

3)肝炎、肝機能障害、黄疸(頻度不明):AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、Al-Pの著しい上昇等を伴う肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)(頻度不明):皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)等の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5)急性腎不全(頻度不明):急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6)白血球減少、血小板減少(頻度不明):白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

7)精神・神経症状(頻度不明):精神・神経症状(意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、観察を十分に行い、症状に応じて適切な処置を行うこと。

*8)出血性大腸炎(頻度不明):出血性大腸炎があらわれることがあるので、血便、血性下痢等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

カプセル剤

	頻度不明 ⁽²⁾	0.5%以上
* 皮膚	発疹、蕁麻疹、紅斑(多形紅斑を含む)、瘙癢感、皮下出血	
消化器	口唇炎・口内炎(潰瘍性を含む)、血便、メレナ、吐血、消化性潰瘍	腹痛(6.8%)、下痢(5.5%)、嘔気(3.9%)、嘔吐、腹部膨満、便異常、口内不快感、食欲不振
精神神経系	興奮、振戦、しびれ、嗜眠	頭痛、傾眠、不眠症、めまい
* 循環器	上室性頻脈、心室性期外収縮、心電図異常(ST上昇)、動悸	
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、Al-Pの上昇
腎臓	血尿	蛋白尿陽性
血液		好酸球増加
呼吸器	気管支炎、咳嗽	
眼	眼の異常(視野障害、霧視、複視、眼痛等)	
* その他	疲労、発熱、低体温、浮腫	血中ブドウ糖増加、背部痛、胸痛

ドライシロップ剤

	頻度不明 ⁽²⁾	5%以上	5%未満
* 皮膚	蕁麻疹、紅斑(多形紅斑を含む)、瘙癢感、皮下出血		

	頻度不明 ⁽²⁾	5%以上	5%未満
消化器	口唇炎・口内炎(潰瘍性を含む)、血便、メレナ、吐血、消化性潰瘍	嘔吐(24.3%)、下痢(20.0%)	軟便、腹痛、嘔気
精神神経系	嗜眠		
* 循環器	上室性頻脈、心室性期外収縮、心電図異常(ST上昇)、動悸		
肝臓		ALT(GPT)上昇	AST(GOT)上昇
眼	眼の異常(視野障害、霧視、複視、眼痛等)、結膜炎		
* その他	耳の障害(灼熱感、耳痛等)、発熱、低体温、浮腫		鼻出血

注2)国内外の臨床試験又は自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

国外で実施されたカプセル剤による臨床試験成績では、副作用の頻度及び種類は非高齢者との間に差は認められていないが、一般に高齢者では、生理機能(腎機能、肝機能等)の低下や、種々の基礎疾患を有することが多いため、状態を観察しながら投与すること(〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照)。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)で胎盤通過性が報告されている。]
- 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

6. 小児等への投与

- 1歳未満の患児(低出生体重児、新生児、乳児)に対する安全性は確立していない(「その他の注意」の項参照)。
- 国外で実施されたドライシロップ剤による第Ⅲ相治療試験において、体重8.1kg未満の幼小児に対する使用経験はない。

7. 過量投与

現時点では、過量投与による有害事象が発生したとの報告はないが、国外での健康成人を対象としたカプセル剤による第Ⅰ相臨床試験において、1回200mg以上の投与により嘔気、嘔吐、めまい(浮動性眩暈)が報告されている。

8. その他の注意

- 国内で実施されたカプセル剤による第Ⅲ相予防試験において、糖尿病が増悪したとの報告が1例ある。また、国外で実施されたカプセル剤による第Ⅲ相予防試験では、糖代謝障害を有する被験者で糖尿病悪化又は高血糖が7例にみられた。非臨床試験においては、臨床用量の100倍までの用量において糖代謝阻害は認められていない。
- 国外で実施されたカプセル剤による慢性心疾患患者及び慢性呼吸器疾患患者を対象とした第Ⅲ相治療試験において、インフルエンザ罹病期間に対する有効性ではプラセボに対し有意な差はみられていない。しかし、本剤投与によりウイルス放出期間を有意に短縮し、その結果、発熱、筋肉痛/関節痛又は悪寒/発汗の回復期間が有意に短縮した。
- 国外で実施されたドライシロップ剤による慢性喘息合併小児を対象とした第Ⅲ相治療試験において、有効性を検証するには至っていない。一方、安全性において特に大きな問題はみられていない。

- (4) 国外で実施されたカプセル剤による高齢者 (65 歳以上) を対象とした第Ⅲ相治療試験において、本剤の投与によりインフルエンザ罹病期間をプラセボに比較して、約 50 時間 (23 %) 短縮した。
- (5) シーズン中に重複してインフルエンザに罹患した患者に本剤を繰り返して使用した経験はない。
- (6) 幼若ラットの単回経口投与毒性試験において、7 日齢ラットでは 1000 mg/kg で 3/14 例、700 mg/kg で 2/14 例の死亡例があったが、14 日齢のラットではいずれの用量においても死亡例はみられなかった。
- (7) 幼若ラットの単回経口投与トキシコキネティクス試験において、7 日齢、14 日齢、24 日齢、42 日齢ラットに 1000 mg/kg 投与し、7 日齢で 7/56 例、14 日齢で 1/28 例の死亡例がみられたが、24 日齢、42 日齢のラットではいずれも死亡例はみられなかった。オセルタミビルの脳での暴露量は、42 日齢のラットと比較して 7 日齢では 1500 倍、14 日齢では 650 倍と高かったが、24 日齢では 2 倍程度であった。

