

平成 21 年 6 月 16 日

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

リン酸オセルタミビル（タミフル）について

当調査会は、リン酸オセルタミビル（タミフル）の服用と異常な行動及び突然死との関係について検討を行うため、平成19年4月4日、6月16日、11月11日及び12月25日に会議を行った。

平成19年6月16日にはタミフルの安全性について希望団体等からの意見陳述の聴取を行った。また、平成19年6月16日、11月11日及び12月25日にはリン酸オセルタミビルの基礎的調査検討のためのワーキンググループ（基礎WG）及び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）から調査検討の状況について報告を受け、検討を進めてきた（注1）。

（注1）タミフルの安全対策の経緯等については、別添「参考資料」参照

本日、当調査会は、基礎WG及び臨床WGにおける調査検討の結果について、それぞれ別添1及び別添2のとおり報告を受け、検討を行った。タミフルの服用と異常な行動及び突然死との関係についての当調査会の検討結果等は、下記のとおりである。

記

○ 本日、当調査会は、基礎WG及び臨床WGから非臨床試験（動物実験等）、臨床試験、疫学調査等の調査検討の結果について報告を受けた。

○ 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（注2）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(注2)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られる。

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。

(注2)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。

- 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。

【非臨床試験（動物実験等）の概要】

バインディング・アッセイの結果については、臨床用量投与時に推定されるタミフルの未変化体(OP)及び活性代謝物(OC)の脳中濃度では、トランスポーターの欠損や代謝阻害があったとしても、多くの中枢性の受容体やイオンチャネル系への影響を及ぼす可能性は低いとされた。

マウスのジャンピング行動の誘発に関する報告については、本剤による直接作用ではないこと、これら現象とOPの作用機序との関連性が不明確であること、また、投与量が高いことから、ヒトでの精神神経症状・異常行動との関連性について一定の判断をしようとするには不十分であり、引き続き関連研究を注視すべきと考えられるとされた。

マウスへの腹腔内投与による体温低下の報告については、他の作用との関連は不明であるが、体温に関わる脳幹等への薬理作用が示唆され、引き続き関連研究を注視すべきと考えられるとされた。ただし、ウサギプルキンエ線維活動電位試験結果の再解析等からは、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。

【臨床試験（いわゆる夜間心電図試験）の概要】

いわゆる夜間心電図試験において、タミフルの投与により心電図上問題となる影響は認められなかった。

- 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。

タミフルの安全対策の経緯等について

- リン酸オセルタミビル（タミフル）は、A型又はB型インフルエンザウイルス感染症（カプセル剤については、その予防を含む。）の適応を有する経口薬である。我が国では、平成13年2月から販売されている。
- （参考：タミフルの承認年月）
- ・平成12年12月 カプセル剤（治療効能）
 - ・平成13年12月 カプセル剤（小児用量追加）
 - ・平成14年 1月 ドライシロップ剤（治療効能）
 - ・平成16年 7月 カプセル剤（予防効能）
- タミフルによる「精神・神経症状」については、因果関係は明確ではないものの、医薬関係者に注意喚起を図る観点から、平成16年5月、添付文書の「重大な副作用」欄に「精神・神経症状（意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、観察を十分に行い、症状に応じて適切な処置を行うこと。」と追記された。
- 平成19年2月に入り、タミフルを服用したとみられる中学生が自宅で療養中、自宅マンションから転落死するという痛ましい事例が2例報道された。このことなどを受け、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、特に小児・未成年者については、インフルエンザと診断され治療が開始された後は、タミフルの処方の有無を問わず、異常行動発現のおそれがあることから、自宅において療養を行う場合、(1)異常行動の発現のおそれについて説明すること、(2)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が適切と考え、平成19年2月28日、その旨を患者・家族に対し説明するよう、インフルエンザ治療に携わる医療関係者に注意喚起された。
- 上記のような予防的な対応が行われてきたが、平成19年3月20日、タミフルの服用後に12歳の患者が2階から転落して骨折したとする症例が1例報告された。また、同日、2月上旬にタミフルの服用後に12歳の患者が2階から転落して骨折したとする症例についても報告がなされた。これらの報告を受け、同日、以下のとおり、添付文書を改訂するとともに、「緊急安全性情報」を医療機関等に配布し、タミフル服用後の異常行動について、更に医療関係者の注意を喚起するよう、製薬企業に指示された。

警告（抜粋）

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。

- 平成19年4月4日、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（以下単に「安全対策調査会」という。）が開催され、タミフルの副作用について、販売開始（平成13年2月）から平成19年3月20日までに製薬企業から報告された全ての副作用報告（1,079症例）等について検討が行われた。その検討では、タミフルの服用と転落・飛び降り又はこれらにつながるような異常な行動（以下単に「異常な行動」という。）や突然死などの副作用との関係について、結論は得られなかった。

また、当面の措置として、上記の平成19年3月20日の緊急安全性情報の配布等に係る措置を継続することは妥当とされた。

さらに、タミフルの服用と異常な行動や突然死との因果関係などタミフルの安全性について臨床的な側面及び基礎的な側面から詳細な調査検討を行うため、安全対策調査会の下に、①タミフ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）及び②タミフルの基礎的調査検討のためのワーキンググループ（以下「基礎WG」という。）が設けられ、その結果を安全対策調査会に報告することとされた。

（参考：臨床WG及び基礎WGの主な検討事項）

①臨床WG

- ・ 異常な行動、突然死等の副作用についての詳細な検討
- ・ 今後の臨床研究（臨床試験）の計画、結果等の検討
- ・ 平成18年度厚生労働科学研究費補助金「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」の結果等についての検討

②基礎WG

- ・ 今後の基礎的研究（動物実験等）の計画、結果等についての検討

- 基礎WGは、平成19年5月2日及び同月30日に会議を開催し、タミフルの安全性について基礎的な側面から調査検討を行い、製薬企業に対し、以下のような臨床試験（動物実験等）を実施し、その結果を報告するよう指示することとされた。なお、この点については、同年6月16日の安全対策調査会に報告された。

① 脳における薬物動態・代謝研究

- ・ 脳内での暴露に関連する能動輸送過程（トランスポーター）に関する *in vitro* 試験
- ・ 脳内のカルボキシエステラーゼ1（hCE1）による未変化体の代謝（エステル加水分解）に関する *in vitro* 試験及び代謝物の脳への透過を検討するための静脈内投与による薬物動態試験
- ・ ラットにおける脳、脳脊髄液及び血漿中濃度の測定

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

- ・ 中枢性作用に関連する受容体とのバインディング・アッセイ

③ 幼若ラット等を用いた追加毒性試験

- ・ 幼若ラット及び成熟ラットを用いた毒性試験（行動、脳内移行性等について検索）

④ 脳内直接投与による薬理学的試験

- ・ 脳内に投与した際の被験動物の行動への影響等に関する評価

⑤ 循環器系に対する影響評価に関する *in vitro* 試験

- ・ モルモット乳頭筋活動電位の各指標に対する作用を評価し、陽性対照薬と比較
- ・ HEK-293細胞に発現したHERGチャネル電流に対する作用を評価し、細胞系のHERGチャネル電流が陽性対照薬で抑制されることを確認

○ 臨床WGは、平成19年5月14日及び同年6月4日に会議を開催し、タミフルの安全性について臨床的な側面から調査検討を行い、製薬企業に対し、以下のような調査等を実施し、その結果を報告するよう指示することとされた。なお、この点については、同年6月16日の安全対策調査会に報告された。

① リン酸オセルタミビルの服用と「異常な行動」との関係について

(1) 「異常な行動」の副作用についての詳細な調査検討

「異常な行動」の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、詳細な調査検討を行うため、以下の点について追加調査を実施

- ・ 「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

(2) 今後の臨床研究の計画等についての検討

リン酸オセルタミビルの服用が睡眠に及ぼす影響を検討するため、「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」(いわゆる睡眠検査室試験)を実施

② リン酸オセルタミビルの服用と「突然死」との関係について

(1) 「突然死」の副作用についての詳細な調査検討

「突然死」の副作用症例について、詳細な調査検討を行うため、以下の点について、追加調査を実施

- ・ 心電図
- ・ 剖検等の結果
- ・ 心疾患の既往歴・家族歴の有無 等

(2) 今後の臨床研究の計画等についての検討

リン酸オセルタミビルの服用が心機能に及ぼす影響を検討するため、上記①(2)の「いわゆる睡眠検査室試験」に心電図検査を含めるよう指示

○ 平成19年6月16日の安全対策調査会においては、リン酸オセルタミビルの安全性に関し、陳述等を希望する団体等(計7団体等)から意見の聴取が行われた。

○ 上記の基礎WGが指示した調査等の結果については、平成19年10月24日及び同年12月10日に開催された基礎WGに報告され、調査検討が行われた。

また、上記の臨床WGが指示した調査等の結果については、平成19年11月21日、同年12月16日及び同月25日に開催された臨床WGに報告され、調査検討が行われた。

以上の両WGにおける調査検討の結果については、平成19年12月25日に開催された安全対策調査会に報告(一部の結果については、同年11月11日に開催された同調査会に報告)され、検討が行われた。この時点における同調査会の検討結果は、以下のとおりとされた。

○ 本日、当調査会は、基礎WG及び臨床WGから非臨床試験(動物実験等)、臨床試験、疫学調査(現時点では、明確な結論を得るために必要な解析には至っていない)等の結果について報告を受けた。現時点において、直ちに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ような結果は得られていないが、特に、疫学調査及び臨床試験については、十分かつ慎重な検討や分析を進め、可及的速やかに臨床WG及び当調査会に報告することが適当である。

(1) 非臨床試験

バインディング・アッセイの結果、臨床用量投与時に推定されるタミフルの未変化体及び活性代謝物の脳中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されたこと 等

(2) 臨床試験

睡眠検査室試験の中間解析によると、タミフルについて、睡眠異常を起こさないこと、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こと 等

- このようなことから、当調査会としては、引き続き基礎WG及び臨床WGにおいて、現在実施中又は解析中の非臨床試験、臨床試験及び疫学調査等の結果を含めた更なる調査検討を進め、できるだけ早期に最終的な結論の取りまとめを行うこととする。
- インフルエンザによって異常行動が起こり得ることに対し、改めて医療関係者及び国民の注意を喚起する必要がある。
- 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（注）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。

（注）平成19年3月20日の緊急安全性情報：

- さらに、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、次の点を添付文書の使用上の注意に記載し、インフルエンザに罹患した小児・未成年者の異常行動発現のおそれについて改めて医療関係者、患者・家族等に対し注意喚起を図ることが適当である。
 - ・ 因果関係は不明であるものの、本剤の使用後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。小児・未成年者については、異常行動による転落等の方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。

- 上記の安全対策調査会の検討結果を受け、平成19年12月26日、ザナミビル水和物及び塩酸アマンタジンの製薬企業に対し、添付文書を改訂し、服用・使用後の異常行動等について、医療関係者の注意を喚起するよう指示が行われた。
- その後、基礎WGが指示した調査等の結果（上記の実施中の非臨床試験等の結果）については、平成20年6月19日及び平成21年2月6日に開催された基礎WGに報告され、調査検討が行われた。

また、臨床WGが指示した調査等の結果（上記の実施中又は解析中の臨床試験及び疫学調査等の結果）については、平成20年6月17日、同年7月10日及び平成21年6月3日に開催された臨床WGに報告され、調査検討が行われた。
- 両WGにおける具体的な調査検討の経過（概要）は、次頁の表のとおりである。

基礎WG及び臨床WGにおける調査検討の経過（概要）について

<基礎WG>

1. 脳における薬物動態・代謝研究	
脳内での曝露に関連する能動輸送過程に関する in vitro 試験	第3回基礎WGに報告
脳内のカルボキシエステラーゼ1 (hCE1) による未変化体の代謝（エステル加水分解）に関する in vitro 試験及び代謝物の脳への透過を検討するための静脈内投与による薬物動態試験	第3回及び第4回基礎WGに報告。rhCE1を用いた in vitro 試験は第5回基礎WGに報告
ラットにおける脳、脳脊髄液及び血漿中濃度の測定	第3回及び第4回基礎WGに報告
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	
中枢性作用に関連する受容体とのバインディング・アッセイ（企業が自主的に実施した試験である「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」の結果を含む。）	第3回基礎WGに報告
3. 幼若ラット等を用いた追加毒性試験	
幼若ラット及び成熟ラットを用いた毒性試験（行動、脳内移行性等について検索）	第4回基礎WGに報告
4. 脳内直接投与による薬理学的試験	
脳内に投与した際の被験動物の行動への影響等に関する評価	第5回基礎WGに報告
5. 循環器系に対する影響評価に関する in vitro 試験	
モルモット乳頭筋活動電位の各指標に対する作用を評価し、陽性対照薬と比較	第4回基礎WGに報告
HEK-293細胞に発現したHERGチャネル電流に対する作用を評価し、細胞系のHERGチャネル電流が陽性対照薬で抑制されることを確認	第4回基礎WGに報告
企業が自主的に実施した試験	
ウサギPurkinje繊維活動電位試験結果の再解析	第3回基礎WGに報告
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	第3回基礎WGに報告
循環器系の基礎及び臨床試験成績に関するエキスパートレポート	第3回基礎WGに報告
脳内のカルボキシエステラーゼ1 (hCE1) による未変化体の代謝（エステル加水分解）に関する in vitro 試験 [ヒト脳S9画分]	第4回基礎WGに報告
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	第4回基礎WGに報告
健常ボランティア（日本人と白色人種）脳脊髄液のOP、OC濃度の評価	第4回基礎WGに報告

第3回基礎WG：平成19年10月24日開催

第4回基礎WG：平成19年12月10日開催
 第5回基礎WG：平成20年 6月19日開催
 第6回基礎WG：平成21年 2月 6日開催

<臨床WG>

1. 臨床試験	
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（いわゆる睡眠検査室試験）	中間解析を第3回臨床WGに報告。最終解析を第6回臨床WGに報告
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	第6回臨床WGに報告
2. 疫学調査等	
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（主任研究者（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）	2006/2007シーズンの調査について第4回及び第5回臨床WGに報告 2007/2008シーズンの調査について第7回臨床WGに報告 2008/2009シーズンの調査について第8回臨床WGに報告
インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究（分担研究者（研究分担者）：廣田良夫 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教室教授）	第一次予備解析を第5回臨床WGに報告 解析結果中間報告を第7回臨床WGに報告 分担研究報告書を第8回臨床WGに報告
3. 副作用症例についての詳細な調査検討	
「異常な行動」及び「突然死」の副作用についての詳細な調査検討	平成19年9月30日までの報告について第4回臨床WGに報告 平成20年3月31日までの報告について第7回臨床WGに報告 平成21年3月31日までの報告について第8回臨床WGに報告

第3回臨床WG：平成19年11月21日開催
 第4回臨床WG：平成19年12月16日開催
 第5回臨床WG：平成19年12月25日開催
 第6回臨床WG：平成20年 6月17日開催
 第7回臨床WG：平成20年 7月10日開催
 第8回臨床WG：平成21年 6月 3日開催

平成 21 年 6 月 16 日

リン酸オセルタミビルの基礎的調査検討のためのワーキンググループ (基礎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基礎的調査検討のためのワーキンググループ（以下「基礎WG」という。）は、平成 19 年 5 月 2 日、同月 30 日、10 月 24 日、12 月 10 日、平成 20 年 6 月 19 日及び平成 21 年 2 月 6 日に会議を開催し、リン酸オセルタミビルの安全性について、基礎的な側面から調査検討を行った。

非臨床試験成績を中心とした基礎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 オセルタミビルの中樞神経系に対する影響について

1 脳における薬物動態・代謝研究における試験結果

1) 脳内での暴露に関連する能動輸送過程(トランスポーター)に関する in vitro 試験

リン酸オセルタミビル(OP)の 7 日齢の幼若ラットへの経口投与による脳内分布が 42 日齢ラットより約 3000 倍高いとの結果が申請時に示されていたことから、その機構について明らかにする必要があった。中樞神経系への薬物移行性は、血液脳関門における受動拡散及び能動輸送機構によって影響されることから、基礎 WG では、OP 及びその活性代謝物(OC)の脳内移行性に関し、能動輸送機構が果たす役割の検討を求めた。

試験方法としては、マウス及びヒト脳に発現している排泄トランスポーターである Mdr1a/MDR1(P-gp)、Bcrp1/BCRP 及び MRP2 について、OP 及び OC の能動輸送能を transcellular assay system を用いた in vitro モデルで検討した。その結果、OP は、マウス及びヒト P-糖蛋白(Mdr1a/MDR1; P-gp)の良好な基質であり、基底膜側から管腔側への輸送比は約 10 倍程度であった。一方 OC に対しては、マウス及びヒト Mdr1a/MDR1 (P-gp)、Bcrp1/BCRP 及び MRP2 のいずれのトランスポーターも輸送活性を示さなかった。

2) 脳内のカルボキシルエステラーゼ 1 (hCE1)による未変化体の代謝(エステル加水分解)に関する in vitro 試験

OP を高用量投与された幼若及び成熟ラットの脳中には OP と同時に OC が検出されている知見があることから、基礎 WG は脳内で検出された OC が脳内での代謝による産物であるかどうかを検討するため、また、ヒト脳での存在形態を推定するため、ラット(幼若及び成熟)及びヒト脳及び肝におけるオセルタミビル代謝酵素活性の評価を求めた。

試験方法としては、7 日齢(幼若)及び 42 日齢(成熟)ラット(雌雄)由来の脳及び肝 S9 画分のオセルタミビル代謝酵素活性を in vitro で評価した。その結果、幼若ラット脳 S9 画分のオセルタミビルエステラーゼ活性は 0.2 pmol/min/mg protein と非常に低かった。また成熟ラット脳 S9 画分の同酵素活性は 0.6 pmol/min/mg protein であった。ヒト脳 S9 画分において、オセルタミビルから活性代謝物への加水分解は速やかではなく、ヒト肝 S9 画分

の 1/300 程度であった。

また、追加試験としてリコンビナントヒトカルボキシルエステラーゼ (rHCE1 及び rHCE2) を用いた試験が実施され、OP は HCE1 により加水分解されることが確認された。なお、HCE1 は肝臓以外にも存在するが、その量は肝臓よりかなり少ない (Xie et al 2002)。

3) ラットにおける脳、脳脊髄液及び血漿中濃度の測定

ヒト脳中の OP 及び OC 濃度を予測する目的で、基礎 WG は成熟ラットを用いた血漿、脳脊髄液 (CSF) 及び脳中の OP 及び OC 濃度測定の実施を求めた。

試験方法としては、成熟ラットに OP10 及び 100mg/kg (フリーベース換算、リン酸塩として 13.1 及び 131mg/kg) を尾静脈内投与し、投与後 5、15、30 分、1、2、6 及び 8 時間 (各時点 2 匹) の血漿、CSF 及び脳ホモジネート試料を採取し、LC-MS/MS 法により濃度を測定した。なお、OP 投与試験では採取後の血漿に dichlorvos を添加し、OP から OC への分解を防止した。

ラットに OP100mg/kg を静脈内投与したときの脳ホモジネート/血漿の AUC 比は約 19% であり、OC100mg/kg を静脈内投与したときの脳ホモジネート/血漿の AUC 比は 1.3% であった。

