

新型インフルエンザ流行期における タミフルの副作用報告

日本社会薬学会第29年会 2010年9月5日 日本大学

- 片平 洌彦(健和会臨床・社会薬学研究所／
新潟医療福祉大学大学院)
- 日野 紀子(健和会みさと健和病院薬局)

目的・方法・対象

新型インフルエンザ流行期に繁用されたタミフルの副作用報告は未公表のため、医師の小池晃議員（当時）を通じて、「医薬品医療機器総合機構」（PMDA）に対し、「法人文書」の開示請求を依頼した。PMDAは2010年3月26日に開示決定を行い、4月12日付で以下の文書を開示:「タミフルの副作用（疑い）として中外製薬株式会社から報告された医薬品副作用・感染症症例報告書（平成21年4月1日から平成22年1月31日までに報告されたもの）」。

以下、この報告書（100症例）をもとに、まとめを記載し、特に「突然死」の報告につき考察した。

結 果 ① 性・年齢等

使用期間は、2009年1月2日から同年12月21日の間。使用者の性別は、男61人、女33人（不明6人）。年代では、10歳未満が40人と最多で、10歳代19人、20歳代12人、30歳代6人、40歳代7人、50歳代2人、60歳代6人、70歳以上5人（年代不明3人）となり、概して年少者ほど多かった。使用理由（原疾患）は、「インフルエンザ」43人、「A型インフルエンザ」38人、「B型インフルエンザ」5人、「インフルエンザの予防」7人、「豚インフルエンザ」1人（記載なし6人）。処方日数は、1～7日。

結果② 性・年齢のクロス表

性	年代	9歳 以下	10代	20～ 30代	40～ 50代	60～ 70代	計
男		27人	14人	6人	6人	7人	60人
女		9人	3人	12人	3人	4人	31人
不明		4人	2人	0人	0人	0人	6人
計		40人	19人	18人	9人	11人	97人

年代の「不明」を除く97例について記載

結果③ 副作用と転帰のクロス表

副作用名(人数)	転帰	死亡	未回復	軽快	回復	不明
1)異常行動(31人)	0人	1人	3人	21人	6人	
2)肝機能障害(7人)	0	1	5	0	1	
3)せん妄(6人)	0	0	0	4	2	
4)肺炎(4人)	1	1	1	1	0	
4)ショック(4人)	1	0	0	2	1	
4)発疹(4人)	0	0	1	2	1	
4)腸炎(4人)	0	0	0	4	0	

(4人以上の上位4位について集計)

結 果 ④

死亡6人の性・年齢・死因・因果関係評価

No.	性	年齢	死因	医師評価	企業評価
12)	女	27	自殺	因果関係は極めて低い が、絶対に関連が無い とは言えないので報告 した。	関連性を示唆する 要因は殆ど考えら れない。
42)	男	46	肺炎	本剤の可能性が 高い	情報不足で 評価困難
62)	男	59	突然死	「行政解剖では原因不 明」と記し、自身の評価 記載なし。	評価極めて 困難
73)	男	13	ライ症候群	原因特定困難	情報不足で 評価困難
76)	女	37	ショック	本剤に問題があった のでは	情報不足で 評価困難
93)	男	50	急性腎不全、 高血糖	本剤の副作用が最 も可能性が高い	評価困難 ₆

結 果 ⑤ 突然死の事例

59歳男性、2009年12月3日、発熱、関節痛、悪寒があり、検査の結果は陰性だったが、タミフル、クラリス、カロナール投与。12月4日もタミフルを朝・夕2回投与。その後解熱。12月5日、蒲団の中に入ったまま死亡。

初診時の問診票、死亡後の家族の聞き取りでも、既往歴、合併症、日常の内服薬はない。「行政解剖の結果は、インフルエンザ悪化なし、肺炎なし、心筋梗塞等もなく原因不明」と記載。担当医は因果関係の評価記載なし。企業は、詳細情報不足で評価は極めて困難と記載。

考察(1) 報告数について

当初の予測としては、新型インフルエンザ流行期にはタミフルは繁用されたので、副作用報告もかなり多いと予想したが、100例と予想外に少なかった。季節性の時の報告数は、以下のタミフルの「審査報告書」に記されているが、この記載に比してかなり少ない。その理由につき、今後検討が必要である。

文献引用1. タミフルの副作用報告数

(3) 本邦での本薬の製造販売後の安全性情報(参考資料)

