

【参考資料】

- 参考資料 1－1： リン酸オセルタミビル（タミフル）の副作用報告等を踏まえた当面の対応に関する意見（平成 19 年 4 月 4 日、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）…………… 1 頁
- 参考資料 1－2： リン酸オセルタミビル（タミフル）について（平成 19 年 12 月 25 日、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）…………… 3 頁
- 参考資料 1－3： 平成 19 年度第 5 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会における検討結果に基づく対応について
（平成 19 年 12 月 26 日付け医薬食品局安全対策課長通知）…… 37 頁
- 参考資料 1－4： ザナミビル水和物の使用上の注意に関する注意喚起の徹底について等
（平成 21 年 1 月 29 日付け医薬食品局安全対策課長通知）…… 42 頁
- 参考資料 2－1： タミフルカプセル 75、同ドライシロップ 3%の添付文書…………… 45 頁
- 参考資料 2－2： 緊急安全性情報（タミフル服用後の異常行動について）…………… 57 頁
- 参考資料 2－3： タミフルの欧米における添付文書（精神神経症状の抜粋；仮訳付き）
（中外製薬株式会社作成資料）…………… 61 頁
- 参考資料 3： リレンザの添付文書…………… 62 頁
- 参考資料 4： シンメトレル錠 50mg、同錠 100mg、同細粒 10%の添付文書…………… 68 頁
- 参考資料 5： インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究
（平成 20 年 7 月 0 日第 7 回臨床WG 資料）…………… 72 頁
- 参考資料 6： インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動情報収集に関する研究
（平成 20 年 7 月 10 日第 7 回臨床WG 資料）…………… 93 頁
- 参考資料 7： インフルエンザの基礎知識…………… 141 頁

平成19年4月4日

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

リン酸オセルタミビル（タミフル）の副作用報告等 を踏まえた当面の対応に関する意見

タミフルについての当面の対応に関する意見は、次のとおりである。

第1 本日の検討

本日、当調査会は、平成19年3月20日までに企業から報告された1,079人、1,465件の副作用報告及び翌21日から同年4月3日までに企業から報告された185人分の副作用報告（未整理分のもの）等について検討を行った。

本日の検討では、タミフルの服用と転落・飛び降り又はこれらにつながるような異常な行動や突然死などの副作用との関係について、結論は得られていない。

今後、詳細な検討を行うなど、第3に示すような取組を行うことが必要である。

第2 現在講じられている措置

- 1 3月20日に緊急安全性情報を発出し、次のような措置が講じられている。当面の措置としては、現在講じられている措置を継続することは妥当と考えられるが、医療従事者に対する注意喚起の徹底に一層努力するとともに、患者・家族等へのインフルエンザ等の基礎知識の普及に努める。

ただし、現在講じられている措置については、新たに設置するワーキンググループにおいて更に検討を行う。

- ・ 10歳以上の未成年の患者は、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。
- ・ 小児・未成年者は、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて、患者・家族に対し、説明を行うこと。
- ・ インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。

- 2 タミフルを服用していない場合においても、インフルエンザの臨床経過中に転落・飛び降り又はこれらにつながるような異常な行動の発現がみられる。

この点について医療関係者は注意すべきであり、関係団体は、医療関係者に注意喚起すべきと考えられる。

第3 今後必要と考えられる取組

- 1 本問題の解明に資するよう、次のような基礎的研究を実施し、その結果を当調査会に報告することが適当である。

- ・ タミフルの神経生理学的な作用を更に明らかにするためのタミフルの脳内（中枢神経）への移行等

- 2 タミフルの安全性について、次のような臨床的な側面及び基礎的な側面から詳細な調査検討を行うため、当調査会の下に、①タミフルの臨床的調査検討のためのワーキンググループ（仮称）（以下「臨床WG」という。）及び②タミフルの基礎的調査検討のためのワーキンググループ（仮称）（以下「基礎WG」という。）を設け、その結果を当調査会に報告させることが適当である。

① 臨床WG

- ・ 転落・飛び降り又はこれらにつながるような異常な行動、突然死等の副作用についての詳細な調査検討、またインフルエンザハイリスク患者に特有な問題の有無の検討
- ・ 今後の臨床研究の計画、結果等についての検討
- ・ 平成18年度厚生労働科学研究費補助金「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」の結果等についての検討

② 基礎WG

- ・ 今後の基礎的研究の計画、結果等についての検討

- 3 平成18年度厚生労働科学研究費補助金「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」の結果を臨床WG及び当調査会に報告する。

- 4 企業及び厚生労働省は、引き続き、タミフルに関する国内外の安全性情報の収集に努め、必要に応じ、迅速かつ適切な対応をとるべきである。

平成19年12月25日

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

リン酸オセルタミビル（タミフル）について

当調査会は、リン酸オセルタミビル（タミフル）の服用と異常な行動等の副作用との関係について結論の取りまとめを行うため、本年4月4日、6月16日及び11月11日に会議を開催した。本年6月16日にはタミフルの安全性について希望団体等からの意見陳述の聴取を行った。また、本年6月16日及び11月11日にはリン酸オセルタミビルの基礎的調査検討のためのワーキンググループ（基礎WG）及びリン酸オセルタミビルの臨床的調査検討のためのワーキンググループ（臨床WG）から調査検討の状況について報告を受けて検討を進めてきた（注1）。

（注1）タミフルの安全対策の経緯等については、別添「参考資料」参照

本日、当調査会は、基礎WG及び臨床WGにおける調査検討の結果について、それぞれ別添1及び別添2のとおり報告を受けて検討を行った。タミフルの服用と異常な行動及び突然死との関係についての現時点における当調査会の検討結果等は、以下のとおりである。

○ 本日、当調査会は、基礎WG及び臨床WGから非臨床試験（動物実験等）、臨床試験、疫学調査（現時点では、明確な結論を得るために必要な解析には至っていない）等の結果について報告を受けた。現時点において、直ちにタミフルの服用と異常な行動及び突然死との因果関係を示唆するような結果は得られていないが、特に、疫学調査及び臨床試験については、十分かつ慎重な検討や分析を進め、可及的速やかに臨床WG及び当調査会に報告することが適当である。

① 非臨床試験

バインディング・アッセイの結果、臨床用量投与時に推定されるタミフルの未変化体及び活性代謝物の脑中濃度では多くの中枢性の受容体やイオンチャネル系への作用を持たないとされたこと等

② 臨床試験

睡眠検査室試験の中間解析によると、タミフルについて、睡眠異常を起こさないこと、心電図検査において著明な変化が認められないことなどが確認されたこと等

○ このようなことから、当調査会としては、引き続き基礎WG及び臨床WGにおいて、現在実施中又は解析中の非臨床試験、臨床試験及び疫学調査等の結果を含めた更なる調査検討を進め、できるだけ早期に最終的な結論の取りまとめを行うこととする。

○ インフルエンザによって異常行動が起こり得ることに対し、改めて医療関係者及び国民の注意を喚起する必要がある。

○ 以上を踏まえ、タミフルについて現在講じられている措置（注2）は、現在も妥当であり、引き続き医療関係者、患者・家族等に対し注意喚起を図ることが適当である。

（注2）平成19年3月20日の緊急安全性情報：

10歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。

また、小児・未成年者については、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。

なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。

○ さらに、ザナミビル水和物（リレンザ）及び塩酸アマンタジン（シンメトレル等）について、次の点を添付文書の使用上の注意に記載し、インフルエンザに罹患した小児・未成年者の異常行動発現のおそれについて改めて医療関係者、患者・家族等に対し注意喚起を図ることが適当である。

・ 因果関係は不明であるものの、本剤の使用後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。

小児・未成年者については、異常行動による転落等の方が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。

なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。

平成19年12月25日

タミフルの安全対策の経緯等について

- リン酸オセルタミビル（タミフル）は、A型又はB型インフルエンザウイルス感染症（カプセル剤については、その予防を含む。）の適応を有する経口薬である。我が国では、平成13年2月から販売されている。
- （参考：タミフルの承認年月）
- ・平成12年12月 カプセル剤（治療効能）
 - ・平成13年12月 カプセル剤（小児用量追加）
 - ・平成14年 1月 ドライシロップ剤（治療効能）
 - ・平成16年 7月 カプセル剤（予防効能）
- タミフルによる「精神・神経症状」については、因果関係は明確ではないものの、医薬関係者に注意喚起を図る観点から、平成16年5月、添付文書の「重大な副作用」欄に「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。」と追記された。
- 平成19年2月に入り、タミフルを服用したとみられる中学生が自宅で療養中、自宅マンションから転落死するという痛ましい事例が2例報道された。このことなどを受け、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、特に小児・未成年者については、インフルエンザと診断され治療が開始された後は、タミフルの処方の有無を問わず、異常行動発現のおそれがあることから、自宅において療養を行う場合、(1)異常行動の発現のおそれについて説明すること、(2)少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することが適切と考え、平成19年2月28日、その旨を患者・家族に対し説明するよう、インフルエンザ治療に携わる医療関係者に注意喚起された。
- 上記のような予防的な対応が行われてきたが、平成19年3月20日、タミフルの服用後に12歳の患者が2階から転落して骨折したとする症例が1例報告された。また、同日、2月上旬にタミフルの服用後に12歳の患者が2階から転落して骨折したとする症例についても報告がなされた。これらの報告を受け、同日、以下のとおり、添付文書を改訂するとともに、「緊急安全性情報」を医療機関等に配布し、タミフル服用後の異常行動について、更に医療関係者の注意を喚起するよう、製薬企業に指示された。

警告（抜粋）

10歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。 また、小児・未成年者について

は、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、(1)異常行動の発現のおそれがあること、(2)自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。

なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。

- 平成19年4月4日、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（以下単に「安全対策調査会」という。）が開催され、タミフルの副作用について、販売開始（平成13年2月）から平成19年3月20日までに製薬企業から報告された全ての副作用報告（1,079症例）等について検討が行われた。その検討では、タミフルの服用と転落・飛び降り又はこれらにつながるような異常な行動（以下単に「異常な行動」という。）や突然死などの副作用との関係について、結論は得られなかった。

また、当面の措置として、上記の3月20日の緊急安全性情報の配布等に係る措置を継続することは妥当とされた。

さらに、タミフルの服用と異常な行動や突然死との因果関係などタミフルの安全性について臨床的な側面及び基礎的な側面から詳細な調査検討を行うため、安全対策調査会の下に、①タミフルの臨床的調査検討のためのワーキンググループ（臨床WG）及び②タミフルの基礎的調査検討のためのワーキンググループ（以下「基礎WG」という。）が設けられ、その結果を安全対策調査会に報告することとされた。

（参考：臨床WG及び基礎WGの主な検討事項）

①臨床WG

- ・ 異常な行動、突然死等の副作用についての詳細な検討
- ・ 今後の臨床研究（臨床試験）の計画、結果等の検討
- ・ 平成18年度厚生労働科学研究費補助金「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」の結果等についての検討

②基礎WG

- ・ 今後の基礎的研究（動物実験等）の計画、結果等についての検討

- 基礎WGは、平成19年5月2日及び同月30日に会議を開催し、タミフルの安全性について基礎的な側面から調査検討を行い、製薬企業に対し、以下のような非臨床試験（動物実験等）を実施し、その結果を報告するよう指示することとされた。なお、この点については、同年6月16日の安全対策調査会に報告された。

① 脳における薬物動態・代謝研究

- ・ 脳内での暴露に関連する能動輸送過程（トランスポーター）に関する *in vitro* 試験
- ・ 脳内のカルボシキエステラーゼ1（hCE1）による未変化体の代謝（エステル加水分解）に関する *in vitro* 試験及び代謝物の脳への透過を検討するための静脈内投与による薬物動態試験
- ・ ラットにおける脳、脳脊髄液及び血漿中濃度の測定

② 脳内におけるウイルス以外の内因性標的に対する活性の有無の検証

- ・ 中枢性作用に関連する受容体とのバインディング・アッセイ
- ③ 幼若ラット等を用いた追加毒性試験
 - ・ 幼若ラット及び成熟ラットを用いた毒性試験（行動、脳内移行性等について検索）
- ④ 脳内直接投与による薬理学的試験
 - ・ 脳内に投与した際の被験動物の行動への影響等に関する評価
- ⑤ 循環器系に対する影響評価に関するin vitro 試験
 - ・ モルモット乳頭筋活動電位の各指標に対する作用を評価し、陽性対照薬と比較
 - ・ HEK-293細胞に発現したHERGチャネル電流に対する作用を評価し、細胞系のHERGチャネル電流が陽性対照薬で抑制されることを確認

○ 臨床WGは、平成19年5月14日及び6月4日に会議を開催し、タミフルの安全性について臨床的な側面から調査検討を行い、製薬企業に対し、以下のような調査等を実施し、その結果を報告するよう指示することとされた。なお、この点については、6月16日の安全対策調査会に報告された。

① リン酸オセルタミビルの服用と「異常な行動」との関係について

(1) 「異常な行動」の副作用についての詳細な調査検討

「異常な行動」の副作用症例について、その症状、経過等が、睡眠障害に類似しているものがあることから、詳細な調査検討を行うため、以下の点について追加調査を実施

- ・ 「異常な行動」が就寝中又は覚醒直後に発現したか否か
- ・ 「異常な行動」の回復に要した時間
- ・ 「異常な行動」に関する記憶の有無
- ・ 睡眠障害の既往歴・家族歴の有無 等

(2) 今後の臨床研究の計画等についての検討

リン酸オセルタミビルの服用が睡眠に及ぼす影響を検討するため、「リン酸オセルタミビルの健康成人男子を対象とした睡眠に関する製造販売後臨床試験」(いわゆる睡眠検査室試験)を実施

② リン酸オセルタミビルの服用と「突然死」との関係について

(1) 「突然死」の副作用についての詳細な調査検討

「突然死」の副作用症例について、詳細な調査検討を行うため、以下の点について、追加調査を実施

- ・ 心電図
- ・ 剖検等の結果
- ・ 心疾患の既往歴・家族歴の有無 等

(2) 今後の臨床研究の計画等についての検討

リン酸オセルタミビルの服用が心機能に及ぼす影響を検討するため、上記①(2)の「いわゆる睡眠検査室試験」に心電図検査を含めるよう指示

○ 基礎WG及び臨床WGの指示した調査等の平成19年12月25日現在における進捗状況は、次表のとおりである。

基礎的及び臨床的調査検討の進捗状況について

<基礎的調査検討>

1. 脳における薬物動態・代謝研究	
脳内での曝露に関連する能動輸送過程に関するin vitro試験	第3回基礎WGに報告
脳内のカルボキシエステラーゼ1 (hCE1) による未変化体の代謝（エステル加水分解）に関するin vitro試験及び代謝物の脳への透過を検討するための静脈内投与による薬物動態試験	第3回及び第4回基礎WGに報告 なお、リコンビナントhCE1を用いたin vitro試験について実施中
ラットにおける脳、脳脊髄液及び血漿中濃度の測定	第3回及び第4回基礎WGに報告
2. 脳内におけるウイルス以外の内因性標的に対する活性の有無の検証	
中枢性作用に関連する受容体とのバインディング・アッセイ（企業が自主的に実施した試験である「非ウイルス・シアリダーゼ（特にニューロン組織由来シアリダーゼ）のOP、OC選択性の確認」の結果を含む。）	第3回基礎WGに報告
3. 幼若ラット等を用いた追加毒性試験	
幼若ラット及び成熟ラットを用いた毒性試験（行動、脳内移行性等について検索）	第4回基礎WGに報告
4. 脳内直接投与による薬理学的試験	
脳内に投与した際の被験動物の行動への影響等に関する評価	実施中
5. 循環器系に対する影響評価に関するin vitro試験	
モルモット乳頭筋活動電位の各指標に対する作用を評価し、陽性対照薬と比較	第4回基礎WGに報告
HEK-293細胞に発現したHERGチャネル電流に対する作用を評価し、細胞系のHERGチャネル電流が陽性対照薬で抑制されることを確認	第4回基礎WGに報告
企業が自主的に実施した試験	
ウサギPurkinje繊維活動電位試験結果の再解析	第3回基礎WGに報告
未変化体の代謝障害時を想定したPKシミュレーション解析	第3回基礎WGに報告
循環器系の基礎及び臨床試験成績に関するエクスパートレポート	第3回基礎WGに報告
脳内のカルボキシエステラーゼ1 (hCE1) による未	第4回基礎WGに報告

変化体の代謝（エステル加水分解）に関する in vitro 試験 [ヒト脳S9画分]	
非ウイルス・シアリダーゼ(特にニューロン組織由来シアリダーゼ)のOP、OC選択制の確認	第4回基礎WGに報告
健常ボランティア(日本人と白色人種)脳脊髄液のOP、OC濃度の評価	第4回基礎WGに報告

第3回基礎WG：平成19年10月24日開催

第4回基礎WG：平成19年12月10日開催

<臨床的調査検討>

1. 臨床試験	
健康成人男子を対象とした睡眠に関する製造販売後臨床試験（いわゆる睡眠検査室試験）	中間解析を第3回臨床WGに報告
健康成人男子を対象とした夜間の心電図に関する製造販売後臨床試験	実施中
2. 疫学調査等	
インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動情報収集に関する研究（主任研究者：岡部信彦 国立感染症研究所感染症情報センター長）	2006/2007シーズンの調査について第4回及び第5回臨床WGに報告 2007/2008シーズンの調査について実施中
インフルエンザ随伴症状の発現に関する調査研究（分担研究者：廣田良夫 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教室教授）	第一次予備解析を第5回臨床WGに報告 更に詳細解析中
3. 副作用症例についての詳細な調査検討	
「異常な行動」及び「突然死」の副作用についての詳細な調査検討	平成19年9月30日までの報告について第4回臨床WGに報告

第3回臨床WG：平成19年11月21日開催

第4回臨床WG：平成19年12月16日開催

第5回臨床WG：平成19年12月25日開催

平成19年12月25日

リン酸オセルタミビルの基礎的調査検討のためのワーキンググループ (基礎WG)における調査検討の結果について

リン酸オセルタミビルの基礎的調査検討のためのワーキンググループ(以下「基礎WG」という。)は、本年5月2日、同月30日、10月24日及び12月10日に会議を開催し、リン酸オセルタミビルの安全性について、基礎的な側面から調査検討を行った。

非臨床試験成績を中心とした基礎WGにおける調査検討の結果は、下記のとおりである。

記

第1 オセルタミビルの中樞神経系に対する影響について

1 脳における薬物動態・代謝研究における試験結果

1) 脳内での暴露に関連する能動輸送過程(トランスポーター)に関する in vitro 試験

オセルタミビル(OP)は、マウス及びヒト P-糖蛋白(P-gp)の良好な基質であり、基底膜側から管腔側への輸送比は約 10 倍程度であった。一方オセルタミビル活性代謝物(OC)は、マウス及びヒト P-gp、Bcrp1/BCRP 及び MRP2 のいずれのトランスポーターにも輸送活性を示さなかった。

2) 脳内のカルボキシエステラーゼ1(hCE1)による未変化体の代謝(エステル加水分解)に関する in vitro 試験

幼若ラット脳 S9 画分のオセルタミビルエステラーゼ活性は 0.2 pmol/min/mg protein と非常に低かった。また成熟ラット脳 S9 画分の同酵素活性は 0.6 pmol/min/mg protein であった。ヒト脳 S9 画分において、オセルタミビルから活性代謝物への加水分解は速やかではなく、ヒト肝 S9 画分の加水分解はヒト脳に比較して 300 倍以上速かった。

3) ラットにおける脳、脳脊髄液及び血漿中濃度の測定

ラットに OP100mg を静脈内投与したときの脳ホモジネート/血漿の AUC 比は約 19%であり、OC100mg を静脈内投与したときの脳ホモジネート/血漿の AUC 比は 1.3%であった。

この結果は当初の申請資料に示された経口投与後の体内分布の結果に対応するものである。なお、Ose et al (2007)もマウスに OP を静脈内投与した時の脳中分布量は血漿の 10%以下であるとしている。

4) ヒトにおける脳脊髄液濃度の測定

健康成人(白人4名、日本人4名)に OP を臨床用量の2倍に相当する用量(150mg)を投与したとき OP、OC の血漿中 C_{max} はそれぞれ 120ng/mL、500ng/mL 程度であったのに対し、脳脊髄液中濃度はそれぞれ血漿中濃度の約2%と 3.5%であった。

2 脳内におけるウイルス以外の内因性標的に対する活性の有無の検証に関する試験結果

1) 中枢作用に関連する受容体とのバインディング・アッセイ

バインディング・アッセイによりドパミン、NMDA 受容体などの情動、行動関連分子を含む 155 のターゲットに対する選択性を検討した結果、OP、OC とも $30\mu\text{M}$ までの濃度において 50% 以上の阻害活性を認めなかったが、 σ 受容体、Na チャネル、Ca チャネルにおいては、OP によりそれぞれ 34%、38%、41% の結合抑制が認められた。しかし、 $3\mu\text{M}$ ではいずれも 20% 以下の抑制であった。OC では A1(h) 受容体の抑制が $30\mu\text{M}$ で 27% 認められたが、 $3\mu\text{M}$ では 20% 以下であった。

2) 非ウイルス・シアリダーゼ(特にニューロン組織由来シアリダーゼ)の OP、OC 選択性の確認

OP 及び OC ともに 1mM の濃度までラット由来 PC12 細胞及びラット脳組織ノイラミニダーゼ並びにサルノイラミニダーゼ活性に対する明らかな阻害を認めなかった。

3 幼若ラット等を用いた追加毒性試験結果

1) リン酸オセルタミビル申請時に添付された旧試験の結果(参考)

旧幼若ラット試験では、7、14、21 及び 42 日齢ラットに OP を 500、700、1000 mg/kg (リン酸塩換算量) 単回経口投与し、7 日齢ラットにおいて、薬物に関連した死亡例が 700 及び 1000mg/kg 群で認められた。また、幼若動物、特に 7 日齢ラットの脳中 OP 濃度が著しい高値を示した(1000mg/kg 単回経口投与時の成熟ラットとの血漿中 AUC 比が 7 日齢で 9.1、14 日齢で 10.0 に対し、脳中 AUC 比は 7 日齢で 1540、14 日齢で 649 など)。

2) 新試験の結果

今回実施された新試験では、リン酸塩換算量として 394、657、788、920、1117、1314mg/kg の用量で OP を単回経口投与し、薬物に関連した死亡が 7 日齢ラットで 657mg/kg (臨床用量の約 250 倍) 以上で認められているが、成熟ラットでは 1314mg/kg でも死亡例は無かった。7 日齢 394mg/kg 群で雄 TK 群に 48 例中 1 例認められた死亡は、本用量の他の全ての動物において関連した症状変化が見られず、単独の所見であることから、偶発的なものとされている。

新試験における OP の脳/血漿中 AUC 比は 7 日齢ラットで 0.31、成熟ラットで 0.22 であり、旧試験における同比の 243(7 日齢)、93(14 日齢)、1.4(成熟)と著しい違いが認められた。このため、企業側で前回試験データの再確認を行った結果、前回試験における脳中濃度算出時の計算式に誤りが見いだされた。

4 脳内直接投与による薬理学的試験

本試験については、現在実施中である。

5 基礎 WG における調査検討結果

1) OP の能動輸送過程に P-gp が関与していることについては、今回実施された in

vitro による成績以外に in vivo 試験の成績が学会等 (Morimoto et al 2007, Ose et al 2007) に報告されており、それらは互いに矛盾するものではない。当該 in vivo 試験では P-gp ノックアウトマウスにおいて脳内濃度として野生型マウスより 5-10 倍弱の上昇があることが報告されている。野生型マウスに P-gp 阻害剤を投与した場合も同様であると報告されている。即ち、何らかの原因で P-gp が欠損あるいは抑制されたとしても脳内濃度の上昇は 10 倍以下であろうと推定される。

- 2) 成熟ラットにおいては、OP 及び OC の脳への移行は少ないことが示された。新たに行われた幼若ラット試験において幼若ラットにおける OP の脳への移行は成熟ラットの 20-30 倍、OC の移行は 2-5 倍であった。Ose et al (2007) も同様の報告を行っている。これは、幼若動物では血中 OP 及び OC 濃度が相対的に高いこと、および一般に幼若動物では血液脳関門が未発達であることと矛盾しない結果であった。ちなみに、Ose et al (2007) はラット脳での P-gp 発現量が生後 6 日齢では 42 日齢の 20% 以下であること、また、ラット OP 血中濃度が幼若動物で高いことを報告している。
- 3) 脳内におけるカルボキシルエステラーゼによるオセルタミビルの代謝活性化はラット、ヒトともに低かった。また、Morimoto et al (2007) および Ose et al (2007) は P-gp 阻害剤投与や P-gp ノックアウトマウスで OP の脳内濃度が 5 倍程度高まっている状況でも OC の脳内濃度は有意に増加しないと報告しているが、これも脳内での OP の活性化が低いことによると思われる。現在、リコンビナントヒト酵素を用いた試験が進行中である。
- 4) バインディング・アッセイでは、イオンチャネル系 (Ca, Na) ターゲット及び σ 受容体 (non-selective) に対して OP が $30 \mu\text{M}$ 濃度で 30-40% の抑制効果を示していることから、また、申請時の幼若ラット分布データでは脳内濃度がきわめて高いとされていたことから、当初、より高濃度でのバインディング・アッセイでは臨床的に意味のある阻害活性が得られるかもしれないと考えた。しかしながら、新幼若ラット試験において得られた脳内濃度から推定されるヒト幼小児への臨床使用時の脳内濃度に対して $30 \mu\text{M}$ は十分な過剰量であり、これ以上の高濃度での試験の意味は少ないと思われた。また、臨床用量投与時に推定される OP および OC の脳内濃度では多くの中枢性の受容体やイオンチャネル系への作用を持たないと思われた。
- 5) インフルエンザウィルスの Neuraminidase に対する OC の特異性が高く、ほ乳類の Neuraminidase に対しては有意な抑制を示さないと考えられる。しかし、Li et al (2007) は Neuraminidase 2 (NEU2) のアジア人に多い多型では酵素活性が低下するだけでなく、Oseltamivir による抑制がかかりやすくなると報告している。しかし、この時の K_i 値は $175 \mu\text{mol/L}$ であり、修正された幼若ラットの脳中の濃度から推定される臨床用量時の脳内濃度 (約 $0.2 \mu\text{M}$) と比較し、また、臨床用量の 2 倍量を健康成人に投与した時の脳脊髄液濃度 (おおよそ OC 10ng/mL 、OP 1ng/mL) と比較し、十分に高いこと、また、NEU2 は骨格筋にのみ発現しているとの報告もあり (Monti et al 1999)、Oseltamivir による NEU2 の抑制が中枢性の副作用に関与しているとは考えにくい。しかし、添付文書によれば、重篤な腎障害時の血漿中濃度は $10 \mu\text{M}$ に近くなるとされており、そのような状況で末梢性の作用を示す可能性については、今後、

検討すべき問題と思われた。

- 6) 調査検討の最終段階で旧幼若ラット試験における計算誤りが報告されたことは基礎 WG としては極めて遺憾であった。当該報告はこれまでの調査検討内容に大きな影響を及ぼすことから、企業側報告内容の信頼性を担保するため、基礎 WG は当該試験にかかる関係書類及び生データ写しを企業側から取り寄せ、企業側の「計算誤り」の説明の裏付けとなる試験プロトコル、試料調製記録、クロマトデータ等を確認した。現在、抽出法に関する SOP 及びバリデーション結果の提出を指示しているが、その他の記録等の確認の結果、企業側の「計算誤り」の説明は確認した範囲で生データとの整合性があった。

- 7) 死亡例についての考察

788mg/kg 以上の用量を投与した幼若動物において、低覚醒、振戦、痙攣、体姿勢の変化、呼吸の異常、粘膜および皮膚の蒼白化、自発運動の減少が認められた。申請者はこのような症状の認められた動物のほとんどが、その後死亡したことから、それらが瀕死状態に関連する症状であると考えていた。しかし、中枢性や呼吸器系の作用により死んだのか判断は困難である。現在、これらの症状と死亡との関連について更に考察できるか否か判断するため、より詳細なデータの提示を求めている。ただ、これらの症状や死亡はいずれも臨床用量(オセルタミビルとして2mg/kg)の 250 倍以上の高用量で認められたものであり、臨床での異常行動や死亡に関連づけることは困難と考えている。

基礎 WG では以上の調査結果から、リン酸オセルタミビルの中枢神経系への作用に関し、異常行動や突然死などとの因果関係を示すような結果は、現時点において得られていないと判断した。しかしながら、現在基礎 WG が指示した試験のうち2試験が実施中であるため、因果関係については、これらの試験結果が出そろった段階で改めて判断すべきものであると考える。

第2 オセルタミビルの循環器系に対する影響について

1 循環器系に対する影響評価に関する in vitro 試験

1) モルモット乳頭筋活動電位の各指標に対する作用

OP は最高濃度の $100\mu\text{M}$ において、活動電位時間(APD_{30} 、 APD_{60} 、 APD_{90})及び V_{max} を軽度減少させた。一方、OC では最高濃度の $100\mu\text{M}$ まで、活動電位に対して影響を認めなかった。

2) HEK-293 細胞に発現したhERG チャネル電流に対する作用に関する試験

hERG チャネル電流に対する作用を検討した結果、OP は $30\mu\text{M}$ 及び $100\mu\text{M}$ で濃度依存的にhERG 電流を抑制し、抑制率はそれぞれ 16.9%及び 37.5%であった。一方、OC では最高濃度の $100\mu\text{M}$ まで、hERG 試験のパラメータに対して影響を認めなかった。

2 基礎 WG の調査検討結果

以上の試験結果から、OP は $30\mu\text{M}$ 以上の高濃度で Na、Ca 及び K チャネルをい

れも抑制する多チャネル阻害作用を有し、これらの効果を総合した結果、表現形としての活動電位では若干の短縮が観察されたものと思われた。しかしながら、この作用が見られた濃度はヒトの臨床血漿中濃度の 100 倍以上であり、安全域は十分確保されているものと判断した。

その他、企業が自主的に実施したウサギプルキンエ線維活動電位試験結果の再解析、未変化体の代謝障害時を想定した PK シミュレーション解析および循環器系の基礎および臨床試験成績に関するエキスパートレポートについても調査検討したが、これら提出された資料においても、オセルタミビルが突然死に結びつくような循環器系への影響を有することを示唆する結果は得られなかった。

第3 意見陳述等に対する基礎 WG の見解まとめ

本年6月16日の安全対策調査会において行われた意見陳述等に対する現時点での基礎 WG の見解は以下のとおりである。

- 1) オセルタミビル及びその活性代謝物の脳への移行については、これまでに提出された動物試験成績により明らかになったと考える。また、ヒトの肝エステラーゼの阻害時の挙動についても体内動態シミュレーションの結果からは安全域が保たれていると考えられる。
- 2) 人為的感染動物のモデルは必ずしも確立しておらず、提案のような試験の実施は現時点で容易ではないこともあり、現時点では実現していない。
- 3) 脳内投与試験については現在実施中であり、その結果については改めて評価する予定である。
- 4) オセルタミビルが脳浮腫・肺水腫との関係で水チャネルに直接影響を及ぼす可能性については、成熟動物及び幼若動物における反復投与毒性試験において脳浮腫の所見が認められていないこと、肺水腫については、これまで2試験で認められているが、いずれも非常に高い用量が投与された動物のみに認められており、また、肺水腫については、アクアポリンが肺胞液の消失過程で重要な役割を果たすわけではないとの報告があることなど、これまで得られたデータからみて否定的である。
- 5) インフルエンザの急性期に血液脳関門機能の低下が認められることについては、脂肪酸代謝異常マウスで示されている(木戸ら 2003)。しかし、タミフル投与後のインフルエンザ脳症患者における脳脊髄液及び脳中の OP 及び OC 濃度は血漿中濃度をはるかに下回る事例(Straumanis et al 2002)が確認されているが、インフルエンザ患者で脳脊髄液中濃度が高まることは報告されていない。
- 6) これまでの安全性試験における OP 及び OC の中枢神経系に対する特異的作用は認められていない。死亡例にみられた中枢抑制を非特異的作用といえるかどうかは検討中であるが、少なくとも臨床用量と比較しきわめて高い用量で現れたものであり、臨床的意義は少ないものと思われる。
- 7) 現在知られているターゲット(ドパミン、NMDA 受容体、代謝調節型グルタミン酸受容体を含む)に対する結合性が弱く、OP 投与時の脳中濃度から考えると中枢神経系に対して影響を及ぼすとは思われない。

- 8) オセルタミビル活性代謝物がアジア人に一定割合で認められるとされるヒトノイラミニダーゼ NEU2 の SNP 変異体を抑制する可能性については、NEU2 のヒトでの分布が筋肉に限定されるとの報告もあり、現段階では突然死や異常行動との関係ははっきりしない。

平成19年12月25日

リン酸オセルタミビルの臨床的調査検討のためのワーキンググループ
(臨床WG)における調査検討の結果について

リン酸オセルタミビルの臨床的調査検討のためのワーキンググループ(以下「臨床WG」という。)は、本年5月14日、6月4日、11月21日、12月16日及び同月25日に会議を開催し、リン酸オセルタミビル(タミフル)等の安全性について、臨床的な側面から調査検討を行った。疫学調査、臨床試験等についての臨床WGにおける調査検討の結果は、下記のとおりである。

記

第1 疫学調査について

1 「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動情報収集に関する研究」について

(1) 目的等

○研究名

平成19年度厚生労働科学研究「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動情報収集に関する研究」(以下「岡部班疫学調査」という。)

○主任研究者

岡部信彦(国立感染症研究所感染症情報センター長)

○目的

インフルエンザ様疾患罹患時に発現する異常行動の背景に関する実態把握

○内容

① 2006/2007 シーズン(平成18年9月～平成19年7月)の後向き調査

重度調査

- ・対象施設: すべての医療機関
- ・報告対象: インフルエンザ様疾患と診断され、かつ、重度の異常な行動(注1)を示した患者

(注1) 飛び降り、急に走り出すなど、制止しなければ生命に影響が及ぶ可能性のある行動

② 2007/2008 シーズン(平成19年8月～平成20年3月)の前向き調査

重度調査

- ・対象施設: すべての医療機関
- ・報告対象: インフルエンザ様疾患と診断され、かつ、重度の異常な行動(注1)を示した患者

(注1) 飛び降り、急に走り出すなど、制止しなければ生命に影響が及ぶ可能性のある行動

軽度調査

- ・対象施設: インフルエンザ定点医療機関

- ・報告対象： インフルエンザ様疾患と診断され、かつ、軽度の異常な行動(注2)を示した患者

(注2) 何かにおびえて手をばたばたさせるなど、その行動自体が生命に影響を及ぼすことは考えられないものの、普段は見られない行動

(2) 報告された結果(概要)

《2006 / 2007 シーズンの重度調査の結果(概要)》

- 重度の異常な行動は 164 例報告され、2006 / 2007 シーズン前のものなど 27 例を除外し、137 例について分析が行われた。
- 重度の異常な行動 137 例の年齢は、10 歳未満 58 例、10 歳代 76 例、20 歳以上 3 例(平均 10 歳)であった。また、性別は、男性 101 例(74%)、女性 36 例(26%)であり、男性が多かった。

	例数 (%)
10 歳未満	58 (42)
10 歳代	76 (55)
20 歳以上	3 (2)
合計	137

	例数 (%)
男性	101 (74)
女性	36 (26)
合計	137

- また、重度の異常な行動 137 例のうち、タミフル服用の有無は有り 82 例(60%)、無し 52 例(38%)、不明 3 例(2%)であった。

同様に、シンメトレル服用の有無は有り 5 例(4%)、無し 110 例(80%)、不明 22 例(16%)、リレンザ使用の有無は有り 9 例(7%)、無し 105 例(76%)、不明 23 例(17%)であった。

	例数 (%)
タミフル服用有り	82 (60)
タミフル服用無し	52 (38)
不明	3 (2)
合計	137

	例数 (%)
シンメトレル服用有り	5 (4)
シンメトレル服用無し	110 (80)
不明	22 (16)
合計	137

	例数 (%)
リレンザ服用有り	9 (7)
リレンザ服用無し	105 (76)
不明	23 (17)
合計	137

- 異常行動と睡眠の関係については、重度の異常な行動 137 例のうち、「異常行動は覚醒していて徐々に起こった」30 例(22%)、「異常行動は眠りから覚めて直ぐに起こった」71 例(52%)、不明・その他 36 例(26%)であった。タミフルの服用の有無でみると、タミフル服用有り群 82 例で前者が 20 例(24%)、後者が 42 例(52%)、不明・その他 20 例(24%)、タミフル服用無し群 52 例で前者が 10 例(19%)、後者が 26 例(50%)、不明 16 例(31%)であり、タミフル服用の有無で差はなかった。

	タミフル有群 (%)	タミフル無群 (%)	不明	合計 (%)
異常行動は覚醒していて徐々に起こった	20 (24)	10 (19)	0	30 (22)
異常行動は眠りから覚めて直ぐに起こった	42 (52)	26 (50)	3	71 (52)
不明・その他	20 (24)	16 (31)	0	36 (26)
合計	82	52	3	137

- 下表のとおり、10 歳代での異常な行動と 10 歳未満での異常な行動との比率は、3 月 20 日の通知（注）前後で有意な差はなかった。

（注）10歳以上の未成年の患者においては原則としてタミフルの使用を差し控えること等を内容とする緊急安全性情報

報発出の指示通知（平成19年3月20日付け）

【年齢別の報告数】

	10 歳未満	10 歳代	計	確率値
3/20 以前	39	51	90	0.690
3/21 以後	17	18	35	
計	56	69	125	

- 通知後は、タミフルの処方率は相当程度減少したと思われるが、10 歳代での異常な行動が有意に減少したとは言えなかった。
- 重度の異常な行動の内容を突然の走り出し・飛び降り（72 例）のみに限定しても、上記の結果は変わらなかった。
- この調査の限界と課題は、以下のとおりである。
- ・ 本調査は、後向き調査で行われたので、バイアスが生じている可能性がある。
 - ・ タミフルの処方率が正確には分からないので、異常な行動の発症率の厳密な推定、タミフル服用の有無別の比較は難しい。

（3）臨床WGの意見・考察

岡部班疫学調査のうち、2006 / 2007 シーズンの重度調査の結果についての当臨床WGの意見・考察は、以下のとおりである。

- 重度の異常な行動 137 例のうち、タミフル服用の有無は有り 82 例（60 %）、無し 52 例（38 %）であった。

岡部班疫学調査の結果報告にもあるとおり、この結果からタミフルの服用の有無別の異常な行動の発症率を導き出すことは困難である。

しかし、この調査により、インフルエンザ様疾患と診断され、かつ、重度の異常な行動発現例のうち、タミフルを服用していない例が 38 %を占めるということが明らかとなったことから、インフルエンザ様疾患と診断された小児・未成年者は、重度の異常行動発現のおそれがあることについて、改めて注意喚起する必要があると考えられた。これは、タミフルの服用の有無を問わないものである。

- 今回報告を受け調査検討を行った 2006 / 2007 シーズンの疫学調査は、研究実施者も指摘しているとおり、後向き調査であることから結論を導き出すことは難しい。この調査の結果について更に分析を進めるとともに、現在実施中の 2007 / 2008 シ

ーズンの前向き調査（重度調査及び軽度調査）の結果などと併せて、引き続き検討を行う必要がある。

2 「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」について

(1) 目的等

○研究名

平成 19 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」（以下「廣田班疫学調査」という。）

○分担研究者

廣田良夫（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教授）

○目的

インフルエンザを発症した 18 歳未満の者における臨床症状と治療薬剤との関連の調査

廣田班疫学調査は、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」（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生育小児医療学教授））の結果（注）を踏まえ、平成 18 年度において調査対象人数の拡大、調査対象年齢の引上げ（18 歳未満）、臨床症状発現と薬剤使用との時間的関係の検討を可能とすること等を図った上で、平成 17 年度の調査と同様の方法により収集された調査票を基に、データベースを作成し、解析を行ったものである。

（注）平成17年度分担研究報告書（抜粋）

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を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。

○内容

① 経過観察調査

- ・ インフルエンザ感染を最初に確認した患者について、参加医師が定めた特定の日から連続する 10 ～ 20 名を調査。
- ・ 参加医師は、「医師用調査票」に患者基本情報（注1）を記入し、患者・家族に「患者家族用調査票」を渡し、必要事項（注2）の記入等を依頼。再診時又は返送にて「患者家族用調査票」を回収し、その内容を基に「医師用調査票」に臨床症状、治療薬剤等（注3）を記入。「医師用調査票」、「患者家族用調査票」等をまとめて研究班に送付。

（注1）性別、生年月日、初診日時、今シーズンのワクチン接種回数、迅速診断キットによる診断の有無、インフルエンザの診断（A型、B型、型不明）、既往歴の有無等、最初の発熱（度）、発熱の測定日時等

（注2）生年月日、性別、初診日時、最初に発熱した日時、その時の体温、受診までに使用した薬剤（市販薬など）、薬の使用・体温・症状の経過（時間軸に具体的に記載）、異常行動・異常言動の有無等、異常行動・異常言動の具体的な内容等

(注3) 臨床症状(意識障害、無熱性けいれん、熱性けいれん、異常行動・異常言動、肺炎・気管支炎の併発、中耳炎の併発、筋炎の併発)の発現の有無、有りの場合、最初の発現日時～その消失日時、治療薬剤の種類(シンメトレル、タミフル、リレンザ、アセトアミノフェン、非ステロイド系抗炎症薬、抗菌薬、その他の薬剤)等

② 事例調査

- ・ 2006 / 2007 シーズンにインフルエンザ罹患後の重篤な精神神経症状(意識障害、けいれん、異常行動など)事例を診察した場合に報告。ただし、上記①の経過観察調査で報告した事例については不要。
- ・ 参加医師は、医師用の「事例調査票」に必要事項(注4)を記入し、研究班に送付。

(注4) 性別、生年月日、初診日時、今シーズンのワクチン接種回数、迅速診断キットによる診断の有無、インフルエンザの診断(A型、B型、型不明)、既往歴の有無等、最初の発熱(度)、発熱の測定日時、重篤な精神神経症状(意識障害、無熱性けいれん、熱性けいれん、異常行動・異常言動)の有無、有りの場合、最初の発現日時～その消失日時、治療薬剤の種類(シンメトレル、タミフル、リレンザ、アセトアミノフェン、非ステロイド系抗炎症薬、抗菌薬、その他の薬剤)等

③ その他

- ・ 上記①経過観察調査及び②事例調査に当たり、異常行動・異常言動については、以下の5つの分類で報告。
 - A群: 事故につながったり、他人に危害を与えたりする可能性がある異常な行動
 - B群: 幻視・幻覚・感覚の混乱
 - C群: うわごと・歌を唄う・無意味な動き
 - D群: おびえ・恐怖・怒る・泣き出す・笑う・無表情・無反応
 - E群: 何でも口に入れてしまう
- ・ 研究班に送付された調査票について、CRO(医薬品開発業務受託機関)に委託し、データベースを作成。また、薬剤師による点検等を実施。

(2) 報告された第一次予備解析結果(概要)

これまでに報告された廣田班疫学調査の第一次予備解析結果の概要は、以下のとおりである。

- 全国 692 施設から報告があり、回収された症例は 11,661 症例であった。
- 医師用調査票と患者家族用調査票が一致した 9,358 症例、医師用調査票のみの 876 症例及び患者家族用調査票のみの 674 症例について、データベースの構築が試みられた。医師を対象に、未記入項目等について、5,313 症例の追加調査を行い、4,774 症例について返答が得られた。
- 現時点で、医師用調査票に基づき、10,316 症例のデータが整理された。なお、事例調査票は解析対象としなかった。
- タミフル使用例は 79.3 % (7870/9929) であった。
- インフルエンザ発症者の 14.7 % (1478/10038) に異常行動の発現が認められ、異常行動に占める重度のもの(A群: 事故につながったり、他人に危害を与えたりす

る可能性がある異常な行動)の割合が3.2%(47/1459)であった。

- タミフル服用の有無と異常行動・異常言動の発現の有無について、以下のとおり解析を行った。

		異常行動・異常言動		
		(+)	(-)	計
タミフル	(+)	A	C	A+C
	(-)	B	D	B+D
	計	A+B	C+D	A+B+C+D
オッズ比、95%信頼区間		X、Y～Z		
χ^2 検定、P値		K、P		

- 第一次予備解析の結果、異常行動に対するタミフルの crude-OR (オッズ比) は、別添参考資料のとおりであった。
- 今後の課題は、以下のとおりである。
 - ・ 本研究デザインの長所と短所をより深く見極めることが必要である。
 - ・ 交絡因子を調整した多変量解析結果の検討が必要である。ただし、交絡因子に関する情報は不足している。
 - ・ データ欠損による結果の偏りの解釈を行う必要がある。

(3) 臨床WGの意見・考察

- 現時点までの分析データが廣田班によって臨床WGに示された。廣田班の分析結果は、これまでの途中経過であり、当臨床WGにおいて結論について議論するまでには至らなかった。
当臨床WGは、廣田班に対して更なる分析を進め、その結論についてできるだけ速やかに提出するよう求めた。
- 以上のことから、この調査の結果について更に解析を進めるとともに、現在実施中の岡部班疫学調査(2007 / 2008 シーズンの前向き調査(重度調査及び軽度調査))等の結果などと併せて、引き続き検討を行う必要がある。

第2 臨床試験について

(1) 目的等

- タミフル服用後に異常な行動等を発現した副作用症例の症状、経過等が睡眠障害に類似しているものがあるとの指摘があったことを踏まえ、当臨床WGは、製薬企業に対し、タミフルの服薬時における睡眠への影響を検討することを目的とした「リン酸オセルタミビル健康成人男子を対象とした睡眠に関する製造販売後臨床試験」(以下「睡眠検査室試験」という。)の実施を指示した。
- 睡眠検査室試験のデザイン等は、以下のとおりである。

- ・試験デザイン： 反復投与による多施設二重盲検無作為割付クロスオーバー試験
- ・対象者： 20 歳以上 25 歳未満の健康成人男子
- ・施設数： 3 施設
- ・目標症例数： 30 例（中間解析症例数は 11 例）
- ・主要評価項目： 定性的な睡眠時異常脳波の確認、入眠潜時、睡眠開始後の夜間覚醒回数、早朝覚醒、睡眠開始後の覚醒時間、全睡眠時間、睡眠効率、睡眠段階に関連した変化 等

(2) 報告された結果（概要）

当臨床WGは、睡眠検査室試験の中間解析（症例数 11 例）の結果について報告を受けた。その結果の概要は、以下のとおりである。

- ビデオ観察中の睡眠期間において、異常な行動は認められなかった。
- 有害事象として、頭痛、手のこわばり、耳介びらんなどが認められたが、これらの発現はプラセボ投与期間であった。
- 臨床検査値としては、いくつかの項目でわずかな上昇が認められたが、いずれもタミフルとの因果性は否定された。
- 覚醒時の心電図（標準 12 誘導）測定において、著明な変化は認められなかった。
- 中間解析においては、症例数が限られていること、睡眠検査項目が多岐にわたることから、タミフル投与による影響に関して結論を得ることは困難であると考えられた。

