

2007年6月12日

安全対策調査会意見書

NPO 法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック)

代表 浜 六郎

〒543-0062 大阪市天王寺区逢阪2-3-2 402

TEL 06-6771-6314 FAX 06-6771-6347

URL: <http://www.npojip.org> e-mail gec00724@nifty.com

NPO 法人医薬ビジランスセンター (通称:「薬のチェック」) は「医薬品、および医薬品使用、医薬品行政に関する情報収集、調査、研究を行ない、その活動の成果を医療関係者および市民に還元することにより、薬害を防止し、科学的に確かな証拠に根ざした、患者・市民にとって意味のある適切な医療の普及をはかり、医療の向上に努める (当センター定款)」ために2000年に設立された特定非営利活動法人です。製薬企業の援助を受けずに『薬のチェックは命のチェック』(一般向けの薬の情報誌)を年4回発行しています(発行部数各5,000~10,000)。医薬品・治療研究会(別府宏園代表)の発行するTIP(正しい治療と薬の情報)誌とともに、同趣旨で運営される世界の医薬品情報誌(drug bulletin)の国際組織、国際医薬品情報誌協会(ISDB: International Society of Drug Bulletins)の一員でもあります。

「薬のチェック」では2005年2月、文献[1]の中に発見したリン酸オセルタミビル(タミフル)服用後の睡眠中突然死4人(いずれも幼児)につき検討を加え、その死因は脳中に高濃度となったタミフルによる中枢抑制に伴う呼吸抑制によるものであり、因果関係が濃厚であることを『薬のチェック』誌[2]とTIP(正しい治療と薬の情報)誌[3]で世界に先駆けて指摘し、乳幼児には使用しないように警告してきました。また、2005年11月の日本小児感染症学会において、新たに突然死が判明した2歳児のほか、異常行動から事故死した2人について報告し[4]、異常行動は中枢抑制に伴う脱制御(dyscontrol)によるものであり因果関係が濃厚であると指摘し、警告しました[4]。ところが、その後も、2006年7月に沖縄で1人が、また2007年に入って2月に続けて2人が亡くなり、異常行動死では合計5人の10代の若い命が失われました。

また、本年4月26日の厚生労働省(厚労省)発表データ等を合計すると、タミフル服用後の副作用死亡は82人にのぼり、うち50人が突然死あるいは突然の心肺停止による死亡[5; s36:表1]です。なかでも、当センターからの情報により「突然死」がマスメディアで報道された2005年と2007年の冬のシーズンに厚労省への突然死の報告数が突出して増えています(図1)。また、2005年までの5年間でわずか8件であった異常行動の報告が、学会発表後の05/06年から急増し37件、06/07年のシーズンには合計141件に急増しました(図2)。報道による注目効果が報告件数増にあらわれていると考えられます(報告が氷山の一角であることを示しています)。

このような事情から、3月23日、柳澤厚生労働大臣は突然死を含めた因果関係の見直しを明言され、4月4日に開催された本年度第1回の安全対策調査会において因果関係再検討のための作業部会が組織されることになりました。

すでに、その際に、以下の点に留意するよう、NPO 法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)から要望書(4月4日付け)[6]を提出しておりましたが、今回、その後の状況をも踏まえ、あらためて問題点を指摘し、安全対策調査会(国)として検討すべきことを記します。

なお、[]内[s数字]は、資料番号5)のスライド番号を示しています。

因果関係の検討に際して留意していただきたい事項および検討課題

1. タミフルの性質について十分な理解を

動物実験結果からタミフル未変化体は中枢抑制剤であり、血液-脳関門 (BBB) が障害されるインフルエンザ罹患初期には、呼吸抑制で突然死、異常行動を起こしうることが明瞭である [5, 7, 8]。

- 1) タミフル未変化体はBBB障害ラットを体温低下、動作緩慢、呼吸抑制により死亡させるため、睡眠剤や麻酔剤同様、中枢抑制剤としての特徴を満たす [5, s22]。
- 2) 1000mg/kg で4分の3 (18/24) が1回目投与後7時間以内に死亡。安全量は血中濃度換算で10倍。脳中C_{max}はBBB非障害ラットの3000倍。死亡前チアノーゼ (6/18)、剖検で肺水腫 (9/18) が高頻度 [5, s22]。未変化体脳中C_{max}と死亡割合は高相関 (r=0.961)。
- 3) 中枢抑制剤の dyscontrol (脱制御) による異常行動・幻覚は薬理学の常識である。
- 4) インフルエンザ急性期には高サイトカイン [5, s153-55] のため、BBB が障害され、タミフル未変化体の脳中濃度は高くなり、呼吸抑制から突然死、心肺停止し、異常行動を起こしうる。

2. 臨床例の検討に際しての基本的な考え方

多くの医師が因果関係を否定しえない「副作用」として報告している多数の突然死例、異常行動例を、個々にではなく、ケースシリーズとしてその類似点、共通点、連続性について検討していただきたい。そうすれば、心肺停止例、突然死例、蘇生後肺水腫 (死亡、生存)、後遺症例など、一連の重症度の例が見えてくるはずである [5, s23-28]。

3. 臨床症例の検討、因果関係の考察に際して留意すること

- 1) ハイリスク者 (合併症保有例) であること、高熱時の発症、他の薬剤を併用していることを、関連否定の根拠にしないこと。原因が重なれば、より害反応は出現しやすくなるからである。
- 2) 服用続行で症状が消失する例の存在は関連否定の根拠にならない (回復期にBBB機能も回復)
- 3) 睡眠中突然死例や心肺停止遷延蘇生例の肺水腫は、呼吸抑制の結果と解釈すること。
- 4) いわゆる「インフルエンザ脳症」はタミフル導入前に激減したことに留意すること：
 - a) かぜでも非ステロイド抗炎症剤 (NSAIDs) の関与で脳症は生じ死亡率も増加する [s8-12]。
 - b) NSAIDs 規制後、死亡するほどの重症脳症は激減した [s13-16]。
 - c) タミフル服用後の異常行動・事故死や突然死の病像は従来の脳症とは全く異なる [s23-28]。
 - d) ただ、タミフル服用後でも後遺障害を生じ蘇生1-2か月後に死亡した例も [s25-27]。
- 5) 横田班調査の結果、タミフルの脳中濃度がピークとなる初回使用後 (初日の午後) に、種々の異常言動がいずれも有意に高率。疫学的にも十分関連が証明され否定する根拠はない [s37-50]。

4. 突然死、異常行動死以外の害反応例として、肺炎や敗血症が悪化したと考えられる例、糖尿病の発症・悪化、消化管出血、神経障害の遷延例などが相当数報告されている [s36]。タミフル活性体による neuraminidase (sialidase) 活性阻害 [9] の影響である可能性を考え検討すること。

5. 今後の検討課題について

- 1) 動物実験の原報告書で死亡に至る症状の詳細を確認すること。
- 2) 感染動物モデルで成熟動物でもタミフルが脳中移行することを確認すること。

- 3) タミフル未変化体と活性体の受容体結合能を分析すること。特に、未変化体タミフルはベンゾジアゼピン受容体(中枢および末梢型)への結合、活性体タミフルはシアリダーゼ sialidase (Neu 1~4)への結合に関する分析は必須である。
- 4) 臨床試験における異常行動・事故死、突然死例の有無の検証を。
- 5) 沖縄県で死亡した中学生の脳中未変化体タミフル濃度を公表すること。
- 6) 突然死や異常行動死され、脳組織が保存されている例では、可能ならタミフル未変化体、活性体の濃度を測定すること。さらに万が一、今後新たな突然死や異常行動死が生じた場合には、脳中、血中の、未変化体および活性体タミフルの濃度の測定を義務化すること。
- 7) 副作用被害救済制度で申請されている例も含めて検討すること。
- 8) 突然死・急性心肺停止ならびに異常行動からの事故死、あるいはそのために重篤な後遺症が残ったが未報告の場合が多数にのぼると考えられる。これらにつき遡って調査すること。
- 9) 上記調査で判明した各人につき、因果関係が否定できない例は副作用被害として救済すること。

6. 現在検討中の項目に関する問題点

- 1) 健康人を対象としたタミフルによる脳波への影響などに関するプラセボ対照試験は、陰性結果が出ることは実施前から分かっており、非倫理的であるため取りやめること。
- 2) 心肺停止や突然死は、大部分が呼吸抑制・低酸素血症による呼吸停止によるものであり、心疾患によるものとは考えられない(不整脈死では肺水腫は現れない)ので、留意されたい(ただし、活性体オセルタミビルによるQT延長はありうる)。

参考文献および資料のリスト

- 1) 塩見正司, インフルエンザ脳症の臨床スペクトラム, 小児内科, 2003:34(10);1676-1681
- 2) 薬のチェック編集部, 乳幼児にはタミフルは禁止に、『薬のチェックは命のチェック』No.12 改訂版 2005年3月 <http://npo.jip.org/contents/book/mag012.html>
- 3) 浜六郎, 林敬次, オセルタミビル(タミフル)初回服用後睡眠中に突然死、安全確認まで乳幼児には禁忌と考えるべき, TIP「正しい治療と薬の情報」2005.2月号 http://www.tip.gr.jp/pdf/2005/2005_02.pdf
- 4) 浜六郎, 『薬のチェック』速報 No59 タミフル脳症(異常行動、突然死)を日本小児感染症学会で発表 <http://npo.jip.org/sokuho/051112.html> <http://npo.jip.org/sokuho/no59-1.html> (ポスター)
- 5) 浜六郎, 『薬のチェック』速報 No86, 5.20 薬剤疫学シンポ発表スライド <http://npo.jip.org/sokuho/070604.html> (資料を添付)
- 6) 『薬のチェック』速報 No82 安全対策調査会への要望, <http://npo.jip.org/sokuho/070404.html>
- 7) 浜六郎, タミフルは初日昼(初回服用後)に異常言動を起こす-厚労省研究班報告書とFDA報告を正しく読めば因果関係は明瞭, TIP誌2006年11月号(その1)、12月号(その2)より <http://npo.jip.org/sokuho/tip0611-12.pdf> (資料添付)
- 8) 浜六郎, FDAは異常行動とタミフルとの関連を実質的に認め警告, TIP誌2006年11月号より <http://npo.jip.org/sokuho/tip0611-fda.pdf> (資料添付)
- 9) Li CY, Yu Q, Wei L, et al. A nonsynonymous SNP in human cytosolic sialidase in a small Asian population results in reduced enzyme activity: potential link with severe adverse reactions to oseltamivir. Cell Res. 2007 Apr;17(4):357-62. (資料添付、ただし考察については異論あり)

表1 害反応(副作用)死亡例内訳 (2007.4.25現在)

ADR害反応(副作用)の種類	<10	10代	成人	合計
突然死(厚労省公表例)	14		31	45
突然死(浜による独自収集例)	3		2	5
1 突然死 小計 *a	17	0	33	50
2 異常行動・事故死 *a	0	5	3	8
3 呼吸抑制・肺炎・敗血症が疑われる例			4	4
4 感染症が増悪したと考えられる例	2		9	11
5 その他(肝障害、腎障害、詳細不明の死亡)	1		8	9
合計 *b	20	5	57	82

*a: 9歳以下(特に5歳以下)と、20歳以上は突然死しやすい。
10歳代は突然死はないが異常行動・事故死しやすい。

*b: 07.4.25厚労省発表70人もまだ過少、厚労省把握で77人、他にも含めすでに82人が死亡。06年11月30日以降、厚労省が新たに追加した死亡例は24人、うち突然死・心肺停止は17人！³⁶

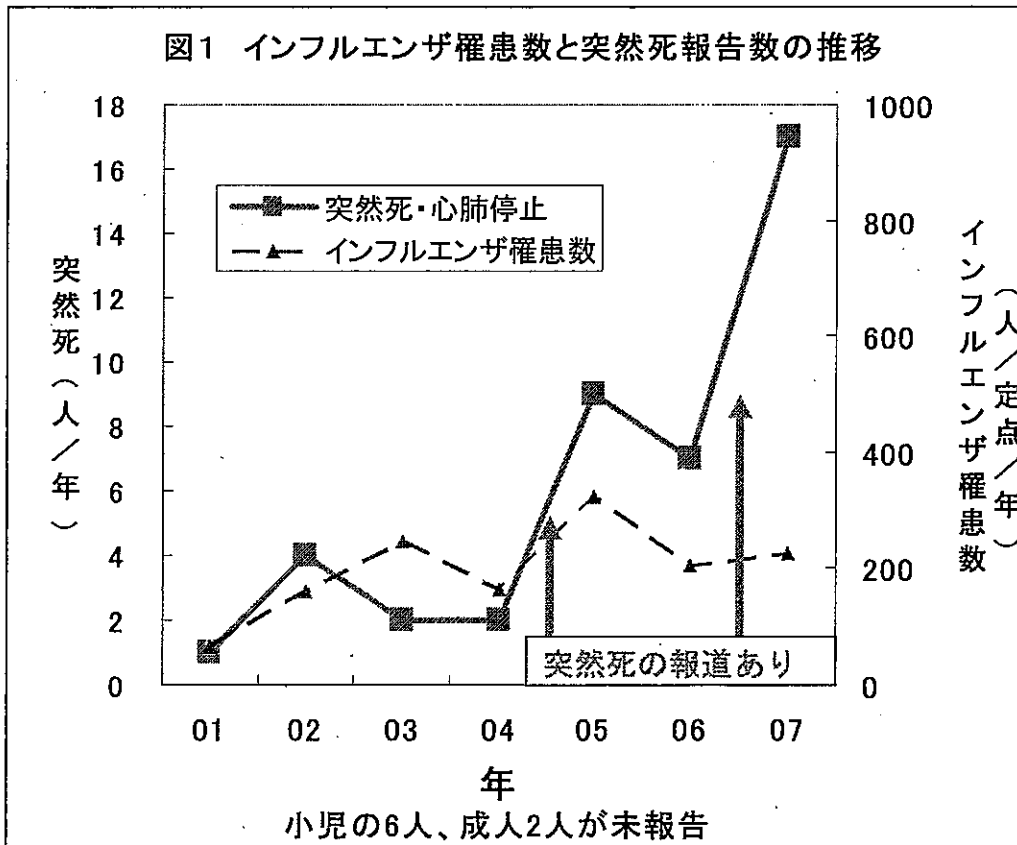
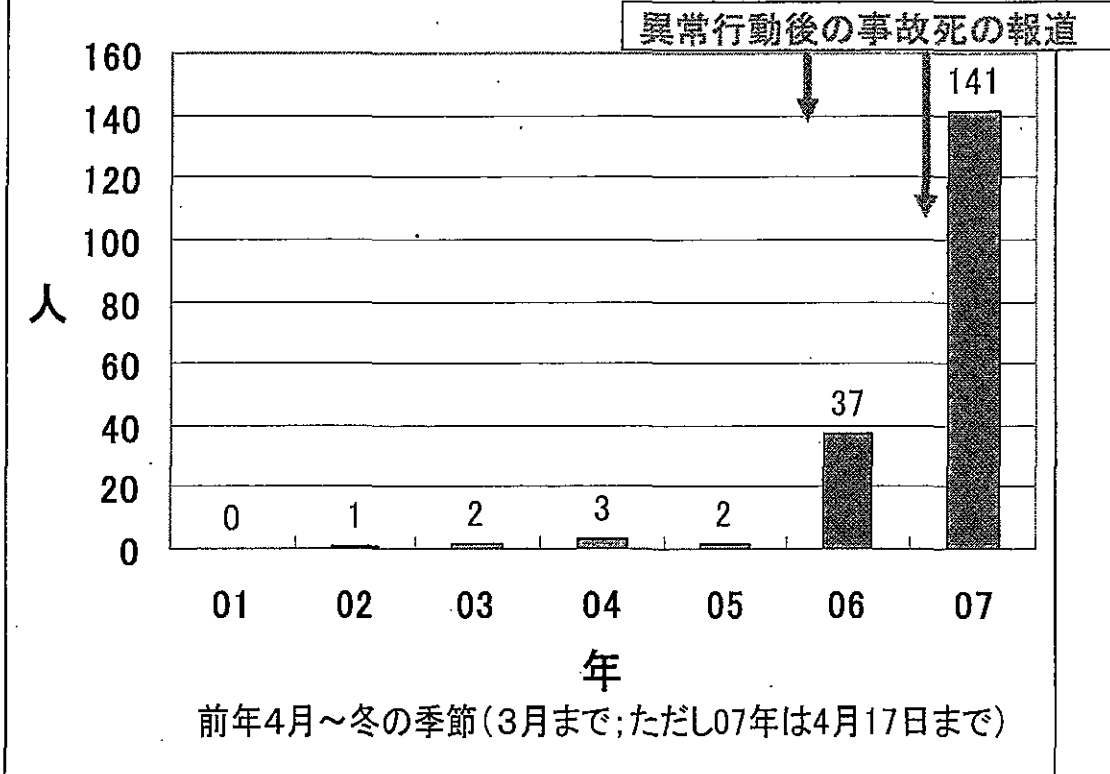


図2 異常行動報告数(年次推移)



タミフルは中枢抑制作用 (dyscontrol, 呼吸抑制)により 異常行動死や突然死を起こす

2007.5.20薬剤疫学シンポジウム
インフルエンザ罹患後の異常行動と薬剤疫学
というより、
「異常行動死・突然死とタミフルとの因果関係に
関する検討会」
との理解で臨む
浜 六郎
NPO法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)

1

本報告の概要(1)

1. 薬剤疫学とは 調査の実施/解析に必須のこと
2. かせ脳症と非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)

リン酸オセルタミビル(タミフル):

3. わずかな効果(治療/予防)(略)
4. 大きな害:
 - a)タミフルは中枢抑制剤
 - b)dyscontrol(脱制御)で異常行動/幻覚、せん妄
 - c)呼吸抑制で(低酸素、ケイレン)、突然死、
 - d)突然死例の解剖で肺水腫(解剖で)
 - e)感染症時、急性期にのみ脳中移行
→疫学調査において考慮必須

2

本報告の概要(2)

5. 「タミフル使用と異常言動との関連性認めず」は誤り
最重要の初日午後の相対危険:約4~5(有意)
6. 他事実と矛盾なく説明可能(整合性)→因果関係支持
7. 結論:タミフルは
 - 1)中枢抑制作用(dyscontrol, 呼吸抑制)により
異常行動死や突然死を起こす。
 - 2)タミフル服用後の異常行動、事故死、突然死、
ケイレン後後遺症例は、タミフルが原因と考えるべき。

4

疫学とは

- (1) 集団における
 - (2) 疾病の頻度とその規定要因を解明し
 - (3) 規定要因に介入することにより疾病の予防対策
 - (4) その効果を検証する 学問
- 平易に言えば、
(1)世の中に(2)流行している(重篤かつ多い)病気の
予防対策につながる要因を解明して
(3) 予防対策を実施し
(4) その効果を確かめる 学問

(浜六郎:日本の薬剤疫学の課題を考える、
薬剤疫学 1(2):87-95、1996より)

4

薬剤疫学とは・日本の薬剤疫学の課題

- ・薬剤に関係して
 - ・重篤かつ多発している疾病を扱う学問
- 日本の薬剤疫学が優先して扱うべき課題:
- ・薬剤が関係し、現在日本で何が問題か?
 - ・最も重篤/多発している(問題の)病気の
予防対策につながる要因を解明し、
 - ・予防対策を講じ、
 - ・その効果を検証すること

(浜六郎:日本の薬剤疫学の課題を考える、薬剤疫学 1(2):87-95、
1996より)

5

本件についての薬剤疫学の課題は?

- ・タミフル服用後の異常行動・事故死、突然死に
ついて、
- ・その発症とタミフル服用との因果関係を解明し、
- ・タミフルが原因なら、それを中止し、
- ・その効果を検証すること

6

本件疫学調査に不可欠のこと

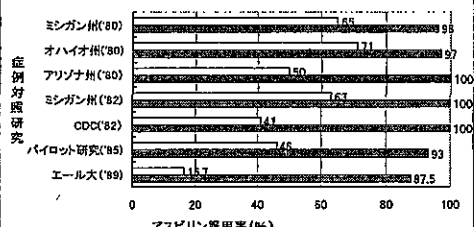
1. 調査には仮説が必須
2. 仮説設定に: 疾患、薬物、交絡因子
疾患=インフルエンザ 薬物=タミフル 交絡=他薬剤
3. 特徴
疾患: ①感染時: 高サイトカイン血症でBBB障害
薬物: ②タミフル未変化体は条件により脳に高濃度移行
③タミフル脳移行は急性期のみ(成人でも)
交絡: アセトアミノフェン、非ステロイド抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、
気管支拡張剤(テオフィリン, エフェドリン, β 刺激剤)、
鎮咳剤、制吐剤
4. 横田班調査: 重要手続きを無視(計画/解析)

なぜ脳症と
非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)

米国におけるライ症候群の疫学調査の結果、
アスピリンがどの調査でも有意

CDC: 初期に積極的症例収集・検討の後、症例対照研究が多数実施された

ライ症候群とアスピリン服用率の関係



調査時期が後になるほど、アスピリンの危険が現れられ、対照群におけるアスピリン服用率が低下している。それに伴い、

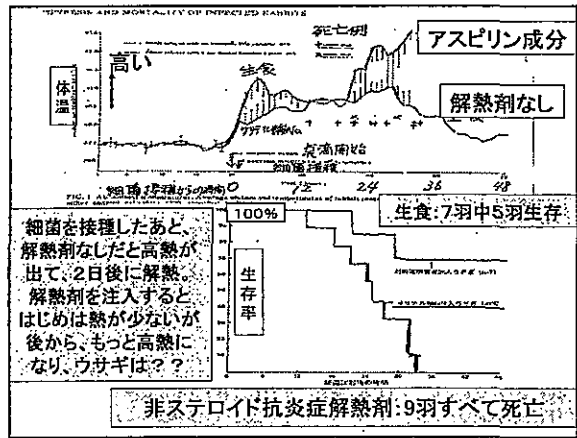
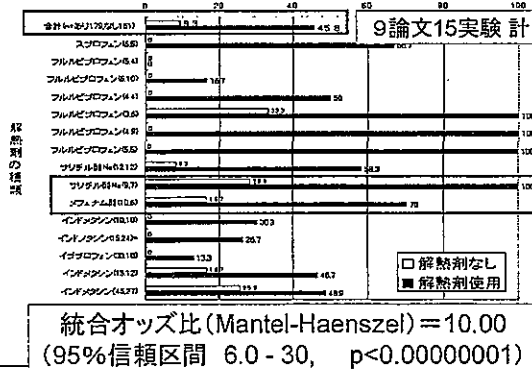
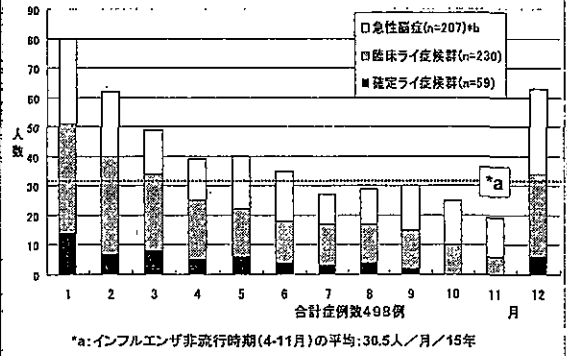


図 非ステロイド抗炎症解熱剤と感染後の死亡率 (動物実験)

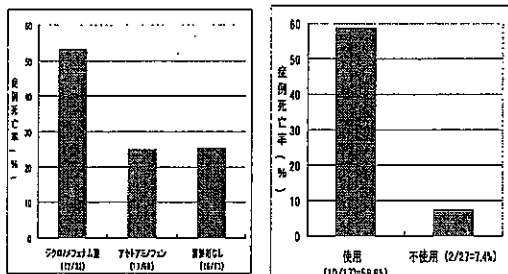


脳症は4~11月にも発症: かげでも発生
(脳症発症月別分布: 厚生省研究班: 1981-1995年発症例を浜が合計)



NSAIDs解熱剤使用と脳症症例死亡率(%)

1999年森島班報告 1990-92厚生省研究班



ボルタレンやポンタールなど抗炎症解熱剤使用と脳症死亡との関連
1999以前(1990-92年から判明していた)

佐藤班:「脳症と解熱剤の関連なし」と結論

	コントロール	後遺症なし	軽度	重症	死亡	合計
ジクロフェナク	84	14	4	3	4	109
ナトリウム	3 (3.6)	2 (14.3)	0	0	2*	7
メフェナム酸	2 (2.4)	0	0	1	2*	5
アセトアミノフェン	48 (57.1)	6 (42.9)	2	1	3	60
使用なし	31 (36.9)	7 (50.0)	2	1	0	41

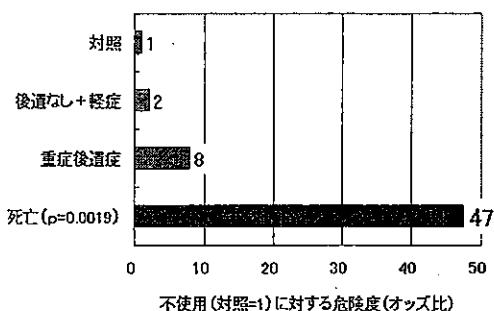
* 死亡ケースでジクロフェナクナトリウムとメフェナム酸を同時に使用したのほ1名のみ

インフルエンザ脳症死亡例と対照群における解熱剤使用頻度の比較

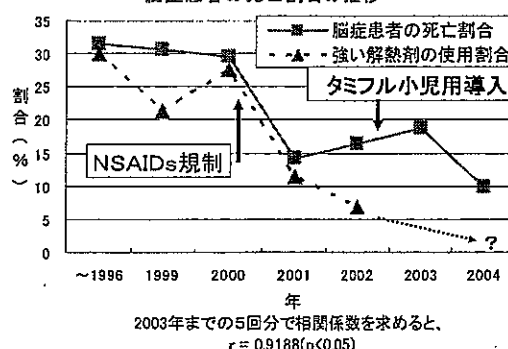
解熱剤	コントロール		脳症死亡例		オッズ比	95%信頼区間		p値
	使用/n	%	使用/n	%		下限	上限	
ジクロフェナク(d)	3/84	3.6	2/4	50.0	27.0	1.84	484.2	0.0150
メフェナム酸(m)	2/84	2.4	2/4	50.0	41.0	2.41	1033.1	0.0091
NSAIDs(d a/o m)	5/84	6.0	3/4	75.0	47.4	3.29	1458	0.0019
アセトアミノフェン	48/84	57.1	3/4	75.0	2.25	0.19	58.6	0.6359

* a : fisherの直接確率法

図 非ステロイド抗炎症剤を解熱剤として使用すると重症・死亡する脳症の危険が高まる



強い解熱剤(非ステロイド抗炎症剤)の使用割合と脳症患者の死亡割合の推移



NSAIDs解熱剤以外の脳症への関与

NSAIDs解熱剤を制限

→死亡する脳症は減ったが

テオフィリン+抗ヒスタミン剤

抗ヒスタミン剤+カルボシステイン

重度後遺症が起きる脳症

タミフル脳症:呼吸抑制死、睡眠中突然死、

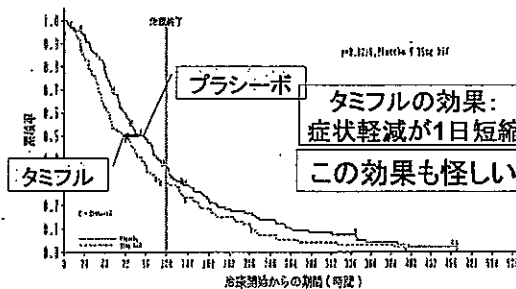
異常行動後事故死

あらたな脳症が出現

せん妄の原因にもなる

17

Source: Inaba et al. / J Infect Dis / 1999 / 179:1020-1024
 報告内容: インフルエンザウイルス感染による脳症の発生と死亡原因の調査
 報告年: 1997

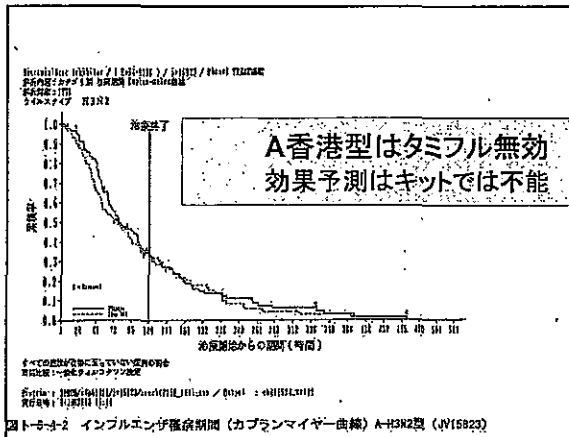


すべての患者が効果に答えていない症例の場合、
 対照群は--オシロキサニン錠

報告者: 徳島大学医学部小児科
 発行年: 1999年11月

タミフルのわずかな効果?

