

オセルタミビル(タミフル)で危険回避不能後、

呼吸不全死亡ー動物実験データよりー

○浜六郎、坂口啓子 NPO法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)

背景と目的

- 2007.3月、10代へのタミフル使用原則禁止→同年4月、メーカーに対して動物実験が課せられた。
- その結果も含め安全対策調査会(2007.12.25, 2009. 6.16)で、**異常行動や突然死との因果関係が否定**された。

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/06/s0616-5.html>

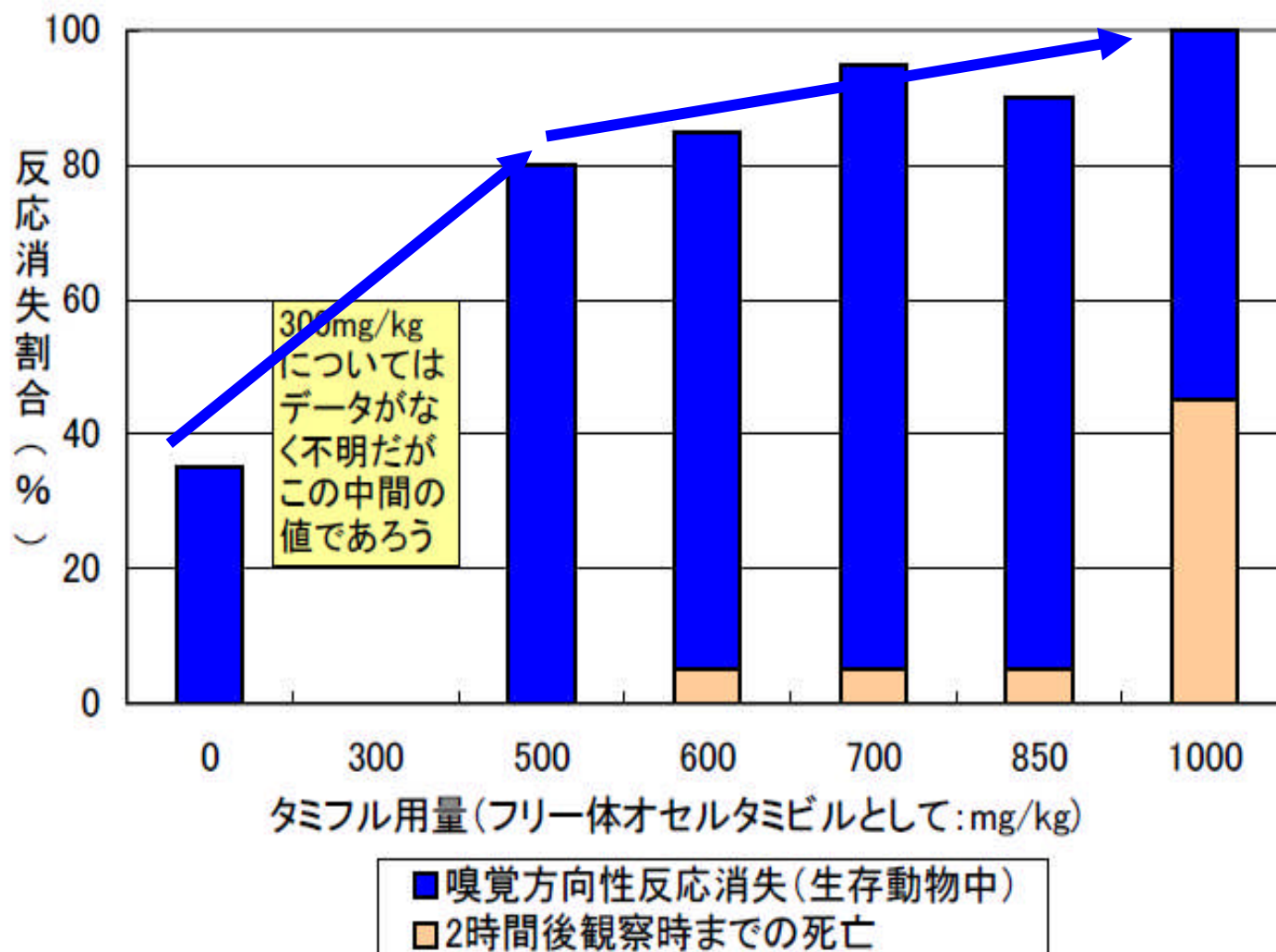
「タミフルの服用と突然死との因果関係については、非臨床試験(動物実験等)、臨床試験(いわゆる夜間心電図試験)等の結果からみて、それを肯定する根拠は示されていないと考えられた」と結論。

- この時企業から提示された動物実験を解析し、タミフルと異常行動、危険回避行動、突然死との関連につき検証する!