【薬物動態】

1. 小児における薬物動態

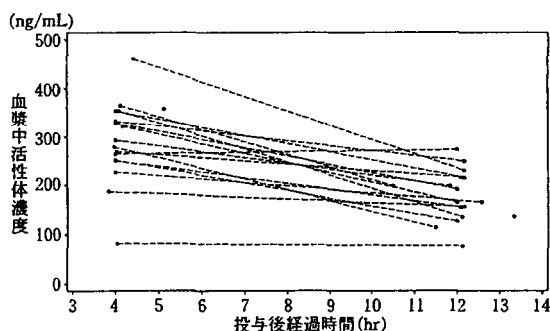
<日本人における成績>¹⁾

国内第Ⅱ相臨床試験において、本剤 2 mg/kg 1 日 2 回投与時の定常状態におけるオセルタミビル活性体の投与後 4 時間及び 12 時間における血漿中濃度を可能な患児において測定した。その結果、トラフに相当する血漿中活性体濃度 12hr 値はいずれの年齢層においても 115 ng/mL 以上であり、抗インフルエンザウイルス効果を期待できる濃度を維持していた。

日本人患児における血漿中活性体濃度 4 hr 値及び 12hr 値

血漿中活性体濃度 (ng/mL)	項目	日本人患児における血漿中活性体濃度 4 hr 値及び 12hr 値			
		1~4 歳	5~8 歳	9~12 歳	全体
4hr	例数	7	5	4	16
	平均	264.0	328.6	354.8	306.9
	標準偏差	56.0	30.8	81.2	66.7
	中央値	252.0	330.0	346.5	308.5
	最小-最大	188.0-366.0	280.0-355.0	265.0-461.0	188.0-461.0
	CV	21.2	9.4	22.9	21.7
	90%信頼区間	222.9-305.1	299.3-357.9	259.2-450.3	277.6-336.1
12hr	例数	8	5	2	15
	平均	170.4	165.4	240.5	178.1
	標準偏差	31.6	40.7	13.4	40.4
	中央値	162.5	167.0	240.5	167.0
	最小-最大	128.0-217.0	115.0-216.0	231.0-250.0	115.0-250.0
	CV	18.6	24.6	5.6	22.7
	90%信頼区間	149.2-191.6	126.6-204.2	180.5-300.5	159.7-196.4

日本人患児における定常状態での血漿中活性体濃度-時間プロット



<外国人における成績>^{2,3,4)}

健康な男女小児を対象とした 2 つの臨床試験において、1~5 歳を 1~2 歳、3~5 歳の 2 グループ (各 12 例) 及び 5~18 歳を 5~8 歳、9~12 歳及び 13~18 歳の 3 グループ (各 6 例) に分け、本剤を食後に 2.0~3.9 mg/kg を単回経口投与*したとき、1~2 歳における活性体の AUC_{0-∞} は 2,810 ng·hr/mL で 3~5 歳に比

較して 16 % 低かった。また、年齢 5~18 歳において年齢 5~8 歳のグループでは 13~18 歳のグループに比較して活性体の消失は速く、結果として暴露量の低下が認められた。年齢 5~8 歳のグループにおける活性体の AUC_{0-∞} は年齢 13~18 歳のグループに比較して 60 % であった。

これら小児グループにおける活性体の薬物動態パラメータをオセルタミビル 75 mg 及び 150 mg 反復投与*した成人における臨床試験より得られた薬物動態パラメータと比較したとき、年齢 5~8 歳のグループにおける AUC は成人の 75 mg (1 mg/kg に相当) 投与における AUC と同様であり、年齢 9~12 歳のグループでは成人の 75 mg 及び 150 mg の間にあり、年齢 13~18 歳のグループでは成人の 150 mg (2 mg/kg に相当) と同様であった。同様に、すべての年齢グループにおける投与 12 時間後における血漿中活性体濃度は成人における投与量 150 mg における値を越えるものでなく、抗インフルエンザウイルス活性を期待できる濃度を維持した。

各小児グループにおける活性体の薬物動態パラメータ (2 mg/kg)

小児グループ (例数)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
1~2 歳* (12)	2,810±871	121±51	5.6±2.2	14.9±7.3
3~5 歳* (12)	3,350±678	179±73	5.0±2.3	11.3±5.5
5~8 歳 (6)	2,746±368	183±36	3.7±0.5	8.8±2.0
9~12 歳 (6)	3,208±394	231±46	3.7±0.5	7.8±1.8
13~18 歳 (6)	4,534±929	319±76	4.3±0.8	8.1±2.2

mean ± SD

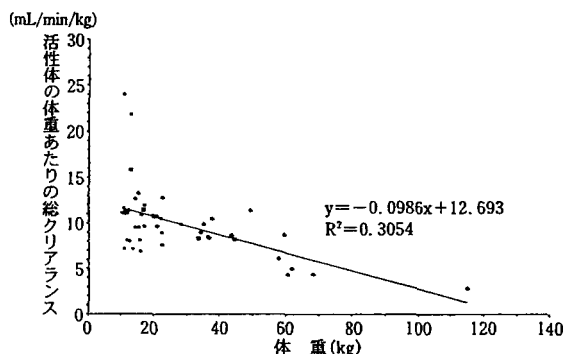
: 各パラメータは 1~2 歳 30 mg、3~5 歳 45 mg 投与を 2 mg/kg に補正したものの

日本人及び白人における投与 1 日目の活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
75 (日本人)	2,107±374	191±32.5	4.91±1.02	6.46±1.42
75 (白人)	2,274±1,105	142±39.7	5.84±1.16	10.0±6.86
150 (日本人)	5,189±1,187	468±84.3	5.16±0.754	6.30±1.95
150 (白人)	5,036±1,524	383±98.6	4.42±1.11	7.81±5.23

mean ± SD

小児の体重と総クリアランスの相関性



1~18 歳の小児に 2 mg/kg の用量で 1 日 2 回投与した場合、活性体の暴露量は、成人における安全性及び有効性が示された暴露量と同様であった。国外ではこれら小児での薬物動態の傾向から、活性体のクリアランス能が低年齢児で高く、年齢に伴い減少することを踏まえ、目標とする活性体の暴露量を得るため、年齢に相関する体重を基準とした体重群別固定用量として設定された。

