

タミフル®:  
インフルエンザ合併症ハイリスク患者における効果と安全性  
2009年9月

要約

- タミフルは、インフルエンザ合併症発現リスクの程度にかかわらず、小児および成人のインフルエンザ治療および予防に有効な薬剤である。これまでに蓄積されたデータは、タミフルが重症インフルエンザによる入院患者の死亡リスクを低下させることを支持している。
- 合併症の有無にかかわらず、小児および成人にけるタミフルの忍容性は良好である。

背景

米国 CDC の Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) は、これまでに得られている疫学的情報を基に、以下の集団を季節性インフルエンザの合併症発症に関するハイリスク集団とみなしている(1)。

- 6~59 ヶ月の小児
- 50 才以上
- 肺（喘息を含む）、心血管系（高血圧を除く）、腎、肝、認知、神経系、血液、あるいは代謝系（糖尿病を含む）の慢性疾患を有する者
- 免疫抑制状態の者（薬剤あるいは HIV による免疫低下を含む）
- インフルエンザシーズンに妊娠中であることが予想される女性

幼小児

ヨーロッパでは、タミフルはパンデミック期間中における 6-12 ヶ月齢児の治療適応を有している(2)。治療に当たる医師は、患児の受ける利益を確実にするため、パンデミックウイルスの病原性と患者の状態を考慮しなければならない(2)。限られた薬物動態データによると、ほとんどの患児において 1 日 2 回 3 mg/kg 投与時の血漿中薬物濃度は、1 才以上の小児および全年齢層の成人で臨床的に有効とされる曝露量と同等である(2)。従って、6-12 ヶ月齢児におけるパンデミックインフルエンザの治療用量として、1 日 2 回 3 mg/kg の 5 日間投与が推奨されている<sup>2</sup>。2400 例を超える 1 才未満児における、前向きおよび後ろ向き臨床試験（ほとんどの場合 1 日 2 回 2 mg/kg の 5 日間投与）、前向きの疫学データベース（投与量不明）、および、製造販売後の報告から得られたタミフルの安全性情報は、1 才以上の患児と同様のプロファイルであった（ロシュ社内資料）(2-6)。

ヨーロッパにおいては、CHMP が新型インフルエンザ流行時の 1 才未満患児へのタミフル処方に関するガイダンスを公表している(7)。これまでに得られている薬物動態および安全性

に関する情報より、CHMPは以下の事項を推奨している。

1才未満の患児へのタミフル投与；

1才未満の患児への適切な投与量は1日2回2-3 mg/kgの5日間投与；

1才未満の患児への曝露後予防投与は、処方医によって慎重に判断されるべきである。ウイルスに曝露された1才未満の患児のインフルエンザ発症予防のために処方する際の適切な投与量は、1日1回2-3 mg/kgの10日間投与；

1才未満の患児への投与には、小児用ドライシロップ懸濁液あるいはカプセル内容物の希釈液を用いる；

1才未満の患児への投与は、医学的管理下で行うべきである。しかし、パンデミック状態においては、この推奨は医療機関に過大な負荷をかけることになるため、CHMPは、少なくとも3ヶ月齢未満の患児については病院での医学的管理下での投与を強く推奨している。

米国では、CDCは、新型インフルエンザに曝露された1才未満の患児へのタミフル投与について、緊急的使用許可を与えている(8)。治療および予防に関し、CDCは以下のように推奨している(表1および2)(8)。

表 1. 新型インフルエンザに曝露された1才未満の患児の治療に関する推奨投与量(8)

体重 (kg)	月齢	5日間投与の推奨治療用量 (投与容量 [mL] は、市販の TAMIFLU Oral Suspension 製剤の濃度 [12 mg/mL]を基に算出)
1才未満の場合は体重を投与量の基準としない	<3 months	12 mg (1 mL) 1日2回
	3-5 months	20 mg (1.6 mL) 1日2回
	6-11 months	25 mg (2 mL) 1日2回

表 2. 新型インフルエンザに曝露された1才未満の患児の予防に関する推奨投与量(8)

体重 (kg)	月齢	10日間投与の推奨治療用量 (投与容量 [mL] は、市販の TAMIFLU Oral Suspension 製剤の濃度 [12 mg/mL]を基に算出)
1才未満の場合は体重を投与量の基準としない	<3 months	Not recommended unless situation judged critical
	3-5 months	20 mg (1.6 mL) once daily
	6-11 months	25 mg (2 mL) once daily

### 基礎疾患のある子供とない小児

Whitley ら (9) は、インフルエンザ様疾患 (ILI: Influenza like illness) に罹患してから 48 時間未満の 1 歳から 12 歳の小児を対象とするタミフルによる治療 (2 mg/kg 1 日 2 回、5 日間) の効果および安全性を調べる無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施した。この試験では、タミフル投与群 (n=344) およびプラセボ投与群 (n=351) に登録された小児の年齢の中央値は 5 歳であった (年齢幅は 1 歳から 12 歳)。タミフル投与群の 23% およびプラセボ投与群の 26% が 2 歳以下の小児であった。インフルエンザ検査陽性 (LGI: Laboratory-confirmed influenza: タミフル投与群では n=217、プラセボ投与群では n=235) であった 1 歳から 12 歳の小児では、タミフル治療により罹病期間が、プラセボ群に比べ 36 時間有意に短縮した ( $P < 0.0001$ )。罹病期間は、2 歳以下の小児 (プラセボ群に比べ 23 時間短縮) と 2 歳から 5 歳以下の小児 (プラセボに比べ 38 時間短縮) でも短縮した。LCI の小児全員で、タミフル治療は、疾患の程度および重症度を 29% (対プラセボ  $P = 0.002$ ) 減少、医師による診断で抗生物質による治療が必要とされた合併症の罹患率を 40% (対プラセボ  $P = 0.005$ ) 減少、中耳炎発症の相対リスクを 44% 減少、医師により処方された抗生物質による治療を受けた患者の割合を減少 (対プラセボ  $P = 0.03$ )。有害事象 (AEs) の全発生率はタミフル投与群とプラセボ投与群 (49.1% vs. 52.4%) で似かよっており、タミフルによる治療は該当する患者群でおおむね良好な耐容性を示した。嘔吐はタミフル投与群でより多かったが (プラセボ投与群の 8.5% に対して 14.3%)、最大でも 1% の小児だけがこの事象のために試験を中止した (9)。

無作為化二重盲検プラセボ対照試験で、Johnston ら (10) は喘息に罹患している 6 歳から 12 歳の小児に対するタミフルによる治療 (2 mg/kg 1 日 2 回、5 日間) の効果と安全性を評価した。LCI であったそれらの小児では、タミフルによる治療はプラセボに比べて罹病期間を 10.4 時間短縮したが、治療効果の大きさには有意差を認めなかった ( $P = 0.5420$ )。この結果にもかかわらず、タミフル投与群の小児は肺機能が有意に改善し (1 秒間努力呼気肺活量がプラセボ群の 4.7% に対し 10.8%;  $P < 0.02$ )、day 7 までに喘息が悪化した率も有意に減少した (対象者の最大ピークフロー値の 20% 以内に留まった患者の割合が、タミフル投与群 68% に対しプラセボ群 51%;  $P = 0.03$ )。Whitley ら (9) により報告された試験と同様、タミフルによる治療は該当する患者群でおおむね良好な耐容性を示した。治療中の有害事象はタミフル投与群とプラセボ投与群で同じような頻度 (48.9% vs. 51.2%) と報告されたが、消化管事象はタミフル投与群で僅かながら多かった (15.9% vs. 11.0%) (10)。

保険会社 MarketScan 社提供のデータベースに関する最近の後ろ向き研究で、Piedra ら (11) は、2000 年から 2006 年の間にインフルエンザと診断されタミフルを服用した (n=1634)

か、何も抗インフルエンザ薬治療を受けなかった (n=3721)、1歳から17歳の基礎疾患を有する小児および青年の予後を解析した。診断後14日から30日の間に、タミフルによる治療を受けた患者は何も抗ウイルス治療を受けなかった患者に比べて肺炎以外の呼吸器疾患リスク (それぞれ26%と13%の減少)、中耳炎とその合併症 (それぞれ31%と30%の減少)、原因の如何を問わない入院 (それぞれ67%と51%の減少) が有意に減った (11)。

