

要望書

厚生労働大臣 長妻 昭 様

2009年10月27日

NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）代表
医薬品・治療研究会 副代表
大阪薬科大学 招聘教授（薬剤疫学）
大阪大学大学院医学研究科非常勤講師（公衆衛生学）
日本臨床薬理学会認定医・研修指導医

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. リン酸オセルタミビル（タミフル）と突然死、異常行動後事故死の因果関係を認めること
2. リン酸オセルタミビル（タミフル）と異常行動との関連を調査した廣田班最終報告を撤回し、正しい集計をし、関連があることを公にすること
3. 多数の死亡が観察された7日齢の幼若ラットを用いた新たな毒性試験結果を速やかに公表し、第三者が関連の有無を検討できる状態にすること
4. 多数の因果関係を示唆するデータを正当に評価し関連が強いことを認めること
5. 突然死、呼吸抑制、低酸素脳症後の重度障害についても因果関係を認めること
6. 本来は全年齢で使用中止すべきであるが、それができない場合でも、少なくとも添付文書の「警告」欄に「突然死および呼吸抑制、低酸素脳症後の重度障害の害」について記載すること
7. 妊婦への使用を「禁忌」とし、添付文書に記載すること
8. ハイリスク者にタミフルはかえって危険であることを認め、ハイリスク者への推奨はしないこと
9. ハイリスク者へのタミフルの予防使用を中止すること
10. ハイリスク者への使用に便乗した非ハイリスク者への無制限な使用を規制すること
11. 遅発・遷延型反応（肺炎、敗血症、糖尿病、遅発型精神神経症状など）との因果関係の可能性を認め、添付文書に記載すること
12. 今期のいわゆる「新型インフルエンザ」経過中に死亡あるいは重症化された中にタミフルが原因と見られる被害者が多数に上るため、それら被害者を発見し、連絡し、被害救済をすること

要望理由

NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）では、2005年2月以来、リン酸オセルタミビル（タミフル）により突然死や異常行動後事故死を生じうることを指摘し、厚生労働省（厚労省）の研究班、作業班などの検討結果についても問題点を指摘してまいりました。

2007年3月22日には因果関係の見直しを行うと柳沢厚生労働大臣（当時）明言され、

その後、安全対策調査会に基礎および臨床作業班が設置され、因果関係見直しのための調査研究が計画されるなど、再検討が開始されましたが、前政権下では、ずっと因果関係が認められないまま、本年の09A インフルエンザにおいて、無制限とも言える使用がなされています。

貴省公表の資料を解析した結果、32人の死亡された方のうちタミフルが使用された20人では、**85% (17人)**と大部分が**2日以内にタミフルを使用しておられました**。この状況は、米国と大きく異なるところです。にもかかわらず、突然、呼吸異常をきたして短時間のうちに死亡される例が後を絶たず、被害が拡大していると判断できました。

タミフルによる死亡を入れても、インフルエンザ罹患患者中の死亡の割合は、2005年の約10分の1であり(2005年の約1700万人中約1800人：罹患10万人あたり11人に対し、09年は317万人中32人、罹患10万人あたり1人)、インフルエンザそのものが重篤というものでは全くありません(タミフルの死亡を除くとさらに少なくなります)。

つい先日死亡した3歳児は、受診後タミフルを服用し親が気づいたら呼吸停止していたというもので、すでに何人か私が報告した子とよく似た症状です。

また、横浜市の5歳男児は、タミフルを服用後に、多呼吸が出現して、顔色が悪くなり受診。再度タミフルが使用され、2時間後に呼吸障害と低酸素血症を起こして翌日死亡されました。**1回目の多呼吸でタミフルを中止していたら、死亡することはなかったはず**です。多呼吸は、タミフルで呼吸が抑制され低酸素血症を起こしたためであり、それを代償するために大きく激しく呼吸するようになったと解釈できます。したがって、**タミフルが2度使用されて、2度とも呼吸障害を起こし、2回目にはより強い症状となって死亡したのですから、この子の死亡の原因は確実にタミフルによるといえます**。

同様の症状を起こして、心停止したと思われるような子でも、2度目を使わなければ完全に回復しているのに、2度目が使われたことは大変残念なことです。

これは、**呼吸抑制、呼吸不全、低酸素血症、突然死、死亡時の非心原性肺水腫**などについて、添付文書に記載がないために、医師はどう解釈してよいか分からないのです。

当センター(薬のチェック)の調べでは、20歳未満で死亡された8人中、タミフル服用者が6人いて、そのうち4人は基礎疾患もなく、特別重症でもなく、発熱後24時間以内に診断され、タミフルが使用されて、急変して亡くなっています。喘息の16歳男子は、24時間以内に診断されタミフルが使用され夜中2時に呼吸停止し、タミフルが使い続けられて死亡されました。残る1人は人工呼吸器装着後にタミフルが使用されていましたから、未成年者で**呼吸障害の前にタミフルを服用した5人が5人とも、ほぼ確実にまたは確実に死亡に関係していた**とのことです。以上のように、未成年では、タミフルを使わない限り、死亡することはないのではないかとさえいえそうです。

成人でも、大部分は2日以内にタミフルが使われ、その多くで急に呼吸障害を起こしたり、気づいたら死亡していたという、まさしく突然死のケースでした。多臓器不全を併発した遅発・遷延型反応と思われる例、非ステロイド抗炎症解熱剤(NSAIDs 解熱剤)が多臓器不全の誘発に関係していた可能性が疑われる例も認められました。

すでに、何度も指摘してまいりましたように、タミフルが、これら呼吸抑制を中心とした中枢抑制を介して呼吸停止、突然死をきたすことは、繰り返し実施された動物実験で確認され、異常行動や重大な精神障害をきたすことは、ランダム化比較試験や多くの疫学調査で証明されており、中枢作用の機序もほとんど解明されています。

あとは、厚生労働省として、因果関係を認めるのみとなっているのです。

前の政権が残してきた負の遺産を、政権交代後すぐに改めることは困難であるとは思われますが、現在使用している薬剤の明瞭な害を、「薬害」と認める勇断をとしてはじめて、薬害の再発を防止できると考えます。

「インフルエンザによる死亡」と誤って認識され、タミフルによる呼吸抑制、呼吸障害に医師も気づかないなら、被害はますます拡大し、膨大な薬害を現政権下で許してしまうことになりかねません。

なにとぞ、ご賢察いただき、表記の項目につきご高配いただけるよう、お願い申し上げます。

理由の詳細

1. これまでの厚労省研究班疫学調査、ワーキンググループに提出されたデータはいずれも強い関連を示している

因果関係の見直しが始まってから2年以上経過し、基礎ワーキンググループ（基礎 WG）および臨床ワーキンググループ（臨床 WG）による検討がなされたものの、2008年6月19日に開催された基礎 WG と同年6月17日、7月10日に開催された臨床 WG において、異常行動や突然死との関連を示す結果は得られなかった、とされました。

2009年4月18日に廣田班が最終報告をまとめ『オセルタミビル服薬のオッズ比は最も重篤な「異常行動・異常言動A」に対して1を超えたが、有意には至らなかった。ただしこれらの所見は直ちに「オセルタミビル使用と異常行動・異常言動の間に関連がない」ことを意味するものではない。』との結論を公表し、メディアはこれを、『厚労省研究班がタミフル、異常行動「否定できず」』とのタイトルで報道しました。また、6月3日の臨床 WG ではこの報告書が了解され、その結果が報道されました。