この結果は当初の申請資料に示された経口投与後の体内分布の結果に対応するものである。なお、Ose et al (2008) もマウスに OP を静脈内投与した時の脳中分布量は血漿の 10% 以下であるとしている。

4) ヒトにおける脳脊髄液濃度の測定

健康成人 (白人 4 名、日本人 4 名) に OP を臨床用量の 2 倍に相当する用量 (150mg) を投与したとき OP、OC の血漿中 C_{max} はそれぞれ 120ng/mL、500ng/mL 程度であったのに対し、脳脊髄液中濃度はそれぞれ血漿中濃度の約 2% と 3.5% であった。

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

OP 又は OC が中枢神経系のなんらかの受容体に作用することにより、異常行動などが惹起される可能性があることを考慮し、基礎 WG は中枢作用に関連する受容体と OP 及び OC とのバインディング・アッセイの実施を求めた。

試験方法としては、ドパミン、NMDA 受容体などの情動、行動関連分子を含む 155 のターゲットへの選択性を *in vitro* 放射性リガンドとの結合活性又は酵素反応にて評価した。その結果、5 種のグルタミン酸受容体 (NMDA, AMPA, Kinate, mGlu2, mGlu5)、BZD 受容体 (central 及び peripheral) 等を含む全てのターゲットについて 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 ではそれら 3 受容体への結合抑制についていずれも 20% 以下であった。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) への OP、OC 選択性の確認

OC はインフルエンザノイラミニダーゼを阻害することにより薬効を発揮するノイラミニダーゼ阻害剤であることから、また、ノイラミニダーゼの変異は様々な疾患に関与している

可能性が示唆されていることから、基礎 WG は、OP 及び OC のウイルス及びほ乳類ノイラミニダーゼに対する選択性の確認を求めた。

試験方法としては、PC12 細胞及びラット脳組織の膜分画由来のノイラミニダーゼ並びにサル脳組織由来ノイラミニダーゼを用い、その活性に対する OP 及び OC の阻害作用を 10mM までの濃度で検討した。

その結果、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。

また、追加試験としてリコンビナントヒトノイラミニダーゼを用いた選択性試験の結果が報告されたが、OP、OC ともヒトノイラミニダーゼのいずれのサブタイプ (Neu1-4) に対しても 1mM 以上の高濃度域に至るまで阻害活性を示さなかった。

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 群で雄トキシコキネティクス測定用サテライト群に 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データにより 500 倍の誤りがあったことが見いだされた。

4 脳内直接投与による薬理的試験

OP の投与が異常行動と関連すると仮定した場合、その作用機序としては、一般的には OP、OC が脳を含む中枢神経系への移行により薬理作用を発揮することが想定されること、また旧幼若ラット試験結果では、実際に幼若ラットにおいて OP の脳内への高濃度の移行・蓄積が報告されていたが、幼若動物での行動観察は十分に行えないこと、また、経口投与や静脈内投与などの通常の投与方法によっては成熟動物の脳内濃度をそれまで高めることはできないと考えられたことから、基礎 WG では脳内直接投与の試験系による動物での行動評価の実施を求めた。

予備試験として、OP、OC とも 0.2 μ g/動物、2 μ g/動物をカニユーレを用い脳室内に直接投与し、その後の薬物に起因する行動変化及び顕著な毒性徴候の有無について観察す

るとともに、血漿、脳脊髄液、嗅球(脳前方部)、海馬(脳中間部)及び小脳(脳後方部)を採取し、OP及びOCの組織内濃度を測定した。同時に経口投与(OP 200mg/kg)群を設け、比較検討した。

その結果、これらの試験において、行動に対する影響は見られなかった。しかしながら、脳室内投与では、投与部位に近い海馬において比較的高いOP又はOC濃度が認められたものの、動物個体間差が著しく大きく、また特にOPの脳内分布の均一性が低いなどの問題点が判明した。このため、以下に述べる本試験は、より高い暴露量と均質な濃度分布が得られる経口投与を用いて、行動評価が行われた。

本試験では、雄ラットにOP(500、763、1000mg/kg:フリー体換算)を経口投与し、Irwin変法による行動評価を投与1、2、4、6及び8時間後に実施した。併せて直腸温も測定した。脳への暴露については、763mg/kg群及び1000mg/kg群について血漿、脳脊髄液、脳を採取し薬剤濃度を測定した。

本試験の結果、OP経口投与後の中枢神経系機能に影響は見られず、ごくわずかな体温変化(最大0.5°Cの低下)が得られたのみであり、無毒性量(NOEL)は1000mg/kg以上であると考えられた。763mg/kg及び1000mg/kg経口投与による脳中OP及びOC濃度の最大値は、それぞれ2300ng/g、640ng/gであり、OP及びOCの脳/血漿AUC比は、それぞれ0.12及び0.01であった。

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 2008)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が、これらの結果では、幼若動物と成熟動物との間の脳内分布における大きな差を説明できなかった。しかし、先に述べたように、申請者よりデータの計算に500倍の過ちがあったことが示された。WGでは個別データを確認するとともに、この修正によりデータ間の大きな乖離が無くなったと思われることから、最終報告書が適正に修正されることを前提に、データの修正に同意した。

また、P-gp以外のトランスポーターに関しても、Mrp4ノックアウトマウスにおいて、OCの脳内濃度が4-6倍程度上昇するとの報告(Ose et al 2009)もなされており、Mrp4の活性を低下させる遺伝子多型は日本人で18%以上存在するとの報告(Krishnamurthy et al 2008)もある。

これらの報告によれば、トランスポーターの欠損による脳内分布の増加はOPで5-10倍程度、OCでも同程度以内と考えられる。

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倍であったが、血漿中濃度と比較すると、OPでは血漿中濃度以下、OCでは血漿中濃度の1/10以下であった。Ose et al (2008)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 (2008)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 (2008)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 の脳中濃度は有意に増加しないと報告しているが、これらは脳内での OP の活性化が低いことによると思われる。
- 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中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試験を行う意義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 の脳中濃度ではドパミン受容体、グルタミン酸受容体、BZD 受容体を含む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) これらをまとめると、OC の脳内濃度は、幼若ラットで血漿中濃度の 1/10 以下であり、トランスポーター欠損がある場合でも、OCの脳内濃度の上昇は最大6倍程度であることから、申請時概要にある 13-18 才に対する 2mg/kg 単回投与時の血漿中濃度 (OC の C_{max} は $1.12 \mu\text{M}$ 程度) を基に、血液脳関門が幼若ラットと同様に未成熟と仮定しても、脳内濃度の上昇は多くても血漿中濃度の60%程度、すなわち、 $0.6 \mu\text{M}$ 程度以下と計算される。さらに、これに重篤な肝障害等の代謝の阻害が加わったとしても、上昇は10倍の $6 \mu\text{M}$ 程度と想定され、受容体結合抑制濃度からみて、薬物受容体に直接作用して影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

OPの脳内濃度は血液脳関門の未成熟な幼若動物では血漿中濃度に近くなることがある。同様に申請時概要にある 13-18 才の OP 血漿中濃度 (OP の C_{max} は $0.233 \mu\text{M}$ 程度) を基にし、血液脳関門の未成熟な幼若ラットと同様に脳内濃度が血漿中濃度に近似すると仮定しても、そのような状況ではトランスポーターの欠損による影響は受けにくいと考えられるため、代謝の阻害による10倍程度の上昇が同時に起きたとしても、OPの脳内濃度はせいぜい $2.33 \mu\text{M}$ 程度までの上昇と推計することが適当と考えられる。一方、血液脳関門が成熟している場合については、成熟動物の結果から OP の脳・血漿中分布比は、血漿中濃度の 1/10 程度と考えて良いと思われる。この場合では、トランスポーターの欠損による約6倍の脳内濃度の上昇と、代謝阻害による約10倍の血漿中濃度上昇が同時に起きたとしても、脳中濃度は $1.4 \mu\text{M}$ 程度までの上昇と推計することが適当と考えられる。いずれの仮定による推計値においても、受容体結合抑制濃度からみて、薬物受容体に直接作用して影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

- 6) インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼに対して OC の特異性は高く、ほ乳類のノイラミニダーゼに対してはヒトの 4 種のサブタイプを含め有意な抑制を示さないと考えられた。

一方 Li et al (2007)はノイラミニダーゼ 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、オセルタミビル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 $175 \mu\text{M}$ 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中濃度(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)、オセルタミビルによる 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。また、高用量(50mg/kg 以上)の OP をドパミン D2 受容体アゴニストとともに腹腔内投与したとき、異常行動を引き起こしたとの報告(Suzuki & Masuda 2008)等もあり、中枢性副作用を生じた患者において、未知のノイラミニダーゼ多型が無いかについても今後の検討課題と思われた。

このようなことから、ノイラミニダーゼに対する作用に関しては引き続き関連研究を注視すべきと考えられる。

- 7) 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の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ところ、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。

また、WG では、新試験のプロトコルに示された抽出法に疑問があったところから、企業側にバリデーションデータを求めたところ、存在しなかった。このため、企業側から新試験と同一抽出条件でのバリデーションが実施され、そのデータが追加提出された。その結果によれば、新試験での抽出法による抽出効率は 75%程度であり、100%として計算された結果に過ちがあったことから、その事実を報告書に記載することを求めた。

また、GLP 試験として実施された旧試験の計算誤りについては、企業側から試験報告書の修正が報告されたが、その修正方法について GLP の考え方に沿っていない点がみられたため、修正を求めた。

8) 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。基礎 WG ではこれら症状と死亡との関連について考察するため、症状の時間的経過を含む、より詳細なデータを求めたが、得られなかった。ただし、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。

9) 脳内投与試験に関する考察

脳内投与試験の結果では、特に、ラットの行動に大きな影響は認められなかった。脳内

直接投与後の脳内分布に均一性が乏しかったが、元々本試験の実施を要請した大きな動機であった、幼若動物での高い脳内分布に関するデータが過ちであったことから、これ以上の検討は不要と考えた。

10) 体温低下に関する考察

OP をマウスに腹腔内投与すると 30mg/kg 以上で用量依存的に体温を低下させるとの報告(Ono et al 2008)がある。一方で、臨床試験で低体温が認められたのは OP 投与した患者 6974 人で 1 人、投与しなかった患者 4187 人では 1 人と両者に有意な差がないとされている。マウス腹腔内投与 30mg/kg でみられた体温低下はわずかであるが、用量依存性があることから、他の作用との関連は不明であるが、体温に関わる脳幹等への薬理作用が示唆され、また、体表面積当たりで換算すれば、タミフルの臨床用量に近いところで発生していることから、引き続き関連研究を注視すべきと考えられる。

11) 動物実験による神経症状・異常行動等への影響について

OP がマウスに対するドパミン受容体作動薬 PPHT のジャンピング行動誘発に対し、促進的に作用したとの報告(Suzuki & Masuda 2008)や、マウス対し、ハロペリドールとクロニジン併用によるジャンピング行動誘発を OP 経口 50mg/kg 投与で増加させた(小野ら学会発表 2008)との報告、ラットに OP 腹腔内投与後、エタノール投与による正向反射消失時間が短縮し、体温も低下したとの報告(Izumi et al 2007)や、OP とエタノールの同時投与でマウスの行動抑制が起きたとの報告(Izumi et al 2008)などの学会、文献報告についても検討を加えた。しかし、いずれも本剤による直接作用ではないこと、これら現象と OP の作用機序との関連性が不明確であること、また、投与量が高いことから、ヒトでの精神神経症状・異常行動との関連性について一定の判断をしうる知見とするには不十分であり、引き続き関連研究を注視すべきと考えられる。

基礎 WG では以上のような様々な角度から調査検討を行った結果、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直接的に支持するような結果は、現時点において得られていないと判断した。

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

これまで実施された循環器系の試験において、ウサギ単離プルキンエ線維試験では、低頻度電気刺激下の条件で APD₅₀ の軽度延長が認められたが、それ以外には OP、OC ともに心血管系への電気生理学的な影響は認められていない。基礎 WG では OP、OC の循環器系に対する影響についてより詳細な検討をする目的で、以下の 2 試験の実施を求めた。

1) モルモット乳頭筋活動電位の各指標に対する作用

試験標本としてモルモット乳頭筋を用い、OP 3、10、30、100 μM、OC 10、30、100 μM の各濃度における最大立ち上がり速度(V_{max})、活動電位時間(APD₃₀、APD₆₀、APD₉₀、APD₃₀₋₉₀)、活動電位高(APA)、静止膜電位(RMP)を刺激頻度 1Hz で測定した。陽性対照には Sotalol(30 μM)を用いた。

その結果、OP は最高濃度の 100 μM において、活動電位時間(APD₃₀、APD₆₀、APD₉₀)及び V_{max} を軽度減少させた。一方、OC では最高濃度の 100 μM 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

試験には HEK-293 細胞を用い、OP、OC とも 10、30、100 μ M の 3 濃度における hERG テール電流のピークを測定した。試験パルスは保持電位 -80mV、脱分極パルス +20mV(500msec)、再分極パルス -50mV(500msec)とし、15 秒毎に合計 40 刺激を行った。陽性対照には E-4031 100nM を用いた。

その結果、OP は 30 μ M 及び 100 μ 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 μ 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 μ M 以上の高濃度で Na、Ca 及び K チャネルをいず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

平成 19 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) 人為的インフルエンザ感染動物のモデルは必ずしも確立しておらず、感染動物を用いた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) 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。
- 4) 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。

- 5) 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言えるかどうかは、高い用量で現れたものであることから、当該試験結果からは判断できず、臨床的意義は少ないものと思われるが、体温に及ぼす影響に関する試験結果等から、臨床用量との関連については引き続き検討を行う必要がある。
- 6) 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、BZD 受容体を含む)に対する結合性はいずれも弱く、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。
- 7) 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。

以上

平成 21 年 6 月 16 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、平成 19 年 5 月 14 日、同年 6 月 4 日、同年 11 月 21 日、同年 12 月 16 日、同月 25 日、平成 20 年 6 月 17 日、同年 7 月 10 日及び平成 21 年 6 月 3 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、臨床試験及び異常な行動、突然死等の副作用報告等の追加調査の結果等（概要等は下記参照）についての臨床WGにおける調査検討の結果は、次のとおりである。

【臨床WGにおける調査検討の結果】

臨床WGにおいて、「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）（以下「廣田班」という。）の報告、「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：岡部信彦）（以下「岡部班」という。）の報告並びに平成 21 年 3 月 31 日までに報告された異常な行動、突然死等の副作用報告等の追加調査の結果等について、調査検討を行った。

廣田班報告における 2006/2007 シーズンの調査の解析及び岡部班報告における 2006/2007 から 2008/2009 シーズンまでの調査の解析において、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。なお、岡部班報告の調査の解析においては、平成 19 年 3 月の安全対策措置以前とそれ以降で異常行動の発現率全般に有意な差はなく、2007/2008 及び 2008/2009 シーズンでは異常行動を発現した 10 代のほとんどがタミフルを服用していないことから、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。

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、廣田班報告の調査の解析においては、特に重篤な異常行動（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報告の解析結果のみで、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。

また、平成 19 年 3 月以降の予防的な安全対策（10 代に対する原則使用差控え及び異常行動に対する観察等の注意喚起）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。

特に、臨床WGの中では、抗インフルエンザウイルス薬を服用しなくても異常行動が発現する可能性があることが明らかになったことから、注意深く患者を観察する等の注意喚起は必要であり、現在の安全対策を継続すべきであるとして意見の一致をみた。今後も、タミフル等の抗インフルエンザウイルス薬と異常行動の発現の推移を含め、引き続き、関係者は情報収集に努め、臨床現場に対しても情報提供を行い、現在の安全対策について適時・適切に必要な対応を検討すべきである。

その他、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こと、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、関係学会において専門的な立場から助言等をお願いしたいこと等の意見があった。

また、タミフルの服用と突然死との因果関係については、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。

今後とも、異常な行動、突然死等の副作用報告等の状況及び岡部班疫学調査（2009/2010シーズンの調査）の結果等についてフォローアップすべきと考えられる。

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の情報収集に関する研究」について

(1) 目的等

○研究名

平成19年度及び平成20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の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(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)

○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)及び2008/2009 シーズン(平成20年11月～平成21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(42%)、10歳代76例(55%)、20歳以上3例(2%) (平均10.11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 (%)		例数 (%)		例数 (%)
タミフル服用有り	82 (60)	シンメトレル服用有り	5 (4)	リレンザ [®] 使用有り	9 (7)
タミフル服用無し	52 (38)	シンメトレル服用無し	110 (80)	リレンザ [®] 使用無し	105 (76)
不明	3 (2)	不明	22 (16)	不明	23 (17)
合計	137	合計	137	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・その他 16 例（31 %）であり、タミフル服用の有無で差はなかった。

	タミフル服用有り群 (%)	タミフル服用無し群 (%)	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、平成 19 年 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
平成 19 年 3 月 20 日以前	39	51	90	0.690
平成 19 年 3 月 21 日以後	17	18	35	
計	56	69	125	

- 通知後は、タミフルの処方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、異常な行動の発現率の厳密な推定、タミフル服用の有無別の比較は難しい。

《2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンの重度調査及び軽度調査の結果（概要）》
 〈2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンの重度調査〉

- 2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンの重度の異常な行動は、それぞれ、88 例及び 185 例報告され、日時不明のものなど 11 例及び 6 例を除外し、77 例及び 179 例について分析が行われた。
- 重度の異常な行動 77 例(2007/2008 シーズン)及び 179 例(2008/2009 シーズン)の年齢は、それぞれ、10 歳未満 49 例(64%)及び 112 例(63%)、10 歳代 26 例(34%)及び 62 例(35%)、20 歳以上 2 例(3%)及び 5 例(3%)、平均 8.66 歳及び 8.89 歳であった。また、性別は、男性 55 例(71%)及び 118 例(66%)、女性 22 例(29%)及び 61 例(34%)であり、男性が多かった。

	例数 (%)	
	2007/2008	2008/2009
10 歳未満	49 (64)	112 (63)
10 歳代	26 (34)	62 (35)
20 歳以上	2 (3)	5 (3)
合計	77	179

	例数 (%)	
	2007/2008	2008/2009
男性	55 (71)	118 (66)
女性	22 (29)	61 (34)
合計	77	179

- 発熱から異常行動発現までの日数については、重度の異常な行動 77 例(2007/2008 シーズン)及び 179 例(2008/2009 シーズン)のうち、それぞれ、不明な 2 例及び 5 例を除くと、発熱後 1 日以内が 25 例(33%)及び 47 例(27%)、2 日目が 37 例(49%)及び 87 例(51%)、3 日目が 11 例(15%)及び 22 例(13%)、4 日目以降が 2 例(3%)及び 17 例(10%)であった。

	例数 (%)	
	2007/2008	2008/2009
発熱後 1 日以内	25 (33)	47 (27)
2 日目	37 (49)	87 (51)
3 日目	11 (15)	22 (13)
4 日目	2 (3)	17 (10)
合計	75	174

