

2007年6月12日

## 安全対策調査会意見書

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

〒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)

NPO 法人医薬ビジランスセンター (通称:「薬のチェック」) は「医薬品、および医薬品使用、医薬品行政に関する情報収集、調査、研究を行ない、その活動の成果を医療関係者および市民に還元することにより、薬害を防止し、科学的に確かな証拠に根ざした、患者・市民にとって意味のある適切な医療の普及をはかり、医療の向上に努める (当センター定款)」ために2000年に設立された特定非営利活動法人です。製薬企業の援助を受けずに『薬のチェックは命のチェック』(一般向けの薬の情報誌)を年4回発行しています(発行部数各5,000~10,000)。医薬品・治療研究会(別府宏園代表)の発行するTIP(正しい治療と薬の情報)誌とともに、同趣旨で運営される世界の医薬品情報誌(drug bulletin)の国際組織、国際医薬品情報誌協会(ISDB: International Society of Drug Bulletins)の一員でもあります。

「薬のチェック」では2005年2月、文献[1]の中に発見したリン酸オセルタミビル(タミフル)服用後の睡眠中突然死4人(いずれも幼児)につき検討を加え、その死因は脳中に高濃度となったタミフルによる中枢抑制に伴う呼吸抑制によるものであり、因果関係が濃厚であることを『薬のチェック』誌[2]とTIP(正しい治療と薬の情報)誌[3]で世界に先駆けて指摘し、乳幼児には使用しないように警告してきました。また、2005年11月の日本小児感染症学会において、新たに突然死が判明した2歳児のほか、異常行動から事故死した2人について報告し[4]、異常行動は中枢抑制に伴う脱制御(dyscontrol)によるものであり因果関係が濃厚であると指摘し、警告しました[4]。ところが、その後も、2006年7月に沖縄で1人が、また2007年に入って2月に続けて2人が亡くなり、異常行動死では合計5人の10代の若い命が失われました。

また、本年4月26日の厚生労働省(厚労省)発表データ等を合計すると、タミフル服用後の副作用死亡は82人にのぼり、うち50人が突然死あるいは突然の心肺停止による死亡[5; s36:表1]です。なかでも、当センターからの情報により「突然死」がマスメディアで報道された2005年と2007年の冬のシーズンに厚労省への突然死の報告数が突出して増えています(図1)。また、2005年までの5年間でわずか8件であった異常行動の報告が、学会発表後の05/06年から急増し37件、06/07年のシーズンには合計141件に急増しました(図2)。報道による注目効果が報告件数増にあらわれていると考えられます(報告が氷山の一角であることを示しています)。

このような事情から、3月23日、柳澤厚生労働大臣は突然死を含めた因果関係の見直しを明言され、4月4日に開催された本年度第1回の安全対策調査会において因果関係再検討のための作業部会が組織されることになりました。

すでに、その際に、以下の点に留意するよう、NPO 法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)から要望書(4月4日付け)[6]を提出しておりましたが、今回、その後の状況をも踏まえ、あらためて問題点を指摘し、安全対策調査会(国)として検討すべきことを記します。

なお、[ ]内[s数字]は、資料番号5)のスライド番号を示しています。

## 因果関係の検討に際して留意していただきたい事項および検討課題

### 1. タミフルの性質について十分な理解を

動物実験結果からタミフル未変化体は中枢抑制剤であり、血液-脳関門 (BBB) が障害されるインフルエンザ罹患初期には、呼吸抑制で突然死、異常行動を起こしうることが明瞭である [5, 7, 8]。

- 1) タミフル未変化体はBBB障害ラットを体温低下、動作緩慢、呼吸抑制により死亡させるため、睡眠剤や麻酔剤同様、中枢抑制剤としての特徴を満たす [5, s22]。
- 2) 1000mg/kg で4分の3 (18/24) が1回目投与後7時間以内に死亡。安全量は血中濃度換算で10倍。脳中C<sub>max</sub>はBBB非障害ラットの3000倍。死亡前チアノーゼ (6/18)、剖検で肺水腫 (9/18) が高頻度 [5, s22]。未変化体脳中C<sub>max</sub>と死亡割合は高相関 (r=0.961)。
- 3) 中枢抑制剤の dyscontrol (脱制御) による異常行動・幻覚は薬理学の常識である。
- 4) インフルエンザ急性期には高サイトカイン [5, s153-55] のため、BBB が障害され、タミフル未変化体の脳中濃度は高くなり、呼吸抑制から突然死、心肺停止し、異常行動を起こしうる。

