

陳情書・要望書等

- 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

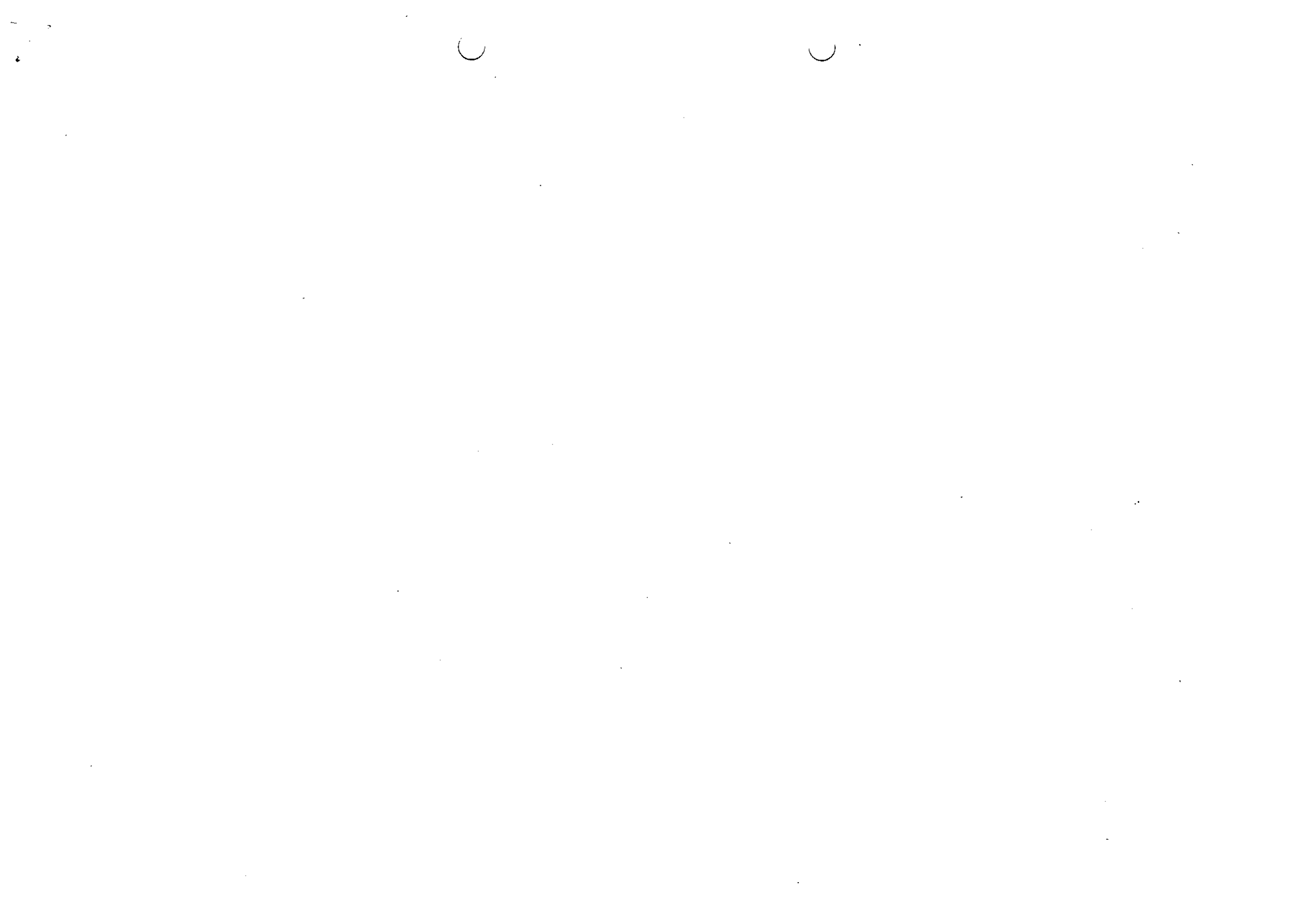
- ② 「リン酸オセルタミビル（タミフル）の中枢抑制作用と突然死の
因果関係に関する意見書」
平成18年 3月 1日 …… 9

- 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

- ⑥ 「オセルタミビル（タミフル）の危険は計り知れない
— 承認取り消し・回収を —」
平成19年 4月 28日 ……50



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¹⁴⁾。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、異なる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の差はなかった。

(4)同論文の図表の中では、1編の論文 (Outilinger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¹⁵⁾。ジクロフェナクはプラセボに比して、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* 2004; 51: 135-142.
- 7) C Roif et al. *Rheumatology* 1999; 38: 564-567.
- 8) CA Heyneman et al. *Drugs* 2000; 60: 555-574.
- 9) J Radernacher 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) AA 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¹⁾。治療に用いても、症状が治まるのがわずかに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H3N2型には無効であると考えられる²⁾。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相のプラシー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罹患患者(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%)とプラシーボ群(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

