

2016年7月14日

オセルタミビル他ノイラミニダーゼ阻害剤の 使用に関する要望書

厚生労働大臣 塩崎恭久 様
医薬担当審議官 森 和彦 様
安全対策課 佐藤大作 様

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
〒543-0002 大阪市天王寺区上汐 5-1-20 702
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）をはじめ、ノイラミニダーゼ阻害剤の使用に関して、以下を要望します。

要望事項

第1 タミフルの害に関連して

1. タミフルと異常行動や事故死、突然死との因果関係に関わる種々の研究結果のうち、臨床試験のシステマティックレビューとメタ解析[1]、突発型害反応の発症機序[2]および遅発型害反応の発症機序[3]に関するレビュー論文、ECDC 見解（案）に対するコメント[4]の結果を踏まえ、徹底的に見直しをすること
2. タミフルと突然死との因果関係[2,4]を認めること
3. タミフルと異常行動ならびに異常行動からの事故死との因果関係[2,4]を認めること
4. タミフル使用後の遅発性低酸素脳症による後遺障害との因果関係を認めること
5. そのうえで、タミフルの使用を全面的に中止すること

第2 タミフルおよび他のノイラミニダーゼ阻害剤の効力に関して

1. システマティックレビューの結果は、コクランチームのシステマティックレビュー[1]が、はるかに信頼性が高い
2. タミフルほかノイラミニダーゼ阻害剤は、インフルエンザウイルスを減少させて症状を軽減するのではなく、ヒトのノイラミニダーゼを阻害することで、免疫反応を抑制するために症状を軽減している[3]、ということを確認すること
3. ノイラミニダーゼ阻害剤を使用した場合、呼吸器粘膜のIgA抗体を著しく低下させ、免疫記憶を低下させるため、同じシーズンに、同じウイルスの再感染を受けたり、翌年にインフルエンザに罹患しやすくなること[3]に関する警告を、添付文書上に記載すること
4. ノイラミニダーゼ阻害剤は腎障害、糖尿病誘発、QT延長、遅発性精神症状、

四肢痛誘発などの害があるため、ハイリスク者に危険だ[3]ということ、確認すること

第3 ノイラミニダーゼ阻害剤の処方実態について

ヨーロッパと極端に異なる処方実態に対する対策を講じること。すなわち、普段健康な人にはノイラミニダーゼ阻害剤は不要であること、ハイリスク者には原疾患を悪化しうるということを明確にすること

第4 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

本来、タミフルは中止すべきだが、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、死亡の予測が不能であり、死亡率は許容限度を超えている。
3. 昼間でも、呼吸困難から短時間に死亡する例があり、治療は極めて困難である
4. 呼吸停止から一旦回復(改善)したように見えた後、遅発性低酸素脳症が生じ、障害を残すことがある

第5 被害者の救済について

1. タミフル服用後に呼吸停止後突然死した人、異常行動のあった人、異常行動から事故死した人、呼吸停止後に遅発性低酸素脳症をきたし障害を残した人らが、副作用救済制度による救済を求めている。しかし、未だに厚生労働省は、因果関係を認めず、救済を拒否し続けている。厚生労働省は速やかに因果関係を認め、被害者の救済をすること。

