

【要望書・意見書等の写し】

- タミフルと突然死・異常行動との因果関係を早急に認め適切な対処を求める要望書（2008年2月14日、薬害タミフル脳症被害者の会）…………… 1
- オセルタミビル（タミフル）と異常行動に関する廣田班調査の結果の訂正と、タミフル使用禁止措置を求める要望書（2008年2月14日、NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック））…………… 4
- 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、ならびに遅発性の反応（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（2008年6月19日、NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック））^{注1)}…………… 21
- タミフルと突然死・異常行動との因果関係を認め、被害者全員の救済を求める要望書（2008年7月27日、薬害タミフル脳症被害者の会）…………… 86
- 要望書（2008年8月5日、NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック））^{注2)}…………… 92
- 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：データは確実な関連（増加）を示している。（平成20年7月28日、正しい治療と薬の情報）…………… 98
- インフルエンザ治療剤タミフルについての緊急要望書（2008年8月29日、新薬科学研究者技術者集団）…………… 114
- タミフルの使用禁止措置に関する意見書（2008年9月12日、薬害オンブズパースン会議）…………… 116
- タミフルの10代への投与制限を撤廃しないように要請する（2008年9月19日、全日本民主医療機関連合会）…………… 120
- 「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」の基礎データ等の速やかな全面公開、及び中外製薬の不適切な小冊子の回収等適切な指導を求める要望書（2008年12月24日、薬害オンブズパーソン会議）…………… 121
- 要望書（2008年8月5日、小児科医有志）…………… 129

注1)：文献部分（23～85頁）は省略。

注2)：文献部分（98～113頁）は省略。

注3)：文献部分（125～128頁）は省略。

厚生労働大臣 舩添 要一 様

2008年2月14日

薬害タミフル脳症被害者の会

代表 秦野 竜子

代理 軒端 晴彦

タミフルと突然死・異常行動との因果関係を早急に認め、 適切な対処を求める要望書

私たちは、タミフルによって子どもが死亡するなどの害を被った家族として、タミフルと死亡などとの因果関係を認めて被害者およびその家族が救済されるよう、そして同じ被害をこれ以上出さないための安全対策を、会の発足以来、繰り返し、繰り返し、切実に、要望してまいりました。

しかし、厚生労働省は何ら手を打つことなく2007年冬のインフルエンザシーズンを迎え、2006年7月に起きた沖縄県の男子中学生の転落死に続き、2007年2月16日には愛知県蒲郡市でタミフルを服用した中学2年の女子生徒が自宅マンション10階から転落死しました。さらにわずか10日後の2月27日には、宮城県仙台市で男子中学生がタミフル服用後にやはり転落死しました。

NPO.法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）の調べでは、すでに死亡者数は合計84人、うち、異常行動後の『事故死』は8人ですが、突然死は52人に上るとのことです。

貴省では、2007年3月21日には因果関係を「否定的」としたまま、「10歳代へのタミフル使用を原則禁忌」とし、その直後の22日には、因果関係の見直しを約束されましたが、相変わらず因果関係を認めないままでした。

その直後の3月23日、インフルエンザと診断されタミフルを服用した44歳の男性が「暴れたらタミフルのせいだからね」と言って午後8時ころ就寝し、翌朝には死亡していました。52人もの突然死が起きているにもかかわらず厚生労働省は突然死との因果関係もいまだに認めておられませんし、『突然死』について、添付文書に警告はもちろん、副作用の可能性についてすら一言も触れておられません。

本年1月15日、薬害C型肝炎の和解基本合意書調印式において、貴殿は、「薬害は二度とあってはなりません」「医薬品行政の見直しに取り組み、再発防止に向けた具体策を検討してまいります」と明言されました。

まず、何よりも申し上げたいことは、薬害の再発防止、医薬品行政の見直しは、「タミフル」によるこの薬害の見直しなしにはありえないということです。タミフル薬害の早期解決ができなくて、薬害の再発防止はあり得ず、薬害は必ず繰り返されていくでしょう。

それどころか、因果関係を全く認めていない現状では、薬害は拡大し、進行することは間違いありません。本年もまだタミフルが使用されているため、日本のどこかで、タミフルによる突然死や異常行動で尊い命が奪われているのではないかと心配いたします。

さる2007年12月25日、平成19年度第5回安全対策調査会において、平成19年度厚生労働科学研究「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」（「廣田班」調査）の第一次予備解析（以下「予備解析」）の結果が公表されました。その結果は、驚くべきことに、タミフルを服用したほうがタミフルを服用しない場合より異常行動が半分以下というものでした。因果関係を否定するような調査結果であったにも関わらず、貴省では、これまでの10歳代原則禁止の措置を継続されました。これは半ば「廣田班」調査の欠陥を認めておられるからではないでしょうか。

NPO法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）において検討された結果、廣田班の解析方法は間違いであり、適切な解析では、タミフル処方では、全年齢では異常行動が1.37倍増加、重症異常行動は1.7倍増加、10歳未満でも異常行動が1.28倍増加する、との結果が得られたとのことです。

私たち素人の目からみても、廣田班の集計方法は、公平な比較になっていないため、おかしいと思います。適切な、公平な解析を望むとともに、適切な解析でタミフル処方と異常行動との関連が全年齢並びに10歳未満でも認められたことを重く見て、適切な対策を望みます。

また、2008年2月7日、タミフル服用後に異常行動死した岐阜県の男子高校生＝当時（17）＝の遺族が、タミフルの副作用を否定する判定をした厚生労働省所管の独立行政法人「医薬品医療機器総合機構」（機構）に慰謝料100万円の支払いを求めた訴訟の第1回目の弁論で、機構側は、救済制度が「健康被害の防止を直接の目的としたものではない」と主張されました。

しかし、医薬品被害救済制度はスモン薬害問題を受けて設立されたものであり、薬剤との因果関係を認めて早期に救済することで、副作用被害・薬害の防止につながることは明らかです。機構が本来認めるべき因果関係を認めないことが、どれほど薬害の拡大につながっているかを考えていただければ、認めるべき因果関係を認めたくて被害救済を行うことは副作用被害、薬害の防止につながるものであることがご理解いただけると思います。

また、機構は、副作用情報を収集しています。副作用情報の収集は、まさしく副作用被害、薬害の防止を目的としたものではないでしょうか。したがって、副作用被害救済制度とともに、機構は、副作用被害の防止のために存在する組織であり、副作用による健康被害の救済だけにとどまらないのは明らかです。

すでに厚生労働省も実質的に認めておられるとおり、タミフルは異常行動など精神神経系の副作用を起こしうる薬剤です。NPO法人医薬ビジランスセンターが詳しく分析・検討されているように、突然死ならびに異常行動の結果の事故死について、因果関係はもはや疑いないものと考えます。

タミフルと異常行動、異常行動による事故死、ならびに睡眠中の突然死などとの因果関係を速やかに認め、下記のことを速やかに実施されますよう、強く、切に要望いたします。

私たちはずっと同じことを要望しております。なぜなら、実現されないからです。今度こそ、今冬のインフルエンザシーズンで再び被害者が出ることのないよう、強く要望いたします。

記

1. 廣田班の調査結果をはじめ、基礎、臨床ならびに疫学調査を、正しく解析し直すこと。
2. 異常行動、異常行動による事故死、ならびに睡眠中の突然死などとの因果関係を認めること
3. タミフル使用後の異常行動や異常行動による事故死例はタミフルによる可能性が強いことを、緊急情報として医療関係者ならびに国民にあまねく確実に警告すること
4. タミフルの添付文書を早急に改め、上記2を「警告」欄に記載すること
5. 2006年7月に医薬品医療機器総合機構が不支給等の決定を行ったタミフル服用後の死亡例に関して、その因果関係を認め、不支給決定を速やかに撤回すること
6. 現在申請されている医薬品副作用被害救済に申請されているタミフル服用後の死亡例など副作用被害例に関して、その因果関係を認め、速やかに支給の決定をすること

以上

舛添要一 厚生労働大臣

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

【委員】 土屋 文人 東京医科歯科大学歯学部附属病院薬剤部長
中澤 憲一 国立医薬品食品衛生研究所薬理部長
松本 和則 国際医療福祉大学教授

【参考人】 飯沼 雅朗 社団法人日本医師会常任理事
一瀬 邦弘 東京都立豊島病院院長
猪熊 茂子 東京都立駒込病院アレルギー膠原病科部長
浦田重治郎 国立精神・神経センター国府台病院院長
大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所副所長
岡部 信彦 国立感染症研究所感染症情報センター長
鴨下 重彦 国立国際医療センター名誉総長
工藤宏一郎 国立国際医療センター国際疾病センター長
倉田 雅子 納得して医療を選ぶ会事務局長
児玉 孝 社団法人日本薬剤師会副会長
新見 伸吾 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部第三室長
日野 治子 公立学校共済組合関東中央病院皮膚科部長
広津 千尋 明星大学理工学部教授
榎田 浩史 東京医科歯科大学大学院心肺統御麻醉学教授
水口 雅 東京大医学部大学院医学系研究科国際生物医科学講座教授
三田村秀雄 東京都済生会中央病院副院長
宮坂 勝之 長野県立こども病院長
宮村 達男 国立感染症研究所長
桃井真里子 自治医科大学小児科学教授

ならびに、その他基礎ワーキンググループ委員、臨床ワーキンググループ委員各位

オセルタミビル（タミフル）と異常行動に関する廣田班調査の
結果の訂正と、タミフル使用禁止措置を求める要望書

NPO.法人医薬ビジランスセンター（薬のチェックセンター） 廣田 六郎

〒543-0062 大阪市天王寺区 773-2331 17 9

TEL.06-6771-6347 FAX 06-6771-6347

URL: <http://www.npo.jip.org> e-mail: gc0072@nifty.com

要望事項

1. 2007年12月25日、平成19年度第5回安全対策調査会において公表された平成19年度厚生労働科学研究「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」研究班に対して、第一次予備解析の誤りを訂正し、正しい結果を公表するよう求めること。
2. 訂正された適切な結果、すなわち、全年齢および10歳未満で、タミフルは異常行動を有意に増加するとの事実を踏まえ、速やかに、全年齢でのタミフル使用禁止措置をとること。
3. そのうえで、速やかに、承認取り消し・回収の措置をとること。

要望理由のまとめ

1. 薬害再発防止、医薬品行政見直しは、タミフル薬害の見直し抜きには不可能です。
2. これまでの症例の特徴と動物実験などの知見から、タミフル服用と突然死・異常行動（死）との関連は明らかです。
3. 症例シリーズからみたタミフルと異常行動の関係の特徴と、初期疫学調査（横田班調査）の結果とは一致しています。
4. 以上を前提として、今回の廣田班のデータを見る必要があります。
5. 廣田班調査の予備解析方法の誤りを正し適切な解析をすれば、タミフル服用と異常行動との関連は有意であり、タミフルが異常行動を増加させることを強く示唆しています。
6. 廣田班第一次予備解析の解析方法にはタミフル群の異常行動が過小となり、非タミフル群の異常行動を過大とさせる3つの重大な誤りがあります。
第1に、タミフル処方群（以下「処方群」）からタミフル服用前の異常行動「早期発症薬剤非服用イベント」を除き、タミフル非処方群（以下「非処方群」）にもあるタミフル以外の薬剤服用前の「早期発症薬剤非服用イベント」を非処方群から除くことなく解析しています。
第2に、処方群の「早期発症薬剤非服用イベント」を、異質な非処方群に入れて解析しています（しかも、その数は全年齢では非処方群のイベント数よりも多い）。
第3に、処方群でタミフルの服用（時間）が記入されていない例のうち、異常行動が起きた例はタミフル群から除き、異常行動が起きなかった例はタミフル群に含めて解析しています。
7. 処方群と非処方群の比較データは危険度を少なめに見積もった推定値です。
8. 1日目のオッズ比は、より大きいと推測されます。
9. タミフル処方群の異常行動発症増加は10歳未満でも認められます。
10. 廣田班調査は10歳未満についても使用禁止の措置をとる根拠となります。
11. タミフルによる短期突発型反応の起きる仕組みは解明されてきています。
12. 廣田班データは、タミフルと異常行動との関連を強く示すデータであり、作用機序を考慮すれば、突然死や遅発持続型反応との関連をも支持している
13. 全年齢でタミフル使用中止措置を至急とることを要望します

要望理由の詳細

1. 薬害再発防止、医薬品行政見直しは、タミフル薬害の見直し抜きには不可能
これまで NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）では、繰り返しタミフルと突然死・異常行動後事故死など重篤な害との因果関係を認め、使用中止・承認取り消し・回収をふくめ、適切な薬害防止対策をとるよう、厚生労働大臣に要望してまいりました (<http://npojip.org/contents/sokuho/1.html>)。

