

# タミフルと異常言動に関する「報告書」※の適切な解釈と 因果関係の確認を求める要望書

2006年11月29日

厚生労働大臣 殿  
安全対策課長 殿  
医薬品安全対策部会長 殿  
医薬品安全対策部会委員 各位

医師 濱 六郎



〒543-0062 大阪市天王寺区逢阪2-3-2 402  
TEL 06-6771-6314 FAX 06-6771-6347

医薬ビジランス研究所	所長
大阪薬科大学	招聘教授
日本臨床薬理学会	研修指導医、認定医、評議員
大阪大学医学部	非常勤講師
日本内科学会	認定内科医
西和歌山病院	非常勤医師 (内科)
大阪府難治性肝炎医療相談室 (肝炎110番)	担当相談指導医師
日本薬剤疫学会	評議員 (もと理事)
医薬品・治療研究会	副代表
(TIP「正しい治療と薬の情報」)	(副編集長)
特定非営利活動法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)	理事長

※「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)

私は昨年、日本小児感染症学会においてリン酸オセルタミビル(タミフル)による異常言動、突然死例を報告したNPO法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)代表の浜六郎と申します。

厚生労働省は2004年6月、肺炎および、異常行動等の精神・神経症状を、「重大な副作用」として警告を発し、一般向けのインフルエンザに関するQ&Aでも、タミフルによる副作用として「精神・神経症状(意識障害、異常行動、譫妄(せんもう)(意識がもうろうとした状態)、幻覚、妄想、痙攣(けいれん)等)」について警告されておられます。

この警告は適切であったと思います。

ところが、本年10月26日に公表された、「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)の報告書(以下、「報告書」と略)の結果を引用し、厚生労働省では、「異常言動の発現について、タミフル未使用群とタミフル使用群を比較したところ、統計学的に有意な差は見られなかった」と、あたかも、タミフルと異常行動の因果関係が否定されたかのように記載し、「厚生労働省としては、現段階で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。」また、「タミフルは高い有用性が認められ、必須の医薬品」と結論しておられます。

報告書では、タミフルと異常言動などとの関連は、「明確な結論を導くためには今後の検討が必要である」としているのですが、そのことにはふれず、「関連には明らかな有意性はなかった」ことのみが強調され、「安全性に重大な懸念はない」「有用」と結論づけられ、マスメディアもそう受け取り、国民に誤った情報が流されています。

NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）で慎重に、かつ科学的に検討した結果、報告書のデータは、別紙（最新の解析結果を添付します）に詳細に述べたように、**タミフル未使用確実例と、タミフル既使用者の比較で、インフルエンザ発症初日の昼には有意にタミフルが異常言動を起しやすくすることをむしろ明瞭に示しています（相対危険4前後以上：詳細は添付資料1参照）。**

NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）で相談を受けカルテが参照できた7人中6人が服用1回目に発症し、1人は2回目の服用後でしたし、大部分日本からの例を分析した**米国FDAの報告でも、せん妄例の約3分の2が初回使用後、しかも全例が服用6時間以内に発症していました（詳細は添付資料2参照）。**また動物実験での突然死がすべて初回投与後（10～7時間以内、大部分が2～3時間）に死亡していたこと、ランダム化比較試験の結果、**小児の嘔吐は初日のみ有意に高率**でした。

報告書データの適切な解析結果とこれらの事実は極めてよく一致していますので、このままでも、報告書データから、タミフルによる異常言動が初日の昼に有意に高まると結論できます。

調査方法にはタミフルの害を過小評価に導く重大なバイアスを含んでいても、適切な解析をすれば、こうした結果が出るのですから、適切な調査により、適切な解析と解釈をすれば、さらに強い関連が認められるものと考えます。

ただし、再度調査をおこなう前に、今回の調査報告書を一旦取り下げ、調査結果を再解析し、タミフルによる異常言動が初日の昼に有意に高まるとの結論を出していただき、あらためて強い警告をしていただきたく存じます。

11月30日開催予定の医薬品等安全対策部会において、以下を審議いただきたく、よろしくお願ひ申し上げます。

## 要望事項

1. 報告書を以下（2～4）のように適切に解釈すること。
2. タミフル未使用確実例と、タミフル既使用者の比較で、インフルエンザ発症初日の昼には有意にタミフルの異常言動が高率である（相対危険4前後で、すべて統計学的に有意）。
3. さらに、重大なバイアスの可能性を充分考慮すれば、少なくとも発症初日の昼タミフルと異常言動発症との関連は、さらに強い関連が認められると考えられる。
4. 7日目以降の肺炎の情報なしに解析しているため、使用終了後の肺炎多発が捕らえられていない点を認め、肺炎に関しては言及できない。
5. アセトアミノフェンと異常言動との関連は、タミフル使用との交絡を考慮しないかぎり言及できない。
6. 以上の確認のうえ、研究班に再解析と報告書の差し替えを求めること。
7. タミフルの異常言動発症の害について警告をするとともに、タミフル使用に関する益と害のバランスを再考し、適切な情報を国民に周知すること。
8. 新たな調査を実施する前に、第三者によるデータの再解析をし、再調査の必要性その