### 2. 臨床例の検討に際しての基本的な考え方

多くの医師が因果関係を否定しえない「副作用」として報告している多数の突然死例、異常行動例を、個々にではなく、ケースシリーズとしてその類似点、共通点、連続性について検討していただきたい。そうすれば、心肺停止例、突然死例、蘇生後肺水腫 (死亡、生存)、後遺症例など、一連の重症度の例が見えてくるはずである [5, s23-28]。

### 3. 臨床症例の検討、因果関係の考察に際して留意すること

- 1) ハイリスク者 (合併症保有例) であること、高熱時の発症、他の薬剤を併用していることを、関連否定の根拠にしないこと。原因が重なれば、より害反応は出現しやすくなるからである。
- 2) 服用続行で症状が消失する例の存在は関連否定の根拠にならない (回復期にBBB機能も回復)
- 3) 睡眠中突然死例や心肺停止遷延蘇生例の肺水腫は、呼吸抑制の結果と解釈すること。
- 4) 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：
  - a) かぜでも非ステロイド抗炎症剤 (NSAIDs) の関与で脳症は生じ死亡率も増加する [s8-12]。
  - b) NSAIDs 規制後、死亡するほどの重症脳症は激減した [s13-16]。
  - c) タミフル服用後の異常行動・事故死や突然死の病像は従来の脳症とは全く異なる [s23-28]。
  - d) ただ、タミフル服用後でも後遺障害を生じ蘇生1-2か月後に死亡した例も [s25-27]。
- 5) 横田班調査の結果、タミフルの脳中濃度がピークとなる初回使用後 (初日の午後) に、種々の異常言動がいずれも有意に高率。疫学的にも十分関連が証明され否定する根拠はない [s37-50]。

### 4. 突然死、異常行動死以外の害反応例として、肺炎や敗血症が悪化したと考えられる例、糖尿病の発症・悪化、消化管出血、神経障害の遷延例などが相当数報告されている [s36]。タミフル活性体による neuraminidase (sialidase) 活性阻害 [9] の影響である可能性を考え検討すること。

### 5. 今後の検討課題について

- 1) 動物実験の原報告書で死亡に至る症状の詳細を確認すること。
- 2) 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。

- 3) タミフル未変化体と活性体の受容体結合能を分析すること。特に、未変化体タミフルはベンゾジアゼピン受容体(中枢および末梢型)への結合、活性体タミフルはシアリダーゼ sialidase (Neu 1~4)への結合に関する分析は必須である。
- 4) 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。
- 5) 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。
- 6) 突然死や異常行動死され、脳組織が保存されている例では、可能ならタミフル未変化体、活性体の濃度を測定すること。さらに万が一、今後新たな突然死や異常行動死が生じた場合には、脳中、血中の、未変化体および活性体タミフルの濃度の測定を義務化すること。
- 7) 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。
- 8) 突然死・急性心肺停止ならびに異常行動からの事故死、あるいはそのために重篤な後遺症が残ったが未報告の場合が多数にのぼると考えられる。これらにつき遡って調査すること。
- 9) 上記調査で判明した各人につき、因果関係が否定できない例は副作用被害として救済すること。

#### 6. 現在検討中の項目に関する問題点

- 1) 健康人を対象としたタミフルによる脳波への影響などに関するプラセボ対照試験は、陰性結果が出ることは実施前から分かっており、非倫理的であるため取りやめること。
- 2) 心肺停止や突然死は、大部分が呼吸抑制・低酸素血症による呼吸停止によるものであり、心疾患によるものとは考えられない(不整脈死では肺水腫は現れない)ので、留意されたい(ただし、活性体オセルタミビルによるQT延長はありうる)。

#### 参考文献および資料のリスト

- 1) 塩見正司, 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
- 2) 薬のチェック編集部, 乳幼児にはタミフルは禁止に、『薬のチェックは命のチェック』No.12 改訂版 2005年3月 <http://npo.jip.org/contents/book/mag012.html>
- 3) 浜六郎, 林敬次, オセルタミビル(タミフル)初回服用後睡眠中に突然死, 安全確認まで乳幼児には禁忌と考えるべき, TIP「正しい治療と薬の情報」2005.2月号 [http://www.tip.gr.jp/pdf/2005/2005\\_02.pdf](http://www.tip.gr.jp/pdf/2005/2005_02.pdf)
- 4) 浜六郎, 『薬のチェック』速報 No59 タミフル脳症(異常行動, 突然死)を日本小児感染症学会で発表 <http://npo.jip.org/sokuho/051112.html> <http://npo.jip.org/sokuho/no59-1.html> (ポスター)
- 5) 浜六郎, 『薬のチェック』速報 No86, 5.20 薬剤疫学シンポ発表スライド <http://npo.jip.org/sokuho/070604.html> (資料を添付)
- 6) 『薬のチェック』速報 No82 安全対策調査会への要望, <http://npo.jip.org/sokuho/070404.html>
- 7) 浜六郎, タミフルは初日昼(初回服用後)に異常言動を起こす-厚労省研究班報告書とFDA報告を正しく読めば因果関係は明瞭, TIP誌2006年11月号(その1), 12月号(その2)より <http://npo.jip.org/sokuho/tip0611-12.pdf> (資料添付)
- 8) 浜六郎, FDAは異常行動とタミフルとの関連を実質的に認め警告, TIP誌2006年11月号より <http://npo.jip.org/sokuho/tip0611-fda.pdf> (資料添付)
- 9) 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. (資料添付, ただし考察については異論あり)