しかしながら、廣田班では、2007年12月25日の一次予備解析結果、2008年7月10日の中間報告、そして先日4月18日の最終報告においても、本来（ITT 解析では）タミフル処方群 12.6%、タミフル非処方群（他薬剤処方群）8.4%、オッズ比 1.56（95%信頼区間 1.32-1.84, $p=0.0000001$ ）となるはずのデータを、誤った解析をして、タミフル群 11%、非タミフル群 13%、調整オッズ比 0.62（95%信頼区間：0.51-0.76）としています。

文末にコピーした文献に詳細に述べたように、タミフルが異常行動を起こさないと仮定したモデルを用いると、ITT 解析をすれば結果はタミフル群と非タミフル群は等しくなりますが、廣田班の方法で計算すれば、タミフルは異常行動に影響しないと仮定したにもかかわらず、非タミフル群よりタミフル群の異常行動が少なくなるという、矛盾した結果になります。

廣田班解析では、軽い異常行動（異常行動・異常言動B-E）をタミフル服用前に起こした子は、異常行動全体の分析の際にはタミフル非服用群に入れられますが、飛び降りなど「重い異常行動・異常言動（A）」の解析の際には、タミフル服用群に入れて解析がされています。つまり、同じ子が、あるときはタミフル非服用群に、あるときにはタミフル服

用群に入れられています。

これは、この種の疫学調査（コホート調査）では、通常してはいけない重大な間違いです。当センターばかりか、その計算方法の誤りを指摘する疫学専門家や基礎医学の研究者、薬剤疫学関係者は少なくありません。

その誤りを指摘した論文や、私の論文を、コクラン共同計画の研究者（Jefferson Tら）が引用して、タミフルの害についてきちんとした調査をするなど、緊急の行動が必要だと呼びかけています。

Jefferson T (Cochrane Acute Respiratory Infections Group)ら、[Possible harms of oseltamivir--a call for urgent action](#). Lancet. 2009 Oct 17;374(9698):1312-3.

Yorifuji T, Suzuki E, Tsuda T. [Oseltamivir and abnormal behaviors: true or not?](#) Epidemiology. 2009 Jul;20(4):619-21

2. 予防のランダム化比較試験で重大な精神障害が有意に増加

タミフルカプセル（予防）の「新薬承認情報集」に記載されていたインフルエンザの予防目的で成人に42日間使用したプラセボを対照としたランダム化比較試験（RCT）の結果を2008年7月に、当センターが精査したところ、幻覚や統合失調症など重い精神障害がタミフル群に有意に多かったことが判明しました。服用中ではプラセボ群0件に対して、タミフル群は5件、Peto オッズ比 7.32（95%信頼区間 1.27-42.34, p=0.0262）、服用後を含めても、プラセボ群は1件、タミフル群は8件、Peto オッズ比 4.71（95%信頼区間 1.27-17.43, p=0.0204）でした。

3. 動物では突然死が用量依存性に増加

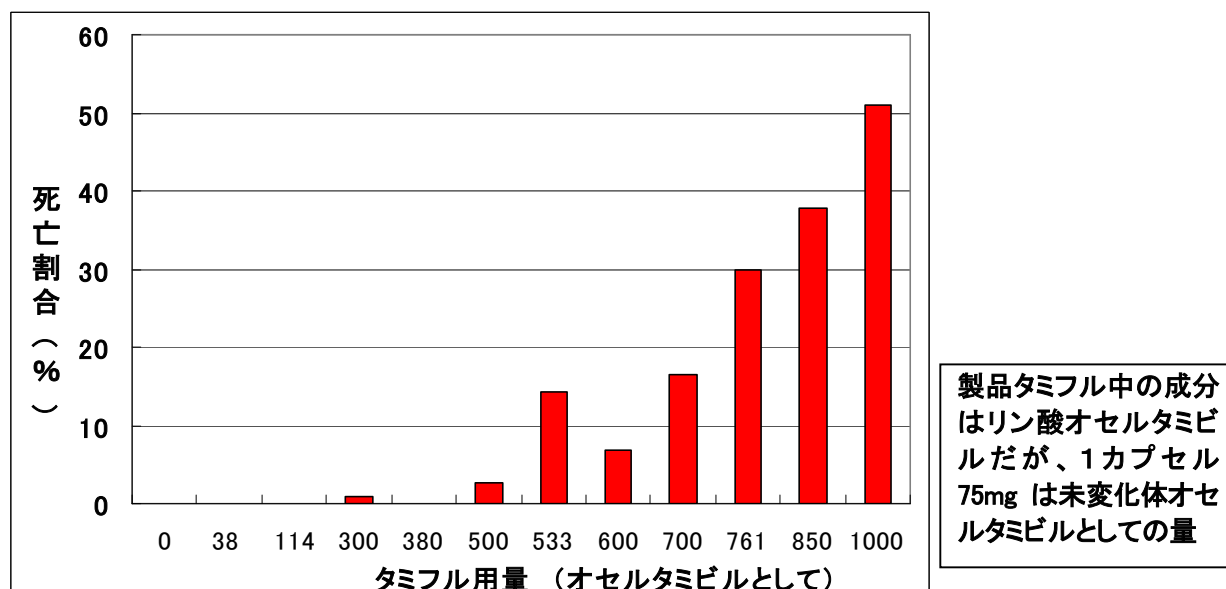
タミフルの毒性を直接示す毒性実験データや、毒性発症機序を説明する基礎実験データがたくさん提示されています。しかしほとんどのデータが適切に評価されていません。もっとも顕著な例は、離乳前のラットを用いて新たに実施された毒性実験の結果です。

2007年4月に因果関係の見直しが始まって後、離乳前のラットに対するオセルタミビル（OT）の毒性試験がさらに詳細に実施されました。オセルタミビル（OT）用量として、0, 300, 500, 600, 700, 850, 1000mg/kg（リン酸オセルタミビル（OP）として、それぞれ0, 394, 657, 788, 920, 1117, 1314mg/kg）が投与された実験です。

この実験結果は、情報開示を求めても、開示されません。正規に公表された情報では、300mg/kgで1匹、500mg/kg以上群で複数の死亡があったことがわかっているだけで、各群で何匹が用いられ、何匹が死亡したのか、その症状はどうであったのか、死亡動物の肺水腫や脳浮腫はどうであったのか全く不明です。

伝え聞いた情報を元に、これまで公開されている実験データを総合して、用量別に死亡率を求めたのが、上記図1のグラフです。明瞭な用量-反応関係を認めています。新たな実験では各群ほぼ100匹が用いられました。

図1 7日齢ラットに対するオセルタミビル用量と死亡率



死亡割合に、明瞭な用量反応関係が認められる。非致死用量 114mg/kg は体表面積換算で人用量の約 20mg/kg に過ぎない。CDC の推奨用量(1 歳未満では 1 日 6mg/kg)の約3倍に過ぎない。

これまでの実験もあわせて、タミフルを使わない対照群では 250 匹中まったく死亡はありませんが、300mg/kg 群では 100 匹余りで 1 匹死亡しており、毒性の可能性が十分にありえます。死亡しない安全量はとりあえず 114mg/kg であるとして体表面積で換算すると、人では約 20mg/kg に過ぎません。この用量は、たとえば、体重 6~7kg の 4 か月児の推奨用量 1 日 40mg (すなわち 6mg/kg/日) のたかだか 3 倍にしかすぎません。これはきわめて臨床用量に近い用量なのです。