(3) 臨床WGの意見・考察

睡眠検査室試験の中間解析の結果についての当臨床WGの意見・考察は、以下のとおりである。

- 当臨床WGは、製薬企業からいわゆる睡眠検査室試験の結果について報告を受け、主要評価項目である睡眠時異常脳波、睡眠段階に関連した変化、心電図検査の結果などを評価した結果、タミフルについて、睡眠異常を起こさないこと、睡眠を妨げる作用が認められないこと、心電図検査において著明な変化が認められないことなどが確認された。
- しかし、今回報告を受けた結果は、目標症例数 30 例のところ、11 例について中間解析を行ったものであることに留意すべきであり、また、この試験自体が多岐にわたる睡眠検査項目について探索的に行われているものであることから、今後提出される最終報告を基に改めて検討を行う必要がある。
- また、製薬企業は、当臨床WGの指示を受け、タミフルの服薬時における夜間の心電図への影響をホルター 12 誘導心電計により検討することを目的として「健康成人男子を対象とした夜間の心電図に関する製造販売後臨床試験」を別途実施中であり、この結果についても上記の最終報告の結果と併せて検討を行う必要がある。

第3 「異常な行動」、突然死等の副作用報告等の追加調査について

(1) 目的等

●タミフル

- タミフル服用後に異常な行動等を発現した副作用症例について、その症状、経過等が、睡眠障害に類似しているものがあることから、その詳細な検討を目的として、異常な行動が就寝中又は覚醒直後に発現したか否か、異常な行動の回復に要した時間、異常な行動に関する記憶の有無、睡眠障害の既往歴・家族歴の有無等について追加調査を行うよう、当臨床WGは製薬企業に対し指示した。

また、タミフル服用後の突然死を含む死亡症例について、その詳細な検討を目的として、心電図、剖検等の結果、心疾患等の既往歴・家族歴の有無等について追加調査を行うことについても、併せて指示した。

●リレンザ及びシンメトレル等

- ザナミビル水和物（リレンザ）及び塩酸アマンタジン（シンメトレル等）についても異常な行動等の副作用が報告されていることから、上記の当臨床WGの指示を踏まえ、厚生労働省が、各製薬企業に対し、同様の追加調査を指示した。

●タミフル等非使用例

- タミフル等の抗インフルエンザウイルス薬が使用されていないインフルエンザ患者（以下「タミフル等非使用例」という。）においても異常な行動を発現した症例が、医療機関から厚生労働省に直接報告されたことから、これらの症例について厚生労働省が同様の追加調査を行った。

(2) 報告された結果（概要）

当臨床WGは、タミフル、リレンザ及びシンメトレル等服用後の異常な行動等症例、タミフル等非使用例の異常な行動症例並びにタミフル服用後の死亡症例に係る追加調査の結果について報告を受けた。その結果の概要は、以下のとおり。

ア 全般的な状況

●タミフル

- 販売開始（平成13年2月）から平成19年9月30日までに、薬事法の規定に基づき製薬企業から1,432症例が報告され、そのうち転落・飛び降り又はこれらにつながるような「異常な行動」は、282症例であった。また、「異常な行動」以外の精神神経症状は、361症例であった。

- さらに、1,432症例のうち死亡症例は、71症例であった。このうち「突然死」という用語により医療機関から製薬企業に報告された症例は13症例であった。

●リレンザ

- 販売開始（平成12年12月）から平成19年9月30日までに、薬事法の規定に基づき製薬企業から報告された転落・飛び降り又はこれらにつながるような「異常な行動」の副作用は、10症例であった。また、「異常な行動」以外の精神神経症状は、30症例であった。

●シンメトレル等

- 「A型インフルエンザウイルス感染症」の効能追加（平成10年11月）から平成19年9月30日までに、薬事法の規定に基づき製薬企業から報告された転落・飛び降り又はこれらにつながるような「異常な行動」の副作用は、8症例であった。また、「異常な行動」以外の精神神経症状は、61症例であった。

- タミフル等非使用例

- 平成19年3月23日から9月30日までに、医療機関から報告された転落・飛び降り又はこれらにつながるような「異常な行動」のあったタミフル等非使用例のインフルエンザ患者は、24症例であった。

イ 異常な行動の副作用報告等

（ア）発現時期《表1参照》

- タミフル

- 2006 / 2007 シーズンの発現が58 %（161症例）で最も多く、次いで2005 / 2006 シーズンの発現が27 %（76症例）であった。

- リレンザ

- 10例全てが2006 / 2007 シーズンの発現であった。

- シンメトレル等

- A型インフルエンザウイルス感染症の効能追加があった1998 / 1999 シーズンから2006 / 2007 シーズンまで、各シーズンの発現は0 ~ 2例である。

- タミフル等非使用例

- 2006 / 2007 シーズンの発現が92 %（22症例）を占めた。

（イ）患者背景（年齢及び性別）《表2及び表3参照》

- タミフル

- 20歳未満の小児・未成年者が85 %（238/279症例）を占め、うち10歳代は52 %（144/279症例）であった。その他の年代（20 ~ 90歳代）については1 ~ 3 %（2 ~ 8/279症例）であった。
- また、性別については、男性が73 %（204/279症例）を占め、女性は27 %（75/279症例）であった。

- リレンザ

- 20歳未満の小児・未成年者が90 %（9/10症例）を占め、うち10歳代は80 %（8/10症例）であった。
- また、性別については、男性が70 %（7/10症例）を占め、女性は30 %（3/10症例）であった。

- シンメトレル等

- 20歳未満の小児・未成年者が63 %（5/8症例）を占め、うち10歳代は38 %（3/8症例）であった。
- また、性別については、男性が75 %（6/8症例）を占め、女性は25 %（2/8症例）であった。

- タミフル等非使用例

- 20 歳未満の小児・未成年者が 96 % (23/24 症例) を占め、うち 10 歳代は 88 % (21/24 症例) であった。
- また、性別については、男性が 79 % (19/24 症例) を占め、女性は 21 % (5/24 症例) であった。

(ウ) インフルエンザ発症からの病日、薬剤投与からの時間等《表 4～表 6 参照》

●タミフル

- インフルエンザ発症から異常な行動発現までの病日は、第 1 病日及び第 2 病日で 70 % (159/226 症例) を占め、第 1 病日の発現が 36 % (81/226 症例) で最も多かった。
- 最初の投与から発現までの時間は、1 時間以上 6 時間未満が 52 % (56/108 症例) を占め、24 時間未満で 96 % (104/108 症例) であった。また、直前の投与から発現までの時間は、1 時間以上 6 時間未満が 67 % (85/127 症例) を占め、12 時間未満が 96 % (122/127 症例) であった。

●リレンザ

- インフルエンザ発症から異常な行動発現までの病日は、第 1 病日及び第 2 病日で 89 % (8/9 症例) を占め、第 1 病日の発現が 44 % (4/9 症例) であった。最初の投与から発現までの時間は、1 時間以上 6 時間未満が 50 % (4/8 症例) を占め、24 時間未満が 88 % (7/8 症例) であった。また、直前の投与から発現までの時間は、1 時間以上 6 時間未満が 78 % (7/9 症例 P) を占め、情報のある 9 症例すべてが 12 時間未満であった。

●シンメトレル等

- インフルエンザ発症から異常な行動発現までの病日は、第 2 病日から第 5 病日までの各病日で 17 % 又は 33 % (1～2/6 症例) であり、その他の病日はなかった。
- 最初の投与から発現までの時間は、1 時間以上 6 時間未満が 33 % (2/6 症例) であり、48 時間以上が 50 % (3/6 症例) であった。また、直前の投与から発現までの時間は、1 時間以上 6 時間未満が 67 % (4/6 症例) を占め、12 時間未満が 83 % (5/6 症例) であった。

●タミフル等非使用例

- インフルエンザ発症から異常な行動発現までの病日は、第 1 病日及び第 2 病日で 62 % (13/21 症例) を占め、第 1 病日の発現が 29 % (6/21 症例) であった。

(エ) 睡眠(就寝)等との関係《表 7～表 13 参照》

●タミフル

- 就寝中又は覚醒直後に異常な行動が発現した症例(重複あり)が、それぞれ 60 % (96/159 症例)、54 % (77/143 症例) を占めた。
- 就寝からの異常な行動の発現までの時間は、3 時間未満が 66 % (29/44 症例) を占めた。
また、一眠り後に異常な行動が回復した症例が 77 % (137/179 症例)、異常な

行動に関する患者の記憶のない症例が 75 % (123/164 症例)、光に対する反応がない症例が 98 % (102/104 症例) であった。

- 睡眠時驚愕症・睡眠時遊行症の既往歴又は家族歴がある症例は、それぞれ 8 % (13/157 症例)、2 % (2/125 症例) であった。

●リレンザ

- 就寝中又は覚醒直後に異常な行動が発現した症例 (重複あり) が、それぞれ 13 % (1/8 症例)、38 % (3/8 症例) であった。

- 就寝からの異常な行動の発現までの時間は、時間のわかったものが 1 症例のみで、1 時間以上 2 時間未満であった。

また、一眠り後に異常な行動が回復した症例は無く (0/7 症例)、情報のある 8 症例すべてが異常な行動に関する患者の記憶のない症例であり、情報のある 6 症例すべてが光に対する反応がない症例であった。

- 睡眠時驚愕症・睡眠時遊行症の既往歴は、14 % (1/7 症例) で、家族歴がある症例は無かった (0/6 症例)。

●シンメトレル等

- 就寝中又は覚醒直後に異常な行動が発現した症例 (重複あり) が、それぞれ 33 % (2/6 症例)、25 % (1/4 症例) であった。

- 就寝からの異常な行動の発現までの時間は、時間のわかったものが 1 症例のみで、3 時間以上 4 時間未満であった。

また、一眠り後に異常な行動が回復した症例が 67 % (2/3 症例)、異常な行動に関する患者の記憶のない症例が 67 % (2/3 症例) であり、情報のある 2 症例すべてが光に対する反応がない症例であった。

- 睡眠時驚愕症・睡眠時遊行症の既往歴又は家族歴がある症例は、いずれも 50 % (1/2 症例) であった。

●タミフル等非使用例

- 就寝中又は覚醒直後に異常な行動が発現した症例 (重複あり) が、それぞれ 58 % (11/19 症例)、100 % (2/2 症例) であった。

- 就寝からの異常な行動の発現までの時間は、3 時間未満が 57 % (4/7 症例) を占めた。

また、一眠り後に異常な行動が回復した症例が 100 % (15/15 症例)、異常な行動に関する患者の記憶のない症例が 57 % (12/21 症例) であり、情報のある 15 症例すべてが光に対する反応がない症例であった。

- 睡眠時驚愕症・睡眠時遊行症の既往歴又は家族歴がある症例は、それぞれ 25 % (4/16 症例)、14 % (2/14 症例) であった。

(オ) 発熱との関係《表 1 4 及び表 1 5 参照》

●タミフル

- 発熱持続時の異常な行動の発現が 64 % (110/172 症例)、解熱過程時の発現が 33 % (57/172 症例) であった。

また、異常な行動の直前 (発現前 6 時間以内) の体温は、38 度台が 41 % (28/69

症例)で最も多く、次いで39度台が35%(24/69症例)であった。

●リレンザ

- 発熱持続時の異常な行動の発現が78%(7/9症例)、解熱過程時の発現が22%(2/9症例)であった。

また、異常な行動の直前(発現前6時間以内)の体温は、38度台が67%(4/6症例)で最も多かった。

●シンメトレル等

- 発熱持続時の異常な行動の発現は無く(0/3症例)、解熱過程時の発現が67%(2/3症例)であった。

また、異常な行動の直前(発現前6時間以内)の体温は、37度台から39度台までが各33%(1/3症例)であった。

●タミフル等非使用例

- 発熱持続時の異常な行動の発現が89%(17/19症例)、解熱過程時の発現が11%(2/19症例)であった。

また、異常な行動の直前(発現前6時間以内)の体温は、39度台が53%(10/19症例)で最も多く、次いで38度台が21%(4/19症例)であった。

ウ 死亡症例について

(ア) 発現時期《表16参照》

●タミフル

- 突然死等症例については、2004/2005シーズンが27%(19/70症例)で最も多く、次いで2006/2007シーズンの発現が24%(17/70症例)、2005年/2006年シーズンの発現が21%(15/70症例)であった。

(イ) 患者背景(年齢及び性別)《表17及び表18参照》

●タミフル

- 20歳未満の小児・未成年者が22%(16/71症例)であり、20歳代から90歳代までの各年代については6~14%(4~10/71症例)であった。
- また、性別については、男性が65%(46/71症例)を占め、女性は35%(25/71症例)であった。

(ウ) 心電図、剖検等の結果

●タミフル

- 心電図が4症例、剖検等の結果が11症例について追加提出された。

(エ) 既往歴、家族歴等

●タミフル

- 既往歴としては、慢性膵炎、不整脈、中等度の三尖弁閉鎖不全等、気管支喘息、脳梗塞(小脳変性症)が、各1症例あった。
- また、家族歴としては、高血圧症(父)、突然死(祖父)が各1症例あった。

(3) 臨床WGの意見・考察

「異常な行動」、突然死等の副作用報告等の追加調査についての当臨床WGの意見・考察は、以下のとおりである。

- 異常な行動の患者背景をみると、年齢については、タミフル、リレンザ、シンメトレル等及びタミフル等非使用例のいずれも 20 歳未満の小児・未成年者が 6 割強～9 割強を占め、特に 10 歳代が多い傾向がある。また、性別については、いずれも男性が多い傾向（いずれも 7 割台）にある。これらの結果は、岡部班疫学調査の結果(注)と同様のものであり、岡部班疫学調査の結果を支持するものと考えられる。

(注) 重度の異常な行動137例の年齢は、10歳未満56例、10歳代69例（平均10歳）であった。また、性別は、男性101例（74%）、女性36例（26%）であり、男性が多かった。

- 異常な行動と睡眠（就寝）等との関係をみると、タミフルについては、就寝中又は覚醒直後に異常な行動が発現した症例（重複あり）が、それぞれ 60 %（96/159 症例）、54 %（77/143 症例）を占めている。この結果は、岡部班疫学調査の結果(注)とほぼ同様のものであり、岡部班疫学調査の結果を支持するものと考えられる。

(注) 異常行動と睡眠の関係については、「異常行動は覚醒していて徐々に起こった」30例（22%）、「異常行動は眠りから覚めて直に起こった」71例（52%）であった。タミフルの服用の有無でみると、タミフル服用有り群82例で前者が20例（24%）、後者が42例（52%）、タミフル服用無し群52例で前者が10例（19%）、後者が26例（50%）であり、タミフル服用の有無で差はなかった。

- 就寝中又は覚醒直後に異常な行動が発現した症例について、タミフルとそれ以外（リレンザ、シンメトレル等及びタミフル等非使用例）の比較をしたところ、異常な行動の症状や発現の状況に大きな差異は認められず、ほぼ同様のものと考えられた。
- 当臨床WGは、今後の異常な行動、突然死等の副作用報告の状況についてもフォローアップしつつ、基礎WGの結果並びに臨床試験、岡部班疫学調査及び廣田班疫学調査の結果等も参照しながら、異常な行動及び突然死の副作用報告等についての詳細な調査検討を引き続き行う必要がある。

第4 臨床WGにおける調査検討の結果（まとめ）

- これまでに当臨床WGにおいて調査検討を行った疫学調査、臨床試験の結果等からは、タミフルの服用と異常な行動及び突然死との因果関係を示唆するような結果は得られていない。
- しかしながら、以下のとおり、一部の疫学調査及び臨床試験については現在実施中又は解析中であり、これらの結果等の如何によっては、これまでの調査検討の結果の解釈に影響を与える可能性があると考えられる。また、異常な行動等の副作用報告についても更に詳細な検討が必要である。

① 疫学調査

ア) 岡部班疫学調査

2006 / 2007 シーズンの前向き調査（重度調査及び軽度調査）を実施中

イ) 廣田班疫学調査

更に詳細解析中

② 臨床試験

ア) 睡眠検査室試験

今後最終報告（目標症例数 30 例）が提出される予定

イ) 健康成人男子を対象とした夜間の心電図に関する製造販売後臨床試験
現在実施中

- このようなことから、当臨床WGとしては、引き続き、現在実施中又は解析中の疫学調査及び臨床試験等の結果を含めた更なる調査検討を進めることとする。
- なお、岡部班疫学調査の結果等を検討した結果、インフルエンザ様疾患と診断され、かつ、重度の異常な行動発現例のうち、タミフルを服用していない例が 38 % を占めるということが明らかとなったことから、当臨床WGとしては、タミフルの服用の有無を問わず、インフルエンザ様疾患と診断された小児・未成年者は、重度の異常行動発現のおそれがあることについて、改めて注意喚起する必要があると考える。

ザナミビル水和物（リレンザ）及び塩酸アマンタジン（シンメトレル等）について、例えば、次の点を添付文書の使用上の注意に記載するなどして、インフルエンザに罹患した小児・未成年者の異常行動発現のおそれについて改めて医療関係者、患者・家族等に対し注意喚起を図ることを考慮すべきと考える。

・ 因果関係は不明であるものの、本剤の使用後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。

小児・未成年者については、異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。

なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。

(表 1) 【発現時期別：シーズン別】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトリル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
1998/1999 シーズン	—	—	1 (13)	1 (4)
1999/2000 シーズン	—	—	2 (25)	0 (0)
2000/2001 シーズン	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2001/2002 シーズン	4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2002/2003 シーズン	11 (4)	0 (0)	1 (13)	0 (0)
2003/2004 シーズン	11 (4)	0 (0)	1 (13)	0 (0)
2004/2005 シーズン	15 (5)	0 (0)	1 (13)	1 (4)
2005/2006 シーズン	76 (27)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2006/2007 シーズン	161 (58)	10 (100)	2 (25)	22 (92)
小計	279	10	8	24
不明	3	0	0	0
総計	282	10	8	24

注) シーズン：8月から7月まで

(表 2) 【年齢別】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトリル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
10 歳未満	94 (34)	1 (10)	2 (25)	2 (8)
10 歳代	144 (52)	8 (80)	3 (38)	21 (88)
20 歳代	8 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
30 歳代	5 (2)	1 (10)	1 (13)	0 (0)
40 歳代	5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
50 歳代	7 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
60 歳代	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
70 歳代	6 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
80 歳代	4 (1)	0 (0)	1 (13)	0 (0)
90 歳代	4 (1)	0 (0)	1 (13)	0 (0)
小計	279	10	8	24
不明	3	0	0	0
総計	282	10	8	24

(表3)【性別】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトリル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
女性	75 (27)	3 (30)	2 (25)	5 (21)
男性	204 (73)	7 (70)	6 (75)	19 (79)
小計	279	10	8	24
不明	3	0	0	0
総計	282	10	8	24

(表4)【インフルエンザ発症から異常な行動発現までの病日】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトリル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
第1病日	81 (36)	4 (44)	0 (0)	6 (29)
第2病日	78 (35)	4 (44)	2 (33)	7 (33)
第3病日	37 (16)	1 (11)	2 (33)	6 (29)
第4病日	12 (5)	0 (0)	1 (17)	1 (5)
第5病日	10 (4)	0 (0)	1 (17)	0 (0)
第6病日以上	8 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
小計	226	9	6	21
不明	56	1	2	3
総計	282	10	8	24

(表5)【最初の投与から異常な行動の発現までの時間】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトリル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
1時間未満	8 (7)	0 (0)	0 (0)	—
1時間以上2時間未満	10 (9)	1 (13)	0 (0)	—
2時間以上3時間未満	18 (17)	1 (13)	0 (0)	—
3時間以上4時間未満	13 (12)	0 (0)	0 (0)	—
4時間以上5時間未満	8 (7)	1 (13)	1 (17)	—
5時間以上6時間未満	7 (6)	1 (13)	1 (17)	—
6時間以上12時間未満	24 (22)	1 (13)	1 (17)	—
12時間以上24時間未満	16 (15)	2 (25)	0 (0)	—
24時間以上48時間未満	1 (1)	1 (13)	0 (0)	—
48時間以上	3 (3)	0 (0)	3 (50)	—
小計	108	8	6	—
不明	174	2	2	—
総計	282	10	8	24

(表6)【直前の投与から異常な行動の発現までの時間】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シムル等	タミル等非使用例
	症例数 (%)			
1 時間未満	13 (10)	0 (0)	0 (0)	—
1 時間以上 2 時間未満	18 (14)	2 (22)	1 (17)	—
2 時間以上 3 時間未満	28 (22)	1 (11)	0 (0)	—
3 時間以上 4 時間未満	21 (17)	1 (11)	0 (0)	—
4 時間以上 5 時間未満	10 (8)	2 (22)	1 (17)	—
5 時間以上 6 時間未満	8 (6)	1 (11)	2 (33)	—
6 時間以上 12 時間未満	24 (19)	2 (22)	1 (17)	—
12 時間以上	5 (4)	0 (0)	1 (17)	—
小計	127	9	6	—
不明	155	1	2	—
総計	282	10	8	24

(表7)【異常な行動の発現が就寝中か否か】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シムル等	タミル等非使用例
	症例数 (%)			
Yes	96 (60)	1 (13)	2 (33)	11 (58)
No	63 (40)	7 (88)	4 (67)	8 (42)
小計	159	8	6	19
不明	123	2	2	5
総計	282	10	8	24

(表8)【異常な行動の発現が覚醒直後か否か】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シムル等	タミル等非使用例
	症例数 (%)			
Yes	77 (54)	3 (38)	1 (25)	2 (100)
No	66 (46)	5 (63)	3 (75)	0 (0)
小計	143	8	4	2
不明	139	2	4	22
総計	282	10	8	24

(表 9) 【異常な行動が一眠りして回復したか否か】 (異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトリル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
Yes	137 (77)	0 (0)	2 (67)	15 (100)
No	42 (23)	7 (100)	1 (33)	0 (0)
小計	179	7	3	15
不明	103	3	5	9
総計	282	10	8	24

(表 10) 【異常な行動に関する患者の記憶の有無】 (異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトリル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
有	41 (25)	0 (0)	1 (33)	9 (43)
無	123 (75)	8 (100)	2 (67)	12 (57)
小計	164	8	3	21
不明	118	2	5	3
総計	282	10	8	24

(表 11) 【光に対する反応の有無】 (異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトリル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
有	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
無	102 (98)	6 (100)	2 (100)	15 (100)
小計	104	6	2	15
不明	178	4	6	9
総計	282	10	8	24

(表 12) 【睡眠時驚愕症又は睡眠時遊行症の既往歴の有無】 (異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトリル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
有	13 (8)	1 (14)	1 (50)	4 (25)
無	144 (92)	6 (86)	1 (50)	12 (75)
小計	157	7	2	16
不明	125	3	6	8
総計	282	10	8	24

(表 1 3) 【睡眠時驚愕症又は睡眠時遊行症の家族歴の有無】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトリル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
有	2 (2)	0 (0)	1 (50)	2 (14)
無	123 (98)	6 (100)	1 (50)	12 (86)
小計	125	6	2	14
不明	157	4	6	10
総計	282	10	8	24

(表 1 4) 【異常な行動の発現時の体温の経過】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトリル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
発熱持続	110 (64)	7 (78)	0 (0)	17 (89)
解熱過程	57 (33)	2 (22)	2 (67)	2 (11)
解熱後	5 (3)	0 (0)	1 (33)	0 (0)
小計	172	9	3	19
不明	110	1	5	5
総計	282	10	8	24

(表 1 5) 【異常な行動の直前の体温 (発現前 6 時間以内)】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトリル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
34 度台	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
35 度台	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
36 度台	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
37 度台	6 (9)	0 (0)	1 (33)	1 (5)
38 度台	28 (41)	4 (67)	1 (33)	4 (21)
39 度台	24 (35)	1 (17)	1 (33)	10 (53)
40 度台	6 (9)	1 (17)	0 (0)	3 (16)
41 度以上	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
小計	69	6	3	19
不明	213	4	5	5
総計	282	10	8	24

(表 1 6) 【発現時期別：シーズン別】(死亡症例)

	タミフル 症例数 (%)
2000/2001 シーズン	3 (4)
2001/2002 シーズン	4 (6)
2002/2003 シーズン	4 (6)
2003/2004 シーズン	8 (11)
2004/2005 シーズン	19 (27)
2005/2006 シーズン	15 (21)
2006/2007 シーズン	17 (24)
小計	70
不明	1
総計	71

注) シーズン：8月から7月まで

(表 1 7) 【年齢別】(死亡症例)

	タミフル 症例数 (%)
10 歳未満	11 (15)
10 歳代	5 (7)
20 歳代	6 (8)
30 歳代	10 (14)
40 歳代	4 (6)
50 歳代	9 (13)
60 歳代	7 (10)
70 歳代	6 (8)
80 歳代	9 (13)
90 歳代	4 (6)
総計	71

(表 1 8) 【性別】(死亡症例)

	タミフル 症例数 (%)
女性	25 (35)
男性	46 (65)
総計	71

別添（参考資料）

《異常行動に対するタミフルの crude-OR（オッズ比）》

・全症例《オッズ比（95 %信頼区間）》	
実 デ ー タ	0.38 (0.34-0.43)
リスク最大見積り	0.50 (0.44-0.56)
・10 歳以上《オッズ比（95 %信頼区間）》	
実 デ ー タ	0.52 (0.39-0.67)
リスク最大見積り	0.65 (0.50-0.84)

《異常行動（A群）に対するタミフルの crude-OR（オッズ比）》

・全症例《オッズ比（95 %信頼区間）》	
実 デ ー タ	0.41 (0.22-0.78)
リスク最大見積り	0.58 (0.32-1.06)
・10 歳以上《オッズ比（95 %信頼区間）》	
実 デ ー タ	0.47 (0.17-1.29)
リスク最大見積り	0.58 (0.22-1.54)

全症例： 全症例を対象に解析した結果

10歳以上： 10歳以上の症例のみを対象に解析した結果

実データ： 「タミフル投薬あり＋異常行動あり」の症例のうち、①「異常行動の発現時刻がタミフル投薬時刻より前の症例」を「タミフル投薬なし＋異常行動あり」の症例に加え、また、②異常行動の発現時刻とタミフル投薬時刻の時間的な関係が不明な症例を「タミフル投薬あり＋異常行動あり」の症例から除外して解析した結果を示す。

リスク最大見積り： タミフルのリスクを最大に見積もる観点から、「タミフル投薬あり＋異常行動あり」の症例のうち、①「異常行動の発現時刻がタミフル投薬時刻より前の症例」を「タミフル投薬なし＋異常行動あり」の症例に加え、また、②異常行動の発現時刻とタミフル投薬時刻の時間的な関係が不明な症例を「タミフル投薬あり＋異常行動あり」の症例に加えて解析した結果を示す。



薬食安発第1226003号
平成19年12月26日

グラクソ・スミスクライン株式会社
代表取締役 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

平成19年度第5回 薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会
安全対策調査会における検討結果に基づく対応について

ザナミビル水和物については、平成19年12月25日に開催された標記安全対策調査会において、別紙のとおり意見が取りまとめられたことから、下記の「使用上の注意」の改訂及び医療関係者に対し改めて注意喚起を行う必要があると判断しました。

つきましては、貴社におかれては、速やかに必要な措置を講じるとともに、下記対応の結果については、取りまとめの上、回答してください。

記

1 以下のように使用上の注意を改めること。

〔重要な基本的注意〕の項に

「因果関係は不明であるものの、本剤の使用後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。」

小児・未成年者については、異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。

なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。」

を追記する。

2 上記1により追記された事項を含め、医療関係者に対する注意喚起について、改めてより一層の徹底に努めること。



薬食安発第1226004号
平成19年12月26日

株式会社イセイ
キョーリンリメディオ株式会社
沢井製薬株式会社
全星薬品工業株式会社
大洋薬品工業株式会社
辰巳化学株式会社
鶴原製薬株式会社
日医工株式会社
ノバルティス ファーマ株式会社
代表取締役 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

平成19年度第5回 薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会
安全対策調査会における検討結果に基づく対応について

塩酸アマンタジンについては、平成19年12月25日に開催された標記安全対策調査会において、別紙のとおり意見が取りまとめられたことから、下記の「使用上の注意」の改訂及び医療関係者に対し改めて注意喚起を行う必要があると判断しました。

つきましては、貴社におかれては、速やかに必要な措置を講じるとともに、下記対応の結果については、取りまとめの上、回答してください。

記

1 以下のように使用上の注意を改めること。

[重要な基本的注意] の項に

「A型インフルエンザウイルス感染症」に本剤を用いる場合

因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。

小児・未成年者については、異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこ

と。

なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、
上記と同様の説明を行うこと。」

を追記する。

- 2 上記1により追記された事項を含め、医療関係者に対する注意喚起について、改めてより一層の徹底に努めること。

平成19年12月25日

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

リン酸オセルタミビル（タミフル）について

当調査会は、リン酸オセルタミビル（タミフル）の服用と異常な行動等の副作用との関係について結論の取りまとめを行うため、本年4月4日、6月16日及び11月11日に会議を開催した。本年6月16日にはタミフルの安全性について希望団体等からの意見陳述の聴取を行った。また、本年6月16日及び11月11日にはリン酸オセルタミビルの基礎的調査検討のためのワーキンググループ（基礎WG）及びリン酸オセルタミビルの臨床的調査検討のためのワーキンググループ（臨床WG）から調査検討の状況について報告を受けて検討を進めてきた（注1）。

（注1）タミフルの安全対策の経緯等については、別添「参考資料」参照

本日、当調査会は、基礎WG及び臨床WGにおける調査検討の結果について、それぞれ別添1及び別添2のとおり報告を受けて検討を行った。タミフルの服用と異常な行動及び突然死との関係についての現時点における当調査会の検討結果等は、以下のとおりである。

○ 本日、当調査会は、基礎WG及び臨床WGから非臨床試験（動物実験等）、臨床試験、疫学調査（現時点では、明確な結論を得るために必要な解析には至っていない）等の結果について報告を受けた。現時点において、直ちにタミフルの服用と異常な行動及び突然死との因果関係を示唆するような結果は得られていないが、特に、疫学調査及び臨床試験については、十分かつ慎重な検討や分析を進め、可及的速やかに臨床WG及び当調査会に報告することが適当である。

① 非臨床試験

バインディング・アッセイの結果、臨床用量投与時に推定されるタミフルの未変化体及び活性代謝物の脑中濃度では多くの中枢性の受容体やイオンチャネル系への作用を持たないとされたこと等

② 臨床試験

睡眠検査室試験の中間解析によると、タミフルについて、睡眠異常を起こさないこと、心電図検査において著明な変化が認められないことなどが確認されたこと等

○ このようなことから、当調査会としては、引き続き基礎WG及び臨床WGにおいて、現在実施中又は解析中の非臨床試験、臨床試験及び疫学調査等の結果を含めた更なる調査検討を進め、できるだけ早期に最終的な結論の取りまとめを行うこととする。

○ インフルエンザによって異常行動が起こり得ることに対し、改めて医療関係者及び国民の注意を喚起する必要がある。

○ 以上を踏まえ、タミフルについて現在講じられている措置（注2）は、現在も妥当であり、引き続き医療関係者、患者・家族等に対し注意喚起を図ることが適当である。

（注2）平成19年3月20日の緊急安全性情報：

10歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。

また、小児・未成年者については、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。

なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。

○ さらに、ザナミビル水和物（リレンザ）及び塩酸アマンタジン（シンメトレル等）について、次の点を添付文書の使用上の注意に記載し、インフルエンザに罹患した小児・未成年者の異常行動発現のおそれについて改めて医療関係者、患者・家族等に対し注意喚起を図ることが適当である。

・ 因果関係は不明であるものの、本剤の使用後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。

小児・未成年者については、異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。

なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。

薬食安発第0129001号
平成21年1月29日

写

グラクソ・スミスクライン株式会社
代表取締役社長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

ザナミビル水和物の使用上の注意に関する注意喚起の徹底について

標記の注意喚起については、平成19年12月26日薬食安発第1226003号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知により、下記のとおり使用上の注意の改訂を行うとともに、医療関係者に対する注意喚起の徹底に努めるよう指示しているところである。

今般、インフルエンザ感染の拡大が見られると同時に、リン酸オセルタミビル耐性インフルエンザウイルスに関する情報もあり、他の抗インフルエンザウイルス薬の処方が行われる機会も増えることが予想されることから、貴社におかれては、速やかに医療関係者に対し注意喚起の徹底を図るとともに、その対応の結果を御報告願いたい。

なお、貴社からも服用の有無等の詳細は不明であるが、インフルエンザ罹患後にザナミビル水和物の処方を受けた10歳代の患者の転落死の報告があったところである。

記

〔重要な基本的注意〕

因果関係は不明であるものの、本剤の使用後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。

小児・未成年者については、異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。

なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。

【参考：インフルエンザ罹患時の異常行動に対する注意】

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/file/dl/File01.pdf>

「インフルエンザの基礎知識」（平成19年12月厚生労働省作成：6頁目）

写

株式会社イセイ
キョーリンリメディオ株式会社
沢井製薬株式会社
全星薬品工業株式会社
大洋薬品工業株式会社
辰巳化学株式会社
鶴原製薬株式会社
日医工株式会社
ノバルティス ファーマ株式会社

代表取締役社長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

塩酸アマンタジンの使用上の注意に関する注意喚起の徹底について

標記の注意喚起については、平成19年12月26日薬食安発第1226004号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知により、下記のとおり使用上の注意の改訂を行うとともに、医療関係者に対する注意喚起の徹底に努めるよう指示しているところである。

今般、インフルエンザ感染の拡大が見られると同時に、リン酸オセルタミビル耐性インフルエンザウイルスに関する情報もあり、他の抗インフルエンザウイルス薬の処方が行われる機会も増えることが予想されることから、貴社におかれては、速やかに医療関係者に対し注意喚起の徹底を図るとともに、その対応の結果を御報告願いたい。

なお、服用の有無等の詳細は不明であるが、インフルエンザ罹患後にザナミビル水和物の処方を受けた10歳代の患者の転落死の報告があったところである。

記

〔重要な基本的注意〕

因果関係は不明であるものの、本剤の使用後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。

小児・未成年者については、異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。

なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。

【参考：インフルエンザ罹患時の異常行動に対する注意】

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/file/dl/File01.pdf>

「インフルエンザの基礎知識」（平成19年12月厚生労働省作成：6頁目）

写

中外製薬株式会社
代表取締役社長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

リン酸オセルタミビルの使用上の注意に関する注意喚起の徹底について

標記の注意喚起については、平成19年3月20日薬食安発第0320001号及び同年4月13日薬食安発第0413001号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知により、使用上の注意について医療関係者に対し注意喚起等を行うよう指示しているところである。

今般、インフルエンザ感染の拡大が見られ、抗インフルエンザウイルス薬の処方が行われる機会も増えることが予想されることから、貴社におかれては、速やかに医療関係者に対し注意喚起の徹底を図るとともに、その対応の結果を御報告願いたい。

なお、服用の有無等の詳細は不明であるが、インフルエンザ罹患後にザナミビル水和物の処方を受けた10歳代の患者の転落死の報告があったところである。



※ 規制区分：処方せん医薬品^(註)
 貯 法：室温保存
 使用期限：外箱に表示の使用期
 限内に使用すること
 （5年）

抗インフルエンザウイルス剤

タミフル[®]カプセル75
TAMIFLU[®]

オセルタミビルリン酸塩カプセル

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



【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. 10歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。
 また、小児・未成年者については、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。
 なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。
3. 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	オセルタミビルリン酸塩 98.5 mg (オセルタミビルとして 75 mg)
	添加物	内容物：部分アルファ化デンプン、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 17.8 mm
平 均 質 量		約 230 mg

【効能・効果】

OA型又はB型インフルエンザウイルス感染症及びその予防

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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

【用法・用量】

1. 治療に用いる場合
 通常、成人及び体重 37.5 kg 以上の小児にはオセルタミビルとして1回 75 mg 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 75 mg 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 37.5 kg 以上の小児	成人及び13歳以上の小児
投与法	1回 75 mg 1日2回	1回 75 mg 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、次のような投与法を目安とすること（外国人における成績による）。小児等の腎機能障害患者での使用経験はない。

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

Ccr: クレアチニンクリアランス

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

2. 重要な基本的注意

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

4) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（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、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、症状に応じて適切な処置を行うこと。

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 ^{※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、不正子宮出血	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 ^{※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		

	頻度不明 ^(a)	5%以上	5%未満
* その他	耳の障害(灼熱感、耳痛等)、発熱、低体温、浮腫、不正子宮出血		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未満の幼小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。

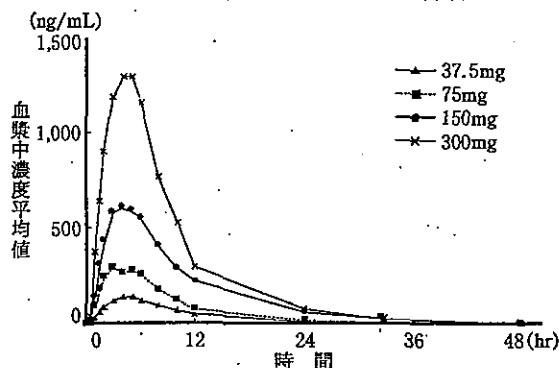
【薬物動態】

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)したときの薬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。

日本人健康成人男子における活性体の血漿中濃度



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)したときの薬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75mg 1日2回及び150mg 1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AUC_{0-∞}及びC_{max}は同様であり、人間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-∞} (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)			
	75mg日本人	75mg白人	150mg日本人	150mg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＞

クレアチニンクリアランス(C_{cr})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100mg 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

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

mean±SD

3. 薬物相互作用¹⁾

<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、AUC₀₋₁₂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¹⁾

オセルタミビル及びその活性体のヒト、ラット、ウサギ及びイヌ血清蛋白との結合率は、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¹⁾

<外国人における成績>^{1),2)}

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37.5～300mg）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ソ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。

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

(参考) 動物実験の結果

1. 分布¹⁾

雌雄ラットに¹⁴C-オセルタミビル20mg/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、中樞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¹⁾

授乳ラットに¹⁴C-オセルタミビル10mg/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、血漿中とほぼ同様の推移で消失したが、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^{1),2)}

<日本人における成績>¹⁾

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、オセルタミビルリン酸塩により、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）
オセルタミビルリン酸塩	5日間	122例	70.0時間 ¹⁾ (53.8-85.9)
プラセボ	5日間	130例	93.3時間 (73.2-106.2)

注）オセルタミビルリン酸塩の用法・用量；

オセルタミビルとして1回75mg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	オセルタミビルリン酸塩 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%)

有害事象	プラセボ n=159	オセルタミビルリン酸塩 n=154
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）オセルタミビルリン酸塩の用法・用量；

オセルタミビルとして1回75mg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>^{1),2)}

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）
オセルタミビルリン酸塩	5日間	301例	78.2時間 ¹⁾ (72.0-88.0)
プラセボ	5日間	309例	112.5時間 (101.5-119.9)

注）オセルタミビルリン酸塩の用法・用量；

オセルタミビルとして1回75mg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）

オセルタミビルリン酸塩により、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	オセルタミビルリン酸塩 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）オセルタミビルリン酸塩の用法・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^{1),2)}

<日本人における成績>¹⁾

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発症例（発症率）

	プラセボ	オセルタミビルリン酸塩	p=0.0032 (95%信頼区間： 2.4%-12.0%)
対象例数	153	155	
感染発症例(率) ¹⁾	13 (8.5%)	2 (1.3%)	

注）オセルタミビルリン酸塩の用法・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	オセルタミビルリン酸塩 n=155
腹痛 ¹⁾	18 (11.8%)	13 (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%)
鼻涙	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）オセルタミビルリン酸塩の用法・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>^{12,14)}

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	オセルタミビルリン酸塩	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) ^{*)}	25 (4.8%)	6 (1.2%)	

注) オセルタミビルリン酸塩の用法・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%、オセルタミビルリン酸塩投与群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%、オセルタミビルリン酸塩投与群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
対象	健康成人 (18歳以上)	高齢者 (65歳以上) ^{*)}
薬剤	プラセボ n=519 オセルタミビルリン酸塩 n=520	プラセボ n=272 オセルタミビルリン酸塩 n=276
年齢(歳) (平均)	18-64 (35.0)	64-96 (81.8)

#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
対象	13歳以上	1歳以上
薬剤	プラセボ n=461 オセルタミビルリン酸塩 n=494	非予防群 n=392 予防群 n=416
年齢(歳) (平均)	12-85 (33.8)	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現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	オセルタミビルリン酸塩 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%)
鼻咽喉炎	67 (6.9%)	63 (6.4%)
上気道感染	51 (5.2%)	57 (5.8%)
発熱	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%)
腰痛	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%)

注) オセルタミビルリン酸塩の用法・用量;

オセルタミビルとして1回75mgを1日1回

※ 治療投与: 成人及び体重37.5kg以上の小児に対して承認された用法・用量は、1回75mg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75mg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¹⁰⁾

オセルタミビルリン酸塩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。

オセルタミビルリン酸塩の活性体は*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¹¹⁻¹³⁾

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、オセルタミビルリン酸塩の経口投与 (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、ウイルス力価の減少などの治療効果が認められた。また、ニ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¹⁰⁾

オセルタミビルリン酸塩の活性体はヒト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

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0.32% (4/1,245例)、1~12歳の小児では4.1% (19/464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感染性の低下が認められ、感染部位での増殖、伝播力は低いと考えられる。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。

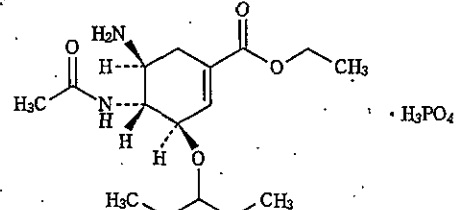
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: オセルタミビルリン酸塩

(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: C₁₈H₃₁NaO₆・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】

- 社内資料: 健康成人における単回投与後の薬物動態試験 (国内: JP15734)
- 社内資料: 日本人と白人での反復投与後の薬物動態試験 (薬物動態直接比較試験) (国外: JP15735)
- 社内資料: 腎機能障害を伴う被験者における反復投与後の薬物動態試験 (国外: WP15648)
- 社内資料: 腎排泄型薬剤 (シメチジン/プロベネシド) との薬物相互作用 (国外: WP15728)
- 社内資料: 血漿蛋白質との結合 (*in vitro*試験)
- 社内資料: 探検体Ro64-0796及びRo64-0802による薬物動態及び排泄バランス試験 (国外: NP15718)
- 社内資料: 薬物相互作用 (CYP450)
- 社内資料: 動物実験: 分布 (臓器、組織内濃度)
- 社内資料: 動物実験: 乳汁中への移行
- 柏木征三郎, 他: 感染症学雑誌 74: 1044, 2000
- 社内資料: 第Ⅲ相治療試験の有効性のまとめ (国外: WV15670/15671/15730)
- 社内資料: 第Ⅲ相治療及び予防試験の安全性のまとめ (国外: WV15670/15671/15730/15707/15812/15819, WV15673/15697/15708/15825)
- 柏木征三郎, 他: 感染症学雑誌 74: 1062, 2000

- 14) 社内資料：成人に対する第Ⅲ相予防試験（42日間投与）（国外：WV15673/15697）
- 15) 社内資料：高齢者に対する第Ⅲ相予防試験（42日間投与）（国外：WV15825）
- 16) 社内資料：第Ⅲ相予防試験（7日間投与）（国外：WV15799）
- 17) 社内資料：第Ⅲ相予防試験（10日間投与）（国外：WV16193）
- 18) 社内資料：ヒトインフルエンザA型及びB型ウイルスにおける*in vitro*増殖抑制作用
- 19) Sidwell R. W., et al. : Antiviral Res. 37 : 107, 1998
- 20) Mendel D. B., et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 42 : 640, 1998
- 21) 社内資料：動物モデルにおける効果：ニワトリ感染モデル
- 22) 社内資料：ノイラミニダーゼ阻害作用

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

Roche ロシュグループ

®F. ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

84007524/84007526



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®

オセルタミビルリン酸塩ドライシロップ

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



ロシュグループ

規制区分: 指定医薬品

処方せん医薬品^{※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. 10歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。
また、小児・未成年者については、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。
なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。
3. 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%
成 分 (1g中)	有効成分・含有量	オセルタミビルリン酸塩 39.4 mg (オセルタミビルとして 30 mg)
	添加物	D-ソルビトール、キサンタンガム、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水和物、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～淡黄色の均一の懸濁液である。

【効能・効果】

OA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、A型又はB型インフルエンザウイルス感染症と診断された患者のみが対象となるが、抗ウイルス薬の投与がA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の全ての患者に対しては必須ではないことを踏まえ、患者の状態を十分観察した上で、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。
特に、幼児及び高齢者に比べて、その他の年代ではインフルエンザによる死亡率が低いことを考慮すること。

2. 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75 mg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2 mg/kg（ドライシロップ剤として66.7 mg/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75 mg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。

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

Ccr: クレアチニンクリアランス

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
高度の腎機能障害患者（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び「重要な基本的注意」の項参照）
2. 重要な基本的注意
 - (1) 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) 本剤1g（オセルタミビルとして30 mg）中に、ソルビトール（果糖の前駆物質）が約857 mg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。 51

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線の検査により原因 (薬剤性、感染性等) を鑑別し、適切な処置を行うこと。

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

4) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症 (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、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、症状に応じて適切な処置を行うこと。

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 ^{※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、AI-Pの上昇

	頻度不明 ^{※2)}	0.5 % 以上
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、不正子宮出血	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 ^{※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、不正子宮出血		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 8.1 kg 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 200 mg 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) 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。オセルタミビル剤の脳での暴露量は、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

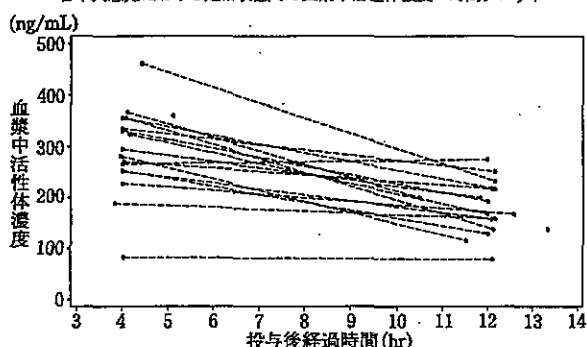
<日本人における成績>¹⁾

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4hr値及び12hr値

血漿中活性体濃度 (ng/mL)	項目	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
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血漿中活性体濃度-時間プロット



<外国人における成績>²⁻⁴⁾

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歳と比較して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歳のグループと比較して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歳のグループと比較して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

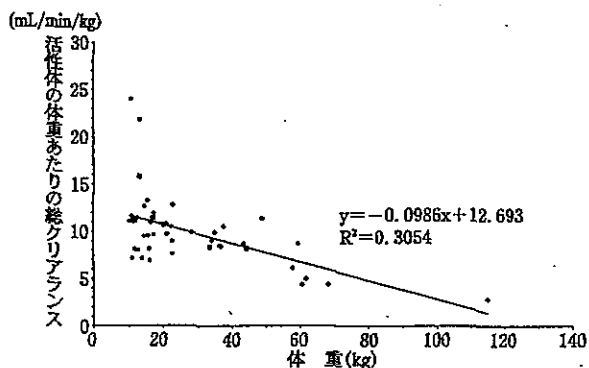
#：各パラメータは1～2歳30 mg、3～5歳45 mg投与を2 mg/kgに補正したもの