図ト-2 インフルエンザ脳症発症例(カプランマイヤー曲線) (JV15623)



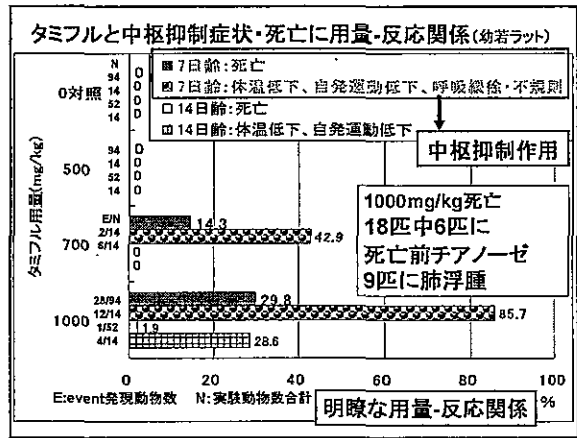
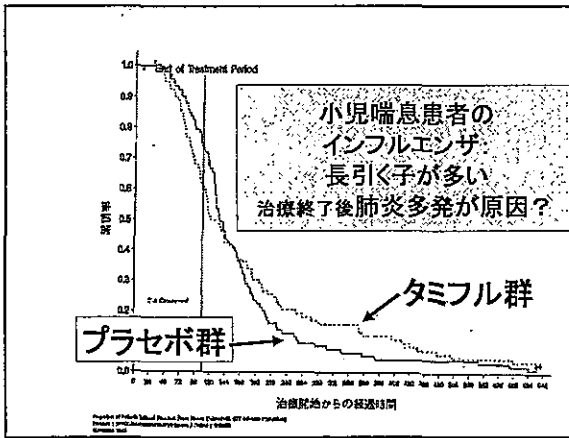
嘔吐は初日のみ

タミフルの小児への治療目的RCTにおける嘔吐および肺炎の頻度とNNH

	プラセボ(n=517)		タミフル(n=515)		オッズ比 (95%信頼区間)	NNH	
	数	%	数	%			
嘔吐	1日目	16	3.1	51	9.9	3.4 (1.9-6.1)	15
	2日目以降	32	6.2	26	5	0.8 (0.47-1.4)	
肺炎	服用終了後	1	0.2	8	1.5	8.1(1.04-174)	74

新薬承認情報集(製品概要:NAP)のデータから、医薬ビジランス研究所で解析

肺炎は、服用終了後に有意に高率



症例1 (突然死・肺水腫)

- 3歳健康男児(BW13.5kg). 02.12 A医受診時39.6°C. 迅速検査でインフルエンザA. 軽度喘鳴にてアミノフィリン50mg点滴,吸入.
- 14時頃帰宅、食後タミフル27.5mg(2mg/kg)内服.
- すぐ寝て15分後起き、再度入眠.
- 16時頃(約2時間後)左側臥位で呼吸停止状態に気付かれ、救急搬送。B病院で17:15死亡.
- 司法解剖で高度肺水腫(肺炎なし).
- 脳浮腫高度(脳ヘルニアなし),microgliosis,星状突起断裂にて「インフルエンザ脳症と矛盾しない」とされた。

症例2 (突然死・肺水腫)

- 普段健康な39歳男性。05年2月 19:30頃C病院受診時37.5°C。B型インフルエンザと診断。抗生剤+補液500mL点滴,スルピリン500mg筋注。
- 帰宅後処方どおりに、タミフル2カプセル等を服用し22時頃就寝。
- 翌朝、仰臥位、心肺停止状態を家人が発見。C病院で死亡診断。D大法医にて剖検。
- 推定死亡時刻就寝3時間後(タミフル服用3時間後)。主要解剖所見:拡張し重い心(448g,炎症反応はなし),**肺水腫**(肺炎なし),尿トライエージ検査陰性,血中トロポニン検査陰性。その結果、拡張型心筋症による急性左心機能不全と診断された。
- 上記2例とも、タミフルとの関連を疑った家族が当センターに相談。

厚生労働省、報告症例より

- 0歳男(16.5mg/回から約8kg;伝い歩きできていた月齢)
- 感冒様症状で近医受診。アスベルンとホウライン処方。1日服用。
- 翌日発熱受診。FluB診断。タミフル33mg/日、2日服用。重症感なし。
- 3日目、10:30覚醒後に四肢脱力し、反応なし。受診中に呼吸停止、挿管しバギングで蘇生、搬送中に30秒程度の強直性痙攣後、心肺停止。心マッサージ5分で蘇生。MDZ1mg静注。JCS300。
- 病院ICU入室後も心肺停止。心マッサージ、ボスミンで蘇生。以降は人工呼吸管理、タミフル経鼻投与、マンニトール、ガンマグロブリン大量、ステロイドパルス(30mg/kg)、抗生剤(CMZ)開始。
- 胸部レントゲン上肺水腫あり。インフルエンザ検査AB(-)。
- 翌日には肺水腫消失。CT、MRIで脳浮腫所見あり。
- 心肺停止4日後、人工呼吸器から離脱。5日目〜リハビリ開始。
- その1週間後〜注入食(ミルク、ヨーグルトなど)開始。
- 伝い歩きできた発達で定額士まで退行。追視なし。寝たきりに。
- 他に、呼吸困難(チアノーゼ)と痙攣、意識消失(失神)・転倒と痙攣例など多数(ほとんどの例が関連あるとみるべき)

症例3(意識消失痙攣後、発達障害)

- 10か月まで心身ともに正常発達。9か月時体重9.0kg、身長71.2cm。
- 03年1月 インフルエンザワクチン接種後感冒様症状出現したが翌日軽快。
- 4日後再び感冒様症状にてA医受診。迅速検査でインフルエンザ陰性。対症療法薬剤を1〜2回服用。その2日後38.6℃発熱。受診したA医でタミフル18mg処方。
- タミフル服用約50分後に脱力、意識消失、チアノーゼ、痙攣を生じた。服用75分後頃A医にて間代性けいれん、意識障害に対しジアゼパム坐剤4mg挿肛。
- 10分で痙攣が止まり約1.5時間後、一応、意識清明となり、とりあえず神経学的異常なしと判断され帰宅。

症例3(続き)

- タミフルはその後服用せず。一時発熱したが対症療法にて問題日の5日後に回復。
- その頃より下肢機能不良(立たせようとしても、足を突っ張り、立とうとしない、匍匐前進せず、下肢を使わないすり違い)
- 1歳、1歳3か月で掴まり立ちせず、喃語のため発達障害を疑われ、1歳5か月時に受診した日病院にて筋肉疾患が疑われた。
- 2歳2か月で掴まり立ち、2歳11か月10m歩行。徐々に発達しているが、現在も社会生活はなお非自立。
- 06年4月、C病院でMRI軽度の左右差疑い。脳波上明らかな発作波なし。心電図QTc0.397秒(4歳時;正常)。
- タミフルとの因果関係の検討を当センターに依頼。 27

(2-2) 症例4(意識消失痙攣後完全回復)

- 14歳男性。05.12.31、39℃発熱。インフルエンザA診断。タミフルだけ服用。1時間後嘔吐。8時間後旅行先から帰宅。9時間後(体温39.6℃)に、2回目タミフル服用(併用薬なし)。1時間後、頭痛と呼吸困難、ウオーと意味不明の声、錯乱。父親が抱いて制止、黒っぽい顔色が急に蒼白となり、眼球上転、四肢弛緩し意識消失。呼吸再開後も呼吸は非常に小さく、止まるのではと親は非常に心配。救急車中、体温は37.5℃。
- 病院到着：呼びかけに反応。ややdrowsy。入院後体温38.8℃に再上昇(1月1日1:45頃)、アセトアミノフェン服用。1時間あまり後(午前3時過ぎ)、突然覚醒、呼吸困難と錯乱状態となり、意味不明の叫び声を上げ、眼球上転(母親確認)。この時体温36.7℃(2回目タミフル服用7時間後)。
- まもなく意識回復、1回目と2回目のエピソードの記憶中断(1回目、父親の呼びかけや病院での医師の呼びかけはぼんやり記憶。2回目：着替えを看護師に手伝ってもらったこと記憶)。
- 翌日昼前までに回復(2回目服用約15時間後)。脳波異常なし。解熱したままで症状再燃認めず、入院翌々日退院。現高校生²⁸

タミフル使用後ヒトに生じた中枢抑制症状や死亡と、動物実験における中枢抑制症状・死亡の類似点

症状	ヒト症状	動物における症状 (ラット・マウスモット*a)
体温	低体温	体温低下
運動・行動	動こうにも動けない、発語できない	自発運動低下、行動低下*a
睡眠	睡眠	睡眠*a
呼吸	呼吸抑制、呼吸異常、呼吸小、小呼吸と激しい呼吸、呼吸停止	呼吸緩徐・不規則
顔色など	蒼白、チアノーゼ、顔色が黒っぽい	死亡前にチアノーゼ
虚脱	虚脱、心肺停止	虚脱*a
死亡	死亡	死亡

タミフル使用後ヒトに生じた中枢抑制症状や死亡と、動物実験における中枢抑制症状・死亡の類似点

病理組織学的所見	3歳男児突然死剖検で、肺水腫、脳浮腫。39歳男性の睡眠時突然死剖検例でも急性左心不全、肺水腫、突然死剖検2例中2例とも肺水腫	肺水腫：死亡18匹中9匹に認められた。その他著変を認めず(脳の所見の記載はない)。
生死の分かれ目、症状発現時期など	生存と死亡の分かれ目、 発現時期	死亡しなければ、ごく一部を除き可逆的。死亡例は低酸素により肺細胞の水ポンプ作用が低下し、肺胞内に水貯留し肺水腫。再酸素化により、基本的に完全に可逆性。 初回〜1日目が多い。経過とともにインフルエンザが軽快してタミフルの脳への移行が減少するためと考えられる。ただし、ときには2〜3日目も起きている。 離乳前ラット：死亡例は大部分初回投与時。成長とともにBBBが発達してタミフルの脳中への移行が減少するためと考えられる。成熟マウスモットでは2〜4日目の場合も。

タミフルの中枢抑制作用はバルビタール剤、ベンゾジアゼピン剤類似であり、ベンゾジアゼピン受容体(BZD)に作用する？

精神・感覚系症状	せん妄等	せん妄、幻覚、異常行動など	毒性試験なし(もととも困難)ただし、中枢抑制剤が脱制御でせん妄や異常行動をおこすことは常識
	意識状態	意識レベル低下、意識消失	
	視覚異常	ものが大きく見えたり小さく見たり変動、白無地が縞模様に見える	
	聴覚異常	異常に音が大きい。静かだとうるさい。ガンガン耳の中で鳴る	

※マーモセット400g前後の雌雄各2頭に2000mg/kg使用、4頭中1頭が2日目に行動低下、睡眠、虚脱で死亡、他の3頭も4日目以降死亡(全て死亡)。全例消化管粘膜炎あり(糜爛、潰瘍、出血、萎縮)。トキシコキネテックス(AUC等)のデータは示されていない。
 ・ヒトのランダム化比較試験で、服用終了後の肺炎増加(有意)、動物実験の高用量で細菌性肺炎の増加→再現
 ・末梢型BZDへの作用、生体細胞のneuraminidase阻害→免疫抑制、運送性神経障害、出血等、種々障害ありうる 31

タミフル服用後の突然死・心肺停止、後遺症例、完全回復例は連続

1. 心肺停止・死亡(肺水腫ない例は超短時間のため?)
2. 睡眠中突然死し、解剖で肺水腫あり(症例1、2)
3. 長時間心肺停止後蘇生。X線上肺水腫、再酸素化で肺水腫は急速消退、重症の後遺症(寝たきり)
(4月4日の厚労省開示症例を検討し判明)
4. おそらく一時的に心肺停止、痙攣重積状態、回復後後遺症(重度発達障害:退行・遅延:症例3)
5. おそらく重症低酸素症による痙攣を2度にわたり生じたが完全回復(症例4)
6. 興奮・呼吸困難/痙攣後、完全回復(厚労省例に多数)
7. 単に、脱力や呼吸困難・チアノーゼのみで痙攣なく、完全回復(厚労省例に多数) 32

症状の重症度や後遺障害: 重篤度および後遺障害の順に並べるとせん妄・異常行動系反応:

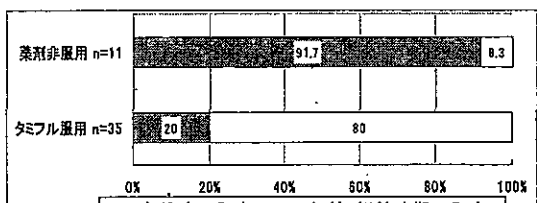
- 1)一過性せん妄・異常行動(極めて短時間な例~持続する例:一旦治まり、アセトアミノフェン服用し、解熱後に増悪した例など)(厚労省報告で指摘されたアセトアミノフェンとの関連は、タミフルとの交絡につき未調整)
- 2)窓から飛び出そうとするなど危険な行為があったが事故に至らなかった例、
- 3)危険行為を遂行し、軽傷であった例、
- 4)危険行為を遂行、重傷を負い救命された例
- 5)事故死(自殺とは考えられない例)
- 6)事故(死)例中自殺が疑われる例(中枢抑制剤ADR)
- 7)精神症状の1週~3か月(以上)持続例(入院を含む)など。 33

タミフルによる精神神経症状の特徴(米:FDA)

年齢 (n=101)	1.5-90歳、中央値12	-16歳68、17-20歳 8、21歳~25
性 (n=101)	女32、男69	/ 日95、米5、独2、シンガポール1
症状の分類 (n=103)	異常行動/せん妄60(死亡2)、自殺関連6(死亡1)、痙攣12、意識レベル低下6、意識消失4、その他15	
転帰(n=103)	死亡3(すべて日本)致死性11、入院38、後遺症1、その他内科的に重要50例	
症状出現までの服用回数	1回:54、1-2回:75(73%)、最大10回	
最終服用~症状発現までの時間(n=58)	<30分 12(21%)、~1時間24(41%)、~2時間32(55%)、~4時間46(79%)、~6時間53(91%)、最長24h	
使用中・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	

これらの内容は~07/4/4の厚労省情報にはない

せん妄発現時の体温 熱せん妄(薬剤非服用) vs タミフルせん妄



薬剤非服用例に対するタミフル服用例の非高熱時せん妄発症 OR=44.00(95%CI:4.37-1081.12) p=0.000018(Fisher)

薬剤非服用とは、タミフルだけでなく、NSAIDsやテオフィリンなど、他に薬剤を何も使用していない例をいう。何かを使用していた例は除いた。 35

害反応(副作用)死亡例内訳 (2007.4.25現在)

ADR害反応(副作用)の種類	<10	10代	成人	合計
突然死(厚労省公表例)	14		31	45
突然死(派による独自収集例)	3		2	5
1 突然死 小計 *a	17	0	33	50
2 異常行動・事故死 *a	0	5	3	8
3 呼吸抑制・肺炎・敗血症が疑われる例			4	4
4 感染症が増悪したと考えられる例	2		9	11
5 その他(肝障害、腎障害、詳細不明の死亡)	1		8	9
合計 *b	20	5	57	82

*a: 9歳以下(特に5歳以下)と、20歳以上は突然死しやすい。10歳代は突然死はないが異常行動・事故死しやすい。

*b: 07.4.25厚労省発表70人もまだ過少、厚労省把握で77人、他にも含めずで82人が死亡。06年11月30日以降、厚労省が新たに追加した死亡例は24人、うち突然死・心肺停止は17人! 35

本件疫学調査に不可欠のこと

1. 調査には仮説が必須
2. 仮説設定に: 疾患、薬物、交絡因子
疾患=インフルエンザ 薬物=タミフル 交絡=他薬剤
3. 特徴
疾患: ①感染時: 高サイトカイン血症でBBB障害
薬物: ②タミフル未変化体は条件により脳に高濃度移行
③タミフル脳中移行は急性期のみ(成人でも)
交絡: アセトアミノフェン、非ステロイド抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、気管支拡張剤(テオフィリン, エフェドリン, β 刺激剤)、鎮咳剤、制吐剤
4. 横田班調査: 重要手続きを無視(計画/解析)。 37

厚生省報告書横田班報告書: タミフルと異常言動の関連認めず
報告書資料4-7(1) (p20), 同4-15(1)-4-15(4)(p36-35)

資料4-7(1) 服用後状況別の発症確率の経時的な発現数 (9a): タミフルと異常言動

第1期日	薬剤未使用		薬剤使用		合計	X ² 検定	p値
	数	割合	数	割合			
1	14	0.15	1	0.23	15	0.5%	0.529
2	10	0.15	12	1.9%	22	0.8%	0.004
3	2	0.2%	28	2.8%	30	1.0%	0.130

資料4-15(1) 薬剤使用状況別の発症の経時的な発現数 (9b): タミフルと突然大声

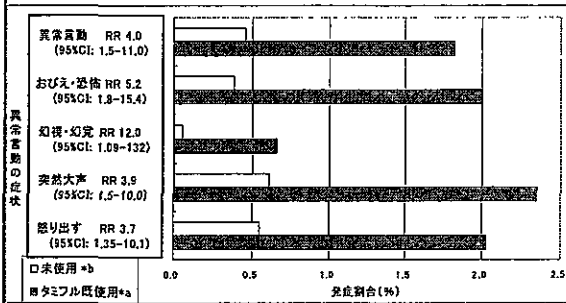
第1期日	薬剤未使用		薬剤使用		合計	X ² 検定	p値
	数	割合	数	割合			
1	7	0.3%	1	0.3%	8	0.3%	0.889
2	1	0.1%	7	1.2%	8	0.3%	0.002
3	2	0.2%	28	2.8%	30	1.0%	0.130

資料4-15(2) 薬剤使用状況別の発症の経時的な発現数 (9c): タミフルと突然大声・うわごと

第1期日	薬剤未使用		薬剤使用		合計	X ² 検定	p値
	数	割合	数	割合			
1	10	0.4%	4	1.3%	14	0.6%	0.159
2	11	0.6%	18	2.5%	29	1.1%	0.003
3	2	0.2%	24	2.4%	26	0.9%	0.004

服用確実例(初日午前服用例)と未服用確実例(18時まで未服用)を比較すれば、初日昼(12~18時)の異常言動は、4~5倍多い(有意差あり; 次スライド参照) 38

異常言動の頻度比較(タミフル使用 vs 未使用)
(補足集計のデータ使用)



a: タミフル既使用: 午前中確実使用、未使用: 昼終了時で未使用確実

報告書調査のその他の問題点

調査計画にも解析方法にも、タミフルによる異常言動の過小評価に働く多数のバイアスあり、データ解釈にも重大な誤り

- 1) 調査票配布者総数の記載がなく回収率が不明(基本的欠陥)
 - 2) 非ステロイド抗炎症剤の記載欄がない、
 - 3) 軽症例が多く混入し重症例の検出が困難、
 - 4) タミフル中断例が分母から除かれられない、→追加解析では実施
 - 5) ランダム化比較試験でタミフルを5日間使用した後で肺炎が有意に頻発したが、この調査では発症7日目までしか観察しない
 - 6) 分母と分子のとり方が間違い、
 - 7) 最大頻度の初日の区間の大きな差を、差が逆転する時期で薄めて累積発症率として比較している、など
- バイアスを最小化した調査により、タミフルによる異常言動の害が生じやすいことがなお一層明瞭になると思われる。

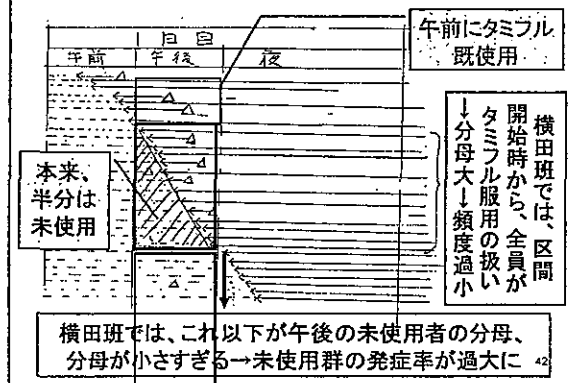
40

タミフルの影響を
過小評価に働くバイアス(例)

- 未使用例の分母は区間終了時
脱落考慮せず(全部脱落)→分母が過小
→未使用群の頻度が過大に
- タミフル使用例の分母: 区間開始時
脱落考慮せず(脱落なし)→分母が過大
→タミフル群の頻度が過小に
- 解決方法: 区間中央値を分母にすべき

41

タミフルの影響が過小評価される理由



42

Armitageの医学統計学

Statistical Methods in Medical Research

L. Armitage

Third printing

© The W.B. Saunders Company, Philadelphia

411 SURVIVORSHIP TABLES

TABLE 14.2 Life table calculated for patients with a particular form of malignant disease, adapted from Berkson and Gage (1950).

Interval since operation, years	(1) d_x	(2) w_x	(3) n_x	(4) q_x	(5) p_x	(6) L_x	(7) l_x	(8) l_x/l_0
0-1	90	0	374	0.2406	0.7594	100	100	1.00
1-2	76	0	284	0.2675	0.7324	75.9	75.9	0.7594
2-3	51	0	208	0.2452	0.7548	55.6	55.6	0.5560
3-4	25	12	157	0.1656	0.8344	42.0	42.0	0.4200
4-5	20	5	120	0.1762	0.8238	35.0	35.0	0.3500
5-6	7	9	95	0.0773	0.9227	29.1	29.1	0.2910
6-7	4	9	79	0.0537	0.9463	26.8	26.8	0.2680
7-8	1	3	66	0.0155	0.9845	25.4	25.4	0.2540
8-9	3	5	62	0.0504	0.9496	25.0	25.0	0.2500
9-10	2	5	54	0.0388	0.9612	23.7	23.7	0.2370
10-	21	26	47	—	—	—	—	—

(1) d_x : Died during interval x to $x+1$.
 (2) w_x : Withdrawn during interval x to $x+1$.
 (3) n_x : Living at start of interval x .
 (4) q_x : Estimated probability of death during interval x .
 (5) p_x : Estimated probability of survival during interval x .
 (6) L_x : Estimated number of person-years lived during interval x .
 (7) l_x : Estimated number of survivors at start of interval x .
 (8) l_x/l_0 : Estimated probability of survival from start to start of interval x .

