

ス(DIPEX) *TIP* 正しい治療と薬の情報  
 2001; 16(9): 86  
 2)Rafael Campo: "Anecdotal Evidence":  
 Why Narratives Matter to Medical

Practice *PLoS Med.*3(10):1677-8.  
 3) 和田恵美子 厚生労働科学研究費補助  
 金 がん臨床研究事業 「がん患者の意  
 向による治療方法等の選択を可能とす

る支援体制整備を目的とした、がん体  
 験をめぐる「患者の語り」のデータベー  
 ス平成21年度 総括・分担研究報告書  
 平成22年4月(p.23-27)

## オセルタミビル(タミフル)と異常行動・突然死

### 因果関係についての再考

浜 六郎\*

タミフルと異常行動・突然死の因果関係については、これまでも詳しく述べてきた<sup>1-10)</sup>。

2007年2月に連続して2人のタミフル服用後の異常行動後事故死が報道され、大きくとり上げられた。タミフルと異常行動などとの因果関係が問題となり、国会でも取り上げられた。議論の結果、厚生労働省は2007年3月23日、10代へのタミフル使用を原則禁止とするとともに、因果関係の再検討が約束された。

その後、タミフルの中枢作用、すなわち異常行動や突然死などとの因果関係を明らかにするために多くの研究がなされた。特に重要と考えられるものを3点取り上げる。

第1はマウスに100mg/kg以上

のタミフルを使用して体温の変化を見た実験<sup>11)</sup>である、

第2は、2007年4月、厚生労働省がメーカーに対して課した新たな動物実験<sup>12)</sup>である。

第3は、2006/07年のインフルエンザのシーズンに実施された疫学調査結果<sup>13)</sup>。これは、利益相反が問題となった疫学調査の計画・実施者(藤田利治および横田俊平:敬称略)ら自身による再解析結果である。

### 1. 成熟に近いマウスの体温が100mg/kg以上で低下

成熟途上にある5週齢のマウスに100mg/kg以上のタミフルを使用して体温の変化を見た実験がOnoら<sup>11)</sup>によって実施された。

図1に示すように、用量依存性に低体温が生じ、経口で100mg/kgの用量でも対照群(生理食塩液)に比較して有意に低体温が生じた。

経口で100mg/kgの用量は、体表面積でヒトに換算すると、11mg/kgに相当する。2mg/kgに比して、5.5倍に過ぎない。低体温を生じない用量は求められていない。

したがって、タミフルで低体温を生じ、中枢抑制作用があることが示されたと言える。

またこの作用は、常用量でも起こり得ることであると考察できる。

### 2. 離乳前ラットの追加実験

厚生労働省がメーカーに対して課した動物実験の結果が、2007年12月25日に開催された安全対策調査会において報告され審議された。

しかしながら、簡単なデータの紹介だけで(囲み)、「現時点において、

図1: タミフル投与後の用量依存的な体温低下

### Oseltamivir, an Anti-influenza Virus Drug, Produces Hypothermia in Mice: Comparison Among Oseltamivir, Zanamivir and Diclofenac

Hideki ONO,\* Yuko NAGANO, Noriaki MATSUNAMI, Shinichi SUGIYAMA, Shohei YAMAMOTO, and Mitsuo TANABE

*Biol. Pharm. Bull.* 31(4) 638—642 (2008)

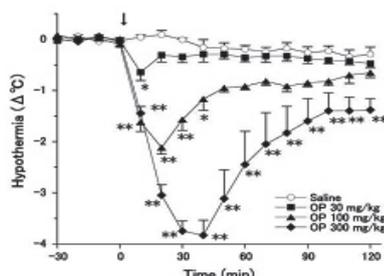


Fig. 1. Oseltamivir (30—300 mg/kg, i.p.) Decreases Core Body Temperature in a Dose-Dependent Manner in Mice

Each point represents the mean±S.E.M. of 6 mice. Ordinate: decrease in body temperature from the baseline (mean of -30—0 min). Abscissa: time in minutes after administration of the drug. Significance of differences between control and test values was determined by the two-tailed multiple *t*-test with Bonferroni correction following one-way analysis of variance (3 comparisons in 4 groups). \**p*<0.05 and \*\**p*<0.01. OP, oseltamivir.

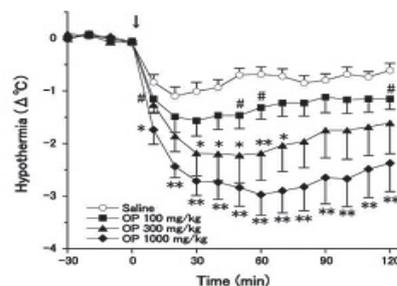


Fig. 2. Oseltamivir (100—1000 mg/kg, p.o.) Decreases Core Body Temperature in a Dose-Dependent Manner in Mice

Each point represents the mean±S.E.M. of 8 mice. Ordinate: decrease in body temperature from the baseline (mean of -30—0 min). Abscissa: time in minutes after administration of the drug. \**p*<0.05 and \*\**p*<0.01(multiple *t*-test between control and test values). \**p*<0.05 (non-corrected Student's *t*-test was applied to those groups (see Materials and Methods). OP, oseltamivir.

