

2007年3月19日

厚生労働大臣 柳澤伯夫 殿

## タミフル(リン酸オセルタミビル)の使用中止と 厚生科学研究班からの利害関係者の辞任を求める要望書

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 大阪市天王寺区逢阪2-3-2 402

TEL 06-6771-6314 FAX 06-6771-6347

URL: <http://www.npojip.org> e-mail [gec00724@nifty.com](mailto:gec00724@nifty.com)

### 要望事項

1. 突然死および異常行動事故死など異常死の原因となっているリン酸オセルタミビル (タミフル) の一般臨床使用を中止すること
2. 関連企業 (ロッシュ社および中外製薬) から多額の資金提供を受けている横田俊平横浜市立大学医学部教授が主任研究者を務めた厚生労働科学研究「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」の結論をタミフルの危険性評価の判定に用いないこと。
3. 関連企業と利益相反のない研究者を別に組織し、利用可能なデータを用いて再評価を行うこと。
4. 厚生労働科学研究「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」の主任研究者横田俊平横浜市立大学医学部教授、ならびに分担研究者森島恒雄岡山大学大学院教授の辞任を求めること。
5. 上記2名以外の研究者についても関連企業との経済的関係を早急に調査し、結果を公表し、利益供与を受けていることが判明した場合には、当該班員の辞任を求めること。
6. 本件のような事態の再発防止をはかるため、すべての厚生労働科学研究に係わる医師・研究社と製薬企業との経済的関係を公表し、罰則を含む厳格な規制を定めること

### 要望の理由

#### 1. 科学的根拠のある因果関係指摘や要望にかかわらず国が因果関係を否定し続け事故が多発

私たち NPO 法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック) では、これまで、リン酸オセルタミビル (タミフル) の効果と害について検討してまいりました。2005年2月、タミフル服用後に突然死や異常行動後に事故死した例があることを知り、家族からの情報を得るとともに、文献調査を行い、タミフルと死亡などとの因果関係が強く示唆されるとの結論を得ました。その結果を日本小児感染症学会で発表するとともに、各界に警告し、厚生労働省・医薬品医療機器総合機構に対しては、被害者およびその家族が救済されるよう、また同じ被害をこれ以上出さないように、国に対して早急に因果関係を認め対策を講じるよう要望してまいりました(注1)。

タミフルと異常行動後の事故死及び突然死との因果関係が極めて濃厚であることについては、当センターが再三科学的証拠に基づき指摘してきたとおり、以下のように十分解明されております(注14と、その参考文献参照)。すなわち、時間的関連が明瞭であること、インフルエンザの自然経過では説明できない特異な症状であること、新薬承認情報集に記載された動物実験データ等から判断してタミフルは中枢神経抑制作用を有すること、異常行動後の事故死及び突然死の発症機序として中枢抑制作用によって説明可能であること、タミフルが異常低体温を起こすことからインフルエンザ罹患時には児童や青年、成人でも脳中に移行しうることなどです。

2006年7月の沖縄県における転落死、2007年2月16日の愛知県蒲郡市の転落死の後にも、異常行動、異常行動による事故死、ならびに睡眠中の突然死などとの因果関係を速やかに認めることを

含め、警告することを求め2月21日付で厚生労働大臣あて要望書(注5)を提出いたしましたが、厚生労働省(厚労省)が何の対策をも講じなかったため、2月26日、またまた中学生がタミフル服用後に異常行動のすえマンションから転落死するという痛ましい事故が起きてしまいました。

## 2. 2月28日の厚労省の通知では被害を防ぐ事はできない

本年2月に連続して転落死が起きた後、2月28日付で「インフルエンザ治療に携わる医療関係者の皆様へ」(インフルエンザ治療開始後の注意事項についてのお願い)と題する通知が厚労省から出されましたが、この通知でも異常行動とタミフルの因果関係をなおも否定し、インフルエンザそのものによる異常行動、脳炎・脳症に対して注意を喚起しただけです。インフルエンザそのものだけでは、以前にもあったはずですし、世界各国で同様の異常死が報告されていなければなりません。異常死の報告はタミフル販売開始後の日本に限られています。米国食品医薬品局(FDA)(注2)も指摘するとおり、インフルエンザのみが原因の異常死は文献上報告がありません。