Hayden ら (12) は家庭内におけるインフルエンザウイルス暴露後の予防 (PEP: Post-exposure prophylaxis) に関するタミフルの効果と安全性を調べた。この研究では、指標となる患者はILI発症後にタミフルの服用を開始した。家庭内の接触者はその後タミフル PEP 群か接触者のうちILIを発症した段階でタミフルによる治療を開始する群に (家族内で) 無作為に割り付けられた。試験開始前にインフルエンザ陰性であった1歳から12歳の小児のうち、タミフル PEP 群がILI発症を待ってからタミフルを投与した群に比べてLCIが80.1%減少した (4% vs. 21%; P = 0.0206)。タミフルによる PEP はこの集団でおおむね良好な耐容性を示した。最も頻繁に報告された有害事象は、消化管障害、呼吸器障害および全身障害であった。それらの有害事象の程度はおおむね軽度から中等度であり、薬剤に関連したものは殆どなかった。消化管の事象はタミフルによる予防 (PEP) に割り付けられた小児群のほうがタミフルによる治療に割り付けられた小児群より低かった (12)。

Reisinger ら (13) は、1歳から12歳の小児 (平均年齢7.8歳) を対象としたオープン試験でタミフルの予防投与の安全性を検討した。この試験では、体重に基づく用量 (30-75 mg) のオセルタミビルが42日間 (6週間) にわたって1日1回投与された。有害事象は対象者の35%から報告された。消化管障害、感染および呼吸器障害が最も多く報告された事象であった。重篤な有害事象は報告されなかった。2名の小児が服用を中止し、そのうち1名は悪心で、もう1名は薬剤と関連のない事象であった。タミフル投与を受けた49名の小児については検査で確定された臨床的インフルエンザ (LCCI: Laboratory-confirmed clinical influenza) は登録されなかった (13)。

#### 基礎疾患を有する高齢者

タミフルの安全性をハイリスク集団のサブセットについて評価するために、複数の第3相臨床試験のデータをプールした。対象としたサブセットは、高齢患者 (65歳以上) および慢性心疾患または慢性呼吸器疾患のある患者から構成された。この集団についてプールしたデータより、18~64歳の健常成人に同量 (75 mg を1日2回 [BID]、5日間) のタミフルを投与した場合と同様の安全性プロファイルが示された。報告された頻度が最も高い有害事象は、悪心、嘔吐などの消化管イベントであった (表3)。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## その他の患者集団

### 入院患者

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

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

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

#### 免疫抑制状態にある患者

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 長期治療施設に入所している患者

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

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

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

#### 参考資料

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

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

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

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

## タミフル®

### 妊婦における使用経験

2009 年 9 月

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

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

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

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

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

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

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

## 参考文献

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

14. Roche Report W-142782, 2009.

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



タミフル®:

腎不全患者における使用経験

2009年9月

はじめに

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

腎障害患者に対する推奨投与量

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

表：腎障害患者に対するオセルタミビルの推奨投与量<sup>4,5</sup>

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

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

論文公表された腎不全患者におけるオセルタミビルの使用経験

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

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

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

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

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

## 参考文献

1. He G, Massarella J, Ward P. Clinical pharmacokinetics of the prodrug oseltamivir and its active metabolite Ro 64-0802. *Clin Pharmacokinet* 1999;37(6):471-484
2. World Health Organization (WHO). Clinical management of human infection with new influenza A (H1N1) virus: initial guidance. Available at [http://www.who.int/entity/csr/resources/publications/swineflu/clinical\\_managementH1N1\\_21\\_May\\_2009.pdf](http://www.who.int/entity/csr/resources/publications/swineflu/clinical_managementH1N1_21_May_2009.pdf) (accessed 16 July 2009)
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim guidance on antiviral recommendations for patients with novel influenza a (H1N1) virus infection and their close contacts. Available at <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm> (accessed 16 July 2009)
4. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Tamiflu Prescribing Information (revised August 2008)
5. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Tamiflu Summary of Product Characteristics. Available at: <http://emc.medicines.org.uk/>
6. Karie S, Launay-Vacher V, Janus N, et al. Pharmacokinetics and dosage adjustment of oseltamivir and zanamivir in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3606-3608
7. Robson R, Buttmore A, Lynn K, et al. The pharmacokinetics and tolerability of oseltamivir suspension in patients on haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(9):2556-2562
8. Gruber PC, Tian Q, Gomersall CD, Joynt GM, Choi GY. An in vitro study of the elimination of oseltamivir carboxylate by haemofiltration. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:95-97
9. Taylor WR, Thinh BN, Anh GT, et al. Oseltamivir is adequately absorbed following nasogastric administration to adult patients with severe H5N1 influenza. *PLoS ONE* 2008;3(10):e3410
10. Public Health Agency of Canada. The Canadian Pandemic Influenza Plan for the Health Sector. Available at <http://www.phac-aspc.gc.ca/cpip-pclcip/ann-g-eng.php#34> (accessed 29 July 2009)
11. Health Protection Agency. Summary of prescribing guidance for the treatment and prophylaxis of influenza-like illness: treatment phase. Available at [http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb\\_C/1243581475043](http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1243581475043) (accessed 17 July 2009)

## タミフル®

### 小児における有効性と安全性

2009年9月

#### はじめに

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

#### 1~12 歳の小児におけるインフルエンザ

小児における季節性インフルエンザのリスクは極めて大きい

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

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

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

### 1~12 歳の小児のタミフルによるインフルエンザ治療

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

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

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

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

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

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

#### 1歳未満の小児における観察データ

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

### 1～12歳の小児に対するタミフルによるインフルエンザ予防

タミフルの予防的投与は季節性インフルエンザ感染から小児を保護する

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

### 1～12歳の小児におけるタミフルの安全性と忍容性

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 参考文献

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

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



23. World Health Organization (WHO). Clinical management of human infection with new influenza A (H1N1) virus: initial guidance. Available at: [http://www.who.int/entity/csr/resources/publications/swineflu/clinical\\_managementH1N1\\_21\\_May\\_2009.pdf](http://www.who.int/entity/csr/resources/publications/swineflu/clinical_managementH1N1_21_May_2009.pdf) 2009; (accessed 16 July 2009)
24. Bryant, J., Hien, T. T., Troung, N. T., Chau, N. V. V., Farrar, J., and van Doorn, R. Influenza pandemic (H1N1) 2009 (27): Viet Nam, patient data update. Available at: [http://www.promedmail.org/pls/otn/f?p=2400:1001:913713715041750::NO::F2400\\_P1001\\_BACK\\_PAGE,F2400\\_P1001\\_PUB\\_MAIL\\_ID:1000,78714](http://www.promedmail.org/pls/otn/f?p=2400:1001:913713715041750::NO::F2400_P1001_BACK_PAGE,F2400_P1001_PUB_MAIL_ID:1000,78714) (accessed 11 August 2009)
25. Okamoto S, Kamiya I, Kishida K, et al. Experience with oseltamivir for infants younger than 1 year old in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(6):575-576
26. Tamura D, Miura T, Kikuchi Y. Oseltamivir phosphate in infants under 1 year of age with influenza infection. *Pediatr Int* 2005;47(4):484
27. Shalabi M, Abughali M, Abzug M, et al. Safety of oseltamivir vs. amantadine or rimantadine in children under 1 year of age. 45th Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America, San Diego, CA, USA, 4-7 October 2007 2007; Abstract 1225
28. Skopnik H, Siedler K. Influenza in infants - experience with oseltamivir. 26th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Graz, Austria 2008;
29. European Medicines Agency (EMA). Tamiflu Summary of Product Characteristics 30mg hard capsule. Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/TamifluSPChhighlighted.pdf> (accessed 1 September 2009)
30. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2004;189(3):440-449
31. Reisinger K, Marcadis I, Cupelli LA, et al. Oseltamivir for prevention of seasonal influenza in children. *Options for the Control of Influenza VI*, Toronto (June 17-23 2007) 2007;
32. Dutkowski R, Thakrar B, Froehlich E, et al. Safety and pharmacology of oseltamivir in clinical use. *Drug Saf* 2003;26(11):787-801
33. Toovey S, Rayner C, Prinssen E, et al. Assessment of neuropsychiatric adverse events in influenza patients treated with oseltamivir: a comprehensive review. *Drug Saf* 2008;31(12):1097-1114

