

## 2 「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」について

### (1) 目的等

#### ○研究名

平成 19 年度及び平成 20 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(研究分担者)

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

- ・ 2006/2007 シーズンに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(調査開始日)から連続した10例以上を調査。
- ・ 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、非ステロイド性抗炎症薬、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、非ステロイド性抗炎症薬、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）報告された結果（概要）**

報告された廣田班疫学調査の結果の概要は、以下のとおりである。

- 協力機関は 697 施設（医師用調査票提出 664、患者家族用調査票提出 690、両方提出 656）、提出された症例数は 10,745 人であった（医師用調査票 10,316、患者家族用調査票 10,103、両方あり 9,674）。医師用調査票の提出があった 10,316 人のうち、最終的に 9,666 人を解析対象とした（除外理由：登録時年齢が 18 歳以上 21、受診前に異常行動・異常言動発現 351、「異常行動・異常言動の有無」と「異常行動・異常言動 A-E」の両方が欠損 278）。
- 異常行動・異常言動の発現頻度は、「全異常行動・異常言動」12 %、「異常行動・異常言動 A」0.4 %、「異常行動・異常言動 B-E」11 %であった。「異常行動・異常言動 A」は「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」であり、最も重篤な異常行動・異常言動である。

（性別の異常行動・異常言動発現頻度）

	異常行動・異常言動発現頻度 n / N (%)		
	全異常行動・異常言動	異常行動・異常言動 A	異常行動・異常言動 B-E
性			
男	656 / 5,106 (13)	26 / 5,096 (0.5)	620 / 5,070 (12)
女	470 / 4,560 (10)	9 / 4,552 (0.2)	453 / 4,543 (10)
計	1,126 / 9,666 (12)	35 / 9,648 <sup>注1)</sup> (0.4)	1,073 / 9,613 <sup>注2)</sup> (11)

注1) 解析対象 9,666 人のうち、異常行動・異常言動の有無に「あり」と回答したが A-E の分類が欠損値であった者(18 人)を除外。なお、異常行動・異常言動 B-E を発現した者は「異常行動・異常言動 A なし」と扱った。

注2) 解析対象 9,666 人のうち、異常行動・異常言動の有無に「あり」と回答したが A-E の分類が欠損値であった者(18 人)、異常行動・異常言動 A を発現した者(35 人)を除外。

(特性比較：性・年齢)

特性		オセルタミビル服薬あり (N=7,438)	オセルタミビル服薬なし (N=2,228)	P 値 <sup>注)</sup>	不明	
					オセルタミビル服薬あり	オセルタミビル服薬なし
男 年齢	n (%)	3,924 (53)	1,182 (53)	0.806	0	0
	平均±標準偏差	7.5 ± 3.9	8.4 ± 4.0	<0.0001	1	1
	中央値(範囲)	7(0-17)	9(0-17)	<0.0001		
< 10 歳	n (%)	5,117 (69)	1,284 (58)			
≥ 10 歳	n (%)	2,320 (31)	943 (42)	<0.0001		

注) 連続変数のうち、「平均±標準偏差」表記については Student の t 検定、「中央値(範囲)」表記については Wilcoxon の順位和検定。カテゴリ変数についてはカイ 2 乗検定。

(特性比較：異常行動・異常言動発現頻度)

特性		オセルタミビル服薬あり	オセルタミビル服薬なし	P 値*
全異常行動・異常言動 あり <sup>注1)</sup>	n (%)	N=7,438 <sup>注2)</sup> 840 (11)	N=2,228 <sup>注2)</sup> 286 (13)	0.046
	うち、オセルタミビル服薬後に発現したことが明確な者 n (%)	777 (93)	—	
異常行動・異常言動 A あり <sup>注1)</sup>	n (%)	N=7,527 <sup>注3)</sup> 28 (0.4)	N=2,121 <sup>注3)</sup> 7 (0.3)	0.777
	うち、オセルタミビル服薬後に発現したことが明確な者 n (%)	25 (89)	—	
異常行動・異常言動 B-E あり <sup>注1)</sup>	n (%)	N=7,394 <sup>注4)</sup> 796 (11)	N=2,219 <sup>注4)</sup> 277 (12)	0.024
	うち、オセルタミビル服薬後に発現したことが明確な者 n (%)	742 (93)	—	

