

from Japan and reported a total of 226 fever delirium cases among which temperatures were known in 219 cases. Although authors did not state whether NSAIDs antipyretics and antihistamines were used or not, there is no doubt that many of these patients were treated with them. However, the proportion of patients with a body temperature lower than 39.0°C during fever delirium was only 37.0% (81/219) which is far less than the 80% (28/35) in patients with delirium treated with Tamiflu. Odds ratio was 6.81 (95% CI: 2.68–18.02, $p = 0.0000018$ Table 4(B)). Only 10.9% of fever delirium patients reported in papers (24/219) had temperatures below 38.0°C.

3.8. *Brain/lung oedema and hypoxia*

(1) *The drug in the brain and its elimination by efflux transporters in the blood–brain barrier.*

Drugs acting on the central nervous system (CNS) have to cross the blood–brain barrier (BBB) or the blood-cerebrospinal fluid barrier. Recent studies have shown that this is not only a static anatomical barrier but also a dynamic one in which efflux transporters play a role [4,7,87] on the apical cell membrane of brain capillary endothelial cells adjacent to the blood lumen.

The fact that oseltamivir levels with a C_{max} 64 times higher are found in the brain of 7-day-old rats compared with 42-day-old rats [15] indicates that the drug might not be easily eliminated from the endothelial cells by the immature efflux transporters.

(2) *Increase of intra-cranial pressure.*

There are several reasons to conclude that Tamiflu increases intra-cranial pressure. For example, a 5-month-old male infant who was treated with Tamiflu for prevention of influenza vomited one and a half hours after receiving the drug and his mother noticed his fontanelle was bulging [26]. After the second dose of Tamiflu in the next evening, he did not vomit but his fontanelle bulged again. His mother described how “the large fontanelle bulged one or two hours after administration of oseltamivir in the evening and returned to the usual size by the next morning”. She said that this phenomenon was repeatedly observed throughout the treatment period of eight days [26]. This is one of the firm pointers to an increase in intra-cranial pressure induced by oseltamivir itself, since the infant did not have influenza and at this age the BBB might not yet have matured.

In a randomized controlled trial of Tamiflu for the prevention of adult influenza, headache, nausea and vomiting were complained of significantly more often in the Tamiflu group than in the placebo group [15]. The Number Needed to Harm (NNH) for inducing headache, nausea and vomiting was 25, 24 and 55 respectively. This again suggests that Tamiflu increases intra-cranial pressure.

In a randomized controlled trial of Tamiflu for treatment of influenza in children, vomiting only on day 1 was observed significantly more often in the Tamiflu group than the placebo group (odds ratio 3.4: 95% CI 1.9–6.1) [14]. NNH for inducing vomiting on day 1 was 15, while the odds ratio for vomiting on day 2 or later was 0.8 (95% CI: 0.47–1.4). This once more suggests that Tamiflu increases intra-cranial pressure only on day 1 when used to treat influenza.

(3) *Brain oedema and aquaporins.*

Recent studies have shown that aquaporins (AQPs) play an important role in the induction and resolution of oedema in various organs and tissues [5,45,51,54,60,75] including brain [54,45,75] and lungs [5,54,75]. AQP4 is upregulated in response to cerebral oedema induced by various agents or factors [54,75]. AQP4-mediated transcellular water movement is crucial not only for the development of brain oedema after intoxication and ischaemic stroke, but also for fluid clearance in vasogenic brain oedema [54].

(4) *Lung oedema and aquaporins.*

Epithelial Na⁺ channel (ENaC), Na⁺/K⁺-ATPase pumps, and several aquaporin water channels are the best described molecular transporters in the lung when pathological conditions lead to the development of pulmonary oedema. Lung oedema results from the impairment of alveolar cells and/or capillary endothelial cells, both of which actively transport fluids from the alveolar space to the blood vessels. In acute lung injury (ALI), especially in severe sepsis (systemic inflammatory response by infection), an inflammatory process damages the capillary endothelium rather than the alveolar epithelium, resulting in high permeability of the lung capillaries to fluid, which leads to clinical pulmonary oedema. In contrast to the endothelium, the alveolar epithelium is often spared in ALI, and the rate of alveolar fluid clearance (AFC) in ALI can therefore be maintained and perhaps even increased [102].

(5) *Lung oedema, brain oedema and hypoxia.*

Although the role of Tamiflu in the development of lung oedema in two of the autopsied cases is not completely clarified, it is at least possible that severe hypoxia induced by the respiratory suppressive action of oseltamivir might have contributed to the induction of lung oedema just prior to respiratory arrest in both cases. The difference between dead and surviving humans and animals is very impressive, although intermediate cases also occur [63,64]: fatal cases exhibited severe and frequent lung oedema both in animals and human subjects, while complete recovery was observed in surviving animals and most of the human cases. In the present clinical series for example, fatal Cases 4 and 5 had severe lung oedema, while Case 6 and case #5769078 reported by the FDA completely recovered without sequels [26]. There are many such cases in the published data [63,64] (Table 2).

There are some intermediate cases in one of which a boy died after serious hypoxic brain damage with transient lung oedema just after he had been resuscitated. Another boy had very severe sequels following the occurrence of temporary lung oedema just after he had been resuscitated.

Lung oedema following severe hypoxia is frequently observed in various diseases such as acute asphyxia [6], sleep apnoea syndrome [11,12,10,28,98], and high-altitude disease [2,41,42,94], but also immediately after extubation [47], and under the influence of drugs including sedatives [64,76] and others [19,83]. When severe hypoxia results from high-altitude disease, brain oedema is observed in addition to lung oedema [41], and has often resulted in death [41]. High-altitude pulmonary oedema (HAPE) is the most common cause of death from exposure to high altitudes [1,41].

Hypoxia downregulates the synthesis and activity of both ENaC and Na⁺/K⁺-ATPase time- and concentration-dependently in cultured alveolar epithelial cells [20,76]. Interestingly, this effect is completely reversed after reoxygenation [20,76].

AQP-independent water transport, involving either alternative transcellular water channels or paracellular pathways, plays a major role in Alveolar Fluid Clearance [91].

3.9. *Sequels and delayed neuronal cell damage following cardiac arrest*

Case 7 and MHLW's two cases (B04026215 and B05005388) had sequels or hypoxic multi-organ failure after cardiopulmonary arrest and resuscitation. Though it is not known whether oseltamivir causes this type of sequels, I believe that the clinical courses of these three cases are compatible with that of the neurological sequels following global ischemia [3,22,55]. However various other disorders such as acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) [23,31], Rett syndrome [71,93] and various causes of apparent life threatening events (ALTE) in infants [61] should be differentiated as a cause.

A wide spectrum of neurological sequels may follow global ischemia, ranging from brain death, vegetative states, and impairment of higher intellectual function to syndromes characterized by amnesia and

cortical blindness, post-anoxic myoclonus, delayed leukoencephalopathy, and spinal stroke [3] including paraplegia [22] or lower-limb paralysis [55].

129 patients underwent surgical repair of thoracoabdominal aneurysms, with an overall 30-day mortality rate of 35% [22]. Spinal cord ischemia occurred in 25 cases (21%) of 116 who survived operation. Partial ischaemia occurred in six cases (25%), and complete paraplegia occurred in the remainder [22].

Animals experiencing 12 minutes of hemorrhagic shock followed by 5 minutes of cardiac arrest showed severe neuronal damage in the *Cornu Ammonis* field CA1 region of the hippocampus, severe hind-limb paralysis and neuronal damage in the lumbar spinal cord 6 hours to 7 days after resuscitation [55]. In view of the results of this experiment, it was suggested that hind-limb paralysis after global ischemia might result from spinal cord damage.

Loss of intellectual ability including speech and behaviour, minimal atrophic change in the right hippocampus and minimal development in the sylvian fissure, suspected in the light of MRI findings in the present Case 7 are compatible with damage in the hippocampal area. The account of this patient's crawling movement ("dragging her legs") some days after the event is compatible with paraplegia or hind-limb palsy after global ischemia. Thus it is reasonable to suppose that this girl may have suffered delayed neuronal cell damage in the central nervous system, especially in the hippocampal area and in the lumbar spinal cord, due to global ischemia after cardiopulmonary arrest caused by the oseltamivir-induced inhibition of respiratory function. The very slight worsening observed after the mother first noticed her behavioural and mental abnormalities may well rule out the possibility of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) since in that condition a monophasic peak of symptom worsening is more usually observed [23,31]. The very slight changes found on the MRI similarly seem incompatible with that condition.

More recently, this girl has shown some gradual development, which means that her development retardation is not progressive. Absence of stereotypic hand movements also argues against the presence of Rett syndrome [93]. In the present case, the abnormality occurred abruptly after the event. Retardation of an infant with Rett syndrome starts after apparently normal development for more than 6 months, but not so abruptly [71] as in her case. Her breathing disturbance appeared shortly after she took Tamiflu. She has never shown breathing disturbances while awake except during the acute event. These are other reasons why a diagnosis of Rett syndrome seems inappropriate in her case.

Seizure, gastro-oesophageal reflux disease (GORD), respiratory syncytial virus (RSV) infection, pertussis or other lower and upper respiratory tract infections (LRTI and URTI), aspiration pneumonia, asthma and other causes including ear, nose and throat problems, cardiac problems including cardiac arrhythmia or QT prolongation, inborn metabolic disorders were listed as causes of hypoxia in a review by McGovern [61]. Ingestion of drugs or toxins was reported in eleven patients (1.5% of all diagnoses in that paper).

Seizure may not have been a primary cause of the hypoxia seen in Case Nr. 7 but could have been secondary to hypoxia due to respiratory suppression. She had no gastro-oesophageal reflux and was not so severely infected as one would expect with RSV infection or pertussis. Patients whose causes of life-threatening events are suspected to be LRTI, URTI or other forms of infection may be treated with various medicines. In such cases, the possibility that these medicines themselves have induced the life-threatening event cannot be ruled out. Patient Nr. 7 did not aspirate and had no asthma. Her QT interval was 0.397 s and she has never had syncope suggesting Adams-stokes syndrome either before or after the event. She has never been suspected to have any inborn metabolic disorder.

3.10. *Delayed reactions and inhibition of human sialidase (neuraminidase) by OCB*

Li et al. [59] reported that they identified a nonsynonymous SNP (single nucleotide polymorphism) in dbSNP database, R41Q, near the enzymatic active site of human cytosolic sialidase HsNEU2, a homologue of the virus neuraminidase that is the target of OCB. This SNP could increase the unintended binding affinity of human sialidase to OCB, thus reducing sialidase activity. Theoretically administration of oseltamivir to people with this SNP (present in 9.29% of Asian populations but absent in European and African American subjects) might further reduce their sialidase activity and these authors suggest that this Asian-enriched sialidase variation caused by the SNP, probably in homozygous form, may be associated with certain severe adverse reactions to oseltamivir [59].

In the CA1 region of hippocampal sections, OCB facilitated neuronal firing, without involving GABAergic disinhibition, and OCB produced further facilitation following administration of ethanol [46]. From these findings, the authors indicated that oseltamivir has an effect on the central nervous system, especially when combined with other agents such as ethanol.

Neither of the two papers cited above [46,59] refers to sudden deaths during sleep as a major component of the adverse reaction profile of Tamiflu to which the central inhibitory effect of unchanged oseltamivir probably contributes. However, reduction of human cytosolic sialidase activity by OCB might be a possible mechanism involved in delayed type adverse reactions to Tamiflu including not only neuropsychiatric reactions but also hyperglycemia, pneumonia, exacerbation of infection, renal and hepatic disorders, GI tract hemorrhage and others [63,64].

In mammalian cells, four types of sialidase have been identified. They are classified according to their major intracellular localization as intralysosomal sialidase (NEU1), cytosolic sialidase (NEU2), and plasma membrane-associated sialidases (NEU3) and mitochondrial sialidase (NEU4) [96,97].

Hepatic NEU3 may be associated with sensitivity to insulin and to glucose tolerance through modification of ganglioside composition and peroxisome proliferator-activated receptor gamma signaling [101].

Introducing a review on sialidase and cancer [66], the authors make the following general point:

Sialic acids are generally found in the terminal position of the carbohydrate groups of glycolipids and glycoproteins. They have been proposed to play important roles in various biological processes by influencing conformation of glycoproteins, recognizing and masking biological sites of the molecules and cells. The removal of the sialic acids catalyzed by sialidase is an initial step in the degradation of glycoproteins and gangliosides. Sialidases of mammalian origin, therefore, have been implicated not only in lysosomal catabolism but also in regulation of functional molecules involved in many biological phenomena [62,73] through modulating sialoglycoconjugates. In fact, the lines of evidence for their involvement in cellular events including cell differentiation, cell growth, and apoptosis have been accumulated. Alterations in sialylation during malignant transformation have been observed to be closely associated with malignant phenotype in terms of metastatic potential and invasiveness, although no definite conclusion between sialic acid contents and malignant properties could be drawn because of some controversial experimental results.

Sialidase is also involved in a wide variety of other physiological processes, including immune functions [82,89,92] such as helper T cell, neutrophil, cytokines and so on [92]. It might be involved in the late onset pneumonia, and in the aggravation of infection leading to sepsis with multiorgan failure including precipitation of a disseminated intravascular coagulation syndrome (DIC).

Long term impairment of Immune function may increase the susceptibility to cancer development. The pharmaceutical company concerned has reported on two long term carcinogenesis studies, cited in

the new drug approval package (NAP) of oseltamivir capsules for preventative use [15]: they comprise two-year studies in mice and in rats.

In the two-year mouse carcinogenesis study, the proportion of deaths and of liver cell tumours, both seen in male mice, significantly increased in a dose-dependent manner, although the pharmaceutical company denied that there was a causal relationship. The "safe" level was 125 mg/kg, which is only 6 times higher than the human therapeutic dose level (calculated on the basis of the AUC of OCB) and this may explain the chronic toxicity observed in the animals.

In the two-year carcinogenesis study of Tamiflu in rats (75 males and 75 females for each dose level: 0 mg/kg, 0 mg/kg, 50 mg/kg, 150 mg/kg, 500 mg/kg), the proportion of animals developing lymphoma (male: numbers are 0, 1, 1, 1, 3 respectively), epithelial tumor of the thymus (female: 0, 1, 1, 2, 3), angioma (male: 2, 1, 1, 3, 5) was significantly increased in a dose dependent manner, although the pharmaceutical company denied that there was causality. A completely safe dose derived from the rat carcinogenesis study may be 50 mg/kg which is only 1.6 times higher than the clinical dose level for treatment based on the AUC of OCB. The intermediate level is about 5.8 times higher.

There is only one reported case of acute hemorrhagic colitis induced by Tamiflu but in that instance an allergic mechanism was involved [100]. However, among the 80 fatal cases now known, bleeding episodes were described in eight, including one case without severe infection, sepsis or multiorgan failure (see Section 2.5).

Plasminogen binds neuraminidase and is activated to form plasmin. Neuraminidase is therefore a plasminogen receptor and its plasminogen-binding activity determines the pathogenicity of the WSN virus (a mouse-adapted human isolate A/WSN/33 (WSN), a neurovirulent influenza virus strain that causes systemic infection when inoculated intranasally into mice) [30].

One certainly cannot exclude the possibility that activation of normal human plasminogen by human neuraminidase (sialidase) might be inhibited by OCB, in which case normal fibrinolysis might be affected, resulting in abnormal coagulopathy including DIC.

3.11. Limitations of postmortem measurement of oseltamivir and OCB level

One problem encountered in current work is the limited sensitivity of the methods most commonly used to detect the relevant substances in the system. On July 3rd 2006, for example a 14-year-old boy died from an accident resulting from abnormal behaviour after taking Tamiflu; the case was reported by the media on July 4th 2006. In the course of the autopsy required by law the concentration of oseltamivir and OCB in the brain and in the plasma was measured by an HPLC-UV method which can measure 100 ng/g or more of oseltamivir and OCB as reported by Fuke et al. [30]. The concentration of OCB in the femoral blood was 400 ng/ml. The highest concentration in all specimens was in the liver at 18300 ng/g. In all the brain samples taken, however, the concentrations did not attain the minimum detection level of the method. It may be noted in this connection that the average C_{max} after administering one capsule of Tamiflu (75 mg) to a healthy volunteer is 60 ng/ml which is well below the level detectable with the method used by Fuke (100 ng/g). Moreover, oseltamivir is rapidly hydrolyzed in the circulation. In plasma samples taken from rats and mice the half life of oseltamivir was found to be only 20–60 min. In human postmortem blood, the half life may be longer than in that of rats or mice, but oseltamivir may be almost completely changed into OCB in human postmortem blood and tissues within 24 h. Therefore, Fuke et al. would hardly detect unchanged oseltamivir in the postmortem tissues and plasma, even if they used more sensitive methods as HPLC/MS/MS (quantification limit is about 1 ng/g). Causality in a case such as the above cannot readily be excluded unless the latter methods are available.

3.12. *Methods of assessment for adverse reactions*

Where a causal relationship between a drug and an adverse event cannot be excluded, the latter should, according to the definition adopted by the International Conference on Harmonization, be referred to as an "adverse reaction" [43].

Only a short period has so far elapsed since oseltamivir (Tamiflu) was first marketed in Japan and elsewhere. Initially, sudden death and death resulting from abnormal behaviour were not recognized as occurring specifically in those treated with Tamiflu. Today, no-one can realistically deny that there is a causal relationship. These "events" should therefore now be classified as "adverse reactions" even if the causal relationship still requires further elucidation. It may be noted that the classifications of possible adverse reactions as "rather negative" or "unlikely", that the MHLW employs in Japan are not equivalent to "completely excluded"; they leave open the possibility that there may be a causal relationship, even though MHLW uses them to throw doubt on causality.

When many similar reports of supposed adverse events are collected, the causality of these events should not only be individually assessed; there should also be a collective analysis. Individual reports should be compared with others, and their similarities and differences should be discussed. In addition, the spectrum of clinical events should be compared with the spectrum of symptoms observed in animal toxicity studies. To date, however, MHLW and its scientific advisory panel have analyzed such events only individually and have practically denied that there are causal relationships. Nor have FDA, MHLW and their advisory panels discussed the similarity of symptoms in human and in animals both dead and surviving, despite the very close similarity between the symptoms observed in humans and in animals, as discussed in this paper. However, in view of the criticism advanced by the victims and the mass media after the occurrence of a series of fatal accidents, MHLW has decided that causality will now be reassessed.

One must stress that sudden deaths, occurring within 10 min in a hitherto normal child, have never been reported in cases of influenza-associated encephalopathy or Reye's syndrome except following the use of seizure-inducing drugs. In most persons with abnormal behaviour, the body temperatures during the delirious phase were much lower in those with fever delirium.

The causal relationship between Tamiflu and death (sudden death during sleep and accidental death after abnormal behaviour) thus seems to be very strong. Delayed types of adverse events such as delayed onset or prolonged neuropsychiatric symptoms which begin even after full dose of Tamiflu and last for a week or more even for months, pneumonia after the end of taking Tamiflu, bleeding disorders, hyperglycemia, renal disorders and so on may be related to Tamiflu and more especially to OCB.

If one takes these facts into account it would seem that, even if in cases of sudden death and/or abnormal behaviour or delayed reactions there are confounding factors such as complications, treatment with other medicines and high fever, the causal relationship with Tamiflu should not be seriously doubted so long as the patient is known to have taken Tamiflu before the onset of the symptoms.

3.13. *What this paper adds to earlier reports*

This paper is built primarily around a case series of eight patients, based on their medical records and history taking from bereaved families. However, in most of the cases of sudden or accidental death, the doctors concerned arrived at their diagnoses only by taking the history from the families.

The strength of the present paper lies in the inclusion of cases manifesting a variety of clinical courses and a variety of causes: three are sudden deaths, two are deaths after abnormal behaviour, two are near

fatal cases with or without sequels and one a case of a late onset neuropsychiatric disorder that lasted two weeks. The evidence relating to these cases is augmented by the disclosure by MHLW of the relevant adverse reaction reports that the pharmaceutical company in question had submitted to the authorities (i.e. MHLW). In addition, brief results of animal toxicity tests conducted by Roche were made available (in Japanese: TK data were corrected very recently by the manufacturer at the meeting of the MHLW's scientific panel [17]).

This paper adds the following three major points to earlier reports: this is the first original paper presenting a case series of fatal or near fatal adverse reactions to Tamiflu; it is also the first paper overviewing the full spectrum of adverse reactions to Tamiflu, and the first paper discussing the causality and underlying mechanisms of the full spectrum of reactions to Tamiflu. It is true that some evidence of these matters has been published earlier: Shiomi briefly described four such cases but presented them only as "adverse events", not recognized as adverse reactions to Tamiflu [84]; two fatal cases of abnormal behaviour and one of sudden death were reported earlier by myself at a scientific meeting [35]; 71 other cases have been listed on the Internet [63,64], and several fatal cases have been personally collected. However, this is the first original paper dealing comprehensively with these matters and examining data both from animals and from man.

3.14. Possible further studies to confirm causality and provide further elucidation

The number of patients suffering adverse reactions to Tamiflu may be substantial; the fact that 5 fatal cases were observed in Osaka alone in one season could mean that some 50–60 fatalities per year might occur nationally in Japan. These adverse reactions are important and serious, and the association between such grave but rare reactions and the drug should be investigated epidemiologically, e.g. using a case-control study. In the past, no such case-control study could be carried out; it was very difficult to select matched controls, because most people in Japan who consulted physicians for flu or flu-like symptoms were immediately treated with Tamiflu. However, Tamiflu is not necessary for the treatment of seasonal flu; this view is accepted in Europe, but not in Japan. However, in March 2007 the Japanese authorities advised against prescribing Tamiflu to adolescents aged 10–19 years. If therefore oseltamivir is indeed to be used for seasonal flu during a coming winter in Japan, a case-control study could be carried out since a substantial number of people might not use Tamiflu knowing its harmful effects, while others would still use it. This may be one of the best methods to assess the association further, though serious reporting bias would be confounded because of the legal threats.

Another piece of evidence that could confirm the causal relationship between sudden death and the use of Tamiflu could well be obtained by performing animal infection-toxicity studies. In those studies, the proportion of oseltamivir concentrations in the brain to plasma would be very high in the animals infected with an influenza virus or similar agent or treated with lipopolysaccharide. Also, if a toxicity study using infected animals is conducted, the ratio of concentration in the brain of an infected animal to that of a non-infected animal would be very high, comparable to the differences in concentration observed in infant rats before weaning as compared with mature rats.

4. Conclusion

1. It can be concluded that oseltamivir has central nervous system suppressive action resembling that of hypnotics, sedatives and anesthetics. Signs and symptoms and histo-pathological findings in animal studies with doses 10–20 times higher than those used clinically (calculated on an AUC

- basis) are similar to those observed in human cases, including pulmonary oedema, decreased body temperature, decreased movements and slow/irregular breathing.
2. In addition, delirium, abnormal behaviour, hallucinations and even suicide could be included in those symptoms, as resulting from the disinhibitory effects of central nervous system depressants, including oseltamivir, leading to loss of control.
 3. One can therefore conclude that sudden onset type of reactions such as sudden death and death from accidents due to abnormal behaviour in older children and adolescents, especially when observed shortly after taking the first dose of Tamiflu, are probably related to its use.
 4. Dyspnoea with cyanosis followed by seizure and cardiopulmonary arrest after taking Tamiflu with or without sequels may be related to the drug. Severe sequels may be a consequence of delayed neuronal cell damage after cardiopulmonary arrest due to the acute toxicity of oseltamivir.
 5. Delayed/prolonged type of adverse reactions, which usually begin after an almost complete course of Tamiflu, are probably related to the inhibition of human sialidase (neuraminidase) by OCB. They include neuropsychiatric symptoms of delayed onset (which often last a week or more and may be exacerbated in the absence of any evident secondary trigger), pneumonia, exacerbation of infection (frequently leading to sepsis with multi-organ failure and death), bleeding disorders, hyperglycaemia and renal disorders.
 6. Even where in cases of sudden death and/or abnormal behaviour there are confounding factors such as treatment with other medicines or high fever, it would be unwise to exclude a causal relationship with Tamiflu where this is known to have been taken before the onset of the symptoms.

Cases 1–3 in this paper were presented at a session of the Japanese Society for Pediatric Infectious Diseases in Tsu, Mie Prefecture, November 12th 2005.

After the submission of this paper, the families of two additional cases made their medical charts, autopsy records available to me for investigation by the end of 2007: A 44-year-old man died during sleep with severe pulmonary oedema at autopsy and a 29-year-old woman died with low body temperature (34°C) with severe cyanosis and collapse followed by seizure with pulmonary oedema at autopsy [40]. MHLW also added two adult death cases: both from exacerbation of infection [65]. After the submission of this paper, three investigators [18,68,74] found equivocally that P-glycoprotein is the efflux transporter of oseltamivir at the BBB.

Conflict of interest

Rokuro Hama provided scientific opinions for 8 cases where applications were made for adverse reaction relief. He has received no funding from the pharmaceutical industry or the Japanese government.

Written consent was obtained from the patients involved or their relatives for publication of his study.

Acknowledgement

The support provided by parents who made available the medical records of their late children or of children with serious adverse reactions to Tamiflu is acknowledged with gratitude. Also the editorial assistance of Dr. Graham Dukes and advice by Prof. Hideki Okunishi (Department of Pharmacology at Shimane University School of Medicine) on discussion of the mechanisms are gratefully acknowledged.

References

- [1] P.S. Auerbach (ed.), High-altitude medicine, in: *Wilderness Medicine: Management of Wilderness and Environmental Emergencies*, 3rd edn, Mosby, St. Louis, 1995, pp. 1–37.
- [2] P. Bartsch, H. Mairbaurl, M. Maggiorini and E.R. Swenson, Physiological aspects of high-altitude pulmonary edema, *J. Appl. Physiol.* 98(3) (2005), 1101–1110.
- [3] E. Bass, Cardiopulmonary arrest. Pathophysiology and neurologic complications, *Ann. Intern. Med.* 103(6(Pt 1)) (1985), 920–927.
- [4] D.J. Beagley and M.W. Brightman, Structural and functional aspects of the blood-brain barrier, *Prog. Drug. Res.* 61 (2003), 39–78.
- [5] Z. Borok and A.S. Verkman, Lung edema clearance: 20 years of progress: invited review: role of aquaporin water channels in fluid transport in lung and airways, *J. Appl. Physiol.* 93 (2002), 2199–2206.
- [6] M. Boykett, Pulmonary oedema after acute asphyxia in a child, *BMJ* 298 (1989), 928.
- [7] L.B. Brunton, J.S. Lazo and K.L. Parker (eds), *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th edn, McGraw-Hill, New York, 2006.
- [8] CDC, Update: Influenza-Associated Deaths Reported Among Children Aged <18 Years – United States, 2003–04 Influenza Season, *MMWR* 52 (2004), 1286–1288; available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5253a4.htm>.
- [9] CDC, Severe Morbidity and Mortality Associated with Influenza in Children and Young Adults – Michigan, 2003, *MMWR* 52 (2003), 837–840; available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5235a2.htm>.
- [10] H.S. Chan, H.F. Chiu, L.K. Tse and K.S. Woo, Obstructive sleep apnea presenting with nocturnal angina, heart failure, and near-miss sudden death, *Chest* 99(4) (1991), 1023–1025.
- [11] B.A. Chaudhary, D.S. Ferguson and W.A. Speir, Jr., Pulmonary edema as a presenting feature of sleep apnea syndrome, *Chest* 82(1) (1982), 122–124.
- [12] B.A. Chaudhary, M. Nadimi, T.K. Chaudhary and W.A. Speir, Pulmonary edema due to obstructive sleep apnea, *South Med. J.* 77(4) (1984), 499–501 (PubMed Summary).
- [13] Chugai Pharm Co., New drug approval package (NAP) of oseltamivir (in Japanese), 2000; Tamiflu capsule for treatment (in Japanese), available at: http://211.132.8.246/shinyaku/g0012/07/53039900_21200AMY00238.html.
- [14] Chugai Pharm Co., New drug approval package (NAP) of oseltamivir (in Japanese), 2002; Tamiflu dry syrup (in Japanese), available at: http://211.132.8.246/shinyaku/g0201/11/5303990_21400AMY00010.html.
- [15] Chugai Pharm Co., New drug approval package (NAP) of oseltamivir (in Japanese); Oseltamivir capsule for prevention, 2004 (in Japanese), available at: <http://211.132.8.246/shinyaku/g0407/g040703/index.html>.
- [16] Chugai Pharm Co., Document offered by Chugai Pharm Co., January 2006 (in Japanese).
- [17] Chugai Co. Ltd., On the correction of brain concentration data in the TK study of oseltamivir in rat infants. A document submitted to the meeting of the MHLW's scientific panel held on 10th December, 2007.
- [18] Chugai Co. Ltd., Documents list for the fifth working panel for drug safety in 2007, held on 25th December, 2007: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/12/s1225-7.html> document-2-2; on non-clinical studies ordered by the scientific working panel (part 1): <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/12/dl/s1225-7b.pdf>.
- [19] J.M. Civetta and J.C. Gabel, "Pseudocardiogenic" pulmonary edema, *J. Trauma* 15 (1975), 143–149.
- [20] C. Clerici and M.A. Matthay, Hypoxia regulates gene expression of alveolar epithelial transport proteins, *J. Appl. Physiol.* 88 (2000), 1890–1896.
- [21] M.R. Costanzo-Nordin, E.A. Reap, J.B. O'Connell, J.A. Robinson and P.J. Scanlon, A nonsteroid anti-inflammatory drug exacerbates Coxsackie B3 murine myocarditis, *J. Am. Coll. Cardiol.* 6 (1985), 1078–1082.
- [22] G.S. Cox, P.J. O'Hara, N.R. Hertzler, M.R. Piedmonte, L.P. Krajewski and E.G. Beven, Thoracoabdominal aneurysm repair: a representative experience, *J. Vasc. Surg.* 15 (1992), 780–787; discussion 787–788.
- [23] R.C. Dale and J.A. Branson, Acute disseminated encephalomyelitis or multiple sclerosis: can the initial presentation help in establishing a correct diagnosis?, *Arch. Dis. Child.* 90 (2005), 636–639.
- [24] M.N.G. Dukes and J.K. Aronson (eds), *Meyler's Side Effects of Drugs*, 14th edn, Elsevier, Amsterdam, 2000.
- [25] R.H. Dwinger, J. Vos, J. Nieuwenhuijs, D. Zwart and A.S. van Miert, Studies on the influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs upon trypanosomiasis in goats and sheep, *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 7 (1984), 293–301.
- [26] E.T. Edwards and M.M. Truffa (Division of Drug Risk Evaluation: DDRE), One-Year Post Pediatric Exclusivity Post-marketing Adverse Events Review (Drug: Oseltamivir phosphate): Department of Health and Human Services, Public Health Services, Food and Drug administration: Center for Drug Evaluation and Research=FDA CDER, 2005; http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4180b_06_01_Tamiflu%20AE_reviewed.pdf.
- [27] E.T. Edwards et al. (Post-Marketing Safety Evaluator: Division of Drug Risk Evaluation: DDRE), Tamiflu AE Review 2006 Memorandum. Department of Health and Human Services, Public Health Services, Food and Drug administration: Center for Drug Evaluation and Research=FDA CDER) Sept. 20, 2006; http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4254b_09_01_Tamiflu%20AE%20Review%202006%20Redacted_D060309_092.pdf.

