

2007年4月4日

平成19年度第1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 委員殿  
同 参考人 殿

## タミフル(リン酸オセルタミフルビル) 服用後の有害事象と 因果関係判定についての考え方についての要望

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

〒543-0062 大阪市天王寺区逢阪2-3-2 402

TEL 06-6771-6314 FAX 06-6771-6347

URL: <http://www.npojip.org> e-mail [gec00724@nifty.com](mailto:gec00724@nifty.com)

2007年4月4日に開催される予定の、平成19年度第1回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会、安全対策調査会において、リン酸オセルタミフル(タミフル)副作用報告(害反応)等が検討されると聞きました。つきましては、以下の点に留意してご検討いただくようお願い申し上げます。

### 留意すべき事項

#### 1. 「否定的」は「否定しえない」と同じである

リン酸オセルタミフル(タミフル)は新薬であり、その使用後に生じた重篤な有害事象は、たとえ関連が「否定的」であると感じられた場合にも、その事象がタミフル服用後に生じたものである限りは、因果関係は完全否定できないと考えるべきこと。これは、いくら「否定的」であっても、「否定的」は「完全否定」ではないものであり、わずかでもその可能性が否定できない限りにおいてその因果関係は「否定できない」と考えるべきものだからである。

#### 2. 因果関係が「否定できない」有害事象は害反応(副作用)である

因果関係が「否定できない」有害事象は、ICHの定義(注1)どおり、adverse reaction として扱われるべきである(adverse reaction に相当する日本語は「副作用」であるが、本要望書では、以降「害反応」を用いる)。

#### 3. 動物実験結果から中枢抑制作用があり呼吸抑制で突然死していることがあきらか

因果関係の検討に際しては、これまでに判明している動物実験結果について詳細に検討すること。そうすることにより、少なくとも以下の点が明らかとなる。

- 1) リン酸オセルタミビル（タミフル）の未変化体は、血管脳関門が未熟な幼若動物では成熟動物に比してその脳中濃度は3000倍にも達し、動物は体温低下、動作緩慢、呼吸抑制（～呼吸不規則）、チアノーゼを生じて死亡した（24匹中18匹）。
- 2) この点から、タミフルは睡眠剤、鎮静剤、麻酔剤、抗けいれん剤等と同様、中枢抑制剤の性質を有していることを明確に認識すべきである。
- 3) この死亡は、1回目投与後の10分後～数時間以内にのみ生じている。
- 4) 1回目投与後にのみ発現し、2回目からは死亡は生じていない（成長とともに血管-脳関門の成熟などが影響してタミフルの脳中への移行が減少すると考えられる）。人でもインフルエンザの回復とともに血管-脳関門の機能が回復して2回目以降害反応が生じにくくなる可能性が考えうる。さらに、
- 5) 24匹中18匹が死亡した確実致死量(1000mg/kg)の半量では全く異常症状も死亡も生じなかったことから、致死量と非致死量は極めて接近していることを念頭に置く必要がある。
- 6) 死亡例の半数で肺水腫が認められているので、人でも呼吸抑制から突然死した場合には肺水腫を生じうると考えるべきである。
- 7) 睡眠剤、鎮静剤、麻酔剤、抗けいれん剤など中枢抑制剤は、中枢の disinhibition(脱抑制)、あるいは dyscontrol (制御異常) を起こすことにより幻覚、せん妄、異常行動、暴力、自殺（自殺念慮、自殺企図、自殺既遂）をも起こしうることが薬理学の常識であることを念頭に置くべきである。
- 8) またこれらの薬物は、さらに強く作用すると、体温低下、動作緩慢、呼吸抑制（～呼吸不規則）、チアノーゼを生じうること、睡眠中に呼吸抑制が生じた場合には、突然死の形をとりうることを認識するべきである。

#### 4. 動物実験原報告書で死亡に至る症状の詳細を確認すること

因果関係の検討に際しては、これまでに判明している動物実験結果のほか、動物実験の原報告書に選り、死亡に至る症状の詳細についてレビューし、臨床例との類似性について比較検討するべきである。

