

死亡症例の概要(年齢順)
(販売開始(平成13年12月)から平成21年3月31日まで)

No	識別番号	性	年	年齢	一日用量	併用薬	副作用	転帰	経過の概要	前回公表 No	備考
1	B-06025952	女性	1	1歳	18 mg	エチルコハク酸エリスロマイシン d-マレイン酸クロルフェニラミン 塩酸アンブロキシソール ヒベンズ酸チペピジン ソロブテロール	心肺停止	死亡	18:00インフルエンザ陽性。リン酸オセルタミビル18mg1回内服。翌3:00、「呼吸苦しそう」との連絡あった後、呼吸停止となり来院。挿管し、人工呼吸するも回復せず。救急車で他院に搬送するも死亡が確認された。	死亡-1	
2	B02-13903 (B-07018870)	男性	2	2歳	25 mg	塩酸シプロヘプタジン ヒベンズ酸チペピジン 塩酸プロムヘキシン	突然死 心停止	死亡 死亡	水痘と診断された約3週間後、インフルエンザA型と診断。軽度の仮性クループが認められたが、随時呼吸は認められなかったため、入院せず帰宅。帰宅後、リン酸オセルタミビル25mgを服用(併用薬は左記のとおり)。その日の夕方、呼吸状態が悪化し、救急で搬送される途中で心肺停止。心肺蘇生術が行われたが、死亡。主治医によると、インフルエンザによる心筋炎等が疑われるとされた。	死亡-2	
3	B-04026215	男性	2	2歳	36mg	フェノバルビタール	心肺停止	死亡	水頭症、アーノルド・キアリ奇形、及びてんかん等の既往歴あり。脊髄髄膜瘤根治術、脳脊髄液シャント術等を施行。インフルエンザB型と診断され、リン酸オセルタミビル18mg/日又は36mg/日の服用を開始(併用薬は左記のとおり)。服用2日目、解熱し、嘔吐も消失したが、傾眠傾向が発現。3日目及び4日目は両日朝のみの服用、4日目の夜以降、心肺停止、蘇生を数回繰り返す。急性心不全、肺水腫、脳浮腫の所見あり。その約2ヵ月半後、敗血症及び心肺停止で死亡。	死亡-3	
4	B-05024866	男性	3	3歳	60mg	塩酸ソロブテロール 塩酸アンブロキシソール 鎮咳配合剤 アセトアミノフェン 硫酸サルブタモール エピネフリン	心肺停止	死亡	インフルエンザA型と診断され、リン酸オセルタミビル60mg/日を服用(併用薬は左記のとおり)。次の日の朝、呼吸停止の状態で見送られ、病院に搬送されたが死亡。	死亡-4	
5	B-07000230	男性	3	3歳	不明		死亡	死亡	インフルエンザに対し、リン酸オセルタミビル投与開始。夕方、本剤服用。その後、就寝。30分後、トイレ。1時間半後、うつ伏せで寝ていた。ぐったりして反応なし。病院に救急搬送されるも死亡。	死亡-5	
6	B-07000268	男性	3	3歳	27.5mg	アミノフィリン	突然死 呼吸停止	死亡 死亡	受診時39.6度。インフルエンザA型の診断にて、リン酸オセルタミビル処方。服用1時間後、起き再度入眠。服用2時間後、左側臥位で呼吸停止状態に気付かれ、救急搬送。服用3時間後、死亡。司法解剖で高度肺水腫(肺炎なし)、脳浮腫高度(脳ヘルニアなし)、microgliosis、星状突起断裂にて「インフルエンザ脳症と矛盾しない」とされた。	死亡-6	
7	B-04026881	男性	4	4歳	64.2mg	塩酸ソロブテロール ヒベンズ酸チペピジン 塩酸シプロヘプタジン アセトアミノフェン	胸部不快感 死亡	死亡 死亡	インフルエンザと診断され、リン酸オセルタミビル64.2mg/日の服用を開始(併用薬は左記のとおり)。服用3日目の夕方、胸の苦しさを訴えたが、心電図、心エコー等の結果、異常は認められず、帰宅。帰宅後アセトアミノフェンを服用し、その夜、本患者は倒れ、救急車で搬送。救急車に乗せられた時点で心静止状態であった。その後日付不明時に心肺停止に続いて脳死状態になり、搬送から約2ヵ月後、低酸素脳症で死亡。	死亡-7	

死亡症例の概要(年齢順)

(販売開始(平成13年12月)から平成21年3月31日まで)

No.	識別番号	性	年	年齢	一日用量	併用薬	副作用	転帰	経過の概要	前回公表 No.	備考
8	B-05000320	女性	4	4歳	60 mg	アセトアミノフェン 塩酸シプロヘパタジン 塩酸アンプロキシコール	突然死 心肺停止	死亡 死亡	喘息様気管支炎の既往あり。発熱から3日後に受診し、インフルエンザB型と診断され、リン酸オセルタミビル60mg/日を処方(併用薬は左記のとおり)。その夜、本剤服用後、嘔吐が発現。服用2日目の朝、四肢末梢の顕著な冷感と疼痛を訴え、その後突然、心肺停止となり、死亡。主治医によると、心筋炎が疑われるとされた。	死亡-8	
9	B02-1635	女性	5	5歳	75mg	セフジニル クロモグリク酸ナトリウム フマル酸ケトチフェン	窒息 嘔吐	死亡	診断前から喘息に対してクロモグリク酸ナトリウム、フマル酸ケトチフェン投与開始。インフルエンザウイルス感染症に対してリン酸オセルタミビルおよびセフジニル処方。翌日痰、嘔吐等による窒息発現。患者死亡(死因、死亡日時不明)。担当医によると本剤を服用しているかどうかは不明。	死亡-9	
10	B-05020031	男性	6	6歳	37.5mg	アモキシシリン 塩酸ツロプテロール ヒベンズ酸チペピジン 塩酸アンプロキシコール アセトアミノフェン 耐性乳酸菌製剤(3) ドンペリドン 塩酸ロベラミド ラクタミン	突然死 胃腸出血 心肺停止	死亡 不明 死亡	ダウン症候群の患者。インフルエンザA型と診断され、夕方にリン酸オセルタミビル37.5mgを服用。翌日昼すぎ、咳嗽あるため、急患センターにてエビネフリンを吸入。夕方、呼吸停止し、救急で搬送。消化管出血が発現。治療の効果なく、死亡。	死亡-10	
11	B-03011242	男性	9	9歳	75mg	塩化レボカルニチン メロニダゾール 耐性乳酸菌製剤 ガラクトンダーゼ 炭酸水素ナトリウム ブドウ糖 塩化ナトリウム カルボシステイン ファミチジン エポエチンβ(遺伝子組換え)	急性肺炎	死亡	出生時よりメチルマロン酸血症にてしばしば重篤なアシドーシスに陥ることがあり、さらに精神発達遅滞及び脳性麻痺の既往あり。インフルエンザA型と診断され、リン酸オセルタミビル75mg/日(5日分)の処方を受けた(併用薬は左記のとおり)。4日目に嘔吐頻回となり、入院。5日目明け方より、多呼吸、意識レベル低下あり、急性肺炎を発現。その日の午後、突然の呼吸停止、心停止となり、次の日の早朝、死亡。剖検の結果、急性肺炎を確認。なお、主治医によると、リン酸オセルタミビルをどの程度内服していたかは不明。	死亡-11	
12	B-06007798	男性	12	12歳	150 mg	アセトアミノフェン	死亡 損傷	死亡 死亡	発熱があったため、家族に処方されていたリン酸オセルタミビルを75 mg/日服用。その後、熱が下がらないことから、左記併用薬を服用。同日夕方、自宅のある高層住宅の駐車場で心肺停止状態で発見され、病院に搬送されたが死亡。 【解剖所見あり】 [異常な行動が記録されている事例 No.191 に同じ]	死亡-12 異常-165	
13	B-05002487	男性	14	14歳	75mg		意識変容状態	死亡	発熱、咽頭痛、関節痛にて受診。A型インフルエンザと診断。治療目的にリン酸オセルタミビル投与。本剤服用2時間後、9階自宅より転落。出血性ショックにより死亡。主治医によると転落したときの状況は誰も見ていないため意識障害、精神障害があったかは不明。 [異常な行動が記録されている事例 No.237 に同じ]	死亡-13 異常-207	

死亡症例の概要(年齢順)

(販売開始(平成13年12月)から平成21年3月31日まで)

No	識別番号	性	年	年齢	一日用量	併用薬	副作用	転帰	経過の概要	前回公表 No	備考
14	B-06024434	女性	14	14歳	75 mg	イブプロフェン 非ピリン系感冒剤(4) アズレンスルホン酸ナトリウム・L-レ グルタミン	転倒	死亡	発熱(38.2℃)、咳、鼻水、喉の痛みあり、インフルエンザBと診断され、リン酸オ セルタミビルを服用。服用から2時間後自宅マンションから転落し、心肺停止状 態。病院に搬送後に死亡確認。 [異常な行動が記録されている事例 No. 246に同じ]	死亡-14 異常-216	
15	B-06024795	男性	14	14歳	150mg	アセトアミノフェン	異常行動 転倒	死亡 死亡	インフルエンザA型にて本剤を服用するが、異常行動発現なし。約1年後、発熱 (38.9℃)、咽頭痛、インフルエンザB型陽性で本剤を処方。 朝、夕服用し、その夜に自宅マンションから飛び降り死亡。 [異常な行動が記録されている事例 No.247 に同じ]	死亡-15 異常-217	
16	B-04008399	男性	17	17歳	75mg	塩酸アマンタジン アモキシシリン セラペプターゼ 塩酸アンブロキシール 耐性乳酸菌製剤(3) ソファルコン	異常行動	死亡	塩酸アマンタジン他を処方。翌日、インフルエンザA型と診断、塩酸アマンタジン を中止し、リン酸オセルタミビル75mgを処方(併用薬は継続)。昼食後内服し、約 2時間後、突然素足で飛び出し、1m以上のコンクリート塀を跳び越え線路を横断 し、ガードレールも越えトラックにはねられた。胸部外傷によるショック死。主治医 によると、平成14年2月に本剤を5日間投与しているが異常なかったとのこと。 [異常な行動が記録されている事例 No.288 に同じ]	死亡-16 異常-256	
17	B-04026316	女性	20	20歳	150 mg		突然死 心肺停止	死亡 死亡	アトピー性皮膚炎の患者。インフルエンザB型と診断され、リン酸オセルタミビル 150mg/日を処方。次の日の朝、呼吸停止の状態で見えられ、救急で搬送。CT 検査では、低酸素血症で浮腫が激しく、皮髄境界はみられる状態ではなかつ た。その次の日、心肺停止で死亡。	死亡-17	
18	B-07000103	女性	20	20歳	150 mg	鎮咳配合剤(1) カルボシステイン 塩酸アンブロキシール ロキソプロフェンナトリウム テオフィリン ソプロテロール フマル酸クレマスチン マレイン酸イルソグラジン ファモチジン ピオチアスターゼ2000配合剤(19) 塩酸シプロフロキサシン 塩酸テトラサイクリン スルピリン ケトプロフェン	心肺停止	死亡	咳、咽頭痛、鼻汁、38.2℃の発熱あり、インフルエンザB型と診断し、リン酸オセ ルタミビル処方。同日夜から嘔気が発現。服用2日目、立ちくらみのような症状あ り、食べられず、薬も飲めず。服用3日目、血圧:110/68、体温:38.0℃。点滴治 療を行い症状軽快。食事も摂れた。数時間後、嘔気軽快。 服用4日目も同様に、嘔吐発現し、点滴にて軽快。服用5日目、朝、救急車に搬 送中に心肺停止。蘇生行ってもなくなったとのこと。	死亡-18	
19	B-07000195	女性	20	20歳	75 mg		急性心不全 急性呼吸不全	死亡 死亡	発熱・咽頭痛・頭痛を認める。その3日目の朝、39℃の発熱。同日夜、インフルエ ンザB型と診断され、リン酸オセルタミビルを投与される。次の日、本剤内服する が、その後腹痛出現し、飲めなかった(1カプセル又は2カプセル服用後、中 止)。投与開始3日目、体温35.9℃、腹部所見は心窩部に圧痛認めるものの腹 壁soft。グル音正常。食欲なし。投与開始4日目、救急搬送される。腹部所見は 前日と同様。月経痛で腰痛もありとの訴えあり。 投与開始5日目、午前3時頃、四肢末梢にチアノーゼがあり。気管内挿管。人工 呼吸、心マッサージ等を行うが、午前6時半頃、死亡確認。	死亡-19	

死亡症例の概要(年齢順)

(販売開始(平成13年12月)から平成21年3月31日まで)

No	識別番号	性	年	年齢	一日用量	併用薬	副作用	転帰	経過の概要	前回公表 No	備考
20	B-06024532	男性	25	25歳	150mg	アシシロマイシン水和物 塩酸セフカペンピボキシル 非ピリン系感冒剤(4) ロキソプロフェンナトリウム	下痢 心筋虚血	死亡 死亡	高熱、倦怠感、関節痛に対し、リン酸オセルタミビルが処方され5日間服用。服用終了時に下痢の訴え、発熱(37.8℃)あり。その2日後に死亡。検死により虚血性心疾患の疑いによる死亡とされた。	死亡-20	
21	B-04026768	男性	26	26歳	不明		死亡	死亡	インフルエンザ簡易キットではマイナスであったが、インフルエンザと診断され、リン酸オセルタミビルを服用し、その日のうちに死亡。剖検の結果、青腫の浮腫、及び間質性肺炎像(びまん性)が確認。担当医の協力が得られず、その詳細は不明。	死亡-21	
22	B-07001363	男性	26	26歳	75 mg	ホスホマイシンナトリウム	突然死 心肺停止	死亡 死亡	前日、夜、38℃から39℃の発熱。寒気あり。軽度の咳あり。 受診当日午後、体温:39.8℃。インフルエンザ迅速検査を行うも陰性。ホスホマイシンナトリウム点滴し、リン酸オセルタミビル処方。夕食摂取後、本剤服用し、服用30分後、自室に戻る。 服用1時間後、意識消失しているのを発見され、救急搬送。搬入時には心肺停止、瞳孔散大していた。心肺蘇生を行うも、人工呼吸器下でも血中酸素濃度の上昇がみられず、高度のアシドーシスあり。一方、気管内チューブからはピンク色の泡沫状液が排出され、徐々に血性に近い色になっていった。カテコラミン等を中心に治療を進めたが全く反応せず、死亡確認。 死後の頭部CT検査では特に異常を認めず。胸部CT検査では両肺のdiffuseな間質性様の陰影と心血管内の多量のエア-を認めた。エア-は蘇生時の静脈内挿入のためと思われる。	死亡-22	
23	B-03011468	男性	31	31歳	150mg	ロキソプロフェンナトリウム 塩化リゾチーム ソファルコン スルピリン	心肺停止	死亡	インフルエンザと診断され、リン酸オセルタミビル150mg/日を服用(併用薬は左記のとおり)。深夜、救急での病院搬入時には、すでに心肺停止状態。心肺蘇生等を行うが、死亡。剖検の結果、肺断面では斑状の出血巣が散在し、食道下部粘膜等に出血傾向が確認。主治医によると、リン酸オセルタミビル服用前日からウイルス性肺炎に罹患していたものと考えられるとのこと。	死亡-23	
24	B-05023475	女性	32	32歳	150mg	バンテデン リスベリドン マレイン酸レボプロマジン 酸化マグネシウム オランザピン カルバマゼピン 塩酸ピペリデン アセトアミノフェン	急性心不全	死亡	統合失調症、肥満、卵巣のう腫で治療中。体重100kg以上。発熱、倦怠感があり、インフルエンザA型と診断され、リン酸オセルタミビル150 mg/日を服用(併用薬は左記のとおり)。その日の深夜にアセトアミノフェンを服用。次の日の朝、心肺停止で死亡。	死亡-24	
25	B-07000062	男性	32	32歳	75 mg	麻黄湯	突然死 心肺停止	死亡 死亡	38℃の発熱あり。インフルエンザAの診断のため、リン酸オセルタミビルを処方。その場で服用。9時間後、2回目服用。普通に会話し、普通に歩いて寝た。深夜、家族が様子を見に行ったら呼吸をしていないのに気づき、救急車を呼んだ。救急隊が到着した時には心肺停止状態。心肺蘇生を行うも改善せず、死亡が確認された。 死体解剖の結果、脳、胸部、腹部臓器に心肺停止をきたすような明らかな所見なし。	死亡-25	

死亡症例の概要(年齢順)

(販売開始(平成13年12月)から平成21年3月31日まで)

No	識別番号	性	年	年齢	一日用量	併用薬	副作用	転帰	経過の概要	前回公表 No	備考
26	B02-12178	男性	34	34歳	75mg	鎮咳配合剤 アモキシシリン	突然死	死亡	インフルエンザと診断され、リン酸オセルタミビル75mgを夕食後服用し(併用薬は左記のとおり)、そのまま就寝するが、次の日の朝、死亡(推定死亡時刻は深夜0時頃)。	死亡-26	
27	B02-9932	男性	34	34歳	150mg	ロキソプロフェンナトリウム アスピリン・ヒドロタルサイト セフジニル 総合感冒剤 健胃・消化剤 ホスホマイシンカルシウム ブドウ糖 ビタミン製剤	心肺停止	死亡	十二指腸潰瘍の既往歴あり。インフルエンザと診断され、リン酸オセルタミビル150mg/日を処方、正午頃服用して就寝(併用薬は左記のとおり)。その2時間後、呼吸していないことに気づき、心肺蘇生を行いながら救急で搬送。搬送から約4時間後、うっ血性心不全で死亡。剖検の結果、両肺のうっ血水腫が著明であり、直接の死因になったと考えられるとのこと。	死亡-27	
28	B-06025416	女性	36	36歳	150 mg	維持液(3) ブドウ糖 メシル酸ナファモスタット ファモチジン 隣臓性消化酵素配合剤(1) 臭化水素酸デキストロトルファン	突然死 不整脈	死亡 死亡	帰宅途中で倒れて、救急搬送され観察入院。SpO2 87%、心拍数127、血糖215、不整脈なし、肺炎なし。翌日、発熱(37.7℃)、貧血、血糖192、腹部軽度圧痛、不整脈なし。インフルエンザA型と診断され、リン酸オセルタミビルを2回服用。2回目の服用から約12時間後に呼吸停止状態で発見され、その後死亡確認。	死亡-28	
29	B-05019414	男性	38	38歳	150 mg	ヒトインスリン(遺伝子組換え) ロキソプロフェンナトリウム ロキソプロフェンナトリウム	突然死 心肺停止	死亡 死亡	糖尿病の既往あり。糖尿病性昏睡のため入院。インスリンと補液で全身状態改善。入院から3日後、インフルエンザB型と診断され、リン酸オセルタミビル150mg/日を服用開始。翌朝、解熱し、血糖もかなり改善。夕食後、突然心肺停止となり、死亡。	死亡-29	
30	B-05023600	女性	38	38歳	75mg	非ピリン系感冒剤 セフジニル	死亡	死亡	急性気管支炎、慢性肺炎、アルコール性肺炎、慢性肝炎、アルコール性肝炎、光線過敏性反応、クッシング症候群、副腎新生物の既往歴あり。発熱、感冒症状があり、インフルエンザと診断され、アルコール飲酒後にリン酸オセルタミビル75mgを1回のみ服用(併用薬は左記のとおり)。その次の日の朝、布団の上でうつぶせになって死亡していた。検死の結果、死体背部、腹部に点状出血斑(紫斑)があり、病死とされた。	死亡-30	
31	B-07000269	男性	39	39歳	150 mg	スルピリン 619	突然死 心停止	死亡 死亡	受診時37.5℃。B型インフルエンザと診断され、リン酸オセルタミビル処方。帰宅後本剤150mg服用し、就寝。翌朝、仰臥位、心肺停止状態で発見され死亡診断。剖検結果より、推定死亡時刻は就寝3時間後。主要所見としては、拡張し重い心(448g、炎症なし)、肺水腫(肺炎なし)、尿トライエージ検査陰性、血中トロポニン検査陰性。拡張型心筋症による急性左心機能不全と診断。	死亡-31	
32	B-07001284	男性	39	39歳	150mg		意識変容状態 てんかん重積 状態	死亡 死亡	インフルエンザ陰性であったが、リン酸オセルタミビル服用開始。服用4日目、具合が悪く、病院へかかろうとして車を運転し、その途中で交通事故となる。救急車が到着した時にけいれんを認めた。搬送時もインフルエンザ陰性であった。 [異常な行動が記録されている事例以外の精神神経症状事例 No.288に同じ]	死亡-32	

死亡症例の概要(年齢順)

(販売開始(平成13年12月)から平成21年3月31日まで)

No.	識別番号	性	年	年齢	一日用量	併用薬	副作用	転帰	経過の概要	前回公表 No.	備考
33	B-05024747	男性	40	40歳	75 mg	非ピリン系感冒剤(4) イブプロフェン レバミピド 乳酸リンゲル液(ブドウ糖加) 維持液(3)	多臓器不全 発疹 急性腎不全	死亡 未回復 未回復	発熱あり、受診。下痢、発疹の症状なし。40℃の高熱と脱水状態でフラフラしていた。 受診時、意識障害、痙攣、異常言動・行動、胸痛は訴えなかった。 インフルエンザ診断キットでは陰性だったがインフルエンザが流行っていたこと及び関節痛、倦怠感及び寒気の症状からインフルエンザと診断した。 インフルエンザ確定診断ではウイルス検出されなかった。 点滴処置を行い、内服用処方。点滴中に解熱、脱水状態改善のため、リン酸オセルタミビル等投与。点滴中、発疹などの異常は見られなかった。 高熱と脱水状態のため入院を勧めたが、入院を拒否し、その後帰宅。 服用2日目、下痢あり。多臓器不全発現。顔面、体幹に黒色の皮疹出現し、医療機関受診。採血上、尿素窒素、クレアチニン値が上昇し、入院となる。腎は両側とも水腎症なし。乏～無尿疑われ、尿道バルーン挿入等を開始。血圧60台へ低下し、呼吸促進となった。 その後、呼吸停止。気管内挿管、強心剤、心マッサージ等蘇生試みるも心拍戻らず、死亡確認。剖検が実施された。	死亡-33	2008/4/1以降 追加報告
34	B-07006772	女性	40	40歳	150 mg	ロキソプロフェンナトリウム	痙攣	死亡	風邪気味にて受診。インフルエンザと言われ、リン酸オセルタミビル処方。2日間服用。 服用3日目、朝、急に激しい頭痛あり。その後、就寝したが、その後本人は立って、全身の筋肉痛を訴えた。頭痛、体熱感あり、歩行困難。痛み強く、疎通性も悪いため救急要請。来院時、体温は37℃(昨夜38℃)、頭痛(4～5日前から)、爪の付け根あたりにつづけたような痛みあり。レベル低下あり。次第に意識障害がはっきりしてきて、完全に疎通性がなくなる。昼、薬物中毒による脳障害の疑いにて、入院。開眼するも、すぐ閉眼。顔色不良。体動、拒否反応強い。夕方、いびき様呼吸あり。夜、濃グリセリン投与。いびき様の呼吸あり。体交する下肢の硬直あり。口唇色不良あり。 翌朝、早朝から激しいかんかん様けいれん。日中、30数回のけいれん発作あり。夜に入っても発作続くが、次第に15分後とにいった発作なくなる。瞳孔散大、呼吸停止あり、その後、心停止。死亡確認。 [異常な行動が記録されている事例以外の精神神経症状事例 No.317 に同じ]	死亡-34 異常以外 -295	
35	B-07000245	男性	45	45歳	150mg		自殺既遂	死亡	一年以上前、インフルエンザに対して、リン酸オセルタミビル服用。次の日、自殺。 [異常な行動が記録されている事例以外の精神神経症状事例 No.332 に同じ]	死亡-35 異常以外 -309	
36	B-06004486	男性	49	49歳	150mg	非ピリン系感冒剤 アスピリン ヒベンズ酸チペビジン リン酸ジメボルファン プラノプロフェン 塩酸セトラキサート	死亡	死亡	期外収縮及び心房細動の患者。発熱、咳、鼻症状、関節痛及び倦怠感があり、インフルエンザの疑いで、リン酸オセルタミビルを服用開始(併用薬は左記のとおり)。服用3日目の夜、家人に気づかれないまま車で外出。自宅より30km離れた海の岸壁で車が発見され、人が海に落ちた形跡あり。約2ヶ月後、海中より死亡した本人が発見された。 [異常な行動が記録されている事例 No.317 に同じ]	死亡-36 異常-283	
37	B-06010654	男性	50	50歳	150mg	アセトアミノフェン ベンル酸アムロジピン オルメサルタン メドキシミル アトルバスタチンカルシウム水和物 グリメリド ファモチジン	劇症肝炎	死亡	発熱、悪寒、関節痛があり、リン酸オセルタミビル150 mg/日を服用開始(併用薬は左記のとおり)。服用開始から4日後、インフルエンザ軽快・回復し、その翌日の朝に服用終了。服用終了2日後、全身倦怠感が認められ、服用終了8日後、急性肝炎と診断され、入院。入院後、劇症肝炎と診断され、人工透析を開始したが、呼吸状態が悪化して人工呼吸器管理となり、入院から20日後死亡。	死亡-37	

