

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
嶋下 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醉学教授
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） 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

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』、④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、十分に理解できません[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、廣田氏は言っておられましたが、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）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[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」とするべきです。

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ますと存じます。

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』、⑭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>