#### 5. 感染動物モデルで成熟動物でもタミフルが脳中移行することを確認すること

インフルエンザ罹患にかぎらず、感染症に罹患した場合には高サイトカイン血症となるため、血管-脳関門の機能が不良となり、血中の薬剤が脳中に移行しやすくなることも薬理的には常識である。したがって、成熟した動物でも、感染モデルを用いることにより、感染症の極気にはタミフルが脳中に高濃度に移行することが観察されうると考える。したがって、メーカーに対して、感染モデルを用いたトキシコキネティックスの実験を要求すべきである。

#### 6. 臨床試験における異常行動・事故死、突然死例の有無の検証を

臨床試験における有害事象例、副作用例、承認前の試験外使用において、何らかの異常行動例や異常死亡例がなかったのかどうか、明らかにされなければならない。なぜならば、ルーチンの毒性試験以外に、生後7日の離乳前のラットを用いた少なくとも3件の毒性試験をはじめ、幼若動物を用いた一連の毒性試験が精力的に実施されたからである。こうした実験は、臨床的に重大な副作用が生じたことを動物で再現されるか否かを検討するためになされることが多いからである。なぜこれほどまでに精力的な検討がなされたのか、臨床試験あるいは初期の臨床使用の段階で何らかの重大な副作用例が報告された

可能性を示唆するからである。一連の幼若ラットを用いた動物実験が実施されるに至った理由が明らかにされなければならない。

#### 7. 沖縄県で死亡した中学生の脳中未変化体タミフル濃度を公表すること

2006年7月に沖縄県で死亡した中学生については、琉球大学法医学教室において解剖がなされている。未変化体、活性体の血中濃度および脳中濃度の測定がなされているはずであり、この結果が公表されなければならない。またその結果を参考にして議論すべきである。

#### 8. 睡眠中突然死例の肺水腫はタミフルの毒性として扱うこと

睡眠中、あるいは呼吸抑制、呼吸異常から死亡した症例では、解剖所見として肺水腫が現れうること、この所見は一見、拡張型心筋症と紛らわしい特徴を有するが、呼吸抑制を生じて死亡した動物では、死亡例の半数に肺水腫が認められたことを明記すべきである。

#### 9. 服用を続けても症状が消失することで関連を否定してはならない

小児の臨床試験において嘔吐は、初日にのみ有意に高率であった点についても留意すべきである。感染初期で血管-脳関門の機能異常をきたしている初日にはタミフルの脳中への移行は多いが、2日目以降は、血管-脳関門の回復などに伴い、急速に減少すると考えられるからである。動物の呼吸抑制死も初回投与後のみであることに留意すべきである。

#### 10. 症状を個々にでなく、一人に生じた一連の症状として、また、多数の類似例の共通点を抽出する形で検討すべきである

有害事象の症状を個々ばらばらにして因果関係の判定をしてはならない。一人に生じた一連の症状の組み合わせとして、検討すべきであり、また、同様の症例が生じた例を集めてそれらの類似点を抽出する作業をしなければならない。

たとえば、はじめに眠りだし（催眠作用）、頭痛を訴えて泣き叫び嘔吐する（脳圧亢進症状）が、そのうち、再び寝始め（意識消失）、その後呼吸停止し、受診時は34℃であったという場合、中枢抑制剤、脳圧亢進剤としてのタミフルの典型的な一連の作用が出現しているので、その点を因果関係の検討では考慮すべきである。

また、35℃台以下の低体温があり、意識消失（記憶喪失）し、意識が回復してからは種々の幻覚を覚えた例、低体温にチアノーゼや呼吸困難を覚えた例、興奮状態からチアノーゼを生じて意識消失し、けいれん（低酸素脳症からのけいれんと思われる）をしたが急速に回復した例など、個々の症状だけでなく、他の症状との関連が重要である。

#### 11. 高熱でも高熱だけが原因としてはならない

##### タミフル・せん妄誘発剤が使用されていれば、それらも原因と考えるべき

全く薬剤が使用されることなく、インフルエンザやかぜでも異常行動・異常言動・意識障害、けいれんなど精神神経障害は生じうる。しかしながら、インフルエンザやかぜには、以下のような薬剤が用いられることが多い。これらの薬剤は、インフルエンザの自然経過としての熱せん妄・精神神経障害を増強させうる。その上に、タミフルが使用されると、さらにせん妄・精神神経障害の発症頻度を上乘せすることになる。

