

タミフルと異常行動等の関連に係る報告書

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

1 品目の概要

- [一般名] オセルタミビルリン酸塩
[販売名] ①タミフルカプセル 75
②タミフルドライシロップ 3%
[承認取得者] 中外製薬株式会社
[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

2 これまでの経緯

タミフル（オセルタミビルリン酸塩）は、A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の適応を有する経口薬である。

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月に、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、タミフルを服用した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事例が2例報道されたことから、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、タミフルの処方の有無にかかわらず、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日間一人にならないよう配慮することを患者・家族に説明するよう医療関係者に注意喚起を行った。

さらに上記以外にも転落事例が報告されたことから、平成19年3月に、添付文書の「警告」の欄に以下のとおり、10代の患者にはハイリスク患者と判断される場合を除き、原則として使用を差し控える旨等を追記するとともに、「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、さらに医療関係者の注意を喚起するよう、製薬企業に指導が行われた。

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。

その後、タミフルの服用と異常行動及び突然死との関係については、薬事・食品衛生審議会安全対策調査会（以下「安全対策調査会」という。）並びに別途設置された「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。）及び「リン酸オセルタミビルの臨床的調査のためのワーキンググループ」（以下「臨床WG」という。）において、非臨床試験、疫学調査、臨床試験等の結果に基づき検討が行われ、平成21年6月に報告書（以下「平成21年報告書」という。）がとりまとめられた。

平成21年報告書を踏まえた安全対策調査会の検討結果は以下のとおりであり、10代の使用差し控えを含む安全対策措置を継続することが適当とされた。

- 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¹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²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場合があることが、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により、その後、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。

¹ 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（代表研究者：廣田良夫）

² 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（代表研究者：岡部信彦）

- 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。
- 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情報収集に努め、必要な対策を行うべきである。

上記の検討結果がまとめられた後も、安全対策調査会には、(1) シーズンごとの異常行動等の副作用報告の状況、(2) その後も継続されている岡部班疫学調査の結果等が報告されているが、各安全対策調査会においては、現行の注意喚起を継続することが妥当と判断されている。

また、平成 29 年 11 月 9 日に開催された安全対策調査会において、異常行動に関連すると考えられる転落死も引き続き報告されており、注意喚起において具体的な説明を行うことの必要性も指摘されたことから、玄関及び全ての窓の施錠を確実にすること（内鍵、補助錠がある場合はその活用を含む。）、ベランダに面していない部屋で療養を行わせること、等の追加例の周知が行われた³。

なお、タミフル以外の抗インフルエンザウイルス薬については、10 代の使用差し控えという安全対策措置はとられておらず、異常行動等に係る注意喚起は、添付文書の「重要な基本的注意」欄に記載されている。

本報告書は、平成 21 年報告書の策定以降の非臨床試験、疫学調査及び臨床試験の結果等の知見を整理し、タミフルの服用と異常行動⁴等の関係について検討を行うものである。

3 抗インフルエンザウイルス薬の使用実態等

(1) 抗インフルエンザウイルス薬の使用指針

現在、抗インフルエンザウイルス薬として一般に使用可能な主な薬剤としては、タミフル以外に、リレンザ（吸入薬）、ラピアクタ（点滴静注薬）、イナビル（吸入薬）等がある。日本感染症学会の『日本感染症学会提言「抗インフルエンザ薬の使用適応について（改訂版）」（平成 23 年 2 月 28 日）⁵』において、タミフルは、入院管理が必要とされる患者、

³ 「抗インフルエンザウイルス薬の使用上の注意に関する注意喚起の徹底について」（平成 29 年 11 月 27 日薬生安発 1127 第 8 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知）

⁴ 異常行動の明確な定義はないが、例えば、安全対策調査会における副作用報告の集計では「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、転落等に結び付くおそれがある行動」、岡部班疫学調査で報告の対象としている重度の異常行動は、「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」とそれぞれ定義している。

⁵ http://www.kansensho.or.jp/guidelines/110301soiv_teigen.html

外来治療が相当と判断される患者のいずれも使用が推奨されている（各群の薬剤は推奨順）。

表1 抗インフルエンザ薬の使用指針

A 群. 入院管理が必要とされる患者		
A-1 群：重症で生命の危険がある患者	タミフル ラピアクタ	
A-2-1 群：生命に危険は迫っていないが入院管理が必要と判断され、肺炎を合併している患者	タミフル ラピアクタ	
A-2-2 群：生命に危険は迫っていないが入院管理が必要と判断され、肺炎を合併していない患者	タミフル ラピアクタ リレンザ イナビル	
B 群. 外来治療が相当と判断される患者		タミフル イナビル リレンザ ラピアクタ

(2) 抗インフルエンザウイルス薬の処方患者推計

各製造販売業者からの報告によれば、2016/2017 シーズンの各薬剤の推定処方患者数は表2のとおりであり、タミフルの推定処方患者数は約 300 万人であった。なお、タミフルの10代への処方約 10 万人と極端に少ない。

表2 2016/2017 シーズンの抗インフルエンザウイルス薬の処方患者の推計（企業からの報告）

薬剤名	推定処方患者数			出典 (期間)
	全年齢	0～9歳	10～19歳	
タミフル	約 313 万人	約 131 万人	約 10 万人	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 (2016年4月～2017年3月)
リレンザ	約 197 万人	約 56 万人	約 72 万人	JMIRI (株)医療情報総合研究所) の データより算出 (2016年10月～2017年4月)
ラピアクタ	約 27 万人	約 2 万人	約 3 万人	JammNet (ジャムネット(株)) のデ ータより算出 (2016年10月～2017年4月)

イナビル	約 475 万人	約 39 万人	約 138 万人	JMDC (株)日本医療データセンター) のデータより算出 (2016 年 10 月～2017 年 3 月)
------	----------	---------	----------	---

4 欧米の添付文書

欧米のタミフルの添付文書では、(1) タミフルの使用時に異常行動が報告されていること、(2) このような精神症状はタミフル服用の有無にかかわらず、インフルエンザに随伴する症状であること、(3) 患者を観察すること及び精神神経症状が生じた場合には、個別の患者ごとにタミフルの継続のリスクとベネフィットを評価すること等が記載されている。ただし、日本の添付文書とは異なり、10 代での使用の差し控えはなされていない(別添 2 参照)。

5 国内の副作用報告の状況

平成 21 年以降の、製造販売業者からの国内の異常行動に関する副作用報告状況について、以下の表のとおり集計を行った。その結果、

- ・ 10 歳未満及び 10 歳代での報告が他の世代に比べて多い、
 - ・ 女性に比べて男性で報告が多い、
 - ・ 異常行動の発現までの病日数は、最初の投与から第 2 病日までの間であることが多い、
- といった傾向が認められた。

表 3-1 【発現シーズン別】

	タミフル	リレンザ	ラピアクタ	イナビル
	症例数 (%)			
2008/2009 シーズン	2 (1%)	2 (3%)		
2009/2010 シーズン	35 (18%)	38 (48%)	0 (0%)	0 (0%)
2010/2011 シーズン	13 (7%)	9 (11%)	1 (11%)	6 (11%)
2011/2012 シーズン	25 (13%)	7 (9%)	5 (56%)	15 (28%)
2012/2013 シーズン	25 (13%)	1 (1%)	2 (22%)	2 (4%)
2013/2014 シーズン	16 (8%)	5 (6%)	1 (11%)	9 (17%)
2014/2015 シーズン	23 (12%)	3 (4%)	0 (0%)	6 (11%)
2015/2016 シーズン	21 (11%)	4 (5%)	0 (0%)	10 (19%)
2016/2017 シーズン	30 (16%)	11 (14%)	0 (0%)	5 (9%)
小計	190 (100%)	80 (100%)	9 (100%)	53 (100%)
不明	36	1	0	0
総計	226	81	9	53

