

抗インフルエンザ薬の安全対策について

平成23年11月2日

本日、平成23年度第7回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会を開催し、抗インフルエンザ薬の安全対策に関し、以下のように報告した。

1. インフルエンザ罹患に伴う異常行動発現に関する調査

- 国立感染症研究所が実施している調査では、異常行動は、抗インフルエンザ薬の種類にかかわらず、また、服用していない場合でも発生することが報告され、これまでと同様の結果であった。
- 異常行動の発生による転落・飛び降りにより死亡等の重篤な事例はなかった。

2. 抗インフルエンザ薬の副作用報告状況

- タミフル、リレンザ、ラピアクタ及びイナビルで、突然走りだすなどの「異常な行動」の報告がそれぞれ16例、8例、1例及び5例報告されているが、「異常な行動」の発生による転落・飛び降りにより死亡した等の重篤な事例はない。
- タミフル、リレンザ及びラピアクタにおいて服用後の死亡例がそれぞれ3例ずつ報告されているが、情報不足等のため因果関係は明らかでなく、直接的な因果関係は示されていない。

3. 研究報告

- 国内における臨床使用実態調査結果（藤田らの報告）において、タミフル投与と^{せんもう}譫妄や意識障害の発現リスク上昇との関係が示唆されているが、著者らも検証的なケース・コホート研究ではないと述べているとおり、迅速なデータクリーニングができなかったこと等の研究に限界があること、データの収集・解析が適切とは言えないとの意見もあることから、本報告により、タミフルと異常行動との因果関係が明確となったとは言えないと考える。
- その他の動物実験による研究報告についても、これまでの評価に影響を与えるものではないと考える。

以上の結果、タミフルの服用と異常な行動及び突然死との因果関係を示唆する結果は得られていないと考えられ、一方、現在の予防的な安全対策を変更する積極的な根拠も得られていないことから、インフルエンザ罹患時の注意喚起を引き続き徹底することが適当であると考えます。

(参考) 現在、承認を取得している抗インフルエンザ薬

一般的名称	販売名 (製造販売業者)
オセルタミビルリン酸塩	タミフルカプセル75 タミフルドライシロップ3% (中外製薬株式会社)
ザナミビル水和物	リレンザ (グラクソ・スミスクライン株式会社)
ペラミビル水和物	ラピアクタ点滴用バッグ300mg ラピアクタ点滴用バイアル150mg (塩野義製薬株式会社)
ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	イナビル吸入粉末剤20mg (第一三共株式会社)
アマンタジン塩酸塩	シンメトレル錠50mg シンメトレル錠100mg シンメトレル細粒10% (ノバルティスファーマ株式会社)

インフルエンザ罹患に伴う 異常行動研究

2011年3月31日までのデータ取りまとめ
2010/2011シーズン報告

平成22年度厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動の情報収集に関する研究」
研究代表者 国立感染症研究所 岡部信彦

1

研究班

研究代表者

- － 岡部信彦（国立感染症研究所感染症情報センター長）

研究分担者（五十音順）

- － 大日康史（国立感染症研究所感染症情報センター主任研究官）
- － 谷口清州（国立感染症研究所感染症情報センター第一室室長）
- － 宮崎千明（福岡市立西部療育センター長）
- － 桃井真里子（自治医科大学小児科学教授）

2

報告の内容

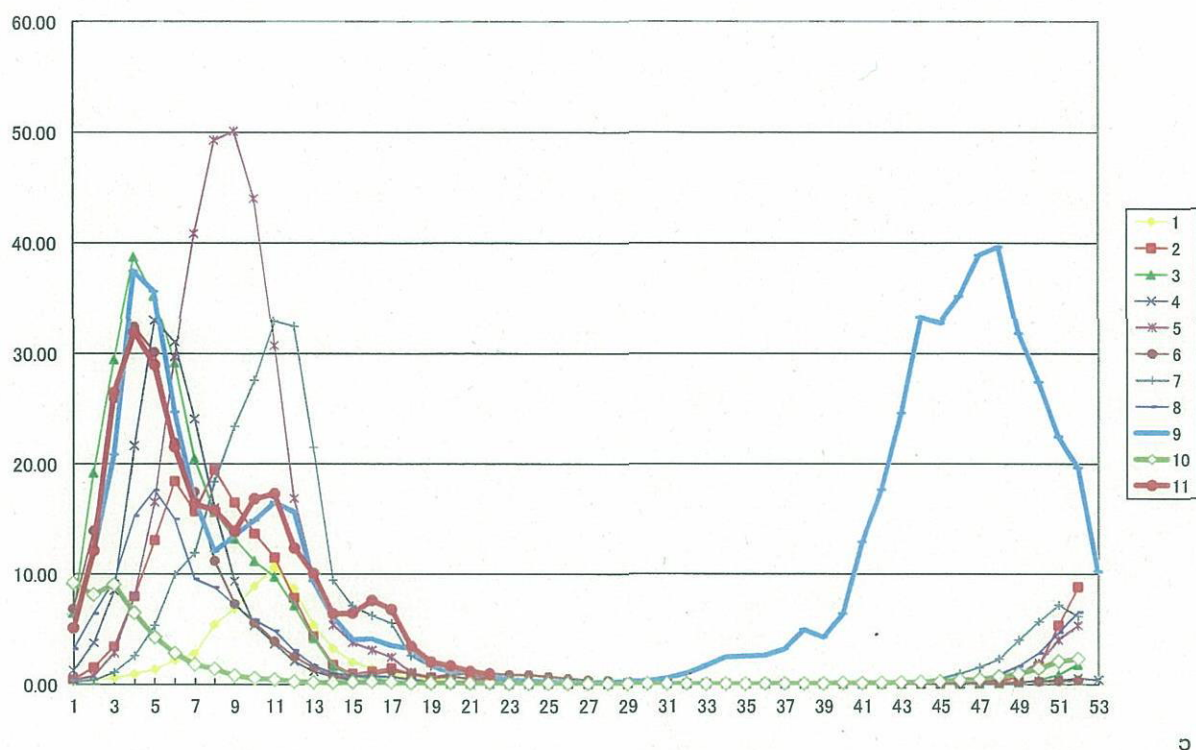
- インフルエンザ2010／2011シーズン
- 調査概要
- 重度の分析
- まとめ

3

インフルエンザ
2010／2011シーズン

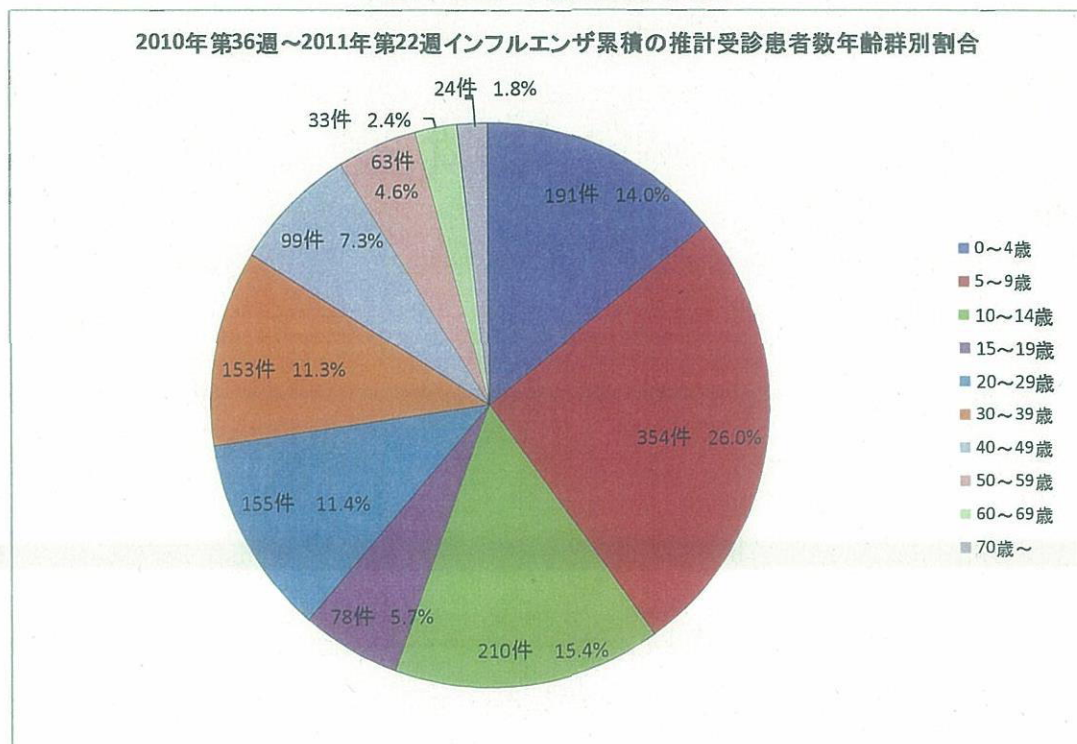
4

図1.インフルエンザ患者報告数



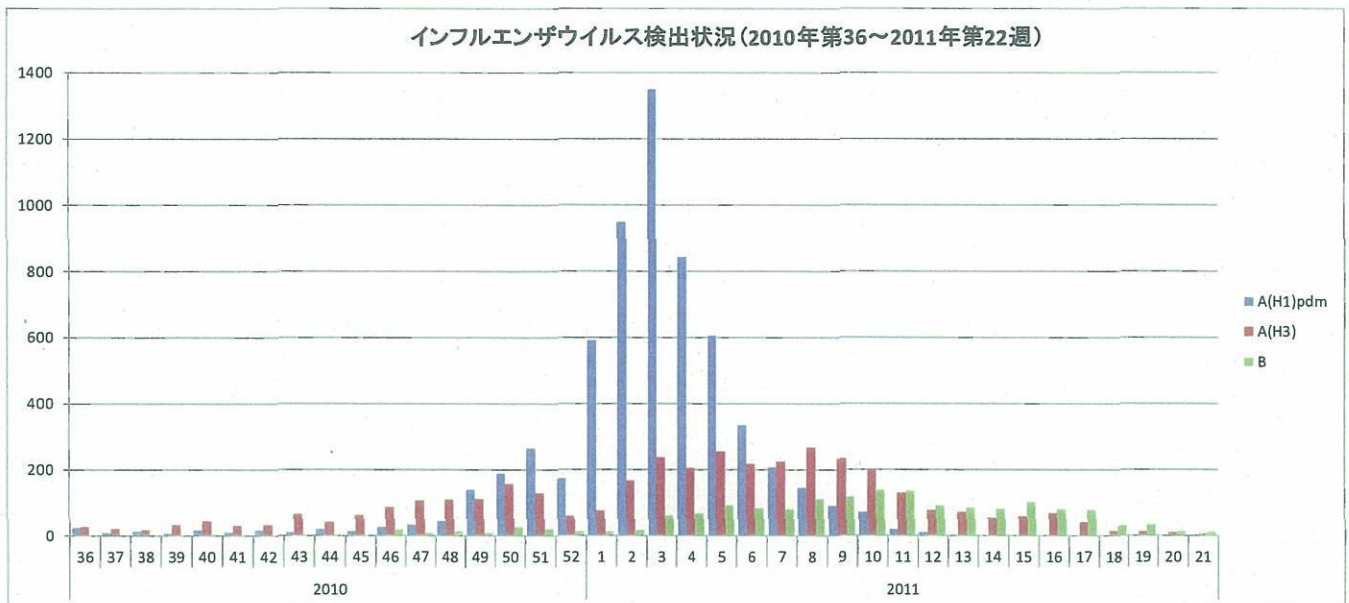
出典: 国立感染症研究所感染症情報センター

図2.年齢別インフルエンザ患者報告数



出典: 国立感染症研究所感染症情報センター

図3. 型別インフルエンザウイルス 分離の検出報告数



7

出典: 国立感染症研究所感染症情報センター

調査概要

調査概要

- 重度の異常な行動に関する調査（重度調査）
 - すべての医療機関
 - 2006／2007シーズン：後向き調査
 - 2007／2008シーズン：前向き調査
 - 2008／2009シーズン：前向き調査
 - 2009／2010シーズン：前向き調査
 - 2010／2011シーズン：前向き調査
- 軽度の異常な行動に関する調査（軽度調査）
 - インフルエンザ定点医療機関
 - 2007／2008シーズン：前向き調査
 - 2008／2009シーズン：前向き調査
 - 2009／2010シーズン：前向き調査
 - 2010／2011シーズン：前向き調査

9

調査概要（重度）

- 調査依頼対象：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※を示した患者
 - ※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
- 報告方法：インターネット 又は FAX

インフルエンザに伴う異常な行動に関する報告基準

- インフルエンザ様疾患と診断され、かつ、重度の異常な行動を示した患者
- インフルエンザ様疾患
 - 臨床的特徴（上気道炎症状に加えて、突然の高熱、全身倦怠感、頭痛、筋肉痛を伴うこと）を有しており、症状や所見からインフルエンザと疑われる者のうち、下記のいずれかに該当する者
 - 次のすべての症状を満たす者①突然の発現、②高熱（38℃以上）、③上気道炎症状、④全身倦怠感等の全身症状
 - 迅速診断キットで陽性であった者
- 重度の異常な行動
 - 突然走り出す
 - 飛び降り
 - その他、予期できない行動であって、制止しなければ生命に影響が及ぶ可能性のある行動