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が低年齢で高く、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)・2)}

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血漿中活性体濃度4hr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4hr値及び12hr値と比較した。この結果、日本人小児における4hr値及び12hr値は国外小児における4hr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）¹⁾

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^{*)}

<外国人における成績>

クレアチニンクリアランス (Cr) 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

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

mean ± SD

6. 薬物相互作用^{*)}

<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、AUC₀₋₁₂ 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、NSAID 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^{*)}

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^{*)}

<外国人における成績>^{*)}

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ソ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。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

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>^{*)}

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 °C 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、投与中の体温が 37.8 °C 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 °C 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	オセルタミビルリン酸塩 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)
ロタウイルス胃腸炎	2 (2.9)
好中球数減少	2 (2.9)

注) オセルタミビルリン酸塩の用法・用量：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>^{*)}

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 °C 以下、罹病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 ^{*)}	インフルエンザ罹病期間 中央値 (95 % 信頼区間)
オセルタミビルリン酸塩	5 日間	217 例	101.3 時間 ^{*)} (88.8-118.3)
プラセボ	5 日間	235 例	137.0 時間 (124.5-149.6)

注) オセルタミビルリン酸塩の用法・用量：

オセルタミビルとして 1 回 2 mg/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)

オセルタミビルリン酸塩により、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	オセルタミビルリン酸塩 n=342
嘔吐	30 (8.5)	49 (14.3)
中耳炎 ^{*)}	50 (14.2)	37 (10.8)
下痢	37 (10.5)	30 (8.8)
嘔気	14 (4.0)	13 (3.8)
腹痛 ^{*)}	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)
気管支炎	5 (1.4)	4 (1.2)
重聴障害	6 (1.7)	4 (1.2)
皮膚炎	7 (2.0)	4 (1.2)

注) オセルタミビルリン酸塩の用法・用量：

オセルタミビルとして 1 回 2 mg/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症 (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吸 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^{*)}

オセルタミビルリン酸塩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。

オセルタミビルリン酸塩の活性体は in vitro で 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^{*)}

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、オセルタミビルリン酸塩の経口投与 (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、ウイルス量面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^{*)}

オセルタミビルリン酸塩の活性体はヒト 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

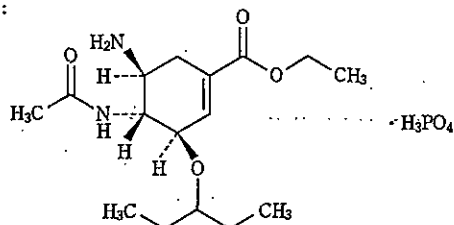
国外及び国内臨床試験における本剤に対する耐性ウイルスの出現率は成人及び青年では 0.32 % (4/1,245 例)、1 ~ 12 歳の小児では 4.1 % (19/464 例) であった。耐性ウイルスは全て A 型ウイルスに由来し、B 型では出現が認められなかった。耐性を獲得したウイルスでは、マウス及びフェレットにおいて感染性の低下が認められ、感染部位での増殖、伝播力は低いと考えられる。耐性を獲得したウイルスでは、ノイラミニダーゼのアミノ酸変異が認められている。

【有効成分に関する理化学的知見】

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

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： $C_{20}H_{34}N_2O_4 \cdot H_3PO_4$

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) 社内資料：小児における第Ⅱ相臨床試験（国内：JV16284）
- 2) 社内資料：小児における単回投与後の薬物動態試験（国外：NP15826, WV15758, PP16351）
- 3) 社内資料：健康小児及び成人における薬物動態の比較（国外：WV15758, NP15826）
- 4) 社内資料：体重別単位用量を用いた健康小児における単回投与後の薬物動態試験（国外：PP16351）
- 5) 社内資料：ドライシロップ剤及びカプセル剤間の生物学的同等性（国外：WP16225）
- 6) 社内資料：腎機能障害を伴う被験者における反復投与後の薬物動態試験（国外：WP15648）
- 7) 社内資料：腎排泄型薬剤（シメチジン/プロベネシド）との薬物相互作用（国外：WP15728）
- 8) 社内資料：血漿蛋白との結合（*in vitro*試験）
- 9) 社内資料：標識体Ro64-0796及びRo64-0802による薬物動態及び排泄バランス試験（国外：NP15718）
- 10) 社内資料：薬物相互作用（CYP450）
- 11) 社内資料：動物実験：分布（臓器、組織内濃度）
- 12) 社内資料：動物実験：乳汁中移行
- 13) Whitley R. J., et al. : *Pediatr. Infect. Dis. J.* 20 : 127, 2001
- 14) 社内資料：慢性喘息合併小児における第Ⅲ相治療試験（国外：WV15759/15871）
- 15) 社内資料：ヒトインフルエンザA型及びB型ウイルスにおける*in vitro*増殖抑制作用
- 16) Sidwell R. W., et al. : *Antiviral Res.* 37 : 107, 1998
- 17) Mendel D. B., et al. : *Antimicrob. Agents Chemother.* 42 : 640, 1998
- 18) 社内資料：動物モデルにおける効果：ニワトリ感染モデル
- 19) 社内資料：ノイラミニダーゼ阻害作用

【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



Roche ロシュグループ

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

®F. ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

84006783/84006784

緊急安全性情報

タミフル服用後の異常行動について

抗インフルエンザウイルス剤、タミフルカプセル75、タミフルドライシロップ3%につきましては、今年2月に入り、タミフルを服用したとみられる10代のインフルエンザ患者様が、自宅で療養中、自宅マンションから転落死するという痛ましい事例があったことから、2月28日、厚生労働省は、医療関係者に注意喚起を行ったところです。弊社におきましても、インフルエンザ治療開始後の注意事項についてご説明いただくようお願いして参りました。

しかしながら、3月20日、タミフルの服用後に10代の患者様が2階から転落して骨折したとする症例が2例報告されたことから、本剤の使用に際しましては、特に下記の点に十分注意下さいますようお願い申し上げます。

10歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。

また、小児・未成年者については、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。

なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。

3月20日に報告された2例を紹介いたします。

【異常行動】：国内報告

患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
男 10代	B型インフルエンザウイルス感染症	150mg 1日間	投与前日 投与開始日 発熱発現。 医療機関でB型インフルエンザウイルス感染症と診断され、昼と夜に本剤内服。 深夜、1階で母親とともに就寝。約30分後、突然2階に駆け上がったが、母親が連れ戻す。その後、もう一度2階に駆け上がり、母親が追いかけたが間に合わず、ベランダから飛び降りる。 右足かかと骨折。その他の検査で異常なし。 受診時は、受け答えができる状態で、飛び降りた時の記憶はないとのこと。 解熱剤（アセトアミノフェン錠）が処方されていたが、服用の有無は確認できず。 以前より、寝ぼけて歩き回ったり、意味のわからないことを言ったりすることが、年2～3回みられていた。 一昨年、かぜの高熱時熱せんもう（部屋をうろつく、意味不明な発言）がみられた。	回復	

併用薬：アセトアミノフェン

【異常行動】：国内報告

患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
男 10代	B型インフルエンザウイルス感染症	150mg 1日間	投与開始日 37.8℃の発熱発現。医療機関でB型インフルエンザウイルス感染症と診断され、本剤を昼と夜内服。 投与2日目 (投与中止日) 深夜、素足で外に出て50m程先の駐車場に向かって走り出す。父親が家に入れたが、そのまま2階に走って行き、窓を開けて飛び降りた。寝ぼけた様子で土の上に座っており、応答ははっきりせず。 右膝蓋骨骨折。 投与中止2日目 入院後、インフルエンザ脳症の可能性を考慮し、治療開始。10時間後、独り言、突然笑い出すなどの症状が認められた。 意識清明を確認。 投与中止8日目 退院。 入院時及び回復期の頭部MRI、脳波では明確な所見認めず、回復も早いことから脳症の経過とは考えにくい。	回復	

併用薬：プラノプロフェン、塩酸アンブロキシソール

【警告】の項を以下のように改訂しました。

タミフルカプセル75

【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. 10歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。
また、小児・未成年者については、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。
なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。
3. 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。

タミフルドライシロップ3%

【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. 10歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。
また、小児・未成年者については、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。
なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。
3. 本剤の予防効能での使用は推奨されていない。

緊急安全性情報

タミフルの各国添付文書の比較表（精神神経系の有害事象、幼若ラットの動物実験に関する記載）

	J-PI (2008 Jan)	UK-SPC (2009 May)	USPI (2008 Aug)
精神神経系の有害事象に関する記載	副作用 重大な副作用 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、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、症状に応じて適切な処置を行うこと。 その他の副作用 精神神経系： 興奮、振戦、しびれ、嗜眠、頭痛、傾眠、不眠症、めまい	UNDESIRABLE EFFECTS 精神障害、神経系障害（頻度不明）： インフルエンザは、幻覚、譫妄、異常行動などの事象を含む神経系、行動上の様々な症状と関連しており、死亡に至る場合もある。これらの事象は、脳炎、脳症の場合に起こることもある。しかし、あきらかな重度の疾患がない場合も発現する。 タミフルを服用しているインフルエンザ患者において、痙攣、譫妄（意識変容状態、錯乱、異常行動、妄想、幻覚、激越、不安、悪夢などの症状を含む）の市販後の報告があり、事故による外傷や死亡に至った症例も非常にまれではあるが報告されている。これらの事象は、主に小児や青年の患者で報告され、多くの場合、突然発現し、速やかに回復していた。これらの事象とタミフルの関連は不明である。このような神経精神系の事象はタミフルを服用していないインフルエンザ患者でも報告されている。	PRECAUTIONS General 精神障害、神経系障害： インフルエンザは、幻覚、譫妄、異常行動などの事象を含む神経系、行動上の様々な症状と関連しており、死亡に至る場合もある。これらの事象は、脳炎、脳症の場合に起こることもある。しかし、あきらかな重度の疾患がない場合も発現する。 タミフルを服用しているインフルエンザ患者において譫妄、異常行動の市販後の報告（ほとんどが日本から）があり、外傷や死亡に至った症例も非常にまれではあるが報告されている。これらの事象は、臨床診療中に自発的に報告されているので、頻度は不明であるが、タミフルの使用データ（推定患者数）に基づく、まれな事象である。 これらの事象は、主に小児や青年の患者で報告され、多くの場合、突然発現し、速やかに回復していた。これらの事象とタミフルの関連は確立していない。インフルエンザ患者は、異常行動の兆候を十分に観察する。神経精神症状が発現した場合には、治療の継続について有効性と安全性を個々の患者で評価する。 ADVERSE REACTIONS 精神：意識変容状態、錯乱、異常行動、妄想、幻覚、激越、不安、悪夢などの症状を含む譫妄
幼若ラットにおける動物実験結果に関する記載	その他の注意 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。	PHARMACOKINETIC PROPERTIES Preclinical safety data 非常に高用量のオセルタミビルリン酸塩が成熟ラットに影響を与えないのに対し、7日齢の幼若ラットではその用量で死亡を含む毒性を示した。この影響は、657mg/kg以上でみられた。500mg/kgでは、慢性治療（500mg/kg/日、出産後7日～21日連投）においても有害事象はなかった。	ANIMAL TOXICOLOGY 離乳していないラットでの2週間の試験で、7日齢のラットにオセルタミビルリン酸塩1000mg/kgを単回投与した結果、プロドラッグの異常な高用量曝露に関連した死亡がみられた。しかし、離乳していない14日齢のラットでは、2000mg/kgで死亡やその他の重大な影響はなかった。
	その他の注意 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。		ANIMAL TOXICOLOGY 1000mg/kgでの7日齢ラットの不測の死亡についての更なるフォローアップ調査の結果、7日齢ラットの脳中のプロドラッグの濃度は、1000mg/kg経口投与した成熟ラットの脳中の濃度の約1500倍であり、活性体の脳中濃度は約3倍高かった。

※2008年1月改訂(第11版)(一:改訂箇所)
※2007年1月改訂(第10版)

抗インフルエンザウイルス剤

リレンザ®
RELENZA®

ザナミビル水和物ドライパウダーインヘラー

平成21年6月3日タミフル臨床WG
参考資料3

規制区分:

指定医薬品、処方せん医薬品
(注意一医師等の処方せん
により使用すること)

貯 法: 室温保存

使用期限: 包装に表示

承認番号	21100AMY00288000
※ 薬価収載	2001年2月 (健保等一部限定適用)
販売開始	2000年12月
※ 効能追加	2007年1月
国際誕生	1999年2月

※【警 告】

1. 本剤を治療に用いる場合は、本剤の必要性を慎重に検討すること。
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)
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

成分・含量	1ブリスター中にザナミビル水和物をザナミビルとして5mg含有する。
添 加 物	乳糖 [※]
性 状	両面アルミニウムのブリスター包装で、その内容物は白色の粉末である。

注)夾雑物として乳蛋白を含む。

※【効能・効果】

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療及びその予防

※ 効能・効果に関連する使用上の注意

1. 本剤を治療に用いる場合には、抗ウイルス薬の投与が全てのA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療には必須ではないことを踏まえ、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。
2. 本剤を治療に用いる場合、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。
3. 本剤を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
4. 本剤はC型インフルエンザウイルス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(「1. 重要な基本的注意(4)」参照)。

※【用法・用量】

1. 治療に用いる場合
通常、成人及び小児には、ザナミビルとして1回10mg(5mgブリスターを2ブリスター)を、1日2回、5日間、専用の吸入器を用いて吸入する。
2. 予防に用いる場合
通常、成人及び小児には、ザナミビルとして1回10mg(5mgブリスターを2ブリスター)を、1日1回、10日間、専用の吸入器を用いて吸入する。

※ 用法・用量に関連する使用上の注意

1. 本剤を治療に用いる場合、発症後、可能な限り速やかに投与を開始することが望ましい(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. 本剤を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1.5日以内に投与を開始すること(接触後36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)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. 気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患のある患者に対し、慢性呼吸器疾患の治療に用いる吸入薬(短時間作用発現型気管支拡張剤等)を併用する場合には、本剤を投与する前に使用するよう指導すること(「1. 重要な基本的注意(3)」参照)。

※【使用上の注意】

※ 1. 重要な基本的注意

- (1)因果関係は不明であるものの、本剤の使用後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。小児・未成年者については、異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。
- (2)高齢者、糖尿病を含む慢性代謝性疾患、高血圧を除く循環器疾患あるいは免疫低下状態の患者等に対する使用経験が少ない(「臨床成績」の項参照)。これら患者へ投与する場合には、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。
- (3)気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患のある患者に対する使用経験が少ない(「臨床成績」の項参照)。軽度又は中等度の喘息患者(ただし、急性のインフルエンザ症状を有さない症例)を対象とした海外の臨床薬理試験において、13例中1例に気管支攣縮が認められた。
インフルエンザウイルス感染症により気道過敏性が亢進することがあり、本剤投与後に気管支攣縮や呼吸機能の低下がみられたという報告がある(呼吸器疾患の既往歴がない患者においても同様な報告がある)。このような症状があらわれた場合、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
また、気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患のある患者に本剤を投与する場合には本剤投与後に気管支攣縮が起こる可能性があることを患者に説明することとし、必要時に使用できるよう短時間作用発現型気管支拡張剤を患者に所持させること。なお、慢性呼吸器疾患の治療に用いる吸入薬(短時間作用発現型気管支拡張剤等)を併用する場合には、本剤を投与する前に使用するよう指導すること。

- (4) 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがある。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」参照）。
- (5) 本剤投与後に失神やショック症状があらわれたとの報告がある。この失神やショック症状はインフルエンザウイルス感染症に伴う発熱、脱水等の全身状態の悪化に加え、本剤を強く吸入したこと、または長く息を止めたことが誘因となった可能性がある。患者には使用説明書に記載されている吸入法を十分に理解させ、くつろいだ状態（例えば座位等）で吸入するよう指導すること。また、このような症状があらわれた場合には、患者に仰臥位をとらせ安静に保つとともに、補液を行うなど適切な処置を行うこと。

※ 2. 副作用

治療:

<成人>

国内臨床試験において、総症例291例（40mg/日111例、吸入・鼻腔内噴霧40例を含む）中、50例（17.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された（承認時）。使用成績調査及び特定使用成績調査5393例中、68例（1.3%）に副作用が報告された。その主なものは下痢13例（0.24%）、発疹7例（0.13%）、悪心・嘔吐7例（0.13%）、嗅覚障害6例（0.11%）であった（再審査申請時）。また、海外において、市販後に発疹、蕁麻疹、顔面浮腫、口腔咽頭浮腫等のアレルギー反応、気管支攣縮、呼吸困難が報告された。

<小児>

国内臨床試験において、総症例145例中、3例（2.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された（承認時）。

予防:

国内臨床試験において、総症例161例中、2例（1.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された（承認時）。

(1) 重大な副作用

- 1) アナフィラキシー様症状：口腔咽頭浮腫等のアナフィラキシー様症状（頻度不明^{注1)}、^{注2)}）が起こることがあるので、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。
- 2) 気管支攣縮、呼吸困難：気管支攣縮、呼吸困難（いずれも頻度不明^{注1)}、^{注2)}）が起こることがあるので、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（「1. 重要な基本的注意(3)」参照）。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1%~1%	0.1%未満
過敏症 ^{注3)}	発疹	顔面浮腫、蕁麻疹
精神神経系		頭痛、手指のしびれ感、不眠症
消化器	下痢、悪心・嘔吐	咽喉乾燥、口渇、口内炎、舌あれ、食欲不振、胃部不快感
呼吸器		咳、咽喉刺激感、鼻道刺激感、喘鳴、鼻出血、鼻漏、痰
感覚器	嗅覚障害	耳鳴
循環器		動悸
全身症状		発汗、発熱、頸部痛、背部痛

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注2) 海外での頻度：0.01%未満

注3) このような場合には投与を中止すること。

<海外臨床試験>

国内臨床試験でみられず海外臨床試験でみられた主な副作用は以下の通りであり、発現頻度はいずれも1%未満であった。失神、視力障害、喘息、気道出血、味覚障害、うつ状態、激越

3. 高齢者への投与

高齢者に対する国内での使用経験は少ない。

4. 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、ウサギ）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。〔授乳婦に対する安全性は確立していない。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。〕

5. 小児等への投与

- (1) 小児に対しては、本剤を適切に吸入投与できると判断された場合にのみ投与すること（「適用上の注意」の項参照）。
- (2) 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳以下の幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

6. 適用上の注意

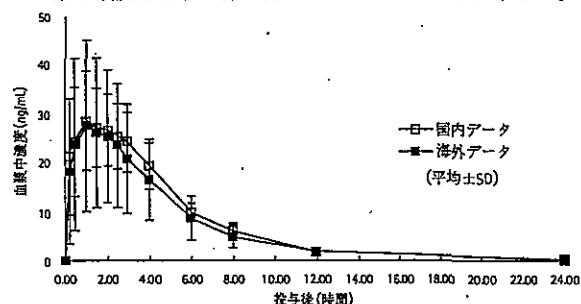
- (1) 本剤は専用の吸入器を用いて、口腔内への吸入投与にのみ使用すること。
- (2) 患者又は保護者には添付の専用吸入器（ディスクヘラ[®]）及び使用説明書を渡し、プラセボによるデモンストラーションをも含めて使用方法を指導すること。なお、小児に対しては、本剤を適切に吸入投与できると判断された場合にのみ投与すること（「小児等への投与」の項参照）。
- (3) ザナミビル水和物は吸湿性が高いので、ブリストア[®]は吸入の直前に穴をあけること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人

国内¹⁾及び海外²⁾の健康成人に10mgを単回吸入投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示した。



	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
国内データ(n=12) ¹⁾	29.77±9.74	1.67±0.83	166.78±39.07	2.56±0.56
海外データ(n=12) ²⁾	28.96±17.47	1.25±0.50	149.48±79.10	2.48±0.28

また、国内の健康成人に20mg^{注1)}を1日2回6日間反復吸入投与^{注2)}、海外の健康成人に10mgを1日4回6日間反復投与^{注3)}したとき、蓄積性は認められなかった。

(注)本剤の承認用量は1回10mgである。

(2) 腎機能障害患者（海外データ）

健康成人に比較して、重度の腎機能障害患者（CL_{cr}：25mL/min未満）でT_{1/2}が約5倍延長し、AUC_{0-∞}は約7倍増加した^{注4)}。この重度腎機能障害患者に通常用量（1回10mg、1日2回）を5日間吸入投与した時に推定されるAUCは、健康成人に600mgを1日2回5日間静脈内投与し忍容性を認めた時のAUC（73110ng·hr/mL）の約40分の1であった^{注5)}。このことから、海外では投与量の調整を行う必要はないとされているが、国内において腎機能障害患者を対象とした試験は行われていない。なお、透析を必要とするような腎機能障害患者における本剤の有効性、安全性及び薬物動態は検討されていない。

(3) 肝機能障害患者

本剤は肝で代謝されない。なお、肝機能障害患者における本剤の薬物動態は検討されていない。

(4) 高齢者

（国内データ）

高齢者6例に20mg^{注1)}単回吸入投与した時の血中薬物動態は、健康成人と比較してT_{max}及びT_{1/2}に変化を認めず、C_{max}は約1.5倍、AUCは約1.6倍高かった^{注6)}。

(注)本剤の承認用量は1回10mgである。

(海外データ)

なお、海外では、本薬の主要排泄経路が腎であり、腎機能障害患者において投与量の調整の必要はないことから、高齢者においても投与量の調整は必要ないとされている。

(5) 小児

国内及び海外の小児に10mgを単回吸入投与したときの薬物動態パラメータを以下に示した。

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
国内データ(n=10) ⁹⁾	30.5±11.5	0.8±0.3	133.5±51.3	2.2±0.5
海外データ(n=11) ⁹⁾	44.1±14.8	1.0±0.4	182.7±68.0	2.0±0.3

2. 代謝・排泄

(1) 健康成人

国内¹⁾及び海外²⁾の健康成人に10mgを単回吸入投与したとき、投与後24時間までの未変化体の尿中排泄率は国内で投与量の9.63%、海外で7.08%であった。

(海外データ)

また、経口投与時の絶対的生物学的利用率(消化管からの吸収)は2%¹⁰⁾であり、残りは糞中に排泄されるものと考えられる。なお、健康成人に50mg～600mgを単回静脈内投与した場合、投与後24時間までの未変化体の尿中排泄率は投与量の約85～95%で、ほとんど代謝を受けず、主に腎を介して尿中に排泄された¹⁰⁾。

(2) 小児

国内⁹⁾及び海外⁹⁾の小児に10mgを単回吸入投与したとき、投与後8時間までの未変化体の尿中排泄率はいずれも約5%であった。

3. 相互作用

本薬は静脈内投与後、代謝を受けずに、大部分が尿中に未変化体として排泄される。また、本薬がヒト肝チトクロムP-450の各分子種の代謝能に影響を与えないことがin vitro試験で確認されている¹¹⁾。

4. その他の薬物速度論的パラメータ

血漿蛋白結合率：14%以下(in vitro)¹¹⁾

【臨床成績】

※＜本邦にて実施された臨床試験成績＞

1. 国内治療試験成績

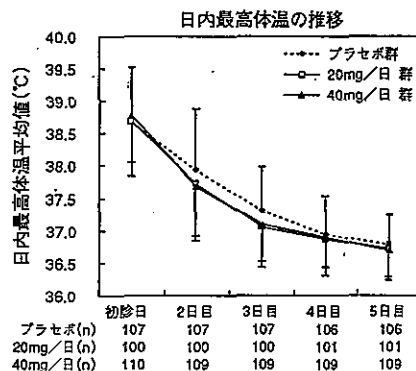
(1) 国内における成人を対象とした臨床試験成績¹²⁾

ザナミビル吸入(20mg、40mg/日)5日間投与において、主要評価項目である主要な3症状(発熱、頭痛及び筋肉痛)の軽減(発熱は腋窩体温が37.0℃未満、頭痛及び筋肉痛は「ほとんど気にならない」又は「症状がない」の状態が24時間以上持続した場合を軽減と定義)した率をプラセボを対照に二重盲検法により比較した。登録された333例の内、同意撤回又は有効性のデータが評価できない15例を除いた318例を有効性解析対象例として解析した結果、軽減の中央値はいずれの群も4.0日で統計的に有意な差は見られなかった。なお、治療実施計画書から逸脱した症例数は89例(26.7%)であった。

インフルエンザ症状(発熱、頭痛及び筋肉痛)の軽減率
(国内治療試験：成人)

薬剤群	累積軽減率(n=軽減人数)								
	初診日	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目
プラセボ (n=107)	0.9 (n=1)	10.3 (n=10)	27.1 (n=18)	56.1 (n=31)	74.8 (n=20)	86.0 (n=12)	87.9 (n=6)	93.5 (n=3)	96.3 (n=3)
ザナミビル 20mg/日群 (n=101)	4.0 (n=4)	13.9 (n=10)	32.7 (n=19)	62.4 (n=30)	78.2 (n=16)	86.1 (n=8)	94.1 (n=3)	97.0 (n=3)	97.0 (n=0)
ザナミビル 40mg/日群 (n=110)	0.0 (n=0)	13.6 (n=15)	35.5 (n=24)	58.2 (n=25)	78.2 (n=22)	87.3 (n=10)	90.0 (n=3)	94.6 (n=5)	94.6 (n=0)

日内最高体温は、2日目及び3日目においてザナミビル吸入投与はプラセボに比し速やかな低下がみられた。



また、副次的評価項目である主要な5症状(発熱、頭痛、筋肉痛、咳及び咽頭痛)について、インフルエンザウイルスの感染が確認された症例における軽減の推移を示した。

インフルエンザ症状(発熱、頭痛、筋肉痛、咳及び咽頭痛)
の軽減率(国内治療試験：成人)

薬剤群	累積軽減率(n=軽減人数)								
	初診日	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目
プラセボ (n=54)	0.0 (n=0)	3.7 (n=2)	5.6 (n=1)	20.4 (n=8)	35.2 (n=8)	46.3 (n=6)	57.4 (n=6)	61.1 (n=2)	64.8 (n=2)
ザナミビル 20mg/日群 (n=55)	0.0 (n=0)	3.6 (n=2)	14.6 (n=6)	25.5 (n=6)	32.7 (n=4)	45.5 (n=7)	60.0 (n=8)	69.1 (n=5)	78.2 (n=5)
ザナミビル 40mg/日群 (n=53)	0.0 (n=0)	6.4 (n=4)	20.6 (n=9)	33.3 (n=8)	52.4 (n=12)	66.7 (n=9)	74.6 (n=5)	79.4 (n=3)	84.1 (n=3)

(2) 国内における小児を対象とした臨床試験成績⁹⁾

5～14歳までの小児を対象とし、ザナミビル吸入(20mg/日)5日間投与による治療投与試験(Open試験)を実施した。主要評価項目であるインフルエンザ主要症状の軽減[体温(腋窩)37.5℃未満、咳「なし」又は「軽度」、頭痛、咽頭痛、熱感、悪寒、筋肉・関節痛が「なし/気にならない程度」の状態が24時間以上持続した場合を軽減と定義]までに要した日数(中央値)は4.0日であった。

2. 国内予防試験成績

18歳以上の医療機関の従事者を対象とし、ザナミビル吸入(10mg/日)28日間投与による予防試験(プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験)を実施した。その結果、インフルエンザ様症状の発現(発熱(37.5℃以上)、発熱感、咳、頭痛、咽頭痛、筋肉・関節痛のうち2つ以上の症状の発現)及びインフルエンザウイルス感染が確認された患者の割合は、ザナミビル群19%(3/160)、プラセボ群3.8%(6/156)であった(p=0.331)。

※＜海外にて実施された臨床試験成績＞

1. 海外治療試験成績

(1) 海外における成人を対象とした臨床試験^{13)～15)}

インフルエンザウイルスの感染が確認された症例において、南半球、欧州の試験ではザナミビル吸入投与はプラセボに比し有意に速い軽減がみられたが、最も症例数の多かった北米の試験では本剤群とプラセボ群の軽減に要した日数について統計的な有意差は認められなかった。なお、これらの試験ではB型インフルエンザウイルス感染症に対する効果を確認するには十分な症例数が収集されなかった。

インフルエンザ症状の軽減に要した日数(中央値)
の解析結果(海外治療試験：成人)

実施地域	南半球	欧州	北米
無作為化症例数	455例	356例	777例
治療計画書から逸脱した症例数	64例 (14%)	18例 (5%)	90例 (12%)
投与された全例*	P6.5日 Z5.0日 p=0.011 455例	P7.5日 Z5.0日 p<0.001 356例	P6.0日 Z5.5日 p=0.228 777例
インフルエンザウイルスの感染が確認された集団	P6.0日 Z4.5日 p=0.004 321例	P7.5日 Z5.0日 p<0.001 277例	P6.0日 Z5.0日 p=0.078 569例

*P：プラセボ、Z：ザナミビル20mg/日

1) 主要評価項目の結果

ザナミビル20mg/日吸入における症状の軽減の速さを、投与した全例の集団、インフルエンザウイルスの感染が確認された集団について二重盲検法によりプラセボを対照として比較した。なお、発熱がなくなり(口腔内体温37.8℃未満かつ発熱感無)、頭痛、筋肉痛、咽頭痛及び咳が「軽症」又は「症状無」の状態が24時間以上持続した場合を軽減と定義した。その結果、南半球、欧州の試験ではザナミビル群はプラセボ群に比し有意に速い軽減がみられたが、北米の試験では群間に統計的な有意差はみられなかった。

インフルエンザ症状の軽減に要した日数(中央値)
(海外治療試験：成人)

解析集団/実施地域	軽減に要した日数の中央値	
	ザナミビル20mg/日群	プラセボ群
投与された全例		
南半球	5.0日(n=227)	6.5日(n=228)
欧州	5.0日(n=174)	7.5日(n=182)
北米	5.5日(n=412)	6.0日(n=365)
インフルエンザウイルスの感染が確認された集団		
南半球	4.5日(n=161)	6.0日(n=160)
欧州	5.0日(n=136)	7.5日(n=141)
北米	5.0日(n=312)	6.0日(n=257)

上記、南半球、欧州及び北米の試験において、A型あるいはB型インフルエンザの感染が確認された患者における発熱、頭痛、筋肉痛、咽頭痛及び咳症状の軽減に要した日数(中央値)を以下に示した。なお、B型インフルエンザウイルス感染症に対する効果を確認するには十分な症例数が収集されなかった。

ウイルス型別のインフルエンザ症状の軽減に要した日数
(中央値)(海外治療試験:成人)

インフルエンザ ウイルスの型	ザナミビル 20mg/日群	プラセボ群	日数の差
A型	5.0日(n=544)	6.5日(n=493)	1.5日
B型	4.5日(n=63)	6.5日(n=64)	2.0日

2) 副次的な評価項目の結果

インフルエンザウイルスの感染が確認された症例を対象に、ザナミビル20mg/日吸入における症状の軽減の速さをプラセボを対照とし、インフルエンザにおける一般的な症状である咳と発熱の軽減及び二次的な合併症(気管支炎、肺炎及び副鼻腔炎等)の併発率について以下に示した。

咳と発熱の軽減に要した日数(中央値)及び合併症の併発率
(海外治療試験:成人)

実施 地域	咳の軽減日		発熱の軽減日		合併症併発率*	
	ザナミビル 20mg/日群	プラセボ群	ザナミビル 20mg/日群	プラセボ群	ザナミビル 20mg/日群	プラセボ群
南半球	3.0日	3.8日	1.0日	1.5日	24%	30%
欧州	3.0日	4.0日	1.5日	2.0日	24%	33%
北米	3.0日	4.5日	1.5日	1.5日	15%	22%

*呼吸器系、循環器系、耳鼻咽喉部位の感染及びその他の合併症の併発率

3) その他の知見

本臨床成績の層別解析では、試験開始時に発熱が比較的高い患者(耳内あるいは口腔内体温で38.3℃以上)、あるいは症状の程度が重度の患者で治療の有益性がより高くなる可能性のあることが示された。

(2) 海外におけるハイリスク患者を対象とした臨床試験成績

1) 海外における慢性呼吸器疾患(喘息/慢性閉塞性肺疾患)を基礎疾患に持つ患者での臨床試験成績¹⁰⁾

南半球、欧州及び北米にて、気管支喘息又は慢性閉塞性肺疾患(以下COPD)を基礎疾患にもつインフルエンザウイルス感染患者を対象とした試験が実施された。

発熱、頭痛、筋肉痛、咽頭痛及び咳の5症状の全ての症状が軽減するのに要した日数を指標として、ザナミビル(20mg/日吸入)の有効性を、プラセボを対照として評価した。評価には、インフルエンザウイルスの感染が確認された症例と試験薬が割り付けられた全例を用いた。その結果、試験薬が割り付けられた全例では、ザナミビル群はプラセボ群に比し軽減までの所要日数を1.0日短縮していたが、統計学的有意差は検出されなかった。なお、インフルエンザウイルスの感染が確認された症例でザナミビル群はプラセボ群に比し、1.5日(p=0.009)の有意な短縮がみられた。

インフルエンザ症状の軽減に要した日数(中央値)
(海外治療試験:慢性呼吸器疾患を有する患者)

解析集団	ザナミビル 20mg/日群	プラセボ群	日数の差	P値
試験薬を割り付けた全例	6.0日(n=262)	7.0日(n=263)	1.0日	0.123
インフルエンザウイルスの感染が確認された集団	5.5日(n=160)	7.0日(n=153)	1.5日	0.009

有害事象の発現率は、投与中においてプラセボ群42%(111/263)、ザナミビル群38%(99/261)、投与後においてプラセボ群35%(92/263)、ザナミビル群43%(112/261)といずれも両群で同程度であった。薬剤に関連があると判定された有害事象は、投与中においてプラセボ群9%(23/263)、ザナミビル群9%(23/261)であり、投与後においてプラセボ群2%(6/263)、ザナミビル群1%未満(2/261)であった。

主な有害事象は喘息、副鼻腔炎、気管支炎であり、両群間に差は認められなかった。

肺機能に対するザナミビルの影響を喘息又はCOPDを基礎疾患にもつインフルエンザウイルス感染患者を対象にプラセボを対照として評価した。肺機能の指標として、試験期間中の朝と夜の最大呼気流量(PEFR)の変化量(患者測定)と1秒量(FEV1.0)(1日目、6日目、28日目に医療機関にて測定)を用いた。ザナミビル吸入中の最大呼気流量(PEFR)の平均値は、プラセボに比し良好に推移し、投与開始後6日目及び28日目で肺機能が投与開始前より1秒量(FEV1.0)あるいは最大呼気流量(PEFR)が20%を超えて低下した患者の頻度はザナミビル群とプラセボ群間に差はみられなかった。

2) 海外におけるハイリスク患者での臨床試験成績¹¹⁾

ハイリスクと定義されている患者(65歳以上、慢性呼吸器疾患、高血圧を除く心循環器疾患、糖尿病、免疫不全状態

のいずれかに該当)の集団を、南半球、欧州及び北米の臨床第Ⅲ相試験(3試験)、欧州及び北米で実施された小児臨床試験、南半球での臨床第Ⅱ相試験、予防検討のための家族内予防試験(予防試験に組み入れの後インフルエンザに罹患した患者)から抽出し、ザナミビル20mg/日吸入投与群と、投与された全例及びインフルエンザウイルスの感染が確認された症例につきプラセボを対照として比較した。

ザナミビル群の発熱、頭痛、筋肉痛、咽頭痛及び咳の5症状の全ての症状が軽減に要する日数は、プラセボ群に比し、投与された全例で1.5日(p=0.046)、インフルエンザウイルスの感染が確認された症例で2.5日(p=0.015)の有意な短縮がみられた。

インフルエンザ症状の軽減に要した日数(中央値)
(海外治療試験:ハイリスク患者)

解析集団	ザナミビル 20mg/日群	プラセボ群	日数の差	P値
投与された全例	5.5日(n=154)	7.0日(n=167)	1.5日	0.046
インフルエンザウイルスの感染が確認された集団	5.0日(n=105)	7.5日(n=122)	2.5日	0.015

また、抗生物質による治療を必要とする二次的な合併症の発現率は、投与された全例では、ザナミビル群で16%(24/154)に対し、プラセボ群では25%(41/167)、インフルエンザウイルスの感染が確認された集団では、ザナミビル群で13%(14/105)に対しプラセボ群では24%(29/122)であり、ザナミビル群における発現率は有意に低かった(投与された全例p=0.042、インフルエンザウイルスの感染が確認された症例p=0.045)。

抗生物質による治療を必要とする合併症の発現率
(海外治療試験:ハイリスク患者)

解析集団	ザナミビル 20mg/日群	プラセボ群	相対リスク	P値
投与された全例	16%(24/154)	25%(41/167)	0.63	0.042
インフルエンザウイルスの感染が確認された集団	13%(14/105)	24%(29/122)	0.57	0.045

有害事象の発現率は、ザナミビル群で39%(60/154)、プラセボ群で43%(72/167)であった。最も多くみられた事象は「喘息症状の悪化/喘息症状の増加」であり、ザナミビル群で7%(11/154)、プラセボ群で14%(24/167)であった。

いずれかの群で5例以上発現した有害事象
(海外治療試験:ハイリスク患者)

有害事象	プラセボ群 n=167	ザナミビル20mg/日群 n=154
有害事象発現例数	72(43%)	60(39%)
喘息症状の悪化/喘息症状の増加	24(14%)	11(7%)
気管支炎	11(7%)	7(5%)
嘔吐	5(3%)	5(3%)
めまい	3(2%)	5(3%)
肺炎	1(<1%)	6(4%)
下気道感染症	5(3%)	0
咳	6(4%)	0

また、ハイリスク患者のうち慢性呼吸器疾患を有している集団(ザナミビル群109例、プラセボ群113例)での有害事象の発現率は、ザナミビル群で41%(45/109)、プラセボ群で45%(51/113)、65歳以上の高齢者の集団(ザナミビル群36例、プラセボ群40例)においては、ザナミビル群で39%(14/36)、プラセボ群で45%(18/40)と、いずれの集団においてもザナミビル群はプラセボ群を上回らなかった。

(3) 海外における小児を対象とした臨床試験成績¹²⁾

5~12歳までの小児を対象とした治療投与試験を、成人を対象とした治療投与試験^{13)~15)}と同様の用法・用量(ザナミビル20mg/日吸入、5日間投与)で実施した。主要評価項目であるインフルエンザ主要症状の軽減[体温(耳内)37.8℃未満、咳「なし」又は「軽度」、筋肉痛・関節痛、咽頭痛、熱感・悪寒及び頭痛「なし/少々症状あるが気にならない」の状態が24時間以上持続した場合を軽減と定義]までに要した日数(中央値)は、インフルエンザウイルスの感染が確認された集団において、ザナミビル投与群がプラセボ投与群に比し有意に短かった(p<0.001)。

インフルエンザ症状の軽減に要した日数(中央値)
(海外治療試験:小児)

解析集団	ザナミビル 20mg/日群	プラセボ群	日数の差	P値 (%有意差期間)
インフルエンザウイルスの感染が確認された症例	4.0日(n=164)	5.25日(n=182)	1.25日	<0.001 (0.5,2.0)

2. 海外予防試験成績

(1) 家族内における感染予防(海外)

家族内においてインフルエンザ感染症患者が確認されてから、家族全員(5歳以上)をザナミビル10mg1日1回又はプラセボ1日1回、10日間吸入のいずれかに割り付け、予防効果を比較した。その結果、インフルエンザ様症状の発現(口腔体温37.8℃以上又は発熱感、咳、頭痛、咽頭痛、筋肉痛のうち2つ以上の症状の発現)及びインフルエンザウイルス感染が確認された患者が1例以上認められた家族の割合は、以下のとおりであった。

インフルエンザウイルス感染症患者が1例以上認められた家族の割合(海外予防試験)

試験	ザナミビル 10mg/日群	プラセボ群	P値
NAI30010	4% (7/169家族)	19% (32/168家族)	<0.001
NAI30031	4% (10/245家族)	19% (46/242家族)	<0.001

(2) 同一地域に居住している被験者における感染予防(海外)

インフルエンザ感染症の発生が認められている地域を対象に、ザナミビル10mg1日1回又はプラセボ1日1回、28日間吸入のいずれかに割り付け、予防効果を比較した。その結果、インフルエンザ様症状の発現(口腔体温37.8℃以上又は発熱感、咳、頭痛、咽頭痛、筋肉痛のうち2つ以上の症状の発現)及びインフルエンザ感染が確認された患者の割合は、以下のとおりであった。

インフルエンザウイルス感染症患者の割合(海外予防試験)

試験*	ザナミビル 10mg/日群	プラセボ群	P値
NAIA3005	2.0% (11/553)	6.1% (34/554)	<0.001
NAI30034	0.2% (4/1678)	1.4% (23/1685)	<0.001

*NAIA3005: 共通の大学に属する18歳以上の者を対象とした試験。

NAI30034: 共通のコミュニティーに属する高齢者(65歳以上)、糖尿病を有する患者、慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患患者等のハイリスク患者を対象とした試験。

(3) 介護施設内における感染予防(海外)

インフルエンザ感染症の発生が認められている介護施設の入所者を対象に、ザナミビル10mg1日1回又は対照群1日1回、14日間投与のいずれかに割り付け、予防効果を比較した。その結果、新たな症状又は症候を発現し、インフルエンザ感染が確認された患者の割合は、以下のとおりであった。

インフルエンザ感染症患者の割合(海外予防試験)

試験	ザナミビル 10mg/日群	対照群*	P値
NAIA3003	4% (7/184)	8% (16/191)	0.085
NAIA3004	6% (15/240)	9% (23/249)	0.355

*NAIA3003: A型インフルエンザに対してリマタジン、B型インフルエンザに対してプラセボを投与。

NAIA3004: A型インフルエンザ及びB型インフルエンザのいずれに対してもプラセボを投与。

<本邦にて実施された市販後調査成績>

インフルエンザウイルス感染症に対する本剤の有効性を確認するために、インフルエンザ迅速診断キットの検査結果が陽性であった15歳以上の成人患者を対象とした市販後調査を実施した。その結果、本剤投与群及びリン酸オセルタミビル投与群における有効性に関する以下の各評価項目の中央値に差はみられなかった。

- (1) インフルエンザ主要症状が軽減するまでの所要日数
インフルエンザ主要症状(さむけ・発汗、頭痛、のどの痛み、筋肉又は関節の痛み、咳)が軽減するまでの所要日数(中央値)は、本剤投与群(n=421)、リン酸オセルタミビル投与群(n=341)ともに3日であった。
- (2) 解熱までの所要日数
解熱(体温37.0℃未満)までの所要日数(中央値)は、本剤投与群(n=387)、リン酸オセルタミビル投与群(n=312)ともに2日であった。
- (3) インフルエンザ主要症状軽減及び解熱までの所要日数
インフルエンザ主要症状の軽減及び解熱までの所要日数(中央値)は、本剤投与群(n=359)、リン酸オセルタミビル投与群(n=288)ともに3日であった。

【薬効薬理】

1. in vitroでの有効性¹⁹⁾

A型あるいはB型インフルエンザウイルスを感染させたMadin Darbyイヌ腎臓細胞に対して、ザナミビルは用量依存的な抗ウイルス作用を示し、そのIC₅₀値はA型に対して0.004 μM~16 μM、B型に対して0.005 μM~1.3 μM、IC₅₀値はA型に対して0.065 μM~>100 μM、B型に対して0.065 μM~8.6 μMであった。

2. 動物モデルでの有効性

A型あるいはB型インフルエンザウイルスを鼻腔内に接種し感染させたマウスに対し、ザナミビルの鼻腔内投与はマウス肺中のウイルス力価を用量依存的に低下させた²⁰⁾。また、A型あるいはB型インフルエンザウイルスを鼻腔内に接種し感染させたフェレットに対して、ザナミビルの鼻腔内投与は鼻腔内洗浄液中のウイルス力価を用量依存的に低下させ、発熱を抑制した²¹⁾。

3. 作用機序

ザナミビルは、インフルエンザウイルス表面に存在する酵素ノイラミニダーゼの選択的な阻害薬であり²²⁾、A型インフルエンザウイルスで知られている全てのサブタイプのノイラミニダーゼ及びB型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを阻害した^{23,24)}。ウイルスノイラミニダーゼは新しく産生されたウイルスが感染細胞から遊離するのに必要であり、さらに、ウイルスが粘膜を通して気道の上皮細胞に接近するのにも必要である可能性がある。ザナミビルは細胞外から作用し²⁵⁾、この酵素を阻害することで気道の上皮細胞から感染性のインフルエンザウイルスが遊離するのを阻害し²⁶⁾、A型及びB型インフルエンザウイルスの感染の拡大を阻止すると考えられる。

4. 耐性

急性インフルエンザ感染に対するザナミビルの効果を検討した海外第Ⅱ相²⁷⁾及び第Ⅲ相臨床試験^{28,29)}並びに予防効果を検討した海外臨床試験³⁰⁾で、300例以上の患者から分離したインフルエンザウイルス株においてザナミビルに対する感受性の低下した株は認められなかった。これまでのところ、B型インフルエンザ感染症の免疫力の低下した小児にザナミビルを2週間投与した1症例において、ザナミビル耐性株発現の報告がある³¹⁾。

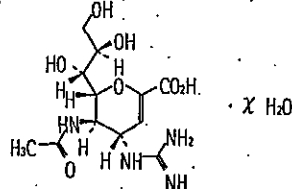
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ザナミビル水和物(Zanamivir Hydrate)

化学名: (+)-(4S,5R,6R)-5-acetylamino-4-guanidino-6-[(1R,2R)-1,2,3-trihydroxypropyl]-5,6-dihydro-4H-pyran-2-carboxylic acid hydrate

分子式: C₁₂H₂₀N₄O₇ · X H₂O

構造式:



性状: 白色の粉末である。

水にやや溶けにくく、エタノール(99.5)、アセトニトリル又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

0.0075mol/L硫酸溶液にやや溶けにくい。

放・吸湿性である。

分配係数(logP): ザナミビルは両性イオンを形成するため、分配係数の測定は不可能だった。

※【取扱い上の注意】

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。

【承認条件】

- 1) 本剤を使用する患者に対しては、吸入器具の取扱いについて、プラセボを使用したデモンストレーション等の服薬指導を含めて、医療従事者が十分な情報伝達を行えるよう必要な措置を講じること。
- 2) 海外で実施中のハイリスク患者を対象とした臨床試験の成績は、随時、規制当局に報告すること。
- 3) 海外で実施中の本剤の耐性化の調査結果は、随時、規制当局に報告すること。
- 4) 海外において、効能・効果、用法・用量及び使用上の注意の変更が行われた場合には、速やかに規制当局に報告した上、医療現場に適切な情報伝達を行うこと。

