

タミフルの10代への投与制限を撤廃しないように要請する

2008年 9月 19日
全日本民主医療機関連合会
会長 鈴木 篤

タミフルの10代への投与制限を撤廃しないように要請します。

2007年2月28日に厚生労働省が示された「タミフルの10代への投与制限」は、安全な医療をすすめる上で大きな役割を示されたと評価できるものです。

この安全行政を後退させる動きとして7月の新聞報道等では、タミフル検討班の報告をうけ8月中にも安全調査会を開催し現行の10代への投与制限を見直すべきかどうか検討する予定という報道がだされました。しかし、因果関係はないとする今回の厚生労働省検討班の報告について多くの疑問が投げかけられています。

廣田班の報告¹⁾では、タミフル処方群の服用前に有害事象が発生した99人のデータを、そのまま非服用群に加えて集計するという「意図的」と指摘される操作が行われています^{2), 3)}。

岡部班の報告では、「タミフルの使用差し控えによって大幅に異常行動が減ったわけではない」とまとめていますが、調査会議事録⁴⁾で「20歳代以下という形で分析した場合には特に異常行動が下がっているというようなデータも出ています」と言及しており、報告書へ反映されていません。

私どもが実施している独自の副作用モニターでは、同一患者でタミフル服用後の数時間で異常行動を複数回繰り返す事例を集約しています。

そもそも検討会が設置され因果関係の究明が行われてきた背景には、貴省も報告しているように、タミフル服用後にみられた、74人の死亡例と、異常な行動が記録されている事例313人を含む合計1529人の副作用報告の集積があったからであることは言うまでもありません。

厚生労働省がとるべき態度として、全国から寄せられた副作用報告を有効で安全な医療を継続させるために活用することこそが大切であると考えます。因果関係を指摘する論文も発表されています。それらの指摘もふまえた、早急な再検証こそ今必要なのではないのでしょうか？

貴省が建立した薬害根絶の碑の決意にそって、過去の薬害事件の痛恨の歴史をタミフルでふたたび繰り返さないことこそとるべき道と考えます。

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) 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>

3) 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.

4) 2007年度第5回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会(07年12月25日開催)議事録

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/12/txt/s1225-6.txt>

以上

2008年12月24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

「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」の基礎データ等の速やかな全面公開、
及び中外製薬の不適切な小冊子の回収等適切な指導を求める要望書

薬害オンブズパースン

代表 鈴木

〒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>

1 要望の趣旨

- (1) 平成 20 年度厚生労働科学研究補助金「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」解析結果中間報告（分担研究者廣田良夫）の基礎となったデータおよびこれまでの非臨床的、臨床的、疫学的研究結果に関するすべての詳細情報の速やかな全面的公開を求めます。
公開予定の有無、公開の具体的な時期についてご回答ください。
- (2) タミフル（リン酸オセルタミビル）の製造販売元である中外製薬株式会社がインフルエンザに関して作成した「インフルエンザ怖くないの？」と題する小冊子について、同社に対し、同冊子の回収等適切な指導をするよう求めます。

2 要望の理由

(1) 当会議は、本年9月12日付「タミフルの使用禁止措置に関する意見書」において、平成20年度厚生労働科学研究補助金「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」解析結果中間報告（分担研究者廣田良夫）の基礎となったデータ等の全面公開等を求める意見書を提出しました。

その後、第29回日本臨床薬理学会年会シンポジウム「インフルエンザ罹患後の異常行動をめぐって」（12月4日開催）において、上記研究報告の解析方法が誤りであったことが確認されています（別添）。

従って、上記研究の基礎となったデータ等の全面的公開の必要性はますます高まったといえます。

(2) タミフル（リン酸オセルタミビル）の製造販売元である中外製薬株式会社は、子どもを持つ親等を対象とした「インフルエンザ怖くないの？」と題する小冊子（別添）を作成し、今期、全国の医療機関および一般国民に向けて大量に配布しています。

この小冊子は、タミフルという商品名は掲載せずに、インフルエンザに関する情報提供と啓発という体裁をとっていますが、10代に対する原則使用禁止には触れず、その一方で、実質上小児へのタミフル使用を勧奨する不適切な内容を含んでおり、異常行動や突然死等の重大な副作用による新たな被害を招く危険があります。

(3) よって、要望の趣旨記載のとおり要望します。

以上

シンポジウム

4

インフルエンザ罹患後の
異常行動をめぐって

12月4日(木)

第5会場
(南館4階・扇)

10:00~12:00

座長

新横浜ソーワクリニック
別府 宏樹東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座
久保田 潔

S4-1

オセルタミビル薬理学的特徴・害反応全体像から見た
廣田班報告の問題点

NPO 法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック)

