

## 不活化ポリオワクチン（イモバックス）の副反応報告状況について

### ○不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

商 品 名 : イモバックスポリオ皮下注  
 製造販売業者 : サノフィーパスツール株式会社  
 販 売 開 始 : 平成 24 年 8 月  
 効 能 ・ 効 果 : 急性灰白髄炎の予防

### 1. 副反応報告数（発売開始から平成 24 年 9 月 30 日報告分まで：報告日での集計）

製造販売業者より報告された、平成 24 年 9 月 30 日までの出荷数量を接種可能なべ人数とし、副反応報告頻度を計算したものは以下のとおり。

なお、製造販売業者によると、接種スケジュールを勘案し、これまでの 1 人あたりの平均接種回数を 1 回と仮定して出荷数量より推計した接種者数は、100 万人とのことである。

（単位：例（人））

	接種可能なべ人数（回分）	製造販売業者からの報告	医療機関からの報告	
		報告数 （報告頻度）	全報告数 （報告頻度）	うち重篤
平成 24 年 9 月 1 日 ～9 月 30 日	1,000,626	2（0） 0.0002%（0%）	2 0.0002%	0（0） 0%（0%）

#### （注意点）

- ※ 製造販売業者からの報告は、販売開始～平成 24 年 9 月 30 日までの報告分、医療機関からの報告は、平成 24 年 9 月 1 日～平成 24 年 9 月 30 日までの報告分である。
- ※ （ ）内は死亡報告数とその報告頻度を示している。
- ※ 「重篤」とは、死亡、障害、それらに繋がるおそれのあるもの、入院相当以上のものが報告対象とされているが、必ずしも重篤でないものも「重篤」として報告されるケースがある。
- ※ 製造販売業者からの副反応報告は、薬事法第 77 条の 4 の 2 に基づき「重篤」と判断された症例について報告されたものである。なお、製造販売業者からの報告には、医療機関から報告された症例と重複している症例が含まれている可能性がある。また、その後の調査等によって、報告対象でないことが確認され、報告が取り下げられた症例が含まれる可能性がある。

### 2. ワクチン接種事業に基づく医療機関からの副反応報告について

#### (1) 推定接種者数（平成 24 年 9 月 1 日から平成 24 年 9 月 30 日接種分まで）

平成 24 年 9 月 1 日から 9 月末までの接種者の数について、不活化ポリオワクチンの接種を実施している市町村から、平成 24 年 10 月 25 日までに都道府県を通じて報告のあったものを取りまとめた。

期間	都道府県数	接種者数
平成 24 年 9 月	4 5	506, 909

## (2) 副反応報告数

### ①報告全体

(単位:例(人))

	推定接種者数 (回分)	副反応報告数 (報告頻度)	うち重篤報告数	
			(報告頻度)	うち死亡報告数 (報告頻度)
平成 24 年 9 月 1 日 ~9 月 31 日	506, 909	2	0	0
		0. 0004%	0%	0%

### ②医療機関から「関連あり」として報告されたもの

(単位:例(人))

	推定接種者数 (回分)	副反応報告数 (報告頻度)	うち重篤報告数	
			(報告頻度)	うち死亡報告数 (報告頻度)
平成 24 年 9 月 1 日 ~9 月 31 日	506, 909	1	0	0
		0. 0002%	0%	0%

### ③医療機関から「関連なし」「評価不能」として報告されたもの

(単位:例(人))

	接種者数 (回分)	副反応報告数 (報告頻度)	うち重篤報告数	
			(報告頻度)	うち死亡報告数 (報告頻度)
平成 24 年 9 月 1 日 ~9 月 31 日	506, 909	1	0	0
		0. 0002%		0%

(注意点)

- ※ 今回の接種事業では、接種との因果関係の有無に関わらず、「接種後の死亡、臨床症状の重篤なもの、後遺症を残す可能性のあるもの」に該当すると判断されるものを報告対象としている。
- ※ 重篤とは、死亡、障害、それらに繋がるおそれのあるもの、入院相当以上のものをいうが、必ずしも重篤でないものも「重篤」として報告されるケースがある。
- ※ 推定接種者数は、各月の報告による。なお、報告のあった市区町村において、すべての医療機関からの報告を受けているとは限らない。

## (3) 副反応報告の内訳

	男	女
平成 24 年 9 月 1 日 ~9 月 31 日	0 (0%)	2 (100%)

## 重篤症例一覧

(平成22年2月販売開始から平成24年8月31日までの報告分)

### 製造販売業者からの報告

No	年齢(代)	性別	接種日	ワクチン名	ロット番号	基礎疾患等	同時接種	同時接種ワクチン		副反応名	発生日	重篤度	転帰日	転帰内容
								①	②					
1	1歳未満	男	平成24年9月3日	イモバックス						充血、蕁麻疹	平成24年9月3日	重篤	平成24年9月3日	回復
2	1歳	男	平成24年9月4日	イモバックス	H0478					熱性痙攣	平成24年9月4日	重篤	平成24年9月	回復

(MedDRA/J Version(14.0))

## 非重篤症例一覧

（平成24年9月販売開始から平成24年9月31日までの報告分）

### 医療機関からの報告

No	年齢(代)	性別	接種日	ワクチン名	ロット番号	基礎疾患等	同時接種	同時接種ワクチン		副反応名	発生日	因果関係 (報告医 評価)	重篤度 (報告医 評価)	転帰日	転帰内容
								①	②						
1	1歳未満	女	平成24年9月4日	イモバックス	H-0478	なし	あり	DPT	肺炎球菌、 ヒブ	発熱(40℃)	平成24年9月4日				未回復
2	1歳	女	平成24年9月20日	イモバックス	H-0500	食物アレルギー(卵)	あり	プレベナー	MR	肘部越える局所腫	平成24年9月20日	関連有り	非重篤		

※同時接種ワクチンとして記載のある報告についても、接種部位の局所反応等関連が否定されないものを除き集計している。

## 不活化ポリオワクチンに関する死亡報告一覧

平成 24 年 10 月 26 日現在

No.	ワクチン ① ロット	ワクチン ② ロット	ワクチン ③ ロット	年齢・性別・基礎疾 患（持病）	接種日・経過	調査の結果	報告日 調査会評価
1	イモバック スポリオ			6か月超-1歳未満 女	平成 24 年 9 月 1 日 接種 19 日目に嘔吐後呼吸停止。 救急搬送されるも死亡。	剖検は実施されておらず、死 因は原因不明の心肺停止に よる低酸素脳症と診断され たが、ワクチン接種との因果 関係は不明。	平成 24 年 10 月 3 日

## (No 1 症例)

### 1. 報告内容

#### (1) 事例

6ヶ月以上1歳未満の女性。

平成24年9月1日、不活化ポリオワクチン（1回目）を単独接種。接種前の患児の状態は特に著変なく、接種後も発熱や気道症状・消化器症状などは認められず、元気に過ごしていた。9月19日17時50分頃に入浴し、17時55分頃、父親に抱かれながらシャワーを浴びている最中に突然少量の鼻出血を認めた。浴室を出た時、既に口唇が蒼白になっており、ぐったりしていたため、父親が蘇生のために患児の胸を押したところ、嘔吐した。その後、呼吸をしていないことに気付き、救急要請された。18時7分、救急隊到着時、心肺停止状態であることが確認され、初期波形はPEA（無脈静電気活動）であった。心肺蘇生が開始され、吐物は認められたが、鼻出血の痕は認められなかった。外傷、鼻出血以外の出血、紫斑、その他の全身の肉体的所見の異常は認められなかった。

18時35分、搬送中に自己心拍が再開したが、18時36分、病院に到着時、自発呼吸はなく、気管挿管にて人工呼吸管理となった。気管内挿管の際に声門周囲に吐物を認めた。挿管後に気管内吸引を行った際には吐物は吸引されなかった。吐物を誤嚥した可能性は低いが、吐物により窒息した可能性はあると考えられた。全身管理目的に集中治療室に入室となった。

来院時の体温は37.0度。頭部CT検査の読影結果では、軽度の脳浮腫が認められたものの、明らかな頭蓋内出血や占拠性病変は認められなかった。胸部X線写真では、両肺野に浸潤影が認められ、肺炎や心肺蘇生の影響などが考えられたが原因は不明であった。また、心胸郭比は51%であり、心拡大は認められず、心陰影の異常も認められなかった。血液検査結果は、別紙1のとおりであった。喀痰、尿、便の培養の結果は以下の表のとおりで、原因と考えられる菌、ウイルスの検出は認められなかった。

吸引痰	常在菌のみ増殖、MRSAの発育を認めず。
尿	菌発育せず。
便	病原菌認めず、病原大腸菌の発育を認めず
鼻汁	RSウイルス抗原精密測定（－）

心肺停止による低酸素性脳症が疑われ、脳浮腫予防のため、脳圧降下剤が投与された。また、肺炎の可能性を考慮し、抗菌薬が投与され、低酸素によるアシドーシスに対してアシドーシス補正薬が投与された。しかし、次第に

頻脈となり、9月20日3時頃より、血圧が下がり始めたため、昇圧剤が投与されたが反応は乏しく、その後も徐々に血圧が低下していき、心停止に至った。10時37分、死亡が確認された。

剖検は実施されていない。

死因は原因不明の心肺停止による低酸素脳症と診断された。

保存されていた患児の血液・尿検体を用いてアミノ酸分析及びタンデムマススクリーニングなどの代謝異常症の検査がおこなわれた結果、代謝異常症を疑う所見は認められなかった。

本剤接種後から9月19日までの間に使用された薬剤があったか不明。

- (2) 接種されたワクチンについて  
不活化ポリオワクチン(ソークワクチン)(サノフィパスツール H0479)

- (3) 接種時までの治療等の状況

在胎 37 週、既往帝王切開のため帝王切開で出生。2936g、周産期歴に異常はなく、出生後の経過は順調、乳児健診で特に異常は確認されていない。超音波検査の実施は不明。体重は 8.3kg、身長は不明。ワクチン接種歴は不明。

## 2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

接種医： ワクチン接種後、時間の経過が長すぎるため、副反応とは考えにくく、死亡との因果関係はない。

搬送先担当医：嘔吐による窒息などの可能性も考えられること、接種から 18 日と時間が経過しており、積極的に関連を疑っているわけではない。ワクチンとの因果関係は不明と考える。病態としては何らかの原因により心肺停止状態となり、低酸素脳症をきたして死亡に至ったと考える。心肺停止の原因については不明。

## 3. 専門家の意見

○A 先生：

ワクチン接種と死亡との間に 18 日間のタイムラグがある。ワクチン接種と死亡との間に前後関係はあるが、臨床経過や検査所見からはワクチン接種と死亡とを結びつけるはっきりとした因果関係は認められない。なお、両肺野への浸潤影についての今後の解析結果を待ちたい。

○B 先生：

6 ヶ月以上 1 歳未満の女兒が不活化ポリオワクチン接種(初回 1 回目) 18

日後に死亡している。

死亡に至る状況の説明（症状や画像所見等）や既往歴・家族歴からは、ある程度推論が可能となる疾患（成り行き）等を容易に思いつくことができなかった。

血液検査から高アンモニア血症があったかもしれないことがわかるが、その原因として、ある程度までの先天性代謝異常症は否定されているようだ。また、剖検が実施されていないことから、情報（原因の同定）も限られる。得られている情報からは、心肺停止の原因を説明し得るものには行き着けなかった。

一方、不活化ポリオワクチンですが、接種 18 日後の出来事であり、死亡に至る状況の説明と併せて考えても、日常診療の視点からは、死亡とワクチン接種との因果関係を支持する特段の理由は考えにくい、因果関係はないという印象を受ける、と言えるのではないか。

○C 先生：

ポリオワクチン接種から発症までの時間が経過しすぎていることからワクチンとの関連は否定的である。

心肺停止の原因としては

- ① 9 月 19 日直前の情報(身体所見、検査所見)がなく心肺停止に至った経緯は不明であること
- ② 発症後の検査所見(血液、レントゲン、頭部 CT)は心肺停止・蘇生処置の影響から判断が出来ないこと
- ③ 剖検がなされていないこと

から判断は難しいが、父親が当該児の胸を圧迫したところ嘔吐が見られ、心肺蘇生の折にも吐物が認められたこと、気管内挿管の折、声門周囲に吐物が認められたこと、胸部レントゲンで両肺野に浸潤影があり誤嚥の可能性もあることから、嘔吐(原因不明)があり→誤嚥→心肺停止の経過をたどったと考えるのが最も妥当と判断した。



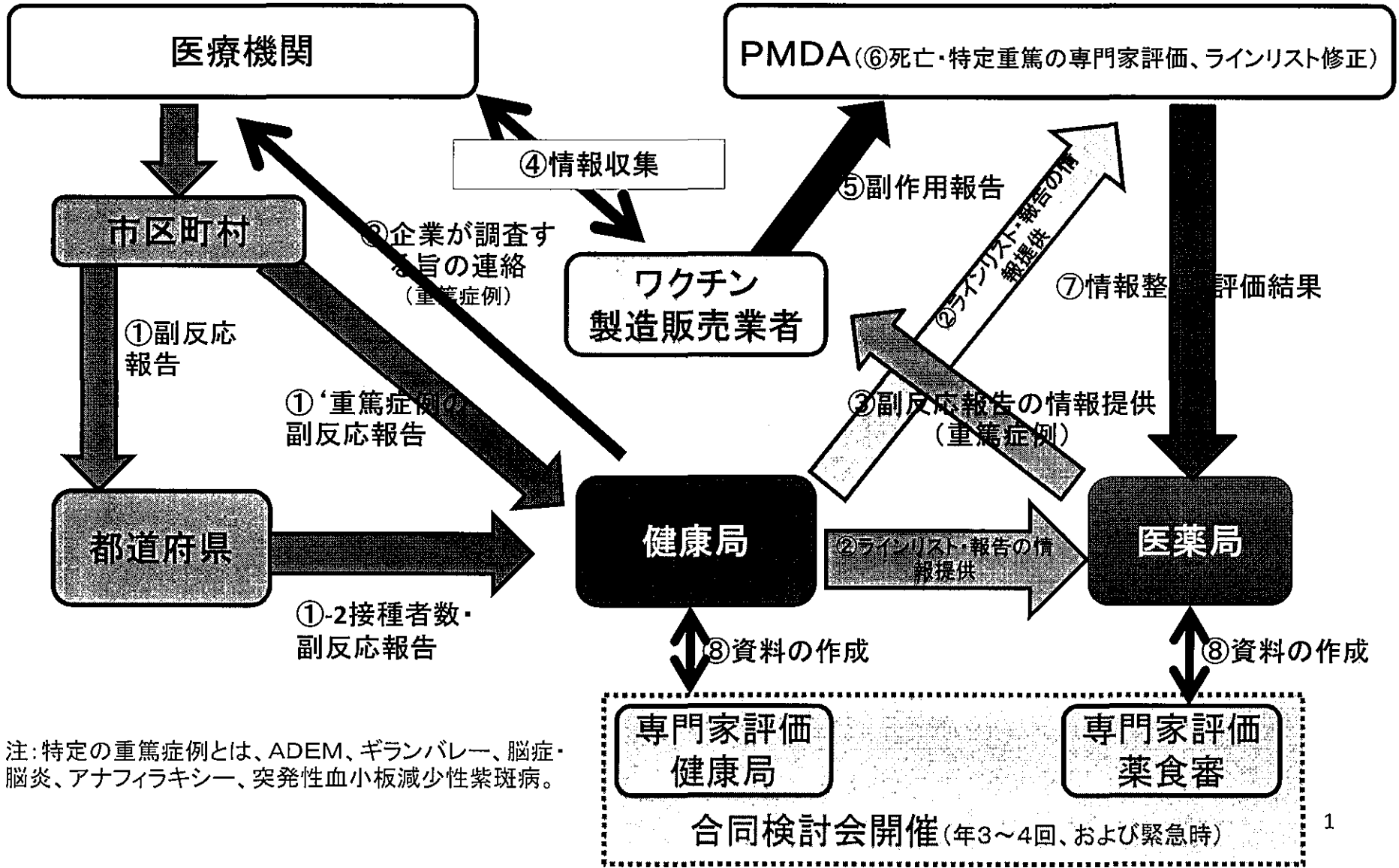
## 別紙 1

検査	単位	正常範囲 低値	正常範囲 高値	12/09/19	12/09/19	12/09/20
杆状核球	%	3	6	0.5		1.5
分葉核球	%	38	58	9.5	6.0	33.5
好酸球数 (%)	%	3	5	0.5	+	+
好塩基球 (%)	%			+		+
単球 (%)	%	4	7	2.0	+	7.5
リンパ球 (%)	%	25	45	87.0	94.0	57.5
異型リンパ球	%			0.5		
緊急AST	IU/l	7	35	171	409	465
緊急ALT	IU/l	7	35	71	131	146
緊急LDH	IU/l	110	224	708	1234	1952
緊急CK	IU/l	35	210	757	4255	6222
緊急CKMB	IU/l	0	12	310		35
緊急CRP	mg/dl	0.00	0.30	0.10	0.12	3.90
緊急尿素窒素	mg/dl	10	20	6	10	23
緊急クレアチニン	mg/dl	0.40	0.80	0.23	0.38	0.72
緊急総ビリルビン	mg/dl	0.2	1.0	0.3	0.6	0.4
緊急総蛋白	g/dl	6.5	8.2	5.6	6.0	4.3
緊急アルブミン	g/dl	3.5	5.0	3.8	4.1	3.1
緊急カルシウム	mg/dl	8.5	10.5	9.6	9.1	5.9
緊急ナトリウム	mEq/l	135	145	130	129	136
緊急カリウム	mEq/l	3.6	5.0	4.4	4.9	6.0
緊急クロール	mEq/l	98	108	96	98	104
NH3	$\mu\text{g/dl}$	12	66	655	114	171
白血球数	$10^2/\mu\text{l}$	33	85	134	119	49
赤血球数	$10^4/\mu\text{l}$	355	503	424	512	408
ヘモグロビン	g/dl	11.5	15.1	10.5	12.7	10.1
ヘマトクリット	%	34.0	44.8	34.6	39.5	31.0
平均赤血球容積 (MCV)	fL	85	100	82	77	76
平均赤血球血色素量 (MCH)	pg	27	34	24.8	24.8	24.8

検査	単位	正常範囲 低値	正常範囲 高値	12/09/19	12/09/19	12/09/20
平均赤血球色素濃度 (MCHC)	%	30	35	30.3	32.2	32.6
血小板数	10 <sup>4</sup> /μl	15	35	33.0	47.0	18.1
動脈血pH		7.350	7.450	6.685		
PCO2	mmHg	35.0	45.0	65.7		
PO2	mmHg	80.0	100.0	201.0		
重炭酸塩	mmol/l			7.4		
tCO2	mmol/l			9.4		
ABE	mmol/l			-28.7		
SBE	mmol/l			-25.2		
sO2	%			95.4		
tO2	vol%			14.2		
tHb	g/dl	12.0	16.0	10.4		
ヘマトクリット	%			32.1		
O2Hb	%			94.9		
MetHb	%			1.4		
COHb	%			0.0		
RHb	%			4.6		
SBC	mmol/l			5.2		
体温	°C			37.0		
O2濃度	%			O2 conc.		
Na+	mmol/l	136	146	129		
K+	mmol/l	3.5	5.0	4.1		
Cl-	mmol/l	98	106	101		
Ca++	mmol/l	1.15	1.29	1.44		
血糖 (ブドウ糖)	mmol/l	3.89	6.05	22.2		
Lac	mmol/l	0.5	1.6	17.0		
Lac換算値 Glu	mg/dl	70	109	400		
Lac換算値 Lac	mg/dl	4.5	14.4	153.1		
緊急PT	sec	9.7	11.8	13.4	13.5	
緊急APTT	sec	29.0	45.0	105.6	40.5	

検査	単位	正常範囲 低値	正常範囲 高値	12/09/19	12/09/19	12/09/20
緊急PT-INR				1.19	1.20	
緊急プロトロンビン%	%			87	86	

# 不活化ポリオワクチンの副反応報告の流れ



## 不活化ポリオワクチンの添付文書



日本標準商品分類番号	
876313	
承認番号	22400AMX00684
薬価収載	適用外
販売開始	2012年8月
国際誕生	1982年7月

1012-04902 D0348102

# IMOVAX POLIO<sup>®</sup> subcutaneous

ウイルスワクチン類  
生物学的製剤基準  
不活化ポリオワクチン  
(ソークワクチン)

生物由来製品  
劇薬  
処方せん医薬品<sup>※</sup>

## イモバックスポリオ<sup>™</sup>皮下注

貯法:凍結を避け、2~8℃でしゃ光保存

有効期間:製造日から3年(最終有効年月日は外箱等に表示)

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

本剤は、ウシ成分(米国産、カナダ産及びオーストラリア産のウシ血清)を製造工程に使用している。本剤接種による伝達性海綿状脳症(TSE)伝播のリスクは理論的に極めて低いものと考えられるが、本剤の使用にあたってはその必要性を考慮の上、接種すること(「2.重要な基本的注意」の項参照)。

〔接種不適当者(予防接種を受けることが適当でない者)〕  
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。  
(1) 明らかな発熱を呈している者  
(2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者  
(3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者  
(4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

(2) 他のワクチン製剤との接種間隔  
生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる(なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない)。

### 〔接種上の注意〕

1. 接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)  
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。  
(1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者  
(2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者  
(3) 過去にけいれんの既往のある者  
(4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者  
(5) 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者 [2. 重要な基本的注意(5)参照]

### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。
- (2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察(視診、聴診等)によって健康状態を調べること。
- (3) 被接種者またはその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。
- (4) 本剤は、シード調整時、セルバンク調整時及び細胞培養工程の培地成分として、米国、カナダ及びオーストラリア産ウシ血液成分を使用している。この成分は健康なウシ由来し、本剤の製造工程で希釈、除去工程(精製及びろ過)を実施している。理論的なリスク評価により、本剤は一定の安全性の基準を満たすことを確認している。海外では本剤の接種により伝達性海綿状脳症(TSE)がヒトに伝播したとの報告はない。以上から、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて小さいと考えられるが、そのリスクに関して被接種者またはその保護者へ説明するよう考慮すること。
- (5) 細胞培養の培地にポリペプチド系及びアミノグリコシド系の抗生物質を使用している。本剤では検出限界以下であるが、これらの抗生物質に対しアレルギーの既往のある者へは注意して接種すること。

### 3. 副反応

国内臨床試験<sup>1)</sup>において、本剤接種後7日間の特定反応(注射部位及び全身)<sup>注1)</sup>は、初回接種(3回)では74名中64名に見られた。初回接種(3回)後の特定注射部位反応の発現率は、疼痛8.1%、紅斑66.2%、腫脹37.8%であった。また、主な特定全身反応の発現率は、発熱(37.5℃以上)14.9%、傾眠状態29.7%、易刺激性32.4%であった。  
海外臨床試験(フィリピン<sup>2)</sup>)において、本剤接種後7日間の特定反応(注射部位及び全身)は、初回接種(3回)では117名中91名、追加接種では113名中48名に見られた。初回接種(3回)後及び追加接種後の特定注射部位反応の発現率は、疼痛50.4%及び21.2%、紅斑29.1%及び11.5%、腫脹9.4%及び1.8%であった。また、主な特定全身反応の発現率は、発熱(38.0℃以上)10.3%及び15.0%、傾眠状態35.0%及び8.0%、易刺激性43.6%及び9.7%であった。

#### (1) 重大な副反応

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明<sup>注2)</sup>)... 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、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

### 〔製法の概要および組成・性状〕

#### 1. 製法の概要

本剤は、3種類の血清型のポリオウイルス(1型: Mahoney株、2型: MEP-1株及び3型: Saukett株)を型別にVero細胞(サル腎細胞由来)で培養増殖させ、得られたウイルス浮遊液を濃縮、精製した後不活化し、各型の不活化単価ワクチン原液を199ハンクス培地と混合し、希釈した3価の不活化ポリオワクチンである。希釈剤としてM-199ハンクス、保存剤としてフェノキシエタノールとホルムアルデヒドを含む。本剤は製造工程で、ウシの血液成分(血清)及びヒツジの毛由来成分(コレステロール)を含む培地及びブタ脾臓由来成分(トリプシン)を使用している。

#### 2. 組成

本剤は、1シリンジ中に下記の成分・分量を含有する。

成分		1シリンジ(0.5mL)中の分量
有効成分	不活化ポリオウイルス1型	40DU <sup>1)</sup>
	不活化ポリオウイルス2型	8DU <sup>1)</sup>
	不活化ポリオウイルス3型	32DU <sup>1)</sup>
添加物	フェノキシエタノール	2.5 µL
	無水エタノール	2.5 µL
	ホルマリン	12.5 µg <sup>2)</sup>
	M-199ハンクス	0.40mL以下 <sup>3)</sup>
	ポリソルベート80	21 µg以下 <sup>4)</sup>
	pH調節剤	適量

1) DU: D抗原単位

2) ホルムアルデヒド換算量

3) 本剤はM-199ハンクスを用いて0.5mLに合わせる。0.40mLはM-199ハンクス溶液として理論上の最大値。

4) 理論上の最大量

#### 3. 性状

無色澄明の液

pH: 6.8~7.5

浸透圧比(生理食塩液に対する比): 1.5~1.6

### 〔効能・効果〕

急性灰白髄炎の予防

### 〔用法・用量〕

通常、1回0.5mLずつを3回以上、皮下に注射する。

#### 用法・用量に関連する接種上の注意

##### (1) 接種対象者・接種時期

初回免疫については、生後3か月から初回接種を開始し、3週間以上の間隔を置いて3回接種する。なお、国内臨床試験を実施中のため、4回接種(追加免疫)後の有効性及び安全性は現時点では確立していない(【臨床成績】の項参照)。

- 2) けいれん(1.4%<sup>注3</sup>)…けいれんがあらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

種類	副反応発現頻度			
	20%以上 <sup>注3</sup>	10~20%未満 <sup>注3</sup>	1~10%未満 <sup>注3</sup>	頻度不明 <sup>注2</sup>
過敏症				過敏症反応、発疹、じん麻疹
局所症状(注射部位)	紅斑、腫脹		疼痛、発疹	硬結
精神神経系	易刺激性、傾眠	異常号泣		激越、頭痛、錯覚
消化器		嘔吐、食欲不振	下痢	
血液				リンパ節症
その他		発熱		関節痛、筋肉痛

注1) 国内臨床試験<sup>1)</sup>において定義された特定反応(注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹、発熱、嘔吐、異常号泣、傾眠、食欲不振、易刺激性)

注2) 海外で報告が認められている。

注3) 承認時の国内臨床試験<sup>1)</sup>の成績(74例における発現頻度)に基づく。

4. 接種時の注意

(1) 接種時

- 1) 本剤は0.5mLの1用量プレフィルドシリンジである。本剤の注射器を再使用したり、他剤の投与に使用しないこと。
- 2) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確認すること。

(2) 接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

5. その他の注意

本剤との因果関係は明確ではないが、海外においてギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎の報告がある。

〔臨床成績〕

1. 国内臨床試験

国内臨床試験<sup>1)</sup>において、生後3~68か月齢(生後3~8か月齢を推奨)の日本人小児74名を対象に、本剤0.5mLを皮下接種した。接種スケジュールは、初回接種として3~8週間隔で3回、追加接種として初回接種終了後6~18か月に1回接種とした。なお、追加接種については現在実施中のため、初回接種の結果を示した。

初回接種の3回目接種後のポリオウイルス1型、2型、3型に対する発症防御レベル(8倍)以上の抗体保有率は、いずれも100%であり、いずれの抗原に対しても高かった。ポリオウイルス1型、2型、3型に対するGMTは、1回目接種前ではそれぞれ2.2、3.3、2.1であったが、3回目接種後ではそれぞれ291.9、559.6、432.6であり、いずれの抗原に対しても1回目接種前と比較して3回目接種後には大きく上昇した。

免疫原性結果(国内臨床試験、初回接種)

ポリオウイルス血清型	初回接種後1か月の8倍以上の抗体保有率 <sup>注1</sup> (%) (95%信頼区間)	GMT <sup>注2</sup> (95%信頼区間)
	N=74	N=74
Anti-polio 1 $\geq$ 8(1/dil)	100(95.1;100.0)	291.9(242.1;351.8)
Anti-polio 2 $\geq$ 8(1/dil)	100(95.1;100.0)	559.6(463.5;675.7)
Anti-polio 3 $\geq$ 8(1/dil)	100(95.1;100.0)	432.6(348.4;537.1)

注1) ポリオウイルス1型、2型、3型に対する中和抗体が8倍以上を有する被験者の割合

注2) 幾何平均抗体価

なお、初回接種(3回)の間に、27名が他の小児用ワクチン(DTaP、7vPnC、Hib)と同時接種されたが、安全性に対する影響は認められなかった。

2. 海外臨床試験

フィリピン無作為化非盲検比較試験<sup>2),3)</sup>

フィリピン人小児118名を対象に、初回接種として生後6、10、14週齢に3回(IPV25試験<sup>2)</sup>)、追加接種として生後15~18か月齢に1回(IPV26試験<sup>3)</sup>)の計4回筋肉内接種した。

ポリオウイルス1型、2型、3型に対する発症防御レベル(8倍)以上の抗体保有率は、初回接種の3回目接種後ではいずれも100%であった(114名)。

追加接種前のポリオウイルス1型、2型、3型に対する発症防御レベル(8倍)以上の抗体保有率はそれぞれ100.0%、98.2%、96.4%であったが、追加接種後(3回目接種後12~15か月)ではいずれも100%であった(111名)。

追加接種後のポリオウイルス1型、2型、3型に対するGMTは、追加接種前に比べて大きく上昇した。

〔薬効薬理〕

本剤を幼児に初回及び追加接種した時、安定的で高い免疫原性を示し、その抗体持続時間は長期にわたることが報告されている<sup>4)</sup>。また、本剤を幼児に接種した時、鼻咽頭部で中和抗体及びIgAが獲得され、ポリオウイルスの主感染様式である経口感染が防御されることが報告されている<sup>4)~10)</sup>。

〔取扱い上の注意〕

使用前には、混濁、着色、異物の混入がないことを確認すること。

〔包装〕

0.5mL×1シリンジ

〔主要文献〕

- 1) 社内資料：国内臨床試験(日本人小児を対象とした免疫原性及び安全性の検討)
- 2) 社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験(フィリピン人小児を対象とした免疫原性及び安全性の検討(初回接種))
- 3) 社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験(フィリピン人小児を対象とした免疫原性及び安全性の検討(追加接種))
- 4) Plotkin S, Vidor E. Polio Vaccine - Inactivated. In Vaccines, Fifth Edition. Edited by Stanley A. Plotkin, Walter A. Orenstein and Paul Offit. WB Saunders Company, Orlando. 2007, 605-630.
- 5) Ogra PL, Karzon D, Righthand F, et al. Immunoglobulin response in serum and secretions after immunization with live and inactivated poliovaccine and natural infection. N Engl J Med 279:893-900, 1968.
- 6) Zhaori G, Sun M, Faden HS, Ogra PL. Nasopharyngeal secretory antibody response to poliovirus type 3 virion proteins exhibit different specificities after immunization with live or inactivated poliovirus vaccines. J Infect Dis 159:1018-1024, 1989.
- 7) Faden H, Duffy L. Effect of concurrent viral infection on systemic and local antibody responses to live attenuated and enhanced-potency inactivated poliovirus vaccines. Amer J Dis Child 146:1320-1323, 1992.
- 8) Faden H, Modlin J, Thoms ML, McBeath AM, Ferdon MB, Ogra PL. Comparative evaluation of immunization with live attenuated and enhanced-potency inactivated trivalent poliovirus vaccines in childhood: systemic and local immune responses. J Infect Dis 162:1291-1297, 1990.
- 9) Onorato IM, Modlin JF, McBean AM, et al. Mucosal immunity induced by enhanced-potency inactivated and oral polio vaccines. J Infect Dis 163:1-6, 1991.
- 10) Laassri M, Lottenbach K, Belshe R, et al. Effect of different vaccination schedules on excretion of oral poliovirus vaccine strains. J Infect Dis 192:2092-2098, 2005.
- 11) Adenyi-Jones SCA, Faden H, Ferdon MB, et al. Systemic and local immune responses to enhanced-potency inactivated poliovirus vaccine in premature and term infants. J Pediatr 120:686-689, 1992.

\*〔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。  
サノフィバツール コールセンター  
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号  
フリーダイヤル 0120-870-891

製造販売

サノフィバツール株式会社

東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

SANOFI PASTEUR 

\*販売

サノフィ株式会社

東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

# インフルエンザ罹患に伴う 異常行動研究

2012年3月31日までのデータ取りまとめ

## 2011/2012シーズン報告

平成23年度厚生労働科学研究費補助金（地球規模保健課題推進研究事業）

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

（H23-地球規模-指定-005）

研究代表者 国立感染症研究所 岡部信彦

# 研究班

## 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）

## 研究分担者（五十音順）

- 大日康史（国立感染症研究所感染症情報センター主任研究官）
- 谷口清州（国立感染症研究所感染症情報センター客員研究員）
- 宮崎千明（福岡市立西部療育センター長）
- 桃井真里子（自治医科大学小児科学教授）

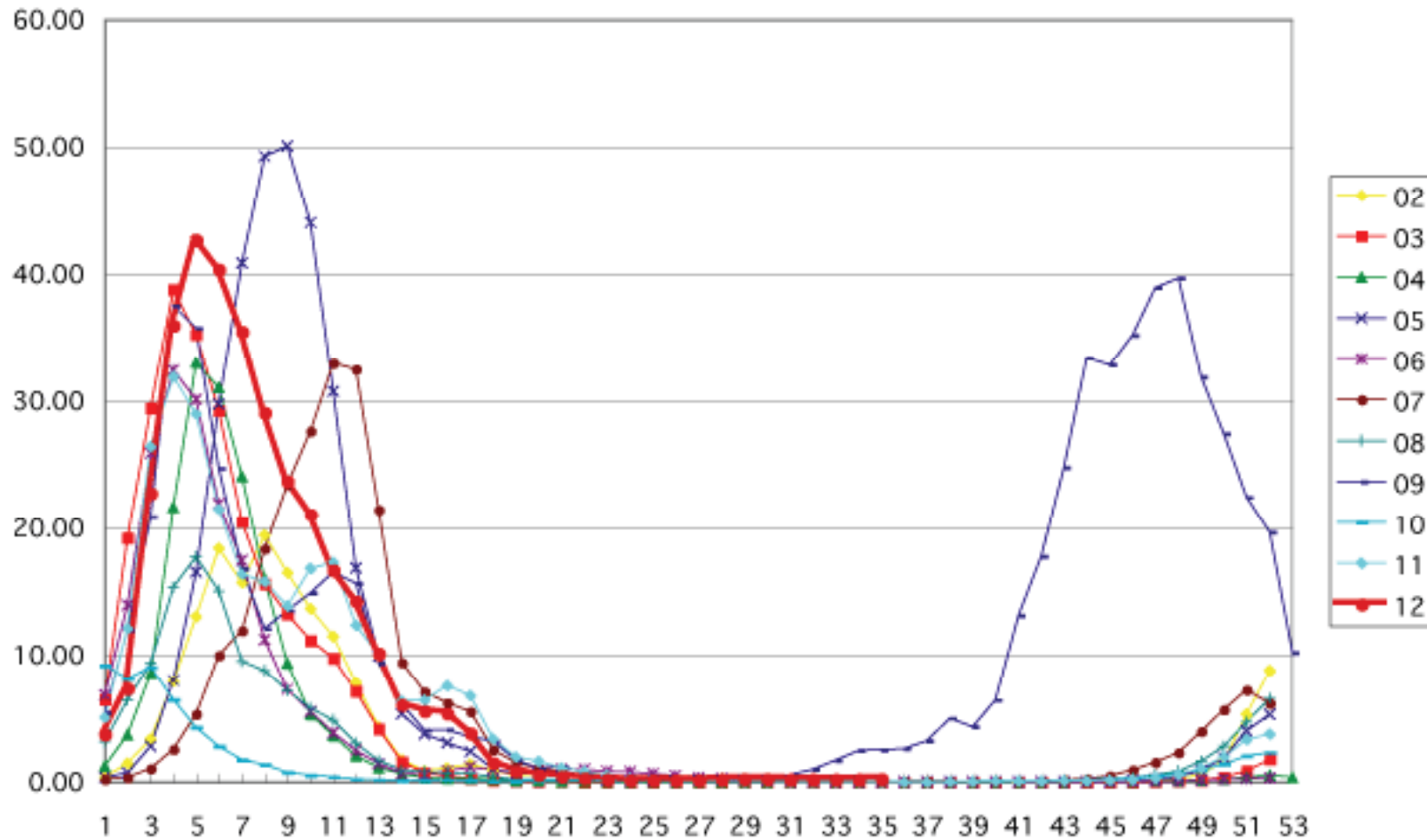


# 報告の内容

- インフルエンザ2011／2012シーズン
- 調査概要
- 重度の分析
- まとめ

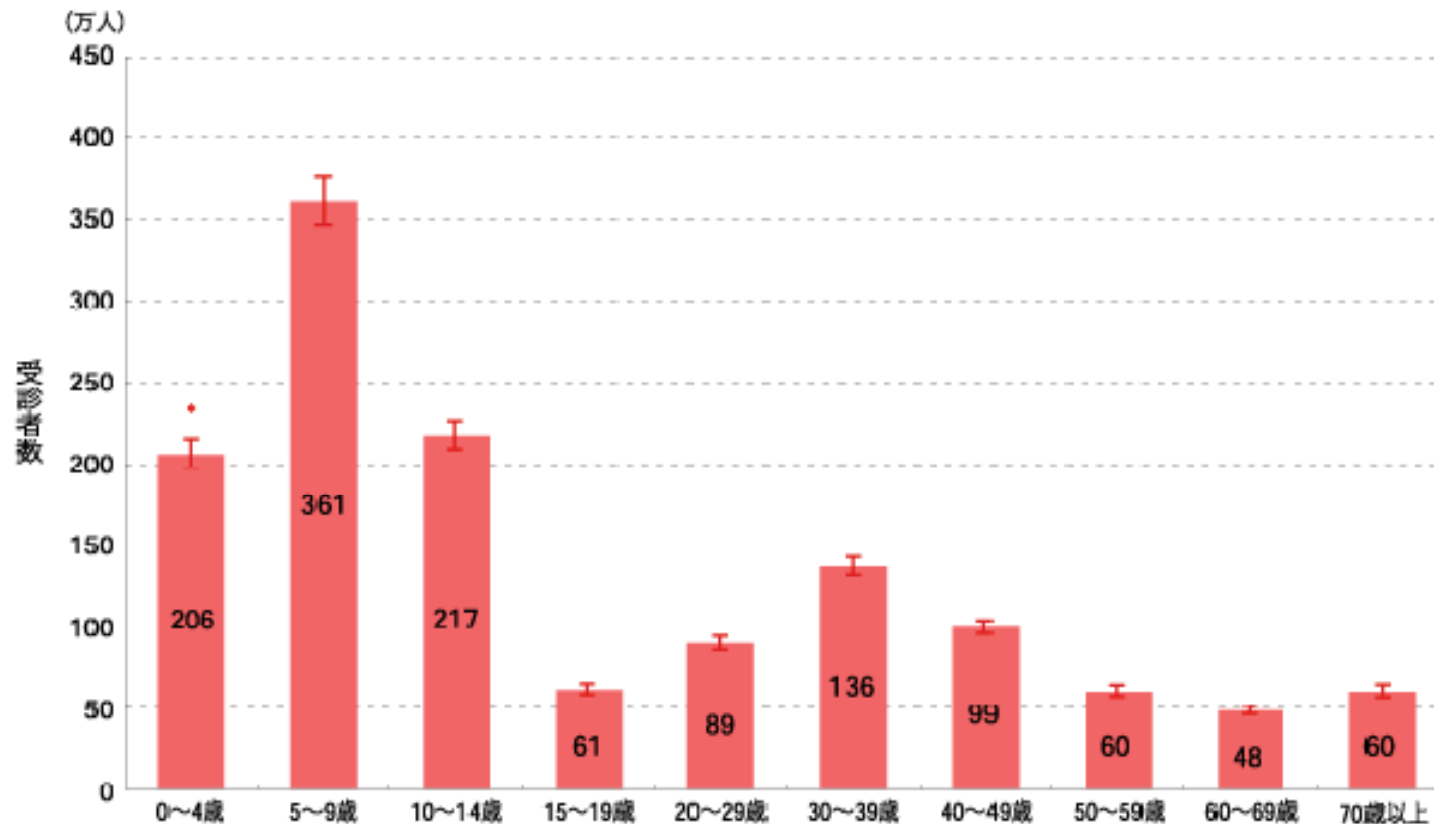
インフルエンザ  
2011 / 2012シーズン

# 図1.インフルエンザ患者報告数 【定点当たり報告数】



# 図2.年齢別インフルエンザ患者報告数

図2. インフルエンザの年齢群別累積推計受診者数(暫定値)  
(2011年第36週～2012年第10週)

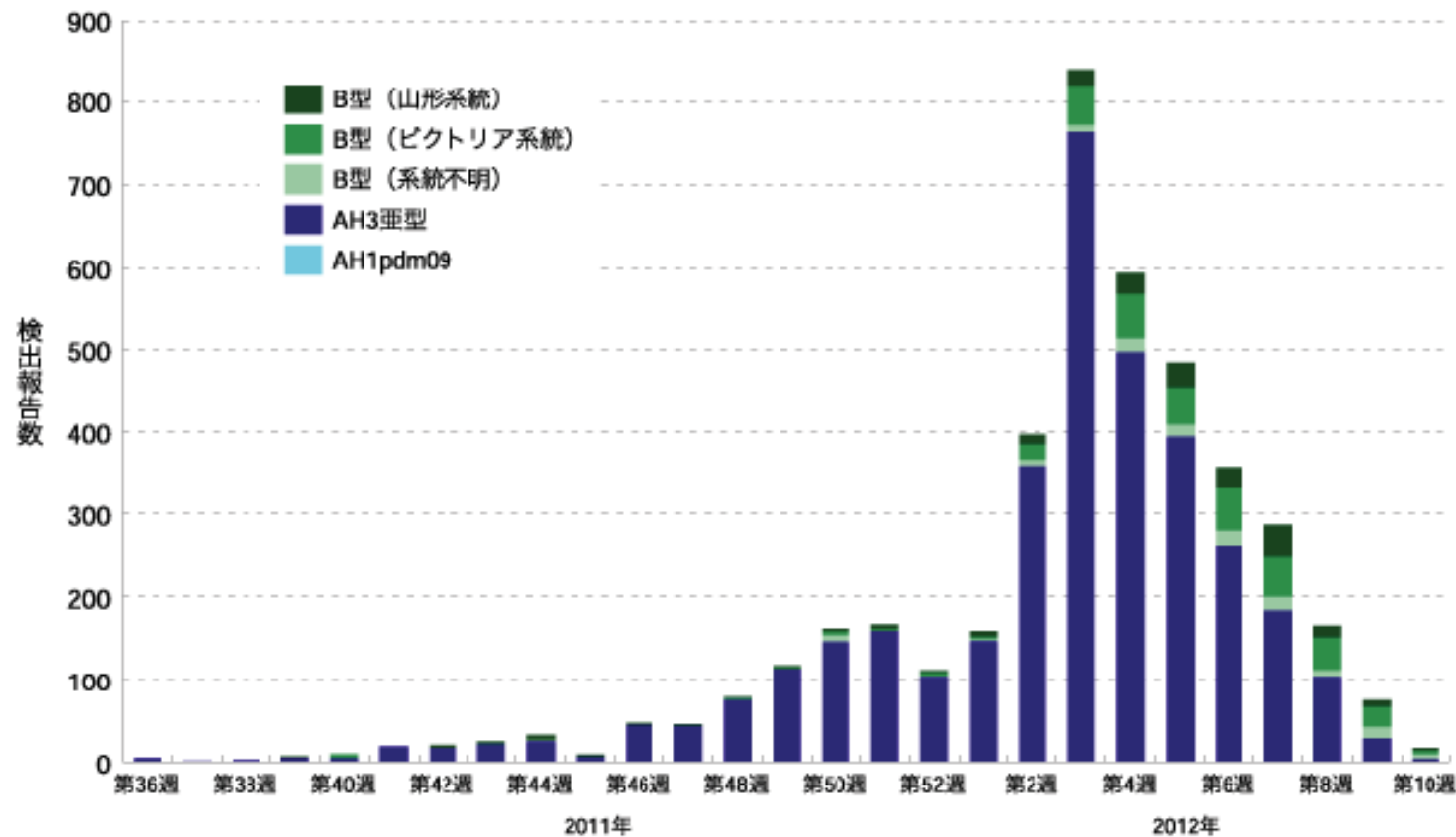


※・：95%信頼区間をエラーバーで示す。

※ グラフに示している数字は各年齢群の推計受診者数を週毎に算出したデータを累積したものであり、その合計は総累積受診者数とは必ずしも一致しない。

# 図3. 型別インフルエンザウイルス 分離の検出報告数

図3. インフルエンザウイルスの週別・型/亜型別検出状況(2011年第36週～2012年第10週)  
(病原微生物検出情報：2012年3月15日現在報告数)



# 調查概要

# 調査概要

- 重度の異常な行動に関する調査（重度調査）
  - すべての医療機関
  - 2006／2007シーズン：後向き調査
  - 2007／2008シーズン：前向き調査
  - 2008／2009シーズン：前向き調査
  - 2009／2010シーズン：前向き調査
  - 2010／2011シーズン：前向き調査
  - 2011／2012シーズン：前向き調査
- 軽度の異常な行動に関する調査（軽度調査）
  - インフルエンザ定点医療機関
  - 2007／2008シーズン：前向き調査
  - 2008／2009シーズン：前向き調査
  - 2009／2010シーズン：前向き調査
  - 2010／2011シーズン：前向き調査
  - 2011／2012シーズン：前向き調査

# 調査概要（重度）

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

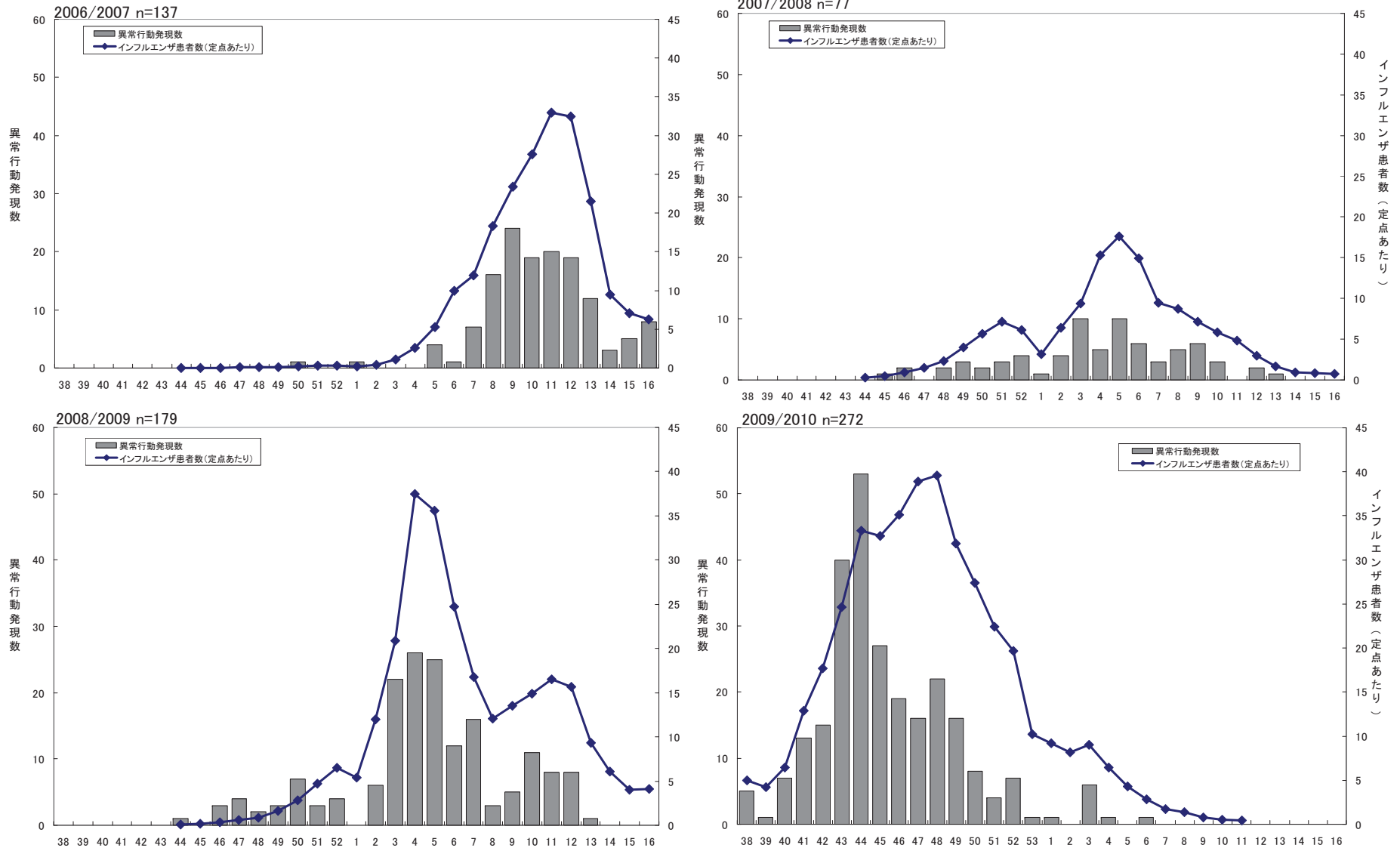


# インフルエンザに伴う異常な行動に関する報告基準

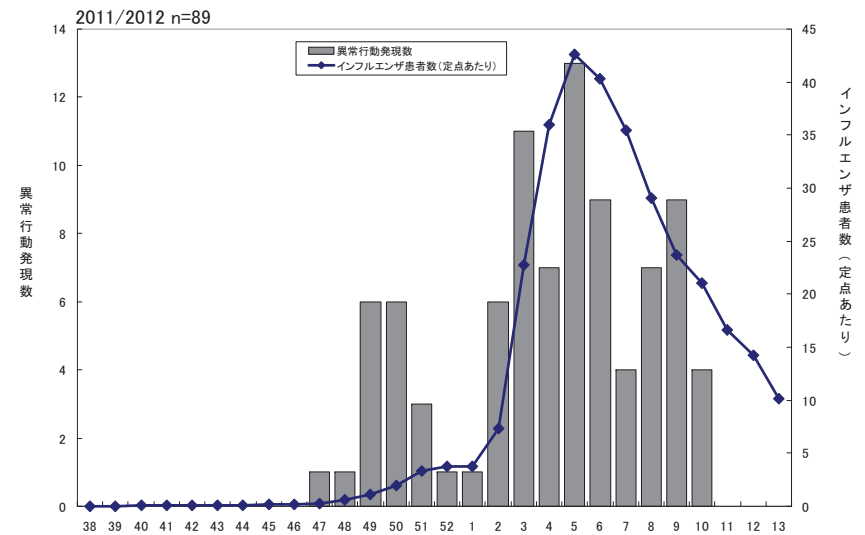
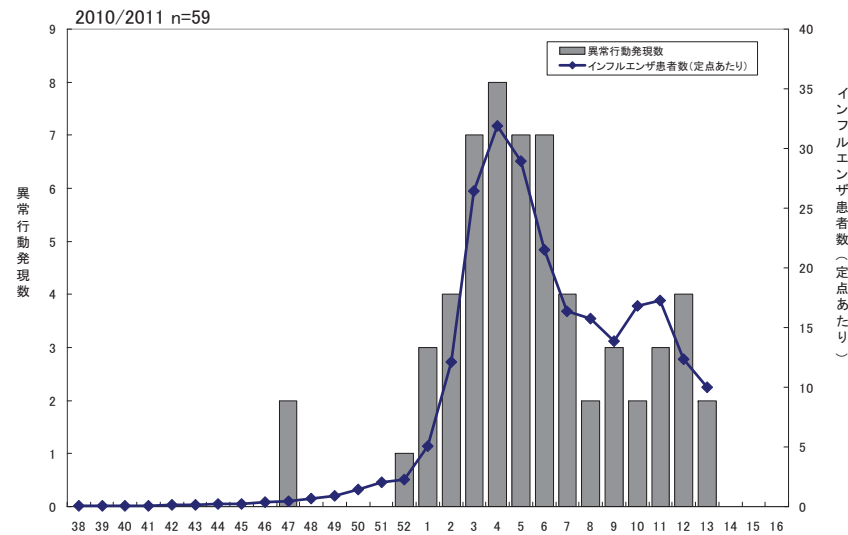
- インフルエンザ様疾患と診断され、かつ、重度の異常な行動を示した患者
- インフルエンザ様疾患
  - 臨床的特徴（上気道炎症状に加えて、突然の高熱、全身倦怠感、頭痛、筋肉痛を伴うこと）を有しており、症状や所見からインフルエンザと疑われる者のうち、下記のいずれかに該当する者
  - 次のすべての症状を満たす者①突然の発現、②高熱（38℃以上）、③上気道炎症状、④全身倦怠感等の全身症状
  - 迅速診断キットで陽性であった者
- 重度の異常な行動
  - 突然走り出す
  - 飛び降り
  - その他、予期できない行動であって、制止しなければ生命に影響が及ぶ可能性のある行動