【包装】

リレンザ：(4ブリスター×5)×1

【主要文献】

- 1) 社内資料(2000)
- 2) 社内資料(2000)
- 3) 社内資料(1997)
- 4) 社内資料(1995)
- 5) 社内資料(1997)
- 6) 社内資料(1997)
- 7) 社内資料(1997)
- 8) 社内資料(2001)
- 9) 社内資料(1998)
- 10) Cass L.M.R., et al. : Clin Pharmacokinet, 36(Suppl.1), 1-11 (1999)
- 11) Daniel, M.J., et al. : Clin Pharmacokinet, 36(Suppl.1), 41-50 (1999)
- 12) 社内資料(1999)
- 13) 社内資料(1998)
- 14) 社内資料(1998)
- 15) 社内資料(1998)
- 16) 社内資料(2000)
- 17) 社内資料(2000)
- 18) Hedrick J.A., et al. : Pediatr Infect Dis J, 19, 410-417 (2000)
- 19) 社内資料(1992)
- 20) Ryan D.M., et al. : Antimicrob Agents Chemother, 38, 2270-2275 (1994)
- 21) Ryan D.M., et al. : Antimicrob Agents Chemother, 39, 2583-2584 (1995)
- 22) von Itzstein, M., et al. : Nature, 363, 418-423 (1993)
- 23) Woods J.M., et al. : Antimicrob Agents Chemother, 37, 1473-1479 (1993)
- 24) Gubareva L.V., et al. : Virology, 212, 323-330 (1995)
- 25) 社内資料(1993)
- 26) 社内資料(1992)
- 27) Barnett J.M., et al. : Antimicrob Agents Chemother, 44, 78-87 (2000)
- 28) 社内資料(1998)
- 29) Boivin G., et al. : J Infect Dis, 181, 1471-1474 (2000)
- 30) Hayden F.G., et al. : N Eng J Med, 343, 1282-1289 (2000)
- 31) Gubareva L.V., et al. : J Infect Dis, 178, 1257-1262 (1998)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
カスタマー・ケア・センター
TEL : 0120-561-007(9:00~18:00/土日祝日を除く)
FAX : 0120-561-047(24時間受付)



グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

®登録商標



貯法：

室温保存

使用期限：

包装に表示の使用期限内に使用すること

使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること

精神活動改善剤
パーキンソン症候群治療剤
抗A型インフルエンザウイルス剤

指定医薬品、処方せん医薬品
(注意－医師等の処方せんにより使用すること)

シメトレル錠50mg
シメトレル錠100mg
シメトレル細粒10%

Symmetrel®

アマンタジン塩酸塩製剤

NOVARTIS

承認番号	錠50mg：15400AMZ00298000 錠100mg：15400AMZ00299000 細粒10%：21800AMX10629000		
	錠50mg	錠100mg	細粒10%
	1975年9月		2006年12月
薬価収載			
販売開始	1975年12月		
効能追加	1998年11月		
再評価結果	1999年9月		
国際誕生	1965年12月		
再審査結果	2004年9月		

【警告】

- 「A型インフルエンザウイルス感染症」に本剤を用いる場合（「効能又は効果に関連する使用上の注意」の項参照）
 - 本剤は、医師が特に必要と判断した場合にのみ投与すること。
 - 本剤を治療に用いる場合は、本剤の必要性を慎重に検討すること。
 - 本剤を予防に用いる場合は、ワクチン療法を補完するものであることを考慮すること。
 - 本剤はA型以外のインフルエンザウイルス感染症には効果がない。
 - インフルエンザの予防や治療に短期投与中の患者で自殺企図の報告があるので、精神障害のある患者又は中枢神経系に作用する薬剤を投与中の患者で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。
- てんかん又はその既往歴のある患者及び痙攣素因のある患者では、発作を誘発又は悪化させることがあるので、患者を注意深く観察し、異常が認められた場合には減量する等の適切な措置を講じること。
- 本剤には、催奇形性が疑われる症例報告があり、また、動物実験による催奇形性の報告があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 透析を必要とするような重篤な腎障害のある患者（本剤は大部分が未変化体として尿中に排泄されるので、蓄積により、意識障害、精神症状、痙攣、ミオクロヌス等の副作用が発現することがある。また、本剤は血液透析によって少量しか除去されない。）（「4. 副作用」、【薬物動態】の項参照）
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

シメトレル錠50mg	成分・含量	1錠中アマンタジン塩酸塩（日局）50mg		
	添加物	セルロース、ポビドン、第三リン酸カルシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール		
	性状	白色のフィルムコート錠		
	外形			
	識別コード	CG 211		
	大きさ（約）	直径7.1mm 厚さ3.3mm 質量0.12g		

シメトレル錠100mg	成分・含量	1錠中アマンタジン塩酸塩（日局）100mg		
	添加物	セルロース、ポビドン、第三リン酸カルシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール		
	性状	白色のフィルムコート錠		
	外形			
シメトレル細粒10%	識別コード	CG 212		
	大きさ（約）	直径8.1mm 厚さ3.5mm 質量0.17g		
	成分・含量	1g中アマンタジン塩酸塩（日局）100mg		
	添加物	乳糖、ポビドン		
シメトレル細粒10%	性状	白色の細粒		

【効能又は効果】

パーキンソン症候群

脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下の改善

A型インフルエンザウイルス感染症

（効能又は効果に関連する使用上の注意）

「A型インフルエンザウイルス感染症」に本剤を用いる場合

- 本剤は、医師が特に必要と判断した場合にのみ投与すること。
例えば、以下の場合に投与を考慮することが望ましい。
A型インフルエンザウイルス感染症に罹患した場合に、症状も重く死亡率が高いと考えられる者（高齢者、免疫不全状態の患者等）及びそのような患者に接する医療従事者等。
- 本剤を治療に用いる場合は、抗ウイルス薬の投与が全てのA型インフルエンザウイルス感染症の治療に必須ではないことを踏まえ、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。
- 本剤を予防に用いる場合は、ワクチン療法を補完するものであることを考慮し、下記の場合にのみ用いること。
 - ・ワクチンの入手が困難な場合
 - ・ワクチン接種が禁忌の場合
 - ・ワクチン接種後抗体を獲得するまでの期間
- 本剤はA型以外のインフルエンザウイルス感染症には効果がない。

【用法及び用量】

パーキンソン症候群の場合

通常、成人にはアマンタジン塩酸塩として初期量 1日100mgを 1～2回に分割経口投与し、1週間後に維持量として 1日200mgを 2回に分割経口投与する。

なお、症状、年齢に応じて適宜増減できるが、1日300mg 3回分割経口投与とまでとする。

脳梗塞後遺症の場合

通常、成人にはアマンタジン塩酸塩として 1日100～150mgを 2～3回に分割経口投与する。

なお、症状、年齢に応じて適宜増減する。

A型インフルエンザウイルス感染症の場合

通常、成人にはアマンタジン塩酸塩として 1日100mgを 1～2回に分割経口投与する。

なお、症状、年齢に応じて適宜増減する。ただし、高齢者及び腎障害のある患者では投与量の上限を 1日100mgとすること。

【用法及び用量に関連する使用上の注意】

1. 本剤は大部分が未変化体として尿中に排泄されるため、腎機能が低下している患者では、血漿中濃度が高くなり、意識障害、精神症状、痙攣、ミオクロヌス等の副作用が発現することがあるので、腎機能の程度に応じて投与間隔を延長するなど、慎重に投与すること。〔禁忌〕、「1. 慎重投与」、「4. 副作用」、「薬物動態」の項参照

(参考)クレアチニンクリアランスと投与間隔の目安

クレアチニンクリアランス (mL/min/1.73m ²)	投与間隔 (100mg/回)
>75	12時間
35~75	1日
25~35	2日
15~25	3日

注) 上記は外国人における試験に基づく目安であり、本剤の国内で承認されている用法及び用量とは異なる。

2. 「脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下の改善」に本剤を投与する場合、投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定するが、投与12週で効果が認められない場合には投与を中止すること。
3. 「A型インフルエンザウイルス感染症」に本剤を投与する場合
 - (1) 発症後に用いる場合
発症後は可能な限り速やかに投与を開始すること（発症後48時間以降に開始しても十分な効果が得られないとされている）。また、耐性ウイルスの発現を防ぐため、必要最小限の期間（最長でも1週間）の投与にとどめること。
 - (2) ワクチンの入手が困難な場合又はワクチン接種が禁忌の場合
地域又は施設において流行の徴候があらわれたと判断された後、速やかに投与を開始し、流行の終息後は速やかに投与を中止すること。
 - (3) ワクチン接種後抗体を獲得するまでの期間に投与する場合
抗体獲得までの期間は通常10日以上とされるが、抗体獲得後は速やかに投与を中止すること。
 - (4) 小児に対する用法及び用量は確立していないので、小児に投与する場合は医師の判断において患者の状態を十分に観察した上で、用法及び用量を決定すること。（「7. 小児等への投与」の項参照）

【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）
 - (1) 心血管疾患（うっ血性心疾患等）又は末梢性浮腫のある患者
〔副作用として下肢浮腫が発現することがあり、心血管疾患や浮腫を悪化させるおそれがある。〕
 - (2) 腎障害のある患者〔本剤は大部分が未変化体として尿中に排泄されるので、蓄積による副作用を避けるため用量の調節に十分注意すること。〕〔禁忌〕、〔用法及び用量に関連する使用上の注意〕、〔薬物動態〕の項参照
 - (3) 肝障害のある患者〔副作用として肝障害が報告されているため、肝機能検査値に注意すること。〕
 - (4) 低血圧を呈する患者〔めまい・立ちくらみ等があらわれやすい。〕
 - (5) 精神疾患のある患者〔幻覚、妄想、錯乱、悪夢等の精神症状が増悪するおそれがある。〕〔警告〕の項参照
- ** (6) 閉塞隅角緑内障の患者〔眼圧上昇を起こし、症状が悪化するおそれがある。〕
- (7) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- ** (1) 「A型インフルエンザウイルス感染症」に本剤を用いる場合
因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。
小児・未成年者については、異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。
なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状があらわれるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。

- ** (2) 「パーキンソン症候群又は脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下の改善」に本剤を用いる場合
本剤の投与を急に中止した場合、パーキンソン症状の悪化、悪性症候群、カタトニー（緊張病）、錯乱、失見当識、精神状態の

悪化、せん妄があらわれることがあるので、本剤の投与を中止する場合には、徐々に減量すること。（「4. 副作用(1)」の項参照）

- (3) 本剤増量により特に中枢神経系の副作用（睡眠障害、幻覚等）の発現頻度が高くなる傾向があるので注意すること。（「4. 副作用(2)」の項参照）

- ** (4) めまい、ふらつき、立ちくらみ、霧視があらわれることがあるので、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないよう注意すること。

3. 相互作用

- ** 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗パーキンソン剤 レボドパ 抗コリン剤 プラミベキソール トリベキソール トロキジド 中枢興奮剤 メタンフェタミン等 食欲抑制剤 マジンドール	幻覚、睡眠障害等の副作用が増強されることがあるので用量に注意すること。	いずれも中枢神経系刺激作用を有するため。
抗パーキンソン剤 プラミベキソール	ジスキネジー、幻覚等の副作用が増強されることがある。	併用により双方あるいはいずれかの薬剤の腎臓機能分泌が減少し、腎クリアランスが低下することがある。
チアジド系利尿剤 カリウム保持性利尿剤	本剤の作用が増強され、錯乱、幻覚、失調、ミオクロヌス等の副作用があらわれたとの報告があるので用量に注意すること。	本剤の腎排泄が低下し血中濃度の上昇を起こすため。

4. 副作用

脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下等の改善における副作用調査

総症例6,813例中396例（5.8%）に760件の副作用が認められ、器官別の発現頻度は、消化器系78件（1.1%）、精神/神経系201件（3.0%）、皮膚15件（0.2%）、全身症状9件（0.1%）、泌尿器系20件（0.3%）、心・血管系9件（0.1%）等であった。

投与量別（1日平均投与量）副作用発現頻度は150mg以下5,511例中271例（4.9%）、151mg以上841例中105例（12.5%）であった。（承認時まで及び再審査終了時までの集計）

パーキンソン症候群における副作用調査

総症例2,278例中534例（23.4%）に959件の副作用が認められ、器官別の発現頻度は、消化器系292件（12.8%）、精神神経系370件（16.2%）、皮膚23件（1.0%）、全身症状71件（3.1%）、泌尿器系7件（0.3%）、心・血管系22件（1.0%）、筋骨格系4件（0.2%）、呼吸器系2件（0.1%）、感覚器系11件（0.5%）、その他33件（1.4%）であった。

（承認時まで及び新開発医薬品の副作用頻度まとめの集計）
A型インフルエンザウイルス感染症における副作用調査

総症例数3,084例中74例（2.4%）に112件の副作用が認められ、器官別の発現頻度は、消化管障害27例（0.9%）、中枢・末梢神経系障害21例（0.7%）、精神障害21例（0.7%）、肝臓・胆管系障害6例（0.2%）、一般的全身障害4例（0.1%）、泌尿器系障害3例（0.1%）等であった。

（再審査終了時までの集計）

(1) 重大な副作用

- ** (1) 悪性症候群（Syndrome malin）（0.1%未満）：急激な減量又は中止により、高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、ショック症状等があらわれることがあるので、このような場合には再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK（CPK）の上昇がみられることが多く、またミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。
なお、投与継続中にも同様の症状があらわれることがある。

- (2) 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）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。

- (3) 視力低下を伴うびまん性表在性角膜炎、角膜上皮浮腫様症状（頻度不明）：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。

- 4) 心不全 (頻度不明): 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) 肝機能障害 (頻度不明): AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP上昇等の肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 腎障害 (頻度不明): 腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

なお、腎機能が低下している患者では、本剤の排泄遅延が起りやすい。(「1. 慎重投与(2)」の項参照)

- ※※7) 意識障害 (昏睡を含む) (頻度不明)、精神症状 (幻覚、妄想、せん妄: 5%未満、錯乱: 0.1%未満等)、痙攣 (0.1%未満)、ミオクロヌス (頻度不明): 意識障害 (昏睡を含む)、精神症状 (幻覚、妄想、せん妄、錯乱等)、痙攣、ミオクロヌスがみられることがある。このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に腎機能が低下している患者においてあらわれやすいので注意すること。

※※(2) その他の副作用

	頻度不明	0.1%~5%未満	0.1%未満
精神神経系	—	睡眠障害、眠気、不安、気分高揚、激越、失調、興奮、めまい、頭痛・頭重、神経過敏、集中力障害、不随意運動 (振戦、ジスキネジア等)	欲動亢進、言語障害、歩行障害の悪化、抑うつ、失見当識、躁状態、悪夢
眼	—	視調節障害 (霧視等)	—
消化器	—	便秘、下痢、食欲不振、悪心・嘔吐	腹痛
自律神経系	—	口渴、立ちくらみ (起立性低血圧)	排尿障害
循環器	—	血圧低下	動悸
過敏症	多形渗出性紅斑	発疹	—
皮膚	—	—	光線過敏症
肝臓	—	AST (GOT)、ALT (GPT)、ALPの上昇	—
腎臓	—	—	BUN、クレアチニンの上昇
その他	低体温、尿失禁	脱力感・けん怠感、発汗、網状皮斑	下肢浮腫、胸痛、白血球減少

注) 副作用の頻度については国内における市販後2002年11月までの集計結果に基づき分類した。

5. 高齢者への投与

高齢者では副作用 (特に興奮、見当識障害、幻覚、妄想、錯乱等の精神症状) があらわれやすいので、低用量から開始し、用量並びに投与間隔に留意するとともに患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(1) 高齢者では排泄遅延が起りやすく高い血中濃度が持続するおそれがある。〔本剤は主として腎から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため。〕(「1. 慎重投与(2)」の項参照)

(2) 低体重の高齢者では過量になりやすい。〔低体重の高齢者では本剤の体重あたり投与量が多くなる傾向がある。〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔催奇形性が疑われる症例報告⁹⁾があり、また動物実験 (ラット・50mg/kg) による催奇形の報告がある。〕

(2) 授乳中の婦人には投与しないこと。〔ヒト母乳中へ移行する。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない (国内における使用経験が少ない^{2,3,4)})。

※※8. 過量投与⁹⁾

徴候、症状: 神経筋障害 (反射亢進、運動不穩、痙攣、ジストニー姿勢、捻転痙攣等の錐体外路症状、瞳孔散大、嚥下障害、ミオクロヌス等) と急性精神病徴候 (錯乱、見当識障害、幻視、せん妄等) が急性中毒の顕著な特徴である。そのほか肺浮腫、呼吸窮迫、洞性頻脈、不整脈、高血圧、悪心、嘔吐、尿閉等がみられることがある。また、心停止及び心突然死が報告されている。

処置: 特異的な解毒薬は知られていない。また、本剤は血液透析によって少量しか除去されない。必要に応じて次のような処置が行われる。

○催吐、胃内容物の吸引、胃洗浄。活性炭及び必要に応じ塩類下剤の投与。

○強制利尿及び尿の酸性化。

○痙攣、過度の運動不穩に対しては抗痙攣剤投与 (ジアゼパム静注等)。

○尿閉にはカテーテル挿入。

○血圧、心拍数、心電図、呼吸、体温をモニターし、必要に応じて低血圧、不整脈等に対する処置を行う。

9. 適用上の注意

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

※※10. その他の注意

(1) パーキンソン症候群の患者では、抑うつ症状を認める場合があり、自殺企図の危険が伴うため注意すること。また、自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向の認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめることが望ましい。

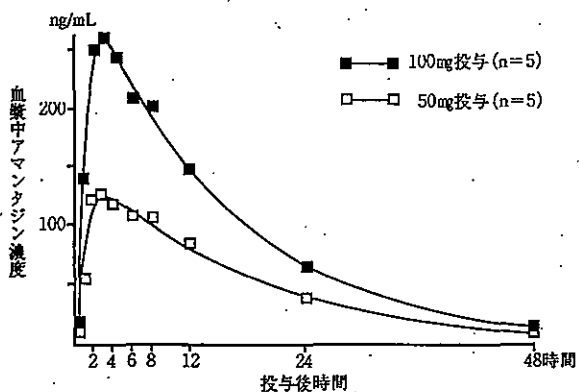
(2) A型インフルエンザウイルス感染症に投与した場合、投与数日で本剤に対する薬剤耐性ウイルスがあらわれることが報告されているので、投与期間は可能な限り短期間とすること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人男子にシンメトレル錠1錠 (50mg) 又は2錠 (100mg) を早朝空腹時にそれぞれ1回経口投与した場合の血漿中濃度の推移は次のとおりであった。⁹⁾

	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
50mg	3.3	124.8	2,601	12.3
100mg	3.0	256.0	4,520	10.3



シンメトレル錠1錠 (50mg) 又は2錠 (100mg) を1回投与後の血漿中濃度の推移 (n=5)

2. 代謝

ヒトでの尿中代謝物はN-アセチル体が5~15%に認められたが、約80%は未変化体であった。 (外国人のデータ)

3. 排泄⁹⁾

健康成人にアマンタジン塩酸塩50mg及び100mgを1回経口投与した場合、投与後約24時間で投与量の約60%が、48時間までに約70%が未変化体で尿中に排泄される。また、アマンタジン塩酸塩100mgを経口投与し投与後72時間までの糞中回収は少量 (1mg以下) であった。

【臨床成績】

1. 脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下等の改善

二重盲検比較試験 (対照薬: プラセボ) を含む臨床試験において効果判定が行われた303例についての全般改善度は下表のとおりである。また、二重盲検比較試験によって本剤の有用性が認められている。

全般改善度

	全例数	中等度改善以上	軽度改善以上
例数	303	94	220
累積%	100	31.0	72.6

2. パーキンソン症候群

二重盲検比較試験を含む臨床試験において効果判定が行われた559例についての全般改善度は下表のとおりである。また、二重盲検比較試験によって本剤の有用性が認められている。

全般改善度

	全例数	中等度改善以上	軽度改善以上
例数	559	251	418
累積%	100	44.9	74.8

3. A型インフルエンザウイルス感染症⁹⁾

二重盲検比較試験（鼻腔内にInfluenza A/Bethesda/1/85を接種）において効果判定が行われた81例中評価対象は78例でA型インフルエンザウイルスの感染と発症に対するアマンタジンの予防効果は下表のとおりである。

（50mg/日では効果が弱く100mg/日と200mg/日では効果は同等なもの低用量の方が安全性が高いことが示唆された。）

感染及び発症に対する効果

投与群	症例数	感染者数 ^{※1)}	発症者数 ^{※2)}
プラセボ群	19	18	11
50mg/日群	20	16	4
100mg/日群	20	12	3
200mg/日群 ^{※3)}	19	13	2

（外国人のデータ）

※1) インフルエンザウイルス感染はウイルス分離又は抗体反応により判定した。

※2) インフルエンザウイルスでの発症は発熱（37.8℃以上）及びその他の2つ以上の症状により判定した。

※3) 承認された通常の成人用量は100mg/日である。

【薬効薬理】

1. 精神活動改善作用

高次中枢神経機能低下に対する薬物の改善効果を前臨床的に評価する有効な方法は現在のところまだ開発されておらず、アマンタジン塩酸塩に関してもその作用機序は十分に解明されていないが、動物試験及び臨床薬理試験において以下の作用が認められている。

(1) 脳振盪マウスの自発運動に及ぼす影響

頭頂部に物理的衝撃を与えたマウスにおいて、昏睡状態回復後の自発運動量を測定した試験では、12.5mg/kg（腹腔内）で自発運動の有意な増加がみられている。

(2) 条件回避反応抑制に対する拮抗作用

ラットにおけるグルコプロマジン、ハロペリドール及びテトラベナジンによる条件回避反応の抑制作用に対し、10及び20mg/kg（腹腔内）で拮抗し、アマンタジン塩酸塩とドパミン及びノルアドレナリン作動性神経系との関連性が示唆されている。

(3) THCによるカタレプシー及びmuscicidの抑制作用

THC（テトラヒドロカンナビノール）によるラットのカタレプシー及びmuscicidに対し、0.5mg/kg（腹腔内）で有意な抑制作用を示す。その強さはそれぞれイミプラミンの40倍及び8.8倍、レボドパの400倍及び225.5倍で、アマンタジン塩酸塩が少量でセロトニン作動性神経系の活動亢進を起こすことが示唆されている。

(4) ヒト脳波に及ぼす影響

多発硬塞性痴呆患者に100mg/日、2週間経口投与後の脳波変化をみた試験においてα波の出現量の増加、θ波及びδ波の出現量の減少がみられている。

2. 抗パーキンソン作用

アマンタジン塩酸塩のパーキンソン症候群に対する作用機序はまだ十分に解明されていない点もあるが、動物試験（ラット）においてドパミンの放出促進作用・再取り込み抑制作用・合成促進作用が認められている。これらの作用によりドパミン作動ニューロンの活性が高められ、機能的にアセチルコリン作動系がカテコールアミン作動系に対して過剰な状態にあるパーキンソン症候群に対して、主としてドパミン作動神経系の活動を亢進することにより効果を示すものと考えられている。

3. A型インフルエンザウイルスに対する作用

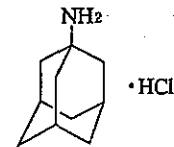
アマンタジン塩酸塩の抗A型インフルエンザウイルス作用は、主として感染初期にウイルスの脱殻の段階を阻害し、ウイルスのリボヌクレオプロテインの細胞核内への輸送を阻止することにあると考えられる。

すなわち、インフルエンザウイルス増殖サイクルの過程でウイルス粒子が細胞表面に吸着してエンドサイトーシスで酸性のエンドソームに取り込まれると、M₂イオンチャネルが活性化されるが、アマンタジン塩酸塩はM₂チャネルを阻害する。（アフリカツメガエル卵母細胞in vitro）

本剤はA型インフルエンザウイルスには有効であるが、B型インフルエンザウイルスには無効とされている。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：アマンタジン塩酸塩（Amantadine Hydrochloride）

化学名：Tricyclo[3.3.1.1¹]dec-1-ylamine monohydrochloride

分子式：C₁₀H₁₇N · HCl

分子量：187.71

性状：白色の結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

ギ酸に極めて溶けやすく、水、メタノール又はエタノール

(95)に溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【承認条件】

A型インフルエンザウイルス感染症の効能又は効果について、使用上の注意に記載された内容に基づき本剤が適正に使用されるよう、その内容を医療関係者に対し周知徹底すること。

【包装】

シンメトレル錠 50mg：100錠（PTP） 500錠（PTP・バラ）
1,000錠（PTP）
シンメトレル錠 100mg：100錠（PTP） 500錠（PTP・バラ）
シンメトレル細粒 10%：100g

【主要文献】

- 1) Golbe, L. I. et al. : Neurology (USA), 37 (7), 1245, 1987 [SYMM01060]
- 2) 北本 治ほか：日本医事新報 No. 2329, 9, 1968 [SYM J00001]
- 3) 北本 治ほか：日本医事新報 No. 2396, 15, 1970 [SYM J00005]
- 4) Physicians' Desk Reference : 52, 918-920, 1998 [SYMS00553]
- 5) 「日本チバガイギー医薬品過量使用時の症状と処置」日本チバガイギー株式会社・医薬情報部編集, 1987, p. 21 [SYMS00532]
- 6) 小林清隆ほか：薬理と治療 12 (1), 195, 1984 [SYM J00139]
- 7) Reuman P. D., et al. : Antiviral Research 11, 27, 1989 [SYMM01134]

【文献請求先】

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報・コミュニケーション部
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9:00～18:00
www.novartis.co.jp

(13)

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30

臨床WG(2008/7/10)

平成20年度 厚生労働科学研究費補助金

「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」

解析結果中間報告

大阪市立大学 大学院 医学研究科
公衆衛生学 廣田 良夫

報告内容

1. 平成 17・18 年度横田班の調査
 2. 平成 19・20 年度現研究班
データベース作成、および解析開始
 3. Selection bias と解析の枠組み
 4. 小児科医による自由記載欄の精査
 5. 解析実施、および結果
 6. 結論と考察、結語
-

経過観察票

カルテ番号 (患者番号)	性別	□男 □女	生年月日	昭和 年 月 日
初診日時	月 日	□午前 □午後	今シーズンの ワクチン接種	□0回 □1回 □2回
迅速検査キットによる診断	□はい □いいえ	インフルエンザの診断	□A型 □B型 □型不明	
既往歴 (家族可)	☐ なし ☐ あり ☐ 気管支喘息 ☐ 心臓病 ☐ 糖尿病 ☐ 腎臓病 ☐ アレルギー ☐ 肥満 ☐ 高血圧 ☐ その他 ()			
療養の開始	月 日	時間	月 日	時間
経過観察終了日(経過観察日)	月 日			

※ 患者や「患者家族調査票」の記載などに基づいて病状経過の把握をお願いします。
 「病」の発生 (最初の発症日時~その消失日時 (又は経過観察終了日時))
 経過観察期間 ()

発熱開始	□病 □有 (月 日 時 分 ~ 月 日 時 分)
発熱継続	□病 □有 (月 日 時 分 ~ 月 日 時 分)
発熱継続	□病 □有 (月 日 時 分 ~ 月 日 時 分)
発熱継続	□病 □有 (月 日 時 分 ~ 月 日 時 分)
発熱継続	□病 □有 (月 日 時 分 ~ 月 日 時 分)
発熱継続	□病 □有 (月 日 時 分 ~ 月 日 時 分)
発熱継続	□病 □有 (月 日 時 分 ~ 月 日 時 分)
発熱継続	□病 □有 (月 日 時 分 ~ 月 日 時 分)
発熱継続	□病 □有 (月 日 時 分 ~ 月 日 時 分)
発熱継続	□病 □有 (月 日 時 分 ~ 月 日 時 分)

※ 「患者家族調査票」に療養の経過日時 (分まで) が記載されていることを確認してください。

治療	□ロシメトール □ロレンザ □アセトアミノフェン
その他	() □その他 ()

※ 患者家族の病状や治療経過との関係分 () 書ききれない場合は、表を併用して下さい。

インフルエンザ調査票

厚生労働省国立感染症研究所 (感染症・免疫学研究所) リサーチ・サイエンス総合研究科
 「インフルエンザに伴う発熱症状の発症状況に関する調査研究」

患者の先生の名前

名前	姓 名	氏名から4日目	月 日
処方した薬剤名 (該当するものに)	ロシメトール ロレンザ ロその他の薬剤 その他 ()	ロタミール ロアセトアミノフェン その他 ()	

本票の中に記入をお願いします。

生年月日	昭和 年 月 日生
性別	□男 □女
初診日時	月 日 □午前 □午後
最初に発熱した日時	月 日 □午前 □午後
発熱した日時	その時の体温 () で
発熱までに 使用した薬剤 (市販薬など)	□なし □あり ()

経過観察調査票

【発熱1日目】 (月 日)

※ 患者 (内服薬・注射薬など) を種類・用量・回数・用法および投与者を右欄に記入してください。
 長い・長く続いた発熱については、横に記入してください。

☐ 薬の使用 (内服薬・注射薬など) ☐ 薬の使用なし	☐ 発熱 (発熱の開始日時) ☐ 発熱の継続日時	☐ 症状 (発熱・頭痛・咳嗽・咽頭痛・全身倦怠・悪寒・寒戦・嘔吐・下痢・腹痛・その他) ☐ 症状の継続日時
---	--	---

※ 患者家族の病状や治療経過との関係分 () 書ききれない場合は、表を併用して下さい。

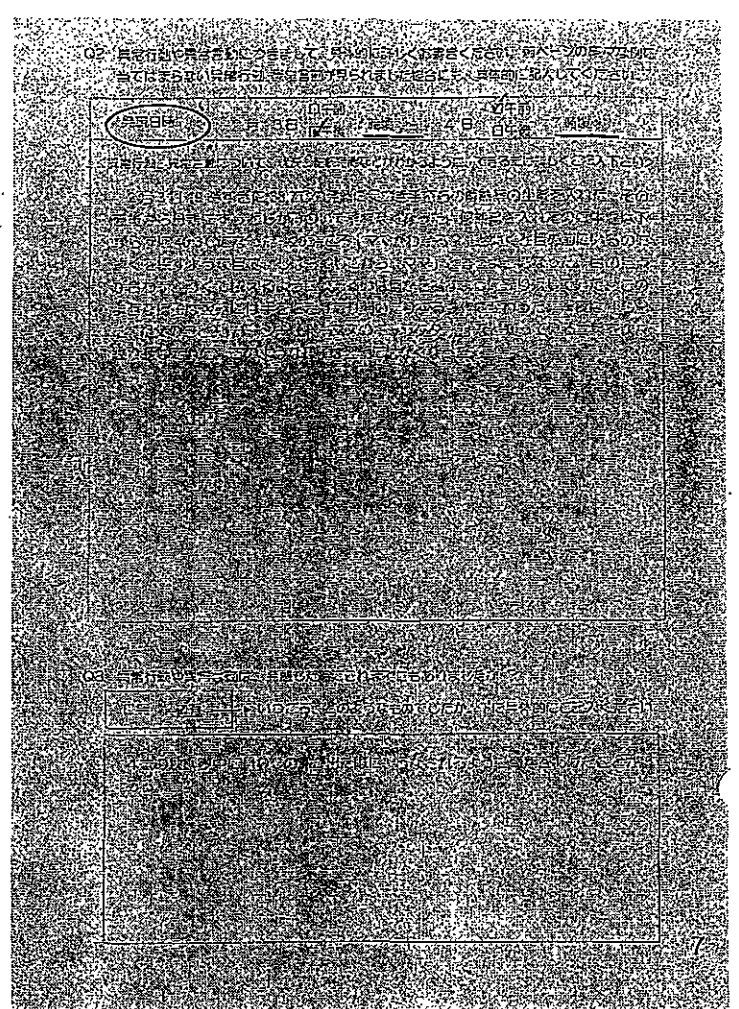
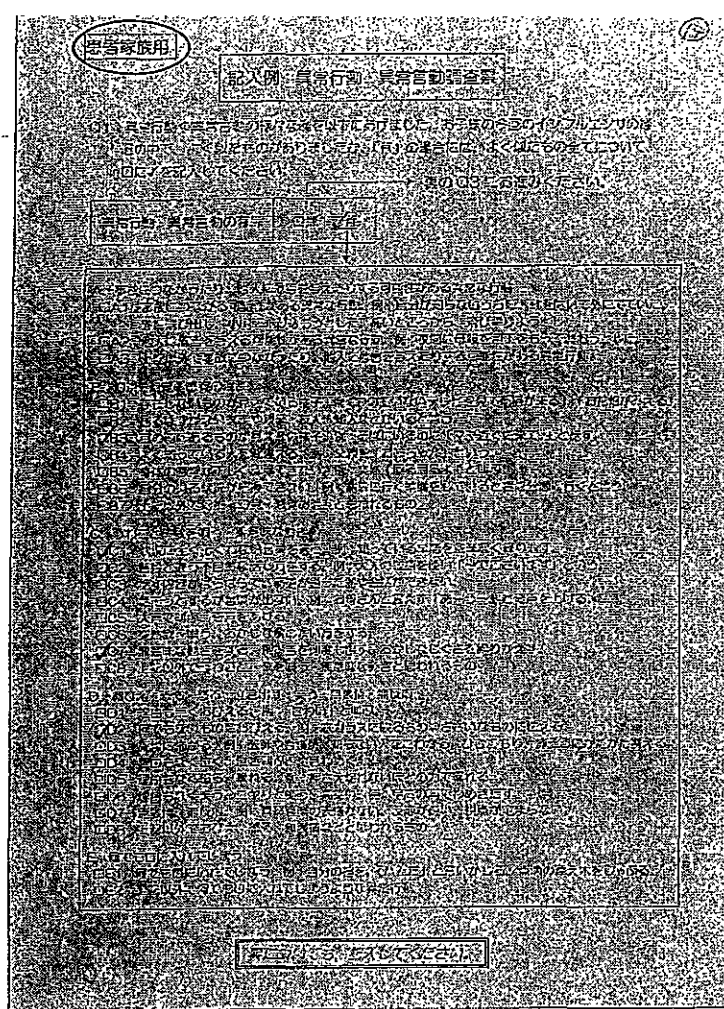
お薬の処方ありましたら、お薬の
 経過に記入してください。

記入例 (発熱1日目)

患者 (内服薬・注射薬など) を種類・用量・回数・用法および投与者を右欄に記入してください。
 長い・長く続いた発熱については、横に記入してください。

☐ 薬の使用 (内服薬・注射薬など) ☐ 薬の使用なし	☐ 発熱 (発熱の開始日時) ☐ 発熱の継続日時	☐ 症状 (発熱・頭痛・咳嗽・咽頭痛・全身倦怠・悪寒・寒戦・嘔吐・下痢・腹痛・その他) ☐ 症状の継続日時
---	--	---

お薬の処方ありましたら、お薬の
 経過に記入してください。



報告内容

1. 平成 17・18 年度横田班の調査
2. 平成 19・20 年度現研究班
データベース作成、および解析開始
3. Selection bias と解析の枠組み
4. 小児科医による自由記載欄の精査
5. 解析実施、および結果
6. 結論と考察、結語

分担研究者	・廣田良夫	大阪市立大学 公衆衛生学
研究協力者	・奥村彰久	順天堂大学 小児科学
"	・小笹晃太郎	京都府立医科大学 地域保健医療疫学
"	・鈴木宏	新潟大学 国際感染医学
"	・中村好一	自治医科大学 公衆衛生学
"	・細矢光亮	福島県立医科大学 小児科学
"	・森雅亮	横浜市立大学 発生成育小児医療学
"	・森満	札幌医科大学 公衆衛生学
"	・山口直人	東京女子医科大学 衛生学公衆衛生学
共同研究者	・伊藤一弥	大阪市立大学 公衆衛生学
"	・田邊卓也	市立枚方市民病院 小児科
"	・中野貴司	(国)三重病院 国際保健医療研究室
"	・福島若葉	大阪市立大学 公衆衛生学

研究班会議 2007.8～2008.3(13回)、2008.4～ (3回)

9

症例数

回収された症例	11,661 (692施設)
↓ 医師用・患者用調査票が一致している症例 9,358 (その他:医師用のみ 876、患者用のみ 674、事例調査票 753)	
9,358	
↓ 医師用・患者用調査票をマッチングして追加 (消印、カルテ番号、性、生年月日、初診日時、余白記入事項) 未記入箇所等追加調査: 5,313症例中、返答4,774症例 (89.9%)	
↓ 迅速診断施行なしを除外	
10,316	
↓ 18歳以上を除外	
10,295	
↓ 異常行動の有無不明	
10,017	
異常行動の(有/無)判明、タミフル服薬は(使用/記載なし)	

10

解析対象者総数

10,017

OR=1.36

Oseltamivir 使用者

7,813 (78.0 %)

Oseltamivir 非使用者

2,204 (22.0 %)

異常行動あり

1,215 (15.6 %)

異常行動あり

262 (11.9 %)

11

解析対象者総数

10,017

Oseltamivir 使用者

7,813 (78.0 %)

Oseltamivir 非使用者

2,204 (22.0 %)

異常行動あり

1,215 (15.6 %)

異常行動あり

262 (11.9 %)

異常行動発現後に服薬

280 (23.0 %)

・服薬後に異常行動発現 (720)

・時間的前後関係不明 (215)

935 (77.0 %)

12

解析対象者総数

10,017

OR=1.36 → 0.51

Oseltamivir 使用者

7,813 → 7,533

Oseltamivir 非使用者

2,204 → 2,484

異常行動あり

1,215 → 935

異常行動あり

262 → 542

・服薬後に異常行動発現 (720)
・時間的前後関係不明 (215)

935

13

解析対象者総数

10,017

Oseltamivir 使用者

7,813 (78.0 %)

Oseltamivir 非使用者

2,204 (22.0 %)

異常行動あり

1,215 (15.6 %)

異常行動あり

262 (11.9 %)

異常行動発現後に服薬

280 (23.0 %)

・服薬後に異常行動発現 (720)
・時間的前後関係不明 (215)

935 (77.0 %)

受診前に異常行動発現

181 (64.6 %)

受診前に異常行動発現

46 (4.9 %)

受診前に異常行動発現

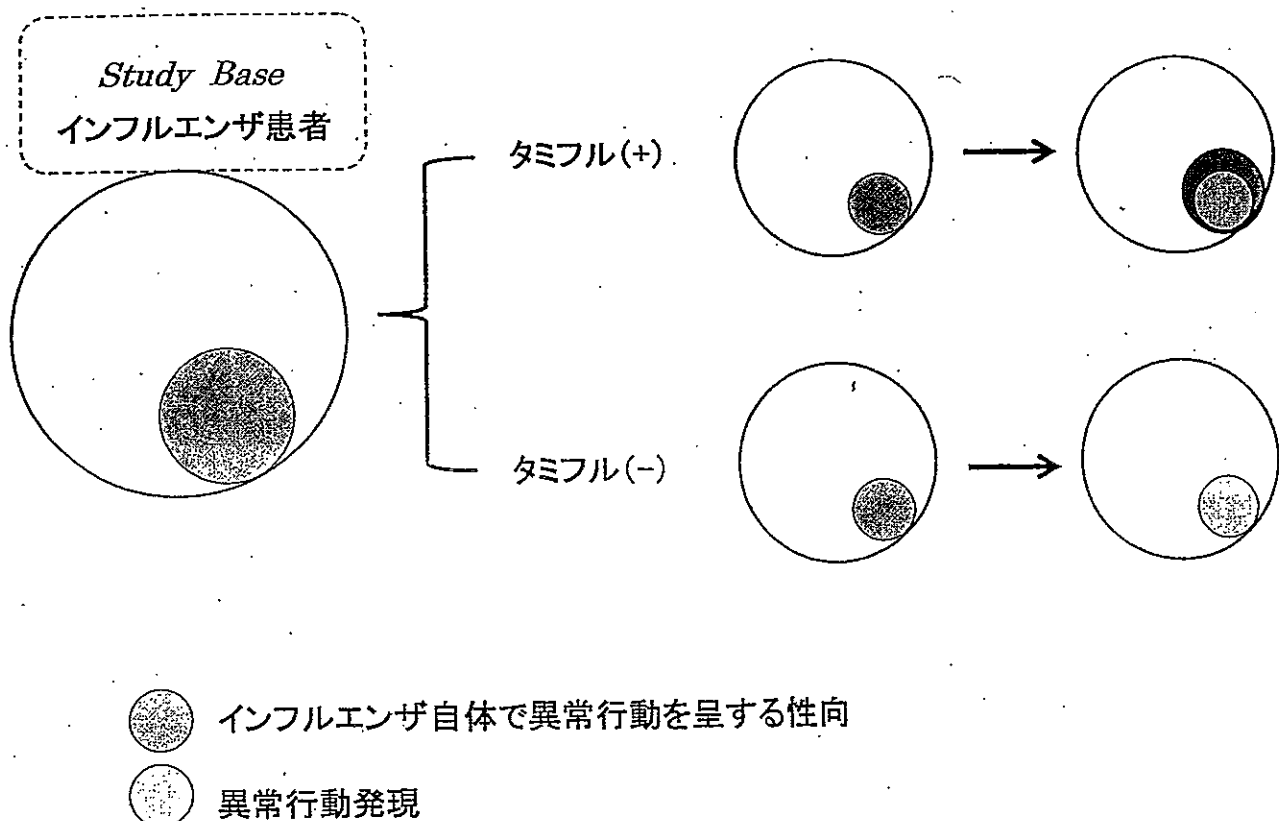
75 (28.6 %)

14

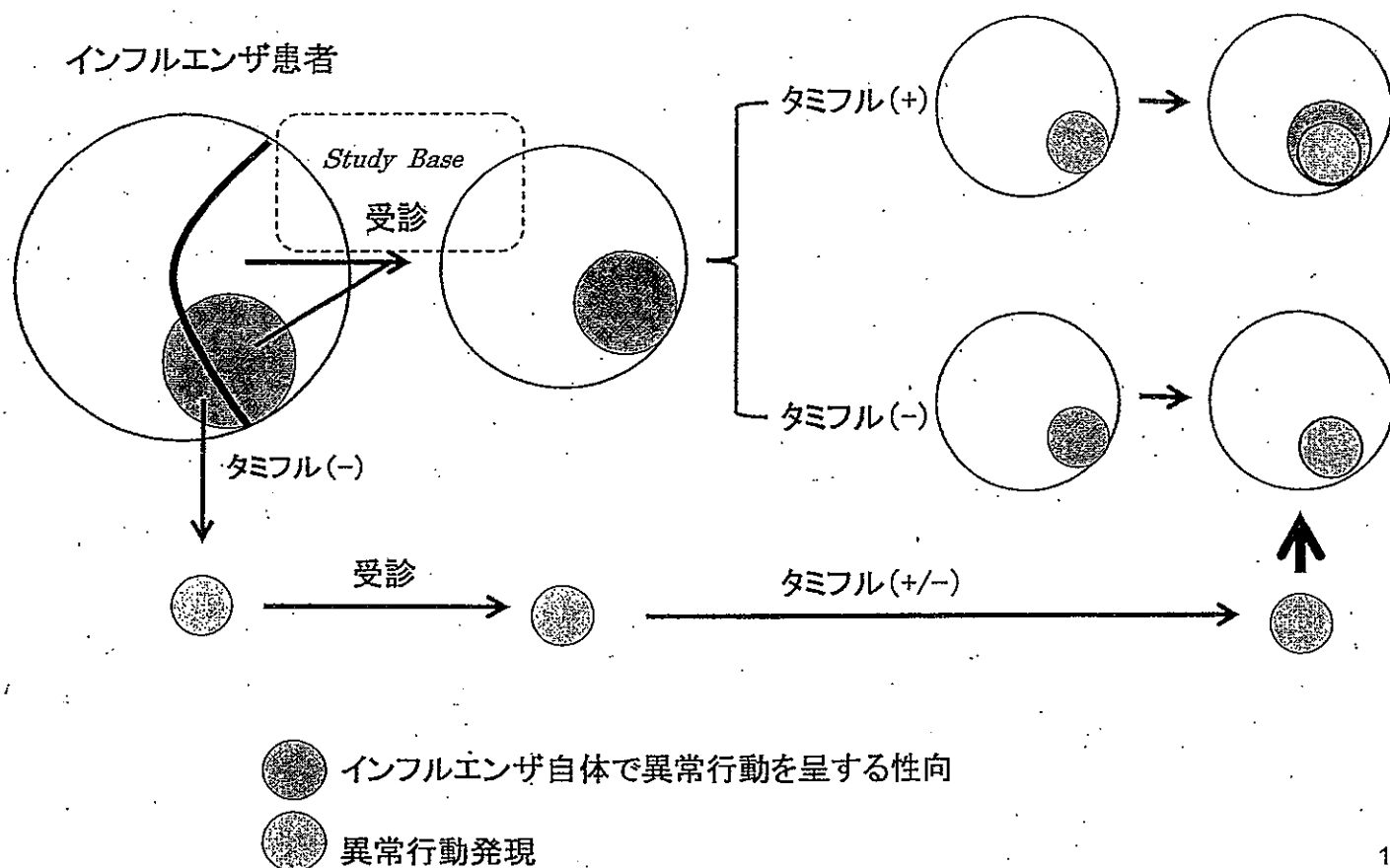
報告内容

1. 平成 17・18 年度横田班の調査
2. 平成 19・20 年度現研究班
データベース作成、および解析開始
3. Selection bias と解析の枠組み
4. 小児科医による自由記載欄の精査
5. 解析実施、および結果
6. 結論と考察、結語

