

平成19年12月25日

薬事・食品衛生審議会  
医薬品等安全対策部会  
安全対策調査会

## リン酸オセルタミビル（タミフル）について

当調査会は、リン酸オセルタミビル（タミフル）の服用と異常な行動等の副作用との関係について結論の取りまとめを行うため、本年4月4日、6月16日及び11月11日に会議を開催した。本年6月16日にはタミフルの安全性について希望団体等からの意見陳述の聴取を行った。また、本年6月16日及び11月11日にはリン酸オセルタミビルの基礎的調査検討のためのワーキンググループ（基礎WG）及びリン酸オセルタミビルの臨床的調査検討のためのワーキンググループ（臨床WG）から調査検討の状況について報告を受けて検討を進めてきた（注1）。

（注1）タミフルの安全対策の経緯等については、別添「参考資料」参照

本日、当調査会は、基礎WG及び臨床WGにおける調査検討の結果について、それぞれ別添1及び別添2のとおり報告を受けて検討を行った。タミフルの服用と異常な行動及び突然死との関係についての現時点における当調査会の検討結果等は、以下のとおりである。

○ 本日、当調査会は、基礎WG及び臨床WGから非臨床試験（動物実験等）、臨床試験、疫学調査（現時点では、明確な結論を得るために必要な解析には至っていない）等の結果について報告を受けた。現時点において、直ちにタミフルの服用と異常な行動及び突然死との因果関係を示唆するような結果は得られていないが、特に、疫学調査及び臨床試験については、十分かつ慎重な検討や分析を進め、可及的速やかに臨床WG及び当調査会に報告することが適当である。

① 非臨床試験

バインディング・アッセイの結果、臨床用量投与時に推定されるタミフルの未変化体及び活性代謝物の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2）は、現在も妥当であり、引き続き医療関係者、患者・家族等に対し注意喚起を図ることが適当である。

（注2）平成19年3月20日の緊急安全性情報：

10歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。

また、小児・未成年者については、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。

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

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

・ 因果関係は不明であるものの、本剤の使用後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。

小児・未成年者については、異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。

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

## タミフルの安全対策の経緯等について

- リン酸オセルタミビル（タミフル）は、A型又はB型インフルエンザウイルス感染症（カプセル剤については、その予防を含む。）の適応を有する経口薬である。我が国では、平成13年2月から販売されている。  
（参考：タミフルの承認年月）
  - ・平成12年12月 カプセル剤（治療効能）
  - ・平成13年12月 カプセル剤（小児用量追加）
  - ・平成14年 1月 ドライシロップ剤（治療効能）
  - ・平成16年 7月 カプセル剤（予防効能）
- タミフルによる「精神・神経症状」については、因果関係は明確ではないものの、医薬関係者に注意喚起を図る観点から、平成16年5月、添付文書の「重大な副作用」欄に「精神・神経症状（意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、観察を十分に行い、症状に応じて適切な処置を行うこと。」と追記された。
- 平成19年2月に入り、タミフルを服用したとみられる中学生が自宅で療養中、自宅マンションから転落死するという痛ましい事例が2例報道された。このことなどを受け、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、特に小児・未成年者については、インフルエンザと診断され治療が開始された後は、タミフルの処方の有無を問わず、異常行動発現のおそれがあることから、自宅において療養を行う場合、(1)異常行動の発現のおそれについて説明すること、(2)少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することが適切と考え、平成19年2月28日、その旨を患者・家族に対し説明するよう、インフルエンザ治療に携わる医療関係者に注意喚起された。
- 上記のような予防的な対応が行われてきたが、平成19年3月20日、タミフルの服用後に12歳の患者が2階から転落して骨折したとする症例が1例報告された。また、同日、2月上旬にタミフルの服用後に12歳の患者が2階から転落して骨折したとする症例についても報告がなされた。これらの報告を受け、同日、以下のとおり、添付文書を改訂するとともに、「緊急安全性情報」を医療機関等に配布し、タミフル服用後の異常行動について、更に医療関係者の注意を喚起するよう、製薬企業に指示された。

### 警告（抜粋）

10歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。 また、小児・未成年者について

は、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、(1)異常行動の発現のおそれがあること、(2)自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。

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

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

また、当面の措置として、上記の3月20日の緊急安全性情報の配布等に係る措置を継続することは妥当とされた。

さらに、タミフルの服用と異常な行動や突然死との因果関係などタミフルの安全性について臨床的な側面及び基礎的な側面から詳細な調査検討を行うため、安全対策調査会の下に、①タミフルの臨床的調査検討のためのワーキンググループ（臨床WG）及び②タミフルの基礎的調査検討のためのワーキンググループ（以下「基礎WG」という。）が設けられ、その結果を安全対策調査会に報告することとされた。

（参考：臨床WG及び基礎WGの主な検討事項）

#### ①臨床WG

- ・ 異常な行動、突然死等の副作用についての詳細な検討
- ・ 今後の臨床研究（臨床試験）の計画、結果等の検討
- ・ 平成18年度厚生労働科学研究費補助金「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」の結果等についての検討

#### ②基礎WG

- ・ 今後の基礎的研究（動物実験等）の計画、結果等についての検討

- 臨床WGは、平成19年5月14日及び6月4日に会議を開催し、タミフルの安全性について臨床的な側面から調査検討を行い、製薬企業に対し、以下のような調査等を実施し、その結果を報告するよう指示することとされた。なお、この点については、6月16日の安全対策調査会に報告された。

#### ① リン酸オセルタミビルの服用と「異常な行動」との関係について

##### (1) 「異常な行動」の副作用についての詳細な調査検討

「異常な行動」の副作用症例について、その症状、経過等が、睡眠障害に類似しているものがあることから、詳細な調査検討を行うため、以下の点について追加調査を実施

- ・ 「異常な行動」が就寝中又は覚醒直後に発現したか否か
- ・ 「異常な行動」の回復に要した時間
- ・ 「異常な行動」に関する記憶の有無
- ・ 睡眠障害の既往歴・家族歴の有無 等

(2) 今後の臨床研究の計画等についての検討

リン酸オセルタミビルの服用が睡眠に及ぼす影響を検討するため、「リン酸オセルタミビルの健康成人男子を対象とした睡眠に関する製造販売後臨床試験」(いわゆる睡眠検査室試験)を実施

② リン酸オセルタミビルの服用と「突然死」との関係について

(1) 「突然死」の副作用についての詳細な調査検討

「突然死」の副作用症例について、詳細な調査検討を行うため、以下の点について、追加調査を実施

- ・ 心電図
- ・ 剖検等の結果
- ・ 心疾患の既往歴・家族歴の有無 等

(2) 今後の臨床研究の計画等についての検討

リン酸オセルタミビルの服用が心機能に及ぼす影響を検討するため、上記①(2)の「いわゆる睡眠検査室試験」に心電図検査を含めるよう指示

- 基礎WGは、平成19年5月2日及び同月30日に会議を開催し、タミフルの安全性について基礎的な側面から調査検討を行い、製薬企業に対し、以下のような非臨床試験(動物実験等)を実施し、その結果を報告するよう指示することとされた。なお、この点については、同年6月16日の安全対策調査会に報告された。

① 脳における薬物動態・代謝研究

- ・ 脳内での暴露に関連する能動輸送過程(トランスポーター)に関する *in vitro* 試験
- ・ 脳内のカルボシキエステラーゼ1(hCE1)による未変化体の代謝(エステル加水分解)に関する *in vitro* 試験及び代謝物の脳への透過を検討するための静脈内投与による薬物動態試験
- ・ ラットにおける脳、脳脊髄液及び血漿中濃度の測定

② 脳内におけるウイルス以外の内因性標的に対する活性の有無の検証

- ・ 中枢性作用に関連する受容体とのバインディング・アッセイ

③ 幼若ラット等を用いた追加毒性試験

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

④ 脳内直接投与による薬理的試験

- ・ 脳内に投与した際の被験動物の行動への影響等に関する評価

⑤ 循環器系に対する影響評価に関する *in vitro* 試験

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

平成19年12月25日

リン酸オセルタミビルの基礎的調査検討のためのワーキンググループ(基礎 WG)  
における調査検討の結果について

リン酸オセルタミビルの基礎的調査検討のためのワーキンググループ(以下「基礎 WG」という。)は、本年5月2日、同月30日、10月24日及び12月10日に会議を開催し、リン酸オセルタミビルの安全性について、基礎的な側面から調査検討を行った。

