

2008年12月24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

「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

薬害オンブズパーソン

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

オセルタミビルの薬理学的特徴・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に増加(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言動の有意な増加。

廣田班調査では, T処方群(T処方群)と他薬剤処方群(他処方群)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処方群と他処方群の対象数 $n_1, n_2$ , 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 $a_1/(n_1 - (b_1 + c_1))$ , 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。

## S4-2

## 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って

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（平）の臨床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、その解析方針も不適切といえる。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者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。

## S4-3

## 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、第三者的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。