

2 脳内におけるウイルス以外の内因性標的に対する活性の有無の検証に関する試験結果

1) 中枢作用に関連する受容体とのバインディング・アッセイ

バインディング・アッセイによりドパミン、NMDA 受容体などの情動、行動関連分子を含む 155 のターゲットに対する選択性を検討した結果、OP、OC とも 30 μ M までの濃度において 50% 以上の阻害活性を認めなかったが、 σ 受容体、Na チャネル、Ca チャネルにおいては、OP によりそれぞれ 34%、38%、41% の結合抑制が認められた。しかし、3 μ M ではいずれも 20% 以下の抑制であった。OC では A1(h) 受容体の抑制が 30 μ M で 27% 認められたが、3 μ M では 20% 以下であった。

2) 非ウイルス・シアリダーゼ(特にニューロン組織由来シアリダーゼ)の OP、OC 選択性の確認

OP 及び OC ともに 1mM の濃度までラット由来 PC12 細胞及びラット脳組織ノイラミニダーゼ並びにサルノイラミニダーゼ活性に対する明らかな阻害を認めなかった。

3 幼若ラット等を用いた追加毒性試験結果

1) リン酸オセルタミビル申請時に添付された旧試験の結果(参考)

旧幼若ラット試験では、7、14、21 及び 42 日齢ラットに OP を 500、700、1000 mg/kg(リン酸塩換算量)単回経口投与し、7 日齢ラットにおいて、薬物に関連した死亡例が 700 及び 1000mg/kg 群で認められた。また、幼若動物、特に 7 日齢ラットの脳中 OP 濃度が著しい高値を示した(1000mg/kg 単回経口投与時の成熟ラットとの血漿中 AUC 比が 7 日齢で 9.1、14 日齢で 10.0 に対し、脳中 AUC 比は 7 日齢で 1540、14 日齢で 649 など)。

2) 新試験の結果

今回実施された新試験では、リン酸塩換算量として 394、657、788、920、1117、1314mg/kg の用量で OP を単回経口投与し、薬物に関連した死亡が 7 日齢ラットで 657mg/kg(臨床用量の約 250 倍)以上で認められているが、成熟ラットでは 1314mg/kg でも死亡例は無かった。7 日齢 394mg/kg 群で雄 TK 群に 48 例中 1 例認められた死亡は、本用量の他の全ての動物において関連した症状変化が見られず、単独の所見であることから、偶発的なものとされている。

新試験における OP の脳/血漿中 AUC 比は 7 日齢ラットで 0.31、成熟ラットで 0.22 であり、旧試験における同比の 243(7 日齢)、93(14 日齢)、1.4(成熟)と著しい違いが認められた。このため、企業側で前回試験データの再確認を行った結果、前回試験における脳中濃度算出時の計算式に誤りが見いだされた。

4 脳内直接投与による薬理学的試験

本試験については、現在実施中である。

5 基礎 WG における調査検討結果

1) OP の能動輸送過程に P-gp が関与していることについては、今回実施された in

vitro による成績以外に in vivo 試験の成績が学会等 (Morimoto et al 2007, Ose et al 2007) に報告されており、それらは互いに矛盾するものではない。当該 in vivo 試験では P-gp ノックアウトマウスにおいて脳内濃度として野生型マウスより 5-10 倍弱の上昇があることが報告されている。野生型マウスに P-gp 阻害剤を投与した場合も同様であると報告されている。即ち、何らかの原因で P-gp が欠損あるいは抑制されたとしても脳内濃度の上昇は 10 倍以下であろうと推定される。