注) シーズン ; 9 月から翌年 8 月まで

表 3-2 【年齢別】

	タミフル	リレンザ	ラピアクタ	イナビル
	症例数 (%)			
10歳未満	127 (61%)	10 (13%)	2 (22%)	8 (15%)
10歳代	24 (11%)	66 (84%)	3 (33%)	36 (68%)
20歳代	7 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (4%)
30歳代	5 (2%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
40歳代	3 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (6%)
50歳代	3 (1%)	0 (0%)	1 (11%)	0 (0%)
60歳代	6 (3%)	1 (1%)	1 (11%)	0 (0%)
70歳代	8 (4%)	0 (0%)	1 (11%)	2 (4%)
80歳代	14 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (4%)
90歳代	12 (6%)	1 (1%)	1 (11%)	0 (0%)
小計	209 (100%)	79 (100%)	9 (100%)	53 (100%)
不明	17	2	0	0
総計	226	81	9	53

表 3-3 【性別】

	タミフル	リレンザ	ラピアクタ	イナビル
	症例数 (%)			
男性	127 (61%)	70 (86%)	8 (89%)	41 (77%)
女性	82 (39%)	11 (14%)	1 (11%)	12 (23%)
小計	209 (100%)	81 (100%)	9 (100%)	53 (100%)
不明	17	0	0	0
総計	226	81	9	53

表 3-4 【最初の投与から異常な行動の発現までの病日】

	タミフル	リレンザ	ラピアクタ	イナビル
	症例数 (%)			
第1病日	84 (46%)	33 (44%)	5 (56%)	25 (47%)
第2病日	60 (33%)	28 (37%)	2 (22%)	18 (34%)
第3病日	17 (9%)	10 (13%)	0 (0%)	3 (6%)
第4病日	14 (8%)	1 (1%)	2 (22%)	1 (2%)
第5病日	4 (2%)	1 (1%)	0 (0%)	2 (4%)

第6病日以上	5 (3%)	2 (3%)	0 (0%)	4 (8%)
小計	184 (100%)	75 (100%)	9 (100%)	53 (100%)
不明	42	6	0	0
総計	226	81	9	53

6 非臨床試験等

平成21年報告書においては、異常行動や突然死とタミフルの因果関係を調査する観点から、(1)中枢系に対する影響⁶及び(2)循環器系に対する影響⁷が検討され、「リン酸オセルタミビルの中枢神経系の作用に関し、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。」「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。」等の検討結果がとりまとめられている。

本報告書においては、主に平成21年以降に公表された非臨床試験を中心に以下のとおりまとめた。なお、本項では、オセルタミビルリン酸塩をOP、その加水分解により生成する活性代謝物をOCとそれぞれ略すものとする。また、OPの用量はオセルタミビル量として示した。

(1) OP及びOCの体内動態

新生、幼若及び成熟ラットにおいて、放射能標識したOPを静脈内投与した時の脳への分布をPETで検討したところ、新生児が最も多く、また、成長に応じて低下した。分布量の脳/血液比は新生児では0.16程度で、幼若動物及び成熟動物では0.12程度に低下した。また、血液脳関門(BBB)を構成する主要なトランスポーターであるP-糖蛋白(P-gp)阻害作用を有するシクロスポリンの前投与により、脳内分布が増加することが示された(Hatori et al 2011⁸)。

幼若ラットにおいて、OP及びOCの脳内分布、BBBでのP-gpの発現を検討したところ、BBBでのP-gpの発現は生後2週齢では少なく、8週齢の約40%であった。また、OP 300 mg/kgを経口投与したところ、2週齢のOPの脳分布は血漿の0.14倍であり、8週齢の約3倍であった。一方、2週齢ラットにおけるOCの脳内分布はOPの約1/70であった(Morimoto et al 2012⁹)。

⁶ 脳における薬物動態・代謝試験、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、幼若ラット等を用いた追加毒性試験、脳内直接投与による薬理学的試験

⁷ 循環器系に対する影響評価に関する *in vitro* 試験

⁸ Akiko Hatori et al. Determination of radioactivity in infant, juvenile and adult rat brains after injection of anti-influenza drug [¹¹C]oseltamivir using PET and autoradiography. *Neurosci. Lett.* 2011;495(3):187-91

⁹ Kaori Morimoto et al. Original article developmental changes of brain distribution and localization of oseltamivir and its active metabolite Ro

アカゲザルにおいて、放射能標識した OP を静脈内投与した時の脳内の最高濃度 (Cmax) を PET で検討したところ、幼若動物及び思春期動物では、それぞれ成熟動物の 3.71 倍及び 2.63 倍と高かった (Takashima et al 2011¹⁰)。

OP 75 mg を服用後に転落事故を起こし死亡した 13 才の小児より得られた血液で OP 及び OC 濃度を測定したところ、OC の大腿静脈血中濃度は 0.4 µg/mL (1.19 µM)、心臓血では 1.7 µg/mL (5.93 µM)、肝臓では 18.3 µg/g であった。OP はいずれも検出限界 (0.1 µg/mL 又は µg/g) 以下であった (Fuke et al 2008¹¹)。

健康日本人 30 人に OP 75 mg を投与した時の薬物動態パラメーターと、OP を OC に代謝活性化するカルボキシエステラーゼ (CES) の多型との関係を検討したところ、OP の血漿中 Cmax に関して、CES1 の多型による大きな差は認められなかった。なお、被験者の中に OP の Cmax 及び AUC が他の者より 10 倍程度高い者が 1 人いたが、既知の CES1 の多型では説明できなかった (Suzaki et al 2013¹²)。

(2) OP 及び OC の一般毒性

ラットに OP 2.2 mg/kg を 5 日間反復経口投与し、脂質代謝、腎及び肝機能に対する影響を検討したところ、肝臓における glutathione (GSH) reductase、GSH peroxidase、GSH-S-transferase 活性が低下するとともに、血清中の γ-GT 活性が上昇するなど、酸化ストレスや肝障害の存在が示唆された (El-Sayed et al 2011¹³)。

(3) OP 及び OC の中枢神経系への影響 (行動への影響)

7 日齢ラットに生理食塩水に溶解した OC 25 及び 50 mg/kg を皮下投与し、投与後 24 時間まで一般行動を観察したところ、毒性徴候は認められなかった。なお、50 mg/kg 皮下投与による血漿及び脳中 OC の最高濃度 (Cmax) は、それぞれ 88,900 ng/mL、2,500 ng/mL であった (Freichel et al 2012a¹⁴)。

64-0802 in rats. *J. Toxicol. Scien.* 2012;37(6):1217-23

¹⁰ Tadayuki Takashima et al. Developmental changes in P-glycoprotein function in the Blood-Brain Barrier of nonhuman primates: PET study with R-¹¹C-verapamil and ¹¹C-oseltamivir. *THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE* 2011;52(6):950-7