## 3. 横田班報告書のデータもタミフルと異常言動との因果関係を示している

そのうえ、昨年10月26日に公表された厚生労働省研究班「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」報告書(以下「横田班報告書」)のデータもタミフルと異常言動との疫学的関連を強く示しています。

最も重要で信頼できる時間帯、すなわち初日午前服用者の午後(初回服用後数時間以内)の頻度と、初日午後6時まで服用しなかった人の初日午後の異常言動を起こす頻度を比較すると、服用者が未服用者に比較して有意に高率であり(相対危険4.0:95%信頼区間1.5-14.0、 $p=0.012$ )、その他の個々の異常言動に関してもいずれも有意に高率でした(注3,4)。

FDAが報告した103例の精神神経症状報告例のうち95例は日本からの報告でしたが、これら死亡・致死性あるいは入院するほどの重症報告例では、タミフル服用1回目に発症した例が半数以上、2回目服用で約4分の3が発症しています。また、最終服用6時間以内に90%以上が発症しています(注2)。このデータと横田班報告書のデータ中、初日の午後に異常行動の頻度が有意に高いこと見事に一致するデータであり、因果関係の検討上、極めて重要な意味を持っています。

## 4. 横田班報告書は最も重要な関連ある部分を無視し、全体で関連なしとした

ところが、報告書は、頻度が同程度の他の部分を加えて全体として差がなかったから関連が証明されなかったと結論しました。その結果は、異常行動死亡とタミフルとの関連は否定的で「重大な懸念はない」との厚生労働省の考えを裏づけ、支持するために用いられています。

**調査データの最も重要な部分はタミフルとの強い関連を示しているのに、報告書はその結論で、関連の存在を否定した、つまり真実と異なる報告書が作られたことを示しています。**

## 5. 製薬企業も、事実上関連を認めている

中外製薬は、最近そのホームページ上で、「精神神経系の副作用も報告されています。しかし、精神神経系の症状はインフルエンザそのものが原因となっているケースもあり、インフルエンザによるものか、タミフル®によるものか、の鑑別がつかないのが現状です。」と述べています。つまり、これは、インフルエンザによるものか、タミフル®によるものか、の鑑別がつかないけれども、**タミフルの服用によっても「精神神経系の副作用」が生じうることを認めたものといえます。**

## 6. インフルエンザは自然に治癒する軽い病気

インフルエンザが自然治癒する疾患であり、通常は感染しても軽度の臨床症状ですむためにタミフルは不要であることが世界の常識です。そのことは、現在のタミフルの添付文書にも、警告欄に「**本剤の使用にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること。**」と記載され、その解説において、「**一般にインフルエンザウイルス感染症は自然治癒する疾患であり、患者によってはインフルエンザウイルスに感染しても軽度の臨床症状ですみ、抗ウイルス薬の投与が必要でない場合が考えられる。**また、本剤はA型又はB型インフルエンザウイルス感染症以外のウイルス感染症や細菌感染症に対して効果を示さない。**患者の状態に応じ、本剤の必要性を十分検討の上で使用すること。**」と記載されていることから明瞭です。しかも、服用しても、最大1日症状が治まるのが早まる程度です。非ステロイド抗炎症剤を解熱剤として使用するとその効果も無くなる程度の弱い効果でしかありません。脳症を予防したとの証拠など全くありません。死亡するような重症脳症はタミフル導入前に解熱剤使用規制とともに激減しました。

## 7. 乳幼児や成人、合併症のある人はより危険、予防にも無効、耐性ウイルスも心配

では、乳幼児や高齢者や肝臓、腎臓、心臓、呼吸器、神経、精神系、糖尿病など合併症のある人にはどうでしょうか。残念ながら、これらの人たちにも、危険であると考えられます。まず、乳児はインフルエンザに罹らなくとも脳中にタミフルが移行して危険です。10歳代の事故死が報道では目立っていますが、この年齢が最も健康で元気な時期です。むしろ、乳幼児や成人のほうが、突然死が多いのです。異常行動からの事故死は最近までの例も合計して7人（10歳代5人、成人2人）ですが、突然死は、厚労省報告例で32人（10歳未満12人、成人20人）、その他当センター把握例6人（10歳未満3人、成人3人）、合計38人と、圧倒的に、しかも小児では10歳未満（特に5歳以下）が圧倒的に多いのです。

