

adverse drug reaction reporting mechanisms for Tamiflu. In addition, there appeared to be a newly emerging pattern to the events which involved children and adolescents, mainly male, with delirium resulting in abnormal behavior sometimes causing injury, and in very rare cases, death, mainly due to falls. Such reports were captured by the adverse drug reporting mechanism for Tamiflu which led to the question of whether the drug itself was contributing to such events. However, recent information collected by the MHLW in pediatric patients with influenza has shown the same types of events occurring in patients also not taking Tamiflu.

Information from both the US and from Taiwan have shown abnormal behavior in patients with influenza. In the case of the US databases, sufficient patients numbers were analyzed to assess the rate of events in patients taking Tamiflu versus those not taking the drug. There was no increase in the rate of events for those taking Tamiflu. The data suggests a potentially reduced likelihood for experiencing a neuropsychiatric event in patients taking Tamiflu versus those not taking the drug. Similarly, there was no increase in the rate of suicide or death due to injury in patients taking Tamiflu.

An analysis of cumulative neurological and psychiatric adverse event reporting indicates that reports of abnormal behavior are extremely rare in relation to drug exposure. The estimated rates of fatal outcome when suicide and abnormal behavior are combined equates to an incidence of 1 in 5 million patients treated.

CONCLUSION

Taken together, these data reflect the role of influenza in causing these events. The data provides no evidence of a causal relationship between Tamiflu and the reports of abnormal behavior. The risk-benefit assessment remains positive for Tamiflu across all age groups above 1 year.

REFERENCES:

1. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, et al. A prospective study of recurrent febrile seizures. *N Engl J Med* 1992;327:1122-1127.
2. Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM. New concepts on the pathogenesis of fever.

Rev Infect Dis 1988;10:168-89.

3. Powers JH, Scheld WM. Fever in neurologic diseases. *Infectious disease clinics of North America* 1996;10 (1):45-66.
4. Galicia SC, et al. Severe Topiramate-associated hyperthermia resulting in persistent neurological dysfunction. *Clin Neuropharmacol* 2005;28(2):94-95.
5. Simon, HB. Current Concepts: Hyperthermia, *NEJM* 1993;329(7):483-487.
6. Robins HI, Hugander A, Cohen JD. Whole body hyperthermia in the treatment of neoplastic disease. *Radiol Clin North Am* 1989;27:603-10.
7. Bull JM, Lees D, Schuette W, et al. Whole body hyperthermia: a phase-I trial of a potential adjuvant to chemotherapy. *Ann Intern Med* 1979;90:317-23.
8. Leibschutz DC, Boutros AR, Printen KJ. Metabolic responses to hyperthermia. *Surg Gynecol Obstet* 1974;139:403-405.
9. Nicholson KG, McNally T, Silverman M, et al. Influenza-related hospitalizations among young children in Leicestershire. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:228-30.
10. Nicholson KG. Human influenza. In: *Textbook of influenza*. Eds. Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ. Blackwell Science, Oxford; 1998; pp 219-264.
11. Van Zeijl JH, Mullaart RA, Borm GF, et al. Recurrence of febrile seizures in the respiratory season is associated with influenza A. *J Pediatr* 2004;145: 800-805.
12. Morishima T. Treatment of influenza-associated encephalopathy. *Nippon Rinsho* Nov 2003; 61(11): 2006-2012.
13. MMWR: Severe Morbidity and Mortality Associated with Influenza in Children and Young Adults-Michigan. September 5, 2003; 52 (35); 837-840.
14. Newland et al. Neurologic Complications in Children Hospitalized with Influenza: Characteristics, Incidence, and Risk Factors. *J Ped* 2007: 306-310.
15. Neuropsychiatric Events among influenza Patients . Report prepared for Roche by i3Drug Safety , February 2007{Roche Data on file}
16. Study of the impact of Tamiflu on the risk of pneumonia and other outcomes of influenza 2000-2006 . Report prepared by Thomson Medstat January 2006 {Roche data on file}
17. Yokota, S. Scientific Study on the Occurrence Status of Influenza-associated Symptoms. Cooperating Research Report 2005. Health and Labour Sciences Research Grant, Ministry of Health, Labour and Welfare.