¹¹ Chiaki Fuke et al. Analysis of oseltamivir active metabolite, oseltamivir carboxylate, in biological materials by HPLC-UV in a case of death following ingestion of Tamiflu. *Leg. Med.* 2008;10(2):83-7

¹² Yuki Suzaki et al. The effect of carboxylesterase 1 (CES1) polymorphisms on the pharmacokinetics of oseltamivir in humans. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2013;69:21-30

¹³ Wael M. El-Sayed et al. Potential adverse effects of oseltamivir in rats: males are more vulnerable than females. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2011; 89: 623-30

¹⁴ Christian Freichel et al. Lack of unwanted effects of oseltamivir carboxylate in juvenile rats after subcutaneous administration. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2012a;110:551-3

ラットに OP 500、763、1,000 mg/kg を経口投与し、投与後 8 時間まで一般行動や運動量、協調運動、感覚・運動神経反射への影響を観察したところ、毒性徴候は認められなかった。なお、1,000 mg/kg 投与後の血漿、脳脊髄液及び脳中最高濃度 (Cmax) は、OP に関してはそれぞれ 16,300 ng/mL、1,120 ng/mL、2,310 ng/mL、OC に関してはそれぞれ 49,700 ng/mL、363 ng/mL、641 ng/g であった (Freichel et al 2012b¹⁵)。

(4) OP 及び OC の体温への影響

ラットに OP 500、763、1,000 mg/kg を経口投与し、直腸体温を 8 時間まで観察したところ、投与後 1 時間では全ての投与群で対照群と比較し統計的に有意な低下 (対照群 : 38.7 ± 0.3°C、500 mg/kg 投与群 : 38.3 ± 0.2°C、763 mg/kg 投与群 : 38.3 ± 0.2°C、1,000 mg/kg 投与群 : 38.2 ± 0.4°C、いずれも $p < 0.05$) が認められたが、投与後 2 時間では差は認められなかった。また、投与後 4 時間では、500 mg/kg 投与群で、対照群と比較してわずかながらも統計的に有意な上昇 (対照群 : 37.9 ± 0.2°C、500 mg/kg 投与群 : 38.1 ± 0.2°C、 $p < 0.05$) を示した (Freichel et al 2012b)。

マウスに OP 100 mg/kg を腹腔内投与したところ、対照群と比較して体温を有意に低下させたが、OC 100 mg/kg の腹腔内投与では低下させなかった。マウスに OP、OC を脳室内投与したところ、対照群と比較していずれも 12.5 µg/5µL/head 以上の投与により用量依存的に有意に体温を低下させた。一方、ニコチン 0.3 µg/head の脳室内投与による体温低下作用は、OP 0.3 µg/head により抑制されたが、OC では 3 µg/head でも抑制されなかった (Ono et al 2013¹⁶)。また、マウスに OP 10、30、100 mg/kg を腹腔内投与したところ、10、30 mg/kg 投与群では体温の低下は認められず、100 mg/kg 投与群で対照群に比べ有意な対応の低下が認められた。一方、ニコチン 1 mg/kg の腹腔内投与による低体温は OP 10 mg/kg 皮下投与により有意に抑制された (Fukushima et al 2015¹⁷)。

(5) OP 及び OC の呼吸・循環器系への影響

マウスに OP 30、100 mg/kg を静脈内投与したところ、血圧低下及び徐脈が生じたが、OC では 100 mg/kg でも影響は認められなかった。(Fukushima et al 2015)。

ラットに OP 30、100、200 mg/kg を静脈内投与したところ、用量依存的に血圧の低下と徐脈が現れた。また、気管空気流量が増加し、200 mg/kg では呼吸が停止し、死亡した。OC 200

¹⁵ Christian Freichel et al. Absence of central nervous system and hypothermic effects after single oral administration of high doses of oseltamivir in the rat. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2012b;111:50-7

¹⁶ Hideki Ono et al. Reduction in sympathetic nerve activity as a possible mechanism for the hypothermic effect of oseltamivir, an anti-influenza virus drug, in normal mice. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2013;31(4):638-42

¹⁷ Akihiro Fukushima et al. Oseltamivir produces hypothermic and neuromuscular effects by inhibition of nicotinic acetylcholine receptor functions: Comparison to procaine and bupropion. *European Journal of Pharmacology.* 2015;762:275-82

mg/kg の静脈内投与では、血圧、心拍数、呼吸への有意な影響は認められなかった。また、ラットに OP 100 mg/kg を静脈内投与することにより、横隔神経の放電頻度が一過性に低下し、150 mg/kg 以上では呼吸停止が起きた (Kimura et al 2012¹⁸)。

ハロセン麻酔イヌに OP 0.3、3、30 mg/kg を静脈内投与したところ、0.3 mg/kg 投与群で心拍出量がわずかに増加した。3 mg/kg 投与群では心拍出量と血圧の上昇、心房内伝導速度と心室再分極の遅延が認められた。30 mg/kg 投与群では心房内伝導速度と心室再分極の遅延に加えて心拍数、血圧、心拍出量の低下が認められた。この時の OP の血漿中濃度の C_{max} は、低用量から順にそれぞれ 1.2±0.2 µg/mL (4 µM)、10.6±0.8 µg/mL (34 µM) 及び 117.5±7.2 µg/mL (376 µM) であった。また、イヌ心房標本を用いた電気生理学的検討において、10 µM で活動電位に変化 (最大立ち上がり速度 (V_{max}) 低下、持続時間延長) が認められた (Kitahara et al 2013¹⁹)。

一方、イヌ慢性房室ブロックモデルに OP 3、10、30 mg/kg 静脈内投与したところ、Torsade de Pointes は起きなかった。また、モルモット心室乳頭筋標本を用いた検討では 30 µM で活動電位の電気生理学的なパラメーターの統計的に有意な変化は現れなかったが、100 µM 及び 300µM では、統計的に有意な活動電位の V_{max} の低下や持続時間の減少が認められた (Nakamura et al 2016²⁰)。

OP をモルモット心房標本に 10 及び 100 µM で処理し影響を検討したところ、心房の刺激伝導速度を有意に低下させた (Takahara et al 2013²¹)。

(6) その他

マウスに OP 100 mg/kg を静脈内投与したところ、電気刺激による後肢筋の収縮力低下は起こさないが、d-tubocurarine による筋弛緩の回復を OP 3,10, 30 mg/kg で遅らせた。一方、OC は 30 mg/kg でもこのような作用を示さなかった (Fukushima et al 2015)。

(7) 非臨床試験等まとめ

ア 体内動態

Hatori ら、Morimoto ら、Takashima らの報告は、平成 21 年報告書で示された内容と実質

¹⁸ Satoko Kimura et al. High doses of oseltamivir phosphate induce acute respiratory arrest in anaesthetized rats. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2012;111(4):232-9

¹⁹ Ken Kitahara et al. Cardiohemodynamic and electrophysiological effects of anti-influenza drug oseltamivir in vivo and in vitro. *Cardiovasc. Toxicol.* 2013;13(3):234-43

²⁰ Yuji Nakamura et al. Short communication intravenous anti-influenza drug oseltamivir will not induce torsade de pointes : evidences from proarrhythmia model and action-potential assay. *Journal of Pharmacological Sciences.* 2016;131(1):72-5

²¹ Akira Takahara et al. Electrophysiological effects of an anti-influenza drug oseltamivir on the guinea-pig atrium: comparison with those of pilsicainide. *Biol. Pharm. Bull.* 2013;36(10):1650-2