タミフルは肝臓で変化を受けて抗ウイルス作用のある物質に変わりますが、肝臓が悪ければ変化する前のタミフルが蓄積します。腎臓が悪ければ、タミフルの排泄が障害されてこれも副作用が起きやすくなります。呼吸抑制で低酸素状態になると、急速に心不全など心臓病は悪化します。呼吸が抑制されると呼吸器疾患が悪化します。服用終了後に肺炎がおきやすくなるのが、臨床試験で確認されています。高齢者や神経疾患がある人では、呼吸抑制を起こしやすくなります。統合失調症でも薬剤で十分コントロールされていた人がタミフル服用で幻覚を生じた例も報告されています。糖尿病も有意に悪化することが臨床試験で確認されています。睡眠時無呼吸症候群の傾向のある人は、タミフルで無呼吸がおきやすくなると考えられます。以上のように、大部分の合併症を持っている人にとって、タミフルを服用する利点はないのです。

予防にも無効です。ウイルスが検出され難くなるだけで、症状は全く抑えていなかったのです。

また、耐性ウイルスが出現しています。しかも、感染当初から、すでにタミフル耐性ウイルスが発見されるようになって来ました。新型インフルエンザウイルスはまだ出現していませんが、タミフル耐性ウイルスが、蔓延する可能性のほうが現実味を帯びてきました。

## 9. 総合的に見て、害が利益を上回る

異常行動死や突然死の害は一定の確率で厳然としてあり、効いて欲しいハイリスク者には危険で使えません。したがって、総合的にみて大きな害が小さな利益を明らかに上回っています。

## 10. 利益相反のある人物が、安全性評価に携わってはいけない

ところで、医薬品の有効性・安全性評価に関わる医師が、当該医薬品を製造・販売する企業と経

済的關係をもつと、研究内容や医薬品の評価に不当な影響を及ぼす危険があることは広く知られています。1999年アメリカペンシルベニア大学で行われた遺伝子治療実験で4日目に死亡した18歳のボランティア少年の事故について調査した結果、数々の違反が明るみにでたとされています。たとえば、肝障害が出現したら中止すべきであったのに試験を継続し、さらに肝障害を起こした人がいたことを少年に告げていなかったことや、責任者の教授が開発企業の大株主であったことも判明しました。この事件は、世界医師会が臨床研究の倫理指針として定めたヘルシンキ宣言の2000年10月の改訂の際の「利害関係」に関する記述に大きく影響したとされています。そのポイントのひとつは、研究者は、スポンサーや研究資金源のほか、利害関係（利益相反）を倫理委員会と被験予定者に対して報告しなければならないというものです。

ペンシルバニア大の死亡事件後、アメリカでは特に大学における利益相反の規制が問題となり、公表しなければならない利益相反の種類は、株、ストック・オプション（株式選択権）、定期的収入は調査された10大学すべてで公表が義務化されていました（注6より）。

また、欧州医薬品庁（EMA）では、2006年、意見を求める専門家と諮問する委員会メンバーについて、利益相反の程度を「リスク・レベル」として評価・分類し、そのレベルによって、どれだけEMAの活動全般に関与できるかを決定するシステムを導入しています。このシステムでは、審査対象の医薬品またはそれと競合する製品を持つ会社と一定額以上の関係がある場合や、それらの製品の主要な研究者である場合、特許を所有している場合には、最高リスク・レベルに分類され、原則として**関連する事項に関与してはならず**、また、その代替人物を探す必要があるとされています（注7）。

