

因果関係の考察部分

- 6) 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・リスク因子の検討ー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
- 7) FDA-CDER, One-Year Post Marketing Exclusivity Postmarketing Adverse Events Review (Oseltamivir phosphate):
http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4180b_06_01_Tamiflu%20AE_review_d.pdf
- 8) リン酸オセルタミビル、新薬承認情報集
 - a) 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?>
(薬剤師研修センター <http://www.ipecc.or.jp/>)
 - b) 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
- 9) Hardman JG, Limbird LE and Gilman AG, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 10th ed McGraw-Hill, 2001
- 10) 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
- 11) 藤井史敏ら、神経症状を認めることなく死亡したインフルエンザ脳症の一例、小児感染免疫、16 (2) : 231-232, 2004
- 12) 糸和彦
http://sleep.cocolog-nifty.com/blog/2005/12/post_56b2.html
<http://www.k-net.org/temporary/flu/pub.htm>
- 13) カンガルーネット <http://www.kangaroo.net/D-bbs.html>
- 14) 五十嵐登ら、インフルエンザの治療・回復期に意識変容・不安・健忘症状が持続・再燃した男児例、小児科臨床 58 (2) : 183-188, 2005
- 15) 厚生労働省医薬食品局、医薬品・医療用具等安全性情報 No202 (2004.6)
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/06/h0624-2/index.html>
- 16) ロッシュ社のFDA提出資料:
http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4180b_06_07_Tamiflu%20Executive%20Summary_Oct25.pdf
- 17) 奥村彰久、インフルエンザ脳炎・脳症の前駆症状としての異常行動と熱せん妄、小児内科、35(10) : 1730-1733, 2003
- 18) 柏木充ほか、高熱に際しせん妄が出現した症例の鑑別診断、脳と発達、35 : 310-315, 2003
- 19) 尾上幸子ほか、高熱せん妄を呈した小児の脳波、脳と発達、35 : 29-35, 2003
- 20) 床枝康伸ほか、インフルエンザ脳症の3例、小児科臨床、53 : 789-793, 2000
- 21) 高橋寛ほか、小児期高熱せん妄に関する調査、小児科臨床、49 : 263-266, 1996
- 22) 浜六郎、かぜインフルエンザ脳症死亡例の原因は大部分NSAIDs、TIP「正しい治療と薬の情報」20(12) : 147-151, 2005

その他参考文献

- 23) 浜六郎、タミフルによる突然死と異常行動死、TIP「正しい治療と薬の情報」20(11) : 127-134, 2005

参考 第1病日から第7病日までの7日間での薬剤投与と臨床症候の発現

参考表 第1病日から第7病日までの7日間での薬剤投与と臨床症候の発現割合 (不明を含む)

	n	異常言動	けいれん	熱性 けいれん	意識障害	肺炎 の併発	クループ の併発	中耳炎 の併発	筋炎 の併発
全体	2,846	10.5	0.6	2.6	1.3	1.4	1.7	1.3	1.0
タミフル		ns	ns	ns	ns	***	*	ns	ns
7日間投与なし	286	27	4	7	5	10	10	6	2
いずれかの時点で 投与 [#]	2,560	9.4%	1.4%	2.4%	1.7%	3.5%	3.5%	2.1%	0.7%
シンメトレル		+	ns	ns	ns	ns	**	ns	ns
7日間投与なし	2,745	291	17	69	45	40	43	51	32
いずれかの時点で 投与 [#]	101	10.6%	0.6%	2.5%	1.6%	1.5%	1.6%	1.9%	1.2%
7ト7ミノン		***	+	*	**	ns	ns	ns	ns
7日間投与なし	1,724	151	7	36	16	24	24	28	18
いずれかの時点で 投与 [#]	1,122	8.8%	0.4%	2.1%	0.9%	1.4%	1.4%	1.6%	1.0%