因果関係を示す多くの知見がありながら、厚生労働省では因果関係を依然として認めず、適切な対策を何ら講じておられません。

この間、判明しているだけでもタミフル服用後の死亡例は、厚生労働省が収集され

てきた71人に加え、当センター独自に収集・評価した13人をあわせると、84人に達します。うち、突然死は、厚生労働省が認定しただけでも39人、当センターの独自の評価では52人に達します。紙一重の違いで死亡を免れた重症例、重度の障害を残す被害など、多数の方々が被害にあっております（詳しくは、浜六郎著、『やっぱり危ないタミフル』、㈱金曜日[1]、TIP誌2007年11月号[2]、12月号[3]（2008年1月号[4]重要な訂正を参照ください）。

薬害C型肝炎の和解に際して、福田康夫総理は「薬害を繰り返してはならない」「再発防止に向けた医薬品行政の見直し」を、舛添要一厚生労働大臣は、「薬害は二度とあってはなりません」「医薬品行政の見直しに取り組み、再発防止に向けた具体策を検討してまいります」と異口同音に明言しておられます。

薬害の再発防止、医薬品行政の見直しをされるなら、まず「タミフル」による、この薬害を見直すことから始めていただきたいと存じます。

【廣田班の調査結果を解釈するための前提】

2. これまでの症例の特徴と動物実験などの知見から、タミフル服用と突然死・異常行動（死）との関連は明らかであった

- a) タミフル服用後の害反応（副作用）には、服用後1～2回に生じる中枢抑制作用による突然死や異常行動など短期突発型の反応と、数日間服用後に生じる感染症の増悪や血糖値上昇、出血、遅発・持続型の精神神経症状などを含む、遅発・遷延型反応があります[1-4]。
- b) 体温低下、行動緩徐、睡眠、チアノーゼ、呼吸抑制による突然死、解剖により肺水腫を高頻度に認めることなどがヒトでの突然死につながる短期突発型反応の特徴ですが、これらの症状・所見はすべて、動物実験でも確認されていますので因果関係は明瞭です[1-4]。さらに、訂正された脳中オセルタミビル濃度と死亡率あるいは有症状の割合との相関の高さ（相関係数 $r=0.992$ 、 0.999 ）も因果関係を強く示しています[5]。
- c) このような症状を呈するのは、睡眠剤や麻酔剤など中枢抑制剤の特徴です。ベンゾジアゼピン剤やバルビタール剤など中枢抑制剤が、制御異常（dyscontrol）により異常行動や幻覚、せん妄などを生じうることは薬理学の常識です。したがって、未変化体オセルタミビルが脳中に移行し高濃度となった場合にこうした異常行動は十分に起こりうることであり、これまでの知見からでも因果関係があるといえます[1-5]。
- d) さらに最近、突然死や異常行動など短期突発型反応の起きる機序が解明されてきました。血液-脳関門において未変化体オセルタミビルの排出トランスポーターの役割をP-糖タンパクが担っていることが、3グループにより解明されました。また、インフルエンザに罹患すれば、P-糖タンパクの機能が低下して、離乳前の未熟ラットのような状態に一時的になりうることも指摘されており、インフルエンザ罹患時に未変化体オセルタミビルが脳中に高濃度になり中枢を抑制し、その程度によっては突然死や異常行動を起こしうるということが十分推察されます[1-5]。

e)そして、インフルエンザの回復とともにP-糖タンパクの機能が回復するため、タミフルの服用を続けていても異常行動は起きなくなることも、十分に理解できます[1-5]。

3. 症例シリーズからみたタミフルと異常行動の関係の特徴と、初期疫学調査（横田班調査）の結果とは一致している

a) 症例シリーズ（厚生労働省などの突然死症例の当センターによる解析、FDAによる2006年11月の解析など）におけるタミフル服用と症状発現のタイミングを見ると、80%以上の症例で、タミフルを1～2回服用後に症状が生じています[1, 2]。

b) また、2006年10月に公表された横田班の調査データを適切に解析すると、全体のオッズ比は1.7（有意）でしたが、初日の最も異常行動が起きやすい時間帯ではオッズ比が3.7以上（有意）と、高いオッズ比が得られました[6, 7]。

c) このように、症例シリーズからみたタミフルと異常行動の関係の特徴と、初期疫学調査（横田班調査）の結果とは一致していました[1-7]。

4. 以上を前提として、今回の廣田班のデータを見る必要がある

すなわち、廣田班の調査結果において、よほど重大な偏りがない限り、タミフル処方群と非処方群の間に有意な関連（割合の有意差）が認められた場合には、より因果関係を補強するものと考えする必要があります。

【廣田班調査の問題点】

5. 廣田班調査の予備解析方法の誤りを正し適切な解析をすれば、タミフル服用と異常行動との関連は有意であり、タミフルが異常行動を増加させることを強く示唆している

2007年12月25日、平成19年度第5回安全対策調査会において、平成19年度厚生労働科学研究「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」（「廣田班」調査）の第一次予備解析（以下「予備解析」）の結果が公表されました（<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/12/dl/s1225-7y.pdf>）。

あくまでも第一次予備解析の結果であり最終結果ではないと、廣田氏は言っておられましたが、全年齢の異常行動の発症割合は、タミフル非服用群（以下「非服用群」）22.0%、タミフル服用群（以下「服用群」）9.7%、オッズ比0.382（95%信頼区間0.338-0.432, $p < 0.0001$ ）、すなわち、服用群が非服用群に比べて半分にも満たず、かえって異常行動が少なかったというものでした。

この結果は、従来の知見と著しく矛盾し不自然です。そこで、NPO法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）において解析したところ、タミフル処方群（以下「処方群」）は、タミフル非処方群（以下「非処方群」）に比較して有意に異常行動の頻度が高く、最も低く見積もって、オッズ比1.37（95%信頼区間1.18-1.58, $p < 0.0001$ ）でした[8]。

この結果は、タミフルが異常行動を増加させることを強く示唆しています。詳細は、別添のTIP誌2008年1月号、p1～7「オセルタミビル（タミフル）と異常行動—廣田班データを適切に解析すれば有意な関連、10歳未満も」[9]をご参照ください。

6. 廣田班第一次予備解析の解析方法にはタミフル群の異常行動が過小となり、非タミフル群の異常行動を過大とさせる3つの重大な誤りがある[9]

廣田班第一次予備解析の解析方法には、タミフル群の異常行動の割合が過小となり、非タミフル群の異常行動の割合を過大とさせる3つの重大な誤りがあります。

第1に、タミフル処方群（以下「処方群」）からタミフル服用前の異常行動「早期発症薬剤非服用イベント」を除き、タミフル非処方群（以下「非処方群」）にもあるタミフル以外の薬剤服用前の「早期発症薬剤非服用イベント」を非処方群から除くことなく解析しています。

第2に、処方群の「早期発症薬剤非服用イベント」を、異質な非処方群にいれて解析しています（しかも、その数は全年齢では非処方群のイベント数よりも多い）。

第3に、処方群でタミフルの服用（時間）が記入されていない例のうち、異常行動が起きた例はタミフル群から除き、異常行動が起きなかった例はタミフル群に含めて解析しています。

7. 処方群と非処方群の比較データは危険度を少なめに見積もった推定値[9]

予備解析報告で提示されたデータを用いた適切な解析方法は、異常行動発症割合を処方群と非処方群で比較することです。

この方法でオッズ比を求めると、服用群と非服用群における、薬剤服用後（タミフル群はタミフル服用後、非タミフル群はタミフル以外の薬剤服用後）の異常行動発症割合の比較により得られたオッズ比よりも少ないため、小さめに見積もった推定値となります。

しかし、絶対リスク増加や、NNH（Number Needed to Harm：純粹にタミフルは何人に1人異常行動が起させるか）の値は変わりません。薬剤によらない異常行動や他の薬剤による非特異的な異常行動は、タミフル処方群にも非処方群にも同程度に含まれるからです。

8. 1日目のオッズ比は、より大きいと推測される

タミフル服用後の異常行動や突然死の症例（ケースシリーズ）を詳細に分析すると、その80%以上が1～2回目のタミフル服用後数時間以内に発症しています。横田班の調査結果でも、異常言動・異常行動は1日目に集中しています。

また、ランダム化比較試験の結果、嘔吐の発症頻度は、2日目以降はほとんど差がなく、1日目に集中しています。

したがって、廣田班調査でも、1日目だけを集計すれば、オッズ比はより大きな値となると推測されます。

9. タミフル処方群の異常行動発症増加は10歳未満でも認められました

全体から10歳代の数字を差し引いた値で、10歳未満についてもその危険度を推計したところ、オッズ比1.28（95%信頼区間1.08-1.52, $p=0.0041$ ）であり、有意な関連が認められました[9]。

【廣田班調査の持つ意味】

10. 廣田班調査は10歳未満についても使用禁止の措置をとる根拠となる

予備解析とはいえ、小児の全年齢でタミフルと異常行動との関連が認められました。また、10歳未満についても有意な関連が認められました。

厚生労働省は昨年3月、「因果関係が否定的」とした段階でも10歳代について「原則禁止」の措置をとりました。

そのうえ、因果関係を再検討するための1万人規模の調査を行なった結果、有意な関連が認められたのですから、10歳代はもちろん、10歳未満についても「全面禁止」とすべきです。

11. タミフルによる短期突発型反応の起きる仕組みは解明されてきている

先に詳述したように(2-a)～e)、突然死・異常行動など短期突発型は、睡眠剤や麻酔剤と同様の性質を有する未変化体オセルタミビルがインフルエンザ罹患により機能が低下した血液-脳関門のP-糖タンパクで排出されがたくなり脳中に高濃度となり、呼吸抑制あるいは脱制御の結果生じると推察されます[1-4]。

また、遅発・持続型の異常行動や肺炎・敗血症、出血などは、活性体オセルタミビル(オセルタミビルカルボキシレート)がヒト細胞のノイラミニダーゼ活性を低下させ、細胞膜など生体膜の劣化を招き機能低下する結果と推察されます[1-4]。

このように、タミフルによる害反応(副作用)の起きる仕組みは、短期突発型についても、遅発持続型についても解明されてきております[1-4]。

12. 廣田班データは、タミフルと異常行動との関連を強く示すデータであり、作用機序を考慮すれば、突然死や遅発持続型反応との関連をも支持している

今回の廣田班のデータは、少なくともタミフルと異常行動との関連を強く示すデータであり、作用機序(中枢抑制作用)を考慮すれば、突然死との関連をも支持するデータと考えるべきです。

したがって、突然死が多発している20歳以上の年齢層についても、タミフルの危険性を示す根拠となる重要なデータとなっています。

なお、遅発・持続型反応との関連については、今回の調査では直接的な証明とはなりません。その作用機序(ヒトのノイラミニダーゼを阻害)[1-4]を考慮すれば、十分に危険性を考慮すべきものです。

13. 全年齢でタミフル使用中止措置を至急とることを要望します

現在はインフルエンザ・シーズンの最中です。大変緊急性を要することです。廣田班に対して、至急、解析結果の訂正と、正しい解析結果の公表を求めていますと存じます。

また、正しい解析結果に基づき、タミフルと異常行動・突然死との因果関係を認め、至急、全年齢でタミフル使用中止措置をとられるよう要望いたします。

最後に、もう一度、薬害の再発防止、医薬品行政の見直しは、まずタミフル薬害の見直し抜きにはありえないことを申し上げたいと存じます。

薬害C型肝炎の和解に際して、福田康夫総理と舛添要一厚生労働大臣が異口同音に明言された言葉を、もう一度繰り返させていただきます。

福田康夫総理は、「薬害を繰り返してはならない」「再発防止に向けた医薬品行政の見直し」と述べられました。また、舛添要一厚生労働大臣は、「薬害は二度とあってはなりません」「医薬品行政の見直しに取り組み、再発防止に向けた具体策を検討してまいります」と明言されました。

薬害の再発防止、医薬品行政の見直しをされるなら、まず「タミフル」による、この薬害を見直すことから始めていただきたいと思います。この問題の早期解決ができないならば、薬害は繰り返されます。否、現に薬害は拡大しております。一刻も早く、因果関係を認められ、タミフルの使用を全面的に中止されるよう、要望いたします。

