

抗インフルエンザウイルス薬の添付文書

規制区分: 処方せん医薬品^{※1)}
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(7年)

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

日本標準商品分類番号	87625
承認番号	21200AMY00238
薬価収載	2001年2月(治療) (建設等一部限定適用)
販売開始	2001年2月
効能追加	2004年7月
再審査結果	2010年6月



【警告】

1. 本剤の使用にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること(＜効能・効果に関する使用上の注意＞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カプセル当り)	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		
長さ	約17.8 mm	
平均質量	約230 mg	

【効能・効果】

○A型又はB型インフルエンザウイルス感染症及びその予防

＜効能・効果に関する使用上の注意＞

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
(1) 成人
通常、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。
(2) 体重37.5 kg以上の小児
通常、オセルタミビルとして1回75 mgを1日1回、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 体重37.5 kg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 10日間経口投与

＜用法・用量に関する使用上の注意＞

1. 治療に用いる場合には、インフルエンザ様症状の発現から2日以内に投与を開始すること(症状発現から48時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない)。

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

クレアチンクリアランス (mL/分)	投与方法	
	治療	予防
Ccr>30	1回75 mg 1日2回	1回75 mg 1日1回
10<Ccr≤30	1回75 mg 1日1回	1回75 mg 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臨床試験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)
製造販売後の調査4,211例において、副作用は90例(2.1%)に認められた。主な副作用は、下痢22件(0.5%)、悪心12件(0.3%)、腹痛11件(0.3%)、発疹10件(0.2%)等であった。
[再審査終了時(治療)]

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) 皮膚粘膜炎様候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明): 皮膚粘膜炎候群、中毒性表皮壊死融解症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、虚脱等)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。

	頻度不明	0.1%以上	0.1%未満
皮膚	皮下出血、紅斑(多形紅斑を含む)、そう痒症	発疹	蕁麻疹
消化器	口唇炎、血便、メレナ、吐血、消化性潰瘍	下痢(0.9%)、腹痛(0.6%)、悪心(0.5%)、嘔吐	口内炎(潰瘍性を含む)、食欲不振、腹部膨満、口腔内不快感、便異常
精神神経系	激越、振戦、悪夢	めまい、頭痛、不眠症	傾眠、嗜眠、感覚鈍麻
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)増加	γ-GTP増加、Al-P増加、AST(GOT)増加
腎臓	血尿	蛋白尿	
血液		好酸球数増加	
呼吸器	気管支炎、咳嗽、鼻出血		
眼	視覚障害(視野欠損、視力低下)、霧視、複視、結膜炎		眼痛
その他	疲労、不正子宮出血、耳の障害(灼熱感、耳痛等)、発熱	低体温	血中ブドウ糖増加、背部痛、胸痛、浮腫

発熱頻度は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の結果を合わせて算出した。

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かと判断される場合にのみ投与すること。〔妊婦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。〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕

* 6. 小児等への投与

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)。

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1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。

(4) 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。

(5) 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、6週間を超えて投与した経験はない。なお、国外ではドライシロップ剤及びカプセル剤による免疫低下者の予防試験において、12週間の投与経験がある。

(6) 幼若ラットの単回経口投与毒性試験において、オセルタミビルリン酸塩を394、657、788、920、1117、1314mg/kgの用量で単回経口投与した時、7日齢ラットでは薬物に関連した死亡が657mg/kg以上で認められた。しかし、394mg/kgを投与した7日齢ラット及び1314mg/kgを投与した成熟ラット(42日齢)では死亡は認められなかった。

(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、毒性が認められなかった用量におけるオセルタミビルの脳/血漿中AUC比は、7日齢ラットで0.31(394mg/kg)、成熟ラット(42日齢)で0.22(1314mg/kg)であった。

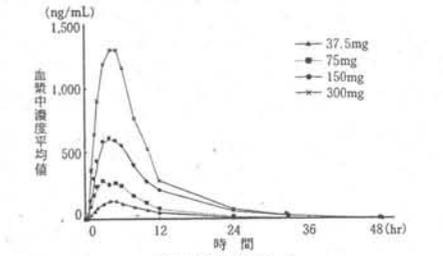
【薬物動態】

1. 血中濃度

<日本人健康成人における成績>^{*)}

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)したときの本剤の活性体の平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであり、AUC_{0-∞}及びC_{max}は用量比例的に増加することが示された。

日本人健康成人男子における活性体の血漿中濃度



投与量 (mg)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
37.5	1,602 ± 203	150 ± 35	4.3 ± 0.8	7.0 ± 2.4
75	3,152 ± 702	360 ± 85	4.1 ± 1.2	6.4 ± 2.7
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

* *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)したときの本剤の活性体の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

投与量 (mg)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
75	6,063 ± 604	430 ± 29	5.0 ± 0.0	7.0 ± 0.6

<日本人と外国人における比較成績>^{*)}
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(絶食)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推移は以下のとおりであった。日本人及び白人のいずれにおいても投与開始7日目のAUC_{0-∞}及びC_{max}はほぼ同等であり、人種間における差は認められなかった。また、トランプ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	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
75(日本人)	2,276 ± 527	297 ± 90.9	4.3 ± 1.4	8.8 ± 3.6
75(白人)	2,270 ± 387	244 ± 29.2	4.6 ± 0.9	9.7 ± 1.2
150(日本人)	4,891 ± 963	599 ± 96.6	4.4 ± 0.9	7.9 ± 1.8
150(白人)	4,904 ± 477	598 ± 70.0	4.5 ± 0.8	9.0 ± 3.7

投与日	活性体の血漿中濃度トランプ値			
	75mg日本人	75mg白人	150mg日本人	150mg白人
3	162 ± 44.5	156 ± 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	344 ± 82.5
7	163 ± 27.2	144 ± 35.7	326 ± 84.7	287 ± 56.7

2. 腎機能障害者における薬物動態^{*)}

<外国人における成績>
クレアチニンクリアランス(C_{cr})値により規定された腎機能障害者を含む20例を対象とし、オセルタミビルとして100mg 1日2回を6日間反復投与した時の活性体の薬物動態は、以下の表のとおり腎機能に依存しない。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日目の活性体の薬物動態パラメータ	血漿中活性体濃度 (ng/mL)			
	C _{cr} (mL/分)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	Cl _{cr} (L/hr)
C _{cr} ≤ 30	43,086 ± 18,068	4,052 ± 1,519	1.54 ± 0.55	
30 < C _{cr} ≤ 60	15,010 ± 4,158	1,514 ± 392	4.19 ± 0.67	
60 < C _{cr} ≤ 90	9,931 ± 1,636	1,058 ± 183	7.25 ± 1.15	
C _{cr} > 90	4,187 ± 630	494 ± 80	17.50 ± 2.78	

3. 薬物相互作用^{*)}

<外国人における成績>
オセルタミビルは尿酸排泄促進薬のプロベネシドとの併用により腎クリアランスの低下、AUC_{0-∞}及びC_{max}の約2倍の増加が認められた。このことはアミノ酸輸送過程を経て腎原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機能的相互作用を生ずる可能性を示唆している。しかし、この併用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剤(抗ヒスタミン薬、マクロライド系抗菌薬、NSAIDs等)及び心電図に影響を及ぼす可能性のある薬剤(抗不整脈薬等)の多くの薬剤との相互作用は検討されていない。

4. 薬物動態^{*)}

オセルタミビル及びその活性体のヒト、ラット、ウサギ及びヒスイ血漿蛋白との結合率は、オセルタミビルでは全ての場合において50%以下の結合であったが、活性体では全ての種類の血漿においても平均で3%以下の弱いものがあった。(in vitro試験)

* 5. 代謝・排泄^{*)}

<外国人における成績>^{*)}

本剤はヒトにおいて経口投与後速やかに主として肝臓で活性体に加水分解される。健康成人男子に対し本剤を(オセルタミビルとして37.5~300mg)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臓ミクロソームを用いた代謝試験において、P450による代謝は認められ、P450を介した基質相互作用の検討により各種P450基質の代謝に対してもほとんど影響を及ぼさなかった。

※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。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1回、10日間投与である。

(参考)動物実験の結果
1. 分布^{*)}
経腸ラットに[14C]-オセルタミビル20mg/kgを単回経口投与した際、放射能は各組織に速やかに分布し、経腸で排泄していた。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、中脳神経系への移行は少なかった。尿において排泄への移行が認められ、移行放射能は母体血漿量の約1/2であった。放射能は投与48時間後までに各組織からほぼ完全に消失した。

2. 乳汁中移行^{*)}
授乳ラットに[14C]-オセルタミビル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、血漿中とはほぼ同様な推移で消失したが、乳汁中/血漿中濃度比は乳汁中において高かった。

* 【臨床成績】

1. 治療試験成績^{*)}
<日本人における成績>^{*)}

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、罹病期間の短縮効果、重症度の低下、ウイルスカピの減少、体温の回復期間の短縮が認められた。

薬剤	投与期間	症例数 ^{*)}	インフルエンザ罹病期間(時間)	
			オセルタミビルリン酸塩	プラセボ
オセルタミビルリン酸塩	5日間	122例	70.0時間 ^{*)} (53.8-85.9)	93.3時間 ^{*)} (73.2-106.2)
プラセボ	5日間	130例		

(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症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)
<外国人における成績>^{*)}

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。

薬剤	投与期間	症例数 ^{*)}	インフルエンザ罹病期間(時間)	
			オセルタミビルリン酸塩	プラセボ
オセルタミビルリン酸塩	5日間	301例	78.2時間 ^{*)} (72.0-85.0)	112.5時間 ^{*)} (101.5-119.9)
プラセボ	5日間	309例		

(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症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、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。

2. 予防試験成績^{*)}

<日本人における成績>^{*)}
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:198例、55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。

対象例数	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
153	15	15
13(8.5%)	13(8.5%)	15(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日以上認められ、ウイルス分離又は抗体価の上昇により確認された症例

<外国人における成績>^{*)}
米国において実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験(WV15673/697)の42日間投与におけるインフルエンザ感染症の発症抑制効果を以下に示す。米国二重盲検比較試験において、インフルエンザ感染症発症率はプラセボ群4.8%、本剤投与群1.2%であった。

インフルエンザ感染症発症例(発症率)

対象例数	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
519	50	50
25(4.8%)	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)発熱及び症状が2日以上認められ、ウイルス分離又は抗体価の上昇により確認された症例

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

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

試験番号	季節的予防試験			
	WV15673/697 n=1039	WV15825 n=548	WV15799 n=955	WV16193 n=808
対象	健康成人(18歳以上)	高齢者(65歳以上) ^{*)}	13歳以上	1歳以上
薬剤	プラセボ n=519	オセルタミビルリン酸塩 n=530	オセルタミビルリン酸塩 n=472	オセルタミビルリン酸塩 n=276
年齢(歳)	18-64 (平均) (35.0)	18-65 (平均) (81.8)	18-65 (平均) (33.2)	65-95 (平均) (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管炎を合併していた。

試験番号	患者投与後予防試験			
	WV15799 n=955	WV16193 n=808	WV15799 n=955	WV16193 n=808
対象	13歳以上	1歳以上	13歳以上	1歳以上
薬剤	プラセボ n=461	オセルタミビルリン酸塩 n=494	オセルタミビルリン酸塩 n=424	オセルタミビルリン酸塩 n=416
年齢(歳)	12-85 (平均) (33.8)	13-82 (平均) (33.2)	1-83 (平均) (26.2)	1-80 (平均) (27.7)

※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。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1回、10日間投与である。

【薬効薬理】

1. in vitro抗ウイルス作用^{*)}

オセルタミビルリン酸塩はプロドラッグであり、代謝により活性体に変換された後、抗ウイルス作用を示す。オセルタミビルリン酸塩の活性体はin vitroでのA型及びB型インフルエンザウイルスの複製を低濃度(実験濃度IC₅₀:0.6~156nM、臨床分離株IC₅₀<0.35nM)で阻害した。

2. in vivo抗ウイルス作用^{*)}

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

3. 作用機序^{*)}

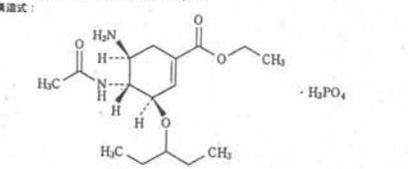
オセルタミビルリン酸塩の活性体はヒトA型及びB型インフルエンザウイルスのナイラミニダーゼを選択的に阻害し(IC₅₀:0.1~3nM)、新しく形成されたウイルスの感染細胞からの遊離を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制する。

4. 毒性

国外及び国内臨床試験における本剤に対する毒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14.1%(15/104例)であった。毒性ウイルスは全てA型ウイルスに由来し、5歳以下で出現が認められなかった。毒性を獲得したウイルスでは、マ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、伝播力は低く考えられる。毒性を獲得したウイルスでは、ナイラミニダーゼのアミノ酸置換が認められている。

【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
(Osetamivir Phosphate)(JAN)
化学名: (-)-EtHy(3R, 4R, 5S)-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)cyclohex-1-ene-1-carboxylate monophosphate
構造式:



分子式: C₂₁H₃₇N₃O₈・H₂O
分子重: 410.40

性状：白色～帯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、アセトニトリルにはほとんど溶けない。

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】

インフルエンザウイルスの本薬に対する耐性化に関する国内外の調査結果・情報について、随時、規制当局に報告すること。

【包装】

タミフルカプセル75 : 10カプセル（PTP）
100カプセル（PTP）

【保険給付上の注意】

本剤は「A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の発症後の治療」の目的で使用した場合にのみ保険給付されます。

【主要文献】

- 1) 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）
- 2) *Abe M., et al.: Ann. Pharmacother. 40: 1724, 2006*
- 3) 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）
- 4) 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）
- 5) 社内資料：腎排泄型薬剤（シメチジン/プロベネド）との薬物相互作用（国外：WP15728）
- 6) 社内資料：血漿蛋白質との結合（*in vitro*試験）
- 7) 社内資料：標的体Ro64-0796及びRo64-0802による薬物動態及び排泄パラメータ試験（国外：NP15718）
- 8) 社内資料：薬物相互作用（CYP450）
- 9) 社内資料：動物実験：分布（臓器、組織内濃度）
- 10) 社内資料：動物実験：乳汁中への移行
- 11) 柏木征三郎, 他：感染症学雑誌 74: 1044, 2000
- 12) 社内資料：薬量相対試験の有効性のまとめ（国外：WV15670/15671/15730）
- 13) 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下記にご請求ください。

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

ⓄF. ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標
84009021/84009022



日本標準商品分類番号
87625

承認番号 21400AMYY00010
薬価収載 2002年4月 (治療) (健康等一部規定適用)
販売開始 2002年7月
効能追加 2009年12月
再審査結果 2010年6月



抗インフルエンザウイルス剤

タミフルドライシロップ3%

TAMIFLU

オセルタミビルリン酸塩ドライシロップ

規制区分: 処方せん医薬品^①
貯法: 室温保存
注意: 開栓後は【取扱上の注意】の項参照。
* 使用期限: 4年
(外箱に表示の使用期限内に使用すること)

【警告】

1. 本剤の使用にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること（＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の項参照）。
2. 10歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。
- また、小児・未成年者については、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。
- なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。
3. 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	エリスリトール、ポピドン、トウモロコシデンプン、アセスルファムカリウム、サッカリンナトリウム水和物、軽質無水クイ酸、ショ糖脂肪酸エステル、デキストリン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、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 10 g に水 40 mL を加え約 15 秒間激しく振り混ぜるとき、白色～淡黄色の均一な懸濁液である。

【効能・効果】

○A型又はB型インフルエンザウイルス感染症及びその予防

＜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

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

2. 予防に用いる場合

- (1) 成人
通常、オセルタミビルとして 1 回 75 mg を 1 日 1 回、7～10 日間、用時懸濁して経口投与する。
- (2) 幼小児
通常、オセルタミビルとして 1 回 2 mg/kg (ドライシロップ剤として 66.7 mg/kg) を 1 日 1 回、10 日間、用時懸濁して経口投与する。ただし、1 回最高用量はオセルタミビルとして 75 mg とする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 治療に用いる場合には、インフルエンザ様症状の発現から 2 日以内に投与を開始すること (症状発現から 48 時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない)。
2. 予防に用いる場合には、次の点に注意して使用すること。
 - (1) インフルエンザウイルス感染症患者に接触後 2 日以内に投与を開始すること (接触後 48 時間経過後に投与を開始した場合における有効性を裏付けるデータは得られていない)。

- (2) インフルエンザウイルス感染症に対する予防効果は、本剤を連続して服用している期間のみ持続する。
3. 成人の腎機能障害患者では、血漿中濃度が増加するので、腎機能の低下に応じて、次のような投与法を目安とすること (外国人における成績による)。小児等の腎機能障害患者での使用経験はない。

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

Ccr: クレアチニンクリアランス

＜参考＞

国外では、幼小児における本剤のクリアランス能を考慮し、以下に示す体重別固定用量が用いられている (「小児における薬物動態」の項参照)。

体 重	固定用量*
15 kg 以下	1 回 30 mg
15 kg を超え 23 kg 以下	1 回 45 mg
23 kg を超え 40 kg 以下	1 回 60 mg
40 kg を超える	1 回 75 mg

* 用量 (mg) はオセルタミビルとして
治療に用いる場合は 1 日 2 回、予防に用いる場合は 1 日 1 回

【使用上の注意】

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

* 3. 副作用

ドライシロップ剤 (1～12 歳の幼小児) の承認時までの臨床試験 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 例 (24.3%)、下痢 14 例 (20.0%) 等であった (承認時)
製造販売後の調査 2,814 例において、副作用は 161 例 (5.7%) に認められた。主な副作用は、下痢 63 例 (2.2%)、嘔吐 40 例 (1.4%)、低体温 23 例 (0.8%)、発疹 22 例 (0.8%) 等であった。【再審査終了時 (治療)】

(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)、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) (頻度不明): 皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症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。

	頻度不明	0.1%以上	0.1%未満
皮膚	皮下出血	発疹 (0.8%)、 紅斑 (多形紅斑を含む)	蕁麻疹、 そう痒症
消化器	口唇炎、血便、メレナ、吐血、消化性潰瘍、腹部膨満、口腔内不快感、食欲不振	下痢 (2.8%)、 嘔吐 (2.0%)、 腹痛、悪心	口内炎 (潰瘍性を含む)、 便秘、 異常
精神神経系	めまい、頭痛、不眠症、感覚鈍麻、悪夢		激越、嗜眠、傾眠、 振戦
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	γ-GTP増加、AI-P増加	ALT (GPT)増加、 AST (GOT)増加	
腎臓	血尿、蛋白尿		
血液	好酸球数増加		
呼吸器	咳嗽	鼻出血、気管支炎	
眼	視覚障害 (視野欠損、視力低下)、霧視、複視、眼痛		結膜炎
その他	疲労、不正子宮出血、耳の障害 (灼熱感、耳痛等)、浮腫、血中ブドウ糖増加、背部痛、胸痛	低体温 (0.8%)	発熱

発現頻度は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の結果をあわせて算出した。

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(く)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。〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕

6. 小児等への投与

(1) 1歳未満の患児(低出生体重児、新生児、乳児)に対する安全性は確立していない(「その他の注意」の項参照)。
(2) 国外で実施されたドライシロップ剤による第Ⅲ相治療試験において、体重8.1kg未満の幼児に対する使用経験はない。