的に異なるところはない。また、Fuke らの報告に関しては、OP、OC の血中濃度は通常の臨床試験で得られた値と大差なく、特に OP の代謝異常があったとは思われない。

イ 一般毒性

El-Sayed らの報告においては、肝障害の存在が示唆されているが、タミフルの申請時に添付された各種毒性試験の報告では、より高用量の 100 mg/kg を 6 ヶ月間にわたりラットに経口投与した反復投与毒性試験においても肝毒性が認められていない。また、各種臨床試験においても肝障害を示す結果は得られておらず、Suzaki らの報告で示されている OP の血漿中濃度が他の者よりも 10 倍程度高かった ($C_{max} = 940.83 \text{ ng/mL}$) 被験者においても、有害事象は認められていない。

ウ 中枢神経系への影響

Freichel らの報告では、臨床試験時の OC 血漿中濃度（承認申請時の資料では 13-18 才の小児で臨床用量 2 mg/kg 経口投与時の OC の平均 C_{max} は 319 ng/mL）の 278 倍高い濃度において、一般行動に関して毒性徴候は認められておらず、また、臨床試験時の OP 血漿中濃度（小児での臨床用量 2 mg/kg 経口投与時の OP の C_{max} 73 ng/mL）の 220 倍及び OC 血漿中濃度の 155 倍高い濃度において、一般行動や運動量、協調運動、感覚・運動神経反射に関して、毒性徴候は認められていない。

エ 体温への影響

Freichel らの報告では、8 時間の直腸体温の観察期間中、OP 投与群において体温低下の程度は 0.4°C と小さく、用量依存性もなく、体温に対して一貫した効果は認められていない。また、Ono ら、Fukushima らの報告では、OP 単独投与によりマウスで体温低下が認められているが、その作用は小児臨床用量の 50 倍の用量の腹腔内投与で現れたものであり、臨床の暴露条件と異なっている。一方、ニコチンとの相互作用は OP 10 mg/kg という比較的低用量で現れているが、皮下投与であること、また、OP 単独投与とニコチンとの併用時の作用が逆方向であることもあり、その臨床的意義については今後の課題である。

オ 呼吸・循環器系への影響

Fukushima らの報告では、OP がマウス循環器系に影響を与える可能性が示唆されているが、OP の水溶液は酸性である一方、投与液の pH 及び投与速度の影響については記載されていない。Kimura らの報告でも、投与液の pH は記載されておらず、対照群として酸性溶液の投与は行われておらず、高用量で現れた結果と pH との関連については不明である。また、臨床用量の 15 及び 50 倍以上の高用量を静脈内投与した結果であり、臨床の暴露条件と異なっている。

Kitahara らの報告では OP でイヌ循環器系に影響を与えることが示唆されているが、 4μ

M という臨床での血中濃度（小児で 0.233 μM ）の 20 倍程度でわずかながら心拍出量の増加が認められており、今後留意する必要がある。一方、Nakamura らの報告ではイヌモデルで影響は認められていない。

Nakamura ら、Takahara らの報告では、モルモット心機能に影響を与えることが示唆されている。Takahara らは、OP が $\text{Na}^+\text{-K}^+$ channel を阻害することにより直接的に心房の電気生理学的な機能に影響すると考察しているが、作用の現れた 10 μM は臨床での平均血漿中濃度の約 40 倍に相当する濃度である。

カ その他

Fukushima らの報告では、d-tubocurarine による筋弛緩の回復を OP が遅らせることが示されており、筋肉のニコチン性アセチルコリン受容体阻害作用によると考察されている。この現象の臨床的意義は不明であるが、小児での臨床用量とほぼ同じ用量で現れている。しかし、投与方法が臨床と異なる静脈内投与であり、OP の最高血中濃度は経口投与の場合より相対的に高いと推定される。

キ まとめ

以上の結果から、タミフルの作用に関し、現時点においても、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、得られていない。

7 疫学研究

平成 21 年報告書においては、2006/2007 シーズンに実施された 1 万人規模の異常行動に関する疫学調査である廣田班疫学調査及び異常行動の自発報告の調査を行っている岡部班疫学調査の結果について検討され、以下のとおりとされている。

- 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場合があることが、より明確となった。

本報告書においては、（１）岡部班疫学調査の結果、（２）臨床WGで検討に用いられな

かった文献及び平成 21 年の報告書作成後の知見のうち、比較的症例数の多い論文についてまとめた。

(1) 岡部班疫学調査

岡部班疫学調査では、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を行うため、全国の医療機関に対し調査票を送付し、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²²を示した患者に関する報告を求めている。なお、本調査は前向き調査として実施されている。

ア 報告全体の集計

抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無や種類によらず全報告を年齢、性別等で集計をおこなった。その結果、これまでの知見と同様、

- ・ 10 代での報告が最も多い、
- ・ 女性に比べて男性で報告が多い、
- ・ 異常行動の発症までの日数は、発熱から 2 日目までの間であることが多い、
- ・ 異常行動を発症するタイミングは、睡眠から覚醒した直後が多い、

といった傾向が認められた。

表 4-1 年齢層別での報告例数 (2009/2010 シーズン～2016/2017 シーズン)

	報告例数	
		うち、突然走り出す、飛び降りのみ
－4 歳	85	36
5－9 歳	290	156
10 歳代	361	218
20 歳以上	35	10

表 4-2 性別での報告例数 (2009/2010 シーズン～2016/2017 シーズン)

	報告例数	
		うち、突然走り出す、飛び降りのみ
男性	560	311
女性	211	109

表 4-3 異常行動発症までの日数 (2009/2010 シーズン～2016/2017 シーズン)

²² 突然走り出す、高いところから飛びおろる、自傷を伴う暴れ回り等の、誰も監視していなければ生命を脅かすうる能動的行動

	報告例数	
		うち、突然走り出す、飛び降りのみ
1日目	209	114
2日目	395	220
3日目	104	60
4日目以降	45	15

表4-4 異常行動の発症時期（2009/2010 シーズン～2016/2017 シーズン）

	報告例数	
		うち、突然走り出す、飛び降りのみ
睡眠から覚醒した直後	490	289
睡眠から覚醒してしばらくたった後	146	68
不明又はその他	87	37

イ 抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無、種類別の集計

2009/2010 シーズンから 2016 年 3 月までの報告について、抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無、種類別に年齢層ごとの報告数を集計した（表5-1）。さらに、2009/2010 シーズンから 2016 年 3 月の抗インフルエンザウイルス薬処方患者数のデータ（表5-2）を用い、処方患者 100 万人あたりの報告数をまとめた（表5-3）。

その結果、特に報告数が少ない年齢層（ラピアクタの全年齢、リレンザ及びイナビルの 4 歳以下及び 20 歳以上の群）では、報告頻度の正確な比較は難しく、抗インフルエンザウイルス薬の処方の有無、種類にかかわらず、インフルエンザ罹患時には異常行動を発現する可能性があることが示唆された。

表5-1 年齢層別での報告例数（2009/2010 シーズン～2016 年 3 月）

	－4 歳	5－9 歳	10 歳代	20 歳以上	合計
服用なし	11	43	51	6	111
服用あり（全体）	24	64	69	12	169
タミフル	24	37	9	8	78
リレンザ	1	3	27	0	31
ラピアクタ	3	2	4	2	11
イナビル	1	26	31	2	60