# 重度の分析

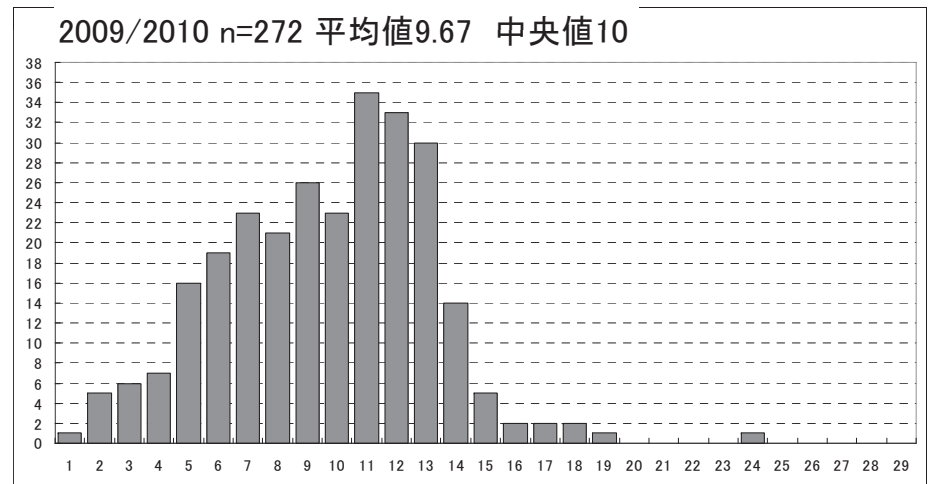
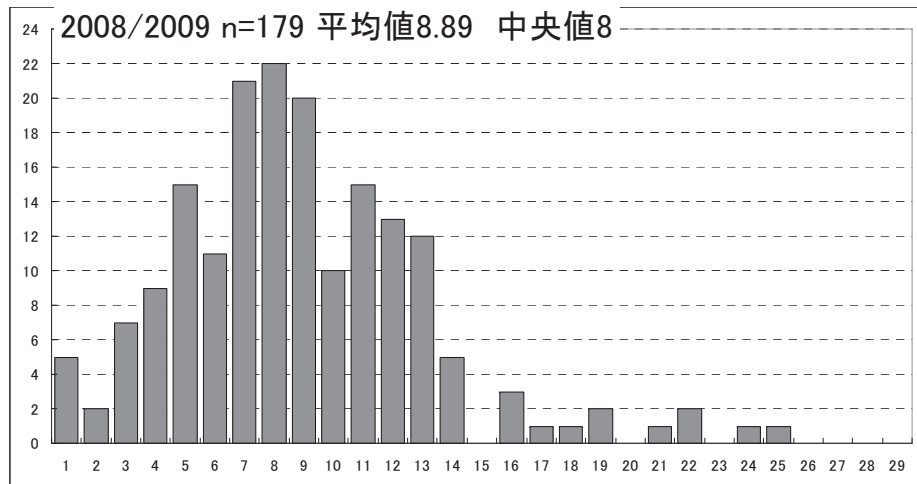
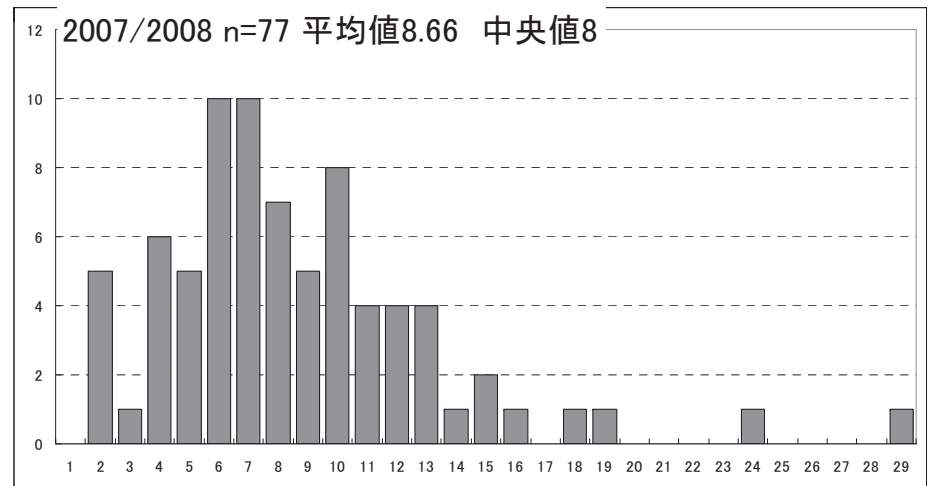
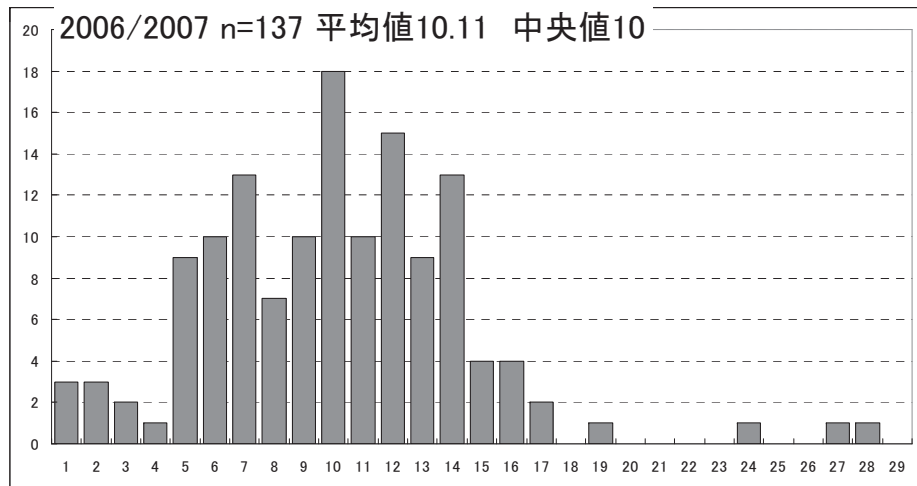
# 図4-1.異常行動（重度）の発熱週と発生動向調査



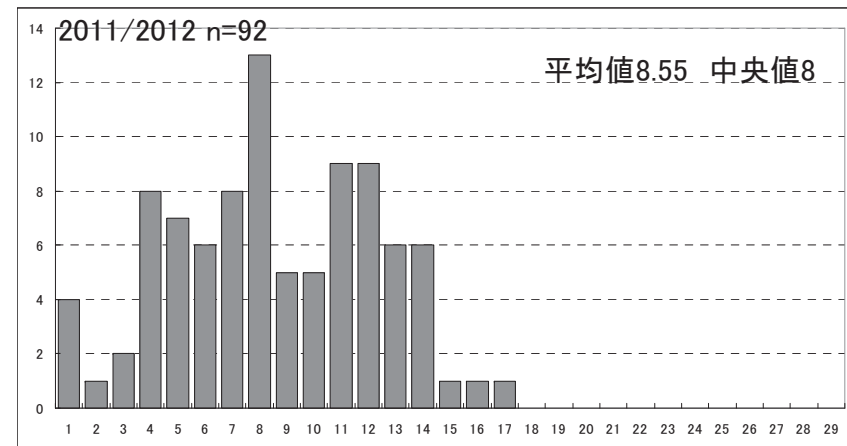
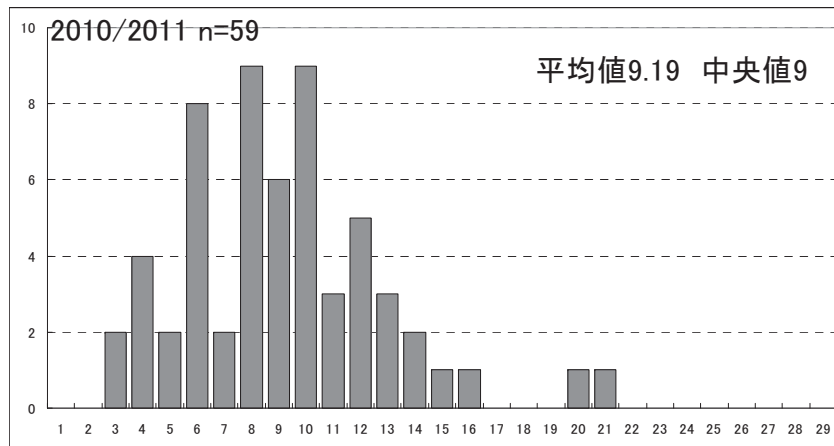
# 図4-2.異常行動（重度）の発熱週と発生動向調査



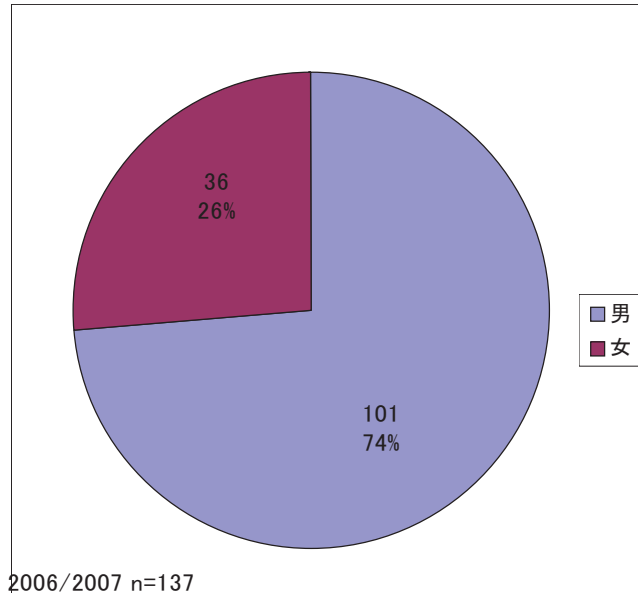
# 図5-1. 患者の年齢



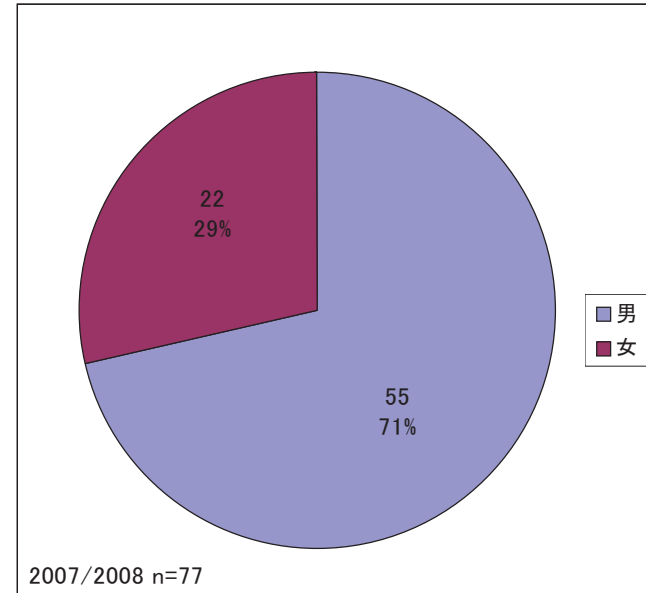
## 図5-2. 患者の年齢



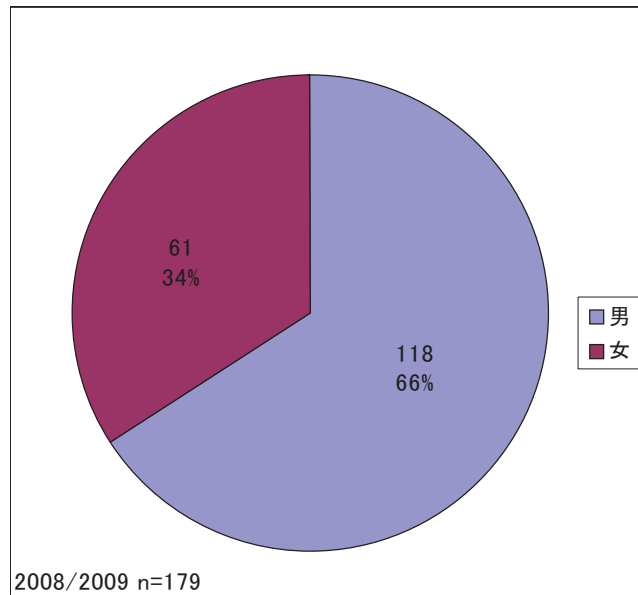
# 図6-1.患者の性別



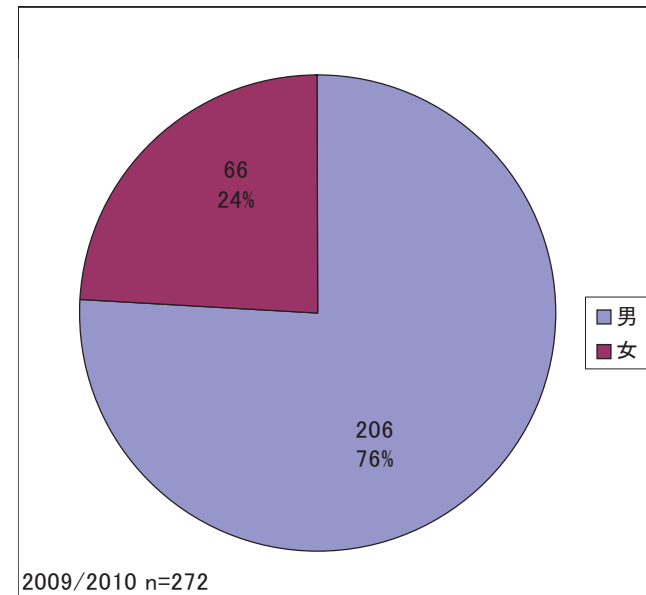
2006/2007 n=137



2007/2008 n=77

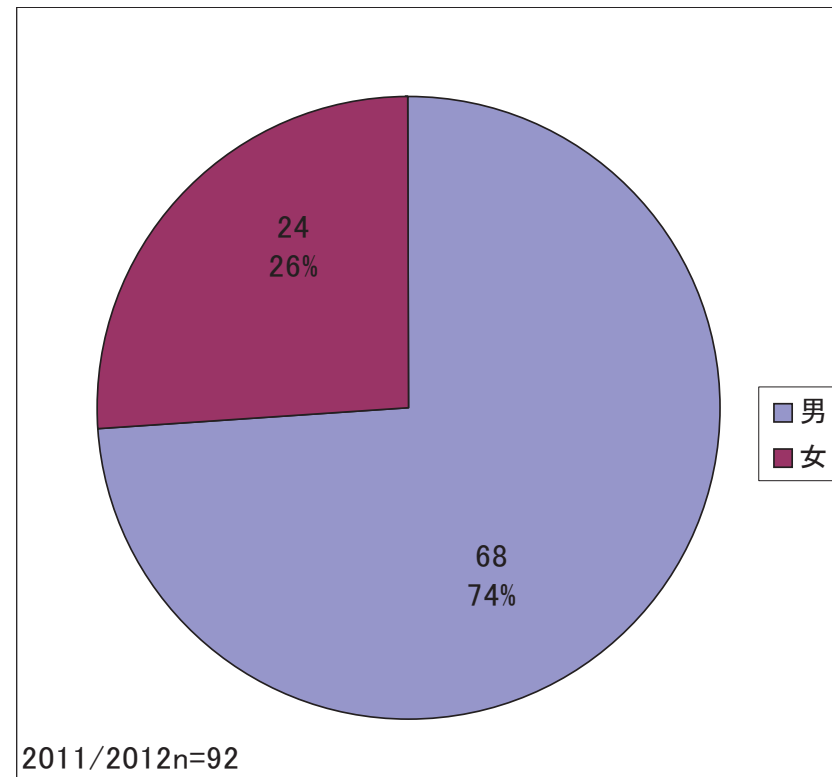
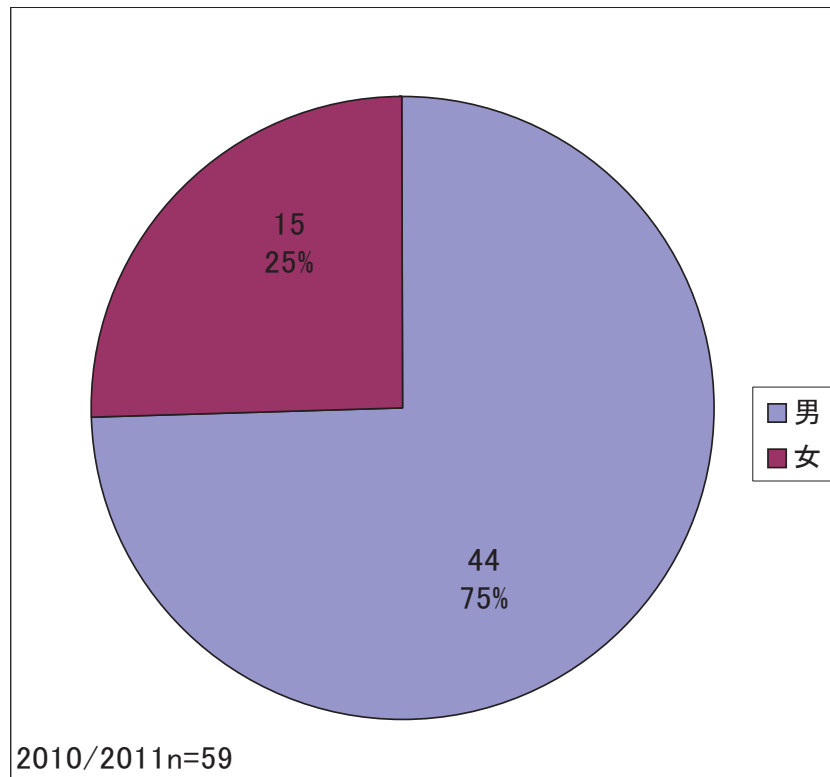


2008/2009 n=179



2009/2010 n=272

## 図6-2.患者の性別





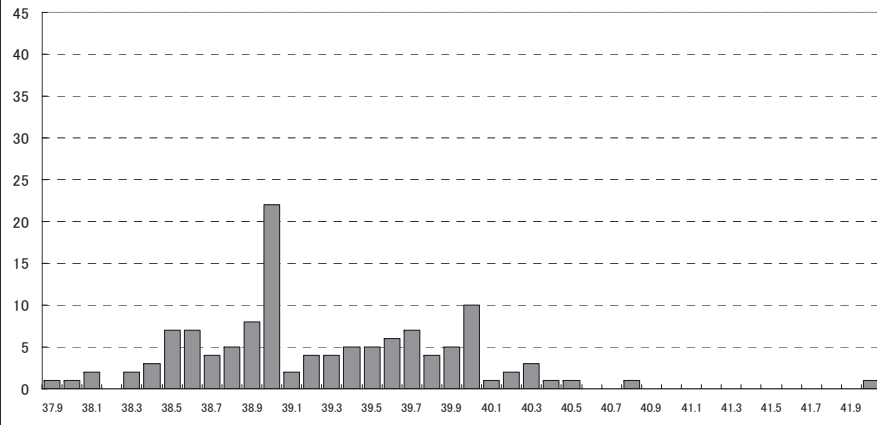
# 表1.発熱から異常行動発現までの日数

	(2007/2008)		(2008/2009)		(2009/2010)		(2010/2011)		(2011/2012)	
	重度		重度		重度		重度		重度	
発現日	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
発熱後1日以内	25	33.33	47	27.01	66	24.72	13	22.03	25	28.09
2日目	37	49.33	87	50.57	151	56.55	36	61.02	46	51.09
3日目	11	14.67	22	12.64	42	15.73	8	13.56	8	8.99
4日目	2	2.67	17	9.76	8	2	2	3.38	10	11.23
	75	100	173	100	267	100	59	100	89	100

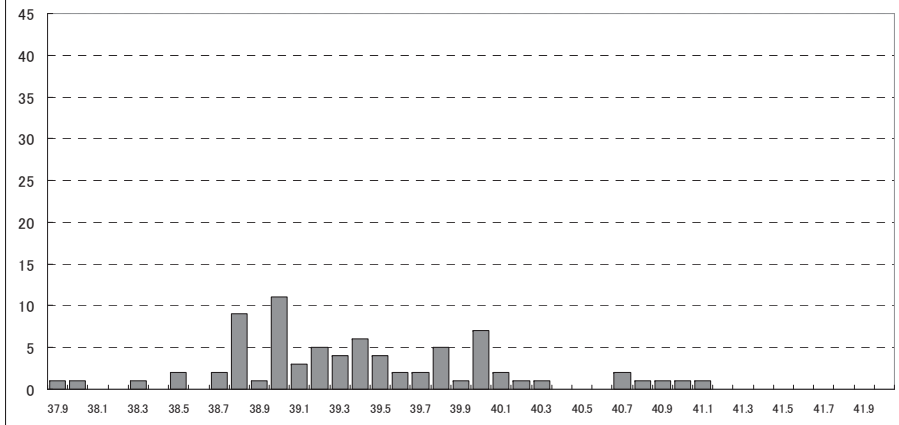
	走り出し、飛び降りのみ		走り出し、飛び降りのみ		走り出し、飛び降りのみ		走り出し、飛び降りのみ		走り出し、飛び降りのみ	
発現日	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
発熱後1日以内	14	35	24	28.57	33	23.7	11	39.29	14	28.57
2日目	19	47.5	45	53.57	75	55.56	12	42.86	28	57.14
3日目	6	15	9	10.71	24	17.78	5	17.86	2	4.08
4日目以降	1	2.5	6	7.15	4	2	0	0	5	10.20
	40	100	84	100	136	100	28	100	49	100

# 图7-1.最高体温

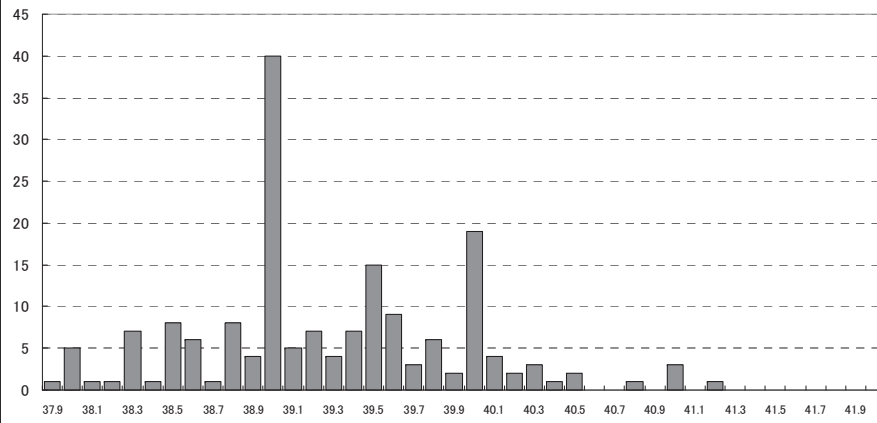
2006/2007 n=125 平均值39.24中央值39.0



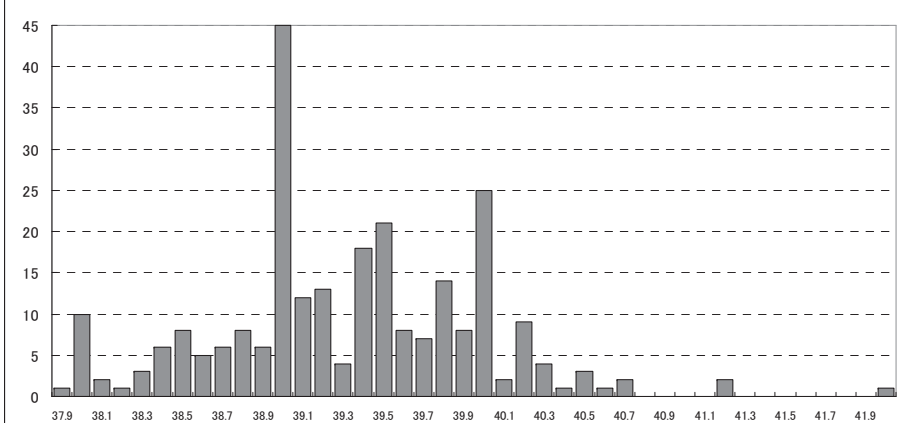
2007/2008 n=77 平均值39.41中央值39.3



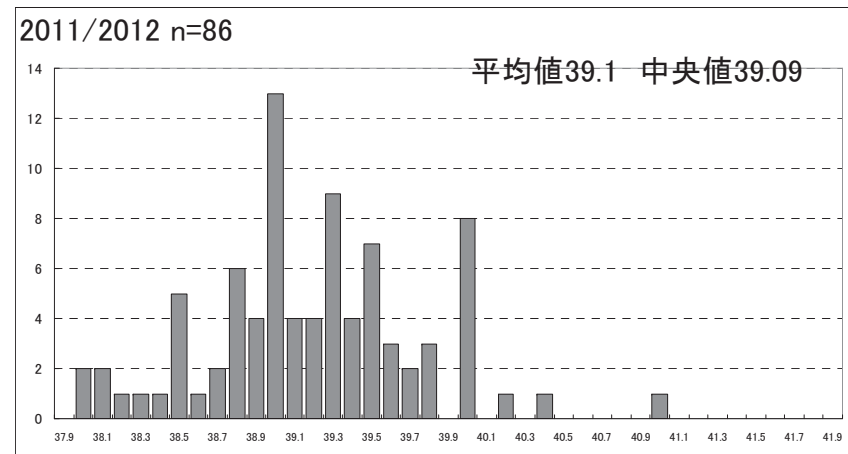
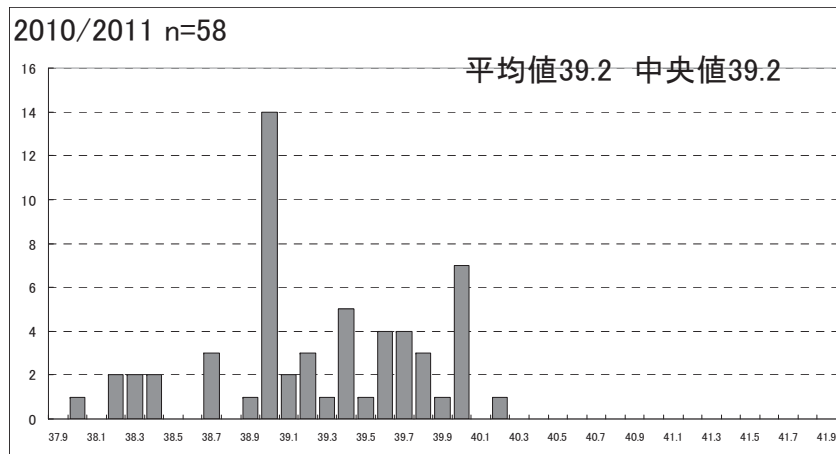
2008/2009 n=177 平均值39.28中央值39.2



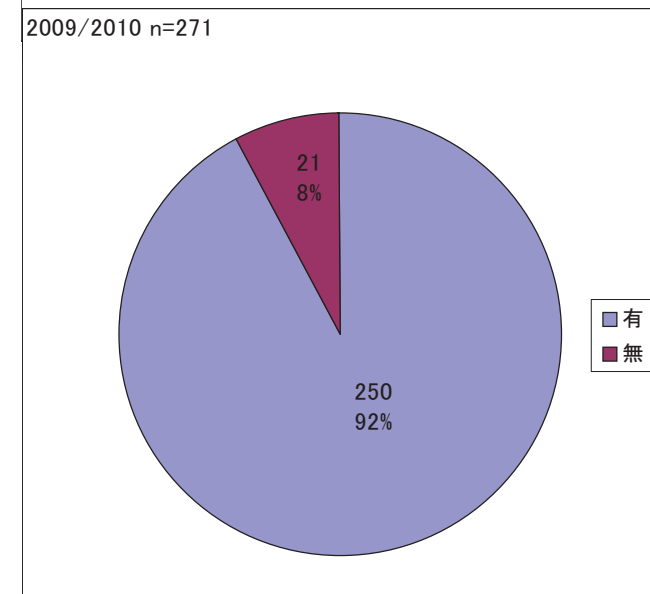
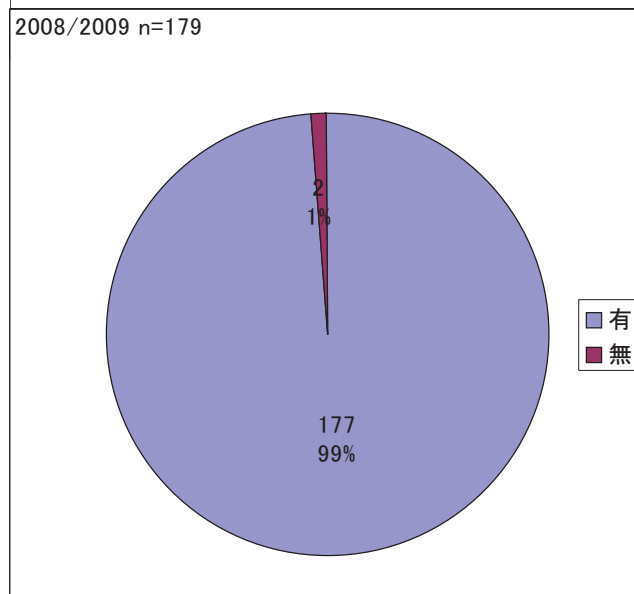
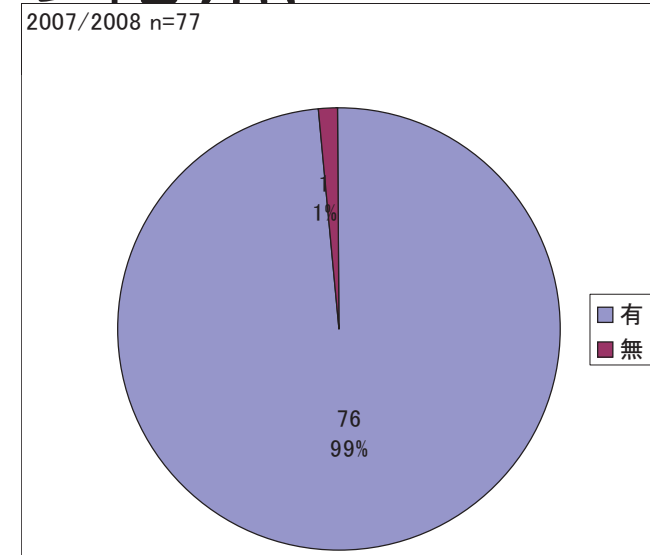
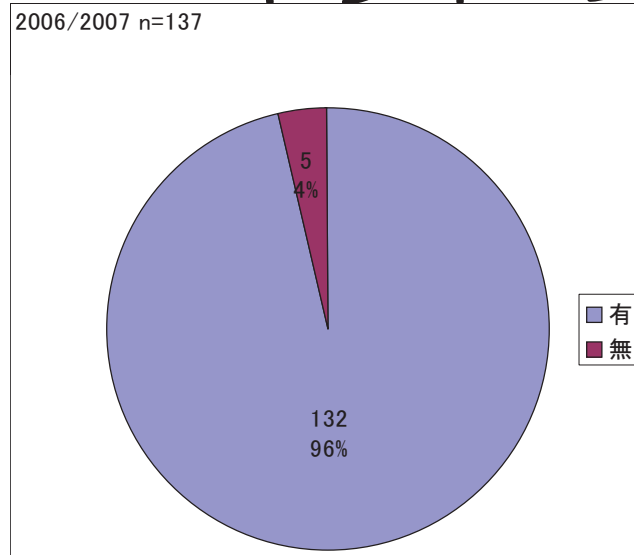
2009/2010 n=256 平均值39.29 中央值39.2



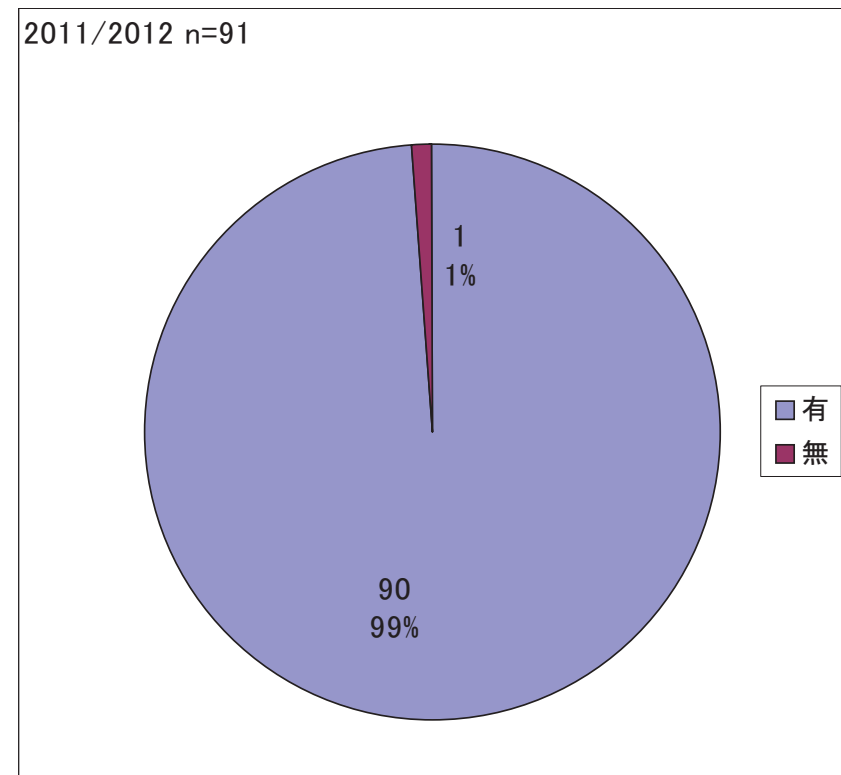
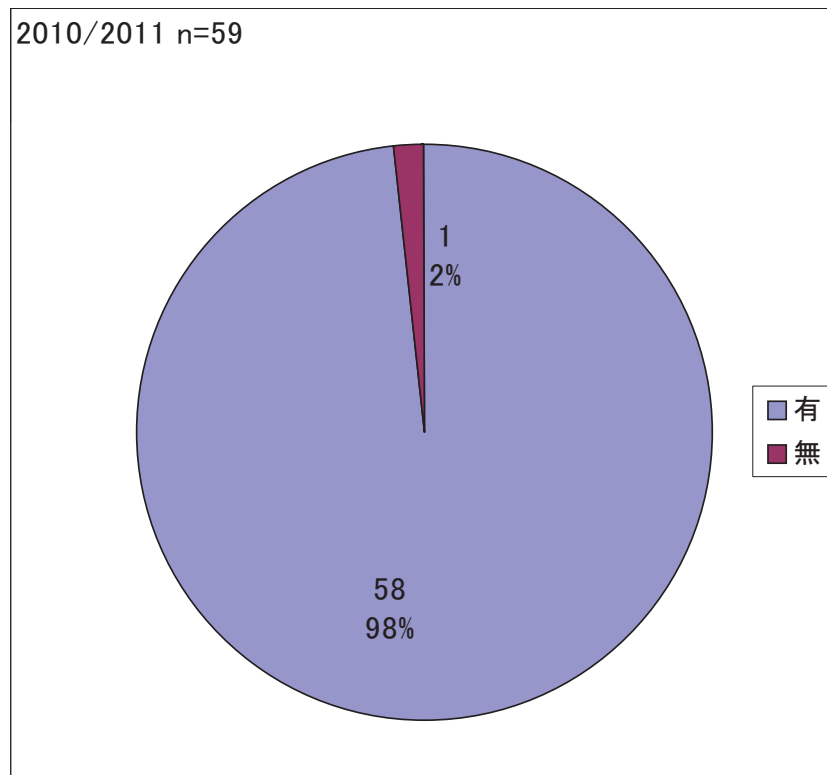
# 图7-2.最高体温



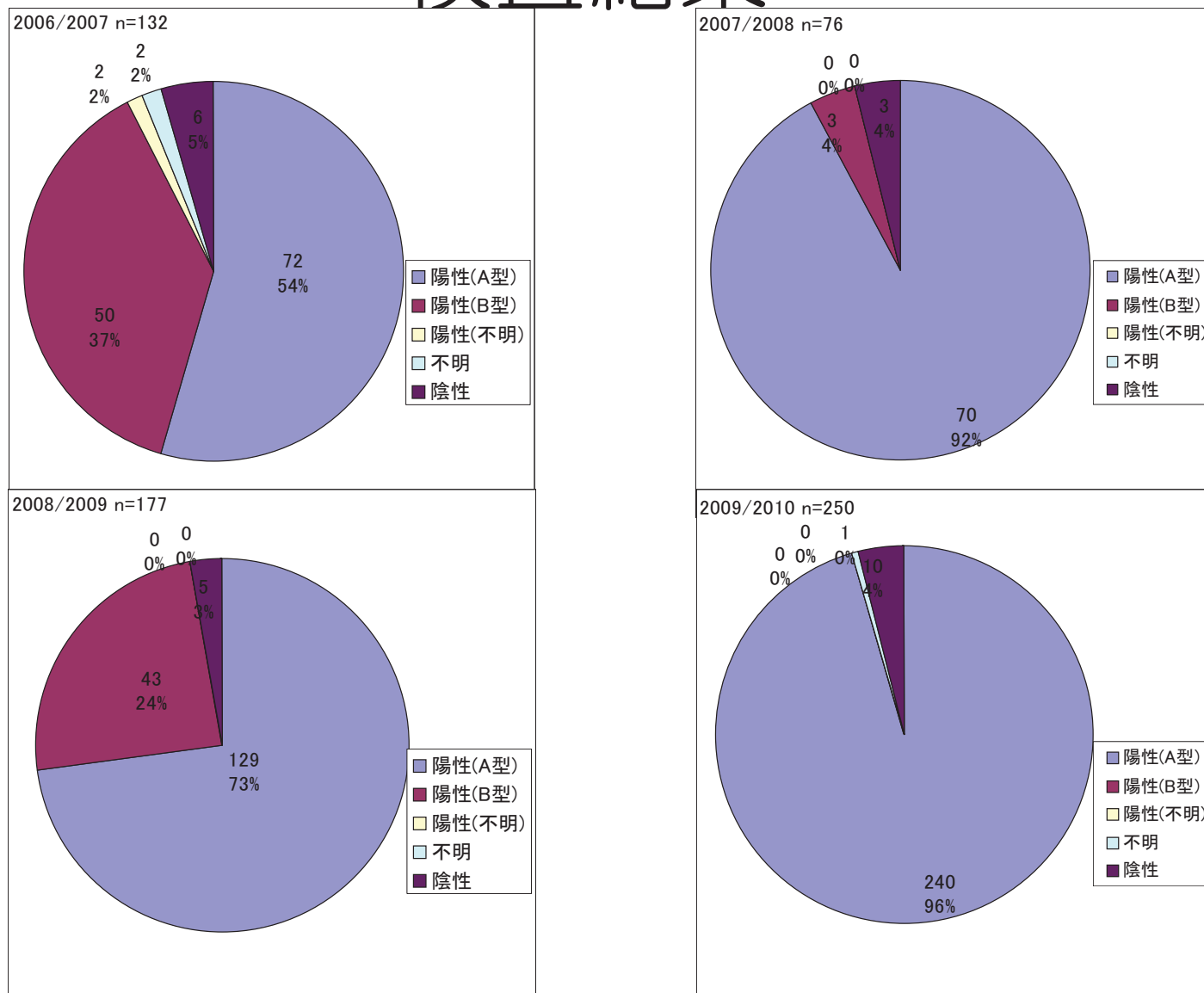
# 図8-1.インフルエンザ迅速診断キットの実施の有無



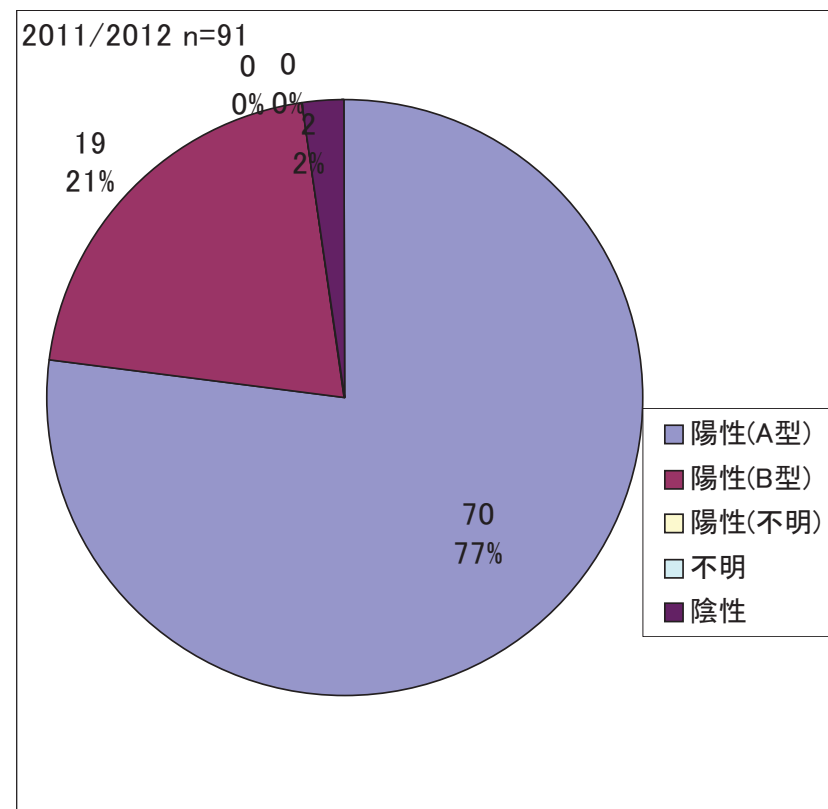
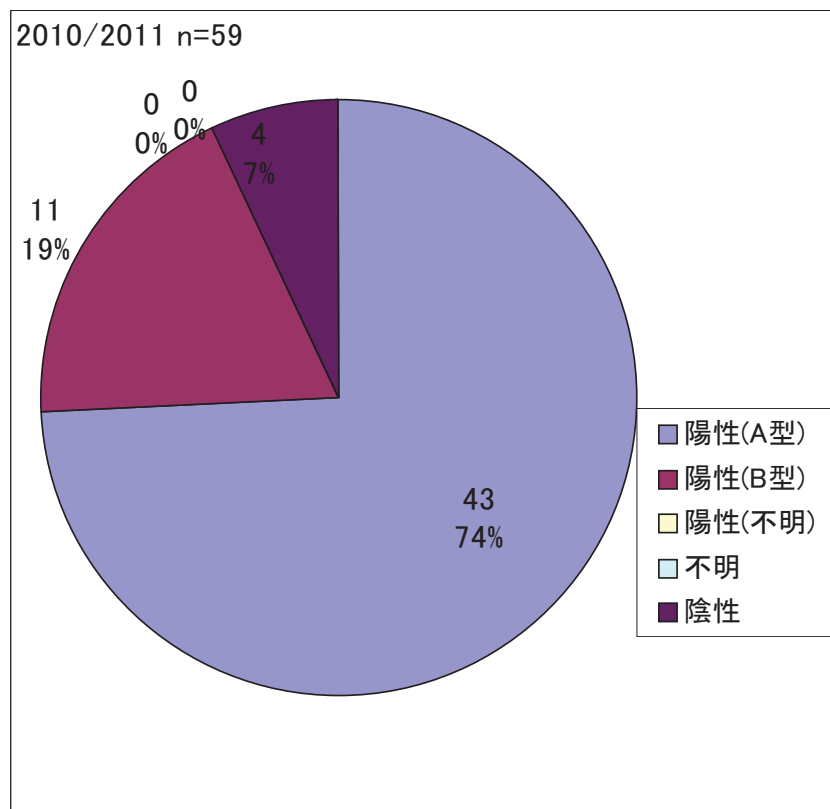
# 図8-2. インフルエンザ迅速診断キットの実施の有無



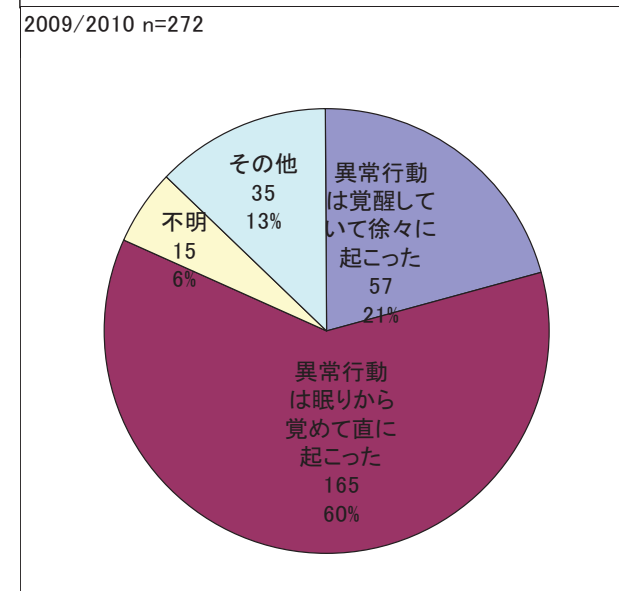
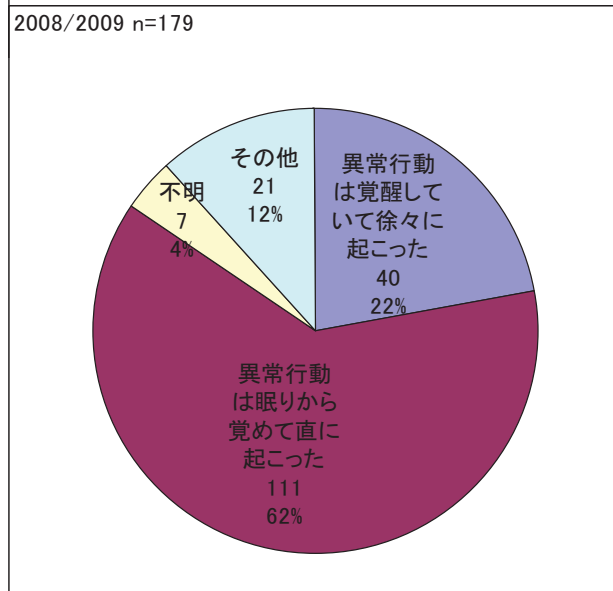
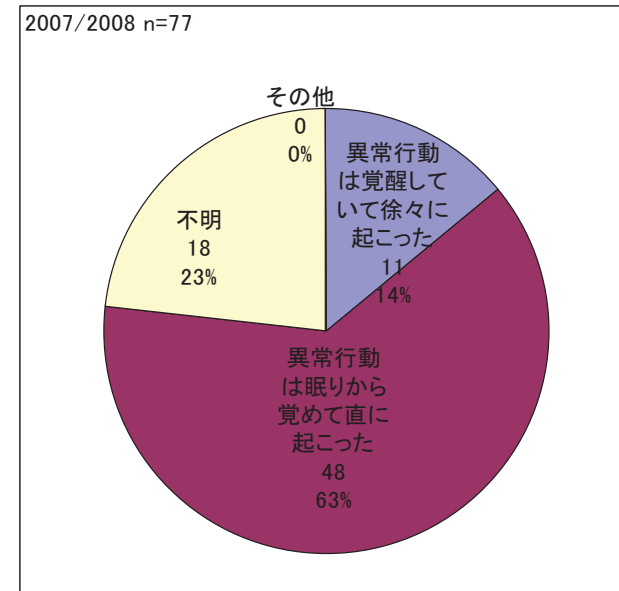
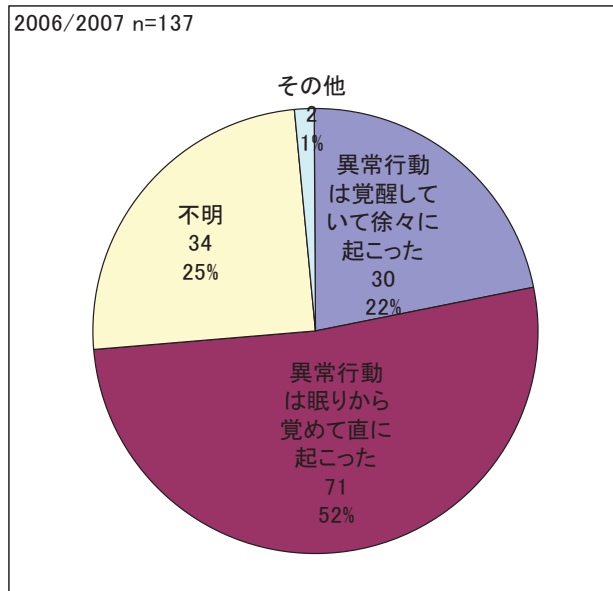
# 図9-1.迅速診断キットによる検査結果



# 図9-2.迅速診断キットによる検査結果

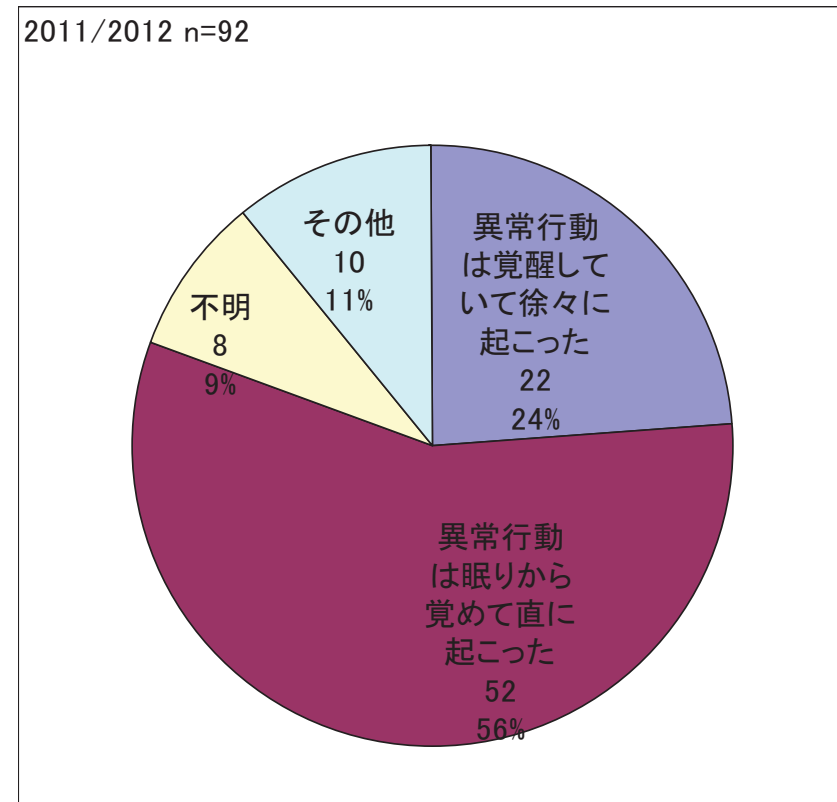
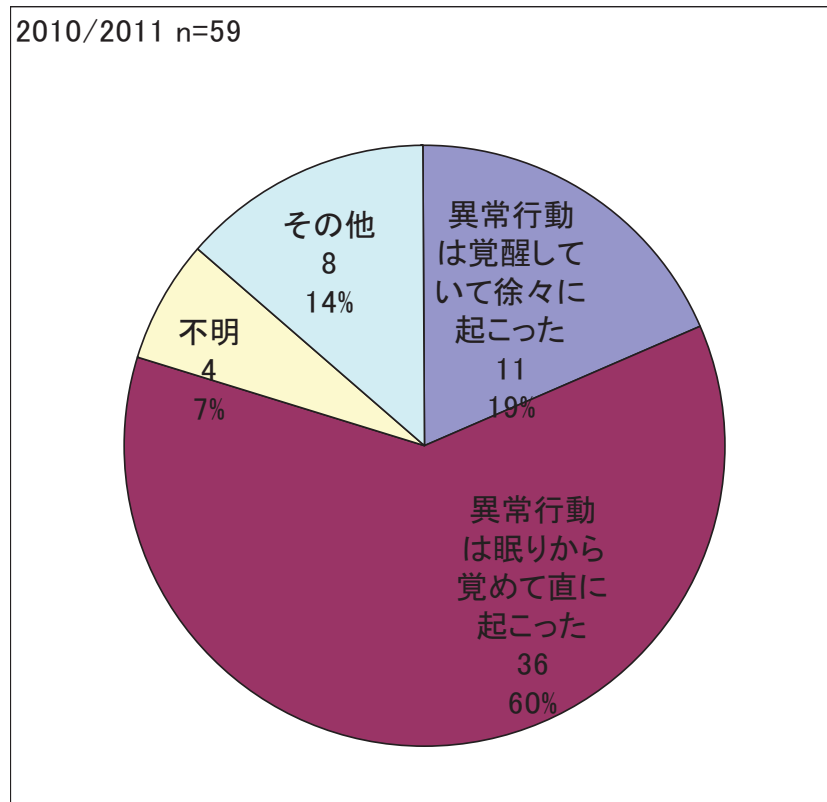