- [28] E.C. Fletcher, M. Proctor, J. Yu, J. Zhang, J.J. Guardiola, C. Hornung and G. Bao, Pulmonary edema develops after recurrent obstructive apneas, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 160(5 Pt 1) (1999), 1688–1696.
- [29] F. Fujii, I. Yamamoto, Y. Fujikawa, T. Kitaoka, D. Iwaki, Y. Kiyohara, M. Kitai, T. Shimotsuji and Y. Yasui, A death case of influenza-associated encephalopathy without showing neurological signs and symptoms, *Infection and Immunity in Childhood* 16 (2004), 231–232 (in Japanese).
- [30] C. Fuke, Y. Ihama and T. Miyazaki, Analysis of oseltamivir active metabolite, oseltamivir carboxylate, in biological materials by HPLC-UV in a case of death following ingestion of Tamiflu(R), *Leg. Med. (Tokyo)* 10(2) (2008), 83–87.
- [31] R.K. Garg, Acute disseminated encephalomyelitis, *Postgrad. Med. J.* 79 (2003), 11–17.
- [32] H. Goto, Novel function of plasminogen-binding activity of the NA determines the pathogenicity of influenza A virus, *Uirusu* 54(1) (2004), 83–91 (in Japanese) (English abstract is available at PubMed).
- [33] R. Hama and K. Hayashi, Sudden deaths during sleep after taking Oseltamivir, *The Informed Prescriber* 20(2) (2005), 21–25 (in Japanese); available at: http://www.tip.gr.jp/pdf/2005/2005_02.pdf.
- [34] R. Hama, New type of influenza-associated encephalopathy or new adverse drug reaction?, 2005; available at: <http://bmj.bmjournals.com/cgi/eletters/328/7433/227#98374>.
- [35] R. Hama, Discussion of the causal relationship between oseltamivir phosphate (Tamiflu), and sudden death and death from abnormal behaviour (presentation at a session of Japanese Society for Pediatric Infectious Diseases in Tsu, Mie Prefecture November 12, 2005), 2005; available at: <http://www.npojip.org/sokuho/051112.html> (in Japanese) and <http://www.npojip.org/english/no59.html> (in English).
- [36] R. Hama, Most of the fatal viral infection-related encephalopathy are attributable to NSAIDs, *The Informed Prescriber* 20(12) (2005), 147–151 (in Japanese).
- [37] R. Hama, Overview of causal relationship of neuropsychiatric adverse reactions (sudden death during sleep and accidental death after abnormal behaviour) to oseltamivir (in Japanese), 2006; available at: <http://www.npojip.org/sokuho/no63-ikensho-kosatu.pdf>.
- [38] R. Hama, Oseltamivir's adverse reactions: Fifty sudden deaths may be related to central suppression, *BMJ* 335(7610) (2007), 59; available at: <http://www.bmj.com/cgi/content/full/335/7610/59>.
- [39] R. Hama, Tamiflu: New epidemiological study indicates the relation between Tamiflu use and abnormal behavior, 2008; available at: <http://www.npojip.org/sokuho/080114.html>.
- [40] R. Hama, Unpublished data.
- [41] M.D. Harris, J. Terrio, W.F. Miser and J.F. Yetter 3rd, High-altitude medicine, *Am. Fam. Physician* 57(8) (1998), 1907–1914, 1924–1926 (Erratum in: *Am. Fam. Physician* 58(4) (1998), 866).
- [42] S. Hoschele and H. Mairbaurl, Alveolar flooding at high altitude: failure of reabsorption?, *News Physiol. Sci.* 18 (2003), 55–59.
- [43] ICH, Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting (E2A), 1994; <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA436.pdf>.
- [44] N. Igarashi, K. Ohtsubo, Y. Hashida et al., A boy whose consciousness continuously deteriorated with anxiety and amnesia in the recovery period and exacerbated, *Shounika-Rinsho* 58(2) (2005), 183–188 (in Japanese).
- [45] Y. Ishikawa, G. Cho, Z. Yuan, M.T. Skowronski, Y. Pan and H. Ishida, Water channels and zymogen granules in salivary glands, *J. Pharmacol. Sci.* 100 (2006), 495–512.
- [46] Y. Izumi, K. Tokuda, K.A. O'dell, C.F. Zorumski and T. Narahashi, Neuroexcitatory actions of Tamiflu and its carboxylate metabolite, *Neurosci. Lett.* 426(1) (2007), 54–58 (Epub 2007 Sep 1).
- [47] Y. Kadota, T. Imabayashi, T. Gushiken, K. Kawasaki, T. Oda and N. Yoshimura, Pulmonary edema due to acute airway obstruction immediately after tracheal extubation, *Masui* 47(11) (1998), 1333–1337.
- [48] M. Kashiwagi, T. Tanabe, M. Shichiri and H. Tamai, Differential diagnosis in children having delirium associated with high fever, *No To Hattatsu (Brain and Development)* 35 (2003), 310–315 (in Japanese).
- [49] R. Khatib, M.P. Reyes, F. Smith, G. Khatib and S. Rezkalla, Enhancement of coxsackievirus B4 virulence by indomethacin, *J. Lab. Clin. Med.* 116 (1990), 116–120.
- [50] R. Khatib, M.P. Reyes, G. Khatib, F. Smith, S. Rezkalla and R.A. Kloner, Focal ventricular thinning caused by indomethacin in the late phase of coxsackievirus B4 murine myocarditis, *Am. J. Med. Sci.* 303 (1992), 95–98.
- [51] L.S. King and P. Agre, Pathophysiology of the aquaporin water channels, *Annu. Rev. Physiol.* 58 (1996), 619–648.
- [52] Z. Kleinrok, S. Czuczwar, A. Wojcik and E. Przegalinski, Brain dopamine and seizure susceptibility in mice, *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* 30 (1978), 513–519.
- [53] M.J. Kluger, D.H. Ringler and M.R. Anver, Fever and survival, *Science* 188 (1975), 166–168.
- [54] H. Kobayashi, T. Yanagita, H. Yokoo and A. Wada, Molecular mechanisms and drug development in aquaporin water channel diseases: aquaporins in the brain, *J. Pharmacol. Sci.* 96 (2004), 264–270.
- [55] Y. Kudo, H. Ohtaki, K. Dohi, L. Yin, T. Nakamachi, S. Endo, S. Yofu, Y. Hiraizumi, H. Miyaoka and S. Shioda, Neuronal damage in rat brain and spinal cord after cardiac arrest and massive hemorrhagic shock, *Crit. Care Med.* 34(11) (2006), 2820–2826.

- [56] S. Kurosawa, F. Kobune, K. Okuyama and A. Sugiura, Effects of antipyretics in rinderpest virus infection in rabbits, *J. Infect. Dis.* 155 (1987), 991–997.
- [57] J.W. Larrick and S.L. Kunkel, Is Reye's syndrome caused by augmented release of tumour necrosis factor?, *Lancet* 2 (1986), 132–133.
- [58] M.B. Lazarova and K.S. Roussinov, On certain effects of dopaminergic agents in pentylenetetrazol convulsions, *Acta Physiol. Pharmacol. Bulg.* 4 (1978), 50–55.
- [59] C.Y. Li, Q. Yu, Z.Q. Ye, Y. Sun, Q. He, X.M. Li, W. Zhang, J. Luo, X. Gu, X. Zheng and L. Wei, 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.* 17(4) (2007), 357–362.
- [60] M.A. Matthay, H.G. Folkesson and C. Clerici, Lung epithelial fluid transport and the resolution of pulmonary edema, *Physiol. Rev.* 82 (2002), 569–600.
- [61] M.C. McGovern and M.B. Smith, Causes of apparent life threatening events in infants: a systematic review, *Arch. Dis. Child.* 89 (2004), 1043–1048.
- [62] MHLW, Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information No. 202, 2004 (in Japanese); available at: <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/06/h0624-2/index.html#gai2>.
- [63] MHLW, Documents for advisory panel for drug safety, 2007 (in Japanese): Documents list for the first working panel for drug safety in 2007 held on 4 April: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/04/s0404-2.html> ((i) document 5-1-4: list of death cases, <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/04/dl/s0404-2ad.pdf>; (ii) document 6: Epidemiological studies on Tamiflu, <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/04/dl/s0404-2f.pdf>).
- [64] MHLW, Documents list for the second working panel for drug safety in 2007 held on 16 June: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/s0616-2.html>, document-3: On the analysis of ADR reports on Tamiflu: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/dl/s0616-2k.pdf>.
- [65] MHLW, Documents list for the fifth working panel for drug safety in 2007 held on 25th December: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/12/s1225-7.html> ((i) document-4-5: On the death from adverse reactions to Tamiflu (in Japanese), <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/12/dl/s1216-1o2.pdf>; (ii) document-3-4: Epidemiological study on the symptoms during influenza (in Japanese), <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/12/dl/s1225-7y.pdf>).
- [66] T. Miyagi, T. Wada, K. Yamaguchi and K. Hata, Sialidase and malignancy: a minireview, *Glycoconj. J.* 20(3) (2004), 189–198.
- [67] E. Monti, A. Preti, B. Venerando and G. Borsani, E8docannabinoids in the immune system and cancer, *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 66(2/3) (2002), 319–332 (referred from Miyagi 2004).
- [68] K. Morimoto, M. Nakakariya, Y. Shirasaka, C. Kakinuma, T. Fujita, I. Tamai and T. Ogihara, Oseltamivir (Tamiflu™) efflux transport at the blood-brain barrier via P-glycoprotein, *Drug Metab. Dispos.* 36(1) (2008), 6–9 (Epub 2007 Oct 16).
- [69] T. Morishima, T. Togashi, S. Yokota, Y. Okuno, C. Miyazaki, M. Tashiro and N. Okabe, Collaborative Study Group on Influenza-Associated Encephalopathy in Japan. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan, *Clin. Infect. Dis.* 35 (2002), 512–517.
- [70] R. Mountain, S. Ferguson, A. Fowler and T. Hyers, Noncardiac pulmonary edema following administration of parenteral paraldehyde, *Chest* 82(3) (1982), 371–372.
- [71] Y. Nomura and M. Segawa, Natural history of Rett syndrome, *J. Child Neurol.* 20 (2005), 764–768.
- [72] A. Okumura, T. Nakano, Y. Fukumoto, K. Higuchi, H. Kamiya, K. Watanabe and T. Morishima, Delirious behaviour in children with influenza: its clinical features and EEG findings, *Brain Dev.* 27 (2005), 271–274.
- [73] S. Onoe, T. Nishigaki and M. Kosugi, Usefulness of EEG recording for delirium in children with high fever, *No To Hattatsu (Brain and Development)* 35 (2003), 29–35 (in Japanese).
- [74] A. Ose, H. Kusuhara, K. Yamatsugu, M. Kanai, M. Shibasaki, T. Fujita, A. Yamamoto and Y. Sugiyama, P-glycoprotein restricts the penetration of oseltamivir across the blood-brain barrier, *Drug Metab. Dispos.* 36(2) (2007), 427–434.
- [75] M.C. Papadopoulos, S. Krishna and A.S. Verkman, Aquaporin water channels and brain edema, *Mt. Sinai J. Med.* 69 (2002), 242–248.
- [76] C. Planes, B. Escoubet, M. Blot-Chabaud, G. Friedlander, N. Farman and C. Clerici, Hypoxia downregulates expression and activity of epithelial sodium channels in rat alveolar epithelial cells, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 17 (1997), 508–518.
- [77] PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) (2000–2006): Lists of ADR; available at: http://www.info.pmda.go.jp/fsearch/jsp/menu_fukusayou_base.jsp.
- [78] S. Rezkalla, G. Khatib and R. Khatib, Coxsackievirus B3 murine myocarditis: deleterious effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents, *J. Lab. Clin. Med.* 107 (1986), 393–395.
- [79] S. Rezkalla, R. Khatib, G. Khatib, F. Smith, M. Walsh, J. Sowers and R. Kloner, Effect of indomethacin in the late phase of coxsackie virus myocarditis in a murine model, *J. Lab. Clin. Med.* 112 (1988), 118–121.
- [80] M. Saito and R.K. Yu, Biochemistry and function of sialidases, in: *Biology of the Sialic Acids*, A. Rosenberg, ed., Plenum Press, New York, 1995, pp. 261–313 (Chapter 8).

- [81] T. Sato et al., Japanese Task Force. A case control study on factors related to onset and severity of influenza-associated encephalopathy; Result: Report of the 2002 study, 2003 (in Japanese).
- [82] R. Schauer, Achievements and challenges of sialic acid research, *Glycoconj. J.* 17 (2000), 485–499.
- [83] H.M. Shanies, Noncardiogenic pulmonary edema, *Med. Clin. N. Am.* 61(6) (1977), 1319–1337.
- [84] S. Shiomi, Clinical spectrum of influenza-associated encephalopathy, *Pediatric Internal Medicine* 34 (2003), 1676–1681 (in Japanese).
- [85] N. Sugaya, Influenza-associated encephalopathy in Japan, *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* 13 (2002), 79–84.
- [86] N. Sugaya and G. Goto, Discussion on the adverse event during the course of influenza treatment, their management and the risk factors, *Clinical Practice and New Drugs* 42(6) (2005) (9 pages sponsored by Chugai Pharm Co.) (in Japanese).
- [87] H. Sun, H. Dai, N. Shaik and W.F. Elmquist, Drug efflux transporters in the CNS, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 55 (2003), 83–105.
- [88] H. Takahashi, T. Nakazawa, K. Watanabe, K. Kaneko, T. Otsuka, M. Saito, K. Kuremoto, S. Nijima, K. Takahashi, H. Tada, K. Kiya, T. Taniguchi, K. Wada and K. Kiyokawa, A Survey on delirium associated with high fever in children, *Jpn. J. Pediatrics* 49 (1996), 263–266 (in Japanese).
- [89] C. Traving and R. Schauer, Structure, function and metabolism of sialic acids, *Cell. Mol. Life Sci.* 54 (1998), 1330–1349.
- [90] L.K. Vaughn, W.L. Veale and K.E. Cooper, Antipyresis: its effect on mortality rate of bacterially infected rabbits, *Brain Res. Bull.* 5 (1980), 69–73.
- [91] A.S. Verkman, M.A. Matthay and Y. Song, Aquaporin water channels and lung physiology, *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 278 (2000), L867–L879.
- [92] P. Wang, J. Zhang, H. Bian, P. Wu, R. Kuvelkar, T.T. Kung, Y. Crawley, R.W. Egan and M.M. Billah, Induction of lysosomal and plasma membrane-bound sialidases in human T-cells via T-cell receptor, *Biochem. J.* 380(Pt 2) (2004), 425–433.
- [93] L.S. Weaving, C.J. Ellaway, J. Gecz and J. Christodoulou, Rett syndrome: clinical review and genetic update, *J. Med. Genet.* 42 (2005), 1–7.
- [94] J.B. West, American College of Physicians; American Physiological Society, The physiologic basis of high-altitude diseases, *Ann. Intern. Med.* 141(10) (2004), 789–800.
- [95] S.J. Williams, J.A. Baird-Lambert and G.C. Farrell, Inhibition of theophylline metabolism by interferon, *Lancet* 2 (1987), 939–941.
- [96] K. Yamaguchi, K. Hata, K. Koseki, K. Shiozaki, H. Akita, T. Wada, S. Moriya and T. Miyagi, Evidence for mitochondrial localization of a novel human sialidase (NEU4), *Biochem. J.* 15(390(Pt 1)) (2005), 85–93.
- [97] H. Yamanami, K. Shiozaki, T. Wada, K. Yamaguchi, T. Uemura, Y. Kakugawa, T. Hujija and T. Miyagi, Down-regulation of sialidase NEU4 may contribute to invasive properties of human colon cancers, *Cancer Sci.* 98(3) (2007), 299–307.
- [98] T. Yanaihara, M. Yokoba, M. Kubota, Y. Nishii, M. Miyamoto, T. Abe, N. Masuda and M. Katagiri, Recurrent pulmonary edema associated with obstructive sleep apnea syndrome, *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 44(11) (2006), 812–816.
- [99] Y. Yasui, Y. Fujii and Y. Sakashita, A survey on the sudden death during influenza infection in Osaka in the year 2003. Slide report at the Conference in Osaka on 21st December, 2003 (in Japanese).
- [100] S. Yoneda, Y. Kobayashi, T. Nunoi, K. Takeda, A. Matsumori, M. Andoh, H. Tsujinoue, K. Nishimura and H. Fukui, Acute hemorrhagic colitis induced by the neuraminidase inhibitor oseltamivir, *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 103(11) (2006), 1270–1273 (in Japanese) (English abstract is available at PubMed).
- [101] S. Yoshizumi, S. Suzuki, M. Hirai, Y. Hinokio, T. Yamada, T. Yamada, U. Tsunoda, H. Aburatani, K. Yamaguchi, T. Miyagi and Y. Oka, Increased hepatic expression of ganglioside-specific sialidase, NEU3, improves insulin sensitivity and glucose tolerance in mice, *Metabolism* 56(3) (2007), 420–429.
- [102] R.L. Zemans and M.A. Matthay, Bench-to-bedside review: the role of the alveolar epithelium in the resolution of pulmonary edema in acute lung injury, *Crit. Care* 8 (2004), 469–477.

正誤表

ページ 行	誤	正
p5 本文下から6行目	neuronal damage	neuronal cell damage
p6 上から14行目	1.Introduction	Introduction
p6 下から6行目	2.Materials and methods	1.Materials and methods
p3 下から12行目	<i>2.1. Case reports</i>	2.Case reports <i>2.1. Summary of case reports</i>
p12 下から6行目	April 2006. の後の空白	Her QTc interval was 0.397 seconds in October 2006.
p15 上から16行目	[26]	[27]
p15 上から19行目	[98]	[65]
p16 ちょうど中間	the latter	the lung edema
p17 Table 2 5.末尾	gradual development).	gradual development:case 7).
p17 本文上から6行目	6 hours	7 hours
p17 本文上から7行目	100 min	80 min
p17 下から2行目	[59,60]	[63,64]
p19 下から11行目	in plasma was 0.72[15].	in plasma was 0.072[15,17]
p20 上から20行目	real NOAEL.の後の空白	No toxico-kinetic data including Cmax and AUC were available for this experiment.
p20 下から12行目	[42]	[46]
p22 下から11行目	[19,23,45,46,49,52,71,72,83]	[21,25,49,50,43,56,78,79,90]
p23 上から5行目	[74]	[36]
p23 下から18行目	[25]	[26]
p25 上から15行目	[15]	[15,17]
p26 下から18行目	[64,76]	[70,83]
p27 下から3行目	QT	QTc
p28 下から19行目	[66]	[103]
p28 下から12行目	[62,73]	[66,67,80]
p29 上から22行目	[30]	[32]
p31 下から1行目	doses 10-20 times	doses more than 10-20 times
p33 上から18~19行目	[9] の文献全体	[9] E.D. Belay, J.S. Bresee, R.C. Holman, A.S. Khan, A. Shahriari, L.B. Schonberger. Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. <i>N Engl J Med</i> . 340 (1999) 1377-82.
p36 最下段の下に追加		[103]T.Miyagi, K..Kato, S.Ueno and T.Wada. Abberant Expression of Sialidase in Cancer. <i>Trends in Glycoscience Glycotechnology</i> 16 (2004) 371-381.

オセルタミビルによる精神神経系害反応死亡: ケースシリーズと因果関係の総合的考察

Fatal neuropsychiatric adverse reactions to oseltamivir: case series and overview of causal relationships

浜 六郎

〒543-0002 大阪市天王寺区上汐 3-2-17 902

E-mail: gec00724@nifty.com

要約

背景

ライ症候群など感染関連脳症は、近年多くの国において公衆衛生上重要な課題の一つであった。タミフル（リン酸オセルタミビル：OP）を服用後に生じた死亡例を含む精神神経系の害反応が、日本では最近、従来の脳症とは別に問題となってきている。

方法：

筆者が相談を受けたタミフル使用後の精神神経系害反応例のうち、カルテ等診療記録や剖検記録、さらには投薬証明などが得られた例を分析し、記載した。タミフルによる精神神経系害反応や因果関係の全体像、害反応症例や個人的経験を収集するために、PubMed、医中誌 Web、厚生労働省（厚労省）や医薬品医療機器総合機構(PMDA)、米国 FDA など関係ホームページを検索した。動物実験や臨床試験データについては、タミフルの承認申請概要等、公表されている情報を参照した。

結果と考察：

報告した 8 人のうち死亡例が 5 人、生存例が 3 人である。死亡 5 人のうち 2 人は異常行動後の事故死であった。他の 3 人（幼児 2 人、成人 1 人）は睡眠中の突然死例である。幼児の 1 人と成人例は解剖され肺水腫が認められた。生存している 14 歳の少年は興奮し、チアノーゼを認め意識消失し、痙攣を生じたが、完全に回復した。しかしながら、生後 10 か月の女兒は意識消失と痙攣を生じた後、当初は回復したかにみえたものの、その後、身体的ならびに知的発達障害をきたした。15 歳の少年は、タミフルを 5 日分服用前後から遅発性の精神神経系害反応を生じ、その反応が遷延した（2 週間症状が持続）。

これらの反応、すなわち死亡例合計 80 人（うち突然死 50 人、異常行動からの事故死は 8 人を含む）をすべて収集して分析し、さらに動物実験や最新の知見を総合的に検討した結果、タミフルの害反応として以下の分類を提案する。

1) 突発・短期型反応：これらは、タミフルを 1～2 回服用後に典型的に生じる突発型反応であり、オセルタミビル (OT) の中枢神経抑制作用によるものである（ただし、OT は活性型オセルタミビル (オセルタミビルカルボキシレート：OCB) のプロドラッグ）。このタイプの反応には、睡眠中あるいは呼吸困難抑制に伴う突然死と、急性・突発型で持続が短時間の異常行動など精神神経異常反応が含まれる。

2)遅発・遷延型反応：これは、タミフルを数回あるいは5日間すべて服用後に生じる反応であり、おそらくOCBで生じていると思われる。たとえば、遅発性かつ遷延型の精神神経系反応や肺炎、敗血症、出血、高血糖などである。

3)アレルギー性およびその他種々の臓器における反応

上記1)と2)の反応の発症機序は、以下のようにまとめることができる。

(1)オセルタミビルは中枢神経系(CNS)の抑制作用を有している：体温低下、自発運動の低下、呼吸が緩徐あるいは不規則となり、チアノーゼ、肺水腫などが生じるが、これら症状や所見、病理学的所見は、睡眠剤や鎮静剤により生じるものと類似している。重篤な後遺症は、一過性の心肺停止に伴う遅発性神経細胞傷害(delayed neuronal cell damage)を反映したものと考えられよう。

(2)異常行動やせん妄、幻覚はもちろん自殺でさえ、中枢神経抑制剤による脱抑制あるいは制御異常によって生じうる。

(3)遅発・遷延型反応は、タミフルの抗ウイルス作用を発揮するために最も重要な酵素シアリダーゼ(ノイラミニダーゼ)の阻害作用に関連したものと考えられる。シアリダーゼは、細胞の構造および機能に重要な影響を与える糖タンパクやガングリオシドの組成に影響することで哺乳動物の免疫機能や細胞のアポトーシス、糖代謝に幅広くかかわっている。

結論

タミフル服用後短時間で睡眠中に死亡した3人と、かろうじて死亡を免れた2人(1人は後遺症があり1人は後遺症なし)、ならびに、異常行動後に事故死した少年2人に生じた害反応は、オセルタミビルの中枢抑制作用により生じたものと考えられる。また、タミフルを5日分すべて服用後に遅発型の精神神経系反応を生じた例は1人だけであったが、これは抗ウイルス活性を有するタミフル(OCB)によってヒトノイラミニダーゼの阻害が関係して生じたと考えられる。

Key words: Tamiflu, oseltamivir, adverse drug reaction, sudden death, influenza, animal toxicity, fever, delirium, organ damage, encephalopathy

略称

OCB: Oseltamivir carboxylate (オセルタミビル・カルボキシレート)

NAP: New drug approval package(新薬承認情報集)

MHLW: 厚生労働省

PMDA: 医薬品医療機器総合機構

はじめに

ライ症候群やいわゆるインフルエンザ脳症など感染関連脳症は、近年、日本だけでなく、米国など他の多くの国々において公衆衛生上重要な課題の一つであった[8,69]。幼小児に対するサリチル酸製剤の使用を制限する措置の後、ライ症候群は米国からは姿を消した[9]。同様に、日本において2000年、非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)の解熱剤としての使用を制限したところ、ライ症候群やウイルス感染後の脳炎/脳症の症例死亡率が劇的に減少した[37]。

しかしながら、2002/2003年の冬のシーズンにおいて、米国[8]および日本[84]においていずれも、これまで健康であった小児のインフルエンザ後の突然死が報告された。

タミフル（リン酸オセルタミビル）-オセルタミビル・カルボキシレート（OCB）のエチルエステルプロドラッグが、これら突然死の原因として可能性があることを筆者が報告した[33,34]ところ、その後8人の家族（訳註：その後2家族が追加され合計10家族）から、タミフルを服用後に生じた死亡あるいは重篤な有害事象の原因について相談を受け、専門家としての意見を求められた。その際、精査のために診療録などの提供を受けた。このうち3人の死亡例について、2005年11月に学会発表を行った[35]。

本稿では、タミフルが関係した5人の死亡例と、3人の生命の危険を伴った精神神経系害反応例について報告する。また、これらタミフルによる害反応の発症機序と因果関係について論じる。

1. 患者および方法

2005年の学会[35]で上記3人について報告して以来、2007年8月末までにさらに5人の家族が、精査のために必要な診療記録や剖検記録、処方証明などを筆者に提供した。

精査に必要な資料がそろった合計8人について分析をした。家族に対して病歴をさらに聴取した。

タミフルによる精神神経症状の全体像を把握し、因果関係について考察するため、幅広い情報源から症例報告や有害事象報告、個人の体験談などの情報を収集した。情報源は、当センターへの電話相談、e-mail、PubMedや医中誌Webによる検索、厚生労働省（厚労省）や医薬品医療機器総合機構（PMDA）、米国食品医薬品局（FDA）などのホームページなど、種々のインターネット情報源などである。

動物実験データや承認前の臨床試験における知見は、基本的には、タミフルカプセル（治療および予防）、タミフルドライシロップの新薬承認情報集（NAP）[13-15]におけるデータに基づいている（訳註：なお、脳中タミフル濃度については2007年12月10日メーカー発表による修正データを用いた）。

タミフルによる害反応の発症機序と因果関係は、以下の点に注目しつつ考察を加えた。

- (1) ヒトにおけるタミフルの害反応の臨床像
- (2) 動物におけるタミフルの毒性像
- (3) 動物とヒトにおける症状や所見の類似性
- (4) 他の中樞神経系抑制剤による精神神経症状および制御異常の型
- (5) ライ症候群や「インフルエンザ脳症」との違い
- (6) タミフル非関連突然死と痙攣誘発性薬剤について
- (7) 熱せん妄とタミフルせん妄
- (8) 脳浮腫/肺水腫と低酸素血症
- (9) 心停止後に出現した後遺症と遅発性ニューロン細胞傷害
- (10) 遅発性害反応とOCBによるヒトシアリダーゼ阻害
- (11) 死後のオセルタミビルおよびOCB濃度測定の限界
- (12) 害反応評価の方法について
- (13) 本稿で明らかになった知見

(14) 因果関係を確認するために今後必要な研究について

症例対照研究や横断調査の統計学的検定には、EpiInfo(version 3-2-2)を用いた。感染動物に対する非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)を使用した動物における死亡率のメタ解析には、最新版 StatDirect を用いた。

2. 症例報告

2.1 症例のまとめ

8人について表1にそのまとめを示す。7人は突発型でありタミフルを1回ないし2回服用後、短時間で有害事象が発症していた。残る1人は、処方されたタミフルをすべて服用後に発症し、2週間程度持続した遅発型の精神神経症状発症例であった。

表1 症例の特徴

症例番号	年齢 年/月	性	インフルエンザ型	オセルタミビル用量	死因につながる 症状・所見	転帰	剖検所見	体温 ** (°C)
1	14	M	A	75mg x 1	異常行動後事故死	死亡	実施されず	37.5
2	17	M	A	75mg x 1	異常行動後事故死	死亡	実施されず	39.2
3	2/9	M	A	2mg/kg x 1	午睡中突然心肺停止 (10分間:本文参照)	死亡	実施されず	34.0
4	3/3	M	A	2mg/kg x 1	午睡中(訳註:タミフル による睡眠中)の突然 心肺停止	死亡	脳浮腫および著明な肺水腫、肺炎なし。	?
5	39	M	B	150mg x 1	睡眠中の突然死	死亡	肺水腫、炎症や線維化のない心拡大(軽度)	?
6	14	M	A	75mg x 1	異常行動、呼吸困難、チアノーゼ、痙攣、弱い呼吸	後遺症なく回復		37.5
7	0/10	F	?*	2mg/kg x 1	四肢脱力、意識消失、チアノーゼ、痙攣	著明な心身発達遅延。徐々に発達中		? (高くはない)
8	15	M	B	75mg 1日 +75mg x 2 4日 +75mg 1日	5日目に嗜眠傾向あり 6日目(最終服用後) 異常行動/せん妄、服用終了3日後幻覚出現。これらの症状が服用終了後約2週間持続。	後遺症なく回復		正常

* :インフルエンザもしくはインフルエンザワクチンの害反応(ワクチン接種6日後に発熱)

** : イベント発症時に近い時期における体温(°C)

7人の突発型反応のうち2人はおそらく、非自殺性の異常行動後の事故死であった。また3人は睡眠中の突然死であった。他の2人は、生命に危険を伴う重症例であり、このうち1人は異常行動やチアノーゼ、痙攣をきたしたが後遺症なく回復したが、もう1人は、チアノーゼと痙攣を生じた後に後遺症を残した例である。

2.2 異常行動後の事故死の2人

症例1. 14歳男性（中学生）。2005年2月4日夕方より38.0℃の発熱があった。翌日朝には39.4℃とさらに高熱となり他のインフルエンザの症状も出てきたので近医を受診したところ迅速検査でインフルエンザAと診断された。帰宅後、薬剤を服用せず2時間程度昼寝をしたところ発汗し、37.5度に解熱した。この時、処方されていたタミフル1カプセル（オセルタミビルとして75mg、リン酸オセルタミビルとして98.5mg、以下同様）の初回分だけを服用し、1.5時間後くらいまでは姉とビデオを見ていたが、その後自室で寝た。その30分後頃、ベッドで寝ていると思って母親が様子を見に行くと、いなかった。少し開いている玄関ドアから母親が外を見ると、「人が転落した」と下で騒いでいた。自宅はマンションの9階にあり、下に見に行くと、わが子であった。

9階の外付け階段の手すりに、外から手でつかんだ本人の指紋が発見された。手すりをもってぶら下がり、その後に転落したと推定された（9階からの転落死）。頭部以外の全身に損傷があり出血性ショックで死亡した。アルコールを摂取した徴候はない。

症例2. 17歳男性（高校生）。2004年2月4日、39℃の発熱のため近医を受診した。迅速検査でインフルエンザは陰性であったが、インフルエンザA疑いにて、アマンタジン1回50mg1日2回などを処方され服用した。翌朝アマンタジンを1回分服用後、なお39.7℃の高熱があったため再度受診したところ、迅速検査でインフルエンザAが陽性で、タミフルを処方された。

帰宅してから正午頃に処方されたタミフル1カプセルを服用した。1.5時間後頃、気分悪い（嘔気）と訴えた。午後2時頃には体温は39.2℃となり、その後父親が出かけたため1人となった。家人全員が留守の2時間余りの間に、（訳註：素足で）家を出て庭のフェンスを乗り越え、雪が数cm積もった上を走りコンクリート塀に登り、鉄道の線路を横切り、国道に沿って設けられたガードレールをまたいで国道を横切ろうとした。

（トラック運転手の目撃では）横切る前には笑顔で柵を乗り越えたとのことであった。走ってきた大型トラックに轢かれて事故死した。事故はタミフル服用後3時間45分後であり、最終のアマンタジン（50mg）服用からは約9時間後であった。アルコールを摂取した徴候はない。

2.3 睡眠中突然死の3人

症例3. 2歳9か月男児。体重13kg。2005.2月4日、38.3℃の発熱があり受診。迅速検査でインフルエンザAと診断された。タミフルドライシロップ（25.5mg）とその他の薬剤—シプロヘプタジン（ペリアクチン）、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）などを1回分服用した。体温は39.2℃で嘔吐や頭痛はなく、服用後10分後頃に入眠した。服用1.5時間後頃、泣きながら覚醒し頭痛を訴えた。抱っこしてあやしてもなかなか泣き止まず、40～50分抱き続けた後、服用2時

間 20 分後頃、泣き止み入眠し布団に寝かせた。服用 2 時間 45 分後頃寝返りしたところを母親は見たが、その約 10 分後頃（服用 2 時間 55 分後）、体をさわると、ぐにやぐにやで呼吸停止していることに気づいた。救急車を呼び約 30 分後には病院に到着した。病院到着時の体温は 34.0℃であった。蘇生術がなされ、一旦心拍は再開したが、翌日、病院到着 28 時間後に死亡した。検査では、AST/ALT/LDH/CK がやや増加し、死亡直前にはさらに著明に増加していた。心停止後の低酸素性多臓器不全の所見と考えられた。アルコールを摂取した徴候はない。

