

2007年3月19日

厚生労働大臣 柳澤伯夫 殿

タミフルに関する要望及び公開質問書

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>

第1 要望及び公開質問の趣旨

- 1 タミフルが異常行動及び突然死等を引き起こすことがあり、タミフル服用後は嚴重な観察が必要であることについて、緊急安全性情報を発出するとともに、添付文書を改訂して警告欄において十分に警告するよう製薬会社を指導されたい。
- 2 平成19年2月28日付通知「インフルエンザ治療に携わる医療関係者の皆様へ」において、タミフル販売以前にもインフルエンザによる異常行動等が認められるとして引用した「インフルエンザの臨床経過中に発生した脳炎・脳症の実態把握調査の報告」（調査期間、平成11年1月1日から3月31日）中の「意識障害、痲痺、異常行動等の神経症状」について
 - (1) 中学生・高校生の異常行動の個別具体的な内容を明らかにされたい。
 - (2) 中学生・高校生の転落死など異常行動後の死亡例が含まれているか否かを明らかにされたい。

第2 要望及び公開質問の理由

1 タミフル（リン酸オセルタミビル）による異常行動等

- (1) 貴省の公表数によれば、タミフル服用後平成18年10月までに54人が死亡し、このうち5人が異常行動後に死亡している。これを未成年者についてみると、死亡は17人、うち異常行動後の死亡は3人である。また、本年2月16日には愛知県蒲郡市の女子中学生、同月27日宮城県仙台市の男子中学生が、いずれもタミフル服用後に転落死し、異常行動後の死亡は合計7人となった。突然死は30人を超える。

(2) タミフルが異常行動及び突然死を引き起こすことについては、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、タミフル被害者の会、及び当会議がかねてから指摘してきたところである。

タミフルと異常行動及び突然死との因果関係は、そ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から判断できるタミフルの中枢神経抑制作用、その作用によって説明できる発症機序の他、厚生労働省の「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:横田俊平横浜市立大学教授)報告書に記載された調査結果からも導くことができる。

(3) そもそも、タミフルの治療効果は約1日症状が早く治まるという限度のものに過ぎない。A香港型ウイルスには効果がなく、喘息患者ではかえって回復が遅くなる場合がある。また、予防効果については実証的なデータはない(タミフルの審査報告書には、高齢者等のハイリスク者について「予防効果ならびに安全性が検証されているとはいえないが、これらの集団に対し、特に安全性が危惧されるというデータも得られていないことから、・・・これらの集団を投与対象として差し支えないと考えた。」と記載されている)。幼児のインフルエンザ脳症の予防効果があるとするデータもない。そして、「国内でのハイリスク群における有効性及び安全性を明らかにすること」「B型インフルエンザウイルスに対する有効性及び安全性に関する情報を集積し、規制当局に報告すること」というのが、承認条件である。

(4) インフルエンザを約1日早く治すために、異常行動死や突然死のリスクを伴うことは有効性と安全性のバランスを失し医薬品としての有用性を欠いており、本来は承認を取り消すべきである。

少なくとも、タミフルが異常行動、及び突然死を引き起こすことがあり、タミフル服用後は厳重な観察が必要であることについて、緊急安全性情報を発出して警告するとともに、添付文書を改訂し、警告欄において厳重な警告を行うことは必須である。

2 厚生労働省の対応

(1) しかしながら、貴省は、平成18年11月10日改訂の「新型インフルエンザに関するQ&A」において、「タミフルの安全性に重大な懸念があるとは考えていません」「タミフルは医薬品として高い有用性が認められるものであり、通常のインフルエンザ及び新型インフルエンザ対策の上で、必須の医薬品」と記載し、因果関係を否定する根拠を列挙することに紙面の大半を費やすという姿勢をとってきた。

(2) 本年2月に中学生転落死事故が相次いだ後の2月28日、貴省は「インフルエンザ治療に携わる医療関係者の皆様へ」(インフルエンザ治療開始後の注意事項について)のお願い」と題する通知を発したが、同通知は、異常行動とタミフルの因果関係を否定する立場から、インフルエンザ脳症による異常行動についての注意を喚起するとい

うあいまいな内容となっている。また、添付文書の改定は行われていない。
(3) これでは、警告として全く不十分という他はない。

3 異常行動等との因果関係は証明されていないという立場であっても警告すべき －FDAの対応との比較等－

(1) 貴省のこのような対応は、仮に、タミフルと異常行動や突然死との因果関係は証明されていないという立場を前提にした場合においても、認められるものではない。

(2) このことは、FDAの対応に照らせば明らかである。

貴省は前記のとおり、「新型インフルエンザに関するQ&A」において、タミフルの安全性に関する懸念を否定する根拠のひとつとしてFDAの報告を掲げている。

しかし、FDAは、タミフルと異常行動の関連の積極的認定は留保しながらも、神経系の有害事象が多数報告され、症例を報告した多くの医師が異常行動はタミフルによって生じたと考えており、通常のインフルエンザによる中枢神経症状とは異なるという点を列挙し、「現時点では、インフルエンザ単独の経過であると断定的に言えるような確実な証拠はないし、また、適切な市販後データがタミフル使用と神経症状との関連を示唆しているといえる」「米国でも日本のようにタミフルの使用が増加したなら、米国でも有害反応例が増加するかもしれない点が問題であるとわれわれは考える」と指摘しているのである。

