

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

薬害オンブズパーソン会議

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术论文も出されている[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术论文も加え、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.pdf1>)
- 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 - 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.