死亡症例の概要(年齢順)

(販売開始(平成13年12月)から平成21年3月31日まで)

No	識別番号	性	年	年齢	一日用量	併用薬	副作用	転帰	経過の概要	前回公表 No	備考
38	B-05025724	男性	51	51歳	75mg	アセトアミノフェン アミノ糖・電解質(2-3)	精神症状 自殺既遂	不明 死亡	肺結核後遺症に伴う慢性呼吸不全に感冒を合併し入院。経過は良好であったが入院7日目に院内でA型インフルエンザに感染。18時頃、両下肢のしびれ感などの合併があり、将来の健康に関して全般的不安を訴えていた。19時頃に本剤服用開始(体温39.2℃ありアセトアミノフェンを本剤とともに服用)。22時の体温は37.3℃。翌朝5時に生存を確認。6時30分病床不在確認。7時39分飛び降りて死亡しているのが発見された。自室のノートに遺書有り。 [異常な行動が記録されている事例 No.319 に同じ]	死亡-38 異常-285	
39	B-05000142	男性	52	52歳	75 mg	塩酸チアラミド カルベンジロール フレロキサシン キタサマイシン セラペプターゼ 塩酸トリメキノール ファモチジン ブレドニゾン	死亡	死亡	痛風の既往歴あり。喘息、高血圧、気管支炎、冠動脈不全の治療中。インフルエンザA型と診断され、リン酸オセルタミビルを処方(併用薬は左記のとおり)。当日の夜、リン酸オセルタミビル75mgを服用してから約1時間後、呼吸が苦しくなったため救急で搬送。救急車到着時、すでに心肺停止状態にあり、救急外来到着約1時間後、心肺停止で死亡。剖検の結果、気道発赤、心臓の冠動脈硬化症を確認。	死亡-39	
40	B01-4575	男性	54	54歳	75mg	アジスロマイシン水和物 塩酸ミノサイクリン	出血性十二指腸潰瘍 肝機能障害 下痢(症)	死亡	高血圧症の既往歴あり。慢性腎不全、糖尿病、糖尿病性網膜症、及び頸椎後縦靭帯骨化症で入院。透析を行うが、全身状態は極めて不良であった。入院から約6週間後、インフルエンザと診断。次の日の夕方、リン酸オセルタミビル75mgを1回のみ服用(併用薬は左記のとおり)。服用の数日後、下痢症状及び全身倦怠感が出現し、肝機能障害が出現。下血を繰り返し尿毒症症状が悪化。その3日後、出血性十二指腸潰瘍で死亡。	死亡-40	
41	B01-10716	男性	57	57歳	150mg	アセトアミノフェン スルピリン d-マレイン酸クロルフェニラミン	急性心不全	死亡	午前中、インフルエンザ様症状が出ていたため、リン酸オセルタミビル150mg/日を処方(併用薬は上記のとおり)。夕方、急性心不全が発現、救急で搬送されるが、死亡。なお、担当医によると、リン酸オセルタミビルを服用したか否かは不明。担当医の協力が得られず、その詳細は調査不能。	死亡-41	
42	B-05021363	女性	57	57歳	150mg	リセドロン酸ナトリウム水和物 酸化マグネシウム インドメタシン カルボシステイン 塩化リゾチーム 酪酸菌配合剤 塩酸メキシレチン 硝酸ミコナゾール 硫酸ゲンタマイシン	死亡	死亡	筋強直性ジストロフィーの患者。心室性不整脈、慢性気管支炎、心弁膜疾患、心不全、活動状態低下、骨粗鬆症の治療中。インフルエンザと診断され、リン酸オセルタミビル75mgまたは150mg/日の服用開始(併用薬は左記のとおり)。翌日解熱し、インフルエンザは軽快したが、その次の日の朝、死亡を確認。担当医によると、筋強直性ジストロフィー及びインフルエンザでの死亡とされた。	死亡-42	

死亡症例の概要(年齢順)

(販売開始(平成13年12月)から平成21年3月31日まで)

No	識別番号	性	年	年齢	一日用量	併用薬	副作用	転帰	経過の概要	前回公表 No	備考
43	B-07000104	男性	57	57歳	75 mg	アセトアミノフェン ベシル酸アムロジピン カンデサルタンシレキセチル メシル酸ドキサゾシン 球形吸着炭 炭酸水素ナトリウム アロプリノール ファモチジン 沈降炭酸カルシウム シロスタゾール タゾバクタムナトリウム・ピペラシクナ リウム パニペナム・ベタミプロン ポリエチレングリコール処理人免疫グロ ブリン	痙攣	死亡	発熱(39.4℃)、湿性咳嗽あり、インフルエンザA治療のため、リン酸オセルタミビル服用。5時間後の翌未明、けいれん発症。 [異常な行動が記録されている事例以外の精神神経症状事例 No.362 に同じ]	死亡-43 異常以外 -337	
44	B-07021989	男性	57	57歳	75 mg	アセトアミノフェン	突然死	死亡	午後、39℃台の発熱、咽頭痛が出現。夕方、受診。インフルエンザ抗原検査陰性であったが、検出率100%ではないので、リン酸オセルタミビル、アセトアミノフェン処方。夜、本剤服用。服用8時間後(深夜)、トイレにて意識あるのを家人が確認。服用9時間後、死亡状態で発見。検死では髄液内に血液は混じっていないかった。 [剖検]未実施、実施予定なし。 [突然死に関する追加調査結果] ・心電図:なし ・循環器系の既往歴、家族歴:なし ・脳血管障害の既往歴、家族歴:なし ・呼吸器系の既往歴、家族歴:なし	死亡-44	
45	B-04027246	男性	58	58歳	150mg	総合感冒剤 セフジニル 葛根湯	中毒性表皮壊 死融解症	死亡	良性前立腺肥大症の患者、頭痛、関節痛、全身倦怠、発熱及び咽頭痛があり、受診したところ、リン酸オセルタミビル150mg/日を処方(併用薬は左記のとおり)。発熱、咽頭痛が続き、2日後の午後には咽頭痛が強くなった。頸部に紅斑が表れ、入院した。中毒性表皮壊死症が発現し、次の日以降、全身に紅斑が拡大し、びらん・水疱になったため、皮膚科で3日間ステロイドパルスを実施した。その2日後、ショック状態となり、呼吸不全となった。入院10日目、治療に反応せず死亡。	死亡-45	
46	B-07000271	男性	59	59歳	75 mg	トシル酸スルタミシリン ジアゼパム 塩酸プロメタジン シメチジン ウルソデスオキシコール酸 オランザピン 非ピリン系感冒剤(4)	心肺停止	死亡	咳嗽、39度以上の発熱あり。インフルエンザA陽性と診断。服用時間不明。布団上で伏臥位で心肺停止状態。死亡。	死亡-46	
47	B-07025351	男性	60	60歳代	75 mg		死亡	死亡	不明日、インフルエンザと診断され、夕方にリン酸オセルタミビルを1回服用。下痢などの胃腸障害を起こし、気分が悪くなる等症状が悪化し、その後意識不明となり、搬送先の病院で死亡。 [死因について] 治療において本剤の処方を受け、服用していることが考えられる。患者から採取した血液及び尿について、LC/MSによるオセルタミビル及び活性体の定性・定量を実施する。	死亡-47	

死亡症例の概要(年齢順)

(販売開始(平成13年12月)から平成21年3月31日まで)

No.	識別番号	性	年	年齢	一日用量	併用薬	副作用	転帰	経過の概要	前回公表 No.	備考
48	B01-529	男性	62	62歳	150mg	アトルバスタチンカルシウム水和物 セフポドキシムプロキセチル ロキソプロフェンナトリウム 総合感冒剤 アズレンスルホン酸ナトリウム・L-ゲル タミン	多臓器不全	死亡	約35年前にクローン病の手術を施行。高腸血症の患者。インフルエンザの疑いで、リン酸オセルタミビル150mg/日を処方(併用薬は左記のとおり)。その日の深夜、救急で搬送、病院に到着と同時に心肺停止。多臓器不全で死亡。	死亡-48	
49	B02-1096	男性	63	63歳	150mg	塩酸セフカペンピボキシル セラペプターゼ ロキソプロフェンナトリウム 塩酸セフォペラゾン	呼吸困難	死亡	インフルエンザと診断され、リン酸オセルタミビル150mg/日を服用開始(併用薬は左記のとおり)。服用開始後、4日目の午後になっても解熱せず、塩酸セフォゾプランを服用。次の日、解熱し、自覚症状(悪寒、関節痛)も改善。その次の日の朝、呼吸困難が発現し、救急車内で心・呼吸が停止。病院にて蘇生したが、その日の午後、多臓器不全で死亡。	死亡-49	
50	B-04025726	男性	64	64歳	150 mg	クロロプロマジン・プロメタジン配合剤 (2) プロベリシアジン フルニトラゼパム センソシド マレイン酸レボプロマジン プロベリシアジン 塩酸モサプラミン 塩酸ピペリデン 塩酸トリヘキシフェニジル ハロペリドール ゾテピン	心肺停止	死亡	B型肝炎の既往歴あり。統合失調症で入院治療中。第一度房室ブロックを合併。インフルエンザB型と診断され、リン酸オセルタミビル150mg/日を服用開始(併用薬は左記のとおり)。服用3日目の夕食後、本剤を服用してから呼吸状態が異常になり、続いて呼吸停止、心臓停止。約2時間後、心肺停止で死亡。	死亡-50	
51	B-06025523	女性	66	66歳	150 mg	アセトアミノフェン 塩酸セフカペンピボキシル 臭化水素酸デキストロメトランファン メル酸ドキサゾシン カンデサルタンシレキセチル	劇症肝炎 アラニン・アミノ トランスフェ ラーゼ増加	死亡 死亡	インフルエンザ迅速テストにてA型陽性反応確認。インフルエンザA型治療のため、リン酸オセルタミビル服用(5日間)。服用終了7日後、胃の周囲がもたれる。重い感じとの事で再来院。診察上、眼球結膜黄染。服用終了8日後、肝機能検査値高値のため、すぐ入院となる。服用開始から約1ヵ月後、死亡。	死亡-51	
52	B-04000136	男性	68	68歳	150mg	アセトアミノフェン 塩酸セフカペンピボキシル レバミピド	ショック	死亡	胃癌の既往歴があり、10年前に胃全摘出術及び脾摘出術を施行。インフルエンザが疑われ、リン酸オセルタミビル150mg/日を処方(併用薬は左記のとおり)。次の日の朝、全身状態が悪化(血圧70、ショック状態)してICUに入室。入室3日目も改善傾向が見られず、その次の日、感染性ショック及び多臓器不全で死亡。剖検の結果、両側膈膜筋肉出血が確認。咽頭スワブ検体による溶連菌抗原検査結果は陽性であるが、皮膚所見に乏しく血液培養の結果は陰性。	死亡-52	
53	B-07000407	女性	68	68歳	150 mg	塩酸テクロピジン リセドロン酸ナトリウム水和物 メナテレン タルチレリン水和物	心肺停止 急性呼吸不全	死亡 死亡	既往に脊髄小脳変性、心室性期外収縮、上室性期外収縮、中脳、橋の萎縮とラクナ梗塞あり。インフルエンザA型と診断され、リン酸オセルタミビル処方。夕方、湿潤咳嗽、倦怠感、上肢振戦あり。夕食後、本剤2回目服用。服用4時間30分後、いびき様呼吸あり。本剤投与翌未明、湿性咳嗽あり、呂律困難あるもコミュニケーション良好。喀痰あるが特に状態の変化なし。その2時間後、心停止、呼吸停止。	死亡-53	

死亡症例の概要(年齢順)

(販売開始(平成13年12月)から平成21年3月31日まで)

No	識別番号	性	年	年齢	一日用量	併用薬	副作用	転帰	経過の概要	前回公表 No.	備考
54	B-07000599	女性	68	68歳	75 mg	プレドニゾン 人免疫グロブリン	白血球数減少 肺炎	死亡 死亡	発熱が持続しており、インフルエンザA型と診断され、夕方からリン酸オセルタミビル服用開始。 服用2日目、朝から低酸素血症、低血圧が出現。CTにて右上葉以外に肺炎像、両側胸水貯留あり。抗生物質に変更し、シベスタットナトリウム水和物投与開始。急激な白血球減少あり。βDグルカン陰性、尿中レジオネラ抗原も陰性。後日、血中アスペルギルス抗原陽性が判明。喀痰からMRSAが検出。 服用開始2日目、呼吸不全進行し、ショック状態となり気管内挿管、人工呼吸管理。ショックから離脱できず心マッサージなど必要となり、家族立会いのもとで蘇生中止し、死亡。	死亡-54	
55	B-05024749	男性	71	71歳	75mg	ベシル酸アムロジピン 硝酸イソソルビド シロスタゾール エバルレスタット トリアゾラム	播種性血管内 凝固 多臓器不全 劇症肝炎	死亡	狭心症、高血圧、緑内障、糖尿病、慢性気管支炎及び心房細動の患者。発熱があり、インフルエンザA型と診断され、リン酸オセルタミビル150mg/日を服用開始(併用薬は左記のとおり)。服用2日目、呼吸困難のため、入院。食欲低下、下痢、腹水を認め、肝機能が悪化。さらに腎機能も悪化し、播種性血管内凝固による多臓器不全と考えられ、輸血等が開始された。腹膜透析を施行するが、入院5日目、呼吸停止、死亡。なお、本剤のリンパ球刺激試験(DLST)の結果は陽性であった。	死亡-55	
56	B-05001264	男性	72	72歳	75 mg	ジクロフェナクナトリウム ナフトジル	突然死 心肺停止	死亡 死亡	破傷風(その後遺症による下肢変形、下肢麻痺)の既往歴あり。前立腺肥大症の患者。朝、発熱があり、ジクロフェナクナトリウム座剤を投与。インフルエンザA型と診断され、リン酸オセルタミビル75mgを基すぎに服用(併用薬は左記のとおり)。その2時間半後、解熱したが、夕方、心肺停止状態で発見。回復せず、死亡。	死亡-56	
57	B01-2125	男性	73	73歳	150mg	クラリスロマイシン 塩酸アンプロキシソール 塩酸チアラミド ロキシシド ロサルタンカリウム フロセミド プレドニゾン 硝酸イソソルビド ツロプテロール ファモチジン プロピオン酸フルチカゾン テオフィリン	急性肝障害 急性腎不全	死亡	肺結核(左上葉切除)、虫垂炎及び気管支ぜん息の既往歴あり。喘息重症発作にて入院。低酸素血症による肝障害、高尿酸血症を併発。約3ヶ月後退院し、その4日後にインフルエンザと診断され、リン酸オセルタミビル150mg/日を服用開始(併用薬は左記のとおり)。服用終了後4日目に、肝機能異常、腎機能異常等が認められ、入院。その翌日、急性腎不全となり、血漿交換、透析を開始。リン酸オセルタミビルの服用終了から約2週間後、肝不全及び腎不全で死亡。	死亡-57	
58	B-04001536	男性	74	74歳	150mg	アルファカルシドール レボチロキシナトリウム 酸化マグネシウム ダイオウエキス ポリカルボフィルカルシウム ラクトミン アルジオキサ ピオチアスターゼ2000配合剤 ファモチジン オクトチアミン・B2・B6・B12配合剤 電解質輸液 生理食塩液 ロキソプロフェンナトリウム、 テブレノン	白血球減少症	死亡	統合失調症、慢性肺炎、慢性糸球体腎炎、糖尿病、胃炎及び甲状腺機能低下症のため、入院治療中。インフルエンザが疑われ、リン酸オセルタミビル150mg/日を服用(併用薬は左記のとおり)。次の日の夜、状態急変。その翌日の朝、白血球減少症、肺炎等が確認され、その後、呼吸困難を発現。さらに次の日、重症肺炎で死亡。	死亡-58	

死亡症例の概要(年齢順)

(販売開始(平成13年12月)から平成21年3月31日まで)

No	識別番号	性	年	年齢	一日用量	併用薬	副作用	転帰	経過の概要	前回公表 No	備考
59	B-08028301	女性	74	74歳	75 mg	ラベプラゾールナトリウム 塩酸ジルチアゼム スピロラクソン フマル酸ビソプロロール バルプロ酸ナトリウム センソシド プロチゾラム セフジニル	肝不全 アシドーシス 多臓器不全 播種性血管 内凝固 高血糖	死亡 死亡 死亡 死亡 死亡	2ヶ月前までの血液検査では、B型肝炎、C型肝炎検査は陰性であった。白内障手術的に当院眼科入院し白内障に対し手術施行。術後の経過は良好であった。 服用1日目、午前、インフルエンザに罹患していた色盲訓練士と検査の為に接触。夕方、高齢者である為に、インフルエンザ拡大予防のためリン酸オセルタミビル服用。翌朝、嘔吐出現したため、本剤服用中止。午後、悪寒、低体温(34.5℃)発現。その後入浴し、意識消失。意識レベル低下、収縮期血圧の低下あり。播種性血管内凝固、肝不全(劇症肝炎疑い)アシドーシス発現。低血圧、アシドーシス、ショック、播種性血管内凝固、多臓器不全と判断された。原因不明の播種性血管内凝固から多臓器不全へ進行。 本剤投与中止2日目、朝、出血傾向増大。心エコー、肝萎縮認めず。肝内部エコー不均一。胸水、腹水あり。インスリン持続静注を終了。血糖値は150-200mg/dlを推移している。ただし、補液中に熱量はほぼ含まれていない。代謝動態としては発症前にかなり近い状態にあった。 その後多臓器不全、播種性血管内凝固により死亡。		2008/4/1以降 新規報告
60	B-04025470	男性	75	75歳	150mg	クラリスロマイシン 桜皮エキス・リン酸コデイン 塩酸プロムヘキシン 鎮咳配合剤 アセトアミノフェン 硫酸イソプロテレノール・臭化メテルア トロピン配合剤 電解質輸液 リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム 硫酸セフィロム	劇症肝炎	死亡	インフルエンザ及び気管支肺炎と診断され、リン酸オセルタミビル150mg/日を服用開始(併用薬は左記のとおり)。その5日後、救急で搬送され、劇症肝炎と診断。約3週間後、劇症肝炎及び出血で死亡。	死亡-59	
61	B-08028040	男性	76	76歳	75 mg	バルサルタン カルベジロール アロプリノール アスピリン ランソプラゾール ジゴキシン	肝機能異常 多臓器不全	死亡 死亡	数日前に外出し、帰宅後～翌日にかけてかぜ症状出現し、近医受診。 当日～予防的にリン酸オセルタミビル服用。インフルエンザ抗体はA型B型共に陰性であった。 服薬2日目、幻覚・意味不明な発言あり。 服薬4日目、本剤内服朝分で中止。 本剤服用中止から2日目、呼吸苦出現。 本剤服用中止から4日目、急性肝機能障害発現し入院となる。 本剤服用中止から6日目、肝炎の疑い。腹水なし。 本剤服用中止から15日目、多臓器不全発現。朝、肝機能障害に高血圧性心疾患によるうっ血性心不全が合併し、全身状態悪化により死亡。		2008/4/1以降 新規報告
62	B03-4121	男性	77	77歳	150mg	セフトリアキソンナトリウム クラリスロマイシン テオフィリン モンテルカストナトリウム ツロプテロール スルバクタムナトリウム・セフォペラゾン ナトリウム 塩酸ミノサイクリン コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム フロセミド	多臓器不全	死亡	肺結核の既往歴あり。境界型糖尿病の患者。インフルエンザ陰性と診断されたが、次の日、症状改善なく、リン酸オセルタミビル150mg/日を処方(その後の経過を含め、併用薬は左記のとおり)。翌日、脱力感があり、体が動かなくなると、入院。肺炎が疑われ、抗生物質の投与を受けるが、症状が増悪。その次の日、急性肺炎で死亡。	死亡-60	

死亡症例の概要(年齢順)

(販売開始(平成13年12月)から平成21年3月31日まで)

No.	薬別番号	性	年	年齢	一日用量	併用薬	副作用	転帰	経過の概要	前回公表 No.	備考
63	B-07025348	男性	79	79歳	75 mg	ジゴキシシン アスピリン ワルファリンカリウム テルミサルタン ニフェジピン メロキシカム 塩酸エベリゾン ロキソプロフェンナトリウム	死亡	死亡	悪寒、だるさ、関節痛出現し、38.8℃の発熱もあり。 近医受診し、インフルエンザA型と診断。水分摂取可能とのことより、リン酸オセルタミビル75mgの処方を受け帰宅。 服用し、眠っていた。意識がないことに気付いた。救急搬送時、気道等のライン確保。病院着時には心停止。処置するも反応ないため、蘇生中止。死亡。	死亡-61	2008/4/1以降追加報告
64	B-05023782	女性	82	82歳	75mg	アセトアミノフェン 塩酸セフカペンピボキシル	アナフィラキシーショック	死亡	慢性心不全の患者。発熱があり、インフルエンザA型と診断され、リン酸オセルタミビル75 mgを服用(併用薬は左記のとおり)。本剤服用直後にアナフィラキシーショックを発現し、約1時間後、病院に搬送されたが、死亡。	死亡-62	
65	B-04006094	女性	83	83歳	150mg	セフトレキシム セフトリアキソンナトリウム ハロペリドール 塩酸プロパフェノン スピロラクソン フロセミド 塩酸エベリゾン エチゾラム ゾピクロン 酸化マグネシウム センノシド ジゴキシシン ファモチジン 酪酸菌製剤	肝障害	死亡	完全房室ブロックの既往歴あり。肺炎及び心不全のため、入院治療中。インフルエンザと診断され、リン酸オセルタミビル150mg/日の服用を開始(併用薬は左記のとおり)。服用3日目、血圧低下及び肝機能障害が発現したため、朝リン酸オセルタミビル75mgを服用後、服用を中止。次の日、呼吸不全及び肝不全で死亡。剖検の結果、うっ血性心不全及び中心静脈域のうっ血を伴う壊死を確認。	死亡-63	
66	B-06024995	女性	83	83歳	150mg	アセトアミノフェン グリペンクラミド エバルレスタット 塩酸テラゾシン プラバスタチンナトリウム クエン酸モサプリド クロチアゼパム バンテチン メコバラミン	心肺停止	死亡	糖尿病、高脂血症治療中。咽頭痛、発熱(38.6℃)あり。インフルエンザA型と診断された。インフルエンザに対し、リン酸オセルタミビルを服用(何回服用したかは不明)。服用を開始してから3日後ジュースを飲ませた後に突然呼吸停止。	死亡-64	
67	B-03006021	女性	84	84歳	150mg	セフトレキシム 小柴胡湯 葛根湯 総合感冒剤	肺線維症	死亡	脳梗塞の既往歴あり。アルツハイマーの患者。インフルエンザA型と診断され、リン酸オセルタミビル150mg/日を4日分処方(併用薬は左記のとおり)。その5日後、肺線維症を発症。死亡日時は不明。担当医の協力が得られず、その詳細は調査不能。	死亡-65	

死亡症例の概要(年齢順)

(販売開始(平成13年12月)から平成21年3月31日まで)

