

2006年3月1日

厚生労働大臣	川崎 二郎 殿
厚生労働大臣官房 審議官(医薬担当)	黒川 達夫 殿
薬事・食品衛生審議会薬事分科会	委員 各位
同 医薬品等安全対策部会	委員 各位
同 医薬品等安全対策部会安全対策調査会	委員 各位
副作用・感染等被害判定第一部会	委員 各位
副作用・感染等被害判定第二部会	委員 各位
厚生労働省医薬食品局 局長	福井 和夫 殿
安全対策課長	中垣 俊郎 殿
厚生労働省健康局 局長	中島 正治 殿
結核感染症課長	原 太郎 殿

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

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

【1】 意見

タミフル使用後の「睡眠中突然死」や「異常行動死」は、以下に述べる根拠により、タミフルの中枢抑制作用による副作用（害反応）である可能性が高いと考えます。因果関係は「否定し得ない」どころか、積極的に「関連の可能性が高い」と考えられ、「否定的」などというものでは決してありません。被害が拡大しないよう適切な措置が必要と考えます。

1. タミフルは常用量でも脳中に移行し、中枢抑制を起しうる

リン酸オセルタミビル（以下「タミフル」）の未変化体には、中枢抑制作用があること、ヒト常用量においても、低体温などに現れているように、脳中に移行し、ヒトによっては（小児、成人を問わず）中枢を抑制しうることを、医薬品の安全性に責任を有する者あるいは部局として、認識すべきである。

2. 「睡眠中突然死」や「異常行動死」は関連ある副作用死として扱うべき

その認識のもとに、有害事象として国および企業に収集されている、タミフル使用後の睡眠中突然死、呼吸異常後の心肺停止、突然の心肺停止、異常行動後の事故死については、すべて関連がありうる「副作用死」（害反応死:death due to adverse reactions）として扱うべきである。

なお、呼吸循環器、精神神経系の基礎疾患がある例を基礎疾患があるとの理由で因果関係を否定してはならない。これらの例は、呼吸抑制を代償する機能や、異常行動をより起しやすくなると考えるべきだからである。

3. 中枢抑制に基づく副作用（害反応）として扱うべき例は少なくない

死亡に至らない例でも、たとえば、以下のような症状は関連がありうる「副作用」（害反応:adverse reactions）として扱うべきである。

- 1)体温中枢系症状：低体温
- 2)呼吸抑制系症状：呼吸抑制（呼吸緩徐/不規則）、呼吸困難、過換気、チアノーゼ、低酸素からけいれん、呼吸停止
- 3)脱抑制系症状：幻覚、幻聴、せん妄、異常行動、錯乱、興奮、攻撃性、妄想、ゲラゲラ笑うなどの異常言動
- 4)知覚/感覚系症状:
 - 視覚系：視野障害（大きくなったり小さくなったり、ゆがんでみえる、無地が縞模様に見えるなど）、
 - 聴覚系：割れるようにガンガン聞こえる、静かになるとうるさいなど
 - 知覚系：四肢に痛み、目や耳の痛み
- 5)錐体外路系：不随意運動（?）
- 5)睡眠調節系症状：著しい不眠、悪夢、傾眠状態に
- 6)全身全般系症状：脱力、動こうとしても動けない、疲労感、ふわふわ（浮遊感）意識レベルの低下

4. 長期持続の可能性についても注意が必要である

重大な害は死亡のほか、異常行動など精神神経症状の重症化や長期化例がある。

自然治癒する疾患に用いて得られる利益に比し、その害は重大である。これらの点に関する警告とともに、その規模に関する調査を早急に実施すべきである。

【2】意見書提出に至った経過の概略

昨年（2005年）2月、タミフルと睡眠中突然死との関連に関する記事[1]を書いたところ、タミフル服用約3時間後に睡眠中突然死した2歳9か月男児、および異常行動後事故死（14歳と17歳）した合計3人の遺族の方から相談を受け、カルテ等を分析した結果、関連があると判断されたので、それぞれの方の副作用被害救済制度への申請に際して意見書を提出した。

また、その3人の症例を、昨年11月12日に日本小児感染症学会に報告[2]したところ、大きな反響があった。

ところが、その後（11月30日）、日本小児科学会は、FDAが発表した日本からの死亡例（11月12日私が発表した14歳の例も含む）を検討し、「現時点でタミフルと死亡についての因果関係が明らかなのはなかった。」[3]との見解を発表した。この小児科学会の見解が、「タミフル：服用後死亡「因果関係ない」日本小児科学会[11/30]」[4]などとも報道された影響もあって、医療現場では、あたかも「因果関係が否定された」かの様に受け止められている。