11

重度の分析

図4-1.異常行動（重度）の発熱週と 発生動向調査

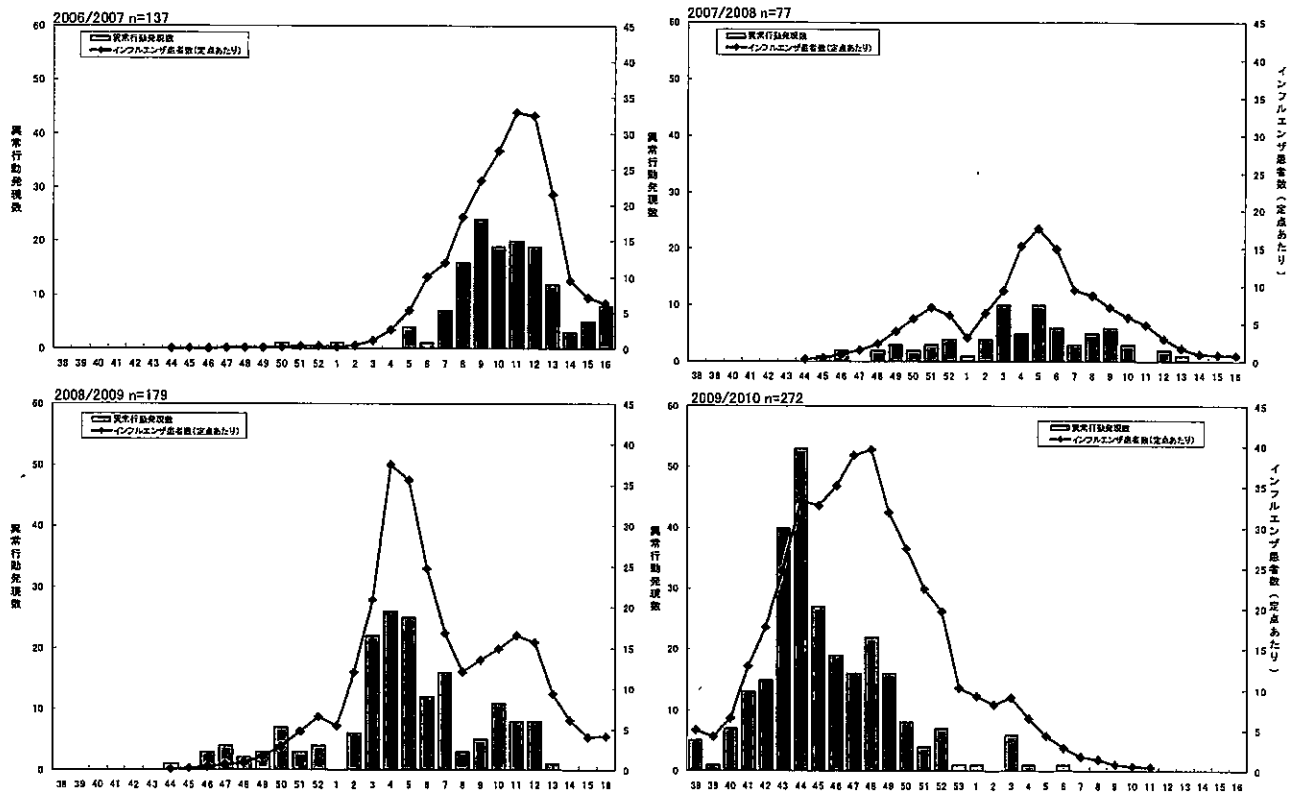


図4-2.異常行動（重度）の発熱週と 発生動向調査

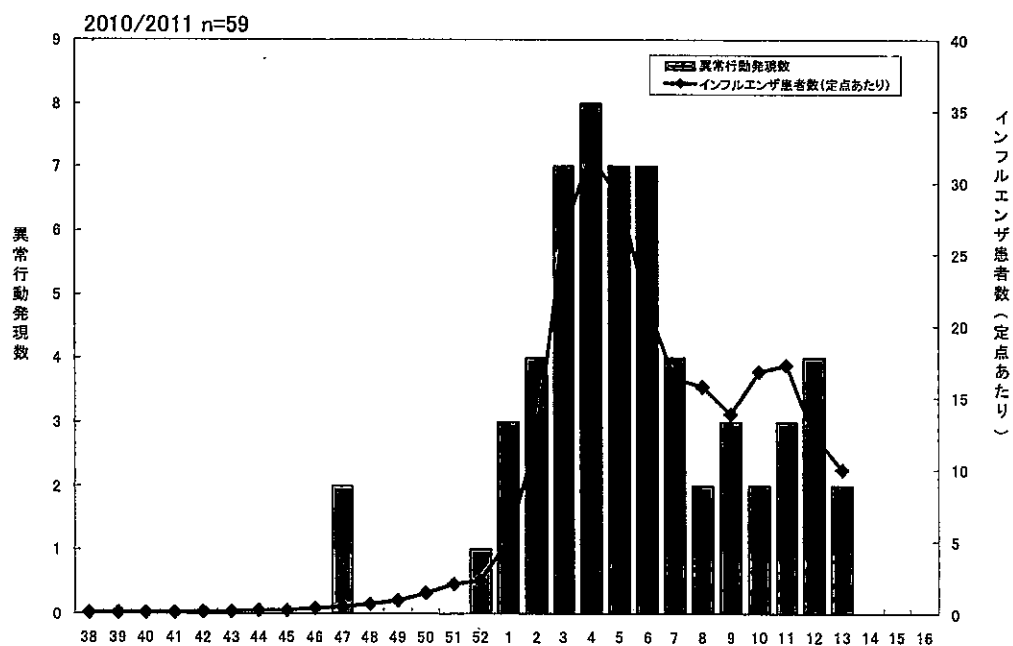


図5-1. 患者の年齢

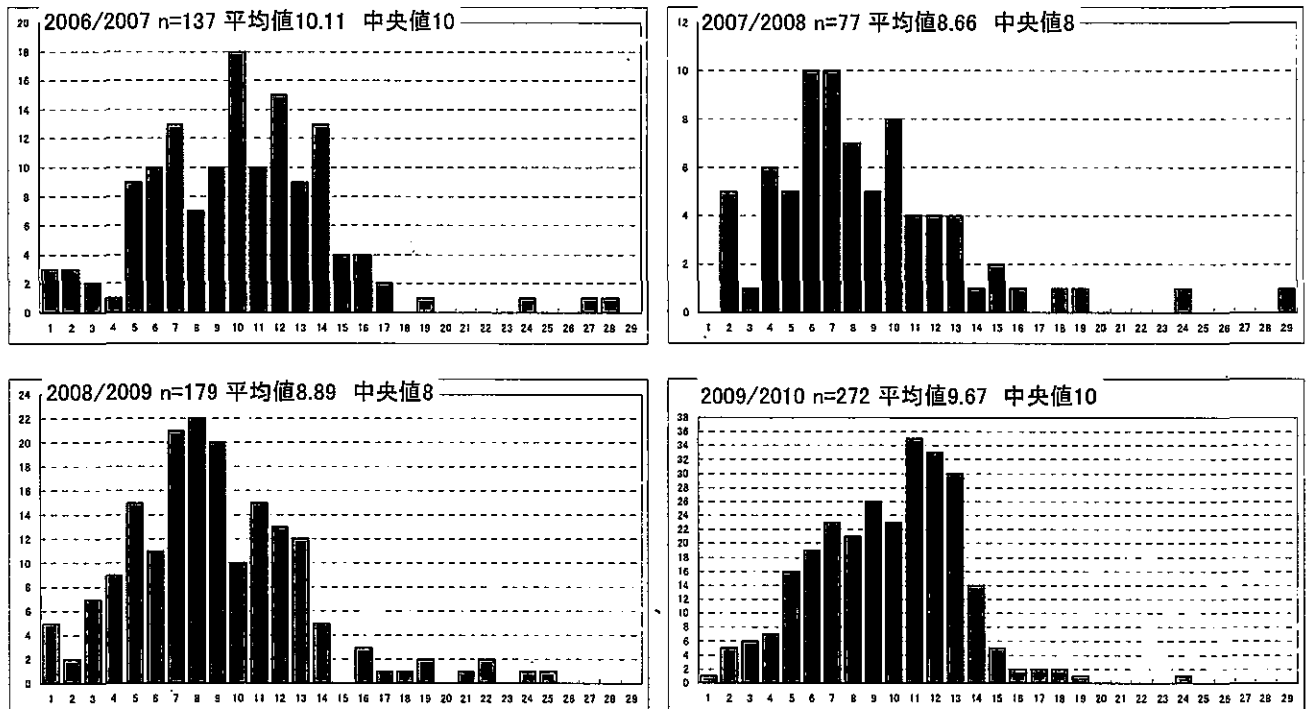


図5-2. 患者の年齢

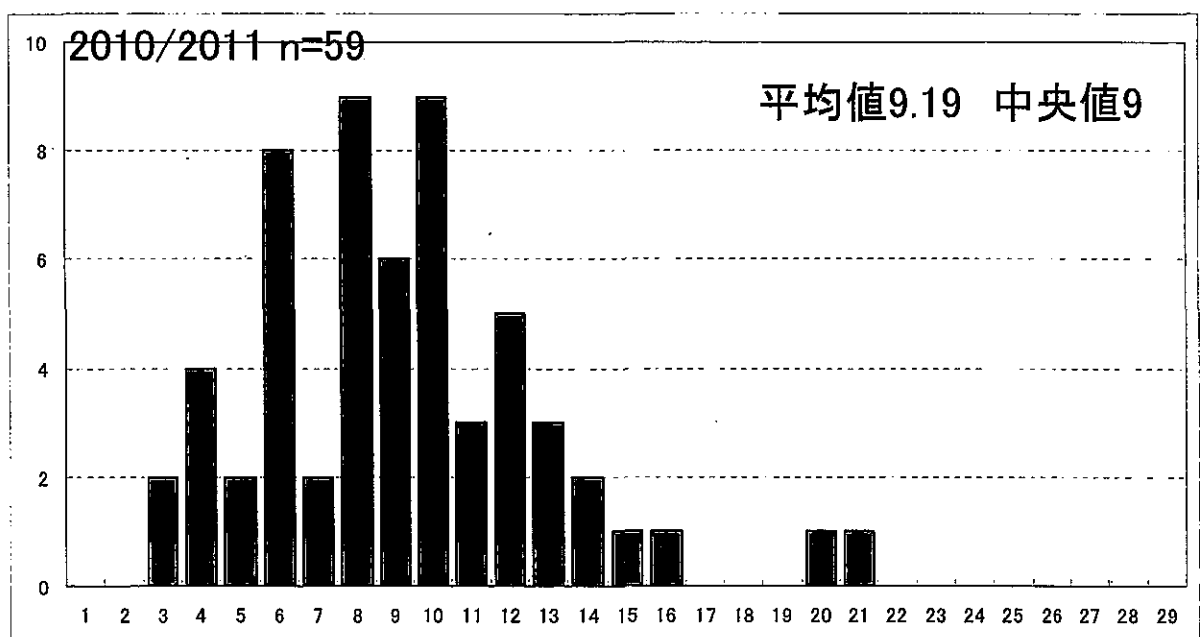


図6-1.患者の性別

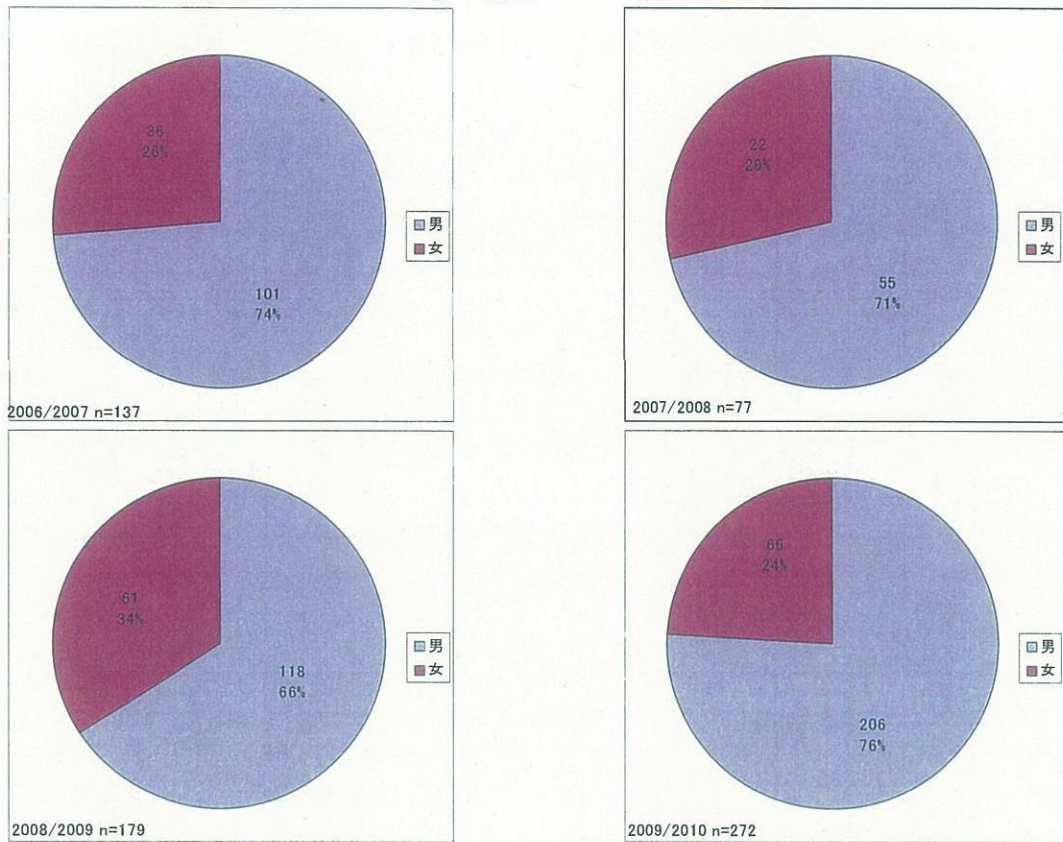


図6-2.患者の性別

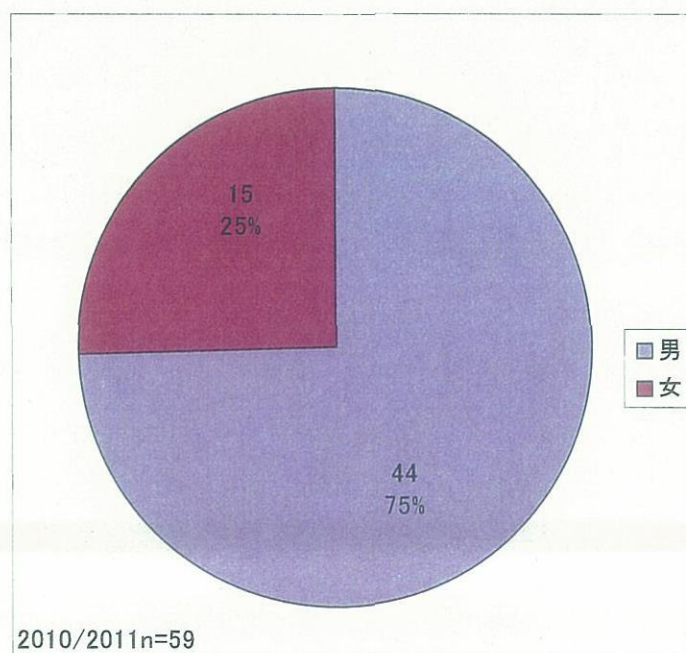


表1.発熱から異常行動発現までの日数

	(2007／2008)		(2008／2009)		(2009／2010)		(2010／2011)	
	重度		重度		重度		重度	
発現日	n	%	n	%	n	%	n	%
発熱後1日以内	25	33.33	47	27.01	66	24.72	13	22.03
2日目	37	49.33	87	50.57	151	56.55	36	61.02
3日目	11	14.67	22	12.64	42	15.73	8	13.56
4日目	2	2.67	17	9.76	8	2	2	3.38
	75	100	173	100	267	100	59	100

	走り出し、飛び降りのみ		走り出し、飛び降りのみ		走り出し、飛び降りのみ		走り出し、飛び降りのみ	
発現日	n	%	n	%	n	%	n	%
発熱後1日以内	14	35	24	28.57	33	23.7	11	39.29
2日目	19	47.5	45	53.57	75	55.56	12	42.86
3日目	6	15	9	10.71	24	17.78	5	17.86
4日目以降	1	2.5	6	7.15	4	2	0	0
	40	100	84	100	136	100	28	100

図7-1.最高体温

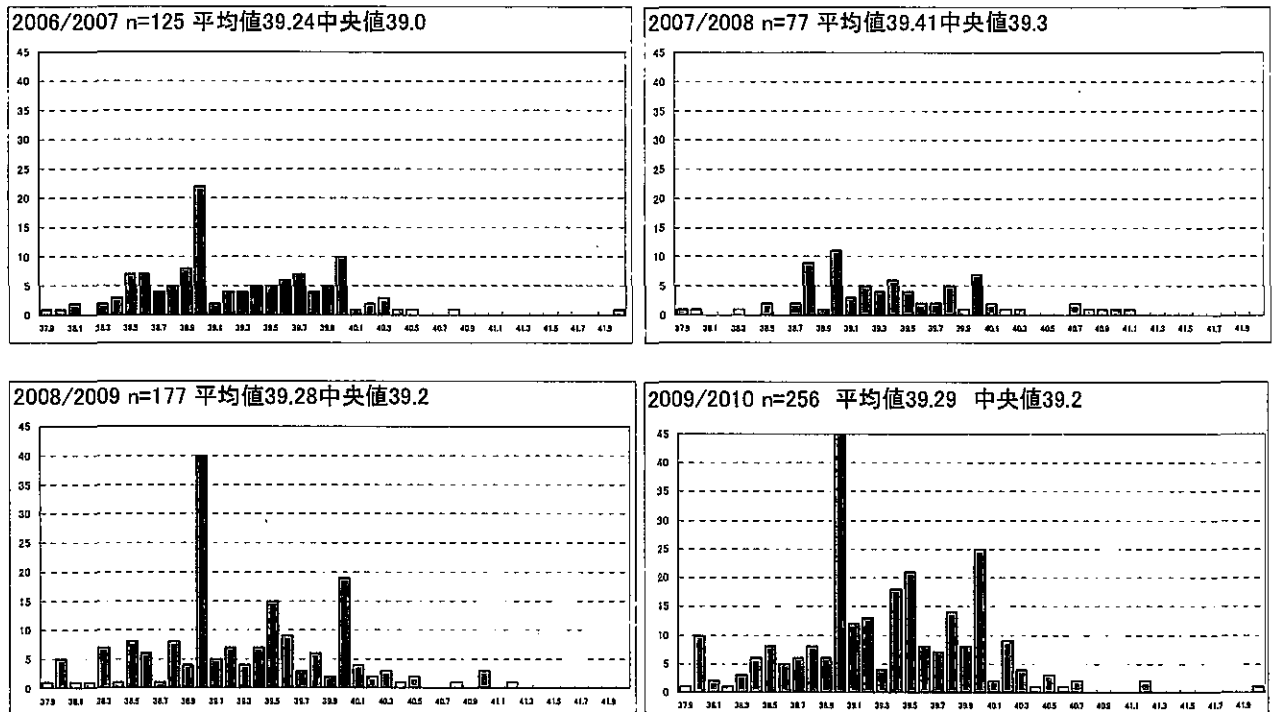


図7-2.最高体温

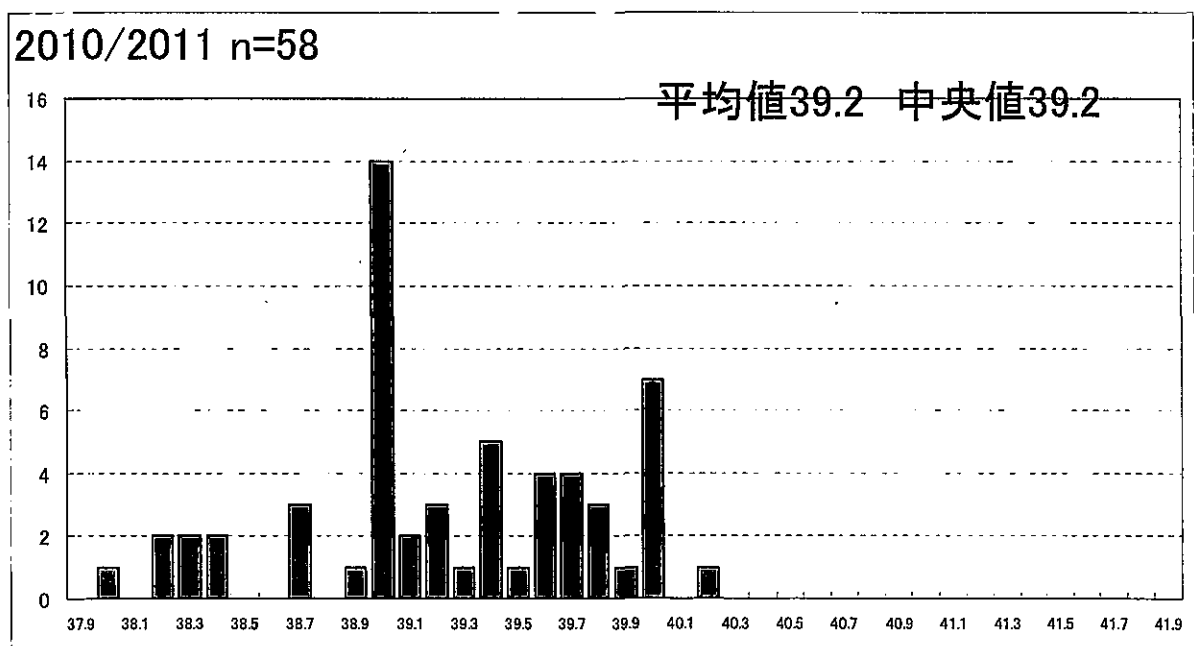


図8-1.インフルエンザ迅速診断 キットの実施の有無

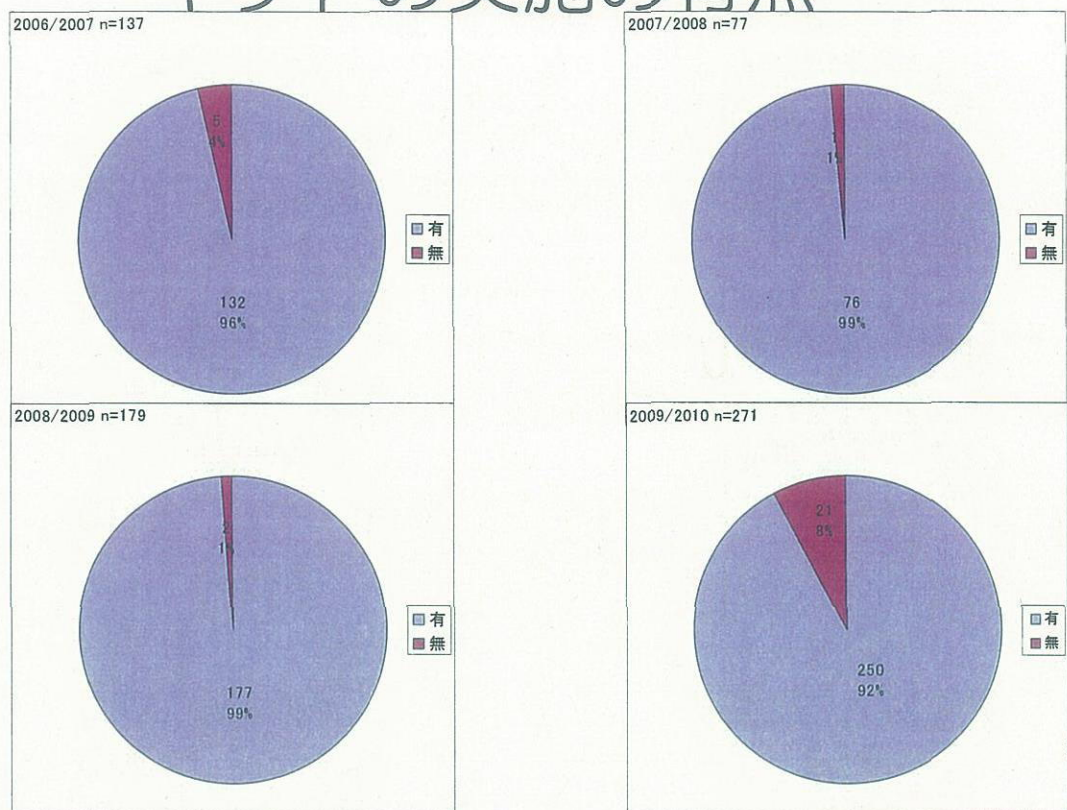


図8-2.インフルエンザ迅速診断 キットの実施の有無

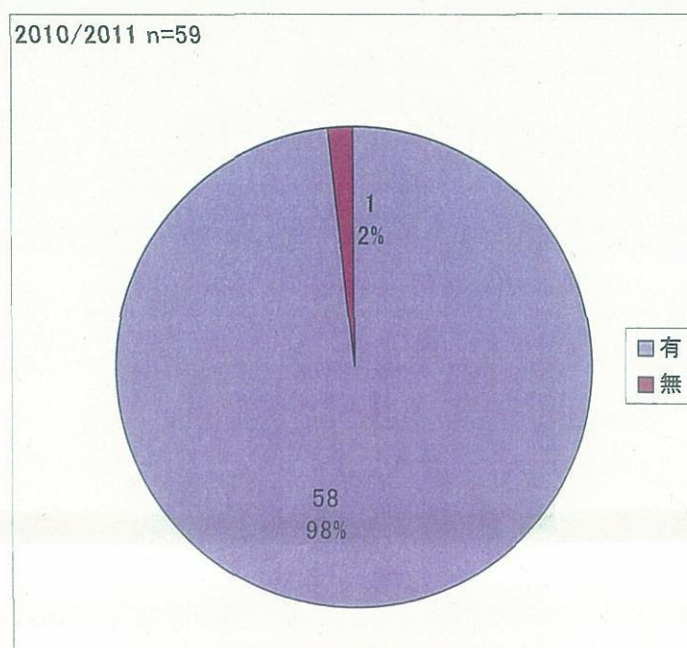
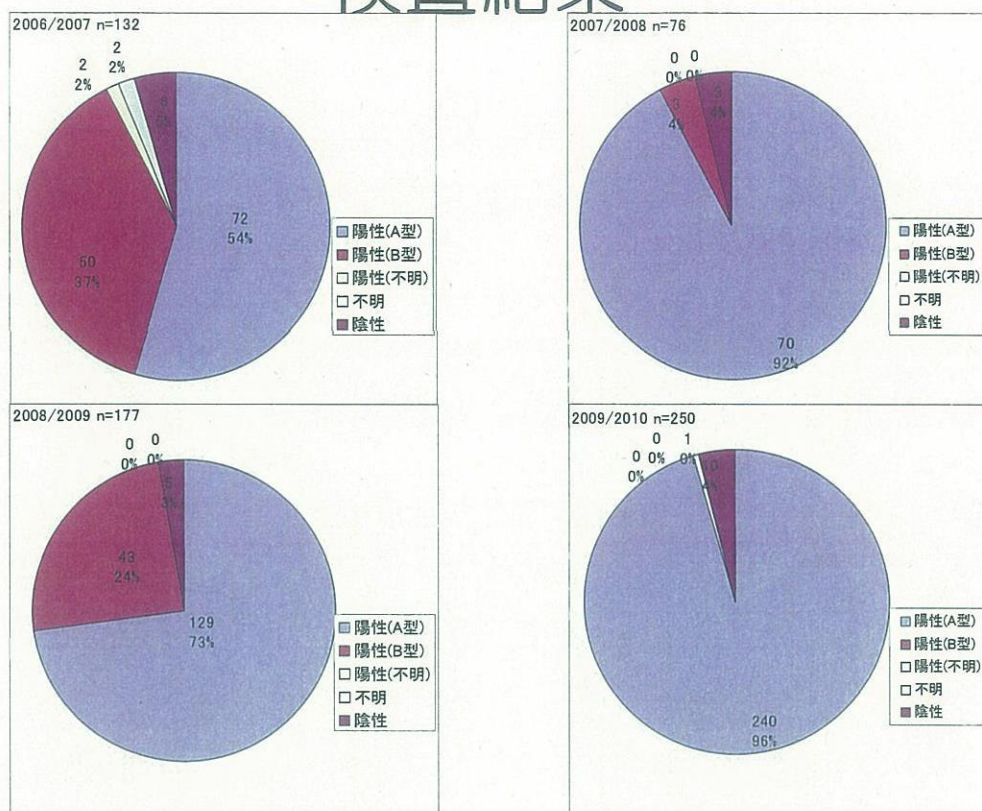
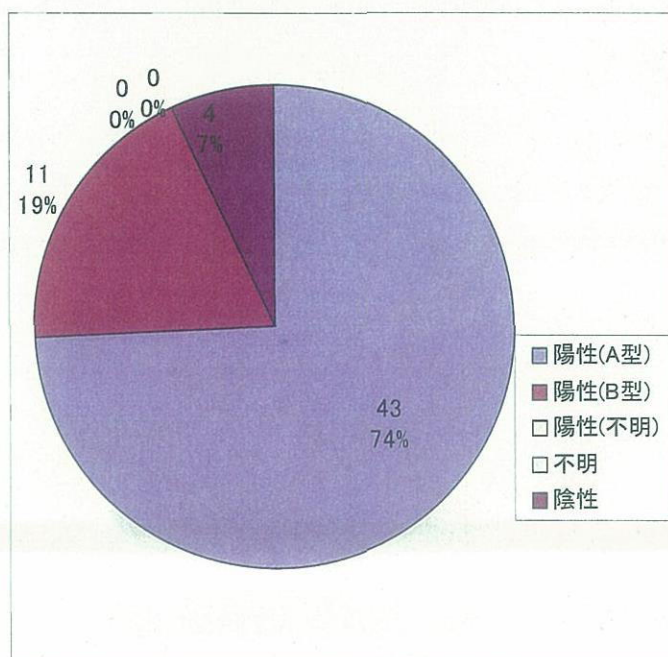


図9-1.迅速診断キットによる 検査結果



25

図9-2.迅速診断キットによる 検査結果



26

図10-1.異常行動と睡眠の関係

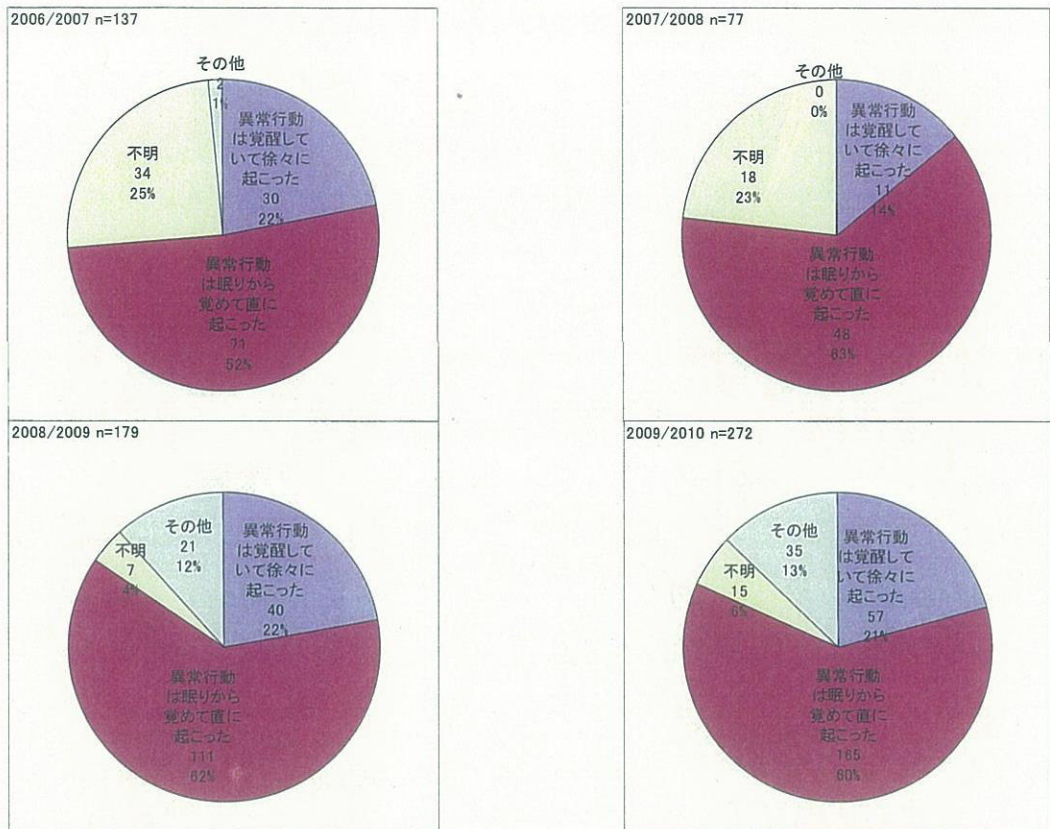


図10-2.異常行動と睡眠の関係

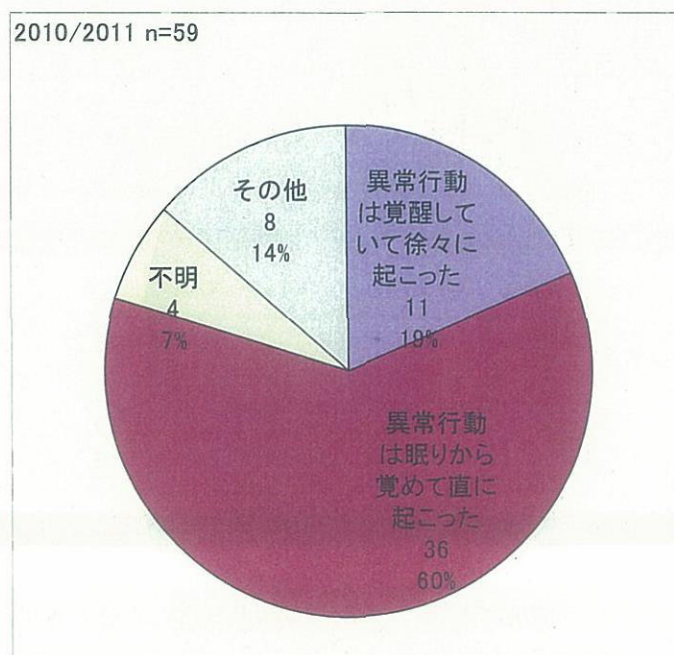
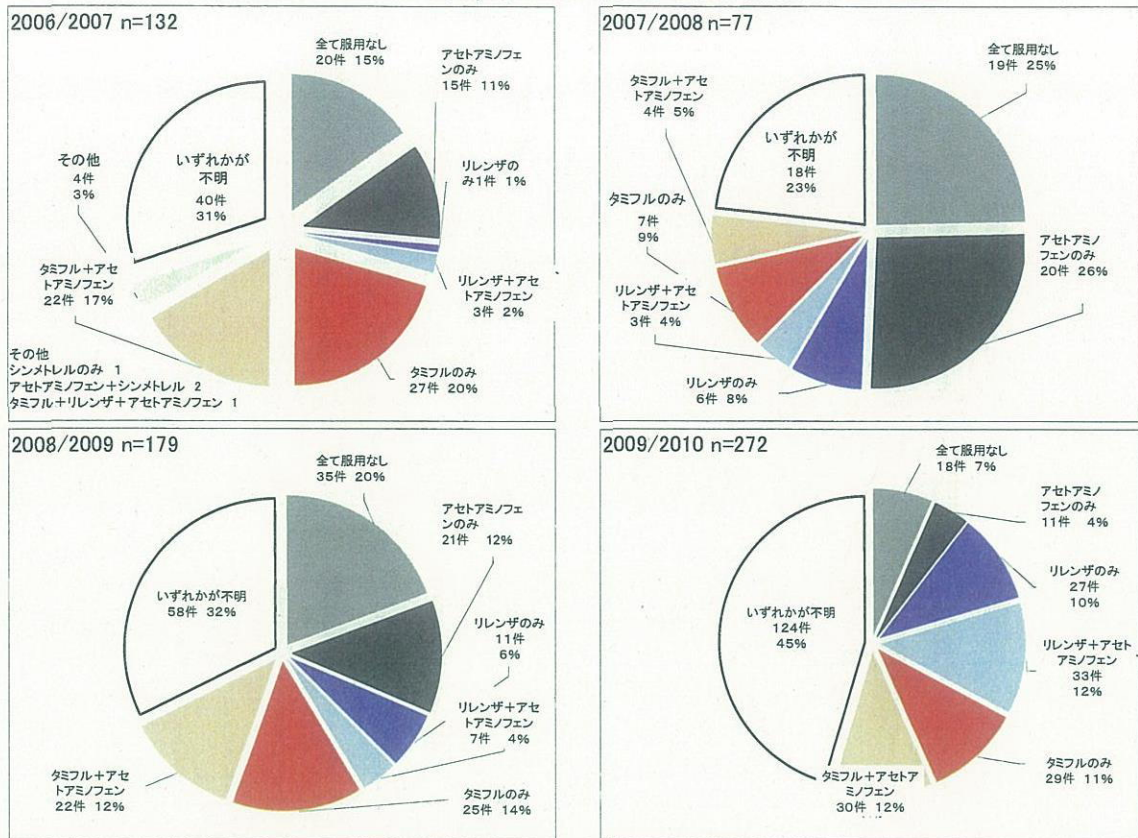