表1 害反応(副作用)死亡例内訳 (2007.4.25現在)

ADR害反応(副作用)の種類	<10	10代	成人	合計
突然死(厚労省公表例)	14		31	45
突然死(浜による独自収集例)	3		2	5
1 突然死 小計 *a	17	0	33	50
2 異常行動・事故死 *a	0	5	3	8
3 呼吸抑制・肺炎・敗血症が疑われる例			4	4
4 感染症が増悪したと考えられる例	2		9	11
5 その他(肝障害、腎障害、詳細不明の死亡)	1		8	9
合計 *b	20	5	57	82

\*a: 9歳以下(特に5歳以下)と、20歳以上は突然死しやすい。  
10歳代は突然死はないが異常行動・事故死しやすい。

\*b: 07.4.25厚労省発表70人もまだ過少、厚労省把握で77人、他にも含めすでに82人が死亡。06年11月30日以降、厚労省が新たに追加した死亡例は24人、うち突然死・心肺停止は17人！<sup>36</sup>

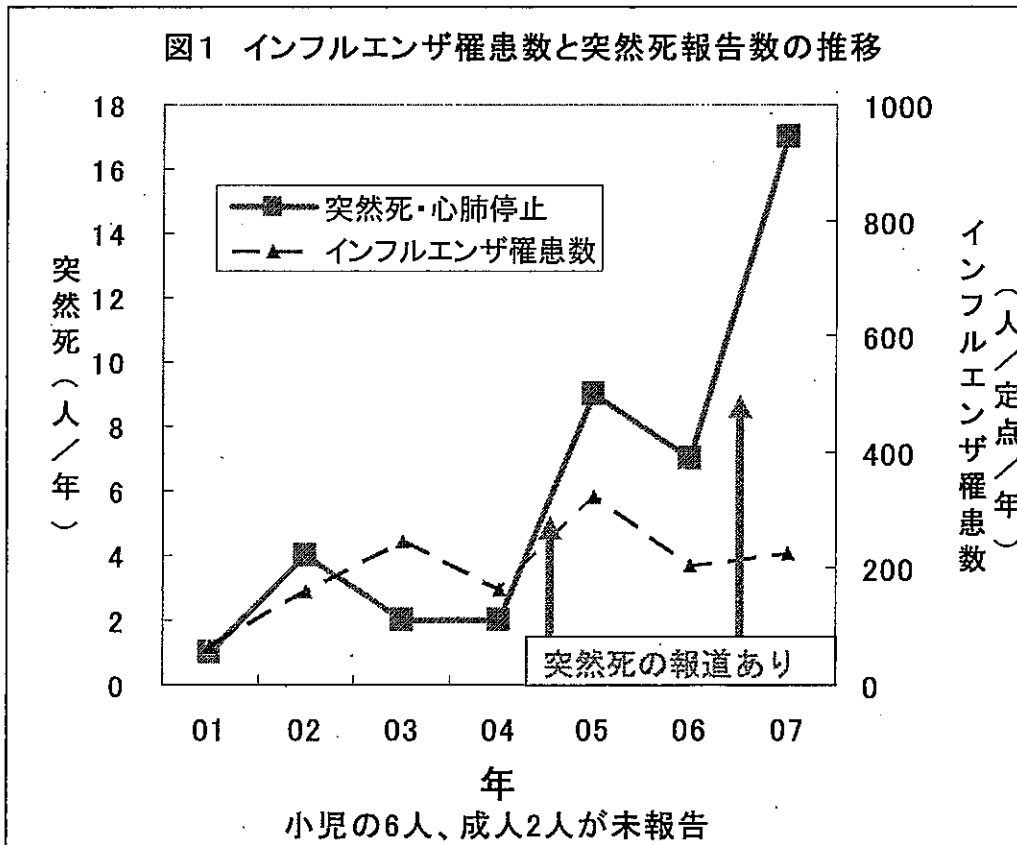
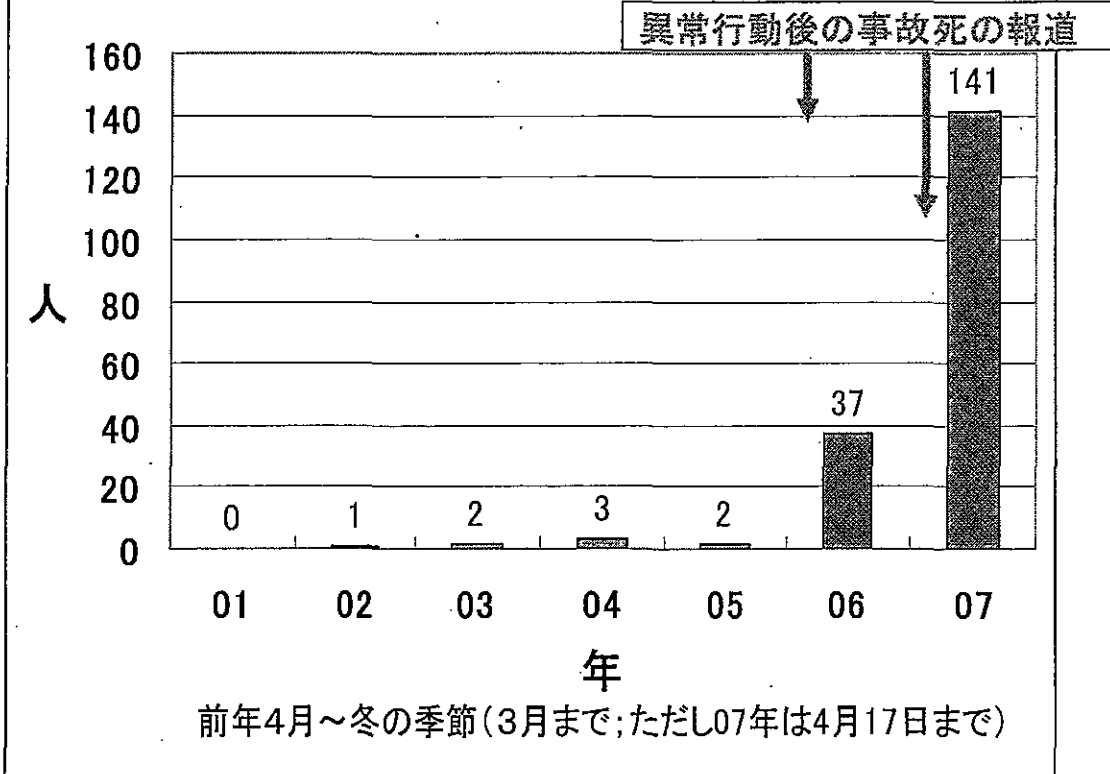