2. 国内小児と国外小児における血中濃度の比較 (国内・国外成績)¹⁻³⁾

用量を 2 mg/kg に補正した日本人小児における定常状態での血漿中活性体濃度 4 hr 値及び 12hr 値につき、3 つの国外小児試験より用量 (2 mg/kg) 及び定常状態への補正を行った 4 hr 値及び 12hr 値と比較した。この結果、日本人小児における 4 hr 値及び 12hr 値は国外小児における 4 hr 値及び 12hr 値の分布の範囲内にあった。

3. 剤形間の生物学的同等性 (国外成績)⁹⁾

カプセル剤及びドライシロップ剤は成人被験者による生物学的同等性試験成績より、両製剤は同等であることが示された。

ドライシロップ剤及びカプセル剤 150 mg 経口投与*時の活性体の薬物動態パラメータ (n=18)

剤形	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ドライシロップ剤	6,870±1,360	546±101	5.1±1.5	7.2±1.7
カプセル剤	6,940±1,620	615±147	4.5±1.0	6.4±1.5

mean±SD

4. 腎機能障害者における薬物動態⁹⁾

<外国人における成績>

クレアチニンクリアランス (Ccr) 値により規定された腎機能障害者を含む 20 例を対象とし、オセルタミビルとして 100 mg 1 日 2 回を 6 日間反復投与*したときの活性体薬物動態は、以下の表のとおり腎機能に依存した。高度な腎機能障害者においては投与量の調整が必要であると考えられた。

投与開始 6 日目における活性体の薬物動態パラメータ

Ccr値 (mL/分)	AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	Cl ₀₋₁₂ (L/hr)
Ccr≤30	43,086±18,068	4,052±1,519	1.54±0.55
30<Ccr≤60	15,010±4,158	1,514±392	4.19±0.67
60<Ccr≤90	9,931±1,636	1,058±183	7.25±1.15
Ccr>90	4,187±630	494±80	17.50±2.78

mean±SD

5. 薬物相互作用⁷⁾

<外国人における成績>

オセルタミビルは尿酸排泄促進薬のプロベネシドとの併用により腎クリアランスの低下、AUC_{0-∞}及びC_{max}の約 2 倍の増加が認められた。このことはアニオン型輸送過程を経て腎尿細管分泌されるオセルタミビルは同経路で排泄される薬剤との併用により競合的相互作用を生ずる可能性を示唆している。しかし、この競合による薬物動態の変化の割合は、投与量の調整が必要であるほど臨床的に重要ではない。

なお、インフルエンザウイルス感染症に伴う症状緩和のために併用される可能性がある薬物 (抗ヒスタミン薬、マクロライド系抗生物質、NSAIDs等) 及び心電図に影響を与える可能性のある薬剤 (抗不整脈薬等) の多くの薬物との相互作用は検討されていない。

6. 蛋白結合率⁸⁾

オセルタミビル及びその活性体のヒト、ラット、ウサギ及びイヌ血漿蛋白との結合率は、オセルタミビルでは全ての種類において 50% 以下の結合であったが、活性体ではいずれの種類においても平均で 3% 以下の弱いものであった。(in vitro試験)

7. 代謝・排泄^{9,10)}

<外国人における成績>^{9,10)}

本剤はヒトにおいて経口投与後速やかに主として肝臓で活性体に加水分解される。健康成人男子に対し本剤を (オセルタミビルとして 37.5~300 mg) 単回経口投与*したとき、未変化体及び活性体あわせて投与 48 時間後までに 70~80% が尿中に排泄された。

また、オセルタミビルはヒト肝ミクロゾームを用いた代謝試験により、P450 による代謝は認められず、P450 を介した薬物相互作用の検討により各種 P450 基質の代謝に対してもほとんど影響を与えなかった。

*成人に対して承認された用法・用量は、1 回 75 mg を 1 日 2 回、5 日間投与である。幼小児に対して承認された用法・用量は、1 回 2 mg/kg を 1 日 2 回 5 日間投与である。

(参考) 動物実験の結果¹¹⁾

1. 分布

雌雄ラットに [¹⁴C]-オセルタミビル 20 mg/kg を単回経口投与した際、放射能は各組織に速やかに分布し、雌雄で類似していた。消化管を除くと肝臓、腎臓で高濃度を示し、標的組織の 1 つと考えられている肺では血漿の約 2 倍であったが、中枢神経系への移行は少なかった。雌において胎児への移行が認められ、移行放射能は母体側血漿の約 1/2 であった。放射能は投与 48 時間後までに各組織からほぼ完全に消失した。

2. 乳汁中移行

授乳ラットに [¹⁴C]-オセルタミビル 10 mg/kg を単回経口投与した際、放射能は乳汁中に移行し、投与 1 時間後で最高濃度に達した。その後、血漿中とほぼ同様な推移で消失したが、乳汁中/血漿中濃度比は常に乳汁中において高かった。

【臨床成績】

<日本人における成績>¹²⁾

国内で実施された小児 (1~12 歳) を対象とした第 II 相臨床試験 (JV16284) において、インフルエンザ感染が確認された 59 例 (インフルエンザ感染はウイルス分離より判定した。) におけるインフルエンザ罹病期間 (咳、鼻症状が改善し、体温 37.4℃ 以下に回復するまでの時間) は 72.5 時間 (中央値) であった。また、投薬中の体温が 37.8℃ 未満に回復するまでの時間は 21.3 時間 (中央値) であり、平熱 (37.4℃ 以下) に回復するまでの時間は 35.3 時間 (中央値) であった。