Ono H. et al. *Biol. Pharm. Bull.* 31(4) 638—642 (2008) より切り抜き、編集

直ちにタミフルの服用と異常な行動及び突然死との因果関係を示唆するような結果は得られていない」とされた<sup>14,15)</sup>。

動物実験における死亡との関係も否定されたが、分母と分子の数も示されないデータしか示されていない<sup>16)</sup>。(囲み)

筆者は、その判断を疑問に思い、ただちに情報開示を請求し、翌年1月に開示決定がなされた。ところが、メーカーにより開示の差し止めがなされた。

そこで、審査請求をし、約2年の後、2010年1月ようやく、その一部が開示された<sup>12)</sup>。

開示された情報を検討した結果、タミフルを投与された離乳前ラットが、正常な感覚(嗅覚性方向反応)を欠き、断崖で危険回避行動をしないため転落し、覚醒せず、これらの症状を呈したラットの多くが投与後24時間以内に死亡していた、ということが判明した。以下、検討した概要を記載する。

### 1) 嗅覚性方向反応の欠如

正常な感覚(嗅覚性方向反応: olfactory orientation)を欠くラットが、対照群(20匹中7匹35%)に比して、500mg/kgでは20匹中16匹(80%)と有意に多かった(図2)。オッズ比は7.43であった(95% CI=1.78-31.08, P=0.0125, Exact Fisher P=0.0105)。

600mg/kg以上では、より多くのラットが異常を示し、明瞭な用量-反応関係があった。

傾向分析(Chi<sup>2</sup> for linear trend)を実施すると、オスメスとも有意で(オスP=0.0013, メスP<0.0001), オスメス合計では、Chi<sup>2</sup> 値24.57 (P<0.0001)で、いずれも統計学的に有意であった(図2)。

300mg/kg群のデータが示されていないが、たとえ単独では対照群との比較で有意でないとしても、これ

## 厚生労働省、製薬企業の見解

### 2) 新試験の結果

今回実施された新試験では、リン酸塩換算量として394、657、788、920、1117、1314mg/kgの用量でOPを単回経口投与し、薬物に関連した死亡が7日齢ラットで657mg/kg(臨床用量の約250倍)以上で認められているが、成熟ラットでは1314mg/kgでも死亡例は無かった。7日齢394mg/kg群で雄TK群に48例中1例認められた死亡は、本用量の他の全ての動物において関連した症状変化が見られず、単独の所見であることから、偶発的なものとされている。

文献15(基礎WG報告)より

- OPは幼若ラットでは300 mg/kg, 成熟ラットでは1000 mg/kgの用量において、FOB変法/行動観察に影響を及ぼさなかった
  - 日本の小児の治療用量: 2 mg/kgを1日2回投与
- 幼若ラットは500 mg/kg以上の用量で、FOB変法(毒性群)又は行動観察(TK群)への影響、体重増加減少、及び死亡例が認められた
- FOB変法/行動観察で認められた所見は、本薬のCNSへの特異的な作用ではなく、瀕死状態、又は動物の未成熟に起因するものと考えられた