そのうえで、速やかに、承認取り消し・回収の措置をとるよう、要望いたします[10]。

なお、別添要望書および公開質問状を、廣田班責任者の廣田良夫教授あてに2008年2月8日に提出済みである[11]ことを申し添えます。

参考文献

1. 浜六郎、『やっぱり危ないタミフル』、(株)金曜日、2008年2月15日発行
2. 浜六郎、オセルタミビル(タミフル)の害—主要な2タイプとその発症機序の考察(1)、*TIP「正しい治療と薬の情報」* 22(11): 121-127、2007
3. 同、同(2)、*同* 22(12): 131-138、2007
4. 浜六郎、オセルタミビル(タミフル)の脳中移行に関する訂正とその解説、*TIP「正しい治療と薬の情報」* 23(1): 7-8、2008
5. 浜六郎、オセルタミビル(タミフル)の害—作業班に開示された因果関係を示唆する知見について、*TIP「正しい治療と薬の情報」* 22(12): 136-138、2007
6. 浜六郎、タミフルは初日昼(初回服用後)に異常言動を起こす(その1) 厚労省研究班報告書とFDA報告を正しく読めば因果関係は明瞭、*TIP「正しい治療と薬の情報」*, 21(11): 110-116、2006 http://www.tip.gr.jp/pdf/2006/2006_11.pdf
7. 浜六郎、タミフルは初日昼(初回服用後)に異常言動を起こす(その2) 厚労省研究班報告書とFDA報告を正しく読めば因果関係は明瞭、*TIP「正しい治療と薬の情報」*, 21(12): 127-131、2006 http://www.tip.gr.jp/pdf/2006/2006_12.pdf
8. NPO 法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)、タミフル薬害:1万人調査で有意の関連、10歳未満も、『薬のチェック』速報版No101(2008.1.14) <http://npojip.org/sokuho/080114-all.html>
9. 浜六郎、オセルタミビル(タミフル)と異常行動—廣田班データを適切に解析すれば有意な関連、10歳未満も、*TIP「正しい治療と薬の情報」* 23(1): 1-7、2008 <http://npojip.org/sokuho/tip-jan-2008.pdf>
10. NPO 法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)、タミフル(リン酸オセルタミフルビル)の承認取り消しと回収を求める要望書、『薬のチェック』速報版No80(2007.3.26) <http://npojip.org/sokuho/070326.html>
11. NPO 法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)、タミフル1万人調査の解析方法・結果についての公開質問と要望、『薬のチェック』速報版No102(2008.2.9) <http://npojip.org/sokuho/080209.html>

平成19年度厚生労働科学研究

「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」代表研究者：

大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学教授 廣田良夫 様

オセルタミビル（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の公開質問

NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック） 代表 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.npoijp.org> e-mail gec00724@nifty.com

2007年12月25日、平成19年度第5回安全対策調査会において平成19年度厚生労働科学研究「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」（以下「廣田班」）の代表者として貴殿は、第一次予備解析（以下「予備解析」）の結果を公表されました（<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/12/dl/s1225-7y.pdf>）。

あくまでも第一次予備解析の結果であり最終結果ではないとされましたが、全年齢の異常行動の発症割合は、タミフル非服用群（以下非服用群）22.0%、タミフル服用群（以下服用群）9.7%、オッズ比0.382（95%信頼区間0.338-0.432, $p < 0.0001$ ）、すなわち、服用群が非服用群に比べて半分にも満たず、かえって異常行動が少なかったというものでした。

この結果は、従来の知見と著しく矛盾し不自然です。そこで、NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）（当センター）において、独自に解析したところ、タミフル処方群（以下、処方群）は、タミフル非処方群（以下、非処方群）に比較して有意に異常行動の頻度が高く、最も低く見積もって、オッズ比1.37（95%信頼区間1.18-1.58, $p < 0.0001$ ）、最大でオッズ比2.56（95%信頼区間1.83-3.61）と推定されました。詳細は、TIP誌2008年1月号p1~7（オセルタミビル（タミフル）と異常行動—廣田班データを適切に解析すれば有意な関連、10歳未満も）をご参照ください。

両者の違いの原因を検討したところ、予備解析結果の解析方法には根本的な欠陥（誤分類）があるのではないかとの疑念がぬぐえません。そこで、以下の質問にお答えくださるようお願い申し上げます（該当番号に○印 and/or 記述下さい）。

質問

1. 予備解析 p14 下段の表（全症例[タミフル×異常行動]：実データ）において、タミフルが処方され服用した人のうち 285 人(b)に生じたタミフル服用前の異常行動は、発症時期の面からは「早期発症イベント」、薬剤使用面からは、薬剤服用と無関係のイベントすなわち「薬剤非服用イベント」です。したがって総合的に見て「早期発症薬剤非服用イベント」と言えます。

(1) この薬剤使用と無関係のイベント早期発症例「早期発症薬剤非服用イベント」は、処方群だけでなく、非処方群（他薬剤のみ処方された群）にも存在するはずと考えますが、いかがでしょうか。

- 1) そのとおりである
- 2) そうではない⇒その理由をお書きください
()
- 3) わからない

(2) 処方群から「早期発症薬剤非服用イベント」(タミフル服用前に発症した異常行動：(b)285人)を除くなら、非処方群からも、それに相当する「薬剤非服用イベント」(タミフル以外の薬剤を服用する前に発症した異常行動)を除くべきと考えます。この考え方は妥当でしょうか。

- 1) 妥当である
- 2) 妥当でない⇒その理由をお教えてください
()
- 3) わからない

(3) 予備解析結果として提示されたデータを用いるだけでは、非処方群から除くべき「早期発症薬剤非服用イベント」数を求めることができなかったのですが、いかがでしょうか。

- 1) 求めることはできない
- 2) 求めることができる⇒数字をご記入ください () 人
- 3) 分からない

(4) 非処方群から除くべき「早期発症薬剤非服用イベント」数を求めることができないため、当センターでは、非処方群すべてを「非処方群」として異常行動発症割合を求めました。この点はいかがでしょう。

- 1) 適切である
- 2) 適切でない⇒どのようにすべきでしょうか。ご記入ください
()
- 3) 分からない

(5) 非処方群すべてを「非処方群」として異常行動発症割合を求めるのが適切なら、それに対応する例は、処方群全体です。そこで当センターでは、「早期発症薬剤非服用イベント」(タミフル服用前に発症した異常行動：(b)285人)を含め、また、タミフル服用(時間)の記入があり異常行動の時間の記入がない例(c)、処方群中で服用(時間)無記入例(d,e)を含めて処方群としての異常行動発症割合を求めました。いかがでしょうか。

- 1) 適切である
- 2) 適切でない⇒どのようにすべきでしょうか。ご記入ください
()
- 3) 分からない

(6) したがって、処方群と非処方群の異常行動発症割合の比較が最も適切と考え、当センターでは、両群を比較いたしました。いかがでしょうか。

- 1) 適切である

2) 適切でない⇒どのような方法がよいのでしょうか。ご記入ください

()

3) 分からない

2. 予備解析では、処方群から除いた「早期発症薬剤非服用イベント」285人(b)に相当する数を、非処方群から減じることなく、逆に、この数字を、本来異質な非処方群の分母と分子に加えておられます。しかも、ここで加えられた異常行動発症者数285人(b)は、非処方群の異常行動発症261人より多いのです。

このようなことは、一般に疫学調査では、「誤分類」とされ、してはいけないこととされているのではないのでしょうか。

1) 疫学調査では、通常してはいけない

2) 疫学調査では、ふつうに行われることである⇒そうした方法による報告が学術誌の論文となっている例をあげていただけませんかでしょうか。

()

3) わからない

3. タミフルの服用(時間)が無記入の例(d, e, g)の中には、実際に服用しなかった場合と、服用しながら時間を記入しなかった場合があります。そして、異常行動が認められた例については、服用(時間)無記入例(d:32人, e:8人)は、異常行動発現例(分子)からも、分母からも除外しておられますが、異常行動なしの例(g:528人)を、「タミフル」群の分母に加えておられます。

異常行動なしの例(g:528人)を、「タミフル」群の分母に加えるなら、異常行動発現例(d:32人, e:8人)は当然、分子として採用すべきと考えます。したがって、「タミフルのリスクを最大見積もり」だけでなく、「実データ」としての集計でも、含まれなければならないと考えますがいかがでしょうか。

1) そうすべきである

2) そうすべきではない⇒どのようにすべきでしょうか。ご記入ください

()

3) 分からない

4. 上記の1-(6)による方法、すなわち、処方群と非処方群の異常行動発症割合を比較する方法について、さらにお聞きします。

(1) この方法により、処方群の異常行動発症のオッズ比は1.37(95%信頼区間: 1.18-1.58, $p < 0.0001$)と推計できました。この推計は正しいのでしょうか。

1) 正しい

2) 正しくない⇒適切な推計結果をご記入ください。

オッズ比() 95%信頼区間(-) p値()

3) 分からない

(2) この方法では、両群にタミフルや他の薬剤服用とは無関係の異常行動が同程度に混入するため、異常行動のリスク割合の差、すなわち絶対リスク増加(もしくは絶対リスク減少)は、両群に同程度に混入しているタミフルや他の薬剤服用とは無関係の異常行動を適切に除くと(分子からも分母からも除くと)、

処方群・非処方群の比較と、服用群・非服用群の比較で異なることはないと考えますが、それで正しいでしょうか。

- 1) 正しい
- 2) 正しくない⇒どう考えるべきでしょうか。ご記入ください。
()
- 3) 分からない

(3) 異常行動のリスク割合の差、すなわち絶対リスク増加（もしくは絶対リスク減少）が異ならないなら、その逆数である NNH (Number Needed to Harm) もしくは NNT (Number Needed to Treat) も異ならないと考えられますが、それで正しいでしょうか。

- 1) 正しい
- 2) 正しくない⇒どう考えるべきでしょうか。ご記入ください。
()
- 3) 分からない

(4) 両群に同程度に混入しているタミフルや他の薬剤服用とは無関係の異常行動を適切に除く（分子からも分母からも除く）ことができたとすれば、この方法で求められたタミフル服用後の異常行動発症のオッズ比は 1.37 より高くなることが予測されますが、それで正しいでしょうか。

- 1) 正しい
- 2) 正しくない⇒どう考えるべきでしょうか。ご記入ください。
()
- 3) 分からない

5. 10歳未満における異常行動発症割合を計算する方法として、個々のセルについて、全体から10歳以上の数字を減ずる方法は適切でしょうか。

- 1) 正しい
- 2) 正しくない⇒正しい値を、表 1-1、表 1-2 にご記入ください。
- 3) 分からない

表 1-1 10歳未満の異常行動

タミフル処方の有無	異常行動あり		異常行動なし		合計 人数
	区分	人数	区分	人数	
処方あり	(a)タミフル服用後に異常行動		(f)服用 記入有		
	(b)タミフル服用前に異常行動				
	(c)服用記入有、異常行動時間不明				
	(d)服用無記入、異常行動時間記入		(g)服用 無記入		
	(e)服用無記入、異常行動時間不明				
処方なし	(h)異常行動時間記入		(i)いずれも なし		
	(i)異常行動時間記入なし				

表 1-2 10歳未満の重症異常行動(A)

タミフル処 方の有無	重症異常行動(A)あり		重症異常行動なし		合計
	区分	人数	区分	人数	人数
処方あり	(a)タミフル服用後に異常行動		(f)服用 記入有		
	(b)タミフル服用前に異常行動				
	(c)服用記入有、異常行動時間不明				
	(d)服用無記入、異常行動時間記入		(g)服用 無記入		
	(e)服用無記入、異常行動時間不明				
処方なし	(h)異常行動時間記入		(i)いずれも なし		
	(i)異常行動時間記入なし				

6. 廣田班の第一次予備解析結果の誤りを訂正する予定がありますでしょうか。

1. 至急訂正して、適切な解析結果を公表する。

⇒その時期を明示ください (年 月 日 (頃) まで)

2. 予備解析結果に誤りはないので訂正の必要はない。

3. わからない

7. タミフル服用後の異常行動・突然死・嘔吐などのイベント発生は、服用1～2回目(初日)と2日目以降では著しく異なります。廣田班の全経過における異常行動の発症割合のオッズ比が1.37であったということは、非特異的な早期発症例や2日目以降の発症例(他の薬剤の影響がありうる)などを除いてタミフル服用1～2回目数時間以内における異常行動のみを集計した場合、おそらく、これより相当高いオッズ比となることが強く推察されるため、服用回数毎、あるいは、少なくとも服用日毎に集計をして比較すべきと考えますがいかがでしょうか。

1)服用回数毎に集計をして比較するつもりである

2)服用日毎に集計をして比較するつもりである

3)いずれもその必要はない

4)わからない

なお、現在インフルエンザ・シーズンの最中であり緊急性を要することに鑑み、2月15日までにご回答をいただけると幸いです。

ご質問にお答えいただき、大変ありがとうございました。なお、ご回答の結果は、NPO 法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)のホームページ他にて、公開させていただきますので、ご了解のほど、よろしくお願い申し上げます。