- また、重度の異常な行動 77 例(2007/2008 シーズン)及び 179 例(2008/2009 シーズン)のうち、タミフル服用の有無は、それぞれ、有り 24 例(31%)及び 76 例(42%)、無し 50 例(65%)及び 81 例(46%)、不明 3 例(4%)及び 22 例(12%)であった。
 同様に、シンメトレル服用の有無は、有り 0 例(0%)及び 0 例(0%)、無し 62 例(81%)及び 134 例(75%)、不明 15 例(19%)及び 45 例(25%)、リレンザ使用の有無は、有り 11 例(14%)及び 43 例(24%)、無し 53 例(69%)及び 108 例(60%)、不明 13 例(17%)及び 28 例(16%)、アセトアミノフェン服用の有無は、有り 33 例(43%)及び 65 例(36%)、無し 34(44%)及び 77 例(43%)、不明 10 例(13%)及び 37 例(21%)であった。

タミフル	例数 (%)	
	2007/2008	2008/2009
服用有り	24 (31)	76 (42)
服用無し	50 (65)	81 (46)
不明	3 (4)	22 (12)
合計	77	179

シメトレ	例数 (%)	
	2007/2008	2008/2009
服用有り	0 (0)	0 (0)
服用無し	62(81)	134 (75)
不明	15(19)	45 (25)
合計	77	179

リンザ	例数 (%)	
	2007/2008	2008/2009
使用有り	11 (14)	43 (24)
使用無し	53 (69)	108 (60)
不明	13 (17)	28 (16)
合計	77	179

アセトアミノフェン	例数 (%)	
	2007/2008	2008/2009
服用有り	33(43)	65 (36)
服用無し	34(44)	77 (43)
不明	10(13)	37 (21)
合計	77	179

- 異常行動と睡眠の関係については、重度の異常な行動 77 例(2007/2008 シーズン)及び 179 例(2008/2009 シーズン)のうち、それぞれ、「異常行動は覚醒して徐々に起こった」11 例(14 %)及び 40 例(22 %)、「異常行動は眠りから覚めて直ぐに起こった」48 例(63 %)及び 111 例 (62 %)、不明 18 例(23 %)及び 7 例(4 %)、その他 0 例(0 %)及び 21 例(12 %)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 24 例及び 76 例で、前者が 1 例(4 %)及び 21 例(28 %)、後者が 17 例(71 %)及び 43 例(56 %)、不明 6 例(25 %)及び 2 例(3 %)、その他 0 例(0 %)及び 10 例(13 %)、タミフル服用無し群 50 例及び 81 例で、前者が 9 例(18 %)及び 16 例(20 %)、後者が 30 例(60 %)及び 53 例(65 %)、不明 11 例(22 %)及び 3 例(4 %)、その他 0 例(0 %)及び 9 例(11 %)であり、タミフル服用の有無で大きな差はなかった。

2007/2008 シーズン	タミフル服用有り群 (%)	タミフル服用無し群 (%)	不明	合計 (%)
異常行動は覚醒して徐々に起こった	1 (4)	9 (18)	1	11 (14)
異常行動は眠りから覚めて直ぐに起こった	17 (71)	30 (60)	1	48 (63)
不明	6 (25)	11 (22)	1	18 (23)
その他	0 (0)	0 (0)	0	0 (0)
合計	24	50	3	77

2008/2009 シーズン	タミフル服用有り群 (%)	タミフル服用無し群 (%)	不明	合計 (%)
異常行動は覚醒して徐々に起こった	21 (28)	16 (20)	3	40 (22)
異常行動は眠りから覚めて直ぐに起こった	43 (56)	53 (65)	15	111 (62)
不明	2 (3)	3 (4)	2	7 (4)
その他	10 (13)	9 (11)	2	21 (12)
合計	76	81	22	179

- 重度の異常な行動 77 例(2007/2008 シーズン)及び 179 例(2008/2009 シーズン)の分類(複数回答)については、それぞれ、突然走り出す 35 例及び 86 例、おびえ・恐慌状態 22 例及び 70 例、わめく・泣きやまない 20 例及び 57 例、激しいうわごと・寝言 24 例及び 48 例の順に多く、2006/2007 シーズンと同様の傾向であった。

- 重度の異常な行動の内容を突然の走り出し・飛び降り（41 例及び 87 例）のみに限定しても、上記の結果は変わらなかった。

〈2007/2008 シーズンの軽度調査〉

注) 2008/2009 シーズンの軽度調査の結果は、現在取りまとめ中

- 軽度の異常な行動は 532 例報告され、日時不明のものなど 12 例を除外し、520 例について分析が行われた。
- 軽度の異常な行動 520 例の年齢は、10 歳未満 432 例（83 %）、10 歳代 74 例（14 %）、不明 14 例（3 %）（平均 6.6 歳）であった。また、性別は、男性 307 例（59 %）、女性 210 例（40 %）、不明 3 例（1 %）であり、男性が多かった。

	例数 (%)
10 歳未満	432 (83)
10 歳代	74 (14)
20 歳以上	0 (0)
不明	14 (3)
合計	520

	例数 (%)
男性	307 (59)
女性	210 (40)
不明	3 (1)
合計	520

- また、軽度の異常な行動 520 例のうち、タミフル服用の有無は、有り 211 例（41 %）、無し 274 例（52 %）、不明 35 例（7 %）であった。

同様に、シンメトレル服用の有無は、有り 4 例（1 %）、無し 404 例（77 %）、不明 112 例（22 %）、リレンザ使用の有無は、有り 72 例（14 %）、無し 351 例（67 %）、不明 97 例（19 %）であった。

	例数 (%)
タミフル服用有り	211 (41)
タミフル服用無し	274 (52)
不明	35 (7)
合計	520

	例数 (%)
シンメトレル服用有り	4 (1)
シンメトレル服用無し	404 (77)
不明	112 (22)
合計	520

	例数 (%)
リレンザ使用有り	72 (14)
リレンザ使用無し	351 (67)
不明	97 (19)
合計	520

- 異常行動と睡眠の関係については、軽度の異常な行動 520 例のうち、「異常行動は覚醒して徐々に起こった」122 例（24 %）、「異常行動は眠りから覚めて直ぐに起こった」270 例（52 %）、その他・不明 128 例（25 %）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 211 例で前者が 41 例（19 %）、後者が 106 例（51 %）、その他・不明 64 例（30 %）、タミフル服用無し群 274 例で前者が 73 例（27 %）、後者が 148 例（54 %）、その他・不明 53 例（19 %）であり、タミフル服用の有無で大きな差はなかった。

	タミフル服用有り群 (%)	タミフル服用無し群 (%)	不明	合計 (%)
異常行動は覚醒して徐々に起こった	41 (19)	73 (27)	8	122 (24)
異常行動は眠りから覚めて直ぐに起こった	106 (51)	148 (54)	16	270 (52)
その他・不明	64 (30)	53 (19)	11	128 (25)
合計	211	274	35	520

〈2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンの重度調査のまとめ〉

- 2007/2008 は、2006/2007 シーズンに比べ、発生動向調査によるインフルエンザ様疾患患者報告数が少なかった（2006/2007 シーズンに比べ、患者の年齢別にみると、0 - 4 歳、5 - 9 歳の割合が多かった。）。また、2008/2009 シーズンは、2007/2008 シーズンに比べ、発生動向調査によるインフルエンザ様疾患患者報告数は多かった。
- 重度の異常行動は、2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンともに、平均 8 歳、男性に多く、発熱後 2 日以内の発現が多かった。
- 重度の異常行動における薬剤服用の割合は、2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンにおいて、それぞれ、タミフルの服用は 31 %及び 42 %、リレンザの使用は 14 %及び 24 %、アセトアミノフェンの服用は 43 %及び 36 %だった。
- 睡眠との関係は、2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンともに、眠りから覚めて直ぐに起こったものが多かった。
- 2006/2007 シーズンと 2007/2008 シーズンを比べると、薬剤服用の割合に違いが見られたが、性別や異常行動の分類別の割合では、殆ど違いは見られなかった。2007/2008 シーズンと 2008/2009 シーズンを比べた場合も同様であった。

〈参考：年齢群別異常行動発現率の経年比較〉

※ 発現率の分母は、年齢区分別の発生動向調査からの推定患者数

(2006/2007 シーズンの通知前との比較 (重度の異常行動))

発現率 (%)	2007 年 3 月 20 日以前	2007/2008 シーズン 2008/2009 シーズン	発現率の比	95 %信頼区間	
				下限	上限
10 歳未満	0.0000126	0.0000187	.6725543	.4738345	.9546145
10 歳代	0.000022	0.0000216	1.016379	.7182737	1.438207

(2006/2007 シーズンの通知後との比較 (重度の異常行動))

発現率 (%)	2007 年 3 月 20 日以後	2007/2008 シーズン 2008/2009 シーズン	発現率の比	95 %信頼区間	
				下限	上限
10 歳未満	0.0000157	0.0000187	.8414886	.5103252	1.387553
10 歳代	0.0000346	0.0000216	1.600432	.9624689	2.661262

(2006/2007 シーズンの通知前との比較 (走り出し、飛び降りのみ))

発現率 (%)	2007 年 3 月 20 日以前	2007/2008 シーズン 2008/2009 シーズン	発現率の比	95 %信頼区間	
				下限	上限
10 歳未満	0.00000742	0.00000847	.875897	.5477455	1.400642
10 歳代	0.0000129	0.0000125	1.037121	.6584207	1.633637

(2006/2007 シーズンの通知後との比較 (走り出し、飛び降りのみ))

発現率 (%)	2007 年 3 月 20 日以後	2007/2008 シーズン 2008/2009 シーズン	発現率の比	95 %信頼区間	
				下限	上限
10 歳未満	0.00000556	0.00000847	.6558661	.285184	1.508361
10 歳代	0.0000115	0.0000125	.9254326	.3964459	2.160258

(5 歳刻みでの比較 (重度の異常行動))

		発現率の比	95 %信頼区間	
			下限	上限
2007年3月20日 以前と 2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンとの比較	5 歳未満	.5840734	.2594405	1.314913
	5 - 9 歳	.6980793	.4728271	1.030641
	10 - 14 歳	1.024899	.7063877	1.487027
	15 - 19 歳	2.184836	.6934387	6.883822
2007年3月20日 以後と 2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンとの比較	5 歳未満	.3697504	.0889327	1.537289
	5 - 9 歳	1.130923	.661351	1.9339
	10 - 14 歳	1.995648	1.163287	3.423584
	15 - 19 歳	1.961896	.3806383	10.11205

(5 歳刻みでの比較 (走り出し、飛び降りのみ))

		発現率の比	95 %信頼区間	
			下限	上限
2007年3月20日 以前と 2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンとの比較	5 歳未満	.8112103	.3011832	2.184923
	5 - 9 歳	.9137064	.5345999	1.561653
	10 - 14 歳	.9874282	.6104609	1.597178
	15 - 19 歳	1.248483	.3352594	4.649267
2007年3月20日 以後と 2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンとの比較	5 歳未満	.7189554	.1668227	3.098481
	5 - 9 歳	.7017565	.2538173	1.940223
	10 - 14 歳	1.220192	.5211484	2.8569
	15 - 19 歳	0	N.A.	N.A.

- 通知の対象である 10 歳代の重度の異常行動、あるいは走り出し・飛び降りに関しては、2006/2007 シーズンの通知前と 2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンでは発現率に有意な差はない。10 - 14 歳においては、2006/2007 シーズン通知後よりも 2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンの方が重度の異常行動の発現率が有意に低い (走り出し・飛び降りに限定すれば有意差はない)。
- タミフルの使用差し控えによって大幅に異常行動が減ったわけではない。ただし、2006/2007 シーズンは後向き調査、2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンは前向き調査であることに留意する必要がある (2006/2007 シーズンの調査は、後向き調査で、また、10 歳代のタミフル服用患者の転落・飛び降りが社会問題化していたことが影響したため、10 歳代を中心とした重度事例の報告が相対的に多くなされ、他方、10 歳未満の重度事例については患者・家族からの情報が得られず報告がなされにくい環境であった可能性がある。2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンは、前向き調査であり、また、事前にタミフルの服用の有無を問わず小児・未成年者全般において重度の異常行動のおそれがあることの注意喚起が徹底されたため、2006/2007 シーズンに比べ 10 歳未満の重度事例の報告が多くなされる環境になった可能性がある)。

(3) 臨床WGの意見・考察

岡部班疫学調査 (2006/2007 シーズン、2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンの重度調査等) 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。

- 2006/2007 シーズンの重度調査により、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り、更に 2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンの重度調査においてもタミフルを服用していない例が 65 %及び 46 %を占めていた。このようなことから、異常行動はインフルエンザ自体に伴い発生する可能性があることが明らかに示された。
- 平成 19 年 3 月の安全対策措置以前とそれ以降で異常行動の発現率全般に有意な差はなく、2007/2008 及び 2008/2009 シーズンでは異常行動を発現した 10 代のほとんどがタミフルを服用していないことから、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。
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。
- 2009/2010 シーズンにおいても、前向き調査（重度調査及び軽度調査）を実施する予定とされており、引き続き、その結果等についてフォローアップすべきと考えられる。

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」について

(1) 目的等

○研究名

平成 19 年度及び平成 20 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（研究分担者）

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

- ・ 2006/2007 シーズンに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（調査開始日）から連続した10例以上を調査。
- ・ 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、非ステロイド性抗炎症薬、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、非ステロイド性抗炎症薬、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) 報告された結果(概要)

報告された廣田班疫学調査の結果の概要は、以下のとおりである。

- 協力機関は 697 施設（医師用調査票提出 664、患者家族用調査票提出 690、両方提出 656）、提出された症例数は 10,745 人であった（医師用調査票 10,316、患者家族用調査票 10,103、両方あり 9,674）。医師用調査票の提出があった 10,316 人のうち、最終的に 9,666 人を解析対象とした（除外理由：登録時年齢が 18 歳以上 21、受診前に異常行動・異常言動発現 351、「異常行動・異常言動の有無」と「異常行動・異常言動 A-E」の両方が欠損 278）。
- 異常行動・異常言動の発現頻度は、「全異常行動・異常言動」12 %、「異常行動・異常言動 A」0.4 %、「異常行動・異常言動 B-E」11 %であった。「異常行動・異常言動 A」は「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」であり、最も重篤な異常行動・異常言動である。

(性別の異常行動・異常言動発現頻度)

	異常行動・異常言動発現頻度 n / N (%)		
	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
性			
男	656 / 5,106 (13)	26 / 5,096 (0.5)	620 / 5,070 (12)
女	470 / 4,560 (10)	9 / 4,552 (0.2)	453 / 4,543 (10)
計	1,126 / 9,666 (12)	35 / 9,648 ^{注1)} (0.4)	1,073 / 9,613 ^{注2)} (11)

注1) 解析対象 9,666 人のうち、異常行動・異常言動の有無に「あり」と回答したが A-E の分類が欠損値であった者(18 人)を除外。なお、異常行動・異常言動 B-E を発現した者は「異常行動・異常言動 A なし」と扱った。

注2) 解析対象 9,666 人のうち、異常行動・異常言動の有無に「あり」と回答したが A-E の分類が欠損値であった者(18 人)、異常行動・異常言動 A を発現した者(35 人)を除外。

(特性比較：性・年齢)

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
男 年齢	n (%)	3,924 (53)	1,182 (53)	0.806	0	0
	平均±標準偏差	7.5 ± 3.9	8.4 ± 4.0	<0.0001	1	1
	中央値(範囲)	7(0-17)	9(0-17)	<0.0001		
< 10 歳	n (%)	5,117 (69)	1,284 (58)			
≥ 10 歳	n (%)	2,320 (31)	943 (42)	<0.0001		

注) 連続変数のうち、「平均±標準偏差」表記については Student の t 検定、「中央値(範囲)」表記については Wilcoxon の順位検定。カテゴリ変数についてはカイ 2 乗検定。

(特性比較：異常行動・異常言動発現頻度)

特性		オセルタミビル服薬あり	オセルタミビル服薬なし	P 値*
全異常行動・異常言動 あり ^{注1)}	n (%)	N=7,438 ^{注2)} 840 (11)	N=2,228 ^{注2)} 286 (13)	0.046
	うち、オセルタミビル服薬後に発現したことが明確な者 n (%)	777 (93)	—	
異常行動・異常言動 A あり ^{注1)}	n (%)	N=7,527 ^{注3)} 28 (0.4)	N=2,121 ^{注3)} 7 (0.3)	0.777
	うち、オセルタミビル服薬後に発現したことが明確な者 n (%)	25 (89)	—	
異常行動・異常言動 B-E あり ^{注1)}	n (%)	N=7,394 ^{注4)} 796 (11)	N=2,219 ^{注4)} 277 (12)	0.024
	うち、オセルタミビル服薬後に発現したことが明確な者 n (%)	742 (93)	—	

*カイ 2 乗検定。

注 1) 「あり」と「うち、オセルタミビル服薬後に発現したことが明確な者」の差は、オセルタミビル服薬と異常行動・異常言動発現の時間的前後関係が不明の者。

注 2) 解析対象 9,666 人 (オセルタミビル服薬あり 7,545 人、オセルタミビル服薬なし 2,121 人) のうち、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 107 人を「服薬なし」として取り扱ったため、オセルタミビル服薬あり 7,438 人、オセルタミビル服薬なし 2,228 人となった。

注 3) 解析対象 9,666 人のうち、異常行動・異常言動の有無に「あり」と回答したが A-E の分類が欠損値であった者 (18 人) を除外 (9,648 人：うち、オセルタミビル服薬あり 7,529 人、オセルタミビル服薬なし 2,119 人)。なお、異常行動・異常言動 B-E を発現した者は「異常行動・異常言動 A なし」として取り扱った。さらに、異常行動・異常言動 A 発現後にオセルタミビルを服薬した者 2 人を「服薬なし」として取り扱ったため、オセルタミビル服薬あり 7,527 人、オセルタミビル服薬なし 2,121 人となった。

注 4) 解析対象 9,666 人のうち、異常行動・異常言動の有無に「あり」と回答したが A-E の分類が欠損値であった者 (18 人)、異常行動・異常言動 A を発現した者 (35 人) を除外 (9,613 人：うち、オセルタミビル服薬あり 7,499 人、オセルタミビル服薬なし 2,114 人)。さらに、異常行動・異常言動 B-E 発現後にオセルタミビルを服薬した者 105 人を「服薬なし」として取り扱ったため、オセルタミビル服薬あり 7,394 人、オセルタミビル服薬なし 2,219 人となった。

(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場合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	シメトレ等	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	シメトレ等	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	シメトレ等	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11)【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12)【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13)【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14)【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15)【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 経症状発現なし	92(75)	48(62)	3(75)	—
うち継続投与後精神 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

平成21年 1 1 月 6 日

三環系、四環系抗うつ薬等と攻撃性等について

1. はじめに

抗うつ薬のうち、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor、以下「SSRI」という。) 及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitor、以下「SNRI」という。) による攻撃性等に関しては、傷害等の他害行為があったもの等を含む副作用報告を整理・調査した結果を踏まえ、患者及びその家族等に対して治療の経過における変化等に十分注意を払っていただくべきことなどについて、注意喚起を図る必要があると判断されたことから、平成21年5月8日、関係企業に対し、使用上の注意の改訂指示を行ったところである(参考)。