7. 過量投与

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

8. その他の注意

(1) 国内で実施されたカプセル剤による第Ⅲ相予防試験において、糖尿病が罹患したとの報告が1例あり。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が糖尿病又は高血糖が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併発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) 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。
(5) 国外ではドライシロップ剤及びカプセル剤による免疫低下者の予防試験において、12週間の投与経験がある。
(6) 幼若ラットの単回経口投与毒性試験において、オセルタミビルリン酸塩を394, 657, 788, 920, 1117, 1314 mg/kgの用量で単回経口投与した時、7日齢ラットでは薬物に関連した死亡が657 mg/kg以上で認められた。しかし、394 mg/kgを投与した7日齢ラット及び1314 mg/kgを投与した成熟ラット(42日齢)では死亡は認められなかった。
(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、毒性が認められなかった用量におけるオセルタミビルの尿/血漿中AUC比は、7日齢ラットで0.31(394 mg/kg)、成熟ラット(42日齢)で0.22(1314 mg/kg)であった。

【薬物動態】

1. 小児における薬物動態

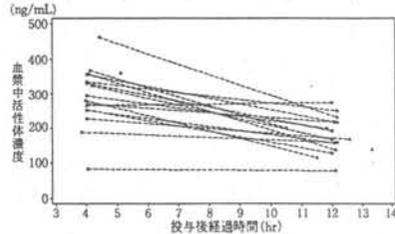
<日本人における成績>①②

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後4時間及び12時間における血中濃度を可能な患児において測定した。その結果、トランプ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

項目	日本人患児における血漿中活性体濃度4hr値及び12hr値			全体	
	1~4歳	5~8歳	9~12歳		
4hr	例数	7	5	4	16
	平均	264.0	328.6	354.8	309.9
	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
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	21.2	9.4	22.9	21.7	
	90%信頼区間	222.9-305.1	299.3-357.9	259.2-450.3	277.6-336.1

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>①②③

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歳を2~4歳(各12例)及び5~8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AUC₀₋₁₂は2.810 ng·hr/mLで3~5歳と比較して16%低かった。また、年齢5~8歳において年齢5~8歳のグループは13~18歳のグループと比較して活性体のAUC₀₋₁₂は年齢13~18歳のグループと比較して60%であった。これら小児グループにおける活性体の薬物動態パラメータをオセルタミビル75 mg及び150 mg反復投与した成人における臨床試験より得られた薬物動態パラメータと比較したとき、年齢5~8歳のグループにおけるAUCは成人の75 mg(1 mg/kgに相当)投与におけるAUCと同様であり、年齢9~12歳のグループでは成人の75 mg及び150 mgの間にあり、年齢13~18歳のグループでは成人の150 mg(2 mg/kgに相当)と同様であった。同時に、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における濃度と同等である。抗インフルエンザウイルス活性を期待できる濃度を維持した。

各小児グループにおける活性体の薬物動態パラメータ(2 mg/kg)

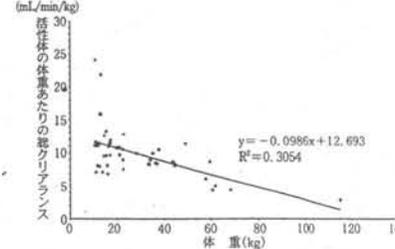
小児グループ(例数)	AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
1~2歳(12)	2,810±871	121±51	5.6±2.2	14.9±7.3
3~5歳(12)	3,350±678	179±73	5.0±2.3	11.3±5.5
5~8歳(6)	2,746±368	183±36	3.7±0.5	8.8±2.0
9~12歳(6)	3,208±934	231±46	3.7±0.5	7.8±1.8
13~18歳(6)	4,534±299	319±76	4.3±0.8	8.1±2.2

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

日本人及び白人における投与1日目の活性体の薬物動態パラメータ

投与量(mg)	AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
75(日本人)	2,107±374	191±32.5	4.91±1.02	6.46±1.42
75(白人)	2,274±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±524	383±98.6	4.42±1.11	7.81±5.23

小児の体重と経口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、活性体の薬量率は、成人における安全性及び有効性が示された薬量と同様であった。国外ではこれら小児での薬物動態の傾向から、活性体のクリアランスが従年齢より高く、年齢に伴って減少することを踏まえ、目標とする活性体の薬量を得るため、年齢に相関する体重を基準とした体表面積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)①②

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つの国内小児試験より用量(2 mg/kg)及び定常状態での補正を行った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. 両剤間の生物学的同等性(国外成績)①

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

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

剤形	AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ドライシロップ剤	6,870±1,360	546±101	5.1±1.5	7.2±1.7
カプセル剤	6,940±1,620	615±147	4.5±1.0	6.4±1.5

mean±SD

4. 高齢者(80歳以上)における薬物動態

※<日本人における成績>②
年齢80歳以上の高齢者5例にオセルタミビルとして75 mgを単回経口投与(絶食時)したときの本剤の活性体の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

投与量(mg)	AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
75	6,063±604	439±29	5.0±0.0	7.0±0.6

mean±SD

5. 腎機能障害者における薬物動態①

<外国人における成績>②
クレアチニンクリアランス(C_{cr}値)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の薬物動態は、以下の表のとおり異なった。高度な腎機能障害者においては投与量の調整が必要であると考えられた。

投与開始6日目における活性体の薬物動態パラメータ

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

mean±SD

6. 薬物相互作用①

<外国人における成績>②
オセルタミビルは尿酸排泄促進薬のプロベネドとの併用により腎クリアランスの低下、AUC₀₋₁₂及びC_{max}の約2倍の増加が認められた。このことはアミノ糖輸送経路を経て腎臓排泄促進されるオセルタミビルは同経路で排泄される薬物との併用により競合的相互作用を生ずる可能性を示している。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、マクロライド系抗菌薬、NSAIDs等)及び心電図に影響を及ぼす可能性のある薬物(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. 食品との相互作用

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属において50%以下の結合であったが、活性体ではいずれの種属においても平均で3%以下の低いものであった。(in vitro試験)

8. 代謝・排泄①②

<外国人における成績>②③
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であり投与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臓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及ぼさなかった。

※ 治療法: 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日経口投与である。幼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日経口投与である。

予防法: 成人に対して承認された用法・用量は、1回75 mgを1日1回、7~10日経口投与である。幼児に対して承認された用法・用量は、1回2 mg/kgを1日1回、10日経口投与である。

(参考) 動物実験の結果

1. 分布①

健康ラットに[14C]-オセルタミビル20 mg/kgを単回経口投与した際、放射能は各組織に速やかに分布し、腎臓で濃縮された。消化管を除くと肝臓、腎臓で高濃度を示し、腎臓の濃度の1つと考えられている肺では血漿の約2倍であったが、中野神経系への移行は少なかった。肺において熱尿への移行が認められ、移行放射能は尿中の約1/2であった。放射能は投与48時間後までに各組織からほぼ完全に消失した。

2. 乳汁中移行①

健康ラットに[14C]-オセルタミビル10 mg/kgを単回経口投与した際、放射能は乳汁中に移行し、投与1時間後で最高濃度に達した。その後、血漿中とは異なる移行が消失したが、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①②③④

<日本人における成績>①
国内で実施された小児(1~12歳)を対象とした第Ⅲ相臨床試験(WV16284)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(発熱、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、投与中の体温が37.2℃未満に回復するまでの時間は21.3時間(中央値)であり、発熱(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。

<外国人における成績>②③④

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日経口投与におけるインフルエンザ罹病期間(発熱、鼻症状が改善し、体温37.2℃以下に回復するまでの時間)は21.3時間(中央値)に比べて以下に示す。

インフルエンザ罹病期間(時間)

薬剤	投与期間	症例数①②	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日経口	217例	101.3時間③④(82.8-112.3)
プラセボ	5日経口	235例	137.0時間③④(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価により判定した。
②) p<0.0001(プラセボと比べ)
③) オセルタミビルリン酸塩と比較して、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感染の発現率低下が認められ、本剤の有効性が認められた。

国外において慢性喘息併発患児(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/WV15811)は、目標症例数(中央値)に対し登録例数が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、開始時と比較した男性性浮力1秒量(FEV₁)の変化率は本剤10.8%、プラセボ4.7%であった。

2. 予防試験成績①②③④

<日本人における成績>②
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(WV15824)の42日経口投与におけるインフルエンザ感染の発症抑制効果を以下に示す。本試験は高齢者を含む健康成人308例(プラセボ:198例、平均34.6歳、65歳以上の高齢者は10例、本剤:18歳-77歳、平均34.2歳、65歳以上の高齢者は11例)を対象とした。

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

インフルエンザ感染発症率(発症率)

対象例数	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%)
153	153	155	
感染発症例数(例)①②	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75 mgを1日1回
①) 発熱及び呼吸器系、全身症状が各1日以上認められ、ウイルス分離又は抗体価の上昇により確認された症例

※<外国人における成績>②③④

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日経口投与におけるインフルエンザ感染の発症抑制効果を以下に示す。米国二重盲検比較試験において、インフルエンザ感染発症率はプラセボ群4.8%、本剤投与群1.2%であった。

インフルエンザ感染発症率(発症率)

対象例数	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%)
519	519	520	
感染発症例数(例)①②	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75 mgを1日1回
①) 発熱及び呼吸器系、全身症状が各1日以上認められ、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日経口投与)、インフルエンザ感染患者接触後のプラセボ対照二重盲検比較試験(WV15799, 7日経口投与)及びインフルエンザ感染患者接触後の予防薬と非予防薬のオープン比較試験(WV16193, 10日経口投与)において、インフルエンザ感染発症率は非予防薬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(WV15855)の、ワクチン接種者におけるインフルエンザ感染発症率は、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相臨床試験の患者数を以下に示す。

季節的予防試験

試験番号	WV15673/697	WV15825
対象	健康成人(18歳以上)①②③④	高齢者(65歳以上)①②
薬剤	プラセボ	オセルタミビルリン酸塩
年齢(歳)	18-64	64-96
(平均)	(35.0)	(34.4)

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

患者接触後予防試験

試験番号	WV15799 n=955	WV16193 n=908
対象	13歳以上	
薬剤	プラセボ n=461	オセルタミビルリン酸塩 n=494
年齢(歳)	17-85 (33.8)	13-82 (33.2)
		非予防群 n=392
		予防群 n=416
年齢(歳)		1-83
(平均)		1-80
		(27.7)

上述のインフルエンザ感染症患者接触後の臨床試験(WV16193)では1~12歳の小児が含まれており、この集団には本薬トライシロップ剤が年齢別固定用量*で投与された。

発症抑制効果について、小児におけるインフルエンザ感染症発症率は非予防群で21.4%、予防群で4.3%であった。

インフルエンザ感染症発症例(発症率)

	非予防群	予防群	p=0.0206 (95%信頼区間: 22.0%-94.9%)
対象例数	70	47	
感染症発症例(率)**	15(21.4%)	2(4.3%)	

*1) 発熱及び咳/鼻症状が認められ、ウイルス分離又は抗体価の上昇により確認された症例

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

予防後:成人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。小児に対して承認された用法・用量は、1回2mg/kgを1日1回、10日間投与である。

【薬効薬理】

1. *in vitro*抗ウイルス作用**

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

オセルタミビルリン酸塩の活性体は*in vitro*でA型及びB型インフルエンザウイルスの複製を低濃度(実験菌株に $\approx 0.6 \sim 155 \text{ nM}$ 、臨床分離株に $< 0.35 \text{ nM}$)で阻害した。

2. *in vivo*抗ウイルス作用***

マウス及びフェレットのA型及びB型インフルエンザウイルス感染モデルでは、オセルタミビルリン酸塩の経口投与(0.1~100 mg/kg/日)により、用量に依存して生存数の増加、感染に伴う症状の減少、ウイルス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**

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

4. 毒性

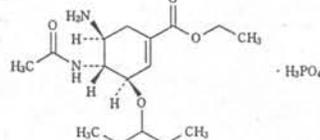
国外及び国内臨床試験における本剤に対する毒性ウイルスの出現率は成人及び青年では0.32%(4/1,245例)、1~12歳の小児では4.1%(19/464例)であった。毒性ウイルスは全てA型ウイルスに由来し、B型では出現が認められなかった。毒性を獲得したウイルスでは、マウス及びフェレットにおいて感染性の低下が認められ、感染部位での増殖、伝播力は低いと考えられる。毒性を獲得したウイルスでは、ノイラミニダーゼのアミノ酸変異が認められている。

【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(Osetamivir 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: C₂₁H₃₇N₂O₆ · H₂PO₄

分子量: 410.40

性状: 白色〜微黄白色の粉末又は塊のある粉末である。

融点: 192~195℃(分解)

分配係数: 酸性~中性領域で水相に分配し、アルカリ性領域で脂相に分配する。

【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. 密閉性があるので、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、冷蔵庫又は冷凍庫(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

【保険給付上の注意】

本剤は「A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の発症後の治療」の目的で使用した場合にのみ保険給付されます。

【主要文献】

- 1) 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: 国内小児と海外小児及び国内外の成人における血中濃度の比較
 - A) 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)
 - B) 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: WV16225)
- 4) Ahe M, et al.: *Ann. Pharmacother.* 40: 1724, 2006
- 5) 社内資料: 腎機能障害を伴った患者における反復投与後の薬物動態試験(国外: WV15648)
- 6) 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: WV15728)
- 7) 社内資料: 血漿蛋白質との結合(*in vitro*試験)
- 8) 社内資料: 標的体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)
- 9) 社内資料: 薬物相互作用(CYP450)
- 10) 社内資料: 動物実験: 分布(臓器、組織内濃度)
- 11) 社内資料: 動物実験: 乳汁中への移行
- 12) Whitley R. J., et al.: *Pediatr. Infect. Dis. J.* 20: 127, 2001
- 13) 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)
- 14) 船木征三郎, 他: 感染症学雑誌 74: 1062, 2000
- 15) 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)
- 16) 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)
- 17) 社内資料: 第Ⅲ相予防試験(7日間投与)(国外: WV15799)
- 18) 社内資料: 第Ⅲ相予防試験(10日間投与)(国外: WV16193)
- 19) 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
- 20) Sidwell R. W., et al.: *Antiviral Res.* 37: 107, 1998
- 21) Mendel D. B., et al.: *Antimicrob. Agents Chemother.* 42: 640, 1998
- 22) 社内資料: 動物モデルにおける効果: ニフトリ感染モデル
- 23) 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下記にご請求ください。

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

CHUGAI

®F. Hoffmann - La Roche社(スイス)登録商標
84009060

※2009年10月改訂(第12版)(_:改訂箇所)
 ※2008年1月改訂(第11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

日本標準商品分類番号
 87625

承認番号	21100AMY00288
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:
 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プリストア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	乳糖水和物 ¹⁾
性状	両面アルミニウムのプリストア包装で、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プリストアを2プリストア)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プリストアを2プリストア)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ことと報告があるので、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例に気管支痙攣が認められた。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痙攣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痙攣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、麻疹、顔面浮腫、口咽頭浮腫等のアレルギー反応、気管支痙攣、呼吸困難が報告された。

<小児>

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

予防:

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

(1) 重大な副作用

- 1) アナフィラキシー様症状: 口腔咽頭浮腫等のアナフィラキシー様症状(頻度不明^{注1)})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) 気管支痙攣、呼吸困難: 気管支痙攣、呼吸困難(いずれも頻度不明^{注1)})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)。
- 3) 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)もしくはtoxic epidermal necrolysis(TEN)、多形紅斑: 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・TEN)、多形紅斑(いずれも頻度不明^{注1)})等の重篤な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、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
 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1%~1%	0.1%未満
過敏症 ^{注2)}	発疹	顔面浮腫、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	咽乾、口臭、口内炎、舌白、食欲不振、胃部不快感
呼吸器	咽乾、咽乾、口渇、口内炎、舌白、食欲不振、胃部不快感	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、頭痛、背痛	

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。

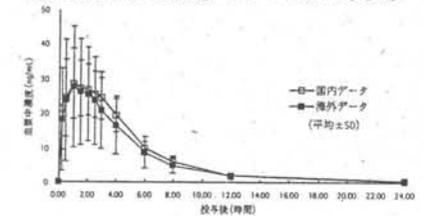
<海外臨床試験>

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-8)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、プリストアは吸入の直前に穴をあけること。

【薬物動態】

1. 血中濃度
 (1) 健康成人
 国内及び海外の健康成人に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)	AUC0-∞ (ng·hr/mL)	T1/2 (hr)
国内データ(n=12)	29.77±9.74	1.67±0.83	166.78±39.07	2.56±0.56
海外データ(n=12)	28.96±17.47	1.25±0.50	143.48±79.10	2.48±0.28

また、国内の健康成人に20mg^{注)}を1日2回6日間反復吸入投与、海外の健康成人に10mgを1日4回6日間反復投与したとき、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_{cr}: 25ml/min未満)でT_{1/2}が約5倍延長し、AUC_{0-∞}は約7倍増加した。この重篤な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。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
高齢者(国内データ)
高齢者5例に20mg¹単回吸入投与した時の血中薬物動態は、健康成人と比較してT_{max}及びT_{1/2}に変化を認めず、C_{max}は約1.5倍、AUCは約1.6倍高かった。
(注)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している。

(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。

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
国内データ(n=10)	30.5±11.5	0.8±0.3	133.5±51.3	2.2±0.5
海外データ(n=11)	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
国内及び海外の健康成人に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%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。)

(2) 小児
国内及び海外の小児に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、本薬がト肝チトロ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。

4. その他薬物動態学的パラメータ

血漿蛋白結合率: 14%以下 (in vitro)¹⁾

【臨床成績】

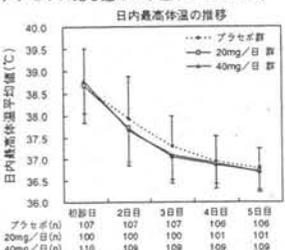
<本邦にて実施された臨床試験成績>

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
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)								
	初発日	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=101)	0.9	10.3	27.1	56.1	74.8	86.0	87.5	93.5	96.3
20mg/日群 (n=10)	0.0	10.0	18.0	31.0	20.0	12.0	2.0	6.0	3.0
40mg/日群 (n=10)	4.0	13.9	32.7	62.4	78.2	86.1	94.1	97.0	97.0
ザナミビル 20mg/日群 (n=4)	0.0	0.0	10.0	19.0	30.0	16.0	8.0	6.0	0.0
ザナミビル 40mg/日群 (n=10)	0.0	12.6	35.5	58.2	78.2	87.3	90.0	94.6	94.6

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3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)								
	初発日	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	3.7	5.6	20.4	35.2	46.3	57.4	61.1	64.8
ザナミビル 30mg/日群 (n=5)	0.0	2.0	14.6	35.5	37.7	45.5	60.0	59.1	78.2
ザナミビル 40mg/日群 (n=4)	0.0	0.0	20.6	33.3	52.4	56.7	74.6	79.4	84.1

(2) 国内における小児を対象とした臨床試験成績
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・寒感、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/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併行比較試験)を実施した。その結果、インフルエンザ様症状の発現(発熱(37.5℃以上)、発熱感、咳、頭痛、咽頭痛、筋肉・関節痛のうち2つ以上の症状の発現)及びインフルエンザウイルス感染が確認された患者の割合は、ザナミビル群19%(3/16)、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
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く軽減がみられたが、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)
(海外治療試験:成人)

実施地域	軽減に要した日数(中央値)		
	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	P7.5日 Z5.0日 p<0.001	P6.0日 Z5.5日 p=0.228
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	P7.5日 Z5.0日 p<0.001	P6.0日 Z5.0日 p=0.078

*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、投与された全例の集団、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)、頭痛、筋肉痛、咽頭痛及び咳が「軽度」又は「症状なし」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く軽減がみられたが、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)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、耳鼻咽喉頭部位に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
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に要した日数を指標として、プラセボ(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)といずれも同程度であった。薬剤に関連す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