2008年2月8日

平成19年度厚生労働科学研究

「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」代表研究者：
大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学教授 廣田良夫 様

オセルタミビル（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

NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）

代表 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

2007年12月25日、平成19年度第5回安全対策調査会（2007年12月25日開催）において公表された平成19年度厚生労働科学研究「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」の第一次予備解析結果を訂正し、正しい結果を至急公表されることを要望いたします。

要望理由

1. 第一次予備解析データを用いた適切な解析では、タミフル処方方の異常行動発症オッズ比は1.37（95%信頼区間1.18-1.58, $p < 0.0001$ ）

2007年12月25日、平成19年度第5回安全対策調査会において平成19年度厚生労働科学研究「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」（以下「廣田班」）の代表者として貴殿は、第一次予備解析（以下「予備解析」）の結果を公表されました <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/12/d1/s1225-7y.pdf>。

あくまでも第一次予備解析の結果であり最終結果ではないとされましたが、全年齢の異常行動の発症割合は、タミフル非服用群（以下非服用群）22.0%、タミフル服用群（以下服用群）9.7%、オッズ比0.382（95%信頼区間0.338-0.432, $p < 0.0001$ ）、すなわち、服用群が非服用群に比べて半分にも満たず、かえって異常行動が少なかったというものでした。

この結果は、従来の知見と著しく矛盾し不自然です。そこで、NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）（当センター）において、独自に解析したところ、タミフル処方群（以下、処方群）は、タミフル非処方群（以下、非処方群）に比較して有意に異常行動の頻度が高く、最も低く見積もって、オッズ比1.37（95%信頼区間1.18-1.58, $p < 0.0001$ ）、最大でオッズ比2.56（95%信頼区間1.83-3.61）と推定されました。詳細は、TIP誌2008年1月号p1~7（オセルタミビル（タミフル）と異常行動—廣田班データを適切に解析すれば有意な関連、10歳未満も）をご参照ください。

2. 廣田班第一次予備解析の解析方法には3つの重大な誤りがある

両者の違いの原因を検討したところ、予備解析結果の解析方法には、以下のように、主に3つの重大な欠陥（誤分類）があると考えに至りました。

- (1) 予備解析 p14 下段の表（全症例[タミフル×異常行動]：実データ）において、タミフルが処方され服用した人のうち285人(b)に生じたタミフル服用前の異常行動は、発症時期の面からは「早期発症イベント」、薬剤使用面からは、薬剤服用と無関係のイベントすなわち「薬剤非服用イベント」です。したがって総合的に見て「早期発症薬剤非服用イベント」と言えます（表参照）。

表 タミフルと異常行動の関連検討のための2×2表(TIP 誌の表 3-3 に相当)

		全経過の異常行動		合計	各セルに相当する値
		あり	なし		$A3=a+b+c+d+e$
タミフル処方	あり	A	B	$E(A+B)$	$B3=f+g$
	なし	C	D	$F(C+D)$	$C3=h+i$
					$D3=j$

285人(b)は処方群の「早期発症薬剤非服用イベント」だが、非処方群における「早期発症薬剤非服用イベント」を特定することはできない。

- 1) この薬剤使用とは無関係の「早期発症薬剤非服用イベント」は、処方群だけでなく、非処方群（すなわち、他薬剤のみ処方された群）にも存在します。
- 2) 処方群から「早期発症薬剤非服用イベント」（タミフル服用前に発症した異常行動：(b)285人）を除くならば、非処方群からも、それに相当する「早期発症薬剤非服用イベント」（タミフル以外の薬剤を服用する前に発症した異常行動）を除くべきと考えます。
- 3) 予備解析結果として提示されたデータを用いただけでは、上記のように、非処方群 (h+i+j) から除くべき「早期発症薬剤非服用イベント」数を求めることができません。
- 4) 非処方群から除くべき「早期発症薬剤非服用イベント」数を求めることができない以上、非処方群すべて (h+i+j = C+D=F) を非処方群とし、(h+i) を非処方群の異常行動発症例 (C) とし、(j) を非処方群の異常行動非発症例 (D) とし、発症割合を求めるべきと考えます。
- 5) 非処方群すべてを「非処方群」として異常行動発症割合を求めるべきですから、それに対応する例は、処方群全体 (a~g 合計=A+B=E) です。したがって、「早期発症薬剤非服用イベント」（タミフル服用前発症の異常行動：(b)285人）を含め、また、服用（時間）の記入があり異常行動の時間の記入がない例 (c)、処方群中で服用（時間）が無記入例 (d+e) をも含めて処方群の異常行動発症 (a+b+c+d+e=A) とし、(f+g+h) を処方群の異常行動非発症例 (B) とし、その発症割合を求めるべきと考えます。
- 6) したがって、異常行動発症割合を処方群全体 (A/E) と非処方群全体 (C/F)

で比較するのが、最も適切な比較であると考えます。

- (2) 予備解析では、処方群から除いた「早期発症例」あるいは「薬剤非服用イベント」285人 (b)に相当する数を非処方群から減じることなく、逆に、この数を、本来異質な非処方群の分母と分子に加えておられます (しかも、ここで加えられた285人は、非処方群261人より多い)。

このようなことは、一般に疫学調査では、「誤分類」とされ、してはいけないこととされています。

- (3) タミフルの服用(時間)が無記入の例 (d, e, g)の中には、実際に服用しなかった場合と、服用しながら時間を記入しなかった場合があります。そして、異常行動が認められた例については、服用(時間)無記入例 (d: 32人、e: 8人)は、異常行動発現例(分子)からも、分母からも除外しておられますが、異常行動なしの例 (g: 528人)を、「タミフル」群の分母に加えておられます。

異常行動なしの例 (g: 528人)を、「タミフル」群の分母に加えるなら、異常行動発現例 (d: 32人、e: 8人)は当然、分子として採用すべきと考えます。

3. 異常行動発症割合を処方群と非処方群で比較した結果

- (1) タミフル処方に伴う異常行動発症のオッズ比 ($A/C \times D/B$) を求めたところ、1.37 (95%信頼区間 1.18-1.58, $p < 0.0001$) でした。

- (2) この方法では、両群にタミフルや他の薬剤服用とは無関係の異常行動が同程度 (仮に $a\%$) 混入するため、両群 (それぞれ $A_0 = A/E \times 100\%$ 、 $C_0 = C/F \times 100\%$) から $a\%$ ずつ除いた薬剤服用後の異常行動発症割合はそれぞれ、 $(A_0 - a)\%$ 、および、 $(C_0 - a)\%$ となります。異常行動のリスク割合の差、すなわち絶対リスク増加 (もしくは絶対リスク減少) は、

処方群 対 非処方群では $(A_0 - C_0)\%$ 、

服用群 対 非服用群では $(A_0 - a) - (C_0 - a) = (A_0 - C_0)\%$

となり、同一です。

- (3) 異常行動のリスク割合の差、すなわち絶対リスク増加 (もしくは絶対リスク減少) が処方群・非処方群の比較と、服用群・非服用群の比較で異ならないなら、その逆数である NNH (Number Needed to Harm) もしくは NNT (Number Needed to Treat) も異ならないと考えられます。

- (4) 両群に同程度に混入しているタミフルや他の薬剤服用とは無関係の異常行動を適切に除いた服用群・非服用群の比較ができたとすれば、この方法で求められたタミフル服用後の異常行動発症のオッズ比 (95%信頼区間は別にして) は、

$(A_0 - a) / (C_0 - a) \times D_0 / B_0$ となります (ただし $B_0 = B/E \times 100$ 、 $D_0 = D/F \times 100$)。

$A_0 > C_0$ なら $(A_0 - a) / (C_0 - a) > A_0 / C_0$ であり、

$(A_0 - a) / (C_0 - a) \times D_0 / B_0$ は、 $A_0 / C_0 \times D_0 / B_0 (= A/C \times D/B = 1.37)$ より大きい値となります (なお、 $A_0 < C_0$ なら、オッズ比は、より小さくなります)。

4. 1日目のオッズ比は、より大きいと推測される

これまでのケースシリーズや、横田班の調査データにおける異常行動の発症、ランダム化比較試験における嘔吐などタミフル服用後のイベント発症は、タミフル服用1～2回目数時間以内もしくは1日目に集中しています。

廣田班の全経過における異常行動の発症割合のオッズ比が1.37であったということは、非特異的な早期発症例や2日目以降の発症例(他の薬剤の影響がありうる)などを除いてタミフル服用1～2回目数時間以内における異常行動のみを集計した場合、おそらく、これより相当高いオッズ比となることが強く推察されます。

5. タミフル処方群の異常行動発症増加は10歳未満でも認められた

全年齢のデータと10歳代のデータから、10歳未満の異常行動の発症割合を計算することができます(もしも違っていたら、ご指摘ください)。非処方群では15.1%(1241人中188人)、処方群では18.6%(5354人中997人)に発症したと推計されました。非処方群に対する処方群の異常行動発症オッズ比は、1.28(95%信頼区間1.08-1.52, $p=0.0041$)でした。10歳未満におけるNNHも29であり、全年齢とほぼ同じでした。

10歳未満で有意であったというこの事実は、タミフル使用禁止措置が、10歳代だけでなく、10歳未満にも必要であることを示しています。

6. 廣田班調査は10歳未満についても使用禁止の措置をとる根拠となる

本来この調査は、タミフルと異常行動との因果関係を深め、10歳代だけでなく、10歳未満についても使用禁止の措置をとるべき根拠となるはずでした。

ところが厚生労働省は、この調査が本来持っている意味とは全く逆の結果を公表し、マスメディア各社がそれを報道しました。その結果、タミフルとの因果関係を深めるところか、逆に、因果関係に否定的な印象を国民に与えてしまっています。逆の結果を示すデータに基づいて、本来禁止措置を広げるべき判断をしない方向に誘導する役割をしたのです。

予備解析とはいえ、小児の全年齢でタミフルと異常行動との関連が認められ、10歳未満についても有意な関連が認められました。国は「因果関係が否定的」とした段階でも10歳代について「原則禁止」としたのですから、関連が認められた段階では10歳代はもちろん、10歳未満についても「全面禁止」とするべきと考えます。

今回のデータは、そうすべき根拠となる重要なデータです。現在インフルエンザ・シーズンの最中であり緊急性を要することに鑑み、貴研究班(廣田班)は解析結果を至急訂正し、速やかに正しい解析結果を公表すべきと考えます。

参考文献

(1) 浜六郎、オセルタミビル(タミフル)と異常行動—廣田班データを適切に解析すれば有意な関連、10歳未満も、TIP「正しい治療と薬の情報誌」22:1~7、2008

2008年2月14日

平成19年度厚生労働科学研究

「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」代表研究者：
大阪府立大学大学院医学研究科 公衆衛生学教授 廣田良夫 様

NPO 法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック)

代表 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

オセルタミビル (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の公開質問、ならびに、オセルタミビル (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を、去る2008年2月8日に提出させていただきましたが、一部誤植がありましたので、訂正をさせていただき、改めて訂正済みの公開質問、ならびに、要望書をお届け申し上げます。

廣田班への公開質問および要望書の正誤表

公開質問	誤	正
p3 質問2の2行目	非服用群	非処方群
p5 表	表1-1	表1-2

要望書	誤	正
p3 上から3行目	非服用群	非処方群
p3 下から8行目	服用群・非服用群	服用群・非服用群

その他、10代 を 10歳代 と改めました。

なお、質問状への回答につきましても、よろしくお願い申し上げます。

要望書

厚生労働大臣 舩添 要一 殿

2008年6月19日

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3-2-17-91012

TEL 06-6771-6345 FAX 06-6771-6347

URL: <http://www.npojip.org> e-mail gec00724@nifty.com

要望事項

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8月22日には因果関係の見直しを行うと厚生労働大臣自らが明言され、その後、見直しのための調査研究、安全対策調査会に基礎および臨床作業班が設置され再検討が開始されました。しかし、因果関係の見直しが始まってから1年以上経過しましたが、厚生労働省では、いまだに因果関係について「否定しえない」との認識すらされていません。

このたび、医薬品のリスクと安全性に関する国際医学誌(International Journal of Risk & Safety in Medicine) 20巻(2008): p5-36に、当センター理事長(浜六郎)による「オセルタミビルによる精神神経系害反応死亡: ケースシリーズと因果関係の総合的考察」(Fatal neuropsychiatric adverse reactions to oseltamivir: case series and overview of causal relationships)と題する論文が掲載されました。