No	識別番号	性	年	年齢	一日用量	併用薬	副作用	転帰	経過の概要	前回公表 No	備考
68	B-06003573	女性	84	84歳	150mg	桂枝湯 バルサルタン 麻黄湯	再生不良性貧血	死亡	心臓ペースメーカーが植え込まれた、本悪性高血圧症の患者。発熱及び倦怠感があり、インフルエンザA型と診断され、リン酸オセルタミビル150mg/日を服用開始(併用薬は左記のとおり)。その後、インフルエンザは軽快・回復するが、再度38℃以上の発熱が認められ、汎血球減少が発現し、入院。その3ヶ月半後、死亡。	死亡-66	
69	B-05026721	女性	86	86歳	150mg	ロサルタンカリウム フロセミド 塩酸ベプリジル インドメタシン ロキソプロフェンナトリウム ゾピクロン セファゾリンナトリウム リン酸クリンダマイシン メロベネム三水和物 ワルファリンカリウム ポリスチレンスルホン酸カルシウム	白血球減少症 無顆粒球症 敗血症	死亡 死亡 死亡	心房細動、硬膜下血腫、大腿骨頸部骨折の既往歴あり。顔面皮膚悪性腫瘍、高血圧、不整脈で治療中。発熱、咳、感冒症状があり、インフルエンザA型と診断され、リン酸オセルタミビル150mg/日を服用開始(併用薬は左記のとおり)。服用前より白血球減少が発現。服用開始から2日後、白血球減少症に加えて無顆粒球症が発現し、人工呼吸管理となり、血圧維持困難となった。服用開始から4日後、重症肺炎、敗血症で死亡。	死亡-67	
70	B-05002112	女性	87	87歳	150mg	ベシル酸アムロジピン フェニトインナトリウム 硝酸イソソルビド アセトアミノフェン アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン ピペラシリンナトリウム	播種性血管内凝固	死亡	脳梗塞及びてんかんの患者。肺炎により入院中で、長期臥床状態。インフルエンザA型と診断され、リン酸オセルタミビル150mg/日を服用開始(併用薬は左記のとおり)。6日後に解熱したが、同時に皮下出血斑及び口腔内粘膜から出血。その3日後、播種性血管内凝固と診断。その5日後に死亡。	死亡-68	
71	B-07000196	女性	87	87歳	75 mg	クラリスロマイシン トラネキサム酸 塩酸アンプロキソール アセトアミノフェン 乳酸リンゲル液(マルトース加) 幼牛血液抽出物	心臓停止 低酸素症 胃腸出血	死亡 死亡 軽快	38.4度の発熱があり、インフルエンザA型インフルエンザと診断され、リン酸オセルタミビルを処方。その後自宅に戻った。同日夕方、本剤1カプセル服用。深夜0:30、心臓停止状態となり、救急搬送される。挿管、ボスミン静注で心機能は回復したが、肺機能が回復せず、人工呼吸器使用。救命措置により持ち直し、入院。その5日後、死亡。	死亡-69	
72	B-03010095	男性	89	89歳	150mg	ベシル酸アムロジピン ロサルタンカリウム テブレノン	肝障害 肺障害 腎障害	軽快 軽快 死亡	高血圧、完全房室ブロック、慢性肝炎、胃炎、不眠症及び軽度の腎障害の患者。38℃の発熱があり、インフルエンザA型と診断され、リン酸オセルタミビル150mg/日を服用開始(併用薬は左記のとおり)。服用5日目、全身倦怠感が表れ入院した。肝臓・腎臓障害、低酸素血症、呼吸苦、及び全身浮腫が出現し、入院してから約3週間後、腎不全及び高窒素血症により死亡。	死亡-70	

死亡症例の概要(年齢順)

(販売開始(平成13年12月)から平成21年3月31日まで)

No	識別番号	性	年	年齢	一日用量	併用薬	副作用	転帰	経過の概要	前回公表 No	備考
73	B-05003268	女性	91	91歳	150mg		白血球数減少 血小板数減少	死亡 死亡	高血圧及び胃炎の患者。インフルエンザB型と診断され、リン酸オセルタミビル150mg/日を服用開始。服用3日目、血小板数減少、白血球数減少が発現し、死亡。担当医の協力が得られず、その詳細は不明。	死亡-71	
74	B-07000232	男性	93	93歳	150mg		アレルギー性 肺炎	死亡	A型インフルエンザのため、本剤処方。投与3日目、食思不振となり、本剤投与中止。 投与中止5日目、アレルギー性肺炎(間質性肺炎)が発現。 投与中止6日目、呼吸困難増悪、発熱継続(38℃以上)。デカドロン4mg/日投与開始。 投与中止21日目、症状改善せず、呼吸不全にて死亡。	死亡-72	
75	B-05001178	男性	94	94歳	75mg	ロキソプロフェンナトリウム 塩酸チクロピジン センゾド ニフェジピン	胃腸出血	死亡	慢性腎不全、脳梗塞、便秘、及び高血圧の患者。血液透析を約10年前から施行。インフルエンザA型と診断され、入院。当日の夕方リン酸オセルタミビル75mgを服用(併用薬は左記のとおり)。入院4日目の夕方、不穏な行動あり(少し認知症の気があった)、その後嘔吐(潜血反応+)あり。その3日後の夜以降、下血が続き、深夜、呼吸状態が悪化し、血圧低下、心拍数低下となり、次の日の早朝、死亡を確認。 [異常な行動が記録されている事例 No.348 に同じ]	死亡-73 異常-308	
76	B-05000882	女性	95	95歳	75 mg	アミノフィリン 塩酸プロムヘキシン 塩酸セフェピム リン酸デキサメタゾンナトリウム	突然死 呼吸停止	死亡 死亡	甲状腺原発性リンパ腫術を6年前に施行。うつ血性心不全の患者。インフルエンザB型と診断され、その日の夕方、リン酸オセルタミビル75mgを服用し、入院(併用薬は左記のとおり)。翌日の朝、本剤75mgを服用し、夕方の回診時には、呼吸苦及び喘鳴が改善。約1時間後、再度の回診時、すでに呼吸が停止しており、死亡。	死亡-74	

死亡症例（原因不明）の追加調査結果

当届報告受 理番号	患者 性別	患者 年齢	患者 年齢	医師記載副作名	発見日	転帰日	PT	PT	①心電図について	②-A 循環器既往歴	②-B 循環器家族歴	③-A 脳・呼吸器既往歴	③-B 脳・呼吸器家族歴	④剖検結果
106025952	女性	1年	心臓停止		2006/02/12	2006/02/12	10007617	心臓停止						
204026215	男性	2年	心臓停止状態		2005/02/27	2005/05/20	10007617	心臓停止						
3B02-13903	男性	2年	急死		2002/12/30	2002/12/30	10042434	突然死						
405024866	男性	3年	心臓停止		2006/02/22	2006/02/22	10007617	心臓停止						
507000230	男性	3年	死亡		2007/03/14	2007/03/14	10011906	死亡	H19年3月14日 心電図所見: asystole 臨床診断名: 心臓停止状態					
607000268	男性	3年	突然死		2002/12	2002/12	10042434	突然死						
704026881	男性	4年	胸中苦悶		2005/03/02	2005/05/01	10008469	胸部不快感						
			原因不明の死亡		2005/05/01	2005/05/01	10011906	死亡						
805000320	女性	4年	突然死		2005/03/08	2005/03/08	10042434	突然死						
9B-02-1635	女性	5年	窒息		2002/03/07		10003497	窒息						
1005020631	男性	6年	突然死		2005/12/16	2005/12/16	10042434	突然死						
1106007798	男性	12年	外傷		2006/07/03		10022116	損傷						
1205002487	男性	14年	意識障害の疑い		2005/02/05	2005/02/05	10001854	意識障害状態						
1306024434	女性	14年	転落死		2007/02/16	2006/02/16	10016173	転落						
1406024795	男性	14年	異常行動による死亡		2007/02/27	2007/02/27	10061422	異常行動						
			転落		2007/02/27	2007/02/27	10016173	転落						
1504008399	男性	17年	異常行動		2004/02/05	2004/02/05	10061422	異常行動						
1604026316	女性	20年	突然死		2005/03/04	2005/03/05	10042434	突然死	実施日: 2005年3月4日					
1707000103	女性	20年	心臓停止		2007/03/22	2007/03/22	10007617	心臓停止						父: 高血圧症 1)ウイルス性心膜炎 2)大動脈形成 3)心筋肥大
1807000195	女性	20年	急性呼吸不全		2007/03/22	2007/03/24	10001053	急性呼吸不全	単回の心電図では診断できない					
			急性心不全		2007/03/22	2007/03/24	10007556	急性心不全						
1906024532	男性	25年	下唇 死亡		2007/02/05	2007/02/07	10012735	下唇						
			虚血性心疾患の疑い		2007/02/07	2007/02/07	10028600	心筋虚血						
2004026768	男性	26年	死亡		2005/03/02		10011906	死亡						
2107001363	男性	26年	突然死		2005/03/02	2005/03/02	10042434	突然死						病変1)両側肺うっ血水腫 2)両側胸水 3)肝うっ血 4)腎うっ血 5)脾うっ血 6)胃うっ血 7)小腸うっ血 8)結腸うっ血 9)気管支周囲リンパ節腫大 10)腸間膜リンパ節腫大
2203011468	男性	31年	心臓停止		2004/02/24	2004/02/25	10007617	心臓停止						
2305023475	女性	32年	急性心不全		2006/02/13	2006/02/13	10007556	急性心不全						
2407000062	男性	32年	突然死 (心臓停止)		2007/03/29	2007/03/29	10042434	突然死						A:主病変:インフルエンザ+鼻膜炎+気管・気管支炎 B:副病変 1. 脳浮腫(脳重量1370g) 10%程度増加 2. 肺うっ血(肺重量左380g, 右330g) 3. うっ血肝(肝重量1640g) 4. ショック腎+うっ血腎(腎重量左170g, 右160g) 死亡後、血液培養陰性、動脈硬化学はほとんどなし、冠動脈狭窄ほとんどなし、心筋着染なし、胸腺腫大なし、大動脈狭小化なし、脳ヘルニアなし、心重量310g、胸腹水なし、心臓液なし
25B02-12178	男性	34年	突然死		2002/12/18	2002/12/18	10042434	突然死						祖父:突然死
26B-02-9932	男性	34年	心臓停止		2002/02/08	2002/02/08	10007617	心臓停止						剖検または検死の所見:急性循環不全を承継する所見がみられるが、突然死の原因となる所見はみられなかった。
2706025416	女性	36年	突然死		2007/03/10	2007/03/10	10042434	突然死	心電図所見:頻脈、ST変化? (問診上なし)					
2805019414	男性	38年	突然死		2005/03/14	2005/03/14	10042434	突然死						
2905023600	女性	38年	突然死		2005/03/01	2005/03/01	10011906	死亡						慢性肺炎
3007000269	男性	39年	突然死		2005/02	2005/02/20	10042434	突然死						
3107001284	男性	39年	てんかん重積 意識障害		2007/03/05	2007/04/09	10041962	てんかん重積状態						
			多臓器不全		2007/03/05	2007/04/09	10001854	意識障害状態						
3205024747	男性	40年	多臓器不全		2006/02/19	2006/02/19	10028154	多臓器不全						
3307006772	女性	40年	急性けいれん		2006/02/18	2006/02/19	10010904	痙攣						
3406004486	男性	49年	原因不明の死亡		2006/02	2006/02	10011906	死亡						
3505023724	男性	51年	精神症状の疑い(自費)		2006/03/08	2006/03/08	10010144	自殺既遂						
3605000142	男性	52年	喘息死		2005/03/09	2005/03/09	10011906	死亡	実施日: 17年3月9日 心電図所見: Tachycardia	血圧200~100				気管支喘息
3705021363	女性	57年	死亡		2006/01/12	2006/01/12	10011906	死亡	実施日: 2005年4月18日 心電図所見: 心房性不整脈、房室ブロック、軽度ST上昇	心室性不整脈、房室ブロック、虚血性心疾患				
3807000104	男性	57年	けいれん		2007/03/26	2007/03/26	10010904	痙攣						
3907021969	男性	57年	突然死		2008/01/01	2008/01/01	10042434	突然死						
40B-01-10716	男性	57年	急性心不全		2001/12/18		10007556	急性心不全						
4107000271	男性	59年	心臓停止		2007/03/25	2007/03/25	10007617	心臓停止						司法解剖施行のため当方からはお答えできません
42B-01-529	男性	62年	多臓器不全		2001/03/08	2001/03/08	10028154	多臓器不全						
43B-02-1096	男性	63年	呼吸困難		2002/03/06	2002/03/07	10013968	呼吸困難						
4404025726	男性	64年	心臓停止		2005/03/06	2005/03/06	10007617	心臓停止						不整脈(詳細不明)
4504000136	男性	68年	ショック		2004/03/02	2004/03/06	10040560	ショック						
4607000407	女性	68年	急性呼吸不全		2007/04/02	2007/04/02	10001053	急性呼吸不全						脳梗塞(小脳急性性)、 腎臓閉塞は不明
			心臓停止		2007/04/02	2007/04/02	10007617	心臓停止						

死亡症例（原因不明）の追加調査結果

当届報告受理番号	患者性別	患者年齢	医師記載副作用名	発現日	転帰日	PT	PT	①心電図について	②-A 循環器既往歴	②-B 循環器家族歴	③-A 脳・呼吸器既往歴	③-B 脳・呼吸器家族歴	④併発結果
47.07000599	女性	66年	肺炎増悪	2007/03/28	2007/03/29	10035664	肺炎	心電図所見:左肺ブロック、診断名:左肺ブロック	-	-	-	-	-
			白血球減少	2007/03/28	2007/03/29	10047942	白血球数減少						
48.05001264	男性	72年	突然死	2005/04/01	2005/04/01	10042434	突然死						
49.07025348	男性	79年	死亡	2008/02/20	2008/02/20	10011906	死亡						
50.05023782	女性	62年	アナフィラキシーショック	2006/02/16	2006/02/16	10002199	アナフィラキシーショック						
51.08024995	女性	83年	心筋停止	2007/02/25	2007/02/25	10007617	心筋停止						
52.07000196	女性	87年	心筋停止	2007/03/16	2007/03/21	10007617	心筋停止	実施日:19年3月16日 1度房室ブロック	(中等度)三尖弁閉鎖不全、(軽度)僧帽弁閉鎖不全、心不全 H19.2.16のBNP値:255、高血圧症				
			低酸素血症	2007/03/16	2007/03/21	10021143	低酸素症						
53.05003268	女性	91年	血小板減少	2005/04/03		10035528	血小板数減少						
			白血球減少	2005/04/03		10047942	白血球数減少						
54.07000232	男性	93年	アレルギー性肺炎(間質性肺炎)	2007/03/29	2007/04/14	10001890	アレルギー性肺炎						
55.05000882	女性	95年	突然死	2005/03/23	2005/03/23	10042434	突然死						
56.07025351	男性	80代	死亡(死因調査中)	不明		10011906	死亡						

死亡症例（その他）の追加調査結果

当局報告受理番号	患者性別	患者年齢	患者年齢	医師記載副作用名	発現日	転帰日	PT	死亡原因（MD評価）
1:03011242	男性	9年	9年	急性肺炎	2004/02/20	2004/02/21	急性肺炎	出生時よりメチルマロン酸血症で重篤な酸血症と交換輸血を繰り返す、2月16日インフルエンザA、19日嘔吐頻回で入院、20日多呼吸・意識レベル低下、21日メチルマロン酸血症・急性肺炎・インフルエンザで死亡したため
2:07000245	男性	45年	45年	自殺(死亡)			自殺既遂	自殺による死亡であるため
3:06010654	男性	50年	50年	劇症肝炎、急性肝炎	2006/07/19	2006/08/14	劇症肝炎	7月19日劇症肝炎発現、8月6日透析開始、肝性昏睡、9日人工呼吸器管理開始、14日劇症肝炎・肝不全にて死亡のため
4:B-01-4575	男性	54年	54年	出血性十二指腸潰瘍	2001/06/22	2001/06/28	出血性十二指腸潰瘍	6月22日十二指腸広範囲の出血を認む、下血を繰り返し貧血による透析困難症となり尿毒症が悪化、28日出血性十二指腸潰瘍で死亡したため
5:04027246	男性	58年	58年	中毒性表皮壊死融解症(ライエル症候群)	2005/02/25	2005/03/06	中毒性表皮壊死融解症	2月25日中毒性表皮壊死症発現、ステロイドパルス複数回施行するも3月3日ショック状態となり6日中毒性表皮壊死融解症にて死亡のため
6:06025523	女性	66年	66年	ALT2000台	2007/02/20	2007/03/07	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2月20日ALT2000台の肝機能障害認む、3月9日肝機能異常・ALT増加にて死亡したため
				肝機能障害、劇症肝炎	2007/02/20	2007/03/07	劇症肝炎	
7:05024749	男性	71年	71年	D I C	2006/02/20	2006/02/25	播種性血管内凝固	2月20日肝機能悪化しDICとDICによる多臓器不全生ず、21日腹膜透析開始するも25日多臓器不全にて死亡のため
				劇症肝炎	2006/02/20	2006/02/25	劇症肝炎	
				多臓器不全	2006/02/20	2006/02/25	多臓器不全	
8:B-01-2125	男性	73年	73年	急性肝障害	2001/03/23	2001/04/01	肝障害	3月23日急性肝障害で入院、24日急性腎不全となり透析開始、その後4月1日肝不全、腎不全により死亡したため
				急性腎不全	2001/03/24	2001/04/01	急性腎不全	
9:04001536	男性	74年	74年	白血球減少症	2004/03/30	2004/03/31	白血球減少症	3月28日発熱・上気道症状生ず、29日夜急変、30日両肺大葉性肺炎、呼吸困難を認め31日重症肺炎で死亡したため
10:08028301	女性	74年	74年	肝不全(劇症肝炎疑い)	2009/02/13	2009/02/13	肝不全	
				多臓器不全	2009/02/13	2009/02/13	多臓器不全	
				播種性血管内凝固	2009/02/13	2009/02/13	播種性血管内凝固	
				アシドーシス	2009/02/13	2009/02/13	アシドーシス	
				高血糖	2009/02/13	2009/02/13	高血糖	

死亡症例（その他）の追加調査結果

当局報告受理番号	患者性別	患者年齢	患者年齢	医師記載副作用名	発現日	転帰日	PT	死亡原因（MD評価）
11:04025470	男性	75年	75年	劇症肝炎	2005/02/23	2005/03/14	劇症肝炎	2月23日劇症肝炎の診断、3月11日血小板輸血、その後肝生検試みるも肺組織採取、14日劇症肝炎・出血で死亡のため
12: 8028040	男性	76年	76年	急性肝機能障害	2009/02/09	2009/02/25	肝機能異常	
				多臓器不全	2009/02	2009/02/25	多臓器不全	
13:B03-4121	男性	77年	77年	多臓器不全	2003/01/22	2003/01/23	多臓器不全	1月20日咳発熱で受診、22日呼吸困難で入院、23日更に悪化し肺炎により死亡したため
14:04006094	女性	83年	83年	肝障害	2004/01/29	2004/01/30	肝障害	1月26日肺炎で抗生剤投与、29日O2SAT低下 GOT773 GPT186、30日 GOT3780 GPT954 DIC発症し呼吸不全・肝不全で死亡したため
15:03006021	女性	84年	84年	肺線維症	2003/12/20		肺線維症	12月20日肺線維症発現、その後人工呼吸器導入、肺が真っ白になり肺線維症で死亡したため（死亡日不明）
16:06003573	女性	84年	84年	再生不良性貧血	2006/01/30	2006/05/15	再生不良性貧血	
17:05026721	女性	86年	86年	白血球減少症	2006/03/01	2006/03/03	白血球減少症	2月26日発熱、27日インフルエンザA、3月1日無顆粒球症出現、2日挿管し人工呼吸管理、3日重症肺炎・敗血症にて死亡のため
				無顆粒球症	2006/03/01	2006/03/03	無顆粒球症	
18:05002112	女性	87年	87年	播種性血管内凝固症候群	2005/04/01	2005/04/10	播種性血管内凝固	3月29日皮下・口腔内出血と血小板減少、4月1日DICの治療行うも10日DICにて死亡のため
19:03010095	男性	89年	89年	腎障害	2004/01/30	2004/02/19	腎障害	1月30日腎障害出現、胸部異常影出現し呼吸苦を繰り返す、2月10日全身浮腫出現、19日尿毒症・腎不全で死亡したため
20:05001178	男性	94年	94年	消化管出血	2005/03/30	2005/03/31	胃腸出血	3月30日タール便中等量生ず、8時間後多量の下血、その後も下血続き31日胃腸出血にて死亡のため

死亡症例の集計

死亡症例(全例)における患者背景、発現時期に関する集計

患者年齢別①

	症例数 (%)	
10歳未満	11	14.5%
10代	5	6.6%
20代	6	7.9%
30代	10	13.2%
40代	4	5.3%
50代	10	13.2%
60代	8	10.5%
70代	9	11.8%
80代	9	11.8%
90代	4	5.3%
総計	76	100.0%

性別

	症例数 (%)	
女性	26	34.2%
男性	50	65.8%
総計	76	100.0%

副作用発現時期別①

	症例数 (%)	
2001	4	5.3%
2002	6	7.9%
2003	2	2.6%
2004	7	9.2%
2005	20	26.3%
2006	14	18.4%
2007	17	22.4%
2008	2	2.6%
2009	2	2.6%
不明	2	2.6%
総計	76	100.0%

インフルエンザウイルス型別

	症例数 (%)	
A型インフルエンザ	32	42.1%
B型インフルエンザ	12	15.8%
不明	32	42.1%
総計	76	100.0%

患者年齢別②

	症例数 (%)	
6歳以下	10	13.2%
7歳から9歳	1	1.3%
10歳から12歳	1	1.3%
13歳から15歳	3	3.9%
16歳から18歳	1	1.3%
19歳以上	60	78.9%
総計	76	100.0%

副作用発現時期別②

	症例数 (%)	
2000-2001シーズン	3	3.9%
2001-2002シーズン	4	5.3%
2002-2003シーズン	4	5.3%
2003-2004シーズン	8	10.5%
2004-2005シーズン	19	25.0%
2005-2006シーズン	15	19.7%
2006-2007シーズン	17	22.4%
2007-2008シーズン	2	2.6%
2008-2009シーズン	2	2.6%
不明	2	2.6%
総計	76	100.0%

シーズン；8月から7月

突然死における患者背景、発現時期に関する集計

患者年齢別①

	症例数 (%)	
10歳未満	10	17.9%
10代	5	8.9%
20代	6	10.7%
30代	10	17.9%
40代	3	5.4%
50代	7	12.5%
60代	7	12.5%
70代	2	3.6%
80代	3	5.4%
90代	3	5.4%
総計	56	100.0%

患者年齢別②

	症例数 (%)	
6歳以下	10	17.9%
7歳から9歳	0	0.0%
10歳から12歳	1	1.8%
13歳から15歳	3	5.4%
16歳から18歳	1	1.8%
19歳以上	41	73.2%
総計	56	100.0%

性別

	症例数 (%)	
女性	19	33.9%
男性	37	66.1%
総計	56	100.0%

インフルエンザウイルス型別

	症例数 (%)	
A型インフルエンザ	25	44.6%
B型インフルエンザ	12	21.4%
不明	19	33.9%
総計	56	100.0%

副作用発現時期別①

	症例数 (%)	
2001	2	3.6%
2002	6	10.7%
2003	0	0.0%
2004	3	5.4%
2005	16	28.6%
2006	10	17.9%
2007	16	28.6%
2008	2	3.6%
不明	1	1.8%
総計	56	100.0%

副作用発現時期別②

	症例数 (%)	
2000-2001シーズン	1	1.8%
2001-2002シーズン	4	7.1%
2002-2003シーズン	3	5.4%
2003-2004シーズン	3	5.4%
2004-2005シーズン	15	26.8%
2005-2006シーズン	11	19.6%
2006-2007シーズン	16	28.6%
2007-2008シーズン	2	3.6%
不明	1	1.8%
総計	56	100.0%

死亡症例(その他)における患者背景、発現時期に関する集計

患者年齢別①

	症例数 (%)	
10歳未満	1	5.0%
10代	0	0.0%
20代	0	0.0%
30代	0	0.0%
40代	1	5.0%
50代	3	15.0%
60代	1	5.0%
70代	7	35.0%
80代	6	30.0%
90代	1	5.0%
総計	20	100.0%

性別

	症例数 (%)	
女性	7	35.0%
男性	13	65.0%
総計	20	100.0%

副作用発現時期別①

	症例数 (%)	
2001	2	10.0%
2002	0	0.0%
2003	2	10.0%
2004	4	20.0%
2005	4	20.0%
2006	4	20.0%
2007	1	5.0%
2008	0	0.0%
2009	2	10.0%
不明	1	5.0%
総計	20	100.0%

インフルエンザウイルス型別

	症例数 (%)	
A型インフルエンザ	7	35.0%
B型インフルエンザ	0	0.0%
不明	13	65.0%
総計	20	100.0%

患者年齢別②

	症例数 (%)	
6歳以下	0	0.0%
7歳から9歳	1	5.0%
10歳から12歳	0	0.0%
13歳から15歳	0	0.0%
16歳から18歳	0	0.0%
19歳以上	19	95.0%
総計	20	100.0%

副作用発現時期別②

	症例数 (%)	
2000-2001シーズン	2	10.0%
2001-2002シーズン	0	0.0%
2002-2003シーズン	1	5.0%
2003-2004シーズン	5	25.0%
2004-2005シーズン	4	20.0%
2005-2006シーズン	4	20.0%
2006-2007シーズン	1	5.0%
2007-2008シーズン	0	0.0%
2008-2009シーズン	2	10.0%
不明	1	5.0%
総計	18	100.0%