参考文献

1. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Hama R, *et al.* Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008965.pub4/epdf>
2. Hama R, Bennett C. The mechanisms of sudden-onset type adverse reactions to oseltamivir. Version of Record online: 30 JUN 2016. DOI: 10.1111/ane.12629
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ane.12629/full> (html 版)
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ane.12629/pdf> (pdf 版)
日本語訳「オセルタミビルの特発型 害反応の発症機序」(参考文献付)
<http://www.npojip.org/sokuho/No170-1.pdf>
3. Hama R. The mechanisms of delayed-onset type adverse reactions to oseltamivir. *Infect Dis (Lond)*. 2016 Sep;48(9):651-60. doi: 10.1080/23744235.2016.1189592. Epub 2016 Jun 2 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27251370>
日本語訳「オセルタミビルの遅発型 害反応の発症機序」(参考文献別)
<http://www.npojip.org/sokuho/No170-2.pdf>
4. 欧州 CDC(ECDC)の見解(案)に対するコクランチームのコメント:
浜六郎、トム・ジェファーソン、カール・ヘネガン 2016.3.13
原文: Comments on document under public consultation:
By Hama R, Jefferson T and Henegan C. 13th. March 2016
http://www.npojip.org/chk_tip/No65-file08.pdf
日本語要約は http://www.npojip.org/chk_tip/No65-file07.pdf 参照)

要望の理由

第1 タミフルの害に関連して

1. タミフルと異常行動や事故死、突然死との因果関係に関わる種々の研究結果のうち、臨床試験のシステマティックレビューとメタ解析、突発型害反応の発症機序および遅発型害反応の発症機序に関するレビュー論文の結果を踏まえ、徹底的に見直しをすること
2. タミフルと突然死との因果関係を認めること
3. タミフルと異常行動ならびに異常行動からの事故死との因果関係を認めること

の理由について：

タミフル(オセルタミビル)は他のノイラミニダーゼ阻害剤にはない中枢神経系に対する作用があり、突然型の害反応を生じる。最近公表した文献2~4(前ページ)にまとめられているので、参考にされたい。

要点は以下のとおりである。

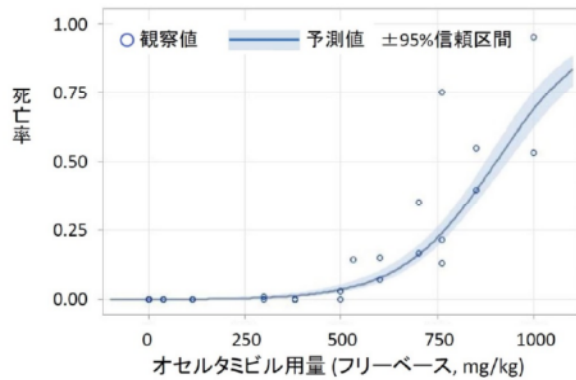
・突然型死亡が増加する：

Hamaら[79]は、2009/10年のインフルエンザシーズンに死亡した患者情報や年齢別処方患者数を、公表データを用いて推定し、死亡率をタミフル使用者とリレンザ使用者で比較した。その結果、全体の年齢調整オッズ比は1.9 ($p=0.031$)、12時間以内に急変後死亡した突然型死亡の年齢調整オッズ比は5.9 ($p=0.014$)であった。12時間以内に急変後死亡した突然型死亡はリレンザ使用者約700万人中0人であったが、タミフル使用者約1000万人中38人、うち28人は6時間以内に急変しての死亡であった。

中枢に対するオセルタミビルの作用

・オセルタミビルは、中枢神経系(CNS)に対して、抑制性にも興奮性にも作用する。

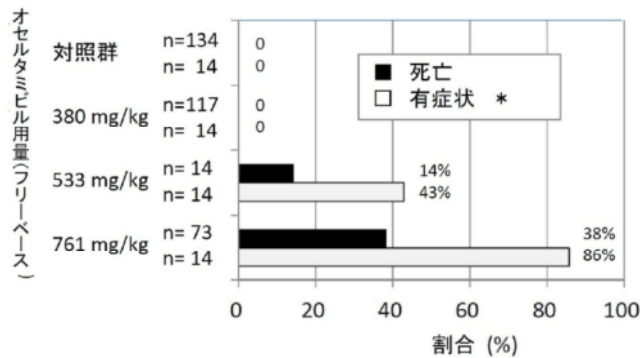
・ラットの死亡率を高め、用量-反応関係があった： 7日齢ラットを用いた7件の実験の総合解析では、タミフルの用量が100 mg/kg 増加する毎に、死亡の危険度が2倍以上になると推定された(オッズ比 2.26 : 95% CI: 2.01-2.54, $P<0.0001$) (図1)。