その論文(英文)の別刷りを、日本語訳とともに、お送りいたします。医薬品のリスクと安全性に関する国際医学雑誌に掲載された内容をよく吟味いただければ、因果関係が「否定しえない」どころか、極めて濃厚であることを認識していただけるものと確信いたします。

この論文では、詳細な症例報告は8人ですが、脱稿後2人の突然死した成人の遺族から相談を受け、合計10人となりました。この10人の遺族や家族はすべて副作用被害救済制度に対して遺族年金や葬祭料、医療費等の支給申請をしておられますが、未だに実現していません。

また、これらの死亡された方々を含め、死亡数は合計84人(うち厚労省認定は71人)にのぼりますが、それらの方々の被害は救済されたのでしょうか。

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存じます。何卒、ご賢察のほど、よろしくお願い申し上げます。

なお、以下についても、考慮くださるようお願いいたします。

1. 厚労省の研究班、因果関係見直しのため提出された資料、製薬企業（中外製薬、ロシュ社）による資料についても、NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）では、そのつど、その意味を考察し問題点を指摘し、タミフルによる突然死や異常行動後事故死との因果関係をむしろ積極的に示唆するものばかりであることを指摘してまいりました。
2. たとえば、本件を検討された最終の安全対策調査会において公表された 1 万人規模の疫学調査では、異常行動の発症はタミフル非処方群に比してタミフル処方群に有意に高率（10 歳未満も全年齢でも）に認められたにもかかわらず、一次予備解析結果では逆転した結果（タミフル群が非タミフル群より有意に異常行動が少ない）となっていました。これは重大な誤分類のためであることも指摘し、再解析を要望したところです。
3. また、7 日齢の幼若ラットを用いた毒性試験で多数のラットが死亡したことがうかがえるにもかかわらず、何匹に用いて何匹が死亡したのか、つまり、分母も分子も不明のデータを用いて安全対策調査会では「問題なし」との結論を出しておられます。
4. ところが、その後疫学調査については一次予備解析以降、何ら新たな解析が公表されていませんし、毒性試験のデータ開示を求めても、開示が実現していません。問題のないデータならどうして開示を拒否するのでしょうか。
追加分析や、新たな毒性試験データなしでも因果関係の指摘は十分可能ですが、適切な追加分析と新たな毒性試験データが開示されたら、因果関係はより確実なものになる、と確信いたします。
ぜひ速やかに、適切な追加分析と新たな毒性試験データの開示を求めます。

2008年7月27日

薬害タミフル脳症被害者の会

代表 秦野 竜子

タミフル(リン酸オセルタミフルビル)と突然死・異常行動との 因果関係の認め、被害者全員の救済を求める 要望書

主な要望事項

1. タミフル(リン酸オセルタミフルビル)と突然死・異常行動との因果関係を認めること
2. そのうえで、タミフル服用後に突然死、あるいは異常行動により事故死、あるいは致命的な副作用を被り、場合によっては重度の障害を残した被害者および遺族全員の救済をすること

1. 繰り返し要望してきましたが、被害は拡大するばかりです

私たちは、タミフルによって子どもや夫が死亡あるいは重度の障害が残る、致命的な状態に陥るなどの害を被った家族として、タミフルと死亡などとの因果関係を認めて被害者およびその家族が救済されるよう、そして同じ被害をこれ以上出さないための安全対策を、会の発足以来、繰り返し、繰り返し、切実に、要望してまいりました(末尾にこれまでの要望書のリスト)。

しかし、厚生労働省は何ら手を打つことなく2007年冬のインフルエンザシーズンを迎え、2006年7月に起きた沖縄県の男子中学生の転落死に続き、2007年2月16日には愛知県蒲郡市でタミフルを服用した中学2年の女子生徒が自宅マンション10階から転落死しました。さらにわずか10日後の2月27日には、宮城県仙台市で男子中学生がタミフル服用後にやはり転落死しました。

NPO法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)の調べでは、すでに死亡者数は合計87人、うち、異常行動後の『事故死』は8人ですが、突然死は55人に上ることです。

貴省では、2007年3月21日には因果関係を「否定的」としたまま、「10歳代へのタミフル使用を原則禁忌」とし、翌日の22日には、因果関係の見直しを約束されましたが、相変わらず因果関係を認めないままでした。

その直後の3月23日、インフルエンザと診断されタミフルを服用した44歳の男性が「暴れたらタミフルのせいだからね」と言いつつ午後8時ころ就寝し、翌朝には死亡していました。55人もの突然死が起きているにもかかわらず厚生労働省は突然死との因果関係をいまだに認めておられませんし、『突然死』について、添付文書

に警告はもちろん、副作用の可能性についてすら一言も触れておられません。

2. タミフル薬害の解決抜きに薬害再発防止は不可能です

本年1月15日、薬害C型肝炎の和解基本合意書調印式において、貴殿は、「薬害は二度とあってはなりません」「医薬品行政の見直しに取り組み、再発防止に向けた具体策を検討してまいります」と明言されました。

その後も、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において、「だれに対して忠誠心を持つのかといたら、私は国民です。それに決まっている」「二度とこういう薬害を起こしてはいけない」「私はくびをかけてやっている」「不退転の決意」「大臣が全責任を負う」ということを、繰り返し述べておられます(第3回議事録：<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/06/txt/s0630-1.txt>)。

まず、何よりも申し上げたいことは、薬害の再発防止、医薬品行政の見直しは、「タミフル」による薬害の見直しなしにはありえないということです。タミフル薬害の早期解決ができなくて、薬害の再発防止はあり得ず、今後とも日本で薬害は必ず繰り返されていくでしょう。

それどころか、因果関係を全く認めていない現状では、薬害は拡大し、進行することは間違いありません。来るべき冬にもまだタミフルが使用されるため、今後も、タミフルによる突然死や異常行動で尊い命が奪われるのではないかと心配いたします。

3. 廣田班の中間報告では、また同じ間違いをしています

2007年12月25日、平成19年度第5回安全対策調査会において、平成19年度厚生労働科学研究「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」(「廣田班」調査)の第一次予備解析(以下「予備解析」)の結果は、タミフルを服用したほうがタミフルを服用しない場合より異常行動が半分以下というもので、因果関係を否定する結果であったにも関わらず、貴省では、これまでの10歳代原則禁止の措置を継続されました。

NPO法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)の検討結果では、廣田班の解析方法は間違いであり、適切な解析では、タミフル処方で、全年齢では異常行動が1.37倍増加、重症異常行動は1.7倍増加、10歳未満でも異常行動が1.28倍増加する、との結果が得られたとのことでした。

私たち素人の目からみても、廣田班の集計方法は、公平な比較になっていないため、おかしいと思います。適切な、公平な解析を望むとともに、適切な解析をすればタミフル処方と異常行動との関連が全年齢並びに10歳未満でも認められたことを重く見て、2008年2月14日適切な対策を求め、要望書を提出いたしました。

ところが、さる2008年7月10日、第7回リン酸オセルタミビルの臨床的調査検討のためのワーキンググループ(臨床WG)において公表された廣田班調査の中

間報告（以下「中間報告」）の結果は、私たちの要望が全く反映されていないものでした。

その結果は、タミフルが異常行動を減らすというものではないものの、異常行動の発症率は、タミフル群と非タミフル群とで有意の差はなく、「オセルタミビル使用と異常行動発現の間に、正の関連を検出するには至らなかった」「なお、この結論は、調査データの特長（後述）に鑑み、慎重に解釈すべきである」として、なお結論保留としておられます。

しかしながら、前回の一次予備調査結果でも基本的な解析方法について批判をされながら、今回も、受診前の異常行動を除いた以外は、基本的に前回批判されたのと同じ誤りをしています。

「タミフルは異常行動には全く影響しない」、と仮定した場合でも、一次予備解析や中間報告の方法を用いれば、タミフル群の異常行動が少なくなるというおかしな結果になる、という、NPO法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）の説明は、まったく医学の素人にもとても分かりやすい説明です。廣田班の集計方法が間違っていることは明らかです。

しかも、廣田班の集計方法に誤りがあることの指摘は、NPO法人医薬ビジランスセンターだけでなく、今や、疫学専門家や医学者、マスメディアの方々にまで広がってきています。

4. ランダム化比較試験でも重大な精神障害の増加が発見されました

さらに、医薬品医療機器総合機構のホームページの資料（新薬承認情報集）を用いてNPO法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）が分析した最新の結果では、インフルエンザ予防のための健康人を対象としたランダム化比較試験を集計した結果、タミフル使用で重大な精神障害が増加することが認められています。

（タミフル使用中は、幻覚やコルサコフ精神病、統合失調症、自殺企図、精神病、攻撃性、攻撃性、幻覚増悪、妄想症など重大な副作用が、合計5件発症し、プラセボ群は0。試験終了後も含めるとタミフル群8件に対してプラセボ群1件と、重大な精神障害が統計学的にも有意に多くなっています）。

5. 医薬品被害救済制度はスモン薬害問題を受けて設立されたもの

2008年2月7日、タミフル服用後に異常行動死した岐阜県の男子高校生＝当時（17）＝の遺族が、タミフルの副作用を否定する判定をした厚生労働省所管の独立行政法人「医薬品医療機器総合機構」（機構）に慰謝料100万円の支払いを求めた訴訟の第1回目の弁論で、機構側は、救済制度が「健康被害の防止を直接の目的としたものではない」と主張されました。

しかし、医薬品被害救済制度はスモン薬害問題を受けて設立されたものであり、薬剤との因果関係を認めて早期に救済することで、副作用被害・薬害の防止につながることは明らかです。機構が本来認めるべき因果関係を認めないことが、どれほど薬害の拡大につながっているかを考えていただければ、認めるべき因果関

係を認めたらうえで被害救済を行うことは副作用被害、薬害の防止につながるものであることがご理解いただけると思います。

また、機構は、副作用情報を収集しています。副作用情報の収集は、まさしく副作用被害、薬害の防止を目的としたものではないでしょうか。したがって、副作用被害救済制度とともに、機構は、副作用被害の防止のために存在する組織であり、副作用による健康被害の救済だけにとどまらないのは明らかです。

6. 関連が見付けられないのは、「データ隠し」と「データ操作」のためです

すでに厚生労働省も実質的に認めておられるとおり、タミフルは異常行動など精神神経系の副作用を起こしうる薬剤です。NPO法人医薬ビジランスセンターが詳しく分析・検討されているように、突然死ならびに異常行動の結果の事故死について、因果関係はもはや疑いないものと考えます。

繰り返しますが、本年1月15日以降、貴殿は、不退転の決意で薬害再発防止に取り組むと明言されています。

しかし、タミフルでは、「突然死」との関連を示す動物実験データを隠し、隠すことのできない疫学調査結果については、「異常行動との確実な関連」を示すデータを、完全に間違った方法を用いて改竄して「関連が検出できない」と結論し、健康人を対象とした予防使用における精神神経障害のデータには一切言及せず、その間違った結論に基づいて対策を検討しようとしています。これでは、過去の薬害とまったく同様の過ちが現在進行中であることを示しています。

7. 「10代は原則禁止」を解除し「安全宣言」するのはもってのほか

「関連が検出できない」では、今以上の規制はありません。薬害は拡大します。それどころか、動物実験や健康人を対象とした新たな臨床試験でも全て「関連を見出さなかった」と作業部会では結論付け、2つの疫学調査で「関連が見つけられなかった」と結論したことから、「10歳代は原則禁止」の措置を外すかどうかさえ取りざたされており、8月中に安全対策調査会を開いて結論を出すとも伝えられています。

「10歳代は原則禁止」措置を外し、「安全宣言」をするなら、薬害の再発・増大は確実です。

8. 対策が放置されれば、因果関係否定、対策取らずと同じ

そのような事態となれば、厚生労働大臣をはじめ、医薬食品局長、審議官、安全対策課担当者、中外製薬、安全対策調査会委員、参考人、基礎および臨床作業班の各委員、横田班および廣田班の代表ならびに各班員の責任は極めて重大です。

私たちは、被害の拡大を防止し、被害者の被害救済を求め、関係者に対する法的措置を取らざるを得なくなると考えておりますので、そのお覚悟のうえ、適切な対応をお願い申し上げます。

タミフルと異常行動、異常行動による事故死、ならびに睡眠中の突然死などとの因果関係を速やかに認め、下記のことを速やかに実施されますよう、強く、切に要望いたします。

私たちはずっと同じことを要望しております。なぜなら、実現されないからです。今度こそ、次の冬のインフルエンザシーズンで再び被害者が出ることはないよう、強く要望いたします。