シーズン：8月から7月

死亡症例(全例) 主な併用薬剤の内訳

催眠鎮静剤, 抗不安剤	ベンゾジアゼピン系製剤	4
	バルビツール酸系及びチオバルビツール酸系製剤	1
	その他の催眠鎮静剤, 抗不安剤	2
計		7
抗てんかん剤	ヒダントイン系製剤	1
	その他の抗てんかん剤	2
計		3
解熱鎮痛消炎剤	アニリン系製剤	18
	ピラゾロン系製剤	2
	インドメタシン製剤	2
	フェニル酢酸系製剤	1
	塩基性消炎鎮痛剤	2
	その他の解熱鎮痛消炎剤	15
	パファリン ^{注4)}	1
計		41
抗パーキンソン剤	アマンタジン製剤	1
	ピベリデン製剤	2
	その他の抗パーキンソン剤	1
計		4
精神神経用剤	フェノチアジン系製剤	2
	その他の精神神経用剤	6
計		8
総合感冒剤	非ピリン系感冒剤 (2) ^{注3)}	1
	非ピリン系感冒剤 (4) ^{注3)}	9
計		10
その他の中枢神経系用薬	タルチレリン水和物 ^{注3)}	1
計		1
鎮けい剤	その他の鎮けい剤	2
計		2
耳鼻科用剤	耳鼻科用抗生物質製剤	1
計		1
強心剤	ジギタリス製剤	3
	カフェイン系製剤	1
計		4
不整脈用剤	β -遮断剤	2
	その他の不整脈用剤	3
計		5

利尿剤	抗アルドステロン製剤	2
	その他の利尿剤	4
計		6
血圧降下剤	その他の血圧降下剤	11
計		11
血管拡張剤	冠血管拡張剤	9
計		9
高脂血症用剤	その他の高脂血症用剤	3
計		3
その他の循環器官用薬	ポリスチレンスルホン酸カルシウム ^{注3)}	1
	沈降炭酸カルシウム ^{注3)}	1
計		2
鎮咳剤	デキストロメトルファン製剤	2
	その他の鎮咳剤	5
計		7
去たん剤	システイン系製剤	3
	ブロムヘキシン製剤	3
	その他の去たん剤	8
計		14
鎮咳去たん剤	その他の鎮咳去たん剤	6
計		6
気管支拡張剤	キサンチン系製剤	3
	サルブタモール製剤	1
	その他の気管支拡張剤	10
計		14
その他の呼吸器官用薬	プロピオン酸フルチカゾン ^{注3)}	1
計		1
止しゃ剤, 整腸剤	活性生菌製剤	6
	その他の止しゃ剤, 整腸剤	1
計		7
消化性潰瘍用剤	H ₂ 遮断剤	10
	その他の消化性潰瘍用剤	15
計		25
健胃消化剤	その他の健胃消化剤	5
計		5
制酸剤	無機塩製剤	5
計		5
下剤, 浣腸剤	植物性製剤	4
計		4
利胆剤	胆汁酸製剤	1
計		1
その他の消化器官用薬	他に分類されない消化器官用薬	4

計		4
甲状腺、副甲状腺ホルモン剤	甲状腺ホルモン製剤	1
計		1
副腎ホルモン剤	エピネフリン製剤	1
	コルチゾン系製剤	1
	フッ素付加副腎皮質ホルモン製剤	1
	プレドニゾン系製剤	4
計		7
その他のホルモン剤（抗ホルモン剤を含む。）	すい臓ホルモン剤	1
計		1
その他の泌尿生殖器官及び肛門用薬	ナフトピジル ^{注3)}	1
計		1
化膿性疾患用剤	外用抗生物質製剤	1
計		1
鎮痛、鎮痒、収斂、消炎剤	その他の鎮痛、鎮痒、収斂、消炎剤	1
計		1
寄生性皮膚疾患用剤	イミダゾール系製剤	1
計		1
ビタミン剤 ^{注2)}	ビタミン剤 ^{注4)}	1
計		1
ビタミンA及びD剤	合成ビタミンD製剤	1
計		1
ビタミンB剤（ビタミンB1剤を除く。）	パントテン酸系製剤	2
計		2
ビタミンK剤	メナテトレノン ^{注3)}	1
計		1
混合ビタミン剤（ビタミンA・D混合製剤を除く。）	その他の混合ビタミン剤（ビタミンA・D混合製剤を除く。）	1
計		1
糖類剤	ブドウ糖製剤	2
計		2
たん白アミノ酸製剤	その他のたん白アミノ酸製剤	1
計		1

血液代用剤	生理食塩液類	1
	その他の血液代用剤	6
計		7
止血剤	抗プラスミン剤	1
計		1
血液凝固阻止剤	ジクマロール系製剤	2
計		2
その他の血液・体液用薬	他に分類されない血液・体液用薬	7
計		7
解毒剤	その他の解毒剤	1
計		1
痛風治療剤	アロプリノール製剤	2
計		2
酵素製剤	その他の酵素製剤	5
計		5
糖尿病用剤	スルフォニル尿素系製剤	2
計		2
他に分類されない代謝性医薬品	他に分類されないその他の代謝性医薬品	6
計		6
抗ヒスタミン剤	フェノチアジン系製剤	1
	その他の抗ヒスタミン剤	6
計		7
その他のアレルギー用薬	フマル酸ケトチフェン ^{注3)}	1
	モンテルカストナトリウム ^{注3)}	1
計		2
漢方製剤 ^{注2)}	葛根湯 ^{注3)}	1
	桂枝湯 ^{注3)}	1
	小柴胡湯 ^{注3)}	1
	麻黄湯 ^{注3)}	2
計		5
その他の生薬及び漢方処方に基づく医薬品 ^{注2)}	大黄 ^{注4)}	1
計		1
主としてグラム陽性菌に作用するもの	リンコマイシン系抗生物質製剤	1
計		1
主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの	ペニシリン系抗生物質製剤	5
	セフェム系抗生物質製剤	17
	ホスホマイシン製剤	1
	その他の主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの	3
計		26

主としてグラム陽性菌、 マイコプラズマに作用す るもの	エリスロマイシン製剤	1
	キタサマイシン製剤	1
	その他の主としてグラム陽性菌、マイコプラズマに作用するもの	6
計		8
主としてグラム陽性・陰 性菌、リケッチア、クラ ミジアに作用するもの	テトラサイクリン系抗生物質製剤	2
計		2
合成抗菌剤	ピリドンカルボン酸系製剤	2
計		2
血液製剤類	血漿分画製剤	2
計		2
抗原虫剤	その他の抗原虫剤	1
計		1
Unknown drug (不明薬) ^{注5)}		9

注1) 医薬品データファイルVer2008.04.21を使用した

注2) 薬効中分類

注3) 一般名

注4) 医師記載名

注5) 併用薬剤のうち、医薬品コードの特定されていないもの

死亡症例(原因不明) 主な併用薬剤の内訳

催眠鎮静剤, 抗不安剤	ベンゾジアゼピン系製剤			2
	バルピツール酸系及びチオバルピツール酸系製剤			1
計				3
抗てんかん剤	その他の抗てんかん剤			1
計				1
解熱鎮痛消炎剤	アニリン系製剤			14
	ピラゾロン系製剤			2
	インドメタシン製剤			1
	フェニル酢酸系製剤			1
	塩基性消炎鎮痛剤			1
	その他の解熱鎮痛消炎剤			12
	パファリン ^{注4)}			1
計				32
抗パーキンソン剤	アマンタジン製剤			1
	ピペリデン製剤			2
	その他の抗パーキンソン剤			1
計				4
精神神経用剤	フェノチアジン系製剤			2
	その他の精神神経用剤			4
計				6
総合感冒剤	非ピリン系感冒剤 (2) ^{注3)}			1
	非ピリン系感冒剤 (4) ^{注3)}			7
計				8
その他の中枢神経系用薬	タルチレリン水和物 ^{注3)}			1
計				1
鎮けい剤	その他の鎮けい剤			1
計				1
耳鼻科用剤	耳鼻科用抗生物質製剤			1
計				1
強心剤	ジギタリス製剤			1
	カフェイン系製剤			1
計				2
不整脈用剤	その他の不整脈用剤			1
計				1

血圧降下剤	その他の血圧降下剤	4
計		4
血管拡張剤	冠血管拡張剤	2
計		2
高脂血症用剤	その他の高脂血症用剤	2
計		2
その他の循環器官用薬	沈降炭酸カルシウム ^{注3)}	1
計		1
鎮咳剤	デキストロメトर्फアン製剤	1
	その他の鎮咳剤	4
計		5
去たん剤	システイン系製剤	2
	ブロムヘキシン製剤	2
	その他の去たん剤	7
計		11
鎮咳去たん剤	その他の鎮咳去たん剤	5
計		5
気管支拡張剤	キサントリン系製剤	1
	サルブタモール製剤	1
	その他の気管支拡張剤	7
計		9
止しゃ剤, 整腸剤	活性生菌製剤	3
	その他の止しゃ剤, 整腸剤	1
計		4
消化性潰瘍用剤	H ₂ 遮断剤	5
	その他の消化性潰瘍用剤	9
計		14
健胃消化剤	その他の健胃消化剤	3
計		3
制酸剤	無機塩製剤	2
計		2
下剤, 浣腸剤	植物性製剤	1
計		1
利胆剤	胆汁酸製剤	1
計		1
その他の消化器官用薬	他に分類されない消化器官用薬	3
計		3
副腎ホルモン剤	エピネフリン製剤	1
	フッ素付加副腎皮質ホルモン製剤	1
	プレドニゾン系製剤	2
計		4

その他のホルモン剤（抗 ホルモン剤を含む。）	すい臓ホルモン剤				1
計					1
その他の泌尿生殖器官及 び肛門用薬	ナフトピジル ^{注3)}				1
計					1
化膿性疾患用剤	外用抗生物質製剤				1
計					1
鎮痛，鎮痒，収斂，消炎 剤	その他の鎮痛，鎮痒，収斂，消炎剤				1
計					1
寄生性皮膚疾患用剤	イミダゾール系製剤				1
計					1
ビタミン剤 ^{注2)}	ビタミン剤 ^{注4)}				1
計					1
ビタミンB剤（ビタミン B1剤を除く。）	パントテン酸系製剤				2
計					2
ビタミンK剤	メナテトレノン ^{注3)}				1
計					1
糖類剤	ブドウ糖製剤				1
計					1
たん白アミノ酸製剤	その他のたん白アミノ酸製剤				1
計					1
血液代用剤	その他の血液代用剤				3
計					3
止血剤	抗プラスミン剤				1
計					1
血液凝固阻止剤	ジクマロール系製剤				1
計					1
その他の血液・体液用薬	他に分類されない血液・体液用薬				4
計					4
解毒剤	その他の解毒剤				1

計		1
痛風治療剤	アロプリノール製剤	1
計		1
酵素製剤	その他の酵素製剤	5
計		5
糖尿病用剤	スルフォニル尿素系製剤	1
計		1
他に分類されない代謝性医薬品	他に分類されないその他の代謝性医薬品	4
計		4
抗ヒスタミン剤	フェノチアジン系製剤	1
	その他の抗ヒスタミン剤	6
計		7
その他のアレルギー用薬	フマル酸ケトチフェン ^{注3)}	1
計		1
漢方製剤 ^{注2)}	麻黄湯 ^{注3)}	1
計		1
主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの	ペニシリン系抗生物質製剤	4
	セフェム系抗生物質製剤	9
	ホスホマイシン製剤	1
	その他の主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの	1
計		15
主としてグラム陽性菌、マイコプラズマに作用するもの	エリスロマイシン製剤	1
	キタサマイシン製剤	1
	その他の主としてグラム陽性菌、マイコプラズマに作用するもの	2
計		4
合成抗菌剤	ピリドンカルボン酸系製剤	2
計		2
血液製剤類	血漿分画製剤	2
計		2
Unknown drug (不明薬) ^{注5)}		8

注1) 医薬品データファイルVer2008.04.21を使用した

注2) 薬効中分類

注3) 一般名

注4) 医師記載名

注5) 併用薬剤のうち、医薬品コードの特定されていないもの

死亡症例(全例) 既往症・合併症

喘息様気管支炎	1		1
気管支炎		2	2
急性気管支炎	2	1	3
胃腸炎	1		1
B型肝炎	1		1
H I V感染		1	1
A型インフルエンザウイルス感染	1		1
インフルエンザ ^{注2)}		1	1
感冒		1	1
急性咽頭炎		1	1
咽頭炎		2	2
肺炎		2	2
急性肺炎	1		1
肺結核	1		1
肺結核(左上葉切除) ^{注2)}	1		1
破傷風	1		1
結核	1		1
結核後遺症		1	1
陳旧性結核	1		1
尿路感染	1		1
水痘	1		1
ウイルス性心膜炎		1	1
仮性ク룹		1	1
血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫		1	1
胃癌	1		1
悪性リンパ腫	1		1
中耳の悪性新生物		1	1
卵巣嚢腫		1	1
副腎新生物	1		1
D I C		1	1
汎血球減少症		1	1
クッシング症候群	1		1

疾患名	症例数	合併症	合計
甲状腺機能低下		1	1
糖尿病		8	8
境界型糖尿病	1		1
痛風	1		1
肥満		1	1
高脂血症		1	1
不眠症		1	1
統合失調症		1	1
脳梗塞	2	2	4
脳梗塞後遺症		1	1
糖尿病性昏睡	1		1
下肢両麻痺		1	1
インフルエンザ脳症		1	1
てんかん		2	2
熱性痙攣	1		1
頭痛		1	1
精神遅滞		1	1
アルツハイマー型認知症		1	2
下肢麻痺	1		1
ラクナ梗塞		1	1
緑内障		1	1
難聴	1		1
狭心症		1	1
大動脈弁狭窄		1	1
不整脈	1	2	3
心房細動	1	3	4
発作性心房細動		2	2
完全房室ブロック	2	1	3
第一度房室ブロック		1	1
心不全		1	1
慢性心不全		2	2
うっ血性心不全	1	1	2
期外収縮		1	1
僧帽弁閉鎖不全症	1	1	2
三尖弁閉鎖不全症	1		1

集計用名称	既往症	合併症	総計
冠動脈不全		1	1
拡張型心筋症		1	1
心臓弁膜症		1	1
心筋梗塞	1		1
高血圧性心疾患		1	1
本態性高血圧症		1	1
高血圧	1	12	13
高血圧症 ^{注2)}	1		1
喘息		1	1
気管支喘息	1	1	2
慢性気管支炎		2	2
慢性呼吸不全		1	1
喉頭痙攣		1	1
睡眠時無呼吸症候群	1		1
痔瘻	1		1
直腸障害		1	1
便秘		1	1
クローン病	1		1
十二指腸潰瘍	1		1
慢性胃炎		2	2
胃炎		1	1
麻痺性イレウス		1	1
混合型単径ヘルニア	1		1
慢性膀胱炎	1	1	2
逆流性食道炎	1		1
アルコール性膀胱炎	1		1
慢性肝炎	1	1	2
肝機能障害		1	1
急性肝炎	1		1
アルコール性肝炎	1		1
光線過敏症	1		1
腰部脊柱管狭窄症		1	1
廃用性骨粗鬆症		1	1
骨粗鬆症		1	1
下肢の変形	1		1

集約語	既知症	頻度	割合
慢性腎炎		1	1
腎不全		1	1
慢性腎不全		1	1
膀胱障害		1	1
腎機能低下		1	1
糖尿病性腎症		1	1
前立腺肥大症	1	1	2
脳性麻痺		1	1
筋強直性ジストロフィー		1	1
ダウン症候群		1	1
活動状態低下		1	1
血清クレアチンホスホキナーゼ増加		1	1
大腿骨頸部骨折	1		1
事故による外傷	1		1
硬膜下血腫	1		1

注1). 一部を除きMedDRA/J Version11.0 下位語 (LLT) を使用した

注2). 医師記載名称

死亡症例(原因不明) 既往症・合併症

既往症・合併症	例数	例数	例数
喘息様気管支炎	1		1
気管支炎		2	2
急性気管支炎	2	1	3
胃腸炎	1		1
B型肝炎	1		1
HIV感染		1	1
A型インフルエンザウイルス感染	1		1
感冒		1	1
急性咽頭炎		1	1
咽頭炎		1	1
肺炎		2	2
急性肺炎	1		1
破傷風	1		1
結核後遺症		1	1
陳旧性結核	1		1
尿路感染	1		1
水痘	1		1
ウイルス性心膜炎		1	1
仮性ク룹		1	1
血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫		1	1
胃癌	1		1
悪性リンパ腫	1		1
中耳の悪性新生物		1	1
卵巣嚢腫		1	1
副腎新生物	1		1
DIC		1	1
汎血球減少症		1	1
クッシング症候群	1		1
糖尿病		2	2
痛風	1		1
肥満		1	1
統合失調症		1	1

集計用名称	数	数	数
脳梗塞	2		2
脳梗塞後遺症		1	1
糖尿病性昏睡	1		1
下肢両麻痺		1	1
インフルエンザ脳症		1	1
てんかん		1	1
熱性痙攣	1		1
頭痛		1	1
下肢麻痺	1		1
ラクナ梗塞		1	1
難聴	1		1
大動脈弁狭窄		1	1
不整脈	1	1	2
心房細動		1	1
発作性心房細動		1	1
第一度房室ブロック		1	1
心不全		1	1
慢性心不全		2	2
うっ血性心不全	1		1
期外収縮		1	1
僧帽弁閉鎖不全症	1		1
三尖弁閉鎖不全症	1		1
冠動脈不全		1	1
心臓弁膜症		1	1
高血圧	1	4	5
喘息		1	1
気管支喘息		1	1
慢性気管支炎		1	1
慢性呼吸不全		1	1
喉頭痙攣		1	1
睡眠時無呼吸症候群	1		1
痔瘻	1		1
直腸障害		1	1
クローン病	1		1
十二指腸潰瘍	1		1

胃炎		1	1
麻痺性イレウス		1	1
混合型尿管ヘルニア	1		1
慢性膵炎	1		1
逆流性食道炎	1		1
アルコール性膵炎	1		1
慢性肝炎	1		1
肝機能障害		1	1
急性肝炎	1		1
アルコール性肝炎	1		1
光線過敏症	1		1
腰部脊柱管狭窄症		1	1
廃用性骨粗鬆症		1	1
骨粗鬆症		1	1
下肢の変形	1		1
腎不全		1	1
慢性腎不全		1	1
膀胱障害		1	1
腎機能低下		1	1
前立腺肥大症		1	1
筋強直性ジストロフィー		1	1
ダウン症候群		1	1
活動状態低下		1	1
血清クレアチンホスホキナーゼ増加		1	1
事故による外傷	1		1

注) MedDRA/J Version11.0 下位語 (LLT) を使用した

【要望書・意見書等の写し】

- 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（2008年2月14日、薬害タミフル脳症被害者の会）…………… 1
- オセルタミビル（タミフル）と異常行動に関する廣田班調査の結果の訂正と、タミフル使用禁止措置を求める要望書（2008年2月14日、NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック））…………… 4
- 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、ならびに遅発性の反応（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（2008年6月19日、NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック））…………… 21
- タミフルと突然死・異常行動との因果関係を認め、被害者全員の救済を求める要望書（2008年7月27日、薬害タミフル脳症被害者の会）…………… 86
- 要望書（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））…………… 92
- 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（平成20年7月28日、正しい治療と薬の情報）…………… 98
- インフルエンザ治療剤タミフルについての緊急要望書（2008年8月29日、新薬科学研究者技術者集団）…………… 114
- タミフルの使用禁止措置に関する意見書（2008年9月12日、薬害オンブズパーソン会議）…………… 116
- 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）…………… 120
- 「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（2008年12月24日、薬害オンブズパーソン会議）…………… 121
- 要望書（2008年8月5日、小児科医有志）…………… 129

厚生労働大臣 舛添 要一 様

2008年2月14日

薬害タミフル脳症被害者の会

代表 秦野 竜子

代理 軒端 晴彦

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、タミフルによって子どもが死亡す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。

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84人、うち、異常行動後の『事故死』は8人ですが、突然死は52人に上るとのことです。

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、その直後の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。52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も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。

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。

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」によるこの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、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。本年もまだタミフルが使用されているため、日本のどこかで、タミフルによる突然死や異常行動で尊い命が奪われているのではないかと心配いたします。

さる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」）の結果が公表されました。その結果は、驚くべきことに、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した。因果関係を否定するような調査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。これは半ば「廣田班」調査の欠陥を認めておられるからではないでしょうか。

NPO法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）において検討された結果、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、適切な解析で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、適切な対策を望みます。

また、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て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。

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。

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、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。

記

1. 廣田班の調査結果をはじめ、基礎、臨床ならびに疫学調査を、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撤回すること
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

2008年2月14日

舛添要一 厚生労働大臣

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

【委員】 土屋 文人 東京医科歯科大学歯学部附属病院薬剤部長

中澤 憲一 国立医薬品食品衛生研究所薬理部長

松本 和則 国際医療福祉大学教授

【参考人】 飯沼 雅朗 社団法人日本医師会常任理事

一瀬 邦弘 東京都立豊島病院院長

猪熊 茂子 東京都立駒込病院アレルギー膠原病科部長

浦田重治郎 国立精神・神経センター国府台病院院長

大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所副所長

岡部 信彦 国立感染症研究所感染症情報センター長

鴨下 重彦 国立国際医療センター名誉総長

工藤宏一郎 国立国際医療センター国際疾病センター長

倉田 雅子 納得して医療を選ぶ会事務局長

児玉 孝 社団法人日本薬剤師会副会長

新見 伸吾 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部第三室長

日野 治子 公立学校共済組合関東中央病院皮膚科部長

広津 千尋 明星大学理工学部教授

榎田 浩史 東京医科歯科大学大学院心肺統御麻酔学教授

水口 雅 東京大医学部大学院医学系研究科国際生物医科学講座教授

三田村秀雄 東京都済生会中央病院副院長

宮坂 勝之 長野県立こども病院長

宮村 達男 国立感染症研究所長

桃井真里子 自治医科大学小児科学教授

ならびに、その他基礎ワーキンググループ委員、臨床ワーキンググループ委員各位

オセルタミビル（タミフル）と異常行動に関する廣田班調査の結果の訂正と、タミフル使用禁止措置を求める要望書

NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェックセンター） 浜 六郎

〒543-0062 大阪市天王寺区 7 9

TEL 06-6771-6457 FAX 06-6771-6347

URL: <http://www.npojip.org> e-mail: info@npojip.org

要望事項

1. 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公表された平成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」研究班に対して、第一次予備解析の誤りを訂正し、正しい結果を公表するよう求めること。
2. 訂正された適切な結果、すなわち、全年齢および10歳未満で、タミフルは異常行動を有意に増加するとの事実を踏まえ、速やかに、全年齢でのタミフル使用禁止措置をとること。
3. そのうえで、速やかに、承認取り消し・回収の措置をとること。

要望理由のまとめ

1. 薬害再発防止、医薬品行政見直しは、タミフル薬害の見直し抜きには不可能です。
2. これまでの症例の特徴と動物実験などの知見から、タミフル服用と突然死・異常行動（死）との関連は明らかです。
3. 症例シリーズからみたタミフルと異常行動の関係の特徴と、初期疫学調査（横田班調査）の結果とは一致しています。
4. 以上を前提として、今回の廣田班のデータを見る必要があります。
5. 廣田班調査の予備解析方法の誤りを正し適切な解析をすれば、タミフル服用と異常行動との関連は有意であり、タミフルが異常行動を増加させることを強く示唆しています。
6. 廣田班第一次予備解析の解析方法にはタミフル群の異常行動が過小となり、非タミフル群の異常行動を過大とさせる3つの重大な誤りがあります。
第1に、タミフル処方群（以下「処方群」）からタミフル服用前の異常行動「早期発症薬剤非服用イベント」を除き、タミフル非処方群（以下「非処方群」）にもあるタミフル以外の薬剤服用前の「早期発症薬剤非服用イベント」を非処方群から除くことなく解析しています。
第2に、処方群の「早期発症薬剤非服用イベント」を、異質な非処方群にいれて解析しています（しかも、その数は全年齢では非処方群のイベント数よりも多い）。
第3に、処方群でタミフルの服用（時間）が記入されていない例のうち、異常行動が起きた例はタミフル群から除き、異常行動が起きなかった例はタミフル群に含めて解析しています。
7. 処方群と非処方群の比較データは危険度を少なめに見積もった推定値です。
8. 1日目のオッズ比は、より大きいと推測されます。
9. タミフル処方群の異常行動発症増加は10歳未満でも認められます。
10. 廣田班調査は10歳未満についても使用禁止の措置をとる根拠となります。
11. タミフルによる短期突発型反応の起きる仕組みは解明されてきています。
12. 廣田班データは、タミフルと異常行動との関連を強く示すデータであり、作用機序を考慮すれば、突然死や遅発持続型反応との関連をも支持している
13. 全年齢でタミフル使用中止措置を至急とることを要望します

