

2007年12月3日

厚生労働大臣 舩添 要一 殿

タミフルと突然死・異常行動との 因果関係に関する意見書

最大の死因「突然死」はタミフルの中枢抑制作用
—突発型・遅発型反応の発症機序が解明され因果関係は明瞭—

NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック） 代表 浜 六郎

この意見書とは別に要望書を提出しております。要望書では、因果関係について概略のみ述べました。この意見書では、因果関係について、最新の知見を紹介しつつ、因果関係の全体について論じます。

1. 因果関係を考察する場合の前提

因果関係を考察する場合には、その前提となる事項についてレビューしておく必要があります<スライド7～10>。

概略を述べますと、日本で多数流行し原因不明とされていた脳症（ライ症候群やインフルエンザ脳症など）のうち、死亡するような重症脳症の主要な原因は、解熱剤として非ステロイド抗炎症剤を使用したためでした。2000年厚労省が遅ればせながらも使用規制をした結果、非ステロイド抗炎症剤の使用頻度は30%から数%に減少し、死亡する脳症の割合も約30%から10%程度へと激減しました。厚労省の研究班（佐藤班）報告書のデータを解析した結果でも、薬剤との関連を認めております。

また、タミフルを服用しないで生じた突然死は、テオフィリンなど何らかの薬剤が関与しております。インフルエンザ単独による突然死はなかったことを十分考慮していただかなければなりません。たとえば、基礎疾患なく薬剤非服用の唯一の例と考えられた塩見医師（大阪市立総合医療センター）の報告例は、後に、喘息でテオフィリン使用中、40℃以上の発熱でテオフィリンのクリアランスが低下し血中濃度が上昇して痙攣・心停止をきたした可能性が高いと考えられました<スライド8>。さらには、タミフルの必要性の検討に際して、いわゆる「インフルエンザ脳症」はタミフルでは予防できないという点も重視しておく必要があります<スライド9>。

タミフル使用後に生じた反応については、次項から詳しく述べますが、その反応の特徴をこれまでのケースの検討から把握しておく必要があります<スライド7-2>。

また、これまでに集積されている基礎ならびに臨床試験等から得られた知見を検討しておく必要があります<スライド10>。この点については後ほど詳述いたします。

2. タミフルによる害反応の特徴

(1) タミフルによる死亡の3タイプ

厚労省は2007年6月16日、販売開始（2001年2月）から2007年5月31日までの副作用報告が1377人、うち、重篤な精神神経症状567人、この中で異常行動211人、

死亡が71人と報告しておられます<スライド11>。

その後、2007年11月21日には、副作用報告が1432人、うち、重篤な精神神経症状635人、この中で異常行動282人、死亡が71人と報告しておられます。

厚労省は、タミフル服用後の死亡例をこれまでに75人公表し、うち副作用死亡例が71人としています。このうちアレルギー反応による死亡（と厚労省が考えた：註）4人を除いて、他の71人について因果関係は否定的としたままです。死亡例はこのほかに5人（当センターへの相談事例、文献およびインターネット事例など）が確認されており、合計80人になります。これらを主に3つのタイプに分類して示しました<表1：スライド6>。

註：厚労省が「因果関係を否定できないアナフィラキシーショック死」とした82歳の女性<2007-11-21 臨床WG資料2-4-1、No59：B-05023762>は、ケースカードを精査するとアナフィラキシーの徴候はなく、意識レベル低下から突然死した例であった。厚労省が突然死として扱っていないこれらの例を加えると、すでに少なくとも50人の突然死が確認されている。

（2）突然死・突然の心肺停止型反応とその連続性

タミフルの害で最も多く、目立っているのは、突発型の反応であり、これらの多くは、タミフルを1～2回服用して数時間以内に生じています。突然死が合計50人、うち10歳未満が18人、20歳以上が32人でした。一方、異常行動から事故死に至ったのは8人で10代が5人、20歳以上が3人でした<表1：スライド6>。