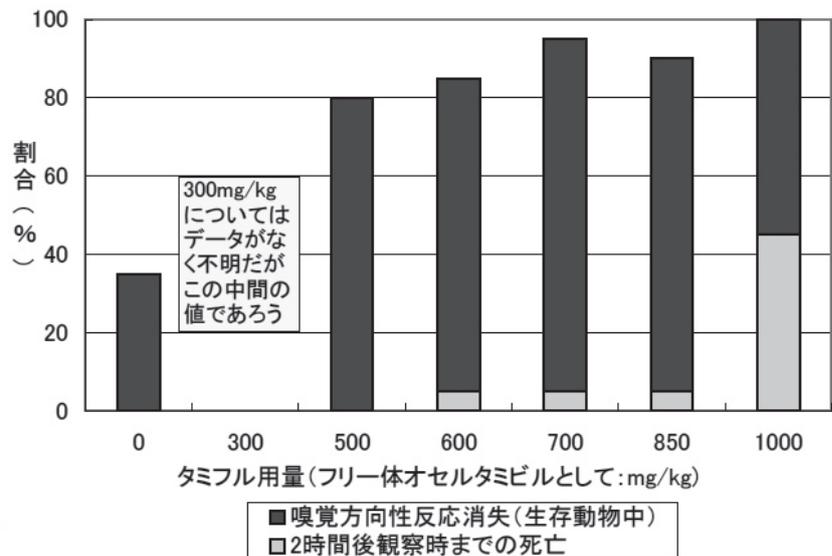
文献16(中外製薬報告—その2)スライドNo32より

- TK群の300 mg/kgで幼若ラット1例が死亡した。本用量の他の全ての動物において関連した症状変化が見られず単独の所見であることから、本死亡は偶発的であると考えられた
- 7日齢の幼若ラットを用いた4つのGLP試験より得られた全てのデータのメタ解析では、より高い用量(フリー体換算で383 mg/kg)でも幼若ラットで死亡が認められていないことが確認された

文献16(中外製薬報告—その2)スライドNo33より

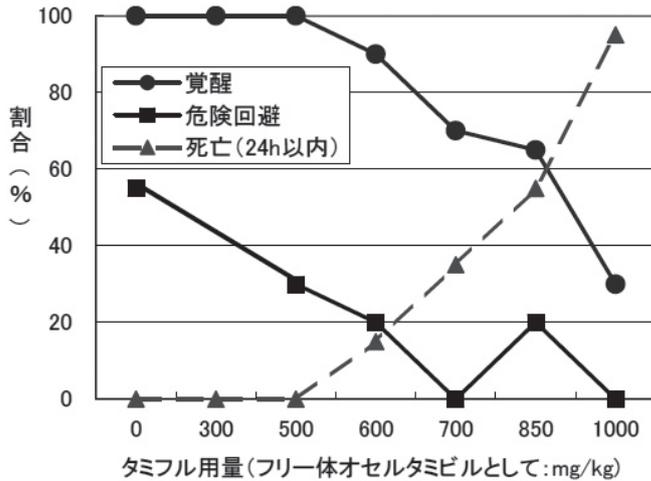
厚生労働省安全対策調査会(2007年12月25日)に報告された基礎ワーキンググループ(基礎WG)および中外製薬の報告より抜粋(2009年6月16日の最終報告も基本的に同じ内容)

図2: タミフル投与と嗅覚性方向反応消失との関連(死亡を含めた解析)



500mg/kg以上群はすべて対照群に対して有意。

図 3: 投与 2 時間後の断崖回避能・覚醒と 24 時間後の死亡割合



タミフル用量の増加で危険回避能が低下, 覚醒レベルが低下, 死亡率が上昇

だけ強い傾向があるので, 少しでも増加していれば, 意味のある結果として受け止める必要がある。

また, フリー体として 500mg/kg のタミフルはヒト小児用量(フリー体として 2mg/kg)の 250 倍とされているが, 代謝が関係する薬物の場合には体表面積あるいは血中濃度で換算する必要がある。体表面積で換算すると, およそ 6 分の 1, すなわち 80mg/kg としなければならない。

300mg/kg でも嗅覚性方向反応の欠如が認められたとすれば, その 1 段下の用量(114mg/kg) (別の実験)が最大安全量であり, その 6 分の 1 は 19mg/kg である。この用量は 1 歳未満に対して CDC などで推奨されている 1 回量(3mg/kg)の約 6 倍, 1 日量(6mg/kg)の約 3 倍に過ぎない。個体差を考慮すれば, この用量

は決して安全とは言えないことは明らかである。

### 2) 断崖回避反応の欠如

危険を回避できるラット(断崖回避: cliff aversion が可能なラット)は, 用量増加とともに減少した(図 3)。

300mg/kg 群のデータは, 断崖回避反応についても示されていない。

離乳前であるので, タミフルなしでも, 半数足らず(45%)は, 危険回避ができないが, 700mg/kg, 1000mg/kg では危険回避できるラットがいなくなった。用量-反応関係のトレンド分析で, 統計学的に有意であった( $p < 0.0001$ )。

タミフルの服用用量が増すとともに, 危険認識ができにくくなり, 高用量では全く危険認識が不可能にな

ることを意味している。

危険回避が不能になったラットのうち 24 時間後の死亡は, 対照群では 9 匹中 0 であったが, タミフル群では, 用量依存的に死亡が増加した。

また, 危険回避ができたラットは, 対照群, タミフル群にかかわらず(高用量群も含めて), その後死亡した例は全くなかった。

以上のことから, 危険回避ができなくなることは, 死亡の重要な予測因子と考えることができる。

### 3) 低覚醒, 著しい低覚醒

タミフル群 500mg/kg 群以下と, 対照群では, 投与後 2 時間までは全例覚醒していたが, タミフル 600mg/kg 以上群では用量依存性に覚醒しているラットが減少している(図 3)。

