

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、肺泡Ⅱ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、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しうる。

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のは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、あつ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回目がなぜ多く、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日間使用后、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。

- ①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。
- ②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。
- ③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、
- ④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。
- ⑤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）

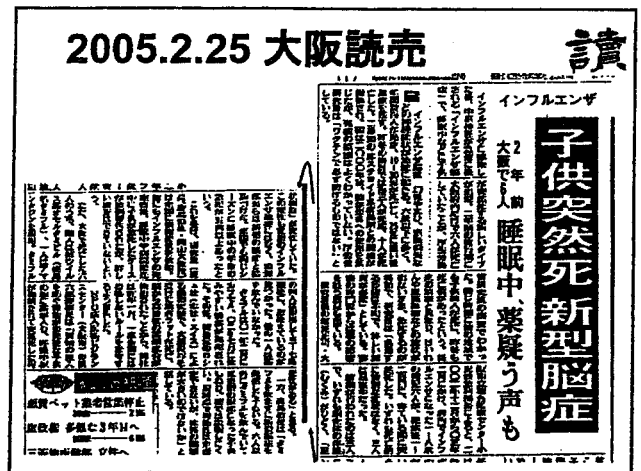
- 1.NPO法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）、乳幼児にはタミフルは禁止に
(2005.2) <http://www.npojip.org/contents/book/mag012.html>
- 2.オセルタミビル(タミフル)初回服用後、睡眠中に突然死、乳幼児には禁忌と考えるべき、
T I P「正しい治療と薬の情報」(2005)20(2) : 21-25
http://www.tip.gr.jp/pdf/2005/2005_02.pdf、
- 3.浜六郎、タミフル服用後の異常行動、突然死を小児感染症学会で発表、『薬のチェックは命のチェック』インターネット速報版 No59 (2005.11.12)
<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.npojip.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://npojip.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.npojip.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.npojip.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://npojip.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://npojip.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://npojip.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://npojip.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/shingi/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.

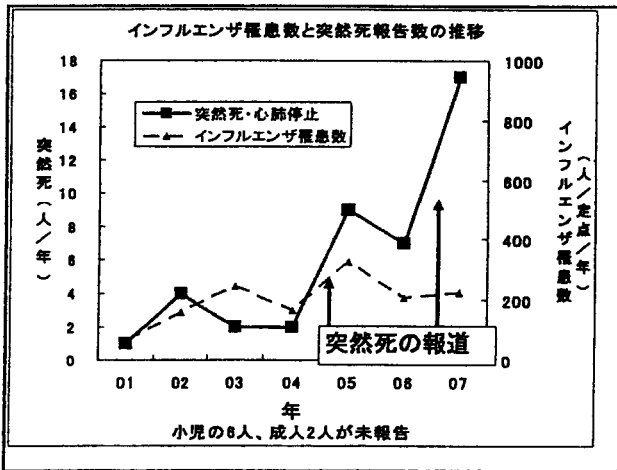
**タミフルと突然死・異常行動との因果関係
の早期認識を求める
要望書および意見書
添付スライド**

2007年11月28日

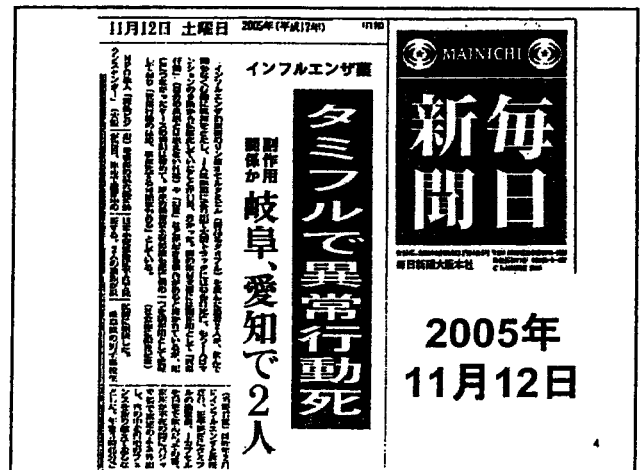
NPO法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)
浜 六郎
〒543-0062 大阪市天王寺区上汐3-2-17 902
TEL 06-6771-6314 FAX 06-6771-6347
URL: <http://www.npoaip.org>
e-mail gec00724@nifty.com



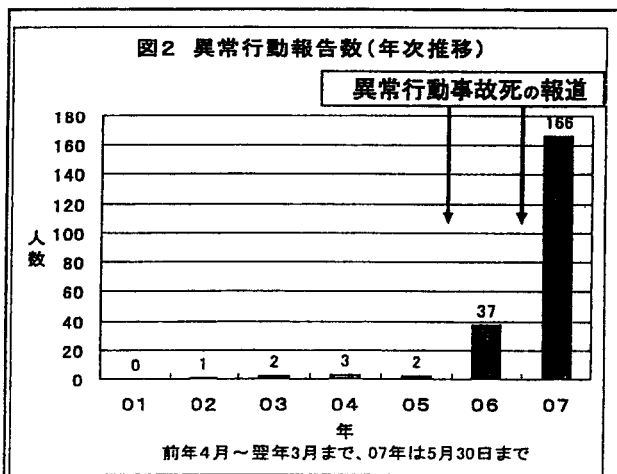
2



3



4



5

タミフルによる死亡例内訳 (2007.6.16現在)