# 図10-1.異常行動と睡眠の関係

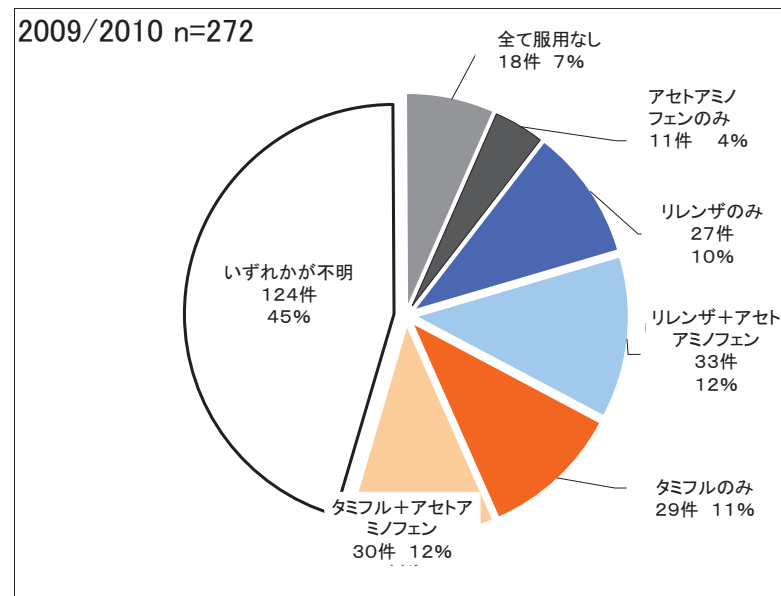
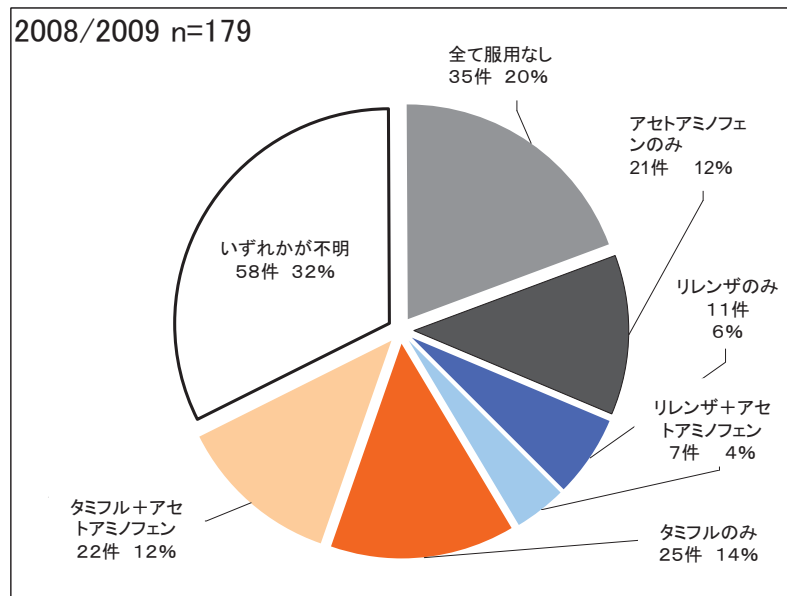
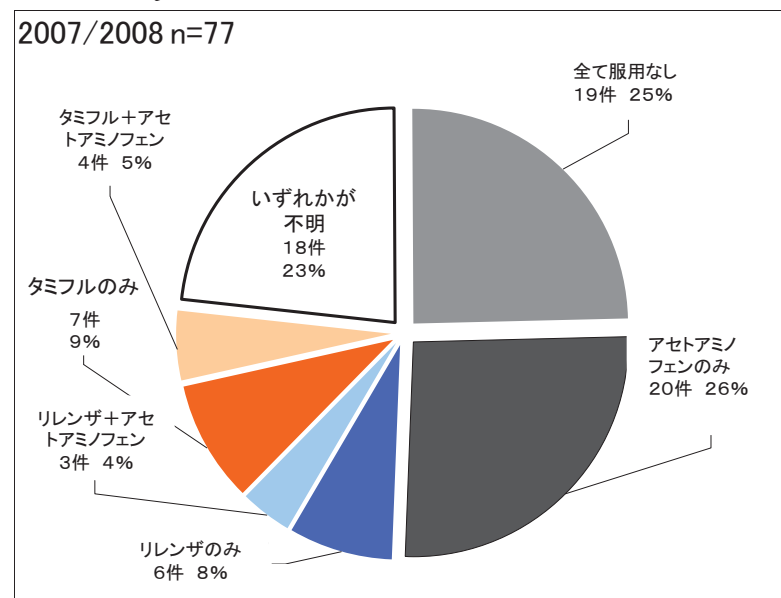
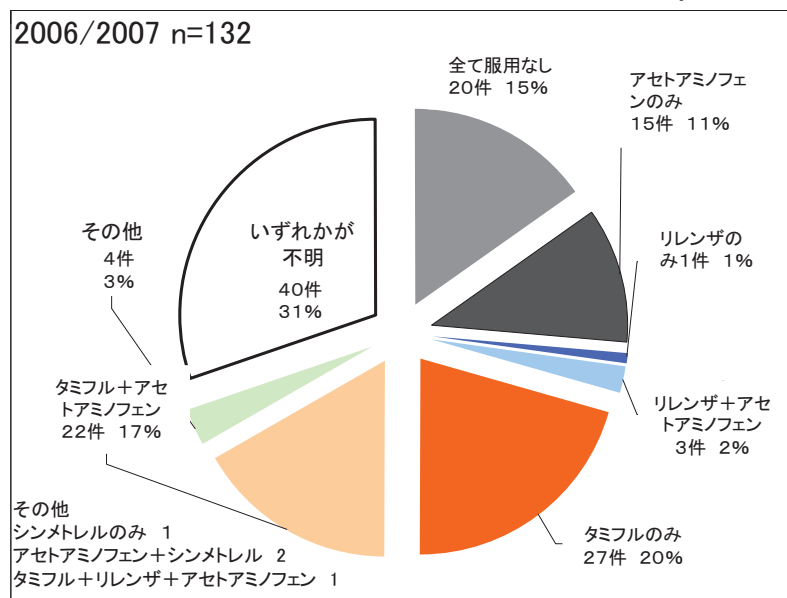




# 図10-2.異常行動と睡眠の関係

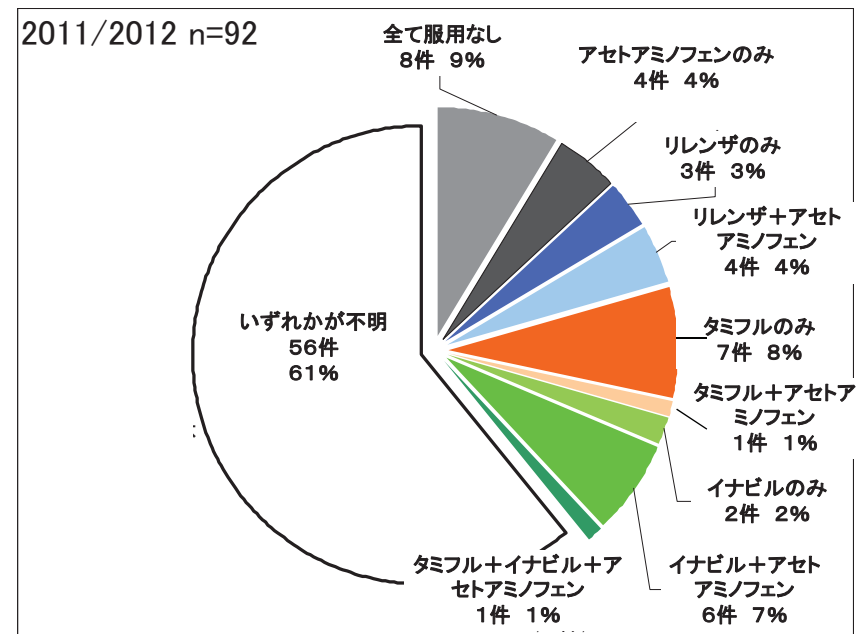
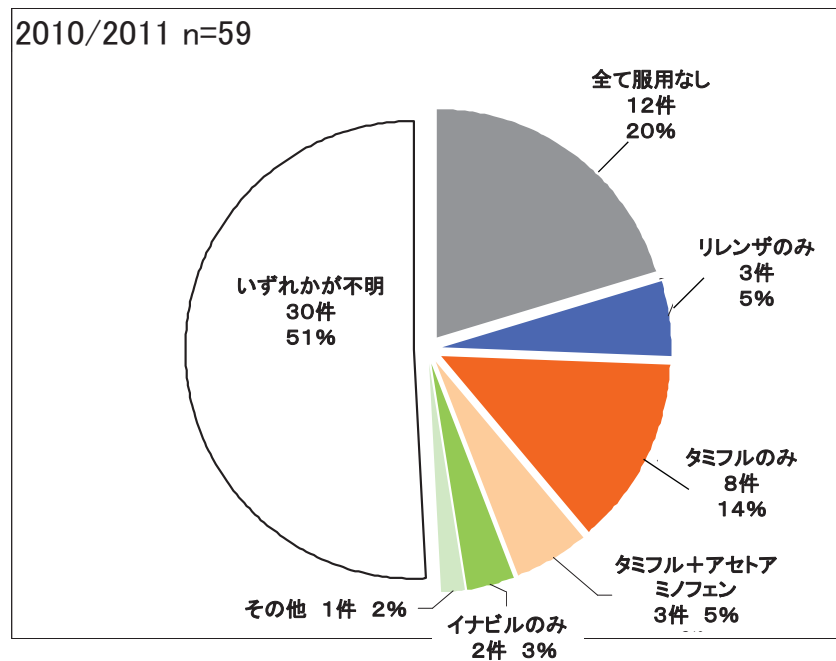


# 図11-1.薬の組み合わせ

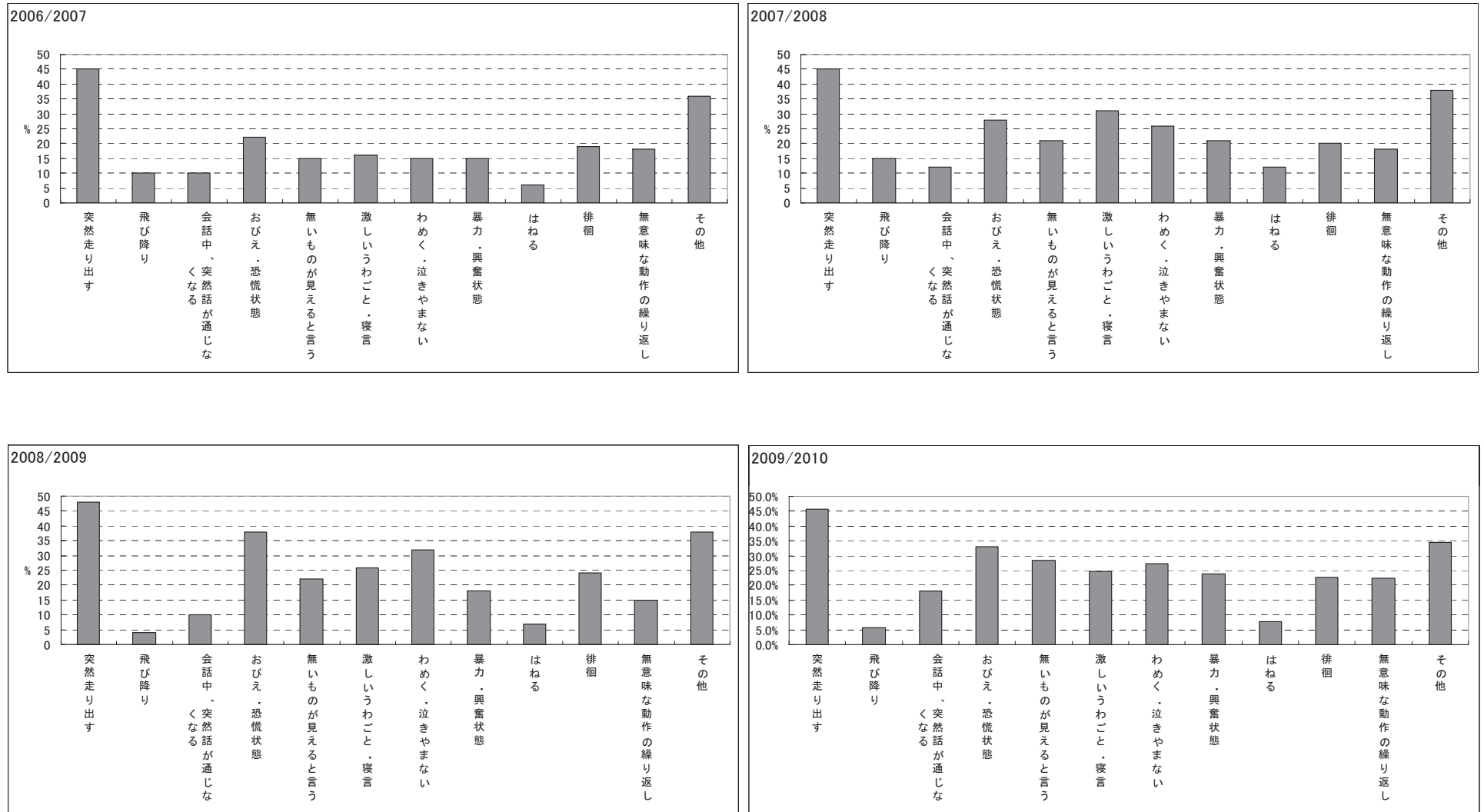


注:タミフル、シメトレル、リレンザ、アセトアミノフェンの4剤の服用有無が明らかな症例についての内訳。  
4剤のうち一部薬剤処方有り症例でも、併用状況が不明な症例は「いずれかが不明」に分類。

# 図11-2.薬の組み合わせ

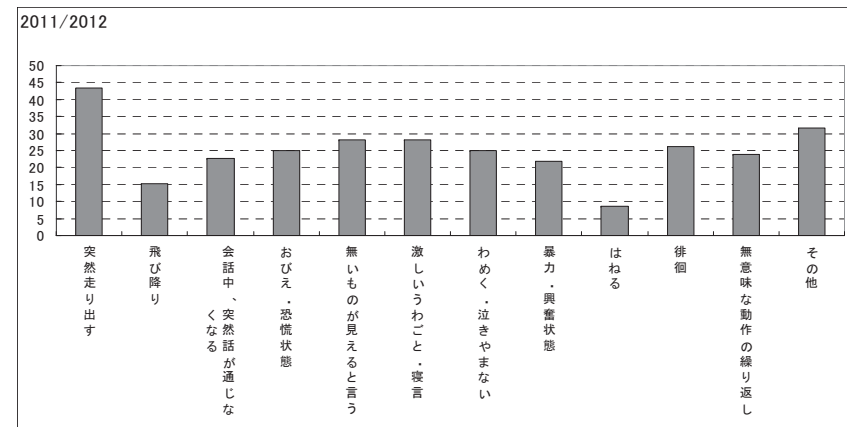
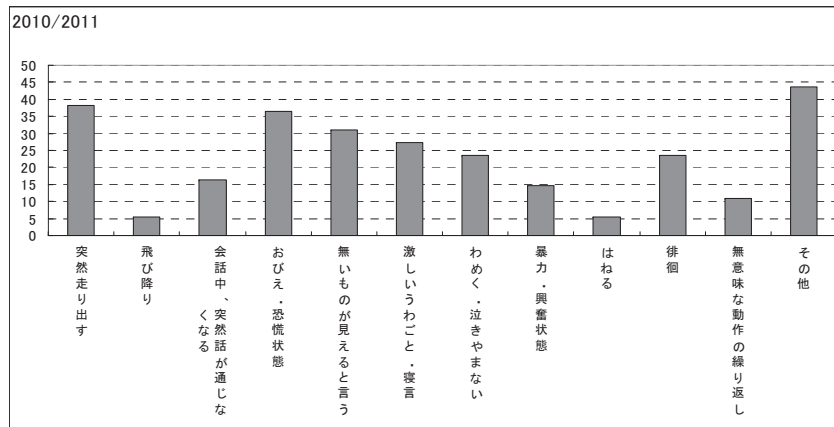


# 図12-1.異常行動の分類(複数回答)

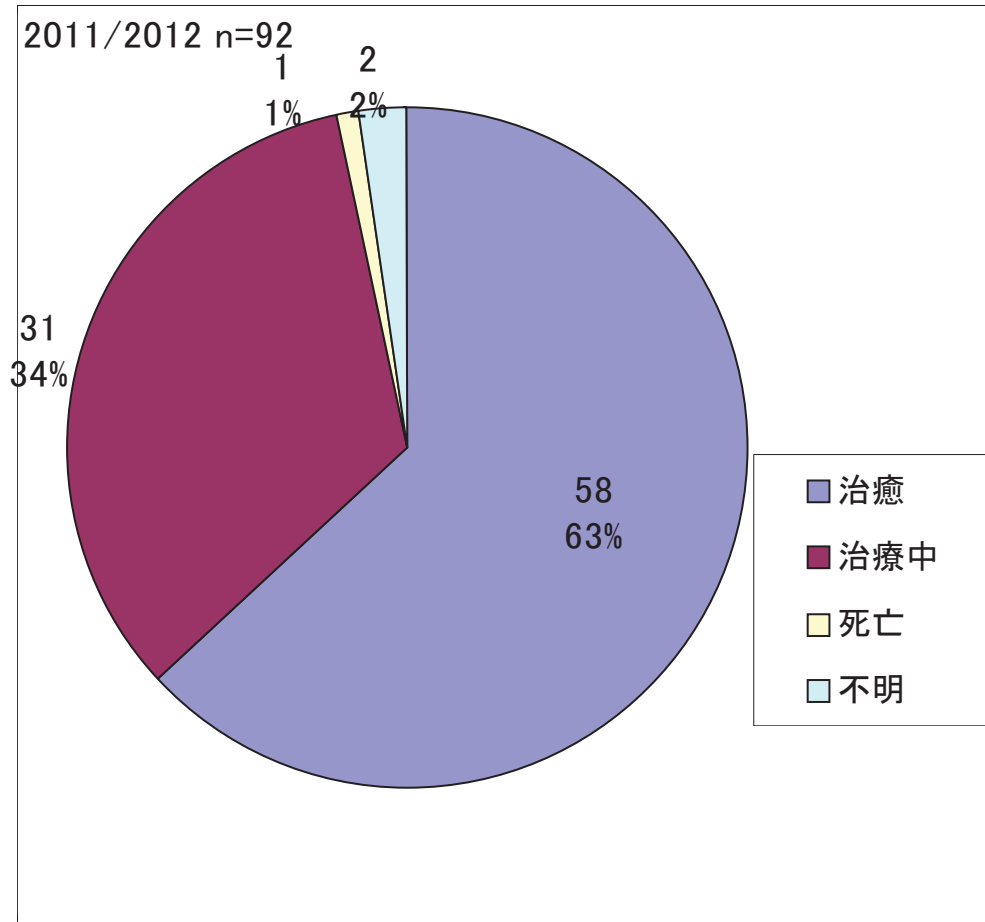


注:複数回答で、それぞれ割合で示しているのので、合計は100%を超える。

# 図12-2.異常行動の分類(複数回答)

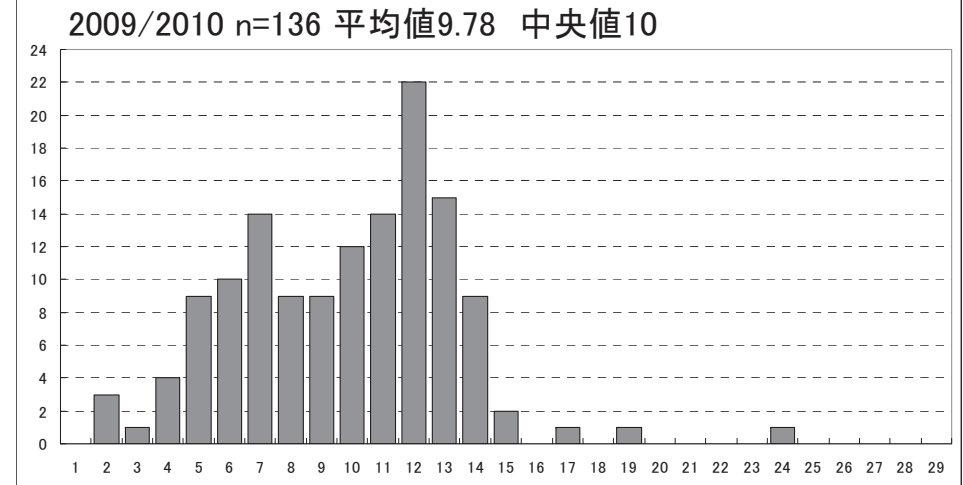
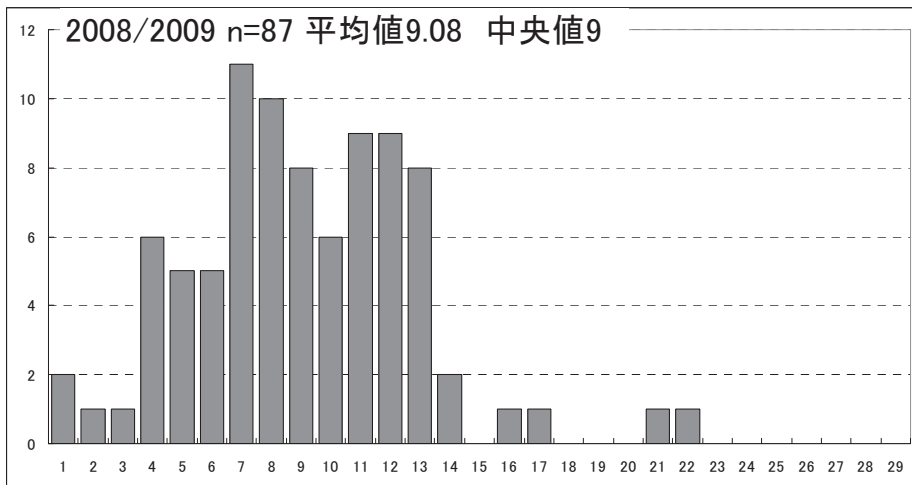
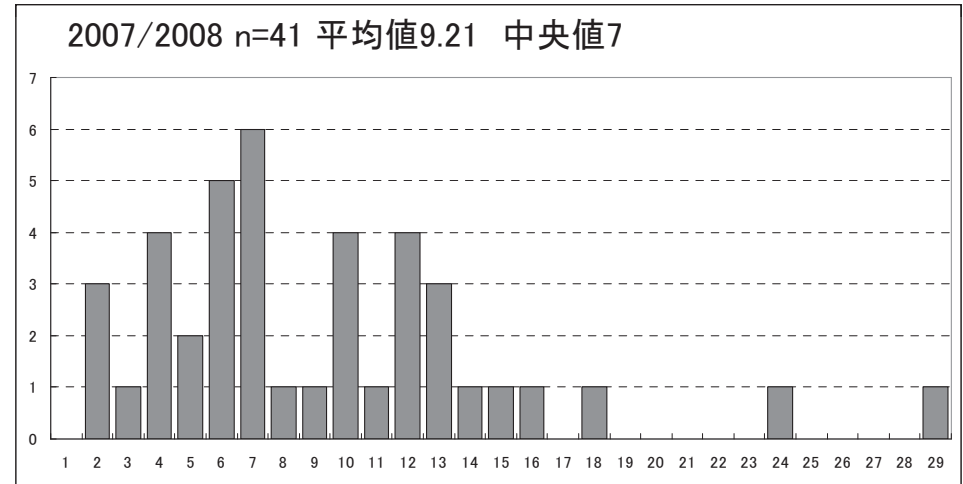
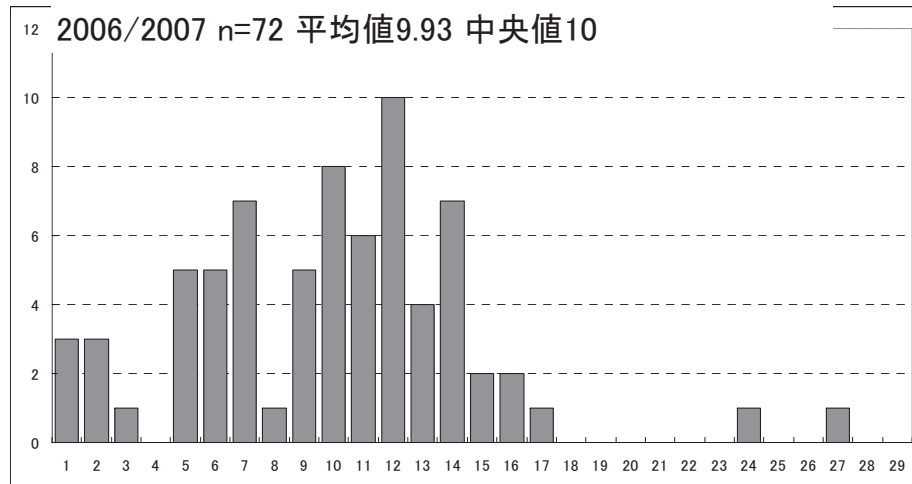


# 圖13.轉歸



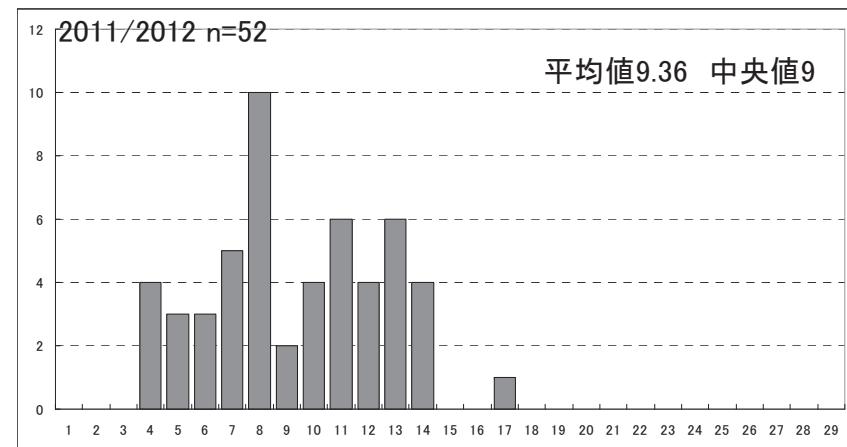
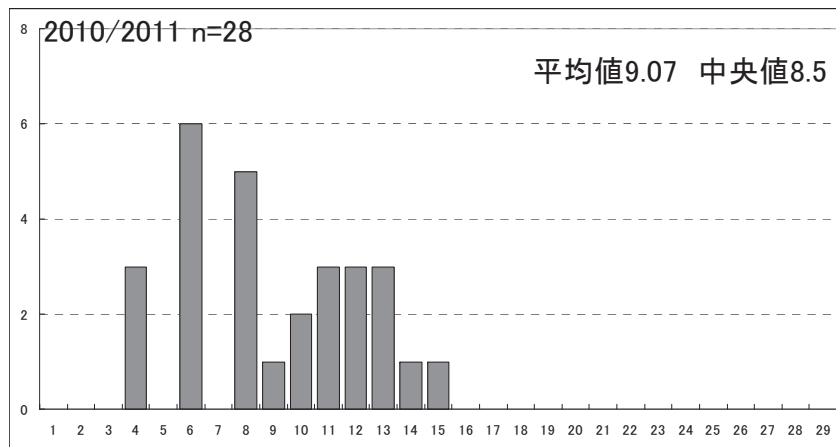
# 突然走り出す・飛び降りのみ の分析

# 図14-1.患者の年齢

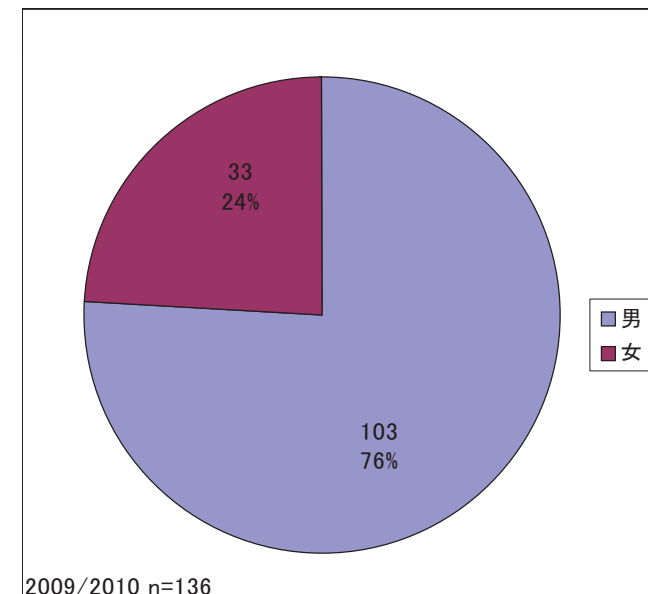
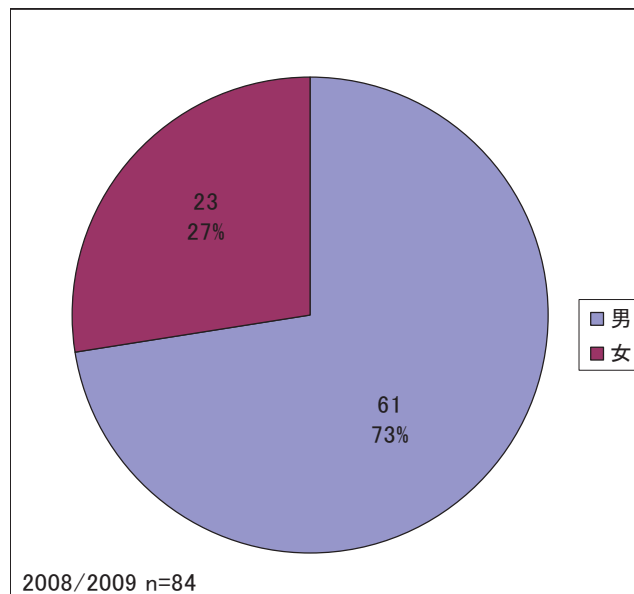
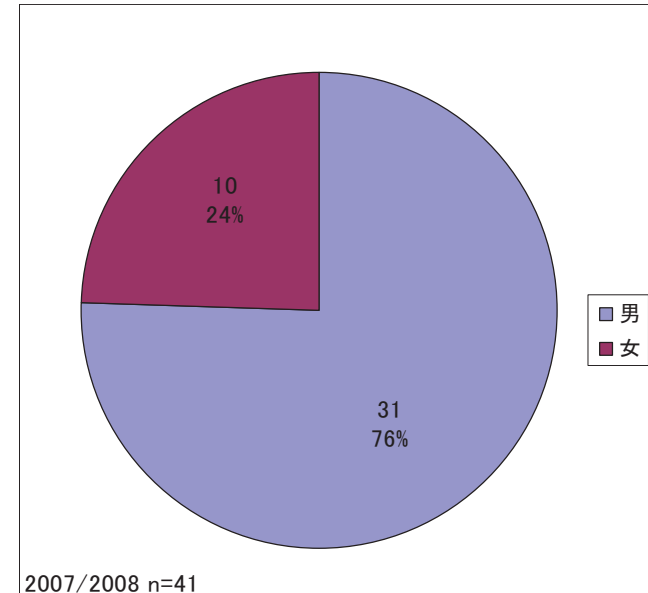
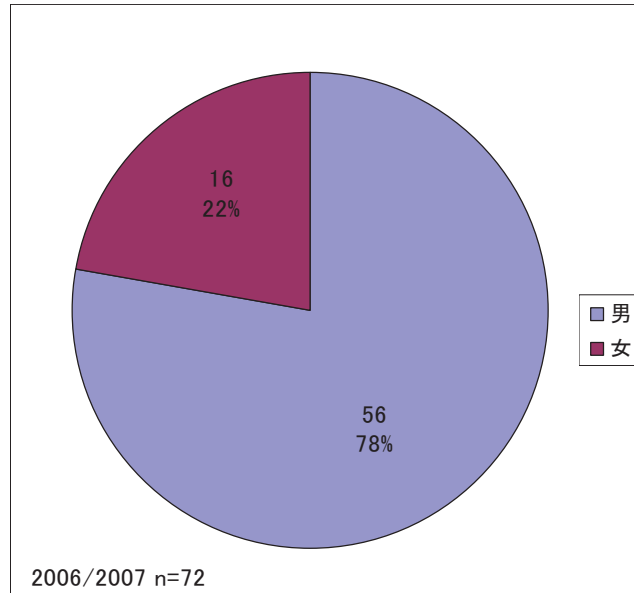




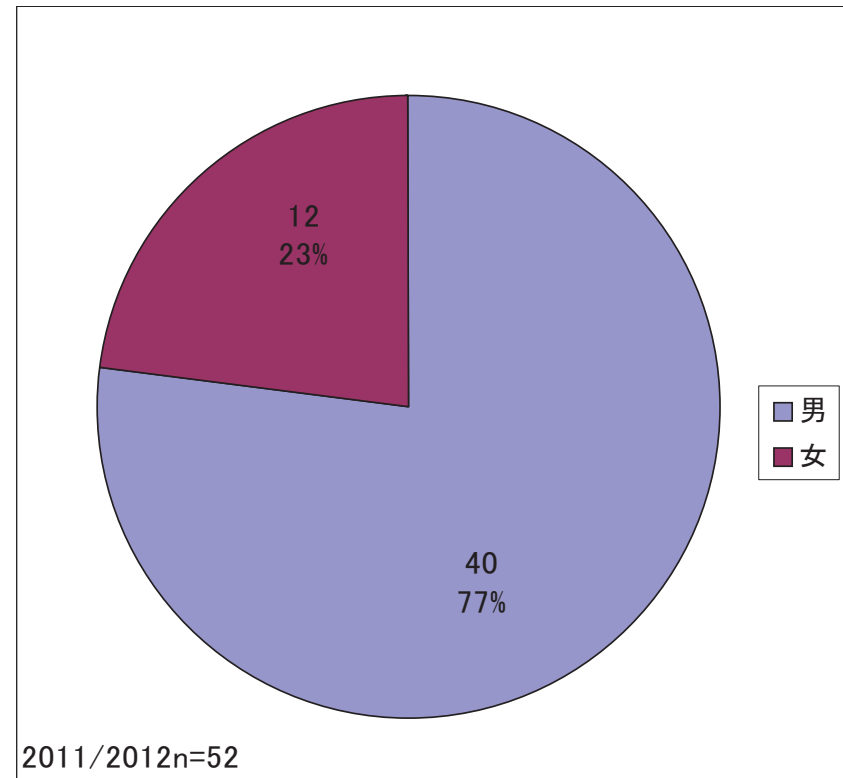
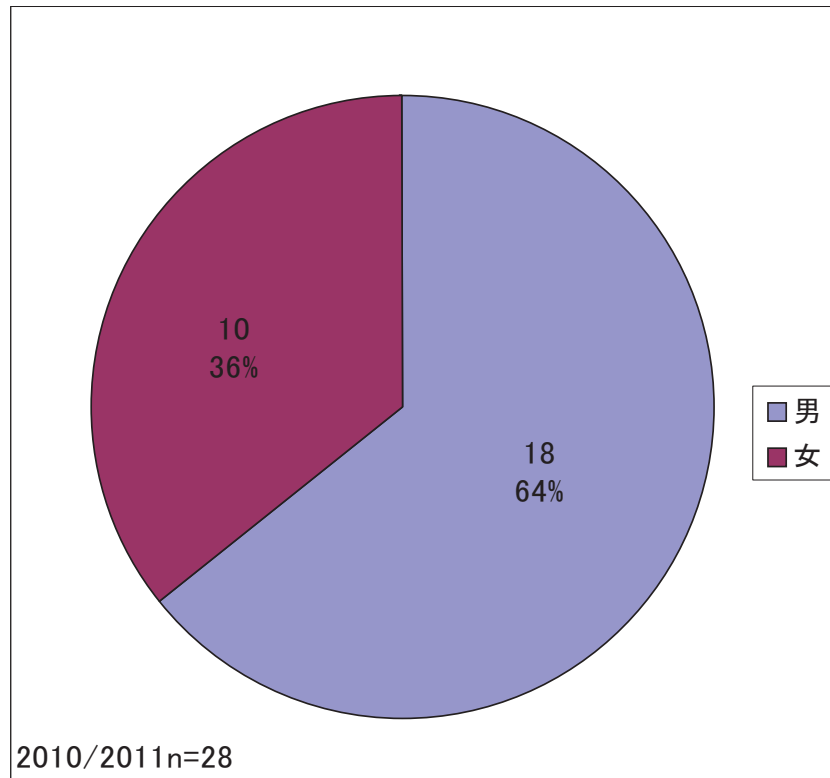
# 図14-2.患者の年齢



# 図15-1.患者の性別

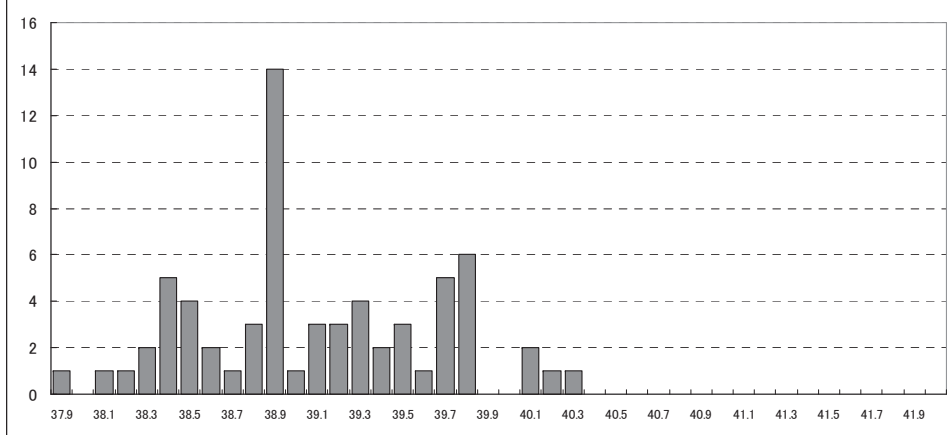


## 図15-2.患者の性別

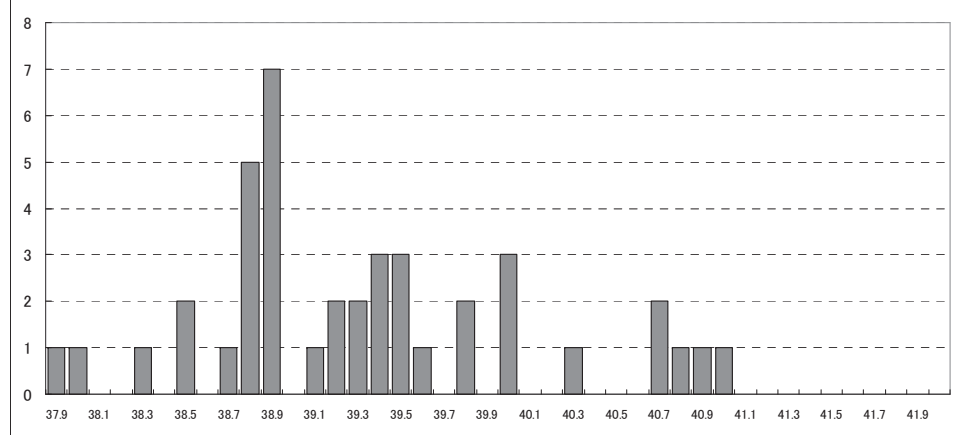


# 图16-1.最高体温

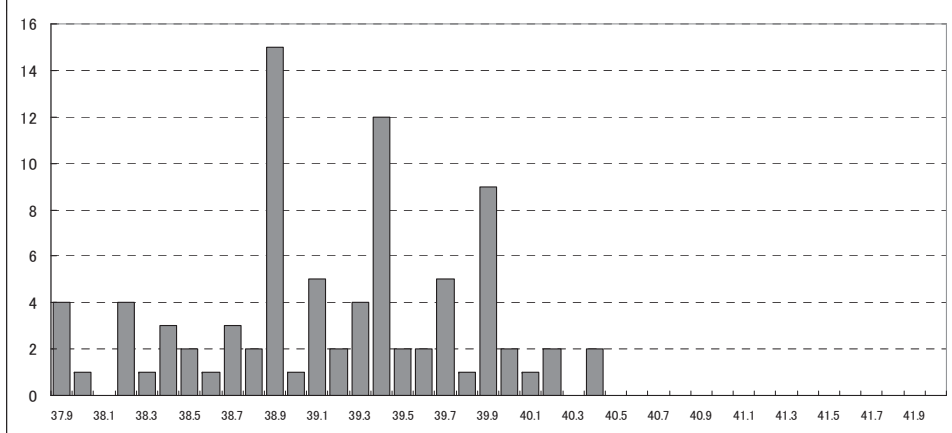
2006/2007 n=66 平均值39.24中央值39.0



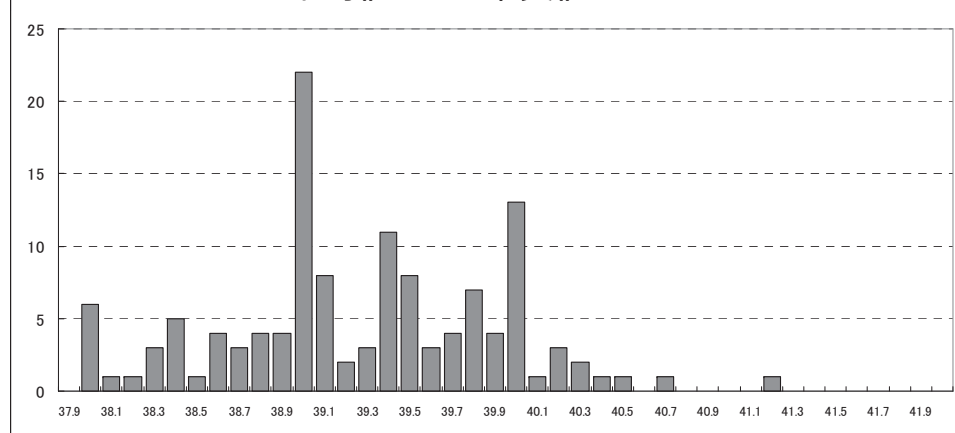
2007/2008 n=41 平均值39.34中央值39.2



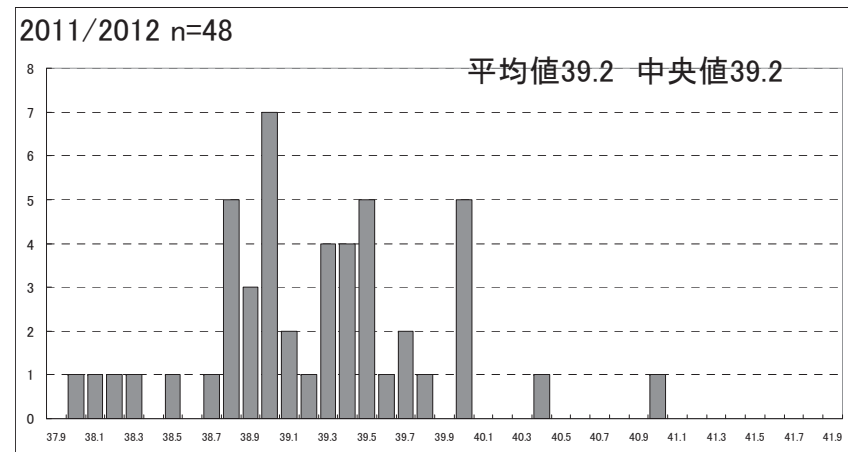
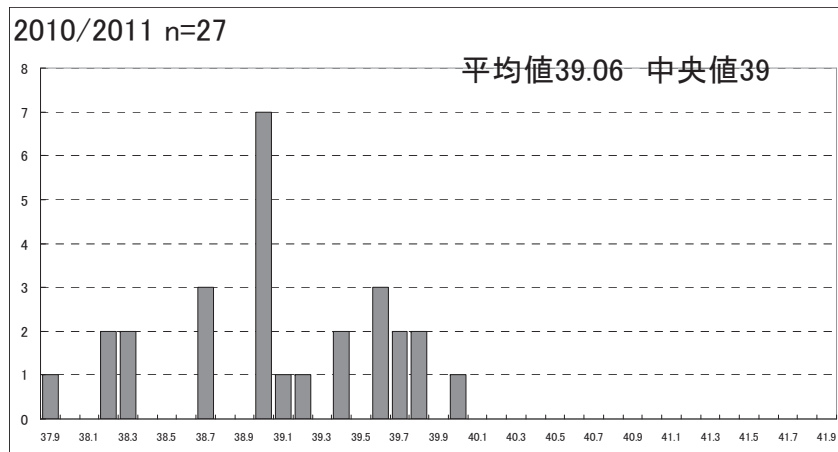
2008/2009 n=86 平均值39.26 中央值39.3



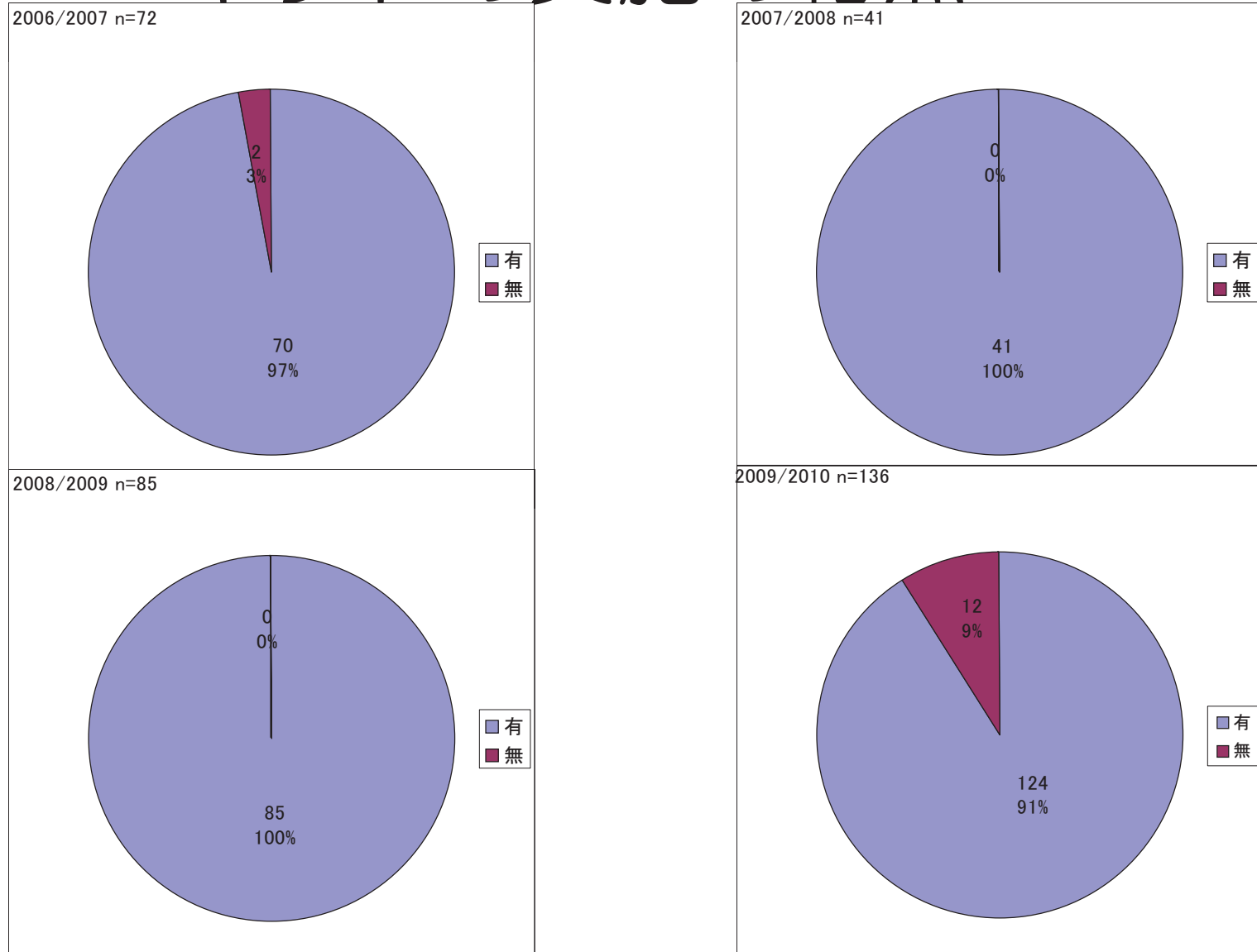
2009/2010 n=127 平均值39.21 中央值39.1



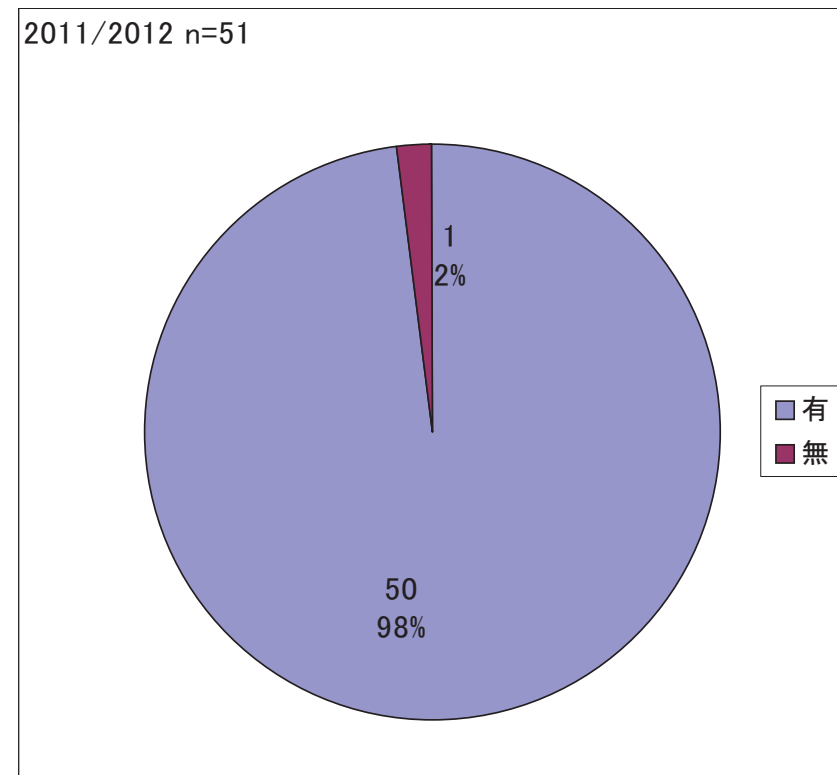
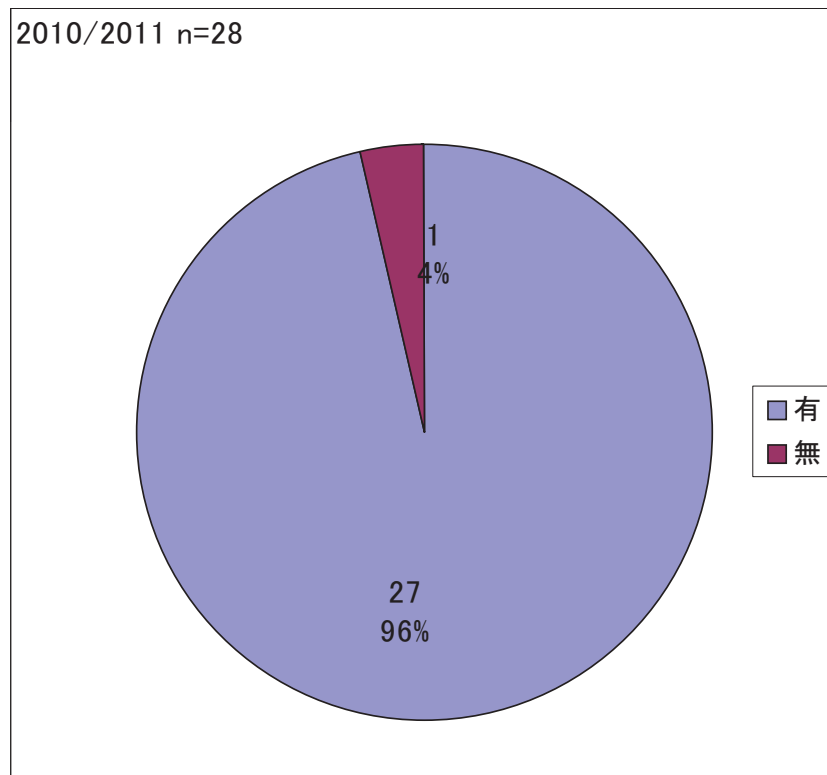
# 图16-2.最高体温