1) 重篤な副作用としての精神障害及び神経障害に関する報告

国内における本薬上市後に、本薬を服用したと推定される患者(延■万人)のデータのうち、重篤な副作用、特に、精神障害及び神経障害における調査結果が提出された。2009年6月までに収集された重篤な副作用は1980件(このうち2004/2005年シーズンが350件、2005/2006年シーズンが304件、2006/2007年シーズンが528件)であった。精神障害及び神経障害に関連する重篤な副作用としては、異常行動344件、痙攣91件、譫妄69件、幻覚68件、意識変容状態59件などが報告され、そのうち15歳未満の幼少児では、異常行動280件、痙攣60件、幻覚51件、譫妄49件、意識変容状態29件が報告された。

医薬品医療機構総合機構のタミフル「審査報告書」(平成21年11月12日)より原文のまま引用。

http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/r09/1104/45004500_21200AMY00238_A100_1.pdf

文献引用2. タミフル投与後の死亡例

2) 15歳未満の死亡例

2001年2月から2009年6月の間に、本薬（治療投与時）の製造販売後に収集された15歳未満の幼児において因果関係が否定できない死亡例は15例22件（心肺停止5件、突然死4件、死亡3件、転倒・転落2件、意識変容状態、胸部不快感、急性膵炎、異常行動、呼吸停止、心停止、損傷、窒息各1件）¹⁰であった。

医薬品医療機構総合機構のタミフル「審査報告書」（平成21年11月12日）より原文のまま引用
http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/r09/1104/45004500_21200AMY00238_A100_1.pdf

考察(2) 突然死との関係について

1) 厚労省・PMDAの見解

- 筆者の知る限り、これまで厚生労働省がタミフルと突然死の因果関係を認めた文書は皆無である。前記文献は、PMDAの審査報告書であるが、「因果関係が否定できない」とした初の公式文書として注目される。但し、引用した注の10は、2009年6月の厚生労働省「安全対策調査会」報告であり、この報告では因果関係は否定されている。

考察(2) 突然死との関係について

2)「安全対策調査会」検討の問題点①

- 「安全対策調査会」の結論は、「タミフル服用と突然死との因果関係については、…肯定する根拠は示されていない」。
- その理由として、「非臨床試験(動物実験等)、臨床試験(いわゆる夜間心電図試験)等の結果から、と記載。
- しかし、高用量投与の幼若動物で死亡例があったが、その詳細なデータは『得られなかった』

(2009年6月16日配布の「参考資料2-2」より)

考察(2) 突然死との関係について

3) 「安全対策調査会」検討の問題点②

- 「夜間心電図試験」は、中外製薬が実施したもので第3者ではない。
- 動物実験では、「体温に関わる脳幹等への薬理作用が示唆され」と紹介し、「引き続き関連研究を注視すべき」と記載。
- 同じく動物実験2試験で「肺水腫」が認められたが、「高用量の場合のみ」等として否定的な解釈。
- 人の死亡例11例の剖検結果を提出、と記されているが、その評価が全く記載されていない。

(2009年6月16日配布の「参考資料2-2」より)

考察(2) 突然死との関係について

4) 新型インフルエンザ患者の死亡例中の「疑い」例

片平は、2009年8～9月に報告された14人の死亡者について経過をまとめたところ、発熱後タミフルが投与されて解熱した後、1～6日後に急死した男性が3人(90代、60代、40代)いたので、その概要をまとめ、2009年11月23日の新医協薬学領域部会、同11月29日の日本社会薬学会第28年会にて報告した。

浜は、新型インフルエンザ患者の死亡例として厚生労働省HPで2009年11月27日迄に公表された74人のタミフル服用率は、「突然型」54人中36人(67%)、「進行型」20人中3人(15%)で、「突然型」の服用率が有意に高い(オッズ比11.33)と指摘している(「薬のチェックは命のチェック」37号、2010年1月、インターネット速報版、138・140号、2009年)。

考察(2) 突然死との関係について

5) 季節性の段階での報告例

また、片平は、厚生労働省のHPで公表されたタミフルの副作用報告症例票を調べた結果、新型インフルエンザ発生以前の季節性インフルエンザの段階においても、「解熱して症状が改善した」にもかかわらず、また、「脳症を示唆する症状がない」のに、その翌日に急死した男性(60代と9歳未満の計2例)や、タミフル服用後2時間ほどで呼吸・心肺停止し死亡、病理解剖で「薬剤性の可能性は否定できない」と記されている男性(30代)の症例が報告されていることから、これらを前記の学会で報告した。