記

1. 横田班および廣田班の調査結果をはじめ、基礎、臨床ならびに疫学調査、予防目的の臨床試験も含め、正しく解析し直すこと。
 2. 異常行動、異常行動による事故死、ならびに睡眠中の突然死などとの因果関係を認めること
 3. タミフル使用後の異常行動や異常行動による事故死例はタミフルによる可能性が強いことを、緊急情報として医療関係者ならびに国民にあまねく確実に警告すること
 4. タミフルの添付文書を早急に改め、上記2を「警告」欄に記載すること
 5. 2006年7月に医薬品医療機器総合機構が不支給等の決定を行ったタミフル服用後の死亡例に関して、その因果関係を認め、不支給決定を速やかに取り消すこと
 6. 現在申請されている医薬品副作用被害救済に申請されているタミフル服用後の死亡例など副作用被害例に関して、その因果関係を認め、速やかに支給の決定をすること
- 以上

これまでの要望書リスト

1. 2006年7月19日
タミフルとタミフル脳症（注）およびそれに伴う死亡との因果関係を認め、その害を広く国民、医療関係者に知らせ、副作用被害者を全員救済すること。
2. 2006年11月17日
タミフルと死亡との因果関係を認め、適切な安全対策と被害救済の公正な判定を求める要望書
3. 2007年2月21日 タミフルに関する適切な対処を求める要望書
 1. 異常行動、異常行動による事故死、ならびに睡眠中の突然死などとの因果関係を速やかに認めること
 2. タミフル使用後の異常行動や異常行動による事故死例はタミフルによる可能性が強いことを、緊急情報として医療関係者ならびに国民にあまねく確実に警告すること
 3. タミフルの添付文書を早急に改め、上記2を「警告」欄に記載すること
 4. 2006年7月に医薬品医療機器総合機構が不支給等の決定を行ったタミフル服用後の死亡例に関して、その因果関係を認め、不支給決定を速やかに撤回すること
 5. 現在申請されている医薬品副作用被害救済に申請されているタミフル服用後の死亡例など

副作用被害例に関して、その因果関係を認め、速やかに支給の決定をすること

4. 2007年3月19日

医薬品医療機器総合機構の不支給決定に取り消しを求める意見陳述

5. 2007年3月19日

関連企業から多額の利益供与を受けた2名（横田、森島両氏）の厚生労働省研究班からの除外を望む要望書

6. 2007年3月27日 タミフル服用後の副作用被害の救済等について

医薬品副作用被害救済制度の理念（総合機構法第三条の規定とその背景にある考え方）により、幅広く救済するという観点が判定の前提となることをふまえ、明らかな他原因がない場合すべて救済すること。など

7. 2007年12月3日

タミフルと突然死・異常行動との因果関係を早急に認め、適切な対処を求める要望書

8. 2008年2月14日

タミフルと突然死・異常行動との因果関係を早急に認め、適切な対処を求める要望書
私たちはずっと同じことを要望しております。なぜなら、実現されないからです。今度こそ、今冬のインフルエンザシーズンで再び被害者が出ることをないよう、強く要望いたします。

要望書

厚生労働大臣 舩添 要一 殿

2008年8月5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)

鈴鹿医療科学大学非常勤講師 (疫学)

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. そのために、リン酸オセルタミビル (タミフル) 異常行動との関連を調査した廣田班中間報告を撤回し、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ことが伺える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. その他、多数の因果関係を示唆するデータを正當に評価して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. さらに、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。

しかし、因果関係の見直しが始まってから1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、本年6月19日に開催された基礎WG、6月17日および、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。特に、7月10日に開催された第7回臨床WGでは、廣田班の中間報告がなされ、「関連を検出するには至らなかった」とされました。そして、近日中には安全対策調査会が開催されると聞いています。

しかしながら、「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」との趣旨で報告された基礎WGならびに臨床WGに報告された研究・調査の結果を医学的に適切に解釈すると、客観的にはいずれもタミフルと突然死や異常行動との関連を強く示しています。また、基礎WGならびに臨床WGに報告された以外の研究結果も、タミフルと突然死や異常行動との関連を強く示しています。

特に、1万人規模の疫学調査(廣田班調査)では、昨年12月25日の一次予備解析結果に引き続き、先日7月10日における中間報告においても、本来(ITT解析では)タミフル処方群13.0%、タミフル非処方群(他薬剤処方群)8.8%、オッズ比1.56(95%信頼区間1.32-1.84, $p=0.0000001$)となるべきデータが、廣田班の計算では、誤分類によりタミフル群11.9%、非タミフル群12.8%、オッズ比0.91(95%信頼区間:0.79-1.06)としています。

別紙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。

したがって、廣田班の計算方法が誤りであることはなによりも明らかです。

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。

また、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)の結果を最近、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。

基礎実験でも、関連を示唆するデータがたくさんでありますが、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。オセルタミビル(OT)として対照, 300, 500, 600, 700, 850, 1000mg/kg(リン酸オセルタミビル(OP)として, 0, 394, 657, 788, 920, 1117, 1314mg/kg)で実験したとのことですが、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、各群に何匹使い、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した。そこで詳細をメーカーに求めましたが開示されません。情報公開法に則って開示を求めましたが、開示の通知があったもののその後、メーカーの不服申し立てのために開示が実現されていません。

わずか31人を対象とし、3回タミフルを使用しただけの新たな臨床試験で、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が、有意の差がないとして、臨床WGでは、その傾向を何ら考察していません。

WG以外の知見として、たとえば、致死脳中濃度よりはるか低濃度（400分の1程度）でも体温低下が生じています（Onoら, Biol Pharm Bull 31:638, 2008）。

また別の実験では、それと同程度のタミフルがラット脳内のドーパミンを増加することが示されています（Yoshinoら, Neurosci Letter 438:67, 2008）。

一方、睡眠剤や鎮静剤などに用いられるベンゾジアゼピン剤の代表的薬剤ジアゼパムは、大量では行動抑制を起しましたが、少量ではマウスの運動を最大1.5倍増加させました。この行動はベンゾジアゼピン拮抗剤であるフルマゼニルで抑制されるほか、カテコラミン合成阻害剤である α -メチルチロシンやドーパミン受容体拮抗剤であるハロペリドールでも抑制されること、さらにはドーパミンD1受容体の選択的拮抗剤のSCH23390や、ドーパミンD2受容体の選択的拮抗剤であるスピペロンによっても完全に抑制されました。これらのことからジアゼパムによる運動増加はドーパミン増加を介していることが明らかにされたのです（Söderpalm B. Psychopharmacology (Berl). 104:97, 1991）。

タミフルのドーパミン増加の程度は1.56倍～2.23倍であり、2.23倍になった100mg/kg群（腹腔内投与）では投与10分後から数分間運動失調が認められています。覚醒剤などによるドーパミンの増加は、確実に投与前の10倍にもなりますし失調をおこすことはありませんが、タミフルの投与ではドーパミンが増加しない場合もあるようです（Sato Kら, Biol Pharm Bull. 30:1816, 2007）ので、タミフルのドーパミン増加作用は覚醒剤のようなものではないでしょう。タミフルもジアゼパムも、大量投与すれば呼吸抑制で死亡します。

このように、タミフルはあらゆる面でベンゾジアゼピンと似た作用があるといえます。

それにもかかわらず、また、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たにもかかわらず、最も重要なベンゾジアゼピン受容体への影響を報告していません。

このように、極めて重要な、決定的ともいえる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。

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存じます。なにとぞ、ご賢察のほど、よろしく願い申し上げます。

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>

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

インフルエンザ治療剤タミフルについての緊急要望書

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

森 和彦 様

2008年8月29日

新薬学研究者技術者集団

要望事項

1. 医薬品等安全対策調査会は、現時点でタミフルの安全性について最終的な結論を出すべきでない。
2. 10代患者への原則投薬禁止の解除を行うべきでない。
3. 突然死について早急に添付文書での警告を行うべきである。

服用後の異常行動・突然死が問題となっているインフルエンザ治療剤タミフル（オセルタミビル）について、厚生労働省のワーキンググループ（廣田班：班長，廣田良夫大阪市大教授）が2008年7月10日、インフルエンザ患者約1万人の疫学調査などから「タミフル使用と異常行動発現の間に関連を検出できなかった」との結論をまとめた。すでに臨床研究，動物実験でも同様の結論が出ており，これを受けて厚生労働省は，8月中にも薬事・食品衛生審議会の医薬品等安全対策調査会を開き，最終的な結論をまとめ，10代への原則投薬禁止の解除を行う意向と報道された。その後，データの集計ミスがあり，確認のため8月中の開催は延期するが，軽微なミスで念のための措置であると報道されている。

2007年3月，タミフル服用後の異常行動について「緊急安全性情報」が出され，厚生労働省辻事務次官が記者会見で，「因果関係の有無を虚心に検討する，これまでの「否定的」という判断は変わりうる」と表明したことは記憶に新しい。また厚生労働省は，異常行動だけでなく突然死についても検討するとのことであった。

しかしその後，タミフル服用と異常行動との因果関係を疫学的に解明する上で不可欠な「症例対照研究（ケース・コントロール・スタディ）」は行われなかった。この研究は，事故につながる異常行動を発現した患者を「症例（ケース）」とした後向きの研究で，短期間に実施できることが特長であり，2007年のインフルエンザ流行期に実施可能であったにもかかわらずである。

また，タミフルによる中枢抑制作用が異常行動と突然死につながっているとの浜六郎らによる指摘があったにもかかわらず，その関連解明につながる効率的な基礎・臨床研究も行われていない。

上記の廣田班による「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」の解析報告においては，廣田班自身もデータ収集と解析の限界を認めている。そして，比較においては両群を同じ扱いのもとで比較しなければならないという疫学・統計学の常識に反する解析の誤りさ

え、指摘されている状況にある。

一方、異常行動・突然死につながるタミフルによる精神神経系害反応の機序（メカニズム）については、ほぼ明確になってきている状況がある（浜六郎：BMJ 誌電子版 2008 年 8 月 12 日；TIP 正しい治療と薬の情報誌 2008 年 7・8 月合併号）。

このような状況で、安全という最終報告や 10 代患者への原則投薬禁止の解除など、到底行い得ないことは誰の目にも明らかであり、決して行ってはならない。

また、厚生労働省の把握でも 74 人に達している突然死については、非常に重大なことであるにかかわらず、ほとんど手つかずの状況である。因果関係の確定以前においてもその重大性から臨床現場への注意喚起が必要であり、早急に添付文書に記載すべきである。

2008年9月12日

厚生労働大臣 舩添 要一 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長 森 和彦 殿

タミフルの使用禁止措置に関する意見書

薬害オンブズパースン会種

代表 鈴木 利 廣

〒160-0022 東京都新宿区新宿 1-14-4 AMビル4 階

電話 03 (3350) 0607 FAX03 (5363) 7080

e-mail yakugai@t3.rim.or.jp

URL <http://www.yakugai.gr.jp>

第1 意見書の趣旨

- 1 10代に対する原則使用禁止の措置を解除してはならない。
- 2 平成20年度厚生労働科学研究費補助金「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」の基礎となったデータを含め、これまでの非臨床的、臨床的、疫学的研究結果に関する詳細情報を全面的に公表すべきである。

第2 意見書の理由

1 当会議の基本的立場（全年齢で使用禁止）

当会議は、タミフル（リン酸オセルタミビル）に関し、これまで後記一覧のとおり、要望書や意見書等を公表してきた。その基本的な立場は、タミフルと異常行動・突然死との因果関係を示すデータは既に明らかであり、仮にさらなる検証が必要であるとしても、タミフルは必須の医薬品でないことに照らせば、検証の間に深刻な副作用被害が新たに発生することを回避するため、全年齢を対象とした使用中止が必要であるというものである。この立場は、現在においても変わるところはない。従って、現在の10代に対する原則使用禁止の措置では不十分であり、ましてや、この措置を解除する理由はない。

2 「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」解析結果中間報告について

ところで、本年7月に開催された「リン酸オセルタミビルの臨床的調査検討のためのワーキンググループ」（厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会の元に設置）第7回会合において、平成20年度厚生労働科学研究費補助金「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」（分担研究者 廣田良夫；以下「廣田班」という）の解析結果中間報告が公表された。

この中間報告では、結論として「オセルタミビル使用と異常行動発現の間に、正の関連を検出するには至らなかった」としている。

当初は、この中間報告を受けて、8月中にも安全対策調査会が開催される予定で、一部報道では、2007年3月にとられた10代の患者に対する使用の原則禁止の措置が解除されるのではないかと指摘されていたが、その後、データ処理上のミスが判明したという理由で、安全対策調査会の開催が延期された。

