

- 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	シメトリル等	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	シメトリル等	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	シメトリル等	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	シメトリル等	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	シメトリル等	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 経症状発現なし	92(75)	48(62)	3(75)	—
うち継続投与後精神 経症状発現あり	31(25)	29(38)	1(25)	—
うち男性	21(68)	22(76)	0(0)	—
うち女性	10(32)	7(24)	1(100)	—

(表 18) 【発現時期別：シーズン別】(死亡症例)

	タミフル
	症例数 (%)
2000/2001 シーズン	3 (4)
2001/2002 シーズン	4 (5)
2002/2003 シーズン	4 (5)
2003/2004 シーズン	8 (11)
2004/2005 シーズン	19 (26)
2005/2006 シーズン	15 (20)
2006/2007 シーズン	17 (23)
2007/2008 シーズン	2 (3)
2008/2009 シーズン	2 (3)
小計	74
不明	2
総計	76

注) シーズン; 8月から翌年7月まで

(表 19) 【年齢別】(死亡症例)

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

(表 20) 【性別】(死亡症例)

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