\*カイ 2 乗検定。

注 1) 「あり」と「うち、オセルタミビル服薬後に発現したことが明確な者」の差は、オセルタミビル服薬と異常行動・異常言動発現の時間的前後関係が不明の者。

注 2) 解析対象 9,666 人 (オセルタミビル服薬あり 7,545 人、オセルタミビル服薬なし 2,121 人) のうち、異常行動・異常言動発現後にオセルタミビルを服薬した者 107 人を「服薬なし」として取り扱ったため、オセルタミビル服薬あり 7,438 人、オセルタミビル服薬なし 2,228 人となった。

注 3) 解析対象 9,666 人のうち、異常行動・異常言動の有無に「あり」と回答したが A-E の分類が欠損値であった者 (18 人) を除外 (9,648 人：うち、オセルタミビル服薬あり 7,529 人、オセルタミビル服薬なし 2,119 人)。なお、異常行動・異常言動 B-E を発現した者は「異常行動・異常言動 A なし」として取り扱った。さらに、異常行動・異常言動 A 発現後にオセルタミビルを服薬した者 2 人を「服薬なし」として取り扱ったため、オセルタミビル服薬あり 7,527 人、オセルタミビル服薬なし 2,121 人となった。

注 4) 解析対象 9,666 人のうち、異常行動・異常言動の有無に「あり」と回答したが A-E の分類が欠損値であった者 (18 人)、異常行動・異常言動 A を発現した者 (35 人) を除外 (9,613 人：うち、オセルタミビル服薬あり 7,499 人、オセルタミビル服薬なし 2,114 人)。さらに、異常行動・異常言動 B-E 発現後にオセルタミビルを服薬した者 105 人を「服薬なし」として取り扱ったため、オセルタミビル服薬あり 7,394 人、オセルタミビル服薬なし 2,219 人となった。

(特性比較：インフルエンザワクチン接種、インフルエンザの診断型)

特性		オセルタミビル服薬あり (N=7,438)	オセルタミビル服薬なし (N=2,228)	P 値 <sup>注)</sup>	不明	
					オセルタミビル服薬あり	オセルタミビル服薬なし
当該シーズンのインフルエンザワクチン接種回数					150	53
0回	n (%)	4,466 (61)	1,410 (65)	0.011		
1回	n (%)	580 (8)	157 (7)			
2回	n (%)	2,242 (31)	608 (28)			
迅速診断キットによるインフルエンザの診断型					3	1
A型	n (%)	4,017 (54.0)	973 (43.7)	<0.0001		
B型	n (%)	3,293 (44.5)	1,223 (54.9)			
A・B型両方	n (%)	24 (0.3)	7 (0.3)			
型識別不能	n (%)	67 (0.9)	18 (0.8)			

\*カイ2乗検定。

(特性比較：治療薬剤)

特性		オセルタミビル服薬あり (N=7,438)	オセルタミビル服薬なし (N=2,228)	P 値*
アマンタジン (あり)	n (%)	3 (0.04)	18 (0.8)	<0.0001
オセルタミビル (あり)	n (%)	7,438 (100)	107 (4.8) <sup>注)</sup>	—
ザナミビル (あり)	n (%)	26 (0.3)	846 (38.0)	<0.0001
アセトアミノフェン (あり)	n (%)	3,959 (53.2)	1,114 (50.0)	0.008
非ステロイド性抗炎症薬 (あり)	n (%)	267 (3.6)	105 (4.7)	0.016
抗菌薬 (あり)	n (%)	1,265 (17.0)	463 (20.8)	<0.0001
その他 (あり)	n (%)	3,952 (53.1)	1,469 (65.9)	<0.0001

\*カイ2乗検定。

注) 異常行動・異常言動発現後にオセルタミビルを服薬した者。

- 施設差を考慮した conditional logistic model による解析の結果、オセルタミビル服薬の multivariate odds ratio (OR) は、「全異常行動・異常言動」に対して 0.62 (95% CI : 0.51-0.76)、「異常行動・異常言動 A」に対して 1.25 (0.37-4.23)、「異常行動・異常言動 B-E」に対して 0.60 (0.49-0.74) であった。同様の OR は、10歳未満に限定すると 0.60 (0.47-0.76)、0.91 (0.17-4.95)、0.59 (0.46-0.75)、10歳以上に限定すると 0.89 (0.53-1.49)、1.54 (0.09-26.2)、0.82 (0.48-1.41) となった (下表参照)。
- その他、男、異常行動・異常言動の既往、報告期間中の最高体温、などが異常行動・異常言動に対する OR の上昇と関連した。
- オセルタミビル服薬と異常行動・異常言動の間に、有意な正の関連を認めるには至らなかった。オセルタミビル服薬の OR は、最も重篤な「異常行動・異常言動 A」に対し 1 を超えたが、有意には至らなかった。但し、これらの所見は、直ちに「オセルタミビル使用と異常行動・異常言動の間に関連がない」ことを意味するものではない。