したがって、タミフル服用後で高熱状態でせん妄・異常行動・事故死など精神神経障害が生じたとしても、熱のためとして片付けるのではなく、タミフルや、その他の薬剤の影響もありうる应考虑すべきである。

せん妄、異常行動・異常言動・意識障害、けいれんなど精神神経障害を誘発させやすい薬剤としては、以下のものがある。

- ! 解熱剤 (a)非ステロイド抗炎症剤 (NSAIDs)、(b)アセトアミノフェン、
- ” 抗ヒスタミン剤 (鼻水止め)
- # 鎮咳剤 (エフェドリン・アドレナリン系、テオフィリン、中枢抑制剤系鎮咳剤など)
- \$ 制吐剤 (メトクロプラミドなど)
- % 睡眠剤・鎮静剤 (特に短時間作用型)
- & 抗ヒスタミン剤系抗アレルギー剤
- ' ヒスタミンH2プロカー
- ( 抗生剤・抗菌剤
- ) 抗うつ剤 (SSRI,三環系など)
- \* 抗精神病剤 (神経遮断剤)
- + 去痰剤 (うちカルボシステインは抗ヒスタミン剤などとの併用で低血糖からけいれんを生じうる)

## 12. ハイリスク者 (合併症保有例) を除外してはならない

タミフルの使用はハイリスク者ほど危険である点を考慮しなければならない。当センターの厚生労働大臣あて要望書(2007.3.19、同3.26)でも述べたように、肝障害があればタミフル未変化体が増加し、脳中への移行が高まる。心不全や呼吸器疾患がある人に呼吸抑制が生じ低酸素血症が生ずれば症状が急速に悪化する。臨床試験の結果、服用終了後には肺炎の合併が多かった。したがってステロイド剤や免疫抑制剤を服用している人には肺炎も起きやすくなると考えられる。実際、慢性喘息患児では回復が遅れる子が多発した。

高齢者や神経疾患がある人は、呼吸抑制を起こしやすくなり、突然死の危険が高まる。突然死は5歳以下と20歳以上に報告が圧倒的に多いが、例外的な9歳児はメチルマロン酸血症児で脳性麻痺があり、6歳児はダウン症児であり、いずれもハイリスク者であった。小児の突然死15人中3人(20%)がハイリスク、典型的な解熱剤脳症死亡の例を除く16人の10歳未満死亡例中4人(4人に1人:25%)がハイリスクであった。成人の突然死例の50%が何らかの重大な合併症を有するハイリスク者であった。

薬剤で十分コントロールされている統合失調症が悪化した例がある。糖尿病が悪化することは、臨床試験結果からも明らかである。睡眠時無呼吸症候群の傾向のある人は、タミフルで無呼吸が起きやすくなり、突然死の危険性が高まる。現に、厚労省が公表した死亡例のなかに、睡眠時無呼吸症候群で治療中タミフルを服用後突然死した人もいた。腎障害でもタミフルの排泄が障害され、心不全や腎不全など副作用が出やすくなる。

このように、ハイリスク者が突然死の危険性が大きい。これらの人は基礎疾患はあるものの、それだけでは直ちに突然死するような人ではない、したがって、これらハイリスク者の突然死についてもタミフルが関与した可能性は高いものと評価すべきである。

### 13. いわゆる「インフルエンザ脳症」はタミフル導入前に激減したことに留意すること

いわゆる「インフルエンザ脳症」呼ばれている「脳症」はインフルエンザに限らず、単なる「かぜ」の後に生じた例のほうが多かった（1：3である、図1）。そして、死亡するほどの重症脳症では非ステロイド抗炎症剤の危険が極めて大きい（オッズ比4.7、95%信頼区間の下限3.3、 $p=0.002$ ）。したがって、むしろ解熱剤脳症・NSAIDs脳症ともいえるべきものであったことに留意すべきである。また、2000年にジクロフェナクやメフェナム酸を規制し、非ステロイド抗炎症剤の使用頻度が激減することに伴い、脳症例中の死亡例の割合も激減した。この激減は、小児用のタミフル導入前の2001年にはすでに認められている（図2）。

またこれらいわゆる「インフルエンザ脳症」においては、せん妄など意識障害やけいれんが生じた場合には、その後急速に症状が悪化し、CT、MRI、脳はなどにより異常が認められているが、タミフル服用後の異常行動例では、たとえ意識消失やけいれんまで生じても、完全に回復し、CTやMRI、脳はなどによる異常所見を全く認めない例がほとんどである点も考慮すべきである。