18. Lin, H-C et al. Neurologic manifestations in children with influenza B virus infection.

Pediatr Infect Dis J 2006; 1081-1083

19. Huang, Y-C et al. Influenza A-associated central nervous system dysfunction in

children presenting as transient visual hallucination. Pediatr Infect Dis J,

2003;22:366-8

APPENDIX 1

Overview of cumulative neurological and psychiatric adverse event reporting

Methodology (search strategy)

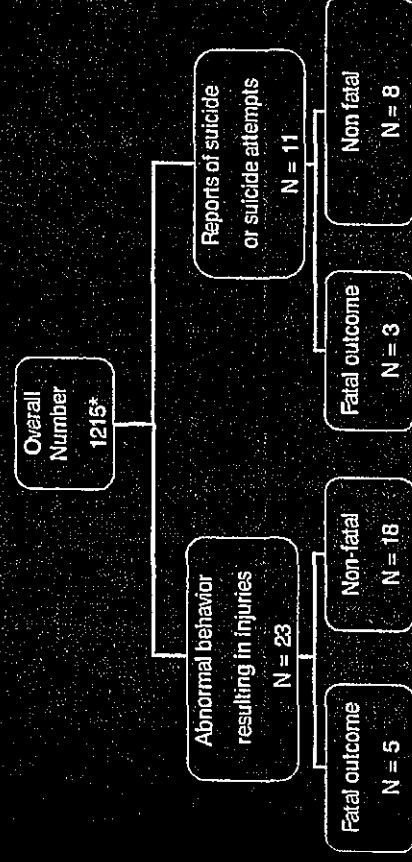
Roche

- A Drug Safety Report with the cut-off date 28 September 2006 was completed for the label up-date on neuro-psychiatric events.
- An up-date with cut-off date 28 February 2007 was performed using the same search terms.
- The searches included the complete System Organ Class "psychiatric disorders", the majority of the SOC "neurological disorders" and the SOC "injury, poisoning and procedural complications" were searched.
- The searches revealed 1215 cases which were individually reviewed to identify cases reporting injurious or abnormal behavior resulting in injuries. Furthermore, cases reporting "completed suicide" and "suicidal attempts" were searched and presented separately.
- In this presentation recent cases after the cut-off date are included (N = 6).

1

Cumulative Overview (2000 - 12 March 2007)

Roche



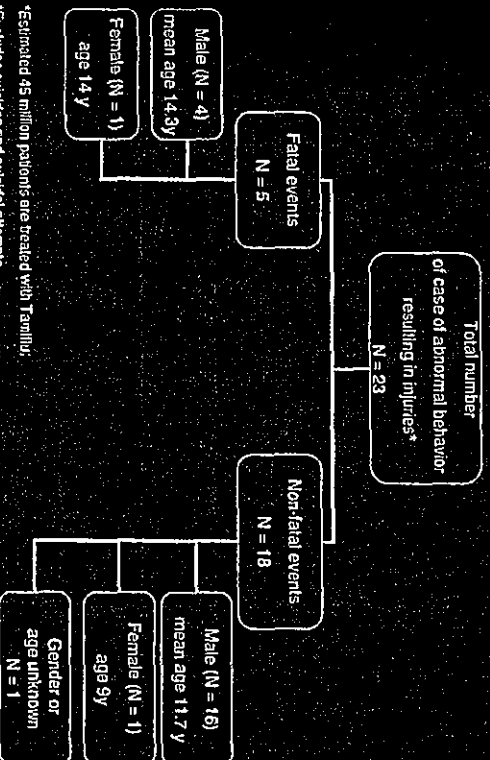
*A total number of 45 million patients were exposed to Tamiflu.
The overall number includes all cases reported to the SOC "psychiatric disorders and part of the SOC "neurological disorders"

2

Reports of abnormal behavior resulting in injuries

3

Cumulative Results (2000 to 12 March 2007)



*Estimated 45 million patients are treated with Tamiflu.
Excludes suicides and suicidal attempts.
The corresponding narratives are shown in the back-up slides.