【方法】

- 2007年4月メーカーに課せられた新たな動物実験結果文書を同年12月25日情報公開法により開示請求.
 - メーカーが開示拒否し, 2010年1月ようやく入手.
 - 以下の動物実験(毒性群とTK群: toxicokinetics)に関する文書を解析: 異常行動や呼吸抑制、突然死につながりうる所見について分析.
1. 毒性群: フリー体オセルタミビル0、300、500、600、700、850、1000mg/kgを雌雄各10匹合計20匹の7日齢ラットに単回投与し、2時間後に行動や症状を観察、その他1日2回、死亡や瀕死状態が観察されている.
 2. PK群: 同用量群各96匹(下記各タイムポイントで12匹づつ)の7日齢の雌雄ラットを用い、0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 8, 24時間に生存していたラットの血中濃度、脳
中濃度が測定されている.

1. タミフルと嗅覚性方向反応 (olfactory orientation)消失との関連(死亡を含めた解析)



正常感覚欠損

対照群35%

Vs

500mg/kg80%

オッズ比7.43

(1.78-31.08)

P=0.0125)

用量-反応関係

が極めて明瞭

Chi² for linear

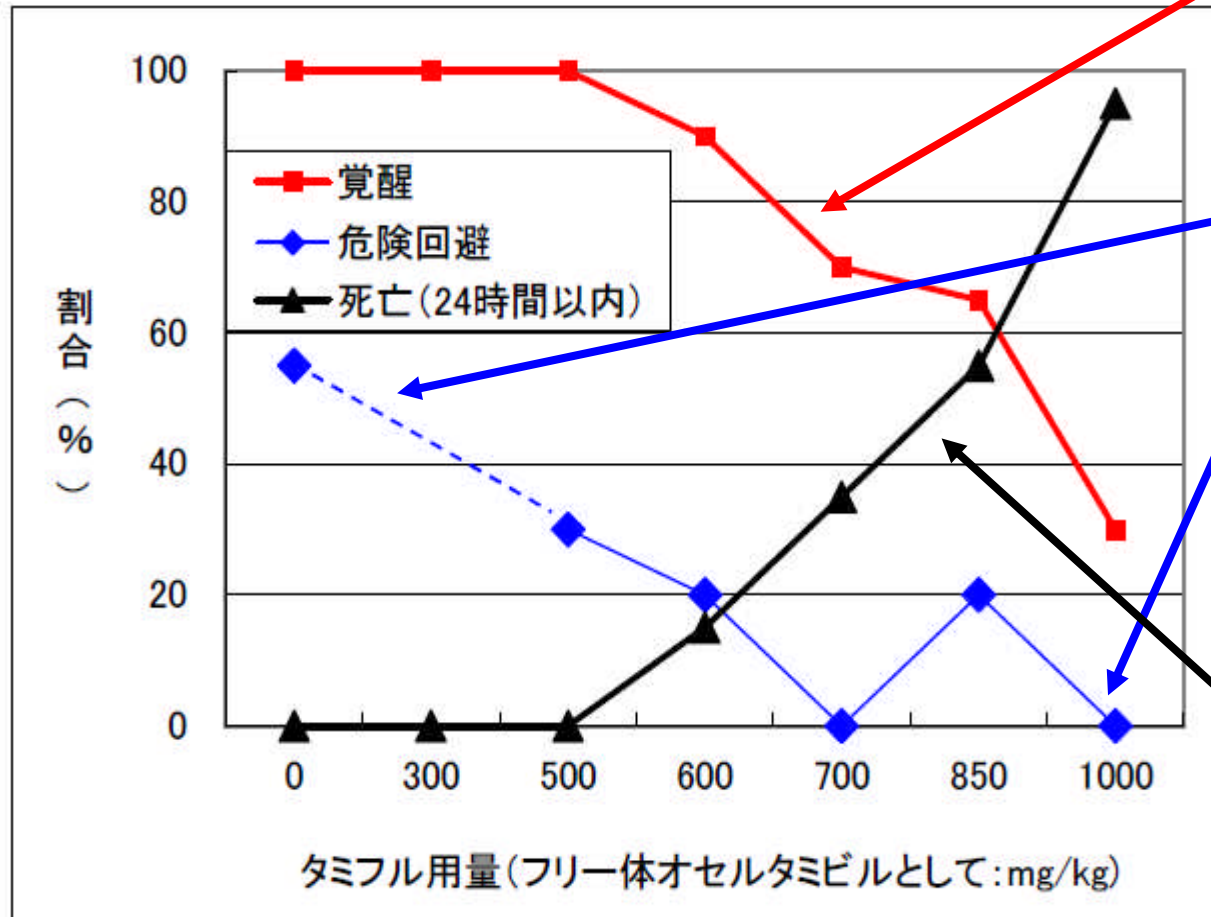
trend

オスP=0.0013、

メスP < 0.0001

雌雄計P<0.0001

2. 断崖回避能・覚醒と24時間後の死亡割合



1. 覚醒レベルが
用量依存的に低下

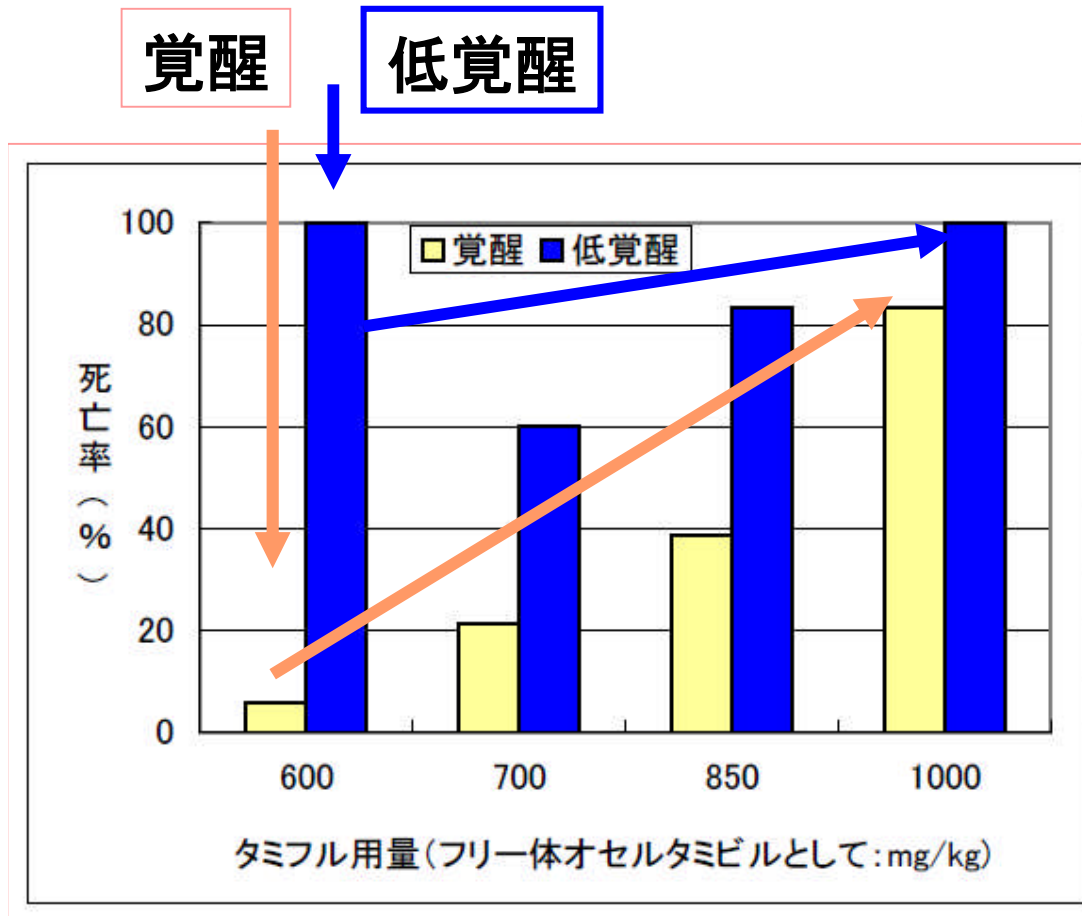
2. タミフルなしでは
半数以上危険回避
タミフル投与で
危険回避不能に。
トレンド解析で高度
有意 ($p=0.00002$)。

