

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(2006年1月1日~3月31日まで)であった¹⁾。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、なにも分からぬ。

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を意味していよう。

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、問い合わせなければならない。

参考文献

- 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/2006-4254bl-index.htm>
- 2) 2006 Safety Alerts for Drugs, Biologics, Medical Devices, and Dietary Supplements Tamiflu (oseltamivir phosphate) <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#tamiflu>
- 2) http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4254b_09_01_Tamiflu%20AE%20Review%202006%20Redacted_D060309_092.pdf
- 3) Edwards ET. Et al (Post-Marketing Safety Evaluator: Division of Drug Risk Evaluation :DDRE) Tamiflu AE Review 2006 Memorandum(Department of Health and Human Services, Public Health Services, Food and Drug administration: Center for Drug Evaluation and Research=FDA CDER) Sept. 20 2006 http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4254b_09_01_Tamiflu%20AE%20Review%202006%20Redacted_D060309_092.pdf
- 4) 平成18年7月6日平成18年度第1回薬事・食品衛生審議会、医薬品等安全対策部会、配布資料No2-2 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2006/07/dl/s0706-2e.pdf>

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な例文が記載された。

薬剤に関しては、解熱剤、抗生素質、シメントレル、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。

タミフルは初日(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法人医薬ビジラントセンター(薬のチェック) 浜 六郎

はじめに

「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」(主任研究者:横田俊平横浜市立大学教授)の報告書(以下、「報告書」と略)^{1,2)}が2006年10月26日に公表された。この報告書では、インフルエンザに罹患した約2800人の小児を対象にして調査し、異常言動の発現について、タミフル未使用群とタミフル使用群を比較したところ、統計学的に有意な差は見られなかった。タミフルは肺炎を抑制した、と述べられている。報告書では、タミフルと異常言動などの関連は、「明確な結論を導くためには今後の検討が必要である」としているが、厚生労働省のQ&A³⁾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」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量には高

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ればさらに明瞭な関連が認められることがあることが判明した。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^{4,5)}、第12回日本薬剤疫学会⁷⁾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⁸⁾、および厚生労働省に対する意見書⁹⁾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

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。分からぬ場合は「?」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・不使用的不明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い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状について調査したが、同一の期間に服薬開始と臨床症状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)(p 20)の第1日目の部分を以下に示す。

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

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

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

	薬剤 未使用	薬剤使用			総計	χ^2 検定 p 値
		計	使用開始	既使用		
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)(p 20), 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	薬剤使用			総計	χ^2 検定			
		未使用	計	使用開始		既使用	p値		
第1病日	朝	14	0.7%	5	1.6%	5	1.6%		
	昼	7	0.4%	13	2.2%	7	2.5%		
	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	薬剤使用			総計	χ^2 検定			
		未使用	計	使用開始		既使用	p値		
第1病日	朝	7	0.3%	1	0.3%	1	0.3%		
	昼	1	0.1%	7	1.2%	5	1.8%		
	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	薬剤使用			総計	χ^2 検定			
		未使用	計	使用開始		既使用	p値		
第1病日	朝	10	0.5%	4	1.3%	4	1.3%		
	昼	11	0.6%	16	2.7%	9	3.1%		
	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	薬剤使用			総計	χ^2 検定			
		未使用	計	使用開始		既使用	p値		
第1病日	朝	13	0.6%	7	2.3%	7	2.3%		
	昼	10	0.5%	12	2.1%	6	2.1%		
	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。