非臨床試験成績を中心とした基礎 WG における調査検討の結果は、下記のとおりである。

記

第1 オセルタミビルの中枢神経系に対する影響について

1 脳における薬物動態・代謝研究における試験結果

1) 脳内での暴露に関連する能動輸送過程(トランスポーター)に関する in vitro 試験

オセルタミビル(OP)は、マウス及びヒト P-糖蛋白(P-gp)の良好な基質であり、基底膜側から管腔側への輸送比は約 10 倍程度であった。一方オセルタミビル活性代謝物(OC)は、マウス及びヒト P-gp、Bcrp1/BCRP 及び MRP2 のいずれのトランスポーターにも輸送活性を示さなかった。

2) 脳内のカルボキシエステラーゼ1(hCE1)による未変化体の代謝(エステル加水分解)に関する in vitro 試験 (S-9)

幼若ラット脳~~の~~オセルタミビルエステラーゼ活性は 0.2pmol/min/mg と非常に低かった。また成熟ラット脳の同酵素活性は 0.6pmol/min/mg であった。ヒト脳 S9 画分において、オセルタミビルから活性代謝物への加水分解は速やかではなく、ヒト肝 S9 画分の加水分解はヒト脳に比較して 300 倍以上速かった。

3) ラットにおける脳、脳脊髄液及び血漿中濃度の測定

ラットに OP100mg を静脈内投与したときの脳ホモジネート/血漿の AUC 比は約 19%であり、OC100mg を静脈内投与したときの脳ホモジネート/血漿の AUC 比は 1.3%であった。

この結果は当初の申請資料に示された経口投与後の体内分布の結果に対応するものである。なお、Ose et al (2007)もマウスに OP を静脈内投与した時の脳中分布量は血漿の 10%以下であるとしている。

4) ヒトにおける脳脊髄液濃度の測定

健康成人(白人4名、日本人4名)に OP を臨床用量の2倍に相当する用量(150mg)を投与したとき OP、OC の血漿中 Cmax はそれぞれ 120ng/mL、500ng/mL 程度であったのに対し、脳脊髄液中濃度はそれぞれ血漿中濃度の約2%と 3.5%であった。

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

### 1) 中枢作用に関連する受容体とのバインディング・アッセイ

バインディング・アッセイによりドパミン、NMDA 受容体などの情動、行動関連分子を含む 155 のターゲットに対する選択性を検討した結果、OP、OC とも 30  $\mu$ M までの濃度において 50% 以上の阻害活性を認めなかったが、 $\sigma$  受容体、Na チャネル、Ca チャネルにおいては、OP によりそれぞれ 34%、38%、41% の結合抑制が認められた。しかし、3  $\mu$ M ではいずれも 20% 以下の抑制であった。OC では A1(h) 受容体の抑制が 30  $\mu$ M で 27% 認められたが、3  $\mu$ M では 20% 以下であった。

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

OP 及び OC ともに 1mM の濃度までラット由来 PC12 細胞及びラット脳組織ノイラミニダーゼ並びにサルノイラミニダーゼ活性に対する明らかな阻害を認めなかった。

## 3 幼若ラット等を用いた追加毒性試験結果

### 1) リン酸オセルタミビル申請時に添付された旧試験の結果(参考)

旧幼若ラット試験では、7、14、21 及び 42 日齢ラットに OP を 500、700、1000 mg/kg (リン酸塩換算量) 単回経口投与し、7 日齢ラットにおいて、薬物に関連した死亡例が 700 及び 1000mg/kg 群で認められた。また、幼若動物、特に 7 日齢ラットの脳中 OP 濃度が著しい高値を示した(1000mg/kg 単回経口投与時の成熟ラットとの血漿中 AUC 比が 7 日齢で 9.1、14 日齢で 10.0 に対し、脳中 AUC 比は 7 日齢で 1540、14 日齢で 649 など)。

### 2) 新試験の結果

今回実施された新試験では、リン酸塩換算量として 394、657、788、920、1117、1314mg/kg の用量で OP を単回経口投与し、薬物に関連した死亡が 7 日齢ラットで 657mg/kg (臨床用量の約 250 倍) 以上で認められているが、成熟ラットでは 1314mg/kg でも死亡例は無かった。7 日齢 394mg/kg 群で雄 TK 群に 48 例中 1 例認められた死亡は、本用量の他の全ての動物において関連した症状変化が見られず、単独の所見であることから、偶発的なものとされている。

新試験における OP の脳/血漿中 AUC 比は 7 日齢ラットで 0.31、成熟ラットで 0.22 であり、旧試験における同比の 243(7 日齢)、93(14 日齢)、1.4(成熟)と著しい違いが認められた。このため、企業側で前回試験データの再確認を行った結果、前回試験における脳中濃度算出時の計算式に誤りが見いだされた。

## 4 脳内直接投与による薬理学的試験

本試験については、現在実施中である。

## 5 基礎 WG における調査検討結果

1) OP の能動輸送過程に P-gp が関与していることについては、今回実施された in

vitroによる成績以外にin vivo試験の成績が学会等(Morimoto et al 2007, Ose et al 2007)に報告されており、それらは互いに矛盾するものではない。当該 in vivo 試験では P-gp ノックアウトマウスにおいて脳内濃度として野生型マウスより5-10 倍弱の上昇があることが報告されている。野生型マウスに P-gp 阻害剤を投与した場合も同様であると報告されている。即ち、何らかの原因で P-gp が欠損あるいは抑制されたとしても脳内濃度の上昇は 10 倍以下であろうと推定される。

- 2) 成熟ラットにおいては、OP 及び OC の脳への移行は少ないことが示された。新たに行われた幼若ラット試験において幼若ラットにおける OP の脳への移行は成熟ラットの 20-30 倍、OC の移行は 2-5 倍であった。Ose et al (2007)も同様の報告を行っている。これは、幼若動物では血中 OP 及び OC 濃度が相対的に高いこと、および一般に幼若動物では血液脳関門が未発達であることと矛盾しない結果であった。ちなみに、Ose et al (2007)はラット脳での P-gp 発現量が生後6日齢では 42 日齢の 20%以下であること、また、ラット OP 血中濃度が幼若動物で高いことを報告している。
- 3) 脳内におけるカルボキシルエステラーゼによるオセルタミビルの代謝活性化はラット、ヒトともに低かった。また、Morimoto et al (2007)および Ose et al (2007)は P-gp 阻害剤投与や P-gp ノックアウトマウスで OP の脳内濃度が5倍程度高まっている状況でも OC の脳内濃度は有意に増加しないと報告しているが、これも脳内での OP の活性化が低いことによると思われる。現在、リコンビナントヒト酵素を用いた試験が進行中である。
- 4) バインディング・アッセイでは、イオンチャネル系(Ca、Na)ターゲット及びσ受容体(non-selective)に対して OP が 30 μM 濃度で 30-40%の抑制効果を示していることから、また、申請時の幼若ラット分布データでは脳内濃度がきわめて高いとされていたことから、当初、より高濃度でのバインディング・アッセイでは臨床的に意味のある阻害活性が得られるかもしれないと考えた。しかしながら、新幼若ラット試験において得られた脳内濃度から推定されるヒト幼児への臨床使用時の脳内濃度に対して 30 μM は十分な過剰量であり、これ以上の高濃度での試験の意味は少ないと思われた。また、臨床用量投与時に推定される OP および OC の脳内濃度では多くの中枢性の受容体やイオンチャネル系への作用を持たないと思われた。
- 5) インフルエンザウィルスの Neuraminidase に対する OC の特異性が高く、ほ乳類の Neuraminidase に対しては有意な抑制を示さないと考えられる。しかし、Li et al (2007)は Neuraminidase 2 (NEU2)のアジア人に多い多型では酵素活性が低下するだけでなく、Oseltamivirによる抑制がかかりやすくなると報告している。しかし、この時の Ki 値は 175 μmol/L であり、修正された幼若ラットの脳内濃度から推定される臨床用量時の脳内濃度(約 0.2 μM)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 10ng/mL、OP 1ng/mL)と比較し、十分に高いこと、また、NEU2 は骨格筋にのみ発現しているとの報告もあり(Monti et al 1999)、Oseltamivirによる NEU2 の抑制が中枢性の副作用に関与しているとは考えにくい。しかし、添付文書によれば、重篤な腎障害時の血漿中濃度は 10 μM に近くなるとされており、そのような状況で末梢性の作用を示す可能性については、

