

タミフル服用患者を含む疫学調査等について

平成19年4月
医薬食品局

1. 「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」【別添1】

横田俊平、他：厚生労働科学研究費補助金 平成17年度総括研究報告書

全国12都県の小児科医師に対してインフルエンザ経過中に生じた臨床症状、経過等について調査。タミフルは91.8%に使用されていた。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。肺炎合併については、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%であった。

2. 「1歳未満インフルエンザ患者に対する治療実態特別調査」結果報告(案)【別添2】

日本小児科学会、日本外来小児科学会、日本小児感染症学会(中外製薬の委託による調査)

1歳未満のインフルエンザ患者を対象に2005年1月から3月末日までに前向きの治療実態調査を行い、219施設から1674例の安全性解析対象症例が収集された。有害事象全体の発現率は、タミフルを投与した症例(29.98%)では抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例(21.49%)と比べて有意に高かったが、タミフル投与症例に重症例が多く、軽症例が少なかった等の問題もあるため、タミフル投与により有害事象の発現頻度が高くなるか否かについての明確な結論は得られなかった。また、タミフル投与症例における精神神経系の有害事象(0.93%)については、その頻度・程度ともに一般的に小児科医がインフルエンザ患者で経験する範囲内で、危惧すべき重篤な中枢神経系の有害事象も認められなかった。

3. その他

「インフルエンザに伴う臨床症状の発現状況に関する研究」研究実施計画書【別添3】

横田俊平、他：厚生労働科学研究費補助金(平成18年度)

18歳未満のインフルエンザ患者における臨床症状発現の時間経過を精密に把握し、また、患者特性とともに、治療薬剤の使用時期についての精密な情報を収集して、臨床症状発現について詳細な検討が可能な疫学研究を計画した。また、事例調査では、インフルエンザ発症後に異常行動、けいれん、意識障害などの重篤な精神神経症状を発現した事例についての情報を収集し、評価する。

厚生労働科学研究費補助金 (抜粋)
平成 17 年度総括研究報告書

「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 0.90 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。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、参考にしていただいた。

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見られたが、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

なっていなかったので、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)。
- アセトアミノフェン使用と肺炎・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℃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遷延していた(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、突然大声・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4-15 ⑤)。
 - 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℃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4-17 ①)。
 - 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4-17 ②~④)。
 - 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4-17 ③)。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4-17 ①、②)、意識障害は有意に増加していた(資料4-17 ④)。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4-17 ⑤)。
- 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關係をより詳細に検討する調査が必要であろう。

結果報告(案)

(概略)

日本小児科学会

日本外来小児科学会

日本小児感染症学会

本調査は前向きの治療実態調査であり、2005年1月から3月末日迄を症例登録期間として、284施設において実施し、219施設から1815例が登録され、1771例の調査票が収集された。

調査票収集症例1771例のうち、安全性解析対象除外症例97例(有害事象の有無未記載、他院からの転院症例、再罹患再登録例、1歳以上等)を除いた1674例を安全性解析対象症例とした。その結果、治療なし症例30例、タミフル投与症例1284例、タミフル以外の抗インフルエンザ薬投与症例11例、抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例349例であった。

症状の強度*別で見ると、治療なし症例では強度10.0%(3例)、中等度53.3%(16例)、軽度20.0%(6例)、不明16.7%(5例)、タミフル投与症例では強度25.5%(327例)、中等度45.3%(582例)、軽度15.7%(202例)、不明13.5%(173例)、タミフル以外の抗インフルエンザ薬投与症例では強度18.2%(2例)、中等度36.4%(4例)、軽度18.2%(2例)、不明27.3%(3例)、抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例では強度15.5%(54例)、中等度44.1%(154例)、軽度24.1%(84例)、不明16.3%(57例)であった。タミフル投与症例と抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例の強度分布に有意差が認められた($P<0.001$)。

*症状の強度は、初診時の体温により以下の基準にて分類した。

強度：39℃以上 中等度：38度以上39度未満 軽度：38度未満 不明：情報無し

治療パターンの分布と有害事象¹⁾発現症例率を表1Aに、その詳細を表1B(1)、(2)に示した。4つの治療パターン群間の有害事象発現症例率に4群間の χ^2 検定(2×4)により有意差がみられた($p=0.016$)。有意差が生じた因子を検討するために2群間で検定を行ったところタミフル投与症例群と抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例群間で有意差がみられた($p=0.002$ 、但し2群間の比較は4群間の結果の原因を探索するために行ったものであり、特定の2群間の差を検証することを目的としたものではないため多重性は考慮していない)。治療薬なし症例群の有害事象発現症例率はタミフル投与症例群と差はみられなかった。