### 1.1. 因果関係の有無は、製薬企業の利害に多大な関係がある

特に「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」報告書におけるタミフルと異常言動（異常行動）との関連に関する分析は、タミフルの重大な害の有無に直接関わる問題であり、したがって製薬企業の利害に極めて重大な影響があります。日本だけでも通常のインフルエンザ治療に年間約300億円の売上があり、新型インフルエンザ対策としての備蓄では、日本だけで約500億円、世界規模では少なくとも数千億円の市場規模となっています。

### 1.2. 利害ある製薬企業から援助を受けている人物が安全評価に携わるのは極めて危険

「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」主任研究者である横田俊平横浜市立大学医学部教授、ならびに分担研究者の森島恒雄岡山大学大学院教授が「奨学寄付金」の名目で、タミフルの輸入・販売元である中外製薬より多額の寄付金を受け取っていたことが最近判明いたしました。横田教授はこれまでに総額1000万円もの寄付金、森島教授も600万円を中外製薬から受け取っていたと報じられています。

横田医師は「金をもらっているからといって手心が加えられることはない」との趣旨の発言をしていますが、合計1000万円もの資金提供を受けていて何も影響しなかったと否定しきることは困難でしょう。その意味で、本件は利益相反の典型例といえます。

### 1.3. 昨年度調査の関連あるデータを無視する研究班に適切な研究は期待できない

タミフルと異常死との因果関係は、多く人々の健康を左右する国民大多数の重大な関心事です。この重要な問題に関する調査研究は厳正な科学研究によって解明されなければなりません。重大な利害関係を有する製薬企業から研究者への資金提供によって、科学的に厳正であるべき研究の結論が曲げられることがあってはなりません。

先述しましたが、昨年度の調査研究データを適切に解析すれば、最も重要な時間帯について、信頼できるデータを用いて、タミフル服用者が未服用者に比較して異常言動が有意に高率であることがすでに証明できています。

今年度の主任研究者は、そのことを無視していますが、その人物が直接的利害関係のある起業から資金提供を受けています。このように強い利害関係をもつ人物が主任研究者となっている研究班に適切な調査は期待できません。

すでに、これまでのデータから、疫学的にも関連は明らかにされ、因果関係は明瞭です。本年度の調査をまたずとも、因果関係について十分に確立します。

上記の理由により、頭書の事項を強く要望いたします。

なお、**本年2月21日付の下記要望事項（注5）**についても未だに実現しておりません、早急に実現されるよう、再度要望いたします。

#### 記

1. 異常行動、異常行動による事故死、ならびに睡眠中の突然死などとの因果関係を速やかに認めること
2. タミフル使用後の異常行動や異常行動による事故死例はタミフルによる可能性が強いことを、緊急情報として医療関係者ならびに国民に、確実に警告すること
3. タミフルの添付文書を早急に改め、以下を記載すること。
  - a) 「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「警告」欄に記載する。
  - b) 「タミフル使用后、呼吸抑制を起し、睡眠中突然死する危険性がある」ことを「警告」欄に記載する。
4. タミフルと異常言動との関連が認められなかったとの趣旨の報告書は、一旦取り下げ、再検討し、タミフルと異常言動には強い関連が認められたとの結論に変更すること。
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

#### 注(参考文献)

注1：「薬のチェック」速報 No77：<http://www.npojip.org/sokuho/070302.html>

注2：TIP 誌 2006.11 月号：FDA 報告について <http://www.npojip.org/sokuho/tip0611-fda.pdf>

注3：TIP 誌 2006.11 月、12 月号：<http://www.npojip.org/sokuho/tip0611-12.pdf>

注4：薬のチェックは命のチェック No25、p68-74、2007 <http://npjip.org/sokuho/kusuri-no25.pdf>

注5：「薬のチェック」速報 No76：2007.2.21 要望書 <http://www.npojip.org/sokuho/070223.html>

注6：NPOJIP の提言「臨床研究担当医の研究にからむ私利私欲の公表は義務」、薬のチェックは命のチェック No15、2004

注7：Scrip 誌 2006 年 8 月 11 日号

EMA: <http://www.emea.eu.int/pdfs/general/direct/conflicts/3165303en.pdf>

EMA Annex3: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/conflicts/Annex3-EvaluationofConflictsofInterestsForm.pdf>