今後、検討すべき問題と思われた。

6) 調査検討の最終段階で旧幼若ラット試験における計算誤りが報告されたことは基礎 WG としては極めて遺憾であった。当該報告はこれまでの調査検討内容に大きな影響を及ぼすことから、企業側報告内容の信頼性を担保するため、基礎 WG は当該試験にかかる関係書類及び生データ写しを企業側から取り寄せ、企業側の「計算誤り」の説明の裏付けとなる試験プロトコル、試料調製記録、クロマトデータ等を確認した。現在、抽出法に関する SOP 及びバリデーション結果の提出を指示しているが、その他の記録等の確認の結果、企業側の「計算誤り」の説明は確認した範囲で生データとの整合性があった。

#### 7) 死亡例についての考察

788mg/kg 以上の用量を投与した幼若動物において、低覚醒、振戦、痙攣、体姿勢の変化、呼吸の異常、粘膜および皮膚の蒼白化、自発運動の減少が認められた。申請者はこのような症状の認められた動物のほとんどが、その後死亡したことから、それらが瀕死状態に関連する症状であると考えていた。しかし、中枢性や呼吸器系の作用により死んだのか判断は困難である。現在、これらの症状と死亡との関連について更に考察できるか否か判断するため、より詳細なデータの提示を求めている。ただ、これらの症状や死亡はいずれも臨床用量(オセルタミビルとして2mg/kg)の 250 倍以上の高用量で認められたものであり、臨床での異常行動や死亡に関連づけることは困難と考えている。

基礎 WG では以上の調査結果から、リン酸オセルタミビルの中枢神経系への作用に関し、異常行動や突然死などとの因果関係を示すような結果は、現時点において得られていないと判断した。しかしながら、現在基礎WGが指示した試験のうち2試験が実施中であるため、因果関係については、これらの試験結果が出そろった段階で改めて判断すべきものであると考える。

## 第2 オセルタミビルの循環器系に対する影響について

### 1 循環器系に対する影響評価に関する in vitro 試験

#### 1) モルモット乳頭筋活動電位の各指標に対する作用

OP は最高濃度の 100  $\mu$ M において、活動電位時間(APD<sub>30</sub>、APD<sub>60</sub>、APD<sub>90</sub>)及び Vmax を軽度減少させた。一方、OC では最高濃度の 100  $\mu$ M まで、活動電位に対して影響を認めなかった。

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

hERG チャネル電流に対する作用を検討した結果、OP は 30  $\mu$ M 及び 100  $\mu$ M で濃度依存的にhERG 電流を抑制し、抑制率はそれぞれ 16.9%及び 37.5%であった。一方、OC では最高濃度の 100  $\mu$ M まで、hERG 試験のパラメータに対して影響を認めなかった。

### 2 基礎 WG の調査検討結果

以上の試験結果から、OP は 30  $\mu$ M 以上の高濃度で Na、Ca 及び K チャネルをい

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

その他、企業が自主的に実施したウサギブルキンエ線維活動電位試験結果の再解析、未変化体の代謝障害時を想定した PK シミュレーション解析および循環器系の基礎および臨床試験成績に関するエキスパートレポートについても調査検討したが、これら提出された資料においても、オセルタミビルが突然死に結びつくような循環器系への影響を有することを示唆する結果は得られなかった。

### 第3 意見陳述等に対する基礎 WG の見解まとめ

本年6月16日の安全対策調査会において行われた意見陳述等に対する現時点での基礎 WG の見解は以下のとおりである。

- 1) オセルタミビル及びその活性代謝物の脳への移行については、これまでに提出された動物試験成績により明らかになったと考える。また、ヒトの肝エステラーゼの阻害時の挙動についても体内動態シミュレーションの結果からは安全域が保たれていると考えられる。
- 2) 人為的感染動物のモデルは必ずしも確立しておらず、提案のような試験の実施は現時点で容易ではないこともあり、現時点では実現していない。
- 3) 脳内投与試験については現在実施中であり、その結果については改めて評価する予定である。
- 4) オセルタミビルが脳浮腫・肺水腫との関係で水チャンネルに直接影響を及ぼす可能性については、成熟動物及び幼若動物における反復投与毒性試験において脳浮腫の所見が認められていないこと、肺水腫については、これまで2試験で認められているが、いずれも非常に高い用量が投与された動物のみに認められており、また、肺水腫については、アクアポリンが肺胞液の消失過程で重要な役割を果たすわけではないとの報告があることなど、これまで得られたデータからみて否定的である。
- 5) インフルエンザの急性期に血液脳関門機能の低下が認められることについては、脂肪酸代謝異常マウスで示されている(木戸ら 2003)。しかし、タミフル投与後のインフルエンザ脳症患者における脳脊髄液及び脳中の OP 及び OC 濃度は血漿中濃度をはるかに下回る事例 (Straumanis et al 2002) が確認されているが、インフルエンザ患者で脳脊髄液中濃度が高まることは報告されていない。
- 6) これまでの安全性試験における OP 及び OC の中枢神経系に対する特異的作用は認められていない。死亡例にみられた中枢抑制を非特異的作用といえるかどうかは検討中であるが、少なくとも臨床用量と比較しきわめて高い用量で現れたものであり、臨床的意義は少ないものと思われる。
- 7) 現在知られているターゲット(ドパミン、NMDA 受容体、代謝調節型グルタミン酸受容体を含む)に対する結合性が弱く、OP 投与時の脳中濃度から考えると中枢神経系に対して影響を及ぼすとは思われない。

8) オセルタミビル活性代謝物がアジア人に一定割合で認められるとされるヒトノイラミニダーゼ NEU2 の SNP 変異体を抑制する可能性については、NEU2 のヒトでの分布が筋肉に限定されるとの報告もあり、現段階では突然死や異常行動との関係ははっきりしない。

平成19年12月25日

リン酸オセルタミビルの臨床的調査検討のためのワーキンググループ  
(臨床WG)における調査検討の結果について

リン酸オセルタミビルの臨床的調査検討のためのワーキンググループ(以下「臨床WG」という。)は、本年5月14日、6月4日、11月21日、12月16日及び同月25日に会議を開催し、リン酸オセルタミビル(タミフル)等の安全性について、臨床的な側面から調査検討を行った。疫学調査、臨床試験等についての臨床WGにおける調査検討の結果は、下記のとおりである。

記

第1 疫学調査について

1 「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動情報収集に関する研究」について

(1) 目的等

○研究名

平成19年度厚生労働科学研究「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動情報収集に関する研究」(以下「岡部班疫学調査」という。)

○主任研究者

岡部信彦(国立感染症研究所感染症情報センター長)

○目的

インフルエンザ様疾患罹患時に発現する異常行動の背景に関する実態把握

○内容

① 2006/2007シーズン(平成18年9月～平成19年7月)の後向き調査

重度調査

- ・対象施設：すべての医療機関
- ・報告対象：インフルエンザ様疾患と診断され、かつ、重度の異常な行動(注1)を示した患者

(注1) 飛び降り、急に走り出すなど、制止しなければ生命に影響が及ぶ可能性のある行動

② 2007/2008シーズン(平成19年8月～平成20年3月)の前向き調査

重度調査

- ・対象施設：すべての医療機関
- ・報告対象：インフルエンザ様疾患と診断され、かつ、重度の異常な行動(注1)を示した患者

(注1) 飛び降り、急に走り出すなど、制止しなければ生命に影響が及ぶ可能性のある行動

軽度調査

- ・対象施設：インフルエンザ定点医療機関
- ・報告対象：インフルエンザ様疾患と診断され、かつ、軽度の異常な行動(注2)