4. 関連を示す種々の知見

1) 睡眠時間が増加

わずか 31 人を対象とし、3 回タミフルを使用しただけの臨床試験で、タミフルは有意の差はないとはいえ、睡眠時間を増加させる傾向がありました。しかしながら、臨床 WG では、その傾向を何ら考察していません。

2) WG 以外でも多数の関連を示す実験

WG 以外の知見として、たとえば、以下のような実験が報告されています。

- (1)オセルタミビルは、アルコールの作用に拮抗、ただし低体温は増強する(Izumi ら Neurosci lett : 426(1) : 54-8.Epub:Sept.1.2007)。
- (2)タミフルの排出トランスポーターとしての P-糖タンパクの役割を解明 (3 グループ : ① 荻原ら;Drug Metab Dispos. 36(1):6-9. Epub 2007 Oct 16. 2008、②杉山ら;同;36(2):427-34. Epub 2007 Nov 26.2008、③ロシュ社)
- (3)PET でタミフルの体内動態を画像化する標識薬剤の合成に成功し、イメージング技術によるヒト生体での挙動解明が期待される (張ら 2007.12)
- (4)致死脳中濃度よりもはるか低濃度 (400 分の 1 程度) で、体温低下が生じる (Ono ら,Biol

Pharm Bull 31:638,2008)。

(5)少量タミフルがラット脳内のドーパミンを増加 (Yoshino ら, Neurosci Letter 438:67, 2008)。

(6)マウスに飛び降り行動が認められた (Suzuki M ら, Biomed Res. 29(5): 233-8. 2008)。

(7)カフェイン+エフェドリン+タミフルでラットに異常行動 (Izumi ら, Hum Exp Toxicol 27(12):911-7,2008)

3) 中枢抑制は NMDA 受容体阻害か？

一方、タミフル (リン酸オセルタミビル) 服用後の睡眠中突然死や異常行動、幻覚、低体温など「突発・短期型反応」は未変化体タミフル (オセルタミビル) の中枢抑制作用に基づくことは間違いないと考えられます。

これまでは、バルビタール剤やベンゾジアゼピン剤との類似性について主に論じてきましたが、幻覚や異常行動の強さ、予防使用による統合失調症やコルサコフ精神病など重大な精神障害の有意の発症、ドーパミン遊離や興奮性増強などを考慮すると、その作用機序として、ベンゾジアゼピン剤以外についても考慮が必要と考えられます。

中枢興奮剤の長期投与とともに、NMDA受容体阻害剤であるフェンシクリジンや、ケタミン (麻酔用量より低用量で) を短期間ないし長期間投与する方法は、統合失調症実験モデルとして確立されたものになっています。タミフルの異常行動や激しい精神症状の発現機序としては、NMDA受容体阻害の可能性の方が大きい可能性がありうるのではないかと考えます。

タミフルがNMDA受容体阻害を介して中枢抑制を起こすのであれば、タミフル服用後のけいれんの発症機序についても、単に低酸素性の脳症だけでなく、NMDA受容体阻害によるけいれんの可能性も考えられるため、より直接的な機序によるけいれん誘発が説明可能となります。

タミフルはあらゆる面で中枢抑制剤と似た作用があるといえます。157 種類にもものぼる受容体や酵素、イオンチャネルなどをメーカーは分析していますが、ベンゾジアゼピン受容体や、NMDA受容体への影響は公表されていません。

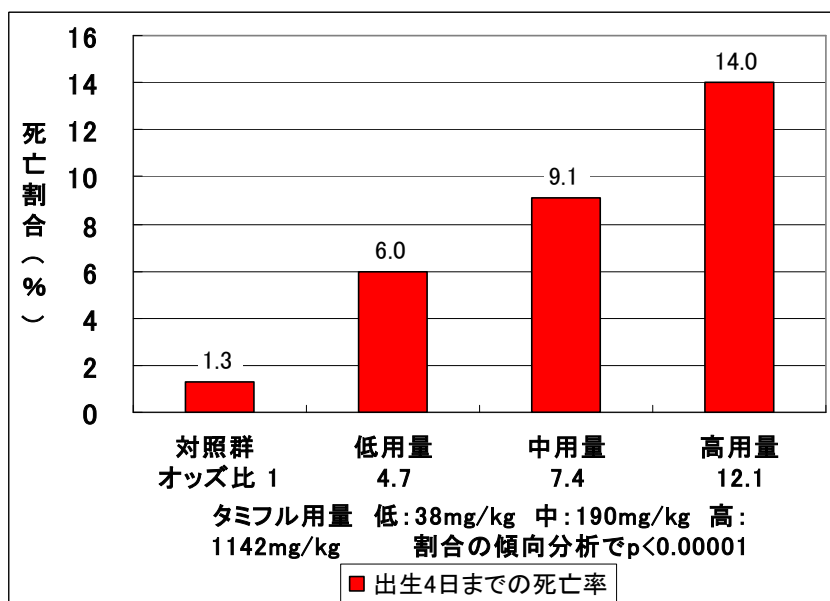
このように、極めて重要な、決定的ともいふべき情報が報告されず、開示もされず、因果関係の判定がなされようとしています。

5. 妊婦への使用は禁忌とすべき

本年5月19日、日本産婦人科医会は、会員に対して、最近のいわゆる「新型？豚(由来)？ウイルス」によるインフルエンザの流行を考慮して、妊婦に対するタミフルの使用を推奨いたしました。

しかし、当センターの解析によれば、動物実験で新生児死亡が明瞭で、人常用量でもその危険は十分にありうるということが分かりました。**図2**は、タミフルを用いた妊娠ラットから生まれた新生児の4日死亡率をみたものです。最低用量 (体表面積換算で人用量のたかだか2倍) で有意に、かつオッズ比4.7倍と顕著な死亡率の増加を見えています。

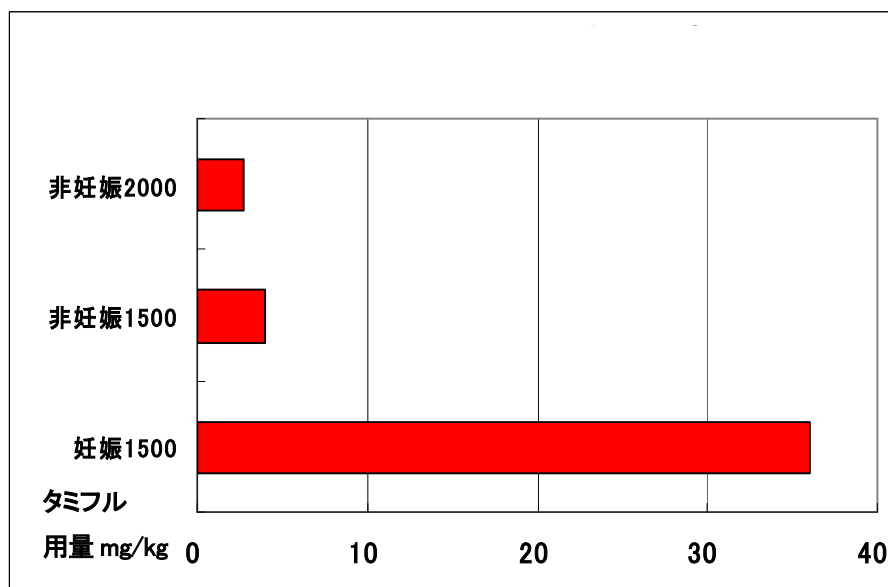
図2 タミフルの胎児・新生児毒性



出生4日までの死亡率が用量依存的に増加している。
最低用量はたかだか人常用量の2倍だが死亡率は4.7倍に

また、流産や胎児死亡、妊婦自身に対しても危険であることが判明しました(図3および図4参照)。したがって、これまで以上の規制、すなわち使用禁忌とする必要があります。推奨することは、妊婦と胎児、新生児を危険にさらすこととなりますので、直ちに使用禁止措置を取るべきと考えます。

