

厚生労働大臣 舛添 要一 様

2007年12月3日

薬害タミフル脳症被害者の会

代表 秦野 竜子

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を救済されるよう、また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、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、今年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。

ここに至ってようやく、医薬食品局安全対策課は「事実関係を早急に把握したい」として2月19日までにタミフルの輸入販売元の中外製薬に情報提供を指示し、3月21日には「10歳代へのタミフル使用を原則禁忌」とし、因果関係の見直しを始めました。6月16日の安全対策調査会では、私たち被害者をはじめ、因果関係があるとする関係者の意見を聴取するなどの動きがありました。

そして、11月21日、タミフルと異常行動の因果関係を調べている厚労省の作業グループは「タミフル服用後の睡眠時の脳波の変化などを調べたところ、タミフルとの因果関係は認められなかった」とする臨床試験の中間報告を公表しました。これは、以前と何ら変わりありません。

しかも、11月28日の共同通信の報道によれば、「制度の薬害防止目的否定へタミフル訴訟で厚労省法人」という見出しで、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」に慰謝料100万円の支払いを求めた訴訟で、機構側が「（機構が運用する）救済制度の目的は、副作用による健康被害の防止ではない」と反論するとのこと。

**基礎WGの指示に基づき実施した非臨床試験及び自主的に実施した試験・解析の結果について
(その2)**

2007年12月10日

中外製薬株式会社

F.Hoffmann-La Roche Ltd.

目的



オセルタミビル(OP)及び活性代謝物(OC)の中樞神経系(CNS)及び心血管系への安全性を評価するために、現在実施している非臨床試験及び分析結果を厚生労働省及び基礎的調査検討のためのワーキンググループ(基礎WG)に提供する

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、被害の救済とともに被害情報を収集して再発防止を図る組織のはずであり、今回の反論に示す機構の姿勢は、全く理解に苦しみます。

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をないよう、強く要望いたします。

記

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

以上

2007年12月3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 松田 勉 殿

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

薬害オンブズパーソン会議

代表 鈴木 利 廣

〒162-0022 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 はじめに―意見の要旨

(1) 薬害オンブズパーソン会議は、1997年に薬害防止の目的で発足した薬害被害者・医師・薬剤師・弁護士・市民ら（定員20名）で構成されるNGOである。

本年、タミフル服用に関連した異常行動からの転落事故死が相次いだのを受け、当会議は厚生労働大臣に対し、3月19日付け公開質問書・要望書を提出し、3月23日には、「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」を提出した。また、6月12日には安全対策調査会への意見書を提出、6月16日の厚生労働省医薬品安全対策部会安全対策調査会（以下「安全対策調査会」という）では意見陳述を行った。

当会議は、リン酸オセタミビル（商品名タミフル）と異常行動・突然死との因果関係は既に明らかであるが、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主張してきた。

(2) これに対し、安全対策調査会では、タミフルと異常行動・突然死との因果関係は明らかではないという前提に立って、タミフルの安全性の検証が行われている。

そして、本年12月中に開催される予定の第5回調査会では、これまでの調査結果を踏まえ、タミフルの安全性について、一定の評価を行うことが予定されている。

(3) しかし、少なくとも、同調査会におけるこれまでの調査・検討の経緯に照らせば、タミフルの危険性を適切に評価できるような検証が充分に行われているとは言えない。不十分な調査に基づいて拙速に安全宣言が行われることがあってはならない。

(4) よって、当会議は、安全対策調査会に対し、第5回安全対策調査会において、慎重な審議を求めるとともに、妥当性を検証することを可能とするため、調査資料の全面的な公開を求めるものである。

以下、詳述する。

2 安全対策調査会でのこれまでの検討結果―非臨床試験・臨床試験

(1) これまで厚生労働省においては、2007年10月24日「リン酸オセルタミビルの基

礎的調査検討のためのワーキンググループ：基礎 WG（第 3 回）」、11 月 11 日「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（第 4 回）」、11 月 21 日「リン酸オセルタミビル（タミフル）の臨床的調査検討のためのワーキンググループ：臨床 WG（第 3 回）」を開催し、タミフルの安全性に関する検討を行っている。

- (2) 10 月 24 日の基礎 WG では、中外製薬に指示されていた非臨床試験の一部が報告された。当日の WG の結論は「現時点ではタミフルと異常行動との因果関係については言及できない」というものであった。