害反応(副作用)の種類	<10	10代	成人	合計
1. 突発型 未変化体タミフルによる				
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 おそらく活性体タミフル(OCB)による				
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	19	5	56	80

6

因果関係を考察する場合の前提(1)
個々症例の関連検討、疫学調査計画・結果解釈に必須

1.インフルエンザとその合併症の特徴:
ライ症候群はアスピリン(NSAIDsの一種)が原因
日本の脳症(特に死亡する重症例)もNSAIDsが原因
突然死はなかった(例外:痙攣誘発剤で突然死)
「インフルエンザ脳症」はタミフルで予防できない

2.タミフルの反応の特徴:
突然死/異常行動事故死、
肺炎、敗血症、多臓器不全、精神神経障害長期化
類似点、共通点、連続性について検討すること、

7

インフルエンザだけの突然死はない:何らか薬剤が関与

症例4は、基礎疾患なく薬剤非服用例と考えられた唯一の例と言われたが、実際は、喘息でテオフィリン使用中。40℃以上の発熱で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。

表 2 2002-2003 インフルエンザシーズンに大脳で脳腫瘍中死した5例 (聞き取り調査)

症例	発症日	性別	年齢	病歴	死因	死時	死時	死時	死時	死時	死時	死時
1	12/20	大塚市	3	男	-	A	-	OTV	午後	なし	執行	脳浮腫
2	12/27	大塚市	3	男	-	A	-	OTV	午後	なし	執行	脳浮腫
3	12/28	福岡市	8	男	-	A	アセトアミノフェン	ATD	深夜	汎発性痙攣	執行	脳浮腫
4	1/19	豊後市	1	男	-	A*	-	なし	午後	なし	執行	脳浮腫
5	1/28	豊後市	2	男	-	A	不明	OTV	深夜	なし	執行	脳浮腫
6	2/7	大塚市	2	男	-	A	-	OTV	深夜	なし	執行	脳浮腫

いずれの症例も発症後1-2日で死亡し、死亡前に異常行動は認められていない。
注インフルエンザウイルスの脳内検出は1例のみが4例、2例が1例
A*:インフルエンザAM3を服用。OTV:オセルタミビル。ATD:アマンタジン

1578 小児内科 Vol.35 No.10, 2003-10

8

横田俊平氏:タミフルは「インフルエンザ脳症」予防に無効

インフルエンザ脳症に対するタミフルによるエビデンスは確立されていない。否定的である。

理由1:発熱をみてからオセルタミビルを服用してもすでに病態形成が進行

理由2:脳症は、ウイルス感染が引き金だが、病態の中心は過剰な炎症性サイトカインの産生・放出(cytokine storm)。

理由3:タミフルはウイルス感染を阻止する薬剤でなく、cytokine stormの発生は防止できない。

注目:インフルエンザでは炎症性サイトカインが産生・放出されている→血液脳関門(BBB)が障害される。

9

因果関係を考察する場合の前提(2)
個々症例の関連検討、疫学調査計画・結果解釈に必須

3.基礎となる知見

- 1)タミフル投与後の幼若ラット死亡前症状
低体温、動作緩慢、呼吸抑制、虚脱等→中枢抑制剤
- 2)BBBの本態はトランスポータ(P-糖タンパク)
- 3)BBB未熟、感染で障害→脳中高濃度→中枢抑制、呼吸抑制
- 4)dyscontrol(脱制御)で異常行動/幻覚、せん妄
- 4)低酸素血症では肺水腫(ヒト、動物)、脳浮腫高頻度に
例:高山病、睡眠時無呼吸症候群、手術後、窒息、鎮静剤など
- 5)活性体(OCB)はヒト細胞のノイミダーゼ(シリターゼ)も阻害
→選発性神経障害、肺炎、感染症増悪、糖尿病、出血に関係

4.因果関係考慮に際してのその他の留意点

- 1)ハイリスク、高熱、薬剤併用を関連否定の根拠にしない
- 2)服用続行で症状消失を関連否定の根拠にしない
- 3)横田班の結果:初日午後の相対危険は約4~5以上(有意)¹⁰
- 4)他事実と矛盾なく説明可能(整合性)→因果関係支持

10

害反応報告の規模(01.2~07.5.31)

- 副作用(害反応) 1377人
- 重篤な精神神経症状567人
(うち、異常行動211人)
- 死亡71人
(当センター把握例を加えると80人)

