

症例5. 39歳男性（普段健康）。2005年2月25日19:30頃、近医を受診したときの体温は37.5℃であった。B型インフルエンザと診断され、スルピリン500mgを筋注のうえ、抗生剤（セフピロム1g:ケイテン）+乳酸加リンゲル液500mLを約2時間かけて点滴静注された。タミフル75mgカプセルを1回2カプセル、1日2回で処方され、セフカペンピボキシル（フロモックス100mg1日3回）、ナプロキセン（ナイキサン100mg1日3回）、アンプロキシール（ムコソルバン）、トローチなどが処方された。

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、やや左向きで仰臥位のまま上を向き、口を開けたまま呼吸をしていないことに母親が気付いた。救急車が呼ばれて到着した時には、すでに死亡しており病院に運ばれ死亡が確認された。

大学医学部において法医解剖がなされた。報告された主要な解剖所見は以下のとおりである。

心臓は拡張し重かった（448g）が炎症反応や線維化はなかった。肺水腫を認めたが肺炎はなかった。気管支は痰を多量に認め、気管および喉頭内には淡赤～褐色粘稠内容を多量に認めた。また副腎髄質の融解を認めた。ウイルス検査でインフルエンザB型が認められた。尿トライエージ検査でアンフェタミン、睡眠剤、マリファナ、抗うつ剤について陰性であった。尿中トロポニン検査も陰性であった。推定死亡時刻は午前1時、すなわちタミフル服用3時間後であった。

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。

この男性はインフルエンザに罹患する前は全く健康であったということに注目する必要がある。セフピロム入りの500mL輸液を2時間で点滴中も点滴終了後もまったく何のトラブルもなく、しかも、就寝前にタミフルなどの薬剤を1回分服用するまでは心不全の症状も徴候も全くなかった。したがって、この男性の心不全および肺水腫は、薬剤を服用した後で生じたと推察される。アルコールを摂取した徴候はない。

2.4 生命に危険のあった2人（1人は後遺症が生じ、1人には後遺症なし）

症例6. 14歳男性（中学3年生）。2005年12月31日、39℃の発熱がありインフルエンザ様の症状が出たため、家族と来ていたスキー場近くの診療所を受診し、迅速検査の結果、インフルエンザA型と診断された。処方されたタミフルだけを11時頃に服用し1時間後に嘔吐。スキー場から8時間かけて父親の車で自宅に午後8時頃連れ帰った。帰宅と同時に、2個目のタミフルだけを服用。その約1時間後（午後9時頃）頭痛と呼吸困難を訴えながら、ウオー、ウオーと意味不明のわめき声を発して暴れ始めた。父親が抱きかかえて暴れるのが止まったが、顔色が黒っぽい色から急に唇が蒼白となり、眼球が上転して四肢は「だらん」とし、意識消失した。間もなく呼吸は再開したが、救急車が来るまでの間、呼吸は非常に小さかったので父親はまた呼吸が止まるのではないかと非常に心配であったという。救急車で搬送される間、体温は37.5℃であった。入院後、体温が38.8℃まで上昇したが、アセトアミノフェンを服用後（記註：約80分後）に36.7℃となった。この時は2回目タミフル服用約7時間後だったが、再び呼吸困難を訴え、大声をあげた後、再び錯乱状態となり眼球が上転した。

2回目のタミフルを服用してから約15時間後にはすっかり回復した。脳波には、脳

炎あるいは脳症の徴候を認めなかった。その後は解熱したままで、症状の再燃は認めず入院の翌々日退院となった。アルコールを摂取した徴候はない。

症例7. 2002年3月12日、特にトラブルなく3324gで出生した生後10か月齢の女兒。心身ともに正常発達し、6〜7か月で支持なしで座位を保つことができ、9か月時に後ずさりをし、その後、前方へも少し這うことができるようになった。10か月目には、掴まり立ちができるようになり、歩こうとするしぐさも現れるようになってきていた。また、「ママ、ママ」あるいは「バババ」との声も発するようになっていた。スプーンを持つことができるようになり母親がそれに何か食べ物を載せると、それを食べることができるようになっていた。おもちゃの電話機で電話をするまねもするようになった。2002年12月26日の定期健診において身長は71.2cm、体重は9.0kgであった。