このような評価は製薬企業による製造販売後調査で一般的に行われる統計的評価であるが、ランダム化比較試験ではなく使用実態調査であるため治療パターンごとに疾患の重症度が異なった可能性が否定できないこと(初診時体温を症状の強度の1つの指標とすると、抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例はタミフル投与症例に比べ、強度であった症例は10%程度少なく、軽度であった症例は9%程度多かった $p<0.001$)、またタミフル以外の抗インフルエンザ薬投与症例数は11例に過ぎないことから、本調査ではタミフル投与により有害事象の発現頻度が高くなるか否かについては明確な結論を出せなかった。

表1A. 治療パターンの分布および治療パターン別有害事象発現症例率

治療パターン	症例数	症例数 分布	発現 症例数	発現 症例率
全症例	1674	100%	470	28.08%
治療薬なし症例	30	1.79%	8	26.67%
タミフル投与症例	1284	76.70%	385	29.98%
タミフル以外の抗インフルエンザ薬投与症例	11	0.66%	2	18.18%
抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例	349	20.85%	75	21.49%

(用語説明)

- 1) 有害事象：いわゆる副作用のみでなく、薬剤との関連の有無を問わないあらゆる有害な事象のことである。
- 2) 副作用：担当医が治療薬との因果関係が否定できないと判断した有害事象のことである。

表1B(1). 治療パターン別有害事象発現状況一覧

項目	集計				
	全症例	治療薬なし 症例	タミフル 投与症例	タミフル以外の 抗インフルエンザ薬 投与症例	抗インフルエンザ薬 以外の薬剤 投与症例
症例数	1674	30	1284	11	349
有害事象の発現症例数	470	8	385	2	75
有害事象の発現件数	678	19	557	4	98
有害事象の発現症例率	28.08%	26.67%	29.98%	18.18%	21.49%
有害事象等の種類	有害事象等の種類別発現症例(件数)率(%)				
感染症および寄生虫症	235(14.04)	6(20.00)	182(14.17)	2(18.18)	45(12.89)
眼瞼腫瘍	1(0.06)				1(0.29)
急性扁桃炎	2(0.12)		2(0.16)		
細気管支炎	4(0.24)		3(0.23)		1(0.29)
気管支炎	18(1.08)	1(3.33)	16(1.25)	1(9.09)	1(0.29)
急性気管支炎	18(1.08)		12(0.93)		5(1.43)
感染性ク룹	1(0.06)		1(0.08)		
膀胱炎	1(0.06)				1(0.29)
突発性発疹	35(2.09)	1(3.33)	27(2.10)		7(2.01)
毛包炎	1(0.06)		1(0.08)		
胃腸炎	17(1.02)		13(1.01)		4(1.15)
ロタウイルス胃腸炎	20(1.19)		14(1.09)		6(1.72)
ウイルス性胃腸炎	4(0.24)	1(3.33)*2	3(0.23)		
膿痂疹	2(0.12)		1(0.08)		1(0.29)
インフルエンザ ^{#1}	33(1.97)	2(6.67)	25(1.95)	1(9.09)	5(1.43)
喉頭炎	1(0.06)				1(0.29)
喉頭気管支炎	1(0.06)		1(0.08)		
ヘモフィルス菌性髄膜炎 ^{#3}	1(0.06)		1(0.08)		
伝染性軟属腫	1(0.06)		1(0.08)		
鼻咽頭炎	23(1.37)		21(1.64)		2(0.57)
外耳炎	1(0.06)		1(0.08)		
中耳炎	25(1.49)	2(6.67)	20(1.56)	1(9.09)	2(0.57)
急性中耳炎	16(0.96)		11(0.86)		5(1.43)
咽頭炎	20(1.19)	1(3.33)	16(1.25)		3(0.86)
肺炎	4(0.24)		4(0.31)		
マイコプラズマ性肺炎	1(0.06)		1(0.08)		
鼻炎	2(0.12)		1(0.08)		1(0.29)
副鼻腔炎	1(0.06)		1(0.08)		
皮膚感染	1(0.06)		1(0.08)		
扁桃炎	4(0.24)		4(0.31)		
上気道感染	1(0.06)		1(0.08)		
尿路感染	1(0.06)		1(0.08)		
水痘	8(0.48)		6(0.47)		2(0.57)
ウイルス性発疹	1(0.06)		1(0.08)		
ウイルス性上気道感染	1(0.06)	1(3.33)			
仮性ク룹	3(0.18)		1(0.08)		2(0.57)
ブドウ球菌感染	1(0.06)		1(0.08)		
アデノウイルス感染	2(0.12)		2(0.16)		
細菌性胃腸炎	1(0.06)		1(0.08)		
レンサ球菌感染	1(0.06)		1(0.08)		
ウイルス性腸炎	2(0.12)	1(3.33)	1(0.08)		
血液およびリンパ系障害	1(0.06)		1(0.08)		
鉄欠乏性貧血	1(0.06)		1(0.08)		
免疫系障害	1(0.06)	1(3.33)			
乳アレルギー	1(0.06)	1(3.33)			
代謝および栄養障害	5(0.30)		4(0.31)		1(0.29)
食欲不振	1(0.06)		1(0.08)		
脱水	2(0.12)		2(0.16)		
低蛋白血症	1(0.06)		1(0.08)		
微量元素欠乏	1(0.06)		1(0.08)		
食欲減退	1(0.06)				1(0.29)
精神障害	1(0.06)		1(0.08)		
易興奮性	1(0.06)		1(0.08)		