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

## 国内における市販後での使用経験

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

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

### ●妊婦（計11例）<sup>1)</sup>

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

<sup>1)</sup>:使用成績調査（成人）のうち妊婦11例が対象。

### ●小児（計1,111例）<sup>2)</sup>：

15歳未満の患者のうち13例14件の副作用が発現しました。

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

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

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

《参考：重篤な副作用の定義》

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

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

**●その他のハイリスク患者 (計 528 例)<sup>3)</sup> :**

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

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

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

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

## 海外での使用経験

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

### ①海外における臨床試験結果

#### ●妊婦、小児：

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

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

#### ●その他のハイリスク患者：

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

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

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

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

《参考：重篤な副作用の定義》

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

## ②海外における自発報告<sup>注)</sup>からの情報

注)：本情報は自発報告であるため、以下の点についてご留意下さい。

- 多くの場合、自発報告の情報は完全なものではありません。
- リレンザが投与された患者の正確な人数は不明です。
- 自発報告では、有害事象と薬剤との関連性は報告されないことが多く、関連性が報告されない場合、もしくは、「不明」と報告された場合には、規制当局への報告上、「関連有り」として取り扱っております。必ずしも薬剤との関連性がない有害事象も「関連有り」と扱われるため、表中の副作用数は増加する傾向になります。

### ●妊婦

2009年10月8日までに、妊婦において64件の副作用が報告されました。副作用の一覧を以下にお示しいたします。

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
血液およびリンパ系障害		2	0	2
	リンパ球減少症	1	0	1
	好中球減少症	1	0	1
全身障害および投与局所 様態		1	5	6
	歩行不能	0	1	1
	胸部不快感	0	1	1
	薬効欠如	1	0	1
	疲労	0	1	1
	製品品質の問題	0	1	1
	発熱	0	1	1
免疫系障害		0	1	1
	薬物過敏症	0	1	1
感染症および寄生虫症		2	0	2
	ニューモシステ イスジロヴェシ 肺炎	1	0	1
	ウイルス性肺炎	1	0	1
傷害、中毒および処置合 併症		1	16	17
	医療機器閉塞	0	1	1
	妊娠時の薬物曝 露	1	13	14
	誤った投与経路	0	1	1
	過少量投与	0	1	1
筋骨格系および結合組織 障害		0	4	4
	筋肉痛	0	1	1
	頸部痛	0	1	1
	四肢痛	0	1	1

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
	重感	0	1	1
神経系障害		0	1	1
	浮動性めまい	0	1	1
妊娠、産褥および周産期の状態		6	8	14
	自然流産	5	0	5
	分娩	0	1	1
	子宮内胎児死亡	1	0	1
	妊娠	0	7	7
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2	6	8
	気管支痙攣	0	2	2
	咳嗽	0	1	1
	口腔咽頭痛	0	1	1
	呼吸窮迫	1	0	1
	呼吸不全	1	0	1
	喘鳴	0	2	2
皮膚および皮下組織障害		0	8	8
	アレルギー性皮膚炎	0	1	1
	全身性そう痒症	0	1	1
	発疹	0	3	3
	紅斑性皮疹	0	1	1
	全身性皮疹	0	1	1
	そう痒性皮疹	0	1	1

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

### ●小児

2009年10月8日までに、2歳から12歳の小児において発現した34件の副作用が報告されました。副作用の一覧を以下にお示いたします。

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
心臓障害		0	1	1
	動悸	0	1	1
眼障害		2	0	2
	眼球回旋	1	0	1
	眼瞼浮腫	1	0	1
胃腸障害		0	2	2
	嚥下障害	0	1	1
	口唇腫脹	0	1	1
全身障害および投与局所状態		2	3	5
	胸痛	0	1	1

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
	歩行障害	0	1	1
	末梢性浮腫	1	0	1
	疼痛	0	1	1
	治療効果減弱	1	0	1
傷害、中毒および処置合併症		0	1	1
	挫傷	0	1	1
筋骨格系および結合組織障害		0	1	1
	筋痙縮	0	1	1
神経系障害		4	6	10
	痙攣	2	0	2
	泣き	0	1	1
	浮動性めまい	0	2	2
	ジスキネジー	0	1	1
	頭痛	0	1	1
	意識消失	1	0	1
	片頭痛	1	0	1
	振戦	0	1	1
精神障害		3	2	5
	錯乱状態	1	0	1
	失見当識	0	1	1
	幻覚	0	1	1
	幻視	1	0	1
	凝視	1	0	1
皮膚および皮下組織障害		1	6	7
	そう痒症	0	2	2
	発疹	0	1	1
	蕁麻疹	1	3	4

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

### ●ハイリスク患者

2009年10月8日までに、インフルエンザ感染症が重症化しやすいとされる因子を有する患者【継続的な薬物療法を必要とする喘息・COPDを含む慢性呼吸器疾患(287件)、重度の心臓血管系疾患(高血圧症のみに罹患している患者は除く)(129件)、65歳以上の高齢者(290件)、免疫不全状態(63件)、糖尿病(62件)】で、831件の副作用が報告されました。

以下にハイリスク因子毎の副作用発現状況をお示いたします。

#### 1)慢性呼吸器疾患\*\*

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
血液およびリンパ系障害		1	0	1
	白血球増加症	1	0	1

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
心臓障害		6	1	7
	心房粗動	1	0	1
	心停止	1	0	1
	心障害	1	0	1
	チアノーゼ	1	0	1
	心筋梗塞	1	0	1
	動悸	0	1	1
	心室性期外収縮	1	0	1
眼障害		0	5	5
	眼瞼紅斑	0	1	1
	眼痛	0	1	1
	眼部腫脹	0	1	1
	眼瞼浮腫	0	1	1
	視力障害	0	1	1
胃腸障害		1	8	9
	嚥下障害	0	1	1
	胃腸障害	0	1	1
	口唇腫脹	0	1	1
	嚥下痛	0	1	1
	口腔浮腫	0	1	1
	口腔粘膜びらん	0	1	1
	口内炎	0	1	1
	嘔吐	1	1	2
全身障害および投与局所 様態		16	25	41
	無力症	2	1	3
	胸部不快感	1	6	7
	胸痛	1	3	4
	悪寒	0	1	1
	状態悪化	1	0	1
	死亡	3	0	3
	薬効欠如	1	1	2
	薬物相互作用	1	0	1
	顔面浮腫	0	1	1



器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
	疲労	0	1	1
	異常感	0	2	2
	全身性浮腫	0	1	1
	インフルエンザ 様疾患	1	0	1
	倦怠感	1	0	1
	末梢性浮腫	0	1	1
	疼痛	1	1	2
	製品品質の問題	1	2	3
	製品の異味	0	1	1
	発熱	2	1	3
	腫脹	0	1	1
	評価不能の事象	0	1	1
免疫系障害		2	2	4
	過敏症	2	2	4
感染症および寄生虫症		12	1	13
	気管支炎	3	0	3
	腸球菌感染	1	0	1
	インフルエンザ	1	0	1
	迷路炎	0	1	1
	喉頭炎	1	0	1
	大葉性肺炎	1	0	1
	肺炎	4	0	4
	シュードモナス 性敗血症	1	0	1
傷害、中毒および処置合 併症		2	4	6
	肺虚脱	1	0	1
	挫傷	0	1	1
	妊娠時の薬物曝 露	0	1	1
	投薬過誤	0	1	1
	軟部組織損傷	1	0	1
	過少量投与	0	1	1
臨床検査		5	5	10
	活性化部分トコ	1	0	1