4

Summary of results



- A total number of 23 Tamiflu cases were identified in the Roche Global Drug Safety database reporting injuries or abnormal behavior resulting in injuries. In a minority of those cases (N = 5) a fatal outcome was reported.
- In none of the cases was a suicidal note found or a medical history of depression or other personality changes was reported.
- The patients are predominately male (N = 20; 87%), two are female (N = 2; 9%) and in one cases the gender was not specified (N = 1; 4%).
- All cases are reported from Japan with a mean age of 14.4 years (range 4-17 years). An exception is a 74-year-old patient of unknown gender (MCN 437141).
- The exact circumstances of the injuries are either not reported or in context of abnormal or delirious behavior.
- Depending on the individual situation, influenza-associated delirium may resulted in accidental injuries.

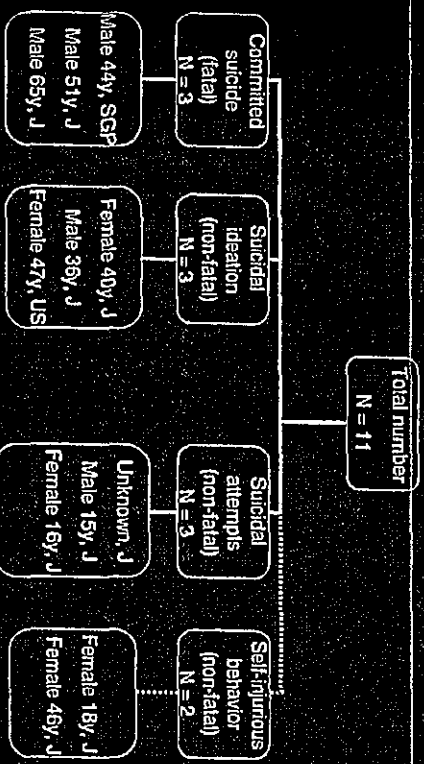
5

Reports of suicide and suicidal ideation



6

Reports of suicide and suicidal ideation (cumulative)



Abbreviation:

SGP, Singapore; J, Japan; US, United States of America; y, years

Summary of results suicide and suicidal ideation

- Overall a total number of three cases of suicide, three cases of suicidal ideation, and three cases of suicidal attempts were reported in estimated 45 million patients exposed to Tamiflu.
- Two cases were initially reported as suicide attempt but in a follow-up report the cases were reported as abnormal behavior and fall and are included in the previous section.

8

APPENDIX 2

Electronic copy of slides summarizing cumulative neurological and psychiatric adverse event reporting.



¥RKAMSCOE68¥
U_reddy\$¥Desktop¥

APPENDIX 2

Name: STEPHEN TOOVEY

Qualifications: MBBCh PhD FFTM RCPS(Glas) FACTM FFTM (ACTM)
CTM(ACTM&H)

The PhD is in pharmaceutical neurotoxicology

Current posts:

International Medical Leader: Tamiflu. F. Hoffmann – La Roche, Basel, Switzerland

Clinical tutor and examiner, Royal Free and University College Medical School,
Academic Centre for Travel Medicine and Vaccines, World Health Organization
Collaborating Centre, London, United Kingdom

Editorial advisor, Travel Medicine and Infectious Diseases.

Examiner, International Society of Travel Medicine.

Member of publications committee, International Society of Travel Medicine

Reviewer for the Cochrane Review.

Previous posts & appointments:

Medical Director South African Airways-Netcare Travel Clinics
CEO and Medical Director British Airways Travel Clinics (South Africa)
Temporary advisor to World Health Organization.

Preceding career

Physician in practice with emphasis on tropical medicine and travel related infectious diseases. Has taught at the universities of Cape Town, the Witwatersrand, Pretoria, and Northwest University.

Clinical studies undertaken included work on influenza.

Publications

Over 60 scientific publications in scientific journals.
Author of chapter in 'Travelers' Vaccines', De Jong and Zuckerman. B C Decker, Ontario.

APPENDIX 3

Name: RENE HALTNER

Qualifications: Doctor of Veterinary Medicine (DVM); PhD in cardiac pharmacology

Current post: Drug Safety Physician responsible for Tamiflu. F. Hoffmann – La Roche, Basel, Switzerland

Previous posts

Clinical scientist in the area of inflammatory diseases (Novartis/Switzerland)

Study director in general toxicology

Publications

First PSUR of Avastin which is the first in class compound.

Author of thirty-five Drug safety reports regarding adverse events (Avastin, Tamiflu, Lariam) that were provided to the EMEA, FDA and MHLW.