突然死や急激な心肺停止は、タミフルが発売された初年から認められ、翌シーズンには3人が突然死し、解剖された1人に肺水腫が認められています<スライド12>。

小児用が発売されたシーズンの初めには3歳の男児が睡眠中に突然死し、解剖されて肺水腫が認められましたが<スライド13>、この子が厚労省に副作用例として登録されたのは2007年になってからです。この子のほかにも解剖された2歳の男児にやはり肺水腫が認められています<スライド8>。ふだん元気な39歳男性が服用3時間後に睡眠中に死亡し、やはり解剖で肺水腫が認められました<スライド14>。

厚労省が公表している中には次のような例もあります。心肺停止して蘇生し、一過性肺水腫を認め、2か月後に多臓器不全で死亡した2歳男児<2007-11-21 臨床WG資料2-4-1、No3：B-04026215>や、心肺停止から回復し一過性肺水腫を起こし一命を取り留めたものの、寝たきりとなった生後1歳未満の男児<スライド15>です。

さらに、当センターへの相談例中、心肺停止・痙攣から回復後、一見神経症状が回復したけれども、発達の退行、その後発達遅延を認めた、服用当時生後10か月であった女児もいます<スライド16>。

一方、一時心肺停止し、異常行動・興奮状態の後、痙攣・虚脱を起こしたが、完全回復した14歳男児の例があります<スライド17>。

こうした突然死・心肺停止の例は、一連のものであって切れ目がないのが特徴です<スライド18>。

（3）異常行動・精神神経症状とその連続性

異常行動・事故死、精神神経症状が関係した例についても、さまざまな段階があり連続しています。厚労省が警告した根拠に用いられた関連が否定できない例（窓から飛び出しそうになってかろうじて母親が止めて事故を免れた10代女性）と、事故死

した 12 歳から 14 歳の中学生や 17 歳高校生との間に線を引くことはできません<スライド 19>。

(4) 突発型は 1～2 回服用後数時間以内が圧倒的に多い

これら突発型反応のほぼ 80%は、タミフル服用 1～2 回目に発症しています<スライド 20>。FDA の 2006 年 11 月の分析<スライド 21>や、小児の嘔吐が、ランダム化比較試験で初日のみ有意に高率であったこと<スライド 22>、厚労省研究班(横田班)の報告書データ<スライド 23～26>とも一致しております。

(5) 突発型と遅発型の合併例

成人、とくに高齢者では、呼吸抑制から肺炎、敗血症が合併して死亡したと考えられる例も少なくありません<スライド 27>。これは突発型と遅発型の中間的(両者が重なった)例と考えられます。

(6) 遅発型反応

タミフルを 5 日分服用終了後から感染症が増悪して敗血症・多臓器不全(MOF)をきたし死亡した例があります<スライド 28>。出血例もあり、死亡には至らないまでも血糖値の上昇や糖尿病が悪化した例などもあります。血糖値上昇は成人のランダム化比較試験を集計した場合、プラセボ群に比較して有意に高率でした。また当センターは、5 日分服用後に異常行動を発症して 2 週間症状が持続した 15 歳男子(発症当時中学生)から相談を受けました<スライド 29>。

(7) アレルギー反応、その他分類不能

第 3 のタイプはアレルギー反応によるもので、その他、分類不能な例もあります

表 1 タミフルによる死亡につながる害の種類、年齢別

害反応(副作用)の種類	10 歳未満	10 代	成人	合計
1. 突発型				
A 突然死	18	0	32	50
B 異常行動・事故死	0	5	3	8
1+2 呼吸抑制後肺炎/敗血症			4	4
2. 遅発型				
A 感染症増悪,敗血症,MOF	1		8	9
B 消化管出血			1	1
3. アレルギー性			5	5
4. その他(死因詳細不明)			3	3
合計 *b	19	5	56	80