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
	ンボプラスチン 時間延長			
	C-反応性蛋白 増加	0	1	1
	心拍数増加	1	0	1
	酸素飽和度低下	0	1	1
	最大呼息流量率 減少	1	0	1
	PO2低下	1	0	1
	肺機能検査値低 下	1	2	3
	体重増加	0	1	1
代謝および栄養障害		0	2	2
	食欲減退	0	1	1
	低血糖症	0	1	1
筋骨格系および結合組織 障害		0	5	5
	関節痛	0	3	3
	筋痙縮	0	1	1
	四肢痛	0	1	1
良性、悪性および詳細不 明の新生物 (嚢胞および ポリープを含む)		1	0	1
	扁平上皮癌	1	0	1
神経系障害		11	17	28
	脳血管発作	1	0	1
	昏睡	1	0	1
	痙攣	2	0	2
	泣き	1	0	1
	意識レベルの低 下	0	1	1
	浮動性めまい	2	4	6
	味覚異常	0	2	2
	ジスキネジー	0	1	1
	頭痛	0	4	4
	思考散乱	1	1	2
	意識消失	3	0	3

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
	嗅覚錯誤	0	1	1
	傾眠	0	1	1
	振戦	0	1	1
	刺激無反応	0	1	1
精神障害		1	7	8
	不安	0	1	1
	抑うつ気分	0	1	1
	うつ病	0	1	1
	失見当識	0	1	1
	幻覚	0	1	1
	不眠症	0	1	1
	気分変化	1	0	1
	緊張	0	1	1
生殖系および乳房障害		0	1	1
	性器びらん	0	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔 障害		80	46	126
	線維化性胞隔炎	1	0	1
	誤嚥	2	0	2
	喘息	7	8	15
	気管支反応性亢 進	1	0	1
	気管支痙攣	16	9	25
	息詰まり	0	1	1
	慢性閉塞性肺疾 患	2	0	2
	咳嗽	6	5	11
	発声障害	1	1	2
	呼吸困難	15	14	29
	労作性呼吸困難	1	0	1
	肺気腫	1	0	1
	喀血	1	0	1
	低換気	1	0	1
	低酸素症	3	0	3
	上気道分泌増加	1	0	1

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
	高粘稠性気管支分泌物	0	1	1
	喉頭浮腫	1	0	1
	肺硬化	1	0	1
	肺浸潤	1	0	1
	鼻閉	0	1	1
	鼻部不快感	0	1	1
	閉塞性気道障害	1	0	1
	咽頭紅斑	0	1	1
	胸水	1	0	1
	湿性咳嗽	3	0	3
	肺線維症	1	0	1
	ラ音	3	0	3
	呼吸停止	2	0	2
	呼吸障害	1	2	3
	呼吸窮迫	1	0	1
	呼吸不全	1	0	1
	喘鳴	4	2	6
皮膚および皮下組織障害		4	14	18
	血管浮腫	1	1	2
	水疱	0	1	1
	水疱性皮膚炎	2	0	2
	紅斑	0	1	1
	全身紅斑	0	1	1
	リニア I g A 病	0	1	1
	そう痒症	0	1	1
	全身性そう痒症	0	1	1
	発疹	0	1	1
	紅斑性皮疹	0	1	1
	丘疹	0	1	1
	顔面腫脹	0	1	1
	蕁麻疹	1	3	4
社会環境		0	1	1
	日常生活動作障害者	0	1	1

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
血管障害		2	1	3
	潮紅	0	1	1
	高血圧	1	0	1
	低血圧	1	0	1

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

\*\* :合併症、既往歴、併用被疑薬、併用薬剤を検索し、経過中の関連用語を確認することにより該当症例を抽出した。

2) 重度の心臓血管系疾患 (高血圧症のみに罹患している患者は除く) \*\*

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
血液およびリンパ系障害		1	0	1
	白血球増加症	1	0	1
心臓障害		14	2	16
	不整脈	1	0	1
	心房細動	2	0	2
	心房粗動	1	0	1
	第二度房室ブロック	1	0	1
	心停止	2	0	2
	チアノーゼ	1	0	1
	心筋梗塞	3	0	3
	動悸	0	1	1
	頻脈	1	1	2
	心室細動	1	0	1
	心室性頻脈	1	0	1
耳および迷路障害		0	1	1
	耳痛	0	1	1
眼障害		1	0	1
	眼の障害	1	0	1
胃腸障害		9	1	10
	嚥下障害	1	0	1
	舌炎	1	0	1
	舌痛	1	0	1
	悪心	1	0	1
	口腔粘膜紅斑	1	0	1

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
	舌腫脹	1	1	2
	舌苔	1	0	1
	舌潰瘍	1	0	1
	嘔吐	1	0	1
全身障害および投与局所 様態		7	4	11
	胸痛	0	1	1
	薬効欠如	1	0	1
	薬物相互作用	3	1	4
	熱感	0	1	1
	不明確な障害	1	0	1
	末梢性浮腫	1	0	1
	発熱	1	1	2
免疫系障害		2	1	3
	アナフィラキシー ショック	1	0	1
	過敏症	1	1	2
感染症および寄生虫症		4	4	8
	菌血症	1	0	1
	気管支炎	0	1	1
	耳感染	0	1	1
	口腔カンジダ症	1	0	1
	咽頭炎	0	1	1
	肺炎	1	0	1
	副鼻腔炎	0	1	1
	ブドウ球菌感染	1	0	1
傷害、中毒および処置合 併症		1	0	1
	顔面骨骨折	1	0	1
臨床検査		14	2	16
	血中クレアチン ホスホキナーゼ 増加	2	0	2
	血中ブドウ糖増 加	1	0	1
	血中乳酸脱水素 酵素増加	1	0	1

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
	胸部X線異常	1	0	1
	心電図異常	1	0	1
	心拍数増加	0	1	1
	I NR増加	4	0	4
	血中ミオグロビン増加	1	0	1
	酸素飽和度低下	1	0	1
	プロトロンビン時間延長	1	0	1
	プロトロンビン時間短縮	0	1	1
	体重減少	1	0	1
代謝および栄養障害		1	1	2
	脱水	1	0	1
	低血糖症	0	1	1
神経系障害		9	6	15
	健忘	1	0	1
	脳血管発作	1	0	1
	痙攣	1	0	1
	浮動性めまい	1	1	2
	蟻走感	0	1	1
	頭痛	0	1	1
	意識消失	2	1	3
	副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1	1
	失神	2	1	3
	振戦	1	0	1
精神障害		0	2	2
	不眠症	0	2	2
腎および尿路障害		1	0	1
	急性腎不全	1	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		27	6	33
	気管支痙攣	5	0	5
	慢性閉塞性肺疾患	1	0	1
	咳嗽	1	1	2

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
	呼吸困難	8	3	11
	鼻出血	1	0	1
	低酸素症	2	0	2
	肺障害	1	0	1
	鼻閉	0	1	1
	口腔咽頭痛	0	1	1
	肺胞出血	1	0	1
	呼吸停止	1	0	1
	呼吸窮迫	3	0	3
	低音性連続性ラ音	1	0	1
	喘鳴	2	0	2
皮膚および皮下組織障害		1	4	5
	点状出血	1	0	1
	全身性そう痒症	0	1	1
	全身性皮疹	0	1	1
	蕁麻疹	0	2	2
血管障害		2	1	3
	循環虚脱	1	0	1
	潮紅	0	1	1
	ショック	1	0	1

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

\*\* : 合併症、既往歴、併用被疑薬、併用薬剤を検索し、経過中の関連用語を確認することにより該当症例を抽出した。

### 3) 高齢者 (65 歳以上)

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
血液およびリンパ系障害		4	0	4
	白血球減少症	1	0	1
	好中球減少症	1	0	1
	血小板減少症	1	0	1
	血小板減少性紫斑病	1	0	1
心臓障害		14	2	16
	不整脈	1	1	2



器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
	心房細動	1	0	1
	心停止	2	0	2
	チアノーゼ	2	0	2
	心筋梗塞	4	0	4
	動悸	0	1	1
	頻脈	1	0	1
	心室性期外収縮	1	0	1
	心室細動	1	0	1
	心室性頻脈	1	0	1
眼障害		1	2	3
	眼の障害	1	0	1
	霧視	0	1	1
	視力障害	0	1	1
胃腸障害		11	14	25
	下痢	0	3	3
	嚥下障害	1	0	1
	消化器痛	0	1	1
	歯肉炎	0	1	1
	舌炎	1	0	1
	舌痛	1	0	1
	口唇浮腫	0	1	1
	口唇腫脹	0	1	1
	悪心	3	3	6
	口腔粘膜紅斑	1	0	1
	口内炎	0	1	1
	舌腫脹	1	0	1
	舌水疱形成	0	1	1
	舌潰瘍	1	0	1
	嘔吐	2	2	4
全身障害および投与局所 様態		23	27	50
	歩行不能	1	0	1
	無力症	3	2	5
	胸部不快感	0	1	1