図3 妊娠ラットと非妊娠ラットの死亡率比較



非妊娠時の死亡は大部分が投与過誤によるとされている(企業)。
妊娠時にラットにタミフルを使うと、非妊娠時にほとんど死亡のない用量で、3分の1以上が死亡した。特に分娩前後、流産時が危険。流産や出産時は、炎症状態と同様の状態にあるため脳中にタミフルが移行しやすいため。

6. ハイリスク者への使用の危険性

最近のいわゆる「新型？豚(由来)？ウイルス」によるインフルエンザの流行を想定して、タミフルの使用に関して、貴省は「新型インフルエンザのハイリスクの患者等に対して必要と判断して使用する場合、使用上の注意の記載は投与を妨げるものではない(4月30日の衆院厚生労働委員会での答弁より)」との解釈を示し、同時に「この解釈は、季節性インフルエンザにおいても同様である。」としています。

そして、『新型インフルエンザ』に対する CDC の暫定手引きを紹介し、ハイリスク者として、**5歳未満の小児(特に2歳未満、さらに特に1歳未満)、65歳以上の高齢者、慢性肺疾患、慢性心疾患、腎疾患、肝疾患、神経疾患、神経筋疾患または代謝異常(糖尿病など)、妊娠中の女性**などをあげています。

CDC は、抗ウイルス剤使用の基本的な姿勢として、「ハイリスク群でなければ季節性インフルエンザと同様に自然治癒する」としながらも、「**医療機関は治療方法を臨床的に判断すべき**」「**5歳未満児での季節性インフルエンザの重篤な合併症発症のリスクは2歳未満児が一番高い**ということを念頭に置いておくべき」「**抗ウイルス薬治療を処方することを一旦決定したら、ザナミビルまたはオセルタミビルによる治療を症状が出てからできるだけ早めに開始すべき**」と早期治療開始を推奨しています。

また、1歳未満児には、「ライセンスがない」としながら、「1歳未満児は季節性のヒト型インフルエンザウイルス感染で合併症を起こすハイリスク群」であり、「**乳児はインフルエンザの有病率および死亡率が高い**という結果があるので、**新型(H1N1)インフルエンザ感染のある乳児に対するオセルタミビルでの治療は有益かもしれない**」と、1歳未満、しかも3か月未満にさえ推奨しています。

また、予防についてもほとんど同様の使用を推奨し、妊娠中の女性にも、実質的に推奨しています。

結局のところ、新型だけでなく、季節性のインフルエンザの治療にも予防にも、ハイリスク者(高齢、妊婦、肝腎障害、糖尿病、慢性呼吸器疾患、慢性心疾患など)にタミフルを推奨するという名のもとに、ほとんど全面解禁といった状況にさえなっています。

しかしながら、こうしたハイリスクの人にタミフルを使用することは、非ハイリスク者に対してよりも、むしろ危険でさえあるのです。当センターはこれまで、この点についてもしばしば警告してきました。

1歳未満はもともと血液-脳関門発達が未熟です。**妊婦**は異物を体内に抱えて高サイトカイン状態になっていますし、**分娩時**はプロスタグランディンのレベルが高くなり、いわば炎症状態となっています。**肝障害時**は代謝が低下するために未変化体オセルタミビルの血中濃度が高まりやすく、**腎障害時**には活性体のオセルタミビルの排泄が極端に低下します。**慢性呼吸器疾患**患者は呼吸抑制で悪化しやすく、**心不全患者**は低酸素血症で悪化しやすく、**神経疾患**患者は呼吸抑制など神経機能がさらに悪化しやすくなります。

事実、手術後入院中に、インフルエンザの院内感染拡大防止のためにタミフルを予防処方された74歳女性が、1回服用しただけで翌日低体温(34.5℃)となり、入浴中に意識消失しその後多臓器不全で亡くなりました(6月3日厚生労働省公表資料より)。これは、当センターの知る限りでは、**予防目的での使用によるはじめての死亡例**です。タミフルさ

え用いていなければ死亡していないでしょう。また、ハイリスク者への使用が危険であることを端的に示す例でもあります。

ハイリスク者への使用が最も危険であり、ハイリスクを理由とした無制限な使用は、危険を増大することになります。

さらに、ハイリスク者への使用の推奨に便乗し、危険性の定義もあいまいなことから、非ハイリスク者に対しても、ほとんど全例に抗インフルエンザウイルス剤が用いられています。このような安易な使用に対して、規制が必要です。そのためにも、害に関する因果関係の全面的認定が必要であると考えます。

米国やメキシコからのインフルエンザ死亡例の報告のデータをきちんと解析すると、タミフルがかえって死亡を高めていると考えるべきデータが得られます。そのうち、米国の妊婦死亡と、メキシコでの重症入院患者の死亡のデータを検討しました。

妊婦 : Jamieson DJ ら、Lancet. 2009 Aug 8;374(9688):451-8. Epub 2009 Jul 28.

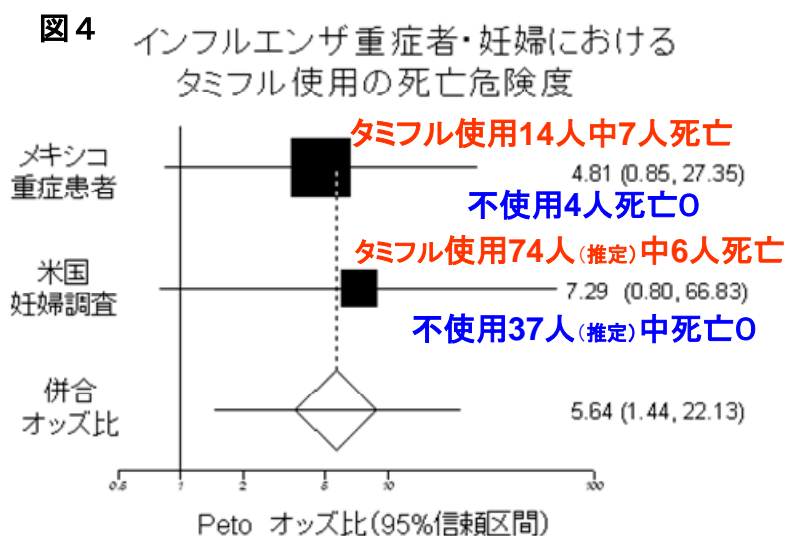
メキシコ : Chowell G ら、New England Journal of Medicine, 2009 Aug 13;361(7):674-9. Epub 2009 Jun 29.