全例覚醒していても, その多くが断崖回避不能であったことから, 危険回避が不能になった後で, 低覚醒(low or very low arousal)あるいは著しい低覚醒が生じていると考えられる。低覚醒は, つまり意識低下であり, 著しい低覚醒とは昏睡状態を意味していると考えられる。

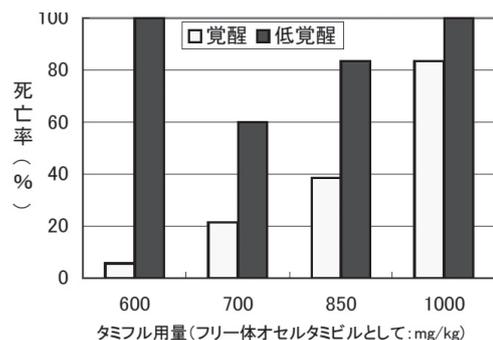
### 4) 低覚醒と 24 時間後の死亡危険

さらに重要な点は, 投与後 2 時間までに低覚醒状態であることが, その後の死亡と強く関係しているという点である(表 1, 図 4, 図 5)。

表: タミフル投与後 2 時間までの覚醒状態と投与 24 時間後の死亡割合

タミフル用量 (mg/kg)	試験動物 n	2時間後		24 時間死亡	2時間後生存かつ覚醒			2時間後生存かつ低覚醒		
		死亡	生存		n	死亡	%	n	死亡	%
0	20	0	20	0	20	0		0	0	
300	20	0	20	0	20	0		0	0	
500	20	0	20	0	20	0		0	0	
600	20	1	19	3	18	1	5.6	1	1	100
700	20	1	19	7	14	3	21.4	5	3	60
850	20	1	19	11	13	5	38.5	6	5	83.3
1000	20	9	11	19	6	5	83.3	5	5	100

図 4: 投与 2 時間後の覚醒状態と 24 時間後の死亡割合



対照群, 300, 500mg/kg 群には投与 2 時間後に低覚醒ラットはいなかったため低覚醒との比較はできない。

表1および図4は、文献12)のデータを用いてタミフル投与2時間後の覚醒の有無別に、投与24時間後の死亡割合(%)との関係を示したものである。

図5は、覚醒状態の死亡に対する低覚醒状態の死亡の危険度を、各用量ごとに求め、それを併合して全体としての危険度を計算したものである。

この結果、併合オッズ比(fixed effects)は、6.93 (95%信頼区間 1.78,26.98, p=0.0064, Exact Fisher法では0.0029)であり、有意であった。異質性はなかった(Breslow-Day: P=0.5879, Cochran Q: P=0.7865, I<sup>2</sup>=0% (95%CI=0% to 67.9%))。

タミフル投与後に低覚醒状態になると、覚醒している場合に比較して、約7倍死亡の危険が高くなるということを示している。

5) 呼吸症状と死亡

トキシコキネティクス(毒性学的薬物動態)を主に目的として実施したもうひとつの毒性試験<sup>12)</sup>では、行動観察も実施されている。

この試験において報告されている行動観察所見は、投与2時間後に生存しているラットについてのみであり、2時間後までに死亡したラットの死亡前の行動観察所見は記載されていない。

生存動物においても活動の低下(hypoactivity)が10例に、皮膚・粘膜の蒼白化が7例、体温低下(body cool)が3例に、努力呼吸が2例、喘ぎ(gasping)が6例、間代性痙攣が1例に認められた、とされている。

これらの症状は、いずれも死亡につながる症状であり、観察時点の2時間後までに死亡したラットにも認められたと考えるのが自然である。したがって、死亡あるいは、これらの症状が1つでも認められたラットの割合と用量との関係を見るのが適

切である。

タミフル用量と反応(症状もしくは死亡)との間に明瞭な用量-反応関係が認められた(図6)。傾向分析(for linear trend)では、Chi<sup>2</sup>値59.2 (P<0.0001)であった。

6) タミフルとの因果関係について

他にも統計学的に有意のデータは多数あるが、割愛する。

以上、示したように、最も初期の鋭敏な反応としては、嗅覚の低下、危険回避行動がとれなくなり、活動が低下し、意識レベルが低下し、低体温や呼吸異常を生じ、振戦やけいれんを生じて死亡した。