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
	胸痛	0	3	3
	状態悪化	1	0	1
	死亡	2	0	2
	薬効欠如	2	5	7
	薬物相互作用	2	0	2
	異常感	1	2	3
	歩行障害	0	1	1
	不明確な障害	1	1	2
	インフルエンザ 様疾患	1	0	1
	倦怠感	1	2	3
	末梢性浮腫	1	0	1
	製品品質の問題	1	5	6
	製品の異味	0	1	1
	発熱	6	4	10
免疫系障害		2	0	2
	過敏症	2	0	2
感染症および寄生虫症		13	9	22
	菌血症	1	0	1
	細菌感染	1	0	1
	気管支炎	1	2	3
	耳感染	0	1	1
	腸球菌感染	1	0	1
	感染	0	1	1
	インフルエンザ	1	0	1
	喉頭炎	1	0	1
	ウイルス性髄膜炎	1	0	1
	鼻咽頭炎	0	1	1
	口腔カンジダ症	1	0	1
	肺炎	3	2	5
	シュードモナス 性敗血症	1	0	1
	気道感染	0	1	1
	鼻炎	0	1	1

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
	水痘	1	0	1
傷害、中毒および処置合併症		1	2	3
	挫傷	0	1	1
	過量投与	0	1	1
	交通事故	1	0	1
臨床検査		11	5	16
	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	0	1
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	0	2
	血中ブドウ糖増加	1	0	1
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	0	1
	血圧上昇	0	1	1
	胸部X線異常	1	0	1
	心電図異常	1	0	1
	心拍数増加	0	1	1
	心拍数不整	0	1	1
	I N R 増加	2	0	2
	血中ミオグロビン増加	1	0	1
	プロトロンビン時間短縮	0	1	1
	肺機能検査値低下	0	1	1
	体重減少	1	0	1
代謝および栄養障害		1	0	1
	脱水	1	0	1
筋骨格系および結合組織障害		1	3	4
	運動性低下	0	1	1
	筋力低下	1	0	1
	筋骨格痛	0	1	1
	四肢痛	0	1	1

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)		1	0	1
	扁平上皮癌	1	0	1
神経系障害		14	13	27
	味覚消失	0	2	2
	健忘	1	0	1
	無嗅覚	1	1	2
	脳血管発作	1	0	1
	痙攣	1	0	1
	浮動性めまい	2	5	7
	構語障害	1	0	1
	味覚異常	0	2	2
	頭痛	2	1	3
	思考散乱	1	0	1
	意識消失	2	1	3
	失神	2	0	2
	振戦	0	1	1
精神障害		1	7	8
	異常な夢	0	1	1
	不安	0	1	1
	失見当識	1	0	1
	摂食障害	0	1	1
	不眠症	0	3	3
	落ち着きのなさ	0	1	1
腎および尿路障害		0	1	1
	尿閉	0	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		44	42	86
	線維化性胞隔炎	1	0	1
	誤嚥	1	0	1
	喘息	2	2	4
	喘息クリーゼ	0	1	1
	気管支痙攣	8	2	10
	息詰まり	0	2	2

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
	慢性閉塞性肺疾患	1	0	1
	咳嗽	4	4	8
	発声障害	0	1	1
	呼吸困難	9	16	25
	鼻出血	1	0	1
	低換気	1	0	1
	低酸素症	2	0	2
	上気道分泌増加	0	1	1
	喉頭痙攣	1	0	1
	肺硬化	1	0	1
	肺浸潤	1	0	1
	鼻閉	0	2	2
	鼻潰瘍	0	1	1
	口腔咽頭痛	0	1	1
	湿性咳嗽	1	0	1
	肺胞出血	1	0	1
	肺線維症	1	0	1
	ラ音	2	0	2
	呼吸異常	0	1	1
	呼吸停止	1	0	1
	呼吸障害	0	1	1
	呼吸窮迫	2	1	3
	呼吸不全	1	0	1
	低音性連続性ラ音	1	1	2
	咽喉絞扼感	0	1	1
	喘鳴	1	4	5
	皮膚および皮下組織障害	4	15	19
	血管浮腫	1	1	2
	ざ瘡様皮膚炎	0	1	1
	紅斑	0	2	2
	多汗症	0	2	2
	点状出血	1	0	1
	そう痒症	1	3	4

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
	発疹	0	3	3
	斑状皮疹	0	1	1
	小水疱性皮疹	0	1	1
	皮膚変色	1	0	1
	蕁麻疹	0	1	1
血管障害		1	1	2
	高血圧	0	1	1
	蒼白	1	0	1

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

#### 4) 免疫不全状態\*\*

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
心臓障害		2	0	2
	チアノーゼ	1	0	1
	心室性期外収縮	1	0	1
眼障害		2	0	2
	眼部腫脹	2	0	2
胃腸障害		3	0	3
	嚥下障害	1	0	1
	口唇腫脹	1	0	1
	食道障害	1	0	1
全身障害および投与局所 様態		6	3	9
	歩行不能	1	0	1
	状態悪化	1	0	1
	死亡	1	0	1
	疲労	0	1	1
	倦怠感	1	0	1
	有害事象なし	0	1	1
	発熱	2	0	2
	予想外の治療反 応	0	1	1
免疫系障害		1	0	1
	過敏症	1	0	1

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
感染症および寄生虫症		4	1	5
	気管支炎	1	0	1
	喉頭炎	1	0	1
	肺炎	1	0	1
	中毒性ショック 症候群	0	1	1
	水痘	1	0	1
傷害、中毒および処置合併症		0	1	1
	熱傷	0	1	1
臨床検査		1	0	1
	活性化部分トロンボプラスチン 時間延長	1	0	1
神経系障害		3	3	6
	味覚消失	0	1	1
	無嗅覚	0	1	1
	失声症	1	0	1
	脳血管発作	1	0	1
	感覚鈍麻	0	1	1
	意識消失	1	0	1
精神障害		0	3	3
	パニック発作	0	1	1
	落ち着きのなさ	0	1	1
	睡眠障害	0	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		25	2	27
	急性呼吸窮迫症候群	1	0	1
	誤嚥	1	0	1
	喘息	1	0	1
	気管支痙攣	4	0	4
	咳嗽	3	0	3
	発声障害	1	0	1
	呼吸困難	7	1	8
	低酸素症	1	0	1

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
	肺硬化	1	0	1
	肺浸潤	1	0	1
	口腔咽頭痛	0	1	1
	咽頭浮腫	1	0	1
	ラ音	2	0	2
	咽喉絞扼感	1	0	1
<b>皮膚および皮下組織障害</b>		<b>4</b>	<b>0</b>	<b>4</b>
	口周囲浮腫	1	0	1
	そう痒症	1	0	1
	発疹	1	0	1
	中毒性表皮壊死 融解症	1	0	1

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

\*\* :合併症、既往歴、併用被疑薬、併用薬剤を検索し、経過中の関連用語を確認することにより該当症例を抽出した。

#### 5) 糖尿病\*\*

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
<b>血液およびリンパ系障害</b>		<b>2</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
	播種性血管内凝 固	1	0	1
	白血球増加症	1	0	1
<b>心臓障害</b>		<b>10</b>	<b>0</b>	<b>10</b>
	冠動脈硬化症	1	0	1
	心房細動	1	0	1
	心停止	3	0	3
	心障害	1	0	1
	心筋梗塞	1	0	1
	頻脈	1	0	1
	心室細動	1	0	1
	心室性頻脈	1	0	1
<b>全身障害および投与局所 様態</b>		<b>4</b>	<b>2</b>	<b>6</b>
	胸痛	0	1	1
	死亡	2	0	2
	薬物相互作用	0	1	1