09A インフルエンザにかかった妊婦の死亡が6人いたのですが、何人が服用して6人が死亡したか不明でしたし、何人が服用しなかったのかも不明でしたが、タミフルを服用しなかった人で死亡はなかったのは確かです。そこで種々のデータから推定してもとめたところ、タミフル服用者は74人中6人死亡で、タミフル非服用者37人中死亡は0と推定されました。

一方、メキシコからのいわゆる「新型インフルエンザ」による重症患者の報告ですが、初期（4月）に重症化して入院した18人の調査結果が報告されました。

タミフル使用者14人中7人が死亡しましたが、タミフルを飲まなかった4人は、死亡は0でした。

この2つの調査結果から、タミフルの死亡に対する危険度を求めたのが**図4**です。



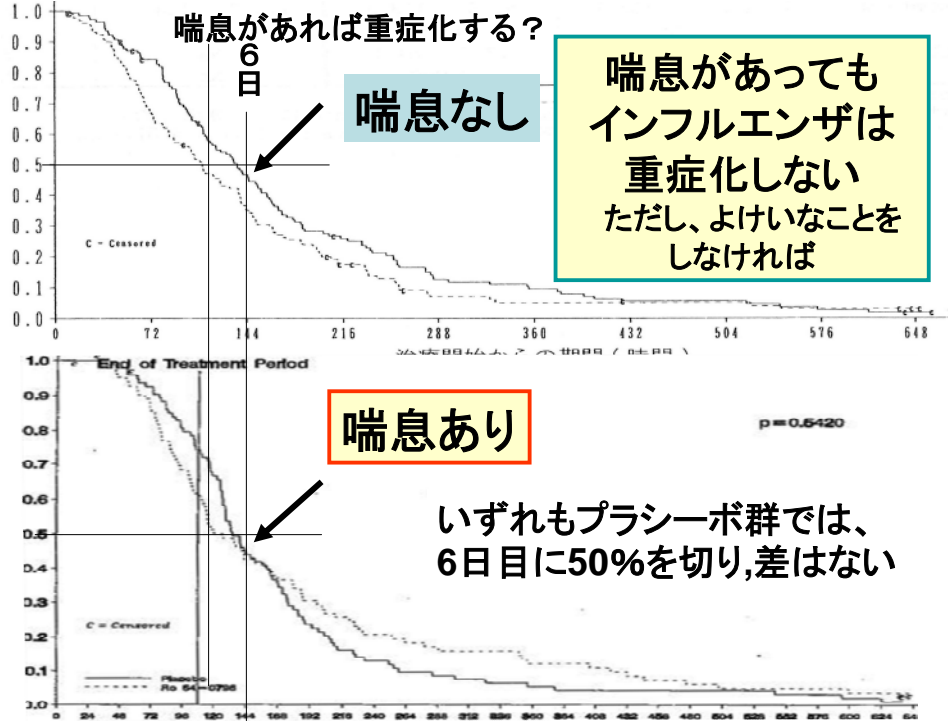
7. 喘息だけではハイリスク者ではありません

小児のインフルエンザ患者を対象としたタミフルのランダム化比較試験が、喘息の合併のない小児と、喘息を有する小児を対象に実施されています。喘息小児と健常小児を対象

にした比較試験ではありませんが、プラセボ群どうしを比較すると、タミフルの影響ではなく、自然治癒傾向の比較が可能です（図5）。

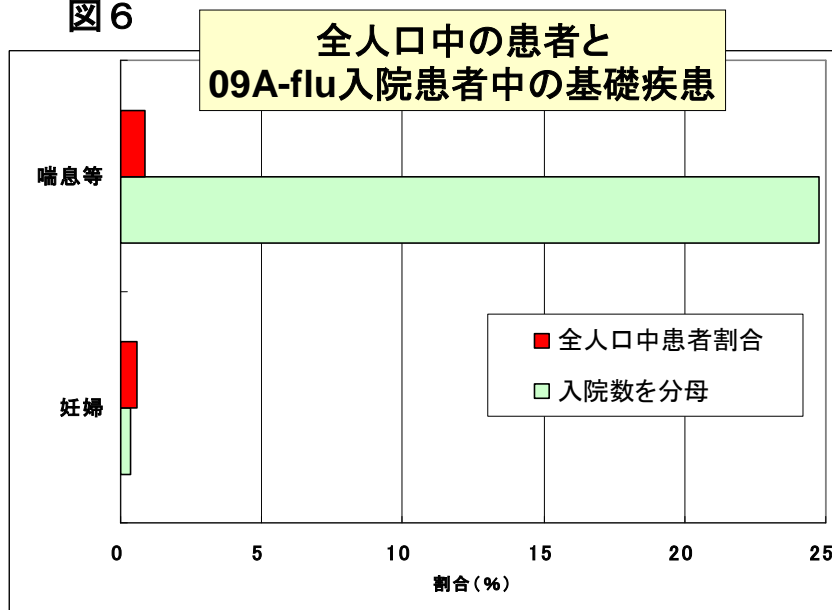
示したとおり、喘息の有無にかかわらず、自然治癒の傾向は全く違いがありません。しかし、タミフルを使うと、長引く子が増えています。

図5



一方、09A インフルエンザで入院した子のうち25%に喘息があり、基礎疾患を有する人の3分の2に喘息関連疾患がありました。妊婦は、一般人口と比較して異なりません。

図6



これには、何か人為的なことが関係しているのではないかと疑われます。最も可能性の高いのは、喘息用の吸入ステロイド剤のうち、ほとんど内服したのと同程度に全身に吸収されるフルチカゾン含有製剤（フルタイド、アドエア）の害ではないかと考えます。

感染が悪化すると、タミフルの害も出やすくなり、影響は重大です。詳細な調査が必要です。

8. 薬害再発防止は、薬害タミフルの解決から

薬害C型肝炎被害救済に関する立法措置に際して、2008年1月、福田康夫総理が「薬害再発防止に最善かつ最大の努力を行う」、舛添要一厚生労働大臣が「二度と薬害を起こさない行政の舵取りをしっかりと行いたい」と述べられ、「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」が行われています。

「二度と薬害を起こさない行政」は、だれもが望むところですが、タミフルによる被害について因果関係を認識して被害を救済するかどうかは、「二度と薬害を起こさない行政の舵取り」の試金石であると考えます。

いくら行政の形を変え、人員を整えても、タミフルによる害の因果関係を認め早期救済ができなければ、今後も薬害は続発することでしょう。

「二度と薬害を起こさない行政」は、タミフルと突然死、異常行動との因果関係を認めるところから始まると考えます。なにとぞ、ご賢察のほど、よろしくお願い申し上げます。

なお、下記は、これまで、本件に関して執筆してきた初期の論文、記事、学会発表、厚生労働大臣等に宛てて提出してきた要望書・意見書などです。

記

初期の論文・記事・学会発表、英文論文、単行本、最近の論文、記事

- 1) 2005年2月：NPO法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）、乳幼児にはタミフルは禁止に
(2005.2) <http://www.npojip.org/contents/book/mag012.html>
- 2) 2005年2月：オセルタミビル(タミフル)初回服用後、睡眠中に突然死、乳幼児には禁忌と考えるべき、TIP「正しい治療と薬の情報」(2005)20(2)：21-25
http://www.tip.gr.jp/pdf/2005/2005_02.pdf
- 3) 2005年11月12日：タミフル服用後の突然死と異常行動について、日本小児感染症学会（津市）で発表、『薬のチェックは命のチェック』インターネット速報版 No59（2005.11.12）
<http://www.npojip.org/sokuho/051112.html>
- 4) [Hama R.](#) Oseltamivir's adverse reactions: Fifty sudden deaths may be related to central suppression. Brit Med J 2007 Jul 14; 335 (7610):59.
- 5) 浜六郎、やっぱり危ないタミフル、(株)金曜日 2008.2.15
- 6) Hama R, Fatal neuropsychiatric adverse reactions to oseltamivir: case series and overview of causal relationships. The International Journal of Risk & Safety in Medicine 20 (2008) 5-36.
<http://npojip.org/english/published-paperJRS431.pdf>
- 7) 『薬のチェックは命のチェック』インターネット速報 No108(2008.7.11)、

