

# タミフルが突然型死亡を誘発： 疫学研究ではじめて指摘

オセルタミビル(タミフル)の害に関する新知見：

浜とジョーンズら：2009年インフルエンザ死亡の相対死亡率研究で

International Journal of Risk & Safety in Medicine 23 (2011) 201–215. IOS Press

<http://iospress.metapress.com/content/5257410g24403m68/fulltext.pdf> (フリーアクセス可)

日本語翻訳は、NPO法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）[www.npoijp.org](http://www.npoijp.org) よりフリーアクセス可能

タミフルと突然死や異常行動との因果関係を示す証拠は蓄積されてきているにも関わらず、WHOも各国規制当局もその因果関係を認めていないし、2009年型インフルエンザ流行以来、抗インフルエンザウイルス剤の使用をWHOや各国当局が推奨している。

今回、浜六郎医師（NPO法人医薬ビジランスセンター「薬のチェック」代表）とマーク・ジョーンズ博士（オーストラリア、クイーンズランド大、生物統計学）らのグループは、国際医学雑誌「医薬品のリスクと安全性」誌上に、タミフルによる突然型死亡の増加を示す疫学研究を発表した（標記アドレスで原文、日本語訳ともフリーアクセス可）。

この研究は、**タミフルと突然型死亡との関連を指摘したはじめての疫学研究**である。使用したデータは、厚生労働省（厚労省）による新型インフルエンザ全死亡例198人のプレスリリース情報（<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/houdou/index.html>）。用いた疫学的手法は、相対死亡率研究 **proportional mortality study** である。

新型インフルエンザ推定患者数のうち、タミフル処方患者数中の死亡者の割合と、リレンザ処方患者数中の死亡者の割合（死亡率）を比較したもの。タミフルとリレンザでは10代への使用が著しく異なるため、年齢別に死亡割合を比較し、全体をまとめて危険度を比較した。

新型インフルエンザに罹患後に死亡した全198人中、初回受診中までには、人工呼吸器を必要とするほどの状態悪化が認められなかった162人につき解析した。

これまでの調査結果から、**タミフルでは特に使用直後の突然死の危険性が高い**と考えられたため、**突然型死亡（処方12時間以内急変後の死亡）**の危険度に焦点を当てて解析した。死亡全体の、リレンザおよび抗ウイルス剤非使用者に対する、タミフルの危険度（年齢調整オッズ比）を求めた。

全受診患者中、タミフル処方患者数とリレンザ処方患者数の比は約10：7であった。タミフル処方後の死亡者は119人いた。このうち38人が突然型死亡（12時間以内重篤化）であった（うち28人は6時間以内の急変）。一方、リレンザ処方後の死亡は15人だけであった。12時間以内の急変例はなかった。

この結果、タミフル処方の突然型死亡の危険度（オッズ比）は5.88（ $p=0.014$ 、正確確率検定法では $p=0.0003$ ）、死亡全体の危険度（オッズ比）は1.91（ $p=0.031$ ）であった。

抗ウイルス剤がインフルエンザ患者の85%に処方されたと仮定した場合の、抗ウイルス剤非使用者に対するタミフルの突然型死亡の危険度は3.75（ $p=0.05$ 、正確確率法では $p=0.009$ ）であった。基礎疾患の有無などは突然型悪化に関与しなかった。

最新データ（<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001vftu-att/2r9852000001vg6l.pdf>：厚労省公表）から推定されるインフルエンザ受診患者の抗ウイルス剤処方割合（約60%）を用いて再計

算すると、リレンザに対する危険度は基本的に差はないが、抗ウイルス剤非使用に対する 12 時間以内重篤化の危険度は、併合オッズ比 13.4(p<0.0001)まで増大しうる。

これらの研究結果は、一連の毒性試験結果や、症例シリーズで観察された突然死、更には複数の前向きコホート研究の結果（有意に異常行動が増加）と整合している。このことから、浜らは、タミフル使用が、特に使用 12 時間以内の突然型死亡を誘発しうる、と結論づけた。そのうえで、「予防の原則」を考慮するなら、本研究で示されたタミフルの有害性は考慮されなければならないこと、詳細な調査の必要性を強調している。

連絡先：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

TEL:06-6771-6345 FAX:06-6771-6347 E-mail: [gec00724@nifty.com](mailto:gec00724@nifty.com)

## Oseltamivir and early deterioration leading to death: A proportional mortality study for 2009A/H1N1 influenza

International Journal of Risk & Safety in Medicine 23 (2011) 201–215. (IOS Press)

<http://iospress.metapress.com/content/5257410g24403m68/fulltext.pdf> でフリーアクセス可

日本語翻訳は、NPO法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）[www.npojip.org](http://www.npojip.org) でフリーアクセス可能

### オセルタミビルと突然型死亡：2009A/H1N1 インフルエンザの相対死亡率研究

浜六郎<sup>a)</sup>、マーク・ジョーンズ<sup>b)</sup>、奥嶋拓樹<sup>c)</sup>、北尾匡弘<sup>c)</sup>、野田成美<sup>c)</sup>、林敬次<sup>d)</sup>、坂口啓子<sup>a)</sup>

a)NPO法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）

b)クイーンズランド大学（オーストラリア、ブリスベン）

c)大阪大学医学部学生 d)はやし小児科（大阪）

連絡：浜六郎

NPO法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）代表（医師）

大阪大学医学部非常勤講師

住所：〒543-0002 大阪市天王寺区上汐 3-2-17

TEL :06-6771-6345 FAX:06-6771-6347 e-mail: [gec00724@nifty.com](mailto:gec00724@nifty.com)