厚労省は突然死は12人というが……

11

突然死・心肺停止例はさらに問題
初期より報告多数

- カプセル販売開始初年(01.3)に1例(60歳男性、多臓器不全として報告。病院到着と同時に心肺停止、その後多臓器不全で死亡)
- 翌シーズンに3例:普段健康な成人男性が突然死した。うち1例が解剖され肺水腫を認めた。
- 小児用発売(2002.9)後、その冬のシーズンに、睡眠中突然死が多発。剖検2例中2例に肺水腫
- その後合計50人が突然死。剖検、レントゲン等で確認10人中7人に肺水腫(間質性肺炎1例を含む)。

12

症例1 (小児突然死・肺水腫)

- 2002年12月:3歳健康男児(BW13.5kg)。02.12 A医受診時39.6°C。迅速検査でインフルエンザA。軽度喘鳴にてアミノフィリン50mg点滴吸入。
- 14時頃帰宅、食後タミフル27.5mg(2mg/kg)内服。
- すぐ寝て15分後起き、再度入眠。
- 16時頃(約2時間後)左側臥位で呼吸停止状態に気付かれ、救急搬送。B病院で17:15死亡。
- 司法解剖で**高度肺水腫**(肺炎なし)。
- 脳浮腫高度(脳ヘルニアなし)、microgliosis、星状突起断裂にて「インフルエンザ脳症と矛盾しない」とされた。

13

13

症例2 (突然死・肺水腫)

- 普段健康な39歳男性。05年2月 19:30頃C病院受診時37.5°C。B型インフルエンザと診断。抗生剤+補液500mL点滴、スルピリン500mg筋注。
- 帰宅後処方どおりに、**タミフル2カプセル**等を服用し22時頃就寝。
- 翌朝、仰臥位、心肺停止状態を家人が発見。C病院で死亡診断。D大法医にて剖検。
- 推定死亡時刻就寝3時間後(タミフル服用3時間後)。主要解剖所見:拡張し重い心(448g、炎症反応はなし)、**肺水腫**(肺炎なし)、尿トリエージ検査陰性、血中トロポニン検査陰性。その結果、拡張型心筋症による急性左心機能不全と診断された。
- 上記2例とも、タミフルとの関連を疑った家族が当センターに相談。

14

14

厚生労働省 報告症例より

- 0歳男(16.5mg/回から約8kg;伝い歩きできていた月齢)
- 感冒様症状で近医受診。アスベルとホラミン処方。1日服用。
- 翌日発熱受診。FluB診断。タミフル33mg/日、2日服用。重症感なし
- 3日目、10:30覚醒後に四肢脱力し、反応なし。受診中に呼吸停止、挿管しバギングで蘇生。搬送中に30秒程度の強直性痙攣後、心肺停止。心マッサージ5分で蘇生。MDZ1mg静注。JCS300。
- 病院ICU入室後にも心肺停止。心マッサージ、ボスミンで蘇生。以降は人工呼吸管理、タミフル経鼻投与、マンニトール、ガンマグロブリン大量、ステロイドパルス(30mg/kg)、抗生剤(CMZ)開始。
- 胸部レントゲン上肺水腫あり。インフルエンザ検査AB(-)。
- 翌日には肺水腫消失。CT、MRIで脳浮腫所見あり。
- 心肺停止4日後、人工呼吸器から離脱。5日目〜リハビリ開始。
- その1週間後〜注入食(ミルク、ヨーグルトなど)開始。
- 伝い歩きできた発達で定額士まで退行。追視なし。寝たきりに他に、呼吸困難(チアノーゼ)と痙攣、意識消失(失神)、転倒と痙攣例など多数(ほとんどの例が関連あるとみるべき)

15

症例3 (意識消失痙攣後、発達障害)

- 10か月まで心身ともに正常発達。
- 感冒様症状にて、対症療法剤を1~2回服用。2日後38.6°C発熱。タミフル18mg処方。
- タミフル服用約50分後に脱力、意識消失、チアノーゼ、痙攣。強直性で受診。25分後受診時も間代性けいれん、ジアゼパム坐剤挿肛、10分後痙攣止まり約1.5時間後一応意識清。神経学的に異常なしとして帰宅。
- 5日後、足突っ張り立たず。匍匐前進せず、ずり這い。
- 2歳あまりで掴まり立ち、2歳11か月10m歩行。徐々に発達しているが、現在も社会生活はなお非自立。
- 06年4月、C病院でMRI軽度の左右差疑い。脳波上明らかな発作波なし。心電図QTc0.397秒(4歳時;正常)。
- タミフルとの因果関係の検討を当センターに依頼。

16

症例4 (意識消失痙攣後完全回復)