廣田班データはタミフルの異常行動発現を裏付けている—1.56倍 起こしやすい

<http://npojip.org/sokuho/080711.html>

- 8) 同速報 No109 (2008.07.28)、廣田法では、差がないと仮定したデータで差が生じる！
<http://npojip.org/sokuho/080728.html>
オセルタミビル（タミフル）疫学調査中間報告（廣田班）の問題点、TIP 誌 23 : 69, 2008
<http://npojip.org/sokuho/TIP2008-78-1.pdf>
- 9) 同速報 No110 (2008.07.29)、タミフルのインフルエンザ予防臨床試験で精神障害が多発していた
<http://npojip.org/sokuho/080729.html>
オセルタミビル群に精神障害が多発—成人インフルエンザ予防ランダム化比較試験で—TIP 誌 23:75, 2008
<http://npojip.org/sokuho/TIP2008-78-2.pdf>
- 10) 同速報 No111 (2008.07.30) タミフル：基礎知見も十分因果関係を認めている
<http://npojip.org/sokuho/080730.html>
オセルタミビル(タミフル)の基礎的知見について、TIP 誌 23 : 77, 2008
<http://npojip.org/sokuho/TIP2008-78-3.pdf>
- 11) 同速報 No112 (2008.08.5) タミフル：異常行動を起こす仕組みの解明進む
<http://npojip.org/sokuho/080805.html>
- 12) 同速報『薬のチェックは命のチェック』インターネット速報版 No114 タミフル厚労省研究班：疫学研究の深刻な誤解析につき英国医師会雑誌 BMJ に速報コメント：
<http://npojip.org/sokuho/080809.html>
- 13) 同速報 No116 (2008.12.08) タミフル：厚労省（廣田班）の解析は誤り；日本臨床薬理学会シンポジウムでコンセンサス：
<http://npojip.org/sokuho/081208.html>
- 14) 浜六郎、Oseltamivir の薬理学的特徴・害反応の全体像からみた廣田班報告の問題点、臨床薬理、40(2) : 13S-14S, 2009 (文末に)
- 15) 『薬のチェックは命のチェック』インターネット速報 No117(2009.4.28)：タミフル：厚労省（廣田班）：最終報告でも計算間違いは正されず；問題は解決しない
- 16) 同速報 No119 (2009.5.20)、タミフルは妊婦には使わないで；新生児死亡の危険性が大：妊婦自身にも危険
- 17) 同速報 No120 (2009.5.22)、産婦人科医会に再考を求める：タミフルを妊婦に使用すると流産、胎児/新生児死亡、妊婦自身の危険が増大
- 18) 同速報 No121 (2009.5.24) パンデミックの幻影に怯えず、タミフルと解熱剤の害の議論を一英誌(e-BMJ)に掲載
- 19) 同速報 No122 (2009.5.25) パンデミックの幻影に怯えず、タミフルと解熱剤の害の議論を一英誌(e-BMJ)に掲載：5月23日 2009A/H1N1 インフルエンザでパンデミックは起きない
- 20) 同速報 No123 (2009.5.27) メキシコでの多数の死亡の原因解明のため緊急に非ステロイド解熱剤の調査を
- 21) 同速報 No124 (2009.6.17) タミフルで厚労大臣宛に要望書提出
- 22) 同速報 No125 (2009.6.19) タミフルを検討厚労省調査会で10代原則禁止継続廣田班解析批判—統計学者ら3人が再解析必要と！ 突然死は完全否定：議論は不毛
- 23) 同速報 No126 (2009.8.18) 新型インフル初の死者はタミフルの害では？ 腎不全で透析中ならタミフル蓄積⇒肺炎・多臓器不全併発の可能性大

- 24) 同速報 No127(2009-8-18) 2009 年型インフルエンザでタミフルによる害の兆候が続々と一日本で 2 人目の死亡者も透析をしていた一3 人目は、非ステロイド解熱剤の使用につき検証が必要一メキシコ（入院重症者）でも、米国妊婦でも死亡の危険が増大
- 25) 同速報 No128(2009. 8. 24) タミフルによる害：米国妊婦, メキシコ重症者で死亡危険が増大一日本でも重症者の多くがタミフル服用後に悪化
- 26) 同速報 No129(2009. 8. 25) タミフル：害の兆候は日本でも一重症例の多くがタミフル服用後に悪化
- 26) 同速報 No130 (2009. 9. 1、9. 8 改訂) 09A インフルエンザ：タミフル服用後に突然死
- 27) 同速報 No131(2009. 9. 9) [インフルエンザ：死亡はタミフルでは防げない](#)
- 28) 同速報 No132(2009. 9. 10) [タミフル服用後、呼吸悪化が多い](#)
- 29) 同速報 No134(2009. 9. 10) [新ワクチン：特例承認はダメ：百害あって一利なし](#)
- 30) Hama R. [A/H1N1 flu. NSAIDs and flu.](#) BMJ. 2009 Jun 15;338:b2345. doi: 10.1136/bmj.b2345.

要望書・意見書

- 1) タミフル服用後突然死された 5 人、異常行動後に事故死された 2 人、心肺停止後後遺症が残った 1 人、重い精神神経障害を生じたが死亡を免れた 2 人の合計 10 人について、専門医の立場から作成した意見書を、2005 年からこれまでに合計 10 通作成している。
- 2) 2006 年 3 月 1 日：厚生労働省等に対する意見書 <http://npojip.org/sokuho/060310.html>
厚生労働省、日本小児科学会、中外製薬社長に対して、「タミフルと突然死、異常行動死との因果関係は濃厚であり、被害拡大防止のため適切な措置が必要である」との趣旨の意見書を「因果関係の考察」とともに提出。
- 3) 2006 年 11 月 17 日：<http://npojip.org/sokuho/061122.html>
 1. 意見書：タミフルと異常行動-突然死との因果関係に関する意見書
 2. 厚生労働大臣宛要望書：横田班報告書の取下げを求める要望書
 3. タミフルと異常言動報告書の批判的吟味
- 4) ISDB 声明：どちらが危険、インフルエンザとタミフル：<http://npojip.org/sokuho/070205.html>
- 5) 2007 年 2 月 21 日：厚生労働大臣宛要望書：<http://npojip.org/sokuho/070223.html>
タミフルの害に関する適切な対処を求める要望書（因果関係を認め、警告を）
- 6) 2007 年 3 月 19 日：厚生労働大臣宛要望書：<http://npojip.org/sokuho/070320.html>
タミフ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
- 7) 2007 年 3 月 26 日：厚生労働大臣宛要望書：<http://npojip.org/sokuho/070326.html>
タミフルの承認取り消しと回収を求める要望書
- 8) 2007 年 4 月 4 日：安全対策調査会委員、参考人宛て要望書：
<http://npojip.org/sokuho/070404.html>
因果関係判定についての考え方について要望（ワーキンググループで検討すべき項目を含む）
- 9) 2007 年 5 月 20 日：薬剤疫学会等主催シンポジウムで、発表、討論
<http://npojip.org/sokuho/070518.html>、<http://npojip.org/sokuho/070604.html>
- 10) 2007 年 6 月 16 日：安全対策調査会で意見陳述
<http://npojip.org/sokuho/070613.html>、<http://npojip.org/sokuho/070620.html>
- 11) 2007 年 12 月 3 日：<http://npojip.org/sokuho/071204.html>
 1. 意見書：タミフルと異常行動-突然死との因果関係に関する意見書
 2. 厚生労働大臣宛要望書：因果関係の早期認知を求める要望書