タミフル使用後の異常言動発症オッズ比推移

分母: タミフル使用/未使用2分の1ずつ, 分子: 4/5タミフル使用后

生命表法 (Life Table Method) の基本的考え方

	区間	0(-1)	1(-2)	2(-3)
1 開始時リスク人数	n	120	20	5
2 脱落	w	80	10	0
3 脱落数÷2	$w/2$	40	5	0
4 調整リスク人数 n'	$n-w/2$	80	15	5
5 死亡数(発症数)	d	20	5	5
6 区間死亡(発症)率 q	$d/(n-w/2)$	0.25	0.33	1.00
7 区間生存(非発症)率 p	$p=1-q$	0.75	0.67	0.00
8 累積生存(非発症)率 L_x	$p_0 * p_1 * \dots$	0.75	0.50	0.00
9 累積死亡(発症)率	$1-L_x$	0.25	0.50	1.00

タミフル群: 脱落なし: $20/120=0.17 < 0.25$
 未使用群: 全部脱落: $20/40=0.50 > 0.25$

タミフル使用後の異常言動発症オッズ比推移

分母: 報告書どおり, 分子: タミフル使用前後同数にして

タミフル使用後の異常言動発症オッズ比推移

大きなバイアスと考慮すれば、このグラフが真実に近いのでは？
 分母: タミフル使用/未使用を1/2ずつ, 分子: 総てタミフル使用后

異常言動オッズ比の経時的変化

有意に低率との不自然な現象

報告書批判のまとめ(1)

- 報告書の確実なデータ=発症初日の12時までのミフル服用例と、夕方6時まで確実な未使用例の発症割合を比較(補足集計のデータ使用)
 - 異常言動0.5%に対して 1.8%→4.0倍
 - おびえ・恐怖:0.4%に対し 2.0%→5.2倍
 - 幻視・幻覚は0.055%に対し 0.66%→12倍
 - 突然大声/うわ言0.6% vs 2.2%→3.9倍
 - 怒り出すは 0.5%に対して 2.0%→3.7倍
- いずれの症状も有意に高率に発症していた。

49

報告書批判のまとめ(2)

- 初日昼(初回服用後に相当)の異常言動が高率であることは、
 - 1)小児のRCTで初日だけ嘔吐が有意高率、
 - 2)FDA公表103症例では、1~2回服用後、服用後6時間以内で発症時間判明例の3分の2が発症
 - 3)動物実験で死亡は全て初回投与後、大部分が4時間以内に死亡していた
 などの事実と一致している。
- したがって、横田班報告書は、タミフルが異常言動を生じることをより強く確認したものといえる。
- インフルエンザ罹患時の異常言動とタミフル使用との関連は認められなかった、との横田班結論は間違い。一旦取り下げ再提出or第三者の再評価に付すべき。

50

結論(1)

1. 重篤な感染後脳症は、NSAIDsの規制によりタミフル開始前に激減した。
2. リン酸オセルタミビル(タミフル)は治療にも予防にも真の有効性は証明されていない。
3. タミフルは、動物実験、臨床試験、症例報告、ケースシリーズの解析結果から、
中枢抑制作用があり、
dyscontrolにより異常行動や幻覚、せん妄を、
呼吸抑制により低酸素性ケイレン、突然死を起こし、
解剖等で肺水腫を認める起こしうる事が明らか。
また、それを否定する証拠はない。

51

結論(2)

4. 「不使用10.6%、使用11.9%で有意差なし」とのデータ→タミフル使用と異常言動との関連性を認めなかった、との趣旨の横田班報告書の結論は誤りである。
報告書データ中の、意味ある初日午前既使用例と、初日午後6時までの未使用例との、初日昼の頻度を比較すると、相対危険は、約4~5(有意)であった。
5. この結果は周辺事実(前項3:動物実験、臨床試験、症例報告、ケースシリーズ結果からみた性質)と矛盾なく説明可能であり(整合性あり)、因果関係があるといえる。
6. インフルエンザ罹患時、タミフル服用後に報告されている異常行動、事故死、突然死、ケイレン後の後遺症例の大部分は、タミフルが原因と考えられる。

52

Evidence-based Treatment

17. オセルタミビル (タミフル) でインフルエンザ脳症の発症が予防できるか?

横浜市立大学大学院医学研究科感染症学専攻小児感染症学 横田 俊平

2. エビデンス

抗インフルエンザウイルス薬として開発された

ただし2004年初編、オセルタミビルの多量使用に伴う幼若ラットに対する副作用(脳内濃度の異常上昇)が報告され、1歳未満の乳児への投与は避けるべきと報告がなされた。

インフルエンザ脳症はわが国に特有の疾患で発症頻度も低く、オセルタミビルの有効性については充分な randomized controlled study がなく、エビデンスは確立されていない。現時点では、その治療の有効性は以下の諸点から否定的である。

の治療の有効性は以下の諸点から否定的である。

- 1) インフルエンザ脳症は発熱から中枢神経症状の出現まで極めて短時間であるため、発熱をみてからオセルタミビルを服用してもおそらくはすでに病態形成は進行してしまっていること。
- 2) インフルエンザ脳症はインフルエンザウイルスの感染が引き金になってはいるが、病態形成の中心はウイルスによる免疫障害ではなく、免疫システムの過剰反応(すなわち中枢神経系内の過剰な炎症性サイトカインの産生・放出にあること(cytokine storm))。
- 3) オセルタミビルはウイルス複製を阻止する薬物ではなく感染細胞内で一度増殖したウイルスが放出されることを阻止するものであり、cytokine storm の発生は防止できないこと、などである。

54

横田俊平教授:タミフルは「インフルエンザ脳症」予防に無効

- インフルエンザ脳症に対するタミフルによる「エビデンス(証拠)」は確立されていない
- 「現時点ではその治療の有効性は以下の諸点から否定的である」
- 理由1
インフルエンザ脳症は発熱から中枢神経症状の出現まで極めて短時間であるため、発熱をみてからオセルタミビルを服用してもおそらくはすでに病態形成が進行してしまっていること。

横田俊平教授:タミフルは
「インフルエンザ脳症」予防に無効

理由2. インフルエンザ脳症は、インフルエンザウイルスの感染が引き金にはいるが、病態形成の中心はウイルスによる細胞障害ではなく、免疫システムの過剰反応、すなわち、過剰な炎症性サイトカインの産生・放出にあること(cytokine storm)。

理由3. オセルタミビルは、ウイルス感染を阻止する薬剤ではなく、感染細胞内で一度増殖したウイルスが放出されることを阻止するものであり、タミフルはウイルス感染を阻止する薬剤ではなくcytokine stormの発来は防止できないこと。

だから、タミフルは治療で用いても脳症は防止できない
→脳症を恐れてタミフルを服用するのは無意味 55

て警告を發し、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は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。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をしよう。

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ぬ。

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>
- 2) http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4254b_09_01_Tamiflu%20AE%20Review%202006%20Redacted_D060309_092.pdf
- 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
- 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>

タミフルは初日昼(初回服用後)に異常言動を起こす(その1)

厚生労働省研究班報告書とFDA報告を正しく読めば因果関係は明瞭

NPO 法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック) 浜 六郎

はじめに

「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: 横田俊平横浜国立大学教授)の報告書(以下、「報告書」と略)¹⁾が2006年10月26日に公表された。この報告書では、インフルエンザに罹患した約2800人の小児を対象にして調査し、異常言動の発現について、タミフル未使用群とタミフル使用群を比較したところ、統計学的に有意な差は見られなかった。タミフルは肺炎を抑制した、と述べられている。報告書では、タミフルと異常言動などとの関連は、「明確な結論を導くためには今後の検討が必要である」としているが、厚生労働省のQ&A²⁾ではそのことにはふれず、「関連には明らかな有意性はなかった」ことのみを強調し「安全性に重大な懸念はない」「有用」と結論づけている。多くのマスメディアもそう受け取り、国民に誤った情報が流されているため、事態は重大であると考え、批判的に吟味した。

その結果、報告書のデータそのものが、インフルエンザ発症初日の昼には高

度に有意にタミフルは異常言動を起しやすことを示していた。そのうえ、報告書には、調査方法や解析方法に、タミフルの害を過小評価に導く重大なバイアスの危険性があるため適切な調査方法を用いなければさらに明瞭な関連が認められることになることが判明した。その後公表されたFDAの情報でも、せん妄例の約3分の2が初回服用後で、服用後数時間以内に発症していることと合致している。批判的吟味の結果を詳しく述べる。

なお、本稿は、第38回日本小児感染症学会³⁾、第12回日本薬剤疫学会⁴⁾において発表した内容をまとめたタミフルと異常言動に関する厚生労働省研究班報告書の批判的吟味⁵⁾、および厚生労働省に対する意見書⁶⁾に、さらに検討を加え改訂したものである。

【1】厚生労働省研究班「報告書」の概要

(1) 報告書の調査目的と基本的方法

報告書は、2005/06年のシーズンに、インフルエンザに伴う随伴症状の調査、処方の実態調査を目的として、全国12都府県の小児科医師により、迅速診断など

の方法でインフルエンザの診断がつけられた小児を対象に、該当診療所で連続10人を調査する方法で情報を収集した観察研究である。

(2) データ収集方法

データ収集方法は、医師: 医師用調査票を初診時に作成し、1週間後患者・家族が再診時に、患者・家族用調査票を受け取り、記入し完成、再診できない患者については電話等で情報を聴取し記載。診察時に、患者・家族用調査票が、患者・家族に手渡され、1週間後の再診時にそれを医師に手渡した。

収集データ項目は、基本的項目のほか、患者・家族用調査票では、1. おびえ・恐怖の症状、2. 映像的な幻視幻覚の表現、3. うわごと、突然大声を出す、4. 理由なく怒り出す、泣き出す、ニヤリと笑うなどを収集。医師からの情報としては、上記症状を一括して「異常言動」として情報収集した。参考のため、調査用紙裏面に具体的例文が記載された。

薬剤に関しては、解熱剤、抗生物質、シメトレル、タミフル、リレンザが調査されたが、医師情報では、解熱剤としてアセトアミノフェンがあげられていたが、非ステロイド抗炎症剤の記入欄は設けられていなかった。

調査票記載欄の構造としては、発熱初日を第1病日とし、1日を朝(6時~12時)、昼(12時~18時)、夜(18時~翌朝6時)に区切り、チェック・マーク記入欄を設けて1週間分を用意した。医師用調査票は、薬剤を服用した場合や症状があった場合には該当区間の欄にチェック・マーク「✓」をつけ、非服用や、症状がなかった場合には記載しない、分からない場合は「？」を記載した。一方、患者・家族用調査票では、異常行動・言動の細目の頭部分に、その症状の有無を、1.あり 2.なし、3.不明の番号を選び、症状のあった区間の欄に「✓」をつけ、薬剤の服用についても、服用の有無に1.あり、2.なし、3.不明を選び、服用した区間の欄に「✓」をつけた。

(3) データ解析

対象者数すなわち、調査票配布数は示されていない。したがって、対象全体から何人が脱落したかその数(無回答数)が不明。医師からの回答数は2,846件(タミフル使用2560件、不使用286件)であった。患者・家族から:2,545件(タミフル使用時期判明2340件、不使用判明184件、合計2524件と、使用時期不明の使用例7件、使用・不使用の不明14件)。

解析方法は、報告書には明瞭には記載されていない。報告書には、区間ごとの異常言動の出現数と、発症割合が、薬剤未使用例、薬剤使用例(使用開始時と既使用およびその合計)に分けて記載され、

各区間についてカイ2乗検定によるp値が記載されているが、何を分母としたのが記載されていない。また、累積出現率をどのような方法で求めたのかに関する具体的な記載がない。

しかし、症状発現数とその割合に関する数値を計算で求めて推測するかぎり以下のような方法が用いられたであろう。

- a) タミフル使用例: ①その区間にタミフルを開始した人数 ②タミフル既使用者数
- b) 未使用例: その区間終了時点でもなおタミフルを未服用の人
- c) 異常言動症状の累積出現率は生命表法 life table method で求めたと推測される。
- d) タミフル使用と異常言動との関連については、COXの比例ハザードモデルが用いられたことは明記されている(薬剤と発熱は時間依存性変数として検討)。ただし、薬剤相互の影響は未調整(したがって、アセトアミノフェンとの関連は、本当はタミフルによるものである可能性がある)。

(4) 報告書による結果の概要

a) 研究内容の要旨より

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。

b) 結論より

今回の実態調査では発熱後7日間の各病日について「朝・昼・夜」と区分した期間において服薬と臨床症候について調査したが、同一の期間に服薬開始と臨床症候新規発現が起きた場合には両者の時間的前後関係を特定できなかった。

c) 調査資料の「註」より

仮定の多い暫定的なものであり、適切な調査を再度実施することにより検討する必要がある。

【2】報告書の問題点(調査方法、解析方法、データ解釈)について

1. 報告書のデータが直接示しているタミフルの危険性

報告書中の、資料4-7(1)(p20)の第1日目の部分を以下に示す。

第1日目の昼の異常言動発症割合は、未使用例(昼終了時点でなおタミフル未使用例)0.5%に対して、タミフル使用例は、既使用例だけで1.8%、使用開始例と合わせて1.9%であった。未使用例0.5%とタミフル使用例合計1.9%で χ^2 乗検定をして $p=0.004$ であったことが報告書に記載されている。ただし、使用開始例における異常言動は、タミフル使用前の可能性も否定できない。

そこで、そうしたあいまいさを伴わない数字として、未使用例0.5%(10/2209)と既使用例1.8%(6/330)だけで比較したところ、オッズ比4.1($p=0.012$)でや

資料4-7① 薬剤使用状況別の臨床症候の経時的な発現数(%) : タミフルと異常言動

	薬剤未使用		薬剤使用				総計	χ^2 検定 p値
	計	使用開始	既使用	計	使用開始	既使用		
第1病日	朝	14 0.6%	1 0.3%	1 0.3%	---	---	15 0.5%	0.520
	昼	10 0.5%	12 1.9%	6 2.0%	6 1.8%	6 1.8%	22 0.8%	0.004
	夜	84 4.8%	54 5.1%	26 6.0%	28 4.5%	28 4.5%	138 4.9%	0.537

下線は筆者

表1: 発熱初日の昼における異常言動発症割合の比較(タミフル既使用 vs 未使用)
報告書資料4-7(1)(p20), 資料4-15(1)~4-15(4)(p35, 36)データより

	タミフル既使用 'a			未使用 'b			オッズ比 'c	95%信頼区間 'd		p値
	N	有症状	%	N	有症状	%		下限	上限	
異常言動 'c	330	6	1.8	2209	10	0.5	4.1	1.31	12.24	0.012
おびえ・恐怖	316	6	1.9	1895	7	0.4	5.2	1.55	17.44	0.006
幻視・幻覚	316	2	0.6	1895	1	0.05	12.1	0.86 'e	337.93	0.055
突然大声	316	7	2.2	1895	11	0.6	3.9	1.35	10.92	0.009
怒り出す	316	6	1.9	1895	10	0.5	3.7	1.18	11.02	0.018

'a':分母も分子も朝の使用者 'b':分母も分子も午後6時まで未使用 'c':医師情報 'd':Cornfield法 'e':Taylor Seriesによる相対危険は12.0(95%信頼区間:1.09-132.4)

資料4-15① 薬剤使用状況別の症状の経時的な発現数(%) : タミフルとおびえ・恐怖

第1病日	薬剤未使用	薬剤使用						総計	χ ² 検定 p値		
		計		使用開始		既使用					
朝	14	0.7%	5	1.6%	5	1.6%	---	19	0.8%	0.105	
	7	0.4%	13	2.2%	7	2.5%	6	2.0%	20	0.8%	0.001
	57	4.0%	44	4.6%	26	6.8%	18	3.2%	101	4.2%	0.026

資料4-15② 薬剤使用状況別の症状の経時的な発現数(%) : タミフルと幻視幻覚

第1病日	薬剤未使用	薬剤使用						総計	χ ² 検定 p値		
		計		使用開始		既使用					
朝	7	0.3%	1	0.3%	1	0.3%	---	8	0.3%	0.992	
	1	0.1%	7	1.2%	5	1.8%	2	0.7%	8	0.3%	0.000
	24	1.7%	28	2.9%	11	2.9%	17	3.0%	52	2.2%	0.130

資料4-15③ 薬剤使用状況別の症状の経時的な発現数(%) : タミフルと突然大声・うわごと

第1病日	薬剤未使用	薬剤使用						総計	χ ² 検定 p値		
		計		使用開始		既使用					
朝	10	0.5%	4	1.3%	4	1.3%	---	14	0.6%	0.108	
	11	0.6%	16	2.7%	9	3.1%	7	2.3%	27	1.1%	0.000
	82	5.7%	71	7.5%	34	9.0%	37	6.5%	153	6.4%	0.079

資料4-15④ 薬剤使用状況別の症状の経時的な発現数(%) : タミフルと怒り出す

第1病日	薬剤未使用	薬剤使用						総計	χ ² 検定 p値		
		計		使用開始		既使用					
朝	13	0.6%	7	2.3%	7	2.3%	---	20	0.8%	0.009	
	10	0.5%	12	2.1%	6	2.1%	6	2.0%	22	0.9%	0.009
	36	2.5%	25	2.6%	10	2.7%	15	2.6%	61	2.6%	0.980

下線は筆者

はり有意であった。この比較は、後述する誤分類の可能性は別とすれば、確実なタミフル未使用者と確実なタミフル既使用者間での比較であり、極めて信頼性が高い数字である(少なくとも開始区間を分母と分子とも2分の1ずつするよりも確実)。

また、資料4-15(1)~4-15(4)(p35,36)

のうちの第1日目の部分を上に示す。おびえ・恐怖、幻視・幻覚、突然大声・うわごと、怒り出すなどの症状は、患者・家族からの情報を直接集計したものである。

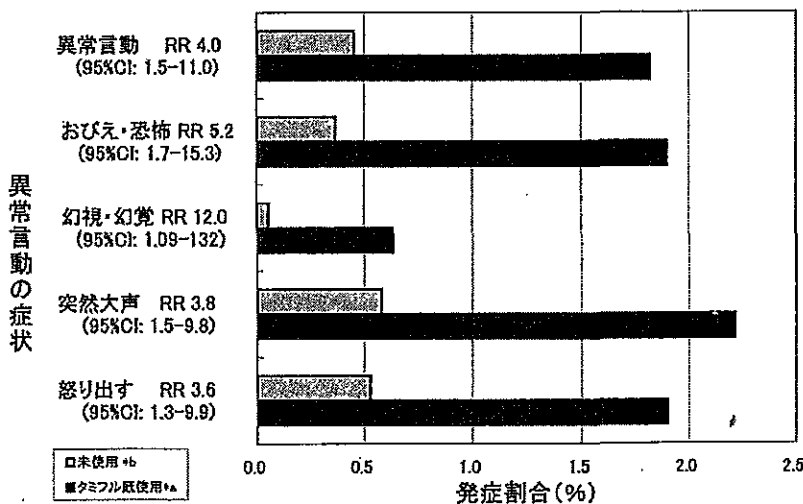
報告書に記載されている数字を用いてタミフル既使用例からの発症割合と、確実な未使用例からの発症割合を表1およ

び図1に示した(表1にはオッズ比とCornfield法95%信頼区間、図1には相対危険とTaylor Series95%信頼区間を示した)。

報告書中のデータからタミフル未使用確実例とタミフル使用確実例(既使用例)の異常言動の発症割合を発症初日の昼についてそれぞれ求めると、おびえ・恐怖は0.4%に対して1.9%、幻視・幻覚は0.05%に対して0.6%、突然大声・うわごとは0.6%に対して2.2%、怒り出すは0.5%に対して1.9%と、いずれの症状もタミフル既使用例で高率に発症していた。

図1: 発熱初日の昼における異常言動発症割合の比較(タミフル未使用 vs 既使用)

報告書資料4-7(1)(p20), 資料4-15(1)~4-15(4)(p35,36)データより



*a: 分母も分子も朝の使用者 *b: 分母も分子も午後6時まで未使用
RR=相対危険(95%CI=Taylor Seriesによる相対危険の95%信頼区間)

2. 使用開始区間の分母はタミフル使用者/未使用者2分の1ずつすべき

報告書でも認めているとおり、タミフルを開始した区間に症状が出現した場合に、その前後関係が不明である。しかし、使用開始区間における症状発症者数も相当あるため、分母も分子も、できるかぎり公平な使用-未使用の割合を推定した発症割合の算出を試みるべきであり、それは可能である。

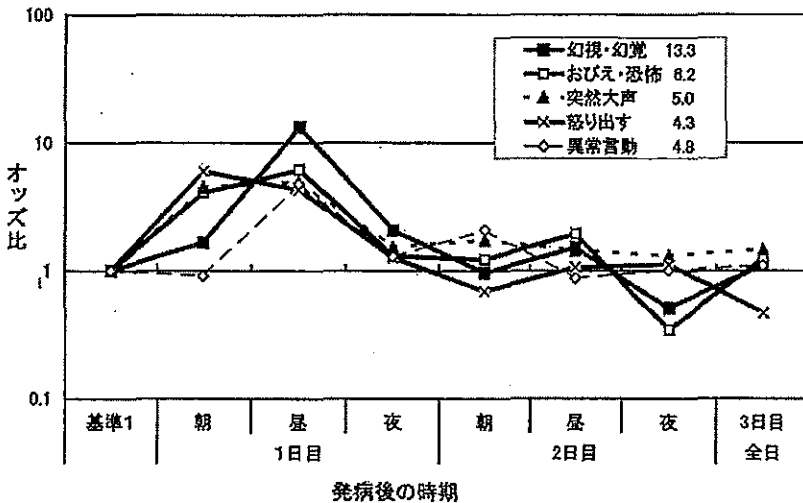
分母については、発熱初日に朝から受診したとしても、タミフル服用は正午前になることが多いであろう。また、正午

表2：タミフル使用と異常言動出現のオッズ比 (5分の4がタミフル使用后発症したとして計算)

		A. 異常言動	B. おびえ・恐怖	C. 幻視・幻覚	D. 突然大声	E. 怒り出す
1日目	朝	0.92	4.07*	1.67	4.51*	6.00**
	昼	4.80***	6.18****	13.3***	4.98***	4.30**
	夜	1.29	1.30	2.07*	1.53*	1.26
2日目	朝	2.08	1.23	0.96	1.74	0.69
	昼	0.88	1.94	1.52	1.45	1.06
	夜	1.01	0.35	0.51	1.32	1.12
3日目(全日)		1.10	1.25	1.10	1.47	0.47

A:医師情報による。B~E:異常言動の個別情報は患者・家族の情報(調査票)による
*:p<0.05 **:p<0.01 ***:p<0.001 ****:p<0.00001 3日目はMantel-Haenszel法による統合オッズ比

図2：異常言動オッズ比(タミフルvs未使用時)の推移 開始区間の症状の5分の4がタミフル服用後とした場合



3日目はMantel-Haenszel法による統合オッズ比

表3：タミフル使用と異常言動出現のオッズ比 (開始区間の症状のすべてがタミフル服用後とした場合)

		A. 異常言動	B. おびえ・恐怖	C. 幻視・幻覚	D. 突然大声	E. 怒り出す
1日目	朝	1.16*	5.49**	2.15	6.12**	8.39***
	昼	5.99****	8.34****	31.1****	6.56****	5.37***
	夜	1.53	1.63*	2.46***	1.86***	1.45
2日目	朝	2.51	1.45	0.96	1.74	0.80
	昼	1.10	3.06	2.18	1.85	1.37
	夜	1.20	0.38	0.56	1.30	1.30
3日目(全日)		0.95	1.33	1.10	1.47	0.63

Aは医師情報、B~E:異常言動の個別情報は患者・家族の情報による
*:p<0.05 **:p<0.01 ***:p<0.001 ****:p<0.00001 3日目はMantel-Haenszel法による統合オッズ比

以降に服用するとしても、それは、1日2回服用のうちの最初のものが多いと思われ、午後の早い時間帯に使用開始していると思われる。

このように、使用時間の不均等はあるとしても、途中脱落あるいは途中参入のあるデータを扱う疫学調査の場合、その処理は、以下のようにおこなうのが通例である。

すなわち、その区間内で脱落がある場

合は、開始区間当初の人数から区間内脱落者数の半数を減じた数を発症割合算定の分母とする。また、途中参入のある場合には、開始区間当初の人数に区間内参入者数の半数を加えた数を発症割合算定の分母とする。

3. 初日の昼は、約5分の4がタミフル使用後の症状出現とするのが妥当

分子(発症数)については、既使用者

と未使用者における発症の相対危険(図1参照)がいずれも約4程度(あるいはそれ以上)であったことを考慮すべきであろう。なぜならば、タミフル使用開始区間におけるタミフル使用者と、未使用者は、すでに同数と仮定しているため、相対危険が4の場合、発症者の5分の4はタミフル服用後に発症し、残りの5分の1はタミフル未使用時に発症したと考えられるからである。

したがって、タミフル開始区間の発症者数を含めて異常言動の発症割合を求める場合には、タミフル使用者:未使用者を4:1で配分して計算すべきである。

この方法で計算した場合、発熱初日の昼における、タミフル未使用者とタミフル使用者の異常言動の発症割合は、医師情報による異常言動は0.5%に対して2.2%、おびえ・恐怖は0.4%に対して2.5%、幻視・幻覚は0.1%に対して1.3%、突然大声・うわごとは0.6%に対して3.0%、怒り出すは0.5%に対して2.3%といずれもタミフル使用者の発症割合が有意に高かった(表2, 1日目昼のオッズ比参照:p値はいずれも0.01未満であった)。

表2および図2は、この方法で計算した場合の各区間のオッズ比の推移を示したものである。

4. 他の重大なバイアスを考慮すればオッズ比はさらに高くなる

一開始区間内タミフル使用者中の発症者は全て使用後とするのが現実的

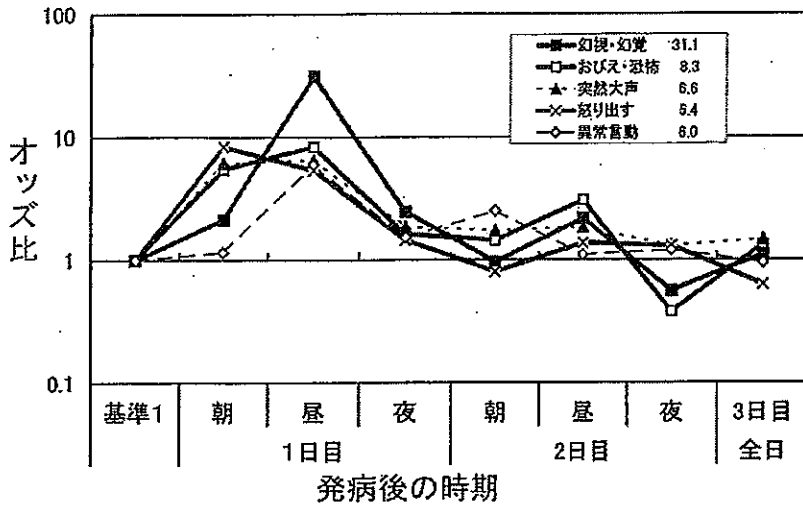
さらに、タミフル未使用でかつ異常言動の症状がなかった場合には、調査票が回収され難く、これも未使用者の発症率が過大評価され、タミフルの害が過小評価されることにつながる。

