

平成 18 年 3 月 22 日

厚生労働省医薬食品局
安全対策課 御中

中外製薬株式会社

はじめに

インフルエンザは重篤なウイルス疾患で、罹患患者は 2～5 日間は安静が必要で、中には 2 週間疲労感が続くこともあります。幼児や高齢者など特定のハイリスク群では、インフルエンザの治療を行わなければ肺炎、中耳炎や副鼻腔炎など合併症を引き起こし、最終的には入院や死亡にいたる場合があります。WHO の予測では、毎年インフルエンザによる死亡は 25～50 万人とされています。

ロシュ社では、タミフルを服用した患者について、日本も含めた全世界からの有害事象を収集し調査しています。これらのデータは各国の規制当局とも共有化し、必要と考えられた場合には、中核安全性情報（CSI）の変更を行い、各国の添付文書に反映されています。

厚生労働省、FDA 及び EMEA は、タミフルに関する全てのデータを再検討し、現時点では、日本の幼児及び小児で報告された突然死とタミフルの間には関連性を示すもの、あるいは新たな安全性に関するシグナルはないと発表しています。また、小児における有効性及び安全性データのレビューに基づき、米国、EU、スイス及びカナダの規制当局は 1 歳以上の小児へのインフルエンザ治療・予防適応を承認しています。

弊社と致しましては、今後もロシュ社との連携のもとに本剤の有効性、安全性に関する情報収集とその評価に基づく安全対策の履行に努めていく所存です。

1.タミフルの脳内移行、中枢抑制について

中枢神経への影響に関しては多くの一般薬理試験並びに臨床試験が実施されています。これらの試験において、タミフル（有効成分：リン酸オセルタミビル）は、常用量で脳内への移行及び中枢抑制を起こす可能性を示す知見は認められていません。

その根拠は以下の通りです。

- ① リン酸オセルタミビルのラットにおける体内動態試験では脳中への移行が低いこと
- ② リン酸オセルタミビルの一般薬理試験成績では中枢神経系に及ぼす影響は少ないこと
- ③ 7日齢の幼若ラットでリン酸オセルタミビルを大量投与した実験では死亡例が発現したが、この実験の投与量 1,000mg/kg は、ヒトの常用量と比較すると約 300 倍であること。
- ④ 7日齢の幼若ラットに対しヒトの常用量より多いリン酸オセルタミビル 500mg/kg/日で2週間投与したラットでは、死亡例や異常は認められていないこと
- ⑤ 1歳未満のインフルエンザ患者を対象としたプロスペクティブ治療実態調査の結果、タミフル投与群と非投与群の間で精神・神経障害の発現率には差がなかったこと

次に各々の根拠となったデータを示します。

① リン酸オセルタミビルのラットにおける体内動態試験では脳中への移行が低いこと

ラットに ^{14}C -リン酸オセルタミビル 20mg/kg を単回経口投与した際の組織内濃度を経時的に測定したところ、投与された放射能は組織中に速やかに分布し、全血及び血漿中濃度と同様、多くの組織で、投与後 1 時間前後で最高値を示した。その際、脳での曝露量は血漿との比で 0.37(雄)及び 0.23(雌)と、中枢神経系への移行は少なかった。

(タミフルカプセル (平成 12 年 12 月承認)

<http://www.jpcc.or.jp/contents/c01/link.html> を参照してください。)

② リン酸オセルタミビルの一般薬理試験成績では中枢神経系に及ぼす影響は少ないこと

リン酸オセルタミビルの一般薬理試験成績として、マウスにおける中枢神経に及ぼす影響として自発運動量、麻酔作用、痙攣作用、痛覚及び体温について検討した結果、痛覚を除き、1,000mg/kg まで影響は認めなかった。影響が認められた

痛覚は、反応潜時の短縮が観察されたものの、作用発現までの時間及びその投与量に一定の傾向が認められず、投与用量と発現時間に明確な関連性は示されなかった。

(タミフルカプセル (平成12年12月承認)

<http://www.jpcc.or.jp/contents/c01/link.html> を参照してください。)

③ 7日齢の幼若ラットでリン酸オセルタミビルを大量投与した実験では死亡例が発現したが、この実験の投与量 1,000mg/kg は、ヒトの常用量と比較すると約 300 倍であること

7日齢のラットの2週間用量設定試験において7日齢ラットの1,000mg/kgで死亡例が発生したため、幼若ラットに対する単回経口投与試験(毒性試験)を実施し、さらに、リン酸オセルタミビル及びその活性代謝物の血漿中及び脳中の曝露量(TK試験)を検討した。7日齢ラットでは700mg/kg群で2/14例及び1,000mg/kg群で10/70例が死亡したが、14日齢ラットでは1,000mg/kgの1/42例に死亡が認められたのみであった。1,000mg/kgの単回投与では、リン酸オセルタミビル及びその活性代謝物の脳中濃度C_{max}及びAUCは顕著に高かったが、ラットの成長とともに低下した。このことは、血液脳関門の成熟の経過と関係するものと推察され、7日齢のラットで脳中濃度が高かったのは、血液脳関門の成熟度が低いことによるものであると考えられた。なお、7日齢のラットに投与された投与量はヒト小児での用量の約300倍に相当する。