症例 4. 3 歳 3 か月男児。体重 13.5kg。既往歴としてアトピー皮膚炎があったが、喘息の既往歴はなく普段は健康であった。2002 年 12 月 27 日 38.5 度の発熱が数時間続いたため、かかりつけ医を受診。受診時は体温 39.6℃で、迅速検査にてインフルエンザ A と診断された。軽度の喘鳴があったためアミノフィリン 50mg 入りの電解質輸液点滴静注とクロモグリク酸（インターール）およびプロカテロール（メプチン）の吸入を受け、タミフル 1 日 55mg (4.1mg/kg) およびその他の内服薬（抗ヒスタミン剤と去痰剤）を処方された。14 時頃帰宅した後、処方された薬剤のうち、タミフル (27.5mg) だけを内服したところすぐ寝た。1 時間後に目覚めたが、ビデオを見ながらまたすぐに入眠した。母親は、様子をとときどき見ながら家事をしていたが左側臥位となっていたため眠っているものと思いビデオのスイッチを切った。16 時頃、男児が左側臥位のまま鼻汁が流れ、呼吸停止している事に気付いた。

16 時 34 分救急病院到着。直ちに挿管がなされ、心マッサージとともに、10 倍希釈アドレナリン液 1mL(0.1mg)が 3 回、アドレナリン液 1mL(1mg)が合計 11 回静注されたが、心肺蘇生せず、17 時 15 分に死亡が確認された。

司法解剖では、主要な所見および死因として以下のように報告している。

主要肉眼所見は、肺うっ血中等度で、肺水腫が高度であった。脾はうっ血中等度。腎盂粘膜はややうっ血状であった。脳はうっ血・浮腫高度(重量 1361g)。特に橋および延髄のうっ血が強度であった。脳ヘルニアの所見は認められなかった。

主要な組織学的所見としては、肺は高度の肺水腫と軽度のうっ血が認められ、所々にマクロファージの浸潤がみられた。細気管支の粘膜はわずかに肥厚し、周囲にリンパ球・好中球の浸潤を認めた。肺炎の所見はなく、『通常のインフルエンザウイルス感染による気管支炎の所見+急な心停止後のうっ血所見』として矛盾しない。これらの所見から、肺に起こった変化が当該児の死の直接原因になったとは考え難い。脳以外には特別異常所見は認められなかった。脳浮腫は軽度であり、髄膜炎・脳炎の所見は見られなかった。脳浮腫は認められたが、脳ヘルニアは確認されなかった。大脳・橋を中心に広範囲にわたって小円形細胞の増加（マイクログリオシス）が認められた。GFAP 染色では、ほとんどの星状膠細胞の星状突起は断裂していた。

この所見は、原因不明の脳-血管関門 (Blood-Brain-Barrier) の破綻を示す非特異的所見のひとつである。

糖尿病はなかったにもかかわらず、血糖値が 16 時 41 分の 196mg/dL から 16 時 52 分には 466mg/dL と上昇した。極めて高用量のアドレナリンが使用されたためと考えうるであろう。アルコールを摂取した徴候はない。

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)、アンブロキシール(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。尿トリ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か月齢の女児。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、それを食べるようにな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)、ソロブテロール(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、満身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)、話すことができるのは、「パパ」「バイバイ」「ぶあぶあ」(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°C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°C、10日には37°C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回目) 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がらない (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。

厚労省の研究班は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もの欠点がある。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しか認められず、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)。

厚労省の別の研究班が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)を服用直後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的であった。

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。意識が戻ってからも動くことができず、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、

1人は陰性であった。他の3人はそれぞれ、中毒性表皮融解壊死症1人、汎血球減少症1人、無顆粒球症1人であった[63,64]。

DLSTが陽性の急性出血性大腸炎が報告されている[100]。

情報の詳細が不明のため、死因が分類不能な例が3人いた。

(7) タミフルの害反応像のまとめ

上記を概観すると、これまでに報告されているタミフルによる重篤な反応は、以下のように3つの群に分けることができる。

1) 突発型で、オセルタミビルの中枢抑制作用に関連した反応

(a) 突然死(睡眠中や呼吸困難、呼吸異常の後)、突然の呼吸停止や心肺停止:

ねむけ、睡眠、嘔吐、頭痛に加え、低体温などが前駆症状としてしばしば認められる。呼吸困難、チアノーゼ、興奮、大発作型痙攣とともに意識消失が突然死の前にしばしば認められる。しかしながら、突然死は睡眠中にも認められる。

(b) 異常行動など、突発型の精神神経症状

低体温、幻覚、興奮などとともに、動けないなども異常行動の前に認められることがある。幻視、幻聴、幻痛や、自殺念慮、自殺企図まで報告されている。

2) 遅発性・遷延型反応

遅発性かつ遷延する精神神経症状、肺炎や敗血症、出血、高血糖などである。このタイプの反応は通常、タミフルを数回ないしは5日分すべて服用後に生じる。ただし、腎不全があり高濃度のOCBが長時間持続すれば、1回だけしか使用していなくても生じうる。

3) アレルギー性

劇症肝炎や中毒性表皮壊死融解症(TEN)、無顆粒球症、再生不良性貧血など。

3.2. 動物におけるタミフルの毒性像

(1) 死亡

突然死は、厚労省に提出された少なくとも3つの動物実験で観察されている[14,15]。

(a) まず用量設定のために実施された生後7日齢(離乳前)のラットでの予備試験では、リン酸オセルタミビル(OP) 1000mg/kg(オセルタミビル(OT)として761mg/kgに相当する)の用量を1回投与したところ、24匹中18匹が7時間以内に死亡した。死亡ラット全例に肝細胞の空胞化が認められた。組織学的に、死亡18例中9例に肺水腫が認められた。500mg/kg(OTとして381mg/kg)以下の群や溶媒対照群では死亡は認められなかった。

(b) 7日齢のラットを用いた毒性試験(本試験)では、OP投与2~3時間後に、700mg/kg群(OTとして533mg/kg)では14匹中2匹、1000mg/kg群(OTとして761mg/kg)では14匹中3匹が死亡した。死亡前には、低体温、自発運動の緩徐、呼吸が緩徐あるいは不規則が、700mg/kg群では14匹中6匹に、また1000mg/kg群では14匹中12匹に認められた。1000mg/kg群の14匹中1匹に振戦、他の1匹に虚脱が認められた。

(c) Toxicokinetics試験(TK試験)では、OPとして1000mg/kgを単回投与した。

7日齢ラットはOPを単回投与後10分から4時間の間に56匹中7匹が死亡した。症状としては、低体温、蒼白、自発運動の低下が56匹中8匹に認められた。14日齢のラットは28匹中1匹が処置から10分後に死亡した。その他は生存例も死亡例も特に異常所見を認めなかった。21日齢や42日齢（各群28匹）には薬剤関連死亡は認められなかった。

(2) 中枢神経抑制を示唆する症状

死亡の前に認められた低体温や自発運動の緩徐、呼吸の緩徐／不規則などの症状、死亡後に剖検で高頻度に認められた肺水腫は、主な死因がおそらく中枢抑制による呼吸抑制にあったことを示唆している。

(3) 未熟な脳ではOTの濃度が64倍

7日齢ラットの脳中のOTの最高濃度(C_{max})は、成熟ラット(42日齢)の64倍であった。また、7日齢ラットの血中OTのC_{max}に対する脳中OTのC_{max}の比は0.81であったが、活性代謝物であるOCBについては、成熟ラット(42日齢)の脳中C_{max}に対する7日齢ラットの脳中C_{max}は3.1倍に過ぎなかった。また、7日齢ラットの血中OCBのC_{max}に対する脳中OCBのC_{max}の比は0.072(訳註：原文の0.72は誤植)であった[15, 17(文献17追加)]。

(4) ラットにおける非致死用量は臨床用量の10~20倍にすぎない

ラットにおける非致死用量(OPとして500mg/kg)は、mg/kgで換算すれば、小児の推奨用量(OPとして5.3mg/kg/日、あるいはOTとして4mg/kg/日)の約100倍であるが、OCBの血中AUCに換算すればたかだか10~20倍に過ぎない。また、7日齢のラットの脳中濃度や血中濃度と1歳未満の乳児の脳中濃度や血中濃度と比較できるデータはない。

(5) 他の毒性：肺炎、消化管出血、腎毒性[13]

ラットに100mg/kg(フリー体換算量)のOCBを2週間静脈内投与したところ、6匹中3匹に急性肺炎が生じた。この3匹中1匹は14日目に喘鳴を生じたため、翌日屠殺された。このラットには急性出血性肺炎(肺炎)と肺の微小血管内に血栓塞栓症が認められた。OCBを100mg/kgで静脈内投与した際のAUC_{0-∞}は53.9μg・h/mLであった。これは75mgを1日2回1週間使用した場合のAUC₀₋₂₄(4.6μg・h/mL)の12倍でしかない。ラットの静脈注射安全量(20mg/kg)におけるAUC_{0-∞}は8.55μg・h/mLであるが、これは、ヒト常用量のAUCの2倍に満たない。

OPを2000mg/kgの用量で2週間の予定で経口投与された10匹中の1匹の雌ラットに、3日で肺水腫と肺うっ血が認められた。

白血球増多、血糖値の上昇、組織学的に腎尿細管の異常、肝臓および腎臓の相対重量増加などは、様々な用量を様々な期間投与した様々な動物で認められている。

2000mg/kgのOPを経口で投与したマーモセットの7日間経口投与毒性試験において、4匹中1匹が2日目の投与後に屠殺された。激しく嘔吐し、行動低下、睡眠し、虚脱し瀕死状態になったためである。他の3匹も投与を中止し、4日目に屠殺され、この用量は中止となった。屠殺された全例の胃の粘膜に肉眼的には発赤、組織学的には糜爛や

潰瘍、出血、萎縮が認められた。2日に屠殺されたマーモセットは、同様の所見が、十二指腸や肉眼的に膨張した空腸の粘膜にまで認められた。2000mg/kgの代わりにOPとして1000mg/kgの用量が新たに開始された。この用量でも、胃粘膜には肉眼的に発赤、OPの500mg/kg群でも嘔吐が認められた。本来はその一段階下の100mg/kgの用量がNOAEL (Non-observed adverse effects level) であるが、中外は、この用量(500mg/kg)をNOAELとした。組織学的には萎縮が認められた(訳註: なお、この実験報告では、CmaxやAUC等トキシコキネティックデータは示されていない)

ヒトに75mgカプセルを1日2回使用したときの平均AUC₀₋₂₄に対する動物に毒性が現れない用量での平均AUC₀₋₂₄の比を安全係数とすると、ラット4週経口あるいはラット6か月経口毒性試験ではわずか3であり、ラット2週間経口毒性試験では8、マーモセット7日経口毒性試験では10であった(訳註: なお、ラットにOCBを2週間静脈注射した試験では安全係数は2未満であった)。

(6)アルコールとの相互作用について(部分的作動剤あるいは部分的拮抗剤)

最近、28週齢のラットを用いた実験で、エタノール(3.3g/kg腹腔内)注射の2時間前に、オセルタミビルを(50mg/kg腹腔内)投与しておく、エタノールによる姿勢反射消失(Loss of righting reflex: LORR)時間を短縮したが、エタノール注射1時間後、オセルタミビルの投与を受けていないラットよりオセルタミビルの投与を受けたラットの方が、直腸温が有意に低かった[46]。海馬スライスのCA1領域において、オセルタミビル(100μM)は、興奮性シナプス後電位に変化を与えることなく、集合活動電位(population spike)の増加が2連続パルス刺激(paired-pulse facilitation: PPF)により認められた。同様に、3μMのOCBはニューロンの放電を促進した。ただし、この促進はGABAにより拮抗されなかった[46]([42]は誤植)。これらの結果は、オセルタミビルはエタノールに対して作動剤として、またOCBは拮抗剤として作用するように見える。

しかしながら、本稿で紹介した8人ともアルコールを飲用したとは言われていない。何百件もの重篤な精神神経症状出現例(突然死を含め)のうちアルコールを摂取していたと報告されているのはわずか2人だけである。

75mgのオセルタミビルが全てOCBに代謝された場合、エチルアルコールの生成量はわずか11mgである。この量は、動物実験で用いられたアルコール注射量(3.3mg/kg腹腔内: 上記)や、ヒトが通常飲酒で飲用するアルコールの量(20~25g=ビール1本もしくはワインをグラスに2杯)と比較しても、精神神経症状を引き起こすにはあまりにも少量である。

3.3. 動物とヒトでの症状や所見の類似性

表3は、動物実験による再現が困難な精神症状を除けば、オセルタミビルがヒトにも動物にもほとんど一致するほど類似した作用を有していることを示している。オセルタミビルによる害反応のスペクトルは、肺水腫も含め、ベンゾジアゼピン剤やバルビタール剤など中枢抑制剤の害反応のスペクトルにピットリ一致している。

表3 タミフル使用後のヒトの中枢抑制症状・死亡と動物実験の中枢抑制症状・死亡との類似点

症状・所見		ヒトの症状	動物における症状 ラットおよびマーモセット*
一般症状	体温	低体温	体温低下
	運動・行動	動こうにも動けない、発語できない(行動抑制)、異常行動(興奮行動)	自発運動の低下、行動低下*
	睡眠	ねむけ、睡眠	傾眠*
	呼吸	呼吸抑制、呼吸異常、浅/小呼吸、不規則/混合呼吸型(深呼吸と浅呼吸の繰り返し)、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	せん妄、幻覚	せん妄、幻覚(幻視、幻聴、幻痛)、異常行動など	これらの症状はもともと、動物実験による確認は困難であろう。タミフルの毒性試験ではこれらの毒性点は検討されていない(訳註:ただし、中枢抑制剤が脱抑制や制御異常でせん妄や異常行動をおこすことは常識である)。
	意識状態	意識レベル低下、意識消失、前向き健忘	
	視覚異常	幻視以外に、大きさや模様などが現実の物とは異なって見える**	
	聴覚異常	音が異常に大きい、ないものが聞こえる。大きな音がすると思って耳を塞ぐ	
病理組織学的所見		突然死で剖検された例では、著明な肺水腫がしばしば認められる(本稿報告例も含めて11人中8人に認められていた)。蘇生例では一過性の肺水腫も認められている。突然死例では脳浮腫や出血も認められている。	肺水腫が死亡例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が、その可能性は否定しえない)。消化管出血がマーモセットの高用量群で高頻度に認められている。
生死の分かれ目、症状発現時期など	生存例と死亡例の違いはごくわずか	死亡の危険のあった例も、一部(これまでに2人)を除き後遺症なく完全回復。生存例と死亡例の違いはごくわずかである。たいていは短期間で回復するが、一部にせん妄など精神神経症状が何ヶ月も持続する例がある。	生存例は病理学的所見を認めず。500mg/kgは死亡なく、700mg/kgで少し死亡。1000mg/kgで大部分が死亡。死亡例で肝細胞の空胞化と肺水腫(死亡18中9)以外は病理学的変化乏しい。
	発現時期	大部分が初回～1日目に発症する。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、死亡例は大部分が初回投与後。成長とともにBBBの排出トランスポーター機能が発達し脳中移行がなくな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。

400g前後のマーモセット雌雄各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3頭も4日目で屠殺(全て死亡)(訳註:2日目死亡例は2日目も投与。他3頭には1日目だけ投与)。全例消化管粘膜出血あり(糜爛、潰瘍、出血、萎縮)。トキシコキネチックス(Cmax、AUC等)のデータは示されていない。

*: マーモセットで見られた所見 ** : 大きく見えたり小さく見えたり変動、白無地が縞模様に見える

3.4. 精神神経症状と中枢抑制剤による脱抑制

呼吸抑制と異常行動は、どちらも中枢抑制作用による影響で生じうる反応であるが、表現型が異なる。

呼吸抑制を生じうるベンゾジアゼピンやバルビタールのような中枢抑制剤は、不安やイライラ、幻覚、軽躁状態、あるいは場合によっては敵意など、「脱抑制」もしくは「制御異常」の結果として奇妙な抑制のない行動を生じうる[7]。パラノイアやうつ病、あるいは自殺行為さえも、バルビタール剤やベンゾジアゼピン剤でたまには生じうる[7]。

このように種々の形の「脱抑制」もしくは「制御異常」は、ベンゾジアゼピン剤やバルビタール剤の中枢抑制作用として生じうる幅広い症状スペクトルの異なる表現型であるとみることができる。

3.5. ライ症候群やインフルエンザ脳症など感染関連脳症との違い

日本で、2000年に小児の解熱に非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)の使用を規制したところ[37]、ライ症候群やインフルエンザ関連脳症例におけるNSAIDs使用者の割合が約30%から10%未満に低下し、インフルエンザ関連脳症の症例死亡割合も約30%から約10%に低下した。インフルエンザ脳症の症例死亡割合が減少以降、日本において2002年9月に小児用タミフルドライシロップが発売開始される前までに2年(2シーズンの冬)が経過していた。

筆者は、感染動物の死亡に対するNSAIDsの影響を調べた実験を収集したところ、9論文、15実験が収集できた[21, 25, 49, 50, 43, 56, 78, 79, 90]([19, 23, 45, 46, 49, 52, 71, 72, 83]は誤植)。1つの実験は対照群とNSAIDs群の死亡がともに0であったので除外し、14実験について解析した。種々のNSAIDsが用いられていた。たとえばイブプロフェン、フウビプロフェン、メフェナム酸、インドメタシン、サリチル酸塩などである。病原微生物も、ウイルス、細菌、原虫など種々のものが用いられていた。これらの実験の死亡割合についてメタ解析を実施した。感染動物の死亡割合に対するNSAIDs使用のPeto オッズ比は7.54、95%信頼区間(CI)は、4.50-12.66 ($p < 0.0001$)であり、 I^2 (inconsistency) = 9% (95%CI : 0-52.1%)であった[36]。

このほか、NSAIDsがインフルエンザ関連脳症の主要な原因であることを示唆するエビデンスは、厚労省研究班「インフルエンザ脳炎・脳症の発症および重症度に関する要因解明のためのケース・コントロール研究」[81]の中に見出すことができる。4人の脳症死亡児中3人がNSAIDsを使用していたが、対照児(インフルエンザに罹患したが脳症のない例)では84人中5人(6.0%)しかNSAIDsを使用していなかった。したがって、NSAIDsの使用とインフルエンザ関連脳症死亡例との間には、強い関連が認められている。すなわち、粗オッズ比は47.4 (95%CI : 3.29-1458, $p = 0.0019$) [36]。ただし、厚労省研究班は、NSAIDsとインフルエンザ関連脳症との間に確実な関連は認められなかったと報告した。アセトアミノフェンに関しては、オッズ比は有意でなかった(オッズ比は2.25、95%CI : 0.19-58.6) [36 (文献74は誤植)]。

タミフル服用後の突然死や異常行動後の事故死の臨床経過は、ライ症候群や「インフルエンザ関連脳症」の臨床経過とは著しく異なっている。後者では、発症から2~3日までの経過で死亡に至るとされ[85]、最重症例でも死亡まで半日から1日以上はかかる。ところが、タミフルによる場合は、ほんの1回分を服用後はじめの2~3時

間以内は何ともないように見えても、10分程度の後に悪化して突然呼吸しなくなる。この違いが、これまでのいわゆる「インフルエンザ脳症」あるいは「感染関連脳症」といわれていた病態と、本件のような新たな病態との最も顕著な違いの一つである。

幼児に生じるこのような新型の脳症は、幼児用のタミフルドライシロップの発売が開始された直後の2002/2003年の冬のシーズンに初めて（文献上）発見された[85]。そして、同様の成人例が、日本でタミフルカプセルが発売開始となった2001年2月2日の直後の2001年3月には報告されている[厚労省 B01-529]。60歳代のふだん健康な男性が39.0℃の発熱があり、受診したところインフルエンザの疑いでタミフル75mg 1日2回の処方を受けた。2回目のタミフルを服用して数時間後、状態が悪化したため別の病院を受診した。この時には特に急を要するような状態ではなかったが、病院に到着と同時に心停止し、2時間後に多臓器不全で死亡した。

症例5では、NSAIDs（スルピリンとナプロキセン）が使用されている。これらのNSAIDsがウイルス感染におけるサイトカイン誘導を増強することにより心筋症の発症に影響した可能性がありうる[57]。しかしながら、タミフルによる肺水腫の関与なしに、（死亡に至るほどの状態にまで）急性左心不全が完成するにはあまりにも時間が短すぎるであろう。

突然死とその他の精神神経症状が出現する時間はたいがい、非常によく似ている[25]。この点も、タミフル服用後の突然死や精神神経症状の大部分が、感染関連脳症やライ症候群、「インフルエンザ脳症」のパターンと異なっていることを示唆している。

3.6. 非タミフル関連突然死と痙攣誘発性薬剤

突然死はインフルエンザそのものでも生じうるという意見がある。しかし、十分な検索をしても、インフルエンザそのものだけで突然死を生じたとの報告は、筆者は見ることがない。インフルエンザで生じた突然死であると考えられた例は、実はその治療に用いられた薬剤によるものである。2002/2003年の冬のシーズンに6人の幼児の突然死が報告された[84]。全例が睡眠中に死亡していた：3人は午睡中、3人は夜の睡眠中であった。4人はそれぞれがタミフルを1回だけ服用していた。また8歳の男児はアマンタジンを服用していた。1歳7か月の男児について原著者は、薬剤を服用していない、と記載していた[84]。この「非薬剤性」の例は、しばしばインフルエンザのみで生じた突然死として引用されている。しかしながら、後に、この男児は実はテオフィリンを使用していたことが判明している[99]。したがってこの男児の死因はおそらく、テオフィリンによる不整脈あるいは痙攣による低酸素血症のためであると推察される。

痙攣は、アマンタジンやテオフィリンなど、ある種の薬剤による用量依存性のある毒性反応としてよく知られている[7,24]。ペンチレンテトラゾール痙攣モデルを用いた実験で、アマンタジンは25mg/kgの用量から、特に100mg/kgの用量では痙攣を増強した[58]。電気ショックテストでは、アマンタジンは痙攣閾値を下げた[52]。テオフィリンに関して言えば、インターフェロンはヒトでテオフィリンのクリアランスを低下させ消失半減期を延長する[95]。したがって、インフルエンザに罹患時、特に高熱の際には（訳註：内因性インターフェロンの影響でクリアランスが低下し）、テオフィリンの血中濃度は上昇する。

1歳7か月の男児の例では、救急車で到着し救急医が診察した時には、死亡後2～

3時間であったにもかかわらず、すでに死後硬直が認められたという[99]。もし死亡直前に痙攣や高熱があった場合には、死後硬直は通常より早期に現れるということも、よく知られた事実である。この子が死亡前に痙攣を生じたことは、彼の双子の兄弟のもう1人もやはり喘息のためにテオフィリンを服用してインフルエンザに罹患し、男児の死亡に母親が気付いた1時間後に痙攣をきたしたという事実からも十分示唆される[99]。

筆者は、睡眠中の突然死は、オセルタミビルなどの中枢抑制剤、テオフィリンやアマンタジンのような痙攣誘発性の薬剤あるいは不整脈誘発性薬剤を使用した場合にのみ生じると考える。

3.7. 熱せん妄とタミフルせん妄

感染時にせん妄や精神病様症状が生じるのはまれではなく[72]、タミフル服用後のせん妄は「熱せん妄」であると主張する小児科専門医もいる[86]。しかしながら、タミフルを使用後にせん妄や幻覚を生じた例では34~35°Cという低体温でも生じている。

そこで、体温と異常行動との関連について検討するために、せん妄を生じた2つのグループについて解析した。すなわち、電話相談例や電子メール情報、インターネットから得た情報から、全く薬剤を使用せずにせん妄を起した群（薬剤非使用群）とタミフルを使用後にせん妄を生じた群について比較した（タミフルが服用されていなくとも、他に薬剤が使用されている場合は、「薬剤非使用群」には入れなかった）。67人のせん妄例が収集できた。薬剤非使用群が15人、52人がタミフル使用例であった。体温の情報が得られたのはこのうち、薬剤非使用群が12人、タミフル使用群が35人であった。熱せん妄とタミフル使用後のせん妄の違いについて、表4に示した。タミフル服用後のせん妄では、80%が解熱してから、あるいは解熱が始まってからせん妄が生じていたが、薬剤非使用例では発熱なしでせん妄が生じたのは12人中1人だけであった（オッズ比=44.0、95%CI: 4.37-1081.12、 $p=0.000018$ ）。

表4 せん妄時の体温の比較(タミフル使用後、薬剤なし、文献上の「熱せん妄」時)

	タミフル 使用後	A. 薬剤使用 なし	B. 文献公表 「熱せん妄」例
高熱のない時期のせん妄	28 (80%)	1 ^a (8%)	81 (37.0%)
高熱時のせん妄	7 (20%)	11 (92%)	138 (63.0%)
対照(A、B)と比較した場合のタミフル使用後の非高熱時せん妄発症のオッズ比(95%信頼区間 ^b および p 値 ^c)		44.0 (4.37-1081) $p=0.000018$	6.81 (2.68-18.02) $p=0.0000018$

^a: 鼻症状だけ認めた発熱前の例 ^b: Cornfield によるオッズ比の95%信頼区間(EpiInfo Version 3-3-2)

^c: Fisher の直接確率法(EpiInfo Version 3-3-2)

これとは別に、PubMedを“fever”と“delirium”、医中誌Webを「熱」と「せん妄」をキーワードとして検索し、せん妄を生じた患者の体温について報告している文献が4件検索できた[48,72,73,88]。すべて日本からの報告であり、合計226人のいわゆる熱せん妄例が報告され、そのうち219人で体温が判明していた。これらの論文の著者は

NSAIDs系や抗ヒスタミン剤が使用されていたかどうかについては報告していないが、患者の多くがこれらの薬剤を使用していたことは疑いない。しかしながら、39.0°C未満の患者の割合は、37.0% (81/219) であり、この割合はタミフル使用後にせん妄をきたした患者における割合 80% (28/35) よりはるかに低い。オッズ比は 6.81 (95%CI: 2.68-18.02, $p=0.0000018$ 表 4B) であった。これらの文献上、38°C未満であった患者の割合は 10.9% (24/219) に過ぎなかった。

3.8. 脳浮腫/肺水腫と低酸素血症

(1) 脳中薬剤濃度と血液-脳関門における排出トランスポーターによる除去

中枢神経系 (CNS) に作用する薬剤は、血液-脳関門 (BBB) もしくは、血液-脊髄関門を通過する必要がある。最近の研究結果では、これは単に静的・解剖学的な関門ではなく、そこでは脳毛細血管内皮細胞の血液腔に接している細胞膜における排出トランスポーターが重要な役割を演じている動的なものであることが示されている [4,7,87]。

オセルタミビル脳中濃度が、7日齢のラットでは42日齢のラットの64倍であったという事実 [15] は、排出トランスポーターが未熟な場合には、内皮細胞からの排出が容易でないということを示している。

(2) 頭蓋内圧の亢進

タミフルが頭蓋内圧を亢進しうることを支持する証拠がいくつかある。たとえば、5か月の男児にインフルエンザの予防のためにタミフルが使用されたが、嘔吐した。約30分後に母親はこの男児の大泉門が膨隆しているのに気付いた [26]。2日目 (訳註: すなわち2回目) のタミフルを翌日の夕方に服用させたところ、嘔吐はしなかったが、大泉門は膨隆した。母親の話では「夕方にタミフルを服用させると1~2時間後に大泉門が膨隆し、翌朝にはもとに戻っている」とのことであった。母親によれば、このエピソードは8日間の服用期間中ずっと繰り返し出現していたという [26]。この事実は、乳児がインフルエンザに罹患していなかったこと、この年齢ではBBBが未熟であることから、オセルタミビルそのものによって頭蓋内圧が上昇したことを確実に示している。

成人のインフルエンザ予防に用いたタミフルのランダム化比較試験で、タミフル群の頭痛と嘔気、嘔吐の頻度がプラセボ群に比較して多かった [15]。頭痛、嘔気、嘔吐を生じるのに必要な使用人数 (Number Needed to Harm: NNH) は、それぞれ 25、24、55 であった。このことも、タミフルが頭蓋内圧を亢進しうることを示唆している。

小児を対象にしてインフルエンザの治療のためにタミフルを使用したランダム化比較試験において、タミフル群はプラセボ群に比較して嘔吐の頻度が第1日目だけ有意に高かった (オッズ比 3.4 : 95%CI: 1.9-6.1) [14]。第1病日における NNH は 15 であった。また、2日目以降の嘔吐のオッズ比は 0.8 (95%CI: 0.47-1.4) であった。この事実もやはり、インフルエンザの治療に用いた場合、第1病日だけタミフルが頭蓋内圧を高めることを示している。

(3) 脳浮腫とアクアポリン

最近の研究では、脳 [54,45,75] および肺 [5,54,75] など種々の臓器や組織における浮腫

の発症および除去にアクアポリン (AQP) が重要な役割を果しているとの知見が示されている[5,45,51,54,60,75]。AQP4 は種々の物質や要因によって生じた大脳浮腫に反応して upregulate される[54,75]。AQP4 が介在した細胞を貫く水の移動は、中毒や脳梗塞に伴う脳浮腫の出現に不可欠であるばかりか、血管性脳浮腫における水のクリアランスにも不可欠である[54]。

(4) 肺水腫とアクアポリン

肺水腫が生じた病的な肺において作用しているトランスポーター分子として最もよく研究されているのは、上皮 Na^+ チャンネル (ENaC)、 Na^+/K^+ -ATPase ポンプ、およびある種のアクアポリン水チャンネルである。

肺胞細胞と毛細血管内皮細胞はどちらも active transport により水を肺胞内から血管へ移動させている。肺水腫はそのいずれかあるいは両者が傷害されることにより生じる。急性肺傷害 (ALI)、とくに重症敗血症 (敗血症とは感染による全身性炎症反応症候群) では、肺胞細胞を傷害するというよりも、どちらかという炎症反応が毛細血管内皮細胞を傷害するため、肺毛細血管の水の透過性が高まる結果、臨床的な肺水腫をきたすと考えられる。この内皮細胞の変化とは異なり、ALI では多くの場合、肺胞細胞は保たれており、ALI において肺胞の水クリアランス (AFC) は維持され、おそらくはむしろ増加している[102]。

(5) 肺水腫・脳浮腫と低酸素血症

剖検された 2 人における肺水腫の発症機序については完全に解明されたわけではないが、両例の呼吸停止前の肺水腫の発症に、オセルタミビルの呼吸抑制作用による重篤な低酸素血症が少なくとも関与していた可能性はありえよう。ヒト及び動物において認められた、死亡例と生存例との顕著な違いは、その中間例もあり、印象的である[63,64]。すなわち、死亡例ではヒトでも動物でも重篤な肺水腫が高頻度に認められたが、動物やヒト生存例では完全に回復した。本稿で報告したケースシリーズのうち症例 4 と症例 5 に重篤な肺水腫が認められたが、症例 6 と FDA が報告した症例 #576078[26]は後遺症なく完全に回復した。完全回復例は、多数報告されている[63,64](表 2)。

中間的な症例もある。1 例は、蘇生された後で一過性の肺水腫があり重篤な低酸素性の脳症を生じ、後に死亡した男児の例である。他の 1 例は、蘇生後に一過性の肺水腫を認め、その後極めて重篤な後遺症が残った例である。

重篤な低酸素血症を生じた後に肺水腫をきたすことは、種々の病態、例えば急性の窒息[6]や睡眠時無呼吸症候群[11, 12, 10, 28, 98]、高山病[2, 41, 42, 94]の他、抜管直後[47]、呼吸抑制を起こす薬剤による影響[70, 83] ([64, 76]は誤植)、その他[19, 83]である。高山病で著しい低酸素血症が生じた場合には、肺水腫だけでなく脳浮腫も伴い、しばしば死の転帰をたどる[41]。高山に曝されることで死亡する場合、高山病性肺水腫 (HAPE) が最も一般的な死因である[20, 76]。

低酸素血症は培養肺胞細胞において時間および濃度依存性に ENaC と Na^+/K^+ -ATPase の合成と活性を downregulate する[20, 76]。しかもこの効果は酸素化によって完全に可逆性であった[20, 76]。

AQP-非依存性の水輸送 (細胞貫通性あるいは傍細胞性経路のいずれか) が、肺胞の

水クリアランス (AFC) において主要な役割を担っている[91]。

3.9. 後遺症と心停止後の遅発性神経細胞傷害

症例7と厚労省から公表された2例 (B04024215とB05005388) は心肺停止し蘇生後に後遺症あるいは低酸素性多臓器不全を生じた。これまで、オセルタミビルがこうした後遺症を生じうることは知られてはいないが、これら3人の臨床経過を見ると、全身虚血後の神経障害後遺症[3, 22, 55]と一致している。しかしながら、acute disseminated encephalomyelitis (ADEM: 急性播種性脳脊髄炎) [23, 31]、レット症候群[71, 93]、乳幼児の apparent life threatening events (ALTE) [61] などについてもその原因の可能性として鑑別する必要がある。