国内で実施された小児を対象とした第 II 相臨床試験において、2% 以上の発現率で生じた全ての有害事象は以下の通りであった。本表に示した有害事象が必ずしも副作用を意味しない、また、患者の特性や他の要因が臨床試験とは異なるため、これらの結果から、実際の診療状況における副作用の発現率を予測することは出来ない。

国内治療試験で発現した主な有害事象 (2% 以上)

有害事象	リン酸オセルタミビル n=70
嘔吐	22 (31.4)
下痢	19 (27.1)
ALT (GPT) 増加	4 (5.7)
軟便	3 (4.3)
結膜炎	3 (4.3)
AST (GOT) 増加	3 (4.3)
腹痛	2 (2.9)
中耳炎	2 (2.9)
ロタウイルス胃腸炎	2 (2.9)
好中球数減少	2 (2.9)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量: オセルタミビルとして 1 回 2 mg/kg を 1 日 2 回 発現件数 (%)

<外国人における成績>^{12,14)}

米国及びカナダにおいて 1~12 歳の小児で実施されたプラセボを対照とした第 III 相臨床試験 (WV15758) の 5 日間投与におけるインフルエンザ罹病期間 (咳、鼻症状が改善し、体温 37.2℃ 以下、罹患前の日常生活に回復するまでの時間) に対する有効性を以下に示す。

インフルエンザ罹病期間 (時間)

薬剤	投与期間	症例数 ^{#1)}	インフルエンザ罹病期間中央値 (95% 信頼区間)
リン酸オセルタミビル	5 日間	217 例	101.3 時間 ^{#2)} (88.8-118.3)
プラセボ	5 日間	235 例	137.0 時間 (124.5-149.6)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量: オセルタミビルとして 1 回 2 mg/kg を 1 日 2 回
#1) インフルエンザ感染はウイルス分離又は抗体反応により判定した。
#2) p<0.0001 (プラセボとの比較)

リン酸オセルタミビルにより、罹病期間の短縮効果の他、重症度の低下、インフルエンザ二次症状の発現率低下が認められ、本剤の有効性が認められた。

国外治療試験で発現した主な有害事象（1%以上）

有害事象	プラセボ n=353	リン酸オセルタミビル n=342
嘔吐	30 (8.5)	49 (14.3)
中耳炎 ^{#1)}	50 (14.2)	37 (10.8)
下痢	37 (10.5)	30 (8.8)
嘔気	14 (4.0)	13 (3.8)
腹痛 ^{#2)}	13 (3.7)	12 (3.5)
鼻出血	9 (2.5)	10 (2.9)
軟便	7 (2.0)	7 (2.0)
肺炎	11 (3.1)	7 (2.0)
耳痛	3 (0.8)	5 (1.5)
関節痛	8 (2.3)	5 (1.5)
気管支痙攣	5 (1.4)	4 (1.2)
鼓膜障害	6 (1.7)	4 (1.2)
皮膚炎	7 (2.0)	4 (1.2)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量：オセルタミビルとして1回2mg/kgを1日2回
#1) 中耳炎は急性中耳炎を含む。
#2) 腹痛は上腹部痛を含む。

国外において慢性喘息合併患児（5～12歳）に対するプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験（WV15759/WV15871）は、目標症例数500例に対し登録例数は335例であった。このため、本剤の有効性を検証するには至っていないが、インフルエンザ罹病期間（中央値）は本剤123.9時間、プラセボ134.3時間であった。また、本試験において、開始時と比較した努力性呼気1秒量（FEV₁）の変化率は本剤10.8%、プラセボ4.7%であった。

【薬効薬理】

1. *in vitro*抗ウイルス作用¹⁵⁾

リン酸オセルタミビルはプロドラッグであり、代謝により活性体に変換された後、抗ウイルス作用を示す。リン酸オセルタミビルの活性体は*in vitro*でのA型及びB型インフルエンザウイルスの複製を低濃度（実験室株IC₅₀：0.6～155 nM、臨床分離株IC₅₀：<0.35 μM）で阻害した。

2. *in vivo*抗ウイルス作用¹⁶⁻¹⁸⁾

マウス及びフェレットのA型及びB型インフルエンザウイルス感染モデルでは、リン酸オセルタミビルの経口投与（0.1～100 mg/kg/日）により、用量に依存して生存数の増加、感染に伴う症状の減少、ウイルス力価の減少などの治療効果が認められた。また、ニワトリ感染モデルにおいてウイルス感染24時間前からの経口投与（10、100 mg/kg、1日2回）で、生存率の上昇などウイルス感染に対する抑制効果が認められた。

3. 作用機序¹⁹⁾

リン酸オセルタミビルの活性体はヒトA型及びB型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを選択的に阻害し（IC₅₀：0.1～3 nM）、新しく形成されたウイルスの感染細胞からの遊離を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制する。

4. 耐性²⁰⁾

国外及び国内臨床試験における本剤に対する耐性ウイルスの出現率は成人及び青年では0.34%（4/1,177例）、小児では4.5%（17/374例）であり、成人・青年及び小児を合わせた場合、1.4%（21/1,551例）であった。耐性ウイルスは全てA型ウイルスに由来し、B型では出現が認められなかった。耐性を獲得したウイルスでは、マウス及びフェレットにおいて著しい感染性の低下が認められ、感染部位での増殖、伝播力は極めて低いと

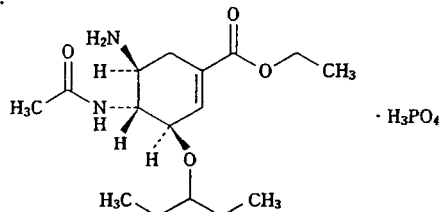
考えられる。耐性を獲得したウイルスでは、ノイラミニダーゼのアミノ酸変異が認められている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：リン酸オセルタミビル（Oseltamivir Phosphate）（JAN）