図2 異常行動報告数(年次推移)



## タミフルは中枢抑制作用 (dyscontrol, 呼吸抑制)により 異常行動死や突然死を起こす

2007.5.20薬剤疫学シンポジウム  
インフルエンザ罹患後の異常行動と薬剤疫学  
というより、  
「異常行動死・突然死とタミフルとの因果関係に  
関する検討会」  
との理解で臨む  
浜 六郎  
NPO法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)

1

## 本報告の概要(1)

1. 薬剤疫学とは 調査の実施/解析に必須のこと
2. かせ脳症と非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)

リン酸オセルタミビル(タミフル):

3. わずかな効果(治療/予防)(略)
4. 大きな害:
  - a)タミフルは中枢抑制剤
  - b)dyscontrol(脱制御)で異常行動/幻覚、せん妄
  - c)呼吸抑制で(低酸素、ケイレン)、突然死、
  - d)突然死例の解剖で肺水腫(解剖で)
  - e)感染症時、急性期にのみ脳中移行  
→疫学調査において考慮必須

2

## 本報告の概要(2)

5. 「タミフル使用と異常言動との関連性認めず」は誤り  
最重要の初日午後の相対危険:約4~5(有意)
6. 他事実と矛盾なく説明可能(整合性)→因果関係支持
7. 結論:タミフルは
  - 1)中枢抑制作用(dyscontrol, 呼吸抑制)により  
異常行動死や突然死を起こす。
  - 2)タミフル服用後の異常行動、事故死、突然死、  
ケイレン後後遺症例は、タミフルが原因と考えるべき。

4

## 疫学とは

- (1) 集団における
  - (2) 疾病の頻度とその規定要因を解明し
  - (3) 規定要因に介入することにより疾病の予防対策
  - (4) その効果を検証する 学問
- 平易に言えば、  
(1)世の中に(2)流行している(重篤かつ多い)病気の  
予防対策につながる要因を解明して  
(3) 予防対策を実施し  
(4) その効果を確かめる 学問