従来報告されている動物におけ

る死亡につながる症状・所見<sup>1-10)</sup>と、この動物実験の結果は、完全に一致している。

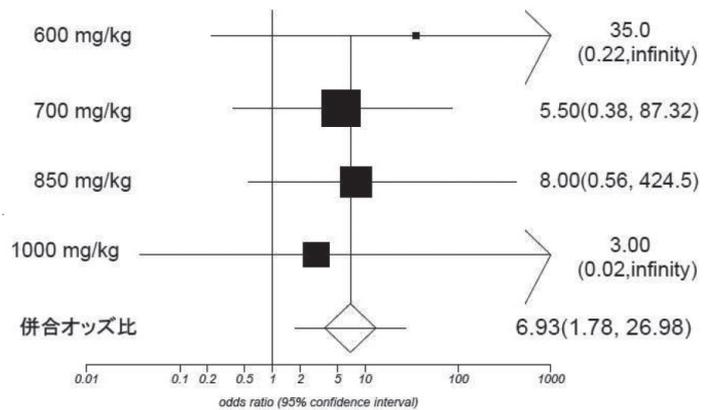
また、ヒトで観察された症状所見<sup>1-5,8)</sup>と、動物での症状所見を比較したが、今回の実験は、さらに詳細に再現したと言える。

ヒトで生じた毒性症状を、これほど見事に再現した動物実験を、筆者はほとんど見たことがない。

このように見事に再現されれば、ヒトで生じた死亡に至る症状(睡眠中に呼吸停止、異常行動中の事故など)との因果関係を否定する者はいないはずである。

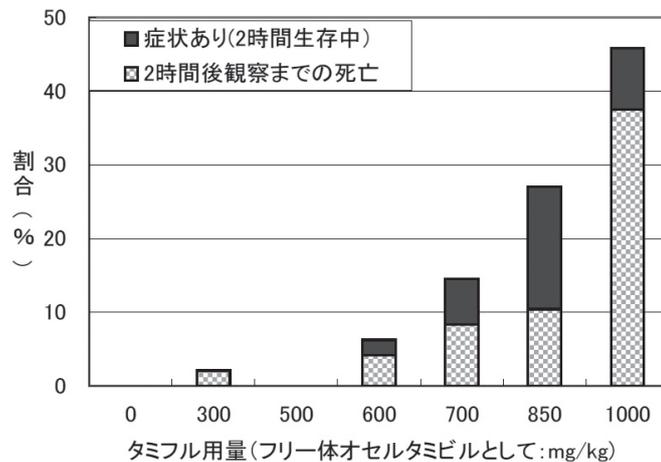
文献11で示された低体温を抜きに考えても因果関係は明瞭であるが、

図5: タミフル投与2時間後の覚醒状態と24時間後の死亡危険度  
メタ解析による併合オッズ比 (fixed effects)



P=0.0064 (Fixed effects), P=0.0029 (Exact Fisher), I<sup>2</sup>=0% (95%信頼区間=0-67.9%)

図6: 2時間後の活動低下・蒼白・呼吸症状・死亡いずれかの割合 \*a



\*a: 活動低下 (10), 皮膚・粘膜の蒼白化 (7), 体温低下 (body cool:3), 努力呼吸 (2), 喘ぎ (gasping:6), 間代性痙攣 (1) のうち一つでも認められた例の割合

低体温を考慮して考察すれば、さらに因果関係は明瞭である。

現に、実験報告書の本文中<sup>12)</sup>では、断崖回避反応、嗅覚性方向反応ができなくなったラットが、少なくとも、タミフル高用量群では、対照群に比較して統計学的に有意に多かったことが述べられている。

他の症状については統計学的に有意差を認めても“was not considered test item related”すなわち「タミフルに関連しているとは考えられない」としているが、断崖回避反応欠如、嗅覚性方向反応欠如については統計学的に有意であることに触れ、関連を否定していない。

### 7) 企業と国の判断の誤り

報告書本文<sup>12)</sup>では低覚醒、断崖回避反応欠如、嗅覚性方向反応欠如は統計学的に有意であったことをまとめ、低覚醒、振戦、痙攣、呼吸の異常、粘膜および皮膚の蒼白化、自発運動減少などの所見は“test item related”と明瞭記載し、統計学的に有意であった断崖回避反応欠如、嗅覚性方向反応欠如は“test item related”とは記していないが、他と異なり、否定はしていない。

英語のまとめ(結論)<sup>12)</sup>でも、「500mg/kg 異常群ではいくつかの感覚反応(訳者註：断崖回避反応、嗅覚性方向反応のこと)が認められない例が対照群に比較して多くみられた。」と関連を認めている。

ところが引き続き「しかし、7日齢動物の成熟程度(および700mg/kg以上群の瀕死状態との関連)が、テストが実施できたかどうかに関与した可能性があるため、試験物質(タミフル)との関連性に関する正確な結論を下すことは困難であった(exact relationship to the test item is difficult to determine)」と関連性をあいまいに記載している。

しかし、この考察には無理があ

る。未成熟状態とは7日齢であることだが、これは、対照群にもタミフル群にも平等に当てはまることである。試験群と対照群にランダム割付けがなされている限り、未成熟状態に関する交絡はあり得ない。したがってこの文章の意味は不明であるが、これでも完全に関連を否定しているわけではない。