これらは、2007 年 6 月 16 日公表のデータを元に分類したもの

3. タミフルによる反応は中枢抑制剤の反応と同じ ——ヒトと動物とそっくり——

(1) タミフルによる反応は中枢抑制剤の反応と同じ

離乳前ラットにタミフルを投与した際の主要な症状は、低体温・運動抑制・睡眠、呼吸異常・呼吸緩徐・呼吸不規則・呼吸抑制・呼吸停止です。用量を増やすほど反応が強くなる、いわゆる用量-反応関係が、症状についても、死亡割合についても認められます。

離乳前のラットも死亡前にチアノーゼが高率に認められ、死亡後の解剖で高頻度(半数)に肺水腫を認めています。これらの症状は、すべてヒトの症状ときわめてよく似ており、これらはすべて、睡眠剤(ベンゾジアゼピンやバルビタール剤)、あるいはアルコールに類似した中枢抑制作用です<スライド30>。

(2) ヒトと動物とそっくりの反応

ヒトの症状や、肺水腫などの所見が、動物といかによく似ているかを比較してみてください<スライド31~33>。

(3) 肺水腫は、低酸素血症のため

突然死例における肺水腫は低酸素血症のためと考えられます。たとえば窒息や高山病、睡眠時無呼吸症候群などでしばしば肺水腫が認められます。これは、低酸素血症により、肺胞「型」細胞の水ポンプ作用が低下した結果と考えられ、酸素供給により容易に回復します<スライド34>。

4. タミフル服用後に生じた反応の発症機序

タミフルによる突然死や異常行動後事故死との因果関係を疑問視する大きな理由の一つは、人における被害は全年齢にわたるにもかかわらず、動物では離乳前の動物でしかタミフルの脳中移行・高濃度が証明されていないことかもしれません。

また、服用直後だけでなく、5日分服用してから発症し、しかも1週間以上、場合によっては、2~3か月も症状が持続する例、糖尿病の発症や肺炎など、未変化体タミフルの一過性の脳中高濃度では説明ができない反応です。これをどう説明するかという点も重大な理由の一つでありました。

さらには、突発型の反応が生じても、生存している限りは使用を続けても反応が消失することも、因果関係に疑問が呈される大きな理由の一つとなっています。

しかし、これらの現象を説明できる知見が現れ、集積されつつあります。それらの知見を駆使すれば、タミフルによる害反応発症機序のほぼ全体像は推察可能となりました。

発症機序のうち、突然死と異常行動などのうち突発発症型の発症機序について表2にまとめました<スライド35~37>。

肺炎や糖尿病、敗血症、出血、遅発性の精神神経症状を起こす仕組みについても、かなり証拠が揃ってきておりますので、それを表3にまとめました<スライド38>。

また、生存する限りは、継続使用しても突発型反応が消失することが少なくありませんが、その理由について表4にまとめました。

要約しますと、

服用1～2回の後に生じる突発型の突然死や異常行動は、インフルエンザのために未変化体タミフルの排出トランスポータであるP-糖タンパクの活性が低下し、タミフルを脳外に排出できず高濃度になり中枢抑制によって生じると考えられます。呼吸が停止し突然死します。突然死や心肺停止すれば、肺水腫をしばしば認めることになると考えられます<スライド39>。

また、遅発型反応は、タミフルのノイラミニダーゼ阻害活性と関係があると推察されます。ノイラミニダーゼ（シアリダーゼ）はヒトのあらゆる細胞に存在します。これが阻害されると生体膜を構成しているガングリオシドの代謝が阻害され、生体膜機能、すなわち細胞機能が低下し、ひいては免疫機能に影響し、感染症の悪化などを招くと考えられます<スライド39>。

遅発型反応のうち遅発型の異常行動は、活性型タミフル(OCB)によるノイラミニダーゼ阻害、生体膜機能低下、ひいてはP-糖タンパク機能の低下が生じて、未変化体タミフルの脳中濃度上昇によって生じる可能性が考えられるでしょう（表2-5）。