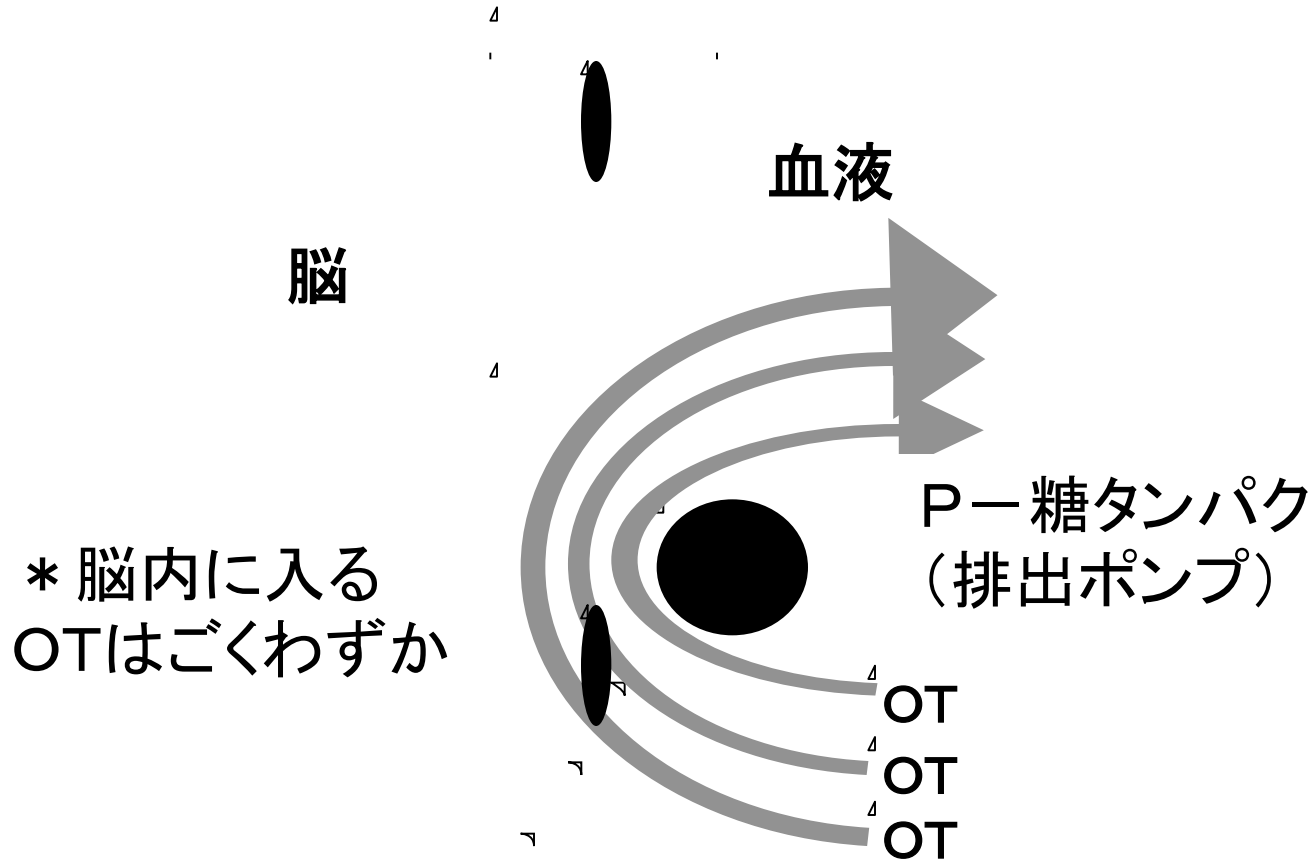
厚生労働省の2009年6月16日「精査」では、「タミフルとの関連を報告された死亡事例は76人で、うち突然死は14人」。