また、タミフルを服用開始した区間における異常言動の発症がタミフル服用前であったか後であったか不明であれば、安全重視の見地からすればすべてがタミフル服用後に生じたと考えておくべきである。

そこで、タミフル服用開始区間における異常言動発症者がすべてタミフル服用後に生じたと仮定して、計算したオッズ比の推移は、表3および図3のごとくなる。

図4は、初日の昼に生じた異常言動の発症割合を、タミフル使用例と、未使用時と比較したものである(オッズ比と有意性については表3参照。分母と分子のとり方は表3に同じ)。これをみれば、

図3：異常言動オッズ比（タミフル vs 未使用時）の推移
開始区間の症状のすべてがタミフル服用後とした場合



タミフル未使用時に比較して、タミフルが異常言動を著しく起しやすいことが、さらに一目瞭然である。

5. 報告書どおりの分母で半数がタミフル未使用時と仮定すると大きな矛盾が生じる

図5は、分母を報告書どおりとし、分子（症状発症社）の半数がタミフル使用後に発症したと仮定した場合のオッズ比の推移である。

このようにして計算すると、初日の昼には有意に高率に発症し、2日目以降は、オッズ比が軒並み1未満となり、初日夜（おびえ・恐怖）および2日目夜（幻視・幻覚、おびえ・恐怖、医師情報による異常言動）には有意に低率（オッズ比の95%信頼区間の上限が1未満となり、 $p < 0.05$ で有意）となった。

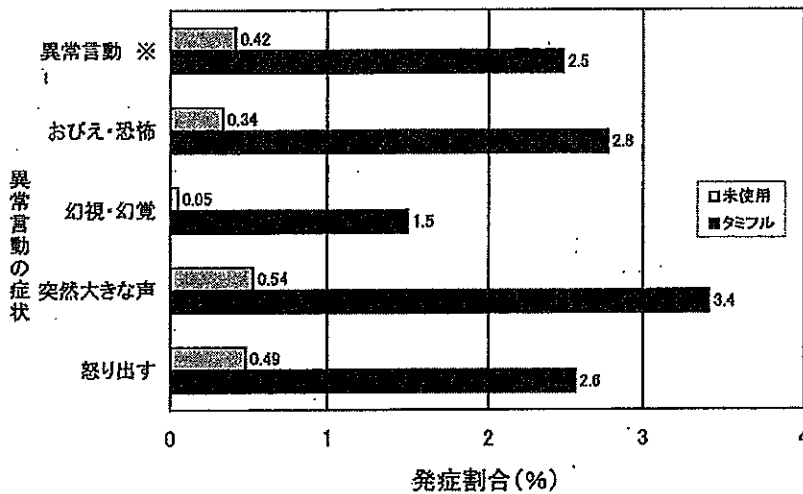
この矛盾した現象が本当であるなら、タミフルは、異常言動を起すだけでなく、異常行動を抑制する作用（効果）を有することになる。すなわち、タミフルが強力な精神神経作用を有する物質であることを意味している。

こうした作用を有する物質（薬剤）としては、ベンゾジアゼピン剤やバルビタール剤、あるいは麻酔剤がありうる。使用開始当初は、脱抑制による興奮や異常言動、せん妄を生じ、その後鎮静効果や麻酔効果を示す。神経遮断剤（ハロペリドールやクロロプロマジンなど）では逆に、はじめは鎮静し、過剰になると興奮（焦燥感）を生じうる。

タミフルの中核抑制作用はベンゾジアゼピン剤やバルビタール剤に似ているため、異常言動を起し、かつ抑制する性質があったとしても不思議はない（しかし、そのデータは、経時的に分析しなければならず、そうした性質のある物質に関して累積で見えてしまうと、その物質の本質的な性質を捕らえることにはならない）。

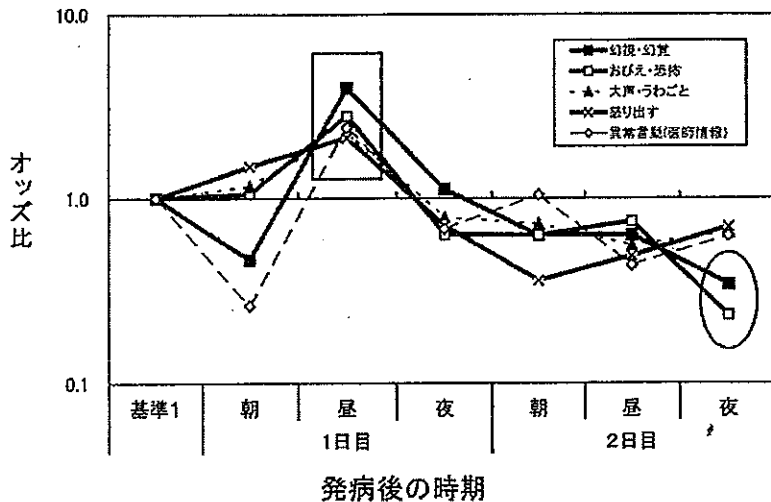
報告書どおりの解析方法が正しいとするならば、逆にタミフルは極めて精神神経系に影響が強い物質であることを示すことになる。しかし、異常言動を起し、かつ抑制もするというように強力な精神神経作用を有する物質は、自然治癒する（self-limiting な）感染症であるインフルエンザには不要かつ不都合である。ただ、これまでの症例の観察や、FDAの報告では、タミフルによる害反応は、大部分がタミフル開始初期に集中している。2日目以降は急速に脳中への移行が減少するため、逆の作用が出現すること

図4：異常言動の頻度比較（タミフル使用後 vs 未使用時：初日昼）
すべてがタミフル使用後発症したとして計算



※：医師情報による。症状別オッズ比とそのp値については表3参照

図5：オッズ比の推移（分母を報告書どおり、タミフル服用後半数発症と仮定）



分母を報告書どおりとし、半数がタミフル使用後に発症したと仮定すると、初日の昼には有意に高率に発症（□印）2日目夜には幻視・幻覚、おびえ・恐怖が有意に低率となる（○印）。この矛盾した現象は、報告書の分母と分子のどり方の誤りに基づくと考えられる。

表4：タミフルと嘔吐の関係—小児に治療目的で使用したランダム化比較試験(RCT)における1日目の嘔吐の頻度とNNH(害反応誘発必要数)

症状	プラセボ (n=517)		タミフル (n=515)		オッズ比 (95%信頼区間)	NNH
	数	%	数	%		
嘔吐(1日目)	16	3.1	51	9.9	3.44 (1.88-6.38)	15
嘔吐(2日目以降)	32	6.2	26	5	0.81 (0.47-1.43)	
嘔吐(全体)	48	9.3	77	15	1.72 (1.15-2.57)	18

新薬承認情報集(製品質疑:NAP)TMのデータから、医薬ビジランス研究所で解析。嘔吐の頻度が、1日目だけ有意であったこと、睡眠中の突然死や異常行動が服用初日に起きやすいこと、今回の報告書で初日昼の異常行動が特に高率であったこと、共通する現象である。NNH: Number needed to Harm (害反応誘発必要数)

は考え難い。

したがって、異常行動の惹起と抑制の両面の可能性を考えるよりは、報告書の分母のとり方の間違いによる可能性の方がはるかに大きいであろう。

6. 異常行動の累積発症割合

報告書では、累積発症割合を、タミフル未使用時 10.6%、タミフル使用例で 11.9%と計算し、有意でなかったとしている。報告書では明確には記載していないが、区間毎に未発症頻度を計算し、それを積算して1から引き算する、いわゆる、life table method (生命表法:LMT法)によって計算したものと考えられる。そこで、この方法で計算し、検証した(各区間のタミフル開始者数はp 18資料4-5、タミフル使用者と未使用者の異常行動発症数はp 20資料4-7(1)による)。

タミフル使用開始区間の人数をタミフル使用者と未使用者に2分の1ずつ振り分け、上記の推定から判断してタミフル使用開始区間の発症者は全てタミフル服用者と仮定して累積発症割合を計算すると、タミフル未使用時の8.9%に対して、タミフル使用例は14.3%、オッズ比は1.7 (p=0.006)であった(NNH=19)。

タミフル未使用例においても異常行動が最も高頻度に発症すると考えられるインフルエンザ発症初日の昼までの終了時点で見ると、未使用時は0.9%に対して、タミフル使用例では3.1%であった(オッズ比3.3)。初日終了時点では、非使用時

には5.1%、タミフル使用例では9.5%であった、オッズ比は1.9 (p<0.002)であった(NNH=23)。

7. 小児の嘔吐は、臨床試験で、初日のみ有意であった

小児を対象としたタミフルによる治療に関するランダム化比較試験が実施され、嘔吐の頻度が有意に高かった¹⁰⁾。その結果で特徴的なことは、頻度の高いのは1日目のみ(オッズ比3.44:95%信頼区間1.88-6.38, p=0.000009)という点である。2日目以降は有意の差がない(オッズ比0.81;0.46-1.42, p=0.43)。全体ではオッズ比1.72 (1.15-2.57, p=0.0053)であり1日目よりも全体ではオッズ比が低値となった(表4)。

これは、インフルエンザ罹患の初期に特に、BBB(血管-脳関門)が障害されやすく、タミフルはよく通過し、脳内によく移行するが、インフルエンザ罹患2日目には通過が不良となるとともに、脳内へのタミフルの移行が少なくなり、嘔吐の頻度が減少するものと考えられる。

睡眠中の突然死や異常行動が服用初日に起きやすいこと、幻覚をはじめとする異常行動の症状が、初日の昼間に特に高頻度であったが、全体(累積)ではオッズ比が低くなったという今回の報告書のデータと極めてよく一致している。

8. FDAの情報では、せん妄の3分の2は1回目服用後

今回公表されたFDAの神経精神症状に関する解析結果¹¹⁾は、全体(103例)中の大部分(92%)が日本からの症例である。その情報では(詳細は本号p108-110)、異常行動を伴う「せん妄」60例中、約3分の2に相当する38例(63.3%)が1回目の服用後に発症している。そして、3分の2が4時間以内、大部分(90%以上)が服用後6時間以内に発症している。これも、今回の厚労省報告書のデータを解釈する際には、充分考慮しなければならない重要な点である。

9. 服用終了後の肺炎は有意に高率:ランダム化比較試験より

小児の治療を目的としたランダム化比較試験をまとめたデータ¹²⁾では、服用終了後の肺炎の合併がプラセボ群517人中1例(0.2%)に対して、タミフル群では、515人中8例(1.5%)あった(オッズ比8.1;1.04-174.2, p=0.021)(表5)。

肺炎の合併については、動物実験でも実証されている¹³⁾。ラット2週間静脈内投与実験の高用量群(100mg/kg静注)で、6例中3例に肺炎がみられ、うち1例では臨床症状として喘鳴があり、広範囲な出血性炎症と、常在細菌の感染が疑われたからである。

今回の報告書では、肺炎の合併がタミフル群に少なかったとしているが、調査期間は7日間であり、肺炎の合併頻度が高まるそれ以降の情報はなにも収集していないのであるから、肺炎が少なくなったとはとても言えない。

以下次号

次号を含めたとまとめ

「報告書」は、種々のバイアスの可能性があるが、それをそのままにしても、報告書の確実なデータから、タミフル未使用確実例とタミフル使用確実例(既使用例)の異常行動の発症割合を発症初日の昼についてそれぞれ求めると、異常行動0.5%に対して1.8%、おびえ・恐怖は0.4%に対して1.9%、幻視・幻覚は0.05%に対して0.6%、突然大声・うわごとは0.6%に対して2.2%、怒り出すは0.5%に対して1.9%と、いずれの症状も有意に高率に発症していた。

また、タミフル使用開始区間の分母(使用者数および未使用者数)と分子(症状発症者数)を適切にとれば、タミフルの使用時は未使用時に比べて約4-5倍(怒り出す)、約5-7倍(突然大声、医

表5：タミフルと肺炎の関係—小児に治療目的で使用したランダム化比較試験(RCT)における服用終了後の肺炎の頻度とNNH(害反応誘発必要数)

症状	プラセボ (n=517)		タミフル (n=515)		オッズ比 (95%信頼区間)	p値	NNH
	数	%	数	%			
肺炎(服用終了後)	1	0.2	8	1.5	8.1 (1.04-174.2)	0.021	74

服用終了後には肺炎を合併しやすいことが明確に示されている。

師情報による異常言動), 約6倍(おびえ・恐怖), 約13~31倍(幻視・幻覚)高率に発症すると推定され, タミフル使用との強い関連を示した。

累積発症割合を生命表法により求めると, 全経過でオッズ比1.7 ($p = 0.006$)であった。初日昼に比較したこのオッズ比の低下は, インフルエンザ発症初日の夜以降のオッズ比が急速に低下するためである。しかし, 全体としては, タミフル使用により19人に1人が異常言動を生じると考えられた。

報告書には, タミフルによる異常言動を過小評価する多数のバイアスや解析方法が用いられ, データ解釈にも重大な誤りがある。すなわち,

- 1) 調査票配布者総数の記載がなく回収率が不明(基本的欠陥),
 - 2) 非ステロイド抗炎症剤の記載欄がない,
 - 3) タミフル使用例が未使用群に容易に混入しうる調査票,
 - 4) 軽症例が多く混入し重症例の検出が困難,
 - 5) タミフル中断例が分母から除かれぬ,
 - 6) ランダム化比較試験でタミフルを5日間使用した後で肺炎が有意に頻発したが, この調査では発症7日目までしか観察しない,
 - 7) 分母と分子のとり方が間違い,
 - 8) 最大頻度の初日の昼間の大きな差を, 差が逆転する時期で薄めて累積発症率として比較している,
- などである。

バイアスを最小化した調査により, タミフルによる異常言動の害が生じやすいことがなお一層明瞭になると思われる。

今回の報告書で, 初日の昼を中心に異常言動の危険が高かったことは, 小児のランダム化比較試験において初日だけ嘔吐が有意に増加した事実, FDAが公表した103症例の解析結果では大部分が1~2回服用後でかつ数時間以内に発症したこと, 動物実験で死亡は全て初回投与後であり, 大部分が4時間以内に死亡した事実と生じていることなど, 他の事実と見事に一致している。したがって, 今回の報告書は, タミフルが異常言動を生じることより強く確認したものといえる。

報告書はタミフルと異常言動との関連が認められなかったとの趣旨の報告

書は, 社会的影響の強さを考慮すれば, 一旦取り下げ, 関連があるとの結論に変更すべきである。

参考文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金平成17年度分担研究報告書, 「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教授) <http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/10/dl/tp1020-2.pdf>
- 2) 医薬品・医療機器等安全性情報 No.229 <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/10/h1026-1.html>
- 3) 新型インフルエンザに関するQ & A <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou04/02.html>
- 4) 浜六郎, 坂口啓子, リン酸オセルタミビル(タミフル)と突然死, 異常行動死との関連に関する考察—その(2)タミフル使用後のせん妄は主に解熱時に生じ, 熱せん妄と異なる, 第38回日本小児感染症学会総会・学術集会, プログラム・抄録集 p164, 2006
- 5) 林敬次, 浜六郎, 高松勇, 山本英彦, 坂口啓子, リン酸オセルタミビル(タミフル)と突然死, 異常行動死との関連に関する考察—その(3)動物における中枢抑制作用(低体温, 呼吸抑制等)の用量反応関係について 同 p164, 2006
- 6) 浜六郎, 坂口啓子, リン酸オセルタミビル(タミフル)と突然死, 異常行動死との関連に関する考察—その(4)ヒトにおける中枢抑制制症状(低体温, 呼吸抑制, 異常行動)の種類・重症度のスペクトル, 同 p165, 2006
- 7) 浜六郎, 坂口啓子, 別府宏樹, 「タミフル脳症」は薬害である—オセルタミビルの精神神経系害反応: そのヒトと動物の類似性, 薬害疫学, 11 (suppl): S62-63, 2006/11/29
- 8) 浜六郎, タミフルと異常言動に関する厚生労働省研究班報告書の批判的吟味 (2006年11月17日) <http://www.npojp.org/sokuho/no72-4.pdf>
- 9) 浜六郎, タミフルと「異常行動からの事故死」および「睡眠中の突然死」との因果関係に関する意見書 (2006年11月17日) <http://www.npojp.org/sokuho/no72-2.pdf>
- 10) a) リン酸オセルタミビル(タミフルドライシロップ)新薬承認情報集 http://211.132.8.246/shinyaku/g0201/11/5303990_21400AMY00010.html? b) リン酸オセルタミビル(タミフルカプセル)新薬承認情報集 http://211.132.8.246/shinyaku/g0012/07/53039900_21200AMY00238.html? c) タミフルカプセル75(予防)の資料(薬承認情報集) <http://211.132.8.246/shinyaku/g0407/g040703/index.html>?
- 11) Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Tamiflu AE Review 2006 (Memorandum), http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4254b_09_01_Tamiflu%20AE%20Review%202006%20Redacted_D060309_092.pdf
- 12) 菅谷憲夫, 後藤元, 対談「インフルエンザ治療における有害事象とその処置」, リスク因子の検討—タミフル副作用症例報告を基にして, 診療と新薬, 42(6) (2005年6月号) 別刷



制菌剤/G-CSFによる肺塞栓および Sweet 症候群

33才男性が, セミノームに対してバクリタキセル175mg/m², カルボプラチン1250mg/m², エトポシド1500mg/m²およびイホスファミド7.5g/m²の投与を受け, 8日目に末梢血幹細胞移植を施行し, 翌日, G-CSF 9300 μg 投与を受けた。12日目に, WBC 0/mm³, 血小板数1.8万/mm³となり, 血小板輸血を行った。13日目, 多数の紅斑が, 大腿部, 顔面および下肢に出現, 痛みを伴って, Sweet 症候群と診断された。G-CSF 治療によると考えられ, G-CSF を中止した。19日目, WBC 1000/mm³で, 皮膚病変は改善したが, 翌日, カテーテル穿刺部の血管に静脈炎を認め, 21日目に突然, 左胸痛と呼吸困難を来した。体温37.5℃で, SpO₂が82%に下がったが, 酸素吸入により97%に回復した。WBC 2800/mm³, CRP 15.7mg/dlで, 胸部CT上, 散在性の結節陰影と両側胸水を認め, 敗血症性塞栓を示唆した。皮膚滲出液の培養分析で, MRSA の発育を認め, フルコナゾール, バンコマイシンおよびバズフロキサシンを開始した。静脈穿刺カテーテル先端からも MRSA が検出されたが, CRP は徐々に下がり, 症状も改善して, 胸痛が発現して6週間後, 胸部CT上, 異常所見は完全に消失した。

Hara I et al. International J. Urology 13: 481, 2006

アトルバスタチン/コルヒチン併用時に見られた横紋筋融解

アミロイドーシスに対して, 3年前からコルヒチン1.5mg/day 投与を受けている45才男性が, 高コレステロール血症に対してアトルバスタチン10mg/day 内服治療を開始した。2週間後, 下肢の著明な脱力, 筋肉痛および歩行障害を来した。症状は増強し, 意識低下, 倦怠感のため入院した。心拍数110拍/分, 呼吸数30/分で, 意識は混濁し, 両側にクラックルを聴取した。末梢に中等度の浮腫を認め, 褐色尿が見られた。乏尿性の急性腎不全, 電解質異常および循環血液量過多を認めた。入院時, CRP 9035 U/L, ミオグロビン > 3000 ng/mlであった。コルヒチン/アトルバスタチン併用による横紋筋融解と診断して, 両薬剤を中止し, 血液透析と呼吸管理により, まもなく意識状態は改善した。入

タミフルは初日昼(初回服用後)に異常言動を起こす(その2) 厚労省研究班報告書とFDA報告を正しく読めば因果関係は明瞭

浜 六郎*

本誌11月号¹⁾で、FDA²⁾がタミフルと異常行動との関連を実質的に認めて警告をしたことを述べた、また「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:横田俊平横浜国立大学教授)の報告書(以下、「報告書」と略)³⁾を正しく読めば、報告書のデータそのものが、インフルエンザ発症初日の昼には高度に有意にタミフルは異常言動を起しやすいことを示していることを詳細に述べた⁴⁾。

報告書には、調査方法や解析方法に、タミフルの害を過小評価に導く重大なバイアスの危険性がある。このため、適切な調査方法を用いれば、タミフルと異常言動の間には、さらに明瞭な関連が認められることになるであろう。報告書が抱えている調査方法や解析方法の問題点については、11月号⁵⁾では誌面の都合で触れられなかったため、今号で詳細に述べ、さらにこれまで判明している睡眠中の突然死を含めたタミフルの害反応の全体像を概観し、この問題の大きさを考えたい。

【2】報告書の問題点(調査方法、解析方法、データ解釈)について

10. 調査方法、解析方法、データ解釈の誤り

報告書には、以下に示すように、タミフルと異常言動との関連を出離くする欠陥が多数存在する。

【調査方法】

1) 調査票配布者の記載なく回収率が不明、という基本的欠陥がある

医師は10人ずつに調査票を手渡して

いるはずであるが、報告書p14の回収状況で医師用調査票の都道府県別回収数は、10の倍数にはなっていない。すなわち、相当な回収もれがあると考えられる。また医師用と患者家族用でも大きく回収数が異なっている。タミフルを使用せず異常言動を発症しなかった例は未回収者に高頻度に混入しうるため、未回収例が除かれることにより、タミフル未使用例の分母が小さくなり、未使用例の発症割合が大きくなるため、タミフルの害を過小評価することにつながる。

2) 非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)の記載欄がない

そのため、非ステロイド抗炎症剤で誘発された異常言動が、当然ながらタミフル未使用例に入ってきて、その発症割合を大きくするため、タミフルの害を過小評価することにつながる。

3) その他、タミフル使用例が未使用群に容易に混入しうる調査票

チェック漏れはタミフル未使用、症状非発現となり、誤分類が生じやすい。

4) 軽症例が多く混入する手法:重大な害の検出が困難である

具体的症状の例として軽症例が多くあげられているが、異常行動からの事故につながる例などは書かれていないため、軽症例が多く収集されたと考えられる。それにもかかわらず、幻視・幻覚は極めて高オッズ比であった。

5) タミフル中断例が分母から除かれていない

タミフルにより、異常言動や他の副作用が出るなど、その他の理由でタミフルの服用を中断することが十分ありうるが、その情報がない。

6) 肺炎は7日しかデータを収集していない

ランダム化比較試験では、5日間タミフルを使用し、服用終了後も経過を観察して、有意に肺炎が増加した。ところが、今回のようなずさんな調査で、しかも発症7日目までの観察しかしていないのに、肺炎が少なくなったとしている。

根本的な誤りであるので、この点も訂正が必要である。

【解析方法】

7) 分母と分子のとり方が誤っている

タミフル使用群は分母を過大に、未使用群は、分母を過小にとっている。

「全ての症状がタミフル使用前に発症」はあり得ない仮定であり間違い。

暫定的には、タミフル使用前と使用後とを2分の1ずつとして計算すべきである。

8) タミフルの影響を調整していないため、アセトアミノフェンとの関連は言えない

アセトアミノフェンとの関連が指摘さ

前号を含めたまとめ

「報告書」は、種々のバイアスの可能性があるが、それをそのままにしても、報告書の確実なデータを使うと、発症初日の昼のタミフル既使用例と、確実な未使用例からの発症割合は、異常言動0.5%に対して1.8%、おびえ・恐怖は0.4%に対して1.9%、幻視・幻覚は0.05%に対して0.6%、突然大声・うわごとは0.6%に対して2.2%、怒り出すは0.5%に対して1.9%と、いずれの症状も有意に高率に発症していた。

また、タミフル使用開始区間の分母(使用者数および未使用者数)と分子(症状発症者数)を適切にとれば、タミフルの使用時は未使用時に比べて約4~5倍(怒り出す)、約5~7倍(突然大声、医師情報による異常言動)、約6倍(おびえ・恐怖)、約13~31倍(幻視・幻覚)高率に発症すると推定され、タミフル使用との強い関連を示した。

累積発症割合を生命表法により求めると、全経過でオッズ比1.7(p=0.006)であった。初日昼に比較したこのオッズ比の低下は、インフルエンザ発症初日の夜以降のオッズ比が急速に低下するためである。しかし、全体としては、タミフル使用により19人に1人が異常言動を生じると考えられた。

報告書には、タミフルによる異常言動を過小評価する多数のバイアスや解析方法が用いられ、データ解釈にも重大な誤りがある。すなわち、1) 調査票配布者差の記載がなく回収率が不明(基本的欠陥)、2) 非ステロイド抗炎症剤の記載欄がない、3) タミフル使用例が未使用群に容易に混入しうる調査票、4) 軽症例が多く混入し重症例の検出が困難、5) タミフル中断例が分母から除かれない、6) ランダム化比較試験でタミフルを5日間使用した後で肺炎が有意に頻発したが、この調査では発症7日目までしか観察しない、7) 分母と分子のとり方が間違っている、8) 最大頻度の初日の昼間の大きな差を、差が縮小する時期で薄めて累積発症率として比較している。などである。

