

厚生労働大臣にタミフル使用中止を要望

NPO法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）

記者会見に先立ち、厚生労働大臣に要望

タミフルによる突然死との因果関係はより確実に became と考えられたため、厚生労働大臣に対して、タミフル使用の中止などを求める要望書を 12 月 21 日提出しました。

要望内容は

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。

です。

改めて中止を要望したのは、これまでの証拠に加えて、新たに、英文誌に発表した疫学研究論文で、タミフルと突然型死亡との関連を強く示す結果が得られ

<http://iospress.metapress.com/content/5257410g24403m68/fulltext.pdf>

（日本語全訳 <http://npojip.org/sokuho/no151-1.pdf>）、タミフルと突然死や異常行動との因果関係を示す証拠がたくさんあるまってきたからです。

これまでにあった証拠というのは、異常行動やせん妄、意識障害との関連を示す [藤田論文](#)（[薬のチェックによる解説](#)参照）をはじめ複数の疫学調査や、動物実験の結果（[TIP 誌 2011 年 7 月号](#)、第 43 回日本小児感染症学会発表 [スライド](#)参照）です。これら、従来の証拠と、今回の疫学研究による突然型死亡との関係は、一致しています

なお、本来は、タミフルを中止すべきですが、仮に、タミフルの使用を中止しない場合として、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を、要望しました。

- (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
- ただ、このような注意を添付文書に書いてまで、販売できる可能性はまずあり得ないと思われま

担当官からの質問と当方の答え

当日、厚生労働省側担当官との面談では、これまでの疫学調査や動物実験の結果を説明するとともに、主に今回の疫学研究の結果について説明をしました。

説明後、担当官からいくつか質問があり、当方から答えました。その概略を報告いたします。

- (1) プレスリリース情報には必ずしも死亡時間は書かれていないのではないのか？

⇒ほとんどの例で死亡時間は書かれている。

- (2) プレスリリース情報には受診時間や服用時間は書かれていないのではないのか？

⇒服用時間の記載がない場合は受診時間を処方時間、服用時間にあてた。また、受診時間が書かれていない場合には「正午」をあて、午前、午後など大まかな時間が書かれている場合なら、たとえば午前なら 10 時、午後なら 15 時、明け方なら午前 6 時、未明なら午前 5 時、夜中なら 0 時、夜なら 20 時、などと、おおむね該当する時間を機械的に当てはめて、時間から時間を推定して処方時間から重篤化までの時間を推定した。

また、受診後（タミフル処方後）短時間で急変した例ほど、時間の記載がより具体的であったので、かなり正確な時間が推定可能であった。

- (3) 分母はどうしたのか？

⇒論文に書いてあるとおり、全て公開された公的情報に基づいている。

- 1)インフルエンザ受診患者数（年齢別）は、国立感染症研究所、感染症週報（Infectious Disease Weekly Report : IDWR). 2010: 12: 10-15) のデータを用いた。

<http://idsc.nih.gov/idwr/kanja/idwr/idwr2010/idwr2010-10.pdf>

- 2)処方患者数に占める抗ウイルス剤処方患者数は、厚生労働省の安全対策調査会に提出された資料

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/11/dl/s1130-19t.pdf> 中の中外製薬の資料

- 3)年齢別のタミフルとリレンザのシェアのデータは、上記資料のグラクソスミスクライン社による、抗インフルエンザウイルス薬（タミフルおよびリレンザ）の使用状況についての資料を用いた、

- 4)また、最近公表されたデータも用いて感度分析をしたところ、論文で想定した感度分析内にすべて入っており、最近のデータで分析すると、抗ウイルス剤なしの場合にくらべて、13.4倍危険である、となる。

(4) 背景因子の違いがあるのではないか、たとえば、非軽症非重篤の中にも、重症度に差があり、これが関係してくるのではないか

⇒「軽症」と「非軽症非重篤」で差がないので、「非軽症非重篤」内の重症度で差が出るはずがない。そもそも、タミフルが処方されなかった場合、解熱剤も使用されていないければ、リレンザ処方例では0、リレンザも処方されていない場合に、12時間以内の死亡は1人だけであった。

また、基礎疾患がない場合の方が、ある場合よりも突然型死亡の割合が高かったので、重症例だから、というのは理由にならない。

早急な対処を要望

なお、インフルエンザの本格的流行に入りつつあり、因果関係は極めて明瞭になったので、早急に中止の判断を望むことを付け加え、何時頃までに対策をとるのかただしましたが、「専門家の意見を聞いてから」という返事のみでした。

12月26日に、どのような予定で検討するのか、聞くことにします。

要望の理由の詳しい内容は、要望書本文、もしくは以下を参照ください。

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
- [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/2r9852000001vjzd.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—動物実験データより—、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>