SIGNATURES OF THE EXPERTS

Overview of neurological and psychiatric events in patients with influenza both taking and not taking Tamiflu®

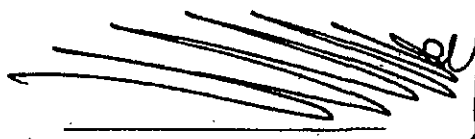
The undersigned has written and approved the content of the overview report

Name (Title)
Affiliation

Signature

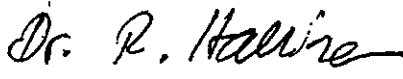
Place / Date

Dr. Stephen Toovey
International Medical Leader
F. Hoffmann-La Roche Ltd



TOKYO/APRIL 3rd 2007

Dr. Rene Haltiner
Drug Safety Physician
F. Hoffmann-La Roche Ltd



TOKYO/APRIL 3rd 2007

OVERVIEW OF NEUROLOGICAL AND PSYCHIATRIC EVENTS IN PATIENTS WITH INFLUENZA BOTH TAKING AND NOT TAKING TAMIFLU®

訳文：タミフル服用および非服用のインフルエンザ患者でみられた
神経系および精神系事象に関する総括

要約

インフルエンザは、著しい罹病率および死亡率を伴う疾患であり、特定のリスク患者群においては殊更である。インフルエンザは突然、頭痛、発熱、悪寒、筋肉痛、倦怠感のような全身症状と咳、咽頭痛を含む気道症状を伴い発症する病気とよく言われている。高齢者および他の高リスク患者においては、インフルエンザに続き、既存の心臓血管、肺または腎機能の漸次的悪化が起こることもあり、これらは不可逆的で死に至ることもある。

インフルエンザ感染で起こり得る神経系の合併症には、混乱、昏迷、昏睡、痙攣、幻覚、脳炎、横断性脊髄炎およびライ症候群が含まれる。特に小児においては、インフルエンザに伴う熱性痙攣および発作が起こることがある。インフルエンザ合併症は多くの場合、インフルエンザ発症2日以内に現れる。

タミフル（リン酸オセルタミビル）は、経口投与のノイラミニダーゼ阻害剤であり、世界100カ国において、成人および小児のインフルエンザ治療および予防の適応で承認されている。最近、タミフルを服用したインフルエンザ患者において神経系、精神系異常の自発報告がなされている。当医薬品の上市以降、全年代におけるタミフルの精神神経系事象との関与の可能性について評価するために、ロシュは、日本を含む全世界の有害事象自発報告、公表文献、健康保険金請求データベースおよび観察データを含むデータソースの精査を行った。インフルエンザそのものの疫学データと大規模データベースの

調査により、一般のインフルエンザ患者に比べ、タミフル服用患者での死亡や精神神経系事象の増加はなかった。

データからは、タミフルと異常行動の報告との因果関係のエビデンスはなかった。1歳以上の全年代において、タミフルのリスク-ベネフィット評価は、依然ポジティブである。

インフルエンザにおける神経系および精神系合併症

インフルエンザで起こる体温上昇（発熱、高熱）は、ある種の神経作用同様、代謝性酸素消費量、心拍数、および呼吸数増加など種々に影響を及ぼす。発熱性発作は、高熱をだしている幼児の2-4%に発現するが、一般的には害はない[1]。発熱は、発熱性発作を呈した小児の最大3分の1において再発性発作を引き起こす。眠気および集中力低下は、普通どの年代の患者においても熱に伴って現れるが、発熱そのものよりはインターロイキン-6の中枢神経系作用で起こるのかもしれない[2]。極端な熱または急激な体温上昇は、覚醒の変化、混乱、幻覚、意識混濁を極めて幼少または極めて高齢の患者においてより普通に起こす[3]。神経系兆候としては、精神状態の変化および発作などが発熱/高熱の急性期において一般的に伴って現れる[4]。多くの神経系異常は、基となる障害の改善および解熱によって消失する[5]。代謝系異常の多くは、低酸素症、呼吸性アルカローシス、代謝性アシドーシス、低カリウム血症、高カリウム血症、高ナトリウム血症、低リン酸血症、低マグネシウム血症、および低血糖症を含む高熱に伴って現れる[6, 7, 8]。これらの代謝性異常は、神経系異常に発展することがある。インフルエンザ症状の治療に併用される医薬品も、精神神経系の合併症をもたらすこともある。