## を示した患者

(注2) 何かにおびえて手をばたばたさせるなど、その行動自体が生命に影響を及ぼすことは考えられないものの、普段は見られない行動

### (2) 報告された結果 (概要)

《2006 / 2007 シーズンの重度調査の結果 (概要)》

- 重度の異常な行動は 164 例報告され、2006 / 2007 シーズン前のものなど 27 例を除外し、137 例について分析が行われた。
- 重度の異常な行動 137 例の年齢は、10 歳未満 58 例、10 歳代 76 例、20 歳以上 3 例 (平均 10 歳) であった。また、性別は、男性 101 例 (74%)、女性 36 例 (26%) であり、男性が多かった。

	例数 (%)
10 歳未満	58 (42)
10 歳代	76 (55)
20 歳以上	3 (2)
合計	137

	例数 (%)
男性	101 (74)
女性	36 (26)
合計	137

- また、重度の異常な行動 137 例のうち、タミフル服用の有無は有り 82 例 (60%)、無し 52 例 (38%)、不明 3 例 (2%) であった。  
同様に、シンメトレル服用の有無は有り 5 例 (4%)、無し 110 例 (80%)、不明 22 例 (16%)、リレンザ使用の有無は有り 9 例 (7%)、無し 105 例 (76%)、不明 23 例 (17%) であった。

	例数 (%)
タミフル服用有り	82 (60)
タミフル服用無し	52 (38)
不明	3 (2)
合計	137

	例数 (%)
シンメトレル服用有り	5 (4)
シンメトレル服用無し	110 (80)
不明	22 (16)
合計	137

	例数 (%)
リレンザ <sup>®</sup> 服用有り	9 (7)
リレンザ <sup>®</sup> 服用無し	105 (76)
不明	23 (17)
合計	137

- 異常行動と睡眠の関係については、重度の異常な行動 137 例のうち、「異常行動は覚醒していて徐々に起こった」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見ると、タミフル服用有り群 82 例で前者が 20 例 (24%)、後者が 42 例 (52%)、不明・その他 20 例 (24%)、タミフル服用無し群 52 例で前者が 10 例 (19%)、後者が 26 例 (50%)、不明 16 例 (31%) であり、タミフル服用の有無で差はなかった。

	タミフル有群 (%)	タミフル無群 (%)	不明	合計 (%)
異常行動は覚醒していて徐々に起こった	20 (24)	10 (19)	0	30 (22)

異常行動は眠りから覚めて直ぐに起こった	42 (52)	26 (50)	3	71 (52)
不明・その他	20 (24)	16 (31)	0	36 (26)
合計	82	52	3	137

- 下表のとおり、10歳代での異常な行動と10歳未満での異常な行動との比率は、3月20日の通知（注）前後で有意な差はなかった。

（注）10歳以上の未成年の患者においては原則としてタミフルの使用を差し控えること等を内容とする緊急安全性情報発出の指示通知（平成19年3月20日付け）

#### 【年齢別の報告数】

	10歳未満	10歳代	計	確率値
3/20以前	39	51	90	0.690
3/21以後	17	18	35	
計	56	69	125	

- 通知後は、タミフルの処方率は相当程度減少したと思われるが、10歳代での異常な行動が有意に減少したとは言えなかった。
- 重度の異常な行動の内容を突然の走り出し・飛び降り（72例）のみに限定しても、上記の結果は変わらなかった。
- この調査の限界と課題は、以下のとおりである。
- ・ 本調査は、後向き調査で行われたので、バイアスが生じている可能性がある。
  - ・ タミフルの処方率が正確には分からないので、異常な行動の発症率の厳密な推定、タミフル服用の有無別の比較は難しい。

### （3）臨床WGの意見・考察

岡部班疫学調査のうち、2006 / 2007 シーズンの重度調査の結果についての当臨床WGの意見・考察は、以下のとおりである。

- 重度の異常な行動 137 例のうち、タミフル服用の有無は有り 82 例（60 %）、無し 52 例（38 %）であった。

岡部班疫学調査の結果報告にもあるとおり、この結果からタミフルの服用の有無別の異常な行動の発症率を導き出すことは困難である。

しかし、この調査により、インフルエンザ様疾患と診断され、かつ、重度の異常な行動発現例のうち、タミフルを服用していない例が 38 % を占めるということが明らかとなったことから、インフルエンザ様疾患と診断された小児・未成年者は、重度の異常行動発現のおそれがあることについて、改めて注意喚起する必要があると考えられた。これは、タミフルの服用の有無を問わないものである。

- 今回報告を受け調査検討を行った 2006 / 2007 シーズンの疫学調査は、研究実施者も指摘しているとおり、後向き調査であることから結論を導き出すことは難しい。この調査の結果について更に分析を進めるとともに、現在実施中の 2007 / 2008 シーズンの前向き調査（重度調査及び軽度調査）の結果などと併せて、引き続き検討を行う必要がある。

## 2 「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」について

## (1) 目的等

### ○研究名

平成 19 年度厚生労働科学研究「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」(以下「廣田班疫学調査」という。)

### ○分担研究者

廣田良夫 (大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教授)

### ○目的

インフルエンザを発症した 18 歳未満の者における臨床症状と治療薬剤との関連の調査

廣田班疫学調査は、平成 17 年度厚生労働科学研究「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」(主任研究者：横田俊平 (横浜市立大学大学院医学研究科発生生育小児医療学教授)) の結果 (注) を踏まえ、平成 18 年度において調査対象人数の拡大、調査対象年齢の引上げ (18 歳未満)、臨床症状発現と薬剤使用との時間的關係の検討を可能とすること等を図った上で、平成 17 年度の調査と同様の方法により収集された調査票を基に、データベースを作成し、解析を行ったものである。

(注) 平成17年度分担研究報告書 (抜粋)

薬剤使用状況と臨床症状との関連性について検討したところ、タミフルと異常言動との関連性はタミフル未使用での発現頻度は10.6%であったのに対し、タミフル使用では11.9%と有意差を認めなかった。なお、同じ期間に異常言動発現とタミフル使用があった場合に、異常言動発現前にタミフルを使用したと仮定した場合のハザード比は1.16で、 $p$ 値0.259で有意差はなく、一方、異常言動発現後にタミフル使用したと仮定した場合のハザード比は0.90であり、 $p$ 値0.463でやはり有意差は認められなかった。

### ○内容

#### ① 経過観察調査

- ・ インフルエンザ感染を最初に確認した患者について、参加医師が定めた特定の日から連続する 10 ~ 20 名を調査。
- ・ 参加医師は、「医師用調査票」に患者基本情報 (注1) を記入し、患者・家族に「患者家族用調査票」を渡し、必要事項 (注2) の記入等を依頼。再診時又は返送にて「患者家族用調査票」を回収し、その内容を基に「医師用調査票」に臨床症状、治療薬剤等 (注3) を記入。「医師用調査票」、「患者家族用調査票」等をまとめて研究班に送付。

(注1) 性別、生年月日、初診日時、今シーズンのワクチン接種回数、迅速診断キットによる診断の有無、インフルエンザの診断 (A型、B型、型不明)、既往歴の有無等、最初の発熱 (度)、発熱の測定日時等

(注2) 生年月日、性別、初診日時、最初に発熱した日時、その時の体温、受診までに使用した薬剤 (市販薬など)、薬の使用・体温・症状の経過 (時間軸に具体的に記載)、異常行動・異常言動の有無等、異常行動・異常言動の具体的な内容等

(注3) 臨床症状 (意識障害、無熱性けいれん、熱性けいれん、異常行動・異常言動、肺炎・気管支炎の併発、中耳炎の併発、筋炎の併発) の発現の有無、有りの場合、最初の発現日時~その消失日時、治療薬剤の種類 (シメトレル、タミフル、リレンザ、アセトアミノフェン、非ステロイド系抗炎症薬、抗菌薬、その他の薬剤) 等

