

般薬理試験におけるQT延長は記憶にとどめておく必要がある。

インフルエンザで心筋に障害のある場合、オセルタミビルの主要活性代謝物あるいは他の代謝物によるQT延長から痙攣という可能性も否定はできないであろう。QT延長をきたす薬剤には抗不整脈剤や抗ヒスタミン剤、抗精神病剤など痙攣を生じる(痙攣閾値を低下させる)薬剤が多いため、相互作用(相加作用)も起こしうる。

臨床使用時においては、頻度不明ながら、中枢神経系の毒反応として、意識障害、異常行動、せん妄、幻覚、妄想、けいれん等が報告されている(添付文書)。

呼吸抑制と痙攣やQT延長は一見矛盾する薬理作用であるが、呼吸抑制はタミフルの未変化体による作用と考えられ、痙攣や幻覚、せん妄、QT延長、痛覚反応増強時の短縮などは活性代謝物あるいは他の代謝物の作用であると考えらるなら必ずしも矛盾する所見ではない。

「関連なし」として否定し続けている限り「容反応」例は集積しない

関連が強く疑われる例ですら、因果関係不明、あるいは「関連なし」として処理し、報告がなされないことがしばしばある²⁰。重篤な反応が生じている場合には、「関連の有無」にかかわらず報告し、集積していない限り、新薬の予期せぬ害の検出は不可能である²¹。そうした方法を用いない限り調査など何の意味もない。

タミフルを1回使用しただけで睡眠中死亡した例などは、1例1例の経験では有害事象としてさえ報告されていないであろう。実際、中外製薬は塩見から情報を得ながら、「関連なし」との全否定の意見を得たとして、国へは報告すらしていないという²²。

他にもこうした例があることは、関係者からの情報で得ているが、中外製薬はそれすら否定している²³。小児科学会の薬事部会としても、後方視的にも、同様の症例がないかどうか、注意深く再調査すべきと考える。また、今後の前方視的調査では、小児科学会会員に向けて、このような情報を提供し、1歳未満だけでなく幼少児にも対象を広げて、同様の症例がないかどうか注意をうながし、症例があれば迅速やかに報告されるようにすべきである。

乳幼児では18～33%に耐性出現

Kisoおよび河岡ら¹⁹は、タミフルを使用した小児50人の使用前後のインフルエンザウイルスについて、そのノイラミダーゼなどの変異による耐性の出現を調べた。この結果は、2004年4月6日、日本感染症学会で発表され²⁴、その後Lancet誌¹⁹に詳細が掲載された。

Lancet誌¹⁹をみると、タミフルの平均使

用日数は4.8日で、50人中33人でタミフル使用前後にウイルスが検出され、耐性の分析が可能であった。

9人に耐性ウイルスが発見された。耐性が出現したこの9人はすべて3歳以下であった。全年齢の使用後もウイルスが検出された33人を分母にすれば27%、50人を分母にすれば18%の耐性ウイルスの出現率と計算できる。また、年齢を3歳以下に限って使用後もウイルスが検出された子を分母にすれば27人中33%、3歳以下全員を分母にすればおそらく36人中25%と推定される。4歳以上の14人には耐性ウイルスが検出されていない。この数字をもとにすれば、3歳以下と4歳以上を比較すると、3歳以下の方が、有意に耐性出現率が高いと言える(Fisherの直接確率法で $p=0.047$)。

また、タミフルの新薬承認情報集²⁵でも、国内小児を対象とした第II相臨床試験でも、耐性化出現率は16.7%(7/43)であったとされており、決して少なくない。

感受性テストの結果では、もとのウイルスに比較して耐性ウイルスはタミフルに対して約1万～10万倍抵抗性があるとされた¹⁹。また、Kisoおよび河岡ら¹⁹は、証拠は確実とは言えないが、と断りながら、耐性ウイルスが出現した子のほうが、ウイルス排出の持続期間が長い傾向があるようだとしている。