文献 2 : 日本語訳版より

図1:オセルタミビル用量と7日齢ラットの死亡率の関係

文献[35,36,50-52]のデータを総合。TK試験では、ラットが血中濃度および脳中濃度の確認のために屠殺され脱落が生じているため、死亡割合過小推定となっている(表1の脚注を参照)。この結果から、用量が100 mg/kg増加するごとに、死亡オッズが2倍以上となる (OR=2.26, 95%CI: 2.01-2.54, $p<0.0001$)



文献 2 : 日本語訳版より

図 2: 7日齢ラットでの用量-反応関係(死亡/症状)

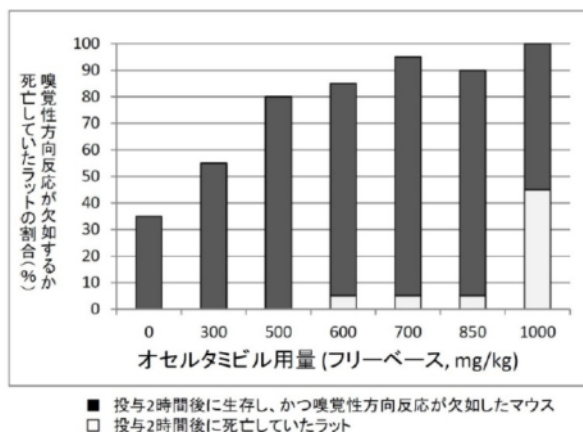
文献[35, 36]のデータによる。OT : オセルタミビル
直線傾向のカイ 2 乗検定 : 症状 28.88, $p<0.0001$ 、死亡 87.76, $p<0.0001$
* 症状: 体温低下、運動緩慢、呼吸数低下/不規則呼吸および/または死亡

・成熟ラットでも、十二指腸内注入や静脈内投与で、呼吸が停止後に心停止する率が、用量依存的に増加した。

・タミフルの体温低下作用は、ニコチン性アセチルコリン受容体阻害による。

・タミフルによる異常行動誘発作用は、主に MAO-A 阻害による。

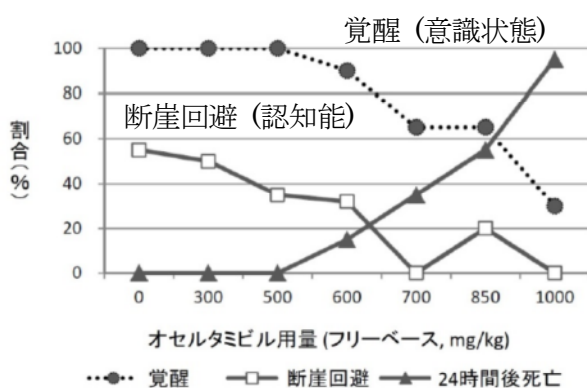
・タミフルは、呼吸中枢の抑制以外にも、さまざまな中枢神経系 (CNS)への作用を有する。例えば、感覚系障害 (図 3)、認知障害、意識障害、などである (図 4)。



文献 2 : 日本語訳版より

図 3: オセルタミビルの用量と投与 2 時間後において嗅覚性方向反応が欠如したか死亡したラットの割合

文献[50, 51]のデータより。対照群も含め各用量群 20 匹のラットが使用された。投与から 2 時間後に嗅覚性方向反応が欠如したラットまたは死亡したラットの割合は、対照群、300、500、600、700、850、1000 mg/kg 群で、それぞれ 35%、55%、80%、80%、95%、90%、100%であった。嗅覚性方向反応が欠如したラットのオッズは、対照群と比べて 500 mg/kg で(有意に)高かった。OR=7.43 (95%CI: 1.78-31.04, P=0.004) 用量 - 反応の関係は明確である (直線傾向検定カイ 2 乗値: 31.08, P < 0.0001)