しかし、血液脳関門の未熟な離乳前ラットでは脳中濃度が高まり呼吸抑制により突然死が生じており、これは、血液脳関門の機能が低下すれば、同様の現象が成熟動物でも、またヒトのインフルエンザ感染時にも生じうることを示している。

少なくとも、因果関係を否定するには、モデル感染動物での脳内濃度の実験結果等を持つ必要があるが、その結果はまだ出ていないのである。

- (3) また、11 月 21 日の臨床 WG では、「タミフル服用後の異常行動の原因が睡眠障害にあるのではないか」との仮説から実施された、小規模の臨床試験（睡眠検査室試験）結果（試験対象 30 例中 11 例での結果）が報告され、タミフルと睡眠障害との間に因果関係は認められなかったとしている。

しかし、報告された結果は、健常成人男性での試験結果であり、健常な成熟動物では脳内のタミフルおよび活性代謝物はほとんど検出されないことを考慮すれば、健常成人男性においてタミフル投与と睡眠障害との因果関係が認められなかったからといって、それが、若年者やインフルエンザ患者における異常行動・突然死とタミフルとの関係を否定する根拠にはなり得ない。

- (4) 以上、要するに、調査会において検討が必要であると認めた非臨床試験、臨床試験のいずれについても、その結果をもってタミフルの安全性を適切に評価ができるような内容を備えているとは言えないのである。

3 安全対策の基本的なあり方

(1) 安全対策の重要性

医薬品の安全対策においては、副作用との因果関係の検証結果が出るまでの間においても、その有効性とのバランスを考慮したうえでの十分な対策が必要である。タミフルについては、異常行動、突然死等の重大な副作用の危険性が指摘されており、まさに十分な安全対策が求められている段階である。

(2) 情報公開のもとでの十分な審議の必要性

また、その安全性の検討においては、これまでの基礎的、臨床的、疫学的研究結果に関する詳細情報を十分精査すべきことは言うまでもないが、さらに、それらを一般国民に向けて全面公開したうえで、検討会での十分な審議をつくすべきである。

4 米国におけるタミフルの安全対策の現状

11 月 27 日に開催された米国医薬食品局（FDA）の小児諮問委員会では「タミフル服用後の自傷行為やせん妄状態の副作用が主に日本の市販後調査で報告されており、これらの中には重症例や死亡につながった例もあること」を添付文書に明記し、さらに注意喚起することが決定されたところである。

この小児諮問委員会の「タミフル有害事象レビュー」文書では、タミフルと異常行動との因果関係はまだ明確にはなっていないとしながらも、市販後の副作用情報はその関連を示唆していると指摘して、今回の添付文書上での注意喚起が必要と結論づけ、

さらなる危険性警告の強化が必要とされている。

5 疫学調査について

11月11日の第4回安全対策調査会資料(資料2-4)によれば、本年12月中に基礎WG、臨床WGを各1回開催したのち、第5回安全対策調査会において、これらの検討結果をふまえ、タミフルと異常行動・突然死の因果関係に関する評価を行うとされている。

この、12月に予定されている第5回安全対策調査会では、「平成19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; 廣田班)、「平成19年度厚生労働科学研究費補助金：インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動情報収集に関する研究」(主任研究者 岡部信彦)の2つの疫学調査結果も検討するとされている。

上記、廣田班研究は、「平成17年度厚生労働科学研究費補助金：インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」(主任研究者 横田俊平)を引き継いだものとされているが、この横田班報告については、データ収集方法および解析方法において、タミフルと異常行動との因果関係を検討するうえでは不十分な点があったことも指摘されている。廣田班研究結果の検討においては、これらの点を十分にふまえた検討がなされなければならない。

今後、基礎WGおよび臨床WGにおいてさらなる結果が明らかにされ、これらの疫学調査結果とともに調査会において十分に検討されることを求めるとともに、これらの情報はすべて、全面公開されるべきである。そのうえで、慎重な審議がなされるべきである。

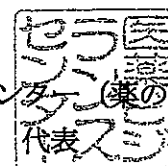
以上

2007年12月3日

厚生労働大臣 舩添 要一 殿

タミフル(リン酸オセルタミビル)と 突然死・異常行動との因果関係の早期認知を求める 要望書

NPO 法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)



代表 舩添 要一

〒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

要望事項

リン酸オセルタミビル(タミフル)と異常死(突然死および異常行動事故死等)、重大な異常行動事故、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)について、因果関係を認めること