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、予防検疫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0.25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¹⁾

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²⁾なし)又は「軽度」の筋肉痛・関節痛、咽頭痛、熱感、悪寒及び頭痛³⁾なし/少々症状があるが気にならない状態が2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 (95%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患者が確認されたから、家族全員(5歳以上)をザナミビル10mg/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(口腔温度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10mg/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(口腔温度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10mg/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、新たな症状又は発症を発生し、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トジン、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邦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、本邦投与群及びリソ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、本邦投与群(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、本邦投与群(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、本邦投与群(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

A型あるいはB型インフルエンザウイルスを感染させたMadin-Darbyイヌ腎臓細胞に対して、ザナミビルは用量依存的な抗ウイルス作用を示し、そのIC₅₀値はA型に対して0.004 µM~16 µM、B型に対して0.005 µM~1.3 µM、IC₉₀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⁴⁾。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⁵⁾。

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⁶⁾、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⁷⁾。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、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、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⁸⁾及び第III相臨床試験⁹⁾並びに予防効果を検討した海外臨床試験¹⁰⁾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¹¹⁾。

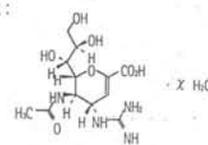
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ザナミビル水和物(Zanamivir Hydrate)

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

分子式: C₁₁H₁₆N₄O₇ · X H₂O

構造式:



性状: 白色の粉末である。

水にやや溶けにくく、エタノール(99.5)、アセトニトリル又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。
0.0075mol/l硫酸溶液にやや溶けにくい。

放: 吸湿性である。

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

【取扱い上の注意】

保険給付上の注意:

本剤は「A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の発症後の治療」の目的で使用した場合にのみ保険給付されます。

【承認条件】

- 1) 本剤を使用する患者に対しては、吸入器具の取扱いについて、プラセボを使用したデモンストラ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: (4gリスター×5)×1

※【主要文献】

- 1) Cass L.M.R., et al.: Clin Pharmacokinet, 36 (Suppl.1), 1-11 (1999)
- 2) Daniel M.J., et al.: Clin Pharmacokinet, 36 (Suppl.1), 41-50 (1999)
- 3) Hedrick J.A., et al.: Pediatr Infect Dis J, 19, 410-417 (2000)
- 4) Ryan D.M., et al.: Antimicrob Agents Chemother, 38, 2270-2275 (1994)
- 5) Ryan D.M., et al.: Antimicrob Agents Chemother, 39, 2583-2584 (1995)
- 6) von Itzstein M., et al.: Nature, 363, 418-423 (1993)
- 7) Woods J.M., et al.: Antimicrob Agents Chemother, 37, 1473-1479 (1993)
- 8) Gubareva L.V., et al.: Virology, 212, 323-330 (1995)
- 9) Barnett J.M., et al.: Antimicrob Agents Chemother, 44, 78-87 (2000)
- 10) Boivin G., et al.: J Infect Dis, 181, 1471-1474 (2000)
- 11) Hayden F.G., et al.: N Eng J Med, 343, 1282-1289 (2000)
- 12) 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/土日祝日及び当社休業日を除く)
FAX: 0120-561-047 (24時間受付)

gsk GlaxoSmithKline

※製造販売元(輸入)
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

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
 ※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)

シンメトレル錠50mg
 シンメトレル錠100mg
 シンメトレル細粒10%
 Symmetrel®
 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
薬価収載	錠50mg 9月 錠100mg 2006年12月
販売開始	1975年12月
発売追加	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)
 - 1)本剤は、医師が特に必要と判断した場合のみ投与すること。
 - 2)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。
 - 3)本剤を予防に用いる場合は、ワクチン療法を補充するものであることを考慮すること。
 - 4)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無い。
 - 5)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薬のある患者では、発作を誘発又は悪化させる場合があるので、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ずること。
- 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、ミオクロス等の副作用が現れることがある。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
	大きさ(約)	直径8.1mm 厚さ3.5mm 質量0.17g
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・自覚性低下の改善
 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
- 1)本剤は、医師が特に必要と判断した場合のみ投与すること。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。
 - 2)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。
 - 3)本剤を予防に用いる場合は、ワクチン療法を補充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
 - 4)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無い。

【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回に分経口投与し、1週間後に維持量として1日200mgを2回に分経口投与する。
 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、ミオクロス等の副作用が現れることがあるので、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)

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

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

2. 「脳梗塞後遺症に伴う意欲・自覚性低下の改善」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)
2. 重要な基本的注意
 - (1)「A型インフルエンザウイルス感染症」に本剤を用いる場合
 因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。
 小児・未成年者については、異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的対応として、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、インフルエンザ感染症等によっても、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・自覚性低下の改善」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、露視があらわれることがあるので、自動車運転、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)

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、露視があらわれることがあるので、自動車運転、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 レドパ 抗コリン剤 プラミベキソール トリベキソール ドロナセチド 中枢興奮剤 メタンフェタミン等 食欲抑制剤 マジンドール	幻覚、睡眠障害等の副作用が増強されることがあるので用量に注意すること。	いずれも中枢神経系に副作用を有するため。
抗パーキンソン剤 プラミベキソール	ジスキネジー、幻覚等の副作用が増強されることがある。	併用により双方あるいはいずれかの薬剤の腎臓細管分泌が減少し、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。

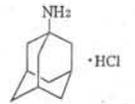
4. 副作用
 脳梗塞後遺症に伴う意欲・自覚性低下等の改善における副作用調査
 総症例6,813例中396例(5.8%)に760件の副作用が認められ、器官別の発現頻度は、消化器系78件(1.1%)、精神/神経系201件(3.0%)、78件(1.1%)、皮膚15件(0.2%)、全身症状9件(0.1%)、泌尿器系20件(0.3%)、心・血管系9件(0.1%)等であった。
 投与量別(1日平均投与量)副作用発現頻度は150mg以下5,511例中271例(4.9%)、151mg以上841例中105例(12.5%)であった。
 (承認時まで及び再審査終了時までの集計)
 パーキンソン症候群における副作用調査
 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薬品委員会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、消化器系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(Syndrom 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。
 - 皮膚粘膜炎候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)(頻度不明):皮膚粘膜炎候群(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。
 - 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。



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^{1'}]dec-1-ylamine monohydrochloride
 分子式: C₁₄H₁₉N · 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。干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】

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

【主要文献】

- 1) Golbe, L. I.: Neurology 37(7), 1245, 1987 [SYM001060]
- 2) 北本 治ほか: 日本医事新報 No. 2329, 9, 1968 [SYMJ00001]
- 3) 北本 治ほか: 日本医事新報 No. 2396, 15, 1970 [SYMJ00005]
- 4) Physicians' Desk Reference: 52, 918, 1998 [SYM00053]
- 5) 「日本チバガイギー医薬品適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 [SYM00532]
- 6) 小林清隆ほか: 薬理と治療 12(1), 195, 1984 [SYMJ00139]
- 7) Reuman P. D. et al.: Antiviral Research 11(1), 27, 1989 [SYM001134]

【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
 〒105-8618 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

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例についての全投改善率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効性が認められている。

全投改善率	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*

二重盲検比較試験 (鼻錠にInfluenza A/Bethesda/1/85を接種) において効果判定が行われた81例中評価対象は78例でA型インフルエンザウイルスの感染と発症に対するアマンタジンの予防効果は下表のとおりである。
 (50mg/日では効果が弱く100mg/日と200mg/日では効果は同等なもので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**	発症者数**
プラセボ群	19	18	11
50mg/日群	20	16	4
100mg/日群	20	12	3
200mg/日群**	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關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) 脳運動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ロプロマジン、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ムリicide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ムリicide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ブミンの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
 多発痙攣性痙攣患者に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β波の出現量の減少がみられている。

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

3. A型インフルエンザウイルスに対する作用

アマンタジン塩酸塩の抗A型インフルエンザウイルス作用は、主として感染初期にウイルスの脱殻の段階を阻害し、ウイルスのリポヌクレオプロテインの細胞核内への輸送を阻止することにあると考えられる。
 すなわち、インフルエンザウイルス増殖サイクルの過程でウイルス粒子が細胞表面に吸着してエンドサイトーシスで酸性のエンドソームに取り込まれると、M₂イオンチャネルが活性化されるが、アマンタジン塩酸塩はM₂イオンチャネルを阻害する。(アフリカツマゲル卵母細胞in vitro)

- 嘔吐、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、過度の運動不穏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シートの損傷により、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横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**

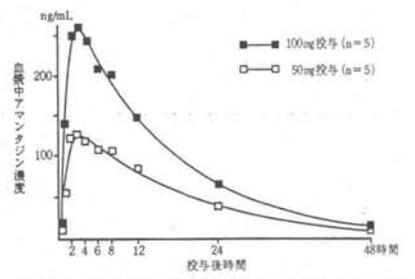
- (1) パーキンソン症候群の患者では、抑うつ症状を認める場合があり、自殺企図の危険が伴うため注意すること。また、自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向の認められる患者に処方する場合は、1回分の処方日数を最小限にとどめることが望ましい。
- (2) A型インフルエンザウイルス感染症に投与した場合、投与数日に本剤に対する薬剤耐性ウイルスがあらわれることが報告されているので、投与期間は可能な限り短期間とすること。

【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。*

	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC ₀₋₄₈ (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
50mg	3.3	124.8	2,601	12.3
100mg	3.0	256.0	4,520	10.3



シメトレル錠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**
 ヒトでの原中代謝物は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***
 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50kg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識・自覚性低下等の改善
 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例についての全投改善率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効性が認められている。

全投改善率	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

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

なお、腎機能が低下している患者では、本剤の排泄遅延が起こりやすい。(「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)、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)	活動亢進、言語障害、歩行障害の悪化、抑うつ、失見当座、躁状態、悪夢
眼	—	視網膜障害 (緑内障等)	—
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	製剤感・けん怠感、発汗、胸状皮変	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があり、また動物実験 (ラット・50kg/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*)。

8. 過量投与

徴候、症状: 神経筋障害 (反射亢進、運動不穏、痙攣、ジスキネー姿勢、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、溺性頻脈、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。

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

日本標準商品分類番号
87625

抗インフルエンザウイルス剤

処方せん医薬品^①

ラピアクタ[®]点滴用バッグ300mg^①
ラピアクタ[®]点滴用バイアル150mg^②

ペラミビル水和物注射液

シオノギ製薬

RAPIACTA[®] for Intravenous Drip Infusion

【警告】

1. 本剤の投与にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること。
〔効能・効果に関連する使用上の注意〕の項参照
2. 本剤の予防投与における有効性及び安全性は確立していない。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ラピアクタ点滴用バッグ 300mg	ラピアクタ点滴用バイアル 150mg
成分・含量	1袋(60mL)中 ペラミビル水和物 349.4mg (ペラミビルとして300mgに 相当)	1瓶(15mL)中 ペラミビル水和物 174.7mg (ペラミビルとして150mgに 相当)
添加物	塩化ナトリウム 540.0mg 注射用水	塩化ナトリウム 135.0mg 注射用水

2. 性状

販売名	ラピアクタ点滴用バッグ 300mg	ラピアクタ点滴用バイアル 150mg
性状・剤形	無色澄明の液である。(注射剤)	無色澄明の液である。(注射剤)
pH	5.0~8.5	5.0~8.5
透過率 [生理食塩液に 対する比]	1.0~1.2	1.0~1.2

【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. 本剤の投与にあたっては、抗ウイルス薬の投与がA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の全ての患者に対しては必須ではないことを踏まえ、患者の状態を十分観察した上で、本剤の投与の必要性を慎重に検討すること。
2. 本剤は点滴用製剤であることを踏まえ、経口剤や吸入剤等の他の抗インフルエンザウイルス剤の使用を十分考慮した上で、本剤の投与の必要性を検討すること。
3. 流行ウイルスの薬剤耐性情報に留意し、本剤投与の適切性を検討すること。
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。〔重要な基本的注意〕の項参照

【用法・用量】

通常、成人にはペラミビルとして300mgを15分以上かけて単回点滴静注する。

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

合併症等により重症化するおそれのある患者には、1日1回600mgを15分以上かけて単回点滴静注するが、症状に応じて連日反復投与でできる。
なお、年齢、症状に応じて適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤の投与は、発症後、可能な限り速やかに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. 反復投与は、体温等の臨床症状から継続が必要と判断した場合に行うこととし、漫然と投与を継続しないこと。なお、3日間以上反復投与した経験は限られている。〔臨床成績〕の項参照
3. 腎機能障害のある患者では、高い血漿中濃度が持続するおそれがあるので、腎機能の低下に応じて、下表を目安に投与量を調節すること。本剤を反復投与する場合も、下表を目安とすること。〔重要な基本的注意〕及び〔薬物動態〕の項参照

Ccr (ml/min)	1回投与量	
	通常の場合	重症化するおそれのある患者の場合
50≦Ccr	300mg	600mg
30≦Ccr<50	100mg	200mg
10 ^{ml} ≦Ccr<30	50mg	100mg

Ccr: クレアチニンクリアランス

※1: クレアチニンクリアランス10ml/min未満及び透析患者の場合、慎重に投与量を調節の上投与すること。ペラミビルは血液透析により速やかに血漿中から除去される。

4. 本剤は点滴静脈内注射にのみ使用すること。
〔他剤との配合等に関する記載を削除〕
5. 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する用法及び用量は確立していない。〔小児等への投与〕及び〔臨床成績〕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) ペラミビルに関する注意
腎機能障害のある患者〔「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) 添加物(塩化ナトリウム、注射用水)に関する注意
 - 1) 心臓、循環器系機能障害のある患者〔ナトリウムの負荷及び循環血液量を増やすことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。〕
 - 2) 腎機能障害のある患者〔水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。〕
2. 重要な基本的注意
 - (1) 顔面において、因果関係は不明であるものの、投与後に異常行動等の精神・神経症状を発生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、

ラピアクタ点滴用(2)

- 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) 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高い血漿中濃度が持続するおそれがあるので、本剤の投与に際しては、クレアチニンクリアランス値に応じた用量に基づいて、状態を観察しながら慎重に投与すること。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕及び〔薬物動態〕の項参照
- (3) 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、インフルエンザ脳症と混同されることがある。細菌感染症の場合及び細菌感染症が疑われる場合には、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

承認時における安全性評価対象例968例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は239例(24.7%)に認められた。主なものは、下痢56例(5.8%)、好中球減少27例(2.8%)、蛋白尿24例(2.5%)であった。

(1) 重大な副作用

白血球減少、好中球減少(1~5%未満): 白血球減少、好中球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。

(2) 重大な副作用(頻発)

他の抗インフルエンザウイルス剤で以下の重大な副作用が報告されているので、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。

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状
- 2) 肺炎
- 3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸
- 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)
- 5) 急性腎不全
- 6) 血小板減少
- 7) 精神・神経症状(意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等)
- 8) 出血性大腸炎
- (3) その他の副作用

種類/頻度	1%以上	0.5~1%未満	0.5%未満
皮膚	発疹	湿疹、蕁麻疹	
消化器	下痢(5.8%)、悪心	嘔吐、腹痛	食欲不振、腹部不快感
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	LDH上昇、ビリルビン上昇、γ-GTP上昇	Al-P上昇
腎臓	蛋白尿、尿中β2ミクログロブリン上昇、NAG上昇	BUN上昇	
血液	リンパ球増加	好酸球増加	血小板減少
精神神経系			めまい、不眠
その他	血中ブドウ糖増加	尿中血尿酸、CK(CPK)上昇、尿糖	露視

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら投与すること。〔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。ラットで胎盤過通性、ウサギで流産及び早産が報告されている。〕
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。〔ラットで乳汁に移行することが報告されている。〕

6. 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。これらの患者への使用にあたっては、本剤の必要性を検討し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔臨床成績〕の項参照
7. 過量投与
本剤の過量投与に関する情報は得られていない。本剤は血液透析により速やかに血漿中から除去されることが報告されている[※]。
8. 適用上の注意
投与経路: 本剤は点滴静脈内注射にのみ使用すること。
〔(2)削除〕

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人

健康成人男性各6例に100mg、200mg、400mg、800mg(承認外用量)を単回点滴静注したときの血漿中濃度を図1に、単回/反復点滴静注したときの薬物動態パラメータを表1に示す。Cmax及びAUCは用量比例的に増加し、平均滞留時間(MRT)は約3時間でペラミビルは速やかに消失した。反復投与での体内動態は単回投与時とほとんど変わらず、蓄積性は認められなかった[※]。

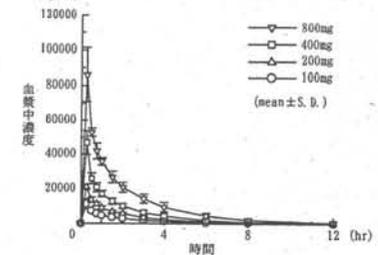


図1 単回投与時の血漿中濃度(健康成人)

表1 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	単回投与				
		Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} ^{※1} (ng·hr/mL)	CL ^{※1} (L/hr)	MRT (hr)	Vss ^{※1} (L)
100	6	11200±2900	17513±2001	5.77±0.61	2.64±0.33	15.16±2.14
200	6	21100±1600	33695±3622	5.99±0.65	2.65±0.27	15.77±1.35
400	6	46800±7000	63403±8620	6.41±0.90	2.44±0.28	15.53±1.71
800	6	86200±13400	133795±19972	6.10±0.96	2.83±0.49	16.96±1.53

投与量 (mg)	n	反復投与(6日目)		
		Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} ^{※1} (ng·hr/mL)	CL ^{※1} (L/hr)
100	6	10900±2000	16436±1540	6.13±0.56
200	6	19800±2300	30358±2980	6.64±0.69
400	6	45300±8000	65409±9498	6.23±0.93
800	6	85500±13100	131385±12871	6.14±0.58

※1: 全身クリアランス
※2: 定常状態分布容積
※3: 定常状態の投与間隔(24時間)でのAUC
(測定法: LC/MS/MS)(mean±S.D.)

(2) 腎機能障害者

- 1) 日本人健康成人及びインフルエンザ患者、並びに外国人健康成人、腎機能障害者及び健康高齢者を対象とした臨床試験より得られた332症例、3199ポイントの血漿中濃度について、母集団薬物動態解析を行った。ペラミビルの薬物動態(CL)に対する影響因子として、腎機能障害の程度(Ccr)、年齢が挙げられたが、年齢に比べCcrが薬物動態に与える影響が大きく、Ccrに応じた投与量の

調節が必要であると考えられた¹⁾。

腎機能障害者群における用量調節時のAUCを表2に示す。

表2 腎機能障害者群における用量調節時のAUC¹⁾

Ccr (mL/min)	300mg 投与相当		600mg 投与相当	
	投与量 (mg)	AUC (ng·hr/mL)	投与量 (mg)	AUC (ng·hr/mL)
10≤Ccr<30	50	37162 (21433-87284)	100	75745 (42922-173312)
30≤Ccr<50	100	33669 (22976-50453)	200	67786 (45769-102417)
50≤Ccr<80	300	60233 (41298-87803)	600	119015 (83155-175174)
80≤Ccr<140	300	36423 (26114-52916)	600	72307 (51520-104974)

※1: 中央値 (90%予測範囲), 母集団薬物動態解析ソフトNONMEM[®]に基づく薬物動態パラメータを用いたシミュレーション結果

2) 腎機能障害者を含む22例に2mg/kg (承認外用量)を単回点滴静注したときの血漿中濃度を図2に、薬物動態パラメータを表3に示す。腎機能の低下に伴い、ペラミビルの血漿中からの消失が遅延し、AUCが増大することが示された¹⁾。(外国人によるデータ)

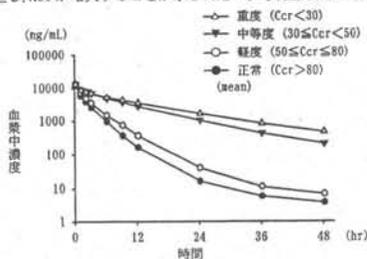


図2 単回投与時の血漿中濃度 (腎機能障害者)

表3 薬物動態パラメータ

Ccr (mL/min)	n	Cmax (ng/mL)	AUC ₀₋₄₈ (ng·hr/mL)	CL (mL/min)
Ccr<30	5	13200±2910	137000±41100	21.1±4.68
30≤Ccr<50	6	13700±3780	108000±31200	26.8±5.35
50≤Ccr≤80	5	12500±3590	33900±7880	77.9±21.4
Ccr>80	6	12800±2860	26000±3180	108±9.90

(測定法: LC/MS/MS) (mean±S. D.)