2003年1月16日、インフルエンザHIワクチン0.1mLを接種された。その日の夕方、感体温が38.6℃に上昇し、鼻水や痰を伴う咳など冒様症状が出現したが翌日には解熱した。しかし19日ふたたび37.9℃の発熱があり受診。迅速検査でインフルエンザは陰性であったため、医師は、経口でマレイン酸クロルフェニラミン、(ポララミン)、ツロブテロール(ホクナリン)、カルボシステイン(ムコダイン)、ヒベンズ酸チペピジン(アスベリン)、プラノプロフェン(ニフラン)、坐剤としてアセトアミノフェンを処方した。母親はこの子に、これらのうちプラノプロフェンとアセトアミノフェン以外の薬剤を服用させたが、すぐに解熱したのでそれも1日(1月20日)だけとした。22日には38.6℃と発熱したため受診したが、近医では特別な検査をすることなくインフルエンザと診断し、タミフル18mg(1日2回)を処方した。

初回のタミフルを15時30分に服用した。母親は背におぶっていたが16時20分頃に様子がおかしいと気づき、背中から降ろして座らせようとしたが、一人では座れず崩れ落ちてしまった。全身の力が抜け、意識が消失し、唇は紫色でひどくゆがんでいた。再度医院を受診(16時45分)。医師が診察時には間代性痙攣を生じており、意識消失していた。ジアゼパム坐剤4mgが挿肛され、痙攣は10分で止まり、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の医師の判断により帰宅した。母親の記憶では、その時のこの子の体温は、38.6℃(22日の最初の受診時の体温)よりは低かっただろうとのことである。その後タミフルを服用していない。

その後何も服用することなく、一時(25日)38.9℃に発熱したが、それ以外は解熱し回復した。

26日、22日以前にはしていた匍匐前進をしないことに母親は気付いた。上肢は特に異常なかったが、下肢を使わず両足を引きずるような、ずり這いをするようになった。掴まり立ちをせず、立たせようとしても、足を突っ張り、立とうとしなくなった。それまで正常であった心身の発達がこのイベントの直後から急激に障害され(訳註：むしろ退行し)、それ以降、満足に発達しなくなった。2歳2か月で、ようやく掴まり立ちができるようになり、2歳の終わり頃10m歩行ができるようになり、3歳で少し独歩が可能となった。

22日のイベント以降、極めて受身となりほとんど喋らなくなった。2歳の誕生日前には少し話ができるようになったが、その後3歳半までは基本的には会話が不能となった。5歳になった現在(訳註：論文提出時)、話することができるのは、「パパ」「バイバイ」「おあぶあ」(ママと言ってるつもり、「ママ」と発音できない)である。

また、その急性イベント以降は、スプーンを握ったり、それで食べようとしたりしなくなった。再度自分で食べようとし始めたのは、3歳5か月を過ぎてからである。

現在5歳であるが、衣服の着脱が不可能であり、排泄が自立していない、食事も一人ではできず、階段の昇降も自立できていない。したがって、家庭においても社会においても、ほぼ全面的に介護や介助を要する状態が持続している。

2006年4月に撮られたMRIでは、右の海馬領野にごく軽度の萎縮、両側 Sylvius 裂の発達障害を認めている。2006年の脳波（EEG）上、明らかな発作波（spike）はないが、完全な正常波とも言い難いとの所見であった（訳註：心電図では QTc0.397 秒であった）。