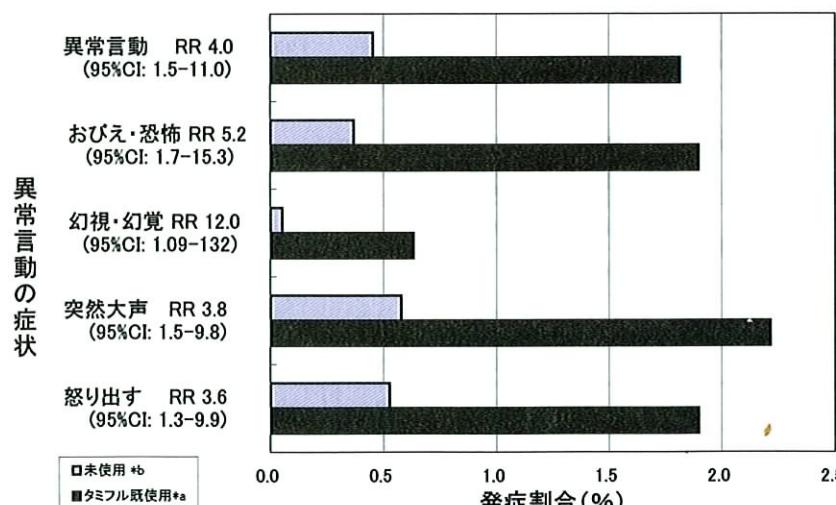
2. 使用開始区間の分母はタミフル使用者／未使用者2分の1ずつとすべき

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

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) (p 20), 資料4-15(1)～4-15(4)(p35,36)データより



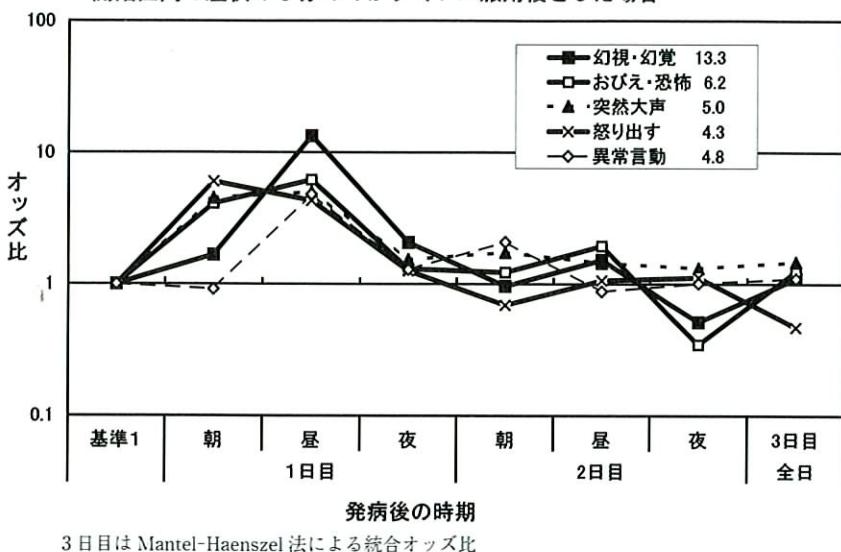
*a: 分母も分子も朝の使用者 *b: 分母も分子も午後6時まで未使用
RR=相対危険(95%CI=Taylor Seriesによる相対危険の95%信頼区間)

**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(A～D)は患者・家族の情報(調査票)による
*:p<0.05 **:p<0.01 ***:p<0.001 ****:p<0.0001 3日目はMantel-Haenszel法による統合オッズ比

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



3日目はMantel-Haenszel法による統合オッズ比

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

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

A: 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、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で、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ろう

—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、未使用時で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