15



16



17

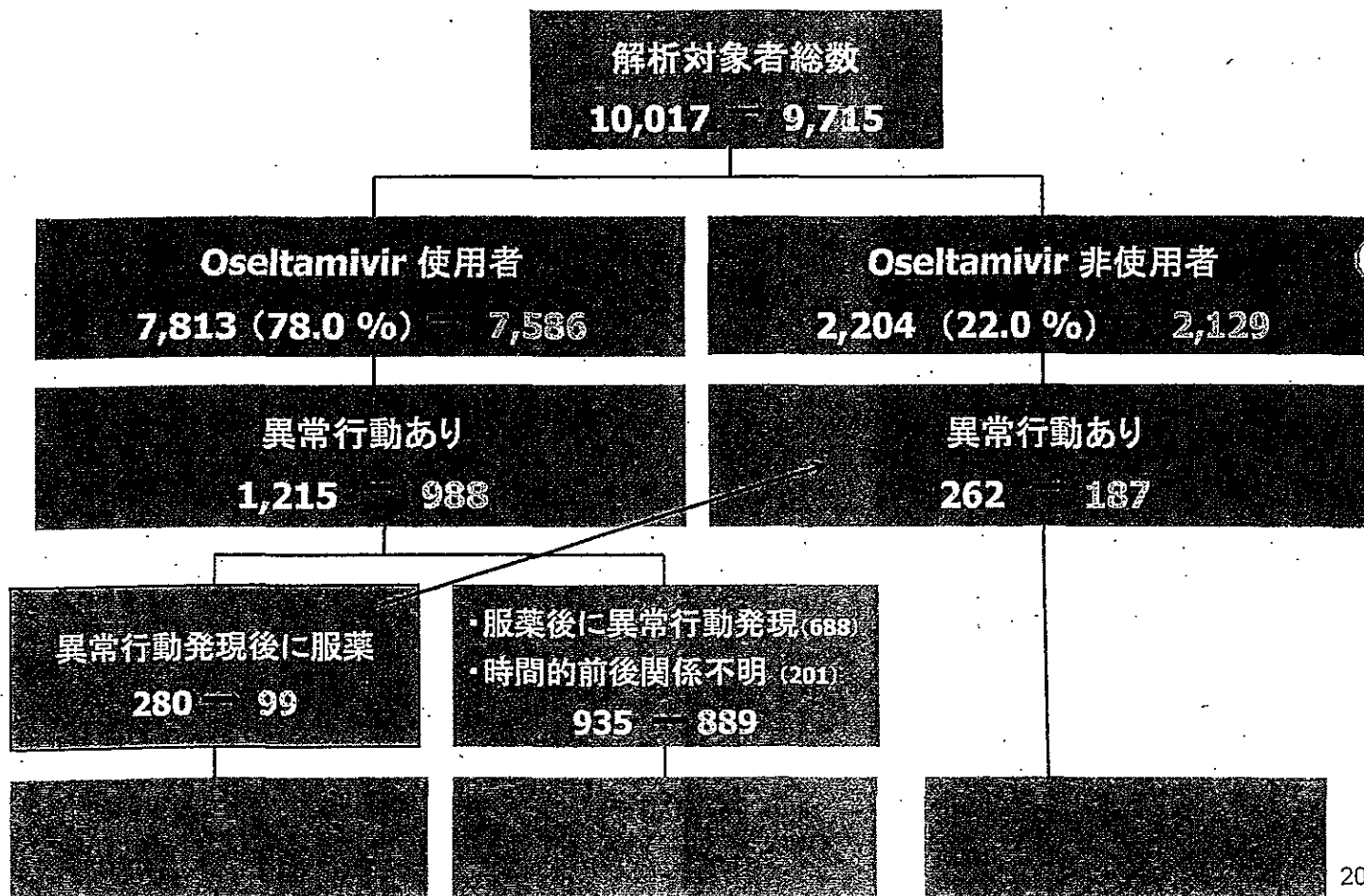
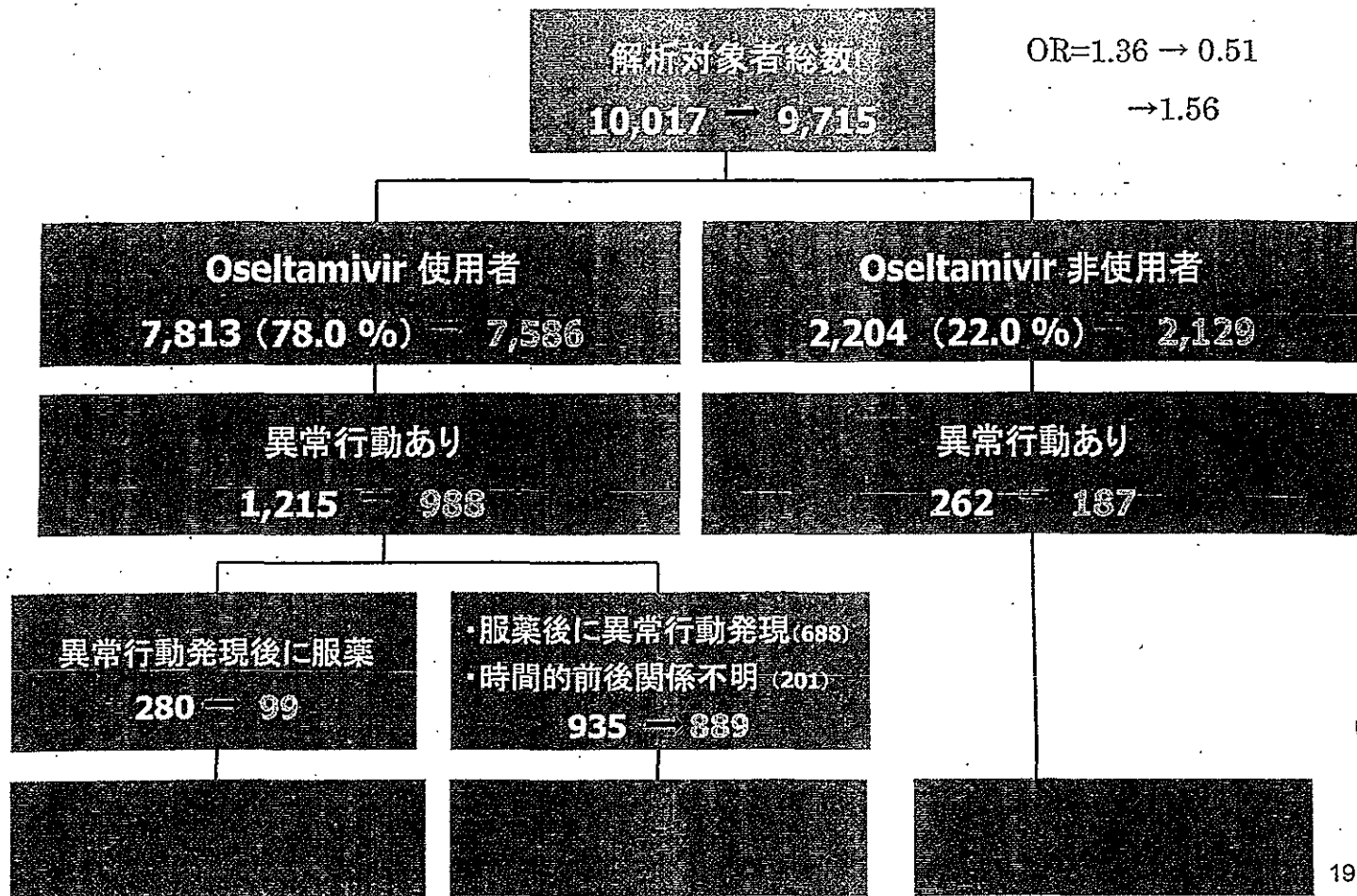
異常行動を発現後に受診した症例の除外理由

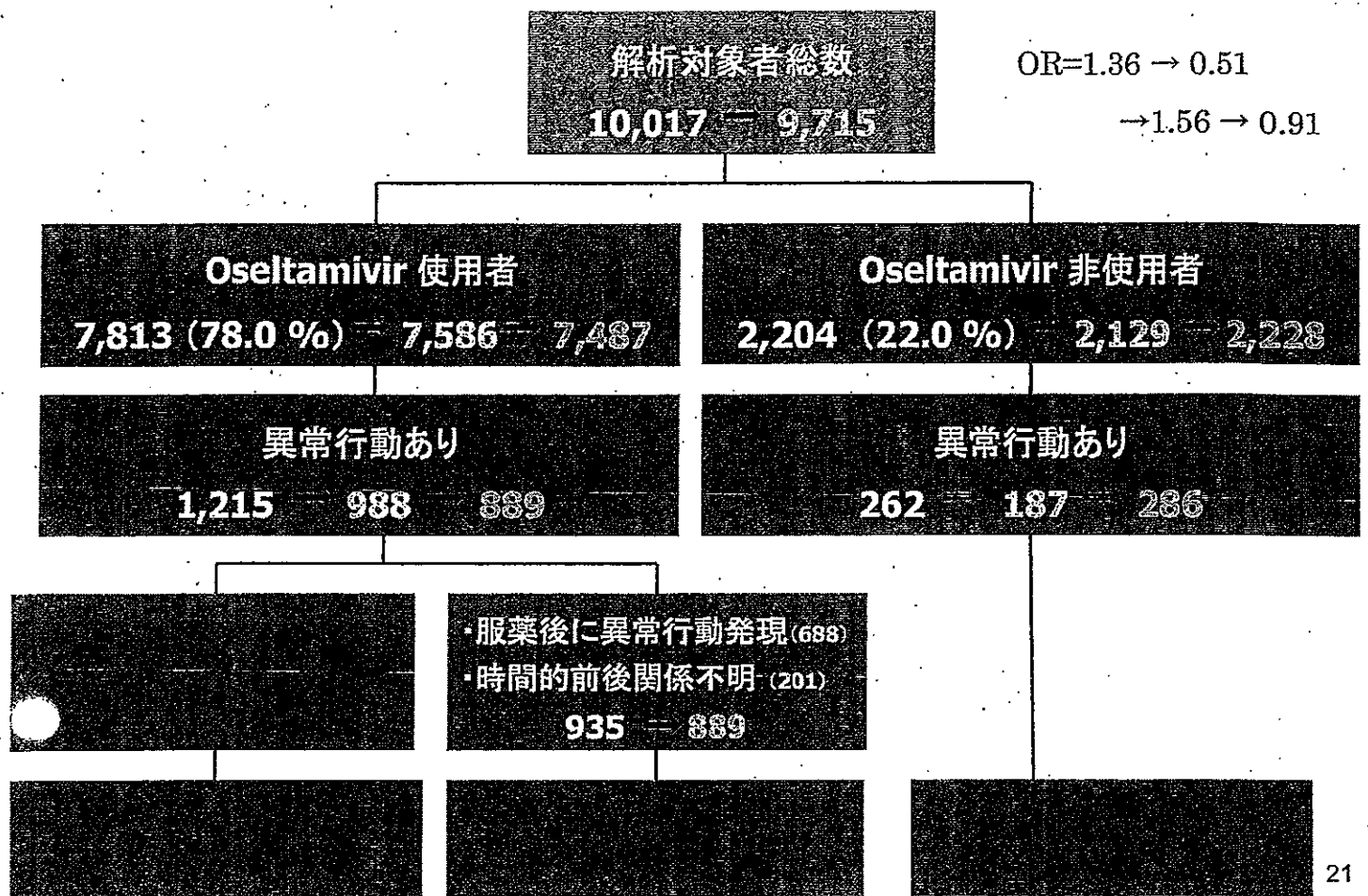
1. 本研究の“study base”に含まれない可能性

(インフルエンザ自体の症状では受診しなかった、
異常行動が起こったから受診した)

2. 通常、前向きコホート研究では、対象の登録前に outcome を発生した症例は除外する

18





21

報告内容

1. 平成 17・18 年度横田班の調査
2. 平成 19・20 年度現研究班
データベース作成、および解析開始
3. Selection bias と解析の枠組み
4. 小児科医による自由記載欄の精査
5. 解析実施、および結果
6. 結論と考察、結語

22

22

記入例、異常行動・異常行動調査票

Q1. 自由記載欄に何らかの記入がある (1,615 症例)

Q2. 総ての薬剤名を「*」に置き換え、性・年齢はマスキング

Q3. 保護者-小児科医 異常行動「有/無」「該当/該当せず」 $\kappa = 0.37$

異常行動 A「有/無」「該当/該当せず」 $\kappa = 0.48$

小児科医-小児科医

「異常行動A/A以外/該当せず/要検討」 $\kappa = 0.62$

23

記入例、異常行動・異常行動調査票

Q1. 自由記載欄に何らかの記入がある (1,615 症例)

Q2. 総ての薬剤名を「*」に置き換え、性・年齢はマスキング

Q3. 保護者-小児科医 異常行動「有/無」「該当/該当せず」 $\kappa = 0.37$

異常行動 A「有/無」「該当/該当せず」 $\kappa = 0.48$

小児科医-小児科医

「異常行動A/A以外/該当せず/要検討」 $\kappa = 0.62$

異常行動の精査

調査票の構成

○ 異常行動選択項目

- A. 事故につながったり、他人に危害を与えたりする可能性がある
異常な行動 (3項目)
- B. 幻視・幻覚など (7項目)
- C. うわごと・歌を唄うなど (8項目)
- D. おびえ・恐怖など (8項目)
- E. 何でも口に入れる (2項目)

○ 異常行動自由記載

精査作業

- ・自由記載欄に何らかの記入がある 1,615 症例
- ・総ての薬剤名を「*」に置き換え、性・年齢はマスキング
- ・保護者-小児科医 異常行動「有/無」「該当/該当せず」 $\kappa = 0.37$
- 異常行動 A「有/無」「該当/該当せず」 $\kappa = 0.48$
- ・小児科医-小児科医
- 「異常行動A/A以外/該当せず/要検討」 $\kappa = 0.62$

異常行動の精査結果

小児科医 精査結果			
保護者の判断	異常行動 Aに該当	異常行動 Aに該当せず	計
異常行動 Aに			
該当	28	10	38
該当せず	47	1530	1577
計	75	1540	1615

「全異常行動」に関する精査では:

保護者の判断で該当 1,430 ⇒ 精査で該当 1,190

25

異常行動に対するタミフル使用の crude-OR

	医師用調査票	患者用調査票	小児科精査
全対象者			
全異常行動	0.92	0.93	0.88
異常行動 A	1.17	0.70	0.61
異常行動 B-E	0.90	0.94	0.90
10歳以上			
全異常行動	0.99	0.93	0.85
異常行動 A	1.80	1.29	0.56
異常行動 B-E	0.93	0.97	0.88

a) OR はいずれも有意差なし

b) タミフル非服薬の方が「異常行動 A」を「異常行動 A 以外」と報告し易い

26

報告内容

1. 平成 17・18 年度横田班の調査
 2. 平成 19・20 年度現研究班
データベース作成、および解析開始
 3. Selection bias と解析の枠組み
 4. 小児科医による自由記載欄の精査
 5. 解析実施、および結果
 6. 結論と考察、結語
-

27

解析の方向性

- 1) 異常行動発現後に受診した症例を除外
- 2) 異常行動発現後にタミフルを服薬した症例は、非服薬者として扱う
- 3) 受診を観察開始とし、ロジスティックモデルを使用
(服薬を時間依存性共変量とした比例ハザードモデルは使用しない)
 - ・時間経過に伴う異常行動のリスクの比例性は一定か？
 - ・観察開始時点を適切に特定できるか(最初の発熱)？
 - ・観察開始時点を受診前にすると survivor cohort のような影響？
- 4) 結果指標
 - ・医師用調査票にデータを集約して使用
 - ・「全異常行動」、「異常行動 A」、「異常行動 B-E」とする
- 5) 年齢別解析: 全年齢(18歳未満)、10歳未満、10歳以上

28

「異常行動 A」に対する OR [36/ 9,697]

要因	cr OR (95% CI)	adj OR (95% CI)*
タミフル(有/無)	1.17 (0.51-2.67)	1.24 (0.37-4.20)
性(男/女)	2.69 (1.27-5.73)	2.81 (1.17-6.75)
年齢(vs. <5)		
5 +	0.98 (0.43-2.21)	0.60 (0.22-1.67)
10 +	0.86 (0.35-2.07)	0.68 (0.22-2.06)
予防接種(有/無)	0.75 (0.37-1.54)	0.71 (0.30-1.67)
迅速診断(A /他)	1.38 (0.70-2.71)	0.91 (0.35-2.38)
アセトアミノフェン(有/無)	0.81 (0.42-1.55)	1.06 (0.41-2.76)
異常行動既往(有/無)	14.7 (6.00-35.8)	9.02 (2.53-32.1)
最高体温(vs. <39.0)		
39.0+	3.31 (1.20-9.10)*	3.16 (0.92-10.9)
39.5+	2.88 (1.05-7.93)*	2.44 (0.69-8.59)

*Conditional logistic model 8,797人の計算

*Trend P=0.057

29

「全異常行動」に対する OR [1,175/ 9,9715]

要因	cr OR (95% CI)	adj OR (95% CI)*
タミフル(有/無)	0.92 (0.79-1.06)	0.66 (0.54-0.81)
性(男/女)	1.28 (1.13-1.45)	1.23 (1.07-1.41)
年齢(vs. <5)		
5 +	0.99 (0.87-1.15)*	1.05 (0.88-1.24)*
10 +	0.42 (0.35-0.51)*	0.52 (0.42-0.65)*
予防接種(有/無)	1.27 (1.12-1.44)	1.11 (0.96-1.29)
迅速診断(A /他)	1.41 (1.24-1.59)	1.27 (1.07-1.51)
アセトアミノフェン(有/無)	1.19 (1.05-1.35)	1.15 (0.97-1.37)
異常行動既往(有/無)	9.46 (6.72-13.3)	10.2 (6.63-15.7)
最高体温(vs. <39.0)		
39.0+	1.56 (1.31-1.87)*	1.44 (1.18-1.75)*
39.5+	2.79 (2.38-3.28)*	2.35 (1.95-2.83)*

*Conditional logistic model 8,812人の計算

*Trend P<0.0001

30

「異常行動 B-E」に対する OR [1,121/ 9,661]

要因	cr OR (95% CI)	adj OR (95% CI)*
タミフル(有/無)	0.90 (0.78-1.04)	0.64 (0.52-0.79)
性(男/女)	1.25 (1.10-1.42)	1.21 (1.05-1.40)
年齢(vs. <5)		
5 +	1.01 (0.87-1.17)*	1.07 (0.90-1.27)*
10 +	0.41 (0.34-0.50)*	0.51 (0.41-0.64)*
予防接種(有/無)	1.29 (1.13-1.46)	1.13 (0.98-1.32)
迅速診断(A /他)	1.41 (1.24-1.60)	1.30 (1.09-1.56)
アセトアミノフェン(有/無)	1.21 (1.07-1.38)	1.17 (0.98-1.40)
異常行動既往(有/無)	8.83 (6.22-12.5)	9.97 (6.39-15.6)
最高体温(vs. <39.0)		
39.0+	1.49 (1.24-1.78)*	1.37 (1.12-1.67)*
39.5+	2.74 (2.33-3.22)*	2.27 (1.88-2.75)*
*Conditional logistic model 8,763人の計算 *Trend P<0.0001		

31

「異常行動 A」と「全異常行動」に対する adj OR [10歳未満]

要因	A [25/6,434]	全 [952/6,447]
タミフル(有/無)	0.89 (0.17-4.74)	0.64 (0.50-0.81)
性(男/女)	3.09 (1.01-9.41)	1.13 (0.97-1.33)
年齢(5-9/ <5)	0.46 (0.15-1.45)	1.03 (0.86-1.23)
予防接種(有/無)	0.42 (0.14-1.26)	1.12 (0.95-1.32)
迅速診断(A /他)	0.43 (0.11-1.70)	1.26 (1.03-1.55)
アセトアミノフェン(有/無)	1.04 (0.31-3.50)	1.24 (1.01-1.52)
異常行動既往(有/無)	12.2 (1.69-88.2)	9.73 (5.82-16.2)
最高体温(vs. <39.0)		
39.0+	7.06 (1.17-42.5)	1.38 (1.10-1.74)*
39.5+	4.27 (0.66-27.6)	2.11 (1.69-2.62)*

Conditional logistic model、「異常行動 A」5,817人と「全異常行動」5,827人の計算
*Trend P<0.0001

32

「異常行動 A」と「全異常行動」に対する adj OR [10歳以上]

要因	A [11/3,260]	全 [223/3,265]
タミフル(有/無)	1.54 (0.09-26.2)	0.91 (0.54-1.53)
性(男/女)	28.7 (1.10-749)	1.70 (1.18-2.45)
年齢(1歳上昇毎)	0.69 (0.27-1.74)	0.65 (0.57-0.75)
予防接種(有/無)	0.65 (0.06-6.80)	1.02 (0.68-1.51)
迅速診断(A/他)	7.16 (0.38-136)	1.48 (0.94-2.33)
アセトアミノフェン(有/無)	31.0 (0.04-25364)	0.87 (0.55-1.37)
異常行動既往(有/無)	128 (0.34-47713)	12.8 (4.54-36.1)
最高体温(vs. <39.0)		
39.0+	1.54 (0.12-19.8)	1.67 (1.03-2.70)*
39.5+	2.11 (0.17-26.6)	4.05 (2.58-6.37)*

Conditional logistic model、「異常行動 A」2,980人と「全異常行動」2,985人の計算

*Trend P<0.0001

33

報告内容

1. 平成 17・18 年度横田班の調査
2. 平成 19・20 年度現研究班
データベース作成、および解析開始
3. Selection bias と解析の枠組み
4. 小児科医による自由記載欄の精査
5. 解析実施、および結果
6. 結論と考察、結語

34

結 論

オセルタミビル使用と異常行動発現の間に、
正の関連を検出するには至らなかった。

この結論は、調査データの特長（後述）に鑑み、慎重に解釈すべきである。

35

考察（結果の解釈）

OR 高値と関連（異常行動 A）

- ・男性：異常行動が確認されやすい？
- ・異常行動の既往：
高リスク因子として plausible. Recall bias による過大評価？
- ・最高体温：高リスク因子として plausible

OR 高値と関連

- ・インフルエンザワクチン接種：
接種を受けさせる保護者は異常行動を報告し易い？
- ・A型ウイルス感染：最高体温と関連、最高体温による調整不十分？
- ・アセトアミノフェン：最高体温と関連、最高体温による調整不十分？

OR 低値と関連

- ・年長：低リスク因子として plausible
-

36

考察 (調査データの特性)

1. データの信頼性

- ・ Open question が多い
- ・ 同一情報に関する複数質問項目の不整合

醫師記入用調査票

患者家族記入用調査票（時間軸記入、自由記載）

2. 選択バイアス

本当に克服できたのか？

3. 時間性

タミフル服薬時刻に関する情報は時間軸記入票のみ
異常行動発現時刻とタミフル服薬時刻の整合？

医師用		インフルエンザが流行している期間の中で、発生が最も遅い日から連続で10名～20名の調査をお願いします									
カルテ番号 (患者番号)		性別	□男 □女	生年月日	□昭和 □平成	年	月	日			
患者の 基本 情報	初診月日	月	日	□午前 □午後	時	インフルエンザの ワクチン接種		□0回 □1回 □8回			
	追加診断キットによる診断	□陽性 □陰性	インフルエンザの診断		□A型 □B型 □不明						
	既往歴 (複数可)	☐ なし ☐ あり ☐ 既往気管支炎 ☐ 心臓病 ☐ 糖尿病 ☐ 腎臓病 ☐ 肝臓病 ☐ 免疫抑制剤の服用 ☐ 原住地が海外									
	最初の発熱	日	月	日	時	分					
	検査実施日付(最終検査日付)	月		日	時	分					
経過観察終了日(最終検査日より) 月 日 時 分											
診療や「患者家族等交流」の記録などに基づいて臨床症状の経過を記入して下さい。 (右)の欄合 (最初の発熱日時～その消失日時 (又は発熱続発終了日時)) 当科は当科欄で記入して下さい。											
診 察 症 状	発熱経過 *	□日 □有 (月 日 時 分)	☐ 熱が下がった ☐ 熱が再燃した								
	発熱性けいれん **	□日 □有 (月 日 時 分)	☐ けいれんの発作 ☐ 呼吸困難 ☐ 嘔吐								
	寒熱けいれん *	□日 □有 (月 日 時 分)	☐ けいれんの発作 ☐ 呼吸困難 ☐ 嘔吐								
	異常行動、異常行動 *	□日 □有 (月 日 時 分)	☐ 異常行動 ☐ 異常行動の発作 ☐ A B C D E F G								
	肺炎、気管支炎の併発	□日 □有 (月 日 時 分)	☐ 肺炎 ☐ 気管支炎								
	中耳炎の併発	□日 □有 (月 日 時 分)	☐ 中耳炎								
	結核の併発	□日 □有 (月 日 時 分)	☐ 結核								
注 * ** については、市当局等にご報告ください。											
診 察 系 統	※「患者家族等交流」に結果の使用日時 (分まで) が記載されていることを確認してください。										
	コンタクトレザ	□タミフル	□ザシタ	□アセトアミド「フェビ」							
	ヒソメアロイド系抗炎症薬	□抗酸薬 ()									
□その他処方薬 ()											
* 追加診断キットの結果陽性時と陰性時など (患者さんご自身には、表を参照して下さい)											

表紙のやに ご記入をお願いします。				
生年月日	☐ 昭和 ☐ 平成	年	月	日生
性別	☐ 男 ☐ 女			
初診日時	月	日	☐ 午前 ☐ 午後	時
最初に受診した日曜	月	日	☐ 午前 ☐ 午後	時
その時の体調 ☐ ☐ ☐				
予約券でに 使用した薬剤 (市販薬など)	☐ なし ☐ あり	薬名		

[illegible]

初期生データの信頼性

➤ 医師用・患者用調査票データの不整合

初診日時 1,582

最初の発熱: 日時 3,862 体温 1,466 (36.3~42.0 °C)

➤ タミフル使用 (+) 7,760 (医師用)
 → 服薬時刻 (+) 7,138 (患者用時間軸)
 → 服薬時刻 (-) 622

➤ 異常行動 (+) 1,425 (医師用)
 → 開始時刻 (+) 901 (医師用)
 → 開始時刻 (-) 524



調査票精査

異常行動 (+) 1,477
 → 開始時刻 (+) 1,261 (患者用/時間軸)
 → 開始時刻 (-) 216

39

時間性に係るデータ精査

調査票	初診	タミフル服薬	異常行動発現
医師用	2/14, 15:00		2/14, 17:00
患者(異行)			2/14, 19:00 pm
患者(時間軸)	○2/14, 15:30 →	2/14, 18:00 →	2/14, 19:00
医師用	○ 2/16, 19:00		2/16, 19:00
患者(異行)			○2/16, 19:00 pm
患者(時間軸)	2/17, 9:45 ←	2/16, 21:00 ←	2/17, 23:00
医師用	3/6, 午前		3/4, 11:00
患者(異行)			3/4, 11:00 pm
患者(時間軸)	○3/6, 10:00 →	3/6, 14:00	○3/5, 23:00
医師用	2/21, 9:00		2/21, 14:30
患者(異行)			2/21, 2:30 pm
患者(時間軸)	○2/21, 9:00 →	2/21, 23:30 →	2/22, 2:30

40

結 語

堅固なエビデンスを整備するためには、良好な
デザインのもとで「受診後に異常行動 A を発現
した患者を症例とした、case-control study」を
実施することが望ましい

インフルエンザ罹患に伴う 異常行動研究

臨床WG2008年7月10日
2007/2008シーズン報告

厚生労働科学特別研究事業
「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動
情報収集に関する研究」主任研究者
国立感染症研究所 岡部信彦

1

研究班

主任研究者

- － 岡部信彦（国立感染症研究所感染症情報センター長）

分担研究者（五十音順）

- － 内山真（日本大学医学部精神神経科教授）
- － 大日康史（国立感染症研究所感染症情報センター主任研究官）
- － 谷口清州（国立感染症研究所感染症情報センター第一室室長）
- － 宮崎千明（福岡市立西部療育センター長）
- － 桃井真里子（自治医科大学小児科学教授）

2

報告の内容

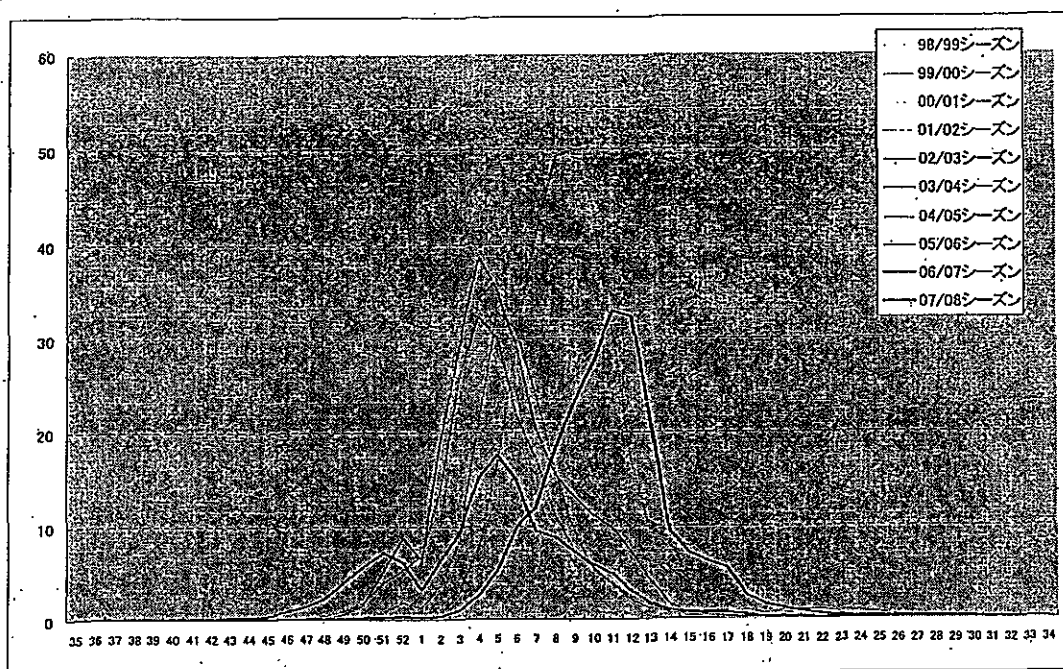
- インフルエンザ2007／2008シーズン
- 調査概要
- 重度の分析
- 軽度の分析
- まとめ

3

インフルエンザ
2007／2008シーズン

4

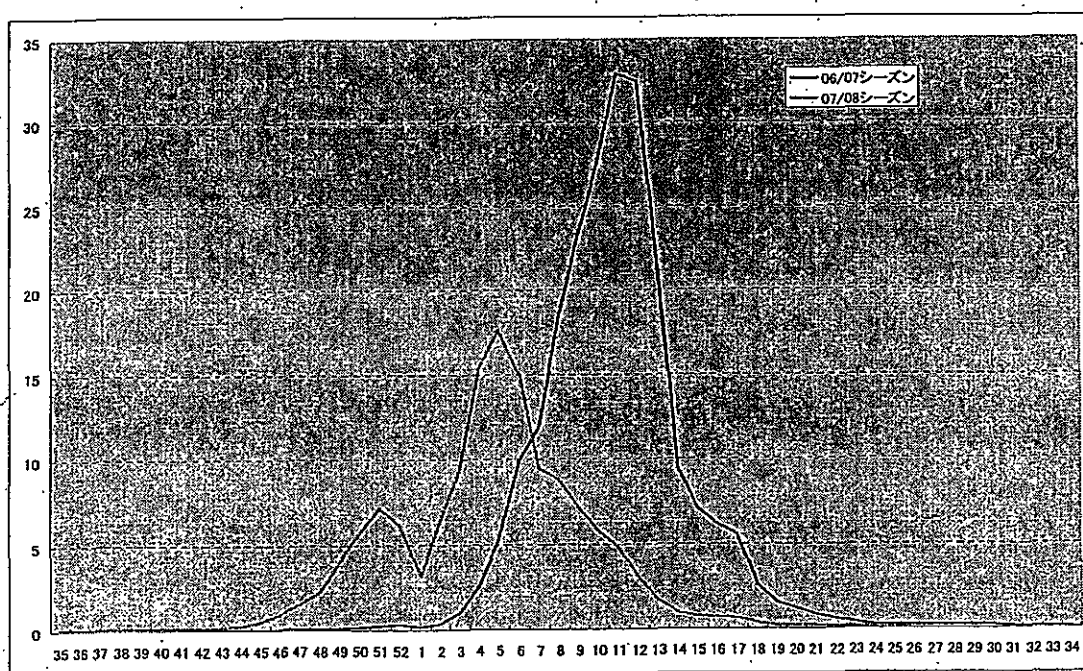
図1.インフルエンザ患者報告数



5

出典:発生動向調査

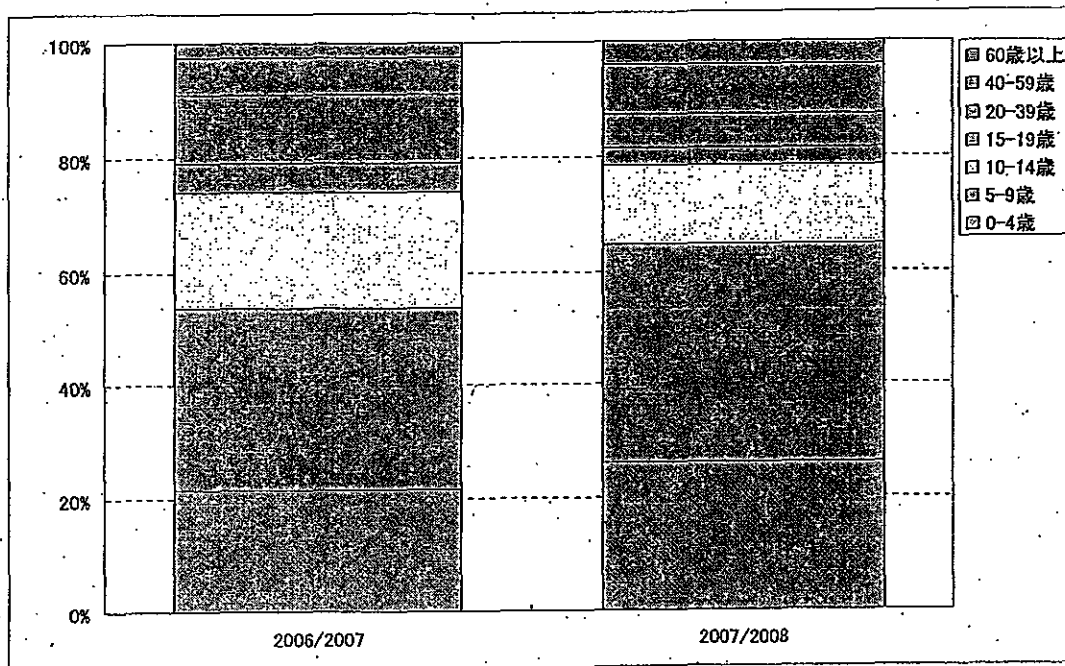
図2.インフルエンザ患者報告数



6

出典:発生動向調査

図3.年齢別インフルエンザ 患者報告数



7

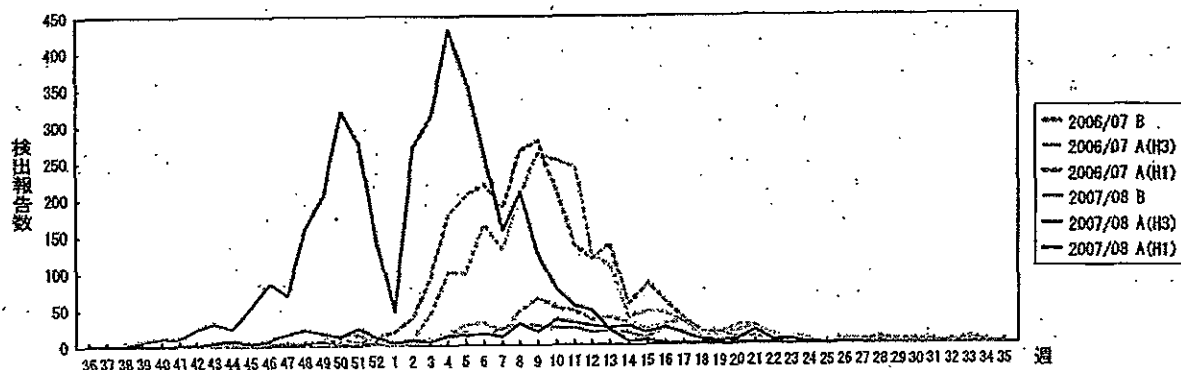
出典:発生動向調査

図4.型別インフルエンザウイルス 分離の検出報告数

週別型別インフルエンザウイルス分離・検出報告数の推移、2006/07 & 2007/08シーズン
(病原微生物検出情報：2008年7月1日 作成)

* 各都道府県市の地方衛生研究所からの分離/検出報告を図に示した

ISIRI
Infectious Disease Surveillance and Reporting



8

調査概要

9

調査概要

- 重度の異常な行動に関する調査（重度調査）
 - すべての医療機関
 - 2006／2007シーズン：後向き調査
 - 2007／2008シーズン：前向き調査
- 軽度の異常な行動に関する調査（軽度調査）
 - インフルエンザ定点医療機関
 - 2007／2008シーズン：前向き調査

10

調査概要（重度）

- 調査依頼対象：すべての医療機関
- 報告対象：インフルエンザ様疾患と診断され、かつ、重度の異常な行動※を示した患者
 - － ※飛び降り、急に走り出すなど、制止しなければ生命に影響が及ぶ可能性のある行動
- 報告方法：インターネット 又は FAX

11

インフルエンザに伴う異常な行動に関する報告基準（報告基準）

- インフルエンザ様疾患と診断され、かつ、重度の異常な行動を示した患者
- インフルエンザ様疾患
 - － 臨床的特徴（上気道炎症状に加えて、突然の高熱、全身倦怠感、頭痛、筋肉痛を伴うこと）を有しており、症状や所見からインフルエンザと疑われる者のうち、下記のいずれかに該当する者
 - 次のすべての症状を満たす者①突然の発症、②高熱（38℃以上）、③上気道炎症状、④全身倦怠感等の全身症状
 - 迅速診断キットで陽性であった者
- 重度の異常な行動
 - － 突然走り出す
 - － 飛び降り
 - － その他、予期できない行動であって、制止しなければ生命に影響が及ぶ可能性のある行動