2.5 遅発性で2週間症状が持続した精神神経症状

症例8. 15歳男性（中学生）。39.2℃の発熱のため、近医を受診したところ迅速検査にて、インフルエンザBと診断された。タミフル75mgを1日2回、およびアセトアミノフェン400mg1日2回などの処方を受け、2007年2月8日夕方から服用を開始した。翌日に38.0℃、10日には37℃程度に解熱したが元気がなく、12日には平熱になったが、終日元気がなかった。

13日にタミフルの最終回の分（タミフル開始6日目、10個目）を服用して登校した。授業中、机の上に正座して大声で歌いだし、周囲の呼びかけにも視線が合わず、せん妄状態となった。帰宅後は、異常行動は目立たなかったが嗜眠傾向があり、登校もしなくなり、その状態が4日間持続した。

両親が近医を受診させたところ、地域の総合病院を紹介され、タミフルによる異常行動の可能性が疑われ入院。尿、血液、生化学、頭部CT、脳MRI、脳波、などルーチンの検査には異常がなかった。血中アンモニアも正常であった。入院時の診察時、自分のマスクに「虫がいる」といい、このことから、幻覚が生じたものと考えられた。

入院後は、持続点滴を自分で抜去したり、「ここは病院じゃない。老人ホームや」といって帰りたいがるなど、典型的なせん妄状態が認められた。主治医により入院継続困難と判断され、しばらく外泊することになった（2月17日～23日）。

2月19日、外泊の途中で病院に戻ってきても、なかなか病院内に入りたがらなかった。検査（SPECT）開始後も興奮して安静が保てず、中断してしまった。

また、外泊の間に、セカンドオピニオンを求めに受診した病院では、待合でじっとしていることが困難で、途中で突然、外に走り出し、車にぶつかりそうになった。

外泊状態のまま、親の付き添いのもとに試験登校をし、徐々に回復傾向にあったため、23日退院扱いとなった。その後は徐々にではあるが回復していき、26日～27日にはようやく意識が回復した。回復した後、友人とのメールのやり取りから、自分のしてきた異常行動の様子を知ることができたため、恥ずかしいと強く思った。異常行動を起こしていた時のことは、意識が回復した時点で、本人の記憶にまったく留まっていない。

服用開始後、18日目、解熱後16日目、嗜眠傾向出現後14日目、異常行動出現後13日目にして、ようやく症状の一応の回復を見た。

3月7日に高校受験があり無事終えたが、異常行動後の友人関係を苦に、3月14日にあった卒業式には出席したくない（しかし実際には思い直して出席した）など、心の傷がまだ残っていた。希望高校への合格が判明した後は、以前どおりの本来の快

活さを取り戻し完全に回復した。

これらのイベントの経過中、アルコールを摂取した徴候はない。

3. 考察

リン酸オセルタミビルは消化管内でリン酸基が外れ、オセルタミビルとなり腸管から吸収され血中に移行し、肝ミクロソームのカルボキシエステラーゼ (hCE-1) により加水分解されて OCB (Ro64-0802) とエタノールが生成される。またこれとは別に、通常約 4 分の 1 は未変化のまま全身に循環し、血液-脳関門 (BBB) を通過して脳内に移行しうるとされている [13-15]。OCB はインフルエンザ A および B ウイルスのノイラミニダーゼの強力な選択的阻害剤である。ただしリン酸オセルタミビルやオセルタミビルそのものには抗ウイルス活性はない。OCB の絶対的生体利用率 79% (SD11.6%) とされている [13-15]。

3.1. ヒトにおけるタミフルの害反応の臨床像

(1) 低体温

オセルタミビルの害反応 (AR) としてヒトで認められる極めて特徴的な症状の一つは低体温である。中外製薬 (以下、中外) によれば、2005 年 6 月までに 136 人の低体温の症例が報告されているという。文献的にも、低体温はオセルタミビルと関連があると記載され、この合併症は小児ばかりではない、成人でも低体温が生じていると報告されている [85]。中外は、低体温がオセルタミビルの害反応の一つであることに同意しており、オセルタミビルが脳内の体温調節中枢を阻害しうるとしている [16]。

