

## その他関連資料

- ① 「オセルタミビル（タミフル）はインフルエンザ予防に無効」  
平成17年 2月 28日 …… 1
- ② 「リン酸オセルタミビル（タミフル）の中枢抑制作用と突然死の  
因果関係に関する意見書」  
平成18年 3月 1日 …… 9
- ③ ②に対する中外製薬株式会社の見解  
平成18年 3月 22日 ……31
- ④ 「FDAは異常行動とタミフルとの関連を実質的に認め警告」  
平成18年 11月 28日 ……38
- ⑤ 「タミフルは初日昼（初回服用後）に異常行動を起こす（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確  
平成18年 12月 28日 ……47



ことはない。

同テーマに関する他の視点：

筋・骨格系疼痛に対する NSAIDs 局所治療に関しては、2004年に発表された別のレビューがある<sup>10)</sup>。2週間以上の使用に関しては、有効性が優れているというエビデンスはないというのが同レビューの結論である。どうしてこのような結論が出たのかを見てみる価値がある。

(1)このメタアナリシスの中にはサリチル酸局所製剤を用いた研究が4件含まれているが、これは現在 NSAIDs には分類されていない。

(2)結果は効果サイズに変換して発表されている。このような方法は全体を平均的な結果として丸めることになるが、異なった結果をプールすることになり、非対称な分布では問題がある。

(3)臨床的な反応は、疼痛の50%改善、または症状の中等ないし著明改善と定義されている。サリチル酸剤に関する試験を除外すると、プラセボとの比較試験は1週間目に判定した試験が1件と2週間目に判定した試験が1件あるだけで、3～4週以上後に判定した試験はなかつ

た。同様に、NSAID 局所治療と局所投与を比べた臨床試験で、4週目の判定を行った試験は1件しかなく、両治療間にアウトカムとの差はなかった。

(4)同論文の図表の中では、1編の論文(Ouallingerらによる)が3件の試験として表わされているが、実際は3通りの異なる用量のエルテナク(0.1, 0.3, 1.0%)とプラセボを比較したものであり、個々のサブグループを別個の比較試験として取り扱うのは不合理である。

(5)エルテナクは2件の臨床試験で用いられているが、その最大用量でもプラセボと比べて有意の効果は示されていない。

(6)エルテナクは第1週から第4週まで、いずれも無効であった。このレビュー論文の中で2週間以上使用された NSAID 局所製剤はエルテナクだけである。

(7)2004年8月には、膝の変形性関節症患者に対して、ジクロフェナク局所製剤とプラセボを使用した大規模な(対象患者248人)ランダム比較試験が発表された<sup>11)</sup>。ジクロフェナクはプラセボに比べて、疼痛・身体機能・緊張・疼痛・歩行・および全般改善度に関して、統計的

に有意の効果を示した。

(8)変形性骨関節症に対する NSAIDs 局所製剤の長期効果をみた大規模・長期試験の成績は2004年に発表されることになっている。

訳註：NSID 局所投与後の血漿中・組織中濃度に関する文献の要約表があるが省略した。

#### 文献

- 5) KB Sloan et al. *Medicinal Research Reviews* 2003; 23: 763-793.
- 6) JA Cordero et al. *Euro J Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2001; 51: 135-142.
- 7) C Roff et al. *Rheumatology* 1999; 38: 564-567.
- 8) CA Heyneman et al. *Drugs* 2000; 60: 555-574.
- 9) J Radermacher et al. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1991; 31: 537-541.
- 10) Anon. *Brufen. Experimental, technical and clinical aspects of Brufen*. The Boots Company plc, Nottingham, England (monograph)
- 11) WJ Wallis et al. *Clin. Pharmacol.* 1983; 8: 496-522.
- 12) L Mason et al. *BMC Family Practice* 2004; 5:10 (<http://www.biomedcentral.com/1471-2296/5/10>)
- 13) L Mason et al. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2004; 5:28 (<http://www.biomedcentral.com/1471-2474/5/28>)
- 14) J Lin et al. *BMJ* 2004; 329: 324-330.
- 15) A.A Bookman et al. *Canadian Medical Association Journal* 2004; 171: 333-338.

## オセルタミビル(タミフル)はインフルエンザ予防に無効

浜 六郎\*

タミフルの予防的使用の適応が、2004年7月新たに承認された<sup>1)</sup>。治療に用いても、症状が治まるのがわずかに1日早くなるだけであり、最も多いインフルエンザAのうちのH3N2型には無効であると考えられる<sup>2)</sup>。にもかかわらず、いかに「効く」とイメージが先行しているタミフルである。予防に用いて価値があるだろうか、検証しよう。

適応はハイリスクの人のみ

タミフルの予防の適応は、添付文書上、以下のように記載されている。

「予防に用いる場合には、原則として、インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者である下記の者を対象とする。1) 高齢者(65歳以上)、2) 慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患患者、3) 代謝性疾患患者(糖尿病等)、4) 腎機能障害患者」である。

つまり、健康な成人や小児には使えない。この点は、メーカーのパンフレットにも明記されている。家族内の誰かがインフルエンザにかかり、あくまでも、その家族内のうち、高齢者や慢性呼吸器または心疾患、糖尿病、腎機能障害などハイリスクの人のみが対象である。

一見、厳しい「しぼり」がかけられている。しかし、その適応となったハイリ

スク者に対する予防効果と安全性に関する根拠があるのかというと、「根拠は何もない」のである。しかも、「原則として」がついているために、拡大解釈してだれにでも使つてほしいと思う医師がいても歯止めにならないかもしれない。薬剤費の自己負担はプレーキにはなりうるとしても、効果の有無がより重要であろう。

日本のインフルエンザには無効

日本においては、インフルエンザ流行シーズンに6週間使用したIII相のプラセボ対照ランダム化比較試験が実施された。この臨床試験では、インフルエンザ様疾患患者(インフルエンザ様症状があった人)はタミフル群(34/155=21.9%)とプラセボ群(36/153=23.5%)に差はなかった。

ではなぜ、「有効」として承認されたの

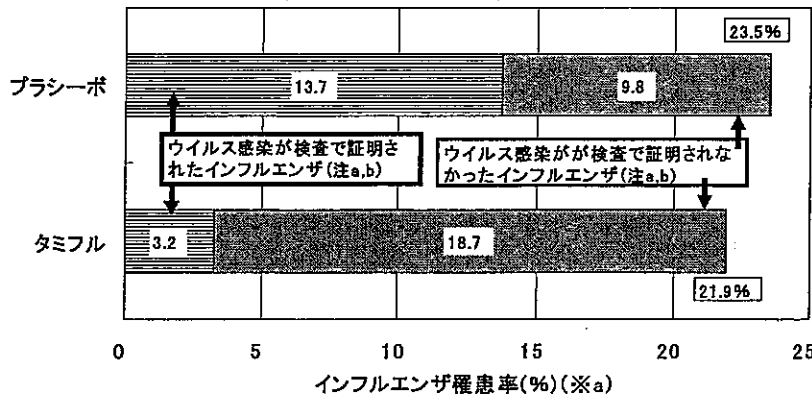
か？

この調査では、インフルエンザウイルスが分離されるか、調査期間前後でHA抗体価が4倍以上上昇した場合をウイルス学的感染例とし、そのうち、インフルエンザ様症状として、1) 37.5°C以上の発熱、2) 発熱以外のインフルエンザ症状(咳、咽頭痛、鼻症状、関節痛や筋肉痛などの痛み、脱力感、頭痛など)のうち、発熱と発熱以外の症状のうち2つ以上があれば、インフルエンザウイルス感染症患者(I群)、1)～3)のいずれの症状も該当しない場合を無症候性インフルエンザ感染症患者(III群)とし、いずれにも該当しない場合を非臨床的インフルエンザウイルス感染症患者(II群)とした。何らかのインフルエンザ様症状があったが、ウイルス学的感染が確認されなかった場合を、インフルエンザ様疾患(IV群)とした。

論文でも新薬承認情報集でも、タミフルのインフルエンザ予防効果評価のための主評価項目は、I群の「インフルエンザウイルス感染症患者」である。すなわち、インフルエンザウイルス感染が検査で確認され、かつ、臨床症状が揃っている例としている。そして、インフルエンザ症状はそろっていないI群に相当する症状が

\*医薬ヒジランス研究所

図1: タミフルはインフルエンザ予防に効果なし  
(日本人対象, 42日間タミフル使用, ランダム化比較試験より)



タミフル使用によりインフルエンザ検査陽性率は低下せず、インフルエンザ検査陽性率の低下は認めなかった。効果は単に「ウイルス感染が検査で証明されなくなる」だけである。  
 注 a: 「ウイルス感染が検査で証明される」とは、鼻粘膜からインフルエンザウイルスが分離されるか、ウイルス抗体価4倍以上上昇、あるいは両者が確認されることを意味する。  
 注 b: ここで「インフルエンザ」とはインフルエンザ様疾患のこと: 1) 37.5℃以上の発熱、2) 呼吸器症状(咳、咽頭痛、鼻症状)、3) 全身症状(関節痛や筋肉痛などの痛み、脱力感、頭痛など)の症状のうち、少なくとも1つの症状を認めたもの。

表1: オセルタミビルとプラシーボのインフルエンザ様疾患罹患率比較 (ITT 解析)

ウイルス	発熱(37.5℃以上), その他症状	プラシーボ 人数 (%)	オセルタミビル 人数 (%)	オッズ比	95% 信頼区間	p 値
あり	+	21 13.9	5 3.2	0.21	0.08-0.57	0.0009
感染確認なし	-	15 9.8	29 18.7	2.12	1.09-4.13	0.034
合計	+/-	36 23.5	34 21.9	0.91	0.54-1.56	0.786
対象者数	+/-	155 100.0	153 100.0			

\*a, b: 図1の脚注参照。c: ファイッシャーの直接確率法。ITT 解析: Intention to treat 解析

ある)が、インフルエンザウイルス感染が確認されなかった例は集計されていない。

「インフルエンザウイルス感染症患者」を示すなら、I群と同等の臨床症状がありウイルス感染が確認されなかった例も提示し、それとの合計を示すべきである。また、無症候性感染患者をインフルエンザ様疾患の中に入れて合計すべきではない。インフルエンザ感染を受けて不都合なのは臨床症状がでるからである。

検査ではウイルス感染が確認できなかった例として、一つ以上のインフルエンザ様症状を有する例をあげるなら、ウイルス感染が検査で確認できた例についても一つ以上のインフルエンザ様症状を有する例、すなわち、I群とII群の合計で比較すべきである。

論文では、主評価項目の「I群インフルエンザウイルス感染症患者」は、プラシーボ群 8.5%に対してタミフル群 1.3%と有意に少なく、インフルエンザ感染防

止率は85%とし、有効としている。また、無症候性インフルエンザ感染まで含む「群~III群合計」、プラシーボ群19%に対してタミフル群7.1%と、63%の抑制率であり、有意にインフルエンザ感染を防止した、としている。

しかし、上述したように、検査でインフルエンザウイルスは検出できなくとも、インフルエンザ様の症状が出現すれば何にもならないので、問題は症状である。検査でインフルエンザ感染が確認できなかったが、発熱や呼吸器症状(咳、咽頭痛、鼻症状)や全身症状(関節痛や筋肉痛、脱力感、頭痛など)など何らかのインフルエンザ様症状がでた患者、すなわちインフルエンザ様疾患患者は、プラシーボ群よりもタミフル群の方が有意に多かった(プラシーボ群 9.8%、タミフル群 18.7%、オッズ比 2.12、95%信頼区間 1.09-4.13)。

したがって、ウイルス検査でインフルエンザウイルス感染が確認された例とあわせると、図1、表1のように差がなく

なる(プラシーボ群 9.8%、タミフル群 18.7%、オッズ比 0.91; 95%信頼区間 0.54-1.56)。

このことは、タミフルを予防的に使用すると、鼻粘膜のウイルス検出や抗体上昇など検査で確認されるインフルエンザは少なくなるが、インフルエンザの症状の出現には全く影響がないということを示している。言い換えると、タミフルを使ってもインフルエンザにはかかるが、ウイルスが検出できなくなるだけということになる。

中外製薬はこの点について、「インフルエンザ感染が割合を同程度とすると、本剤投与群では本剤の予防効果により臨床的、非臨床的インフルエンザ感染症患者数は、プラセボ投与群より少なくなり、これら予防効果の認められた症例はウイルス非感染例となり、結果としてインフルエンザ様疾患として評価される。すなわち、もともと背景としてインフルエンザ様症状を有する一定の被験者のうち、本剤の予防効果によりウイルス感染例が少なくなった分、インフルエンザ様疾患患者の発生率がプラセボ投与群に多くなったことが考えられる。」と記載している<sup>1)</sup>。

すなわち、「タミフルを使ってもインフルエンザにはかかるが、ウイルスが見つからなくなるだけ」ということを実質的に認めているのである。

ところが、中外製薬に対して、本稿(第一稿)へのコメントを求めたところ、「インフルエンザシーズン中といえども、インフルエンザウイルス以外が原因となってインフルエンザ様症状を呈することがあります。従いまして、本試験においてもインフルエンザウイルス以外の原因でインフルエンザ様症状を呈した患者さんの存在は否定できません。このことから、(中略)タミフルを使っても『インフルエンザにはかかるが、ウイルスが見つからなくなるだけ』とは結論付けられないと考えております。」<sup>2)</sup>としている。

つまり、インフルエンザ様疾患に有意差がなかったのは、感冒などインフルエンザ以外(の違い)による、との主張である。しかし、インフルエンザ以外の感冒なら、タミフル群の人もプラシーボの人も均等に罹患するはずである。ところが実際には、その罹患率は有意にタミフル群の方が多かった。つまり、中外製薬の言い分が正しいなら、「タミフルを予防的に内服するとインフルエンザ以外の感冒に罹患しやすくなる」ことを意味す

る。いずれにしても、タミフルは検査上検出できるインフルエンザ感染の証拠を得られなくはするが、臨床的に意味のあるインフルエンザ感染を防止はしないことが明らかとなったのである。

日本では、タミフルの予防的使用のランダム化比較試験はこれだけである。適応症である、ハイリスク者を対象とした臨床試験も、家族内にインフルエンザ罹患者が出た場合に他の家族員に対する短期間(1週間~10日間)使用したランダム化比較試験はまったく実施されていない。あくまで、欧米のデータがつかえるかどうかの、ブリッジング試験として、上記の臨床試験が実施されただけであるという。

ハイリスク患者にも無効(予防も治療も)ところで、適応症となった、慢性的心疾患や呼吸器疾患を有する、いわゆるハイリスク者に対する予防効果と安全性に関するランダム化比較試験が実施されておらず、証拠は全くない。承認審査にあたった医薬品医療機器総合機構でもこれを正直に述べている。

問題の箇所は、2004年5月13日付けの審査報告(2)である。

「(2) 高齢者などハイリスク集団: 予防効果ならびに安全性が検証されているとはいえないが、これらの集団に対し、特に安全性が危惧されるというデータも得られていないことから、(中略)これらの集団を投与対象として差し支えないと考えた。」

つまり、「予防効果も安全性も検証されていない」ことを認めつつ、「特に安全性が危惧される」というデータも得られていないから、適応であると判断している。なんという論理の飛躍であろうか。

次に、ハイリスクの人たちを対象とした治療効果(予防でなく)についてさえ、根拠がないのである。ハイリスク者を対象として、治療効果を確かめるためのランダム化比較試験が欧米で実施されているが、主エンドポイントである「インフルエンザ罹病期間」は全く短縮されなかった(151.5時間 vs 161時間,  $p=0.7672$ )。

ここで、注目すべきは、この試験でもウイルスが分離されなくなる期間が短縮されたことである。症状がなくなるまでの期間は変わらないが、ウイルスは検出されなくなる。言い換えると、ウイルスは早く検出できなくなるが、それに応じて症状が早く消退するわけではないので

ある。この現象は日本での予防のための臨床試験結果と共通する。

治療についても、この程度であるから、ハイリスク者に予防的で用いても、有効で安全かどうか、まったく保証できない。まず無効と考えておくべきであろう。

タミフルが無効なA型(H3N2)と、慢性喘息児

すでに、TIP誌で詳しく述べた<sup>1)</sup>が、日本人を対象とした治療のためのランダム化比較試験において、最も数の多いA香港型(H3N2型:2型と略)にタミフルは全く無効であった<sup>2)</sup>。また、慢性喘息を持つ小児にも無効であった<sup>3)</sup>。症状が早く治まる子がいる反面、極端に回復の遅い子があり、全体として効果があるとは言えなかった<sup>4)</sup>。

後述する耐性の出現、あるいは、吸入ステロイド剤使用の影響がありうる。しかもこれは、ITT集団(註a)を用いた解析ではなく、ITTI集団(註b)を用いて解析された成績である。ITT集団で適切に解析すれば、もっと効果がないということになると思われる。

註a:ITT集団(intention-to-treat Population):試験物質が処方された全症例

註b:ITTI集団(intention-to-treat Infected Population):ウイルス感染が確認された症例

タミフルは糖尿病を増悪させる

予防を目的としたタミフルのランダム化比較試験3つをあわせると、高血糖ないしは糖尿病の悪化が、プラシーボ群973人中0人に対して、タミフル群では986人中7例あった(Fisherの直接確率法で $p=0.015$ )。メーカーは動物実験では血糖値の上昇が見られなかったとしているが、ラット2週間の毒性試験<sup>5)</sup>( $p190$ )において、2000mg/kg投与群で血糖値の上昇が認められている。血中濃度の曲線下面積(AUC)で比較すると、血糖上昇を見ない安全量はヒト用量(150mg/日)の50倍程度にしかすぎない。