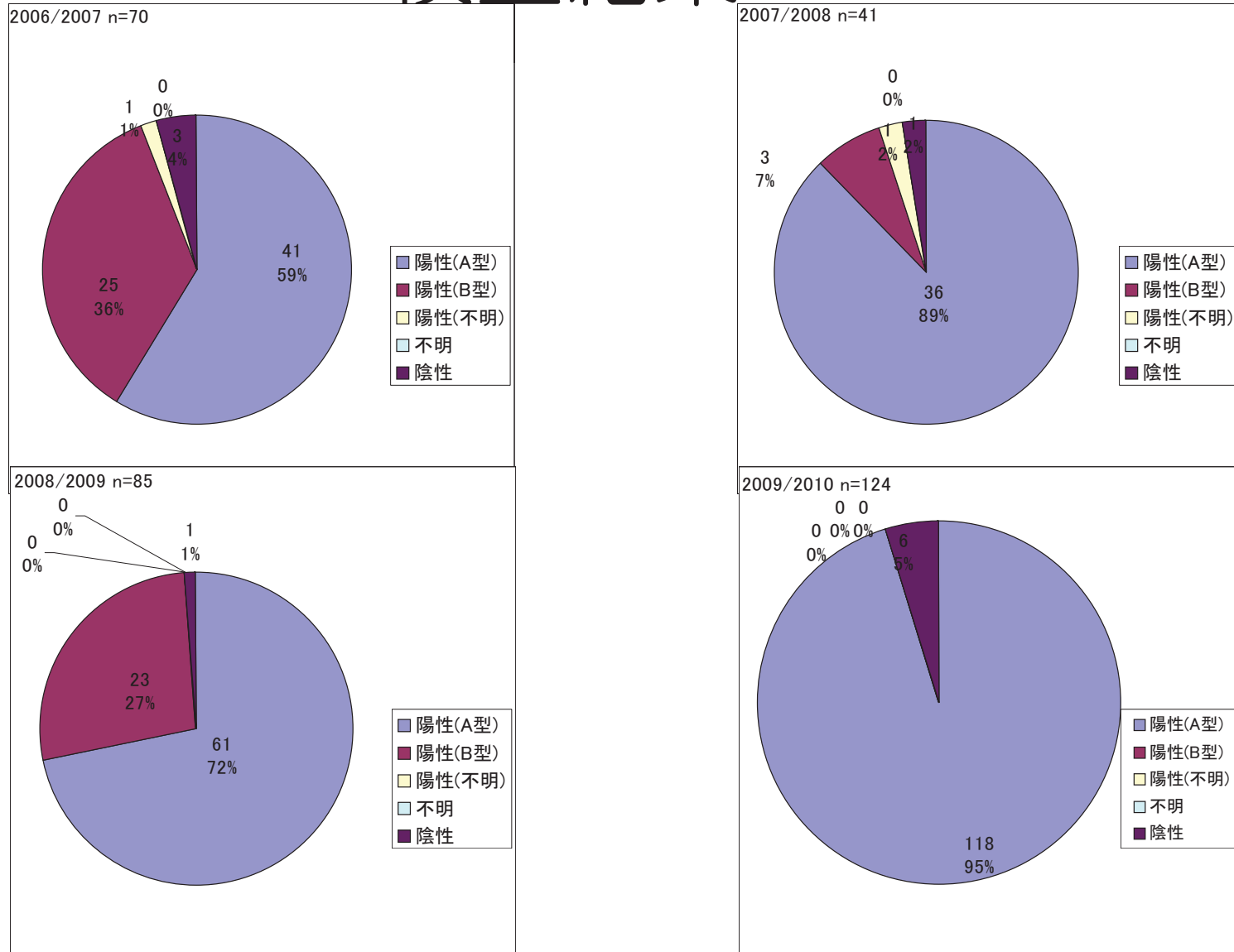
# 図17-1. インフルエンザ迅速診断キットの実施の有無



# 図17-2.インフルエンザ迅速診断 キットの実施の有無

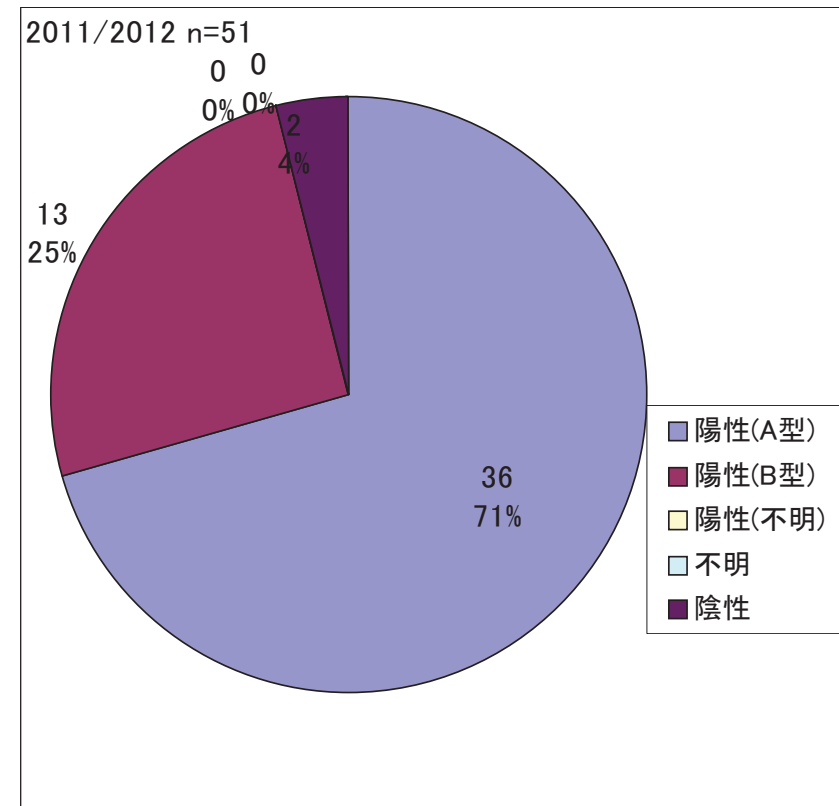
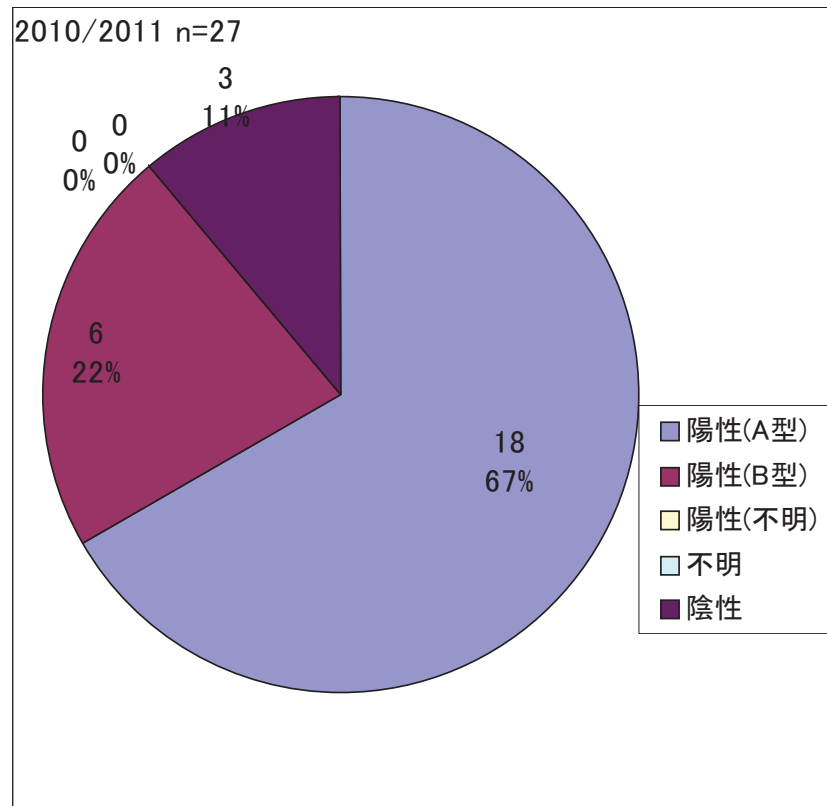


# 図18-1.迅速診断キットによる検査結果

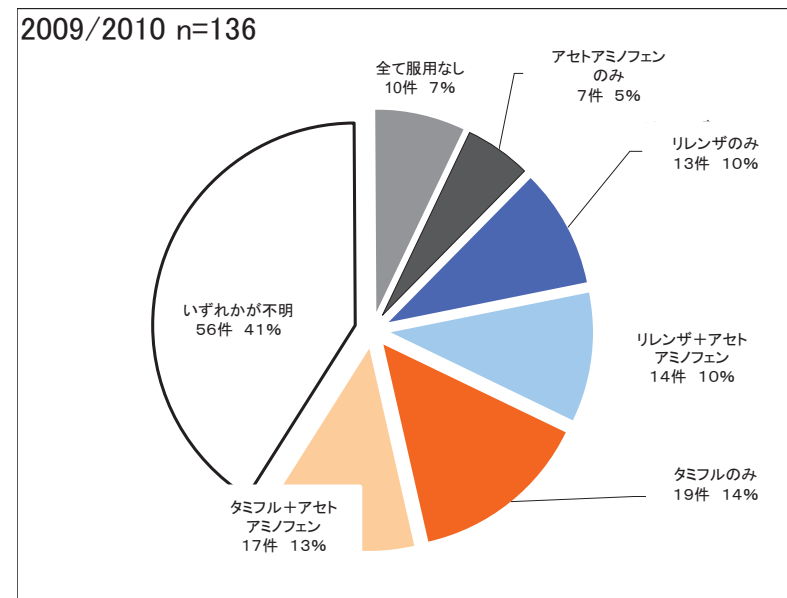
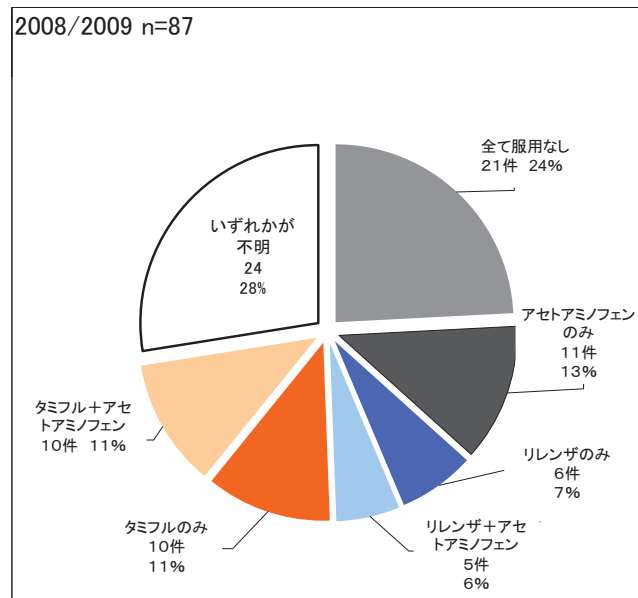
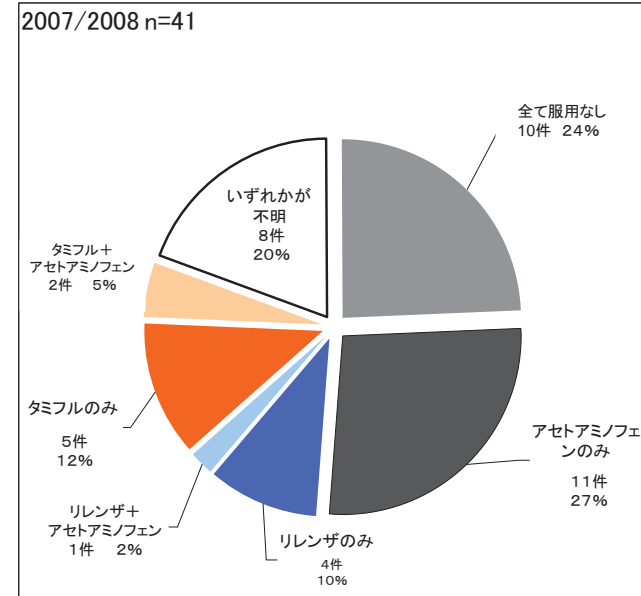
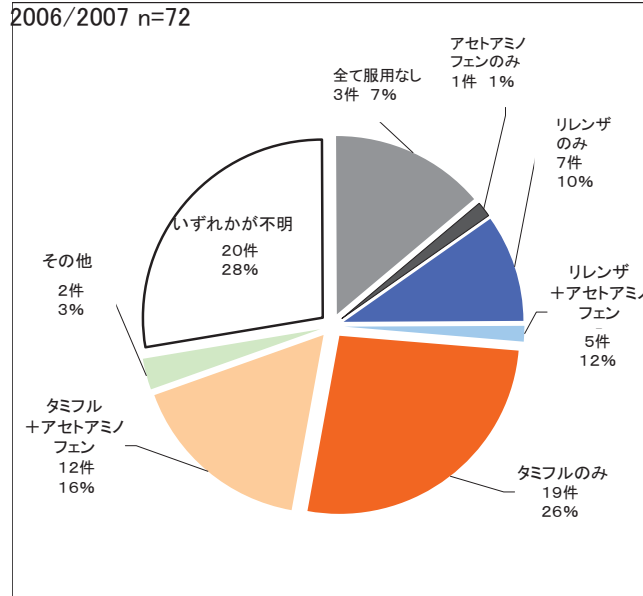




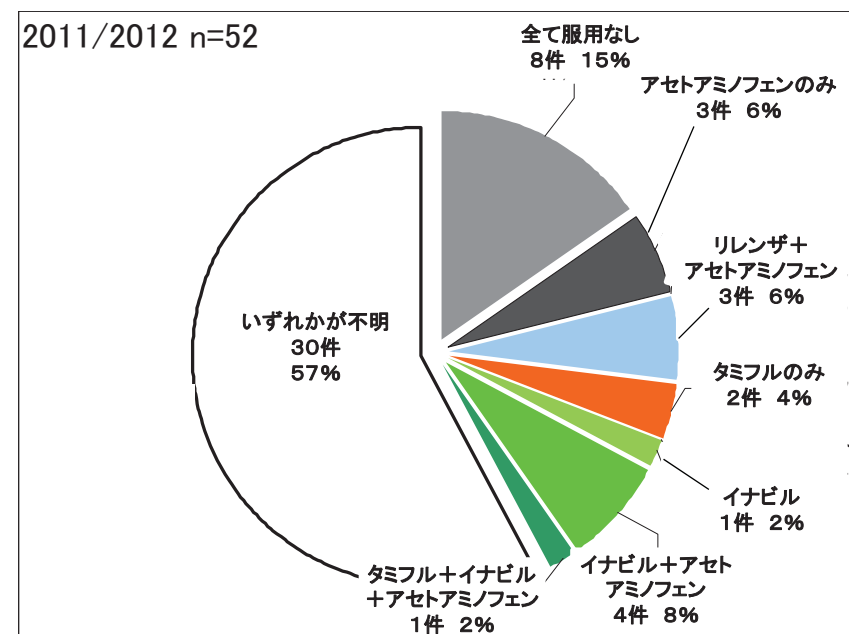
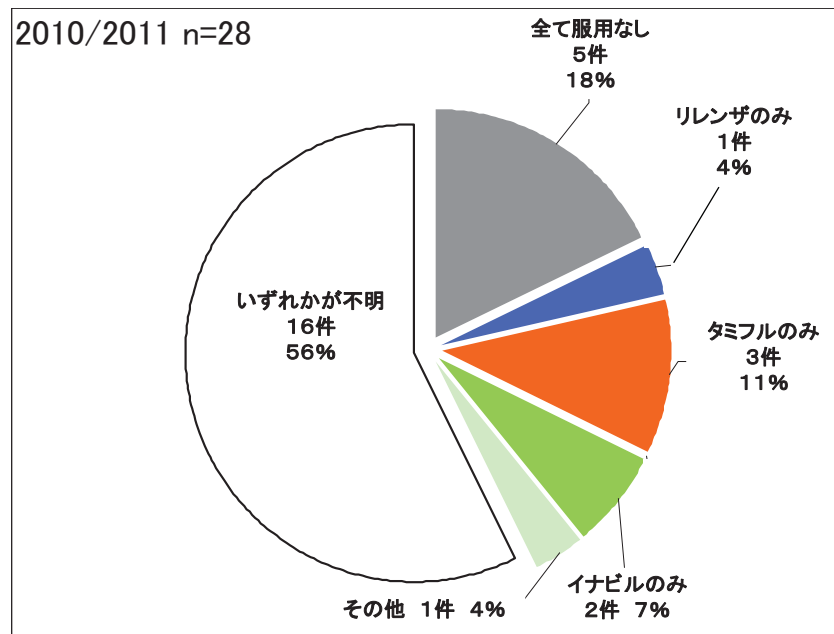
# 図18-2.迅速診断キットによる検査結果



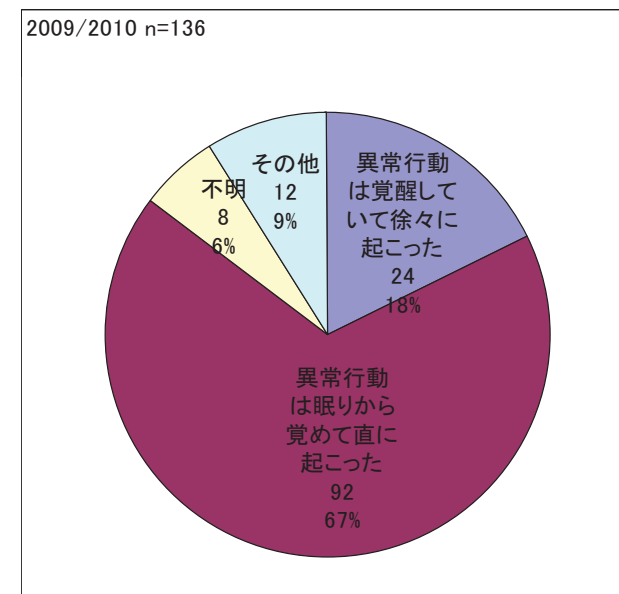
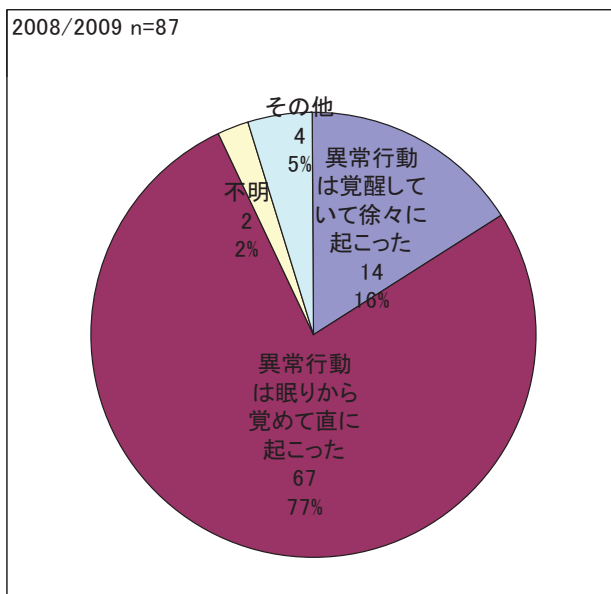
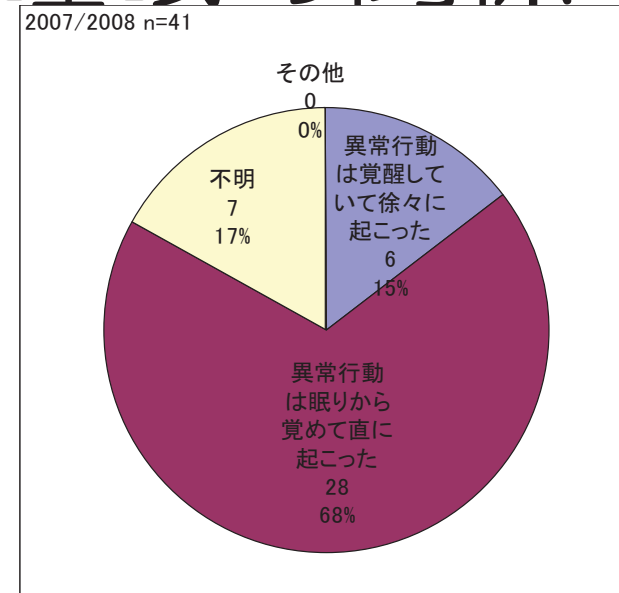
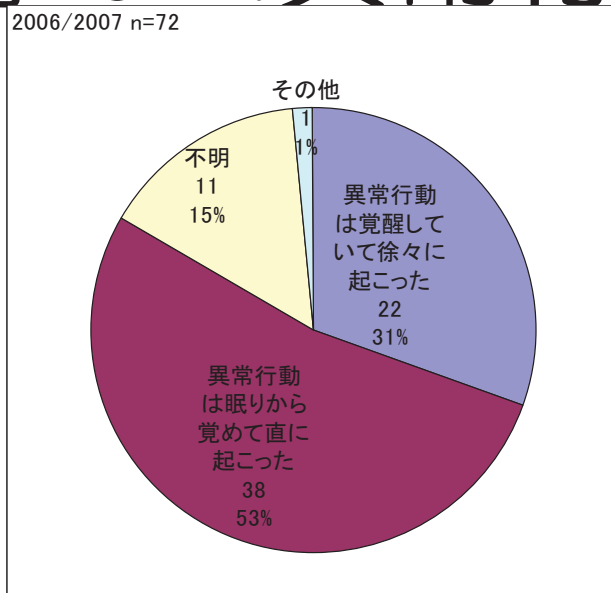
# 図19-1.薬の組み合わせ



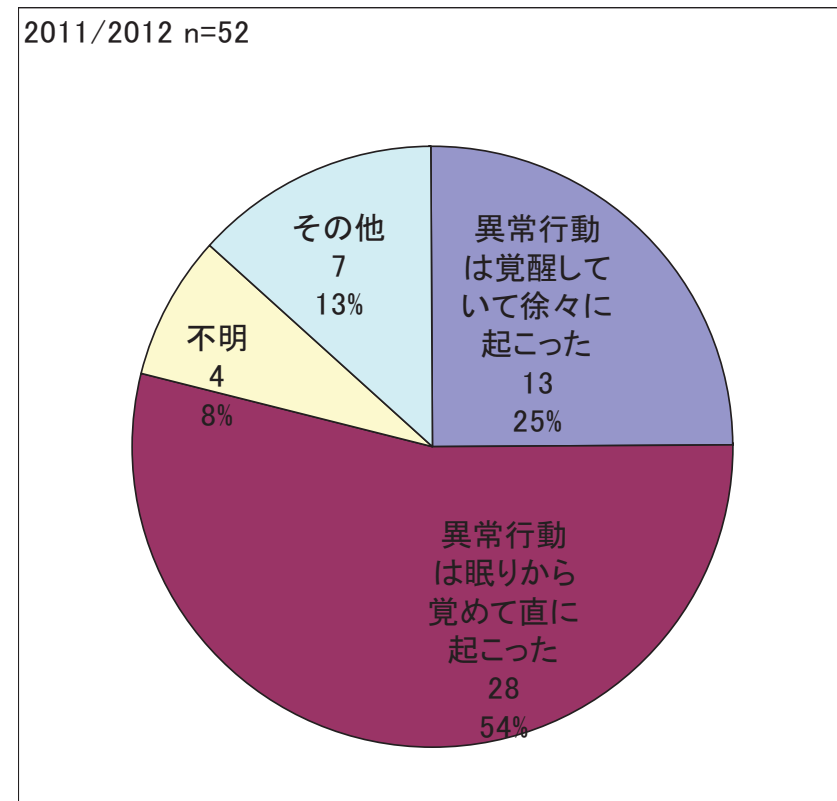
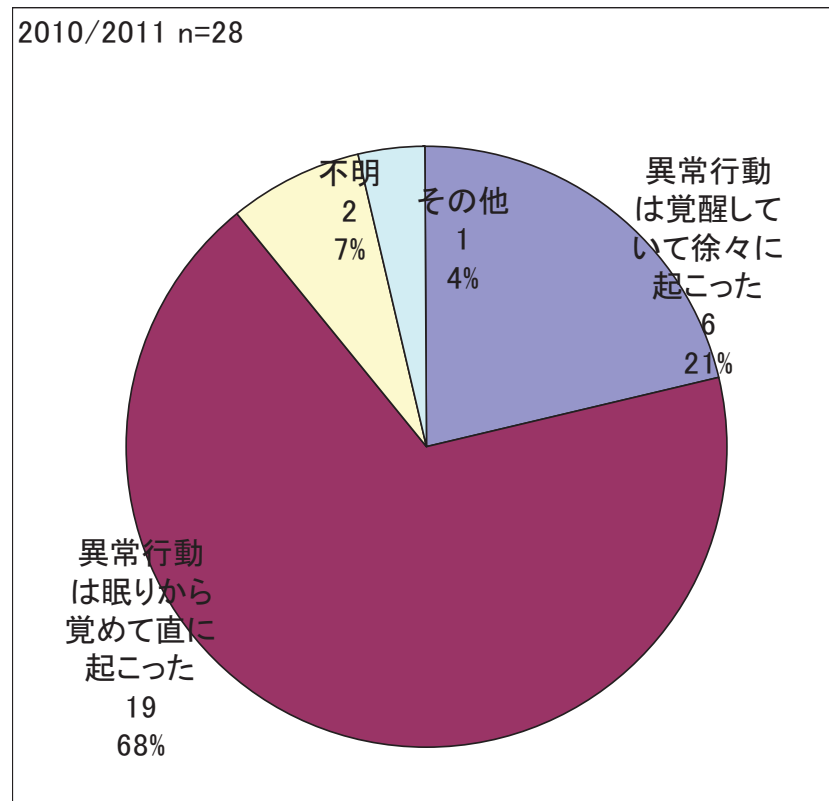
# 図19-2.薬の組み合わせ



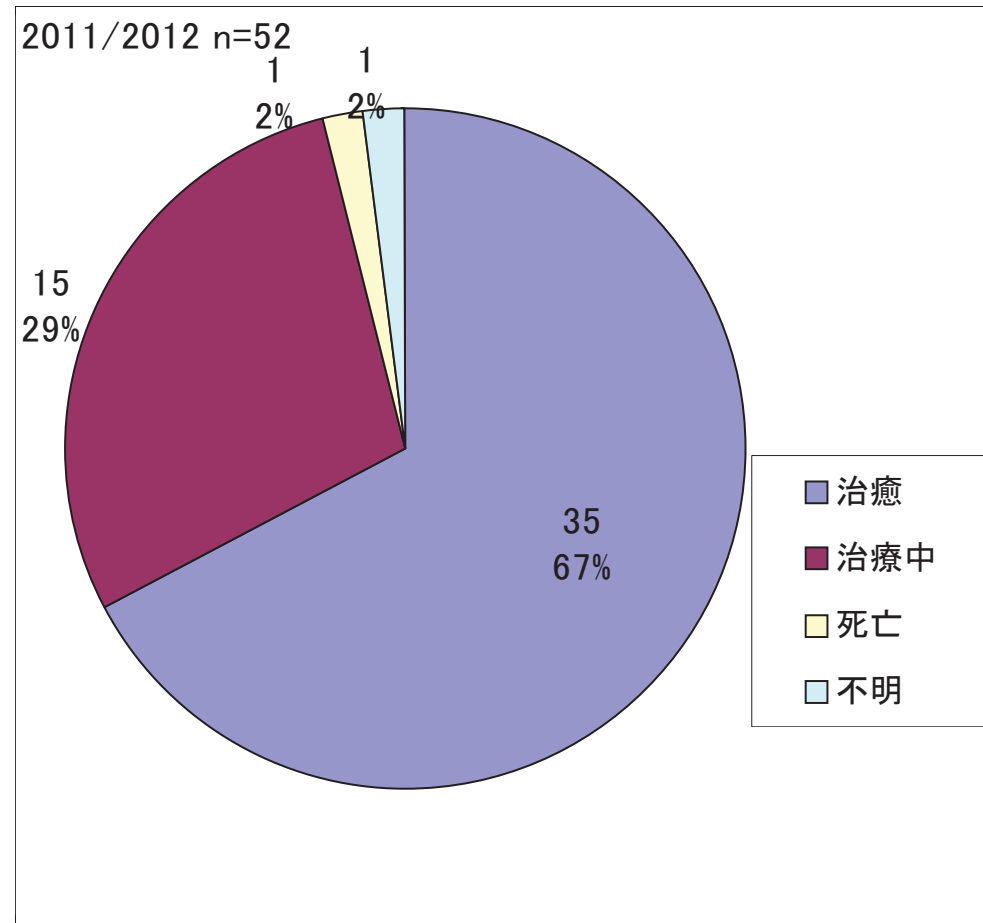
# 図20-1.異常行動と睡眠の関係



## 図20-2.異常行動と睡眠の関係



# 図21.転帰



# まとめ（１）

- 2011/2012シーズンのインフルエンザ流行は発生動向調査では、過去10年と比較して大きな流行であった。
- 重度の異常な行動の発生状況について、従来のインフルエンザ罹患者における報告と概ね類似している。
- 年齢は8才が最頻値で、男性が74%、女性が26%と、男性の方が多かった。
- イナビル摂取後の飛び降りによる死亡例が一例あった
- 重度の異常な行動の服用薬別の報告件数は、アセトアミノフェン（他薬の併用を含む。以下同じ）16件（11件）、タミフル9件（3件）、イナビル9件（6件）、リレンザ7件（3件）であり、医薬品の服用がなかったのは8件（8件）であった。（（ ）の件数は、突然走りだす・飛び降りの内数。）
- したがって、これまで同様に、抗ウイルス薬の種類、使用の有無と異常行動については、特定の関係に限られるものではないと考えられた。
- 報告内容には、死亡例1例の他、飛び降りなど、結果として重大な事案が発生しかねない報告もあった。

## まとめ（２）

- 以上のことから、インフルエンザ罹患時における異常行動による重大な転帰の発生を抑止するために、次の点に対する措置が引き続き必要であると考えられる。
  - 抗インフルエンザウイルス薬の処方の有無に関わらず、インフルエンザ発症後の異常行動に関して、再度、注意喚起を行うこと。
  - 抗インフルエンザウイルス薬についても、従来同様の注意喚起を徹底するとともに、異常行動の収集・評価を継続して行うこと。



オセルタミビルリン酸塩の研究報告について

	研究報告の概要	専門家の見解
<p>参考資料3-4 Oseltamivir服用により精神症状をきたした一症例における薬物動態学および薬理遺伝学的原因解析</p>	<p>本薬服用により精神症状を発現した15歳女児の血漿及び脳脊髄液中薬物濃度の測定、並びに薬物動態関連遺伝子(カルボキシエステラーゼ(CES)1A及び有機アニオントランスポーター(OAT)3)及び副作用感受性遺伝子(シアリダーゼ(NEU)2)の解析を行った。本薬最終投与154時間後の血漿中に1.545ng/mLのOSTC(活性代謝物)が検出されたが、本薬は検出限界(0.5ng/mL)以下であった。脳脊髄液中には活性代謝物及び本薬のいずれも検出されなかった。血漿中活性代謝物濃度はシミュレーションの結果、正常人よりも100倍以上高かったが、CES1のhaplotypeはCES1A1/1A3のホモ接合体であり、また、OAT3の遺伝多型は認められなかった。一方、NEU2については、本薬による阻害Ki値の低下が報告されているR41Qがヘテロ接合体で検出された。以上より、本症例における精神症状には、本薬及び活性代謝物の血漿中濃度上昇による脳内暴露量の上昇とNEU2に対する感受性の増大が関与していることが推察されたとされている。</p>	<p>本報告では、本薬による精神症状の発現には、NEU2に対する感受性の増大が関与している可能性が示唆されているが、検討された症例数は1例のみであるため、本薬による精神症状とNEU2に対する感受性の関連を一般化することはできないと考える。また、本薬の精神症状と本薬及び活性代謝物の血中濃度との関連が示唆されているが、本症例では活性代謝物の血漿中濃度が上昇していると推定されたものの、CES1のhaplotypeは一般的なタイプであり、また、OAT3の遺伝多型は認められなかったこと、脳脊髄液中には活性代謝物及び本薬のいずれも検出されておらず、血中薬物濃度上昇と精神症状の関連については評価困難である。以上のことから、本報告をもって、本薬による精神症状発現の薬物動態学的及び薬理遺伝学的要因が明らかになったとは言い難いと考え、今後同様の研究報告に注目していく。</p>
<p>参考資料3-5 High Doses of Oseltamivir Phosphate Induce Acute Respiratory Arrest in Anaesthetized Rats</p>	<p>オセルタミビルリン酸塩(OP)投与後に発生する重篤な有害事象の1つとして、心肺停止による突然死が報告されている。突然死の病因を調査する目的で、迷走神経切断・麻酔ラットを用いてOPが血圧及び呼吸に及ぼす影響が検討された。 その結果、自発呼吸ラットにおいて、OP静脈内投与(30~200mg/kg)により、用量依存性の血圧低下及び徐脈の誘発が確認された。呼吸抑制については、増量により顕著になり、OP静脈内投与(200mg/kg)では呼吸停止が起こった。また、OP(500~1000mg/kg)の十二指腸内投与では心肺停止に至った。さらに、人工換気ラットにおいてOPを静脈内に投与した際には、一過性の横隔神経放電頻度低下が認められ、150~200mg/kg投与では、投与直後に横隔神経放電の停止が認められた。一方、OPの活性体(OC)の静脈内投与(100~200mg/kg)では、呼吸及び血圧に大きな影響を及ぼさなかった。以上より、OP投与がラットにおいて中枢性の呼吸機能抑制を引き起こすことが明らかとなり、OPによる心肺停止とインフルエンザ感染患者の突然死との関連性が示唆されたとされている。</p>	<p>S. Kimura, et al.の報告では、OPが中枢性の呼吸機能抑制を引き起こすことが示唆されているが、本報告で呼吸停止が現れた用量は、ヒトでの臨床用量(2mg/kg)と比較し、薬物毒性における種差を考慮しても約10倍の高用量であること、また実際に臨床で使用される投与経路とも異なることから、この試験成績をもってOP投与により実臨床の場で呼吸停止が発現するとは言い難い。また、迷走神経切断・麻酔ラットにおいてOPの高用量投与が呼吸機能抑制を引き起こすことは示されたが、迷走神経切除による生体の正常な反射機構の除去及び麻酔下という特殊な条件下で呼吸への影響を検討していることから、本報告をもって、OP投与後に発生する突然死の病因が明らかになったとは言い難いと考え。</p>

## オセルタミビルリン酸塩の副作用報告状況

タミフル副作用件数集計：2011年10月1日～2012年8月31日報告症例

推定処方患者数：3,696,699例（2011年10月1日～2012年3月31日）

集計対象となった報告症例数：88例

MedDRA SOC	副作用名(MedDRA PT)	集計(件数)
感染症および寄生虫症	気管支炎	1
	肺炎	1
感染症および寄生虫症 集計		2
血液およびリンパ系障害	無顆粒球症	1
	自己免疫性溶血性貧血	1
	凝血異常	1
	血栓性血小板減少性紫斑病	1
血液およびリンパ系障害 集計		4
免疫系障害	アナフィラキシー様反応	1
	薬物過敏症	1
免疫系障害 集計		2
代謝および栄養障害	高血糖	1
	低ナトリウム血症	1
代謝および栄養障害 集計		2
精神障害	譫妄	1
	幻覚	5
	幻聴	1
	躁病	1
	異常行動	31
	精神症状	1
精神障害 集計		40
神経系障害	意識変容状態	4
	健忘	1
	痙攣	3
	意識レベルの低下	1
	浮動性めまい	1
	体位性めまい	1
	ジストニー	1
	熱性痙攣	1
	頭痛	1
	感覚鈍麻	1
	意識消失	2
	記憶障害	1
	精神運動亢進	1
	失神	3
	振戦	2
神経系障害 集計		24
心臓障害	急性心筋梗塞	1
	心停止	1
	急性心不全	1
心臓障害 集計		3
血管障害	ショック	1
血管障害 集計		1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	間質性肺疾患	1
	肺うっ血	1
	呼吸停止	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害 集計		4
胃腸障害	虚血性大腸炎	1
	嚥下障害	1
	出血性腸炎	1
	膵炎	1

MedDRA SOC	副作用名(MedDRA PT)	集計(件数)
胃腸障害 集計		4
肝胆道系障害	肝機能異常 劇症肝炎 肝障害	1 1 4
肝胆道系障害 集計		6
皮膚および皮下組織障害	おむつ皮膚炎 薬疹 湿疹 多形紅斑 皮膚粘膜眼症候群 発疹 スティーブンス・ジョンソン症候群 中毒性表皮壊死融解症	1 1 1 2 1 1 3 2
皮膚および皮下組織障害 集計		12
筋骨格系および結合組織障害	筋痙縮 横紋筋融解症	1 5
筋骨格系および結合組織障害 集計		6
腎および尿路障害	腎不全 急性腎不全 尿細管間質性腎炎 尿管壊死 腎機能障害	1 3 1 1 1
腎および尿路障害 集計		7
妊娠、産褥および周産期の状態	稽留流産	1
妊娠、産褥および周産期の状態 集計		1
生殖系および乳房障害	乳房腫大	1
生殖系および乳房障害 集計		1
先天性、家族性および遺伝性障害	先天性甲状腺機能低下症	1
先天性、家族性および遺伝性障害 集計		1
一般・全身障害および投与部位の状態	死亡 発育遅延	1 1
一般・全身障害および投与部位の状態 集計		2
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 血小板数減少 肝酵素上昇	1 1 1
臨床検査 集計		3
傷害、中毒および処置合併症	硬膜下血腫	1
傷害、中毒および処置合併症 集計		1
総計		126

MedDRA/J V15.0

(参考)2010/2011シーズンの副作用報告

## オセルタミビルリン酸塩の副作用報告状況

重篤副作用件数集計:143件(2010年7月1日～2011年9月30日)

推定使用患者数:4,085,550人(2010年7月1日～2011年4月30日)

重篤副作用報告症例数:109例

MedDRA SOC	副作用名(MedDRA PT)	集計(件数)
血液およびリンパ系障害	自己免疫性溶血性貧血	1
血液およびリンパ系障害 集計		1
心臓障害	心不全	1
	急性心不全	1
	心肺停止	2
	心室性頻脈	1
心臓障害 集計		5
先天性、家族性および遺伝性障害	心房中隔欠損症	2
	先天性甲状腺機能低下症	1
	先天性涙道狭窄	1
	合指症	1
	心室中隔欠損症	3
	頭蓋骨癒合症	1
	異形症	1
	内臓逆位症	1
先天性、家族性および遺伝性障害 集計		11
眼障害	斜視	2
	虹彩色素減少	1
眼障害 集計		3
胃腸障害	腹部膨満	9
	下痢	2
	出血性腸炎	4
	急性膵炎	1
	肛門周囲炎	6
	臍ヘルニア	1
胃腸障害 集計		23
一般・全身障害および投与部位の状態	発育遅延	1
	発熱	1
一般・全身障害および投与部位の状態 集計		2
肝胆道系障害	胆汁うっ滞	1
	肝機能異常	1
	急性肝炎	1
	劇症肝炎	2
	黄疸	3
	肝障害	4
肝胆道系障害 集計		12
感染症および寄生虫症	肺炎	2
	腎膿瘍	1
	敗血症	1
	肛門膿瘍	1
感染症および寄生虫症 集計		5
臨床検査	聴力図異常	1
	心雑音	3
	好中球数減少	1
	血小板数減少	1
	白血球数減少	1
	正常値を下回る身長	1
臨床検査 集計		8
代謝および栄養障害	体重増加不良	1
	過少体重	1
代謝および栄養障害 集計		2
筋骨格系および結合組織障害	関節強直	2
	横紋筋融解症	2
筋骨格系および結合組織障害 集計		4
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	血管腫	1
	皮膚血管腫	1
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む) 集計		2
神経系障害	意識変容状態	1
	痙攣	1
	脳症	3

MedDRA SOC	副作用名(MedDRA PT)	集計(件数)
	てんかん	2
	筋緊張低下	1
	意識消失	3
	発達性会話障害	1
神経系障害 集計		12
妊娠、産褥および周産期の状態	自然流産	1
	子宮内胎児死亡	1
	新生児黄疸	2
妊娠、産褥および周産期の状態 集計		4
精神障害	激越	1
	怒り	1
	幻覚	1
	睡眠時驚愕	1
	異常行動	14
精神障害 集計		18
腎および尿路障害	腎障害	1
	急性腎不全	1
	腎盂腎杯拡張症	2
腎および尿路障害 集計		4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	新生児呼吸窮迫症候群	1
	肺動脈狭窄	1
	肺線維症	1
	頻呼吸	1
	新生児低酸素症	1
	口腔咽頭痛	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害 集計		6
皮膚および皮下組織障害	乳児性ざ瘡	4
	水疱	1
	薬疹	4
	湿疹	3
	紅斑	1
	多形紅斑	1
	間擦疹	1
	発疹	1
	スティーブンス・ジョンソン症候群	2
	全身紅斑	2
	皮膚腫瘍	1
皮膚および皮下組織障害 集計		21
総計		143

MedDRA/J Version(14.0)

No.	識別番号	性	年齢(歳)	一日用量	併用薬	副作用(PT)	転帰	経過の概要
1	11024043	男性	10歳未満	投与量不明 1回	-	異常行動	回復	・本剤を服用して異常行動発現。異常な言動(本剤を1回服用して、壁に車が見える、床を這いずって何かから逃げてるような感じ、おびえたような感じ)があった。夜中救急病院の救急外来を受診し、その後本剤を中止してしばらくして改善した。
2	11033876	未記載	高齢者	投与量不明	-	異常行動	不明	・インフルエンザに対し、タミフル投与開始(投与量・投与期間:不明)。 ・興奮状態で怒りっぽい。 ・本剤投与開始から3日後、部屋を出て行ってしまい、食事、薬を拒否。解熱。普段は穏やかな方。 ・本剤投与開始から4日後、怒りっぽいが食事は摂っている。 ・異常行動転帰:不明
3	11034813	未記載	90代	75mg×2回/日	-	異常行動	不明	・他院にてインフルエンザ治療のため、本剤75mg×2/日投与開始。(3日間) ・本剤投与開始から2日後、徘徊、独り言等の異常行動(非重篤)発現。 ・本剤投与開始から3日後、転倒し指を骨折し、午前当院受診。本人は内容を覚えていない。 ・異常行動の転帰:不明
4	11035113	女性	10歳未満	36mg×2回/日	アセトアミノフェン セフジニル シプロヘパタジン塩酸塩水和物 アスピリン カルボシステイン ピフィズス菌製剤(1) ツロプテロール	異常行動	回復	・来院後インフルエンザ治療のため本剤36mg×2/日投与開始。 ・本剤投与開始3時間後、嘔吐。 ・本剤投与開始5時間後、歩き回ったり、天井を見たりする、息苦しそう、集中力がない、会話がかみ合わない等の異常行動が現れる。 ・本剤投与開始7時間後、来院。特に問題無し。異常行動回復。体温:37.8度。念のため本剤の服用を中止。 ・本剤投与開始翌日、平熱。 ・本剤投与開始から3日後、再度来院。平熱。咳、鼻水。
5	11035661	男性	10歳未満	36mg×1回/日 36mg×1回/日	-	異常行動	回復	・インフルエンザ治療のため、本剤36mg×2/日 午後より投与開始。その後入眠。 ・本剤投与開始2時間後、目覚めた後、走り出す。おもちゃに向かって「痛い、痛い」と叫んだ。異常行動発現。その5分後、異常行動回復。 ・本剤投与開始から4日後、本剤投与終了。  〔精神・神経症状における調査項目〕 ・走る、暴れる等の動きを伴った:はい ・これらの動きを誰かが制止した:はい(母) ・症状は睡眠中か覚醒中か:覚醒中に認められた(目覚めて直ぐ 30分以内) ・症状発現後、一眠りして完全に回復した:はい ・症状発現内容を患者は記憶している:記憶なし ・症状発現時の体温:不明 ・症状発現前24時間以内に解熱剤を服用した:いいえ ・以前に同様の副作用を起こしたことがある:いいえ ・光をまぶしがったり、明るくするとさらに興奮した:不明 ・今回の症状発現後に入院した:いいえ ・入院なしの場合、症状発現後に医師の診察を受けた:はい
6	11037162	女性	10歳未満	28mg×3回/日	-	異常行動	回復	・インフルエンザ治療のため、本剤28mg×3/日投与開始。(3日間) その前に患者の妹がインフルエンザにかかり、タミフルを服用していて、その残りが残り、体重がほとんど一緒だったので、両親の判断でタミフルを患者に飲ませた。 ・本剤投与開始から2日後、インフルエンザの診断を受けた。夜に異常行動(寝ている時に駆け回ったり、大声を出したりする。起きている時には起こらない。)発現。以前にも就寝中に異常行動のような症状を起こしたことがある。(タミフル服用時ではない。他薬服用時かどうかは不明。) ・本剤投与開始から3日後、タミフル投与中止。熱はまだ下がっていない。 ・異常行動の転帰:回復

No.	識別番号	性	年齢(歳)	一日用量	併用薬	副作用(PT)	転帰	経過の概要
7	11037166	女性	80代	75mg×2回/日	アセトアミノフェン	幻覚	回復	<ul style="list-style-type: none"> <li>・A型インフルエンザ治療のため、本剤投与開始(2日間)。</li> <li>・本剤投与開始翌日、幻覚発現。(午前)「死んだ人が帰ってきた」といい、外に出ていこうとした。虫がみえはじめた。(夕方)虫がみえる、床がぬれているとの幻視。</li> <li>・本剤投与開始から2日後、当院初診。幻覚があることを確認。朝より本剤中止、入院。</li> <li>・本剤投与開始から5日後、幻覚回復。</li> </ul> <p>[精神・神経症状に関する調査項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・走る、暴れる等の動きを伴いましたか:不明</li> <li>・これらの動きを誰かが制止しましたか:不明</li> <li>・症状は睡眠中ですか覚醒中ですか:覚醒中に認められた</li> <li>・症状発現後、一眠りして完全に回復しましたか:いいえ</li> <li>・症状発現内容を患者さんは記憶していますか:記憶なし</li> <li>・症状発現時の体温は何度ですか。また発熱持続中ですか:発現時の体温 36.3度</li> <li>・症状発現前24時間以内に解熱剤を服用していますか:はい</li> <li>・以前に同様の症状を起こしたことがありますか:いいえ</li> <li>・光をまぶしがったり、明るくするとさらに興奮しましたか:不明</li> <li>・今回の症状発現後に入院しましたか:はい</li> <li>・症状の精査のため、追加の検査が行われましたか:頭部CT、頭部MRIあり 年齢相応の変化のみで、明らかな異常所見を指摘得ず。</li> </ul>
8	11037172	未記載	10歳未満	投与量不明	-	異常行動	不明	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤服用。</li> <li>・異常行動が出て、家を飛び出してしまった。</li> <li>・異常行動の転帰:不明</li> </ul>
9	11037513	女性	80代	投与量不明	アセトアミノフェン シプロヘプタジン塩酸塩水和物 フロムヘキシジン塩酸塩	異常行動	回復	<ul style="list-style-type: none"> <li>・インフルエンザ治療のため、本剤投与開始。</li> <li>併用薬:カロナール、ペリアクテン、ビソルボン</li> <li>・本剤投与開始から3日後、異常行動(幻覚を起こし大声で騒ぎ逃げて行った)発現。その後連絡が取れなくなり、警察に連絡。その後警察に保護される。</li> <li>・異常行動の転帰:回復</li> </ul>
10	11037515	男性	10歳未満	37.5mg×1回/日	カルボシステイン チベジンヒベンズ酸塩 プロカテロール塩酸塩水和物 アセトアミノフェン	異常行動	軽快	<ul style="list-style-type: none"> <li>・A型インフルエンザ治療のため、タミフル37.5mgx2/日投与開始。発熱、咳、痰があり、コロナール細粒、アスピリン、ムコダイン、メブチン内服。</li> <li>・本剤投与数時間後、行動異常発現。起きてキョロキョロ動き周るようになった。両親が寝かせておさまった。</li> <li>・本剤投与開始翌日、(夜間 03:00頃)発熱のため、コロナール内服。(朝)タミフル、アスピリン、ムコダイン、メブチン内服。タミフル内服後、1時間ぐらいてキョロキョロと動き周るようになった。</li> <li>発熱はなく、寝かせておさまった。本人は憶えていない。</li> <li>・行動異常転帰:軽快</li> </ul> <p>[精神・神経症状における調査項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・走る、暴れる等の動きを伴った:いいえ</li> <li>・これらの動きを誰かが制止した:はい(両親)</li> <li>・症状は睡眠中か覚醒中か:不明</li> <li>・症状発現後、一眠りして完全に回復した:はい</li> <li>・症状発現内容を患者は記憶している:記憶なし</li> <li>・症状発現前24時間以内に解熱剤を服用した:はい</li> <li>・光をまぶしがったり、明るくするとさらに興奮した:不明</li> <li>・今回の症状発現後に入院した:不明</li> <li>・入院なしの場合、症状発現後に医師の診察を受けた:不明</li> </ul>

No.	識別番号	性	年齢(歳)	一日用量	併用薬	副作用(PT)	転帰	経過の概要
11	11037516	男性	不明	投与量不明 1回	ドンペリドン	異常行動	不明	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤投与開始翌日、1回本剤を服用した後、昼間から起きてトイレに駆け込み怖い人がいると言っている。体温は37°C台持続。</li> <li>異常行動の転帰：不明</li> </ul>
12	11037522	男性	10代	75mg×2回/日	-	異常行動	軽快	<ul style="list-style-type: none"> <li>当院来院し受診。A型インフルエンザ感染症と診断されタミフル75mgx2/日投与開始。(10時頃)タミフル服用。この折は特に問題なし。(夜10時)夕食後タミフル服用。</li> <li>本剤投与開始翌日、(0時頃)異常行動発現。怖い夢を見る(頭と足が逆さになり落ち込みそうになる)。動かないと恐怖から逃れられないと思い、廊下を歩き回る。このおり意識あり。母親の寝室に行く。怖い怖いと言って息が上がっており目の焦点が合っていない状況。その折は発熱はなかった。</li> <li>10分~15分して寝床を変えると落ち着く。その後変化なし。</li> <li>以前にも、同様な事(タミフル未服用時)があったが、今回ほどではない。</li> <li>異常行動転帰：軽快</li> </ul>
13	11037726	男性	10代	75mg×1回/日	アセトアミノフェン	異常行動	軽快	<ul style="list-style-type: none"> <li>発症時に認められた自他覚症状：発熱：39.9°C、咽頭痛</li> <li>当院受診。タミフル2c 5x、カロナール2T 1x頓を処方。A型インフルエンザ治療のためタミフル投与開始(1回服用)。</li> <li>本剤投与当日、異常行動発現。幻覚(脅迫観念?)により裸足で家を飛び出しトラックとぶつかった。救急車にて他院に搬送。検査を受けたが軽度の擦傷のみで帰宅。服薬を中止する様に言われた。</li> <li>本剤投与開始翌日、母親から当院にTelあり。その後は服薬しておらず、平静になっているとの事。</li> <li>転帰：軽快</li> </ul> <p>[精神・神経症状における調査項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>走る、暴れる等の動きを伴った：はい</li> <li>これらの動きを誰かが制止した：車と接触</li> <li>症状は睡眠中か覚醒中か：不明</li> <li>症状発現後、一眠りして完全に回復した：不明</li> <li>症状発現内容を患者は記憶している：不明</li> <li>症状発現時の体温：不明</li> <li>症状発現前24時間以内に解熱剤を服用した：不明</li> <li>以前に同様の副作用を起こしたことがある：不明</li> <li>光をまぶしがったり、明るくするとさらに興奮した：不明</li> <li>今回の症状発現後に入院した：いいえ</li> <li>症状の精査のため、追加の検査が行われたか 検査所見：車と接触後、近くの病院で検査を受けたが軽度の擦傷のみで帰宅。</li> </ul>



No.	識別番号	性	年齢(歳)	一日用量	併用薬	副作用(PT)	転帰	経過の概要
14	11038346	男性	10代	72mg×1回/日 72mg×2回/日	-	異常行動	回復	<ul style="list-style-type: none"> <li>・発症時に認められた自覚症状:発熱:38℃、頭痛、咳、鼻症状(鼻水、鼻づまり、くしゃみ)、関節痛、倦怠感</li> <li>・A型インフルエンザ治療のため、タミフル72mgx2/日投与開始。</li> <li>・本剤投与開始翌日、異常行動発現。フンから起き上がり、階段から飛び降りようとしたり、奇声をあげていた。父親がしっかりとするとほっぺをなぐり正気に戻した。</li> <li>・本剤投与開始2日後、異常行動:回復。</li> </ul> <p>[精神・神経症状における調査項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・走る、暴れる等の動きを伴った:はい</li> <li>・これらの動きを誰かが制止した:はい(父)</li> <li>・症状は睡眠中か覚醒中か:覚醒中に認められた</li> <li>・症状発現後、一眠りして完全に回復した:はい</li> <li>・症状発現内容を患者は記憶している:記憶なし</li> <li>・症状発現時の体温:37.5℃</li> <li>・症状発現前24時間以内に解熱剤を服用した:いいえ</li> <li>・以前に同様の副作用を起こしたことがある:いいえ</li> <li>・光をまぶしがったり、明るくするとさらに興奮した:いいえ</li> <li>・今回の症状発現後に入院した:いいえ</li> <li>・入院なしの場合、症状発現後に医師の診察を受けた:はい</li> </ul>
15	11038550	男性	70代	投与量不明	-	異常行動	回復	<ul style="list-style-type: none"> <li>・受診。タミフル投与開始。夜服薬。</li> <li>・本剤投与開始翌日、タミフル投与後、異常行動(カバンをもって外に出ようとする)発現。以前、脳梗塞が発現した時も、異常行動が発現したことがある。</li> <li>・本剤投与開始7日後、転帰:回復</li> </ul> <p>通所利用しており、職員が本人を確認しているが、通常と全く変化はなかった。 当該患者は年に1回程度、体調不良時等に来院する程度であり、今回も2/14の受診後、来院していない。</p>
16	11038631	男性	10代	投与量不明	セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物	異常行動	軽快	<ul style="list-style-type: none"> <li>・発熱39.5度に気づいた。近医受診し、タミフルを処方された。(18:00)タミフル内服。</li> <li>・本剤投与開始翌日、(0:00)タミフル内服、その後就寝。(3:00)異常行動発現。児が部屋の中を歩いているのを兄が気づき注意し、けんかとなった。3階のベランダに出ようとするのを母が止めた。その後2階におりたため、母がおいかけたが、2階の窓からとびおりにいた。救急要請、当院受診。</li> <li>・来院時、意識清明、外傷なかったが、経過観察目的に入院。入院後、ラビアクタをdivした。(11:00)目の焦点定まらず、部屋の中をうごき回り、点滴を自己抜去した。</li> <li>・その後は落ち着き、以後、解熱後は異常行動なし。</li> <li>・本剤投与開始4日後、退院。</li> </ul> <p>[精神・神経症状における調査項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・走る、暴れる等の動きを伴った:はい</li> <li>・これらの動きを誰かが制止した:はい(母)</li> <li>・症状は睡眠中か覚醒中か:睡眠中に認められた(就寝時刻 0時00分)</li> <li>・症状発現後、一眠りして完全に回復した:いいえ</li> <li>・症状発現内容を患者は記憶している:記憶なし</li> <li>・症状発現時の体温:不明</li> <li>・症状発現前24時間以内に解熱剤を服用した:いいえ</li> <li>・以前に同様の副作用を起こしたことがある:いいえ</li> <li>・光をまぶしがったり、明るくするとさらに興奮した:不明</li> <li>・今回の症状発現後に入院した:はい</li> <li>・症状の精査のため、追加の検査が行われたか:脳波検査、頭部CT、頭部MRI 検査所見 脳波:脳症を疑わせるような徐波の出現なし。 頭部CT:異常なし 頭部MRI:異常なし</li> </ul>

