

要望書

厚生労働大臣 舩添 要一 殿

2009年6月14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「突然死の危険性」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り、いわゆる「インフルエンザパンデミック」を想定した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

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）自らが明言され、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。

1. 廣田班データは十分「関連あり」を示す

しかし、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。そもそも「コホートというのは古代ローマ軍の中隊の名前で、ひとかたまりになって転戦してゆくので、だんだん戦死者が増えて減少していてもそのかたまりを維持する集団のことのようだ」（津田敏秀「市民のための疫学入門」緑風出版 2003年）とのことです。そして、一定の集団を追跡調査する疫学的手法を「コホート調査」と呼んでいます。このことを考慮すると、廣田班の計算方法が誤りであることは明らかです。

もはや、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。

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

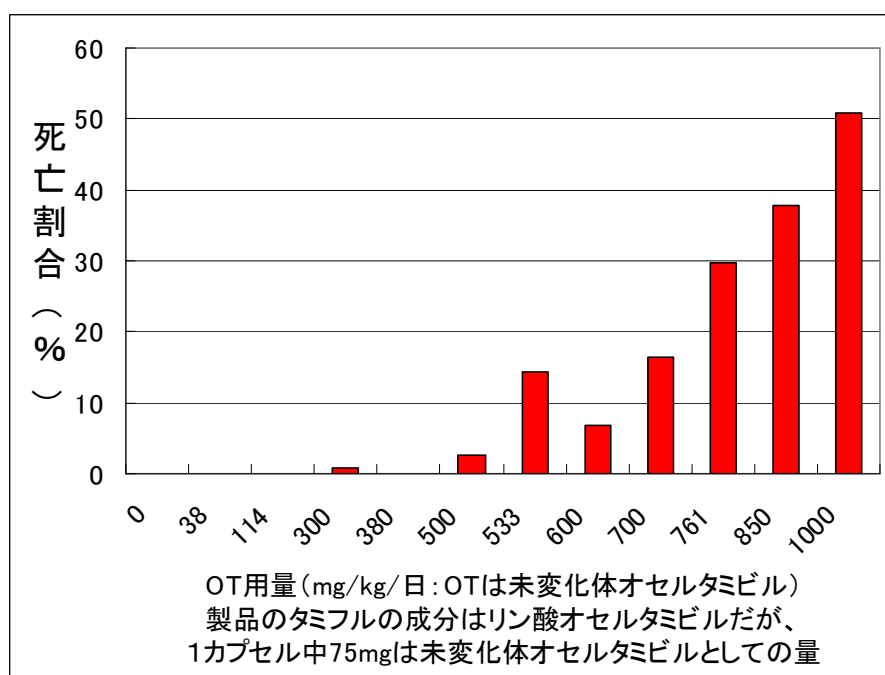
タミフルカプセル（予防）の「新薬承認情報集」に記載されていたインフルエンザの予防目的で成人に42日間使用したプラセボを対照としたランダム化比較試験（RCT）の

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, $p=0.0262$)、服用後を合わせても、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。

図1 7日齢ラットに対するOT用量と死亡率



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。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 であるとする、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。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十台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るという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。

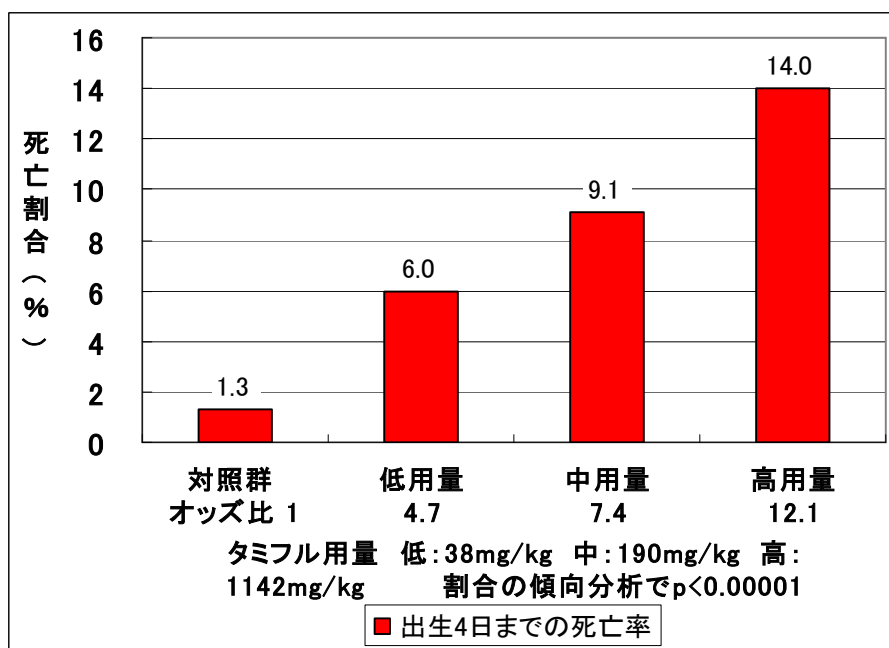
このように、極めて重要な、決定的ともいふべき情報が報告されず、開示もされず、因果関係の判定がなされようとしています。

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も判明しました。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。

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のために処方された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たりはしていません。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。

7. 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思います。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-paper/JRS431.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

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、日本小児科学会会長、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、参考人宛て要望書：
<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、中外製薬宛て要望書：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て要望書、英語論文と翻訳を送付
- 15) 2008年8月5日、厚生労働大臣宛て要望書 <http://npojip.org/sokuho/080806.html>

(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)⁴⁾。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・短時間型反応のほか、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

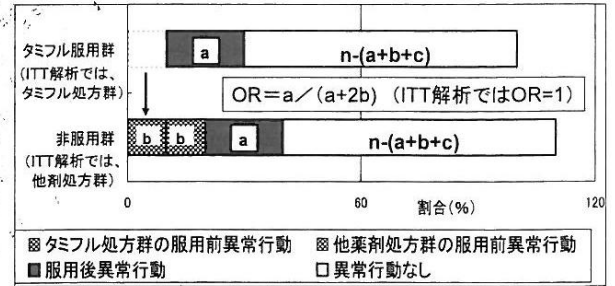


Fig. 廣田班解析方法の誤り (中間報告の方法で証明)

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)