

2011年12月21日

厚生労働大臣 小宮山 洋子 様

## 要望書

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

〒543-0062 大阪市天王寺区上汐 3-2-17 902

TEL06-6771-6345 FAX06-6771-6347

最近の研究結果を考慮し、リン酸オセルタミビル（タミフル）の使用に関して、以下を要望します。

## 要望事項

1. タミフルの使用を全面的に中止すること
2. タミフルと突然死、異常行動からの事故死との因果関係を認めること。
3. タミフルと突然死、事故死との因果関係に関わる種々の研究結果について、今回の疫学研究の結果を踏まえ、徹底的に見直しをすること。

なお、本来は、タミフルを中止すべきであるが、仮に、タミフルの使用を中止しない場合、添付文書の警告欄に以下の事項を記載して注意を喚起すること：

- (1)突然死する可能性があり、特に睡眠中に生じやすい、
- (2)そのため、予測不能かつ死亡率が高い、
- (3)昼間でも、呼吸困難から短時間に死亡している例があり、治療は極めて困難である

## 要望理由

1. 疫学的調査でせん妄と意識障害が発熱初期にタミフルで5～7倍増加

2011年3月、せん妄と意識障害について、とくに、インフルエンザ罹患初期においてタミフルとの有意な関連を認めた疫学調査結果（藤田らの論文[1,2]）が発表された。この論文について、安全対策調査会（2011年11月2日）では、

医薬品医療機器総合機構（機構）の分析結果[3]（藤田検証的研究でなく「仮説強化」という役割のものであることから、関連の大きさについて新たな知見が提供されていることは確かであるが、当該論文が因果関係の存在を確立したということとはできない、との趣旨）を追認し、現在の段階では、新たな予防的な安全対策として、現在の安全対策を変更する積極的な根拠はないとした[4]。

しかしながら、一部参考人の意見[4]にもあったように、発熱初期の段階では、せん妄や意識障害の危険度は、5～7倍という高さであり、95%信頼区間の下限が2～3という高さである（4日間全体の危険度は、せん妄が1.5倍、意識障害は1.8倍だが、感染初日で最も危険が大きかった時期には、タミフルは、せん妄を約7倍、意識障害を約5倍であり、いずれも統計学的に高度に有意であった[1,2]）。

疫学研究において、特別大きなバイアスがない場合、この高さ（危険度が5倍超）は、因果関係を強く疑わせる。

## 2. タミフルで危険回避不能、意識障害後、呼吸抑制を生じて短時間で死亡

2007年に厚生労働省が因果関係の見直しのためにメーカーに対して課した毒性試験の分析結果[5,6]では、タミフル投与後短時間にラットが危険回避不能（断崖から落ちる）になり、2時間後に意識障害のあったラットは24時間以内に呼吸困難、呼吸抑制で約7倍、突然死した。この関係は著しい用量-反応関係があった。

死亡が生じなかった用量は、114mg/kgでありこれは、体表面積換算で約20mg/kgであり、人1日用量（4mg/kgの5倍に過ぎない）[5,6]。

## 3. 疫学研究で突然型死亡が増加

a) 処方患者数はタミフル対リレンザ＝10対7

突然型死亡は 38人対0人

厚労省が公表したプレスリリース情報を分子とし、推定した処方患者数を分母として死亡率を計算し、年齢調整し、タミフルとリレンザで比較した。

処方患者数は、約10対7（1000万人対700万人と推定）であったが、タミフル処方後に死亡した人が119人いて、そのうちの38人は12時間以内に重篤化した後で死亡した（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人で、突然型死亡（12時間以内急変後死亡）はいなかった。

b) 突然型死亡の危険度は少なくとも約6倍

突然型死亡の危険度（オッズ比）は5.9（ $p=0.014$ 、正確法では $p=0.0003$ ）、

死亡全体の危険度（オッズ比）は 1.9（ $p=0.031$ ）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（実際は 60～85%の間）、タミフルもリレンザも使用しなかった人は約 300 万人と推定され、死亡例は 31 人であった。タミフルもリレンザも、解熱剤も使用しなかった場合に対するタミフルの突然型死亡の危険度（オッズ比）は 3.8（ $p=0.05$ ）、正確法では危険度（オッズ比）は 8.5（ $p=0.009$ ）であった。

#### c)最新データでは「なし」に対する危険度は 10 倍超

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した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突然型死亡の危険度は併合オッズ比 13.4( $p<0.0001$ )と大きくなった。

#### 4. 使用後短時間での異常はすべての研究で共通

私達はこれまで、タミフル使用後短時間で突然死や異常行動から事故死した人は、因果関係があると指摘してきた。因果関係を示すこれら一連の証拠（毒性試験結果や、複数の前向きコホート研究）の上に、今回は疫学調査で突然死との関連が認められた。

このことから、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、と結論づけられる。

#### 5. 自然に治まる軽い病気の治療に、死亡の害は許容できない

タミフルと服用後ごく短時間での死亡にほぼ確実な因果関係が示された。自然に治まるインフルエンザの治療に、この突然型死亡は、許容できない。「使用しない」という選択が適切である。

以上要望する。

#### 参考文献

- [1] 藤田利治、藤井陽介、横田俊平ら、インフルエンザ罹患後の精神神経症状と治療薬剤との関連についての薬剤疫学的研究、薬剤疫学15(2) : 73-90. 2010:  
[http://www.jstage.jst.go.jp/article/jjpe/15/2/73/\\_pdf](http://www.jstage.jst.go.jp/article/jjpe/15/2/73/_pdf)
- [2] 上記の解説：『薬のチェックは命のチェック』インターネット速報版 No141：タミフル使用でせん妄・意識障害が増加：疫学研究で指摘 <http://npojip.org/sokuho/110305.html>

- [3] 平成23年度第7回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会、  
資料1-4、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、インフルエンザ罹患後の精神神経症状  
と治療薬剤との関連についての薬剤疫学的研究に関する調査報告書：  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001vftu-att/2r9852000001vg60.pdf>
- [4] 同上議事録：<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001yizd.html>
- [5] 浜六郎、オセルタミビル（タミフル）と異常行動・突然死、因果関係についての再考、  
TIP「正しい治療と薬の情報」26(7):103-109, 2011：<http://npojip.org/sokuho/no151-4.pdf>
- [6] 浜六郎、坂口啓子、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、第43回日本小児感染症学会（2011年10月開催）発表スライド  
<http://npojip.org/sokuho/no151-5.pdf>