No.	識別番号	性	年齢(歳)	一日用量	併用薬	副作用(PT)	転帰	経過の概要
17	11038632	男性	30代	75mg×2回/日	-	異常行動	回復	<ul style="list-style-type: none"> <li>インフルエンザのため、タミフル75mgx2/日投与開始。38～40度の発熱。</li> <li>本剤投与開始翌日、熱は下がったが、異常行動、幻覚が発現。</li> <li>本剤投与開始2日後、来院した際、歩き回るなどの異常行動が見られそれが3日続いた。</li> <li>本剤投与開始4日後、異常行動回復</li> </ul>
18	11039293	未記載	10歳未満	投与量不明	-	異常行動	不明	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤投与。</li> <li>今は熱も下がっているが、奇声を発している。家から飛び出す様子もある。</li> <li>医師に相談したが、「様子をみるように」と言われた。気分には波があるようである。</li> <li>異常行動の転帰：不明</li> </ul>
19	11039568	女性	10歳未満	36.0mg×1回/日	アセトアミノフェン	異常行動	回復	<ul style="list-style-type: none"> <li>B型インフルエンザ治療のため、タミフル36.0mgx2/日投与開始</li> <li>本剤投与当日、(就寝後)走りまわる、奇声を発するを1～2時間おきに3～4回くり返す異常行動発現。</li> <li>本剤投与開始翌日、(朝)タミフル服用。Telにて当院に連絡有り、服用を中止するよう指示。</li> </ul> <p>[精神・神経症状における調査項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>走る、暴れる等の動きを伴った：はい</li> <li>これらの動きを誰かが制止した：はい</li> <li>以前に同様の副作用を起こしたことがある：不明</li> <li>光をまぶしがったり、明るくするとさらに興奮した：不明</li> <li>今回の症状発現後に入院した：いいえ</li> </ul>
20	11039805	女性	10歳未満	45mg×1回/日	-	異常行動	回復	<ul style="list-style-type: none"> <li>発症時に認められた自覚症状：発熱：39.2℃、頭痛、倦怠感</li> <li>当医院初診。インフルエンザAと診断。本剤DS処方。帰宅後1回目を内服。</li> <li>本剤投与開始3時間後、異常行動発現。眠っていたが突然起きあがり走り出す。「千人のこわい人がやって来た。」「ママが殺される。」と叫ぶ。あばれて台所まで走って行った。母親が抱きついて静止する。体温37.9℃。ふと我に帰る。異常行動のエピソードについては憶えてない様子。病院に連絡あり。</li> <li>本剤投与開始から4日後、異常行動の転帰：回復</li> </ul> <p>[精神・神経症状における調査項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>走る、暴れる等の動きを伴った：はい</li> <li>これらの動きを誰かが制止した：はい(母)</li> <li>症状発現内容を患者は記憶している：記憶なし</li> <li>症状発現時の体温：37.9℃ 発熱持続中</li> <li>症状発現前24時間以内に解熱剤を服用した：いいえ</li> <li>以前に同様の副作用を起こしたことがある：いいえ</li> <li>光をまぶしがったり、明るくするとさらに興奮した：不明</li> <li>今回の症状発現後に入院した：いいえ</li> <li>入院なしの場合、症状発現後に医師の診察を受けた：はい</li> <li>症状の精査のため、追加の検査が行われたか：いいえ</li> </ul>

No.	識別番号	性	年齢 (歳)	一日用量	併用薬	副作用 (PT)	転帰	経過の概要
21	11040260	男性	10歳 未満	28mg×2回/日	セネガ カルボシステイン d-クロロフェニラミンマレイン酸塩 セフトリアキソンナトリウム水和物	異常行動	回復	<p>・発症時に認められた自他覚症状:発熱:38.9℃(Max40℃台)、咳、鼻症状(鼻水、鼻づまり、くしゃみ)</p> <p>・当院受診。A型インフルエンザ治療のためタミフル28mgx2/日投与開始。この日は熱高くおとなしかった。(15:30)40℃こえ、熱性ケイレン発現。救急センタ受診、ダイアアップ投与。</p> <p>・本剤投与開始翌日、当院再診。37.5℃、意識レベル普通。多弁のうったえあり。ケイレン後でもあり血液検査行い、GRP 4.63で CTRX0.5g点滴。</p> <p>・本剤投与開始から2日後、37℃、タミフルのんで1時間しないうちに多弁となり、兄弟にからむ。ソファーやおし入れにのぼってとびおりをくり返す。(夕)PM下熱していたがタミフルのんで1時間以内に多弁、からむ、とびおり、角でぶついたりした。兄弟からもこの子変と指摘をうけた。母はタミフルの副作用を心配して、以後の服用をやめた。</p> <p>・本剤投与開始から3日後、再診時35.9℃。意識レベル正常。咳もひどくない。バイバイして独歩で帰った。主治医は受診時問題なしと思ったが、その後の電話では本剤投与開始から5日後頃まで若干多弁多動であったという。</p> <p>[精神・神経症状における調査項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・走る、暴れる等の動きを伴った:はい</li> <li>・これらの動きを誰かが制止した:いいえ</li> <li>・症状は睡眠中か覚醒中か 睡眠中に認められた(睡眠中 何回も起きかけてねむりが浅かった) 覚醒中に認められた</li> <li>・症状発現後、一眠りして完全に回復した:服薬後の一過性増悪</li> <li>・症状発現内容を患者は記憶している:不明</li> <li>・症状発現時は発熱持続中か:解熱過程</li> <li>・症状発現前24時間以内に解熱剤を服用した:いいえ</li> <li>・以前に同様の副作用を起こしたことがある:いいえ</li> <li>・光をまぶしがったり、明るくするとさらに興奮した:不明</li> <li>・今回の症状発現後に入院した:いいえ</li> <li>・入院なしの場合、症状発現後に医師の診察を受けた:はい</li> </ul>
22	11040286	男性	10歳 未満	投与量不明×1回 /日 投与量不明×2回 /日 投与量不明×1回 /日	-	異常行動 異常行動	回復 回復	<p>・発症時に認められた自他覚症状:発熱:38℃台、耳痛</p> <p>・他院でインフルエンザを疑われ、タミフル投与開始。</p> <p>・本剤投与開始翌日、2回目の服用後、2~3時間後に一過性の異常行動/言動発現。</p> <p>・本剤投与開始から2日後、同様に4回目の服用後、2~3時間後に一過性の異常行動/言動発現。当院受診。インフルエンザウイルス迅速検査は陰性。</p> <p>[精神・神経症状における調査項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・走る、暴れる等の動きを伴った:はい</li> <li>・これらの動きを誰かが制止した:はい(母)</li> <li>・症状は睡眠中か覚醒中か:覚醒中に認められた</li> <li>・症状発現後、一眠りして完全に回復した:はい</li> <li>・症状発現内容を患者は記憶している:記憶なし</li> <li>・症状発現時の体温:発熱持続中</li> <li>・症状発現前24時間以内に解熱剤を服用した:不明</li> <li>・以前に同様の副作用を起こしたことがある:いいえ</li> <li>・光をまぶしがったり、明るくするとさらに興奮した:いいえ</li> <li>・今回の症状発現後に入院した:いいえ</li> <li>・入院なしの場合、症状発現後に医師の診察を受けた:はい</li> </ul>

No.	識別番号	性	年齢(歳)	一日用量	併用薬	副作用(PT)	転帰	経過の概要
23	11040526	男性	20代	75mg×1回/日	プロチゾラム	健忘	軽快	<p>・インフルエンザ予防のため、タミフル75mg1回投与。就寝。</p> <p>・本剤投与開始翌日、起床するも寝過ぎた(これまでに寝過ぎた事は一度もない)。→普段しない買い物に行った。→交通事故を起こしたようだ(本人の記憶がほとんどない)。警察等の処理は終わっている。(午後)記憶喪失は軽快。これまで、併用薬のソレントミンで「記憶がとぶ」「奇行」などは一切ないとの事。</p> <p>〔精神・神経症状における調査項目〕</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・走る、暴れる等の動きを伴った:いいえ</li> <li>・症状は睡眠中か覚醒中か:覚醒中に認められた</li> <li>・症状発現後、一眠りして完全に回復した:はい</li> <li>・症状発現内容を患者は記憶している:記憶なし</li> <li>・症状発現時の体温:未測定</li> <li>・症状発現前24時間以内に解熱剤を服用した:いいえ</li> <li>・以前に同様の副作用を起こしたことがある:いいえ</li> <li>・光をまぶしがったり、明るくするとさらに興奮した:いいえ</li> <li>・今回の症状発現後に入院した:いいえ</li> <li>・入院なしの場合、症状発現後に医師の診察を受けた:いいえ</li> </ul>
24	12000091	男性	10歳未満	37.5mg×2回/日	アセトアミノフェン	異常行動	回復	<p>・発症時に認められた自覚症状:発熱:41°C、鼻症状、悪寒</p> <p>・B型インフルエンザと診断、タミフル投与開始。</p> <p>・本剤投与開始翌日、「あつい、あつい」と言う。熱はみられず、部屋も暑くはなかった。その後「おちつかない、おちつかない」と言う。再び「あつい、あつい」と言い、服を脱ぎだして、徘徊した。背中をさすったりするうちに落ち着き、再び眠る。覚醒時には特に症状みられず。リレンザに変更。</p> <p>〔精神・神経症状における調査項目〕</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・走る、暴れる等の動きを伴った:いいえ</li> <li>・症状は睡眠中か覚醒中か:目覚めの頃</li> <li>・症状発現後、一眠りして完全に回復した:はい</li> <li>・症状発現内容を患者は記憶している:記憶あり</li> <li>・症状発現時の体温:未測定、解熱過程</li> <li>・症状発現前24時間以内に解熱剤を服用した:はい(12時間以内)</li> <li>・以前に同様の副作用を起こしたことがある:いいえ</li> <li>・光をまぶしがったり、明るくするとさらに興奮した:不明</li> <li>・今回の症状発現後に入院した:いいえ</li> <li>・入院なしの場合、症状発現後に医師の診察を受けた:いいえ</li> </ul>
25	12001247	女性	20代	投与量不明	-	異常行動	回復	<p>・タミフル投与開始。</p> <p>・異常行動発現。家の2階から飛び降りようとした。家族がとめたため、大事には至らず。</p> <p>・異常行動の転帰:回復</p>
26	12001323	男性	10歳未満	投与量不明	-	異常行動	回復	<p>・タミフル投与開始。</p> <p>・異常行動と思われる症状発現。突然起きて走り出す。</p> <p>・異常行動と思われる症状の転帰:回復</p>
27	12005808	女性	10歳未満	2mg/kg×2回/日	-	異常行動	回復	<p>・B型インフルエンザ治療の為、タミフル投与開始。</p> <p>・本剤投与開始3時間後、異常行動発現。走りだし転倒、足を打撲。</p> <p>・異常行動転帰:回復</p> <p>タミフルで異常行動をとった女兒も家族も、その後何も問題がないようだから大丈夫だろう。</p>

No.	識別番号	性	年齢(歳)	一日用量	併用薬	副作用(PT)	転帰	経過の概要
28	12009825	男性	10歳未満	2mg×2回/日	チペジンヒベンズ酸塩 カルボシステイン シプロヘプタジン塩酸塩水和物 リゾチーム塩酸塩 ツロプテロール	異常行動	軽快	<ul style="list-style-type: none"> <li>・インフルエンザ発症時に認められた自他覚所見:発熱39.2℃、咳、鼻症状(鼻水、鼻づまり、くしゃみ)</li> <li>・インフルエンザで受診し、昼に1回就寝前に1回服用。</li> <li>・本剤投与開始当日、就寝前に服用した数時間後から約2時間おきに激しく泣きながら転げまわる。10時間以上症状が持続。</li> <li>・本剤投与開始翌日、タミフルの服用を中止。最後の服用から15時間程経過して、症状が消失。</li> </ul> <p>[精神・神経障害に関する調査項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・走る、暴れる等の動きを伴いましたか。:はい</li> <li>・これらの動きをだれが制止しましたか。:はい(誰が制止しましたか:母親)</li> <li>・症状は睡眠中ですか覚醒中ですか。:睡眠中に認められた(就寝時刻20時頃、睡眠中)</li> <li>・症状発現後、一眠りして完全に回復しましたか。:いいえ</li> <li>・症状発現内容を患者さんは記憶していますか。:不明</li> <li>・症状発現時の体温は何度ですか。また発熱持続中ですか。:未測定</li> <li>・症状発現前24時間以内に解熱剤を服用していますか。:いいえ</li> <li>・以前に同様の症状を起こしたことがありますか。:いいえ</li> <li>・光をまぶしがったり、明るくするとさらに興奮しましたか。:不明</li> <li>・今回の症状発現後に入院しましたか。:いいえ</li> <li>・入院なしの場合、症状発現後に医師の診察を受けましたか。:いいえ</li> </ul>
29	12015548	女性	10代	2mg/kg×1回/日 2mg/kg×2回/日	-	幻覚 記憶障害 異常行動	不明 不明 不明	<ul style="list-style-type: none"> <li>・発熱、インフルエンザと診断。タミフル処方(2mg/kgを12時間おきに5回服用)。</li> <li>・精神症状(幻覚、記憶障害、異常行動:病院の部屋から走り出すなど)発現。</li> <li>・本剤投与開始翌日、様子がおかしくなり眠れず。</li> <li>・本剤投与開始から4日後、特に神経症状が顕著になった。</li> <li>・初回投与から繰り返し発症したが、間欠期には正常応答が可能であった。また、症状発症時の脳波はインフルエンザ脳症とは異なるものであった。</li> <li>患者の脳波は入院当日(異常行動中)と3日目(異常行動がやや軽快)に検査したが、インフルエンザ脳症をはじめとする急性脳症でみられるような高振幅徐派や棘波を認めず正常であった。</li> <li>・幻覚、記憶障害、異常行動転帰:不明</li> <li>・血漿および脳脊髄液中薬物濃度の測定と薬物動態関連および副作用感受性遺伝子の解析を行うことにより原因を推定した。</li> <li>Osertamivir(OST)最終投与154時間後の血漿および脳脊髄液中濃度をLC-MS/MSにて測定した。薬物動態関連遺伝子としてcarboxylesterase1A: CES1Aおよびorganic anion transporter 3: SLC22A8、副作用関連遺伝子としてsialidase 2: NEU2の遺伝子多型解析を行った。</li> <li>最終投与154時間後の血漿中に1.545ng/mLのOSTC(Osertamivirの活性本体であるcarboxylate体: Ro64-0802)が検出されたが、OSTは検出限界以下(0.5ng/mL)以下であった。脳脊髄液中にはOST、OSTC共に検出されなかった。</li> <li>患者のCarboxylesteraseのdiplotypeはCES1A1/CES1A1及びCES1A3/CES1A3で最も一般的にみられるタイプであり異常はなく、また、OAT3の主な遺伝多型が報告されているSNPsに注目して、患者の遺伝子解析を行ったが遺伝多型は認められなかった。ただ、OAT3の遺伝子解析において、Exon6からExon7方向に読んだアミノ酸配列において数十ベースの相違が認められた。</li> <li>OSTCが副作用感受性遺伝子sialidaseに結合してその機能を抑制する可能性も考慮し、Neu2の遺伝子多型解析も実施した結果、NEU2の遺伝子解析において、c.122G&gt;A(R41Q)に変異型が確認された。</li> <li>OSTIによる阻害Ki値の低下が報告されているR41Qがヘテロ接合体で検出された。</li> </ul>

No.	識別番号	性	年齢(歳)	一日用量	併用薬	副作用(PT)	転帰	経過の概要
30	12016138	男性	高齢者	75mg×1回/日 75mg×2回/日	クロロプロマジン・プロメタジン配合剤(2) クエチアピソフマル酸塩	譫妄	回復	<p>・37.8度、倦怠感を認めた。前日に妻がインフルエンザ陽性の診断を受けたことから近医に単独で受診した。インフルエンザ簡易検査でA型陽性であり、タミフルの処方を受けた。同日、同薬剤1錠を服用したが問題を認めず36度台に解熱した。</p> <p>・本剤投与開始翌日、朝食後2錠目を内服した。その後から「魚の腐った臭いがする」と普段にはない発言がみられたが、そのほかには異常を認めず、仕事の新聞配達が可能であった。</p> <p>夕食後3錠目を内服したところ、普段は就寝している21時頃に表情が陰しく、「頭も気分もイライラする。体をどこにもっていいかわからない。外に出れば治るだろうか」と、夜間のため外出しないように説得する妻に強い口調で当たった。その後も廊下や部屋をイライラした表情で、行き来し続けた。普段食べない和菓子や菓子パンを食べ、座ることができなかった。</p> <p>・本剤投与開始から2日後、2時半まで同様な症状が続いた。朝方起床時には体調不良であったことと、妻に外出を制限された記憶だけはあったが、それ以外の記憶はなかった。同薬剤の服用を中止したところ、症状の再燃は認めなかった。</p> <p>・本剤投与開始約2週間後、再診時まで症状の再燃は認めず、MMSEは26/30であった。</p> <p>・夜間せん妄状態転帰:回復</p> <p>【血液検査・画像検査所見】 経過中の血液検査にて、腎機能や肝機能に異常を認めなかった。HCV陽性。 初診時、99mTc-ECD SPECT(図1)や18F-FDG PET画像(図2)を用いた画像検査結果にて、DLBの特徴とされる、後頭葉の血流低下や糖代謝低下を認めた。図3のSPECT像で、心筋へのMIBGの集積低下、心臓/縦隔比(H/M比)が早期相1.23、後期相1.23(H/M ratioのcut-off値は1.5~1.8)と低くなっていた。</p> <p>【経過に関する考察】 本症例でタミフル服用後に生じた夜間の不穏症状は、注意の障害、思考や理解の障害を認め、多動で落ち着きがなく、不安、焦燥や困惑を伴っており、夜間せん妄状態であったことが考えられる。インフルエンザ罹患時に認められる、せん妄の多くが高熱せん妄であるといわれているが、本症例ではせん妄出現時に発熱は認めなかった。ほかの薬剤としてベゲタミン-B 0.25T/日、クエチアピソフマル酸塩25mg/日など抗精神病薬や睡眠薬も使用していたが不穏状態の前後に変更はなかった。</p>
31	12018070	女性	70代	75mg×2回/日	-	異常行動	回復	<p>・インフルエンザと診断され、タミフル投与開始。</p> <p>・異常行動発現。病院にてタミフルカプセルを服用し帰宅するも、その日の午後の記憶が曖昧。気付けば路上で転倒しており、病院にて右手骨折と診断。</p> <p>・本剤投与開始から2日後、本人から病院に連絡があり、タミフルが原因ではないかとのこと。因果関係は不明であるものの、熱も下がっていたため、タミフル内服を中止するよう指示されるが、その後再度確認したところ、処方された分はすべて服用した。</p> <p>記憶が曖昧であったのはタミフル服用初日だけであるが、当日の記憶は未だ思い出せない。</p> <p>・異常行動転帰:回復</p>

## 死亡症例の概要

2011年10月1日以降に新たに副作用報告された症例(2012年8月末日までの企業情報入手症例)

No	識別番号	性	年齢(歳)	一日用量	併用薬	副作用(PT)	転帰	経過の概要	専門家の評価
1	B11022144	女性	40代	75mg×2回/日	レノグラステム	劇症肝炎	死亡	<ul style="list-style-type: none"> <li>・インフルエンザ発症時に認められた自他覚所見、発熱:38.5℃、赤、咽頭痛</li> <li>・A型インフルエンザに対し、本剤75mg×2/日×5日間投与。</li> <li>・本剤投与開始から11日後、インフルエンザ転帰:軽快</li> <li>・本剤投与開始から24日後、劇症肝炎発現。</li> <li>・本剤投与開始1ヶ月後、他院へ転院。血漿交換、ピリルビン吸着を実施</li> <li>・本剤投与開始2ヶ月後、劇症肝炎転帰:死亡、詳細については不明</li> </ul> <p>[肝疾患に関する調査項目] 自己免疫性肝炎検査:無 アルコール摂取:不明</p>	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの
2	B11023926	男性	10歳未満	75mg×2回/日	イソクスプリン塩酸塩 アモキシシリン水和物 プロムヘキシシ塩酸塩 アセトアミノフェン エリスロマイシステアリン酸塩	気管支炎	死亡	<ul style="list-style-type: none"> <li>・母親がA型インフルエンザ治療のため本剤75mg×2回/日投与開始。妊娠15週。</li> <li>・出生、アプガースコア:1分:10、5分:10、新生児の異常:無</li> <li>・生後4ヶ月に他院にて死亡。解剖にて突発性気管支炎とのこと。</li> </ul>	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの
3	B11037157	男性	30代	75mg×2回/日	アセトアミノフェン	死亡	死亡	<ul style="list-style-type: none"> <li>・発症時に認められた自他覚症状:発熱:37.7℃、頭痛、息切れあり(酸素飽和度:98%)、血圧:136/68、インフルエンザB型。</li> <li>・本剤cap75mg×2/日を5日分、カロナール300×最大3錠/日を5日分処方にて帰宅。</li> <li>・本剤投与開始翌日朝、自宅で家人が寝ていると思い患者を起こしたら心肺停止にて救急車依頼。自宅で検察。警察より入電。診察内容等聴取。本剤を服用したかは不明。</li> </ul>	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの

No	識別番号	性	年齢(歳)	一日用量	併用薬	副作用(PT)	転帰	経過の概要	専門家の評価
4	B11037984	女性	60代	75mg × 1回/日	ニフェジピン アムロジピンベシル酸塩 メプロロール酒石酸塩 スピロラクソン フロセミド オメプラゾール モサプリドクエン酸塩水和物 塩酸セベラマー オロパタジン塩酸塩 ロスバスタチンカルシウム	痙攣 急性心筋梗塞 肺うっ血 肺炎 意識変容状態 呼吸停止	後遺症 死亡 死亡 不明 未回復 回復	<p>・本剤投与開始4日前、38℃前後の発熱があり、症状からはインフルエンザ感染を疑ったが抗原検査は陰性であったため、まずカロナール内服で対応した。その後は一時は解熱傾向にあった。</p> <p>2012/02/22 再度38℃程度の発熱があり、抗原検査は陰性であったが、やはり症状からインフルエンザ感染と考えられたため、タミフル75mgを内服。</p> <p>・本剤投与開始翌日、37℃前半に解熱傾向が見られていた。</p> <p>・本剤投与開始2日後、脱衣して臥床。パンツ一枚のみで臥床。指摘するも反応鈍い。主治医と会話中に眼球上転、強直性から間代性痙攣出現し、意識消失した。呼吸は停止しており、頸動脈を触知できなかったため、すぐに胸骨圧迫開始し、ハリーコール要請となった。鼠径部動脈触知することを確認。自発呼吸と開眼がみられ、意識レベルはJCSI-3であった。頭部CTやMRI、脳波の所見からは、左基底核から放線冠領域にFLAIRで周囲が増強されたRING状構造物を認め、周囲に浮腫状変化を伴っており、これが痙攣の原因と考えられた。原疾患としては脳膿瘍疑い、血管炎疑い、脱髄疾患疑い、血栓性血小板減少性紫斑病疑いが疑われた。</p> <p>・本剤投与開始6日後、ステロイドパルス、血漿交換、CHDFを継続した。</p> <p>・本剤投与開始10日後、(朝)バイタルサインや血液検査所見などに著変はなかった。(9:10頃)収縮期血圧60mmHg台に低下して呼吸も喘ぎ様になる。(9:15)蘇生開始。補助換気を開始した。PEA、呼吸停止の状態となり、アルブミン、DOB開始、胸骨圧迫、エピネフリンで、脈拍再開するもすぐに血圧低下する状態であった。気管挿管、DOA/DOB 10/10γ、EPI 0.24γまで増量し、バイタルサインをkarouじて維持できた。ECG上、II、III、aVf、V4-6に著明なST低下、陰性T波が新たにみられた。UCG上も、元々たこつぼ心筋症のためEF20%であったが、その中でも側壁後壁のasynergyを高度に認めることから、急性心筋梗塞と考えた。強皮症 腎クリアー後による血管攣縮の病態として、冠動脈攣縮がおこり心筋虚血を生じる事があり、その可能性も考えられた。</p> <p>(10:58)死亡確認</p> <p>[剖検の肉眼的所見]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・肺うっ血、肺出血あり</li> <li>・肺炎及び隣周囲脂肪織炎</li> <li>・下行結腸に潰瘍あり(φ 1.5cm程度)</li> <li>・外見上、心筋虚血なし</li> <li>・外見上、脳に出血、梗塞所見なし</li> <li>・子宮筋腫あり</li> <li>・腎サイズは10cmと正常大</li> <li>・大動脈の石灰化中等度～高度</li> <li>・腸管虚血所見なし</li> </ul>	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの



No	識別番号	性	年齢(歳)	一日用量	併用薬	副作用(PT)	転帰	経過の概要	専門家の評価
5	B12002812	女性	80代	75mg × 2回/日	非ピリン系感冒剤(2) アスピリン ドネベジル塩酸塩 アムロジピンベシル酸塩 グリベンクラミド フロセミド インスリン グラルギン(遺伝子組換え) 塩酸メトクロプラミド	腎不全 急性腎不全 急性心不全	死亡 死亡 死亡	<p>・インフルエンザ発症時に認められた自覚所見:発熱38.1℃、消化器症状(嘔吐、下痢)、食欲最近ない状態あり。BP 110/60mmHg、インフルエンザキット検査でA(+)であった。御本人が認知症の為、他訴えは不明。</p> <p>・生食250ml + プリンペラン1A点滴し、タミフル(75mg)2cap2xアサ、夕後/5T処方。いつもよりBPやや低めであり、食事量低下や発熱による脱水も考慮され、ノルバスク(2.5)2→1tab へ減量を指示した。採血をして帰宅。</p> <p>・本剤投与開始から4日後、腎不全発現。</p> <p>・本剤投与開始から5日後、御家族来院。解熱し、食事や水分とれるようになったが、尿量(おむつに排泄)少ないことが気になるが、むくみ(-)と。</p> <p>・本剤投与開始から7日後、御家族来院。水分とれるが、固形物とると吐いてしまうと。尿が出ないようだと言われ、往診することとした。</p> <p>・本剤投与開始から8日後、往診する。食事、水分は少しずつとれる。尿量は少ない。浮腫(-) 血圧90/mmHgと低く、ノルバスク(2.5)1tabは中止とする。</p> <p>・本剤投与開始から9日後、食事とれるようになってきた。訪看に採血を指示。</p> <p>・本剤投与開始から10日後、往診する。BP 100/80mmHg SatO2 96%(Room air) 上肢の浮腫(+) 尿少しずつ出ているということであったが、3/23採血dataにてBUN 180、Cr 7.61、K 3.4であり、急性腎不全と説明。御家族は自宅で(高齢であり認知症もある為)みていくことを希望。点滴は動いてしまい、みていることが大変な為ソリタT3 200ml/日を毎日続けることとした。</p> <p>・本剤投与開始から11日後、尿出るようになったと報告あり。点滴ソリタT3 200ml。</p> <p>・本剤投与開始から12日後、食事少しずつとれ、尿も出ていると報告あり。点滴ソリタT3 200ml。</p> <p>・本剤投与開始から13日後、水分700ml程とれ、尿も出ているということで、3/27は点滴はなしとした。</p> <p>・本剤投与開始から14日後、尿は出ていると報告あり。</p> <p>・本剤投与開始から15日後、往診する。BP 140/50mmHg、HR 44/min、尿ほとんど出しておらず、食事もとれないということで、点滴ソリタT3 200ml。</p> <p>・本剤投与開始から16日後、急性腎不全、急性心不全発現。(午前中)点滴ソリタT3 200ml、訪看に採血をお願いする。(午後)家族より訪看に呼吸していない旨連絡あり。(14:00)自宅にて死亡確認した。</p> <p>腎不全、急性腎不全、急性心不全転帰:死亡</p> <p>〔経過に関するコメント〕</p> <p>もともと認知症があり、症状の訴えについて不明な点がみられていた。本剤投与開始4ヶ月前、むくみにより心不全に気付かれ心電図上完全房室ブロックと判明。循環器専門医に搬送するも認知症の為安静が保たず、ペースメーカー植込みはできず、利尿剤での経過観察を余儀なくされていた。</p>	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの

## オセルタミビルリン酸塩の死亡症例(全例)における患者背景、発現時期に関する集計 (販売開始から2012年8月末日まで)

**患者年齢別①**

	症例数 (%)	
10歳未満	13	14.4%
10代	6	6.7%
20代	7	7.8%
30代	12	13.3%
40代	6	6.7%
50代	13	14.4%
60代	10	11.1%
70代	9	10.0%
80代	10	11.1%
90代	4	4.4%
総計	90	100.0%

**性別**

	症例数 (%)	
女性	31	34.4%
男性	59	65.6%
総計	90	100.0%

**副作用発現時期別①**

	症例数 (%)	
2001	4	4.4%
2002	6	6.7%
2003	2	2.2%
2004	7	7.8%
2005	20	22.2%
2006	13	14.4%
2007	17	18.9%
2008	2	2.2%
2009	8	8.9%
2010	0	0.0%
2011	4	4.4%
2012	3	3.3%
不明	4	4.4%
総計	90	100.0%

**インフルエンザウイルス型別**

	症例数 (%)	
A型インフルエンザ	41	45.6%
B型インフルエンザ	14	15.6%
不明	35	38.9%
総計	90	100.0%

**患者年齢別②**

	症例数 (%)	
6歳以下	11	12.2%
7歳から9歳	2	2.2%
10歳から12歳	1	1.1%
13歳から15歳	4	4.4%
16歳から18歳	1	1.1%
19歳以上	71	78.9%
総計	90	100.0%

**副作用発現時期別②**

	症例数 (%)	
2000-2001シーズン	3	3.3%
2001-2002シーズン	4	4.4%
2002-2003シーズン	4	4.4%
2003-2004シーズン	8	8.9%
2004-2005シーズン	19	21.1%
2005-2006シーズン	14	15.6%
2006-2007シーズン	17	18.9%
2007-2008シーズン	2	2.2%
2008-2009シーズン	3	3.3%
2009-2010シーズン	5	5.6%
2010-2011シーズン	4	4.4%
2011-2012シーズン	3	3.3%
不明	4	4.4%
総計	90	100.0%

シーズン；8月から7月

## 死亡症例の因果関係評価

A 評価	B 評価	C 評価	計
4 例	14 例	56 例	74 例

※医薬品医療機器総合機構情報提供ホームページより、因果関係評価を行っている平成 16 年度以降の報告 74 症例について集計

A:「被疑薬と死亡との因果関係が否定できないもの」

原疾患との関係、薬理的な観点や時間的な経過などの要素を勘案し、医学・薬学的観点から総合的に判断し、被疑薬との関連が疑われている有害事象が、直接死亡の原因となったことが否定できない症例

B:「被疑薬と死亡との因果関係が認められないもの」

原疾患との関係、薬理的な観点や時間的な経過などの要素を勘案し、医学・薬学的観点から総合的に判断し、被疑薬との関連が疑われている有害事象が、直接死亡の原因となったとは認められない症例

C:「情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの」

情報が十分でない、使用目的又は方法が適正でない等のため被疑薬と死亡との因果関係の評価ができない症例

## 死亡症例(全例) 主な併用薬剤の内訳 (販売開始から2012年8月末まで)

薬効小分類 <sup>注1)</sup>	薬剤辞書名(薬効細分類) <sup>注1)</sup>	集計
催眠鎮静剤, 抗不安剤	ベンゾジアゼピン系製剤	7
	バルビツール酸系及びチオバルビツール酸系製剤	1
	その他の催眠鎮静剤, 抗不安剤	2
計		10
抗てんかん剤	ヒダントイン系製剤	1
	その他の抗てんかん剤	5
計		6
解熱鎮痛消炎剤	アニリン系製剤	25
	ピラゾロン系製剤	4
	インドメタシン製剤	2
	フェニル酢酸系製剤	1
	塩基性消炎鎮痛剤	2
	その他の解熱鎮痛消炎剤	16
計		50
抗パーキンソン剤	アマンタジン製剤	1
	ビペリデン製剤	2
	その他の抗パーキンソン剤	1
計		4
精神神経用剤	フェノチアジン系製剤	6
	その他の精神神経用剤	14
計		20
総合感冒剤	非ピリン系感冒剤(2) <sup>注3)</sup>	2
	非ピリン系感冒剤(4) <sup>注3)</sup>	9
計		11
その他の中枢神経系用薬	タルチレリン水和物 <sup>注3)</sup>	1
	ドネベジル塩酸塩 <sup>注3)</sup>	1
計		2
鎮けい剤	その他の鎮けい剤	2
計		2
耳鼻科用剤	耳鼻科用抗生物質製剤	1
計		1
強心剤	ジギタリス製剤	4
	カフェイン系製剤	2
計		6
不整脈用剤	$\beta$ -遮断剤	2
	その他の不整脈用剤	3
計		5
利尿剤	抗アルドステロン製剤	3
	その他の利尿剤	6
計		9
血圧降下剤	その他の血圧降下剤	17
計		17
血管拡張剤	冠血管拡張剤	16
	末梢血管拡張剤	1
計		17
高脂血症用剤	その他の高脂血症用剤	5
計		5
その他の循環器官用薬	セベラマー塩酸塩 <sup>注3)</sup>	1
	ポリスチレンスルホン酸カルシウム <sup>注3)</sup>	1
	沈降炭酸カルシウム <sup>注3)</sup>	1
計		3
鎮咳剤	デキストロメトルファン製剤	2
	その他の鎮咳剤	5
計		7
去たん剤	システイン系製剤	3
	ブロムヘキシシン製剤	4
	その他の去たん剤	8
計		15
鎮咳去たん剤	その他の鎮咳去たん剤	6
計		6
気管支拡張剤	キサンチン系製剤	3
	サルブタモール製剤	1
	その他の気管支拡張剤	10
計		14

薬効小分類 <sup>注1)</sup>	薬剤辞書名 (薬効細分類) <sup>注1)</sup>	集計
その他の呼吸器官用薬	フルチカゾンプロピオン酸エステル <sup>注3)</sup>	1
計		1
止しゃ剤, 整腸剤	活性生菌製剤	7
	その他の止しゃ剤, 整腸剤	1
計		8
消化性潰瘍用剤	H2遮断剤	11
	その他の消化性潰瘍用剤	18
計		29
健胃消化剤	その他の健胃消化剤	5
計		5
制酸剤	無機塩製剤	6
計		6
下剤, 浣腸剤	植物性製剤	4
	その他の下剤, 浣腸剤	1
計		5
利胆剤	胆汁酸製剤	1
計		1
その他の消化器官用薬	他に分類されない消化器官用薬	6
計		6
甲状腺, 副甲状腺ホルモン剤	甲状腺ホルモン製剤	1
計		1
副腎ホルモン剤	エピネフリン製剤	1
	コルチゾン系製剤	1
	フッ素付加副腎皮質ホルモン製剤	1
	プレドニゾン系製剤	4
計		7
その他のホルモン剤 (抗ホルモン剤を含む。)	すい臓ホルモン剤	2
計		2
その他の泌尿生殖器官及び肛門用薬	ナフトピジル <sup>注3)</sup>	1
計		1
化膿性疾患用剤	外用抗生物質製剤	1
計		1
鎮痛, 鎮痒, 収斂, 消炎剤	その他の鎮痛, 鎮痒, 収斂, 消炎剤	1
計		1
寄生性皮膚疾患用剤	イミダゾール系製剤	1
計		1
ビタミン剤 <sup>注2)</sup>	Unknown drug (不明薬) <sup>注5)</sup>	1
計		1
ビタミンA及びD剤	合成ビタミンD製剤	1
計		1
ビタミンB剤 (ビタミンB1剤を除く。)	パントテン酸系製剤	2
	ビタミンB6剤	1
	ビタミンB12剤	1
計		4
ビタミンK剤	メナテトレノン <sup>注3)</sup>	1
計		1
混合ビタミン剤 (ビタミンA・D混合製剤を除く。)	その他の混合ビタミン剤 (ビタミンA・D混合製剤を除く。)	1
計		1
糖類剤	ブドウ糖製剤	3
計		3
たん白アミノ酸製剤	その他のたん白アミノ酸製剤	1
計		1
血液代用剤	生理食塩液類	1
	その他の血液代用剤	7
計		8
止血剤	抗プラスミン剤	1
計		1
血液凝固阻止剤	ジクマロール系製剤	3
計		3
その他の血液・体液用薬	他に分類されない血液・体液用薬	11
計		11
解毒剤	その他の解毒剤	2
計		2
痛風治療剤	アロプリノール製剤	2
計		2

薬効小分類 <sup>注1)</sup>	薬剤辞書名(薬効細分類) <sup>注1)</sup>	集計
酵素製剤	その他の酵素製剤	5
計		5
糖尿病用剤	スルフォニル尿素系製剤	3
計		3
他に分類されない代謝性医薬品	他に分類されないその他の代謝性医薬品	7
計		7
抗ヒスタミン剤	フェノチアジン系製剤	1
	その他の抗ヒスタミン剤	6
計		7
その他のアレルギー用薬	オロパタジン塩酸塩 <sup>注3)</sup>	1
	ケトチフェンフマル酸塩 <sup>注3)</sup>	1
	モンテルカストナトリウム <sup>注3)</sup>	1
計		3
漢方製剤 <sup>注2)</sup>	葛根湯 <sup>注3)</sup>	2
	桂枝湯 <sup>注3)</sup>	1
	小柴胡湯 <sup>注3)</sup>	1
	麻黄湯 <sup>注3)</sup>	1
	大黄 <sup>注4)</sup>	2
計		7
主としてグラム陽性菌に作用す	リンコマイシン系抗生物質製剤	1
計		1
主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの	ペニシリン系抗生物質製剤	6
	セフェム系抗生物質製剤	19
	ホスホマイシン製剤	1
	その他の主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの	4
計		30
主としてグラム陽性菌、マイコプラズマに作用するもの	エリスロマイシン製剤	2
	キタサマイシン製剤	1
	その他の主としてグラム陽性菌、マイコプラズマに作用するもの	7
計		10
主としてグラム陽性・陰性菌、リケッチア、クラミジアに作用するもの	テトラサイクリン系抗生物質製剤	2
計		2
その他の抗生物質製剤(複合抗生物質製剤を含む。)	Unknown drug(不明薬) <sup>注5)</sup>	1
計		1
合成抗菌剤	ピリドンカルボン酸系製剤	2
計		2
血液製剤類	血漿分画製剤	2
計		2
抗原虫剤	その他の抗原虫剤	1
計		1
Unknown drug(不明薬) <sup>注5)</sup>		1

注1) 医薬品データファイルVer2012.04.23を使用した

注2) 薬効中分類

注3) 一般名

注4) 医師記載名

注5) 併用薬剤のうち、医薬品コードの特定されていないもの

## 死亡症例(全例) 既往症・合併症 (販売開始から2012年8月末まで)

集計用名称 <sup>注1)</sup>	既往症	合併症	総計
急性咽頭炎		1	1
虫垂炎	1		1
喘息様気管支炎	1		1
気管支炎		4	4
急性気管支炎	4	2	6
感冒		2	2
胃腸炎	2		2
B型肝炎	1		1
B型肝炎キャリアー		1	1
H I V感染		2	2
インフルエンザ		1	1
A型インフルエンザウイルス感染	2		2
結核後遺症		2	2
陳旧性結核	2		2
腹膜炎		1	1
咽頭炎		4	4
肺炎		4	4
肺結核	2		2
破傷風	2		2
結核	1		1
尿路感染	2		2
水痘	1		1
ウイルス性心膜炎		2	2
仮性ク룹		1	1
急性肺炎	2		2
血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫		2	2
乳癌		1	1
胃癌	2		2
悪性リンパ腫	1		1
卵巣嚢腫		2	2
中耳の悪性新生物		2	2
副腎新生物	2		2
D I C		2	2
汎血球減少症		2	2
クッシング症候群	2		2
甲状腺機能低下		2	2
食欲不振		2	2
境界型糖尿病	2		2
糖尿病		15	15
痛風	2		2
高尿酸血症		1	1
肥満		2	2
脂質異常症		1	1
高脂血症		2	2
うつ病		2	2
不眠症		2	2
統合失調症		2	2
脳梗塞	5	3	8
アルツハイマー型認知症		2	2
糖尿病性昏睡	1		1

集計用名称 <sup>注1)</sup>	既往症	合併症	総計
てんかん		5	5
熱性痙攣	2		2
頭痛		2	2
下肢麻痺	1		1
精神遅滞		2	2
脳梗塞後遺症		2	2
下肢両麻痺		1	1
ラクナ梗塞		2	2
インフルエンザ脳症		2	2
白内障		1	1
緑内障		2	2
難聴	2		2
狭心症		2	2
大動脈弁狭窄		2	2
不整脈	2	5	7
心房細動	3	6	9
発作性心房細動		4	4
完全房室ブロック	3	3	6
第一度房室ブロック		2	2
心不全		3	3
慢性心不全		4	4
うっ血性心不全	1	2	3
期外収縮		2	2
高血圧性心疾患		2	2
低心拍出量症候群	1		1
僧帽弁閉鎖不全症	2	2	4
心筋梗塞	1		1
三尖弁閉鎖不全症	2		2
冠動脈不全		2	2
拡張型心筋症		2	2
心臓弁膜症		3	3
動脈瘤		1	1
本態性高血圧症		2	2
高血圧	3	25	28
喘息		1	1
気管支喘息	1	2	3
慢性気管支炎		4	4
慢性呼吸不全		2	2
喉頭痙攣		2	2
睡眠時無呼吸症候群	2		2
痔瘻	2		2
慢性胃炎		4	4
便秘		2	2
クローン病	1		1
混合型鼠径ヘルニア	1		1
十二指腸潰瘍	1		1
胃炎		2	2
麻痺性イレウス		2	2
慢性膵炎	2	2	4
直腸障害		1	1
逆流性食道炎	2		2
アルコール性膵炎	2		2
慢性肝炎	2	2	4
肝機能障害		2	2



集計用名称 <sup>注1)</sup>	既往症	合併症	総計
急性肝炎	1		1
アルコール性肝炎	2		2
光線過敏症	2		2
廃用性骨粗鬆症		2	2
腰部脊柱管狭窄症		2	2
骨粗鬆症		2	2
強皮症		1	1
下肢の変形	1		1
無尿		1	1
慢性腎炎		2	2
末期腎不全		1	1
腎機能低下		2	2
腎不全		2	2
慢性腎不全		2	2
膀胱障害		1	1
糖尿病性腎症		2	2
強皮症腎クリーゼ		1	1
前立腺肥大症	2	2	4
脳性麻痺		2	2
ダウン症候群		1	1
筋強直性ジストロフィー		2	2
21トリソミー	1		1
倦怠感		2	2
活動状態低下		2	2
顆粒球数減少		1	1
血清クレアチンホスホキナーゼ増加		2	2
事故による外傷	2		2
大腿骨頸部骨折	3		3
硬膜下血腫	3		3
踵骨骨折	1		1
骨手術	1		1

注1) MedDRA/J Version15.0 下位語 (LLT) を使用した

## ザナミビル水和物の副作用報告状況

副作用件数集計: 97件 (2011年10月1日-2012年8月31日)

推定使用患者数: 170万人 (2011年10月-2012年4月)

重篤副作用報告症例数: 61例

MedDRA SOC	副作用名 (MedDRA PT)	集計 (件数)
胃腸障害	悪心	1
	下痢	1
	血便排泄	1
	吐血	1
	嘔吐	1
	嚥下不能	1
胃腸障害 集計		6
一般・全身障害および投与部位の状態	突然死	1
一般・全身障害および投与部位の状態 集計		1
感染症および寄生虫症	髄膜炎	1
感染症および寄生虫症 集計		1
眼障害	視力障害	1
	視力低下	1
	注視麻痺	1
眼障害 集計		3
血液およびリンパ系障害	貧血	1
血液およびリンパ系障害 集計		1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	気管支痙攣	2
	急性呼吸不全	1
	呼吸窮迫	1
	呼吸困難	1
	喘息	2
	喘鳴	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害 集計		8
傷害、中毒および処置合併症	家庭内事故	1
	手首関節骨折	1
	上肢骨折	1
傷害、中毒および処置合併症 集計		3
心臓障害	急性心不全	1
	心筋炎	1
	心筋梗塞	1
心臓障害 集計		3
神経系障害	てんかん	2
	意識レベルの低下	5
	意識消失	1
	意識変容状態	3
	会話障害	1
	傾眠	1
	刺激無反応	3
	失語症	1
	失神	2
	熱性痙攣	2
	無嗅覚	2
	痙攣	5
	神経系障害 集計	
精神障害	異常行動	4
	激越	1
	幻覚	13
	幻視	3
	幻聴	1
	攻撃性	5
	自傷行動	1
	失見当識	1
	統合失調症	1
	譫妄	8
精神障害 集計		38
代謝および栄養障害	食欲減退	1
代謝および栄養障害 集計		1
皮膚および皮下組織障害	紅斑	1
	発疹	1
皮膚および皮下組織障害 集計		2
免疫系障害	アナフィラキシーショック	1
免疫系障害 集計		1
臨床検査	脈拍欠損	1
臨床検査 集計		1
総計		97

(MedDRA/J Version(15.0))

(参考)2010/2011シーズンの副作用報告

## ザナミビル水和物の副作用報告状況

重篤副作用件数集計:44件(2010年7月1日-2011年9月30日)

推定使用患者数:139万人(2010年10月-2011年4月)

重篤副作用報告症例数:41例

MedDRA SOC	副作用名(MedDRA PT)	集計(件数)
心臓障害	うっ血性心不全	1
心臓障害 計		1
眼障害	注視麻痺	1
眼障害 計		1
一般・全身障害および投与部位の状態	全身性浮腫	1
	低体温	1
一般・全身障害および投与部位の状態 計		2
感染症および寄生虫症	ウイルス性心筋炎	1
感染症および寄生虫症 計		1
傷害、中毒および処置合併症	骨折	1
傷害、中毒および処置合併症 計		1
臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1
	白血球数減少	2
臨床検査 計		3
神経系障害	意識変容状態	1
	失語症	1
	意識消失	4
	失神	1
神経系障害 計		7
精神障害	自殺既遂	1
	譫妄	8
	幻覚	8
	幻視	1
	異常行動	3
精神障害 計		21
生殖系および乳房障害	不正子宮出血	1
生殖系および乳房障害 計		1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽頭浮腫	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害 計		1
皮膚および皮下組織障害	薬疹	2
	紅斑	1
	中毒性表皮壊死融解症	1
皮膚および皮下組織障害 計		4
血管障害	ショック	1
血管障害 計		1
総計		44

(MedDRA/J Version (14.0))

## 異常な行動※が記録されている事例の概要

2011年10月1日以降に新たに副作用報告された症例(2012年8月末日までの企業情報入手症例)

※副作用名にかかわらず、急に走り出す、部屋から飛び出そうとする、徘徊する、ウロウロする等、飛び降り、転落等に結びつくおそれがある行動

No.	識別番号	性	年齢(代)	一日用量	併用薬	副作用(PT)	転帰	経過の概要
1	B11034872	男	10歳未満			異常行動 刺激無反応	不明 不明	本剤投与開始3分後 部屋の隅から隅まで駆けまわったり、呼びかけに応じない症状があった。
2	B11036311	男	10代	10mg	アセトアミノフェン、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物	異常行動 異常感 挫傷 関節腫脹 活動性低下 食欲減退 鼻閉 悪夢	回復 不明 不明 不明 不明 不明 不明 不明	<p>投与開始日 朝 前日から風邪っぽかったが、朝起きた時点で39度1分の熱でぐったり。 当院受診。A型インフルエンザとの診断で、本剤、カロナール、メジコン処方。 10:30、本剤 2ブリスター投与。併用 カロナール200 2錠、メジコン15mg 1錠。3階の自分の寝室で就寝。カーテンを開けて暗くした。 10:45、母親外出。 13:30、母親が帰宅したところ、2階の両親の寝室でぼーっとしていた。 どうしたのか聞くと、「バカなことをした」との答え。夢で「友達が死んだのはお前のせいだから、お前も死ぬ」といわれて、3階の階段の上から飛び降りたという(最近友達が死んだという事実はない)。飛び降りた瞬間はよかったと思ったが、落ちてから自分は何をしているんだろうと思ったとのこと。いつ飛び降りたのかは不明だが、状況からリレンザ服用後2時間前後と思われる。 3階から2階への階段は15段の直線で、全部落ちたのであれば高さ3mぐらいある。一番下で左に曲がって廊下に出ようになっているが、階段の下の突き当りの壁の高さ1mぐらいのところに大きな穴が開いていた。本人は穴が開いていることに気づいていなかった。 この時点で熱を測ったら37度3分で、受け答えはしっかりしていた。その後、母親が他院へ電話相談するも、インフルエンザ脳症を疑わせる所見なし。手首等がひどく腫れており痛いというので整形外科を受診。幸い骨折はなく、肩、手首、大腿部、すね、足甲等の打撲で済んだ。頭や顔面打たなかった。 処方医の指示により、リレンザの服用は1回で中止。カロナールとメジコンのみ継続。その後異常行動はなく、意識は明瞭。 夕食後、カロナール200 1錠とメジコン15mg 1錠を服用。 22時過ぎ、熱を測ったら38度4分あったので、カロナール200 1錠を追加で飲ませ、早めに寝かせた。 投与開始1日後 午前中、ずっと眠り続けた。 13時頃、起床。朝の時点でおでこを触っても熱くなかったが、起床後熱を測ったら平熱だった。まだあまり元気はなくふだんより食欲はないが、それ以外はほぼ正常。一日静養し、熱がぶり返すことはなかった。薬は毎食後のメジコンだけにした。 投与開始2日後 だいぶ元気になり、食欲も戻ってきた。 鼻がつまると文句を言うが、それ以外は大丈夫。 転落した時に打った手首は腫れが残っていて、まだ痛むとのこと。 普段はいたって健康、過去に高熱による異常行動の履歴なし。 診断方法:インフルエンザ診断キット 睡眠障害の既往歴:無 睡眠障害の家族歴:無 異常行動の既往歴:無 他剤での異常行動の副作用歴:無 熱性痙攣の既往歴:無 熱性痙攣の家族歴:無 異常行動発現の患者さんの記憶:有 異常行動の発現時あるいは発現直前の患者さんの光に対する反応の有無:いいえ、 異常行動の発現後、一眠りして回復したか:はい</p>
3	B11038291	男	10代	10mg	クラリスロマイシン、メキタジン、カルボシステイン	激越	回復	<p>投与開始日 昼すぎ 体温:39.2度。通常の覚醒時。吸入は1回。 夕方、家の中で走り出し、その後何かにおびえるように外に出て100m程はなれた家に飛び込んだ。 おそらく数分で回復と聞きとり。  [異常行動にかかわる情報] 睡眠障害の既往歴:不明 睡眠障害の家族歴:不明 異常行動の既往歴:不明 他剤での異常行動の副作用歴:不明 熱性痙攣の既往歴:不明 熱性痙攣の家族歴:不明 異常行動1回目発現時の記憶:無 異常行動の発現時あるいは発現直前の患者さんの光に対する反応の有無(光をまぶしがったり、明るくすると興奮するなど):不明 異常行動の発現後、一眠りして回復したか:不明</p>