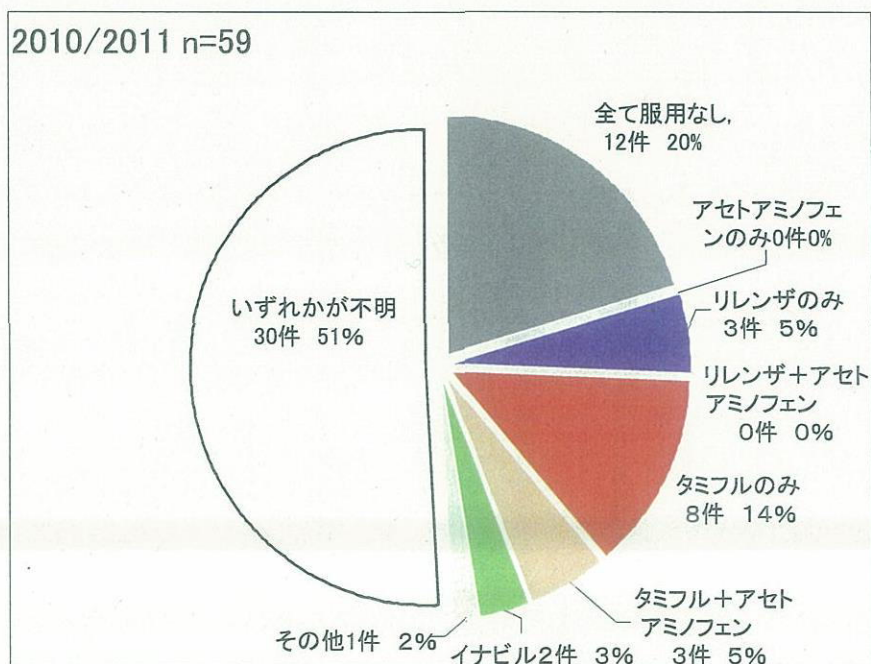
図11-1.薬の組み合わせ



注：タミフル、シンメトレル、リレンザ、アセトアミノフェンの4剤の服用有無が明らかな症例についての内訳。
4剤のうち一部薬剤処方有り症例でも、併用状況が不明な症例は「いずれかが不明」に分類。

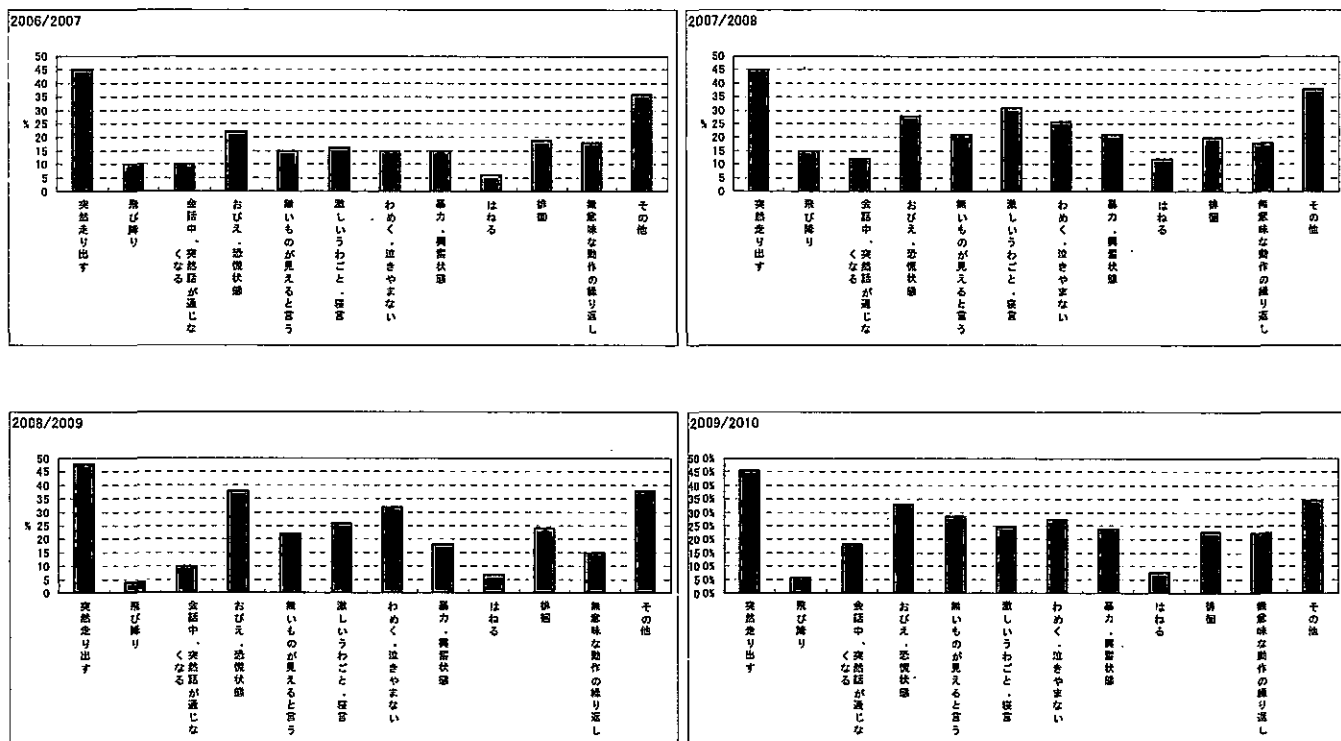
29

図11-2.薬の組み合わせ



30

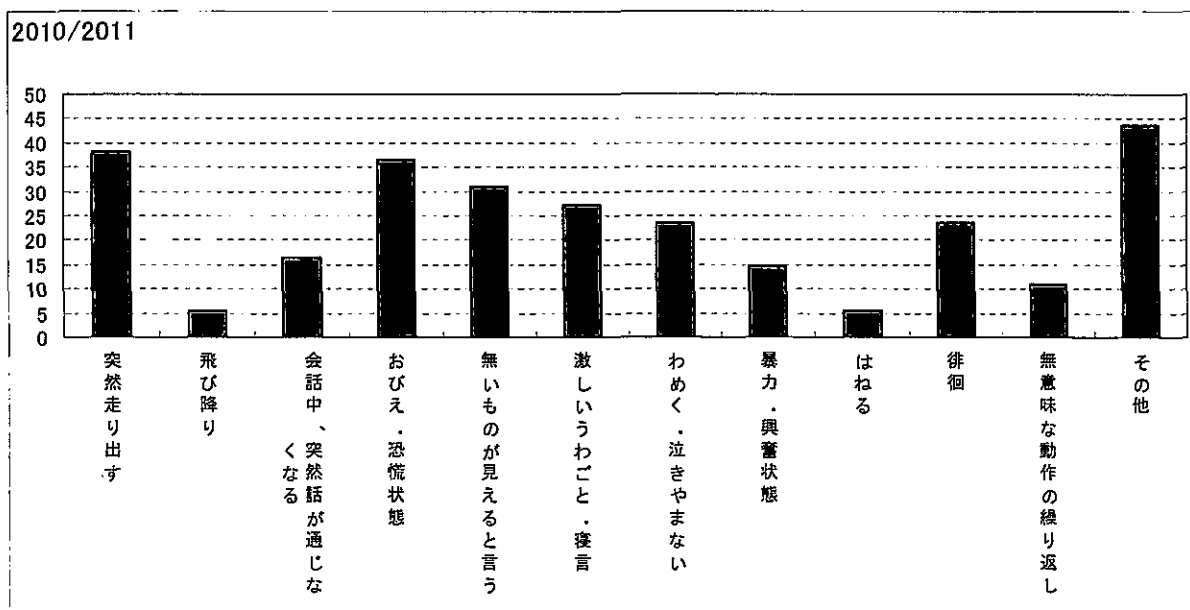
図12-1.異常行動の分類(複数回答)



31

注:複数回答で、それぞれ割合で示しているの、合計は100%を超える。

図12-2.異常行動の分類(複数回答)



