

# 副作用報告における担当医と 企業の因果関係判定の相違度

## (3)リン酸オセルタミビル (タミフル)服用155例の場合

日本社会薬学会第29年会 2010年9月5日 日本大学

- 片平 洌彦(健和会臨床・社会薬学研究所／  
新潟医療福祉大学大学院)
- 小池 盛明、中村喜一郎(協立医師協同組合)
- 八田加奈子(東葛病院薬局)
- 宮地典子(株式会社エイトライフ)

# 目 的

医薬品の重大な副作用を早期に把握することは、副作用被害防止上極めて重要な課題である。この課題考察の一環として、我々は市販後における**医薬品と有害事象との因果関係判定の担当医と企業の相違度**につき検討を続けている。第1報（イレッサ46症例、日本薬学会、2009年3月）、第2報（タミフル48症例、日本社会薬学会、2009年11月）に続き、**第3報として、タミフル155症例につき検討した。**

# 調査対象と方法

2007年4月4日開催の厚生労働省「安全対策調査会」において報告されHPで公表されたタミフルに関する「異常な行動が記録されている症例の報告原本」のうち、**10歳代の158症例**を対象に、独自の調査票を作成して記入した。158症例のうち、3例は年代が不明のため除外し、残り**155症例**について集計・分析した。

# タミフル副作用調査転記票

(ポスター展示)

# 結 果 (1)

155症例の内訳は、男124人、女30人(1人不明);副作用(有害事象)名は、「異常行動」115人の他、幻覚8人、興奮6人、せん妄・痙攣・飛降り・意識障害各4人、錯乱3人、幻視・意識変容状態・自傷行為・健忘・めまい・うつ病各2人(重複あり、以下割愛);転帰は、死亡5人(マンシオンより転落4人、交通事故1人)、未回復3人、軽快17人、回復120人、不明・無記入10人。

# 表1. 性別と転帰のクロス表

		転 帰					合計
		死亡	未回復	軽快	回復	不明	
性別	男子	4	2	14	95	9	124
	女子	1	1	3	24	1	30
	不明	0	0	0	1	0	1
	合計	5	3	17	120	10	155

# 表2. ReporterとCompanyのクロス表

□

関 連		Company				不明	合計
		記載なし	あり	恐らくあり	関連あるかも／ わずかに関連		
Reporter	記載なし	15	0	0	0	0	15
	あり	0	22	0	0	0	22
	恐らくあり	0	0	29	0	0	29
	関連あるか も／わずか に関連	0	5	1	80	0	86
	不明	0	0	0	0	3	3
	合 計	15	27	30	80	3	155

# 「評価結果」では155例中96%一致

これらの155例については、「医薬品副作用・感染症症例票」に設けられている「評価結果」では、REPORTER(担当医等)とCOMPANY(企業)の評価では、**不一致は6例で、残り149例(96.1%)が一致していた。**

因果関係「あり・恐らくあり」の割合

REPORTER  $51/155=32.9\%$

COMPANY  $57/155=36.8\%$   $p=0.5511$

## 結 果 (2)

然しながら、「担当医等の意見」と「報告企業等の意見」の欄への記載内容をもとに、報告者メンバーが、独自の調査票に従って因果関係の判断を「肯定」「肯定的」「疑い」「否定的」「否定」の5段階に区分(記入できたのは93例)してクロスさせた結果、「因果関係肯定＋肯定的」の判断の割合は、REPORTER が53例(57%)、COMPANY が5例(5.4%)となり、 $p < 0.0001$ で有意差がみられた。

# 因果関係判定の判断基準

1. 因果関係「肯定」「肯定的」:「因果関係あり」、「明らかな関連あり」「インフルエンザ脳症は考えにくい」「服薬中止で速やかに回復したので」等の記載がある場合。
2. 因果関係「疑い」:「あり」とも「なし」とも断定していないが、「疑われる」「可能性を否定できない」等の記載がある場合。
3. 因果関係「否定」「否定的」:「本剤との関連性は否定できる」「因果関係あるとは言いがたい」「インフルエンザの影響が大きい」等の記載がある場合。

# 表3. 副作用報告における担当医と 企業の因果関係判定の相違度 タミフル服用93症例の場合

(2007年4月4日の厚生労働省「安全対策調査会」において報告された10代の異常  
 ・ 行動症例について)

