

## シンポジウム

## 4

インフルエンザ罹患後の  
異常行動をめぐって

12月4日(木)

第5会場  
(南館4階 扇)

10:00~12:00

座長

新横浜ソーワクリニック  
別府 宏園東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座  
久保田 潔

## S4-1

オセルタミビルの薬理学的特徴・害反応全体像から見た  
廣田班報告の問題点

NPO 法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック)

○浜 六郎

【目的】オセルタミビル(未変化体=OT, リン酸塩=OP=タミフル(T))がベンゾジアゼピン(BZ)類似の中樞抑制剤であることを薬理/毒性/臨床/疫学的害反応の既存知見により示し, 廣田班の結果が既存知見と矛盾, 矛盾の原因が重大な誤分類にあり, 適切な解析では既存知見と整合し, 因果関係を補強することを明らかにする。

【方法】OP/OT等の動物およびヒトへの薬理/毒性知見は, 別に述べた方法により得た非臨床/臨床/市販後報告/疫学調査を, 廣田班結果は「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」中間報告(08.7.10)を用いた。

【結果】OTのBZとの類似性は以下による: 低体温, 運動抑制, 呼吸抑制, 死亡(動物/ヒト)が用量依存性かつ脳中濃度依存性に増加(動物), 死亡/致死例にチアノーゼ/肺水腫(動物/ヒト), 同一用量で条件により64倍の脳中濃度の違い(動物), 2相性反応(少量で運動亢進, 高用量で運動失調)が認められ, 運動亢進例では脳中ドパミン増加(動物), 予防RCTで神経障害, 重い精神障害が有意に高率, 疫学調査でも初日午後に異常言動の有意な増加。

廣田班調査では, T処方群(T処群)と他薬剤処方群(他処群)の異常行動(E)発症割合を比較, Eには薬剤服用後a, 受診後薬剤服用前b, 受診前cがある, T処群と他処群の対象数 $n_1, n_2$ , Eが, 薬剤服用後 $a_1, a_2$ , 受診後薬剤服用前 $b_1, b_2$ , 受診前 $c_1, c_2$ とすると, 中間報告ではT服用群 $a_1/(n_1 - (b_1 + c_1))$ , 非服用群 $(a_2 + b_2 + (b_1))/(n_2 - c_2 + (b_1))$ と計算された。

この方法の誤りは以下で証明可, 対象人数nや背景因子が同一でタミフルは精神神経に影響なくa, b, cが両群で同じ, タミフル処方の有無だけ異なる2群を仮定する, 廣田法ではT服用群 $a/(n - c)$ , 非服用群 $(a + 2b)/(n - c + b)$ , ORは $a/(a + 2b)$ , bが0でない限り常に1より小となり仮定と矛盾。

中間報告ではOR 0.91 (0.79-1.06)と報告されたが, 適切なITT法ではOR 1.56 (1.32-1.84,  $p < 0.0001$ ), 薬剤服用後はOR 1.72 (1.44-2.08,  $p < 0.0001$ )と推定された, 既存知見からタミフルの中樞抑制反応は初回服用後が圧倒的に多いことから, 超過異常行動の全てが24時間以内に生じたと仮定するとOR 2.82 (2.17-3.71), 12時間以内と仮定すると, OR 4.72 (3.32-6.99)と推定された。

【結論】既存知見からOTはBZ類似の中樞抑制剤の特徴を有し, 廣田班報告の結果はそれら知見と矛盾する, 矛盾の原因は解析方法における重大な誤分類にあり, 適切な解析ではこれら既存の知見と整合し因果関係を補強する。

## S4-2

## インフルエンザ罹患後の重篤な精神神経症状と薬剤の関連性についての統計解析：科学的根拠の提供を願って

情報・システム研究機構統計数理研究所

○藤田 利治

【調査の企画と実施】2006/2007年シーズンでの「インフルエンザに伴う臨床症状の発現状況に関する研究」の調査は、私と横田教授（横浜市立大学）らが企画し、小児科医および内科医の参加者を募って実施したものである。主要な目的は「重篤な精神神経症状の発生と薬剤使用の関連」の解明であり、インフルエンザに罹患した18歳未満の患者を対象にした。

【調査票の貸出】回収した調査票での不明点の迅速な照会調査を行い、結果を早急に取りまとめる態勢を整えたが、研究継続が困難な状況になった。致し方なく、回収した調査票を厚生労働省に貸出し、2007/2008年シーズン前に対処のための根拠が得られることを期待した。厚生労働科学研究費の分担研究である廣田班による安全対策調査会への報告においても、廣田班が借り受けた調査票を解析したことが記載されている。

【廣田班の中間報告】リン酸オセルタミビル（平20年7月10日開催）での廣田班の中間報告は、調査の一部である経過観察調査のみを使用し、医師からの非重篤を含む異常行動の報告を検討したものであり、本来の研究計画とは異なる解析であった。しかも、その解析方針も不適切といえる。すなわち、将来のオセルタミビル使用に基づき患者を使用者群と非使用者群に分けるという無理を犯したことに端を発して、逆方向の明らかな2つのバイアスを含むことになった。1つは、異常行動発現後に薬剤を使用したもののみを選択的に非使用者群に移動したことによる。非使用者群に対する使用群の異常行動発現のオッズ比をさくする方向に至めた。もう1つは、オセルタミビルはインフルエンザ様症状発現から2日以内に投与を開始するとされているため、発熱から初診までが2日を超える者が非使用者群に含まれることになるが、受診以前の異常行動発現者を解析から除外したことで、初診までの時間の群間の不均衡がさらに広がった。異常行動発現は発熱後日以内が大部分を占めることから、この不均衡は非使用の発現頻度を低くし、オッズ比は大きくなる方向に至る。

【本来の目的の達成に向けて】中間報告は、研究計画とは異なる解析結果であり、しかもバイアス混入により科学的根拠となりえないものであった。この調査は、重篤な精神神経症状に関するケース・コホート研究として計画したものである。本来の研究デザインに基づき、科学的根拠の提供に向けて適切な解析を行う予定である。

## S4-3

## 調査とデータ解析の方法についての一統計家の考察

東京理科大学工学部経営工学科

○吉村 功

【背景】この4、5年インフルエンザ罹患の低年齢患者の中に、タミフルを服用したことで自殺的な異常行動を取る人がいる、という訴えが社会で大きな問題になっている。これについて、罹患後の異常行動の発生頻度とそれを増加させる要因を調べる疫学的調査研究が2回（2006年度、2007年度）行われた。前者については、2007年5月に日本薬剤疫学会と日本計量生物学会がシンポジウムで問題点を論じた。そこでは調査研究の計画の不十分さが指摘され、後者の調査研究がそれを改善するように行われているという報告がなされた。後者の結果は2008年7月に公にされたが、現在、その結論についての賛否両論が登場している。

【目的】調査の計画関係者と調査結果の不適切性を訴える話者が、それぞれの主張・見解を提示するので、それに基づいて、現在、どのようなことが明らかにできているか、どのようなことが不明瞭のまま残っているかを、第3者の一統計家の立場で検討する。

【方法】2006年度の調査研究の結果は公表されている。2007年度の調査研究の結果は、公表されてはいるが詳細なものとは言い難い。そこでまず、2006年度における調査研究の報告で問題になったことが、2007年度の調査研究でどのように改善されたかを、研究実施計画書に基づいて検討する。次に、2007年度調査研究のデータ解析法と解析結果について、可能な範囲で検討を行う。

【成績】調査研究を担当していないことと、2007年度調査研究の内容が十分には公開されていないことから、断定的なことは言えないが、インフルエンザ罹患によって異常行動が発現する可能性はかなり明らかになっている。それが薬剤の服用によって増幅されているかいないかについての、明確な判断根拠（エビデンス）がまだ社会に提出されていない。

【考察と結論】過去に遡ってのデータ収集になるので、偏りの要因の事前考察と、それについてのデータ収集・評価が重要である。これが必ずしも十分ではなかったと考えられる。解析計画にも改善の余地が認められる。調査研究の結果が問題点の解決に十分な寄与をしたとは言い難い。

# インフルエンザ? 怖くないの?

あわてなくて、大丈夫



.....  
ご家族やまわりの愛情も治療には大切です。  
.....

インフルエンザについて、もっとお知りになりたい方は

「インフルエンザ情報サービス」 <http://influenza.elan.ne.jp/>

をご覧ください。

◆病・医院名



中外製薬株式会社



2007年05月17日  
TAM07H791ED1  
B01000000000

監修：独立行政法人 国立病院機構三重病院 国際保健医療研究室長

中野 貴司 先生

小さいお子さまはつらくてもうまくまわりの人に伝えられ  
ません。お子さまの症状に気がいたら早めに医師に  
相談しましょう。

また、家族全員で気をつけましょう!

インフルエンザはウイルスによって引き起こされ、  
人から人へうつります。毎年12月～3月に流行します。



### インフルエンザCHECK

- 地域や集団でのインフルエンザの流行
- 急激な発熱(38℃以上の発熱、寒気、頭痛、悪寒、嘔吐、下痢、食欲不振、倦怠感など)
- 38℃以上の発熱、悪寒(寒気がする)

この3つに該当する場合、インフルエンザの可能性がります。ご自分の判断で、お家に  
ある風邪薬や解熱剤をお子さまやご自分に用いることは避けてください。

1

### ●● 夜間・休日、熱がでたら...

夜間はさむいですから  
家で安静にして、  
翌日早めに病院へ行きましょう。



咳がひどい、呼吸が浅い、呼吸が速い、  
顔色が青白い、  
嘔吐、下痢、食欲不振、  
倦怠感、頭痛、悪寒、  
発熱、寒気、  
38℃以上の発熱、  
悪寒、  
寒気がする

●救急医療情報はインフルエンザ情報サービスホームページをご覧ください。  
<http://influenza.slaa.na.jp/emergency/index.php>

### ここに注意して!

#### ● 子供はインフルエンザに弱い

インフルエンザは、普通の風邪とは異なり、重症化することがある  
病気です。特に抵抗力が未発達の小児のお子さまがかかると、  
肺炎や脱水症等の合併症を起こし入院することもあり、インフル  
エンザ脳症\*という重大な合併症を引き起こすこともあります。

\*インフルエンザ脳症  
インフルエンザウイルスの感染が引き金となり、突然の高熱から、  
1～2日以内に昏睡などの意識障害を引き起こします。

#### ● 大人も要注意!

インフルエンザは普通の風邪と違って怖い感染症です。特にお子  
さまや高齢者などまわりの人につたさない配慮も必要です。忙し  
くて休みにくいお父さん、お母さんには予防と早めの治療が大切  
です。日頃から体調を整えて、抵抗力をつけておきましょう。

#### ● おいちゃん、おばあちゃん気をつけて!

高齢者にとってインフルエンザは命にかかわり、インフルエンザが  
流行するシーズンはお亡くなりになる方の数が増えるとも言わ  
れています。インフルエンザ治療薬は予防投与ができる場合が  
ありますので早めに医師に相談してください。

#### ● インフルエンザには予防が大切

栄養と休養を十分とり、入こみを選  
びましょう。外出するときはマスクをつ  
けましょう。また加湿器などで室内を  
適度な湿度に保ちましょう。外から  
帰ってきたら、まずうがいや手洗いを  
しましょう。



2

病院ではインフルエンザか風邪かを診断し、治療します。

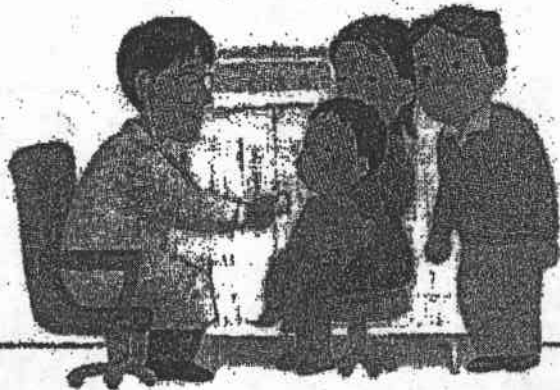
### 問 診

インフルエンザの流行期に、急な発熱や悪寒、全身症状などのインフルエンザ特有の症状が認められる場合は、問診だけでもある程度診断をつけることができます。その場でインフルエンザかどうか診断できる「迅速診断キット」もあります。

### 治 療

インフルエンザと診断された場合、インフルエンザ治療薬などが用いられます。

- ① インフルエンザ治療薬を服用すると異常言動が起こると聞いたのですが？
- ② インフルエンザの患者さんでは、治療薬服用の有無にかかわらず異常言動がみられる場合があります。服用することにより増加するというデータは「現在のところ確認されていません」。



インフルエンザの治療には、主にインフルエンザウイルスの増殖を抑えるお薬が使われます。インフルエンザウイルスは、増殖するスピードが非常に速く、ひとつのインフルエンザウイルスが1日で100万個にまで増えると言われています。そのため、インフルエンザ治療薬は、インフルエンザウイルスが増殖してしまう前に服用することが大切です。できるだけ早期に服用することで、症状の悪化や長期化を防ぐことができ、お薬を服用しないときよりも早く熱が下がり、体が楽になります。

※インフルエンザ治療薬には、お子さまでも飲みやすいドリンク、カプセル、吸入薬などがあります。



### ポイント!

インフルエンザのお薬は、発症してからできるだけ早い段階(2日以内)に服用を始めることで、効果を発揮します。

家に帰ったら、安静にして、十分な休養と睡眠をとらせてあげてください。また、できる限り、病人に目が届くところにいてください。

お子さまの少しでも早い回復のために、愛情を注いであげてください。

お風呂に入るときは、お湯の温度を低めに設定し、お湯の量を少なめにし、お風呂の時間を短くしてください。



5



お風呂に入るときは、お湯の温度を低めに設定し、お湯の量を少なめにし、お風呂の時間を短くしてください。

水分をこまめにとってください。



お家に帰ったら、さむいのでいいかい!