3. タミフルと異常言動報告書の批判的吟味
- 12) 2008年2月8日：<http://npojip.org/sokuho/080209.html>
1. 廣田班宛要望書：タミフルと異常行動との関連に関する調査結果の訂正に関する要望
 2. 廣田班宛公開質問：タミフルと異常行動との関連に関する調査の解析方法について
- 13) 2008年2月14日：厚生労働大臣、安全対策調査会委員、参考人宛要望書：
<http://npojip.org/sokuho/080215.html>
タミフルと異常行動に関する廣田班調査結果の訂正とタミフル使用禁止措置を求める要望書
- 14) 2008年6月19日：<http://npojip.org/sokuho/080624.html>
1. 厚生労働大臣、薬事分科会委員、安全対策部会安全対策調査会委員、中外製薬宛要望書：リン酸オセルタミビル（タミフル）と突然死、異常行動後事故死、ならびに遅発型の反応（肺炎、敗血症、糖尿病、遅発型精神神経症状など）等との因果関係を早急に認めること：要望に加え英語論文と翻訳を送付
 2. 安全対策調査会参考人、ワーキンググループ（基礎、臨床）委員、疫学研究班（廣田班）班員、副作用・感染等被害判定部会各委員に厚生労働大臣宛要望書、英語論文と翻訳を送付
- 15) 2008年8月5日、厚生労働大臣宛要望書 <http://npojip.org/sokuho/080806.html>
- 16) 2009年6月14日、厚生労働大臣宛要望書 <http://npojip.org/sokuho/no124yobosho.pdf>

(抄録) 第29回 日本臨床薬理学会年会 2008年12月4~6日 東京
シンポジウム4: インフルエンザ罹患後の異常行動をめぐって

1. Oseltamivir の薬理学的特徴・害反応の全体像から見た廣田班報告の問題点

浜 六 郎*

Oseltamivir phosphate (OP: タミフル[®]) 服用後の異常行動や突然死との因果関係はほぼ確実とみられてきている¹⁾。その中で、厚生労働省(厚労省)の基礎ならびに臨床の作業班(WG)は、2008.6.19(基礎WG)²⁾および2008.6.17と7.10(臨床WG)²⁾、タミフルと突然死を含めた精神神経症状との因果関係を示す所見は検出されなかったと表明した。その判断にとくに重要な位置を占める06/07のシーズンに実施された大規模疫学調査の第一次予備解析(予備解析:07.12.25)はタミフルのリスクを最大に見積もって異常行動のオッズ比(OR)が0.497($p < 0.0001$)、中間報告(2008.7.10公表)ではOR 0.91(95% CI: 0.79-1.06)と報告された。この結果は、タミフルの薬理/毒性/臨床/疫学的の害反応に関する既存の知見、すなわち、未変化体 oseltamivir (OT) が benzodiazepine (BZ) あるいは NMDA 阻害剤(ketamine 等)などと類似の中枢抑制作用を有する物質である¹⁾ことと著しく矛盾する。この矛盾の最大の原因は、廣田班報告の解析方法における極めて深刻な誤分類による解析の誤りにある。

そこで、タミフルの薬理/毒性/臨床/疫学的の害反応に関する既存の知見を示し、廣田班の解析方法の誤りを指摘し、適切な解析をすれば廣田班報告のデータは既存知見と整合し、因果関係を補強することを明らかにした。

1. 方 法

OP/OT 等の動物およびヒトへの薬理/毒性知見は、新薬承認情報集³⁾を含む別に述べた方法¹⁾により得た非臨床/臨床/市販後報告/疫学調査¹⁾および最新の基礎²⁾および臨床WG²⁾の情報ならびに最新の文献情報⁴⁻⁷⁾、学会発表情報⁸⁾によった。廣田班結果は「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」中間報告(08.7.10)²⁾を用いた。

2. 結 果

1) 薬理学的特徴・害反応全体像: OT の中枢抑制作用
OT の中枢抑制作用は以下の事実より明らかである。

動物: 7日齢ラットに OP 投与後、低体温、運動抑制、呼吸抑制、死亡が用量依存性かつ脳中濃度依存性に増加した。死亡例の大部分は初回投与後に死亡し、予備試験では24匹中18匹が死亡し、死亡前にチアノーゼが6匹にみられ、

死亡例の半数に肺水腫が認められた。

Toxicokinetics 試験(TK 試験)では、死亡例の認められた7日齢群の生存ラット脳中濃度(C_{max})は、成熟ラットの64倍であった。成熟ラットでも用量依存性に低体温が生じ³⁾、脳内ドパミンが OP の用量に依存して増加した(OP の高用量では一過性に運動失調)¹⁾。脳内ドパミン増加の作用機序は amphetamine⁵⁾と異なり、BZ⁶⁾や NMDA 阻害剤など中枢抑制剤に類似している。

ヒト: ケースシリーズ(FDA 報告例、厚労省公表突然死、異常行動後事故死、その他の死亡)から、突然死、異常行動後事故死は1~2回服用後の発症が約80%を占めた。突然死例では肺水腫を高率に伴い(剖検11人中8人)、心停止後蘇生2人にも肺水腫が一過性に認められ、これら肺水腫は、呼吸抑制に伴う非心原性・低酸素性の肺水腫と考えられた。

健康者対象短期臨床試験(臨床WG報告)では、睡眠時間の増加傾向が認められている²⁾。一方、廣田班報告では、初日午後に異常言動が有意に増加していた(相対危険4.02: 95%信頼区間(CI)1.52-10.53)。

42日間使用した予防目的の3件のRCTの集計の結果³⁾では、精神障害が、プラセボ群(PL群)973人中13件(1.3%)に対しタミフル群(T群)は986人中24件(2.4%) (Peto odds ratio(P-OR): 1.81, CI: 0.94-3.46, $p = 0.0743$)。軽症精神障害は両群で差はなかったが、重大な精神障害(幻覚、コルサコフ精神病、統合失調症、自殺企図、精神病、攻撃性など)が服用中も、服用終了後追加でも有意に高率であった。服用中はPL群0対T群5(P-OR: 7.32, CI: 1.27-42.34, $p = 0.0262$)、終了後追加でPL群1対T群8(P-OR: 4.71, CI: 1.27-17.43, $p = 0.0204$)。神経障害(四肢痛 P-OR: 2.84, CI: 1.20-6.72, $p = 0.017$ 、耳痛 P-OR: 3.97, CI: 1.34-11.83, $p = 0.0131$)、高血糖/糖尿病悪化、腎/尿路障害がタミフル群に有意に高率であった。