※「服用なし」には、アセトアミノフェンのみを服用した場合を含む。

表5-2 NDBを用いて算出した処方患者数（2009/2010 シーズン～2016 年 3 月）

	－4歳	5－9歳	10歳代	20歳以上	合計
服用なし	2,438,805	4,840,617	6,371,547	9,288,322	22,939,291
服用あり（全体）	5,341,629	12,788,055	15,610,415	25,859,273	59,599,372
タミフル	5,162,156	6,426,794	1,377,040	12,268,944	25,234,934
リレンザ	53,259	2,263,066	5,640,765	2,679,658	10,636,748
ラピアクタ	32,059	59,945	109,683	741,534	943,221
イナビル	94,155	4,038,250	8,482,927	10,169,137	22,784,469

※「服用なし」には、アセトアミノフェンのみを服用した場合を含む。

表5－3 処方患者100万人当たりの年齢層別での報告例数（2009/2010シーズン～2016年3月）

	－4歳	5－9歳	10歳代	20歳以上	合計
服用なし	4.5	8.9	8.0	0.6	4.8
服用あり（全体）	4.5	5.0	4.4	0.5	2.8
タミフル	4.6	5.8	6.5	0.7	3.1
リレンザ	18.8	1.3	4.8	0.0	2.9
ラピアクタ	93.6	33.4	36.5	2.7	11.7
イナビル	10.6	6.4	3.7	0.2	2.6

※「服用なし」には、アセトアミノフェンのみを服用した場合を含む。

また、抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無、種類別に異常行動の発症までの日数の集計を行ったところ、タミフル服用群の約70%で2日目までに異常行動が発症していた。この傾向は、抗インフルエンザウイルス薬服用なし群、タミフル以外の抗インフルエンザウイルス薬服用群でも同様であった。

表5－4 異常行動発症までの日数（2009/2010シーズン～2016年3月）

	1日目	2日目	3日目	4日目以降	合計
服用なし	46	54	7	2	109
服用あり（全体）	37	84	25	18	164
タミフル	16	37	11	11	75
リレンザ	11	15	2	3	31
ラピアクタ	3	3	1	3	10
イナビル	10	31	14	3	58

※「服用なし」には、アセトアミノフェンのみを服用した場合を含む。

(2) 臨床WGで検討に用いられなかった文献及び平成 21 年度の報告書作成後の知見

ア 前向き研究

(ア) 廣津 2009²³

2006/2007 及び 2007/2008 シーズンにインフルエンザ様疾患で来院し、迅速診断キットで陽性となった 18 歳未満の患者 345 例 (平均年齢 7.1 ± 0.2 歳、0~6 歳 174 例 (50.4%)、7~12 歳 122 例 (35.5%)、13~18 歳 49 例 (14.2%)) を対象とし、異常言動に関するプロスペクティブな調査が行われた。その結果、異常言動の発現状況は、全体で 18.8% (65/345 例) であり、タミフル使用後の発現は 18 例、リレンザ使用後の発現は 19 例であった。無治療又は抗インフルエンザウイルス薬の投与前に発現していた症例は 28 例であった。各年代での異常言動の発現状況はほぼ同じであった。

廣津は、異常言動は薬剤だけによるものとは考えられず、インフルエンザそのものの精神神経症状が主要因と思われたとしている。

(イ) 藤田ら 2010²⁴

廣田班疫学調査は統計解析の方法に誤りがあるとして、同一データ (2006/2007 シーズンにインフルエンザと診断された 18 歳未満の患者 11450 例の調査票) を対象とし、タミフル及びアセトアミノフェンの使用と「せん妄」、「意識障害」、「熱性けいれん」の関係について再解析が行われた (異常行動については、回答が様々であったため、「せん妄評価尺度 (The Delirium Rating Scale)」を用い、せん妄として解析が行われている。)。なお、精神神経症状はインフルエンザ罹患後に薬剤使用なしでも発生するが、そのハザードが時間とともに変化することを勘案するため、時間依存性変数を用いた統計解析が実施されている。

多変量調整解析の結果、未使用状態に対する薬剤使用状態のハザード比は、せん妄に関して、アセトアミノフェン 1.55 ($p=0.0613$)、タミフル 1.51 ($p=0.0840$) であった。意識障害に関しては、アセトアミノフェン 1.06 ($p=0.8390$)、タミフル 1.79 ($p=0.0389$) であり、タミフルのみに有意な関係性が認められた。熱性けいれんに関しては、アセトアミノフェン 0.79 ($p=0.3276$)、タミフル 0.93 ($p=0.7694$) であり、両医薬品ともに発生リスクとの関連は認められなかった。また、これらの事象の発現年齢層は、6~11 歳で多く認められた。

藤田らは、「有意ではないものの、いずれの薬剤もせん妄発生リスク増大と関連する傾向が見られた」と考察し、これらの結果は、タミフルとせん妄、意識障害の発現の関連を疑わせるものであったとしている。

なお、藤田らの報告については、平成 23 年 11 月 1 日の医薬品医療機器総合機構の調査

²³ 廣津 インフルエンザに伴う異常言動について 日本臨床内科医会誌. 2009;24(4):470-4

²⁴ 藤田ら インフルエンザ罹患後の精神神経症状と治療薬剤との関連についての薬剤疫学研究 薬剤疫学.2010;15(2):73-95

報告書²⁵において、「藤田らの報告をもって、本薬と異常行動との因果関係が明確となったものとは評価できないと考えるが、本薬と異常行動の関係については引き続き情報収集並びに評価していく必要があると判断した。」と評価されている。

(ウ) Dobson et al. 2015²⁶

タミフルの有効性（インフルエンザの症状軽減、合併症）及び安全性を検証するため、成人を対象としたランダム化二重盲検プラセボ対照試験のメタ解析が行われた。安全性の解析には6つの試験が解析に用いられた（タミフル投与群 2401 例、プラセボ群 1917 例）。

その結果、悪心、嘔吐及び全ての胃腸障害の頻度はタミフル投与群で対照群に比べ有意に高かった（リスク比：悪心 1.60 [95%CI: 1.29-1.99]、嘔吐 2.43[95%CI: 1.83-3.23]、胃腸障害 1.21[95%CI: 1.07-1.36]）が、精神神経系有害事象についてはタミフル投与群と対象群とで違いは認められなかった（リスク比：神経障害 1.0[95%CI: 0.76-1.30]、精神障害 0.62[95%CI: 0.26-1.45]）。

Dobson らは、タミフルはインフルエンザに感染した成人の臨床症状の緩和を促進し、呼吸器合併症のリスク及び入院リスクを低下させるとしている。

(エ) Fukushima et al. 2017²⁷

廣田班疫学調査の解析で用いられたデータのうち、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行動を発現した 35 人からデータに欠損のあった 7 名を除外した 28 名を対象に、タミフルと異常行動との関連性の評価に自己対照ケースシリーズ（SCCS）手法を用いて、異常行動に対するタミフル効果期間を 4 パターンに分けて解析が行われた。その結果、4 日間の観察期間のうち、タミフル効果期間を初回服用直後から Tmax（最高血中濃度）に至るまでの期間、コントロール期間をそれ以外の期間とした場合で、リスク比は 4.78 [95%CI:1.81-12.6]であり、さらに、Tmax から最終服用 12 時間後の期間を解析から除いた場合で、リスク比は 29.1 [95%CI:4.21-201]であった。