わが国で承認されているSSRI及びSNRI以外の抗うつ薬としては、三環系抗うつ薬(アミトリプチリン塩酸塩、アモキサピン、イミプラミン塩酸塩、クロミプラミン塩酸塩(経口剤及び注射剤)、ドスレピン塩酸塩、トリミプラミンマレイン酸塩、ノルトリプチリン塩酸塩、ロフェプラミン塩酸塩)、四環系抗うつ薬(セチプチリンマレイン酸塩、マプロチリン塩酸塩、ミアンセリン塩酸塩)、トラゾドン塩酸塩及びスルピリドの13成分がある。

今般、これら13成分の抗うつ薬について、SSRI及びSNRIと同様の注意喚起の必要性を検討するため、傷害等の他害行為があったもの等を含めた攻撃性等に関する副作用報告を整理・調査した結果(別紙1、別紙2)、スルピリドを除く12成分について、その必要があると判断されたことから、関係企業に対し、平成21年7月3日に使用上の注意の改訂指示を行った(別紙3)。

2. 敵意/攻撃性等の副作用報告の状況等

三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬、トラゾドン塩酸塩及びスルピリドについて、各医薬品の販売開始から平成21年5月15日までの副作用報告のうち、「敵意/攻撃性」(ICH国際医薬用語集(MedDRA)日本語版)等に該当するもの、そのうち、症例の経過から傷害等の他害行為のあったもの等の各件数は、別紙1の表のとおりであった。

症例の経過から傷害等の他害行為のあったもの又は傷害等の他害行為につながる可能性があったもの合計13件について因果関係を精査した結果、クロミプラミン塩酸塩、セチプチリンマレイン酸塩及びトラゾドン塩酸塩の副作用報告のうち、各1件の計3件について医薬品と他害行為との因果関係が否定できないと評価された。これら3件以外の副作用報告10件については、医薬品と他害行為との因果関係は不明又は併用されたSSRIによる影響が大きいと評価された。

また、因果関係が否定できないと評価されたものを含め、因果関係を精査した副作用報告の多くが、躁うつ病患者や統合失調症患者のうつ症状等の併存障害を有する状況において、抗うつ薬を処方されたことにより、興奮、攻撃性、易刺激性等の症状を呈し、他害行為に至ったか、あるいはその併存障害の進展により他害行為が発生したことが疑われ、SSRI及びSNRIと同様の傾向が認められた。

3. 安全対策の内容等について

このようなことから、専門家による検討を踏まえ、これまでに「敵意／攻撃性」等の副作用報告が認められない成分も含めて三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬及びトラゾドン塩酸塩については、類似の薬理作用により抗うつ作用が得られていると考えられることから、SSRI及びSNRIと同様に使用上の注意を改訂し、注意喚起を行う必要があると評価された。

一方、スルピリドについては、傷害等の他害行為のあったもの等を含め「敵意／攻撃性」等の副作用報告の集積が認められるものの、いずれも併用されたSSRIによる影響が大きいと考えられることから、現時点では新たな注意喚起を行わず、今後の副作用報告を注視することが妥当であると判断された。

4. 今後の対応について

今般の抗うつ薬による攻撃性等の副作用報告の整理・調査の結果を踏まえると、使用上の注意における攻撃性等に関する注意喚起に加え、抗うつ薬の処方に際しての診療、患者・家族等に対する適切な情報提供等が重要と考えられた。日本うつ病学会に設置された「抗うつ薬の適正使用に関する委員会」（委員長樋口輝彦国立精神・神経センター総長）が、平成21年6月16日に「抗うつ薬の適切な使い方について—うつ病患者様およびご家族へのメッセージ—」

(<http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/img/tsukaikata.pdf>)を公表しており、引き続き、同委員会の協力を得て、抗うつ薬の適正使用のための適切かつ効果的な情報提供の内容等を検討することとしている（別紙4）。

○症例の経過から傷害等の他害行為のあったもの等の副作用報告状況（件数）

成分名	敵意／攻撃性等（件）	うち、症例の経過から傷害等の他害行為のあったもの又は傷害等の他害行為につながる可能性があったもの（うち、因果関係が否定できないと評価されたもの）（件）
アミトリプチリン塩酸	5	0（0）
アモキサピン	3	0（0）
イミプラミン塩酸塩	15	0（0）
クロミプラミン塩酸塩 （経口剤及び注射剤）	29	7*（1）
ドスレピン塩酸塩	6	1（0）
トリミプラミンマレイン酸塩	0	0（0）
ノルトリプチリン塩酸塩	0	0（0）
ロフェプラミン塩酸塩	0	0（0）
セチプチリンマレイン酸塩	5	2（1）
マプロチリン塩酸塩	10	1（0）
ミアンセリン塩酸塩	14	0（0）
トラゾドン塩酸塩	18	1（1）
スルピリド	9	1**（0）
合計	114	13（3）

*うち2件が症例の経過から傷害等の他害行為のあったもの

**症例の経過から傷害等の他害行為のあったもの

1. 傷害等の他害行為があった副作用報告

別紙2

No.	報告年	性別	年齢		商品名	一般名	剤形	副作用名(PT)	転帰	他害行為	併用薬	備考
1	-	男	10	代	アナフラニール	塩酸クロミプラミン	TAB	躁病	未回復	家族に暴力を振るう	アルプラゾラム	本剤使用理由: 強迫性障害 発現時期: 69日目
2	-	男	10	代	アナフラニール	塩酸クロミプラミン	TAB	激越	回復	母親のささいなことばにも興奮して暴れる	なし	本剤使用理由: 強迫性障害 発現時期: 増量約1週間後
3	2006	男	16	歳	ドグマチール	スルピリド	TAB	攻撃性	回復	母親に暴力。	マレイン酸フルボキサミン	

2. 傷害等の他害行為につながる可能性があった副作用報告

No.	報告年	性別	年齢		商品名	一般名	剤形	副作用名(PT)	転帰	他害行為	併用薬	備考
4	-	女	10	代	アナフラニール	塩酸クロミプラミン	TAB	躁病	不明	部屋の壁を蹴り飛ばす	なし	本剤使用理由: 強迫症状 発現時期: 不明
5	-	男	40	代	アナフラニール	塩酸クロミプラミン	TAB	易刺激性	不明	不機嫌になって周囲に当り散らす	バルプロ酸ナトリウム、オランザピン	本剤使用理由: 大うつ病性障害 発現時期: 不明

No.	報告年	性別	年齢		商品名	一般名	剤形	副作用名(PT)	転帰	他害行為	併用薬	備考
6	1987	男	58	歳	プロチアデン	塩酸ドスレピン	CAP	躁転	回復	看護者に攻撃的となったり、混乱状態を呈する。	クロルジアゼポキシド、フルニトラゼパム、ニカルジピン	
7	1990	男	46	歳	テシプール	マレイン酸セチプチリン	TAB	精神運動興奮	回復	重篤な精神運動興奮(多弁、落ち着かない等)が目立つ。	塩酸プロメタジン、クロルプロマジン、レボメプロマジン、ハロペリドール、塩酸クロルフェニラミン・塩酸プロメタジン・フェノバルビタール配合剤、プラバスタチンナトリウム	
8	1994	男	不明		ルジオミール	塩酸マプロチリン	TAB	精神過多症候群、妄想	回復	机をバンバンたたいたり精神運動性興奮も出現。	なし	
9	1994	男	49	歳	テシプール	マレイン酸セチプチリン	TAB	興奮、衝動行為、焦燥感	回復	衝動行動発現(ガラス窓を割り、叫び声をあげる)。	ネモナプリド、塩酸スルトプリド、小柴胡湯	

No.	報告年	性別	年齢		商品名	一般名	剤形	副作用名(PT)	転帰	他害行為	併用薬	備考
10	1995	男	45	歳	レスリン	塩酸トラゾドン	TAB	躁転	回復	他患・看護スタッフ・家族に対し、興奮・攻撃的となり、観念奔逸も認めため躁転と判断。	スルピリド、ロフラゼブ酸エチル、ゾピクロン、フルニトラゼパム	
11	2003	女	27	歳	アナフラニール	塩酸クロミプラミン	TAB	躁病	軽快	小児病棟の看護師や両親と些細なことを契機に誼譚する等易怒性が顕著となった。	マレイン酸フルボキサミン、アモキサピン、プロマゼパム、塩酸パロキセチン水和物	
12	2005	男	45	歳	アナフラニール	塩酸クロミプラミン	TAB	双極1型障害	回復	自傷行為や誼譚などのトラブルが頻発した	塩酸パロキセチン水和物;ゾテピン;カルバマゼピン;アモキサピン;フマル酸ケチアピン;マレイン酸フルボキサミン;バルプロ酸ナトリウム;炭酸リチウム;塩酸ミルナシプラン	
13	2005	男	20	歳	アナフラニール	塩酸クロミプラミン	TAB	気分変化	回復	壁、机、ベッドを壊すなどの衝動性が見られ、他人に対し敵意を抱くようになった	ロフラゼブ酸エチル	

【改訂案】アモキサピン、塩酸アミトリプチリン、塩酸イミプラミン、塩酸クロミプラミン（経口剤）、塩酸クロミプラミン（注射剤）、塩酸ドスレピン、塩酸ノルトリプチリン、塩酸ロフェプラミン、マレイン酸トリミプラミン、塩酸マプロチリン、塩酸ミアンセリン、マレイン酸セチプチリン、塩酸トラゾドン

現行	改訂案
<p>慎重投与</p> <ul style="list-style-type: none"> ・脳の器質障害又は統合失調症の素因のある患者〔精神症状が増悪することがある。〕 ・躁うつ病患者〔躁転、自殺企図があらわれることがある。〕 <p>重要な基本的注意</p> <ul style="list-style-type: none"> ・うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。また、新たな自傷、気分変動、アカシジア／精神運動不穏等の情動不安定の発現、もしくはこれらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行なうこと。 	<p>慎重投与</p> <ul style="list-style-type: none"> ・脳の器質障害又は統合失調症の素因のある患者〔精神症状が増悪することがある。〕 ・躁うつ病患者〔躁転、自殺企図があらわれることがある。〕 ・<u>衝動性が高い併存障害を有する患者〔精神症状を増悪させることがある。〕</u> ・<u>自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者〔自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。〕</u> <p>重要な基本的注意</p> <ul style="list-style-type: none"> ・うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。 ・<u>不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察</u>

・ 家族等に自殺念慮や自殺企図のリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。

・ 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

6. (略)

抗うつ薬の適切な使い方について
—うつ病患者様およびご家族へのメッセージ—

2009年6月16日

日本うつ病学会
抗うつ薬の適正使用に関する委員会

新規抗うつ薬の使用によって攻撃性や衝動性や自傷行為が増す例があることから、2009年5月に選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）やセロトニン／ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）といった新規抗うつ薬の使用上の注意に関する改訂が行われたこととはご存知のことと思います。

日本うつ病学会は、この問題を検討するために「抗うつ薬の適正使用に関する委員会」を立ち上げ、詳細な検討を加え、今後正式な「適正使用のための提言」を作成すべく準備を進めておりますが、多少時間を要することから、現段階で分かる情報をもとに学会としての見解を皆様にお伝えしようと思っております。

まず、これらの攻撃性や衝動性、自傷行為の出現の多くはアクティベーション・シンドローム（賦活症候群）といわれる症状の一部である可能性が高いと思われまます。アクティベーション・シンドロームとは、抗うつ薬の服用開始（多くは2週間以内）や増量に伴って、不安、焦燥（イライラ、ソワソワ）、パニック発作、不眠、易刺激性（ちょっとしたことで怒りっぽくなったり敏感に反応すること）、敵意、衝動性、アカシジア（身体がソワソワ・ムズムズしてじっとしてられない状態）、軽躁・躁状態（普段より動き過ぎたり、しゃべり過ぎる、怒りっぽくなる）といった症状が出現することがあり、これらの症状の集まりのことを表す言葉です。

新規抗うつ薬によりこれらの症状が出現したと言われていますが、アクティベーション・シンドロームは新規抗うつ薬だけでなく、従来から使用されているその他の抗うつ薬でも起こりうることで報告されています。東京女子医科大学病院の原田医師らの外来カルテ調査によると、神経精神科で新たに抗うつ薬が処方された方のうち、4.3%の方にこの状態の出現が疑われた（これらの症状のひとつ、またはそれ以上が出現した）と報告されています。ただし、この状態は一過性のものであり、ご本人やご家族、周囲の方がこの症状を疑った際にはすぐに担当医に相談されることで対応が可能です。一般的な対応としては、担当医と相談の上、抗うつ薬を初めて服用された方は中止すること、増量された方はその前の用量に戻すことが勧められます。また、必要であれば、抗不安薬の頓服、気分安定薬や抗精神病薬を追加投与することで改善することが一般的です。

ただし、アクティベーション・シンドロームでみられる症状は病気そのものの症状と類似していることが多いのも事実です。うつ病及び、うつ状態ではイライラ感、焦燥感、衝動性の亢進や死にたい気持ちといった症状がみられることがありますし、双極性障害（躁うつ病）の躁状態では不眠、易刺激性、イライラ、といった症状がみられることがしばしばあります。また、治療中にうつ状態から躁状態に変化すると、躁状態の症状として、不眠、イライラ、刺激により興奮しやすくなる（易刺激性）、あるいは衝動性の亢進などが現れます。

うつ病及び、うつ状態の治療には薬物療法の他にも心理療法などさまざまな治療方法がありますが、抗うつ薬を中心とした薬物療法が最も早く効果を発現させ、確実に効果を表すとされています。

ここで、ごく簡単に抗うつ薬の歴史を振り返っておきましょう。抗うつ薬が登場したのは1950年代ですが、それ以前は治療法と呼べるものは「持続睡眠療法」と「電気ショック療法」しかありませんでした。抗うつ薬の登場がうつ病の治療を大きく進歩させたことは明らかです。しかし、初期の抗うつ薬は副作用が多く、安全性にも問題があり、服用しづらいものでした。この半世紀の間に、できるだけ副作用が少なく安全性の高い薬（最近で言えばSSRI, SNRIをはじめとする新規抗うつ薬）が開発されてきて、今日に至っています。しかし、まだまったく副作用のない薬を得るには至っていません。もともと薬にはプラス面（ベネフィット＝効果）とマイナス面（リスク＝副作用）があり、これらを秤にかけてプラス面がマイナス面を上回るときに薬として使うわけです。新規抗うつ薬についても同じことが言えますので、細心の注意を払いながら、その効果を最大限得られるように使用することが大切です。

このたびの改訂は、新規抗うつ薬の使用とこれらの症状の因果関係が否定できない事例が存在したという理由で厚生労働省から製薬企業への指示を受けて行われました。皆様方も今回の報道に過剰に不安になることなく、治療にあたっての主治医からの説明をお聞きになった上で十分に意見を交換し、必要に応じて対策を講じていただくことにより、こうした問題は軽減できるものと考えられますので、ご理解のほどよろしくお願いいたします。

平成21年5月8日

選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) 等について

1. 国内におけるこれまでの経緯

抗うつ剤による興奮、攻撃性、易刺激性等については、例えばパロキセチン塩酸塩水和物の使用上の注意では、「敵意」、「攻撃性」、「敵対的行為」、「激越」を記載し注意喚起を行っているところである。今回、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) 等を服用した後、興奮、攻撃性、易刺激性等の副作用を来した副作用報告の中には、自殺関連事象のみならず他人に対して危害を加えた等の症例が含まれていることから、医薬品医療機器総合機構安全部 (以下「機構安全部」) は、SSRI 等の服用とこれらの他害行為の因果関係および必要な安全対策について、調査を行った。

2. 欧米における状況

米国、欧州、カナダにおいても、現在の添付文書において興奮、攻撃性、易刺激性等の注意喚起が記載されている。なお、カナダにおいては、他害行為についての注意喚起が記載されている (別添1)。

3. 機構安全部における調査

(1) 調査内容および評価結果

医薬品医療機器総合機構において、平成21年3月以降、うつ病の専門家等の意見も聴取しながら、副作用症例の評価及び添付文書の改訂のための調査検討を行った。調査対象医薬品は、パロキセチン塩酸塩水和物、フルボキサミンマレイン酸塩、塩酸セルトラリン、ミルナシプラン塩酸塩とした。調査対象副作用報告は、それぞれの医薬品の販売開始後から、平成21年3月末日までに報告され、副作用用語辞典 (MedDRA) 標準検索式 (SMQ) の「敵意/攻撃性」に該当する副作用報告等を抽出した。

その結果、パロキセチン塩酸塩水和物、フルボキサミンマレイン酸塩、塩酸セルトラリン、ミルナシプラン塩酸塩の副作用報告のうち、それぞれ173件、65件、15件、15件を調査対象とした (別添2)。

別添2の通り抽出した副作用報告のうち、症例経過から傷害等の他害行為があった塩酸パロキセチン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸セルトラリンの副作用報告として、それぞれ26件、7件、2件について因果関係を精査した。なおミルナシプラン塩酸塩については、症例経過から傷害等の他害行為があった副作用報告が集積されていないことから、傷害等の他害行為につながる可能性があった副作用報告 (4件) について因果関係を精査した。

因果関係を精査した結果、塩酸パロキセチンの副作用報告のうち2件、マレイン酸フルボキサミンの副作用報告のうち2件において、医薬品と他害行為との因果関係が否定できないものと評価した。これらの副作用報告以外は、医薬品と他害行為との因果関係は不明と評価した。なお、因果関係が否定できないと評価された副作用報告を含め、精査した副作用報告の多くが、躁うつ病患者や統合失調症患者のうつ症状、アルコール依存症やパーソナリティ障害といった併存障害を有する状況において、SSRI等を処方されたことにより、興奮、攻撃性、易刺激性等の症状を呈し他害行為に至ったか、あるいはその併存障害の進展により他害行為が発生したことが疑われた。したがって、SSRI等を処方する際には、患者の背景等を十分に踏まえ、躁うつ病の患者、脳の器質的障害または統合失調症の素因のある患者、衝動性が高い併存障害を有する患者においては、慎重に投与する必要があると評価した。

また、因果関係を精査した結果を踏まえ、他害行為が医薬品の副作用によるものなのか、病気や併存障害の進展によるものなのか等について明らかでない症例が多いことから、副作用、病気又は併存障害の進展のいずれの原因であっても、自殺に関するリスクと同様に、患者およびその家族等に対して治療の経過における変化等には十分注意を払うべきことを注意喚起することが必要であると評価した。

なお、ミルナシプラン塩酸塩については、傷害等の他害行為があった副作用報告は集積されていないものの、傷害等の他害行為につながる可能性があった副作用報告が集積されており、副作用報告を精査した結果、他のSSRIと同様の傾向が認められることから、SSRIと同様の注意喚起を行う必要があると評価した。なお、SSRIおよびミルナシプラン塩酸塩以外の抗うつ剤については、引き続き、服作用報告の精査等の調査を行うこととした。