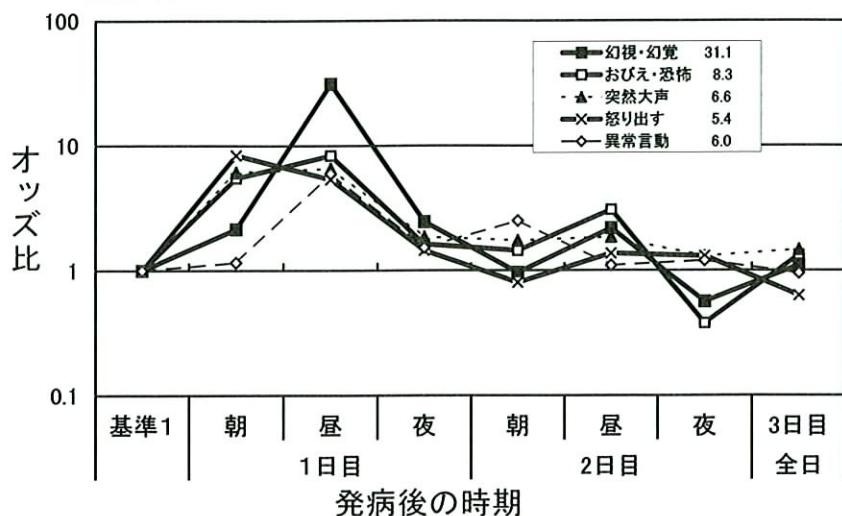
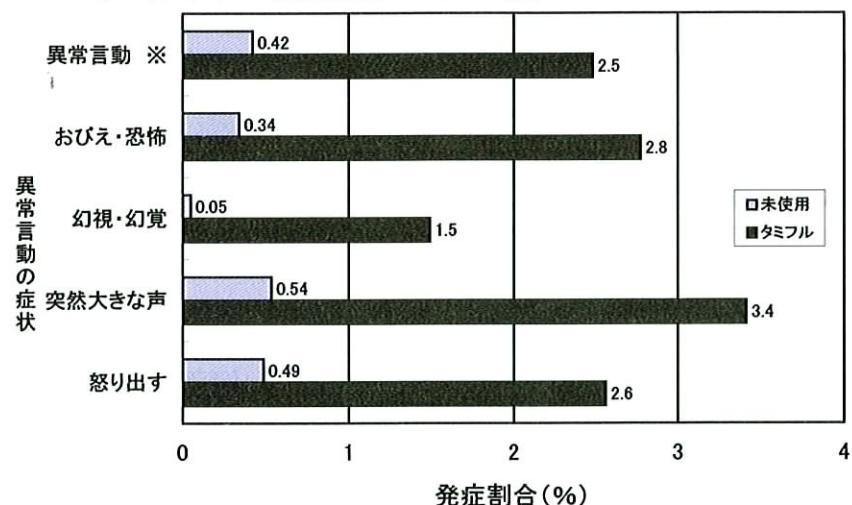
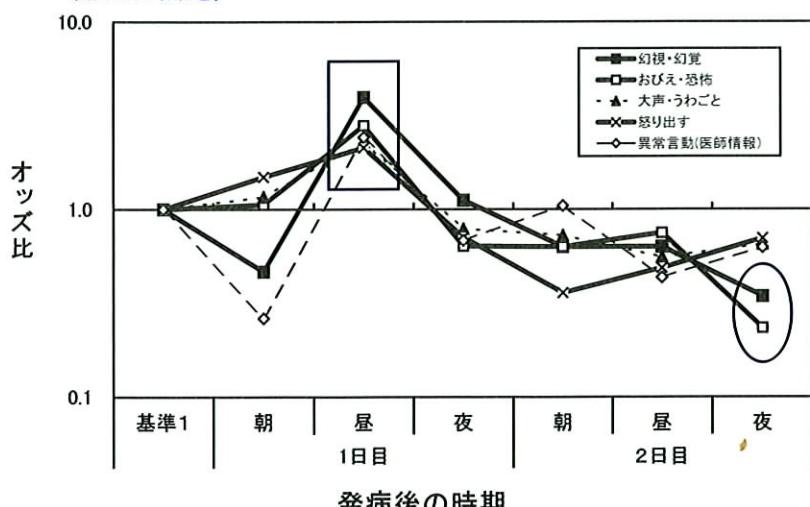


図4：異常言動の頻度比較（タミフル使用後 vs 未使用時：初日昼）
すべてがタミフル使用後発症したとして計算



※: 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、半数がタミフル服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日日夜（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ルプロマジンなど）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。

タミフルの中中枢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、このデータは、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てしまうと、その物質の本質的な性質を捕らえることにはならない）。

報告書どおりの解析方法が正しいとするならば、逆にタミフルは極めて精神神経系に影響が強い物質であることを示すことになる。しかし、異常言動を起し、かつ抑制もするというように強力な精神神経作用を有する物質は、自然治癒する（self-limitingな）感染症であるインフルエンザには不要かつ不都合である。ただ、これまでの症例の観察や、FDAの報告では、タミフルによる害反応は、大部分がタミフル開始初期に集中している。2日目以降は急速に脳内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		タミフル		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)^{10a}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量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)

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p 18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p 20 資料4-7(1)による)。

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

タミフル未使用例においても異常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量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^{10a}。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、B-B-B(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、初日の量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ている今回の報告書のデータと極めてよく一致している。

8. FDAの情報では、せん妄の3分の2は1回目服用後

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

9. 服用終了後の肺炎は有意に高率:ランダム化比較試験より

小児の治療を目的としたランダム化比較試験をまとめたデータ^{10a}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^{10b}。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例に肺胞炎がみられ、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後の情報はなにも収集していないのであるから、肺炎が少なくなつ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量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

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		タミフル		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。