ものから議論すること。

9. 再調査が必要な場合には、以下を考慮するよう、研究班に対して求めること
  - 1)非ステロイド抗炎症剤を調査項目に入れること、
  - 2)タミフル使用と異常言動の発現の前後関係を明瞭になるよう調査方法を工夫すること、
  - 3)肺炎合併について調査するなら、服用終了後の情報も収集すること

## 要望理由の要点

### 1. バイアスを残し、報告書どおりの解析方法でも異常言動は約4倍以上

報告書が抱えている種々のバイアスの可能性をそのままにし、タミフル未使用確実例と、タミフル既使用者の比較で、インフルエンザ発症初日の昼には有意にタミフルの異常言動が高率であった（相対危険4前後で、すべて統計学的に有意）。

### 2. バイアスを残しても、適切な解析をすれば異常言動は4～30倍超

バイアスの可能性をそのままにしても、上記確実例での相対危険が約4以上であったことを前提として、分母（使用者数および未使用者数）と分子（発症者数）を適切にとれば、タミフル使用時は未使用時に比しオッズ比約4～5（怒り出す）、約5～7（突然大声、医師情報による異常言動）、約6（おびえ・恐怖）、約13～31（幻視・幻覚）で有意に高率に発症すると推定され、タミフル使用との強い関連を示した。

### 3. 2日目以降は有意差がないため累積発症割合は低くなるがそれでも1.7倍

累積発症割合を生命表法により求めると、全経過でオッズ比1.7（ $p=0.006$ ）であった。初日昼に比較したオッズ比の低下は、インフルエンザ発症2日目以降の発症割合の低下のためであるが、タミフル使用により19人に1人が異常言動を生じることが判明した。

### 4. 臨床試験（RCT）における初日だけ嘔吐が有意に増加などの所見と一致し、動物実験結果とも整合する

臨床試験（ランダム化比較試験：RCT）においては、嘔吐が、初日だけ有意に増加し、2日目以降には差は全くなくなっている。また、動物実験でも、死亡はいずれも投与初回に生じている。これらの事実と、今回の調査で、主にインフルエンザ発症初日の昼にタミフルによる異常言動が頻発するというデータとは整合する。したがって、報告書は、タミフルが初日昼に異常言動を起しやすいことを明瞭に示したものとして間違いない。

動物実験での突然死は、すべて初回投与後10分～7時間以内（大部分が2～3時間）で死亡していた。

### 5. FDAの報告は実質的に因果関係を強く認識している

FDAの医薬品危険性評価部門（DDRE）が感染症薬部門にたいして提出したタミフル神経精神系有害事象に関する報告（11月16日の小児薬剤諮問委員会に提出）で、FDAは、

- 1)1年間でさらに神経精神系有害事象 害反応（AERSD）が多数報告されたこと、
- 2)時間的に関連があること（半数以上が1回目服用で発症し、使用後大部分が6時間

以内に発症し、半数以上が中止で短時間に消失していること)

3) 症例を報告した多数の医師(numerous physicians)が患者の「異常行動」はタミフルによって生じた有害事象(つまり副作用)と考えているという事実、

4) インフルエンザの自然経過として文献上全く記載がない特異な症状であり、MRI や CT、脳波で異常を認めず、38℃以下が多数例あるなど、インフルエンザのせん妄やインフルエンザ脳炎・脳症では説明がつかない。

などの理由をあげて、

「**タミフルの関与の可能性については否定することはできない。**現時点では、インフルエンザ単独の経過と言える証拠はないし、**市販後データがタミフル使用と神経性神経症状との関連を示唆している**」そのため、「われわれは **もし米国でもこの薬剤を、日本の現状のように使用が増加した場合、米国でも有害反応例が増加するかもしれない点を重視している。**そこで、米国における添付文書の注意事項を神経精神系有害事象につき、日本の添付文書の記載と同様に変更するのが賢明であろう。特に臨床医/患者/患者家族に対して、危険な行動(たとえば自殺行動など)を未然に防ぐよう、患者をよく観察するように注意を喚起したい。」と述べている。