(3) 血液透析患者

血液透析患者6例に2mg/kg (承認外用量)を単回点滴静注したときの血漿中濃度を図3に示す。点滴開始2時間後から4時間かけて血液透析することによって血漿中濃度は約1/4まで低下した¹⁾。(外国人によるデータ)

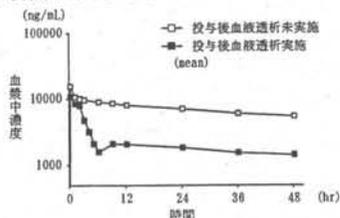


図3 単回投与時の血漿中濃度 (血液透析患者)

(4) 高齢者

健康高齢者 (65歳以上) 20例, 健康非高齢者6例に4mg/kg (承認外用量)を単回点滴静注したときの薬物動態パラメータを表4に示す。高齢者のAUCは非高齢者の約1.3倍であったが, Cmaxは類似していた¹⁾。(外国人によるデータ)

表4 薬物動態パラメータ

	n	Cmax (ng/mL)	AUC ₀₋₄₈ (ng·hr/mL)
高齢者	20	2268±4824	61334±8793
非高齢者	6	2049±3908	46200±4460

(測定法: LC/MS/MS) (mean±S. D.)

2. 分布

(1) 健康成人男性各6例に100mg, 200mg, 400mg, 800mg (承認外用量)を単回点滴静注したとき, 上気道分泌液 (咽頭分泌液及び鼻腔分泌液) 中の薬物濃度は投与量の増加に伴い増大した。上気道分泌液中には血漿中に比し, AUCとして3~9%が移行することが確認された。また, 400mg投与時の咽頭分泌液及び鼻腔分泌液中の濃度は最高濃度としてそれぞれ平均930及び1210ng/mLであった¹⁾。

(2) 限外ろ過法により測定したヒト血清蛋白結合率は, 1~100μg/mLの濃度範囲において0.3~1.8%であった¹⁾。

(3) (参考)

ラットに[¹⁴C]-ペラミビル24mg/kgを単回静脈内投与したとき, すべての組織中放射能濃度は投与5分後に最高濃度を示した。また, 作用部位である肺及び気管においても良好な分布が認められ, 主排泄臓器である腎臓では高い分布が認められた。すべての組織中放射能濃度は, 投与48時間後までに定量限界未満となり, 組織への蓄積性及び残留性は低いことが示された。一方, 脳内への移行性は極めて低いことが示された¹⁾。

3. 代謝・排泄

(1) 健康成人男性6例に400mgを単回点滴静注したときの血漿及び尿中に代謝物は検出されず, 未変化体のみが検出された¹⁾。

(2) 健康成人男性各6例に100mg, 200mg, 400mg, 800mg (承認外用量)を単回点滴静注したときの投与開始後48時間までの尿中排泄率 (平均値) は86.3~95.4%, 6日間反復投与したときの総投与量に対する尿中排泄率 (平均値) は77.2~92.6%であった¹⁾。

(3) *In vitro* 試験において, ペラミビルは主要なヒト肝チトクロームP450 (CYP) 酵素であるCYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1及び3A4に対して阻害作用を示さず, CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6及び3A4に対して誘導作用を示さなかった。また, ペラミビルはP-糖蛋白の基質ではなく, P-糖蛋白による薬物輸送も阻害しないことが示された¹⁾。

【臨床成績】

1. 成人を対象とした臨床試験

(1) 国内第II相試験

ペラミビル300mg, 600mgを単回点滴静注したときの有効性について, プラセボを対照に二重盲検下で比較した。296例におけるインフルエンザ罹病期間 (主要7症状が改善するまでの時間)の中央値を表5に示す。ペラミビルの各用量群はプラセボ群よりインフルエンザ罹病期間を有意に短縮させた¹⁾。(いずれもp<0.05)

表5 国内第II相試験でのインフルエンザ罹病期間

投与群	投与経路	n	中央値 (hr)	95%信頼区間
ペラミビル	300mg 静脈内	99	59.1	50.8, 72.4
	600mg 静脈内	97	59.9	54.4, 66.1
プラセボ	静脈内	100	81.8	68.0, 101.5

(2) 国際共同第III相試験

ペラミビル300mg, 600mgを単回点滴静注したときの有効性について, オセルタミビル (75mg 1日2回, 5日間)を対照に検討した。1091例 (日本742例, 台湾244例, 韓国105例)におけるインフルエンザ罹病期間の中央値を表6に示す¹⁾。

表6 国際共同第III相試験でのインフルエンザ罹病期間

投与群	投与経路	n	中央値 (hr)	95%信頼区間	
				300mg	600mg
ペラミビル	300mg 静脈内	364	78.0	68.4, 88.6	
	600mg 静脈内	362	81.0	72.7, 91.5	
オセルタミビル75mg	経口	365	81.8	73.2, 91.1	

(3) 国内第III相試験 (反復投与)

ハイリスク因子 (糖尿病, 慢性呼吸器疾患を合併, あるいは免疫抑制剤服用)を有する患者を対象とし, ペラミビル300mg又は600mgを1日1回1~5日間投与した。600mg群 (19例)でのインフルエンザ罹病期間の中央値は42.3時間 (90%信頼区間: 30.0, 82.7)であり, ハイリスク因子を有する患者に対する効果が示された。なお, 300mg群 (18例)では114.4時間 (90%信頼区間: 40.2, 235.3)であった。また, ハイリスク因子を有する患者にペラミビルを反復投与することで, インフルエンザ罹病期間の短縮傾向が認められた。

投与群別投与期間別のインフルエンザ罹病期間の中央値を表7に示す¹⁾。

表7 投与群別投与期間別のインフルエンザ罹病期間 (ハイリスク因子を有する患者)

投与期間	n	併合 n=37		300mg群 n=18		600mg群 n=19			
		中央値 (hr)	90%信頼区間	中央値 (hr)	90%信頼区間	中央値 (hr)	90%信頼区間		
1日	10	92.0	14.6, 253.3	7	132.0	23.2, inf ¹⁾	3	14.6	13.2, 68.6
2~5日間	27 ¹⁾	64.1	41.5, 111.2	11	111.2	40.2, 123.1	16	42.7	30.0, 103.3

※1: 無限大

※2: 2日間23例, 3日間2例, 4日間1例, 5日間1例

2. 実施中の小児等を対象とした国内第III相試験 (2009年11月27日現在の途中経過報告)

小児等を対象とし, ペラミビル10mg/kg (体重60kg以上は600mg)を1日1回1~2日間点滴静注 (点滴時間17~78分, 平均点滴時間36分)により投与した試験では, 登録順で105例目までの患者 (2~15歳)におけるインフルエンザ罹病期間の中央値は27.7時間 (95%信頼区間: 21.7, 31.7)であった。臨床検査値の異常変動を含む副作用は29例 (27.6%)で, 主なものは下痢10例 (9.5%), 好中球減少7例 (6.7%), 嘔吐6例 (5.7%), 好酸球増加4例 (3.8%)であり, その後に収集された12例 (0~1歳)における副作用は軟便, 好中球減少が各1例であった。

また, 血漿中濃度測定成績を入手できた110例 (0~15歳)における血漿中濃度は, 成人に対しペラミビル300mg, 600mgを単回点滴静注したときの血漿中濃度の範囲内であった。

【薬効薬理】

1. インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼに対する阻害作用

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に対して阻害活性を示し, その50%阻害濃度はA型で0.54~11nmol/L, B型で6.8~17nmol/Lであった¹⁾。

2. インフルエンザウイルス感染マウスに対する治療効果

ヒトA型及びB型インフルエンザウイルス感染マウス致死モデルにおいて, ペラミビルの単回静脈内投与により用量依存的に生存数の増加が認められ, その50%有効量はA型で0.4~1.5mg/kg, B型で0.1~1.0mg/kgであった¹⁾。

3. 作用機序

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する。インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼはシアル酸切断活性を有し, 糖鎖末端

のシアル酸を切断することで, 子孫ウイルスが感染細胞の表面から遊離できるように働く。ペラミビルはノイラミニダーゼを阻害することによって感染細胞の表面から子孫ウイルスが遊離するステップを抑制し, ウイルスが別の細胞へ拡散することを防ぎ, 結果的にウイルス増殖抑制作用を示す¹⁾。

4. 耐性

国内第II相試験において, 本剤投与前後で, 本剤に対する感受性が3倍以上低下した株がA型の少数例に認められた¹⁾。なお, 国際共同第III相試験では, これらの感受性低下株と同じ亜型で同程度の感受性を示す株に感染した患者で治療効果が確認されている¹⁾。また, *in vitro* 耐性ウイルス分離試験において, 類薬との交叉耐性を示す耐性株の出現が報告されているが, 本剤に特有の耐性株は報告されていない¹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ペラミビル水和物 (JAN)

Peramivir Hydrate

化学名: (1S, 2S, 3R, 4R)-3-[(1S)-1-(Acetylamino)-2-ethylbutyl]-4-guanidino-2-hydroxycyclopentanecarboxylic acid trihydrate

分子式: C₁₃H₂₃N₅O₄ · 3H₂O

分子量: 382.45

化学構造式: CC(C)C[C@@H]1[C@@H](NC(=O)N)C[C@@H](C(=O)O)N1 · 3H₂O

性状: 白色〜微黄褐色の粉末である。水にやや溶けにくく, メタノール又はエタノール (99.5)に溶けにくく, N,N-ジメチルホルムアミドに極めて溶けにくい。

融点: 242.0~243.5°C (分解)

分配係数: log P=-1.16(P=0.069) [1-オクタノール/水]

【承認条件】

1. 製造販売後の一定期間は, 使用症例の全例を対象とした使用実態, 安全性の情報を収集すること。また, 収集された結果は, 定期的に規制当局に報告し, 本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 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・情報については, 随時, 規制当局に報告すること。

【包装】

ラビアクタ点滴用バッグ 300mg: 60mL×1袋, 60mL×10袋
ラビアクタ点滴用バイアル 150mg: 15mL×10瓶

【主要文献】

(文献請求番号)

- 1) 社内資料 (腎機能障害者における薬物動態) [200902650]
- 2) 社内資料 (健康成人における薬物動態) [200902651]
- 3) 社内資料 (母集団薬物動態解析) [200902652]
- 4) 社内資料 (高齢者における薬物動態) [200902653]
- 5) 社内資料 (蛋白結合に関する試験) [200902654]

- 6) 社内資料 (ラットにおける分布) (200902655)
- 7) 社内資料 (薬物動態学的薬物相互作用) (200902656)
- 8) 社内資料 (国内第Ⅱ相試験) (200902657)
- 9) 社内資料 (国際共同第Ⅲ相試験) (200902658)
- 10) 社内資料 (国内第Ⅲ相試験) (200902659)
- 11) 社内資料 (効力を裏付ける試験) (200902660)
- 12) Baz, M. et al. : Antiviral Res., 2007, 74, 159
[200902920]
- 13) Baum, E. Z. et al. : Antiviral Res., 2003, 59, 13
[200902921]

【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ください。

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
<http://www.shionogi.co.jp/med/>



製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

参考資料 3-2

平成21年6月16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及び突然死との関係について検討を行うため、平成19年4月4日、6月16日、11月11日及び12月25日に会議を行った。

平成19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、平成19年6月16日、11月11日及び12月25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、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、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当調査会の検討結果等は、下記のとおりである。

記

○ 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、疫学調査等の調査検討の結果について報告を受けた。

○ タミフルがインフルエンザに伴う異常行動のリスクを高めるかどうかについては、廣田班疫学調査の解析においては、重篤な異常行動（事故につながったりする可能性がある異常行動等）を起こした10代の患者に限定して解析すると、タミフル服用者と非服用者の間に統計的な有意差はなかった。なお、解析方法の妥当性に関して疫学及び統計学それぞれの専門家から異なる意見があり、データの収集、分析に関わるさまざまな調査の限界を踏まえると廣田班疫学調査の解析結果のみで、タミフルと異常な行動の因果関係に明確な結論を出すことは困難であると判断された。

○ 報告を受けた2つの疫学調査（岡部班疫学調査及び廣田班疫学調査）の解析により、タミフル服用の有無にかかわらず、異常行動はインフルエンザ自体に伴い発現する可能性があることが、より明確となった。

当調査会は、このようなことや、平成19年3月以降の予防的な安全対策（注2）により、それ以後、タミフルの副作用報告において10代の転落・飛び降りによる死亡等の重篤な事例が報告されていないことから、安全対策については一定の効果が認められる一方、これまでに得られた調査結果において10代の予防的な安全対策を変更する積極的な根拠が得られているという認識ではないため、現在の安全対策を継続することが適当と判断した。

○ 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と同時に、他の抗インフルエンザウイルス薬についても、同様に異常行動等に關する注意喚起を継続することが適当であると考える。

なお、現在のタミフルの使用上の注意においても、10代のインフルエンザ患者のうち、合併症、既往歴等からインフルエンザ重症化リスクの高い患者に対し、タミフルを慎重に投与することを妨げるものではない趣旨であることが理解されるよう、国は平易に説明するよう努めるべきである。また、新型インフルエンザ対策において、リスク・ベネフィットを考慮して、どのような状況でタミフル等が使用されるべきかについては、関係学会及び専門委員会等において専門的な立場から助言等をお願したい。

（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。

○ タミフルの服用と突然死との因果関係については、非臨床試験（動物実験等）、臨床試験（いわゆる夜間心電図試験）等の結果からみて、それを肯定する根拠は示されていないと考えられた。

【非臨床試験（動物実験等）の概要】

バインディング・アッセイの結果については、臨床用量投与時に推定されるタミフルの未変化体(OP)及び活性代謝物(OC)の脳中濃度では、トランスポーターの欠損や代謝阻害があったとしても、多くの中枢性の受容体やイオンチャネル系への影響を及ぼす可能性は低いとされた。

マウスのジャンピング行動の誘発に関する報告については、本剤による直接作用ではないこと、これら現象とOPの作用機序との関連性が不明確であること、また、投与量が高いことから、ヒトでの精神神経症状・異常行動との関連性について一定の判断をしようとするには不十分であり、引き続き関連研究を注視すべきと考えられるとされた。

マウスへの腹腔内投与による体温低下の報告については、他の作用との関連は不明であるが、体温に関わる脳幹等への薬理作用が示唆され、引き続き関連研究を注視すべきと考えられるとされた。ただし、ウサギブルキンエ線維活動電位試験結果の再解析等からは、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。

【臨床試験（いわゆる夜間心電図試験）の概要】

いわゆる夜間心電図試験において、タミフルの投与により心電図上問題となる影響は認められなかった。

○ 厚生労働省等は、引き続き、タミフルの服用と異常な行動等との因果関係についての情報収集に努め、必要な対応を行うべきである。

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、医療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、上記の平成19年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
- ・ ラットにおける脳、脳脊髄液及び血漿中濃度の測定

② 脳内におけるウイルス以外の内因性標的に対する活性の有無の検証

- ・ 中枢性作用に関連する受容体とのバインディング・アッセイ

③ 幼若ラット等を用いた追加毒性試験

- ・ 幼若ラット及び成熟ラットを用いた毒性試験（行動、脳内移行性等について検索）

④ 脳内直接投与による薬理学的試験

- ・ 脳内に投与した際の被験動物の行動への影響等に関する評価

⑤ 循環器系に対する影響評価に関する *in vitro* 試験

- ・ モルモット乳頭筋活動電位の各指標に対する作用を評価し、陽性対照薬と比較
- ・ HEK-293細胞に発現したHERGチャネル電流に対する作用を評価し、細胞系のHERGチャネル電流が陽性対照薬で抑制されることを確認

○ 臨床WGは、平成19年5月14日及び同年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、同年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

○ 平成19年6月16日の安全対策調査会においては、リン酸オセルタミビルの安全性に関し、陳述等を希望する団体等(計7団体等)から意見の聴取が行われた。

○ 上記の基礎WGが指示した調査等の結果については、平成19年10月24日及び同年12月10日に開催された基礎WGに報告され、調査検討が行われた。

また、上記の臨床WGが指示した調査等の結果については、平成19年11月21日、同年12月16日及び同月25日に開催された臨床WGに報告され、調査検討が行われた。

以上の両WGにおける調査検討の結果については、平成19年12月25日に開催された安全対策調査会に報告(一部の結果については、同年11月11日に開催された同調査会に報告)され、検討が行われた。この時点における同調査会の検討結果は、以下のとおりとされた。

○ 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脳中濃度では多くの中枢性の受容体やイオンチャネル系への作用を持たないとされたこと 等

(2) 臨床試験

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

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

○ インフルエンザによって異常行動が起こり得ることに對し、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)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)平成19年3月20日の緊急安全性情報:

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

・ 因果関係は不明であるものの、本剤の使用後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。小児・未成年者については、異常行動による転落等の方が一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。

○ 上記の安全対策調査会の検討結果を受け、平成19年12月26日、ザナミビル水和物及び塩酸アマタジンの製薬企業に対し、添付文書を改訂し、服用・使用後の異常行動等について、医療関係者の注意を喚起するよう指示が行われた。

○ その後、基礎WGが指示した調査等の結果(上記の実施中の非臨床試験等の結果)については、平成20年6月19日及び平成21年2月6日に開催された基礎WGに報告され、調査検討が行われた。

また、臨床WGが指示した調査等の結果(上記の実施中又は解析中の臨床試験及び疫学調査等の結果)については、平成20年6月17日、同年7月10日及び平成21年6月3日に開催された臨床WGに報告され、調査検討が行われた。

○ 両WGにおける具体的な調査検討の経過(概要)は、次頁の表のとおりである。

基礎WG及び臨床WGにおける調査検討の経過（概要）について

<基礎WG>

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。rhCE1を用いたin vitro試験は第5回基礎WGに報告
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	第5回基礎WGに報告
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】	第4回基礎WGに報告
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	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

第5回基礎WG：平成20年 6月19日開催

第6回基礎WG：平成21年 2月 6日開催

<臨床WG>

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。最終解析を第6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	第6回臨床WGに報告
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（研究代表者）：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第7回臨床WGに報告 2008/2009シーズンの調査について第8回臨床WGに報告
インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究（分担研究者（研究分担者）：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 解析結果中間報告を第7回臨床WGに報告 分担研究報告書を第8回臨床WGに報告
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 平成20年3月31日までの報告について第7回臨床WGに報告 平成21年3月31日までの報告について第8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

第6回臨床WG：平成20年 6月17日開催

第7回臨床WG：平成20年 7月10日開催

第8回臨床WG：平成21年 6月 3日開催

平成21年6月16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、平成19年5月2日、同月30日、10月24日、12月10日、平成20年6月19日及び平成21年2月6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