体温調節中枢の抑制により体温低下が生じるということは、すなわち、1 歳未満の乳児だけでなく、1 歳以上の幼少児や成人でも、インフルエンザやその他の急性感染症時にアルコールを摂取していなくとも、オセルタミビルが血液-脳関門 (BBB) を通過しうることを意味していることは疑いない。

(2) 短期突発型の精神症状 (異常行動、せん妄、幻覚など)

症例 1 と症例 2 が、突発型の異常行動と事故を生じた典型的な例である。厚労省は幻覚を生じて異常行動を起こした 10 歳女性について報告した：体温の低下と同時に走り始め、窓から飛び降りようとしたが母親が気付いて抱き留め、事故にならずに済んだ。厚労省はこの例を 2004 年 6 月に公表し、異常行動の可能性について警告を発した [62]。中外は 2005 年 6 月までに 69 件の幻覚の症例報告を受けているが [16]、PMDA のホームページには、2005 年 3 月までにタミフルの害反応として、幻覚は 10 件、異常行動は 8 件しか報告されていない [77]。筆者が 2005 年 11 月に学会発表をした後、2006 年 1 月から 3 月までの 3 か月間で、新たに 35 件の異常行動が報告された [77]。

厚労省は、2001 年 2 月の販売開始以来 2007 年 5 月 31 日までに、タミフルの害反応報告は 1377 人であったと報告した [63, 64]。うち、重篤な精神神経症状 567 人、この中で異常行動 211 人、死亡は 71 人と報告した (訳註：その後、2007 年 9 月 30 日までに、害反応報告が 1432 人、うち、重篤な精神神経症状 635 人、この中で異常行動 282 人と報告。死亡は新たに 2 人追加されたが、先に死亡例としていた 2 人の因果関係が否定されたため 71 人と変わらず。ただし筆者の分析では否定された 2 人も関連あり)。この厚労省報告 71 人の死亡例のうち、異常行動からの事故死は 8 人 (5 人は 10 歳代、

3人は20歳以上)である。

FDA[27]は、103人(うち死亡3人を含め95人は日本からの報告)の精神神経症状について報告し、75人(73%)はタミフルを1～2回服用後に精神神経症状が生じていたと報告した。(最終)オセルタミビル服用後から症状発現までの時間(n=58)は以下の通りであった:0.5時間=12(21%)、1-1.5時間=12(21%)、2-2.5時間=8(14%)。また、38人(66%)で4時間未満に症状が発現し、54人(93%)は最終のタミフル服用から6時間以内に症状が発現していた。一方、すべてを服用した後や、最終服用から12時間以上経ってから症状が出現した人は少なかった。このように、タミフルの服用開始から症状が発現するまでの時間は非常に短いという点は注目を要しよう。

厚生省の研究班は2006年10月、オセルタミビルと異常行動との関連を検証するために2005/2006の冬のシーズンにインフルエンザに罹患した2846人の小児を対象に疫学調査を行った結果を発表した[63]。この調査では、1週間観察し、それぞれの日を午前、午後、夜の3つに分割し、それぞれの時点でタミフル既服用者とタミフル未服用者における異常言動の出現率を算出し、期間全体における累積出現率を比較した。研究班報告書では、両群に有意の差はなかったと結論した(タミフル既使用群11.9%対未/非使用群10.6%、ハザード比1.16、95%信頼区間0.90-1.49)。

しかしながら、この調査にはいくつかの欠点がある。まず、ランダム化比較試験でも症例対照研究でもないことである。これは単にタミフルを服用する前と後との状態を比較したに過ぎない。さらに、タミフルを最初に開始した区間においては異常行動がタミフルを服用した後であったのか前であったのかが不明である(全区間についてそのことがいえる)。

しかしながら、この調査データを用いて、発熱した初日の午後(正午から午後6時まで)の開始時点で確実にタミフルを使用した子(タミフル既使用群)と終了時点まで確実にタミフルを服用していない子(未使用者および非使用者:未/非使用群)とを選ぶことができる。

