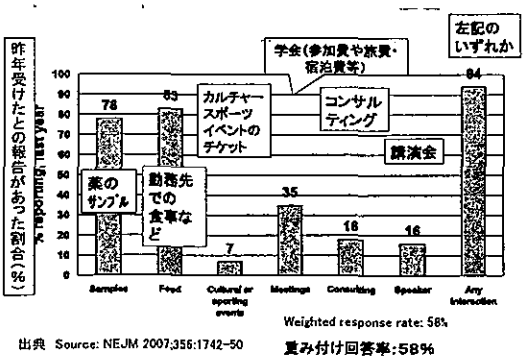

図4：米国医師に関する利益相反調査

	バーモント州	ミネソタ州
最低額	$25	$100
通商上の秘密条項	Yes	No
電気・電子製品	Yes	No
報告期間	2年間で 2years	3年間で 3years
医師への贈物額中央値	$177 :1.8万円 ($20,000: 200万円)	$1000 :10万円 ($922,239: 9千6百万円)
総贈答額	$1.01 million:1億円	$22.4 million:23億円

出典 Source: JAMA 2007;297:1216-23

表2：医師に関する製薬企業からの贈答の開示

ウムのために1億1400万ドル，出版関連活動のために6000万ドルであったと報告しています．MCSSsを利用する顧客の76%は製薬企業でした．

これらのデータは，いかに医学教育と医学生涯教育が，企業の利益に適うように動かされているかをよく表しています．

d. 公的諮問委員会における利益相反

ここでは，私たちが利益相反をどのように概念化してきたかを詳述するとともに，この問題の分析に適用した手法について特に述べてみようと思います．

この分野での調査では，単に利益相反の広がりを調べるだけのものが多い．しかし私たちは，利益相反と実際の行動との関係について踏み込んだ調査を試みてみました．

1997年のFDA近代化法では，米国食品医薬品局(FDA) 諮問委員会メンバーによる利益相反をより広範囲に公表することが義務づけられました．2001年9月，私たちはFDAが法律に従っていないことが判明したので，その件で訴訟を起こす用意があると牽制をかけてみました．

その結果，2002年1月，FDAは利益相反のより詳細な公表を要求するガイダンス法案を発表ました．

また，2007年3月には，FDAは単なる公表以上のアプローチを伴う新しいガイダンス法案を示した．

それは，総額5万ドル(約500万円) を超える利益相反があるメンバーの関与をさせないこと(利益相反のため会議に参加させない)，また5万ドル以下でも利益相反があるメンバーは出席できるが投票はできないことを規定するものでした．2007年の秋，議会は，諮問委員会における利益相反の頻度を1年に5%縮小させることを義務づける法案を可決しました．

よく耳にすることですが，諮問委員会の委員や医学雑誌の査読を務めることができる人物を，利益相反のない専門家の中から選ぶとなると，充分な数がそろわないという主張をするひとがいます．しかし，これまでの経緯を少し振り返ってみると，そんなことでないのは明らかです．

FDAの政策が見直されるたびにこの議論はもち上がるのですが，その都度，利益相反に関する政策は一層厳しくなってきており，結果として，かつて述べられたような議論は否定されています．ランセット誌の論説が述べたように，「FDAの政策に対して抗弁している人々は，利益相反のない専門家を見つけることは困難だと主張しているが，125もの医科大学――国際的専門家集団とは言わないまでも――を持つ国において，当該審査対象薬のメーカーと経済的に繋がりのない専門家をみつけられないなどとは，信じがたい」ことなのです．

これから私がお話しようとしている研究は，(2002年と2007年に) 2つのFDAガイダンス法案が提出された時期のちょうど中間に，私たち自身が実施した調査です．

この調査では，2001年から2004年の間に開示されたFDA薬事審議会メンバーの利益相反がどれくらいの率であるかについての分析が行われました．調査の結果，利益相反はよくあることが分かりました(表3)．審議委員の中に利益相反がある人が少なくとも1人は含まれている会議が全体の73%，薬事審議会のメンバー全体でみると，28%の委員に利益相反があることが分かりました．重要なことは，2002年のガイダンス法案の前後で開示された利益相反の率に違いがなかったことです．これは，利益相反開示の要求が強化されても，利益相反の率に明らかな影響はなかったということであり，単に利益相反の内容がより詳細に報告されるようになったに過ぎません．