3. 危険回避不能ラット
のうち24時間後死亡
は、対照群9匹中0
タミフル群: 用量依存的
に増加。

4. 危険回避ラットは、
対照/タミフル群とも
どの後の死亡例なし₄

以上、危険回避不能は、死亡の重要な
予測因子と考える

3. 2時間後の覚醒状態と24時間後の死亡割合

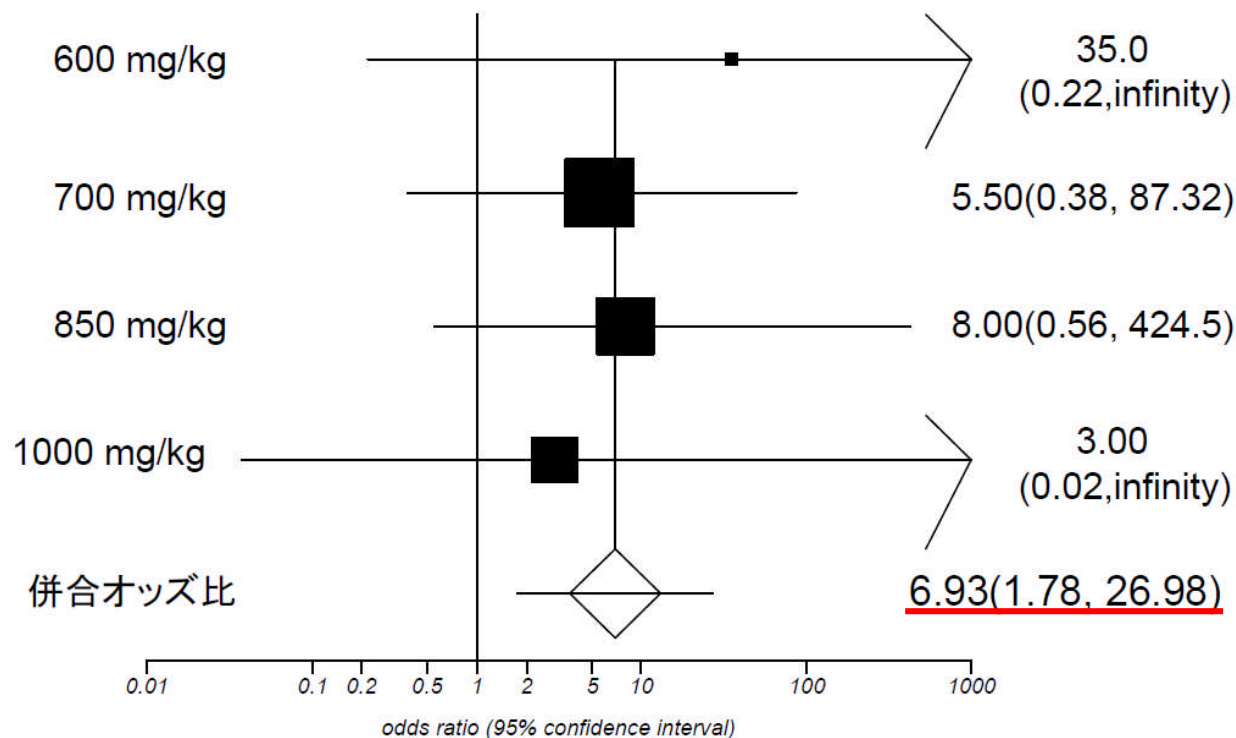


タミフル用量 (mg/kg)	試験動物	2時間後生存かつ覚醒		2時間後生存かつ低覚醒		
	n	n	死亡 %	n	死亡 %	%
0	20	20	0	0	0	
300	20	20	0	0	0	
500	20	20	0	0	0	
600	20	18	1 5.6	1	1 100	
700	20	14	3 21.4	5	3 60	
850	20	13	5 38.5	6	5 83.3	
1000	20	6	5 83.3	5	5 100	

対照群、300、500mg/kg群に投与2時間後に低覚醒ラットはいなかった。

4. 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), I² = 0% (95% CI = 0-67.9%)

Pooled OR (fixed effects) : 6.93 (95% CI 1.78, 26.98, p = 0.0064).