その結果、医師の情報に基づいた異常言動の発症割合は、未/非使用群0.45%に対して既使用群が1.82%であった。家族の情報によって判定した場合、「おびえ・恐怖」が認められた子の割合は、それぞれ0.38%対2.00%、「幻視・幻覚」は0.005%対0.66%、「突然大声」は0.60%対2.34%、「怒り出す」は0.55%対2.03%であった。したがって、相対危険(95%信頼区間)はそれぞれ、4.02(1.52-10.53)、5.22(1.85-14.68)、11.99(1.57-91.30)、3.89(1.56-9.62)、3.69(1.40-9.67)であった。そして、この高い相対危険は、発熱初日の午後には認められず、2日目以降7日まで全く認められなかった。この傾向は、主に日本からの症例を元にFDA[26]が実施した症例の分析結果と一致し、また、高頻度の嘔吐が初日にのみ観察されたという(ランダム化比較試験の結果とも一致している)。

厚生省の別の研究班が2007年12月25日に2006/07の冬のシーズンに罹患した10316人の小児について分析した一次予備解析結果を公表した[98]。この報告は、重大な誤分類が存在する。たとえば、タミフル処方群の異常行動の一部をタミフル処方群から除き、それを、タミフル非処方群に入れて解析している。この計算方法の間違いにより、オッズ比が極めて低い値となった:0.382:95%信頼区間0.338-0.432、 $p<0.0001$ 。しかしながら、適切にオッズ比を計算すると、少なくとも1.37(95%信頼区間1.18-1.58)から、2.56(1.83-3.61、 $p<0.000001$)となる[39]。

(3) 突然死、低酸素血症、呼吸抑制および肺水腫

厚労省が公表した 71 例[64] の中では、厚労省の分類による「突然死」の人数は 13 人であった（訳註：その後 39 人と訂正した[65]）。しかしながら、筆者が突然の「心肺停止」の例なども「突然死」に入れて分析した結果では、41 人であった。この 41 人の中には、厚労省がタミフルによる可能性が否定できない「アナフィラキシーショック」（つまり害反応）と分類したが、筆者は「突然死」に分類すべきと考える 1 人が入っている。この例は 80 歳代の女性で、ジンマシンや喘鳴、喉頭浮腫などアナフィラキシーショックの典型的な症状がケースカードには全く書かれていないにもかかわらず、「アナフィラキシーショック」と診断された。しかも、家族は、医師に対して、患者がタミフルとアセトアミノフェン、セフカペン・ピボキシル（フロモックス）を服用後すぐに意識レベルが低下して死亡したと伝えている。ところが、報告医も厚労省も、アナフィラキシーの症状や所見の有無については触れずに、単にタミフルを服用直後に死亡したということからタミフルによるアナフィラキシーショックと診断しているのである。

これら厚労省が公表した 71 人のほか、厚労省が害反応と認識しないタミフルによる害反応例が 9 人あった[38]。このうち 4 人は厚労省が「害反応」例として一旦公表した後に「有害事象」に分類し直した例である。

また、筆者が提示した症例 3 や、藤井ら[29]が報告した文献報告例、インターネットで紹介された 1 人、電話相談のあった成人 2 人なども、厚労省の 71 人の中には含まれていない。

合計すると、80 人の死亡例が記録され、うち 50 人は突然死ないしは突然の心肺停止例である（10 歳未満が 18 人、32 人が 20 歳以上）（訳註：2007 年末現在で死亡数は合計 84 人、うち突然死が 52 人）。このうち、21 人は睡眠中に突然死し、13 人が呼吸障害を伴い突然死亡した。また、17 人は急性心肺停止例であった。

本稿で紹介した 8 人中、3 人（症例 3～5）は睡眠中に突然死し、2 人（症例 6 と 7）は、呼吸抑制のために重篤な低酸素血症となり重篤なチアノーゼと痙攣を伴っておりほとんど致死性であった。