リン酸オセルタミビル(OP)の7日齢の幼若ラットへの経口投与による脳内分布が42日齢ラットより約3000倍高いとの結果が申請時に示されていたことから、その機構について明らかにする必要がある。中樞神経系への薬物移行性は、血液脳関門における受動拡散及び能動輸送機構によって影響されることから、基礎WGでは、OP及びその活性代謝物(OC)の脳内移行性に関し、能動輸送機構が果たす役割の検討を求めた。

試験方法としては、マウス及びヒト脳に発現している排泄トランスポーターである Mdr1a/MDR1(P-gp)、Bcrp1/BCRP 及び MRP2 について、OP 及び OC の能動輸送能を transcellular assay system を用いた in vitro モデルで検討した。その結果、OP は、マウス及びヒト P-糖蛋白(Mdr1a/MDR1; 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 OC に対しては、マウス及びヒト Mdr1a/MDR1 (P-gp)、Bcrp1/BCRP 及び MRP2 のいずれのトランスポーターも輸送活性を示さなかった。

2) 脳内のカルボキシルエステラーゼ1 (hOE1)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

OP を高用量投与された幼若及び成熟ラットの脳中には OP と同時に OC が検出されている知見があることから、基礎WGは脳内で検出されたOCが脳内での代謝による産物であるかどうかを検討するため、また、ヒト脳での存在形態を推定するため、ラット(幼若及び成熟)及びヒト脳及び肝におけるオセルタミビル代謝酵素活性の評価を求めた。

試験方法としては、7日齢(幼若)及び42日齢(成熟)ラット(雌雄)由来の脳及び肝S9画分のオセルタミビル代謝酵素活性を in vitro で評価した。その結果、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1/300程度であった。

また、追加試験としてリコンビナントヒトカルボキシルエステラーゼ(hHCE1及びhHCE2)を用いた試験が実施され、OPはHCE1により加水分解されることが確認された。なお、HCE1は肝臓以外にも存在するが、その量は肝臓よりかなり少ない(Xie et al 2002)。

3) ラットにおける脳、脳脊髄液及び血漿中濃度の測定

ヒト脳中のOP及びOC濃度を予測する目的で、基礎WGは成熟ラットを用いた血漿、脳脊髄液(CSF)及び脳中のOP及びOC濃度測定の実施を求めた。

試験方法としては、成熟ラットにOP10及び100mg/kg(フリーベース換算、リン酸塩として13.1及び131mg/kg)を尾静脈内投与し、投与後5、15、30分、1、2、6及び8時間(各時点2匹)の血漿、CSF及び脳ホモジネート試料を採取し、LC-MS/MS法により濃度を測定した。なお、OP投与試験では採取後の血漿にdichlorvosを添加し、OPからOCへの分解を防止した。

ラットにOP100mg/kg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/kg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 (2008)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

OP又はOCが中樞神経系のなんらかの受容体に作用することにより、異常行動などが惹起される可能性があることを考慮し、基礎WGは中枢作用に関連する受容体とOP及びOCとのバインディング・アッセイの実施を求めた。

試験方法としては、ドパミン、NMDA受容体などの情動、行動関連分子を含む155のターゲットへの選択性をin vitro放射性リガンドとの結合活性又は酵素反応にて評価した。その結果、5種のグルタミン酸受容体(NMDA、AMPA、Kinase, mGlu2, mGlu5)、BZD受容体(central及びperipheral)等を含む全てのターゲットについてOP、OCとも30µMまでの濃度において50%以上の阻害活性を認めなかったが、σ受容体、Naチャネル、Caチャネルにおいては、OPによりそれぞれ34%、38%、41%の結合抑制が認められた。しかし、3µMではそれら3受容体への結合抑制についていずれも20%以下であった。OCではA1(h)受容体の抑制が30µMで27%認められたが、3µM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)へのOP、OC選択性の確認

OCはインフルエンザノイラミナーゼを阻害することにより薬効を発揮するノイラミナーゼ阻害剤であることから、また、ノイラミナーゼの変異は様々な疾患に関与している

可能性が示唆されていることから、基礎 WG は、OP 及び OC のウイルス及びほ乳類ノイラミナーゼに対する選択性の確認を求めた。

試験方法としては、PC12 細胞及びラット脳組織の膜分画由来のノイラミナーゼ並びにサル脳組織由来ノイラミナーゼを用い、その活性に対する OP 及び OC の阻害作用を 10mM までの濃度で検討した。

その結果、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ナーゼ並びにサルノイラミナーゼ活性に対する明らかな阻害を認めなかった。

また、追加試験としてリコンビナントヒトノイラミナーゼを用いた選択性試験の結果が報告されたが、OP、OC とヒトノイラミナーゼのいずれのサブタイプ (Neu1-4) に対してとも 1mM 以上の高濃度域に至るまで阻害活性を示さなかった。

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 群で雄トキシコキネティクス測定用サテライト群に 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、旧試験における同士の 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データにより 500 倍の誤りがあったことが見いだされた。

4 脳内直接投与による薬理的試験

OP の投与が異常行動と関連すると仮定した場合、その作用機序としては、一般的には OP、OC が脳を含む中枢神経系への移行により薬理作用を発揮することが想定されること、また旧幼若ラット試験結果では、実際に幼若ラットにおいて OP の脳内への高濃度の移行・蓄積が報告されていたが、幼若動物での行動観察は十分に行えないこと、また、経口投与や静脈内投与などの通常の投与方法によっては成熟動物の脳内濃度をそれまで高めることはできないと考えられたことから、基礎 WG では脳内直接投与の試験系による動物での行動評価の実施を求めた。

予備試験として、OP、OC とも 0.2 μg/動物、2 μg/動物をカニューレを用い脳室内に直接投与し、その後の薬物に起因する行動変化及び顕著な毒性徴候の有無について観察す

るとともに、血漿、脳脊髄液、嗅球 (脳前方部)、海馬 (脳中間部) 及び小脳 (脳後方部) を採取し、OP 及び OC の組織内濃度を測定した。同時に経口投与 (OP 200mg/kg) 群を設け、比較検討した。

その結果、これらの試験において、行動に対する影響は見られなかった。しかしながら、脳室内投与では、投与部位に近い海馬において比較的高い OP 又は OC 濃度が認められたものの、動物個体間差が著しく大きく、また特に OP の脳内分布の均一性が低いなどの問題点が判明した。このため、以下に述べる本試験は、より高い暴露量と均質な濃度分布が得られる経口投与を用いて、行動評価が行われた。

本試験では、雄ラットに OP (500、763、1000mg/kg; フリー体換算) を経口投与し、Irwin 変法による行動評価を投与 1、2、4、6 及び 8 時間後に実施した。併せて直腸温も測定した。脳への暴露については、763mg/kg 群及び 1000mg/kg 群について血漿、脳脊髄液、脳を採取し薬剤濃度を測定した。

本試験の結果、OP 経口投与後の中枢神経系機能に影響は見られず、ごくわずかな体温変化 (最大 0.5°C の低下) が得られたのみであり、無毒性量 (NOAEL) は 1000mg/kg 以上であると考えられた。763mg/kg 及び 1000mg/kg 経口投与による脳中 OP 及び OC 濃度の最大値は、それぞれ 2300ng/g、640ng/g であり、OP 及び OC の脳/血漿 AUC 比は、それぞれ 0.12 及び 0.01 であった。

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 2008) 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が、これらの結果では、幼若動物と成熟動物との間の脳内分布における大きな差を説明できなかった。しかし、先に述べたように、申請者よりデータの計算に 500 倍の過ちがあったことが示された。WG では個別データを確認するとともに、この修正によりデータ間の大きな乖離が無くなったと思われることから、最終報告書が適正に修正されることを前提に、データの修正に同意した。

また、P-gp 以外のトランスポーターに関しても、Mrp4 ノックアウトマウスにおいて、OC の脳内濃度が 4-6 倍程度上昇するとの報告 (Ose et al 2009) もなされており、Mrp4 の活性を低下させる遺伝子多型は日本人で 18% 以上存在するとの報告 (Krishnamurthy et al 2008) もある。

これらの報告によれば、トランスポーターの欠損による脳内分布の増加は OP で 5-10 倍程度、OC でも同程度以内と考えられる。

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 倍であったが、血漿中濃度と比較すると、OP では血漿中濃度以下、OC では血漿中濃度の 1/10 以下であった。Ose et al (2008) 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 (2008)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 (2008)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、これらは脳内での OP の活性化が低いことによると思われる。
- 4) バインディング・アッセイでは、イオンチャネル系 (Ca、Na) ターゲット及び σ 受容体 (non-selective) に対して OP が $30 \mu\text{M}$ 濃度で 30-40% の抑制効果を示していることから、また、申請時の幼若ラット分布データでは脳内濃度がきわめて高いとされていたことから、当初、より高濃度でのバインディング・アッセイでは臨床的に意味のある阻害活性が得られるかもしれないと考えた。しかしながら、新幼若ラット試験において得られた脳内濃度から推定されるヒト幼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試験を行う意義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 の脳内濃度ではドパミン受容体、グルタミン酸受容体、BZD 受容体を含む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) これらをまとめると、OC の脳内濃度は、幼若ラットで血漿中濃度の 1/10 以下であり、トランスポーター欠損がある場合でも、OC の脳内濃度の上昇は最大6倍程度であることから、申請時概要にある 13-18 才に対する $2\text{mg}/\text{kg}$ 単回投与時の血漿中濃度 (OC の C_{max} は $1.12 \mu\text{M}$ 程度) を基に、血液脳関門が幼若ラットと同様に未成熟と仮定しても、脳内濃度の上昇は多くても血漿中濃度の 60% 程度、すなわち、 $0.6 \mu\text{M}$ 程度以下と計算される。さらに、これに重篤な肝障害等の代謝の阻害が加わったとしても、上昇は 10 倍の $6 \mu\text{M}$ 程度と想定され、受容体結合抑制濃度からみて、薬物受容体に直接作用して影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。
OP の脳内濃度は血液脳関門の未成熟な幼若動物では血漿中濃度に近くなることから、同様に申請時概要にある 13-18 才の OP 血漿中濃度 (OP の C_{max} は $0.233 \mu\text{M}$ 程度) を基にし、血液脳関門の未成熟な幼若ラットと同様に脳内濃度が血漿中濃度に近似すると仮定しても、そのような状況ではトランスポーターの欠損による影響は受けにくいと考えられるため、代謝の阻害による 10 倍程度の上昇が同時に起きたとしても、OP の脳内濃度はせいぜい $2.33 \mu\text{M}$ 程度までの上昇と推計することが適当と考えられる。一方、血液脳関門が成熟している場合については、成熟動物の結果から OP の脳・血漿中分布比は、血漿中濃度の 1/10 程度と考えて良いと思われる。この場合では、トランスポーターの欠損による約 6 倍の脳内濃度の上昇と、代謝阻害による約 10 倍の血漿中濃度上昇が同時に起きたとしても、脳内濃度は $1.4 \mu\text{M}$ 程度までの上昇と推計することが適当と考えられる。いずれの仮定による推計値においても、受容体結合抑制濃度からみて、薬物受容体に直接作用して影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。
- 6) インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼに対して OC の特異性は高く、ほ乳類のノイラミニダーゼに対してはヒトの 4 種のサブタイプを含め有意な抑制を示さないと考えられた。

一方 Li et al (2007) はノイラミニダーゼ 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、オセルタミビル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 $175 \mu\text{M}$ であり、修正された幼若ラットの脳中の濃度から推定される臨床用量時の脳内濃度 (約 $0.2 \mu\text{M}$) と比較し、また、臨床用量の 2 倍量を健康成人に投与した時の脳脊髄液濃度 (おおよそ OC $10\text{ng}/\text{mL}$ 、OP $1\text{ng}/\text{mL}$) 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)、オセルタミビルによる 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。また、高用量 ($50\text{mg}/\text{kg}$ 以上) の OP をドパミン D2 受容体アゴニストとともに腹腔内投与したとき、異常行動を引き起こしたとの報告 (Suzuki & Masuda 2008) 等もあり、中枢性副作用を生じた患者において、未知のノイラミニダーゼ多型が無いかについても今後の検討課題と思われた。

このようなことから、ノイラミニダーゼに対する作用に関しては引き続き関連研究を注視すべきと考えられる。

- 7) 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の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ところ、企業側の「計算誤り」の説明は確認した範囲で生データとの整合性があった。

また、WG では、新試験のプロトコルに示された抽出法に疑問があったところから、企業側にバリデーションデータを求めたところ、存在しなかった。このため、企業側から新試験と同一抽出条件でのバリデーションが実施され、そのデータが追加提出された。その結果によれば、新試験での抽出法による抽出効率は 75% 程度であり、100% として計算された結果に過ちがあったことから、その事実を報告書に記載することを求めた。

また、GLP 試験として実施された旧試験の計算誤りについては、企業側から試験報告書の修正が報告されたが、その修正方法について GLP の考え方に沿っていない点のみられたため、修正を求めた。

- 8) 死亡例についての考察

$788\text{mg}/\text{kg}$ 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。基礎 WG ではこれら症状と死亡との関連について考察するため、症状の時間的経過を含む、より詳細なデータを求めたが、得られなかった。ただし、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 $2\text{mg}/\text{kg}$) 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。

- 9) 脳内投与試験に関する考察

脳内投与試験の結果では、特に、ラットの行動に大きな影響は認められなかった。脳内

直接投与後の脳内分布に均一性が乏しかったが、元々本試験の実施を要請した大きな動機であった、幼若動物での高い脳内分布に関するデータが過ちであったことから、これ以上の検討は不要と考えた。

10) 体温低下に関する考察

OP をマウスに腹腔内投与すると 30mg/kg 以上で用量依存的に体温を低下させるとの報告(Ono et al 2008)がある。一方で、臨床試験で低体温が認められたのは OP 投与した患者 6974 人で 1 人、投与しなかった患者 4187 人では 1 人と両者に有意な差がないとされている。マウス腹腔内投与 30mg/kg でみられた体温低下はわずかであるが、用量依存性があることから、他の作用との関連は不明であるが、体温に関わる脳幹等への薬理作用が示唆され、また、体表面積当たりで換算すれば、タミフルの臨床用量に近いところで発生していることから、引き続き関連研究を注視すべきと考えられる。

11) 動物実験による神経症状・異常行動等への影響について

OP がマウスに対するドパミン受容体作動薬 PPHT のジャンピング行動誘発に対し、促進的に作用したとの報告(Suzuki & Masuda 2008)や、マウス対し、ハロペリドールとクロニジン併用によるジャンピング行動誘発を OP 経口 50mg/kg 投与で増加させた(小野ら学会発表 2008)との報告、ラットに OP 腹腔内投与後、エタノール投与による正向反射消失時間が短縮し、体温も低下したとの報告(Izumi et al 2007)や、OP とエタノールの同時投与でマウスの行動抑制が起きたとの報告(Izumi et al 2008)などの学会、文献報告についても検討を加えた。しかし、いずれも本剤による直接作用ではないこと、これら現象と OP の作用機序との関連性が不明確であること、また、投与量が高いことから、ヒトでの精神神経症状・異常行動との関連性について一定の判断をしよう知見とするには不十分であり、引き続き関連研究を注視すべきと考えられる。

基礎 WG では以上のような様々な角度から調査検討を行った結果、リン酸オセルタミビルの中樞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直接的に支持するような結果は、現時点において得られていないと判断した。

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

これまで実施された循環器系の試験において、ウサギ単離ブルキンエ線維試験では、低頻度電気刺激下の条件で APD₉₀ の軽度延長が認められたが、それ以外には OP、OC ともに心血管系への電気生理学的な影響は認められていない。基礎 WG では OP、OC の循環器系に対する影響についてより詳細な検討をする目的で、以下の 2 試験の実施を求めた。

1) モルモット乳頭筋活動電位の各指標に対する作用

試験標本としてモルモット乳頭筋を用い、OP 3、10、30、100 μM、OC 10、30、100 μM の各濃度における最大立ち上がり速度(V_{max})、活動電位時間(APD₃₀、APD₅₀、APD₉₀、APD₃₀₋₉₀)、活動電位高(APA)、静止膜電位(RMP)を刺激頻度 1Hz で測定した。陽性対照には Sotalol(30 μM)を用いた。

その結果、OP は最高濃度の 100 μM において、活動電位時間(APD₃₀、APD₅₀、APD₉₀)及び V_{max} を軽度減少させた。一方、OC では最高濃度の 100 μM 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

試験には HEK-293 細胞を用い、OP、OC とも 10、30、100 μM の 3 濃度における hERG テール電流のピークを測定した。試験パルスは保持電位 -80mV、脱分極パルス +20mV(500msec)、再分極パルス -50mV(500msec)とし、15 秒毎に合計 40 刺激を行った。陽性対照には E-4031 100nM を用いた。

その結果、OP は 30 μM 及び 100 μM 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 μM 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 μM 以上の高濃度で Na、Ca 及び K チャネルをいずれも抑制する多チャネル阻害作用を有し、これらの効果を総合した結果、表現形としての活動電位では若干の短縮が観察されたものと思われた。しかしながら、この作用が見られた濃度はヒトの臨床血漿中濃度の 100 倍以上であり、安全域は十分確保されているものと判断した。

その他、企業が自主的に実施したウサギブ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

平成 19 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) 人為的インフルエンザ感染動物のモデルは必ずしも確立しておらず、感染動物を用いた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) オセルタミビルが脳浮腫・肺水腫との関係で水チャネルに直接影響を及ぼす可能性については、成熟動物及び幼若動物における反復投与毒性試験において脳浮腫の所見が認められていないこと、肺水腫については、これまで 2 試験で認められているが、いずれも非常に高い用量が投与された動物のみに認められており、また、肺水腫については、アクアポリンが肺胞液の消失過程で重要な役割を果たすわけではないとの報告があることなど、これまで得られたデータからみて否定的である。

4) 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。

- 5) 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言えるかどうかは、高い用量で現れたものであることから、当該試験結果からは判断できず、臨床的意義は少ないものと思われるが、体温に及ぼす影響に関する試験結果等から、臨床用量との関連については引き続き検討を行う必要がある。
- 6) 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、BZD 受容体を含む)に対する結合性はいずれも弱く、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。
- 7) オセルタミビル活性代謝物がアジア人に一定割合で認められるとされるヒトノイラミニダーゼ NEU2 の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。

以上

平成 21 年 6 月 16 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、平成 19 年 5 月 14 日、同年 6 月 4 日、同年 11 月 21 日、同年 12 月 16 日、同月 25 日、平成 20 年 6 月 17 日、同年 7 月 10 日及び平成 21 年 6 月 3 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、臨床試験及び異常な行動、突然死等の副作用報告等の追加調査の結果等(概要等は下記参照)についての臨床WGにおける調査検討の結果は、次のとおりである。

【臨床WGにおける調査検討の結果】

臨床WGにおいて、「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」(研究分担者：廣田良夫)(以下「廣田班」という。)の報告、「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動の情報収集に関する研究」(研究代表者：岡部信彦)(以下「岡部班」という。)の報告並びに平成 21 年 3 月 31 日までに報告された異常な行動、突然死等の副作用報告等の追加調査の結果等について、調査検討を行った。

廣田班報告における 2006/2007 シーズンの調査の解析及び岡部班報告における 2006/2007 から 2008/2009 シーズンまでの調査の解析において、異常行動はインフルエンザ自体に伴い発現する場合があることが明らかに示された。なお、岡部班報告の調査の解析においては、平成 19 年 3 月の安全対策措置以前とそれ以降で異常行動の発現率全般に有意な差はなく、2007/2008 及び 2008/2009 シーズンでは異常行動を発現した 10 代のほとんどがタミフルを服用していないことから、服用の有無にかかわらず、異常行動はインフルエンザ自体に伴い発現する可能性があることが、より明確となった。