加湿器を使うと、室内の湿度を50%~60%保つことができます。



加湿器を使うと、室内の湿度を50%~60%保つことができます。

小さいお子さまには、お風呂に入るのを控えてください。



6

**ポイント!**  
熱が下がっても自己判断でお薬の服用を止めたりせず、最後まで服用してください。

## 要望書

厚生労働大臣 舩添 要一 殿

2008年8月5日

小児科医有志

代表 高松 勇

〒583-0872 大阪府羽曳野市はびきの3-7-1  
大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科  
TEL 0729-57-2121、 FAX 0729-57-8002

賛同人 (15名)

石川 憲彦 (りんしの森クリニック)  
池亀 卯女 (池亀小児科医院)  
伊集院 真知子 (小児科医)  
入江 紀夫 (入江診療所)  
梅村 浄 (梅村こども診療所)  
江林 俊一 (小児科医)  
大塚 純一 (おおつか小児科クリニック)  
黒部 信一 (吹上共立診療所)  
高木 泰子 (宝診療所)  
高松 勇 (大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター)  
林 敬次 (はやし小児科)  
毛利 子来 (毛利医院)  
森 國悦 (東大阪市中保健センター)  
山田 真 (八王子中央診療所)  
山本 英彦 (大阪赤十字病院)

私たち小児科医有志は、小児医療の充実を目指して日々診療しておりますが、インフルエンザに用いられているリン酸オセルタミビル（以下タミフル）と異常行動、突然死などとの関連に関して、下記のように要望いたします。

### 記

1. リン酸オセルタミビル（タミフル）と異常行動、異常行動後の事故死、突然死との因果関係を早急に認められるようお願いいたします。
2. そのために、とくに2008年7月10日、臨床ワーキンググループにおいて発表された、リン酸オセルタミビル（タミフル）と異常行動との関連を調査したいいわゆる「廣田班」の中間報告は極めて重大な解析上の欠陥がみとめられますので、早急に撤回し、適切な解析方法により適切な結果を早急に出していただくよう、求めます。
3. 10歳未満、異常行動A（重篤例）についても客観的立場から検討が可能となるようデータを開示するよう求めます。
4. 他のデータ（動物実験データ、臨床試験、疫学調査）などに関しても、第三者が客観的立場から検討が可能となるよう、広くデータの公開を求めます。
5. 誤った解析方法に基づいてだされた上記中間報告や、新たな動物実験結果を開示しないまま、安全宣言が出されることには強く反対します。医学的な感知で適切な行動をとられることを求めます。

### 要望理由

私たち小児科医有志は、インフルエンザ治療用に用いられているリン酸オセルタミビル（タミフル）の使用に伴い多数報告されている異常行動や突然死との因果関係について、大きな関心をもっています。

2007年3月20日、厚生労働省は、10歳代に対してタミフル使用を原則禁止するとの措置をとりましたが、未だに因果関係を否定的としたままでした。

同月22日には、因果関係の見直しを行うと厚生労働大臣自らが明言され、その後、見直しのための調査研究、安全対策調査会に基礎および臨床作業班が設置され再検討が開始されました。再検討の結果が集約・公表されることもなく、2007/08冬のインフルエンザ流行期を迎えました。

2007/08年の冬は、比較的インフルエンザの流行が少なかったのですが、それでも、10歳未満への制限はなく、因果関係が明瞭に認められたわけではなかったこともあり、診療現場では、大きな混乱が続きました。タミフルを使用するかどうかの判断を患児の親に預ける、といった風潮さえ出て、小児科医の存在が問われる事態さえ招来しておりました。



因果関係の見直しが始まってから1年以上が経過し、基礎および臨床のワーキンググループ（基礎WG、臨床WG）による検討で、多少は因果関係が認められ、危険性の警告がなされるかもしれないとの期待もありましたが、最近相次いで開催された基礎WG（6月19日）、臨床WG（6月17日、7月10日）において、異常行動や突然死との関連を示す結果は得られなかった、とされ、近日中には安全対策調査会が開催されると聞いています。

このままであれば、相変わらず因果関係が検出できなかったということであり、今まで以上の措置がとられることはありません。すなわち、10歳代に対する原則禁止の措置だけがまた続くということになり、一部報道されているように、場合によっては安全宣言がだされ、10歳代に対する禁止措置の解禁さえ可能性があります。

そのようなことになれば、以下に述べるように、異常行動との関連はむしろあると考えるべきデータが集積しているため、診療現場はなおいっそう混乱状態となり、悲惨な害が防止できないことになるおそれを強く感じます。

最も問題であるのは、約1万人を対象とした疫学調査（いわゆる廣田班調査）の結果です。

先日7月10日における中間報告において廣田班の計算では、タミフル群11.9%、非タミフル群12.8%、オッズ比0.91（95%信頼区間：0.79-1.06）のため、「正の関連を検出するには至らなかった」と結論付けられました。

しかし、タミフルが処方されなかった群では、受診後に異常行動を起こした割合は8.8%でしたが、同様にタミフルが処方された群では受診後全体で13.0%が異常行動を起こしていましたので、オッズ比は1.56（95%信頼区間1.32-1.84）とするのが適切な解析方法と考えます。

廣田班では、タミフルを服用し、異常行動を起したことが分かっているが、タミフル服用前に異常行動を起した児を、タミフル処方群から除き、タミフルを処方もされず服用もしなかった群に加えたために、非タミフル群の異常行動の割合が過大となったため、オッズ比0.91とタミフルの影響が著しく過少評価されるという重大な誤りを犯しています。

その計算方法の誤りを指摘する薬剤疫学専門家、疫学専門家や基礎医学の研究者は、少なくありません（7月31日毎日新聞）。

<http://mainichi.jp/select/wadai/news/20080731k0000m040110000c.html>

また、今回の中間報告では10歳未満についての正しい分析は不可能ですが、2007年12月25日の一次予備解析のデータからは、10歳未満についても異常行動の頻度がタミフル処方群に高いオッズ比が得られています（オッズ比1.28：95%信頼区間1.08-1.52、 $p=0.0041$ ：<http://npo.jp.org/sokuho/080114-all.html>）。

予防目的で成人のインフルエンザに用いたプラセボ対照ランダム化比較試験で、重大な精神障害がタミフル群に有意に高率であったとの指摘もあります。

<http://npo.jp.org/sokuho/080729.html>

基礎実験でも、多数の動物が死亡した可能性のある実験データが開示されていないとの指摘、関連を示唆するデータが適切に評価されていないとの指摘があります。

<http://npo.jp.org/sokuho/080730.html>

~~これ以上被害をださないために、厚生労働大臣の賢明な判断を望みます。~~

厚生労働大臣 舩添 要一 様

2009年6月12日

薬害タミフル脳症被害者の会  
代表 秦野 竜子

**タミフル(リン酸オセルタミビル)と突然死・異常行動との  
因果関係を認め、被害者全員の救済を求める  
要望書**

**主な要望事項**

1. タミフル(リン酸オセルタミビル)と突然死・異常行動との因果関係を認めること
2. そのうえで、タミフル服用後に突然死、あるいは異常行動により事故死、あるいは致命的な副作用を被り場合によっては重度の障害を残した被害者および遺族全員の救済をすること

**1. 繰り返し要望してきましたが、被害は拡大するばかりです**

私たちは、タミフルによって子どもや夫が死亡あるいは重度の障害が残る、致命的な状態に陥るなどの害を被った家族として、タミフルと死亡などとの因果関係を認めて被害者およびその家族が救済されるよう、そして同じ被害をこれ以上出さないための安全対策を、会の発足以来、繰り返し、繰り返し、切実に、要望してまいりました(末尾にこれまでの要望書のリストを掲載いたします)。

しかし、厚生労働省は何ら手を打つことなく2007年冬のインフルエンザシーズンを迎え、2006年7月に起きた沖縄県の男子中学生の転落死に続き、2007年2月16日には愛知県蒲郡市でタミフルを服用した中学2年の女子生徒が自宅マンション10階から転落死しました。さらにわずか10日後の2月27日には、宮城県仙台市で男子中学生がタミフル服用後にやはり転落死しました。

NPO法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)の調べでは、2009年6月10日現在ですでに、死亡者数は合計89人、うち、異常行動後の『事故死』は8人ですが、突然死は56人に上るとのことです。

貴省では、2007年3月21日には因果関係を「否定的」としたまま、「10歳代へのタミフル使用を原則禁忌」とし、翌日の22日には、因果関係の見直しを約束されましたが、相変わらず因果関係を認めないままでした。

その直後の3月23日、インフルエンザと診断されタミフルを服用した44歳の男

性が「暴れたらタミフルのせいだからね」と言って午後8時ころ就寝し、翌朝には死亡していました。56人もの突然死が起きているにもかかわらず厚生労働省は突然死との因果関係をいまだに認めておられませんし、『突然死』について、添付文書に警告はもちろん、副作用の可能性についてすら一言も触れておられません。

## 2. 廣田班の中間報告では、また同じ間違いをしています

2007年12月25日、平成19年度第5回安全対策調査会において報告のあった、平成19年度厚生労働科学研究「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」（「廣田班」調査）の第一次予備解析（以下「予備解析」）に続いて、2008年7月10日の第7回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）において公表された廣田班調査の中間報告（以下「中間報告」）結果も、タミフルが異常行動を減らすというものではないものの、異常行動の発症率は、タミフル群と非タミフル群とで有意の差はなく、「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」という、私たちの要望が全く反映されていないものでした。

2008年12月4日に開催された日本臨床薬理学会のシンポジウムにおいて、3人の演者および2人の座長、それに聴衆からも異口同音に批判され、廣田班の考えを支持する意見は出されなかったと聞いております。なお廣田班の責任者廣田良夫氏は、学会会長および座長からの強い参加要請（シンポジストの一人として）を断られたと聞いております。

日本臨床薬理学会という会員の多い医学会で取り上げられ、議論された経緯を考えると、廣田班の最終報告では関連を認めるものと思っておりました。

そして、4月19日、「タミフルを服薬した10歳以上の子どもは、服薬しなかった子どもに比べ、飛び降りなどの深刻な異常行動をとるリスクが1.54倍高いという分析結果が18日厚生労働省研究班（班長＝広田良夫・大阪市大教授）の最終報告書で明らかになった。」と報道されました。

この報道にありますように今までの「因果関係がない」が一転「深刻な異常行動は否定できず」となりました。しかし、NPO法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）の分析では、解析の方法の間違いは、これまでとは基本的になんら違わないとのことでした。また、異常行動全体でも1.56倍に、さらに深刻な異常行動は3.8倍に、服用当日は異常行動全体で4倍、深刻な異常行動は10倍多くなるとのことです。

どうして、公の場で議論できないような結果を、国民の貴重な税金を使った研究の最終報告とされるのでしょうか。そして、それを審議される6月16日の安全対策調査会では、批判的な意見の発言の機会もないのです。公開とはいえ、密室内での議論でしかないのではないのでしょうか。

「タミフルは異常行動には全く影響しない」、と仮定した場合でも、一次予備解析や中間報告の方法を用いれば、タミフル群の異常行動が少なくなるというおかしな結果になる、という、NPO法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）の説明は、まったく医学の素人にもとても分かりやすい説明です。

しかも、廣田班の集計方法に誤りがあることの指摘は、NPO 法人医薬ビジランスセンターだけでなく、今や、疫学専門家がや医学者、マスメディアの方々にまで広がってきています。

### 3. ランダム化比較試験でも重大な精神障害の増加が発見されました

さらに、医薬品医療機器総合機構のホームページの資料（新薬承認情報集）を用いてNPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）が分析した最新の結果では、インフルエンザ予防のための健康人を対象としたランダム化比較試験を集計した結果、タミフルを使うと重大な精神障害が増えることが認められています。

### 4. 医薬品被害救済制度はスモン薬害問題を受けて設立されたもの

2008年2月7日、タミフル服用後に異常行動死した岐阜県の男子高校生＝当時（17歳）＝の遺族が、タミフルの副作用を否定する判定をした厚生労働省所管の独立行政法人「医薬品医療機器総合機構」（機構）に慰謝料100万円の支払いを求めた訴訟の第1回目の弁論で、機構側は、救済制度が「健康被害の防止を直接の目的としたものではない」と主張されました。

しかし、医薬品被害救済制度はスモン薬害問題を受けて設立されたものであり、薬剤との因果関係を認めて早期に救済することで、副作用被害・薬害の防止につなげようとしたものです。機構が本来認めるべき因果関係を認めないことが、どれほど薬害の拡大につながっているかを考えていただければ、認めるべき因果関係を認めたくて被害救済を行うことは副作用被害、薬害の防止につながるものであることがご理解いただけると思います。