3. 解析結果中間報告と10代への原則使用禁止措置の解除について

データの再集計が、解析結果にどのような影響を与えるのかは不明であるが、いずれにせよ、廣田班の解析結果は、10代への原則使用禁止措置を解除する根拠とはできない。理由は以下のとおりである。

(1) 第1に、現在行われているデータ処理ミスの是正をしたとしても、そもそも本調査研究には、データ集積方法等に本質的限界があり、解析の方法についてもさまざまな異論が出されている[2-7]。廣田班自身でさえ、データの信頼性、選択バイアス、時間性に関する問題点を指摘して、前述の「オセルタミビル使用と異常行動発現の間に、正の関連を検出するには至らなかった」との結論は、「調査データの特性に鑑み、慎重に解釈すべきである」としているのである。

タミフルと重大な結果につながる異常行動や突然死との因果関係については、単独の不十分なデザインの疫学研究に重きをおいて結論するべきものではなく、既に集積している多数の報告事例(ケース・シリーズ)の詳細な検討と、中枢抑制剤としての未変化体オセルタミビルの作用機序や薬物動態学に関する非臨床データ、臨床試験データなどをも総合して判断すべきである。

なお、廣田班報告書の結語には、「『受診後に異常行動A[引用注、事故につながったり、他人に危害を与えたりする可能性がある異常な行動]を発現した患者を症例とした、case-control study』を実施することが望ましい」と述べられている。今後、正確なデータ収集による case-control study を実施しようとするれば新たな症例の蓄積を待つことになるが、現時点においては、使用を継続して新規発現症例を待つべきではなく、使用を中止しさらなる被害を出さないことを最優先とすべきである。

(2) 第2に、タミフルと異常行動・突然死との因果関係については、医薬ビジランスセンター(薬のチェック)、医薬品・治療研究会、薬害タミフル脳症被害者の会、及び当会議がかねてより指摘してきたとおり、タミフル服用と有害事象出現の時間的関連やインフルエンザの自然経過では説明できない特異な症状、審査報告書に記載された動物実験データ等で明らかな中枢神経抑制作用、その作用によって説明できる発症機序等から導くことができる。

本年4月には、薬剤の危険性と安全性に関する国際雑誌に、タミフルによる死亡例を含む8人の症例報告と害反応の発症機序について総合的に考察した論文が発表され、異常行動・突然死が、時間的関連性、非臨床データ、ランダム化比較試験の再検討から得

られた精神神経系に及ぼす害反応の存在および作用機序等と矛盾なく説明でき、タミフルの害反応により生じたと考えられると結論している [8]。

貴省は、詳細な検討の結果因果関係が検出できなかったとしているが、その根拠となった報告で関連の可能性が示唆され、さらに貴省が未検討の学術論文も出されている [8-10]。

- (3) 第3に、そもそも、医薬品の安全対策は、当該医薬品の必要性や有効性と危険性とのバランスにおいて検討されるべきであるところ、タミフルは必須の医薬品などではなく、その一方で、問題とされているのは、死亡者を出している異常行動との関連である。関連を否定する根拠に異論がある中で、死亡者を出すリスクを冒して安全対策を緩和すべき積極的な理由は見いだせない。

4 情報の全面的公表について

貴省は既に、異常行動に関しては300人を超える異常行動例（少なくとも8人の事故死例を含む）を、また突然死に関しては50人近い症例を蓄積している。貴省はこれらのケース・シリーズと、薬理作用、体内動態、毒性試験等の非臨床試験データ、および貴省が未検討の学術論文も加え、再度詳細に、科学的に検討し、その情報を速やかに開示すべきである。また、貴省が因果関係を検証するために実施した毒性試験の結果などの未開示の情報については、直ちに開示すべきである。

5 まとめ

以上のことを総合すれば、少なくとも、10代に対する原則使用禁止の措置を解除する理由はなく、使用禁止を継続すべきである。

また、廣田班調査の解析結果については、さまざまな意見があるところであるから、調査研究の基礎となったデータを含め、これまでの因果関係にかかわる重要かつ未開示の非臨床的、臨床的、疫学的研究結果に関する詳細情報を全面的に公表すべきである。

以上

<当会議のこれまでの意見書一覧>

- 2007年3月19日 「タミフルに関する要望書及び公開質問書」提出
- 2007年3月23日 「タミフルの全年齢を対象とした使用中止と副作用情報の全面公開を求める要望書」提出
- 2007年4月2日 「それでもタミフルを服用しますか」改訂版公表
- 2007年6月12日 安全対策調査会意見陳述
- 2007年12月3日 「安全対策調査会におけるタミフルの安全性検討手続についての意見書」提出
- 2007年12月14日 タミフルに関する医療機関向けポスター公表
- 2007年12月27日 インフルエンザとタミフルに関する掲示・学習用ポスター公表

<参考資料>

- 1) インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究 (分担研究者: 廣田良夫 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教室教授)
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/dl/s0710-6ak.pdf>
- 2) インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究 (分担研究者: 廣田良夫 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教室教授)
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/dl/s0710-6ak.pdf>
- 3) オセルタミビル (タミフル) と異常行動: 廣田班データを適切に解析すれば有意な関連, 10歳未満も, *TIP「正しい治療と薬の情報」* 23 (1): 1-7, 2008.
<http://npojip.org/sokuho/tip-jan-2008.pdf>
- 4) 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: データは確実な関連 (増加) を示している, *TIP「正しい治療と薬の情報」* 23: 69-75, 2008.
- 5) 日経メディカルブログ: 北澤京子の「医学論文を斬る」リン酸オセルタミビルと異常行動の関係は? - 厚労省廣田班発表資料を読む,
<http://medical.nikkeibp.co.jp/inc/mem/pub/blog/kitazawa/200807/507266.html>
- 6) NATROM の日記: <http://d.hatena.ne.jp/NATROM/20080117>
- 7) 桑和彦のメモログ: <http://sleep.cocolog-nifty.com/blog/files/Tamiflu080716.pdf>
- 8) Hama R. Serious misclassification in Japanese MHLW epidemiologic study on Oseltamivir. *e-BMJ* 8 August 2008 (<http://www.bmj.com/cgi/eletters/335/7610/59#200295>)
- 9) Hama R. Fatal neuropsychiatric adverse reactions to oseltamivir: case series and overview of causal relationships. *Intern J of Risk and Safety in Medicine* 2008;20:5-36.
<http://iospress.metapress.com/content/5458116w5n31w818/?=616447015bd848209e833e95b0559c4d%20&%20pi=1>. <http://npojip.org/sokuho/published-paperJRS431.pdf> (原文 pdf)
(上記翻訳版 pdf: オセルタミビルによる精神神経系害反応死亡一ケースシリーズと因果関係の総合的考察 <http://npojip.org/sokuho/107honyaku.pdf>)
- 10) 浜六郎. オセルタミビル (タミフル) の基礎的知見について, *TIP「正しい治療と薬の情報」* 23: 77-79, 2008 <http://npojip.org/sokuhou/080730.html>.
<http://npojip.org/sokuhou/TIP2008-78-3.pdf>
- 11) 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「正しい治療と薬の情報」* 23: 76-77, 2008.

タミフルの10代への投与制限を撤廃しないように要請する

2008年 9月 19日
全日本民主医療機関連合会
会長 鈴木 篤

タミフルの10代への投与制限を撤廃しないように要請します。

2007年2月28日に厚生労働省が示された「タミフルの10代への投与制限」は、安全な医療をすすめる上で大きな役割を示されたと評価できるものです。

この安全行政を後退させる動きとして7月の新聞報道等では、タミフル検討班の報告をうけ8月中にも安全調査会を開催し現行の10代への投与制限を見直すべきかどうか検討する予定という報道がだされました。しかし、因果関係はないとする今回の厚生労働省検討班の報告について多くの疑問が投げかけられています。

廣田班の報告¹⁾では、タミフル処方群の服用前に有害事象が発生した99人のデータを、そのまま非服用群に加えて集計するという「意図的」と指摘される操作が行われています^{2), 3)}。

岡部班の報告では、「タミフルの使用差し控えによって大幅に異常行動が減ったわけではない」とまとめていますが、調査会議事録⁴⁾で「20歳代以下という形で分析した場合には特に異常行動が下がっているというようなデータも出ています」と言及しており、報告書へ反映されていません。

私どもが実施している独自の副作用モニターでは、同一患者でタミフル服用後の数時間で異常行動を複数回繰り返す事例を集約しています。

そもそも検討会が設置され因果関係の究明が行われてきた背景には、貴省も報告しているように、タミフル服用後にみられた、74人の死亡例と、異常な行動が記録されている事例313人を含む合計1529人の副作用報告の集積があったからであることは言うまでもありません。

厚生労働省がとるべき態度として、全国から寄せられた副作用報告を有効で安全な医療を継続させるために活用することこそが大切であると考えます。因果関係を指摘する論文も発表されています。それらの指摘もふまえた、早急な再検証こそ今必要なのではないのでしょうか？

貴省が建立した薬害根絶の碑の決意にそって、過去の薬害事件の痛恨の歴史をタミフルでふたたび繰り返さないことこそとるべき道と考えます。

1) インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究

(分担研究者：廣田良夫 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教室教授)

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/dl/s0710-6ak.pdf>

2) 日経メディカルブログ：北澤京子の「医学論文を斬る」リン酸オセルタミビルと異常行動の関係は？－厚労省廣田班発表資料を読む

<http://medical.nikkeibp.co.jp/inc/mem/pub/blog/kitazawa/200807/507266.html>

3) 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：データは確実な関連(増加)を示している、TIP「正しい治療と薬の情報」23：69-75, 2008.

4) 2007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(07年12月25日開催)議事録

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/12/txt/s1225-6.txt>

以上

2008年12月24日

厚生労働大臣 舩添 要一 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長 森 和彦 殿

「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」の基礎データ等の速やかな全面公開、
及び中外製薬の不適切な小冊子の回収等適切な指導を求める要望書

薬害オンブズパースン

代表 鈴木

〒160-0022 東京都新宿区新宿 1-14-4 AMビル 4 階

電話 03(3350)0607 FAX03(5363)7080

e-mail yakugai@t3.rim.or.jp

URL <http://www.yakugai.gr.jp>

1 要望の趣旨

- (1) 平成 20 年度厚生労働科学研究補助金「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」解析結果中間報告（分担研究者廣田良夫）の基礎となったデータおよびこれまでの非臨床的、臨床的、疫学的研究結果に関するすべての詳細情報の速やかな全面的公開を求めます。
公開予定の有無、公開の具体的な時期についてご回答ください。
- (2) タミフル（リン酸オセルタミビル）の製造販売元である中外製薬株式会社がインフルエンザに関して作成した「インフルエンザ怖くないの？」と題する小冊子について、同社に対し、同冊子の回収等適切な指導をするよう求めます。

2 要望の理由

(1) 当会議は、本年9月12日付「タミフルの使用禁止措置に関する意見書」において、平成20年度厚生労働科学研究補助金「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」解析結果中間報告（分担研究者廣田良夫）の基礎となったデータ等の全面公開等を求める意見書を提出しました。

その後、第29回日本臨床薬理学会年会シンポジウム「インフルエンザ罹患後の異常行動をめぐって」（12月4日開催）において、上記研究報告の解析方法が誤りであったことが確認されています（別添）。

従って、上記研究の基礎となったデータ等の全面的公開の必要性はますます高まったといえます。

(2) タミフル（リン酸オセルタミビル）の製造販売元である中外製薬株式会社は、子どもを持つ親等を対象とした「インフルエンザ怖くないの？」と題する小冊子（別添）を作成し、今期、全国の医療機関および一般国民に向けて大量に配布しています。

この小冊子は、タミフルという商品名は掲載せずに、インフルエンザに関する情報提供と啓発という体裁をとっていますが、10代に対する原則使用禁止には触れず、その一方で、実質上小児へのタミフル使用を勧奨する不適切な内容を含んでおり、異常行動や突然死等の重大な副作用による新たな被害を招く危険があります。

(3) よって、要望の趣旨記載のとおり要望します。

以上

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

12月4日(木)

第5会場
(南館4階・扇)

10:00~12:00

座長

新横浜ソーワクリニック
別府 宏樹東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座
久保田 潔

S4-1

オセルタミビル薬理学的特徴・害反応全体像から見た
廣田班報告の問題点

NPO 法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック)

