

## 参考資料-2

### FDAは異常行動とタミフルとの関連を実質的に認め警告

浜 六郎 NPO 法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック)

#### FDAの11月13日の警告

FDAは2006年11月16日の小児薬剤諮問委員会[1]の開催前の2006年11月13日、タミフルに関して、以下のような警告を発した[2]。

ロシュ社とFDAは小児科医・初期治療にあたる医師・薬剤師、患者に対し、タミフルの処方情報の「警告/神経精神系イベント」と「患者への情報」欄に改訂があったことを通知した。

タミフルはインフルエンザ発症後2日間以内の1歳以上の合併症のない急性インフルエンザ感染治療と、1歳以上のインフルエンザ予防に適応とされている。タミフルを服用したインフルエンザ患者の自傷行為やせん妄の市販後報告が寄せられている(大半の報告は日本から)。インフルエンザ患者、とくに子どもはタミフル服用のすぐ後に自傷行為や精神錯乱の危険性が高まる可能性があり (may be at an increased risk of--), 異常行動の兆候がないか注意して監視すべきである(should be closely monitored for sign of unusual behavior)。タミフル服用後に異常行動の兆候があった場合、直ちに専門家に連絡をすべきである (should be contacted immediately)。

FDAのこの添付文書の変更は、日本の添付文書の記載とほぼ同じにしたということであるが、今回の措置をとった理由を9月20日付けFDAのDDRE (Division of Drug Risk Evaluation 医薬品のリスク評価部門) による報告書 (抗ウイルス製剤部門に対して評価結果を報告した「Tamiflu AE Review 2006: Memorandum」[3]でみると、事態を相当深刻に受け止めての措置であることがわかる。

#### 因果関係を実質的に認めたDDREの報告書

Memorandum[3]では、2005年12月16日にレビューをしてから10か月の間に神経精神症状系有害事象の報告が増加したことをまず指摘。そこで、05年8月から06年7月6日までに報告されたタミフル使用後の神経精神症状系の有害事象129例と、それまで(1999年~2005年8月29日まで)に報告されていた126例とを比較した。今期の129例については、種々の理由(他の原因の可能性が強いなど)で26例を除いた103人を解析の対象とした(表1)。

103例中、日本からが95例、米国5例、ドイツ2例であった。成人も加えた

処方件数あたりでは日本からの報告が多いように見えるが、小児に対する処方件数は、日本が米国の10倍以上であるため、小児の処方件数で比較すると多少多い目であるが、有意の差とは言えない。

年齢では5歳以下が7例、6歳から11歳が40例、12歳から16歳が21例(16歳以下68例)、20歳までが8例、21歳以上の成人は27例であった。性別では男性が69人、女性32人であった。

FDAでは、分析を容易にするために、症状別に8つに分類している(表1)。最も多いのが、異常行動を伴う「せん妄」60例、自殺関連事象6例、パニック発作3例、delusion 3例、痙攣12例、意識レベル低下6例、意識消失4例、その他9例であった。

重症度と転帰については、死亡例が3例(日本からが2例、シンガポール1例)、致死的例11例、入院38例、障害あり1例、その他50例である(表1)。昨年自殺と報告された14歳の少年については、警察の指紋の情報などから、階段の手すりにぶら下がった後で落下した、と解釈されたことが記されている。

FDAは、これらの症例の特徴について以下のようにまとめている。

1. オセルタミビルの使用と、時間的に関連がある。
2. 報告した医師の多くはこれが薬剤による副作用であると感じている。
3. 異常行動や自殺関連事象は極めて特異であり、インフルエンザ脳炎や熱せん妄の典型的症状と異なる。

#### 1. 時間的関連については、

たとえば、103人中、54人(52%)が1回目の服用で生じていること、5日目に(10回目の服用で)生じたという報告は1例しかないこと、発症までの時間の記載がある58例についてみると、12例(21%)はわずか30分以内に症状が出現したことをFDAも指摘している。

さらにデータをみると、75人(73%)が1、2回目服用までで発症している。1時間以内の発症は合計24例(41%)、4時間以内が46例(79%)、6時間以内で53例(91%)を占めた。

せん妄例では、60人中、1回だけの服用で生じたのが、38人(63%)、2回目が14人(23%)、1回と2回で合計52人(87%)であった。したがって、60人中大部分が服用初日に生じていることが明らかである。

#### 2. 報告した医師の多くがタミフルとの関連を感じている理由

報告した医師の多くがタミフルとの関連を感じている理由としてFDAは、使用中で速やかに症状が消失していることや、画像診断で脳炎、脳症の所見を欠くこと、上記のように服用後急速に症状が出現していることなどを指摘している。