忌避率はわずか1パーセントでしたから，多くのメンバーが大きな利益相反があるにもかかわらず委員としてとどまり，投票したということなのです．

私たちはまた，この研究で，予測因子(経済的な利益相反) と具体的な結果(この場合，諮問委員会メンバーの投票結果) の間の関連性を評価しようと試みました．私たちは，この問題を大きく2つのカテゴリーに分け，6つの異なる方法で検討しました．最後の2つの方法，つまりMantel-Haenszel法とMonte Carlo法を用いた二つの解析法では，個々の委員会を眺めることによって，この関係を考察しました(表4)．

あらかじめ立てた仮定は，「製薬産業から資金提供を受け取った特定の個人は，結果としてある特定の方向で投票すると」いうことで検討してみました．「インデックス利益相反」(＝審議の対象となる薬剤のメーカーとの間に利益相反がある場合を特定して分析した場合) に関しては，標本数が少なすぎて(註：分析できたのはわずか11の委員会だけであった)，不十分な解析しかできなかった．Mantel-Haenszelを用いた私たちの分析では，インデックス薬(審議対象薬) のメーカーorその競合薬メーカーとの間に「何らかの利益相反があること」と，その審議対象薬に対して賛成票を投じることの間に正の関係があることを認めました．しかし，いささか逆説的なことですが，競合薬メーカーとの間に利益相反がある場合のほうが，より明瞭な相関関

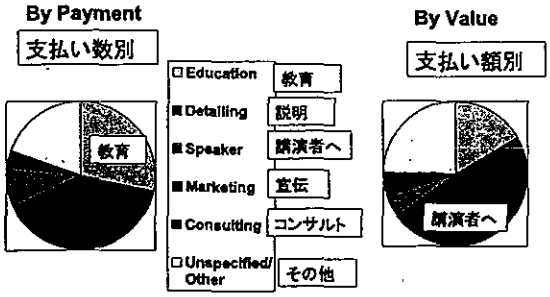

図5：医師への支払の内訳

	～2002年1月	2002年1月以降	合計
委員会当り開示割合*	77%	72%	73%
委員-委員会当り開示割合**	28%	28%	28%
忌避割合: 1%			

*221委員会のうち、1件でも開示のあった委員会の割合

**2947人の延べ諮問委員数あたりの開示割合(たとえば1人が3つの委員会の委員をしている場合には、3委員-委員会と数える)

出典Source: JAMA 2006;295:1921-8

表3：FDA諮問委員会委員の利益相反開示

係をみとめたのです．Monte Carlo法によるシミュレーションでは，「競合他社との利益相反がある場合」にのみ関連性が認められました．(註 モンテカルロ法とは，複雑な数学モデルを用いたシミュレーションにより解析する統計学的手法である)．

はじめの4つの分析では，異なるアプローチを行いました．すなわち，個人の考え方を考察するのではなく，グループとして見た――言い換えれば，"利益相反が，委員会の全体的な投票行動に影響を及ぼしたかどうかをみたのです．

最初の解析すなわち，「結果を連続変数」としてとらえた解析では，当該薬剤を支持する投票をした委員の割合(%)を，利益相反(当該企業，競合企業，およびその両者いずれかと利益相反を持つ3通りの場合が考えられる)ありと回答した委員の割合(%)との関連性をみてみました．

第2の解析では，結果を，投票が「可」であったか「不可」であったかの二分変数(dichotomous outcome)を用いて検討したのですが，これは投票行動が直線的でない(nonlinear)可能性――つまり，他の人々の意向がある特定の見解に賛同する方向に動き始めたと感じると，各メンバーの見解もまたその方向に向かって流され始めるのではないかということ――を検証したかったからなのです．

このシナリオでは，票が五分五分に割れた時，投票行動は最も利益相反に影響されやすいと思われるので，私たちは2値変数を用いたのです(実際，多くの諮問委員会は満場一致かそれに近い形で票決され，通常は審議薬剤の承認する方向で決まることが多い)．しかし，これらの分析では，いずれも統計学的には有意な結果は得られませんでした．

次に私たちは，様々な相反のために諮問委員メンバーが除外された場合，当該薬剤に好意的な投票が減少するかどうかを検討してみましたが，いずれのケースでも，そうなることが分かりました．当該薬剤との利益相反がある委員を除外した場合は64%において，競合他社との利益相反がある委員を除外した場合は77%において，また両社いずれかに利益相反がある場合は72%において，投票結果は薬剤に対して不利な方向に変化しました．