成人より小児、特に3歳以下で耐性化の確率が高いのは、初めてのインフルエンザウイルス感染では感染が長引きやすい傾向があるので、当然予測される¹⁴。したがって、新型インフルエンザウイルスのパンデミックに際しては耐性化の監視が重要である¹⁹。

動物実験の結果では、耐性インフルエンザウイルスの感染性はむしろ弱くなり¹⁵、また、耐性化した場合でも、臨床的に熱や症状の悪化はなかったとされ¹⁵、次のシーズンにまで持ち越すことはないとも言われる。

しかしながら耐性ウイルスの出現は問題がないのかというと、そうではない。一般にウイルスの病原性(毒性)が弱い場合には生体側の反応も弱く、治癒がかえって遅延したり、慢性化する傾向がある。病原性の強いA型肝炎ウイルスの感染で慢性化することはないが、C型肝炎ウイルス感染では急性期の病原性は弱く症状は軽いが治癒しがたく慢性化しやすい。インフルエンザウイルスの場合も、耐性ウイルスの毒性が元のウイルスより弱くなるなら、免疫反応も弱く、将来にわたり、むしろインフルエンザには罹りやすくなる可能性が憂慮される。

慢性喘息を持つ小児にはオセルタミビルを治療的に使用しても無効であった^{23,26}。症状が早く治まる子がいる反面、極端に回復の遅い子があり、全体として効果がある

とは言えなかつたのである²⁴。この試験では耐性化は報告されていないが、極端に回復の遅くなった子は、耐性化したためであった可能性は否定しえないであろう。

初体験のインフルエンザで一生涯の免疫が左右される

なぜなら、インフルエンザウイルスに対する免疫は、その子が生まれて初めて接するウイルスで決定され、その子の一生の免疫状態を左右するとの考えがあるからである。

ここに、A1, A2, A3という、よく似たインフルエンザAウイルスがあるとすると、ある子が生まれてはじめて接したインフルエンザのタイプがA1だとすると、抗原A1の記憶がもっとも強く刻印され、A1に対する抗体A1ができる。そして、その子が成長後、A2やA3のインフルエンザが流行したときでも、A2やA3の抗体ではなく、抗体A1を作るという反応をもって応えるものだとしている。この原理は、(初感染)抗原原罪原理(doctrine of original antigen sin)と呼ばれている²⁷。

そこで、次に問題となるのが、生まれて始めて接したインフルエンザウイルスが途中で耐性化してしまうと、耐性ウイルスに対して弱い免疫反応しか起こさない可能性がある。そして、その状態に一生涯左右されるとすれば、一生インフルエンザにかかりやすい子になってしまう危険性がありうるのではないのか。この点が最も問題であろう。

このように、3歳以下での耐性出現が3割にも及び、生涯で最初に接するインフルエンザ感染がその子の生涯のインフルエンザウイルスに対する免疫獲得を左右しうること、3歳以下ではなく、初回使用後睡眠中の突然死の危険性が高い可能性がありうること、などを考慮するなら、暫く、1歳未満への使用はもちろん、幼児に対する使用も、本当にこれらの子らに対する安全性が確認されるまでは、「安全宣言」をするわけにはいかない。

世界の70%消費 - 異常な医療に今こそ反省を

現在、ヒトの間で流行しているインフルエンザウイルスの病原性はそれほど強くなく、健康な人では、二次感染がない限り、重篤化することはない²⁸。

繰り返すが、ふだん健康な子にはインフルエンザは脅威の感染症ではないことを再認識し、慢性喘息の小児には無効であったというランダム化比較試験の結果^{21,29}があり、日本ではランダム化比較試験によるタミフルの小児への有効性は証明されていない³⁰こと、それにもかかわらず、世界のタミフルの70%以上を日本で消費している^{31,32}という異常な診療実態により無為