ニコルソン[9]は、インフルエンザ症状において発熱性痙攣が起こる率を、5歳以下の小児では0.1%から1.0%の間と推定した。発熱性痙攣とインフルエンザ症状の関連は明確であると考えられた[10]。インフルエンザと発作の因果関係のエビデンスについてはVan Zeijl et al [11]が提供している。彼らは、発熱性痙攣とA型インフルエンザそれぞれの年間のピークに明らかに関連があることを報告している。脳炎/脳症はインフルエンザの合併症としてよく知られており、特に日本からの報告[12]、主に小児での報告が多

い。インフルエンザに伴った脳炎/脳症は、2003/2004 のインフルエンザシーズンにおいて米国においても観察された[13]。

米国におけるインフルエンザ患者での神経系および精神系異常の報告

ニューランド et al は、重症のインフルエンザで入院した 842 人のグループ中、計 72 人の小児患者においてインフルエンザに伴う神経系合併症を報告している [14]。中枢神経系の機能障害発現前に、どの患者もタミフルを服用していなかったと筆頭著者は認めている。

ロシュは、最近二つの健康保険金請求データベース(Ingenix Research Data Mart.[15] and MarketScan Database [16])を使った、二つのレトロスペクティブ・コホート・スタディを委託した。Ingenix データベースは、27 の加盟健康保険および大規模な全国雇用者グループに由来するデータを含む。約 2000 万の現役および過去のメンバーを含み、医療、薬剤処方および臨床検査情報を網羅する。MarketScan データベースは、約 1,500 万人の在職者、COBRA (アメリカの保険制度) 継続者、障害雇用者、引退者、扶養家族のデータを含む。両方ともメディケア適格者および不適格者を含む。

両データベースあわせると、101,538 人の患者がタミフルによるインフルエンザ治療を受けたのに対し、224,490 人のインフルエンザ患者が抗ウイルス剤を使用しなかったことが判明している。これら患者は、1999 年から 2006 年の間に、インフルエンザの診断とのクレームによりタミフルの投薬または抗ウイルス剤未投与であった。インフルエンザ診断 (脳炎、妄想、幻覚、不安、神経質、落ち着きのなさ、易刺激性、パニック、攻撃的行動などを含む全ての精神神経系事象を含む) から 30 日以内に中枢神経系の転帰を示したクレームのパターンを特定するために、これらクレーム歴を時系列にレビューした。

タミフルを使用した患者では、コントロール群に比べ、インフルエンザ診断から 30 日以内に中枢神経系の事象を経験した確率が顕著に低いことがわかった ($P < 0.001$)。お

しなべてタミフルの使用は、精神神経系または中枢神経系の転帰でより低いオッズ比を伴い、統計的有意性に達した。

両コホートスタディにおいて、ベースラインで精神神経系事象の病歴が、約 16-18%に現れていた。

米国データベース	調査したインフルエンザ患者総数	タミフル投与患者 (%)	精神神経系事象を伴ったタミフル投与患者 (%)	タミフル非投与患者 (%)	精神神経系事象を伴ったタミフル非投与患者 (%)	P 値
INGENIX	244,620	60,834 (24.8)	2,333 (3.84)	183,786 (75.2)	7829 (4.26)	<0.0001
MedScan	81,411	40,707 (50)	1,082 (2.7)	40,704 (50)	1,412 (3.5)	<0.0004

抗ウイルス剤不使用と比較した場合、タミフル使用においてクレームベースの精神神経系事象のリスク上昇については観察されなかった。二つの大規模な医療クレームデータベースによる解析により、タミフル服用患者における精神神経系の疾患リスクを増加させるエビデンスはない。

これら二つのヘルスケアデータベースの結果は、最近実施された 2846 人の日本人医師が関わった調査の結果を裏付けるものである。この日本の調査では、タミフルと臨床症状の関係を検討し、タミフル服用患者(11.9%)と非服用患者(10.6%)における異常行動の発現に有意差がみられなかった(p=0.259, No Significant Difference)[17]。

更にこの調査では、肺炎の累積発生率がタミフル投与群において 0.7%だったのに比べタミフル非投与群において 3.1%(p<0.0001)と、タミフルが肺炎の合併症を減少させるという有用性も認められた。