また、機構は、副作用情報を収集しています。副作用情報の収集は、まさしく副作用被害、薬害の防止を目的としたものではないでしょうか。したがって、副作用被害救済制度とともに、機構は、副作用被害の防止のために存在する組織であり、副作用による健康被害の救済だけにとどまらないのは明らかです。

すでに貴省も実質的に認めておられるとおり、タミフルは異常行動など精神神経系の副作用を起こしうる薬剤です。NPO 法人医薬ビジランスセンターが詳しく分析・検討されているように、突然死ならびに異常行動の結果の事故死について、因果関係はもはや疑いないものと考えます。

繰り返しますが、昨年1月15日以降、貴殿は、不退転の決意で薬害再発防止に取り組むと明言されています。

しかし、タミフルでは過去の薬害とまったく同様の過ちが現在進行中であると考えます。

### 5. 「新型」「豚」インフルエンザで全面解禁はもつてのほか

副作用解明に向けて更なる研究がなされるものと期待したのも束の間、この度のメキシコ発とされる「新型」「ブタ」インフルエンザの発生が報道され、副作用など無かったかのごとくタミフルが効くとテレビでは連日のように流され続け、「タミフル効かない」「危険」はどこかに吹き飛んでしまいました。

それどころか、4月19日の報道での「深刻な異常行動否定できず」さえ省みられなくなり、赤ちゃんから老人、果ては妊婦さんにまで推奨され、罹っていない人には予防のために用いるべきと、とうとう全国民に推奨されてしまいました。

そんな中、病院でのインフルエンザ感染拡大防止のためにタミフルが使用された入院中の74歳の女性が死亡してしまいました(この6月3日に公表されたデータ)。

タミフルによる重大な副作用は日本の大量使用によって発見されているのです。まるでそのことを忘れてしまったかのように、「安全」で「効く」と国が推奨すれば、「新型」インフルエンザを恐れる国民はもとより、国民の健康に責任をもって対処しようとしている医師をはじめ医療に携わる方々もタミフルを求め、また処方するでしょう。服用して何が起こったとしても保障される体制にはなっていません。あまりに危険であると思います。

弱毒性であり、高齢者には免疫のある人がいて、新型とは思えないというWHOやCDCの情報があつたにもかかわらず、政府の水際対策、患者の強制隔離、一斉休校、国民のマスク集団など、過剰な反応を示しました。

季節性のインフルエンザでさえ、「インフルエンザは怖い」「すぐに医療機関へ」「タミフルを飲まないで脳症になる」との恐怖を抱かせるような情報によって私たちは今まで治療を受けてきました。「新型」となったら過剰に反応するのは当然です。

「関連が検出できない」「否定できない」では、今以上の規制はありえません。

「10歳代は原則禁止」の措置を外すことはもつてのほかですが、さらに踏み込んだこれまで以上の危険性指摘をしなければ、タミフルによる薬害の拡大は確実です。

## 6. 妊婦への使用規制を強化すること

NPO法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)の指摘では、妊婦にタミフルを使用した場合、流産や胎児死亡、新生児死亡が増える危険性があり、妊婦自身に対しても危険の可能性があるとのこと。

日本産婦人科医会が妊婦への使用奨励をしたことは危険であるので、従来以上に、妊婦への使用は規制されるべきだと考えます。

## 7. 対策が放置は対策取らずと同じ

そのような事態となれば、厚生労働大臣をはじめ、医薬食品局長、審議官、安全対策課担当者、中外製薬、安全対策調査会委員、参考人、基礎および臨床作業班の各委員、横田班および廣田班の代表ならびに各班員の責任は非常に重大です。

私たちは、被害の拡大を防止し、被害者の被害救済を求め、関係者に対する法的措置を取らざるを得なくなると考えておりますので、そのお覚悟のうえ、適切な対応をお願い申し上げます。

## 8. タミフル薬害の解決抜きに薬害再発防止は不可能です

昨年1月15日、薬害C型肝炎の和解基本合意書調印式において、貴殿は、「薬害

は二度とあってはなりません」「医薬品行政の見直しに取り組み、再発防止に向けた具体策を検討してまいります」と明言されました。

その後も、薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会において、「だれに対して忠誠心を持つのかといたら、私は国民です。それに決まっている」「二度とこういう薬害を起こしてはいけない」「私はくびをかけてやっている」「不転の決意」「大臣が全責任を負う」ということを、繰り返し述べておられます（第3回議事録：<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/06/txt/s0630-1.txt>）。

昨年の要望書でも申し上げましたが、薬害の再発防止、医薬品行政の見直しは、「タミフル」による薬害の見直しなしにはありえません。

タミフルでこれだけ多くの被害者が出ているにもかかわらず、薬害の早期解決ができないようでは、薬害の再発防止はあり得ず、今後とも日本で薬害は必ず繰り返されていくでしょう。

それどころか、突然死との因果関係を全く認めていない現状では、薬害は拡大し、進行することは間違いありません。来るべき冬にもまだタミフルが使用されるため、今後も、タミフルによる突然死や異常行動で尊い命が奪われるのではないかと心配いたします。

タミフルと異常行動、異常行動による事故死、ならびに睡眠中の突然死などとの因果関係を速やかに認め、下記のことを速やかに実施されますよう、強く、切に要望いたします。

私たちはずっと同じことを要望しております。なぜなら、実現されないからです。今度こそ、次の冬のインフルエンザシーズンで再び被害者が出ることをのまないよう、強く要望いたします。

#### 記

1. 横田班および廣田班の調査結果をはじめ、基礎、臨床ならびに疫学調査、予防目的の臨床試験も含め、正しく解析し直すこと
2. 睡眠中などに生じる「突然死」、ならびに、異常行動、異常行動による事故死などとの因果関係を認めること
3. タミフル使用後の異常行動や異常行動による事故死例はタミフルによる可能性が強いことを、緊急情報として医療関係者ならびに国民に広く確実に警告すること
4. タミフルの添付文書を早急に改め、上記2を「警告」欄に記載すること
5. 妊婦への使用規制を強化すること
6. 2006年7月に医薬品医療機器総合機構が不支給等の決定を行ったタミフル服用後の死亡例に関して、その因果関係を認め、不支給決定を速やかに取り消すこと
7. 現在医薬品副作用被害救済に申請されているタミフル服用後の死亡例など副作用被害例に関して、その因果関係を認め、速やかに支給の決定をすること

以上

### これまでの要望書リスト

1. 2006年7月19日

タミフルとタミフル脳症(注) およびそれに伴う死亡との因果関係を認め、その害を広く国民、医療関係者に知らしめ、副作用被害者を全員救済すること。

2. 2006年11月17日

タミフルと死亡との因果関係を認め、適切な安全対策と被害救済の公正な判定を求める要望書

3. 2007年2月21日 タミフルに関する適切な対処を求める要望書

1. 異常行動、異常行動による事故死、ならびに睡眠中の突然死などとの因果関係を速やかに認めること

2. タミフル使用後の異常行動や異常行動による事故死例はタミフルによる可能性が強いことを、緊急情報として医療関係者ならびに国民にあまねく確実に警告すること

3. タミフルの添付文書を早急に改め、上記2を「警告」欄に記載すること

4. 2006年7月に医薬品医療機器総合機構が不支給等の決定を行ったタミフル服用後の死亡例に関して、その因果関係を認め、不支給決定を速やかに撤回すること

5. 現在申請されている医薬品副作用被害救済に申請されているタミフル服用後の死亡例など副作用被害例に関して、その因果関係を認め、速やかに支給の決定をすること

4. 2007年3月19日

医薬品医療機器総合機構の不支給決定に取り消しを求める意見陳述

5. 2007年3月19日

関連企業から多額の利益供与を受けた2名(横田、森島両氏)の厚生労働省研究班からの除外を望む要望書

6. 2007年3月27日 タミフル服用後の副作用被害の救済等について

医薬品副作用被害救済制度の理念(総合機構法第三条の規定とその背景にある考え方)により、幅広く救済するという観点が判定の前提となることをふまえ、明らかな他原因がない場合すべて救済すること。など

7. 2007年12月3日

タミフルと突然死・異常行動との因果関係を早急に認め、適切な対処を求める要望書

8. 2008年2月14日

タミフルと突然死・異常行動との因果関係を早急に認め、適切な対処を求める要望書

9. 2008年7月27日

タミフル(リン酸オセルタミフルビル)と突然死・異常行動との因果関係の認め、被害者全員の救済を求める要望書

**私たちはずっと同じことを要望しております。なぜなら、実現されないからです。今度こそ、今冬のインフルエンザシーズンで再び被害者が出ることをないよう、強く要望いたします。**



## 要望書

厚生労働大臣 舩添 要一 殿

2009年6月14日

NPO 法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック) 代表

医薬品・治療研究会 副代表

大阪薬科大学 招聘教授 (薬剤疫学)

大阪大学大学院医学研究科非常勤講師 (公衆衛生学)

日本臨床薬理学会認定医・研修指導医

浜 六郎

〒543-0062 大阪市天王寺区上汐3-2-17 902

TEL 06-6771-6345 FAX 06-6771-6347

URL: <http://www.npoijp.org> e-mail [gec00724@nifty.com](mailto:gec00724@nifty.com)

### 要望事項

1. リン酸オセルタミビル (タミフル) と突然死、異常行動後事故死の因果関係を認めること
2. リン酸オセルタミビル (タミフル) と異常行動との関連を調査した廣田班最終報告を撤回し、正しい集計をし、関連があることを公にすること
3. 多数の死亡が観察された7日齢の幼若ラットを用いた新たな毒性試験結果を速やかに公表し、第三者が関連の有無を検討できる状態にすること
4. 多数の因果関係を示唆するデータを正当に評価し関連が強いことを認めること
5. 突然死についても因果関係を認めること
6. 本来は全年齢で使用中止すべきであるが、それができない場合でも、少なくとも添付文書の「警告」欄に「突然死の危険性」について記載すること
7. 妊婦への使用を「禁忌」とし、添付文書に記載すること
8. ハイリスク者にタミフルはかえって危険であり、いわゆる「インフルエンザパンデミック」を想定したハイリスク者への推奨はしないこと
9. ハイリスク者へのタミフルの予防使用を中止すること
10. ハイリスク者への使用に便乗した非ハイリスク者への無制限な使用を規制すること
11. 遅発・遷延型反応 (肺炎、敗血症、糖尿病、遅発型精神神経症状など) との因果関係の可能性を認め、添付文書に記載すること

### 要望理由

NPO 法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック) では、2005年2月以来、リン酸オセルタミビル (タミフル) により突然死や異常行動後事故死を生じうることを指摘し、厚生労働省 (厚労省) の研究班、作業班などの検討結果についても問題点を指摘してまいりました。

2007年3月22日には因果関係の見直しを行うと柳沢厚生労働大臣 (当時) 自らが明言され、その後、安全対策調査会に基礎および臨床作業班が設置され、因果関係見直しのための調査研究が計画されるなど、再検討が開始されました。

## 1. 廣田班データは十分「関連あり」を示す

しかし、因果関係の見直しが始まってから2年以上経過し、基礎ワーキンググループ（基礎WG）および臨床ワーキンググループ（臨床WG）による検討がなされたものの、2008年6月19日に開催された基礎WGと同年6月17日、7月10日に開催された臨床WGにおいて、異常行動や突然死との関連を示す結果は得られなかった、とされました。

2009年4月18日に廣田班が最終報告をまとめ『オセルタミビル服薬のオッズ比は最も重篤な「異常行動・異常言動A」に対して1を超えたが、有意には至らなかった。ただしこれらの所見は直ちに「オセルタミビル使用と異常行動・異常言動の間に関連がない」ことを意味するものではない。』との結論を公表し、メディアはこれを、『厚労省研究班がタミフル、異常行動「否定できず」』とのタイトルで報道しました。また、6月3日の臨床WGではこの報告書が了解され、その結果が報道されました。

しかしながら、廣田班では、2007年12月25日の一次予備解析結果、2008年7月10日の中間報告、そして先日4月18日の最終報告においても、本来（ITT解析では）**タミフル処方群 12.6%、タミフル非処方群（他薬剤処方群） 8.4%、オッズ比 1.56（95%信頼区間 1.32-1.84,  $p=0.0000001$ ）**となるはずのデータを、誤った解析をして、**タミフル群 11%、非タミフル群 13%、調整オッズ比 0.62（95%信頼区間：0.51-0.76）**としています。

文末にコピーした文献に詳細に述べたように、タミフルが異常行動を起こさないと仮定したモデルを用いると、ITT解析をすれば結果はタミフル群と非タミフル群は等しくなりますが、廣田班の方法で計算すれば、タミフルは異常行動に影響しないと仮定したにもかかわらず、非タミフル群よりタミフル群の異常行動が少なくなるという、矛盾した結果になります。

廣田班解析では、軽い異常行動（異常行動・異常言動B-E）をタミフル服用前に起こした子は、異常行動全体の分析の際にはタミフル非服用群に入れますが、飛び降りなど「重い異常行動・異常言動（A）」の解析の際には、タミフル服用群に入れて解析がされています。つまり、同じ子が、あるときはタミフル非服用群に、あるときにはタミフル服用群に入れています。