### 主要な図表

表1 インフルエンザ受診推定患者数と抗ウイルス剤処方患者数(年齢別:2009.7~2010.3)

年齢 (歳)	受診患者 年齢分布 % *a	受診 患者数	AV処方 割合 % *c	推定 AV処方 患者数	各AV処方 割合 *d		各AVの推定 処方患者数		No AV 推定 患者数
					TF%	RL%	TF	RL	
0-9	36.4	7,520,200	85	6,392,200	77.9	22.1	4,979,500	1,412,700	1,128,000
10-19	36.8	7,602,900	85	6,462,400	21.2	78.8	1,370,000	5,092,400	1,140,400
20-59	25.3	5,227,000	85	4,442,900	86.1	13.9	3,825,400	617,600	784,000
≥60	1.5	309,900	85	263,400	82.7	17.3	217,800	45,600	46,500
合計	100	20,660,000*b	85	17,561,000	58.2	41.8	10,392,800	7,168,200	3,099,000

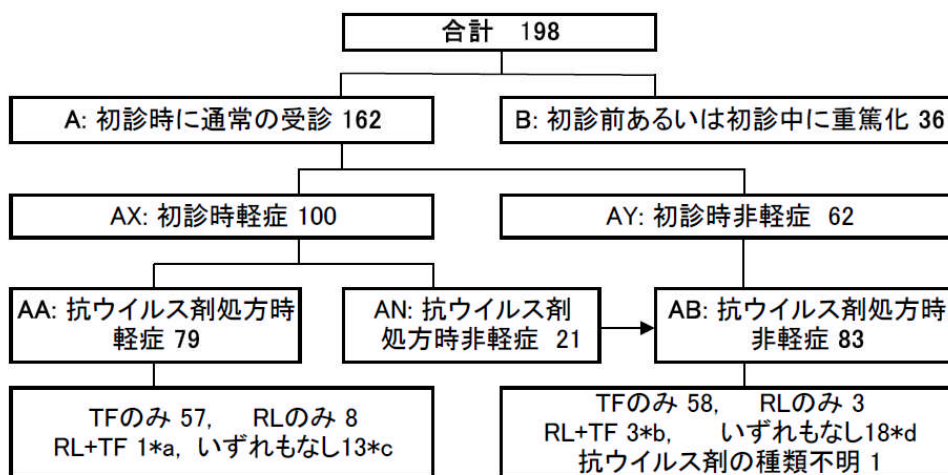
\*a: データは文献[28]より \*b: データは文献[21,28]より \*c: タミフル処方割合が最大であったシーズンの%[29].

\*d: データは文献[29]より. 高齢者は65歳以上だが 60歳未満と60歳以上で両薬剤の処方割合に差はない.

したがってこの差は考慮せずに層化オッズ比を計算した.

AV:抗ウイルス剤 TF:タミフル(オセルタミビル), RL:リレンザ(ザナミビル), No AV: 抗ウイルス剤の処方なし

図1 全死亡例の経過による分類



\*a: リレンザ使用後に脳症を発症し、タミフル服用後に人工呼吸器装着

\*b: (1)初回タミフル, 2回目リレンザ、その後タミフルを2コース、リレンザを1コース  
(2)初回リレンザ、その後タミフル  
(3)肺炎のためタミフルとリレンザが同時に用いられた

\*c,d: これらはすべて、重篤化の前には抗ウイルス剤が使用されなかった例

\*d: 18人中、9人には人工呼吸器装着後にのみタミフルが使用された

TF: タミフル, RL: リレンザ

表3 死亡数、死亡率、および、リレンザに対するタミフルの危険度  
(年齢層別オッズ比、年齢層調整(併合)オッズ比: 重篤化までの時間別)

重篤化までの時間	年齢	死亡人数		死亡割合 (/100万人)		オッズ比または併合オッズ比				% 重みづけ (固定)
		TF	RL	TF	RL	オッズ比 *a,*b	95% 信頼区間 下限 上限		P値	
≤12 時間	0~9 歳	12	0	2.4	0.0	7.09	0.79	—	0.081	29.1
	10~19 歳	1	0	0.7	0.0	11.15	0.10	—	0.2120	7.9
	20~59 歳	16	0	4.2	0.0	5.33	0.62	—	0.1514	32.1
	60歳以上*a	9	0	41.3	0.0	3.97	0.41	—	0.3743	30.9
	合計	38	0	併合 OR *a		5.88	1.30	26.60	0.014	
				併合 OR *b		—	2.68	—	0.0003	
13-48 時間	合計	41	5	併合 OR *a		2.32	0.81	6.62	0.173	
>48 時間	合計	40	10	併合 OR *a		0.87	0.44	1.74	0.83	
全時間帯	0~9 歳	19	1	3.8	0.7	5.39	0.86	224.0	0.100	7.3
	10~19 歳	1	3	0.7	0.6	1.24	0.02	15.43	>0.9999	5.9
	20~59 歳	47	6	12.3	9.7	1.26	0.54	2.96	0.695	48.2
	60歳以上*a	52	5	238.7	109.7	2.18	0.87	6.98	0.113	38.6
	合計	119	15	併合 OR *a		1.91	1.08	3.39	0.031	

TF: タミフル RL: リレンザ

\*a: 併合オッズ比: 固定効果法による (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland),

ひとつのセルの値が「0」の場合には、年齢層別のオッズ比は、各セルに0.5を加えて計算

\*b: フィッシャー正確法 (conditional maximum likelihood)による併合オッズ比と95%信頼区間

—: リレンザ群の死亡数が「0」であるため推定は不可能