ただし、低酸素性脳症によると思われるけいれんが持続した例では後遺症を残したと考えられる例もあるので、この点についても留意されたい。

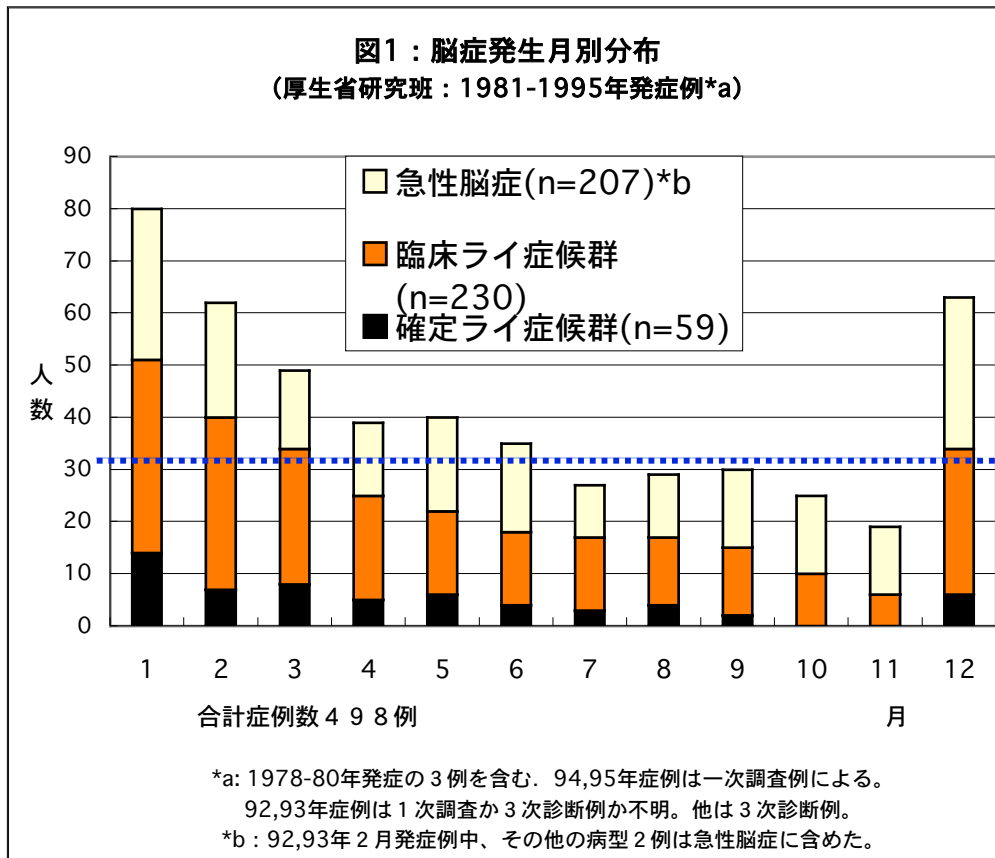
### 14. 副作用被害救済制度で申請されている例も含めて検討すること

私が意見書を書き、副作用被害救済制度に申請がなされた死亡例（2歳9か月突然死、39歳突然死）をはじめ、厚労省がタミフル服用後の有害事象死亡例としても一切公表もしていない例が存在する。これらの例も含めて検討すべきである。

### 15. タミフル服用後の重篤な害反応例を積極的に収集しなおすべきである

タミフル服用後、少なくとも入院した例、入院が長引いた例、けいれんを生じた例、無治療では死亡した可能性がある例、事故死例、突然死例など重篤な例について全国調査を実施すべきである。