(浜六郎:日本の薬剤疫学の課題を考える、  
薬剤疫学 1(2):87-95、1996より)

4

## 薬剤疫学とは・日本の薬剤疫学の課題

- ・薬剤に関係して
  - ・重篤かつ多発している疾病を扱う学問
- 日本の薬剤疫学が優先して扱うべき課題:
- ・薬剤が関係し、現在日本で何が問題か?
  - ・最も重篤/多発している(問題の)病気の  
予防対策につながる要因を解明し、
  - ・予防対策を講じ、
  - ・その効果を検証すること

(浜六郎:日本の薬剤疫学の課題を考える、薬剤疫学 1(2):87-95、  
1996より)

5

## 本件についての薬剤疫学の課題は?

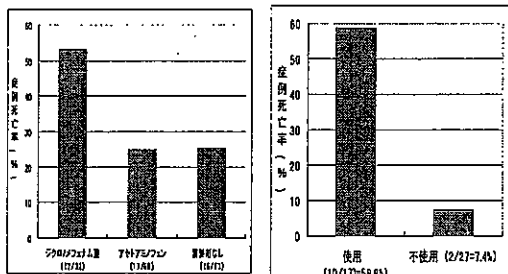
- ・タミフル服用後の異常行動・事故死、突然死に  
ついて、
- ・その発症とタミフル服用との因果関係を解明し、
- ・タミフルが原因なら、それを中止し、
- ・その効果を検証すること

6



NSAIDs解熱剤使用と脳症症例死亡率(%)

1999年森島班報告 1990-92厚生省研究班



ボルタレンやポンタールなど抗炎症解熱剤使用と脳症死亡との関連  
1999以前(1990-92年から判明していた)

佐藤班:「脳症と解熱剤の関連なし」と結論

	コントロール	後遺症なし	軽度	重症	死亡	合計
ジクロフェナクナトリウム	84	14	4	3	4	109
メフェナム酸	3 (3.6)	2 (14.3)	0	0	2*	7
アセトアミノフェン	2 (2.4)	0	0	1	2*	5
使用なし	48 (57.1)	6 (42.9)	2	1	3	60
使用なし	31 (36.9)	7 (50.0)	2	1	0	41

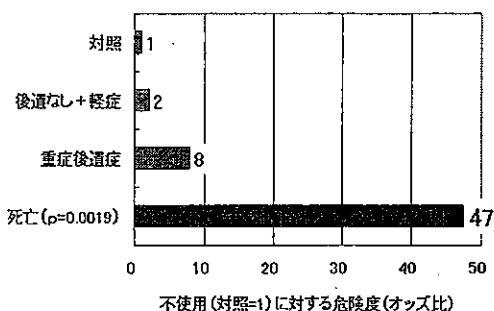
\* 死亡ケースでジクロフェナクナトリウムとメフェナム酸を同時に使用したのほ1名のみ

インフルエンザ脳症死亡例と対照群における解熱剤使用頻度の比較

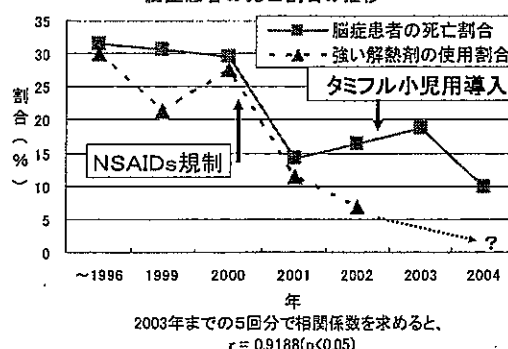
解熱剤	コントロール		脳症死亡例		オッズ比	95%信頼区間		p値
	使用/n	%	使用/n	%		下限	上限	
ジクロフェナク(d)	3/84	3.6	2/4	50.0	27.0	1.84	484.2	0.0150
メフェナム酸(m)	2/84	2.4	2/4	50.0	41.0	2.41	1033.1	0.0091
NSAIDs(d a/o m)	5/84	6.0	3/4	75.0	47.4	3.29	1458	0.0019
アセトアミノフェン	48/84	57.1	3/4	75.0	2.25	0.19	58.6	0.6359