非常に若い健康な動物にタミフルを2週間飲ませただけでこの結果が得られているので、高齢で糖尿病の患者に使用すれば、もっと少ない量でも糖尿病が悪化し、糖尿病の素因があれば糖尿病が発症することになりかねない。

もちろん、インフルエンザで高熱とな

れば、それだけでも糖尿病は悪化しうる。早く解熱すれば糖尿病も悪化しにくくなると考えられる。したがって、厳密に糖尿病患者に対してよい結果となるのか、悪影響の方が大きいのかについては、糖尿病患者を対象とした、プラシーボ対照のランダム化比較試験が必要である。しかし、このようなランダム化比較試験はまったく実施されていない。

したがって、糖尿病患者を、特にタミフルの予防使用の適応としたことは、何ら根拠がないだけでなく、極めて危険なことといわざるを得ない。

タミフルは予防には全く効かない  
糖尿病を悪化させるので、糖尿病の人には禁止を

#### 参考文献

- 1)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.jpcc.or.jp/>)
- 2)医薬品医療機器総合機構、審査結果通知書『タミフルカプセル75(予防)』  
[http://211.132.8.246/shinyaku/g0407/g040703/45004500\\_21200AMY00238\\_0100\\_1.pdf](http://211.132.8.246/shinyaku/g0407/g040703/45004500_21200AMY00238_0100_1.pdf)
- 3)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?](http://211.132.8.246/shinyaku/g0012/07/53039900_21200AMY00238.html?)
- 4)濱六郎、インフルエンザ-NSAIDs-解熱剤-オセルタミビル、TIP 正しい治療と薬の情報、18(11):129-133,2003
- 5)柏木征三郎、リン酸オセルタミビルのインフルエンザ発症抑制効果に関する検討-プラセボを対象とした第III相二重盲検並行群間比較試験成績-感染症学雑誌、2000;74(12):1062-1076.
- 6)中外製薬学術5部 上巻「タミフルに関する記事へのコメント」、2005.2.17

#### TIP誌の継続購読のお願い

昨年12月で購読期限の切れる読者へは、12月号と1月号でお知らせを出しましたが、まだお振り込みを頂いていない方が1~2割ほどいらっしゃいます。それらの方々には、別便にて、再度購読料の期限が切れている旨のご連絡を差し上げますので、もし今後も購読を継続なさるご希望でしたら、購読料金の振り込みをお願い申し上げます。

なお、前回入金の日時と振込額は事務局のデータベースに記録されており、疑問がある方はいつでもファクス、電話等で東京事務局宛にお問い合わせ下さい。

### オセルタミビル(タミフル)初回服用後、睡眠中に突然死

安全性不明まで乳幼児への使用は禁忌と考えるべき

浜 六郎\*1, 林 敬次\*2

インフルエンザウイルスの neuramidase 阻害剤であるオセルタミビル(商品名タミフル。以下、一般によく使用されている呼び名の「タミフル」を用いる)が、日本では異常なほど使用されている。タミフルは平均して症状のある期間を約1日短縮するとされるが、インフルエンザ A 型ウイルスの H3N2 型でも有効な場合と無効な場合があることが分かっている。昨年来、問題となつてゐる乳児への使用制限の是非について検討していたところ、乳児だけでなく幼児にも、さらには中学生でもタミフルを初回服用後に突然死するケースがあることが浮かびあがってきた。米国でも突然死が報告されているとされる。

そこで、乳児に限ることなく、タミフル使用と突然死との関連について考察を加え、自然治癒が可能なインフルエンザへの多用の害についてあらためて警告したい。

なお、脱稿後、判明した症例や米国からの報告などの文献番号<sup>1)~12)</sup>が不規則な順番で登場するので注意をいただきたい。

#### 睡眠中死亡した2~3歳児5人中4人がタミフル使用

塩見<sup>1)</sup>は、2002年~2003年のインフルエンザシーズンに睡眠中急死した小児6人を報告している。またこの6人のうちの2人に対する詳細な聞き取り調査の結果がインターネット上に公開されている<sup>1)</sup>ので、引用し紹介する。

症例1: 3歳3カ月の男児(体重13.5kg)。それまでインフルエンザにかかったことはなく2002年12月末午前0時に38.5°Cの発熱。朝起床時も発熱持続していたので、11時ころかかりつけの医院を受診した。検査キットでインフルエンザ A との診断をうけ、タミフルドライシロップを処方され午後2時頃に帰宅した。この時には意識は明瞭で通常通り歩行も可能であった。処方されたうちタミフルだけを昼食後に服用してビデオを見ながら入眠したと母親は思った。母親は目の届く範囲内で家事をしながら時折様子を見ていたが、眠ったと判断していた。午後4時頃、患児は右側を下にした姿勢で鼻汁を流したまま呼吸停止状態で発見された。救急車で病院に運ばれたが治療に反応せず、5時15分死亡が確認された。

症例2: 2歳5カ月の男児(体重13.5kg)。初めてのインフルエンザ(検査でインフルエンザ A と診断)で、午後9時半~10時夕食後、タミフルなど処方された薬剤を1回分服用後入眠し、午前0時に一旦覚醒し、再び入眠。午前6時30分に父親が触れた時にはチアノーゼがあり心臓停止しており、病院に運ばれた時には死後硬直を起こした状態であった。

この2例の他の症例も抗原診断から、全員インフルエンザ A に罹患していたと考えられた。8歳の1人を除き、5人が3歳以下(3歳2人、2歳2人、1歳1人)であった。3歳以下の5人のうち、4人がオセルタミビルを使用し、初回のオセルタミビル服

用後に睡眠中に死亡した。6人のうち、午睡中の死亡が3人、深夜の死亡が3人であり、オセルタミビルを服用していた4人では午睡中2人、深夜が2人であった。いずれの症例も死亡前には異常に気づかれていない、としている。病理学的所見が得られた4人はすべて脳浮腫が認められている。死亡前は異常なく、午睡中に死亡し、解剖してみたら脳浮腫が認められたということのようである。

塩見は、この他にも小脳扁桃ヘルニアを伴う著明な脳浮腫がありながら救命できた可逆的脳浮腫の例をも報告している。急変時にすでに大脳全体の著明な浮腫が見られ、脳ヘルニア発症直前まで意識が保たれていたという。こうした例を経験したことから、これまでは提唱されていない、新型のインフルエンザ脳症として「急性脳浮腫型」を設けるべきとしている。また、塩見<sup>1)</sup>も紹介している2002~2003年全米で5例以上の学童期睡眠中急死例がインフルエンザと関連していたとの情報は、米国 CDC の未公表情報による<sup>14)</sup>。

#### ベッドに休んでいるはずの中2男子がマンション9階から転落死

症例3 本稿脱稿後、インフルエンザに罹患した中学2年の男子が、タミフルを1カプセル服用して約2時間たたないうちに自宅マンション9階から転落しているのが見つかった<sup>15)</sup>。タミフル服用前には精神状態には全く異常が認められず、ベッドに休んでいると思つて母親が様子を見に行くとベッドにいないので、玄関から出てみると、誰かが転落したと騒ぎになっていたという<sup>15)</sup>。この例でもタミフル服用までは特別の異常はなく、タミフルを初回服用後であった。詳細は不明であるが、その子の履物は残っていたとのことである。意識もうろう状態で転落した可能性があらう<sup>15)</sup>。

塩見<sup>1)</sup>も、診察した医師<sup>16)</sup>も、また、聞き取り調査を実施した医師ら<sup>17)</sup>も、この4例についてタミフルとの関連を否定してい

る。そのため、中外製薬は厚生省に副作用としての報告をしていない<sup>18)</sup>。しかし、筆者らは、むしろ関連は濃厚であると考え、その関連を検討するために、動物実験がたいへん参考になる。

動物実験の結果を精査し、睡眠中の突然死、マンション9階からの転落死とタミフルとの関連について考察する。

#### 乳児へのタミフル不使用を訴えるメーカーの警告

この問題を検討するきっかけとなったのは、米 Roche Laboratories 社および FDA が2004年1月2日、1歳未満の乳児にはタミフルを投与しないよう求める警告文を出し<sup>19)</sup>、このことが日本でも報道された<sup>20)</sup>からである。この警告は、同社が実施した動物実験(7日齢幼若ラットに1000mg/kg投与)で、脳内の薬剤濃度が成熟ラットに比べて約1500倍(ピーク値は約3000倍)高くなるという結果が得られたことが判明したためであった<sup>19)</sup>。日本でタミフルを販売している中外製薬も1歳未満児には使用しないよう、あらためて医療関係者に呼び掛けた<sup>21)</sup>。

ところが、日本小児科医会は2004年2月2日、厚生労働省医薬・食品局安全対策課に対して、「1歳未満の患児について本当にタミフルを使用してはいけないのかどうか」と、その使用についての厚生労働省の見解を問う質問状を提出した<sup>22)</sup>。

厚生労働省医薬食品安全局安全対策課は同月13日、「米国ロシュ社が実施した動物実験のみでは1歳未満の患児に禁忌とする十分な根拠にはならないが、安全性及び有効性が確立していないこと、また、幼若ラットの試験において薬物の脳内への高濃度の移行が確認されたとのデータがあることを踏まえて、リスクとベネフィットを十分考慮し、かつ、患児の保護者等に薬剤名、服用方法、効能、特に注意を要する副作用及び本剤の1歳未満の患児に対する安全性及び有効性が確立していないことなどについて丁寧に説明し、同意を得た上で、慎重に投与すべき」との趣旨の回答が示された<sup>23)</sup>。

メーカーがタミフルを1歳未満の乳児に投与することは推奨されないとする理由は、動物実験での死亡は、血液脳関門の未成熟な離乳前の幼若ラットで生じており、ヒトでも血液脳関門が未熟な乳児の曝露量が予測できないことをあげている<sup>24)</sup>。この理由を見る限り、メーカーの理由の方がより安全を重視した適切な対応である。

どうしてメーカーがこのような判断に至ったのか、そのデータを厚生省も小児科医会もむしろ甘く評価しているのではないか、新薬承認情報集<sup>12)</sup>を点検するとともに、文献検索により乳幼児に対するタミフル使用の安全性を点検してみたい。

\*1 医薬ビジネス研究所

\*2 高槻赤十字病院 リハビリテーション科・小児科

このようにして、主に乳児への投与制限の理由とその根拠の強さについて検討し、厚労省の判断に問題はないのかを検討し、ほとんど分析を終えていたところに、冒頭の症例報告や、インターネット上の情報が存在することが判明し、それらの症例が動物実験における死亡離乳期前のラットの死亡の経過と酷似していることが判明したのである。そこで、その動物実験を検討の結果、いかによく似ているかに注目していただきたい。

ヒト用量の20倍超1回で幾時間以内に呼吸抑制で死亡

タミフルの幼若動物に対する動物実験のうち、離乳前の動物を対象としたものが2つある：

- (1) 離乳前のラットを用いた最初の実験(タミフルドライシロップ新薬承認情報集<sup>3)</sup>)、
- (2) 2004年1月警告の直接的根拠となった実験(「タミフルカプセル75(予防)の資料」<sup>4)</sup>)。

これらをまず点検しよう。

(1) 離乳前のラットを用いた最初の実験<sup>3)</sup>(p106~107)

7日齢のラット(離乳前のラット)を対象とした毒性実験の用量設定のための実験が実施された。リン酸オセルタミビルが0, 50, 150, 500, 1000mg/kg用いられ、500mg/kgまでは死亡が認められなかったが、最高用量1000mg/kg群の雌雄合計24匹中、18匹(雄8, 雌10:4分の3)が死亡した。雄2匹を除いて初回投与後7時間以内に死亡し、雌雄各3例には死亡前にチアノーゼが認められたが剖検では異常は認められず、病理組織学的に肝細胞の空胞化(すべての死亡動物)と肺浮腫(オスの4/8, メスの5/10)が認められたとしている。どのような状況で死亡に至ったのか、これでは詳細は不明であった。

(2) 脳中濃度の分析も実施した実験<sup>4)</sup>(p59~p62)

しかし、2004年1月の警告の直接的根拠になった動物実験では死亡につながる病態がより詳細に判明した。まとめると、

- 1) 生後7~14日の幼若ラットが、オセルタミビル1回投与10分~4時間後に死亡した
- 2) 死亡は、呼吸が抑制された結果と考えられる
- 3) 呼吸抑制は脳中へのオセルタミビル大量移行のためであろう(成熟ラットの3000倍)
- 4) ラットが死亡する可能性のある最小用量500mg/kg超はヒト常用量の20倍程度
- 5) ラットの生後7日はヒトで1歳未満ということであるが、もう少し詳しくみて

みたい。

初期の7日齢のラットを用いた実験では500mg/kgでは死亡はなく、1000mg/kgでは24匹中18匹(75%)が死亡したので、a) 致死量推定のため、7日齢と14日齢のラット(各群雌雄各7匹)を用い、700mg/kg群を加えて、0(溶媒対照群)、500, 700, 1000mg/kgの用量で実験した。また、それとは別に、b) 毒性学的薬物動態を調べる実験(toxico-kinetics:TK実験)として、1000mg/kgを7日齢、14日齢、24日齢、42日齢のラット各群雌雄各14匹ずつ(7日齢は雌雄各28匹ずつ)に経口投与し、血中濃度や脳中濃度を検討した。

- 1) 生後7~14日の幼若ラットが、オセルタミビル1回投与10分~4時間後に死亡した

a) 致死量推定のための実験:

7日齢のラットでは、700mg/kg群で雄2匹、1000mg/kg群で雄3匹が投与2~3時間後に死亡した。一般症状として、体温低下、自発運動低下、呼吸緩徐不規則が、700mg/kg群で14匹中6匹に、1000mg/kg群では14匹中12匹に認められた。

b) TK実験:

7日齢のラットでは、7匹が投与後10分~4時間後に死亡した。体温低下、蒼白、自発運動の低下が雌雄各4例の投与後3~4時間で観察された。14日齢のラットでは投与後10分で死亡し、一般状態の変化は認められなかったとされている。

しかも興味深いことに、いずれも死亡は初回投与後に生じていることである。

- 2) 死亡は、呼吸が抑制された結果と考えられる

致死量を知るための実験の700mg/kg群、1000mg/kg群の死亡例ほか、多くの動物で認められた自発運動の低下と呼吸緩徐・不規則は死因につながる極めて重要所見である。

自発運動低下は一般的に中枢神経系の抑制を示す所見であり、ナルビタール剤やベンゾジアゼピン剤など、催眠剤や鎮静剤に特徴的な急性毒性所見である。また、これら中枢神経系抑制剤(催眠剤・鎮静剤)は、神経性呼吸運動刺激、低酸素性呼吸運動刺激、化学受容器(CO<sub>2</sub>)を介する呼吸運動刺激をいずれも抑制する結果、呼吸を抑制する。大量投与では昏睡となり、呼吸が緩徐となり、ついには不規則となり死亡する。Cheyne-Stokes呼吸は死亡前にしばしば認められる不規則な呼吸の典型で、脳の低酸素状態あるいは器質的障害による呼吸中枢の感受性低下で生じるとされる。死亡前にチアノーゼが認められたラットも認められたことから、低酸素血症により本来なら生じるはずの呼吸運動刺激が抑制され

て、ますます低酸素血症となって死亡したと考えられる。

したがって、これら一連の実験におけるラットの死亡は、呼吸が抑制された結果と考えられる。

- 3) 呼吸抑制は脳中へのオセルタミビル大量移行のためであろう

7日齢の幼若ラットにオセルタミビルを投与時して脳中の濃度が高まる薬物は、活性代謝物ではなく、オセルタミビルそのもの(未変化体)である。1000mg/kg投与時の血中濃度の曲線下面積(AUC)でみると、7日齢での脳中オセルタミビル未変化体の濃度は、ある程度成熟した42日齢のラットの1500倍(128000対83.3 $\mu$ g $\cdot$ hr/g)であった。これを最高血中濃度Cmaxと比較すると3000倍であった(22500対7.06 $\mu$ g/g)。呼吸抑制が死因であるなら、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であろう。血中の濃度(Cmax)の違い(オセルタミビル未変化体について)は、6.4倍程度であった。

また、オセルタミビル未変化体の脳中濃度(Cmax)と血中濃度(Cmax)を比較すると、前者が後者の約400倍であった(AUCで比較すると約240倍)。

- 4) ラットが死亡する可能性のある最小用量500mg/kg超はヒト常用量の30倍程度

ラットでは500mg/kgでは死亡は認められなかったが、700mg/kgでは死亡が認められた。したがって、500mg/kg超700mg/kgまでは死亡が生じうる用量と考えておく必要がある。

ヒト乳幼児と7日齢ラットの血中濃度の比較で、最も接近していたのは、3~5歳児のタミフル活性代謝物Ro64-0802のAUC 6.7ng $\cdot$ hr/mL<sup>6)</sup>と、7日齢ラットに1000mg/kg投与時のタミフル活性代謝物Ro64-0802のAUC 274ng $\cdot$ hr/mL<sup>7)</sup>である。単純に比例配分すれば、500mg/kgでは137ng $\cdot$ hr/mLとなり、これはヒト3~5歳児のAUC(6.7ng $\cdot$ hr/mL)の約20倍である。

次いで近い濃度は、7日齢ラットに500mg/kg投与時のタミフル活性代謝物Ro64-0802のAUC 199ng $\cdot$ hr/mL<sup>8)</sup>であり、これを用いると30倍と計算できる。ヒトでの個体差は数倍程度にはなるので血中濃度が高くなる子ではさらに動物の死亡濃度に接近することになる。

