められ、ウイルス分離又は抗体価の上昇により確認された症例

また、国外での高齢者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 (WV15825、42日間投与*)、インフルエンザ感染症患者接触後のプラセボ対照二重盲検比較試験 (WV15799、7日間投与) 及びインフルエンザ感染症患者接触後の予防群と非予防群のオープン比較試験 (WV16193、10日間投与) において、インフルエンザ感染症発症率は非予防群4.4%、12.0%、11.3%、リン酸オセルタミビル投与群0.4%、1.0%、1.8%であった。なお、高齢者を対象とした試験 (WV15825) の、ワクチン接種者におけるインフルエンザ感染症発症率は、プラセボ投与群5.0%、リン酸オセルタミビル投与群0.5%であった。

国外で実施された発症抑制効果を検討した第Ⅲ相臨床試験の患者背景を以下に示す。

季節的予防試験

試験番号	WV15673/697 n=1039		WV15825 n=548	
	健康成人 (18歳以上)		高齢者 (65歳以上) ^{#1)}	
対象	健康成人 (18歳以上)		高齢者 (65歳以上) ^{#1)}	
薬剤	プラセボ n=519	リン酸オセルタミビル n=520	プラセボ n=272	リン酸オセルタミビル n=276
年齢(歳) (平均)	18-64 (35.0)	18-65 (34.4)	64-96 (81.8)	65-96 (80.5)

#1) 約80%の高齢者がワクチン接種を受け、約14%の高齢者が慢性閉塞性気道疾患を合併していた。

患者接触後予防試験

試験番号	WV15799 n=955		WV16193 n=808	
	13歳以上		1歳以上	
対象	13歳以上		1歳以上	
薬剤	プラセボ n=461	リン酸オセルタミビル n=494	非予防群 n=392	予防群 n=416
年齢(歳) (平均)	12-85 (33.8)	13-82 (33.2)	1-83 (26.2)	1-80 (27.7)

プラセボを対照とした国外での二重盲検比較試験の42日間投与*において、2%以上の発症率で生じた全ての有害事象は以下の通りであった。有害事象はプラセボ投与群で973例中673例(69.2%)に、本剤投与群で986例中717例(72.7%)に発現した。

ワクチン非接種者におけるプラセボ投与群の有害事象は629例中458例(72.8%)、本剤投与群の有害事象は635例中487例(76.7%)に発現し、ワクチン接種者におけるプラセボ投与群の有害事象は344例中215例(62.5%)、本剤投与群の有害事象は351例中230例(65.5%)に発現した。

なお、本表に示した有害事象が必ずしも副作用を意味しない、また、患者の特性や他の要因が臨床試験とは異なるため、これらの結果から、実際の診療状況における副作用の発症率を予測することは出来ない。

国外予防試験で発現した
主な有害事象（2%以上）

有害事象	プラセボ n=973	リン酸オセルタミビル n=986
頭痛	243 (25.0%)	286 (29.0%)
疲労	104 (10.7%)	116 (11.8%)
鼻閉	112 (11.5%)	105 (10.6%)
嘔気	50 (5.1%)	92 (9.3%)
咽喉痛	85 (8.7%)	81 (8.2%)
咳嗽	86 (8.8%)	81 (8.2%)
鼻咽頭炎	67 (6.9%)	63 (6.4%)
上気道感染	51 (5.2%)	57 (5.8%)
疼痛	43 (4.4%)	52 (5.3%)
下痢	38 (3.9%)	49 (5.0%)
月経困難症	47 (4.8%)	47 (4.8%)
インフルエンザ	41 (4.2%)	46 (4.7%)
背部痛	36 (3.7%)	35 (3.5%)
腹痛	23 (2.4%)	30 (3.0%)
発熱	33 (3.4%)	28 (2.8%)
嘔吐	9 (0.9%)	27 (2.7%)
関節痛	35 (3.6%)	25 (2.5%)
鼻炎	16 (1.6%)	23 (2.3%)
消化不良	23 (2.4%)	22 (2.2%)

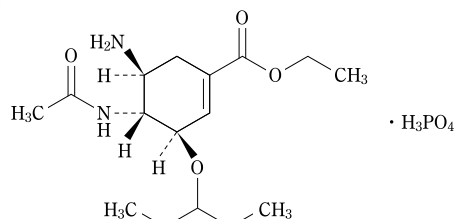
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：リン酸オセルタミビル

(Oseltamivir Phosphate) (JAN)

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

構造式：



分子式：C₁₆H₂₈N₂O₄ · H₃PO₄

分子量：410.40

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。水及びメタノールに溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすく、N,N-ジメチルアセトアミドに溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

融点：192～195℃(分解)

分配係数：酸性～中性領域で水相に分配し、アルカリ性領域で油相に分配する。

※【承認条件】

- 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。
- 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。
- 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】

タミフルカプセル75 : 10 カプセル (PTP)
100 カプセル (PTP)

【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】

- 1)–8) 社内資料
- 9) 柏木征三郎, 他: 感染症学雑誌 74 : 1044, 2000
- 10) 社内資料
- 11) 柏木征三郎, 他: 感染症学雑誌 74 : 1062, 2000
- 12)–16) 社内資料
- 17) Sidwell R. W., et al. : Antiviral Res. 37 : 107, 1998
- 18) Mendel D. B., et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 42 : 640, 1998
- 19)–21) 社内資料

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量; 発現件数 (%)
オセルタミビルとして1回75 mgを1日1回

※ 治療投与：成人及び体重37.5 kg以上の小児に対して承認された用法・用量は、1回75 mgを1日2回、5日間投与である。
予防投与：成人及び13歳以上の小児に対して承認された用法・用量は、1回75 mgを1日1回、7～10日間投与である。

【薬効薬理】

1. *in vitro*抗ウイルス作用¹⁶⁾

リン酸オセルタミビルはプロドラッグであり、代謝により活性体に変換された後、抗ウイルス作用を示す。リン酸オセルタミビルの活性体は*in vitro*でのA型及びB型インフルエンザウイルスの複製を低濃度(実験室株IC₅₀ : 0.6～155 nM、臨床分離株IC₅₀ : <0.35 μM)で阻害した。

2. *in vivo*抗ウイルス作用¹⁷⁻¹⁹⁾

マウス及びフェレットのA型及びB型インフルエンザウイルス感染モデルでは、リン酸オセルタミビルの経口投与(0.1～100 mg/kg/日)により、用量に依存して生存数の増加、感染に伴う症状の減少、ウイルスカ価の減少などの治療効果が認められた。また、ニワトリ感染モデルにおいてウイルス感染24時間前からの経口投与(10、100 mg/kg、1日2回)で、生存率の上昇などウイルス感染に対する抑制効果が認められた。

3. 作用機序²⁰⁾

リン酸オセルタミビルの活性体はヒトA型及びB型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを選択的に阻害し(IC₅₀ : 0.1～3 nM)、新しく形成されたウイルスの感染細胞からの遊離を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制する。

4. 耐性²¹⁾

国外及び国内臨床試験における本剤に対する耐性ウイルスの出現率は成人及び青年では0.34% (4/1, 177例)、小児では4.5% (17/374例)であり、成人・青年及び小児を合わせた場合、1.4% (21/1, 551例)であった。耐性ウイルスは全てA型ウイルスに由来し、B型では出現が認められなかった。耐性を獲得したウイルスでは、マウス及びフェレットにおいて著しい感染性の低下が認められ、感染部位での増殖、伝播力は極めて低いと考えられる。耐性を獲得したウイルスでは、ノイラミニダーゼのアミノ酸変異が認められている。


***【文献請求先】**

中外製薬株式会社 医薬情報センター
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
<http://www.chugai-pharm.co.jp>

* 製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

 ロシュグループ

®F. ホフマン・ラ・ロシュ社 (スイス) 登録商標

84004780/84004781



日本標準商品分類番号	
87625	
承認番号	21400AMY00010
薬価収載	2002年4月
販売開始	2002年7月

抗インフルエンザウイルス剤

タミフル®ドライシロップ3%

TAMIFLU®

リン酸オセルタミビルドライシロップ



ロシュグループ

規制区分：指定医薬品 処方せん医薬品 ^{注1)}
貯法：室温保存 (25℃をこえないことがのぞましい。)
注意：開栓後は【取扱い上の注意】の項参照。
使用期限：2年 (外箱に表示の使用期限内に使用すること)

【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. 本剤の予防効能での使用は推奨されていない。

【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】

販売名	タミフルドライシロップ3%
有効成分・含有量	リン酸オセルタミビル 39.4 mg (オセルタミビルとして 30 mg)
成分(1g中)	D-ソルビトール、キサントガム、クエン酸二水素ナトリウム、酸化チタン、安息香酸ナトリウム、サッカリンナトリウム、デキストリン、プロピレングリコール、アラビアゴム、エチルバニリン、香料
性状	本品は白色～淡黄色の顆粒又は塊のある顆粒である。本品は用時懸濁するとき、白色～淡黄色の均一な懸濁液である。

【効能・効果】

○A型又はB型インフルエンザウイルス感染症

＜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、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。
2. 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)。
3. 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。
4. 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】

通常、成人には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。

通常、幼小児には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。

＜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. 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。

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

Ccr：クレアチンクリアランス

【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) 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(【薬物動態】の項参照)。
(2) 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) 本剤1g(オセルタミビルとして30mg)中に、ソルビトール(果糖の前駆物質)が約857mg含有されているので、遺伝性果糖不耐症の患者に投与する場合には注意すること。
3. 副作用
カプセル剤の承認時までの調査309例において、副作用は、85例(27.5%)に認められた。主な副作用は、腹痛21件(6.8%)、下痢17件(5.5%)、嘔気12件(3.9%)等であった。(承認時)ドライシロップ剤(1～12歳の幼小児)の承認時までの調査70例において、副作用は35例(50.0%)に認められた。主な副作用は、嘔吐17件(24.3%)、下痢14件(20.0%)等であった。(承認時)
(1) 重大な副作用
1) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明)：ショック、アナフィラキシー様症状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(頻度不明)：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。

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

3) 肝炎、肝機能障害、黄疸(頻度不明)：AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、Al-Pの著しい上昇を伴う肝炎、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)、中毒性表皮壊死症 (Lyell症候群) (頻度不明)：皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell症候群) 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) 急性腎不全(頻度不明)：急性腎不全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(頻度不明)：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(頻度不明)：精神・神経症状(意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、観察を十分に行い、症状に応じて適切な処置を行うこと。

8) 出血性大腸炎(頻度不明)：出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。

カプセル剤

	頻度不明 ^{注2)}	0.5%以上
皮膚	発疹、蕁麻疹、紅斑(多形紅斑を含む)、痒痒感、皮下出血	
消化器	口唇炎・口内炎(潰瘍性を含む)、血便、メレナ、吐血、消化性潰瘍	腹痛(6.8%)、下痢(5.5%)、嘔気(3.9%)、嘔吐、腹部膨満、便異常、口内不快感、食欲不振
精神神経系	興奮、振戦、しびれ、嗜眠	頭痛、傾眠、不眠症、めまい
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		AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、Al-Pの上昇
腎臓	血尿	蛋白尿陽性
血液		好酸球増加
呼吸器	気管支炎、咳嗽	
眼	眼の異常(視野障害、霧視、複視、眼痛等)	
その他	疲労、発熱、低体温、浮腫	血中ブドウ糖増加、背部痛、胸痛

ドライシロップ剤

	頻度不明 ^{注2)}	5%以上	5%未満
皮膚	蕁麻疹、紅斑(多形紅斑を含む)、痒痒感、皮下出血		

	頻度不明 ^{注2)}	5%以上	5%未満
消化器	口唇炎・口内炎(潰瘍性を含む)、血便、メレナ、吐血、消化性潰瘍	嘔吐(24.3%)、下痢(20.0%)	軟便、腹痛、嘔気
精神神経系	嗜眠		
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) 上昇	AST (GOT) 上昇
眼	眼の異常(視野障害、霧視、複視、眼痛等)、結膜炎		
その他	耳の障害(灼熱感、耳痛等)、発熱、低体温、浮腫		鼻出血

注2) 国内外の臨床試験又は自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。

* * 4. 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＞、【薬物動態】の項参照)。

5. 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。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

6. 小児等への投与

- (1) 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)。
- (2) 国外で実施されたドライシロップ剤による第Ⅲ相治療試験において、体重8.1kg未満の幼児に対する使用経験はない。

7. 過量投与

現時点では、過量投与による有害事象が発生したとの報告はないが、国外での健康成人を対象としたカプセル剤による第Ⅰ相臨床試験において、1回200mg以上の投与により嘔気、嘔吐、めまい(浮動性眩暈)が報告されている。

8. 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) 国外で実施されたドライシロップ剤による慢性喘息合併小児を対象とした第Ⅲ相治療試験において、有効性を検証するには至っていない。一方、安全性において特に大きな問題はみられていない。

- (4) 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に比較して、約 50 時間 (23%) 短縮した。
- (5) 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。
- (6) 幼若ラットの単回経口投与毒性試験において、7 日齢ラットでは 1000 mg/kg で 3/14 例、700 mg/kg で 2/14 例の死亡例があったが、14 日齢のラットではいずれの用量においても死亡例はみられなかった。
- (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、7 日齢、14 日齢、24 日齢、42 日齢ラットに 1000 mg/kg 投与し、7 日齢で 7/56 例、14 日齢で 1/28 例の死亡例がみられたが、24 日齢、42 日齢のラットではいずれも死亡例はみられなかった。オセルタミビルの脳での暴露量は、42 日齢のラットと比較して 7 日齢では 1500 倍、14 日齢では 650 倍と高かったが、24 日齢では 2 倍程度であった。

【薬物動態】

1. 小児における薬物動態

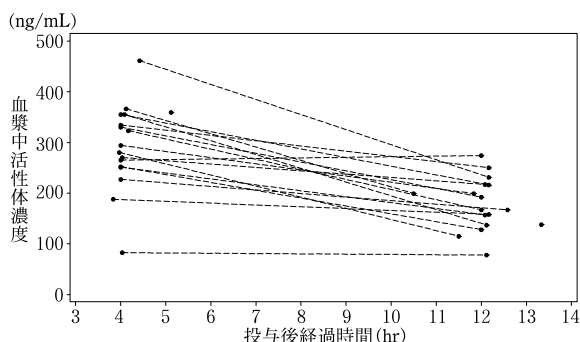
<日本人における成績>¹⁾

国内第Ⅱ相臨床試験において、本剤 2 mg/kg 1 日 2 回投与時の定常状態におけるオセルタミビル活性体の投与後 4 時間及び 12 時間における血漿中濃度を可能な患児において測定した。その結果、トラフに相当する血漿中活性体濃度 12hr 値はいずれの年齢層においても 115 ng/mL 以上であり、抗インフルエンザウイルス効果を期待できる濃度を維持していた。

日本人患児における血漿中活性体濃度 4 hr 値及び 12hr 値

血漿中活性体濃度 (ng/mL)	項目	日本人患児における血漿中活性体濃度 4 hr 値及び 12hr 値				
		1~4 歳	5~8 歳	9~12 歳	全体	
4hr	例数	7	5	4	16	
	平均	264.0	328.6	354.8	306.9	
	標準偏差	56.0	30.8	81.2	66.7	
	中央値	252.0	330.0	346.5	308.5	
	最小-最大	188.0-366.0	280.0-355.0	265.0-461.0	188.0-461.0	
	CV	21.2	9.4	22.9	21.7	
	90%信頼区間	222.9-305.1	299.3-357.9	259.2-450.3	277.6-336.1	
	12hr	例数	8	5	2	15
		平均	170.4	165.4	240.5	178.1
		標準偏差	31.6	40.7	13.4	40.4
中央値		162.5	167.0	240.5	167.0	
最小-最大		128.0-217.0	115.0-216.0	231.0-250.0	115.0-250.0	
CV		18.6	24.6	5.6	22.7	
90%信頼区間		149.2-191.6	126.6-204.2	180.5-300.5	159.7-196.4	

日本人患児における定常状態での血漿中活性体濃度-時間プロット



<外国人における成績>^{2,3,4)}

健康な男女小児を対象とした 2 つの臨床試験において、1~5 歳を 1~2 歳、3~5 歳の 2 グループ (各 12 例) 及び 5~18 歳を 5~8 歳、9~12 歳及び 13~18 歳の 3 グループ (各 6 例) に分け、本剤を食後に 2.0~3.9 mg/kg を単回経口投与*したとき、1~2 歳における活性体の AUC_{0-∞} は 2,810 ng·hr/mL で 3~5 歳に比

較して 16% 低かった。また、年齢 5~18 歳において年齢 5~8 歳のグループでは 13~18 歳のグループに比較し活性体の消失は速く、結果として暴露量の低下が認められた。年齢 5~8 歳のグループにおける活性体の AUC_{0-∞} は年齢 13~18 歳のグループに比較し 60% であった。

これら小児グループにおける活性体の薬物動態パラメータをオセルタミビル 75 mg 及び 150 mg 反復投与*した成人における臨床試験より得られた薬物動態パラメータと比較したとき、年齢 5~8 歳のグループにおける AUC は成人の 75 mg (1 mg/kg に相当) 投与における AUC と同様であり、年齢 9~12 歳のグループでは成人の 75 mg 及び 150 mg の間にあり、年齢 13~18 歳のグループでは成人の 150 mg (2 mg/kg に相当) と同様であった。同様に、すべての年齢グループにおける投与 12 時間後における血漿中活性体濃度は成人における投与量 150 mg における値を越えるものでなく、抗インフルエンザウイルス活性を期待できる濃度を維持した。

各小児グループにおける活性体の薬物動態パラメータ (2 mg/kg)