さらに、タミフルがインフルエンザに伴う異常行動のリスクを高めるかどうかについては、廣田班報告の調査の解析においては、特に重篤な異常行動(事故につながったりする可能性がある異常行動等)を起こした 10 代の患者に限定して解析すると、タミフル服用者と非服用者の間に統計的な有意差はないが、非服用者に比べリスク(オッズ比)は 1.54 倍になるとの数値が示された。また、解析方法の妥当性に関して疫学及び統計学それぞれの専門家から異なる意見があり、データの収集、分析に関わるさまざまな調査の限界を踏まえると廣田班報告の解析結果のみで、タミフルと異常な行動の因果関係に明確な結論を出すことは困難であると判断された。

また、平成 19 年 3 月以降の予防的な安全対策(10 代に対する原則使用差控え及び異常行動に対する観察等の注意喚起)により、それ以後、タミフルの副作用報告において 10 代の転落・飛び降りによる死亡等の重篤な事例が報告されていないことから、安全対策については一定の効果が認められる一方、これまでに得られた調査結果において 10 代の予防的な安全対策を変更する積極的な根拠が得られているという認識ではないため、現在の安全対策を継続することが適当と判断した。

特に、臨床WGの中では、抗インフルエンザウイルス薬を服用しなくても異常行動が発現する場合があることが明らかになったことから、注意深く患者を観察する等の注意喚起は必要であり、現在の安全対策を継続すべきであるとして意見の一致をみた。今後も、タミフル等の抗インフルエンザウイルス薬と異常行動の発現の推移を含め、引き続き、関係者は情報収集に努め、臨床現場に対しても情報提供を行い、現在の安全対策について適時・適切に必要な対応を検討すべきである。

その他、現在のタミフルの使用上の注意においても、10代のインフルエンザ患者のうち、合併症、既往歴等からインフルエンザ重症化リスクの高い患者に対し、タミフルを慎重に投与することを妨げるものではない趣旨であることが理解されるよう、国は平易に説明するよう努めるべきであること、新型インフルエンザ対策において、リスク・ベネフィットを考慮して、どのような状況でタミフル等が使用されるべきかについては、関係学会において専門的な立場から助言等をお願いしたいこと等の意見があった。

また、タミフルの服用と突然死との因果関係については、臨床試験（いわゆる夜間心電図試験）等の結果からみて、それを肯定する根拠は示されていないと考えられた。

今後とも、異常な行動、突然死等の副作用報告等の状況及び岡部班疫学調査（2009/2010シーズンの調査）の結果等についてフォローアップすべきと考えられる。

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の情報収集に関する研究」について

(1) 目的等

○研究名

平成19年度及び平成20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の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（研究代表者）

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）及び2008/2009シーズン（平成20年11月～平成21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（42%）、10歳代76例（55%）、20歳以上3例（2%）（平均10.11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 (%)		例数 (%)		例数 (%)
タミフル服用有り	82 (60)	シンメトレル服用有り	5 (4)	リレンザ使用有り	9 (7)
タミフル服用無し	52 (38)	シンメトレル服用無し	110 (80)	リレンザ使用無し	105 (76)
不明	3 (2)	不明	22 (16)	不明	23 (17)
合計	137	合計	137	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・その他 16 例 (31%) であり、タミフル服用の有無で差はなかった。

	タミフル服用有り群 (%)	タミフル服用無し群 (%)	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、平成 19 年 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
平成19年3月20日以前	39	51	90	0.690
平成19年3月21日以後	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、異常な行動の発現率の厳密な推定、タミフル服用の有無別の比較は難しい。

《2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンの重度調査及び軽度調査の結果 (概要)》
(2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンの重度調査)

- 2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンの重度の異常な行動は、それぞれ、88 例及び 185 例報告され、日時不明のものなど 11 例及び 6 例を除き、77 例及び 179 例について分析が行われた。
- 重度の異常な行動 77 例 (2007/2008 シーズン) 及び 179 例 (2008/2009 シーズン) の年齢は、それぞれ、10 歳未満 49 例 (64%) 及び 112 例 (63%)、10 歳代 26 例 (34%) 及び 62 例 (35%)、20 歳以上 2 例 (3%) 及び 5 例 (3%)、平均 8.66 歳及び 8.89 歳であった。また、性別は、男性 55 例 (71%) 及び 118 例 (66%)、女性 22 例 (29%) 及び 61 例 (34%) であり、男性が多かった。

	例数 (%)	
	2007/2008	2008/2009
10歳未満	49 (64)	112 (63)
10歳代	26 (34)	62 (35)
20歳以上	2 (3)	5 (3)
合計	77	179

	例数 (%)	
	2007/2008	2008/2009
男性	55 (71)	118 (66)
女性	22 (29)	61 (34)
合計	77	179

- 発熱から異常行動発現までの日数については、重度の異常な行動 77 例 (2007/2008 シーズン) 及び 179 例 (2008/2009 シーズン) のうち、それぞれ、不明な 2 例及び 5 例を除くと、発熱後 1 日以内が 25 例 (33%) 及び 47 例 (27%)、2 日目が 37 例 (49%) 及び 87 例 (51%)、3 日目が 11 例 (15%) 及び 22 例 (13%)、4 日目を降が 2 例 (3%) 及び 17 例 (10%) であった。

	例数 (%)	
	2007/2008	2008/2009
発熱後1日以内	25 (33)	47 (27)
2日目	37 (49)	87 (51)
3日目	11 (15)	22 (13)
4日目	2 (3)	17 (10)
合計	75	174

- また、重度の異常な行動 77 例 (2007/2008 シーズン) 及び 179 例 (2008/2009 シーズン) のうち、タミフル服用の有無は、それぞれ、有り 24 例 (31%) 及び 76 例 (42%)、無し 50 例 (65%) 及び 81 例 (46%)、不明 3 例 (4%) 及び 22 例 (12%) であった。
- 同様に、シンメトレル服用の有無は、有り 0 例 (0%) 及び 0 例 (0%)、無し 62 例 (81%) 及び 134 例 (75%)、不明 15 例 (19%) 及び 45 例 (25%)、リレンザ使用の有無は、有り 11 例 (14%) 及び 43 例 (24%)、無し 53 例 (69%) 及び 108 例 (60%)、不明 13 例 (17%) 及び 28 例 (16%)、アセトアミノフェン服用の有無は、有り 33 例 (43%) 及び 65 例 (36%)、無し 34 (44%) 及び 77 例 (43%)、不明 10 例 (13%) 及び 37 例 (21%) であった。

	例数 (%)	
	2007/2008	2008/2009
タミフル 服用有り	24 (31)	76 (42)
服用無し	50 (65)	81 (46)
不明	3 (4)	22 (12)
合計	77	179

	例数 (%)	
	2007/2008	2008/2009
シメトレル 服用有り	0 (0)	0 (0)
服用無し	62 (81)	134 (75)
不明	15 (19)	45 (25)
合計	77	179

	例数 (%)	
	2007/2008	2008/2009
リレンザ 使用有り	11 (14)	43 (24)
使用無し	53 (69)	108 (60)
不明	13 (17)	28 (16)
合計	77	179

	例数 (%)	
	2007/2008	2008/2009
アト7ミノフェン 服用有り	33 (43)	65 (36)
服用無し	34 (44)	77 (43)
不明	10 (13)	37 (21)
合計	77	179

- 異常行動と睡眠の関係については、重度の異常な行動 77 例(2007/2008 シーズン)及び 179 例(2008/2009 シーズン)のうち、それぞれ、「異常行動は覚醒して徐々に起こった」11 例(14%)及び 40 例(22%)、「異常行動は眠りから覚めて直ぐに起こった」48 例(63%)及び 111 例(62%)、不明 18 例(23%)及び 7 例(4%)、その他 0 例(0%)及び 21 例(12%)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 24 例及び 76 例で、前者が 1 例(4%)及び 21 例(28%)、後者が 17 例(71%)及び 43 例(56%)、不明 6 例(25%)及び 2 例(3%)、その他 0 例(0%)及び 10 例(13%)、タミフル服用無し群 50 例及び 81 例で、前者が 9 例(18%)及び 16 例(20%)、後者が 30 例(60%)及び 53 例(65%)、不明 11 例(22%)及び 3 例(4%)、その他 0 例(0%)及び 9 例(11%)であり、タミフル服用の有無で大きな差はなかった。

2007/2008 シーズン	タミフル服用有り群 (%)	タミフル服用無し群 (%)	不明	合計 (%)
異常行動は覚醒して徐々に起こった	1 (4)	9 (18)	1	11 (14)
異常行動は眠りから覚めて直ぐに起こった	17 (71)	30 (60)	1	48 (63)
不明	6 (25)	11 (22)	1	18 (23)
その他	0 (0)	0 (0)	0	0 (0)
合計	24	50	3	77

2008/2009 シーズン	タミフル服用有り群 (%)	タミフル服用無し群 (%)	不明	合計 (%)
異常行動は覚醒して徐々に起こった	21 (28)	16 (20)	3	40 (22)
異常行動は眠りから覚めて直ぐに起こった	43 (56)	53 (65)	15	111 (62)
不明	2 (3)	3 (4)	2	7 (4)
その他	10 (13)	9 (11)	2	21 (12)
合計	76	81	22	179

- 重度の異常な行動 77 例(2007/2008 シーズン)及び 179 例(2008/2009 シーズン)の分類(複数回答)については、それぞれ、突然走り出す 35 例及び 86 例、おびえ・恐慌状態 22 例及び 70 例、わめく・泣きやまない 20 例及び 57 例、激しいうわごと・寝言 24 例及び 48 例の順に多く、2006/2007 シーズンと同様の傾向であった。

- 重度の異常な行動の内容を突然の走り出し・飛び降り(41 例及び 87 例)のみに限定しても、上記の結果は変わらなかった。

〈2007/2008 シーズンの軽度調査〉

注) 2008/2009 シーズンの軽度調査の結果は、現在取りまとめ中

- 軽度の異常な行動は 532 例報告され、日時不明のものなど 12 例を除外し、520 例について分析が行われた。
- 軽度の異常な行動 520 例の年齢は、10 歳未満 432 例(83%)、10 歳代 74 例(14%)、不明 14 例(3%) (平均 6.6 歳)であった。また、性別は、男性 307 例(59%)、女性 210 例(40%)、不明 3 例(1%)であり、男性が多かった。

	例数 (%)
10 歳未満	432 (83)
10 歳代	74 (14)
20 歳以上	0 (0)
不明	14 (3)
合計	520

	例数 (%)
男性	307 (59)
女性	210 (40)
不明	3 (1)
合計	520

- また、軽度の異常な行動 520 例のうち、タミフル服用の有無は、有り 211 例(41%)、無し 274 例(52%)、不明 35 例(7%)であった。

同様に、シメトレル服用の有無は、有り 4 例(1%)、無し 404 例(77%)、不明 112 例(22%)、リレンザ使用の有無は、有り 72 例(14%)、無し 351 例(67%)、不明 97 例(19%)であった。

	例数 (%)
タミフル服用有り	211 (41)
タミフル服用無し	274 (52)
不明	35 (7)
合計	520

	例数 (%)
シメトレル服用有り	4 (1)
シメトレル服用無し	404 (77)
不明	112 (22)
合計	520

	例数 (%)
リレンザ使用有り	72 (14)
リレンザ使用無し	351 (67)
不明	97 (19)
合計	520

- 異常行動と睡眠の関係については、軽度の異常な行動 520 例のうち、「異常行動は覚醒して徐々に起こった」122 例(24%)、「異常行動は眠りから覚めて直ぐに起こった」270 例(52%)、その他・不明 128 例(25%)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 211 例で前者が 41 例(19%)、後者が 106 例(51%)、その他・不明 64 例(30%)、タミフル服用無し群 274 例で前者が 73 例(27%)、後者が 148 例(54%)、その他・不明 53 例(19%)であり、タミフル服用の有無で大きな差はなかった。

	タミフル服用有り群 (%)	タミフル服用無し群 (%)	不明	合計 (%)
異常行動は覚醒して徐々に起こった	41 (19)	73 (27)	8	122 (24)
異常行動は眠りから覚めて直ぐに起こった	106 (51)	148 (54)	16	270 (52)
その他・不明	64 (30)	53 (19)	11	128 (25)
合計	211	274	35	520

〈2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンの重度調査のまとめ〉

- 2007/2008 は、2006/2007 シーズンに比べ、発生動向調査によるインフルエンザ様疾患患者報告数が少なかった(2006/2007 シーズンに比べ、患者の年齢別にみると、0-4 歳、5-9 歳の割合が多かった。)。また、2008/2009 シーズンは、2007/2008 シーズンに比べ、発生動向調査によるインフルエンザ様疾患患者報告数は多かった。
- 重度の異常行動は、2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンともに、平均 8 歳、男性に多く、発熱後 2 日以内の発現が多かった。
- 重度の異常行動における薬剤服用の割合は、2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンにおいて、それぞれ、タミフルの服用は 31 %及び 42 %、リレンザの使用は 14 %及び 24 %、アセトアミノフェンの服用は 43 %及び 36 %だった。
- 睡眠との関係は、2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンともに、眠りから覚めて直ぐに起こったものが多かった。
- 2006/2007 シーズンと 2007/2008 シーズンを比べると、薬剤服用の割合に違いが見られたが、性別や異常行動の分類別の割合では、殆ど違いは見られなかった。2007/2008 シーズンと 2008/2009 シーズンを比べた場合も同様であった。

〈参考：年齢群別異常行動発現率の経年比較〉

※ 発現率の分母は、年齢区分別の発生動向調査からの推定患者数

(2006/2007 シーズンの通知前との比較 (重度の異常行動))

発現率 (%)	2007 年 3 月 20 日以前	2007/2008 シーズン 2008/2009 シーズン	発現率の比	95 %信頼区間	
				下限	上限
10 歳未満	0.0000126	0.0000187	.6725543	.4738345	.9546145
10 歳代	0.000022	0.0000216	1.016379	.7182737	1.438207

(2006/2007 シーズンの通知後との比較 (重度の異常行動))

発現率 (%)	2007 年 3 月 20 日以後	2007/2008 シーズン 2008/2009 シーズン	発現率の比	95 %信頼区間	
				下限	上限
10 歳未満	0.0000157	0.0000187	.8414886	.5103252	1.387553
10 歳代	0.0000346	0.0000216	1.600432	.9624689	2.661262

(2006/2007 シーズンの通知前との比較 (走り出し、飛び降りのみ))

発現率 (%)	2007 年 3 月 20 日以前	2007/2008 シーズン 2008/2009 シーズン	発現率の比	95 %信頼区間	
				下限	上限
10 歳未満	0.00000742	0.00000847	.875897	.5477455	1.400642
10 歳代	0.0000129	0.0000125	1.037121	.6584207	1.633637

(2006/2007 シーズンの通知後との比較 (走り出し、飛び降りのみ))

発現率 (%)	2007 年 3 月 20 日以後	2007/2008 シーズン 2008/2009 シーズン	発現率の比	95 %信頼区間	
				下限	上限
10 歳未満	0.00000556	0.00000847	.6558661	.285184	1.508361
10 歳代	0.0000115	0.0000125	.9254326	.3964459	2.160258

(5 歳刻みでの比較 (重度の異常行動))

		発現率の比	95 %信頼区間	
			下限	上限
2007 年 3 月 20 日 以前と 2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンとの比較	5 歳未満	.5840734	.2594405	1.314913
	5-9 歳	.6980793	.4728271	1.030641
	10-14 歳	1.024899	.7063877	1.487027
	15-19 歳	2.184836	.6934387	6.883822
2007 年 3 月 20 日 以後と 2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンとの比較	5 歳未満	.3697504	.0889327	1.537289
	5-9 歳	1.130923	.661351	1.9339
	10-14 歳	1.995648	1.163287	3.423584
	15-19 歳	1.961896	.3806383	10.11205

(5 歳刻みでの比較 (走り出し、飛び降りのみ))

		発現率の比	95 %信頼区間	
			下限	上限
2007 年 3 月 20 日 以前と 2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンとの比較	5 歳未満	.8112103	.3011832	2.184923
	5-9 歳	.9137064	.5345999	1.561653
	10-14 歳	.9874282	.6104609	1.597178
	15-19 歳	1.248483	.3352594	4.649267
2007 年 3 月 20 日 以後と 2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンとの比較	5 歳未満	.7189554	.1668227	3.098481
	5-9 歳	.7017565	.2538173	1.940223
	10-14 歳	1.220192	.5211484	2.8569
	15-19 歳	0	N.A.	N.A.

- 通知の対象である 10 歳代の重度の異常行動、あるいは走り出し・飛び降りに関しては、2006/2007 シーズンの通知前と 2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンでは発現率に有意な差はない。10-14 歳においては、2006/2007 シーズン通知後よりも 2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンの方が重度の異常行動の発現率が有意に低い(走り出し・飛び降りに限定すれば有意差はない。)
- タミフルの使用差し控えによって大幅に異常行動が減ったわけではない。ただし、2006/2007 シーズンは後向き調査、2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンは前向き調査であることに留意する必要がある(2006/2007 シーズンの調査は、後向き調査で、また、10 歳代のタミフル服用患者の転落・飛び降りが社会問題化していたことが影響したため、10 歳代を中心とした重度事例の報告が相対的に多くなされ、他方、10 歳未満の重度事例については患者・家族からの情報が得られず報告がなされにくい環境であった可能性がある。2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンは、前向き調査であり、また、事前にタミフルの服用の有無を問わず小児・未成年者全般において重度の異常行動のおそれがあることの注意喚起が徹底されたため、2006/2007 シーズンに比べ 10 歳未満の重度事例の報告が多くなされる環境になった可能性がある。)

(3) 臨床WGの意見・考察

岡部班疫学調査(2006/2007 シーズン、2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンの重度調査等)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。

- 2006/2007シーズンの重度調査により、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%を占めるといことが明らかとなり、更に2007/2008シーズン及び2008/2009シーズンの重度調査においてもタミフルを服用していない例が65%及び46%を占めていた。このようなことから、異常行動はインフルエンザ自体に伴い発生する可能性があることが明らかに示された。
- 平成19年3月の安全対策措置以前とそれ以降で異常行動の発現率全般に有意な差はなく、2007/2008及び2008/2009シーズンでは異常行動を発現した10代のほとんどがタミフルを服用していないことから、服用の有無にかかわらず、異常行動はインフルエンザ自体に伴い発現する可能性があることが、より明確となった。
インフルエンザ様疾患と診断された小児・未成年者は、重度の異常行動の発現のおそれがあることについて、引き続き注意喚起が必要と考えられた。
- 2009/2010シーズンにおいても、前向き調査（重度調査及び軽度調査）を実施する予定とされており、引き続き、その結果等についてフォローアップすべきと考えられる。

2 「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」について

(1) 目的等

○ 研究名

平成19年度及び平成20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（研究分担者）

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關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

- ・ 2006/2007シーズンに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（調査開始日）から連続した10例以上を調査。
- ・ 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、結膜炎の併発）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、非ステロイド性抗炎症薬、抗酸薬、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、非ステロイド性抗炎症薬、抗菌薬、その他の薬剤）等

