

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16参照》

●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17及び表18参照》

●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 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	シトルル等	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	シトルル等	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	シトレル等	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	シトレル等	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	シトレル等	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	シメトル等	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	シメトル等	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	シメトル等	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	シメトリル等	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	シメトリル等	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	シメトリル等	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	シメトリル等	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）

《異常行動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	0.38 (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。