最後に，私たちは何らかの利益相反のある委員が除外された場合，その会議の最終投票結果を本当に変えるであろうかという点について検討してみました．しかし，利益相反のどのタイプについてみても，そのような結果になった会議はありませんでした．

しかしながら，除外が投票結果に影響を及ぼした例が少なくとも1つはあったということを指摘しておきたいと思います．表5は，2005年に開催されたCox-2阻害剤の諮問委員会において起きたことです(したがって，私たちの今回の調査の期間外であったため，本例は含まれていませんが)．

委員会では，Vioxx(すでに市場から排除されていたもの)や，Celebrex，Bextraといういずれも Cox-2 阻害剤を審査し，これら3つの薬剤に好意的な決定を下していました．

ただし，企業のコンサルタントであった委員ののうち，93パーセントは薬剤に賛成票を投じたのに対し，企業のコンサルタントでない委員は56%しか賛成票を投じなかったのです．

それらの利益相反のあるメンバーを除外すれば，Vioxxは市場に戻ることは推薦されなかったはずです(もっとも，FDAは，いずれにしてもVioxxが市場に戻ることを承認しなかったのですが)．また，Bextraについても(利益相反のあるメンバーを除外したとすれば)市販の継続は推薦されなかったはずだという結果になりました(Bextraは，諮問委員会の投票結果で市販継続が賛成されにもかかわらず，その後市場から排除された)．

Ⅱ．金銭的利益相反 対 知的(心情的)利益相反

利益相反には，金銭的な利益相反と知的(心情的)な利益相反の2つがあるとしばしば言われています(表6)．この議論は，どういう訳か，金銭的な利益相反の重要性を軽視する証拠として示されます．知的相反は重要である一方，それは金銭的利益相反と容易に区別できます．金銭的な利益相反は科学的な努力とは無縁のものですが，知的利益相反は科学を推進するまさにその方法と関連しています．金銭的利益相反はさまざまなレベルで起こりうるものです――つまり，ある人々には起こるし，ある人々には起こらない．金銭的利益相反は定量化できますが，他方，知的利益相反のほうは至るところに存在し，定量化の影響を受けにくい．さらに，諮問委員会における議論の間に金銭的利益相反に関わる情報が自然に出てくることはまずありませんが，何らかの知的利益相反については話題に上ることがあり得ます．金銭的相反は，それを軽減する比較的分かりやすい方法があるのに対し，知的相反にはどのようにアプローチすべきかほとんど明らかでありません．結局，私たちの法的システムは，2つの区別をずっと認めてきたのです．

出典Source: JAMA 2006;295:1921-8	問題企業と	競合者と	いずれか
連続変数*a	NS	NS	NS
2値変数*b	NS	NS	NS
問題人物除外で不良な結果	64%	77%	72%
除外で投票結果が変化(逆転)	No	No	No
相対危険(95%信頼区間)*c Mantel-Haenszel法で	0.74 (0.39-1.39) N=11で誤差大	1.20 (1.12-1.28)	1.10 (1.03-1.17)
モンテカルロ法で *d	NS	P<0.05	NS

*a:問題薬剤に肯定的だった投票の%、*b:投票結果が可 or 不可 いずれか
*c:利益相反申告なし者の肯定的評価の割合を1とした場合の、利益相反申告者の肯定的評価割合の相対値 <1:否定的評価が多い、>1:肯定的評価が多い
*d:複雑な数学モデルを用いたシミュレーションにより解析する統計学的手法

表4：利益相反のタイプと投票行動

非ステロイド抗炎症剤(COX-2)
関係 諮問委員会 2005

- Vioxx(市場撤退済み),Celebrex, Bextraが検討された
- 3剤すべて販売にお墨付き
- 薬剤に好意的投票
  - コンサルタント(顧問)の93%
  - それ以外は53%
- 利益相反者を除くと
  - Vioxxは市場復帰できず
  - Bextra は市場撤退勧告

