

インフルエンザシーズン中にインフルエンザと診断された患者における、事故および自殺に関連した事例を詳細に調べるため、米国健康保険金請求データベースの更なる分析が行われた。また、タミフルとそれら事例との関連性の有無について決定するため、タミフル服用患者と非服用患者において発生率の違いを比較した。

20歳未満に関して、2002年11月1日から2003年3月31日のインフルエンザシーズンにおいて、タミフルを服用していなかった者において、転落や自動車による偶発事故のオッズ比が顕著に増加したことが観察された（オッズ比=それぞれ 1.55 [1.01 to 2.36] および 3.41 [1.37 to 8.48]）。スタディでは、タミフル摂取と偶発事故による傷害または自殺との関連性を支持するエビデンスはいっさい見られなかった。

#### アジアの追加データ

その他に、Huangら台湾のセンターで2000年から2007年の間にインフルエンザと診断された48例の入院小児と未成年で、中枢神経系の機能不全の発生を確認している。患者の平均年齢は7.2歳(範囲1.4~23歳)で、28人が男子、20人が女子であった。このうち38例の患者は中枢神経系の発症以前にタミフルを服用していないことが判明している。本データは、東アジアの患者において、タミフル服用なしにインフルエンザの結果として異常行動から脳死にいたる中枢神経系の機能不全の発現について実証している。本データは現在、研究した医師により医学雑誌への投稿準備中である。

また、Lin et al [18] および Huang et al [19] は、タミフルを服用していない患者の少数例を対象にインフルエンザにともなう中枢神経系の機能不全が発生していることを論文発表している。本件は、著者達の自験例によるものである。

#### 神経系および精神系有害事情累積報告の総括

##### 方法と定義

ロシュは、2007年3月12日までにタミフルで報告された全ての精神神経系事象の累積報告を評価するため、ADVENT 医薬品安全性データベース（社内データベース）の解析を行った。

解析対象となった事象は、以下の器官別大分類（SOC）に該当する。

- SOC「精神障害」に該当する全事象
- SOC「神経学的障害」の大部分、但し、本解析の範囲には含まれないと考え、特に発作および意識レベル低下に関連する事象は除外する。
- SOC「損傷、中毒および処置合併症」

全事象は一つにまとめられ、精神神経系事象という共通用語のもとに検討された。その後、各事象は損傷または損傷や損傷の可能性のあった異常行動を特定するため、個々にレビューされた。更に、「自殺既遂」および「自殺企図」が報告された症例を検索し、別にまとめられた。

## 結果

約4,500万人の患者がタミフルを服用したと推定される。2007年3月12日現在、ADVENT データベースでは、計1,215件の精神神経系事象が特定されている（付録1参照）。これらは重篤と非重篤な事象、および致命的と非致命的な事象からなる。およそ3分の1の報告が重篤な事象であり、残りは非重篤な事象であった。

## 異常行動

2007年3月12日現在、データベースにて計23件のタミフル症例での異常行動が特定されている。これらのうち、5件の事象は致命的転帰をたどり、18件の事象は非致命的であった。5件の致命的事象は、主に男性（n=4）で起こっており、平均年齢は14.3歳であった。非致命的事象においても、圧倒的に男性（n=16）で起きており、平均年齢は11.7歳であった。致命的な5件の内、4件は建物からの転落による死亡で、1件は車道を走って横断中にトラックにひかれたための死亡であった。非致命的な症例の内8件も

建物からの転落であった。更に、非致命的な5件は、建物から飛び出そうとしているところを抑えられたものである。また、3月12日以降、追加で3件の異常行動（転落3件）が報告され、現在詳細調査中である。

#### 自殺または自殺企図の報告

2007年3月12日現在、データベースにて計3件の自殺既遂と8件の自殺未遂または自殺企図が特定されている。8件のうち、3件は自殺念慮、3件は自殺企図、2件は自傷行為であった。3件の自殺既遂は、44歳以上の患者で起きており、一人は慢性腎不全、一人は慢性結核というような強力な交絡因子があった。また、2007年3月12日のデータ固定の後に4件目となる自殺既遂の1件（消費者報告、医学的に未確認）が追加された。その後更に、2件の自殺企図と2件の自傷行為が2007年3月12日以降に報告され、いずれも現在詳細調査中である。

2007年3月12日現在、ロシュのADVENT医薬品安全性データベースに、1,215件の重篤および非重篤な精神神経系事象が報告されている（付録1参照）。タミフルが推定4,500万人に投与されていることからすると、37,000人に一人の発生率に等しい。少数例において異常行動が報告されており、更に少数例で損傷、極くまれに致命的転帰が報告されている。しかし、これらの報告はタミフルが推定4,500万人に使用されているという状況でとらえるべきである。異常行動の報告は、主に10代男性で発現しており、主に日本からの報告である。これは主に高齢成人に見られた少数例の自殺や自殺念慮と対照的である。総括として、自殺と異常行動をあわせた致命的転帰の割合は、500万症例に一人に等しい。

#### 考察

インフルエンザ患者における神経および精神異常は、わが国にタミフルが上市される以前より文献報告されている。日本国内では、これまでの報告によってインフルエンザ患者の神経および精神異常が広く知られ、警戒されてきた。タミフルはこのような中で2001年に上市され、副作用安全措置報告のシステムに準拠してこれら症例データが集