\* a : fisherの直接確率法

図 非ステロイド抗炎症剤を解熱剤として使用すると重症・死亡する脳症の危険が高まる



強い解熱剤(非ステロイド抗炎症剤)の使用割合と脳症患者の死亡割合の推移



NSAIDs解熱剤以外の脳症への関与

NSAIDs解熱剤を制限

→死亡する脳症は減ったが

テオフィリン+抗ヒスタミン剤

抗ヒスタミン剤+カルボシステイン

重度後遺症が起きる脳症

タミフル脳症:呼吸抑制死、睡眠中突然死、

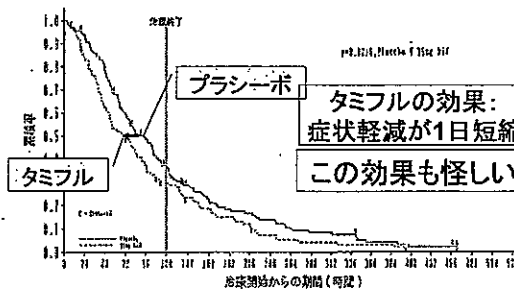
異常行動後事故死

あらたな脳症が出現

せん妄の原因にもなる

17

Source: Inoue et al. / J Infect Dis / 1999 / 179:1020-1024  
 報告内容: インフルエンザウイルス感染による脳症の発生と死亡原因の調査  
 報告年: 1997



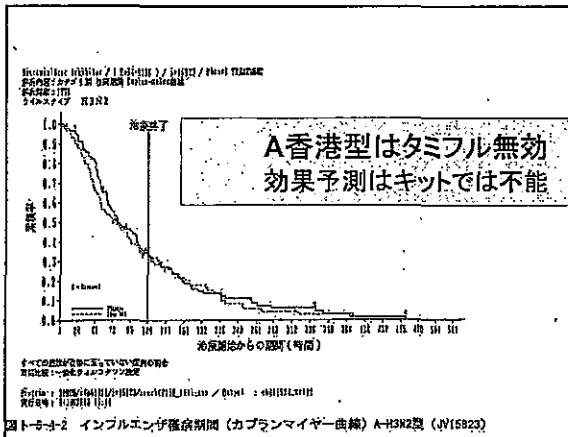
すべての患者が効果に答えていない症例がある。  
 効果なし: 一過性フィロコクシ菌感染

報告者: 徳島大学医学部小児科  
 発行年: 1999年11月

タミフルのわずかな効果?

図ト-2 インフルエンザ脳症発症例(カプランマイヤー曲線) (JV15623)





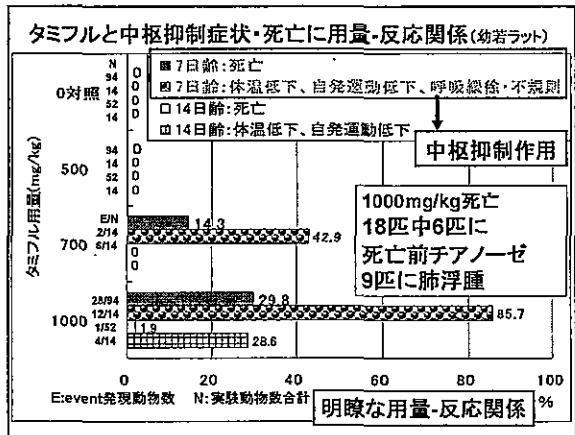
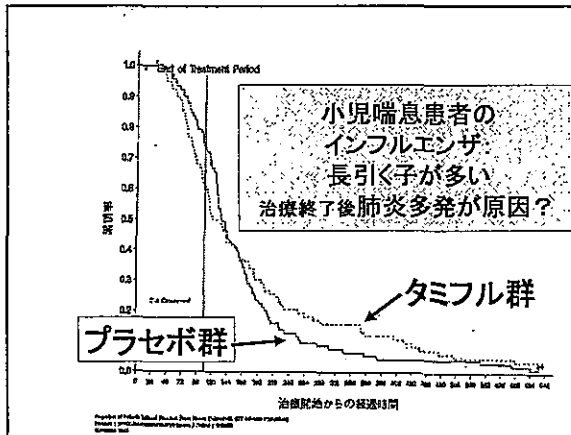
### 嘔吐は初日のみ

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、医薬ビジランス研究所で解析

肺炎は、服用終了後に有意に高率



### 症例1 (突然死・肺水腫)

- 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。

### 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), 尿トライエージ検査陰性, 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。

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。アスベルンとホウライン処方。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)

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。9か月時体重9.0kg,身長71.2cm。
- 03年1月 インフルエンザワクチン接種後感冒様症状出現したが翌日軽快。
- 4日後再び感冒様症状にてA医受診。迅速検査でインフルエンザ陰性。対症療法薬剤を1〜2回服用。その2日後38.6℃発熱。受診したA医でタミフル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、痙攣を生じた。服用75分後頃A医にて間代性けいれん、意識障害に対しジアゼパム坐剤4mg挿肛。
- 10分で痙攣が止まり約1.5時間後、一応、意識清明となり、とりあえず神経学的異常なしと判断され帰宅。

症例3(続き)