死亡 (24 時間以内)

文献 2 : 日本語訳版より

図 4: 投与 2 時間後の断崖回避反応、覚醒、24 時間目の死亡割合

文献[50, 51]のデータより。(i)「覚醒」とは「低覚醒または高度の低覚醒を呈していないラット」を意味する。覚醒は、600 mg/kg 以上の群で用量依存的に減少した。低覚醒を呈したほとんどの動物は、投与から 24 時間以内に死亡が認められた。死亡したラットのオッズは、低覚醒を示さなかったラットと比べて、覚醒低下を示したラットで有意に高かった。オッズ比(random effects)は 7.31 (95%CI: 1.88, 28.50, P=.0041)であった。

(ii)対照群では半数以上が断崖を回避したが、(オセルタミビル群では) その割合は用量依存的に減少した (直線傾向検定カイ 2 乗値: 24.4, p<0.0001)。

(iii) 2 時間目に断崖を回避することのできたラットは、OT600 mg/kg 以上の群の 4 匹を除いて、すべて 24 時間以内に死亡しなかった。対照群、OT300 mg/kg 群および 500 mg/kg 群で 2 時間目に断崖回避反応が欠如したラット 32 匹は、24 時間以内にまったく死亡しなかった。しかし、OT600 mg/kg 以上の群で 2 時間目に断崖回避反応が欠如していたラットは、用量依存的に死亡し、その割合は 600 mg/kg 群で 8%、700 mg/kg 群で 32%、850 mg/kg 群で 47%、1000 mg/kg 群で 91%であった。直線傾向検定カイ 2 乗値=32.5, p<0.0001

4. タミフル使用後の遅発性低酸素脳症による後遺障害との因果関係を認めること (理由割愛)

5. そのうえで、タミフルの使用を全面的に中止すること

後述するように、ノイラミニダーゼ阻害剤は一般にウイルス量を減少させることによって症状を軽減しているのではない。米国の添付文書でも、症状緩和の機序がウイルス量の低下に因ることは明記されていないので、FDAも同様の認識をしていると考えられる。

ノイラミニダーゼ阻害剤のうち、とりわけオセルタミビルについては、ヒト体内の（内因性の）ノイラミニダーゼを阻害することによって免疫反応を抑制し、サイトカイン類の誘導を抑制することによって症状を軽減することが証明されている。

決定的な証拠は、ノイラミニダーゼを持たないRSウイルスを感染させたマウスにオセルタミビル常用量相当量を投与すると、ウイルス量が増加したにも関わらず、症状は軽減したことである。

また、ノイラミニダーゼ阻害剤一般に、呼吸器粘膜のIgA抗体の産生を5分の1に低下させ、免疫記憶は10分の1に低下させる作用があるという事実などを考慮すれば、特に、オセルタミビルの利益と害とのバランスは、害の方がはるかに大きい。

したがって、インフルエンザの治療ないし予防という、公衆衛生上の重要な薬剤としての位置づけを、オセルタミビルに与えることは不可能である。

まして、日本においては、タミフルの10代への規制を解除しようという動きさえあるやに聞き及んでいるが、もってのほかである。

第2 タミフルおよび他のノイラミニダーゼ阻害剤の効力に関して

第2の点に関しては、文献3と文献4に詳細に論じた。要点を以下に述べる。

1. システマティックレビューの結果は、コクランチームのシステマティックレビューが、ほかのどのレビューよりもはるかに信頼性が高い

システマティックレビュー方法の問題点と治療試験の効力の解析結果については、文献4に詳細に記載した。日本語要約を引用する。

・基本的問題点：

ECDCの意見書（案）の見解はほぼDobson報告（D報告）の結果に基づいている。しかし、D報告は、コクランチームの報告（コクラン報告）と異なり、予防試験のレビューはなく、プロトコルもなく、エビデンスの質の評価もしていない。したがって、標準的レビューと言えない。