- 14歳男性。05.12.31、39°C発熱。インフルエンザA診断。タミフルだけ服用。1時間後嘔吐。8時間後旅行先から帰宅。9時間後(体温39.6°C)に、2回目タミフル服用(併用薬なし)。1時間後、頭痛と呼吸困難、ウオーと意味不明の声、錯乱。父親が抱いて制止、黒っぽい顔色が急に蒼白となり、眼球上転、四肢弛緩し意識消失。呼吸再開後も呼吸は非常に小さく、止まるのではと親は非常に心配。救急車中、体温は37.5°C。
- 病院到着:呼びかけに反応。ややdrowsy。入院後体温38.8°Cに再上昇(1月1日1:45頃)。アセトアミノフェン服用。1時間あまり後(午前3時過ぎ)、突然覚醒、呼吸困難と錯乱状態となり、意味不明の叫び声を上げ、眼球上転(母親確認)。この時体温36.7°C(2回目タミフル服用7時間後)。
- まもなく意識回復。1回目と2回目のエピソードの記憶中断(1回目、父親の呼びかけや病院での医師の呼びかけはぼんやり記憶、2回目:着替えを着護師に手伝ってもらったこと記憶)。
- 翌日昼前までに回復(2回目服用約15時間後)。脳波異常なし。解熱したままで症状再燃認めず、入院翌々日退院。現高校生⁷

17

呼吸抑制・突然死症候群のスペクトル

(最重症例から順に示す)

- ①肺水腫を伴わない突然死(低酸素の時間が短すぎるため?)
- ②肺水腫を伴う突然死
- ③心肺停止蘇生、一過性肺水腫、2か月後多臓器不全で死亡
- ④心肺停止から回復後一過性肺水腫、後、寝たきり後遺症
- ⑤心肺停止から回復後、一見回復、発達退行、発達遅延
- ⑥心肺停止から回復後、1か月程度幻覚が断続
- ⑦2度にわたり痙攣、一過性心肺停止、翌日完全回復
- ⑧興奮/呼吸困難/チアノーゼ/痙攣後完全回復(厚労例に多数)
- ⑨脱力や呼吸困難・チアノーゼのみで完全回復

以上、連続性が極めて特徴的。動物実験と臨床例の突然死、心肺停止例で肺水腫を高率に認める。

ヒトの突然死・心停止例の多くはタミフルによる可能性が濃厚

18

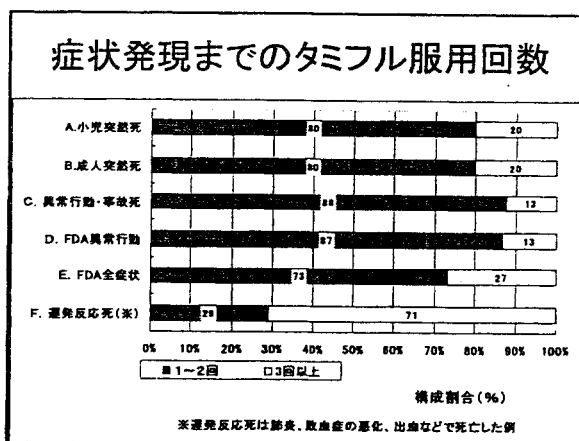
18

異常行動・事故死、精神神経症状も連続

死亡・重篤例(後遺障害)から軽症の順

- ①事故死(自殺とは考えられない例)
- ②事故(死)例中自殺が疑われる(中枢抑制剤ADR)
- ③自殺を一時考えたが、思い止まった
- ④精神症状が1W~3M以上持続した(入院を含む)
- ⑤危険行為遂行。重傷だが救命(後遺症ある例も)
- ⑥危険行為を遂行し、軽傷であった
- ⑦窓から飛び出しそう:危険な行為があったが事故に至らなかった例(医薬品等安全性情報202号、2004)
- ⑧一過性せん妄・異常行動(一過性の軽症例)

19



タミフルによる精神神経症状の特徴(※:FDA)

年齢 (n=101)	1.5-90歳。中央値12	-16歳68、17-20歳 8、21歳~25
性 (n=101)	女32、男69 / 日95、米5、独2、シンガポール1	
症状の分類 (n=103)	異常行動/せん妄60(死亡2)、自殺関連 6 (死亡1)、痙攣12、意識レベル低下6、意識消失4、その他15	
転帰(n=103)	死亡3(すべて日本)致死性的11、入院38、後遺症1、その他内科的に重要50例	
症状出現までの服用回数	1回:54、1-2回:75(73%)、最大10回	
最終服用~症状発現までの時間(n=58)	<30分 12(21%)、~1時間24(41%)、~2時間32(55%)、~4時間46(79%)、~6時間53(91%)、最長24h	
使用中止・継続で症状の消長	中止で消失 65、中止でも持続 10、2回目で再発 13、2回目から消失 9	