(2) 評価結果を踏まえた安全対策措置案

以上の結果を踏まえ、別添3の通り、パロキセチン塩酸塩水和物、フルボキサミンマレイン酸塩、塩酸セルトラリン、ミルナシプラン塩酸塩について、使用上の注意を改訂し、「重要な基本的注意」の項に興奮、攻撃性、易刺激性等に対する注意喚起及び「慎重投与」の項に他害行為の発生と関連する可能性のある患者背景に関する注意喚起を追記することが妥当であると評価した。

4. 今後の対応について

日本うつ病学会において「抗うつ薬の適正使用に関する委員会」（委員長 樋口輝彦・国立精神神経センター総長）が設置されたことを受け、当該委員会と協力し、添付文書改訂や症例評価に基づき、診療や患者・家族等に対する適切かつ効果的な情報提供の内容・手段等について検討する（参考）。

SSRI以外の抗うつ剤については、現時点までの情報収集が十分でなかったことから、引き続き、情報収集と調査を行うこととする。

各国の添付文書における「攻撃性」に関する記述の比較
 (パロキセチン塩酸塩水和物の事例) (仮訳)

(外国の添付文書の各項目は日本の添付文書に相当する項目に対応させている。)

	カナダ (2008年9月12日改訂)	米国 (2009年1月30日改訂)	英国 (2009年2月23日改訂)	日本 (2008年5月改訂)
	Paxil	PAXIL CR	Seroxat Tablets	パキシル錠
警告	/			
重要な基本的注意	<<WARNINGS AND PRECAUTIONS>> 大人及び小児：追加データ SSRIや他の新規抗うつ剤における臨床試験及び市販後報告において、自傷や他害を含む重篤な激越型有害事象がある。激越型事象には、アカシジア、 <u>激越</u> 、 <u>～</u> 、 <u>敵意</u> 、 <u>攻撃性</u> 、 <u>～</u> がある。これらの事象は治療開始から数週間以内に発生する場合がある。	<<WARNINGS>> 抗うつ剤を投与された患者は、特に治療開始の最初の数ヶ月あるいは投与量を変更した場合は、症状の悪化、自殺、行動の異常な変化などについて医師の適切な観察が必要。例えば、不安、 <u>激越</u> 、 <u>～</u> 、 <u>敵意</u> 、 <u>攻撃性</u> 、 <u>～</u> が主なうつ症状の大人と小児において報告されているが、症状の発現とうつの悪化や自殺衝動との相関関係は確立されていない。	<<4.4 Special warnings and precautions for use>> ○18歳以下の小児及び青年 18歳以下の小児及び青年にはパロキセチンで治療すべきでない。自殺～、 <u>敵意</u> (主に攻撃性、反抗的行動や怒り)～。 ○セロトニン症候群／神経弛緩薬性悪性症候群 (NMS) ～セロトニン症候群やNMSは生命を脅かすおそれがあることから、以下の症状が発現した場合には、対症療法があることを条件にパロキセチンによる治療を中止すべき：～精神錯乱や昏睡を増悪させる極端な激越	/
副作用	○治療の停止による有害事象：～1%以上で～ <u>激越</u> ～を含む。 ○市販後調査：治療停止の場合に加え、～ <u>激越</u> ～が報告されている。	○症状の悪化及び自殺のリスク：患者、その家族や介護者は不安、 <u>激越</u> 、 <u>パニック発作</u> 、 <u>不眠症</u> 、 <u>興奮性</u> 、 <u>敵意</u> 、 <u>攻撃性</u> 、 <u>衝動性</u> 、 <u>アカシジア</u> (精神運動性不安) が現れる可能性があることに留意すべき。	○精神障害：よくみられる：～ <u>激越</u> ～ ○神経系障害：～非常に希：セロトニン症候群 (症状は～ <u>激越</u> ～を含む) ○治療停止に伴い見られる症状：あまりない： <u>激越</u> ～	○その他の副作用： 精神神経系：1%未満～ <u>激越</u> ～ 注2) 内的な落ち着きのなさ、静坐／起立困難等の精神運動系 <u>激越</u> であり、苦痛が伴うことが多い。治療開始後数週間以内に発現しやすい。
過量投与	本剤のみの過量投与に係る有害事象で最もよく報告されているものは、眠気、悪心、ふるえ、めまい、嘔吐、下痢、 <u>激越</u> 、 <u>攻撃性</u> ～	有害事象として、眠気、昏睡～があり、他によくみられる症状として、散瞳、けいれん、 <u>～</u> 、 <u>攻撃性反応</u> 、 <u>～</u> 等がある。	/	
小児への投与	7歳から18歳でプラセボを対象とする臨床試験で、～少なくとも2%以上でプラセボに比べて少なくとも2倍以上の頻度の有害事象は、～情動不安定、 <u>敵意</u> ～、 <u>激越</u> である。	プラセボを対象薬とした小児臨床試験で、少なくとも2%かつプラセボよりも少なくとも2倍の頻度で、情動不安定、 <u>敵意</u> 、 <u>激越</u> 、 <u>～</u> が報告されている。	小児への臨床試験で生じた有害事象：10-12週間の短期間の小児及び青年を対象とした臨床試験で、少なくとも2%かつプラセボよりも少なくとも2倍の頻度で、自殺関連行動 (～)、自傷行動及び増大する敵意がある。増大する敵意は強迫性障害及び12歳未満の小児に特に生じる。その他の事象として～ <u>激越</u> ～がある。	本剤投与中：食欲減退、 <u>～</u> 、 <u>敵意</u> 、 <u>激越</u> 、 <u>情動不安定</u> ～。また、 <u>敵意</u> (<u>攻撃性</u> 、 <u>敵対的行為</u> 、 <u>怒り</u> 等) は主に強迫性障害又は12歳未満の患者で観察された。

(参考) 原文

	カナダ (2008年9月改訂)	米国 (2009年1月30日改訂)	英国 (2009年2月23日改訂)	日本 (2008年5月改訂)
	Paxil	PAXIL CR	Seroxat Tablets	パキシル錠
警告				
重要な基本的注意	<p><<WARNINGS AND PRECAUTIONS>> Adult and Pediatrics: Additional data There are clinical trial and post-marketing reports with SSRIs and other newer antidepressants, in both pediatrics and adults, of severe agitation-type adverse events coupled with self-harm or harm to others. The agitation-type events include: akathisia, agitation, --- hostility, aggression, ---. In some cases, the events occurred within several weeks of starting treatment.</p>	<p><<WARNINGS>> All patients being treated with antidepressants for any indication should be monitored appropriately and observed closely for clinical worsening, suicidality, and unusual changes in behavior, especially during the initial few months of a course of drug therapy, or at times of dose changes, either increases or decreases. The following symptoms, anxiety, agitation, --, hostility, aggressiveness, --</p>	<p><<4.4 Special warnings and precautions for use>> ○Use in children and adolescents under 18 years of age Paroxetine should not be used in the treatment of children and adolescents under the age of 18 years. Suicide --, and hostility (predominantly aggression, oppositional behaviour and anger), ---. ○Serotonin Syndrome/Neuroleptic Malignant Syndrome --- As these syndromes may result in potentially life-threatening conditions, treatment with paroxetine should be discontinued if such events (---, extreme agitation progressing to delirium and coma) occur and supportive symptomatic treatment should be initiated.</p>	
副作用	<p>○Adverse Events Leading to Discontinuation of Treatment: --- The most common events leading to discontinuation (reported by 1% or more of subjects) included: ----, agitation, ----. ○Post-Marketing: -- There have been spontaneous reports of adverse events upon the discontinuation ---, including but not limited to the following: --- agitation ----.</p>	<p>○Clinical worsening and Suicide Risk: Patients, their families, and their caregivers should be encouraged to be alert to the emergence of anxiety, agitation, panic attacks, insomnia, irritability, hostility, aggressiveness, impulsivity, akathisia (psychomotor restlessness), ---</p>	<p>○Psychiatric disorders Common: ---, agitation ○Nervous system disorders Very rare: serotonin syndrome (symptoms may include agitation, ---) ○Withdrawal symptoms seen on discontinuation of paroxetine treatment Uncommon: agitation, ----</p>	<p>○その他の副作用： 精神神経系：1%未満～激越～ 注2) 内的な落ち着きのなさ、静坐／起立困難等の精神運動系激越であり、苦痛が伴うことが多い。治療開始後数週間以内に発現しやすい。</p>
過量投与	<p>The most commonly reported adverse events subsequent to paroxetine-only overdose include: somnolence, nausea, tremor, dizziness, vomiting, diarrhea, agitation, aggression, anxiety, --</p>	<p>Commonly reported adverse events associated with paroxetine overdose include somnolence, coma, --- include mydriasis, convulsions, --, aggressive reactions, ---</p>		

<p>小児への 投与</p>	<p>In placebo-controlled clinical trials conducted with pediatric patients aged 7 to 18 years with depression, ---- at least 2% of pediatric patients -- at a rate at least twice that for pediatric patients receiving placebo: emotional lability --- hostility --- and agitation.</p>	<p>In placebo-controlled clinical trials conducted with pediatric patients, the following adverse events were reported in at least 2% of pediatric patients -- and occurred at a rate at least twice --- : emotional lability --, hostility, --- and agitation.</p>	<p>○Adverse events from paediatric clinical trials In short-term (up to 10-12 weeks) clinical trials in children and adolescents, -- at a frequency of at least 2% --- at a rate of at least twice that of placebo were: increased suicidal related behaviours (--), self harm behaviours and increased hostility. -- Increased hostility occurred particularly in children with obsessive compulsive disorder, and especially in younger children less than 12 years of age. --- Additional events -- agitation, ---</p>	<p>本剤投与中：食欲減退、～～敵意、激越、情動不安定～～。また、敵意（攻撃性、敵対的行為、怒り等）は主に強迫性障害又は12歳未満の患者で観察された。</p>
--------------------	--	---	---	---

1. 塩酸パロキセチン水和物

1-1. 傷害等の他害行為があった副作用報告

別添2

症例No.	年齢	性別	副作用名 (PT)	転帰	他害行為	併用薬	診療科	主病名	併存障害
1-1	20代	女	幻聴 錯乱状態 幻視	回復 回復 回復	ナイフを振りかざす、スタッフにたいする暴言、暴行	-	不明	うつ病 (大うつ病以外)	過食症
1-2	60代	女	錯乱状態	回復	反抗的態度、興奮、噛み付く	マレイン酸フルボキサミン、スルピリド、フルニトラゼパム、カリジノゲナーゼ、エチゾラム、テオフィリン、塩酸ラニチジン、アロプリノール、喘息吸入薬	精神科単科	うつ病 (大うつ病以外)	
1-3	30代	男	被害妄想 錯乱状態	不明 軽快	交通違反にて検挙された際、急に怒り出し拳銃を奪い取ろうとする。父親とけんかし、窓側ラスを割る	ロルメタゼパム、ロフラゼブ酸エチル、フルトプラゼパム	クリニック (精神科)	うつ病 (大うつ病以外)	
1-4	30代	女	激越	回復	電話で主治医を罵り自殺すると言う。母親に対して皆殺しにしてやると言い、刃物で自分や母親を切る。灯油を撒いて火を点ける。襖を破って物を投げる。	マレイン酸レボメプロマジン、バルプロ酸ナトリウム、フルニトラゼパム	クリニック (精神科)	うつ病 (大うつ病以外)	パーソナリティ障害
1-5	20代	男	躁病	回復	けんか、他人の首を刀で刺し、警察に逮捕された。	リスペリドン	クリニック (精神科)	うつ状態	

1-6	30代	男	躁病	不明	登校中の女子学生になぐりかかる。	スルピリド、トフィンパム	クリニック (精神科)	うつ病 (大うつ病以外)	
1-7	60代	男	うつ病	軽快	家族にたいし暴力行為	ゾピクロン、エチゾラム、塩酸マプロチリン、炭酸リチウム、クエン酸モサプリド、塩酸クロミプラミン、塩酸ミアンセリン	精神科単科	双極性障害	アルコール依存症
1-8	60代	男	激越	回復	他患者に対する暴力行為、怒号	アルプラゾラム;ニトラゼパム;センナ・センナ実;炭酸リチウム;アモキサピン;塩酸クロミプラミン;マレイン酸レボメプロマジン	クリニック (精神科)	大うつ病	
1-9	不明	男	衝動行為	不明	自傷と暴力	ハロペリドール	総合病院	トゥレット症候群	
1-10	30代	男	軽躁 強迫性障害	軽快 軽快	交通ルールへのこだわりあり、守らない他のドライバーへ暴力を振るう。	スルピリド;カルバマゼピン;塩酸アミトリプチリン	精神科単科	うつ状態,強迫性障害	*1
1-11	不明	男	攻撃性	不明	衝動性が増し、傷害事件を2回起こし、2回刑務所に入った	—	不明	以前の病院ではうつ病という事になっているが詳細は不明)	
1-12	30代	男	易刺激性	回復	非常にイライラして町で人とぶつかったらケンカしてしまいそうだった、神社の賽銭箱を持って逃走し窃盗容疑にて逮捕される	クロナゼパム;ニトラゼパム;フルスルチアミン;スルピリド;グリチルリチン・DL-メチオニン配合剤	総合病院	うつ状態	

1-13	40代	男	攻撃性	回復	患者が妻に金属類でもって頭部を殴打。全治1ヶ月の重症を負わせ、傷害罪で逮捕。	塩酸マプロチリン;ジアゼパム;ドンペリドン;アルプラゾラム	クリニック (精神科)	うつ病 (大うつ病以外)	
1-14	40代	男	自殺既遂	死亡	妻へコップを投げつける	—	クリニック (精神科)	大うつ病	躁病
1-15	50代	男	被害妄想 薬剤離脱症候群	回復 回復	スタッフに対し妄想を抱き、暴力行為	—	精神科単科	強迫性障害	
1-16	30代	男	怒り	未回復	自傷他害により警察に入る	—	クリニック (精神科)	うつ病 (大うつ病以外)	
1-17	30代	男	怒り	未回復	自傷他害により警察に入る	—	クリニック (精神科)	うつ病 (大うつ病以外)	
1-18	60代	女	躁病	未回復	近所の人とケンカ	エチゾラム;塩酸ペロスピロン水和物;インスリン	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-19	10代	男	攻撃性 自殺念慮	軽快 軽快	家庭内暴力、自殺念慮等出現	リスペリドン;クエン酸モサプリド;スルピリド	総合病院	不安障害	
1-20	70代	男	アクティベーション症候群	不明	妻を刺殺	—	不明	うつ病 (大うつ病以外)	フェール病、前頭側頭葉型認知症
1-21	不明	不明	易刺激性 自殺念慮 社会逃避行動 感情的苦悩 幻覚	不明 不明 不明 不明	隣人に暴行して警察沙汰	エチゾラム;塩酸リルマザホン;ロラゼパム	不明	パニック障害	

1-22	60代	男	攻撃性	不明	凶暴性が出て警察沙汰	—	不明		
1-23	不明	男	不安 不安 幻覚 幻聴 万引き	不明 不明 不明 不明	本を支払わずに店から持ち出し、警察沙汰になった	—	不明	うつ病（大うつ病以外）	
1-24	不明	男	攻撃性 攻撃性 気分変化	不明 不明 不明	子供を殴る	—	不明	うつ状態	
1-25	20代	男	窃盗	不明	路上にてキャッシュカード強盗、郵便局で強盗未遂	フルニトラゼパム; フマル酸クエチアピン; リスペリドン; プロチゾラム; 塩酸セルトラリン; エチゾラム	精神科単科	不明	パーソナリティ障害
1-26	50代	男	精神運動亢進	軽快	車の運転が乱暴になり、1日に2度の接触事故。その後入院するが、入院直後は多弁、易怒性、興奮し暴力を振るうため保護室隔離。	炭酸リチウム	精神科単科	うつ病（大うつ病以外）	

1-2. 傷害等の他害行為につながる可能性があった副作用報告

症例No.	年齢	性別	副作用名 (PT)	転帰	他害行為	併用薬	診療科	主病名	併存障害
1-27	80代	女	易刺激性	回復	家族に対し怒りっぽくなる	ジアゼパム	総合病院	パニック障害	
1-28	70代	女	躁病	軽快	家族に対して易怒性	塩酸ミアンセリン、ニトラゼパム、トリアゾラム、プロチゾラム、フルニトラゼパム	総合病院	うつ病（大うつ病以外）	
1-29	60代	男	躁病	回復	他患とのトラブル絶えず隔離	フルニトラゼパム	総合病院	大うつ病	

1-30	30代	男	躁病	回復	他患、スタッフとの トラブル多く当直医 対応	クアゼパム、アルプラ ゾラム、フルニトラゼ パム	総合病院	大うつ病	
1-31	40代	女	躁病	軽快	攻撃的	マレイン酸フルボキサ ミン、オランザピン、 トリアゾラム、フルニ トラゼパム、塩酸クロ ルプロマジン、ハロペ リドール、塩酸ビペリ デン、フマル酸エメダ スチン、エチゾラム	総合病院	うつ状態,不安 障害,強迫性障 害	
1-32	20代	男	躁病 不眠症 幻覚 妄想	回復 回復 回復 回復	易怒的	フマル酸クエチアピ ン、塩酸ビペリデン、 クエン酸モサプリド、 センノシド	総合病院	うつ状態	
1-33	30代	女	怒り	軽快	夫に物をなげつけ る。	アトルバスタチンカル シウム;塩酸トリヘキ シフェニジル;リスペ リドン;マレイン酸レ ボメプロマジン;プロ マゼパム;ゾテピン;フ ルニトラゼパム;オラ ンザピン	総合病院	うつ病 (大う つ病以外), う つ状態	
1-34	60代	女	躁病	回復	家族に対して暴言	塩酸ミアンセリン;ス ルピリド;フルニトラ ゼパム	総合病院	うつ病 (大う つ病以外)	
1-35	20代	男	アカシジア 自殺企図	軽快 軽快	ドアや壁をける。	ゾピクロン;ロラゼパ ム;酒石酸ゾルピデム; ブロチゾラム	総合病院	うつ病 (大う つ病以外)	
1-36	70代	女	躁病	回復	易怒性	—	総合病院	双極性障害	

1-37	70代	女	躁病	回復	娘に対して毎日電話。夫に対して攻撃的。	エスタゾラム;酒石酸ゾルピデム;チアマゾール;スルピリド;バルサルタン;塩酸ベニジピン	クリニック (精神科)	うつ病 (大うつ病以外)	
1-38	30代	男	不安 攻撃性 衝動行為	軽快 軽快	車の運転中に攻撃的な感情が出てくる。攻撃的な感情で子供に対しての怒り方がひどい	アロプリノール;クロキサゾラム;ウルソデスオキシコール酸;マレイン酸フルボキサミン;スルピリド	クリニック (精神科)	うつ病 (大うつ病以外)	
1-39	30代	男	衝動行為 攻撃性 落ち着きのなさ	軽快 軽快	すぐにカッとしやすく、けんかしやすくなる	マレイン酸フルボキサミン;スルピリド;クロキサゾラム;塩酸クロミプラミン	クリニック (精神科)	うつ状態	
1-40	60代	男	躁病	回復	易怒性、易怒的で興奮激しく他害のおそれ強く措置入院	アルプラゾラム;ロフラゼパ酸エチル	総合病院	パニック障害	
1-41	30代	女	精神運動亢進 妄想	不明 不明	診察室の机をけったり怒鳴ったり	リスペリドン;アルプラゾラム;塩酸ビペリデン;フルニトラゼパム	総合病院	うつ病 (大うつ病以外) or うつ状態	
1-42	30代	女	衝動行為	軽快	自分の大腿をカッターで刺した	トリアゾラム;ブロマゼパム;フルニトラゼパム;アルプラゾラム	総合病院	うつ病 (大うつ病以外) or うつ状態	
1-43	40代	男	躁病	回復	一過性にイライラしたり、不眠、易刺激性、不機嫌になって周囲に当り散らす、攻撃的	炭酸リチウム;バルプロ酸ナトリウム;オランザピン;塩酸クロミプラミン	不明	うつ病 (大うつ病以外), 双極性障害	