No.	識別番号	性	年齢 (代)	一日用量	併用薬	副作用(PT)	転帰	経過の概要
4	B12000228	男	10代	4DF		異常行動 意識レベルの低下 平衡障害 ねごと	不明 回復 不明 不明	<p>投与開始日 19:30 体温38.6度。平衡感覚異常発現。(通常の覚醒時) 投与開始1日後 体温38度台。夜中に寝言で「怖い怖い」と言う。(睡眠時) 投与開始4日後 10:00 体温36度台。スキーで何度か転倒。(通常の覚醒時) リレンザ吸入終了。 投与開始5日後 0:00 就寝中、突然起きてホテルの部屋を出てウォータークーラー内に排尿し、部屋に戻り再び就寝。</p> <p>異常行動1回目発現時の患者の記憶の有無なし。</p>
5	B11038307	男	10代	2DF	プロムヘキシシ塩酸塩、 アセトアミノフェン、シプロ ヘプタジシ塩酸塩水和 物、カルボシステイン	異常行動 上肢骨折 手首関節骨折 家庭内事故 健忘	回復 不明 不明 不明	<p>投与開始1日前 7:00 体温37.6度。自宅にて発熱。 10:00、体温38.0度。来院し、インフルエンザ陰性。風邪に対しての薬を処方。 19:00、体温38.3度。 投与開始日 体温39.1度。来院。インフルエンザA型陽性。 10:30、リレンザ吸入。自宅に帰り吸入。就寝。 11:00、患者熟睡。母親が買い物のため外出。 11:50、患者が、3階ベランダより飛び降り疑い(本人は記憶なし)。 患者が飛び降りたと判断した根拠:母親が玄関を施錠して出掛けたが、帰宅したときに鍵が開いていた。患者自身が鍵を開けて玄関前通路より飛び降りたと考えられる。帰宅したときは裸足だった。 12:15頃、母親が帰宅。患者本人は不在であったが、その後、患者本人は徒歩にて帰宅してきた。この時の意識は正常。 右肩等に痛みを訴えたためA病院を受診。右肩および右手首の骨折が判明。 手術のため、B病院に搬送。同日手術。 投与開始1日後 退院。発熱もおさまっていた。</p> <p>[異常行動にかかわる情報] 診断方法:インフルエンザ迅速診断キット 睡眠時驚愕症、睡眠時遊行症などの睡眠障害の既往歴:無 睡眠時驚愕症、睡眠時遊行症などの睡眠障害の家族歴:不明 異常行動の既往歴:無 他剤での異常行動の副作用歴:無 熱性痙攣の既往歴:無 熱性痙攣の家族歴:無 異常行動発現時の患者の記憶の有無:無 異常行動発現時あるいは発現直前の患者の光に対する反応の有無(光をまぶしがったり、明るくすると興奮するなど):不明 異常行動の発現後、一眠りして回復したか:不明 異常行動に関するご説明や注意喚起を実施状況について: 患者用リーフレット「リレンザを処方された患者様、ご家族、周囲の方々へ」を使用し、説明していた。</p> <p>同患者は、約1年前にもインフルエンザに対して本剤を服用しており、その際は異常行動なし。</p>

No.	識別番号	性	年齢 (代)	一日用量	併用薬	副作用(PT)	転帰	経過の概要
6	B11039583	男	10歳未 満	4DF	フルチカゾンプロピオン酸 エステル、エビナスチン塩 酸塩、アセトアミノフェン	幻覚 異常行動	軽快 不明	投与開始日 18:30 体温39.4度。発熱に伴いリレンザ処方。 夕方、睡眠時、トイレに行ってパジャマを全部脱いでできたりした。 投与開始2日後 深夜1時頃 枕から煙が上がっていると訴え。 日付不明 投与2日後以降、今のところ症状はでていない。  [異常行動に係る情報] 睡眠障害の既往歴:なし 睡眠障害の家族歴:なし 異常行動の既往歴:なし 他剤での異常行動の副作用歴:なし 熱性痙攣の既往歴:なし 熱性痙攣の家族歴:なし 異常行動1回目発現の患者の記憶の有無:不明 異常行動発現時、発現直前の患者の光に対する反応の有無:不明 異常行動の発現後、一眠りして回復したか:はい
7	B12007159	女	10代	4DF	アセトアミノフェン、アンプ ロキソール塩酸塩、クラリ スロマイシン、デカリニウ ム塩化物、ポピドンヨード	異常行動 譫妄	回復 回復	投与開始日 体温38.5度。B型陽性。リレンザ投与。 投与開始1日後 17:00 体温38.4度。カロナール投与。 19:00、体温37.1度。リレンザ投与(4回目)。 21:00、2階から階段を駆け下りる。布団が固くて寝られない、押さえつけられて怖い、と言う。トイレのあたりをウロウロする。(覚醒直後) 21:15、体温36.9度。10-15分で落ちつき体温測定。一眠り。 24:00、再び同様の症状。その後眠る。(覚醒直後) 投与開始2日後 午前 体温38度。起床。体温測定。  睡眠障害の既往歴:なし 睡眠障害の家族歴:なし 異常行動の既往歴:なし 他剤での異常行動の副作用歴:なし 熱性痙攣の既往歴:なし 熱性痙攣の家族歴:なし 異常行動1回目発現時の患者の記憶の有無:不明 異常行動2回目発現時の患者の記憶の有無:あり 異常行動発現時あるいは発現直前の患者の光に対する反応の有無:なし 異常行動の発現後、一眠りして回復したか:一度目の症状の後に一眠りし、その後二度目の症状

## 死亡症例の概要

2011年10月1日以降に新たに副作用報告された症例(2012年8月末日までの企業情報入手症例)

No.	識別番号	性	年齢(代)	一日用量	併用薬	副作用(PT)	転帰	経過の概要	専門家の評価
1	B11034674	男	40代	20mg	麻黄湯、アセトアミノフェン	紅斑 心筋梗塞	不明 死亡	<p>投与開始約11年前より本院には年に数回、主に咽頭炎のため通院している患者。妹も同じような症状あり、かつ両側感音性難聴がある。</p> <p>投与開始前(日付不明)咽頭反射弱し、かつ軟口蓋の緊張がないため、常に開鼻声である。また顔面の表情筋の筋力低下もみられる。</p> <p>投与開始日 A耳鼻咽喉科に来院しリレンザを処方され、1日分の吸入。</p> <p>今回は妹が数日前よりA型インフルエンザで、本人も頭痛ひどく受診。インフルエンザ抗原A型陽性であったため、リレンザを処方した。</p> <p>投与開始1日後 死亡。</p> <p>患者が病院へ搬送された時、手足に紅斑があった。恐らく死因は心臓発作による死亡と考えられている。</p>	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの
2	B12008268	女	30代	10mg	維持液(17)、セフトリアキソンナトリウム水和物、イセバマイシン硫酸塩、レボフロキサシン水和物、レバミピド、ベルベリン硫酸塩水和物、アセトアミノフェン、非ピリン系感冒剤(2)	アナフィラキシーショック 過敏症 呼吸困難 関節硬直 脈拍欠損 意識レベルの低下 心筋炎 急性心不全 急性呼吸不全	死亡 不明 不明 不明 不明 不明 死亡 死亡	<p>約9年前 気管支喘息のため投薬(薬剤不明)。約4年前以降、気管支喘息治療薬の処方なし。</p> <p>投与開始日 リレンザ吸入前 患者の家族がインフルエンザB型に罹患のため来院。患者はインフルエンザ検査陰性。来院時体温38.6度、SpO2 98、血圧80/50、感染性胃腸炎のため10回嘔吐。</p> <p>1.ソルデム3A 500mL+セルトリアキソン2g 2.ソルデム3A 500mL 3.エノキサシン400mg(カラム)</p> <p>以上1-3点滴中SpO2 99-95。トイレに自立歩行で行き小用をする。</p> <p>インフルエンザ予防のためリレンザ処方。</p> <p>リレンザ吸入後 坐位。リレンザ吸入後2-3分程か数分後くらいに、呼吸苦、四肢硬直、閉眼状態、脈触知不能。ホスミン1A×2、心マッサージ、気道の挿管で処置。</p> <p>すぐ蘇生するも他院にて死亡。</p> <p>[剖検診断結果] 急性心筋炎およびアナフィラキシーショックによる急性心不全ならびに急性呼吸不全 (1)両側肺高度急性鬱血、水腫。出血および含気、炎症性病変、線維化をほとんど認めず。肺動脈および気管支拡張、血液充満。肺腔内に浮腫液充満、ヘモジリン貧食マクロファージ多数。限局性病変なく、気道系内に粘液、浮腫液多量。異物はない。予防目的でリレンザ吸入10分後、顔面チアノーゼ。右:845g、左:800g (2)急性心筋炎。右心室拡張、左室肥厚(25mm)。肉眼的に限局性病変ならびに異常は認めず。360g。心嚢水貯留。205ml 全身諸臓器組織の血管拡張。大動脈およびその主枝、分枝に硬化性変化を認めない。 (3)肝臓(1310g)、両側腎(右:135g、左:140g)、脾臓(130g)、膵臓(100g)、急性鬱血。炎症性病変および限局性病変は認めず。 肝臓:類洞拡張、中心静脈性に肝細胞変性萎縮。 脾臓:中心動脈周囲性出血、リンパ濾胞萎縮。 (4)消化管粘膜、鬱血あるも糜爛等限局性病変は認めず。パイエル板濾胞萎縮。 (5)リンパ節濾胞萎縮。 (6)副腎皮質、軽度萎縮。 (7)右卵巢、嚢胞、類内膜嚢胞線種。</p> <p>直接死因(1)による呼吸不全、および(2)による急性心不全。</p> <p>心臓所見 心筋細胞間および心内膜下にリンパ球、形質細胞およびマクロファージの著しい浸潤があり(CD3+、CD68+、IlgG+)、個々の心筋細胞に細胞膜の破壊、変性壊死が観察され、殊に心内膜下に強い。巣状病変は認めない。CK、LDH、AST、ALT高値。III型アレルギー反応と思われる。</p>	被疑薬と死亡との因果関係が否定できないもの
3	B12010376	男	10代	4DF	アセトアミノフェン	突然死	死亡	<p>本剤処方日 外来受診。40度近く熱があり、B型インフルエンザと診断された。</p> <p>患者からリレンザの要望があり、院外処方でもリレンザ、カロナールを処方した。</p> <p>処方日の2日後 患者死亡。但し、リレンザを吸入していたかどうかは不明。</p> <p>処方より数日後 患者の家族から処方元の病院に、患者死亡の連絡があった。</p>	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの

## ペラミビル水和物の副作用報告状況

重篤副作用件数集計: 38件(2011年10月01日～2011年08月31日)

推定使用患者数: 約28万人\*(2011年10月01日～2011年08月31日)

重篤副作用報告症例数: 31例

MedDRA SOC	副作用名 (MedDRA PT)	集計 (件数)
胃腸障害	下痢	1
	出血性腸炎	1
	上部消化管出血	1
胃腸障害 集計		3
一般・全身障害および投与部位の状態	悪寒	1
	末梢性浮腫	1
一般・全身障害および投与部位の状態 集計		2
肝胆道系障害	肝機能異常	1
	肝障害	1
肝胆道系障害 集計		2
免疫系障害	アナフィラキシーショック	2
免疫系障害 集計		2
感染症および寄生虫症	ウイルス性筋炎	1
感染症および寄生虫症 集計		1
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1
	血圧低下	1
	好中球数減少	2
	血小板数減少	1
	赤血球数減少	1
	白血球数減少	2
臨床検査 集計		10
筋骨格系および結合組織障害	筋力低下	1
筋骨格系および結合組織障害 集計		1
神経系障害	意識レベルの低下	1
	脳症	1
	頭痛	1
	意識消失	1
神経系障害 集計		4
精神障害	譫妄	1
	異常行動	6
精神障害 集計		7
腎および尿路障害	急性腎不全	2
腎および尿路障害 集計		2
皮膚および皮下組織障害	多形紅斑	1
	発疹	1
	スティーブンス・ジョンソン症候群	1
皮膚および皮下組織障害 集計		3
血管障害	ショック	1
血管障害 集計		1
総計		38

(MedDRA/J Version (15.0))

\* 出荷数量に基づき算出



(参考)2010/2011シーズンの副作用報告

## ペラミビル水和物の副作用報告状況

重篤副作用件数集計:41件(2010年07月01日~2011年09月30日)

推定使用患者数:約27万人\*(2010年07月01日~2011年09月30日)

重篤副作用報告症例数:34例

MedDRA SOC	副作用名 (MedDRA PT)	集計(件数)
血液およびリンパ系障害	顆粒球減少症	1
	好中球減少症	4
血液およびリンパ系障害 集計		5
胃腸障害	下痢	2
	出血性腸炎	4
	メレナ	1
	嘔吐	1
胃腸障害 集計		8
一般・全身障害および投与部位の状態	死亡	1
	突然死	1
一般・全身障害および投与部位の状態 集計		2
肝胆道系障害	肝機能異常	1
	急性肝炎	1
	肝障害	1
肝胆道系障害 集計		3
免疫系障害	アナフィラキシーショック	4
免疫系障害 集計		4
感染症および寄生虫症	肺炎球菌性敗血症	1
感染症および寄生虫症 集計		1
臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1
	血圧低下	1
	顆粒球数減少	1
	好中球数減少	2
	血小板数減少	1
臨床検査 集計		7
代謝および栄養障害	代謝性アシドーシス	1
代謝および栄養障害 集計		1
神経系障害	痙攣	1
	脳症	1
	意識消失	1
神経系障害 集計		3
精神障害	異常行動	2
精神障害 集計		2
腎および尿路障害	腎不全	1
腎および尿路障害 集計		1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	間質性肺疾患	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害 集計		1
皮膚および皮下組織障害	剥脱性皮膚炎	1
皮膚および皮下組織障害 集計		1
血管障害	起立性低血圧	1
	ショック	1
血管障害 集計		2
総計		41

(MedDRA/J Version (14.0))

\* 出荷数量に基づき算出

**異常な行動※が記録されている事例の概要**  
**2011年10月1日以降に新たに副作用報告された症例(2012年8月末日までの企業情報入手症例)**

No	識別番号	性	年齢(代)	一日用量	併用薬	副作用(PT)	転帰	経過の概要
1	B-11038057	男	10代	300mg	-	異常行動	軽快	タミフルによる異常行動の副作用歴あり。 投与1日前:発熱,嘔吐が発現。 投与日:インフルエンザA型陽性であり,ラピアクタ投与。投与3時間後,意味不明なことを言い出した。同日深夜に突然,家の外へ出ようとしたため,病院へ搬送。到着時の意識レベルはJCS I-1。経過観察目的で入院となった。 投与1日後:未明,ベッド上で急に起き上がり,部屋の外へ出ようとした。覚醒はしていたが,目線が合わなかった。体温36℃台。 投与2日後:未明,急に起き上がり,「何で病院におるんや」「何か分からへんけど,嫌や,嫌や」などと言った。体温36.1℃。同日深夜,睡眠中に急に起き上がり,ブルブル震えた。脳波:異常なし。 投与3日後:退院。
2	B-12006508	男	50代	300mg	麻黄湯 アンプロキシ ソール塩酸 塩 アセトアミノ フェン	脳症	回復	ロキソニンによる異常行動の副作用歴あり。 投与3か月前:A型インフルエンザに対してラピアクタ投与。副作用なし。 投与1日前:朝,38.9℃の発熱あり。 投与日:朝,38.6℃の発熱続き,受診。B型インフルエンザの診断にてラピアクタ投与。麻黄湯,アントブロン,コカールが処方された。 投与1日後:早朝に覚醒,36℃まで解熱。配偶者の質問に対し返事を返さず,いつもと違う感じがあった。午後,必要な書類などを破って,ゴミ袋に廃棄する行動があった。夜,支離滅裂な言動,玄関のカギを開け閉めするなど,無意味な動作を繰り返す。服を脱ぐ行為もあり。 投与2日後:午前,外来受診。体温36.7℃。インフルエンザ症状なし。落ち着きなく待合室を歩き回り,上半身裸となり,クツをなめようとするなど抑制を欠いた行動がみられた。支離滅裂なため疎通は全く取れず,スタッフに殴りかかろうとする行為もあり。医療保護入院となり,四肢拘束開始し,ハロペリドール点滴。午後,サイレース点滴後に頭部MRI施行。拡散強調像にて,右脳梁膨大部近傍から後頭葉に高信号域あり。夕方,食事介助する看護師の手に噛みつこうとするなど不穏著しいためサイレース投与。夜,意味不明な言葉を叫び続ける,舌を嚙もうとする行為があり,セレネース,サイレース投与。 投与3日後:覚醒し,疎通可能となる。異常行動消失。EEG:徐波の混入あり。 投与10日後:経過良好で退院となる。 投与28日後:MRIの異常陰影は改善。EEG正常化。
3	B-12010403	男	10歳未満	150mg	ジアゼパム	異常行動 発疹	回復 軽快	投与日:熱性痙攣を合併したA型インフルエンザウイルス感染症に対し,ラピアクタ投与。 投与1日後:早朝,全身をかきむしり,暴れまわった(1時間持続)。特に治療せず,回復。昼,体幹に発疹出現。特に治療せず。 投与8日後:痲皮化。 投与15日後:皮疹が軽快。

No	識別番号	性	年齢(代)	一日用量	併用薬	副作用(PT)	転帰	経過の概要
4	B-12010399	男	10歳未満	120mg	カルボシステイン	異常行動	回復	投与日:朝, 上気道炎を合併したA型インフルエンザウイルス感染症が発症し, ラピアクタ投与。夜, 突然何かにおびえ, 激しく泣く, ぐるぐる動き回る行為が発現。体温40°C。 投与1日後:未明, 何回か突然起き上がりはしゃぐ, 笑う。4時間後回復。

## ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の副作用報告状況

重篤副作用件数集計: 54件 (2011年10月1日～2012年8月31日)

推定使用患者数: 約265万人 (2011年10月1日～2012年3月31日)

重篤副作用報告症例数: 44例

MedDRA SOC	副作用名(MedDRA PT)	集計(件数)
血液およびリンパ系障害	白血球減少症	1
血液およびリンパ系障害 集計		1
免疫系障害	アナフィラキシーショック	1
免疫系障害 集計		1
代謝および栄養障害	糖尿病性ケトアシドーシス	1
代謝および栄養障害 集計		1
精神障害	錯乱状態	2
	譫妄	1
	妄想	1
	幻覚	2
	精神障害	2
	異常行動	12
精神障害 集計		20
神経系障害	痙攣	5
	味覚異常	1
	意識消失	4
	嗅覚錯誤	1
	失神	3
	三叉神経麻痺	1
	舌咽神経麻痺	1
	嗅神経障害	1
神経系障害 集計		17
心臓障害	徐脈	1
	心不全	1
心臓障害 集計		2
血管障害	ショック	1
血管障害 集計		1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺水腫	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害 集計		1
皮膚および皮下組織障害	脱毛症	1
	薬疹	1
	紅斑	1
	全身性皮疹	2
	スティーブンス・ジョンソン症候群	1
皮膚および皮下組織障害 集計		6
筋骨格系および結合組織障害	筋痙攣	1
筋骨格系および結合組織障害 集計		1
腎および尿路障害	急性腎不全	1
腎および尿路障害 集計		1
一般・全身障害および投与部位の状態	死亡	1
一般・全身障害および投与部位の状態 集計		1
臨床検査	血小板数減少	1
臨床検査 集計		1
合計		54

(MedDRA/J Version (15.0))

(参考)2010/2011シーズンの副作用報告

## ラニナビルオクタン酸エステル水和物の副作用報告状況

重篤副作用件数集計: 35件 (2010年10月19日～2011年9月30日)

推定使用患者数: 約180万人 (2010年10月19日～2011年4月30日)

重篤副作用報告症例数: 25例

MedDRA SOC	副作用名(MedDRA PT)	集計(件数)
血液およびリンパ系障害	白血球減少症	1
	血小板減少症	1
血液およびリンパ系障害 集計		2
心臓障害	徐脈	1
心臓障害 集計		1
先天性、家族性および遺伝性障害	口唇裂	1
先天性、家族性および遺伝性障害 集計		1
内分泌障害	甲状腺機能低下症	1
内分泌障害 集計		1
免疫系障害	アナフィラキシーショック	1
免疫系障害 集計		1
傷害、中毒および処置合併症	転倒	1
傷害、中毒および処置合併症 集計		1
代謝および栄養障害	低カリウム血症	1
代謝および栄養障害 集計		1
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格硬直	1
筋骨格系および結合組織障害 集計		1
神経系障害	意識変容状態	1
	泣き	1
	浮動性めまい	2
	体位性めまい	1
	意識消失	2
	視神経炎	1
	小発作てんかん	1
	四肢麻痺	1
	会話障害	1
	失神	1
神経系障害 集計		12
精神障害	錯乱状態	1
	うつ病	1
	幻覚	1
	幻視	1
	恐怖症	1
	異常行動	6
精神障害 集計		11
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害 集計		1
皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹	1
皮膚および皮下組織障害 集計		1
血管障害	ショック	1
血管障害 集計		1
総計		35

(MedDRA/J Version (14.0))

## 異常な行動※が記録されている事例の概要

2011年10月1日以降に新たに副作用報告された症例(2012年8月末日までの企業情報入手症例)

※副作用名にかかわらず、急に走り出す、部屋から飛び出そうとする、徘徊する、ウロウロする等、飛び降り、転落等に結びつくおそれがある行動

No.	識別番号	性	年齢	投与量	併用薬	副作用(PT)	転帰	経過
1	B-11032691	女性	10歳未満	20mg	セフポドキシムプロキセチル、アセトアミノフェン	異常行動	回復	吸入日:A型インフルエンザ発症し、夕方、本剤吸入。 吸入1日後:朝から39度の発熱が持続。14:30 アセトアミノフェン頓用。18:30 高熱が持続していたところ、急にリビングを飛び出す、トイレの外で用を足そうとする、いつもと違う部屋に入ろうとする、自分の名前が言えない、赤ちゃん言葉を使う、反応がにぶい、の症状出現。20分ほどでおさまるがその後も活気なし。20:31 外来受診時にはレベルクリア、当時の記憶なし。体温37.6度。その他は異常所見なし。以降は解熱傾向。 吸入2日後:11:00 外来受診時は異常所見なし。体温36.1度。
2	B-11032692	男性	10代	40mg	ジメモルファンリン酸塩、L-カルボシステイン、アセトアミノフェン	精神障害	回復	吸入日:12:00 体温39度以上の高熱があり、本剤2キット吸入。吸入後就寝するも、15~30分毎に目覚めていた。15:00 突然、意味不明のうわ言を言い出したり、「ごめんなさい」「すみません」と繰り返して話し出し、窓を開けて外へと同じ言葉を繰り返して発声。ふとんの水玉模様を点としてみて、点と点をつないだ問題が解けないと言い出した。同時に部屋の中を飛び回り、目が離せない状態となった。17:00 異常行動消失。18:00 体温37度台になった。異常行動について、本人の記憶はなかった。この時点で、イナビル吸入以外に解熱剤および処方された咳止め(ジメモルファンリン酸塩、L-カルボシステイン)の内服はしていない。 吸入1日後:朝、37度台。異常行動はみられなかった。 吸入2日後:朝、平熱。咳のみみられていたが、以後は著変なし。
3	B-11033417	男性	10歳未満	20mg	クラリスロマイシン、ヒフィズス菌、ジメモルファンリン酸塩、L-カルボシステイン	異常行動 痙攣	回復 回復	吸入日:午前中発熱あり近医受診。インフルエンザキット判定陰性であり、投薬等せずに帰宅。16:00 体温40.3℃のため近医再診、臨床経過からインフルエンザA型と診断され、本剤20 mg吸入。22:30 異常言動・行動(わけのわからないことを言いながらうろろしそになった)が見られた。そのため母親が抱きしめたところ約20秒間の間代性痙攣が発生。その後そのまま就寝したが、心配になり救急車で報告医療施設に搬送。23:30頃 病院待合室で待っている間に再度約10秒間の両上肢がつっぱるような痙攣を起こし脳症の疑いで入院。 吸入1日後:1:30 点滴とジアゼパム投与。2:00 ベラミビル投与。4:30 ジアゼパム追加投与。夕方より解熱傾向。 吸入2日後:3:00 36.7℃。以後解熱。朝には軽快。9:00 点滴中止。 吸入3日後:13:00 退院。 吸入14日後:脳波検査施行。結果:睡眠時脳波で、spikeを数ヶ所に認める。
4	B-11034539	男性	10代	40mg	ヒベンズ酸チベピジン、L-カルボシステイン、アセトアミノフェン	異常行動	回復	吸入1日前:ヒベンズ酸チベピジン、L-カルボシステイン、アセトアミノフェン投与。 吸入日:12時頃 自宅にてA型インフルエンザに対し、本剤40mgを吸入。14時頃 寝言を言いながら寝ていたが、急に眠りから覚め、2階の部屋の窓から飛び降りた。屋根を滑り降りるように転落し、1階にあった椅子へ着地。その衝撃で鼻出血および膝を打撲した。 吸入4日後:登校許可証明書をもらうために再来院。鼻出血と打撲は治癒済みであった。

No.	識別番号	性	年齢	投与量	併用薬	副作用(PT)	転帰	経過
5	B-11035160	男性	10代	40mg	リゾチーム、L-カルボシステイン、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物、アセトアミノフェン	異常行動	回復	吸入日:11:00頃、前日から持続する発熱を主訴に来院(38.1度)。A型インフルエンザに対し、本剤40mgを処方され帰宅。帰宅後1時間以内に本剤吸入。23:00頃、睡眠中、突然徘徊し、周囲に尿、便をまきちらした上、台所に行って冷凍庫の引き戸にもぐり込もうとした。 吸入1日後:9:00 回復した。体温は37.0度未満であった。
6	B-11035159	男性	10代	40mg	デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物、アンブロキシソール塩酸塩、ロキソプロフェン、セチリジン	錯乱状態	死亡	吸入2日前:昼から37.6度の発熱あり。デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物、アンブロキシソール塩酸塩、セチリジン、ロキソプロフェンナトリウム(頓用)処方。インフルエンザ迅速キットにて陰性。 吸入1日前:一時解熱したが、21時頃発熱。 吸入日:朝、体温38.5度の発熱あり。B型インフルエンザに対し、本剤処方。WBC 5700、CRP 2.2mg/dL。9時頃、調剤薬局にて本剤吸入した。自宅にて就寝していたが、誰も家に目撃者がいない状況で推定16時~16時20分の間に自宅のベランダの窓(ドア?)を開けてベランダから飛び降りた(高さは12m)。16時45分頃:家族が転落に気づき、救急車にて搬送された。心肺停止状態であり、各種蘇生処置を実施したが、心拍、呼吸は再開せず、口腔、鼻腔内より大量の出血を認めた。17時32分:死亡確認。永眠される。
7	B-11035803	女性	10歳未満	20mg	アセトアミノフェン、セチリジン	譫妄	回復	吸入1日前:夜に発熱。 吸入日:12時前に本剤吸入。13時就寝したが、急に起き上がり、ケタケタと笑い出したり、立ち上がってどこかへ移動しようとした。よく聞き取れない発語あり。13:09 救急要請。13:10頃症状回復。車内では意識清明。報告施設到着時、意識清明であり、明らかな神経学的異常所見なし。経過観察入院し、インフルエンザはアマンタジン内服で加療。夜、寝言が多く、声量も大きい(普段は寝言なし)。不明な運動は認められなかった。それ以降は明らかなものなし。 吸入1日後:回復。 吸入4日後:退院。
8	B-11036500	男性	10歳未満	20mg	ツロブテロール塩酸塩、鎮咳配合剤、抗ヒスタミン配合剤、アセトアミノフェン	異常行動	軽快	吸入日:朝より体温38.5度の発熱、咳と鼻水の症状があった。18:00 B型インフルエンザに対し、報告医療施設内で本剤吸入。吸入状態は良好。 吸入1日後:朝には解熱するも、21:00-23:00には体温38.7度と再度上昇した。就寝前に「トイレに行く」と言い部屋を出たところ、自身で鍵を開け、窓より飛び降りた。救急搬送されたが、具体的な処置内容は不明である。 吸入5日後:頭蓋骨にひび、左大腿部打撲、左右後頭部にこぶ、頸部打撲、右足底部切創を認めながらも日常生活を送ることは可能。
9	B-11037054	男性	10歳未満	20mg		異常行動	不明	吸入日:体温38度にて受診し、薬局にてB型インフルエンザに対し本剤20mgを吸入した。19時頃帰宅し、就寝したが、22時ごろ目覚めて突然走り出し、ドアを開けようとした。同時に奇声を発していた。母親が制止し、就寝した。 吸入1日後:解熱せず、母親のみ相談するために来院した。インフルエンザ脳症を疑い、近隣の病院Aを紹介し受診、入院となった。川崎病の既往が報告医に知らされた。 吸入12日後:入院先の医師もインフルエンザによるせん妄で、薬剤との因果関係は無しと判定した。

No.	識別番号	性	年齢	投与量	併用薬	副作用(PT)	転帰	経過
10	B-11037246	男性	10代	40mg	桂麻各半湯、ヒベンズ酸チペピジン、L-カルボシステイン、アセトアミノフェン	異常行動	回復	<p>吸入日:38度前後の発熱、関節痛が出現し、報告医療施設受診した。インフルエンザ検査は陰性であったが、同様の症状を呈した家族がインフルエンザA型陽性であったため、臨床的にインフルエンザと診断された。本剤、桂麻各半湯、ヒベンズ酸チペピジン、L-カルボシステイン、アセトアミノフェンが処方された。</p> <p>吸入1日後:3:00頃 深夜にかけて更に高熱となった。親が気がつくと2階の部屋から外へ飛び降りていた。救急受診するも、問題なく帰宅し就寝。</p> <p>起床時には夜の出来事の記憶はなかった。</p>
11	B-11038199	男性	10代	40mg	L-カルボシステイン、アセトアミノフェン	異常行動	回復	<p>吸入1日前:鼻炎症状有。</p> <p>吸入日:9:00頃、朝より頭痛及び微熱(37.9度)が出現した。全身状態は悪くなかった。午前9時頃、薬局にてB型インフルエンザに対し、本剤40mg吸入。帰宅後の昼、体温39.3度で家人は疲れている印象を持った。夜、体温38度。夜12時頃、ベランダから飛び降りた。飛び降りた理由を聞くと、「早く逃げろ」と、誰かが夢の中で言ったとのこと。</p> <p>吸入1日後:朝、体温36度台に解熱している。外傷は耳の下の傷や、首が痛いとのことだったが、軽いかすり傷程度の外傷のみ。</p>
12	B-11040245	女性	10代	40mg	ジメモルファンリン酸塩、リゾチーム	異常行動	回復	<p>吸入1日前:夕方より39度台の発熱があり来院。発熱より間もなくの来院なのでインフルエンザ検査せずにリゾチーム、ジメモルファンリン酸塩処方にて帰宅。</p> <p>吸入日:午前中、39度台続き来院。検査にてB型インフルエンザと診断された。11:00 自宅にて本剤40mg吸入。17:00 睡眠後に一階の窓より飛び降りた。すぐに起き上がり歩行可能。しかし言動が母親からみて攻撃的であった。やや眼球が回転し、両手で銃を撃つまねをした。その後落ち着き睡眠に入った。</p> <p>吸入1日後:2:00 一人でふらふらと玄関に歩いているところを母親が発見。その時点で39.2度の発熱。その後は特に異常行動無し。</p>



No.	識別番号	性	年齢	投与量	併用薬	副作用(PT)	転帰	経過
13	B-12002496	女性	10代	20mg	イブプロフェン、チアラミド塩酸塩、リゾチーム	妄想 幻覚	軽快 軽快	<p>吸入日:39度台の発熱あり。B型インフルエンザ陽性であり、本剤20mgを吸入。同日中に幻覚の症状が出現。</p> <p>吸入2～3日後:解熱</p> <p>吸入6日後:大学に登校するも、友人たちから「いつもと様子が違う」と言われた。その頃、突然テンションが高くなったり、泣き出したり、情動不安定。時々、17歳の少年になり切って喋り、母や妹に対して「女は来るな!」といったりもする憑依のような状態になることもあった。</p> <p>吸入11日後:日ごとに症状悪化し、突然外に飛び出しそうになったため、家族が救急車要請し、他院Aに保護観察入院。パリペリドン、プロチゾラムにて治療開始されたが、家族の希望により、報告医療施設に転入院。転入院時も幻覚妄想を伴い多弁、多動、情動易変の興奮状態。入院後はロラゼパム追加投与。</p> <p>吸入16日後:話の内容は荒唐無稽だが疎通は改善傾向。その後も状態には波があり、幻聴が消えない。</p> <p>吸入17日後:パリペリドン増量。</p> <p>吸入47日後:吸入30日後から3回の外泊を繰り返す、ごく軽度の幻聴(本人は心の声と言う。)は残しながらも家で普通の生活が送れるようになったため、退院。</p> <p>吸入54日後:幻聴は消えているが気力がないとのことなのでパリペリドン減量、プロチゾラム中止。</p> <p>吸入62日後:更にパリペリドン減量。</p> <p>吸入66日後:自己判断でパリペリドン投与中止。</p> <p>吸入68日後:突然憑依ないし解離のような精神病症状が出現したため、パリペリドン再開。</p> <p>吸入76日後:幻覚妄想状態軽快。</p> <p>吸入118日後:なお、気力は不十分。</p>
14	B-12010548	男性	10代	40mg	クラリスロマイシン、アセトアミノフェン	幻覚 異常行動	回復 回復	<p>吸入日:18:00頃、39.8度の発熱あり。本剤40mg吸入。21:00就寝後、「こわいものがある」と言って「早く逃げないと」と言いながら外に出ようとした。その直後病院Aに行く。特に処置は行わず、経過観察にて回復。</p>
15	B-12019390	男性	10代	40mg		異常行動	回復	<p>吸入日:10:30 吸入2日前からの咳嗽と発熱を主訴に報告医療施設外来受診。来院時37.0度、咳嗽、全身倦怠感あり。A型インフルエンザに対し、本剤40mg吸入し帰宅。帰宅後、約1時間眠った。12:30睡眠より覚醒し、不穏及び奇声を発する、うろろするなどの異常言動がみられた。落ちつく会話可能で、リンゴを食べたい、などと言い、リンゴを食べることも可能であった。断続的に奇声や「先生」などと発し、不穏な状態がつづく。16:30 報告医療施設再受診。来院時は奇声は発していないが、話しかけに応答。ボーっとしているため、精査、経過観察目的で病院Aへ紹介入院となる。病院A受診時は会話可能であったが、少しボーっとした状態であった。入院後、夜間に一度、「わー死ぬー死ぬー」との発声があった。輸液のみの治療を行った。</p> <p>吸入1日後:朝には意識清明、解熱したため、退院となった。異常言動(せん妄様)から回復。</p>

## 死亡症例の概要

### 2011年10月1日以降に新たに副作用報告された症例(2012年8月末日までの企業情報入手症例)

No.	識別番号	性	年齢	投与量	併用薬	副作用(PT)	転帰	経過	専門家の評価
1	B-11034184	女性	40代	40mg	デキストロメトルフアン臭化水素酸塩水和物、アセトアミノフェン	糖尿病性ケトアシドーシス 心不全	死亡 死亡	<p>吸入日:診療所AにてB型インフルエンザに対し、本剤40 mg吸入。</p> <p>吸入1日後:夕方、徐々に呼吸困難が出現。全身倦怠感あり。</p> <p>吸入3日後:15:00 全身倦怠感、脱力、介助歩行にて再受診。意識清明、麻痺なし、言語明瞭。胸苦感のためCT施行も異常なし。SpO2&lt;92。16:00 不穩のためフェノバルビタール投与するも無効であった。16:30 病院Bへ転送。17:40 病院B救急外来受診。血ガス pH 7.286、pCO2 13.8、pO2 122.4、BE -16.8。BS 282、尿ケトン体(+)、尿糖(4+)。糖尿病性ケトアシドーシスの診断。インスリンと生食投与開始した。21:30 意識レベル低下、心拍数減少のため、蘇生治療開始。エピネフリン、炭酸水素ナトリウム併用。22:14 気管内挿管、人工呼吸器装着。その後も心拍低下と血圧低下があり、蘇生治療を継続した(エピネフリン、ステロイド、炭酸水素ナトリウム併用)。しかしその後も心拍の完全な回復がなく、蘇生を繰り返した。</p> <p>吸入4日後:1:23 死亡。</p> <p>死因:心不全、糖尿病性ケトアシドーシス :剖検未実施</p>	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの
2	B-11035159	男性	10代	40mg	デキストロメトルフアン臭化水素酸塩水和物、アンブロキシール塩酸塩、ロキソプロフェン、セチリジン	錯乱状態	死亡	<p>吸入2日前:昼から37.6度の発熱あり。デキストロメトルフアン臭化水素酸塩水和物、アンブロキシール塩酸塩、セチリジン、ロキソプロフェンナトリウム(頓用)処方。インフルエンザ迅速キットにて陰性。</p> <p>吸入1日前:一時解熱したが、21時頃発熱。</p> <p>吸入日:朝、体温38.5度の発熱あり。B型インフルエンザに対し、本剤処方。WBC 5700、CRP 2.2mg/dL。9時頃、調剤薬局にて本剤吸入した。自宅にて就寝していたが、誰も家に目撃者がいない状況で推定16時~16時20分の間に自宅のベランダの窓(ドア?)を開けてベランダから飛び降りた(高さは12m)。16時45分頃:家族が転落に気付き、救急車にて搬送された。心肺停止状態であり、各種蘇生処置を実施したが、心拍、呼吸は再開せず、口腔、鼻腔より大量の出血を認めた。17時32分:死亡確認。永眠される。</p>	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの
3	B-11038490	男性	70代	40mg	ロキソプロフェン、麻黄湯、エチゾラム、モサプリドクエン酸塩水和物、モンテルカストナトリウム、タムスロシン塩酸塩	死亡	死亡	<p>吸入4日前:鼻汁、鼻閉感、咳嗽にて来院。体温36.5度。血圧160/90。急性上気道炎にて非ピリン系感冒剤処方。</p> <p>吸入2日前:37.5度の発熱。</p> <p>吸入日:悪感軽度。四肢関節痛軽度。咽頭痛有りとの事で受診(体温36.7度、血圧130/70、右胸部捻髪ラ音聴取)。A型インフルエンザに対し、本剤40mg、麻黄湯処方。</p> <p>吸入1日後:1:00頃、「薬を飲み忘れた」と言い、薬服用したようだとのこと。(何の薬を服用したか判らないが麻黄湯は残8包あった。)1:30頃 急にトイレにかけこんだようだ。7:40 自宅の布団の中で仰臥位で死亡しているのを家人が発見。8:00往診。全身硬直、死亡を認める。口腔より血性分泌物(枕に血性分泌物付着。)頸動脈怒張。死後数時間経過の為、警察に連絡。死体検案となる。外傷は認めず。</p> <p>死因:急性心筋梗塞(推定)、上部消化管出血(推定)。</p>	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの

No.	識別番号	性	年齢	投与量	併用薬	副作用(PT)	転帰	経過	専門家の評価
4	B-12005106	男性	40代	40mg	トラネキサム酸、アセトアミノフェン、エブラジソン塩酸塩	肺水腫	死亡	吸入日:午前中に発熱(体温37.5度)、寒気を訴え受診。検査にてインフルエンザA型陽性を確認し、本剤40mg吸入した。 吸入1日後:肺水腫発現。午前6時、就寝中に「ウォー」と奇声を上げ、そのまま亡くなった。	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないものの

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関する注意喚起を継続することが適当であると考え。

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いしたい。

(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。

- 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不変体(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うる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、ウサギプ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、医薬関係者に注意喚起を図る観点から、平成16年5月、添付文書の「重大な副作用」欄に「精神・神経症状（意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、観察を十分に行い、症状に応じて適切な処置を行うこと。」と追記された。
- 平成19年2月に入り、タミフルを服用したとみられる中学生が自宅で療養中、自宅マンションから転落死するという痛ましい事例が2例報道された。このことなどを受け、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、特に小児・未成年者については、インフルエンザと診断され治療が開始された後は、タミフルの処方の有無を問わず、異常行動発現のおそれがあることから、自宅において療養を行う場合、(1)異常行動の発現のおそれについて説明すること、(2)少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することが適切と考え、平成19年2月28日、その旨を患者・家族に対し説明するよう、インフルエンザ治療に携わる医療関係者に注意喚起された。
- 上記のような予防的な対応が行われてきたが、平成19年3月20日、タミフルの服用後に12歳の患者が2階から転落して骨折したとする症例が1例報告された。また、同日、2月上旬にタミフルの服用後に12歳の患者が2階から転落して骨折したとする症例についても報告がなされた。これらの報告を受け、同日、以下のとおり、添付文書を改訂するとともに、「緊急安全性情報」を医療機関等に配布し、タミフル服用後の異常行動について、更に医療関係者の注意を喚起するよう、製薬企業に指示された。

## 警告（抜粋）

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

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

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

また、当面の措置として、上記の平成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
- ・ 脳内のカルボシキエステラーゼ1（hCE1）による未変化体の代謝（エステル加水分解）に関する *in vitro* 試験及び代謝物の脳への透過を検討するための静脈内投与による薬物動態試験
- ・ ラットにおける脳、脳脊髄液及び血漿中濃度の測定

② 脳内におけるウイルス以外の内因性標的に対する活性の有無の検証

- ・ 中枢性作用に関連する受容体とのバインディング・アッセイ

③ 幼若ラット等を用いた追加毒性試験

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

④ 脳内直接投与による薬理学的試験

- ・ 脳内に投与した際の被験動物の行動への影響等に関する評価

⑤ 循環器系に対する影響評価に関する *in vitro* 試験

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

○ 臨床WGは、平成19年5月14日及び同年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対し、改めて医療関係者及び国民の注意を喚起する必要がある。
- 以上を踏まえ、タミフルについて現在講じられている措置（注）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）及び塩酸アマンタジン（シンメトレル等）について、次の点を添付文書の使用上の注意に記載し、インフルエンザに罹患した小児・未成年者の異常行動発現のおそれについて改めて医療関係者、患者・家族等に対し注意喚起を図ることが適当である。
  - ・ 因果関係は不明であるものの、本剤の使用後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。小児・未成年者については、異常行動による転落等の方が一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ン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チャンネル電流に対する作用を評価し、細胞系のHERGチャン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>

<b>1. 臨床試験</b>	
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
<b>2. 疫学調査等</b>	
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
<b>3. 副作用症例についての詳細な調査検討</b>	
「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

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エステラーゼ (rHCE1 及び rHCE2) 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  $C_{max}$  はそれぞれ 120ng/mL、500ng/mL 程度であったのに対し、脳脊髄液中濃度はそれぞれ血漿中濃度の約 2% と 3.5% であった。

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

### 1) 中枢作用に関連する受容体とのバインディング・アッセイ

OP 又は OC が中枢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, Kinate, 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 30  $\mu$ M までの濃度において 50% 以上の阻害活性を認めなかったが、 $\sigma$  受容体、Na チャネル、Ca チャネルにおいては、OP によりそれぞれ 34%、38%、41% の結合抑制が認められた。しかし、3  $\mu$ M ではそれら 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 30  $\mu$ M で 27% 認められたが、3  $\mu$ M では 20% 以下であった。

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

OC はインフルエンザノイラミダーゼを阻害することにより薬効を発揮するノイラミダーゼ阻害剤であることから、また、ノイラミダ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ニダ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ニダーゼ並びにサル脳組織由来ノイラミニダーゼを用い、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ニダーゼ並びにサルノイラミニダーゼ活性に対する明らかな阻害を認めなかった。

また、追加試験としてリコンビナントヒトノイラミニダーゼを用いた選択性試験の結果が報告されたが、OP、OC ともヒトノイラミニダーゼのいずれのサブタイプ (Neu1-4) に対しても 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、旧試験における同比の 243 (7 日齢)、93 (14 日齢)、1.4 (成熟) と著しい違いが認められた。このため、企業側で前回試験データの再確認を行った結果、前回試験における脳中濃度算出時の計算式にデータにより 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  $\mu$ g/動物、2  $\mu$ g/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

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の代謝活性化はラット、ヒトともに低かった。また、Morimoto et al (2007)および Ose et al (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 の脳中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  $\sigma$  受容体 (non-selective) に対して OP が  $30 \mu\text{M}$  濃度で 30-40% の抑制効果を示していることから、また、申請時の幼若ラット分布データでは脳内濃度がきわめて高いとされていたことから、当初、より高濃度でのバインディング・アッセイでは臨床的に意味のある阻害活性が得られるかもしれないと考えた。しかしながら、新幼若ラット試験において得られた脳中濃度から推定されるヒト幼小児への臨床使用時の脳内濃度に対して  $30 \mu\text{M}$  は十分な過剰量であり、これ以上の高濃度で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 の脳中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  $2\text{mg/kg}$  単回投与時の血漿中濃度 (OC の  $C_{\text{max}}$  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がある。同様に申請時概要にある 13-18 才の OP 血漿中濃度 (OP の  $C_{\text{max}}$  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、脳中濃度は  $1.4 \mu\text{M}$  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濃度(約  $0.2 \mu\text{M}$ )と比較し、また、臨床用量の2倍量を健康成人に投与した時の脳脊髄液濃度(おおよそ OC  $10\text{ng/mL}$ 、OP  $1\text{ng/mL}$ )と比較し、十分に高いこと、また、NEU2 は骨格筋にのみ発現しているとの報告もあり(Monti et al 1999)、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( $50\text{mg/kg}$  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ール、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、新試験のプロトコー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がみられたため、修正を求めた。

- 8) 死亡例についての考察

$788\text{mg/kg}$  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  $2\text{mg/kg}$ )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うる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、ウサギ単離プルキンエ線維試験では、低頻度電気刺激下の条件で APD<sub>50</sub> 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  $\mu$ M、OC 10、30、100  $\mu$ M の各濃度における最大立ち上がり速度(V<sub>max</sub>)、活動電位時間(APD<sub>30</sub>、APD<sub>60</sub>、APD<sub>90</sub>、APD<sub>30-90</sub>)、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  $\mu$ M)を用いた。

その結果、OP は最高濃度の 100  $\mu$ M において、活動電位時間(APD<sub>30</sub>、APD<sub>60</sub>、APD<sub>90</sub>)及び V<sub>max</sub> を軽度減少させた。一方、OC では最高濃度の 100  $\mu$ M まで、活動電位に対し

て影響を認めなかった。

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

試験には HEK-293 細胞を用い、OP、OC とも 10、30、100  $\mu$ M 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  $\mu$ M 及び 100  $\mu$ M で濃度依存的に hERG 電流を抑制し、抑制率はそれぞれ 16.9% 及び 37.5% であった。一方、OC では最高濃度の 100  $\mu$ M まで、hERG 試験のパラメータに対して影響を認めなかった。

## 2 基礎 WG の調査検討結果

以上の試験結果から、OP は 30  $\mu$ M 以上の高濃度で Na、Ca 及び K チャネルをい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プルキンエ線維活動電位試験結果の再解析、未変化体の代謝障害時を想定した PK シミュレーション解析および循環器系の基礎および臨床試験成績に関するエキスパートレポートについても調査検討したが、これら提出された資料においても、オセルタミビルが突然死に結びつくような循環器系への影響を有することを示唆する結果は得られなかった。

## 第3 意見陳述等に対する基礎 WG の見解まとめ

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ンネルに直接影響を及ぼす可能性については、成熟動物及び幼若動物における反復投与毒性試験において脳浮腫の所見が認められていないこと、肺水腫については、これまで 2 試験で認められているが、いずれも非常に高い用量が投与された動物のみに認められており、また、肺水腫については、アクアポリンが肺胞液の消失過程で重要な役割を果たすわけではないとの報告があることなど、これまで得られたデータからみて否定的である。
- 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場合があることが、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可能性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 <sup>®</sup> 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 <sup>®</sup> 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 例を除外し、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 日目以降が 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。

タミフル	例数 (%)	
	2007/2008	2008/2009
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

シメトレル	例数 (%)	
	2007/2008	2008/2009
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

リルザ	例数 (%)	
	2007/2008	2008/2009
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

アセトアミノフェン	例数 (%)	
	2007/2008	2008/2009
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 520 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、シン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 (%)
シンメトレル服用有り	4 (1)
シンメトレル服用無し	404 (77)
不明	112 (22)
合計	520

	例数 (%)
リレンザ <sup>®</sup> 使用有り	72 (14)
リレンザ <sup>®</sup> 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 %を占めるという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関係の検討を可能とすること等を図った上で、平成 17 年度の調査と同様の方法により収集された調査票を基に、データベースを作成し、解析を行ったものである。

（注）平成17年度分担研究報告書（抜粋）

薬剤使用状況と臨床症状との関連性について検討したところ、タミフルと異常言動との関連性はタミフル未使用での発現頻度は10.6%であったのに対し、タミフル使用では11.9%と有意差を認めなかった。なお、同じ期間に異常言動発現とタミフル使用があった場合に、異常言動発現前にタミフルを使用したと仮定した場合のハザード比は1.16で、 $p$ 値0.259で有意差はなく、一方、異常言動発現後にタミフル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、筋炎の併発）の発現の有無、有りの場合、最初の発現日時～その消失日時、治療薬剤の種類（シメトレル、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

##### 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 <sup>注1)</sup> (0.4)	1,073 / 9,613 <sup>注2)</sup> (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 の分類が欠損値であった者(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 の分類が欠損値であった者(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 (N=7,438)	オセルタミビル服薬なし (N=2,228)	P 値 <sup>注)</sup>	不明	
					オセルタミビル服薬あり	オセルタミビル服薬なし
男 年齢	n (%)	3,924 (53)	1,182 (53)	0.806	0	0
	平均±標準偏差	7.5 ± 3.9	8.4 ± 4.0	<0.0001	1	1
	中央値(範囲)	7 (0-17)	9 (0-17)	<0.0001		
< 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。カテゴリー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 <sup>注1)</sup>	n (%)	N=7,438 <sup>注2)</sup> 840 (11)	N=2,228 <sup>注2)</sup> 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 <sup>注1)</sup>	n (%)	N=7,527 <sup>注3)</sup> 28 (0.4)	N=2,121 <sup>注3)</sup> 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 <sup>注1)</sup>	n (%)	N=7,394 <sup>注4)</sup> 796 (11)	N=2,219 <sup>注4)</sup> 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 の分類が欠損値であった者 (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 の分類が欠損値であった者 (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 <sup>注)</sup>	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) <sup>注)</sup>	—
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	Unconditional (OR (95%CI), P 値)		Conditional (OR (95%CI), P 値)	
	n / N (%)	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	Unconditional (OR (95%CI), P 値)		Conditional (OR (95%CI), P 値)	
	n / N (%)	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	Unconditional (OR (95%CI), P 値)		Conditional (OR (95%CI), P 値)	
	n / N (%)	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-E	
	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可能性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、早朝覚醒、睡眠開始後の覚醒時間、全睡眠時間、睡眠効率、睡眠段階に関連した変化 等

#### (2) 報告された結果（概要）

当臨床WGは、睡眠検査室試験の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、早朝覚醒、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临床上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、心室性頻拍及び临床上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。

##### ●リレンザ及びシンメトレル等

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

##### ●タミフル等非使用例

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

#### (2) 報告された結果（概要）

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

#### ア 全般的な状況

##### ●タミフル

- 販売開始（平成13年2月）から平成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。

##### ●シンメトレル等

- 「A型インフルエンザウイルス感染症」の効能追加（平成10年11月）から平成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17参照)

●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18参照》

●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19及び表20参照》

●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、ほぼ同様のものと考えられる。
- 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	シメトリル等	タミフル等非使用例
	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	シメトリル等	タミフル等非使用例
	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	シメトリル等	タミフル等非使用例
	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	シメトレル等	タミフル等非使用例
	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	シメトレル等	タミフル等非使用例
	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	シメトレル等	タミフル等非使用例
	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	シメトレル等	タミフル等非使用例
	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 1 1) 【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	シメトレル等	タミフル等非使用例
	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 1 2) 【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	シメトレル等	タミフル等非使用例
	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 1 3) 【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	シメトレル等	タミフル等非使用例
	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 1 4) 【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	シメトレル等	タミフル等非使用例
	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 1 5) 【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	シメトレル等	タミフル等非使用例
	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	シメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
34 度台	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
35 度台	2 (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	シメトレル等	タミフル等非使用例
	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神経症状発現なし	92 (75)	48 (62)	3 (75)	—
うち継続投与後精神神経症状発現あり	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の使用状況