これらの内容は~07/11/11の厚労省情報にはない

21

嘔吐は初日のみ

タミフルの小児への治療目的RCTにおける嘔吐および肺炎の頻度とNNH

	プラセボ(n=517)		タミフル(n=515)		オッズ比 (95%信頼区間)	NNH	
	数	%	数	%			
嘔吐	1日目	16	3.1	51	9.9	3.4 (1.9-6.1)	15
	2日目以降	32	6.2	26	5	0.8 (0.47-1.4)	
肺炎	服用終了後	1	0.2	8	1.5	8.1(1.04-174)	74

新薬承認情報集(製品概要:NAP)のデータから、医薬ビジネス研究所で解析

肺炎は、服用終了後に有意に高率

いずれもRCTで確認

22

厚労省報告書横班報告書:タミフルと異常言動の関連認めず

報告書資料4-7(1) (p20),同4-15(1)-4-15(4)(p36-35)

資料4-7① 薬剤使用状況別の臨床症状の経時的な発現率 (%) : タミフルと異常言動

薬剤使用状況	異常言動		異常言動		統計	p値
	未使用	計	服用前	既服用		
第1病日	14 (0.3%)	7 (0.3%)	7 (0.3%)	15 (0.3%)	0.35	0.550
第2病日	10 (0.3%)	12 (0.3%)	6 (0.2%)	6 (0.1%)	0.001	0.001
第3病日	24 (0.7%)	26 (0.3%)	9 (0.2%)	17 (0.3%)	0.001	0.001

資料4-15② 薬剤使用状況別の症状の経時的な発現率 (%) : タミフルと幻覚・うわごと

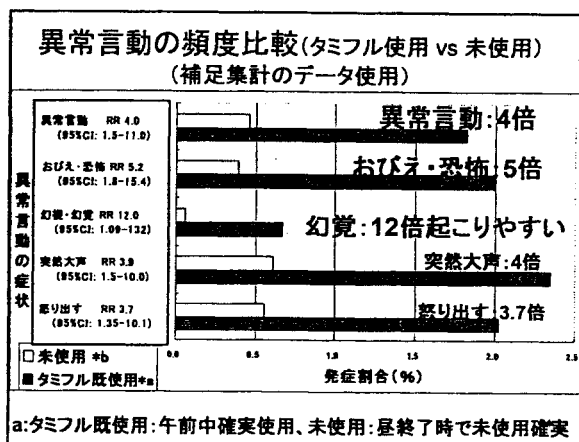
薬剤使用状況	幻覚・うわごと		幻覚・うわごと		統計	p値
	未使用	計	服用前	既服用		
第1病日	7 (0.3%)	7 (0.3%)	7 (0.3%)	6 (0.3%)	0.692	0.300
第2病日	1 (0.1%)	7 (0.3%)	6 (0.2%)	2 (0.1%)	0.300	0.300
第3病日	24 (0.7%)	26 (0.3%)	11 (0.3%)	17 (0.3%)	0.190	0.190

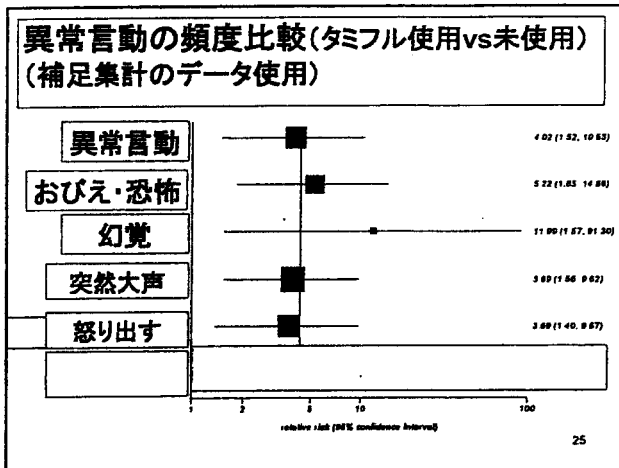
資料4-15③ 薬剤使用状況別の症状の経時的な発現率 (%) : タミフルと突然大声・うわごと

薬剤使用状況	突然大声・うわごと		突然大声・うわごと		統計	p値
	未使用	計	服用前	既服用		
第1病日	10 (0.3%)	4 (0.1%)	4 (0.1%)	14 (0.3%)	0.108	0.108
第2病日	11 (0.4%)	16 (0.3%)	9 (0.3%)	7 (0.1%)	0.300	0.300
第3病日	32 (0.9%)	34 (0.3%)	24 (0.7%)	10 (0.2%)	0.001	0.001