12

重度の分析

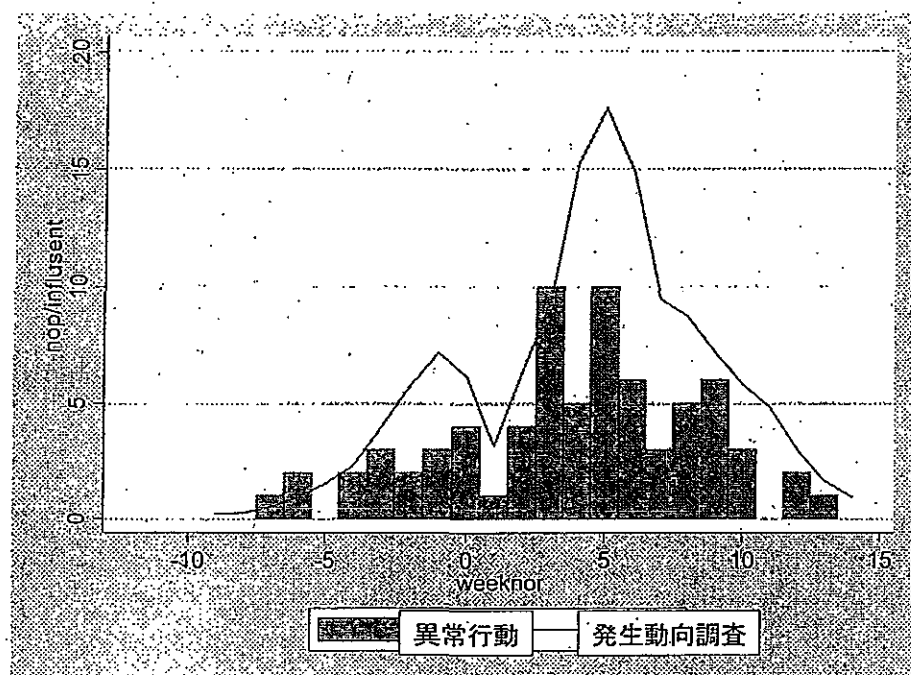
13

分析対象データ

報告数		674		
重度		88	除外	対象
	日時不明	8	11	77
	高齢者（31歳以上）	3		
軽度		532		
不明		54		

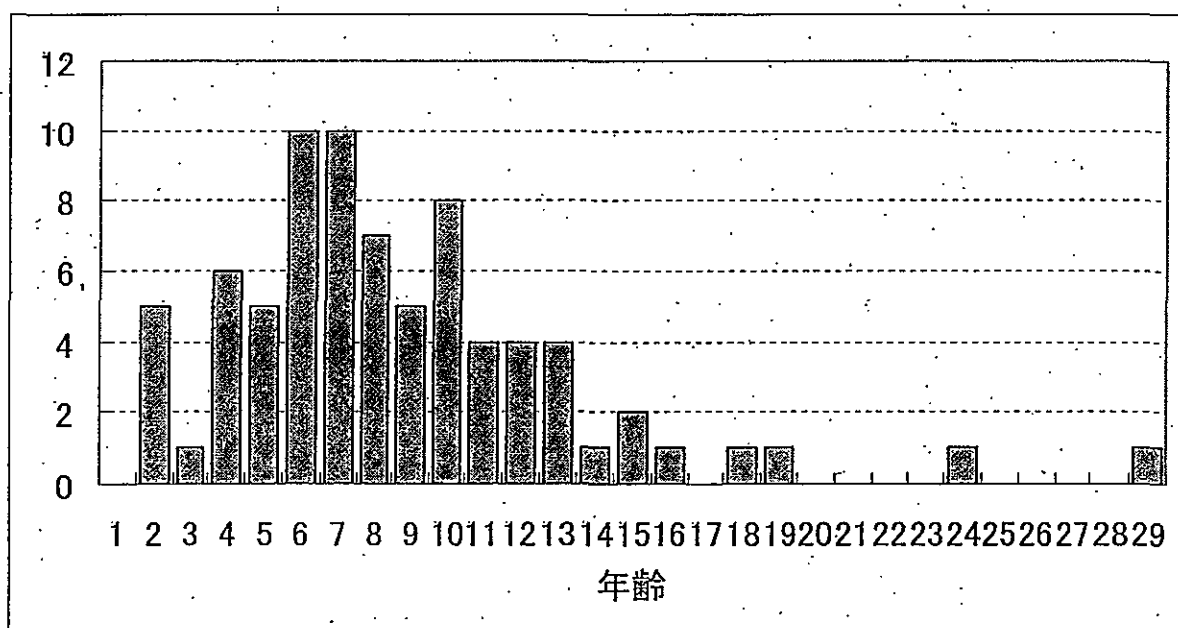
14

図5.異常行動（重度）の発熱週と
発生動向調査



15

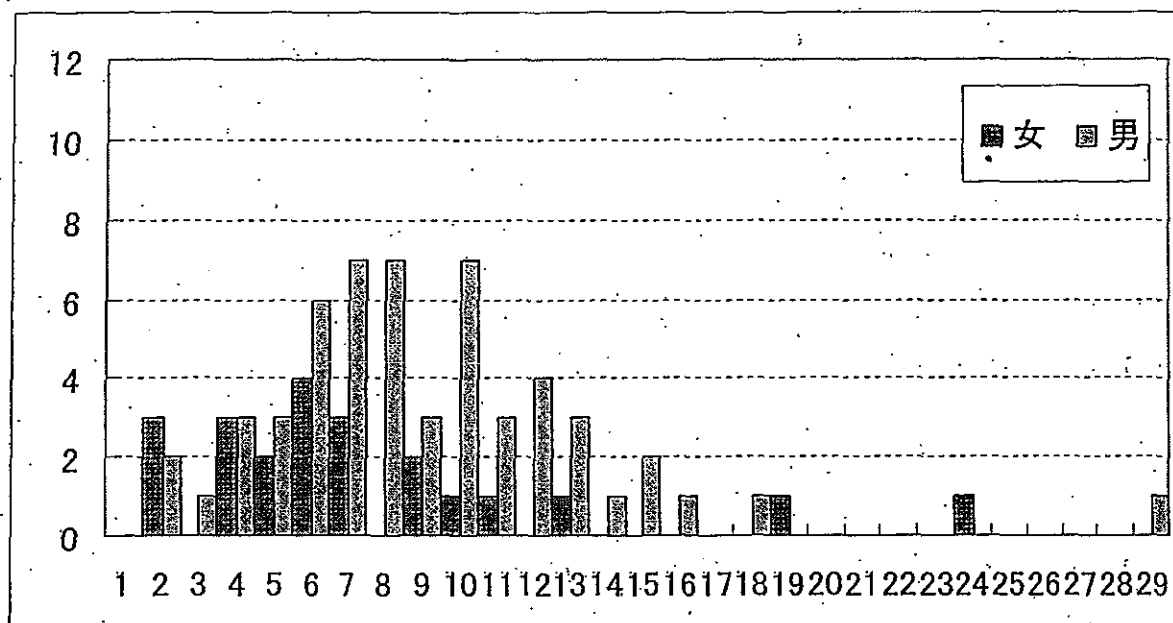
図6. 患者の年齢n=77



平均値8.66
中央値8

16

図7.患者の年齢と性別n=77

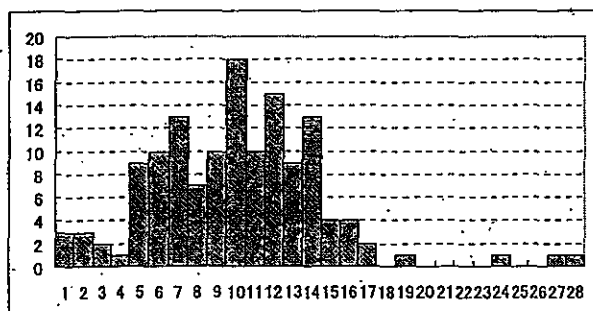


17

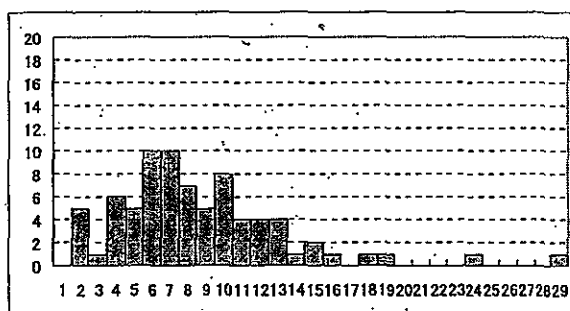
図8.昨シーズンとの比較

2006/2007

2007/2008



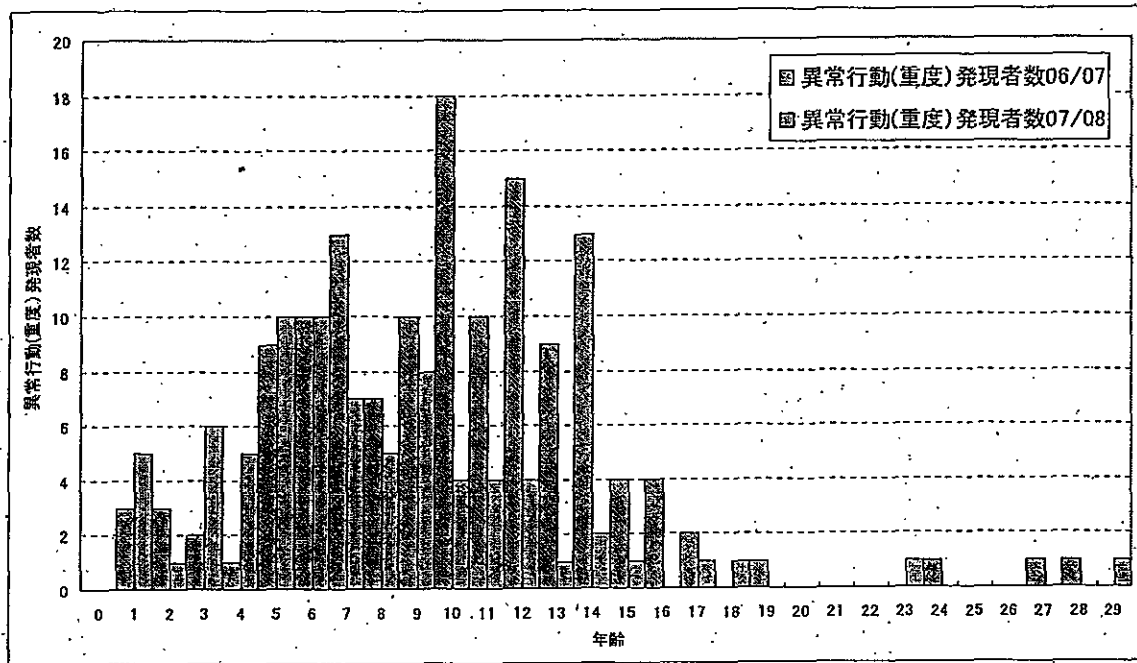
平均値10.11
中央値10



平均値8.66
中央値8

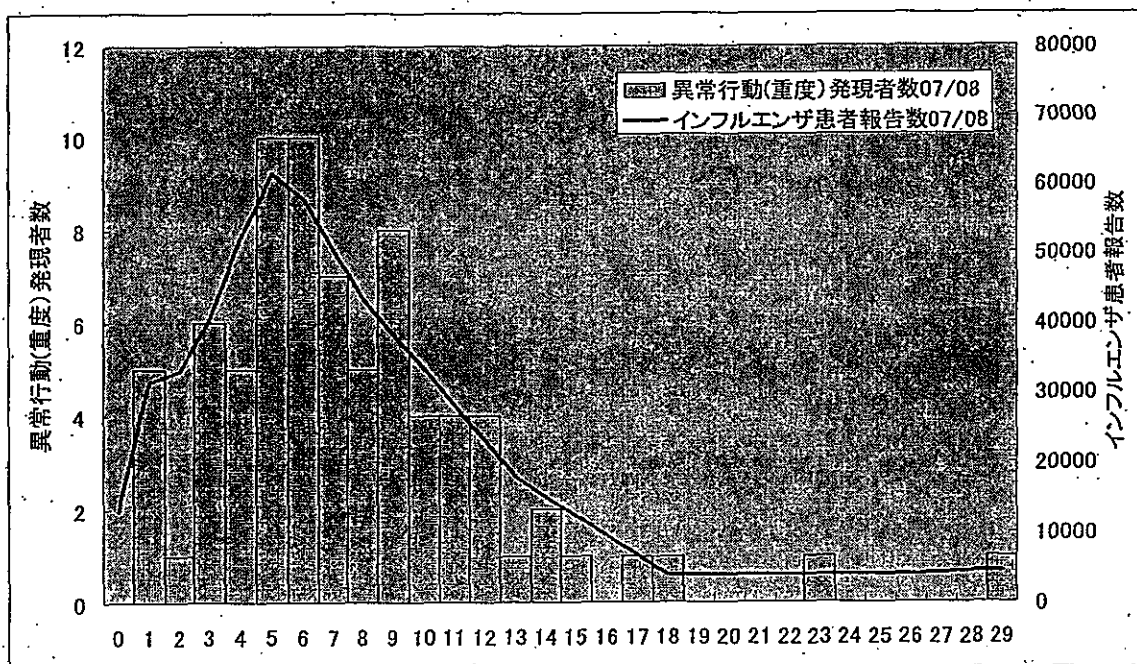
18

図9.昨シーズンとの比較



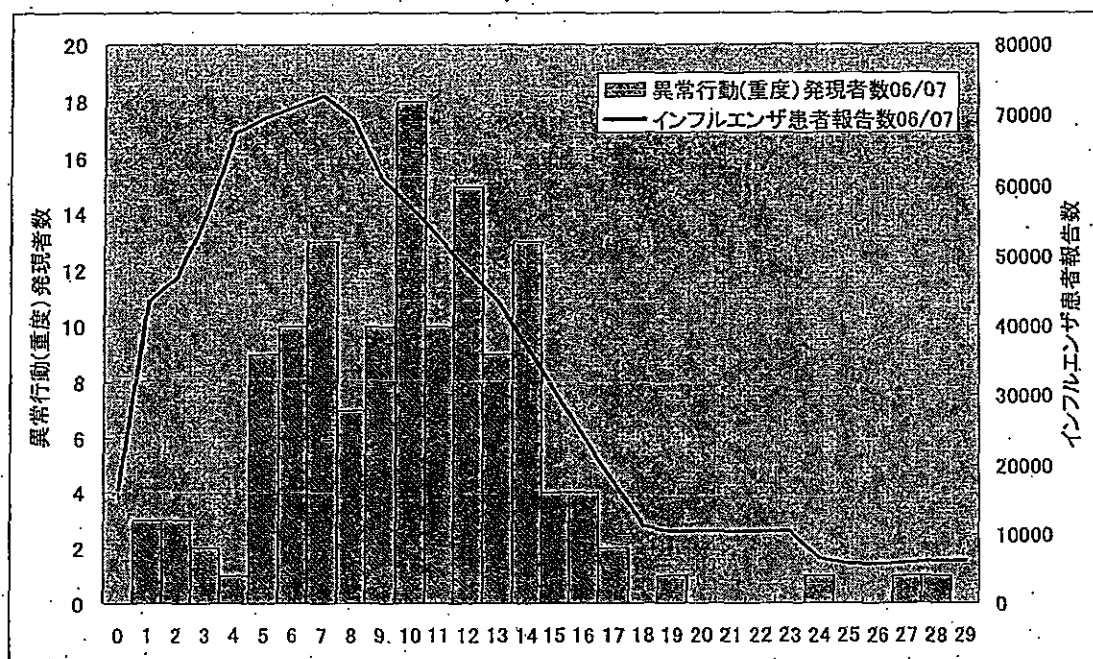
19

図10.異常行動（重度）発現者数と インフルエンザ患者報告数 2007/2008シーズン



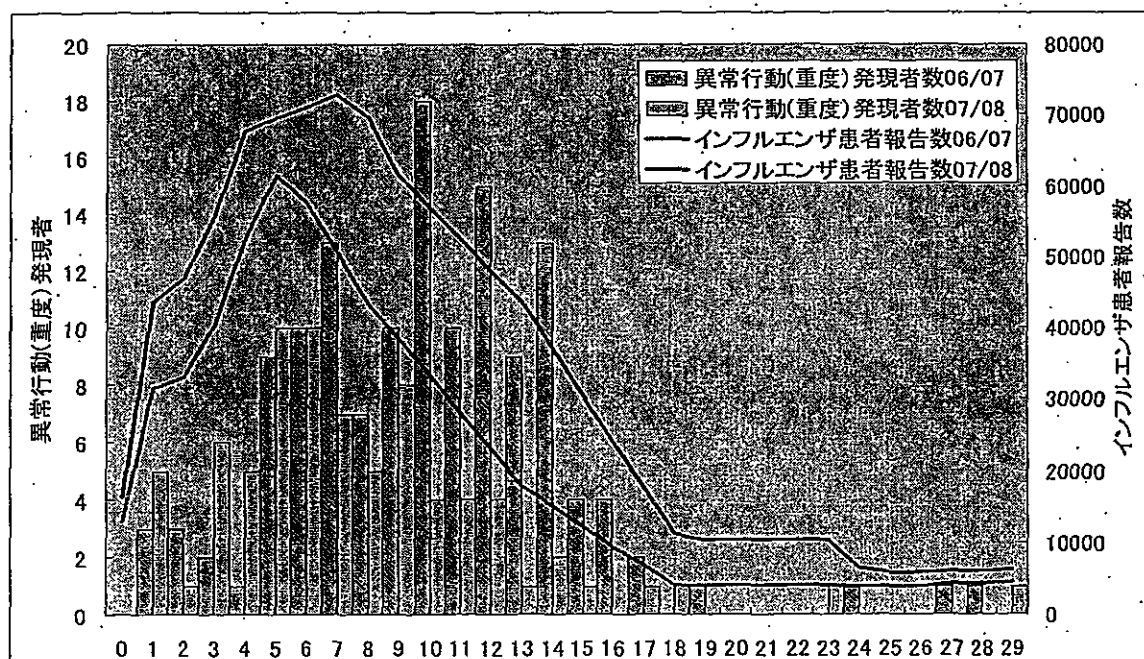
20

図11.異常行動（重度）発現者数と
インフルエンザ患者報告数
2006/2007シーズン



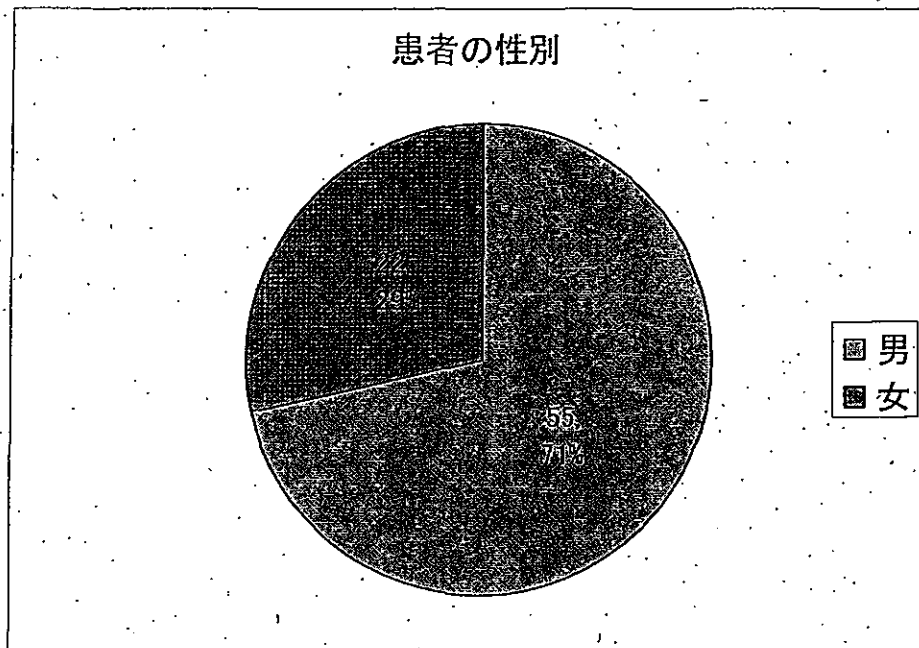
21

図12.異常行動（重度）発現者数と
インフルエンザ患者報告数
昨シーズンとの比較



22

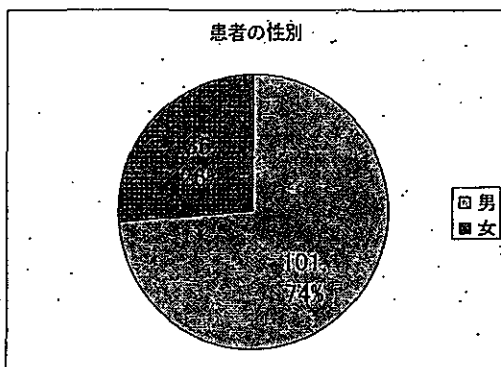
図13.患者の性別n=77



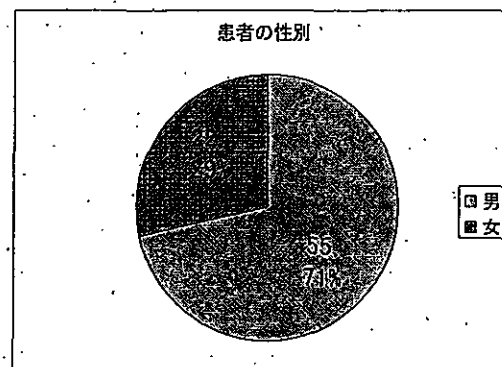
23

図14.昨シーズンとの比較

2006/2007



2007/2008



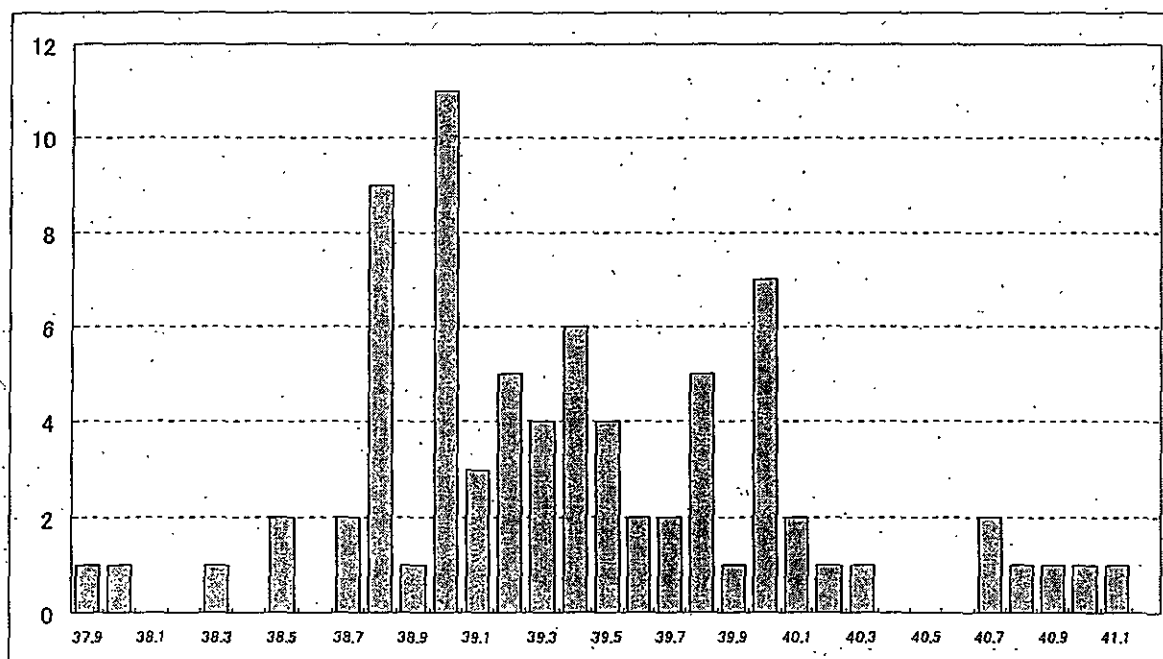
24

発熱から異常行動発現までの日数

発現日	重度		走り出し、飛び降りのみ	
	n	%	n	%
発熱後1日以内	25	33.33	14	35
2日目	37	49.33	19	47.5
3日目	11	14.67	6	15
4日目	2	2.67	1	2.5
	75	100	40	100

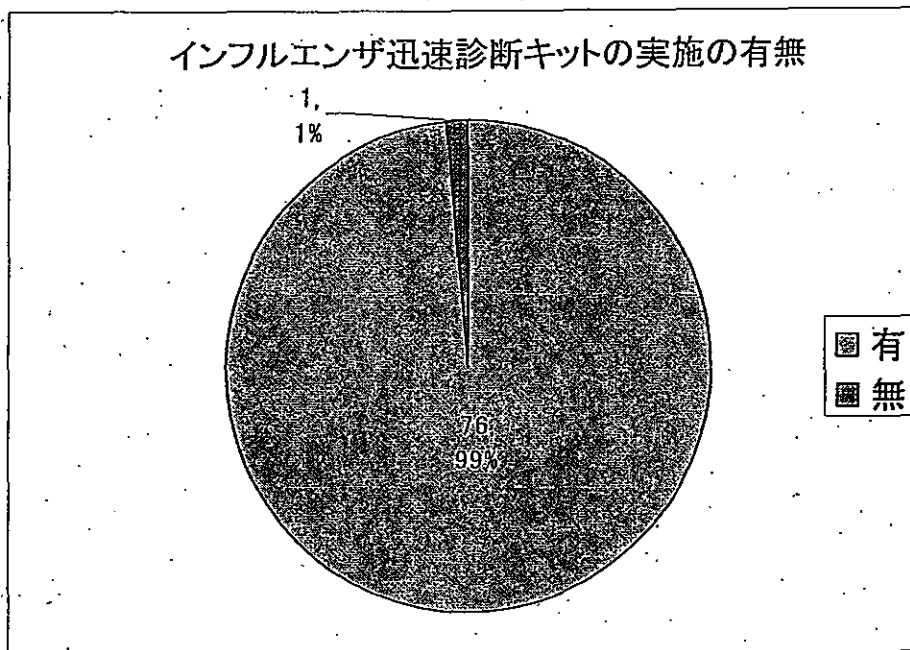
25

図15.最高体温n=77



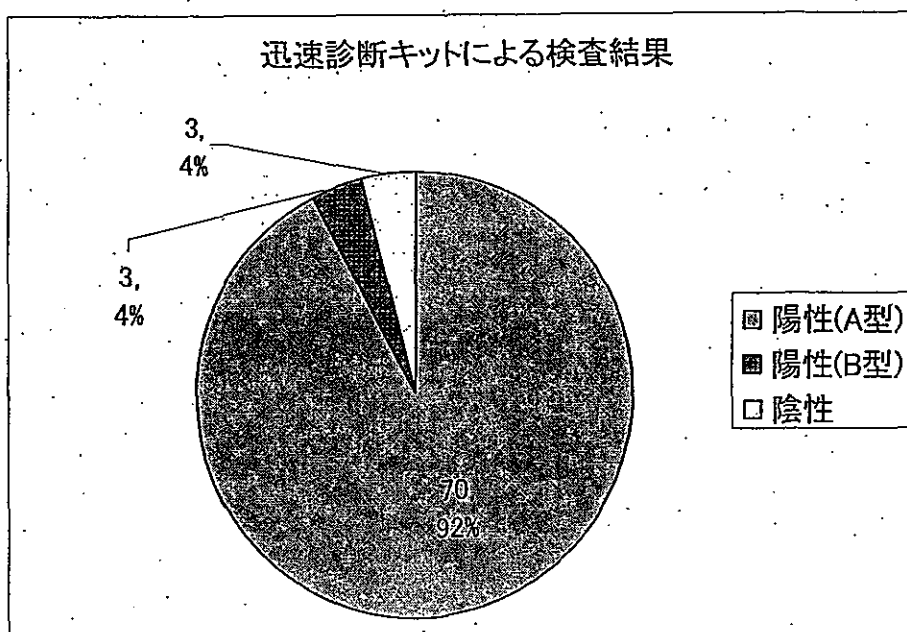
平均値39.41 26
中央値39.3

図16.インフルエンザ迅速診断
キットの実施の有無n=77



27

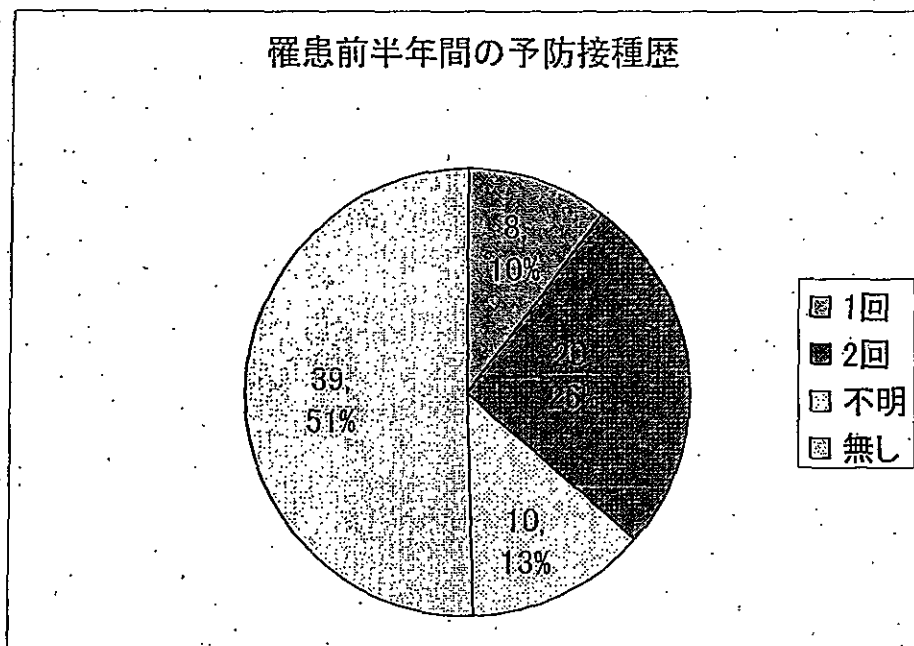
図17.迅速診断キットによる
検査結果n=76



28

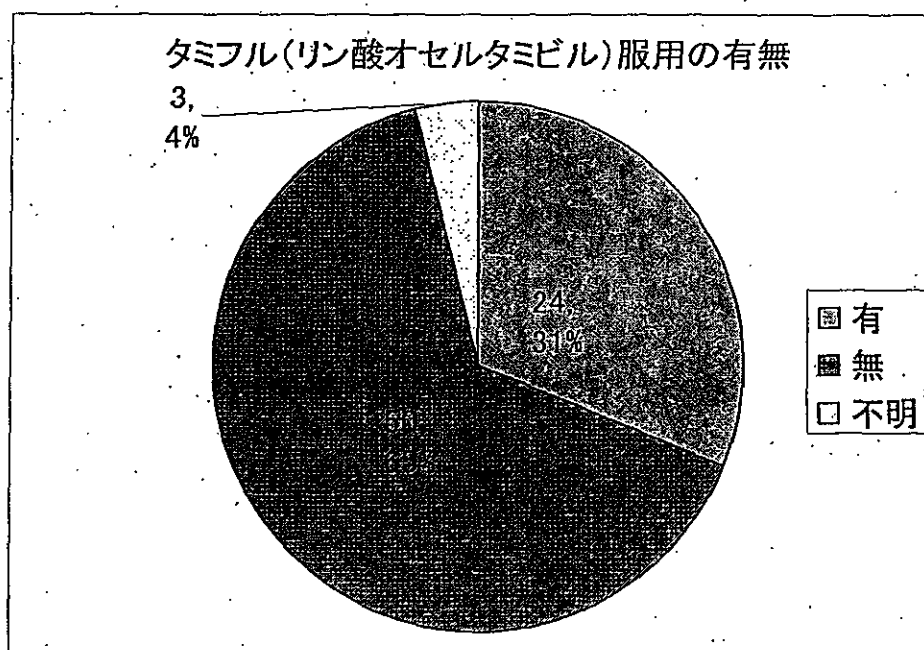
図18.罹患前半半年間の予防接種歴

n=77



29

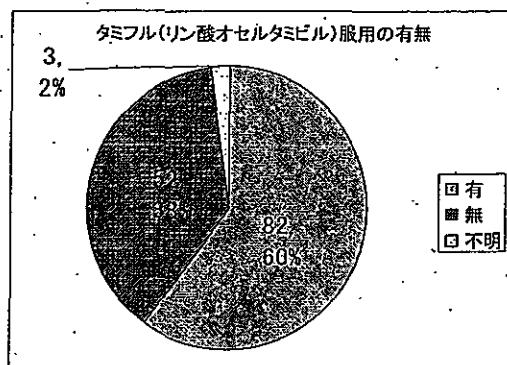
図19.タミフル（リン酸オセルタミビル）服用の有無n=77



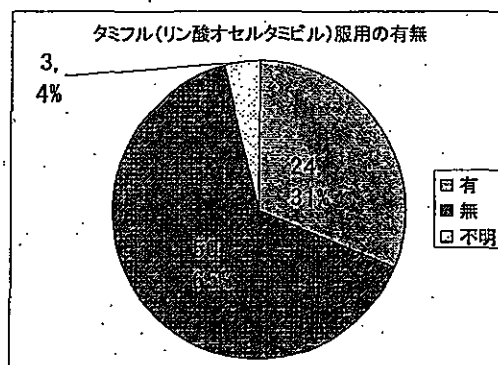
30

図20.昨シーズンとの比較

2006/2007

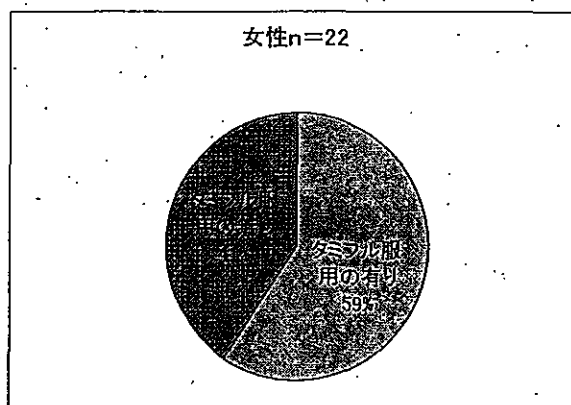
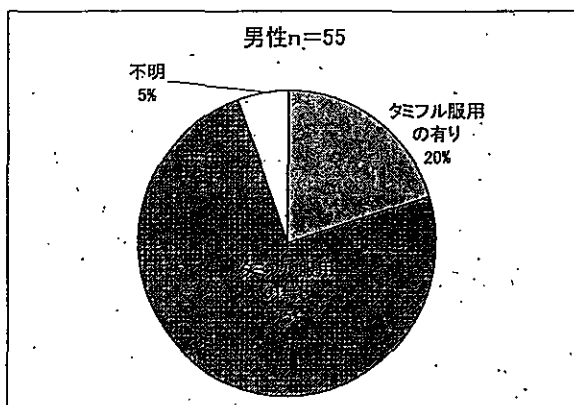


2007/2008



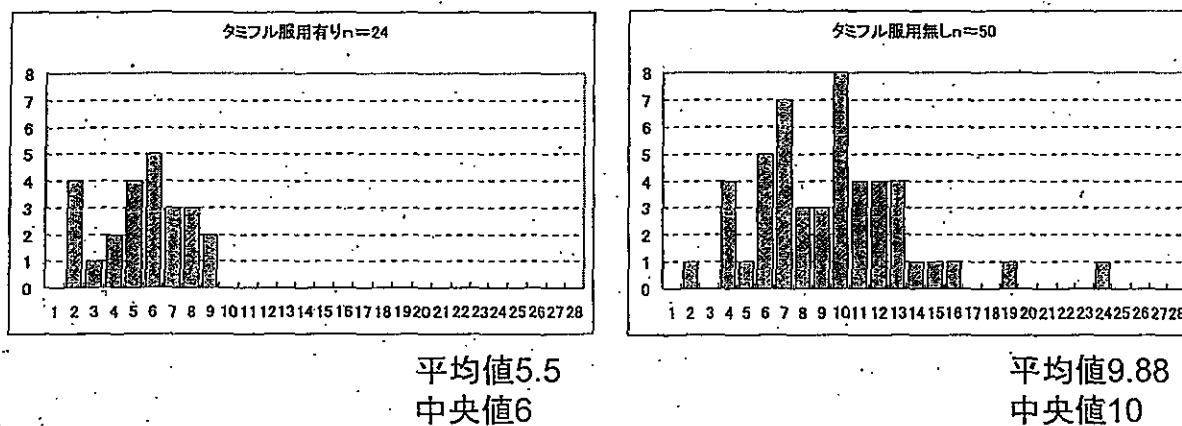
31

図21.タミフル（リン酸オセルタミビル）服用の有無の性別



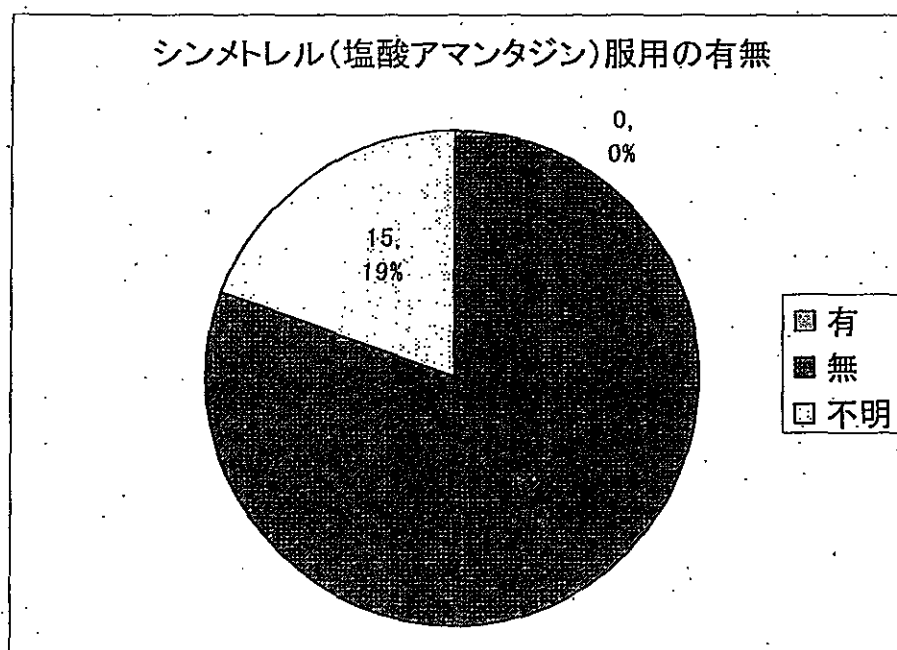
32

図22.タミフル（リン酸オセルタミビル）服用の有無の年齢別



33

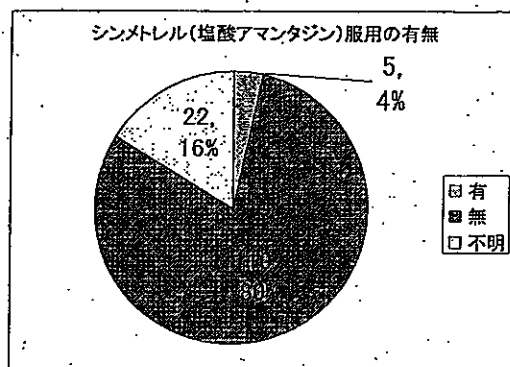
図23.シンメトレル（塩酸アマンタジン）服用の有無n=77



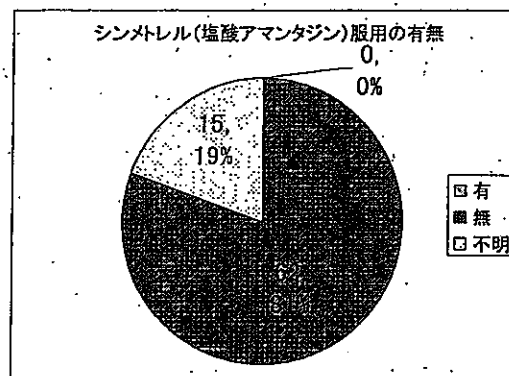
34

図24.昨シーズンとの比較

2006／2007

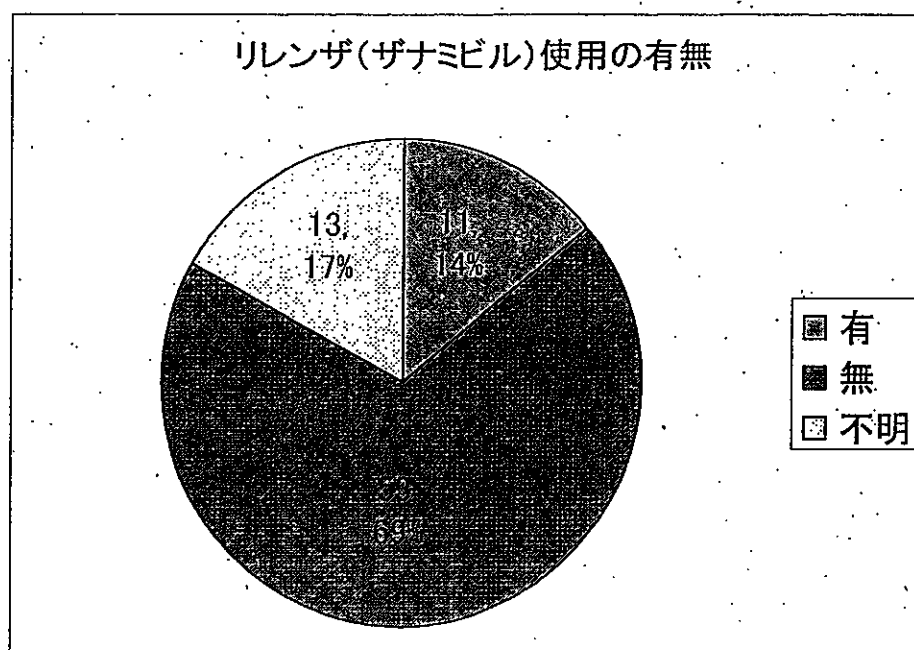


2007／2008



35

図25.リレンザ（ザナミビル）使用の有無n=77

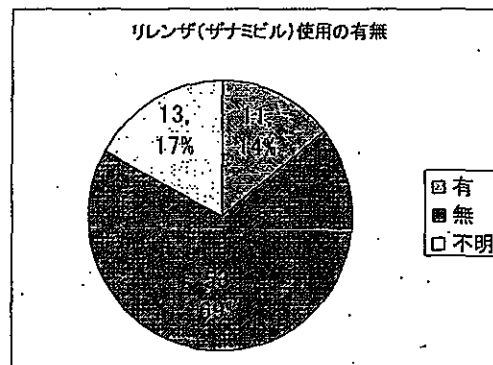
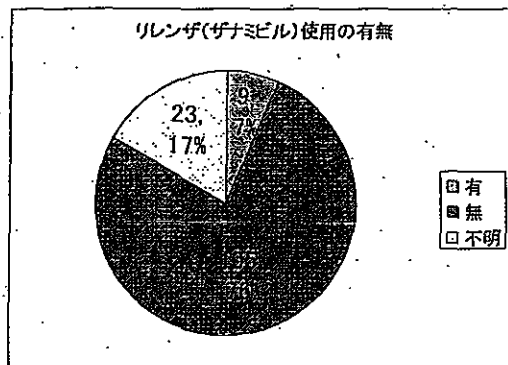


36

図26.昨シーズンとの比較

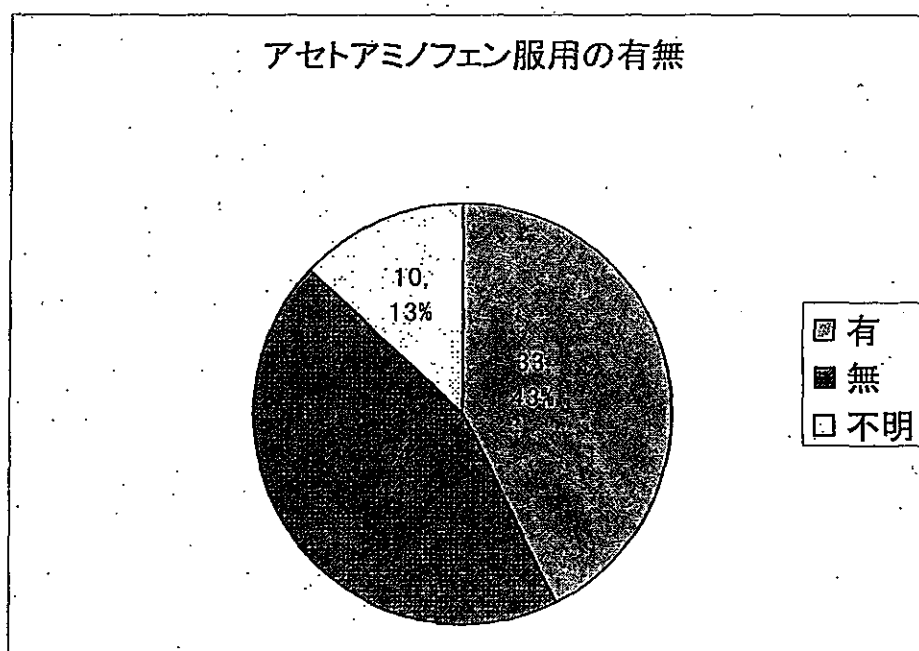
2006/2007

2007/2008



37

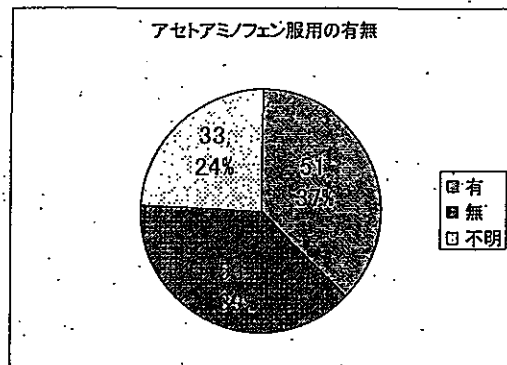
図27.アセトアミノフェン服用の有無n=77



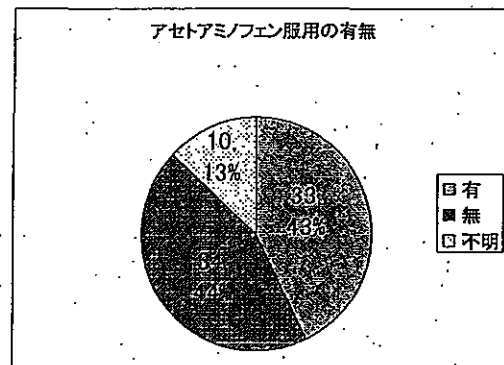
38

図28.昨シーズンとの比較

2006／2007

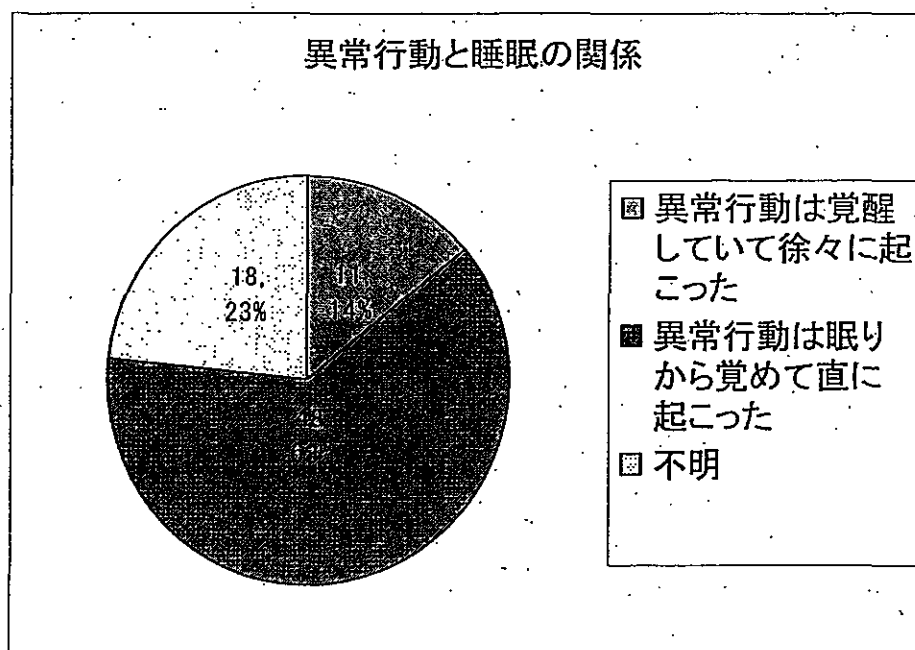


2007／2008



39

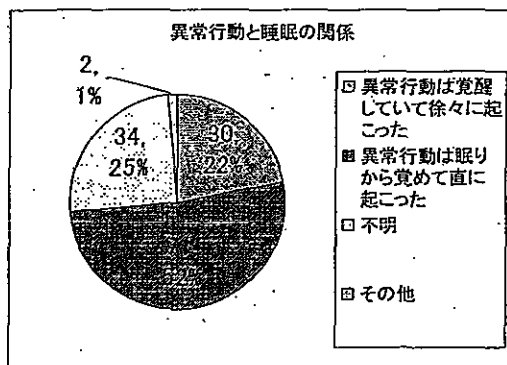
図29.異常行動と睡眠の関係n=77



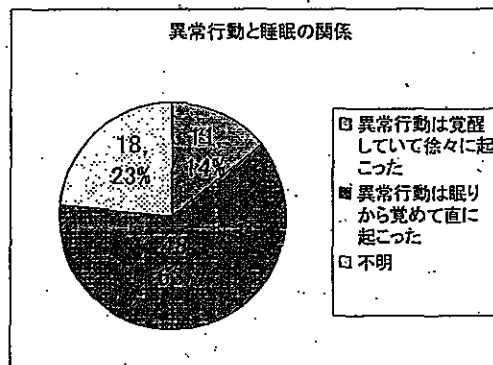
40

図30.昨シーズンとの比較

2006/2007

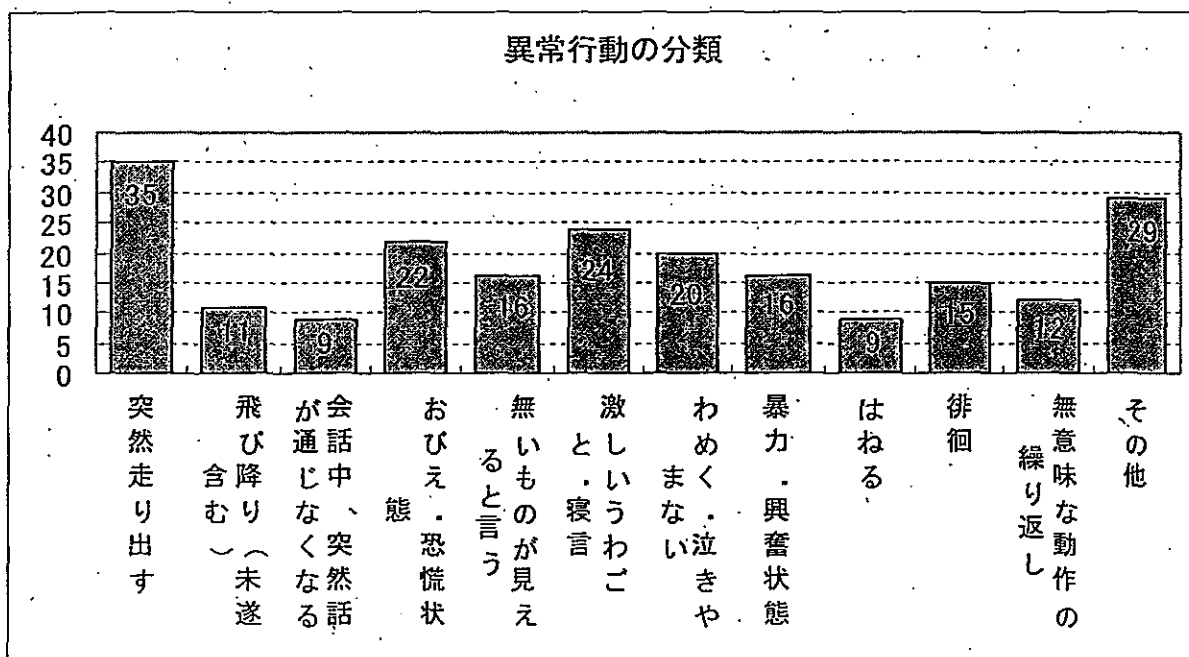


2007/2008



41

図31.異常行動の分類（複数回答）

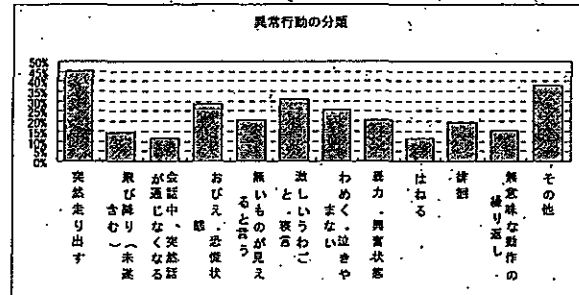
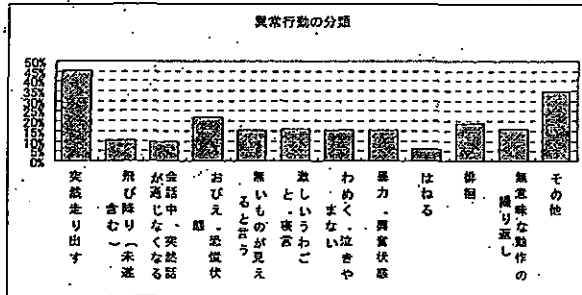