- タミフルはその後服用せず。一時発熱したが対症療法にて問題日の5日後に回復。
- その頃より下肢機能不良(立たせようとしても、足を突っ張り、立とうとしない、匍匐前進せず、下肢を使わないすり違い)
- 1歳、1歳3か月で掴まり立ちせず、喃語のため発達障害を疑われ、1歳5か月時に受診した日病院にて筋肉疾患が疑われた。
- 2歳2か月で掴まり立ち、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。 27

(2-2) 症例4(意識消失痙攣後完全回復)

- 14歳男性。05.12.31, 39℃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℃)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℃。
- 病院到着:呼びかけに反応。ややdrowsy。入院後体温38.8℃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℃(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:着替えを看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28

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・マウスモット*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

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歳男児突然死剖検で、肺水腫、脳浮腫。39歳男性の睡眠時突然死剖検例でも急性左心不全、肺水腫、突然死剖検2例中2例とも肺水腫	肺水腫:死亡18匹中9匹に認められた。その他著変を認めず(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	生存と死亡の分かれ目、 発現時期	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、肺胞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。 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。成熟マウスモットでは2〜4日目の場合も。

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(もととも困難)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日目以降死亡(全て死亡)。全例消化管粘膜出血あり(糜爛、潰瘍、出血、萎縮)。トキシコキネテックス(AUC等)のデータは示されていない。  
 ・ヒトのランダム化比較試験で、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への作用、生体細胞のneuraminidase阻害→免疫抑制、運送性神経障害、出血等、種々障害ありうる 31

### タミフル服用後の突然死・心肺停止、後遺症例、完全回復例は連続

1. 心肺停止・死亡(肺水腫ない例は超短時間のため?)
2. 睡眠中突然死し、解剖で肺水腫あり(症例1、2)
3. 長時間心肺停止後蘇生。X線上肺水腫、再酸素化で肺水腫は急速消退、重症の後遺症(寝たきり)  
(4月4日の厚労省開示症例を検討し判明)
4. おそらく一時的に心肺停止、痙攣重積状態、回復後後遺症(重度発達障害:退行・遅延:症例3)
5. おそらく重症低酸素症による痙攣を2度にわたり生じたが完全回復(症例4)
6. 興奮・呼吸困難/痙攣後、完全回復(厚労省例に多数)
7. 単に、脱力や呼吸困難・チアノーゼのみで痙攣なく、完全回復(厚労省例に多数) 32

### 症状の重症度や後遺障害: 重篤度および後遺障害の順に並べるとせん妄・異常行動系反応:

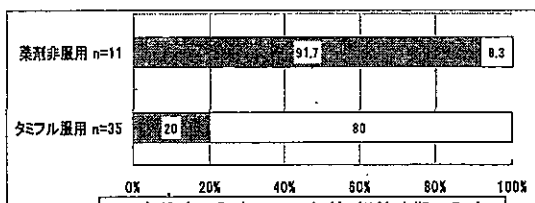
- 1)一過性せん妄・異常行動(極めて短時間な例~持続する例:一旦治まり、アセトアミノフェン服用し、解熱後に増悪した例など)(厚労省報告で指摘されたアセトアミノフェンとの関連は、タミフルとの交絡につき未調整)
- 2)窓から飛び出そうとするなど危険な行為があったが事故に至らなかった例、
- 3)危険行為を遂行し、軽傷であった例、
- 4)危険行為を遂行、重傷を負い救命された例
- 5)事故死(自殺とは考えられない例)
- 6)事故(死)例中自殺が疑われる例(中枢抑制剤ADR)
- 7)精神症状の1週~3か月(以上)持続例(入院を含む)など。 33

### タミフルによる精神神経症状の特徴(米: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)、致命的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・継続で症状の消長	中止で消失 65、中止でも持続 10、2回目で再現 13、2回目から消失 9	

これらの内容は~07/4/4の厚労省情報にはない

### せん妄発現時の体温 熱せん妄(薬剤非服用) vs タミフルせん妄



薬剤非服用例に対するタミフル服用例の非高熱時せん妄発症 OR=44.00(95%CI:4.37-1081.12) p=0.000018(Fisher)

薬剤非服用とは、タミフルだけでなく、NSAIDsやテオフィリンなど、他に薬剤を何も使用していない例をいう。何かを使用していた例は除いた。 35

### 害反応(副作用)死亡例内訳 (2007.4.25現在)

ADR害反応(副作用)の種類	<10	10代	成人	合計
突然死(厚労省公表例)	14		31	45
突然死(派による独自収集例)	3		2	5
1 突然死 小計 *a	17	0	33	50
2 異常行動・事故死 *a	0	5	3	8
3 呼吸抑制・肺炎・敗血症が疑われる例			4	4
4 感染症が増悪したと考えられる例	2		9	11
5 その他(肝障害、腎障害、詳細不明の死亡)	1		8	9
合計 *b	20	5	57	82