・抗体産生低下でインフルエンザ偽陰性者がタミフル群に多くなるため、効力の解析のためには、ITT集団を用いなければならないが、D報告は、検査陽性のインフルエンザ集団（ITTI集団）を用いて解析しており、この手法は間違いである。

・D報告は高用量群を解析に用いていないため、高用量で多くなっていた入院や精神症状、つまり用量-反応関係があった項目の所見を見逃している。

・D報告では、ランダム化比較試験中の高用量群は採用せず、入院した実患者数を

用いて解析し、ノイラミニダーゼ阻害剤使用群で入院が有意に減少したとしたが、コクラン報告では、高用量群も含めて、全ての入院歴を含めて解析した結果、有意差がなかった。

- ・肺炎については、レントゲンで確認される肺炎、入院を要する肺炎は減少しなかったため、真に効いたとはいえない。
- ・検査で陰性のインフルエンザ様疾患に対する効力は、タミフルでは適切なデータがなく不明であったが、リレンザでは効果があった。したがって、ノイラミニダーゼ阻害剤の薬理学的作用はインフルエンザウイルスに対して特異的なものではない。
- ・予防試験のシステマティックレビューについては、タミフルの「偽陰性効果」と、ウイルス量を減らさないという実験結果についての考察が不十分であった。

2. タミフルほかノイラミニダーゼ阻害剤は、インフルエンザウイルスを減少させて症状を軽減するのではなく、ヒトのノイラミニダーゼを阻害することで、免疫反応を抑制するために症状を軽減している、ということを確認すること

文献3の要旨(日本語訳)を転載する。

要旨

オセルタミビルは、インフルエンザ感染の高リスク者、例えば糖尿病や精神神経疾患、呼吸器疾患、心疾患、腎疾患、肝疾患、血液系疾患などを合併する患者の治療および予防に推奨されている。しかし、最近のコクランレビューでは、抗体産生の低下、腎障害、高血糖、精神障害の増加、QT 間隔の延長が、オセルタミビルの使用と関連しうることが報告された。本稿では、その発現機序について検討を加える。

決定的エビデンスは、ノイラミニダーゼ遺伝子を持たないRSウイルス(RSV)を感染させたマウスに臨床使用相当量のオセルタミビルを投与すると、症状が緩和し、ウイルス消失が阻害されたことである。

この作用は、ウイルス感染に反応して宿主の内因性ノイラミニダーゼによって制御されている(つまり増加するはずの)T細胞表面のスフィンゴ糖脂質(ガングリオシド)GM1が(オセルタミビルにより)低下するという現象を伴って起きている。ヒトのインフルエンザウイルス感染実験では、臨床用量のオセルタミビルは、ウイルスの排出を部分的に抑制するが、インターフェロン- γ 、インターロイキン-6(IL-6)、腫瘍壊死因子アルファ(TNF- α)などの炎症性サイトカインはほぼ完全に抑制した。このような結果は、他の多くの臨床的、非臨床的エビデンスによって支持されている。腎疾患や心疾患(徐脈、QT間隔の延長)に関する臨床的エビデンスは、動物の毒性試験により裏付けられており、代謝作用(糖尿病誘発作用)についても、毒性実験結果は矛盾しない。オセルタミビル使用後の抗体産生およびサイトカイン誘導の低下、腎障害、代謝障害、心疾患、遷延型の精神障害は、宿主の内因性ノイラミニダーゼの阻害に関連していると考えられる。通常用量のザナミビルにはこの作用はなさそうであるが、ザナミビルおよびその他のノイラミニダーゼ阻害剤を、より高用量または長期使用すると、抗体産生やサイトカイン産生の低下など同様の遅発型反応を誘発しうる。