小児グループ (例数)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
1~2 歳* (12)	2,810±871	121±51	5.6±2.2	14.9±7.3
3~5 歳* (12)	3,350±678	179±73	5.0±2.3	11.3±5.5
5~8 歳 (6)	2,746±368	183±36	3.7±0.5	8.8±2.0
9~12 歳 (6)	3,208±394	231±46	3.7±0.5	7.8±1.8
13~18 歳 (6)	4,534±929	319±76	4.3±0.8	8.1±2.2

mean ± SD

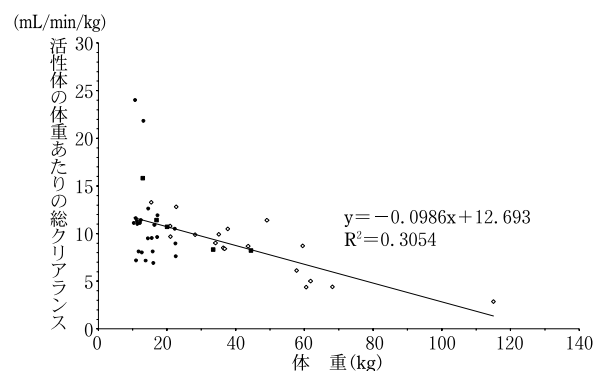
: 各パラメータは 1~2 歳 30 mg、3~5 歳 45 mg 投与を 2 mg/kg に補正したもの

日本人及び白人における投与 1 日目の活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
75 (日本人)	2,107±374	191±32.5	4.91±1.02	6.46±1.42
75 (白人)	2,274±1,105	142±39.7	5.84±1.16	10.0 ±6.86
150 (日本人)	5,189±1,187	468±84.3	5.16±0.754	6.30±1.95
150 (白人)	5,036±1,524	383±98.6	4.42±1.11	7.81±5.23

mean ± SD

小児の体重と総クリアランスの相関性



1~18 歳の小児に 2 mg/kg の用量で 1 日 2 回投与した場合、活性体の暴露量は、成人における安全性及び有効性が示された暴露量と同様であった。国外ではこれら小児での薬物動態の傾向から、活性体のクリアランス能が低年齢児で高く、年齢に伴い減少することを踏まえ、目標とする活性体の暴露量を得るため、年齢に相関する体重を基準とした体重群別固定用量として設定された。

2. 国内小児と国外小児における血中濃度の比較 (国内・国外成績)¹⁻³⁾

用量を 2 mg/kg に補正した日本人小児における定常状態での血漿中活性体濃度 4 hr 値及び 12hr 値につき、3 つの国外小児試験より用量 (2 mg/kg) 及び定常状態への補正を行った 4 hr 値及び 12hr 値と比較した。この結果、日本人小児における 4 hr 値及び 12hr 値は国外小児における 4 hr 値及び 12hr 値の分布の範囲内であった。

3. 剤形間の生物学的同等性 (国外成績)⁵⁾

カプセル剤及びドライシロップ剤は成人被験者による生物学的同等性試験成績より、両剤は同等であることが示された。

ドライシロップ剤及びカプセル剤 150 mg 経口投与^{*}時の活性体の薬物動態パラメータ (n=18)

剤形	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ドライシロップ剤	6,870±1,360	546±101	5.1±1.5	7.2±1.7
カプセル剤	6,940±1,620	615±147	4.5±1.0	6.4±1.5

mean±SD

* * 4. 高齢者 (80歳以上) における薬物動態

<日本人における成績>

年齢80歳以上の高齢者5例にオセルタミビルとして75 mgを単回経口投与 (絶食時) したときの本剤の活性体の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

日本人高齢者 (80歳以上) の活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
75	6,063±604	439±29	5.0±0.0	7.0±0.6

mean±SD

5. 腎機能障害者における薬物動態⁶⁾

<外国人における成績>

クレアチニンクリアランス (Ccr) 値により規定された腎機能障害者を含む20例を対象とし、オセルタミビルとして100 mg 1日2回を6日間反復投与^{*}したときの活性体薬物動態は、以下の表のとおり腎機能に依存した。高度な腎機能障害者においては投与量の調整が必要であると考えられた。

投与開始6日目における活性体の薬物動態パラメータ

Ccr値 (mL/分)	AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	Clr ₀₋₁₂ (L/hr)
Ccr≤30	43,086±18,068	4,052±1,519	1.54±0.55
30<Ccr≤60	15,010±4,158	1,514±392	4.19±0.67
60<Ccr≤90	9,931±1,636	1,058±183	7.25±1.15
Ccr>90	4,187±630	494±80	17.50±2.78

mean±SD

6. 薬物相互作用⁷⁾

<外国人における成績>

オセルタミビルは尿酸排泄促進薬のプロベネシドとの併用により腎クリアランスの低下、AUC_{0-∞}及びC_{max}の約2倍の増加が認められた。このことはアニオン型輸送過程を経て腎尿細管分泌されるオセルタミビルは同経路で排泄される薬剤との併用により競合的相互作用を生ずる可能性を示唆している。しかし、この競合による薬物動態の変化の割合は、投与量の調整が必要であるほど臨床的に重要ではない。

なお、インフルエンザウイルス感染症に伴う症状緩和のために併用される可能性がある薬物 (抗ヒスタミン薬、マクロライド系抗生物質、NSAIDs等) 及び心電図に影響を与える可能性のある薬剤 (抗不整脈薬等) の多くの薬物との相互作用は検討されていない。

7. 蛋白結合率⁸⁾

オセルタミビル及びその活性体のヒト、ラット、ウサギ及びイヌ血漿蛋白との結合率は、オセルタミビルでは全ての種類において50%以下の結合であったが、活性体ではいずれの種類においても平均で3%以下の弱いものであった。(in vitro試験)

8. 代謝・排泄⁹⁻¹¹⁾

<外国人における成績>^{9,10)}

本剤はヒトにおいて経口投与後速やかに主として肝臓で活性体に加水分解される。健康成人男子に対し本剤を (オセルタミビルとして37.5~300 mg) 単回経口投与^{*}したとき、未変化体及び活性体あわせて投与48時間後までに70~80%が尿中に排泄された。

また、オセルタミビルはヒト肝ミクロゾームを用いた代謝試験により、P450による代謝は認められず、P450を介した薬物相互作用の検討により各種P450基質の代謝に対してもほとんど影響を与えなかった。

^{*}成人に対して承認された用法・用量は、1回75 mgを1日2回、5日間投与である。幼小児に対して承認された用法・用量は、1回2 mg/kgを1日2回5日間投与である。

(参考) 動物実験の結果¹¹⁾

1. 分布

雌雄ラットに^[14C]-オセルタミビル20 mg/kgを単回経口投与した際、放射能は各組織に速やかに分布し、雌雄で類似していた。消化管を除くと肝臓、腎臓で高濃度を示し、標的組織の1つと考えられている肺では血漿の約2倍であったが、中枢神経系への移行は少なかった。雌において胎児への移行が認められ、移行放射能は母体側血漿の約1/2であった。放射能は投与48時間後までに各組織からほぼ完全に消失した。

2. 乳汁中移行

授乳ラットに^[14C]-オセルタミビル10 mg/kgを単回経口投与した際、放射能は乳汁中に移行し、投与1時間後で最高濃度に達した。その後、血漿中とほぼ同様な推移で消失したが、乳汁中/血漿中濃度比は常に乳汁中において高かった。

【臨床成績】

<日本人における成績>¹²⁾

国内で実施された小児 (1~12歳) を対象とした第II相臨床試験 (JV16284) において、インフルエンザ感染が確認された59例 (インフルエンザ感染はウイルス分離より判定した。) におけるインフルエンザ罹病期間 (咳、鼻症状が改善し、体温37.4℃以下に回復するまでの時間) は72.5時間 (中央値) であった。また、投薬中の体温が37.8℃未満に回復するまでの時間は21.3時間 (中央値) であり、平熱 (37.4℃以下) に回復するまでの時間は35.3時間 (中央値) であった。

国内で実施された小児を対象とした第II相臨床試験において、2%以上の発現率で生じた全ての有害事象は以下の通りであった。本表に示した有害事象が必ずしも副作用を意味しない、また、患者の特性や他の要因が臨床試験とは異なるため、これらの結果から、実際の診療状況における副作用の発現率を予測することは出来ない。

国内治療試験で発現した主な有害事象 (2%以上)

有害事象	リン酸オセルタミビル n=70
嘔吐	22 (31.4)
下痢	19 (27.1)
ALT (GPT) 増加	4 (5.7)
軟便	3 (4.3)
結膜炎	3 (4.3)
AST (GOT) 増加	3 (4.3)
腹痛	2 (2.9)
中耳炎	2 (2.9)
口タウイルス胃腸炎	2 (2.9)
好中球数減少	2 (2.9)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量: 発現件数 (%)
オセルタミビルとして1回2 mg/kgを1日2回

<外国人における成績>^{13,14)}

米国及びカナダにおいて1～12歳の小児で実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験(WV15758)の5日間投与におけるインフルエンザ罹病期間(咳、鼻症状が改善し、体温37.2℃以下、罹患前の日常生活に回復するまでの時間)に対する有効性を以下に示す。

インフルエンザ罹病期間(時間)

薬 剤	投与期間	症例数 ^{#1)}	インフルエンザ罹病期間中央値(95%信頼区間)
リン酸オセルタミビル	5日間	217例	101.3時間 ^{#2)} (88.8-118.3)
プラセボ	5日間	235例	137.0時間 (124.5-149.6)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量:

オセルタミビルとして1回2mg/kgを1日2回

#1) インフルエンザ感染はウイルス分離又は抗体反応により判定した。

#2) p<0.0001(プラセボとの比較)

リン酸オセルタミビルにより、罹病期間の短縮効果の他、重症度の低下、インフルエンザ二次症状の発現率低下が認められ、本剤の有効性が認められた。

国外治療試験で発現した主な有害事象(1%以上)

有害事象	プラセボ n=353	リン酸オセルタミビル n=342
嘔吐	30(8.5)	49(14.3)
中耳炎 ^{#1)}	50(14.2)	37(10.8)
下痢	37(10.5)	30(8.8)
嘔気	14(4.0)	13(3.8)
腹痛 ^{#2)}	13(3.7)	12(3.5)
鼻出血	9(2.5)	10(2.9)
軟便	7(2.0)	7(2.0)
肺炎	11(3.1)	7(2.0)
耳痛	3(0.8)	5(1.5)
関節痛	8(2.3)	5(1.5)
気管支痙攣	5(1.4)	4(1.2)
鼓膜障害	6(1.7)	4(1.2)
皮膚炎	7(2.0)	4(1.2)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量:

発現件数(%)

オセルタミビルとして1回2mg/kgを1日2回

#1) 中耳炎は急性中耳炎を含む。

#2) 腹痛は上腹部痛を含む。

国外において慢性喘息合併患児(5～12歳)に対するプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験(WV15759/WV15871)は、目標症例数500例に対し登録例数は335例であった。このため、本剤の有効性を検証するには至っていないが、インフルエンザ罹病期間(中央値)は本剤123.9時間、プラセボ134.3時間であった。また、本試験において、開始時と比較した努力性呼気1秒量(FEV₁)の変化率は本剤10.8%、プラセボ4.7%であった。

【薬効薬理】

1. *in vitro*抗ウイルス作用¹⁵⁾

リン酸オセルタミビルはプロドラッグであり、代謝により活性体に変換された後、抗ウイルス作用を示す。

リン酸オセルタミビルの活性体は*in vitro*でのA型及びB型インフルエンザウイルスの複製を低濃度(実験室株IC₅₀:0.6～155nM、臨床分離株IC₅₀:<0.35μM)で阻害した。

2. *in vivo*抗ウイルス作用¹⁶⁻¹⁸⁾

マウス及びフェレットのA型及びB型インフルエンザウイルス感染モデルでは、リン酸オセルタミビルの経口投与(0.1～100mg/kg/日)により、用量に依存して生存数の増加、感染に伴う症状の減少、ウイルス力価の減少などの治療効果が認められた。また、ニワトリ感染モデルにおいてウイルス感染24時間前からの経口投与(10、100mg/kg、1日2回)で、生存率の上昇などウイルス感染に対する抑制効果が認められた。

3. 作用機序¹⁹⁾

リン酸オセルタミビルの活性体はヒトA型及びB型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを選択的に阻害し(IC₅₀:0.1～3nM)、新しく形成されたウイルスの感染細胞からの遊離を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制する。

4. 耐性²⁰⁾

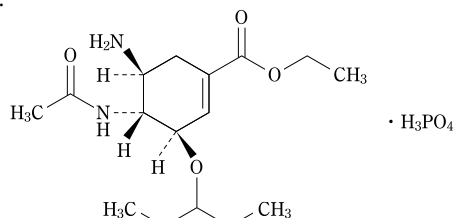
国外及び国内臨床試験における本剤に対する耐性ウイルスの出現率は成人及び青年では0.34%(4/1,177例)、小児では4.5%(17/374例)であり、成人・青年及び小児を合わせた場合、1.4%(21/1,551例)であった。耐性ウイルスは全てA型ウイルスに由来し、B型では出現が認められなかった。耐性を獲得したウイルスでは、マウス及びフェレットにおいて著しい感染性の低下が認められ、感染部位での増殖、伝播力は極めて低いと考えられる。耐性を獲得したウイルスでは、ノイラミニダーゼのアミノ酸変異が認められている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: リン酸オセルタミビル (Oseltamivir Phosphate)
(JAN)

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

構造式:



分子式: C₁₆H₂₈N₂O₇ · H₃PO₄

分子量: 410.40

性 状: 白色～微黄白色の結晶性の粉末である。水及びメタノールに溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすく、N,N-ジメチルアセトアミドに溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

融 点: 192～195℃(分解)

分配係数: 酸性～中性領域で水相に分配し、アルカリ性領域で油相に分配する。

【取扱い上の注意】

1. 使用期限内であっても開栓後はなるべく速やかに使用すること。
2. 吸湿性があるので、開栓後は密栓し、湿気を避けて保存すること。
3. 開栓後4週間以上保存する場合は、冷蔵庫又は冷所(10℃以下)で保存すること。なお使用時は、結露を避けて開栓すること。

【包装】

タミフルドライシロップ3% : 30g (瓶) × 1

【主要文献】

- 1-12) 社内資料
- 13) Whitley R. J., et al. : *Pediatr. Infect. Dis. J.* **20** : 127, 2001
- 14, 15) 社内資料
- 16) Sidwell R. W., et al. : *Antiviral Res.* **37** : 107, 1998
- 17) Mendel D. B., et al. : *Antimicrob. Agents Chemother.* **42** : 640, 1998
- 18-20) 社内資料


*【文献請求先】

中外製薬株式会社 医薬情報センター
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1
電話 : 0120-189706
Fax : 0120-189705
<http://www.chugai-pharm.co.jp>

* 製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

 ロシュグループ

®F. ホフマン・ラ・ロシュ社 (スイス) 登録商標

84004782/84004783

厚生労働科学研究費補助金
平成 17 年度分担研究報告書

「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」

(主任研究者) 横田俊平

(横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学教授)

研究内容の要旨

インフルエンザは種々の随伴症状を伴う疾患で、わが国では乳幼児に脳症を発症することが大きな問題になっている。このような乳幼児では発熱後けいれん、意識障害に至る間に特有の異常行動・言動が認められていたが、インフルエンザ脳症の前駆症状か、それともインフルエンザの一般的な随伴症状であるのか、あるいは治療に使用した薬剤の影響が拘わっているのかなど、不明な点も多い。そこで全国 12 都県の小児科医師に対して「医師用調査票」と「患者・家族用調査票」を用意し、インフルエンザ経過中に生じた臨床症状、使用した薬剤、それぞれの経過などについて記載を依頼し調査票の集計後統計学的解析を行った。随伴症状の発現時期は発熱第 1~2 病日に 92%が集中しており、薬剤使用もアセトアミノフェンは第 1~2 病日に 95.4%、タミフルは 91.8%を使用していた。薬剤使用状況と臨床症状との関連性について検討したところ、タミフルと異常言動との関連性はタミフル未使用での発現頻度は 10.6%であったのに対し、タミフル使用では 11.9%と有意差を認めなかった。なお、同じ期間に異常言動発現とタミフル使用があった場合に、異常言動発現前にタミフルを使用したと仮定した場合のハザード比は 1.16 で、 p 値 0.259 で有意差はなく、一方、異常言動発現後にタミフル使用したと仮定した場合のハザード比は 0.463 であり、 p 値 0.463 でやはり有意差は認められなかった。肺炎合併についてみると、タミフル未使用の累積発生率は 3.1%、タミフル使用では 0.7%であり、また肺炎はタミフル使用前に併発したと過程した場合のハザード比 0.24(p 値 <0.0001)、使用後に併発したと仮定した場合には 0.20(p 値 <0.0001)で、いずれの場合でもタミフルは肺炎を抑制していた。次シーズンにおいて随伴症状と薬剤使用との時間的關係をより詳細に検討する調査が必要である。

分担研究者: 森 雅亮(横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学小児科)、森島恒雄(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児医科学)、根津敦夫(横浜市立大学市民医療センター小児科)、奥村彰久(名古屋大学小児科[現、順天堂大学小児科])、細谷光亮(福島県立大学小児科)、鈴木 宏(新潟大学国際感染症学)、藤田利治(統計数理研究所)

A. 研究の背景と目的

インフルエンザは各種の随伴症状を伴う疾患で、とくにわが国では乳幼児にインフルエンザ脳症を発症することが大きな問題になっている。これまでの厚生労働省研究班および家族会の調査では、インフルエンザ脳症を発症した乳幼児では発熱後けいれん・意識障害に至る間に特有の異常行動・言動が認められていた。しかしこの異常行動・言動がインフルエンザ脳症の前駆症状として捉えられるものか、それともインフルエンザの一般的な随伴症状と考えられるものか不明の点も多く、インフルエンザそのものとの関連性を探ることが重要になっていた。他方、鳥インフルエンザの変異がすすみ、ヒトへの感染が危惧される時代ともなり、この意味からも現在流行を起こしているインフルエンザの一般症状、随伴症状の疫学所見を詰めておく必要性も生じてきた。さらには迅速診断法が進歩し、インフルエンザの診断が確定した患者様には抗インフルエンザ薬を処方するというインフルエンザの診療様式はほぼ確立した感があるが、処方の実態やインフルエンザの一般症状、随伴症状の経過との関連についての調査は必ずしも十分にはなされていないのが現状である。