: 薬剤投与前に臨床症候が発現したものを含む割合

ns : 有意差なし + : p<0.10 * : p<0.05 ** : p<0.01 *** : p<0.001

参考表 第1病日から第7病日までの7日間での薬剤投与と臨床症候の発現割合 (不明は除外)

	n	異常言動	けいれん	熱性 けいれん	意識障害	肺炎 の併発	クループ の併発	中耳炎 の併発	筋炎 の併発
全体	2,846	10.5	0.6	2.6	1.3	1.4	1.7	1.3	1.0
タミフル		ns	ns	ns	ns	***	*	ns	ns
7日間投与なし	286	27	4	7	4	9	10	3	1
いずれかの時点で 投与 [#]	2,560	9.4%	1.4%	2.4%	1.4%	3.1%	3.5%	1.0%	0.3%
シンメトレル		+	ns	ns	ns	ns	**	ns	ns
7日間投与なし	2,745	282	15	69	38	39	42	36	29
いずれかの時点で 投与 [#]	101	10.3%	0.5%	2.5%	1.4%	1.4%	1.5%	1.3%	1.1%
7ト7ミノン		***	+	*	**	ns	ns	ns	ns
7日間投与なし	1,724	150	6	36	13	23	23	20	15
いずれかの時点で 投与 [#]	1,122	8.7%	0.3%	2.1%	0.8%	1.3%	1.3%	1.2%	0.9%

: 薬剤投与前に臨床症候が発現したものを含む割合

ns : 有意差なし + : p<0.10 * : p<0.05 ** : p<0.01 *** : p<0.001

平成 18 年 3 月 22 日

厚生労働省医薬食品局
安全対策課 御中

中外製薬株式会社

はじめに

インフルエンザは重篤なウイルス疾患で、罹患患者は 2～5 日間は安静が必要で、中には 2 週間疲労感が続くこともあります。幼児や高齢者など特定のハイリスク群では、インフルエンザの治療を行わなければ肺炎、中耳炎や副鼻腔炎など合併症を引き起こし、最終的には入院や死亡にいたる場合もあります。WHO の予測では、毎年インフルエンザによる死亡は 25～50 万人とされています。

ロシュ社では、タミフルを服用した患者について、日本も含めた全世界からの有害事象を収集し調査しています。これらのデータは各国の規制当局とも共有化し、必要と考えられた場合には、中核安全性情報 (CSI) の変更を行い、各国の添付文書に反映されています。

厚生労働省、FDA 及び EMEA は、タミフルに関する全てのデータを再検討し、現時点では、日本の幼児及び小児で報告された突然死とタミフルの間には関連性を示すもの、あるいは新たな安全性に関するシグナルはないと発表しています。また、小児における有効性及び安全性データのレビューに基づき、米国、EU、スイス及びカナダの規制当局は 1 歳以上の小児へのインフルエンザ治療・予防適応を承認しています。

弊社と致しましては、今後もロシュ社との連携のもとに本剤の有効性、安全性に関する情報収集とその評価に基づく安全対策の履行に努めていく所存です。

1.タミフルの脳内移行、中枢抑制について

中枢神経への影響に関しては多くの一般薬理試験並びに臨床試験が実施されています。これらの試験において、タミフル（有効成分：リン酸オセルタミビル）は、常用量で脳内への移行及び中枢抑制を起こす可能性を示す知見は認められていません。

その根拠は以下の通りです。

- ① リン酸オセルタミビルのラットにおける体内動態試験では脳中への移行が低いこと
- ② リン酸オセルタミビルの一般薬理試験成績では中枢神経系に及ぼす影響は少ないこと
- ③ 7日齢の幼若ラットでリン酸オセルタミビルを大量投与した実験では死亡例が発現したが、この実験の投与量1,000mg/kgは、ヒトの常用量と比較すると約300倍であること。
- ④ 7日齢の幼若ラットに対しヒトの常用量より多いリン酸オセルタミビル500mg/kg/日で2週間投与したラットでは、死亡例や異常は認められていないこと
- ⑤ 1歳未満のインフルエンザ患者を対象としたプロスペクティブ治療実態調査の結果、タミフル投与群と非投与群の間で精神・神経障害の発現率には差がなかったこと

次に各々の根拠となったデータを示します。

① リン酸オセルタミビルのラットにおける体内動態試験では脳中への移行が低いこと

ラットに¹⁴C-リン酸オセルタミビル20mg/kgを単回経口投与した際の組織内濃度を経時的に測定したところ、投与された放射能は組織中に速やかに分布し、全血及び血漿中濃度と同様、多くの組織で、投与後1時間前後で最高値を示した。その際、脳での曝露量は血漿との比で0.37(雄)及び0.23(雌)と、中枢神経系への移行は少なかった。