#### ② 事例調査

- ・ 2006 / 2007 シーズンにインフルエンザ罹患後の重篤な精神神経症状（意識障害、けいれん、異常行動など）事例を診察した場合に報告。ただし、上記①の経過観察調査で報告した事例については不要。
- ・ 参加医師は、医師用の「事例調査票」に必要事項（注4）を記入し、研究班に送付。

（注4）性別、生年月日、初診日時、今シーズンのワクチン接種回数、迅速診断キットによる診断の有無、インフルエンザの診断（A型、B型、型不明）、既往歴の有無等、最初の発熱（度）、発熱の測定日時、重篤な精神神経症状（意識障害、無熱性けいれん、熱性けいれん、異常行動・異常言動）の有無、有りの場合、最初の発現日時～その消失日時、治療薬剤の種類（シンメトレル、タミフル、リレンザ、アセトアミノフェン、非ステロイド系抗炎症薬、抗菌薬、その他の薬剤）等

### ③ その他

- ・ 上記①経過観察調査及び②事例調査に当たり、異常行動・異常言動については、以下の5つの分類で報告。
  - A群： 事故につながったり、他人に危害を与えたりする可能性がある異常な行動
  - B群： 幻視・幻覚・感覚の混乱
  - C群： うわごと・歌を唄う・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）報告された第一次予備解析結果（概要）

これまでに報告された廣田班疫学調査の第一次予備解析結果の概要は、以下のとおりである。

- 全国 692 施設から報告があり、回収された症例は 11,661 症例であった。
- 医師用調査票と患者家族用調査票が一致した 9,358 症例、医師用調査票のみの 876 症例及び患者家族用調査票のみの 674 症例について、データベースの構築が試みられた。医師を対象に、未記入項目等について、5,313 症例の追加調査を行い、4,774 症例について返答が得られた。
- 現時点で、医師用調査票に基づき、10,316 症例のデータが整理された。なお、事例調査票は解析対象としなかった。
- タミフル使用例は 79.3 %（7870/9929）であった。
- インフルエンザ発症者の 14.7 %（1478/10038）に異常行動の発現が認められ、異常行動に占める重度のもの（A群：事故につながったり、他人に危害を与えたりする可能性がある異常な行動）の割合が 3.2 %（47/1459）であった。
- タミフル服用の有無と異常行動・異常言動の発現の有無について、以下のとおり解析を行った。

	異常行動・異常言動
--	-----------

		(+)	(-)	計
タミフル	(+)	A	C	A+C
	(-)	B	D	B+D
	計	A+B	C+D	A+B+C+D
オッズ比、95%信頼区間		X、Y~Z		
χ <sup>2</sup> 検定、P値		K、P		

- 第一次予備解析の結果、異常行動に対するタミフルの crude-OR（オッズ比）は、別添参考資料のとおりであった。
- 今後の課題は、以下のとおりである。
  - ・ 本研究デザインの長所と短所をより深く見極めることが必要である。
  - ・ 交絡因子を調整した多変量解析結果の検討が必要である。ただし、交絡因子に関する情報は不足している。
  - ・ データ欠損による結果の偏りの解釈を行う必要がある。

### (3) 臨床WGの意見・考察

- 現時点までの分析データが廣田班によって臨床WGに示された。廣田班の分析結果は、これまでの途中経過であり、当臨床WGにおいて結論について議論するまでには至らなかった。  
当臨床WGは、廣田班に対して更なる分析を進め、その結論についてできるだけ速やかに提出するよう求めた。
- 以上のことから、この調査の結果について更に解析を進めるとともに、現在実施中の岡部班疫学調査（2007 / 2008 シーズンの前向き調査（重度調査及び軽度調査））等の結果などと併せて、引き続き検討を行う必要がある。

## 第2 臨床試験について

### (1) 目的等

- タミフル服用後に異常な行動等を発現した副作用症例の症状、経過等が睡眠障害に類似しているものがあるとの指摘があったことを踏まえ、当臨床WGは、製薬企業に対し、タミフルの服薬時における睡眠への影響を検討することを目的とした「リン酸オセルタミビルの健康成人男子を対象とした睡眠に関する製造販売後臨床試験」（以下「睡眠検査室試験」という。）の実施を指示した。
- 睡眠検査室試験のデザイン等は、以下のとおりである。
  - ・ 試験デザイン： 反復投与による多施設二重盲検無作為割付クロスオーバー試験
  - ・ 対象者： 20歳以上25歳未満の健康成人男子
  - ・ 施設数： 3施設
  - ・ 目標症例数： 30例（中間解析症例数は11例）
  - ・ 主要評価項目： 定性的な睡眠時異常脳波の確認、入眠潜時、睡眠開始後の夜間覚醒回数、早朝覚醒、睡眠開始後の覚醒時間、全睡眠時間、睡眠効率、睡眠段階に関連した変化 等

## (2) 報告された結果 (概要)

当臨床WGは、睡眠検査室試験の中間解析 (症例数 11 例) の結果について報告を受けた。その結果の概要は、以下のとおりである。

- ビデオ観察中の睡眠期間において、異常な行動は認められなかった。
- 有害事象として、頭痛、手のこわばり、耳介びらんなどが認められたが、これらの発現はプラセボ投与期間であった。
- 臨床検査値としては、いくつかの項目でわずかな上昇が認められたが、いずれもタミフルとの因果性は否定された。
- 覚醒時の心電図 (標準 12 誘導) 測定において、著明な変化は認められなかった。
- 中間解析においては、症例数が限られていること、睡眠検査項目が多岐にわたることから、タミフル投与による影響に関して結論を得ることは困難であると考えられた。

## (3) 臨床WGの意見・考察

睡眠検査室試験の中間解析の結果についての当臨床WGの意見・考察は、以下のとおりである。

- 当臨床WGは、製薬企業からいわゆる睡眠検査室試験の結果について報告を受け、主要評価項目である睡眠時異常脳波、睡眠段階に関連した変化、心電図検査の結果などを評価した結果、タミフルについて、睡眠異常を起こさないこと、睡眠を妨げる作用が認められないこと、心電図検査において著明な変化が認められないことなどが確認された。

しかし、今回報告を受けた結果は、目標症例数 30 例のところ、11 例について中間解析を行ったものであることに留意すべきであり、また、この試験自体が多岐にわたる睡眠検査項目について探索的に行われているものであることから、今後提出される最終報告を基に改めて検討を行う必要がある。

- また、製薬企業は、当臨床WGの指示を受け、タミフルの服薬時における夜間の心電図への影響をホルター 12 誘導心電計により検討することを目的として「健康成人男子を対象とした夜間の心電図に関する製造販売後臨床試験」を別途実施中であり、この結果についても上記の最終報告の結果と併せて検討を行う必要がある。

## 第3 「異常な行動」、突然死等の副作用報告等の追加調査について

### (1) 目的等

#### ●タミフル

- タミフル服用後に異常な行動等を発現した副作用症例について、その症状、経過等が、睡眠障害に類似しているものがあることから、その詳細な検討を目的として、異常な行動が就寝中又は覚醒直後に発現したか否か、異常な行動の回復に要した時間、異常な行動に関する記憶の有無、睡眠障害の既往歴・家族歴の有無等について追加調査を行うよう、当臨床WGは製薬企業に対し指示した。

また、タミフル服用後の突然死を含む死亡症例について、その詳細な検討を目的として、心電図、剖検等の結果、心疾患等の既往歴・家族歴の有無等について

追加調査を行うことについても、併せて指示した。

●リレンザ及びシンメトレル等

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

●タミフル等非使用例

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

**(2) 報告された結果（概要）**

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

ア 全般的な状況

●タミフル

- 販売開始（平成13年2月）から平成19年9月30日までに、薬事法の規定に基づき製薬企業から1,432症例が報告され、そのうち転落・飛び降り又はこれらにつながるような「異常な行動」は、282症例であった。また、「異常な行動」以外の精神神経症状は、361症例であった。
- さらに、1,432症例のうち死亡症例は、71症例であった。このうち「突然死」という用語により医療機関から製薬企業に報告された症例は13症例であった。

