

## 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。

この矛盾した現象は、報告書の分母のとり方が間違いであることを如実に示している。

## 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

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）[9a]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言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)

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[9a]。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行動の症状が、初日の昼間に特に高頻度であったが、全体(累積)ではオッズ比が低くなったという今回の報告書のデータと極めてよく一致している。

## 8. FDAの情報では、せん妄の3分の2は1回目使用後

今回公表されたFDAの神経精神症状に関する解析結果[10]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p●~●)、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回目の使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)が使用後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[9a]では、服用終了後の肺炎の合併がプラシーボ群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[9b]。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例に肺肺炎がみられ、うち1例では臨床症状として喘鳴があり、広範囲な出血性炎症と、常在細菌の感染が疑われたからである。

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

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。

## 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、タミフルと異常行動との関連を出難くする欠陥が多数存在する。

## 【調査方法】

- 1) 調査票配布者数の記載なく回収率が不明、という基本的欠陥がある  
各医師は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県別回収数は、10の倍数にはなっていない。すなわち、相当な回収もれがあると考えられる。また医師用と患者家族用でも大きく回収数が異なっている。タミフルを使用せず異常言動を発症しなかった例は未回収者に高頻度に混入しうるため、未回収例が除かれることにより、タミフル未使用例の分母が小さくなり、未使用例の発症割合が大きくなるため、タミフルの害を過小評価することにつながる。
- 2) 非ステロイド抗炎症剤 (NSAIDs) の記載欄がない  
そのため、非ステロイド抗炎症剤で誘発された異常言動が、当然ながらタミフル未使用例に入ってきて、その発症割合を大きくするため、タミフルの害を過小評価することにつながる。
- 3) その他、タミフル使用例が未使用群に容易に混入しうる調査票  
チェック漏れはタミフル未使用、症状非発現となり、誤分類が生じやすい。
- 4) 軽症例が多く混入する手法：重大な害の検出が困難である  
具体的症状の例として軽症例が多く上げられているが、異常行動からの事故につながりうる例などは書かれていないため、軽症例が多く収集されたと考えられる。それにもかかわらず、幻視・幻覚のオッズ比は極めて高い値であった。
- 5) タミフル中断例が分母から除かれていない  
タミフルにより、異常言動や他の副作用が出るなど、その他の理由でタミフルの服用を中断することが十分ありうるが、その情報がない。
- 6) 肺炎は7日しかデータを収集していない：  
ランダム化比較試験では、5日間タミフルを使用し、服用終了後も経過を観察して、有意に肺炎が増加した。ところが、今回の調査では、発症7日目までの観察しかしていないのに、肺炎が少なくなったとしている。  
根本的な誤りであり、この点も訂正が必要である。

## 【解析方法】

- 7) 分母と分子のとり方が誤っている  
—タミフル使用群は分母を過大に、未使用群は、分母を過少にとっている—  
—「全ての症状がタミフル使用前に発症」はあり得ない仮定であり間違い。  
暫定的には、タミフル使用前と使用後を2分の1ずつとして計算すべき
- 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れているが、タミフルとの交絡が調整されていないため、この関連は意味がない。アセトアミノフェン単独ではなく、タミフルを使用している場合にアセトアミノフェンで解熱することが異常行動と関連している可能性がありうる。これはこれまで、詳細な経過が判明している症例報告を検討した結果でも示唆されていることである。

## 【データ解釈】

- 9) 報告書どおりの解析なら、初日昼は有意に高頻度となり、2日目以降は有意に低率となる。この「逆転現象」が本当なら、タミフルは、当初異常言動を誘発し、2日目

以降は、異常言動を抑制する、ということになる。いずれにしても、精神神経系に作用する物質であることを示している。

累積オッズ比が比較的低くなるのは、最大頻度の初日の昼間の大きな差が、2日目以降に消失する差、あるいは計算方法の間違ひのための逆転オッズ比により薄めら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。

### 1.1. タミフルによると考えられる毒性徴候のスペクトル

低体温-せん妄/異常行動-幻視・幻覚-呼吸抑制、睡眠時突然死など

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

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（午睡とされているのも、眠気によるものと考えられる例が少なくない）
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：低酸素性痙攣、虚脱、心肺停止、死亡
4. 精神系（せん妄、異常行動、錯乱）、神経系（意識低下、意識消失）
5. 感覚異常
  - a) 視覚：大きく見えたり小さく見えたり、白無地が縞模様に見える等
  - b) 聴覚：ガンガンと耳の中で鳴る、静かになるとうるさい等
  - c) 知覚：急に体の一部が痛くなる等

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

NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）への相談例にも、個別症状単独出現例のほか、症状複合例も少なくない。たとえば、低体温と行動抑制・記憶途絶・幻覚が出現した30歳の女性は、34.1℃まで体温を測定したことは覚えているが、以後記憶が途切れた。記憶が戻った後も気力なく、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回目のタミフル使