出典： NY Times, 2/25/05; NEJM 2005;353:116-8

表5：非ステロイドの抗炎症剤に関する利益相反

金銭的 と 知的(心情的)利益相反
Financial vs. Intellectual conflicts of Interest

金銭的	知的・心情的
科学と無関係	科学的進歩と関係
種々レベル	至るところに
数量化可	数量化不可
議論中に現れ難い	議論の中で現れやすい
矯正可能	矯正不能
法的に区別可能	法的に区別が不可能

表6：金銭的利益相反と知的利益相反

利益相反問題 解決法の骨子

図6：利益相反問題解決法

Ⅲ．利益相反問題解決のための基本構造

利益相反の基本構造は，まず潜在的利益相反から始まります．これを解決するには「法規制」「行政規制」，それに「公表」の3つの選択肢が一般的です．別の言い方をすると，重複する点もありますが，その基本構造は利益相反の「禁止」，「管理」そして「開示」であると言ってもよいのかもしれません（図6）．

法規制の長所は，完全に利益相反をなくすことができるという点で，直接的で非常に効果的であり得るということです．ある状況では，特に費用効率が高いのです．しかし，現在の傾向をみると，利益相反の解決策は著しく「開示」に偏っているように見受けられ，場合によっては唯一の解決策になってしまっています．「開示」には確かにその役割があり，ある場合には唯一の選択かもしれませんが，それだけにしか頼っていないとすると，それは責任回避と同じことになってしまいます．開示は，実質的には責任を情報消費者に転嫁することになります．となると，情報消費者は，論文の著者や委員，あるいは臨床医が，ある特定の製薬会社との間に5万ドル（500万円）相当の利益関係を持つということが何を意味するのか理解しなければならないということになるのです．

そうすると，問題は，特定の状況において，3つの改善法がどの程度の割合で含まれるのが最適か？ということになります．

私たちがどのようにそれぞれの問題にアプローチしてきたかを示すために，先にのべた4つのカテゴリー（研究・診療業務・教育・公的諮問委員会）の各々を再び取り上げてみようと思います．

医師への研究資金提供の問題に関しては，法的規制をこの分野で行うことは望ましくないという意見に同意します（図7）．事実また，そのような方法は実行可能性がありません．行政的規制は，1970年代後期に上院議員ゲイロード・ネルソンによってなされた提案にさかのぼることができます．彼の提案は，研究に使われるであろう全資金を単一の基金に集約する一方，完全に公平な方法で研究の実施・分析・報告を行う研究者集団を確保するという構想でした．政策的にみても，現時点では，この考えは多くの賛同を得られなかったようです．それに代わって私たちがいま入手できるものは，時には医学雑誌による「開示」であり，時には学会などの科学的講演における「開示」なのです．

次は，医師に対する研究資金以外の資金提供のことを考えてみましょう（同様の問題はMESSsにもあてはまるため，これらを別枠で論議するのはやめることにします）．ミネソタ州では，実際に，医者に対する50ドル以上のギフトはすべて禁止されていますが，医師に対する金銭供与を法的に制限することは，政策としての実行可能性が限られています．行政分野では，サンプルの禁止や，製薬会社のMR（学術宣伝員）が診療現場を訪問することを制限するなど，様々な行政規制を行う大学や医療システム（訳註 米国に特有の前払い式医療保険システムのこと）が少数ながら現れ始めています．「開示」に関しては，現在，下院・上院いずれの議会においても，製薬会社から医師への資金提供に関する国家的データベースを構築しようという法案があがっ

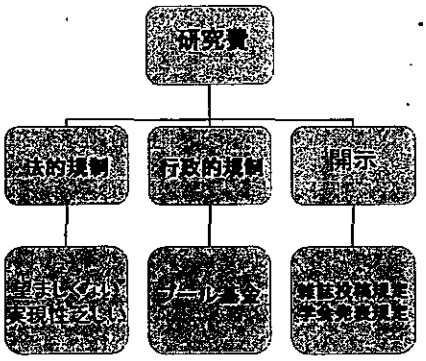

図7：医師への研究費支払いと利益相反対策

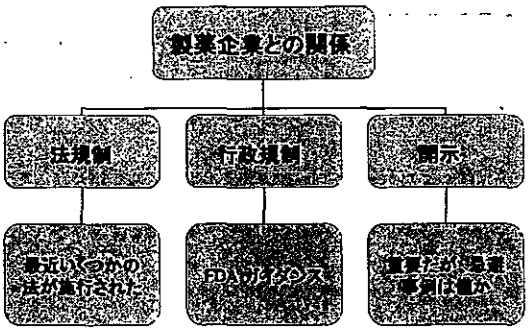

図8：FDA諮問委員会と利益相反対策

ていています.