42

図32.昨シーズンとの比較

2006/2007

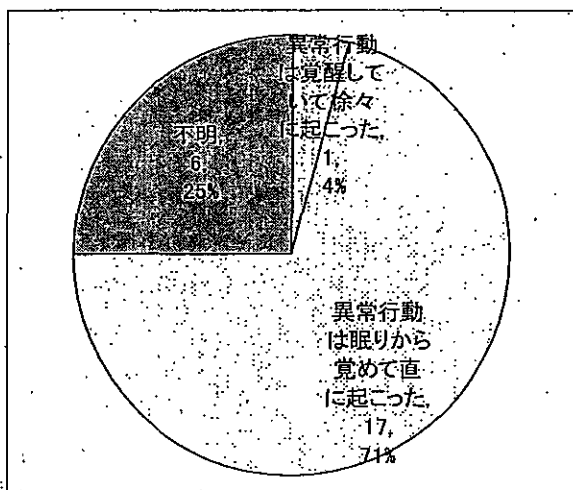
2007/2008



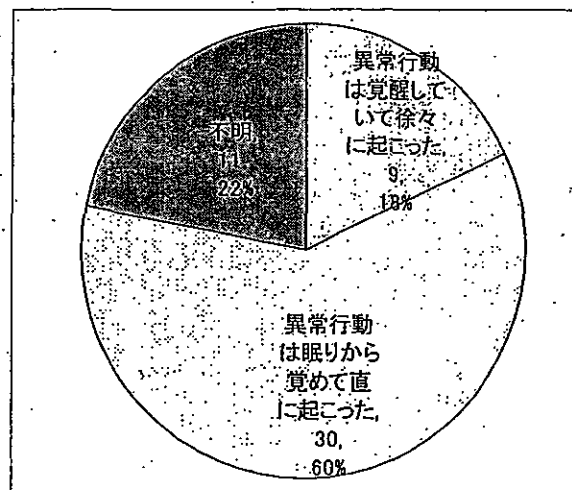
43

図33.タミフル有無と異常行動と睡眠の関係

タミフル服用有り群



タミフル服用無し群

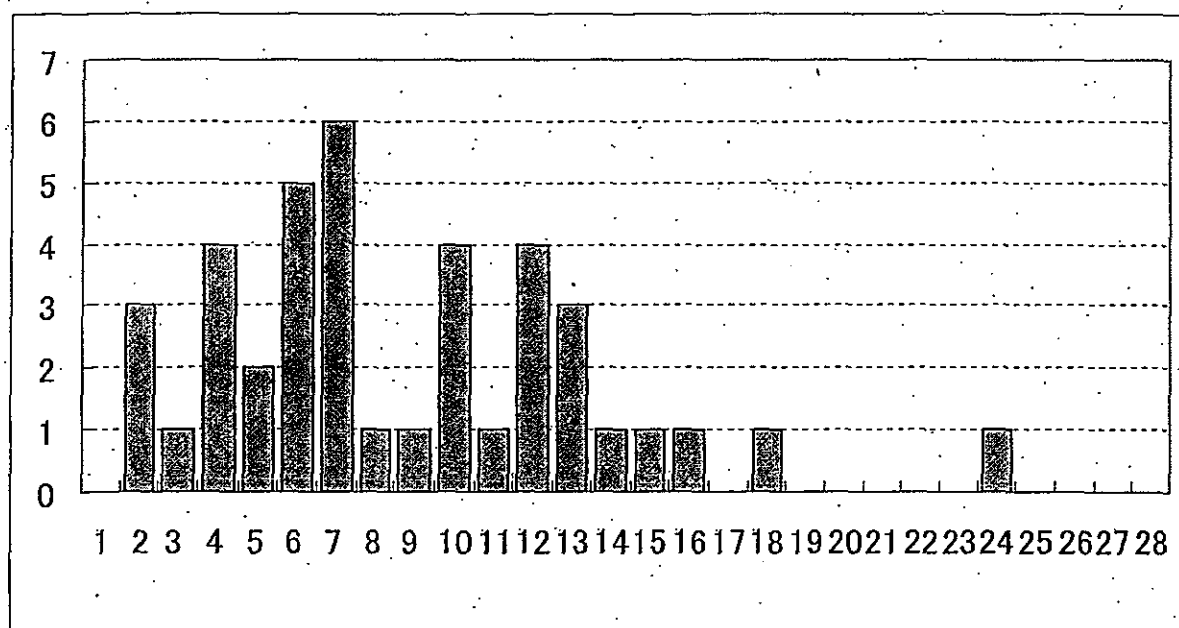


44

突然走り出す・飛び降りのみ の 分析

45

図34.患者の年齢n=41



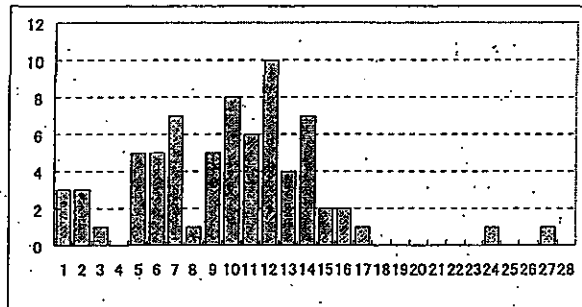
平均値9.21
中央値7

46

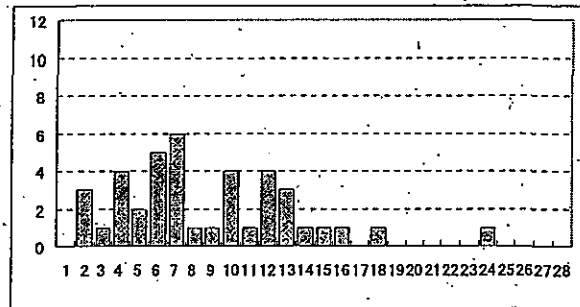
図35.昨シーズンとの比較

2006/2007

2007/2008



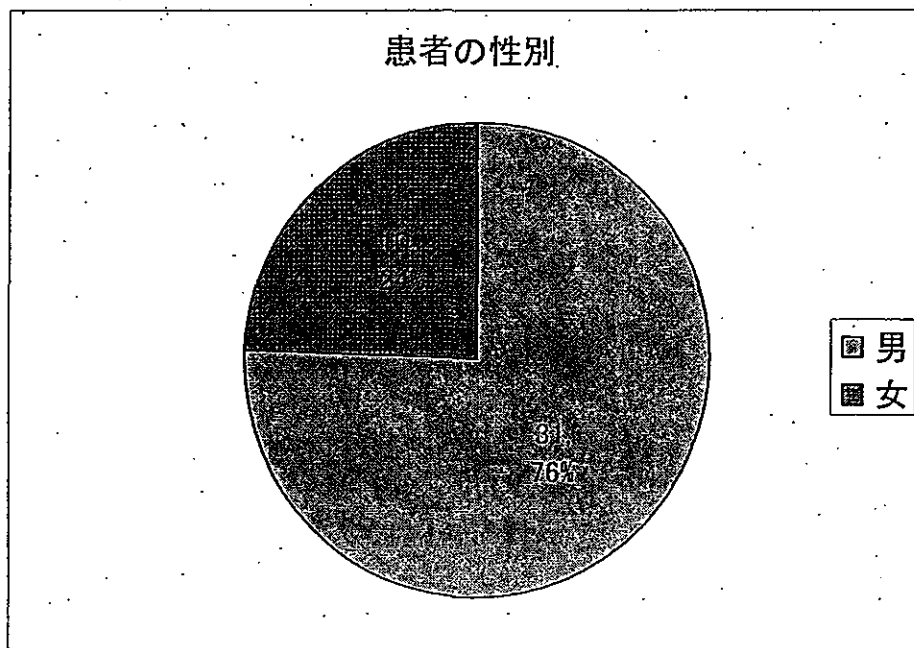
平均値9.93
中央値10



平均値9.21
中央値7

47

図36.患者の性別n=41

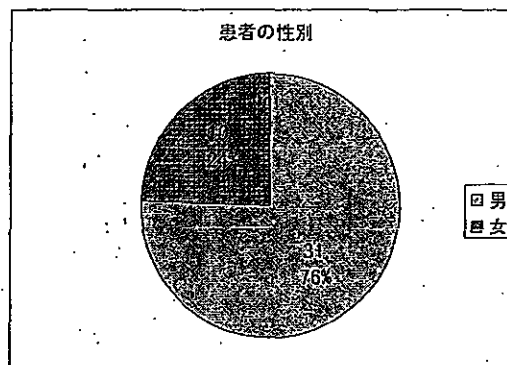
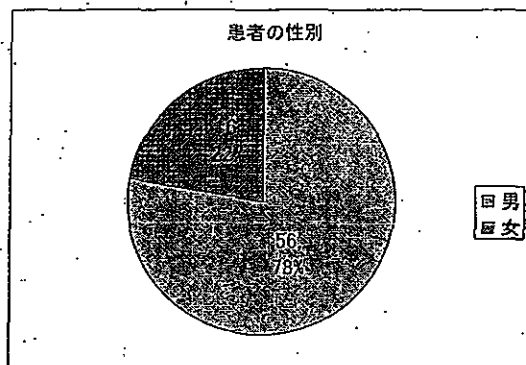


48

図37.昨シーズンとの比較

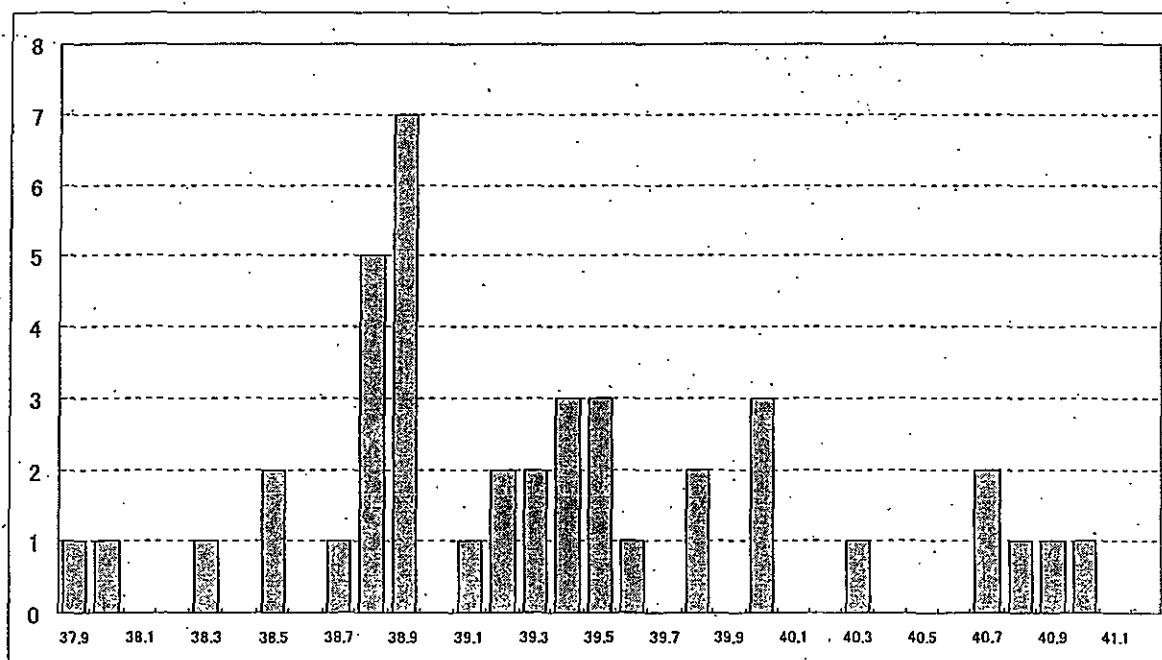
2006/2007

2007/2008



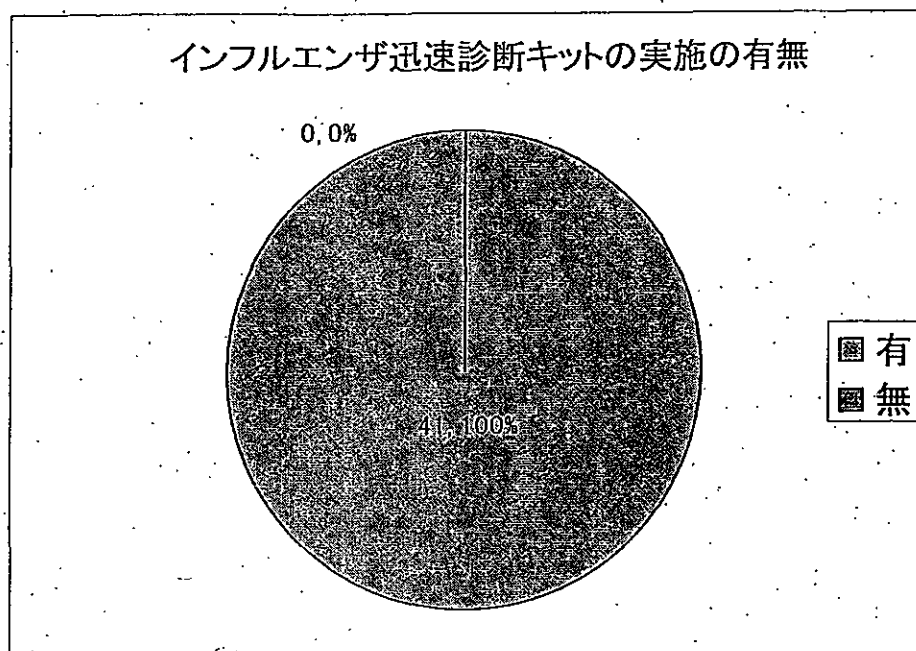
49

図38.最高体温n=41



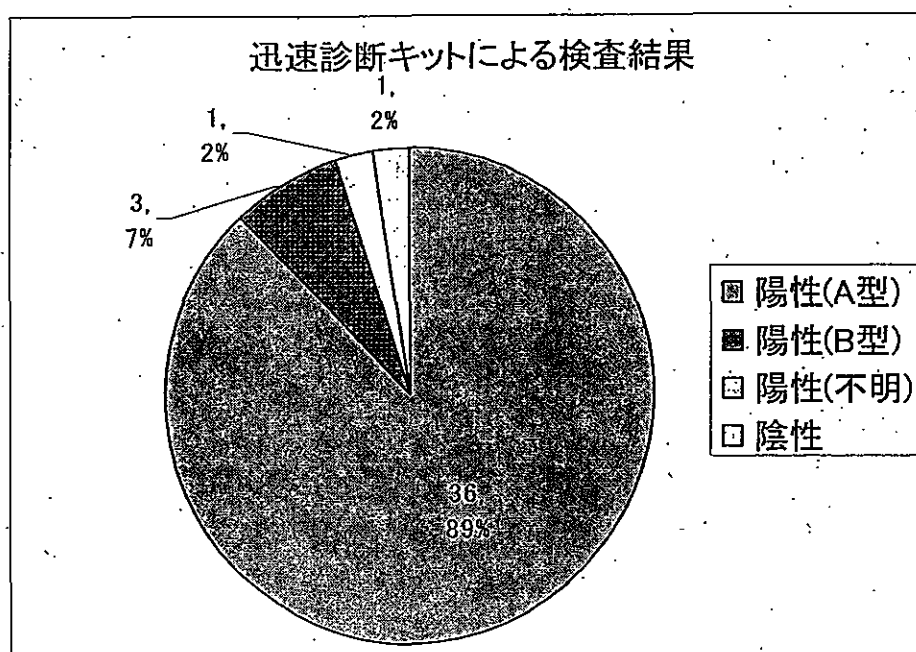
平均値39.34 50
中央値39.2

図39.インフルエンザ迅速診断
キットの実施の有無n=41



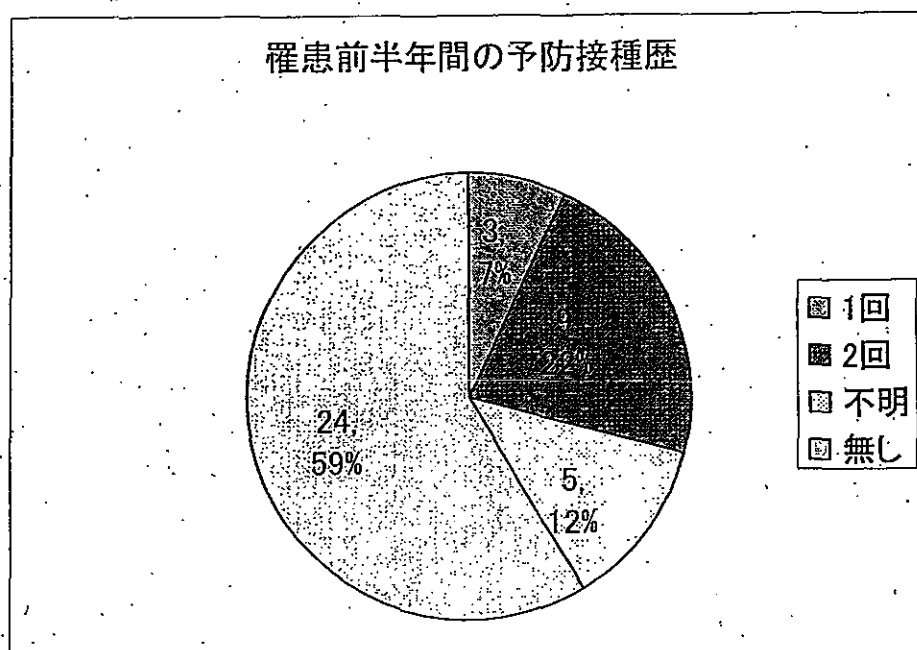
51

図40.迅速診断キットによる
検査結果n=41



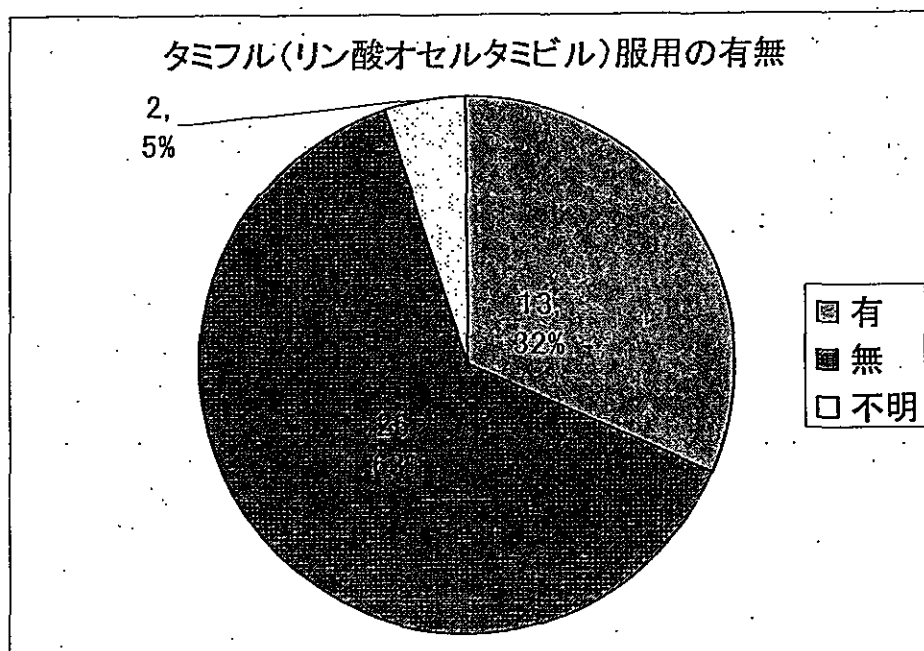
52

図41.罹患前半半年間の予防接種歴
n=41



53

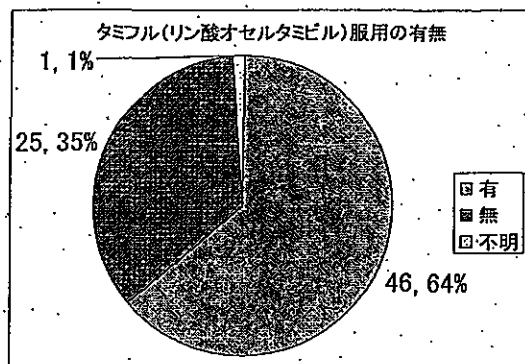
図42.タミフル（リン酸オセルタミビル）服用の有無n=41



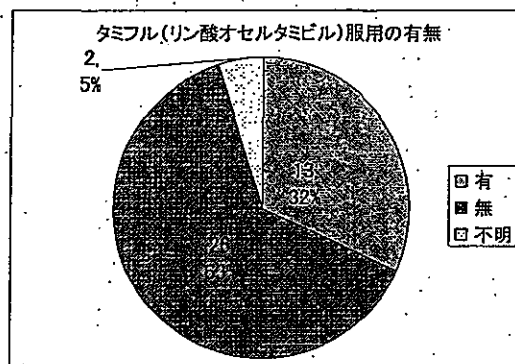
54

図43.昨シーズンとの比較

2006/2007

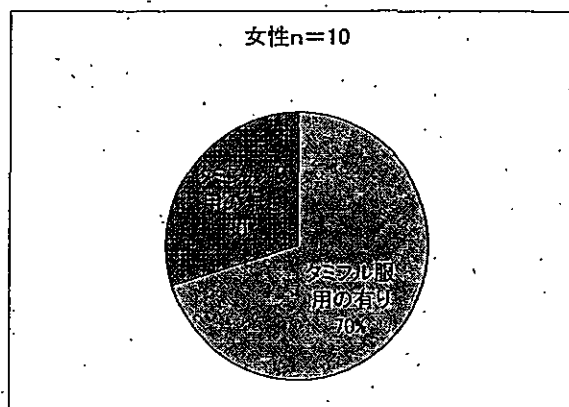
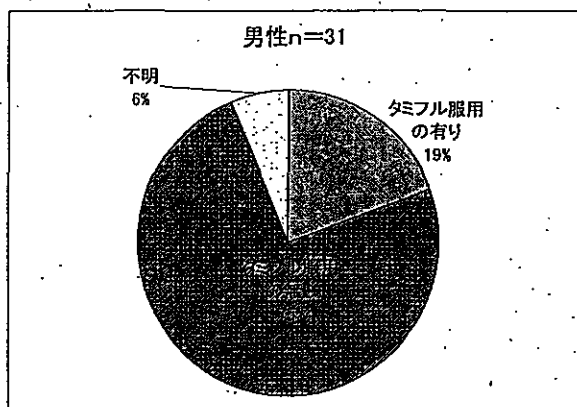


2007/2008



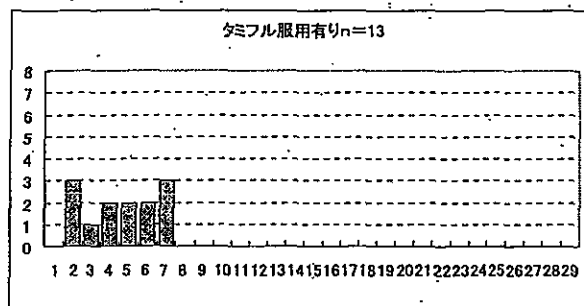
55

図44.タミフル（リン酸オセルタミビル）服用の有無の性別

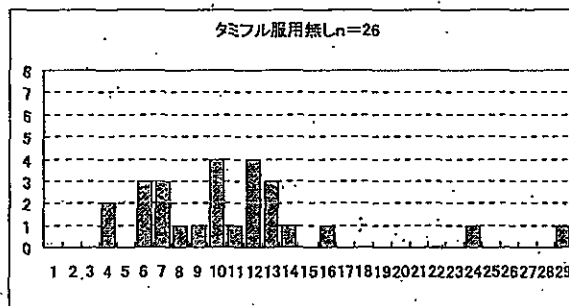


56

図45.タミフル（リン酸オセルタミビル）服用の有無の年齢別



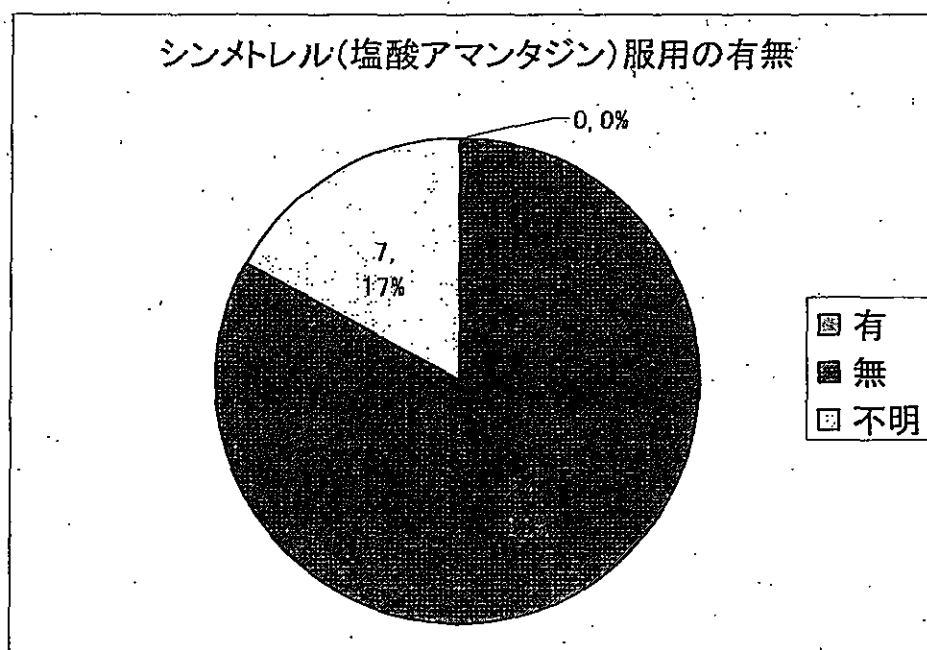
平均値4.6
中央値5



平均値10.96
中央値10

57

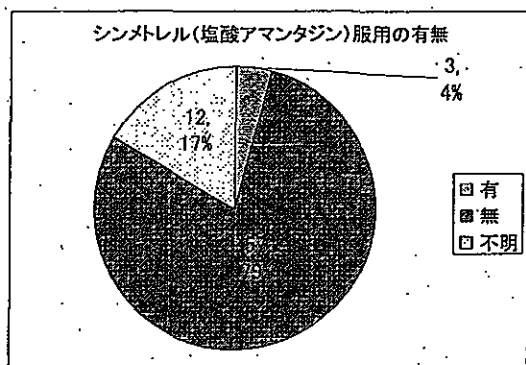
図46.シンメトレル（塩酸アマンタジン）服用の有無n=41



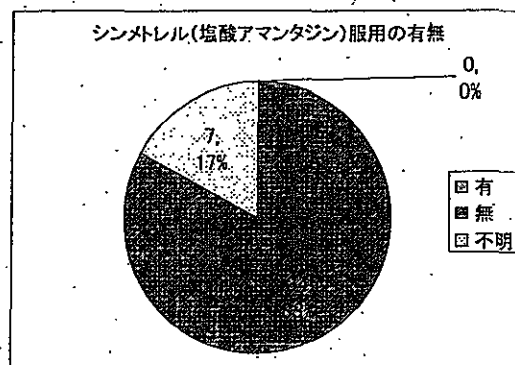
58

図47.昨シーズンとの比較

2006/2007

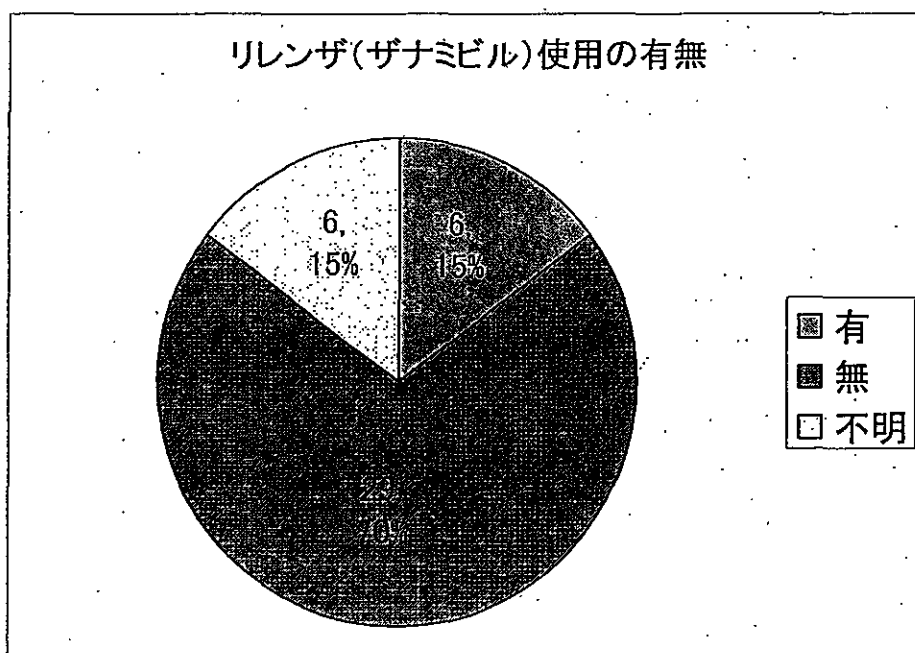


2007/2008



59

図48.リレンザ（ザナミビル）使用の有無n=41

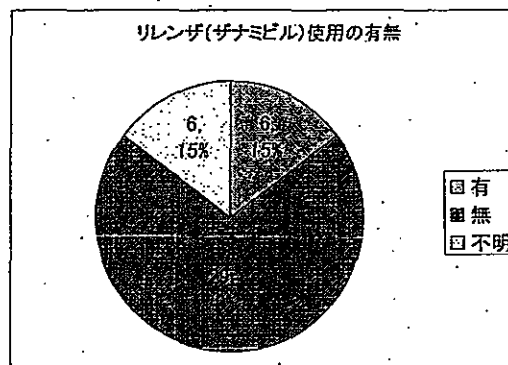
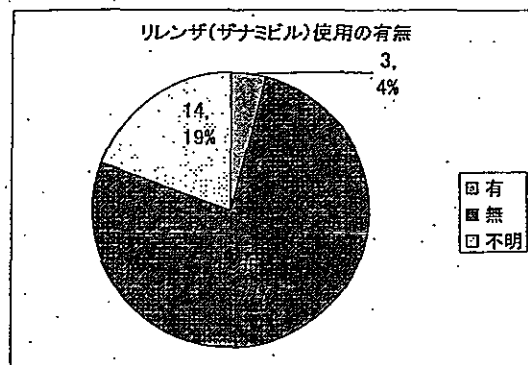