しかし、日本語のまとめ<sup>12)</sup>では、「500mg/kg 異常群ではいくつかの感覚反応(断崖回避反応、嗅覚性方向反応)が認められない例が対照群に比較して多くみられたが、対照群においてもこれらの反射が認められない例が観察された。7日齢動物の成熟程度(および700mg/kg以上群の瀕死状態)が、この結果に影響した可能性もあることから、OP投与と感覚反射の関連性について結論を出すことはできなかった。」と関連を否定している。

日本語の要旨(まとめ)では、「タミフルに関連した」との文言がなく、「毒性」が「瀕死状態に関連した」所見と併存しているために、タミフルに関連した所見との印象が薄くなっている。さらに、英語の原文(結論)にはない、「対照群においてもこれらの反射が認められない例が観察された」を追加し、“exact relationship to the test item is difficult to determine”を「OP投与と感覚反射の関連性について結論を出すことはできなかった」のように、原文よりも関連がより否定的にとらえられるような表現に変えている。

安全対策調査会に提出された中外製薬による資料<sup>16)</sup>では、「所見は、本薬のCNS(中枢神経系)への特異的な作用ではなく、瀕死状態、または動物の未成熟に起因するものと考えられた」と記載し、全面的にタミフルとの関係を否定している(未成熟との交絡の可能性が、「未成熟に起するもの」と断定的な表現にすり変わっている。

また、厚生労働省の安全対策部会、安全対策調査会でも、企業のこうした判断を追認し、因果関係が認められなかったとしている<sup>14,15)</sup>。

嗅覚性方向反応欠如と断崖回避反応欠如は、オッズ比が高く、傾向分析でも高度に有意な用量-反応関係が認められており、低覚醒や振戦、痙攣、呼吸の異常、粘膜および皮膚の蒼白化、自発運動減少などの所見とともに、明瞭に“test item related”である。

したがってすべて、毒性所見とみなければならない。

まして、初期の症状としての嗅覚性方向反応欠如、断崖回避反応の欠如など、低覚醒前に現れた中枢抑制症状に引き続き、連続してより重篤な中枢抑制症状が現れているのであるから、これらは、死亡に至る症状・所見として一連のものであり、瀕死の症状であっても、用量-反応関係がある限り、それそのものを毒性所見としてとらえる必要がある。

これほどに関連の強い、繰り返し再現されている毒性所見を薬剤と関連のある反応にとらえないで、何を関連ある毒性にとらえるのであろうか。

なぜ、厚生労働省の安全対策部会、安全対策調査会では因果関係が否定されたのか、全く理解できない。

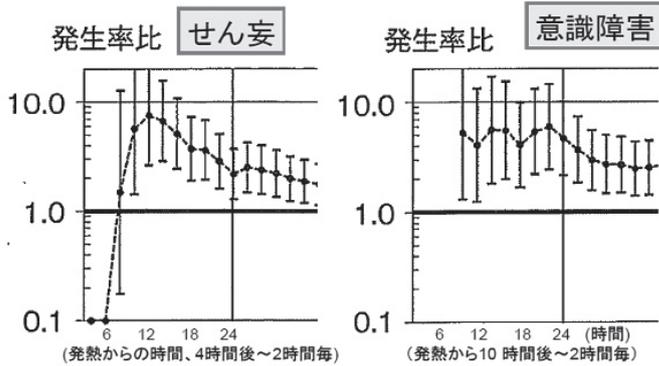
### 3. 疫学調査結果

この疫学調査<sup>13)</sup>は、2007年3月に利益相反が問題となり疫学調査の計画者(藤田利治および横田俊平：敬称略)による解析が中止となり、別のメンバー(廣田良夫ら)が選ばれて、解析が実施されたものである。

廣田らによる第一次予備解析の結果も2007年12月25日に開催された安全対策調査会において報告され審議された。

しかし、筆者<sup>8,17-19)</sup>のほかにもこの解析方法の問題点を指摘している

図7: タミフルとせん妄・意識障害の経時変化  
(タミフル使用/未使用状態の発生率比)



藤田利治ら, 薬剤疫学 15(2):73-92,2010 より切り抜き, 編集

研究者がいる<sup>20-22)</sup>.

2008年12月には, 日本臨床薬理学会において, シンポジウムが持たれ, シンポジストは3人とも廣田班の解析方法に対して批判的見解を述べた<sup>19-21)</sup>. 報告書をまとめた廣田良夫氏もこのシンポジウムに招待されたが参加しなかった. 座長ら2人, 参加者らも異口同音に廣田班の解析方法に対して批判的見解を述べた.