そして、FDAは昨年11月13日に警告を発し、警告文中で以下のように指摘している。「タミフルを服用したインフルエンザ患者の自傷行為や譫妄の市販後報告が寄せられている（大半の報告は日本から）、インフルエンザ患者、特にこどもはタミフル服用後のすぐ後に自傷行為や精神錯乱の危険性が高まる可能性があり、異常行動の兆候がないか厳重に監視すべきである。」

また、添付文書の注意事項を変更し、「神経症状 インフルエンザ患者においてタミフル服用後に発現した自傷行為や譫妄について、市販後の報告（多くは日本）がなされています。報告は主に小児患者のもので、タミフルのこれらの事象に対する相対的な寄与は不明です。インフルエンザ患者は、治療期間中は、異常行動の兆候について厳重に観察されなければなりません。」とした。

これに対し、わが国の添付文書は、警告欄ではなく、使用上の注意欄に、「7) 精神・神経症状（意識障害、異常行動、譫妄、妄想、痲痺等）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、観察を十分に行い、症状に応じ適切な処置を行うこと」と記載されているのみである。

タミフルの有害事象報告は、タミフルの大量消費国である日本が最も多く、FDAが昨年11月に公表した103例の神経症状に関する有害事象のうち、95例が日本からの報告である。

ともに因果関係は証明されていないという立場をとりながら、両国の対応には、明

らかな差がある。

- (3) 求められているのは、死者を一人でも出さないために、安全性を重視して、因果関係が否定できない以上、警告を発するという姿勢である。

厚生労働省の対応はこうした姿勢を欠き、国民の生命・身体の安全を軽視したものだと言う他はない。

従って、前記のとおり要望する。

4 平成11年「インフルエンザの臨床経過中に発生した脳炎・脳症の実態把握調査の報告」に関する質問

- (1) なお、貴省が発した通知「インフルエンザ治療に携わる医療関係者の皆様へ」は、前記のとおり、異常行動等とタミフルの因果関係は否定的であるという立場から、タミフル服用の有無にかかわらず、インフルエンザ脳症による異常行動等について注意喚起をする内容となっている。

- (2) しかし、タミフル服用の有無にかかわらず、インフルエンザによって異常行動等が発現するというのであれば、タミフル大量消費国である日本で突出して異常行動等が多数報告されている理由が説明できない。

- (3) 貴省が根拠として引用したのは、平成11年の「インフルエンザの臨床経過中に発生した脳炎・脳症の実態把握調査の報告」であるが、この調査の結果、脳症死亡に対する危険因子として当時問題とされたのは、非ステロイド抗炎症剤系解熱剤であり、その規制により、脳症例中の死亡例の割合はタミフル販売以前に比較して激減している。

貴省が敢えて、タミフルとの因果関係を否定的とし、インフルエンザとの関連性を根拠に注意喚起を行うのであれば、その根拠が明確にされなければならない。

とりわけ、中学生の転落死に代表されるようなタミフルに特徴的な異常行動が、当時インフルエンザ脳症による異常行動として報告されていたのかどうか明らかにされる必要がある。

従って、この点について公開質問を行う。

すみやかに回答されたい。

< 参考資料 >

- 1) 「それでもタミフルを服用しますか」薬害オンブズパーソン会議
<http://www.yakugai.gr.jp/topics/file/051121tamiflu.pdf>
- 2) 「タミフルと睡眠中突然死、異常行動事故死等に関する因果関係の考察」浜六郎
- 3) 「FDA は異常行動とタミフルとの関連を実質的に認め警告」浜六郎
The Informed Prescriber 第21巻11号
- 4) 「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）」浜六郎
The Informed Prescriber 第21巻12号
- 5) 「新型インフルエンザに関するQ & A」2006年11月10日厚生労働省
- 6) 「インフルエンザ治療に携わる関係者の皆様へ」2007年2月28日厚生労働省
- 7) 「インフルエンザの臨床経過中に発生した脳炎・脳症について」平成11年6月25日、
厚生労働省実態把握調査報告
- 8) 「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」厚生労働科学研究費補助金平成17年度分担研究報告書（主任研究者 横田俊平）
- 9) タミフル添付文書（日本）
- 10) Tamiflu Package Insert 11-2006
http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4254B_09_05-PI-clean-110906.pdf
- 11) Tamiflu Patient Product Information 11-2006
http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4254B_09_06-PPI-final-110906.pdf
- 12) Tamiflu AE Review 2006
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4254b1-index.htm>