Fukushima らは、異常行動がタミフル初回服用から Tmax までの期間に約 30 倍発現しやすいことが示されたが、この期間は高熱が観察されるインフルエンザの初期と重なっていること、インフルエンザの発症経過の影響を制御する有用な方法がないことから、インフルエンザ自体による異常行動を否定できないとし、SCCS はタミフルと異常行動との関連を評価する適切な方法ではないとしている。

²⁵ 調査結果報告書 平成 23 年 11 月 1 日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

²⁶ Joanna Dobson et al. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet*. 2015;385:1729-35

²⁷ Wakaba Fukushima et al. Oseltamivir use and severe abnormal behavior in Japanese children and adolescents with influenza: Is a self-controlled case series study applicable? *Vaccine*. 2017;35:4817-24

イ 後ろ向き研究

(ア) 電子カルテ等の診療情報等を用いた研究

①友野ら 2008²⁸

2006年12月～2007年3月に横浜労災病院小児科を受診した1歳以上を対象に、異常行動を主訴として受診した15歳以下の患者のうちインフルエンザウイルス抗原迅速検査陽性の患者12例（平均年齢8.25±3.22歳）を異常行動群、発熱を主訴として受診した患者のうちインフルエンザウイルス抗原迅速検査陽性の患者335例（平均年齢6.09±3.74歳）を対照群とし、タミフルの使用率に関する電子カルテを用いたレトロスペクティブな横断研究が行われた。その結果、異常行動群では50%（6/12例）が異常行動発現前にタミフルが投与されており、対照群では77.9%（261/335例）で投与されていた。タミフルの使用率は異常行動群で対照群に比べて有意に低かった（ $p=0.024$ ）。

友野らは、タミフルは異常行動を誘発するのでは無く、むしろ抑制する可能性が示唆されたとしている。

②Casscells et al 2009²⁹

2006年10月～2007年9月にインフルエンザと診断された米国国防総省ヘルスケア（TRICARE）受益者（1～21歳。平均年齢9.2±5.5歳）18,209例を対象に、精神神経系有害事象に関するレトロスペクティブなコホート研究が行われた。その結果、精神神経系有害事象の発現状況は、全症例で3.5%（628/18,209例）、タミフル使用群で3.0%（233/7,798例）、非治療群で3.8%（395/10,411例）であり、タミフル治療群と非治療群で統計的な有意差が認められた（ $p<0.05$ ）。脳炎や行動障害と診断された患者はいなかった。傾向スコアで重み付けしたロジスティック回帰分析の結果、タミフル治療により、精神神経系症状の発現について、わずかではあるが、有意な抑制効果が認められた（有病オッズ比（Prevalence Odds Ratio: POR）：0.82[95%CI：0.69-0.96]）。また、年齢の増加に伴い、精神神経系症状の発現が増加した（5～8歳と比較したPOR：1～4歳0.71[95%CI：0.54-0.94]、9～12歳1.15[95%CI：0.90-1.49]、13～16歳1.98[95%CI：1.56-2.52]及び17～21歳2.58[95%CI：2.05-3.25]）が、性差は認められなかった。

Casscellsらは、研究対象の集団において、インフルエンザに対するタミフルの治療により、精神神経系有害事象を増加する結果は得られなかったとしている。

③Smith et al 2009³⁰

²⁸ 友野ら インフルエンザ罹患時に異常行動を起こした患者ではタミフルを服用している例は多くない。感染症学雑誌.2008;82(6):613-8

²⁹ S Ward Casscells et al. The association between oseltamivir use and adverse neuropsychiatric outcomes among TRICARE beneficiaries, ages 1 through 21 years diagnosed with influenza. Int. J. adolesc. Med. Health. 2009;21(1):79-89

³⁰ J.R. Smith JR et al. Incidence of neuropsychiatric adverse events in influenza

米国の大規模な医療費請求データベースを用いて、1999年11月～2005年4月にインフルエンザと診断された患者 236,200 例 244,620 件（タミフル処方あり 60,267 例 60,834 件、抗インフルエンザウイルス薬処方なし 175,933 例 183,786 件）を対象に、精神神経系有害事象に関するレトロスペクティブなコホート研究が行われた。精神神経系有害事象を(a) 広範なもの、(b) 特定の障害／状態を除く限定的なもの、(c) 中枢神経系に特異的な障害に限定されるものに分類し、ロジスティック回帰分析の結果、全て分類において、タミフル投与による発現率の増加は認められなかった（傾向スコアで調整した曝露オッズ比：(a) 0.89[95%CI：0.85-0.94]、(b) 0.89[95%CI：0.85-0.94]、(c) 0.88[95%CI：0.83-0.94]）。年齢層別の解析においては、17歳以下のサブグループで、抗インフルエンザウイルス薬処方なしと比較し、タミフル処方ありで気分障害エピソードのみ発現率が有意に高かった（傾向スコアで調整した曝露オッズ比：1.69[95%CI：1.13-2.53]）。

Smithらは、タミフルを処方された患者における精神神経系有害事象の発現率は、抗インフルエンザウイルス薬処方なしの患者と比べ増加していなかったとしている。

④Huang et al 2009³¹

台湾において、ウイルス検査のデータベースを用いて1997年1月～2007年5月にインフルエンザ陽性と確認された患者 2,651 例を対象に、そのうち18歳未満で中枢神経系機能障害の徴候又は症状を呈して Chang Gung 小児病院に入院した74例の患者医療情報のレビューが行われた。よく見られた中枢神経系機能障害の徴候又は症状は、痙攣発作（43.3%、32/74例）、嗜眠（20.3%、15/74例）及び意識変容状態（13.5%、10/74例）であった。74例のうち17例はタミフルが投与されたが、中枢神経系機能障害の発現後の投与であった。転帰は、回復59例、軽度の神経学的後遺症5例、重度の神経学的後遺症3例、死亡3例、不明4例であった。死亡症例はいずれも入院時に脳炎と診断されており、重度の神経学的後遺症症例は入院時に脳脊髄炎、感染後脳症又は急性壊死性脳炎と診断されていた。タミフルの投与と転帰の間に有意な相関は認められなかった（フィッシャーの正確確率検定： $p=0.1512$ ）。

Huangらは、中枢神経系機能障害の発現はタミフル暴露によるものではなく、インフルエンザに関連したものと考えられるとしている。

⑤Greene et al 2013³²

外来患者の電子データを用い、米国において2007年1月から2010年6月にインフルエ

patients treated with oseltamivir or no antiviral treatment. *Int. J. Clin. Pract.* 2009;63(4):596-605

³¹ Yhu-Chering Huang et al. Influenza-associated central nervous system dysfunction in Taiwanese children: clinical characteristics and outcomes with and without administration of oseltamivir. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009;28(7):647-8

³² Sharon K. Greene et al. Risk of adverse events following oseltamivir treatment in influenza outpatients, Vaccine Safety Datalink Project, 2007–2010 *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 2013; 22:335–44