要望理由

NPO 法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)は、製薬企業から人的・資金的に独立して中立的な医薬品情報を提供するNPO 法人です。

2005年2月、リン酸オセルタミビル(タミフル)による睡眠中突然死や異常行動事故死について世界で初めて詳細に分析し、因果関係が濃厚であること、乳幼児への使用中止を提案いたしました[1,2]。

その後相談を受けたタミフル服用後に突然死した幼児1人と異常行動後に事故死した14歳と17歳の少年2人について因果関係は濃厚であると、2005年11月の日本小児感染症学会で報告しました[3]。厚生労働省(厚労省)や米国FDAからの情報、研究班の報告書など因果関係にかかわる情報をいち早く分析し、いずれも因果関係を支持していることを明らかにし情報提供してきました[4-7]。

また、厚労省に対しては、因果関係を認め、国民に対してその危険性を警告すること、全年齢への使用中止、承認の取り消し、市場からの回収を要望してまいりました[8-13]。

2007年2月、タミフル服用後に異常行動後の事故死が連続し、社会問題化したことを受け、厚労省は2007年3月、因果関係を認めないまま10代への原則禁止を打ち出し、その矛盾を指摘され、ようやく因果関係の見直しをすと言われました。

その後、5月20日の薬剤疫学会主催のシンポジウム、6月16日の安全対策調査会で因果関係があるとする関係者の意見を聴取するなどの動きを見せたものの、実施された基礎的ならびに臨床的な研究ではタミフルと異常行動との因果関係を示す結果は得られなかったとの成績がもっぱら公表され、報道されています。

NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）が警告した後、突然死についても、異常行動についても、急速にその報告数が増加しております（別添スライド原稿2～5）。

そして、すでに合計80人の死亡例が確認されています（スライド6、[13]）。報告数がマスメディアの報道後に急速に増加していることから、報告されたのは氷山の一角であり、実際にはさらに多数が被害にあっていないものと推察されます。

ところで、タミフル服用後に死亡に至る最も多い病態は、突然死（ないし突然の心肺停止）です（スライド6、[13]）。厚労省では突然死は13例に過ぎないとしておられますが、この数ですら異常行動後の事故死の数を上回っております。そして、原因が特定できない突然の心肺停止後の死亡例は、まさしく突然死です。中には、厚労省が「因果関係を否定できないアナフィラキシーショック死」とした82歳の女性（2007-11-21 臨床WG資料2-4-1、No59：B-05023762）は、ケースカードを精査するとアナフィラキシーの徴候はなく、意識レベル低下から突然死した例でした。厚労省が突然死として扱っていないこれらの例を加えると、すでに少なくとも50人の突然死が確認されているのです。

厚労省は突然死に関しても見直しするとしながら、3月以降、突然の心肺停止による死亡を突然死として扱うことすらなく、それ以外についても何ら言及しておられません。

しかしながら、本年4月以降も、タミフルの因果関係を考察するうえで極めて重要な基礎的研究がいくつか出されています[14-19]。因果関係を示す結果は出ていないという厚労省の基礎ワーキンググループ（WG）においてすら、タミフルによる害反応の発症機序解明につながる貴重なデータが報告されています。

未変化体のタミフルは通常、P-糖タンパクという排出トランスポーターで脳から血液中に排泄されていることを示す実験データであり、すでに日本の2つのグループの研究者が独立して報告した実験結果と一致しています。なお、厚労省の基礎および臨床WGから提出されたその他のデータは、因果関係を証明できなただけであり、積極的に否定する根拠になるものではないことに注目いただきたいと存じます。

本年12月には、2007年に実施された臨床調査の結果が報告される予定になっており、因果関係について何らかの判断がなされるものと思われま

す。これまでに集積された多数の症例と調査・研究の結果から、因果関係を示唆する

根拠となる知見が多数ありますので、これらをご賢察いただき、別添の意見書に記しました因果関係に関する考察を十分に吟味され、因果関係を認めていただけるよう、お願い申し上げます。

今回の要望書は、特に因果関係の認識を深めていただくことに絞りました。最新の情報を取り入れることにより、タミフルによる反応のほぼ全体像が明らかとなり、また、その発症機序についても、その全体像が非常にはっきりとしてきたからです。別添の意見書でも、因果関係の考察に焦点を絞って述べております。

