

(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 ^{注)}	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) ^{注)}	—
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
オセルタミビル服薬 (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

- 平成 19 年 3 月 23 日から平成 21 年 3 月 31 日までに、医療機関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」のあったタミフル等非使用例のインフルエンザ患者は、24 症例であった。

イ 異常な行動の副作用報告等

(ア) 発現時期《表 1 参照》

●タミフル

- 2006/2007 シーズンの発現が 49 % (170 症例) で最も多く、次いで 2005/2006 シーズンの発現が 23 % (78 症例)、2008/2009 シーズンの発現が 8 % (27 症例)、2007/2008 シーズンの発現が 7 % (25 症例) であった。

●リレンザ

- 2008/2009 シーズンの発現が 59 % (97 症例) で最も多く、次いで 2007/2008 シーズンの発現が 35 % (58 症例)、2006/2007 シーズンの発現が 6 % (10 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があった 1998/1999 シーズンから 2007/2008 シーズンまで、各シーズンの発現は 0 ~ 3 症例である。

●タミフル等非使用例

- 2006/2007 シーズンの発現が 92 % (22 症例) を占めた。

(イ) 患者背景 (年齢及び性別)《表 2 及び表 3 参照》

●タミフル

- 20 歳未満の小児・未成年者が 86 % (299/349 症例) を占め、うち 10 歳代は 46 % (161/349 症例) であった。その他の年代 (20 ~ 90 歳代) については 1 ~ 2 % (4 ~ 8/349 症例) であった。
- また、性別については、男性が 72 % (251/348 症例) を占め、女性は 28 % (97/348 症例) であった。

●リレンザ

- 20 歳未満の小児・未成年者が 98 % (162/165 症例) を占め、うち 10 歳代は 70 % (115/165 症例) であった。
- また、性別については、男性が 73 % (119/162 症例) を占め、女性は 27 % (43/162 症例) であった。

●シンメトレル等

- 20 歳未満の小児・未成年者が 70 % (7/10 症例) を占め、うち 10 歳代は 50 % (5/10 症例) であった。
- また、性別については、男性が 70 % (7/10 症例) を占め、女性は 30 % (3/10 症例) であった。

●タミフル等非使用例

- 20 歳未満の小児・未成年者が 96 % (23/24 症例) を占め、うち 10 歳代は 88 % (21/24 症例) であった。
- また、性別については、男性が 79 % (19/24 症例) を占め、女性は 21 % (5/24 症例) であった。

(ウ) インフルエンザ発症からの病日、薬剤投与からの時間等《表 4 ~ 表 6 参照》

●タミフル

- インフルエンザ発症から異常な行動発現までの病日は、第1病日及び第2病日で73% (207/282 症例) を占め、第1病日の発現が40% (114/282 症例) で最も多かった。
- 最初の投与から発現までの時間は、1時間以上6時間未満が51% (77/152 症例) を占め、24時間未満で90% (137/152 症例) であった。また、直前の投与から発現までの時間は、1時間以上6時間未満が67% (109/162 症例) を占め、12時間未満が96% (155/162 症例) であった。
- リレンザ
 - インフルエンザ発症から異常な行動発現までの病日は、第1病日及び第2病日で81% (119/147 症例) を占め、第1病日の発現が27% (40/147 症例) であった。
 - 最初の投与から発現までの時間は、1時間以上6時間未満が43% (47/110 症例) を占め、24時間未満が93% (102/110 症例) であった。また、直前の投与から発現までの時間は、1時間以上6時間未満が65% (68/105 症例) を占め、12時間未満が98% (103/105 症例) であった。
- シンメトレル等
 - インフルエンザ発症から異常な行動発現までの病日は、第1病日から第5病日までの各病日で13%～38% (1～3/8 症例) であり、その他の病日はなかった。
 - 最初の投与から発現までの時間は、1時間以上6時間未満が25% (2/8 症例) であり、48時間以上が38% (3/8 症例) であった。また、直前の投与から発現までの時間は、1時間以上6時間未満が63% (5/8 症例) を占め、12時間未満が75% (6/8 症例) であった。
- タミフル等非使用例
 - インフルエンザ発症から異常な行動発現までの病日は、第1病日及び第2病日で62% (13/21 症例) を占め、第1病日の発現が29% (6/21 症例) であった。