- 2) 成熟ラットにおいては、OP 及び OC の脳への移行は少ないことが示された。新たに行われた幼若ラット試験において幼若ラットにおける OP の脳への移行は成熟ラットの 20-30 倍、OC の移行は 2-5 倍であった。Ose et al (2007) も同様の報告を行っている。これは、幼若動物では血中 OP 及び OC 濃度が相対的に高いこと、および一般に幼若動物では血液脳関門が未発達であることと矛盾しない結果であった。ちなみに、Ose et al (2007) はラット脳での P-gp 発現量が生後 6 日齢では 42 日齢の 20% 以下であること、また、ラット OP 血中濃度が幼若動物で高いことを報告している。
- 3) 脳内におけるカルボキシルエステラーゼによるオセルタミビルの代謝活性化はラット、ヒトともに低かった。また、Morimoto et al (2007) および Ose et al (2007) は P-gp 阻害剤投与や P-gp ノックアウトマウスで OP の脳内濃度が 5 倍程度高まっている状況でも OC の脳内濃度は有意に増加しないと報告しているが、これも脳内での OP の活性化が低いことによると思われる。現在、リコンビナントヒト酵素を用いた試験が進行中である。
- 4) バインディング・アッセイでは、イオンチャネル系 (Ca, Na) ターゲット及び σ 受容体 (non-selective) に対して OP が $30 \mu\text{M}$ 濃度で 30-40% の抑制効果を示していることから、また、申請時の幼若ラット分布データでは脳内濃度がきわめて高いとされていたことから、当初、より高濃度でのバインディング・アッセイでは臨床的に意味のある阻害活性が得られるかもしれないと考えた。しかしながら、新幼若ラット試験において得られた脳内濃度から推定されるヒト幼小児への臨床使用時の脳内濃度に対して $30 \mu\text{M}$ は十分な過剰量であり、これ以上の高濃度での試験の意味は少ないと思われた。また、臨床用量投与時に推定される OP および OC の脳内濃度では多くの中枢性の受容体やイオンチャネル系への作用を持たないと思われた。
- 5) インフルエンザウィルスの Neuraminidase に対する OC の特異性が高く、ほ乳類の Neuraminidase に対しては有意な抑制を示さないと考えられる。しかし、Li et al (2007) は Neuraminidase 2 (NEU2) のアジア人に多い多型では酵素活性が低下するだけでなく、Oseltamivir による抑制がかかりやすくなると報告している。しかし、この時の K_i 値は $175 \mu\text{mol/L}$ であり、修正された幼若ラットの脳中の濃度から推定される臨床用量時の脳内濃度 (約 $0.2 \mu\text{M}$) と比較し、また、臨床用量の 2 倍量を健康成人に投与した時の脳脊髄液濃度 (おおよそ OC 10ng/mL 、OP 1ng/mL) と比較し、十分に高いこと、また、NEU2 は骨格筋にのみ発現しているとの報告もあり (Monti et al 1999)、Oseltamivir による NEU2 の抑制が中枢性の副作用に関与しているとは考えにくい。しかし、添付文書によれば、重篤な腎障害時の血漿中濃度は $10 \mu\text{M}$ に近くなるとされており、そのような状況で末梢性の作用を示す可能性については、今後、

検討すべき問題と思われた。

- 6) 調査検討の最終段階で旧幼若ラット試験における計算誤りが報告されたことは基礎 WG としては極めて遺憾であった。当該報告はこれまでの調査検討内容に大きな影響を及ぼすことから、企業側報告内容の信頼性を担保するため、基礎 WG は当該試験にかかる関係書類及び生データ写しを企業側から取り寄せ、企業側の「計算誤り」の説明の裏付けとなる試験プロトコル、試料調製記録、クロマトデータ等を確認した。現在、抽出法に関する SOP 及びバリデーション結果の提出を指示しているが、その他の記録等の確認の結果、企業側の「計算誤り」の説明は確認した範囲で生データとの整合性があった。

- 7) 死亡例についての考察

788mg/kg 以上の用量を投与した幼若動物において、低覚醒、振戦、痙攣、体姿勢の変化、呼吸の異常、粘膜および皮膚の蒼白化、自発運動の減少が認められた。申請者はこのような症状の認められた動物のほとんどが、その後死亡したことから、それらが瀕死状態に関連する症状であると考えていた。しかし、中枢性や呼吸器系の作用により死んだのか判断は困難である。現在、これらの症状と死亡との関連について更に考察できるか否か判断するため、より詳細なデータの提示を求めている。ただ、これらの症状や死亡はいずれも臨床用量(オセルタミビルとして2mg/kg)の 250 倍以上の高用量で認められたものであり、臨床での異常行動や死亡に関連づけることは困難と考えている。

基礎 WG では以上の調査結果から、リン酸オセルタミビルの中枢神経系への作用に関し、異常行動や突然死などとの因果関係を示すような結果は、現時点において得られていないと判断した。しかしながら、現在基礎 WG が指示した試験のうち2試験が実施中であるため、因果関係については、これらの試験結果が出そろった段階で改めて判断すべきものであると考える。

第2 オセルタミビルの循環器系に対する影響について

1 循環器系に対する影響評価に関する in vitro 試験

1) モルモット乳頭筋活動電位の各指標に対する作用

OP は最高濃度の $100\mu\text{M}$ において、活動電位時間(APD_{30} 、 APD_{60} 、 APD_{90})及び V_{max} を軽度減少させた。一方、OC では最高濃度の $100\mu\text{M}$ まで、活動電位に対して影響を認めなかった。