全身虚血後には、多彩な神経系後遺障害を生じる。(生存した場合の) 最も重症例は脳死、ついで植物状態、高次脳機能障害、健忘(記憶喪失)、皮質盲、無酸素後ミオクロヌス、遅発性白質脳症、下肢麻痺[22]や後肢麻痺(動物)[55]を伴う脊髄卒中などである[3]。

胸腹部大動脈瘤の129人の手術で30日以内の死亡率は35%であった[22]。手術後に生存していた116人中、脊髄虚血が25人に起きた。部分虚血が6例(24%)に生じ、残りは完全麻痺であった[22]。

12分間出血性ショックを起こした後、5分間心停止させたラットでは、蘇生後6時間から7日後において、海馬CA1領域のニューロン傷害と、後肢の重篤な麻痺、腰部脊髄のニューロン傷害が生じた[55]。この実験結果から、全身虚血後の後肢麻痺は脊髄傷害に由来すると推測されている。

本稿の症例7において、会話や言動面での知的障害が認められ、MRIにおいて右海馬領域における軽微な萎縮所見や、シルビウス裂の発育不良傾向が疑われる所見を認めたことは、海馬領域における傷害と一致する。この患者が、イベントの数日後から「ずり這い」(足をひきずりながら這う)動作を見せたことは、全身虚血後の後肢麻痺の所見と一致する。したがって、この女兒は、オセルタミビルにより呼吸抑制から心肺停止をきたし、中枢神経系、特に海馬と腰部脊髄において遅発性にニューロン細胞傷害をきたしたと考えることが順当である。母親が最初に気付いたときの行動上および知的障害の程度が極めてわずかであったということから、ADEMの可能性は除外しうる。ADEMでは通常、一峰性の症状の明瞭なピークがある[23, 31]からである。またMRI上所見が極めてわずかである点も、ADEMとして合わない。

最近、この女兒は徐々にではあるが、発達しつつある。つまり発達傷害は進行性でないということを示している。また、揉み手のような単調な上肢の交互運動もなく、レット症候群として否定的である。

本例は、問題イベントの後で突如として出現している。レット症候群では6か月程度まで一応正常に発達したようにみえた後、徐々に発達障害が認められるものであり、本例のように急激に発達障害が始まるのではない[71]。

この女兒の呼吸障害はタミフルを服用後ごく短時間で生じた。この急性のイベント以外で覚醒中に呼吸障害を生じたことはない。この点も、本例をレット症候群とするのが不適切である理由の一つと考えられる。

痙攣や gastro-oesophageal reflux disease (GORD)、respiratory syncytial virus (RSV) 感染、百日咳、他の下気道および上気道炎 (URTI、LRTI)、吸引性肺炎、喘息そ

の他、耳鼻咽喉科的な問題点、心臓関係（心不整脈やQT延長）、先天性代謝異常などが、McGovern[61]の総説では低酸素血症を生じうる原因としてあげられている。また、医薬品や毒物の摂取が原因であった例が11人報告されている（この総説の症例の1.5%に相当する）。

症例7の低酸素血症の一次的な原因は痙攣ではなく、痙攣はむしろ、呼吸抑制に伴う低酸素血症による二次的なものであった可能性がある。この女兒は胃-食道逆流症はなく、RSVや百日咳のような重症呼吸器感染症に罹患していたわけでもない。下気道および上気道炎（URTI、LRTI）では種々の薬剤を使用する。このような例では、薬剤そのものが、生命に危険イベントを起こすことが否定しえない。症例7の女兒は吸引も喘息もない。QTc時間は0.397であり、問題のイベントの前後でアダムス・ストークス症候群のような失神のエピソードは経験したことはない。先天性代謝異常も疑われたことがない。

3.10. 遅発性反応とOCBによるヒトシアリダーゼ（ノイラミニダーゼ）阻害

Liらは、dbSNPデータベースにおいて非同義置換一塩基変異多型（nonsynonymous single nucleotide polymorphism=SNP）であるR41Qをヒト細胞質内シアリダーゼHsNEU2（OCBの作用部位ノイラミニダーゼに相当）の活性部位近くに確認したと報告した。

このSNPがあれば、OCBに対するヒトシアリダーゼの結合能を、予想以上に増強し、シアリダーゼ活性が減少しうる。このSNP（R41Q）のある人（アジア人の約9.29%に認められ、ヨーロッパやアフリカの人々には認められない）に対してオセルタミビルを使用すると、理論的にこれらの人のシアリダーゼ活性が減少しうることから、彼らは、このアジア人に多いSNPによるシアリダーゼの変異のホモ型が、オセルタミビルによる精神神経症状の発症と関係しているのではないかとした。

海馬スライス（CA1領域）において、GABAに拮抗されることなく、OCBはニューロン放電を増強し、エタノールでさらに増強した[46]。これらの結果から、論文の著者らは、オセルタミビルは中枢に対して、特に、エタノールのような他の物質と併用した場合に影響があるとした。

どちらの論文[46, 59]の著者も、タミフルによる主要な害反応像としての睡眠中の突然死と、未変化体オセルタミビルがおそらく関与していることについては触れていない。しかしながら、OCBによりヒト細胞質シアリダーゼが阻害されれば、遅発性の精神神経系反応だけでなく、高血糖、感染の増悪、腎障害や肝障害、消化管出血など[63, 64]、遅発性の害反応の発症機序になる可能性がある。

哺乳動物のシアリダーゼはこれまでに、4種類の亜型が知られている。細胞内の局在部位によって、リソソームのシアリダーゼNEU1、細胞質のシアリダーゼNEU2、細胞膜関連シアリダーゼNEU3、ミトコンドリアのシアリダーゼNEU4である[96, 97]。

肝細胞のシアリダーゼNEU3は、ガングリオシドの構成とPPAR- γ （ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体）に対するシグナリングを介して、インスリン感受性と耐糖能に関連している可能性がある[101]。

シアリダーゼと癌に関するレビューを紹介した著者[103]（[66]は誤植）は、次のように述べている。

シアル酸は一般に、糖脂質や糖タンパクの糖鎖の末端に見出され、糖タンパク

の形態 (conformation) に影響を与えたり、分子や細胞の機能部位を認識したり隠蔽することにより、多くの細胞機能に重要な役割を果たしていると考えられている。シアリダーゼによるシアル酸の除去は、糖タンパクや糖脂質の糖鎖分解の初期反応であるが、動物シアリダーゼは単にリソソームでの異化分解に関わるのみではなく、シアロ複合糖質 (sialoglycoconjugates) を修飾することにより、多くの細胞現象を制御している可能性がある [66, 67, 80] ([62, 73] は誤植)。事実、シアリダーゼが細胞分化や細胞増殖、アポトーシス等の細胞現象に関わっている証拠が蓄積してきている。

がん化におけるシアリル化の異常には、転移能や浸潤能が深くかかわっていることがこれまで観察されてきたが、シアル酸量と悪性形質間にははっきりした関連性は得られていない。実験結果が必ずしも一定方向を示さないからである。

シアリダーゼは、このほかにも、ヘルパーT細胞、好中球、サイトカイン [92] などの免疫機能 [82, 89, 92] をはじめ、種々の生理機能に広く関係しているとされる。遅発性の肺炎や、感染が増悪し敗血症となり播種性血管内凝固症候群 (DIC) を含む多臓器不全を生じることに、このことが関係している可能性がありえよう。

長期に免疫機能を障害すれば、がん発症の可能性を高めるかもしれない。当該製薬企業は、長期がん原性試験を 2 件実施し、オセルタミビルカプセルの予防使用に関する新薬承認情報集にその結果を報告した。それぞれマウスとラットに対する、2 年間の試験である。

マウスの 2 年間のがん原性試験では、死亡割合と肝細胞腫瘍発生割合が、いずれもオスにおいて用量依存性に有意の増加を示した (製薬企業は因果関係を否定)。安全用量は 125mg/kg であり、これはヒト臨床用量における OCB の AUC で換算した場合、わずか 6 倍高いだけであった (OCB は遅延型毒性の原因と思われる)。

ラットに対するタミフルの 2 年間がん原性試験においては (0mg/kg を 2 群と、50mg/kg、150mg/kg、500mg/kg の用量につき、オス、メス各 75 匹ずつを使用)、リンパ腫 (各用量のオス発症数: 0, 1, 1, 1, 3)、胸腺上皮腫 (メス: 0. 1. 1. 2. 3)、血管腫 (オス: 2, 1, 1, 3, 5) で、腫瘍の発生割合が用量依存性に有意に増加していた (製薬企業は因果関係を否定)。

発がんしない確実な安全量は 50mg/kg であるが、これは OCB の AUC で換算すると、臨床用量のたかだか 1.6 倍でしかない。中間レベルでも 5.8 倍でしかない。

タミフルによる急性出血性大腸炎の例は文献上、1 件しか報告されていないが、これはアレルギー性の機序によるものである。しかしながら、これまでに判明している死亡例 80 人中、8 人に出血のエピソードがあり、このうち 1 人では、重篤な感染や敗血症、多臓器不全などは認めていない (第 2.5 項を参照)。

プラスミノゲンはノイラミニダーゼに結合して活性化されプラスミンが生成する。したがって、ノイラミニダーゼはプラスミンの受容体であり、プラスミノゲンに対する結合能が WSN ウイルスの病原性に関係するとされている (WSN ウイルスは、ヒトから分離した A/WSN/33 (WSN) をマウスに組み入れたもので、マウスの鼻に摂取すると全身症状を呈する神経毒性型インフルエンザウイルスである) [31]。

OCB によりヒトのノイラミニダーゼ (シアリダーゼ) が阻害され、ヒトの正常なプラスミノゲンが活性化される可能性について確実に否定することはできないであろう。その場合には正常な線溶現象に影響が出て DIC など凝固異常が生じうる可能性がある

得よう。

3.11. 死亡後のオセルタミビルおよび OCB 測定における問題点

現在実施されている研究で遭遇している問題の一つに、組織中の問題物質の測定に関する感度の問題がある。たとえば、2006年7月3日、13歳の男子はタミフル服用後に異常行動を起こし事故死した。：本例は、翌日マスメディアにより報道された。司法解剖の過程で脳中および血漿中のオセルタミビルおよび OCB の濃度が HPLC-UV 法にて測定された。HPLC-UV 法による測定で、福家らによる報告[30]によると、100ng/g (ng/mL) 以上のオセルタミビルや OCB の濃度の測定が可能であるという。大腿動脈血中の OCB 濃度は 400ng/mL であった。標本中最も高濃度であったのは肝臓中濃度で、18300ng/g であった。しかしながら、採取された脳組織の全てで、濃度はこの方法による測定限界未満であった。この点に関連して、タミフルを健康人ボランティアが 75mg カプセルを服用した場合の平均 C_{max} が 60ng/mL であり、この濃度は、福家らが用いた測定方法の検出限界よりかなり下のレベルであることは注目されてよい。さらに、オセルタミビルは循環血中で急速に加水分解される。ラットやマウスから採取した血漿標本中における半減期は 20~60 分であったという。ヒトの遺体血液中の半減期は、ラットやマウスよりは長いと思われるが、それでも死後 24 時間以内には血液中也組織中も、ほぼ完全に OCB に変化してしまっている。したがって、福家らが、彼らが用いたよりも鋭敏な測定方法 PLC/MS/MS 法 (測定限界は 1ng/g) をたとえ用いたとしても、遺体の脳中あるいは血漿中に未変化体オセルタミビルを検出することはほとんど不可能であったと考えられる (なお、上記例のような場合、後者の方法が用いられない限り因果関係を容易に否定することはできない)。

3.12. 害反応 (adverse reaction) の評価方法について

薬剤と有害事象との間の因果関係が否定できない場合、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) の定義[43]に従えば、その有害事象は「害反応 (adverse reaction)」とすべきものである。

オセルタミビルが日本あるいは他の国々で発売されてから、まだ短期間しか経っていない。発売当初、突然死や、異常行動からの事故死は、タミフルの使用に伴って特異的に起きる害反応であるとは認識されていなかった。今日では事実上、もはやだれも、因果関係の存在を否定することはできない。したがって、これらの「イベント」は「害反応 (adverse reaction)」に分類すべきである。日本の厚労省が採用している「否定的」あるいは「示唆する結果ではない」などは、「完全否定」とは同じではない。厚労省は、因果関係の可能性の存在に含みを持たせつつ、因果関係を事実上否定している。

多くの同様の有害事象が収集された場合には、これらの有害事象の因果関係は個々に評価すべきでなく、それらをまとめて総合的な解析がなされる必要がある。個々の症例は他の症例と比較し、類似性と相違について考察がなされる必要がある。さらには、臨床観察された有害事象は、動物の毒性試験で認められた毒性症状・所見の特徴と比較検討する必要がある。ところが、今日においても、厚労省およびその諮問機関は、個々の症例の因果関係を個々に見るだけであり、事実上因果関係を否定したままである。本稿で詳細に述べてきたとおり、ヒト害反応症状と動物の毒性徴候との間に

は密接な関係があるにもかかわらず、FDA も、厚労省も、厚労省の諮問機関も、両者の比較を全くしていない。しかしながら、2007年2月における一連の死亡事故の発生で、被害者および遺族やマスメディアから批判を受け、厚労省は因果関係の再検討を決定した。

それまで正常に発達してきた子が10分後には突然死亡するといったことは、痙攣誘発性薬剤の使用例以外に、これまでの「インフルエンザ脳症」やライ症候群では報告されたことがないという点は強調されねばならない。大部分の異常行動例において、せん妄状態に陥った際の体温は熱せん妄例よりも、ずっと低かった。

タミフルと死亡（睡眠中の突然死と異常行動後事故死）との間の因果関係は、したがって極めて強いと考えられる。処方されたタミフルをすべて服用後に発症し、1週間以上、場合によっては何か月も持続する遅発性・遷延性の精神神経異常、タミフル服用後に発症する肺炎、出血性障害、高血糖、腎障害などもタミフル、なかでもOCBと関連しているのではないかと考えられる。

これらの事実を考慮すれば、たとえ合併症や併用薬剤を使用中の高熱例など交絡因子を抱えた人に突然死や異常行動後事故死、遅発型反応があったとしても、症状発症前にタミフルを服用したという事実がある限りは、タミフルとの関連を十分疑いうる。

3.13. 本稿における新知見

本稿は、診療記録や遺族らから再聴取した病歴情報に基づいた8人の症例報告を基本としている。しかしながら、突然死や事故死した場合、診療した医師が診断する場合にも、家族から聴取した病歴情報に基づくだけである。

本稿の最大の特徴は、臨床経過も死亡に至る原因についても多彩であることである。すなわち、3人が突然死し、2人が異常行動後に事故死した。かろうじて死亡を免れた2人のうち1人は後遺症なく回復したが、1人は後遺症があった。また、1人は遅発性の精神神経症状があり2週間持続した。これらの症例に基づく証拠力は、厚労省から開示された多数の害反応（副作用）症例報告—当該製薬企業が当局（厚労省）に提出したもの—によって強化されている。さらに、ロシュ社が実施した毒性試験結果の概略報告も利用することができた（訳註：つい最近、TK試験データが製薬企業によって、厚労省安全対策調査会（作業部会）において訂正された[17]）。

本稿は、これまでの知見に、以下の3点の知見を新たに加える。本稿は、タミフルを使用後に死亡あるいはかろうじて死を免れたケースシリーズを報告した初めての原著論文である。また、タミフルの害反応の全体像を総説した初めての論文であり、さらには、タミフルの害反応の全体像のそれぞれについて因果関係とその発症機序を総説した最初の論文である。これまでもこの件に関する知見を報告している。たとえば、塩見は単に「有害事象」として報告し、タミフルによる害反応（adverse reaction）と認識していない[84]、異常行動後事故死の2人と突然死1人についての筆者自身の学会報告[35]、インターネットで公表されている71人の死亡例[83,64]、筆者が個人的に収集した死亡例も何人かいる。しかしながら、動物実験とヒトのデータの両面から、この問題（タミフルの害反応の全体像）について総合的に考察を加えた原著論文は、本稿が最初である。

3.14. 因果関係の確認と更なる解明のための研究の可能性

タミフルによる害反応が生じた患者の数は相当な数に上る。1シーズンに大阪だけで5人の幼児がタミフル服用後に死亡した。この事実は、日本全体では50~60人が死亡していたかもしれないという数に相当する。これらの害反応は、重要かつ重篤であり、まれではあるが死亡とタミフルとの関連は疫学的に一症例対照研究の手法を用いて検証される必要がある。過去にはそうした症例対照研究は不可能であったと考える。理由は、インフルエンザ様の症状があつて受診すれば、たいていの場合医師はタミフルを処方していたため、マッチさせるべき対照を選ぶことが非常に困難であったからである。しかしながら、通常のインフルエンザにはタミフルは不要である。この考え方はヨーロッパでは受け入れられているが、日本では受け入れられていなかった。しかしながら、2007年3月、日本の当局は、10歳代には処方しないように（原則禁止）との指示をだした。したがって、もし、この冬の間にも通常のインフルエンザに対する使用が継続されるなら、タミフルの害を考えて服用しない人とこれまでどおりに服用する人がいるであろう。したがって、訴訟を怖れて重大な報告バイアスが生じる可能性があるとしても、この方法（症例対照研究）が、さらなる関連性を調べるためには最適の方法である。

タミフル使用と突然死との関連を確認するために特に重要な薬剤疫学以外の研究方法は、感染毒性実験である。この実験では、インフルエンザウイルスなどウイルスを感染させるか、あるいはリポタポリサッカライド（エンドトキシン）を投与した動物では、オセルタミビルの血漿中の濃度に対する脳中濃度の割合が非常に高くなるはずである。また、感染動物を用いた毒性実験が実施されれば、非感染動物のオセルタミビルの脳中濃度に対する感染動物の脳中濃度の比も高くなっているはずである。これはちょうど、成熟ラットの脳中濃度に対する離乳前ラットの脳中濃度の違いと同様である。

4. 結論

1. オセルタミビル（未変化体）は、睡眠剤や鎮静剤、麻酔剤と同様、中枢抑制作用を有していると結論付けられる。症状や臨床所見、臨床用量の10~20倍超（AUCで換算）の用量で実施された動物での病理組織学的検索所見は、肺水腫、低体温、動作緩慢、緩徐/不規則な呼吸などの点でよく似ている。
2. せん妄や異常行動、幻覚あるいは自殺さえも、中枢抑制剤（オセルタミビルも）による脱抑制で制御異常を生じた症状として、この中に含めうる。
3. したがって、特に幼児に多い突然死や10歳代に多い異常行動後の事故死などが、タミフル服用後（特に初回服用後）短時間で生じたような場合には、おそらくタミフル使用に関連した害反応であろうと結論付けることができる。
4. タミフルを服用後、呼吸困難にチアノーゼを伴い、その後痙攣を生じ、心肺停止した場合には、後遺症を生じて生じなくても、関連があると思われる。重篤な後遺症は、オセルタミビルの毒性による心肺停止後に生じる遅発性ニューロン細胞傷害（delayed neuronal cell damage）によるものであろう。
5. 遅発・遷延型反応は通常、タミフルをほぼ5日間服用した後に生じるが、これはおそらく、OCBによるヒトシアリダーゼ（ノイラミニダーゼ）の阻害と関連していると思われる。遅発性の精神神経系反応（1週間以上にわたり持続し、誘因なく増悪する

場合もある)、遅発性の肺炎、感染症の増悪（しばしば敗血症、多臓器不全、死亡に至る）、出血性障害、高血糖、腎障害などである。

6. これらの事実を考慮すれば、たとえ、併用薬剤を使用中であったり、高熱など、交絡因子を抱えた人に突然死や異常行動後事故死、遅発型反応があったとしても、症状発症前にタミフルを服用したという事実がある限りは、タミフルとの因果関係を除外することは賢明でない。

追加情報など：

なお、上記のうち3人（睡眠中突然死した2歳男児と、異常行動から事故死した14歳と17歳の少年2人）については、2005年11月12日三重県津市で開催された第37回日本小児感染症学会において発表した[35]。

本論文脱稿後、2007年末までにさらに別の2人の家族から診療記録や解剖記録が提供された[40]。1人は睡眠中突然死し、剖検で肺水腫を認めた44歳の男性である。また、29歳の女性は、タミフル服用後低体温（34℃）となり重篤なチアノーゼと痙攣をきたして死亡し剖検で肺水腫が認められた[40]。その後厚労省は別の2人の感染症増悪による死亡例を報告した[65]。また、論文脱稿後に、血液-脳関門におけるオセルタミビルの排出トランスポーターがP-糖タンパクである、ということ、3か所の研究者たち[18,68,74]が異口同音に報告している。

（訳註：以上の結果、死亡例はこれまでに合計84人、うち突然死は52人となった。

筆者が病歴等で詳細に検討を加えることができた突然死5人中4人が解剖され、4人とも肺水腫が認められている）。

利益相反など

浜六郎は、8人（追加症例2人を加えて合計10人）につき、副作用被害救済制度への救済申請の際、専門家としての意見書を提出している。当該製薬企業を含めて製薬企業や、日本政府からの研究費は一切受け取っていない。

また、この出版に際しては患者もしくは遺族（家族）から書面で同意を得ている。

謝辞

タミフルによる重篤な害反応を被った子や故人の医療記録を提供していただいた家族、遺族の方々に深く感謝いたします。また、Graham Dukes 医師には編集に際して多大な援助を頂き、発症機序の考察に際しては奥西秀樹教授（島根大学医学部薬理学教室）に貴重な助言を頂きました。深く感謝いたします。

参考文献の訂正：

文献9を以下に訂正。

[9] E.D. Belay, J.S. Bresee, R.C. Holman, A.S. Khan, A. Shahriari, L.B. Schonberger. Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. *N Engl J Med.* 340 (1999) 1377-82.

文献103として以下を追加。

[103] T.Miyagi, K.Kato, S.Ueno and T.Wada. Abberant Expression of Sialidase in Cancer. *Trends in Glycoscience Glycotechnology* 16 (2004) 371-381.

2008年7月27日

薬害タミフル脳症被害者の会

代表 秦野 竜子

**タミフル(リン酸オセルタミフルビル) と突然死・異常行動との
因果関係の認め、被害者全員の救済を求める
要望書**

主な要望事項

1. タミフル(リン酸オセルタミフルビル) と突然死・異常行動との因果関係を認めること
2. そのうえで、タミフル服用後に突然死、あるいは異常行動により事故死、あるいは致命的な副作用を被り、場合によっては重度の障害を残した被害者および遺族全員の救済をすること

1. 繰り返し要望してきましたが、被害は拡大するばかりです

私たちは、タミフルによって子どもや夫が死亡あるいは重度の障害が残る、致命的な状態に陥るなどの害を被った家族として、タミフルと死亡などとの因果関係を認めて被害者およびその家族が救済されるよう、そして同じ被害をこれ以上出さないための安全対策を、会の発足以来、繰り返し、繰り返し、切実に、要望してまいりました(末尾にこれまでの要望書のリスト)。

しかし、厚生労働省は何ら手を打つことなく2007年冬のインフルエンザシーズンを迎え、2006年7月に起きた沖縄県の男子中学生の転落死に続き、2007年2月16日には愛知県蒲郡市でタミフルを服用した中学2年の女子生徒が自宅マンション10階から転落死しました。さらにわずか10日後の2月27日には、宮城県仙台市で男子中学生がタミフル服用後にやはり転落死しました。

NPO法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)の調べでは、すでに死亡者数は合計87人、うち、異常行動後の『事故死』は8人ですが、突然死は55人に上ることです。

貴省では、2007年3月21日には因果関係を「否定的」としたまま、「10歳代へのタミフル使用を原則禁忌」とし、翌日の22日には、因果関係の見直しを約束されましたが、相変わらず因果関係を認めないままでした。

その直後の3月23日、インフルエンザと診断されタミフルを服用した44歳の男性が「暴れたらタミフルのせいだからね」と言って午後8時ころ就寝し、翌朝には死亡していました。55人もの突然死が起きているにもかかわらず厚生労働省は突然死との因果関係をいまだに認めておられませんし、『突然死』について、添付文書

に警告はもちろん、副作用の可能性についてすら一言も触れておられません。

2. タミフル薬害の解決抜きに薬害再発防止は不可能です

本年1月15日、薬害C型肝炎の和解基本合意書調印式において、貴殿は、「薬害は二度とあってはなりません」「医薬品行政の見直しに取り組み、再発防止に向けた具体策を検討してまいります」と明言されました。

その後も、薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会において、「だれに対して忠誠心を持つのかといったら、私は国民です。それに決まっている」「二度とこういう薬害を起こしてはいけない」「私はくびをかけてやっている」「不退転の決意」「大臣が全責任を負う」ということを、繰り返し述べておられます（第3回議事録：<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/06/txt/s0630-1.txt>）。

まず、何よりも申し上げたいことは、薬害の再発防止、医薬品行政の見直しは、「タミフル」による薬害の見直しなしにはありえないということです。タミフル薬害の早期解決ができなくて、薬害の再発防止はあり得ず、今後とも日本で薬害は必ず繰り返されていくでしょう。

それどころか、因果関係を全く認めていない現状では、薬害は拡大し、進行することは間違いありません。来るべき冬にもまだタミフルが使用されるため、今後も、タミフルによる突然死や異常行動で尊い命が奪われるのではないかと心配いたします。

3. 廣田班の中間報告では、また同じ間違いをしています

2007年12月25日、平成19年度第5回安全対策調査会において、平成19年度厚生労働科学研究「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」（「廣田班」調査）の第一次予備解析（以下「予備解析」）の結果は、タミフルを服用したほうがタミフルを服用しない場合より異常行動が半分以下というもので、因果関係を否定する結果であったにも関わらず、貴省では、これまでの10歳代原則禁止の措置を継続されました。

NPO法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）の検討結果では、廣田班の解析方法は間違いであり、適切な解析では、タミフル処方では、全年齢では異常行動が1.37倍増加、重症異常行動は1.7倍増加、10歳未満でも異常行動が1.28倍増加する、との結果が得られたとのことでした。

私たち素人の目からみても、廣田班の集計方法は、公平な比較になっていないため、おかしいと思います。適切な、公平な解析を望むとともに、適切な解析をすればタミフル処方と異常行動との関連が全年齢並びに10歳未満でも認められたことを重く見て、2008年2月14日適切な対策を求め、要望書を提出いたしました。

ところが、さる2008年7月10日、第7回リン酸オセルタミビル（臨床WG）において公表された廣田班調査の中

間報告（以下「中間報告」）の結果は、私たちの要望が全く反映されていないものでした。

その結果は、タミフルが異常行動を減らすというものではないものの、異常行動の発症率は、タミフル群と非タミフル群とで有意の差はなく、「オセルタミビル使用と異常行動発現の間に、正の関連を検出するには至らなかった」「なお、この結論は、調査データの特長（後述）に鑑み、慎重に解釈すべきである」として、なお結論保留としておられます。

しかしながら、前回の一次予備調査結果でも基本的な解析方法について批判をされながら、今回も、受診前の異常行動を除いた以外は、基本的に前回批判されたのと同じ誤りをしています。

「タミフルは異常行動には全く影響しない」、と仮定した場合でも、一次予備解析や中間報告の方法を用いれば、タミフル群の異常行動が少なくなるというおかしな結果になる、という、NPO法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）の説明は、まったく医学の素人にもとても分かりやすい説明です。廣田班の集計方法が間違っていることは明らかです。

しかも、廣田班の集計方法に誤りがあることの指摘は、NPO法人医薬ビジランスセンターだけでなく、今や、疫学専門家や医学者、マスメディアの方々にまで広がってきています。

4. ランダム化比較試験でも重大な精神障害の増加が発見されました

さらに、医薬品医療機器総合機構のホームページの資料（新薬承認情報集）を用いてNPO法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）が分析した最新の結果では、インフルエンザ予防のための健康人を対象としたランダム化比較試験を集計した結果、タミフル使用で重大な精神障害が増加することが認められています

（タミフル使用中は、幻覚やコルサコフ精神病、統合失調症、自殺企図、精神病、攻撃性、攻撃性、幻覚増悪、妄想症など重大な副作用が、合計5件発症し、プラセボ群は0。試験終了後も含めるとタミフル群8件に対してプラセボ群1件と、重大な精神障害が統計学的にも有意に多くなっています）。

5. 医薬品被害救済制度はスモン薬害問題を受けて設立されたもの

2008年2月7日、タミフル服用後に異常行動死した岐阜県の男子高校生＝当時（17）＝の遺族が、タミフルの副作用を否定する判定をした厚生労働省所管の独立行政法人「医薬品医療機器総合機構」（機構）に慰謝料100万円の支払いを求めた訴訟の第1回目の弁論で、機構側は、救済制度が「健康被害の防止を直接の目的としたものではない」と主張されました。

しかし、医薬品被害救済制度はスモン薬害問題を受けて設立されたものであり、薬剤との因果関係を認めて早期に救済することで、副作用被害・薬害の防止につながることは明らかです。機構が本来認めるべき因果関係を認めないことが、どれほど薬害の拡大につながっているかを考えていただければ、認めるべき因果関

係を認めたくらうで被害救済を行うことは副作用被害、薬害の防止につながるものであることがご理解いただけると思います。

また、機構は、副作用情報を収集しています。副作用情報の収集は、まさしく副作用被害、薬害の防止を目的としたものではないでしょうか。したがって、副作用被害救済制度とともに、機構は、副作用被害の防止のために存在する組織であり、副作用による健康被害の救済だけにとどまらないのは明らかです。

6. 関連が見付けられないのは、「データ隠し」と「データ操作」のためです

すでに厚生労働省も実質的に認めておられるとおり、タミフルは異常行動など精神神経系の副作用を起こしうる薬剤です。NPO法人医薬ビジランスセンターが詳しく分析・検討されているように、突然死ならびに異常行動の結果の事故死について、因果関係はもはや疑いないものと考えます。

繰り返しますが、本年1月15日以降、貴殿は、不退転の決意で薬害再発防止に取り組むと明言されています。

しかし、タミフルでは、「突然死」との関連を示す動物実験データを隠し、隠すことのできない疫学調査結果については、「異常行動との確実な関連」を示すデータを、完全に間違った方法を用いて改竄して「関連が検出できない」と結論し、健康人を対象とした予防使用における精神神経障害のデータには一切言及せず、その間違った結論に基づいて対策を検討しようとしています。これでは、過去の薬害とまったく同様の過ちが現在進行中であることを示しています。

7. 「10代は原則禁止」を解除し「安全宣言」するのはもってのほか

「関連が検出できない」では、今以上の規制はありえず、薬害は拡大します。それどころか、動物実験や健康人を対象とした新たな臨床試験でも全て「関連を見出さなかった」と作業部会では結論付け、2つの疫学調査で「関連が見つけられなかった」と結論したことから、「10歳代は原則禁止」の措置を外すかどうかさえ取りざたされており、8月中旬に安全対策調査会を開いて結論を出すとも伝えられています。

「10歳代は原則禁止」措置を外し、「安全宣言」をするなら、薬害の再発・増大は確実です。

8. 対策が放置されれば、因果関係否定、対策取らずと同じ

そのような事態となれば、厚生労働大臣をはじめ、医薬食品局長、審議官、安全対策課担当者、中外製薬、安全対策調査会委員、参考人、基礎および臨床作業班の各委員、横田班および廣田班の代表ならびに各班員の責任は極めて重大です。

私たちは、被害の拡大を防止し、被害者の被害救済を求め、関係者に対する法的措置を取らざるを得なくなると考えておりますので、そのお覚悟のうえ、適切な対応をお願い申し上げます。

タミフルと異常行動、異常行動による事故死、ならびに睡眠中の突然死などとの因果関係を速やかに認め、下記のことを速やかに実施されますよう、強く、切に要望いたします。

私たちはずっと同じことを要望しております。なぜなら、実現されないからです。今度こそ、次の冬のインフルエンザシーズンで再び被害者が出ることはないよう、強く要望いたします。

記

1. 横田班および廣田班の調査結果をはじめ、基礎、臨床ならびに疫学調査、予防目的の臨床試験も含め、正しく解析し直すこと。
 2. 異常行動、異常行動による事故死、ならびに睡眠中の突然死などとの因果関係を認めること
 3. タミフル使用後の異常行動や異常行動による事故死例はタミフルによる可能性が強いことを、緊急情報として医療関係者ならびに国民にあまねく確実に警告すること
 4. タミフルの添付文書を早急に改め、上記2を「警告」欄に記載すること
 5. 2006年7月に医薬品医療機器総合機構が不支給等の決定を行ったタミフル服用後の死亡例に関して、その因果関係を認め、不支給決定を速やかに取り消すこと
 6. 現在申請されている医薬品副作用被害救済に申請されているタミフル服用後の死亡例など副作用被害例に関して、その因果関係を認め、速やかに支給の決定をすること
- 以上