このように、FDAは今回、**相当事態を深刻に受け止めて警告を発したと思われる。**

## 6. タミフルによる異常言動を過小評価する多数のバイアスや解析方法

報告書には、タミフルによる異常言動を過小評価する多数のバイアスや解析方法が用いられ、データ解釈にも重大な誤りがある。すなわち、

- 1) 調査票配布者総数の記載がなく回収率が不明(基本的欠陥)、
- 2) 非ステロイド抗炎症剤の記載欄がない、
- 3) タミフル使用例が未使用群に容易に混入しうる調査票、
- 4) 軽症例が多く混入し重症例の検出が困難、
- 5) タミフル中断例が分母から除かれない、
- 6) ランダム化比較試験でタミフルを5日間使用した後で肺炎が有意に頻発したが、この調査では発症7日目までしか観察しない、
- 7) 分母と分子のとり方が間違い、
- 8) 最大頻度の初日の昼間の大きな差を、差が逆転する時期で薄めて累積発症率として比較している、などである。

## 7. バイアスを最小化した調査によりタミフルによる異常言動は明瞭になるはず

バイアスを最小化した調査によりタミフルによる異常言動の害が生じやすいことは、なお一層明瞭になるとと思われる。

### 添付資料

- 1) 浜六郎、タミフルは初日昼(初回服用後)に異常言動を起こす—厚労省研究班報告書とFDA報告を正しく読めば因果関係は明瞭、TIP「正しい治療と薬の情報」2006(11):出版予定
- 2) 浜六郎、FDAは異常行動とタミフルとの関連を実質的に認め警告、TIP「正しい治療と薬の情報」2006(11):出版予定

## 資料—1

### タミフルは初日昼（初回使用後）に異常言動を起こす

#### 厚生労働省研究班報告書とFDA報告を正しく読めば因果関係は明瞭

NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック） 浜 六郎

##### はじめに

「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）の報告書（以下、「報告書」と略）[1, 2] が2006年10月26日に公表された。この報告書では、インフルエンザに罹患した約2800人の小児を対象にして調査し、異常言動の発現について、タミフル未使用群とタミフル使用群を比較したところ、統計学的に有意な差は見られなかった、タミフルは肺炎を抑制した、と述べられている。報告書では、タミフルと異常言動などとの関連は、「明確な結論を導くためには今後の検討が必要である」としているが、厚生労働省のQ&Aではそのことにはふれず、「関連には明らかな有意性はなかった」ことのみを強調し「安全性に重大な懸念はない」「有用」と結論づけている。多くのマスメディアもそう受け取り、国民に誤った情報が流されているため、事態は重大であると考え、批判的に吟味した。

その結果、報告書のデータそのものが、インフルエンザ発症初日の昼には高度に有意にタミフルは異常言動を起しやすいことを示していた。そのうえ、報告書には、調査方法や解析方法に、タミフルの害を過小評価に導く重大なバイアスの危険性があるため適切な調査方法を用いればさらに明瞭な関連が認められることになることが判明した。その後公表されたFDAの情報でも、せん妄例の約3分の2が初回使用後で、使用後数時間以内に発症していることと合致している。批判的吟味の結果を詳しく述べる。なお、本稿は、第38回日本小児感染症学会[3-5]、第12回日本薬剤疫学会[6]において発表した内容をまとめたタミフルと異常言動に関する厚生労働省研究班報告書の批判的吟味[7]、および厚生労働省に対する意見書[8]に、さらに検討を加え改訂したものである。

#### 【1】 厚生労働省研究班「報告書」の概要

##### 1. 報告書の調査目的と基本的方法

報告書は、2005/06年のシーズンに、インフルエンザに伴う随伴症状の調査、処方の実態調査を目的として、全国12都県の小児科医師により、迅速診断などの方法でインフルエンザの診断がつけられた小児を対象に、該当診療所で連続10人を調査する方法で情報を収集した観察研究である。

##### 2. データ収集方法

データ収集方法は、医師：医師用調査票を初診時に作成し、1週間後患者・家族が再診時に、患者・家族用調査票を受け取り、記入し完成、再診できない患者については電話等で情報を聴取し記載。診察時に、患者・家族用調査票が、患者・家族に手渡され、1週間後の再診時にそれを医師に手渡した。

収集データ項目は、基本的項目のほか、患者・家族用調査票では、1.おびえ・恐怖の症状、2.映像的な幻視幻覚の表現、3.うわごと、突然大声を出す、4.理由なく怒り出す、泣き出す、ニヤリと笑うなどを収集。医師からの情報としては、上記症状を一括して「異常言動」として情報収集した。参考のため、調査用紙裏面に具体的例文が記載された。

薬剤に関しては、解熱剤、抗生物質、シンメトレル、タミフル、リレンザが調査され