要望理由の詳細

1. 薬害再発防止、医薬品行政見直しは、タミフル薬害の見直し抜きには不可能
これまで NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）では、繰り返しタミフルと突然死・異常行動後事故死など重篤な害との因果関係を認め、使用中止・承認取り消し・回収をふくめ、適切な薬害防止対策をとるよう、厚生労働大臣に要望してまいりました (<http://npojip.org/contents/sokuho/1.html>)。

因果関係を示す多くの知見がありながら、厚生労働省では因果関係を依然として認めず、適切な対策を何ら講じておられません。

この間、判明しているだけでもタミフル服用後の死亡例は、厚生労働省が収集され

てきた71人に加え、当センター独自に収集・評価した13人をあわせると、84人に達します。うち、突然死は、厚生労働省が認定しただけでも39人、当センターの独自の評価では52人に達します。紙一重の違いで死亡を免れた重症例、重度の障害を残す被害など、多数の方々が被害にあっておられます（詳しくは、浜六郎著、『やっぱり危ないタミフル』、㈱金曜日[1]、TIP誌2007年11月号[2]、12月号[3]（2008年1月号[4]）重要な訂正を参照ください）。

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、舛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ておられます。

薬害の再発防止、医薬品行政の見直しをされるなら、まず「タミフル」による、この薬害を見直すことから始めていただきたいと存じます。

【廣田班の調査結果を解釈するための前提】

2. これまでの症例の特徴と動物実験などの知見から、タミフル服用と突然死・異常行動（死）との関連は明らかであった

- a) タミフル服用後の害反応（副作用）には、服用後1～2回に生じる中枢抑制作用による突然死や異常行動など短期突発型の反応と、数日間服用後に生じる感染症の増悪や血糖値上昇、出血、遅発・持続型の精神神経症状などを含む、遅発・遷延型反応があります[1-4]。
- b) 体温低下、行動緩徐、睡眠、チアノーゼ、呼吸抑制による突然死、解剖により肺水腫を高頻度に認めることなどがヒトでの突然死につながる短期突発型反応の特徴ですが、これらの症状・所見はすべて、動物実験でも確認されていますので因果関係は明瞭です[1-4]。さらに、訂正された脳中オセルタミビル濃度と死亡率あるいは有症状の割合との相関の高さ（相関係数 $r=0.992$ 、 0.999 ）も因果関係を強く示しています[5]。
- c) このような症状を呈するのは、睡眠剤や麻酔剤など中枢抑制剤の特徴です。ベンゾジアゼピン剤やバルビタール剤など中枢抑制剤が、制御異常（dyscontrol）により異常行動や幻覚、せん妄などを生じうることは薬理学の常識です。したがって、未変化体オセルタミビルが脳中に移行し高濃度となった場合にこうした異常行動は十分に起こりうることであり、これまでの知見からでも因果関係があるといえます[1-5]。
- d) さらに最近、突然死や異常行動など短期突発型反応の起きる機序が解明されてきました。血液-脳関門において未変化体オセルタミビルの排出トランスポーターの役割をP-糖タンパクが担っていることが、3グループにより解明されました。また、インフルエンザに罹患すれば、P-糖タンパクの機能が低下して、離乳前の未熟ラットのような状態に一時的になりうることも指摘されており、インフルエンザ罹患時に未変化体オセルタミビルが脳中に高濃度になり中枢を抑制し、その程度によっては突然死や異常行動を起こしうるということが十分推察されます[1-5]。

e)そして、インフルエンザの回復とともにP-糖タンパクの機能が回復するため、タミフルの服用を続けていても異常行動は起きなくなることも、十分に理解できます[1-5]。

3. 症例シリーズからみたタミフルと異常行動の関係の特徴と、初期疫学調査（横田班調査）の結果とは一致している

a)症例シリーズ（厚生労働省などの突然死症例の当センターによる解析、FDAによる2006年11月の解析など）におけるタミフル服用と症状発現のタイミングを見ると、80%以上の症例で、タミフルを1～2回服用後に症状が生じています[1, 2]。

b)また、2006年10月に公表された横田班の調査データを適切に解析すると、全体のオッズ比は1.7（有意）でしたが、初日の最も異常行動が起きやすい時間帯ではオッズ比が3.7以上（有意）と、高いオッズ比が得られました[6, 7]。

c)このように、症例シリーズからみたタミフルと異常行動の関係の特徴と、初期疫学調査（横田班調査）の結果とは一致していました[1-7]。

4. 以上を前提として、今回の廣田班のデータを見る必要がある

すなわち、廣田班の調査結果において、よほど重大な偏りがない限り、タミフル処方群と非処方群の間に有意な関連（割合の有意差）が認められた場合には、より因果関係を補強するものと考えする必要があります。

【廣田班調査の問題点】

5. 廣田班調査の予備解析方法の誤りを正し適切な解析をすれば、タミフル服用と異常行動との関連は有意であり、タミフルが異常行動を増加させることを強く示唆している

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」）の結果が公表されました（<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/12/dl/s1225-7y.pdf>）。

あくまでも第一次予備解析の結果であり最終結果ではないと、廣田氏は言っておりましたが、全年齢の異常行動の発症割合は、タミフル非服用群（以下「非服用群」）22.0%、タミフル服用群（以下「服用群」）9.7%、オッズ比0.382（95%信頼区間0.338-0.432, $p < 0.0001$ ）、すなわち、服用群が非服用群に比べて半分にも満たず、かえって異常行動が少なかったというものでした。

この結果は、従来の知見と著しく矛盾し不自然です。そこで、NPO法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）において解析したところ、タミフル処方群（以下「処方群」）は、タミフル非処方群（以下「非処方群」）に比較して有意に異常行動の頻度が高く、最も低く見積もって、オッズ比1.37（95%信頼区間1.18-1.58, $p < 0.0001$ ）でした[8]。

この結果は、タミフルが異常行動を増加させることを強く示唆しています。詳細は、別添のTIP誌2008年1月号、p1～7「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」[9]をご参照ください。

6. 廣田班第一次予備解析の解析方法にはタミフル群の異常行動が過小となり、非タミフル群の異常行動を過大とさせる3つの重大な誤りがある[9]

廣田班第一次予備解析の解析方法には、タミフル群の異常行動の割合が過小となり、非タミフル群の異常行動の割合を過大とさせる3つの重大な誤りがあります。

第1に、タミフル処方群（以下「処方群」）からタミフル服用前の異常行動「早期発症薬剤非服用イベント」を除き、タミフル非処方群（以下「非処方群」）にもあるタミフル以外の薬剤服用前の「早期発症薬剤非服用イベント」を非処方群から除くことなく解析しています。

第2に、処方群の「早期発症薬剤非服用イベント」を、異質な非処方群に入れて解析しています（しかも、その数は全年齢では非処方群のイベント数よりも多い）。

第3に、処方群でタミフルの服用（時間）が記入されていない例のうち、異常行動が起きた例はタミフル群から除き、異常行動が起きなかった例はタミフル群に含めて解析しています。

7. 処方群と非処方群の比較データは危険度を少なめに見積もった推定値[9]

予備解析報告で提示されたデータを用いた適切な解析方法は、異常行動発症割合を処方群と非処方群で比較することです。

この方法でオッズ比を求めると、服用群と非服用群における、薬剤服用後（タミフル群はタミフル服用後、非タミフル群はタミフル以外の薬剤服用後）の異常行動発症割合の比較により得られたオッズ比よりも少ないため、小さめに見積もった推定値となります。

しかし、絶対リスク増加や、NNH（Number Needed to Harm：純粹にタミフルは何人に1人異常行動が起させるか）の値は変わりません。薬剤によらない異常行動や他の薬剤による非特異的な異常行動は、タミフル処方群にも非処方群にも同程度に含まれるからです。

8. 1日目のオッズ比は、より大きいと推測される

タミフル服用後の異常行動や突然死の症例（ケースシリーズ）を詳細に分析すると、その80%以上が1～2回目のタミフル服用後数時間以内に発症しています。横田班の調査結果でも、異常言動・異常行動は1日目に集中しています。

また、ランダム化比較試験の結果、嘔吐の発症頻度は、2日目以降はほとんど差がなく、1日目に集中しています。

したがって、廣田班調査でも、1日目だけを集計すれば、オッズ比はより大きな値となると推測されます。

9. タミフル処方群の異常行動発症増加は10歳未満でも認められました

全体から10歳代の数字を差し引いた値で、10歳未満についてもその危険度を推計したところ、オッズ比1.28（95%信頼区間1.08-1.52, $p=0.0041$ ）であり、有意な関連が認められました[9]。

【廣田班調査の持つ意味】

10. 廣田班調査は10歳未満についても使用禁止の措置をとる根拠となる

予備解析とはいっても、小児の全年齢でタミフルと異常行動との関連が認められました。また、10歳未満についても有意な関連が認められました。

厚生労働省は昨年3月、「因果関係が否定的」とした段階でも10歳代について「原則禁止」の措置をとりました。

そのうえ、因果関係を再検討するための1万人規模の調査を行なった結果、有意な関連が認められたのですから、10歳代はもちろん、10歳未満についても「全面禁止」とすべきです。

11. タミフルによる短期突発型反応の起きる仕組みは解明されてきている

先に詳述したように(2-a～e)、突然死・異常行動など短期突発型は、睡眠剤や麻酔剤と同様の性質を有する未変化体オセルタミビルがインフルエンザ罹患により機能が低下した血液-脳関門のP-糖タンパクで排出されがたくなり脳中に高濃度となり、呼吸抑制あるいは脱制御の結果生じると推察されます[1-4]。

また、遅発・持続型の異常行動や肺炎・敗血症、出血などは、活性体オセルタミビル(オセルタミビルカルボキシレート)がヒト細胞のノイラミニダーゼ活性を低下させ、細胞膜など生体膜の劣化を招き機能低下する結果と推察されます[1-4]。

このように、タミフルによる害反応(副作用)の起きる仕組みは、短期突発型についても、遅発持続型についても解明されてきております[1-4]。

12. 廣田班データは、タミフルと異常行動との関連を強く示すデータであり、作用機序を考慮すれば、突然死や遅発持続型反応との関連をも支持している

今回の廣田班のデータは、少なくともタミフルと異常行動との関連を強く示すデータであり、作用機序(中枢抑制作用)を考慮すれば、突然死との関連をも支持するデータと考えるべきです。

したがって、突然死が多発している20歳以上の年齢層についても、タミフルの危険性を示す根拠となる重要なデータとなっています。

なお、遅発・持続型反応との関連については、今回の調査では直接的な証明とはなりません、その作用機序(ヒトのノイラミニダーゼを阻害)[1-4]を考慮すれば、十分に危険性を考慮すべきものです。

13. 全年齢でタミフル使用中止措置を至急とることを要望します

現在はインフルエンザ・シーズンの最中です。大変緊急性を要することです。廣田班に対して、至急、解析結果の訂正と、正しい解析結果の公表を求めていると存じます。

また、正しい解析結果に基づき、タミフルと異常行動・突然死との因果関係を認め、至急、全年齢でタミフル使用中止措置をとられるよう要望いたします。

最後に、もう一度、薬害の再発防止、医薬品行政の見直しは、まずタミフル薬害の見直し抜きにはありえないことを申し上げたいと存じます。

薬害C型肝炎の和解に際して、福田康夫総理と舛添要一厚生労働大臣が異口同音に明言された言葉を、もう一度繰り返させていただきます。

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」と述べられました。また、舛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」と明言されました。

薬害の再発防止、医薬品行政の見直しをされるなら、まず「タミフル」による、この薬害を見直すことから始めていただきたいと存じます。この問題の早期解決ができないならば、薬害は繰り返されます。否、現に薬害は拡大しております。一刻も早く、因果関係を認められ、タミフルの使用を全面的に中止されるよう、要望いたします。

そのうえで、速やかに、承認取り消し・回収の措置をとるよう、要望いたします[10]。

なお、別添要望書および公開質問状を、廣田班責任者の廣田良夫教授あてに2008年2月8日に提出済みである[11]ことを申し添えます。

参考文献

1. 浜六郎、『やっぱり危ないタミフル』、(株)金曜日、2008年2月15日発行
2. 浜六郎、オセルタミビル(タミフル)の害—主要な2タイプとその発症機序の考察(1)、TIP「正しい治療と薬の情報」22(11):121-127、2007
3. 同、同(2)、同22(12):131-138、2007
4. 浜六郎、オセルタミビル(タミフル)の脳中移行に関する訂正とその解説、TIP「正しい治療と薬の情報」23(1):7-8、2008
5. 浜六郎、オセルタミビル(タミフル)の害—作業班に開示された因果関係を示唆する知見について、TIP「正しい治療と薬の情報」22(12):136-138、2007
6. 浜六郎、タミフルは初日昼(初回服用後)に異常言動を起こす(その1)厚労省研究班報告書とFDA報告を正しく読めば因果関係は明瞭、TIP「正しい治療と薬の情報」,21(11):110-116、2006 http://www.tip.gr.jp/pdf/2006/2006_11.pdf
7. 浜六郎、タミフルは初日昼(初回服用後)に異常言動を起こす(その2)厚労省研究班報告書とFDA報告を正しく読めば因果関係は明瞭、TIP「正しい治療と薬の情報」,21(12):127-131、2006 http://www.tip.gr.jp/pdf/2006/2006_12.pdf
8. NPO 法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)、タミフル薬害:1万人調査で有意の関連、10歳未満も、『薬のチェック』速報版No101(2008.1.14)
<http://npojip.org/sokuho/080114-all.html>
9. 浜六郎、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>
10. NPO 法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)、タミフル(リン酸オセルタミフルビル)の承認取り消しと回収を求める要望書、『薬のチェック』速報版No80(2007.3.26) <http://npojip.org/sokuho/070326.html>
11. 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』速報版No102(2008.2.9) <http://npojip.org/sokuho/080209.html>

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」代表研究者：
大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学教授 廣田良夫 様

オセルタミビル（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の公開質問

NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック） 代表 浜 六郎
〒543-0062 大阪市天王寺区上汐3-2-17 902
TEL 06-6771-6345 FAX 06-6771-6347
URL: <http://www.npojip.org> e-mail gec00724@nifty.com

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」（以下「廣田班」）の代表者として貴殿は、第一次予備解析（以下「予備解析」）の結果を公表されました（<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/12/dl/s1225-7y.pdf>）。

あくまでも第一次予備解析の結果であり最終結果ではないとされましたが、全年齢の異常行動の発症割合は、タミフル非服用群（以下非服用群）22.0%、タミフル服用群（以下服用群）9.7%、オッズ比0.382（95%信頼区間0.338-0.432, $p < 0.0001$ ）、すなわち、服用群が非服用群に比べて半分にも満たず、かえって異常行動が少なかったというものでした。

この結果は、従来の知見と著しく矛盾し不自然です。そこで、NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）（当センター）において、独自に解析したところ、タミフル処方群（以下、処方群）は、タミフル非処方群（以下、非処方群）に比較して有意に異常行動の頻度が高く、最も低く見積もって、オッズ比1.37（95%信頼区間1.18-1.58, $p < 0.0001$ ）、最大でオッズ比2.56（95%信頼区間1.83-3.61）と推定されました。詳細は、TIP誌2008年1月号p1~7（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）をご参照ください。

両者の違いの原因を検討したところ、予備解析結果の解析方法には根本的な欠陥（誤分類）があるのではないかと疑念がぬぐえません。そこで、以下の質問にお答えくださるようお願い申し上げます（該当番号に○印 and/or 記述下さい）。

質問

1. 予備解析 p14 下段の表（全症例[タミフル×異常行動]：実データ）において、タミフルが処方され服用した人のうち285人(b)に生じたタミフル服用前の異常行動は、発症時期の面からは「早期発症イベント」、薬剤使用面からは、薬剤服用と無関係のイベントすなわち「薬剤非服用イベント」です。したがって総合的に見て「早期発症薬剤非服用イベント」と言えます。

(1) この薬剤使用と無関係のイベント早期発症例「早期発症薬剤非服用イベント」は、処方群だけでなく、非処方群（他薬剤のみ処方された群）にも存在するはずと考えますが、いかがでしょうか。

- 1) そのとおりである
- 2) そうではない⇒その理由をお書きください
()
- 3) わからない

(2) 処方群から「早期発症薬剤非服用イベント」(タミフル服用前に発症した異常行動：(b)285人)を除くなら、非処方群からも、それに相当する「薬剤非服用イベント」(タミフル以外の薬剤を服用する前に発症した異常行動)を除くべきと考えます。この考え方は妥当でしょうか。

- 1) 妥当である
- 2) 妥当でない⇒その理由をお教えてください
()
- 3) わからない

(3) 予備解析結果として提示されたデータを用いるだけでは、非処方群から除くべき「早期発症薬剤非服用イベント」数を求めることができなかったのですが、いかがでしょうか。

- 1) 求めることはできない
- 2) 求めることができる⇒数字をご記入ください () 人
- 3) 分からない

(4) 非処方群から除くべき「早期発症薬剤非服用イベント」数を求めることができないため、当センターでは、非処方群すべてを「非処方群」として異常行動発症割合を求めました。この点はいかがでしょう。

- 1) 適切である
- 2) 適切でない⇒どのようにすべきでしょうか。ご記入ください
()
- 3) 分からない

(5) 非処方群すべてを「非処方群」として異常行動発症割合を求めるのが適切なら、それに対応する例は、処方群全体です。そこで当センターでは、「早期発症薬剤非服用イベント」(タミフル服用前に発症した異常行動：(b)285人)を含め、また、タミフル服用(時間)の記入があり異常行動の時間の記入がない例(c)、処方群中で服用(時間)無記入例(d,e)を含めて処方群としての異常行動発症割合を求めました。いかがでしょうか。

- 1) 適切である
- 2) 適切でない⇒どのようにすべきでしょうか。ご記入ください
()
- 3) 分からない

(6) したがって、処方群と非処方群の異常行動発症割合の比較が最も適切と考え、当センターでは、両群を比較いたしました。いかがでしょうか。

- 1) 適切である

- 2) 適切でない⇒どのような方法がよいのでしょうか。ご記入ください
()
- 3) 分からない

2. 予備解析では、処方群から除いた「早期発症薬剤非服用イベント」285人(b)に相当する数を、非処方群から減じることなく、逆に、この数字を、本来異質な非処方群の分母と分子に加えておられます。しかも、ここで加えられた異常行動発症者数285人(b)は、非処方群の異常行動発症261人より多いのです。

このようなことは、一般に疫学調査では、「誤分類」とされ、してはいけないこととされているのではないのでしょうか。

- 1) 疫学調査では、通常してはいけない
- 2) 疫学調査では、ふつうに行われることである⇒そうした方法による報告が学術誌の論文となっている例をあげていただけませんか。
()
- 3) わからない

3. タミフルの服用(時間)が無記入の例(d, e, g)の中には、実際に服用しなかった場合と、服用しながら時間を記入しなかった場合があります。そして、異常行動が認められた例については、服用(時間)無記入例(d:32人, e:8人)は、異常行動発現例(分子)からも、分母からも除外しておられますが、異常行動なしの例(g:528人)を、「タミフル」群の分母に加えておられます。

異常行動なしの例(g:528人)を、「タミフル」群の分母に加えるなら、異常行動発現例(d:32人, e:8人)は当然、分子として採用すべきと考えます。したがって、「タミフルのリスクを最大見積もり」だけでなく、「実データ」としての集計でも、含まれなければならないと考えますがいかがでしょうか。

- 1) そうすべきである
- 2) そうすべきではない⇒どのようにすべきでしょうか。ご記入ください
()
- 3) 分からない

4. 上記の1-(6)による方法、すなわち、処方群と非処方群の異常行動発症割合を比較する方法について、さらにお聞きます。

(1) この方法により、処方群の異常行動発症のオッズ比は1.37(95%信頼区間: 1.18-1.58, $p < 0.0001$)と推計できました。この推計は正しいでしょうか。

- 1) 正しい
- 2) 正しくない⇒適切な推計結果をご記入ください。
オッズ比() 95%信頼区間(-) p値()
- 3) 分からない

(2) この方法では、両群にタミフルや他の薬剤服用とは無関係の異常行動が同程度に混入するため、異常行動のリスク割合の差、すなわち絶対リスク増加(もしくは絶対リスク減少)は、両群に同程度に混入しているタミフルや他の薬剤服用とは無関係の異常行動を適切に除くと(分子からも分母からも除くと)、

処方群・非処方群の比較と、服用群・非服用群の比較で異なることはないと考えますが、それで正しいでしょうか。

- 1) 正しい
- 2) 正しくない⇒どう考えるべきでしょうか。ご記入ください。
()
- 3) 分からない

(3) 異常行動のリスク割合の差、すなわち絶対リスク増加（もしくは絶対リスク減少）が異ならないなら、その逆数である NNH (Number Needed to Harm) もしくは NNT (Number Needed to Treat) も異ならないと考えられますが、それで正しいでしょうか。

- 1) 正しい
- 2) 正しくない⇒どう考えるべきでしょうか。ご記入ください。
()
- 3) 分からない

(4) 両群に同程度に混入しているタミフルや他の薬剤服用とは無関係の異常行動を適切に除く（分子からも分母からも除く）ことができたとすれば、この方法で求められたタミフル服用後の異常行動発症のオッズ比は 1.37 より高くなることが予測されますが、それで正しいでしょうか。

- 1) 正しい
- 2) 正しくない⇒どう考えるべきでしょうか。ご記入ください。
()
- 3) 分からない

5. 10歳未満における異常行動発症割合を計算する方法として、個々のセルについて、全体から10歳以上の数字を減ずる方法は適切でしょうか。

- 1) 正しい
- 2) 正しくない⇒正しい値を、表1-1、表1-2にご記入ください。
- 3) 分からない

表 1-1 10歳未満の異常行動

タミフル処方 の有無	異常行動あり		異常行動なし		合計 人数
	区分	人数	区分	人数	
処方あり	(a)タミフル服用後に異常行動		(f)服用 記入有		
	(b)タミフル服用前に異常行動				
	(c)服用記入有、異常行動時間不明				
	(d)服用無記入、異常行動時間記入		(g)服用 無記入		
	(e)服用無記入、異常行動時間不明				
処方なし	(h)異常行動時間記入		(i)いずれも なし		
	(i)異常行動時間記入なし				

表 1-2 10歳未満の重症異常行動(A)

タミフル処方 の有無	重症異常行動(A)あり		重症異常行動なし		合計
	区分	人数	区分	人数	人数
処方あり	(a)タミフル服用後に異常行動		(f)服用 記入有		
	(b)タミフル服用前に異常行動				
	(c)服用記入有、異常行動時間不明				
	(d)服用無記入、異常行動時間記入		(g)服用 無記入		
	(e)服用無記入、異常行動時間不明				
処方なし	(h)異常行動時間記入		(j)いずれも なし		
	(i)異常行動時間記入なし				

6. 廣田班の第一次予備解析結果の誤りを訂正する予定がありますでしょうか。

1. 至急訂正して、適切な解析結果を公表する。

⇒その時期を明示ください (年 月 日 (頃) まで)

2. 予備解析結果に誤りはないので訂正の必要はない。

3. わからない

7. タミフル服用後の異常行動・突然死・嘔吐などのイベント発生は、服用1～2回目(初日)と2日目以降では著しく異なります。廣田班の全経過における異常行動の発症割合のオッズ比が1.37であったということは、非特異的な早期発症例や2日目以降の発症例(他の薬剤の影響がありうる)などを除いてタミフル服用1～2回目数時間以内における異常行動のみを集計した場合、おそらく、これより相当高いオッズ比となることが強く推察されるため、服用回数毎、あるいは、少なくとも服用日毎に集計をして比較すべきと考えますがいかがでしょうか。

1) 服用回数毎に集計をして比較するつもりである

2) 服用日毎に集計をして比較するつもりである

3) いずれもその必要はない

4) わからない

なお、現在インフルエンザ・シーズンの最中であり緊急性を要することに鑑み、2月15日までにご回答をいただけると幸甚です。

ご質問にお答えいただき、大変ありがとうございました。なお、ご回答の結果は、NPO 法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)のホームページ他にて、公開させていただきますので、ご了解のほど、よろしくお願い申し上げます。

2008年2月8日

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」代表研究者：
大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学教授 廣田良夫 様

オセルタミビル（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

NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）

代表 浜 六郎

〒543-0062 大阪市天王寺区上汐3-2-17 902

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

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

要望事項

2007年12月25日、平成19年度第5回安全対策調査会（2007年12月25日開催）において公表された平成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」の第一次予備解析結果を訂正し、正しい結果を至急公表されることを要望いたします。

要望理由

1. 第一次予備解析データを用いた適切な解析では、タミフル処方群の異常行動発症オッズ比は1.37（95%信頼区間1.18-1.58, $p < 0.0001$ ）

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」（以下「廣田班」）の代表者として貴殿は、第一次予備解析（以下「予備解析」）の結果を公表されました <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/12/dl/s1225-7y.pdf>。