症例全体をみると、中止や再投与後の症状の記載のあった97例中65例

(67%) で中止後に症状が消失していること、せん妄の 60 例中、脳の CT/脳波/脳 MRI など異常がないことが 25 例で確認されていること、せん妄時の体温が 38 度以下であった例が 11 例あったことなどについても FDA は指摘し、医師の判断の理由としてあげている。

さらにデータをみると、13 例 (13%) は 2 回目使用後も症状が出現した (通常の再投与試験ではなく、2 回目使用で症状が出現した場合を、「再使用で陽性」と解釈している)。合計すると、78 例 (80%) で中止や再投与後の症状の出方が、タミフルとの関連を示唆している。

たとえば、顕著な異常行動を伴う「せん妄状態」の 7 歳の男性例を報告した医師は、MRI や CT スキャン、脳波検査で、脳炎や脳症の可能性を示す所見は何もないため、**もしもタミフルが関係していないのであれば、他の原因の可能性は何もないことになる、**としている。

自殺関係症状として紹介された生存例 2 例もこの点を強く示唆している。1 例目は、普段不安など覚えたことのない 40 歳男性。タミフルを 3 個目服用後から不安が生じ 15 分以上寝られなくなり強い不安状態のなかで 7 個目を服用してから自殺未遂をして救急搬送された。中止後 1 週間かかったが、回復した。2 例目は 56 歳男性。1 個目のタミフルを服用 2 時間後に「精神症状」があり、急にうつ状態になった。自殺したくなりマンションの 9 階から飛び出し自殺しようになったが、子どもらのことを思い自殺をとどまった。翌日には症状が消失し、タミフルを飲むのは止めた。報告医は、「精神症状」はたぶんタミフルと関係があると考えた (probably related)。

### 3. インフルエンザ脳炎や熱せん妄と異なる特異な異常行動や自殺関連事象

FDA は、異常行動や自殺関連事象は極めて特異であり、インフルエンザ脳炎や熱せん妄の典型的症状と異なる点として、「われわれは、文献検索の結果、インフルエンザの患者が、窓から飛び出し、落ちて死亡したというよう例を見出すことはできなかつた。自殺企図や自殺既遂についても、インフルエンザによるせん妄では極めて非典型的である。」と述べている。

DDRE は関連を事実上認めている

「関連を完全には説明できていない」が「否定はできない」

FDA は、「報告例の「異常行動」とオセルタミビル (タミフル) との関連を完全には説明できていない (still cannot fully explain the association)」と言い、「薬剤単独か、病気だけによるのか、その両者が関係してか、なお不明である。」と、結論を保留している。

しかし、この種の害反応で「関連を完全に説明」できるまで「関連なし」とすることは許されることではない。さすがに、FDA はそこまではしていない。

報告書では、

1)1年間でさらに神経精神系有害事象、害反応 (AERSD) が多数報告されたこと、2)症例を報告した**多数の医師 (numerous physicians)**が患者の「**異常行動**」はタミフルによって生じた**有害事象 (つまり副作用)**と考えているという事実、3)**通常のインフルエンザによる中枢神経症状とは異なる**、これら有害事象の症状の特徴の特異性などがある点から、通常のインフルエンザの自然経過に加えて、有害な状態の出現にタミフルが関与して上乗せした可能性について、われわれは否定することはできない (we cannot rule out the possible contribution of oseltamivir to the adverse consequence over and above the adverse symptoms which may result from the natural history of influenza illness)」とした。

したがって、現時点では、これはインフルエンザ単独の経過であると断定的に言えるような確実な証拠はないし、また、**適切な市販後データがタミフル使用と神経性神経症状との関連を示唆している**といえる。われわれは、もし米国でもこの薬剤を、日本の現状のように使用が増加した場合、米国でも有害反応例が増加するかもしれない点を重視している。

そこで、米国における添付文書の注意事項を神経精神系有害事象につき、日本の添付文書の記載と同様に変更するのが賢明であろう。

特に臨床医/患者/患者家族に対して、危険な行動(たとえば自殺行動など)を未然に防ぐよう、患者をよく観察することように注意を喚起したい。

と述べている。

上記理由には記載していないが、先に上げた、時間的関連(使用後短時間で発症し、半数以上が中止で消失)や、インフルエンザの自然経過として文献上全く記載がない特異な症状であること、MRI や CT、脳波で異常を認めず、38℃以下が多数例あるなど、インフルエンザのせん妄やインフルエンザ脳炎・脳症では説明がつかないことも、医師がタミフルとの関連を考えた理由となっている。