以上の問題を勘案し、今回インフルエンザに伴う随伴症状の調査、処方の実態調査を実施した。

B. 研究方法

1. 調査方法

- 全国12都県の小児科医師に対して「医師用調査票」（資料1）と「患者・家族用調査票」（資料2）を用意し、インフルエンザ経過中に生じた臨床症状、使用した薬剤、それぞれの経過などについて記載を依頼し調査票の集計後統計学的解析を行った。
- 依頼する医師に、まず調査開始日を決めてもらい、その日より迅速診断などの方法によりインフルエンザの診断が確定した患者すべてについて、連続10名に〈患者・家族用調査票〉を渡し記載して戴くよう取りはかっていた。
- 同時に、該当する患者について医師側には〈医師用調査票〉の用意戴き、記載をお願いした。患者には、第7病日以降に調査票持参の上再診して戴き、先生方の方で調査票をお受け取り願った。再診ができない患者については電話などで情報聴取をお願いした。
- 〈患者・家族用調査票〉は再診の折に家族に持参させ、先生方に記載して戴いた〈医師用調査票〉と通し番号を合わせて、10名分をまとめて班員へ送付いただいた。
- 本研究は、主任研究員が所属する横浜市立大学倫理委員会の承

認をうけ実施した。

2. 医師用調査票（資料1）の記載

- ・ 発熱の初日を「第1病日」とし、その後7病日まで最高体温を記載。
- ・ 1日を＜午前＞＜午後＞＜夜＞と3つに大分化。＜午前＞とは、朝6時から正午まで、＜午後＞は、正午より夕方6時まで、＜夜は＞夕方6時から翌朝6時まで、とした。
- ・ 「臨床症候」については医師の診察所見を記載。異常行動・言動については、参考のため調査用紙の裏面に、具体的な例文を掲載した。患児が該当する言動をみせた場合に該当症状にチェック。
- ・ 「治療薬」は、処方内容を内服開始時から記載とした。
- ・ チェック法は、症状がみられたら「✓」、症状が判らない場合は「?」、症状がなかった場合には「空欄」とした。
- ・ 病状が悪化し、他院へ転送された場合には、転送先の病院を記載することとした。

3. 患者・家族用調査票（資料2）

- ・ 説明文書と同意書（資料3）を事前に手渡し、協力を要請した。
- ・ 「発熱」については、初めて発熱をみた日を「第1病日」とし、その後、「第7病日」までについて、その日のうちでの最高体温を記載していただくこととした。
- ・ 「症状」については、調査用紙の裏面に症状の具体的な例文を掲載

し、参考にさせていただいた。

①第1病日から第7病日までに、それぞれの症状がみられたか否かについて、「1.あり、2.なし、3.不明」に○印をつけていただいた。なお、乳幼児では、筋肉痛、関節痛、耳痛、咽頭痛、頭痛などは訴えられない場合があることも明記。「3.」（不明）は、症状の有無について判断ができない場合に限り記載していただくこととした。

②症状が「1.」（あり）の場合には、症状が見られた病日（朝・昼・夜別）に□の中に「✓」を記入し、症状があったか否かが不明な場合には「?」症状がなかった場合は「空欄」としていただいた。

③＜朝＞は朝6時から正午まで、＜昼＞は正午より夕方6時頃まで、＜夜＞は夕方6時頃から翌朝6時頃まで、という定義も明記。

- ・ 「治療薬」については、担当医に処方された内容を参考にさせていただいた。

①各薬剤使用の有無について該当する番号に○印。

②薬剤を使用した場合には、その使用時期を朝・昼・夜の該当する□の中に「✓」を記入し、使用しなかった時期は「空欄のまま」に。

- ・ 不明の点があったら、担当医に尋ねるように指導。

C. 結果（資料4）

- 医師からは2,846件、患者・家族からは2,545件の回答を得られた

(資料 4-1)。

- 対象患児は、ほぼ平均的に小児年齢を網羅しており、ワクチン接種においては2回接種済が35.9%に過ぎなかった。また、けいれんの既往は4.3%でみられた(資料 4-2)。
- 38℃以上の高熱が出現するのは、第1,2病日である。異常言動出現者は10.5%と従来の報告と比較して高頻度にみられたが、この解釈には今後の検討が必要である。その他の臨床症候については、けいれん(0.6%), 熱性けいれん(2.6%), 意識障害(1.3%), 肺炎(1.4%), クループ(1.7%), 中耳炎(1.3%), 筋炎(1.0%)と従来の成書に記載してある随伴症状の頻度と同程度であった(資料 4-3①)。薬物面では、タミフルが90.0%と大多数の患者に使用されていた。アセトアミノフェンは39.6%、抗菌薬は全体で28.0%と余り使用されていなかった(資料 4-3②)。これは、迅速診断で本症と診断が付くと、抗菌薬が処方されなくなったと推測できる。
- 各臨床症候の発現時期は、第1あるいは2病日に90%前後集中していた。特に異常言動の随伴は、両病日で95.6%を占めていた。但し、中耳炎の発症はこの範疇に属さず第7病日まで数%ずつの発症が続いた(資料 4-4)。
- 薬剤の使用時期では、第1あるいは2病日にアセトアミノフェンは95.4%、タミフルは91.8%が処方されていた。抗菌薬については、第3病日以降も投与されていた(資料 4-5)。
- 臨床症候の発現期間は、異常言動、けいれん、熱性けいれん、意識障害は1日ないし2日間と比較的短期間であった(資料 4-6)。
- 薬剤使用状況と臨床症状との関連性について検討したところ、タミフルと異常言動との関連性はタミフルを未使用での発現頻度は10.6%であったのに対し、タミフル使用では11.9%と有意差を認めなかった。なお、同じ期間に異常言動発現とタミフル使用があった場合に、異常言動発現前にタミフルを使用したと仮定した場合のハザード比は1.16で、 p 値0.259で有意差はなく、一方、異常言動発現後にタミフル使用したと仮定した場合のハザード比は0.90であり、 p 値0.463でやはり有意差は認められなかった(資料 4-7①)。この点は、今回の調査が厳密な時間的推移について記載するようになっていなかったため、タミフル内服と異常言動発現の時間的差異についての検討が行えなかった。次回の調査はこの点を追究するものにすべきであると考えられた。
- 肺炎合併についてみると、タミフル未使用での累積発生率は3.1%、タミフル使用では0.7%であり、また肺炎はタミフル使用前に併発したと仮定した場合のハザード比0.24(p 値<0.0001)、使用後に併発

したと仮定した場合には 0.20(p 値 <0.0001)で、いずれの場合でもタミフルは肺炎を抑制していた(資料 4-7⑤)。クループの併発についても、タミフルは抑制していた(資料 4-7⑥)。

- タミフル使用とけいれん、熱性けいれんあるいは意識障害の出現、中耳炎・筋炎の併発の間には相関性が認められなかった(資料 4-7②~④, ⑦, ⑧)。
- アセトアミノフェンを使用したものでは、異常言動、けいれん、熱性けいれん、意識障害等の臨床症候の出現が有意に増加していた(資料 4-8①~④)。
- アミノアセトフェン使用と肺炎・クループ・中耳炎・筋炎の併発の間には相関性が認められなかった(資料 4-8⑤~⑧)。
- マクロライド系抗菌薬を使用したものでは肺炎の併発が増加(資料 4-9)、ペニシリン系抗菌薬では中耳炎の併発が増加(資料 4-10)、セフェム系抗菌薬では異常言動の出現阻止、肺炎・クループの併発の増加(資料 4-11①~③)という関連性がみられた。
- 「患者家族用調査票」からも、 38°C 以上の高熱が出現するのは、平均して第 1,2 病日に限ることが判明した。異常言動は、おびえ・恐怖 8.7%, 幻視・幻覚 5.9%, 突然大声・うわごと 12.8%, 怒り出す・ニヤリとする 8.5%, 指を食物のように 0.7%の頻度がみられた。

その他の臨床症候については、けいれん(3.1%),意識消失(1.5%),ひどい咳(41.1%),嘔吐・下痢(35.0%),咽頭痛(40.4%),頭痛(40.9%)であった(資料 4-12)。

- 異常言動・けいれん・意識消失の出現は第 1 病日の夜に多く認められた(資料 4-13①)。また、耳の痛みは第 5 病日まで発現時期が遅延していた(資料 4-13②)。
- 投与された薬剤としてはタミフルが最も多く、第 1 あるいは 2 病日に 92.1%が投与されていた(資料 4-14)。
- おびえ・恐怖、幻視・幻覚、突然怒り出すなどの症状において、タミフル未使用群とタミフル使用群の累積発生率の間に有意な差異はみられなかった(資料 4-15①, ②, ④)。突然大声・うわごとについては、同一期間内での症状発現とタミフル使用との仮定によって、関連の様式が異なっていた(資料 4-15③)。
- タミフルはひどい咳の抑制に大きく関与(ハザード比 0.69(p <0.0001))していた(資料 4-15⑤)。
- 臨床症候の発現には薬剤以外の要因も関連していることから、多変量解析による検討を行なった。この結果、異常言動の発現に関与する因子は年齢、全経過を通じた最高体温(40.0°C 以上)であることが判明した(資料 4-16)。
- 性別、年齢、ワクチン接種、気管支喘息、けいれん、発熱を多変量

調整した結果、タミフルと異常言動については、ハザード比は 1.07 ($p = 0.647$)で明らかな相関性を持たなかった(資料 4-17①)。

- 上記多変量調整の結果、タミフルとけいれん、熱性けいれん、意識障害の出現についても明確な関連性は認められなかった(資料 4-17②~④)。
- 同様に多変量調整によって関連要因の影響を調整した結果、アセトアミノフェンと熱性けいれんの関連はみられなくなった(資料 4-17③)。しかしながら、異常言動、けいれんについては依然として増加の傾向(有意水準 10%)が残り(資料 4-17①, ②)、意識障害は有意に増加していた(資料 4-17④)。今後、さらに精度の高い調査を実施し、確認する必要がある。
- 上記多変量調整の結果、タミフルは肺炎の併発抑制に、セフェム系抗菌薬は併発増加に有意に関連していた(資料 4-17⑤)。

D. 結論

- 今回の解析では、約 2,500 例の症例について、医師側からと患者・家族側の双方から、調査が実施できた。
- 医師および患者家族に調査票を個別に配布することによって、より精度の高い情報を得ることが可能となった。
- 異常言動の出現率は従来の報告と比較して 10%と非常に高い値を示

した。異常言動の定義および内容に曖昧な点があり、また昨年末よりメディアを中心にインフルエンザの異常言動についての報道が繰り返されてきたために、過剰に報告された可能性がある。結論は来年度以降の調査の結果に持ち越しとしたい。

- 今回の実態調査では発熱後 7 日間の各病日について「朝・昼・夜」と区分した期間において服薬と臨床症候について調査したが、同一の期間に服薬開始と臨床症候新規発現が起きた場合には両者の時間的前後関係を特定できなかった。
- 異常言動をはじめとする各臨床症候の発現時期は、第 1 あるいは 2 病日に 90%前後集中していたことより、この時期の詳細な検討が今後重要になった。
- 多重解析の結果、タミフルと異常言動、けいれん、熱性けいれん、意識障害出現の関連には明らかな有意性はなかったが、明確な結論を導くためには今後の検討が必要である。
- 今回の調査は、病因的にも社会的にも重要な点を捉えていると思われる、今後さらに時間経過を綿密に追った大規模な検討が必須である。
- インフルエンザは他の風邪症候群と比較して、様々な随伴症状を呈することから、決して軽い病気でないことが再確認できた。

E. 来年度以降の調査についての課題

- 発現時期が第 1,2 病日に多かったことから、調査をこの期間に限定し、異常言動の詳細な内容をコメントに記載してもらうよう適切な指示を行い、時間的経過（特に服薬との関係）を記載してもらうように調査票を修正する。
- 調査する圏を広げ、より大規模な調査を行う方向を考えていく。
- より質の高いデータを得るためには、リアルタイムで得られた情報を処理していく必要がある。
- 次シーズンにおいて随伴症状と薬剤使用との時間的関係をより詳細に検討する調査が必要であろう。

資料1. 医師用調査票

病院名 () 科名 ()

医師名 ()

患者番号 ()

年齢 (歳 ヲ月)(昭和・平成 年 月生)

性別 (男 女)

初診日時 (月 日 時ごろ)

診断 (A型:H1型 H3型 B型)

※朝・昼・夜の目安

診断方法 (臨床所見 迅速診断キット ウイルス分離)

朝 : 午前6時から12時頃まで

ワクチン接種 (0回 1回 2回)

昼 : 午後12時から6時頃まで

基礎疾患 (なし 気管支喘息 心疾患 けいれん その他)

夜 : 午後6時から翌朝6時頃まで

左の症状が見られた病日(朝・昼・夜別)に☑をつけてください。症状が分からないなど不明な時は“?”を記入し、症状が見られなかった場合“ ”(空欄)にしてください。

発熱からの病日 第1病日 第2病日 第3病日 第4病日 第5病日 第6病日 第7病日

発熱 (最高体温℃)

	(°C)
--	-------

	(°C)
--	-------

	(°C)
--	-------

	(°C)
--	-------

	(°C)
--	-------

	(°C)
--	-------

	(°C)
--	-------

◇臨床症候

	朝	昼	夜	朝	昼	夜	朝	昼	夜	朝	昼	夜	朝	昼	夜	朝	昼	夜	朝	昼	夜	
異常言動																						
けいれん																						
熱性けいれん																						
意識障害・程度																						
肺炎の併発																						
クループの併発																						
中耳炎の併発																						
筋炎の併発																						
ライ症候群																						

◇治療薬

	1病日	2病日	3病日	4病日	5病日	6病日	7病日
アセトアミノフェン							
抗生物質							
マクロライド・ ニューマクロライド系							
合成ペニシリン系							
セフェム系							
シンメトレル							
タミフル							
リレンザ							

◇治療薬による副作用

なし あり “あり”の場合、その症状を記載してください。

◇患児の転送例： 転送先 () 病院：電話 ()
 担当医師 ()

前ページ項目の説明

◇おびえ、恐怖の表情

今まで聞いたことのない様な声でうめき、すごくおびえた表情。
意味不明な言葉を叫んだり、泣いたりしていた。
ずっと独りでしゃべり続けた。ぎゃーぎゃー叫び続けた。

◇映像的な幻視、幻覚の表現

- ・「象がきた!」「セーラーMoon!」など一方的にしゃべった。
- ・ついていないテレビを指さして、「猫が来る」「お花畑がたくさんある」などと叫んだ。
- ・「ライオンが・・・」「虎が・・・」とうわごとのように怖そうに言った。
- ・ピカチュウ!と言って、すごい力で暴れまわった。

◇うわごとを言う、突然大声で歌い出す

- ・誰かをしかるように「め、め」と何度も言っていた。
- ・自分の言いたいことだけを興奮して一方的に話していた。
- ・奇声をあげていた。
- ・突然、赤ちゃんのようなしゃべり方で訳の判らないことをしゃべっていた。
- ・突然、大声で数を数え始めた。
- ・知っている言葉を、取り留めなくしゃべり続けた。

◇理由なく怒り出す、泣き出す、ニヤリと笑う

- ・けいれんが始まる前に、突然理由なく怒り出した。
- ・夜中に歌を歌ったり、ニヤリと笑ったりした。
- ・枕に頭を打ち付けながら、ギャーと泣き叫んでいた。
- ・自分の手、指を「なんだ、これ」と言って、笑いながらベッドの柵に打ち付けていた。
- ・何かに向かって、突然しゃべり始めた。

◇自分の指を食べ物のように噛む

- ・自分の指をハムだ、ポテトだ、と言って噛りついた。

◇意識の消失

- ・突然倒れ込み「目が回る」と叫び、その後意味不明の言葉を数秒間しゃべり、やがて意識がなくなった。
- ・意味不明な言葉を繰り返しながら、意識がなくなっていった。

資料2. 患者家族用調査票

※朝・昼・夜の目安

患者番号 ()
 年齢 (歳 ヶ月)(昭和・平成 年 月生)
 性別 (男 女)

朝 : 午前6時から12時頃まで
 昼 : 午後12時から6時頃まで
 夜 : 午後6時から翌朝6時頃まで

発熱からの病日 第1病日 第2病日 第3病日 第4病日 第5病日 第6病日 第7病日

◇ 発熱(最高体温℃)	<input type="text"/> ℃	<input type="text"/> ℃	<input type="text"/> ℃	<input type="text"/> ℃	<input type="text"/> ℃	<input type="text"/> ℃	<input type="text"/> ℃
-------------	------------------------	------------------------	------------------------	------------------------	------------------------	------------------------	------------------------

〔症状についての記入方法〕

- ・それぞれの症状ごとの有無について該当する番号に○印をつけてください。
- ・症状が「1」(あり)の場合には、症状が見られた病日(朝・昼・夜別)に、□の中に「✓」を記入してください。また、症状が見られるか否か不明な場合は「？」を記入し、症状が見られなかった場合には「空欄のまま」にしてください。

◇ 症状

症状の有無
1. あり
2. なし
3. 不明

〔症状の経過〕

	第1病日	第2病日	第3病日	第4病日	第5病日	第6病日	第7病日																				
	朝	昼	夜	朝	昼	夜	朝	昼	夜	朝	昼	夜	朝	昼	夜	朝	昼	夜	朝	昼	夜	朝	昼	夜	朝	昼	夜
おびえ、恐怖の表情	<input type="text"/>																										
映像的な幻視幻覚の表現	<input type="text"/>																										
うわごとを言う、突然大声で歌い出す	<input type="text"/>																										
理由なく怒り出す、泣き出す、ニヤリと笑う	<input type="text"/>																										
自分の指を食べ物のように噛む	<input type="text"/>																										
けいれん	<input type="text"/>																										
意識の消失	<input type="text"/>																										
ひどい咳、長く続く咳	<input type="text"/>																										
嘔吐下痢	<input type="text"/>																										
筋肉痛	<input type="text"/>																										
関節痛	<input type="text"/>																										
ノドの痛み	<input type="text"/>																										
頭痛	<input type="text"/>																										
耳の痛み	<input type="text"/>																										

※ お子さんが小さいために症状を判断できない症状がある場合に、「不機嫌」の経過について記入してください。

不機嫌	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
-----	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

◇ 治療薬剤

薬剤の使用
1. あり
2. なし
3. 不明

〔使用した薬剤についての記入方法〕

- ・それぞれの薬剤使用の有無について該当する番号に○印をつけてください。
- ・薬剤を使用した場合には、その使用時期を朝・昼・夜の該当する□の中に「✓」を記入し、使用しなかった時期は「空欄のまま」にしてください。