○浜 六郎

【目的】オセルタミビル(未変化体=OT, リン酸塩=OP=タミフル(T))がベンゾジアゼピン(BZ)類似の中樞抑制剤であることを薬理/毒性/臨床/疫学的の害反応の既存知見により示し, 廣田班の結果が既存知見と矛盾, 矛盾の原因が重大な誤分類にあり, 適切な解析で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する。

【方法】OP/OT等の動物およびヒトへの薬理/毒性知見は, 別に述べた方法により得た非臨床/臨床/市販後報告/疫学調査を, 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)を用いた。

【結果】OTのBZとの類似性は以下による: 低体温, 運動抑制, 呼吸抑制, 死亡(動物/ヒト)が用量依存性かつ脳中濃度依存性増加(動物), 死亡/致死例にチアノーゼ/肺水腫(動物/ヒト), 同一用量で条件により64倍の脳中濃度の違い(動物), 2相性反応(少量で運動亢進, 高用量で運動失調)が認められ, 運動亢進例では脳中ドパミン増加(動物), 予防RCTで神経障害, 重い精神障害が有意に高率, 疫学調査でも初日午後異常行動の有意な増加。

廣田班調査では, T処方群(T処方)と他薬剤処方群(他処方)の異常行動(E)発症割合を比較, Eには薬剤服用後a, 受診後薬剤服用前b, 受診前cがある, T処方と他処方の対象数 n_1, n_2 , Eが, 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, 中間報告ではT服用群 $a/(n_1 - (b_1 + c_1))$, 非服用群 $(a_2 + b_2 + (b_1))/(n_2 - c_2 + (b_1))$ と計算された。

この方法の誤りは以下で証明可, 対象人数 n や背景因子が同一でタミフルは精神神経に影響なく a, b, c が両群で同じ, タミフル処方の有無だけ異なる2群を仮定する, 廣田法ではT服用群 $a/(n - c)$, 非服用群 $(a + 2b)/(n - c + b)$, ORは $a/(a + 2b)$, b が0でない限り常に1より小となり仮定と矛盾。

中間報告ではOR 0.91 (0.79-1.06)と報告されたが, 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樞抑制反応は初回服用後が圧倒的に多いことから, 超過異常行動の全てが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。

【結論】既存知見からOTはBZ類似の中樞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。

インフルエンザ罹患後の重篤な精神神経症状と薬剤の関連性についての統計解析：科学的根拠の提供を願つて

情報・システム研究機構統計数理研究所

○藤田 利治

【調査の企画と実施】2006/2007年シーズンでの「インフルエンザに伴う臨床症状の発現状況に関する研究」の調査は、私と横田教授（横浜市立大学）らが企画し、小児科医および内科医の参加者を募って実施したものである。主要な目的は「重篤な精神神経症状の発生と薬剤使用の関連」の解明であり、インフルエンザに罹患した18歳未満の患者を対象にした。

【調査票の貸出】回収した調査票での不明点の迅速な照会調査を行い、結果を早急に取りまとめる態勢を整えたが、研究継続が困難な状況になった。致し方なく、回収した調査票を厚生労働省に貸出し、2007/2008年シーズン前に対策のための根拠が得られることを期待した。厚生労働科学研究費の分担研究である廣田班による安全対策調査会への報告においても、廣田班が借り受けた調査票を解析したことが記載されている。

【廣田班の中間報告】リン酸オセルタミビル臨床WG（平成20年7月10日開催）での廣田班の中間報告は、調査の一部である経過観察調査のみを使用し、医師からの非重篤を含む異常行動の報告を検討したものであり、本来の研究計画とは異なる解析であった。しかも、その解析方針も不切といえる。すなわち、将来のオセルタミビル使用に基づき患者を使用者群と非使用者群に分けるという無理を犯したことに端を発して、逆方向の明らかな2つのバイアスを含むことになった。1つは、異常行動発現後に薬剤を使用したもののみを選択的に非使用者群に移動したことにより、非使用者群に対する使用者群の異常行動発現のオッズ比をさくする方向に歪めた。もう1つは、オセルタミビルはインフルエンザ様症状発現から2日以内に投与を開始するととされているため、発熱から初診までが2日を超える者が非使用者群に含まれることになるが、受診以前の異常行動発現者を解析から除外したことで、初診までの時間の群間の不均衡がさらに広がった。異常行動発現は発熱後日以内が大部分を占めることから、この不均衡は非使用の発現頻度を低くし、オッズ比は大きくなる方向に歪んだ。

【本来の目的の達成に向けて】中間報告は、研究計画とは異なる解析結果であり、しかもバイアス混入により科学的根拠となれないものであった。この調査は、重篤な精神神経症状に関するケース・コホート研究として計画したものである。本来の研究デザインに基づき、科学的根拠の提供に向けて適切な解析を行う予定である。

調査とデータ解析の方法についての一統計家の考察

東京理科大学工学部経営工学科

○吉村 功

【背景】この4、5年インフルエンザ罹患の低年齢患者の中に、タミフルを服用したことで自殺的な異常行動を取る人がいる、という訴えが社会で大きな問題になっている。これについて、罹患後の異常行動の発生頻度とそれを増加させる要因を調べる疫学的調査研究が2回（2006年度、2007年度）行われた。前者については、2007年5月に日本薬剤疫学会と日本計量生物学会がシンポジウムで問題点を論じた。そこでは調査研究の計画の不十分さが指摘され、後者の調査研究がそれを改善するように行われているという報告がなされた。後者の結果は2008年7月に公にされたが、現在、その結論についての賛否両論が登場している。

【目的】調査の計画関係者と調査結果の不適切性を訴える話者が、それぞれの主張・見解を提示するので、それに基づいて、現在、どのようなことが明らかにできているか、どのようなことが不明瞭のまま残っているかを、第3者の一統計家の立場で検討する。

【方法】2006年度の調査研究の結果は公表されている。2007年度の調査研究の結果は、公表されてはいるが詳細なものとは言い難い。そこでまず、2006年度における調査研究の報告で問題になったことが、2007年度の調査研究でどのように改善されたかを、研究実施計画書に基づいて検討する。次に、2007年度調査研究のデータ解析法と解析結果について、可能な範囲で検討を行う。

【成績】調査研究を担当していないことと、2007年度調査研究の内容が十分には公開されていないことから、断定的なことは言えないが、インフルエンザ罹患によって異常行動が発現する可能性はかなり明らかになっている。それが薬剤の服用によって増幅されているかいないかについての、明確な判断根拠（エビデンス）がまだ社会に提出されていない。

【考察と結論】過去に遡ってのデータ収集になるので、偏りの要因の事前考察と、それについてのデータ収集・評価が重要である。これが必ずしも十分ではなかったと考えられる。解析計画にも改善の余地が認められる。調査研究の結果が問題点の解決に十分な寄与をしたとは言い難い。

要望書

厚生労働大臣 舩添 要一 殿

2008年8月5日

小児科医有志

代表 高松 勇

〒583-0872 大阪府羽曳野市はびきの3-7-1
大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科
TEL 0729-57-2121、 FAX 0729-57-8002

賛同人 (15名)

石川 憲彦 (りんしの森クリニック)
池亀 卯女 (池亀小児科医院)
伊集院 真知子 (小児科医)
入江 紀夫 (入江診療所)
梅村 浄 (梅村こども診療所)
江林 俊一 (小児科医)
大塚 純一 (おおつか小児科クリニック)
黒部 信一 (吹上共立診療所)
高木 泰子 (宝診療所)
高松 勇 (大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター)
林 敬次 (はやし小児科)
毛利 子来 (毛利医院)
森 國悦 (東大阪市中保健センター)
山田 真 (八王子中央診療所)
山本 英彦 (大阪赤十字病院)

私たち小児科医有志は、小児医療の充実を目指して日々診療しておりますが、インフルエンザに用いられているリン酸オセルタミビル（以下タミフル）と異常行動、突然死などとの関連に関して、下記のように要望いたします。

記

1. リン酸オセルタミビル（タミフル）と異常行動、異常行動後の事故死、突然死との因果関係を早急に認められるようお願いいたします。
2. そのために、とくに2008年7月10日、臨床ワーキンググループにおいて発表された、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いわゆる「廣田班」の中間報告は極めて重大な解析上の欠陥がみとめられますので、早急に撤回し、適切な解析方法により適切な結果を早急に出していただくよう、求めます。
3. 10歳未満、異常行動A（重篤例）についても客観的立場から検討が可能となるようデータを開示するよう求めます。
4. 他のデータ（動物実験データ、臨床試験、疫学調査）などに関しても、第三者が客観的立場から検討が可能となるよう、広くデータの公開を求めます。
5. 誤った解析方法に基づいてだされた上記中間報告や、新たな動物実験結果を開示しないまま、安全宣言が出されることには強く反対します。医学的な感知で適切な行動をとられることを求めます。

要望理由

私たち小児科医有志は、インフルエンザ治療用に用いられているリン酸オセルタミビル（タミフル）の使用に伴い多数報告されている異常行動や突然死との因果関係について、大きな関心をもっています。

2007年3月20日、厚生労働省は、10歳代に対してタミフル使用を原則禁止するとの措置をとりましたが、未だに因果関係を否定的としたままでした。

同月22日には、因果関係の見直しを行うと厚生労働大臣自らが明言され、その後、見直しのための調査研究、安全対策調査会に基礎および臨床作業班が設置され再検討が開始されました。再検討の結果が集約・公表されることもなく、2007/08冬のインフルエンザ流行期を迎えました。

2007/08年の冬は、比較的インフルエンザの流行が少なかったのですが、それでも、10歳未満への制限はなく、因果関係が明瞭に認められたわけではなかったこともあり、診療現場では、大きな混乱が続きました。タミフルを使用するかどうかの判断を患児の親に預ける、といった風潮さえ出て、小児科医の存在が問われる事態さえ招来しておりました。

因果関係の見直しが始まってから1年以上が経過し、基礎および臨床のワーキンググループ（基礎WG、臨床WG）による検討で、多少は因果関係が認められ、危険性の警告がなされるかもしれないとの期待もありましたが、最近相次いで開催された基礎WG（6月19日）、臨床WG（6月17日、7月10日）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、近日中には安全対策調査会が開催されると聞いています。

このままであれば、相変わらず因果関係が検出できなかったということであり、今まで以上の措置がとられることはありません。すなわち、10歳代に対する原則禁止の措置だけがまた続くということになり、一部報道されているように、場合によっては安全宣言がだされ、10歳代に対する禁止措置の解禁さえ可能性があります。

そのようなことになれば、以下に述べるように、異常行動との関連はむしろあると考えるべきデータが集積しているため、診療現場はなおいっそう混乱状態となり、悲惨な害が防止できないことになるおそれを強く感じます。

最も問題であるのは、約1万人を対象とした疫学調査（いわゆる廣田班調査）の結果です。

先日7月10日における中間報告において廣田班の計算では、タミフル群11.9%、非タミフル群12.8%、オッズ比0.91（95%信頼区間：0.79-1.06）のため、「正の関連を検出するには至らなかった」と結論付けられました。

しかし、タミフルが処方されなかった群では、受診後に異常行動を起こした割合は8.8%でしたが、同様にタミフルが処方された群では受診後全体で13.0%が異常行動を起こしていましたので、オッズ比は1.56（95%信頼区間1.32-1.84）とするのが適切な解析方法と考えます。

廣田班では、タミフルを服用し、異常行動を起したことが分かっているが、タミフル服用前に異常行動を起した児を、タミフル処方群から除き、タミフルを処方もされず服用もしなかった群に加えたために、非タミフル群の異常行動の割合が過大となったため、オッズ比0.91とタミフルの影響が著しく過少評価されるという重大な誤りを犯しています。

その計算方法の誤りを指摘する薬剤疫学専門家、疫学専門家や基礎医学の研究者は、少なくありません（7月31日毎日新聞）。

<http://mainichi.jp/select/wadai/news/20080731k0000m040110000c.html>

また、今回の中間報告では10歳未満についての正しい分析は不可能ですが、2007年12月25日の一次予備解析のデータからは、10歳未満についても異常行動の頻度がタミフル処方群に高いオッズ比が得られています（オッズ比1.28：95%信頼区間1.08-1.52、 $p=0.0041$ ：<http://npo.jp.org/sokuho/080114-all.html>）。

予防目的で成人のインフルエンザに用いたプラセボ対照ランダム化比較試験で、重大な精神障害がタミフル群に有意に高率であったとの指摘もあります。

<http://npojip.org/sokuho/080729.html>

基礎実験でも、多数の動物が死亡した可能性のある実験データが開示されていないとの指摘、関連を示唆するデータが適切に評価されていないとの指摘があります。

<http://npojip.org/sokuho/080730.html>

これ以上薬害をださないために、厚生労働大臣の賢明な判断を望みます。