【単変量・多変量解析】

(「全異常行動・異常言動」に対する「オセルタミビル服薬 (あり)」のオッズ比および 95 %信頼区間)

	全異常行動・異常言動あり	Unconditional (OR (95%CI), P 値)		Conditional (OR (95%CI), P 値)	
	n / N (%)	Univariate	Multivariate	Univariate	Multivariate
オセルタミビル服薬 なし	286/2,228 (13)	1	1	1	1
あり	840/7,438 (11)	0.86 (0.75-0.99) 0.047	0.69 (0.59-0.81) <0.0001	0.82 (0.68-0.98) 0.030	0.62 (0.51-0.76) <0.0001

(「異常行動・異常言動 A」に対する「オセルタミビル服薬 (あり)」のオッズ比および 95 %信頼区間)

	全異常行動・異常言動あり	Unconditional (OR (95%CI), P 値)		Conditional (OR (95%CI), P 値)	
	n / N (%)	Univariate	Multivariate	Univariate	Multivariate
オセルタミビル服薬 なし	7/2,121 (0.3)	1	1	1	1
あり	28/7,527 (0.4)	1.13 (0.49-2.59) 0.777	1.14 (0.47-2.81) 0.771	1.32 (0.47-3.66) 0.599	1.25 (0.37-4.23) 0.719

(「異常行動・異常言動 B-E」に対する「オセルタミビル服薬 (あり)」のオッズ比および 95 %信頼区間)

	全異常行動・異常言動あり	Unconditional (OR (95%CI), P 値)		Conditional (OR (95%CI), P 値)	
	n / N (%)	Univariate	Multivariate	Univariate	Multivariate
オセルタミビル服薬 なし	277/2,219 (12)	1	1	1	1
あり	796/7,394 (11)	0.85 (0.73-0.98) 0.024	0.67 (0.57-0.79) <0.0001	0.79 (0.66-0.96) 0.015	0.60 (0.49-0.74) <0.0001

(10 歳未満に限定した場合の、各異常行動・異常言動に対するオッズ比および 95 %信頼区間 (unconditional) )

	全異常行動・異常言動		異常行動・異常言動 A		異常行動・異常言動 B-E	
	Univariate	Multivariate	Univariate	Multivariate	Univariate	Multivariate
オセルタミビル服薬 (あり)	0.74 (0.63-0.88)	0.65 (0.55-0.78)	0.87 (0.32-2.34)	0.95 (0.32-2.85)	0.73 (0.62-0.87)	0.64 (0.54-0.77)

(10 歳未満に限定した場合の、各異常行動・異常言動に対するオッズ比および 95 %信頼区間 (conditional) )

	全異常行動・異常言動		異常行動・異常言動 A		異常行動・異常言動 B-E	
	Univariate	Multivariate	Univariate	Multivariate	Univariate	Multivariate
オセルタミビル服薬 (あり)	0.71 (0.58-0.89)	0.60 (0.47-0.76)	1.15 (0.32-4.08)	0.91 (0.17-4.95)	0.70 (0.56-0.87)	0.59 (0.46-0.75)

(10 歳以上に限定した場合の、各異常行動・異常言動に対するオッズ比および 95 %信頼区間 (unconditional) )

	全異常行動・異常言動		異常行動・異常言動 A		異常行動・異常言動 B-E	
	Univariate	Multivariate	Univariate	Multivariate	Univariate	Multivariate
オセルタミビル服薬 (あり)	0.97 (0.72-1.31)	0.80 (0.58-1.10)	1.80 (0.39-8.34)	1.41 (0.30-6.78)	0.91 (0.67-1.23)	0.75 (0.54-1.03)

(10歳以上に限定した場合の、各異常行動・異常言動に対するオッズ比および95%信頼区間 (conditional))

	全異常行動・異常言動		異常行動・異常言動 A		異常行動・異常言動 B-E	
	Univariate	Multivariate	Univariate	Multivariate	Univariate	Multivariate
オセルタミビル服用 (あり)	0.97 (0.62-1.52)	0.89 (0.53-1.49)	0.91 (0.15-5.68)	1.54 (0.09-26.2)	0.95 (0.59-1.51)	0.82 (0.48-1.41)

- 本調査においては、解析の段階で克服できない選択バイアス (selection bias)、適応 (適用) による交絡 (confounding by indication)、時間性情報の不整合などが、結果の妥当性と信頼性に大きな影響を及ぼしている。堅固な結論を得るためには「異常行動・異常言動 A」を発現した患者を症例とした、症例対照研究を実施すべきである。そして研究の計画段階から、疫学者が参画する研究班を組織すべきである。

