

タミフル[®]:

腎不全患者における使用経験

2009年9月

はじめに

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

腎障害患者に対する推奨投与量

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

表：腎障害患者に対するオセルタミビルの推奨投与量^{4,5}

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

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

論文公表された腎不全患者におけるオセルタミビルの使用経験

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

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

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

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

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

参考文献

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

タミフル®

小児における有効性と安全性

2009年9月

はじめに

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

1~12 歳の小児におけるインフルエンザ

小児における季節性インフルエンザのリスクは極めて大きい

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

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

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

1~12歳の小児のタミフルによるインフルエンザ治療

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

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

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

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

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

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

1歳未満の小児における観察データ

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

1～12歳の小児に対するタミフルによるインフルエンザ予防

タミフルの予防的投与は季節性インフルエンザ感染から小児を保護する

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

1～12歳の小児におけるタミフルの安全性と忍容性

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

参考文献

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

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

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

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

国内における市販後での使用経験

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

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

●妊婦（計11例）¹⁾

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

¹⁾:使用成績調査（成人）のうち妊婦11例が対象。

●小児（計1,111例）²⁾：

15歳未満の患者のうち13例14件の副作用が発現しました。

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

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

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

《参考：重篤な副作用の定義》

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

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

●その他のハイリスク患者（計 528 例）³⁾：

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

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

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

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