他の点については、これまでの要望書をご参照ください。なお、以下は、2007年3月26日付の当センターから厚生労働大臣に宛てた要望書の要望項目です。

1. リン酸オセルタミビル（タミフル）と異常死（突然死および異常行動事故死等）、および重大な異常行動事故等との因果関係を認めること
2. リン酸オセルタミビル（タミフルカプセルおよびドライシロップ）の承認を取り消し、市場から回収すること
3. 医薬品医療機器総合機構に副作用被害救済の申請のあった人全員につき、因果関係を認め、給付を決定すること
4. リン酸オセルタミビル（タミフル）服用後死亡、あるいは重症事故、入院、後遺症としての傷害を残し、厚生労働省に報告された人全員に連絡をとり、被害の救済をすること
5. インフルエンザは死亡に至る重い疾患であるとの見解を撤回し、軽症の感染症であることを国民に周知し、いたずらに不要な治療に走らないよう注意を喚起すること

なお、〈スライド番号〉は、要望書ならびに意見書に添付する〈スライド〉の番号を示しております。また、参考文献は、意見書の参考文献を参照ください。

厚生労働大臣 舛添 要一 殿

タミフルと突然死・異常行動との 因果関係に関する意見書

最大の死因「突然死」はタミフルの中枢抑制作用
—突発型・遅発型反応の発症機序が解明され因果関係は明瞭—

NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック） 代表



この意見書とは別に要望書を提出しております。要望書では、因果関係について概略のみ述べました。この意見書では、因果関係について、最新の知見を紹介しつつ、因果関係の全体について論じます。

1. 因果関係を考察する場合の前提

因果関係を考察する場合には、その前提となる事項についてレビューしておく必要があります<スライド7～10>。

概略を述べますと、日本で多数流行し原因不明とされていた脳症（ライ症候群やインフルエンザ脳症など）のうち、死亡するような重症脳症の主要な原因は、解熱剤として非ステロイド抗炎症剤を使用したためでした。2000年厚労省が遅ればせながらも使用規制をした結果、非ステロイド抗炎症剤の使用頻度は30%から数%に減少し、死亡する脳症の割合も約30%から10%程度へと激減しました。厚労省の研究班（佐藤班）報告書のデータを解析した結果でも、薬剤との関連を認めております。

また、タミフルを服用しないで生じた突然死は、テオフィリンなど何らかの薬剤が関与しております。インフルエンザ単独による突然死はなかったことを十分考慮していただかなければなりません。たとえば、基礎疾患なく薬剤非服用の唯一の例と考えられた塩見医師（大阪市立総合医療センター）の報告例は、後に、喘息でテオフィリン使用中、40℃以上の発熱でテオフィリンのクリアランスが低下し血中濃度が上昇して痙攣・心停止をきたした可能性が高いと考えられました<スライド8>。さらには、タミフルの必要性の検討に際して、いわゆる「インフルエンザ脳症」はタミフルでは予防できないという点も重視しておく必要があります<スライド9>。

タミフル使用後に生じた反応については、次項から詳しく述べますが、その反応の特徴をこれまでのケースの検討から把握しておく必要があります<スライド7-2>。

また、これまでに集積されている基礎ならびに臨床試験等から得られた知見を検討しておく必要があります<スライド10>。この点については後ほど詳述いたします。

2. タミフルによる害反応の特徴

(1) タミフルによる死亡の3タイプ

厚労省は2007年6月16日、販売開始（2001年2月）から2007年5月31日までの副作用報告が1377人、うち、重篤な精神神経症状567人、この中で異常行動211人、

死亡が71人と報告しておられます<スライド11>。

その後、2007年11月21日には、副作用報告が1432人、うち、重篤な精神神経症状635人、この中で異常行動282人、死亡が71人と報告しておられます。

厚労省は、タミフル服用後の死亡例をこれまでに75人公表し、うち副作用死亡例が71人としています。このうちアレルギー反応による死亡（と厚労省が考えた：註）4人を除いて、他の71人について因果関係は否定的としたままです。死亡例はこのほかに5人（当センターへの相談事例、文献およびインターネット事例など）が確認されており、合計80人になります。これらを主に3つのタイプに分類して示しました<表1：スライド6>。

註：厚労省が「因果関係を否定できないアナフィラキシーショック死」とした82歳の女性<2007-11-21 臨床WG資料2-4-1、No59：B-05023762>は、ケースカードを精査するとアナフィラキシーの徴候はなく、意識レベル低下から突然死した例であった。厚労省が突然死として扱っていないこれらの例を加えると、すでに少なくとも50人の突然死が確認されている。