1-44	30代	男	躁病	軽快	運転中意識消失し、追突事故（医師はてんかん発作と判断）	エチゾラム;アモキサピン	クリニック（精神科）	躁うつ病	
1-45	40代	男	躁病	回復	家族に対する暴言。フィットネスの受付嬢に攻撃性	エチゾラム;炭酸リチウム;塩酸ピペリデン;クロルプロマジン・プロメタジン配合剤（2）;スルピリド;クロルプロマジン・プロメタジン配合剤（1）;リスペリドン	総合病院	アルコール性うつ病	
1-46	20代	男	敵意	軽快	家族に「殺してやる」と包丁をふりかざし窓ガラスを割る	—	総合病院	強迫性障害	
1-47	60代	男	自殺企図	不明	妻への依存と攻撃性（本剤投与前）	フルニトラゼパム;ベシル酸アムロジピン;ニトラゼパム;センナエキス;ニザチジン;グリクラジド;塩酸メトホルミン;ゾピクロン;プロマゼパム;カンデサルタンシレキセチル;塩酸キナプリル;パスターゼSA	クリニック（精神科）	心気神経症	
1-48	40代	女	激越	軽快	突然、易怒性	当帰芍薬散;塩酸アミトリプチリン;ソファルコン;メシル酸ジヒドロエルゴタミン;ファモチジン;センノシド	総合病院	うつ病（大うつ病以外）	
1-49	不明	女	不安 攻撃性 自殺企図	軽快 不明 不明	暴れたりする	エチゾラム;プロマゼパム	不明	うつ病（大うつ病以外）	

1-50	20代	男	人格変化 自殺企図	回復 軽快	周囲の者への攻撃性も出現	アルプラゾラム;スルピリド;塩酸トラゾドン;酒石酸ゾルピデム	総合病院	うつ状態	*1
1-51	50代	男	躁病	不明	家族に対して高圧的及び威圧的	フルニトラゼパム;スルピリド;アルプラゾラム	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-52	20代	男	衝動行為	回復	家で暴れている。頭をひもでしぼられる。	スルピリド;ドンペリドン;アルプラゾラム;アモキサピン;プロチゾラム;酒石酸ゾルピデム	クリニック (精神科)	うつ病 (大うつ病以外)	
1-53	20代	女	アクティベーション症候群 自傷行動 自殺企図	回復 回復 回復	うつ病の発症にて、本剤投与前から衝動的自傷行為、自殺企図、暴言等を認めた。	ゾピクロン;クアゼパム;塩酸ミルナシプラン;ドンペリドン;桂枝加竜骨牡蛎湯;半夏厚朴湯	総合病院	うつ状態	*1
1-54	30代	男	躁病 アクティベーション症候群	軽快 軽快	家人に干渉的、易刺激性、攻撃的	ヒベンズ酸クロルプロマジン;エチゾラム;スルピリド;炭酸リチウム;クロキサゾラム;プロチゾラム;マレイン酸レボメプロマジン;リスペリドン	総合病院	うつ状態	
1-55	30代	男	アクティベーション症候群	後遺症	突発的に易怒的、攻撃的な発現が出現	—	総合病院	強迫性障害	

1-56	50代	女	異常行動	回復	靴下を脱いで手に持ち、それで夫の頭をたたいて笑い出し、次いで泣き出した。	オルメサルタン メドキシミル;ベシル酸アムロジピン;エチゾラム;プロチゾラム;オメプラゾール;テプレノン	精神科単科	うつ状態	
1-57	20代	女	躁病	回復	同日受診後に大量飲酒し、多弁、攻撃的言動、過活動が出現。	マレイン酸フルボキサミン	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-58	20代	男	激越	回復	隣人と大げんか。妻と大げんか。	ゾピクロン;酒石酸ゾルピデム;トリアゾラム;マレイン酸フルボキサミン;スルピリド;塩酸アミトリプチリン	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-59	30代	女	殺人念慮	回復		—	クリニック (精神科)	PTSD	
1-60	40代	男	躁病 躁病	未回復 回復	職場の人にけんかをうる	エチゾラム;ジアゼパム	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-61	30代	男	攻撃性 自殺企図 自殺企図 薬剤離脱症候群	不明 不明 不明 不明	威嚇的言動	フマル酸クエチアピ ン;塩酸トラゾドン	クリニック (内科)	うつ病 (大うつ病以外)	
1-62	不明	男	攻撃性 激越	不明 不明	喧嘩っぱやくなった	—	不明		

1-63	40代	男	躁病	未回復	病院の座席を巡りもめる	塩酸トラゾドン;プロチゾラム;フェノバルビタール;クロチアゼパム;トリアゾラム;フルニトラゼパム;ロルメタゼパム;ロフラゼプ酸エチル	クリニック (精神科)	うつ病 (大うつ病以外)	
1-64	40代	男	衝動行為 攻撃性	不明 不明		—	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-65	20代	女	激越	回復	暴れた (具体的には不明)	—	クリニック (精神科)	パニック障害	
1-66	40代	男	殺人念慮	不明	人を殺したくなる	—	不明	躁うつ病	
1-67	70代	男	攻撃性 易刺激性 妄想性障害、色情型	回復 回復 回復	他患者 (女性) の身体を触る、面会の妻への立腹、苦情	モルシン配合剤 (1); L-アスパラギン酸カリウム; ジアゼパム; ニトラゼパム; プロチゾラム	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-68	70代	女	激越 攻撃性	回復 回復	攻撃的な言葉や態度	解熱鎮痛消炎剤	総合病院	THA手術後の痛みに対し心理的な要因を加味して)	
1-69	不明	男	攻撃性	不明		—	不明	うつ病 (大うつ病以外)	
1-70	40代	男	激越 攻撃性 衝動行為	回復 回復 回復	100m先を曲がる車に対しクラクションを鳴らす	塩酸ミルナシプラン; ベシル酸アムロジピン; 塩酸クロルプロマジン	総合病院 (精神)	うつ病 (大うつ病以外)	

1-71	40代	男	怒り 激越 攻撃性 気分変化 攻撃性	回復 回復 回復 回復 回復	車を傷つける	—	不明		
------	-----	---	--------------------------------	----------------------------	--------	---	----	--	--

1-3. 他害行為のない副作用報告

症例No.	年齢	性別	副作用名 (PT)	転帰	他害行為	併用薬	診療科	主病名	併存障害
1-72	30代	女	怒り 不穏 躁病	軽快 軽快 軽快		フルニトラゼパム、塩酸トラゾドン、エチゾラム	総合病院	躁うつ病	
1-73	30代	女	易刺激性 不安	回復 回復		クエン酸モサプリド、ロラゼパム	総合病院	パニック障害	
1-74	50代	女	躁病	軽快		塩酸ミアンセリン	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-75	60代	女	躁病	不明		エチゾラム、クエン酸モサプリド、センノシド、プロチゾラム、塩酸リルマザホン	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-76	50代	女	アカシジア	回復		エストロゲン (結合型)、酸化マグネシウム、センノシド、アルプラゾラム、プラバスタチンナトリウム、フルニトラゼパム	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-77	50代	女	異常行動	回復		—	総合病院	パニック障害	
1-78	30代	男	躁病	軽快		フルニトラゼパム;酸化マグネシウム;下剤, 浣腸剤;健胃消化剤;トリアゾラム	不明	躁うつ病 (双極性気分障害)	
1-79	30代	女	躁病	回復		フルニトラゼパム;塩酸イトプリド;d-マレイン酸クロルフェニラミン	不明	うつ病 (大うつ病以外)	

1-80	20代	女	不眠症	回復		新セデス錠;下剤, 洗腸剤;セフジニル;ロルメタゼパム;エスタゾラム;解熱鎮痛消炎剤;フルニトラゼパム;センノシド;硫酸ゲンタマイシン	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
			悪夢	回復					
1-81	10代未満	男	易刺激性	軽快		フェンジゾ酸ペルフェナジン;バルプロ酸ナトリウム;オランザピン;塩酸クロミプラミン;オキサゾラム	その他	—	
1-82	不明	女	易刺激性 妄想	軽快 軽快		ブロチゾラム	総合病院	大うつ病	*1
1-83	50代	男	不眠症	軽快		リスペリドン;フマル酸クエチアピン;プロマゼパム;三黄瀉心湯;バルプロ酸ナトリウム;スルピリド	総合病院	躁うつ病	
1-84	30代	男	不安障害	未回復		マレイン酸フルボキサミン;メシル酸ネルフィナビル;塩酸マプロチリン;ラミブジン;サニルブジン	総合病院	不安障害	
			鎮静	軽快					
1-85	20代	女	アカシジア	回復		—	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-86	30代	女	中期不眠症	未回復		エチゾラム	精神科単科	うつ病 (大うつ病以外)	
			注意力障害 健忘	未回復 未回復					

1-87	60代	女	易刺激性	軽快		ブロチゾラム;アモキサピン;塩酸アマンタジン;塩酸ビペリデン	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-88	30代	女	中期不眠症 注意力障害 記憶障害	回復 回復 回復		マレイン酸フルボキサミン;トリアゾラム;塩酸マプロチリン;クロルプロマジン・プロメタジン配合剤 (2);フルニトラゼパム;エチゾラム;フマル酸クエチアピン;ブロチゾラム;塩酸イミプラミン	精神科単科	うつ病 (大うつ病以外)	
1-89	50代	女	激越 うつ病	軽快 軽快		エスタゾラム;マレイン酸フルボキサミン;トリアゾラム;ジアゼパム;ロフラゼブ酸エチル;スルピリド	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-90	50代	男	躁病	軽快		ブロチゾラム;ベシル酸アムロジピン;アルプラゾラム	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-91	50代	女	衝動行為	回復		プロマゼパム;フルニトラゼパム	クリニック (精神科)	パニック障害	
1-92	50代	男	躁病	回復		塩酸スルトプリド	不明	うつ病 (大うつ病以外)	躁病
1-93	10代	女	衝動行為 自殺企図 落ち着きのなさ	回復 回復 回復		—	総合病院	大うつ病	
1-94	40代	男	感情不安定	回復		塩酸ミルナシプラン; 塩酸トラゾドン	総合病院	躁うつ病	

1-95	10代	男	不安 幻聴	回復 回復		テプレノン;塩酸リル マザホン;メコバラミ ン;センノシド	総合病院	疼痛障害	
1-96	40代	男	躁病 自殺既遂 解離	回復 死亡 死亡		—	総合病院	うつ病 (大う つ病以外)	
1-97	30代	女	躁病	軽快		—	総合病院	うつ状態	
1-98	30代	女	アカシジア 薬剤離脱症候群	軽快 後遺症		エチゾラム;アモキサ ピン;ロラゼパム;炭酸 リチウム;レボチロキ シンナトリウム;ロフ ラゼブ酸エチル;マレ イン酸フルボキサミ ン;スルピリド;ニトラ ゼパム	総合病院	うつ状態	統合失調 症
1-99	50代	女	躁病	回復		プロトポルフィリンナ トリウム;ジアゼパム; スルピリド;プロチゾ ラム;フルニトラゼパ ム	総合病院	アルコール依 存症	双極性障 害
1-100	20代	女	不眠症	不明		ロキソプロフェンナト リウム;プロチゾラム; フルニトラゼパム;ヒ ベンズ酸クロルプロマ ジン	精神科単 科	うつ病 (大う つ病以外),不 安障害,適応障 害	
1-101	20代	女	溺死	死亡		塩酸クロミプラミン; プロチゾラム;エチゾ ラム;アルプラゾラム	クリニッ ク (精神 科)	うつ状態,不安 障害,パニック 障害	*1
1-102	30代	男	衝動行為	回復		ニトラゼパム;クアゼ パム;エチゾラム	総合病院	うつ病 (大う つ病以外)	

1-103	70代	女	不安 妄想 落ち着きのなさ	軽快 軽快 軽快		—	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-104	70代	男	激越 譫妄 情動障害 錯乱状態	回復 回復 回復		オキサゾラム;アルプラゾラム;スルピリド; 塩酸ミアンセリン;塩酸ドネペジル	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	脳血管性認知症
1-105	70代	女	異常行動 健忘	回復 回復		アルプラゾラム;塩酸オキシコドン;エチゾラム;硫酸モルヒネ	総合病院	うつ状態	3
1-106	60代	女	躁病 幻覚 幻視	不明 不明		カンデサルタンシレキセチル;ニフェジピン; 塩酸アマンタジン;アルプラゾラム;アスピリン;ドンペリドン;トリアゾラム;レボドパ・カルビドパ (1)	不明	うつ状態	
1-107	20代	男	躁病	回復		アルプラゾラム;塩酸イミプラミン;エチゾラム;ロラゼパム;ロフラゼパム;バルプロ酸ナトリウム;ジアゼパム	クリニック (心療内科)	パニック障害	不安障害
1-108	20代	女	易刺激性	回復		フルニトラゼパム;ジアゼパム;ロフラゼパム;酒石酸ゾルピデム	クリニック (精神科)	うつ状態	

1-109	10代未満	不明	易刺激性	回復		クロチアゼパム;エチゾラム	その他	—	
1-110	40代	男	パニック発作	回復		レバミピド;酒石酸ゾルピデム;ロキソプロフェンナトリウム	不明	うつ状態	パニック障害
1-111	50代	男	不安 不眠症 気分変動	不明 不明		スルピリド;プロチゾラム;ニメタゼパム;ニトラゼパム	クリニック (精神科)	大うつ病	
1-112	20代	男	易刺激性	回復		ジアゼパム;ロキソプロフェンナトリウム;リスペリドン;酒石酸ゾルピデム;レバミピド;スルピリド;エチゾラム;生理食塩液	クリニック (脳外科)	うつ病 (大うつ病以外)	
1-113	30代	女	不安 不眠症	回復 回復		クロチアゼパム;クロキサゾラム;半夏厚朴湯	総合病院	パニック障害	
1-114	不明	男	易刺激性 不安	不明 不明		ロラゼパム	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-115	20代	男	衝動行為	回復		ロフラゼプ酸エチル;エチゾラム;ゾピクロン;ジアゼパム;塩酸トラゾドン;スルピリド; <u>塩酸ミルナシプラン</u> ;補中益気湯;ロラゼパム;塩酸ペロスピロン水和物;塩酸リルマザホン	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-116	70代	男	妄想性障害、被害型	軽快		—	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	

			譫妄 幻覚	軽快 軽快 回復					
1-117	30代	女	易刺激性			塩酸アミトリプチリン;バクロフェン;テルミサルタン;ニトラゼパム;ヒトインスリン(遺伝子組換え);塩酸ペロスピロン水和物;エチゾラム;オメプラゾールナトリウム;ブロマゼパム;カルシトリオール;ドンペリドン;沈降炭酸カルシウム;硫酸鉄(2);ゾピクロン;カルバマゼピン;ベシル酸アムロジピン;アルプラゾラム	総合病院	うつ病(大うつ病以外)	
1-118	20代	女	躁病	軽快		酒石酸ゾルピデム;プロチゾラム;スルピリド	クリニック(不明)	うつ病(大うつ病以外)	
1-119	20代	女	易刺激性 不安 自殺念慮 自殺念慮 自殺企図	未回復 未回復 未回復 未回復		UNKNOWNDRUG;酒石酸ゾルピデム;アモキサピン	クリニック(心療内科)	うつ状態	
1-120	50代	男	躁病	軽快		スルピリド	総合病院	うつ病(大うつ病以外)	

1-121	40代	男	躁病 不眠症 気分変動	軽快 軽快 軽快		クロルプロマジン・プロメタジン配合剤(1);炭酸リチウム;トリアゾラム;クエン酸モサプリド;ベザフィブラート;クロルプロマジン・プロメタジン配合剤(2);マレイン酸フルボキサミン;エスタゾラム;ファモチジン;ロラゼパム;エチゾラム;塩酸ラニチジン	不明	うつ病(大うつ病以外)	
1-122	60代	女	躁病 昏迷	軽快 軽快		桂枝加竜骨牡蛎湯;リスペリドン;塩酸クロミプラミン	総合病院	うつ状態	
1-123	30代	女	不眠症 落ち着きのなさ	回復 回復		ゾピクロン;加味帰脾湯;アセトアミノフェン;エチゾラム;スルピリド	総合病院	抑うつ神経症	
1-124	50代	男	アカシジア	回復		エチゾラム	総合病院	うつ状態	
1-125	10代未満	女	易刺激性	軽快		アルプラゾラム	その他	-	
1-126	20代	男	躁病	回復		ドンペリドン;ロフラゼパ酸エチル;フルニトラゼパム;プロチゾラム	総合病院	うつ病(大うつ病以外)	
1-127	40代	不明	易刺激性	不明		アモキサピン	クリニック(メンタルクリニック)	うつ病(大うつ病以外)	性同一性障害

			自殺既遂	死亡					
1-128	60代	女	躁病	回復		ニトラゼパム;エスタゾラム	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-129	20代	男	躁病	回復		エチゾラム;プロチゾラム;ニトラゼパム	クリニック (精神科)	うつ病 (大うつ病以外)	
1-130	30代	男	精神病性障害 薬剤離脱症候群	軽快 軽快		—	総合病院	うつ状態	
1-131	50代	男	躁病	軽快		塩酸ミルナシプラン; フマル酸クエチアピ ン;塩酸トラゾドン;プ ロチゾラム;フルニト ラゼパム	クリニック (神経科)	大うつ病	*1
1-132	20代	女	精神運動亢進	回復		酒石酸ゾルピデム;ス ルピリド;塩酸トラゾ ドン;クエン酸タンド スピロン;クエン酸モ サプリド;アルプラゾ ラム	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-133	30代	女	アクティベーション 症候群	回復		—	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-134	不明	女	不眠症	回復		—	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-135	20代	女	不眠症 高揚状態 悪夢	不明 回復 不明		クロキサゾラム;フル ニトラゼパム	クリニック (一般 内科、神 経内科)	うつ状態	パーソナ リティ障 害