- 5) ラットの生後7日はヒトで1歳未満

成熟した雄ラットはおおよそ400gから500gである。実験に供された42日齢のラットの体重は174~209gであるので、体重で換算すると42日齢がヒトでの10歳程度に相当する。これで単純に換算すると、14日齢はヒトの約3歳に相当する。ラット

の寿命が約2年、人が80年とすると、7日はヒトの280日、14日はヒトの1歳半に相当する。7日齢のラットは離乳前とされており、これが1歳に相当するとすれば、14日齢は2歳に相当する。以上のように、いずれにしても14日齢はヒトでは1.5歳〜3歳程度に相当することになる。

血液脳関門の発達という点からすれば、ラットは3週で血液脳関門の発達が完了し、ヒトでは6カ月で完了するとされている<sup>18</sup>。中外製薬はこの点を強調するが、それは感染症などない正常の場合である。インフルエンザなど感染症罹患時にはサイトカイン高値となり、髄膜炎ともなれば血液脳関門を薬物も極めて通過しやすくなる点を考慮しておかなければならない。タミフルが使用される患者は必ずインフルエンザに罹患している。中には髄膜炎を起こしている患者もいる。

睡眠中の突然死とタミフルとの関連は濃厚では

タミフルを服用後、睡眠中に突然死する子が1人でもいはいはそれは、少なくとも重大な有害事象であり、これまでは知られていないことであるから、因果関係は否定しえない。したがって重大な副作用(害反応)例に相当し、むしろ因果関係を軽々に否定してはいけないものである。

しかも、死亡前にはほとんど何の異変も認めない状態から睡眠中に死亡した例は、塩見も指摘しているように、従来のインフルエンザ脳症にはなかった新たな病態である。そうした例がすでに4例続き、インターネット情報では中学生まで意識もうろう状態で、転落死したと考えられるのである。したがって、これは、タミフルとの関連を考えないわけにはいかない。

さらには、メーカーによる動物実験の検討結果では(前述)、離乳前の幼若ラットにオセルタミビルを投与時、脳中に未変化体が大量に移行し、呼吸中枢を抑制した結果死亡したと考えられるのである。

インフルエンザ罹患で脳への移行の危険は増大しよう

動物実験のラットは、全く健康なラットである。一方、塩見が報告した睡眠中突然死した幼児や、インターネット上で紹介された中学生男子はすべてインフルエンザに罹患していた。ヒトでの脳中濃度、インフルエンザ罹患時の脳中移行の状態は調べられていない。しかし、血液脳関門が未熟な乳児では脳中への未変化体の移行が高まると予測されたからこそ、1歳未満の乳児に使用しないようにとの警告が出たのである。

インフルエンザなど感染症に罹患しサイトカインが多量に放出されている際には血管透過性が高まる。乳児でなくとも血漿成

分が脳中に移行し易くなることは容易に推察される。脳浮腫が起きている幼児では、オセルタミビル未変化体が脳中に大量に移行し、離乳前のラット同様、行動が緩徐となり、昏睡に陥り(一見午睡していると誤解されうる)、呼吸停止するという可能性は当然考えられよう。バルピタール剤による呼吸抑制の場合、低酸素血症となっても痙攣が抑制されたまま死亡しうるであろう。タミフルの場合にも、バルピタール剤と同様に、オセルタミビル未変化体により中枢神経抑制が起きたのであれば、痙攣が生じなくとも不思議ではない。

これらの事実を考慮すれば、オセルタミビルを服用後、睡眠中に死亡した4人および中学生の死因は、オセルタミビルによる可能性は、否定できない、というよりは、積極的に関連があるとみるべきではないかと思われる。

警告が遅すぎた

実施時期は明らかにされていないが、タミフルのFDAの承認審査情報(2000年12月)には、これら動物実験データの記載がある。したがって、タミフルカプセルが承認された2000年12月より以前にそのデータは存在していた。そのデータが存在していたからこそ、ドライシロップの承認に際しても1歳未満に適応がないとの制限を、当初から打ち出したはずである。しかし、単に1歳未満乳児に対する有効性と安全性が確立していないという、ごく一般的な記載でしかなかった。

「本剤は小児に対する有効性と安全性は確立されていない」との断り書きは、多数の薬剤に記載され、一般的な適応制限は極めて多いが、小児に使用されている。このため、小児科医にとって適応範囲を厳密に守るという習慣は必ずしも一般的でない。

したがって、タミフルに関する1歳未満に対する使用制限もそれほど厳密に考慮されることなく使用されてきたのではないだろうか。むしろ、メーカーとしては、適応制限を添付文書上でしていることで、責任は果たしているとの考えから、販売後の2年間(タミフルカプセル販売から3年間)、本質的な意味での警告がなされたのではないか。その意味で、警告の公表時期が遅すぎたのではないだろうか。

この間、離乳前の幼若ラットでの実験を改めて実施した背景にはどのような理由があったのであろうか。米国での睡眠中急死例がタミフルを使用していたかどうかは明らかではないが、塩見の報告がきっかけになった可能性はないのであろうか?

小児科学会調査では250人中3人が痙攣  
小児科学会の薬事委員会は2004年4月2日、まず平成15年末から平成16年春にかけて投与された症例を後方視的に調査し、

次いでその成績をもとに次の流行期(平成16年冬季を予定)に前方視的調査を行ってその安全性を検討することにした<sup>19</sup>。それと同時に、後方視的調査については、中外製薬がタミフルドライシロップ「1歳未満」特別調査—レトロスペクティブ調査—を4月中旬頃(2004年)に予定しているので、要請があった場合は協力するようにと、会員に呼びかけていた<sup>19</sup>。

調査はタミフルを販売する中外製薬が担当し、関連学会(小児科学会など)や厚生省の協力も得て、可能な限り多くの症例を集める方針であるとされた<sup>19</sup>。調査項目は、患者背景、治療経過、有害事象とし、有害事象については、その有無や、あった場合の有害事象名、発現日、重篤度、転帰、調査薬との因果関係などを調べるとのことであった<sup>19</sup>。

日本小児科学会の副作用調査(中間報告)の中間集計結果<sup>19</sup>が、2005年1月8日、マスメディアに報道された<sup>19</sup>。2003年11月から2004年9月までにインフルエンザ治療薬タミフルを投与された1歳未満の乳児が、156医療機関で737人いた。副作用が疑われる症状の報告が2.7%(20人)にあり、重症例はなかった、と報道された。

しかし、日本小児科学会雑誌<sup>19</sup>によれば、有害事象として、痙攣が3例報告されている。250人に一人の割合である。ただ「タミフルの因果関係が否定できないもの」に分類された「痙攣」は「0例」であり、有害事象後の痙攣すべてが完全に否定された。

Kisoら<sup>19</sup>が報告した小児の症例は、2002年〜2003年に入院した患者29人、外来患者14人のオセルタミビル使用例について調査したものである。入院例29人中10人に熱性痙攣を生じている。熱性痙攣がオセルタミビル使用後か使用前かは不明であり、熱性痙攣のための入院もあつたと思われるが、これだけではタミフルの影響も否定するわけにはいかないであろう。

意識障害、異常行動、せん妄、幻覚等も

オセルタミビルの動物実験で直接死因となった病態は、呼吸抑制であり、痙攣ではない。また、マウスに1000mg/kgまでの使用で痙攣誘発はないとされている<sup>20</sup>。しかし、QT延長(QTc時間の延長)が、100mg/kgのオセルタミビルを静注したイスで観察されている<sup>20</sup>。この時のオセルタミビル活性代謝物のAUCは、臨床用量におけるヒトAUCの80倍以上であり、ヒト心筋活動電位の活動電位に影響しなかったため、QT延長はオセルタミビル活性代謝物の直接作用ではない<sup>20</sup>としているが、では、何が影響したのかは明らかになっていない。痛覚に対しては、10、100、1000mg/kgいずれの用量でも反応潜時の短縮が認められたとされている<sup>20</sup>。その他に目立った変化は認めていないが、一



般薬理試験におけるQT延長は記憶にとめておく必要がある。

インフルエンザで心筋に障害のある場合、オセルタミビルの主要活性代謝物あるいは他の代謝物によるQT延長から痙攣という可能性も否定はできないであろう。QT延長をきたす薬剤には抗不整脈剤や抗ヒスタミン剤、抗精神病剤など痙攣を生じる(痙攣閾値を低下させる)薬剤が多いため、相互作用(相加作用)も起こしうる。

臨床使用時には、頻度不明ながら、中枢神経系の毒反応として、意識障害、異常行動、せん妄、幻覚、妄想、けいれん等が報告されている(添付文書)。

呼吸抑制と痙攣やQT延長は一見矛盾する薬理作用であるが、呼吸抑制はタミフルの未変化体による作用と考えられ、痙攣や幻覚、せん妄、QT延長、痛覚反応増強時の短縮などは活性代謝物あるいは他の代謝物の作用であると考えらるなら必ずしも矛盾する所見ではない。

「関連なし」として否定し続けている限り「容反応」例は集積しない

関連が強く疑われる例ですら、因果関係不明、あるいは「関連なし」として処理し、報告がなされないことがしばしばある<sup>20</sup>。重篤な反応が生じている場合には、「関連の有無」にかかわらず報告し、集積していない限り、新薬の予期せぬ害の検出は不可能である<sup>21</sup>。そうした方法を用いない限り調査など何の意味もない。

タミフルを1回使用しただけで睡眠中死亡した例などは、1例1例の経験では有害事象としてさえ報告されていないであろう。実際、中外製薬は塩見から情報を得ながら、「関連なし」との全否定の意見を得たとして、国へは報告すらしていないという<sup>22</sup>。

他にもこうした例があることは、関係者からの情報で得ているが、中外製薬はそれすら否定している<sup>23</sup>。小児科学会の薬事部会としても、後方視的にも、同様の症例がないかどうか、注意深く再調査すべきと考える。また、今後の前方視的調査では、小児科学会会員に向けて、このような情報を提供し、1歳未満だけでなく幼少児にも対象を広げて、同様の症例がないかどうか注意をうながし、症例があれば迅速やかに報告されるようにすべきである。

乳幼児では18～33%に耐性出現

Kisoおよび河岡ら<sup>19</sup>は、タミフルを使用した小児50人の使用前後のインフルエンザウイルスについて、そのノイラミダーゼなどの変異による耐性の出現を調べた。この結果は、2004年4月6日、日本感染症学会で発表され<sup>20</sup>、その後Lancet誌<sup>21</sup>に詳細が掲載された。

Lancet誌<sup>21</sup>をみると、タミフルの平均使

用日数は4.8日で、50人中33人でタミフル使用前後にウイルスが検出され、耐性の分析が可能であった。

9人に耐性ウイルスが発見された。耐性が出現したこの9人はすべて3歳以下であった。全年齢の使用後もウイルスが検出された33人を分母にすれば27%、50人を分母にすれば18%の耐性ウイルスの出現率と計算できる。また、年齢を3歳以下に限って使用後もウイルスが検出された子を分母にすれば27人中33%、3歳以下全員を分母にすればおそらく36人中25%と推定される。4歳以上の14人には耐性ウイルスが検出されていない。この数字をもとにすれば、3歳以下と4歳以上を比較すると、3歳以下の方が、有意に耐性出現率が高いと言える(Fisherの直接確率法で $p=0.047$ )。

また、タミフルの新薬承認情報集<sup>22</sup>でも、国内小児を対象とした第II相臨床試験でも、耐性化出現率は16.7%(7/43)であったとされており、決して少なくない。

感受性テストの結果では、もとのウイルスに比較して耐性ウイルスはタミフルに対して約1万～10万倍抵抗性があるとされた<sup>19</sup>。また、Kisoおよび河岡ら<sup>19</sup>は、証拠は確実とは言えないが、と断りながら、耐性ウイルスが出現した子のほうが、ウイルス排出の持続期間が長い傾向があるようだとしている。

成人より小児、特に3歳以下で耐性化の確率が高いのは、初めてのインフルエンザウイルス感染では感染が長引きやすい傾向があるので、当然予測される<sup>14</sup>。したがって、新型インフルエンザウイルスのパンデミックに際しては耐性化の監視が重要である<sup>15</sup>。

動物実験の結果では、耐性インフルエンザウイルスの感染性はむしろ弱くなり<sup>15</sup>、また、耐性化した場合でも、臨床的に熱や症状の悪化はなかったとされ<sup>15</sup>、次のシーズンにまで持ち越すことはないとも言われる。

しかしながら耐性ウイルスの出現は問題がないのかというと、そうではない。一般にウイルスの病原性(毒性)が弱い場合には生体側の反応も弱く、治癒がかえって遅延したり、慢性化する傾向がある。病原性の強いA型肝炎ウイルスの感染で慢性化することはないが、C型肝炎ウイルス感染では急性期の病原性は弱く症状は軽いが治癒しがたく慢性化しやすい。インフルエンザウイルスの場合も、耐性ウイルスの毒性が元のウイルスより弱くなるなら、免疫反応も弱く、将来にわたり、むしろインフルエンザには罹りやすくなる可能性が憂慮される。

慢性喘息を持つ小児にはオセルタミビルを治療的に使用しても無効であった<sup>23,24</sup>。症状が早く治まる子がいる反面、極端に回復の遅い子があり、全体として効果がある

とは言えなかつたのである<sup>25</sup>。この試験では耐性化は報告されていないが、極端に回復の遅くなった子は、耐性化したためであった可能性は否定しえないであろう。

初体験のインフルエンザで一生涯の免疫が左右される

なぜなら、インフルエンザウイルスに対する免疫は、その子が生まれて初めて接するウイルスで決定され、その子の一生の免疫状態を左右するとの考えがあるからである。

ここに、A1, A2, A3という、よく似たインフルエンザAウイルスがあるとすると、ある子が生まれてはじめて接したインフルエンザのタイプがA1だとすると、抗原A1の記憶がもつとも強く刻印され、A1に対する抗体A1ができる。そして、その子が成長後、A2やA3のインフルエンザが流行したときでも、A2やA3の抗体ではなく、抗体A1を作るという反応をもって応えるものだとしている。この原理は、(初感染)抗原原罪原理(doctrine of original antigen sin)と呼ばれている<sup>26</sup>。

そこで、次に問題となるのが、生まれて始めて接したインフルエンザウイルスが途中で耐性化してしまうと、耐性ウイルスに対して弱い免疫反応しか起こさない可能性がある。そして、その状態に一生左右されるとすれば、一生インフルエンザにかかりやすい子になってしまう危険性がありうるのではないのか。この点が最も問題であろう。

このように、3歳以下での耐性出現が3割にも及び、生涯で最初に接するインフルエンザ感染がその子の生涯のインフルエンザウイルスに対する免疫獲得を左右しうること、3歳以下ではなく、初回使用後睡眠中の突然死の危険性が高い可能性がありうること、などを考慮するならば、暫く、1歳未満への使用はもちろん、幼児に対する使用も、本当にこれらの子らに対する安全性が確認されるまでは、「安全宣言」をするわけにはいかない。

世界の70%消費 - 異常な医療に今こそ反省を

現在、ヒトの間で流行しているインフルエンザウイルスの病原性はそれほど強くなく、健康な人では、二次感染がない限り、重篤化することはない<sup>27</sup>。

繰り返すが、ふだん健康な子にはインフルエンザは脅威の感染症ではないことを再認識し、慢性喘息の小児には無効であったというランダム化比較試験の結果<sup>28,29</sup>があり、日本ではランダム化比較試験によるタミフルの小児への有効性は証明されていない<sup>30</sup>こと、それにもかかわらず、世界のタミフルの70%以上を日本で消費している<sup>31,32</sup>という異常な診療実態により無為

な死を招いた可能性を考慮しないわけにはいかないであろう。

自然治癒するインフルエンザであるにもかかわらず、全例タミフルを処方するという、診療態度は、早急改める必要がある。

参考文献

- 1) タミフルカプセル 76 予防の資料 薬承認情報集  
http://211.132.8.246/shinyaku/g0407/g040703/index.html? 薬承認情報センター  
http://www.jpcc.or.jp/
- 2) 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?
- 3) FDA Medwatch  
http://www.fda.gov/medwatch/SAFE/FY/2003/tamiflu\_pi.pdf
- 4) Children's Medication Update  
http://www.seattletechchildrens.org/health\_care\_professionals/medical\_staff/documents/med\_staff\_docs/newsletter/Newsletter02\_2004.pdf
- 5) 中外製薬ホームページ  
http://www.chugai-pharm.co.jp/hc/di/displayTemplates/displayNewTopics.jsp?bPanelId=800013 & cPanelId=800026 & documentId=doc\_901
- 6) 読売新聞  
http://www.yomiuri.co.jp/ryou/news\_1/20040111s01.htm
- 7) http://www.kyoto.med.or.jp/2003/fumin/ryou/ryou\_kenkou/tamifuru.htm
- 8) 日本小児科学会質問状 タミフルの乳児への使用と厚生労働省の見解  
http://jpa.unin.jp/image/1/DF/answer/answer01.pdf
- 9) 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/g0012/07/5303990\_21200AMY00238.html?
- 10) Goodman LS & Gilman A, The Pharmacological Basis of Therapeutics 5th ed Mcmillan, 1975
- 11) Hardman JG, Limbird LE and Gilman AG, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 10th ed McGraw-Hill, 2001
- 12) 植見正司, 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
- 13) 安井良則, 藤井史敏, 奥野良信, インフルエンザ発症後急性死亡児に対する調査(平成15年大府) http://www.chiisansinochi.org/contents2/voice7/20040420.html
- 14) Editorial note : Influenza Activity: United States, 2003-04 Season:  
http://www.nedscape.com/viewarticle/465813\_2
- 15) 日本小児科学会薬事委員会  
http://www.jpeds.or.jp/saisin.html#66
- 16) Japan Medicine http://club.carenet.co.jp/JM/2004/04/0412\_04.asp?SID
- 17) 日本小児科学会薬事委員会, タミフルドライシロップ 3% の乳児への投与の安全性に関する検討(中間報告), 日本小児科学会雑誌, 2004 (11): 1438
- 18) 朝日新聞  
http://www.asahi.com/national/update/0108/027.html
- 19) Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Shiraiishi K, Kawatani C, Kitaura K, Hayden FG, Sugaya N, Kayvoka Y. Resistant influenza A viruses in children