積された。加えて小児や未成年の男子で多く見られる症状で、しばし譫妄を発端とする傷害をともなう異常行動や、まれに転落事故などの死亡に至るなどが報告され、新しく出現した事態と思われた。これらの報告は副作用報告システムに準拠し収集され、その結果本剤そのものが、これらの有害事象に関係があるか否かの議論を生じた。しかしながら、厚生労働省によって収集された最近の情報によれば、タミフルを服用していないインフルエンザに罹患した小児でも同様な症状が報告されている。

米国および台湾においてもインフルエンザ患者にて異常行動が発生する情報が得られている。特に、米国のデータベースにはタミフル投与群と非投与群の患者数が評価に値すべき十分な患者母数が得られてされており、そのデータの解析の結果、タミフル投与群で異常行動の発症率の増加は見られていない。このデータではタミフル非投与患者に比して、タミフル投与患者で神経・精神症状の減少傾向があることを示唆している。同様に、タミフルを服用した患者の自殺や自傷行為による死亡の比率の増加も認められていない。

累積された神経系および精神系有害事象報告の解析にて、異常行動の報告は、薬の服用に対して非常に稀であることが指摘される。異常行動による致命的転帰と自殺を合わせた割合は500万人の治療患者に一人の発生率と等しい。

## 結論

これらを考え合わせると、神経・精神症状の発生にはインフルエンザそのものの寄与がデータに反映されている。本データには、タミフルと報告された異常行動の因果関係のエビデンスはない。1歳以上の全年代において、リスク-ベネフィット上、タミフルは引き続き有用と認められる。

## 引用文献：

1. Berg AT, Shinnar S, Häuser 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

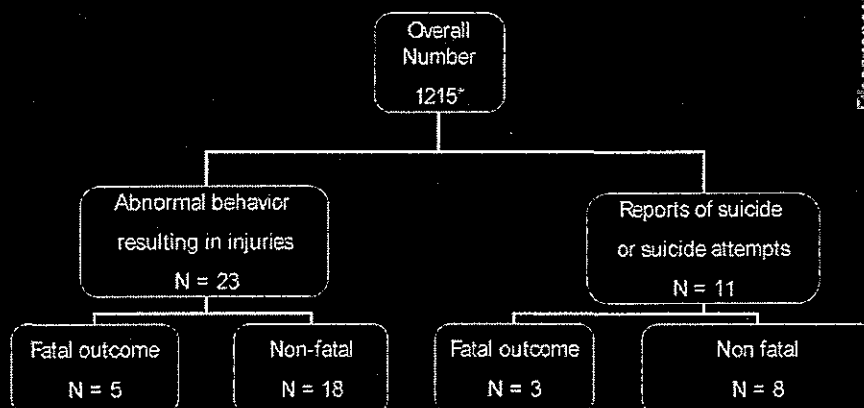
#### Methodology (search strategy)

- 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).

Pharmaceuticals

1

#### Cumulative Overview (2000 - 12 March 2007)



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

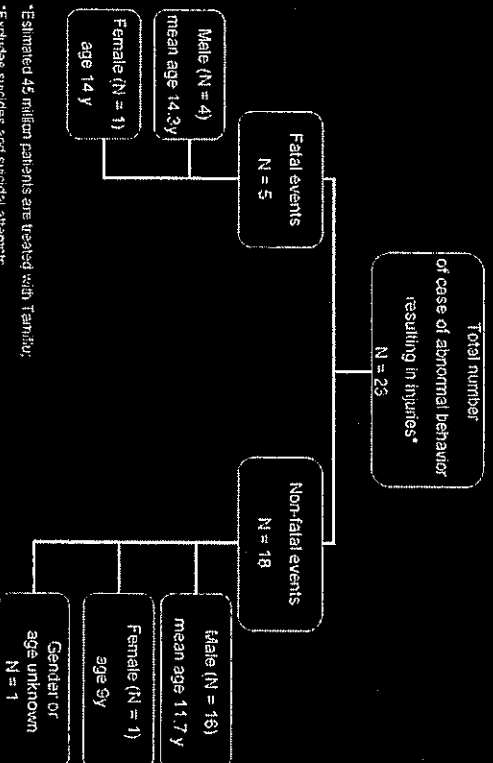
Pharmaceuticals

2



## Reports of abnormal behavior resulting in injuries

### 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



## Summary of results



Pharmaceuticals

- 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

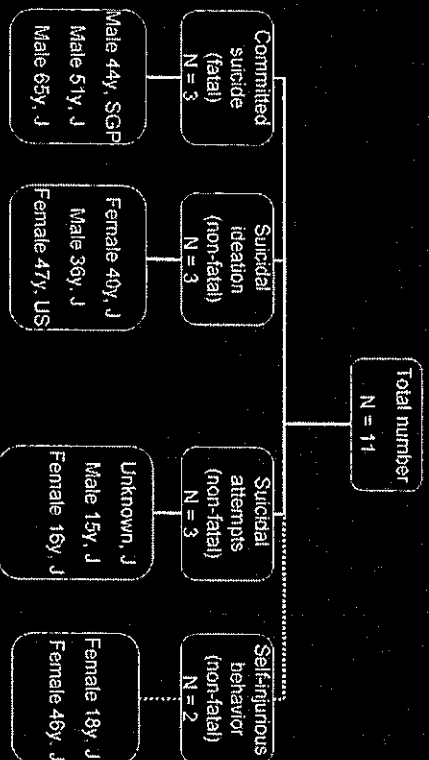
## Reports of suicide and suicidal ideation



Pharmaceuticals

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.

## APPENDIX 2

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



WRKAMSCOE68  
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 HALTINER

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