\*a: 9歳以下(特に5歳以下)と、20歳以上は突然死しやすい。10歳代は突然死はないが異常行動・事故死しやすい。

\*b: 07.4.25厚労省発表70人もまだ過少、厚労省把握で77人、他にも含めずで82人が死亡。06年11月30日以降、厚労省が新たに追加した死亡例は24人、うち突然死・心肺停止は17人! 35

本件疫学調査に不可欠のこと

1. 調査には仮説が必須
2. 仮説設定に: 疾患、薬物、交絡因子  
疾患=インフルエンザ 薬物=タミフル 交絡=他薬剤
3. 特徴  
疾患: ①感染時: 高サイトカイン血症でBBB障害  
薬物: ②タミフル未変化体は条件により脳に高濃度移行  
③タミフル脳中移行は急性期のみ(成人でも)  
交絡: アセトアミノフェン、非ステロイド抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、  
気管支拡張剤(テオフィリン, エフェドリン,  $\beta$  刺激剤)、  
鎮咳剤、制吐剤
4. 横田班調査: 重要手続きを無視(計画/解析)。 37

厚生省報告書横田班報告書: 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4-7(1) 服用後状況別の発症確率の経時的な発現数 (9a): タミフルと異常言動

第1項目	薬剤未使用		薬剤使用		合計	X2検定 p値
	数	割合	数	割合		
異常言動	14	0.15	1	0.23	15	0.5%
総数	10	0.15	12	1.9%	22	0.6%
異常言動	24	2.7%	24	2.9%	48	1.0%

資料4-15(1) 薬剤使用状況別の発症の経時的な発現数 (9b): タミフルと幻視幻聴

第1項目	薬剤未使用		薬剤使用		合計	X2検定 p値
	数	割合	数	割合		
幻視・幻聴	7	0.3%	1	0.2%	8	0.3%
総数	7	0.3%	7	1.2%	14	0.3%
幻視・幻聴	28	2.9%	11	2.9%	39	1.0%

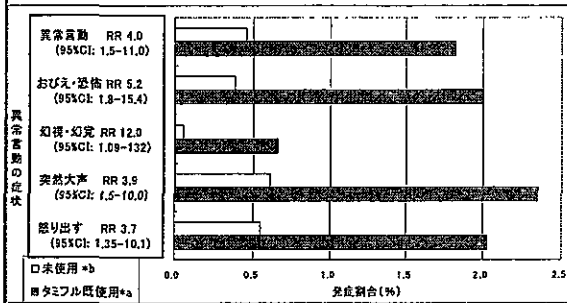
資料4-15(2) 薬剤使用状況別の発症の経時的な発現数 (9c): タミフルと突然大声・うわごと

第1項目	薬剤未使用		薬剤使用		合計	X2検定 p値
	数	割合	数	割合		
突然大声	10	0.4%	4	1.3%	14	0.6%
総数	11	0.6%	18	2.5%	29	1.1%
突然大声	82	0.7%	11	7.0%	93	0.9%

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) 38

異常言動の頻度比較(タミフル使用 vs 未使用)  
(補足集計のデータ使用)



a: タミフル既使用: 午前中確実使用、未使用: 昼終了時で未使用確実

報告書調査のその他の問題点

調査計画にも解析方法にも、タミフルによる異常言動の過小評価に働く多数のバイアスあり、データ解釈にも重大な誤り

- 1) 調査票配布者総数の記載がなく回収率が不明(基本的欠陥)
  - 2) 非ステロイド抗炎症剤の記載欄がない、
  - 3) 軽症例が多く混入し重症例の検出が困難、
  - 4) タミフル中断例が分母から除かれられない、→追加解析では実施
  - 5) ランダム化比較試験でタミフルを5日間使用した後で肺炎が有意に頻発したが、この調査では発症7日目までしか観察しない
  - 6) 分母と分子のとり方が間違っている、
  - 7) 最大頻度の初日の区間の大きな差を、差が逆転する時期で薄めて累積発症率として比較している、など
- バイアスを最小化した調査により、タミフルによる異常言動の害が生じやすいことがなお一層明瞭になると思われる。

タミフルの影響を  
過小評価に働くバイアス(例)

- 未使用例の分母は区間終了時  
脱落考慮せず(全部脱落)→分母が過小  
→未使用群の頻度が過大に
- タミフル使用例の分母: 区間開始時  
脱落考慮せず(脱落なし)→分母が過大  
→タミフル群の頻度が過小に
- 解決方法: 区間中央値を分母にすべき

タミフルの影響が過小評価される理由