③ その他

上記①経過観察調査及び②事例調査に当たり、異常行動・異常言動については、以下の5つの分類で報告。

A群： 事故につながったり、他人に危害を与えたりする可能性がある異常な行動

B群： 幻視・幻覚・感覚の混乱

C群： うわごと・歌を唄う・無意味な動き

D群： おびえ・恐怖・怒る・泣き出す・笑う・無表情・無反応

E群： 何でも口に入れてしまう

研究班に送付された調査票について、CRO（医薬品開発業務受託機関）に委託し、データベースを作成。また、薬剤師による点検等を実施。

(2) 報告された結果（概要）

報告された廣田班疫学調査の結果の概要は、以下のとおりである。

- 協力機関は 697 施設（医師用調査票提出 664、患者家族用調査票提出 690、両方提出 656）、提出された症例数は 10,745 人であった（医師用調査票 10,316、患者家族用調査票 10,103、両方あり 9,674）。医師用調査票の提出があった 10,316 人のうち、最終的に 9,666 人を解析対象とした（除外理由：登録時年齢が 18 歳以上 21、受診前に異常行動・異常言動発現 351、「異常行動・異常言動の有無」と「異常行動・異常言動 A-E」の両方が欠損 278）。
- 異常行動・異常言動の発現頻度は、「全異常行動・異常言動」12%、「異常行動・異常言動 A」0.4%、「異常行動・異常言動 B-E」11%であった。「異常行動・異常言動 A」は「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」であり、最も重篤な異常行動・異常言動である。

(性別の異常行動・異常言動発現頻度)

	異常行動・異常言動発現頻度 n/N (%)		
	全異常行動・異常言動	異常行動・異常言動 A	異常行動・異常言動 B-E
性			
男	656 / 5,106 (13)	26 / 5,096 (0.5)	620 / 5,070 (12)
女	470 / 4,560 (10)	9 / 4,552 (0.2)	453 / 4,543 (10)
計	1,126 / 9,666 (12)	35 / 9,648 (注1) (0.4)	1,073 / 9,613 (注2) (11)

注1) 解析対象 9,666 人のうち、異常行動・異常言動の有無に「あり」と回答したが A-E の分類が欠損であった者 (18 人) を除外。なお、異常行動・異常言動 B-E を発現した者は「異常行動・異常言動 A なし」と扱った。

注2) 解析対象 9,666 人のうち、異常行動・異常言動の有無に「あり」と回答したが A-E の分類が欠損であった者 (18 人)、異常行動・異常言動 A を発現した者 (35 人) を除外。

(特性比較：性・年齢)

特性		オセルタミビル服薬あり	オセルタミビル服薬なし	P 値 ^{注)}	不明	
		(N=7,438)	(N=2,228)		オセルタミビル服薬あり	オセルタミビル服薬なし
男	n (%)	3,924 (53)	1,182 (53)	0.806	0	0
年齢	平均±標準偏差 中央値(範囲)	7.5 ± 3.9 7 (0-17)	8.4 ± 4.0 9 (0-17)	<0.0001 <0.0001	1	1
< 10 歳	n (%)	5,117 (69)	1,284 (58)			
≥ 10 歳	n (%)	2,320 (31)	943 (42)	<0.0001		

注) 連続変数のうち、「平均±標準偏差」表記については Student の t 検定、「中央値(範囲)」表記については Wilcoxon の順位和検定。カテゴリ変数についてはカイ 2 乗検定。

(特性比較：異常行動・異常言動発現頻度)

特性		オセルタミビル服薬あり	オセルタミビル服薬なし	P 値*
全異常行動・異常言動あり ^{注1)}	n (%)	N=7,438 (注2) 840 (11)	N=2,228 (注2) 286 (13)	0.046
うち、オセルタミビル服薬後に発現したことが明確な者	n (%)	777 (93)	—	—
異常行動・異常言動 A あり ^{注1)}	n (%)	N=7,527 (注3) 28 (0.4)	N=2,121 (注3) 7 (0.3)	0.777
うち、オセルタミビル服薬後に発現したことが明確な者	n (%)	25 (89)	—	—
異常行動・異常言動 B-E あり ^{注1)}	n (%)	N=7,394 (注4) 796 (11)	N=2,219 (注4) 277 (12)	0.024
うち、オセルタミビル服薬後に発現したことが明確な者	n (%)	742 (93)	—	—

*カイ 2 乗検定。

注1) 「あり」と「うち、オセルタミビル服薬後に発現したことが明確な者」の差は、オセルタミビル服薬と異常行動・異常言動発現の時間的前後関係が不明の者。

注2) 解析対象 9,666 人（オセルタミビル服薬あり 7,545 人、オセルタミビル服薬なし 2,121 人）のうち、異常行動・異常言動発現後にオセルタミビルを服薬した者 107 人を「服薬なし」として取り扱ったため、オセルタミビル服薬あり 7,438 人、オセルタミビル服薬なし 2,228 人となった。

注3) 解析対象 9,666 人のうち、異常行動・異常言動の有無に「あり」と回答したが A-E の分類が欠損であった者 (18 人) を除外 (9,648 人；うち、オセルタミビル服薬あり 7,529 人、オセルタミビル服薬なし 2,119 人)。なお、異常行動・異常言動 B-E を発現した者は「異常行動・異常言動 A なし」として取り扱った。さらに、異常行動・異常言動 A 発現後にオセルタミビルを服薬した者 2 人を「服薬なし」として取り扱ったため、オセルタミビル服薬あり 7,527 人、オセルタミビル服薬なし 2,121 人となった。

注4) 解析対象 9,666 人のうち、異常行動・異常言動の有無に「あり」と回答したが A-E の分類が欠損であった者 (18 人)、異常行動・異常言動 A を発現した者 (35 人) を除外 (9,613 人；うち、オセルタミビル服薬あり 7,499 人、オセルタミビル服薬なし 2,114 人)。さらに、異常行動・異常言動 B-E 発現後にオセルタミビルを服薬した者 105 人を「服薬なし」として取り扱ったため、オセルタミビル服薬あり 7,394 人、オセルタミビル服薬なし 2,219 人となった。

(特性比較：インフルエンザワクチン接種、インフルエンザの診断型)

特性		オセルタミビル服薬あり (N=7,438)	オセルタミビル服薬なし (N=2,228)	P 値 ^(*)	不明	
					オセルタミビル服薬あり	オセルタミビル服薬なし
当該シーズンのインフルエンザワクチン接種回数					150	53
0回	n (%)	4,466 (61)	1,410 (65)	0.011		
1回	n (%)	580 (8)	157 (7)			
2回	n (%)	2,242 (31)	608 (28)			
迅速診断キットによるインフルエンザの診断型					3	1
A型	n (%)	4,017 (54.0)	973 (43.7)	<0.0001		
B型	n (%)	3,293 (44.5)	1,223 (54.9)			
A・B型両方	n (%)	24 (0.3)	7 (0.3)			
型識別不能	n (%)	67 (0.9)	18 (0.8)			

*カイ2乗検定。

(特性比較：治療薬剤)

特性		オセルタミビル服薬あり (N=7,438)	オセルタミビル服薬なし (N=2,228)	P 値*
アマンタジン (あり)	n (%)	3 (0.04)	18 (0.8)	<0.0001
オセルタミビル (あり)	n (%)	7,438 (100)	107 (4.8) ^(*)	—
ザナミビル (あり)	n (%)	26 (0.3)	846 (38.0)	<0.0001
アセトアミノフェン (あり)	n (%)	3,959 (53.2)	1,114 (50.0)	0.008
非ステロイド性抗炎症薬 (あり)	n (%)	267 (3.6)	105 (4.7)	0.016
抗菌薬 (あり)	n (%)	1,265 (17.0)	463 (20.8)	<0.0001
その他 (あり)	n (%)	3,952 (53.1)	1,469 (65.9)	<0.0001

*カイ2乗検定。

注) 異常行動・異常言動発現後にオセルタミビルを服薬した者。

- 施設差を考慮した conditional logistic model による解析の結果、オセルタミビル服薬の multivariate odds ratio (OR) は、「全異常行動・異常言動」に対して 0.62 (95% CI : 0.51-0.76)、「異常行動・異常言動 A」に対して 1.25 (0.37-4.23)、「異常行動・異常言動 B-E」に対して 0.60 (0.49-0.74) であった。同様の OR は、10歳未満に限定すると 0.60 (0.47-0.76)、0.91 (0.17-4.95)、0.59 (0.46-0.75)、10歳以上に限定すると 0.89 (0.53-1.49)、1.54 (0.09-26.2)、0.82 (0.48-1.41) となった (下表参照)。
- その他、男、異常行動・異常言動の既往、報告期間中の最高体温、などが異常行動・異常言動に対する OR の上昇と関連した。
- オセルタミビル服薬と異常行動・異常言動の間に、有意な正の関連を認めるには至らなかった。オセルタミビル服薬の OR は、最も重篤な「異常行動・異常言動 A」に対し 1 を超えたが、有意には至らなかった。但し、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。

【単変量・多変量解析】

(「全異常行動・異常言動」に対する「オセルタミビル服薬 (あり)」のオッズ比および 95% 信頼区間)

	全異常行動・異常言動あり n / N (%)	Unconditional (OR (95%CI), P 値)		Conditional (OR (95%CI), P 値)	
		Univariate	Multivariate	Univariate	Multivariate
オセルタミビル服薬なし	286/2,228 (13)	1	1	1	1
あり	840/7,438 (11)	0.86 (0.75-0.99) 0.047	0.69 (0.59-0.81) <0.0001	0.82 (0.68-0.98) 0.030	0.62 (0.51-0.76) <0.0001

(「異常行動・異常言動 A」に対する「オセルタミビル服薬 (あり)」のオッズ比および 95% 信頼区間)

	全異常行動・異常言動あり n / N (%)	Unconditional (OR (95%CI), P 値)		Conditional (OR (95%CI), P 値)	
		Univariate	Multivariate	Univariate	Multivariate
オセルタミビル服薬なし	7/2,121 (0.3)	1	1	1	1
あり	28/7,527 (0.4)	1.13 (0.49-2.59) 0.777	1.14 (0.47-2.81) 0.771	1.32 (0.47-3.66) 0.599	1.25 (0.37-4.23) 0.719

(「異常行動・異常言動 B-E」に対する「オセルタミビル服薬 (あり)」のオッズ比および 95% 信頼区間)

	全異常行動・異常言動あり n / N (%)	Unconditional (OR (95%CI), P 値)		Conditional (OR (95%CI), P 値)	
		Univariate	Multivariate	Univariate	Multivariate
オセルタミビル服薬なし	277/2,219 (12)	1	1	1	1
あり	796/7,394 (11)	0.85 (0.73-0.98) 0.024	0.67 (0.57-0.79) <0.0001	0.79 (0.66-0.96) 0.015	0.60 (0.49-0.74) <0.0001

(10歳未満に限定した場合の、各異常行動・異常言動に対するオッズ比および 95% 信頼区間 (unconditional))

	全異常行動・異常言動		異常行動・異常言動 A		異常行動・異常言動 B-E	
	Univariate	Multivariate	Univariate	Multivariate	Univariate	Multivariate
オセルタミビル服薬 (あり)	0.74 (0.63-0.88)	0.65 (0.55-0.78)	0.87 (0.32-2.34)	0.95 (0.32-2.85)	0.73 (0.62-0.87)	0.64 (0.54-0.77)

(10歳未満に限定した場合の、各異常行動・異常言動に対するオッズ比および 95% 信頼区間 (conditional))

	全異常行動・異常言動		異常行動・異常言動 A		異常行動・異常言動 B-E	
	Univariate	Multivariate	Univariate	Multivariate	Univariate	Multivariate
オセルタミビル服薬 (あり)	0.71 (0.58-0.89)	0.60 (0.47-0.76)	1.15 (0.32-4.08)	0.91 (0.17-4.95)	0.70 (0.56-0.87)	0.59 (0.46-0.75)

(10歳以上に限定した場合の、各異常行動・異常言動に対するオッズ比および 95% 信頼区間 (unconditional))

	全異常行動・異常言動		異常行動・異常言動 A		異常行動・異常言動 B-E	
	Univariate	Multivariate	Univariate	Multivariate	Univariate	Multivariate
オセルタミビル服薬 (あり)	0.97 (0.72-1.31)	0.80 [*] (0.58-1.10)	1.80 (0.39-8.34)	1.41 (0.30-6.78)	0.91 (0.67-1.23)	0.75 (0.54-1.03)

(10歳以上に限定した場合の、各異常行動・異常言動に対するオッズ比および95%信頼区間 (conditional))

	全異常行動・異常言動		異常行動・異常言動 A		異常行動・異常言動 B-B	
	Univariate	Multivariate	Univariate	Multivariate	Univariate	Multivariate
オセルタミビル服薬 (あり)	0.97 (0.62-1.52)	0.89 (0.53-1.49)	0.91 (0.15-5.68)	1.54 (0.09-26.2)	0.95 (0.59-1.51)	0.82 (0.48-1.41)

- 本調査においては、解析の段階で克服できない選択バイアス (selection bias)、適応 (適用) による交絡 (confounding by indication)、時間性情報の不整合などが、結果の妥当性と信頼性に大きな影響を及ぼしている。堅固な結論を得るためには「異常行動・異常言動 A」を発現した患者を症例とした、症例対照研究を実施すべきである。そして研究の計画段階から、疫学者が参画する研究班を組織すべきである。

(3) 臨床WGの意見・考察

廣田班疫学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。

- 異常行動はインフルエンザ自体に伴い発現する場合があることが明らかに示された。さらに、タミフルがインフルエンザに伴う異常行動のリスクを高めるかどうかについては、特に重篤な異常な行動 (事故につながったりする可能性がある異常な行動等) を起こした 10 代の患者に限定して解析すると、タミフル服用者と非服用者の間に統計的な有意差はないが、非服用者に比べリスク (オッズ比) は 1.54 倍になるとの数値が示された。また、解析方法の妥当性に関して疫学及び統計学それぞれの専門家から異なる意見があり、データの収集、分析に関わるさまざまな調査の限界を踏まえると廣田班疫学調査の解析結果のみで、タミフルと異常行動の因果関係に明確な結論を出すことは困難であると判断された。
- タミフル服用者、タミフル非服用者ともに、10%程度の患者に異常行動がみられていることから、インフルエンザ様疾患と診断された小児・未成年者は、重度の異常行動の発現のおそれがあることについて、引き続き注意喚起が必要と考えられた。

第2 臨床試験について

1 いわゆる睡眠検査室試験について

(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 (国内)
 - ・実施例数: 31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、早期覚醒、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。
- 睡眠時の異常な行動と関連すると考えられる深睡眠やレム睡眠について、タミフルによる変化は認められず、他の睡眠パラメータ (入眠潜時、夜間覚醒回数、早期覚醒、覚醒時間、全睡眠時間、睡眠効率、睡眠段階に関連した変化) についても明らかな変化は認められなかった。
 - 全症例において脳波上の異常な所見は認められず、夜間の睡眠検査 (ビデオ監視) の全期間 (8時間) においても異常と考えられる行動は認められなかった。
 - 睡眠時呼吸数の推移において、タミフルによる明らかな変化は認められず、また、覚醒時の心電図 (標準12誘導) においても、特に影響は認められなかった。
 - 有害事象の発現頻度は、31例中15例25件で、いずれも軽度であった。
 - 被験者1例において、タミフル投与期間中に被験者より中途覚醒の訴えがあり、タミフルとの因果関係は可能性ありと評価されたが、脳波上の異常所見、ビデオ監視による異常と考えられる行動、呼吸数の推移に明らかな変化は認められなかった。
 - 薬物動態パラメータは、これまでに得られている国内健康成人男子の成績と同様であった。

(3) 臨床WGの意見・考察

睡眠検査室試験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。

2 いわゆる夜間心電図試験について

(1) 目的等

- 当臨床WGは、製薬企業に対し、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」(以下「夜間心電図試験」という。)の実施を指示した。
- 夜間心電図試験のデザイン等は、以下のとおりである。
 - ・試験デザイン： 反復投与による単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60歳未満の健康成人男子
 - ・施設数： 1施設(国内)
 - ・実施例数： 12例
 - ・主要評価項目： Fridericiaによる補正QTc(QTcF)、Bazettによる補正QTc(QTcB)《以上、ホルター12誘導心電計で規定された時間のスナップショットにより評価》
 - ・副次的評価項目： RR間隔、PR間隔、QRS間隔、QT間隔(補正なし)《以上、ホルター12誘導心電計で規定された時間のスナップショットにより評価》、心室頻拍、心室性期外収縮《以上、ホルター12誘導心電計で継続的に観察》等

(2) 報告された結果(概要)

- 当臨床WGは、夜間心電図試験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。
- QTcF及びQTcBにおける変化量、経時的推移は、タミフル投与時とプラセボ投与時で同様であった。RR間隔、PR間隔、QRS間隔、QT間隔(補正なし)において、タミフル投与により臨床問題となる影響は認められなかった(測定機器の問題で1例の被験者で、試験11日目の心電図を記録できなかったことから、本症例を除く11例を心電図評価対象症例とした。)
 - 試験期間中に、心室性頻拍及び臨床問題となる心室性期外収縮は観察されなかった。
 - 有害事象の発現頻度は、12例中7例12件で、多くは心電図電極を装着するために使用されたテーピングで惹き起こされた局所の皮膚症状に関連したものであり、いずれも軽度であった。
 - 薬物動態パラメータは、これまでに得られている国内健康成人男子の成績と同様であった。

(3) 臨床WGの意見・考察

- 夜間心電図試験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、製薬企業から夜間心電図試験の結果について報告を受け、主要評価項目であるQTcF及びQTcBにおける変化量などを評価した結果、タミフルについて、その投与により心電図上問題となる影響は認められないことが確認された。

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21年3月31日までに、薬事法の規定に基づき製薬企業から1,625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、353症例であった。また、「異常な行動」以外の精神神経症状は、428症例であった。
- さらに、1,625症例のうち死亡症例は、76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14症例であった。

●リレンザ

- 販売開始(平成12年12月)から平成21年3月31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、167症例であった。また、「異常な行動」以外の精神神経症状は、144症例であった。

●シメトレル等

- 「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21年3月31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、64症例であった。

●タミフル等非使用例

- 平成19年3月23日から平成21年3月31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49% (170症例) で最も多く、次いで2005/2006シーズンの発現が23% (78症例)、2008/2009シーズンの発現が8% (27症例)、2007/2008シーズンの発現が7% (25症例) であった。

●リレンザ

- 2008/2009シーズンの発現が59% (97症例) で最も多く、次いで2007/2008シーズンの発現が35% (58症例)、2006/2007シーズンの発現が6% (10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があった1998/1999シーズンから2007/2008シーズンまで、各シーズンの発現は0～3症例である。

●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86% (299/349症例) を占め、うち10歳代は46% (161/349症例) であった。その他の年代 (20～90歳代) については1～2% (4～8/349症例) であった。
- また、性別については、男性が72% (251/348症例) を占め、女性は28% (97/348症例) であった。

●リレンザ

- 20歳未満の小児・未成年者が98% (162/165症例) を占め、うち10歳代は70% (115/165症例) であった。
- また、性別については、男性が73% (119/162症例) を占め、女性は27% (43/162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70% (7/10症例) を占め、うち10歳代は50% (5/10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。

●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73% (207/282症例) を占め、第1病日の発現が40% (114/282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51% (77/152症例) を占め、24時間未満で90% (137/152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% (109/162症例) を占め、12時間未満が96% (155/162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81% (119/147症例) を占め、第1病日の発現が27% (40/147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43% (47/110症例) を占め、24時間未満が93% (102/110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65% (68/105症例) を占め、12時間未満が98% (103/105症例) 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1病日から第5病日までの各病日で13%～38% (1～3/8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25% (2/8症例) であり、48時間以上が38% (3/8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63% (5/8症例) を占め、12時間未満が75% (6/8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14参照》