- reated with oseltamivir: descriptive study. Lancet. 2004 Aug 28 364 (9436):759-65
- 20) 浜六郎, 緊急報告の対象は春反応に限定せず(重篤な有害事象)に, T J P 正しい治療と薬の情報 J, 18 (12): 141-146, 2003
- 21) 読売新聞  
http://www.yomiuri.co.jp/ryou/news\_1/20040406s01.htm  
(タミフルで約3割に副性ウイルスが出現)
- 22) 浜六郎, インフルエンザ-NSAIDs 解熱剤-オセルタミビル, T J P 正しい治療と薬の情報 J, 18 (11): 129-133, 2003
- 23) 浜六郎, インフルエンザの症状が出たらどうする? 薬のチェックは命のチェック No12, p15-24, 2003
- 24) 高橋暁正, インフルエンザワクチンの問題点, 医療問題研究会講演会資料 2001.5)
- 25) 福見秀雄ら編 アジア文化流行史, 1960 文芸19より引用)
- 26) 東京大学医学部研究所ウイルス感染分野ホームページ  
http://www.growinggenius.com/firstpage.htm
- 27) 中外製薬株式会社医薬情報センター情報  
28) カンガエルー ネット:  
http://www.kangaeruo.net/D-bbs-ft-thread-threadno-2071-no-2071-update-1108976254.html
- 29) はま, カンガエルー ネット: 2005.02.21  
http://www.kangaeruo.net/D-bbs-ft-thread-threadno-2071-no-2071-update-1108976254.html#2084
- 30) Kimmel CA, Buelke-Sam, I p68-69. Target Organ Toxicology Series. Developmental Toxicology Second Edition( Raven Press New York) 出版年
- 31) http://www.fda.gov/cder/foi/csum/2004/21087.21246\_Tamiflu\_clinical\_BPCA.pdf



ゲフィチニブ (イレッサ) による乾癬の増悪

乾癬の既往を有する 69 才男性が, 肺癌に対してゲフィチニブ 250mg/day の内服治療を受けた。患者は, このほかに, カルボプラチン, ゲムシタピンによる抗癌剤治療を 6 コース受けていた。1 カ月間のゲフィチニブ治療の後, 乾癬の皮膚病変の増悪を来し, 足趾部に新たな皮膚病変の出現を認め, 末梢手指関節の関節炎も見られた。ゲフィチニブを中止したところ, 乾癬は急速に改善し, 1 カ月後には乾癬病変はゲフィチニブ開始前の状態に戻った。  
Zorzou MP et al. Acta Dermatovenereologica 84: 303, 2004

ヒドロクロロチアジド(ダイクロライド) / リシノプリル (ロンゲス) による肺炎

47 才男性が, 高血圧症に対して, リシノプリル 20mg とヒドロクロロチアジド 12.5mg の投与を受け, 最初の内服の 12 時

間後に進行性の腹痛で救急部門に入院した。血圧 140/90mmHg, 心拍数 100 拍/分で, 上腹部の圧痛を認め, 腸音の減弱が見られた。WBC 25,000/mm<sup>3</sup>, 血糖 193mg/dl, BUN 45mg/dl, クレアチニン 1.1mg/dl, ALT 250, AST 260 IU/L, Ca9.3ng/dl, CPK-MB 分画 28 IU/L, アミラーゼ 1495 U/L, TG 172mg/dl, コレステロール 134mg/dl であった。腹部 CT で, 胆嚢内にスラッジと結石を認め, 腎近傍と膝周囲に腹水が認められ, 急性肺炎と診断した。降圧剤を中止したところ, アミラーゼレベルが正常化した。

Tosun E et al. Acta Cardiologica 59:571, 2004

インフリキシマブ (レミケード) 治療中に見られたレジオネラ感染症

55 才男性が, 慢性関節リウマチに対して, インフリキシマブ 3mg/kg 8 週間毎投与と, プレドニゾン, シクロスポリンおよびメソトレキサートによる治療を受けた。7 回目のインフリキシマブ投与の 1 週間後に, 発熱, 悪寒, 倦怠感, 頭痛および関節痛を訴えて来院, 体温 39.6°C, 血圧 130/94mmHg, 心拍数 96 拍/分, 呼吸数 24 回/分で, 右下肺にクラックルを聴取した。白血球増加, CRP, LDH, クレアチニンレベルの上昇と血沈亢進, 蛋白尿を認めた。胸部 X-p では, 右下肺に硬結と浸潤影を認め, 左下肺の實質に小さな空洞形成を認めた。血液と喀痰の培養を繰り返し, 陰性であったが, 尿から肺炎レジオネラが検出された。血清学的にも, L.pneumophila に対する高抗体価が認められ, レジオネラ感染症と診断した。クラリスロマイシンとリファンピシンによる治療を行い, 症状が改善して, 入院 10 日目に退院した。  
Christidis DS et al. Infectious Diseases in Clin. Practice 12:301, 2004

インフリキシマブ治療中に見られたカリニ肺炎および口腔カンジダ症

59 才男性が, クロウン病に対して, 最初, プレドニゾンとメルカプトプリン投与を受けていたが, 帯状疱疹を来してメルカプトプリンを中止した。インフリキシマブ IV 投与により, 腹部症状が改善し, 8 週間後に再度インフリキシマブの 2 回目の投与を受け, 腹部症状はさらに改善が見られた。しかし, 2 回目のインフリキシマブ IV 投与の 1 週間後に, 呼吸困難と湿性咳嗽を来して入院した。ほかにも, 多彩な薬剤を併用していた。胸部全般に, ラ音を聴取し, 下肢に著明な浮腫を認め, 左上腹部に圧痛を認めた。喀痰検査で, ニューモシテイス・カリニを認め, 胸部 X-p 上, 右肺門部および下肺に浸潤影を認めた。コトリモキサゾール, IV-バンタミジンなどの治療を行ったが, 入院 10 日目に, 口腔カンジ

2006年3月1日

厚生労働大臣	川崎 二郎 殿
厚生労働大臣官房 審議官 (医薬担当)	黒川 達夫 殿
薬事・食品衛生審議会薬事分科会	委員 各位
同 医薬品等安全対策部会	委員 各位
同 医薬品等安全対策部会安全対策調査会	委員 各位
副作用・感染等被害判定第一部会	委員 各位
副作用・感染等被害判定第二部会	委員 各位
厚生労働省医薬食品局 局長	福井 和夫 殿
安全対策課長	中垣 俊郎 殿
厚生労働省健康局 局長	中島 正治 殿
結核感染症課長	塚原 太郎 殿

## リン酸オセルタミビル (タミフル) の中枢抑制作用と突然死の因果関係に関する意見書

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

### 【1】 意見

タミフル使用後の「睡眠中突然死」や「異常行動死」は、以下に述べる根拠により、タミフルの中枢抑制作用による副作用 (害反応) である可能性が高いと考えます。因果関係は「否定し得ない」どころか、積極的に「関連の可能性が高い」と考えられ、「否定的」などというものでは決してありません。被害が拡大しないよう適切な措置が必要と考えます。

#### 1. タミフルは常用量でも脳中に移行し、中枢抑制を起しうる

リン酸オセルタミビル (以下「タミフル」) の未変化体には、中枢抑制作用があること、ヒト常用量においても、低体温などに現れているように、脳中に移行し、ヒトによっては (小児、成人を問わず) 中枢を抑制しうることを、医薬品の安全性に責任を有する者あるいは部局として、認識すべきである。

#### 2. 「睡眠中突然死」や「異常行動死」は関連ある副作用死として扱うべき

その認識のもとに、有害事象として国および企業に収集されている、タミフル使用後の睡眠中突然死、呼吸異常後の心肺停止、突然の心肺停止、異常行動後の事故死については、すべて関連がありうる「副作用死」(害反応死: death due to adverse reactions) として扱うべきである。

なお、呼吸循環器、精神神経系の基礎疾患がある例を基礎疾患があるとの理由で因果関係を否定してはならない。これらの例は、呼吸抑制を代償する機能や、異常行動をより起しやすくなると考えるべきだからである。

### 3. 中枢抑制に基づく副作用（害反応）として扱うべき例は少ない

死亡に至らない例でも、たとえば、以下のような症状は関連がありうる「副作用」（害反応:adverse reactions）として扱うべきである。

- 1) 体温中枢系症状：低体温
- 2) 呼吸抑制系症状：呼吸抑制（呼吸緩徐/不規則）、呼吸困難、過換気、チアノーゼ、低酸素からけいれん、呼吸停止
- 3) 脱抑制系症状：幻覚、幻聴、せん妄、異常行動、錯乱、興奮、攻撃性、妄想、ゲラゲラ笑うなどの異常言動
- 4) 知覚/感覚系症状：  
視覚系：視野障害（大きくなったり小さくなったり、ゆがんでみえる、無地が縞模様に見えるなど）、  
聴覚系：割れるようにガンガン聞こえる、静かになるとうるさいなど  
知覚系：四肢に痛み、目や耳の痛み
- 5) 錐体外路系：不随意運動（？）
- 5) 睡眠調節系症状：著しい不眠、悪夢、傾眠状態に
- 6) 全身全般系症状：脱力、動こうとしても動けない、疲労感、ふわふわ（浮遊感）意識レベルの低下

### 4. 長期持続の可能性についても注意が必要である

重大な害は死亡のほか、異常行動など精神神経症状の重症化や長期化例がある。自然治癒する疾患に用いて得られる利益に比し、その害は重大である。これらの点に関する警告とともに、その規模に関する調査を早急に実施すべきである。

#### 【2】意見書提出に至った経過の概略

昨年（2005年）2月、タミフルと睡眠中突然死との関連に関する記事[1]を書いたところ、タミフル服用約3時間後に睡眠中突然死した2歳9か月男児、および異常行動後事故死（14歳と17歳）した合計3人の遺族の方から相談を受け、カルテ等を分析した結果、関連があると判断されたので、それぞれの方の副作用被害救済制度への申請に際して意見書を提出した。

また、その3人の症例を、昨年11月12日に日本小児感染症学会に報告[2]したところ、大きな反響があった。

ところが、その後（11月30日）、日本小児科学会は、FDAが発表した日本からの死亡例（11月12日私が発表した14歳の例も含む）を検討し、「現時点でタミフルと死亡についての因果関係が明らかなものはなかった。」[3]との見解を発表した。この小児科学会の見解が、「タミフル：服用後死亡「因果関係ない」日本小児科学会[11/30]」[4]などとも報道された影響もあって、医療現場では、あたかも「因果関係が否定された」かの様に受け止められている。

また、厚生労働省 [5]は、専門家および薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（以下「調査会」）の意見から、小児の死亡例(14例)のすべて

を「否定的」とし、成人については中毒性表皮壊死症（ライエル症候群）及び腎不全の事例については因果関係を否定できないものの、それ以外の成人26例については「因果関係は否定的」であり、タミフルの安全性に重大な懸念があるとは考えていない、と述べている。

これら検討例の中には、私が意見書を提出した2例（異常行動後に事故死した14歳と17歳）は含まれているが、2歳9か月の例は含まれていない。

そして、専門家や調査会がどのような理由で否定しているのかについては明らかにされていないし、詳細を報告した小生に対する確認もなかった。しかし、副作用・感染等被害判定部会における上記3例のタミフルとの因果関係の判定には、先の調査会における判定の持つ意味は重大である。

タミフルとタミフル服用後の重大な有害事象との因果関係を理解するためには、関連を考察する上で最大の疑問点である「タミフルの脳中への移行」の可能性をはじめ、「低体温や睡眠時や呼吸異常、呼吸困難、チアノーゼと突然の心肺停止の症例の実験動物における死亡例の症状との類似性」「熱せん妄におけるせん妄との違い」「感染後脳症（インフルエンザ脳症など）との成因と病態の違い」に答える必要があると考える。

そこで、相談を受け意見書を提出した3人の報告例のほか、当センターに寄せられた情報や、インターネット上の情報、文献をも収集して検討し、別紙「タミフルと睡眠中突然死、異常行動事故死等に関する因果関係の考察」以下のように検討結果をまとめた。

その結果をとりあえず、申請3例の判定がなされる可能性のある、副作用・感染等被害判定第一部会の各委員に、この意見書とほぼ同趣旨の意見書を、2006年2月20日付けで送付した（なおその後の分析により若干数値に変動があるが、結論を変更する必要は全くない）。

### 【3】被害拡大を防止するため過去の過ちを繰り返さないよう

日本では過去、サリドマイド、スモン、クロロキン（網膜症）、薬害エイズ、乾燥硬膜によるCJD、薬害肝炎など、数多くの薬害を生んできたが、当初指摘されていた危険性を多くの学者が否定あるいは無視・軽視することにより、被害が拡大してきた経緯がある。とくに薬害エイズでの被害の拡大は、はなはだしかった。

裁判には多くの年月が費やされ、被害者は薬害の被害のうえに過酷な長期の裁判を強いられ、二重三重の苦しみに晒された。そうした長期の裁判をさけるためにこそ、この副作用被害救済制度はスモン裁判の後、1979年に設けられたものである。

関連が「否定的」とされたタミフル使用後の死亡例の大部分は、関連は濃厚と考えられる。別紙に述べるように、これだけの根拠を示して関連性を説明したものを否定することになれば、委員の方々をはじめ、厚生労働省大臣、厚生労働省の担当者、担当部局の責任は重大と言わざるを得ない。

今、関連の可能性ありとして対処しておかなければ、過去の薬害エイズでの被害拡大と同様、今後被害が拡大し、将来において埋もれた被害者の掘り起こしなど対処が必要になってくるであろう。

今回筆者が意見書を提出した3例は、以上申し述べた理由により、いずれも関連

が濃厚と考えられる例ばかりである。これらの被害について、タミフルとの関連を否定するという「愚行」を決してされぬよう、また、そのような愚行により、被害をさらに拡大させることのないよう、過去の轍を繰り返し踏むことのないよう、あ  
のとき適切に判断しておけばよかつたとの反省することなどなきよう、また、被害を受けられた方が適切な被害救済が受けられるよう、賢察のほど、お願い申し上げたい。

なお、平成11年8月、厚生省（現、厚生労働省）の庁舎前に建立された「誓いの碑」の誓いの言葉を今一度かみ締めていただきたい。

「命の尊さを心に刻みサリドマイド、スモン、HIV感染のような、医薬品による悲惨な被害を再び発生させることのないよう、医薬品の安全性・有効性の確保に最善の努力を重ねていくことをここに銘記する。千数百名もの感染者を出した「薬害エイズ」事件、このような事件の発生を反省しこの碑を建立した。」

#### 引用文献

別紙「タミフルと睡眠中突然死、異常行動事故死等に関する因果関係の考察」  
文末に一括掲載した。

この意見書に対する問い合わせ先：

NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック） 浜 六郎  
大阪市天王寺区逢阪2-3-2 J.Nビル402  
TEL 06-6771-6345 FAX 06-6771-6347  
e-mail : gec00724@nifty.com

## タミフルと睡眠中突然死、異常行動事故死等に関する因果関係の考察

2006年2月20日(3月1日一部改訂、加筆)

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

浜 六郎

リン酸オセルタミビル(以下タミフル)服用後に睡眠中突然死した2歳男児、異常行動事故死した14歳男子中学生(症例A)と17歳高校生、それぞれの死亡とタミフルとの因果関係を考察するため、リン酸オセルタミビル(以下、タミフル)の脳内移行性と中枢抑制作用、ヒト有害事象死例と動物死亡例の症状の類似性、タミフル服用後のせん妄と「熱せん妄」や感染後脳症(インフルエンザ脳症など)との違い、併用薬剤や基礎疾患有無、などに焦点を当てて検討する。

### 【1】タミフルは乳児以外でも脳中に移行する——低体温現象がよい証拠

一般の医師に限らず、インフルエンザに関して日本で指導的立場にある菅谷憲夫氏(けいゆう病院小児科部長)や後藤元氏(杏林大学医学部第一内科教授)[3]など専門家の間にも「タミフルは乳児以外は脳中には移行しない」と信じられている。

しかしながら、その菅谷憲夫氏自身が、タミフルによる「低体温」は、乳児に限らず、幼児や大きい小児、成人でも生じうるとしている[3]。

低体温は体温中枢への影響の結果であることを、中外製薬は認めている。体温中枢に働くためにはタミフルが脳中に移行しなければならない。したがって、低体温の現象は、インフルエンザ罹患時にタミフルが脳中に移行していること、それが乳児(血管-脳関門:BBBが未成熟のため)に限らず、幼児や成人にも起きていることを如実に示す事実と考えられる。

菅谷憲夫氏は以下のように述べている。「低体温に関しては、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。そのメカニズムの解明は大切であるし、医学的な興味もあります。」「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」「低体温症例は小児だけかと思ったら、成人例がありますね。やはりこれはある程度タミフルに関連した事象ではないかと思います。」「今後注意してみたいべき問題だろうと思っています」。