○浜 六郎

【目的】オセルタミビル(未変化体=OT, リン酸塩=OP=タミフル(T))がベンゾジアゼピン(BZ)類似の中枢抑制剤であることを薬理/毒性/臨床/疫学的の害反応の既存知見により示し, 廣田班の結果が既存知見と矛盾, 矛盾の原因が重大な誤分類にあり, 適切な解析では既存知見と整合し, 因果関係を補強することを明らかにする。

【方法】OP/OT等の動物およびヒトへの薬理/毒性知見は, 別に述べた方法により得た非臨床/臨床/市販後報告/疫学調査を, 廣田班結果は「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」中間報告(08.7.10)を用いた。

【結果】OTのBZとの類似性は以下による: 低体温, 運動抑制, 呼吸抑制, 死亡(動物/ヒト)が用量依存性かつ脳中濃度依存性増加(動物), 死亡/致死例にチアノーゼ/肺水腫(動物/ヒト), 同一用量で条件により64倍の脳中濃度の違い(動物), 2相性反応(少量で運動亢進, 高用量で運動失調)が認められ, 運動亢進例では脳中ドパミン増加(動物), 予防RCTで神経障害, 重い精神障害が有意に高率, 疫学調査でも初日午後異常行動の有意な増加。

廣田班調査では, T処方群(T処方)と他薬剤処方群(他処方)の異常行動(E)発症割合を比較, Eには薬剤服用後a, 受診後薬剤服用前b, 受診前cがある, T処方と他処方の対象数 n_1, n_2 , Eが, 薬剤服用後 a_1, a_2 , 受診後薬剤服用前 b_1, b_2 , 受診前 c_1, c_2 とすると, 中間報告ではT服用群 $a/(n_1 - (b_1 + c_1))$, 非服用群 $(a_2 + b_2 + (b_1))/(n_2 - c_2 + (b_1))$ と計算された。

この方法の誤りは以下で証明可, 対象人数 n や背景因子が同一でタミフルは精神神経に影響なく a, b, c が両群で同じ, タミフル処方の有無だけ異なる2群を仮定する, 廣田法ではT服用群 $a/(n - c)$, 非服用群 $(a + 2b)/(n - c + b)$, ORは $a/(a + 2b)$, b が0でない限り常に1より小となり仮定と矛盾。

中間報告ではOR 0.91 (0.79-1.06)と報告されたが, 適切なITT法ではOR 1.56 (1.32-1.84, $p < 0.0001$), 薬剤服用後はOR 1.72 (1.44-2.08, $p < 0.0001$)と推定された, 既存知見からタミフルの中枢抑制反応は初回服用後が圧倒的に多いことから, 超過異常行動の全てが24時間以内に生じたと仮定するとOR 2.82 (2.17-3.71), 12時間以内と仮定すると, OR 4.72 (3.32-6.99)と推定された。

【結論】既存知見からOTはBZ類似の中枢抑制剤の特徴を有し, 廣田班報告の結果はそれら知見と矛盾する, 矛盾の原因は解析方法における重大な誤分類にあり, 適切な解析ではこれら既存の知見と整合し因果関係を補強する。

インフルエンザ罹患後の重篤な精神神経症状と薬剤の関連性についての統計解析：科学的根拠の提供を願つて

情報・システム研究機構統計数理研究所

○藤田 利治

【調査の企画と実施】2006/2007年シーズンでの「インフルエンザに伴う臨床症状の発現状況に関する研究」の調査は、私と横田教授（横浜市立大学）らが企画し、小児科医および内科医の参加者を募って実施したものである。主要な目的は「重篤な精神神経症状の発生と薬剤使用の関連」の解明であり、インフルエンザに罹患した18歳未満の患者を対象にした。

【調査票の貸出】回収した調査票での不明点の迅速な照会調査を行い、結果を早急に取りまとめる態勢を整えたが、研究継続が困難な状況になった。致し方なく、回収した調査票を厚生労働省に貸出し、2007/2008年シーズン前に対策のための根拠が得られることを期待した。厚生労働科学研究費の分担研究である廣田班による安全対策調査会への報告においても、廣田班が借り受けた調査票を解析したことが記載されている。

