

タミフルと異常言動との関係に関する厚生労働省の 研究「報告書」*の取り下げを求める要望書

2006年11月17日

厚生労働大臣 殿

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）

「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）が2006年10月26日に公表されました。

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、と述べられています。

厚生労働省は2004年6月の「医薬品・医療用具等安全性情報」202において、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）などがあらわれることがありますので、これらの症状があらわれた場合は、直ちに医療機関に受診してください。」と異常行動などの精神・神経症状の発現について警告されていますが、今回の「報告書」の結果を示し、

「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」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て、「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。

しかしながら、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、報告書には、別紙（意見書、および報告書の批判的吟味）に詳細に述べたように、調査方法だけでなく、解析方法、いずれにも、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り、結果の解釈に重大な誤りがあることが判明いたしました。ただし、そのバイアスをそのままにしても、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も同時に明瞭になりました。

そこで、以下の点について要望いたします。

要望事項

1. 報告書を一旦取り下げること。
2. そのうえで、解析方法の誤りを訂正し、データを適切に解析し直し、かつ、重大なバイアスの可能性を充分考慮し、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濃厚であるとの結論に変更し、再提出すること。
3. 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ことを認めること。
4. 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た解析をしたうえで再度提出するまで言及しないこと。
5. 以上の再解析を早急におこない、タミフルの異常言動発症の害について警告をすること。
6. そのうえで、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。
7. 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。
8. 再調査が必要な場合には、
 - 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2~4倍

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、報告書が採用したタミフル使用者数と未使用者数を用い、異常言動発症者数をタミフル使用者と未使用者に2分の1ずつ振り分けても、初日の昼の異常言動オッズ比が2~4 ($p<0.05$) となった。

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、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

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はない。

5. 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。

6. 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思われる。