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。初日量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を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/kekakku-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害反応: そのヒトと動物の類似性, 薬害疫学, 11(suppl):S62-63, 2006/11/29
- 8) 浜六郎, タミフルと異常言動に関する厚生労働省研究班報告書の批判的吟味(2006年11月17日) <http://www.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?
 - 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/g0012/07/5303990_21200AMY00238.html?
 - c) タミフルカプセル75(予防)の資料(薬承認情報集) <http://211.132.8.246/shinyaku/g0407/g040703/index.html?>
- 11) Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Tamiflu AE Review 2006 (Memorandum), http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4254b_09_01_Tamiflu%20AE%20Review%202006%20Redacted_D060309_092.pdf
- 12) 菅谷憲夫, 後藤元, 対談「インフルエンザ治療における有害事象とその処置・リスク因子の検討—タミフル副作用症例報告を基にして、診療と新薬, 42(6)(2005年6月号)別刷

CAPSULE

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

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

アトルバスタチン／コレ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年前からコレヒチン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。コレヒチン／アトルバスタチン併用による横紋筋融解と診断して, 両薬剤を中止し, 血液透析と呼吸管理により, まもなく意識状態は改善した。入

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

浜 六郎・

本誌11月号^{1,2}で、FDA³がタミフルと異常行動との関連を実質的に認めて警告をしたことを述べた、また「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」(主任研究者:横田俊平横浜市立大学教授)の報告書(以下、「報告書」と略)^{4,5}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²。

報告書には、調査方法や解析方法に、タミフルの害を過小評価に導く重大なバイアスの危険性がある。このため、適切な調査方法を用いれば、タミフルと異常言動の間には、さらに明瞭な関連が認められることになるであろう。報告書が抱えている調査方法や解析方法の問題点については、11月号²では誌面の都合で触れられなかつたので、今号で詳細に述べ、さらにこれまで判明している睡眠中の突然死を含めたタミフルの害反応の全体像を概観し、この問題の大きさを考えたい。

【2】報告書の問題点(調査方法、解析方法、データ解釈)について

10. 調査方法、解析方法、データ解釈の誤り

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

【調査方法】

1) 調査票配布者の記載なく回収率が不明、という基本的欠陥がある

医師は10人ずつに調査票を手渡して

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

2) 非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)の記載欄がない

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

3) その他、タミフル使用例が未使用群に容易に混入しうる調査票

チェック漏れはタミフル未使用、症状非発現となり、誤分類が生じやすい。

4) 軽症例が多く混入する手法:重大な害の検出が困難である

具体的な症状の例として軽症例が多くあげられているが、異常行動からの事故につなが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・幻覚は極めて高オッズ比であった。

5) タミフル中断例が分母から除かれていらない

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

6) 肺炎は7日しかデータを収集していない

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

根本的な誤りであるので、この点も訂正が必要である。

【解析方法】

7) 分母と分子のとり方が誤っている

タミフル使用群は分母を過大に、未使用群は、分母を過少にとっている。

「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である。

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

アセトアミノフェンとの関連が指摘さ

前号を含めたまとめ

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

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

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

報告書には、タミフルによる異常言動を過小評価する多数のバイアスや解析方法が用いられ、データ解釈にも重大な誤りがある。すなわち、1) 調査票配布者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。

初日の昼を中心と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、他の事実と一致している。したがって、報告書は、タミフルが異常言動を生じることをより強く確認したものといえる。

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。

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

【データ解釈】

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

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

したがって、この逆転現象は、大きなバイアスと、解析方法の誤りを示唆する。

【3】タミフルの害に関する全体像

タミフルにより生じたと考えられる害反応について、これまでにFDAや厚生労働省により公表されたタミフル使用後の有害事象報告例、NPO法人医薬ビジラントセンターが受けた相談例、動物実験の毒性所見、脳中へのタミフル移行、中枢抑制剤の薬理学的毒性学的一般知識等から、その全体像を総合的に考察する。なおこれらは、第38回日本小児感染症学会総会・学術集会⁶⁻⁸⁾、および第12回日本薬剤疫学会学術総会⁹⁾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)¹⁰⁾にも記した。

1. タミフルによると考えられる毒性徴候のスペクトル

低体温・せん妄/異常行動・幻視・幻覚・呼吸抑制、睡眠時突然死など

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

たとえば、けいゆう病院小児科部長菅

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

1. 呼吸以外の抑制系症状: 低体温、行動抑制(動こうにも動けない)、睡眠(午睡とき)で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