60

図49.昨シーズンとの比較

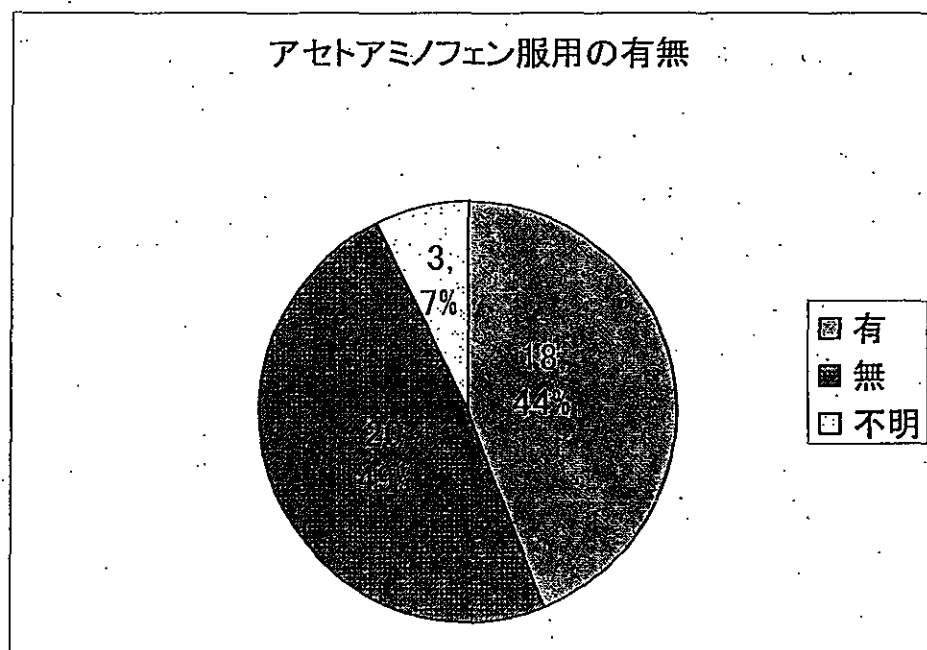
2006/2007

2007/2008



61

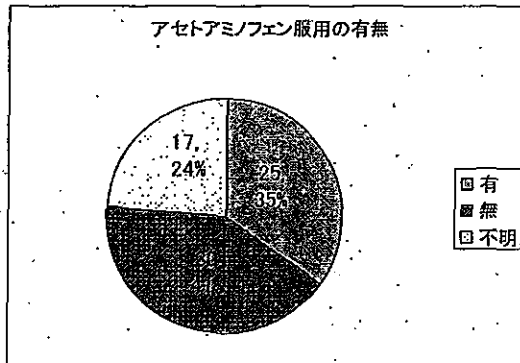
図50.アセトアミノフェン服用の有無n=41



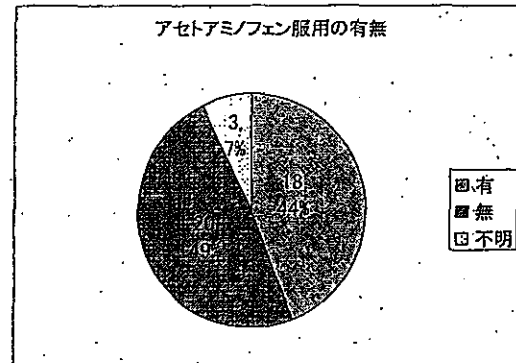
62

図51.昨シーズンとの比較

2006/2007

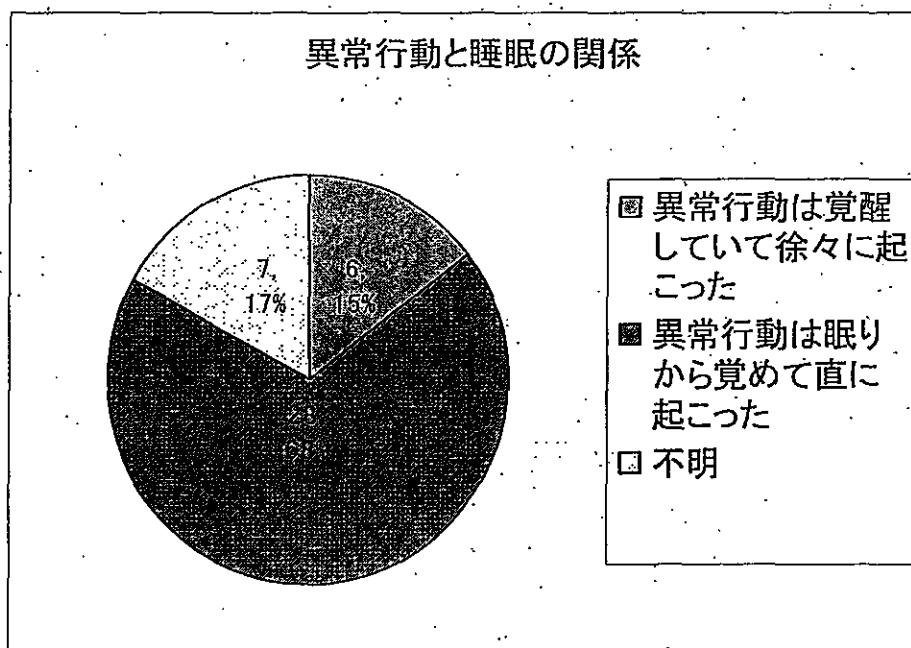


2007/2008



63

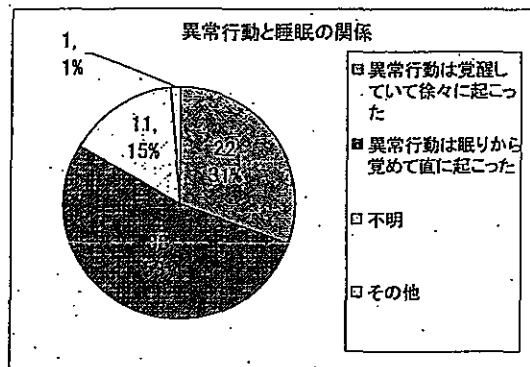
図52.異常行動と睡眠の関係n=41



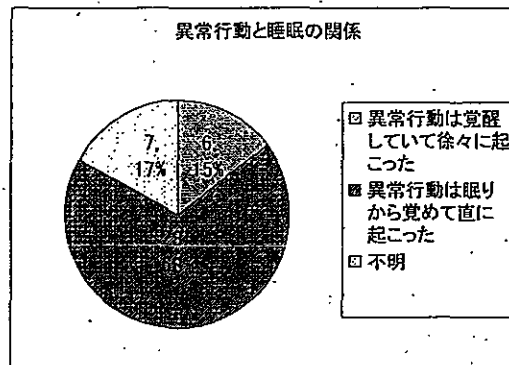
64

図53.昨シーズンとの比較

2006/2007



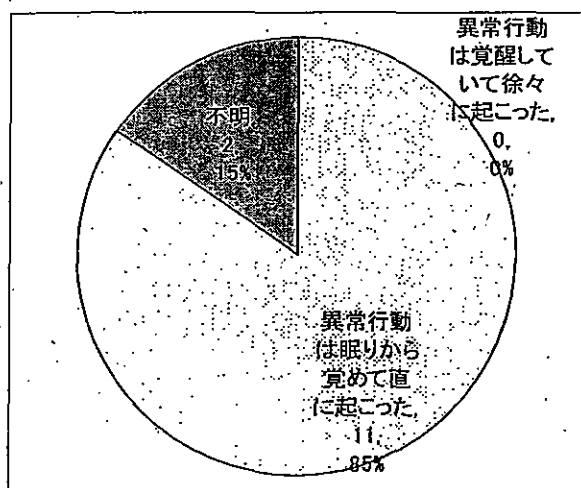
2007/2008



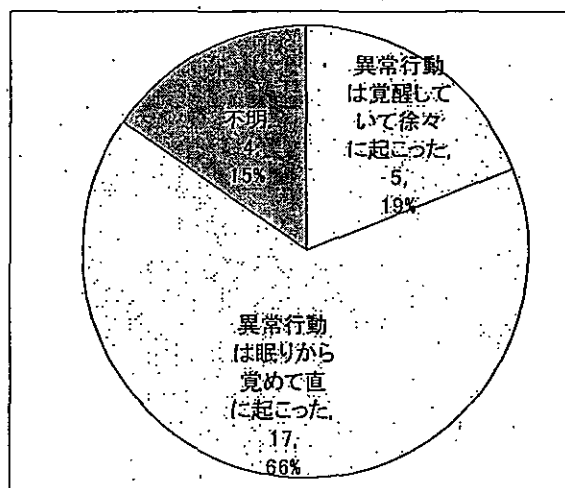
65

図54.タミフル有無と異常行動と睡眠の関係

タミフル服用有り群



タミフル服用無し群



66

軽度の分析

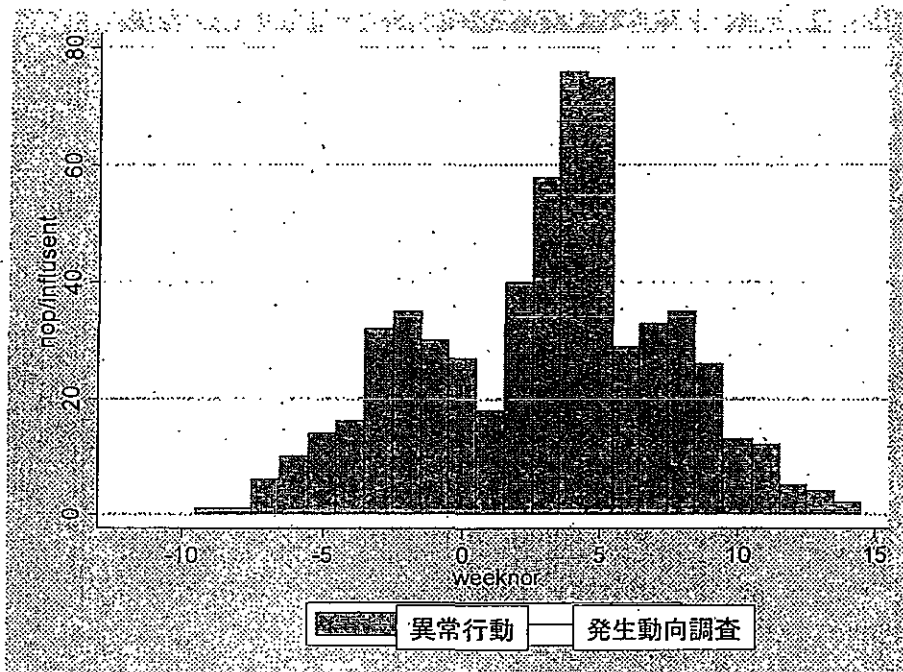
67

分析対象データ

報告数		674		
重度		88	除外	対象
軽度		532		
	日時不明	7	12	520
	高齢者（31歳以上）	5		
不明		54		

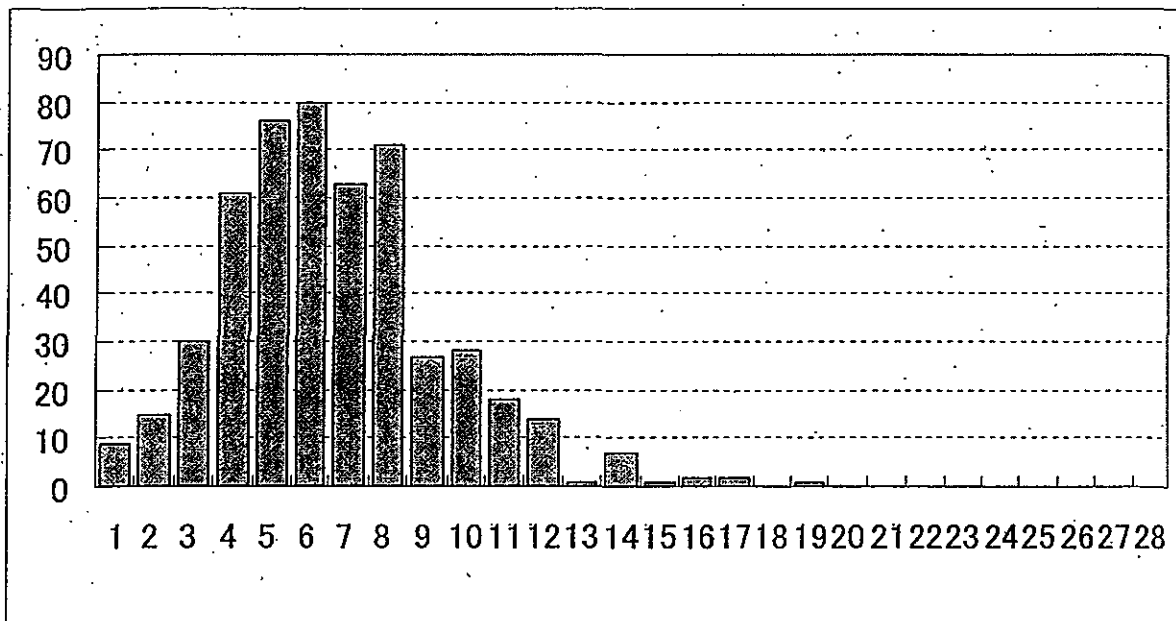
68

図55.異常行動（軽度）の発熱週と
発生動向調査



69

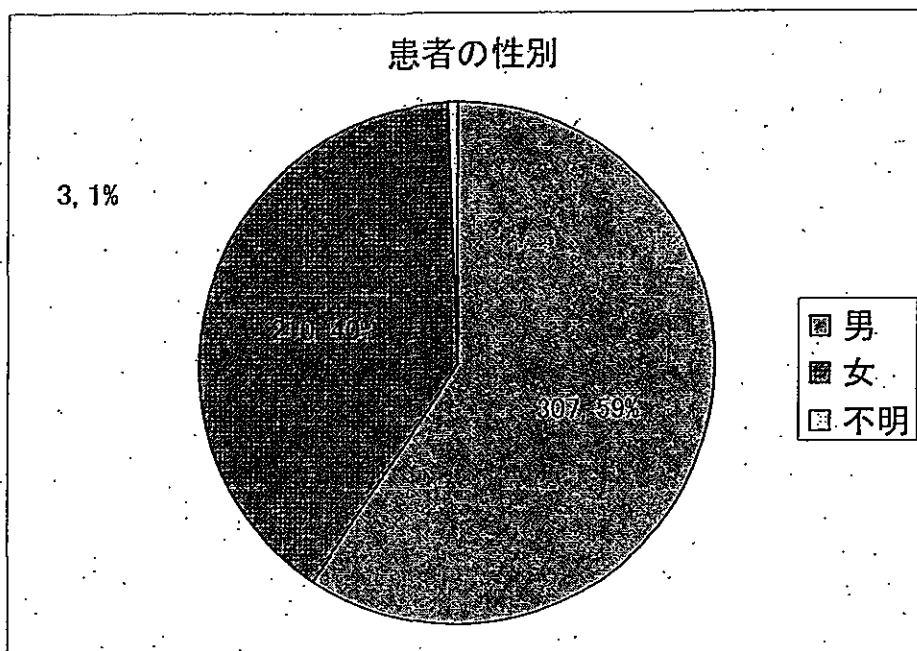
図56.患者の年齢n=520



平均値6.6
中央値6

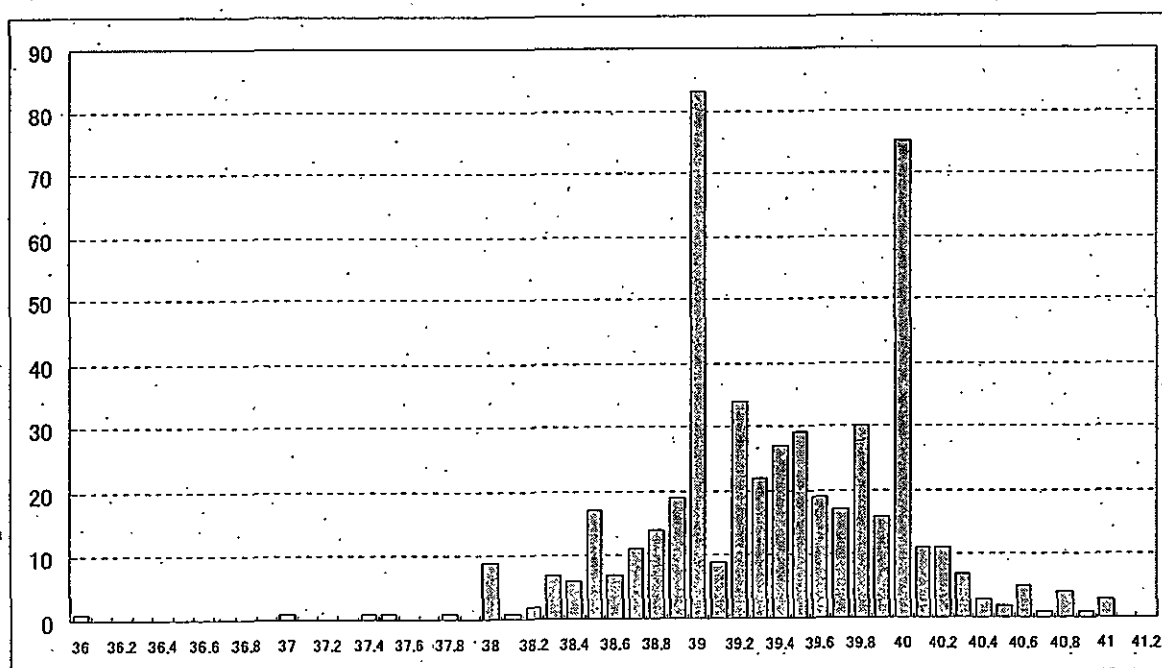
70

図57.患者の性別n=520



71

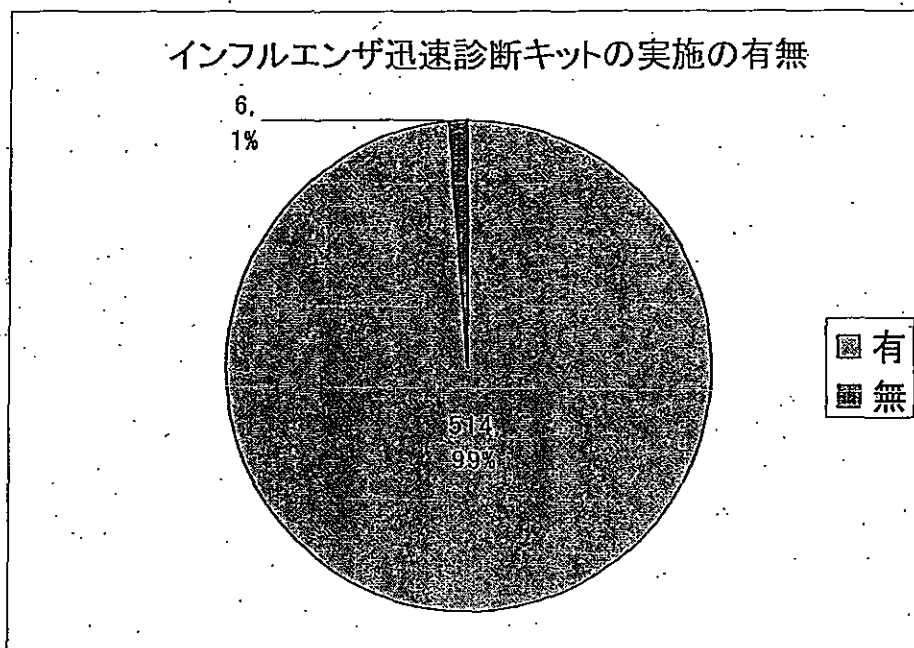
図58.最高体温n=520



平均値39.39
 中央値39.4

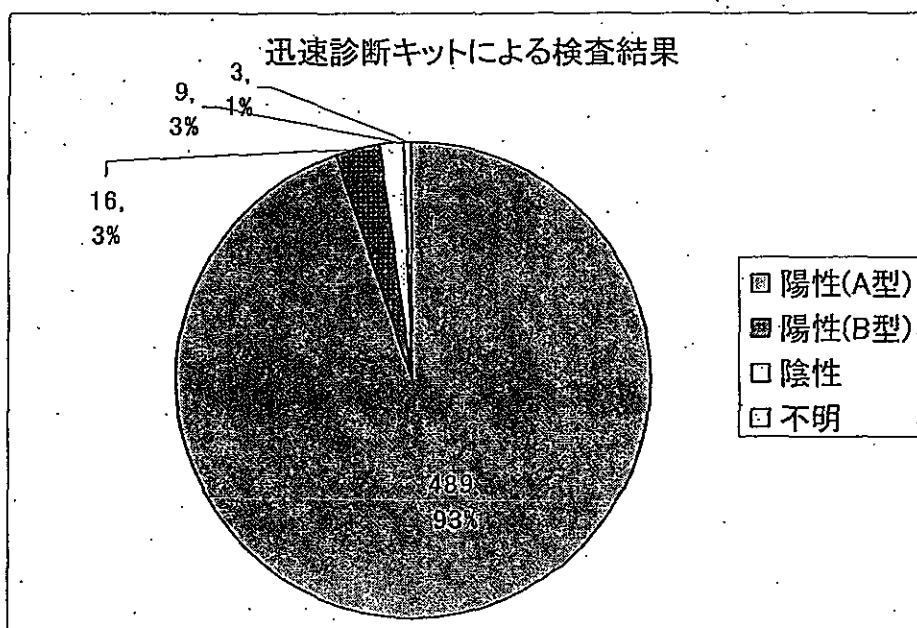
72

図59.インフルエンザ迅速診断
キットの実施の有無n=520



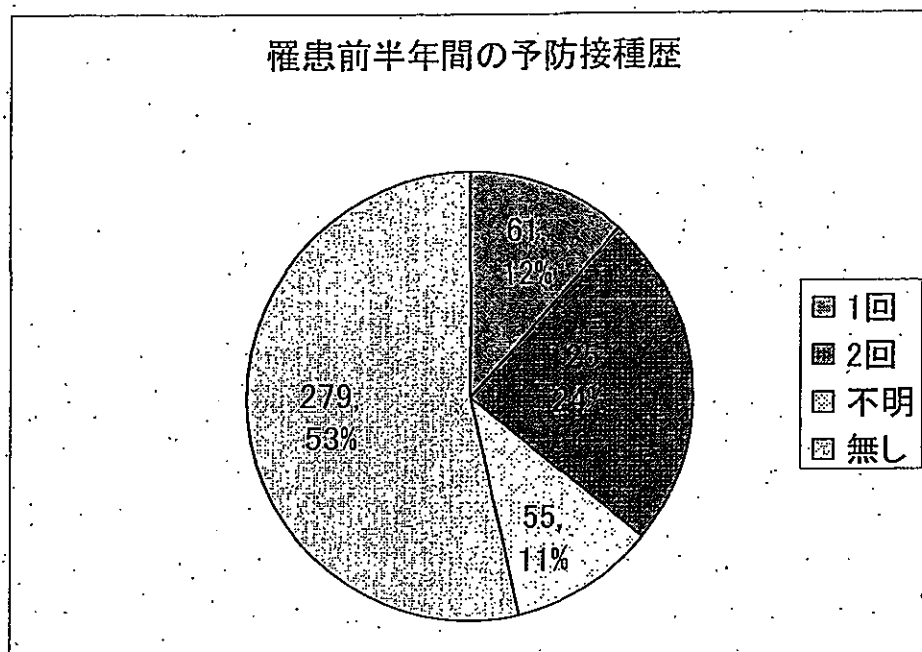
73

図60.迅速診断キットによる
検査結果n=519



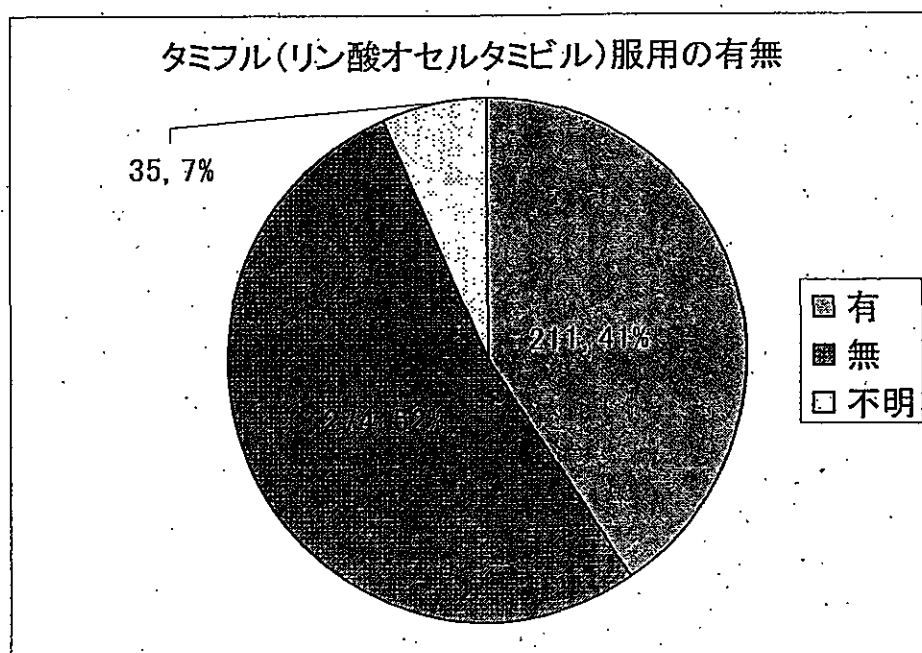
74

図61.罹患前半半年間の予防接種歴
n=520



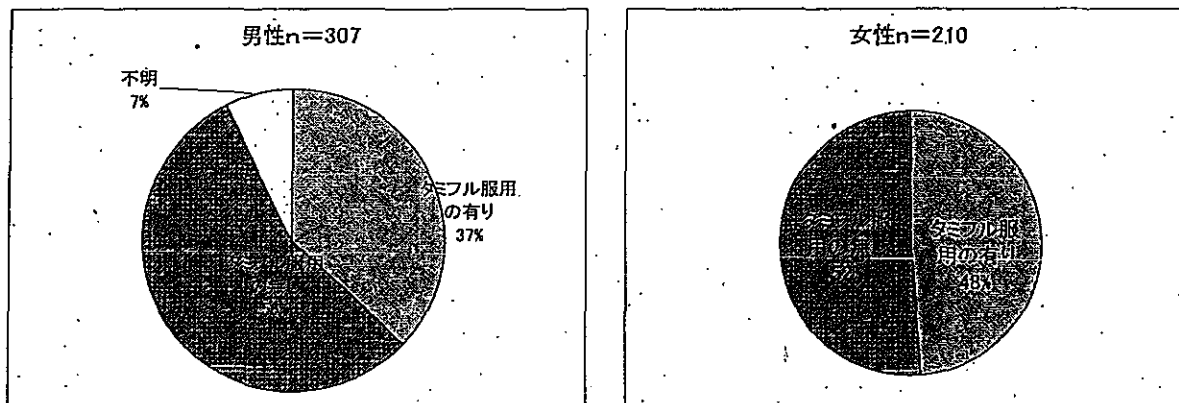
75

図62.タミフル（リン酸オセルタミビル）服用の有無n=520



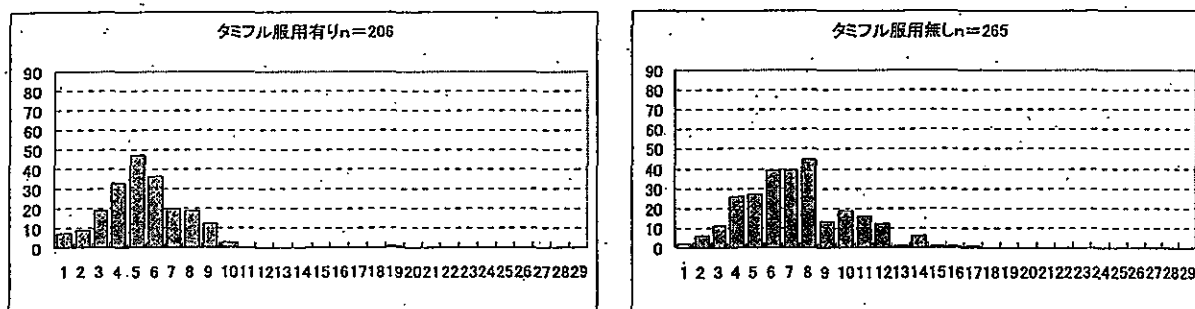
76

図63.タミフル（リン酸オセルタミビル）服用の有無の性別



77

図64.タミフル（リン酸オセルタミビル）服用の有無の年齢別

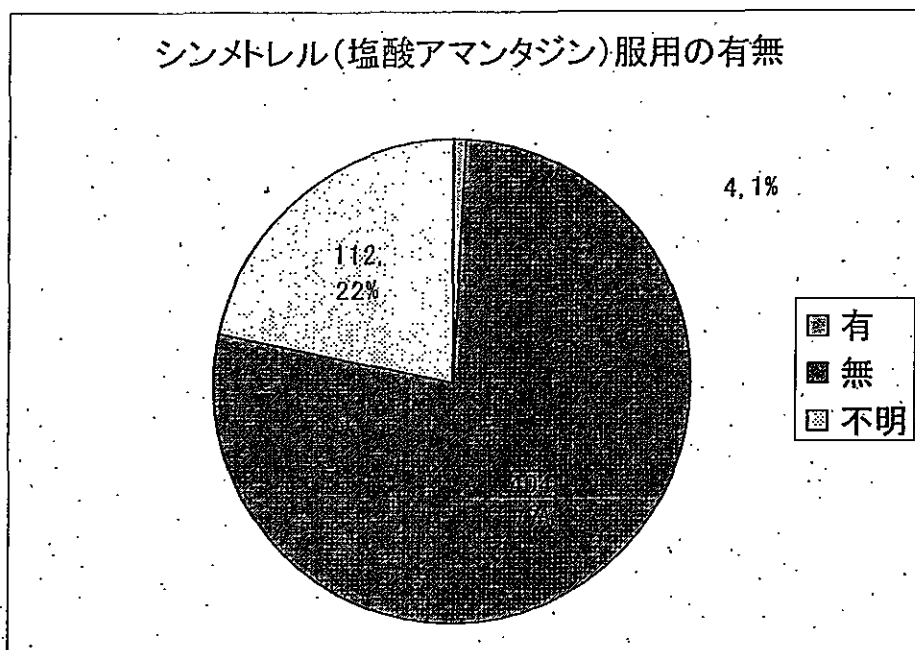


平均値5.40
中央値5

平均値7.26
中央値7

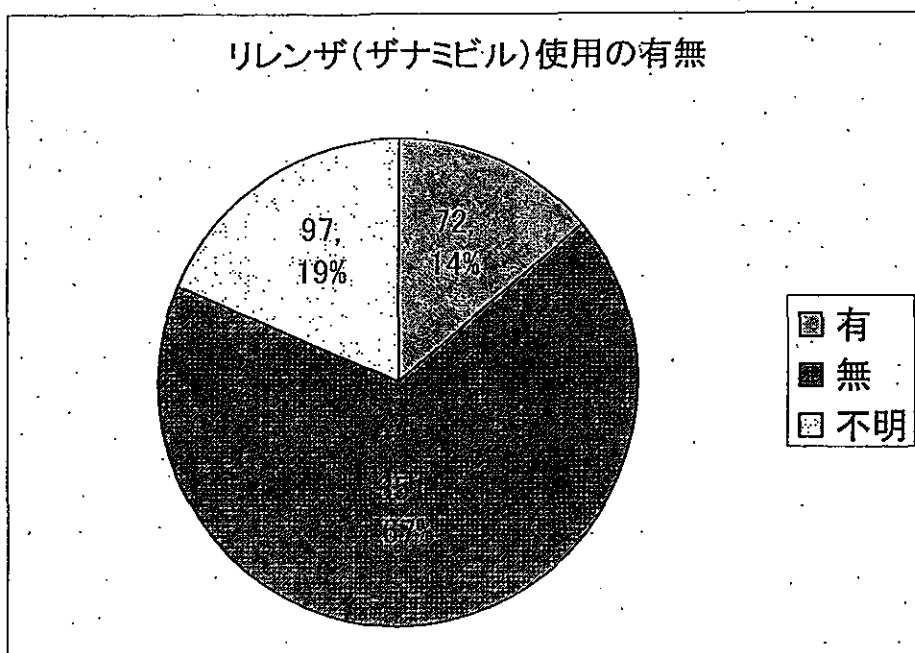
78

図65.シンメトレル（塩酸アマンタジン）服用の有無n=520



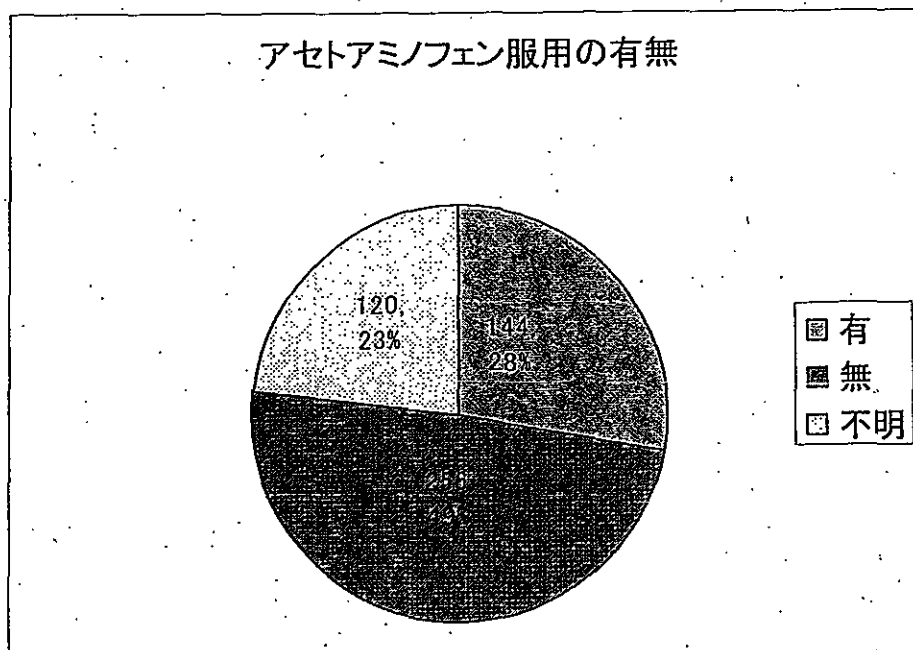
79

図66.リレンザ（ザナミビル）使用の有無n=520



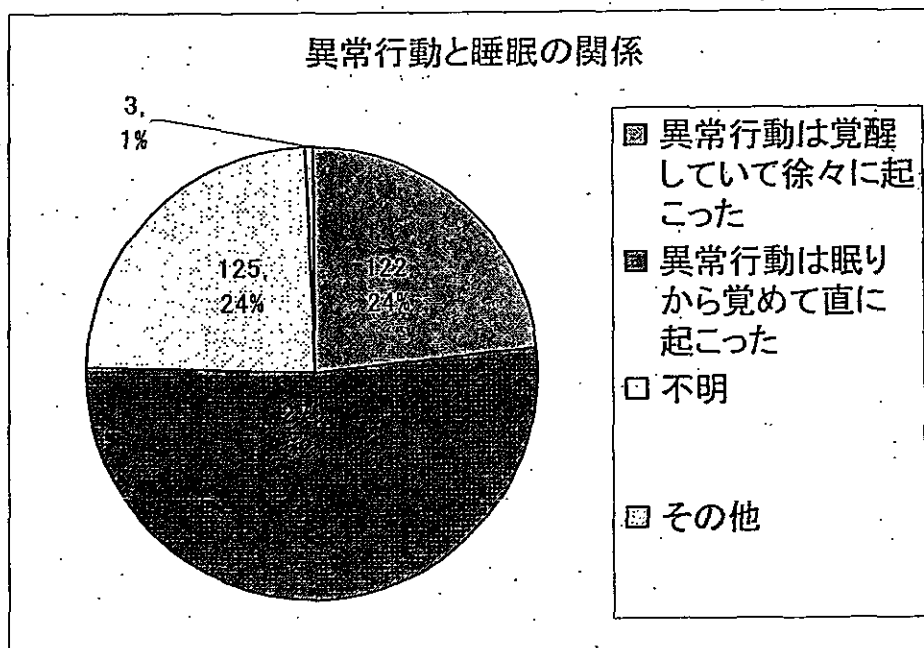
80

図67.アセトアミノフェン服用の有無n=520



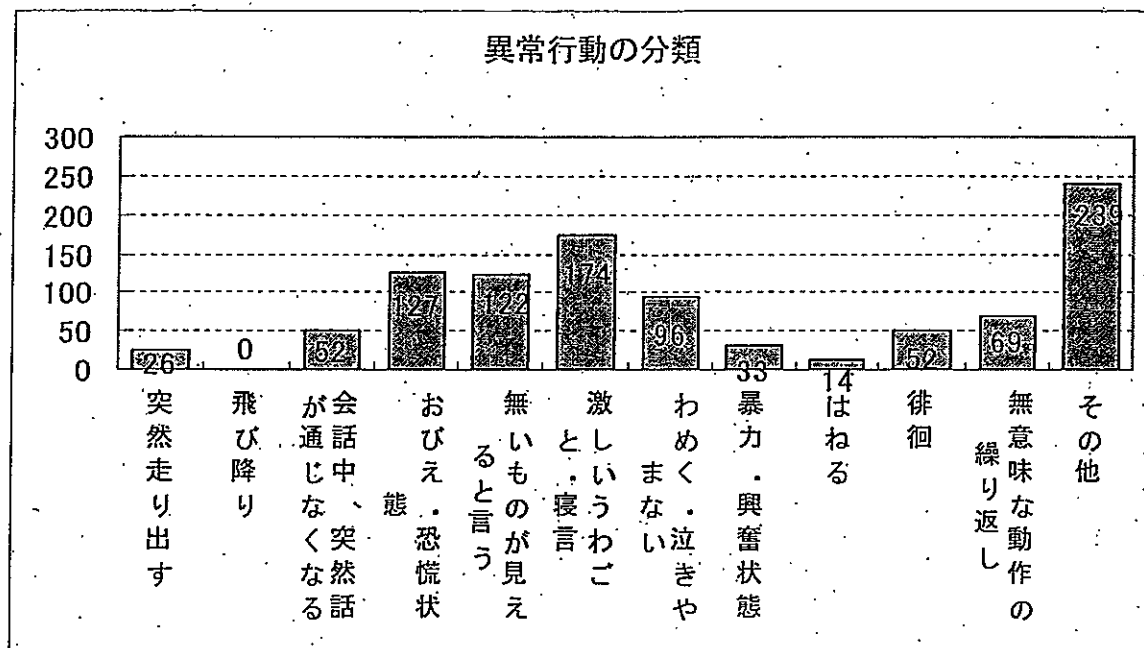
81

図68.異常行動と睡眠の関係n=520



82

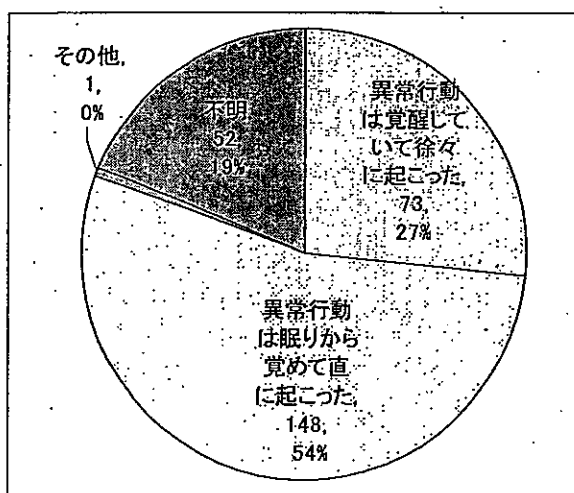
図69.異常行動の分類（複数回答）



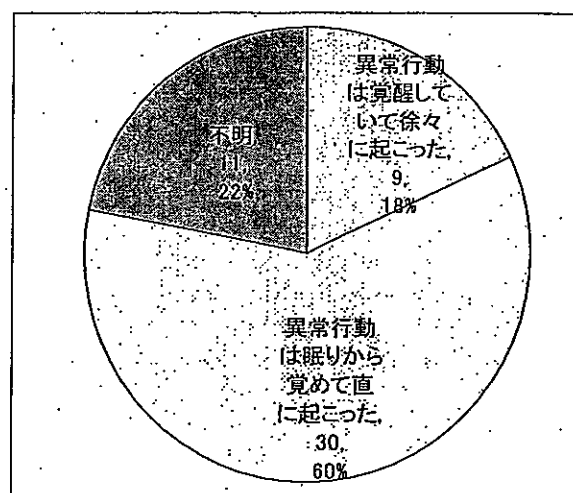
83

図70.タミフル有無と異常行動と睡眠の関係

タミフル服用有り群



タミフル服用無し群



84

まとめ

- 2007／2008シーズンは、昨シーズンに比べ発生動向調査によるインフルエンザ様疾患患者報告数が少なかった。
 - 昨シーズンに比べ、患者の年齢別にみると、0-4歳、5-9歳の割合が多かった。
- 重度の異常行動は、平均8歳、男性に多く、発熱後2日以内の発現が多かった。
- 薬剤服用の割合は、タミフルの服用は31%、リレンザは14%、アセトアミノフェンは43%だった。
 - 10歳以上は全てタミフル服用なしだった。
- 睡眠との関係は、眠りから覚めて直ぐに起こったものが多かった。
- 昨シーズンと比べると、薬剤服用の割合に違いがみられたが、性別や異常行動の分類別の割合では殆ど違いは見られなかった。

85

参考資料

年齢群別異常行動発現率の経年比較

86

昨シーズン通知前との比較 (重度)

発現率(%)	2007/3/20 以前	2007/2008	発現率の 比	95%信頼区間	
				下限	上限
10歳未満	0.00126	0.00163	.7705	.5050	1.175
10代	0.00220	0.00234	.9408	.5830	1.518

注: 発現率の分母は年齢区分別の発生動向調査からの推定患者数

87

昨シーズン通知後との比較 (重度)

発現率(%)	2007/3/20 以前	2007/2008	発現率の 比	95%信頼区間	
				下限	上限
10歳未満	0.00157	0.00163	.9641	.5544	1.676
10代	0.00346	0.00234	1.481	.8083	2.715

88

昨シーズン通知前との比較 (走り出し、飛び降りのみ)

発現率(%)	2007/3/20 以前	2007/2008	発現率の 比	95%信頼区間	
				下限	上限
10歳未満	0.000742	0.000748	.9914	.5526	1.778
10代	0.00129	0.00140	.9224	.4963	1.714

89

昨シーズン通知後との比較 (走り出し、飛び降りのみ)

発現率(%)	2007/3/20 以前	2007/2008	発現率の 比	95%信頼区間	
				下限	上限
10歳未満	0.000556	0.000748	.7424	.3010	1.830
10代	0.00115	0.00140	.8230	.3193	2.121

90

5歳刻みでの比較(重度)

		発現率の比	95%信頼区間	
			下限	上限
2007/3/20 以前と 2007/2008 との比較	5歳未満	.5884	.2316	1.494
	5-9歳	.8121	.5044	1.307
	10-14歳	1.033	.6093	1.753
	15-19歳	.6151	.1952	1.938
2007/3/20 以後と 2007/2008 との比較	5歳未満	.3725	.0833	1.664
	5-9歳	1.315	.7204	2.403
	10-14歳	2.012	1.043	3.884
	15-19歳	.5523	.1071	2.840

91

5歳刻みでの比較 (走り出し、飛び降りのみ)

		発現率の比	95%信頼区間	
			下限	上限
2007/3/20 以前と 2007/2008 との比較	5歳未満	.6305	.2062	1.927
	5-9歳	1.174	.5842	2.361
	10-14歳	1.018	.5137	2.017
	15-19歳	.5858	.1311	2.617
2007/3/20 以後と 2007/2008 との比較	5歳未満	.5588	.1186	2.631
	5-9歳	.9022	.2969	2.741
	10-14歳	1.258	.4721	3.351
	15-19歳	0	N.A.	N.A.

92

まとめ

- 2006/2007シーズンの通知前後と2007/2008シーズンでの10歳未満と10代の重度の異常行動あるいは走り出し・飛び降りの比率はほぼ同じ
- 10-14歳においては、2007/2008シーズン通知後よりも2006/2007シーズンの方が異常行動の発現率が有意に高い

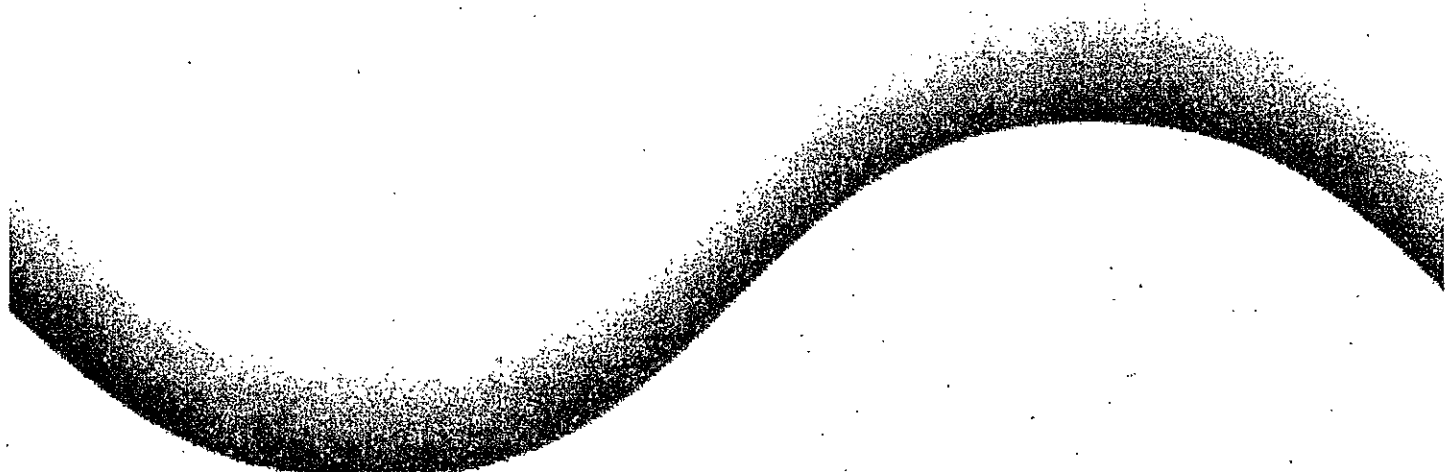
93

考察

- タミフルの使用差し控えによって大幅に異常行動が減ったわけではない
- ただし、2006/2007シーズンは振り返り調査、2007/2008シーズンは前向き調査である事に留意
 - 昨シーズンの調査は、後向き調査で、また、10歳代のタミフル服用患者の転落・飛び降りが社会問題化していたことが影響したため、10歳代を中心とした重度事例の報告が相対的に多くなされ、他方、10歳未満の重度事例については患者・家族からの情報が得られず報告がなされにくい環境であった可能性がある
 - 今シーズンは、前向き調査であり、また、事前にタミフルの服用の有無を問わず小児・未成年者全般において重度の異常行動のおそれがあることの注意喚起が徹底されたため、昨シーズンに比べ10歳未満の重度事例の報告が多くなされる環境になった可能性がある

94

インフルエンザの基礎知識



基礎知識 (Web版)

- インフルエンザとは
- インフルエンザの予防について
- インフルエンザ治療について
- インフルエンザへの対応 (まとめ)
- コラム
- もっと知りたいときには

基礎知識 (簡易版)

印刷してご利用ください

平成19年12月
厚生労働省

● インフルエンザとは

インフルエンザとかぜの違い

インフルエンザは、突然現れる高熱、頭痛、関節痛、筋肉痛など全身の症状が強いのが特徴で、併せてのどの痛み、鼻汁、咳（せき）などの症状も見られます。

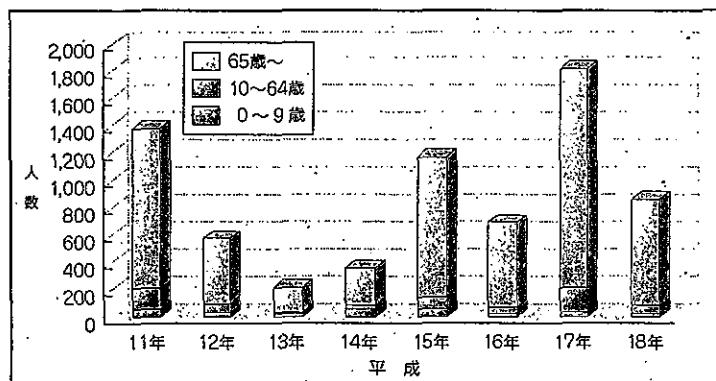
さらに、気管支炎、肺炎、小児では中耳炎、熱性けいれんなどを併発し、重症になることがあるのも特徴です。

特に高齢者、呼吸器や心臓などに慢性の病気を持つ方は、インフルエンザそのものや、もともとの病気が悪化しやすく、死に至る原因となることもありますので、十分に注意する必要があります。また、近年、小

児（ことに幼児年齢）がかかると、まれに急性脳症を起こして死亡したり後遺症が残ったりすることがあることが明らかとなり、原因の解明や治療法の研究が進められています。

わが国では、例年12月～3月がインフルエンザの流行シーズンです。一旦流行が始まると、短期間に小児から高齢者まで膨大な数の人を巻き込むということ、インフルエンザが大きく流行した年には、高齢者の冬季の死亡数が普段の年より多くなるということから、ただだらと流行する普通のかぜとは異なります。

■図 インフルエンザによる死亡者数



■表 かぜとの違い

	インフルエンザ	かぜ
症 状	高熱、頭痛、関節痛、筋肉痛、せき、のどの痛み、鼻水など	のどの痛み、鼻水、鼻づまり、くしゃみ、せき、発熱（高齢者では高熱でないこともある）
発 症	急 激	比較的ゆっくり
症状の部位	強い倦怠感など全身症状	鼻、のどなど局所的

インフルエンザウイルスの種類

インフルエンザの原因となるインフルエンザウイルスは、A型、B型、C型に大きく分類されます。このうち、大きな流行の原因となるのはA型とB型です。

A型インフルエンザウイルスはさらに144種類もの型（亜型）に分けられますが、そのうち、人の間でいま流行しているのは、A/H3N2（香港型）と、A/H1N1（ソ連型）の2種類です。これらのウイルスはさらにそれぞれの中で、毎年のように小さい変異をしています。

B型インフルエンザウイルスは2種類（山形型、ビ

クトリア型）ですが、同様にその中でさらに細かい型に分かれます。

これらのA/H3N2（香港型）、A/H1N1（ソ連型）、B型が同時期に流行することがあるため、同じシーズンの中でA型インフルエンザに2回かかったり、A型インフルエンザとB型インフルエンザにかかったりすることがあるのはこのためです。また、それぞれの細かい型に対する免疫反応（抵抗力）は少しずつ異なるので、人はインフルエンザウイルスの変異に追いつけず何回もインフルエンザにかかることがあります。

● インフルエンザの予防について

インフルエンザにかからないために、どうしたらよいでしょうか。

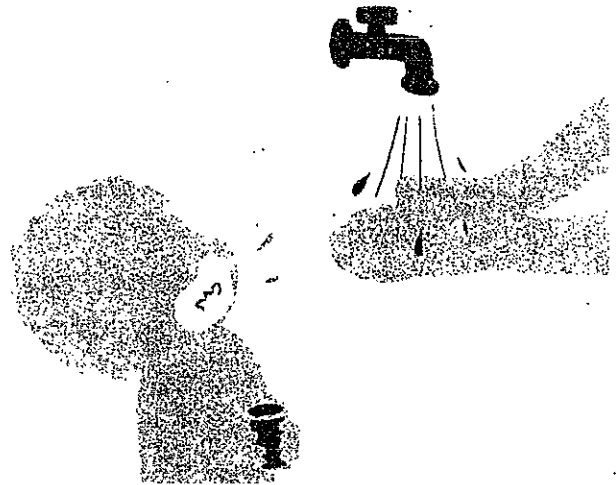
予防の基本

■ 流行前に

- ✓ インフルエンザワクチンを接種

■ インフルエンザが流行したら

- ✓ 人込みや繁華街への外出を控える
- ✓ 外出時にはマスクを利用
- ✓ 室内では加湿器などを使用して適度な湿度に
- ✓ 十分な休養、バランスの良い食事
- ✓ うがい、手洗いの励行
- ✓ 咳エチケット



■ 流行前に

- ✓ インフルエンザワクチンを接種

● インフルエンザワクチン ●

インフルエンザワクチンを接種することで、インフルエンザによる重篤な合併症や死亡を予防し、健康被害を最小限に留めますが、100%近い効果を期待することはできません。また、残念ながら十分な効果が現れないこともあります。

ワクチンの接種を受けないでインフルエンザにかかった65歳以上の健康な高齢者について、もしその人が接種していたら約45%の発病を阻止でき、約80%の死亡を阻止する効果があったと報告されています。小児については、1歳以上で6歳未満の幼児では発病を阻止する効果は約20~30%で、1歳未満の乳児では対象症例数が少なく、効果は明らかでなかったという報告があります。

さらにワクチンの効果は、年齢、本人の体調、免疫状況、そのシーズンのインフルエンザの流行株とワクチンに含まれているウイルス株の合致状況（流行するウイルスのタイプの変化）などによっても変わります。

しかし、特に65歳以上の方や基礎疾患がある方（心臓、腎臓若しくは呼吸器の機能に障害があり身の周りの生活を極度に制限される方、又はヒト免疫不全ウイルスにより免疫の機能に障害があり日常生活がほとんど不可能な方）は、インフルエンザが重症化しやすいので、かかりつけの医師とよく相談のうえ、接種することを決めて下さい。

わが国のインフルエンザワクチンは、世界保健機関（WHO）が推奨したウイルス株を参考にして、前シーズンの流行状況などからその年の流行の中心となるウイルスを予測して、毎年作られています。

ワクチン接種による免疫の防御に有効なレベルの持続期間はおよそ5ヵ月ですので、毎年流行シーズン前（12月上旬頃まで）に接種することをお勧めします。予防の基本は、流行前にワクチンを接種することです。

予防の基本は、流行前にワクチンを接種することです。

■インフルエンザが流行したら

- ☑ 人込みや繁華街への外出を控える
- ☑ 外出時にはマスクを着用
- ☑ 室内では加湿器などを使用して適度な湿度に

インフルエンザは、インフルエンザにかかった人の咳、くしゃみ、つばなどの飛沫（ひまつ）と共に放出されたウイルスを、のどや鼻から吸い込むことによって感染します（これを「飛沫感染」といいます）。また、インフルエンザは感染しやすいので、インフルエンザにかかった人が無理をして仕事や学校等へ行くと、急速に感染を広めてしまうことになります。

インフルエンザが流行してきたら、特に高齢者や慢性疾患を抱えている人や、疲れ気味、睡眠不足の人は、人込みや繁華街への外出を控えたほうがよいでしょう。

空気が乾燥すると、インフルエンザにかかりやす

くなります。これはのどや鼻の粘膜の防御機能が低下するため、外出時にはマスクを着用したり、室内では加湿器などを使って適度な湿度（50～60％）を保つとよいでしょう。

- ☑ 十分な休養、バランスの良い食事

日ごろからバランスのよい食事と十分な休養をとり、体力や抵抗力を高めることも大切です。

- ☑ うがい、手洗いの励行

帰宅時のうがい、手洗いも、一般的な感染症の予防のためにお勧めします。

- ☑ 咳エチケット

また、インフルエンザにかかって、「せき」などの症状のある方は、特に、周りの方へうつさないために、マスクを着用しましょう（咳エチケット※）。

※咳エチケット

* 咳・くしゃみの際はティッシュなどで口と鼻を押さえ、他の人から顔をそむけ1m以上離れる。

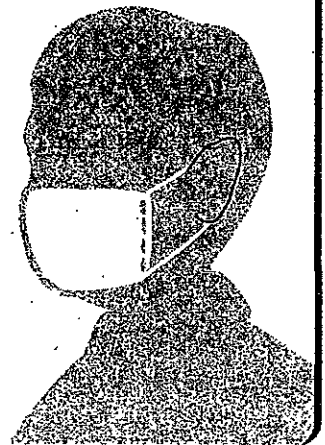
* 鼻汁・痰などを含んだティッシュをすぐに蓋付きの廃棄物箱に捨てられる環境を整える。

* 咳をしている人にマスクの着用を促す。

マスクはより透過性の低いもの、例えば、医療現場にて使用される「サージカルマスク」がより予防効果が高くなりますが、通常の市販マスクでも咳をしている人のウイルスの拡散をある程度は防ぐ効果があると考えられています。

健康な人がマスクを着用しているからといって、ウイルスの吸入を完全に予防できるわけではないことにも注意が必要です。

* マスクの使用は説明書をよく読んで、正しく着用する。



* 抗インフルエンザウイルス薬の中には予防に用いられるものもありますが、薬による予防は、ワクチンによる予防に置き換わるものではありません。なお、抗インフルエンザ薬の予防的な使用は、65歳以上の高齢者や慢性呼吸器疾患の患者など、インフルエンザにかかった場合に重症化しやすい方々で、同居する人がインフルエンザにかかった場合などに限定されています。

● インフルエンザ治療について

一般的な注意

一般的には以下のような点に注意しましょう。

- ・単なるかぜだと軽く考えずに、早めに医療機関を受診してアドバイスを受けましょう。
- ・安静にして、できるだけ休養をとりましょう。特に睡眠を十分にとることが大切です。
- ・水分を十分に補給しましょう。お茶、ジュース、スープなど飲みたいもので結構です。
- ・インフルエンザは感染しやすいので、マスクを着用し、また、無理をして学校や職場などに行かないようにしましょう。

薬の使用にあたっての注意点

インフルエンザの治療に用いられる薬としては、抗インフルエンザウイルス薬があります。これは、医師がその必要性を判断して処方されます。

その他、インフルエンザウイルスには直接効果はありませんが、解熱剤やインフルエンザに合併する肺炎や気管支炎に対する治療として抗生物質等が使用されることがあります。

それぞれの薬の効果は、ひとりひとりの症状や体調によっても異なり、正しい飲み方、飲んではいけない場合、副作用への注意などがありますので、医療機関、薬局などできちんと説明を受けてください。

なお、いわゆる「かぜ薬」と言われるものは、発熱や鼻汁、鼻づまりなどの症状をやわらげることはできますが、インフルエンザウイルスや細菌に直接効くものではありません。

①抗インフルエンザウイルス薬について

抗インフルエンザウイルス薬としては、タミフル（一般名：リン酸オセルタミビル）、リレンザ（一般名：ザナミビル水和物）、シンメトレル（一般名：塩

酸アマンタジン）があります。

抗インフルエンザウイルス薬を適切な時期（発症から48時間以内）に使用を開始すると、発熱期間は通常1～2日間短縮され、ウイルス排泄量も減少します。

なお、インフルエンザの症状が出てから2日（48時間）以降に服用を開始した場合、十分な効果は期待できません。

②解熱剤について

解熱剤には多くの種類があります。15歳未満の子どもへの使用を避けるべきものとしては、アスピリンなどのサリチル酸系の解熱鎮痛薬、ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸があります。

他の人に処方された薬はもちろん、本人用のものであっても、別の病気のために処方されて使い残したものを使用することは避けてください。

また、市販の解熱鎮痛薬やかぜ薬（総合感冒薬）の一部には、アスピリンなどのサリチル酸系の解熱鎮痛薬を含んだものがありますので、使用するときには医師・薬剤師などによく相談してください。

タミフル服用後の異常行動について

タミフル（一般名：リン酸オセルタミビル）は、A型またはB型インフルエンザの治療およびその予防として使用される医薬品であり、カプセルタイプとドライシロップタイプがあります。

タミフルは、医師が診察の上、その必要性を判断して処方します。インフルエンザに感染したすべての患者がタミフルを服用する必要はないと考えられます。

これまでにタミフルを服用した10歳代の方が転落等により亡くなられた事例などが報告されています。このため、厚生労働省は、平成19年3月20日に予防的な措置として、タミフルの製造販売元である中外製薬株式会社に対し、医療関係者への緊急安全性情報の配布を指示しました。緊急安全性情報の内容は次のとおりです。

- 10才以上の未成年の患者は、合併症などを有するハイリスク患者を除いては、原則使用を差し控えること
- 小児・未成年者は、本剤による治療が開始された後

は、異常行動発現のおそれがあり、少なくとも2日間、小児・未成年者が一人にならないよう、患者・家族に説明すること

原則として10歳代の小児・未成年者にタミフルの使用を差し控えるとした理由は次のとおりです。

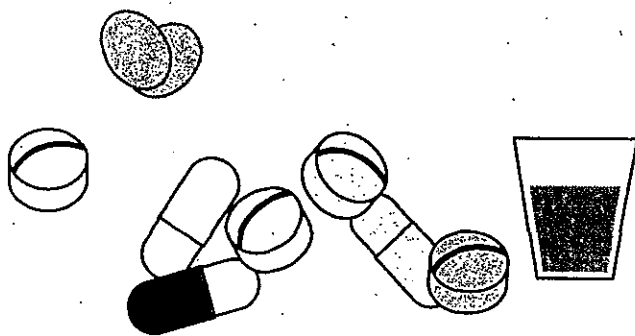
- タミフルを服用した後、いわゆる異常行動による転落等によって死亡した事例が5例あり、いずれも10歳以上の未成年者（12歳～17歳）であったこと
- インフルエンザによる死亡者数をみると、9歳までの小児に比べて10歳代で少なくなっていること、10歳以上の小児・未成年者は一般に抵抗力が高いことから、特に合併症や既往歴のあるハイリスク患者でなければ、必ずしもタミフルを投与する必要はないと考えられること

タミフルの服用と異常な行動等との関係については、現在厚生労働省において、因果関係を究明するための検討を進めています。

インフルエンザ罹患時の異常行動に対する注意

インフルエンザウイルスに感染した場合、タミフルの販売開始以前においても異常行動の発現が認められており、また、まれに脳炎・脳症をきたすことがあるとの報告もなされています。これらのことから、インフルエンザと診断され治療が開始された後は、タミフルの処方の有無を問わず、異常行動発現のおそれがあると考えられます。

そのため、万が一の事故を防止するために、特に小児・未成年者に対しては、インフルエンザと診断され治療が開始された後は、少なくとも2日間、保護者等の方が小児・未成年者が一人にならないよう配慮することが重要です。



● インフルエンザへの対応（まとめ）

予防の基本は…

■ インフルエンザの流行前に

- ✓ インフルエンザワクチンの接種
(特に65歳以上の高齢者、持病のある方など)

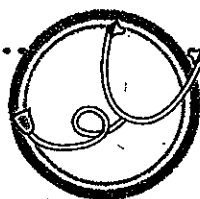
■ インフルエンザが流行したら、

- ✓ 人込みや繁華街への外出を控える
- ✓ 外出時にはマスクを着用
- ✓ 室内では加湿器などを使用して適度な湿度に
- ✓ 十分な休養、バランスの良い食事
- ✓ 外出時にはマスクを利用
- ✓ うがい、手洗の励行
- ✓ 咳エチケット



かかったら…

- ✓ 早めの受診
- ✓ 安静と休養
- ✓ 十分な水分の摂取
- ✓ マスクの着用
- ✓ 外出の自粛



薬の使用にあたっては…

- ✓ 用法（用い方）、用量（用いる量）、期間（用いる日数）を守る



インフルエンザ脳症とは…

インフルエンザの発熱から早期の段階（多くは24ー48時間以内）で、嘔吐、異常行動、意識障害、けいれんなどがみられ、1歳をピークとして幼児期に最も多く見られます（男女間の差はない）。

厚生労働省の研究班の調査結果から、日本ではおよそ次のような状況にあると推定されています。

- ・ インフルエンザの流行によって異なるが、1シーズンに100～300人の小児がインフルエンザ脳症を発症する。
- ・ A香港型の流行時に多発するが、B型でも発症する。
- ・ 死亡率は当初約30%であったが、最近は10%程度に低下した。しかし、後遺症は約25%に見られる。

新型インフルエンザとは…

ヒトの間で長い間流行しなかった新しいタイプのインフルエンザウイルスによるインフルエンザのことです。現在、ニワトリなどにとって毒性の強い鳥インフルエンザウイルスH5N1の流行が収まらない中、遺伝子の変異してヒトからヒトに感染するタイプになる可能性が最も危惧されています。新型ウイルスにはほとんどの人が抗体をもっていないので、もし流行した場合、爆発的に世界中で大流行すると考えられています（パンデミック）。かつて流行し今はヒトの間で消滅したインフルエンザウイルスが再び出現した時も、パンデミックとなり得ることが考えられています。大規模なヒトへの感染が起こり、甚大な被害が生じた場合を想定し、可能な限りの準備を進め、できるだけその被害を少なくするという危機管理の視点がもっとも重要です。

政府でもこうした視点から対策の強化に努めており、関係各省庁が具体的な国の行動計画を平成17年12月に作成し公表しました。また、さらにその後も対策方法を継続して検討し、重ねています。

も っ と 知 り た い と き に は

●「インフルエンザQ&A」(厚生労働省)

≫ <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou01/07qa.html#8>

●「インフルエンザQ&A」(国立感染症研究所感染症情報センター)

(一般の方向け、医療事業者向け)

≫ <http://idsc.nih.go.jp/disease/influenza/fluQA/QAgen02.html#q19>

●「インフルエンザ総合対策」(日本医師会)

≫ <http://www.med.or.jp/influenza/index.html>

●「今年のインフルエンザ対策として」(日本臨床内科医会)

≫ <http://japha.umin.jp/>

●医薬品医療機器情報提供ホームページ((独)医薬品医療機器総合機構)

(一般の皆様向け)

≫ http://www.info.pmda.go.jp/info/to_ippan.html

●厚生労働省 インフルエンザ等感染症に関する相談窓口

(委託先:(株)保健同人社)

≫ 開設時期 : 平成20年7月1日(火)~平成21年3月31日(火)

≫ 対応日時 : 月曜日~金曜日(祝祭日除く) 09:30~17:00

≫ 電話番号 : 03-3234-3479

●くすり相談窓口((独)医薬品医療機器総合機構)

受付時間: 月曜日から金曜日(祝日・年末年始を除く) 午後9時から午後5時

≫ 電話番号 : 03-3506-9457

●「インフルエンザ」わかりやすい病気のはなしシリーズ33

(中間法人日本臨床内科医会)

≫ <http://japha.umin.jp/booklet/series/pdf/series033n.pdf>

インフルエンザの基礎知識の作成にあたり
協力いただいた方々

くすりの適正使用協議会理事長

海老原 格

国立感染症研究所感染症情報センター長

岡部 信彦

納得して医療を選ぶ会事務局長

倉田 雅子

社団法人日本薬剤師会副会長

児玉 孝

神奈川県保健福祉部次長

中沢 明紀

日本臨床内科医会インフルエンザ研究班副班長

廣津 伸夫

(五十音順、敬称略)