これは、この種の疫学調査（コホート調査）では、通常してはいけない重大な間違いです。そもそも「コホートというのは古代ローマ軍の中隊の名前で、ひとかたまりになって転戦してゆくので、だんだん戦死者が増えて減少していてもそのかたまりを維持する集団のここのようだ」（津田敏秀「市民のための疫学入門」緑風出版2003年）とのことです。そして、一定の集団を追跡調査する疫学的手法を「コホート調査」と呼んでいます。このことを考慮すると、廣田班の計算方法が誤りであることは明らかです。

もはや、当センターばかりか、その計算方法の誤りを指摘する疫学専門家や基礎医学の研究者、薬剤疫学関係者は少なくありません。

## 2. 予防のランダム化比較試験で重大な精神障害が有意に増加

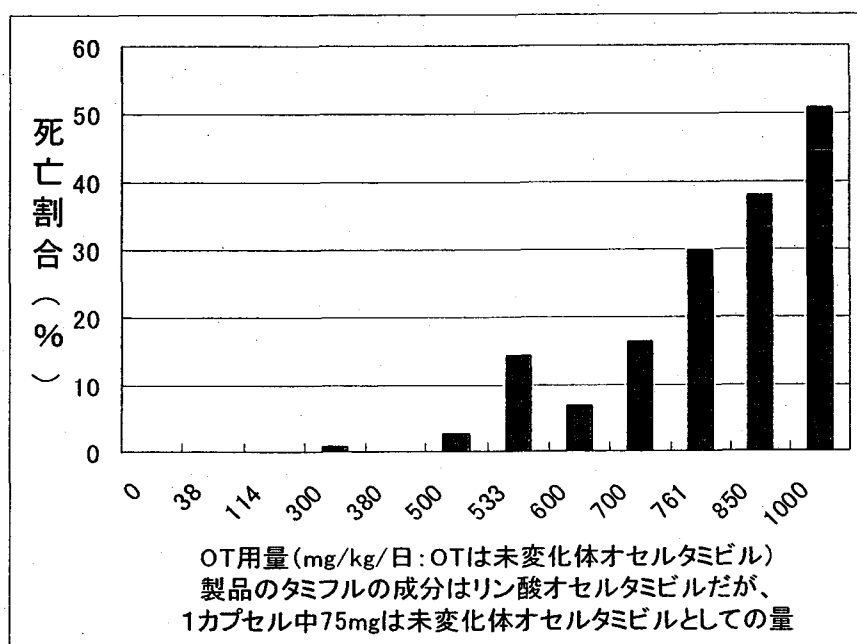
タミフルカプセル（予防）の「新薬承認情報集」に記載されていたインフルエンザの予防目的で成人に42日間使用したプラセボを対照としたランダム化比較試験（RCT）の

結果を2008年7月に、当センターが精査したところ、幻覚や統合失調症など重い精神障害がタミフル群に有意に多かったことが判明しました。服用中ではプラセボ群0件に対して、タミフル群は5件、Peto オッズ比 7.32 (95%信頼区間 1.27-42.34,  $p=0.0262$ )、服用後を含めても、プラセボ群は1件、タミフル群は8件、Peto オッズ比 4.71 (95%信頼区間 1.27-17.43,  $p=0.0204$ )でした。

### 3. 動物では突然死が用量依存性に増加

タミフルの毒性を直接示す毒性実験データや、毒性発症機序を説明する基礎実験データがたくさん提示されています。しかしほとんどのデータが適切に評価されていません。もっとも顕著な例は、離乳前のラットを用いて新たに実施された毒性実験の結果です。

図1 7日齢ラットに対するOT用量と死亡率



2007年4月に因果関係の見直しが始まって後、離乳前のラットに対するオセルタミビル (OT) の毒性試験がさらに詳細に実施されました。オセルタミビル (OT) 用量として、0, 300, 500, 600, 700, 850, 1000mg/kg (リン酸オセルタミビル(OP)として、それぞれ0, 394, 657, 788, 920, 1117, 1314mg/kg) が投与された実験です。

この実験結果は、情報開示を求めても、開示されません。正規に公表された情報では、300mg/kg で1匹、500mg/kg 以上群で複数の死亡があったことがわかっているだけで、各群で何匹が用いられ、何匹が死亡したのか、その症状はどうであったのか、死亡動物の肺水腫や脳浮腫はどうであったのか全く不明です。

伝え聞いた情報を元に、これまで公開されている実験データを総合して、用量別に死亡率を求めたのが、上記図1のグラフです。明瞭な用量-反応関係を認めています。新たな実験では各群ほぼ100匹が用いられました。これまでの実験もあわせて、タミフルを使わない対照群では250匹中まったく死亡はありませんが、300mg/kg 群では100匹余りで1匹死亡しており、毒性の可能性が十分にありえます。死亡しない安全量はとりあえ

ず 114mg/kg であるとする、体表面積で換算すると、人では約 20mg/kg に過ぎません。この用量は、たとえば、体重 6~7kg の 4 か月児の推奨用量 1 日 40mg (すなわち 6mg/kg/日) のたかだか 3 倍にしかすぎません。きわめて臨床用量に近い用量なのです。

#### 4. 関連を示す種々の知見

##### 1) 睡眠時間が増加

わずか 31 人を対象とし、3 回タミフルを使用しただけの臨床試験で、タミフルは有意の差はないとはいえ、睡眠時間を増加させる傾向がありました。しかしながら、臨床 WG では、その傾向を何ら考察していません。

##### 2) WG 以外でも多数の関連を示す実験

WG 以外の知見として、たとえば、以下のような実験が報告されています。

- (1) オセルタミビルは、アルコールの作用に拮抗、ただし低体温は増強する (Izumi ら Neurosci Lett : 426(1) : 54-8. Epub: Sept. 1. 2007)。
- (2) タミフルの排出トランスポーターとしての P-糖タンパクの役割を解明 (3 グループ : ① 荻原ら; Drug Metab Dispos. 36(1):6-9. Epub 2007 Oct 16. 2008、② 杉山ら; 同; 36(2):427-34. Epub 2007 Nov 26. 2008、③ ロシュ社)
- (3) PET でタミフルの体内動態を画像化する標識薬剤の合成に成功し、イメージング技術によるヒト生体での挙動解明が期待される (張ら 2007.12)
- (4) 致死脳中濃度よりもはるか低濃度 (400 分の 1 程度) で、体温低下が生じる (Ono ら, Biol Pharm Bull 31:638, 2008)。
- (5) 少量タミフルがラット脳内のドパミンを増加 (Yoshino ら, Neurosci Letter 438:67, 2008)。
- (6) マウスに飛び降り行動が認められた (Suzuki M ら, Biomed Res. 29(5): 233-8. 2008)。
- (7) カフェイン+エフェドリン+タミフルでラットに異常行動 (Izumi ら, Hum Exp Toxicol 27(12):911-7, 2008)

##### 3) 中枢抑制は NMDA 受容体阻害か？

一方、タミフル (リン酸オセルタミビル) 服用後の睡眠中突然死や異常行動、幻覚、低体温など「突発・短期型反応」は未変化体タミフル (オセルタミビル) の中枢抑制作用に基づくことは間違いないと考えられます。

これまでは、バルビタール剤やベンゾジアゼピン剤との類似性について主に論じてきましたが、幻覚や異常行動の強さ、予防使用による統合失調症やコルサコフ精神病など十台な精神障害の有意の発症、ドパミン遊離や興奮性増強などを考慮すると、その作用機序として、ベンゾジアゼピン剤以外についても考慮が必要と考えられます。

中枢興奮剤の長期投与とともに、NMDA 受容体阻害剤であるフェンシクリジンや、ケタミン (麻酔用量より低用量で) を短期間ないし長期間投与する方法は、統合失調症実験モデルとして確立されたものになっています。タミフルの異常行動や激しい精神症状の発現機序としては、NMDA 受容体阻害の可能性の方が大きい可能性があるのではないかと考えます。

タミフルが NMDA 受容体阻害を介して中枢抑制を起こすのであれば、タミフル服用後の

けいれんの発症機序についても、単に低酸素性の脳症だけでなく、NMDA受容体阻害によるけいれんの可能性も考えられるため、より直接的な機序によるけいれん誘発が説明可能となります。

タミフルはあらゆる面で中枢抑制剤と似た作用があるといえます。157種類にもものぼる受容体や酵素、イオンチャネルなどをメーカーは分析していますが、ベンゾジアゼピン受容体や、NMDA受容体への影響は公表されていません。

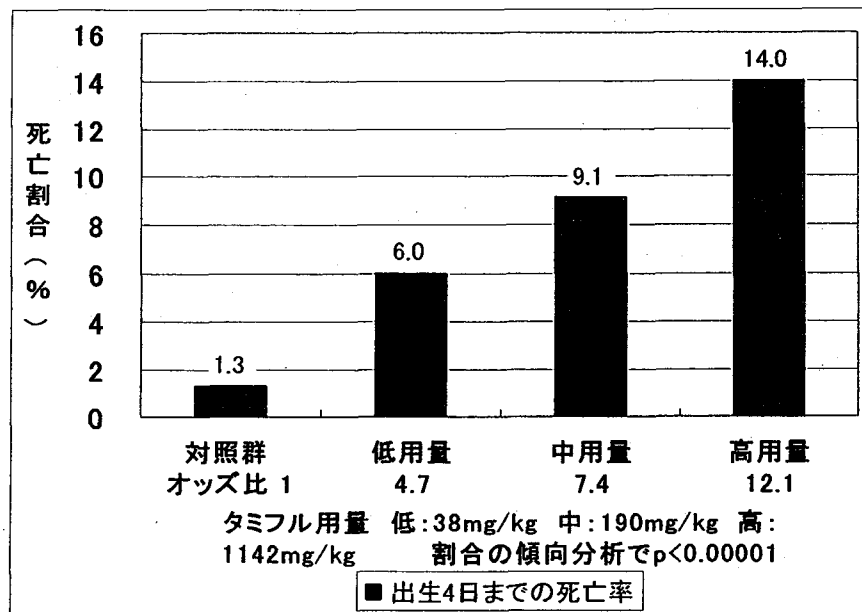
このように、極めて重要な、決定的ともいふべき情報が報告されず、開示もされず、因果関係の判定がなされようとしています。

## 5. 妊婦への使用は禁忌とすべき

本年5月19日、日本産婦人科医会は、会員に対して、最近のいわゆる「新型?豚(由来)?ウイルス」によるインフルエンザの流行を考慮して、妊婦に対するタミフルの使用を推奨いたしました。

しかし、当センターの解析によれば、動物実験で新生児死亡が明瞭で、人常用量でもその危険は十分にありうることが分かりました。図2は、タミフルを用いた妊娠ラットから生まれた新生児の4日死亡率をみたものです。最低用量（体表面積換算で人用量のたかだか2倍）で有意に、かつオッズ比4.7倍と顕著な死亡率の増加を見えています。

図2 タミフルの胎児・新生児毒性



出生4日までの死亡率が用量依存的に増加している。  
最低用量はたかだか人常用量の2倍だが死亡率は4.7倍に

また、流産や胎児死亡、妊婦自身に対しても危険であることも判明しました。したがって、これまで以上の規制、すなわち使用禁忌とする必要があります。推奨することは、妊婦と胎児、新生児を危険にさらすこととなりますので、直ちに使用禁止措置を取るべきと考えます。

## 6. ハイリスク者への使用の危険性

最近のいわゆる「新型？豚(由来)？ウイルス」によるインフルエンザの流行を想定して、タミフルの使用に関して、貴省は「新型インフルエンザのハイリスクの患者等に対して必要と判断して使用する場合、使用上の注意の記載は投与を妨げるものではない(4月30日の衆院厚生労働委員会での答弁より)」との解釈を示し、同時に「この解釈は、季節性インフルエンザにおいても同様である。」としています。

そして、『新型インフルエンザ』に対するCDCの暫定手引きを紹介し、ハイリスク者として、5歳未満の小児(特に2歳未満、さらに特に1歳未満)、65歳以上の高齢者、慢性肺疾患、慢性心疾患、腎疾患、肝疾患、神経疾患、神経筋疾患または代謝異常(糖尿病など)、妊娠中の女性などをあげています。

CDCは、抗ウイルス剤使用の基本的な姿勢として、「ハイリスク群でなければ季節性インフルエンザと同様に自然治癒する」としながらも、「医療機関は治療方法を臨床的に判断すべき」「5歳未満児での季節性インフルエンザの重篤な合併症発症のリスクは2歳未満児が一番高いということを念頭に置いておくべき」「抗ウイルス薬治療を処方することを一旦決定したら、ザナミビルまたはオセルタミビルによる治療を症状が出てからできるだけ早めに開始すべき」と早期治療開始を推奨しています。

また、1歳未満児には、「ライセンスがない」としながら、「1歳未満児は季節性のヒト型インフルエンザウイルス感染で合併症を起こすハイリスク群」であり、「乳児はインフルエンザの有病率および死亡率が高いという結果があるので、新型(H1N1)インフルエンザ感染のある乳児に対するオセルタミビルでの治療は有益かもしれない」と、1歳未満、しかも3か月未満にさえ推奨しています。

また、予防についてもほとんど同様の使用を推奨し、妊娠中の女性にも、実質的に推奨しています。

結局のところ、新型だけでなく、季節性のインフルエンザの治療にも予防にも、ハイリスク者(高齢、妊婦、肝腎障害、糖尿病、慢性呼吸器疾患、慢性心疾患など)にタミフルを推奨するという名のもとに、ほとんど全面解禁といった状況にさえなってきています。