FDAの諮問委員会に関しては，従来からの利益相反問題へのアプローチでは不安が生じたため，「開示」から「規制」を経て「法制化」へとアプローチの方法が発展してきたこと（図8）は注目に値します．このように，FDAの当初の政策では，アプローチの基盤として「開示」を進める方針がとられました．しかし，利益相反はあっても会議への参加が忌避される例は極めて少なかったのです．これらの「開示」の質は，規制の導入によってさらに改善されました．その後，さらに追加のガイダンスが採用されたので，より多くの忌避事例が増えることと思われます．しかし今では国会も介入して，利益相反をさらに着実に減らす必要があるとされています．

要するに，どのような利益相反問題の解決を図るかによって，どのようなアプローチをとるかも異なってくるのです．

Ⅳ．結論

- 利益相反が結果に影響を及ぼしたことを実際に明らかにした研究は少ない
- 金銭的利益相反が最も問題であり，注目すべきである
- 利益相反が全くないor少ない専門家を審議委員会の委員や査読者として集めることは可能である
- 利益相反の開示は，これが実現し，合法的となった段階では，利益相反による害の防止手段とはなりえない

註：本論は，去る6月8日に開催された薬害オンブズパースン会議創立10周年記念シンポジウムでの講演記録をもとに編集した文章である．

糖尿病とアルコール
——独特の相互作用——

* Diabetes and alcohol: distinctive interactons
** Prescrire International 2008; 17(95): 118-120

糖尿病患者も，糖尿病のない人と同様にアルコール飲料をたしなむ．その結果，アルコールによるさまざまな健康上の問題も生じうるが，同時にまた，ある程度の益もあるようである[1]．

アルコール飲用は糖尿病患者に特別な悪影響があるであろうか？この疑問に答えるため，私たちは，プレスクリル誌で行っている標準的な検索手法を用いてレビューを実施した．1型および2型糖尿病患者を追跡したおよそ100件のコホート調査と，臨床ガイドラインを収集することができた．

糖尿病の食事：アルコールの特別な役割

アルコールは炭水化物ではない．アルコールは特別な代謝経路で代謝され，通常の炭水化物の代謝経路に対して直接的な影響はない．しかしながら，糖新生を減少させる．アルコールは正常な細胞の生合成には関与していない[2]．

1gのアルコールは，7キロカロリー（kcal）に相当する（糖は1グラムあたり4kcal，脂肪は9kcal）．

アルコール飲料中の糖含有量はまちまちである．たとえば，ほとんどのワインや蒸留酒には糖は含まれていないが，甘い白ワインや強化ワインには100mLあたり10gから15gの糖が含まれていることがある（註a）．

糖尿病調査ではアルコール飲用が調査されていない

糖尿病，その合併症とアルコール飲用との関係については，コホート研究と，糖尿病に関する治療の主要研究に基づいている．このレビューのために収集した文献の半分でしかアルコールが調査されていなかった．たとえば，1型糖尿病患者に関する1000人以上の患者を対象とした末梢神経障害のリスク要因を調査したヨーロッパの調査では，アルコール飲用が調査されていなかった．

アルコールが調査されている場合でも，詳しい分析はあまりなされていなかった．たとえば，はい／いいえの答えを求めるだけで飲用量の程度が不明な場合や，糖尿病の食事量（カロリー）の計算に用いているだけである場合，あるいは，調査開始時のアルコール飲用量が調べられているだけ，などである[1-3]．

調査によっては，“アルコール中毒（alcoholism）”は除外項目となっていた[7,8]．

アルコール飲用量が「グラム」，あるいは「標準単位」で報告されている場合でも，分析は平均値の周辺で行われていることが多く，実際には平均の両側で非対称性であるという点（註b）[9]がほとんど考慮されていない．調査によっては，飲用量に応じて層別して解析が行われていたが，たいていはアルコール依存患者のような著しく飲用量の多いレベルについての詳細な分析[10-14]はめったに実施されていなかった．

まとめると，信頼できるデータがない状況で，診療ガイドラインでは，適切な科学的研究結果に基づくというよりは，

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　舛添　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議
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るべきである。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用向けポスター公表
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