



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No202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である。

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。

2006年11月17日

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 ※

NPO 法人医薬ビジランスセンター (薬のチエムク) 代表 浜 六郎



I. 報告書のまとめ

1. 研究・報告書の名称：

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、厚生労働科学研究費補助金 平成17年度分担研究報告書 (主任研究者：横田俊平横浜市立大学教授)

2 研究仮説 Research hypothesis

不明瞭：一応、インフルエンザに伴う随伴症状の調査、処方の実態調査

3 調査のデザイン (Study design)

患者集団の観察研究 Population based observational study

4 調査対象 Study subjects

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。該当診療所で連続10人。

5 データ収集 Data collection

1) データ収集の手順 procedure

医師：医師用調査票 (資料1) 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。

医師から診察時に、患者・家族用調査票 (資料2) 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す

2) 収集対象データ項目 items of data

a) 医師用調査票、患者・家族用調査票に共通の項目：

性別・年齢・発熱経緯・症状・薬剤を記載する。

b) 患者・家族用調査票のみの項目：

異常言動の細目内容あり (医師用調査票：以下5項目を異常言動と一括)：

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、突然大声で歌いだす (内容的には歌うだけでなく「叫ぶ」)
4. 理由なく怒り出す、泣き出す、ニヤリと笑う
5. 自分の指を食べ物のように嘔む

参考のため、調査用紙裏面に具体的例文を記載した。

薬剤の項目：解熱剤、抗生物質、シンメトレル、タミフル、リレンザ

c) 医師側の情報のみの項目：

診断方法、ワクチン接種、基礎疾患、合併症として「肺炎」「クループ」

「中耳炎」「筋炎」「ライ症候群」それぞれの併発についても問いている。

治療薬の項目：

アセトアミノフェン、マクロライド、合成ペニシリン、セフエム、シンメトレル、タミフル、リレンザがあげられている（非ステロイド抗炎症剤記入欄は設けられていない）

3)調査票記載欄の構造：structure of data sheets

a)発熱の初日を第1病日とし、

b)1日を朝（6時～12時）、昼（12時～18時）、夜（18時～翌朝6時）に区切り、チェック・マーク記入欄を設け、1週間分を用意

c)医師用調査票：

- ・薬剤を服用、あるいは症状があった場合には該当区間の欄にチェック・マーク「✓」をつける。
- ・非服用や、症状がなかった場合には記載しない。分からない場合は「？」を記載する。

d)患者・家族用調査票：

- ・異常行動・言動の細目の頭に、その症状の有無を、
1.あり 2.なし、3.不明の番号を記入し、症状のあった区間の欄に「✓」
- ・薬剤の服用についても、服用の有無に1.あり、2.なし、3.不明をつけ、服用した区間の欄に「✓」をつける

6. データ解析 Data analysis

1)対象者数-調査票配布数 number of subjects

示されていない。したがって、対象からの脱落数（無回答数）が不明。

2)回答数 number of respondents

医師から：2,846件（タミフル使用2560件、不使用286件）

患者・家族から：2,545件（タミフル使用時期判明2340件、不使用判明184件、合計2524件と、使用時期不明の使用例7件、使用・不使用の不明14件）

3)解析方法 methods of analysis

a)解析方法が報告書に記載されていない

報告書には、区間ごとの異常言動の出現数と、発症割合が、薬剤未使用例、薬剤使用例（使用開始時と既使用およびその合計）に分けて記載され、各区間についてカイ2乗検定によるp値が記載されているが、何を分母としたのかが記載されていない。また、累積出現率をどのような方法で求めたのかに関する具体的な記載がない。

b)数値から推測した分母

- 1.タミフル使用例は区間内使用者総数、
- 2.未使用例は区間開始時点での未使用例数から区間内開始者数を減じた数
しかしながら、報告書中の参考資料に記載された症状発現数とその割合に関する数値をみると、タミフル使用例に関しては、その区間内に開始し