しかしながら、こうしたハイリスクの人にタミフルを使用することは、非ハイリスク者に対してよりも、むしろ危険でさえあるのです。当センターはこれまで、この点についてもしばしば警告してきました。

1歳未満はもともと血液-脳関門発達が未熟です。妊婦は異物を体内に抱えて高サイトカイン状態になっていますし、分娩時はプロスタグランジンのレベルが高くなり、いわば炎症状態となっています。肝障害時は代謝が低下するために未変化体オセルタミビルの血中濃度が高まりやすく、腎障害時には活性体のオセルタミビルの排泄が極端に低下します。慢性呼吸器疾患患者は呼吸抑制で悪化しやすく、心不全患者は低酸素血症で悪化しやすく、神経疾患患者は呼吸抑制など神経機能がさらに悪化しやすくなります。

事実、手術後入院中に、インフルエンザの院内感染拡大防止のためにタミフルを予防のために処方された74歳女性が、1回服用しただけで翌日低体温(34.5℃)となり、入浴中に意識消失しその後多臓器不全で亡くなりました(6月3日厚生労働省公表資料より)。これは、当センターの知る限りでは、**予防目的での使用によるはじめての死亡例**で

す。タミフルさえ用いていなければ死亡したりはしていないでしょう。また、ハイリスク者への使用が危険であることを端的に示す例でもあります。

ハイリスク者への使用が最も危険であり、ハイリスクを理由とした無制限な使用は、危険を増大することになります。

さらに、ハイリスク者への使用の推奨に便乗し、危険性の定義もあいまいなことから、非ハイリスク者に対しても、ほとんど全例に抗インフルエンザウイルス剤が用いられています。このような安易な使用に対して、規制が必要です。そのためにも、害に関する因果関係の全面的認定が必要であると考えます。

## 7. 薬害再発防止は、薬害タミフルの解決から

薬害C型肝炎被害救済に関する立法措置に際して、2008年1月、福田康夫総理が「薬害再発防止に最善かつ最大の努力を行う」、舛添要一厚生労働大臣が「二度と薬害を起こさない行政の舵取りをしっかりと行いたい」と述べられ、「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」が行われています。

「二度と薬害を起こさない行政」は、だれもが望むところですが、タミフルによる被害について因果関係を認識して被害を救済するかどうかは、「二度と薬害を起こさない行政の舵取り」の試金石であると考えます。

いくら行政の形を変え、人員を整えても、タミフルによる害の因果関係を認め早期救済ができなければ、今後も薬害は続発することでしょう。

「二度と薬害を起こさない行政」は、タミフルと突然死、異常行動との因果関係を認めるところから始まると考えます。なにとぞ、ご賢察のほど、よろしくお願い申し上げます。

なお、下記は、これまで、本件に関して執筆してきた初期の論文、記事、学会発表、厚生労働大臣等に宛てて提出してきた要望書・意見書などです。

## 記

### 初期の論文・記事・学会発表、英文論文、単行本、最近の論文、記事

- 1) 2005年2月：NPO法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）、乳幼児にはタミフルは禁止に  
(2005.2) <http://www.npojip.org/contents/book/mag012.html>
- 2) 2005年2月：オセルタミビル(タミフル)初回服用後、睡眠中に突然死、乳幼児には禁忌と考えるべき、TIP「正しい治療と薬の情報」(2005)20(2)：21-25  
[http://www.tip.gr.jp/pdf/2005/2005\\_02.pdf](http://www.tip.gr.jp/pdf/2005/2005_02.pdf)
- 3) 2005年11月12日：タミフル服用後の突然死と異常行動について、日本小児感染症学会（津市）で発表、『薬のチェックは命のチェック』インターネット速報版 No59 (2005.11.12)  
<http://www.npojip.org/sokuho/051112.html>
- 4) Hama R. Oseltamivir's adverse reactions: Fifty sudden deaths may be related to central

- suppression. Brit Med J 2007 Jul 14; 335 (7610):59.
- 5) 浜六郎、やっぱり危ないタミフル、(株)金曜日 2008.2.15
  - 6) Hama R, Fatal neuropsychiatric adverse reactions to oseltamivir: case series and overview of causal relationships. The International Journal of Risk & Safety in Medicine 20 (2008) 5-36. <http://npojip.org/english/published-paperJRS431.pdf>
  - 7) 『薬のチェックは命のチェック』インターネット速報 No108(2008.7.11)、  
廣田班データはタミフルの異常行動発現を裏付けている-1.56倍 起こしやすい  
<http://npojip.org/sokuho/080711.html>
  - 8) 同速報 No109 (2008.07.28)、廣田法では、差がないと仮定したデータで差が生じる！  
<http://npojip.org/sokuho/080728.html>  
オセルタミビル(タミフル)疫学調査中間報告(廣田班)の問題点、TIP誌23:69, 2008  
<http://npojip.org/sokuho/TIP2008-78-1.pdf>
  - 9) 同速報 No110 (2008.07.29)、タミフルのインフルエンザ予防臨床試験で精神障害が多発していた  
<http://npojip.org/sokuho/080729.html>  
オセルタミビル群に精神障害が多発-成人インフルエンザ予防ランダム化比較試験で-TIP誌23:  
75, 2008 <http://npojip.org/sokuho/TIP2008-78-2.pdf>
  - 10) 同速報 No111 (2008.07.30) タミフル:基礎知見も十分因果関係を認めている  
<http://npojip.org/sokuho/080730.html>  
オセルタミビル(タミフル)の基礎的知見について、TIP誌23:77, 2008  
<http://npojip.org/sokuho/TIP2008-78-3.pdf>
  - 11) 同速報 No112 (2008.08.5) タミフル:異常行動を起こす仕組みの解明進む  
<http://npojip.org/sokuho/080805.html>
  - 12) 同速報『薬のチェックは命のチェック』インターネット速報版 No114 タミフル厚労省研究班:  
疫学研究の深刻な誤解析につき英国医師会雑誌 BMJ に速報コメント:  
<http://npojip.org/sokuho/080809.html>
  - 13) 同速報 No116 (2008.12.08) タミフル:厚労省(廣田班)の解析は誤り;日本臨床薬  
理学会シンポジウムでコンセンサス:  
<http://npojip.org/sokuho/081208.html>
  - 14) 浜六郎、Oseltamivirの薬理学的特徴・害反応の全体像からみた廣田班報告の問題点、臨床薬理、  
40(2):13S-14S、2009 (文末に)
  - 15) 『薬のチェックは命のチェック』インターネット速報 No117(2009.4.28):タミフル:厚  
労省(廣田班):最終報告でも計算間違いは正されず:問題は解決しない
  - 16) 同速報 No119 (2009.5.20、タミフルは妊婦には使わないで;新生児死亡の危険性が  
大:妊婦自身にも危険
  - 17) 同速報 No120(2009.5.22)、産婦人科医会に再考を求める:タミフルを妊婦に使用す  
ると流産、胎児/新生児死亡、妊婦自身の危険が増大

## 要望書・意見書

- 1) タミフル服用後突然死された5人、異常行動後に事故死された2人、心肺停止後後遺症が残った1人、重い精神神経障害を生じたが死亡を免れた2人の合計10人について、専門医の立場から作成した意見書を、2005年からこれまでに合計10通作成している。



- 2) 2006年3月1日：厚生労働省等に対する意見書 <http://npojip.org/sokuho/060310.html>  
 厚生労働省、日本小児科学会、中外製薬社長に対して、「タミフルと突然死、異常行動死との因果関係は濃厚であり、被害拡大防止のため適切な措置が必要である」との趣旨の意見書を「因果関係の考察」とともに提出。
- 3) 2006年11月17日：<http://npojip.org/sokuho/061122.html>  
 1. 意見書：タミフルと異常行動-突然死との因果関係に関する意見書  
 2. 厚生労働大臣宛要望書：横田班報告書の取下げを求める要望書  
 3. タミフルと異常言動報告書の批判的吟味
- 4) ISDB 声明：どちらが危険、インフルエンザとタミフル：<http://npojip.org/sokuho/070205.html>
- 5) 2007年2月21日：厚生労働大臣宛要望書：<http://npojip.org/sokuho/070223.html>  
 タミフルの害に関する適切な対処を求める要望書（因果関係を認め、警告を）
- 6) 2007年3月19日：厚生労働大臣宛要望書：<http://npojip.org/sokuho/070320.html>  
 タミフルの使用中止と厚生科学研究班からの利害関係者の辞任を求める要望書
- 7) 2007年3月26日：厚生労働大臣宛要望書：<http://npojip.org/sokuho/070326.html>  
 タミフルの承認取り消しと回収を求める要望書
- 8) 2007年4月4日：安全対策調査会委員、参考人宛て要望書：  
<http://npojip.org/sokuho/070404.html>  
 因果関係判定についての考え方について要望（ワーキンググループで検討すべき項目を含む）
- 9) 2007年5月20日：薬剤疫学会等主催シンポジウムで、発表、討論  
<http://npojip.org/sokuho/070518.html>、<http://npojip.org/sokuho/070604.html>
- 10) 2007年6月16日：安全対策調査会で意見陳述  
<http://npojip.org/sokuho/070613.html>、<http://npojip.org/sokuho/070620.html>
- 11) 2007年12月3日：<http://npojip.org/sokuho/071204.html>  
 1. 意見書：タミフルと異常行動-突然死との因果関係に関する意見書  
 2. 厚生労働大臣宛要望書：因果関係の早期認知を求める要望書  
 3. タミフルと異常言動報告書の批判的吟味
- 12) 2008年2月8日：<http://npojip.org/sokuho/080209.html>  
 1. 廣田班宛要望書：タミフルと異常行動との関連に関する調査結果の訂正に関する要望  
 2. 廣田班宛公開質問：タミフルと異常行動との関連に関する調査の解析方法について
- 13) 2008年2月14日：厚生労働大臣、安全対策調査会委員、参考人宛て要望書：  
<http://npojip.org/sokuho/080215.html>  
 タミフルと異常行動に関する廣田班調査結果の訂正とタミフル使用禁止措置を求める要望書
- 14) 2008年6月19日：<http://npojip.org/sokuho/080624.html>  
 1. 厚生労働大臣、薬事分科会委員、安全対策部会安全対策調査会委員、中外製薬宛て要望書：リン酸オセルタミビル（タミフル）と突然死、異常行動後事故死、ならびに遅発型の反応（肺炎、敗血症、糖尿病、遅発型精神神経症状など）等との因果関係を早急に認めること：要望に加え英語論文と翻訳を送付  
 2. 安全対策調査会参考人、ワーキンググループ（基礎、臨床）委員、疫学研究班（廣田班）班員、副作用・感染等被害判定部会各委員に厚生労働大臣宛て要望書、英語論文と翻訳を送付
- 15) 2008年8月5日、厚生労働大臣宛て要望書 <http://npojip.org/sokuho/080806.html>

(抄録) 第 29 回 日本臨床薬理学会年会 2008 年 12 月 4~6 日 東京  
シンポジウム 4: インフルエンザ罹患後の異常行動をめぐって

## 1. Oseltamivir の薬理学的特徴・害反応の全体像から見た廣田班報告の問題点

浜 六 郎\*

Oseltamivir phosphate (OP: タミフル<sup>®</sup>) 服用後の異常行動や突然死との因果関係はほぼ確実とみられてきている<sup>1)</sup>。その中で、厚生労働省(厚労省)の基礎ならびに臨床の作業班(WG)は、2008.6.19(基礎WG)<sup>2)</sup>および2008.6.17と7.10(臨床WG)<sup>2)</sup>、タミフルと突然死を含めた精神神経症状との因果関係を示す所見は検出されなかったと表明した。その判断にとくに重要な位置を占める06/07のシーズンに実施された大規模疫学調査の第一次予備解析(予備解析:07.12.25)はタミフルのリスクを最大に見積もって異常行動のオッズ比(OR)が0.497( $p < 0.0001$ )、中間報告(2008.7.10公表)ではOR 0.91(95% CI: 0.79-1.06)と報告された。この結果は、タミフルの薬理/毒性/臨床/疫学的害反応に関する既存の知見、すなわち、未変化体 oseltamivir (OT) が benzodiazepine (BZ) あるいは NMDA 阻害剤(ketamine 等)などと類似の中枢抑制作用を有する物質である<sup>1)</sup>ことと著しく矛盾する。この矛盾の最大の原因は、廣田班報告の解析方法における極めて深刻な誤分類による解析の誤りにある。

そこで、タミフルの薬理/毒性/臨床/疫学的害反応に関する既存の知見を示し、廣田班の解析方法の誤りを指摘し、適切な解析をすれば廣田班報告のデータは既存知見と整合し、因果関係を補強することを明らかにした。

### 1. 方 法

OP/OT 等の動物およびヒトへの薬理/毒性知見は、新薬承認情報集<sup>3)</sup>を含む別に述べた方法<sup>1)</sup>により得た非臨床/臨床/市販後報告/疫学調査<sup>1)</sup>および最新の基礎<sup>2)</sup>および臨床WG<sup>2)</sup>の情報ならびに最新の文献情報<sup>4-7)</sup>、学会発表情報<sup>8)</sup>によった。廣田班結果は「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」中間報告(08.7.10)<sup>2)</sup>を用いた。