バイアスを最小化した調査により、タミフルによる異常言動の害が生じやすいことがなお一層明瞭になるとと思われる。

初日の昼を中心に異常言動の危険が高かったことは、小児のランダム化比較試験において初日だけ嘔吐が有意に増加した事実、FDAが公表した103症例の解析結果では大部分が1~2回服用後でかつ長時間以内に発症したこと、動物実験で死亡は全て初回投与後であり、大部分が4時間以内に死亡した事実と生じていることなど、他の事実と一致している。したがって、報告書は、タミフルが異常言動を生じることをより強く確認したものと見える。

報告書はタミフルと異常言動との関連が認められなかったとの趣旨の報告書は、社会的影響の強さを考慮すれば、一旦取り下げ、関連があるとの結論に変更すべきである。

*NPO 法人医薬ビジランスセンター

れているが、タミフルとの交絡が調整されていないため、この関連は意味がない。アセトアミノフェン単独ではなく、タミフルを使用している場合にアセトアミノフェンで解熱することが異常行動と関連している可能性がありうる。これはこれまで、詳細な経過が判明している症例報告を検討した結果でも示唆されていることである。

【データ解釈】

9) 報告書どおりの解析なら、初日昼は有意に高頻度となり、2日目以降は有意に低率となる。

この「逆転現象」が本当なら、タミフルは、当初異常言動を誘発し、2日目以降は、異常言動を抑制する、ということになる。いずれにしても、精神神経系に作用する物質であることを示している。累積オッズ比が比較的低くなるのは、最大頻度の初日の昼間の大きな差が、2日目以降に消失したり、あるいは計算方法の間違いのためにオッズ比が逆転することにより相殺されるためと考えられる。

したがって、この逆転現象は、大きなバイアスと、解析方法の誤りを示唆する。

【3】タミフルの害に関する全体像

タミフルにより生じたと考えられる害反応について、これまでにFDAや厚生労働省により公表されたタミフル使用後の有害事象報告例、NPO 法人医薬ビジランスセンターが受けた相談例、動物実験の毒性所見、脳中へのタミフル移行、中枢抑制剤の薬理学的毒性学的一般知識等から、その全体像を総合的に考察する。なおこれらは、第38回日本小児感染症学会総会・学術集会³⁴⁾、および第12回日本薬剤疫学会学術総会³⁵⁾で発表し、タミフルと「異常行動からの事故死」および、「睡眠中の突然死」との因果関係に関する意見書(2006年11月17日)³⁶⁾にも記した。

1. タミフルによると考えられる毒性徴候のスペクトル

低体温-せん妄/異常行動-幻視・幻覚-呼吸抑制, 睡眠時突然死など

タミフルによると考えられる毒性徴候のスペクトル(低体温-せん妄/異常行動-幻視・幻覚-呼吸抑制, 睡眠時突然死など)を表6に示した。

たとえば、けいゆう病院小児科部長菅

表6: タミフルによると考えられる毒性徴候のスペクトル
低体温-せん妄/異常行動-幻視・幻覚-呼吸抑制, 睡眠時突然死など

1. 呼吸以外の抑制系症状: 低体温, 行動抑制(動こうにも動けない), 睡眠(午睡とされている例の多くが眠気によるものと考えられる)
2. 呼吸抑制(呼吸異常, 呼吸不規則, 呼吸停止), 顔色蒼白, チアノーゼ, 黒っぽい
3. 呼吸抑制に続発する状態: 低酸素性虚脱, 虚脱, 心肺停止, 死亡
4. 精神系(せん妄, 異常行動, 錯乱), 神経系(意識低下, 意識消失)
5. 感覚異常
 - a) 視覚: 大きく見えたり小さく見えたり, 白無地が縞模様に見える等
 - b) 聴覚: ガンガンと耳の中で鳴る, 静かになるとうるさい等
 - c) 知覚: 急に体の一部が痛くなる等

谷憲夫氏¹¹⁾は、32.2℃, あるいは34.7℃の例を報告し、「低体温に関して、やはりタミフルが関連している可能性はあると思います。手足がチアノーゼっぽくなったり、顔色が少し悪くなったり」「小児だけかと思ったら、成人例がありますね。ある程度タミフルに関連した事象ではないかと思えます」と述べ、低体温は極めて特徴的なタミフルの副作用としている。低体温はタミフルが脳内に移行したことを明瞭に示しており、これが1歳未満だけでなく成人にもあることまで認めている。また、チアノーゼが生じた例も指摘している。

NPO 法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)への相談例にも、個別症状単独出現例のほか、症状複合例も少なくない。たとえば、低体温と行動抑制・記憶途絶・幻覚が出現した30歳の女性は、34.1℃まで体温を測定したことは覚えていたが、以後記憶が途切れた。記憶が戻った後も気力がなく、家族を呼ぼうにも声も出ない、幻覚や幻聴も出現したと述べていた。また、低体温は1週間持続したそうである。

せん妄・呼吸抑制・チアノーゼの14歳男性(副作用被害救済制度に申請済み)は、2回目のタミフルを服用(薬剤はこれだけであった)1時間後にせん妄状態となり、激しい呼吸困難、チアノーゼを呈した後眼球が上転した。呼吸が小さく、体温37.4℃。その約5時間後にも、アセトアミノフェンを服用して体温が低下したところ、せん妄(錯乱, 意味不明の言動)が生じ、記憶がところどころ途切れている。2回目のタミフル服用後15時間ですっかり正常化した。

そして、高熱時に出現する熱せん妄(90%超が39℃以上の高熱時)と異なる点は、タミフル服用後のせん妄は、主に(80%が)高熱のピークを過ぎて熱が下がりはじめたとき、あるいは平熱近く、あるいはむしろ低体温になったときに発症

していることである。

2. 動物実験での毒性症状の用量-反応関係と脳中濃度との反応関係について

タミフル使用後、動物に現われた症状の用量-反応関係を検討し、ヒトに生じた睡眠中突然死、呼吸異常死、異常行動死等との関連について、以下のように検討した。タミフルドライシロップTM、同カプセルTM、予防TMに関する新薬承認情報集に基づき、7日齢、14日齢を含むラット実験5件の0, 500, 700, 1000mg/kgについて、死亡と体温低下、自発運動低下、呼吸緩徐・不規則等の症状が認められた動物の割合を集計し、その用量-反応関係を検討した。また脳中濃度との関連についても検討した。

1) 死亡および毒性症状とタミフルとの用量-反応関係

死亡例数と生存例における症状は、以下のようにまとめられる。

試験A(用量設定試験)では、7日齢のラットが用いられ、経口で2週間(各群24匹)投与。用量は、0, 500, 1000mg/kgであった。1000mg/kg群で24匹中18匹が死亡した(16匹が投与7時間以内に死亡した)。6匹に死亡前にチアノーゼが生じ、9匹は剖検で肺浮腫(肺水腫)が認められた。

試験B(毒性試験)では、7日齢および14日齢のラットが用いられた。経口単回(各群14匹)では、0, 500, 700, 1000mg/kgが投与された。投与2時間以降に体温低下、自発運動の低下、呼吸緩徐・不規則が、700mg/kg群では雄2匹、雌4匹、1000mg/kg群では雄5匹、雌の全例に認められた。1000mg/kg群では振戦、虚脱が雌各1匹に観察された。

試験C(Toxico-Kinetics: TK試験)では、1000mg/kgを7日齢(28匹)、14日齢、21日齢、42日齢(各14匹)に単回投与した。7日齢ラットでは、雌5匹、

雌2匹の計7匹が投与後10分~4時間で死亡した。体温低下、蒼白、自発運動の低下が3~4時間に観察された。

以上、ラットの日齢別、用量別の死亡および有症状動物の割合を図6に示した。

7日齢(0, 500mg/kg, 700mg/kg, 1000mg/kg)では、死亡割合はそれぞれ、0.0%(0/38), 0.0%(0/38), 14.3%(2/14), 29.8%(28/94)となった。また体温低下や自発運動低下、呼吸緩徐・不規則などの症状が認められた動物の割合が、0.0%(0/14), 0.0%(0/14), 42.9%(6/14), 85.7%(12/14)と、明瞭な用量-反応関係を認めた。14日齢(0, 500mg/kg, 1000mg/kg)でも、死亡割合0.0%(0/10), 0.0%(0/10), 1.9%(1/52), 体温低下や自発運動低下、呼吸緩徐・不規則の有症状動物の割合が、0.0%(0/14), 0.0%(0/14), 28.6%(4/14)と、用量-反応関係を認めた。

2) 脳中濃度と死亡割合との用量-反応関係

7日齢の幼若ラットにオセルタミビルを投与して、脳中濃度が特に著しく高まるのは活性代謝物ではなく、オセルタミビル未変化体である。最高血中濃度(Cmax)で比較すると7日齢でのオセルタミビル未変化体の脳中濃度は、42日齢ラットの約3000倍であった(22500対7.06 μg/g)。血中濃度の曲線下面積(AUC)でみると1500倍(128000対83.3 μg·h/g)であった。呼吸抑制は瞬間濃度上昇に関係するため、AUCよりも瞬間の最高血中濃度の方がより大きく関係する。実際、死亡率との相関は、AUCよりもCmaxとの相関が強かった(表7)。

オセルタミビル未変化体の血中濃度や、オセルタミビル活性代謝物の血中濃度および脳中濃度と死亡割合との間には有意の相関を認めなかった。

以上のように、動物実験では、タミフルの用量と中枢抑制症状および死亡との間に、用量-反応関係が明瞭に認められ、脳中未変化体濃度の上昇と死亡割合との間にも有意の相関関係が認められた。

3. 症状の重症度や後遺障害について

症状の重症度や後遺障害について、重篤度および後遺障害の順に並べ、A) せん妄・異常行動系反応と、B) 呼吸抑制・心肺停止系反応に大きく分けて表8に示した。

図6：タミフルと中枢抑制症状・死亡 用量-反応関係(幼若ラット)

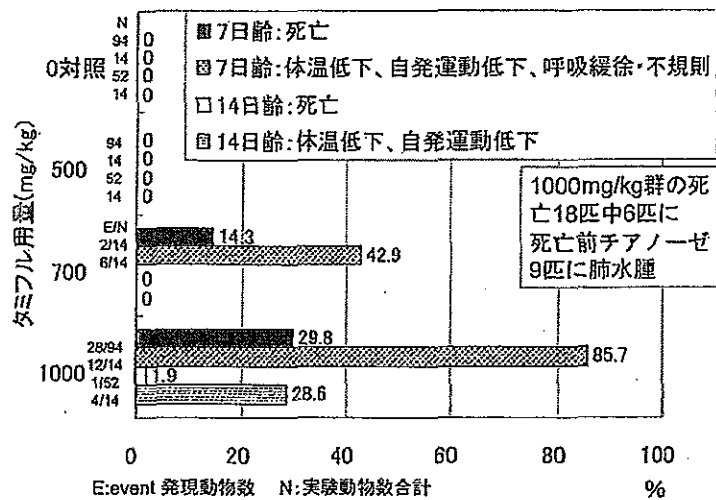


表7：タミフル未変化体の脳中濃度(Cmax、AUC)と死亡率の関連

	死亡割合(%)	脳中 Cmax (μg/g)	脳中 AUC (μg·h/g)
7日齢	12.5 (7/56)	22500	128000
14日齢	3.6 (1/28)	4220	54100
24日齢	3.6 (1/28)	17.2	161
42日齢	0 (0/28)	7.06	83.3
死亡割合との相関係数(r)		0.961	0.927
p値		p<0.05	0.05<p<0.1

表8：症状の重症度や後遺障害(重篤度および後遺障害の順)

A) せん妄・異常行動系反応

- 1) 一過性:せん妄・異常行動(極めて短時間な例~持続する例あり)。また、一旦治まりアセトアミノフェンを服用し、解熱後に増悪した例も:厚労省報告で指摘されたアセトアミノフェンとの関連は、タミフルとの交絡につき未調整であるため言えない。
- 2) 窓から飛び出そうとするなど危険な行為があったが事故に至らなかった例、
- 3) 危険行為を遂行し、軽傷であった例、
- 4) 危険行為を遂行、重傷を負い救命された例
- 5) 事故死例であり、自殺とは考えられない例、
- 6) 事故死例中、自殺が疑われる例(中枢抑制剤の ADR)
- 7) 精神症状の1週~3か月(以上)持続例(入院を含む)など。

B) 呼吸抑制・心肺停止系反応

- 1) 一過性呼吸困難
- 2) 一過性チアノーゼ
- 3) 呼吸異常(不規則呼吸、チアノーゼ等)後、低酸素性痙攣を生じながらも、完全に回復した例、
- 4) 呼吸異常・意識消失・痙攣回復後、1か月程度幻聴や幻視・異常知覚が続いた例、
- 5) 生後10か月まで正常に発達していて、タミフル服用20分後ころに意識消失、痙攣。2時間以内に意識回復、数日後から、発達の退行と遅延を認めた例
- 6) 呼吸異常を認め医療機関受診途中で呼吸停止した例
- 7) 睡眠中に呼吸停止・心停止し、医療機関に搬送し心拍は回復したものの、間もなく死亡、
- 8) 睡眠中の呼吸停止・心停止例(多数)(注) などである。

注: 睡眠中突然死の解剖例2例中2例で肺水腫あり:動物実験の死亡18例中9例に肺水腫があったことと共通する(低酸素性肺水腫は、酸素供給再開とともに可逆的であるため、死亡しなかった場合には、基本的に可逆的で後遺症を残さず回復する。ただし、ごく一部には例外がある。

4. 動物実験における毒性症状とヒトの症状の類似性

タミフルによる動物実験における死亡に至る症状と、ヒトで報告されている症状を比較のため並べて示した(表9) これをみると両者が極めて類似していることが一目瞭然である。

5. タミフルによる精神・感覚系症状のまとめ

1) タミフル使用後の異常言動・異常行動、呼吸抑制死等の症状は、ヒトと動物のどちらも、バルビタール剤やベンゾジアゼピン剤などの中枢神経抑制剤による中枢抑制所見として矛盾せず、極めて類似し、初回使用後に生じやすい。
2) タミフル未変化体は中枢抑制剤と考えられる。

幻覚やせん妄、異常感覚、異常行動などの精神症状については動物実験が実施されていないために比較できないが、薬理的な常識である中枢抑制剤によるdisinhibitionあるいはdyscontrol作用¹⁴⁾で説明が可能である。

【4】報告書を批判的吟味した結果のまとめ

1. 報告書は、そもそもその計画段階からデザインに欠陥があり、用紙配布総数の記載がなく、したがって、回収率が不明であるという、根本的欠陥を有しており、解析方法もすべてタミフルの害を過小評価する方向での工夫がなされている。

2. 報告書では結論を断定してはしていないが、「関連が認められなかった」との情報が流布され、実際マスメディアでも早速、異常言動の報道に抑制がかかっている。

3. 「報告書」はタミフルと異常行動との関連を過小評価する方向に多数のバイアスが働き、解析方法も過小評価する方法が用いられ、データ解釈にも重大な誤りがある。すなわち、1) 調査票配布者総数の記載がなく回収率が不明(基本的欠陥)、2) 非ステロイド抗炎症剤の記載漏れがない、3) タミフル使用例が未使用群に容易に混入しうる調査票、4) 軽症例が多く混入し重症例の検出が困難、5) タミフル中断例が分母から除かれ、6) ランダム化比較試験でタミフルを5日間使用した後で肺炎が有意に頻発したが、この調査では発症7日目までしか観察しない、7) 分母と分子のとり方が間違、8) 最大頻度の初日の昼間の大きな差と、

表9：タミフル使用後ヒトに生じた中枢抑制症状や死亡と、動物実験における中枢抑制症状・死亡の類似点

症状		ヒトの症状	動物における症状 (ラット・マーモセット※)
一般症状	体温	低体温	体温低下
	運動・行動	動こうにも動けない、発語できない	自発運動の低下、行動低下(※)
	睡眠	睡眠	睡眠(※)
	呼吸	呼吸抑制、呼吸異常、呼吸小、小呼吸と激しい呼吸、呼吸停止	呼吸緩徐・不規則
	顔色など	蒼白、チアノーゼ、顔色が黒っぽい	死亡前にチアノーゼ
	虚脱 死亡	虚脱、心臓停止 死亡	虚脱(※) 死亡
病理組織学的所見		3歳男児突然死剖検で、肺水腫、脳浮腫、39歳男性の睡眠時突然死剖検例でも肺水腫、突然死剖検2例で2例とも肺水腫	肺水腫が死亡例18匹中9匹に認められた。その他著変を認めず(脳の所見の記載はない)。
生死の分かれ目、症状発現時期など	生存と死亡の分かれ目	死亡しなければ、一部を除き可逆的。MRI、CTなどで脳浮腫(軽度)、死亡例でも脳浮腫がある程度(一部に後遺症、3か月にわたり長期持続例)。	500mg/kgでは死亡や毒性所見はないが、700mg/kgで死亡、1000mg/kgで大部分死亡。死亡例でも病理学的変化が乏しい。
	発現時期	初回～1日目が多い。経過とともにインフルエンザが軽快してタミフルの脳への移行が減少するためと考えられる。ただし、ときには2～3日目でも起きている。	離乳前ラットでは、死亡例は大部分初回投与時。成長とともにBBBが発達しタミフルの脳中への移行が減少するためと考えられる。成熟マーモセットでは2～4日目の場合も。
精神・感覚系症状	せん妄、幻覚	せん妄、幻覚(幻視、幻聴)、異常行動など	タミフルの毒性試験ではこれらの毒性点は検討されていない(もともと動物実験による確認は困難であろう)ただし、中枢抑制剤が脱制御でせん妄や異常行動を起こすことは常識である。
	意識状態	意識レベル低下、意識消失	
	視覚異常	ものが大きく見えたり小さく見たり変動、白無地が縞模様に見える	
	聴覚異常	異常に大きく聞こえる、静かにするとうるさい、ガンガンと耳の中であるので耳を塞ぐ	

※マーモセット400g前後の雌雄各2頭を2000mg/kg使用、4頭中1頭が2日目に行動低下、虚脱、虚脱で死亡、他の3頭も4日目で屠殺(全て死亡)。全例消化管粘膜出血あり(虚脱、潰瘍、出血、萎縮)。この場合のトキシコキネチックス(AUC等)のデータは示されていない。

差が小さくなる時期あるいは逆転する時期と合わせて累積発症率を求め、比較している、などである。

4. バイアスの可能性をそのままにしても、報告書の確実なデータを使うと、発症初日の昼のタミフル既使用例と、確実な未使用例からの発症割合は、異常言動0.5%に対して1.8%、おびえ・恐怖は0.4%に対して1.9%、幻視・幻覚は0.05%に対して0.6%、突然大声・うわごとは0.6%に対して2.2%、怒り出すは0.5%に対して1.9%と、いずれの症状も有意に高率に発症していた。

5. タミフル使用開始区間の分母(使用者数および未使用者数)と分子(症状発症者数)を適切にとれば、タミフルの使用時は未使用時に比べて約4～5倍(怒り出す)、約5～7倍(突然大声、医師情報

による異常言動)、約6倍(おびえ・恐怖)、約13～31倍(幻視・幻覚)高率に発症すると推定され、タミフル使用との強い関連を示した。

6. 累積発症割合を生命表法により求めると、全経過でオッズ比1.7(p=0.006)であった。初日昼に比較したこのオッズ比の低下は、インフルエンザ発症初日の夜以降のオッズ比が急速に低下するためである。しかし、全体としては、タミフル使用により19人に1人が異常言動を生じると考えられた。

7. 報告書どおりの分母を用いて、タミフル使用区間の異常言動発症者をタミフル使用者と未使用者に半数ずつ割り振り、区間ごとのオッズ比の推移をみると、初日の昼にはすべての異常言動が有意に高率に発症し、2日目夜には幻視・幻

覚、おびえ・恐怖が有意に低率となる。この矛盾した現象は、報告書の分母と分子のとり方の誤りに基づくと考えられた。

8. 今回の報告書で、初日の昼を中心に異常言動の危険が高かったことは、小児のランダム化比較試験において初日だけ嘔吐が有意に増加した事実、FDAが公表した103症例の解析結果では大部分が1~2回服用後でかつ数時間以内に発症したこと、動物実験で死亡は全て初回投与後であり、その大部分が4時間以内に死亡した事実など、関連する事実と一致している。

9. したがって、今回の報告書は、タミフル使用と異常言動との関連を否定も保留もするものではなく、逆にタミフルは初日に服用した午後、異常言動を極めて高頻度に起しうることを明瞭に示したものである。

10. したがって、タミフルの異常言動発症の危険性について警告をするとともに、タミフル使用に関する益と害のバランスを再考すべきである。

11. さらなる調査の前に、第三者によりデータの再解析がなされるべきである。

12. タミフルと異常言動との関連が認められなかったとの趣旨の報告書は、社会的影響の強さを考慮すれば、一旦取り下げ、タミフルと異常言動には強い関連が証明されたとの結論に変更すべきである。

参考文献

- 1) 浜六郎, FDAは異常言動とタミフルとの関連を実質的に認め警告, *TIP「正しい治療と薬の情報」* 2006;21(11):108-110
- 2) 浜六郎, タミフルは初日昼(初回服用後)に異常言動を起こす(その1)「厚生労働省研究班報告書とFDA報告を正しく読めば因果関係は明瞭, *TIP「正しい治療と薬の情報」* 2006;21(11):110-116
- 3) Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Tamiflu AE Review 2006(Memorandum), http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-1254b_09_01_Tamiflu%20AE%20Review%202006%20Redacted_D060309_092.pdf
- 4) 厚生労働科学研究費補助金平成17年度分担研究報告書「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 横浜市立大学教授) <http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/10/dl/tp1020-2.pdf>
- 5) 医薬品・医療機器等安全性情報 No.229 <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/10/h1026-1.html>
- 6) 浜六郎, 坂口啓子, リン酸オセルタミビル(タミフル)と突然死, 異常行動死との関連に関する考察-その(2)タミフル使用後のせん妄は主に解熱時に生じ, 熱せん妄と異なる, 第38回日本小児感染症学会総会・学術集会, プログラム・抄録集 p164, 2006
- 7) 林 敬次, 浜六郎, 高松勇, 山本英彦, 坂口啓

- 子, リン酸オセルタミビル(タミフル)と突然死, 異常行動死との関連に関する考察-その(3)動物における中枢抑制作用(低体温, 呼吸抑制等)の用量反応関係について 同 p164, 2006
- 8) 浜六郎, 坂口啓子, リン酸オセルタミビル(タミフル)と突然死, 異常行動死との関連に関する考察-その(4)ヒトにおける中枢抑制症状(低体温, 呼吸抑制, 異常行動)の種類・重症度のスペクトル, 同 p165, 2006
- 9) 浜六郎, 坂口啓子, 別府宏園, 「タミフル脳症」は毒害である-オセルタミビルの精神神経系反応: そのヒトと動物の類似性, *薬剤療学*, 11(suppl):S62-63, 2006/11/29
- 10) 浜六郎, タミフルと「異常行動からの事故死」および「睡眠中の突然死」との因果関係に関する意見書(2006年11月17日) <http://www.npojip.org/sokuho/no72-2.pdf>
- 11) 菅谷憲夫, 後藤元, 対談「インフルエンザ治療における有害事象とその処置-リスク因子の検討-タミフル副作用症例報告を基にして, *診療と新薬*, 42(6)(2005年6月号)別刷
- 12) 新薬承認情報集
 - a) リン酸オセルタミビル(タミフルドライシロップ)新薬承認情報集 http://211.132.8.246/shinyaku/g0201/11/5303990_21400AMY00010.html?
 - b) リン酸オセルタミビル(タミフルカプセル)新薬承認情報集 http://211.132.8.246/shinyaku/g0012/07/53039900_21200AMY00238.html?
 - c) タミフルカプセル75(予防)の資料(薬承認情報集) <http://211.132.8.246/shinyaku/g0107/g040703/index.html?>
- 13) Brunton LB et al. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 11th ed McGraw-Hill, 2006



クラリスロマイシンによる譫妄

62才女性が、重篤な市中肺炎でIVクラリスロマイシン500mg 1日2回とセフトリアキソンによる治療を開始した。3日後に、錯乱と譫妄のエピソードが出現し、ハロペリドール投与を行った。クラリスロマイシンによる譫妄が疑われ、クラリスロマイシンを中止して、症状は消失した。患者に精神障害や譫妄の既往はなく、クラリスロマイシン中止により譫妄が完全に消失していることから、クラリスロマイシンと譫妄の因果関係は明らかである。

Vicente de Vera C et al. *Europ. Respiratory J.* 28:671,2006

インフリキシマブ(レミケード)による致死性肺炎

関節リウマチを有し、2年前にリウマチ肺を指摘され、呼吸状態は安定している59才女性が、それまでの低用量プレドニゾンとレフルノミドによる治療に加えてIVインフリキシマブを開始した。患者は、以前

にエタネルセプト、アダリムマブ投与を受けたことがあったが、呼吸器症状は見られなかった。最初のIVインフリキシマブ投与の1週間後に、咳嗽、労作時呼吸困難、微熱が出現した。抗菌剤と副腎皮質ホルモンの投与を開始したが、その後も呼吸困難が増強して入院した。呼吸数34/分、SpO₂は、40%O₂の投与下で85%であった。全肺にクラックルを聴取し、胸部全体で吸気時の喘鳴を認めた。WBC 19,000/mm³、血液ガス分析で、典型的な低O₂呼吸不全を示した。胸部X-pで、びまん性に浸潤影を、胸部CTで、両側肺野に、びまん性にスリガラス様陰影を認めた。血液、喀痰、肺洗浄液の培養は、細菌、真菌など陰性であった。広範囲スペクトラム抗菌剤と高用量メチルプレドニゾンの投与を行い、気管挿管を行って呼吸管理を試みたが、呼吸状態は悪化し続け、入院して2週間後に死亡した。

