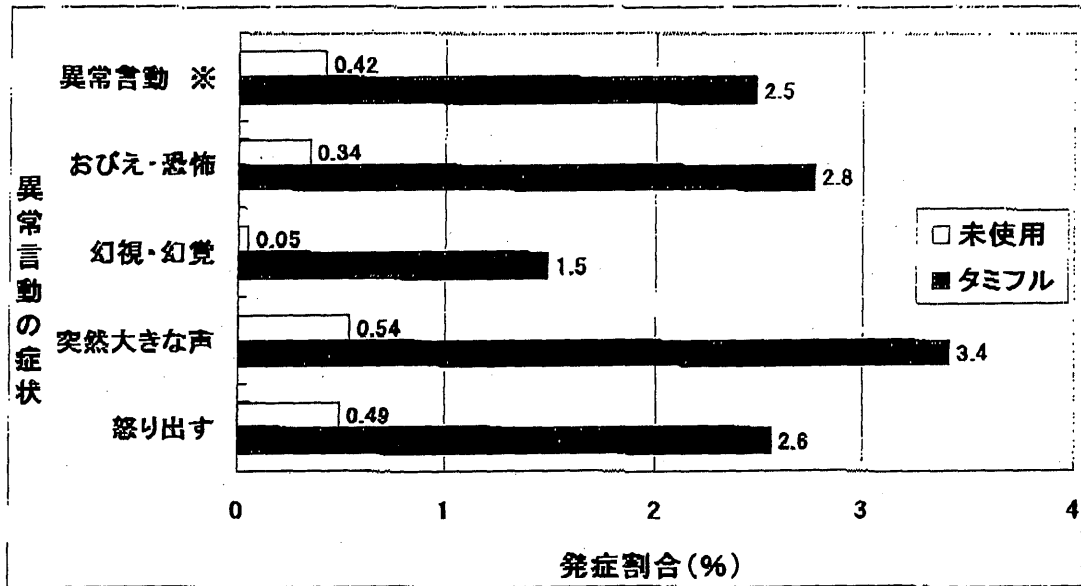
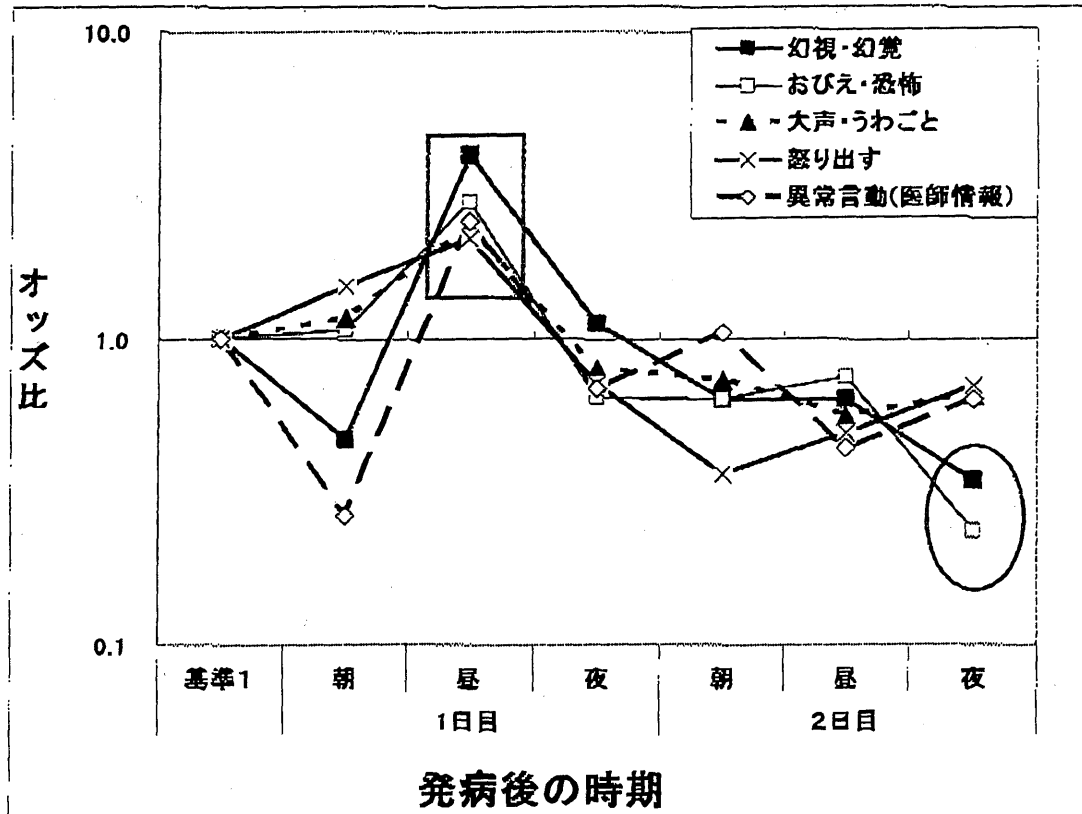