ンザ罹患が確認された 187,423 例のうち、タミフル投与群と非投与群をマッチングした 27,684 例を対象に、タミフル投与と精神神経系有害事象発現との関連性に関するレトロスペクティブなコホート研究が行われた。その結果、処方後 1～7 日目のリスク期間における初発の精神系事象の絶対リスクは、タミフル投与群で 0.126% (35/27,684 例)、非投与群で 0.105% (29/27,684 例) であった (オッズ比=1.21[95%CI : 0.74~1.97])。また、小児・思春期児童サブグループの二次解析において、10～19 歳では、タミフル投与群で 6/5,943 例、非投与群で 4/5,943 例 (オッズ比=1.50[95% CI : 0.42-5.32]) であり、2～19 歳では、タミフル投与群で 6/10,554 例、非投与群で 5/10,554 例 (オッズ比=1.20[95% CI : 0.37-3.93]) であった。

Greene らは、タミフル投与後の精神神経系有害事象のリスクが高いという証拠は確認されなかったとしている。

(イ) 副作用報告等の自発報告を用いた研究

①Toovey et al 2012³³

Roche Global Safety Database を用いて、2007 年 9 月～2010 年 5 月に報告されたタミフルに関連する精神神経系有害事象 1,330 例 1,805 件 (国の内訳: 日本 767 件 (42.5%)、米国 296 件 (16.4%)、その他の国 742 件 (41.1%)) を対象に調査を行った。その結果、多く自発報告された精神神経系有害事象は、異常行動 (457 件、25.3%)、その他の精神的事象 (370 件、20.5%) 及び妄想/知覚障害 (316 件、17.5%) であった。1,330 例 1,805 件のうち 807 例 1,072 件 (59.4%) は 16 歳以下の患者での報告であった。また、39 例 56 件はタミフル予防投与での報告であったが、他の要因や情報不足のためタミフル予防投与との因果関係は確立しなかった。重篤な有害事象が発現したタミフル治療患者 14 例のうち 10 例では、精神神経系有害事象が事故又は傷害と関連していた。重篤症例 14 例のうち 10 例はタミフル曝露と事故又は傷害との関連性を評価するには情報不足であり、2 例は併用薬や既往歴、残り 2 例はインフルエンザが交絡因子であった。

Toovey らは、2008 年に自身らが行ったレビューの結果 (インフルエンザ患者における精神神経系有害事象のリスクはタミフル投与によって増加しない) が裏付けられたとしている。

②Hoffman et al 2013³⁴

米国 FDA の有害事象報告システム (FAERS) を用いて、1999 年 10 月～2012 年 8 月に報告されたタミフルに関連する精神神経系有害事象について、MedDRA (ICH 国際医薬用語集)

³³ Stephen Toovey et al. Post-marketing assessment of neuropsychiatric adverse events in influenza patients treated with oseltamivir: an updated review. *Adv. Ther.* 2012;29(10):826-48

³⁴ Keith B Hoffman et al. Neuropsychiatric adverse effects of oseltamivir in the FDA adverse event reporting system, 1999-2012 *Brit. Med. J.* 2013;347:f4656

用語毎の報告数から報告オッズ比（ROR）が算出された。その結果、タミフルの報告数のオッズ比は、高い順に「異常行動（PT）」29.35 [95% CI : 27.43-31.40]、「精神及び行動に現れる症状（HLGT）」15.36 [95% CI : 14.39-16.39]、「せん妄（PT）」13.50 [95% CI : 12.05-15.12]、「幻覚（PT）」12.00 [95% CI : 10.93-13.17]等であった。全報告症例のうち約半数の症例が日本からの報告であった。

Hoffman らは、過去 10 年にわたる FAERS の市販後データは、タミフルに関連する特定の精神神経系有害事象の報告の不釣り合いな増加を示唆するものであるとしている。

③Ueda et al 2015³⁵

2004 年 1 月～2013 年 3 月までに米国 FDA の有害事象報告システム（FAERS）へ報告された精神神経系有害事象 222,029 件（うちタミフル服用後の有害事象 1347 例、4,696 件）を対象に、タミフル服用との関連の検討が行われた。その結果、異常行動の報告割合は 36.3%（489/1347 例）、オッズ比は 23.5 [95% CI : 21.3-25.8]であり、タミフル服用時における異常行動のオッズ比の 95%信頼区間下限値は 1 を上回った。

また、年齢・性別との関係を層別解析したところ、男性においては、20 歳以上のタミフル投与群を対照とし、精神神経系有害事象の調整報告オッズ比（調整 ROR）が、0～9 歳のタミフル投与群で 10.7 [95% CI : 9.2-12.5]、10～19 歳のタミフル投与群で 13.4 [95% CI : 11.0-16.3]であり、尤度差検定においていずれも有意差が認められた（ $p < 0.0001$ ）。異常行動では、0～9 歳のタミフル投与群で 80.8 [95% CI : 67.2-97.1]、10～19 歳のタミフル投与群で 96.4 [95% CI : 77.5-119.9]であり、尤度差検定において 10～19 歳のみ有意差が認められた（ $p < 0.0001$ ）。女性においては、20 歳以上のタミフル投与群を対照とし、精神神経系有害事象に関しては尤度差検定において 0～9 歳、10～19 歳いずれも有意差が認められた（ $p < 0.0001$ ）が、異常行動に関しては、いずれも有意差は認められなかった。

Ueda らは、タミフルが 10～19 歳の男性患者の異常行動に影響を与えていることが示唆され、若年の男性患者に対してタミフルが投与される際には、精神神経系有害事象及び異常行動の発現に十分な注意が必要であるとしている。

（3）疫学研究まとめ

ア 岡部班調査、前向き研究及び後ろ向き研究

平成 21 年報告書での結論と同様、今回の岡部班研究調査及び廣津、Huang らの報告等において、タミフルの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ことが示されている。

一方、タミフルと異常行動の関係（タミフルの服用により異常行動の頻度が増加するか

³⁵ Natsumi Ueda et al. Analysis of neuropsychiatric adverse events in patients treated with oseltamivir in spontaneous adverse event reports. Biol. Pharm. Bull. 2015;38(10):1638-44

否か)については、今回収集された報告においては、友野ら、Casscells らの報告では、タミフル服用後の異常行動(又は精神神経系有害事象)の発現率は、タミフル非服用群に比べて有意に低いとされ、Smith ら、Greene らの報告においても、タミフル投与後の精神神経系有害事象のリスクが高いという証拠は確認されていない。また、Dobson らの報告においては、一般にエビデンスレベルが高いとされるランダム化二重盲検プラセボ対照試験のメタ解析により、精神神経系有害事象に関してタミフル投与群と対象群とで違いは認められていない。一方、藤田ら、Fukushima らの報告では、タミフルの服用後にリスクが増大する傾向があることを指摘している。

藤田ら、Fukushima らの報告等において、異常行動と発熱との関係が指摘されているが、岡部班調査結果、友野ら、Casscells ら、Smith ら、Greens らの報告について、時間的情報や発熱との関係の考察が行われていない、または行うことが困難であった。

一方、藤田らの報告については、調査内容の解析が行われたのは1年以上経過後であり、不明点についての照会が困難であったこと、調査票回収後に「異常行動」の解釈を「譫妄」として評価する旨を定義したこと、解析対象に異常行動を契機に受診した対象を含んでおり、異常行動発生率が高くなる方向に情報収集されていること等から、平成23年11月1日の医薬品医療機器総合機構の調査報告書において、「藤田らの報告をもって、本薬と異常行動との因果関係が明確となったものとは評価できないと考えるが、本薬と異常行動の関係については引き続き情報収集並びに評価していく必要があると判断した。」と評価されている。