「関連を完全には説明できていない」けれども、「関連は否定できない」し、したがって、もし日本と同じように大量使用したなら同様に多発することを懸念して警告を発し、もし使用したら、危険を回避するために監視を怠らないことを呼びかけたのである。

このような、注意喚起のしかたは、「関連は否定できない」という域をはるかに超えている。ほとんど実質的に関連を認めた措置である。

2004年に同じ警告をすでにした厚生労働省は関連を認めている？

そもそもこれら、多くの医師が「たぶん関連がある」とした異常行動に関する多数の報告を厚生労働省受けているはずである。しかし厚生労働省ホームページ上で知りうる異常行動の症例数は、35件(2006年1月1日～3月31日ま

で)であった[4]。また、それも件数がわかるだけで、その内容、医師の判断、服用から発症までの時間など、なにも分からない。

それに、2004年6月に異常行動を「重大な副作用」として警告しているため、厚生労働省は今回もあらたな措置をとっていない。逆にみれば、2004年当時から、今日もなお、厚生労働省は、少なくとも今回の米国の認識と変わらない認識をすでに持っていたということになる。

ただ、FRAと厚生労働省との違いは、FDAは、重要な情報のほとんど全てを公表し、第三者の検討を可能にしたが、日本の厚生労働省はほとんど症例を公表せず、第三者の検討は不可能であるという点である。

なお、14歳の少年（筆者が2005年11月学会報告した1例と同一例）について、FDAは、「異常行動の結果が、事故死につながった可能性がある」「この事象はオセルタミビルに関連したものと評価された」と厚生労働省が言った、と記載している。真偽のほどは不明であるが、これが本当なら、やはり、厚生労働省は、2004年6月の時点から、すでに、現在のFDAと同様の認識を持っていたということの意味していよう。

しかし、そう認識しながら、被害救済で「否定」したのはなぜ故であるか、これは一体何であったのか、問い直さなければならない。

## 参考文献

- 1) Pediatric Advisory Committee November 16, 2006

<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/oc06.htm#pac>

Briefing Information :

<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4254b1-index.htm>

- 2) 2006 Safety Alerts for Drugs, Biologics, Medical Devices, and Dietary Supplements  
Tamiflu (oseltamivir phosphate)

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#tamiflu>

- 3) Edwards ET. Et al (Post-Marketing Safety Evaluator: Division of Drug Risk Evaluation :DDRE) **Tamiflu AE Review 2006 Memorandum** (Department of Health and Human Services, Public Health Services, Food and Drug administration: Center for Drug Evaluation and Research=FDA CDER) Sept. 20 2006

[http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4254b\\_09\\_01\\_Tamiflu%20AE%20Review%202006%20Redacted\\_D060309\\_092.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4254b_09_01_Tamiflu%20AE%20Review%202006%20Redacted_D060309_092.pdf)

- 4) 平成18年7月6日平成18年度第1回薬事・食品衛生審議会、医薬品等安全対策部会、配布資料 No2-2 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/07/dl/s0706-2e.pdf>

表1 タミフル使用後の神経精神症状の臨床的特徴のまとめ

年齢 (n=101)	1.5歳～90歳、 中央値12歳	16歳以下 68人、 17～20歳 8人、 21歳以上 25人、
性 (n=101)	女性32人、男性69人	
適応	インフルエンザ治療100例(A型75、B型3) インフルエンザの予防3	
報告国	日本95(92%)、米国5(5%)、ドイツ2人、 シンガポール1人	
症状の分類 (n=103)	1. 異常行動を伴うせん妄60(死亡2)	
	2. 自殺関連有害事象 6(死亡1)	
	3. パニック発作 3	
	4. 妄想(delusion) 3	
	5. 痙攣 12	
	6. 意識レベル低下 6	
	7. 意識消失 4	
	8. その他(めまいなど) 9	
転帰(n=103)	死亡3人(日本2、シンガポール1)、 致命的11、入院38、障害が残った1、 その他内科的に重要例50例	
症状出現までの服用回数(n=103)	1回が54例、1～2回が75例(73%)、 最大10回	
最終服用から症状発現までの時間と累積発症率(n=58)	30分以内12(21%)、1時間以内24(41%)、 2時間以内32(55%)、4時間以内46(79%)、 6時間以内53(91%)、最長24時間	
使用中止・継続で症状の消長	中止で消失 65、中止でも持続 10、 2回目で再現 13、2回目から消失 9	