●リレンザ

- 販売開始（平成12年12月）から平成19年9月30日までに、薬事法の規定に基づき製薬企業から報告された転落・飛び降り又はこれらにつながるような「異常な行動」の副作用は、10症例であった。また、「異常な行動」以外の精神神経症状は、30症例であった。

●シンメトレル等

- 「A型インフルエンザウイルス感染症」の効能追加（平成10年11月）から平成19年9月30日までに、薬事法の規定に基づき製薬企業から報告された転落・飛び降り又はこれらにつながるような「異常な行動」の副作用は、8症例であった。また、「異常な行動」以外の精神神経症状は、61症例であった。

●タミフル等非使用例

- 平成19年3月23日から9月30日までに、医療機関から報告された転落・飛び降り又はこれらにつながるような「異常な行動」のあったタミフル等非使用例のインフルエンザ患者は、24症例であった。

イ 異常な行動の副作用報告等

（ア）発現時期《表1参照》

- タミフル
  - 2006 / 2007 シーズンの発現が 58 % (161 症例) で最も多く、次いで 2005 / 2006 シーズンの発現が 27 % (76 症例) であった。
- リレンザ
  - 10 例全てが 2006 / 2007 シーズンの発現であった。
- シンメトレル等
  - A 型インフルエンザウイルス感染症の効能追加があった 1998 / 1999 シーズンから 2006 / 2007 シーズンまで、各シーズンの発現は 0 ~ 2 例である。
- タミフル等非使用例
  - 2006 / 2007 シーズンの発現が 92 % (22 症例) を占めた。

(イ) 患者背景 (年齢及び性別) 《表 2 及び表 3 参照》

- タミフル
  - 20 歳未満の小児・未成年者が 85 % (238/279 症例) を占め、うち 10 歳代は 52 % (144/279 症例) であった。その他の年代 (20 ~ 90 歳代) については 1 ~ 3 % (2 ~ 8/279 症例) であった。
  - また、性別については、男性が 73 % (204/279 症例) を占め、女性は 27 % (75/279 症例) であった。
- リレンザ
  - 20 歳未満の小児・未成年者が 90 % (9/10 症例) を占め、うち 10 歳代は 80 % (8/10 症例) であった。
  - また、性別については、男性が 70 % (7/10 症例) を占め、女性は 30 % (3/10 症例) であった。
- シンメトレル等
  - 20 歳未満の小児・未成年者が 63 % (5/8 症例) を占め、うち 10 歳代は 38 % (3/8 症例) であった。
  - また、性別については、男性が 75 % (6/8 症例) を占め、女性は 25 % (2/8 症例) であった。
- タミフル等非使用例
  - 20 歳未満の小児・未成年者が 96 % (23/24 症例) を占め、うち 10 歳代は 88 % (21/24 症例) であった。
  - また、性別については、男性が 79 % (19/24 症例) を占め、女性は 21 % (5/24 症例) であった。

(ウ) インフルエンザ発症からの病日、薬剤投与からの時間等 《表 4 ~ 表 6 参照》

- タミフル
  - インフルエンザ発症から異常な行動発現までの病日は、第 1 病日及び第 2 病日で 70 % (159/226 症例) を占め、第 1 病日の発現が 36 % (81/226 症例) で最も多かった。
  - 最初の投与から発現までの時間は、1 時間以上 6 時間未満が 52 % (56/108 症例) を占め、24 時間未満で 96 % (104/108 症例) であった。また、直前の投与

から発現までの時間は、1時間以上6時間未満が67%（85/127症例）を占め、12時間未満が96%（122/127症例）であった。

●リレンザ

- インフルエンザ発症から異常な行動発現までの病日は、第1病日及び第2病日で89%（8/9症例）を占め、第1病日の発現が44%（4/9症例）であった。最初の投与から発現までの時間は、1時間以上6時間未満が50%（4/8症例）を占め、24時間未満が88%（7/8症例）であった。また、直前の投与から発現までの時間は、1時間以上6時間未満が78%（7/9症例P）を占め、情報のある9症例すべてが12時間未満であった。

●シンメトレル等

- インフルエンザ発症から異常な行動発現までの病日は、第2病日から第5病日までの各病日で17%又は33%（1～2/6症例）であり、その他の病日はなかった。
- 最初の投与から発現までの時間は、1時間以上6時間未満が33%（2/6症例）であり、48時間以上が50%（3/6症例）であった。また、直前の投与から発現までの時間は、1時間以上6時間未満が67%（4/6症例）を占め、12時間未満が83%（5/6症例）であった。

●タミフル等非使用例

- インフルエンザ発症から異常な行動発現までの病日は、第1病日及び第2病日で62%（13/21症例）を占め、第1病日の発現が29%（6/21症例）であった。

(エ) 睡眠（就寝）等との関係《表7～表13参照》

●タミフル

- 就寝中又は覚醒直後に異常な行動が発現した症例（重複あり）が、それぞれ60%（96/159症例）、54%（77/143症例）を占めた。
- 就寝からの異常な行動の発現までの時間は、3時間未満が66%（29/44症例）を占めた。  
また、一眠り後に異常な行動が回復した症例が77%（137/179症例）、異常な行動に関する患者の記憶のない症例が75%（123/164症例）、光に対する反応がない症例が98%（102/104症例）であった。
- 睡眠時驚愕症・睡眠時遊行症の既往歴又は家族歴がある症例は、それぞれ8%（13/157症例）、2%（2/125症例）であった。

●リレンザ

- 就寝中又は覚醒直後に異常な行動が発現した症例（重複あり）が、それぞれ13%（1/8症例）、38%（3/8症例）であった。
- 就寝からの異常な行動の発現までの時間は、時間のわかったものが1症例のみで、1時間以上2時間未満であった。  
また、一眠り後に異常な行動が回復した症例は無く（0/7症例）、情報のある8症例すべてが異常な行動に関する患者の記憶のない症例であり、情報のある6症例すべてが光に対する反応がない症例であった。
- 睡眠時驚愕症・睡眠時遊行症の既往歴は、14%（1/7症例）で、家族歴がある

症例は無かった (0/6 症例)。

●シンメトレル等

○ 就寝中又は覚醒直後に異常な行動が発現した症例 (重複あり) が、それぞれ 33 % (2/6 症例)、25 % (1/4 症例) であった。

○ 就寝からの異常な行動の発現までの時間は、時間のわかったものが 1 症例のみで、3 時間以上 4 時間未満であった。

また、一眠り後に異常な行動が回復した症例が 67 % (2/3 症例)、異常な行動に関する患者の記憶のない症例が 67 % (2/3 症例) であり、情報のある 2 症例すべてが光に対する反応がない症例であった。

○ 睡眠時驚愕症・睡眠時遊行症の既往歴又は家族歴がある症例は、いずれも 50 % (1/2 症例) であった。

●タミフル等非使用例

○ 就寝中又は覚醒直後に異常な行動が発現した症例 (重複あり) が、それぞれ 58 % (11/19 症例)、100 % (2/2 症例) であった。

○ 就寝からの異常な行動の発現までの時間は、3 時間未満が 57 % (4/7 症例) を占めた。

また、一眠り後に異常な行動が回復した症例が 100 % (15/15 症例)、異常な行動に関する患者の記憶のない症例が 57 % (12/21 症例) であり、情報のある 15 症例すべてが光に対する反応がない症例であった。

○ 睡眠時驚愕症・睡眠時遊行症の既往歴又は家族歴がある症例は、それぞれ 25 % (4/16 症例)、14 % (2/14 症例) であった。

(オ) 発熱との関係《表 1 4 及び表 1 5 参照》

●タミフル

○ 発熱持続時の異常な行動の発現が 64 % (110/172 症例)、解熱過程時の発現が 33 % (57/172 症例) であった。

また、異常な行動の直前 (発現前 6 時間以内) の体温は、38 度台が 41 % (28/69 症例) で最も多く、次いで 39 度台が 35 % (24/69 症例) であった。