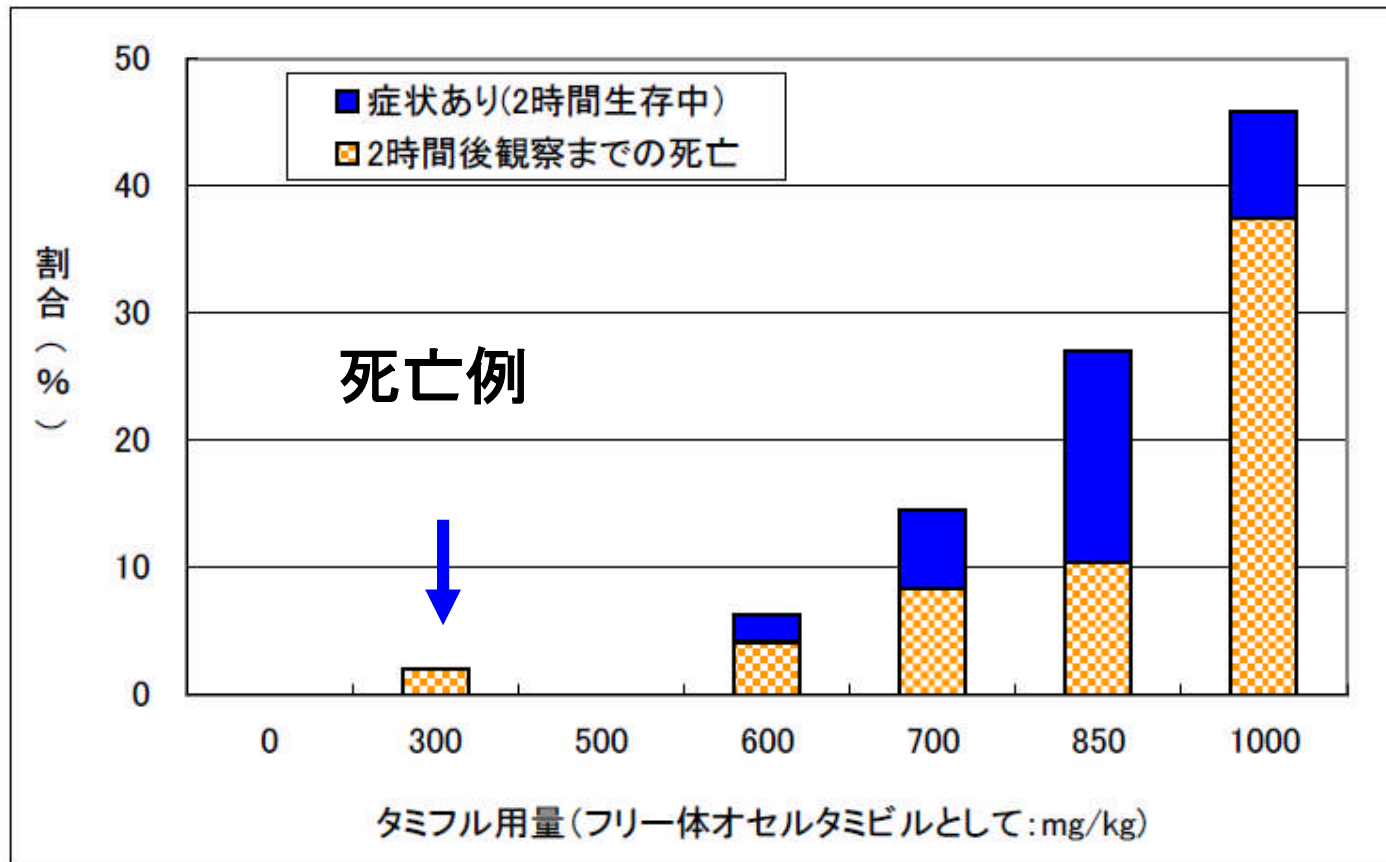
異質性なし (Breslow-Day: P = 0.5879, Cochran Q: P = 0.7865,