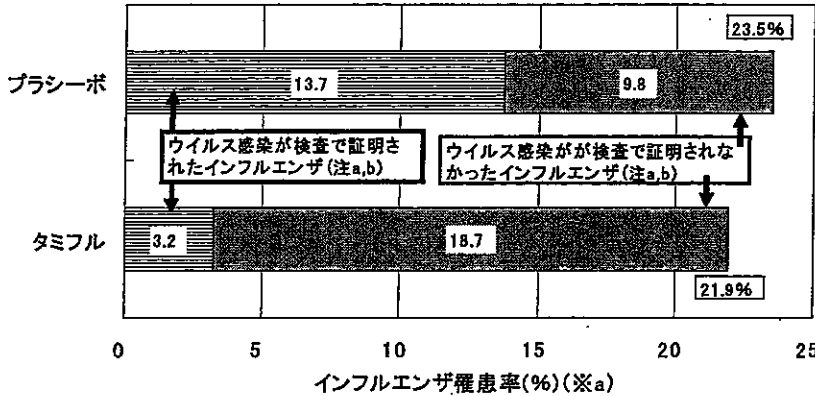
か？

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℃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II群に相当する症状が

* 医薬ビジランス研究所

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様疾患罹患率は低下せず、インフルエンザ様疾患予防効果は認めなかった。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)

ウイルス感染確認	発熱(37.5℃以上), その他症状 (a)がいずれか1つ	プラシーボ		オセルタミビル		オッズ比	95%信頼区間	p値
		人数	(%)	人数	(%)			
あり	+	21	13.9	5	3.2	0.21	0.08-0.57	0.0009
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 フィ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、主評価項目が「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めI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。

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。」⁹⁾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。まず無効と考えるべきであろう。

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¹⁾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²⁾。また、慢性喘息を持つ小児にも無効であった³⁾。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⁴⁾。

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、ブラシーボ群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⁵⁾($p190$)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、ブ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_Q100_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?
- 4) 浜六郎. 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) 柏木征三郎ら, 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確対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 上欄「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、問題となってい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^{1)~14)2)}が不規則な順番で登場するので注意をしていただきたい。

睡眠中に死亡した2~3歳児5人中4人がタミフル使用

塩見¹⁾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¹⁾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℃の発熱。朝起床時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ヵ月男児(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肺停止しており、病院に運ばれた時には死後硬直を起した状態であった。

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¹⁾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¹⁴⁾。

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²⁾。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っ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²⁾。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²⁾。

塩見¹⁾も、診療した医師¹⁰⁾も、また、聞き取り調査を実施した医師ら¹⁵⁾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¹⁾。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¹⁶⁾、このことが日本でも報道された¹⁷⁾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¹⁸⁾。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¹⁹⁾。

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²⁰⁾。

厚生労働省医薬食品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²¹⁾。

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²⁾。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のか、新薬承認情報集¹²⁾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⁾ 医薬ビジランス研究所

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回で数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⁹⁾、
- (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」⁹⁾。

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⁹⁾(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。雌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⁹⁾(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などを検討した。

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群で雌2匹、1000mg/kg群で雌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時間で死亡した。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、バ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(CO₂)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。1000ng/kg投与時の血中濃度の曲線下面積(AUC)で見ると、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(12800対83.3μg·hr/g)であった。これを最高血中濃度C_{max}と比較すると3000倍であった(22500対7.06μg/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(C_{max})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(C_{max})と血中濃度(C_{max})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·hr/mL⁹⁾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·hr/mL⁹⁾である。単純に比例配分すれば、500mg/kgでは137ng·hr/mLとなり、これはヒト3~5歳児のAUC(6.7ng·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·hr/mL⁹⁾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¹³。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は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人でもいればそれは、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。バルビ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、バルビタール剤と同様に、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歳未満に適用がないとの制限を、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ふ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なかったのではないか。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¹⁴。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—トロスベクティブ調査—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¹⁵。

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¹⁴。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いうことであった¹⁴。

日本小児科学会の副作用調査(中間報告)の中間集計結果¹⁶が、2005年1月8日、マスメディアに報道された¹⁶。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¹⁶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、有害事象の痙攣すべてが完全に否定された。

Kisoら¹⁷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¹⁸。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¹⁹。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、ヒンジ橋心筋プルキンエ線維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²⁰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²¹。その他に目立った変化は認められていないが、一