これまでの要望書リスト

1. 2006年7月19日
タミフルとタミフル脳症（注）およびそれに伴う死亡との因果関係を認め、その害を広く国民、医療関係者に知らしめ、副作用被害者を全員救済すること。
2. 2006年11月17日
タミフルと死亡との因果関係を認め、適切な安全対策と被害救済の公正な判定を求める要望書
3. 2007年2月21日 タミフルに関する適切な対処を求める要望書
 1. 異常行動、異常行動による事故死、ならびに睡眠中の突然死などとの因果関係を速やかに認めること
 2. タミフル使用後の異常行動や異常行動による事故死例はタミフルによる可能性が強いことを、緊急情報として医療関係者ならびに国民にあまねく確実に警告すること
 3. タミフルの添付文書を早急に改め、上記2を「警告」欄に記載すること
 4. 2006年7月に医薬品医療機器総合機構が不支給等の決定を行ったタミフル服用後の死亡例に関して、その因果関係を認め、不支給決定を速やかに撤回すること
 5. 現在申請されている医薬品副作用被害救済に申請されているタミフル服用後の死亡例など

副作用被害例に関して、その因果関係を認め、速やかに支給の決定をすること

4. 2007年3月19日
医薬品医療機器総合機構の不支給決定に取り消しを求める意見陳述
5. 2007年3月19日
関連企業から多額の利益供与を受けた2名（横田、森島両氏）の厚生労働省研究班からの除外を望む要望書
6. 2007年3月27日 タミフル服用後の副作用被害の救済等について
医薬品副作用被害救済制度の理念（総合機構法第三条の規定とその背景にある考え方）により、幅広く救済するという観点が判定の前提となることをふまえ、明らかな他原因がない場合すべて救済すること。など
7. 2007年12月3日
タミフルと突然死・異常行動との因果関係を早急に認め、適切な対処を求める要望書
8. 2008年2月14日
タミフルと突然死・異常行動との因果関係を早急に認め、適切な対処を求める要望書
私たちはずっと同じことを要望しております。なぜなら、実現されないからです。今度こそ、今冬のインフルエンザシーズンで再び被害者が出ることをのまないよう、強く要望いたします。

要望書

厚生労働大臣 舩添 要一 殿

2008年8月5日

NPO 法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック) 代表

医薬品・治療研究会 副代表

大阪薬科大学 招聘教授 (薬剤疫学)

大阪大学大学院医学研究科非常勤講師 (公衆衛生学)

鈴鹿医療科学大学非常勤講師 (疫学)

日本臨床薬理学会認定医・研修指導医



浜 六郎 

〒543-0062 大阪市天王寺区上汐3-2-17 902

TEL 06-6771-6345 FAX 06-6771-6347

URL: <http://www.npojp.org> e-mail gec00724@nifty.com

要望事項

1. リン酸オセルタミビル (タミフル) と突然死、異常行動後事故死の因果関係を認めること。
2. そのために、リン酸オセルタミビル (タミフル) 異常行動との関連を調査した廣田班中間報告を撤回し、正しい集計をし、関連があることを公にすること。
3. 多数の死亡が観察されたことが伺える7日齢の幼若ラットを用いた新たな毒性試験結果を速やかに公表し、第三者が関連の有無を検討できる状態にすること。
4. その他、多数の因果関係を示唆するデータを正当に評価して関連が強いことを認めること。
5. 突然死についても因果関係を認めること。
6. 本来は全年齢で使用中止すべきであるが、それができない場合でも、少なくとも添付文書の「警告」欄に「突然死の危険性」について記載すること。
7. さらに、遅発型の反応 (肺炎、敗血症、糖尿病、遅発型精神神経症状など) 等との因果関係の可能性を認め、添付文書に記載すること。

要望理由

NPO 法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック) では、2005年2月以来、リン酸オセルタミビル (タミフル) により突然死や異常行動後事故死を生じうることを指摘し、厚生労働省 (厚労省) の研究班、作業班などの検討結果についても問題点を指摘してまいりました。

2007年3月22日には因果関係の見直しを行うと柳沢厚生労働大臣 (当時) 自らが明言され、その後、安全対策調査会に基礎および臨床作業班が設置され、因果関係見直しのための調査研究が計画されるなど、再検討が開始されました。

しかし、因果関係の見直しが始まってから1年以上経過し、基礎ワーキンググループ(基礎WG)および臨床ワーキンググループ(臨床WG)による検討がなされたものの、本年6月19日に開催された基礎WG、6月17日および、7月10日に開催された臨床WGにおいて、異常行動や突然死との関連を示す結果は得られなかった、とされました。特に、7月10日に開催された第7回臨床WGでは、廣田班の中間報告がなされ、「関連を検出するには至らなかった」とされました。そして、近日中には安全対策調査会が開催されると聞いています。

しかしながら、「異常行動や突然死との関連を示す結果は得られなかった」との趣旨で報告された基礎WGならびに臨床WGに報告された研究・調査の結果を医学的に適切に解釈すると、客観的にはいずれもタミフルと突然死や異常行動との関連を強く示しています。また、基礎WGならびに臨床WGに報告された以外の研究結果も、タミフルと突然死や異常行動との関連を強く示しています。

特に、1万人規模の疫学調査(廣田班調査)では、昨年12月25日の一次予備解析結果に引き続き、先日7月10日における中間報告においても、本来(ITT解析では)タミフル処方群13.0%、タミフル非処方群(他薬剤処方群)8.8%、オッズ比1.56(95%信頼区間1.32-1.84, $p=0.0000001$)となるべきデータが、廣田班の計算では、誤分類によりタミフル群11.9%、非タミフル群12.8%、オッズ比0.91(95%信頼区間:0.79-1.06)としています。

別紙に詳細に述べたように、タミフルが異常行動を起こさないと仮定したモデルを用いると、ITT解析をすれば結果はタミフル群と非タミフル群は等しくなりますが、廣田班の方法で計算すれば、タミフルは異常行動に影響しないと仮定したにもかかわらず、非タミフル群よりタミフル群の異常行動が少なくなるという、矛盾した結果になります。

したがって、廣田班の計算方法が誤りであることはなによりも明らかです。

もはや、当センターばかりか、その計算方法の誤りを指摘する疫学専門家や基礎医学の研究者、薬剤疫学関係者は少なくありません。

また、タミフルカプセル(予防)の「新薬承認情報集」に記載されていたインフルエンザの予防目的で成人に42日間使用したプラセボを対照としたランダム化比較試験(RCT)の結果を最近、当センターが精査したところ、幻覚や統合失調症など重い精神障害がタミフル群に有意に多かったことが判明しました。服用中ではプラセボ群0件に対して、タミフル群は5件、Petoオッズ比7.32(95%信頼区間1.27-42.34, $p=0.0262$)、服用後を含んでも、プラセボ群は1件、タミフル群は8件、Petoオッズ比4.71(95%信頼区間1.27-17.43, $p=0.0204$)でした。

基礎実験でも、関連を示唆するデータがたくさんでありますが、適切に評価されていません。

もっとも顕著な例は、離乳前のラットを用いて新たに実施された毒性実験の結果です。オセルタミビル(OT)として対照, 300, 500, 600, 700, 850, 1000mg/kg(リン酸オセルタミビル(OP)として, 0, 394, 657, 788, 920, 1117, 1314mg/kg)で実験したとのことですが、300mg/kgで1匹、500mg/kg以上群で複数の死亡があったことが

わかっているだけで、各群に何匹使い、何匹が死亡したのか、その症状はどうであったのか、死亡動物の肺水腫や脳浮腫はどうであったのか全く不明でした。そこで詳細をメーカーに求めましたが開示されません。情報公開法に則って開示を求めましたが、開示の通知があったもののその後、メーカーの不服申し立てのために開示が実現されていません。

わずか31人を対象とし、3回タミフルを使用しただけの新たな臨床試験で、タミフルは有意の差はないとはいえ、睡眠時間を増加させる傾向がありましたが、有意の差がないとして、臨床WGでは、その傾向を何ら考察していません。

WG以外の知見として、たとえば、致死脳中濃度よりはるかに低濃度（400分の1程度）でも体温低下が生じています（Onoら, Biol Pharm Bull 31:638, 2008）。

また別の実験では、それと同程度のタミフルがラット脳内のドーパミンを増加することが示されています（Yoshinoら, Neurosci Letter 438:67, 2008）。

一方、睡眠剤や鎮静剤などに用いられるベンゾジアゼピン剤の代表的薬剤ジアゼパムは、大量では行動抑制を起しましたが、少量ではマウスの運動を最大1.5倍増加させました。この行動はベンゾジアゼピン拮抗剤であるフルマゼニルで抑制されるほか、カテコラミン合成阻害剤である α -メチルチロシンやドーパミン受容体拮抗剤であるハロペリドールでも抑制されること、さらにはドーパミンD1受容体の選択的拮抗剤のSCH23390や、ドーパミンD2受容体の選択的拮抗剤であるスピペロンによっても完全に抑制されました。これらのことからジアゼパムによる運動増加はドーパミン増加を介していることが明らかにされたのです（Söderpalm B. Psychopharmacology (Berl). 104:97, 1991）。

タミフルのドーパミン増加の程度は1.56倍～2.23倍であり、2.23倍になった100mg/kg群（腹腔内投与）では投与10分後から数分間運動失調が認められています。覚醒剤などによるドーパミンの増加は、確実に投与前の10倍にもなりますし失調をおこすことはありませんが、タミフルの投与ではドーパミンが増加しない場合もあるようです（Sato Kら, Biol Pharm Bull. 30:1816, 2007）ので、タミフルのドーパミン増加作用は覚醒剤のようなものではないでしょう。タミフルもジアゼパムも、大量投与すれば呼吸抑制で死亡します。

このように、タミフルはあらゆる面でベンゾジアゼピンと似た作用があるといえます。

それにもかかわらず、また、157種類にもものぼる受容体や酵素、イオンチャネルなどをメーカーは分析したにもかかわらず、最も重要なベンゾジアゼピン受容体への影響を報告していません。

このように、極めて重要な、決定的ともいえるべき情報が報告されず、開示もされず、因果関係の判定がなされようとしています。

薬害C型肝炎被害救済に関する立法措置に際して、2008年1月、福田康夫総理が「薬害再発防止に最善かつ最大の努力を行う」、舛添要一厚生労働大臣が「二度と薬害を起

こさない行政の舵取りをしっかりと行いたい」と述べられ、「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」が行われています。

「二度と薬害を起こさない行政」は、だれもが望むところですが、タミフルによる被害について因果関係を認識して被害を救済するかどうかは、「二度と薬害を起こさない行政の舵取り」の試金石であると考えます。

いくら行政の形を変え、人員を整えても、タミフルによる害の因果関係を認め早期救済ができなければ、今後も薬害は続発することでしょう。

「二度と薬害を起こさない行政」は、タミフルと突然死、異常行動との因果関係を認めるところから始まると存じます。なにとぞ、ご賢察のほど、よろしくお願い申し上げます。

なお、下記は、これまで、本件に関して執筆してきた初期の論文、記事、学会発表、厚生労働大臣等に宛てて提出してきた要望書・意見書などです。

記

初期の論文・記事・学会発表、英文論文、単行本、最近の論文、記事

- 1) 2005年2月：NPO法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）、乳幼児にはタミフルは禁止に（2005.2）<http://www.npojip.org/contents/book/mag012.html>
- 2) 2005年2月：オセルタミビル(タミフル)初回服用後、睡眠中に突然死、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)20(2)：21-25
http://www.tip.gr.jp/pdf/2005/2005_02.pdf
- 3) 2005年11月12日：タミフル服用後の突然死と異常行動について、日本小児感染症学会（津市）で発表、『薬のチェックは命のチェック』インターネット速報版 No59（2005.11.12）
<http://www.npojip.org/sokuho/051112.html>
- 4) Hama R. Oseltamivir's adverse reactions: Fifty sudden deaths may be related to central suppression. Brit Med J 2007 Jul 14; 335 (7610):59.
- 5) 浜六郎、やっぱり危ないタミフル、(株)金曜日 2008.2.15
- 6) Hama R. Fatal neuropsychiatric adverse reactions to oseltamivir: case series and overview of causal relationships. The International Journal of Risk & Safety in Medicine 20 (2008) 5-36. <http://npojip.org/english/published-paper/JRS431.pdf>
- 7) 『薬のチェックは命のチェック』インターネット速報 No108 (2008.7.11)、
廣田班データはタミフルの異常行動発現を裏付けている—1.56倍 起こしやすい
<http://npojip.org/sokuho/080711.html>
- 8) 同速報 No109 (2008.07.28)、廣田法では、差がないと仮定したデータで差が生じる！
<http://npojip.org/sokuho/080728.html>
オセルタミビル（タミフル）疫学調査中間報告（廣田班）の問題点、TIP誌 23：69，2008
<http://npojip.org/sokuho/TIP2008-78-1.pdf>
- 9) 同速報 No110 (2008.07.29)、タミフルのインフルエンザ予防臨床試験で精神障害が多発していた <http://npojip.org/sokuho/080729.html>
オセルタミビル群に精神障害が多発—成人インフルエンザ予防ランダム化比較試験で—TIP誌

23 : 75, 2008 <http://npojip.org/sokuho/TIP2008-78-2.pdf>

- 10) 同速報 No111 (2008. 07. 30) タミフル：基礎知見も十分因果関係を認めている
<http://npojip.org/sokuho/080730.html>
オセルタミビル(タミフル)の基礎的知見について、TIP 誌 23 : 77, 2008
<http://npojip.org/sokuho/TIP2008-78-3.pdf>
- 11) 同速報 No112 (2008. 08. 5) タミフル：異常行動を起こす仕組みの解明進む
<http://npojip.org/sokuho/080805.html>

要望書・意見書

- 1) タミフル服用後突然死された 5 人、異常行動後に事故死された 2 人、心肺停止後後遺症が残った 1 人、重い精神神経障害を生じたが死亡を免れた 2 人の合計 10 人について、専門医の立場から作成した意見書を、2005 年からこれまでに合計 10 通作成している。
- 2) 2006 年 3 月 1 日：厚生労働省等に対する意見書 <http://npojip.org/sokuho/060310.html>
厚生労働省、日本小児科学会、中外製薬社長に対して、「タミフルと突然死、異常行動死との因果関係は濃厚であり、被害拡大防止のため適切な措置が必要である」との趣旨の意見書を「因果関係の考察」とともに提出。
- 3) 2006 年 11 月 17 日：<http://npojip.org/sokuho/061122.html>
 1. 意見書：タミフルと異常行動-突然死との因果関係に関する意見書
 2. 厚生労働大臣宛要望書：横田班報告書の取下げを求める要望書
 3. タミフルと異常言動報告書の批判的吟味
- 4) ISDB 声明：どちらが危険、インフルエンザとタミフル：<http://npojip.org/sokuho/070205.html>
- 5) 2007 年 2 月 21 日：厚生労働大臣宛要望書：<http://npojip.org/sokuho/070223.html>
タミフルの害に関する適切な対処を求める要望書 (因果関係を認め、警告を)
- 6) 2007 年 3 月 19 日：厚生労働大臣宛要望書：<http://npojip.org/sokuho/070320.html>
タミフルの使用中止と厚生科学研究班からの利害関係者の辞任を求める要望書
- 7) 2007 年 3 月 26 日：厚生労働大臣宛要望書：<http://npojip.org/sokuho/070326.html>
タミフルの承認取り消しと回収を求める要望書
- 8) 2007 年 4 月 4 日：安全対策調査会委員、参考人宛て要望書：
<http://npojip.org/sokuho/070404.html>
因果関係判定についての考え方について要望 (ワーキンググループで検討すべき項目を含む)
- 9) 2007 年 5 月 20 日：薬剤疫学会等主催シンポジウムで、発表、討論
<http://npojip.org/sokuho/070518.html>、<http://npojip.org/sokuho/070604.html>
- 10) 2007 年 6 月 16 日：安全対策調査会で意見陳述
<http://npojip.org/sokuho/070613.html>、<http://npojip.org/sokuho/070620.html>
- 11) 2007 年 12 月 3 日：<http://npojip.org/sokuho/071204.html>
 1. 意見書：タミフルと異常行動-突然死との因果関係に関する意見書
 2. 厚生労働大臣宛要望書：因果関係の早期認知を求める要望書
 3. タミフルと異常言動報告書の批判的吟味
- 12) 2008 年 2 月 8 日：<http://npojip.org/sokuho/080209.html>
 1. 廣田班宛要望書：タミフルと異常行動との関連に関する調査結果の訂正に関する要望
 2. 廣田班宛公開質問：タミフルと異常行動との関連に関する調査の解析方法について
- 13) 2008 年 2 月 14 日：厚生労働大臣、安全対策調査会委員、参考人宛て要望書：
<http://npojip.org/sokuho/080215.html>

タミフルと異常行動に関する廣田班調査結果の訂正と、タミフル使用禁止措置を求める要望書
14)2008年6月19日：<http://npo.jip.org/sokuho/080624.html>

1. 厚生労働大臣、薬事分科会委員、安全対策部会安全対策調査会委員、中外製薬宛要望書：リン酸オセルタミビル（タミフル）と突然死、異常行動後事故死、ならびに遅発型の反応（肺炎、敗血症、糖尿病、遅発型精神神経症状など）等との因果関係を早急に認めること：要望に加え英語論文と翻訳を送付
2. 安全対策調査会参考人、ワーキンググループ（基礎、臨床）委員、疫学研究班（廣田班）班員、副作用・感染等被害判定部会各委員に厚生労働大臣宛要望書、英語論文と翻訳を送付

The Informed Prescriber



正しい治療と薬の情報



医薬品・治療研究会 Jul./Aug., 2008 Vol.23 No.7-8

Critical Choices in Drugs and Therapeutic Alternatives

提携誌

- Adverse Drug Reaction Bulletin (英) / Arznei-telegramm (独)
- Der Arzneimittelbrief (独) / Arzneiverordnung in der Praxis (独)
- Australian Prescriber (豪) / Drug & Therapeutics Bulletin (英)
- Drugs Bulletin (印) / Pharma-Kritik (瑞) / La Revue Prescrire (仏)
- Drug Bulletins Review (WHO)

オセルタミビル(タミフル) 疫学調査中間報告(廣田班)の問題点: —データは確実な関連(増加)を示している—

浜 六郎*

はじめに

オセルタミビル(タミフル)と異常行動との関連を調査した厚生労働省の研究班による大規模疫学調査(主任研究者: 廣田良夫大阪市立大学大学院教授)以下「廣田班」調査)の第一次予備解析結果(以下予備解析結果)¹⁾の問題点については、本誌1月号等^{2,3)}で詳細に論じた。

予備解析結果について、廣田班では、あくまでも予備解析としながら、タミフル服用群が非服用群に比べて、かえって異常行動が少なかったという結果(非服用群22%, 服用群9.7%, オッズ比0.382, 95%信頼区間0.338-0.432, $p < 0.0001$)を公表した。

しかしながら、解析方法に根本的な欠陥(誤分類)があった⁴⁾。そこで、公表されたデータから可能な限り適切な解析を試みた結果、最も低く見積もった場合でも、オッズ比1.37(95%信頼区間1.18-1.58, $p = 0.0000192$)、最大でオッズ比2.56(95%信頼区間1.83-3.61)と推定できた。

廣田班に対して、その誤りを指摘¹⁾し、公開質問状⁵⁾および要望書⁶⁾を出したが、回答がなく、2008年7月10日、中間解析結果⁷⁾が公表された。

一次予備解析結果は、疫学調査の基本中の基本を外した誤分類であり、新たな報告では、当然修正のうえ適切な解析結果が公表されるものと期待した。ところが、中間解析では、受診前の異常行動例を除外した以外は、基本的考え方としては前回とまったく同じ誤分類が用いられていた。その結果が公表され、またしても、マスメディアに「関連が検出できな

かった」という結果が流された。その結果、多くの人々が、「タミフルは異常行動を起さない」という誤った解釈をすることになった。

適切に解析(I T T解析: Intention to treat analysis)をすれば、異常行動発症の割合は、タミフル処方群が13.0%、タミフル非処方群(他薬剤処方群)は8.8%であり、オッズ比は1.56(95%信頼区間1.32-1.84, $p = 0.0000001$)である(この結果は『薬のチェック』速報版No108で速報した⁸⁾)。

それがなぜ関連が検出できなかった)となったのか、中間報告の手法の誤りを、今回は別の角度から説明したい。

この問題は、オセルタミビルの影響に関する評価の問題であるばかりか、まっとうなEBMや疫学が日本において成り立つのか崩壊するののかという、重大な瀬戸際にあるとさえ言える重要な問題である。そのため、繰り返しになるが、今回もオセルタミビルの問題を取り上げたい。

1. 廣田班調査の概要

(1)仮説: インフルエンザ罹患時にオセルタミビルを用いても異常行動は増加させない。

(2)調査のデザイン: 非ランダム化・2群間比較前向きコホート調査(観察研究)

(3)対象: 調査に参加した全国の小児科を受診した患者を、調査開始から連続で10~20人選んで調査した合計11691人中、インフルエンザ迅速検査でインフルエンザ(AまたはB)罹患が確認された18歳未満の例で、かつオセルタミビルの処方の有無、異常行動の有無が記載されていた10017人を初期解析の対象とした。

(4)比較された2群のコホート

1) オセルタミビル処方コホート(タミフル処方群):

オセルタミビルを含む薬剤が処方された子(7813人)を、オセルタミビル処方コホートとした(タミフル処方群)。

2) オセルタミビル非処方コホート(非処方群):

薬剤が処方されても、オセルタミビルが処方されなかった子(2204人)を、オセルタミビル非処方コホート(非処方群)とした。非処方群は「タミフル以

アテノロール	88	漢方薬	91	フルコナゾール	90
アムロジピン	88	クエチアピン	91	フルチカゾン	79
アルコール	84	クラリスロマイシン	92	ベグインターフェロンα-2a	91
アレンドロン酸	91	ゲムシタピン	91	β遮断剤	87,88
アロセトロン	79	サイアザイド利尿剤	87,88	ペラバミル	87,88
アロプリノール	92	サフランK	91	ベンゾジアゼピン	78
アンギオテンシンII拮抗剤	87	サルメテロール	79	メトプロロール	88
インフリキシマブ	90	シスプラチン	90	メトホルミン	91
ACE阻害剤	87,88	女神散	91	メフロキン	92
エタネルセプト	92	ジルチアゼム	87,88	ラミブドリン	88
エナラプリル	88	制癌剤	90	リシノプリル	88
オセルタミビル	69,75,77	ゾレドロン酸	91	リチウム	92
カプトプリル	88	タモキシフェン	90	レバケグニド	92
カリウム保持性利尿剤	87	バルサルタン	87,88	レパルノミド	90
カルシウム拮抗剤	87,88	ヒドロクロロチアジド	88	ロサルタン	88
カルボプラチン	90	ビラルピシン	90		

目次

オセルタミビル(タミフル): 疫学調査中間報告(廣田班)の問題点	69
インフルエンザ予防のRCTでオセルタミビル群に精神神経障害が多発	75
オセルタミビル(タミフル)の基礎的知見について	77
医薬品における利益相反	79
糖尿病とアルコール—独特の相互作用—	84
動脈性高血圧の二次治療	86
ゲノミクス、メディカリゼーションと製薬企業	89
CAPSULE	90

*NPO法人医薬ビジランスセンター

表1: 単純なモデルを使用して比較したITT解析と廣田法による解析結果の違い

データ	方法	割付群	異常行動発症人数(分子)				対象者数(分母)		異常行動発症割合(%)	オッズ比
			受診前	受診後服用前*	服用後**	合計	当初	計算後		
A. 一次予備解析	ITT解析 A	タミフル処方群	3	2	5	10	100	100	10.0	1.00
		タミフル非処方群(他薬剤処方群)	3	2	5	10	100	100	10.0	
		合計	6	4	10	20	200	200	10.0	
	廣田法 A	タミフル服用群	3	2	5	5	100	95	5.3	0.33
		タミフル非服用群(他薬剤処方群+X)	3	2	5	15	100	105	14.3	
		合計	6	4	10	20	200	200	10.0	
B. 中間報告	ITT解析 B	タミフル処方群	3	2	5	7	100	97	7.2	1.00
		タミフル非処方群(他薬剤処方群)	3	2	5	7	100	97	7.2	
		合計	6	4	10	14	200	194	7.2	
	廣田法 B	タミフル服用群	3	2	5	5	100	95	5.3	0.56
		タミフル非服用群(他薬剤処方群+X)	3	2	5	9	100	99	9.1	
		合計	6	4	10	14	200	194	7.2	
C. 服用後に限る場合の望ましい方法	タミフル服用群	3	2	5	5	100	95	5.3	1.00	
	タミフル非服用群(他薬剤服用群)	3	2	5	5	100	95	5.3		
	合計	6	4	10	10	200	190	5.3		
D. 一部に提案されている方法	タミフル服用群	3	2	5	5	100	95	5.3	0.71	
	タミフル非服用群(他薬剤服用群)	3	2	5	7	100	97	7.2		
	合計	6	4	10	12	200	192	6.3		

* タミフル非処方群の場合は、受診後で、他薬剤を服用前 ** 他薬剤を服用後

外の薬剤処方群」である。オセルタミビル以外の薬剤の処方内容の違いの有無とその程度は不明である。

(5) 観察およびデータ収集方法とその基本的問題点

- 1) 発熱開始から4日間観察し、その間のデータを収集。
- 2) オセルタミビル処方の有無は医師が記入。
- 3) オセルタミビルの服用の有無は、1日毎に用意された記入用紙の時間軸(の左)に、患者(家族)が時間とともに記入する(服用したが、時間に記入もれがありうる)。
- 4) 異常行動は、その有無を「有無欄」に患者(家族)が記入し(チェックボックスにチェックマークを記入する)、異常行動が生じた時間を時間軸(の右側)に記入する(異常行動の有無は明確だが時間が不明のことがある)。
- 5) 異常行動の程度: 事故や危害につながりうる異常行動をA、それより軽い異常行動をB~Eに分類。

(6) 基本的データ解析方法と主要検討項目の結果

- 1) まず、異常行動を起こした子は処方群に1215人、非処方群には262人いた

が、受診前に異常行動が生じた子(処方群227人、非処方群47人)を分子および分母から除き、解析は、受診後に異常行動を起こした子(処方群988人、非処方群187人)と、全経過中一度も異常行動を起こさなかった子との合計(処方群7586人、非処方群2129人)に限った。

- 2) 次に、タミフル処方群については、受診後かつタミフル服用前に異常行動が出現した子(99人)を処方群の分母と分子から除き、7487人(7586-99)をタミフル服用群の分母、889人(988-99)を服用群の分子とし、服用群の異常行動出現割合を7487中889人(11.9%)とした。
- 3) さらに、上記99人を、非処方群の分母と分子に加え、「非服用群」の異常行動出現割合を2228人中286人(12.8%)とした。
- 4) その結果、オセルタミビル使用の異常行動発症オッズ比は0.91(95%信頼区間: 0.79-1.06)とした。

(7) その他解析方法

- 1) 年齢別解析: 全年齢, 10歳未満, 10歳代を別に解析
- 2) 症状重篤度別解析: 異常行動Aと、B

-Eを別に解析(その年齢別で以下の交絡要因の解析を実施)

- 3) 交絡要因の解析: タミフル以外に、性、年齢、予防接種有無、インフルエンザタイプ、アセトアミノフェン有無、異常行動の既往、最高体温など

(8) 結論と結語

結論: オセルタミビル使用と異常行動発現の間に、正の関連を検出するには至らなかった。なお、この結論は、調査データの特性(後述)に鑑み、慎重に解釈すべきである。

結語: 堅固なエビデンスを整備するためには、良好なデザインの元で「受診後に異常行動を発現した患者を症例とした、case-control study」を実施することが望ましい。

2. 廣田法では仮定と矛盾

単純なモデルを用い、「タミフルが異常行動に影響しない」と仮定して廣田班の方法で計算すると、仮定と矛盾した結果が得られる(表1)。こうしてみると、廣田班の問題点が一目瞭然である。

なお、廣田班が「タミフル使用」「非使用」としているのは、「服用」「非服用」と紛らわしいので、前回^{2,5)}同様、「タミ

フル処方群」および「非処方群」とする。ただし、「非処方群」といっても、何も薬剤が処方されていないのではなく、たいていはタミフル以外の薬剤が使用されているので、厳密には、タミフル非処方群(他薬剤処方群)とすべきである。しかし、簡便のために「非処方群」と呼ぶ。途中で確認のために所々で、「タミフル非処方群(他薬剤処方群)」を用いる。

仮定(1):タミフルはインフルエンザの経過中異常行動発症に影響しない。

仮定(2):モデルの概要:

- 1) 対象者およびその数:タミフル処方群と非処方群の違いは、タミフルが処方されたか否かだけであり、他の背景要因は等しいものとし、いずれも100人とする(たとえば、初回タミフル服用時間と初回他薬剤服用時間も同じとする)。
- 2) 受診前の異常行動発症者:両群とも3人とする
- 3) 受診後タミフル服用前の異常行動発症者:タミフル処方群では、服用前に2人、非処方群では他薬剤服用前に2人が異常行動を発症するものとする。
- 4) タミフル服用後の異常行動発症者:タミフル服用後5人が異常行動を発症し、非処方群でも、他薬剤服用後に5人が異常行動を発症するものとする。

A. 一次予備解析データを用いた異常行動発症割合

ITT解析:両群とも100人中10人(10%)に異常行動が発症。オッズ比は1であり仮定と一致。

廣田法(A):タミフル処方群中タミフル服用前に異常行動を発症した5人(受診前3人、受診後2人)を、タミフル群の分母(100人)と分子(10人)から除いた残りを、タミフル服用群の分母(95人)と分子(5人)とする。

一方、除いた5人ずつを非処方群の分母と分子に加えて非服用群の分母(105人)と分子(15人)とする。

その結果、タミフル群は5.3%(5/95)、非タミフル群は14.3%(15/105)となり、オッズ比0.33となる。

タミフルが異常行動に影響を及ぼさないと仮定したのに、両群の異常行動発症割合に大きな違いが出るので仮定と矛盾することになる。

したがって、廣田法は、そのどこかに誤りがあると考えられる。

B. 中間報告データを用いた異常行動発症割合

ITT解析:受診前に異常行動が発症した3人は両群の分母(100人)と分子(10人)からそれぞれ除いて比較。両群とも97人中7人(7.2%)に異常行動が発症。オッズ比は1であり仮定と一致する。

廣田法(B):受診前に異常行動が発症した3人を両群の分母と分子からそれぞれ除き、分母97人、分子7人とする。ここまではITT解析と同じ。

次に、タミフル処方群中タミフル服用前に異常行動を発症した2人をタミフル群の分母と分子から除き、残りをタミフル服用群の分母(95人)と分子(5人)とする。

そして、上記で除いた2人を非処方群の分母と分子に加えて非服用群の分母(99人)と分子(9人)とする。

その結果、タミフル群は5.3%(5/95)、非タミフル群は9.1%(9/99)、オッズ比0.56となる。両群に違いが出るため仮定と矛盾する。

したがって、廣田法は、そのどこかに誤りがあると考えられる。

C. 服用後に限る場合の望ましい方法(最終報告とすべき方法):タミフル群からタミフル服用前の異常行動発症者を全て除き、分母95人、分子5人とする。

一方、非処方群からは、他薬剤服用前の異常行動発症者を全て除き、分母95人、分子5人として比較する。両群とも95人中5人(5.3%)に異常行動が発症。オッズ比は1であり仮定と一致する。

D. 一部に提案されている方法⁷⁾:

タミフル処方群からタミフル服用前の異常行動発症者すべて(3人+2人=5人)を除き、分母95人、分子5人とする。

一方、非処方群からは、受診前の異常行動発症者(3人)だけを除き、分母97人、分子7人として比較する。

タミフル服用群95人中5人(5.3%)、非処方群97人中7人(7.2%)に異常行動が発症。オッズ比は0.71であり、この場合も仮定と矛盾する。

したがって、この方法も、そのど

こかに誤りがあると考えられる。

3. 廣田班の方法の誤りの原因:100%発症集団を増減

では、廣田班方法の間違いの原因はどこにあるのか。これを考えるためにも、タミフルが異常行動に影響しないと仮定した上記の単純なモデル(表1)が役立つ。

この場合は、もう一つ、次の仮定を加えると考えやすい。

仮定(3):