Hennum J et al. *J. Rheumatol.* 33:1917, 2006

ミトキサントロンによる続発性急性骨髄性白血病

64才男性が、前立腺癌の手術後に、ミトキサントロン12mg/m² 3週間毎、6サイクルの治療を開始した。同時に、プレドニゾン内服とホルモン療法を受けていた。治療を始める前、血液生化学や末梢血検査で異常を認めなかった。ミトキサントロンを開始して約13カ月後、最後のミトキサントロン投与の10カ月後に、発熱、悪心、全身倦怠感および腹痛で来院、体温37.5℃、呼吸数18/分で、SpO₂はルームエアで83%、O₂ 3L/分経鼻吸入下、93%であった。WBC 17,400/mm³ (63%が芽球)、Hb 8.3g/dl、血小板数3.1万/mm³で、骨髄穿刺では、芽球64%、前骨髄球2%で、急性骨髄性白血病(M2)と診断された。広範囲スペクトラム抗菌剤投与を開始して、入院3日目より、急性骨髄性白血病に対して、ダウノマイシン、シタラビンを開始した。同日、抗真菌剤投与を行い、進行する低O₂血症のため挿管を要し、ICUへ移送した。まもなく、ビリルビンの上昇を認めて、ダウノマイシンを中止したが、状態は悪化し、入院8日目に死亡した。剖検所見は、急性骨髄性白血病に由来する多臓器不全と日和見感染の併発に合致した。

Bowles DW et al. *Cancer Investigation* 24:517,2006

パミドロン酸(アレディア) /ゾレドロン酸(ゾメタ)による顎骨壊死

第1例。多発性骨髄腫を有する73才男性が、ゾレドロン酸による治療を受けた。約2年経って、歯の痛みで歯科を受診し、抜歯を受けた6週間後に痛みが増強し、抜歯部の露出に気付いた。歯科受診の7カ月

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*

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るべきである(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は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

Memorandum³⁾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高いなど)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

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), すべて日本人 致死例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	

症状の分類	年齢(歳)					合計
	2-5	6-11	12-16	17-20	21~	
1 異常行動を伴うせん妄	7	31	14	4	4	60
2 自殺関連有害事象	0	0	1	0	5	6
3 パニック発作	0	0	0	0	3	3
4 妄想 (delusion)	0	0	1	1	1	3
5 痙攣	0	1	4	1	6	12
6 意識レベルの低下	0	3	0	2	1	6
7 意識消失	0	1	0	0	3	4
8 その他(めまいなど)	0	4	1	0	4	9
合計	7	40	21	8	27	103

*a 死亡例1例, *b 死亡例2例, 生存例の2例が紹介されている。普段不安など覚えたことのない40歳男性は、タミフルを3日目服用後から不安が生じ、7日目を服用してから自殺未遂で救急搬送され、中止後回復した。56歳男性は、1日目を服用2時間後に精神症状があり、急にうつ状態になり自殺したくなり、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。翌日には症状は消失し、タミフルを飲むのは止めた。

*NPO 法人医薬ビジランスセンター

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している。
- 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は指摘している。

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などで異常がないことが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った。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)」

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。日本の現状のようにもし米国でもこの薬剤の使用が増加したなら、米国でも有害反応例が増加するかもしれない点が問題とわれわれは考える。

そこで、米国における添付文書の神経精神系有害事象に関する注意事項を、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、先にあげた、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は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(2004年1月1日～3月31日まで)であった²⁾。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をいよう。

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ぬ。

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>
- 2) http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4254b_09_01_Tamiflu%20AE%20Review%202006%20Redacted_D060309_092.pdf
- 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
- 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>

タミフルは初日昼(初回服用後)に異常言動を起こす(その1)

厚生労働省研究班報告書とFDA報告を正しく読めば因果関係は明瞭

NPO 法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック) 浜 六郎

はじめに

「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教授)の報告書(以下、「報告書」と略)¹⁾が2006年10月26日に公表された。この報告書では、インフルエンザに罹患した約2800人の小児を対象にして調査し、異常言動の発現について、タミフル未使用群とタミフル使用群を比較したところ、統計学的に有意な差は見られなかった。タミフルは肺炎を抑制した、と述べられている。報告書では、タミフルと異常言動などの関連は、「明確な結論を導くためには今後の検討が必要である」としているが、厚生労働省のQ&A²⁾ではそのことにはふれず、「関連には明らかな有意性はなかった」ことのみを強調し「安全性に重大な懸念はない」「有用」と結論づけている。多くのマスメディアもそう受け取り、国民に誤った情報が流されているため、事態は重大であると考え、批判的に吟味した。

その結果、報告書のデータそのものが、インフルエンザ発症初日の昼には高

度に有意にタミフルは異常言動を起しやすことを示していた。そのうえ、報告書には、調査方法や解析方法に、タミフルの害を過小評価に導く重大なバイアスの危険性があるため適切な調査方法を用いなければさらに明瞭な関連が認められることになることが判明した。その後公表されたFDAの情報でも、せん妄例の約3分の2が初回服用後で、服用後数時間以内に発症していることと合致している。批判的吟味の結果を詳しく述べる。

なお、本稿は、第38回日本小児感染症学会³⁾、第12回日本薬剤疫学会⁴⁾において発表した内容をまとめたタミフルと異常言動に関する厚生労働省研究班報告書の批判的吟味⁵⁾、および厚生労働省に対する意見書⁶⁾に、さらに検討を加え改訂したものである。

【1】厚生労働省研究班「報告書」の概要

(1) 報告書の調査目的と基本的な方法

報告書は、2005/06年のシーズンに、インフルエンザに伴う随伴症状の調査、処方の実態調査を目的として、全国12都府県の小児科医師により、迅速診断など

の方法でインフルエンザの診断がつけられた小児を対象に、該当診療所で連続10人を調査する方法で情報を収集した観察研究である。

(2) データ収集方法

データ収集方法は、医師: 医師用調査票を初診時に作成し、1週間後患者・家族が再診時に、患者・家族用調査票を受け取り、記入し完成、再診できない患者については電話等で情報を聴取し記載。診察時に、患者・家族用調査票が、患者・家族に手渡され、1週間後の再診時にそれを医師に手渡した。

収集データ項目は、基本的項目のほか、患者・家族用調査票では、1. おびえ・恐怖の症状、2. 映像的な幻視幻覚の表現、3. うわごと、突然大声を出す、4. 理由なく怒り出す、泣き出す、ニヤリと笑うなどを収集。医師からの情報としては、上記症状を一括して「異常言動」として情報収集した。参考のため、調査用紙裏面に具体的例文が記載された。

薬剤に関しては、解熱剤、抗生物質、シンメトレル、タミフル、リレンザが調査されたが、医師情報では、解熱剤としてアセトアミノフェンがあげられていたが、非ステロイド抗炎症剤の記入欄は設けられていなかった。



A nonsynonymous SNP in human cytosolic sialidase in a small Asian population results in reduced enzyme activity: potential link with severe adverse reactions to oseltamivir

Chuan-Yun Li^{1,*}, Quan Yu^{2,*}, Zhi-Qiang Ye^{1,*}, Ying Sun¹, Quanyuan He^{1,2}, Xiao-Mo Li¹, Wuxue Zhang¹, Jingchu Luo¹, Xiaocheng Gu¹, Xiaofeng Zheng², Liping Wei¹

¹Center for Bioinformatics, ²Department of Biochemistry and Molecular Biology, National Laboratory of Protein Engineering and Plant Genetic Engineering, College of Life Sciences, Peking University, Beijing 100871, China; ³Laboratory of Biochemistry, College of Life Sciences, Hunan Normal University, Changsha 410081, China

The use of oseltamivir, widely stockpiled as one of the drugs for use in a possible avian influenza pandemic, has been reported to be associated with neuropsychiatric disorders and severe skin reactions, primarily in Japan. Here we identified a nonsynonymous SNP (single nucleotide polymorphism) in dbSNP database, R41Q, near the enzymatic active site of human cytosolic sialidase, a homologue of virus neuraminidase that is the target of oseltamivir. This SNP occurred in 9.29% of Asian population and none of European and African American population. Our structural analyses and *K_i* measurements using *in vitro* sialidase assays indicated that this SNP could increase the unintended binding affinity of human sialidase to oseltamivir carboxylate, the active form of oseltamivir, thus reducing sialidase activity. In addition, this SNP itself results in an enzyme with an intrinsically lower sialidase activity, as shown by its increased *K_m* and decreased *V_{max}* values. Theoretically administration of oseltamivir to people with this SNP might further reduce their sialidase activity. We note the similarity between the reported neuropsychiatric side effects of oseltamivir and the known symptoms of human sialidase-related disorders. We propose that this Asian-enriched sialidase variation caused by the SNP, likely in homozygous form, may be associated with certain severe adverse reactions to oseltamivir.

Keywords: Asia, SNP, neuraminidase inhibitor, oseltamivir, sialidase, bioinformatics

Cell Research advance online publication 10 April 2007; doi: 10.1038/cr.2007.27

Introduction

Influenza neuraminidase (NA) has been one of the most attractive drug targets against influenza [1-4] and numerous efforts have been made on the design of NA inhibitors [5-6]. Two effective neuraminidase inhibitors, oseltamivir

phosphate (Tamiflu, Roche) and zanamivir (Relenza, Glaxo), have been marketed; and peramivir (BioCryst) has progressed to advanced clinical development. Among them Tamiflu is the only orally applicable drug so far and is currently considered to be the appropriate drug against the human influenza virus H5N1 infections [7]. Many countries have stockpiled the drug in preparation for a possible pandemic [8]. However, over a thousand adverse events have been reported to occur with its use during seasonal influenza, including a small number of rare but severe adverse events [9]. Seventy-five pediatric cases have been studied in detail, including eight fatalities, 32 neuropsychiatric events, and 12 skin/hypersensitivity events [9]. Interestingly, 69 of the 75 cases were identified in Japan, the country that

*These three authors contributed equally to this work.

Correspondences: Liping Wei¹, Xiaofeng Zheng²

¹Tel: +86 10 6275 5206; Fax: +86 10 6275 2438

E-mail: weilp@mail.cbi.pku.edu.cn

²E-mail: xiaofengz@pku.edu.cn

Received 12 March 2007; revised 15 March 2007; accepted 16 March 2007

has the highest use of oseltamivir in the world. Although whether Tamiflu directly caused these cases is still being debated, the possible severe side effects of Tamiflu should not be ignored.

Oseltamivir is processed in the liver by esterases into the active form oseltamivir carboxylate, which can inhibit the neuraminidase of influenza virus with high affinity [10-13]. Oseltamivir carboxylate resulted from two successful principles in the history of NA inhibitor design. The first is to substitute the C6 group with a more hydrophobic group that would pack well in the hydrophobic pocket created by the rotation of Glu276's carboxylate group which forms a salt bridge with Arg224. The second is to replace the C4 group of Neu5Ac2en, a transition state analogue, with a basic group that would interact with Glu119 and Glu227 of the virus neuraminidase [10-13].

Human has four sialidases that are homologues of virus neuraminidases. The structure of human cytosolic sialidase (HsNEU2) was published recently [14] and shown to be similar to that of viral neuraminidases, containing exactly the same active site residues. It seemed reasonable to investigate whether human sialidases could also bind oseltamivir carboxylate, thus potentially causing adverse reactions.

Searching the dbSNP database at NCBI [15], we found that a nonsynonymous SNP from G to A (refSNP ID rs2233385) causes Arg41 in HsNEU2 to be substituted by Gln in a small portion of Asian populations. Here we present results from structural bioinformatic analyses and *in vitro* enzymatic activity assays showing that the R41Q SNP could increase human sialidase's binding affinity to oseltamivir carboxylate, thus rendering it more sensitive to inhibition by the drug. In addition, the SNP itself results in an enzyme with an intrinsically lower sialidase activity. We suggest that this sialidase variation caused by the SNP, likely in homozygous form, may be associated with certain severe adverse reactions to Tamiflu.

Materials and Methods

Searching for the neuraminidase active site in all known human protein structures

We used the active site residues in influenza virus neuraminidase N9, Arg118, Arg371, Arg292, and Tyr406, and their sequential and spatial spacing to generate a template of the active site. We used this template to search all known human protein structures in Protein Data Bank (PDB). Eleven of the structures contain the same four residues in the correct order in sequence and less than 2.0 angstroms of Root Mean Standard Deviation (RMSD) from the template in space. Manual inspection of docking analyses using these structures with sialic acid and oseltamivir carboxylate showed that only HsNEU2 had the correct binding pocket.

Molecular simulation

We retrieved and analyzed the following structures from PDB:

human sialidase HsNEU2 (PDB ID:1VCU), influenza virus neuraminidase N2 (PDB ID:2BAT), and influenza virus neuraminidase N9 complexed with oseltamivir carboxylate (PDB ID:2QWK). The structure of HsNEU2 R41Q variant was built by substituting the side chain of Arg41 to Gln. The complex structures of wild-type HsNEU2 and HsNEU2 R41Q with oseltamivir carboxylate were built by superimposing HsNEU2's active site residues Arg21, Arg304, Arg237 and Tyr334 to N9's active site residues Arg118, Arg371, Arg292 and Tyr406, respectively. The complex structures of N2 with oseltamivir carboxylate were built by the same procedure. All of these complexes were optimised in Insight II (Accelrys, San Diego, USA): after adding a two-Angstrom water layer and fixing the protein backbone atoms, we performed 500 steps of steepest descent with derivative value of 0.01 kcal·mol⁻¹·Å⁻¹ and 1 000 steps of conjugate gradient under Consistent Valence Force Field (CVFF) with derivative value of 0.001 kcal·mol⁻¹·Å⁻¹. We evaluated different aspects of the binding affinity between oseltamivir carboxylate and HsNEU2 in these complexes, including intermolecular energy under CVFF (van der Waals term and electrostatic term) and inhibition constant derived by Insight II. The cutoff for intermolecular energy calculation under CVFF was 100 Angstroms. The scoring function in Insight II was an empirical function taking into account the contribution of hydrogen bonds, ionic interactions, hydrophobic contacts, freezing of internal degrees of freedom and aromatic-aromatic interactions.

Expression of HsNEU2 wild-type and its R41Q variant proteins in E. coli

We expressed and purified both wild-type HsNEU2 and its R41Q variant by following the standard protocol [16-17]. The full-length coding region of *HsNEU2* was obtained by PCR amplification using an isolated human genomic library as the template. Exon1 was amplified using HsNEU2-N11 (5'-CGG AAT TCA TGG CGT CCC TTC CTG TCC TG-3') with a 5'-*Eco*R I restriction site and HsNEU2-C11 (5'-CTG AAC CTG GTG GGT GGG TGC-3'). Exon2 from Trp68 to the stop codon was amplified using HsNEU2-N12 (5'-TGG CAA GCT CAG GAG GTG GTG-3') and HsNEU2-C12 (5'-ACG CGT CGA CTC ACT GAG GCA GGT ACT-3') with a 5'-*Sal*I restriction site. The two PCR products were ligated by T4 DNA ligase and the resulting full-length fragment was subcloned into the *Eco*R I – *Sal*I sites of pET-28a expression vector. The HsNEU2 variant, R41Q, was generated by mutagenesis through PCR amplification using the overlap extension technique [18], with two PCR primers R41Q-M1 (5'-CGG AAC AGC GAG CAA GCA AGA-3') and R41Q-M2 (5'-TCT TGC TTG CTC GCT GTT CCG-3'). The resulting recombinant plasmids were verified by DNA sequencing, followed by transformation into the *E. coli* expression strain Rosetta (DE3). Both HsNEU2 wild-type and its R41Q variant proteins were purified by a two-step purification procedure using a Ni-affinity column and a gel filtration Hiload Superdex-75 column (Amersham, USA) [19]. They showed apparent molecular mass of about 45 kDa in SDS-PAGE, which was consistent with the predicted molecular weight. For both the wild-type and R41Q variant, about 3 mg of proteins in high purity were obtained from 1 L of culture for further experiments.

Sialidase assay

Sialidase activities of both recombinant wild-type HsNEU2 and its R41Q variant against the substrate 2'-(4-methylumbelliferyl)α-D-N-acetylneuraminic acid (MU-NANA) (Sigma) were determined by fluorimetric assays to measure the amount of 4-methylumbelliferone

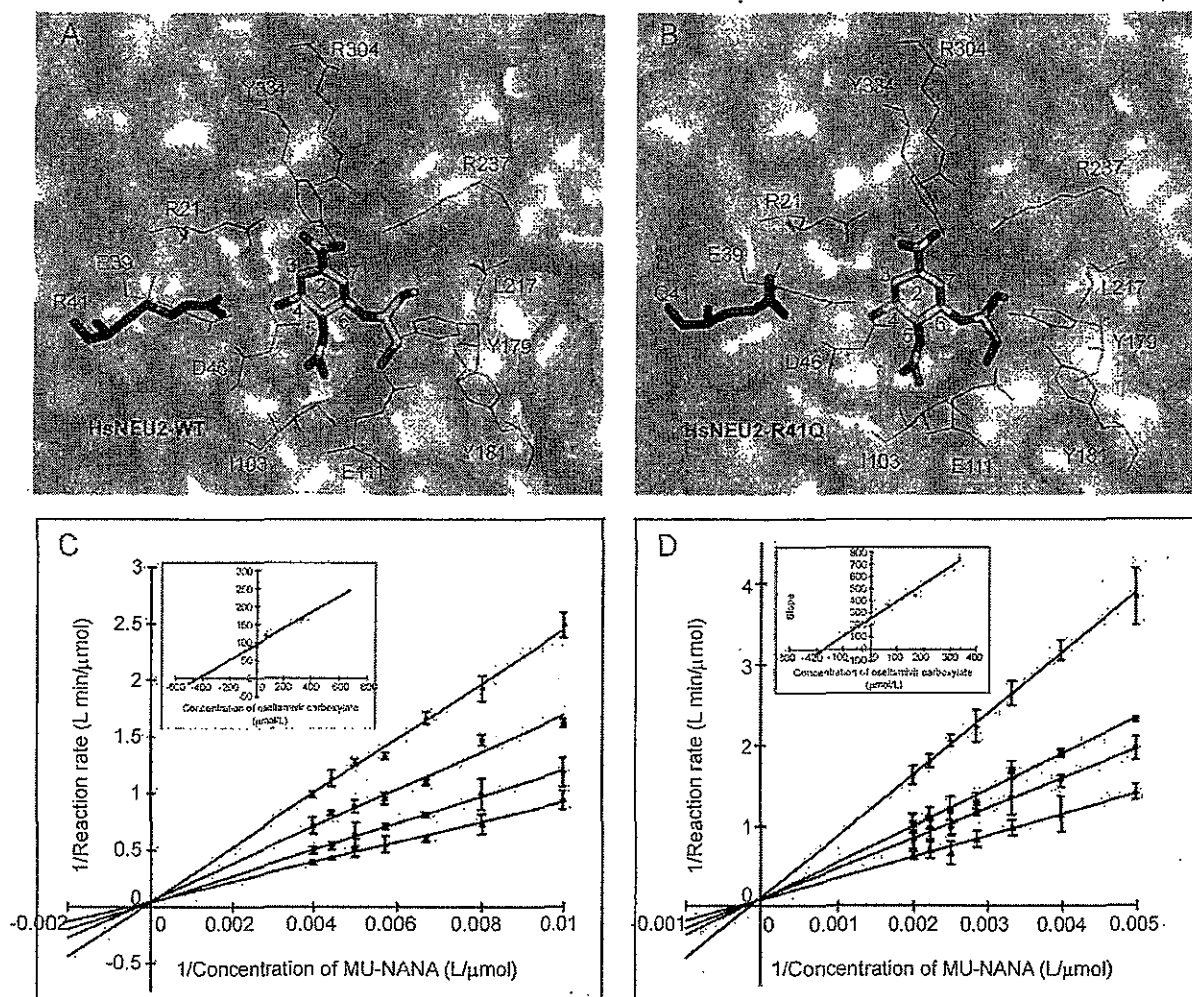


Figure 1 An SNP causing R41Q substitution in HsNEU2, occurring primarily in Asian population, could significantly reduce sialidase activity. (A, B) Binding of oseltamivir carboxylate to HsNEU2 wild-type (HsNEU2-WT) (A) and HsNEU2 R41Q variant (HsNEU2-R41Q) (B). The structures of HsNEU2 and oseltamivir carboxylate were retrieved from PDB entries 1VCU and 2QWK, respectively. The complex structures were optimized by Insight II. Residues close to the active site were shown as lines while SNP-related residues (Arg in HsNEU2-WT and Gln in HsNEU2-R41Q) were highlighted as sticks. Carbon numbering of oseltamivir carboxylate followed that of the native ligand. (C, D) Oseltamivir carboxylate is a competitive inhibitor for HsNEU2. The K_i value was 0.175 mM for HsNEU2 R41Q and 0.432 mM for HsNEU2 wild-type, suggesting that HsNEU2-R41Q was more sensitive to oseltamivir carboxylate. In the absence of oseltamivir carboxylate, compared with wild-type HsNEU2, R41Q variation caused K_m to increase from 2.136 mM to 2.795 mM, and V_{max} to decrease from 24.272 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{min}$ to 10.846 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{min}$. Data were presented as mean \pm SD (n=6 independent experiments).

Table 1 Results of sialidase assays

	K_m (m mol/L)	V_{max} ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{min}$)	V_{max}/K_m	K_i (m mol/L)
HsNEU2-WT	2.136	24.272	11.363	0.432
HsNEU2-R41Q	2.795	10.846	3.879	0.175
HsNEU2-R41Q/WT	1.308	0.447	0.341	0.405

cleaved by HsNEU2 from the fluorogenic substrate MU-NANA as described by Venerando *et al.*, in the absence or presence of oseltamivir carboxylate, respectively [20]. The reactions were set up in 33 mM MES buffer pH 6.5 containing 4 mM CaCl_2 . Different amounts of substrate were mixed with 1 μg of wild-type HsNEU2 or HsNEU2 R41Q in the reaction mixture with a final volume of 100 μL . After incubation at 37 °C for 15 min, 300 μL of stop buffer (0.042 M Na_2CO_3 , 0.133 M glycine pH 10.0, 0.06 M NaCl) was added to stop the reaction. The fluorescence emission was measured on Synergy HT (BioTek) with excitation at 360 nm and emission at 460 nm. The calibration curve was plotted using different amounts of 4-methylumbelliferyl (4-MU) (Sigma), and 1 nmol of 4-methylumbelliferyl was equal to 6 378 fluorescence units. K_m and V_{max} were determined by the method of Lineweaver and Burk [21].

Sialidase inhibition assay

Sialidase inhibition assay by oseltamivir carboxylate obtained by saponification of the oseltamivir phosphate [22] was carried out to determine the K_i values following the same sialidase assay procedure but with pre-incubation of wild-type HsNEU2 and HsNEU2 R41Q with oseltamivir carboxylate before adding the MU-NANA substrate. The concentration of oseltamivir carboxylate versus the reaction rate was plotted, and the K_i values were determined by the method of Lineweaver and Burk [21].

Results

Close inspection of molecular docking of the HsNEU2 structure and oseltamivir carboxylate showed that HsNEU2 could bind oseltamivir carboxylate but the binding is weakened by the basic side chain of Arg41 in HsNEU2 that could have a repulsive effect on the basic C4 group in oseltamivir carboxylate (Figure 1A). The nonsynonymous SNP from G to A (refSNP ID rs2233385 in dbSNP database at NCBI [15]) causes Arg41 to be substituted by Gln in HsNEU2. The uncharged and shorter side chain of Gln41 would not have the same repulsive effect on the C4 basic group in oseltamivir carboxylate. On the contrary, nearby acidic residues Glu39 and Asp46 might now be able to create a negatively charged pocket to potentially form a stronger interaction with oseltamivir carboxylate. Molecular docking simulation between oseltamivir carboxylate and HsNEU2 wild-type vs. R41Q variant showed enhanced binding affinities between oseltamivir carboxylate and the R41Q variant (Figure 1B).

Sialidase assays with the MU-NANA substrate confirmed the docking prediction. The results of the K_i measurements showed that oseltamivir carboxylate was a competitive inhibitor for HsNEU2 (Figure 1C and 1D). The K_i constant was 0.175 mM for the HsNEU2 R41Q variant, 2.2 times lower than the K_i constant for HsNEU2 wild-type (0.432 mM). Thus the R41Q variant was more sensitive to inhibition by oseltamivir carboxylate than the wide-type was (Figure 1C and 1D). We also compared the sialidase activity of the wide-type and variant enzymes towards the MU-

NANA substrate in the absence of oseltamivir carboxylate. The K_m and V_{max} of wild-type HsNEU2 were 2.136 mM and 24.272 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{min}$, respectively, whereas they were 2.795 mM and 10.846 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{min}$ for the R41Q variant, respectively (Figure 1C and 1D; Table 1). The V_{max}/K_m ratio was 11.363 for wild-type HsNEU2, and 3.879 for the R41Q variant. This result suggested that the activity of the R41Q variant was about three times lower than that of HsNEU2. Taken together, the HsNEU2 R41Q variant had reduced sialidase activity compared to the wild-type enzyme in the presence of oseltamivir carboxylate.

Discussion

Variations in human sialidase activity have long been implicated in serious diseases and symptoms including neuropsychiatric problems such as seizing and convulsions and skin problems [23-26]. Some of the symptoms coincide with several reported side effects of Tamiflu. People with the HsNEU2 R41Q variation might already have dampened sialidase activity, and because this variation also increases the enzyme's sensitivity to oseltamivir carboxylate, administration of oseltamivir could further reduce sialidase activity and cause symptoms similar to those in well-known sialidase-related disorders. We suspect that only homozygotes of this SNP might show adverse oseltamivir reactions because heterozygotes could presumably compensate by the other wide-type allele. Furthermore, most of the known sialidase-related disorders were discovered in people with homozygous mutant sialidase alleles, and the total number of reports of severe adverse reactions that occur with administration of Tamiflu was small.