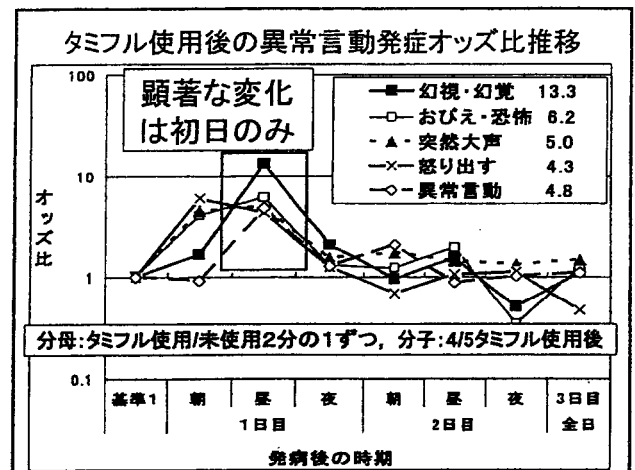
服用確実例(初日午前服用例)と未服用確実例(18時まで未服用)を比較すれば、初日昼(12~18時)の異常言動は、4~5倍多い(有意差あり;次スライド参照)

23





25



26

中枢抑制→肺炎・敗血症→多臓器不全→死亡 と考えられる例(厚労省公表例:70代男性)

- 咳、発熱でA医受診。インフルエンザ(-)、セフトリアキソン使用するも(翌日も追加)、症状改善なく、翌日再診。タミフル2cap、クラリスロマイシン400mg/日等処方。
- 服用翌日、朝より脱力。体動かず。B病院紹介、入院時 O_2 3Lで PaO_2 42.3、 $PaCO_2$ 28.9 SpO_2 80%。HR108、RR20、KT38.3°C。意識清。呼吸困難、高度炎症反応(敗血症)あり。
- その後呼吸数増加40/分、心拍120/分。その後も血圧と SpO_2 さらに低下、症状悪化し、死亡。DLST陰性。
- 服用開始翌日より中枢抑制(脱力等)あり。B病院受診時高度の呼吸困難、呼吸不全(肺炎・敗血症合併)。
- タミフル開始前、入院後種々抗生物質使用するも無効。

27

5日分服用後敗血症、多臓器不全で死亡 厚労省がタミフルとの関連を認めた 肝・腎・肺障害による死亡例(80代男性)

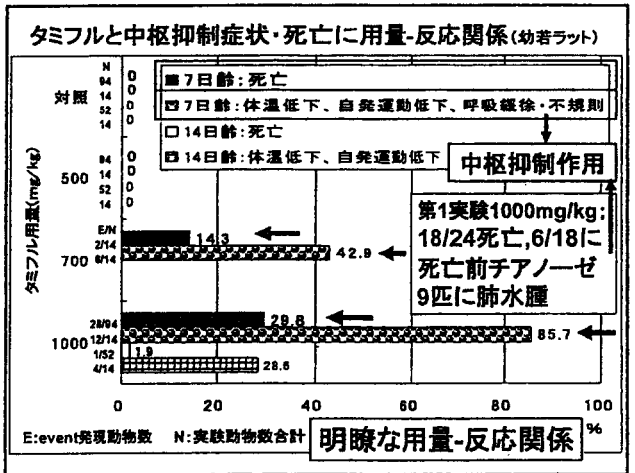
- 38°C発熱し受診。検査でインフルエンザA。タミフル2cap服用。3日目解熱。5日間服用終了翌日に全身倦怠強度で受診。入院時、肝腎障害(ALT470、BUN73.1、Cr2.88、CRP35mg/dL)、胸部異常陰影(ARDS)あり。入院5日目呼吸苦、低酸素血症(SpO_2 82%)、ステロイド剤で翌日一時軽快するもその3日後全身浮腫、腎障害悪化、服用終了3週間後、多臓器不全で死亡。
- もとの軽度腎障害(BUN20、Cr1.88mg/dL)のためOCB濃度上昇。服用終了翌日すでに敗血症による多臓器不全(MOF)。呼吸困難はARDS(MOFの一つ)。

28

服用終了後、異常行動発症し、2週間持続した例

- 15歳男子。39.2°C発熱。迅速検査B陽性。タミフル75mg2回/日を夕から服用。5日目平熱化も元気なく嗜眠傾向。
- 6日目最終10個目服用後登校。授業中机の上に正座、大声で歌う(せん妄)。帰宅後嗜眠傾向、登校せず。
- 服用開始9日目(終了3日目)B病院入院。頭部CT、脳MRI、脳波、血液・生化学等、ルーチン検査n.p.血中アンモニア正常(30 μ g/dL:基準値11-66)。
- 入院時マスクに「虫がいる」など幻覚、点滴自己抜去など典型的「せん妄」。突然走出し事故に遭いそうに。
- 嗜眠傾向出現後15日目、異常行動出現後14日目にして、症状一応回復(途中の経過の記憶なし:健忘)。
- その後、高校受験、合格し、正常化

29



30

タミフル使用後ヒトに生じた中枢抑制症状や死亡と、動物実験における中枢抑制症状・死亡の類似点

症状	ヒト症状	動物における症状 (ラット・マーモセット* _a)
体温	低体温	体温低下
運動・行動	動こうにも動けない、発語できない	自発運動低下、行動低下* _a
睡眠	睡眠	睡眠* _a
呼吸	呼吸抑制、呼吸異常、呼吸小、小呼吸と激しい呼吸、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* _a
死亡	死亡	死亡 31