1-136	10代未満	女	易刺激性	軽快		ブロマゼパム;オキシトシン;クエン酸第一鉄ナトリウム;ヘパリンナトリウム;塩酸リトドリン;プロチゾラム;ワルファリンカリウム;ダナパロイドナトリウム	その他	—	
1-137	10代未満	男	激越 不安 易刺激性	軽快 軽快 軽快		ヘパリンナトリウム;プロチゾラム;ダナパロイドナトリウム;オキシトシン;ワルファリンカリウム;塩酸リトドリン;ブロマゼパム;クエン酸第一鉄ナトリウム	その他	—	
1-138	60代	男	アクティベーション症候群 アクティベーション症候群	回復 回復		マレイン酸レボメプロマジン;硫酸モルヒネ;アセトアミノフェン	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-139	20代	男	脱抑制 脱抑制	未回復 回復		バルサルタン;スルピリド;フルニトラゼパム;ゾピクロン;酒石酸ゾルピデム;塩酸リルマザホン;トリアゾラム;アルプラゾラム	総合病院	大うつ病	
1-140	20代	女	アクティベーション症候群 自傷行動 退行行動	軽快 回復 回復		スルピリド;ニトラゼパム	総合病院	うつ状態	*1

1-141	60代	男	アクティベーション 症候群	軽快		アスピリン;塩酸タム スロシン;レバミピド; ニフェジピン;プラバ スタチンナトリウム	総合病院	うつ病 (大う つ病以外)	*1,知的 障害
1-142	20代	女	アカシジア	軽快		プロマゼパム	クリニッ ク (精神 科)	うつ状態,パ ニック障害	*1
			アクティベーション 症候群 自殺企図 落ち着きのなさ	軽快 軽快 軽快					
1-143	20代	女	自殺企図	軽快		—	総合病院	うつ病 (大う つ病以外)	
1-144	30代	男	過換気	不明		—	総合病院	うつ病 (大う つ病以外)	
			攻撃性	回復					
1-145	60代	女	自殺企図	不明		—	総合病院	うつ病 (大う つ病以外)	
			アクティベーション 症候群	回復		リスペリドン;レボチ ロキシナトリウム; プラバスタチンナトリ ウム;ボグリボース;ヒ トインスリン (遺伝子 組換え);インスリン アスパルト (遺伝子組 換え);バルプロ酸ナ トリウム;塩酸ミアン セリン;アスピリン;ベ シル酸アムロジピン			
1-146	50代	女	不安	回復		オランザピン;アルプ ラゾラム;フルニトラ ゼパム	総合病院	うつ病 (大う つ病以外)	*1
			易刺激性	回復					
1-147	20代	女	躁病	回復		塩酸セルトラリン	総合病院	うつ病 (大う つ病以外)	

1-148	40代	女	躁病	回復		—	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	
1-149	20代	女	激越 薬物離脱症候群	軽快 回復		アルプラゾラム;ロフラゼプ酸エチル;抑肝散	総合病院	パニック障害	
1-150	50代	男	易刺激性	軽快		アモキサピン;ロラゼパム;リスペリドン;アリピプラゾール;塩酸ペロスピロン水和物	精神科単科	大うつ病,不安障害,パニック障害	
1-151	10代未満	女	易刺激性 易刺激性	未回復 未回復		—	その他	—	
1-152	10代未満	男	易刺激性	軽快		エチゾラム	その他	—	
1-153	10代未満	女	易刺激性	軽快		マレイン酸レボメプロマジン;炭酸リチウム;塩酸ミルナシبران	その他	—	
1-154	10代	女	躁病 躁病	不明 軽快		プロチゾラム	総合病院	パニック障害	*1
1-155	20代	女	不安 不安	未回復 不明		ゾピクロン;アルプラゾラム	クリニック (麻酔科)	うつ病 (大うつ病以外)	
1-156	不明	女	易刺激性 怒り	回復 回復		—	総合病院	摂食障害	
1-157	10代未満	男	新生児薬物離脱症候群	回復		塩酸トラゾドン;酒石酸ゾルピデム;プロチゾラム	その他	—	
1-158	50代	男	躁病	不明		—	総合病院 (精神)	うつ病 (大うつ病以外)	
1-159	40代	男	躁病	不明		—	不明		
1-160	80代	女	アクティベーション症候群	回復		—	精神科単科	うつ病 (大うつ病以外),パニック障害	

1-161	80代	女	アクティベーション 症候群 アクティベーション 症候群	回復 軽快		オランザピン	精神科単 科	大うつ病	
1-162	80代	女	アクティベーション 症候群 アクティベーション 症候群	軽快 回復		—	精神科単 科	不安障害,パ ニック障害	
1-163	60代	女	感情不安定 言葉漏れ 譫妄	不明 不明 軽快		酸化マグネシウム;塩 酸ビペリデン;シメチ ジン;プロマゼパム	精神科単 科	大うつ病	
1-164	60代	男	軽躁 軽躁 アカシジア	未回復 未回復 軽快 回復		フルニトラゼパム;ロ フラゼブ酸エチル;リ スペリドン;クエン酸 モサプリド;酒石酸ゾ ルピデム;テルミサル タン	総合病院	うつ病 (大う つ病以外)	
1-165	30代	女	躁病	軽快		—	不明		
1-166	30代	女	感情不安定 自殺念慮 錯乱状態 悪夢	回復 回復 回復 回復		レバミピド;プロマゼ パム	クリニッ ク (心療 内科)	うつ病 (大う つ病以外)	
1-167	30代	男	躁病	軽快		ブロチゾラム;アモキ サピン;バルプロ酸ナ トリウム;塩酸ミアン セリン;マレイン酸フ ルボキサミン	クリニッ ク (精神 科)	強迫性障害	*1

1-168	80代	女	統合失調症	不明		塩酸ドネペジル	クリニック (内科)	不安障害, 意欲低下	認知症
1-169	40代	女	躁病	軽快		ロフラゼプ酸エチル; トピラマート; ゾルミ トリプタン; ドンペリ ドン; エトドラク; クロ ナゼパム	総合病院	うつ病 (大うつ病以外)	*1
1-170	不明	女	易刺激性	不明		—	不明	パニック障害	不安神経症
1-171	50代	男	アカシジア 自殺既遂	死亡 死亡		—	総合病院		
1-172	20代	女	気分変化 アクティベーション 症候群	不明 不明		—	不明	強迫性障害	
1-173	80代	女	躁病	不明		—	不明 (脳 神経外科)		
1-174	70代	女	セロトニン症候群 落ち着きのなさ 多汗症	回復 回復 回復	-	塩酸トラゾドン、フルニ トラゼパム、酒石酸ゾルピ デム、ヒトインスリン	不明	抑うつ	アルツハイマー型 認知症
1-175	40代	女	徘徊癖 健忘 悪心 口渇 熱感 冷感 浮動性めまい 倦怠感 尿量減少 頻尿	回復 回復 回復 回復 回復 回復 回復 回復 回復 回復	-	塩酸トラゾドン、ドンペリ ドン、センソシド、酒石酸 ゾルピデム、塩酸マプロ チリン	不明	うつ病	不明

1-176	90代	女	低ナトリウム血症 傾眠 食欲減退 独語 落ち着きのなさ 運動低下 筋力低下 無力症 平衡障害	軽快 未回復 未回復 未回復 未回復 未回復 未回復 未回復	-	酸化マグネシウム、セン ノシド、ジアゼパム、非ピ リン系感冒剤(2)、クラリ スロマイシン、セフトリア キソンナトリウム、ベザ フィブラート	不明	うつ病	不明
1-177	60代	男	抗利尿ホルモン不適合 分泌 低ナトリウム血症 落ち着きの無さ 痙攣	回復 軽快 軽快 軽快	-	グリメピリド、ウルソデス オキシコール酸	不明	アルコール性 冠疾患	不明

*1:大うつ病、大うつ病以外のうつ病、うつ状態、不安障害、パニック障害、PTSD、強迫性障害、発達障害のいずれか

2. マレイン酸フルボキサミン

2-1. 傷害等の他害行為があった副作用報告

症例No.	年齢	性別	副作用名 (PT)	転帰	他害行為の内容	併用薬	診療科	主病名	併存障害
2-1	30代	男	躁病、統合失調症	軽快	妻に暴力をふるい衣 服を脱がし放置す る。家に放火をす る。	マレイン酸レボメプロ マジン、塩酸ビペリデ ン、塩酸クロルプロマ ジン、塩酸プロメタジ ン	総合病院	慢性疲労症候 群	統合失調 症
2-2	20代	女	攻撃性	回復	母親と口論、夫への 暴力	ロフラゼプ酸エチル、 アモキサピン、スルピ リド、塩酸トラゾドン	クリニッ ク(精神 科)	パニック障 害、 抑うつ状態	なし
2-3	20代	女	攻撃性	軽快	母親への暴力	ロフラゼプ酸エチル、 アモキサピン、スルピ リド、塩酸ドスレピン	クリニッ ク(精神 科)	パニック障 害、 抑うつ状態 強迫性障害	なし

2-4	30代	男	統合失調症、躁病	軽快	バットで家具を壊す。ご飯に包丁を突き立てる。放火しようとする。	塩酸クロルプロマジン、フマル酸クエチアピン、ジアゼパム、塩酸ピペリデン、塩酸トリヘキシフェニジル、エチゾラム、フルニトラゼパム、ソファルコン、ファモチジン	総合病院	統合失調症	うつ状態
2-5	10代	男	攻撃性	回復	職員室によびだされて、きれて暴れる。母親に暴力。隣家の人に注意され、切れてケガをさせる。	スルピリド	総合病院	うつ状態、適応障害	なし
2-6	30代	女	攻撃性	軽快	夫とケンカしている間に衝動的に強暴、母親に暴力を振るう。	ロフラゼブ酸エチル、フルオキセチン (Prozac)、塩酸クロミプラミン	クリニック(精神科)	パニック障害、抑うつ状態	なし
2-7	10代	男	激越、敵意、故意の自傷行為、攻撃性、浮動性めまい、前向き健忘	回復	ベッド柵を蹴ったり、看護師を蹴ったり、看護師に物を投げつけたり、手の付けられない状態に一時なった。	プロピオン酸フルチカゾン;クエン酸モサブリド;リスペリドン;酒石酸ゾルピデム;塩酸アンブロキシソール	不明(小児科)	アスペルガー症候群	なし

2-2. 傷害等の他害行為につながる可能性があった副作用報告

症例No.	年齢	性別	副作用名 (PT)	転帰	他害行為	併用薬	診療科	主病名	併存障害
2-8	40代	男	怒り、聴覚過敏、言葉もれ	不明	大声を上げることもあった。	止しゃ薬、整腸剤	クリニック(精神科)	不眠	不明
2-9	20代	男	躁病	軽快	易怒的(ラジカセの音が気になり怒鳴りたくなる)、人を殺したくなる、口調が荒い。	塩酸トラゾドン、炭酸リチウム、カルバマゼピン、メボメプロマジン、塩酸アミトリプチリン	精神科単科	うつ病	なし

2-10	60代	女	躁病	回復	多弁、多動、周囲に対して攻撃性強く入院。	スルピリド、マレイン酸セチプチリン、塩酸イミプラミン、フルニトラゼパム、センノシド、アニラセタム	総合病院	うつ病	なし
2-11	20代	男	攻撃性	軽快	スタッフとのトラブル、暴力的、攻撃的言動	塩酸クロミプラミン、ハロペリドール、ブロマゼパム、ビペリデン、ペントバルビタール、フルニトラゼパム、エチゾラム、健胃消化剤	クリニック（精神科）	強迫神経症	なし
2-12	20代	男	攻撃性	軽快	地下鉄やバスの中で注意したくなる	塩酸クロミプラミン、ブロマゼパム、ビペリデン、リスペリドン	クリニック（精神科）	強迫神経症	なし
2-13	20代	女	躁病	軽快	攻撃性等あり。	塩酸マプロチリン、塩酸ビペリデン、マレイン酸トリメブチン、アルプラゾラム、塩酸セトラキサート、ドンペリドン	クリニック（精神科）	摂食障害、境界性人格障害	うつ状態
2-14	60代	男	躁病	回復	威圧的な態度をとり、他者とのトラブルが生じた。	スルピリド、エチゾラム、プロチゾラム	総合病院	うつ病	なし
2-15	50代	女	躁病	回復	多弁、行動の過多、攻撃性の増大が出現。	炭酸リチウム、スルピリド、塩酸ビペリデン、シサブリド、トリアゾラム、フルニトラゼパム、塩酸クロルプロマジン	総合病院	躁うつ病	うつ状態
2-16	50代	女	躁病	不変	近所とのトラブルが増える	スルピリド、クロキサゾラム、酸化マグネシウム、センノシド、塩酸クロルヘキシジン	総合病院	うつ病	なし
2-17	20代	男	躁病	軽快	多動、易怒的なため入院。	ジアゼパム	総合病院	うつ状態	なし

2-18	40代	女	躁病	軽快	他患に暴言	塩酸ミアンセリン	不明	大うつ病	なし
2-19	10代	男	反社会的行動	回復	衝動的にバイクを蹴る、車を殴る、自宅の非常ベルを押す	ブロマゼパム;ゾテピン;塩酸プロメタジン;クロルプロマジン・プロメタジン配合剤(2);マレイン酸レボメプロマジン	総合病院	強迫性障害	なし
2-20	30代	男	アクティベーション症候群	軽快	興奮、感情不安定、焦燥感強く、攻撃的。	ロラゼパム;酪酸菌配合剤;塩酸ミアンセリン;ロルメタゼパム;塩化ベルベリン・ゲンノショウコエキス;スルピリド;エスタゾラム	クリニック(精神科)	うつ病	なし
2-21	10代	女	アクティベーション症候群	回復	いらいらして大声を出す。	塩酸トラゾドン;バルプロ酸ナトリウム;塩酸ミルナシプラン	総合病院	双極1型障害	なし
2-22	不明	女	殺人念慮	不変	人を殺したくなった。	—	不明	不明	不明
2-23	30代	女	アクティベーション症候群	回復	夜中に大声をだす、医療関係者への苦言	テプレノン;メトクロプラミド;フルニトラゼパム;非ピリン系感冒剤(4);塩酸フルラゼパム;クロチアゼパム;クエン酸モサプリド;トリアゾラム;エチゾラム	総合病院	うつ病	なし
2-24	30代	女	不眠症、高揚状態	軽快	被害関係念慮が増え、屋内で大声を発生する	塩酸トラゾドン;オランザピン	その他	不明	不明

2-3. 他害行為のない副作用報告

症例No.	年齢	性別	副作用名 (PT)	転帰	他害行為の内容	併用薬	診療科	主病名	併存障害
2-25	50代	女	パーキンソニズム、アカシジア	回復		プロクロペラジン、エチゾラム、アモキサピン。	クリニック	うつ病	なし

2-26	10代	男	衝動行為	回復		プロマゼパム	クリニック (神経内科)	思春期障害 (強迫、うつ状態)	なし
2-27	60代	男	錯乱状態、胸部不快感、排尿困難、不眠	回復		メトクロプラミド、レバミピド	クリニック (内科)	うつ状態	なし
2-28	50代	女	アカシジア	回復		スルピリド、塩酸トラゾドン、エチゾラム、ロラゼパム、クロナゼパム	総合病院	うつ状態	なし
2-29	30代	女	躁病 動悸 不安 幻視	回復 回復 回復 不変		塩酸イミプラミン、塩酸マプロチリン、プロマゼパム、塩酸チオリダジン	クリニック (精神科)	うつ病	なし
2-30	20代	女	躁病	軽快		塩酸マプロチリン、ビペリデン、マレイン酸トリメプチン、アルプラゾラム、塩酸セトラキサート、総合消化酵素剤、ドンペリドン	クリニック (精神科)	うつ状態	摂食障害、境界性人格障害
2-31	80代	女	悪夢、落ち着きのなさ	未回復		メシル酸プロモクリプチン、センノシド、ピコスルファートナトリウム、パンテチン、アルプラゾラム、塩酸セトラキサート、マレイン酸トリメプチン、酸化マグネシウム、塩酸イミプラミン	クリニック (内科)	うつ病	なし
2-32	10代	女	躁病	未回復		プロマゼパム、トリアゾラム、塩酸スルトプリド	総合病院	強迫性障害	なし

2-33	10代	女	躁病	回復		スルピリド、プロマゼパム、クエン酸モサプリド、ブロチゾラム、塩酸トラゾドン	総合病院	躁うつ病	なし
2-34	20代	女	幻覚、妄想、落ち着きのなさ、不眠症	回復		プロマゼパム、塩酸トラゾドン、スルピリド	クリニック (精神科)	摂食障害	うつ状態
2-35	50代	男	無力症 倦怠感 アカシジア 肝機能異常	回復 回復 回復 回復		スルピリド、エチゾラム	クリニック (内科)	うつ病	なし
2-36	20代	男	躁病	不明		臭化バレタメート、炭酸リチウム、ブロチゾラム、塩酸マプロチリン、ニトラゼパム、エチゾラム	総合病院 (内科)	うつ病	なし
2-37	50代	男	体感幻覚、躁病	未回復		-	総合病院	うつ病	不明
2-38	40代	女	躁病	軽快		ロフラゼプ酸エチル、塩酸ミアンセリン、ブロチゾラム	クリニック (精神科)	うつ病	なし
2-39	70代	男	不安 易刺激性 自殺念慮 妄想	回復 回復 回復 回復		ブロチゾラム、ニトラゼパム	総合病院	うつ病、うつ状態	なし
2-40	80代	女	躁病	回復		スルピリド、納豆菌配合消化酵素製剤	総合病院	不明	不明
2-41	50代	女	躁病、痙攣	回復		塩酸マプロチリン、スルピリド、テプレノン、トリアゾラム、フルニトラゼパム	総合病院	うつ病	なし
2-42	60代	女	躁病	回復		ブロチゾラム、ニトラゼパム、フルニトラゼパム、メコバラミン	総合病院	うつ病	なし

2-43	20代	女	躁病	回復		炭酸リチウム、トリアゾラム、エスタゾラム、アルプラゾラム	総合病院	うつ病	躁うつ病
2-44	20代	女	脱抑制	回復		スルピリド、エチゾラム、プロチゾラム	総合病院	うつ病	なし
2-45	40代	女	躁病	軽快		塩酸パロキセチン、塩酸クロルプロマジン、ハロペリドール、塩酸ビペリデン、フルニトラゼパム、エチゾラム、オランザピン	総合病院	心因反応疑い	なし
2-46	60代	女	躁病	回復		塩酸ミアンセリン、精神神経用剤、マレイン酸レボメプロマジン、ハロペリドール	総合病院	うつ病（双極性障害）	なし
2-47	70代	男	落ち着きのなさ	回復		塩酸ドネペジル;プロチゾラム;フマル酸クエチアピン;パモ酸ヒドロキシジン;リスペリドン	総合病院	強迫性障害	不眠症、アルツハイマー病
2-48	60代	男	躁病	不明		トリアゾラム;炭酸リチウム;マレイン酸レボメプロマジン;エチゾラム	クリニック（精神科）	うつ病	なし
2-49	50代	男	躁病	不明		塩酸クロルプロマジン;フルニトラゼパム;ベンフォチアミン・B6・B12配合剤(1);エスタゾラム	総合病院	うつ病	なし
2-50	10代	男	錯乱状態 健忘 幻視 落ち着きのなさ	軽快 軽快 軽快		酒石酸ゾルピデム;ジアゼパム;ドンペリドン;プロチゾラム	総合病院（小児科）	うつ病	なし