2) HEK-293 細胞に発現したhERG チャネル電流に対する作用に関する試験

hERG チャネル電流に対する作用を検討した結果、OP は $30\mu\text{M}$ 及び $100\mu\text{M}$ で濃度依存的にhERG 電流を抑制し、抑制率はそれぞれ 16.9%及び 37.5%であった。一方、OC では最高濃度の $100\mu\text{M}$ まで、hERG 試験のパラメータに対して影響を認めなかった。

2 基礎 WG の調査検討結果

以上の試験結果から、OP は $30\mu\text{M}$ 以上の高濃度で Na、Ca 及び K チャネルをい

れも抑制する多チャネル阻害作用を有し、これらの効果を総合した結果、表現形としての活動電位では若干の短縮が観察されたものと思われた。しかしながら、この作用が見られた濃度はヒトの臨床血漿中濃度の 100 倍以上であり、安全域は十分確保されているものと判断した。

その他、企業が自主的に実施したウサギプルキンエ線維活動電位試験結果の再解析、未変化体の代謝障害時を想定した PK シミュレーション解析および循環器系の基礎および臨床試験成績に関するエキスパートレポートについても調査検討したが、これら提出された資料においても、オセルタミビルが突然死に結びつくような循環器系への影響を有することを示唆する結果は得られなかった。

第3 意見陳述等に対する基礎 WG の見解まとめ

本年6月16日の安全対策調査会において行われた意見陳述等に対する現時点での基礎 WG の見解は以下のとおりである。

- 1) オセルタミビル及びその活性代謝物の脳への移行については、これまでに提出された動物試験成績により明らかになったと考える。また、ヒトの肝エステラーゼの阻害時の挙動についても体内動態シミュレーションの結果からは安全域が保たれていると考えられる。
- 2) 人為的感染動物のモデルは必ずしも確立しておらず、提案のような試験の実施は現時点で容易ではないこともあり、現時点では実現していない。
- 3) 脳内投与試験については現在実施中であり、その結果については改めて評価する予定である。
- 4) オセルタミビルが脳浮腫・肺水腫との関係で水チャネルに直接影響を及ぼす可能性については、成熟動物及び幼若動物における反復投与毒性試験において脳浮腫の所見が認められていないこと、肺水腫については、これまで2試験で認められているが、いずれも非常に高い用量が投与された動物のみに認められており、また、肺水腫については、アクアポリンが肺胞液の消失過程で重要な役割を果たすわけではないとの報告があることなど、これまで得られたデータからみて否定的である。
- 5) インフルエンザの急性期に血液脳関門機能の低下が認められることについては、脂肪酸代謝異常マウスで示されている(木戸ら 2003)。しかし、タミフル投与後のインフルエンザ脳症患者における脳脊髄液及び脳中の OP 及び OC 濃度は血漿中濃度をはるかに下回る事例(Straumanis et al 2002)が確認されているが、インフルエンザ患者で脳脊髄液中濃度が高まることは報告されていない。
- 6) これまでの安全性試験における OP 及び OC の中枢神経系に対する特異的作用は認められていない。死亡例にみられた中枢抑制を非特異的作用といえるかどうかは検討中であるが、少なくとも臨床用量と比較しきわめて高い用量で現れたものであり、臨床的意義は少ないものと思われる。
- 7) 現在知られているターゲット(ドパミン、NMDA 受容体、代謝調節型グルタミン酸受容体を含む)に対する結合性が弱く、OP 投与時の脳中濃度から考えると中枢神経系に対して影響を及ぼすとは思われない。

8) オセルタミビル活性代謝物がアジア人に一定割合で認められるとされるヒトノイラミニダーゼ NEU2 の SNP 変異体を抑制する可能性については、NEU2 のヒトでの分布が筋肉に限定されるとの報告もあり、現段階では突然死や異常行動との関係ははっきりしない。

平成19年12月25日

リン酸オセルタミビルの臨床的調査検討のためのワーキンググループ
(臨床WG)における調査検討の結果について

リン酸オセルタミビルの臨床的調査検討のためのワーキンググループ(以下「臨床WG」という。)は、本年5月14日、6月4日、11月21日、12月16日及び同月25日に会議を開催し、リン酸オセルタミビル(タミフル)等の安全性について、臨床的な側面から調査検討を行った。疫学調査、臨床試験等についての臨床WGにおける調査検討の結果は、下記のとおりである。

記

第1 疫学調査について

1 「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動情報収集に関する研究」について

(1) 目的等

○研究名

平成19年度厚生労働科学研究「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動情報収集に関する研究」(以下「岡部班疫学調査」という。)