### 2. 結 果

1) 薬理学的特徴・害反応全体像: OT の中枢抑制作用  
OT の中枢抑制作用は以下の事実より明らかである。

動物: 7 日齢ラットに OP 投与後、低体温、運動抑制、呼吸抑制、死亡が用量依存性かつ脳中濃度依存性に増加した。死亡例の大部分は初回投与後に死亡し、予備試験では 24 匹中 18 匹が死亡し、死亡前にチアノーゼが 6 匹にみられ、

死亡例の半数に肺水腫が認められた。

Toxicokinetics 試験(TK 試験)では、死亡例の認められた 7 日齢群の生存ラット脳中濃度( $C_{max}$ )は、成熟ラットの 64 倍であった。成熟ラットでも用量依存性に低体温が生じ<sup>3)</sup>、脳内ドパミンが OP の用量に依存して増加した(OP の高用量では一過性に運動失調)<sup>1)</sup>。脳内ドパミン増加の作用機序は amphetamine<sup>9)</sup>と異なり、BZ<sup>10)</sup>や NMDA 阻害剤など中枢抑制剤に類似している。

ヒト: ケースシリーズ(FDA 報告例、厚労省公表突然死、異常行動後事故死、その他の死亡)から、突然死、異常行動後事故死は 1~2 回服用後の発症が約 80% を占めた。突然死例では肺水腫を高率に伴い(剖検 11 人中 8 人)、心停止後蘇生 2 人にも肺水腫が一過性に認められ、これら肺水腫は、呼吸抑制に伴う非心原性・低酸素性の肺水腫と考えられた。

健常者対象短期臨床試験(臨床WG報告)では、睡眠時間の増加傾向が認められている<sup>2)</sup>。一方、廣田班報告では、初日午後異常言動が有意に増加していた(相対危険 4.02: 95% 信頼区間(CI) 1.52-10.53)。

42 日間使用した予防目的の 3 件の RCT の集計の結果<sup>3)</sup>では、精神障害が、プラセボ群(PL 群) 973 人中 13 件(1.3%)に対しタミフル群(T 群)は 986 人中 24 件(2.4%) (Peto odds ratio(P-OR): 1.81, CI: 0.94-3.46,  $p = 0.0743$ )。軽症精神障害は両群で差はなかったが、重大な精神障害(幻覚、コルサコフ精神病、統合失調症、自殺企図、精神病、攻撃性など)が服用中も、服用終了後追加でも有意に高率であった。服用中は PL 群 0 対 T 群 5 (P-OR: 7.32, CI: 1.27-42.34,  $p = 0.0262$ )、終了後追加で PL 群 1 対 T 群 8 (P-OR: 4.71, CI: 1.27-17.43,  $p = 0.0204$ )。神経障害(四肢痛 P-OR: 2.84, CI: 1.20-6.72,  $p = 0.017$ 、耳痛 P-OR: 3.97, CI: 1.34-11.83,  $p = 0.0131$ )、高血糖/糖尿病悪化、腎/尿路障害がタミフル群に有意に高率であった。

インフルエンザ初期の高サイトカイン状態では肝エステラーゼ活性と血液-脳関門(BBB) P-gp 活性が低下し、OT 脳中濃度が上昇し、軽快とともに活性が回復、脳中濃度が低下し、影響が少なくなることは容易に推察できる<sup>1)</sup>。

タミフルの害反応には、突然死や異常行動など突発・短期型反応のほか、4~5 日間服用後に生じる遅発・遷延型反応がある。後者には高血糖、腎障害、遅発・遷延型精神

\* NPO 法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)  
〒543-0002 大阪市天王寺区上汐 3-2-17  
コモド上汐ビル 902

経障害、出血のほか、肺炎や敗血症後の多臓器不全による死亡が少なくとも11件判明している。これらは、OCによるヒトノイラミニダーゼ阻害の影響が考えられる<sup>1)</sup>。

2) 廣田班報告の問題点

調査の概略：タミフル処方や異常行動の有無が記載された10,017人が中間解析の対象となった。タミフルが処方されたT処方群7,677人と、タミフル以外の薬剤が処方された他剤処方群2,192人の2群を発熱開始から4日間追跡した短期コホート調査（観察研究）である。異常行動など有害事象が認められた子の割合が両群で比較された（事故や危害につながりうるA, 幻覚などB, それより軽い異常言動をC~Eに分類し、全異常行動および異常行動Aについて集計・比較された。廣田班の方法上の問題点の議論には、中間報告の全異常行動のデータを用いる。

廣田班の計算方法：異常行動の発症時期には、薬剤服用後(a), 受診後薬剤服用前(b)と受診前(c)がある。T処方群の人数 $n_1$ , 他剤処方群の人数を $n_2$ , 異常行動発症者を、薬剤服用後( $a_1, a_2$ ), 受診後薬剤服用前( $b_1, b_2$ ), 受診前( $c_1, c_2$ )とすると、異常行動発症割合は、cを含むITT解析では $(a+b+c)/n$ だが、予備解析の方法では、  
 「T服用群」 $((a_1+b_1+c_1)-(b_1+c_1))/(n_1-(b_1+c_1))$ ,  
 「非服用群」 $((a_2+b_2+c_2)+(b_1+c_1))/(n_2+(b_1+c_1))$ .  
 Cを除くITT解析では $(a+b)/(n-c)$ だが、  
 中間報告では「T服用群」 $((a_1+b_1)-b_1)/((n_1-c_1)-b_1)$ ,  
 「非服用群」 $((a_2+b_2)+b_1)/((n_2-c_2)+b_1)$ で計算された。

ITT解析の正しさと廣田班法の誤りの証明：対象人数(n)および背景因子が同一で、処方に「タミフル」を含むか否かだけが異なる2群を想定し、タミフルは精神神経症状を起こさず、薬剤服用後の異常行動発症者数(a), 受診後薬剤服用前の異常行動発症者数(b), 受診前の異常行動発症者数(c)が同じと仮定する。ITT解析では、異常行動割合は $(a+b+c)/n$ （一次予備）,  $(a+b)/(n-c)$ （中間報告）, いずれもORは1となり仮定と一致する。しかし、廣田班の予備解析の方法では、「T服用群」 $a/(n-b-c)$ , 「非服用群」 $(a+2b+2c)/(n+b+c)$ . 中間報告の方法では図のように、「T服用群」 $a/(n-c)$ , 「非服用群」 $(a+2b)/((n-c)+b)$ . 一方、異常行動を起こさない子は、両方法とも「T服用群」も「非服用群」(他薬剤群)も同数で $n-(a+b+c)$ である。したがって、ORは $a/(a+2b+2c)$ （予備解析）,  $a/(a+2b)$ （中間報告）, 両方法とも、bが0でないかぎりORは常に1より小さくなり仮定と矛盾した結果が得られ、計算過程のいずれかに間違いがあるといえる。ITT法との違いは、それぞれ(b+c)またはbをT処方群から他剤処方群に移動しただけであるから、この処理が間違いの原因であると結論づけられる。

なお、受診前に異常行動を発症していた割合は、多剤処方群が3.4% (75/2204)に対し、T処方群は2.4% (227/7813), OR 0.85 (0.65-1.11)と有意差はないがT処方群の方がむしろ小さかった。したがって、T処方群に異常行

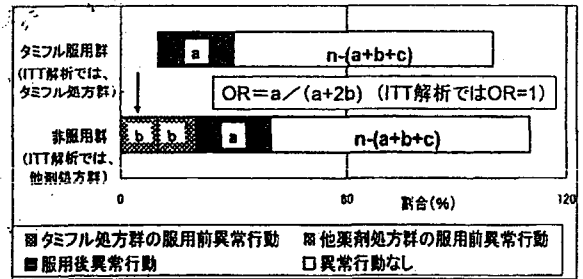


Fig. 廣田班解析方法の誤り（中間報告の方法で証明）  
 タミフルが精神神経系に影響しないと仮定。廣田班の方法では、bが0でない限りORが常に1未満、仮定と矛盾する。したがって、bを移動する処理が矛盾の原因だ（図は中間報告の方法の場合）

動の発症しやすい患者がもともと多かったとは言えない。適切なITT法ではOR 1.56 (1.32-1.84,  $p < 0.0001$ ), 薬剤服用後はOR 1.72 (1.44-2.08,  $p < 0.0001$ )と推定された。既存知見からタミフルの中枢抑制反応は初回服用後が圧倒的に多いことから、超過異常行動のすべてが24時間以内に生じたと仮定するとOR 2.82 (2.17-3.71), 12時間以内と仮定すると、OR 4.72 (3.32-6.99)と推定された。

3. 結論

既存知見からOTはBZあるいはNMDA阻害剤などと類似の中枢抑制剤の特徴を有し、廣田班報告の結果はそれら知見と矛盾する。矛盾の原因は解析方法における重大な誤分類にあり、適切な解析ではこれら既存の知見と整合し因果関係を補強する。

文 献

- 1) Hama R. Fatal neuropsychiatric adverse reactions to oseltamivir: case series and overview of causal relationships. *Internat J Risk Safety Med* 2008; 20: 5-36.
- 2) 厚生労働省関係審議会議事録その他（検討会、研究会等）<http://www.mhlw.go.jp/shingi/other.html#iyaku>  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/dl/s0710-6ak.pdf>（廣田班中間報告）
- 3) タミフル（カプセル治療用、カプセル予防用、およびドライシロップ）の新薬承認情報集。
- 4) Ono H, et al. Oseltamivir, an anti-influenza virus drug, produces hypothermia in mice. *Biol Pharm Bull* 2008; 31(4): 638-42.
- 5) Yoshino T, et al. Oseltamivir (Tamiflu) increases dopamine levels in the rat medial prefrontal cortex. *Neurosci Lett* 2008; 438(1): 67-9. Epub 2008 Apr 9.
- 6) Nishijima K, et al. Differential effects of phencyclidine and methamphetamine on dopamine metabolism in rat frontal cortex and striatum as revealed by in vivo dialysis. *Synapse* 1996; 22(4): 304-12.
- 7) Soerpalm B, et al. Evidence for a role for dopamine in the diazepam locomotor stimulating effect. *Psychopharmacology (Berl)* 1991; 104(1): 97-102.
- 8) 藤原史博ほか. 07. 08 インフルエンザにみられた異常言動における発症関連因子の検討. 第40回日本小児感染症学会 (2008.11/15-16 発表ポスター, 口演より)

## 【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。



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キスパートレポート	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 Cmax 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  $\mu$ 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、 $\sigma$  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  $\mu$ 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  $\mu$ M で 27% 認められたが、3  $\mu$ 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  $\sigma$  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内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  $10\text{ng/mL}$ 、OP  $1\text{ng/mL}$ ) 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つた。
- 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  $\mu$ M において、活動電位時間 (APD<sub>30</sub>、APD<sub>60</sub>、APD<sub>90</sub>) 及び Vmax を軽度減少させた。一方、OC では最高濃度の 100  $\mu$ 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  $\mu$ M 及び 100  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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ン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ン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ナーゼ 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

一ズンの前向き調査（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・歌を唱う・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 <sup>2</sup> 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」(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)等との関係性をみると、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) 異常な行動と睡眠の関係については、「異常な行動は覚醒して徐々になら起こった」30例(22%)、「異常な行動は眠りから覚めて直になら起こった」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。

(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	シムルル等	タミフル等非使用例
	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	シムルル等	タミフル等非使用例
	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	シムルル等	タミフル等非使用例
	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13) 【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	シメトレ等	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14) 【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	シメトレ等	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15) 【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	シメトレ等	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16)【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17)【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18)【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ン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。





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

\*\* 規制区分: 処方せん医薬品<sup>(注1)</sup>  
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)

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



ロシュグループ

**【警告】**

1. 本剤の使用にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること(＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の項参照)。
2. 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: 部分アルファー化デンプン、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、タルク、フマル酸ステアリルナトリウム カプセル: ゼラチン、黒酸化鉄、酸化チタン、三酸化鉄、黄色三二酸化鉄、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
投与方法	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)。

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

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

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

Ccr: クレアチンクリアランス

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

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

#### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能が低下している場合には血漿中濃度が高くなるおそれがあるので、本剤の投与に際しては、クレアチンクリアランス値に応じた＜用法・用量に関連する使用上の注意＞に基づいて、状態を観察しながら慎重に投与すること(〔薬物動態〕の項参照)。
- (2) 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがあるので、細菌感染症の場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと(＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の項参照)。

#### 3. 副作用

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

##### (1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明): ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、顔面・喉頭浮腫、呼吸困難、血圧低下等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 肺炎(頻度不明): 肺炎の発症が報告されているので、異常が認められた場合にはX線等の検査により原因(薬剤性、感染性等)を鑑別し、適切な処置を行うこと。
- \*3) 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 <sup>※)</sup>	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 <sup>※)</sup>	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 <sup>(2)</sup>	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障害は認められていない。
- (2)国外で実施されたカプセル剤による慢性心疾患患者及び慢性呼吸器疾患患者を対象とした第Ⅲ相治療試験において、インフルエンザ罹病期間に対する有効性ではプラセボに対し有意な差はみられていない。しかし、本剤投与によりウイルス放出期間を有意に短縮し、その結果、発熱、筋肉痛/関節痛又は悪寒/発汗の回復期間が有意に短縮した。
- (3)国外で実施されたドライシロップ剤による慢性喘息合併小児を対象とした第Ⅲ相治療試験において、有効性を検証するには至っていない。一方、安全性において特に大きな問題はみられていない。
- (4)国外で実施されたカプセル剤による高齢者(65歳以上)を対象とした第Ⅲ相治療試験において、本剤の投与によりインフルエンザ罹病期間をプラセボと比較して、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。