このように、低体温に関しては、ほぼ確実にタミフルによる副作用と考えているといえよう。医薬品医療機器総合機構にも多数の低体温の例が報告されている(2004年までで19例)。製薬企業には100件以上の低体温例が報告されている。

文献[3]に紹介された10歳代の女性は38.1℃の発熱があり、タミフル開始翌日から35.0度以下になり、服用終了後も最低32.2℃まで低下(4日目)し、終了5日目によく平熱に戻っている。

2例目(10歳未満女児)は38.5℃の発熱でB型インフルエンザと診断されタミフルを服用。翌朝には37.1℃に解熱、昼には35.5℃、夕方には34.7℃まで低下。ふらつきがあり、救急車で時間外外来を受診し、夕方からのタミフルを中止したところ、夜には36.3℃まで回復し、全身状態も良好であったため帰宅した。

当センターに相談のあった低体温の典型例は、30歳女性である(症例B)。34.1℃までは測ったが、それ以上は記憶が途切れてしまった。記憶が戻った後も体温を計る気力

もなく、寝ている家族を起こそうにも声も出ない、幻覚や幻聴が出た人がいた。この人も低体温が1週間ほど続いたと言っている。

## 【2】低体温とせん妄、呼吸抑制、突然死などが一連の症状であること、を示すヒトでの実例と、動物実験結果の類似性

### (1) ヒトでも低体温と呼吸不全症状合併例があり動物実験結果と極めて類似

#### 1) ヒトでの低体温例

2005年11月の小児感染症学会発表後も、当センター（医薬ビジランス研究所およびNPO法人医薬ビジランスセンター）に寄せられた電話、FAX、メールなどの情報は40件を超えた。その中には、成人の死亡例が2件、小児死亡例が1件あった。いずれも呼吸不全、あるいは睡眠時の突然死であり、タミフルによる呼吸抑制の結果であることが強く示唆された。本年（2006年）に入ってからすでに10人以上の方から情報が寄せられている。

インターネットで検索したところ、6か月児の突然死1人のほか、合計で100件を超える幻覚や呼吸困難の症状が収集できた（ただし、今回集計できたのは、60例あまりである）。

先に紹介した34.1°Cの低体温を起した30歳女性（症例B）も、筆者たちのところにご相談のあった方である。この方は、34.1°Cの低体温と意識レベルの低下（記憶が途切れる）、幻覚・幻聴、身動きできないなどの症状が前後して生じている。

菅谷氏が指摘した例[3]では、低体温とチアノーゼを伴っていた。筆者にご相談のあった14才中学生男子（症例C：副作用被害救済申請死亡症例Aとは別）は、2回目のタミフル服用1時間後（1回目も2回目もタミフルだけ服用）、せん妄状態が出現し、そのとき激しい呼吸困難やチアノーゼなどの症状を呈した後眼球上転。救急隊が来たときには脈拍は触れたが呼吸は小さかった。また、救急隊の体温測定で37.4°Cであった。その約5時間後にもせん妄（錯乱、意味不明の言動）があったが、2回目のタミフル服用約15時間後には回復した。

また、FDAが公表した日本からの報告例（症例番号5769078：15歳男性）[4]では、タミフル服用後、せん妄状態となった後、不随意運動、強直性痙攣とともに意識消失し、その後体温が37.6°Cに低下してバイタルサインも安定した後、再びせん妄状態となり、すっかり意識清明になった後は、せん妄状態での言動を記憶していなかった（前向き健忘）、という例もある。この例は痙攣の例とされているが、複合的な症状（意識消失、痙攣、せん妄）が出現し、しかも解熱後にせん妄状態となり、その後短時間に回復している。

#### 2) 動物実験でも低体温

メーカー（ロシュ社）の行った離乳前（7日齢）のラットに対するタミフルの実験（700～1000mg/kg群：血中濃度あたり人用量の10～20倍程度）[8]では、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（その後死亡）、蒼白、振戦、虚脱、死亡前にチアノーゼ、などの症状が認められている（メーカー自身が、AUCによるタミフ



ル活性代謝物の曝露量はヒト幼児の曝露量の10~20倍としている[8]。死亡しなかった14日齢のラットでは、体温低下または自発運動の低下が認められている[8]。

ヒトで生じた低体温、言動・行動の抑制（記憶が戻っても体温を計る気力もなく、寝ている家族を起こそうにも声も出ないなど）、呼吸が小さくなる（呼吸緩徐）、呼吸が荒くなったりする（不規則）、顔面蒼白、振戦・痙攣・筋攣縮、虚脱（ショック）、呼吸困難時や死亡前のチアノーゼなど中枢抑制作用を示す症状は、動物ときわめてよく一致している症状である。

表1 タミフル使用後の症状：ヒトと動物の類似性

症状	ヒト症状	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	動かそうとしても動けない、発語できない(抑制性言動)、異常行動(興奮性言動)	自発運動の低下、行動低下(※) (抑制性行動)
	睡眠	睡眠	睡眠(※)
	呼吸	呼吸抑制、呼吸異常、呼吸が小さい、小さい呼吸と激しい呼吸、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(※)
	死亡	死亡	死亡
精神・感覚系 症状	幻覚	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に関して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)
	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する、白い無地のものが縞模様に見える	
	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なるので耳を塞ぐ	
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	死亡しなければほぼ可逆的。MRI、CTなどで脳浮腫(軽度)。死亡例でも脳浮腫がある程度(一部には長期持続例もあるが)。	500mg/kgでは死亡も病理学的異常もないが、700mg/kgで死亡あり。1000mg/kgでは大部分死亡。死亡例でも病理学的変化ほとんどなし。
	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、大部分の死亡例は初回。成長とともにBBB機能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。成熟マーモセットでは2~4日目の場合も。

※ 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日目で屠殺(すなわち全て死亡の扱い)。全例消化管粘膜出血あり(糜爛、潰瘍、出血、萎縮)。この場合のトキシコキネティクス(AUC等)のデータは示されていない。

### 3) ヒトと動物の症状の類似性

表1にヒトと動物実験の症状についての類似点および相違点を記した。ただし、幻覚(幻視、幻聴)や、視覚異常(大きくなったり小さくなったりする現象、無地のものが縞模様に見える、物がゆがんで見えるなど)、聴覚異常(ガンガン大きな音がなっている、静かになるとよけいにうるさいなど)、手足の疼痛感覚などについては、高度の自覚的感覚活動を客観的に動物で再現することはきわめて困難なことであろう。実際、タミフルの場合にも、そうした現象を検出するための動物実験は実施されていない。

## (2) タミフル服用後の死亡例は大部分が睡眠中突然死・呼吸異常後突然死、突然の心肺停止例である

### 1) 呼吸駆動 (respiratory drive) に対する中枢抑制剤 (バルビタール剤) の影響

呼吸駆動 (respiratory drive) に対するバルビタール剤の影響については、Goodman & Gilmanの薬理学書[9]には、以下のように書かれている。

#### 呼吸 Respiration

バルビツール酸誘導体(以下「バルビタール剤」)は、呼吸駆動作用 (respiratory drive) と呼吸調律に関する機構の両方を抑制する。神経原性の呼吸駆動作用 (neurogenic respiratory drive) は催眠用量で減弱するが、自然睡眠の際にみられる減弱の程度を超えるほどではない。しかし催眠目的常用量の3倍以上を使用すると、神経原性の呼吸駆動は消失する。

このような用量では、低酸素性の呼吸駆動 (hypoxic drive) を抑制し、化学受容器による呼吸駆動 (chemoreceptor drive) も(低酸素性呼吸駆動に対する)より軽度ではあるが抑制する。さらに高用量では、低酸素性呼吸駆動も消失させる。

しかし、外科的麻酔の初期と危険な呼吸抑制との間には十分余裕があるので、適切な予防措置を講じ警戒を怠らなければ (with suitable precautions)、超短時間作用性バルビタール剤を麻酔剤として使用可能である。

中毒が重篤な呼吸抑制を十分起こすレベルに達するまでは、防御反射 (protective reflex) に対するバルビタール剤の抑制は極めて軽度である。バルビタール剤を静脈麻酔剤として使用したときには、咳やくしゃみ、しゃっくりに加えて、喉頭痙攣が生じることがある。実際、喉頭痙攣はバルビタール剤による静脈麻酔の主要な合併症である。

最後の部分は、すなわち、バルビツレートなど中枢抑制作用のある薬剤の場合、呼吸抑制によって死亡する直前まで、防御反射 (protective reflex) は保たれているために、重篤な障害を起こすことはないということを示している。したがって、中枢抑制剤が使用され、呼吸抑制でチアノーゼが生じて呼吸が再開するか、呼吸が再開せずにそのまま心肺停止を生じるかは、紙一重の差ともいえる。

### 2) タミフルによる死亡例

平成17年度第1回薬事・食品衛生審議会、医薬品等安全対策部会安全対策調査会に提出された小児例14例[5-b]および成人例28例[5-c]のうち、成人例の2例が「因果関

係が否定できない」とされたが、その他の40例は全て、「因果関係が否定的」とされた。

「否定的」であっても「完全否定」ではないため、論理的には「因果関係が否定できない」はずであるが、ことさらに「否定的」とすることによって、とりあえずは「関連は認められない」との認識を通そうとしている。

本来、死亡例は最も重篤な有害事象である。タミフルのような新薬の場合、使用後にこのような重篤な害が生じた場合には、軽々しく「因果関係を否定」することはできない。唯一因果関係が否定できるのは、薬剤が使用される前に生じている事象だけである。

それ以外、すなわち、タミフルのような新薬で未知の重篤な有害事象が発生した場合には、adverse reactionすなわち、「副作用」（筆者はこの訳語として「害反応」をあてている）と扱うことが、ICHの定義である。

したがって、ICHの判断基準を適用した場合、脳症出現がタミフル使用前に発症している小児症例1（2000年の例：3歳男児）の脳症発症は、タミフルとは無関係である。

小児症例1は、ジクロフェナク坐剤使用後、意味不明な内容を話し、痙攣10分の後体温が42度。その後昏睡となり、入院。インフルエンザAと診断後、タミフルなど使用したが死亡した、というものである。

この脳症例における昏睡はタミフルを使用前に発症しているため、脳症発症にはタミフルは無関係であり、有害事象でもない。したがってこの例における脳症発症は「副作用ではありえない」すなわち「完全に因果関係なし」となるであろう。

この小児例以外では、死亡に至る重篤な症状（事象）がタミフル服用後に起きているので、有害事象である。そして、新薬であるがゆえに少なくとも「因果関係は否定できない」のであるから、これらは「副作用」として対処すべきである。

また、因果関係のあるなしは、大規模な疫学調査で関連が完全に否定されるまでは、「関連がありうる」あるいは、少なくとも「関連が否定できないもの」として扱うべきであろう。そうでない限り、同様の症例は集積しえないことになるからである。

また、因果関係をありうると考えることは、薬物の性質や薬物代謝、動物実験との類似性から可能であるが、「因果関係の否定」は個々の例について云々すべきではない。これは、臨床薬理学の分野でも特に薬剤の害、薬剤疫学について専門に研究や教育にあたる者は、常に心得ておくべき重要な事柄である。

因果関係を論じる場合、少なくともケースシリーズとして、死亡例に関する類似性を検討すべきである。

表2-a)~c)に示すように、

1. 脳症の発症についてタミフルとの関連が完全に否定できる小児症例1)、
2. 成人例否定しえずの症例2)。(中毒性表皮壊死症)
3. 成人否定的症例
  - 2) 肝障害、腎障害
  - 3) 下痢、血便など
- 11) 翌日ショック（敗血症性ショックの可能性はあるが、タミフルの中枢抑制作用関与の可能性も否定しえない）
- 12) 翌日状態急変（白血球減少に伴う発熱の可能性もある。ただし、急変や呼吸困難は、タミフルの中枢抑制作用関与の可能性も否定しえない）

- 13) 血圧低下あり、その後呼吸不全、肝不全（血圧低下や呼吸不全はタミフルの中  
枢抑制作用関与の可能性も否定しえない）
- 15) 劇症肝炎
- 21) 下血
- 22) DIC
- 24) 血小板減少、白血球減少

以上の 11 例は、タミフルの中枢抑制作用とは関連が乏しい（ただし、症例 11、12、13 は、タミフルの中枢抑制作用関与の可能性も否定しえない）と考えられるが、小児の症例 1 を除く 13 例および、成人の上記 10 例を除く 18 例については、いずれも睡眠中突然死、呼吸異常からあるいは状況不明の心肺停止など「呼吸異常が疑われる心肺停止」が小児 11 例、成人 15 例（合計 26 例）あった。

また、行動抑制あるいは異常行動を伴う事故死例、詳細不明の突然死などを加えると、小児 13 例、成人 18 例が全て、何らかの中枢抑制の結果と考えられる死亡例であると考えられる。

たとえば、

①「関連が否定できない」とされた症例 1)（成人）は、全身倦怠感で入院、低酸素血症、呼吸苦あり、3 週間後多臓器不全となって死亡された。この例は、多臓器不全にいたるまでの経過の詳細は不明であるが、呼吸抑制の結果低酸素血症になり呼吸困難を覚え、低酸素性の臓器不全あるいは感染症をきたして多臓器不全に至った可能性がある。

一方、

②「否定的」とされた成人症例 17) は、3 日目夕服用 2 時間後に呼吸異常、続いて呼吸停止、心停止し、2 時間後死亡した。

③「否定的」とされた成人症例 19) は、タミフル服用 1 時間後、呼吸困難、救急車到着時心肺停止状態で、蘇生不能で死亡した。

④「否定的」とされた成人症例 8) は、服用開始翌日脱力感、体が動かないとのことで入院、肺炎疑い、症状悪化、翌日死亡している。

これら、「関連が否定的」とされた例と、①の症例はどう違いがあるのであろうか。本質的にはなんら異なることはなく、むしろ、急性に呼吸停止、心肺停止した②や③の例は、①以上に動物実験での呼吸停止死亡例に似ていて関連はより深いと考えられる。

また、④でも動きが緩徐となったラットと同様、脱力、体が動かないため、排痰などもおそらくスムーズでなく、混合感染により肺炎が悪化した可能性が否定できないため、関連がありうると考える。

塩見[10]の報告した 4 例の睡眠時突然死（厚生労働省小児例症例 4～7）を始め、藤井[11]が報告した 2 歳男児も呼吸異常のために父親が自家用車で連れて行く途中で心肺停止して死亡している。

当センターに相談のあった例の中にも、成人でチアノーゼ（家族は顔色が黒っぽかったと表現している）を伴う呼吸困難が生じて救急車内で心肺停止した 53 歳の例、また呼

吸困難にチアノーゼ（家族は顔色が赤黒かったと表現）を伴い、2か所の病院で処置を受けたが死亡した成人（60歳）の例もある。

さらには、呼吸困難とチアノーゼを伴い、痙攣まで生じたものの、呼吸が再開してかろうじて死亡を免れた例が何例かある。

先にも記した、厚生労働省が把握している症例（FDA 症例番号 5769078）も呼吸困難の記載はないが、虚脱状態となり意識消失している。

表2-a タミフル服用後死亡例のタミフルとの死因別集計（小児例）

	厚労省		その他		合計	
1. 睡眠中	4		3		7	
2. 呼吸異常	5		0		5	
3. 心肺停止	2		0		2	
呼吸系突然死小計(1~3)		11		3		14
4. 行動抑制死	0		0		0	
5. 詳細不明突然死	1		0		1	
6. 異常行動死	1		0		1	
中枢抑制死小計(1~6)		13		3		16
7. ショック	0		0		0	
8. アレルギーなど	0		0		0	
9. その他	0		0		0	
中枢抑制以外小計(7~9)		0		0		0
関連あり~否定しえず(1~9合計)		13		3		16
タミフル無関係※1	1	※1				

表2-b タミフル服用後死亡例のタミフルとの死因別集計（成人例）

	厚労省		その他		合計	
1. 睡眠中	4		0		4	
2. 呼吸異常	6		2		8	
3. 心肺停止	5		0		5	
呼吸系突然死小計(1~3)		15		2		17
4. 行動抑制死	1		0		1	
5. 詳細不明突然死	1		0		1	
6. 異常行動死	1		0		1	
中枢抑制死小計(1~6)		18		2		20
7. ショック	1		0		1	
8. アレルギーなど	3		0		3	
9. その他	6		0		6	
中枢抑制以外小計(7~9)		10		0		10
関連あり~否定しえず(1~9合計)		28		2		30
タミフル無関係※	0					

表2-c タミフル服用後死亡例のタミフルとの死因別集計（小児・成人合計）

	厚労省		その他		合計	
1. 睡眠中	8		3		11	
2. 呼吸異常	11		2		13	
3. 心肺停止	7		0		7	
呼吸系突然死小計(1~3)		26		5		31
4. 行動抑制死	1		0		1	
5. 詳細不明突然死	2		0		2	
6. 異常行動死	2		0		2	
中枢抑制死小計(1~6)		31		5		36
7. ショック	1		0		1	
8. アレルギーなど	3		0		3	
9. その他	6		0		6	
中枢抑制以外小計(7~9)		10		0		10
関連あり~否定しえず(1~9合計)		41		5		46
タミフル無関係※1	※1	※1				

※2

※1:小児の1例はタミフル服用前に解熱剤脳症で痙攣・昏睡発症したため、脳症発症にはタミフルは無関係と断定できる。

※2:死亡していないが、窓などから飛び出した例、重傷を負った例が何例か報告されている。

これらの例はいずれも、多少の違いはあるものの離乳前ラット死亡例の死亡前の症状スペクトラムと極めてよく似ており、これらの死亡との関連を「否定的」などとして葬り去るのは、医学者として、してはならないことであると考ええる。