### (3) 臨床WGの意見・考察

廣田班疫学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。

- 異常行動はインフルエンザ自体に伴い発現する可能性があることが明らかに示された。さらに、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、特に重篤な異常な行動 (事故につながったりする可能性がある異常な行動等) 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いが、非服用者に比べリスク (オッズ比) は 1.54 倍になるとの数値が示された。また、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、タミフルと異常行動の因果関係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。
- タミフル服用者、タミフル非服用者ともに、10 %程度の患者に異常行動がみられていることから、インフルエンザ様疾患と診断された小児・未成年者は、重度の異常行動の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。

## 第2 臨床試験について

### 1 いわゆる睡眠検査室試験について

#### (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(国内)
  - ・実施例数： 31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。

- 睡眠時の異常な行動と関連すると考えられる深睡眠やレム睡眠について、タミフルによる変化は認められず、他の睡眠パラメータ(入眠潜時、夜間覚醒回数、早朝覚醒、覚醒時間、全睡眠時間、睡眠効率、睡眠段階に関連した変化)についても明らかな変化は認められなかった。
- 全症例において脳波上の異常な所見は認められず、夜間の睡眠検査(ビデオ監視)の全期間(8時間)においても異常と考えられる行動は認められなかった。
- 睡眠時呼吸数の推移において、タミフルによる明らかな変化は認められず、また、覚醒時の心電図(標準12誘導)においても、特に影響は認められなかった。
- 有害事象の発現頻度は、31例中15例25件で、いずれも軽度であった。
- 被験者1例において、タミフル投与期間中に被験者より中途覚醒の訴えがあり、タミフルとの因果関係は可能性ありと評価されたが、脳波上の異常所見、ビデオ監視による異常と考えられる行動、呼吸数の推移に明らかな変化は認められなかった。
- 薬物動態パラメータは、これまでに得られている国内健康成人男子の成績と同様であった。

#### (3) 臨床WGの意見・考察

睡眠検査室試験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。

## 2 いわゆる夜間心電図試験について

### (1) 目的等

- 当臨床WGは、製薬企業に対し、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」（以下「夜間心電図試験」という。）の実施を指示した。
- 夜間心電図試験のデザイン等は、以下のとおりである。
  - ・試験デザイン： 反復投与による単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 60 歳未満の健康成人男子
  - ・施設数： 1 施設（国内）
  - ・実施例数： 12 例
  - ・主要評価項目： Fridericia による補正 QTc (QTcF)、Bazett による補正 QTc (QTcB) 《以上、ホルター 12 誘導心電計で規定された時間のスナップショットにより評価》
  - ・副次的評価項目： RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔（補正なし）《以上、ホルター 12 誘導心電計で規定された時間のスナップショットにより評価》、心室頻拍、心室性期外収縮《以上、ホルター 12 誘導心電計で継続的に観察》 等

### (2) 報告された結果（概要）

当臨床WGは、夜間心電図試験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。

- QTcF 及び QTcB における変化量、経時的推移は、タミフル投与時とプラセボ投与時で同様であった。RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔（補正なし）において、タミフル投与により临床上問題となる影響は認められなかった（測定機器の問題で 1 例の被験者で、試験 11 日目の心電図を記録できなかったことから、本症例を除く 11 例を心電図評価対象症例とした。）。
- 試験期間中に、心室性頻拍及び临床上問題となる心室性期外収縮は観察されなかった。
- 有害事象の発現頻度は、12 例中 7 例 12 件で、多くは心電図電極を装着するために使用されたテーピングで惹き起こされた局所の皮膚症状に関連したものであり、いずれも軽度であった。
- 薬物動態パラメータは、これまでに得られている国内健康成人男子の成績と同様であった。

### (3) 臨床WGの意見・考察

夜間心電図試験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、製薬企業から夜間心電図試験の結果について報告を受け、主要評価項目である QTcF 及び QTcB における変化量などを評価した結果、タミフルについて、その投与により心電図上問題となる影響は認められないことが確認された。



### 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21年3月31日までに、薬事法の規定に基づき製薬企業から1,625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、353症例であった。また、「異常な行動」以外の精神神経症状は、428症例であった。

- さらに、1,625症例のうち死亡症例は、76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14症例であった。

##### ●リレンザ

- 販売開始（平成12年12月）から平成21年3月31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、167症例であった。また、「異常な行動」以外の精神神経症状は、144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21年3月31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、64症例であった。

##### ●タミフル等非使用例