○主任研究者

岡部信彦(国立感染症研究所感染症情報センター長)

○目的

インフルエンザ様疾患罹患時に発現する異常行動の背景に関する実態把握

○内容

① 2006/2007 シーズン(平成18年9月～平成19年7月)の後向き調査

重度調査

- ・対象施設: すべての医療機関
- ・報告対象: 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(注1)を示した患者

(注1) 飛び降り、急に走り出すなど、制止しなければ生命に影響が及ぶ可能性のある行動

② 2007/2008 シーズン(平成19年8月～平成20年3月)の前向き調査

重度調査

- ・対象施設: すべての医療機関
- ・報告対象: 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(注1)を示した患者

(注1) 飛び降り、急に走り出すなど、制止しなければ生命に影響が及ぶ可能性のある行動

軽度調査

- ・対象施設: インフルエンザ定点医療機関

- ・報告対象： インフルエンザ様疾患と診断され、かつ、軽度の異常な行動(注2)を示した患者

(注2) 何かにおびえて手をばたばたさせるなど、その行動自体が生命に影響を及ぼすことは考えられないものの、普段は見られない行動

(2) 報告された結果(概要)

《2006 / 2007 シーズンの重度調査の結果(概要)》

- 重度の異常な行動は 164 例報告され、2006 / 2007 シーズン前のものなど 27 例を除外し、137 例について分析が行われた。
- 重度の異常な行動 137 例の年齢は、10 歳未満 58 例、10 歳代 76 例、20 歳以上 3 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。

	例数 (%)
10 歳未満	58 (42)
10 歳代	76 (55)
20 歳以上	3 (2)
合計	137

	例数 (%)
男性	101 (74)
女性	36 (26)
合計	137

- また、重度の異常な行動 137 例のうち、タミフル服用の有無は有り 82 例(60%)、無し 52 例(38%)、不明 3 例(2%)であった。

同様に、シンメトレル服用の有無は有り 5 例(4%)、無し 110 例(80%)、不明 22 例(16%)、リレンザ使用の有無は有り 9 例(7%)、無し 105 例(76%)、不明 23 例(17%)であった。

	例数 (%)
タミフル服用有り	82 (60)
タミフル服用無し	52 (38)
不明	3 (2)
合計	137

	例数 (%)
シンメトレル服用有り	5 (4)
シンメトレル服用無し	110 (80)
不明	22 (16)
合計	137

	例数 (%)
リレンザ服用有り	9 (7)
リレンザ服用無し	105 (76)
不明	23 (17)
合計	137

- 異常行動と睡眠の関係については、重度の異常な行動 137 例のうち、「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ぐに起こった」71 例(52%)、不明・その他 36 例(26%)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%)、不明・その他 20 例(24%)、タミフル服用無し群 52 例で前者が 10 例(19%)、後者が 26 例(50%)、不明 16 例(31%)であり、タミフル服用の有無で差はなかった。

	タミフル有群 (%)	タミフル無群 (%)	不明	合計 (%)
異常行動は覚醒して徐々に起こった	20 (24)	10 (19)	0	30 (22)
異常行動は眠りから覚めて直ぐに起こった	42 (52)	26 (50)	3	71 (52)
不明・その他	20 (24)	16 (31)	0	36 (26)
合計	82	52	3	137

- 下表のとおり、10 歳代での異常な行動と 10 歳未満での異常な行動との比率は、3 月 20 日の通知（注）前後で有意な差はなかった。

（注）10歳以上の未成年の患者においては原則としてタミフルの使用を差し控えること等を内容とする緊急安全性情報

報発出の指示通知（平成19年3月20日付け）

【年齢別の報告数】

	10 歳未満	10 歳代	計	確率値
3/20 以前	39	51	90	0.690
3/21 以後	17	18	35	
計	56	69	125	

- 通知後は、タミフルの処方率は相当程度減少したと思われるが、10 歳代での異常な行動が有意に減少したとは言えなかった。
- 重度の異常な行動の内容を突然の走り出し・飛び降り（72 例）のみに限定しても、上記の結果は変わらなかった。
- この調査の限界と課題は、以下のとおりである。
- ・ 本調査は、後向き調査で行われたので、バイアスが生じている可能性がある。
 - ・ タミフルの処方率が正確には分からないので、異常な行動の発症率の厳密な推定、タミフル服用の有無別の比較は難しい。

（3）臨床WGの意見・考察

岡部班疫学調査のうち、2006 / 2007 シーズンの重度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。