な死を招いた可能性を考慮しないわけにはいかないであろう。

自然治癒するインフルエンザであるにもかかわらず、全例タミフルを処方するという、診療態度は、早急改める必要がある。

参考文献

- 1) タミフルカプセル 76 予防の資料 薬承認情報集
http://211.132.8.246/shinyaku/g0407/g040703/index.html? 薬承認情報センター
http://www.jpcc.or.jp/
- 2) 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?
- 3) FDA Medwatch
http://www.fda.gov/medwatch/SAFEFY/2003/tamiflu_pi.pdf
- 4) Children's Medication Update
http://www.seattletechchildrens.org/health_care_professionals/medical_staff/documents/med_staff_docs/newsletter/Newsletter02_2004.pdf
- 5) 中外製薬ホームページ
http://www.chugai-pharm.co.jp/hc/di/displayTemplates/displayNewTopics.jsp?bPanelId=800013 & cPanelId=800026 & documentId=doc_901
- 6) 読売新聞
http://www.yomiuri.co.jp/ryou/news_1/20040111s01.htm
- 7) http://www.kyoto.med.or.jp/2003/fumin/ryou/ryou_kenkou/tamifuru.htm
- 8) 日本小児科学会質問状 タミフルの乳児への使用と厚生労働省の見解
http://jpa.unin.jp/image/1/DF/answer/answer01.pdf
- 9) 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?
- 10) Goodman LS & Gilman A, The Pharmacological Basis of Therapeutics 5th ed Mcmillan, 1975
- 11) Hardman JG, Limbird LE and Gilman AG, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 10th ed McGraw-Hill, 2001
- 12) 植見正司, インフルエンザ脳症の臨床スペクトラム, 小児内科, 2003 34 10: 1676-1681
- 13) 安井良則, 藤井史敏, 奥野良信, インフルエンザ発症後急性死亡児に対する調査(平成15年大府) http://www.chiisansinochi.org/contents2/voice7/20040420.html
- 14) Editorial note : Influenza Activity: United States, 2003-04 Season:
http://www.nedscape.com/viewarticle/465813_2
- 15) 日本小児科学会薬事委員会
http://www.jpeds.or.jp/saisin.html#66
- 16) Japan Medicine http://club.carenet.co.jp/JM/2004/04/0412_04.asp?SID
- 17) 日本小児科学会薬事委員会, タミフルドライシロップ 3% の乳児への投与の安全性に関する検討(中間報告), 日本小児科学会雑誌, 2004 (11): 1438
- 18) 朝日新聞
http://www.asahi.com/national/update/0108/027.html
- 19) Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Shiraiishi K, Kawatani C, Kitaura K, Hayden FG, Sugaya N, Kayvoka Y. Resistant influenza A viruses in children

- reated with oseltamivir: descriptive study. Lancet. 2004 Aug 28; 364(9436):759-65
- 20) 浜六郎, 緊急報告の対象は春反応に限定せず(重篤な有害事象)に, T J P 正しい治療と薬の情報 J, 18 (12): 141-146, 2003
- 21) 読売新聞
http://www.yomiuri.co.jp/ryou/news_1/20040106s01.htm
(タミフルで約3割に副性ウイルスが出現)
- 22) 浜六郎, インフルエンザ-NSAIDs 解熱剤-オセルタミビル, T J P 正しい治療と薬の情報 J, 18 (11): 129-133, 2003
- 23) 浜六郎, インフルエンザの症状が出たらどうする? 薬のチェックは命のチェック No12, p15-24, 2003
- 24) 高橋暁正, インフルエンザワクチンの問題点, 医療問題研究会講演会資料 2001.5)
- 25) 福見秀雄ら編 アジア文化流行史, 1960 文藝 19より引用)
- 26) 東京大学医学部研究所ウイルス感染分野ホームページ
http://www.growinggenius.com/firstpage.htm
- 27) 中外製薬株式会社医薬情報センター情報
28) カンガエルー ネット:
http://www.kangaeruo.net/D-bbs-ft-thread-threadno-2071-no-2071-update-1108976254.html
- 29) はま, カンガエルー ネット: 2005.02.21
http://www.kangaeruo.net/D-bbs-ft-thread-threadno-2071-no-2071-update-1108976254.html#2084
- 30) Kimmel CA, Buelke-Sam, I p68-69. Target Organ Toxicology Series. Developmental Toxicology Second Edition(Raven Press New York) 出版年
- 31) http://www.fda.gov/cder/foi/csum/2004/21087.21246_Tamiflu_clinical_BPCA.pdf



