

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3-2-17902

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當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でありますが、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、決定的ともいふ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、(株)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