3/

タミフル使用後ヒトに生じた中枢抑制症状や死亡と、動物実験における中枢抑制症状・死亡の類似点

病理組織学的所見	3歳男児突然死例後で、肺水腫、脳浮腫、39歳男性の睡眠時突然死例後でも急性左心不全、肺水腫。突然死例後2例中2例とも肺水腫、他にも多数	肺水腫: 死亡18匹中9匹に認められた。その他著差を認めず(脳の所見の記載はない)。
生死の分かれ目、症状発現時期など	死亡しなければ、ごく一部を除き可逆的。死亡例は低酸素により肺細胞の水ポンプ作用が低下し、肺腔内に水貯留し肺水腫。再酸素化により、基本的に完全に可逆性。	500mg/kgでは死亡や毒性所見はないが、700mg/kgで死亡。1000mg/kgで大部分死亡。死亡例でも病理学的変化が乏しい。
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: 死亡例は大部分初回投与時。成長とともにBBBが発達し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。

32

タミフルの中枢抑制作用はバルビタール剤、ベンゾジアゼピン剤類似であり、ベンゾジアゼピン受容体(BZD)に作用する?

精神・感覚系症状	せん妄等	せん妄、幻覚、異常行動など	毒性試験なし(もともと困難)ただし、中枢抑制剤が脱制御でせん妄や異常行動をおこすことは常識
	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たり変動、白無地が縞模様に見える	
	聴覚異常	異常に音が大きい、静かだとうるさい、ガンガン耳の中で鳴る	

※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(全て死亡)。全例消化管粘膜出血あり(腹痛、潰瘍、出血、要輸)。トキシコキネチックス(AUC等)のデータは示されていない。

- ・ヒトRCTで、服用終了後の肺炎増加(有意)、動物実験の高用量で細菌性肺炎の増加→再現
- ・末梢型BZDへ作用、生体ノイラミナーゼ(シアリダーゼ)阻害→免疫抑制、選発性神経障害、糖尿病、出血等、種々障害に関与が

33

突然死例における肺水腫と低酸素血症

- ・強い低酸素血症持続で: 肺水腫/脳浮腫、窒息、高山病、睡眠時無呼吸症候群、呼吸抑制剤、手術後の抜管直後など
- ・動物を低酸素状態に→肺水腫/脳浮腫再現
- ・著しい低酸素血症
→肺泡Ⅱ型細胞の水ポンプ作用低下
→肺水腫
再酸素化で(酸素が補給されると)急速に回復

34

突発型反応の発症機序(1)

- 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)により抗ウイルス作用のある活性型タミフル(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(トランスポーター機能)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)トランスポーターは「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)。

35

突発型反応の発症機序(2)

- 4) HCE-1活性は、離乳前動物は未熟のため低く、また、インフルエンザ初期は炎症性サイトカインの影響を受けて低下し、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(トランスポーター)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核(脳)抑制作用による。
- 7) P-糖タンパク機能が成長で上昇し、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。タミフルの服用を続けても症状は消失しうる。

36

突発型反応の発症機序(3)

- 8) 中枢抑制剤(睡眠剤, 安定剤, 麻酔剤, アルコール等)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のは薬理学の常識
- 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) 排出ポンプ(トランスポータ)活性が低い場合
- これは ・個人差
- ・インフルエンザの重さ(時期)
 - ・他の薬物(相互作用)など が関係

37

遅発型反応の発症機序として考えること

OCB(活性体)によるヒトneuraminidase阻害

- ・ Sialidase: 細胞構造中の糖蛋白, ガングリオシドの処理に関係→免疫機能/アポトーシス, 各臓器固有細胞機能(種々の生体機能)に関係するKey enzyme
- ・ Sialidase阻害(欠乏)は, 先天性sialidosis(神経障害)、2型糖尿病発症や発癌との関連も指摘されている。
- ・ 肺炎/敗血症、高血糖、糖尿病、出血、腎障害など: OCBによるneuraminidase(sialidase)の阻害による可能性が高い
- ・ 4~5日服用で血液-脳関門としてのP-糖タンパクを支える細胞膜構造の変化があれば、P-糖タンパク活性が低下し、未変化体タミフルの脳中濃度上昇
→遅発型精神神経症状・遅発型突然死もありうる

38

タミフルによる害反応の発症機序(まとめ)

- ①突発型: タミフル未変化体:
高サイトカインで障害された血液-脳関門を通過、排出されず脳中に高濃度に蓄積→中枢抑制作用を発揮→
- a) 突然死(心肺停止、肺水腫)
- b) 異常行動等突発性精神症状(事故死など)
- 低体温、幻視、幻聴、幻痛、凶暴性、自殺念慮等種々
- ②遅発型: タミフル活性型(OCB)
Neuraminidase(sialidase)阻害→細胞傷害性
→肺炎、敗血症(MOF)、高血糖、出血、腎障害
- ③アレルギー性
TEN、無顆粒球症、再生不良性貧血、劇症肝炎(DLST陽性も陰性もあり)、アレルギー性出血性腸炎など
- ④その他(分類不能)

