

米国 FDA の小児諮問委員会 (Pediatric Advisory Committee) は oseltamivir (タミフル) の神経精神系と皮膚過敏反応の副作用について、11月18日に検討結果を発表した。ただし、本委員会は日本でのタミフルの副作用報道の騒ぎにより開催されたものではなく、定例の会合であり、他に7品目の薬剤についても検討された。

委員会は2004年3月から2005年4月までの死亡例と重症の副作用について検討した。12例の死亡例があり、突然死4例、心肺停止4例、意識障害(墜落死)、肺炎、窒息、心肺停止を伴う急性膵炎が各1例であった。12例は全て日本からの報告であった。報告の詳細が不明でありタミフルとの因果関係を決定することは困難であった。

他に75例の副作用報告があった(69例が日本、5例が米国、1例がカナダから)。皮膚過敏反応(skin/hypersensitivity reactions)の副作用と神経精神系の副作用報告が多数を占めた。皮膚の副作用は12例あり、Stevens-Johnson syndrome、anaphylactoid reactions、erythema multiforme、toxic epidermal necrolysis などであった。32例は、神経精神系副作用であり、delirium、異常行動、hallucinations、痙攣、脳炎などであった。皮膚アレルギー

副作用の 12 例中 11 例と、神経精神系副作用の 32 例中 31 例が日本からの報告であった。

これらの報告の詳細が不十分のために因果関係は不明であるが、特に神経精神系副作用は通常見られないことであり、日本からの報告が多い理由として、以下のことが考えられた。1. 日本の患者では薬剤の metabolism が違う。2. 日本の患者ではインフルエンザの症状が違う。3. 日本ではタミフルの用量が違う。4. 日本でのサーベイランス、報告が良くされているなどである。しかし、日本の患者で薬剤の metabolism が異なるとか、血中濃度が高いとかの証拠はないこと、日本での用量も米国とほぼ同じであり、薬剤自体米国のものと全く同一であることが示された。

さらにタミフルの今までの治験のデータで、神経精神系副作用をタミフル投与群とプラセボ群で比較した。695 例の 1 歳から 12 歳の小児外来患者を対象とした治験では、タミフル群で 14 例 (4%)、プラセボ群で 11 例 (3%) の神経精神系副作用が報告されていた。また喘息患児 334 例を対象とした治験では、タミフル群に 6 例 (4%)、プラセボ群に 15 例 (9%) に神経精神系副作用が報告されていた。最も多い副作用は頭痛であった。

タミフル予防投与の治験での神経精神系副作用の頻度は、タミフル投与を受けなかった患者群では143例中18例(13%)、タミフル予防投与群で168例中17例(10%)、タミフル治療群で212例中7例(3%)であった。

小児諮問委員会(Pediatric Advisory Committee)報告ではこれらを表にしてまとめているが、1-18歳の患者で、タミフル投与群903例中44例(5%)で、プラセボまたは非投与群660例中44例(7%)で神経精神副作用がみられた。

治験例の中で、3例の重症の神経精神副作用が認められたが、タミフルとの関連はなかった。9歳男子のB型インフルエンザ患者に脳炎が合併したが、患児はタミフルを服用していなかった。タミフルの予防投与中の18歳男子が mild “psychological disorder” と報告されたが、タミフル服用1ヶ月前から発病していた。タミフル治療を受けた17歳女子は nervous breakdown と診断され入院したが、患者には depression の病歴があった。

同様の分析を皮膚の症状について実施し、その結果を神経精神系副作用と同じように表にしている。それによると、タミフル投与群903例中29例(3%)、プラセボまたは非投与群660例中22例(3%)に皮膚過敏反応の副作用が

見られている。

さらに文献調査が実施された。タミフルによる神経精神副作用の論文はみあたらないが、多数のインフルエンザ脳症、脳炎の論文があり、多くは最近10年間の日本の著者によるものであった。日本の脳症の報告を引用し、症状、頻度、予後などを説明している。またインフルエンザ患児の“delirious behavior”、hallucinationsの報告もあることを説明している。米国からの脳症の報告も引用しているが、テキサスのヒューストンからの報告では8例のうち1例しかタミフルを服用していなかった。

精神神経副作用と比べると、皮膚過敏反応はインフルエンザの症状とは関連していないようである。小児科や感染症の教科書でも、インフルエンザの重大な皮膚症状は述べられていない。文献の検索ではインフルエンザにまれに発疹が報告されている程度である。しかしながら、皮膚過敏反応(skin/hypersensitivity reactions) は、最も普通にみられる薬剤に関連した副作用であり、様々なメカニズムが考えられている。