(エ) 睡眠(就寝)等との関係《表7～表14参照》

- タミフル
 - 就寝中又は覚醒直後に異常な行動が発現した症例(重複あり)が、それぞれ63% (133/212 症例)、59% (112/191 症例) を占めた。
 - 就寝からの異常な行動の発現までの時間は、3時間未満が70% (43/61 症例) を占めた。
また、一眠り後に異常な行動が回復した症例が75% (169/225 症例)、異常な行動に関する患者の記憶のない症例が76% (151/198 症例)、光に対する反応がない症例が98% (122/125 症例) であった。
 - 睡眠時驚愕症・睡眠時遊行症の既往歴又は家族歴がある症例は、それぞれ9% (17/192 症例)、1% (2/153 症例) であった。
- リレンザ
 - 就寝中又は覚醒直後に異常な行動が発現した症例(重複あり)が、それぞれ34% (40/116 症例)、43% (50/116 症例) であった。
 - 就寝からの異常な行動の発現までの時間は、2時間未満が60% (9/15 症例) を占めた。
また、一眠り後に異常な行動が回復した症例が70% (85/122 症例)、異常な行動に関する患者の記憶のない症例が80% (94/117 症例)、光に対する反応がない症例が96% (43/45 症例) であった。

- 睡眠時驚愕症・睡眠時遊行症の既往歴又は家族歴がある症例は、それぞれ 11 % (12/110 症例)、3 % (3/88 症例) であった。
- シンメトレル等
 - 就寝中又は覚醒直後に異常な行動が発現した症例（重複あり）が、それぞれ 33 % (2/6 症例)、25 % (1/4 症例) であった。
 - 就寝からの異常な行動の発現までの時間は、時間のわかったものが 1 症例のみで、3 時間以上 4 時間未満であった。
また、一眠り後に異常な行動が回復した症例が 67 % (2/3 症例)、異常な行動に関する患者の記憶のない症例が 75 % (3/4 症例) であり、情報のある 2 症例すべてが光に対する反応がない症例であった。
 - 睡眠時驚愕症・睡眠時遊行症の既往歴又は家族歴がある症例は、いずれも 33 % (1/3 症例) であった。
- タミフル等非使用例
 - 就寝中又は覚醒直後に異常な行動が発現した症例（重複あり）が、それぞれ 58 % (11/19 症例)、100 % (2/2 症例) であった。
 - 就寝からの異常な行動の発現までの時間は、3 時間未満が 57 % (4/7 症例) を占めた。
また、一眠り後に異常な行動が回復した症例が 100 % (15/15 症例)、異常な行動に関する患者の記憶のない症例が 57 % (12/21 症例) であり、情報のある 15 症例すべてが光に対する反応がない症例であった。
 - 睡眠時驚愕症・睡眠時遊行症の既往歴又は家族歴がある症例は、それぞれ 25 % (4/16 症例)、14 % (2/14 症例) であった。

(オ) 発熱との関係《表 1 5 及び表 1 6 参照》

- タミフル
 - 発熱持続時の異常な行動の発現が 65 % (132/203 症例)、解熱過程時の発現が 32 % (64/203 症例) であった。
また、異常な行動の直前（発現前 6 時間以内）の体温は、38 度台が 39 % (42/109 症例) で最も多く、次いで 39 度台が 36 % (39/109 症例)、40 度台が 13 % (14/109 症例) であった。
- リレンザ
 - 発熱持続時の異常な行動の発現が 78 % (67/86 症例)、解熱過程時の発現が 14 % (12/86 症例) であった。
また、異常な行動の直前（発現前 6 時間以内）の体温は、39 度台が 36 % (28/78 症例) で最も多く、次いで 38 度台が 35 % (27/78 症例)、37 度台が 17 % (13/78 症例) であった。
- シンメトレル等
 - 発熱持続時の異常な行動の発現が 25 % (1/4 症例)、解熱過程時の発現が 50 % (2/4 症例) であった。
また、異常な行動の直前（発現前 6 時間以内）の体温は、情報のある 4 症例すべてが 37 度台から 39 度台の症例であった。
- タミフル等非使用例
 - 発熱持続時の異常な行動の発現が 89 % (17/19 症例)、解熱過程時の発現が 11 % (2/19 症例) であった。
また、異常な行動の直前（発現前 6 時間以内）の体温は、39 度台が 53 % (10/19

症例)で最も多く、次いで38度台が21%(4/19症例)であった。

(カ) 異常な行動発現後の継続投与(表17参照)