過去に日本では数多くの薬害を生んできたが、当初指摘されていた危険性を多くの学者が否定することにより、被害が拡大してきた経緯がある。とくに薬害エイズでの被害の拡大ははなはだしいものがあつた。そのような轍を踏むことのないよう、ご賢察のほど、お願い申し上げたい。

### 【3】「熱せん妄」と「タミフル服用後のせん妄」の違い

——熱せん妄は、文字通り高熱時（ほぼ39℃以上）で生じるが、タミフルによるせん妄は解熱時あるいは解熱の始まる回復期であることが多い

#### (1) 熱せん妄とタミフル使用後のせん妄を比較する必要性とその前提

インフルエンザに限らず、またウイルス感染症に限らず、感染症により発熱している場合にはインターフェロン (IFN) やインターロイキン2 (IL-2) などが誘導されている。

高熱時に生じる「熱せん妄」は、これら IFN や IL-2 などサイトカインのためと考えられ、理論的に考えると、体温上昇中、あるいは体温がピークに達した時に生じうると考える。

一方、タミフル服用後のせん妄は、高体温の場合にも生じているが、多くの場合は、体温がピークを過ぎて低下し始めたとき、あるいは、37℃台になってから、さらには平熱や、36℃未満の低体温になってからでも生じているという印象を持つ。

また、エンドトキシンによるサイトカイン誘導をアスピリンやインドメタシンなどの非ステロイド抗炎症剤 (NSAIDs: アセトアミノフェンは増強が極めて弱いので除く) が増強することが報告されているため、ウイルス感染症の発熱に非ステロイド抗炎症剤

を使用して解熱したとしてもせん妄状態になることは理論的には、ありうると考えられる。このため、非ステロイド抗炎症剤を使用後の解熱時、あるいは再度発熱する際には、せん妄状態になりうると考える。したがって、「タミフル使用後のせん妄」と、単なる「熱せん妄」における体温を比較する場合には、NSAIDs系解熱剤が使用されている例は除いて比較する必要があると考える。

そこで、インフルエンザに罹患し発熱をし、薬剤を全く服用せずにせん妄が生じた例を集め、そのときの体温と、タミフル使用後せん妄状態になった例における体温の状態を比較した。

また、「熱せん妄」あるいは「高熱せん妄」と呼ばれる例について文献を収集し、その場合の体温の状態とも比較を試みた（ただ、文献的には、NSAIDs系解熱剤が使用されていないことが明示されたものはなかったために、NSAIDs系解熱剤使用の有無は問わず比較せざるをえなかった）。

## (2) 「熱せん妄」とタミフル使用後せん妄発現時の体温の比較

タミフルだけでなく全く薬剤を服用していないことが明示された「せん妄」の例として、インターネット上に公開された情報[12, 13]、知人の小児科医からの情報、合わせて15例を集計した（薬剤非服用せん妄例）。3例ではせん妄発現時の発熱状況は不明であった。発熱の状況が判明していた12例（男性6、女性4、不明2、年齢判明11例：3～15歳、平均8.2歳、SD=3.6歳）中1例（4歳男児）は、発熱はなく軽度感冒様症状だけの例であった。11例は高熱、あるいは39.0℃以上の発熱例であった。

一方、タミフル服用後のせん妄例の体温については、以下の例を集計した。筆者が報告した例（J-1:3例）、2005年11月12日報告以降NPO法人医薬ビジランスセンターに寄せられた情報（2005年末までJ-2:27例、2006年1月1日以降J-3:14例）、インターネット[12, 13]上に公開された情報（それぞれK-1:8例、K-2:8例）、文献上の情報が3例[6, 11, 14]、合計62例である（文献情報1例[14]はインターネット情報[10]の1例と重複していた）（「タミフル服用NPOJIP等収集例」とする）。厚生労働省に報告された例[5, 15]やFDAの資料[7]は、筆者が報告した2例以外は、不完全な情報が多いため用いなかった。

62例中、せん妄など精神・神経系症状と思われる症例が合計52例（タミフル服用せん妄例）であり、このうち、せん妄症状発現時の体温が判明していた例（体温が記載されている場合のほか、「高熱」「解熱していた」なども含めた）は35例あった（男性19、女性12、不明4、年齢判明27例1～55歳；平均13.2歳；SD=12.3歳）（註1）。

聞き取り、あるいは記載上「高熱」とある場合、および体温が記載されている場合は39℃以上を「高熱」とした。

また「非高熱」は、「解熱し始めていた」「解熱していた」「熱は高くなかった」なども含め、体温が記載されている場合は「39℃未満」とした。なお、「高熱せん妄」に関する文献では、多くの例が39℃以上であったことから、39℃以上か未満かで分けている。その結果を表3-aに示す。

表3-a せん妄発現時の体温(1) (タミフル服用例と薬剤非服用例との違い)

	薬剤 非服用例	タミフル 服用例	P値、オッズ比
無熱/解熱時期に発症	1 ※	28	p=0.0000180
高熱時の発症	11	7	OR=44.0(4.37-1081.12)

※ 発熱をしなかった例である。鼻かぜ症状のときに発症したものであり、したがって、解熱し始めてからの発症は0であった。

薬剤を全く服用しないで熱せん妄を生じた例では、12例中1例(8.3%)だけが体温が低いままの発症であったが、タミフル服用後の例では35例中28例(80%)が39℃未満あるいは「解熱し始めていた」「解熱していた」「熱は高くなかった」という例であった。タミフル服用例の非高熱例の薬剤非服用例に対するオッズ比は、OR=44.0;95%信頼区間[4.37-1081.12]であった(p=0.000018)。

このオッズ比の高さと小さいp値を考慮すれば、タミフル服用後の「せん妄」は、薬剤非服用例でも生じうるいわゆる「熱せん妄」とは異なることが明らかである。すなわち、タミフル服用後の「せん妄」は、高熱のピークが過ぎて解熱期に入ってから、あるいは、すっかり平熱になってから、さらには、低体温になってから発症する傾向が明瞭といえよう。こうした解熱時に生じた典型例を以下に何例か示す。

#### 【タミフル服用例中、解熱後発症典型例】

##### 1) 14才男子、37.5℃で服用後異常行動、事故死(申請3例中の1例:症例A)

筆者が意見書を書き、被害救済制度への申請がなされているうちの一例(14才男子)は解熱剤を服用することもなく、39℃の発熱が自然の経過で37.5℃に解熱した後に念のためにとタミフルを服用し、1.5時間~2時間の間に異常行動の後、事故死している。この例は、FDA自身の資料[7]や、ロシュ社がFDAに提出した資料[16]、厚労省の情報[5]でも報告されているが、解熱してから服用した例であるということが記載されていない。さらには、タミフル以外に薬剤は何も服用していないにもかかわらず、FDA資料[7]は、併用薬剤が“Unknown”と太字の斜体で強調されている。したがって、著しく不完全な情報により判断されている。

##### 2) 34.1℃の低体温となり記憶回復後幻覚

また、先にも紹介した30歳の女性(症例B)は、34.1℃という低体温になった後記憶が途切れた状態となり、その後記憶回復後に幻覚を生じている。いずれも、全く「高熱せん妄」とは呼べない病態である。

##### 3) 呼吸困難、チアノーゼとともに興奮状態となり痙攣を生じた例

2回目のタミフル服用1時間後頃に呼吸困難、興奮状態、チアノーゼがあり、意識消失、顔面蒼白、痙攣(眼球上転)を起して救急搬送される際37.4℃であった例もある(14才男子:症例C)。この例では、夜間体温が再度37℃台の時に再びせん妄状態となり、せん妄状態や興奮状態になったときの記憶がところどころでぎれている。

本例は、呼吸抑制のために低酸素状態となり、死亡する一歩手前のところで低酸素性の痙攣(眼球上転)を生じて自発呼吸がかるうじて再開し、死亡を免れた例といえよう。



当センターへ情報提供してこられた父親は、「息子はそのまま死ぬのではないか」という恐怖を覚え、何度も息をしていることを確認したといわれている。

タミフル服用例の中には、そのまま死亡してしまった例のほか、こうしてぎりぎりのところで死亡を免れたと思われる例が、本例のほか少なくない。

### (3) 文献上の「高熱せん妄」とタミフル使用後せん妄発現時の体温の比較

医学中央雑誌 (Web 版) で、「熱せん妄」で検索した文献を発端として、その参考文献情報などを2次検索して収集しえた例が合計228例にのぼった (たまたまインフルエンザ脳症とされた例が一過性の熱せん妄であった場合も集計)。ただ、文献的には、NSAIDs系解熱剤が使用されていないことが明示されたものはなかったために、その区別はしないままで比較せざるをえなかった。

228例中、体温が記載された例が合計221例あり、39℃以上が140例(63.3%)、39℃未満は81例(36.7%)であった。なお、38.0℃未満の例は、24例(10.9%)に過ぎなかった。

39.0℃未満または高熱ではない (解熱し始めていた) 例の割合は、高熱せん妄例が81/221(36.7%)に対してタミフル服用後の例では28/35(80%)であった (OR=6.91; 95%信頼区間[2.72-18.27]、 $p=0.0000014$ ) (表3-b)。

表3-b せん妄発現時の体温 (2)

(文献に見る高熱せん妄例とタミフル服用例の比較)

	文献例高熱せん妄					文献例 高熱せん妄 合計	タミフル 服用後 せん妄
	奥村 [17]	柏木 [18]	尾上 [19]	床枝 [20]	高橋 [21]		
せん妄症例合計	15	8	17	2	186	228	52
発作時の発熱状態判明例	14	8	17	2	180	221	35
解熱時(39℃未満)に発症	1	1	5	0	74	81(36.7%)	28(80%)
高熱時(39℃以上)に発症	13	7	12	2	106	140(63.3%)	7(20%)

28/35(80%) vs 81/221 (36.7%) OR=6.91[95%信頼区間:2.72-18.27],  $p=0.0000014$

[ ]内数字は文献番号

したがって、「熱せん妄の多くは高熱時 (ほぼ39℃以上) で生じるが、タミフルによるせん妄は圧倒的に解熱時あるいは解熱の始まる回復期が多い」と結論付けることができる。

### 【4】感染後の脳症 (ライ症候群やインフルエンザ脳症) との違い

——死亡する感染後脳症 (ライ症候群やインフルエンザ脳症) の原因はNSAIDsが多く、せん妄例は不可逆であることが多い

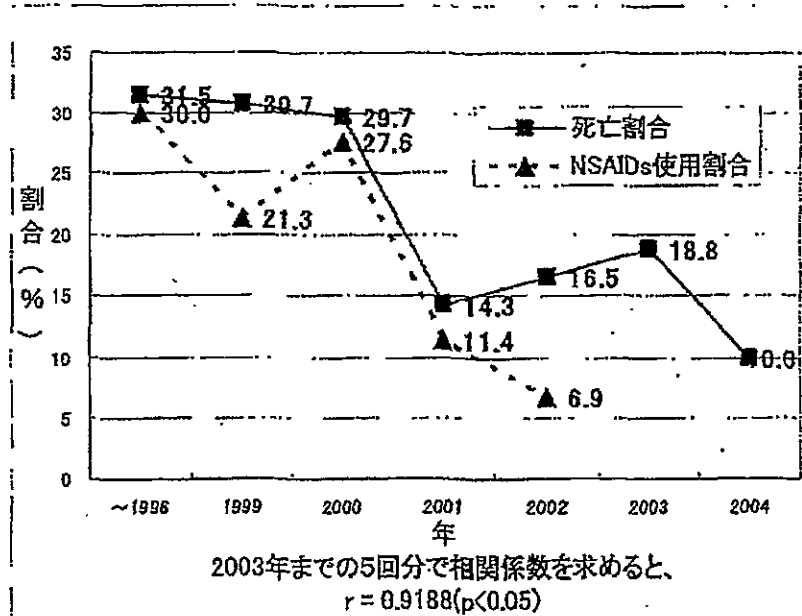
#### (1) NSAIDs 解熱剤使用の減少とともに感染後脳症の死亡割合も減少

ライ症候群の原因として、アスピリンの関与を否定する人は、もはやいないであろう。また、死亡するライ症候群やインフルエンザ脳症の原因としての、ジクロフェナクやメ

フェナム酸などのNSAIDsの関与が疑われる疫学調査の結果があり、警告がなされ、ウイルス感染症やインフルエンザの発熱へのNSAIDsの使用が著しく減少したことも確実である。実際、NSAIDs解熱剤の使用量減少に伴って、インフルエンザ脳症になった場合の死亡率が著しく減少してきた(図1)。

図1は、厚生省研究班と1999年以降の森島班のデータから、脳症患者中のNSAIDs使用者の割合と死亡者の割合の推移を比較したものである。

図1 非ステロイド抗炎症解熱剤使用割合と脳症死亡割合の推移



この図は、厚生省および厚生労働省研究班報告書より、医薬ビジランス研究所で作成したものである。

2000年まで(森島班の最初の報告がでて警告がなされる前)は脳症患者のおおむね30%がNSAIDsを使用し、脳症になった場合の死亡割合も30%程度であったが、警告がなされた翌年の2001年には、NSAIDs使用者の割合が11.4%と減るとともに、死亡者の割合も14.3%に減少している。2002年にはNSAIDs使用者の割合は6.9%に減少し、その後はNSAIDsの使用者の割合は公表資料には記載がないが、多くなっていることは考えられない。そして、死亡者の割合は2004年には10.0%となった。

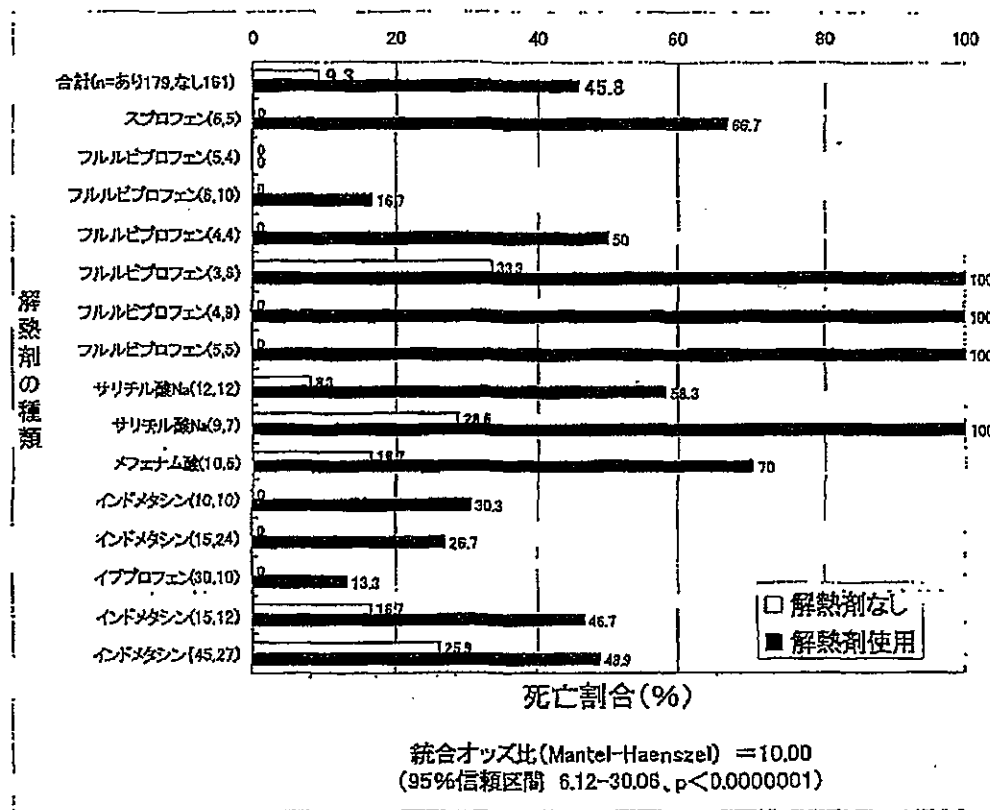
死亡するような重症の脳症例はタミフルが小児に使用開始される前の2001年にはすでに、半減しているから、この死亡率の減少はタミフルが開始されたためではない。むしろ、小児用タミフルドライシロップ販売開始最初の2003年冬のシーズンに18.8%と増加している(これはアマンタジンとタミフルの例5例を除くと15.6%となるので、前年並みということになる)。多くなっているのはタミフルが関係している可能性がある。

## (2) NSAIDsは感染後の死亡率を増強する

NSAIDsの感染症死亡への悪影響(死亡率を増加)は、動物実験で極めて明瞭に示されている。

筆者がこれまでに収集しえた9論文15実験の結果を統合解析したところ、図2のように死亡が有意に高まることが確認できた[22]。オッズ比10.0:95%信頼区間[6.12-30.06] ( $p < 0.0000001$ )であった。インドメタシンなど非ステロイド抗炎症剤をコクサッキーウイルスなどによる心筋炎には使用しないことが、欧米では常識となっているが、これは、図2の下から5件の動物実験を根拠にして判断されたものである。他のウイルス感染症、とりわけインフルエンザ罹患時にも同様のことが起こり得ると考えるのが自然ではないかと考える。

図2 非ステロイド抗炎症解熱剤と感染後の死亡率（動物実験の結果）



【5】併用薬剤、基礎疾患の関与について

——併用薬剤のない例、基礎疾患の全くない例でも生じている

せん妄や突然死とタミフルとの関連が否定的であるとする根拠のひとつとして、併用薬剤の影響もいわれている。しかしながら、筆者が報告した異常行動からの事故死した14歳の男子中学生(症例A)は、37.5℃に解熱後にタミフルだけを服用して、その1時間半から2時間後の間の約30分間に異常行動のうえ事故死したものである。他の薬剤の影響も解熱剤の影響も、また熱せん妄とも全く無関係に生じている。