また、厚生労働省 [5]は、専門家および薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（以下「調査会」）の意見から、小児の死亡例(14例)のすべてを「否定的」とし、成人については中毒性表皮壊死症（ライエル症候群）及び腎不全の事例については因果関係を否定できないものの、それ以外の成人26例については「因果関係は否定的」であり、タミフルの安全性に重大な懸念があるとは考えていない、と述べている。

これら検討例の中には、私が意見書を提出した2例（異常行動後に事故死した14歳と17歳）は含まれているが、2歳9か月の例は含まれていない。

そして、専門家や調査会がどのような理由で否定しているのかについては明らかにされていないし、詳細を報告した小生に対する確認もなかった。しかし、副作用・感染等被害判定部会における上記3例のタミフルとの因果関係の判定には、先の調査会における判定の持つ意味は重大である。

タミフルとタミフル服用後の重大な有害事象との因果関係を理解するためには、関連を考察する上で最大の疑問点である「タミフルの脳中への移行」の可能性をはじめ、「低体温や睡眠時や呼吸異常、呼吸困難、チアノーゼと突然の心肺停止の症例の実験動物における死亡例の症状との類似性」「熱せん妄におけるせん妄との違い」「感染後脳症（インフルエンザ脳症など）との成因と病態の違い」に答える必要があると考える。

そこで、相談を受け意見書を提出した3人の報告例のほか、当センターに寄せられた情報や、インターネット上の情報、文献をも収集して検討し、別紙「タミフルと睡眠中突然死、異常行動事故死等に関する因果関係の考察」以下のように検討結果をまとめた。

その結果をとりあえず、申請3例の判定がなされる可能性のある、副作用・感染等被害判定第一部会の各委員に、この意見書とほぼ同趣旨の意見書を、2006年2月20日付けで送付した（なおその後の分析により若干数値に変動があるが、結論を変更する必要は全くない）。

【3】被害拡大を防止するため過去の過ちを繰り返さないよう

日本では過去、サリドマイド、スモン、クロロキン（網膜症）、薬害エイズ、乾燥硬膜によるCJD、薬害肝炎など、数多くの薬害を生んできたが、当初指摘されていた危険性を多くの学者が否定あるいは無視・軽視することにより、被害が拡大してきた経緯がある。とくに薬害エイズでの被害の拡大は、はなはだしかった。

裁判には多くの年月が費やされ、被害者は薬害の被害のうえに過酷な長期の裁判を強いられ、二重三重の苦しみに晒された。そうした長期の裁判をさけるためにこそ、この副作用被害救済制度はスモン裁判の後、1979年に設けられたものである。

関連が「否定的」とされたタミフル使用後の死亡例の大部分は、関連は濃厚と考えられる。別紙に述べるように、これだけの根拠を示して関連性を説明したものを否定することになれば、委員の方々をはじめ、厚生労働省大臣、厚生労働省の担当者、担当部局の責任は重大と言わざるを得ない。

今、関連の可能性ありとして対処しておかなければ、過去の薬害エイズでの被害拡大と同様、今後被害が拡大し、将来において埋もれた被害者の掘り起こしなど対処が必要になってくるであろう。

今回筆者が意見書を提出した3例は、以上申し述べた理由により、いずれも関連が濃厚と考えられる例ばかりである。これらの被害について、タミフルとの関連を否定するという「愚行」を決してされぬよう、また、そのような愚行により、被害をさらに拡大させることのないよう、過去の轍を繰り返し踏むことのないよう、あつとき適切に判断しておけばよかつたとの反省することなどなきよう、また、被害を受けられた方が適切な被害救済を受けられるよう、賢察のほど、お願い申し上げたい。

なお、平成11年8月、厚生省（現、厚生労働省）の庁舎前に建立された「誓いの碑」の誓いの言葉を今一度かみ締めていただきたい。

「命の尊さを心に刻みサリドマイド、スモン、HIV感染のような、医薬品による悲惨な被害を再び発生させることのないよう、医薬品の安全性・有効性の確保に最善の努力を重ねていくことをここに銘記する。千数百名もの感染者を出した「薬害エイズ」事件、このような事件の発生を反省しこの碑を建立した。」

引用文献

別紙「タミフルと睡眠中突然死、異常行動事故死等に関する因果関係の考察」文末に一括掲載した。

この意見書に対する問い合わせ先：

NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック） 浜 六郎
大阪市天王寺区逢阪 2-3-2 J.Nビル 402
TEL 06-6771-6345 FAX 06-6771-6347
e-mail : gec00724@nifty.com