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°C 以上の高熱時) と異なる点は、タミフル使用後のせん妄は、主に (80%が) 高熱のピークを過ぎて熱が下がり始めたとき、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。

**症状の重症度や後遺障害について、重篤度および後遺障害の順に並べ、A) せん妄・異常行動系反応と、B) 呼吸抑制・心肺停止系反応に大きく分けて表 7 に示した。**

**表 7 症状の重症度や後遺障害 (重篤度および後遺障害の順)**

**A) せん妄・異常行動系反応**

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

**B) 呼吸抑制・心肺停止系反応**

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

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

**1.4. タミフルによる毒性症状とヒトの症状の類似性**

先の意見書でも述べたが、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は極めて類似している (表 8)。

表8 タミフル使用後ヒトに生じた中枢抑制症状や死亡と、動物実験における中枢抑制症状・死亡の類似点

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

※マーモセット400g前後の雌雄核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(全て死亡)。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。

## 15. タミフルによる精神・感覚系症状のまとめ

- 1) タミフル使用後の異常言動・異常行動、呼吸抑制死等の症状は、ヒトと動物のどちらも、バルビタール剤やベンゾジアゼピン剤などの中枢神経抑制剤による中枢抑制所見として矛盾せず、極めて類似し、初回使用後に生じやすい。
- 2) タミフル未変化体は中枢抑制剤と考えられる。  
幻覚やせん妄、異常感覚、異常行動などの精神症状については動物実験が実施されていないために比較できないが、薬理的な常識である中枢抑制剤による disinhibition あるいは dyscontrol 作用で説明が可能である。

## 16. 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、用紙配布総数の記載がなく、したがって、回収率が不明であるという、根本的欠陥を有しており、解析方法もすべてタミフルの害を過小評価する方向での工夫がなされている。
2. 報告書では結論を断定してはしていないが、「関連が認められなかった」との情報が流布され、実際マスメディアでも早速、異常言動の報道に抑制がかかっている。
3. 「報告書」はタミフルと異常行動との関連を過小評価する方向に多数のバイアスが働き、解析方法も過小評価する方法が用いられ、データ解釈にも重大な誤りがある。すなわち、1) 調査票配布者総数の記載がなく回収率が不明（基本的欠陥）、2) 非ステロイド抗炎症剤の記載欄がない、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。
4. バイアスの可能性をそのままにしても、報告書の確実なデータを使うと、発症初日の昼の確実なタミフル未使用例に対するタミフル既使用例からの発症割合は、異常言動は、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、いずれのタミフル既使用例が、未使用例よりも有意に高率に発症していた。
5. タミフル使用開始区間の分母（使用者数および未使用者数）と分子（症状発症者数）を適切にとれば、タミフルの使用時は未使用時に比べて約4~5倍（怒り出す）、約5~7倍（突然大声、医師情報による異常言動）、約6倍（おびえ・恐怖）、約13~31倍（幻視・幻覚）高率に発症すると推定され、タミフル使用との強い関連を示した。

6. 累積発症割合を生命表法により求めると、全経過でオッズ比 1.7 ( $p=0.006$ )であった。初日昼に比較したこのオッズ比の低下は、インフルエンザ発症初日の夜以降のオッズ比が急速に低下するためである。しかし、全体としては、タミフル使用により 19 人に 1 人が異常言動を生じると考えられた。
7. 報告書どおりの分母を用いて、タミフル使用区間の異常言動発症者をタミフル使用者と未使用者に半数ずつ割り振り、区間ごとのオッズ比の推移をみると、初日の昼にはすべての異常言動が有意に高率に発症し、2 日目夜には幻視・幻覚、おびえ・恐怖、が有意に低率となる。この矛盾した現象は、報告書の分母と分子のとり方の誤りに基づくと考えられた。
8. 今回の報告書で、初日の昼を中心に異常言動の危険が高かったことは、小児のランダム化比較試験において初日だけ嘔吐が有意に増加した事実、FDA が公表した 103 症例の解析結果では大部分が 1～2 回の使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、関連する事実と見事に一致している。
9. したがって、今回の報告書は、タミフル使用と異常言動との関連を否定も保留もするものではなく、逆にタミフルは初日に服用した午後、異常言動を極めて高頻度に起しうることを明瞭に示したものである。
10. したがって、タミフルの異常言動発症の危険性について警告をするとともに、
11. 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。
12. 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。
13. 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。報告書は一旦取り下げ、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) 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/tp10262.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/h10261.html>
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
  - 6) 浜六郎、坂口啓子、別府宏暉、「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
  - 7) 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>
  - 8) 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>
  - 9)
    - 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/g0201/11/530390\\_21400AMY00010.html](http://211.132.8.246/shinyaku/g0201/11/530390_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>
  - 10) Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research Tamiflu AE Review 2006 (Memorandum), [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/20064254b\\_09\\_01\\_Tamiflu%20AE%20Review%202006%20Redacted\\_D060309\\_092.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/20064254b_09_01_Tamiflu%20AE%20Review%202006%20Redacted_D060309_092.pdf)
  - 11) 菅谷憲夫、後藤元、対談「インフルエンザ治療における有害事象とその処置・リスク因子の検討—タミフル副作用症例報告を基にして、診療と新薬、42(6) (2005年6月号) 別刷