2-51	60代	女	アカシジア	未回復		カンデサルタンシレキセチル;スルピリド;アルプラゾラム;酒石酸ゾルピデム	クリニック (内科)	うつ病	なし
2-52	50代	女	軽躁	軽快		エチゾラム;酒石酸ゾルピデム;ヒベンズ酸クロルプロマジン	総合病院	社会不安障害	不眠症
2-53	10代	女	口の感覚鈍麻 舌の麻痺 アカシジア (セロトニン症候群かも) 舌痛	回復 回復 回復 回復		塩酸ピペリデン;プロマゼパム;テプレノン;ドンペリドン;塩酸トラゾドン;塩酸プロメタジン	クリニック (精神科)	気分変調症、解離性障害	なし
2-54	60代	女	アカシジア、自殺企図	回復		バルサルタン;エチゾラム;テプレノン;フルニトラゼパム;ビオチアスターゼ2000配合剤 (12);塩酸リルマザホン	総合病院	うつ病	なし
2-55	40代	男	易刺激性	回復		塩酸バラシクロビル;メコバラミン;ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液;ベタメタゾン;酢酸トコフェロール	不明 (皮膚科)	帯状疱疹	なし
2-56	20代	女	溺死	死亡		塩酸ロペラミド;エチゾラム;塩酸クロミプラミン	総合病院	強迫性障害	なし

2-57	30代	女	自傷行動、躁病、自殺念慮	軽快		クアゼパム;ゾピクロン;塩酸クロルプロマジン;フルニトラゼパム	総合病院	うつ病	なし
2-58	50代	男	アクティベーション症候群	軽快		テプレノン;アルプラゾラム;スルピリド;トリアゾラム;ロラゼパム;酒石酸ゾルピデム;プロチゾラム	総合病院	強迫性障害、不眠症	なし
2-59	30代	女	アクティベーション症候群	軽快		プロチゾラム;塩酸アミトリプチリン;アルプラゾラム;テプレノン;塩酸クロミプラミン	総合病院	慢性疼痛	なし
2-60	60代	男	アクティベーション症候群	回復		—	総合病院	アルツハイマー型認知症	なし
2-61	20代	女	自殺念慮 不眠症	回復 回復		—	クリニック(精神科)	社会不安障害	なし
2-62	10代	女	アクティベーション症候群	回復		塩酸ミルナシプラン; 塩酸トラゾドン	不明	双極I型障害	不明
2-63	30代	男	殺人念慮、幻覚、自殺念慮	回復		ドンペリドン;アルプラゾラム;塩酸パロキセチン水和物;フルニトラゼパム;クロチアゼパム	総合病院	抑うつ神経症、パニック障害、不安障害	なし
2-64	80代	男	アクティベーション症候群	死亡		塩酸ミアンセリン	総合病院	うつ病	なし
2-65	40代	女	錯乱状態、躁病、痙攣、自殺企図	不明		ドンペリドン;ラフチジン	不明	食欲不振	不明

2-66	30代	女	子宮頸がん 不眠症	回復 回復	-	アモキサピン、ゾピクロン、酸化マグネシウム、フルルビプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、ロフラゼパ酸エチル	不明	社会恐怖症	うつ病、 睡眠障害
2-67	不明	男	躁病 強迫性障害	回復 未回復	-	オランザピン、リスペリドン、クロナゼパム、エチゾラム	不明	統合失調症	不明
2-68	10代未満	女	乳児無呼吸発作 易刺激性	軽快 軽快	-	クロナゼパム、酒石酸ゾルピデム	不明	不明	不明
2-69	40代	女	自殺念慮 傾眠 不安 易刺激性	回復 回復 回復 回復	-	エチゾラム	不明	うつ病	不明

3. 塩酸セルトラリン

3-1. 傷害等の他害行為があった副作用報告

症例No.	年齢	性別	副作用名 (PT)	転帰	他害行為	使用医薬品	診療科	主病名	併存障害
3-1	10代	不明	異常行動 自殺企図	軽快 軽快	「殺してくれ」などと叫びながら暴力的な行動をはじめ、家族が制止するも手におえず警察を呼び、精神科救急へ運ばれ緊急入院	ブロマゼパム; トリアゾラム; ロラゼパム; スルピリド	総合病院 (リハビリテーション科)	うつ状態	うつ状態
3-2	20代	男	激越 自殺既遂	未回復 死亡	店員にクレーム、興奮して警官出動	ロルメタゼパム; プロチゾラム; ニトラゼパム; プロペリシアジン; クロキサゾラム; ジアゼパム	クリニック (精神科)	うつ状態	神経症, うつ状態

3-2. 傷害等の他害行為につながる可能性があった副作用報告

症例No.	年齢	性別	副作用名 (PT)	転帰	他害行為	使用医薬品	診療科	主病名	併存障害
-------	----	----	-----------	----	------	-------	-----	-----	------

3-3	40代	男	殺人念慮 自殺念慮	回復 回復	殺人念慮	ワクシニアウイルス接 種家兎炎症皮膚抽出 液;アルプラゾラム	総合病院 (リハビ リテー ション 科)	何らかの不安 障害	Chronic widesprea d pain,何 らかの不 安障害, 常用量依 存(デパ
-----	-----	---	--------------	----------	------	--------------------------------------	----------------------------------	--------------	--

3-3. 他害行為のない副作用報告

症例No.	年齢	性別	副作用名 (PT)	転帰	他害行為	使用医薬品	診療科	主病名	併存障害
3-4	30代	女	暴力関連症状 自殺念慮 異常感 苦悶感	回復 回復 回復 回復		塩酸パロキセチン水和 物;クロチアゼパム;エ チゾラム	クリニック (精神 科)、ク リニック (心療内 科)	うつ病	うつ病
3-5	30代	男	易刺激性 不安 自殺念慮	回復 回復 回復		ペントバルビタールカ ルシウム;ブロマゼパ ム;塩酸パロキセチン 水和物;トリアゾラム; 塩酸メチルフェニデー ト;フルニトラゼパム; 塩酸クロルプロマジ ン;クエン酸タンドス ピロン	クリニック (精神 科)	分裂感情障害 うつ病型	分裂感情 障害 う つ病型
3-6	20代	女	不安	回復		メシル酸ジヒドロエル ゴタミン;レチノー ル・カルシフェロール 配合剤;メコバラミン; クエン酸タンドスピロ ン;酒石酸イフェンブ ロジル;クエン酸モサ プリド	クリニック (心療 内科)	うつ病	うつ病, 自律神経 失調、十 二指腸潰 瘍

3-7	40代	女	易刺激性 不安	回復 回復		塩酸ドスレピン;塩酸クロミプラミン;フルニトラゼパム;プロマゼパム;プロチゾラム;スルピリド;エチゾラム;アルプラゾラム	クリニック (精神科)	PTSD,大うつ病	PTSD,大うつ病,気分変調症(推定)
3-8	40代	女	易刺激性 不安	回復 回復		UNKNOWNDRUG	総合病院	うつ病	うつ病
3-9	70代	女	易刺激性 アカシジア	死亡 死亡		—	クリニック (精神科)	うつ病	うつ病、抑うつ状態
3-10	20代	女	アクティベーション 症候群	不明		塩酸クロミプラミン; 塩酸パロキセチン水和物; マレイン酸フルボキサミン; 塩酸ミルナシプラン; スルピリド; 炭酸リチウム	総合病院	うつ病	うつ病
3-11	50代	男	躁病	軽快		アリピプラゾール;リスペリドン	総合病院	統合失調症	統合失調症,脳梗塞,自殺念慮,心
3-12	60代	女	易刺激性 不安 昏迷	回復 回復 回復		フルニトラゼパム;酪酸菌配合剤;大黄牡丹皮湯;附子瀉心湯;塩酸トラゾドン; マレイン酸フルボキサミン; 塩酸ミルナシプラン; 塩酸ミアンセリン; スルピリド;温脾湯;塩酸イトプリド	総合病院	うつ病	うつ病,慢性胃炎,心身症,便秘症

3-13	30代	女	アクティベーション 症候群	回復		ゾニサミド	総合病院	大うつ病	大うつ病,器質性幻覚症,不安障害,右後頭葉脳
3-14	40代	男	躁病	回復		アルプラゾラム	総合病院	パニック障害	パニック障害
3-15	30代	男	激越	軽快		塩酸クロミプラミン	精神科単科	強迫症状(引きこもり)に伴ううつ状態	強迫症状(引きこもり)に伴ううつ状態

4. 塩酸ミルナシプラン

4-1. 傷害等の他害行為につながる可能性があった副作用報告

症例No.	年齢	性別	副作用名 (PT)	転帰	他害行為	併用薬	診療科	主病名	併存障害
4-1	20代	女	易刺激性 攻撃性	軽快 軽快	母親や夫に激しい怒りをぶつける。	クロキサゾラム	クリニック(精神科)	うつ病	躁うつ病
4-2	60代	女	躁病	未回復	デイケアで尊大な発言を他患者にした。	ブロマゼパム、塩酸トラゾドン、エチゾラム、クロルプロマジン	精神科単科	うつ状態	躁うつ病
4-3	50代	男	不安 攻撃性	軽快 軽快 (再挿管により)	錯乱、攻撃的(物を投げたりする)	臭化ピリドスチグミン、プレドニゾン、テプレノン、硫酸アトロピン	総合病院(内科)	不安感(重症筋無力症)	無
4-4	50代	男	異常行動 幻覚 譫妄	軽快 軽快 軽快	家で暴れる。	—	クリニック(精神科)	うつ病	せん妄、問題行動、幻覚

4-2. 他害行為のない副作用報告

症例No.	年齢	性別	副作用名 (PT)	転帰	他害行為	併用薬	診療科	主病名	併存障害
4-5	70代	男	躁病 夜間譫妄	回復 回復		トリアゾラム、ニザチジン、酒石酸ゾルピデム、柴胡加竜骨牡蠣湯	総合病院(外科)	うつ病(胃潰瘍により入院)	夜間せん妄

4-6	80代	女	人格変化	回復		シメチジン、アゾセミド、メシル酸ベタヒスチン、健胃消化剤、ジクロフェナクナトリウム、酒石酸イフェンプロジル、クエン酸ペントキシベリン、フドステイン、フルルピロフェン、ロキソプロフェンナトリウム	クリニック (外科)	パーキンソン症候群 (うつ状態)	無
4-7	50代	男	幻覚 不眠症 躁病	回復 回復 回復		フロセミド、酸化マグネシウム、塩酸ブロムヘキシン、ファモチジン、スルピリド、エチゾラム	総合病院 (整形外科)	うつ状態 (外傷性頸椎損傷)	一過性の幻覚、覚醒
4-8	50代	男	躁病	未回復		塩酸クロミプラミン、塩酸マプロチリン、バルプロ酸ナトリウム、塩酸ミアンセリン	クリニック (精神科)	うつ病	躁うつ病
4-9	50代	男	躁病	回復		フルニトラゼパム、ニトラゼパム、スルピリド、ベサフィブラート、アルプラゾラム	精神科単科	うつ病	躁うつ病
4-10	90代	女	アカシジア	未回復		センノシド、アスコルビン酸・パントテン酸カルシウム	精神科単科	脳血管性うつ病 (脳梗塞後遺症)	口部ジスキネジアの悪化
4-11	50代	女	躁病	回復		酪酸リボフラビン、エスタゾラム、センノシド	総合病院 (精神科)	うつ病	無
4-12	10代	男	躁病	軽快		アルプラゾラム、プロチゾラム	精神科単科	うつ状態	無
4-13	40代	女	不安 易刺激性	不明 不明		スルピリド、フルニトラゼパム、塩酸トラゾドン、アモキサピン、塩酸パロキセチン水和物	クリニック (精神科)	うつ状態	口部ジスキネジア

4-14	40代	女	躁病	回復		塩酸イトプリド;エチゾラム	総合病院 (精神神経科)	双極1型障害	幻聴、誇大妄想、不眠、意欲の亢進、多弁
4-15	70代	女	不安 易刺激性	軽快 軽快		酒石酸ゾルピデム;酸化マグネシウム;アルプラゾラム;センナ・センナ実;ジアゼパム;塩酸マプロチリン	精神科単科	うつ病の悪化	無

【改訂案】 パロキセチン塩酸塩水和物

現行	改訂案
<p>慎重投与</p> <p>1. 躁病の既往歴のある患者 [躁転があらわれることがある。]</p> <p>2. 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者 [自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。]</p> <p>以下略</p> <p>重要な基本的注意</p> <p>1. (略)</p> <p>2. うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。また、新たな自傷、気分変動、アカシジア／精神運動不穏等の情動不安定の発現、もしくはこれらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行なうこと。</p> <p>なお、うつ病・うつ状態以外で本剤の適応となる精神疾患においても自殺企図のおそれがあり、さらにうつ病・うつ状態を伴う場合もあるので、このような患者にも注意深く観察しながら投与すること。</p>	<p>慎重投与</p> <p>1. <u>躁うつ病患者</u> [躁転、<u>自殺企図</u>があらわれることがある。]</p> <p>2. 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者 [自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。]</p> <p>3. <u>脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者</u> [精神症状を増悪させることがある。]</p> <p>4. <u>衝動性が高い併存障害を有する患者</u> [精神症状を増悪させることがある。]</p> <p>以下略</p> <p>重要な基本的注意</p> <p>1. (略)</p> <p>2. うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。</p> <p>なお、うつ病・うつ状態以外で本剤の適応となる精神疾患においても自殺企図のおそれがあり、さらにうつ病・うつ状態を伴う場合もあるので、このような患者にも注意深く観察しながら投与すること。</p>

3、4 (略)

5. 家族等に自殺念慮や自殺企図のリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

以下略

3. 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。

4、5 (略)

6. 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

以下略

【改訂案】フルボキサミンマレイン酸塩

現行	改訂案
<p>慎重投与</p> <p>1. -3. (略)</p> <p>4. 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者 [自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。]</p> <p>5. 躁うつ病患者 [躁転、自殺企図があらわれることがある。]</p> <p>6. 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者 [精神症状を増悪させることがある。]</p> <p>以下略</p> <p>重要な基本的注意</p> <p>1. (略)</p> <p>2. うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。また、新たな自傷、気分変動、アカシジア/精神運動不穏等の情動不安定の発現、もしくはこれらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行なうこと。</p> <p>3. (略)</p> <p>4. 家族等に自殺念慮や自殺企図のリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。</p>	<p>慎重投与</p> <p>1. -3. (略)</p> <p>4. 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者 [自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。]</p> <p>5. 躁うつ病患者 [躁転、自殺企図があらわれることがある。]</p> <p>6. 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者 [精神症状を増悪させることがある。]</p> <p>7. <u>衝動性が高い併存障害を有する患者 [精神症状を増悪させることがある。]</u></p> <p>以下略</p> <p>重要な基本的注意</p> <p>1. (略)</p> <p>2. うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。</p> <p>3. <u>不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態</u></p>

5. (略)

の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。

4. (略)

5. 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

6. (略)

【改訂案】塩酸セルトラリン

現行	改訂案
<p>慎重投与</p> <p>1. (略)</p> <p>2. 躁病の既往歴のある患者 [躁転があらわれることがある。]</p> <p>3. 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者 [自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。]</p> <p>以下略</p> <p>重要な基本的注意</p> <p>1. うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。また、新たな自傷、気分変動、アカシジア／精神運動不穏等の情動不安定の発現、もしくはこれらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行なうこと。</p> <p>2. (略)</p> <p>3. 家族等に自殺念慮や自殺企図のリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。</p> <p>以下略</p>	<p>慎重投与</p> <p>1. (略)</p> <p>2. <u>躁うつ病患者 [躁転、自殺企図があらわれることがある。]</u></p> <p>3. 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者 [自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。]</p> <p>4. <u>脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者 [精神症状を増悪させることがある。]</u></p> <p>5. <u>衝動性が高い併存障害を有する患者 [精神症状を増悪させることがある。]</u></p> <p>以下略</p> <p>重要な基本的注意</p> <p>1. うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。</p> <p>2. <u>不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察さ</u></p>

れた場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。

3. (略)

4. 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

以下略

【改訂案】ミルナシبران塩酸塩

現行	改訂案
<p>慎重投与</p> <p>1. -6. (略)</p> <p>7. 躁うつ病患者 [躁転、自殺企図があらわれることがある。]</p> <p>8. 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者 [自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。]</p> <p>9. 脳の器質障害又は統合失調症の素因のある患者 [精神症状を増悪させることがある。]</p> <p>10. (略)</p> <p>11. (略)</p> <p>重要な基本的注意</p> <p>1. うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。また、新たな自傷、気分変動、アカシジア／精神運動不穏等の情動不安定の発現、もしくはこれらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行なうこと。</p> <p>2. (略)</p> <p>3. 家族等に自殺念慮や自殺企図のリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。</p> <p>4. (略)</p>	<p>慎重投与</p> <p>1. -6. (略)</p> <p>7. 躁うつ病患者 [躁転、自殺企図があらわれることがある。]</p> <p>8. 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者 [自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。]</p> <p>9. 脳の器質障害又は統合失調症の素因のある患者 [精神症状を増悪させることがある。]</p> <p>10. <u>衝動性が高い併存障害を有する患者 [精神症状を増悪させることがある。]</u></p> <p>11. (略)</p> <p>12. (略)</p> <p>重要な基本的注意</p> <p>1. うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。</p> <p>2. <u>不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察さ</u></p>

れた場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。

3. (略)

4. 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

5. (略)

(参 考)

平成 21 年 5 月 1 日

日本うつ病学会理事長
野村 総一郎

「抗うつ薬の適正使用に関する委員会」設立のお知らせ

日本うつ病学会は、うつ病をはじめとする気分障害の診断、病態の解明、治療、啓発に取り組んでいます。うつ病治療において抗うつ薬を適正に使用することは、適切な治療を行う上で重要な要件の一つであります。治療現場では残念ながら、必ずしも標準的ではない処方が行われている場合があり、この事態は学会として検討すべき重要な課題であると認識しています。また、昨今、マスコミ報道などで抗うつ薬とその使用法に対する懸念が取り上げられることがあり、受療者の中には不安を抱いている方も多くいらっしゃるかと推察します。治療に対して懸念や不安を抱きながら、うつ病という苦痛の強い病氣と取り組んでいくことは、医療の提供者・受療者双方にとって不幸な事態であることは言うまでもありません。

日本うつ病学会では、このたび厚生労働省医薬食品局安全対策課からの依頼を受け、抗うつ薬の副作用をはじめとする薬物療法に関する諸問題を専門家の立場から検討し、適正な抗うつ薬の使用法を提言すべく、学会内に「抗うつ薬の適正使用に関する委員会」を設立いたしました。すでに去る 4 月 17 日に第 1 回の委員会を開催し、検討の進め方を話し合いました。今後多くの資料を収集し検討を加え、その結果を公表していく予定です。

抗うつ薬の適正使用に関する委員会

委員長	樋口 輝彦	国立精神・神経センター
委員	石郷岡 純	東京女子医科大学医学部精神医学教室
委員	大森 哲郎	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部精神医学分野
委員	神庭 重信	九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野
委員	中込 和幸	鳥取大学医学部統合内科医学講座精神行動医学分野
委員	野村 総一郎	防衛医科大学校精神科学講座
委員	渡邊 衡一郎	慶應義塾大学医学部精神神経科学教室