化学名：(-)-Ethyl (3R, 4R, 5S)-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)cyclohex-1-ene-1-carboxylate monophosphate

構造式：



分子式：C₁₅H₂₂N₂O₄ · H₃PO₄

分子量：410.40

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。水及びメタノールに溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けやすく、N,N-ジメチルアセトアミドに溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

融点：192～195℃（分解）

分配係数：酸性～中性領域で水相に分配し、アルカリ性領域で油相に分配する。

【取扱い上の注意】

1. 使用期限内であっても開栓後はなるべく速やかに使用すること。
2. 吸湿性があるので、開栓後は密栓し、湿気を避けて保存すること。
3. 開栓後4週間以上保存する場合は、冷蔵庫又は冷所（10℃以下）で保存すること。なお使用時は、結露を避けて開栓すること。

【包装】

タミフルドライシロップ3%：30g（瓶）×1

【主要文献】

- 1-12) 社内資料
- 13) Whitley R. J., et al. : *Pediatr. Infect. Dis. J.* 20 : 127, 2001
- 14, 15) 社内資料
- 16) Sidwell R. W., et al. : *Antiviral Res.* 37 : 107, 1998
- 17) Mendel D. B., et al. : *Antimicrob. Agents Chemother.* 42 : 640, 1998
- 18-20) 社内資料

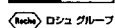
**【文献請求先】

中外製薬株式会社 医薬情報センター
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
<http://www.chugai-pharm.co.jp>

** 製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1



®登録商標

84003542/84003845

平成18年1月
厚生労働省医薬食品局
安全対策課

個人輸入されるサリドマイドに関する取扱い等について

1 多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドラインの周知と個人輸入における取扱い

- 平成16年12月10日、厚生労働省からの依頼により日本臨床血液学会がとりまとめた「多発性骨髄腫に対するサリドマイドガイドの適正使用ガイドライン」について、厚生労働省から都道府県、日本医師会、日本薬剤師会等に対して周知を依頼。
- 平成16年12月14日、サリドマイドの医師等の個人輸入に当たって、ガイドラインを参考にしてサリドマイドを厳重に管理することを誓約する旨を記載した必要理由書を提出させるよう、地方厚生局長に対して通知。
- 平成17年12月14日、今までにサリドマイドを個人輸入したことがある医師に対して、サリドマイドを厳重に管理し、適正に使用することについて、改めて通知。あわせて、これからサリドマイドを個人輸入しようとする医師に対して、サリドマイドに係る薬監証明発給時に、安全対策課長、監視指導・麻薬対策課長連名の文書を交付し、サリドマイドを厳重に管理し、適正に使用できるよう周知徹底することを、再度、地方厚生局長に対して通知。

2 サリドマイド使用実態調査

平成17年7月から12月まで、サリドマイドを個人輸入した医師を対象に調査票を配布し、サリドマイドの使用対象患者の疾患、ガイドラインの遵守状況等について、サリドマイド使用実態調査を実施した。本年1月6日時点の結果は、参考資料5-5のとおり。

3 サリドマイドを輸入した医師の登録システムの開発

平成17年度厚生労働科学特別研究「未承認医薬品の管理・安全確認システムに関する研究」（主任研究者：久保田潔東京大学医学部助教授）において、大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）を利用してサリドマイドを個人輸入した医師が薬剤の使用状況等を登録することができるシステムを検討している。このシステムは、本年5月を目途に稼働する予定である。

平成18年1月27日
国立医薬品食品衛生研究所
医薬安全科学部

サリドマイド使用実態調査結果について

1 調査期間、対象

平成17年7月から12月までにサリドマイドを個人輸入すべく薬監証明を取得した医師

2 調査方法

上記対象者に対して、薬監証明発給時に「サリドマイド使用実態調査票」を配布し、FAX又は郵送で返送を依頼。

3 回収した調査票数

177

(注)

上記調査期間にサリドマイドを個人輸入すべく薬監証明を取得した医師は355名。

4 集計結果

別紙のとおり。

5 その他

本調査結果は、平成18年1月17日までに返送された調査票を集計したものであり、今後、調査票が返送される可能性がある。

(注)

本調査は、これからサリドマイドを個人輸入しようとする医師を対象としているにもかかわらず、サリドマイドを初めて輸入する場合には回答することが困難な設問があるなど、設問の一部に回答者の混乱を招きかねない項目があったことに留意が必要である。

A. 所属医療機関等の基本事項

1. 所属医療機関について

1.1 所属医療機関が、日本血液学会研修施設であるかについて、該当するもの1つに「レ」を付けてください。

(以下、この頁では、全177から、無回答・無記入2を除いた175を母数とする)

1) 研修施設である。138 (78.9%) 2) 研修施設でない。37 (21.1%)

1.2 御所属の医療機関の分類について、該当するもの1つに「レ」を付けてください。

1) 病院 2) 診療所 (有床) 3) 診療所 (無床)
163 (93.1%) 0 12 (6.9%)

1.3 御所属の医療機関に、日本臨床血液学会又は日本血液学会の会員がいますか。該当するものに「レ」を付けてください。

1) 輸入医師が日本臨床血液学会又は日本血液学会の会員である 157 (89.7%)
 2) 輸入医師の所属する診療科に日本臨床血液学会又は日本血液学会の会員の医師がいる 13 (7.4%) 内1) 非該当2 (1.1%)
 3) 所属の医療機関の他の診療科に日本臨床血液学会又は日本血液学会の会員の医師がいる 10 (5.7%) 内1, 2) 非該当 5 (2.9%)
 4) 所属の医療機関に日本臨床血液学会又は日本血液学会の会員の医師はいない 10 (5.7%)
 5) わからない 1 (0.6%)