	第1病日	第2病日	第3病日	第4病日	第5病日	第6病日	第7病日																	
	朝	昼	夜	朝	昼	夜	朝	昼	夜	朝	昼	夜	朝	昼	夜	朝	昼	夜	朝	昼	夜	朝	昼	夜
解熱剤	<input type="text"/>																							
抗生物質	<input type="text"/>																							
シメトレル	<input type="text"/>																							
タミフル	<input type="text"/>																							
リレンザ	<input type="text"/>																							

前ページ項目の説明

◇おびえ、恐怖の表情

今まで聞いたことのない様な声でうめき、すごくおびえた表情。
意味不明な言葉を叫んだり、泣いたりしていた。
ずっと一人でしゃべり続けた。ぎゃーぎゃー叫び続けた。

◇映像的な幻視、幻覚の表現

- ・「象がきた！」「セーラームーン！」など一方的にしゃべった。
- ・ついていないテレビを指さして、「猫が来る」「お花畑がたくさんある」などと叫んだ。
- ・「ライオンが・・・」「虎が・・・」とうわごとのように怖そうに言った。
- ・ピカチュウ！と言って、すごい力で暴れまわった。

◇うわごとを言う、突然大声で歌い出す

- ・誰かをしかるように「め、め」と何度も言っていた。
- ・自分の言いたいことだけを興奮して一方的に話していた。
- ・奇声をあげていた。
- ・突然、赤ちゃんのようなしゃべり方で訳の判らないことをしゃべっていた。
- ・突然、大声で数を数え始めた。
- ・知っている言葉を、取り留めなくしゃべり続けた。

◇理由なく怒り出す、泣き出す、ニヤリと笑う

- ・けいれんが始まる前に、突然理由なく怒り出した。
- ・夜中に歌を歌ったり、ニヤリと笑ったりした。
- ・枕に頭を打ち付けながら、ギャーと泣き叫んでいた。
- ・自分の手、指を「なんだ、これ」と言って、笑いながらベッドの柵に打ち付けていた。
- ・何かに向かって、突然しゃべり始めた。

◇自分の指を食べ物のように噛む

- ・自分の指をハムだ、ポテトだ、と言って嚙りついた。

◇意識の消失

- ・突然倒れ込み「目が回る」と叫び、その後意味不明の言葉を数秒間しゃべり、やがて意識がなくなった。
- ・意味不明な言葉を繰り返しながら、意識がなくなっていった。

資料 3. 患者・家族への説明文書および同意書

インフルエンザに罹患した子どもさんをお持ちのご家族の皆様へ

インフルエンザは、毎年1月下旬から2月にかけて流行するウイルス感染症です。高熱が続き、喉の痛み、激しい咳を繰り返し、全身痛や関節痛を訴えることもあり、多くの子どもさんが消耗する病気です。さらに、インフルエンザの症状がみられてから数時間から翌日までの間に脳症を発病する乳幼児が全国で毎年100名前後存在することが判り、1990年代中ごろからその原因調査・研究と対策について検討が行われてきました。

しかし、インフルエンザに罹患した子どもさんが、脳症だけでなく、一般的にどのような症状を発現するのかについて必ずしも明らかになっていません。一方、インフルエンザの迅速な診断技術が普及し、新しい治療薬が開発されて使用されるようになりました。けいれん、異常行動・言動（不可解な動作・様子）、意識障害などの症状が、いつごろから、どのくらいの頻度で起こっているのか、さらには、新しいインフルエンザの治療薬の使用によって症状の発現や経過がどのようになっているのかを明らかにすることは、今後の治療にとって非常に重要です。

私たちは、厚生労働省の研究事業の一環として、できるだけ早期の段階でインフルエンザに罹患したお子さんに適切な対処を行なうことができるように、調査を行なっています。今回、決められた調査日にインフルエンザで受診されたお子さんのご家族に、調査のご協力をお願いしております。この調査へのご協力につきましては、病気のお子さんとご家族の自由意思によりお決めください。調査にご協力いただけない場合でも、なんら不利益を受けることはございません。しかしながら、この調査の趣旨や重要性にご理解を賜り、ぜひご協力いただきますようお願い申し上げます。

調査へのご協力につきましては、別紙をご覧ください。ご記入いただきました調査用紙につきましては、発熱してから第7日目以降にもう1度来院していただきまして、担当医の先生にお渡しください。

なお、お答えいただきました内容はすべて統計資料としてまとめられますので、皆様方にご迷惑をおかけすることは決してございません。また、調査以外の目的には使用いたしません。

皆様のご協力を、重ねてよろしくお願い申し上げます。

厚生労働省科学特別研究事業

「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」

研究班長 横田俊平（横浜市立大学小児科）

班員 森島恒雄（岡山大学小児科）

根津敦夫（横浜市立大学小児科）

細谷光亮（福島県立大学小児科）

事務局 森 雅亮（横浜市立大学小児科）

藤田利治（国立保健医療科学院疫学部）

奥村彰久（名古屋大学小児科）

鈴木 宏（新潟大学国際感染症学）

調査へのご協力について

【記入方法について】

- ・ 調査用紙をご覧ください。子どもさんの生年月日、年齢、男女別を記載してください。
 - ・ 「発熱」につきましては、初めて発熱をみた日を「第1病日」とし、その後、「第7病日」までについて、その日のうちでもっとも高かった体温を記載してください。
 - ・ 「症状」につきましては、調査用紙の裏に症状の具体的な例文を載せてありますので、ご覧ください。
 - 第1病日から第7病日までの間に、それぞれの症状がみられたか否かについて、「1.あり、2.なし、3.不明」の該当する番号に○印をつけてください。なお、小さいお子さんの場合には、筋肉痛、関節痛、耳の痛み、ノドの痛み、頭痛などは訴えられない場合があります。「3.」（不明）は、症状の有無について判断ができない場合に限りです。また、その場合には「不機嫌」という症状の経過を必ず記入してください。
 - 症状が「1.」（あり）の場合には、症状が見られた病日（朝・昼・夜別）に、□の中に「✓」を記入し、症状がなかった場合は「空欄のまま」にしてください。なお、症状があったか否かがどうしても分からなかった場合には「？」を記入してください。
 - <朝>はだいたい朝6時から正午まで、<昼>は正午より夕方6時ころまで、<夜>は夕方6時ころから翌朝6時ころまで、としてください。
 - ・ 「治療薬」につきましては、担当医から処方された内容をプリントでいただいていると思いますので、その処方内容を参考にしてください。
 - それぞれの薬剤使用の有無について該当する番号に○印をつけてください。
 - 薬剤を使用した場合には、その使用時期を朝・昼・夜の該当する□の中に「✓」を記入し、使用しなかった時期は「空欄のまま」にしてください。
- * 不明の点がありましたら、担当医の先生にお尋ねください。

資料4 調査研究結果

資料4-1 回収状況

	医師用		患者家族用	
	人数	%	人数	%
福島県	323	11.4	300	11.8
東京都	10	0.4	10	0.4
神奈川県	599	21.1	572	22.5
新潟県	458	16.1	438	17.2
岐阜県	257	9.0	236	9.3
愛知県	803	28.2	760	29.8
三重県	197	6.9	192	7.5
岡山県	88	3.1		
広島県	65	2.3	10	0.4
香川県	24	0.8	9	0.4
愛媛県	14	0.5	12	0.5
高知県	8	0.3	6	0.2
総計	2,846		2,545	

I. 医師用調査票

資料4-2 患者特性

	人数	%
性別		
男	1,509	53.4
女	1,319	46.6
年齢		
0歳	98	3.5
1歳	205	7.3
2歳	226	8.0
3歳	253	8.9
4歳	323	11.4
5歳	335	11.8
6歳	321	11.4
7歳	299	10.6
8歳	201	7.1
9歳	167	5.9
10歳	130	4.6
11歳	90	3.2
12歳	61	2.2
13-15歳	105	3.7
16歳以上(61歳まで)	15	0.5
平均値	6.2	(SD: 3.76)
90%点	10.8	
75%点	8.3	
50%点	5.9	
25%点	3.7	
10%点	1.8	
診断		
A型(詳細不明)	2,684	96.6
A型:H1型	40	1.4
A型:H3型	31	1.1
B型	23	0.8
ワクチン接種		
0回	1,599	58.2
1回	161	5.9
2回	987	35.9
基礎疾患		
なし	2,160	80.4
あり	527	19.6
気管支喘息		
なし	2,158	85.6
あり	362	14.4
心疾患		
なし	2,160	99.6
あり	8	0.4
けいれん		
なし	2,159	95.7
あり	96	4.3
その他の基礎疾患		
なし	2,157	95.7
あり	96	4.3

資料4-3 発熱状況

	第1病日	第2病日	第3病日	第4病日	第5病日	第6病日	第7病日
人数	2,782	2,740	2,622	2,547	2,429	2,257	2,110
平均値	38.8	38.5	37.4	36.9	36.7	36.6	36.5
90%点	39.7	39.8	38.9	37.8	37.4	37.1	37.0
75%点	39.3	39.3	38.0	37.1	36.9	36.8	36.7
50%点	38.8	38.6	37.2	36.7	36.6	36.5	36.5
25%点	38.3	37.8	36.7	36.4	36.3	36.3	36.2
10%点	37.8	37.0	36.3	36.1	36.0	36.0	36.0

臨床症候の発現の有無

	異常言動	けいれん	熱性 けいれん	意識障害	肺炎 の併発	クループ の併発	中耳炎 の併発	筋炎 の併発	ライ 症候群
発現なし	2,537	2,827	2,773	2,800	2,805	2,797	2,795	2,814	2,846
%	89.1	99.3	97.4	98.4	98.6	98.3	98.2	98.9	100.0
発現	299	17	73	38	40	48	36	29	
%	10.5	0.6	2.6	1.3	1.4	1.7	1.3	1.0	
不明	10	2		8	1	1	15	3	
%	0.4	0.1		0.3	0.0	0.0	0.5	0.1	

薬剤使用の有無

	アセト アミノフェン	マクロライド [°] 系など	ペニシリン系	セフェム系	シメトレル	タミフル	リレンザ [°]
使用なし	1,724	2,584	2,752	2,404	2,745	286	2,841
%	60.6	90.8	96.7	84.5	96.5	10.1	99.8
使用	# 1,122	262	94	442	101	2,560	5
%	39.4	9.2	3.3	15.5	3.6	90.0	0.2

: 不明の3例を含む

資料4-4 臨床症候の発現時期

		異常言動	けいれん	熱性 けいれん	意識障害	肺炎 の併発	クループ の併発	中耳炎 の併発	筋炎 の併発	ライ 症候群
第1病日	朝	15	2	4	1	6	12	7	9	
	昼	22		13	2	1	6	4	5	
	夜	138	3	29	14	2	14	4	11	
第2病日	朝	20	4	10	9	11	6	9	4	
	昼	29	6	8	2	3	4	2		
	夜	60	2	8	13	4	1	3	1	
第3病日	朝	4				3	1	5	1	
	昼	4		1		1	1	1		
	夜	9	2		3	1		1		
第4病日	朝	1			1	4		3		
	昼						1	2	1	
	夜	2					1	3		
第5病日	朝	1			1	1		3		
	昼							2		
	夜	4								
第6病日	朝					2	1			
	昼					1				
	夜						1	2		
第7病日	朝					1				
	昼									
	夜									
計	309	19	73	46	41	49	51	32	0	
第1病日	朝	4.9%	10.5%	5.5%	2.2%	14.6%	24.5%	13.7%	28.1%	
	昼	7.1%		17.8%	4.3%	2.4%	12.2%	7.8%	15.6%	
	夜	44.7%	15.8%	39.7%	30.4%	4.9%	28.6%	7.8%	34.4%	
第2病日	朝	6.5%	21.1%	13.7%	19.6%	26.8%	12.2%	17.6%	12.5%	
	昼	9.4%	31.6%	11.0%	4.3%	7.3%	8.2%	3.9%		
	夜	19.4%	10.5%	11.0%	28.3%	9.8%	2.0%	5.9%	3.1%	
第3病日	朝	1.3%				7.3%	2.0%	9.8%	3.1%	
	昼	1.3%		1.4%		2.4%	2.0%	2.0%		
	夜	2.9%	10.5%		6.5%	2.4%		2.0%		
第4病日	朝	0.3%			2.2%	9.8%		5.9%		
	昼						2.0%	3.9%	3.1%	
	夜	0.6%					2.0%	5.9%		
第5病日	朝	0.3%			2.2%	2.4%		5.9%		
	昼							3.9%		
	夜	1.3%								
第6病日	朝					4.9%	2.0%			
	昼					2.4%				
	夜						2.0%	3.9%		
第7病日	朝					2.4%				
	昼									
	夜									
計	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

資料4-5 薬剤の使用開始時期

		アセト アミノフェン	マイクライト [®] 系など	ペニシリン系	セフェム系	シメトレル	タミフル	リンザ [®]
第1病日	朝	99	35	14	77	12	330	1
	昼	183	39	11	79	10	307	
	夜	451	44	13	97	18	439	2
第2病日	朝	93	20	9	44	19	601	1
	昼	134	27	11	46	25	460	1
	夜	118	13	5	13	4	213	
第3病日	朝	8	5		8	2	97	
	昼	10	5	6	10	3	61	
	夜	13	3	2	6	3	29	
第4病日	朝	2	1	2	3	2	8	
	昼	3	4	3	7		6	
	夜	4	9	2	5		3	
第5病日	朝		17	4	9	2	2	
	昼	3	4	3	15		2	
	夜	1	8	1	5	1	1	
第6病日	朝		8	5	3			
	昼		7	1	4			
	夜		6	1	3		1	
第7病日	朝		6	1	1			
	昼				5			
	夜		1		2			
計	1,122	262	94	442	101	2,560	5	
第1病日	朝	8.8%	13.4%	14.9%	17.4%	11.9%	12.9%	20.0%
	昼	16.3%	14.9%	11.7%	17.9%	9.9%	12.0%	
	夜	40.2%	16.8%	13.8%	21.9%	17.8%	17.1%	40.0%
第2病日	朝	8.3%	7.6%	9.6%	10.0%	18.8%	23.5%	20.0%
	昼	11.9%	10.3%	11.7%	10.4%	24.8%	18.0%	20.0%
	夜	10.5%	5.0%	5.3%	2.9%	4.0%	8.3%	
第3病日	朝	0.7%	1.9%		1.8%	2.0%	3.8%	
	昼	0.9%	1.9%	6.4%	2.3%	3.0%	2.4%	
	夜	1.2%	1.1%	2.1%	1.4%	3.0%	1.1%	
第4病日	朝	0.2%	0.4%	2.1%	0.7%	2.0%	0.3%	
	昼	0.3%	1.5%	3.2%	1.6%		0.2%	
	夜	0.4%	3.4%	2.1%	1.1%		0.1%	
第5病日	朝		6.5%	4.3%	2.0%	2.0%	0.1%	
	昼	0.3%	1.5%	3.2%	3.4%		0.1%	
	夜	0.1%	3.1%	1.1%	1.1%	1.0%	0.0%	
第6病日	朝		3.1%	5.3%	0.7%			
	昼		2.7%	1.1%	0.9%			
	夜		2.3%	1.1%	0.7%		0.0%	
第7病日	朝		2.3%	1.1%	0.2%			
	昼				1.1%			
	夜		0.4%		0.5%			
計	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

資料4-6 臨床症候の発現期間（最終時点－開始時点）

		異常言動	けいれん	熱性 けいれん	意識障害	肺炎 の併発	クループ の併発	中耳炎 の併発	筋炎 の併発	ライ 症候群
1日間	1	172	14	72	34	5	3	12	7	
	2	33	2	1	5	1	4	3	6	
	3	19	2		3	2	4	6	2	
2日間	1	46	1		2	4	2	4	3	
	2	5				2	2	2	3	
	3	7					3	2	2	
3日間	1	11				4	4	3	1	
	2	3				1	4	2	1	
	3	4			1	3	2	2	2	
4日間	1	3				3	3			
	2	1				2	1	1	1	
	3					5	1	5		
5日間	1	3				1		1		
	2					1	1			
	3	1					4	3	2	
6日間	1					2	1	2		
	2					1	1	1		
	3	1				1	1	1	1	
7日間	1				1	2	3	1		
	2						1			
	3					1	4		1	
計		309	19	73	46	41	49	51	32	0
1日間	1	55.7%	73.7%	98.6%	73.9%	12.2%	6.1%	23.5%	21.9%	
	2	10.7%	10.5%	1.4%	10.9%	2.4%	8.2%	5.9%	18.8%	
	3	6.1%	10.5%		6.5%	4.9%	8.2%	11.8%	6.3%	
2日間	1	14.9%	5.3%		4.3%	9.8%	4.1%	7.8%	9.4%	
	2	1.6%				4.9%	4.1%	3.9%	9.4%	
	3	2.3%					6.1%	3.9%	6.3%	
3日間	1	3.6%				9.8%	8.2%	5.9%	3.1%	
	2	1.0%				2.4%	8.2%	3.9%	3.1%	
	3	1.3%			2.2%	7.3%	4.1%	3.9%	6.3%	
4日間	1	1.0%				7.3%	6.1%			
	2	0.3%				4.9%	2.0%	2.0%	3.1%	
	3					12.2%	2.0%	9.8%		
5日間	1	1.0%				2.4%		2.0%		
	2					2.4%	2.0%			
	3	0.3%					8.2%	5.9%	6.3%	
6日間	1					4.9%	2.0%	3.9%		
	2					2.4%	2.0%	2.0%		
	3	0.3%				2.4%	2.0%	2.0%	3.1%	
7日間	1				2.2%	4.9%	6.1%	2.0%		
	2						2.0%			
	3					2.4%	8.2%		3.1%	
計		100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

註：資料4-7について

- ・ 当該時期より以前に臨床症候が発現した患者は除外して集計
- ・ Coxの比例ハザードモデルによる解析を実施。薬剤は時間依存性変数として検討。
- ・ 同じ時期内では、薬剤使用開始と臨床症候発現の時間的前後関係が不明という問題点あり。一応、薬剤使用開始が前と仮定して解析。（参考として、後と仮定したものも併記）。