### (企業提出資料)

中外製薬株式会社提出資料 【2 ページ】

グラクソ・スミスクライン株式会社提出資料 【7 ページ】

塩野義製薬株式会社提出資料 【8 ページ】

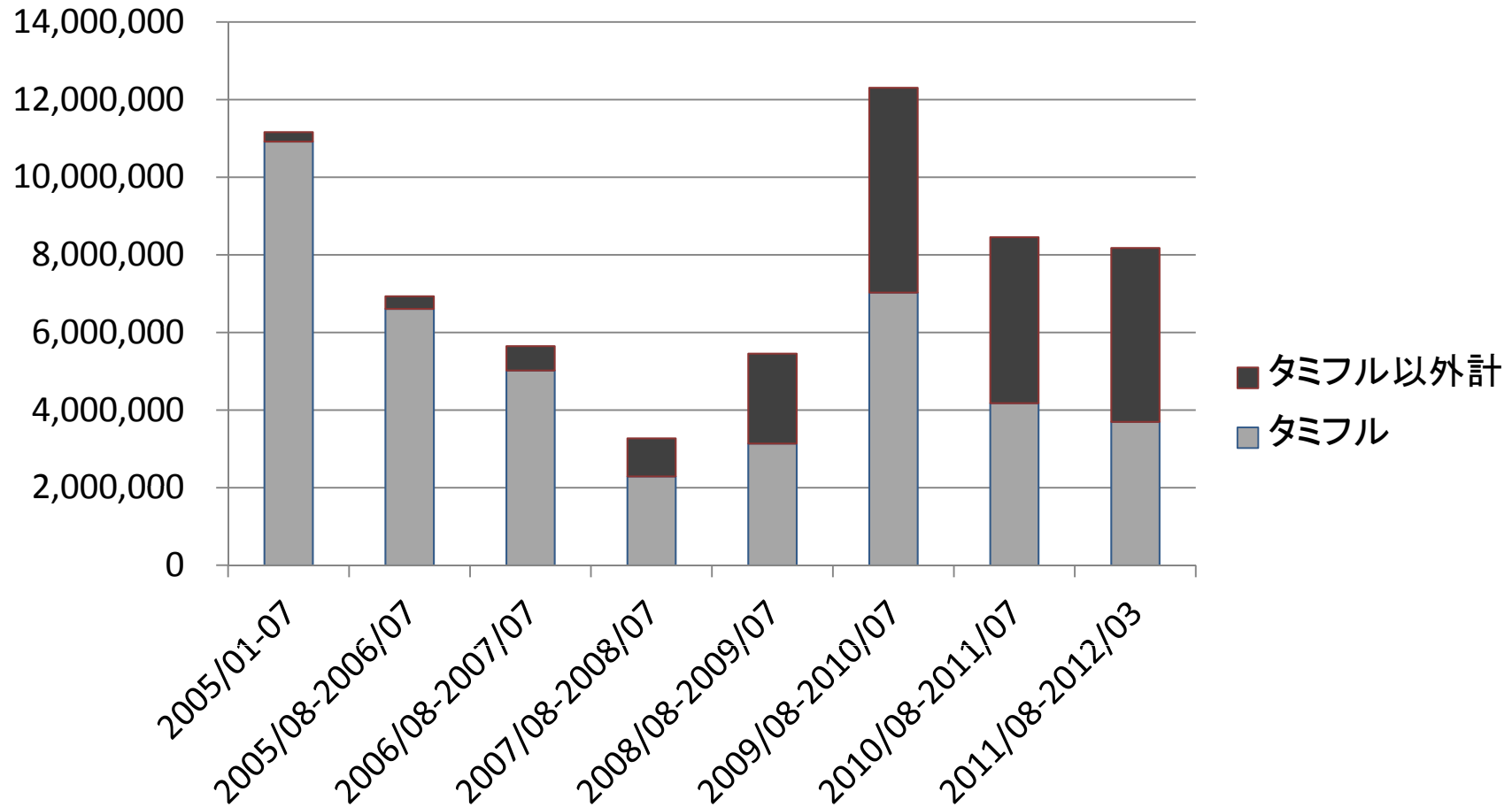
第一三共株式会社提出資料 【9 ページ】

# 抗インフルエンザ薬の処方患者の推計

## (企業提出資料による)

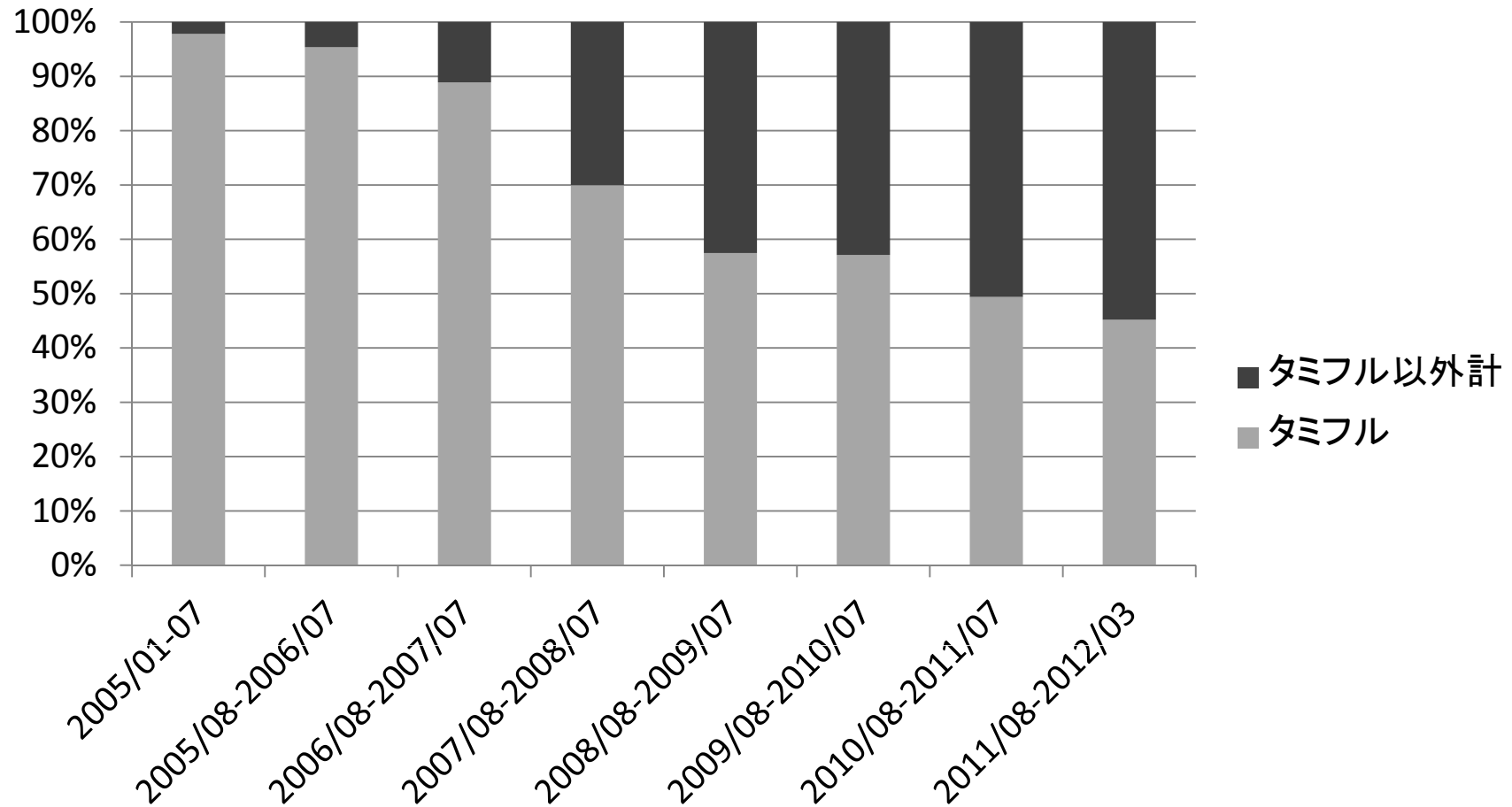
	0～9歳の推定 処方患者数	10～19歳の推定 処方患者数	全推定 処方患者数	出典 (期間)
オセルタミビルリン 酸塩	約176万人 (67%)	約16万人 (9%)	約370万人 (44%)	JMDC社JDM-PV (2011/08 – 2012/03)
ザナミビル水和物	約49万人 (19%)	約76万人 (41%)	約170万人 (20%)	JMIRI((株)医療情報総合研究所)、 JMDC((株)日本医療データセンター) 等のデータより、GSKが各種条件の 下算出 (2011年10月-2012年4月)
ペラミビル水和物	約2万人 (1%)	約4万人 (2%)	約28万人 (3%)	塩野義製薬株式会社, 出荷数量 調査結果等 (2011/10～2012/8)
ラニナミビルオクタ ン酸エステル水和 物	約36万人 (14%)	約90万人 (48%)	約265万人 (32%)	JMDC((株)日本医療データセン ター)のデータより、第一三共が 推定 (2011年10月～2012年3月)
合計	263万人	186万人	833万人	

# 抗インフルエンザ薬 推定処方患者数



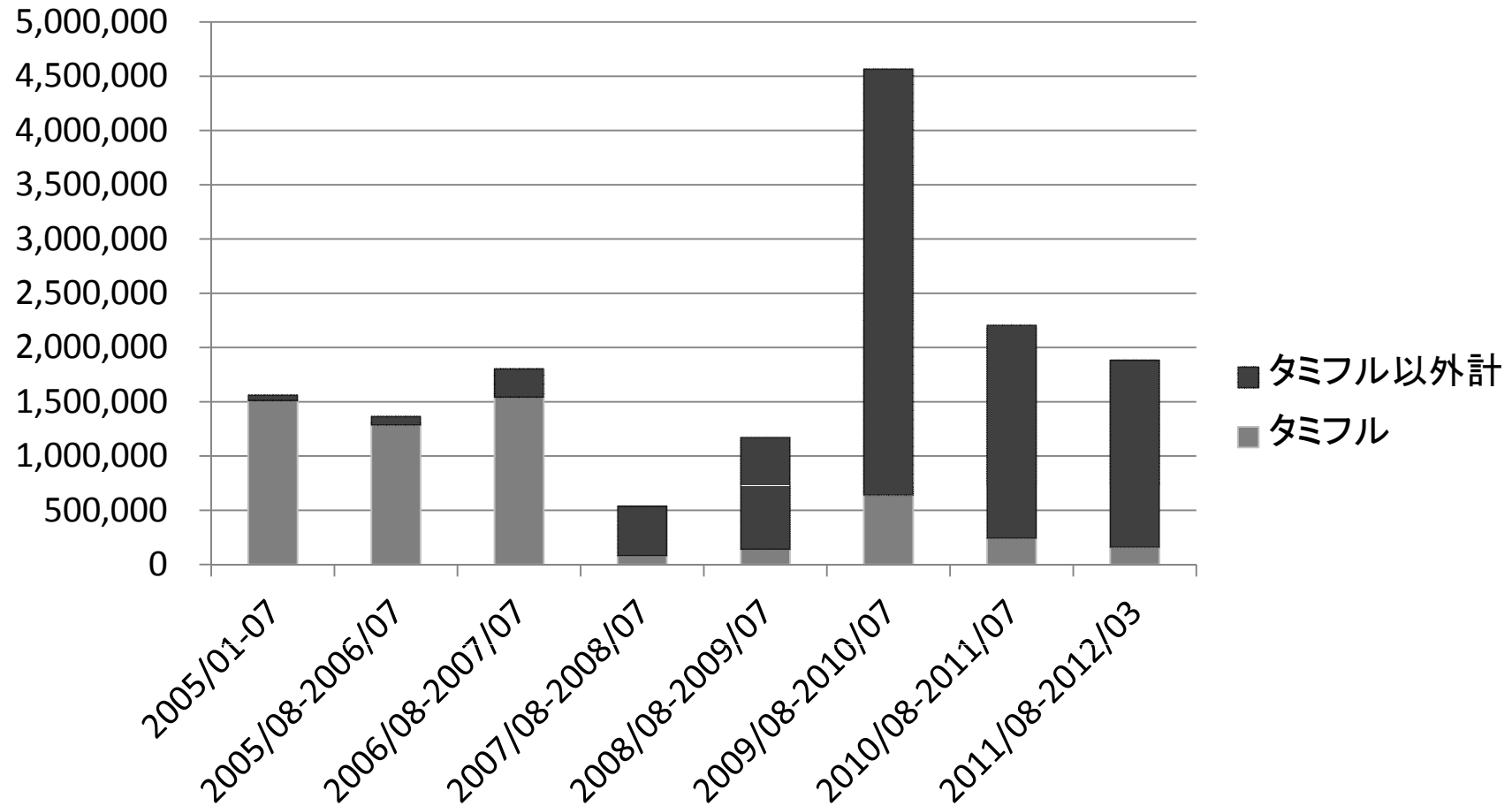
株式会社日本医療データセンターデータベースより算出

# 抗インフルエンザ薬 処方比率



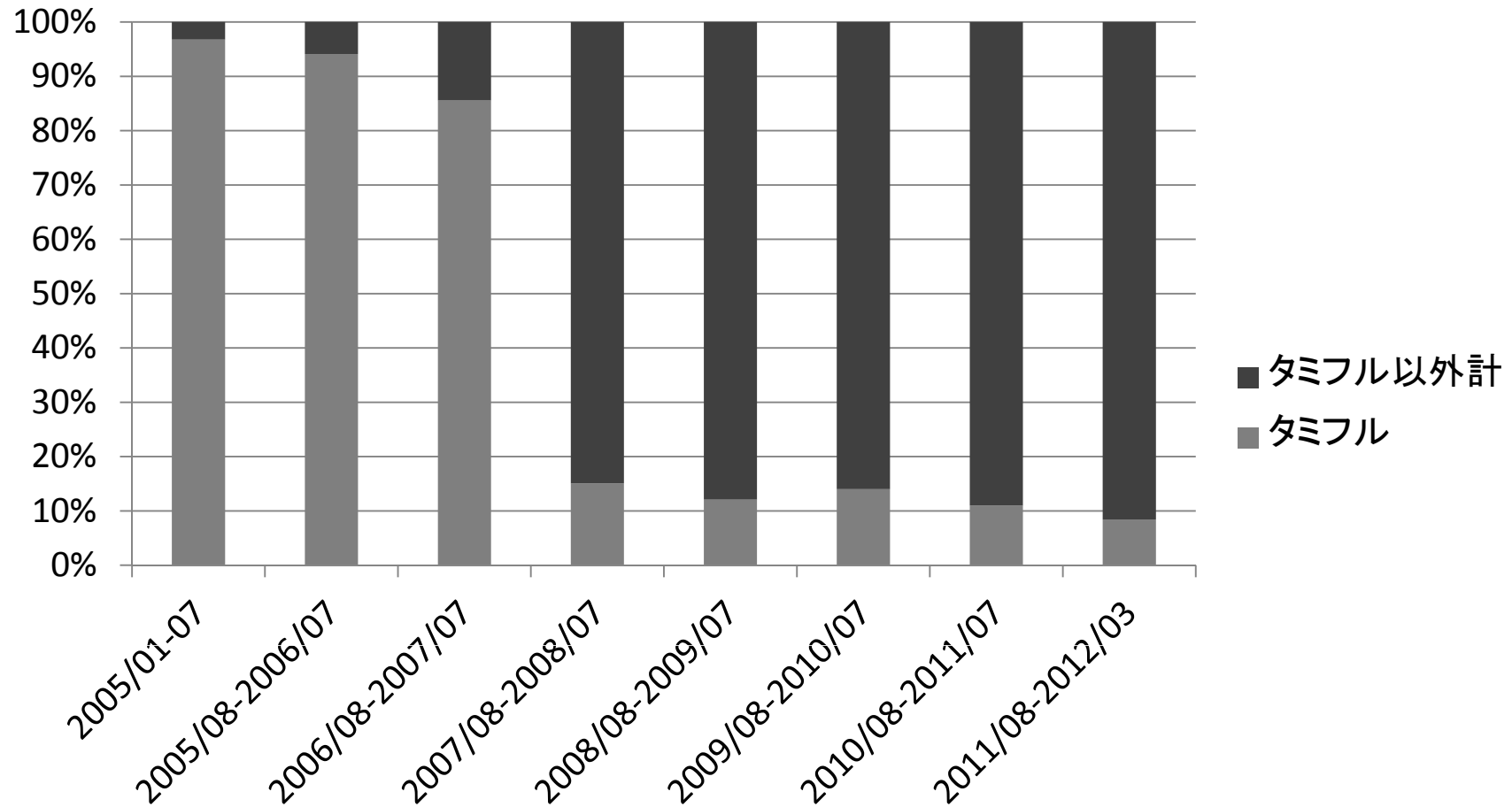
株式会社日本医療データセンターデータベースより算出 <sup>2</sup>

# 抗インフルエンザ薬 10歳代推定処方患者数



株式会社日本医療データセンターデータベースより算出

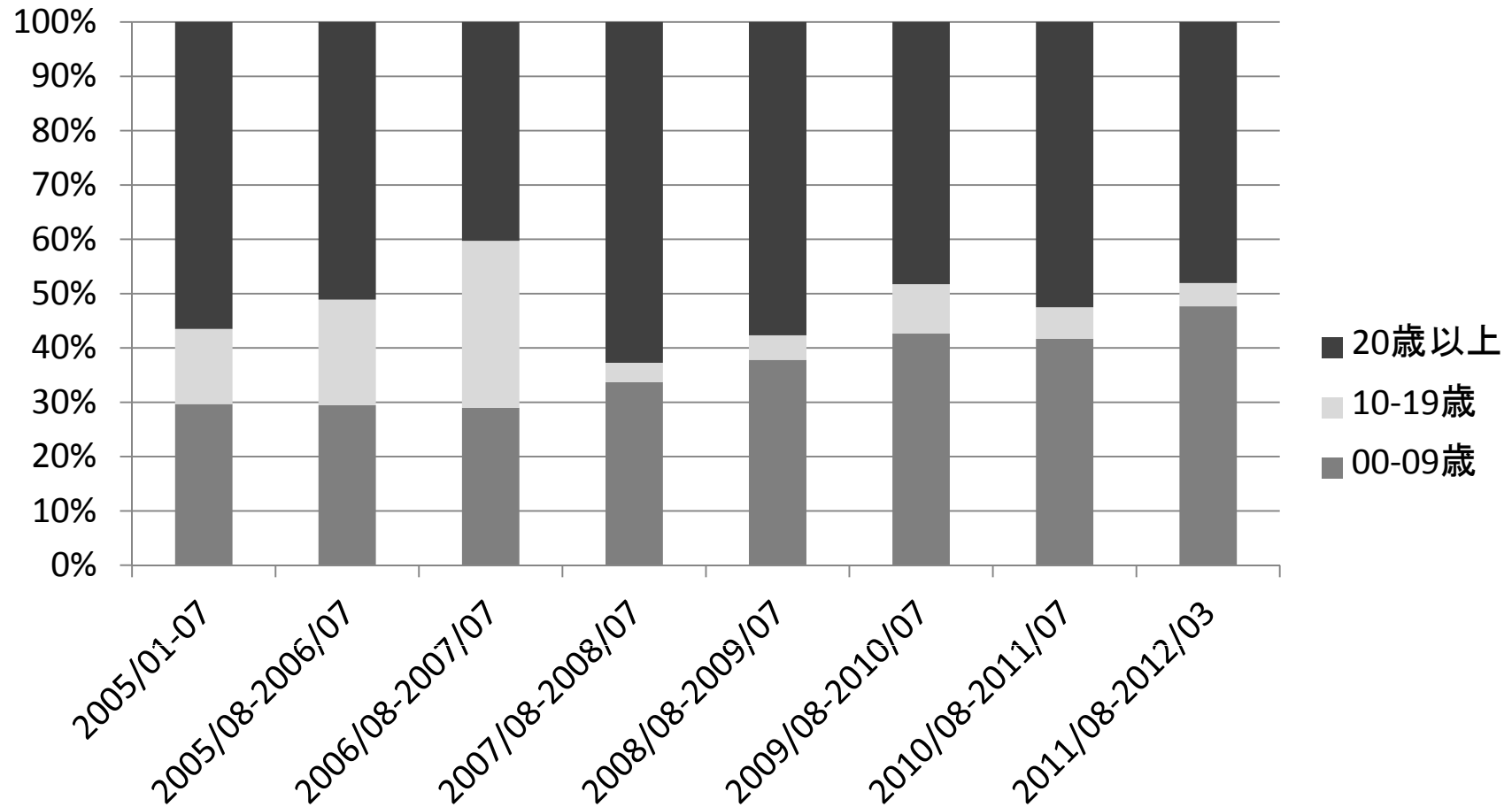
# 抗インフルエンザ薬 10歳代薬剤処方比率



株式会社日本医療データセンターデータベースより算出

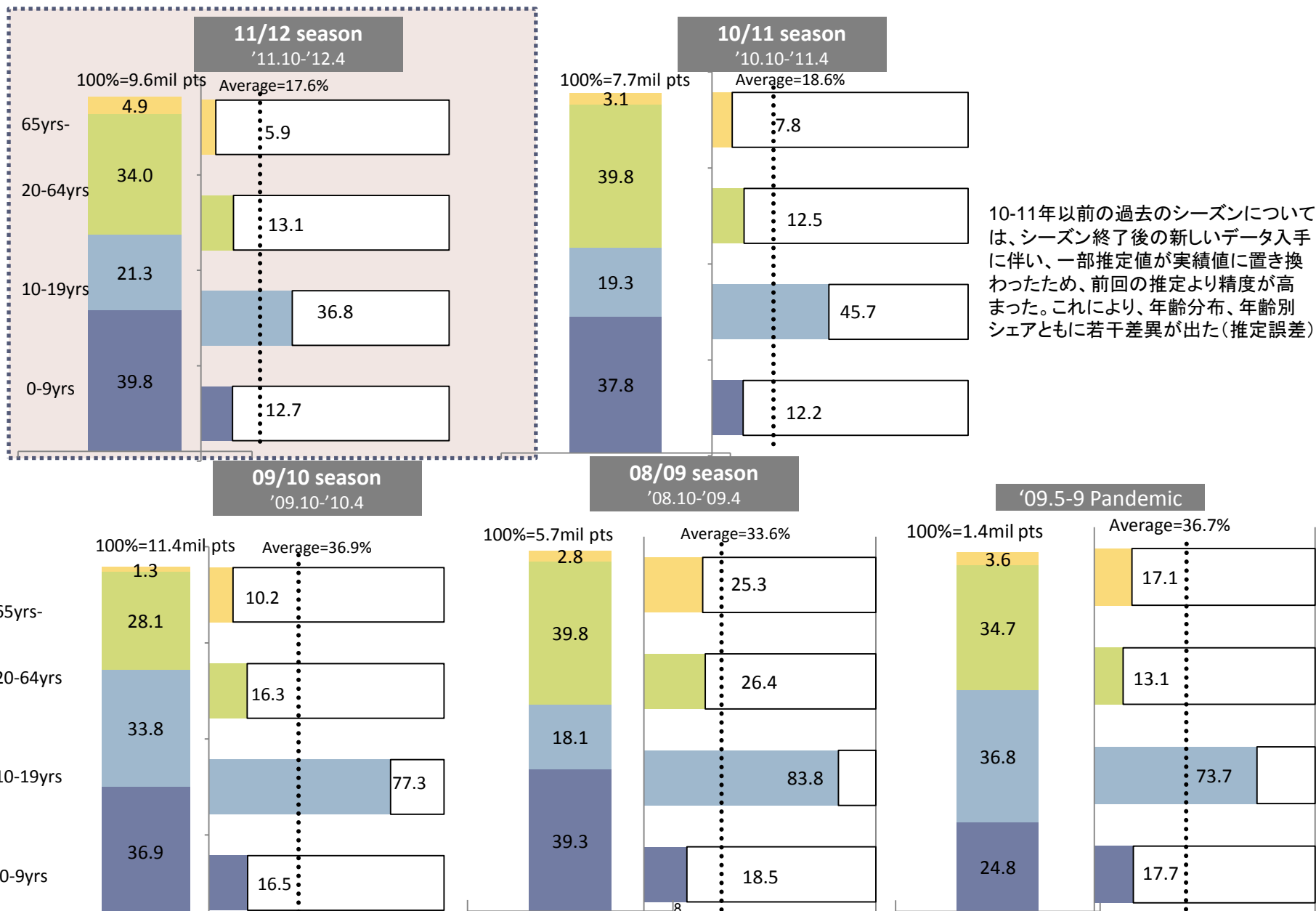


# 年代別タミフル処方比率



株式会社日本医療データセンターデータベースより算出

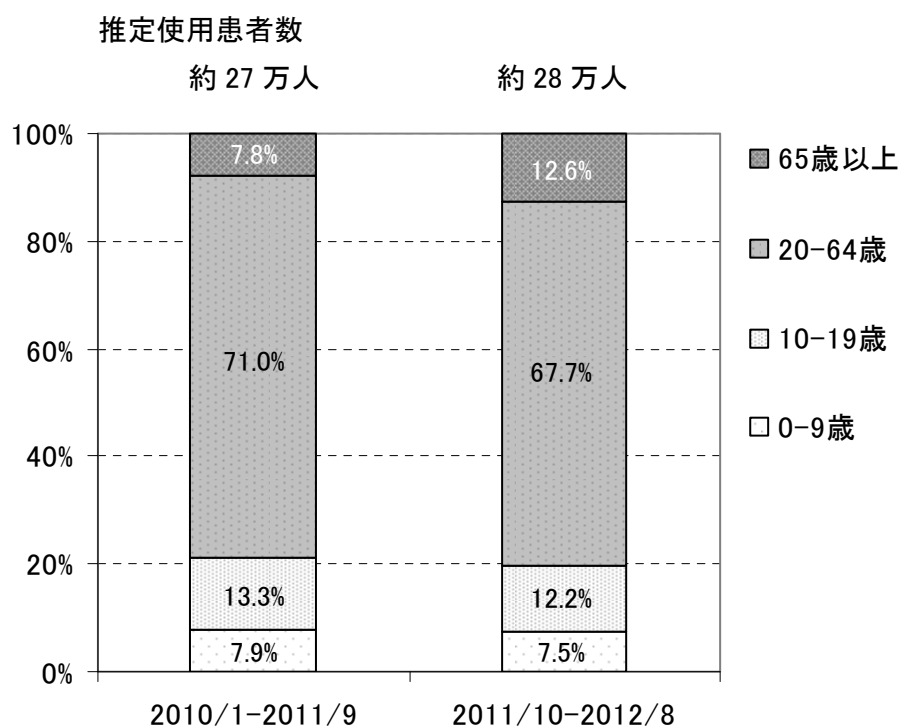
# 患者年齢区分別抗インフルエンザ薬の処方状況とリレンザのシェア(推定)



10-11年以前の過去のシーズンについては、シーズン終了後の新しいデータ入手に伴い、一部推定値が実績値に置き換わったため、前回の推定より精度が高まった。これにより、年齢分布、年齢別シェアともに若干差異が出た(推定誤差)

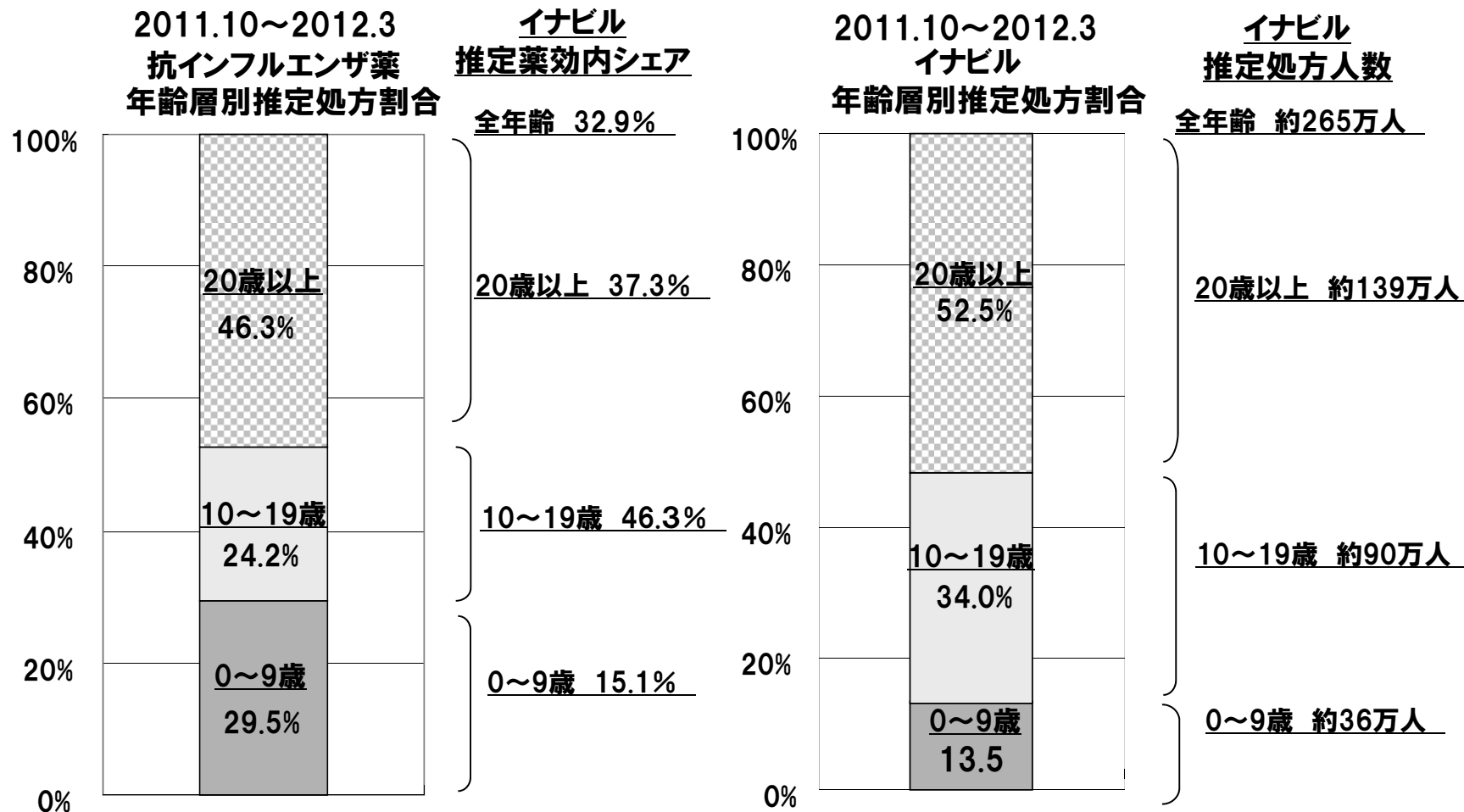
※「抗インフルエンザ薬」には、リレンザの他、タミフル(ドライシロップ、カプセル)及び2010-11シーズン以降はイナビルを含む  
 出典: JMIRI(株)医療情報総合研究所, JMDC(株)日本医療データセンター等のデータより、GSKが各種条件の下算出

## 患者年齢区分別抗インフルエンザウイルス薬使用状況 (ラピアクタ点滴静注液)



- 1) 推定使用患者数：各シーズンの出荷数量を本剤の通常用量（300 mg 単回投与）で除して算出
- 2) 年齢区分：2010 年 10 月より実施中の製造販売後調査（使用成績調査，小児に対する特定使用成績調査）の中間データより比率を算出

# 抗インフルエンザウイルス薬の使用状況とイナビルの推定シェア 【2011年10月～2012年3月の年齢層別】



出典：JMDC((株)日本医療データセンター)のデータより、第一三共が推定

## 抗インフルエンザウイルス薬の添付文書



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） （健保等一部限定適用）
販売開始	2001年2月
効能追加	2004年7月
**再審査結果	2010年6月

規制区分：処方せん医薬品<sup>注1)</sup>  
貯法：室温保存  
使用期限：外箱に表示の使用期限  
内に使用すること  
(7年)

抗インフルエンザウイルス剤  
**タミフル<sup>®</sup>カプセル75**  
**TAMIFLU<sup>®</sup>**  
オセルタミビルリン酸塩カプセル



**【警告】**

1. 本剤の使用にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること（＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の項参照）。
2. 10歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。  
また、小児・未成年者については、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。  
なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。
3. インフルエンザウイルス感染症の予防の基本はワクチン療法であり、本剤の予防使用はワクチン療法に置き換わるものではない。

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある者

**【組成・性状】**

販売名	タミフルカプセル75	
成分 (1カプセル中)	有効成分・含有量	オセルタミビルリン酸塩 98.5 mg (オセルタミビルとして 75 mg)
	添加物	内容物：部分アルファー化デンプン、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、タルク、フマル酸ステアリルナトリウム カプセル：ゼラチン、黒酸化鉄、酸化チタン、三酸化鉄、黄色三酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム
色	キャップ	淡黄色
	ボディ	明るい灰色
剤形	硬カプセル（2号）	
外形		
長径	約 17.8 mm	
平均質量	約 230 mg	

**【効能・効果】**

○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**

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＞**

対 象	治療	予防	
	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・用量に関連する使用上の注意＞**

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

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

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

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

Ccr：クレアチニンクリアランス

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

#### 2. 重要な基本的注意

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

#### \*\*\* 3. 副作用

カプセル剤の承認時までの臨床試験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）、 $\gamma$ -GTP、Al-Pの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（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、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	$\gamma$ -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（＜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I相臨床試験において、1回200mg以上の投与により嘔気、嘔吐、めまい(浮動性眩暈)が報告されている。

## 8. 適用上の注意

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

## 9. その他の注意

(1) 国内で実施されたカプセル剤による第III相予防試験において、糖尿病が増悪したとの報告が1例ある。また、国外で実施されたカプセル剤による第III相予防試験では、糖代謝障害を有する被験者で糖尿病悪化又は高血糖が7例にみられた。非臨床試験においては、臨床用量の100倍までの用量において糖代謝阻害は認められていない。

(2) 国外で実施されたカプセル剤による慢性心疾患患者及び慢性呼吸器疾患患者を対象とした第III相治療試験において、インフルエンザ罹病期間に対する有効性ではプラセボに対し有意な差はみられていない。しかし、本剤投与によりウイルス放出期間を有意に短縮し、その結果、発熱、筋肉痛/関節痛又は悪寒/発汗の回復期間が有意に短縮した。

(3) 国外で実施された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。

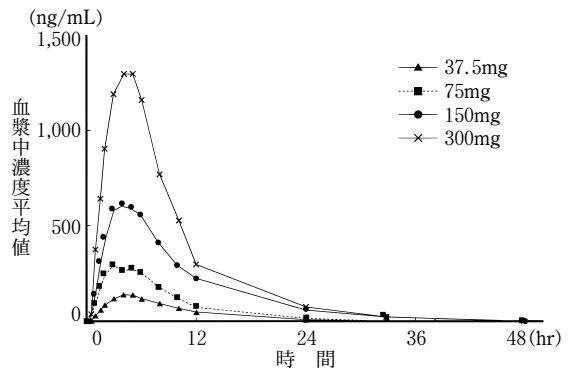
(7) 幼若ラットの単回経口投与トキシコキネティクス試験において、毒性が認められなかった用量におけるオセルタミビルの脳/血漿中AUC比は、7日齢ラットで0.31(394mg/kg)、成熟ラット(42日齢)で0.22(1314mg/kg)であった。

## 【薬物動態】

## 1. 血中濃度

<日本人健康成人における成績><sup>1)</sup>

健康成人男子28例にオセルタミビルとして37.5、75、150及び300mgを単回経口投与\*(絶食時)したときの本剤の活性体の平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであり、AUC<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>は用量比例的に増加することが示された。



活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
37.5	1,652±203	150±35	4.3±0.8	7.0±2.4
75	3,152±702	360±85	4.1±1.2	6.4±3.7
150	7,235±515	662±165	4.3±1.1	6.6±1.5
300	12,918±1,564	1,377±153	4.3±1.0	5.1±0.4

mean±SD

\* <日本人高齢者(80歳以上)における成績><sup>2)</sup>

年齢80歳以上の高齢者5例にオセルタミビルとして75mgを単回経口投与(絶食時)したときの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。

日本人高齢者(80歳以上)の活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
75	6,063±604	439±29	5.0±0.0	7.0±0.6

mean±SD

<日本人と外国人における比較成績><sup>3)</sup>

日本人及び白人各14例の健康成人男子を対象とし、オセルタミビルとして75mg1日2回及び150mg1日2回を7日間反復投与\*(食後投与)したときの活性体の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度トラフ値は以下のとおりであった。日本人及び白人のいずれの用量においても投与開始7日目のAUC<sub>0-12</sub>及びC<sub>max</sub>は同様であり、人種間における差は認められなかった。また、トラフ濃度の推移から活性体は投与開始後3日以内に定常状態に到達し、蓄積性は認められなかった。

投与開始7日目の活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC <sub>0-12</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
75 (日本人)	2,276±527	297±90.9	4.3±1.4	8.8±3.6
75 (白人)	2,270±387	244±29.2	4.6±0.9	9.7±1.2
150 (日本人)	4,891±963	599±96.6	4.4±0.9	7.9±1.8
150 (白人)	4,904±477	598±70.0	4.5±0.8	9.0±3.7

mean±SD

活性体の血漿中濃度トラフ値

投与日	血漿中活性体濃度 (ng/mL)			
	75mg日本人	75mg白人	150mg日本人	150mg白人
3	162±44.5	158±39.4	301±116	289±87.8
5	163±50.9	153±49.5	325±107	360±73.8
6	168±58.6	185±30.1	344±85.5	324±82.5
7	163±27.2	144±35.7	326±84.7	287±56.7

mean±SD

2. 腎機能障害者における薬物動態<sup>4)</sup>

<外国人における成績>

クレアチニンクリアランス(C<sub>cr</sub>)値により規定された腎機能障害者を含む20例を対象とし、オセルタミビルとして100mg1日2回を6日間反復投与\*した時の活性体薬物動態は、以下の表のとおり腎機能に依存した。高度な腎機能障害者においては投与量の調整が必要であると考えられた。

投与開始6日目の活性体の薬物動態パラメータ

C <sub>cr</sub> 値 (mL/分)	AUC <sub>0-12</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	Cl <sub>r0-12</sub> (L/hr)
C <sub>cr</sub> ≤30	43,086±18,068	4,052±1,519	1.54±0.55
30<C <sub>cr</sub> ≤60	15,010±4,158	1,514±392	4.19±0.67
60<C <sub>cr</sub> ≤90	9,931±1,636	1,058±183	7.25±1.15
C <sub>cr</sub> >90	4,187±630	494±80	17.50±2.78

mean±SD

3. 薬物相互作用<sup>5)</sup>

<外国人における成績>

オセルタミビルは尿酸排泄促進薬のプロベネシドとの併用により腎クリアランスの低下、AUC<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>の約2倍の増加が認められた。このことはアニオン型輸送過程を経て腎尿細管分泌されるオセルタミビルは同経路で排泄される薬剤との併用により競合的相互作用を生ずる可能性を示唆している。しかし、この競合による薬物動態の変化の割合は、投与量の調整が必要であるほど臨床的に重要ではない。

なお、インフルエンザウイルス感染症に伴う症状緩和のために併用される可能性がある薬物(抗ヒスタミン薬、マクロライド系抗生物質、NSAIDs等)及び心電図に影響を与える可能性のある薬剤(抗不整脈薬等)の多くの薬物との相互作用は検討されていない。

4. 蛋白結合率<sup>6)</sup>

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



\*5. 代謝・排泄<sup>7-10)</sup>

<外国人における成績><sup>7,8)</sup>

本剤はヒトにおいて経口投与後速やかに主として肝臓で活性体に加水分解される。健康成人男子に対し本剤を(オセルタミビルとして37.5～300 mg)単回経口投与<sup>\*)</sup>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マイ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もほとんど影響を与えなかった。

※治療投与：成人及び体重37.5 kg以上の小児に対して承認された用法・用量は、1回75 mgを1日2回、5日間投与である。

予防投与：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日間投与である。体重37.5 kg以上の小児に対して承認された用法・用量は、1回75 mg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<sup>9)</sup>

雌雄ラットに[<sup>14</sup>C]-オセルタミビル20 mg/kgを単回経口投与した際、放射能は各組織に速やかに分布し、雌雄で類似していた。消化管を除くと肝臓、腎臓で高濃度を示し、標的組織の1つと考えられている肺では血漿の約2倍であったが、中枢神経系への移行は少なかった。雌において胎児への移行が認められ、移行放射能は母体側血漿の約1/2であった。放射能は投与48時間後までに各組織からほぼ完全に消失した。

2. 乳汁中移行<sup>10)</sup>

授乳ラットに[<sup>14</sup>C]-オセルタミビル10 mg/kgを単回経口投与した際、放射能は乳汁中に移行し、投与1時間後で最高濃度に達した。その後、血漿中とほぼ同様な推移で消失したが、乳汁中/血漿中濃度比は常に乳汁中において高かった。

\*【臨床成績】

1. 治療試験成績<sup>11,12)</sup>

<日本人における成績><sup>11)</sup>

国内において実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験(JV15823)の5日間投与におけるインフルエンザ罹病期間(全ての症状が改善するまでの時間)に対する有効性を以下に示す。

インフルエンザ感染症患者を対象とした二重盲検比較試験において、オセルタミビルリン酸塩により、罹病期間の短縮の他、重症度の低下、ウイルス力価の減少、体温の回復期間の短縮が認められた。

インフルエンザ罹病期間(時間)

薬 剤	投与期間	症例数 <sup>*)</sup>	インフルエンザ罹病期間中央値(95%信頼区間)
オセルタミビルリン酸塩	5日間	122例	70.0時間 <sup>*)</sup> (53.8-85.9)
プラセボ	5日間	130例	93.3時間 (73.2-106.2)

注) オセルタミビルリン酸塩の用法・用量；オセルタミビルとして1回75 mgを1日2回  
#1) インフルエンザ感染はウイルス分離又は抗体価の上昇により判定した。  
#2) p<0.0216(プラセボとの比較)

<外国人における成績><sup>12)</sup>

欧米と南半球で実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験の5日間投与におけるインフルエンザ罹病期間(全ての症状が改善するまでの時間)に対する有効性を以下に示す。

インフルエンザ罹病期間(時間)

薬 剤	投与期間	症例数 <sup>*)</sup>	インフルエンザ罹病期間中央値(95%信頼区間)
オセルタミビルリン酸塩	5日間	301例	78.2時間 <sup>*)</sup> (72.0-88.0)
プラセボ	5日間	309例	112.5時間 (101.5-119.9)

注) オセルタミビルリン酸塩の用法・用量；オセルタミビルとして1回75 mgを1日2回  
#1) インフルエンザ感染はウイルス分離又は抗体価の上昇により判定した。  
#2) p<0.0001(プラセボとの比較)

オセルタミビルリン酸塩により、罹病期間の短縮効果の他、重症度の低下、ウイルス放出期間の短縮、体温の回復期間の短縮が認められた。

2. 予防試験成績<sup>13-17)</sup>

<日本人における成績><sup>13)</sup>

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

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

インフルエンザ感染症発症例(発症率)

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

注) オセルタミビルリン酸塩の用法・用量；オセルタミビルとして1回75 mgを1日1回  
#1) 発熱及び症状が2つ以上認められ、ウイルス分離又は抗体価の上昇により確認された症例

<外国人における成績><sup>14-17)</sup>

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

インフルエンザ感染症発症例(発症率)

	プラセボ	オセルタミビルリン酸塩	p=0.0006 (95%信頼区間： 1.6%-5.7%)
対象例数	519	520	
感染症発症例(率) <sup>*)</sup>	25(4.8%)	6(1.2%)	

注) オセルタミビルリン酸塩の用法・用量；オセルタミビルとして1回75 mgを1日1回  
#1) 発熱及び呼吸器系、全身系症状が各1つ以上認められ、ウイルス分離又は抗体価の上昇により確認された症例

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

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

季節的予防試験

試験番号	WV15673/697 n=1039		WV15825 n=548	
	健康成人(18歳以上)		高齢者(65歳以上) <sup>*)</sup>	
対象	健康成人(18歳以上)		高齢者(65歳以上) <sup>*)</sup>	
薬剤	プラセボ n=519	オセルタミビルリン酸塩 n=520	プラセボ n=272	オセルタミビルリン酸塩 n=276
年齢(歳)(平均)	18-64 (35.0)	18-65 (34.4)	64-96 (81.8)	65-96 (80.5)

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

患者接触後予防試験

試験番号	WV15799 n=955		WV16193 n=808	
	13歳以上		1歳以上	
対象	13歳以上		1歳以上	
薬剤	プラセボ n=461	オセルタミビルリン酸塩 n=494	非予防群 n=392	予防群 n=416
年齢(歳)(平均)	12-85 (33.8)	13-82 (33.2)	1-83 (26.2)	1-80 (27.7)

※ 治療投与：成人及び体重37.5 kg以上の小児に対して承認された用法・用量は、1回75 mgを1日2回、5日間投与である。  
予防投与：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日間投与である。体重37.5 kg以上の小児に対して承認された用法・用量は、1回75 mg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<sup>18)</sup>

オセルタミビルリン酸塩はプロドラッグであり、代謝により活性体に変換された後、抗ウイルス作用を示す。オセルタミビルリン酸塩の活性体は*in vitro*でのA型及びB型インフルエンザウイルスの複製を低濃度(実験室株IC<sub>50</sub>: 0.6～155 nM、臨床分離株IC<sub>50</sub>: <0.35 μM)で阻害した。

2. *in vivo*抗ウイルス作用<sup>19-21)</sup>

マウス及びフェレットのA型及びB型インフルエンザウイルス感染モデルでは、オセルタミビルリン酸塩の経口投与(0.1～100 mg/kg/日)により、用量に依って生存数の増加、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、二ワトリ感染モデルにおいてウイルス感染24時間前からの経口投与(10、100 mg/kg、1日2回)で、生存率の上昇などウイルス感染に対する抑制効果が認められた。

3. 作用機序<sup>22)</sup>

オセルタミビルリン酸塩の活性体はヒトA型及びB型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを選択的に阻害し(IC<sub>50</sub>: 0.1～3 nM)、新しく形成されたウイルスの感染細胞からの遊離を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制する。

4. 耐性

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

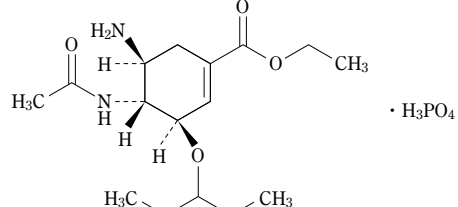
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：オセルタミビルリン酸塩

(Oseltamivir Phosphate) (JAN)

化学名：(-)-Ethyl(3R, 4R, 5S)-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)cyclohex-1-ene-1-carboxylate monophosphate

構造式：



分子式：C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>・H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>

5 分子量：410.40

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。水及びメタノールに溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けやすく、*N,N*-ジメチルアセトアミドに溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

融点：192～195℃（分解）

分配係数：酸性～中性領域で水相に分配し、アルカリ性領域で油相に分配する。

### 【承認条件】

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

### 【包装】

タミフルカプセル75 : 10 カプセル (PTP)  
100 カプセル (PTP)

### 【保険給付上の注意】

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

### 【主要文献】

- 社内資料：健康成人における単回投与後の薬物動態試験（国内：JP15734）
- \* 2) Abe M., et al. : *Ann. Pharmacother.* **40** : 1724, 2006
- 社内資料：日本人と白人での反復投与後の薬物動態試験（薬物動態直接比較試験）（国外：JP15735）
- 社内資料：腎機能障害を伴う被験者における反復投与後の薬物動態試験（国外：WP15648）
- 社内資料：腎排泄型薬剤（シメチジン/プロベネシド）との薬物相互作用（国外：WP15728）
- 社内資料：血漿蛋白質との結合（*in vitro*試験）
- 社内資料：標識体Ro64-0796及びRo64-0802による薬物動態及び排泄バランス試験（国外：NP15718）
- 社内資料：薬物相互作用（CYP450）
- 社内資料：動物実験：分布（臓器、組織内濃度）
- 社内資料：動物実験：乳汁中への移行
- 柏木征三郎, 他：感染症学雑誌 **74** : 1044, 2000
- 社内資料：第Ⅲ相治療試験の有効性のまとめ（国外：WV15670/15671/15730）
- 柏木征三郎, 他：感染症学雑誌 **74** : 1062, 2000
- 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）
- 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）
- 社内資料：第Ⅲ相予防試験（7日間投与）（国外：WV15799）
- 社内資料：第Ⅲ相予防試験（10日間投与）（国外：WV16193）
- 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
- Sidwell R. W., et al. : *Antiviral Res.* **37** : 107, 1998
- Mendel D. B., et al. : *Antimicrob. Agents Chemother.* **42** : 640, 1998
- 社内資料：動物モデルにおける効果：ニワトリ感染モデル
- 社内資料：ノイラミニダーゼ阻害作用

### 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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



Roche ロシュグループ

中外製薬株式会社  
東京都中央区日本橋室町2-1-1

®F. ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

84009021/84009022



日本標準商品分類番号	
87625	
承認番号	21400AMY00010
薬価収載	2002年4月(治療) (健保等一部限定適用)
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



Roche ロシュグループ

## 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<sup>(注1)</sup>

貯法: 室温保存

注意: 開栓後は【取扱い上の注意】  
の項参照。

\*\* 使用期限: 6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、ポビドン、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、軽質無水ケイ酸、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) 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) 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)。

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

(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、以下に示す体重群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件（24.3%）、下痢14件（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件（2.2%）、嘔吐40件（1.4%）、低体温23件（0.8%）、発疹22件（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）、 $\gamma$ -GTP、Al-Pの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（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

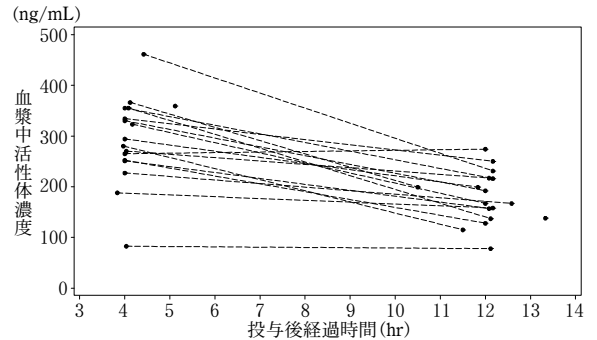
次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

	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	$\gamma$ -GTP増加、Al-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。

血漿中活性体濃度 (ng/mL)	項目	1～4歳	5～8歳	9～12歳	全体
4hr	例数	7	5	4	16
	平均	264.0	328.6	354.8	306.9
	標準偏差	56.0	30.8	81.2	66.7
	中央値	252.0	330.0	346.5	308.5
	最小-最大	188.0-366.0	280.0-355.0	265.0-461.0	188.0-461.0
	CV	21.2	9.4	22.9	21.7
12hr	例数	8	5	2	15
	平均	170.4	165.4	240.5	178.1
	標準偏差	31.6	40.7	13.4	40.4
	中央値	162.5	167.0	240.5	167.0
	最小-最大	128.0-217.0	115.0-216.0	231.0-250.0	115.0-250.0
	CV	18.6	24.6	5.6	22.7
90%信頼区間	149.2-191.6	126.6-204.2	180.5-300.5	159.7-196.4	

日本人患児における定常状態での血漿中活性体濃度-時間プロット

<外国人における成績><sup>2-4)</sup>

健康な男女小児を対象とした2つの臨床試験において、1～5歳を1～2歳、3～5歳の2グループ(各12例)及び5～18歳を5～8歳、9～12歳及び13～18歳の3グループ(各6例)に分け、本剤を食後に2.0～3.9 mg/kgを単回経口投与<sup>a)</sup>したとき、1～2歳における活性体のAUC<sub>0-∞</sub>は2,810 ng·hr/mLで3～5歳に比較して16%低かった。また、年齢5～18歳において年齢5～8歳のグループでは13～18歳のグループに比較し活性体の消失は速く、結果として暴露量の低下が認められた。年齢5～8歳のグループにおける活性体のAUC<sub>0-∞</sub>は年齢13～18歳のグループに比較し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<sup>a)</sup>した成人における臨床試験より得られた薬物動態パラメータと比較したとき、年齢5～8歳のグループにおけるAUCは成人の75 mg (1 mg/kgに相当) 投与におけるAUCと同様であり、年齢9～12歳のグループでは成人の75 mg 及び150 mgの間にあり、年齢13～18歳のグループでは成人の150 mg (2 mg/kgに相当) と同様であった。同様に、すべての年齢グループにおける投与12時間後における血漿中活性体濃度は成人における投与量150 mgにおける値を越えるものでなく、抗インフルエンザウイルス活性を期待できる濃度を維持した。

各小児グループにおける活性体の薬物動態パラメータ (2 mg/kg)

小児グループ (例数)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
1～2歳 <sup>a)</sup> (12)	2,810±871	121±51	5.6±2.2	14.9±7.3
3～5歳 <sup>a)</sup> (12)	3,350±678	179±73	5.0±2.3	11.3±5.5
5～8歳 (6)	2,746±368	183±36	3.7±0.5	8.8±2.0
9～12歳 (6)	3,208±394	231±46	3.7±0.5	7.8±1.8
13～18歳 (6)	4,534±929	319±76	4.3±0.8	8.1±2.2

mean±SD

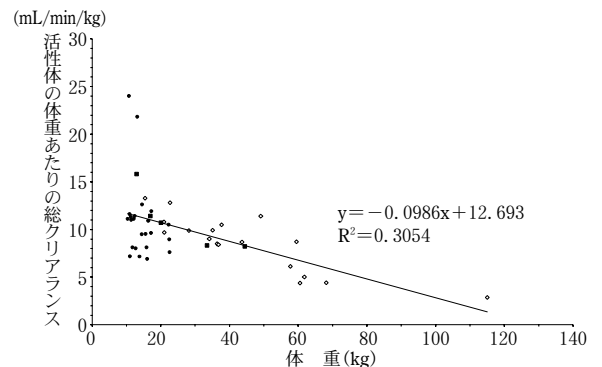
#: 各パラメータは1～2歳30 mg、3～5歳45 mg 投与を2 mg/kgに補正したものの

日本人及び白人における投与1日目の活性体の薬物動態パラメータ

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

mean±SD

小児の体重と総クリアランスの相関性



1～18歳の小児に2 mg/kgの用量で1日2回投与した場合、活性体の暴露量は、成人における安全性及び有効性が示された暴露量と同様であった。国外ではこれら小児での薬物動態の傾向から、活性体のクリアランス能が低年齢児で高く、年齢に伴い減少することを踏まえ、目標とする活性体の暴露量を得るため、年齢に相関する体重を基準とした体重群別固定用量として設定された。

## 4. 高齢者への投与

国外で実施されたカプセル剤による臨床試験成績では、副作用の頻度及び種類は非高齢者との間に差は認められていないが、一般に高齢者では、生理機能(腎機能、肝機能等)の低下や、種々の基礎疾患を有することが多いため、状態を観察しながら投与すること(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、【薬物動態】の項参照)。

## 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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。]
- 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)。
- 国外で実施されたドライシロップ剤による第Ⅲ相治療試験において、体重8.1 kg未満の幼小児に対する使用経験はない。

## 7. 過量投与

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

## 8. その他の注意

- 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。
- 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。
- 国外で実施されたドライシロップ剤による慢性喘息合併小児を対象とした第Ⅲ相治療試験において、有効性を検証するには至っていない。一方、安全性において特に大きな問題はみられていない。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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(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><sup>1)</sup>