(タミフルカプセル (平成12年12月承認)

<http://www.jpcc.or.jp/contents/c01/link.html>を参照してください。)

② リン酸オセルタミビルの一般薬理試験成績では中枢神経系に及ぼす影響は少ないこと

リン酸オセルタミビルの一般薬理試験成績として、マウスにおける中枢神経に及ぼす影響として自発運動量、麻酔作用、痙攣作用、痛覚及び体温について検討した結果、痛覚を除き、1,000mg/kgまで影響は認めなかった。影響が認められた

痛覚は、反応潜時の短縮が観察されたものの、作用発現までの時間及びその投与量に一定の傾向が認められず、投与用量と発現時間に明確な関連性は示されなかった。

(タミフルカプセル (平成12年12月承認)

<http://www.jpcc.or.jp/contents/c01/link.html>を参照してください。)

- ③ 7日齢の幼若ラットでリン酸オセルタミビルを大量投与した実験では死亡例が発現したが、この実験の投与量 1,000mg/kg は、ヒトの常用量と比較すると約 300 倍であること

7日齢のラットの2週間用量設定試験において7日齢ラットの1,000mg/kgで死亡例が発生したため、幼若ラットに対する単回経口投与試験(毒性試験)を実施し、さらに、リン酸オセルタミビル及びその活性代謝物の血漿中及び脳中の曝露量(TK試験)を検討した。7日齢ラットでは700mg/kg群で2/14例及び1,000mg/kg群で10/70例が死亡したが、14日齢ラットでは1,000mg/kgの1/42例に死亡が認められたのみであった。1,000mg/kgの単回投与では、リン酸オセルタミビル及びその活性代謝物の脳中濃度Cmax及びAUCは顕著に高かったが、ラットの成長とともに低下した。このことは、血液脳関門の成熟の経過と関係するものと推察され、7日齢のラットで脳中濃度が高かったのは、血液脳関門の成熟度が低いことによるものであると考えられた。なお、7日齢のラットに投与された投与量はヒト小児での用量の約300倍に相当する。

(タミフルカプセル(予防)(平成16年7月承認)

<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g0407.html>を参照してください。)

- ④ 7日齢の幼若ラットに対しヒトの常用量より多いリン酸オセルタミビル500mg/kg/日で2週間投与したラットでは、死亡例や異常は認められていないこと

7日齢のラットにリン酸オセルタミビルを500mg/kg/日の用量で2週間経口投与した試験では、死亡例は認めず、一般症状、血液所見、尿所見、病理組織学的所見、剖検で異常は認められなかった。しかも、ラットに500mg/kgで反復投与した試験における曝露量に比べ、臨床用量で投与した時の小児(5~8歳)の曝露量は非常に低値を示している。

(タミフルカプセル(平成12年12月承認)

<http://www.jpcc.or.jp/contents/c01/link.html>、タミフルドライシロップ3%(平成14年1月承認) <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g0201.html>を参照してください。)

- ⑤ 1歳未満のインフルエンザ患者を対象としたプロスペクティブ治療実態調査の結果、タミフル投与群と非投与群の間で精神・神経障害の発現率には差がなかったこと

本邦では、インフルエンザに罹患した1歳未満のインフルエンザ患児を対象に治療実態調査を行った。その結果、タミフルを使用した場合とタミフルを含む抗インフルエンザ薬を使用しなかった場合における有害事象の発現を比較したところ、タミフルを投与した症例（1,284 症例）において精神・神経系の有害事象発現率は0.93%（12 件）、タミフルを含む抗インフルエンザ薬非投与例（349 症例）では、1.15%（4 件）であった（表 1-1）。

なお、詳細は日本小児科学会（平成 18 年 4 月 21～23 日）にて発表予定です。

表 1-1 結果の概要（精神・神経系の有害事象^{注1}の発現件数）

調査症例数	タミフル投与 (1,284 症例)	タミフルを含む抗インフルエンザ薬 非投与 ^{注2} (349 症例)
有害事象の発現率	29.98% (385 症例)	21.49% (75 症例)
精神・神経系障害	0.93% (12 件)	1.15% (4 件)
易興奮性	0.08% (1 件)	—
痙攣	0.23% (3 件)	—
熱性痙攣	0.39% (5 件)	0.86% (3 件)
嗜眠	0.08% (1 件)	—
振戦	0.08% (1 件)	—
硬膜下ヒゲローム	0.08% (1 件)	—
脳炎	—	0.29% (1 件)