た人と前の区間以前にすでに開始していた人を合わせた人数とし、未使用例数は、それぞれの区間の開始時点での未使用数から、その区間でタミフル服用を開始した人数を減じた人数を用いた場合と、ほぼ一致する（巻末図B）。

c)異常言動症状の累積出現数

異常言動症状累積出現数は生命表法 life table method で求めたと推測される。

d)タミフルの異常言動との関連に関する解析

タミフル服用の異常言動に対する危険度の比較には、COX の比例ハザードモデルが用いられた。薬剤と発熱は時間依存性変数として検討。

ただし、薬剤相互の影響は未調整（したがって、アセトアミノフェンとの関連は、本当はタミフルによるものである可能性がある）。

7 報告書の結論 Conclusions

結果の概要

a)研究内容の要旨より

随伴症状の発現時期は発熱第1～2病日に92%が集中しており、薬剤使用もアセトアミノフェンは第1～2病日に95.4%、タミフルは91.8%を使用していた。

薬剤使用状況と臨床症状との関連性について検討したところ、タミフルと異常言動との関連性はタミフル未使用での発現頻度は10.6%であったのに対し、タミフル使用では11.9%と有意差を認めなかった。なお、同じ期間に異常言動発現とタミフル使用があった場合に、異常言動発現前にタミフルを使用したと仮定した場合のハザード比は1.16で、 p 値0.259で有意差はなく、一方、異常言動発現後にタミフル使用したと仮定した場合のハザード比は0.90であり、 p 値0.463でやはり有意差は認められなかった。

肺炎合併についてみると、タミフル未使用の累積発生率は3.1%、タミフル使用では0.7%であり、また肺炎はタミフル使用前に併発したと仮定した場合のハザード比0.24 (p 値 <0.0001)、使用後に併発したと仮定した場合には0.20 (p 値 <0.0001)で、いずれの場合でもタミフルは肺炎を抑制していた。次シーズンにおいて随伴症状と薬剤使用との時間的関係をより詳細に検討する調査が必要である。

b)結論より

1. 約2,500例の症例について、医師側からと患者・家族側の双方から調査。
2. 医師および患者家族に調査票を個別に配布することによって、より精度の高い情報を得ることが可能となった。
3. 異常言動の出現率は従来の報告と比較して10%と非常に高い値を示した。異常言動の定義および内容に曖昧な点があり、また昨年末よりメディアを中心にインフルエンザの異常言動についての報道が繰り返されてきたために、過剰に報告された可能性がある。結論は来年度以降の調査の結果に持ち越しとした。

4. 今回の実態調査では発熱後7日間の各病日について「朝・昼・夜」と区分した期間において服薬と臨床症候について調査したが、同一の期間に服薬開始と臨床症候新規発現が起きた場合には両者の時間的前後関係を特定できなかった。
5. 異常言動をはじめとする各臨床症候の発現時期は、第1あるいは2病日に90%前後集中していたことより、この時期の詳細な検討が今後重要になった。
6. 多重解析の結果、タミフルと異常言動、けいれん、熱性けいれん、意識障害出現の関連には明らかな有意性はなかったが、明確な結論を導くためには今後の検討が必要である。
7. 今回の調査は、病因的にも社会的にも重要な点を捉えていると思われ、今後さらに時間経過を綿密に追った大規模な検討が必須である。
8. インフルエンザは他の風邪症候群と比較して、様々な随伴症状を呈することから、決して軽い病気でないことが再確認できた。

c)調査資料の「註」より

仮定の多い暫定的なものであり、適切な調査を再度実施することにより検討する必要がある。

II.報告書の意義 Strength of the paper

・社会的意義がある問題について検討しようとしている (と考えられる:好意的に解釈すれば)

III.報告書の問題点 (バイアス、偶然の誤差などが生じうる可能性)

Weakness of the paper (bias, chance etc)

1. デザイン上の問題点

1)開始区間内の有害事象か否かの判定不能な調査票

この種の調査では、有害事象かどうかを捉えるには、ある薬剤を使用する前の事象か、薬剤を使用した後の事象かの区別が必ず必要である。特にタミフルによる有害反応は服用数分後にも出現しうるので、服用前であったか服用後であったかの区別は極めて重要である。その区別のためには、薬剤使用開始時点と、症状出現時点を正確に記載する必要があり、さらには、症状出現は薬剤服用のどの程度前であったか、どの程度の時間後であったかを記載してもらうようにする。