あくまでも第一次予備解析の結果であり最終結果ではないとされましたが、全年齢の異常行動の発症割合は、タミフル非服用群（以下非服用群）22.0%、タミフル服用群（以下服用群）9.7%、オッズ比0.382（95%信頼区間0.338-0.432, $p < 0.0001$ ）、すなわち、服用群が非服用群に比べて半分にも満たず、かえって異常行動が少なかったというものでした。

この結果は、従来の知見と著しく矛盾し不自然です。そこで、NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）（当センター）において、独自に解析したところ、タミフル処方群（以下、処方群）は、タミフル非処方群（以下、非処方群）に比較して有意に異常行動の頻度が高く、最も低く見積もって、オッズ比1.37（95%信頼区間1.18-1.58, $p < 0.0001$ ）、最大でオッズ比2.56（95%信頼区間1.83-3.61）と推定されました。詳細は、TIP誌2008年1月号p1~7（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）をご参照ください。

2. 廣田班第一次予備解析の解析方法には3つの重大な誤りがある

両者の違いの原因を検討したところ、予備解析結果の解析方法には、以下のように、主に3つの重大な欠陥（誤分類）があると考えるに至りました。

- (1) 予備解析 p14 下段の表（全症例[タミフル×異常行動]：実データ）において、タミフルが処方され服用した人のうち285人(b)に生じたタミフル服用前の異常行動は、発症時期の面からは「早期発症イベント」、薬剤使用面からは、薬剤服用と無関係のイベントすなわち「薬剤非服用イベント」です。したがって総合的に見て「早期発症薬剤非服用イベント」と言えます（表参照）。

表 タミフルと異常行動の関連検討のための2×2表(TIP 誌の表 3-3 に相当)

		全経過の異常行動		合計	各セルに相当する値
		あり	なし		$A3=a+b+c+d+e$ $B3=f+g$
タミフル処方	あり	A	B	$E(A+B)$	$C3=h+i$
	なし	C	D	$F(C+D)$	$D3=j$

285人(b)は処方群の「早期発症薬剤非服用イベント」だが、非処方群における「早期発症薬剤非服用イベント」を特定することはできない。

- 1) この薬剤使用とは無関係の「早期発症薬剤非服用イベント」は、処方群だけでなく、非処方群（すなわち、他薬剤のみ処方された群）にも存在します。
- 2) 処方群から「早期発症薬剤非服用イベント」（タミフル服用前に発症した異常行動：(b)285人）を除くならば、非処方群からも、それに相当する「早期発症薬剤非服用イベント」（タミフル以外の薬剤を服用する前に発症した異常行動）を除くべきと考えます。
- 3) 予備解析結果として提示されたデータを用いただけでは、上記のように、非処方群 ($h+i+j$) から除くべき「早期発症薬剤非服用イベント」数を求めることができません。
- 4) 非処方群から除くべき「早期発症薬剤非服用イベント」数を求めることができない以上、非処方群すべて ($h+i+j=C+D=F$) を非処方群とし、($h+i$) を非処方群の異常行動発症例 (C) とし、(j) を非処方群の異常行動非発症例 (D) とし、発症割合を求めるべきと考えます。
- 5) 非処方群すべてを「非処方群」として異常行動発症割合を求めるべきですから、それに対応する例は、処方群全体 ($a\sim g$ 合計= $A+B=E$) です。したがって、「早期発症薬剤非服用イベント」（タミフル服用前発症の異常行動：(b)285人）を含め、また、服用（時間）の記入があり異常行動の時間の記入がない例 (c)、処方群中で服用（時間）が無記入例 ($d+e$) をも含めて処方群の異常行動発症 ($a+b+c+d+e=A$) とし、($f+g+h$) を処方群の異常行動非発症例 (B) とし、その発症割合を求めるべきと考えます。
- 6) したがって、異常行動発症割合を処方群全体 (A/E) と非処方群全体 (C/F)

で比較するのが、最も適切な比較であると考えます。

- (2) 予備解析では、処方群から除いた「早期発症例」あるいは「薬剤非服用イベント」285人(b)に相当する数を非処方群から減じることなく、逆に、この数を、本来異質な非処方群の分母と分子に加えておられます(しかも、ここで加えられた285人は、非処方群261人より多い)。

このようなことは、一般に疫学調査では、「誤分類」とされ、してはいけないこととされています。

- (3) タミフルの服用(時間)が無記入の例(d, e, g)の中には、実際に服用しなかった場合と、服用しながら時間を記入しなかった場合があります。そして、異常行動が認められた例については、服用(時間)無記入例(d:32人, e:8人)は、異常行動発現例(分子)からも、分母からも除外しておられますが、異常行動なしの例(g:528人)を、「タミフル」群の分母に加えておられます。

異常行動なしの例(g:528人)を、「タミフル」群の分母に加えるなら、異常行動発現例(d:32人, e:8人)は当然、分子として採用すべきと考えます。

3. 異常行動発症割合を処方群と非処方群で比較した結果

- (1) タミフル処方に伴う異常行動発症のオッズ比($A/C \times D/B$)を求めたところ、1.37 (95%信頼区間 1.18-1.58, $p < 0.0001$) でした。

- (2) この方法では、両群にタミフルや他の薬剤服用とは無関係の異常行動が同程度(仮にa%)混入するため、両群(それぞれ $A_0 = A/E \times 100\%$, $C_0 = C/F \times 100\%$)からa%ずつ除いた薬剤服用後の異常行動発症割合はそれぞれ、 $(A_0 - a)\%$ 、および、 $(C_0 - a)\%$ となります。異常行動のリスク割合の差、すなわち絶対リスク増加(もしくは絶対リスク減少)は、

処方群 対 非処方群では $(A_0 - C_0)\%$ 、

服用群 対 非服用群では $(A_0 - a) - (C_0 - a) = (A_0 - C_0)\%$

となり、同一です。

- (3) 異常行動のリスク割合の差、すなわち絶対リスク増加(もしくは絶対リスク減少)が処方群・非処方群の比較と、服用群・非服用群の比較で異ならないなら、その逆数であるNNH (Number Needed to Harm) もしくはNNT (Number Needed to Treat) も異ならないと考えられます。

- (4) 両群に同程度に混入しているタミフルや他の薬剤服用とは無関係の異常行動を適切に除いた服用群・非服用群の比較ができたとすれば、この方法で求められたタミフル服用後の異常行動発症のオッズ比(95%信頼区間は別にして)は、

$(A_0 - a) / (C_0 - a) \times D_0 / B_0$ となります(ただし $B_0 = B/E \times 100$, $D_0 = D/F \times 100$)。

$A_0 > C_0$ なら $(A_0 - a) / (C_0 - a) > A_0 / C_0$ であり、

$(A_0 - a) / (C_0 - a) \times D_0 / B_0$ は、 $A_0 / C_0 \times D_0 / B_0 (= A/C \times D/B = 1.37)$ より大きい値となります(なお、 $A_0 < C_0$ なら、オッズ比は、より小さくなります)。

4. 1日目のオッズ比は、より大きいと推測される

これまでのケースシリーズや、横田班の調査データにおける異常行動の発症、ランダム化比較試験における嘔吐などタミフル服用後のイベント発症は、タミフル服用1～2回目数時間以内もしくは1日目に集中しています。

廣田班の全経過における異常行動の発症割合のオッズ比が1.37であったということは、非特異的な早期発症例や2日目以降の発症例(他の薬剤の影響がありうる)などを除いてタミフル服用1～2回目数時間以内における異常行動のみを集計した場合、おそらく、これより相当高いオッズ比となることが強く推察されます。

5. タミフル処方群の異常行動発症増加は10歳未満でも認められた

全年齢のデータと10歳代のデータから、10歳未満の異常行動の発症割合を計算することができます(もしも違っていたら、ご指摘ください)。非処方群では15.1%(1241人中188人)、処方群では18.6%(5354人中997人)に発症したと推計されました。非処方群に対する処方群の異常行動発症オッズ比は、1.28(95%信頼区間1.08-1.52, $p=0.0041$)でした。10歳未満におけるNNHも29であり、全年齢とほぼ同じでした。

10歳未満で有意であったというこの事実は、タミフル使用禁止措置が、10歳代だけでなく、10歳未満にも必要であることを示しています。

6. 廣田班調査は10歳未満についても使用禁止の措置をとる根拠となる

本来この調査は、タミフルと異常行動との因果関係を深め、10歳代だけでなく、10歳未満についても使用禁止の措置をとるべき根拠となるはずでした。

ところが厚生労働省は、この調査が本来持っている意味とは全く逆の結果を公表し、マスメディア各社がそれを報道しました。その結果、タミフルとの因果関係を深めるところか、逆に、因果関係に否定的な印象を国民に与えてしまっています。逆の結果を示すデータに基づいて、本来禁止措置を広げるべき判断をしない方向に誘導する役割をしたのです。

予備解析とはいえ、小児の全年齢でタミフルと異常行動との関連が認められ、10歳未満についても有意な関連が認められました。国は「因果関係が否定的」とした段階でも10歳代について「原則禁止」としたのですから、関連が認められた段階では10歳代はもちろん、10歳未満についても「全面禁止」とするべきと考えます。

今回のデータは、そうすべき根拠となる重要なデータです。現在インフルエンザ・シーズンの最中であり緊急性を要することに鑑み、貴研究班(廣田班)は解析結果を至急訂正し、速やかに正しい解析結果を公表すべきと考えます。

参考文献

(1) 浜六郎、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誌」22:1~7, 2008

2008年2月14日

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」代表研究者：
大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学教授 廣田良夫 様

NPO 法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック)

代表 浜 六郎

〒543-0062 大阪市天王寺区上汐3-2-17902

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

URL: <http://www.npojip.org>

e-mail gec00724@nifty.com

オセルタミビル (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の公開質問、ならびに、オセルタミビル (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を、去る2008年2月8日に提出させていただきましたが、一部誤植がありましたので、訂正をさせていただき、改めて訂正済みの公開質問、ならびに、要望書をお届け申し上げます。

廣田班への公開質問および要望書の正誤表

公開質問	誤	正
p3 質問2の2行目	非服用群	非処方群
p5 表	表1-1	表1-2

要望書	誤	正
p3 上から3行目	非服用群	非処方群
p3 下から8行目	服用群・非服用群	服用群・非服用群

その他、10代 を 10歳代 と改めました。

なお、質問状への回答につきましても、よろしくお願い申し上げます。

要望書

厚生労働大臣 舩添 要一 殿

2008年6月19日

NP0 法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック)

代表

〒543-0062 大阪市天王寺区上汐3-2-17-91012

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

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

要望事項

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

要望理由

NP0 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厚生労働大臣自らが明言され、その後、見直しのための調査研究、安全対策調査会に基礎および臨床作業班が設置され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年以上経過しましたが、厚生労働省では、いまだに因果関係について「否定しえない」との認識すらされていません。

このたび、医薬品のリスクと安全性に関する国際医学誌 (International Journal of Risk & Safety in Medicine) 20巻 (2008): p5-36に、当センター理事長 (浜六郎) による「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) と題する論文が掲載されました。

その論文 (英文) の別刷りを、日本語訳とともに、お送りいたします。医薬品のリスクと安全性に関する国際医学雑誌に掲載された内容をよく吟味いただければ、因果関係が「否定しえない」どころか、極めて濃厚であることを認識していただけるものと確信いたします。

この論文では、詳細な症例報告は8人ですが、脱稿後2人の突然死した成人の遺族から相談を受け、合計10人となりました。この10人の遺族や家族はすべて副作用被害救済制度に対して遺族年金や葬祭料、医療費等の支給申請をしておられますが、未だに実現していません。

また、これらの死亡された方々を含め、死亡数は合計84人 (うち厚労省認定は71人) にのぼりますが、それらの方々の被害は救済されたのでしょうか。

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。何卒、ご賢察のほど、よろしくお願い申し上げます。

なお、以下についても、考慮くださるようお願いいたします。

1. 厚労省の研究班、因果関係見直しのため提出された資料、製薬企業（中外製薬、ロシュ社）による資料についても、NPO法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）では、そのつど、その意味を考察し問題点を指摘し、タミフルによる突然死や異常行動後事故死との因果関係をむしろ積極的に示唆するものばかりであることを指摘してまいりました。
2. たとえば、本件を検討された最終の安全対策調査会において公表された1万人規模の疫学調査では、異常行動の発症はタミフル非処方群に比してタミフル処方群に有意に高率（10歳未満も全年齢でも）に認められたにもかかわらず、一次予備解析結果では逆転した結果（タミフル群が非タミフル群より有意に異常行動が少ない）となっていました。これは重大な誤分類のためであることも指摘し、再解析を要望したところです。
3. また、7日齢の幼若ラットを用いた毒性試験で多数のラットが死亡したことがうかがえるにもかかわらず、何匹に用いて何匹が死亡したのか、つまり、分母も分子も不明のデータを用いて安全対策調査会では「問題なし」との結論を出しておられます。
4. ところが、その後疫学調査については一次予備解析以降、何ら新たな解析が公表されていませんし、毒性試験のデータ開示を求めても、開示が実現していません。問題のないデータならどうして開示を拒否するのでしょうか。
追加分析や、新たな毒性試験データなしでも因果関係の指摘は十分可能ですが、適切な追加分析と新たな毒性試験データが開示されたら、因果関係はより確実なものになる、と確信いたします。
ぜひ速やかに、適切な追加分析と新たな毒性試験データの開示を求めます。

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

Rokuro Hama *

#902 3-2-17, Ueshio, Tennoji-ku Osaka, 543-0002 Japan

E-mail: gec00724@nifty.com

Abstract. Background: Infection-associated encephalopathies such as Reye's syndrome have been one of the major public health problems in many countries. The not dissimilar neuropsychiatric adverse reactions, including deaths, observed with Tamiflu (oseltamivir phosphate: OP) have been another current problem especially in Japan.

Methods: Among the cases with neuropsychiatric adverse reactions to Tamiflu on which I was consulted, those cases in which medical charts, autopsy records and/or prescription certificates were available were analyzed and described. In order to obtain a complete view of the spectrum of neuropsychiatric adverse reactions attributed to Tamiflu and of existing knowledge of the causal relationship, adverse reaction case reports and accounts of personal experiences were collected using PubMed, Japonica Centra Revuo Medicina, the websites of MHLW, PMDA and FDA and other Internet sources. Information on animal toxicity and clinical trial findings was derived from the texts of the officially approved data sheet for Tamiflu.

Results and discussion: This paper reports eight cases in total: five of these died and three survived. Two died as a result of accidents resulting from abnormal behaviour. Three others died suddenly during sleep (two infants and one adult). One of the infants and the adult were found at autopsy to have severe lung oedema. A 14-year-old boy experienced agitation, cyanosis, loss of consciousness and seizures but recovered completely, while a 10-month-old girl showed retarded development and mental retardation after initially appearing to recover from the acute event involving loss of consciousness and seizure. A 15-year-old boy had a delayed onset of complications but developed prolonged neuropsychiatric adverse reactions after taking an almost complete course of Tamiflu; in this case the symptoms lasted for two weeks.

Following our review of known clinical cases of this type, which included 80 fatalities (among them 50 instances of sudden death and 8 cases of accidental death consequential upon abnormal behaviour, and in the light of our study of animal experiments and the latest laboratory findings, we propose to classify adverse reactions to Tamiflu as follows:

(1) *Sudden onset adverse reactions* typically occurring after taking one or two doses of Tamiflu; these result from the central nervous system suppressant action of oseltamivir, a pro-drug of oseltamivir carboxylate (OCB: an active metabolite). The group includes cases of sudden death during sleep or associated with respiratory suppression, sudden onset of abnormal behaviour and occurrence of other neuropsychiatric disorders having an acute onset but a short duration.

(2) *Delayed onset adverse reactions* occurring after taking several doses or a full course of Tamiflu, probably caused by OCB. Examples include delayed onset neuropsychiatric reactions with prolonged duration, pneumonia, sepsis, bleeding and hyperglycemia.

(3) *Allergic and miscellaneous reactions* involving various organs.

The mechanisms underlying the adverse reactions to oseltamivir and the causal relationships may be summarized as follows:

(1) Oseltamivir has a depressant effect on the central nervous system (CNS); the signs, symptoms and pathological findings are similar to those induced by hypnotics and sedatives (decreased body temperature, decreased spontaneous movements, slow/irregular breathing, cyanosis and pulmonary oedema). Severe sequels may reflect delayed neuronal damage resulting from temporary cardiopulmonary arrest.

(2) Abnormal behaviour, delirium, hallucinations and even suicide could be the consequences of disinhibition or loss of control induced by the CNS depressant effect.

(3) Delayed onset reactions to Tamiflu may be related to its inhibitory action on sialidase (neuraminidase), a key enzyme for antiviral activity and involved in a wide variety of mammalian physiological processes including immune functions, cell

*Chairperson: The Japanese Institute of Pharmacovigilance, a non-profit organization. Editor: Kusuri-no-Check (a drug bulletin).

apoptosis and glucose metabolism reflecting its ability to influence the conformation of glycoproteins and gangliosides that are important components of cell structure and function.

Conclusion: Three sudden deaths during sleep and two near deaths with or without sequels, as well as two deaths from accidents resulting from abnormal behaviour in older children and adolescents shortly after taking Tamiflu are probably related to the central depressant action of oseltamivir. Late onset neuropsychiatric symptoms after taking a full dose of Tamiflu, which we observed in one case, may be related to the inhibition of human neuraminidase by OCB, an active metabolite of Tamiflu.

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

Abbreviations

- OCB: Oseltamivir carboxylate,
NAP: New drug approval package,
MHLW: Ministry of Health Labour and Welfare,
PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency.

1. Introduction

Acute encephalopathy following viral infection, such as Reye's syndrome and/or influenza-associated encephalopathy, has been one of the major public health problems experienced not only in Japan but also in the US [8,69] and elsewhere. After the publication of warnings against and restrictions on the use of salicylates in young children, Reye's syndrome disappeared in the US [9]. Similarly, restrictions on the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as antipyretics in Japan in 2000 led to a dramatic decrease in case mortality of Reye's syndrome and/or of encephalitis/encephalopathy after viral infection [37].

However, further cases of sudden death associated with influenza in previously healthy children were reported both in the United States [8] and in Japan [84] during the winter of 2002/03.

After I warned of the possible involvement of Tamiflu (oseltamivir phosphate), an ethylester prodrug of oseltamivir carboxylate (OCB) as the cause of sudden death [33,34], eight families consulted me for an expert opinion on the cause of their children's deaths or the serious adverse events which they had experienced when using this drug, making their medical records available for my perusal. I presented three of these fatal cases at a scientific meeting in November 2005 [35].

The present paper will describe five deaths and three life-threatening cases of neuropsychiatric adverse reactions involving Tamiflu. The mechanism of such adverse reactions to Tamiflu and the causal relationship will be discussed.

2. Materials and methods

After the presentation of the above material at the scientific meeting in 2005 [35], and during the period up to the end of August 2007, the families of five additional cases made their medical charts, autopsy records and/or prescription certificates available to me for investigation.

I analyzed eight cases in all in which the necessary documents were available for study. Histories were again taken from the families.

In order to examine the full spectrum of neuropsychiatric adverse events associated with Tamiflu and to discuss the causal relationship, case reports and data on adverse events or reactions as well as accounts of personal experiences were collected from a wide range of sources. Information was derived variously from direct phone calls and e-mails to our center, by searches using PubMed, "Japonica Centra Revuo Medicina" (a Database of Japanese medical journals), the websites of the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW), the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) as well as the US Food and Drug Administration (FDA) and various other internet sources.

Data on animal toxicity and clinical trial findings were based on the studies cited in the "New drug approval package" (NAP) issued for Tamiflu capsules (used both for treatment and for prevention), and for Tamiflu dry syrup (in Japanese) [13–15].

The mechanism of adverse reactions to Tamiflu and the causal relationship will be discussed, focusing on the following points:

- (1) the profile of adverse reactions to Tamiflu in human subjects,
- (2) the drug's toxicity profile in animals,
- (3) the similarity of the symptoms and findings in animals and in humans,
- (4) the neuropsychiatric symptoms and forms of dyscontrol experienced with other CNS suppressants,
- (5) differences between Reye's syndrome and influenza-associated encephalopathy,
- (6) cases of non-Tamiflu related sudden death and seizure-inducing drugs,
- (7) fever delirium and Tamiflu delirium,
- (8) brain/lung oedema and hypoxia,
- (9) sequels and appearance of delayed neuronal cell damage following cardiac arrest,
- (10) delayed adverse reactions and inhibition of human sialidase (neuraminidase) by OCB,
- (11) limitations of postmortem measurements of oseltamivir and OCB levels,
- (12) methods of assessment for adverse reactions,
- (13) what this paper adds to earlier reports,
- (14) possible further study required to confirm causality and for other reasons.

For the statistical analysis EpiInfo (version 3-3-2) was used for case controlled study or cross sectional studies. The latest version of StatDirect was used for meta-analysis of the death rate during toxicity testing of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) using infected animals.

2.1. Case reports

Eight cases are summarized in Table 1. Seven were sudden onset cases in which the events occurred soon after the first or second dose of Tamiflu, while one was a delayed onset neuropsychiatric case in which the adverse events occurred after the end of a full course of Tamiflu and continued for some two weeks.

Of the seven sudden onset cases, two were accidental deaths, probably after non-suicidal abnormal behaviour, three cases were sudden deaths during sleep, and the other two were life-threatening cases: one without any sequels after occurrence of abnormal behaviour, cyanosis, and seizure, and another with sequels after cyanosis and seizure.

2.2. Two cases with abnormal/strange behaviour and accidental death

Case 1. A 14-year-old boy had a body temperature 38.0°C (100.4 F) on the evening on February 4th 2005. It rose to 39.0°C (102.2 F), accompanied by other flu symptoms and was diagnosed as influenza

Table 1
Characteristics of the patients

Case no.	Age (Y/M)	Sex	Influenza type	Oseltamivir dose	Signs and symptoms (leading to death)	Outcome	Autopsy: findings	Body temperature** (°C)
1	14	M	A	75 mg × 1	Accidental death after abnormal behaviour	Death	Not done	37.5
2	17	M	A	75 mg × 1	Accidental death after abnormal behaviour	Death	Not done	39.2
3	2/9	M	A	2 mg/kg × 1	Sudden cardiopulmonary arrest during nap (10 min)	Death	Not done	34.0
4	3/3	M	A	2 mg/kg × 1	Death during nap	Death	Brain oedema and marked lung oedema without inflammation	?
5	39	M	B	150 mg × 1	Death during sleep	Death	Dilated heart and lung oedema without sign of inflammation and fibrosis	?
6	14	M	A	75 mg × 1	Abnormal behaviour, dyspnoea, cyanosis, seizure and weak breathing	Recovered without sequels		37.5
7	0/10	F	?*	2 mg/kg × 1	Flaccid extremities, loss of consciousness, cyanosis and seizure	Marked mental and physical retardation followed by gradual development		? (not high)
8	15	M	B	75 mg 1 day, 75 mg × b.i.d. 4 days, and 75 mg 1 day,	Lethargy at d 5, abnormal behaviour/delirium on day 6, hallucination on the third day and neuropsychiatric symptoms for some two weeks after the end of the Tamiflu course.	Recovered without sequels		Normal

* Influenza or adverse effect of influenza vaccine (Occurring 6 days after inoculation). ** Body temperature around the time of the event (degrees centigrade).

A by rapid testing at a clinic. After he had returned home and slept for two hours, his body temperature fell to 37.5°C (99.5 F). After he took a first dose of Tamiflu (one 75 mg capsule containing 75 mg of oseltamivir; equivalent to 98.5 mg of OP), he watched a video on TV for about 1.5 hours with his elder sister, and went to bed in his room. However, about 30 minutes later, his mother could not find him there. Noticing that the entrance door was open, she looked out into the stairway and heard a shout "a boy has fallen". His residence was on the ninth floor of a condominium. She went down to the ground level and found that the boy was her son.

His fingerprints were found on the bannister rail of the staircase leading down from the condominium. They showed that he had first climbed over the bannister and grasped it, from which it was concluded that he had first hung from the bannister and had then fallen the nine stories to the ground. His body was severely damaged, except for his head and he died from massive bleeding. There was no sign of his having consumed alcohol.

Case 2. A 17-year-old high school boy with high fever (39.0°C or 102.2 F) consulted his family doctor on February 4th 2004. He was initially treated with amantadine (50 mg b.i.d.), though rapid flu testing was negative. The next morning he had 39.7°C (103.5 F) and again consulted the doctor, at which time he tested positive for influenza A. He took a Tamiflu 75 mg capsule at home around noon. One and a half hours later, he complained of nausea. By about 2 p.m. his body temperature was 39.2°C (102.6 F), after which his father left home, leaving him alone. While all the family members were away from home, he suddenly went outside and jumped over the fence around his house. He ran on the several centimeters thick snow, then jumped over a concrete fence, crossed a railway line and jumped over a guardrail along a highway: passers-by noted that he was smiling. On the road he was run over by an oncoming truck and killed. These events occurred some three hours and forty-five minutes after taking Tamiflu and about nine hours after taking the last dose of amantadine (50 mg). There was no sign of his having consumed alcohol.