ゲフィチニブ (イレッサ) による乾癬の増悪

乾癬の既往を有する 69 才男性が, 肺癌に対してゲフィチニブ 250mg/day の内服治療を受けた。患者は, このほかに, カルボプラチン, ゲムシタピンによる抗癌剤治療を 6 コース受けていた。1 カ月間のゲフィチニブ治療の後, 乾癬の皮膚病変の増悪を来し, 足趾部に新たな皮膚病変の出現を認め, 末梢手指関節の関節炎も見られた。ゲフィチニブを中止したところ, 乾癬は急速に改善し, 1 カ月後には乾癬病変はゲフィチニブ開始前の状態に戻った。

Zorzou MP et al. Acta Dermatovenereologica 84: 303, 2004

ヒドロクロロチアジド(ダイクロライド) / リシノプリル (ロンゲス) による肺炎

47 才男性が, 高血圧症に対して, リシノプリル 20mg とヒドロクロロチアジド 12.5mg の投与を受け, 最初の内服の 12 時

間後に進行性の腹痛で救急部門に入院した。血圧 140/90mmHg, 心拍数 100 拍/分で, 上腹部の圧痛を認め, 腸音の減弱が見られた。WBC 25,000/mm³, 血糖 193mg/dl, BUN 45mg/dl, クレアチニン 1.1mg/dl, ALT 250, AST 260 IU/L, Ca9.3ng/dl, CPK-MB 分画 28 IU/L, アミラーゼ 1495 U/L, TG 172mg/dl, コレステロール 134mg/dl であった。腹部 CT で, 胆嚢内にスラッジと結石を認め, 腎近傍と膝周囲に腹水が認められ, 急性肺炎と診断した。降圧剤を中止したところ, アミラーゼレベルが正常化した。

Tosun E et al. Acta Cardiologica 59:571, 2004

インフリキシマブ (レミケード) 治療中に見られたレジオネラ感染症

55 才男性が, 慢性関節リウマチに対して, インフリキシマブ 3mg/kg 8 週間毎投与と, プレドニゾン, シクロスポリンおよびメソトレキサートによる治療を受けた。7 回目のインフリキシマブ投与の 1 週間後に, 発熱, 悪寒, 倦怠感, 頭痛および関節痛を訴えて来院, 体温 39.6°C, 血圧 130/94mmHg, 心拍数 96 拍/分, 呼吸数 24 回/分で, 右下肺にクラックルを聴取した。白血球増加, CRP, LDH, クレアチニンレベルの上昇と血沈亢進, 蛋白尿を認めた。胸部 X-p では, 右下肺に硬結と浸潤影を認め, 左下肺の實質に小さな空洞形成を認めた。血液と喀痰の培養を繰り返し, 陰性であったが, 尿から肺炎レジオネラが検出された。血清学的にも, L.pneumophila に対する高抗体価が認められ, レジオネラ感染症と診断した。クラリスロマイシンとリファンピシンによる治療を行い, 症状が改善して, 入院 10 日目に退院した。