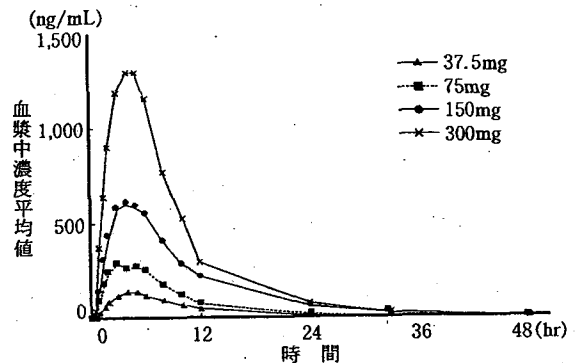
### 【薬物動態】

#### 1. 血中濃度

<日本人健康成人における成績><sup>1)</sup>

健康成人男子28例にオセルタミビルとして37.5、75、150及び300mgを単回経口投与\*(絶食時)したときの本剤の活性体の平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであり、AUC<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>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 <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (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 <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (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><sup>2)</sup>

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<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>は同様であり、人種間における差は認められなかった。また、トラフ濃度の推移から活性体は投与開始後3日以内に定常状態に到達し、蓄積性は認められなかった。

投与開始7日目の活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (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<sup>3)</sup>

<外国人における成績>

クレアチニンクリアランス(C<sub>cr</sub>)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 <sub>tr</sub> 値 (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	Cl <sub>tr-u</sub> (L/hr)
C <sub>tr</sub> ≤30	43,086±18,068	4,052±1,519	1.54±0.55
30<C <sub>tr</sub> ≤60	15,010±4,158	1,514±392	4.19±0.67
60<C <sub>tr</sub> ≤90	9,931±1,636	1,058±183	7.25±1.15
C <sub>tr</sub> >90	4,187±630	494±80	17.50±2.78

mean±SD

3. 薬物相互作用<sup>4)</sup>

<外国人における成績>

オセルタミビルは尿酸排泄促進薬のプロベネシドとの併用により腎クリアランスの低下、AUC<sub>0-24</sub>及びC<sub>max</sub>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、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<sup>5)</sup>

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

5. 代謝・排泄<sup>6-8)</sup>

<外国人における成績><sup>6,7)</sup>

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ゾームを用いた代謝試験により、P450による代謝は認められず、P450を介した薬物相互作用の検討により各種P450基質の代謝に対してほとんど影響を与えなかった。

※治療投与：成人及び体重37.5kg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<sup>9)</sup>

雌雄ラットに[<sup>14</sup>C]-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<sup>10)</sup>

授乳ラットに[<sup>14</sup>C]-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、血漿中とほぼ同様な推移で消失したが、乳汁中/血漿中濃度比は常に乳汁中において高かった。

【臨床成績】

1. 治療試験成績<sup>11-13)</sup>

<日本人における成績><sup>11)</sup>

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 <sup>12)</sup>	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 <sup>13)</sup> (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 <sup>14)</sup>	19(11.9%)	17(11.0%)
下痢	24(15.1%)	13(8.4%)
嘔吐	7(4.4%)	9(5.8%)
嘔気 <sup>15)</sup>	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><sup>11,12)</sup>

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 <sup>13)</sup>	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 <sup>14)</sup> (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 <sup>15)</sup>	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<sup>11-13)</sup>

<日本人における成績><sup>11)</sup>

国内において実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験(JV15824)の42日間投与におけるインフルエンザ感染症の発症抑制効果を以下に示す。本試験は高齢者を含む健康成人308例(プラセボ：19歳-83歳、平均34.0歳、65歳以上の高齢者は10例、本剤：18歳-77歳、平均34.2歳、65歳以上の高齢者は11例)を対象とした。

国内二重盲検比較試験において、インフルエンザ感染症発症率はプラセボ群8.5%、本剤投与群1.3%であった。

インフルエンザ感染症発症例(発症率)

	プラセボ	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) <sup>12)</sup>	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 <sup>14)</sup>	18(11.8%)	18(11.6%)
下痢	21(13.7%)	13(8.4%)
頭痛	9(5.9%)	11(7.1%)
嘔気 <sup>15)</sup>	6(3.9%)	9(5.8%)
嘔吐	4(2.6%)	7(4.5%)
腹部膨満	3(2.0%)	6(3.9%)
鼻漏	3(2.0%)	6(3.9%)
悪寒	-(-)	4(2.6%)
白血球増加	3(2.0%)	4(2.6%)
蛋白尿陽性	2(1.3%)	4(2.6%)
血中ブドウ糖増加	1(<1%)	4(2.6%)

注) 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><sup>1)~4)</sup>

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<sup>\*)</sup>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) <sup>*)</sup>	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<sup>\*)</sup>、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<sup>\*)</sup>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<sup>\*)</sup>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	
	健康成人 (18歳以上)		高齢者 (65歳以上) <sup>*)</sup>	
対象	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)	18-65 (34.4)	64-96 (81.8)	65-96 (80.5)

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

患者接触後予防試験

試験番号	WV15799 <sup>*)</sup> n=955		WV16193 n=808	
	13歳以上		1歳以上	
対象	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)	13-82 (33.2)	1-83 (26.2)	1-80 (27.7)

プラセボを対照とした国外での二重盲検比較試験の42日間投与<sup>\*)</sup>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%)に発症した。

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%)に発症し、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%)に発症した。

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

国外予防試験で発症した  
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%)
鼻咽頭炎	67 (6.9%)	63 (6.4%)
上気道感染	51 (5.2%)	57 (5.8%)
疼痛	43 (4.4%)	52 (5.3%)
下痢	38 (3.9%)	49 (5.0%)
月経困難症	47 (4.8%)	47 (4.8%)
インフルエンザ	41 (4.2%)	46 (4.7%)
背部痛	36 (3.7%)	35 (3.5%)
腹痛	23 (2.4%)	30 (3.0%)
発熱	33 (3.4%)	28 (2.8%)
嘔吐	9 (0.9%)	27 (2.7%)
関節痛	35 (3.6%)	25 (2.5%)
鼻炎	16 (1.6%)	23 (2.3%)
消化不良	23 (2.4%)	22 (2.2%)

注) オセルタミビルリン酸塩の用法・用量: 発症件数 (%)  
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<sup>1)</sup>

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IC<sub>50</sub>: 0.6~155 nM、臨床分離株IC<sub>50</sub>: <0.35 μM) で阻害した。

2. *in vivo*抗ウイルス作用<sup>2)~3)</sup>

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、ウイルスカバ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<sup>4)</sup>

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 (IC<sub>50</sub>: 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。

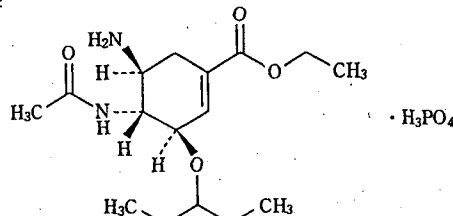
【有効成分に関する理化学的知見】

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: C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> · H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>

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: 腎排泄阻害薬 (シメチジン/プロベネド) 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: 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)
- 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

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



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

抗インフルエンザウイルス剤

**タミフル<sup>®</sup>ドライシロップ3%**

**TAMIFLU<sup>®</sup>**

オセルタミビルリン酸塩ドライシロップ

規制区分: 指定医薬品 処方せん医薬品 <sup>※1)</sup>
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。

2. 1歳未満の患児（低出生体重児、新生児、乳児）に対する安全性及び有効性は確立していない（「小児等への投与」の項参照）。
3. 本剤はA型又はB型インフルエンザウイルス感染症以外の感染症には効果がない。
4. 本剤は細菌感染症には効果がない（「重要な基本的注意」の項参照）。

**【用法・用量】**

通常、成人にはオセルタミビルとして1回75mgを1日2回、5日間、用時懸濁して経口投与する。  
通常、幼小児にはオセルタミビルとして、1回2mg/kg（ドライシロップ剤として66.7mg/kg）を1日2回、5日間、用時懸濁して経口投与する。ただし、1回最高用量はオセルタミビルとして75mgとする。

**＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**

1. 治療に用いる場合には、インフルエンザ様症状の発現から2日以内に投与を開始すること（症状発現から48時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない）。
2. 成人の腎機能障害患者では、血漿中濃度が増加するので、腎機能の低下に応じて、次のような投与方法を目安とすること（外国人における成績による）。小児等の腎機能障害患者での使用経験はない。

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

Ccr: クレアチンクリアランス

**【使用上の注意】**

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）  
高度の腎機能障害患者（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び「重要な基本的注意」の項参照）
2. 重要な基本的注意
  - (1) 本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能が低下している場合には血漿中濃度が高くなるおそれがあるので、本剤の投与に際しては、クレアチンクリアランス値に応じた＜用法・用量に関連する使用上の注意＞に基づいて、状態を観察しながら慎重に投与すること（【薬物動態】の項参照）。
  - (2) 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがあるので、細菌感染症の場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと（＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の項参照）。
  - (3) 本剤1g（オセルタミビルとして30mg）中に、ソルビトール（果糖の前駆物質）が約857mg含有されているので、遺伝性果糖不耐症の患者に投与する場合には注意すること。 **51**

**【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】**

○A型又はB型インフルエンザウイルス感染症

**＜効能・効果に関連する使用上の注意＞**

- \* 1. 治療に用いる場合には、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。

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

3. 副作用

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

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状 (頻度不明) : ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、顔面・喉頭浮腫、呼吸困難、血圧低下等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 肺炎 (頻度不明) : 肺炎の発症が報告されているので、異常が認められた場合には X 線等の検査により原因 (薬剤性、感染性等) を鑑別し、適切な処置を行うこと。

\* \* 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 <sup>※2)</sup>	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	
腎臓		AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、AI-P の上昇

	頻度不明 <sup>※2)</sup>	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 <sup>※2)</sup>	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 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

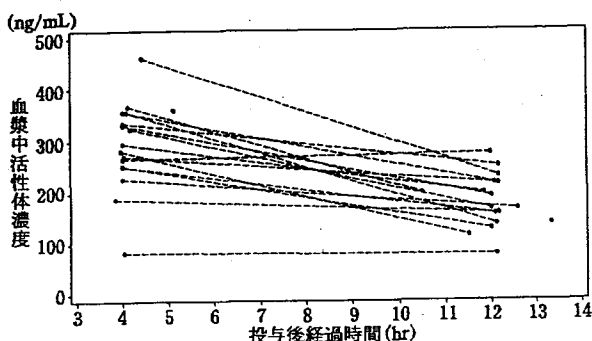
<日本人における成績><sup>1)</sup>

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の血漿中活性体濃度-時間プロット



<外国人における成績><sup>2-4)</sup>

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<sub>0-∞</sub>は2,810 ng·hr/mLで3~5歳に比較して16%低かった。また、年齢5~18歳において年齢5~8歳のグループでは13~18歳のグループに比較し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<sub>0-∞</sub>は年齢13~18歳のグループに比較して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 <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (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

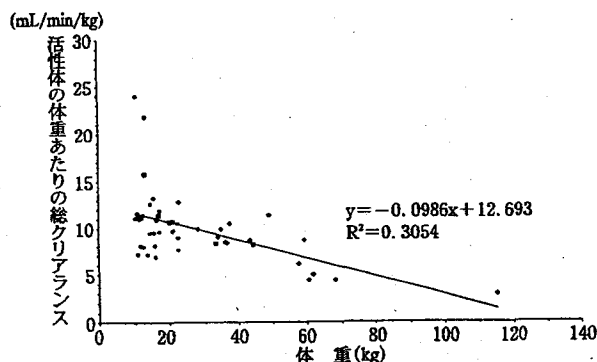
#: 各パラメータは1~2歳30 mg、3~5歳45 mg投与を2 mg/kgに補正したものの

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

mean±SD

小児の体重と総クリアランスの相関性



1~18歳の小児に2 mg/kgの用量で1日2回投与した場合、活性体の暴露量は、成人における安全性及び有効性が示された暴露量と同様であった。国外ではこれら小児での薬物動態の傾向から、活性体のクリアランス能が低年齢で高く、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)<sup>1-3)</sup>

用量を2 mg/kgに補正した日本人小児における定常状態での血漿中活性体濃度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値の分布の範囲内にあった。

3. 剤形間の生物学的同等性 (国外成績)<sup>1)</sup>

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 <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (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 <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
75	6,063±604	439±23	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<sup>1)</sup>

<外国人における成績>

クレアチンクリアランス (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 <sub>0-12</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	Cl <sub>CR-12</sub> (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<sup>1)</sup>

<外国人における成績>

オセルタミビルは尿酸排泄促進薬のプロベネシドとの併用により腎クリアランスの低下、AUC<sub>0-12</sub>及びC<sub>max</sub>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のある薬物 (抗ヒスタミン薬、マクロライド系抗生物質、NSAIDs 等) 及び心電図に影響を与える可能性のある薬剤 (抗不整脈薬等) の多くの薬物との相互作用は検討されていない。