## 参考資料-2

### FDAは異常行動とタミフルとの関連を実質的に認め警告

浜 六郎 NPO 法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック)

#### FDAの11月13日の警告

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

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

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

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

#### 因果関係を実質的に認めたDDREの報告書

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

103例中、日本からが95例、米国5例、ドイツ2例であった。成人も加えた

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

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

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

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

FDAは、これらの症例の特徴について以下のようにまとめている。

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

#### 1. 時間的関連については、

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

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

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

#### 2. 報告した医師の多くがタミフルとの関連を感じている理由

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

症例全体をみると、中止や再投与後の症状の記載のあった97例中65例

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

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

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

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

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

FDA は、異常行動や自殺関連事象は極めて特異であり、インフルエンザ脳炎や熱せん妄の典型的症状と異なる点として、「われわれは、文献検索の結果、インフルエンザの患者が、窓から飛び出し、落ちて死亡したというよう例を見出すことはできなかった。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)」とした。

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

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

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

と述べている。

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

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

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

2004年に同じ警告をすでにした厚生労働省は関連を認めている？

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

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

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

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

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

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

## 参考文献

- 1) Pediatric Advisory Committee November 16, 2006

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

Briefing Information :

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

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

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

- 3) Edwards ET. Et al (Post-Marketing Safety Evaluator: Division of Drug Risk Evaluation :DDRE) **Tamiflu AE Review 2006** Memorandum (Department of Health and Human Services, Public Health Services, Food and Drug administration: Center for Drug Evaluation and Research=FDA CDER) Sept. 20 2006  
[http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4254b\\_09\\_01\\_Tamiflu%20AE%20Review%202006%20Redacted\\_D060309\\_092.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4254b_09_01_Tamiflu%20AE%20Review%202006%20Redacted_D060309_092.pdf)

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

表1 タミフル使用後の神経精神症状の臨床的特徴のまとめ

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

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
		27	4	7	5	10	10	6	2
7日間投与なし	286	9.4%	1.4%	2.4%	1.7%	3.5%	3.5%	2.1%	0.7%
いずれかの時点で 投与 #	2,560	11.0%	0.6%	2.6%	1.6%	1.2%	1.5%	1.8%	1.2%
シンメトレル		+	ns	ns	ns	ns	**	ns	ns
		291	17	69	45	40	43	51	32
7日間投与なし	2,745	10.6%	0.6%	2.5%	1.6%	1.5%	1.6%	1.9%	1.2%
いずれかの時点で 投与 #	101	17.8%	2.0%	4.0%	1.0%	1.0%	5.9%	0.0%	0.0%
アセトアミノフェン		***	+	*	**	ns	ns	ns	ns
		151	7	36	16	24	24	28	18
7日間投与なし	1,724	8.8%	0.4%	2.1%	0.9%	1.4%	1.4%	1.6%	1.0%
いずれかの時点で 投与 #	1,122	14.1%	1.1%	3.3%	2.7%	1.5%	2.2%	2.0%	1.2%

# : 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
		27	4	7	4	9	10	3	1
7日間投与なし	286	9.4%	1.4%	2.4%	1.4%	3.1%	3.5%	1.0%	0.3%
いずれかの時点で 投与 #	2,560	10.6%	0.5%	2.6%	1.3%	1.2%	1.5%	1.3%	1.1%
シンメトレル		+	ns	ns	ns	ns	**	ns	ns
		282	15	69	38	39	42	36	29
7日間投与なし	2,745	10.3%	0.5%	2.5%	1.4%	1.4%	1.5%	1.3%	1.1%
いずれかの時点で 投与 #	101	16.8%	2.0%	4.0%	0.0%	1.0%	5.9%	0.0%	0.0%
アセトアミノフェン		***	+	*	**	ns	ns	ns	ns
		150	6	36	13	23	23	20	15
7日間投与なし	1,724	8.7%	0.3%	2.1%	0.8%	1.3%	1.3%	1.2%	0.9%
いずれかの時点で 投与 #	1,122	13.3%	1.0%	3.3%	2.2%	1.5%	2.2%	1.4%	1.2%

# : 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