●リレンザ

○ 発熱持続時の異常な行動の発現が 78 % (7/9 症例)、解熱過程時の発現が 22 % (2/9 症例) であった。

また、異常な行動の直前 (発現前 6 時間以内) の体温は、38 度台が 67 % (4/6 症例) で最も多かった。

●シンメトレル等

○ 発熱持続時の異常な行動の発現は無く (0/3 症例)、解熱過程時の発現が 67 % (2/3 症例) であった。

また、異常な行動の直前 (発現前 6 時間以内) の体温は、37 度台から 39 度台までが各 33 % (1/3 症例) であった。

●タミフル等非使用例

○ 発熱持続時の異常な行動の発現が 89 % (17/19 症例)、解熱過程時の発現が 11 % (2/19 症例) であった。

また、異常な行動の直前（発現前 6 時間以内）の体温は、39 度台が 53 %（10/19 症例）で最も多く、次いで 38 度台が 21 %（4/19 症例）であった。

#### ウ 死亡症例について

（ア）発現時期《表 1 6 参照》

##### ●タミフル

- 突然死等症例については、2004 / 2005 シーズンが 27 %（19/70 症例）で最も多く、次いで 2006 / 2007 シーズンの発現が 24 %（17/70 症例）、2005 年 / 2006 年シーズンの発現が 21 %（15/70 症例）であった。

（イ）患者背景（年齢及び性別）《表 1 7 及び表 1 8 参照》

##### ●タミフル

- 20 歳未満の小児・未成年者が 22 %（16/71 症例）であり、20 歳代から 90 歳代までの各年代については 6 ~ 14 %（4 ~ 10/71 症例）であった。
- また、性別については、男性が 65 %（46/71 症例）を占め、女性は 35 %（25/71 症例）であった。

（ウ）心電図、剖検等の結果

##### ●タミフル

- 心電図が 4 症例、剖検等の結果が 11 症例について追加提出された。

（エ）既往歴、家族歴等

##### ●タミフル

- 既往歴としては、慢性肺炎、不整脈、中等度の三尖弁閉鎖不全等、気管支喘息、脳梗塞（小脳変性症）が、各 1 症例あった。  
また、家族歴としては、高血圧症（父）、突然死（祖父）が各 1 症例あった。

### （3）臨床WGの意見・考察

「異常な行動」、突然死等の副作用報告等の追加調査についての当臨床WGの意見・考察は、以下のとおりである。

- 異常な行動の患者背景をみると、年齢については、タミフル、リレンザ、シンメトレル等及びタミフル等非使用例のいずれも 20 歳未満の小児・未成年者が 6 割強 ~ 9 割強を占め、特に 10 歳代が多い傾向がある。また、性別については、いずれも男性が多い傾向（いずれも 7 割台）にある。これらの結果は、岡部班疫学調査の結果（注）と同様のものであり、岡部班疫学調査の結果を支持するものと考えられる。

（注）重度の異常な行動137例の年齢は、10歳未満56例、10歳代69例（平均10歳）であった。また、性別は、男性101例（74%）、女性36例（26%）であり、男性が多かった。

- 異常な行動と睡眠（就寝）等との関係を見ると、タミフルについては、就寝中又は覚醒直後に異常な行動が発現した症例（重複あり）が、それぞれ 60 %（96/159 症例）、54 %（77/143 症例）を占めている。この結果は、岡部班疫学調査の結果（注）とほぼ同様のものであり、岡部班疫学調査の結果を支持するものと考えられる。

(注) 異常行動と睡眠の関係については、「異常行動は覚醒していて徐々に起こった」30例(22%)、「異常行動は眠りから覚めて直に起こった」71例(52%)であった。タミフルの服用の有無でみると、タミフル服用有り群82例で前者が20例(24%)、後者が42例(52%)、タミフル服用無し群52例で前者が10例(19%)、後者が26例(50%)であり、タミフル服用の有無で差はなかった。

- 就寝中又は覚醒直後に異常な行動が発現した症例について、タミフルとそれ以外(リレンザ、シンメトレル等及びタミフル等非使用例)の比較をしたところ、異常な行動の症状や発現の状況に大きな差異は認められず、ほぼ同様のものと考えられた。
- 当臨床WGは、今後の異常な行動、突然死等の副作用報告の状況についてもフォローアップしつつ、基礎WGの結果並びに臨床試験、岡部班疫学調査及び廣田班疫学調査の結果等も参照しながら、異常な行動及び突然死の副作用報告等についての詳細な調査検討を引き続き行う必要がある。

#### 第4 臨床WGにおける調査検討の結果(まとめ)

- これまでに当臨床WGにおいて調査検討を行った疫学調査、臨床試験の結果等からは、タミフルの服用と異常な行動及び突然死との因果関係を示唆するような結果は得られていない。
- しかしながら、以下のとおり、一部の疫学調査及び臨床試験については現在実施中又は解析中であり、これらの結果等の如何によっては、これまでの調査検討の結果の解釈に影響を与える可能性があると考えられる。また、異常な行動等の副作用報告についても更に詳細な検討が必要である。
  - ① 疫学調査
    - ア) 岡部班疫学調査  
2006 / 2007 シーズンの前向き調査(重度調査及び軽度調査)を実施中
    - イ) 廣田班疫学調査  
更に詳細解析中
  - ② 臨床試験
    - ア) 睡眠検査室試験  
今後最終報告(目標症例数30例)が提出される予定
    - イ) 健康成人男子を対象とした夜間の心電図に関する製造販売後臨床試験  
現在実施中
- このようなことから、当臨床WGとしては、引き続き、現在実施中又は解析中の疫学調査及び臨床試験等の結果を含めた更なる調査検討を進めることとする。
- なお、岡部班疫学調査の結果等を検討した結果、インフルエンザ様疾患と診断され、かつ、重度の異常な行動発現例のうち、タミフルを服用していない例が38%を占めるということが明らかとなったことから、当臨床WGとしては、タミフルの服用の有無を問わず、インフルエンザ様疾患と診断された小児・未成年者は、重度の異常行動発現のおそれがあることについて、改めて注意喚起する必要があると考える。  
ザナミビル水和物(リレンザ)及び塩酸アマンタジン(シンメトレル等)について、例えば、次の点を添付文書の使用上の注意に記載するなどして、インフルエン

ザに罹患した小児・未成年者の異常行動発現のおそれについて改めて医療関係者、患者・家族等に対し注意喚起を図ることを考慮すべきと考える。

- ・ 因果関係は不明であるものの、本剤の使用後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。

小児・未成年者については、異常行動による転落等の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。

(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 (13)	1 (4)
1999/2000 シーズン	—	—	2 (25)	0 (0)
2000/2001 シーズン	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2001/2002 シーズン	4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2002/2003 シーズン	11 (4)	0 (0)	1 (13)	0 (0)
2003/2004 シーズン	11 (4)	0 (0)	1 (13)	0 (0)
2004/2005 シーズン	15 (5)	0 (0)	1 (13)	1 (4)
2005/2006 シーズン	76 (27)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2006/2007 シーズン	161 (58)	10 (100)	2 (25)	22 (92)
小計	279	10	8	24
不明	3	0	0	0
総計	282	10	8	24

注) シーズン：8月から7月まで

(表2)【年齢別】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
10歳未満	94 (34)	1 (10)	2 (25)	2 (8)
10歳代	144 (52)	8 (80)	3 (38)	21 (88)
20歳代	8 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
30歳代	5 (2)	1 (10)	1 (13)	0 (0)
40歳代	5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
50歳代	7 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
60歳代	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
70歳代	6 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
80歳代	4 (1)	0 (0)	1 (13)	0 (0)
90歳代	4 (1)	0 (0)	1 (13)	0 (0)
小計	279	10	8	24
不明	3	0	0	0
総計	282	10	8	24