（2）突然死・突然の心肺停止型反応とその連続性

タミフルの害で最も多く、目立っているのは、突発型の反応であり、これらの多くは、タミフルを1～2回服用して数時間以内に生じています。突然死が合計50人、うち10歳未満が18人、20歳以上が32人でした。一方、異常行動から事故死に至ったのは8人で10代が5人、20歳以上が3人でした<表1：スライド6>。

突然死や急激な心肺停止は、タミフルが発売された初年から認められ、翌シーズンには3人が突然死し、解剖された1人に肺水腫が認められています<スライド12>。

小児用が発売されたシーズンの初めには3歳の男児が睡眠中に突然死し、解剖されて肺水腫が認められましたが<スライド13>、この子が厚労省に副作用例として登録されたのは2007年になってからです。この子のほかにも解剖された2歳の男児にやはり肺水腫が認められています<スライド8>。ふだん元気な39歳男性が服用3時間後に睡眠中に死亡し、やはり解剖で肺水腫が認められました<スライド14>。

厚労省が公表している中には次のような例もあります。心肺停止して蘇生し、一過性肺水腫を認め、2か月後に多臓器不全で死亡した2歳男児<2007-11-21 臨床WG資料2-4-1、No3：B-04026215>や、心肺停止から回復し一過性肺水腫を起こし一命を取り留めたものの、寝たきりとなった生後1歳未満の男児<スライド15>です。

さらに、当センターへの相談例中、心肺停止・痙攣から回復後、一見神経症状が回復したけれども、発達の退行、その後発達遅延を認めた、服用当時生後10か月であった女児もいます<スライド16>。

一方、一時心肺停止し、異常行動・興奮状態の後、痙攣・虚脱を起こしたが、完全回復した14歳男児の例があります<スライド17>。

こうした突然死・心肺停止の例は、一連のものであって切れ目がないのが特徴です<スライド18>。

（3）異常行動・精神神経症状とその連続性

異常行動・事故死、精神神経症状が関係した例についても、さまざまな段階があり連続しています。厚労省が警告した根拠に用いられた関連が否定できない例（窓から飛び出しそうになってかろうじて母親が止めて事故を免れた10代女性）と、事故死し

た12歳から14歳の中学生や17歳高校生との間に線を引くことはできません<スライド19>。

(4) 突発型は1～2回服用後数時間以内が圧倒的に多い

これら突発型反応のほぼ80%は、タミフル服用1～2回目に発症しています<スライド20>。FDAの2006年11月の分析<スライド21>や、小児の嘔吐が、ランダム化比較試験で初日のみ有意に高率であったこと<スライド22>、厚労省研究班（横田班）の報告書データ<スライド23～26>とも一致しております。

(5) 突発型と遅発型の合併例

成人、とくに高齢者では、呼吸抑制から肺炎、敗血症が合併して死亡したと考えられる例も少なくありません<スライド27>。これは突発型と遅発型の中間的（両者が重なった）例と考えられます。

(6) 遅発型反応

タミフルを5日分服用終了後から感染症が増悪して敗血症・多臓器不全（MOF）をきたし死亡した例があります<スライド28>。出血例もあり、死亡には至らないまでも血糖値の上昇や糖尿病が悪化した例などもあります。血糖値上昇は成人のランダム化比較試験を集計した場合、プラセボ群に比較して有意に高率でした。また当センターは、5日分服用後に異常行動を発症して2週間症状が持続した15歳男子（発症当時中学生）から相談を受けました<スライド29>。

(7) アレルギー反応、その他分類不能

第3のタイプはアレルギー反応によるもので、その他、分類不能な例もあります

表1 タミフルによる死亡につながる害の種類、年齢別

害反応（副作用）の種類		10歳未満	10代	成人	合計
1. 突発型					
A	突然死	18	0	32	50
B	異常行動・事故死	0	5	3	8
1+2	呼吸抑制後肺炎/敗血症			4	4
2. 遅発型					
A	感染症増悪, 敗血症, MOF	1		8	9
B	消化管出血			1	1
3. アレルギー性				5	5
4. その他（死因詳細不明）				3	3
合 計 *b		19	5	56	80

これらは、2007年6月16日公表のデータを元に分類したもの