39

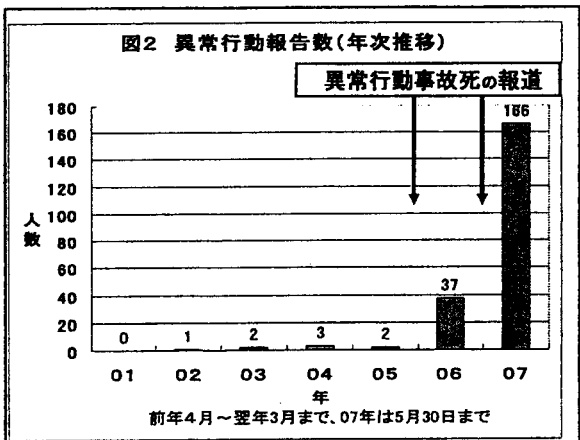
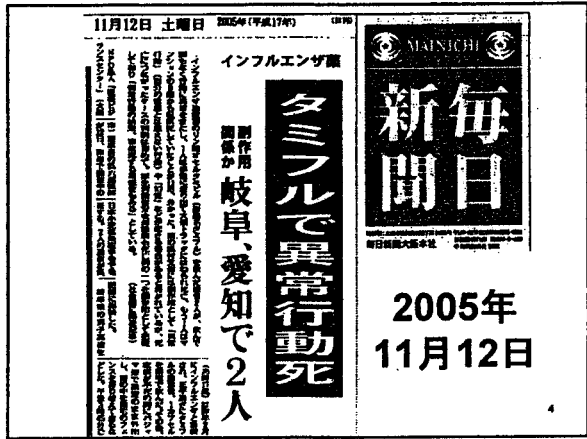
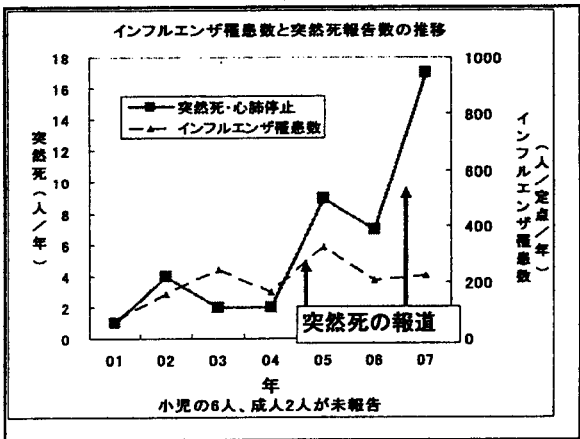
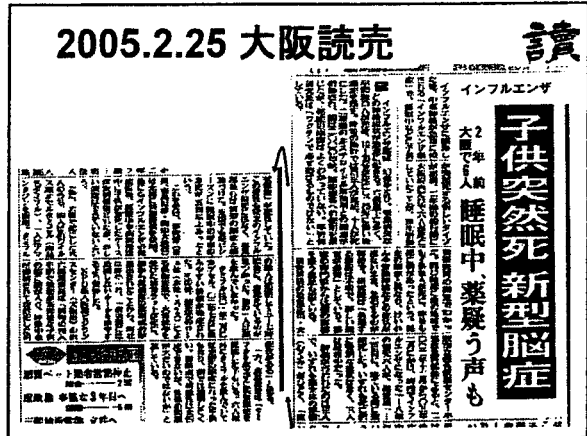
今後の課題:

- ①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から、突然死はタミフルの害反応と認識で来た。
- ②その後多数例が集積。症例対照研究など薬剤疫学的手法を用いずとも突然死/異常行動死との関連は明瞭
- ③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作用機序による生体への影響を十分見据え、症例対照研究を実施すべき。なお、
- ④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から、信頼性が乏しい。
- ⑤薬剤疫学以外の研究として、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、呼吸抑制死の確認、タミフル未変化体のベンゾジアゼピン受容体との結合、活性体のneuraminidase(sialidase)阻害に関する検証が重要と考える。

40

タミフルと突然死・異常行動との因果関係
の早期認識を求める
要望書および意見書
添付スライド
2007年12月3日

NPO法人医薬ビジネスセンター(薬のチェック)
浜 六郎
〒543-0062 大阪市天王寺区上汐3-2-17 902
TEL 06-6771-6314 FAX 06-6771-6347
URL: <http://www.npoaip.org>
e-mail gec00724@nifty.com



タミフルによる死亡例内訳 (2007.6.16現在)

害反応(副作用)の種類	<10	10代	成人	合計
1. 突発型 未変化体タミフルによる				
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 おそらく活性体タミフル(OCB)による				
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	19	5	56	80