(表3)【性別】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレ等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
女性	75 (27)	3 (30)	2 (25)	5 (21)
男性	204 (73)	7 (70)	6 (75)	19 (79)
小計	279	10	8	24
不明	3	0	0	0
総計	282	10	8	24

(表4)【インフルエンザ発症から異常な行動発現までの病日】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレ等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
第1病日	81 (36)	4 (44)	0 (0)	6 (29)
第2病日	78 (35)	4 (44)	2 (33)	7 (33)
第3病日	37 (16)	1 (11)	2 (33)	6 (29)
第4病日	12 (5)	0 (0)	1 (17)	1 (5)
第5病日	10 (4)	0 (0)	1 (17)	0 (0)
第6病日以上	8 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
小計	226	9	6	21
不明	56	1	2	3
総計	282	10	8	24

(表5)【最初の投与から異常な行動の発現までの時間】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレ等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
1時間未満	8 (7)	0 (0)	0 (0)	—
1時間以上2時間未満	10 (9)	1 (13)	0 (0)	—
2時間以上3時間未満	18 (17)	1 (13)	0 (0)	—
3時間以上4時間未満	13 (12)	0 (0)	0 (0)	—
4時間以上5時間未満	8 (7)	1 (13)	1 (17)	—
5時間以上6時間未満	7 (6)	1 (13)	1 (17)	—
6時間以上12時間未満	24 (22)	1 (13)	1 (17)	—
12時間以上24時間未満	16 (15)	2 (25)	0 (0)	—
24時間以上48時間未満	1 (1)	1 (13)	0 (0)	—
48時間以上	3 (3)	0 (0)	3 (50)	—
小計	108	8	6	—
不明	174	2	2	—
総計	282	10	8	24

(表6) 【直前の投与から異常な行動の発現までの時間】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレ等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
1 時間未満	13 (10)	0 (0)	0 (0)	—
1 時間以上 2 時間未満	18 (14)	2 (22)	1 (17)	—
2 時間以上 3 時間未満	28 (22)	1 (11)	0 (0)	—
3 時間以上 4 時間未満	21 (17)	1 (11)	0 (0)	—
4 時間以上 5 時間未満	10 (8)	2 (22)	1 (17)	—
5 時間以上 6 時間未満	8 (6)	1 (11)	2 (33)	—
6 時間以上 12 時間未満	24 (19)	2 (22)	1 (17)	—
12 時間以上	5 (4)	0 (0)	1 (17)	—
小計	127	9	6	—
不明	155	1	2	—
総計	282	10	8	24

(表7) 【異常な行動の発現が就寝中か否か】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレ等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
Yes	96 (60)	1 (13)	2 (33)	11 (58)
No	63 (40)	7 (88)	4 (67)	8 (42)
小計	159	8	6	19
不明	123	2	2	5
総計	282	10	8	24

(表8) 【異常な行動の発現が覚醒直後か否か】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレ等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
Yes	77 (54)	3 (38)	1 (25)	2 (100)
No	66 (46)	5 (63)	3 (75)	0 (0)
小計	143	8	4	2
不明	139	2	4	22
総計	282	10	8	24

(表 9) 【異常な行動が一眠りして回復したか否か】 (異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
Yes	137 (77)	0 (0)	2 (67)	15 (100)
No	42 (23)	7 (100)	1 (33)	0 (0)
小計	179	7	3	15
不明	103	3	5	9
総計	282	10	8	24

(表 10) 【異常な行動に関する患者の記憶の有無】 (異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
有	41 (25)	0 (0)	1 (33)	9 (43)
無	123 (75)	8 (100)	2 (67)	12 (57)
小計	164	8	3	21
不明	118	2	5	3
総計	282	10	8	24

(表 11) 【光に対する反応の有無】 (異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
有	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
無	102 (98)	6 (100)	2 (100)	15 (100)
小計	104	6	2	15
不明	178	4	6	9
総計	282	10	8	24

(表 12) 【睡眠時驚愕症又は睡眠時遊行症の既往歴の有無】 (異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
有	13 (8)	1 (14)	1 (50)	4 (25)
無	144 (92)	6 (86)	1 (50)	12 (75)
小計	157	7	2	16
不明	125	3	6	8
総計	282	10	8	24

(表13) 【睡眠時驚愕症又は睡眠時遊行症の家族歴の有無】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレ等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
有	2(2)	0(0)	1(50)	2(14)
無	123(98)	6(100)	1(50)	12(86)
小計	125	6	2	14
不明	157	4	6	10
総計	282	10	8	24

(表14) 【異常な行動の発現時の体温の経過】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレ等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
発熱持続	110(64)	7(78)	0(0)	17(89)
解熱過程	57(33)	2(22)	2(67)	2(11)
解熱後	5(3)	0(0)	1(33)	0(0)
小計	172	9	3	19
不明	110	1	5	5
総計	282	10	8	24

(表15) 【異常な行動の直前の体温(発現前6時間以内)】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレ等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
34度台	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
35度台	2(3)	0(0)	0(0)	0(0)
36度台	1(1)	0(0)	0(0)	1(5)
37度台	6(9)	0(0)	1(33)	1(5)
38度台	28(41)	4(67)	1(33)	4(21)
39度台	24(35)	1(17)	1(33)	10(53)
40度台	6(9)	1(17)	0(0)	3(16)
41度以上	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
小計	69	6	3	19
不明	213	4	5	5
総計	282	10	8	24

(表 16) 【発現時期別：シーズン別】(死亡症例)

	タミフル
	症例数 (%)
2000/2001 シーズン	3 (4)
2001/2002 シーズン	4 (6)
2002/2003 シーズン	4 (6)
2003/2004 シーズン	8 (11)
2004/2005 シーズン	19 (27)
2005/2006 シーズン	15 (21)
2006/2007 シーズン	17 (24)
小計	70
不明	1
総計	71

注) シーズン：8月から7月まで

(表 17) 【年齢別】(死亡症例)

	タミフル
	症例数 (%)
10歳未満	11 (15)
10歳代	5 (7)
20歳代	6 (8)
30歳代	10 (14)
40歳代	4 (6)
50歳代	9 (13)
60歳代	7 (10)
70歳代	6 (8)
80歳代	9 (13)
90歳代	4 (6)
総計	71

(表 18) 【性別】(死亡症例)

	タミフル
	症例数 (%)
女性	25 (35)
男性	46 (65)
総計	71

別添（参考資料）

・全症例《オッズ比（95 %信頼区間）》	
実 デ ー タ	0.38 (0.34-0.43)
リスク最大見積り	0.50 (0.44-0.56)
・10歳以上《オッズ比（95 %信頼区間）》	
実 デ ー タ	0.52 (0.39-0.67)
リスク最大見積り	0.65 (0.50-0.84)

《異常行動（A群）に対するタミフルの crude-OR（オッズ比）》

・全症例《オッズ比（95 %信頼区間）》	
実 デ ー タ	0.41 (0.22-0.78)
リスク最大見積り	0.58 (0.32-1.06)
・10歳以上《オッズ比（95 %信頼区間）》	
実 デ ー タ	0.47 (0.17-1.29)
リスク最大見積り	0.58 (0.22-1.54)

全症例： 全症例を対象に解析した結果

10歳以上： 10歳以上の症例のみを対象に解析した結果

実データ： 「タミフル投薬あり＋異常行動あり」の症例のうち、①「異常行動の発現時刻がタミフル投薬時刻より前の症例」を「タミフル投薬なし＋異常行動あり」の症例に加え、また、②異常行動の発現時刻とタミフル投薬時刻の時間的な関係が不明な症例を「タミフル投薬あり＋異常行動あり」の症例から除外して解析した結果を示す。

リスク最大見積り： タミフルのリスクを最大に見積もる観点から、「タミフル投薬あり＋異常行動あり」の症例のうち、①「異常行動の発現時刻がタミフル投薬時刻より前の症例」を「タミフル投薬なし＋異常行動あり」の症例に加え、また、②異常行動の発現時刻とタミフル投薬時刻の時間的な関係が不明な症例を「タミフル投薬あり＋異常行動あり」の症例に加えて解析した結果を示す。