32

突然走り出す・飛び降りのみ の分析

図13-1.患者の年齢

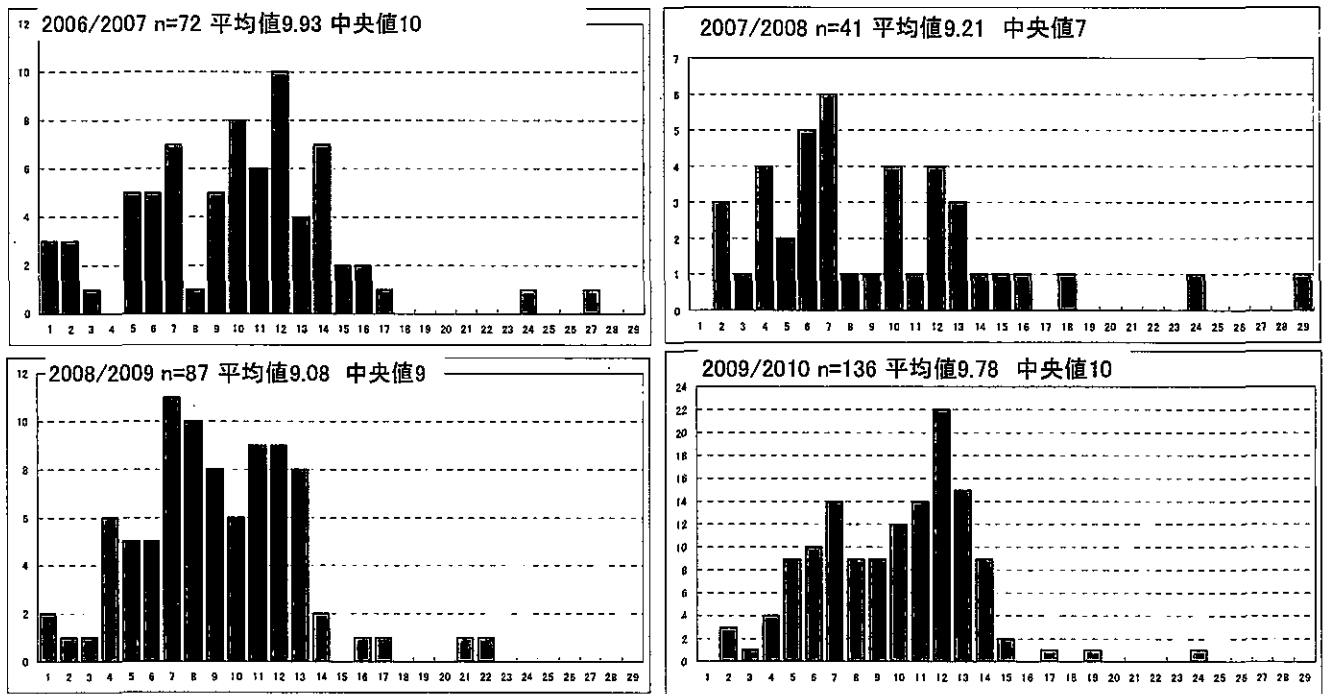


図13-2.患者の年齢

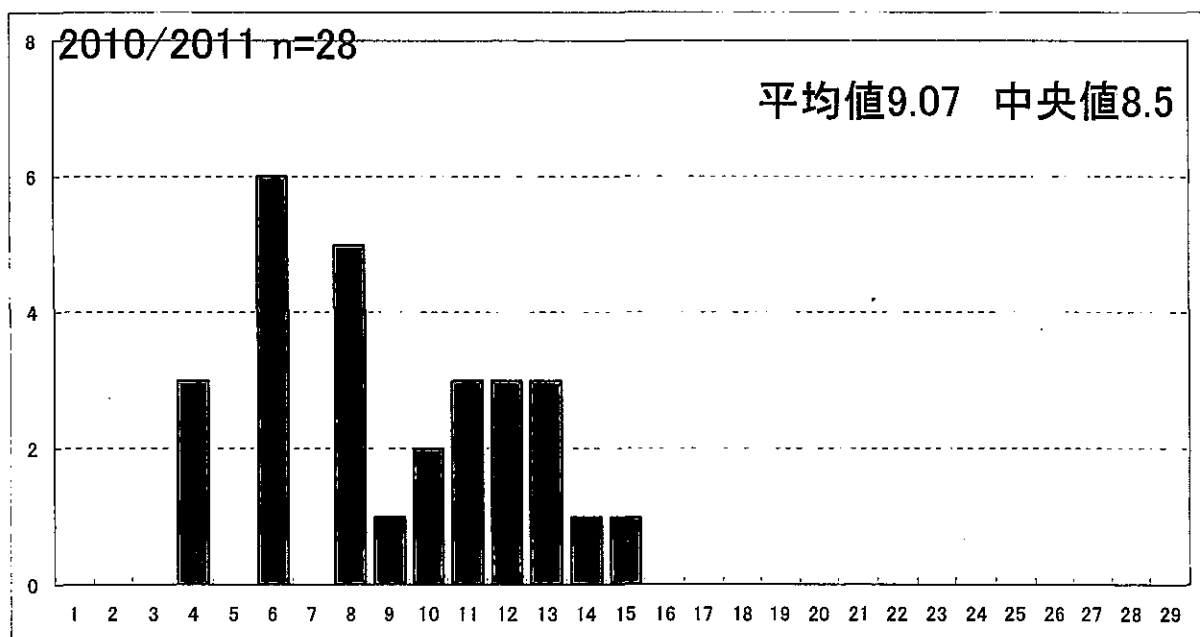


図14-1.患者の性別

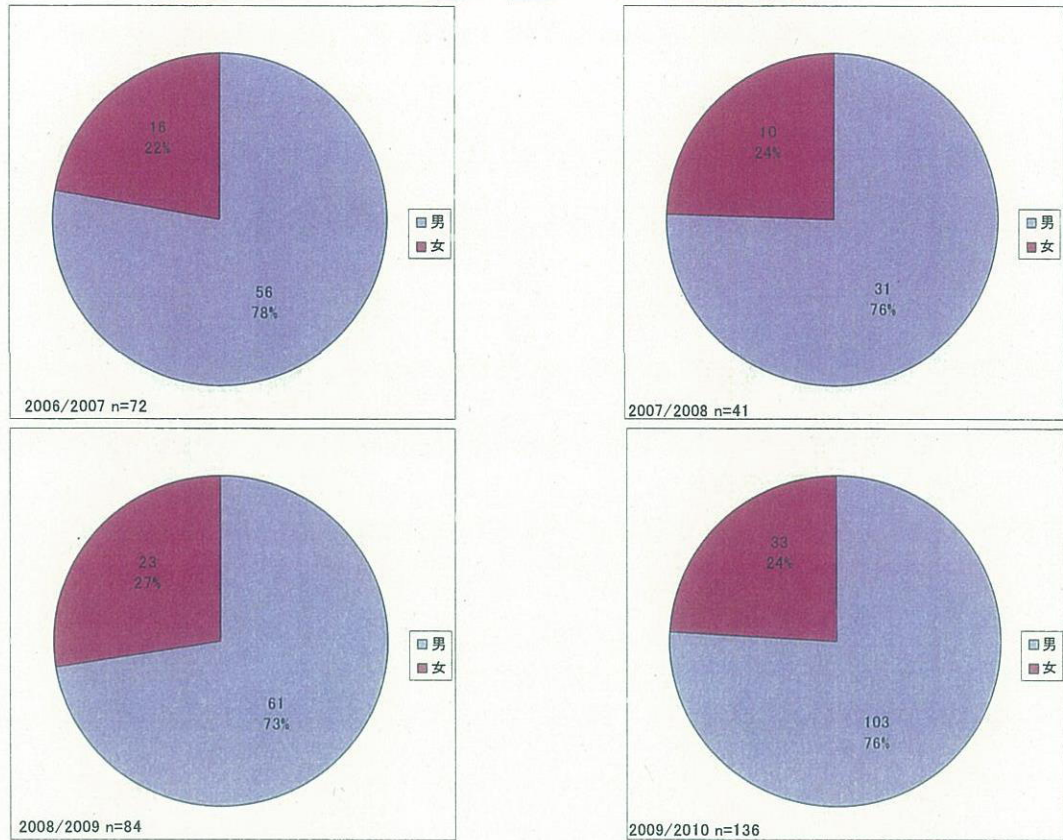


図14-2.患者の性別

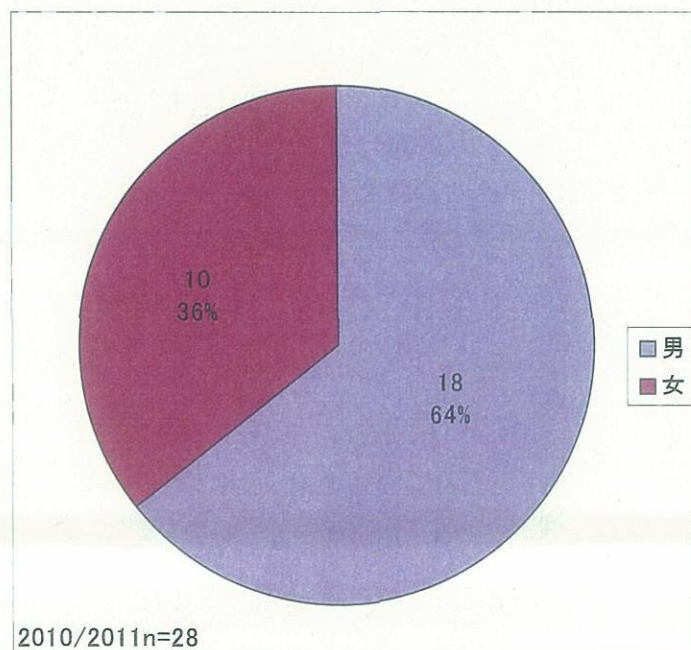


図15-1.最高体温

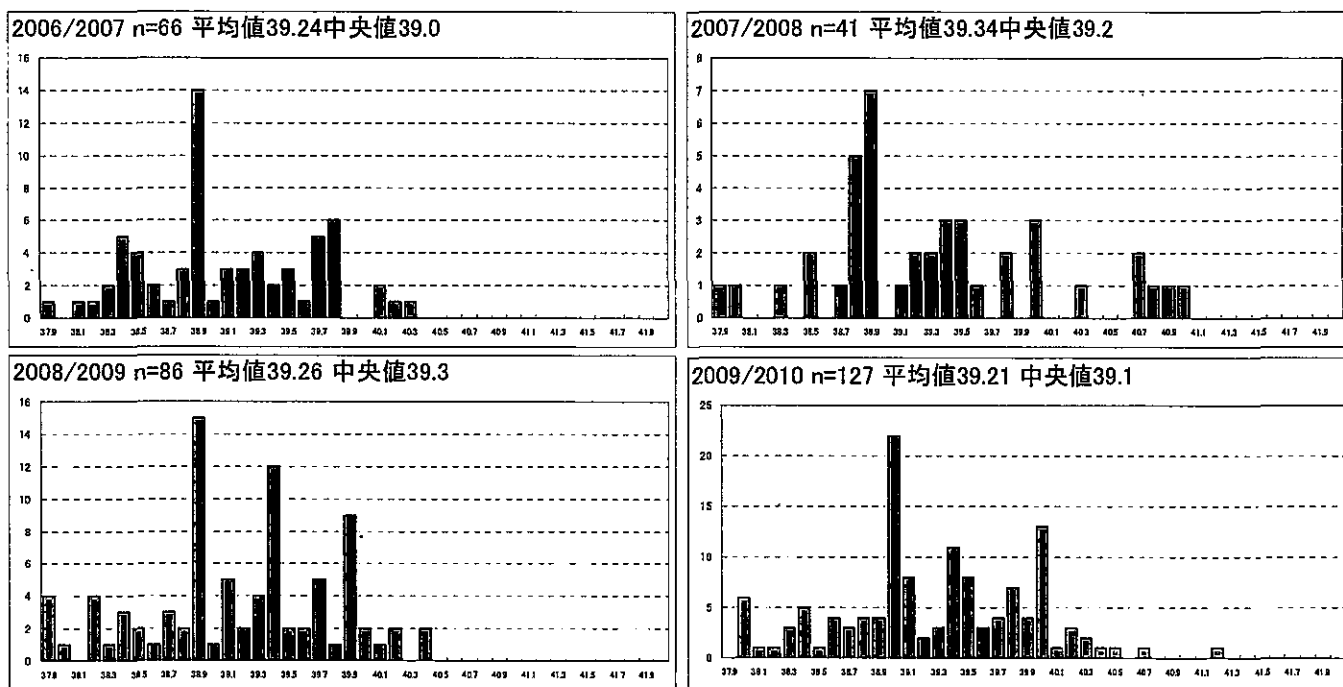


図15-2.最高体温

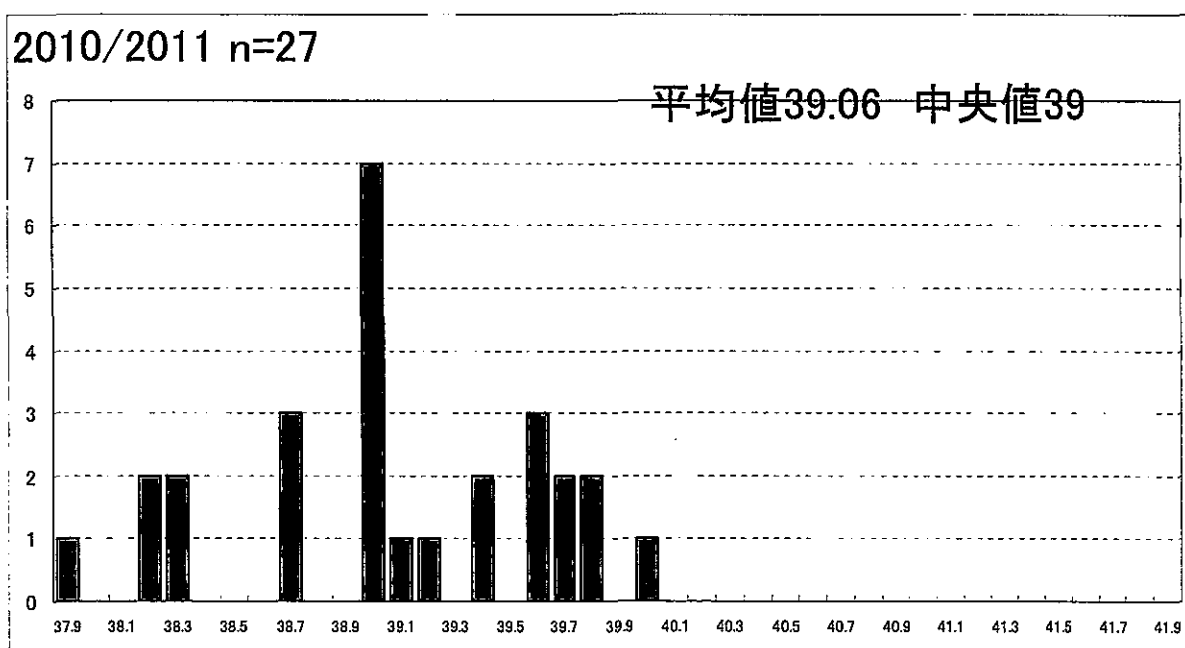


図16-1.インフルエンザ迅速診断
キットの実施の有無

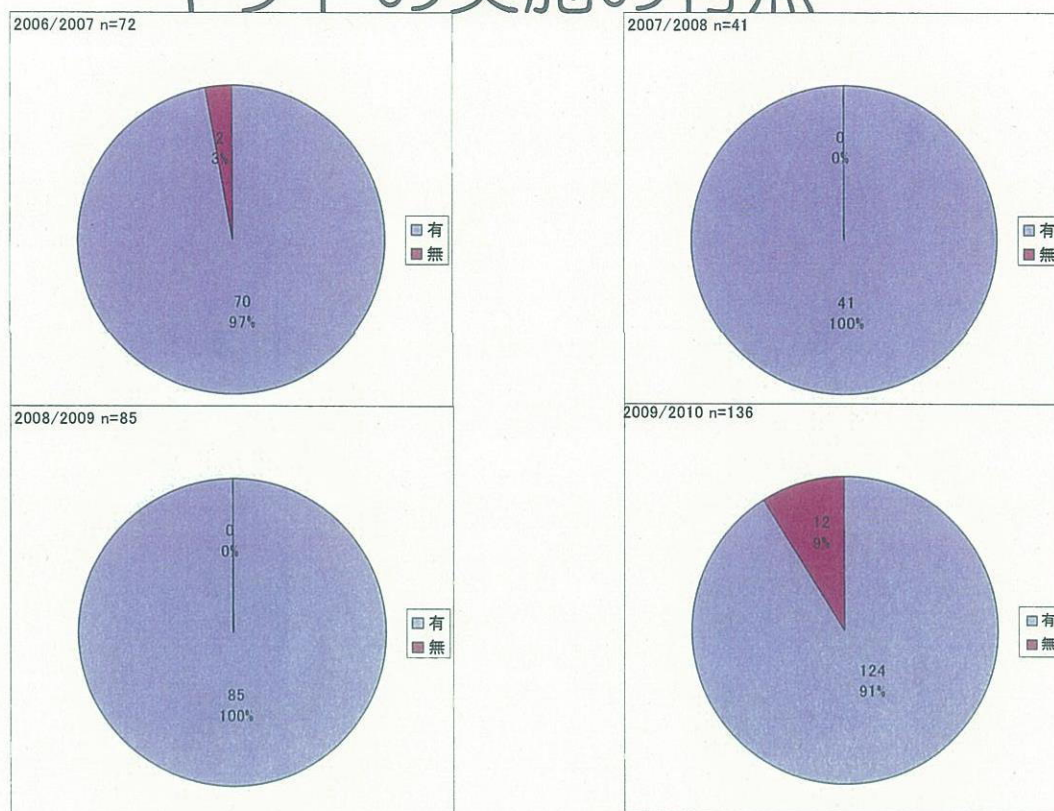


図16-2.インフルエンザ迅速診断
キットの実施の有無

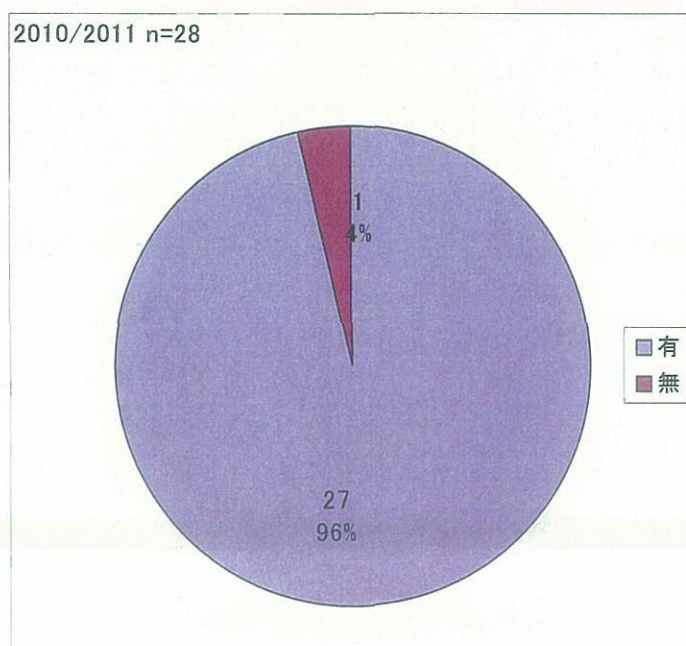


図17-1.迅速診断キットによる
検査結果

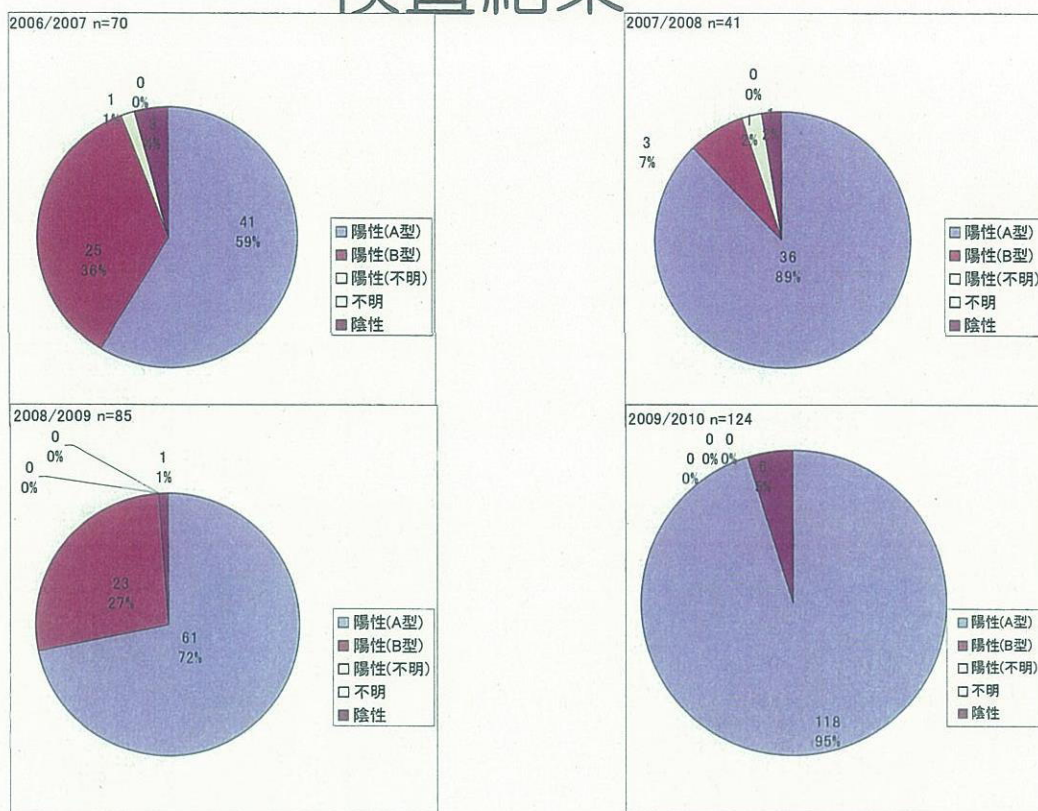


図17-2.迅速診断キットによる
検査結果

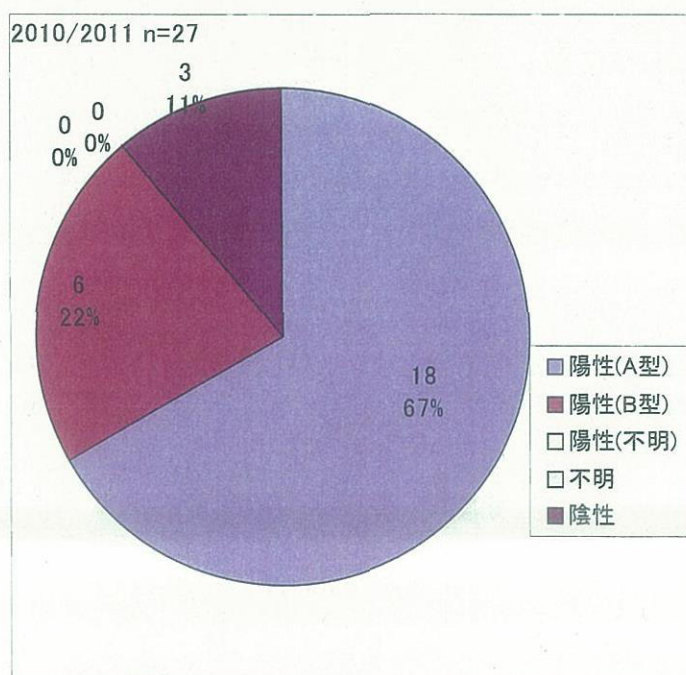


図18-1.薬の組み合わせ

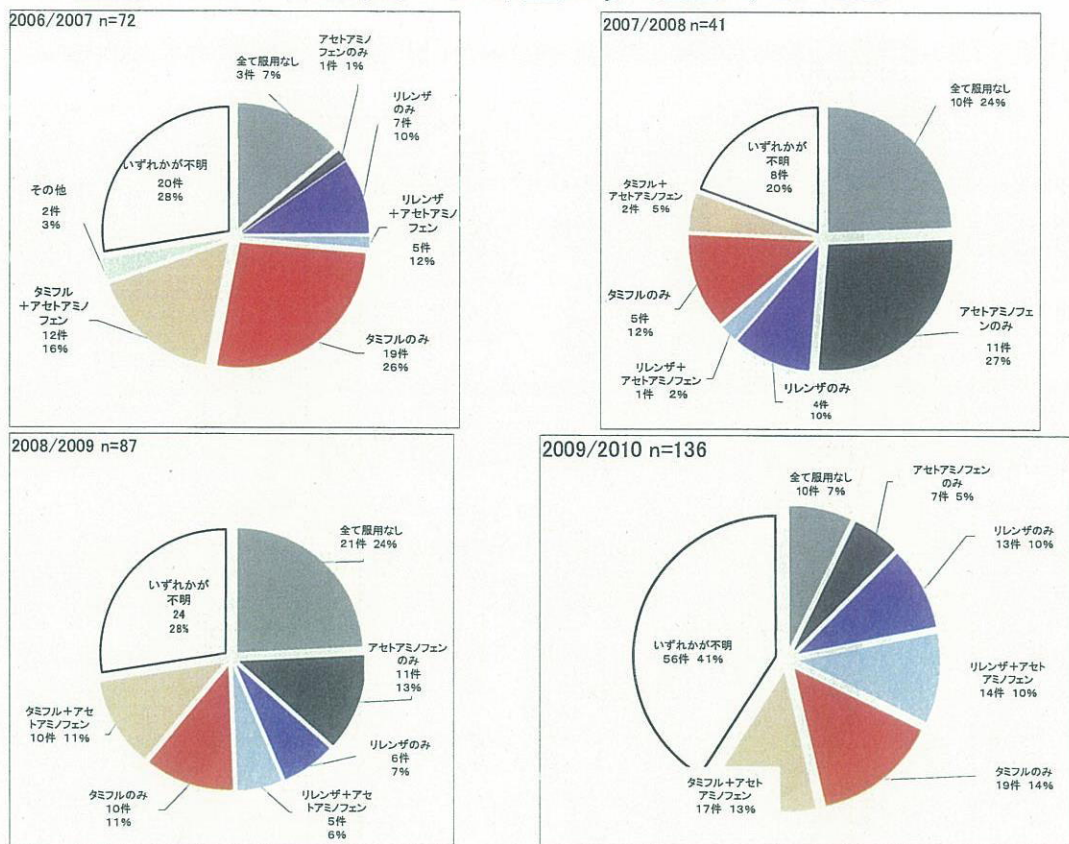


図18-2.薬の組み合わせ

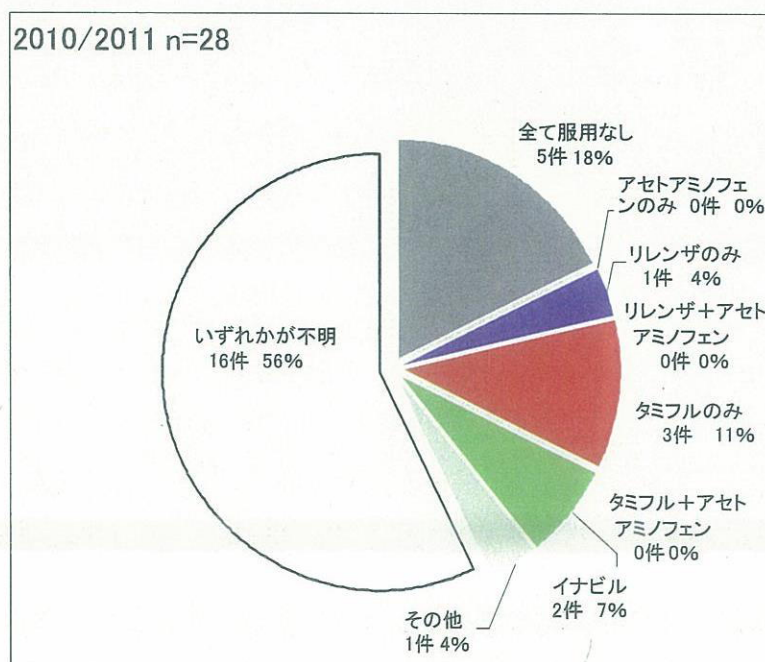


図19-1.異常行動と睡眠の関係

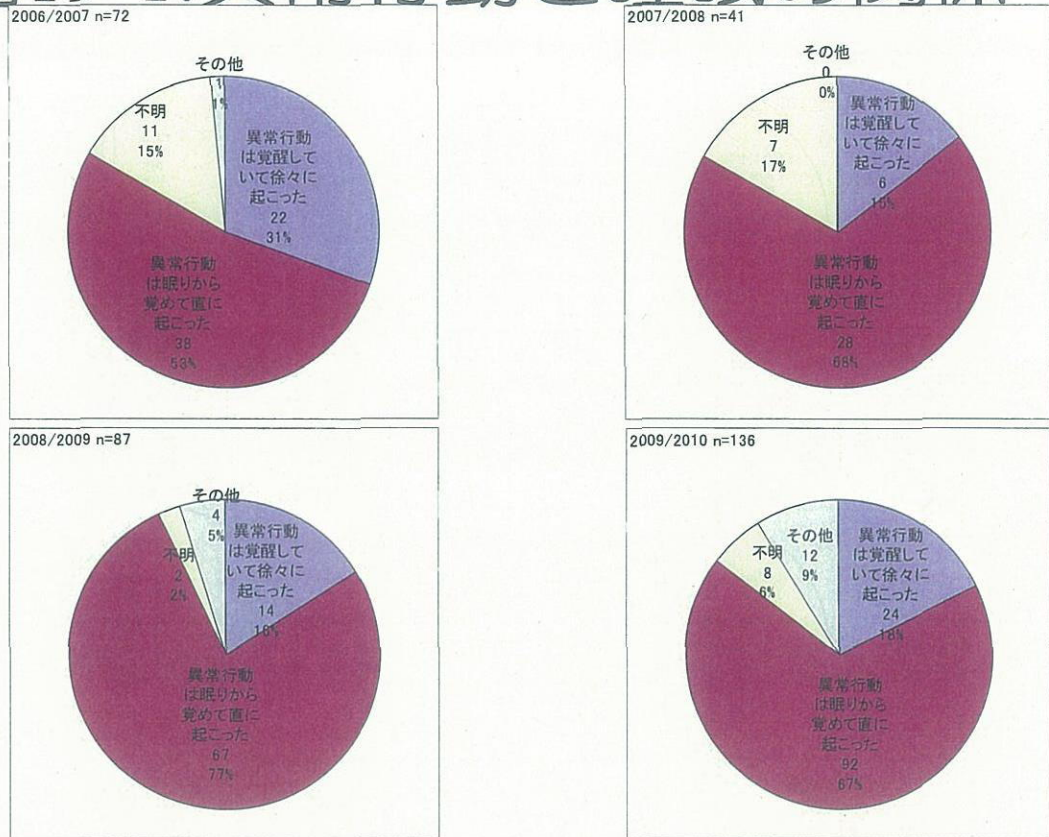
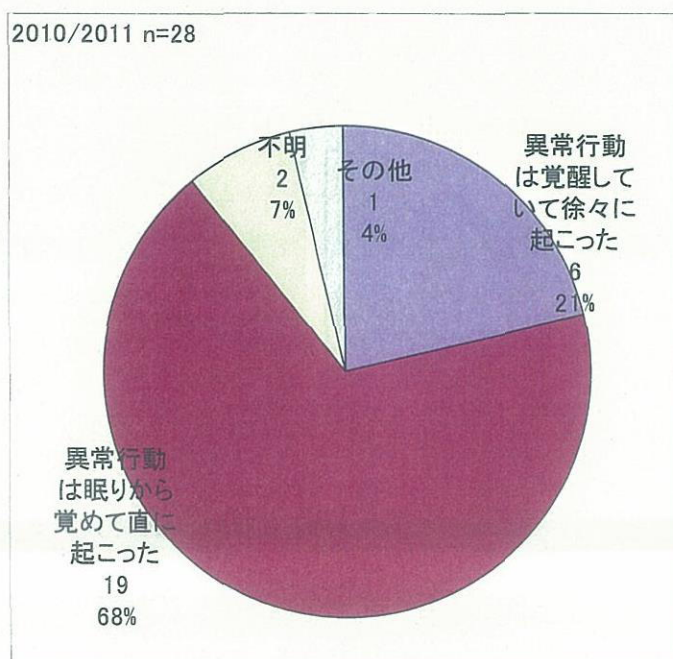


図19-2.異常行動と睡眠の関係



まとめ

- 2010/2011シーズンのインフルエンザ流行は2009年の新型インフルエンザほどには大規模でなかったこともあり、この5年間では重度の異常行動の報告数は最も少なかった。
- しかしながら異常行動の報告数は、インフルエンザ患者の発生状況とほぼ同様に推移しており、一定の確率で発生していることが推測される。
- 2010/2011シーズンの報告状況について、従来の季節性インフルエンザにおける異常行動の報告状況に概ね類似している。
- 年齢が9才が中央値で、男性の方が4分の3を占めた。
- 薬剤の使用状況に関しては、抗インフルエンザ薬を服用していない者にも異常行動が認められるとともに、タミフル、リレンザ服用者の他、2010/2011から使用されたイナビル服用後の異常行動も確認された。
- 突然の走りだし・飛び降りに限定すると、タミフル服用後3名、イナビル服用後2名、リレンザ服用後1名であり、いずれの抗インフルエンザ薬服用者でも認められた。
- したがって、これまで同様に、異常行動は、抗ウイルス薬の種類と特定の関係に限られるものではないと考えられた。

まとめ（つづき）

以上のインフルエンザ罹患者における異常行動の収集・評価の結果を踏まえ、異常行動による重大な転帰の発生を抑止するために、引き続き次の対応が必要と考える。

- 抗インフルエンザウイルス薬の処方の有無にかかわらず、インフルエンザ発症後の異常行動に関する注意喚起を行うこと
- インフルエンザ罹患者における異常行動の収集・評価を継続して行うこと。

資料 1 - 2 - 1

オセルタミビルリン酸塩の副作用報告状況

重篤副作用件数集計: 143 件 (2010 年 7 月 1 日 ~ 2011 年 9 月 30 日)

推定使用患者数: 4,085,550 人 (2010 年 7 月 1 日 ~ 2011 年 4 月 30 日)

重篤副作用報告症例数: 109 例

MedDRA SOC	副作用名 (MedDRA PT)	集計 (件数)
血液およびリンパ系障害	自己免疫性溶血性貧血	1
血液およびリンパ系障害 集計		1
心臓障害	心不全	1
	急性心不全	1
	心肺停止	2
	心室性頻脈	1
心臓障害 集計		5
先天性、家族性および遺伝性障害	心房中隔欠損症	2
	先天性甲状腺機能低下症	1
	先天性涙道狭窄	1
	合指症	1
	心室中隔欠損症	3
	頭蓋骨癒合症	1
	異形症	1
	内臓逆位症	1
先天性、家族性および遺伝性障害 集計		11
眼障害	斜視	2
	虹彩色素減少	1
眼障害 集計		3
胃腸障害	腹部膨満	9
	下痢	2
	出血性腸炎	4
	急性膀胱炎	1
	肛門周囲炎	6
	臍ヘルニア	1
胃腸障害 集計		23
一般・全身障害および投与部位の状態	発育遅延	1
	発熱	1
一般・全身障害および投与部位の状態 集計		2
肝胆道系障害	胆汁うっ滞	1
	肝機能異常	1
	急性肝炎	1
	劇症肝炎	2
	黄疸	3
	肝障害	4
肝胆道系障害 集計		12
感染症および寄生虫症	肺炎	2
	腎膿瘍	1
	敗血症	1
	肛門膿瘍	1
感染症および寄生虫症 集計		5
臨床検査	聴力図異常	1
	心雑音	3
	好中球数減少	1
	血小板数減少	1
	白血球数減少	1
	正常値を下回る身長	1
臨床検査 集計		8
代謝および栄養障害	体重増加不良	1
	過少体重	1
代謝および栄養障害 集計		2
筋骨格系および結合組織障害	関節強直	2
	横紋筋融解症	2
筋骨格系および結合組織障害 集計		4
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	血管腫	1
	皮膚血管腫	1
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む) 集計		2

MedDRA SOC	副作用名(MedDRA PT)	集計(件数)
神経系障害	意識変容状態	1
	痙攣	1
	脳症	3
	てんかん	2
	筋緊張低下	1
	意識消失	3
	発達性会話障害	1
神経系障害 集計		12
妊娠、産褥および周産期の状態	自然流産	1
	子宮内胎児死亡	1
	新生児黄疸	2
妊娠、産褥および周産期の状態 集計		4
精神障害	激越	1
	怒り	1
	幻覚	1
	睡眠時驚愕	1
	異常行動	14
精神障害 集計		18
腎および尿路障害	腎障害	1
	急性腎不全	1
	腎盂腎杯拡張症	2
腎および尿路障害 集計		4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	新生児呼吸窮迫症候群	1
	肺動脈狭窄	1
	肺線維症	1
	頻呼吸	1
	新生児低酸素症	1
	口腔咽頭痛	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害 集計		6
皮膚および皮下組織障害	乳児性ざ瘡	4
	水疱	1
	薬疹	4
	湿疹	3
	紅斑	1
	多形紅斑	1
	間擦疹	1
	発疹	1
	スティーブンス・ジョンソン症候群	2
	全身紅斑	2
	皮膚腫瘍	1
皮膚および皮下組織障害 集計		21
総計		143

MedDRA/J Version(14.0)

(参考)2009/2010シーズンの副作用報告

オセルタミビルリン酸塩の副作用報告状況

重篤副作用件数集計:137件2009年7月1日～2010年6月30日

推定使用患者数:7,423,976人(2009年7月1日～2010年6月30日)

重篤副作用報告症例数:114例

MedDRA SOC	副作用名(MedDRA PT)	集計(件数)
血液およびリンパ系障害	再生不良性貧血	1
	溶血性貧血	1
	リンパ節症	1
	汎血球減少症	2
血液およびリンパ系障害 集計		5
心臓障害	狭心症	1
心臓障害 集計		1
先天性、家族性および遺伝性障害	先天性心臓疾患	1
	ピエール・ロバン症候群	1
	ダンディーウォーカー症候群	1
先天性、家族性および遺伝性障害 集計		3
眼障害	網膜動脈閉塞	1
	結膜充血	1
眼障害 集計		2
胃腸障害	腹痛	1
	下痢	1
	出血性腸炎	4
	食道潰瘍	1
	嘔吐	1
胃腸障害 集計		8
一般・全身障害および投与部位の状態	死亡	1
一般・全身障害および投与部位の状態 集計		1
肝胆道系障害	肝機能異常	5
	劇症肝炎	1
	肝障害	5
	ライ症候群	1
肝胆道系障害 集計		12
免疫系障害	アナフィラキシー反応	3
	アナフィラキシー様反応	3
免疫系障害 集計		6
感染症および寄生虫症	髄膜炎	1
	肺炎	1
	インフルエンザ性肺炎	1
	敗血症	1
	ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群	1
感染症および寄生虫症 集計		5
臨床検査	血小板数減少	2
	白血球数減少	1
臨床検査 集計		3
代謝および栄養障害	高血糖	1
代謝および栄養障害 集計		1
筋骨格系および結合組織障害	横紋筋融解症	2
筋骨格系および結合組織障害 集計		2
神経系障害	意識変容状態	3
	痙攣	2
	浮動性めまい	1
	脳症	3
神経系障害 集計		9
妊娠、産褥および周産期の状態	子宮内胎児死亡	2
妊娠、産褥および周産期の状態 集計		2

MedDRA SOC	副作用名(MedDRA PT)	集計(件数)
精神障害	激越	1
	譫妄	3
	幻覚	1
	幻聴	1
	不眠症	1
	統合失調症	1
	夢遊症	3
	自殺念慮	1
	熱性譫妄	1
	異常行動	40
精神障害 集計		53
腎および尿路障害	腎障害	1
	急性腎不全	5
	腎出血	1
腎および尿路障害 集計		7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	間質性肺疾患	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害 集計		2
皮膚および皮下組織障害	薬疹	1
	多形紅斑	3
	発疹	1
	全身性皮疹	1
	スティーブンス・ジョンソン症候群	2
	中毒性表皮壊死融解症	1
	全身紅斑	1
	中毒性皮疹	1
皮膚および皮下組織障害 集計		11
血管障害	ショック	3
	出血性ショック	1
血管障害 集計		4
総計		137