【廣田班の中間報告】リン酸オセルタミビル臨床WG（平成20年7月10日開催）での廣田班の中間報告は、調査の一部である経過観察調査のみを使用し、医師からの非重篤を含む異常行動の報告を検討したものであり、本来の研究計画とは異なる解析であった。しかも、その解析方針も不切といえる。すなわち、将来のオセルタミビル使用に基づき患者を使用者群と非使用者群に分けるという無理を犯したことに端を発して、逆方向の明らかな2つのバイアスを含むことになった。1つは、異常行動発現後に薬剤を使用したもののみを選択的に非使用者群に移動したことにより、非使用者群に対する使用者群の異常行動発現のオッズ比をさくする方向に歪めた。もう1つは、オセルタミビルはインフルエンザ様症状発現から2日以内に投与を開始するととされているため、発熱から初診までが2日を超える者が非使用者群に含まれることになるが、受診以前の異常行動発現者を解析から除外したことで、初診までの時間の群間の不均衡がさらに広がった。異常行動発現は発熱後日以内が大部分を占めることから、この不均衡は非使用の発現頻度を低くし、オッズ比は大きくなる方向に歪んだ。

【本来の目的の達成に向けて】中間報告は、研究計画とは異なる解析結果であり、しかもバイアス混入により科学的根拠となりえないものであった。この調査は、重篤な精神神経症状に関するケース・コホート研究として計画したものである。本来の研究デザインに基づき、科学的根拠の提供に向けて適切な解析を行う予定である。

調査とデータ解析の方法についての一統計家の考察

東京理科大学工学部経営工学科

○吉村 功

【背景】この4、5年インフルエンザ罹患の低年齢患者の中に、タミフルを服用したことで自殺的な異常行動を取る人がいる、という訴えが社会で大きな問題になっている。これについて、罹患後の異常行動の発生頻度とそれを増加させる要因を調べる疫学的調査研究が2回（2006年度、2007年度）行われた。前者については、2007年5月に日本薬剤疫学会と日本計量生物学会がシンポジウムで問題点を論じた。そこでは調査研究の計画の不十分さが指摘され、後者の調査研究がそれを改善するように行われているという報告がなされた。後者の結果は2008年7月に公にされたが、現在、その結論についての賛否両論が登場している。

【目的】調査の計画関係者と調査結果の不適切性を訴える話者が、それぞれの主張・見解を提示するので、それに基づいて、現在、どのようなことが明らかにできているか、どのようなことが不明瞭のまま残っているかを、第3者の一統計家の立場で検討する。

【方法】2006年度の調査研究の結果は公表されている。2007年度の調査研究の結果は、公表されてはいるが詳細なものとは言い難い。そこでまず、2006年度における調査研究の報告で問題になったことが、2007年度の調査研究でどのように改善されたかを、研究実施計画書に基づいて検討する。次に、2007年度調査研究のデータ解析法と解析結果について、可能な範囲で検討を行う。

【成績】調査研究を担当していないことと、2007年度調査研究の内容が十分には公開されていないことから、断定的なことは言えないが、インフルエンザ罹患によって異常行動が発現する可能性はかなり明らかになっている。それが薬剤の服用によって増幅されているかいないかについての、明確な判断根拠（エビデンス）がまだ社会に提出されていない。

【考察と結論】過去に遡ってのデータ収集になるので、偏りの要因の事前考察と、それについてのデータ収集・評価が重要である。これが必ずしも十分ではなかったと考えられる。解析計画にも改善の余地が認められる。調査研究の結果が問題点の解決に十分な寄与をしたとは言い難い。

要望書

厚生労働大臣 舩添 要一 殿

2008年8月5日

小児科医有志

代表 高松 勇

〒583-0872 大阪府羽曳野市はびきの3-7-1
大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科
TEL 0729-57-2121、 FAX 0729-57-8002

賛同人 (15名)

石川 憲彦 (りんしの森クリニック)
池亀 卯女 (池亀小児科医院)
伊集院 真知子 (小児科医)
入江 紀夫 (入江診療所)
梅村 浄 (梅村こども診療所)
江林 俊一 (小児科医)
大塚 純一 (おおつか小児科クリニック)
黒部 信一 (吹上共立診療所)
高木 泰子 (宝診療所)
高松 勇 (大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター)
林 敬次 (はやし小児科)
毛利 子来 (毛利医院)
森 國悦 (東大阪市中保健センター)
山田 真 (八王子中央診療所)
山本 英彦 (大阪赤十字病院)

私たち小児科医有志は、小児医療の充実を目指して日々診療しておりますが、インフルエンザに用いられているリン酸オセルタミビル（以下タミフル）と異常行動、突然死などとの関連に関して、下記のように要望いたします。