(タミフルカプセル (予防) (平成16年7月承認)

<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g0407.html> を参照してください。)

④ 7日齢の幼若ラットに対しヒトの常用量より多いリン酸オセルタミビル 500mg/kg/日で2週間投与したラットでは、死亡例や異常は認められていないこと

7日齢のラットにリン酸オセルタミビルを500mg/kg/日の用量で2週間経口投与した試験では、死亡例は認めず、一般症状、血液所見、尿所見、病理組織学的所見、剖検で異常は認められなかった。しかも、ラットに500mg/kgで反復投与した試験における曝露量に比べ、臨床用量で投与した時の小児(5~8歳)の曝露量は非常に低値を示している。

(タミフルカプセル (平成12年12月承認)

<http://www.jpcc.or.jp/contents/c01/link.html>、タミフルドライシロップ3% (平成14年1月承認) <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g0201.html> を参照してください。)

⑤ 1歳未満のインフルエンザ患者を対象としたプロスペクティブ治療実態調査の結果、タミフル投与群と非投与群の間で精神・神経障害の発現率には差がなかったこと

本邦では、インフルエンザに罹患した1歳未満のインフルエンザ患児を対象に治療実態調査を行った。その結果、タミフルを使用した場合とタミフルを含む抗インフルエンザ薬を使用しなかった場合における有害事象の発現を比較したところ、タミフルを投与した症例（1,284 症例）において精神・神経系の有害事象発現率は0.93%（12 件）、タミフルを含む抗インフルエンザ薬非投与例（349 症例）では、1.15%（4 件）であった（表 1-1）。

なお、詳細は日本小児科学会（平成 18 年 4 月 21～23 日）にて発表予定です。

表 1-1 結果の概要（精神・神経系の有害事象^{注1}の発現件数）

調査症例数	タミフル投与 (1,284 症例)	タミフルを含む抗インフルエンザ薬 非投与 ^{注2} (349 症例)
有害事象の発現率	29.98% (385 症例)	21.49% (75 症例)
精神・神経系障害	0.93% (12 件)	1.15% (4 件)
易興奮性	0.08% (1 件)	—
痙攣	0.23% (3 件)	—
熱性痙攣	0.39% (5 件)	0.86% (3 件)
嗜眠	0.08% (1 件)	—
振戦	0.08% (1 件)	—
硬膜下ヒモロマ	0.08% (1 件)	—
脳炎	—	0.29% (1 件)

注 1）有害事象：医薬品による副作用のほか、発現したすべての健康に有害な事象

注 2）抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例

2. タミフル服用後の突然死・異常行動死及び重篤な精神神経系障害について

弊社が医療機関から収集した突然死や行動異常死の情報については、個別に症例評価し規制当局へ副作用として報告しております。また、集積した副作用症例報告並びに調査・試験結果についても評価、分析しておりますが、現在までの情報において、本剤と突然死及び重篤な中枢神経症状との間に明らかな因果関係を示すものは認めていません。

以下に根拠となったデータを示します。

- ① Morishima らの報告 (Morishima T et al.: Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. Clin. Infect. Dis. 35, 512(2002))

森島らの「インフルエンザ脳炎・脳症臨床疫学研究班」のレトロスペクティブ調査によると、本邦の1998/99シーズンにおいて、小児217例のインフルエンザ脳症・脳炎が報告された。その内、32%が死亡し、28%が後遺症として残っている。この調査は、タミフル承認（2001年）前のものであり、タミフル発売以前よりインフルエンザ脳症による死亡が少なからず報告されていることを示している。

② 塩見の報告(塩見正司:インフルエンザ インフルエンザ脳症の臨床スペクトラム. 小児内科:35, 1676(2003))

インフルエンザ感染に合併する中枢神経疾患には、熱性痙攣や熱譫妄のような一過性の病態から一定期間神経症状が持続し、ときには死亡したり後遺症を残す病態まで広がりがある。塩見は、2002～2003年のインフルエンザシーズンにおいて大阪で睡眠中に急死した6症例のうち、4例がタミフルを服用していることを報告しています(表2-1)。タミフル服用症例を含め6例は、急変時にすでに大脳全体の著明な浮腫が認められる特徴をもつABS型(表2-2)と考えられると述べている。

なお、著者に確認したところ、突然死はインフルエンザ脳症によるものと考えており、タミフルとの因果関係は否定している。

表 2-1 睡眠中に急死した6例

表 2 2002～2003 インフルエンザシーズンに大阪で睡眠中に急死した6例(聞き取り調査)