考察(2) 突然死との関係について

6) 発症機序の考察

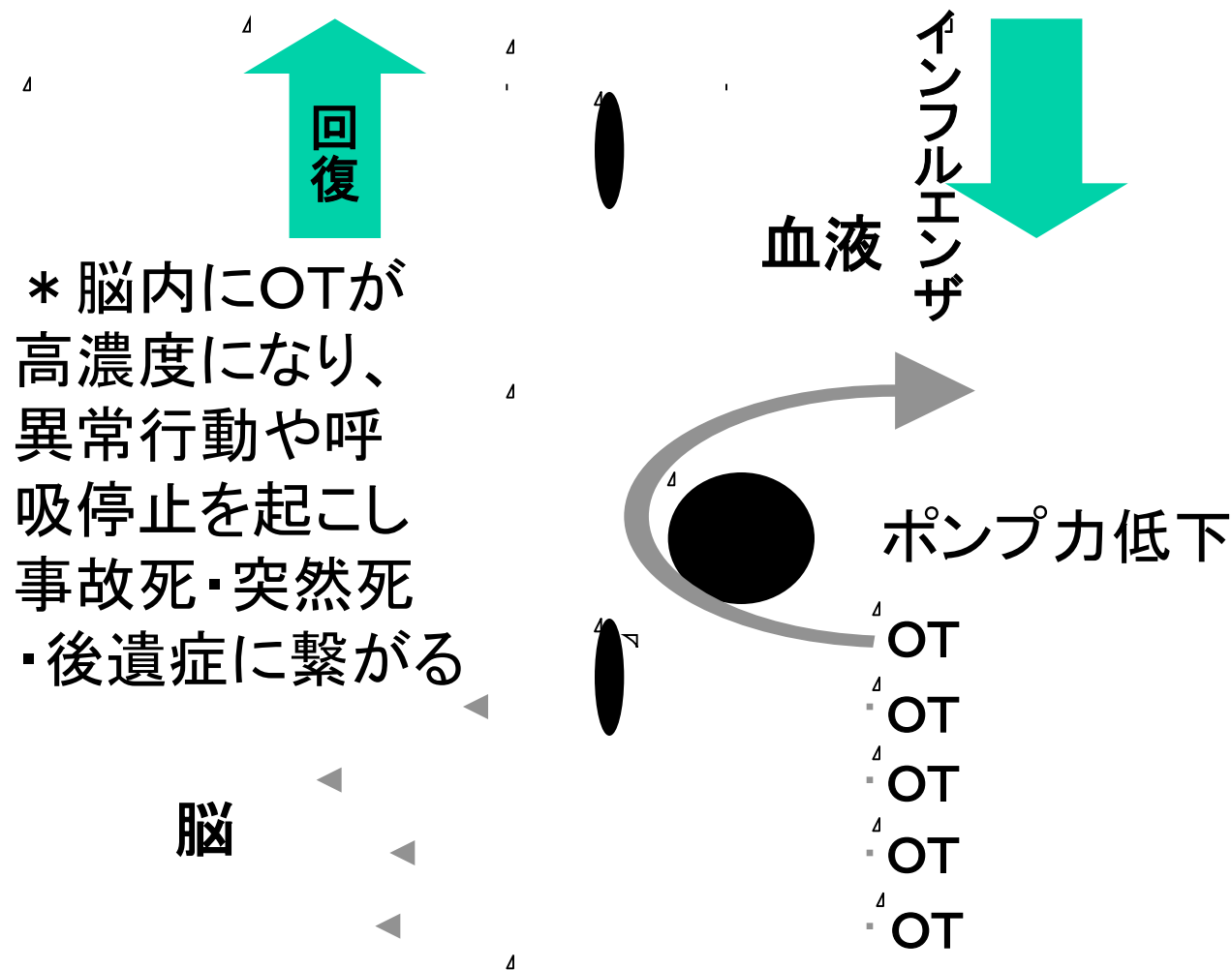
- タミフルと突然死との因果関係について、浜は、Morimotoら(2009)の研究を根拠に、以下のように考察している。「未変化体タミフルOTを脳から排出するトランスポーターはP-糖蛋白で、健康な状態ではOTは排出される(図1)が、インフルエンザ罹患時にタミフルを服用し、OTの排出が出来ないと、脳内濃度が高まり、OTの毒性が発現する(図2)」。今後の研究発展が期待される。

図1 タミフルで突然死・異常行動が起きる仕組みの基本 1歳以上のヒト・成熟ラットの健康な状態



『やっぱり危ないタミフルー突然死の恐怖』
浜六郎 株式会社金曜日 2008年2月15日
p176

図2 タミフルで突然死・異常行動が起きる仕組みの基本 インフルエンザのかかり初め



まとめ

- 1) 新型インフルエンザ流行期の2009年に報告されたタミフルの副作用報告は100例で、従来の季節性の時よりもはるかに少なかった。その理由の解明が必要である。
- 2) 死亡者6人の中に「突然死」の1事例があった。同様の事例が季節性の時にも報告されており、資料・文献による考察からは、タミフルの2009年11月付「審査報告書」記載のように、タミフルと突然死との「因果関係は否定できない」と考えられた。