文献報告[29]された 3 歳男児は、呼吸の異常に親が気づき、車で病院へ連れて行く間の 1 時間以内に死亡した。

2005 年 11 月の筆者による学会発表結果が報道された後、タミフルによる害反応を経験した合計 50 人以上（本人あるいは家族）から、電話や E-mail による連絡を受けた。このうち 2 人は死亡例であった。1 人は 53 歳の男性で、呼吸困難、チアノーゼがあり救急車で搬送中に心肺停止した。もう 1 人は 60 歳の男性で、呼吸困難とチアノーゼがあり受診した病院で心肺蘇生術を受けたが死亡した。

本稿で報告した 8 人中 2 人は解剖された（症例 4 と症例 5）が、両例とも著明な肺水腫を認めた。これは、タミフルが投与され死亡したラットに高頻度に（ある実験では死亡 18 匹中 9 匹に）認められた病変と同じであり、中枢性の呼吸抑制により低酸素血症をきたして突然死したことを示している。

厚労省のホームページ上に公表された次に示す 2 人も、タミフルによる呼吸抑制と突然死のスペクトルの連続性を考察する上で重要である。

1 人は 2 歳の男児（MHLW-B04026215）。水頭症とアーノルドキアリ奇形があり、VP シ

ヤントを有していた。タミフルドライシロップ（オセルタミビル 18mg/回）を4日間で5回服用した。4日目には非常な脱力感が出現したためタミフルの服用を中止した。4日目の遅くには体温が35℃に低下し、心停止し顔面蒼白となった。20分後に救急車内で蘇生された。病院では体温が34℃で、胸部レントゲン上、肺水腫が認められたが、肺炎は認めなかった。肺水腫（the latter は誤植）は適切な酸素療法によって容易に回復した。しかしながら、脳浮腫も認められ、心停止と蘇生を繰り返した後タミフルを開始した日から85日目に死亡した。死因はおそらく低酸素性の多臓器不全であった。

タミフルドライシロップを2日間服用したふだん元気な乳児（MHLW-B05005388）は、用いられたタミフルの用量（16.5mg/回）と、伝い歩きができていたという事実から見て生後約10か月齢であったと推定される。3日目に覚醒後、四肢が脱力していた。受診し診察中に呼吸が停止。挿管しバギングで蘇生。その後も3度にわたり心肺停止し蘇生。胸部レントゲン上肺水腫が認められたが、適切な酸素吸入後、翌日には消失。心肺停止の第5病日には人工呼吸器から離脱した。しかし、飲食は多少可能となったものの、寝たきりの後遺症が残った。

肺水腫の発症機序については後述する。

また、オセルタミビル服用後の呼吸抑制による症状のスペクトルと連続性（突然死で肺水腫のある場合とない場合、突然の心停止後に後遺症が残る場合と完全に回復する例など）について表2にまとめた。

表2 呼吸抑制によって生じた症状のスペクトルとその連続性
——オセルタミビル服用後の突然死、後遺症、完全回復例

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か？）
2. 肺水腫を伴う突然死(症例4, 5)(訳註: 追加報告した2人も)
3. 心肺停止時間が相当長い例: 蘇生後一過性肺水腫をきたし数週～数か月後に低酸素性の多臓器不全で死亡(厚労省症例-B04036215)
4. 心肺停止時間が相当長い例: 蘇生後一過性肺水腫の後、寝たきり後遺症を生じた例(厚労省症例-B05005388)
5. おそらく心肺停止し、低酸素性痙攣の後、一見回復したが、発達退行、その後発達遅延など後遺症が残った(症例7)
6. 少なくとも1回の意識消失発作(訳註: おそらく心肺停止)と低酸素性痙攣をきたしたが、後遺症なく完全に回復した例(症例6および、厚労省からも同様の例が多数公表されている)
7. 脱力や呼吸困難、チアノーゼのみで痙攣はなく、完全回復(厚労省が多数公表)