また、Fukushima らの報告についても、タミフル服用後における異常行動が発現しやすい期間が、高熱が観察されるインフルエンザの初期と重なっていること、インフルエンザの発症経過の影響を制御する有用な方法がないことから、インフルエンザ自体による異常行動を否定できないし、著者自身が、SCCSはタミフルと異常行動との関連を評価する適切な方法ではないとしている。

なお、異常行動に関する明確な定義はなく、その解析対象は報告によって様々であり各報告間の比較は困難である点にも留意が必要である。

イ 副作用報告等の自発報告を用いた研究

Toovey らの報告では、インフルエンザ患者における精神神経系有害事象のリスクはタミフル投与によって増加しないとされている一方、Hoffman ら、Ueda らの報告では、タミフル服用後における異常行動や精神神経系有害事象の ROR(報告オッズ比)は有意に高いとされている。しかし、自発報告を用いた研究では、上記アの限界に加え、報告バイアスが避けられない(米国のデータベースでは、日本からの報告が大部分を占めている)。このため、これらの報告は、タミフルと異常行動の関係性を明らかにするものではないと考えられる。

ウ まとめ

以上のことから、タミフル服用と異常行動の関係に否定的な報告が多かったものの、様々な交絡因子及びバイアスの存在等の解析の限界から、今回収集された報告をもって、タミフルと異常行動の因果関係に明確な結論を出すことは困難と考えられた。

8 突然死に関する報告

平成 21 年の報告書の作成後に報告された、突然死に関する臨床論文をまとめた。

(1) Hama et al 2011³⁶

本薬使用と突然死に至った重篤化との関係を検討することを目的として、厚生労働省がウェブサイト上に公表した 2009A/ H1N1 インフルエンザの全死亡者 198 例中、初回受診時までに重篤化が認められなかった 162 例（タミフル処方：119 例、リレンザ処方：15 例、抗インフルエンザウイルス薬非処方：31 例、抗インフルエンザウイルス薬の種類不明：1 例）を対象に、タミフルとリレンザに関する相対死亡率研究（proportional mortality study）による疫学的検討が実施された。

その結果、処方 12 時間以内に重篤化した症例は、本薬処方 119 例中 38 例（そのうち 28 例は 6 時間以内の重篤化）、リレンザ処方 15 例中 0 例、抗インフルエンザウイルス薬非処方 31 例中 4 例であった。また、リレンザ処方群に対する本薬処方群の処方後 12 時間以内の重篤化及び全時間の重篤化の年齢層別化併合オッズ比は、それぞれ 5.88 [95%CI:1.30-26.6、 $p=0.014$]及び 1.91 [95%CI:1.08-3.39、 $p=0.031$]であった。

Hama らは、これらの結果はタミフルが特に処方後 12 時間以内に重篤化を誘発する可能性を示唆するものであったとしている。

なお、浜らの報告については、平成 24 年 3 月 14 日の医薬品医療機器総合機構の調査報告書³⁷において、「この結果を以て本薬が本薬処方後 12 時間以内の重篤化を誘発するという結論を導くことは出来ないと考える。」と評価されている。

³⁶ Rokuro Hama et al. Oseltamivir and early deterioration leading to death: A proportional mortality study for 2009A/H1N1 influenza. International Journal of Risk and Safety Medicine. 2011;23:201-15

³⁷ 調査結果報告書 平成 24 年 3 月 14 日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

タミフル、リレンザ、ラピアクタ及びイナビルの添付文書の比較

	タミフル	リレンザ	ラピアクタ	イナビル
承認日	平成12年12月12日	平成11年12月27日	平成22年1月13日	平成22年9月10日
警告	<p><u>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。</u></p>			
重要な基本的注意		<p><u>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</u></p>	<p><u>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</u></p>	<p><u>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</u></p>

		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。	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。	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。
重大な副作用	<u>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。</u>			
重大な副作用(類薬)			<u>精神・神経症状(意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等)</u>	

※下線部分は、タミフルと他の薬剤での記載内容の主な差。

日米欧のタミフルの添付文書の記載の比較（異常行動関係）

日本	米国	英国
<p>【警告】</p> <p>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。</p>	<p>5. WARNINGS AND PRECAUTIONS</p> <p>5.2 Neuropsychiatric Events</p> <p>There have been postmarketing reports (mostly from Japan) of delirium and abnormal behavior leading to injury, and in some cases resulting in fatal outcomes, in patients with influenza who were receiving TAMIFLU [see Adverse Reactions (6.2)]. Because these events were reported voluntarily during clinical practice, estimates of frequency cannot be made but they appear to be uncommon based on TAMIFLU usage data. These events were reported primarily among pediatric patients and often had an abrupt onset and rapid resolution. The contribution of TAMIFLU to these events has not been established. Influenza can be associated with a variety of neurologic and behavioral symptoms that can include events such as hallucinations, delirium, and abnormal behavior, in some cases resulting in fatal outcomes. These events may occur in the setting of encephalitis or encephalopathy but can occur without obvious severe disease. Closely monitor TAMIFLU-treated patients with influenza for signs of abnormal behavior. If neuropsychiatric symptoms occur, evaluate the risks and benefits of</p>	<p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p>Neuropsychiatric events</p> <p>Neuropsychiatric events have been reported during administration of Tamiflu in patients with influenza, especially in children and adolescents. These events are also experienced by patients with influenza without oseltamivir administration. Patients should be closely monitored for behavioural changes, and the benefits and risks of continuing treatment should be carefully evaluated for each patient (see section 4.8).</p>

<p>3. 副作用 (1)重大な副作用 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。</p>	<p>continuing TAMIFLU for each patient.</p> <p>6 ADVERSE REACTIONS 6.2 Postmarketing Experience The following adverse reactions have been identified during post-approval use of TAMIFLU. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to TAMIFLU exposure. Nervous System Disorders: Seizure Psychiatric Disorders: Abnormal behavior, delirium, including symptoms such as hallucinations, agitation, anxiety, altered level of consciousness, confusion, nightmares, delusions [see Warnings and Precautions (5.2)]</p>	<p>4.8 Undesirable effects Description of selected adverse reactions Psychiatric disorders and nervous system disorders Influenza can be associated with a variety of neurologic and behavioural symptoms which can include events such as hallucinations, delirium, and abnormal behaviour, in some cases resulting in fatal outcomes. These events may occur in the setting of encephalitis or encephalopathy but can occur without obvious severe disease. In patients with influenza who were receiving Tamiflu, there have been postmarketing reports of convulsions and delirium (including symptoms such as altered level of consciousness, confusion, abnormal behaviour, delusions, hallucinations, agitation, anxiety, nightmares), in a very few cases resulting in self-injury or fatal outcomes. These events were reported primarily among paediatric and adolescent patients and often had an abrupt onset and rapid resolution. The contribution of Tamiflu to those events is unknown. Such neuropsychiatric events have also been reported in patients with influenza who were not taking Tamiflu.</p>
---	--	--

	<p>17 PATIENT COUNSELING INFORMATION</p> <p>Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).</p> <p>Neuropsychiatric Events</p> <p>Advise patients and/or caregivers of the risk of neuropsychiatric events in TAMIFLU-treated patients with influenza and instruct patients to contact their physician if they experience signs of abnormal behavior while receiving TAMIFLU [see Warnings and Precautions (5.2)].</p>	
--	---	--