谷憲夫氏¹¹⁾は、32.2°C、あるいは34.7°C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法人医薬ビジラントセンター(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°Cまで体温を測定したことは覚えていたが、以後記憶が途切れた。記憶が戻った後も気力がなく、家族を呼ぼうにも声も出ない、幻覚や幻聴も出現したといっていた。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°C。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°C以上の高熱時)と異なる点は、タミフル服用後のせん妄は、主に(80%が)高熱のピークを過ぎて熱が下がり始めたとき、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。

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^{12-a)}、同カプセル^{12-b)}、予防^{12-c)}に関する新薬承認情報集に基づき、7日齢、14日齢を含むラット実験5件の0、500、700、1000mg/kgについて、死亡と体温低下、自発運動低下、呼吸緩徐・不規則等の症状が認められた動物の割合を集計し、その用量-反応関係を検討した。また脳中濃度との関連についても検討した。

1) 死亡および毒性症状とタミフルとの用量-反応関係

死亡例数と生存例における症状は、以下のようにまとめられる。

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

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

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

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

以上、ラットの日齢別、用量別の死亡および有症状動物の割合を図6に示した。

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

2) 脳中濃度と死亡割合との用量-反応関係

7日齢の幼若ラットにオセルタミビルを投与して、脳中濃度が特に著しく高まるのは活性代謝物ではなく、オセルタミビル未変化体である。最高血中濃度(Cmax)で比較すると7日齢でのオセルタミビル未変化体の脳中濃度は、42日齢ラットの約3000倍であった(22500対7.06 μg/g)。血中濃度の曲線下面積(AUC)でみると1500倍(128000対83.3 μg·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の相関を認めなかった。

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

3. 症状の重症度や後遺障害について

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

図6: タミフルと中枢抑制症状・死亡 用量-反応関係(幼若ラット)

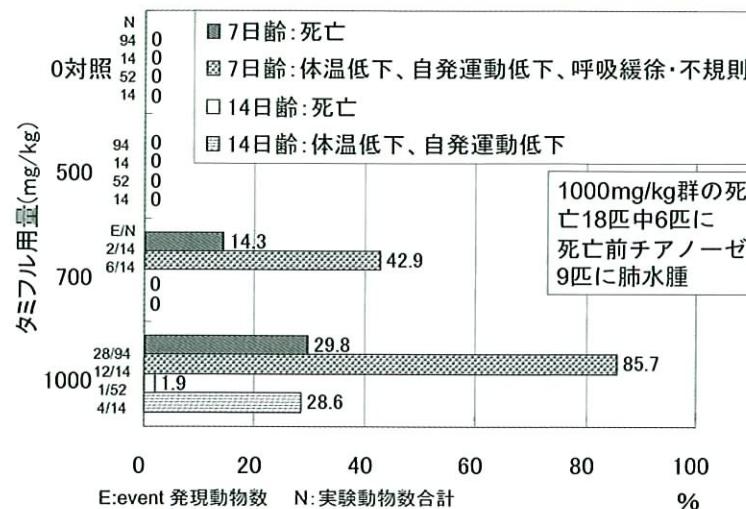


表7: タミフル未変化体の脳中濃度(Cmax、AUC)と死亡率の関連

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

表8: 症状の重症度や後遺障害(重篤度および後遺障害の順)

A) せん妄・異常行動系反応

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

B) 呼吸抑制・心肺停止系反応

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

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

4. 動物実験における毒性症状とヒトの症状の類似性

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

5. タミフルによる精神・感覚系症状のまとめ

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

2) タミフル未変化体は中枢抑制剤と考えられる。

幻覚やせん妄、異常感覚、異常行動などの精神症状については動物実験が実施されていないために比較できないが、薬理学的な常識である中枢抑制剤による disinhibition あるいは dyscontrol 作用¹³で説明が可能である。