生存する限り継続使用しても突発型反応が消失するメカニズムは、ヒトがインフルエンザに罹患した場合には、高サイトカインのために一時的に排出トランスポータであるP-糖タンパクの機能が低下していますが、そのピークを過ぎると急速に機能が回復し、脳中タミフル濃度が低下するためであろうと考えます。離乳前のラットでは、未熟状態において未発育の排出トランスポータ機能が、日々の成長により高くなり、反応が生じなくなるものと考えられます。

表2 タミフルによる突然死、異常行動の発症機序（まとめ）

1. リン酸オセルタミビルは腸管内でオセルタミビルとなり血中に移行し、肝エステラーゼ（HCE-1）により活性型タミフル（oseltamivir carboxylate:OCB）になる（通常約4分の3が変化し4分の1は未変化のまま全身に循環する）。
2. 未変化体タミフルは脂溶性のため脳中に移行するが、血液-脳関門（トランスポータ機能）が正常なら、低い濃度に留まる。OCBは非脂溶性のため脳中に移行しない。
3. トランスポータはP-糖タンパクであることが最近判明した(3グループが確認[14-16])。
4. HCE-1活性は、離乳前動物は未熟のため低く、インフルエンザ初期は炎症性サイトカインの影響で低下し[17-18]、未変化体タミフルが血中・脳中で高濃度になりやすい。
5. 血液-脳関門としてのP-糖タンパク（トランスポータ）の機能は、未熟動物で低く、インフルエンザ急性期（高サイトカイン状態）で低下[14]するため、タミフル未変化体が脳内に蓄積しやすい。
6. 服用1～2回で生じる低体温や呼吸抑制、突然死、肺水腫は脳中に高濃度となった未変化体タミフルの中枢（脳）抑制作用によると考えられる。
7. P-糖タンパクの機能が成長に伴って上昇し、インフルエンザ回復で回復し、死亡しなければ症状は消失する。そのためタミフルの服用を続けても症状は消失する。

8. 中枢（脳）抑制剤（睡眠剤や安定剤、麻酔剤、アルコールなど）が異常行動や幻覚、自殺、健忘症など精神神経症状を起こしうることが薬理学の常識である。
9. タミフルの害が現れやすいのは(1)肝酵素エステラーゼが少ない、(2)ポンプ力が弱い場合である。これには、個人差、インフルエンザの重さ(時期)、他薬物の影響（相互作用等）が関係する。
- 10.その他：
 - a)タミフル非服用突然死の大部分は薬剤性（テオフィリンやアマンタジンなどけいれん誘発薬剤）であり、死亡する重症脳症の原因の大部分は非ステロイド抗炎症剤である。
 - b)インフルエンザだけでもせん妄を生じうるが、そう思われている多くの例が薬剤性である（抗ヒスタミン剤や鎮咳剤など、かぜで処方される薬剤が多い）。
 - c)薬剤が関与しないインフルエンザだけによるせん妄は意外と少なく、あったとしても高熱時に起きるが、タミフル服用後のせん妄は、解熱後に生じることが多い。

表3 タミフルによる遅発性害反応の考えうる発症機序

遅発反応：肺炎、敗血症、高血糖、遅発性異常行動・突然死・遷延性精神神経症状

1. 5日間服用前後から出現する肺炎、敗血症、高血糖、遅発型異常行動・遅発型突然死、遷延する精神神経症状等は、未変化体タミフルによる反応では説明がつかない。
2. 人のどの細胞にも酵素ノイラミニダーゼ（シアリダーゼ）は重要な役割をしているが、影響を受けやすい個体では、タミフル活性体（OCB）によって阻害される[16,19]。このため、免疫や細胞の新陳代謝・機能が阻害されうる。
3. この酵素活性が影響を受けやすい人が、東洋人には多いとの知見がある[19]。
4. 遅発性反応には活性型タミフル(OCB)によるノイラミニダーゼ阻害作用により免疫やその他細胞機能の低下が関係する可能性が高い。
5. 遅発性精神神経症状、遅発性突然死の発現には、活性型タミフル(OCB)による P-糖タンパク低下作用が関係し、未変化体タミフルの脳中濃度上昇による可能性がある。