## 企業の判定

因果関係		1.肯定(的)	2.疑い	3.否定(的)	計
担当医の判定	1.肯定(的)	5人 (9%)	34人 (64%)	14人 (26%)	53人 (100%)
	2.疑い	0	21 (62%)	13 (38%)	34 (100%)
	3.否定(的)	0	5 (83%)	1 (17%)	6 (100%)
	計	5 (5%)	60 (65%)	28 (30%)	93 (100%)

# 検定結果(1)

- 因果関係「肯定(的)」の割合

担当医  $53/93 = 57\%$

企業  $5/93 = 5\%$

2標本比率の差の検定で、連続性の補正をすると、 $p < 0.0001$ で有意差あり。

## 検定結果(2)

- 因果関係「否定(的)」の割合

担当医  $6/93 = 6.5\%$

企業  $28/93 = 30.1\%$

2標本比率の差の検定で、連続性の補正をすると、 $p < 0.0001$ で有意差あり。

# 医師は肯定、企業は否定的の事例

- 26番、14歳男子。2006年2月17日、38.5度発熱。A型インフルエンザの確定診断でタミフル75mgを18日夕に服用。21時には自室で休んでいたが、0時頃2階より飛降り、両足骨折。救急搬送で頭部のCT,MRIを実施し、「脳症を疑う所見なし」。23日インフルエンザ軽快し退院。
- 担当医は、「他に原因となる精神疾患、内科的疾患がなく」「**本剤服用による異常行動にて受傷した可能性が高いと思われる**」と記載。
- 企業は、「**本剤投与後に有害事象が発現しているものの、インフルエンザでは多彩な精神神経症状が生じることが報告されていることから、インフルエンザの影響が大きいと考えられる**」と記載。

# 医師は肯定、企業は否定的の事例

- 15番、16歳男子。2005年12月27日、インフルエンザA陽性で、22時頃、また翌朝にタミフル服用。14時半頃弟と口論し、弟を「殺す」自分も「死ぬ」等の発言あり。その後解熱し、興奮は回復。
- 担当医は、「**本剤を中心とした薬処方後に生じた。脳炎の可能性は低く、これまで報告されている有熱期にみられる精神興奮に類似している**」と記載。
- 企業は、「**本剤投与後に有害事象が発現しているものの、インフルエンザの影響が大きい**と考える」と記載。

# 医師は肯定的、企業は「疑い」の事例

- 88番、11歳女子。精神発達遅滞、成長障害がある。2007年3月3日、インフルエンザ迅速検査B陽性でタミフルは32.5mgを一日2回2日間服用。4日に解熱傾向あったが異常興奮発現。5日の19時頃顔の打撲治療の帰途、ガードレールを乗り越えて車に飛び込もうとしたため、祖母が制止したが転倒。6日から回復。
- 担当医は、「知的障害はあるものの、これほど危険を回避できないような異常行動を取ることはない。やはり一定の因果関係があるように思われる」と記載。
- 企業は、「本剤との関連性は否定できないものの、原因不明の成長障害およびインフルエンザ、あるいは併用薬との相乗作用による影響も考えられる」と記載。

## 医師は肯定的、企業は「評価困難」の事例

- 8番、10代男子。2004年2月4日発熱、シンメレル、抗生剤等処方。5日判別テストA型(+)、昼食後13:30にタミフル服用。15:45頃、素足で飛び出し、塀も国道ガードレールも飛び越え、トラックに轢かれ死亡。「胸部外傷によるショック死」と診断。
- 医師は「脳症は考えにくい」「本剤と異常行動の関連は否定できない」と記載。
- 企業は、「本剤投与後に発現しているものの、本剤との因果関係は評価困難」と記載。

# 考 察 ・ 結 論

以上の結果、今回の事例においても、**医師に比較し企業の方が、因果関係の判定を否定的な方向で行っている**ことが判明した。担当医の判定が常に正しいとは限らないことは勿論だが、当該患者に直接接して情報を得て判断しているのが担当医であり、そうした立場にない企業が、担当医の判断を否定する傾向の報告をすることには疑問を抱かざるをえない。

今後、「症例票」の「評価結果」(表2)と「担当医等・報告企業等の意見」(表3)の記載の乖離とその理由につき、検討が必要である。