

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い結果になる、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

係を認めたくらう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をのぞかないよう、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のまないよう、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当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。

基礎実験でも、関連を示唆するデータがたくさんありますが、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こしましたが、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、働金曜日 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

The Informed Prescriber



正しい治療と薬の情報



医薬品・治療研究会 Jul./Aug., 2008 Vol.23 No.7-8

提携誌

Adverse Drug Reaction Bulletin (英) / Arznei-telegramm (独)

Der Arzneimittelbrief (独) / Arzneiverordnung in der Praxis (独)

Australian Prescriber (豪) / Drug & Therapeutics Bulletin (英)

Drugs Bulletin (印) / Pharma-Kritik (瑞) / La Revue Prescrire (仏)

Drug Bulletins Review (WHO)

Critical Choices in Drugs and Therapeutic Alternatives

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—

浜 六郎*

はじめに

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厚生労働省の研究班による大規模疫学調査(主任研究者: 廣田良夫大阪市立大学大学院教授)以下「廣田班」調査)の第一次予備解析結果(以下予備解析結果)¹⁾の問題点については、本誌1月号等²⁾で詳細に論じた。

予備解析結果について、廣田班では、あくまでも予備解析としながら、タミフル服用群が非服用群に比べて、かえって異常行動が少なかったという結果(非服用群22%, 服用群9.7%, オッズ比0.382, 95%信頼区間0.338-0.432, p<0.0001)を公表した。

しかしながら、解析方法に根本的な欠陥(誤分類)があった³⁾。そこで、公表されたデータから可能な限り適切な解析を試みた結果、最も低く見積もった場合でも、オッズ比1.37(95%信頼区間1.18-1.58, p=0.0000192)、最大でオッズ比2.56(95%信頼区間1.83-3.61)と推定できた。

廣田班に対して、その誤りを指摘⁴⁾し、公開質問状⁵⁾および要望書⁶⁾を出したが、回答がなく、2008年7月10日、中間解析結果⁷⁾が公表された。

一次予備解析結果は、疫学調査の基本中の基本を外した誤分類であり、新たな報告では、当然修正のうえ適切な解析結果が公表されるものと期待した。ところが、中間解析では、受診前の異常行動例を除外した以外は、基本的考え方としては前回とまったく同じ誤分類が用いられていた。その結果が公表され、またしても、マスメディアに「関連が検出できな

かった」という結果が流された。その結果、多くの人々が、「タミフルは異常行動を起さない」という誤った解釈をすることになった。

適切に解析(ITT解析: Intention to treat analysis)をすれば、異常行動発症の割合は、タミフル処方群が13.0%、タミフル非処方群(他薬剤処方群)は8.8%であり、オッズ比は1.56(95%信頼区間1.32-1.84, p=0.0000001)である(この結果は『薬のチェック』速報版No108で速報した⁸⁾)。

それがなぜ「関連が検出できなかった」となったのか、中間報告の手法の誤りを、今回は別の角度から説明したい。

この問題は、オセルタミビルの影響に関する評価の問題であるばかりか、まっとうなEBMや疫学が日本において成り立つのか崩壊するののかという、重大な瀬戸際にあるとさえ言える重要な問題である。そのため、繰り返しになるが、今回もオセルタミビルの問題を取り上げたい。

1. 廣田班調査の概要

(1)仮説: インフルエンザ罹患時にオセルタミビルを用いても異常行動は増加させない。

(2)調査のデザイン: 非ランダム化・2群間比較前向きコホート調査(観察研究)

(3)対象: 調査に参加した全国の小児科を受診した患者を、調査開始から連続で10~20人選んで調査した合計11691人中、インフルエンザ迅速検査でインフルエンザ(AまたはB)罹患が確認された18歳未満の例で、かつオセルタミビルの処方の有無、異常行動の有無が記載されていた10017人を初期解析の対象とした。

(4)比較された2群のコホート

1) オセルタミビル処方コホート(タミフル処方群):

オセルタミビルを含む薬剤が処方された子(7813人)を、オセルタミビル処方コホートとした(タミフル処方群)。

2) オセルタミビル非処方コホート(非処方群):

薬剤が処方されても、オセルタミビルが処方されなかった子(2204人)を、オセルタミビル非処方コホート(非処方群)とした。非処方群は「タミフル以

アテノロール	88	漢方薬	91	フルコナゾール	90
アムロジピン	88	クエチアピン	91	フルチカゾン	79
アルコール	84	クラリスロマイシン	92	ベグインターフェロンα-2a	91
アレンドロン酸	91	ゲムシタピン	91	β遮断剤	87,88
アロセトロン	79	サイアザイド利尿剤	87,88	ペラパミル	87,88
アロプリノール	92	サフランK	91	ベンゾジアゼピン	78
アンギオテンシンII拮抗剤	87	サルメテロール	79	メトプロロール	88
インフリキシマブ	90	シスプラチン	90	メトホルミン	91
ACE阻害剤	87,88	女神散	91	メフロキン	92
エタネルセプト	92	ジルチアゼム	87,88	ラミブジン	88
エナラプリル	88	制癌剤	90	リシノプリル	88
オセルタミビル	69,75,77	ゾレドロン酸	91	リチウム	92
カプトプリル	88	タモキシフェン	90	レバゲリニド	92
カリウム保持性利尿剤	87	バルサルタン	87,88	レフルノミド	90
カルシウム拮抗剤	87,88	ヒドロクロチアジド	88	ロサルタン	88
カルボプラチン	90	ビラルビシン	90		

目次

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	69
インフルエンザ予防のRCTでオセルタミビル群に精神神経障害が多発	75
オセルタミビル(タミフル)の基礎的知見について	77
医薬品における利益相反	79
糖尿病とアルコール—独特の相互作用—	84
動脈性高血圧の二次治療	86
ゲノミクス、メディカリゼーションと製薬企業	89
CAPSULE	90

*NPO 法人医薬ビジランスセンター