●タミフル

○ 「異常な行動」の発現後にタミフルを継続投与した事例が35%(123/353症例)あった。このうち、継続投与後に異常な行動を含む精神神経症状を発現した事例が25%(31/123症例)ある一方、精神神経症状を発現しなかった事例が75%(92/123症例)あった。継続投与後に精神神経症状を発現した事例については、男性が68%(21/31症例)、女性が32%(10/31症例)であり、異常な行動症例全体における男女比とほぼ同様であった。

●リレンザ

○ 「異常な行動」の発現後にリレンザを継続投与した事例が46%(77/167症例)あった。このうち、継続投与後に異常な行動を含む精神神経症状を発現した事例が38%(29/77症例)ある一方、精神神経症状を発現しなかった事例が62%(48/77症例)あった。継続投与後に精神神経症状を発現した事例については、男性が76%(22/29症例)、女性が24%(7/29症例)であり、異常な行動症例全体における男女比とほぼ同様であった。

●シンメトレル等

○ 「異常な行動」の発現後にシンメトレル等を継続投与した事例が40%(4/10症例)あった。このうち、継続投与後に異常な行動を含む精神神経症状を発現した事例が25%(1/4症例)ある一方、精神神経症状を発現しなかった事例が75%(3/4症例)あった。

ウ 死亡症例について

(ア) 発現時期《表18参照》

●タミフル

○ 死亡症例については、74症例のうち、2004/2005シーズンが19症例で最も多く、次いで2006/2007シーズンが17症例、2005/2006シーズンが15症例であった。

(イ) 患者背景(年齢及び性別)《表19及び表20参照》

●タミフル

○ 20歳未満の小児・未成年者が21%(16/76症例)であり、20歳代から90歳代までの各年代については5~13%(4~10/76症例)であった。
○ また、性別については、男性が66%(50/76症例)を占め、女性は34%(26/76症例)であった。

(ウ) 心電図、剖検等の結果

●タミフル

○ 心電図が4症例、剖検等の結果が11症例について追加提出された。

(エ) 既往歴、家族歴等

●タミフル

○ 既往歴としては、慢性肺炎、心室性不整脈・房室ブロック・虚血性心疾患、不整脈、中等度の三尖弁閉鎖不全等、気管支喘息、脳梗塞(小脳変性症)が、各1

症例あった。

また、家族歴としては、高血圧症（父）、突然死（祖父）が各 1 症例あった。

（3）臨床WGの意見・考察

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の当臨床WGの意見・考察は、以下のとおりである。

- 異常な行動の患者背景をみると、年齢については、タミフル、リレンザ、シンメトレル等及びタミフル等非使用例のいずれも 20 歳未満の小児・未成年者が 7 割～9 割強を占め、特に 10 歳代が多い傾向がある。また、性別については、いずれも男性が多い傾向（いずれも 7 割台）にある。これらの結果は、岡部班疫学調査の結果と同様のものであり、岡部班疫学調査の結果を支持するものと考えられる。
- 異常な行動と睡眠（就寝）等との関係をみると、タミフルについては、就寝中又は覚醒直後に異常な行動が発現した症例（重複あり）が、それぞれ 63 %（133/212 症例）、59 %（112/191 症例）を占めている。この結果は、岡部班疫学調査の結果とほぼ同様のものであり、岡部班疫学調査の結果を支持するものと考えられる。
就寝中又は覚醒直後に異常な行動が発現した症例について、タミフルとそれ以外（リレンザ、シンメトレル等及びタミフル等非使用例）の比較をしたところ、異常な行動の症状や発現の状況に大きな差異は認められず、ほぼ同様のものと考えられる。
- 平成 19 年 3 月以降の予防的な安全対策により、それ以後、タミフルの副作用報告において、10 代の転落・飛び降りによる死亡等の重篤な事例が報告されていないことから、安全対策については一定の効果が認められる。また、2008/2009 シーズンにおいて、リレンザに係る異常な行動によると疑われる転落・飛び降り事例の副作用報告が 3 症例（うち死亡 1 症例）あったことから、タミフルの服用の有無にかかわらず、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、引き続き注意喚起が必要と考えられた。
- 今後とも、異常な行動、突然死等の副作用報告等の状況についてフォローアップすべきと考える。