(注)

学会員+同じ診療科に学会員がいる+他の診療科に学会員がいる=93.7%

2. サリドマイドの使用目的について

サリドマイド輸入の目的とした患者の疾患等について、該当するものに「レ」を付けてください(複数回答可)。「2) その他の悪性腫瘍」、「4) その他の疾病」及び「5) その他の用途」の場合は、具体的な病名又は用途をご記入ください。

1) 多発性骨髄腫 164 (93.7%) (内、6は他疾患併記:腫瘍4、その他2)
 2) その他の悪性腫瘍 12 (6.9%) (内、4は、多発性骨髄腫併記)
 3) ハンセン病 2 (1.1%)
 4) その他の疾病 3 (1.7%) (内、2は多発性骨髄腫併記)
 5) その他の用途 0

1)~4)の口に「レ」を付けた場合には、次ページ以降に進んで下さい

B. ガイドラインの遵守状況

I. 「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」(日本臨床血液学会)又は「サリドマイドの取扱いに関するガイドライン」(国立ハンセン病療養所所長連盟)の遵守又は準用状況について、該当するものに、「レ」を付けて下さい。

(この項については、全177を母数とする。)

「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」(日本臨床血液学会)を遵守又は準用 173 (97.7%)

「サリドマイドの取扱いに関するガイドライン」(国立ハンセン病療養所所長連盟)を遵守又は準用 2 (1.1%)

不遵守 2 (1.1%)

無回答 0

II. 遵守内容

以下は、B. I. の1)「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」の全部若しくは一部を遵守している又は準用している」場合に回答してください。

遵守している事項の□に「レ」を付けて下さい。

(以下、原則として遵守及び準用173を母数とする。)

1. 医療機関の体制について

1.1 □ サリドマイド責任医師を置いている。 160 (92.5%)

1.2 □ 責任医師は日本血液学会認定血液専門医である。 140 (80.9%)

1.3 □ サリドマイド責任薬剤師を置いている。 124 (71.7%)

1.4 □ サリドマイド使用について、院内の倫理委員会等の承認を受けている。 143 (82.7%)

1.5 □ (日本血液学会研修施設でない医療機関においてサリドマイド治療をしている場合に)日本血液学会研修施設との連携を図っている。 28内、研修施設なのに記入6
研修施設でない37人中では 22 (59.5%)

2. 同意について

2.1 患者へのサリドマイド治療についての説明に、「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」の説明文書を使用していますか。

□ 使用している 113 (65.3%)

□ 使用していない 60 (34.7%)

2.1.1 使用していない 60 内

□ 文書で説明 58 (33.5%)

□ 口頭説明 1 (0.6%)

□ 説明せず 1 (0.6%)

無回答 0

(注)

文書同意合計: 171 (98.8%)

2.1.1. 1)ガイドラインの説明文書以外の文書を使用した場合の内容 (対象58)

□ サリドマイドが過去に薬害を起こした薬であること 56 (96.6%)

□ 妊娠可能な女性、妊娠させることが可能な男性が服用する際に避妊が必要であること 57 (98.3%)

□ 患者家庭内に薬剤管理責任者を選任する必要があること 29 (50.0%)

□ 服用記録を行い、何らかの理由により薬剤が服用されない場合は返納する必要があること 42 (72.4%)

2.2 患者からのサリドマイド治療についての同意は、「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」の同意文書を使用していますか。

2.2.1 使用している。 97 (56.1%)

2.2.2 使用していない 71 (41.0%)

無回答 5 (2.9%)

ガイドライン同意文書を使用していないの内、

文書同意 66 (38.2%)

口頭同意 5 (2.9%)

同意とらず 0

(注)

文書同意合計：163 (94.2%)

2.3 患者家庭内に薬剤管理者の選定をしている。 108 (62.4%)

2.4 患者及び配偶者又はパートナー等に対してサリドマイドの教育と服薬指導を実施している。 144 (83.2%)

2.5 妊娠可能な女性患者について、サリドマイド使用前に妊娠検査を実施していますか。次のうち該当する事項の□に「レ」を付けて下さい。

妊娠可能な女性患者は、検査している。 18 (10.4%)

現在、該当患者はいないが、妊娠可能な女性患者の場合は検査することとしている。 105 (60.7%)

現在、該当患者はおらず、妊娠可能な女性患者を検査するか未定。 48 (27.7%)

妊娠可能な女性患者はいるが、検査していない。 0

無回答 2 (1.2%)

3. 登録について

3.1 サリドマイド治療開始前に日本臨床血液学会事務局へ登録をしている。 63 (36.4%)

4. 服用記録簿、残薬回収等について

4.1 患者ごとの服用記録簿を作成している。 120 (69.4%)

4.2 患者及び配偶者又はパートナー等に服薬指導を行う際に、使用実態が把握できるような服用記録簿を交付して、必ず記帳するように指導している。 86 (49.7%)

4.3 未使用のサリドマイドと服用記録簿を次回診察時に持参させて提出するように指導している。 84 (48.6%)

4.4 最終的に使用しない薬剤は、返納する義務があることを、患者及び配偶者又はパートナー等に理解させている。 158 (91.3%)

4.5 サリドマイド治療の中止などに伴い、患者が服用する必要のない残薬について、回収することとしている。 159 (91.9%)

4.6 患者から残薬を回収した場合に、残薬受領証を交付することとしている。 59 (34.1%)