このような例まで否定する理由は全く明らかにされていない。2006年1月27日に開催された薬事・食品衛生審議会、医薬品等安全対策部会安全対策調査会の各委員および意見を言われた「専門家」といわれる方々の真意が全く不可解である。「否定的」との結論

がはじめにあつての結果ではなかったのか、との疑念がわく。

先にもあげたが、別の14才中学生男子（症例C）も、1回目も2回目もタミフルだけ服用し、興奮・せん妄状態と呼吸困難を呈し、その直後の体温は37.4℃であった。この例も、解熱剤のほか薬剤の影響はなく、熱せん妄とは全く関連なく生じた。

他の薬剤といっても、インフルエンザに処方される薬剤のなかで異常行動や呼吸抑制死を起こしうる薬剤としては、アマンタジンくらのものである。ユデインなど鎮咳剤はその可能性は否定できないが、これまでに異常行動後事故死や呼吸抑制死が多数問題になったという例は聞かない。

また、異常行動や呼吸抑制死はバルピタール剤では生じうるが、経口ベンゾジアゼピン剤で呼吸抑制死は（基礎疾患がある場合以外は）極めてまれとされている。また、そもそもバルピタール系の薬剤がインフルエンザに伴って処方されていたとの報告例もない。

アマンタジンは、幻覚や異常行動を起こしうる薬剤であるが、これまでに14歳の男子中学生の異常行動からの事故死とタミフルとの関連は濃厚であることから、アマンタジンなど他に併用薬剤があつたとしても、タミフルの関与は否定しえないと考える。他の要因と重なってより起きやすくなることはありえても、そのためにタミフルとの関連が否定されるということではないと考える。

同様に、高熱時であつたとしても、もともとせん妄状態を起こしやすいところに、タミフルの影響が加わり、よりせん妄が起きやすくなったと考えるのが自然であろう（註2）。

#### 【6】症状の重篤度および持続について

「タミフル服用NPOJIP等収集例62例」の症状の重篤度と、症状の持続期間について記しておく。

##### （1）重篤度

副作用被害救済制度に申請をした3例（J-1）と、文献の幼児1例[13]のほか、NPO法人医薬ビジランスセンターへの情報（J-2）中に3例（成人2例、幼児1例）、インターネットK-1情報[12]で1例（乳児）の合計8例の死亡例があつた。このうち副作用被害救済制度に申請をした2例を除く6例は厚生労働省への報告はなされていない。6階から飛び降り致死的重傷を負つたがかるうじて救命できた例は、身体障害の後遺症を残した。

表4 タミフルによる害反応の重篤度

重篤度	人数	%
死亡	8	12.9
致死的	3	4.8
重篤	8	12.9
非重篤	43	69.4
合計	62	100.0

## (2) 症状持続期間

また、8例の死亡例のほか、症状の持続期間が記載あるいは推測可能であった例が46例あった。死亡例を加えた54例について症状持続期間を表5に示した。1～2日以内で治まったのは全体の約60%であり、残り約40%は、数日以上、症状が持続した。

せん妄状態から致死的事故を負い、障害を残した例が1例、せん妄ないしは精神病様症状で入院し、少なくとも5か月間入院した例をはじめ、3か月症状が持続した例が少なくとも3例あった。5か月間入院後退院した例は、3年経過後全く正常であるため、統合失調症は考えられない、と精神科医はコメントしている。

表5 症状持続期間 (期間判明54例中)

転帰および、 症状持続期間	タミフル		薬剤非服用	
	人数	%	人数	%
死亡	8	14.8	0	0
後遺症	1	1.9	0	0
3か月以上※	3	5.6	0	0
1～2か月	2	3.7	1	10
1～3週間	6	11.1	1	10
5日	1	1.9	0	0
1～2日	3	5.6	1	10
短時間	30	55.6	7	70
合計	54	100.0	10	100

※3か月、4か月、5か月各1例 期間不明8例

### 【終わりに】

終わりにあたり、以下の点を再度強調しておきたい。日本では過去、サリドマイド、スモン、クロロキン（網膜症）、薬害エイズ、乾燥硬膜によるCJD、薬害肝炎など、数多くの薬害を生んできたが、当初指摘されていた危険性を多くの学者が否定あるいは無視・軽視することにより、被害が拡大してきた経緯がある。とくに薬害エイズでの被害の拡大は、はなはだしかった。

そして、その裁判には多くの年月が費やされ、被害者は薬害の被害のうえに過酷な長期の裁判を強いられ、二重三重の苦しみにさらされた。そうした長期の裁判をさけるためにこそ、この副作用被害救済制度はスモン裁判の後、1979年設けられたものである。判定委員の方々には当然のことであろうが、あえて申しあげるのは、この制度の精神を思い起こしていただき、その精神にもとることのないように、お願いしたいからである。

おそらく、関連が「否定的」とされたタミフル使用後の死亡例の大部分は、関連は濃厚と考えられる。これだけの根拠を示して関連性を説明したものを否定することになれば、委員の方々の責任は重大と言わざるを得ない。

今、関連の可能性ありとして対処しておかなければ、過去の薬害エイズでの被害の拡大と同様の被害の拡大、埋もれた被害者の掘り起こしなど対処が必要になってくるものと、推察する。

今回筆者が意見書を提出した3例は、以上申し述べた理由により、いずれも関連が濃

厚と考えられる例ばかりである。

これらの被害について、タミフルとの関連を否定するという「愚行」を決してなさぬよう、また、そのような愚行により過去の轍を繰り返し踏むことのないよう、あのととき適切に判断しておけばよかつたとの反省をすることのないよう、どうか、被害を受けられた方が適切な被害救済が受けられるよう、ご賢察のほど、お願い申し上げる次第である。

註1：タミフル使用例は17歳以上が7人、薬剤非服用例では17歳以上は0であった。これは、薬剤非服用例の多くは小児科医からの報告であるための偏りである可能性が大きいかもしれない。

註2：ある小児神経学専門医から、解熱剤もタミフルも服用していない劇症タイプのインフルエンザ脳症として、夜中「ママー」と叫んだ後、突然（インフルエンザ脳症から半日程度の経過で）心肺停止した例を紹介された。剖検で「脳ヘルニア」があったとされている。本例については、塩見[10]が報告したタミフルや解熱剤非服用例と同様、脳圧を亢進する可能性のある薬剤（テトラサイクリン剤など抗生物質、キノロン系抗菌剤など）の可能性について吟味を要すると思われる。

## 参考文献

### 意見書本文

- 1) 浜六郎、林敬次、オセルタミビル（タミフル）服用後、睡眠中に突然死—安全性解明まで乳幼児への使用は禁忌と考えるべき、TIP「正しい治療と薬の情報」20(2)：21-25, 2005
- 2) 浜六郎、タミフル服用後の異常行動、突然死を小児感染症学会で発表、『薬のチェックは命のチェック』インターネット速報版No59 (2005.11.12)  
<http://www.npojip.org/sokuhou/051112.html>
- 3) 日本小児科学会、日本小児科学会におけるタミフルに係わる事項についての見解（平成17年11月30日）、<http://www.jpeds.or.jp/saisin.html#90>  
平成17年度第1回薬事・食品衛生審議会、医薬品等安全対策部会安全対策調査会（2006年1月27日）参考資料4-8、日本小児科学会におけるタミフルに係わる事項についての見解 [PDF:125KB]  
<http://www.mhlw.go.jp/shingij/2006/01/dl/s0127-9d08.pdf>
- 4) Googleを「日本小児科学界 タミフル」で検索した結果(a)：  
<http://www.google.co.jp/search?hl=ja&q=%E3%82%BF%E3%83%9F%E3%83%95%E3%83%AB%E3%80%80%E6%97%A5%E6%9C%AC%E5%B0%8F%E5%85%90%E7%A7%91%E5%AD%A6%E4%BC%9A&lr=>  
(b)その5番目が【医学】タミフル：服用後死亡「因果関係ない」日本小児科学会[11/30]  
<http://news18.2ch.net/test/read.cgi/scienceplus/1133365118/150>
- 5) 厚生労働省、医薬食品局安全対策課
  - a) 同資料4 リン酸オセルタミビルを服用した小児及び成人の死亡例について  
<http://www.mhlw.go.jp/shingij/2006/01/dl/s0127-9d.pdf>
  - b) 参考資料4-2 リン酸オセルタミビルの服用後に死亡した16歳以下小児の死亡例について  
<http://www.mhlw.go.jp/shingij/2006/01/dl/s0127-9d02.pdf>
  - c) 参考資料4-3 リン酸オセルタミビルの服用後に死亡した17歳以上成人の死亡例について  
<http://www.mhlw.go.jp/shingij/2006/01/dl/s0127-9d03.pdf>

## 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—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](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.ipec.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](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 10<sup>th</sup> 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://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](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 <sup>#</sup>	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 <sup>#</sup>	101	10.6%	0.6%	2.5%	1.6%	1.5%	1.6%	1.9%	1.2%
7日7ミソゾ		***	+	*	**	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 <sup>#</sup>	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 <sup>#</sup>	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 <sup>#</sup>	101	10.3%	0.5%	2.5%	1.4%	1.4%	1.5%	1.3%	1.1%
7日7ミソゾ		***	+	*	**	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 <sup>#</sup>	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<sup>14</sup>C-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<sup>注1</sup>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 <sup>注2</sup> (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	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](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<sup>2)</sup>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<sup>2)</sup>。

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)<sup>3)</sup>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

Memorandum<sup>3)</sup>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<sup>4)</sup>。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](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](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)<sup>1)</sup>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&A<sup>2)</sup>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が初回使用後で、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<sup>3)</sup>、第12回日本薬剤疫学会<sup>4)</sup>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<sup>5)</sup>、および厚生労働省に対する意見書<sup>6)</sup>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。

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、何を分母としたのか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(昼終了時点でも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 $\chi^2$ 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	$\chi^2$ 検定 p値
		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%	22 0.8%	0.004	
夜	84 4.8%	54 5.1%	26 6.0%	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

	薬剤未使用	薬剤使用				総計	χ <sup>2</sup> 検定 p値
		計	使用開始	既使用			
第1病日	朝	14 0.7%	5 1.6%	5 1.6%	—	19 0.8%	0.105
	昼	7 0.4%	13 2.2%	7 2.5%	6 2.0%	20 0.8%	0.001
	夜	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

	薬剤未使用	薬剤使用				総計	χ <sup>2</sup> 検定 p値
		計	使用開始	既使用			
第1病日	朝	7 0.3%	1 0.3%	1 0.3%	—	8 0.3%	0.992
	昼	1 0.1%	7 1.2%	5 1.8%	2 0.7%	8 0.3%	0.000
	夜	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

	薬剤未使用	薬剤使用				総計	χ <sup>2</sup> 検定 p値
		計	使用開始	既使用			
第1病日	朝	10 0.5%	4 1.3%	4 1.3%	—	14 0.6%	0.108
	昼	11 0.6%	16 2.7%	9 3.1%	7 2.3%	27 1.1%	0.000
	夜	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

	薬剤未使用	薬剤使用				総計	χ <sup>2</sup> 検定 p値
		計	使用開始	既使用			
第1病日	朝	13 0.6%	7 2.3%	7 2.3%	—	20 0.8%	0.009
	昼	10 0.5%	12 2.1%	6 2.1%	6 2.0%	22 0.9%	0.009
	夜	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。

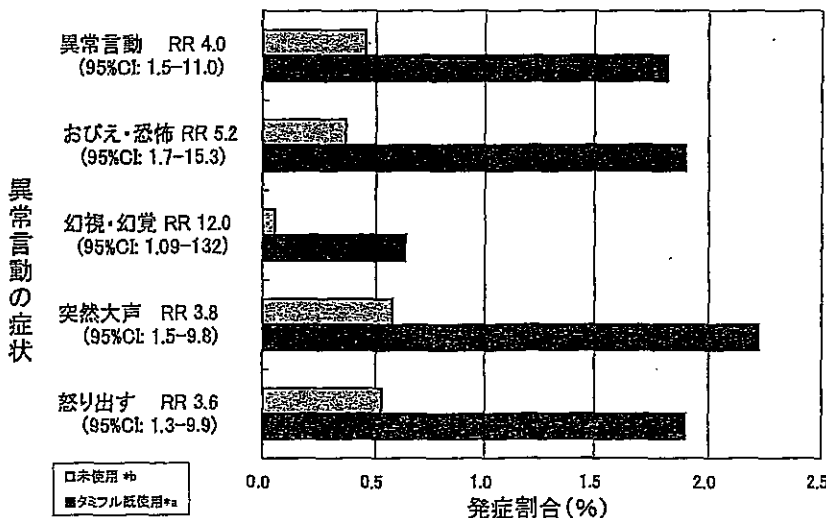
報告書に記載されている数字を用いてタミフル既使用例からの発症割合と、確実な未使用例からの発症割合を表1およ

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ずつとすべき

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。

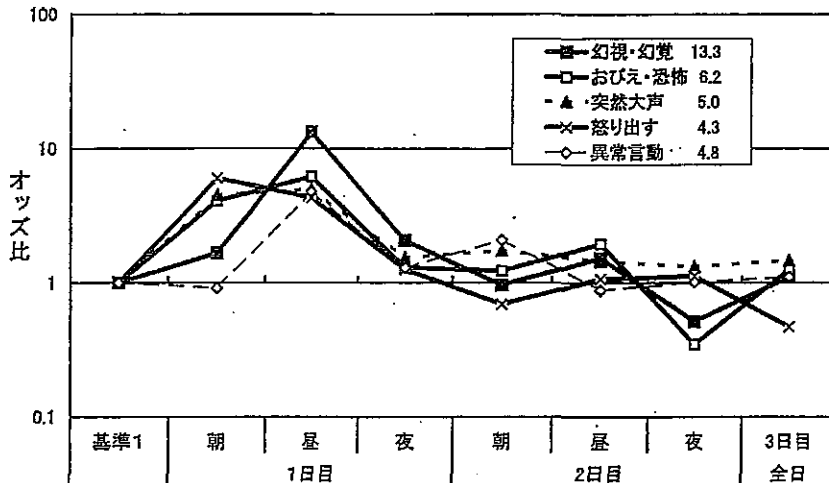
分母については、発熱初日に朝から受診したとしても、タミフル服用は正午前になることが多いであろう。また、正午

表2：タミフル使用と異常言動出現のオッズ比  
(5分の4がタミフル使用後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使用後とした場合)

		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<0.0001 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る。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の、相対危険が4の場合、発症者の5分の4はタミフル使用後に発症し、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

—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、タミフル不使用者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のごとくとなる。

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

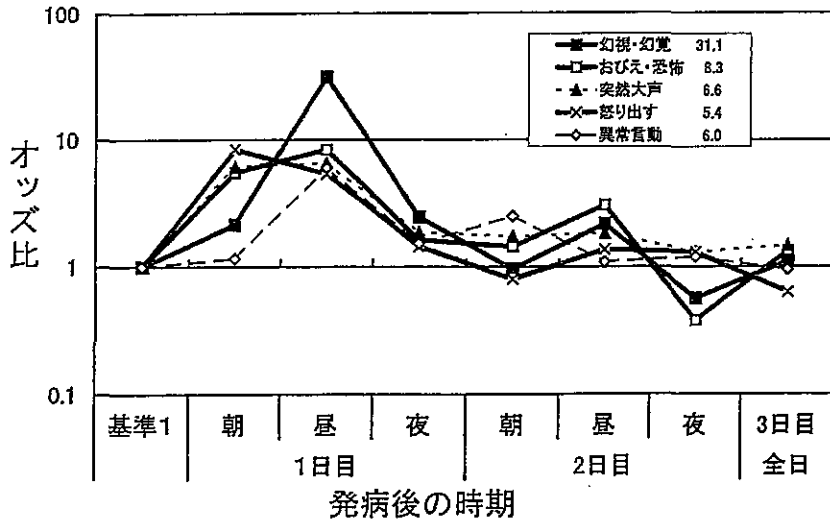
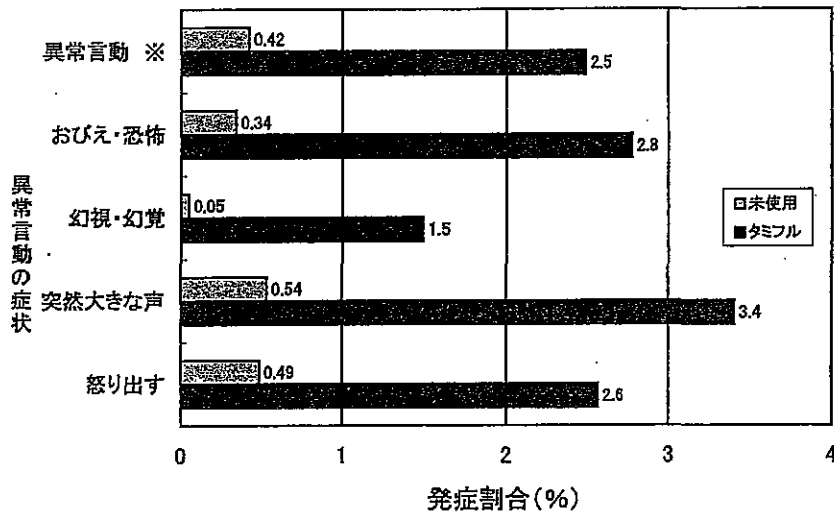
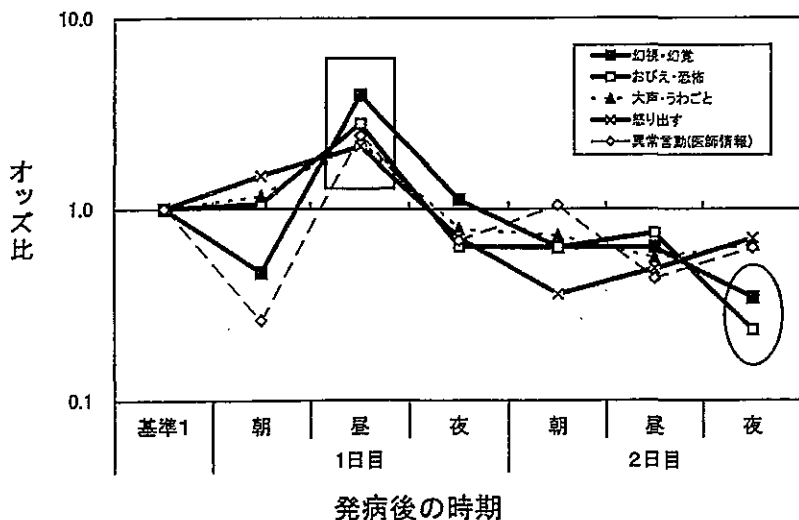