Christidis DS et al. Infectious Diseases in Clin. Practice 12:301, 2004

インフリキシマブ治療中に見られたカリニ肺炎および口腔カンジダ症

59 才男性が, クロウン病に対して, 最初, プレドニゾンとメルカプトプリン投与を受けていたが, 帯状疱疹を来してメルカプトプリンを中止した。インフリキシマブ IV 投与により, 腹部症状が改善し, 8 週間後に再度インフリキシマブの 2 回目の投与を受け, 腹部症状はさらに改善が見られた。しかし, 2 回目のインフリキシマブ IV 投与の 1 週間後に, 呼吸困難と湿性咳嗽を来して入院した。ほかにも, 多彩な薬剤を併用していた。胸部全般に, ラ音を聴取し, 下肢に著明な浮腫を認め, 左上腹部に圧痛を認めた。喀痰検査で, ニューモシテイス・カリニを認め, 胸部 X-p 上, 右肺門部および下肺に浸潤影を認めた。コトリモキサゾール, IV-バンタミジンなどの治療を行ったが, 入院 10 日目に, 口腔カンジ

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	塚原 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ものはなかった。」[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
の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が受けられるよう、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

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

2006年2月20日(3月1日一部改訂、加筆)

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

浜 六郎

リン酸オセルタミビル(以下タミフル)服用後に睡眠中突然死した2歳男児、異常行動事故死した14歳男子中学生(症例A)と17歳高校生、それぞれの死亡とタミフルとの因果関係を考察するため、リン酸オセルタミビル(以下、タミフル)の脳内移行性と中枢抑制作用、ヒト有害事象死例と動物死亡例の症状の類似性、タミフル服用後のせん妄と「熱せん妄」や感染後脳症(インフルエンザ脳症など)との違い、併用薬剤や基礎疾患有無、などに焦点を当てて検討する。

【1】タミフルは乳児以外でも脳中に移行する——低体温現象がよい証拠

一般の医師に限らず、インフルエンザに関して日本で指導的立場にある菅谷憲夫氏(けいゆう病院小児科部長)や後藤元氏(杏林大学医学部第一内科教授)[3]など専門家の間にも「タミフルは乳児以外は脳中には移行しない」と信じられている。

しかしながら、その菅谷憲夫氏自身が、タミフルによる「低体温」は、乳児に限らず、幼児や大きい小児、成人でも生じうるとしている[3]。

低体温は体温中枢への影響の結果であることを、中外製薬は認めている。体温中枢に働くためにはタミフルが脳中に移行しなければならない。したがって、低体温の現象は、インフルエンザ罹患時にタミフルが脳中に移行していること、それが乳児(血管-脳関門:BBBが未成熟のため)に限らず、幼児や成人にも起きていることを如実に示す事実と考えられる。

菅谷憲夫氏は以下のように述べている。「低体温に関しては、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。そのメカニズムの解明は大切であるし、医学的な興味もあります。」「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」「低体温症例は小児だけかと思ったら、成人例がありますね。やはりこれは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。」「今後注意してみていくべき問題だろうと思っています」。

このように、低体温に関しては、ほぼ確実にタミフルによる副作用と考えているといえよう。医薬品医療機器総合機構にも多数の低体温の例が報告されている(2004年までで19例)。製薬企業には100件以上の低体温例が報告されている。

文献[3]に紹介された10歳代の女性は38.1℃の発熱があり、タミフル開始翌日から35.0度以下になり、服用終了後も最低32.2℃まで低下(4日目)し、終了5日目によく平熱に戻っている。

2例目(10歳未満女児)は38.5℃の発熱でB型インフルエンザと診断されタミフルを服用。翌朝には37.1℃に解熱、昼には35.5℃、夕方には34.7℃まで低下。ふらつきがあり、救急車で時間外外来を受診し、夕方からのタミフルを中止したところ、夜には36.3℃まで回復し、全身状態も良好であったため帰宅した。