4日間の経過中、均等に異常行動が出現する(このモデルでは、4日間で合計10人に異常行動が発症しているから、毎日2.5人ずつ異常行動を発症すると考える。またタミフルは異常行動を増加させないと仮定してあるから、この仮定は両群に当てはまる)。

100人中10人が発症し、時間経過に従って均等に発症するという事は、10人の分母から1人の異常行動発症者が生じることである。

したがって、タミフル服用前に発症したとして、タミフル処方群中の5人の異常行動発症者をタミフル処方群から抜き出し、「非処方群」に加えたなら、その分母に相当する50人(5×10)をタミフル処方群から抜き出して「非処方群」の分母に加えなければならない。すると、タミフル服用群の分母は50人、分子は5人、非服用群の分母は150人、分子は15人となる。

このように移動させると、異常行動発症割合は、タミフル服用群も非服用群も10%ずつとなり、オッズ比は1となるため、仮説と一致する。

別の言い方をすれば、廣田法では、5人中5人、すなわち100%に異常行動が発症した子だけを非処方群に移動させ、100%異常行動を起さなかった子の集団をタミフル群に残しているため、仮説と矛盾する結果となっている。

4. 受診後異常行動発症割合はタミフル処方群13.0%、非処方群8.8%、オッズ比1.56

筆者以外にも、廣田班(一次予備解析あるいは中間報告)の計算方法の誤りを公表している人は少なくない⁷⁻⁹⁾。

一方、廣田班中間報告では、細部について検討した結果、矛盾する項目があり、分類に苦慮する例があったとされている。しかし、こうした分類困難例は、

表2:種々の解析方法による異常行動発症割合およびオッズ比の比較

	比較群	タミフル群			非タミフル群			オッズ比			P値	
		対象 (n)	異常 行動	%	対象 (n)	異常 行動	%	オッズ 比	95% 信頼区間			
									下限	上限		
A. 一次予備解析 (受診前異常行動を含む)	ITT解析A	処方群 vs 非処方群	7813	1215	15.6	2204	262	11.9	1.36	1.18	1.58	<0.0001
	廣田法A	処方群-X1 vs 非処方群+X1	7487	889	11.9	2530	588	23.2	0.45	0.40	0.50	<0.0001
B. 中間報告 (受診前異常行動を除外)	ITT解析B	処方群 vs 非処方群	7586	988	13.0	2129	187	8.8	1.56	1.32	1.84	<0.0001
	廣田法B	処方群-X2 vs 非処方群+X2	7487	889	11.9	2228	286	12.8	0.91	0.79	1.06	0.2212
C. 服用後に限る場合の望ましい方法		服用群 vs 非服用群	6259	889	14.2	1757	159	9.0	1.72	1.44	2.08	<0.0001
D. 一部で提案されている方法		服用群 vs 非処方群	7487	889	11.9	2129	187	8.8	1.40	1.18	1.66	<0.0001
E. 超過異常行動がタミフル服用後 24時間で生じると仮定		服用群 vs 非服用群	6259	620	9.9	1757	66	3.8	2.82	2.17	3.71	<0.0001
F. 超過異常行動がタミフル服用後 12時間で生じると仮定		服用群 vs 非服用群	6259	521	8.3	1757	33	1.9	4.74	3.32	6.99	<0.0001

疫学調査には常に一定の割合で起きる。しかも、特別な操作が加えられていない場合には、タミフル処方群にも非処方群にも同じように存在すると考えられる。しかしながら、第2項で指摘した系統的かつ大きな誤分類に比較すれば、はるかに無視しうるものである。

とはいっても、もちろん、タミフル処方群と非処方群とを比較するためには、タミフルの処方以外の重大な交絡要因について、2群で大きく異なることはないことが前提となる。

この点に関しては、廣田班の計算方法の誤りを指摘しつつ、筆者の論に関して、「タミフルの害を過大評価したがる傾向にある」タミフルの害を過大評価するバイアス(たとえば、より重症の患者にタミフルが処方される傾向があれば、インフルエンザによる症状もタミフル群で多く見られることになる、など)については口をつぐんでいる。」と批判する人がいる⁹⁾。

ところで、今回の中間報告において種々の交絡が検討されたが、中でも「異常行動の既往」は、オッズ比が10.0前後と、他に比較して群を抜いて著しく大きな交絡要因であることが判明している。

そして最も重要なことは、受診前の異常行動の割合は両群で有意の差がなかったということである。受診前の異常行動の頻度は、タミフル処方群が2.9%(227/7813)、非処方群が3.4%(75/2204)、オッズ比0.85(95%信頼区間0.65-1.12)で有意の差はなかった。むしろ、タミフル処方群の方が非処方群より異常行動の割合が少ない傾向があった。

つまり、前述⁹⁾の批判的予想(重症患者にタミフルが処方される傾向)の逆の

傾向が認められたのである。というよりも、タミフルで異常行動が起きるかもしれないと思っている人は多かつたはずだから、異常行動を起こしやすい子にタミフルが処方されにくい傾向があったとしても決して不自然ではない。むしろ妥当な結果とさえ言える。オッズ比0.85は、廣田班の計算結果による異常行動発症のオッズ比0.91よりむしろ低い傾向すらあった。

したがって、タミフル処方群に異常行動が有意に多いという結果が得られたとして、その理由を、「もともと異常行動を起こしやすい子にタミフルが多く処方された」ということに求めることはできない。むしろ逆に、本来のオッズ比は、得られたオッズ比よりも高いと考えておくべきである。

このような前提を確認したうえで、2-BのITT解析法(表2-ITT解析B)を用いて適切に解析した結果を示す。

異常行動発症の割合は、タミフル処方群が13.0%、タミフル非処方群(他薬剤処方群)8.8%であり、オッズ比は1.56(95%信頼区間1.32-1.84, p=0.0000001)であった。

このオッズ比は、2-AのITT解析法を用いた場合のオッズ比1.36(95%信頼区間1.18-1.58)より大きい。これは、受診前の異常行動という非特異的な部分が除かれたために、違いがより明瞭になったものと考えられる。

5. タミフル服用群、非服用群を適切に推測すると、オッズ比1.72

第3項で述べたように、タミフル服用による異常行動発症のオッズ比を求めるためには、タミフル処方群におけるタミ

フル服用前の異常行動発症者(99人)の分母に相当する人数を推定する必要がある。

仮定(4):

タミフル処方群においては、タミフル服用前の異常行動発症割合は、タミフル処方群の受診前の異常行動発症割合と同じ割合で発症するものとする。また、非処方群においては、4日目終了までの経過中、均等に異常行動が出現するものと仮定する。

1) 発熱から受診までの平均時間: 非処方群の異常行動発症者262人中に占める受診前異常行動発症者75人の割合は、0.286(75/262)である。非処方群においては、時間的に均等に発症すると仮定したので、 0.286×96 時間=27.5時間と推定される。受診後4日目終了までの時間は $96 - 27.5 = 68.5$ 時間である。

2) タミフル処方群の全異常行動発症者が、非処方群の受診前異常行動発症者に対する全異常行動発症者数と同じ割合であったとすると、
タミフル処方群の全異常行動発症者数 = $227 / 0.286 = 793$ 人
受診後の異常行動発症者数 = $793 - 227 = 566$ 人
受診後異常行動発症割合 = $566 / (7813 - 227 = 7586) = 0.0746$ と推定される。

3) したがって、タミフル処方群のタミフル服用前の異常行動発症者99人の分母に相当する人数は、
 $99 / 0.0746 = 1327$ 人と推定される。

4) タミフル服用群の人数など: 99人の分母に相当する1327人を受診後タミ

フル処方群の人数7586から除くと、タミフル服用群の人数となる。すなわち、

タミフル服用群の分母は
7586-1327 = 6259人、
異常行動発症者は 988 - 99 = 889、
異常行動発症割合は、0.142(14.2%)
(889/6259)と推定される。

5) タミフル非服用群におけるタミフル服用開始相当時間以降の分母および分子:

タミフル服用までの受診後早期異常行動発症者 99人は、566人の0.1749にあたり、時間に換算して12.0時間(0.179 × (96-27.5))に相当する。発熱開始から合計39.5時間(27.5+12.0)となる。

服用開始後から4日終了までの時間は 96 - 39.5 = 56.5時間と推定される。

タミフル服用開始時間に合わせた非処方群の分母:

2129 × 56.5/68.5 = 1757人
同異常行動発症者数:
187 × 56.5/68.5 = 154人
異常行動発症割合は0.088(8.8%)
(154/1756)と推定される(表2-C)。

6) オッズ比は1.72(95%信頼区間1.44-2.08, p<0.0000001)と推定される(表2-C)。

6. タミフル服用後1日以内のオッズ比は2.8, 半日以内は4.7と推定

次に、タミフル服用半日以内、あるいは1日以内の異常行動の発症オッズ比を推定しよう。

これまでの症例シリーズでは80%の異常行動がタミフル服用1~2回目の後で起きている。動物実験結果からも突然死は投与初回で起きている。また、インフルエンザの1~2日目が高サイトカイン血症状態にあるため、血液-脳関門もこの時期に障害されやすく、したがってこの時期に未変化体オセルタミビルが最も脳中濃度に移行しやすく異常行動も起しやすくと理論的にも考えられる。横田班報告のデータを解析した結果でも、タミフル服用初日の午後に異常行動がほぼ集中していた。小児の治療に用いた場合の嘔気や嘔吐も服用2日目以降は全く差がなく、初日のみに有意に増加していた。

これらのことから、以下のような仮定のもとに、タミフル服用半日以内の異常行動発症オッズ比を求めることは合理的と考える。同様に、タミフル服用1日以

内の異常行動発症オッズ比を求めることも合理的である。

仮定(5):

タミフル処方群における異常行動の増加(超過異常行動)はすべて、タミフル服用後半日以内、あるいは、1日以内に生じていると仮定する。

タミフル服用者数(タミフル服用群の分母)は、第5-4)項より、6259人と推定されており、タミフル非服用者数(タミフル非服用群の分母)も、第5-5)項より、1757人と推定されている。両群の分子、すなわち、タミフル服用開始から12時間以内に生じる異常行動発症者数、非処方群におけるタミフル服用開始時間相当以降12時間以内に生じる異常行動発症者数は以下のように推定する。

(1) タミフル処方群中タミフル服用後12時間の異常行動発症者数の推定:

1) タミフルで生じる超過異常行動が、服用開始から12時間後までに生じると仮定すると、その後の44.5時間(56.5-12)においては、タミフル非服用群と同じ割合で異常行動が発症することになるため、受診後の異常行動発症者数(566人)の44.5/56.5 = 368人が異常行動を発症すると推定できる。

2) したがって、タミフル服用開始後12時間で521人(889-368)が異常行動を発症すると推定できる。

3) 非服用群の12時間の異常行動発症者数: 154 × 12 / 56.5 = 33人

(2) 異常行動発症割合, オッズ比:
タミフル服用群: 分母6259人, 分子521人. 異常行動発症割合 = 0.083(8.3%)

非服用群: 分母1757人, 分子33人,
異常行動発症割合 = 0.019(1.9%)
オッズ比4.74(95%信頼区間3.32-6.99)(表2-F)。

(3) 同様に計算して、タミフル服用による超過異常行動が、服用開始後24時間後までに生じると仮定すると、

タミフル服用群6259人中620人に異常行動が生じ、発症割合0.099(9.9%)となる。

一方、非服用群1757人中66人に異常行動が生じ、発症割合0.038(3.8%)となる。

したがって、オッズ比2.82(95%信頼区間2.17-3.71)と推定される(表2-E)。

7. 予防ランダム化比較試験で見られた精神障害は今回結果と一致

タミフルをインフルエンザ予防に用いた3件のランダム化比較試験(RCT)における有害事象をまとめたデータ¹⁰⁾は、発熱やインフルエンザの罹患状況に差はなかったが、頭痛や嘔気、嘔吐¹¹⁾だけでなく、重大な精神障害や神経障害が高頻度に生じていた¹¹⁾。(本誌p73-74)

このRCTの結果と、今回の横田班調査の結果、横田班調査の結果(初日の午後)は極めてよく一致している。

その他、動物実験結果(死亡や中枢抑制症状所見との用量-反応関係、脳中濃度との濃度反応関係)¹¹⁻¹³⁾、オセルタミビルの排出トランスポーターとしてのP-糖タンパクの役割¹⁴⁻¹⁷⁾、ヒトノイラミニダーゼに対する阻害などの知見¹⁸⁻¹⁹⁾とも整合している。したがって、総合的に見て、ますます因果関係を支持する結果が集積してきたといえる。

8. 今シーズンは異常行動の報告数が激減

2007/08年の冬は、インフルエンザの流行そのものが大きくなかったが、それでも2006/07年シーズンの62.8%あった(感染症情報センター2008年第27週報²⁰⁾より計算)。しかし、異常行動の新たな報告は31人と、前シーズン全体(237人)²¹⁾の13.1%、流行程度から見た同時期(5月31日)までの報告数(166人)²²⁾の18.7%にとどまった。

異常行動が単にインフルエンザによるものなら、異常行動の報告も前のシーズンの63%程度となるはずであるが、それを大幅に下回っている(62.8%に対してそれぞれ0.208, 0.297)。これは、タミフルの10歳代への使用規制と危険との情報で、タミフルの使用が減少したことが関係していよう。

9. 最大の問題である突然死には何ら手つかず

それでも、突然死が3人追加され²³⁾、合計死亡人数は、厚労省発表で74人となった²³⁾。当センター把握死亡人数84人¹⁰⁾に3人加えると、87人となった。うち異常行動からの事故死は8人であるが、突然死はこれまでの52人¹⁰⁾に3人が追加され合計55人となった。

呼吸抑制による突然死に関しては、これら55人の死亡例と、一歩間違えば死亡していた数多くの致死性の症例、それに用量依存的に増加する死亡と呼吸抑制を

含む中枢抑制症状との関連を明瞭に示した動物実験の結果から、疫学調査を待つことなく、関連はすでに明瞭である¹⁴⁾。厚生労働省は、突然死を添付文書にすら記載せず、因果関係が疑われていることすら無視した形となっている。

しかし、2007年12月の段階ですでに、厚生労働省は中外製薬の作成した「突然死39人」の資料を掲載している²¹⁾。中外製薬厚生労働省が把握している分だけでも42人を上る突然死がでることになる(中外製薬は今回、突然死を56人と公表した²⁴⁾が、これには、感染症増悪に伴う敗血症性ショックなども含まれているのかもしれない)。

10. 関連を検出できず対策放置は因果関係否定と実質的に同じ

関連を検出できず、対策が放置されることは、因果関係を否定し、対策をとらないことと実質的には同じである。

本年1月15日、薬害C型肝炎の和解に際して、福田康夫総理は「薬害を繰り返してはならない」再発防止に向けた医薬品行政の見直しを、外添要一厚生労働大臣は「薬害は二度とあってはなりません」医薬品行政の見直しに取り組み、再発防止に向けた具体策を検討してまいります」と異口同音に明言し、3月に基本合意書がかわされたことは記憶に新しい。

さらに、「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」が開催され、その場でも、外添要一厚生労働大臣は、最終責任は厚生労働大臣が持つことを繰り返し強調している。

しかし、タミフルでは、「突然死」との関連を示す動物実験データを隠し、隠すことのできない疫学調査結果については、「異常行動との確実な関連」を示すデータを、完全に間違った方法を用いて改竄して「関連を検出できない」と結論し、健康人を対象とした予防使用における精神神経障害のデータに言及せず、その間違った結論に基づいて対策を検討しようとしている。

「関連を検出できない」では、今以上の規制はありえず、薬害は拡大する。それほどばかりか、動物実験や健康人を対象とした新たな臨床試験でも全て「関連を見出さなかった」と作業部会では結論付け、2つの疫学調査で「関連を検出できない」と結論したことから、「10歳代は原則禁止」の措置を外すかどうかさえ取りざたされている。

しかし、今後はどうのように大流行するかも知れないし、「10歳代は原則禁止」措置を外し、「安全宣言」をするなら、再びタミフルの処方方は増加して薬害は拡大するであろう。

参考文献

- 1) インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究 分担研究者: 廣田良夫 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教室教授) 第1次予備解析結果 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/12/dl/s1225-7y.pdf>
- 2) オセルタミビル(タミフル)と異常行動 廣田班データを適切に解析すれば有意な関連、10歳未満も「TIP 正しい治療と薬の情報」23(1): 2008 <http://npojip.org/sokuho/tip-jan-2008.pdf>
- 3) 浜六郎, タミフル薬害: 1万人調査で有意な関連、10歳未満も「薬のチェック」速報 No101 <http://npojip.org/sokuho/080114-all.html>
- 4) NPO 法人医薬ビジランスセンター「薬のチェック」, タミフル1万人調査の解析方法 結果についての公開質問と要望「薬のチェック」速報 No102 <http://npojip.org/sokuho/080209.html>
- a) 公開質問状 <http://npojip.org/sokuho/no102-sitsumon.pdf>
- b) 要望書 <http://npojip.org/sokuho/no102-yoboshu.pdf>
- 5) 平成20年度厚生労働科学研究費補助金 インフルエンザ随伴症状の発現に関する調査研究「解析結果中間報告 分担研究者: 廣田良夫 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教室) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/dl/s0710-6ak.pdf>
- 6) 浜六郎, 廣田班データはタミフルの異常行動発現を裏付けている「薬のチェック」速報 No108 <http://npojip.org/sokuho/080711.html>
- 7) 日経メディカルブログ: 北澤京子の医学論文を斬る「リン酸オセルタミビルと異常行動の関係は? 厚生労働省廣田班発表資料を読む」 <http://medical.nikkeibp.co.jp/inc/mem/pub/blog/kitazawa/200807/507266.html>
- 8) NATROM の日記 <http://d.hatena.ne.jp/NATROM/20080117>
- 9) 衆和彦のメモログ: <http://sleep.cocolog-nifty.com/> 厚生労働省発表と、朝日新聞報道に対する批判 <http://sleep.cocolog-nifty.com/blog/files/Tamiflu080716.pdf>
- 10) a) リン酸オセルタミビル(タミフル)カプセル) 新薬承認情報集 <http://164.46.226.166/shinyaku/g0407/g040703/index.html?>
- b) タミフルカプセル75(予防)の資料 薬承認情報集) http://164.46.226.166/shinyaku/g0012/07/53039900_21200AMY00238.html?
- 11) 浜六郎, タミフル服用後の異常行動, 突然死を小児感染症学会で発表「薬のチェック」は命のチェック」インターネット速報 No59 (2005.11.12) <http://www.npojip.org/sokuho/051112.html>
- 12) Hama R. Fatal neuropsychiatric adverse reactions to oseltamivir: case series and overview of causal relationships. *Internat J Risk Safety Med* 20, 5-36. 2008
- 13) 浜六郎, やっぱり危ないタミフル, 金曜日, 2008
- 14) 浜六郎, インフルエンザ予防のRCTでオセ

- ルタミビル群に精神神経障害が多発, *TIP 正しい治療と薬の情報* 23 2008
- 15) K. Morimoto, M. Nakakariya, Y. Shirasaka, C. Kakinuma, T. Fujita, I. Tamai, T. Oghihara. Oseltamivir (TamifluTM) efflux transport at the blood-brain barrier via P-glycoprotein. *Drug Metab Dispos.* 36 1(2008): 6-9. Epub 2007 Oct 16
 - 16) A. Ose, H. Kusuhara, K. Yamatsugu, M. Kanai, M. Shibasaki, T. Fujita, A. Yamamoto, Y. Sugiyama. P-glycoprotein restricts the penetration of oseltamivir across the blood-brain barrier. *Drug Metab Dispos.* 2007 Dec 3. [Epub ahead of print]
 - 17) 中外製薬, 平成19年度第5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 配布資料: 資料2 基礎的調査検討のためのWGに関する資料 資料2-2) 基礎WGの指示に基づき実施した非臨床試験及び自主的に実施した試験 解析の結果について(その1) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/12/dl/s1225-7b.pdf>
 - 18) C.Y. Li, Q. Yu, Z.Q. Ye, Y. Sun, Q. He, X.M. Li, W. Zhang, J. Luo, X. Gu, X. Zheng, L. Wei. 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* 17 4(2007): 357-62.
 - 19) 第7回リン酸オセルタミビルの臨床的調査検討のためのワーキンググループ配布資料3: タミフルの副作用報告の精査について(その5) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/dl/s0710-6a.pdf>
 - 20) 国立感染症研究所, 感染症情報センター, 疾病毎定数当たり報告数-速報値 過去10年間との比較 <http://idsc.nih.gov.jp/idwr/sokuho/200827/week27-trend.xls>
 - 21) 平成19年度第5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, 資料4-1 タミフルの副作用報告の精査について(その4) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/12/dl/s1216-1v.pdf>
 - 22) 平成19年度第2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, 資料3 タミフルの副作用報告の精査について(その3): <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/dl/s0616-2k.pdf>
 - 23) 平成19年度第5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「突然死」関係資料4-5 リン酸オセルタミビル(タミフル)の死亡症例について; 販売開始平成13年2月から平成19年9月30日まで, 資料4-5-3 死亡事例の集計 中外製薬株式会社作成資料) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/12/dl/s1225-7j.pdf>
 - 24) 第7回リン酸オセルタミビルの臨床的調査検討のためのワーキンググループ 臨床WG)「突然死」関係資料, 資料7: リン酸オセルタミビル(タミフル)の死亡症例について; 販売開始平成13年2月から平成20年3月31日まで, 資料7-3 死亡事例の集計 中外製薬株式会社作成資料) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/dl/s0710-6ae.pdf>

本稿は、2008年7月28日速報された。

<http://npojip.org/sokuho/080728.html>

<http://npojip.org/sokuho/TIP2008-78-1.pdf>

オセルタミビル群に精神障害が多発 —成人インフルエンザ予防ランダム化比較試験で—

浜 六郎*

健康成人を対象として睡眠に対するオセルタミビル(タミフル)の影響を調べた臨床試験¹⁾で、タミフル群の睡眠時間が、やや長い傾向が見られた²⁾。インフルエンザ予防のためのランダム化比較試験(RCT)³⁾では、頭痛や嘔気、嘔吐の有害事象が有意に高率に発症すること⁴⁾から、あらためてこのRCT³⁾を見直した。その結果、幻覚や統合失調症など重大な精神障害や、四肢痛や耳痛な

ど神経症状がいずれもタミフル群で多発していたことが分かったので報告する。

1. 健康成人を対象としたインフルエンザ予防 RCT の有害事象

インフルエンザ予防を目的とし成人を対象とした42日間のランダム化比較試験(RCT)が欧米において3件(WV15673/679, WV15808, WV15825)、日本においてブリッジングを目的として1件(JV15824)行われている³⁾。欧米の3

件の有害事象をまとめた結果が、新薬承認情報集⁵⁾に記載されている。表に、有害事象発現症例数、件数、個々の有害事象のうち、いずれかの群で有意に高いもの、高い傾向のあるもの、さらには本来予防目的である発熱やインフルエンザ、インフルエンザ様症状、感染症などについての集計結果をまとめた。

タミフル群がプラセボ群より発症割合が有意に低い有害事象はなかった。上気道感染症、インフルエンザ、インフルエンザ様疾患、発熱、ウイルス感染症、「全感染症」などはいずれも全くといってよいほど差がなかった。表には示さなかったが、呼吸器障害も全く差はなかった

*NPO 法人医薬ビジランスセンター

表：インフルエンザ予防タミフル成人RCTにおける種々のイベント%、オッズ比、NNH

症状	プラセボ (n=973)		タミフル (n=986)		Peto オッズ比			NNH Number Needed to Harm ^{h)}	P 値
	数	%	数	%	オッズ比	95% 信頼区間			
						下限	上限		
有害事象発現件数	1780	182.9	1933	196.0	1.07 ^{g)}				
有害事象発現症例数	673	69.2	717	72.7	1.19	0.98	1.44	28	0.0836
嘔気	50	5.1	92	9.3	1.86	1.33	2.62	24	0.0003
嘔吐	9	0.9	27	2.7	2.73	1.41	5.28	55	0.0028
下痢	38	3.9	49	5.0	1.28	0.84	1.97		0.2531
全消化器症状	155	15.9	214	21.7	1.46	1.16	1.83	17	0.0011
頭痛	243	25	286	29	1.23	1.01	1.50	25	0.0445
全神経系障害(頭痛を含む)	270	27.7	314	31.8	1.22	1.00	1.48	24	0.0475
四肢痛(全身障害)	5	0.51	16	1.62	2.84	1.20	6.72	90	0.0172
耳痛	2	0.21	11	1.12	3.97	1.34	11.83	110	0.0131
耳および迷路障害	8	0.82	22	2.23	2.54	1.24	5.23	71	0.0111
重大精神障害 *a(使用中)	0	0.00	5	0.51	7.32	1.27	42.34	197	0.0262
重大精神障害 *b(使用中,後)	1	0.10	8	0.81	4.71	1.27	17.43	141	0.0204
重要精神障害 *c(使用中)	7	0.72	17	1.72	2.29	1.03	5.13	100	0.0433
全精神障害(使用中)	13	1.3	24	2.4	1.81	0.94	3.46	91	0.0743
全精神障害(使用中,後)	18	1.8	31	3.1	1.70	0.96	3.00	77	0.0668
軽度精神障害 *d	6	0.62	9	0.91	1.48	0.53	4.08		0.4523
高血糖/糖尿病合計 *e	0	0.00	8	0.81	7.34	1.83	29.44	123	0.0049
腎障害	3	0.31	15	1.52	3.79	1.50	9.58	82	0.0049
疲労(全身)	104	10.7	116	11.8	1.11	0.84	1.47		0.4508
疲労 高齢者(n=453,467)*f	48	10.6	64	13.7	1.34	0.90	1.98		0.1496
不眠症	11	1.13	17	1.72	1.52	0.72	3.21		0.2685
上気道感染症	51	5.2	57	5.8	1.11	0.75	1.63		0.6011
インフルエンザ	41	4.2	46	4.7	1.11	0.72	1.71		0.6277
インフルエンザ様疾患(全身)	23	2.4	19	1.9	0.81	0.44	1.50		0.5046
発熱(全身)	33	3.4	28	2.8	0.83	0.50	1.39		0.4821
ウイルス感染	5	0.5	4	0.4	0.79	0.21	2.92		0.7234
全感染症	227	23.3	234	23.7	1.02	0.83	1.26		0.8338

*a 重大例 幻覚, コルサコフ精神病, 分裂病, 精神病, 自殺企図 *b 重大例 a + 攻撃性, 幻覚増悪, 妄想症
 *c 重要例 (a + b) + うつ病, うつ病増悪, 内因性うつ病, 錯乱双極性感情障害
 *d 軽度 重大/重要以外: 不安, アルコールに関連する問題, 睡眠障害, ストレス症状, 落ち着きのなさ
 *e 高血糖4, 糖尿病増悪3, 治療終了後の糖尿病増悪1 *f 高齢者のみ: n=453(プラセボ群), 467(タミフル群) *g 相対危険 オッズ比は計算不能)
 *h p<0.1の場合にNNHを計算 p<0.05の有害事象(害反応)は太字で示した

(プラセボ群23.4%, タミフル群22.7%)。

一方、消化器症状だけでなく、神経障害、精神障害、耳および迷路障害、四肢痛(全身障害に分類されているが神経障害とも言える)、高血糖/糖尿病悪化、腎/尿路障害は、いずれも、タミフル群に有意に高率であった。

2. 重大/重要精神障害がタミフル群に有意に高率

特に、異常行動と密接に関連のある精神障害が、プラセボ群13人(1.3%)に対して、タミフル群では24人(2.4%)に生じ、オッズ比1.81(95%信頼区間0.94-3.46, $p=0.0743$)と、多い傾向が見られた。

精神障害のなかでも、軽度のもの(不安、アルコールに関連する問題、睡眠障害、ストレス症状、不安増強、落ち着きのなさ)は大きく違わないが(タミフル群9人、プラセボ群6人)、重大な精神障害が有意に高率に発症している。

幻覚やコルサコフ精神病(非アルコール性)、分裂病(現在の用語は「統合失調症」)、自殺企図(以上は使用中のみ)、精神病(使用中と終了後)、攻撃性、幻覚増悪、妄想症(終了後のみ)など、重大と思われる精神障害が使用中にも使用終了後もタミフル群に多く認められた。使用中には、幻覚、コルサコフ精神病、分裂病、自殺企図、精神病は、プラセボ群には全く発症せず、タミフル群では各1人、合計5件が発症した。オッズ比7.32(95%信頼区間1.27-42.34, $p=0.0262$)であった。

また、使用終了後までみると、精神病が1人プラセボ群で発症したが、タミフル群では、さらに攻撃性、幻覚増悪、妄想症が各1人発症し、合計8件となった。オッズ比は4.71(95%信頼区間1.27-17.43, $p=0.0204$)であった。

さらに、上記軽症例を除いて、うつ病(プラセボ群1, タミフル群4)、うつ病増悪2.4)、内因性うつ病1.1)、錯乱2.3)、双極性感情障害(1.0)を加えると、プラセボ群が7件、タミフル群は合計17件発症した(オッズ比2.29: 95%信頼区間1.03-5.13, $p=0.0433$)。

3. 神経障害もタミフル群に高率

頭痛が有意に高率に発症することはこれまでも指摘してきた¹⁾。今回、さらに精査したところ、全神経系障害がオッズ比1.22で有意に高率であったほか、全身障害に分類されていた「四肢痛」が

プラセボ群0.51%に対してタミフル群1.62%、オッズ比2.84(95%信頼区間1.20-6.72, $p=0.0172$)と有意に高率であった。また、耳および迷路障害に分類されていた耳痛も、プラセボ群0.21%に対して、タミフル群1.12%あり、オッズ比3.97(95%信頼区間1.34-11.83, $p=0.0131$)と高かった(表)。四肢痛や耳痛は、神経障害の可能性が高い。

4. RCTの結果と疫学調査結果は一致している

タミフルをインフルエンザ予防に用いることにより、検査で検出されたインフルエンザは有意に減少した²⁾が、発熱やインフルエンザの罹患状況に差はなかった。にもかかわらず、上記のように重大な精神障害や神経障害が高頻度に生じていたことは注目しなければならない。

3件のインフルエンザ予防を目的としたランダム化比較試験の対象者数³⁾は、6月17日に報告された「睡眠に対する影響をみたランダム化比較試験」の対象者数⁴⁾(合計31人)よりはるかに多く、かつ期間も1.5日に対して42日間という長期である。インフルエンザや上気道炎の罹患もあり、その際にはタミフルが脳中に移行する可能性もあり、精神神経障害を高率に生じたものと考えられる。

このRCTの結果と、今回(7月10日公表)の廣田班調査の結果⁵⁾、横田班調査の結果(初日の午後)の結果⁶⁾は極めてよく一致している。

その他、動物実験結果(死亡や中枢抑制症状所見との用量-反応関係、脳中濃度との濃度反応関係)^{5,6)}、オセルタミビルの排出トランスポーターとしてのP-糖タンパクの役割⁷⁻¹¹⁾、ヒトノイラミニダーゼに対する阻害などの知見¹²⁻¹³⁾とも整合している。

したがって、ますます因果関係を支持する結果が集積してきたといえる。総合的に見て、もはや、タミフルと異常行動など精神神経障害発症との因果関係があると見て間違いない。

参考文献

- 1) 第6回リン酸オセルタミビルの臨床的調査検討のためのワーキンググループ 臨床WG) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/06/s0617-2.html>
- 2) 浜六郎, オセルタミビル(タミフル)の基礎的知見について, *TIP 正しい治療と薬の情報*, 23: 77-79, 2008
- 3) リン酸オセルタミビル新薬承認情報集
 - a) タミフルカプセル予防 <http://164.46.226.166/shinyaku/g0407/g040703/index.html>

b) タミフルカプセル治療用

http://164.46.226.166/shinyaku/g0012/07/53039900_21200AMY00238.html

4) 浜六郎, タミフル服用後の異常行動, 突然死を小児感染症学会で発表『薬のチェックは命のチェック』インターネット速報版 No59 2005.11.12)

<http://www.npojip.org/sokuho/051112.html>

5) Hama R. Fatal neuropsychiatric adverse reactions to oseltamivir: case series and overview of causal relationships. *Internat J Risk Safety Med* 20: 5-36, 2008

6) 浜六郎, やつぱり危ないタミフル, 金曜日, 2008

7) a) 浜六郎, 廣田班データはタミフルの異常行動発現を裏付けている『薬のチェック』速報 No108. <http://npojip.org/sokuho/080711.html> 速報 No109, <http://npojip.org/sokuho/080711.html>

b) 浜六郎, オセルタミビル(タミフル)疫学調査中間報告(廣田班)の問題点, *TIP 正しい治療と薬の情報* 23: 69-74, 2008

8) a) 浜六郎, 厚労省研究班のデータを正確に読めば『薬のチェック』速報 No71, 2006.11.1 <http://npojip.org/sokuho/061028.html>

b) 浜六郎, タミフルは初日昼 初回服用後に異常行動を起す, *TIP 正しい治療と薬の情報* 21: 110-116, 2006 http://www.tip.gr.jp/pdf/2006/2006_11.pdf

9) K. Morimoto, M. Nakakariya, Y. Shirasaka, C. Kakinuma, T. Fujita, I. Tamai, T. Ogihara. Oseltamivir (TamifluTM) efflux transport at the blood-brain barrier via P-glycoprotein. *Drug Metab Dispos.* 36: 1(2008): 6-9. Epub 2007 Oct 16

10) A. Ose, H. Kusuhara, K. Yamatsugu, M. Kanai, M. Shibasaki, T. Fujita, A. Yamamoto, Y. Sugiyama. P-glycoprotein restricts the penetration of oseltamivir across the blood-brain barrier. *Drug Metab Dispos.* 2007 Dec 3; [Epub ahead of print]

11) 中外製薬, 平成19年度第5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, 配布資料: 資料2 基礎的調査検討のためのWGに関する資料 資料2-2) 基礎WGの指示に基づき実施した非臨床試験及び自主的に実施した試験 解析の結果について(その1) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/12/dl/s1225-7b.pdf>

12) C.Y. Li, Q. Yu, Z.Q. Ye, Y. Sun, Q. He, X.M. Li, W. Zhang, J. Luo, X. Gu, X. Zheng, L. Wei. A nonsynonymous SNP in human cytosolic stialidase in a small Asian population results in reduced enzyme activity: potential link with severe adverse reactions to oseltamivir. *Cell Res* 17: 4(2007): 357-62.