	発症日	住所	年齢	性	ワクチン	抗席診断	解熱薬	抗インフルエンザ薬	睡眠	基礎疾患	検死など	病理所見
1	12/20	大阪市	3	男	—	A	—	OTV	午睡	なし	検死	小脳扁桃ヘルニア 脳水腫 脳浮腫 脳水腫
2	12/27	大阪市	3	男	—	A	—	OTV	午睡	喘息	行政解剖	
3	12/28	南河内	8	男	—	A	アセトアミノフェン	ATD	深夜	汎下垂体機能低下症、GH治療	病死診断	脳浮腫 脳水腫
4	1/19	豊能	1	男	—	A*	—	なし	午睡	なし	行政解剖	脳浮腫 脳水腫
5	1/28	豊能	2	男	—	A	不明	OTV	深夜	喘息	病死診断	脳浮腫 脳水腫
6	2/3	大阪市	2	男	—	A	—	OTV	深夜	なし	行政解剖	

いずれの症例も発症後1～2日で死亡し、死亡前に異変に気づかれていない。

抗インフルエンザ薬の服用回数は1回のみが4例、2回が1例

A*: インフルエンザAH3を分離。OTV: オセルタミビル。ATD: アマンタジン

表 2-2 インフルエンザ脳症の臨床分類案

表 1 インフルエンザ脳症の新分類案

病 型	症 状	頭部 CT/脳波	画像変化の 出現日	一般検査	予後	症例数 (死亡数)
急性壊死性脳 症 (ANE)	中～重度意識障害、けいれん 重症例ではショック状態で 発症	視床病変	12 時間程 度以後	肝腎機能/DIC：正 常～高度	軽度異常 ～死亡	7 (4)
HSES 型	中～重度意識障害、けいれ ん反復 重症例ではショック状態	大脳皮質全体の低吸収、皮 質分離低下 2 週後 cortical laminar necrosis 脳波で多焦点性棘波	1～4 日後	肝腎機能/DIC：軽 度～高度	中等度異 常～死亡	5 (1)
急性脳腫脹 (ABS) 型	正常～軽度意識障害から、 脳ヘルニアによる急変	脳浮腫脳底増、第 4 脳室狭 小、後に白質低吸収	意識障害の 出現と同時	発症時正常 循環異常出現後に 異常	正常～死 亡	2 (1)
けいれん重積 (SE) 型	持続型けいれん重積症で発 症 一部にテオフィリンが関係	脳葉性浮腫 (片側半球性、 両側前頭葉などの分布を とる)	3～7 日	正常～肝機能軽度 異常のみ DIC (-)	軽度～中 等度異常	3 (0)

症例数は大阪市立総合医療センターにおける 17 例 (1998-2003) の内訳を示す。

ANE : acute necrotising encephalopathy of childhood, HSES : hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome, ABS : acute brain swelling, SE : status epilepticus

③ 小児臨床試験 (Pediatric Safety Update for Tamiflu, Pediatric Advisory Committee Meeting November 18, 2005)

全てのタミフル治療及び予防に関する小児を対象とした臨床試験を統合して、精神神経系有害事象について、タミフル投与群とプラセボ/非投与群で治療期間及び追跡期間を通じて比較を行った。精神神経系有害事象発現率は、タミフル群 5% (44/903 例) とプラセボ/非投与群 7% (44/660 例) であった。重篤な精神神経系有害事象として 3 例報告されているが、いずれもタミフルとの関連性は認められていない。

(Pediatric Safety Update for Tamiflu

http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4180b_06_06_summary.pdf を参照してください。)

④ United Healthcare Database 試験 (Pediatric advisory committee executive summary for Tamiflu. 2005.11.18)

1999 年 11 月から 2004 年 3 月までの期間で、United Healthcare のデータを用いて以下の 2 つのレトロスペクティブコホート試験を行った。

④-1 米国における小児試験

1 歳から 12 歳までの小児でインフルエンザと診断された患児 63,261 例をタミフル投与群 8875 例と非投与群 54,386 例に分け、診断から 30 日間の神経症状等について調査を行った。その結果、タミフル投与群と非投与群の間には、痙攣を

除く神経症状については差が認められなかった。一方、痙攣については、タミフル投与群は 0.1% (12/8,875 例) と非投与群 0.3% (149/54,386 例) より発現率が低かった。

また、調査期間中の 5 シーズンにおいて、インフルエンザと診断された患児の中には死亡例は報告されていない。

④-2 米国における試験(全年代)

インフルエンザと診断された全年代の患者を、タミフルが投与された 39,202 例とタミフルが投与されなかった群 136,799 例に分け、インフルエンザ診断後 30 日以内に発現したインフルエンザ関連症状の調査を行った。その結果、インフルエンザと診断されてから 4 週以内の死亡率は、タミフル投与群は 0.003% (1/39,202 例) と非投与群 0.041% (56/136,799 例) と比較し、11 倍低かった ($p=0.02$)。統計学的にタミフル投与と死亡のリスク減少との関連性が示された。

3. 精神神経系有害事象の長期化

現在まで、本邦で市販後にタミフルが服用された推定患者数は約 2,800 万例で、そのうち弊社が収集した精神神経系の副作用報告で、症状が 3 ヶ月以上長期にわたる症例は報告されていません。

弊社と致しましては、今後もロシュ社との連携のもとに本剤の有効性、安全性に関する情報収集とその評価に基づく安全対策の履行に努めていく所存です。