図4 異常言動の頻度比較 (タミフル使用後 vs 未使用時：初日昼)
すべてがタミフル使用後発症したとして計算



※：医師情報による。 症状別オッズ比とそのp値については表3参照

図5 オッズ比の推移 (分母を報告書どおり、タミフル使用後半数発症と仮定)



分母を報告書どおりとし、半数がタミフル使用後に発症したと仮定すると、初日の昼には有意に高率に発症 (□印) 2日目夜には幻視・幻覚、おびえ・恐怖が有意に低率となる (○印)。この矛盾した現象は、報告書の分母と分子のとり方の誤りに基づくと考えられる。

5. 報告書どおりの分母で半数がタミフル未使用時と仮定すると大きな矛盾が生じる

図5は、分母を報告書どおりとし、分子（症状発症社）の半数がタミフル使用後に発症したと仮定した場合のオッズ比の推移である。

このようにして計算すると、初日の昼には有意に高率に発症し、2日目以降は、オッズ比が軒並み1未満となり、初日夜（おびえ・恐怖）および2日目夜（幻視・幻覚、おびえ・恐怖、医師情報による異常言動）には有意に低率（オッズ比の95%信頼区間の上限が1未満となり、 $p < 0.05$ で有意）となった。

この矛盾した現象は、報告書の分母のとり方が間違いであることを如実に示している。

6. 異常言動の累積発症割合

報告書では、累積発症割合を、タミフル未使用時10.6%、タミフル使用例で11.9%と計算し、有意でなかったとしている。報告書では明確には記載していないが、区間毎に未発症頻度を計算し、それを積算して1から引き算する、いわゆる、life table method（生命表法：LMT法）によって計算したものと考えられる。そこで、この方法で計算し、検証した（各区間のタミフル開始者数はp18資料4-5、タミフル使用者と未使用者の異常言動発症数はp20資料4-7(1)による）。

タミフル使用開始区間の人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、上記の推定から判断してタミフル使用開始区間の発症者は全てタミフル服用者と仮定して累積発症割合を計算すると、タミフル未使用時の8.9%に対して、タミフル使用例は14.3%、オッズ比は1.7 ($p = 0.006$)であった（NNH=19）。

タミフル未使用例においても異常言動が最も高頻度に発症すると考えられるインフルエンザ発症初日の昼までの終了時点で見ると、未使用時は0.9%に対して、タミフル使用例では3.1%であった（オッズ比3.3）。初日終了時点では、非使用時には5.1%、タミフル使用例では9.5%であった、オッズ比は1.9 ($p < 0.002$)であった（NNH=23）。

7. 小児の嘔吐は、臨床試験で、初日のみ有意であった

表4 タミフルと嘔吐の関係——小児に治療目的で使用したランダム化比較試験（RCT）における1日目の嘔吐の頻度とNNH（害反応誘発必要数）

症状	プラセボ (n=517)		タミフル (n=515)		オッズ比 (95%信頼区間)	NNH
	数	%	数	%		
嘔吐(1日目)	16	3.1	51	9.9	3.44 (1.88-6.38)	15
嘔吐(2日目以降)	32	6.2	26	5	0.81 (0.47-1.43)	
嘔吐(全体)	48	9.3	77	15	1.72 (1.15-2.57)	18