図4：異常言動の頻度比較（タミフル使用後 vs 未使用時：初日昼）  
すべてがタミフル使用後発症したとして計算



※: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とり方の誤りに基づくと考えられる。

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たことが、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。

タミフルの中樞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ると、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

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(製品概要:NAP)<sup>104</sup>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回に起きやすいこと、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、異常言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. 異常言動の累積発症割合

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p18資料4-5、タミフル使用者と未使用者の異常言動発症数はp20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言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<sup>104</sup>。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回に起きやすいこと、幻覚をはじめとする異常言動の症状が、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

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瞭に示されている。

今回公表されたFDAの神経精神症状に関する解析結果<sup>105</sup>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<sup>104</sup>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<sup>106</sup>。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、肺炎が少なかったとはとても言えない。

以下次号

次号を含めたまとめ

「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熱初日の昼についてそれぞれ求めると、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られない,
  - 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, 別府宏園, 「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.npojip.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.npojip.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?](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?](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](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



#### 制癌剤/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パクリタキセル175mg/m<sup>2</sup>, カルボプラチン1250mg/m<sup>2</sup>, エトポシド1500mg/m<sup>2</sup>およびイホスファミド7.5g/m<sup>2</sup>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/mm<sup>3</sup>, 血小板数1.8万/mm<sup>3</sup>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/mm<sup>3</sup>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°Cで, SpO<sub>2</sub>が82%に下がったが, 酸素吸入により97%に回復した。WBC 2800/mm<sup>3</sup>, 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。

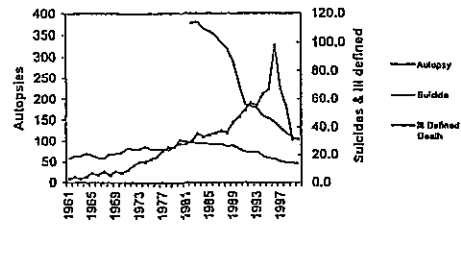
Hara I et al. International J. Urology 13: 481, 2006

#### 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



図13: デンマークにおける剖検数と自殺者, 不明死数の年次別推移 (10万人あたり)



験だけを重視し、それよりもはるかに多数の他の患者 (ノンレスポナダー) については何も語ろうとしないことである。医学雑誌は、フルオキセチンを服用して自殺念慮を生じた患者の症例研究論文を掲載する代わりに、先に述べた研究のようなランダム化比較試験のほうを好んで取り上げる傾向がある。

抗うつ薬は命を救うか?

最後に、米国民精神医学会が発表した「抗うつ薬は命を救う」というプレスリリースに話しを戻そう。図11は、フルオキセチンに対する米国の自殺の割合を示したものである。フルオキセチンの使用が増加するにつれて自殺の割合は減少しているのだから、SSRIが問題を引き起こすことはないのだという主張に用いられたグラフである。しかし、米国の自殺の割合はフルオキセチンが導入される速かに前より減少の一途をたどっていることに注意しなければならぬ。

次の図12は、オランダでの自殺の割合を示したもののだが、1982年、つまりSSRIが導入されるかなり前から自殺の割合が減少していることが分かる。対照的に、アイルランドでは、SSRIの導入以前より自殺の割合は増加しており、それはSSRIが導入された後もずっと続いている。フィンランドでは、SSRI抗うつ薬の使用が増加しており、それと平行して自殺の割合が低下しているが、隣国のデンマークではSSRIの導入よりも10年も前から、自殺の割合は減少している。また、ノルウェーでは、20年前から抗うつ薬の使用の増加と平行して上昇し続けていたが、自殺の割合は10年前から減少を始めた。これは、SSRIが導入されて抗うつ薬の処方率が増加するよりも随分と前からである。スウェーデンでもやはり抗うつ薬の売り上げが顕著に増加

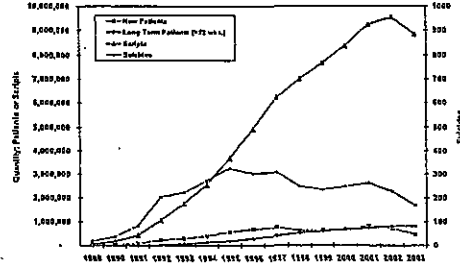
するずっと前から、自殺の割合は減少を続けている。図13は剖検率と自殺率の関係をみたデンマークのデータである。自殺率の減少はSSRI消費量よりも剖検率の減少と密接に相関しているように見える。しかし、それと同時に不明死の割合も増加している。スウェーデン、ノルウェー、フィンランドなど他のスカンジナビア諸国でも同じ傾向がみられた。

方法論上の他の問題としても一つ考慮しなければならぬのは、抗うつ薬の消費量が増加したからといって抗うつ薬服用患者数も増えているとは限らないということであり、少なくとも直接的な関連は無い。図14は英国のデータだが、新規SSRI処方患者の数は非常に少ない。実際、市販開始当初は、ほぼ全患者がその新薬についての新規投与患者となるわけだが、その後、当該薬の総消費量の中で比率を埋やして行くのは、長期使用患者によるところが大きい。結果としては、この図に見るように、その年に新規投与を開始した患者の消費量は、総薬品消費量の1/5程度であろう。仮にその割合が減少していることが分かる。対照的に、アイルランドでは、SSRIの導入以前より自殺の割合は増加しており、それはSSRIが導入された後もずっと続いている。フィンランドでは、SSRI抗うつ薬の使用が増加しており、それと平行して自殺の割合が低下しているが、隣国のデンマークではSSRIの導入よりも10年も前から、自殺の割合は減少している。また、ノルウェーでは、20年前から抗うつ薬の使用の増加と平行して上昇し続けていたが、自殺の割合は10年前から減少を始めた。これは、SSRIが導入されて抗うつ薬の処方率が増加するよりも随分と前からである。スウェーデンでもやはり抗うつ薬の売り上げが顕著に増加

おわりに

最後にシルヴィア・プラスの死について話題を戻そう。彼女の自殺の原因は、服用していた抗うつ薬のためだろうか? われわれにそれを知る術はない。しかし、われわれに分かることは、抗うつ薬を服用して自殺した患者の中には、その抗うつ薬を服用してさえなければ死ななかつたであろう人々が大勢いるということである。このような治療の危険性は、それについてきちんとした警告を行

図14: 英国 SSRI 処方患者 (新規・長期) と自殺者数の年次別推移



い、投与後の患者の行動をよく監視し、どの患者にはどの抗うつ薬が適しているかという調査が進めば、改善されると考える。

★本稿は12月1日に西新宿ホールで開催された講演をTIP編集部でまとめたものである。

「患者用説明書のインターネット利用について」

「患者用説明書のインターネット利用について」は1991年4月号の「ACE阻害剤」に始まり、TIP读者から大変好評をもって迎えられました。その後、国立医薬品食品研究所のホームページ (<http://www.nifs.go.jp/tipdb/>) に掲載され、一般の患者さんが直接この情報にアクセスして利用することも可能になっておりました。しかし昨年12月以降は、セキュリティの保証が困難との理由から同ホームページからの利用ができなくなり、以後インターネットを通じての利用は中止されております (NECAPSULE掲載だけは、URLで検索できます: <http://www.nifs.go.jp/capsule/>)。TIP誌自体がホームページ (<http://www.tip.jp/>) を持つことができるようになった現在では、バックナンバーをPDFファイルとして閲覧できますから、この方法を用いれば「患者用説明書」も読めるわけですが、検索機能が十分でないため不便をおかけしています。近々、「新薬の説明書」だけをまとめた情報源として、もっと利用しやすい形で提供できるようにしたいと考えています。

なお、このデータベース (検索ソフト付き) は、現在も希望者には送料・実費を負担していただければ、フロッピーディスクの形で差し上げることができます。

新「患者用説明書」発行計画

「患者用説明書」に関する新たな薬剤の追加は2000年10月の「チアプロロン」を最後に終わっていません。また、既に含まれている薬剤に関しても、その後の状況の変化に対応した改訂を行っております。本年度には、旧薬の改訂を行って「患者用説明書」を増訂したいと考えております。利用者の意見も取り入れた上で、この作業を進めたいと思っております。関心をお持ちの読者には是非とも参加・協力をお願いします。増訂版作成を手伝ってみたいとお考えの方は是非事務局までご連絡下さい。

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確

浜 六郎\*

本誌11月号<sup>1)</sup>で、FDA<sup>2)</sup>がタミフルと異常言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)<sup>3)</sup>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<sup>4)</sup>。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、さらに明瞭な関連性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<sup>5)</sup>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過小に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生しなかった例は未回収者に高頻度で混入しうるので、未回収例が多数存在する。【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

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扱うと、発症初日の昼のタミフル既服用例と、確実な未服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0.65%に対して0.6%、突然大声・うおごきは0.8%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、タミフル服用開始直前の発症 (服用前夜および未服用前夜) と区分 (発症発症者数) を適切に区別し、タミフルの使用時は未服用時と比べて約4-5倍 (怒り出す)、約5-7倍 (突然大声、幻覚・幻視による異常言動)、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、余経過でオッズ比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過剰に低下するためである。しかし、条件としては、タミフル使用により19人に1人が異常言動を発生すると考えられた。

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) 調査票配布者数記載がなく回収率が不明 (根本的欠陥)、2) 非ステロイド抗炎症剤の記載欄がない、3) タミフル服用例が未服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外されない、6) ランダム化比較試験でタミフルを5日間服用した後で検査が有意に相関したが、この調査では発症後5日目までしか観察しない、7) 発症と発症のとり方が不明、8) 最大程度の初日の昼間の大きな発症を、発症発症する時期で初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過小に示されることがおぼろげに明らかになる。

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から初日昼に発症が有意に増加した事案、FDAが公表した103症例の解析結果でも大部分が1-2回服用後でかつ数時間以内に発症したことが、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案と一致していることなど、他の事案と一致している。したがって、報告書は、タミフルが異常言動を発生することをより強く確認したものである。

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。

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服用例に入ってきて、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服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服用、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、異常言動からの事故につながる例などは数かかれていないため、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外されていない

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日目まで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。根拠のない誤りであるので、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、未服用群は、分母を過小にしている。「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

\*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網羅されていないため、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、当初異常行動を誘発し、2日目以降は、異常行動を抑制する、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下するのは、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ひ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法人医療ビッグ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理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<sup>14)</sup>、および第12回日本薬理学会学術総会<sup>15)</sup>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)<sup>16)</sup>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

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)

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<sup>17)</sup>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 法人医療ビッグセンター(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・記憶障害・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%)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<sup>TM</sup>、同カプセル<sup>TM</sup>、予防<sup>TM</sup>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匹は剖検で肺水腫(肺水腫)が認められた。

試験B(散毒試験)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(Toxicokinetics: TK試験)では、1000mg/kgで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·hr/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な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な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、重症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)

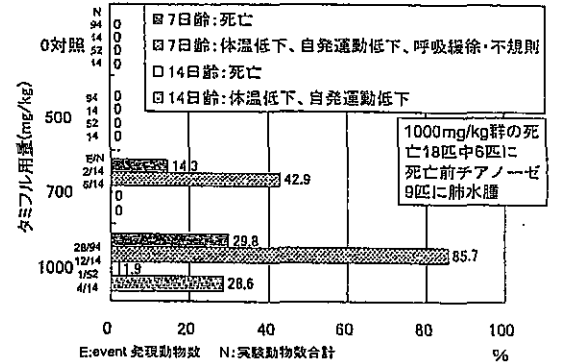


表7: タミフル未変化体の脳中濃度(Cmax, AUC)と死亡率の関連

Table with 4 columns: 日齢, 死亡割合(%), 脳中 Cmax (μg/g), 脳中 AUC (μg·h/g). Rows include 7, 14, 24, 42日齢 and correlation coefficients.

表8: 症状の重症度や後遺障害(重症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査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(中低抑制剤の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、低酸素性虚脱を生じながらも、完全に回復した例。
4) 呼吸異常・意識消失・虚脱回復後、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た、タミフル服用20分後から意識消失、虚脱。2時間以内に意識回復。数日後から、発達の遅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: 睡眠中突然死の剖検例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(低酸素性虚脱は、散毒試験時ともに可逆的であるため、死亡しなかった場合には、根本的に可逆的で後遺症をほとんど残さず回復する。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にも、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神経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、薬理学的な常識である中枢神経抑制剤によるdisinhibitionあるいはdyscontrol作用<sup>1)</sup>で説明が可能である。

【4】報告書を批判的に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、用紙配布枚数の記載がなく、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書を通小群随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、突如マスメディアでも見逃、異常言動の報道に抑制がかかっている。

3. 「報告書」はタミフルと異常言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欠陥がある。すなわち、1) 調査票配布枚数の記載がなく回収率が不明(根本的欠陥)、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) 症例が多量に混入し重症例の抽出が困難、5) タミフル中斷例が分母から除かれず、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増えたが、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) 最大頻度の初日の期間の大きな差と、

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

Table with 3 columns: 症状 (Symptoms), ヒトの症状 (Human symptoms), 動物における症状 (動物における症状) (Animal symptoms). Rows include general symptoms (一般症状), pathological findings (病理組織学的所見), and life/death differences (生死の分かれ目).

※マモセット 400g前後の被験者2群に2000mg/kg投与、4群中1群が2日目に行動低下、嘔吐、虚脱で死亡、他の3群も4日目で死亡(全て死亡)、全例前立腺後出血あり(発熱、黄痰、出血、発熱)。この場合のトキシコキネティック(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、報告書の臨床なデータを使うと、発症初日の昼のタミフル既使用例と、随来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と比べて約4~5倍(怒り出す)、約5~7倍(突然大声、随時嘔吐

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こしうることを明確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客観的に認めざる。T J P [正しい治療と副作用の解説] 2006;21(11):108-110
2) 浜六郎, タミフルは初日昼(初回服用後)に異常言動を起す(その1):原研者研究班報告書とFDA報告を正しく読めば因果関係は明確。T J P [正しい治療と副作用の解説] 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/ohrtms/dockets/ac/05/briefing/2006-4254b\_09\_01\_Tamiflu%20AE%20Review%202006%20Redacted\_D060309\_092.pdf
4) 厚生労働省科学研究所補助金平成17年度分度研究報告書「インフルエンザに伴う副症候群の発現状況に関する調査研究」(主任研究者:柳田俊平 横浜国立大学教授) http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/10/dl/vp1030-2.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/h1020-1.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) 抄録集, 浜六郎, 高松長, 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)の相違点について 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、異常行動との関連に関する考察-その(4)-ヒトにおける中枢抑制作用(低体温、呼吸抑制、異常行動)の種別・重症度のスペクトル, 同p165, 2006
9) 浜六郎, 坂口啓子, 別府俊彦, 「タミフル脳症」は顕著である-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. 薬学雑誌, 11(suppl):S62-63, 2005/11/29
10) 浜六郎, タミフルと「異常言動」からの事故死「おびえ」睡眠中の突然死」との因果関係に関する意見書(2005年11月17日) http://www.npojip.org/sokuhon/072-2.pdf

11) 菅谷忠夫, 後藤元, 村松「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. 診療と予防, 42(6)(2005年6月号)別刷
12) 柳田俊平 認察情報集 a) リン酸オセルタミビル(タミフル)ドライシロップ 新薬認察情報集 http://211.132.8.246/shinyaku/g0201/11/5303990\_21400AIY00010.htm? b) リン酸オセルタミビル(タミフル)カプセル 新薬認察情報集 http://211.132.8.246/shinyaku/g0012/07/5303990\_21200AIY00238.htm? c) タミフルカプセル75(175mg)の資料(認察情報集) http://211.132.8.246/shinyaku/g0407/g040703/index.html?

13) Drumton 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肺炎

62才女性が、重症な市中肺炎で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、錯乱と痙攣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肺炎が疑われ、クラリスロマイシンを中止して、症状は消失した。患者に精神障害や痙攣の既往はなく、クラリスロマイシン中止により肺炎が完全に消失していることから、クラリスロマイシンと痙攣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た59才女性に、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投与を開始したが、その後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、血球ガス分析で、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、両肺野に、びまん性にスリガラス陰影を認めた。血液、喀痰、肺洗液の培養は、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、気管挿管を行った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週間経、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塗抹で異常を認めなかった。ミトキサントロン開始後約13か月後、最後のミトキサントロン投与の10か月後に、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、SpO2はルムエアで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、状態は悪化する。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Bowel 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)による頻発性脳死

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か月