表4 インフルエンザ罹患時と離乳前ラットにおける、体内のタミフルの変化の類似性
—突発型反応は、1～2 回目なぜ多く、服用を続けてもなぜ消失するのか—

	ヒト： インフルエンザ罹患時	動物（ラット）：離乳前	結果（タミフル濃度）
	インフルエンザ発病初期	生後7日齢	
肝臓酵素（エステラーゼ）の活性	サイトカインが活性阻害 →活性低下	未熟なため →もともと活性低い	未変化体血中濃度上昇 →脳中へ受動的移行 →脳中濃度軽度上昇
血液-脳関門の機能	サイトカインが機能を低下	未熟なため →もともと機能不良	未変化体の脳中蓄積 →脳中濃度著明上昇 →突然死/異常行動
血液-脳関門中の P-糖タンパクの機能	サイトカインが P-糖タンパク機能を低下	未熟なため→もともと汲み出しポンプ機能不良	
	インフルエンザ回復期	成長すれば	
肝臓エステラーゼ活性	→活性上昇	活性上昇	脳中濃度徐々に低下
血液-脳関門の機能	→機能が急速回復	機能上昇	脳中濃度急速低下 →異常行動回復
血液-脳関門中の P-糖タンパクの機能	→機能が急速回復	機能上昇	

タミフル使用による影響を受け易いヒトでは	5日間使用後、P-糖タンパクの劣化の可能性がある	先天的シアリダーゼ異常のある場合は神経障害・その他の異常	脳中濃度が急上昇→突然死/異常行動、その他遅発性反応
----------------------	--------------------------	------------------------------	----------------------------

なお、これらの集積してきた知見は、お互い矛盾することがありません。一見矛盾する結果[20]も条件の違いで説明が可能です。これらの知見を駆使することにより、タミフルと突発型反応との関係はもとより、遅発型反応の発症機序についても説明が十分可能であるという点を特に強調しておきたいと思えます。

タミフルを服用し、突然死した幼い子や成人、異常行動による事故死された中学生や高校生が、タミフルを服用していなかったらおそらく死亡していなかったであろう、タミフルによって死亡したであろうと考えることを、積極的に否定する根拠は皆無です。そのことを考慮すれば、「高度の蓋然性」に該当する状況にすでに達していると考えます。

5. 今後の課題

現時点における因果関係の認識と今後課題を以下にまとめます。

！販売当初からの突然死の集積、動物での死亡時の症状、特に高頻度の肺水腫が、人でも動物でも認められていることから、突然死はタミフルの害反応と認識できたと考えます。

” その後も同様の突然死例が多数集積しております。したがって、症例対照研究など薬剤疫学的手法を用いずとも、突然死や異常行動後の事故死とタミフルとの関連は明瞭です。

但し、薬剤疫学的手法で更に調査するなら、未変化体と活性体オセルタミビルの作用機序による生体への影響を十分見据えた上で、症例対照研究を実施すべきです。

なお、

\$ 死亡例の未変化体オセルタミビル濃度は死後変化と測定感度の問題があり、信頼性が乏しいので、因果関係判定のための参考にはなりません。

% 薬剤疫学以外の研究としては、(a)感染動物を用いた実験による成熟動物におけるタミフルの脳中高濃度、(b)呼吸抑制死の確認、(c)タミフル未変化体のベンゾジアゼピン受容体との結合、(d)活性体の neuraminidase (sialidase) 阻害に関する検証が重要と考えます。

参考文献 (要望書および意見書)

