

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歳代の女性に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日目によりや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

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。ガンガンと耳の中なので耳を塞ぐ	
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前後の雌雄核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(壊爛、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い、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

係が否定できない」とされたが、その他の40例は全て、「因果関係が否定的」とされた。

「否定的」であっても「完全否定」ではないため、論理的には「因果関係が否定できない」はずであるが、ことさらに「否定的」とすることによって、とりあえずは「関連は認められない」との認識を通そうとしている。

本来、死亡例は最も重篤な有害事象である。タミフルのような新薬の場合、使用後にこのような重篤な害が生じた場合には、軽々しく「因果関係を否定」することはできない。唯一因果関係が否定できるのは、薬剤が使用される前に生じている事象だけである。

それ以外、すなわち、タミフルのような新薬で未知の重篤な有害事象が発生した場合には、adverse reactionすなわち、「副作用」（筆者はこの訳語として「害反応」をあてている）と扱うことが、ICHの定義である。

したがって、ICHの判断基準を適用した場合、脳症出現がタミフル使用前に発症している小児症例1（2000年の例：3歳男児）の脳症発症は、タミフルとは無関係である。

小児症例1は、ジクロフェナク坐剤使用後、意味不明な内容を話し、痙攣10分の後体温が42度。その後昏睡となり、入院。インフルエンザAと診断後、タミフルなど使用したが死亡した、というものである。

この脳症例における昏睡はタミフルを使用前に発症しているため、脳症発症にはタミフルは無関係であり、有害事象でもない。したがってこの例における脳症発症は「副作用ではありえない」すなわち「完全に因果関係なし」となるであろう。

この小児例以外では、死亡に至る重篤な症状（事象）がタミフル服用後に起きているので、有害事象である。そして、新薬であるがゆえに少なくとも「因果関係は否定できない」のであるから、これらは「副作用」として対処すべきである。

また、因果関係のあるなしは、大規模な疫学調査で関連が完全に否定されるまでは、「関連がありうる」あるいは、少なくとも「関連が否定できないもの」として扱うべきであろう。そうでない限り、同様の症例は集積しえないことになるからである。

また、因果関係をありうると考えることは、薬物の性質や薬物代謝、動物実験との類似性から可能であるが、「因果関係の否定」は個々の例について云々するべきではない。これは、臨床薬理学の分野でも特に薬剤の害、薬剤疫学について専門に研究や教育にあたる者は、常に心得ておくべき重要な事柄である。

因果関係を論じる場合、少なくともケースシリーズとして、死亡例に関する類似性を検討すべきである。

表2-a)～c)に示すように、

1. 脳症の発症についてタミフルとの関連が完全に否定できる小児症例1)、
2. 成人例否定しえずの症例2)（中毒性表皮壊死症）
3. 成人否定的症例
 - 2) 肝障害、腎障害
 - 3) 下痢、血便など
- 11) 翌日ショック（敗血症性ショックの可能性はあるが、タミフルの中枢抑制作用関与の可能性も否定しえない）
- 12) 翌日状態急変（白血球減少に伴う発熱の可能性もある。ただし、急変や呼吸困難は、タミフルの中枢抑制作用関与の可能性も否定しえない）

- 13) 血圧低下あり、その後呼吸不全、肝不全（血圧低下や呼吸不全はタミフルの中
枢抑制作用関与の可能性も否定しえない）
- 15) 劇症肝炎
- 21) 下血
- 22) DIC
- 24) 血小板減少、白血球減少

以上の 11 例は、タミフルの中枢抑制作用とは関連が乏しい（ただし、症例 11、12、13 は、タミフルの中枢抑制作用関与の可能性も否定しえない）と考えられるが、小児の症例 1 を除く 13 例および、成人の上記 10 例を除く 18 例については、いずれも睡眠中突然死、呼吸異常からあるいは状況不明の心肺停止など「呼吸異常が疑われる心肺停止」が小児 11 例、成人 15 例（合計 26 例）あった。

また、行動抑制あるいは異常行動を伴う事故死例、詳細不明の突然死などを加えると、小児 13 例、成人 18 例が全て、何らかの中枢抑制の結果と考えられる死亡例であると考えられる。

たとえば、

①「関連が否定できない」とされた症例 1)（成人）は、全身倦怠感で入院、低酸素血症、呼吸苦あり、3 週間後多臓器不全となって死亡された。この例は、多臓器不全にいたるまでの経過の詳細は不明であるが、呼吸抑制の結果低酸素血症になり呼吸困難を覚え、低酸素性の臓器不全あるいは感染症をきたして多臓器不全に至った可能性がある。

一方、

②「否定的」とされた成人症例 17) は、3 日目夕服用 2 時間後に呼吸異常、続いて呼吸停止、心停止し、2 時間後死亡した。

③「否定的」とされた成人症例 19) は、タミフル服用 1 時間後、呼吸困難、救急車到着時心肺停止状態で、蘇生不能で死亡した。

④「否定的」とされた成人症例 8) は、服用開始翌日脱力感、体が動かないとのことで入院。肺炎疑い、症状悪化、翌日死亡している。

これら、「関連が否定的」とされた例と、①の症例はどう違いがあるのであろうか。本質的にはなんら異なることはなく、むしろ、急性に呼吸停止、心肺停止した②や③の例は、①以上に動物実験での呼吸停止死亡例に似ていて関連はより深いと考えられる。

また、④でも動きが緩徐となったラットと同様、脱力、体が動かないため、排痰などもおそらくスムーズでなく、混合感染により肺炎が悪化した可能性が否定できないため、関連がありうると考える。

塩見[10]の報告した 4 例の睡眠時突然死（厚生労働省小児例症例 4～7）を始め、藤井[11]が報告した 2 歳男児も呼吸異常のために父親が自家用車で連れて行く途中で心肺停止して死亡している。

当センターに相談のあった例の中にも、成人でチアノーゼ（家族は顔色が黒っぽかったと表現している）を伴う呼吸困難が生じて救急車内で心肺停止した 53 歳の例、また呼