ところが今回の調査用紙では、タミフル服用開始区間に有害事象が出現した場合には、その前後関係が聞かれていないために前後関係は全く不明である。

このような場合には、安全の見地からは、すべて薬剤服用後に症状が生じたとして処理すべきである。

便宜的な方法としては、少なくとも半数が服用後に生じたとし、その場合のオッズ比を求め、その倍率にしたがい、タミフル服用後の症状と未服用時の服用の割合を推定し、オッズ比を求めなおすべきである。

2) 使用者が未使用者に、有症状者が無症状者に誤分類される危険性がある

上記とも関連するが、この種の調査では、薬剤使用開始時点と、症状出現時点を正確に記載し、また薬剤使用開始と症状出現の前後関係を確認することで、未服用時の症状出現か否かを正確に知ることができる。

しかしながら、この調査では、使用区間や症状出現区間にチェックを入れる方式であるため、チェック漏れにより、使用者が未使用者に、有症状者が無症状者に誤分類されやすい。

使用者が未使用者に誤分類されると、タミフルの害を過小評価することになり、危険である。しかし、この誤分類によるバイアスは、調査結果を適切に処理しても解決できないバイアスである。

3)非ステロイド抗炎症剤が調査されていない（記入欄が用意されていない）

非ステロイド抗炎症剤はインフルエンザにかぎらず、ウイルス感染や細菌感染に際して炎症性サイトカインの誘導を増強させ、異常言動を生じさせることが知られている。このように、既知の異常言動誘発因子のなかでも最も重要な非ステロイド抗炎症剤が調査されていないので、タミフル未使用例において、すでに非ステロイド抗炎症剤が使用された場合には、未使用時での異常言動の頻度を増加させうる。

4)重症例が重症例として捉えられない

重症例があっても、その項目がないために、軽症例のどれかに紛れ込んでしまう。

5)記入者・調査票提出に関係したバイアスの可能性

a)タミフル不使用かつ異常言動非発症例の調査票は提出されない傾向がありうる

タミフルを服用した人は異常言動出現の有無にかかわらず調査用紙を提出する傾向が高いであろうし、タミフルを服用しなくとも、何らかの異常言動が出現した場合にも調査用紙を提出する傾向が高くなることが容易に推測される。しかしながら、タミフルを服用もせず、異常言動を生じなかった場合には、上記の場合に比較して、調査用紙を提出しない場合が多くなるであろう。

つまり、タミフルを不使用かつ異常言動非出現例では、タミフル使用あるいは、異常言動出現者に比べて、調査票の提出頻度は低くなると考えられる。医師も電話等で積極的に確認するなどの努力が少なくなることが予測される。

このため、非使用例中の異常言動非発症者が減少し、発症割合が実際よりも高くなり、タミフルの害を過小評価することにつながりうる。

b)タミフル未使用者が異常言動を高率に報告する可能性

タミフルを処方しない医師、処方されても使用しない（子どもに使用させない）家族は、タミフルの害に関する情報をより多く持ち、健康問題に関心が高い可能性がある。その場合は、医師も家族も、未使用例の異常言動などの症状をもよく観察し、積極的に報告するかもしれない。そうすれば、タミフルと意識障害の関連を過小評価してしまうことにつながる。

2. 解析手続きと解析方法の問題点

1) 調査票交付者数が記載されず、回収例のみを解析

報告書が、第三者の検討に堪える科学的な論文であるためには、記入者によるバイアスの可能性中、最も重大と思われる 5-a) のバイアスの可能性がどの程度かを知るための情報が必要である。

そのデータは、調査票交付者数である。回収率は判明しているので、その情報があれば、回収率も判明するからである。

しかし、この重要なデータ（調査票交付者数）が報告書には記載されていない。

2) 発症割合の計算に用いた分母と分子の誤り

各区間の異常言動発症割合を求めるためには、分子と分母を正確に定義し、それに該当する数字を計算する必要がある。

与えられたデータから可能な限り理想的な分母と分子をするとすれば、以下のよう方法である。

a) 分母（巻末図A参照）

タミフル使用例＝当該区間(含む)までの累積数－当該区間の開始数／2－服用中断数 (1)