資料4-7 薬剤使用状況別の臨床症候の経時的な発現数 (%) : タミフルと異常言動

		薬剤未使用		薬剤使用				総計		χ ² 検定 p値		
		計	使用開始	既使用	計	使用開始	既使用					
第1病日	朝	14	0.6%	1	0.3%	1	0.3%	---	15	0.5%	0.520	
	昼	10	0.5%	12	1.9%	6	2.0%	6	1.8%	22	0.8%	0.004
	夜	84	4.8%	54	5.1%	26	6.0%	28	4.5%	138	4.9%	0.537
第2病日	朝	6	0.5%	14	0.9%	4	0.7%	10	1.0%	20	0.7%	0.481
	昼	9	1.3%	20	1.0%	7	1.7%	13	0.8%	29	1.1%	0.285
	夜	11	2.4%	49	2.3%	8	4.1%	41	2.1%	60	2.3%	0.267
第3病日	朝	1	0.3%	3	0.1%	0	0.0%	3	0.1%	4	0.2%	0.754
	昼	0	0.0%	4	0.2%	0	0.0%	4	0.2%	4	0.2%	0.542
	夜	1	0.4%	8	0.4%	0	0.0%	8	0.4%	9	0.4%	0.915
第4病日	朝	0	0.0%	1	0.0%	0	0.0%	1	0.0%	1	0.0%	0.890
	昼	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	2	0.1%	0	0.0%	2	0.1%	2	0.1%	0.800
第5病日	朝	0	0.0%	1	0.0%	0	0.0%	1	0.0%	1	0.0%	0.896
	昼	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	1	0.4%	3	0.1%	1	100.0%	2	0.1%	4	0.2%	0.001
第6病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
	昼	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
第7病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
	昼	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
累積発生率 (参考)		137	10.6%	172	11.9%	53		119		309	10.9%	

薬剤使用開始と症候発現が同時期：
使用開始後に出現と仮定

ハザード比 (95%CI) p値

タミフル 1.16 (0.90 , 1.49) 0.259

(症候出現後に使用とした場合) 0.90 (0.69 , 1.19) 0.463

資料4-7 薬剤使用状況別の臨床症候の経時的な発現数 (%) : タミフルとけいれん

		薬剤未使用		薬剤使用				総計		χ ² 検定 p値		
		計	使用開始	既使用	計	使用開始	既使用					
第1病日	朝	2	0.1%	0	0.0%	0	0.0%	---	2	0.1%	0.483	
	昼	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	2	0.1%	1	0.1%	0	0.0%	1	0.2%	3	0.1%	0.584
第2病日	朝	0	0.0%	4	0.2%	2	0.3%	2	0.2%	4	0.1%	0.102
	昼	4	0.6%	2	0.1%	1	0.2%	1	0.1%	6	0.2%	0.066
	夜	0	0.0%	2	0.1%	1	0.5%	1	0.0%	2	0.1%	0.224
第3病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	昼	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	2	0.1%	2	6.9%	0	0.0%	2	0.1%	<.0001
第4病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	昼	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
第5病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	昼	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
第6病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
	昼	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
第7病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
	昼	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
累積発生率 (参考)		8	0.8%	11	0.6%	6		5		19	0.7%	

薬剤使用開始と症候発現が同時期：
使用開始後に出現と仮定

ハザード比 (95%CI) p値

タミフル 0.83 (0.29 , 2.32) 0.719

(症候出現後に使用とした場合) 0.30 (0.10 , 0.94) 0.039

資料4-7 薬剤使用状況別の臨床症候の経時的な発現数 (%) : タミフルと熱性けいれん

	薬剤 未使用	薬剤使用				総計	χ ² 検定 p 値
		計	使用開始	既使用			
第1病日	朝	3 0.1%	1 0.3%	1 0.3%	---	4 0.1%	0.458
	昼	10 0.5%	3 0.5%	1 0.3%	2 0.6%	13 0.5%	
	夜	16 0.9%	13 1.2%	6 1.4%	7 1.1%	29 1.0%	
第2病日	朝	4 0.3%	6 0.4%	3 0.5%	3 0.3%	10 0.4%	0.785
	昼	3 0.4%	5 0.2%	2 0.4%	3 0.2%	8 0.3%	
	夜	2 0.4%	6 0.3%	3 1.4%	3 0.1%	8 0.3%	
第3病日	朝	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0.119
	昼	1 0.3%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	1 0.0%	
	夜	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
第4病日	朝	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
	昼	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
	夜	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
第5病日	朝	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
	昼	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
	夜	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
第6病日	朝	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
	昼	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
	夜	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
第7病日	朝	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
	昼	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
	夜	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
累積発生率 (参考)	39 2.9%	34 2.8%	16	18	73 2.6%		

薬剤使用開始と症候発現が同時期：
使用開始後に出現と仮定

ハザード比 (95%CI) p値

タミフル 1.03 (0.62 , 1.72) 0.914

(症候出現後に使用とした場合) 0.63 (0.35 , 1.15) 0.133

資料4-7 薬剤使用状況別の臨床症候の経時的な発現数 (%) : タミフルと意識障害・程度

	薬剤 未使用	薬剤使用				総計	χ ² 検定 p 値
		計	使用開始	既使用			
第1病日	朝	1 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	---	1 0.0%	0.620
	昼	2 0.1%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	2 0.1%	
	夜	7 0.4%	7 0.7%	4 0.9%	3 0.5%	14 0.5%	
第2病日	朝	4 0.3%	5 0.3%	2 0.3%	3 0.3%	9 0.3%	0.961
	昼	0 0.0%	2 0.1%	0 0.0%	2 0.1%	2 0.1%	
	夜	1 0.2%	12 0.5%	4 1.9%	8 0.4%	13 0.5%	
第3病日	朝	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0.001
	昼	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
	夜	0 0.0%	3 0.1%	2 6.9%	1 0.0%	3 0.1%	
第4病日	朝	0 0.0%	1 0.0%	0 0.0%	1 0.0%	1 0.0%	0.892
	昼	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
	夜	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
第5病日	朝	0 0.0%	1 0.0%	0 0.0%	1 0.0%	1 0.0%	0.898
	昼	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
	夜	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
第6病日	朝	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
	昼	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
	夜	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
第7病日	朝	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
	昼	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
	夜	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
累積発生率 (参考)	15 1.1%	31 1.7%	12	19	46 1.6%		

薬剤使用開始と症候発現が同時期：
使用開始後に出現と仮定

ハザード比 (95%CI) p値

タミフル 1.45 (0.73 , 2.89) 0.289

(症候出現後に使用とした場合) 0.68 (0.34 , 1.36) 0.271

資料4-7 薬剤使用状況別の臨床症候の経時的な発現数 (%) : タミフルと肺炎の併発

	薬剤 未使用	薬剤使用				総計	χ ² 検定 p 値
		計	使用開始	既使用			
第1病日	朝	6 0.2%	0 0.0%	0 0.0%	---	6 0.2%	0.224
	昼	1 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	1 0.0%	0.776
	夜	1 0.1%	1 0.1%	0 0.0%	1 0.2%	2 0.1%	0.558
第2病日	朝	9 0.8%	2 0.1%	1 0.2%	1 0.1%	11 0.4%	0.019
	昼	2 0.3%	1 0.0%	1 0.2%	0 0.0%	3 0.1%	0.066
	夜	2 0.4%	2 0.1%	2 0.9%	0 0.0%	4 0.1%	0.003
第3病日	朝	1 0.3%	2 0.1%	0 0.0%	2 0.1%	3 0.1%	0.637
	昼	0 0.0%	1 0.0%	0 0.0%	1 0.0%	1 0.0%	0.863
	夜	1 0.3%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	1 0.0%	0.107
第4病日	朝	1 0.3%	3 0.1%	0 0.0%	3 0.1%	4 0.1%	0.704
	昼	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
	夜	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
第5病日	朝	0 0.0%	1 0.0%	0 0.0%	1 0.0%	1 0.0%	0.899
	昼	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
	夜	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
第6病日	朝	0 0.0%	2 0.1%	---	2 0.1%	2 0.1%	0.518
	昼	0 0.0%	1 0.0%	---	1 0.0%	1 0.0%	0.648
	夜	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
第7病日	朝	1 0.4%	0 0.0%	---	0 0.0%	1 0.0%	0.031
	昼	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
	夜	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
累積発生率 (参考)	25 3.1%	16 0.7%	4	12	41 1.4%		

薬剤使用開始と症候発現が同時期：
使用開始後に出現と仮定

ハザード比 (95%CI) p値

タミフル 0.24 (0.12 , 0.49) <.0001

(症候出現後に使用とした場合) 0.20 (0.09 , 0.45) <.0001

資料4-7 薬剤使用状況別の臨床症候の経時的な発現数 (%) : タミフルとクループの併発

	薬剤 未使用	薬剤使用				総計	χ ² 検定 p 値
		計	使用開始	既使用			
第1病日	朝	12 0.5%	0 0.0%	0 0.0%	---	12 0.4%	0.085
	昼	5 0.2%	1 0.2%	1 0.3%	0 0.0%	6 0.2%	0.452
	夜	11 0.6%	3 0.3%	2 0.5%	1 0.2%	14 0.5%	0.276
第2病日	朝	3 0.3%	3 0.2%	2 0.3%	1 0.1%	6 0.2%	0.502
	昼	2 0.3%	2 0.1%	1 0.2%	1 0.1%	4 0.1%	0.372
	夜	0 0.0%	1 0.0%	1 0.5%	0 0.0%	1 0.0%	0.073
第3病日	朝	1 0.3%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	1 0.0%	0.138
	昼	0 0.0%	1 0.0%	1 1.7%	0 0.0%	1 0.0%	0.021
	夜	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
第4病日	朝	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
	昼	0 0.0%	1 0.0%	0 0.0%	1 0.0%	1 0.0%	0.896
	夜	0 0.0%	1 0.0%	0 0.0%	1 0.0%	1 0.0%	0.898
第5病日	朝	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
	昼	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
	夜	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
第6病日	朝	1 0.4%	0 0.0%	---	0 0.0%	1 0.0%	0.032
	昼	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
	夜	0 0.0%	1 0.0%	0 0.0%	1 0.0%	1 0.0%	0.901
第7病日	朝	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
	昼	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
	夜	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
累積発生率 (参考)	35 2.5%	14 0.9%	8	6	49 1.7%		

薬剤使用開始と症候発現が同時期：
使用開始後に出現と仮定

ハザード比 (95%CI) p値

タミフル 0.42 (0.20 , 0.88) 0.022

(症候出現後に使用とした場合) 0.18 (0.06 , 0.49) 0.001

資料4-7 薬剤使用状況別の臨床症候の経時的な発現数 (%) : タミフルと中耳炎の併発

	薬剤 未使用	薬剤使用				総計	χ ² 検定 p 値
		計	使用開始	既使用			
第1病日	朝	6 0.2%	1 0.3%	1 0.3%	---	7 0.2%	0.829
	昼	3 0.1%	1 0.2%	1 0.3%	0 0.0%	4 0.1%	0.478
	夜	3 0.2%	1 0.1%	1 0.2%	0 0.0%	4 0.1%	0.352
第2病日	朝	6 0.5%	3 0.2%	0 0.0%	3 0.3%	9 0.3%	0.081
	昼	1 0.1%	1 0.0%	1 0.2%	0 0.0%	2 0.1%	0.161
	夜	0 0.0%	3 0.1%	1 0.5%	2 0.1%	3 0.1%	0.284
第3病日	朝	2 0.5%	3 0.1%	0 0.0%	3 0.1%	5 0.2%	0.318
	昼	0 0.0%	1 0.0%	0 0.0%	1 0.0%	1 0.0%	0.861
	夜	0 0.0%	1 0.0%	0 0.0%	1 0.0%	1 0.0%	0.882
第4病日	朝	0 0.0%	3 0.1%	0 0.0%	3 0.1%	3 0.1%	0.710
	昼	1 0.3%	1 0.0%	0 0.0%	1 0.0%	2 0.1%	0.368
	夜	0 0.0%	3 0.1%	0 0.0%	3 0.1%	3 0.1%	0.722
第5病日	朝	0 0.0%	3 0.1%	0 0.0%	3 0.1%	3 0.1%	0.724
	昼	0 0.0%	2 0.1%	0 0.0%	2 0.1%	2 0.1%	0.807
	夜	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
第6病日	朝	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
	昼	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
	夜	0 0.0%	2 0.1%	0 0.0%	2 0.1%	2 0.1%	0.809
第7病日	朝	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
	昼	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
	夜	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
累積発生率 (参考)	22 2.0%	29 1.7%	5	24	51 1.8%		

薬剤使用開始と症候発現が同時期：
使用開始後に出現と仮定

ハザード比 (95%CI) p値

タミフル 0.68 (0.34 , 1.35) 0.268

(症候出現後に使用とした場合) 0.60 (0.29 , 1.25) 0.172

資料4-7 薬剤使用状況別の臨床症候の経時的な発現数 (%) : タミフルと筋炎の併発

	薬剤 未使用	薬剤使用				総計	χ ² 検定 p 値
		計	使用開始	既使用			
第1病日	朝	7 0.3%	2 0.6%	2 0.6%	---	9 0.3%	0.368
	昼	4 0.2%	1 0.2%	0 0.0%	1 0.3%	5 0.2%	0.515
	夜	10 0.6%	1 0.1%	1 0.2%	0 0.0%	11 0.4%	0.039
第2病日	朝	2 0.2%	2 0.1%	1 0.2%	1 0.1%	4 0.1%	0.862
	昼	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
	夜	0 0.0%	1 0.0%	0 0.0%	1 0.0%	1 0.0%	0.751
第3病日	朝	1 0.3%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	1 0.0%	0.141
	昼	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
	夜	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
第4病日	朝	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
	昼	0 0.0%	1 0.0%	0 0.0%	1 0.0%	1 0.0%	0.894
	夜	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
第5病日	朝	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
	昼	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
	夜	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
第6病日	朝	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
	昼	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
	夜	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
第7病日	朝	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
	昼	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
	夜	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
累積発生率 (参考)	24 1.4%	8 1.1%	4	4	32 1.1%		

薬剤使用開始と症候発現が同時期：
使用開始後に出現と仮定

ハザード比 (95%CI) p値

タミフル 0.54 (0.22 , 1.33) 0.178

(症候出現後に使用とした場合) 0.38 (0.11 , 1.32) 0.127

資料4-8 薬剤使用状況別の臨床症候の経時的な発現数 (%) : アセトアミノフェンと異常言動

		薬剤未使用		薬剤使用				総計		χ ² 検定 p値		
		計	使用開始	既使用	計	使用開始	既使用					
第1病日	朝	14	0.5%	1	1.0%	1	1.0%	---	15	0.5%	0.547	
	昼	14	0.5%	8	2.9%	8	4.4%	0	0.0%	22	0.8%	0.000
	夜	92	4.4%	46	6.4%	28	6.3%	18	6.7%	138	4.9%	0.106
第2病日	朝	8	0.4%	12	1.6%	2	2.4%	10	1.5%	20	0.7%	0.010
	昼	21	1.2%	8	0.9%	2	1.6%	6	0.8%	29	1.1%	0.616
	夜	35	2.1%	25	2.6%	9	8.6%	16	1.9%	60	2.3%	0.003
第3病日	朝	3	0.2%	1	0.1%	0	0.0%	1	0.1%	4	0.2%	0.872
	昼	4	0.2%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	4	0.2%	0.155
	夜	4	0.3%	5	0.5%	0	0.0%	5	0.5%	9	0.4%	0.526
第4病日	朝	1	0.1%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.0%	0.623
	昼	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	1	0.1%	1	0.1%	0	0.0%	1	0.1%	2	0.1%	0.938
第5病日	朝	0	0.0%	1	0.1%	---	---	1	0.1%	1	0.0%	0.164
	昼	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	1	0.1%	3	0.3%	0	0.0%	3	0.3%	4	0.2%	0.322
第6病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
	昼	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
第7病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
	昼	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
累積発生率 (参考)		198	9.7%	111	15.5%	50		61		309	10.9%	

薬剤使用開始と症候発現が同時期：
使用開始後に出現と仮定

ハザード比 (95%CI) p値

アセトアミノフェン 1.53 (1.20 , 1.94) 0.001

(症候出現後に使用とした場合) 1.12 (0.84 , 1.51) 0.442

資料4-8 薬剤使用状況別の臨床症候の経時的な発現数 (%) : アセトアミノフェンとけいれん

		薬剤未使用		薬剤使用				総計		χ ² 検定 p値		
		計	使用開始	既使用	計	使用開始	既使用					
第1病日	朝	2	0.1%	0	0.0%	0	0.0%	---	2	0.1%	0.707	
	昼	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	2	0.1%	1	0.1%	0	0.0%	1	0.4%	3	0.1%	0.368
第2病日	朝	1	0.0%	3	0.4%	2	2.2%	1	0.1%	4	0.1%	0.012
	昼	4	0.2%	2	0.2%	1	0.8%	1	0.1%	6	0.2%	0.478
	夜	0	0.0%	2	0.2%	0	0.0%	2	0.2%	2	0.1%	0.113
第3病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	昼	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	2	0.2%	0	0.0%	2	0.2%	2	0.1%	0.147
第4病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	昼	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
第5病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
	昼	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
第6病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
	昼	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
第7病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
	昼	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
累積発生率 (参考)		9	0.4%	10	1.1%	3		7		19	0.7%	

薬剤使用開始と症候発現が同時期：
使用開始後に出現と仮定

ハザード比 (95%CI) p値

アセトアミノフェン 2.89 (1.12 , 7.47) 0.028

(症候出現後に使用とした場合) 2.00 (0.74 , 5.41) 0.170

資料4-8 薬剤使用状況別の臨床症候の経時的な発現数 (%) : アセトアミノフェンと熱性けいれん

		薬剤未使用		薬剤使用				総計		χ ² 検定 p 値		
		計	使用開始	既使用	計	使用開始	既使用					
第1病日	朝	2	0.1%	2	2.0%	2	2.0%	---	4	0.1%	0.005 0.350 0.001	
	昼	11	0.4%	2	0.7%	2	1.1%	0	0.0%	13		0.5%
	夜	17	0.8%	12	1.6%	12	2.7%	0	0.0%	29		1.0%
第2病日	朝	3	0.2%	7	0.9%	1	1.1%	6	0.8%	10	0.4%	0.026 0.640 0.577
	昼	6	0.3%	2	0.2%	0	0.0%	2	0.2%	8	0.3%	
	夜	4	0.2%	4	0.4%	1	0.9%	3	0.3%	8	0.3%	
第3病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0.617
	昼	1	0.1%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
第4病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	昼	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
第5病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
	昼	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
第6病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
	昼	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
第7病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
	昼	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
累積発生率 (参考)		44	2.1%	29	5.7%	18		11		73	2.6%	