- 重度の異常な行動 137 例のうち、タミフル服用の有無は有り 82 例（60 %）、無し 52 例（38 %）であった。

岡部班疫学調査の結果報告にもあるとおり、この結果からタミフルの服用の有無別の異常な行動の発症率を導き出すことは困難である。

しかし、この調査により、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、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られた。これは、タミフルの服用の有無を問わないものである。

- 今回報告を受け調査検討を行った 2006 / 2007 シーズンの疫学調査は、研究実施者も指摘しているとおり、後向き調査であることから結論を導き出すことは難しい。この調査の結果について更に分析を進めるとともに、現在実施中の 2007 / 2008 シ

ーズンの前向き調査（重度調査及び軽度調査）の結果などと併せて、引き続き検討を行う必要がある。

2 「インフルエンザ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

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関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を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

- ・ 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から連続する 10 ～ 20 名を調査。
- ・ 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、非ステロイド系抗炎症薬、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、非ステロイド系抗炎症薬、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) 報告された第一次予備解析結果(概要)

これまでに報告された廣田班疫学調査の第一次予備解析結果の概要は、以下のとおりである。

- 全国 692 施設から報告があり、回収された症例は 11,661 症例であった。
- 医師用調査票と患者家族用調査票が一致した 9,358 症例、医師用調査票のみの 876 症例及び患者家族用調査票のみの 674 症例について、データベースの構築が試みられた。医師を対象に、未記入項目等について、5,313 症例の追加調査を行い、4,774 症例について返答が得られた。
- 現時点で、医師用調査票に基づき、10,316 症例のデータが整理された。なお、事例調査票は解析対象としなかった。
- タミフル使用例は 79.3 % (7870/9929) であった。
- インフルエンザ発症者の 14.7 % (1478/10038) に異常行動の発現が認められ、異常行動に占める重度のもの(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)の割合が3.2%(47/1459)であった。

- タミフル服用の有無と異常行動・異常言動の発現の有無について、以下のとおり解析を行った。

		異常行動・異常言動		
		(+)	(-)	計
タミフル	(+)	A	C	A+C
	(-)	B	D	B+D
	計	A+B	C+D	A+B+C+D
オッズ比、95%信頼区間		X、Y～Z		
χ^2 検定、P値		K、P		

- 第一次予備解析の結果、異常行動に対するタミフルの crude-OR (オッズ比) は、別添参考資料のとおりであった。
- 今後の課題は、以下のとおりである。
- ・ 本研究デザインの長所と短所をより深く見極めることが必要である。
 - ・ 交絡因子を調整した多変量解析結果の検討が必要である。ただし、交絡因子に関する情報は不足している。
 - ・ データ欠損による結果の偏りの解釈を行う必要がある。

(3) 臨床WGの意見・考察

- 現時点までの分析データが廣田班によって臨床WGに示された。廣田班の分析結果は、これまでの途中経過であり、当臨床WGにおいて結論について議論するまでには至らなかった。
- 当臨床WGは、廣田班に対して更なる分析を進め、その結論についてできるだけ速やかに提出するよう求めた。
- 以上のことから、この調査の結果について更に解析を進めるとともに、現在実施中の岡部班疫学調査(2007 / 2008 シーズンの前向き調査(重度調査及び軽度調査))等の結果などと併せて、引き続き検討を行う必要がある。

第2 臨床試験について

(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
- ・目標症例数： 30 例（中間解析症例数は 11 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、睡眠検査室試験の中間解析（症例数 11 例）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。

- ビデオ観察中の睡眠期間において、異常な行動は認められなかった。
- 有害事象として、頭痛、手のこわばり、耳介びらんなどが認められたが、これらの発現はプラセボ投与期間であった。
- 臨床検査値としては、いくつかの項目でわずかな上昇が認められたが、いずれもタミフルとの因果性は否定された。
- 覚醒時の心電図（標準 12 誘導）測定において、著明な変化は認められなかった。
- 中間解析においては、症例数が限られていること、睡眠検査項目が多岐にわたることから、タミフル投与による影響に関して結論を得ることは困難であると考えられた。

(3) 臨床WGの意見・考察

睡眠検査室試験の中間解析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、製薬企業からいわゆる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。
- しかし、今回報告を受けた結果は、目標症例数 30 例のところ、11 例について中間解析を行ったものであることに留意すべきであり、また、この試験自体が多岐にわたる睡眠検査項目について探索的に行われているものであることから、今後提出される最終報告を基に改めて検討を行う必要がある。
- また、製薬企業は、当臨床WGの指示を受け、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」を別途実施中であり、この結果についても上記の最終報告の結果と併せて検討を行う必要がある。