5. 品質管理・保管について

- 5.1 サリドマイドは、施錠するなど盗難・紛失などの対策をして、他の医薬品と分離保管している。 145 (83.8%)
- 5.2 薬品管理簿を作成して、サリドマイドの保管管理を行っている。 132 (76.3%)
- 5.3 サリドマイド交付に際して、患者名、投与量等の記録を残している。 155 (89.6%)
- 5.4 交付されたサリドマイドは、容器用シール又は専用の薬袋などで、サリドマイドが容易に認識できるようになっている。 113 (65.3%)
- 5.5 薬品管理簿に購入量、個々の患者の処方量・実使用量・返納量、汚損・破損数量、廃棄数量を記帳している。 121 (69.9%)
- 5.6 返納されたサリドマイドは、複数の薬剤師又は医師の立ち会いの下に、粉碎するなど再利用されない状態にした上で、適切に廃棄している。 111 (64.2%)

以上

宛先：厚生労働省医薬食品局安全対策課

FAX 03-3508-4364

* 輸入報告書確認済番号： _____

サリドマイド使用実態調査票

輸入医師名： _____

医療機関名： _____

連絡先電話番号： _____

連絡先住所：〒 _____

A. 所属医療機関等の基本事項

1. 所属医療機関について

1.1 所属医療機関が、日本血液学会研修施設であるかについて、該当するもの1つに「レ」を付けてください。

- 1) 研修施設である。 2) 研修施設でない。

1.2 御所属の医療機関の分類について、該当するもの1つに「レ」を付けてください。

- 1) 病院 2) 診療所（有床） 3) 診療所（無床）

1.3 御所属の医療機関に、日本臨床血液学会又は日本血液学会の会員がいますか。該当するものに「レ」を付けてください。

- 1) 輸入医師が日本臨床血液学会又は日本血液学会の会員である
 2) 輸入医師の所属する診療科に日本臨床血液学会又は日本血液学会の会員の医師がいる
 3) 所属の医療機関の他の診療科に日本臨床血液学会又は日本血液学会の会員の医師がいる
 4) 所属の医療機関に日本臨床血液学会又は日本血液学会の会員の医師はいない
 5) わからない

2. サリドマイドの使用目的について

サリドマイド輸入の目的とした患者の疾患等について、該当するものに「レ」を付けてください（複数回答可）。「2）その他の悪性腫瘍」、「4）その他の疾病」及び「5）その他の用途」の場合は、具体的な病名又は用途をご記入ください。

- 1) 多発性骨髄腫
 2) その他の悪性腫瘍（病名： _____）
 3) ハンセン病
 4) その他の疾病（病名： _____）
 5) その他の用途（用途：（例：動物実験） _____）

1)～4)の□に「レ」を付けた場合には、次ページ以降に進んで下さい

B. ガイドラインの遵守状況

I. 「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」(日本臨床血液学会) 又は「サリドマイドの取扱いに関するガイドライン」(国立ハンセン病療養所所長連盟) の遵守又は準用状況について、該当するものに、「レ」を付けて下さい。

- 1) 「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」の全部若しくは一部を遵守している又は準用している → 「II. 遵守内容」に進んで下さい
- 2) 「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」を遵守していない → 「I①」に進んで下さい

I① 「サリドマイドの取扱いに関するガイドライン」(国立ハンセン病療養所所長連盟) を遵守していますか
<input type="checkbox"/> 遵守している <input type="checkbox"/> 遵守していない

II. 遵守内容

以下は、B. I. の1) 「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」の全部若しくは一部を遵守している又は準用している」場合に回答してください。

遵守している事項の□に「レ」を付けて下さい。

1. 医療機関の体制について

- 1.1 サリドマイド責任医師を置いている。
- 1.2 責任医師は日本血液学会認定血液専門医である。
- 1.3 サリドマイド責任薬剤師を置いている。
- 1.4 サリドマイド使用について、院内の倫理委員会等の承認を受けている。
- 1.5 (日本血液学会研修施設でない医療機関においてサリドマイド治療をしている場合に) 日本血液学会研修施設との連携を図っている。

2. 同意について

2.1 患者へのサリドマイド治療についての説明に、「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」の説明文書を使用していますか。

- 1) 使用している → 2.2 に進んで下さい
- 2) 使用していない → 2.1.1 に進んで下さい

2.1.1 「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」の説明文書を使用していない場合には、次のうち該当する事項の□に「レ」を付けて下さい。

- 1) 文書で説明している

説明文書に盛り込まれている内容の□に「レ」を付けて下さい。

- サリドマイドが過去に薬害を起こした薬であること
- 妊娠可能な女性、妊娠させることが可能な男性が服用する際に避妊が必要であること
- 患者家庭内に薬剤管理責任者を選任する必要があること
- 服用記録を行い、何らかの理由により薬剤が服用されない場合は返納する必要があること

- 2) 口頭で説明している
- 3) 説明していない

2.2 患者からのサリドマイド治療についての同意は、「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」の同意文書を使用していますか。

- 1) 使用している →2.3に進んで下さい
- 2) 使用していない →2.2.1に進んで下さい

2.2.1 「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」の同意文書を使用していない場合には、次のうち該当する事項の□に「レ」を付けて下さい。

- 1) 文書で同意を得ている。
- 2) 口頭で同意を得ている。
- 3) 同意を得ていない。

2.3 患者家庭内に薬剤管理者の選定をしている。

2.4 患者及び配偶者又はパートナー等に対してサリドマイドの教育と服薬指導を実施している。

2.5 妊娠可能な女性患者について、サリドマイド使用前に妊娠検査を実施していますか。次のうち該当する事項の□に「レ」を付けて下さい。

- 妊娠可能な女性患者は、検査している。
- 現在、該当患者はいないが、妊娠可能な女性患者の場合は検査することとしている。
- 現在、該当患者はおらず、妊娠可能な女性患者を検査するか未定。
- 妊娠可能な女性患者はいるが、検査していない。