7. 蛋白結合率<sup>1)</sup>

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<sup>1)</sup>

<外国人における成績><sup>1)</sup>

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

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

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

(参考) 動物実験の結果

1. 分布<sup>1)</sup>

雌雄ラットに [<sup>14</sup>C]-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<sup>1)</sup>

授乳ラットに [<sup>14</sup>C]-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><sup>1)</sup>

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

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

国内治療試験で発現した主な有害事象 (2% 以上)

有害事象	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： 発現件数 (%)  
オセルタミビルとして 1 回 2 mg/kg を 1 日 2 回

<外国人における成績><sup>1)</sup>

米国及びカナダにおいて 1 ~ 12 歳の小児で実施されたプラセボを対照とした第 III 相臨床試験 (WV15758) の 5 日間投与におけるインフルエンザ罹病期間 (咳、鼻症状が改善し、体温 37.2℃ 以下、罹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 <sup>1)</sup>	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 <sup>2)</sup> (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 <sup>1)</sup>	50 (14.2)	37 (10.8)
下痢	37 (10.5)	30 (8.8)
嘔気	14 (4.0)	13 (3.8)
腹痛 <sup>2)</sup>	13 (3.7)	12 (3.5)
鼻出血	9 (2.5)	10 (2.9)
軟便	7 (2.0)	7 (2.0)
肺炎	11 (3.1)	7 (2.0)
耳痛	3 (0.8)	5 (1.5)
関節痛	8 (2.3)	5 (1.5)
気管支痙攣	5 (1.4)	4 (1.2)
鼓膜障害	6 (1.7)	4 (1.2)
皮膚炎	7 (2.0)	4 (1.2)

注) 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患児 (5 ~ 12 歳) に対するプラセボを対照とした第 III 相臨床試験 (WV15759/WV15871) は、目標症例数 500 例に対し登録例数は 335 例であった。このため、本剤の有効性を検証するには至っていないが、インフルエンザ罹病期間 (中央値) は本剤 123.9 時間、プラセボ 134.3 時間であった。また、本試験において、開始時と比較した努力性呼吸量 (FEV<sub>1</sub>) 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<sup>1)</sup>

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 IC<sub>50</sub>: 0.6 ~ 155 nM、臨床分離株 IC<sub>50</sub>: < 0.35 μM) で阻害した。

2. in vivo 抗ウイルス作用<sup>1)</sup>

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、ニフ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<sup>1)</sup>

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 (IC<sub>50</sub>: 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

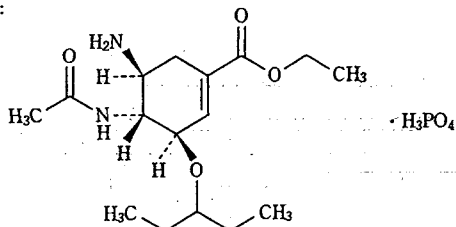
国外及び国内臨床試験における本剤に対する耐性ウイルスの出現率は成人及び青年では 0.32% (4/1,245 例)、1 ~ 12 歳の小児では 4.1% (19/464 例) であった。耐性ウイルスは全て A 型ウイルスに由来し、B 型では出現が認められなかった。耐性を獲得したウイルスでは、マウス及びフェレットにおいて感染性の低下が認められ、感染部位での増殖、伝播力は低いと考えられる。耐性を獲得したウイルスでは、ノイラミニダーゼのアミノ酸変異が認められている。

【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： $C_{14}H_{21}NO_4 \cdot H_3PO_4$

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：血漿蛋白質との結合(*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



中外製薬株式会社  
東京都中央区日本橋室町2-1-1

ロシュグループ

®F. ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標

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%につきましたは、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	<p>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。</p> <p>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。</p>	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  投与2日目 (投与中止日)  投与中止2日目 投与中止8日目	<p>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。 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。 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。 退院。</p> <p>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。</p>	回復
併用薬：プラノプロフェン、塩酸アンブロキシロール					

【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

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)
精神神経系の有害辞書に関する記載	<p><b>副作用</b> <b>重大な副作用</b></p> <p>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。</p> <p><b>その他の副作用</b> 精神神経系： 興奮、振戦、しびれ、嗜眠、頭痛、傾眠、不眠症、めまい</p>	<p><b>UNDESIRABLE EFFECTS</b></p> <p>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。</p>	<p><b>PRECAUTIONS</b> <b>General</b> 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）に基づくと、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。</p> <p><b>ADVERSE REACTIONS</b> 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</p>
幼若ラットにおける動物実験結果に関する記載	<p><b>その他の注意</b></p> <p>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。</p>	<p><b>PHARMACOKINETIC PROPERTIES</b> <b>Preclinical safety data</b></p> <p>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。</p>	<p><b>ANIMAL TOXICOLOGY</b></p> <p>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。</p>
	<p><b>その他の注意</b></p> <p>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。</p>		<p><b>ANIMAL TOXICOLOGY</b></p> <p>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、活性体の脳濃度は約3倍高かった。</p>



※2008年1月改訂(第11版)(\_: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

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

規制区分:

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)

貯法: 室温保存

使用期限: 包装に表示

※【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プ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 <sup>注)</sup>
性状	両面アルミニウムのプリスター包装で、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プリスターを2プリスター)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プリスターを2プリスター)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<sup>注1)</sup>、<sup>注2)</sup>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<sup>注1)</sup>、<sup>注2)</sup>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 <sup>注3)</sup>	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、口渴、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

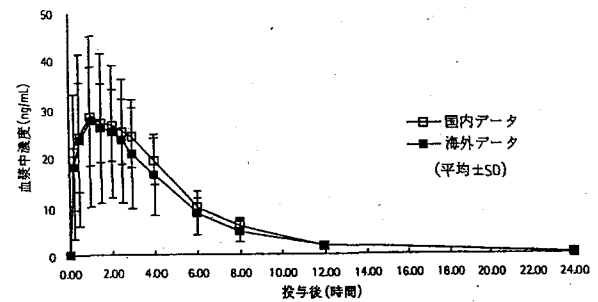
- (1) 本剤は専用の吸入器を用いて、口腔内への吸入投与にのみ使用すること。
- (2) 患者又は保護者には添付の専用吸入器(ディスクヘラ<sup>®</sup>)及び使用説明書を渡し、プラセボによるデモンストラーションをも含めて使用方法を指導すること。なお、小児に対しては、本剤を適切に吸入投与できると判断された場合にのみ投与すること(「小児等への投与」の項参照)。
- (3) ザナミビル水和物は吸湿性が高いので、プリスターは吸入の直前に穴をあけること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人

国内<sup>1)</sup>及び海外<sup>2)</sup>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。



	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
国内データ(n=12) <sup>1)</sup>	29.77±9.74	1.67±0.83	166.78±39.07	2.56±0.56
海外データ(n=12) <sup>2)</sup>	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<sup>注1)</sup>を1日2回6日間反復吸入投与<sup>注2)</sup>、海外の健康成人に10mgを1日4回6日間反復投与<sup>注3)</sup>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(C<sub>cr</sub>: 25ml/min未満)でT<sub>1/2</sub>が約5倍延長し、AUC<sub>0-24</sub>は約7倍増加した<sup>注4)</sup>。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<sup>注5)</sup>。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<sup>注1)</sup>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<sub>max</sub>及びT<sub>1/2</sub>に変化を認めず、C<sub>max</sub>は約1.5倍、AUCは約1.6倍高かった<sup>注2)</sup>。(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 <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
国内データ(n=10) <sup>9)</sup>	30.5±11.5	0.8±0.3	133.5±51.3	2.2±0.5
海外データ(n=11) <sup>9)</sup>	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<sup>1)</sup>及び海外<sup>2)</sup>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%<sup>10)</sup>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<sup>10)</sup>。

(2) 小児

国内<sup>8)</sup>及び海外<sup>9)</sup>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<sup>11)</sup>。

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)<sup>11)</sup>

【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

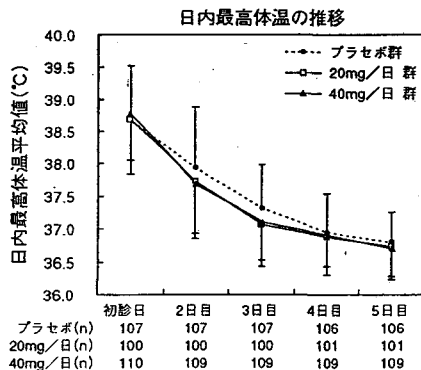
(1) 国内における成人を対象とした臨床試験成績<sup>12)</sup>

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日で統計学的に有意な差は見られなかった。なお、治験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=8)	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=63)	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<sup>13)</sup>

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1.9%(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<sup>13)-15)</sup>

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学的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
治験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学的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) 欧州 5.0日(n=174) 北米 5.5日(n=412)	6.5日(n=228) 7.5日(n=182) 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) 欧州 5.0日(n=136) 北米 5.0日(n=312)	6.0日(n=160) 7.5日(n=141) 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<sup>16)</sup>

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<sup>17)</sup>

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系疾患、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/日吸入投与群について、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<sup>18)</sup>

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<sup>13)~15)</sup>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 (5%信頼区間)
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ンタジン、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<sup>19)</sup>

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IC<sub>50</sub>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、IC<sub>90</sub>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<sup>20)</sup>。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<sup>21)</sup>。

### 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<sup>22)</sup>、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<sup>23)</sup>、<sup>24)</sup>。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過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<sup>25)</sup>、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<sup>26)</sup>、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<sup>27)</sup>及び第Ⅲ相臨床試験<sup>28)</sup>、<sup>29)</sup>並びに予防効果を検討した海外臨床試験<sup>30)</sup>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<sup>31)</sup>。

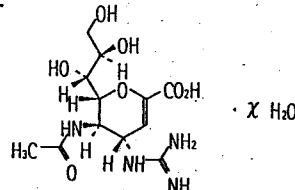
## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ザナミビル水和物(Zanamivir Hydrate)

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

分子式: C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> · X H<sub>2</sub>O

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



(\* 2008年10月改訂 (第13版)  
\* 2007年12月改訂)

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)

シンメトレル<sup>®</sup>錠50mg

シンメトレル<sup>®</sup>錠100mg

シンメトレル<sup>®</sup>細粒10%

Symmetrel<sup>®</sup>

アマンタジン塩酸塩製剤

承認番号	錠50mg: 15400AMZ00298000 錠100mg: 15400AMZ00299000 細粒10%: 21800AMX10629000		
	錠50mg	錠100mg	細粒10%
薬価収載	1975年9月		
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		

NOVARTIS

【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】

シンメトレル錠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		

シンメトレル錠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			
	識別コード	CG 212		
シンメトレル細粒10%	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		
	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 <sup>2</sup> )	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方が一事故を防止するための予防的対応として、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 タリベキソール ドロキシドパ 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尿細管分泌が減少し、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%)、78件(1.1%)、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のまとめの集計)  
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)、 $\gamma$ -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こりやすい。(「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、ジスキネジー等)	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	—	口渇、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	多形滲出性紅斑	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こ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<sup>9)</sup>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<sup>2,3,4)</sup>)。

\*\*\* 8. 過量投与<sup>9)</sup>

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

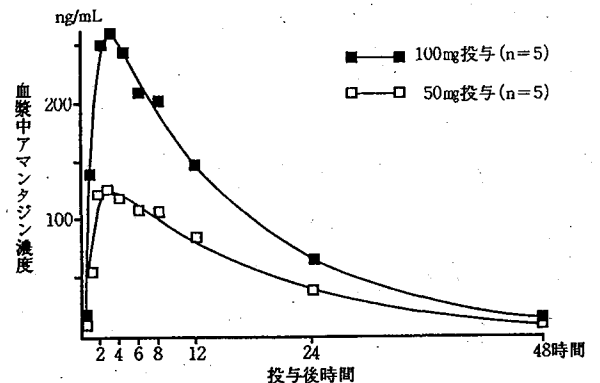
- (1) パーキンソン症候群の患者では、抑うつ症状を認める場合があり、自殺企図の危険が伴うため注意すること。また、自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向の認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめることが望ましい。
- (2) A型インフルエンザウイルス感染症に投与した場合、投与数日で本剤に対する薬剤耐性ウイルスがあらわれることが報告されているので、投与期間は可能な限り短期間とすること。

【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。<sup>9)</sup>

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



シメトレル錠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<sup>9)</sup>

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<sup>1)</sup>

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/日と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 <sup>※1)</sup>	発症者数 <sup>※2)</sup>
プラセボ群	19	18	11
50mg/日群	20	16	4
100mg/日群	20	12	3
200mg/日群 <sup>※3)</sup>	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  
ラットにおけるクロルプロマジン、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muricide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muricide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  
多発梗塞性痴呆患者に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動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

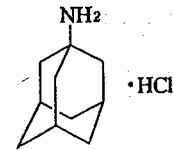
アマンタジン塩酸塩の抗A型インフルエンザウイルス作用は、主として感染初期にウイルスの脱殻の段階を阻害し、ウイルスのリボヌクレオプロテインの細胞核内への輸送を阻止することにあると考えられる。

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、M<sub>2</sub>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M<sub>2</sub>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[3.3.1.1<sup>1'</sup>]dec-1-ylamine monohydrochloride

分子式: C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N · 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