記

1. リン酸オセルタミビル（タミフル）と異常行動、異常行動後の事故死、突然死との因果関係を早急に認められるようお願いいたします。
2. そのために、とくに2008年7月10日、臨床ワーキンググループにおいて発表された、リン酸オセルタミビル（タミフル）と異常行動との関連を調査したいわゆる「廣田班」の中間報告は極めて重大な解析上の欠陥がみとめられますので、早急に撤回し、適切な解析方法により適切な結果を早急に出していただくよう、求めます。
3. 10歳未満、異常行動A（重篤例）についても客観的立場から検討が可能となるようデータを開示するよう求めます。
4. 他のデータ（動物実験データ、臨床試験、疫学調査）などに関しても、第三者が客観的立場から検討が可能となるよう、広くデータの公開を求めます。
5. 誤った解析方法に基づいてだされた上記中間報告や、新たな動物実験結果を開示しないまま、安全宣言が出されることには強く反対します。医学的な感知で適切な行動をとられることを求めます。

要望理由

私たち小児科医有志は、インフルエンザ治療用に用いられているリン酸オセルタミビル（タミフル）の使用に伴い多数報告されている異常行動や突然死との因果関係について、大きな関心をもっています。

2007年3月20日、厚生労働省は、10歳代に対してタミフル使用を原則禁止するとの措置をとりましたが、未だに因果関係を否定的としたままでした。

同月22日には、因果関係の見直しを行うと厚生労働大臣自らが明言され、その後、見直しのための調査研究、安全対策調査会に基礎および臨床作業班が設置され再検討が開始されました。再検討の結果が集約・公表されることもなく、2007/08冬のインフルエンザ流行期を迎えました。

2007/08年の冬は、比較的インフルエンザの流行が少なかったのですが、それでも、10歳未満への制限はなく、因果関係が明瞭に認められたわけではなかったこともあり、診療現場では、大きな混乱が続きました。タミフルを使用するかどうかの判断を患児の親に預ける、といった風潮さえ出て、小児科医の存在が問われる事態さえ招来しておりました。

因果関係の見直しが始まってから1年以上が経過し、基礎および臨床のワーキンググループ（基礎WG、臨床WG）による検討で、多少は因果関係が認められ、危険性の警告がなされるかもしれないとの期待もありましたが、最近相次いで開催された基礎WG（6月19日）、臨床WG（6月17日、7月10日）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、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。

このままであれば、相変わらず因果関係が検出できなかったということであり、今まで以上の措置がとられることはありません。すなわち、10歳代に対する原則禁止の措置だけがまた続くということになり、一部報道されているように、場合によっては安全宣言がだされ、10歳代に対する禁止措置の解禁さえ可能性があります。

そのようなことになれば、以下に述べるように、異常行動との関連はむしろあると考えるべきデータが集積しているため、診療現場はなおいっそう混乱状態となり、悲惨な害が防止できないことになるおそれを強く感じます。

最も問題であるのは、約1万人を対象とした疫学調査（いわゆる廣田班調査）の結果です。

先日7月10日における中間報告において廣田班の計算では、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）のため、「正の関連を検出するには至らなかった」と結論付けられました。

しかし、タミフルが処方されなかった群では、受診後に異常行動を起こした割合は8.8%でしたが、同様にタミフルが処方された群では受診後全体で13.0%が異常行動を起こしていましたので、オッズ比は1.56（95%信頼区間1.32-1.84）とするのが適切な解析方法と考えます。

廣田班では、タミフルを服用し、異常行動を起したことが分かっているが、タミフル服用前に異常行動を起した児を、タミフル処方群から除き、タミフルを処方もされず服用もしなかった群に加えたために、非タミフル群の異常行動の割合が過大となったため、オッズ比0.91とタミフルの影響が著しく過少評価されるという重大な誤りを犯しています。

その計算方法の誤りを指摘する薬剤疫学専門家、疫学専門家や基礎医学の研究者は、少なくありません（7月31日毎日新聞）。

<http://mainichi.jp/select/wadai/news/20080731k0000m040110000c.html>

また、今回の中間報告では10歳未満についての正しい分析は不可能ですが、2007年12月25日の一次予備解析のデータからは、10歳未満についても異常行動の頻度がタミフル処方群に高いオッズ比が得られています（オッズ比1.28：95%信頼区間1.08-1.52、 $p=0.0041$ ：<http://npo.jp.org/sokuho/080114-all.html>）。

予防目的で成人のインフルエンザに用いたプラセボ対照ランダム化比較試験で、重大な精神障害がタミフル群に有意に高率であったとの指摘もあります。

<http://npojip.org/sokuho/080729.html>

基礎実験でも、多数の動物が死亡した可能性のある実験データが開示されていないとの指摘、関連を示唆するデータが適切に評価されていないとの指摘があります。

<http://npojip.org/sokuho/080730.html>

これ以上薬害をださないために、厚生労働大臣の賢明な判断を望みます。