器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
	多臓器不全	1	0	1
	発熱	1	0	1
肝胆道系障害		1	0	1
	肝不全	1	0	1
免疫系障害		1	1	2
	過敏症	1	1	2
感染症および寄生虫症		5	1	6
	菌血症	1	0	1
	気管支炎	1	1	2
	喉頭炎	1	0	1
	肺炎	2	0	2
臨床検査		4	0	4
	血中ビリルビン 増加	1	0	1
	血中クレアチン ホスホキナーゼ 増加	1	0	1
	血中乳酸脱水素 酵素増加	1	0	1
	トランスアミナ ーゼ上昇	1	0	1
代謝および栄養障害		1	1	2
	糖尿病	1	0	1
	低血糖症	0	1	1
神経系障害		0	1	1
	意識消失	0	1	1
腎および尿路障害		1	0	1
	腎不全	1	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔 障害		11	13	24
	喘息	0	1	1
	気管支痙攣	1	3	4
	咳嗽	3	2	5
	咽喉乾燥	0	1	1
	呼吸困難	3	3	6
	低酸素症	1	0	1

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
	上気道分泌増加	1	0	1
	喉頭浮腫	1	0	1
	呼吸停止	1	0	1
	呼吸窮迫	0	1	1
	低音性連続性ラ音	0	1	1
	咽喉刺激感	0	1	1
皮膚および皮下組織障害		1	2	3
	点状出血	1	0	1
	全身性そう痒症	0	1	1
	全身性皮疹	0	1	1

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

\*\* : 合併症、既往歴、併用被疑薬、併用薬剤を検索し、経過中の関連用語を確認することにより該当症例を抽出した。

「リレンザ安全性情報」：「透析患者等の腎機能が特に低下している患者に対する安全性情報」  
として情報提供されている資料

## 透析患者等の腎機能が特に低下している患者に関する安全性情報

### ①腎機能障害患者における薬物動態

国内外において、透析患者等の腎機能が特に低下している者（以下、腎機能障害患者）においてリレンザを吸入投与したときの血中濃度の関係（薬物動態）を測定した臨床試験および製造販売後調査はありませんでした。

以下に、腎機能障害患者でこれまでに報告された、リレンザと因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）の一覧をそれぞれお示しいたします。

### ②国内の腎機能障害患者における副作用発現状況

本剤の国内での承認（1999年12月）以降に収集された自発報告<sup>(注)</sup>において、透析患者での副作用の報告はありませんでした。また、腎機能障害患者での副作用の報告は3例7件で、このうち、小児患者における副作用の報告は、2例4件でした。

なお、腎機能障害（ネフローゼ）を有する妊婦への投与が1例ありましたが、副作用は認められませんでした。また、使用成績調査で透析患者への投与が1例ありましたが副作用の発現は認められませんでした。

#### ● 国内の腎機能障害患者における副作用の内訳

腎機能障害の内訳は、ネフローゼ症候群2例（小児1例）、腎移植後の慢性腎不全1例（小児1例）でした。

器官別大分類	副作用名 (PT)	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
全身障害および投与局所様態		-	1	1
	顔面浮腫	-	1	1
感染症および寄生虫症		1	-	1
	胃腸炎	1	-	1
臨床検査		1	-	1
	薬物濃度増加	1**	-	1
神経系障害		1	-	1
	意識レベルの低下	1**	-	1
精神障害		-	1	1
	感情不安定	-	1**	1
腎および尿路障害		2	-	2
	腎機能障害	1**	-	1
	ネフローゼ症候群	1	-	1

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

\*\* : 小児での発現

### ③海外の腎機能障害患者における副作用発現状況

本剤の海外での承認（1999年2月）以降に収集された自発報告<sup>注)</sup>において、透析患者での副作用の報告は1例2件でした。

#### ● 海外の透析患者における副作用の内訳

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	合計 (件数)
感染症および寄生虫症		2	2
	敗血症性ショック	1	1
	重複感染	1	1

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

注): 本情報は自発報告であるため、以下の点についてご留意下さい。

- 多くの場合、自発報告の情報は完全なものではありません。
- リンゼが投与された患者の正確な人数は不明です。
- 自発報告では、有害事象と薬剤との関連性は報告されないことが多く、関連性が報告されない場合、もしくは、「不明」と報告された場合には、規制当局への報告上、「関連有り」として取り扱っております。必ずしも薬剤との関連性がない有害事象も「関連有り」と扱われるため、表中の副作用数は増加する傾向になります。

《参考：重篤な副作用の定義》

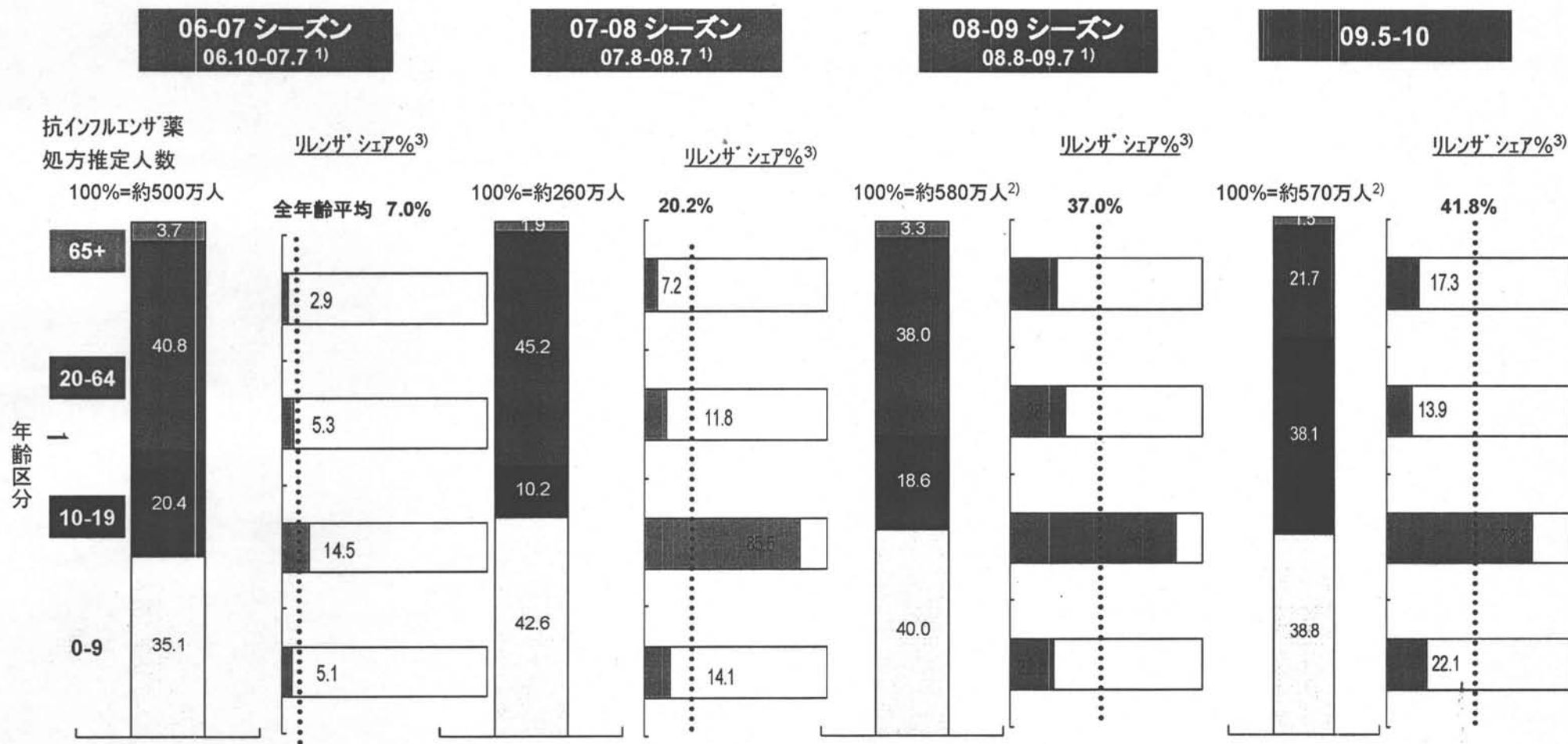
1. 副作用による死亡
2. 死亡につながるおそれのある症状 (Life-threatening)
3. 治療のために入院又は入院期間の延長が必要となる症状
4. 障害
5. 1~4 に準じて重篤である症状
6. 後世代における先天性の疾病または異常