Our hypothesis was supported by results from structural bioinformatic analyses and *in vitro* enzymatic activity assays. The difference in sialidase activity between wild-type HsNEU2 and the R41Q variant in the presence of oseltamivir carboxylate is likely to hold *in vivo* as well at least partly. Oseltamivir carboxylate is a competitive inhibitor of HsNEU2 (Figure 1C and 1D). Although the plasma concentration of oseltamivir carboxylate is known to be only up to 1.2 μM after an oral dose of 75 mg capsule twice-daily (<http://www.rocheusa.com/products/tamiflu/>), the concentration in local tissues and cells (in some individuals) may be much higher. Indeed there is evidence from a recent study that administration of oseltamivir could inhibit wild-type human sialidase *in vivo* [28].

We further observed that, based on the data in dbSNP, the frequency of the minor allele (A) of this SNP was 9.29% in Asian, 0.55% in Sub-Saharan African, and none in European and African American. This differential population distribution might offer a clue in explaining why most cases of severe neuropsychiatric side effects of oseltamivir

were reported in Japan and few in America or European countries [27]. However, this circumstantial evidence is confounded by the much higher per capita oseltamivir use in Japan compared to other countries. Further testing of our hypothesis would require population genetic studies to determine whether homozygotes of the minor allele (A) of this SNP were significantly enriched in cases reporting severe adverse reactions to oseltamivir. Because of the relatively low prevalence of the SNP, the population genetic tests would require a large number of cases for statistical significance. We also suggest further genotyping and enzyme assay of all four sialidases to discover any additional SNPs that may be relevant.

Acknowledgments

We thank Drs Heping Cheng, Manyuan Long, Xiaole Liu, Michel Glauser, Amalio Telenti, and the anonymous reviewers for insightful suggestions. We thank Drs Luhua Lai and Zicai Liang for assistance with Ki measurements. This work is supported by the Hi-Tech Research and Development Program of China (863 Program, No. 2006AA02Z314) and National Keystone Basic Research Program of China (No. 2006CB910404) and China Ministry of Education III Project (No. B06001).

References

- Varghese JN, Laver WG, Colman PM. Structure of the influenza virus glycoprotein antigen neuraminidase at 2.9 Å resolution. *Nature* 1983; 5912:35-40.
- Bossart-Whitaker P, Carson M, Babu YS, Smith CD, Laver WG, Air GM. Three-dimensional structure of influenza A N9 neuraminidase and its complex with the inhibitor 2-deoxy 2,3-dehydro-N-acetyl neuraminic acid. *J Mol Biol* 1993; 232:1069-1083.
- Burmeister WP, Ruigrok RW, Cusack S. The 2.2 Å resolution crystal structure of influenza B neuraminidase and its complex with sialic acid. *EMBO J* 1992; 11:49-56.
- Janakiraman MN, White CL, Laver WG, Air GM, Luo M. Structure of influenza virus neuraminidase B/Lee/40 complexed with sialic acid and a dehydro analog at 1.8-Å resolution: implications for the catalytic mechanism. *Biochemistry* 1994; 33:8172-8179.
- Gantuan E, Laver G. Controlling influenza by inhibiting the virus's neuraminidase. *Curr Drug Targets* 2004; 5:119-136.
- Klumpp K, Graves BJ. Optimization of small molecule drugs binding to highly polar target sites: lessons from the discovery and development of neuraminidase inhibitors. *Curr Top Med Chem* 2006; 6:423-434.
- Schunemann HJ, Hill SR, Kakad M, *et al.* WHO Rapid Advice Guidelines for pharmacological management of sporadic human infection with avian influenza A (H5N1) virus. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:21-31.
- Butler D. Wartime tactic doubles power of scarce bird-flu drug. *Nature* 2005; 438:6.
- Edwards ET, Truffa MM. One-year post pediatric exclusivity postmarketing adverse events review drug: oseltamivir phosphate 2005; URL: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/05/briefing/2005-4180b_06_01_Tamiflu%20AE_reviewed.pdf
- Wilson JC, von Itzstein M. Recent strategies in the search for new anti-influenza therapies. *Curr Drug Targets* 2003; 4:389-408.
- Wade RC. 'Flu' and structure-based drug design. *Structure* 1997; 5:1139-1145.
- Varghese JN, Smith PW, Sollis SL, *et al.* Drug design against a shifting target: a structural basis for resistance to inhibitors in a variant of influenza virus neuraminidase. *Structure* 1998; 6:735-746.
- Zaccari NR, Maenaka K, Maenaka T, *et al.* Structure-guided design of sialic acid-based Siglec inhibitors and crystallographic analysis in complex with sialoadhesin. *Structure (Camb)* 2003; 11:557-567.
- Chavas LM, Tringali C, Fusi P, *et al.* Crystal structure of the human cytosolic sialidase HsNEU2. Evidence for the dynamic nature of substrate recognition. *J Biol Chem* 2005; 280:469-475.
- NCBI. Entrez SNP database. (2005). Available at URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=SNP&dopt=GEN&list_uids=2233385
- Tringali C, Papini N, Fusi P, *et al.* Properties of recombinant human cytosolic sialidase HsNEU2. The enzyme hydrolyzes monomerically dispersed GM1 ganglioside molecules. *J Biol Chem* 2004; 279:3169-3179.
- Monti E, Preti A, Nesti C, Ballabio A, Borsani G. Expression of a novel human sialidase encoded by the NEU2 gene. *Glycobiology* 1999; 9:1313-1321.
- Ho SN, Hunt HD, Horton RM, Pullen JK, Pease LR. Site-directed mutagenesis by overlap extension using the polymerase chain reaction. *Gene* 1989; 77:51-59.
- Dai X, Chen Q, Lian M, *et al.* Systematic high-yield production of human secreted proteins in *Escherichia coli*. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 332:593-601.
- Venerando B, Fiorilli A, Di Francesco L, *et al.* Cytosolic sialidase from pig brain: a 'protein complex' containing catalytic and protective units. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1208:229-237.
- Burk D, Lineweaver H. The influence of fixed nitrogen on azotobacter. *J Bacteriol* 1930; 19:389-414.
- Kim CU, Lew W, Williams MA, *et al.* Influenza neuraminidase inhibitors possessing a novel hydrophobic interaction in the enzyme active site: design, synthesis, and structural analysis of carbocyclic sialic acid analogues with potent anti-influenza activity. *Am Chem Soc* 1997; 119:681-690.
- Seyranipe V, Poupetova H, Froissart R, Zobot MT, Maire I, Pshezhetsky AV. Molecular pathology of NEU1 gene in sialidosis. *Hum Mutat* 2003; 22:343-352.
- Boyzo A, Ayala J, Gutierrez R, Hernandez-R J. Neuraminidase activity in different regions of the seizing epileptic and non-epileptic brain. *Brain Res* 2003; 964:211-217.
- Becker CG, Artola A, Gerardy-Schahn R, Becker T, Welzl H, Schachner M. The polysialic acid modification of the neural cell adhesion molecule is involved in spatial learning and hippocampal long-term potentiation. *J Neurosci Res* 1996; 45:143-152.
- Rodriguez JA, Piddini E, Hasegawa T, Miyagi T, Dotti CG. Plasma membrane ganglioside sialidase regulates axonal growth and regeneration in hippocampal neurons in culture. *J Neurosci* 2001; 21:8387-8395.

27 Bowles SK, Lee W, Simor AE, *et al.* Oseltamivir compassionate use program group. Use of oseltamivir during influenza outbreaks in Ontario nursing homes, 1999-2000. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:608-616.

28 Moore ML, Chi MH, Zhou W. *et al.* Cutting edge: Oseltamivir decreases T cell GM1 expression and inhibits clearance of respiratory syncytial virus: potential role of endogenous sialidase in antiviral immunity. *J Immunol* 2007; 178:2651-2654.



Side effects of Tamiflu: clues from an Asian single nucleotide polymorphism

Manyuan Long¹

¹Department of Ecology and Evolution, The University of Chicago, 1101 East 57th Street, Chicago, IL 60637, USA

Cell Research (2007) 17:309-310. doi: 10.1038/cr.2007.30; published online 16 April 2007

Tamiflu (Oseltamivir phosphate) seems to be a double-edged sword to some in Asia. While it is counted on against influenza and a feared avian influenza pandemic [1], the drug is also associated with side effects, ranging from neuropsychiatric, gastrointestinal, to hyperthermia and skin problems. According to a document from US Food and Drug Administration in 2005 [2], 1184 cases of side effects have been reported. Interestingly 69 out of the 75 pediatric cases were from Japan, including two teen suicides. The situation seemed to have made a gloomier turn recently. It was reported in February, 2007 that two Japanese teenagers jumped from apartment buildings after taking Tamiflu and died, bringing the total number of deaths after taking Tamiflu in Japan to 54 [3,4]. Although no direct causal relationship had been established yet, the Japan Health Ministry warned doctors about giving the drug to teenagers. In comparison, relatively few cases of severe side effects were reported from America and European countries [5]. What is wrong with this picture? It has concerned and bewildered many. The pages in this issue [6] offer one fascinating hypothesis that tries to explain the mystery using an integrated approach combining structural bioinformatic analysis and enzyme assays.

The story behind the work by Li *et al.* [6] exemplifies the old saying "Curiosity is the mother of invention" (and indeed a mother was involved!). In 2005 while the fear of a bird flu pandemic was looming, especially in Eastern Asia, computational biologist Liping Wei at Peking University, the senior author of this paper, was concerned for her one-year old baby son after reading the tragic news of the Japanese children who died after taking Tamiflu. Out of concern and curiosity, she decided to investigate whether and why Tamiflu might have caused the side effects and why Japan was hit the hardest. Her group focused on human sialidases which were homologues of the virus neuraminidase (NA), the intended target of the drug. Interestingly, they found that the minor allele of a nonsynonymous single nucleotide polymorphism (SNP) in human cytosolic sialidase (HsNEU2) occurs in 9.2% of Asian and, in striking contrast, none in European and African American, according to the NCBI dbSNP database.

A hypothesis came into being that the human enzymes might also be able to bind to oseltamivir, and the identified nonsynonymous SNP may impact on the binding potential with the drug. Could this interaction with oseltamivir be the reason for the drug's side effect? The authors noticed the similarity between the reported severe side effects of oseltamivir and the known symptom of sialidase variations—several lines of evidence showed that variations of sialidase activity has significant impact on the functions and development of neurons in brain [7, 8]. The detected genetic variation of HsNEU2, if it reduces sialidase activity in the presence of oseltamivir, could be related to the severe side effects of oseltamivir.

The author's hypothesis made two testable predictions: (i) the binding ability of oseltamivir carboxylate, the active metabolite of oseltamivir, to HsNEU2 would be enhanced by the SNP and (ii) subsequently the activity of the HsNEU2 enzyme would be reduced. This hypothesis was first tested using just the published structure of HsNEU2 [9]. HsNEU2 contains the same active site as virus neuraminidase in terms of sequence and structure. The replaced residue as a result of the SNP is located nearby the active site. Molecular docking simulation showed that the amino acid change from Arg41 to Gln could increase human sialidase's binding affinity to oseltamivir carboxylate. Then, in collaboration with biochemist Xiaofeng Zheng's group at Peking University, the authors expressed both the regular and the mutant protein product of HsNEU2 in *E. coli*. Measuring the enzymatic activities of these HsNEU2 proteins in both the absence and

presence of oseltamivir carboxylate, the authors confirmed that the SNP could increase human sialidase' unintended binding affinity to oseltamivir carboxylate, reducing sialidase activity. Interestingly, they also found that this SNP itself could reduce sialidase activity in the absence of oseltamivir. Thus people with this SNP likely already have dampened sialidase activity. Administration of oseltamivir might further reduce the sialidase activity in some patients to a dangerously low level.

To this point it may be tempting to jump to the conclusion that oseltamivir's interaction with the HsNEU2 SNP variant is causally related to the severe side effects reported in Japan through regulating the neuronal functions. Not so fast. The authors cautioned that their experiments were conducted *in vitro* and further population genetic tests with a large sample size would be required. It would also be important to genotype all four human sialidases to identify any other SNPs that may be involved in a similar mechanism. Side effects are complicated and often cannot be explained by one single factor. Nevertheless, this work offers the first testable hypothesis for the sobering and bewildering cases of reported Tamiflu side effects in Japan. The results provide a likely mechanistic cause for how the drug may impact functions of sialidases through changed structure of the enzyme in the SNP variant. Supported by structural, enzymatic, and circumstantial evidence, this study sheds first light on a mystery and points to a direction to pursue.

Patients in a high-risk population, e.g., the ones who suffered in Japan, could be tested before the drug is administered. It will be also valuable to investigate the nucleotide divergence of human sialidase genes in the Japanese population and other Asian populations and their relevancy to the side effects of Tamiflu. It may even be good news for Roche, the maker of Tamiflu, as the test may separate high-risk patients from the remaining vast majority of the population for whom the drug is generally safe and effective. The methodology adopted by this study is an integration of bioinformatics, population genetic survey, and biochemical analysis. The efficient collaboration between computational biologists and biochemists was essential.

References

- 1 Nelson MI, Holmes EC. The evolution of epidemic influenza. *Nat Rev Genet* 2007; 8:196-205.
- 2 Edwards ET, Truffa MM. One-year post pediatric exclusivity postmarketing adverse events review drug: Oseltamivir phosphate 2005; URL: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/05/briefing/2005-4180b_06_01_Tamiflu%20AE_reviewed.pdf
- 3 Reuters. Japan warns on teen use of Tamiflu. March 21, 2007. <http://edition.cnn.com/2007/HEALTH/conditions/03/21/japan.tamiflu.reut/index.html>
- 4 Fuyuno I. Tamiflu side effects come under scrutiny. *Nature* 2007; 446:358.
- 5 Bowles SK, Lee W, Simor AE, et al. Oseltamivir compassionate use program group. Use of oseltamivir during influenza outbreaks in Ontario nursing homes, 1999-2000. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:608-610.
- 6 Li CY, Yu Q, Ye ZQ, et al. A nonsynonymous SNP in human cytosolic sialidase in a small Asian population results in reduced enzyme activity: potential link with severe adverse reactions to oseltamivir. *Cell Res* 2007; 17:357-362.
- 7 Rodriguez JA, Piddini E, Hasegawa T, Miyagi T, Dotti CG. Plasma membrane ganglioside sialidase regulates axonal growth and regeneration in hippocampal neurons in culture. *J Neurosci* 2001; 21:8387-8395.
- 8 Becker CG, Artola A, Gerardy-Schahn R, Becker T, Welzl H, Schachner M. The polysialic acid modification of the neural cell adhesion molecule is involved in spatial learning and hippocampal long-term potentiation. *J Neurosci Res* 1996; 45:143-152.
- 9 Chavas LM, Tringali C, Fusi P, et al. Crystal structure of the human cytosolic sialidase HsNEU2. Evidence for the dynamic nature of substrate recognition. *J Biol Chem* 2005; 280:469-475.

A nonsynonymous SNP in human cytosolic sialidase in a small Asian population results in reduced enzyme activity: potential link with severe adverse reactions to oseltamivir.

Li CY, Yu Q, Ye ZQ, Sun Y, He Q, Li XM, Zhang W, Luo J, Gu X, Zheng X, Wei L

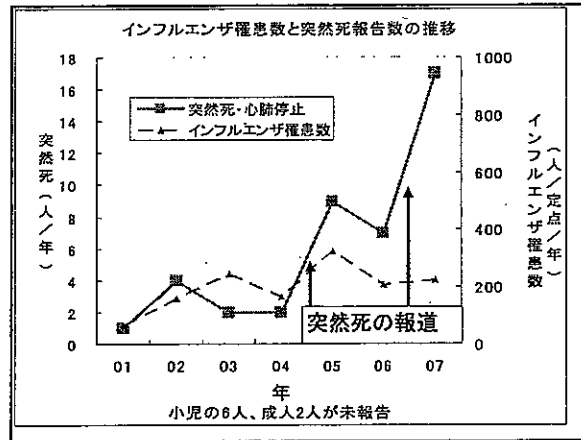
Center for Bioinformatics, National Laboratory of Protein Engineering and Plant Genetic Engineering, College of Life Sciences, Peking University, Beijing 100871, China.

The use of oseltamivir, widely stockpiled as one of the drugs for use in a possible avian influenza pandemic, has been reported to be associated with neuropsychiatric disorders and severe skin reactions, primarily in Japan. Here we identified a nonsynonymous SNP (single nucleotide polymorphism) in dbSNP database, R41Q, near the enzymatic active site of human cytosolic sialidase, a homologue of virus neuraminidase that is the target of oseltamivir. This SNP occurred in 9.29% of Asian population and none of European and African American population. Our structural analyses and K_i measurements using in vitro sialidase assays indicated that this SNP could increase the unintended binding affinity of human sialidase to oseltamivir carboxylate, the active form of oseltamivir, thus reducing sialidase activity. In addition, this SNP itself results in an enzyme with an intrinsically lower sialidase activity, as shown by its increased K_m and decreased V_{max} values. Theoretically, administration of oseltamivir to people with this SNP might further reduce their sialidase activity. We note the similarity between the reported neuropsychiatric side effects of oseltamivir and the known symptoms of human sialidase-related disorders. We propose that this Asian-enriched sialidase variation caused by the SNP, likely in homozygous form, may be associated with certain severe adverse reactions to oseltamivir.

PMID: 17426694 [PubMed - in process]

**タミフルは中枢抑制
(呼吸抑制, dyscontrol=脱制御)により
突然死や異常行動死を起こす
因果関係はすでに明瞭である**

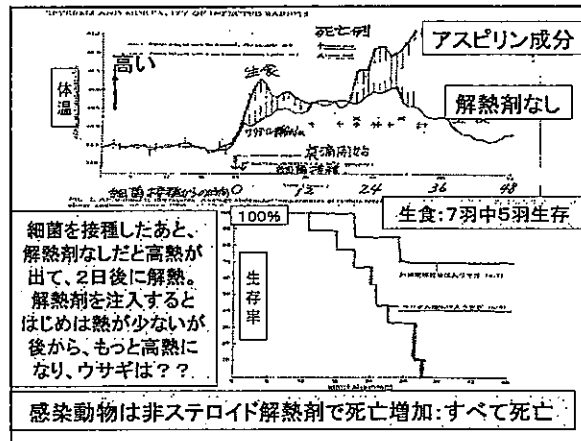
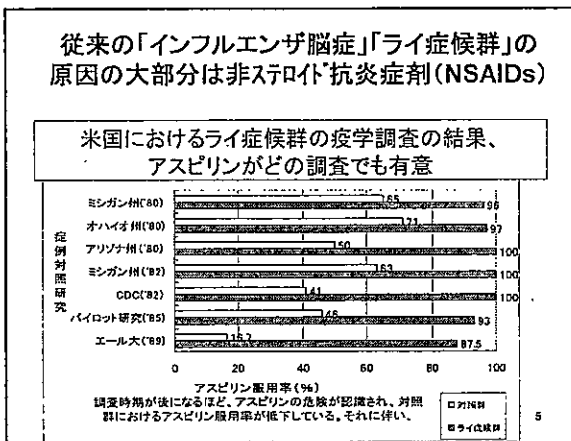
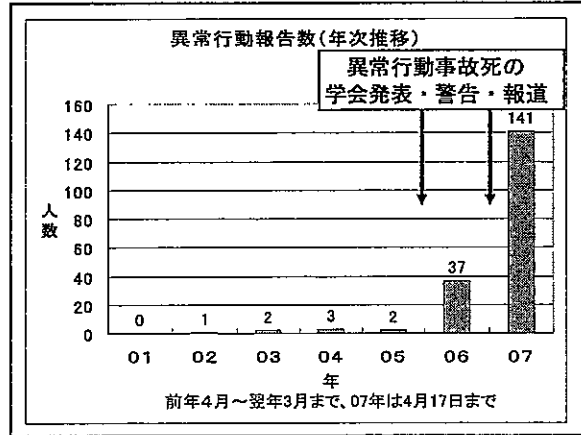
2007.6.16安全対策調査会意見陳述
NPO法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)
http://www.npojip.org
浜 六郎

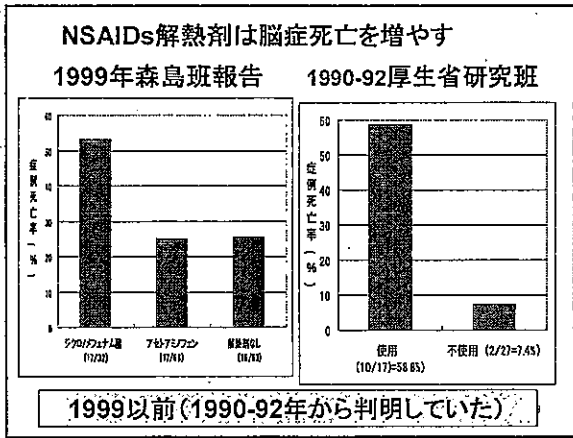
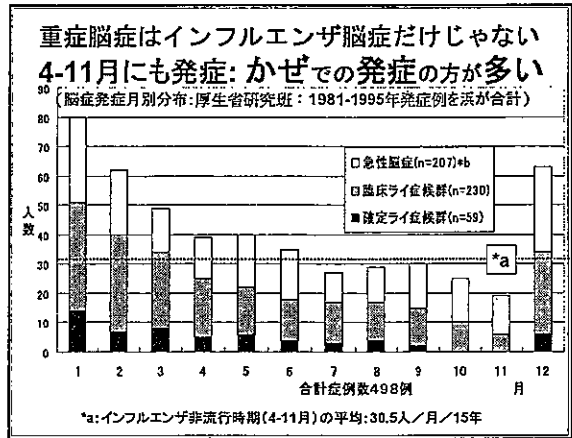
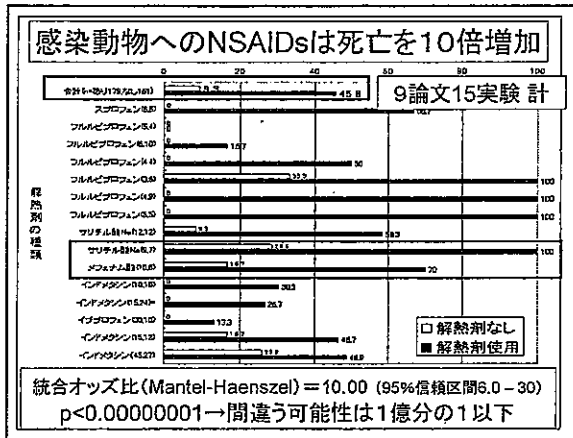


害反応(副作用)死亡例内訳 (2007.4.25現在)

ADR害反応(副作用)の種類	<10	10代	成人	合計
突然死(厚労省公表例)	14		31	45
突然死(浜による独自収集例)	3		2	5
1 突然死 小計 *a	17	0	33	50
2 異常行動・事故死 *a	0	5	3	8
3 呼吸抑制・肺炎・敗血症が疑われる例			4	4
4 感染症が増悪したと考えられる例	2		9	11
5 その他(肝障害、腎障害、詳細不明の死亡)	1		8	9
合計 *b	20	5	57	82

*a: 9歳以下(特に5歳以下)と、20歳以上は突然死しやすい。
10歳代は突然死はないが異常行動・事故死しやすい。
*b: 07.4.25厚労省発表70人もまだ過少、厚労省把握で77人、他にも含めず82人が死亡。06年11月30日以降、厚労省が新たに追加した死亡例は24人、うち突然死・心肺停止は17人!





佐藤班: 症例対照研究で「解熱剤と関連なし」と結論

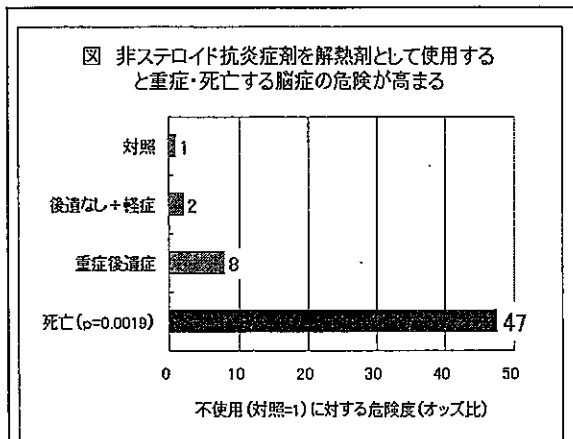
しかし、データは顕著な関連を示している

	コントロール	使用なし	軽度	重症	死亡	合計
ジクロフェナク	84	14	4	3	4	109
ナロキソン	3 (3.6)	2 (14.3)	0	0	2*	7
メフェナム酸	2 (2.4)	0	0	1	2*	5
アセトアミノフェン	48 (57.1)	6 (42.9)	2	1	3	60
使用なし	31 (36.9)	7 (50.0)	2	1	0	41

* 死亡ケースでジクロフェナクナロキソンとメフェナム酸を同時に使用したのは1名のみ

解熱剤	コントロール		脳症死亡例		オッズ比	95%信頼区間		p値
	使用/n	%	使用/n	%		下限	上限	
ジクロフェナク(d)	3/84	3.6	2/4	50.0	27.0	1.84	484.2	0.0150
メフェナム酸(m)	2/84	2.4	2/4	50.0	41.0	2.41	1033.1	0.0091
NSAIDs(d a/o m)	5/84	6.0	3/4	75.0	47.4	3.29	1458	0.0019
アセトアミノフェン	48/84	57.1	3/4	75.0	22.5	0.19	58.6	0.6359

* a: fisherの直接確率法



Evidence-based Treatment

17. オセルタミビル (タミフル) でインフルエンザ脳症の発症が予防できるか?