国内第Ⅱ相臨床試験において、本剤2 mg/kg 1日2回投与時の定常状態におけるオセルタミビル活性体の投与後4時間及び12時間における血漿中濃度を可能な患児において測定した。その結果、トラ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。



## 患者接触後予防試験

試験番号	WV15799 n=955		WV16193 n=808	
	13歳以上		1歳以上	
対象	13歳以上		1歳以上	
薬剤	プラセボ n=461	オセルタミビルリン酸塩 n=494	非予防群 n=392	予防群 n=416
年齢(歳) (平均)	12-85 (33.8)	13-82 (33.2)	1-83 (26.2)	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、この集団には本薬ド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) <sup>#1)</sup>	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

※ 治療投与: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。幼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。幼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<sup>21)</sup>

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

オセルタミビルリン酸塩の活性体は*in vitro*でのA型及びB型インフルエンザウイルスの複製を低濃度(実験室株IC<sub>50</sub>:0.6~155nM、臨床分離株IC<sub>50</sub>:<0.35μM)で阻害した。

2. *in vivo*抗ウイルス作用<sup>22-24)</sup>

マウス及びフェレットのA型及びB型インフルエンザウイルス感染モデルでは、オセルタミビルリン酸塩の経口投与(0.1~100mg/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が認められた。

3. 作用機序<sup>25)</sup>

オセルタミビルリン酸塩の活性体はヒトA型及びB型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを選択的に阻害し(IC<sub>50</sub>:0.1~3nM)、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. 耐性

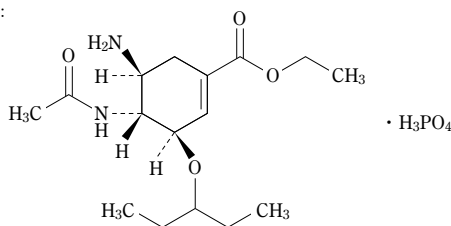
国外及び国内臨床試験における本剤に対する耐性ウイルスの出現率は成人及び青年では0.32%(4/1,245例)、1~12歳の小児では4.1%(19/464例)であった。耐性ウイルスは全てA型ウイルスに由来し、B型では出現が認められなかった。耐性を獲得したウイルスでは、マウス及びフェレットにおいて感染性の低下が認められ、感染部位での増殖、伝播力は低いと考えられる。耐性を獲得したウイルスでは、ノイラミニダーゼのアミノ酸変異が認められている。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:オセルタミビルリン酸塩(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:C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>・H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>

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、アルカリ性領域で油相に分配する。

## 【取扱い上の注意】

1. 使用期限内であっても開栓後はなるべく速やかに使用すること。
2. 吸湿性があるので、開栓後は密栓し、湿気を避けて保存すること。
3. 開栓後4週間以上保存する場合は、冷蔵庫又は冷所(10℃以下)で保存すること。なお使用時は、結露を避けて開栓すること。

## 【包装】

タミフルドライシロップ3%:30g

## 【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
- 4) 社内資料:体重別単位用量を用いた健康小児における単回投与後の薬物動態試験(国外:PP16351)
- 5) 社内資料:ドライシロップ剤及びカプセル剤間の生物学的同等性(国外:WP16225)
- 6) Abe M., et al.: Ann. Pharmacother. 40: 1724, 2006
- 7) 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)
- 8) 社内資料:腎排泄型薬剤(シメチジン/プロベネシド)との薬物相互作用(国外:WP15728)
- 9) 社内資料:血漿蛋白質との結合(*in vitro*試験)
- 10) 社内資料:標識体Ro64-0796及びRo64-0802による薬物動態及び排泄バランス試験(国外:NP15718)
- 11) 社内資料:薬物相互作用(CYP450)
- 12) 社内資料:動物実験:分布(臓器、組織内濃度)
- 13) 社内資料:動物実験:乳汁中への移行
- 14) Whitley R. J., et al.: Pediatr. Infect. Dis. J. 20: 127, 2001
- 15) 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)
- 16) 柏木征三郎, 他:感染症学雑誌 74: 1062, 2000
- 17) 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)
- 18) 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)
- 19) 社内資料:第Ⅲ相予防試験(7日間投与)(国外:WV15799)
- 20) 社内資料:第Ⅲ相予防試験(10日間投与)(国外:WV16193)
- 21) 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
- 22) Sidwell R. W., et al.: Antiviral Res. 37: 107, 1998
- 23) Mendel D. B., et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 42: 640, 1998
- 24) 社内資料:動物モデルにおける効果:ニワトリ感染モデル
- 25) 社内資料:ノイラミニダーゼ阻害作用

## 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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



CHUGAI

中外製薬株式会社  
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Roche ロシュグループ

®F. ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標

84009695

※※2011年10月改訂(第13版)(\_\_:改訂箇所)  
※2009年10月改訂(第12版)

抗インフルエンザウイルス剤

日本標準商品分類番号  
87625

※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)

**リレンザ®**  
**RELENZA®**

ザナミビル水和物ドライパウダーインヘラー

承認番号	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
※再審査結果	2009年12月
効能追加	2007年1月
国際誕生	1999年2月

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ブリスター中にザナミビル水和物をザナミビルとして5mg含有する。
添加物	乳糖水和物 <sup>注</sup>
性状	両面アルミニウムのブリスター包装で、その内容物は白色の粉末である。

注)夾雑物として乳蛋白を含む。

### 【効能・効果】

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療及びその予防

#### 効能・効果に関連する使用上の注意

1. 本剤を治療に用いる場合には、抗ウイルス薬の投与が全てのA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療には必須ではないことを踏まえ、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。
2. 本剤を治療に用いる場合、インフルエンザ様症状の発現から2日以内に投与を開始すること。
3. 本剤を予防に用いる場合には、原則として、インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者である下記の者を対象とする。  
(1)高齢者(65歳以上)  
(2)慢性心疾患患者  
(3)代謝性疾患患者(糖尿病等)  
(4)腎機能障害患者
4. 本剤はC型インフルエンザウイルス感染症には効果がない。
5. 本剤は細菌感染症には効果がない(「1. 重要な基本的注意(4)」参照)。

### 【用法・用量】

#### 1. 治療に用いる場合

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

#### 2. 予防に用いる場合

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

### 用法・用量に関連する使用上の注意

1. 本剤を治療に用いる場合、発症後、可能な限り速やかに投与を開始することが望ましい(症状発現から48時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない)。
2. 本剤を予防に用いる場合には、次の点に注意して使用すること。  
(1)インフルエンザウイルス感染症患者に接触後1.5日以内に投与を開始すること(接触後36時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない)。  
(2)インフルエンザウイルス感染症に対する予防効果は、本剤を連続して服用している期間のみ持続する。
3. 気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患のある患者に対し、慢性呼吸器疾患の治療に用いる吸入薬(短時間作用発現型気管支拡張剤等)を併用する場合には、本剤を投与する前に使用するよう指導すること(「1. 重要な基本的注意(3)」参照)。

### 【使用上の注意】

#### ※※1. 重要な基本的注意

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



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

## ※※ 2. 副作用

### 治療：

#### <成人>

国内臨床試験において、総症例291例（40mg/日111例、吸入・鼻腔内噴霧40例を含む）中、50例（17.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された（承認時）。使用成績調査及び特定使用成績調査5393例中、68例（1.3%）に副作用が報告された。その主なものは下痢13例（0.24%）、発疹7例（0.13%）、悪心・嘔吐7例（0.13%）、嗅覚障害6例（0.11%）であった（再審査終了時）。

#### <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）。特定使用成績調査784例中、13例（1.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された（再審査申請時）。

### 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）。特定使用成績調査289例中、副作用は報告されなかった（再審査申請時）。

#### (1) 重大な副作用

- アナフィラキシー様症状：**口腔咽頭浮腫等のアナフィラキシー様症状（頻度不明<sup>注1)</sup>、<sup>2)</sup>）が起こることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 気管支攣縮、呼吸困難：**気管支攣縮、呼吸困難（いずれも頻度不明<sup>注1)</sup>、<sup>2)</sup>）が起こることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと（「1. 重要な基本的注意<sup>(3)</sup>」参照）。
- 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<sup>注1)</sup>、<sup>2)</sup>）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	頻度不明 <sup>注1)</sup>
<b>過敏症</b> <sup>注3)</sup>	発疹	顔面浮腫、蕁麻疹	
<b>精神神経系</b>		頭痛、手指のしびれ感、不眠症	血管迷走神経反応 <sup>注2)</sup>
<b>消化器</b>	下痢、悪心・嘔吐	咽喉乾燥、口渇、口内炎、舌あれ、食欲不振、胃部不快感	
<b>呼吸器</b>		嗆声、咽喉刺激感、鼻道刺激感、喘鳴、鼻出血、鼻漏、痰	
<b>感覚器</b>		嗅覚障害、耳鳴	
<b>循環器</b>		動悸	
<b>全身症状</b>		発汗、発熱、頸部痛、背部痛	

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

注2) 海外での頻度：0.01%未満

注3) このような場合には投与を中止すること。

## <海外臨床試験>

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

## 3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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。]
- 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。]

## 4. 小児等への投与

- 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のみ投与すること（「適用上の注意」の項参照）。
- 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）。

## ※※ 5. 適用上の注意

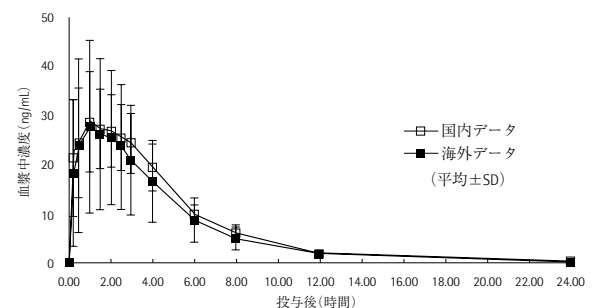
- 本剤は添付の専用吸入器を用いて、口腔内への吸入投与にのみ使用すること。ネブライザーもしくは機械式人工呼吸器には使用しないこと。本剤（吸入用散剤）を溶解し、ネブライザーもしくは機械式人工呼吸器を介してインフルエンザ入院患者に投与し、添加物である乳糖による医療機器の閉塞のために患者が死亡したとの報告がある。
- 患者又は保護者には添付の専用吸入器（ディスクヘラー<sup>®</sup>）及び使用説明書を渡し、プラセボによるデモンストラーションをも含めて使用方法を指導すること。なお、小児に対しては、本剤を適切に吸入投与できると判断された場合のみ投与すること（「小児等への投与」の項参照）。
- ザナミビル水和物は吸湿性が高いので、プリスターは吸入の直前に穴をあけること。

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度

#### (1) 健康成人

国内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)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (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	149.48 ± 79.10	2.48 ± 0.28

また、国内の健康成人に20mg<sup>注)</sup>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<sub>Cr</sub>: 25mL/min未満)でT<sub>1/2</sub>が約5倍延長し、AUC<sub>0-∞</sub>は約7倍増加した。この重度腎機能障害患者に通常用量(1回10mg, 1日2回)を5日間吸入投与した時に推定されるAUCは、健康成人に600mgを1日2回5日間静脈内投与し忍容性を認めた時のAUC(73110ng・hr/mL)の約40分の1であった。このことから、海外では投与量の調整を行う必要はないとされているが、国内において腎機能障害患者を対象とした試験は行われていない。なお、透析を必要とするような腎機能障害患者における本剤の有効性、安全性及び薬物動態は検討されていない。

(3) 肝機能障害患者

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

(4) 高齢者

(国内データ)

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

(注)本剤の承認用量は1回10mgである。

(海外データ)

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

(5) 小児

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

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>inf</sub> (ng・hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (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%<sup>1)</sup>であり、残りは糞中に排泄されるものと考えられる。なお、健康成人に50mg~600mgを単回静脈内投与した場合、投与後24時間までの未変化体の尿中排泄率は投与量の約85~95%で、ほとんど代謝を受けず、主に腎を介して尿中に排泄された<sup>1)</sup>。

(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、本薬がヒト肝チトクロムP-450の各分子種の代謝能に影響を与えないことがin vitro試験で確認されている<sup>2)</sup>。

4. その他の薬物速度論的パラメータ

血漿蛋白結合率: 14%以下 (in vitro)<sup>2)</sup>

【臨床成績】

<本邦にて実施された臨床試験成績>

1. 国内治療試験成績

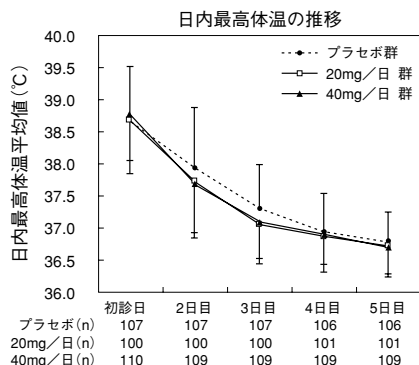
(1) 国内における成人を対象とした臨床試験成績

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

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

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

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



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

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

薬剤群	累積軽減率(n=軽減人数)								
	初診日	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目
プラセボ (n=54)	0.0 (n=0)	3.7 (n=2)	5.6 (n=1)	20.4 (n=8)	35.2 (n=8)	46.3 (n=6)	57.4 (n=6)	61.1 (n=2)	64.8 (n=2)
ザナミビル 20mg/日群 (n=55)	0.0 (n=0)	3.6 (n=2)	14.6 (n=6)	25.5 (n=6)	32.7 (n=4)	45.5 (n=7)	60.0 (n=8)	69.1 (n=5)	78.2 (n=5)
ザナミビル 40mg/日群 (n=63)	0.0 (n=0)	6.4 (n=4)	20.6 (n=9)	33.3 (n=8)	52.4 (n=12)	66.7 (n=9)	74.6 (n=5)	79.4 (n=3)	84.1 (n=3)

(2) 国内における小児を対象とした臨床試験成績

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

2. 国内予防試験成績

18歳以上の医療機関の従事者を対象とし、ザナミビル吸入(10mg/日)28日間投与による予防試験(プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験)を実施した。その結果、インフルエンザ様症状の発現(発熱(37.5℃以上)、発熱感、咳、頭痛、咽頭痛、筋肉・関節痛のうち2つ以上の症状の発現)及びインフルエンザウイルス感染が確認された患者の割合は、ザナミビル群1.9%(3/160)、プラセボ群3.8%(6/156)であった(p=0.331)。

<海外にて実施された臨床試験成績>

1. 海外治療試験成績

(1) 海外における成人を対象とした臨床試験

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的な有意差は認められなかった。

なお、これらの試験ではB型インフルエンザウイルス感染症に対する効果を確認するには十分な症例数が収集されなかった。

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

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

\*P：プラセボ、Z：ザナミビル20mg/日

1) 主要評価項目の結果

ザナミビル20mg/日吸入における症状の軽減の速さを、投与された全例の集団、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℃未満かつ発熱感無)、頭痛、筋肉痛、咽頭痛及び咳が「軽症」又は「症状無」の状態が24時間以上持続した場合を軽減と定義した。その結果、南半球、欧州の試験ではザナミビル群はプラセボ群に比し有意に速い軽減がみられたが、北米の試験では群間に統計的な有意差はみられなかった。

インフルエンザ症状の軽減に要した日数(中央値)  
(海外治療試験：成人)

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

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

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

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

2) 副次的な評価項目の結果

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

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

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

\*呼吸器系、循環器系、耳鼻咽喉部位の感染及びその他の合併症の併発率

3) その他の知見

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

(2) 海外におけるハイリスク患者を対象とした臨床試験成績

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

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

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

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

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

有害事象の発現率は、投与中においてプラセボ群42%(11/263)、ザナミビル群38%(9/261)、投与後においてプラセボ群35%(9/263)、ザナミビル群43%(11/261)といずれも両群で同程度であった。薬剤に関連があると判定された有害事象は、投与中においてプラセボ群9%(2/263)、ザナミビル群9%(2/261)であり、投与後においてプラセボ群2%(6/263)、ザナミビル群1%未満(2/261)であった。主な有害事象は喘息、副鼻腔炎、気管支炎であり、両群間に差は認められなかった。肺機能に対するザナミビルの影響を喘息又はCOPDを基礎疾患にもつインフルエンザウイルス感染患者を対象にプラセボを対照として評価した。肺機能の指標として、試験期間中の朝と夜の最大呼気流量(PEFR)の変化量(患者測定)と1秒量(FEV1.0)(1日目、6日目、28日目に医療機関にて測定)を用いた。ザナミビル吸入中の最大呼気流量(PEFR)の平均値は、プラセボに比し良好に推移し、投与開始後6日目及び28日目で肺機能が投与開始前より1秒量(FEV1.0)あるいは最大呼気流量(PEFR)が20%を超えて低下した患者の頻度はザナミビル群とプラセボ群間に差はみられなかった。

2) 海外におけるハイリスク患者での臨床試験成績

ハイリスクと定義されている患者(65歳以上、慢性呼吸器疾患、高血圧を除く心循環器系疾患、糖尿病、免疫不全状態のいずれかに該当)の集団を、南半球、欧州及び北米の臨床第Ⅲ相試験(3試験)、欧州及び北米で実施された小児臨床試験、南半球での臨床第Ⅱ相試験、予防検討のための家族内予防試験(予防試験に組み入れの後インフルエンザに罹患した患者)から抽出し、ザナミビル20mg/日吸入投与群について、投与された全例及びインフルエンザウイルスの感染が確認された症例につきプラセボを対照として比較した。ザナミビル群の発熱、頭痛、筋肉痛、咽頭痛及び咳の5症状の全ての症状が軽減に要する日数は、プラセボ群に比し、投与された全例で1.5日(p=0.046)、インフルエンザウイルスの感染が確認された症例で2.5日(p=0.015)の有意な短縮がみられた。

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

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

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

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

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

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

**いずれかの群で5例以上発現した有害事象  
(海外治療試験：ハイリスク患者)**

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

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

**(3) 海外における小児を対象とした臨床試験成績<sup>3)</sup>**

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

**インフルエンザ症状の軽減に要した日数(中央値)  
(海外治療試験：小児)**

解析集団	ザナミビル 20mg/日群	プラセボ群	日数の差	P値 (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てから、家族全員(5歳以上)をザナミビル10mg1日1回又はプラセボ1日1回、10日間吸入のいずれかに割り付け、予防効果を比較した。その結果、インフルエンザ様症状の発現(口腔体温37.8℃以上又は発熱感、咳、頭痛、咽頭痛、筋肉痛のうち2つ以上の症状の発現)及びインフルエンザウイルス感染が確認された患者が1例以上認められた家族の割合は、以下のとおりであった。

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

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

**(2) 同一地域に居住している被験者における感染予防(海外)**

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

**インフルエンザウイルス感染症患者の割合(海外予防試験)**

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

\*NAIA3005：共通の大学に属する18歳以上の者を対象とした試験。

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

**(3) 介護施設内における感染予防(海外)**

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

**インフルエンザ感染症患者の割合(海外予防試験)**

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

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

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

**※※＜本邦にて実施された製造販売後調査成績＞**

**(1) 使用成績調査**

使用成績調査における安全性及び有効性は以下のとおりである。

	副作用発現率	有効性	
解析対象全症例	1.3% (60/4456)	97.2% (4041/4159)	
ハイリスク患者以外	1.3% (53/4014)	97.2% (3643/3747)	
ハイリスク患者 <sup>注1)</sup>	1.6% (7/442)	96.6% (398/412)	
ハイ リ ス ク 因 子	高齢者(65歳以上)	1.7% (4/231)	96.7% (204/211)
	慢性呼吸器疾患(気管支喘息、COPDを含む)	1.1% (2/185)	96.0% (169/176)
	循環器系疾患(高血圧を除く)	3.3% (1/30)	100.0% (28/28)
	糖尿病	3.8% (2/53)	98.0% (50/51)
	慢性腎不全	0.0% (0/3)	100.0% (3/3)
年 齢	～5歳未満	2.2% (1/46)	100.0% (44/44)
	5歳～15歳未満	0.7% (3/449)	98.1% (418/426)
	15歳～65歳未満	1.4% (52/3730)	97.0% (3375/3478)

注1：インフルエンザ感染症が重症化しやすいとされるリスク因子

**(2) 特定使用成績調査**

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

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

## 【薬効薬理】

### 1. in vitroでの有効性

A型あるいはB型インフルエンザウイルスを感染させたMadin Darbyイヌ腎臓細胞に対して、ザナミビルは用量依存的な抗ウイルス作用を示し、そのIC<sub>50</sub>値はA型に対して0.004 $\mu$ M~16 $\mu$ M、B型に対して0.005 $\mu$ M~1.3 $\mu$ M、IC<sub>90</sub>値はA型に対して0.065 $\mu$ M~>100 $\mu$ M、B型に対して0.065 $\mu$ M~8.6 $\mu$ Mであった。

### 2. 動物モデルでの有効性

A型あるいはB型インフルエンザウイルスを鼻腔内に接種し感染させたマウスに対し、ザナミビルの鼻腔内投与はマウス肺中のウイルス力価を用量依存的に低下させた<sup>4)</sup>。また、A型あるいはB型インフルエンザウイルスを鼻腔内に接種し感染させたフェレットに対して、ザナミビルの鼻腔内投与は鼻腔内洗浄液中のウイルス力価を用量依存的に低下させ、発熱を抑制した<sup>5)</sup>。

### 3. 作用機序

ザナミビルは、インフルエンザウイルス表面に存在する酵素ノイラミニダーゼの選択的な阻害薬であり<sup>6)</sup>、A型インフルエンザウイルスで知られている全てのサブタイプのノイラミニダーゼ及びB型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを阻害した<sup>7),8)</sup>。ウイルスノイラミニダーゼは新しく産生されたウイルスが感染細胞から遊離するのに必要であり、さらに、ウイルスが粘膜を通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<sup>9)</sup>及び第Ⅲ相臨床試験<sup>10)</sup>並びに予防効果を検討した海外臨床試験<sup>11)</sup>で、300例以上の患者から分離したインフルエンザウイルス株においてザナミビルに対する感受性の低下した株は認められなかった。これまでのところ、B型インフルエンザ感染症の免疫力の低下した小児にザナミビルを2週間投与した1症例において、ザナミビル耐性株発現の報告がある<sup>12)</sup>。国内において2001年~2005年シーズンにザナミビルに耐性を示すインフルエンザウイルス出現に関する調査を行った。その結果、本剤投与前又は投与後に分離・同定した331例の患者のインフルエンザウイルス株のIC<sub>50</sub>値より、ザナミビル耐性が示唆される株は認められなかった。

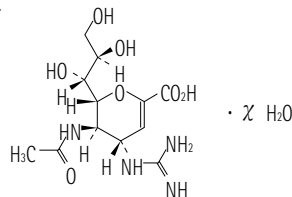
## 【有効成分に関する理化学的知見】

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：C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> · x H<sub>2</sub>O

構造式：



性状：白色の粉末である。

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

0.0075mol/L硫酸溶液にやや溶けにくい。

放・吸湿性である。

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

## 【取扱い上の注意】

### 保険給付上の注意：

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

## 【承認条件】

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

## 【包装】

リレンザ：(4ブリスター×5)×1

## ※【主要文献】

- 1) 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)

 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>

\*\*2011年8月改訂（第5版、販売名変更に基づく改訂）

\*2011年3月改訂

貯法：室温保存

使用期限：外箱等に表示（使用期間3年）

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<sup>注1)</sup>

# ラピアクタ<sup>®</sup>点滴静注液 バッグ300mg \*\*

# ラピアクタ<sup>®</sup>点滴静注液 バイアル150mg \*\*

ペラミビル水和物注射液

 シオノギ製薬

**RAPACTA<sup>®</sup>** for Intravenous Drip Infusion

	バッグ	バイアル
承認番号	22300AMX01152	22300AMX01151
薬価収載	2012年6月	2012年6月
販売開始	2010年1月	2010年1月
国際誕生	2010年1月	2010年1月

#### 【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	ラピアクタ点滴静注液 バッグ 300mg	ラピアクタ点滴静注液 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	ラピアクタ点滴静注液 バッグ 300mg	ラピアクタ点滴静注液 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
浸透圧比 〔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薬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】

成人：通常、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。

小児：通常、ペラミビルとして 1日1回 10mg/kg 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。投与量の上限は、1回量として 600mg までとする。

#### ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤の投与は、症状発現後、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。小児等の腎機能障害者での使用経験はない。[「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*1 ≤ 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。

#### 【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) 因果関係は不明であるものの、本剤を含む抗インフルエンザウイルス薬投与後に異常行動等の精神・神経症状を発現した例が報告されている。小児・未成年者については、異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤によ

る治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状があらわれるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。

- (2) 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、インフルエンザ様症状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

<成人>

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。

<小児>

承認時における安全性評価対象例 117 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 34 例 (29.1%) に認められた。主なものは、下痢 12 例 (10.3%)、好中球減少 11 例 (9.4%)、嘔吐 6 例 (5.1%) であった。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック (頻度不明) : ショック (血圧低下, 顔面蒼白, 冷汗等) 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、適切な処置を行うこと。
- 2) 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 (類薬)

他の抗インフルエンザウイルス薬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) 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) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN), 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 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	頻度不明
皮膚		発疹	湿疹, 蕁麻疹	
消化器	下痢 (6.3%), 悪心, 嘔吐	腹痛	食欲不振, 腹部不快感, 口内炎	
肝臓	AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇	LDH 上昇, ビリルビン上昇, $\gamma$ -GTP 上昇	AI-P 上昇	
腎臓	蛋白尿, 尿中 $\beta_2$ 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	尿中血陽性, CK (CPK) 上昇, 尿酸	霧視	血管痛

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。ラットで胎盤通過性, 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。[ラットで乳汁中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, 新生児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

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<sup>1)</sup>。

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。

【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 時間でベ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<sup>2)</sup>。

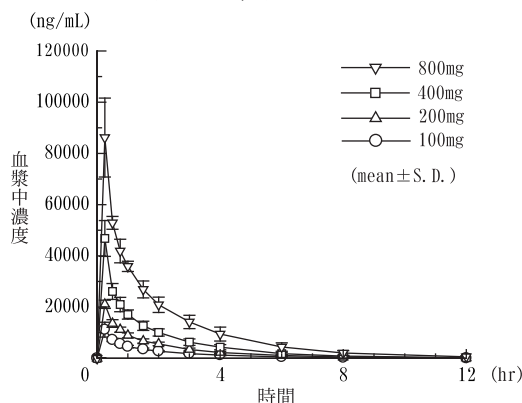


図 1 単回投与時の血漿中濃度 (健康成人)

表 1 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	単回投与				
		Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	CL <sup>※1</sup> (L/hr)	MRT (hr)	V <sub>ss</sub> <sup>※2</sup> (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 ± 15400	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 <sub>0-t</sub> <sup>※3</sup> (ng·hr/mL)	CL <sup>※1</sup> (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) 小児患者

小児患者 115 例 (4 ヶ月~15 歳) に 10mg/kg (体重 60kg 以上は 600mg) を単回点滴静注したときの点滴終了後 4 時間までの血漿中濃度 (185 ポイント) を図 2 に示す。また、血漿中濃度が測定できた全 297 ポイントを用いて母集団薬物動態解析を行い、得られた薬物動態パラメータを表 2 に示す<sup>3)</sup>。

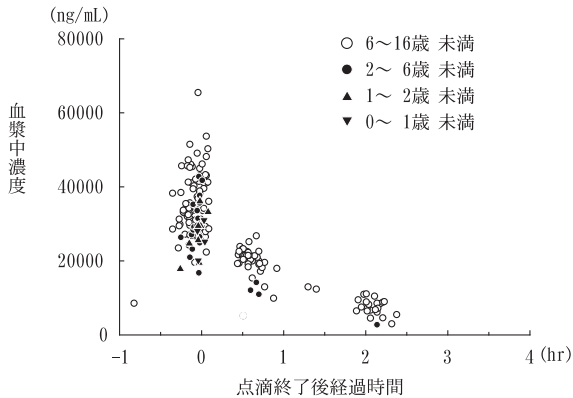


図 2 単回投与時の血漿中濃度 (小児患者)

表 2 薬物動態パラメータ<sup>※1</sup>

	n	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)
全体	115	38768 (23880-58835)	56569 (37531-82620)
0~1 歳未満	4	25848 (23880-28319)	47941 (43040-53535)
1~2 歳未満	8	27587 (24793-37604)	44472 (41398-52018)
2~6 歳未満	19	33804 (26787-42224)	46784 (37531-61870)
6~16 歳未満	84	41127 (27216-58835)	60478 (41801-82620)

※1: 中央値 (最小値-最大値), 母集団薬物動態解析ソフトNONMEM<sup>®</sup>に基づく薬物動態パラメータを用いたベイジアン推定値

(3) 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) 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<sup>4)</sup>。腎機能障害者群における用量調節時 (300mg 投与相当) の血漿中濃度シミュレーションを図 3 に示す。また, 各腎機能障害者群における用量調節時の Cmax 及び AUC を表 3 に示す。

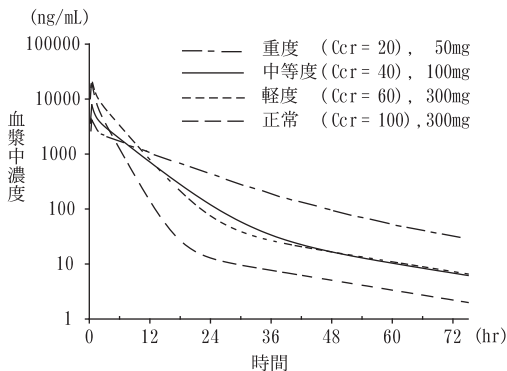


図 3 腎機能障害者群における用量調節時 (300mg 投与相当) の血漿中濃度シミュレーション

表 3 腎機能障害者群における用量調節時の Cmax 及び AUC<sup>※1</sup>

Ccr (mL/min)	300mg 投与相当			600mg 投与相当		
	投与量 (mg)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng・hr/mL)	投与量 (mg)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng・hr/mL)
10≤Ccr<30	50	4742 (3192-7467)	37162 (21433-87284)	100	9415 (6414-14591)	75745 (42922-173312)
30≤Ccr<50	100	9245 (6291-14323)	33669 (22976-50453)	200	18471 (12564-28283)	67786 (45769-102417)

Ccr (mL/min)	300mg 投与相当			600mg 投与相当		
	投与量 (mg)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng・hr/mL)	投与量 (mg)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng・hr/mL)
50≤Ccr<80	300	27044 (18652-40920)	60233 (41298-87803)	600	54047 (37078-81364)	119015 (83155-175174)
80≤Ccr<140	300	26005 (18133-38645)	36423 (26114-52916)	600	51814 (36020-76820)	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<sup>®</sup>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 4 に, 薬物動態パラメータを表 4 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<sup>1)</sup>。(外国人によるデータ)

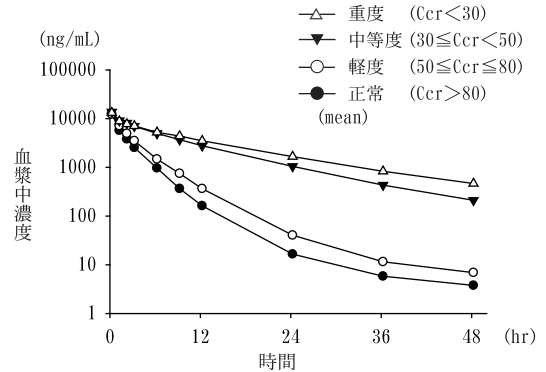


図 4 単回投与時の血漿中濃度 (腎機能障害者)

表 4 薬物動態パラメータ

Ccr (mL/min)	n	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (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.)

(4) 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 5 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<sup>1)</sup>。(外国人によるデータ)

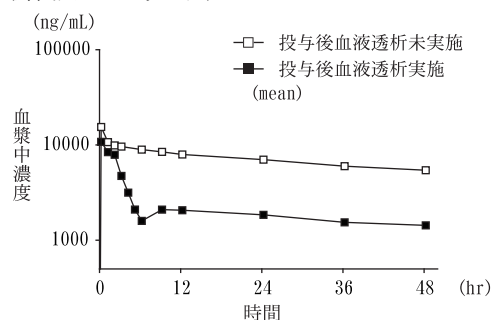


図 5 単回投与時の血漿中濃度 (血液透析患者)

(5) 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 5 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<sup>5)</sup>。(外国人によるデータ)

表 5 薬物動態パラメータ

	n	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-12hr</sub> (ng・hr/mL)
高齢者	20	22648±4824	61334±8793
非高齢者	6	20490±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<sup>2)</sup>。
- (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<sup>6)</sup>。
- (3) (参考)

ラットに<sup>14</sup>C-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より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唆された。一方、脳内への移行性は極めて低いことが示された<sup>7)</sup>。

## 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<sup>2)</sup>。
- (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<sup>2)</sup>。
- (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<sup>8)</sup>。

## 【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6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<sup>9)</sup>。(いずれも $p < 0.05$ )

表6 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	50.9, 72.4
	600mg 静脈内	97	59.9	54.4, 68.1
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7に示す<sup>10)</sup>。

表7 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
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中)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8に示す<sup>11)</sup>。

表8 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	併合 n=37			300mg群 n=18			600mg群 n=19		
	n	中央値 (hr)	90%信頼区間	n	中央値 (hr)	90%信頼区間	n	中央値 (hr)	90%信頼区間
1日	10	92.0	14.6, 253.3	7	132.0	23.2, inf <sup>*1)</sup>	3	14.6	13.2, 68.6
2~5日間	27 <sup>**2)</sup>	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. 小児等を対象とした国内第III相試験

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日間投与した。115例(4ヵ月~15歳)におけるインフルエンザ罹病期間の中央値は27.9時間(95%信頼区間:21.7, 31.7)であった。インフルエンザ罹病期間について、年齢別の中央値を表9に、投与期間別の中央値を表10に示す<sup>3)</sup>。

表9 年齢別のインフルエンザ罹病期間(小児等)

年齢	n	中央値 (hr)	95%信頼区間
0~2歳未満	12	31.0	20.8, 50.9
2~6歳未満	20	26.4	17.8, 68.9
6~12歳未満	46	25.6	20.8, 31.7
12~16歳未満	37	29.1	20.9, 36.3

表10 投与期間別のインフルエンザ罹病期間(小児等)

投与期間	n	中央値 (hr)	95%信頼区間
1日	105	25.3	21.2, 30.6
2日間	10	47.8	29.4, 91.3

## 【薬効薬理】

- 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<sup>12)</sup>。
- 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<sup>12)</sup>。
- 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<sup>12)</sup>。
- 耐性**  
国内第II相試験及び小児等を対象とした国内第III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 型のみ少数例に認められた<sup>3),9)</sup>。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<sup>10)</sup>。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<sup>13),14)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：ペラミビル水和物 (JAN)

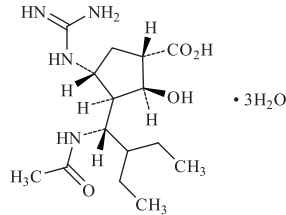
Peramivir Hydrate

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

分子式： $C_{15}H_{28}N_4O_4 \cdot 3H_2O$

分子量：382.45

化学構造式：



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℃ (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. 本薬の安全性及び有効性を確認するために、使用実態を踏まえた適切な製造販売後調査を行うこと。
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】

ラビアクタ点滴静注液バッグ 300mg：60mL×1袋、  
60mL×10袋

ラビアクタ点滴静注液バイアル 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 (小児等を対象とした国内第Ⅲ相試験) [201001514]
- 4) 社内資料 (母集団薬物動態解析) [200902652]
- 5) 社内資料 (高齢者における薬物動態) [200902653]
- 6) 社内資料 (蛋白結合に関する試験) [200902654]
- 7) 社内資料 (ラットにおける分布) [200902655]
- 8) 社内資料 (薬物動態学的薬物相互作用) [200902656]
- 9) 社内資料 (国内第Ⅱ相試験) [200902657]
- 10) 社内資料 (国際共同第Ⅲ相試験) [200902658]
- 11) 社内資料 (国内第Ⅲ相試験) [200902659]
- 12) 社内資料 (効力を裏付ける試験) [200902660]
- 13) Baz, M. et al. : Antiviral Res., 2007, 74, 159 [200902920]
- 14) 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



26505306

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。

日本標準商品分類番号	87625
------------	-------

承認番号	22200AMX00925
薬価収載	2010年10月
販売開始	2010年10月
国際誕生	2010年9月

長時間作用型ノイラミダーゼ阻害剤

処方せん医薬品<sup>※</sup>

# イナビル<sup>®</sup>吸入粉末剤20mg

INAVIR<sup>®</sup> DRY POWDER INHALER

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物吸入粉末剤

※注意—医師等の処方せんにより使用すること



26505306

## 【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. 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

1 容器中に次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
イナビル吸入粉末剤20mg	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 20.76mg (ラニナミビルオクタン酸エステルとして20mg)	乳糖水和物

### 2. 製剤の性状

容器中の内容物は白色の粉末である。

## 【効能・効果】

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療

### 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1. 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. 本剤はC型インフルエンザウイルス感染症には効果がない。
3. 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】

成人：ラニナミビルオクタン酸エステルとして40mgを単回吸入投与する。

小児：10歳未満の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして20mgを単回吸入投与する。

10歳以上の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして40mgを単回吸入投与する。

### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 症状発現後、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時間を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. 本剤は、1容器あたりラニナミビルオクタン酸エステルとして20mgを含有し、薬剤が2箇所(計4箇所)に充てんされている。成人及び10歳以上の小児には2容器(計4箇所)に充てんされた薬剤をそれぞれ吸入、10歳未満の小児には1容器(計2箇所)に充てんされた薬剤をそれぞれ吸入を投与すること(「適用上の注意」の項参照)。

## 【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、本剤を含む抗インフルエンザウイルス薬投薬後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。小児・未成年者については、異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、1) 異常行動の発現のおそれがあること、2) 自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状があらわれるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。
- (2) 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、類薬において、吸入剤の投与後に気管支痙攣や呼吸機能の低下がみられた例が報告されている。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患者では、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。
- (3) 高齢者、基礎疾患(糖尿病を含む慢性代謝性疾患、慢性腎機能障害、慢性心疾患)を有する患者、あるいは免疫低下状態の患者等では本剤の使用経験が少ない。これらの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。
- (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」の項参照)。
- (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又は長く息を止めたことが誘因となった可能性、及び本剤による可能性がある。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

国内・海外(台湾、韓国、香港)の臨床試験において、総症例1,571例中159例(10.1%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、下痢(4.7%)、悪心(0.8%)、ALT(GPT)上昇(0.8%)、胃腸炎(0.7%)等であった。〔承認時〕  
 \*\* 製造販売後臨床試験において、総症例102例中14例(13.7%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、下痢(2.9%)等であった。〔製造販売後臨床試験終了時〕  
 \*\* 使用成績調査(調査期間：2010年11月～2011年4月)において、総症例3,542例中50例(1.4%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、下痢(0.31%)、めまい(0.11%)、悪心(0.08%)、蕁麻疹(0.08%)、発熱(0.08%)等であった。

〔使用成績調査終了時〕

(1) 重大な副作用(頻度不明<sup>注)</sup>)

\* ショック、アナフィラキシー様症状：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、呼吸困難、蕁麻疹、血圧低下、顔面蒼白、冷汗等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用(類薬)

他の抗インフルエンザウイルス薬(吸入剤)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適切な処置を行うこと。

1) 気管支攣縮、呼吸困難

2) 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)、多形紅斑

\*\* (3) その他の副作用

下記の副作用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、必要に応じ適切な処置を行うこと。

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
過敏症	蕁麻疹	発疹	紅斑、 そう痒
消化器	下痢、胃腸炎、 悪心、嘔吐、腹痛、 口内炎	腹部膨満、 食欲減退、 腹部不快感	
精神神経系	めまい		
血液	白血球数増加		
肝臓	ALT(GPT)上昇、 AST(GOT)上昇	肝機能異常、 γ-GTP上昇	
泌尿器		尿蛋白	

注) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

3. 高齢者への投与

一般的に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら投与すること(使用経験が少ない。「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照)。

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。また、動物実験(ラット)で胎盤通過性が報告されている。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

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。
- (2) 幼児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(使用経験が少ない)。
- (3) 低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

6. 適用上の注意

- (1) 本剤は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使用説明書を渡し、空の容器によるデモンストレーションも含めて使用方法を指導すること。

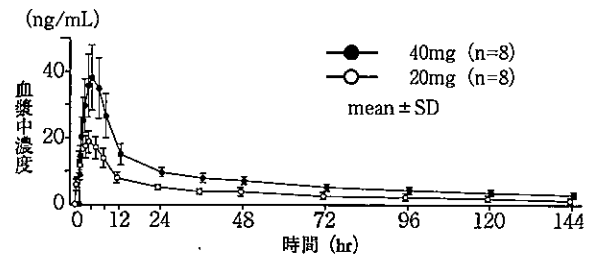
【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人

国内において健康成人男性16例に本剤(ラニナミビルオクタン酸エステルとして20mg又は40mg)を単回吸入投与したときの活性代謝物ラニナミビルの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った<sup>1)</sup>。

単回吸入投与時の活性代謝物ラニナミビルの血漿中濃度推移(成人)



単回吸入投与時の活性代謝物ラニナミビルの薬物動態パラメータ(成人)

投与量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>3)</sup> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
20mg (n=8)	19.0 ± 3.1	4.0 (3.0 ~ 6.0)	558.0 ± 96.4	66.6 ± 9.1
40mg (n=8)	38.3 ± 9.8	4.0 (3.0 ~ 6.0)	1080 ± 156	74.4 ± 19.3

a) 中央値(最小値~最大値) mean ± SD  
注) 本剤の成人における承認用量は40mgである。

(2) 小児

国内において、4~12歳の小児のインフルエンザウイルス感染症患者19例にラニナミビルオクタン酸エステルとして20mg又は40mgを単回吸入投与したときの活性代謝物ラニナミビルの血漿中濃度は以下のとおりであった。

単回吸入投与時の活性代謝物ラニナミビルの血漿中濃度(小児)

投与量	投与 1時間後	投与 4時間後	投与 24時間後	投与 144時間後
20mg (n=8)	12.0 ± 8.1	17.6 ± 10.0	5.3 ± 2.7	0.5 ± 0.8
40mg (n=11)	21.7 ± 7.7	32.7 ± 10.0	9.6 ± 3.0	2.0 ± 1.1

単位：ng/mL

mean ± SD

(3) 腎機能障害患者

国内においてクレアチンクリアランス(Ccr)値により規定された腎機能低下者13例にラニナミビルオクタン酸エステルとして20mg<sup>注)</sup>を単回吸入投与したところ、活性代謝物ラニナミビルのt<sub>1/2</sub>に変化は認めず、AUC<sub>0-inf</sub>は、腎機能正常者と比較して、軽度(Ccr：50~80mL/min)、中等度(Ccr：30~50mL/min)及び重度(Ccr：30mL/min未満)の腎機能低下者でそれぞれ1.1倍、2.0倍、4.9倍であった<sup>2)</sup>。  
注) 本剤の成人における承認用量は40mgである。

(4) 高齢者

国内において健康な高齢者(65歳以上)6例にラニナミビルオクタン酸エステルとして40mgを単回吸入投与したところ、非高齢者(20~45歳)と比較して、活性代謝物ラニナミビルのT<sub>max</sub>及びt<sub>1/2</sub>に変化は認めず、C<sub>max</sub>が0.5倍、AUC<sub>0-inf</sub>が0.8倍であった。

2. 蛋白結合率(超速心法)

ヒト血漿蛋白結合率は、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物では67~70%、活性代謝物ラニナミビルでは0.4%以下であった。

3. 分布

参考(動物実験)

ラットに<sup>14</sup>C-ラニナミビルオクタン酸エステル水和物を単回経気管投与したところ、放射能は主な標的組織である気管や肺に高濃度に認められ、肺中放射能濃度は消失半減期23.2時間で推移した。放射能は中枢神経系(脳・脊髄)にはほとんど認められなかった。

4. 代謝

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物は、吸入投与後、気管及び肺において加水分解により活性代謝物ラニナミビルに変換されると推測される。

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物及びラニナミビルは、ヒト肝ミクロソームを用いたin vitro代謝試験で主要なチトクロームP450分子種(1A2、2C9、2C19、2D6及び3A4)に対して阻害を示さなかった。また、ヒト培養肝細胞にて、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物及びラニナミビルによるチトクロームP450分子種(1A2、3A4)の誘導は認められなかった。

5. 排泄

国内において健康成人男性 8 例に本剤(ラニナミビルオクタン酸エステルとして40mg)を単回吸入投与したとき、活性代謝物ラニナミビルの投与144時間後までの累積尿中排泄率は投与量の23.1%であった。

【臨床成績】

1. 治療試験成績

(1) 成人

日本及び海外(台湾、韓国、香港)で実施されたオセルタミビルリン酸塩を対照薬とした第Ⅲ相国際共同試験におけるインフルエンザ罹病時間(全てのインフルエンザ症状が「なし」又は「軽度」に改善し、それらが21.5時間以上持続するまでの時間)に対する有効性を以下に示す。無作為化された1,003例の実施国・地域別の内訳は、日本787例、台湾188例、韓国21例、香港7例であった。

主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間(中央値)は、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg群で85.8時間、40mg群で73.0時間、対照薬であるオセルタミビル75mg群で73.6時間を示し、差の95%信頼区間の上限(20mg群:17.2時間、40mg群:6.9時間)は規定した非劣性限界値である18時間を下回り、1日2回5日間反復経口投与のオセルタミビルリン酸塩に対する単回吸入投与のラニナミビルオクタン酸エステル水和物の非劣性が検証された<sup>3)</sup>。

インフルエンザ罹病時間(成人)

投与群	ラニナミビル オクタン酸エステル 水和物	オセルタミビル リン酸塩
	40mg <sup>a)</sup>	75mg <sup>b)</sup>
投与方法	単回吸入	5日間反復経口 (1日2回)
被験者数(例)	334	336
中央値(hr) [95%信頼区間]	73.0 [68.4~80.8]	73.6 [68.5~83.3]
中央値の差 <sup>c)</sup> (hr) [95%信頼区間]	-0.6 [-9.9~6.9]	—

- a) ラニナミビルオクタン酸エステルとして
- b) オセルタミビルとして
- c) 非劣性限界値: 18時間

(2) 小児

1) 3~9歳における成績

国内において3~9歳の小児を対象とした第Ⅲ相臨床試験を、成人対象の臨床試験と同一の用法・用量(ラニナミビルオクタン酸エステルとして20mg又は40mgを単回吸入投与)で、対照薬をオセルタミビルリン酸塩(オセルタミビルとして2mg/kg/回を1日2回5日間経口投与)として実施した。主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間(咳及び鼻症状の2症状が「なし」又は「軽度」に改善し、かつ体温が37.4℃以下となって、それらが21.5時間以上持続するまでの時間)は、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg群で56.4時間、40mg群で55.4時間、対照薬であるオセルタミビル2mg/kg群で87.3時間であった<sup>4)</sup>。

インフルエンザ罹病時間(小児: 3~9歳)

投与群	ラニナミビル オクタン酸エステル 水和物	オセルタミビル リン酸塩
	20mg <sup>a)</sup>	2mg/kg <sup>b)</sup>
投与方法	単回吸入	5日間反復経口 (1日2回)
被験者数(例)	61	62
中央値(hr) [95%信頼区間]	56.4 [43.7~69.2]	87.3 [67.9~129.7]
中央値の差(hr) [95%信頼区間]	-31.0 [-50.3~-5.5]	—

- a) ラニナミビルオクタン酸エステルとして
  - b) オセルタミビルとして
- 注) 本剤の10歳未満の小児における承認用量は20mgである。

2) 10~19歳における成績

国内において10~19歳の未成年を対象とし、ラニナミビルオクタン酸エステルとして20mg又は40mgの単回吸入投与による二重盲検比較試験を実施した。主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間(全てのインフルエンザ症状が「なし」又は「軽度」に改善し、それらが21.5時間以上持続するまでの時間)は、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg群で87.1時間、40mg群で76.0時間(いずれも中央値)であった。中央値の差[95%信頼区間]は-11.1時間[-32.9~13.0]であり、有意差は認められないものの、40mg群は20mg群と比較してインフルエンザ罹病時間が短かった。

\*\* (3) 慢性呼吸器疾患を基礎疾患に有する患者

国内において慢性呼吸器疾患を基礎疾患に有するインフルエンザウイルス感染症患者(20~77歳)を対象にオセルタミビルリン酸塩を対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間(全てのインフルエンザ症状が「なし」又は「軽度」に改善し、それらが21.5時間以上継続するまでの時間)の中央値は、ラニナミビルオクタン酸エステル40mg群で64.7時間、オセルタミビル75mg群で59.7時間であり、同様の推移で回復した。

【薬効薬理】

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物はプロドラッグであり、加水分解により活性代謝物ラニナミビルに変換された後、抗ウイルス作用を示す。

1. *In vitro* 抗ウイルス作用

ラニナミビルは*in vitro*での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低濃度(実験室株IC<sub>50</sub>: 2.32~38.8nM、臨床分離株IC<sub>50</sub>: 1.29~26.5nM)で阻害した<sup>5)</sup>。また、ラニナミビルは、オセルタミビルリン酸塩耐性株(IC<sub>50</sub>: 5.62~48.9nM)や、新型インフルエンザA型(H1N1)ウイルス(IC<sub>50</sub>: 0.41nM)及び高病原性鳥インフルエンザA型(H5N1)ウイルス(IC<sub>50</sub>: 0.28~21nM)に対しても*in vitro*で抗ウイルス作用(ノイラミニダーゼ阻害活性)を示した<sup>5,6,7)</sup>。

2. *In vivo* 抗ウイルス作用

A型インフルエンザウイルスのマウス感染モデルでは、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の単回経鼻投与により、6.6~660µg/kgで有意な肺中ウイルス力価の減少、21~190µg/kgで有意な生存数の増加といった治療効果が認められた<sup>8)</sup>。また、B型インフルエンザウイルスのフェレット感染モデルで、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の単回経鼻投与(24µg/kg及び240µg/kg)は、鼻腔洗浄液中のウイルス力価を低下させた<sup>9)</sup>。また、新型インフルエンザA型(H1N1)ウイルスのマウス感染モデルにおいて、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物700µg/kgの単回経鼻投与で有意な肺中ウイルス力価の減少が認められた<sup>6)</sup>。高病原性鳥インフルエンザA型(H5N1)ウイルスのマウス感染モデルにおいても、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の単回経鼻投与は、75µg/kg以上の投与量で感染3日後の、750µg/kg以上の投与量で感染6日後までの肺中ウイルス力価を減少させた<sup>7)</sup>。

3. 作用機序

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の活性代謝物ラニナミビルは、A型及びB型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを選択的に阻害し(IC<sub>50</sub>: 1.29~38.8nM)<sup>5)</sup>、新しく形成されたウイルスの感染細胞からの遊離を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制する。

4. 耐性

インフルエンザウイルス感染症に対するラニナミビルオクタン酸エステル水和物の効果を検討した国内臨床試験8試験(国際共同試験の1試験含む)で、1,917例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活性代謝物ラニナミビルに対する感受性が低下した株は認められなかった。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

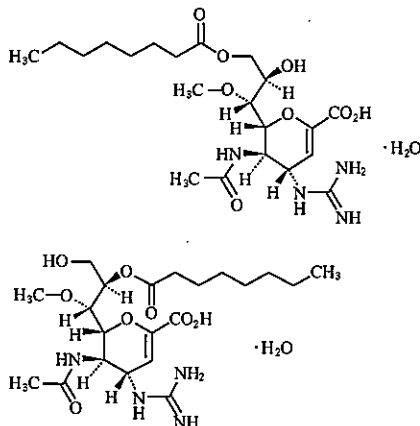
一般名：ラニナミビルオクタン酸エステル水和物  
(Laninamivir Octanoate Hydrate)

化学名：(2*R*, 3*R*, 4*S*)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1*R*, 2*R*)-2-hydroxy-1-methoxy-3-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-carboxylic acid monohydrate  
(2*R*, 3*R*, 4*S*)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1*S*, 2*R*)-3-hydroxy-1-methoxy-2-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-carboxylic acid monohydrate

分子式：C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> · H<sub>2</sub>O

分子量：490.55

構造式：



性状：白色の粉末である。

ジメチルスルホキシド及びメタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水に極めて溶けにくく、アセトニトリル及びヘキサンにほとんど溶けない。

わずかに吸湿性である。

融点：約235℃(分解)

分配係数：log Pow=0.0(pH7.0、オクタノール/水系)

### 【取扱い上の注意】

本剤は防湿のためアルミ包装されているので、吸入の直前にアルミ包装を開封すること。

### 【包装】

イナビル吸入粉末剤20mg 2容器(2キット)

### 【主要文献】

- 1) Yoshida S, et al. : J Bioequiv Availab. 2011;3(1):001-004
- 2) Ishizuka H, et al. : J Clin Pharmacol. 2011;51(2):243-251
- 3) Watanabe A, et al. : Clin Infect Dis. 2010;51(10):1167-1175
- 4) Sugaya N, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(6):2575-2582
- 5) Yamashita M, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(1):186-192
- 6) Itoh Y, et al. : Nature. 2009;460:1021-1025
- 7) Kiso M, et al. : PLoS Pathog. 2010;6(2):e1000786
- 8) Kubo S, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(3):1256-1264
- 9) 社内資料：フェレット感染モデルにおける抗ウイルス作用

### 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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。

第一三共株式会社 製品情報センター

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1

TEL: 0120-189-132