【4】報告書を批判的吟味した結果のまとめ

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

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

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

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

症状		ヒトの症状	動物における症状 (ラット・マーモセット※)
一般症状	体温	低体温	体温低下
	運動・行動	動こうにも動けない、発語できない	自発運動の低下、行動低下(※)
	睡眠	睡眠	睡眠(※)
	呼吸	呼吸抑制、呼吸異常、呼吸小、小呼吸と激しい呼吸、呼吸停止、	呼吸緩徐・不規則
	顔色など	蒼白、チアノーゼ、顔色が黒っぽい	死亡前にチアノーゼ
	虚脱	虚脱、心肺停止	虚脱(※)
死亡		死亡	死亡
病理組織的所見		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变化が乏しい。
	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への移行が減少するためと考えられる。成熟マーモセットでは2～4日目の場合も。
精神・感覚系症状	せん妄、幻覚	せん妄、幻覚(幻視、幻聴)、異常行動など	タミフルの毒性試験ではこれらの毒性点は検討されていない(もともと動物実験による確認は困難であろう)ただし、中枢抑制剤が脱制御でせん妄や異常行動を起こすることは常識である。
	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400 g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(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チクス(AUC等)のデータは示されていない。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

12. タミフルと異常言動との関連が認められなかつ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

- 浜六郎, FDAは異常行動とタミフルとの関連を実質的に認め警告, *TIP「正しい治療と薬の情報」* 2006;21(11):108-110
- 浜六郎, タミフルは初日量(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, *TIP「正しい治療と薬の情報」* 2006;21(11):110-116
- 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_D06309_092.pdf
- 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>
- 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>
- 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, 热せん妄と異なる, 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
- 林 敬次, 浜六郎, 高松勇, 山本英彦, 坂口啓子, リン酸オセルタミビル(タミフル)と突然死, 異常行動死との関連に関する考察—その(3)動物における中枢抑制作用(低体温, 呼吸抑制等)の用量反応関係について同 p164, 2006

8) 浜六郎, 坂口啓子, リン酸オセルタミビル(タミフル)と突然死, 異常行動死との関連に関する考察—その(4)ヒトにおける中枢抑制症状(低体温, 呼吸抑制, 異常行動)の種類・重症度のスペクトル, 同 p165, 2006

9) 浜六郎, 坂口啓子, 別府宏園, 「タミフル脳症」は薬害であるオセルタミビルの精神神経系害反応; そのヒトと動物の類似性, 薬剤疫学, 11(suppl):S62-63, 2006/11/29
10) 浜六郎, タミフルと「異常行動からの事故死」および、「睡眠中の突然死」との因果関係に関する意見書(2006年11月17日) <http://www.npojip.org/sokuho/no72-2.pdf>

11) 菅谷憲夫, 後藤元, 対談「インフルエンザ治療における有害事象とその処置・リスク因子の検討—タミフル副作用症例報告を基にして、診療と新薬」, 42(6)(2005年6月号)別刷

12) 新薬承認情報集
a) リン酸オセルタミビル(タミフルドライシロップ)新薬承認情報集 http://211.132.8.246/shinyaku/g0201/11/5303990_21400AMY00010.html?
b) リン酸オセルタミビル(タミフルカプセル)新薬承認情報集 http://211.132.8.246/shinyaku/g0012/07/5303990_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>?

13) Brunton LB et al. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 11th ed McGraw-Hill, 2006

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

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

ミトキサントロンによる続発性急性骨髄性白血病

64才男性が, 前立腺癌の手術後に, ミトキサントロン 12mg/m² 3週間毎, 6サイクルの治療を開始した。同時に, プレドニゾン内服とホルモン療法を受けていた。治療を始める前, 血液生化学や末梢血検査で異常を認めなかつた。ミトキサントロンを開始して約13カ月後, 最後のミトキサントロン投与の10カ月後に, 発熱, 悪心, 全身倦怠感および腹痛で来院, 体温37.5°C, 呼吸数18/分で, SpO₂はルームエアで83%, O₂3L/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, 急性骨髓性白血病(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, 急性骨髓性白血病に対して, ダウノマイシン, シタラビンを開始した。同日, 抗真菌剤投与を行い, 進行する低O₂血症のため挿管を要し, ICUへ移送した。まもなく, ビリルビンの上昇を認めて, ダウノマイシンを中止したが, 状態は悪化し, 入院8日目に死亡した。剖検所見は, 急性骨髓性白血病に由来する多臓器不全と日和見感染の併発に合致した。

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

CAPSULE

クラリスロマイシンによる譫妄

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

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

インフリキシマブ(レミケード)による致死的肺炎

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

パミドロン酸(アレディア)/ゾレドロン酸(ゾメタ)による顎骨壊死

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