(表1)【発現時期別：シーズン別】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
1998/1999 シーズン	—	—	1 (10)	1 (4)
1999/2000 シーズン	—	—	3 (30)	0 (0)
2000/2001 シーズン	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2001/2002 シーズン	5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2002/2003 シーズン	11 (3)	0 (0)	1 (10)	0 (0)
2003/2004 シーズン	11 (3)	0 (0)	1 (10)	0 (0)
2004/2005 シーズン	17 (5)	0 (0)	1 (10)	1 (4)
2005/2006 シーズン	78 (23)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2006/2007 シーズン	170 (49)	10 (6)	2 (20)	22 (92)
2007/2008 シーズン	25 (7)	58 (35)	1 (10)	0 (0)
2008/2009 シーズン	27 (8)	97 (59)	0 (0)	0 (0)
小計	346	165	10	24
不明	7	2	0	0
総計	353	167	10	24

注) シーズン：8月から翌年7月まで

(表2)【年齢別】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
10歳未満	138 (40)	47 (28)	2 (20)	2 (8)
10歳代	161 (46)	115 (70)	5 (50)	21 (88)
20歳代	8 (2)	2 (1)	0 (0)	0 (0)
30歳代	6 (2)	1 (1)	1 (10)	0 (0)
40歳代	5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
50歳代	8 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
60歳代	7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
70歳代	7 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
80歳代	5 (1)	0 (0)	1 (10)	0 (0)
90歳代	4 (1)	0 (0)	1 (10)	0 (0)
小計	349	165	10	24
不明	4	2	0	0
総計	353	167	10	24

(表3)【性別】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
男性	251 (72)	119 (73)	7 (70)	19 (79)
女性	97 (28)	43 (27)	3 (30)	5 (21)
小計	348	162	10	24
不明	5	5	0	0
総計	353	167	10	24

(表4)【インフルエンザ発症から異常な行動発現までの病日】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトリル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
第1病日	114(40)	40(27)	1(13)	6(29)
第2病日	93(33)	79(54)	3(38)	7(33)
第3病日	39(14)	24(16)	2(25)	6(29)
第4病日	15(5)	3(2)	1(13)	1(5)
第5病日	11(4)	0(0)	1(13)	0(0)
第6病日以上	10(4)	1(1)	0(0)	1(5)
小計	282	147	8	21
不明	71	20	2	3
総計	353	167	10	24

(表5)【最初の投与から異常な行動の発現までの時間】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトリル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
1時間未満	11(7)	7(6)	0(0)	—
1時間以上2時間未満	17(11)	16(15)	0(0)	—
2時間以上3時間未満	23(15)	11(10)	0(0)	—
3時間以上4時間未満	20(13)	9(8)	0(0)	—
4時間以上5時間未満	8(5)	4(4)	1(13)	—
5時間以上6時間未満	9(6)	7(6)	1(13)	—
6時間以上12時間未満	28(18)	19(17)	2(25)	—
12時間以上24時間未満	21(14)	29(26)	1(13)	—
24時間以上48時間未満	6(4)	4(4)	0(0)	—
48時間以上	9(6)	4(4)	3(38)	—
小計	152	110	8	—
不明	201	57	2	—
総計	353	167	10	24

(表6)【直前の投与から異常な行動の発現までの時間】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトリル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
1時間未満	17(10)	8(8)	0(0)	—
1時間以上2時間未満	25(15)	20(19)	2(25)	—
2時間以上3時間未満	34(21)	16(15)	0(0)	—
3時間以上4時間未満	30(19)	13(12)	0(0)	—
4時間以上5時間未満	10(6)	10(10)	1(13)	—
5時間以上6時間未満	10(6)	9(9)	2(25)	—
6時間以上12時間未満	29(18)	27(26)	1(13)	—
12時間以上	7(4)	2(2)	2(25)	—
小計	162	105	8	—
不明	191	62	2	—
総計	353	167	10	24

(表7)【異常な行動の発現が就寝中か否か】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
Yes	133 (63)	40 (34)	2 (33)	11 (58)
No	79 (37)	76 (66)	4 (67)	8 (42)
小計	212	116	6	19
不明	141	51	4	5
総計	353	167	10	24

(表8)【異常な行動の発現が覚醒直後か否か】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
Yes	112 (59)	50 (43)	1 (25)	2 (100)
No	79 (41)	66 (57)	3 (75)	0 (0)
小計	191	116	4	2
不明	162	51	6	22
総計	353	167	10	24

(表9)【就寝から異常な行動の発現までの時間】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
1 時間未満	18 (30)	4 (27)	0 (0)	1 (14)
1 時間以上 2 時間未満	11 (18)	5 (33)	0 (0)	2 (29)
2 時間以上 3 時間未満	14 (23)	1 (7)	0 (0)	1 (14)
3 時間以上 4 時間未満	4 (7)	1 (7)	1 (100)	1 (14)
4 時間以上 5 時間未満	3 (5)	0 (0)	0 (0)	2 (29)
5 時間以上	11 (18)	4 (27)	0 (0)	0 (0)
小計	61	15	1	7
不明/就寝中でない	292	152	9	17
総計	353	167	10	24