3. ノイラミニダーゼ阻害剤を使用した場合、呼吸器粘膜のIgA抗体を著しく低下させ、免疫記憶を低下させるため、同じシーズンに、同じウイルスの再感染を受けたり、翌年にインフルエンザに罹患しやすくなることに関する警告を、添付文書上に記載すること

Shinahara らは、「2009/2010年に新しいウイルス亜型が流行した際ですえ、無治療群の小児のわずか8.6%が再感染しただけであった。しかし、オセルタミビルおよびザナミビル治療を前年に受け、2009～2010年に再感染した小児の割合は、それぞれ37.3%および45.0%であり、無治療群の小児と比べて有意に高かった(p<0.01)」と報告した。

同一シーズンに同じインフルエンザウイルスに再感染したという数件の症例が、報告されている。

また、Marois らは、CD8⁺T細胞の記憶を取り戻す反応が10分の1に低下し、マウスの罹患率が増加し、ウイルス消失を遅延させた。さらに、Marois らは、マウスモデルでのマウス適合インフルエンザ(PR8; H1N1)の感染の際に、自然免疫、獲得免疫、および免疫記憶の動態やその程度、性質に影響を与える、とまとめている。また、感染者へのオセルタミビル使用は、再感染を防御する免疫の産生を低下させるため、病気の発生につながる可能性がある」と指摘した。

また、これらのエビデンスは主にオセルタミビルについて得られたものであるが、ノイラミニダーゼ阻害剤としての作用であり、他のノイラミニダーゼ阻害剤(ザナミビル、ラニナミビル、ペラミビル)についても該当するため、第2の2.3.項は、すべてのノイラミニダーゼ阻害剤の添付文書に適用すべきものと考えられる。

4. ノイラミニダーゼ阻害剤は腎障害、糖尿病誘発、QT延長、遅発性精神症状、四肢痛誘発などの害があるため、ハイリスク者に危険だということを、確認すること

すでに上記に文献3の要旨として述べたが、該当部分を繰り返す。

抗体産生およびサイトカイン誘導の低下(免疫抑制)、腎障害、代謝障害、心疾患、遷延型の精神障害は、宿主の内因性ノイラミニダーゼの阻害に関連していると考えられる。通常用量のザナミビルにはこの作用はなさそうであるが、ザナミビルおよびその他のノイラミニダーゼ阻害剤を、より高用量または長期使用すると、抗体産生やサイトカイン産生の低下など同様の遅発型反応を誘発しうる。

これらノイラミニダーゼ阻害剤による遅発型の害反応は、ハイリスク者の原疾患であり、ハイリスク者の原疾患を悪化させうることを示している。そのため、ハイリスク者に対するノイラミニダーゼ阻害剤の使用は不適切である。