2.3. Three cases of sudden death during sleep

Case 3. A boy aged two years and nine months and weighing 13 kg, who had previously been in good health developed a temperature of 38.3°C (100.8 F) and was taken to the family doctor on February 5th 2005. He was influenza A positive as determined by rapid testing.

After having been alert and relatively well in the morning, he was given one dose of Tamiflu dry syrup (25.5 mg) together with one dose of other drugs, including cyproheptadine, carbocysteine and tipegidine hibenzoate. His temperature at this time was 39.2°C (102.6 F). He did not complain of vomiting or headache and he fell asleep ten minutes after taking the medicines. One and a half hours after taking the medicines, he woke up crying and complained of headache. He did not stop crying even when his mother took him in her arms to console him. It took forty to fifty minutes before he stopped crying and fell asleep again, some two hours and 20 minutes after taking the medicines. Two hours and 45 minutes after the treatment his mother noticed that he turned over in his sleep. Just ten minutes later she touched him and found him flaccid and not breathing. She called an ambulance and he arrived at the hospital some thirty minutes later. His body temperature at this time was 34°C (93.2 F). He was successfully resuscitated and his heartbeat resumed but he died next day (28 hours after admission to the hospital). His AST/ALT/LDH/CK levels were slightly elevated at admission and extremely high just before his death which was found to be due to hypoxic organ failure resulting from cardiopulmonary arrest. There was no sign of his having taken alcohol.

Case 4. A boy aged 3 years and 3 months and weighing 13.5 kg had generally been in good health though he suffered from atopic dermatitis without asthma. When he developed a body temperature of 38.5°C (101.3 F) that has persisted for several hours he was taken to the family doctor on December 27th 2002. At the clinic his temperature was found to be 39.6°C (103.3 F) and rapid testing led to a diagnosis of influenza A. He was treated with aminophyllin (50 mg) in 200 ml electrolyte solution and inhalation of procaterol with sodium cromoglycate for a mild wheezing bronchitis. Tamiflu 55 mg (4.1 mg/kg/day) and other drugs (including antihistamines and mucolytics) were prescribed for him. After coming back home at around 14:00, he took only one dose of Tamiflu (27.5 mg) of the various drugs prescribed and fell asleep shortly afterwards. He woke up after one hour and then slept again while watching a video on TV. At this time his mother remained in the room, checking him on occasion; after some time, believing he was asleep since he was lying on his left side, she switched off the video. At around 16:00 his mother found that he was lying face down; he now had rhinorrhea and was apparently not breathing.

He was taken by ambulance to a hospital emergency unit where he arrived at 16:34. He was intubated and treated with cardiac massage immediately on arrival, and was treated with three intravenous doses of 0.1 mg adrenaline and eleven intravenous doses of 1 mg adrenaline. Resuscitated nevertheless failed and he was pronounced dead at 17:15.

According to the autopsy report required by law, the major macroscopic findings comprised moderate lung congestion with marked pulmonary oedema, mild congestion of the spleen and of the renal pelvis. The brain was markedly congested and swollen (wt. 1331 g) especially in the pons and medulla, but no brain herniation was observed.

Histological examination showed that the lung tissue was slightly congested with some macrophagic infiltration, while the bronchial mucosa was slightly swollen and infiltrated with lymphocytes and neutrophils. There were no signs of pneumonia and the histological findings were compatible with bronchitis due to typical influenza virus infection and lung congestion after sudden cardiac arrest. A pulmonary lesion was not the cause of his death. No particular findings were observed in the heart and other organs except in the brain. Brain oedema was slight; no evidence of meningitis or encephalitis was found and no brain herniation appeared to be present. Diffuse microgliosis was observed in the brain and pons. Most of the astroglial fibers were segmented on GFAP staining, a typical but non-specific signs of disorganization of the blood-brain-barrier of unknown cause.

His glucose level was 196 mg/dl (10.9 mmol/l) at 16:41 and 466 mg/dl (25.9 mmol/l) at 16:52 though he had no diabetes mellitus. Rapid increase in the glucose level may be induced by very high doses of adrenaline (11.3 mg in total) such as were used for resuscitation. There was no sign of alcohol consumption.

Case 5. A 39-year-old previously healthy man developed flu-like symptoms on the evening of February 25th 2005. His body temperature was 37.4°C when he consulted his family physician at a hospital at 7:30 p.m. He was diagnosed as having influenza B and was treated with 0.5 g of intramuscular dipyron and infused with 500 ml of maltose-lactated Ringer's solution containing 1 g of cefpirome sulfate over a couple of hours. He was then prescribed Tamiflu (two 75 mg capsules b.i.d.), cefcapene pivoxil hydrochloride (100 mg t.i.d.), naproxene (100 mg t.i.d.), ambroxol hydrochloride and throat lozenges. Returning home, he took one dose of each medication. 10 minutes later, at around 10:00 p.m., he went to bed. Next morning his mother found he was lying face upwards with open mouth and open eyes but leaning a little to his left, and apparently not breathing. His mother called an ambulance, but when it arrived the crew informed his mother that he was dead and took the body to the hospital where death was confirmed.

Autopsy was confirmed by a specialist in forensic medicine at the university medical school. Major findings of the autopsy and histology were as follows: dilated and heavy heart (448 g) without inflammation or fibrosis, pulmonary oedema without pneumonia, massive amounts of sputum in the bronchi and of a pinkish or brownish mucous in the trachea and larynx and a liquefied adrenal medulla. Viral testing revealed influenza B. Examination of the urine with triage testing proved negative for amphetamines, hypnotics, marijuana and antidepressants. Troponin testing in the urine also proved negative. The time of death was estimated at around 1:00 a.m., i.e. about three hours after taking the medicines. The cause of death was diagnosed as acute left heart failure due to dilated cardiomyopathy.

It is notable that this man had been entirely healthy before developing influenza. He had no trouble during or after the infusion of cefpirome in 500 ml of fluid over a couple of hours and he had shown no signs or symptoms of heart failure before taking one dose of each medication just before falling asleep. It can therefore be assumed that his heart failure and lung oedema set in after he had taken the medicines. There was no sign of his having consumed alcohol.

2.4. Two life-threatening cases with or without sequels

Case 6. A 14-year-old boy with a body temperature of 39.0°C (102.2 F) and other flu symptoms was diagnosed as suffering from influenza A by rapid testing at a clinic near the ski resort which he and his family had visited on 31st December 2005. He vomited about one hour after taking the first dose of Tamiflu (one 75 mg capsule) at 11:00 a.m. His father then took him back to the family home, which involved some 8 hours of driving, arriving at about 20:00. As soon as the boy arrived home, he took a second Tamiflu capsule. One hour after the second dose, he developed a headache and looked agitated saying "can't breathe", "Wau Wau" and something else that made no sense.

His father held him tight to calm him but his face became cyanotic and then he suddenly turned pale, his eyes turned upwards, his extremities became flaccid and he lost consciousness. By the time an ambulance arrived he had begun to breathe again but very weakly, and his father was very anxious that the breathing might fail again. In the ambulance the body temperature was 37.5°C (99.5 F) but after admission to hospital it rose again to 38.8°C (101.8 F), falling once more to 36.7°C (98.1 F) after taking paracetamol. Seven hours after he had taken the second dose of Tamiflu he again became agitated, shouting and with evident dyspnea and his eyes were again turned upwards. He recovered completely 15 hours after taking the second dose of Tamiflu. His electro-encephalogram (EEG) showed no evidence of encephalitis/encephalopathy. He now had no fever, there was no recurrence of neuropsychiatric and respiratory disorders and he was discharged on the third day of admission. There was no sign of alcohol consumption at any time.

Case 7. A 10-month-old girl who was born on March 12th 2002 weighed 3324 g at birth; there were no birthing complications. She grew steadily, could sit unsupported by the 6th to 7th month and began crawling backward for the first time in the 9th month and also began crawling forward a little later. She could stand supported and was making early attempts to walk and talk ("ma-ma-ma" and "ba-ba-ba"). She could hold a spoon and eat with it when her mother put some food on it. She also played with her toy telephone. At a routine check-up on December 26th 2002 her height was 71.2 cm and body weight was 9.0 kg. All these facts suggest that her physical, cognitive and emotional development was initially normal.

On 16th January 2003, she was inoculated with influenza HI vaccine 0.1 ml. In the evening on that day, her body temperature rose to 38.6°C (101.5 F), she had a running nose and productive cough;

her temperature thereafter fell until January 19th after which it rose again to 37.9°C (100.2 F). Her mother took her to a clinic. Rapid testing for influenza A and B was negative and the doctor prescribed d-chlorpheniramine maleate, tulobuterol, carbocysteine, tipepidine hibenzoate, pranoprofen and paracetamol suppositories. Her mother gave her all these drugs except pranoprofen and paracetamol only on the first day (January 20th) since her body temperature fell promptly. On January 22nd however her body temperature rose again and her mother returned with her to the clinic; her temperature was now 38.6°C (101.5 F) and a doctor diagnosed influenza though without specific testing; he prescribed Tamiflu 18 mg b.i.d. She was given an initial dose at 15:30. The mother, who was carrying the girl on her back, noticed something abnormal at 16:20. The mother tried to let her sit at this time but she could not sit unsupported. She fell down with flaccid extremities and lost consciousness with cyanotic lips and froth. The mother took her to the clinic again at 16:45, and when the doctor saw her she exhibited clonic seizures and was unconscious. She was treated with a 4 mg suppository of diazepam, and the seizures ceased within some 10 minutes. Her consciousness apparently recovered after one hour and three quarters (18:30) and the doctor recorded no abnormal findings when she left the clinic. The mother recalled that her body temperature was less than 38.6°C (101.5 F). She did not take another Tamiflu.

Her temperature fell and other common cold-like symptoms disappeared except on 25th when her body temperature was 38.9°C (102.0 F) without taking any medicines.

On January 26th, her mother noticed that she did not crawl as she used to do before the events on 22nd. The movement of her upper extremities was not much affected but she crawled dragging her both legs. She could no longer stand supported; she did not put down her legs and did not try to stand. Her normal mental and physical condition which was acutely impaired at the time of the event has since that time ceased to develop satisfactorily. When she was two years and two months old, she became able to stand by grasping something. At the age of two and a half she could walk one or two steps. By the age of two years and eleven months she could stand up unsupported and could walk about 10 m, and she could walk by herself at around three years of age.

Following the acute events of January 22nd the child became very passive and ceased to speak. She spoke a little for a short period before her second years birthday, but thereafter she essentially lost the ability to speak until she was three and half years old. She can now say "papa" "bye bye" and "puapua" (this means mama. She cannot pronounce mama).

After the acute event she stopped trying to grasp a spoon and to eat by herself. It was not until she was 3 years and 5 months old that she could eat by herself again.

She is now 5 years old but she cannot put on clothes by herself, cannot excrete independently, cannot eat nor go up and down the steps alone. She is almost entirely dependent on others for her daily activity at home and in the society.

Magnetic resonance imaging (MRI), performed in April 2006, showed very slight atrophy in the right hippocampus, and poor development in the bilateral sylvian fissure was suspected. No seizure-spike was observed but basal waves were not completely normal by the EEG taken in April 2006.

2.5. A late onset case with neuropsychiatric symptoms lasting for two weeks

Case 8. A 15-year-old junior high school boy with a body temperature of 39.2°C was diagnosed as influenza B by a rapid testing by his family physician. Tamiflu 75 mg b.i.d. was commenced on the evening on February 8th together with paracetamol 400 mg b.i.d. and various other drugs to relieve the symptoms of flu. His body temperature fell to about 38.0°C next day and about 37.0°C on 10th, but he

could not go to school. On 12th his body temperature was within the normal range but he was lethargic throughout the day.

After he took the last dose of Tamiflu on 13th (6th day since commencement of Tamiflu), he went to school where he sat erect with his legs folded under him (Japanese sitting style) on the desk and began to sing loudly during a lesson. He could not communicate with his classmates or look them in the eyes. He seemed to be delirious. His parents took him back home where again he was lethargic, though no other abnormality of behaviour was apparent, and he was unwilling to return to school. After four days his parents took him to the physician who referred him to a general municipal hospital. There he was thought to be suffering from abnormal behaviour induced by Tamiflu and was admitted.

Routine examinations including urinalysis, complete blood count and blood chemistry, head CT, brain MRI, EEG etc. were normal. Serum ammonium level was also normal. During the physical examination before admission, he commented "There are insects on my mask" which led the staff to suspect that he was experiencing visual hallucinations.

On admission, signs and symptoms characteristic of delirium were observed: he tried to pull out his venous lines out or attempted to go home shouting "This is not a hospital this is a nursing home for elderly people". His doctor decided that he should be away from the hospital for several days (February 17th to 23rd), since he could not be maintained there.

On February 19th, his parents took him back to the hospital to be tested (SPECT), but he did not want to go inside the building. Finally he underwent a test but could not complete it because of his agitation during the procedure. On 20th he was referred to another hospital for a second opinion, but he could not await until his turn; rushing out of the hospital into the street he narrowly avoided being run over by a car.

After February 22nd he tried to attend school with his parents during his hospital leave and did so without any apparent trouble. He was formally discharged from hospital care on 23rd February. On 26th (Monday) and on 27th (Tuesday), he went to school and noticed that he had engaged in strange behaviours only after reading text messages from his classmates on his mobile phone. He was very much ashamed with this, but could not himself recall what he had done. After this he became fully normal and controlled. The entire episode had lasted for 18 days after commencement of Tamiflu, 16 days since the initial fever fell to normal, 14 days after the onset of lethargy, and 13 days after beginning of abnormal behaviour.

He was reluctant to attend the school's graduation ceremony on March 13th although he had been able to take an entrance examination for high school on March 7th. Once he realized that he had passed the examination, he gradually regained his usual cheerfulness.

There was no sign of alcohol consumption during the course of these events.

3. Discussion

Oseltamivir phosphate is easily dissociated in the GI tract to form oseltamivir which is absorbed from the gut and is extensively hydrolysed to OCB (Ro64-0802) and ethanol by liver microsomal carboxyesterase (hCE-1); apart from this, up to one fourth of oseltamivir is distributed via circulation and enters the brain tissue through the blood-brain barrier [13–15]. OCB is a potent selective inhibitor of influenza A and B virus neuraminidase [13–15], while oseltamivir phosphate and oseltamivir lack antiviral activity. The absolute bioavailability of OCB is 79.0% (SD 11.6%) [13–15].

3.1. Profile of adverse reactions to Tamiflu in human subjects

(1) Low body temperature.

One of the most prominent adverse reactions (AR) to oseltamivir observed in humans is low body temperature. According to the Chugai Pharm Co. (Chugai), 136 cases of reduced body temperature cases were reported to the company by June 2005. It is pointed out in the literature that low body temperature may be related to oseltamivir and the complication is not limited to children; that adult cases with low body temperature were also observed [85]. Chugai agrees that the reduction in body temperature is one of the adverse reactions to oseltamivir which may inhibit the body temperature regulating center in the brain [16].

Reduction in body temperature by inhibition of this regulating center undoubtedly means that oseltamivir readily passes the blood-brain barrier (BBB) and enters the brain not only of babies younger than one year old but also of older children and even adults who have not consumed alcohol when they are infected with influenza or other acute infectious diseases.

(2) Sudden onset psychiatric disorders including abnormal behaviour, delirium and hallucination.

Cases 1 and 2 are the typical cases showing a sudden onset of abnormal behaviour and occurrence of accidents. MHLW reported the case of a teenage girl with abnormal behaviour as a result of hallucination [62]: as soon as her body temperature fell, she ran to the window but her mother stopped her from jumping from the window, thus preventing an accident. MHLW warned of the possibility of abnormal behaviour by publishing this case in June 2004 [62]. Chugai had received 69 reports of hallucinations by June 2005 [16], though only 10 cases of hallucination and 8 of abnormal behaviour had been reported as adverse reactions to Tamiflu on the Japanese PMDA website up to March 2005 [77]. After my presentation of this issue at a scientific meeting in November 2005, 35 further incidents of abnormal behaviour were reported in three months between January and March 2006 [77].

The Japanese MHLW has announced that since 2001, when marketing of oseltamivir started in Japan and up to May 31st 2007 it had received 1377 reports of adverse reactions [63,64]. Of these, 567 were serious neuropsychiatric cases, including at least 211 showing abnormal behaviour [63,64]. Of 71 deaths reported by MHLW, accidental deaths from abnormal behaviour were noted in eight (five in teenagers, three in individuals aged 20 or over) [63,64].

FDA [27] holds reports on 103 neuropsychiatric cases (95 cases of these including 3 death cases are from Japan). 75 patients (73%) experienced neuropsychiatric symptoms after one or two doses of Tamiflu. The times of onset of symptoms from the administration of oseltamivir ($n = 58$) are as follows: 0.5 h = 12 (21%), 1–1.5 h = 12 (21%), 2–2.5 h = 8 (14%). 38 patients (66%) experienced symptoms within less than four hours, and 54 patients (93%) experienced them within some 6 hours after the last dose of Tamiflu. On the other hand, a few patients experienced adverse reactions after a full course of treatment dose and after 12 hours or more. It should be noted that the time elapsing from the commencement of Tamiflu until the onset of symptoms is very short in most of the cases.

The MHLW task force reported on October 26th 2006 the results of a survey analyzing 2846 children with flu in the winter of 2005/06, performing in order to investigate causal relationship between oseltamivir and abnormal behaviour [63]. It calculated the frequency of abnormal behaviour in patients treated with Tamiflu and patients not yet treated for each period by dividing a day in three parts (morning, afternoon and night) for seven days and examining the cumulative frequency for the whole study period. It concluded that there was no significant difference between these two groups (11.9% vs. 10.6%: hazard ratio 1.16, 95% CI 0.90–1.49). There are however many limitations in this study. For instance, it is neither

a randomized controlled study nor a case-control study. It is merely a comparison of the situation before and after taking Tamiflu. It is not known which occurred earlier, the ingestion of Tamiflu or the event within each period of first Tamiflu intake for whole study period.

However, based on this study data, proportions of patients with abnormal behaviour in the afternoon (from noon to 6 p.m.) on the first day of fever can be calculated for patients known to have been treated with Tamiflu cases (treated) and those definitely not treated with the drug (pre-treatment and non-treatment cases: pre/non-treatment).

Proportions of children with abnormal behaviour, according to the information provided by physicians, were 0.45% in pre/non-treated cases and 1.82% in treated cases. According to the information provided by families, the proportions of children experiencing "Terror or fear" was 0.38% vs. 2.00%. The figures for "Hallucination" were 0.055% vs. 0.66%, for "Sudden screaming/delirious speech" was 0.60% vs. 2.35% and for "Anger" 0.55% vs. 2.03%. Thus relative risks (and the relevant 95% confidence intervals) were 4.02 (1.52–10.53), 5.22 (1.85–14.68), 11.99 (1.57–91.30), 3.89 (1.56–9.62) and 3.69 (1.40–9.67) respectively. However, these high relative risks were only clearly observed in the afternoon on the first day of fever and were not observed from the second day to the seventh day. This tendency coincides with FDA's analysis based on cases reported from Japan [26] and the high frequency of vomiting occurring only on the first day of the treatment [14].

The MHLW task force reported on December 25th 2007 the first preliminary results of a survey analyzing 10,316 children with flu in the winter of 2006/07 [98]. In this report there are many serious misclassifications of cases: for example, a part of cases with events were deleted from Tamiflu-prescribed group and added to non-prescribed group. This miscalculation yielded very low odds ratio (0.382: 95% CI 0.338–0.432, $p < 0.0001$). However, correct odds ratio is estimated at least 1.37 (95% CI 1.18–1.58) and up to 2.56 (1.83–3.61, $p < 0.0000001$) [39].

(3) Sudden death, hypoxia, respiratory depression and lung oedema.

Of 71 deaths reported by MHLW [64], the number of instances of "sudden death" according to its classification is 13. However, according to my analysis, in which cases of death following sudden cardiopulmonary arrests are included, the number of instances of "sudden death" was in fact 41. These 41 cases include one instance which was classified by MHLW as an "anaphylactic shock" "possibly related to Tamiflu" by MHLW but should be classified as sudden death by my classification. In this case a woman in her eighties was diagnosed as having suffered anaphylactic shock although no typical signs and symptoms of anaphylaxis such as urticaria, wheezing or evidence of laryngeal oedema were recorded on the case card. In addition, her family told the doctor that her level of consciousness suddenly declined just after taking Tamiflu, paracetamol and cefcapene pivoxil, leading to her death. However, neither the doctor nor the MHLW pointed to the presence of any typical signs and symptoms of anaphylaxis, and diagnosed her as anaphylactic shock simply because she suddenly died after taking the medicines.

In addition to the 71 deaths reported by MHLW, there were nine other sudden deaths which the ministry did not recognize as adverse reactions [38]. Of these nine cases four had already been recorded by the MHLW as adverse *events* but were not included as adverse *reactions*. Nor were my present Case 3, a literature case report by Fujii [29], an Internet report or two cases reported only by phone included in the cases that MHLW has disclosed to date.

Overall it would seem that, of the total 80 deaths on record, 50 were sudden deaths or deaths from sudden cardiopulmonary arrest (18 in those below 10 years old, 32 in those aged 20 or over). Of these,

21 were sudden deaths during sleep, 13 were sudden death with respiratory disturbance, and 17 were sudden cardiopulmonary arrests.

Of the eight cases presented here, three (Cases 3–5) died during sleep and two (Cases 6 and 7) were very nearly fatal, with severe cyanosis and seizure probably due to hypoxia from respiratory suppression.

A 3-year-old boy described in the literature [29] died within an hour while his parents were taking him to a hospital by their car after they noticed his abnormal respiration.

After the news release of my presentation in November 2005, I received phone calls and e-mails from a total of more than 50 people who had experienced (either personally or in their families) adverse reactions to Tamiflu. Among these, there were two fatalities. One was a 53-year-old male with dyspnea, cyanosis and subsequent cardiopulmonary arrest while still in the ambulance. The other was a 60-year-old male with dyspnea and cyanosis, who died in hospital after cardiopulmonary resuscitation.

Of the eight cases of my report, two (Cases 4 and 5) were autopsied and both showed marked lung oedema, changes that are frequently observed among dead rats after treatment with Tamiflu (occurring in one experiment in 9 of 18 animals treated), pointing to sudden deaths from hypoxia due to central suppression of respiration.

The following two cases whose case reports were disclosed on the MHLW website [63] are also important in considering the continuity of the spectrum covering respiratory suppression and sudden deaths due to Tamiflu.

A two years old boy (MHLW-B04026215) with hydrocephalus and an Arnold–Chiari malformation and a VP-shunt took oseltamivir phosphate 18 mg as Tamiflu dry syrup five times in four days. He became unusually lethargic on day 4 and stopped taking the drug. Late on day 4 his temperature fell to some 35°C and he suddenly suffered cardiac arrest with facial pallor. After about twenty minutes he was resuscitated in an ambulance. At a hospital his body temperature was 34°C and lung oedema was observed on chest X-ray without pneumonia; the latter recovered easily after adequate oxygenation. Brain oedema was however also observed and after repeated incidents of cardiac arrest and resuscitation, he died 85 days after the commencement of Tamiflu, probably due to hypoxic multi-organ failure.

Another previously healthy boy (MHLW-B05005388) took Tamiflu syrup for two days. His age appears to have been about ten months old, in view of the dose level of Tamiflu (16.5 mg) and the fact that he could toddle by grasping fixed objects. On day 3, he became flaccid just after waking. During medical examination he developed pulmonary arrest; he was therefore intubated and given artificial respiration manually. After three further incidences of cardiopulmonary arrest and resuscitation with the aid of a ventilator, lung oedema was observed by chest X-ray; this was relieved by the next day following adequate oxygenation. He could be weaned from the artificial ventilator on day 5 after the principal event, but he had sequels which rendered him bedridden although he could drink and eat something.

The mechanism of lung oedema is discussed below.

The spectrum and continuity of symptoms due to respiratory suppression after taking oseltamivir (i.e. sudden deaths with or without lung oedema, sudden arrests with sequels and complete recovery) are summarized in Table 2.

(4) Cases with multiple neuropsychiatric symptoms.

There are several cases exhibiting a variety of combinations of multiple neuropsychiatric symptoms occurring after taking Tamiflu; manifestations include low body temperature, hallucinations, abnormal behaviour, suppressed activity, suppressed respiration, cyanosis, dyspnea and subsequent seizure.