注1) 有害事象：医薬品による副作用のほか、発現したすべての健康に有害な事象

注2) 抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例

2. タミフル服用後の突然死・異常行動死及び重篤な精神神経系障害について

弊社が医療機関から収集した突然死や行動異常死の情報については、個別に症例評価し規制当局へ副作用として報告しております。また、集積した副作用症例報告並びに調査・試験結果についても評価、分析しておりますが、現在までの情報において、本剤と突然死及び重篤な中枢神経症状との間に明らかな因果関係を示すものは認めていません。

以下に根拠となったデータを示します。

- ① Morishima らの報告 (Morishima T et al.: Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. Clin. Infect. Dis. 35, 512(2002))

森島らの「インフルエンザ脳炎・脳症臨床疫学研究班」のレトロスペクティブ調査によると、本邦の1998/99シーズンにおいて、小児217例のインフルエンザ脳症・脳炎が報告された。その内、32%が死亡し、28%が後遺症として残っている。この調査は、タミフル承認（2001年）前のものであり、タミフル発売以前よりインフルエンザ脳症による死亡が少なからず報告されていることを示している。

② 塩見の報告(塩見正司:インフルエンザ インフルエンザ脳症の臨床スペクトラム、小児内科:35, 1676(2003))

インフルエンザ感染に合併する中枢神経疾患には、熱性痙攣や熱譫妄のような一過性の病態から一定期間神経症状が持続し、ときには死亡したり後遺症を残す病態まで広がりがある。塩見は、2002～2003年のインフルエンザシーズンにおいて大阪で睡眠中に急死した6症例のうち、4例がタミフルを服用していることを報告しています(表2-1)。タミフル服用症例を含め6例は、急変時にすでに大脳全体の著明な浮腫が認められる特徴をもつABS型(表2-2)と考えられると述べている。

なお、著者に確認したところ、突然死はインフルエンザ脳症によるものと考えており、タミフルとの因果関係は否定している。

表 2-1 睡眠中に急死した6例

表 2 2002～2003 インフルエンザシーズンに大阪で睡眠中急死した6例(聞き取り調査)

	発症日	住所	年齢	性	ワクチン	抗原診断	解熱薬	抗インフルエンザ薬	睡眠	基礎疾患	検死など	病理所見
1	12/20	大阪市	3	男	—	A	—	OTV	午睡	なし	検死	
2	12/27	大阪市	3	男	—	A	—	OTV	午睡	喘息	行政解剖	小脳扁桃 ヘルニア 脳水腫 脳浮腫 脳水腫
3	12/28	高河内	8	男	—	A	アセトアミノフェン	ATD	深夜	低下体温 機能低下症, GH治療	病死診断	脳浮腫 脳水腫
4	1/19	豊能	1	男	—	A*	—	なし	午睡	なし	行政解剖	脳浮腫 脳水腫
5	1/28	豊能	2	男	—	A	不明	OTV	深夜	喘息	病死診断	
6	2/3	大阪市	2	男	—	A	—	OTV	深夜	なし	行政解剖	脳浮腫 脳水腫

いずれの症例も発症後1～2日で死亡し、死亡前に異変に気づかれていない。
 抗インフルエンザ薬の服用回数は1回のみが4例、2回が1例
 A*: インフルエンザAH3を分離, OTV: オセルタミビル, ATD: アマンタジン