I² (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 67.9%))。

タミフル投与2時間後の低覚醒は覚醒に比し約7倍の死亡危険 6

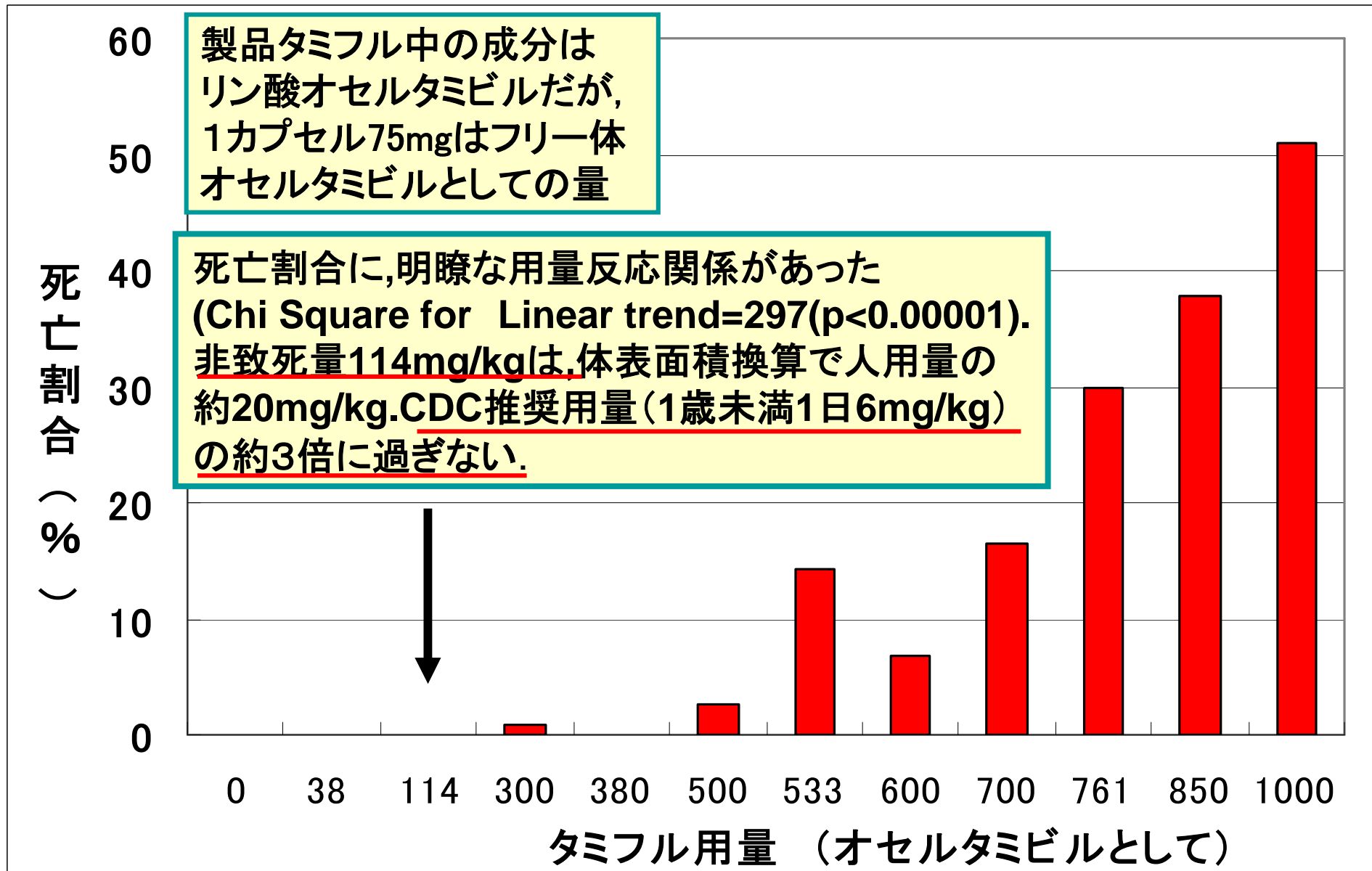
5. 呼吸症状と死亡

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



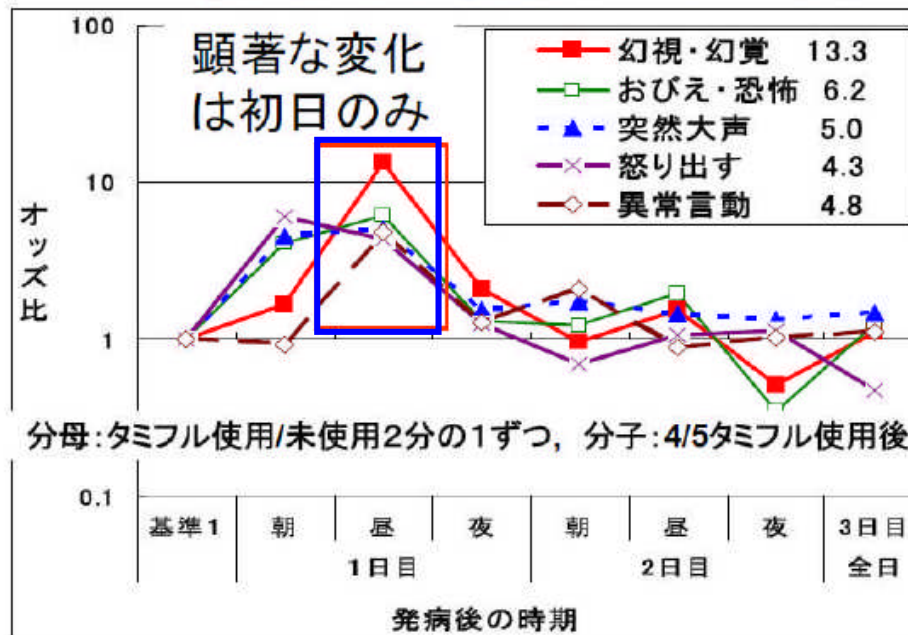
*a: 活動低下(10),皮膚・粘膜の蒼白化(7),体温低下(body cool:3),努力呼吸(2),喘ぎ(gasping:6),間代性痙攣(1)のうち一つでも認められた例の割合.
明瞭な用量-反応関係あり: Chi² for linear trend=59.2 (P < 0.0001)

6: 7日齢ラットに対するタミフル用量と死亡率



2006年横田班調査 データより

タミフル使用後の異常言動発症オッズ比推移

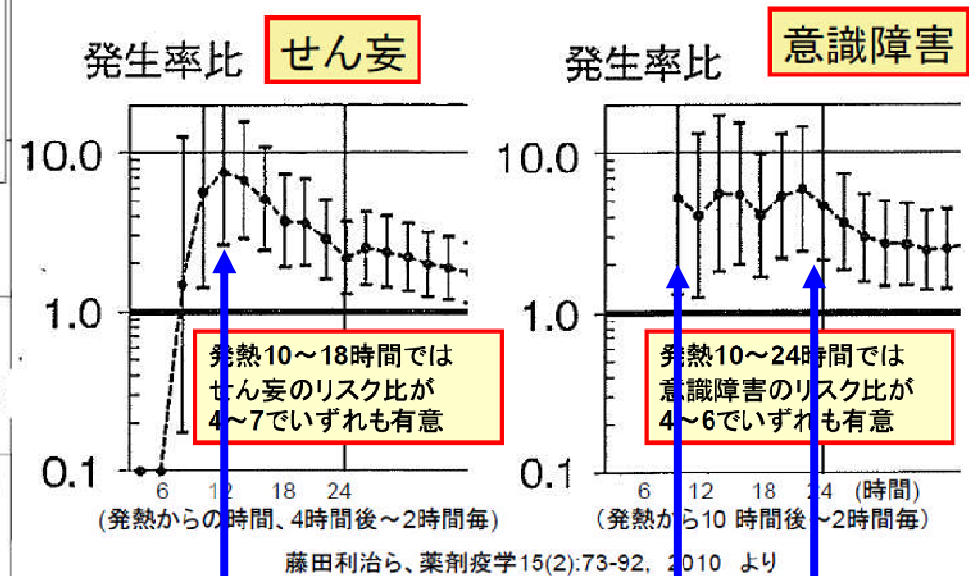


初日午後、オッズ比4~13

タミフル服用9人中38人が
12時間以内に死亡と関連か

2007年横田班-藤田ら調査 (廣田班報告データ再解析結果)

8. 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)



もともと藤田らが計画した調査が廣田班で誤解析され、藤田らが再解析したもの

発熱10~18時間でせん妄リスク比4~7

発熱10~24時間で意識障害リスク比が4~6

結果のまとめと結論

- 生後7日齢のラットの多くが、嗅覚性方向反応の欠如、断崖回避反応の欠如、低覚醒/著しい低覚醒、呼吸（抑制・困難）症状および死亡が、用量依存性に増加
- タミフルと異常行動後の死亡ならびに突然死との因果関係を国は否定しているが、
- この動物実験の結果は、タミフルが感覚低下、危険回避不能、低覚醒、呼吸障害、死亡を増加させていることを示している。
- 異常行動・せん妄・意識障害、呼吸抑制、突然死など一連の人での害反応症例報告、症例シリーズ、疫学調査結果と一致している。
- 以上の知見を考慮すると、タミフルと異常行動からの事故死、突然死との因果関係が強く示唆される。