ところが, 2009年6月16日に厚生労働省の研究として廣田班が報告した最終報告<sup>23)</sup>でも, 根本的な欠陥は修正されないままであった.

藤田らは, この調査データと同じデータを用いて再解析した(もとも

と藤田らにより計画され収集されたデータであり, その経緯については, 文献 13,p91-92 に詳しく記載されている).

藤田らの解析方法, および解析結果は, 廣田班の報告とは全く異なり, 適切である. 要点を以下に示す.

1) インフルエンザにかかり, オセルタミビル(タミフル)を服用した場合, 服用しない状態に比べて, せん妄はハザード比 1.51 (P = 0.084), 意識障害はハザード比 1.79 (P = 0.0389)であった.

2) このことが, 探索的研究ではなく, 仮説強化を目的とした疫学調査結果で認められた.

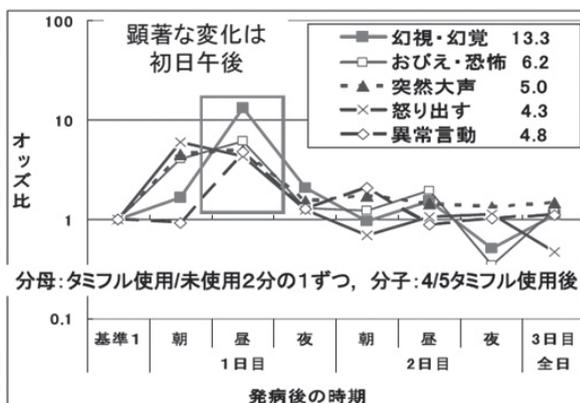
3) せん妄は, 発熱後8時間から16時間後頃まで, タミフル服用で5~7倍有意に生じやすくなっていたことが記載されている. また, 意識障害は発熱後10時間から24時間後頃まで, タミフル服用で4~6倍有意に生じやすくなっていた(図7).

4) これらの結果は, 横田班(横田俊平, 藤田利治ら)による最初の疫学調査の結果(初日の午後に異常行動が数倍高まる: 図8, 図9)とよく一致している.

5) タミフルに対する当局の規制が「10歳以上の未成年」とされている点について, 「10歳未満で事故につながりかねない異常行動の発生率が高い可能性があることは留意する必要がある。」と述べている点も重要である(久保田潔日本薬剤疫学理事長による藤田への追悼文を兼ねたこの論文に対する論評の中でもその重要性が指摘されている<sup>23)</sup>).

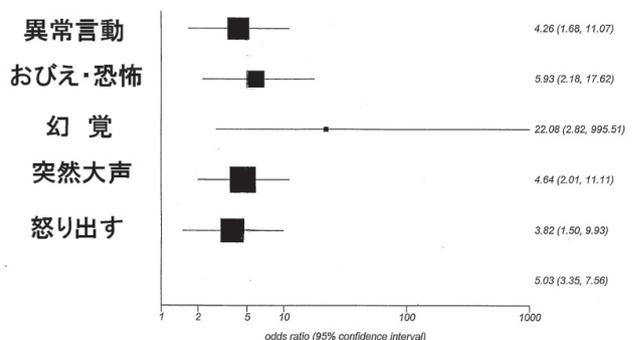
6) 「参考として実施した解析」との断りつきではあるが, ケース・コホートの手法による解析結果では, タミフルのハザード比は, 2.88 (p<0.0001), アセトアミノフェンとの調整をしたうえでも2.80 (p<0.0001)とやはり有意であった(アセトアミノフェンとの関連は有

図8: タミフル使用後の異常言動発症オッズ比推移



文献4)より引用

図9: タミフル使用後の未使用状態に対する各種異常言動のリスク比\*a



\*a 初日午後のリスク比: 補足集計データを使用し, 既使用発症率と使用開始者発症率に有意の差がなかったため, 既使用者と開始者を合計して「使用者」とし, その発症と未使用発症とを比較し OR を求めたもの

意でなかった)。  
7) 異常行動の延長線上にある「せん妄」だけでなく、「意識障害」との関連も認められた点が重要である。なぜならば、意識障害は、せん妄よりも低年齢で生じやすく、突然死につながりうる症状だからである。

とりわけ、疫学調査で意識障害とタミフルとの関連が認められたことは、動物実験で、低覚醒(すなわち意識障害)が、24時間後の死亡と強く関係していたことと合わせて考えると極めて重要な知見である。

**まとめ**

以上まとめると、

- 1) 成熟途上のマウスでは経口でヒト用量換算で11mg/kgのタミフルで低体温を生じ、中枢抑制作用があることが示され、低体温を生じない用量は決定されていない。
- 2) 2007年4月に厚生労働省が企業に課した市販後の毒性試験結果から、タミフルを1回使用後、用量依存性の種々の感覚異常、危険回避不能、低覚醒・昏睡、蒼白、呼吸異常を呈した死亡が観察され、タミフルとの関連を企業自身認めざるを得なかつ