MedDRA/J Version(14.0)

資料 1 - 2 - 1

オセルタミビルリン酸塩の副作用報告状況

重篤副作用件数集計: 143 件 (2010 年 7 月 1 日 ~ 2011 年 9 月 30 日)

推定使用患者数: 4,085,550 人 (2010 年 7 月 1 日 ~ 2011 年 4 月 30 日)

重篤副作用報告症例数: 109 例

MedDRA SOC	副作用名 (MedDRA PT)	集計 (件数)
血液およびリンパ系障害	自己免疫性溶血性貧血	1
血液およびリンパ系障害 集計		1
心臓障害	心不全	1
	急性心不全	1
	心肺停止	2
	心室性頻脈	1
心臓障害 集計		5
先天性、家族性および遺伝性障害	心房中隔欠損症	2
	先天性甲状腺機能低下症	1
	先天性涙道狭窄	1
	合指症	1
	心室中隔欠損症	3
	頭蓋骨癒合症	1
	異形症	1
	内臓逆位症	1
先天性、家族性および遺伝性障害 集計		11
眼障害	斜視	2
	虹彩色素減少	1
眼障害 集計		3
胃腸障害	腹部膨満	9
	下痢	2
	出血性腸炎	4
	急性腸炎	1
	肛門周囲炎	6
	臍ヘルニア	1
胃腸障害 集計		23
一般・全身障害および投与部位の状態	発育遅延	1
	発熱	1
一般・全身障害および投与部位の状態 集計		2
肝胆道系障害	胆汁うっ滞	1
	肝機能異常	1
	急性肝炎	1
	劇症肝炎	2
	黄疸	3
	肝障害	4
肝胆道系障害 集計		12
感染症および寄生虫症	肺炎	2
	腎膿瘍	1
	敗血症	1
	肛門膿瘍	1
感染症および寄生虫症 集計		5
臨床検査	聴力図異常	1
	心雑音	3
	好中球数減少	1
	血小板数減少	1
	白血球数減少	1
	正常値を下回る身長	1
臨床検査 集計		8
代謝および栄養障害	体重増加不良	1
	過少体重	1
代謝および栄養障害 集計		2
筋骨格系および結合組織障害	関節強直	2
	横紋筋融解症	2
筋骨格系および結合組織障害 集計		4
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	血管腫	1
	皮膚血管腫	1
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む) 集計		2

MedDRA SOC	副作用名(MedDRA PT)	集計(件数)
神経系障害	意識変容状態	1
	痙攣	1
	脳症	3
	てんかん	2
	筋緊張低下	1
	意識消失	3
	発達性会話障害	1
神経系障害 集計		12
妊娠、産褥および周産期の状態	自然流産	1
	子宮内胎児死亡	1
	新生児黄疸	2
妊娠、産褥および周産期の状態 集計		4
精神障害	激越	1
	怒り	1
	幻覚	1
	睡眠時驚愕	1
	異常行動	14
精神障害 集計		18
腎および尿路障害	腎障害	1
	急性腎不全	1
	腎盂腎杯拡張症	2
腎および尿路障害 集計		4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	新生児呼吸窮迫症候群	1
	肺動脈狭窄	1
	肺線維症	1
	頻呼吸	1
	新生児低酸素症	1
	口腔咽頭痛	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害 集計		6
皮膚および皮下組織障害	乳児性ざ瘡	4
	水疱	1
	薬疹	4
	湿疹	3
	紅斑	1
	多形紅斑	1
	間擦疹	1
	発疹	1
	スティーブンス・ジョンソン症候群	2
	全身紅斑	2
	皮膚腫瘍	1
皮膚および皮下組織障害 集計		21
総計		143

MedDRA/J Version(14.0)

(参考)2009/2010シーズンの副作用報告

オセルタミビルリン酸塩の副作用報告状況

重篤副作用件数集計:137件2009年7月1日～2010年6月30日

推定使用患者数:7,423,976人(2009年7月1日～2010年6月30日)

重篤副作用報告症例数:114例

MedDRA SOC	副作用名(MedDRA PT)	集計(件数)
血液およびリンパ系障害	再生不良性貧血	1
	溶血性貧血	1
	リンパ節症	1
	汎血球減少症	2
血液およびリンパ系障害 集計		5
心臓障害	狭心症	1
心臓障害 集計		1
先天性、家族性および遺伝性障害	先天性心臓疾患	1
	ピエール・ロバン症候群	1
	ダンディーウォーカー症候群	1
先天性、家族性および遺伝性障害 集計		3
眼障害	網膜動脈閉塞	1
	結膜充血	1
眼障害 集計		2
胃腸障害	腹痛	1
	下痢	1
	出血性腸炎	4
	食道潰瘍	1
	嘔吐	1
胃腸障害 集計		8
一般・全身障害および投与部位の状態	死亡	1
一般・全身障害および投与部位の状態 集計		1
肝胆道系障害	肝機能異常	5
	劇症肝炎	1
	肝障害	5
	ライ症候群	1
肝胆道系障害 集計		12
免疫系障害	アナフィラキシー反応	3
	アナフィラキシー様反応	3
免疫系障害 集計		6
感染症および寄生虫症	髄膜炎	1
	肺炎	1
	インフルエンザ性肺炎	1
	敗血症	1
	ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群	1
感染症および寄生虫症 集計		5
臨床検査	血小板数減少	2
	白血球数減少	1
臨床検査 集計		3
代謝および栄養障害	高血糖	1
代謝および栄養障害 集計		1
筋骨格系および結合組織障害	横紋筋融解症	2
筋骨格系および結合組織障害 集計		2
神経系障害	意識変容状態	3
	痙攣	2
	浮動性めまい	1
	脳症	3
神経系障害 集計		9
妊娠、産褥および周産期の状態	子宮内胎児死亡	2
妊娠、産褥および周産期の状態 集計		2

MedDRA SOC	副作用名 (MedDRA PT)	集計(件数)
精神障害	激越	1
	譫妄	3
	幻覚	1
	幻聴	1
	不眠症	1
	統合失調症	1
	夢遊症	3
	自殺念慮	1
	熱性譫妄	1
	異常行動	40
精神障害 集計		53
腎および尿路障害	腎障害	1
	急性腎不全	5
	腎出血	1
腎および尿路障害 集計		7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	間質性肺疾患	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害 集計		2
皮膚および皮下組織障害	薬疹	1
	多形紅斑	3
	発疹	1
	全身性皮疹	1
	スティーブンス・ジョンソン症候群	2
	中毒性表皮壊死融解症	1
	全身紅斑	1
	中毒性皮疹	1
皮膚および皮下組織障害 集計		11
血管障害	ショック	3
	出血性ショック	1
血管障害 集計		4
総計		137

MedDRA/J Version(14.0)

異常な行動※が記録されている事例の概要

2010年7月1日以降に新たに副作用報告された症例(2011年9月30日までの企業報告症例)。

※副作用名にかかわらず、急に走り出す、部屋から飛び出そうとする、徘徊する、ウロウロする等、飛び降り、転落等に結び付くおそれがある行動

No.	識別番号	性	年齢	一日用量	併用薬	副作用 (PT)	転帰	経過の概要	備考
1	10014564	男性	10歳未満	50mg×1回/日	ツロブテロール	脳症	回復	・発症時に認められた自覚症状:発熱:39.8℃、咳、消化器症状(食事とれず) ・インフルエンザA(+)B(-)で、本剤50mg×2回/日処方される。18時:本剤内服。 ・本剤投与開始4時間後:インフルエンザ脳症の可能性発現。就寝後、座って突然笑い出し同じことを言う。 ・本剤投与開始6時間後:突然立ち上がって、部屋から出ようとするなどおかしい行動があり。心配で親は睡眠を取らず見守る。 ・本剤投与開始翌日朝:体温37.1℃、本剤服用せず。異常行動なし。外来受診しリレンザ処方される。 ・インフルエンザ脳症の可能性の転帰:回復 〔異常な行動、精神神経症状に関する詳細情報〕 ・走る、暴れる等の動きを伴いましたか?いいえ ・これらの動きを誰かが制止しましたか?はい(親) ・副作用は睡眠中ですか?はい ・副作用発現後、一眠りして完全に回復しましたか?はい ・副作用発現内容を患者さんは記憶していますか?記憶なし ・以前に同様の副作用を起こしたことがありますか?いいえ ・光をまぶしがったり、明るくするとさらに興奮しましたか?いいえ	

No.	識別番号	性	年齢	一日用量	併用薬	副作用 (PT)	転帰	経過の概要	備考
2	10031708	男性	10代	75mg×2回/日 75mg×2回/日	アセトアミノフェン	異常行動	回復	・4年前:B型インフルエンザ治療のため本剤75mg投与。異常行動(非重篤)発現。「家がない。家がない。」「家族が殺された。」と言っていた。本剤内服後24時間内外の日中のことだったらしい。この時は本剤を5日間内服した。通常は元気で特別な既往歴もなく、睡眠時の異常行動もない。 ・前日:全身倦怠感あり。 ・朝:発熱(38.7℃)、咽頭痛、食事摂取不良のため当院受診。来院時、体温39.1℃。(患者は診察時の医師との会話をはつきりとは記憶していないらしい。)インフルエンザ検査(A)陽性であったため母親に抗ウイルス薬使用時の注意事項を説明し、母親の了解の下で本剤を処方。(4年前:当院外来にて、インフルエンザBの診断で処方歴のある本剤の方が比較的安全と判断した。)本剤75mg、カロナール200mgを内服。 ・本剤投与開始2時間後:異常行動発現(非重篤)。自分の部屋から母親の部屋へ来て、「家がない。家がない。」と興奮した感じで言った。母親が「家があるよ。」と言うと、「家がある。」と言い、その場に座り込んだ(3~4分間)。その後、自分で部屋に戻って休んだ。(自分では少し話をしたらしいとの感じはあるらしい。)その後、そのまま部屋で休んでいた。 ・本剤投与開始11時間30分後:体温39.3℃、本剤75mg、カロナール200mg内服して休んだ。(昼食、夕食ともにゼリー、ヨーグルト程度摂取とのこと。) ・本剤2回目投与30分後:階段を勢いよく降りてきて「父さん、逆に(?)よった(?)。(意味不明)」と父親に言った。(自分で記憶があるらしい?)~1分間ぐらいで、父親とともに二階へ戻った。部屋に戻り、ハーハーと言って吐きそうだったのでトイレに連れていったが、嘔吐せずに5分間ぐらいでベッドに戻って休んだ。(自分で記憶している。) ・本剤投与開始翌日:異常行動回復、朝から、体温37℃台で気分良好、食事摂取良好。 ・本剤投与開始2日後:軽度の咳、痰あり、全身倦怠感なし、全身状態良好 [異常な行動、精神神経症状に関する詳細情報] ・走る、暴れる等の動きを伴いましたか? はい ・これらの動きを誰かが制止しましたか? はい(父親) ・副作用発現後、一眠りして完全に回復しましたか? はい ・副作用発現内容を患者さんは記憶していますか? 記憶あり(部分的) ・副作用発現時の体温は何度ですか? 39.3℃ ・また発熱持続中ですか? はい ・副作用発現前24時間以内に解熱剤を服用していますか? はい(同時) ・以前に同様の副作用を起こしたことがありますか? はい	
3	10031801	未記載	10歳未満	不明	-	異常行動	不明	・1.1歳で歩き始めて数カ月経過。本剤服用(投与量不明)。いつもと歩き方が異なり、壁にあたりながら歩いている発現(重篤度不明) ・転帰不明	

No.	識別番号	性	年齢	一日用量	併用薬	副作用 (PT)	転帰	経過の概要	備考
4	10031804	男性	10歳未満	48mg×2回/日	フェキソフェナジン塩酸塩 チベジジンヒベンズ酸塩 カルボシステイン モンテルカストナトリウム ツロブテロール	異常行動	回復	・発症時に認められた自他覚症状:発熱38.9℃、頭痛、咳、鼻症状(鼻水、鼻づまり、くしゃみ)、関節痛、倦怠感 ・6時:体温38.1℃ 10時30分:当院受診。受診後体温37.1℃。インフルエンザ陽性診断のため本剤投与開始。昼頃:本剤服用。 ・本剤投与開始日:異常行動(医師重篤度評価:非重篤)発現。その日の午後から興奮状態となり、部屋を手を広げて駆け回っていた。「太陽とお友達になった」「太陽が怖くなった」などと言っていたが、やりとりは正常で、本人の記憶も部分的に残っている(そうしなくなったとの後日談)。 ・本剤投与開始翌日:ベランダに出ようとして母が制止。当院に電話あり、以後本剤の中止を指示。ずっと興奮状態で夜もなかなか床につかなかった。 ・本剤投与開始2日後:終日興奮状態。 ・本剤投与開始3日後:普段に戻った。経過中は発熱なく36℃台であったとのこと。 ・本剤投与開始5日後:異常行動:回復、当院再診。体温36.5℃、意識レベル正常。医師と本人が面談するも、受け答えもしっかりしており、異常言動の記憶もある。 〔異常な行動、精神神経症状に関する詳細情報〕 ・走る、暴れる等の動きを伴いましたか はい ・これらの動きを誰かが制止しましたか はい(母) ・副作用は睡眠中ですか覚醒中ですか 覚醒中に認められた ・副作用発現後、一眠りして完全に回復しましたか 不明 ・副作用発現内容を患者さんは記憶していますか 記憶あり ・副作用発現時の体温は何度ですか 36℃台 ・また発熱持続中ですか 未記載 ・副作用発現前24時間以内に解熱剤を服用していますか いいえ ・以前に同様の副作用を起こしたことがありますか いいえ ・光をまぶしがったり、明るくするとさらに興奮しましたか いいえ ・今回の副作用発現後に入院しましたか いいえ	
5	10032445	男性	10歳未満	42mg×1回/日	シプロヘプタジン塩酸塩水和物 チベジジンヒベンズ酸塩 カルボシステイン	脳症	回復	・発症時に認められた自他覚症状:発熱:38.9℃、咳 ・体調不良。(夕方)近医でインフルエンザAと診断。本剤42mg/日投与開始。 ・本剤投与開始翌日:急性脳症発現。処置:ラビアクタdiv (昼頃)本剤2回目服用後、一人で自宅から出て外を歩いていた。発見時、家族が話しかけても反応なく意識障害をみとめたため、当院外来を受診した。来院時、意識レベルJCS1。頭部CTで脳浮腫みとめ、腰椎穿刺施行後、加療目的で入院した。 ・本剤投与開始8日後:急性脳症:回復 〔異常な行動、精神神経症状に関する詳細情報〕 ・走る、暴れる等の動きを伴いましたか? いいえ ・これらの動きを誰かが制止しましたか? いいえ ・副作用は睡眠中ですか? 不明 ・副作用発現後、一眠りして完全に回復しましたか? いいえ ・副作用発現内容を患者さんは記憶していますか? 不明 ・副作用発現時の体温は何度ですか? 未測定 ・副作用発現前24時間以内に解熱剤を服用していますか? いいえ ・以前に同様の副作用を起こしたことがありますか? いいえ ・光をまぶしがったり、明るくするとさらに興奮しましたか? いいえ ・今回の副作用発現後に入院しましたか? はい ・副作用症状の精査のため、追加の検査が行われましたか? 脳波検査、頭部CT	

No.	識別番号	性	年齢	一日用量	併用薬	副作用 (PT)	転帰	経過の概要	備考
6	10032784	男性	10代	不明	-	幻覚	回復	・現在21歳の方。小学6年生の時に治療として本剤服用。本剤服用後、テレビから人が立体的に出てきて襲われる感覚を覚え、外に飛び出したところ、近所の人に取り押さえられた。幻覚(重篤度不明)発現。 ・その後幻覚は消失した模様。 ・本剤の予防投与を促したが、予防投与は上述の経過より、行わないこととした。	
7	10032823	女性	10歳未満	34.5mg×2回/日	-	異常行動 異常行動	回復 回復	・発症時に認められた自他覚症状:発熱:39℃、頭痛 ・インフルエンザ発症、本剤を2回服用、 ・本剤初回投与2時間後:異常行動発現、急にテーブルの下にもぐりこみ出てこなくなり親が言っても「嫌だ」を繰り返し言い、ボロボロ泣いた。異常行動回復、30程して寝入り、覚醒後は回復していた。 ・本剤2回目投与1時間40分後:異常行動発現、同様の行動をおこし、やはり泣きわめいた。異常行動回復、同じく30程で寝入り、覚醒後は回復していた。 ・本剤投与開始翌日:外来受診、意識清明、神経学的異常なく、昨日より解熱傾向となり、受診時発熱していないのでタミフル中止とする。その後受診なし。 〔異常な行動、精神神経症状に関する詳細情報〕 ・走る、暴れる等の動きを伴いましたか? はい ・これらの動きを誰かが制止しましたか? はい(誰が制止したか:父親) ・副作用は睡眠中ですか? 覚醒中に認められた。 ・副作用発現後、一眠りして完全に回復しましたか? はい ・副作用発現内容を患者さんは記憶していますか? 記憶なし ・また発熱継続中ですか? 解熱過程 ・副作用発現前24時間以内に解熱剤を服用していますか? はい(12時間以内) ・以前に同様の副作用を起こしたことがありますか? いいえ	
8	10032941	女性	不明	不明	-	異常行動	不明	・本剤投与開始(投与量、投与期間不明)。 ・異常行動発現(重篤度:不明)。用事もないのに出かけてしまう症状が出ている。 ・服用継続中 ・転帰不明	
9	10033254	男性	10歳未満	90mg×2回/日	アセトアミノフェン	異常行動	回復	・インフルエンザに対して本剤90mg、2回/日投与開始。(2日間) ・変なことを言い出す。泣きながら部屋の中を動き回る。階段をのぼる動きみられ、止めてもとまらない。 ・影響を及ぼす上記以外の処置:無、再投与:無	
10	10034744	男性	10歳未満	不明	ピラゾロン系解熱鎮痛消炎配合剤	異常行動	回復	・発症時に認められた自他覚症状:咳、咽頭痛 ・キットによる判定はnegative。主治医の患者本人の状況よりタミフル投与が適切と判断、内服一回目で突然笑い出し、二階にかけ上ろうとしたため中止。他の患者で同様の加療で他に同様のエピソードはない。 〔異常な行動、精神神経症状に関する詳細情報〕 ・走る、暴れる等の動きを伴いましたか? はい ・これらの動きを誰かが制止しましたか? 母親 ・副作用は睡眠中ですか? いいえ 覚醒中に認められた ・副作用発現後、一眠りして完全に回復しましたか? はい ・副作用発現内容を患者さんは記憶していますか? 不明 ・副作用発現時の体温は何度ですか? 38℃	

No.	識別番号	性	年齢	一日用量	併用薬	副作用 (PT)	転帰	経過の概要	備考
11	10035634	女性	10歳未満	30mg×1回/日	-	激越	回復	・発熱にて当科初診。迅速検査にてインフルエンザA型陽性。帰宅後、本剤30mg内服。 ・本剤服用約20-30分後、起き上ってうわ言を言った。歩き回った。興奮(非重篤)発現。起き上って上肢をかくかくさせた。上肢痙攣(重篤度不明)発現。10分程度でおさまった。すぐに落ち着いた。興奮、上肢痙攣回復。 ・本剤投与開始3日後:インフルエンザ軽快・回復。 〔異常な行動、精神神経症状に関する詳細情報:興奮〕 ・走る、暴れる等の動きを伴いましたか? いいえ ・これらの動きを誰かが制止しましたか? 未記載 ・副作用は睡眠中ですか覚醒中ですか? 覚醒中に認められた ・今回の副作用発現後に入院しましたか? いいえ ・入院なしの場合、副作用発現後に医師の診察を受けましたか? はい	
12	10035725	男性	10歳未満	35mg×2回/日	-	睡眠時驚愕	未回復	・インフルエンザB型治療の為、本剤(35mg×2回/日)投与開始。(5日間) ・夜驚症発現(非重篤)。徘徊するようになった。ねぼけて大声を出したりする。 ・本剤投与開始17日後:患者の母親来院。本剤内服してから本日に至るまで夜驚症。ねぼけるような行動がずっと続いている、あるいはひどくなったとの訴えあり。母親より本剤のせいではないかとの質問あり。 ・夜驚症:未回復	
13	10036698	男性	10歳未満	42mg×2回/日	アセトアミノフェン	異常行動	軽快	・発症時に認められた自他覚症状:発熱:38.2℃ ・インフルエンザ治療のため本時投与開始(42mg×2回/日)。 ・本剤投与開始3日後:異常行動(重篤度不明)発現。自宅より2Km離れた場所で1時間後に保護された。 ・異常行動の転帰:軽快	
14	10037315	女性	10歳未満	35mg×2回/日	チベジジンヒベンズ酸塩 シプロヘプタジン塩酸塩水和物 アンブロキソール塩酸塩 アセトアミノフェン	異常行動	不明	・発症時に認められた自他覚症状:発熱:39℃、咳、鼻症状 ・インフルエンザA型の為、本剤投与(35mg×2回/日)開始。 ・本剤投与開始日:異常行動発現。夜に急に走り出すなど不明な行動。 ・本剤投与開始翌日:電話連絡を受け本剤中止。 ・転帰:不明 〔異常な行動、精神神経症状に関する詳細情報〕 ・走る、暴れる等の動きを伴いましたか? はい ・これらの動きを誰かが制止しましたか? 不明	
15	10037828	女性	10歳未満	投与量不明×1回/日	アセトアミノフェン	異常行動	不明	・インフルエンザA型と診断され、本剤投与開始。服用30分後から異常行動(走り回り、おしゃべりになるという症状)(重篤度不明)が出現。 ・本剤投与開始2日後:朝服用後同様の症状出現、患児を連れて再来院。 ・転帰:不明	

No.	識別番号	性	年齢	一日用量	併用薬	副作用 (PT)	転帰	経過の概要	備考
16	11003538	女性	10歳未満	52mg×1回/2日	アセトアミノフェン	異常行動	回復	・発症時に認められた自覚症状:発熱:40℃、咳、鼻症状 ・(11:00)38℃台へ上昇。アンヒバ挿入し37℃台へ。 ・(夕方)再び発熱し(40℃)当院救外受診。インフルエンザ抗原A陽性で本剤処方、帰宅後本剤52mg投与開始。異常行動発現(非重篤)。酔っぱらったみたいになり、走り回る、転びまくる、おしゃべり(+++)、フラフラ歩行する、目はトロンとする、動きまわるなどが出現。30分程度で自然軽快した(治療なし、経過観察のみ)。 ・本剤投与開始翌日、初回内服後と同様の症状出現し、同様に30分程度で自然軽快した。 ・本剤投与開始2日後、朝に内服後30分で同様の症状を認め、本剤内服中止した。その後症状を認めていない。 ・異常行動の転帰:回復 【患者背景】 ・本剤以外のインフルエンザ治療薬による治療歴:無 ・睡眠時驚愕症、睡眠時遊行症等の睡眠時の異常に関する既往歴、患者本人:無、患者家族:不明 ・熱性痙攣既往歴、患者本人:無、患者家族:不明 ・熱性疾患による錯乱・熱性せん妄等の既往歴:無 ・薬物等に対する依存歴:無 ・アレルギー歴:無 ・副作用歴:無	

死亡症例の概要

2010年7月1日以降に新たに副作用報告された症例(2011年9月30日までの企業報告症例)