表 2-2 インフルエンザ脳症の臨床分類案

表 1 インフルエンザ脳症の新分類案

病型	症状	頭部 CT/脳波	画像変化の出現日	一般検査	予後	症例数 (死亡数)
急性壊死性脳症 (ANE)	中～重度意識障害、けいれん 重症例ではショック状態で発症	視床病変	12時間程度以後	肝腎機能/DIC: 正常～高度	軽度異常～死亡	7 (4)
HSES 型	中～重度意識障害、けいれん 重症例ではショック状態で発症	大脳皮質全体の低吸収、皮質分離形下 2週後 cortical laminar necrosis 脳波で多焦点性棘波	1～4日後	肝腎機能/DIC: 軽度～高度	中等度異常～死亡	5 (1)
急性脳腫脹 (ABS) 型	正常～軽度意識障害から、 脳ヘルニアによる悪変	脳浮腫脳底標、第4脳室狭小、後に白質低吸収	意識障害の出現と同時に	発症時正常 髄液異常出現後に異常	正常～死亡	2 (1)
けいれん重複 (SE) 型	持続型けいれん重複症で発症 一部にテオフィリンが関係	脳葉性浮腫 (片側半球性、 両側前頭葉などの分布をとる)	3～7日	正常～肝機能軽度異常のみ DIC (-)	軽度～中等度異常	3 (0)

症例数は大阪市立総合医療センターにおける 17 例 (1998-2003) の内訳を示す。

ANE: acute necrotising encephalopathy of childhood, HSES: hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome, ABS: acute brain swelling, SE: status epilepticus

③ 小児臨床試験 (Pediatric Safety Update for Tamiflu, Pediatric Advisory Committee Meeting November 18, 2005)

全てのタミフル治療及び予防に関する小児を対象とした臨床試験を統合して、精神神経系有害事象について、タミフル投与群とプラセボ/非投与群で治療期間及び追跡期間を通じて比較を行った。精神神経系有害事象発現率は、タミフル群 5% (44/903 例) とプラセボ/非投与群 7% (44/660 例) であった。重篤な精神神経系有害事象として 3 例報告されているが、いずれもタミフルとの関連性は認められていない。

(Pediatric Safety Update for Tamiflu

http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4180b_06_06_summarv.pdf を参照してください。)

④ United Healthcare Database 試験 (Pediatric advisory committee executive summary for Tamiflu, 2005.11.18)

1999 年 11 月から 2004 年 3 月までの期間で、United Healthcare のデータを用いて以下の 2 つのレトロスペクティブコホート試験を行った。

④-1 米国における小児試験

1 歳から 12 歳までの小児でインフルエンザと診断された患児 63,261 例をタミフル投与群 8875 例と非投与群 54,386 例に分け、診断から 30 日間の神経症状等について調査を行った。その結果、タミフル投与群と非投与群の間には、痙攣を

除く神経症状については差が認められなかった。一方、痙攣については、タミフル投与群は 0.1% (12/8,875 例) と非投与群 0.3% (149/54,386 例) より発現率が低かった。

また、調査期間中の 5 シーズンにおいて、インフルエンザと診断された患児の中には死亡例は報告されていない。

④-2 米国における試験(全年代)

インフルエンザと診断された全年代の患者を、タミフルが投与された 39,202 例とタミフルが投与されなかった群 136,799 例に分け、インフルエンザ診断後 30 日以内に発現したインフルエンザ関連症状の調査を行った。その結果、インフルエンザと診断されてから 4 週以内の死亡率は、タミフル投与群は 0.003% (1/39,202 例) と非投与群 0.041% (56/136,799 例) と比較し、11 倍低かった ($p=0.02$)。統計学的にタミフル投与と死亡のリスク減少との関連性が示された。

3. 精神神経系有害事象の長期化

現在まで、本邦で市販後にタミフルが服用された推定患者数は約 2,800 万例で、そのうち弊社が収集した精神神経系の副作用報告で、症状が 3 ヶ月以上長期にわたる症例は報告されていません。

弊社と致しましては、今後もロシュ社との連携のもとに本剤の有効性、安全性に関する情報収集とその評価に基づく安全対策の履行に努めていく所存です。

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²⁾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⁾でみてみると、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), 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回目で再発 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じている。
3. 異常行動や自殺関連事象は極めて特異であり、インフルエンザ脳炎や熱せん妄の典型的症状と異なる。

1. 時間的関連については、

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

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

それに、2004年6月に異常行動を「重大な副作用」として警告しているため、厚生労働省は今回もあらたな措置をとっていない。逆にみれば、2004年当時から、今日もなお、厚生労働省は、少なく

とも今回の米国の認識と変わらない認識をすでに持っていたということになる。

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

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

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ない。

参考文献

- 1) Pediatric Advisory Committee November 16, 2006 <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/oc06.htm#pacBriefingInformation>: <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

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へ、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。