#1: 再罹患

#2: 初回罹患時は「治療薬なし」症例であったが、再罹患時にタミフルを投与され、タミフル投与以降に発現した。

#3: 「ヘモフィルス菌性髄膜炎」発現例と「硬膜下ヒゲローム」発現例は同一症例である。

#4: 「熱性痙攣」発現例を含む。

表1B(2)治療パターン別有害事象発現状況一覧

項目	集計				
	治療パターン	全症例	治療薬なし症例	タミフル投与症例	タミフル以外の抗インフルエンザ薬投与症例
有害事象等の種類	有害事象等の種類別発現症例(件数)率(%)				
神経系障害	16(0.96)		11(0.86)	1(9.09)	4(1.15)
痙攣 ^{#1}	12(0.72)		8(0.62)	1(9.09)	3(0.86)
脳炎	1(0.06)				1(0.29)
嗜眠	1(0.06)		1(0.08)		
振戦	1(0.06)		1(0.08)		
硬膜下ヒグローム ^{#3}	1(0.06)		1(0.08)		
眼障害	15(0.90)		15(1.17)		
眼瞼炎	1(0.06)		1(0.08)		
結膜炎	11(0.66)		11(0.86)		
眼脂	2(0.12)		2(0.16)		
結膜充血	1(0.06)		1(0.08)		
眼瞼そう痒症	1(0.06)		1(0.08)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	108(6.45)	1(3.33)	84(6.54)		23(6.59)
喘息	18(1.08)		12(0.93)		6(1.72)
咳嗽	13(0.78)	1(3.33)	11(0.86)		1(0.29)
鼻出血	5(0.30)		5(0.39)		
鼻閉	4(0.24)		2(0.16)		2(0.57)
アレルギー性鼻炎	1(0.06)		1(0.08)		
鼻漏	19(1.14)	1(3.33)	11(0.86)		7(2.01)
くしゃみ	1(0.06)				1(0.29)
喘鳴	2(0.12)		2(0.16)		
喘鳴音	1(0.06)		1(0.08)		
上気道の炎症	57(3.41)		47(3.66)		10(2.87)
胃腸障害	91(5.44)	2(6.67)	86(6.70)		3(0.86)
口唇炎	1(0.06)	1(3.33)			
大腸炎	2(0.12)		2(0.16)		
便秘	1(0.06)		1(0.08)		
下痢	58(3.46)	1(3.33)	55(4.28)		2(0.57)
消化不良	2(0.12)		2(0.16)		
腸炎	1(0.06)		1(0.08)		
白色便	2(0.12)		2(0.16)		
嘔吐	43(2.57)	1(3.33)	40(3.12)		2(0.57)
皮膚および皮下組織障害	62(3.70)	1(3.33)	58(4.52)		3(0.86)
皮膚炎	2(0.12)		2(0.16)		
おむつ皮膚炎	2(0.12)		2(0.16)		
皮膚乾燥	1(0.06)		1(0.08)		
湿疹	11(0.66)		11(0.86)		
紅斑	4(0.24)		4(0.31)		
多形紅斑	1(0.06)		1(0.08)		
紅色汗疹	1(0.06)		1(0.08)		
発疹	36(2.15)	1(3.33)	32(2.49)		3(0.86)
丘疹	1(0.06)		1(0.08)		
蕁麻疹	6(0.36)		6(0.47)		
生殖系および乳房障害	1(0.06)		1(0.08)		
亀頭炎	1(0.06)		1(0.08)		
先天性、家族性および遺伝性障害	1(0.06)		1(0.08)		
先天性涙道狭窄	1(0.06)		1(0.08)		
全身障害および投与局所様態	55(3.29)	2(6.67)	44(3.43)		9(2.58)
低体温	33(1.97)	1(3.33) ^{#2}	29(2.26)		3(0.86)
発熱	21(1.25)	1(3.33)	14(1.09)		6(1.72)
注射部位腫脹	1(0.06)		1(0.08)		
臨床検査	1(0.06)		1(0.08)		
季肋下肝触知	1(0.06)		1(0.08)		
傷害、中毒および処置合併症	2(0.12)		2(0.16)		
節足動物刺傷	1(0.06)		1(0.08)		
凍瘡	1(0.06)		1(0.08)		

*1: 再罹患

*2: 初回罹患時は「治療薬なし」症例であったが、再罹患時にタミフルを投与され、タミフル投与以降に発現した。

*3: 「ヘモフィルス菌性髄膜炎」発現例と「硬膜下ヒグローム」発現例は同一症例である。

*4: 「熱性痙攣」発現例を含む。