未使用例＝当該区間開始時の対象数－当該区間のタミフル開始数／2 (2)

b) 分子

タミフル使用例＝既使用者中の発症者数＋タミフル開始者からの発症者数／2 (3)

未使用例＝当該区間終了時の未使用者からの発症数
＋タミフル開始者からの発症者数／2 (4)

つまり、新たにタミフルを開始した人に関しては、タミフル使用者と未使用者に公平に2分の1ずつ分配して計算する。この方法がもっとも公平である。

ところが、報告書の場合、

a) 分母は（巻末図B参照）、

タミフル使用例＝当該区間(含む)までの累積数 (5)

未使用例＝当該区間開始時の解析対象数－当該区間のタミフル開始数 (6)

であり、タミフル使用例は、(1)よりもかなり多くなり、未使用例は(2)よりもかなり少なくなる。いずれも、タミフルの発症割合、タミフルと未使用時の発症割合の差、オッズ比、をいずれも低くする方向に働く。

報告書では

b) 分子を、服用開始区間での発症例は、全例をタミフル使用後の発症(7)(8)とするか、あるいは、全例を未使用後に発症 (9) (10)とするかで解析している。

タミフル使用例＝既使用者中の発症者数＋タミフル開始者からの発症者数 (7)

タミフル未使用例＝当該区間終了時の未使用者からの発症数のみ (8)

または、

タミフル使用例＝既使用者中の発症者数のみ (9)

タミフル未使用例＝当該区間終了時の未使用者からの発症数
＋タミフル開始者からの発症者数 (10)

である。

全例をタミフル使用後の発症とするのはともかく、「全例を未使用後に発症とする」などは仮定することすら無意味である。

そこで、分母を(1)、(2)、分子を(3)(4)の方法で異常言動の発症割合を比較する。

3. 適切な解析方法による解析結果

1) これまでの症例から判断し異常行動は初回服用後が多いことを考慮すべき
 これまでのケースシリーズで経験されたタミフルによる異常行動やせん妄、睡眠中の突然死例の大部分が、1回目の服用後である。動物実験による死亡が1回目の服用後であることとも共通している。

2) 開始区間のタミフル使用者は、両群に2分の1ずつ振り分けて分母に加え、発症者は両群同数であったとして暫定的に解析

そこで、初日の朝と昼について、開始区間のタミフル使用者を、タミフル使用、未使用両群に2分の1ずつ振り分けて分母に加え、発症者は両群同数であったとして暫定的に解析した。

その結果を表1に示す。なお、『薬のチェックは命のチェック』速報版No71で報告したのは、医師の情報に基づいた異常言動についての解析結果だけである。今回は、患者・家族の情報に基づき、異常言動の症状別に、時期を分けて詳細に解析した。

1日目の昼のオッズ比はいずれの症状についても有意に高く、3を超えていた。1日目朝昼をMantel-Hanszel法で統合すると、いずれも、 $p < 0.05$ で有意であり、いずれもオッズ比が3前後であった。

表1 タミフル使用と異常言動出現のオッズ比 (初日の朝昼)

(タミフル開始区間の開始者数と症状出現者数をそれぞれ、
 タミフル使用者と未使用者に2分の1ずつ配分して計算)

	A 幻視・幻覚	B おびえ・恐怖	C 突然大声	D 怒り出す	E 異常言動 (医師情報)
基準=1	1	1	1	1	1
1日目朝	1.86	2.66	2.50	3.57 *	1.08
1日目昼	5.52**	4.04***	3.34***	3.07 **	3.34**
1日目朝昼(※)	4.04 *	3.57***	3.17***	3.22***	2.75*

A～D：異常言動の個別情報 (A～D) は患者・家族の情報 (調査票) による

※：Mantel-Hanszel 法による統合オッズ比 *： $p < 0.05$ **： $p < 0.01$ ***： $p < 0.001$

タミフル開始区間内の発症者の半数をタミフル使用後と仮定しても、このオッズ比であるということは、1日目の前半 (朝と昼) に関しては、未使用時の発症が1人に対して、タミフル使用後には3人以上の割合で発症したことを意味しよう。

つまり、タミフル開始区間内の発症者のうち、タミフル服用後の発症は、2分の1ではなく、4分の3以上ということの意味する。