薬剤使用開始と症候発現が同時期：
使用開始後に出現と仮定

ハザード比 (95%CI) p値

アセトアミノフェン 2.15 (1.32 , 3.50) 0.002

(症候出現後に使用とした場合) 0.97 (0.50 , 1.91) 0.941

資料4-8 薬剤使用状況別の臨床症候の経時的な発現数 (%) : アセトアミノフェンと意識障害・程度

		薬剤未使用		薬剤使用				総計		χ ² 検定 p 値		
		計	使用開始	既使用	計	使用開始	既使用					
第1病日	朝	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	---	1	0.0%	0.790 0.812 0.033	
	昼	2	0.1%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	2		0.1%
	夜	6	0.3%	8	1.1%	6	1.3%	2	0.7%	14		0.5%
第2病日	朝	2	0.1%	7	0.9%	2	2.2%	5	0.7%	9	0.3%	0.005 0.765 0.011
	昼	1	0.1%	1	0.1%	0	0.0%	1	0.1%	2	0.1%	
	夜	3	0.2%	10	0.9%	2	1.7%	8	0.8%	13	0.5%	
第3病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0.603 0.386
	昼	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	1	0.1%	2	0.2%	0	0.0%	2	0.2%	3	0.1%	
第4病日	朝	0	0.0%	1	0.1%	0	0.0%	1	0.1%	1	0.0%	0.169
	昼	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
第5病日	朝	0	0.0%	1	0.1%	---	---	1	0.1%	1	0.0%	0.001 0.001 0.001
	昼	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
第6病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
	昼	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
第7病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
	昼	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
累積発生率 (参考)		16	0.8%	30	3.3%	10		20		46	1.6%	

薬剤使用開始と症候発現が同時期：
使用開始後に出現と仮定

ハザード比 (95%CI) p値

アセトアミノフェン 4.63 (2.48 , 8.65) <.0001

(症候出現後に使用とした場合) 2.88 (1.54 , 5.39) 0.001

資料4-8 薬剤使用状況別の臨床症候の経時的な発現数 (%) : アセトアミノフェンと肺炎の併発

		薬剤未使用		薬剤使用				総計		χ ² 検定 p 値	
		計	使用開始	既使用	計	使用開始	既使用				
第1病日	朝	6	0.2%	0	0.0%	0	0.0%	6	0.2%	0.514	
	昼	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.0%	0.901	
	夜	2	0.1%	0	0.0%	0	0.0%	2	0.1%	0.551	
第2病日	朝	8	0.4%	3	0.4%	0	0.0%	11	0.4%	0.695	
	昼	2	0.1%	1	0.1%	1	0.8%	3	0.1%	0.139	
	夜	2	0.1%	2	0.2%	0	0.0%	4	0.1%	0.703	
第3病日	朝	2	0.1%	1	0.1%	0	0.0%	3	0.1%	0.978	
	昼	1	0.1%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.0%	0.615	
	夜	1	0.1%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.0%	0.611	
第4病日	朝	2	0.1%	2	0.2%	0	0.0%	4	0.1%	0.902	
	昼	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%		
	夜	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%		
第5病日	朝	1	0.1%	0	0.0%	---	0	0.0%	1	0.0%	0.318
	昼	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%		
	夜	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%		
第6病日	朝	1	0.1%	1	0.1%	---	1	0.1%	2	0.1%	0.762
	昼	1	0.1%	0	0.0%	---	0	0.0%	1	0.0%	0.317
	夜	0	0.0%	0	0.0%	---	0	0.0%	0	0.0%	
第7病日	朝	0	0.0%	1	0.1%	---	1	0.1%	1	0.0%	0.172
	昼	0	0.0%	0	0.0%	---	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	---	0	0.0%	0	0.0%	
累積発生率 (参考)		30	1.5%	11	1.1%	1	10	41	1.4%		

薬剤使用開始と症候発現が同時期：
使用開始後に出現と仮定

ハザード比 (95%CI) p値

アセトアミノフェン 0.88 (0.43 , 1.80) 0.726

(症候出現後に使用とした場合) 0.90 (0.43 , 1.91) 0.790

資料4-8 薬剤使用状況別の臨床症候の経時的な発現数 (%) : アセトアミノフェンとクループの併発

		薬剤未使用		薬剤使用				総計		χ ² 検定 p 値	
		計	使用開始	既使用	計	使用開始	既使用				
第1病日	朝	10	0.4%	2	2.0%	2	2.0%	12	0.4%	0.067	
	昼	4	0.2%	2	0.7%	2	1.1%	6	0.2%	0.124	
	夜	11	0.5%	3	0.4%	3	0.7%	14	0.5%	0.218	
第2病日	朝	4	0.2%	2	0.2%	1	1.1%	6	0.2%	0.385	
	昼	3	0.2%	1	0.1%	0	0.0%	4	0.1%	0.802	
	夜	1	0.1%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.0%	0.623	
第3病日	朝	0	0.0%	1	0.1%	0	0.0%	1	0.0%	0.377	
	昼	0	0.0%	1	0.1%	0	0.0%	1	0.0%	0.379	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%		
第4病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%		
	昼	0	0.0%	1	0.1%	0	0.0%	1	0.0%	0.388	
	夜	1	0.1%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.0%	0.610	
第5病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	---	0	0.0%	0	0.0%	
	昼	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%		
	夜	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%		
第6病日	朝	1	0.1%	0	0.0%	---	0	0.0%	1	0.0%	0.319
	昼	0	0.0%	0	0.0%	---	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	1	0.1%	0	0.0%	---	0	0.0%	1	0.0%	0.318
第7病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	---	0	0.0%	0	0.0%	
	昼	0	0.0%	0	0.0%	---	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	---	0	0.0%	0	0.0%	
累積発生率 (参考)		36	1.6%	13	3.7%	8	5	49	1.7%		

薬剤使用開始と症候発現が同時期：
使用開始後に出現と仮定

ハザード比 (95%CI) p値

アセトアミノフェン 1.39 (0.71 , 2.74) 0.336

(症候出現後に使用とした場合) 0.65 (0.24 , 1.74) 0.394

資料4-8 薬剤使用状況別の臨床症候の経時的な発現数 (%) : アセトアミノフェンと中耳炎

	薬剤 未使用	薬剤使用				総計	χ ² 検定 p 値
		計		使用開始	既使用		
第1病日	朝	6 0.2%	1 1.0%	1 1.0%	---	7 0.2%	0.236
	昼	4 0.2%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	4 0.1%	0.659
	夜	3 0.1%	1 0.1%	1 0.2%	0 0.0%	4 0.1%	0.615
第2病日	朝	7 0.3%	2 0.2%	0 0.0%	2 0.3%	9 0.3%	0.708
	昼	2 0.1%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	2 0.1%	0.438
	夜	3 0.2%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	3 0.1%	0.240
第3病日	朝	1 0.1%	4 0.4%	0 0.0%	4 0.4%	5 0.2%	0.155
	昼	1 0.1%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	1 0.0%	0.615
	夜	0 0.0%	1 0.1%	1 8.3%	0 0.0%	1 0.0%	0.004
第4病日	朝	2 0.1%	1 0.1%	0 0.0%	1 0.1%	3 0.1%	0.978
	昼	2 0.1%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	2 0.1%	0.371
	夜	0 0.0%	3 0.3%	1 25.0%	2 0.2%	3 0.1%	0.001
第5病日	朝	3 0.2%	0 0.0%	---	0 0.0%	3 0.1%	0.084
	昼	1 0.1%	1 0.1%	0 0.0%	1 0.1%	2 0.1%	0.952
	夜	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
第6病日	朝	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
	昼	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
	夜	1 0.1%	1 0.1%	---	1 0.1%	2 0.1%	0.760
第7病日	朝	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
	昼	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
	夜	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
累積発生率 (参考)	36 1.8%	15 2.4%	4	11	51 1.8%		

薬剤使用開始と症候発現が同時期：
使用開始後に出現と仮定

ハザード比 (95%CI) p値

アセトアミノフェン 1.04 (0.55 , 1.95) 0.910

(症候出現後に使用とした場合) 0.78 (0.39 , 1.59) 0.499

資料4-8 薬剤使用状況別の臨床症候の経時的な発現数 (%) : アセトアミノフェンと筋炎の併発

	薬剤 未使用	薬剤使用				総計	χ ² 検定 p 値
		計		使用開始	既使用		
第1病日	朝	8 0.3%	1 1.0%	1 1.0%	---	9 0.3%	0.315
	昼	5 0.2%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	5 0.2%	0.593
	夜	9 0.4%	2 0.3%	2 0.4%	0 0.0%	11 0.4%	0.316
第2病日	朝	2 0.1%	2 0.2%	1 1.1%	1 0.1%	4 0.1%	0.272
	昼	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
	夜	1 0.1%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	1 0.0%	0.622
第3病日	朝	0 0.0%	1 0.1%	0 0.0%	1 0.1%	1 0.0%	0.378
	昼	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
	夜	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
第4病日	朝	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
	昼	0 0.0%	1 0.1%	0 0.0%	1 0.1%	1 0.0%	0.390
	夜	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
第5病日	朝	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
	昼	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
	夜	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	
第6病日	朝	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
	昼	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
	夜	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
第7病日	朝	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
	昼	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
	夜	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%	
累積発生率 (参考)	25 1.1%	7 1.7%	4	3	32 1.1%		

薬剤使用開始と症候発現が同時期：
使用開始後に出現と仮定

ハザード比 (95%CI) p値

アセトアミノフェン 1.25 (0.52 , 3.05) 0.618

(症候出現後に使用とした場合) 0.85 (0.24 , 3.04) 0.804

資料4-9 薬剤使用状況別の臨床症候の経時的な発現数 (%) : マクロライド系と肺炎の併発

	薬剤 未使用	薬剤使用						総計	χ ² 検定 p 値
		計		使用開始		既使用			
第1病日	朝	6 0.2%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	---	6 0.2%	0.700	
	昼	1 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	1 0.0%	0.974	
	夜	2 0.1%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	2 0.1%	0.920	
第2病日	朝	9 0.3%	2 1.5%	1 5.0%	1 0.9%	11 0.4%	0.133		
	昼	3 0.1%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	3 0.1%	0.839		
	夜	3 0.1%	1 0.6%	1 9.1%	0 0.0%	4 0.1%	0.029		
第3病日	朝	1 0.0%	2 1.1%	1 20.0%	1 0.6%	3 0.1%	0.002		
	昼	0 0.0%	1 0.6%	0 0.0%	1 0.6%	1 0.0%	0.062		
	夜	1 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	1 0.0%	0.936		
第4病日	朝	4 0.2%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	4 0.1%	0.765		
	昼	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%			
	夜	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%			
第5病日	朝	1 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	1 0.0%	0.925		
	昼	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%			
	夜	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%			
第6病日	朝	2 0.1%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	2 0.1%	0.845		
	昼	1 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	1 0.0%	0.917		
	夜	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%			
第7病日	朝	0 0.0%	1 0.4%	1 16.7%	0 0.0%	1 0.0%	0.002		
	昼	0 0.0%	0 0.0%	---	0 0.0%	0 0.0%			
	夜	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%			
累積発生率 (参考)	34 1.3%	7 4.1%	4	3	41 1.4%				

薬剤使用開始と症候発現が同時期： 使用開始後に出現と仮定	ハザード比 (95%CI)	p値
マクロライド系	3.90 (1.71 , 8.89)	0.001
(症候出現後に使用とした場合)	1.70 (0.52 , 5.57)	0.384

資料4-10 薬剤使用状況別の臨床症候の経時的な発現数 (%) : ペニシリン系と中耳炎の併発

		薬剤未使用		薬剤使用				総計		χ ² 検定 p 値	
		計	使用開始	既使用							
第1病日	朝	7	0.2%	0	0.0%	0	0.0%	---	7	0.2%	0.793
	昼	4	0.1%	0	0.0%	0	0.0%	0	4	0.1%	0.965
	夜	4	0.1%	0	0.0%	0	0.0%	0	4	0.1%	0.947
第2病日	朝	9	0.3%	0	0.0%	0	0.0%	0	9	0.3%	0.863
	昼	1	0.0%	1	1.8%	1	11.1%	0	2	0.1%	0.012
	夜	2	0.1%	1	1.7%	1	20.0%	0	3	0.1%	0.010
第3病日	朝	5	0.2%	0	0.0%	---	---	0	5	0.2%	0.648
	昼	0	0.0%	1	1.6%	1	25.0%	0	1	0.0%	0.001
	夜	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	1	0.0%	0.978
第4病日	朝	3	0.1%	0	0.0%	0	0.0%	0	3	0.1%	0.932
	昼	2	0.1%	0	0.0%	0	0.0%	0	2	0.1%	0.953
	夜	3	0.1%	0	0.0%	0	0.0%	0	3	0.1%	0.928
第5病日	朝	3	0.1%	0	0.0%	0	0.0%	0	3	0.1%	0.924
	昼	1	0.0%	1	1.3%	1	33.3%	0	2	0.1%	0.004
	夜	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0	0.0%	
第6病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0	0.0%	
	昼	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0	0.0%	
	夜	2	0.1%	0	0.0%	0	0.0%	0	2	0.1%	0.942
第7病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0	0.0%	
	昼	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0	0.0%	
累積発生率 (参考)		47	1.7%	4	6.3%	4	0		51	1.8%	

薬剤使用開始と症候発現が同時期： 使用開始後に出現と仮定	ハザード比 (95%CI)	p値
ペニシリン系	4.78 (1.71 , 13.37)	0.003
(症候出現後に使用とした場合)	0.00 (,)	

資料4-11 薬剤使用状況別の臨床症候の経時的な発現数 (%) : セフェム系と異常言動

		薬剤未使用		薬剤使用				総計		χ ² 検定 p値		
		計	使用開始	既使用	計	使用開始	既使用					
第1病日	朝	15	0.5%	0	0.0%	0	0.0%	---	15	0.5%	0.364	
	夜	21	0.8%	1	0.6%	0	0.0%	1	1.3%	22	0.8%	0.482
第2病日	朝	131	5.1%	7	2.8%	5	5.2%	2	1.3%	138	4.9%	0.042
	夜	18	0.8%	2	0.7%	0	0.0%	2	0.8%	20	0.7%	0.723
第3病日	朝	25	1.1%	4	1.2%	1	2.4%	3	1.1%	29	1.1%	0.782
	夜	58	2.5%	2	0.6%	1	7.7%	1	0.3%	60	2.3%	0.005
第4病日	朝	4	0.2%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	4	0.2%	0.566
	夜	4	0.2%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	4	0.2%	0.555
第5病日	朝	5	0.2%	4	1.1%	0	0.0%	4	1.1%	9	0.4%	0.080
	夜	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.0%	0.862
第6病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0.735
	夜	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0.854
第7病日	朝	4	0.2%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	4	0.2%	0.513
	夜	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
第8病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
第9病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
累積発生率 (参考)		289	11.3%	20	6.9%	7		13		309	10.9%	

薬剤使用開始と症候発現が同時期： 使用開始後に出現と仮定	ハザード比	(95%CI)	p値
セフェム系	0.62	(0.39 , 0.97)	0.038
(症候出現後に使用とした場合)	0.51	(0.29 , 0.90)	0.019

資料4-11 薬剤使用状況別の臨床症候の経時的な発現数 (%) : セフェム系と肺炎の併発

		薬剤未使用		薬剤使用				総計		χ ² 検定 p 値
		計	使用開始	既使用	計	使用開始	既使用			
第1病日	朝	6	0.2%	0	0.0%	0	0.0%	6	0.2%	0.566
	昼	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.0%	0.945
	夜	2	0.1%	0	0.0%	0	0.0%	2	0.1%	0.831
第2病日	朝	7	0.3%	4	1.4%	4	9.1%	11	0.4%	<.0001
	昼	2	0.1%	1	0.3%	1	2.3%	3	0.1%	0.081
	夜	4	0.2%	0	0.0%	0	0.0%	4	0.1%	0.592
第3病日	朝	2	0.1%	1	0.3%	0	0.0%	3	0.1%	0.634
	昼	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.0%	0.872
	夜	0	0.0%	1	0.3%	0	0.0%	1	0.0%	0.128
第4病日	朝	2	0.1%	2	0.5%	1	33.3%	4	0.1%	0.006
	昼	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
第5病日	朝	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.0%	0.862
	昼	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
第6病日	朝	1	0.0%	1	0.2%	1	33.3%	2	0.1%	0.003
	昼	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.0%	0.853
	夜	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
第7病日	朝	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.0%	0.851
	昼	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
累積発生率 (参考)		31	1.2%	10	3.0%	7		41	1.4%	

薬剤使用開始と症候発現が同時期：
使用開始後に出現と仮定

ハザード比 (95%CI) p値

セフェム系 2.85 (1.38 , 5.88) 0.005

(症候出現後に使用とした場合) 0.78 (0.24 , 2.55) 0.680

資料4-11 薬剤使用状況別の臨床症候の経時的な発現数 (%) : セフェム系とクループの併発

		薬剤未使用		薬剤使用				総計		χ ² 検定 p 値
		計	使用開始	既使用	計	使用開始	既使用			
第1病日	朝	11	0.4%	1	1.3%	1	1.3%	12	0.4%	0.331
	昼	5	0.2%	1	0.6%	0	0.0%	6	0.2%	0.301
	夜	11	0.4%	3	1.2%	2	2.1%	14	0.5%	0.217
第2病日	朝	4	0.2%	2	0.7%	2	4.5%	6	0.2%	0.007
	昼	3	0.1%	1	0.3%	0	0.0%	4	0.1%	0.666
	夜	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.0%	0.878
第3病日	朝	0	0.0%	1	0.3%	0	0.0%	1	0.0%	0.122
	昼	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.0%	0.872
	夜	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
第4病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	昼	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.0%	0.866
	夜	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.0%	0.864
第5病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	昼	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
第6病日	朝	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.0%	0.853
	昼	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	1	0.2%	0	0.0%	1	0.0%	0.148
第7病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	
	昼	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
累積発生率 (参考)		39	1.5%	10	4.6%	5		49	1.7%	