た。特に、低覚醒(意識レベル低下)状態は、覚醒状態に比較して、死亡の危険が約7倍あり、極めて重大であると考えられる。

- 3) 2006/07年のインフルエンザシーズンに実施された疫学調査の再解析結果から、タミフル服用は発熱初期の異常行動や意識障害を増大させうること、最も影響が著しい時期では、非服用に比して数倍程度危険度が増すことがうかがわれる。
- 4) ヒトでのケースシリーズの知見、動物実験結果、複数の疫学調査結果は一致しており、特に疫学調査における意識障害の高さは、突然死につながる所見として極めて重要である。

**参考文献**

- 1) N P O 法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)、薬のチェックは命のチェック, No12改訂版(2005.2)
- 2) 浜六郎, T I P, 20(2): 21-25
- 3) 同, 『薬のチェックは命のチェック』速報版 No59 (2005.11.12) <http://www.npojip.org/sokuho/051112.html>
- 4) 同, TIP, 22(11): 121-127, 2007
- 5) 同, TIP, 22(12): 131-136, 2007
- 6) 同, TIP, 22(12): 136-138, 2007
- 7) 同, TIP, 23(1): 7-8, 2008

- 8) Hama R. Int J Risk Safety Med 20: 5-36, 2008. <http://npjip.org/sokuho/080624.html>
- 9) 浜六郎, TIP, 23(7/8): 75-76, 2008
- 10) 同, TIP, 23(7/8): 77-79, 2008
- 11) Ono H, Nagano Y, et al. Biol Pharm Bull. 31(4):638-42, 2008
- 12) F.Hoffmann-La Roche (中外製薬提供), タミフルの幼若ラットにおける経口投与毒性試験(最終報告書草案)(情報公開法による開示結果) 12-1) 日本語訳要約 12-2) Revised Draft Final (英文)
- 13) 藤田利治, 藤井陽介, 横田俊平ら, 薬剤疫学 15(2): 73-90. 2010
- 14) 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, 検討結果 2007.12.25
- 15) 同, 資料 2-1 基礎 WG 報告
- 16) 同, 中外製薬株式会社作成資料(資料 2-2: その1, 資料 2-3: その2)
- 17) 浜六郎,
- 19) 同, 臨床薬理, 40(2): 13S-18S, 2009
- 20) 藤田利治, 臨床薬理, 40(2): 15S-16S, 2009
- 21) 吉村功, 臨床薬理, 40(2): 17S-18S, 2009
- 22) Yorifuji T, Suzuki E, Tsuda T. Epidemiology. 20(4):619-21.
- 23) 2009年6月16日安全対策調査会資料 3-1 廣田班最終報告書 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/06/dl/s0616-4g.pdf>

**入院中の致死の有害事象**

\* Fatal adverse events during hospital stays.

\*\* Prescrire International 2011; 20(118): 185.

米国の保健社会福祉省(DHHS)は昨年未、入院中の患者における重大な有害事象の頻度に関する調査(とりわけ医薬品による有害事象に焦点をあてて)の結果を発表した<sup>1)</sup>。これは他の国々にとっても注目すべき所見だった。

**米国における研究:** この研究は Medicare (高齢者または障害者向け公的医療保険制度で、米連邦政府が管轄している)のデータをもとにしている。この制度は、米国で 65

才以上の老年者、就労できない身体障害者、腎不全の患者などを対象にヘルスケアを提供する制度である<sup>2)</sup>。

この研究の著者は 2008 年 10 月に病院を退院した Medicare の受給者を代表する 780 人を調査対象として研究を行った。

**全患者の 13.5% が有害事象を経験していた:** 重大な有害事象の定義は、長期の入院や、永続的後遺症、死亡のリスク、または死亡に至ることであり、調査対象となった患者 7 人

中に 1 人(つまり 13.5%)は入院中に 1 回以上の重大な有害事象を経験していた。その主たる原因は  
① 医薬品に関連するもの(31%): 出血(12%), 錯乱や精神障害(7%), 低血糖(6%), 急性腎不全(4%), 高度の血圧低下(4%), 呼吸障害(4%), 重症のアレルギ―反応(3%) など  
② 医療ケアの不備によるもの(28%): 過剰輸液(10%), 誤嚥(8%), 深部静脈血栓または肺塞栓(5%), 既存症状の悪化(5%), 褥瘡や転倒による傷害(1%) など  
③ 手術その他の医療処置によるもの(26%): 出血(5%), 高度の血圧低下(4%), 呼吸合併症(4%), 気胸(3%), イレウス(3%), 尿閉(3%),