当センターに相談のあった低体温の典型例は、30歳女性である(症例B)。34.1℃までは測ったが、それ以上は記憶が途切れてしまった。記憶が戻った後も体温を計る気力

もなく、寝ている家族を起こそうにも声も出ない、幻覚や幻聴が出た人がいた。この人も低体温が1週間ほど続いたと言っている。

【2】低体温とせん妄、呼吸抑制、突然死などが一連の症状であること、を示すヒトでの実例と、動物実験結果の類似性

(1) ヒトでも低体温と呼吸不全症状合併例があり動物実験結果と極めて類似

1) ヒトでの低体温例

2005年11月の小児感染症学会発表後も、当センター（医薬ビジランス研究所およびNPO法人医薬ビジランスセンター）に寄せられた電話、FAX、メールなどの情報は40件を超えた。その中には、成人の死亡例が2件、小児死亡例が1件あった。いずれも呼吸不全、あるいは睡眠時の突然死であり、タミフルによる呼吸抑制の結果であることが強く示唆された。本年（2006年）に入ってからすでに10人以上の方から情報が寄せられている。

インターネットで検索したところ、6か月児の突然死1人のほか、合計で100件を超える幻覚や呼吸困難の症状が収集できた（ただし、今回集計できたのは、60例あまりである）。

先に紹介した34.1°Cの低体温を起した30歳女性（症例B）も、筆者たちのところにご相談のあった方である。この方は、34.1°Cの低体温と意識レベルの低下（記憶が途切れる）、幻覚・幻聴、身動きできないなどの症状が前後して生じている。

菅谷氏が指摘した例[3]では、低体温とチアノーゼを伴っていた。筆者にご相談のあった14才中学生男子（症例C：副作用被害救済申請死亡症例Aとは別）は、2回目のタミフル服用1時間後（1回目も2回目もタミフルだけ服用）、せん妄状態が出現し、そのとき激しい呼吸困難やチアノーゼなどの症状を呈した後眼球上転。救急隊が来たときには脈拍は触れたが呼吸は小さかった。また、救急隊の体温測定で37.4°Cであった。その約5時間後にもせん妄（錯乱、意味不明の言動）があったが、2回目のタミフル服用約15時間後には回復した。

また、FDAが公表した日本からの報告例（症例番号5769078：15歳男性）[4]では、タミフル服用後、せん妄状態となった後、不随意運動、強直性痙攣とともに意識消失し、その後体温が37.6°Cに低下してバイタルサインも安定した後、再びせん妄状態となり、すっかり意識清明になった後は、せん妄状態での言動を記憶していなかった（前向き健忘）、という例もある。この例は痙攣の例とされているが、複合的な症状（意識消失、痙攣、せん妄）が出現し、しかも解熱後にせん妄状態となり、その後短時間に回復している。

2) 動物実験でも低体温

メーカー（ロシュ社）の行った離乳前（7日齢）のラットに対するタミフルの実験（700～1000mg/kg群：血中濃度あたり人用量の10～20倍程度）[8]では、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（その後死亡）、蒼白、振戦、虚脱、死亡前にチアノーゼ、などの症状が認められている（メーカー自身が、AUCによるタミフ

ル活性代謝物の曝露量はヒト幼児の曝露量の10~20倍としている[8]。死亡しなかった14日齢のラットでは、体温低下または自発運動の低下が認められている[8]。

ヒトで生じた低体温、言動・行動の抑制（記憶が戻っても体温を計る気力もなく、寝ている家族を起こそうにも声も出ないなど）、呼吸が小さくなる（呼吸緩徐）、呼吸が荒くなったりする（不規則）、顔面蒼白、振戦・痙攣・筋攣縮、虚脱（ショック）、呼吸困難時や死亡前のチアノーゼなど中枢抑制作用を示す症状は、動物ときわめてよく一致している症状である。