薬剤使用開始と症候発現が同時期：
使用開始後に出現と仮定

ハザード比 (95%CI) p値

セフェム系 3.06 (1.50 , 6.24) 0.002

(症候出現後に使用とした場合) 1.96 (0.75 , 5.10) 0.169

II. 患者家族用調査票

資料4-12 発熱状況

	第1病日	第2病日	第3病日	第4病日	第5病日	第6病日	第7病日
人数	2,519	2,521	2,495	2,434	2,328	2,170	2,038
平均値	38.8	38.5	37.4	36.9	36.7	36.6	36.5
90%点	39.7	39.8	38.9	37.8	37.4	37.1	37.0
75%点	39.3	39.3	38.0	37.1	36.9	36.8	36.7
50%点	38.8	38.6	37.2	36.7	36.6	36.5	36.5
25%点	38.3	37.7	36.7	36.4	36.3	36.3	36.2
10%点	37.8	37.0	36.3	36.1	36.0	36.0	36.0

症状の発現の有無

	おびえ 恐怖	幻視幻覚	突然大声 うわごと	怒り出す ニヤリと	指を食物 のように	けいれん	意識消失	ひどい咳
発現なし	2,224	2,262	2,110	2,222	2,434	2,372	2,405	1,423
%	87.4	88.9	82.9	87.3	95.6	93.2	94.5	55.9
発現	221	149	326	215	17	80	39	1,045
%	8.7	5.9	12.8	8.5	0.7	3.1	1.5	41.1
不明	100	134	109	108	94	93	101	77
%	3.9	5.3	4.3	4.2	3.7	3.7	4.0	3.0

症状の発現の有無

	嘔吐下痢	筋肉痛	関節痛	ノド痛み	頭痛	耳の痛み	不機嫌
発現なし	1,576	1,841	1,685	1,221	1,189	2,109	84
%	61.9	72.3	66.2	48.0	46.7	82.9	3.3
発現	891	360	505	1,029	1,041	138	460
%	35.0	14.2	19.8	40.4	40.9	5.4	18.1
不明	78	344	355	295	315	298	2,001
%	3.1	13.5	14.0	11.6	12.4	11.7	78.6

薬剤使用の有無

	解熱剤	抗生物質	シメトレル	タミフル	リレンザ*
使用なし	1,340	1,801	2,418	184	2,498
%	52.7	70.8	95.0	7.2	98.2
使用	1,176	709	83	2,347	6
%	46.2	27.9	3.3	92.2	0.2
不明	29	35	44	14	41
%	1.1	1.4	1.7	0.6	1.6

資料4-13 症状の発現時期

		おびえ 恐怖	幻視幻覚	突然大声 うわごと	怒り出す ニヤリと	指を食物 のように	けいれん	意識消失	ひどい咳
第1病日	朝	19	8	14	20		5	1	398
	夜	20	8	27	22	1	16	6	93
第2病日	朝	101	52	154	61	7	28	11	201
	夜	5	8	14	11		10	5	62
第3病日	朝	24	18	21	29	2	12	3	27
	夜	30	32	68	41		6	5	48
第4病日	朝	1	2	1	7	1		1	42
	夜	4	4	2	6	1		1	16
第5病日	朝	9	5	13	6	1	1	2	38
	夜	1	1	1	3	1		1	27
第6病日	朝			2					7
	夜	1	2	2	2				26
第7病日	朝	1	1	2					11
	夜	1	1		1	1			7
計	朝	1	1	1	1				16
	夜								4
第1病日	朝								1
	夜								6
第2病日	朝								2
	夜								2
第3病日	朝								1
	夜								1
計	朝	217	142	322	210	15	78	36	1,035
	夜								
第1病日	朝	8.8%	5.6%	4.3%	9.5%		6.4%	2.8%	38.5%
	夜	9.2%	5.6%	8.4%	10.5%	6.7%	20.5%	16.7%	9.0%
第2病日	朝	46.5%	36.6%	47.8%	29.0%	46.7%	35.9%	30.6%	19.4%
	夜	2.3%	5.6%	4.3%	5.2%		12.8%	13.9%	6.0%
第3病日	朝	11.1%	12.7%	6.5%	13.8%	13.3%	15.4%	8.3%	2.6%
	夜	13.8%	22.5%	21.1%	19.5%		7.7%	13.9%	4.6%
第4病日	朝	0.5%	1.4%	0.3%	3.3%	6.7%		2.8%	4.1%
	夜	1.8%	2.8%	0.6%	2.9%	6.7%		2.8%	1.5%
第5病日	朝	4.1%	3.5%	4.0%	2.9%	6.7%	1.3%	5.6%	3.7%
	夜	0.5%	0.7%	0.3%	1.4%	6.7%		2.8%	2.6%
第6病日	朝	0.5%	1.4%	0.6%	1.0%				0.7%
	夜	0.5%	0.7%	0.6%					2.5%
第7病日	朝	0.5%	0.7%	0.6%					1.1%
	夜	0.5%	0.7%	0.3%	0.5%	6.7%			0.7%
計	朝	0.5%	0.7%	0.3%	0.5%				1.5%
	夜								0.4%
第1病日	朝								0.1%
	夜								0.6%
第2病日	朝								0.2%
	夜								0.2%
第3病日	朝								0.2%
	夜								0.1%
計	朝	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
	夜								

資料4-13 症状の発現時期

		嘔吐下痢	筋肉痛	関節痛	ノド痛み	頭痛	耳の痛み	不機嫌
第1病日	朝	125	120	173	484	400	18	131
	昼	107	42	60	91	164	11	80
	夜	188	102	158	242	287	24	150
第2病日	朝	101	36	50	86	76	11	14
	昼	101	18	24	24	35	8	20
	夜	84	18	14	29	27	10	25
第3病日	朝	56	9	4	14	16	9	9
	昼	35	1	3	9	5	4	7
	夜	25	4	4	12	9	5	10
第4病日	朝	19	1	1	12	4	8	2
	昼	9	1	2	4	1	3	3
	夜	13		1	1	1	8	3
第5病日	朝	4	1	1	1	1	6	1
	昼	3	1	1	3	1	3	1
	夜	8	1	2	1	1	2	
第6病日	朝			1	1	1		1
	昼	3	1	1	1	2		
	夜	4	1		2	2	3	1
第7病日	朝							
	昼	1					1	2
	夜	1					2	
計		887	357	500	1,017	1,033	136	460
第1病日	朝	14.1%	33.6%	34.6%	47.6%	38.7%	13.2%	28.5%
	昼	12.1%	11.8%	12.0%	8.9%	15.9%	8.1%	17.4%
	夜	21.2%	28.6%	31.6%	23.8%	27.8%	17.6%	32.6%
第2病日	朝	11.4%	10.1%	10.0%	8.5%	7.4%	8.1%	3.0%
	昼	11.4%	5.0%	4.8%	2.4%	3.4%	5.9%	4.3%
	夜	9.5%	5.0%	2.8%	2.9%	2.6%	7.4%	5.4%
第3病日	朝	6.3%	2.5%	0.8%	1.4%	1.5%	6.6%	2.0%
	昼	3.9%	0.3%	0.6%	0.9%	0.5%	2.9%	1.5%
	夜	2.8%	1.1%	0.8%	1.2%	0.9%	3.7%	2.2%
第4病日	朝	2.1%	0.3%	0.2%	1.2%	0.4%	5.9%	0.4%
	昼	1.0%	0.3%	0.4%	0.4%	0.1%	2.2%	0.7%
	夜	1.5%		0.2%	0.1%	0.1%	5.9%	0.7%
第5病日	朝	0.5%	0.3%	0.2%	0.1%	0.1%	4.4%	0.2%
	昼	0.3%	0.3%	0.2%	0.3%	0.1%	2.2%	0.2%
	夜	0.9%	0.3%	0.4%	0.1%	0.1%	1.5%	
第6病日	朝			0.2%	0.1%	0.1%		0.2%
	昼	0.3%	0.3%	0.2%	0.1%	0.2%		
	夜	0.5%	0.3%		0.2%	0.2%	2.2%	0.2%
第7病日	朝							
	昼	0.1%					0.7%	0.4%
	夜	0.1%					1.5%	
計		100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

資料4-14 薬剤の使用開始時期

		解熱剤	抗生物質	シメトレ	タミフル	リンザ*
第1病日	朝	90	121	12	316	1
	昼	210	123	6	306	
	夜	485	151	15	403	2
第2病日	朝	82	54	16	522	
	昼	132	77	19	427	
	夜	117	29	3	182	1
第3病日	朝	6	11	2	82	
	昼	10	23	4	62	
	夜	9	7	1	22	
第4病日	朝	1	6	3	8	
	昼	3	10		6	
	夜	5	9		2	
第5病日	朝		21	1	1	
	昼	3	15			
	夜		11	1		
第6病日	朝		7			
	昼	1	8			
	夜	1	8		1	
第7病日	朝		7			
	昼	1	6			
	夜		2			
計		1,156	706	83	2,340	4
第1病日	朝	7.8%	17.1%	14.5%	13.5%	25.0%
	昼	18.2%	17.4%	7.2%	13.1%	
	夜	42.0%	21.4%	18.1%	17.2%	50.0%
第2病日	朝	7.1%	7.6%	19.3%	22.3%	
	昼	11.4%	10.9%	22.9%	18.2%	
	夜	10.1%	4.1%	3.6%	7.8%	25.0%
第3病日	朝	0.5%	1.6%	2.4%	3.5%	
	昼	0.9%	3.3%	4.8%	2.6%	
	夜	0.8%	1.0%	1.2%	0.9%	
第4病日	朝	0.1%	0.8%	3.6%	0.3%	
	昼	0.3%	1.4%		0.3%	
	夜	0.4%	1.3%		0.1%	
第5病日	朝		3.0%	1.2%	0.0%	
	昼	0.3%	2.1%			
	夜		1.6%	1.2%		
第6病日	朝		1.0%			
	昼	0.1%	1.1%			
	夜	0.1%	1.1%		0.0%	
第7病日	朝		1.0%			
	昼	0.1%	0.8%			
	夜		0.3%			
計		100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

注：資料4-15 について（資料4-7 の説明と同様）

- ・ 当該時期より以前に症状が発現した患者は除外して集計
- ・ Cox の比例ハザードモデルによる解析を実施。薬剤は時間依存性変数として検討。
- ・ 同じ時期内では、薬剤使用開始と臨床症候発現の時間的前後関係が不明という問題点あり。薬剤使用開始が前と仮定して解析。（後と仮定したのも併記）。

資料4-15 薬剤使用状況別の症状の経時的な発現数 (%) : タミフルとおびえ・恐怖

		薬剤未使用		薬剤使用				総計		χ ² 検定 p 値	
		計	使用開始	既使用	計	使用開始	既使用				
第1病日	朝	14	0.7%	5	1.6%	5	1.6%	---	19	0.8%	0.105
	昼	7	0.4%	13	2.2%	7	2.5%	6	20	0.8%	0.001
	夜	57	4.0%	44	4.6%	26	6.8%	18	101	4.2%	0.026
第2病日	朝	2	0.2%	3	0.2%	1	0.2%	2	5	0.2%	0.998
	昼	3	0.6%	21	1.2%	7	1.8%	14	24	1.1%	0.249
	夜	11	3.3%	19	1.0%	3	1.9%	16	30	1.3%	0.007
第3病日	朝	0	0.0%	1	0.1%	0	0.0%	1	1	0.0%	0.855
	昼	1	0.5%	3	0.1%	0	0.0%	3	4	0.2%	0.585
	夜	0	0.0%	9	0.4%	1	5.3%	8	9	0.4%	0.092
第4病日	朝	0	0.0%	1	0.0%	0	0.0%	1	1	0.0%	0.920
	昼	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	1	0.0%	0	0.0%	1	1	0.0%	0.926
第5病日	朝	0	0.0%	1	0.0%	---	---	1	1	0.0%	0.697
	昼	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	1	0.0%	---	---	1	1	0.0%	0.697
第6病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0	0.0%	
	昼	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0	0.0%	
第7病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0	0.0%	
	昼	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0	0.0%	
累積発生率 (参考)		95	9.3%	122	11.2%	50	72	217	8.9%		

薬剤使用開始と症候発現が同時期：
使用開始後に出現と仮定

ハザード比 (95%CI) p値

タミフル 1.30 (0.96 , 1.77) 0.092

(症候出現後に使用とした場合) 0.72 (0.51 , 1.01) 0.059

資料4-15 薬剤使用状況別の症状の経時的な発現数 (%) : タミフルと幻視幻覚

		薬剤未使用		薬剤使用				総計		χ ² 検定 p 値	
		計	使用開始	既使用	計	使用開始	既使用				
第1病日	朝	7	0.3%	1	0.3%	1	0.3%	---	8	0.3%	0.992
	昼	1	0.1%	7	1.2%	5	1.8%	2	8	0.3%	0.000
	夜	24	1.7%	28	2.9%	11	2.9%	17	52	2.2%	0.130
第2病日	朝	4	0.4%	4	0.3%	0	0.0%	4	8	0.3%	0.149
	昼	3	0.6%	15	0.8%	5	1.3%	10	18	0.8%	0.515
	夜	9	2.7%	23	1.2%	3	1.8%	20	32	1.4%	0.106
第3病日	朝	1	0.4%	1	0.0%	0	0.0%	1	2	0.1%	0.379
	昼	0	0.0%	4	0.2%	0	0.0%	4	4	0.2%	0.626
	夜	0	0.0%	5	0.2%	0	0.0%	5	5	0.2%	0.634
第4病日	朝	0	0.0%	1	0.0%	0	0.0%	1	1	0.0%	0.922
	昼	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	2	0.1%	0	0.0%	2	2	0.1%	0.860
第5病日	朝	0	0.0%	1	0.0%	---	---	1	1	0.0%	0.699
	昼	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	1	0.0%	---	---	1	1	0.0%	0.699
第6病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0	0.0%	
	昼	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0	0.0%	
第7病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0	0.0%	
	昼	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0	0.0%	
累積発生率 (参考)		49	6.1%	93	7.3%	25	68	142	5.9%		

薬剤使用開始と症候発現が同時期：
使用開始後に出現と仮定

ハザード比 (95%CI) p値

タミフル 1.40 (0.94 , 2.09) 0.098

(症候出現後に使用とした場合) 1.04 (0.69 , 1.55) 0.862

資料4-15 薬剤使用状況別の症状の経時的な発現数 (%) : タミフルと突然大声・うわごと

		薬剤未使用		薬剤使用				総計		χ ² 検定 p 値		
		計	使用開始	既使用	計	使用開始	既使用					
第1病日	朝	10	0.5%	4	1.3%	4	1.3%	---	14	0.6%	0.108	
	昼	11	0.6%	16	2.7%	9	3.1%	7	2.3%	27	1.1%	0.000
	夜	82	5.7%	71	7.5%	34	9.0%	37	6.5%	153	6.4%	0.079
第2病日	朝	5	0.6%	9	0.7%	3	0.6%	6	0.7%	14	0.6%	0.949
	昼	4	0.8%	17	1.0%	6	1.5%	11	0.8%	21	0.9%	0.461
	夜	10	3.1%	58	3.1%	8	5.1%	50	2.9%	68	3.1%	0.391
第3病日	朝	0	0.0%	1	0.1%	0	0.0%	1	0.1%	1	0.0%	0.851
	昼	0	0.0%	2	0.1%	0	0.0%	2	0.1%	2	0.1%	0.783
	夜	1	0.6%	12	0.6%	0	0.0%	12	0.6%	13	0.6%	0.903
第4病日	朝	0	0.0%	1	0.1%	0	0.0%	1	0.1%	1	0.0%	0.917
	昼	0	0.0%	2	0.1%	0	0.0%	2	0.1%	2	0.1%	0.848
	夜	2	1.3%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	2	0.1%	0.006
第5病日	朝	0	0.0%	2	0.1%	---	---	2	0.1%	2	0.1%	0.577
	昼	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	1	0.6%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	1	0.0%	0.023
第6病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
	昼	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
第7病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
	昼	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
累積発生率 (参考)		126	13.0%	195	16.3%	64		131		321	13.3%	

薬剤使用開始と症候発現が同時期：
使用開始後に出現と仮定

ハザード比 (95%CI) p値

タミフル 1.43 (1.11 , 1.85) 0.005

(症候出現後に使用とした場合) 0.97 (0.74 , 1.27) 0.802

資料4-15 薬剤使用状況別の症状の経時的な発現数 (%) : タミフルと怒り出す

		薬剤未使用		薬剤使用				総計		χ ² 検定 p 値		
		計	使用開始	既使用	計	使用開始	既使用					
第1病日	朝	13	0.6%	7	2.3%	7	2.3%	---	20	0.8%	0.009	
	昼	10	0.5%	12	2.1%	6	2.1%	6	2.0%	22	0.9%	0.009
	夜	36	2.5%	25	2.6%	10	2.7%	15	2.6%	61	2.6%	0.980
第2病日	朝	6	0.7%	5	0.4%	2	0.4%	3	0.3%	11	0.5%	0.570
	昼	7	1.4%	22	1.2%	7	1.8%	15	1.1%	29	1.3%	0.542
	夜	6	1.8%	35	1.8%	4	2.4%	31	1.7%	41	1.8%	0.830
第3病日	朝	2	0.8%	5	0.3%	2	2.6%	3	0.2%	7	0.3%	0.017
	昼	1	0.5%	5	0.2%	1	1.8%	4	0.2%	6	0.3%	0.246
	夜	0	0.0%	6	0.3%	1	5.3%	5	0.2%	6	0.3%	0.079
第4病日	朝	0	0.0%	3	0.1%	0	0.0%	3	0.1%	3	0.1%	0.782
	昼	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	1	0.6%	1	0.0%	0	0.0%	1	0.0%	2	0.1%	0.266
第5病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
	昼	0	0.0%	1	0.0%	---	---	1	0.0%	1	0.0%	0.700
	夜	0	0.0%	1	0.0%	---	---	1	0.0%	1	0.0%	0.700
第6病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
	昼	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
第7病日	朝	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
	昼	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
	夜	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	
累積発生率 (参考)		82	9.1%	128	10.9%	40		88		210	8.7%	