Among the cases reported by telephone or e-mail is that of a woman in her thirties who noted that as her body temperature fell to 34.1°C, she tried to call her family for help but could not, and subse-

Table 2

Spectrum and continuity of symptoms due to respiratory suppression – sudden death, sequels or complete recovery after taking oseltamivir

1. Sudden death without pulmonary oedema (the hypoxic period prior to death may have been too short to allow for development of lung oedema).
2. Sudden death mainly during sleep with pulmonary oedema (Cases 4, 5).
3. Sudden cardiopulmonary arrest for a substantial period; resuscitated but transient lung oedema ensued and patient died after several weeks or months due to hypoxic multiorgan failure (MHLW-B04026215).
4. Sudden cardiopulmonary arrest for a substantial period; resuscitation followed by transient lung oedema with sequels rendering patient bedridden (MHLW-B05005388).
5. Probably sudden cardiopulmonary arrest for a period with seizure; apparent recovery followed by sequels (retrograde development with subsequent retardation and gradual development).
6. At least one episode of loss of consciousness and possible hypoxic seizure; complete recovery without sequels (Case 6 and many similar cases in MHLW's reports).
7. Asthenia, dyspnea and/or cyanosis without seizure followed by complete recovery (many cases in MHLW's reports).

quently lost consciousness. After regaining consciousness, she could not move and experienced visual and auditory hallucinations.

Sugaya reported a case with low body temperature and cyanosis [86]. Among the series of cases reported in the present paper, Case 5 experienced delirium, severe dyspnea, cyanosis, suppressed respiration and subsequent seizure. His body temperature was 37.4°C. He experienced a second episode with delirium, agitation, dyspnea and subsequent seizure 6 hours after the first episode. In this case the body fell to 36.7°C about 100 min after taking paracetamol.

A Japanese case (case #5769078) reported by the FDA [26] involved a 15-year-old male patient treated with oseltamivir 75 mg b.i.d. for influenza. He experienced delirium, involuntary movement, seizure and subsequent loss of consciousness and collapse. His temperature was 38.1°C on arrival at hospital. After admission, his temperature went down to 37.6°C with stable vital signs. He experienced a second episode of delirium with abnormal behaviour at midnight but he did not remember this incident. The first EEG showed no abnormality but a second EEG showed a spine-like spike.

This case was reported as one of seizure. As noted above however, various other symptoms were also present, notably two episodes of delirium (one with decreased temperature and antegrade amnesia, loss of consciousness and collapse), with improvement over the next two days.

(5) Reactions with delayed onset and/or a prolonged course.

Case 8 is one of the typical cases with delayed onset and prolonged course. There are substantial numbers of cases in which neuropsychiatric reactions appear only after several days of treatment with Tamiflu. However, in some cases neuropsychiatric symptoms appeared after taking a few doses and they continued for more than a week or even for as long as several months. For example, a 9-year-old boy was treated with two doses of Tamiflu for his flu A [44]. Even after his body temperature had decreased to normal, he had not fully recovered and he experienced reduced consciousness with amnesia for a week. These symptoms recurred about a month later without any triggering factor and on this occasion lasted about a week.

There are in total 22 known deaths which are neither sudden deaths nor accidental deaths resulting from abnormal behaviour [59,60]. Of those, four are deaths from sepsis following exacerbation of pneumonia after possible respiratory suppression. Nine cases are possibly related to exacerbation of mainly

pneumonia. Gastrointestinal (GI) bleeding occurring six days after one dose of Tamiflu 75 mg was the main cause of death in a case treated with dialysis due to renal failure.

GI bleeding was observed in eight patients in all including three cases classified as instances of sudden death (two boys under 10-year-old and a man in his thirties) [63,64]. Bleeding was one of the complications in four adult cases classified under the headings severe infection or sepsis [63,64].

Beside these disorders recorded as causes of death, hyperglycemia is one of the typical delayed reactions to Tamiflu. This conclusion is based on the analysis of several randomized controlled trials and the adverse reaction is described in the New Drug Approval Package (NAP) of oseltamivir (in Japanese): Tamiflu capsule for treatment [13].

(6) Reactions of allergic origin and other possible complications.

A further five deaths were associated with disorders of an allergic nature: two involved fulminant hepatitis with hepatic failure (one with a positive and one with negative drug-induced lymphocyte stimulation test: DLST), and the three others involved toxic epidermal necrolysis, pancytopenia and agranulocytosis respectively [63,64].

Acute hemorrhagic colitis induced by oseltamivir with positive DLST for oseltamivir was reported [100].

The clinical course of death could in three cases not be classified, as the available information was insufficient.

(7) Summary of profile of adverse reactions to Tamiflu.

In view of the above, the serious adverse reactions to oseltamivir reported so far may be roughly classified into three groups:

(1) Sudden onset adverse reactions related to the central nervous system suppressant action of oseltamivir:

(a) *Sudden death, mainly during sleep, after complaints of dyspnea or abnormal respiration, or death with sudden pulmonary or cardiopulmonary arrest.* Somnolence, sleep, vomiting, headache and/or hypothermia may be frequently observed as initial prodromal symptoms. Dyspnea, cyanosis, agitation, or loss of consciousness with grand mal seizures may be often observed just before the sudden death. However, sudden death might also occur during apparent sleep.

(b) *Abnormal behaviours and other acute onset neuropsychiatric disorders.* Low body temperature, hallucinations, agitation and/or difficulty of movement may be observed before abnormal behaviour is noted. Visual, auditory or pain hallucination may occur and even suicidal ideation or suicidal attempts have been reported.

(2) Delayed onset serious adverse reactions such as delayed onset neuropsychiatric reactions with prolonged course, pneumonia, sepsis, bleeding and hyperglycemia. Reactions of this type usually occur after taking several doses or a full course of Tamiflu. This type of complication could however occur even after taking a single dose in cases of severe renal failure because of a prolonged high plasma concentration of OCB.

(3) Reactions of allergic origin such as fulminant hepatitis, toxic epidermal necrolysis, agranulocytosis, pancytopenia and others.

3.2. The toxicity profile of Tamiflu in animals

(1) Deaths.

Sudden deaths were observed in at least three animal toxicity studies submitted to the MHLW [14,15]:

(a) In a dose finding toxicity study on 7-day-old rats, 18 of 24 treated with 1000 mg/kg of oseltamivir phosphate (OP) (i.e. 761 mg/kg of oseltamivir (OT)), died within seven hours after the treatment. Vacuolization of liver cells was observed in all dead rats and lung oedema was also observed in nine of the 18 dead rats on histological examination. No death was observed in 500 mg/kg (381 mg/kg of OT) or lower dose groups including the vehicle group.

(b) In a series of 7-day-old rat toxicity studies, it was noted that two to three hours after the first dose of OP had been administered, 2 of 14 rats died in the 700 mg/kg (533 mg/kg of OT) group and 3 of 14 rats died in 1000 mg/kg group. Symptoms such as decreased body temperature, decreased spontaneous movements and slow and/or irregular breathing were observed in 6 of 14 rats in the 700 mg/kg group and 12 of 14 rats in 1000 mg/kg group. Tremor was observed in one rat and collapse was observed in another rat among 14 rats of 1000 mg/kg group.

(c) In a series of toxico-kinetic tests, young rats were treated with a single OP dose of 1000 mg/kg. Seven of 56 seven-day-old rats died between 10 minutes and 4 hours after a single dose of OP. Symptoms such as decreased body temperature, paleness and decreased spontaneous movements were observed in 8 of 56 rats. One of twenty eight 14-day-old rats died 10 minutes after the treatment. No particular abnormality was however in the surviving or dead animals. No drug-related deaths were observed among twenty eight 24-day-old rats or twenty eight 42-day-old rats.

(2) Symptoms suggesting central nervous system suppression.

Symptoms such as decreased body temperature, decreased spontaneous movements and slow/irregular breathing before death and frequent findings of lung oedema at autopsy suggest that the major cause of death is probably respiratory suppression due to central nervous system suppression.

(3) 64 times higher concentration in the immature brain.

The ratio of maximum concentration (C_{max}) of OT in the brain of 7-day-old rats to that of mature (42-day-old) rats was about 64 and the ratio of C_{max} of OT in 7-day-old rats' brain to plasma was about 0.81. A ratio of C_{max} of active metabolite (OCB) in the brain of 7-day-old rats to that of mature (42-day-old) rats was only 3.1. The ratio of C_{max} of the active metabolite in 7-day-old rats' brain to that in plasma was 0.72 [15].

(4) The non-fatal rat dose was 10–20 times higher than clinical dose.

Non-fatal dose in rats (500 mg/kg of OP) is about 100 times the recommended human dose in children (5.3 mg/kg/day as OP or 4 mg/kg/day as OT) calculated on a mg/kg basis for OP, but it is only 10–20 times the recommended dose in terms of AUC_{0–24 h} of OCB. No data are available for comparison between concentrations of oseltamivir in the brain and plasma of 7-day-old rats and those measured in human infants less than one year of age.

(5) Other toxicities: pneumonia, GI bleeding and renal toxicities [13].

Three of six rats treated with 100 mg/kg (equivalent to free form) of OCB intravenously for two weeks developed acute alveolitis. Of the three, one exhibited wheezing on day 14 and was sacrificed the next day. Diffuse hemorrhagic alveolitis (pneumonia) and pulmonary microvascular thromboembolism

were observed in this animal. The $AUC_{0-\infty}$ of 100 mg/kg of OCB administered intravenously was 53.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, which is only 12 times higher than the average human AUC_{0-24} (4.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) on day 7 in individuals treated with 75 mg oseltamivir b.i.d. The $AUC_{0-\infty}$ of safe level i.v. doses (20 mg/kg) in rats was 8.55 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, i.e. less than twice the usual human AUC.

Lung oedema with congestion was observed in one female dead rat among ten treated with 2000 mg/kg of OP for three days in an oral toxicity test for two weeks.

Leukocytosis, an increased glucose level, histological change in renal tubules, increased relative weight of liver and kidney were also observed in various doses and various animals treated for various periods.

In the marmoset monkey 7-day oral toxicity tests, one of four animals treated with 2000 mg/kg of OP was sacrificed on day two, because of dying after severe vomiting, sleep, slow movement and collapse. Other three animals were all sacrificed on day four and the test for this dose group was discontinued. In all of the animals killed, reddening of the stomach mucosa macroscopically and mucosal bleeding with erosions, ulcers and atrophy was observed in the stomach histologically. In the animal killed on day two, these findings in duodenum and jejunum were also observed with macroscopically swollen small intestine. In stead of 2000 mg/kg, new dose group was started at the level of 1000 mg/kg of OP. In this dose group, reddening macroscopically and atrophy histologically of the stomach mucosa were observed. Vomiting was observed in the 500 mg/kg OP group, but this level was considered as non-observed adverse effects level (NOAEL) by the manufacturer, though the lowest level (100 mg/kg) should be the real NOAEL.

The safety index (animal AUC_{0-24} with no toxicity by human average AUC_{0-24} when taking 75 mg capsule b.i.d.) is only 3 for the four-week toxicity studies in rats and the six month oral toxicity studies in rats, 8 for the two week oral toxicity study in rats and 10 for the marmoset monkey 7-day oral toxicity study.

(6) Interaction with alcohol (acting as a partial agonist and antagonist).

Recently, in 28 weeks old rat experiment, oseltamivir (50 mg/kg ip) administered two hours prior to injection of ethanol (3.3 g/kg ip) shortened the duration of the loss of righting reflex (LORR) induced by ethanol, while the rectal temperature measured one hour after ethanol injection was significantly lower in rats treated with oseltamivir than in those not receiving oseltamivir treatment [46]. In the CA1 region of hippocampal slices, oseltamivir (100 μM) induced paired-pulse facilitation in population spikes without changes in excitatory postsynaptic potentials. Similarly, 3 μM OCB facilitated neuronal firing, though the facilitation did not involve GABAergic disinhibition [42]. These results apparently mean that oseltamivir may act as an agonist while OCB acts as an antagonist to ethanol.

However, none of eight human cases presented here was reported to have taken alcohol. Only two cases among hundreds of serious neuropsychiatric adverse reactions to Tamiflu (including instances of sudden death) were reported to have been taking alcohol.

The quantity of ethyl alcohol released when 75 mg of oseltamivir is fully metabolized to OCB is only 11 mg. This may be too small to affect one's neuropsychiatric state including respiration compared with the levels resulting from ethanol injection in animals (3.3 g/kg ip as above) or human consumption of alcohol (about 20–25 g in a bottle of beer or two glasses of wine).

3.3. Similarity of symptoms and findings in animals and in human

Table 3 shows that oseltamivir has almost exactly the same effects in humans and in animals except for the psychiatric symptoms which are difficult to demonstrate in animal toxicity studies. The spectrum

Table 3

Similarity of symptoms and histological findings in animals and human subjects after treatment with oseltamivir-p

Symptoms and findings		Humans	Animals: rats and marmosets*
General symptoms	Temperature	Low temperature	Lowering of temperature
	Movement/behaviour	Could not move, could not speak even when attempting to do so (suppressed behaviour), abnormal behaviour (excitatory behaviour)	Decreased spontaneous movement (suppressed behaviour)*
	Sleep	Somnolent	Prone to sleep*
	Respiration	Suppressed respiration, abnormal respiration, shallow and weak respiration, irregular and mixed patterns (deeper and lighter respiration) respiratory arrest	Slow and weak respiration, irregular respiration
	Face appearance	Pale, cyanosis, blackish hue	Cyanotic before death
Psychosensory symptoms	collapse	Collapse, cardiopulmonary arrest	Collapse*
	Death	Death	Death
	Abnormal behaviour	Abnormal behaviour, Hallucination/delirium	These symptoms may be difficult to detect in animal experiments and have never been investigated in animal toxicity studies of oseltamivir-p.
	Hallucination/delirium		
	Loss of consciousness	Decreased level or loss of consciousness, anterograde amnesia	
Visual abnormality	Besides visual hallucinations, misleading visual impressions of real objects (size, patterns).		
Auditory abnormality	Normal sounds appear very loud or non-existent sounds are experienced. Patient may cover both ears to protect from supposedly loud noises.		
Pathological/histological findings	Lung, heart and brain	Marked pulmonary oedema is often observed in the sudden and autopsied death cases (8 of 11 including our cases). Temporary pulmonary oedema may be observed in the resuscitated cases. Brain oedema and/or bleeding may also be observed in sudden death cases.	Lung oedema was observed in nine of 18 dead rats. No macroscopic or histological abnormalities were reported for the brain. But it does not mean the possibility. GI bleeding is frequently observed in the high dose group of marmoset monkey.

of effects in humans and in animals including lung oedema is exactly the same as that of central nervous suppressants such as benzodiazepines and barbiturates.

3.4. Neuropsychiatric symptoms and disinhibition due to CNS suppressants

Respiratory suppression and abnormal behaviour are different effect profiles of central nervous system suppressants.

It is well established that benzodiazepines and barbiturates that induce respiratory suppression may cause bizarre uninhibited behaviour including anxiety, irritability, hallucinations, and hypomanic behaviour or even hostility and rage as a result of disinhibition or dyscontrol reactions [7]. Paranoia, depression and even suicidal behaviour may also occasionally accompany the use of benzodiazepines and barbiturates [7].

Table 3
(Continued)

Symptoms and findings		Humans	Animals: rats and marmosets*
Significant differences between fatal and surviving cases	Very slight differences seem to determine death or survival	Even life-threatening cases recovered without sequels except in two instances, but there are many fatalities. There seem to be very slight differences between fatalities and surviving cases. Most of the surviving cases recovered within a few days, though delirium and psychiatric symptoms occasionally continued for more than a few months.	None of the surviving animals cases had pathological changes. No deaths were observed in the 500 mg/kg group while few died in the 700 mg/kg group and most died in the 1000 mg/kg group. No abnormal findings were observed except vacuolization in liver cells of all dead rats and lung oedema in 9 of 18 dead rats
	Timing of onset of reaction	Symptoms appear at the first dose or on the first day of administration in most cases. Symptoms usually subside even on continuation, as transport of OP to the brain decreases in parallel with the improvement in the influenza. Symptoms occurred on day 2 to day 3 in some cases.	In rats before weaning, most deaths occur following the first dose. As animals grow older, BBB function develops and oseltamivir is prevented to enter into the brain by increased efflux transporter function of BBB. In some mature marmoset cases, symptoms appeared on day 2 to day 4.

* Two male and two female marmosets which weighed around 400 g were treated with 2000 mg/kg of oseltamivir-p. Of these four, one exhibited suppressed behaviour, fell asleep, collapsed and died on day 2. The remaining three were sacrificed on day 4 (therefore, all were reported as "dead"). All animals hemorrhaged in the GI tract (erosions, ulcers, hemorrhage and atrophy). No toxicokinetic data including Cmax and AUC were available for this experiment.

These forms of disinhibition or "dyscontrol" may all be viewed as different expressions of a broad spectrum of effects exerted by central nervous system suppressants such as benzodiazepines and barbiturates.

3.5. Differences from infection-associated encephalopathy including Reye's syndrome and/or influenza-associated encephalopathy

Following restrictions on the use of NSAIDs as antipyretics for children in Japan in 2000 [37], the proportion of NSAIDs users among cases of Reye's syndrome and/or influenza-associated encephalopathy decreased from about 30% to below 10% and the proportion of case fatalities resulting from influenza-associated encephalopathy decreased from about 30% to about 10%. Two years (i.e. two winter seasons) elapsed during which the proportion of case fatality of influenza-associated encephalopathy decreased, before the marketing of Tamiflu dry syrup for children in Japan commenced in September 2002.

I have collected nine papers reporting on 15 animal experiments designed to investigate the effects of NSAIDs on mortality in infected animals [19,23,45,46,49,52,71,72,83]. One experiment was excluded because proportions of death of both groups were 0; reports on 14 experiments were therefore examined. Various NSAIDs were tested including ibuprofen, flurbiprofen, mefenamic acid, indomethacin, salicylates and so on. Various microorganisms including viruses, bacteria and protozoas were used. Proportions of death from these experiments were meta-analyzed. Peto odds ratio for NSAIDs use on proportion of death in infected animals was 7.54 with 95% confidence interval (CI): 4.50–12.66 ($p < 0.0001$) and I^2 (inconsistency) = 9% (95% CI: 0–52.1%) [36]. Other evidence suggesting NSAIDs as a major cause of fatal influenza-associated encephalopathy is to be found in a case-control study reported in the Japanese Task Force's paper "A case control study on factors related to onset and severity of influenza-associated encephalopathy" [81]. Three children among four fatal cases from influenza-associated encephalopathy took NSAIDs, while among 84 controls (flu without encephalopathy) only five (6.0%) had taken

NSAIDs. A strong association between NSAID use and fatal influenza-associated encephalopathy was thus observed: the crude odds ratio was 47.4 (95% CI; 3.29–1458, $p = 0.0019$) [36], though the task force reported that the study could not demonstrate any definite relation of NSAIDs to the occurrence of influenza-associated encephalopathy. The odds ratio for paracetamol was not significant (OR 2.25; 95% CI; 0.19–58.6) [74].

The clinical course of sudden death and accidental death from abnormal behaviour after taking Tamiflu is very different from that seen in Reye's syndrome or influenza-associated encephalopathy. It is reported that the latter usually continue for less than two or three days until proving fatal [85], but they run for at least a half day or one day even in the most severe cases. However, in the Tamiflu cases, an infant may stay well for the first few hours after taking a single dose of the drug, but soon later he or she may deteriorate suddenly and stop breathing within ten minutes. This is one of the most important differences between the previously so-called "influenza-associated encephalopathy" or "infection-related encephalopathy" and this newer complication.

This new type of encephalopathy among infants was first found in the winter of 2002/2003 just after the marketing of Tamiflu dry syrup for children had started. However a similar adult case of sudden death had been already reported in March 2001 [MHLWB01-529], just after the Tamiflu capsule was marketed in February 2nd 2001 in Japan. A man in his sixties who had usually been healthy developed a 39°C fever; he was suspected of having flu and was treated with Tamiflu 75 mg b.i.d. Several hours after taking the second dose of Tamiflu he got worse and consulted another hospital. Although his condition was not deemed so serious as to merit urgent treatment, he suddenly went into arrest immediately after arriving at a further hospital and died about two hours later from multi-organ failure.

In Case 5, the patient was treated with NSAIDs (dipyron and naproxen). These might have influenced the development of myocardiopathy by enhancing the induction of cytokines in viral infection [57]. The fatal course may however be too short for acute left ventricular failure to be established without the contribution of lung oedema caused by Tamiflu.

Times of onset of most sudden deaths and of neuropsychiatric symptoms [25] are very similar. These facts also suggest that the majority of sudden deaths and neuropsychiatric symptoms after taking Tamiflu are different from the pattern observed with infection-associated encephalopathy including Reye's syndrome and/or influenza-associated encephalopathy

3.6. *Non-Tamiflu-related sudden death and seizure-inducing drugs*

It has been claimed that sudden death could occur due to influenza itself. However, in spite of a thorough search, I have never seen any report of sudden death caused by influenza. Sudden deaths that are believed to be caused by influenza are actually induced by the drugs used to treat it. Six child cases of sudden death were observed during the 2002/03 winter season [84]. All of these cases were found dead during sleep; three died during daytime naps and the other three at night. Although four of them took only a single dose of Tamiflu and an 8-year-old boy took amantadine, one boy aged a year and seven months had according to the original reported taken no drug [84]. This "non-drug" case is sometimes referred as an example of sudden death caused by influenza. However, it was found later that the boy had in fact been given theophylline [99]. The cause of the sudden death of this infant was thus probably either cardiac arrhythmia and/or hypoxia due to a seizure caused by theophylline.

Seizure is a well documented dose-related toxic reaction to some drugs including both amantadine and theophylline [7,24]. In experiments with a pentylenetetrazol convulsion model, it has been found that amantadine in a dose of 25 mg/kg and particularly in a dose of 100 mg/kg potentiates convulsive seizures

[58]. In an electroshock test, amantadine decreased the convulsive threshold [52]. As to theophylline: interferon reduces the drug's clearance and increases its elimination half-life in human subjects [95]. The concentration of theophylline thus increases when one has influenza especially with high fever.

In the case of a one-year-and-seven-month-old boy, when an ambulance doctor arrived and saw him within a few hours after death, the doctor found rigor mortis already in his body [99]. It is also well documented that if one has experienced a seizure and/or high fever just before death, rigor mortis tends to appear earlier than usual. Evidence suggesting that this boy may well have experienced a seizure prior to death is the fact that his twin brother, who also had influenza during theophylline treatment for his asthma, experienced a seizure one hour after the mother noticed his brother's death [99].

I believe that sudden death during sleep occurs only in those patients treated with oseltamivir, other central nervous suppressants, seizure-inducing drugs including theophylline and hypoglycemic drugs and/or proarrhythmic drugs.

3.7. *Fever delirium and Tamiflu delirium*

Delirium or psychosis is not a rare complication of infection [72] and it has been claimed by some specialists in pediatrics that delirium after Tamiflu treatment may in fact be fever delirium [86]. There are however many reported cases in which delirium or hallucination after taking Tamiflu occurred at low body temperatures: for example, as low as 34–35°C.

In order to analyze the relationship between body temperature and abnormal behaviour, I analyzed two groups of suspected delirium cases, namely cases with no drug history and Tamiflu-treated cases collected from phone-calls/e-mails and from the Internet. 67 delirious cases were collected in total, 15 non-drug cases and 52 Tamiflu-treated cases including 35 phone-calls/e-mail cases. Information about body temperature was available for 12 non-drug cases and 35 oseltamivir cases. The differences between fever delirium and abnormal behaviour after Tamiflu treatment are summarized in the Table 4(A). 80% of instances of delirium or abnormal behaviour occurred in the absence of fever or after the temperature had started to fall after taking Tamiflu, while only one among 12 non-drug cases occurred in the absence of fever (Odds ratio = 44.0; 95% CI: 4.37–1081.12, $p = 0.000018$).

To perform another comparison, I searched PubMed and "Japonica Centra Revuo Medicina" (a database of Japanese medical journals) using the key words "fever" and "delirium" and found four papers [48,72,73,88] in which the temperature of patients with delirium was described. All papers were

Table 4

Comparison of temperature during delirium (with Tamiflu, untreated or published cases of apparent fever delirium in the literatures)

	Treated with Tamiflu	(A) No drug treatment	(B) Published cases of fever delirium
Delirium in absence of fever	28 (80%)	1 ^a (8%)	81 (37.0%)
Delirium with high fever	7 (20%)	11 (92%)	138 (63.0%)
Odds ratio of delirium occurring without fever on Tamiflu treatment as compared with controls (95% confidence interval ^b and p value ^c)		44.0 (4.37–1081) $p = 0.000018$	6.81 (2.68–18.02) $p = 0.0000018$

^a One case with only nasal symptoms before fever developed. ^b Cornfield 95% confidence limits for OR using EpiInfo Version 3-3-2. ^c Fisher's exact test 2-tailed p -value using EpiInfo Version 3-3-2.