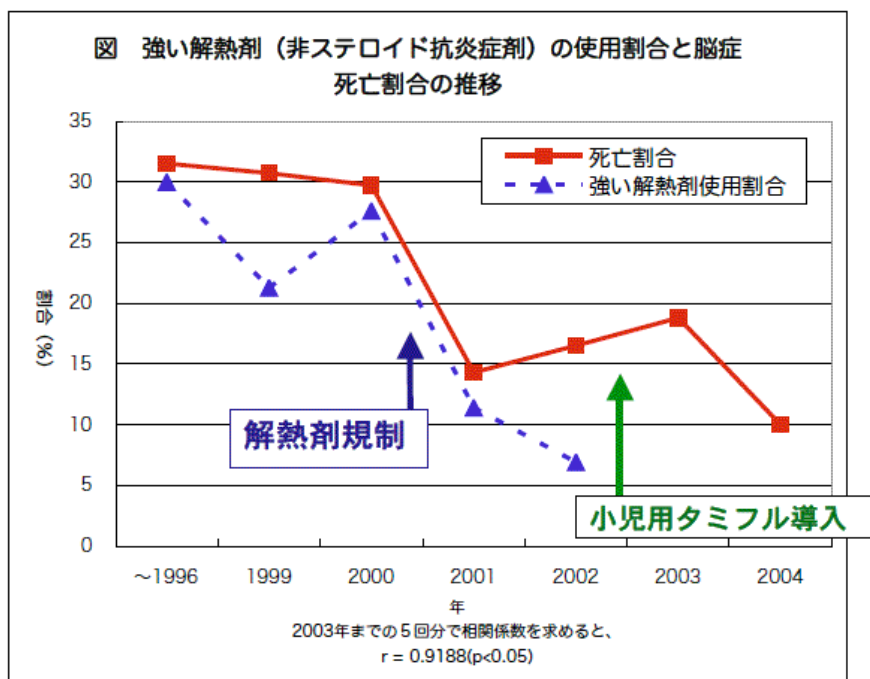
**少なくとも以上の諸点に留意され、十分な検討をお願いいたします。**



インフルエンザが流行する12月～3月だけでなく1年中脳症は発症している。

**図2 解熱剤の規制後、タミフル導入前に脳症中死亡例の割合は激減**

いわゆる「インフルエンザ脳症」患者の死亡する割合は、  
タミフル導入前に強い解熱剤の使用規制とともに激減



## 参考文献

1. NPO 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](http://www.tip.gr.jp/pdf/2005/2005_02.pdf)、
3. 「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.npojip.org/sokuho/070223.html>
4. 「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.npojip.org/sokuho/070302.html>
5. 「薬のチェック」速報 No78：厚生労働大臣への要望書<http://npojip.org/sokuho/070320.html>
6. 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://npojip.org/sokuho/070321.html>
7. 浜六郎、インフルエンザ-NSAIDs 解熱剤-オセルタミビル、T I P 「正しい治療と薬の情報」(2003) 18(11)：129-133、  
[http://www.tip.gr.jp/pdf/2003/2003\\_11.pdf](http://www.tip.gr.jp/pdf/2003/2003_11.pdf)
8. 浜六郎、薬剤関連脚症と薬剤性低血糖症 T I P 「正しい治療と薬の情報」(2001) 16(11)：112  
[http://www.tip.gr.jp/pdf/2001/2001\\_11.pdf](http://www.tip.gr.jp/pdf/2001/2001_11.pdf)
9. フロモックス錠使用上の注意改訂 <http://www.shionogi.co.jp/med/tyui/img/pdf/FMXAG2F1.pdf>
10. TIP 誌 2006.11 月号：FDA 報告について <http://www.npojip.org/sokuho/tip0611-fda.pdf>
11. TIP 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.npojip.org/sokuho/tip0611-12.pdf>
12. 薬のチェックは命のチェック No25、p68-74、2007 タミフル脚症は薬害だ  
<http://npojip.org/sokuho/kusuri-no25.pdf>
13. 浜六郎、オセルタミビル(タミフル)はインフルエンザ予防に無効、T I P 「正しい治療と薬の情報」(2005) 20(2)：18-20、[http://www.tip.gr.jp/pdf/2005/2005\\_02.pdf](http://www.tip.gr.jp/pdf/2005/2005_02.pdf)
14. I S D B 声明 2007.2.2 「どちらか漸い、インフルエンザとタミフル」 「薬のチェック」速報 No75：2007.2.5  
<http://npojip.org/sokuho/070205.html>
15. 速報版 No80 タミフルの承認取り消し・回収を要望 <http://npojip.org/sokuho/070326.html>
16. 速報版 No81 突然死は少なくとも 38 人 <http://npojip.org/sokuho/070329.html>