13) 第7回リン酸オセルタミビルの臨床的調査検討のためのワーキンググループ 配布資料3: タミフルの副作用報告の精査について(その5) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/dl/s0710-6a.pdf>

本稿は、2008年7月29日速報された。

<http://npojip.org/sokuho/080729.html>

<http://npojip.org/sokuho/TIP2008-78-2.pdf>

オセルタミビル(タミフル)の基礎的知見について

浜 六郎*

タミフルの害について検討している基礎ワーキンググループ(基礎WG)および臨床ワーキンググループ(臨床WG)が、2008年6月17日第6回臨床WG¹⁾、6月19日第5回基礎WG²⁾、7月10日第7回臨床WG³⁾を開催し、いずれも、タミフルと異常行動あるいは突然死との関連を検出できなかったとした。

7月10日臨床WG³⁾における疫学調査の問題点は、別稿⁴⁾で検証するが、これらの結果を受け、8月中にも安全対策調査会を開催し、これまでとってきた10歳代への原則禁止の措置を解除するかどうかを検討するとの見通しが報道された。

本稿では、これまでの基礎WGで示されたデータならびに、臨床WGのうち健康人を対象とした臨床試験結果を批判的に検討し、「タミフルと異常行動に関連は見つからなかった」との解釈の根拠が薄弱であることを指摘する。

1. 基礎WGの結果

1) 血中濃度と脳濃度との比について

メーカー(中外製薬およびロッシュ社)は、以前(2001年)に公表されたデータでは、未変化体オセルタミビル(OT: 註a)や、その活性代謝物オセルタミビルカルボキシレート(OC)の脳中濃度は、血中濃度よりはるかに高かったが、計算の誤りが発見され、再計算の結果、いずれの脳中濃度も血中濃度よりも低かった、とした。

しかし、2007年12月号で指摘したように、成熟ラットの脳/血濃度比が0.08に対して、離乳前ラットでは0.81と高く、さらに、脳中濃度(Cmax)の離乳前ラット/成熟ラットの比は64と非常に大きかった。しかも、この脳中濃度は、死亡しなかったラットの脳中濃度である、死亡したラットの脳中濃度はより高かった可能性がある。

したがって、血液-脳関門が未熟状態、あるいは障害された状態では脳中濃度が著しく高まるにもかかわらず、メーカーはそのことには何ら触れていないし、作業WGはそれで問題なしと、了承している。

2) 離乳前のラットを用いた動物実験での死亡割合について

OTの用量で、0、300、500、600、700、

850、1000mg/kg(OPの用量で表すとそれぞれ、0、394、657、788、920、1117、1314mg/kgとなる)を7日齢のラットに単回経口投与した、42日齢の成熟ラットには1000mg/kgを経口投与した、成熟ラットでは死亡は認められず、7日齢ラットでは最低用量(300mg/kg)で1匹死亡、500mg/kg以上の用量で複数のラットが死亡した。

しかし、毒性試験の結果を表す基本中の基本である各群の動物数(分母)も、死亡数(分子)も記載されていない。そこでメーカーに問い合わせたが、教えられる旨連絡があった。

そのため、12月25日厚生労働省に開示請求し、2008年2月22日開示決定がされた。ところがその後、関係者(中外製薬)が「異議申し立て」および「行政文書開示決定処分の執行停止の申し立て」をしたため、開示が実現しなくなった。

2008年7月24日、中外製薬からの不服申し立てについて、第18条(行政機関の保有する情報の公開に関する法律)の規定により情報公開・個人情報保護審査会に諮問した旨の通知があった。ようやく開示の是非が今後検討されることになる。つまりメーカーの開示拒否によって開示は実に簡単にストップするのである。

3) 脳室内投与ラットの行動変化と脳中濃度について

メーカーは、OP(未変化体オセルタミビル)もしくは、オセルタミビルカルボキシレート(OC)を脳室内に直接投与して、ラットに異常行動が生じるかどうかをみたが、行動への影響が認められなかったとした。

しかしながら、直接脳室内に投与した場合に得られた脳中濃度(平均値)は、最高で926ng/mL(ng/g)すなわち、0.926μg/gであった。突然死が生じた用量(OTで1000mg/kg)を投与されて死亡しなかったラットの脳中濃度(平均Cmax)が測定され、その平均脳中濃度が45μg/gであった。したがって0.926μg/gは、その49分の1に過ぎない。この数値から、オセルタミビルが行動に影響しないと、なぜ言えるのであろうか。メーカーも基礎作業部会の委員も説明すべきである。

それでもわずかに(0.5℃)体温の低下

があったとのことである。したがって、むしろこの事実は、血液-脳関門が障害され、約50倍もの脳中濃度になれば、中枢抑制を起こしうることを十分推察させる。

Onoらは、5週齢のラットにOP 0mg/kg(対照)、OP100mg/kg、300mg/kg、1000mg/kgを用い、用量依存性に体温低下を認めている⁵⁾。100mg/kgでは対照に比し0.5℃、300mg/kgでは1℃、1000mg/kgでは2℃あまり低下していた。5週齢ラット100mg/kgの脳中濃度は、中外製薬のトキシコキネティクス(TK試験)の結果から推定すると、7日齢で非致死ラット脳中濃度(45μg/g)の約400分の1(0.11μg/g)であった。

4) 動物ノイラミナーゼに対する阻害の可能性について

OCはインフルエンザウイルスのノイラミナーゼだけでなく動物の生体に広く存在し、細胞の新生に深くかかわっているシアリダーゼ(ノイラミナーゼ)をも阻害しうる。

ノイラミナーゼには現在4種類(NUE1=ライソゾームノイラミナーゼ、NEU2=細胞質ノイラミナーゼ、NEU3=ミトコンドリアノイラミナーゼ、NEU4=細胞膜ノイラミナーゼ)があり、それらに対する阻害活性が調べられた。この点についてもメーカーは、NEU1-4のいずれに対しても阻害活性を示さず、臨床濃度と大きな乖離(800~150,000倍)が認められた、とした。

しかし、1匹が死亡した14日齢ラットOP1000mg/kg群のラット28匹のうち、死亡しなかったラットのOCの平均血中濃度は132μg/mLであった。これはモル濃度で表すと約0.5mMであり、NEU1-4の阻害濃度のたかだか2分の1に過ぎない。致死毒性が発現する用量に近い用量を使用した場合のOC濃度では、NEU1-4に対しても阻害しうることを示している。

そして、この実験では曝露時間が記載されていない。おそらく、短時間曝露による影響を見ているものと考えられる。

註a:メーカーはオセルタミビルを常にリン酸オセルタミビルとして「OP」と略しているが、本稿では、リン酸塩であるリン酸オセルタミビル(OP)と、リン酸塩が外れたフリー体のオセルタミビル(OT)をそれぞれ、「OP」「OT」として区別する。

*NPO法人医薬ビジランスセンター

それは、マウスおよびラットを用いた2年間のがん原性試験の結果¹⁾で、はるかに低濃度の持続でがんの用量依存的増加が観察されるからである。

マウスの2年間がん原性試験では、死亡割合と肝細胞腫瘍発生割合が、いずれもオスにおいて用量依存性に有意の増加を示した(製薬企業は因果関係を否定しているが)。安全用量は125mg/kgであり、これはヒト臨床用量におけるOCのAUC(曲線下面積)で換算した場合、わずかに6倍高いだけであった。

ラットの2年間がん原性試験では0mg/kg(対照群)を2群設け、50, 150, 500mg/kgの用量につき、オス、メス各75匹ずつを使用した。この実験では、リンパ腫(各用量のオス発症数: 0.1, 1.1, 3), 胸腺上皮腫(メス: 0.1, 1.1, 2.3), 血管腫(オス: 2.1, 1.3, 5)で、腫瘍の発生割合が用量依存性に有意に増加していた(製薬企業はこれも因果関係を否定している)。

ラットで発がんしない確実な安全量は50mg/kgであるが、これはOCのAUCで換算すると、臨床治療用量のたかだか1.6倍でしかない。中間レベルでも5.8倍でしかない。

ノイラミニダーゼの異常と発がんの関係、糖尿病発現、免疫異常との関連に関する知見が集積されつつあることを考慮すると、この用量依存性のがんの増加は、OCによる遅延型毒性が関係したものと考えるべきである²⁾。

発がんの認められなかった用量(ラット50mg/kg)の1週目の血中濃度(オス1.9 μg/mL, メス2.66 μg/mL)は、ミリモル濃度換算で0.0067mM(オス), 0.0094mM(メス)であり、これらは、1mMの150~100分の1である。これらの濃度超(臨床用量の1.6倍超)の濃度では、OCが哺乳動物のノイラミニダーゼを阻害する可能性を考えておくべきである。

また、発がんの認められた用量(ラット150mg/kg)の1週目の血中濃度(オス5.12 μg/mL, メス8.29 μg/mL)は、モル濃度換算で0.018mM(オス), 0.029mM(メス)であり、これらは、1mMの56~34分の1である。これらの濃度超(臨床用量の5.8倍超)では確実にノイラミニダーゼを阻害していると考えておくべきである。個人差を考慮すれば、十分ヒトノイラミニダーゼが阻害される。

したがって、タミフルの長期曝露で

は、ノイラミニダーゼを阻害し、遅発・遅延型反応を生じうると考えるべきである。

しかしながら、基礎WGは、この点に対する指摘もしていない。

5) 種々の受容体など標的について ——最も重要なベンゾジアゼピン受容体への活性が言及されていない——

ロシュ社は中枢作用に関する重要な標的を含む157のアッセイにおいて、オセルタミビル(OP, OC)の活性を調べた結果、30 μMまで活性を示さなかった、とした。

調べた標的は、受容体では glutamate, dopamine, serotonin, epinephrine など神経伝達物質と、chemokine, hormone, neuropeptide があげられている。

また、イオンチャンネルとしては、Ca²⁺, Na⁺, K⁺, hERG Channel(催不整脈作用に関係)、酵素としては Protease, kinases, phosphatases, NO synthases, MAO-A & B, Na⁺/K⁺-ATPase が含まれ、合計で、114 標識リガンド結合アッセイおよび43機能アッセイ(合計157)が調べられたということになる。

動物実験とヒトでの害反応報告から、未変化体のオセルタミビルにはベンゾジアゼピン類似の中枢抑制作用があると考えられるが、その意味で最も重要なベンゾジアゼピン受容体への親和性がどうであるのかについて何ら言及されていない。

6) 感染実験は実施せず

インフルエンザ罹患時にこそ、血液-脳関門が障害され、脳中OT濃度が高濃度となりうるため、感染実験を実施すれば、離乳前ラットにおける呼吸抑制死の多発と同現象が成熟した動物でも再現されるはずである。必要性を提案してきた感染実験³⁾については、当初基礎WGからも必要とされていたが途中で取り下げられ、ついに実施されないままに終わった。

2. 新たな臨床試験結果について

1) 健康成人を対象とした夜間の心電図に関する販売後臨床試験(JV21490)について

タミフルに催不整脈作用があるかどうかを検証するためとして、健康な20~51歳の男性に前半6日間タミフルもしくはプラセボを2.5日ずつ(1日2回)使用し、後半6日間では逆にプラセボも

しくはタミフルを2.5日ずつ使用するクロスオーバー法でホルター心電図を比較した。記録がとれた11人について解析した結果、両群で差はなかったため、タミフルは心電図に影響しないとされた。

しかし、問題となっている突然死の発症機序は、中枢抑制により呼吸抑制が生じて低酸素血症が生じるために死亡するというものである。致死的不整脈による死亡は、疑われてもいない(アレルギー機序あるいは遅発・遅延型反応として心筋傷害が生じる場合には例外的には起こりうることを否定しえないが、いずれにしても極めてまれであろう)。

また、インフルエンザに罹患していない健康成人では、血液-脳関門も障害されておらず、脳中濃度が大きく高まる可能性もほとんどない。したがって、全く意味のない臨床試験であり、非倫理的ですらある。

2) 健康成人を対象とした睡眠に関する販売後臨床試験(JV21361)について

健康成人男性31人を対象として、タミフル服用時における睡眠への影響が検討された。前半5日間、全員にプラセボ1日半(3個:朝夕朝)使用の後、オセルタミビル75mgまたはプラセボを1日半(3個:夕朝夕)使用し、一旦退院の後再び入院し、全員にプラセボ1日半(3個)を使用した後、プラセボまたはオセルタミビル75mgを1日半(3個)使用し、最後に全員にオセルタミビル75mgを1回使用して薬物動態を調べ退院とした。この間、睡眠ポリグラフ検査や脳波、眼筋筋電図などを実施し、睡眠時間などを調べた。

その結果、「睡眠時の異常な行動と関連すると考えられる深睡眠やレム睡眠について、タミフルによる変化は認められず、他の睡眠パラメータ(入眠潜時、夜間覚醒回数、早朝覚醒、覚醒時間、全睡眠時間、睡眠効率、睡眠段階に関連した変化)についても明らかな変化は認められなかった」と報告された。

しかしながら、有意の差はなかったものの、覚醒時間がタミフル使用時に少ない傾向が見られ、全睡眠時間や睡眠を4段階とレム睡眠に分けた場合の睡眠段階2(最も多い睡眠段階)がタミフル使用時に多い傾向がある。31人という少数を対象として睡眠時間が長い傾向が見られたものであり、対象者を多くすれば、睡眠時間を有意に増加させる可能性をうかがわせる結果であった。

他の動物実験から、タミフルには中枢抑制作用があると考えられる。致死用量の64分の成熟動物でも少しは脳中にタミフル未変化体が移行し、致死量に近い非致死脳中の濃度の400分の1の濃度が得られると推定される用量(100mg/kg)で体温低下を認めている³⁾。

健康成人を対象としたインフルエンザ予防のランダム化比較試験(RCT)における有害事象の分析⁴⁾で、幻覚やコルサコフ精神病、分裂病、自殺企図、精神病、攻撃性、妄想など重大な精神障害が使用中、使用後を通じて、タミフル群に高率に生じていた。

これらを合わせて考慮すれば、睡眠に対して影響がないと断定することは到底できない。むしろ、何らかの影響を及ぼしている可能性が高く、タミフルは睡眠

に影響しうると考える方が順当である。

参考文献

- 1) 第6回リン酸オセルタミビル(タミフル)の臨床的調査検討のためのワーキンググループ 臨床WG) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/06/s0617-2.html>
- 2) リン酸オセルタミビルの基礎的調査検討のためのワーキンググループ 第5回) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/06/s0619-7.html>
- 3) 第7回リン酸オセルタミビル(タミフル)の臨床的調査検討のためのワーキンググループ 臨床WG) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/s0710-6.html>
- 4) 浜六郎, オセルタミビル(タミフル)疫学調査中間報告(廣田班)の問題点, *TIP 正しい治療と薬の情報* 23: 69-75, 2008
- 5) Ono H, Nagano Y, Matsunami N, Sugiyama S, Yamamoto S, Tanabe M. Oseltamivir, an anti-influenza virus drug, produces hypothermia in mice. *Biol Pharm Bull.* 2008; 31(4): 638-42. <http://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/>

- 31/4/638/_pdf
- 6) 中外製薬, タミフルカプセル75(予防)の資料 薬承認情報集) http://164.46.226.166/shinyaku/g0012/07/53039900_21200AMY00238.html?
- 7) Hama R. Fatal neuropsychiatric adverse reactions to oseltamivir: case series and overview of causal relationships. *Internat J Risk Safety Med* 20. 5-36. 2008 <http://npojip.org/sokuho/published-paper/JRS431.pdf> 日本語訳 <http://npojip.org/sokuho/107honyaku.pdf>
- 8) NPO法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック), タミフル副作用検討の調査会に要望『薬のチェック』速報No82, 2007.4.4 <http://npojip.org/sokuho/070404.html>
- 9) 浜六郎, オセルタミビル群に精神障害が多発, *TIP 正しい治療と薬の情報*, 23: 75-76, 2008

本稿は、2008年7月30日速報された。
<http://npojip.org/sokuho/080730.html>
<http://npojip.org/sokuho/11P2008-78-3.pdf>

医薬品における利益相反

Peter Lurie*

私はまず、利益相反にはいくつかの種類があることをお話します。すなわち研究における利益相反、臨床診療・医学教育・公的諮問委員会のそれぞれにおける利益相反の4つについて、パブリックシチズンの活動に焦点を当てながら検証してみたいと思います。

次に、経済的な利益相反と知的な利益相反の違いを議論します。そして、前述のそれぞれの種類の利益相反問題を解決するための方法について、その骨子を紹介します。最後に、いくつかの結論を提示いたします。

I. 利益相反のいろいろ

a. 研究における利益相反

医学研究における利益相反は非常によくみられます。図1は最近の調査(回答率88%)ですが、米国の医科大学の研究部門管理者に対して、種々の種の契約上の約定を提示し、それを容認できるか否かを尋ねてみました。62%が「契約条項の守秘義務は妥当」と考え、「スポンサーによる研究計画の修正を容認しうるとしたのも62%、「スポンサーが自らの統計的分析を盛り込むことを許容しうるとしたのも62%、「スポンサーが出版予定の研究論文の原案を書くこと」は50%が許容しうるとし、「スポンサーによるデータ保有」を80%が許容しうるとした。しかし、「スポンサーの出版妨害を許容しう

るとした」のは1%のみでした。

医学雑誌に報告された論文の中で、バイアスのかかったデータの実例は多数確認できますが、ここではその2つを紹介します。

最初の例は、現在すでに有効性が疑わしいと考えられている過敏性腸症候群用薬剤 alosetron (Lotronex) に関する論文ですが、そこでは様々なグラフ作成テクニックが用いられています。薬剤の効果は疼痛・不快感スコアの平均値(Y軸)を時間経過(X軸)に沿って表示してありますが(図2,3)、有効性を誇張するために、Y軸の座標は絶対値ではなく、相対減少率で表されています。しかも、その相対減少率は治療開始時点(0カ月)のスコアを基準とせず、治療開始1カ月時点のスコアを基準値として計算してあります。

もう1つの例は、気管支拡張剤のサルメテロール(セレベントもしくは、吸入ステロイド剤フルチカゾンとの合剤であるアドエアの成分)に関するものです。当初予定していた試験期間の結果だけでなく、その後6か月間の非公式データを盛り込むことによってサルメテロールの危険性が薄められていました。これはプロトコル違反です。

利益相反の非開示が多い現在、利益相反の「公表」だけを、まるで解決の万能薬であるかのように頼り過ぎることは、特に問題が多いといえます。

たとえば、1999年から2005年の間に

出版されたスタチンの臨床試験に関する最近のメタアナリシスにおいて、37%の臨床試験で利益相反の開示がありませんでした。

もう1つの利益相反の顕著な実例は、精神神経薬理学誌に発表された迷走神経刺激装置の有効性に関するレビュー論文です。この論文では9人の共著者のうち、1人が同装置のメーカーに雇用されており、他の8人の共著者も同社のコンサルタントであったにもかかわらず、利益相反について全く開示していませんでした。しかも、筆頭著者は、その雑誌の事実上の編集長であったため、その雑誌の方針として利益相反の開示が要求されていることを知りうる特別の立場にあり、その結果、この筆頭著者は辞職を余儀なくされました(この間の事情は、ウォールストリート・ジャーナルの2006年7月19日号に掲載)。

しかし、「開示」を利益相反問題解決への糸口の一つと考えるなら、場合によっては、有効で一定の役割を担うこともありえます。

その例を示しましょう。表1は、英国医師会を対とした比較調査の結果です。会員医師に対していくつかの同一論文を送付し、評価してもらいましたが、その際、利益相反の申告がある論文とない論文とをランダムに振り分けて送付しました。その結果、利益相反の申告がある論文を読んだ医師は、申告のない論文を読んだ医師よりも、重要性、妥当性、有効性そして信憑性の点で統計的に有意に低くその論文を評価しました。

*パブリックシチズン 医療研究グループ

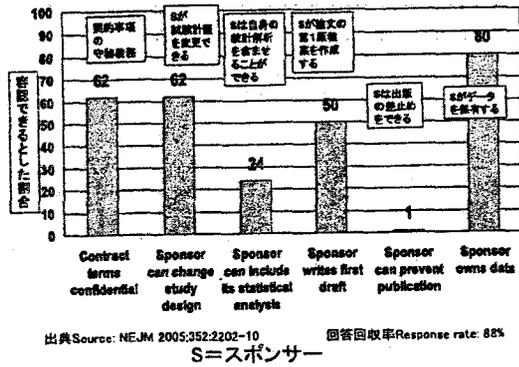


図1: 米国大学医学部研究管理者に対する調査

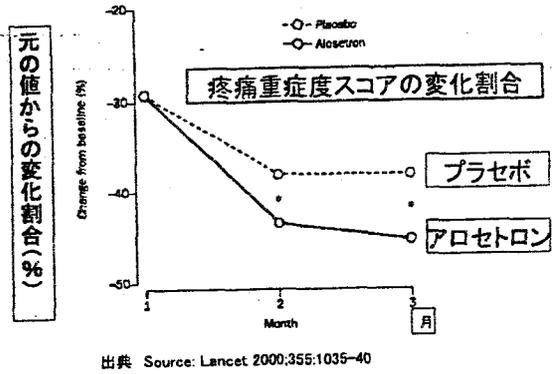


図2: アロセトロンの有効性を誇張したグラフ

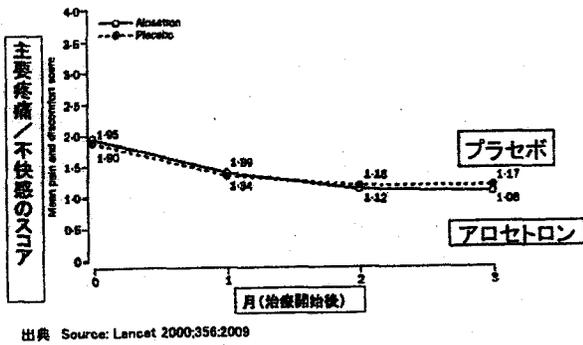


図3: アロセトロンの有効性がないことを示すグラフ

英国医師会員に対して利益相反の記載のある論文と記載のない論文をランダムに配布して、ランク付けを依頼(スケール:1~5:最低~最高)

利益相反	あり	なし
面白さ	3.06	3.21
重要性	3.03	3.29
適切性	3.13	3.44
妥当性	2.82	3.16
信頼性	3.20	3.49

出典 Source: BMJ 2004;328:742-3

b. 診療における利益相反

臨床医が関与する利益相反も非常によくみられます。米国医師会のある調査(重み付回答率58%)によれば、前年における製薬業界との付き合い関係は次のような結果でした: サンプル薬品の提供(78%), 飲食物の提供(83%), 文化行事ないしスポーツ観戦のチケット(7%), 会議への招待(35%), コンサルティング契約(18%), 講演依頼(16%)などであった。また、以上のいずれかに何らかの付き合いがあった者を総合すると、その総数は94%に上りました(図4)。

米国内科医会は、製薬業界からの贈物を受け取るか否かを判断する基準の一つとして次のようなことを考慮すべきだとしています。“このやりとりについて患者はどのように思うだろうか? 国民はどのように思うだろうか? もしこの関係がメディアを通して暴露されたら私はどのように感じるだろうか?” これらの資金提供を公にすることが、これらの疑問を検討する一法になることでしよう。

製薬業界から医師への資金提供を公表するように最初に義務づけたのは、バー

モント州とミネソタ州でしたが、私たちはこれら両州でその公表に関する調査を行ってみました(表2)。

かなりの過小報告はあるものの、多額の贈り物があることが明らかになり、バーモント州では過去2年で101万ドル(約1億円)、ミネソタ州では過去3年で2240万ドル(約23億円)が公表されました。金額の点では講演費用が一番多く、贈答件数からすると、研修のための費用が最多数を占めました(図5)。

これらの2つの州では、報告の過程でなおかなりの欠落が残っています。たとえば、ある年には、企業から1年で合計何百万ドルが報告されたのに、その後の年には全く報告がないなど、先にも述べたとおり、過小報告が高率にみられます。

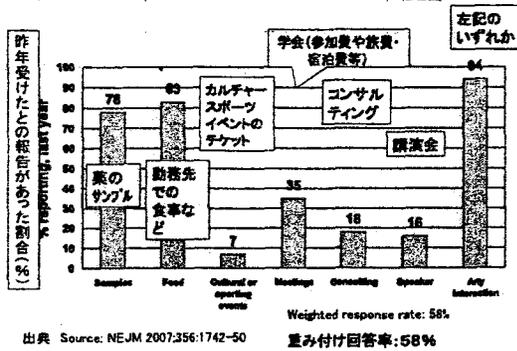
また、回答様式が標準化されていないため、単なる医師と贈り物の寄せ集め情報に過ぎないことになっています。報告義務の免除項目が多いことや(例えば、サンプル薬や調査研究費など)、一般人々からデータへのアクセスが困難な点も問題です。

バーモント州では、私たちはデータにアクセスするために提訴しなければならなかったし、ミネソタ州のデータを手に入れるためには、ミネアポリスへ自ら旅行する必要がありました。

c. 教育における利益相反

私たちは「医療マーケティングとメディア」という雑誌に掲載されたデータを用いましたが、これは医学教育・サービス提供企業(Medical Education and Services Suppliers: MESSs)と呼ばれる多数の会社について調査した結果を記述したものです

この雑誌では、123のMESSsを特定してアンケート調査を行い、そのうち80社(65%)が調査に回答しました。それらのうち財務資料を提供してくれたのは、42社(回答80社の53%または判明しているMESSs123社の34%)だけでした。とはいえ、これらの会社では、1999年に6億4,300万ドルの収入があり、その内訳は症例検討/抄読会(週例~月例の部門ごとの総合カンファランス)の設営準備に1億1,500万ドル、医学シンポジ



	バーモント州	ミネソタ州
最低額	\$25	\$100
通商上の秘密条項	Yes	No
電気・電子製品	Yes	No
報告期間	2年間で 2years	3年間で 3years
医師への贈物額中央値	\$177 : 1.8万円 (\$20,000 : 200万円)	\$1000 : 10万円 (\$922,239 : 9千6百万円)
総贈答額	\$1.01 million: 1億円	\$22.4 million: 23億円

出典 Source: JAMA 2007;297:1216-23

図4: 米国医師に関する利益相反調査

表2: 医師に関する製薬企業からの贈答の開示

ウムのために1億1400万ドル、出版関連活動のために6000万ドルであったと報告しています。MESSsを利用する顧客の76%は製薬企業でした。

これらのデータは、いかに医学教育と医学生涯教育が、企業の利益に合うように動かしているかをよく表しています。

d. 公的諮問委員会における利益相反

ここでは、私たちが利益相反をどのように概念化してきたかを詳述するとともに、この問題の分析に適用した手法について特に述べてみようと思います。

この分野での調査では、単に利益相反の広がりや調べるだけのものが多い。しかし私たちは、利益相反と実際の行動との関係について踏み込んだ調査を試みてみました。

1997年のFDA近代化法では、米国食品医薬品局(FDA)諮問委員会メンバーによる利益相反をより広範囲に公表することが義務づけられました。2001年9月、私たちはFDAが法律に従っていないことが判明したので、その件で訴訟を起こす用意があると牽制をかけてみました。

その結果、2002年1月、FDAは利益相反のより詳細な公表を要求するガイダンス法案を発表しました。

また、2007年3月には、FDAは単なる公表以上のアプローチを伴う新しいガイダンス法案を示した。

それは、総額5万ドル(約500万円)を超える利益相反があるメンバーの関与をさせないこと(利益相反のため会議に参加させない)、また5万ドル以下でも利益相反があるメンバーは出席できるが投票はできないことを規定するものでした。2007年の秋、議会は、諮問委員会における利益相反の頻度を1年に5%縮小

させることを義務づける法案を可決しました。

よく耳にすることですが、諮問委員会の委員や医学雑誌の査読を務めることができる人物を、利益相反のない専門家の中から選ぶとなると、十分な数がそろわないという主張をするひとがいます。しかし、これまでの経緯を少し振り返ってみると、そんなことでないのは明らかです。

FDAの政策が見直されるたびにこの議論はもち上がるのですが、その都度、利益相反に関する政策は一層厳しくなってきました。結果として、かつて述べられたような議論は否定されています。ランセット誌の論説が述べたように、「FDAの政策に対して抗弁している人々は、利益相反のない専門家を見つけることは困難だと主張しているが、125もの医科大学——国際的専門家集団とは言わないまでも——を持つ国において、当該審査対象薬のメーカーと経済的に繋がりのない専門家をみつけられないなどとは、信じがたい」ことなのです。

これから私がお話しようとしている研究は、(2002年と2007年に)2つのFDAガイダンス法案が提出された時期のちょうど中間に、私たち自身が実施した調査です。

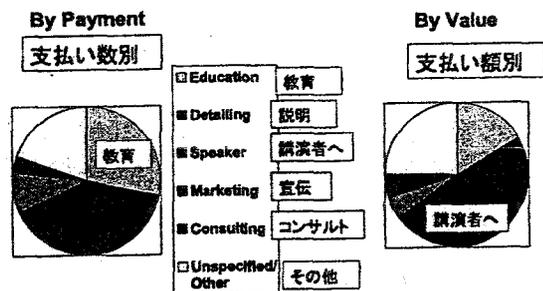
この調査では、2001年から2004年の間に開示されたFDA薬事審議会メンバーの利益相反がどれくらいの率であるかについての分析が行われました。調査の結果、利益相反はよくあることが分かりました(表3)。審議委員の中に利益相反がある人が少なくとも1人は含まれている会議が全体の73%、薬事審議会のメンバー全体でみると、28%の委員に利益相反があることが分かりました。重要なことは、2002年のガイダンス法案の前後で

開示された利益相反の率に違いがなかったことです。これは、利益相反開示の要求が強化されても、利益相反の率に明らかな影響はなかったということであり、単に利益相反の内容がより詳細に報告されるようになったに過ぎません。

忌避率はわずか1パーセントでしたから、多くのメンバーが大きな利益相反があるにもかかわらず委員としてとどまり、投票したということなのです。

私たちはまた、この研究で、予測因子(経済的な利益相反)と具体的な結果(この場合、諮問委員会メンバーの投票結果)の間の関連性を評価しようと試みました。私たちは、この問題を大きく2つのカテゴリーに分け、6つの異なる方法で検討しました。最後の2つの方法、つまりMantel-Haenszel法とMonte Carlo法を用いた二つの解析法では、個々の委員会を眺めることによって、この関係を考察しました(表4)。