表1 タミフル使用後の症状：ヒトと動物の類似性

症状	ヒト症状	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	動こうとしても動けない、発語できない(抑制性言動)、異常行動(興奮性言動)	自発運動の低下、行動低下(※) (抑制性行動)
	睡眠	睡眠	睡眠(※)
	呼吸	呼吸抑制、呼吸異常、呼吸が小さい、小さい呼吸と激しい呼吸、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
精神・感覚系 症状	幻覚	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に関して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)
	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えたり変動する、白い無地のものが縞模様に見える	
	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	
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	死亡しなければほぼ可逆的。MRI、CTなどで脳浮腫(軽度)。死亡例でも脳浮腫がある程度(一部には長期持続例もあるが)。	500mg/kgでは死亡も病理学的異常もないが、700mg/kgで死亡あり。1000mg/kgでは大部分死亡。死亡例でも病理学的変化ほとんどなし。
	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、大部分の死亡例は初回。成長とともにBBB機能が発達してタミフルの脳中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。

※ マーモセット400g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(すなわち全て死亡の扱い)。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ティクス(AUC等)のデータは示されていない。

3) ヒトと動物の症状の類似性

表1にヒトと動物実験の症状についての類似点および相違点を記した。ただし、幻覚（幻視、幻聴）や、視覚異常（大きくなったり小さくなったりする現象、無地のものが縞模様に見える、物がゆがんで見えるなど）、聴覚異常（ガンガン大きな音がなっているさ、静かになるとよけいにうるさいなど）、手足の疼痛感覚などについては、高度の自覚的感覚活動を客観的に動物で再現することはきわめて困難なことであろう。実際、タミフルの場合にも、そうした現象を検出するための動物実験は実施されていない。

(2) タミフル服用後の死亡例は大部分が睡眠中突然死・呼吸異常後突然死、突然の心肺停止例である

1) 呼吸駆動 (respiratory drive) に対する中枢抑制剤 (バルビタール剤) の影響

呼吸駆動 (respiratory drive) に対するバルビタール剤の影響については、Goodman & Gilmanの薬理学書[9]には、以下のように書かれている。

呼吸 Respiration

バルビツール酸誘導体(以下「バルビタール剤」)は、呼吸駆動作用 (respiratory drive) と呼吸調律に関する機構の両方を抑制する。神経原性の呼吸駆動作用 (neurogenic respiratory drive) は催眠用量で減弱するが、自然睡眠の際にみられる減弱の程度を超えるほどではない。しかし催眠目的常用量の3倍以上を使用すると、神経原性の呼吸駆動は消失する。

このような用量では、低酸素性の呼吸駆動 (hypoxic drive) を抑制し、化学受容器による呼吸駆動 (chemoreceptor drive) も(低酸素性呼吸駆動に対する)より軽度ではあるが抑制する。さらに高用量では、低酸素性呼吸駆動も消失させる。

しかし、外科的麻酔の初期と危険な呼吸抑制との間には十分余裕があるので、適切な予防措置を講じ警戒を怠らなければ (with suitable precautions)、超短時間作用性バルビタール剤を麻酔剤として使用可能である。

中毒が重篤な呼吸抑制を十分起こすレベルに達するまでは、防御反射 (protective reflex) に対するバルビタール剤の抑制は極めて軽度である。バルビタール剤を静脈麻酔剤として使用したときには、咳やくしゃみ、しゃっくりに加えて、喉頭痙攣が生じることがある。実際、喉頭痙攣はバルビタール剤による静脈麻酔の主要な合併症である。

最後の部分は、すなわち、バルビツレートなど中枢抑制作用のある薬剤の場合、呼吸抑制によって死亡する直前まで、防御反射 (protective reflex) は保たれているために、重篤な障害を起こすことはないということを示している。したがって、中枢抑制剤が使用され、呼吸抑制でチアノーゼが生じて呼吸が再開するか、呼吸が再開せずにそのまま心肺停止を生じるかは、紙一重の差ともいえる。

2) タミフルによる死亡例

平成17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提出された小児例14例[5-b]および成人例28例[5-c]のうち、成人例の2例が「因果関