インフルエンザ患者における  
抗インフルエンザウイルス薬  
(タミフル及びリレンザ) の使用状況について

- ・ グラクソ・スミスクライン株式会社提出資料・・・1
- ・ 中外製薬株式会社提出資料・・・2-5

# 抗インフルエンザ薬の処方状況とリレンザのシェア(推定)

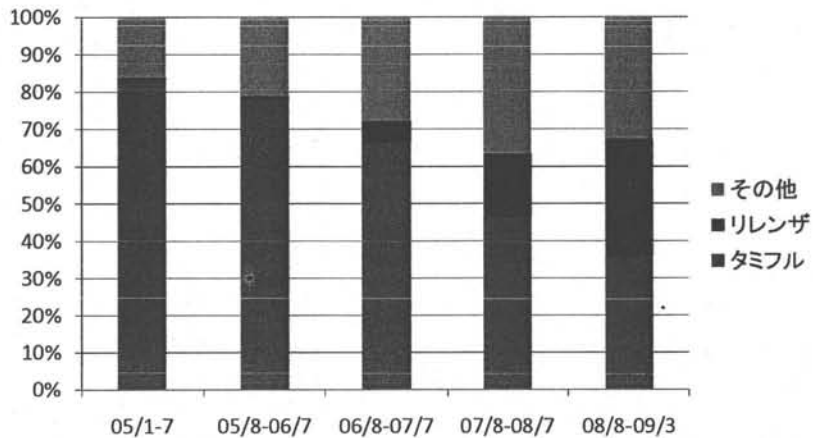
## 〔患者年齢区分別〕



- 1) 各シーズンは8月～翌年7月の12ヶ月で定義。ただし、06年8-9月の2ヶ月の処方分については、06-07シーズンの処方人数に含まれない
- 2) 08-09シーズンの580万人と、09-5-10月の570万人は、09年5-7月分が重複して数えられている
- 3) リレンザのシェア%は、各シーズン10月より翌年4月までの7ヶ月間の処方箋データより推定

## インフルエンザ患者 抗インフルエンザ薬処方比率

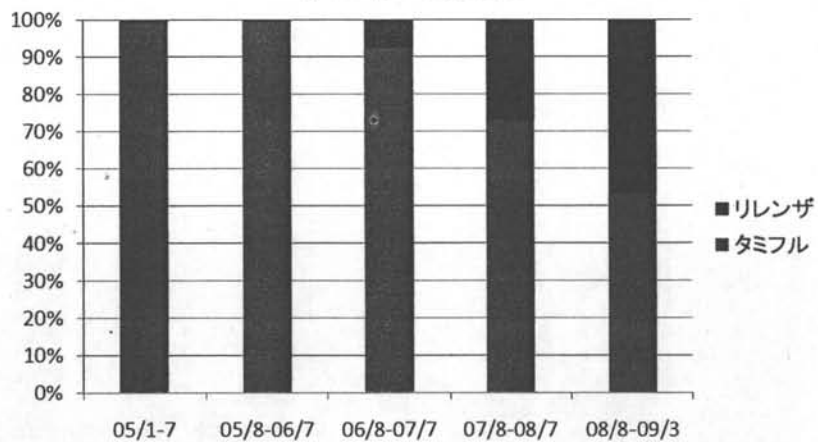
(インフルエンザ患者全体)



株式会社日本医療データセンターデータベースより算出

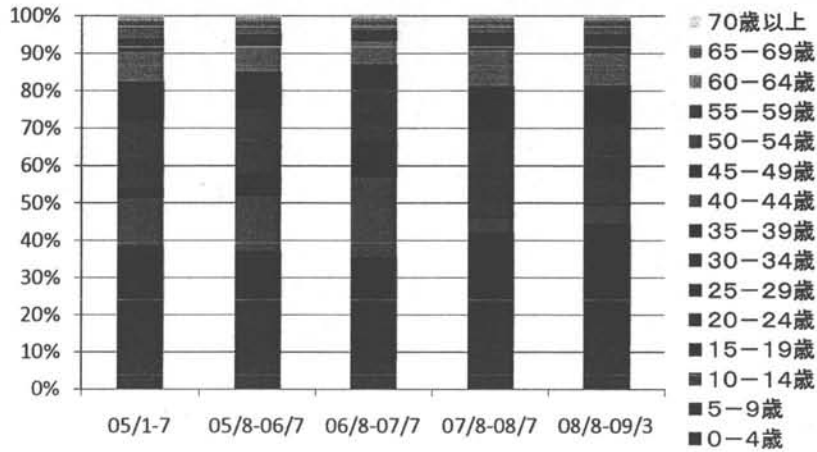
## インフルエンザ患者 抗インフルエンザ薬処方比率

(タミフル、リレンザ処方患者)



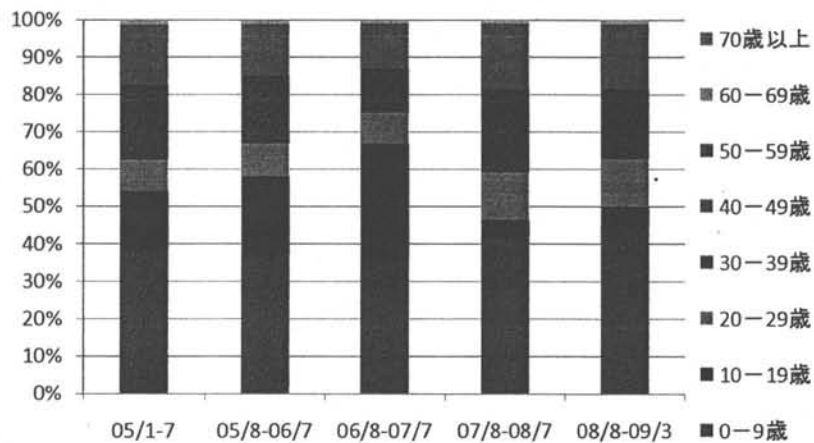
株式会社日本医療データセンターデータベースより算出

## インフルエンザ患者 年代別タミフル処方比率 (5歳刻み)



株式会社日本医療データセンターデータベースより算出

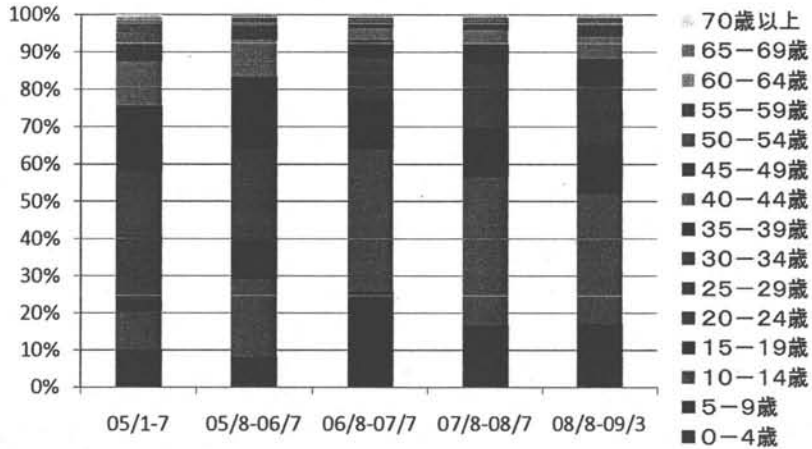
## インフルエンザ患者 年代別タミフル処方比率 (10歳刻み)