訳註: なお、5と6の中間的な例として、おそらく心肺停止・低酸素性痙攣を生じ、回復後、1か月程度の間、幻覚（幻視、幻聴、幻痛）などが断続したが完全回復した例がある。

(4)精神神経症状が複合した例

タミフルを使用した後、種々の精神神経症状が複合して発現した例がある。その症状としては、低体温や幻覚、異常行動、行動抑制、呼吸抑制、チアノーゼと、その後の痙攣などである。

たとえば、電話や電子メールにより提供された情報のうち、30歳代の女性は、体温が34.1℃まで低下し、家族を呼ぼうとしたができず、意識消失した。意識が戻ってから動くことができず、幻覚や幻聴も出現した。

菅谷は低体温とチアノーゼを伴った1例を報告している[86]。本稿で報告した例の中では、症例5が、せん妄、重篤な呼吸困難、シアノーゼ、呼吸抑制があり、その後痙攣を生じた。彼の体温は37.4度であった。彼は最初のエピソードから約6時間後(訳註:正しくは約7時間後)に2回目のせん妄や興奮、呼吸困難に引き続き痙攣をきたした。この時はアセトアミノフェンを服用約100分後(訳註:正しくは約80分後)で体温が36.7℃になっていた。

FDAが日本からの例として報告した症例(case#5769078)[26]は、インフルエンザに対してオセルタミビル75mgが使用された15歳の少年であった。せん妄、不随意運動、痙攣に伴って意識消失し虚脱した。病院到着時の体温は38.1℃であった。入院後体温は37.6℃に低下しバイタルサインも安定した。夜中に再びせん妄や異常行動のエピソードがあったが、後になってこのエピソードを本人は記憶していなかった。最初の脳波は異常を認めなかったが、2回目の脳波では棘状のスパイクが認められた。

この例は、痙攣例として報告されている。しかし上記のように、(訳註:単なる痙攣だけでなく)他にも種々の症状が認められている。特にせん妄は2回にわたって認められ(1回目は体温低下時で前向き健忘、意識消失、虚脱を伴っていた)、その後2日で改善している。

(5)遅発性かつ、反応が持続する型

症例8は、遅発性反応が持続した典型例である。数日間タミフルを服用した後はじめて精神神経症状が出現した例がかなり認められる。しかしながら、場合によっては2~3回分を服用後に精神神経症状が出現し、しかも1週間あるいは数か月にわたって症状が持続した例もある。

例えば、9歳の男児[44]は、インフルエンザAに罹患してタミフルを2回分服用した。体温は平熱まで解熱したが他の症状は回復せず、意識レベルが低下し、1週間程度健忘状態が持続した。さらに約1か月後にも、特に誘因なく同様の症状が再燃し、1週間程度持続した。

死亡例の中には、突然死でもなく、また異常行動からの事故死でもない例が合計22人いる[63,64]([59,60]は誤植)。これらのうち4人は、中枢抑制の後に肺炎が増悪し敗血症に至った可能性のある例である。9人は、主に肺炎が増悪したと考えられる例である。また、タミフル75mgを1回分服用しただけで6日後に出血をきたした透析中の腎不全患者がいる。

出血は、(訳註:80人中)8人に観察されており、このうち3人は突然死に分類された例である(2人は10歳未満の男児、1人は30歳代の男性)[63,64]。感染の重篤化や敗血症死亡に分類された4人の成人例でも出血が観察された[63,64]。

上記のような死亡につながる障害以外に、血糖値上昇はタミフルの典型的な遅発反応の一つである。血糖値上昇は、複数のランダム化比較試験を総合分析した結果が根拠となっている(治療に用いたタミフルカプセルの新薬承認情報集(NAP)[13]に引用されている)。

(6)アレルギー性、その他合併症

5人は(訳註:80人中)、アレルギー性のものと考えられた:劇症肝炎が2人で肝不全を生じた。このうち1人はオセルタミビルによるリンパ球刺激試験(DLST)が陽性、