インフルエンザ初期の高サイトカイン状態では肝エステラーゼ活性と血液-脳関門(BBB) P-gp 活性が低下し、OT 脳中濃度が上昇し、軽快とともに活性が回復、脳中濃度が低下し、影響が少なくなることは容易に推察できる¹⁾。

タミフルの害反応には、突然死や異常行動など突発・短期型反応のほか、4~5日間服用後に生じる遅発・遷延型反応がある。後者には高血糖、腎障害、遅発・遷延型精神

* NPO 法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)
〒543-0002 大阪市天王寺区上汐 3-2-17
コモド上汐ビル 902

経障害、出血のほか、肺炎や敗血症後の多臓器不全による死亡が少なくとも 11 件判明している。これらは、OC によるヒトノイラミナーゼ阻害の影響が考えられる¹⁾。

2) 廣田班報告の問題点

調査の概略：タミフル処方や異常行動の有無が記載された 10,017 人が中間解析の対象となった。タミフルが処方された T 処方群 7,677 人と、タミフル以外の薬剤が処方された他剤処方群 2,192 人の 2 群を発熱開始から 4 日間追跡した短期コホート調査（観察研究）である。異常行動など有害事象が認められた子の割合が両群で比較された（事故や危害につながりうる A、幻覚など B、それより軽い異常言動を C～E に分類し、全異常行動および異常行動 A について集計・比較された。廣田班の方法上の問題点の議論には、中間報告の全異常行動のデータを用いる。

廣田班の計算方法：異常行動の発症時期には、薬剤服用後 (a)、受診後薬剤服用前 (b) と受診前 (c) がある。T 処方群の人数 n_1 、他剤処方群の人数を n_2 、異常行動発症者を、薬剤服用後 (a_1, a_2)、受診後薬剤服用前 (b_1, b_2)、受診前 (c_1, c_2) とすると、異常行動発症割合は、c を含む ITT 解析では $(a+b+c)/n$ だが、予備解析の方法では、「T 服用群」 $((a_1+b_1+c_1)-(b_1+c_1))/(n_1-(b_1+c_1))$ 、「非服用群」 $((a_2+b_2+c_2)+(b_1+c_1))/(n_2+(b_1+c_1))$ 。C を除く ITT 解析では $(a+b)/(n-c)$ だが、中間報告では「T 服用群」 $((a_1+b_1)-b_1)/((n_1-c_1)-b_1)$ 、「非服用群」 $((a_2+b_2)+b_1)/((n_2-c_2)+b_1)$ で計算された。

ITT 解析の正しさと廣田班法の誤りの証明：対象人数 (n) および、背景因子が同一で、処方に「タミフル」を含むか否かだけが異なる 2 群を想定し、タミフルは精神神経症状を起こさず、薬剤服用後の異常行動発症者数 (a)、受診後薬剤服用前の異常行動発症者数 (b)、受診前の異常行動発症者数 (c) が同じと仮定する。ITT 解析では、異常行動割合は $(a+b+c)/n$ (一次予備)、 $(a+b)/(n-c)$ (中間報告)。いずれも OR は 1 となり仮定と一致する。しかし、廣田班の予備解析の方法では、「T 服用群」 $a/(n-b-c)$ 、「非服用群」 $(a+2b+2c)/(n+b+c)$ 。中間報告の方法では図のように、「T 服用群」 $a/(n-c)$ 、「非服用群」 $(a+2b)/((n-c)+b)$ 。一方、異常行動を起こさない子は、両方法とも「T 服用群」も「非服用群」(他薬剤群)も同数で $n-(a+b+c)$ である。したがって、OR は $a/(a+2b+2c)$ (予備解析)、 $a/(a+2b)$ (中間報告)。両方法とも、b が 0 でないかぎり OR は常に 1 より小さくなり仮定と矛盾した結果が得られ、計算過程のいずれかに間違いがあるといえる。ITT 法との違いは、それぞれ (b+c) または b を T 処方群から他剤処方群に移動しただけであるから、この処理が間違いの原因であると結論づけられる。

なお、受診前に異常行動を発症していた割合は、多剤処方群が 3.4% (75/2204) に対し、T 処方群は 2.4% (227/7813)、OR 0.85 (0.65-1.11) と有意差はないが T 処方群の方がむしろ小さかった。したがって、T 処方群に異常行

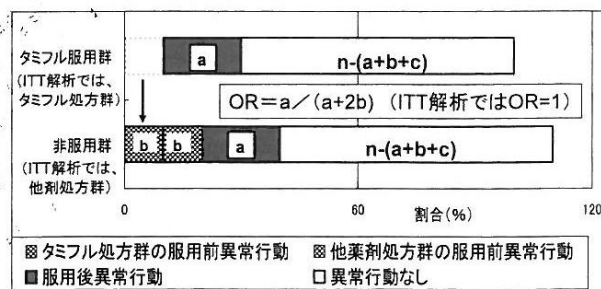


Fig. 廣田班解析方法の誤り (中間報告の方法で証明)

タミフルが精神神経系に影響しないと仮定。廣田班の方法では、b が 0 でない限り OR が常に 1 未満。仮定と矛盾する。したがって、b を移動する処理が矛盾の原因だ (図は中間報告の方法の場合)

動の発症しやすい患者がもともと多かったとは言えない。適切な ITT 法では OR 1.56 (1.32-1.84, $p < 0.0001$)、薬剤服用後は OR 1.72 (1.44-2.08, $p < 0.0001$) と推定された。既存知見からタミフルの中枢抑制反応は初回服用後が圧倒的に多いことから、超過異常行動のすべてが 24 時間以内に生じたと仮定すると OR 2.82 (2.17-3.71)、12 時間以内と仮定すると、OR 4.72 (3.32-6.99) と推定された。

3. 結論

既存知見から OT は BZ あるいは NMDA 阻害剤などと類似の中枢抑制剤の特徴を有し、廣田班報告の結果はそれら知見と矛盾する。矛盾の原因は解析方法における重大な誤分類にあり、適切な解析ではこれら既存の知見と整合し因果関係を補強する。

文献

- Hama R. Fatal neuropsychiatric adverse reactions to oseltamivir: case series and overview of causal relationships. *Internat J Risk Safety Med* 2008; 20: 5-36.
- 厚生労働省関係審議会議事録その他 (検討会、研究会等) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/other.html#iyaku>
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/dl/s0710-6ak.pdf> (廣田班中間報告)
- タミフル (カプセル治療用、カプセル予防用、およびドライシロップ) の新薬承認情報集。
- Ono H. et al. Oseltamivir, an anti-influenza virus drug, produces hypothermia in mice. *Biol Pharm Bull* 2008; 31(4): 638-42.
- Yoshino T, et al. Oseltamivir (Tamiflu) increases dopamine levels in the rat medial prefrontal cortex. *Neurosci Lett* 2008; 438(1): 67-9. Epub 2008 Apr 9.
- Nishijima K, et al. Differential effects of phencyclidine and methamphetamine on dopamine metabolism in rat frontal cortex and striatum as revealed by in vivo dialysis. *Synapse* 1996; 22(4): 304-12.
- Soerpalm B, et al. Evidence for a role for dopamine in the diazepam locomotor stimulating effect. *Psychopharmacology (Berl)* 1991; 104(1): 97-102.
- 藤原史博ほか. 07. 08 インフルエンザにみられた異常言動における発症関連因子の検討. 第 40 回日本小児感染症学会 (2008.11/15-16 発表ポスター, 口演より)