3. 登録について

3.1 サリドマイド治療開始前に日本臨床血液学会事務局へ登録をしている。

4. 服用記録簿、残薬回収等について

4.1 患者ごとの服用記録簿を作成している。

4.2 患者及び配偶者又はパートナー等に服薬指導を行う際に、使用実態が把握できるような服用記録簿を交付して、必ず記帳するように指導している。

4.3 未使用のサリドマイドと服用記録簿を次回診察時に持参させて提出するように指導している。

4.4 最終的に使用しない薬剤は、返納する義務があることを、患者及び配偶者又はパートナー等に理解させている。

4.5 サリドマイド治療の中止などに伴い、患者が服用する必要のない残薬について、回収することとしている。

4.6 患者から残薬を回収した場合に、残薬受領証を交付することとしている。

5. 品質管理・保管について

5.1 サリドマイドは、施錠するなど盗難・紛失などの対策をして、他の医薬品と分離保管している。

5.2 薬品管理簿を作成して、サリドマイドの保管管理を行っている。

5.3 サリドマイド交付に際して、患者名、投与量等の記録を残している。

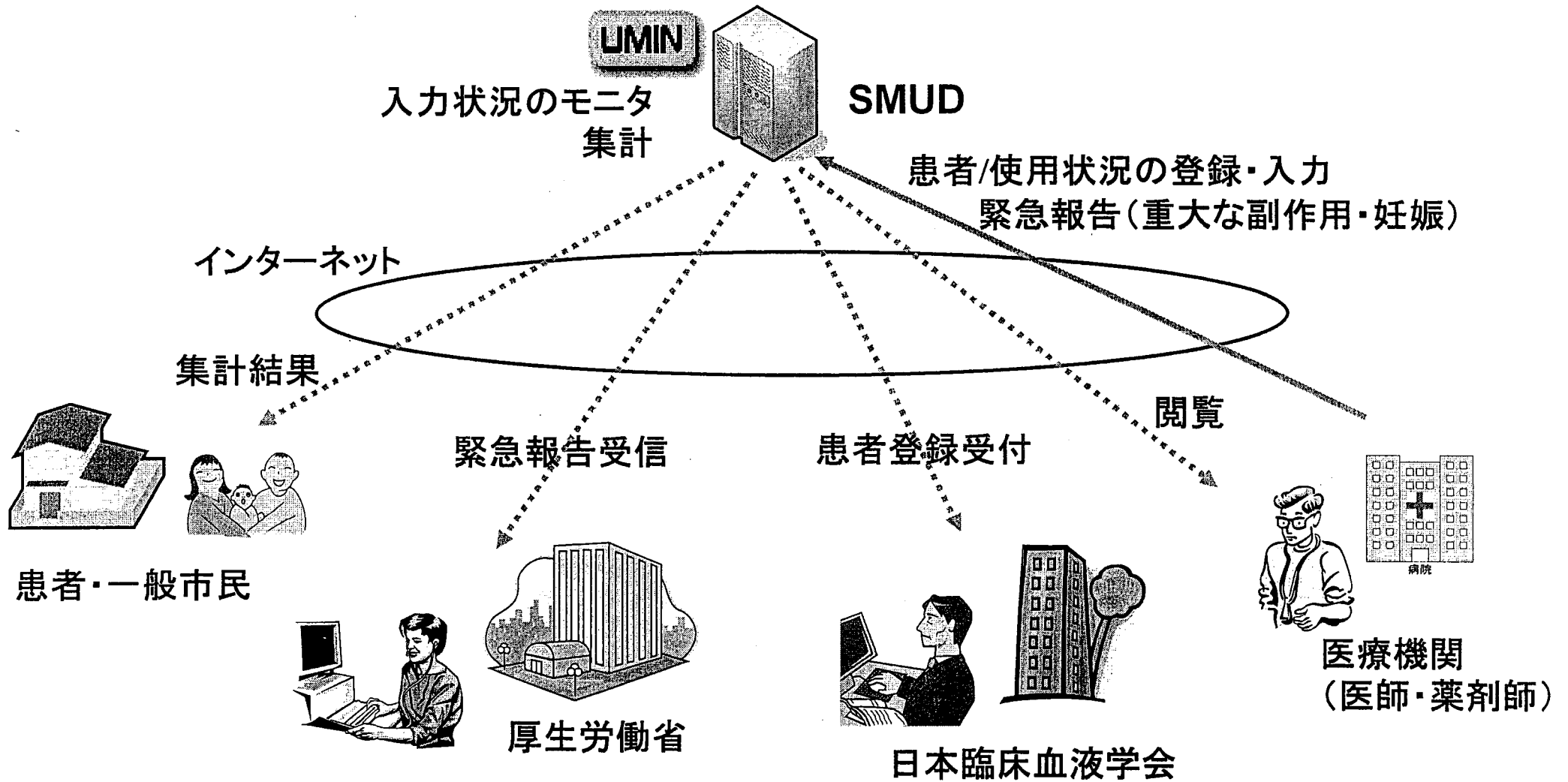
5.4 交付されたサリドマイドは、容器用シール又は専用の薬袋などで、サリドマイドが容易に認識できるようになっている。

5.5 薬品管理簿に購入量、個々の患者の処方量・実使用量・返納量、汚損・破損数量、廃棄数量を記帳している。

5.6 返納されたサリドマイドは、複数の薬剤師又は医師の立ち会いの下に、粉碎するなど再利用されない状態にした上で、適切に廃棄している。

以上

サリドマイド使用登録システム(SMUD)の運用イメージ



(注) SMUD : Safety Management system for Unapproved Drugs

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

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っ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）に入ってからもうすでに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℃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相談のあった方である。この方は、34.1℃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℃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℃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