第3 ノイラミニダーゼ阻害剤の処方実態について

ヨーロッパと極端に異なる処方実態に対する対策を講じること。すなわち、普段健康な人にはノイラミニダーゼ阻害剤は不要であること、ハイリスク者に

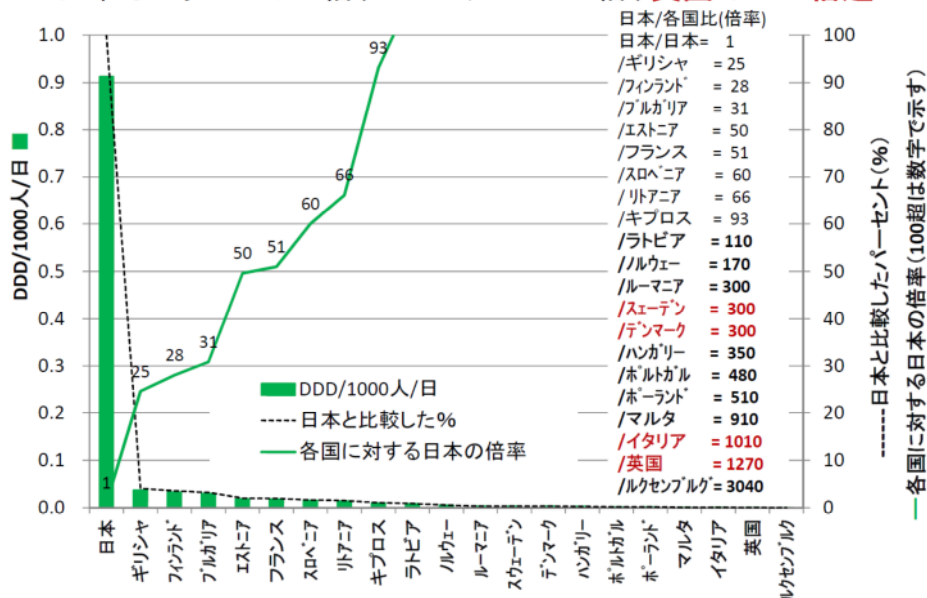
は原疾患を悪化しうるということを明確にすること

ノイラミニダーゼ阻害剤の日本における使用は、世界的な標準と比較して異常というべき状態である。2009A/H1N1 インフルエンザの流行以前も、以降も同様である。

2009A/H1N1 インフルエンザの流行以前は、日本が世界のオセルタミビル総量の76%、米国が21%、その他の国が3%を消費した。小児（懸濁液）では、世界の総量の85%が日本で消費された。

また、ECDCの見解(案)で紹介された欧州各国におけるノイラミニダーゼ阻害剤の人口1000人・日当たりの処方数（DDD/1000人・日）と、日本の処方数を比較したところ、日本は、フランスの51倍、スウェーデンの300倍、イタリア・英国の1000倍超のノイラミニダーゼ阻害剤を処方していた。

日本のタミフルなどノイラミニダーゼ阻害剤処方数は異常 日本はフランスの50倍、スウェーデンの300倍、英国の1200倍超



ヨーロッパのデータは、文献5)、日本のデータは、文献6)より

5) Draft scientific advice for consultation ECDC preliminary scientific advice: Expert Opinion on neuraminidase inhibitors for prevention and treatment of influenza Review of recent systematic reviews and meta-analyses

<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/neuraminidase-inhibitors-flu-consultation.pdf>

6) 平成27年度第5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、参考資料2：抗インフルエンザウイルス薬の使用状況（企業提出資料による）

<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000103566.pdf>

このデータは、季節性インフルエンザの治療に、ノイラミニダーゼ阻害剤は必要がないことを如実に示している。

現在、オセルタミビルの添付文書には、効能又は効果に関連する使用上の注意として、

「抗ウイルス薬の投与がA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の全ての患者に対しては必須ではないことを踏まえ、患者の状態を十分観察した上で、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。」と記載されている。

しかしながら、健康人には、使用する必要がなく、また、ハイリスク者には元の疾患を悪化させる可能性があるため、ノイラミニダーゼ阻害剤は使い道がないといふべきである。

少なくとも、インフルエンザウイルス感染症の大部分の人に不要であること、また、ハイリスク者に用いると元の疾患を悪化させる可能性があることを、添付文書に記載すべきである。

第4 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、死亡の予測が不能であり、死亡率は許容限度を超えている。
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
4. 呼吸停止から一旦回復(改善)したように見えた後、遅発性低酸素脳症が生じ、障害を残すことがある

要望理由

上記に述べてきたとおりである。

第5 被害者の救済について

1. タミフル服用後に呼吸停止後突然死した人、異常行動のあった人、異常行動から事故死した人、呼吸停止後に遅発性低酸素脳症をきたし障害を残した人らが、副作用救済制度による救済を求めている。しかし、未だに厚生労働省は、因果関係を認めず、救済を拒否続けている。厚生労働省は速やかに因果関係を認め、被害者の救済をすること。

上述のごとく、因果関係は明瞭であり、速やかに因果関係を認め、速やかに救済を行なうこと。