No.	識別番号	性	年齢	一日用量	併用薬	副作用 (PT)	転帰	経過の概要	専門家の評価
1	10029619	男性	60代	75mg×1回/日	アセトアミノフェン アスピリン バルサルタン アムロジピンベシル酸塩 ワルファリンカリウム ジゴキシン カルベジロール ファモチジン プラバスタチンナトリウム プロチゾラム エチゾラム ニトログリセリン	急性心不全	死亡	・前日、夕方より寒気あり。 ・朝、37.3度。数分間の脱力あり。12時頃、救急車で来院。インフルエンザA陽性。SpO2 97%。 ・右上肢麻痺があった為、脳CT撮影し異常なし。14時カロナール内服。解熱し、意識clear。点滴。本人の帰宅希望あり、本剤75mg×2/日×5日処方して帰宅させる。 ・夕方、本剤を内服して、その後死亡。この間の時間不明。服薬してまもなく家族が訴えた。18時56分、救急車搬送。本剤で対応ができなかったため、他院に行き、そちらで救命処置。 ・20時05分、死亡確認。剖検未実施(家族が拒否した模様)。 ・死因:急性心不全 ・処方医コメント:おそらく本剤と直接的因果関係はないと考える。心疾患を持っていた患者なので、それが直接的死因ではないか。経過中に呼吸不全も認められたと考えられる。死因は心不全であるが、インフルエンザによる呼吸不全も起こしていたとのこと。本剤との関連はない。	情報不足 ・急性心不全の証拠もなく、突然死あるいは死亡(原因不明)の方が適切のように思います。
2	10033607	男性	50代	75mg×2回/日	アセトアミノフェン	心肺停止 下痢	死亡 不明	・出勤時より37.4℃の発熱と頭痛あり。咳・鼻水はないが、倦怠感あり。当院受診、発熱38.1℃。咽頭発赤なく、肺野の聴診上は著変なし。インフルエンザを疑うも発熱が今朝からのことで、同日(夕)に検査の指示を出し、解熱鎮痛剤のみ処方。同日夕方再診、簡易検査でインフルエンザA型と診断、本剤開始とする。 ・本剤投与開始翌日:下痢出現、本人も本剤のせいかもしれないと家族と話す。その後継続服用したかは不明。 ・本剤投与開始2日後:下痢頻回となり、家人が救急車を依頼した。トイレに行くと言って、トイレ内で心肺停止となる。救急隊が来ていたため蘇生しつつ近医へ搬送される。肺炎はなかったが、心臓に問題あり?とのことであった。 ・転帰:死亡 ・本症例に関し詳細調査を試みたが、担当医は副作用発現時の経過を患者の職場から聞いたのみで充分把握しておらず、また搬送先医療機関での調査は不可能であった。	情報不足
3	10033608	男性	10歳未満	不明	パルブロンナトリウム ピコスルファートナトリウム水和物	心肺停止	死亡	・原疾患(発育遅延、難聴)があり通院中であった。 ・39℃の発熱、近医受診しインフルエンザB型陽性にて本剤投与開始(投与量不明) ・本剤投与開始2日後:一旦解熱したが、再度39℃の発熱。 ・本剤投与開始3日後朝5時ごろ:呼吸確認、8時45分:心肺停止状態、当センターへ搬送。蘇生処置を行うが反応なく死亡確認 ・本症例に関し詳細調査を試みたが、調査は不可能であった。	情報不足

オセルタミビルリン酸塩(タミフル)死亡症例の集計
(販売開始から2011年9月30日まで)

死亡症例(全例)における患者背景、発現時期に関する集計

患者年齢別①

	症例数 (%)	
10歳未満	12	14.1%
10代	6	7.1%
20代	7	8.2%
30代	11	12.9%
40代	5	5.9%
50代	13	15.3%
60代	9	10.6%
70代	9	10.6%
80代	9	10.6%
90代	4	4.7%
総計	85	100.0%

性別

	症例数 (%)	
女性	28	32.9%
男性	57	67.1%
総計	85	100.0%

副作用発現時期別①

	症例数 (%)	
2001	4	4.7%
2002	6	7.1%
2003	2	2.4%
2004	7	8.2%
2005	20	23.5%
2006	14	16.5%
2007	17	20.0%
2008	2	2.4%
2009	8	9.4%
2010	0	0.0%
2011	3	3.5%
不明	2	2.4%
総計	85	100.0%

インフルエンザウイルス型別

	症例数 (%)	
A型インフルエンザ	38	44.7%
B型インフルエンザ	13	15.3%
不明	34	40.0%
総計	85	100.0%

患者年齢別②

	症例数 (%)	
6歳以下	10	11.8%
7歳から9歳	2	2.4%
10歳から12歳	1	1.2%
13歳から15歳	4	4.7%
16歳から18歳	1	1.2%
19歳以上	67	78.8%
総計	85	100.0%

副作用発現時期別②

	症例数 (%)	
2000-2001シーズン	3	3.5%
2001-2002シーズン	4	4.7%
2002-2003シーズン	4	4.7%
2003-2004シーズン	8	9.4%
2004-2005シーズン	19	22.4%
2005-2006シーズン	15	17.6%
2006-2007シーズン	17	20.0%
2007-2008シーズン	2	2.4%
2008-2009シーズン	3	3.5%
2009-2010シーズン	5	5.9%
2010-2011シーズン	3	3.5%
不明	2	2.4%
総計	85	100.0%

シーズン；8月から7月

死亡症例の因果関係評価

A 評価	B 評価	C 評価	計
4 例	14 例	53 例	71 例

※医薬品医療機器総合機構情報提供ホームページより、因果関係評価を行っている
平成 16 年度以降の報告 71 症例について集計

A:「被疑薬と死亡との因果関係が否定できないもの」

原疾患との関係、薬理学的な観点や時間的な経過などの要素を勘案し、医学・薬学的観点から総合的に判断し、
被疑薬との関連が疑われている有害事象が、直接死亡の原因となったことが否定できない症例

B:「被疑薬と死亡との因果関係が認められないもの」

原疾患との関係、薬理学的な観点や時間的な経過などの要素を勘案し、医学・薬学的観点から総合的に判断し、
被疑薬との関連が疑われている有害事象が、直接死亡の原因となったとは認められない症例

C:「情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの」

情報が十分でない、使用目的又は方法が適正でない等のため被疑薬と死亡との因果関係の評価ができない症例

死亡症例(全例) 主な併用薬剤の内訳

(販売開始から2011年9月30日まで)

薬効小分類 ^{注1)}	薬剤辞書名(薬効細分類) ^{注1)}	集計
催眠鎮静剤, 抗不安剤	ベンゾジアゼピン系製剤	7
	バルビツール酸系及びチオバルビツール酸系製剤	1
	その他の催眠鎮静剤, 抗不安剤	2
計		10
抗てんかん剤	ヒダントイン系製剤	1
	その他の抗てんかん剤	5
計		6
解熱鎮痛消炎剤	アニリン系製剤	23
	ピラゾロン系製剤	4
	インドメタシン製剤	2
	フェニル酢酸系製剤	1
	塩基性消炎鎮痛剤	2
	その他の解熱鎮痛消炎剤	16
計		48
抗パーキンソン剤	アマンタジン製剤	1
	ビペリデン製剤	2
	その他の抗パーキンソン剤	1
計		4
精神神経用剤	フェノチアジン系製剤	6
	その他の精神神経用剤	14
計		20
総合感冒剤	非ピリン系感冒剤(2) ^{注3)}	1
	非ピリン系感冒剤(4) ^{注3)}	7
計		8
その他の中枢神経系用薬	タルチレリン水和物 ^{注3)}	1
計		1
鎮けい剤	その他の鎮けい剤	2
計		2
耳鼻科用剤	耳鼻科用抗生物質製剤	1
計		1
強心剤	ジギタリス製剤	4
	カフェイン系製剤	2
計		6
不整脈用剤	β -遮断剤	2
	その他の不整脈用剤	3
計		5
利尿剤	抗アルドステロン製剤	2
	その他の利尿剤	4
計		6
血圧降下剤	その他の血圧降下剤	16
計		16
血管拡張剤	冠血管拡張剤	13
計		13
高脂血症用剤	その他の高脂血症用剤	4
計		4
その他の循環器官用薬	ポリスチレンスルホン酸カルシウム ^{注3)}	1
	沈降炭酸カルシウム ^{注3)}	1
計		2
鎮咳剤	デキストロメトर्फェン製剤	2
	その他の鎮咳剤	5
計		7
去たん剤	システイン系製剤	3
	ブロムヘキシン製剤	3
	その他の去たん剤	8
計		14
鎮咳去たん剤	その他の鎮咳去たん剤	6
計		6
気管支拡張剤	キサンチン系製剤	3
	サルブタモール製剤	1
	その他の気管支拡張剤	10
計		14
その他の呼吸器官用薬	プロピオン酸フルチカゾン ^{注3)}	1

薬効小分類 ^{注1)}	薬剤辞書名（薬効細分類） ^{注1)}	集計
計		1
止しゃ剤、整腸剤	活性生菌製剤	7
	その他の止しゃ剤、整腸剤	1
計		8
消化性潰瘍用剤	H2遮断剤	11
	その他の消化性潰瘍用剤	16
計		27
健胃消化剤	その他の健胃消化剤	4
計		4
制酸剤	無機塩製剤	6
計		6
下剤、浣腸剤	植物性製剤	4
	その他の下剤、浣腸剤	1
計		5
利胆剤	胆汁酸製剤	1
計		1
その他の消化器官用薬	他に分類されない消化器官用薬	4
計		4
甲状腺、副甲状腺ホルモン剤	甲状腺ホルモン製剤	1
計		1
副腎ホルモン剤	エビネフリン製剤	1
	コルチゾン系製剤	1
	フッ素付加副腎皮質ホルモン製剤	1
	プレドニゾン系製剤	4
計		7
その他のホルモン剤（抗ホルモン剤を含む。）	すい臓ホルモン剤	1
計		1
その他の泌尿生殖器官及び肛門用薬	ナフトピジル ^{注3)}	1
計		1
化膿性疾患用剤	外用抗生物質製剤	1
計		1
鎮痛、鎮痒、収斂、消炎剤	その他の鎮痛、鎮痒、収斂、消炎剤	1
計		1
寄生性皮膚疾患用剤	イミダゾール系製剤	1
計		1
ビタミンA及びD剤	合成ビタミンD製剤	1
計		1
ビタミンB剤（ビタミンB1剤を除く。）	パントテン酸系製剤	2
	ビタミンB6剤	1
	ビタミンB12剤	1
計		4
ビタミンK剤	メナテトレノン ^{注3)}	1
計		1
混合ビタミン剤（ビタミンA・D混合製剤を除く。）	その他の混合ビタミン剤（ビタミンA・D混合製剤を除く。）	1
計		1
糖類剤	ブドウ糖製剤	3
計		3
たん白アミノ酸製剤	その他のたん白アミノ酸製剤	1
計		1
血液代用剤	生理食塩液類	1
	その他の血液代用剤	7
計		8
止血剤	抗プラスミン剤	1
計		1
血液凝固阻止剤	ジクマロール系製剤	3
計		3
その他の血液・体液用薬	他に分類されない血液・体液用薬	9
計		9
解毒剤	その他の解毒剤	2
計		2
痛風治療剤	アロプリノール製剤	2
計		2
酵素製剤	その他の酵素製剤	5
計		5
糖尿病用剤	スルフォニル尿素系製剤	2
計		2

薬効小分類 ^{注1)}	薬剤辞書名（薬効細分類） ^{注1)}	集計
他に分類されない代謝性医薬品	他に分類されないその他の代謝性医薬品	7
計		7
抗ヒスタミン剤	フェノチアジン系薬剤	1
	その他の抗ヒスタミン剤	6
計		7
その他のアレルギー用薬	フマル酸ケトチフェン ^{注3)}	1
	モンテルカストナトリウム ^{注3)}	1
計		2
漢方製剤 ^{注2)}	葛根湯 ^{注3)}	2
	桂枝湯 ^{注3)}	1
	小柴胡湯 ^{注3)}	1
	麻黄湯 ^{注3)}	2
	大黄 ^{注4)}	1
計		7
主としてグラム陽性菌に作用するもの	リンコマイシン系抗生物質製剤	1
計		1
主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの	ペニシリン系抗生物質製剤	5
	セフェム系抗生物質製剤	19
	ホスホマイシン製剤	1
	その他の主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの	4
計		29
主としてグラム陽性菌、マイコプラズマに作用するもの	エリスロマイシン製剤	1
	キタサマイシン製剤	1
	その他の主としてグラム陽性菌、マイコプラズマに作用するもの	7
計		9
主としてグラム陽性・陰性菌、リケッチア、クラミジアに作用するもの	テトラサイクリン系抗生物質製剤	2
計		2
その他の抗生物質製剤（複合抗生物質製剤を含む。）	Unknown drug（不明薬） ^{注5)}	1
計		1
合成抗菌剤	ピリドンカルボン酸系薬剤	2
計		2
血液製剤類	血漿分画製剤	2
計		2
抗寄生虫剤	その他の抗寄生虫剤	1
計		1
Unknown drug（不明薬） ^{注5)}		1

注1) 医薬品データファイルVer2010.08.30を使用した

注2) 薬効中分類

注3) 一般名

注4) 医師記載名

注5) 併用薬剤のうち、医薬品コードの特定されていないもの

死亡症例(全例) 既往症・合併症

(販売開始から2011年9月30日まで)

集計用名称 ^{注1)}	既往症	合併症	総計
急性咽頭炎		1	1
虫垂炎	1		1
喘息様気管支炎	1		1
気管支炎		4	4
急性気管支炎	4	2	6
感冒		2	2
胃腸炎	2		2
B型肝炎	1		1
HIV感染		2	2
インフルエンザ		1	1
A型インフルエンザウイルス感染	2		2
結核後遺症		2	2
陳旧性結核	2		2
咽頭炎		4	4
肺炎		4	4
肺結核	2		2
破傷風	2		2
結核	1		1
尿路感染	2		2
水痘	1		1
ウイルス性心膜炎		2	2
仮性クレーブ		1	1
急性肺炎	2		2
血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫		2	2
胃癌	2		2
悪性リンパ腫	1		1
卵巣嚢腫		2	2
中耳の悪性新生物		2	2
副腎新生物	2		2
DIC		2	2
汎血球減少症		2	2
クッシング症候群	2		2
甲状腺機能低下		2	2
食欲不振		2	2
境界型糖尿病	2		2
糖尿病		14	14
痛風	2		2
肥満		2	2
高脂血症		2	2
うつ病		2	2
不眠症		2	2
統合失調症		2	2
脳梗塞	5	3	8
アルツハイマー型認知症		1	1
糖尿病性昏睡	1		1

集計用名称 ^{注1)}	既往症	合併症	総計
てんかん		5	5
熱性痙攣	2		2
頭痛		2	2
下肢麻痺	1		1
精神遅滞		2	2
脳梗塞後遺症		2	2
下肢両麻痺		1	1
ラクナ梗塞		2	2
インフルエンザ脳症		2	2
白内障		1	1
緑内障		2	2
難聴	2		2
狭心症		2	2
大動脈弁狭窄		2	2
不整脈	2	5	7
心房細動	3	6	9
発作性心房細動		4	4
完全房室ブロック	3	2	5
第一度房室ブロック		2	2
心不全		2	2
慢性心不全		4	4
うっ血性心不全	1	2	3
期外収縮		2	2
高血圧性心疾患		2	2
低心拍出量症候群	1		1
僧帽弁閉鎖不全症	2	2	4
心筋梗塞	1		1
三尖弁閉鎖不全症	2		2
冠動脈不全		2	2
拡張型心筋症		2	2
心臓弁膜症		3	3
動脈瘤		1	1
本態性高血圧症		2	2
高血圧	3	24	27
喘息		1	1
気管支喘息	1	2	3
慢性気管支炎		4	4
慢性呼吸不全		2	2
喉頭痙攣		2	2
睡眠時無呼吸症候群	2		2
痔瘻	2		2
慢性胃炎		4	4
便秘		2	2
クローン病	1		1
混合型鼠径ヘルニア	1		1
十二指腸潰瘍	1		1
胃炎		2	2
麻痺性イレウス		2	2
慢性膵炎	2	2	4
直腸障害		1	1
逆流性食道炎	2		2
アルコール性膵炎	2		2

集計用名称 ^{注1)}	既往症	合併症	総計
慢性肝炎	2	2	4
肝機能障害		2	2
急性肝炎	1		1
アルコール性肝炎	2		2
光線過敏症	2		2
廃用性骨粗鬆症		2	2
腰部脊柱管狭窄症		2	2
骨粗鬆症		2	2
下肢の変形	1		1
慢性腎炎		2	2
腎機能低下		2	2
腎不全		2	2
慢性腎不全		2	2
膀胱障害		1	1
糖尿病性腎症		2	2
前立腺肥大症	2	2	4
脳性麻痺		2	2
ダウン症候群		1	1
筋強直性ジストロフィー		2	2
21トリソミー	1		1
倦怠感		2	2
活動状態低下		2	2
血清クレアチンホスホキナーゼ増加		2	2
事故による外傷	2		2
大腿骨頸部骨折	3		3
硬膜下血腫	3		3

注1) MedDRA/J Version13.1 下位語 (LLT) を使用した

資料 1 - 2 - 2

ザナミビル水和物の副作用報告状況

重篤副作用件数集計: 44 件 (2010 年 7 月 1 日 - 2011 年 9 月 30 日)

推定使用患者数: 139 万人 (2010 年 10 月 - 2011 年 4 月)

重篤副作用報告症例数: 41 例

MedDRA SOC	副作用名 (MedDRA PT)	集計 (件数)
心臓障害	うっ血性心不全	1
心臓障害 計		1
眼障害	注視麻痺	1
眼障害 計		1
一般・全身障害および投与部位の状態	全身性浮腫	1
	低体温	1
一般・全身障害および投与部位の状態 計		2
感染症および寄生虫症	ウイルス性心筋炎	1
感染症および寄生虫症 計		1
傷害、中毒および処置合併症	骨折	1
傷害、中毒および処置合併症 計		1
臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1
	白血球数減少	2
臨床検査 計		3
神経系障害	意識変容状態	1
	失語症	1
	意識消失	4
	失神	1
神経系障害 計		7
精神障害	自殺既遂	1
	譫妄	8
	幻覚	8
	幻視	1
	異常行動	3
精神障害 計		21
生殖系および乳房障害	不正子宮出血	1
生殖系および乳房障害 計		1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽頭浮腫	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害 計		1
皮膚および皮下組織障害	薬疹	2
	紅斑	1
	中毒性表皮壊死融解症	1
皮膚および皮下組織障害 計		4
血管障害	ショック	1
血管障害 計		1
総計		44

(MedDRA/J Version (14.0))

(参考)2009/2010シーズンの副作用報告

ザナミビル水和物の副作用報告状況

重篤副作用件数集計:181件(2009年7月1日-2010年6月30日)

推定使用患者数:50万人(2009年10月-2010年5月)

推定使用患者数:380万人(2009年10月-2010年4月)

重篤副作用報告症例数:152例

MedDRA SOC	副作用名(MedDRA PT)	集計(件数)
血液およびリンパ系障害	凝固因子異常	1
	出血性素因	1
血液およびリンパ系障害 計		2
眼障害	視力低下	2
	視力障害	1
眼障害 計		3
胃腸障害	出血性腸炎	1
	口腔内痛	1
	口内炎	1
	肛門出血	1
胃腸障害 計		4
肝胆道系障害	肝機能異常	1
肝胆道系障害 計		1
免疫系障害	アナフィラキシー反応	2
	アナフィラキシーショック	3
	アナフィラキシー様ショック	1
免疫系障害 計		6
感染症および寄生虫症	胃腸炎	1
	ウイルス性肺炎	1
感染症および寄生虫症 計		2
傷害、中毒および処置合併症	足骨折	1
傷害、中毒および処置合併症 計		1
臨床検査	肝機能検査異常	1
	血小板数減少	1
	白血球数減少	1
	握力低下	1
臨床検査 計		4
神経系障害	意識変容状態	5
	痙攣	4
	泣き	1
	意識レベルの低下	4
	味覚異常	1
	脳症	1
	熱性痙攣	1
	感覚鈍麻	1
	意識消失	13
	精神的機能障害	1
	神経系障害	1
	失神	3
神経系障害 計		36
精神障害	攻撃性	1
	激越	1
	錯乱状態	1
	譫妄	16
	失見当識	1
	幻覚	37
	幻聴	9
	幻視	3
	落ち着きのなさ	1
	絶叫	1
	異常行動	33
精神障害 計		104
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	3
	喉頭浮腫	1
	気胸	1
	新生児一過性頻呼吸	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害 計		6
皮膚および皮下組織障害	円形脱毛症	1
	多形紅斑	4
	ヘンリッホ・シェーンライン紫斑病	1
	スティーブンス・ジョンソン症候群	2
	尋麻疹	1
皮膚および皮下組織障害 計		9
血管障害	ショック	3
血管障害 計		3
総計		181

(MedDRA/J Version (14.0))

異常な行動※が記録されている事例の概要

2010年7月1日以降に新たに副作用報告された症例(2011年9月30日までの企業情報入手症例)

※副作用名にかかわらず、急に走り出す、部屋から飛び出そうとする、徘徊する、ウロウロする等、飛び降り、転落等に結び付くおそれがある行動

No.	識別番号	性	年齢	一日用量	併用薬	副作用(PT)	転帰	経過の概要	備考
1	B10031879	男	10代	20mg		譫妄 異常行動	回復 回復	投与開始日 発熱で当院受診、インフルエンザ検査陰性であったが、インフルエンザの疑いがあるためリレンザの吸入処方開始。 体温:39.5度。 投与開始2日後 突然声をあげている。急に立ち上がり奇声、救急要請。 数分で意識は普段どおりに戻った。 リレンザ中止し、解熱剤(カロナール)にて様子観察、家族と同室で就寝。異常行動あれば再度受診するよう説明し退室。	
2	B10033222	男	10代	20mg	鎮咳配合剤(1)、カルボシステイン、アセトアミノフェン	異常行動 譫妄 幻覚 徘徊癖	回復 回復 回復 回復	投与開始日 リレンザを午前中と晩に吸入したところ、夜になってうわ言を言ったり幻覚を訴える。 投与開始1日後 部屋の中をうろうろと徘徊するが、夕方には正常に戻る。	
3	B10033554	男	10代	10mg		幻覚 異常行動	軽快 軽快	投与開始前日 発熱。 投与開始日 検査の結果インフルエンザA型と判明。リレンザ処方。その後母親より電話あり。「包丁を持った人が追いかけてきたので逃げようと思った」と窓をあけてベランダに出ようとしていたとの報告。母親に注意深く観察するよう指導していたので気がついた母親が取り押さえた。以後の使用は中止するよう指示。	
4	B10034538	男	10代	20mg	アセトアミノフェン	異常行動	軽快	投与開始日 39.1度の発熱、頭痛で受診。インフルエンザキットでは陰性であったが、周辺での流行状況、症状などよりインフルエンザA型を疑いリレンザ及びカロナールを処方した。リレンザ、カロナールの正確な服用時間は不明。当日、警察署より、患者が素足で半狂乱状態となり家を飛び出して行方不明で捜索中と電話連絡あり。その後近くの寺に居るところを住人に発見された。	

No.	識別番号	性	年齢	一日用量	併用薬	副作用(PT)	転帰	経過の概要	備考
5	B10034545	女	10代	20mg		異常行動	回復	投与開始前日 38度。昨夜より徐々に発熱。休学して受診。 投与開始日 38度。キットにて検査。インフルエンザ(+)と先生に言われてリレンザ処方された。帰宅後すぐ2BL吸入を指導。夕方2BL吸入して5日間継続の吸入を指導。 吸入後、異常行動有り。じっとしていない。立ったりすわったり歩きまわりました(投与開始1日後まで)。 投与開始2日後 37度。まだ吸入すべきかDrに相談。イナビルに変更。 投与開始3日後 薬剤師から患者へTEL。父親出る。投与開始日は帰宅してすぐ吸入したが、夜に39.5度に発熱。投与開始日と投与開始日1日後は夜も歩きまわっていた。投与開始2日後は1度起きたが再び寝入った。投与開始3日後は37.5度に下がっていて、様子も変わりない。	
6	B11001612	男	10代	10mg	アセトアミノフェン、カルボシステイン、ジメホルファンリン酸塩、オロパタジン塩酸塩	自殺既遂	死亡	投与開始日 聴打診異常なし、高熱(38度以上)あり、咳痰のからみあり、インフルエンザ流行で学級閉鎖があったこともあり、リレンザ処方。 処方施設から帰宅後リレンザを吸入。高熱はなく夜間も変わった事はなかった。 投与開始1日後 朝起きて37.1度の発熱。朝食後リレンザ2吸入。朝食はいつもと変わらずパンを食べた。その後軽い頭痛がするとの事で、もらっていたカロナール錠(200mg)を内服した。変わった様子はなく家族外出する。 家族帰宅後、首をつっている本人を見つけ、蘇生を行う。(嘔吐をした痕跡があったとのこと) 救急車を呼んでその後搬送。救急隊の話によると現場到着してからずっと心肺停止状態との事。病院に到着して挿管蘇生を行うもCPA状態は改善せず、死亡確認。 頭部～腹部CTにて、総頸以外の異常所見なし。他殺等の痕跡はない。 [その他の情報] 患者さんはカウンセリング中で、ADHDっぽいところがあり、突発的な行動をとることがあったらしく、多少いじめも受けていたようであるとのこと。	
7	B11002764	男	10代			異常行動 骨折	不明 不明	リレンザを処方され、異常行動発現、骨折。異常行動の詳細および骨折の部位は不明。	
8	B11003056	男	10歳未満	20mg		意識変容状態 落ち着きのなさ	回復 回復	投与開始日(1回目) 体温38度。咳、インフルエンザA型の反応ありリレンザ処方(併用:プルスマリン、アスベリン、メブテン、オノン)。 投与開始2日後 睡眠時、泣いて暴れて叫んだ。ゆり動かしても覚醒せず。一時間ほど様子を見ていたら治まった。 熱発続いたためリレンザは5日間継続した。 約1カ月後 インフルエンザB型発症し、リレンザ服薬開始。 投与開始2日後(2回目) 睡眠時、泣いて暴れて叫んだ。	