あらかじめ立てた仮定は、「製薬産業から資金提供を受け取った特定の個人は、結果としてある特定の方向で投票する」ということで検討してみました。「インデックス利益相反」=審議の対象となる薬剤のメーカーとの間に利益相反がある場合を特定して分析した場合)に関しては、標本数が少なすぎて(註:分析できたのはわずか11の委員会だけであった)、不十分な解析しかできなかった。Mantel-Haenszelを用いた私たちの分析では、インデックス薬(審議対象薬)のメーカーorその競合薬メーカーとの間に「何らかの利益相反があること」と、その審議対象薬に対して賛成票を投じることに正の関係があることを認めました。しかし、いささか逆説的なことですが、競合薬メーカーとの間に利益相反がある場合のほうが、より明瞭な相関関



	～2002年1月	2002年1月以降	合計
委員会当り開示割合*	77%	72%	73%
委員-委員会当り開示割合**	28%	28%	28%
回避割合: 1%			

*221委員会のうち、1件でも開示のあった委員会の割合

**2947人の延べ諮問委員数あたりの開示割合(たとえば1人が3つの委員会の委員をしている場合には、3委員-委員会と数える)

出典Source: JAMA 2006;295:1921-8

図5：医師への支払の内訳

表3：FDA 諮問委員会委員の利益相反開示

係をみとめたのです。Monte Carlo 法によるシミュレーションでは、「競合他社との利益相反がある場合」にのみ関連性が認められました。(注 モンテカルロ法とは、複雑な数学モデルを用いたシミュレーションにより解析する統計学的手法である)。

はじめの4つの分析では、異なるアプローチを行いました。すなわち、個人の考え方を考察するのではなく、グループとして見た——言い換えれば、「利益相反が、委員会の全体的な投票行動に影響を及ぼしたかどうかをみたのです。

最初の解析すなわち、「結果を連続変数」としてとらえた解析では、当該薬剤を支持する投票をした委員の割合(%)を、利益相反(当該企業、競合企業、およびその両者いずれかと利益相反を持つ3通りの場合が考えられる)ありと回答した委員の割合(%)との関連性をみえました。

第2の解析では、結果を、「可」であったか「不可」であったかの二分変数(dichotomous outcome)を用いて検討したのですが、これは投票行動が直線的でない(nonlinear)可能性——つまり、他の人々の意向がある特定の見解に賛同する方向に動き始めたと感じると、各メンバーの見解もまたその方向に向かって流され始めるのではないかと——を検証したかったからなのです。

このシナリオでは、票が五分五分に割れた時、投票行動は最も利益相反に影響されやすいと思われるので、私たちは2値変数を用いたのです(実際、多くの諮問委員会は満場一致かそれに近い形で票決され、通常は審議薬剤の承認する方向で決まることが多い)。しかし、これらの分析では、いずれも統計学的には有意な結果は得られませんでした。

次に私たちは、様々な相反のために諮問委員メンバーが除外された場合、当該薬剤に好意的な投票が減少するかどうかを検討してみました。いずれのケースでも、そうなることが分かりました。当該薬剤との利益相反がある委員を除外した場合は64%において、競合他社との利益相反がある委員を除外した場合は77%において、また両社いずれかに利益相反がある場合は72%において、投票結果は薬剤に対して不利な方向に変化しました。

最後に、私たちは何らかの利益相反のある委員が除外された場合、その会議の最終投票結果を本当に変えるであろうかという点について検討してみました。しかし、利益相反のどのタイプについても、そのような結果になった会議はありませんでした。

しかしながら、除外が投票結果に影響を及ぼした例が少なくとも1つはあったということ指摘しておきたいと思えます。表5は、2005年に開催されたCox-2阻害剤の諮問委員会において起きたことです(したがって、私たちの今回の調査の期間外であったため、本例は含まれていません)。

委員会では、Vioxx(すでに市場から排除されていたもの)や、Celebrex, BextraといういずれもCox-2阻害剤を審査し、これら3つの薬剤に好意的な決定を下していました。

ただし、企業のコンサルタントであった委員のうち、93パーセントは薬剤に賛成票を投じたのに対し、企業のコンサルタントでない委員は56%しか賛成票を投じなかったのです。

それらの利益相反のあるメンバーを除外すれば、Vioxxは市場に戻ることは推薦されなかったはずですが(もっとも、

FDAは、いずれにしてもVioxxが市場に戻ることを承認しなかったのですが)、また、Bextraについても(利益相反のあるメンバーを除外したとすれば)市販の継続は推薦されなかったはずだという結果になりました(Bextraは、諮問委員会の投票結果で市販継続が賛成されにもかかわらず、その後市場から排除された)。

Ⅱ. 金銭的利益相反 対 知的(心情的)利益相反

利益相反には、金銭的な利益相反と知的(心情的)な利益相反の2つがあるとしばしば言われています(表6)。この議論は、どういう訳か、金銭的な利益相反の重要性を軽視する証拠として示されます。知的相反は重要である一方、それは金銭的利益相反と容易に区別できます。金銭的な利益相反は科学的な努力とは無縁のもので、知的利益相反は科学を推進するまさにその方法と関連しています。金銭的利益相反はさまざまなレベルで起こりうるものです——つまり、ある人々には起こるし、ある人々には起こらない。金銭的利益相反は定量化できますが、他方、知的利益相反のほうに至るところに存在し、定量化の影響を受けにくい。さらに、諮問委員会における議論の間に金銭的利益相反に関わる情報が自然に出てくることはまずありませんが、何らかの知的利益相反については話題に上ることがあり得ます。金銭的相反は、それを軽減する比較的分かりやすい方法があるのに対し、知的相反にはどのようにアプローチすべきかほとんど明らかではありません。結局、私たちの法的システムは、2つの区別をずっと認めてきたのです。

非ステロイド抗炎症剤(COX-2)
関係 諮問委員会 2005

出典Source: JAMA 2006;295:1921-8	問題企業と	競合者と	いずれか
連続変数 ^a	NS	NS	NS
2値変数 ^b	NS	NS	NS
問題人物除外で不良な結果	64%	77%	72%
除外で投票結果が変化(逆転)	No	No	No
相対危険(95%信頼区間) ^c	0.74 (0.39-1.39)	1.20 (1.12-1.28)	1.10 (1.03-1.17)
Mental-Haenszel法で	N=11で誤差大		
モンテカルロ法で ^d	NS	P<0.05	NS

^a:問題薬剤に肯定的だった投票の%。^b:投票結果が可 or 不可 いずれか
^c:利益相反申告なし者の肯定的評価の割合を1とした場合の、利益相反申告者の肯定的評価割合の相対値 <1:否定的評価が多い、>1:肯定的評価が多い
^d:複雑な数学モデルを用いたシミュレーションにより解析する統計学的手法

- Vioxx(市場撤退済み), Celebrex, Bextraが検討された
- 3剤すべて販売にお墨付き
- 薬剤に好意的投票
 - コンサルタント(顧問)の93%
 - それ以外は53%
- 利益相反者を除くと
 - Vioxxは市場復帰できず
 - Bextra は市場撤退勧告

出典: NY Times, 2/25/05; NEJM 2005;353:116-8

表4: 利益相反のタイプと投票行動

表5: 非ステロイドの抗炎症剤に関する利益相反

金銭的 と 知的(心情的)利益相反
Financial vs. Intellectual conflicts of interest

金銭的	知的・心情的
科学と無関係	科学的進歩と関係
種々レベル	至るところに
数量化可	数量化不可
議論中に現れ難い	議論の中で現れやすい
矯正可能	矯正不能
法的に区別可能	法的に区別が不可能

利益相反問題 解決法の骨子



表6: 金銭的利益相反と知的利益相反

図6: 利益相反問題解決法

Ⅲ. 利益相反問題解決のための基本構造

利益相反の基本構造は、まず潜在的利益相反から始まります。これを解決するには「法規制」「行政規制」、それに「公表」の3つの選択肢が一般的です。別の言い方をすると、重複する点もありますが、その基本構造は利益相反の「禁止」、「管理」そして「開示」であると言ってもよいのかもしれませんが(図6)。

法規制の長所は、完全に利益相反をなくすることができるという点で、直接的で非常に効果的であり得るということです。ある状況では、特に費用効率が高いのです。しかし、現在の傾向をみると、利益相反の解決策は著しく「開示」に偏っているように見受けられ、場合によっては唯一の解決策になってしまっています。「開示」には確かにその役割があり、ある場合には唯一の選択かもしれませんが、それだけにしか頼っていないとすると、それは責任回避と同じことになってしまいます。開示は、実質的には責任を情報消費者に転嫁することになります。となると、情報消費者は、論文の著者や委員、あるいは臨床医が、ある特定の製

薬会社との間に5万ドル(500万円)相当の利益関係を持つということが何を意味するのか理解しなければならぬということになるのです。

そうすると、問題は、特定の状況において、3つの改善法がどの程度の割合で含まれるのが最適か?ということになります。

私たちがどのようにそれぞれの問題にアプローチしてきたかを示すために、先にのべた4つのカテゴリー(研究・診療業務・教育・公的諮問委員会)の各々を再び取り上げてみようと思います。

医師への研究資金提供の問題に関しては、法的規制をこの分野で行うことは望ましくないという意見に同意します(図7)。事実また、そのような方法は実行可能性がありません。行政的規制は、1970年代後期に上院議員ゲイロード・ネルソンによってなされた提案にさかのぼることができます。彼の提案は、研究に使われるであろう全資金を単一の基金に集約する一方、完全に公平な方法で研究の実施・分析・報告を行う研究者集団を確保するという構想でした。政策的にみ

ても、現時点では、この考えは多くの賛同を得られなかったようです。それに代わって私たちがいま入手できるものは、時には医学雑誌による「開示」であり、時には学会などの科学的講演における「開示」なのです。

次は、医師に対する研究資金以外の資金提供のことを考えてみましょう(同様の問題はMESSsにもあてはまるため、これらを別枠で論議するのはやめることにします)。ミネソタ州では、実際に、医者に対する50ドル以上のギフトはすべて禁止されていますが、医師に対する金銭供与を法的に制限することは、政策としての実行可能性が限られています。行政分野では、サンプルの禁止や、製薬会社のMR(学術宣伝員)が診療現場を訪問することを制限するなど、様々な行政規制を行う大学や医療システム(訳註: 米国に特有の前払い式医療保険システムのこと)が少数ながら現れ始めています。「開示」に関しては、現在、下院・上院いずれの議会においても、製薬会社から医師への資金提供に関する国家的データベースを構築しようという法案があがっ

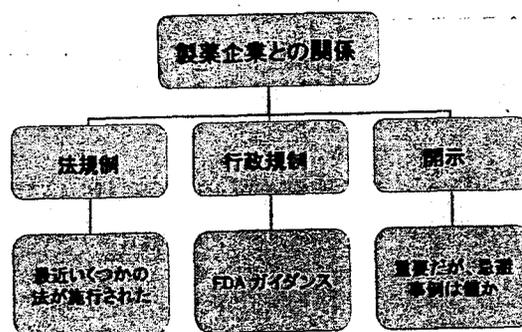
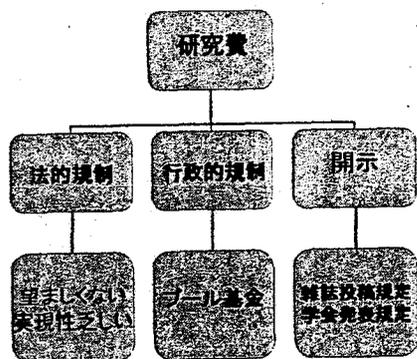


図7：医師への研究費支払いと利益相反対策

図8：FDA 諮問委員会と利益相反対策

ていています。

FDAの諮問委員会に関しては、従来からの利益相反問題へのアプローチでは不安が生じたため、「開示」から「規制」を経て「法制化」へとアプローチの方法が発展してきたこと(図8)は注目に値します。このように、FDAの当初の政策では、アプローチの基盤として「開示」を進める方針がとられました。しかし、利益相反はあっても会議への参加が忌避される例は極めて少なかったのです。これらの「開示」の質は、規制の導入によってさらに改善されました。その後、さ

らに追加のガイダンスが採用されたので、より多くの忌避事例が増えることと思われます。しかし今では国会も介入して、利益相反をさらに着実に減らす必要があるとされています。

要するに、どのような利益相反問題の解決を図るかによって、どのようなアプローチをとるかも異なってくるのです。

IV. 結論

- ・利益相反が結果に影響を及ぼしたことを実際に明らかにした研究は少ない
- ・金銭的利益相反が最も問題であり、注

目すべきである

- ・利益相反が全くないor少ない専門家を審議委員会の委員や査読者として集めることは可能である
- ・利益相反の開示は、これが実現し、合法的となった段階では、利益相反による害の防止手段とはならない

註：本論は、去る6月8日に開催された薬害オンブズパースン会議創立10周年記念シンポジウムでの講演記録をもとに編集した文章である。

糖尿病とアルコール

—独特の相互作用—

* Diabetes and alcohol: distinctive interactants

** Prescrire International 2008; 11(95): 118-120

糖尿病患者も、糖尿病のない人と同様にアルコール飲料をたしなむ。その結果、アルコールによるさまざまな健康上の問題も生じうるが、同時にまた、ある程度の益もあるようである¹⁾。

アルコール飲用は糖尿病患者に特別な悪影響があるであろうか?この疑問に答えるため、私たちは、プレスクリル誌で行っている標準的な検索手法を用いてレビューを実施した。1型および2型糖尿病患者を追跡したおよそ100件のコホート調査と、臨床ガイドラインを収集することができた。

糖尿病の食事：アルコールの特別な役割

アルコールは炭水化物ではない。アルコールは特別な代謝経路で代謝され、通常の炭水化物の代謝経路に対して直接的な影響はない。しかしながら、糖新生を減少させる。アルコールは正常な細胞の生合成には関与していない²⁾。

1gのアルコールは、7キロカロリー(kcal)に相当する(糖は1グラムあたり4kcal、脂肪は9kcal)。

アルコール飲料中の糖含有量はまちまちである。たとえば、ほとんどのワインや蒸留酒には糖は含まれていないが、甘い白ワインや強化ワインには100mLあたり10gから15gの糖が含まれていることがある(註a)。

糖尿病調査ではアルコール飲用が調査されていない

糖尿病、その合併症とアルコール飲用の関係については、コホート研究と、糖尿病に関する治療の主要研究に基づいている。このレビューのために収集した文献の半分でしかアルコールが調査されていないかった。たとえば、1型糖尿病患者に関する1000人以上の患者を対象とした末梢神経障害のリスク要因を調査したヨーロッパの調査では、アルコール飲

用が調査されていなかった。

アルコールが調査されている場合でも、詳しい分析はあまりなされていなかった。たとえば、はい/いいえの答えを求めるだけで飲用量の程度が不明な場合や、糖尿病の食事量(カロリー)の計算に用いているだけである場合、あるいは、調査開始時のアルコール飲用量が調べられているだけ、などである³⁻⁵⁾。

調査によっては、“アルコール中毒(alcoholism)”は除外項目となっていた⁶⁾。

アルコール飲用量が「グラム」、あるいは「標準単位」で報告されている場合でも、分析は平均値の周辺で行われていることが多く、実際には平均の両側で非対称性であるという点(註b)⁷⁾がほとんど考慮されていない。調査によっては、飲用量に応じて層別して解析が行われていたが、たいいてはアルコール依存患者のような著しく飲用量の多いレベルについての詳細な分析¹⁰⁻¹⁴⁾はめったに実施されていなかった。

まとめると、信頼できるデータがない状況で、診療ガイドラインでは、適切な科学研究結果に基づくというよりは、

インフルエンザ治療剤タミフルについての緊急要望書

厚生労働省医薬食品局安全対策課長
森 和彦 様

2008年8月29日
新薬学研究者技術者集団

要望事項

1. 医薬品等安全対策調査会は、現時点でタミフルの安全性について最終的な結論を出すべきでない。
2. 10代患者への原則投薬禁止の解除を行うべきでない。
3. 突然死について早急に添付文書での警告を行うべきである。

服用後の異常行動・突然死が問題となっているインフルエンザ治療剤タミフル（オセルタミビル）について、厚生労働省のワーキンググループ（廣田班：班長，廣田良夫大阪市大教授）が2008年7月10日、インフルエンザ患者約1万人の疫学調査などから「タミフル使用と異常行動発現の間に関連を検出できなかった」との結論をまとめた。すでに臨床研究、動物実験でも同様の結論が出ており、これを受けて厚生労働省は、8月中にも薬事・食品衛生審議会の医薬品等安全対策調査会を開き、最終的な結論をまとめ、10代への原則投薬禁止の解除を行う意向と報道された。その後、データの集計ミスがあり、確認のため8月中の開催は延期するが、軽微なミスで念のための措置であると報道されている。

2007年3月、タミフル服用後の異常行動について「緊急安全性情報」が出され、厚生労働省辻事務次官が記者会見で、「因果関係の有無を虚心に検討する、これまでの「否定的」という判断は変わりうる」と表明したことは記憶に新しい。また厚生労働省は、異常行動だけでなく突然死についても検討するとのことであった。

しかしその後、タミフル服用と異常行動との因果関係を疫学的に解明する上で不可欠な「症例対照研究（ケース・コントロール・スタディ）」は行われなかった。この研究は、事故につながる異常行動を発現した患者を「症例（ケース）」とした後向きの研究で、短期間に実施できることが特長であり、2007年のインフルエンザ流行期に実施可能であったにもかかわらずである。

また、タミフルによる中枢抑制作用が異常行動と突然死につながっているとの浜六郎らによる指摘があったにもかかわらず、その関連解明につながる効率的な基礎・臨床研究も行われていない。

上記の廣田班による「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」の解析報告においては、廣田班自身もデータ収集と解析の限界を認めている。そして、比較においては両群を同じ扱いのもとで比較しなければならないという疫学・統計学の常識に反する解析の誤りさ

え、指摘されている状況にある。

一方、異常行動・突然死につながるタミフルによる精神神経系害反応の機序（メカニズム）については、ほぼ明確になってきている状況がある（浜六郎：BMJ 誌電子版 2008 年 8 月 12 日；TIP 正しい治療と薬の情報誌 2008 年 7・8 月合併号）。

このような状況で、安全という最終報告や 10 代患者への原則投薬禁止の解除など、到底行い得ないことは誰の目にも明らかであり、決して行ってはならない。

また、厚生労働省の把握でも 74 人に達している突然死については、非常に重大なことであり、早急に対応が必要であり、早急に添付文書に記載すべきである。

2008年9月12日

厚生労働大臣 舩添 要一 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長 森 和彦 殿

タミフルの使用禁止措置に関する意見書

薬害オンブズパースン会議

代表 鈴木 利

〒160-0022 東京都新宿区新宿 1-14-4 AMビル4 階

電話 03 (3350) 0607 FAX03 (5363) 7080

e-mail yakugai@t3.rim.or.jp

URL <http://www.yakugai.gr.jp>



第1 意見書の趣旨

- 1 10代に対する原則使用禁止の措置を解除してはならない。
- 2 平成20年度厚生労働科学研究費補助金「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」の基礎となったデータを含め、これまでの非臨床的、臨床的、疫学的研究結果に関する詳細情報を全面的に公表すべきである。

第2 意見書の理由

1 当会議の基本的立場（全年齢で使用禁止）

当会議は、タミフル（リン酸オセルタミビル）に関し、これまで後記一覧のとおり、要望書や意見書等を公表してきた。その基本的な立場は、タミフルと異常行動・突然死との因果関係を示すデータは既に明らかであり、仮にさらなる検証が必要であるとしても、タミフルは必須の医薬品でないことに照らせば、検証の間に深刻な副作用被害が新たに発生することを回避するため、全年齢を対象とした使用中止が必要であるというものである。この立場は、現在においても変わるところはない。従って、現在の10代に対する原則使用禁止の措置では不十分であり、ましてや、この措置を解除する理由はない。

2 「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」解析結果中間報告について

ところで、本年7月に開催された「リン酸オセルタミビルの臨床的調査検討のためのワーキンググループ」（厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会の元に設置）第7回会合において、平成20年度厚生労働科学研究費補助金「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」（分担研究者 廣田良夫；以下「廣田班」という）の解析結果中間報告が公表された。

この中間報告では、結論として「オセルタミビル使用と異常行動発現の間に、正の関連を検出するには至らなかった」としている。

当初は、この中間報告を受けて、8月中にも安全対策調査会が開催される予定で、一部報道では、2007年3月にとられた10代の患者に対する使用の原則禁止の措置が解除されるのではないかと指摘されていたが、その後、データ処理上のミスが判明したという理由で、安全対策調査会の開催が延期された。

3 解析結果中間報告と10代への原則使用禁止措置の解除について

データの再集計が、解析結果にどのような影響を与えるのかは不明であるが、いずれにせよ、廣田班の解析結果は、10代への原則使用禁止措置を解除する根拠とはできない。理由は以下のとおりである。

- (1) 第1に、現在行われているデータ処理ミスの是正をしたとしても、そもそも本調査研究には、データ集積方法等に本質的限界があり、解析の方法についてもさまざまな異論が出されている[2-7]。廣田班自身でさえ、データの信頼性、選択バイアス、時間性に関する問題点を指摘して、前述の「オセルタミビル使用と異常行動発現の間に、正の関連を検出するには至らなかった」との結論は、「調査データの特性に鑑み、慎重に解釈すべきである」としているのである。

タミフルと重大な結果につながる異常行動や突然死との因果関係については、単独の不十分なデザインの疫学研究に重きをおいて結論するべきものではなく、既に集積している多数の報告事例（ケース・シリーズ）の詳細な検討と、中枢抑制剤としての未変化体オセルタミビルの作用機序や薬物動態学に関する非臨床データ、臨床試験データなどをも総合して判断すべきである。

なお、廣田班報告書の結語には、「『受診後に異常行動A[引用注、事故につながったり、他人に危害を与えたりする可能性がある異常な行動]を発現した患者を症例とした、case-control study』を実施することが望ましい」と述べられている。今後、正確なデータ収集による case-control study を実施しようとするれば新たな症例の蓄積を待つことになるが、現時点においては、使用を継続して新規発現症例を待つべきではなく、使用を中止しさらなる被害を出さないことを最優先とすべきである。

- (2) 第2に、タミフルと異常行動・突然死との因果関係については、医薬ビジランスセンター（薬のチェック）、医薬品・治療研究会、薬害タミフル脳症被害者の会、及び当会議がかねてより指摘してきたとおり、タミフル服用と有害事象出現の時間的関連やインフルエンザの自然経過では説明できない特異な症状、審査報告書に記載された動物実験データ等で明らかな中枢神経抑制作用、その作用によって説明できる発症機序等から導くことができる。

本年4月には、薬剤の危険性と安全性に関する国際雑誌に、タミフルによる死亡例を含む8人の症例報告と害反応の発症機序について総合的に考察した論文が発表され、異常行動・突然死が、時間的関連性、非臨床データ、ランダム化比較試験の再検討から得

られた精神神経系に及ぼす害反応の存在および作用機序等と矛盾なく説明でき、タミフルの害反応により生じたと考えられると結論している[8]。

貴省は、詳細な検討の結果因果関係が検出できなかったとしているが、その根拠となった報告で関連の可能性が示唆され、さらに貴省が未検討の学術論文も出されている[8-10]。

- (3) 第3に、そもそも、医薬品の安全対策は、当該医薬品の必要性や有効性と危険性とのバランスにおいて検討されるべきであるところ、タミフルは必須の医薬品などではなく、その一方で、問題とされているのは、死亡者を出している異常行動との関連である。関連を否定する根拠に異論がある中で、死亡者を出すリスクを冒して安全対策を緩和すべき積極的な理由は見いだせない。

4 情報の全面的公表について

貴省は既に、異常行動に関しては300人を超える異常行動例（少なくとも8人の事故死例を含む）を、また突然死に関しては50人近い症例を蓄積している。貴省はこれらのケース・シリーズと、薬理作用、体内動態、毒性試験等の非臨床試験データ、および貴省が未検討の学術論文も加え、再度詳細に、科学的に検討し、その情報を速やかに開示すべきである。また、貴省が因果関係を検証するために実施した毒性試験の結果などの未開示の情報については、直ちに開示すべきである。

5 まとめ

以上のことを総合すれば、少なくとも、10代に対する原則使用禁止の措置を解除する理由はなく、使用禁止を継続すべきである。

また、廣田班調査の解析結果については、さまざまな意見があるところであるから、調査研究の基礎となったデータを含め、これまでの因果関係にかかわる重要かつ未開示の非臨床的、臨床的、疫学的研究結果に関する詳細情報を全面的に公表すべきである。

以上

<当会議のこれまでの意見書一覧>

- 2007年3月19日 「タミフルに関する要望書及び公開質問書」提出
- 2007年3月23日 「タミフルの全年齢を対象とした使用中止と副作用情報の全面公開を求める要望書」提出
- 2007年4月2日 「それでもタミフルを服用しますか」改訂版公表
- 2007年6月12日 安全対策調査会意見陳述
- 2007年12月3日 「安全対策調査会におけるタミフルの安全性検討手続についての意見書」提出
- 2007年12月14日 タミフルに関する医療機関向けポスター公表
- 2007年12月27日 インフルエンザとタミフルに関する掲示・学習用ポスター公表

<参考資料>

- 1) インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究 (分担研究者: 廣田良夫 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教室教授)
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/dl/s0710-6ak.pdf>
- 2) インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究 (分担研究者: 廣田良夫 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教室教授)
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/dl/s0710-6ak.pdf>
- 3) オセルタミビル (タミフル) と異常行動: 廣田班データを適切に解析すれば有意な関連, 10歳未満も, *TIP「正しい治療と薬の情報」* 23 (1) : 1-7, 2008.
<http://npojip.org/sokuho/tip-jan-2008.pdf>
- 4) オセルタミビル (タミフル) 疫学調査中間報告 (廣田班) の問題点: データは確実な関連 (増加) を示している, *TIP「正しい治療と薬の情報」* 23 : 69-75, 2008.
- 5) 日経メディカルブログ: 北澤京子の「医学論文を斬る」リン酸オセルタミビルと異常行動の関係は? - 厚労省廣田班発表資料を読む,
<http://medical.nikkeibp.co.jp/inc/mem/pub/blog/kitazawa/200807/507266.html>
- 6) NATROM の日記: <http://d.hatena.ne.jp/NATROM/20080117>
- 7) 余和彦のメモログ: <http://sleep.cocolog-nifty.com/blog/files/Tamiful080716.pdf>
- 8) Hama R. Serious misclassification in Japanese MHLW epidemiologic study on Oseltamivir. *e-BMJ* 8 August 2008 (<http://www.bmj.com/cgi/eletters/335/7610/59#200295>)
- 9) Hama R. Fatal neuropsychiatric adverse reactions to oseltamivir: case series and overview of causal relationships. *Intern J of Risk and Safety in Medicine* 2008;20:5-36.
<http://iospress.metapress.com/content/5458116w5n3lw818/?=616447015bd848209e833e95b0559c4d%20&%20pi=1>. <http://npojip.org/sokuho/published-paperJRS431.pdf> (原文 pdf)
(上記翻訳版 pdf: オセルタミビルによる精神神経系害反応死亡一ケースシリーズと因果関係の総合的考察 <http://npojip.org/sokuho/107honyaku.pdf>)
- 10) 浜六郎. オセルタミビル (タミフル) の基礎的知見について, *TIP「正しい治療と薬の情報」* 23 : 77-79, 2008 <http://npojip.org/sokuhou/080730.html>.
<http://npojip.org/sokuhou/TIP2008-78-3.pdf>
- 11) オセルタミビル群に精神障害が多発-成人インフルエンザ予防ランダム化比較試験で,
TIP「正しい治療と薬の情報」 23 : 76-77, 2008.

厚生労働大臣
舛添 要一殿

タミフルの10代への投与制限を撤廃しないように要請する

2008年 9月 19日
全日本民主医療機関連合会
会長 鈴木 篤

タミフルの10代への投与制限を撤廃しないように要請します。

2007年2月28日に厚生労働省が示された「タミフルの10代への投与制限」は、安全な医療をすすめる上で大きな役割を示されたとして評価できるものです。

この安全行政を後退させる動きとして7月の新聞報道等では、タミフル検討班の報告をうけ8月中にも安全調査会を開催し現行の10代への投与制限を見直すべきかどうか検討する予定という報道がだされました。しかし、因果関係はないとする今回の厚生労働省検討班の報告について多くの疑問が投げかけられています。

廣田班の報告¹⁾では、タミフル処方群の服用前に有害事象が発生した99人のデータを、そのまま非服用群に加えて集計するという「意図的」と指摘される操作が行われています^{2), 3)}。

岡部班の報告では、「タミフルの使用差し控えによって大幅に異常行動が減ったわけではない」とまとめていますが、調査会議事録⁴⁾で「20歳代以下という形で分析した場合には特に異常行動が下がっているというようなデータも出ています」と言及しており、報告書へ反映されていません。

子どもが実施している独自の副作用モニターでは、同一患者でタミフル服用後の数時間で異常行動を複数回繰り返す事例を集約しています。

そもそも検討会が設置され因果関係の究明が行われてきた背景には、貴省も報告しているように、タミフル服用後にみられた、74人の死亡例と、異常な行動が記録されている事例313人を含む合計1529人の副作用報告の集積があったからであることは言うまでもありません。

厚生労働省がとるべき態度として、全国から寄せられた副作用報告を有効で安全な医療を継続させるために活用することこそが大切であると考えます。因果関係を指摘する論文も発表されています。それらの指摘もふまえた、早急な再検証こそ今必要なのではないでしょうか？

貴省が建立した薬害根絶の碑の決意にそって、過去の薬害事件の痛恨の歴史をタミフルでふたたび繰り返さないことこそとるべき道と考えます。

1) インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究

(分担研究者：廣田良夫 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教室教授)

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/dl/s0710-6ak.pdf>

2) 日経メディカルブログ：北澤京子の「医学論文を斬る」リン酸オセルタミビルと異常行動の関係は？ - 厚労省廣田班発表資料を読む

<http://medical.nikkeibp.co.jp/inc/mem/pub/blog/kitazawa/200807/507266.html>

3) オセルタミビル(タミフル)疫学調査中間報告(廣田班)の問題点：データは確実な関連(増加)を示している、TIP「正しい治療と薬の情報」23：69-75, 2008.

4) 2007年度第5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(07年12月25日開催)議事録

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/12/txt/s1225-6.txt>

以上

2008年12月24日

厚生労働大臣 舛添 要一 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長 森 和彦 殿

「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」の基礎データ等の速やかな全面公開、及び中外製薬の不適切な小冊子の回収等適切な指導を求める要望書

薬害オンブズパースン

代表 鈴木

〒160-0022 東京都新宿区新宿 1-14-4 AMビル4階

電話 03(3350)0607 FAX03(5363)7080

e-mail yakugai@t3.rim.or.jp

URL <http://www.yakugai.gr.jp>

1 要望の趣旨

- (1) 平成 20 年度厚生労働科学研究補助金「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」解析結果中間報告(分担研究者廣田良夫)の基礎となったデータおよびこれまでの非臨床的、臨床的、疫学的研究結果に関するすべての詳細情報の速やかな全面的公開を求めます。公開予定の有無、公開の具体的な時期についてご回答ください。
- (2) タミフル(リン酸オセルタミビル)の製造販売元である中外製薬株式会社がインフルエンザに関して作成した「インフルエンザ怖くないの?」と題する小冊子について、同社に対し、同冊子の回収等適切な指導をするよう求めます。

2 要望の理由

(1) 当会議は、本年9月12日付「タミフルの使用禁止措置に関する意見書」において、平成20年度厚生労働科学研究補助金「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」解析結果中間報告（分担研究者廣田良夫）の基礎となったデータ等の全面公開等を求める意見書を提出しました。

その後、第29回日本臨床薬理学会年会シンポジウム「インフルエンザ罹患後の異常行動をめぐって」（12月4日開催）において、上記研究報告の解析方法が誤りであったことが確認されています（別添）。

従って、上記研究の基礎となったデータ等の全面的公開の必要性はますます高まったといえます。

(2) タミフル（リン酸オセルタミビル）の製造販売元である中外製薬株式会社は、子どもを持つ親等を対象とした「インフルエンザ怖くないの？」と題する小冊子（別添）を作成し、今期、全国の医療機関および一般国民に向けて大量に配布しています。

この小冊子は、タミフルという商品名は掲載せずに、インフルエンザに関する情報提供と啓発という体裁をとっていますが、10代に対する原則使用禁止には触れず、その一方で、実質上小児へのタミフル使用を勧奨する不適切な内容を含んでおり、異常行動や突然死等の重大な副作用による新たな被害を招く危険があります。

(3) よって、要望の趣旨記載のとおり要望します。

以上