(表10)【異常な行動が一眠りして回復したか否か】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
Yes	169 (75)	85 (70)	2 (67)	15 (100)
No	56 (25)	37 (30)	1 (33)	0 (0)
小計	225	122	3	15
不明	128	45	7	9
総計	353	167	10	24

(表 1 1) 【異常な行動に関する患者の記憶の有無】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
有	47 (24)	23 (20)	1 (25)	9 (43)
無	151 (76)	94 (80)	3 (75)	12 (57)
小計	198	117	4	21
不明	155	50	6	3
総計	353	167	10	24

(表 1 2) 【光に対する反応の有無】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
有	3 (2)	2 (4)	0 (0)	0 (0)
無	122 (98)	43 (96)	2 (100)	15 (100)
小計	125	45	2	15
不明	228	122	8	9
総計	353	167	10	24

(表 1 3) 【睡眠時驚愕症又は睡眠時遊行症の既往歴の有無】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
有	17 (9)	12 (11)	1 (33)	4 (25)
無	175 (91)	98 (89)	2 (67)	12 (75)
小計	192	110	3	16
不明	161	57	7	8
総計	353	167	10	24

(表 1 4) 【睡眠時驚愕症又は睡眠時遊行症の家族歴の有無】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
有	2 (1)	3 (3)	1 (33)	2 (14)
無	151 (99)	85 (97)	2 (67)	12 (86)
小計	153	88	3	14
不明	200	79	7	10
総計	353	167	10	24

(表 1 5) 【異常な行動の発現時の体温の経過】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
発熱持続	132 (65)	67 (78)	1 (25)	17 (89)
解熱過程	64 (32)	12 (14)	2 (50)	2 (11)
解熱後	7 (3)	7 (8)	1 (25)	0 (0)
小計	203	86	4	19
不明	150	81	6	5
総計	353	167	10	24

(表 16) 【異常な行動の直前（発現前 6 時間以内）の体温】（異常な行動症例）

	タミフル	リレンザ	シメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
34 度台	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
35 度台	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
36 度台	1 (1)	3 (4)	0 (0)	1 (5)
37 度台	9 (8)	13 (17)	1 (25)	1 (5)
38 度台	42 (39)	27 (35)	2 (50)	4 (21)
39 度台	39 (36)	28 (36)	1 (25)	10 (53)
40 度台	14 (13)	5 (6)	0 (0)	3 (16)
41 度以上	1 (1)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
小計	109	78	4	19
不明	244	89	6	5
総計	353	167	10	24

(表 17) 【異常な行動発現後の継続投与】（異常な行動症例）

	タミフル	リレンザ	シメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
異常な行動全症例	353	167	10	24
うち継続投与した事例	123 (35)	77 (46)	4 (40)	—
うち継続投与後精神神経症状発現なし	92 (75)	48 (62)	3 (75)	—
うち継続投与後精神神経症状発現あり	31 (25)	29 (38)	1 (25)	—
うち男性	21 (68)	22 (76)	0 (0)	—
うち女性	10 (32)	7 (24)	1 (100)	—

(表 18) 【発現時期別：シーズン別】(死亡症例)

	タミフル
	症例数 (%)
2000/2001 シーズン	3 (4)
2001/2002 シーズン	4 (5)
2002/2003 シーズン	4 (5)
2003/2004 シーズン	8 (11)
2004/2005 シーズン	19 (26)
2005/2006 シーズン	15 (20)
2006/2007 シーズン	17 (23)
2007/2008 シーズン	2 (3)
2008/2009 シーズン	2 (3)
小計	74
不明	2
総計	76

注) シーズン; 8月から翌年7月まで

(表 19) 【年齢別】(死亡症例)

	タミフル
	症例数 (%)
10歳未満	11 (14)
10歳代	5 (7)
20歳代	6 (8)
30歳代	10 (13)
40歳代	4 (5)
50歳代	10 (13)
60歳代	8 (11)
70歳代	9 (12)
80歳代	9 (12)
90歳代	4 (5)
総計	76

(表 20) 【性別】(死亡症例)

	タミフル
	症例数 (%)
男性	50 (66)
女性	26 (34)
総計	76