死亡症例の概要

2010年7月1日以降に新たに副作用報告された症例(2011年9月30日までの企業情報入手症例)

No.	識別番号	性	年齢	一日用量	併用薬	副作用(PT)	転帰	経過の概要	専門家の評価
1	B10031558	女	10代	20mg	レバミピド、酢酸リンゲル、炭酸水素ナトリウム、アドレナリン、リドカイン塩酸塩、アセトアミノフェン、デキストロメトルフアン臭化水素酸塩水和物	低体温	死亡	投与開始前日 学校から帰宅時発熱(38度台)。 投与開始日 近医受診し、インフルエンザの診断。リレンザ投与。夜には解熱したが、体調不良で食事摂取できず。 投与開始1日後 救急受診となる。体温33.1度。病院にて検査しインフルエンザA型陽性。この時点でのインフルエンザの症状の有無は不明。 VT発現しCPR施行。心停止と蘇生を繰り返すも、死亡確認。	因果関係不明～情報不足
2	B10033721	男	40代			うっ血性心不全	死亡	(投与時期および使用の有無は不明) 咳の様な音で家人が様子を見に行くと、意識、呼吸なく救急搬送され、処置行っても心停止からの改善なし。死亡宣告される。 上記以上の詳細調査は不可能であった。	情報不足
3	B11001612	男	10代	10mg	アセトアミノフェン、カルボシステイン、ジメボルファンリン酸塩、オロパタジン塩酸塩	自殺既遂	死亡	投与開始日 聴打診異常なし、高熱(38度以上)あり、咳痰のからみあり、インフルエンザ流行で学級閉鎖があったこともあり、リレンザ処方。 処方施設から帰宅後リレンザを吸入。高熱はなく夜間も変わった事はなかった。 投与開始1日後 朝起きて37.1度の発熱、朝食後リレンザ2吸入。朝食はいつもと変わらずパンを食べた。その後軽い頭痛がするとの事で、もらっていたカロナール錠(200mg)を内服した。変わった様子はなく家族外出する。 家族帰宅後、首をつっている本人を見つけ、蘇生を行う。(嘔吐をした痕跡があったとのこと) 救急車を呼んでその後搬送。救急隊の話によると現場到着してからずっと心肺停止状態との事。病院に到着して挿管蘇生を行うもCPA状態は改善せず、死亡確認。 頭部～腹部CTにて、総頸以外の異常所見なし。他殺等の痕跡はない。 [その他の情報] 患者さんはカウンセリング中で、ADHDっぽいところがあり、突発的な行動をとることがあったらしく、多少いじめも受けていたようであるとのこと。	因果関係不明

資料 1 - 2 - 3

ペラミビル水和物の副作用報告状況

重篤副作用件数集計: 41 件 (2010 年 07 月 01 日 ~ 2011 年 09 月 30 日)

推定使用患者数: 約 27 万人 * (2010 年 07 月 01 日 ~ 2011 年 09 月 30 日)

重篤副作用報告症例数: 34 例

MedDRA SOC	副作用名 (MedDRA PT)	集計 (件数)
血液およびリンパ系障害	顆粒球減少症	1
	好中球減少症	4
血液およびリンパ系障害 集計		5
胃腸障害	下痢	2
	出血性腸炎	4
	メレナ	1
	嘔吐	1
胃腸障害 集計		8
一般・全身障害および投与部位の状態	死亡	1
	突然死	1
一般・全身障害および投与部位の状態 集計		2
肝胆道系障害	肝機能異常	1
	急性肝炎	1
	肝障害	1
肝胆道系障害 集計		3
免疫系障害	アナフィラキシーショック	4
免疫系障害 集計		4
感染症および寄生虫症	肺炎球菌性敗血症	1
感染症および寄生虫症 集計		1
臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1
	血圧低下	1
	顆粒球数減少	1
	好中球数減少	2
	血小板数減少	1
臨床検査 集計		7
代謝および栄養障害	代謝性アシドーシス	1
代謝および栄養障害 集計		1
神経系障害	痙攣	1
	脳症	1
	意識消失	1
神経系障害 集計		3
精神障害	異常行動	2
精神障害 集計		2
腎および尿路障害	腎不全	1
腎および尿路障害 集計		1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	間質性肺疾患	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害 集計		1
皮膚および皮下組織障害	剥脱性皮膚炎	1
皮膚および皮下組織障害 集計		1
血管障害	起立性低血圧	1
	ショック	1
血管障害 集計		2
総計		41

(MedDRA/J Version (14.0))

* 出荷数量に基づき算出

(参考)2009/2010シーズンの副作用報告

ペラミビル水和物の副作用報告状況

重篤副作用件数集計:2件(2010年01月27日*1~2010年06月30日)

推定使用患者数:1217人*2(2010年01月27日~2010年06月30日)

重篤副作用報告症例数:1例

MedDRA SOC	副作用名 (MedDRA PT)	集計(件数)
感染症および寄生虫症	インフルエンザ性肺炎	1
感染症および寄生虫症 集計		1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	急性呼吸窮迫症候群	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害 集計		1
総計		2

(MedDRA/J Version (14.0))

*1 ペラミビル(ラビアクタ)販売開始日

*2 使用患者全数把握結果に基づくペラミビル(ラビアクタ)使用患者数

異常な行動※が記録されている事例の概要

(2011年9月30日までの企業情報入手症例)

※副作用名にかかわらず、急に走り出す、部屋から飛び出そうとする、徘徊する、ウロウロする等、飛び降り、転落等に結び付くおそれがある行動

No	識別番号	性	年齢	一日用量	併用薬	副作用(PT)	転帰	経過の概要	備考
1	2-10037222	女	10代	300mg	アセトアミノフェン トラネキサム酸 フェキソフェナジン塩酸塩	異常行動	回復	投与前年、他院にて、インフルエンザに対しリレンザが処方され、異常行動が発現。 投与2日前、発熱、咳嗽、鼻汁、頭痛が出現。 外来受診時、体温38.1℃、中咽頭発赤著明、その他の診察では特記事項なし。検査でA型インフルエンザを確認。投与3時間後、つじつまの合わないことを話し始め、外に出ようとする自分の身体を叩き出すなどの異常行動が出現した。母親が自宅に一緒にあったため、対応し、約10分で自然に消退した。投与3時間20分後、落ち着いたため、母親より当院に異常行動があった旨、電話連絡があり、診察のため、再度来院してもらった。再診察時、通常の会話は可能で診察上異常所見なし。患者本人は異常行動の際の記憶があいまいとのこと。家族の監視下での安静が必要として、自宅へ帰宅。変わりあれば再度連絡する様に母親に依頼してあったが、その後連絡は無く、体調悪化などによる再診もなし。	

死亡症例の概要
(2011年9月30日までの企業情報入手症例)

No	識別番号	性	年齢	一日用量	併用薬	副作用(PT)	転帰	経過の概要	備考	専門家の評価
1	2-10001007	男	20代	600mg	シプロフロキサシン シベスタットナトリウム水和物 ミダゾラム ミカファンギンナトリウム プレドニゾンコハク酸エステルナトリウム メシル酸ナファモスタット フロセミド リン酸オセルタミビル	インフルエンザ性肺炎 急性呼吸窮迫症候群	死亡 死亡	投与6日前、発熱が出現。その後、重症肺炎・新型コロナウイルス肺炎、呼吸不全・ARDSが発現。 投与1日前、両肺野の浸潤影が認められ、人工呼吸器で管理するも維持できず。タミフルを処方。V-V ECMO導入、検査にて新型コロナウイルスと診断。 投与(9日間)開始日、DICに対してステロイドパルス療法。体位ドレーナージ、呼吸理学療法施行しつつ、呼吸機能の改善を図った。 投与終了1日後、ECMOにても酸素化不十分に付、V-A ECMO導入。 投与終了2日後、ステロイドパルス療法2回目。 投与終了4日後、V-A ECMO離脱、V-V ECMOのみ。 投与終了5日後、ARDSに対し、PMX、HF-CHDF施行。 投与終了9日後、V-V ECMO中止。V-A ECMO、酸素化維持できず。 投与終了10日後、瞳孔不同出現、脳低酸素による障害。 投与終了12日後、死亡。死因:重症肺炎、呼吸不全。		その他の要因によるもので発現症状と医薬品との因果関係は認められない
2	2-10024061	男	50代	300mg	リン酸オセルタミビル メシル酸ガレノキサシン水和物	突然死	死亡	投与5日前、インフルエンザA型発症。 投与4日前、発熱を認める。 投与3日前、上気道炎と診断。 投与1日前、症状が持続するため、検査でインフルエンザA型を確認。症状が持続するため再診したところ、胸部レントゲンで肺炎の合併を疑われ、入院。胸部レントゲンでは、右肺野に軽度の肺炎像は認めるものの、心拡大や胸水は認めず。呼吸状態や循環動態には特に問題は認めず。胸痛や呼吸困難は認めなかった。12誘導心電図では同位頻脈以外の所見は認めず。心エコーは施行せず。ふらつき、頭痛を認めた。頭部CTでは特に所見はなし。ウイルス感染による急性小脳炎又はフィッシャー症候群の初期と考えた。また体幹と四肢近位部の筋力低下を認め、ウイルス感染に伴う筋炎と考えた。鼻腔ぬぐい液で再度インフルエンザの迅速検査行い結果は陰性であったが、インフルエンザ感染症として矛盾しない経過をたどっているためインフルエンザ感染症としての治療を継続。肺炎と中枢神経症状を合併していたことから、より治療効果の期待できるラビアクタ 300mg/日(同日のみ)投与。タミフルは中止。CPK 4234と上昇。CPK-MB 19と上昇せず。 投与1日後、CPK 16938、CPK-MB 70、CPKの上昇は心源性ではなく筋炎に伴う筋源性の上昇と考えられた。夕方に主治医が回診したときは、軽度の筋力低下を認めていたものの、自分で点滴台を押しながらトイレまで廊下歩行が無理なくできる程度の状態で、その他呼吸状態や循環動態に異常は認めなかった。 投与2日後、突然の心肺停止となり、心肺蘇生術を数時間行うも反応なく永眠。死亡後に頭部を含め、全身のCT撮像:死因を特定できる所見は認めず。		情報不足 ・CK上昇の原因は心筋炎ではないと思います。死因は不明。
3	2-10032757	男	50代	100mg	アジスロマイシン水和物	死亡	死亡	合併症として、心不全、腎症、同下肢閉塞性動脈硬化症、脳梗塞、肺炎、糖尿病。 投与1日前、A型インフルエンザが発症。 投与日、肺炎に対しジスロマック2g/日投与 投与1日後、午前00:30に家族が寝息を確認、同05:30に家族が異常に気付く、消防に連絡。警察の方で医師を呼び、死亡と診断。死因:不明。		情報不足

資料 1 - 2 - 4

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の副作用報告状況

重篤副作用件数集計: 35 件 (2010 年 10 月 19 日 ~ 2011 年 9 月 30 日)

推定使用患者数: 約 180 万人 (2010 年 10 月 19 日 ~ 2011 年 4 月 30 日)

重篤副作用報告症例数: 25 例

MedDRA SOC	副作用名 (MedDRA PT)	集計 (件数)
血液およびリンパ系障害	白血球減少症	1
	血小板減少症	1
血液およびリンパ系障害 集計		2
心臓障害	徐脈	1
心臓障害 集計		1
先天性、家族性および遺伝性障害	口唇裂	1
先天性、家族性および遺伝性障害 集計		1
内分泌障害	甲状腺機能低下症	1
内分泌障害 集計		1
免疫系障害	アナフィラキシーショック	1
免疫系障害 集計		1
傷害、中毒および処置合併症	転倒	1
傷害、中毒および処置合併症 集計		1
代謝および栄養障害	低カリウム血症	1
代謝および栄養障害 集計		1
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格硬直	1
筋骨格系および結合組織障害 集計		1
神経系障害	意識変容状態	1
	泣き	1
	浮動性めまい	2
	体位性めまい	1
	意識消失	2
	視神経炎	1
	小発作てんかん	1
	四肢麻痺	1
	会話障害	1
	失神	1
神経系障害 集計		12
精神障害	錯乱状態	1
	うつ病	1
	幻覚	1
	幻視	1
	恐怖症	1
	異常行動	6
精神障害 集計		11
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害 集計		1
皮膚および皮下組織障害	尋麻疹	1
皮膚および皮下組織障害 集計		1
血管障害	ショック	1
血管障害 集計		1
総計		35

(MedDRA/J Version (14.0))

異常な行動※が記録されている事例の概要

(2011年9月30日までの企業情報入手症例)

※副作用名にかかわらず、急に走り出す、部屋から飛び出そうとする、徘徊する、ウロウロする等、飛び降り、転落等に結びつくおそれがある行動

No.	識別番号	性	年齢	投与量	併用薬	副作用(PT)	転機	経過	備考
1	2-10031412	男性	40 代	40 mg	アセトアミノフェン、鎮咳配合剤、セフトレキシム	異常行動	軽快	吸入日:12:00頃、インフルエンザウイルスキット陽性のため、薬局で本剤吸入。併用薬(アセトアミノフェン、鎮咳配合剤、セフトレキシム)は1日分のみ服用。翌日には解熱。 吸入4日後仕事に行ったが頭がボーっとして何をしていたかわからず、帰宅。 吸入5日後本人と家族が報告医療施設に来院。本人の様子がおかし、前日、前々日、夜間不眠、昼間も目が冴えていて、夕方にミニカーを見に行きたいと一人で外出、夜中に起きて掃除をするなどの行動あり(体温は37℃程度)。インフルエンザ脳症、脳炎の疑いにて施設B紹介。 吸入7日後:症状は改善傾向。仕事にも出勤。	
2	2-10031788	男性	10 代	40 mg	アセトアミノフェン	異常行動	不明	吸入日:17:00 発熱で来院。発熱24時間以内で、検査キットでは陰性の可能性あり、症状(関節痛、鼻症状、咳)と周囲の状況より、インフルエンザ感染症によるものと診断し、本剤処方。:17:30 本剤吸入。:17:30~19:30 就寝。:19:30~20:00 自宅にて食事。:20:00 就寝。 深夜、車を運転し事故をおこす(自宅から事故現場までの距離:車で5分)。 吸入1日後:早期、事故現場から徒歩30分程度の祖父母宅で患者を発見。他施設においてインフルエンザA型と判明。骨などに異常はなく、意識状態に問題なく、輸液施行後に麻黄湯が処方され帰宅。運転中の記憶は部分的にあり。車に対する興味はなし。	
3	2-10033104	女性	10 歳未満	20 mg		異常行動	回復	吸入前日:急性気管支炎でアジスロマイシン投与。熱はそれほどでもなかったため、様子を見ていたが、翌日に発熱。 吸入日:17:40 本剤吸入。38.5℃:19:00就寝。23:00 就寝時に起き上がり、外へ飛び出そうとする(2回)。このとき発熱状態(体温:38.5℃)2階から1階へ寝室を移し、様子を見る。 吸入1日後:7:30 熱は37.4℃と解熱したが、壁をボーッと見つめ叫んでも返事をしない。 :12:00 通常にもどる会話可能。平熱。	
4	2-10036945	男性	10 代	40 mg		異常行動	回復	吸入日:11:00 急病診療所受診。インフルエンザB型と診断。:11:20 本剤40 mgを薬剤師の指導の下で吸入を行い、帰宅。:13:00 体温39度。帰宅後就寝していたため、家人買い物で外出。:15:00 幻覚あり(寝ている所に玄関から人が入ってきたため、逃げるためにベランダへ出て、2階からぶら下がり、そのまま地面に着地。その後近隣へ助けを求めた。)異常行動発現中も発熱持続。:17:00 急病診療所再診(徒歩にて)。意識障害なし。外傷なし。整形外科医にも診察依頼。左足部打撲及び右踵骨部打撲の診断。(患児本人は一連の異常行動の記憶はあり。):17:30 全身状態回復(異常行動消失)し、帰宅。左足部打撲及び右踵骨部打撲の転帰は不明(来院せず)。	
5	2-11005454	男性	10 代	40 mg	チベジジンヒドクロゲン酸塩、カルボシステイン、アセトアミノフェン、フェキソフェナジン塩酸塩	異常行動 筋骨格硬直	回復 回復	吸入前日:17:00頃に38.3度の発熱あり。頭痛、倦怠感、咳、鼻汁、鼻閉あり。 吸入日:10:20、外未受診。体温39.2度。当日朝39.3から40.0度あるため来院。 インフルエンザ予防接種は行っている。インフルエンザ検査にてA型陽性。本剤40mg吸入し、内服薬処方し帰宅。 23:00、自宅で39.3度の発熱持続するため、アセトアミノフェン200mg1錠内服した。1時間位入眠した。 吸入1日後:00:00頃、トイレに起きて、トイレに入ったが、トイレの中で叫び声を上げ、不明の言動があった。その後、眼球挙上し、全身硬直の状態となった。意識障害の有無は不明。発現時の体温は不明。 救急車を依頼し、病院Aに搬送した。 病院Aに到着する頃には、意識清明、硬直もなおっていた。症状が改善しているため、特に処置をうけず帰宅した。 回復(異常行動および全身硬直消失時刻不明)。	

資料 1 - 2 - 5

（参考）2009/2010シーズンの副作用報告

アマンタジン塩酸塩の副作用報告状況

重篤副作用件数集計：5件（2009年7月1日～2010年6月30日）

重篤副作用報告症例数：1例

MedDRA SOC	副作用名(MedDRA PT)	集計(件数)
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	1
一般・全身障害および投与部位の状態 集計		1
肝胆道系障害	黄疸	1
	肝炎	1
	肝機能異常	1
肝胆道系障害 集計		3
血液およびリンパ系障害	汎血球減少症	1
血液およびリンパ系障害 集計		1
総計		5

(MedDRA/J Version(14.1))

調査結果報告書

平成 23 年 11 月 1 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

[一般名] オセルタミビルリン酸塩

[販売名] ①タミフルカプセル 75
②タミフルドライシロップ 3%

[承認取得者] 中外製薬株式会社

[効能・効果] A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症及びその予防

[用法・用量] ①タミフルカプセル 75

1. 治療に用いる場合

通常、成人及び体重 37.5kg 以上の小児にはオセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与する。

2. 予防に用いる場合

(1) 成人

通常、オセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 1 回、7～10 日間経口投与する。

(2) 体重 37.5kg 以上の小児

通常、オセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 1 回、10 日間経口投与する。

②タミフルドライシロップ 3%

1. 治療に用いる場合

(1) 成人

通常、オセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間、用時懸濁して経口投与する。

(2) 幼小児

通常、オセルタミビルとして 1 回 2mg/kg（ドライシロップ剤として 66.7mg/kg）を 1 日 2 回、5 日間、用時懸濁して経口投与する。ただし、1 回最高用量はオセルタミビルとして 75mg とする。

2. 予防に用いる場合

(1) 成人

通常、オセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 1 回、7～10 日間、用時懸濁して経口投与する。

(2) 幼小児

通常、オセルタミビルとして 1 回 2mg/kg（ドライシロップ剤として

66.7mg/kg) を1日1回、10日間、用時懸濁して経口投与する。ただし、1回最高用量はオセルタミビルとして75mgとする。

〔調査担当部〕 安全第二部

II. 国内におけるこれまでの経緯

オセルタミビルリン酸塩（以下、本薬）の服用と「異常な行動」との関係については、平成21年度第1回安全対策調査会（平成21年6月16日開催）¹⁾にて、これまでに報告されてきた非臨床試験、臨床試験、疫学調査等の結果に基づき、総合的に検討がなされた。

本検討においては、平成18/19年シーズンに実施された1万人規模の「異常な行動」に関する疫学調査である「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」²⁾（以下、「廣田班疫学調査」）の結果及び平成18年度から継続的に「異常な行動」の自発報告の調査を行っている疫学調査「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動の情報収集に関する研究」³⁾（以下、「岡部班疫学調査」）の結果について検討され、下記の通りとされている。⁴⁾

- ・ 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、廣田班疫学調査の解析においては、重篤な異常行動（事故につながったりする可能性がある異常行動等）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かった。なお、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、タミフルと異常な行動の因果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。
- ・ 報告を受けた2つの疫学調査（岡部班疫学調査及び廣田班疫学調査）の解析により、タミフル服用の有無にかかわらず、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、より明確となった。
- ・ 当調査会は、このようなことや、平成19年3月以降の予防的な安全対策^{a)}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一方、これまでに得られた調査結果において10代の予防的な安全対策を変更する積極的な根拠が得られているという認識ではないため、現在の安全対策を継続することが適当と判断した。
- ・ 以上を踏まえ、タミフルについて現在講じられている措置^{a)}は、現在も妥当であり、引き続き医療関係者、患者・家族等に対し注意喚起を図ることが適当であると同時に、他の

^{a)} 平成19年3月20日の緊急安全性情報：

10歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。

また、小児・未成年者については、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、(1)異常行動の発現のおそれがあること、(2)自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。

なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。

抗インフルエンザウイルス薬についても、同様に異常行動等に関する注意喚起を継続することが適当であると考える。

- なお、現在のタミフルの使用上の注意においても、10代のインフルエンザ患者のうち、合併症、既往歴等からインフルエンザ重症化リスクの高い患者に対し、タミフルを慎重に投与することを妨げるものではない趣旨であることが理解されるよう、国は平易に説明するよう努めるべきである。また、新型インフルエンザ対策において、リスク・ベネフィットを考慮して、どのような状況でタミフル等が使用されるべきかについては、関係学会及び専門委員会等において専門的な立場から助言等をお願いしたい。
- タミフルの服用と突然死との因果関係については、非臨床試験（動物実験等）、臨床試験（いわゆる夜間心電図試験）等の結果からみて、それを肯定する根拠は示されていないと考えられた。
- 厚生労働省等は、引き続き、タミフルの服用と異常な行動等との因果関係についての情報収集に努め、必要な対応を行うべきである。

上記の検討結果を受けその後も、シーズンごとにインフルエンザ罹患に伴う異常行動の発現に関する検討が行われてきている。その結果については、薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会又は同部会安全対策調査会^{5)~9)}に報告され、現行の注意喚起（警告、重大な副作用等）を継続することが妥当と判断されてきている。

III. 機構における調査

平成 21 年度第 1 回安全対策調査会では、販売開始時（平成 13 年 2 月）より平成 21 年 3 月 31 日までに集積された情報について検討されたことから、今回の調査においては、平成 21 年 4 月 1 日より平成 23 年 9 月 30 日までに報告された本薬の副作用報告及び研究報告について検討を行った。

1. 国内の副作用報告状況について

今回の調査対象期間に、新たに報告された副作用症例は 240 例 303 件であり、うち異常な行動が記載されている症例^{b)}は 66 例 72 件であった。72 件の内訳は、異常行動 52 件、譫妄 4 件、夢遊病、脳症各 3 件、激越、幻覚が各 2 件、自殺既遂、自殺念慮、睡眠時驚愕、熱性譫妄、不眠症、落ち着きのなさが各 1 件であった。また、転帰が死亡の症例は 9 例であり、急性腎不全・高血糖・嘔吐・下痢・腹痛の 1 症例、心肺停止・下痢の 1 症例、心肺停止、肺炎、死亡、ライ症候群、ショック、急性心不全、自殺既遂各 1 例であった。いずれの副作用も報告医により死因との因果関係は否定または不明と判断されている。転帰が死亡であった症例のうち自殺既遂（飛び降り）の症例は、合併症にうつ病を有する患者であり、本薬服用終了から 8 日後に飛び降りにより死亡したが、報告医は合併症及び時間的な関係から死因、副作用ともに本剤との因果関係は否定的との判断をしている。

^{b)}副作用名にかかわらず、急に走り出す、部屋から飛び出そうとする、徘徊する、ウロウロする等、飛び降り、転落等に結び付くおそれがある行動

2. 国内の研究報告について

今回の調査対象期間中に報告された研究報告は15報であった。(別添1)

これらのうち、新たな知見が記載されていると考えられる報告は下記の4報であった。いずれの報告についても報告受領後、機構にて速やかな評価を実施した結果、早急な安全対策の必要性を示唆する報告ではないと判断しており、この機構の判断については専門委員から支持を受けている。

① 「インフルエンザ罹患後の精神神経症状と治療薬剤との関連について」(藤田ら)¹⁰⁾

本研究は、平成17/18年シーズンに実施された平成17年度厚生労働科学特別研究事業(主任研究者:横田俊平)¹¹⁾を受け、仮説検証ではなく仮説強化を目的として平成18/19年シーズンに収集されたデータを基に解析されたものである。本解析に用いられたデータは、分担研究班により「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(前出の廣田班疫学調査²⁾)」として既に報告されている。しかしながら、藤田らは、廣田班疫学調査の報告は、本薬と異常行動の解析に限定されていたこと、統計解析の方法自体に誤りがあったことから、今般の再解析を実施したものとしている。