●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63% (133/212症例)、59% (112/191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70% (43/61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75% (169/225症例)、異常な行動に関する患者の記憶のない症例が76% (151/198症例)、光に対する反応がない症例が98% (122/125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9% (17/192症例)、1% (2/153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34% (40/116症例)、43% (50/116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、2時間未満が60% (9/15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70% (85/122症例)、異常な行動に関する患者の記憶のない症例が80% (94/117症例)、光に対する反応がない症例が96% (43/45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 11 % (12/110 症例)、3 % (3/88 症例) であった。

●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 75 % (3/4 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 33 % (1/3 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 5 及び表 1 6 参照》

●タミフル

- 発熱持続時の異常な行動の発現が 65 % (132/203 症例)、解熱過程時の発現が 32 % (64/203 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 39 % (42/109 症例) で最も多く、次いで 39 度台が 36 % (39/109 症例)、40 度台が 13 % (14/109 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 % (67/86 症例)、解熱過程時の発現が 14 % (12/86 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 36 % (28/78 症例) で最も多く、次いで 38 度台が 35 % (27/78 症例)、37 度台が 17 % (13/78 症例) であった。

●シンメトレル等

- 発熱持続時の異常な行動の発現が 25 % (1/4 症例)、解熱過程時の発現が 50 % (2/4 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、情報のある 4 症例すべてが 37 度台から 39 度台の症例であった。

●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。

(カ) 異常な行動発現後の継続投与（表 1 7 参照）

●タミフル

- 「異常な行動」の発現後にタミフルを継続投与した事例が 35 % (123/353 症例) あった。このうち、継続投与後に異常な行動を含む精神神経症状を発現した事例が 25 % (31/123 症例) ある一方、精神神経症状を発現しなかった事例が 75 % (92/123 症例) あった。継続投与後に精神神経症状を発現した事例については、男性が 68 % (21/31 症例)、女性が 32 % (10/31 症例) であり、異常な行動症例全体における男女比とほぼ同様であった。

●リレンザ

- 「異常な行動」の発現後にリレンザを継続投与した事例が 46 % (77/167 症例) あった。このうち、継続投与後に異常な行動を含む精神神経症状を発現した事例が 38 % (29/77 症例) ある一方、精神神経症状を発現しなかった事例が 62 % (48/77 症例) あった。継続投与後に精神神経症状を発現した事例については、男性が 76 % (22/29 症例)、女性が 24 % (7/29 症例) であり、異常な行動症例全体における男女比とほぼ同様であった。

●シンメトレル等

- 「異常な行動」の発現後にシンメトレル等を継続投与した事例が 40 % (4/10 症例) あった。このうち、継続投与後に異常な行動を含む精神神経症状を発現した事例が 25 % (1/4 症例) ある一方、精神神経症状を発現しなかった事例が 75 % (3/4 症例) あった。

ウ 死亡症例について

(ア) 発現時期《表 1 8 参照》

●タミフル

- 死亡症例については、74 症例のうち、2004/2005 シーズンが 19 症例で最も多く、次いで 2006/2007 シーズンが 17 症例、2005/2006 シーズンが 15 症例であった。

(イ) 患者背景（年齢及び性別）《表 1 9 及び表 2 0 参照》

●タミフル

- 20 歳未満の小児・未成年者が 21 % (16/76 症例) であり、20 歳代から 90 歳代までの各年代については 5 ~ 13 % (4 ~ 10/76 症例) であった。
- また、性別については、男性が 66 % (50/76 症例) を占め、女性は 34 % (26/76 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、慢性肺炎、心室性不整脈・房室ブロック・虚血性心疾患、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 7 割～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。
- 異常な行動と睡眠（就寝）等との関係をみると、タミフルについては、就寝中又は覚醒直後に異常な行動が発現した症例（重複あり）が、それぞれ 63 %（133/212 症例）、59 %（112/191 症例）を占めている。この結果は、岡部班疫学調査の結果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。
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、ほぼ同様のもと考えられる。
- 平成 19 年 3 月以降の予防的な安全対策により、それ以後、タミフルの副作用報告において、10 代の転落・飛び降りによる死亡等の重篤な事例が報告されていないことから、安全対策については一定の効果が認められる。また、2008/2009 シーズンにおいて、リレンザに係る異常な行動によると疑われる転落・飛び降り事例の副作用報告が 3 症例（うち死亡 1 症例）あったことから、タミフルの服用の有無にかかわらず、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、引き続き注意喚起が必要と考えられた。
- 今後とも、異常な行動、突然死等の副作用報告等の状況についてフォローアップすべきと考える。

(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	シンメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
1998/1999 シーズン	—	—	1 (10)	1 (4)
1999/2000 シーズン	—	—	3 (30)	0 (0)
2000/2001 シーズン	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2001/2002 シーズン	5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2002/2003 シーズン	11 (3)	0 (0)	1 (10)	0 (0)
2003/2004 シーズン	11 (3)	0 (0)	1 (10)	0 (0)
2004/2005 シーズン	17 (5)	0 (0)	1 (10)	1 (4)
2005/2006 シーズン	78 (23)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2006/2007 シーズン	170 (49)	10 (6)	2 (20)	22 (92)
2007/2008 シーズン	25 (7)	58 (35)	1 (10)	0 (0)
2008/2009 シーズン	27 (8)	97 (59)	0 (0)	0 (0)
小計	346	165	10	24
不明	7	2	0	0
総計	353	167	10	24

注) シーズン：8 月から翌年 7 月まで

(表 2) 【年齢別】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シンメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
10 歳未満	138 (40)	47 (28)	2 (20)	2 (8)
10 歳代	161 (46)	115 (70)	5 (50)	21 (88)
20 歳代	8 (2)	2 (1)	0 (0)	0 (0)
30 歳代	6 (2)	1 (1)	1 (10)	0 (0)
40 歳代	5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
50 歳代	8 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
60 歳代	7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
70 歳代	7 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
80 歳代	5 (1)	0 (0)	1 (10)	0 (0)
90 歳代	4 (1)	0 (0)	1 (10)	0 (0)
小計	349	165	10	24
不明	4	2	0	0
総計	353	167	10	24

(表 3) 【性別】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シンメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
男性	251 (72)	119 (73)	7 (70)	19 (79)
女性	97 (28)	43 (27)	3 (30)	5 (21)
小計	348	162	10	24
不明	5	5	0	0
総計	353	167	10	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	シメトル等	タミフル特製剤
	症例数 (%)			
第1病日	114(40)	40(27)	1(13)	6(29)
第2病日	93(33)	79(54)	3(38)	7(33)
第3病日	39(14)	24(16)	2(25)	6(29)
第4病日	15(5)	3(2)	1(13)	1(5)
第5病日	11(4)	0(0)	1(13)	0(0)
第6病日以上	10(4)	1(1)	0(0)	1(5)
小計	282	147	8	21
不明	71	20	2	3
総計	353	167	10	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	シメトル等	タミフル特製剤
	症例数 (%)			
1時間未満	11(7)	7(6)	0(0)	—
1時間以上2時間未満	17(11)	16(15)	0(0)	—
2時間以上3時間未満	23(15)	11(10)	0(0)	—
3時間以上4時間未満	20(13)	9(8)	0(0)	—
4時間以上5時間未満	8(5)	4(4)	1(13)	—
5時間以上6時間未満	9(6)	7(6)	1(13)	—
6時間以上12時間未満	28(18)	19(17)	2(25)	—
12時間以上24時間未満	21(14)	29(26)	1(13)	—
24時間以上48時間未満	6(4)	4(4)	0(0)	—
48時間以上	9(6)	4(4)	3(38)	—
小計	152	110	8	—
不明	201	57	2	—
総計	353	167	10	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	シメトル等	タミフル特製剤
	症例数 (%)			
1時間未満	17(10)	8(8)	0(0)	—
1時間以上2時間未満	25(15)	20(19)	2(25)	—
2時間以上3時間未満	34(21)	16(15)	0(0)	—
3時間以上4時間未満	30(19)	13(12)	0(0)	—
4時間以上5時間未満	10(6)	10(10)	1(13)	—
5時間以上6時間未満	10(6)	9(9)	2(25)	—
6時間以上12時間未満	29(18)	27(26)	1(13)	—
12時間以上	7(4)	2(2)	2(25)	—
小計	162	105	8	—
不明	191	62	2	—
総計	353	167	10	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	シメトル等	タミフル特製剤
	症例数 (%)			
Yes	133(63)	40(34)	2(33)	11(58)
No	79(37)	76(66)	4(67)	8(42)
小計	212	116	6	19
不明	141	51	4	5
総計	353	167	10	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	シメトル等	タミフル特製剤
	症例数 (%)			
Yes	112(59)	50(43)	1(25)	2(100)
No	79(41)	66(57)	3(75)	0(0)
小計	191	116	4	2
不明	162	51	6	22
総計	353	167	10	24

(表9)【就寝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	シメトル等	タミフル特製剤
	症例数 (%)			
1時間未満	18(30)	4(27)	0(0)	1(14)
1時間以上2時間未満	11(18)	5(33)	0(0)	2(29)
2時間以上3時間未満	14(23)	1(7)	0(0)	1(14)
3時間以上4時間未満	4(7)	1(7)	1(100)	1(14)
4時間以上5時間未満	3(5)	0(0)	0(0)	2(29)
5時間以上	11(18)	4(27)	0(0)	0(0)
小計	61	15	1	7
不明/就寝中でない	292	152	9	17
総計	353	167	10	24

(表10)【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	シメトル等	タミフル特製剤
	症例数 (%)			
Yes	169(75)	85(70)	2(67)	15(100)
No	56(25)	37(30)	1(33)	0(0)
小計	225	122	3	15
不明	128	45	7	9
総計	353	167	10	24

(表11) 【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	シメトレ等	タミフル特製剤
	症例数 (%)			
有	47(24)	23(20)	1(25)	9(43)
無	151(76)	94(80)	3(75)	12(57)
小計	198	117	4	21
不明	155	50	6	3
総計	353	167	10	24

(表12) 【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	シメトレ等	タミフル特製剤
	症例数 (%)			
有	3(2)	2(4)	0(0)	0(0)
無	122(98)	43(96)	2(100)	15(100)
小計	125	45	2	15
不明	228	122	8	9
総計	353	167	10	24

(表13) 【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	シメトレ等	タミフル特製剤
	症例数 (%)			
有	17(9)	12(11)	1(33)	4(25)
無	175(91)	98(89)	2(67)	12(75)
小計	192	110	3	16
不明	161	57	7	8
総計	353	167	10	24

(表14) 【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	タミフル特製剤
	症例数 (%)			
有	2(1)	3(3)	1(33)	2(14)
無	151(99)	85(97)	2(67)	12(86)
小計	153	88	3	14
不明	200	79	7	10
総計	353	167	10	24

(表15) 【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	タミフル特製剤
	症例数 (%)			
発熱持続	132(65)	67(78)	1(25)	17(89)
解熱過程	64(32)	12(14)	2(50)	2(11)
解熱後	7(3)	7(8)	1(25)	0(0)
小計	203	86	4	19
不明	150	81	6	5
総計	353	167	10	24

(表16) 【異常な行動の直前(発現前6時間以内)の体温】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレ等	タミフル特製剤
	症例数 (%)			
34度台	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
35度台	2(2)	0(0)	0(0)	0(0)
36度台	1(1)	3(4)	0(0)	1(5)
37度台	9(8)	13(17)	1(25)	1(5)
38度台	42(39)	27(35)	2(50)	4(21)
39度台	39(36)	28(36)	1(25)	10(53)
40度台	14(13)	5(6)	0(0)	3(16)
41度以上	1(1)	2(3)	0(0)	0(0)
小計	109	78	4	19
不明	244	89	6	5
総計	353	167	10	24

(表17) 【異常な行動発現後の継続投与】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレ等	タミフル特製剤
	症例数 (%)			
異常な行動全症例	353	167	10	24
うち継続投与した事例	123(35)	77(46)	4(40)	—
うち継続投与後精神 経症状発現なし	92(75)	48(62)	3(75)	—
うち継続投与後精神 経症状発現あり	31(25)	29(38)	1(25)	—
うち男性	21(68)	22(76)	0(0)	—
うち女性	10(32)	7(24)	1(100)	—

(表18)【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(5)
2002/2003シーズン	4(5)
2003/2004シーズン	8(11)
2004/2005シーズン	19(26)
2005/2006シーズン	15(20)
2006/2007シーズン	17(23)
2007/2008シーズン	2(3)
2008/2009シーズン	2(3)
小計	74
不明	2
総計	76

注) シーズン：8月から翌年7月まで

(表19)【年齢別】(死亡症例)

	タミフル 症例数(%)
10歳未満	11(14)
10歳代	5(7)
20歳代	6(8)
30歳代	10(13)
40歳代	4(5)
50歳代	10(13)
60歳代	8(11)
70歳代	9(12)
80歳代	9(12)
90歳代	4(5)
総計	76

(表20)【性別】(死亡症例)

	タミフル 症例数(%)
男性	50(66)
女性	26(34)
総計	76

抗インフルエンザウイルス薬に関する注意喚起及び

安全対策関連通知

薬食安発0904第4号
平成21年9月4日

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、新型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。

薬食安発0904第5号
平成21年9月4日

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、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、新型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。

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

アマンタジン塩酸塩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、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、新型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。

塩野義製薬株式会社
代表取締役社長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

ペラミビル製剤の使用上の注意に関する注意喚起の徹底及び
「新型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

今般、ペラミビル製剤（販売名：ラピアクタ点滴用バイアル 150mg、同パック 300mg）が新たな抗インフルエンザウイルス薬として承認されたところであるが、抗インフルエンザウイルス薬使用後の異常行動に関する注意喚起について、リン酸オセルタミビル以外の抗インフルエンザウイルス薬についても、平成19年12月26日薬食安発第1226003号及び同第1226004号に基づき、抗インフルエンザウイルス薬の使用上の注意に関する注意喚起の徹底をこれまで継続して実施しております。

また、新型インフルエンザ治療開始後の注意喚起についても、平成21年11月30日厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡「「新型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」により、抗インフルエンザウイルス薬製造販売業者にも情報提供の実施を求めています。

これらの注意喚起を踏まえ、本剤についても、販売先医療関係者に対し、これらに準じた情報提供を行うとともに、その対応の結果を厚生労働省医薬食品局安全対策課宛て御報告願いたい。

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

新型インフルエンザ感染流行時における抗インフルエンザウイルス薬の
安全対策等について

今般、新型インフルエンザ感染の拡大が見られ、妊婦等の新型インフルエンザに対してリスクが高いと考えられる患者への抗インフルエンザウイルス薬の投与が行われる機会も増えることが予想される。このような状況を踏まえ、従前からの安全対策に加え、これまで使用経験が少なく、リスクが高い患者にリン酸オセルタミビルの投与を行う場合の有効性及び安全性等に関する下記の事項について調査及び安全性確保を行い、その結果を御報告願いたい。

記

1. 新型インフルエンザに対してリスクが高い患者として想定され、かつ、これまでリン酸オセルタミビルの使用経験が十分ではない患者群（例えば、妊婦、乳幼児、高齢者、身体機能が低下している者等）に関して、安全性の問題を早期にとらえ、客観的に評価・分析するための調査等の対策を実施すること。特に、妊婦に関するリン酸オセルタミビルの影響を客観的に評価できるよう患者の登録等の仕組みを検討すること。
2. 1に掲げる患者に関するこれまでの国内外での使用経験及び安全性に関する情報を整理し、速やかに独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第二部に提出するとともに、適切な情報提供の方法について検討すること。
3. 透析患者等の腎機能が特に低下している者に関する薬物動態学的な知見の集積に努め、また、安全管理方策について速やかに検討すること。
4. 安全性に関する定期的な報告を行うこととし、今後、国内外で発生した副作用及び有害事象についてとりまとめ、独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第二部に二週間毎に報告すること。
5. 以上の対応に関する実施計画について、速やかに安全対策課あてに提出すること。

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

新型インフルエンザ感染流行時における抗インフルエンザウイルス薬の
安全対策等について

今般、新型インフルエンザ感染の拡大が見られ、妊婦等の新型インフルエンザに対してリスクが高いと考えられる患者への抗インフルエンザウイルス薬の投与が行われる機会も増えることが予想される。このような状況を踏まえ、従前からの安全対策に加え、これまで使用経験が少なく、リスクが高い患者にザナミビル水和物の投与を行う場合の有効性及び安全性等に関する下記の事項について調査及び安全性確保を行い、その結果を御報告願いたい。

記

1. 新型インフルエンザに対してリスクが高い患者として想定され、かつ、これまでザナミビル水和物の使用経験が十分ではない患者群（例えば、妊婦、幼児、高齢者、身体機能が低下している者等）に関して、安全性の問題を早期にとらえ、客観的に評価・分析するための調査等の対策を実施すること。特に、妊婦に関するザナミビル水和物の影響を客観的に評価できるよう患者の登録等の仕組みを検討すること。
2. 1に掲げる患者に関するこれまでの国内外での使用経験及び安全性に関する情報を整理し、速やかに独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第二部に提出するとともに、適切な情報提供の方法について検討すること。
3. 透析患者等の腎機能が特に低下している者に関する安全管理方策について速やかに検討すること。
4. 安全性に関する定期的な報告を行うこととし、今後、国内外で発生した副作用及び有害事象についてとりまとめ、独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第二部に二週間毎に報告すること。
5. 以上の対応に関する実施計画について、速やかに安全対策課あてに提出すること。

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

塩野義製薬株式会社
代表取締役社長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

新型インフルエンザ感染流行時における抗インフルエンザウイルス薬の
安全対策等について

今般、新型インフルエンザ感染の拡大が見られ、新型インフルエンザに対してリスクが高いと考えられる患者への抗インフルエンザウイルス薬の投与が行われる機会も増えることが予想される。新型インフルエンザはアマンタジン塩酸塩には耐性であると報告されているが、状況によっては新型インフルエンザも含めて使用される可能性があることから、従前からの安全対策に加え、これまで使用経験が少なく、リスクが高い患者にアマンタジン塩酸塩の投与を行う場合の有効性及び安全性等に関する下記の事項について安全性確保を行い、その結果を御報告願いたい。

記

1. アマンタジン塩酸塩の出荷量等が急激に変化する等の状況が発生した場合には、速やかに安全対策課に連絡すること。
2. 新型インフルエンザに対してリスクが高い患者として想定され、かつ、これまでアマンタジン塩酸塩の使用経験が十分ではない患者群（例えば、乳幼児、高齢者、腎不全患者等）に関して、安全性の問題を早期にとらえ、客観的に評価・分析するための調査等の対策を必要に応じて実施すること。
3. 2に掲げる患者に関するこれまでの国内外での使用経験及び安全性に関する情報を整理し、速やかに独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第二部に提出するとともに、適切な情報提供の方法について検討すること。

ペラミビル製剤の製造販売後安全対策等について

今般、ペラミビル製剤（販売名：ラピアクタ点滴用バイアル150mg、同バック300mg）を承認したところであるが、現在、新型インフルエンザの流行状況にあることから、本剤は新型インフルエンザ治療において、ハイリスク患者を中心に使用されることも考えられるため、通常の市販直後調査の実施に併せ、下記の事項について全数使用把握及び安全性確保を行い、その結果を御報告願いたい。

記

1. 本剤の承認審査に際して提出された使用患者全数把握のための実施計画書に基づき、早期に安全性の問題をとらえ、客観的に評価・分析するため「全数使用把握」を販売開始から可及的速やかに実施すること。
2. 安全性に関する定期的な報告を行うこととし、製造販売承認後、国内で発生した副作用及び有害事象についてとりまとめ、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に1週間毎に報告すること。
3. 以上の対応に関する使用患者全数把握のための実施計画書について、速やかに提出すること。