薬剤使用開始と症候発現が同時期：
使用開始後に出現と仮定

ハザード比 (95%CI) p値

タミフル 1.25 (0.90 , 1.75) 0.181

(症候出現後に使用とした場合) 0.82 (0.58 , 1.15) 0.247

資料4-15 薬剤使用状況別の症状の経時的な発現数 (%) : タミフルとひどい咳

		薬剤未使用		薬剤使用				総計		χ ² 検定 p 値	
		計	使用開始	既使用							
第1病日	朝	323	15.1%	74	24.6%	74	24.6%	---	397	16.2%	<.0001
	夜	73	4.6%	20	4.3%	11	4.6%	9	93	4.5%	0.905
第2病日	朝	151	12.6%	49	6.5%	24	7.7%	25	200	10.2%	<.0001
	夜	34	5.0%	28	2.6%	16	4.3%	12	62	3.5%	0.001
第3病日	朝	8	2.3%	19	1.4%	9	3.1%	10	27	1.6%	0.023
	夜	13	5.8%	35	2.4%	6	5.0%	29	48	2.9%	0.009
第4病日	朝	16	9.6%	26	1.8%	2	4.5%	24	42	2.6%	<.0001
	夜	2	1.7%	14	1.0%	2	5.7%	12	16	1.0%	0.097
第5病日	朝	4	3.9%	34	2.3%	0	0.0%	34	38	2.4%	0.498
	夜	6	6.3%	20	1.4%	1	33.3%	19	26	1.7%	0.002
第6病日	朝	3	3.4%	4	0.3%	0	0.0%	4	7	0.5%	0.018
	夜	1	1.2%	25	1.8%	1	100.0%	24	26	1.7%	0.016
第7病日	朝	2	2.4%	9	0.7%	---	---	9	11	0.8%	0.141
	夜	2	2.5%	5	0.4%	---	---	5	7	0.5%	0.051
第8病日	朝	4	5.1%	12	0.9%	---	---	12	16	1.1%	0.009
	夜	0	0.0%	4	0.3%	---	---	4	4	0.3%	0.514
第9病日	朝	0	0.0%	1	0.1%	---	---	1	1	0.1%	0.744
	夜	0	0.0%	6	0.4%	---	---	6	6	0.4%	0.423
第10病日	朝	0	0.0%	2	0.1%	---	---	2	2	0.1%	0.644
	夜	0	0.0%	2	0.1%	---	---	2	2	0.1%	0.643
第11病日	朝	1	1.4%	0	0.0%	---	---	0	1	0.1%	0.015
	夜										
累積発生率 (参考)		643	58.0%	389	43.7%	146		243	1032	42.2%	

薬剤使用開始と症候発現が同時期： 使用開始後に出現と仮定	ハザード比	(95%CI)	p値
タミフル	0.69	(0.58 , 0.82)	<.0001
(症候出現後に使用とした場合)	0.37	(0.29 , 0.46)	<.0001

資料4-16 患者特性と臨床症候の発現

	異常言動	けいれん	熱性 けいれん	意識障害	肺炎 の併発	クルーズ の併発	中耳炎 の併発	筋炎 の併発	
性別									
男	1,509	175	8	42	25	20	30	24	13
		11.6	0.5	2.8	1.7	1.3	2.0	1.6	0.9
女	1,319	134	11	30	21	20	18	27	19
		10.2	0.8	2.3	1.6	1.5	1.4	2.1	1.4
年齢									
0歳	98	4	0	5	0	3	6	1	0
		4.1	0.0	5.1	0.0	3.1	6.1	1.0	0.0
1歳	205	13	0	17	6	4	8	3	0
		6.3	0.0	8.3	2.9	2.0	3.9	1.5	0.0
2歳	226	26	4	17	5	3	6	7	2
		11.5	1.8	7.5	2.2	1.3	2.7	3.1	0.9
3歳	253	43	4	8	1	5	6	2	3
		17.0	1.6	3.2	0.4	2.0	2.4	0.8	1.2
4歳	323	43	2	8	6	6	7	8	3
		13.3	0.6	2.5	1.9	1.9	2.2	2.5	0.9
5歳	335	48	3	5	5	7	2	9	3
		14.3	0.9	1.5	1.5	2.1	0.6	2.7	0.9
6歳	321	38	1	3	3	2	3	6	3
		11.8	0.3	0.9	0.9	0.6	0.9	1.9	0.9
7歳	299	34	2	5	7	3	6	7	3
		11.4	0.7	1.7	2.3	1.0	2.0	2.3	1.0
8歳	201	20	0	1	3	0	0	1	1
		10.0	0.0	0.5	1.5	0.0	0.0	0.5	0.5
9歳	167	15	1	2	3	0	0	3	5
		9.0	0.6	1.2	1.8	0.0	0.0	1.8	3.0
10歳	130	15	0	1	1	1	1	0	4
		11.5	0.0	0.8	0.8	0.8	0.8	0.0	3.1
11歳	90	4	1	0	1	2	2	1	1
		4.4	1.1	0.0	1.1	2.2	2.2	1.1	1.1
12歳	61	3	0	0	3	2	0	0	1
		4.9	0.0	0.0	4.9	3.3	0.0	0.0	1.6
13歳以上	120	1	1	1	1	3	1	2	3
		0.8	0.8	0.8	0.8	2.5	0.8	1.7	2.5
ワクチン接種									
なし	1,599	147	11	43	29	27	27	28	19
		9.2	0.7	2.7	1.8	1.7	1.7	1.8	1.2
あり	1,149	150	7	26	13	13	20	23	12
		13.1	0.6	2.3	1.1	1.1	1.7	2.0	1.0
気管支喘息									
なし	2,158	224	11	47	33	22	34	42	26
		10.4	0.5	2.2	1.5	1.0	1.6	2.0	1.2
あり	362	49	2	7	4	11	11	8	3
		13.5	0.6	1.9	1.1	3.0	3.0	2.2	0.8
心疾患									
なし	2,160	224	11	47	33	22	34	42	26
		10.4	0.5	2.2	1.5	1.0	1.6	1.9	1.2
あり	8	1	0	1	0	0	1	0	0
		12.5	0.0	12.5	0.0	0.0	12.5	0.0	0.0
けいれん									
なし	2,159	224	11	47	33	22	34	42	26
		10.4	0.5	2.2	1.5	1.0	1.6	2.0	1.2
あり	96	16	5	15	6	1	0	0	0
		16.7	5.2	15.6	6.3	1.0	0.0	0.0	0.0
その他の基礎疾患									
なし	2,157	224	11	47	33	22	34	42	26
		10.4	0.5	2.2	1.5	1.0	1.6	2.0	1.2
あり	96	7	0	1	2	5	1	1	2
		7.3	0.0	1.0	2.1	5.2	1.0	1.0	2.1
最高体温									
37.5°C未満	42	1	0	0	0	0	0	0	0
		2.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
37.5-37.9°C	55	1	0	0	0	0	0	0	0
		1.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
38.0-38.4°C	261	11	1	0	0	6	6	3	3
		4.2	0.4	0.0	0.0	2.3	2.3	1.2	1.2
38.5-38.9°C	565	39	2	5	3	4	10	7	7
		6.9	0.4	0.9	0.5	0.7	1.8	1.2	1.2
39.0-39.4°C	931	104	4	19	18	12	15	16	13
		11.2	0.4	2.0	1.9	1.3	1.6	1.7	1.4
39.5-39.9°C	638	82	5	22	10	6	7	18	3
		12.9	0.8	3.5	1.6	0.9	1.1	2.8	0.5
40.0-40.4°C	292	55	6	20	14	9	10	5	3
		18.8	2.1	6.9	4.8	3.1	3.4	1.7	1.0
40.5°C以上	62	16	1	7	1	4	1	2	3
		25.8	1.6	11.3	1.6	6.5	1.6	3.2	4.8

資料4-17 「異常言動」についての多変量解析(比例ハザードモデル)

	単変量解析		多変量解析	
	ハザード比 (95%CI)	p値	ハザード比 (95%CI)	p値
性別(男)				
女	0.87 (0.69 , 1.09)	0.221	0.85 (0.65 , 1.11)	0.228
年齢(13歳以上)				
0-2歳	10.15 (1.40 , 73.64)	0.022	5.77 (0.79 , 42.16)	0.084
3-4歳	19.18 (2.67 , 137.66)	0.003	10.37 (1.43 , 75.15)	0.021
5-6歳	16.84 (2.35 , 120.83)	0.005	9.33 (1.29 , 67.59)	0.027
7-8歳	13.74 (1.90 , 99.30)	0.009	8.54 (1.17 , 62.32)	0.034
9-10歳	12.70 (1.73 , 93.07)	0.012	7.42 (0.99 , 55.61)	0.051
11-12歳	5.65 (0.70 , 45.88)	0.105	4.73 (0.57 , 39.36)	0.150
ワクチン接種				
あり	1.45 (1.16 , 1.82)	0.001	1.24 (0.95 , 1.63)	0.112
気管支喘息				
あり	1.32 (0.97 , 1.80)	0.078	1.53 (0.05 , 47.25)	0.808
けいれん				
あり	1.67 (1.00 , 2.77)	0.049	0.84 (0.03 , 25.98)	0.922
発熱				
1°C上昇	1.92 (1.68 , 2.21)	<.0001	1.83 (1.55 , 2.16)	<.0001

<性別、年齢、ワクチン接種、気管支喘息、けいれん、発熱を多変量調整>

タミフル	1.16 (0.90 , 1.49)	0.259	1.07 (0.80 , 1.44)	0.647
アセトアミノフェン	1.53 (1.20 , 1.94)	0.001	1.31 (0.98 , 1.75)	0.072
マクロライド系	1.12 (0.67 , 1.85)	0.666	1.14 (0.64 , 2.06)	0.654
ペニシリン系	0.19 (0.03 , 1.35)	0.096	0.28 (0.04 , 1.98)	0.201
セフェム系	0.62 (0.39 , 0.97)	0.038	0.59 (0.35 , 1.00)	0.050
シンメトレル	1.23 (0.58 , 2.60)	0.590	1.58 (0.74 , 3.37)	0.238

資料4-17 「けいれん」についての多変量解析(比例ハザードモデル)

	単変量解析		多変量解析	
	ハザード比 (95%CI)	p値	ハザード比 (95%CI)	p値
性別(男)				
女	1.58 (0.63 , 3.92)	0.328	1.51 (0.54 , 4.21)	0.433
年齢(13歳以上)				
0-2歳	0.91 (0.10 , 8.11)	0.930	(,)	
3-4歳	1.25 (0.15 , 10.37)	0.838	(,)	
5-6歳	0.73 (0.08 , 6.53)	0.778	(,)	
7-8歳	0.48 (0.04 , 5.28)	0.548	(,)	
9-10歳	0.40 (0.03 , 6.43)	0.520	(,)	
11-12歳	0.79 (0.05 , 12.71)	0.871	(,)	
ワクチン接種				
あり	0.89 (0.34 , 2.28)	0.801	(,)	
気管支喘息				
あり	1.09 (0.24 , 4.90)	0.914	(,)	
けいれん				
あり	10.57 (3.67 , 30.43)	<.0001	9.69 (3.28 , 28.69)	<.0001
発熱				
1°C上昇	2.53 (1.45 , 4.41)	0.001	2.80 (1.53 , 5.12)	0.001

<性別、けいれん、発熱を多変量調整>

タミフル	0.83 (0.29 , 2.32)	0.719	0.72 (0.23 , 2.26)	0.575
アセトアミノフェン	2.89 (1.12 , 7.47)	0.028	2.74 (0.88 , 8.59)	0.083
マクロライド系	(,)		(,)	
ペニシリン系	(,)		(,)	
セフェム系	2.32 (0.76 , 7.08)	0.138	0.90 (0.20 , 4.12)	0.897
シンメトレル	5.07 (1.16 , 22.20)	0.031	7.99 (1.75 , 36.36)	0.007

資料4-17 「熱性けいれん」についての多変量解析(比例ハザードモデル)

	単変量解析		多変量解析	
	ハザード比 (95%CI)	p値	ハザード比 (95%CI)	p値
性別(男)				
女	0.81 (0.51 , 1.30)	0.392	0.81 (0.48 , 1.36)	0.422
年齢(13歳以上)				
0-2歳	9.11 (1.25 , 66.33)	0.029	(,)	
3-4歳	3.35 (0.44 , 25.23)	0.241	(,)	
5-6歳	1.46 (0.18 , 11.71)	0.719	(,)	
7-8歳	1.44 (0.17 , 11.95)	0.736	(,)	
9-10歳	1.21 (0.13 , 11.64)	0.869	(,)	
11-12歳	(,)		(,)	
ワクチン接種				
あり	0.84 (0.52 , 1.37)	0.482	(,)	
気管支喘息				
あり	0.88 (0.40 , 1.95)	0.760	(,)	
けいれん				
あり	7.83 (4.38 , 14.01)	<.0001	5.82 (3.19 , 10.64)	<.0001
発熱				
1°C上昇	3.82 (2.77 , 5.28)	<.0001	3.67 (2.61 , 5.15)	<.0001

<性別、けいれん、発熱を多変量調整>

タミフル	1.03 (0.62 , 1.72)	0.914	1.01 (0.59 , 1.74)	0.963
アセトアミノフェン	2.15 (1.32 , 3.50)	0.002	1.08 (0.62 , 1.90)	0.785
マクロライド系	(,)		(,)	
ペニシリン系	3.01 (0.95 , 9.58)	0.062	3.64 (1.12 , 11.83)	0.032
セフェム系	2.07 (1.11 , 3.87)	0.022	1.87 (0.94 , 3.73)	0.074
シンメトレル	1.65 (0.40 , 6.75)	0.488	2.47 (0.60 , 10.22)	0.213

資料4-17 「意識障害」についての多変量解析(比例ハザードモデル)

	単変量解析		多変量解析	
	ハザード比 (95%CI)	p値	ハザード比 (95%CI)	p値
性別(男)				
女	0.96 (0.54 , 1.72)	0.891	0.86 (0.45 , 1.63)	0.636
年齢(13歳以上)				
0-2歳	2.51 (0.32 , 19.46)	0.378	(,)	
3-4歳	1.46 (0.18 , 11.85)	0.724	(,)	
5-6歳	1.46 (0.18 , 11.70)	0.719	(,)	
7-8歳	2.42 (0.31 , 18.93)	0.399	(,)	
9-10歳	1.61 (0.18 , 14.43)	0.669	(,)	
11-12歳	3.22 (0.36 , 28.79)	0.296	(,)	
ワクチン接種				
あり	0.62 (0.32 , 1.19)	0.154	(,)	
気管支喘息				
あり	0.72 (0.26 , 2.03)	0.536	(,)	
けいれん				
あり	4.25 (1.78 , 10.14)	0.001	3.76 (1.56 , 9.02)	0.003
発熱				
1°C上昇	2.21 (1.56 , 3.14)	<.0001	2.16 (1.47 , 3.16)	<.0001

<性別、けいれん、発熱を多変量調整>

タミフル	1.45 (0.73 , 2.89)	0.289	1.57 (0.75 , 3.31)	0.233
アセトアミノフェン	4.63 (2.48 , 8.65)	<.0001	3.52 (1.74 , 7.13)	0.001
マクロライド系	1.28 (0.40 , 4.15)	0.676	1.72 (0.52 , 5.62)	0.372
ペニシリン系	1.24 (0.17 , 9.03)	0.830	(,)	
セフェム系	1.03 (0.41 , 2.62)	0.947	0.81 (0.28 , 2.29)	0.689
シンメトレル	0.96 (0.13 , 7.02)	0.972	1.25 (0.17 , 9.17)	0.826

資料4-17 「肺炎の併発」についての多変量解析(比例ハザードモデル)

	単変量解析		多変量解析	
	ハザード比 (95%CI)	p値	ハザード比 (95%CI)	p値
性別(男)				
女	1.15 (0.62 , 2.13)	0.664	1.05 (0.52 , 2.14)	0.887
年齢(13歳以上)				
0-2歳	0.76 (0.21 , 2.74)	0.670	(,)	
3-4歳	0.76 (0.21 , 2.73)	0.678	(,)	
5-6歳	0.55 (0.15 , 2.02)	0.365	(,)	
7-8歳	0.24 (0.05 , 1.18)	0.079	(,)	
9-10歳	0.13 (0.01 , 1.28)	0.081	(,)	
11-12歳	1.07 (0.24 , 4.78)	0.930	(,)	
ワクチン接種				
あり	0.67 (0.34 , 1.29)	0.230	(,)	
気管支喘息				
あり	3.01 (1.46 , 6.21)	0.003	2.86 (1.34 , 6.08)	0.007
けいれん				
あり	1.02 (0.14 , 7.58)	0.983	(,)	
発熱				
1℃上昇	2.91 (2.08 , 4.09)	<.0001	2.22 (1.49 , 3.31)	<.0001

<性別、気管支喘息、発熱を多変量調整>

タミフル	0.24 (0.12 , 0.49)	0.000	0.20 (0.09 , 0.49)	0.000
アセトアミノフェン	0.88 (0.43 , 1.80)	0.726	0.69 (0.30 , 1.60)	0.383
マクロライド系	3.90 (1.71 , 8.89)	0.001	3.31 (1.25 , 8.77)	0.016
ペニシリン系	1.30 (0.18 , 9.52)	0.794	1.79 (0.24 , 13.30)	0.568
セフェム系	2.85 (1.38 , 5.88)	0.005	3.12 (1.36 , 7.12)	0.007
シンメトレル	1.02 (0.14 , 7.49)	0.981	1.39 (0.19 , 10.30)	0.746

註：資料4-17①～⑤について

- ・ Cox の比例ハザードモデルによる解析を実施。
- ・ 薬剤と発熱は、時間依存性変数として検討。
- ・ 同じ時期内では、薬剤使用開始と臨床症候発現の時間的前後関係が不明という問題点あり。薬剤使用開始が前と仮定して解析。
- ・ 臨床症候の発現数が少なく不安定な推定量になる場合には、関連のみられない変数を適宜除外した上で、薬剤ごとに多変量解析を実行。(薬剤相互の影響は未調整)。

※ 仮定の多い暫定的なものであり、適切な調査を再度実施することにより検討する必要あり。