1. N P O 法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック)、乳幼児にはタミフルは禁止に (2005.2) <http://www.npojip.org/contents/book/mag012.html>
2. オセルタミビル(タミフル)初回服用後、睡眠中に突然死、乳幼児には禁忌と考えるべき、T I P 「正しい治療と薬の情報」(2005)20(2)：21-25
http://www.tip.gr.jp/pdf/2005/2005_02.pdf,
3. 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/sokuho/051112.html>
4. 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
5. T I P 誌 2006.11 月号:FDA 報告について
<http://www.npojip.org/sokuho/tip0611-fda.pdf>

6. T I P誌 2006.11月、12月号：タミフルは初日昼（初回服用後）に異常言動を起こす
<http://www.npoijp.org/sokuho/tip0611-12.pdf>
7. 薬のチェックは命のチェック No25、p68-74、2007 タミフル脳症は薬害だ
<http://npoijp.org/sokuho/kusuri-no25.pdf>
8. 「薬のチェック」速報 No76：2007.2.21 厚生労働大臣あて要望書
<http://www.npoijp.org/sokuho/070223.html>
9. 「薬のチェック」速報 No77：2007.3.2、「薬のチェック」の緊急警告！事故死・突然死の原因はタミフル！
<http://www.npoijp.org/sokuho/070302.html>
10. 「薬のチェック」速報 No78：厚生労働大臣への要望書
<http://npoijp.org/sokuho/070320.html>
11. NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）、タミフルは10歳代だけでなく全年齢禁止に<http://npoijp.org/sokuho/070321.html>
12. 「薬のチェック」速報 No80：厚生労働大臣あて、タミフル(リン酸オセルタミフルビル)の承認取り消しと回収を求める要望書
<http://npoijp.org/sokuho/070326.html>
13. 『薬のチェック』速報 No88：6.16 タミフル安全対策調査会にて意見陳述予定－中枢抑制の性質を理解し、突然死・異常行動との因果関係を認めるよう
<http://npoijp.org/sokuho/070613.html>
14. [Morimoto K, Nakakariya M, Shirasaka Y, Kakinuma C, Fujita T, Tamai I, Ogihara T.](#) Oseltamivir (TamifluTM) efflux transport at the blood-brain barrier via P-glycoprotein. Drug Metab Dispos. 2007 Oct 16
15. 伊藤元貢、楠原洋之、杉山雄一ほか、オセルタミビルおよびその活性型分子の体内動態を支配する代謝酵素・トランスポーターの解明（第29回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム）
<http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~soutatsu/maku29/file/program.pdf>
16. 平成19年度第4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 配布資料 資料 1-1 タミフルの安全性評価のための非臨床試験（中外製薬作成資料）
<http://www.mhlw.go.jp/shingqi/2007/11/dl/s1111-2a.pdf>
17. [Shi D, Yang J, Yang D, LeCluyse EL, Black C, You L, Akhlaghi F, Yan B.](#) Anti-influenza prodrug oseltamivir is activated by carboxylesterase human carboxylesterase 1, and the activation is inhibited by antiplatelet agent clopidogrel. J Pharmacol Exp Ther. 2006 Dec; 319(3): 1477-84. Epub 2006 Sep 11.
18. [Yang J, Shi D, Yang D, Song X, Yan B.](#) Interleukin-6 alters the cellular responsiveness to clopidogrel, irinotecan, and oseltamivir by suppressing the expression of carboxylesterases HCE1 and HCE2. Mol Pharmacol. 2007 Sep;72(3):686-94. Epub 2007 May 30.
19. [Li CY, Yu Q, Wei L.](#) et al. A nonsynonymous SNP in human cytosolic sialidase in a small Asian population results in reduced enzyme activity: potential link with severe adverse reactions to oseltamivir. Cell Res. 2007 Apr;17(4):357-62.(ただし考察については異論あり)
20. [Izumi Y, Tokuda K, O'dell KA, Zorumski CF, Narahashi T.](#) Neuroexcitatory actions of Tamiflu and its carboxylate metabolite. Neurosci Lett. 2007 Oct 9;426(1):54-8. Epub 2007 Sep 1.