横浜市立大学大学院医学研究科発生病態学小児感染症学 横田 俊平

2. エビデンス

抗インフルエンザウイルス薬として開発された

ただし2004年初頭、オセルタミビルの多量使用に伴う幼志ラットに対する副作用(脳内濃度の異常上昇)が報告され、3歳未満の乳児への投与は避けるべき旨の報告がなされた。

インフルエンザ脳症は我が国に特有の疾患で発症頻度も低く、オセルタミビルの有効性については充分な randomized controlled study がなく、エビデンスは確立されていない。現時点では、その治療的有効性は以下の観点から否定的である。

1) インフルエンザ脳症は発症から中枢神経症状の出現まで数日間の潜伏期間があるため、発症をみてもオセルタミビルを服用してもおそくはすでに病態形成は進行してしまっていること。

2) インフルエンザ脳症はインフルエンザウイルスの感染を引き起こしているが、病態形成の中心はウイルスによる細胞障害ではなく、免疫レスポンスの過剰反応による中枢神経系の過剰な炎症性サイトカインの発生・放出にあること (cytokine storm)。

3) オセルタミビルはウイルス感染を抑制する薬剤ではなく感染細胞内で一度増殖したウイルスが放出されることを阻止するものであり、cytokine stormの発生は防止できないこと、などである。

横田俊平教授:タミフルは「インフルエンザ脳症」予防に無効

- インフルエンザ脳症に対するタミフルによる「エビデンス(証拠)」は確立されていない
- 「現時点ではその治療的有効性は以下の諸点から否定的である」
- 理由1

インフルエンザ脳症は発熱から中枢神経症状の出現まで極めて短時間であるため、発熱をみてからオセルタミビルを服用してもおそらくすでに病態形成が進行してしまっていること。

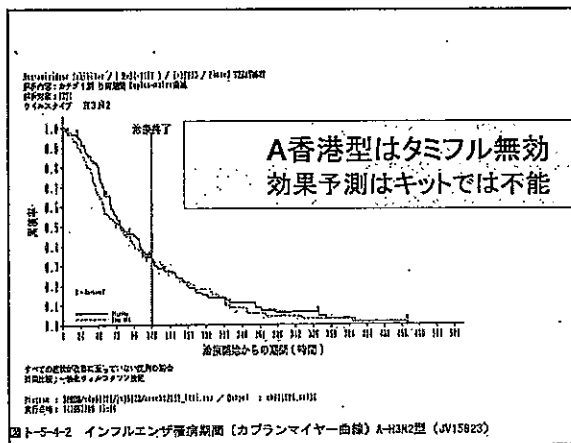
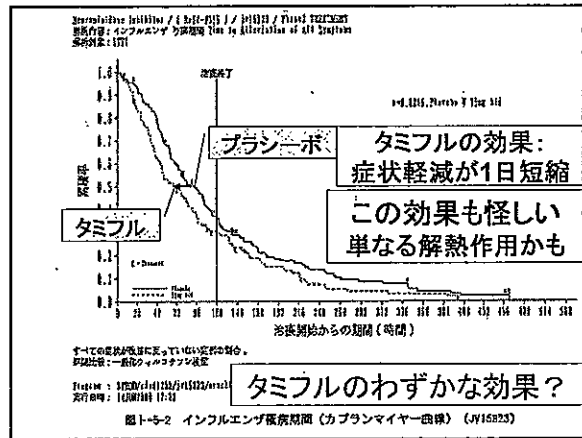
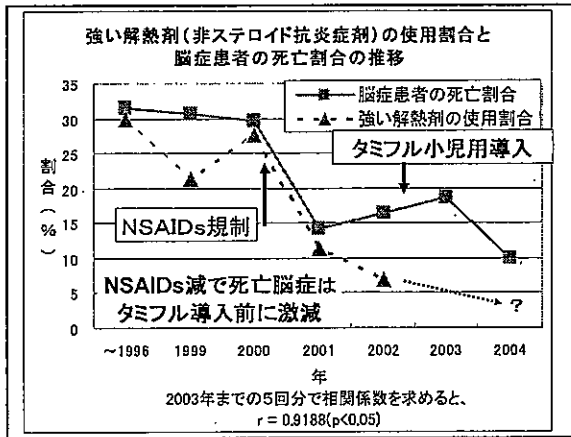
13

横田俊平教授:タミフルは「インフルエンザ脳症」予防に無効

- 理由2. インフルエンザ脳症は、インフルエンザウイルスの感染が引き金にはいるが、病態形成の中心はウイルスによる細胞障害ではなく、免疫システムの過剰反応、すなわち、過剰な炎症性サイトカインの産生・放出にあること(cytokine storm).
- 理由3. オセルタミビルは、ウイルス感染を阻止する薬剤ではなく、感染細胞内で一度増殖したウイルスが放出されることを阻止するものであり、タミフルはウイルス感染を阻止する薬剤ではなくcytokine stormの発生は防止できないこと。

だから、タミフルは治療で用いても脳症は防止できない
→脳症を恐れてタミフルを服用するのは無意味

14



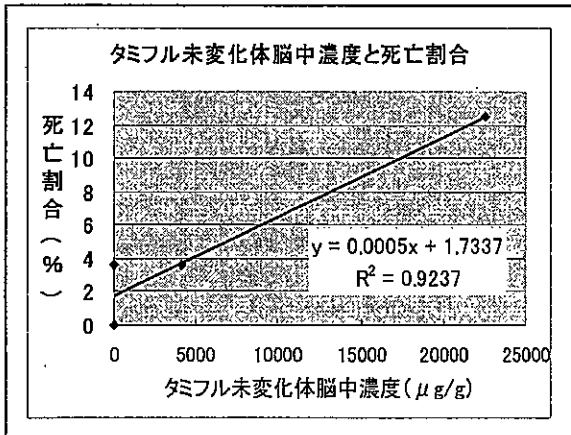
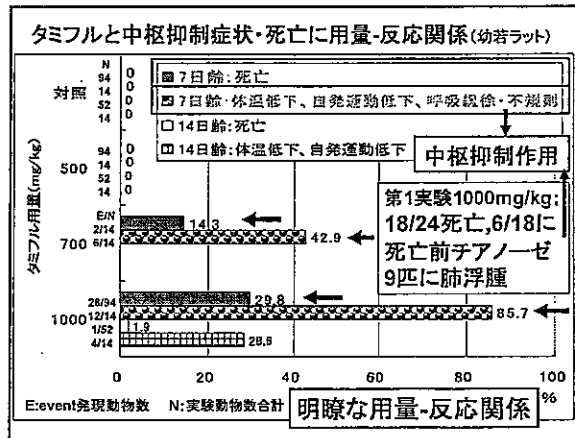
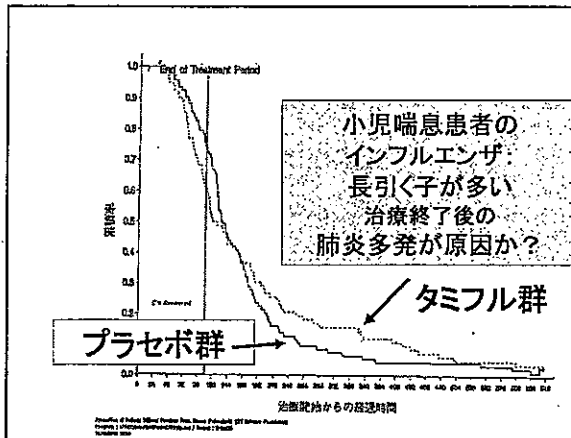
嘔吐は初日のみ

	プラセボ(n=517)		タミフル(n=515)		オッズ比 (95%信頼区間)	NNH
	数	%	数	%		
嘔吐	1日目	16 (3.1)	51 (9.9)	3.4 (1.9-6.1)	15	
	2日目以降	32 (6.2)	26 (5.0)	0.8 (0.47-1.4)		
肺炎	服用終了後	1 (0.2)	8 (1.5)	8.1 (1.04-174)	74	

新薬承認情報集(製品概要:NAP)のデータから、医薬ビジネス研究所で解析

肺炎は、服用終了後に有意に高率

15



症例1 (突然死・肺水腫)

- 3歳健康男児(BW13.5kg). 02.12 A医受診時39.6°C. 迅速検査でインフルエンザA. 軽度喘鳴にてアミノフィリン50mg点滴吸入。
- 14時頃帰宅、食後タミフル27.5mg(2mg/kg)内服。
- すぐ寝て15分後起き、再度入眠。
- 16時頃(約2時間後)左側臥位で呼吸停止状態に気付かれ、救急搬送。B病院で17:15死亡。
- 司法解剖で高度肺水腫(肺炎なし)。
- 脳浮腫高度(脳ヘルニアなし), microgliosis, 星状突起断裂にて「インフルエンザ脳症と矛盾しない」とされた。

症例2 (突然死・肺水腫)

- 普段健康な39歳男性。05年2月 19:30頃C病院受診時37.5°C. B型インフルエンザと診断。抗生剤+補液500mL点滴;スルピリン500mg筋注。
- 帰宅後処方どおりに、タミフル2カプセル等を服用し22時頃就寝。
- 翌朝、仰臥位、心肺停止状態を家人が発見。C病院で死亡診断。D大法医にて剖検。
- 推定死亡時刻就寝3時間後(タミフル服用3時間後)。主要解剖所見:拡張し重い心(448g, 炎症反応はなし), 肺水腫(肺炎なし), 尿トライエージ検査陰性, 血中トロポニン検査陰性。その結果、拡張型心筋症による急性左心機能不全と診断された。
- 上記2例とも、タミフルとの関連を疑った家族が当センターに相談。

厚生労働省、報告症例より

- 0歳男(16.5mg/回から約8kg; 伝い歩きできていた月齢)
- 感冒様症状で近医受診。アスベリンとボラミン処方。1日服用。
- 翌日発熱受診。FluB診断。タミフル33mg/日, 2日服用。重症感なし。
- 3日目, 10:30覚醒後に四肢脱力し, 反応なし。受診中に呼吸停止, 挿管しバギングで蘇生。搬送中に30秒程度の強直性痙攣後, 心肺停止。心マッサージ5分で蘇生。MDZ1mg静注。JCS300。
- 病院ICU入室後にも心肺停止。心マッサージ, ボスミンで蘇生。以降は人工呼吸管理, タミフル経鼻投与, マンニトール, ガンマグロブリン大量, ステロイドパルス(30mg/kg), 抗生剤(CMZ)開始。
- 胸部レントゲン上肺水腫あり。インフルエンザ検査AB(-)。
- 翌日には肺水腫消失。CT, MRIで脳浮腫所見あり。
- 心肺停止4日後, 人工呼吸器から離脱。5日目〜リハビリ開始。
- その1週間後〜注入食(ミルク, ヨーグルトなど)開始。
- 伝い歩きできた発達が定額士まで退行。追視なし。寝たきりに。
- 他に、呼吸困難(チアノーゼ)と痙攣、意識消失(失神)・転倒と痙攣例など多数(ほとんどの例が関連あるとみるべき)

症例3(意識消失痙攣後、発達障害)

- 10か月まで心身ともに正常発達。9か月時体重9.0kg, 身長71.2cm。
- 03年1月 インフルエンザワクチン接種後感冒様症状出現したが翌日軽快。
- 4日後再び感冒様症状にてA医受診。迅速検査でインフルエンザ陰性。対症療法薬剤を1~2回服用。その2日後38.6℃発熱。受診したA医でタミフル18mg処方。
- タミフル服用約50分後に脱力、意識消失、チアノーゼ、痙攣を生じた。服用75分後頃A医にて間代性けいれん、意識障害に対しジアゼパム坐剤4mg挿肛。
- 10分で痙攣が止まり約1.5時間後、一応、意識清明となり、とりあえず神経学的異常なしと判断され帰宅。

25

症例3(続き)

- タミフルはその後服用せず。一時発熱したが対症療法にて問題日の5日後に回復。
- その頃より下肢機能不良(立たせようとしても、足を突っ張り、立とうとしない、匍匐前進せず、下肢を使わないで這い)
- 1歳、1歳3か月で掴まり立ちせず、喃語のため発達障害を疑われ、1歳5か月時に受診したB病院にて筋肉疾患が疑われた。
- 2歳2か月で掴まり立ち、2歳11か月10m歩行。徐々に発達しているが、現在も社会生活はなお非自立。
- 06年4月、C病院でMRI軽度の左右差疑い。脳波上明らかな発作波なし。心電図QTc0.397秒(4歳時;正常)。
- タミフルとの因果関係の検討を当センターに依頼。 25

(2-2) 症例4(意識消失痙攣後完全回復)

- 14歳男性。05.12.31. 39℃発熱。インフルエンザ診断。タミフルだけ服用。1時間後嘔吐。6時間後旅行先から帰宅。9時間後(体温39.6℃)に、2回目タミフル服用(併用薬なし)。1時間後、頭痛と呼吸困難、ウオーと意味不明の声、錯乱。父親が抱いて制止、黒っぽい顔色が急に蒼白となり、眼球上転、四肢弛緩し意識消失。呼吸再開後も呼吸は非常に小さく、止まるのではと親は非常に心配。救急車中、体温は37.5℃。
- 病院到着: 呼びかけに反応。ややdrowsy。入院後体温38.8℃に再上昇(1月1日1:45頃)、アセトアミノフェン服用。1時間あまり後(午前3時過ぎ)、突然覚醒、呼吸困難と錯乱状態となり、意味不明の叫び声を上げ、眼球上転(母親確認)。この時体温36.7℃(2回目タミフル服用7時間後)。
- まもなく意識回復、1回目と2回目のエピソードの記憶中断(1回目、父親の呼びかけや病院での医師の呼びかけはぼんやり記憶、2回目:着替えを着護師に手伝ってもらったこと記憶)。
- 翌日昼前までに回復(2回目服用約15時間後)。脳波異常なし。解熱したままで症状再燃認めず、入院翌々日退院。現高校生

タミフル使用後ヒトに生じた中枢抑制症状や死亡と、動物実験における中枢抑制症状・死亡の類似点

症状	ヒト症状	動物における症状 (ラット・マーモセット*a)
体温	低体温	体温低下
運動・行動	動こうにも動けない、発語できない	自発運動低下、行動低下*a
睡眠	睡眠	睡眠*a
呼吸	呼吸抑制、呼吸異常、呼吸小、小呼吸と激しい呼吸、呼吸停止	呼吸緩徐・不規則
顔色など	蒼白、チアノーゼ、顔色が黒っぽい	死亡前にチアノーゼ
虚脱	虚脱、心肺停止	虚脱*a
死亡	死亡	死亡

28

タミフル使用後ヒトに生じた中枢抑制症状や死亡と、動物実験における中枢抑制症状・死亡の類似点

病理組織学的所見	3歳男児突然死剖検で、肺水腫、脳浮腫。39歳男性の睡眠時突然死剖検例でも急性左心不全、肺水腫。突然死剖検2例中2例とも肺水腫、他にも多数	肺水腫: 死亡18匹中9匹に認められた。その他著変を認めず(脳の所見の記載はない)。
生死の分かれ目	死亡しなければ、ごく一部を除き可逆的。死亡例は低酸素により肺胞細胞の水ポンプ作用が低下し、肺胞内に水貯留し肺水腫。再酸素化により、基本的に完全に可逆性。	500mg/kgでは死亡や毒性所見はないが、700mg/kgで死亡。1000mg/kgで大部分死亡。死亡例でも病理学的変化が乏しい。
症状発現時期など	初回~1日目が多い。経過とともにインフルエンザが軽快してタミフルの脳への移行が減少するためと考えられる。ただし、ときには2~3日目でも起きている。	離乳前ラット: 死亡例は大部分初回投与時。成長とともにBBBが発達しタミフルの脳中への移行が減少するためと考えられる。成熟マーモセットでは2~4日目の場合も。

タミフルの中枢抑制作用はバルビタール剤、ベンゾジアゼピン剤類似であり、ベンゾジアゼピン受容体(BZD)に作用する?

精神・感覚系症状	せん妄等	せん妄、幻覚、異常行動など	毒性試験なし(もともと困難)ただし、中枢抑制剤が脱制御でせん妄や異常行動をおこすことは常識
意識状態	意識レベル低下、意識消失		
視覚異常	ものが大きく見えたり小さく見えたり変動、白無地が縞模様に見える		
聴覚異常	異常に音が大きい。静かだとうるさい。ガングラン耳の中で鳴る		

※マーモセット400g前後の雌雄核2頭目に2000mg/kg使用、4頭中1頭が2日目に行動低下、睡眠、虚脱で死亡、他の3頭も4日目以降(全て死亡)。全例消化管粘膜炎あり(腐爛、潰瘍、出血、萎縮)。トキシコキネチクス(AUC等)のデータは示されていない。

・ヒトのランダム化比較試験で、服用終了後の肺炎増加(有意)、動物実験の高用量で細菌性肺炎の増加→再現

・末梢型BZDへ作用、生体ノイラミニダーゼ(シアリダーゼ)阻害→免疫抑制、遅発性神経障害、糖尿病、出血等、種々障害に関与か

タミフル服用後の突然死・心肺停止、蘇生後1～数か月後死亡、後遺症、完全回復など、連続

1. 心肺停止・死亡(肺水腫ない例は超短時間のため?)
2. 睡眠中突然死し、解剖で肺水腫あり(症例1、2)
3. 長時間心肺停止後一旦蘇生。X線上肺水腫、再酸素化で肺水腫は消退、しかし、低酸素性多臓器不全で1～2か月後に死亡
4. 長時間心肺停止後蘇生。X線上肺水腫、再酸素化で肺水腫は急速消退、重症の後遺症(寝たきり)(3、4は厚労省開示例で判明)
5. おそらく一時的に心肺停止、痙攣重積状態、回復後後遺症(重症発達障害:退行・遅延:症例3:心電図上QT延長なし)
6. おそらく重症低酸素症による痙攣を2度にわたり生じたが完全回復(症例4)
7. 興奮・呼吸困難/痙攣後、完全回復(厚労省例に多数)
8. 単に、脱力や呼吸困難・チアノーゼのみで痙攣なく、完全回復(厚労省例に多数)

31

**症状の重症度や後遺障害:
重篤度および後遺障害の順に並べると
せん妄・異常行動系反応:**

- 1)一過性せん妄・異常行動(極めて短時間な例～持続する例:一旦治まり、アセトアミノフェン服用し、解熱後に増悪した例など)(厚労省報告で指摘されたアセトアミノフェンとの関連は、タミフルとの交絡につき未調整)
- 2)窓から飛び出そうとするなど危険な行為があったが事故に至らなかった例、
- 3)危険行為を遂行し、軽傷であった例、
- 4)危険行為を遂行、重傷を負い救命された例
- 5)事故死(自殺とは考えられない例)
- 6)事故(死)例中自殺が疑われる例(中枢抑制剤ADR)
- 7)精神症状の1週～3か月(以上)持続例(入院を含む)など。

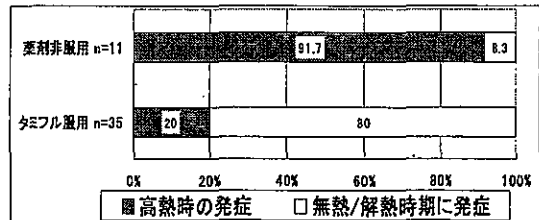
32

タミフルによる精神神経症状の特徴(米:FDA)

年齢 (n=101)	1.5-90歳、中央値12 -16歳68、17-20歳 8、21歳～25
性 (n=101)	女32、男69 / 日95、米5、独2、シンガポール1
症状の分類 (n=103)	異常行動/せん妄60(死亡2)、自殺関連 6 (死亡1)、痙攣12、意識レベル低下6、意識消失4、その他15
転帰(n=103)	死亡3(すべて日本)、致死性的11、入院38、後遺症1、その他内科的に重要50例
症状出現までの服用回数	1回:54、1-2回:75(73%)、最大10回
最終服用～症状発現までの時間(n=58)	<30分 12(21%)、～1時間24(41%)、～2時間32(55%)、～4時間46(79%)、～6時間53(91%)、最長24h
使用中・継続で症状の消長	中止で消失 65、中止でも持続 10、2回目まで再現 13、2回目から消失 9

これらの内容は～07/4/4の厚労省情報にはない

**せん妄発現時の体温
熱せん妄(薬剤非服用) vs タミフルせん妄**



薬剤非服用例に対するタミフル服用例の非高熱時せん妄発症 OR=44.00(95%CI:4.37-1081.12) p=0.000018(Fisher)

薬剤非服用とは、タミフルだけでなく、NSAIDsやテオフィリンなど、他に薬剤を何も使用していない例をいう。何かを使用した例は除いた。 34

**厚労省報告書横田班報告書:タミフルと異常言動の関連認めず
報告書資料4-7(1)(p20),同4-15(1)-4-15(4)(p36-35)**

資料4-7(1) 薬剤服用状況別の臨床症状の発現割合(%) : タミフルと異常言動

薬剤服用状況	異常言動		既使用		合計	p値
	未服用	服用	未服用	服用		
第1服用日	14 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	15 (0.5%)	0.520	
2日	0 (0.0%)	12 (1.3%)	6 (2.0%)	18 (1.8%)	0.004	
3日	0 (0.0%)	2 (0.2%)	2 (0.6%)	4 (0.4%)	0.477	

資料4-15(1) 薬剤服用状況別の症状の発現割合(%) : タミフルと幻覚幻聴

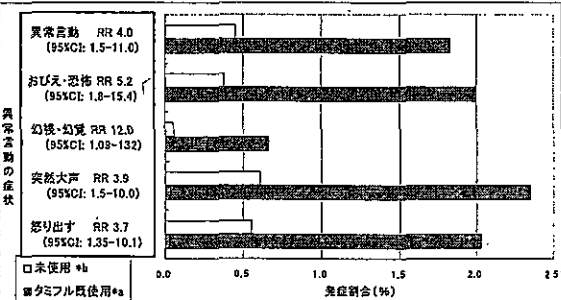
薬剤服用状況	幻覚幻聴		既使用		合計	p値
	未服用	服用	未服用	服用		
第1服用日	7 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	9 (0.3%)	0.000	
2日	1 (0.1%)	7 (1.2%)	3 (1.8%)	11 (1.1%)	0.000	
3日	2 (0.1%)	2 (0.2%)	11 (2.9%)	15 (1.5%)	0.100	

資料4-15(2) 薬剤服用状況別の症状の発現割合(%) : タミフルと突然大声・うわごと

薬剤服用状況	突然大声		うわごと		合計	p値
	未服用	服用	未服用	服用		
第1服用日	10 (0.5%)	4 (1.3%)	4 (1.3%)	14 (0.5%)	0.100	
2日	11 (0.5%)	116 (2.7%)	9 (3.1%)	136 (1.1%)	0.000	
3日	62 (3.7%)	71 (2.5%)	24 (8.0%)	157 (6.4%)	0.000	

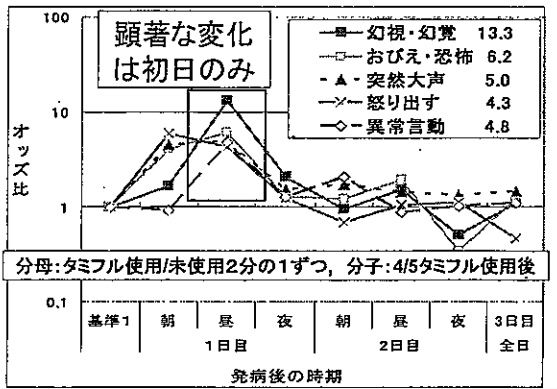
服用確実例(初日午前服用例)と未服用確実例(18時まで未服用)を比較すれば、初日昼(12～18時)の異常言動は、4～5倍多い(有意差あり;次スライド参照) 35

**異常言動の頻度比較(タミフル使用 vs 未使用)
(補足集計のデータ使用)**



a:タミフル既使用:午前中確実使用、未使用:昼終了時で未使用確実

タミフル使用後の異常言動発症オッズ比推移



『薬のチェック』の意見のまとめ(1)

- 1.『薬のチェック』の警告で突然死も異常行動も報告増
今や突然死は50人、合計82人、後遺症も
従来の脳症は大部分非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)による
- 2.リン酸オセルタミビル(タミフル)の:
わずかな効果(治療/予防)(略)と大きな害:
a) 幼若ラット死亡前症状→タミフルは中枢抑制剤
b) 感染の急性期のみBBB障害され脳中高濃度に
c) dyscontrol(脱制御)で異常行動/幻覚、せん妄
d) 呼吸抑制で(低酸素、ケイレン)、突然死
e) 突然死例にみる肺水腫は低酸素性の変化:
生存例でも心肺停止時間が長ければ蘇生後一時肺水腫
f) 生体に広く存在するノイラミダーゼ(シアリダーゼ)も阻害:
遅発性神経障害、肺炎、糖尿病、出血に関与か?
以上は、個々症例の関連、疫学調査の解釈に必須

38

『薬のチェック』の意見のまとめ(2)

3. 臨床例の検討に際しての基本的な考え方
1) 突然死、異常行動を、多くの医師が「副作用」として報告
その類似点、共通点、連続性について検討すること
→心肺停止、突然死、蘇生後肺水腫(死亡、生存)、
後遺症:重症度は異なるが、一連のものと理解可能
4. 因果関係考慮に際して:
1) ハイリスク、高熱、薬剤併用を関連否定の根拠にしない
2) 服用続行で症状消失を関連否定の根拠にしない
3) 横田判の「関連認めず」は誤り: 初日午後の相対危険
は約4~5以上(有意)
4) 他事実と矛盾なく説明可能(整合性)→因果関係支持

39

『薬のチェック』の意見のまとめ(3)

5. 今後の検討課題
1) 感染動物モデルで成熟動物でタミフル脳中高濃度を確認。
2) タミフル未変化体のベンゾジアゼピンBZD受容体との結合、
活性体のノイラミダーゼ(シアリダーゼ)に対する阻害
3) 沖縄県の死亡中学生の脳中未変化体タミフル濃度の公表
4) 死亡例の脳中・血中の未変化体・活性体濃度の測定義務化
5) 副作用被害救済制度申請例、6) 過去にさかのぼり調査、
7) 関連否定できない場合には補償の対象とすること。など
6. 現在検討中の項目に関する問題点
1) 健康人対象プラセボ対照試験は、陰性結果がはじめてから予測
できるため非倫理的→中止のこと。
2) 突然死は、心臓死というより、主に呼吸抑制である点に重点を
置くこと。

40