株式会社日本医療データセンターデータベースより算出

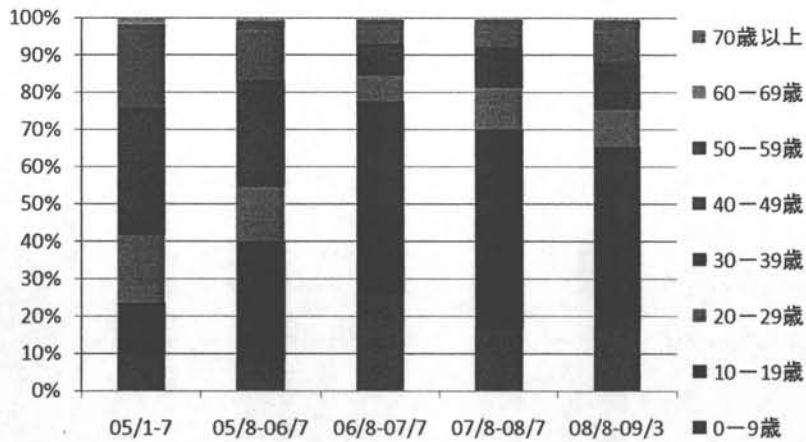


## インフルエンザ患者 年代別リレンザ処方比率 (5歳刻み)



株式会社日本医療データセンターデータベースより算出

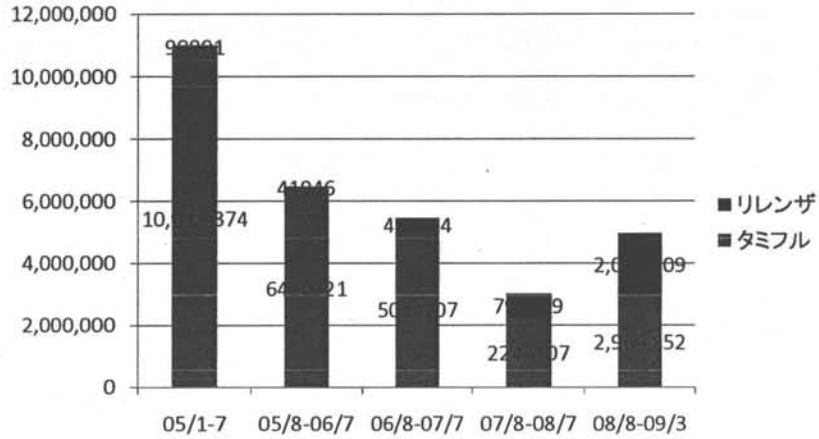
## インフルエンザ患者 年代別リレンザ処方比率 (10歳刻み)



株式会社日本医療データセンターデータベースより算出

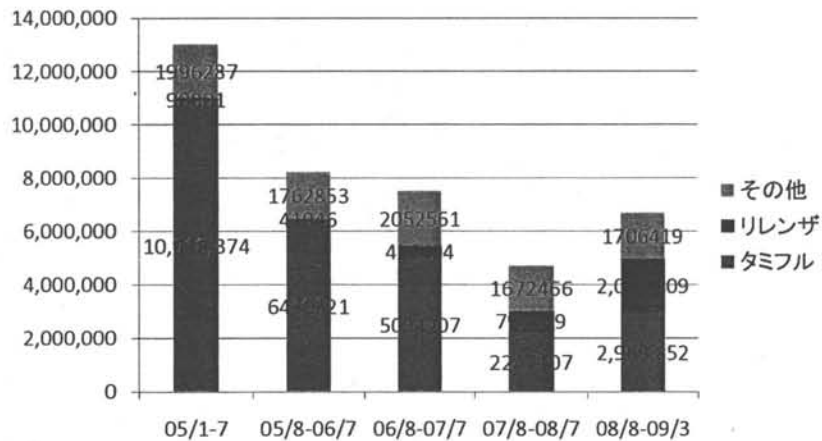
## 抗インフルエンザ薬使用推定患者数

(タミフル、リレンザ処方患者)



株式会社日本医療データセンターデータベースより算出

## インフルエンザによる推定受診患者数



株式会社日本医療データセンターデータベースより算出

健感発第0228002号  
薬食安発第0228008号  
平成19年2月28日

別記1 殿

厚生労働省健康局結核感染症課長

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

「インフルエンザ治療開始後の注意事項についてのお願い」について（依頼）

標記のお願いについては、別添のとおりですので、貴会会員への御周知方よろしく  
お願いします。

健感発第0228003号

薬食安発第0228009号

平成19年2月28日

別記2 殿

厚生労働省健康局結核感染症課長

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

「インフルエンザ治療開始後の注意事項についてのお願い」について（依頼）

標記のお願いについて、別添のとおりですので、貴管下医療機関への御周知方よろしく申し上げます。

なお、医療関係団体に別途協力依頼を行ったので、御了知願います。

(別記1)

日本医師会会長  
日本歯科医師会会長  
日本薬剤師会会長  
日本病院薬剤師会会長  
日本看護協会会長  
日本小児科学会会長  
日本臨床内科医会会長  
日本感染症学会

(別記2)

日本病院会会長  
全日本病院協会会長  
日本医療法人協会会長  
日本精神科病院協会会長  
全国自治体病院協議会会長

各都道府県衛生主管部(局)長

文部科学省高等教育局医学教育課長  
文部科学省スポーツ・青少年局学校健康教育課長  
厚生労働省医政局国立病院課長  
独立行政法人国立病院機構医療部医療課  
防衛省人事教育局衛生官  
厚生労働省労働基準局労災補償部労災管理課長  
法務省矯正局医療分類課長  
日本郵政公社人事部門厚生労働部長

(別添)

平成19年2月28日  
厚生労働省

インフルエンザ治療に携わる医療関係者の皆様へ  
(インフルエンザ治療開始後の注意事項についてのお願い)

- 今月に入り、抗インフルエンザウイルス薬リン酸オセルタミビル（販売名：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例報道されております。これら2例については、現在、情報収集を行っており、タミフルの使用との関係を含め専門家による十分な検討を行うこととしております。
- タミフルの使用と精神・神経症状の発現の関係については、別紙〔参考〕の2及び3に記載したように、これまで専門家による検討や調査を行ってきたところです。それらを踏まえると、タミフルの使用と精神・神経症状に起因するとみられる死亡との関係については否定的とされていることなどから、現段階でタミフルの安全性に重大な懸念があるとは考えておりませんが、今シーズンは更に詳細な検討を行うための調査を実施しております。
- 以上のような状況の下において、現在のところタミフルと死亡との関係については否定的とされておりますが、インフルエンザウイルスに感染した場合、別紙〔参考〕の4のとおりタミフルの販売開始以前においても異常言動の発現が認められており、また、まれに脳炎・脳症を来すことがあるとの報告もなされていることから、以下の点について御配慮いただきたくお願いいたします。

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

が適切であると考えられます。

このため、インフルエンザ治療に携わる医療関係者においては、患者・家族に対し、その旨説明を行っていただきたい。

## 〔参考〕

- 1 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。」と追記するとともに、医師、薬剤師等の医薬関係者への情報提供等を行うよう、製造販売業者（中外製薬株式会社）に対し指示した。
  
- 2 異常行動によるものを含め、平成18年末までに、タミフルを服用した16歳以下の小児16例（治験時の1例を含む。）の死亡が報告されているが、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議論や、小児科、呼吸器科等の専門家からの意見聴取等によれば、これらについて、タミフルと死亡との関係は否定的とされている。  
《平成17年度第1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（平成18年1月27日開催）参考資料4-4》  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/01/dl/s0127-9d04.pdf>
  
- 3 また、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成育小児医療学教授））の報告書によると、約2,800名の小児等を対象に、異常言動の発現について、タミフル未使用群とタミフル使用群を比較したところ、統計学的に有意な差は見られなかったと報告されている（より詳細な検討を行うため、今シーズンも調査が実施されている。）。  
《厚生労働科学研究費補助金平成17年度分担研究報告書「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」》  
<http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/10/dl/tp1020-2.pdf>
  
- 4 さらに、タミフルの販売開始（平成13年2月）以前である平成11年1月から3月までを調査期間として行われた厚生省（当時）によるインフルエンザの臨床経過中に発生した脳炎・脳症の実態把握調査の報告によると、脳炎・脳症の状況及び経過として、意識障害、痙攣、異常行動等の精神・神経症状に係る記載が認められる。  
《平成11年6月25日付け「インフルエンザの臨床経過中に発生した脳炎・脳症について」》  
[http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1106/h0625-2\\_11.html](http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1106/h0625-2_11.html)