藤田らは、インフルエンザ治療薬使用と重篤な精神神経症状発生の関連について検討することを目的として、平成18/19年シーズンに迅速キットによりインフルエンザと診断された18歳未満の患者11,450人の調査票に基づいた疫学的研究を実施した。

医薬品については、使用頻度の高かった本薬及びアセトアミノフェン、精神神経症状については「譫妄」、「意識障害」、「熱性けいれん」に限定した解析が行われた。

異常行動については、回答が様々であったため、本検討では「譫妄」として評価することとし、「譫妄」の評価法である「譫妄評価尺度(The Delirium Rating Scale)」^{12), 13)}を用いることが調査票回収後に決定された。「譫妄」について多変量調整解析を実施した結果、統計的な有意差は示されなかったものの、本薬やアセトアミノフェンの服用後に「譫妄」のリスクが増大する傾向が認められ(アセトアミノフェン使用状態の推定ハザード比1.55($p=0.0613$)), 本薬使用状態の推定ハザード比1.51($p=0.0840$)), 医薬品使用開始から「譫妄」発現までの時間の50パーセンタイル(中央値)は、アセトアミノフェン13.3時間、本薬6.3時間であった。また、「意識障害」に関する多変量調整解析の結果、ハザード比は、アセトアミノフェン1.06($p=0.8390$), 本薬1.79($p=0.0389$)であり、本薬のみに有意な関係性が認められている。医薬品使用開始から「意識障害」発現までの時間の50パーセンタイル(中央値)は、アセトアミノフェン13.0時間、本薬7.0時間であった。「熱性けいれん」については、多変量調整解析の結果、両医薬品ともに発生リスクとの関連は認められていない。また、これらの事象の発現年齢層は、6~11歳で多く認められた。

これらの結果は本薬使用と「譫妄」、「意識障害」発現の関連を疑わせるものであり、その発現はアセトアミノフェンと比べて早期に出現することを示唆するものであった。

② 「抗インフルエンザウイルス薬リン酸オセルタミビル(タミフル)のマウスにおける体温低下作用と呼吸抑制作用」(小野ら)¹⁴⁾

本薬とその活性体oseltamivir carboxylate (OC) の体温に与える影響を確認する目的で、マウスにこれらの医薬品を腹腔内投与 (ip) 及び脳室内投与 (icv) した際の直腸体温が測定された。また、本薬高用量 (300mg/kg) 投与時には呼吸抑制が発現することから、覚醒及び麻酔マウスの自発呼吸に及ぼす影響についても検討が行われた。

その結果、本薬ip投与は体温を低下させたが、OC ip投与では体温低下は認められなかった。一方、本薬icv投与 (1~50µg) は用量依存的に体温を低下させたが、OC icv投与の体温低下作用は弱く、用量依存性は明確ではなかった。呼吸抑制については、覚醒マウスはボディプレチスモグラフ法により、麻酔マウスは観察により測定された。その結果、覚醒マウスでは、本薬100mg/kg,ip投与により呼吸数が減少したが、本薬300mg/kg,ip投与では著明に減少する群と、増加する群に分かれた。麻酔マウスでは、本薬で呼吸の興奮は認められず、呼吸数が著明に減少した。

③ 「抗インフルエンザウイルス薬リン酸オセルタミビルによる呼吸抑制作用」(木村ら)¹⁵⁾

本薬の呼吸抑制作用を確認する目的で、迷走神経切断・不動化・人工換気下・麻酔ラットを用い、本薬の横隔神経遠心性放電に及ぼす影響が検討された。

その結果、本薬(30~300 mg/kg, iv)は用量依存的に横隔神経活動を抑制し、30及び100 mg/kg投与時には、投与直後に一過性の放電頻度低下作用を示した。300 mg/kg投与時には全例で横隔神経活動が消失し、回復しなかった。本薬の活性体である oseltamivir carboxylate 100 mg/kg, iv投与は横隔神経活動に影響を与えなかった。

④ 「Developmental Changes in P-Glycoprotein Function in the Blood-Brain Barrier of Nonhuman Primates: PET study with R-¹¹C-Verapamil and ¹¹C-Oseltamivir」Takashima et al.¹⁶⁾

¹¹C-オセルタミビルの発達に伴う脳への移行変化を検討する目的で、アカゲザルに本薬を投与した際の脳内移行が陽電子放射断層画像撮影法 (Positron Emission Tomography: PET) により検討された。

その結果、¹¹C-オセルタミビルの脳内放射活性は、成熟群 (5.6~6.6 年齢) に比べ幼若齢群 (9 ヶ月) で高く、両群とも最も高い集積部位は脈絡叢を含む側脳室及び第 3 脳室であった。また、¹¹C-オセルタミビルの脳内取り込み速度を示すパラメータ (CL uptake brain) は幼若齢群では成熟群と比較して若干高い傾向を示した。また、投与後の脳/血中濃度割合も同様に幼若齢で成熟群の約 1.4~1.7 倍と若干高い傾向を示した。

IV. 総合評価

機構は、今回の調査期間 (平成 21 年 4 月 1 日より平成 23 年 9 月 30 日) に集積された副作用報告、研究報告について検討を行った。

副作用報告については、調査対象期間中に 240 例 303 件の報告がなされた。譫妄、意識障害等の副作用は報告されているものの、報告傾向等に変化はみられていないこと、それらに起因する重篤な「異常な行動」による新たな死亡例もないことから、現段階では新たな安全対策が必要と考えられる情報は得られていないと判断した。この機構の見解は、専門委員に支持され

た。

研究報告については、調査対象期間中に 15 報の報告がなされた。

これらのうち、国内における臨床使用実態調査結果である藤田らの報告¹⁰⁾においては、本薬投与と譫妄や意識障害の発現リスク上昇との関係が示唆されているが、この報告について機構は以下のように考える。

藤田らの報告¹⁰⁾では、本薬と「譫妄」及び「意識障害」発現との関連が論じられているものの、藤田ら自身も述べているとおり、①平成 18/19 年シーズンの調査内容について実際の解析が行われたのは 1 年以上経過した平成 20 年以降であったため、不明点についての照会が困難であったこと、②調査票回収後に「異常行動」の解釈を「譫妄」として評価する旨を定義したことなどの限界が生じていることから、現段階では本報告が本薬の安全性に新たな問題を示唆させるものではないと機構は判断し、この機構の判断については専門委員から支持を得た。

また、専門委員より以下の意見が述べられた。藤田らの報告¹⁰⁾については、既に報告されている横田らの報告¹¹⁾、廣田班疫学調査²⁾と異なり、①譫妄については、本薬及びアセトアミノフェンのハザード比は、ともに未使用群に対し有意ではないが、意識障害については本薬のハザード比は 1.79 ($p=0.0389$) と有意な関連がみられていること、②医薬品服用から譫妄あるいは意識障害が発生するまでの時間は本薬がアセトアミノフェンに比べ短いこと、③医薬品使用についてのハザード比は 6~11 歳と従来考えられてきた年齢層より低年齢層で大きいこと、④譫妄の発生は夜間に多いことが示されていることなど、本研究結果により本薬と異常行動との関係について新たな知見が提供されている。治療薬剤と異常行動の因果関係を判断する際の当該論文の役割については、よく知られているように、疫学調査のみで因果関係を証明することはできないと考える。しかしながら、適切に行われた疫学的調査であれば、因果関係についてかなり大きな情報を提供できる。これについて藤田らは、当該論文中で再三にわたって、本研究の内容は、「仮説検証」ではなく「仮説強化」という役割のものであることを強調している。藤田らはその根拠について、当該論文の「付録」の項で、① 18 歳未満の幅広い年齢層での異常行動のスクリーニング方法が確立されていないこと、② ケースを迅速に把握するための医師等の体制が迅速には確立できなかったことから、この時点での検証的なケース・コホート研究の実施を断念せざるを得なかったと述べている。研究の検証性を侵している原因には、この他に、ケースが指示通りに報告されていなかったことと、迅速なデータクリーニングができなかったこともある。前述のように、関連の大きさについて新たな知見が提供されていることは確かであるが、当該論文が因果関係の存在を確立したということとはできない。

また、別の委員からは、以下の意見が述べられた。藤田らの報告¹⁰⁾は、発熱からの経過時間ごとの異常行動等の発生率の解析は直感的で理解しやすいが、その解析の対象は、インフルエンザにより発熱した症例がバイアス無く収集されているのではなく、異常行動を契機に受診した対象を含んでいるために、異常行動発生率が高くなる方向に情報収集されており、このように適切な対象選択をせずに解析を実施することは適切ではない。

機構は、専門委員の意見も踏まえ、藤田らの報告¹⁰⁾をもって、本薬と異常行動との因果関係

が明確となったものとは評価できないと考えるが、本薬と異常行動の関係については引き続き情報収集並びに評価していく必要があると判断した。

また、小野らの報告¹⁴⁾、木村らの報告¹⁵⁾においては、本薬投与と呼吸抑制、低体温との関連性が示唆されているが、木村らが指摘しているとおり、呼吸停止が認められている本薬の投与量 300mg/kg は、ヒトでの臨床用量と比べて高用量であり、この試験成績をもって本薬投与により呼吸停止が発現するとは考え難いと機構も考える。ただし、因果関係は不明であるものの、心肺停止による死亡例の報告もあることから、今後も引き続き、関連の報告に注目していくことが重要であると考え。Takashima et al.の報告¹⁶⁾では、本薬の脳内取り込み速度を示すパラメータ (CL uptake brain) は幼若齢群では成熟群と比較して若干高く、脳/血中濃度割合も幼若齢で成熟群の約 1.4~1.7 倍と若干高い傾向が示されており、この濃度割合の相違が小児と成人の安全性プロファイルの相違と関係している可能性は否定出来ないが、認められている脳/血中濃度割合は 1.4~1.7 倍と大きな差はないことから、この相違のみをもって小児と成人の安全性プロファイルの差を説明することは困難であると機構は考える。

以上の機構の判断について専門委員により支持された。また、専門委員より以下の意見が述べられた。

Takashima et al.のアカゲザルでの報告¹⁶⁾では、幼若動物の最高脳中濃度及び AUC は成熟動物に比して各々 3.7 倍及び 3.1 倍程度である。一方、既報の血液脳関門障害マウスでの脳中分布は、正常マウスと比較して、Morimoto et al.の報告¹⁷⁾では約 5 倍、Ose et al.の報告¹⁸⁾では約 5.5 倍であり、Takashima et al.¹⁶⁾の報告の値は、これらの報告の値に比べ高い値ではないことから、脳への分布が 5 倍程度に増加する可能性も含めて行った今までの評価に影響を与えるものではないと考える。

以上のような検討の結果、機構は、平成 21 年 4 月 1 日より平成 23 年 9 月 30 日までに得られた情報をもって、本薬について更なる安全対策が必要と考えられる積極的な根拠はないと判断した。今回示唆された情報については、今後も引き続き本薬についての関連情報を収集することとし、新たな報告等が得られた場合には、得られた情報に基づき、適切な評価を実施していくことが必要と機構は考える。

<引用文献>

- 1) 平成 21 年度第 1 回 薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（平成 21 年 6 月 16 日開催）<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/06/s0616-4.html>
- 2) 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（研究分担者：廣田良夫、主任研究者：神谷齊）。厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業。ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究（平成 19.20 年度分担研究報告書.2009.3.（平成 21 年度第 1 回安全対策調査会 資料 3-1）<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/06/dl/s0616-4g.pdf>
- 3) インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動の情報収集に関する研究（平成 20/21 年シーズン報告）。（研究代表者：岡部信彦）。平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業（平成 21 年度第 1 回安全対策調査会 資料 3-2）<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/06/dl/s0616-4h.pdf>
- 4) リン酸オセルタミビル（タミフル）について（薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会安全対策調査会平成 21 年 6 月 16 日開催）<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/06/s0616-5.html>
- 5) 平成 21 年度第 2 回薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会（平成 21 年 11 月 6 日開催）<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/11/s1106-11.html>
- 6) 平成 21 年度第 5 回安全対策調査会及び第 2 回新型インフルエンザ予防接種後副反応検討会（第 2 回合同開催）（平成 21 年 11 月 30 日開催）<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/11/s1130-19.html>
- 7) 平成 21 年度第 3 回薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会（平成 22 年 3 月 19 日開催）<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/03/s0319-12.html>
- 8) 平成 22 年度第 4 回安全対策調査会及び第 1 回新型インフルエンザ予防接種後副反応検討会（第 1 回合同開催）（平成 22 年 8 月 25 日開催）<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000n6tv.html>
- 9) 平成 22 年度第 2 回薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会（平成 22 年 11 月 29 日開催）<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000xthf.html>
- 10) 藤田利治ら.インフルエンザ罹患後の精神神経症状と治療薬剤との関連についての薬剤疫学研究 Jpn Pharmacopidemiol.15(2);2010:73-95
- 11) 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.平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金（主任研究者：横田俊平）<http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/10/dl/tp1020-2.pdf>
- 12) Trzepacz PT et al. A symptom rating scale for delirium .Psychiatry Res.1988;23(1):89-97
- 13) Turkel SB et al. Comparing symptoms of delirium in adults and children. Psychosomatics. 2006; 47: 320-324
- 14) 小野秀樹ら. 抗インフルエンザウイルス薬リン酸オセルタミビル（タミフル）のマウスにおける体温低下作用と呼吸抑制作用. 2010. 日本薬学会年会要旨集 130 年会 3 号 161
- 15) 木村聡子ら. 抗インフルエンザウイルス薬リン酸オセルタミビルによる呼吸抑制作用.第 119 回日本薬理学会近畿部会（平成 23 年 7 月 8 日開催 愛知県名古屋市）
- 16) Takashima T et al. Developmental Changes in P-Glycoprotein Function in the Blood-Brain

Barrier of Nonhuman Primates: PET study with R-¹¹C-Verapamil and ¹¹C-Oseltamivir. J Nucl Med 2011;52:950-957

- 17) Morimoto K, et al. Oseltamivir (Tamiflu) efflux transport at the blood-brain barrier via P-glycoprotein. Drug Metab Dispos. 2008; 36(1):6-9.
- 18) Ose A, et al. P-glycoprotein restricts the penetration of oseltamivir across the blood-brain barrier. Drug Metab Dispos. 2008;36(2):427-34.

No.	文献名	概要
1	Y Izumi, K Tokuda, KA O'Dell, CF Zorumski and T Narahashi. Synaptic and behaviour interactions of oseltamivir (Tamiflu) with neurostimulants. Human & Experimental Toxicology 2008;27:911-917. 【Hum Exp Toxicol. 27(2008)911-917】	ラットを用いたY型迷路試験の結果、エフェドリンおよびカフェインの投与により、オセルタミビルとエタノールによる活動性の低下が回復するが、新奇性追求行動に生じた変化は持続することが確認された。また、オセルタミビルカルボン酸で前処理したex vivoの海馬スライスでは、カフェインおよびエフェドリンの存在下においても長期抑圧が観察されなかった。
2	C.Freichel, E.Prinssen, G.Hoffmann, L.Gand, M.Beck, T.Weiser and A.Breidenbach. Oseltamivir is devoid of specific behavior and other central nervous system effects in Juvenile rats at supratherapeutic oral doses. International journal of virology 2009;1-11. 【Int J virol. (2009)1-11】	幼若ラット (7日齢) にオセルタミビル0、300、500、600、700、850、1000mg/kgを単回経口投与し、機能観察総合評価を行ったところ、500、600mg/kg群では決定的な変化は認められず、700、850、1000mg/kg群についてはそれぞれ7/20例、11/20例、19/20例が死亡してしまい、十分なデータが得られなかった。また、幼若ラットに加え、成熟ラットにオセルタミビル1000mg/kgを単回経口投与した群において、血液および脳におけるオセルタミビルおよびオセルタミビルカルボキシレート (活性代謝物) の濃度を測定し、オセルタミビルおよびその活性代謝物の脳内/血漿比を測定したところ、低い結果が示された (0.3以下)。これは成熟ラットと比較すると、本剤で2.3倍、活性代謝物で4.4倍程度であった。
3	A.Wallensten, I.Oliver, D.Lewis, S.Harrison. COMPLIANCE AND SIDE EFFECTS OF PROPHYLACTIC OSELTAMIVIR TREATMENT IN A SCHOOL IN SOUTH WEST ENGLAND. EUROSURVEILLANCE 2009;14;(29). 【EUROSURVEILLANCE. 14(2009)】	英国にて、学校における公衆衛生措置についての知見を得るため、リン酸オセルタミビルの予防投与の効果と副作用発現率について、11-12歳の児童を対象に調査した結果、体調不良33.2%、頭痛24.3%、腹痛21.1%、疲労感17.0%、嘔吐10.9%、集中困難7.7%、下痢6.9%、皮疹1.2%であった。
4	A.Kitching, A.ROCHE, S.Balasegram, R.Heathcock, H.Maguire. OSELTAMIVIR ADHERENCE AND SIDE EFFECTS AMONG CHILDREN IN THREE LONDON SCHOOLS AFFECTED BY INFLUENZA A(H1N1)v, MAY 2009 - AN INTERNET-BASED CROSS-SECTIONAL SURVEY. EUROSURVEILLANCE 2009;14;(29). 【EUROSURVEILLANCE. 14(2009)】	2009年4-5月にインフルエンザA (H1N1) ウイルス確定例のあったロンドンの小中学校の児童を対象に、リン酸オセルタミビルの予防投与状況と副作用に関するオンライン調査を行った結果、オセルタミビル予防投与の児童85例中45例 (53%) で副作用が認められ、40%で消化器障害が、18%で精神神経系障害が認められた。
5	Penetration of oseltamivir and its active metabolite into the brain after lipopolysaccharide-induced inflammation in mice Shigeru Oshima, Eiichi Nemoto, Mika Kuramochi, Yukiya Saitoh and Daisuke Kobayashi J Pharm Pharmacol. 2009 Oct;61(10):1397-400. 【J Pharm Pharmacol. 61(2009)1397-1400】	雄性C57BL/6マウスにリポ多糖 (LPS) 又は生理食塩水を3回腹腔内注射し、オセルタミビルを経口投与した後のオセルタミビルリン酸塩 (OP) 及びオセルタミビルカルボン酸塩 (OC) の脳中及び血漿中の濃度を測定した結果、LPS処置群は対照群と比較して脳中及び血漿中のOP濃度が2倍に増加した。また、LPS処置群は対照群と比較して脳中のOC濃度が2.7倍に増加した。

No.	文献名	概要
6	Oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 influenza virus, October 2009. Weekly epidemiological record 【Weekly epidemiological record. 84(2009)453-468】	2009年10月22日時点でオセルタミビル耐性変異が39例報告されたが散発的で地域循環は認められない。また、重度の免疫抑制患者や抗ウイルス薬の長期投与患者において耐性となるリスクが高いことが示唆された。
7	Hidemori Uchiyama, Akihisa Toda, Masumi Imoto, Satoko Nishimura, Hiroaki Kuroki, Shinji Soeda, Hiroo. The stimulatory effects of caffeine with oseltamivir (Tamiflu) on light-dark behavior and open-field behavior in mice. Neuroscience Letters 【Neuroscience Letters. (2009)online】	オセルタミビルの行動に及ぼす影響について、本剤を投与したマウスの明暗選択テストの明箱滞在時間やオープンフィールドテストの移動活動量を検討した結果、アデノシンA1/A2受容体拮抗薬カフェイン併用投与において明箱滞在時間及び移動活動量の増加が認められ、この変化はドパミン受容体拮抗薬によって抑制された。
8	Tom Jefferson, researcher, Mark Jones, statistician, Peter Doshi, doctoral student, Chris Del Mar, d. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and metaanalysis. British Medical Journal 【British Medical Journal】	健康成人におけるノイラミニダーゼ阻害剤のインフルエンザの予防および治療に対するシステマティックレビューおよびメタアナリシスを評価したところ、ノイラミニダーゼ阻害剤はインフルエンザ様疾患の予防や無症候性のインフルエンザの予防に対して効果を示さなかった。また、オセルタミビルは悪心の発現リスクを増加させた。
9	竹山 隼人、川崎 勝義、高橋 由里。 Oseltamivir投与ラットのオープンフィールド行動解析。 日本薬学会 【日本薬学会. 30P-am388】	ラットをコントロール (CON) 群、Lipopolysaccharide (LPS) 投与群、LPS+オセルタミビル (OT) 群、OT群 (各群n=8) に分け、LPS群、LPS+OT群に対しLPSを腹腔内投与し、3時間後 CON群、LPS群には水道水を、LPS+OT群、OT群にはOTを経口投与し、1時間後に9分間のオープンフィールド試験を行ったところ、OT群は毛繕いなどの行動傾向が強く見られたが、全体的にはCON群と近い行動を示した。
10	小野 秀樹、永野 裕子、山本 昇平、田辺 光男、前田 康博、黒川 幸久 et.al. 抗インフルエンザウイルス薬リン酸オセルタミビル (タミフル) のマウスにおける体温低下作用と呼吸抑制作用。 日本薬学会 【日本薬学会】	リン酸オセルタミビル (OP) とカルボン酸オセルタミビル (OC) の体温低下作用を知るため、それぞれの腹腔内投与 (ip)、脳室内投与 (icv) の影響を調べたところ、ip投与においてはOPが体温低下作用を示したのに対し、OCは低下しなかった。icv投与においてはOPは用量依存的に体温が低下したのに対し、OCはOPと比較して作用は弱く、用量依存性は明確ではなかった。
11	Jesse D.Bloom, Lizhi lan Gong, David Baltimore Permissive Secondary Mutations Enable the Evolution of Influenza Oseltamivir Resistance SCIENCE. 2010 Jun 4;328:1272-1275. 【Science. 328(2010)1272-1275】	インフルエンザのN1型ノイラミニダーゼ (NA) の変異H274Yはウイルスにオセルタミビル耐性を与える一方で、ウイルス適応性を危険にさらすと考えられてきた。H274YはNAの細胞表面到達量を減少させること、H274Yを有していても二次的な許容変異 (V234M、R222Q) を蓄積することによって、高い適応性を維持したままオセルタミビル耐性となることが示された。これらの二次的な許容変異は、2006年以降のH274Yをもつ全ての季節性H1N1型NAで保持されていた。

No.	文献名	概要
12	Daisuke Tamura, Norio Sugaya, Makoto Ozawa, Ryo Takano, Masataka Ichikawa, Masahiko Yamazaki et al. Frequency of Drug-resistant Viruses and Virus Shedding in Pediatric Influenza Patients Treated With Neuraminidase Inhibitors /Clinical Infectious Diseases Advance Access/CID 2011(0)1-6/(2011.1.20)	季節性インフルエンザに感染した小児144例を対象にオセルタミビルまたはザナミビルを投与したところ、ザナミビル投与群に比べ、オセルタミビル投与群ではウイルス排出期間が長く、薬剤耐性ウイルスの発現頻度が増加した。
13	藤田利治、藤井陽介、渡辺好宏、小坂仁、和田敬仁、森雅亮 et al. インフルエンザ罹患後の精神神経症状と治療薬剤との関連についての薬剤疫学研究 /薬剤疫学 Jpn Pharmacoepidemiol. 15(2)/2010/73-95/ 【Jpn J Pharmacoepidemiol. 15(2010)73-95】	インフルエンザと診断された18歳未満の患者11450例を対象とし、インフルエンザ治療薬と重篤な精神神経症状との関連を調査したところ、オセルタミビル使用とせん妄発生のリスクおよび意識障害発生のリスクとの関連が疑われた。
14	Tadayuki Takashima, Chihiro Yokoyama, Hiroshi Mizuma, Hajime Yamanaka, Yasuhiro Wada, et al. Development Changes in P-Glycoprotein Function in the Blood-Brain Barrier of Nonhuman Primates: PET study with R-11C-Verapamil and 11C-Oseltamivir /Journal of Nuclear Medicine/2011/950-957/ 【J Nucl Med. 52(2011)950-957】	オセルタミビルの脳内移行性に年齢差があるか調査するために、幼若期、青年期、成熟期のアカゲザルに11C-オセルタミビルを投与してPET解析を行った結果、いずれの年齢群においても脳内移行性は低く、脳内濃度／血中濃度比に有意差は認められず、幼若群においても成熟群より僅かに高い程度であった。
15	Lisa Schnirring Australia reports oseltamivir-resistant 2009 H1N1 cluster Center for Infectious Disease Research & Policy (2011) 【CIDRAP News. (2011)】	オーストラリアのニューサウスウェールズ州で、2011年5月から8月の間に感染したインフルエンザ (H1N1) 患者184例中25例 (14%) より分離されたウイルスが、H275Y突然変異によりオセルタミビルに対する感受性の低下を示したとオーストラリア公衆衛生当局が発表した。