新薬承認情報集（製品概要：NAP）[9a]のデータから、医薬ビジランス研究所で解析。

嘔吐の頻度が、1日目だけ有意であったことと、睡眠中の突然死や異常行動が服用初回に起きやすいこと、今回の報告書で初日昼の異常言動が特に高率であったことと、共通する現象である。

NNH: Number needed to Harm(害反応誘発必要数)

小児を対象としたタミフルによる治療に関するランダム化比較試験が実施され、嘔吐の頻度が有意に高かった[9a]。その結果で特徴的なことは、頻度の高いのは1日目のみ

(オッズ比 3.44 ; 95%信頼区間 1.88-6.38、 $p=0.000009$) という点である。2日目以降は有意の差がない(オッズ比 0.81 ; 0.46-1.42、 $p=0.43$)。全体ではオッズ比 1.72 (1.15-2.57、 $p=0.0053$) であり1日目よりも全体ではオッズ比が低値となった(表4)。

これは、インフルエンザ罹患の初期に特に、BBB (血管-脳関門) が障害されやすく、タミフルはよく通過し、脳内によく移行するが、インフルエンザ罹患2日目には通過が不良となるとともに、脳内へのタミフルの移行が少なくなり、嘔吐の頻度が減少するものと考えられる。

睡眠中の突然死や異常行動が服用初回に起きやすいこと、幻覚をはじめとする異常言動の症状が、初日の昼間に特に高頻度であったが、全体(累積)ではオッズ比が低くなったという今回の報告書のデータと極めてよく一致している。

8. FDAの情報では、せん妄の3分の2は1回目使用後

今回公表されたFDAの神経精神症状に関する解析結果[10]は、全体(103例)中の大部分(92%)が日本からの症例である。その情報では(詳細は本号p●~●)、異常行動を伴う「せん妄」60例中、約3分の2に相当する38例(63.3%)が1回目の使用後に発症している。そして、3分の2が4時間以内、大部分(90%以上)が使用後6時間以内に発症している。これも、今回の厚労省報告書のデータを解釈する際には、充分考慮しなければならない重要な点である。

9. 服用終了後の肺炎は有意に高率：ランダム化比較試験より

小児の治療を目的としたランダム化比較試験をまとめたデータ[9a]では、服用終了後の肺炎の合併がプラシーボ群517人中1例(0.2%)に対して、タミフル群では、515人中8例(1.5%)あった(オッズ比 8.1 ; 1.04-174.2、 $p=0.021$) (表5)。

肺炎の合併については、動物実験でも実証されている[9b]。ラット2週間静脈内投与実験の高用量群(100mg/kg 静注)で、6例中3例に肺肺炎がみられ、うち1例では臨床症状として喘鳴があり、広範囲な出血性炎症と、常在細菌の感染が疑われたからである。

今回の報告書では、肺炎の合併がタミフル群に少なかったとしているが、調査期間は7日間であり、肺炎の合併頻度が高まるそれ以降の情報はなにも収集していないのであるから、肺炎が少なくなったとはとても言えない。

表5 タミフルと肺炎の関係——小児に治療目的で使用したランダム化比較試験(RCT)における服用終了後の肺炎の頻度とNNH(害反応誘発必要数)

症状	プラセボ (n=517)		タミフル (n=515)		オッズ比 (95%信頼区間)	p値	NNH
	数	%	数	%			
	肺炎(服用終了後)	1	0.2	8			

服用終了後には肺炎を合併しやすいことが明瞭に示されている。

10. 調査方法、解析方法、データ解釈の誤り

報告書には、以下に示すように、タミフルと異常言動との関連を出難くする欠陥が多数存在する。

【調査方法】

- 1) 調査票配布者数の記載なく回収率が不明、という基本的欠陥がある
各医師は10人ずつに調査票を手渡しているはずであるが、報告書p14の回収状況で医師用調査票の都県別回収数は、10の倍数にはなっていない。すなわち、相当な回収もれがあると考えられる。また医師用と患者家族用でも大きく回収数が異なっている。タミフルを使用せず異常言動を発症しなかった例は未回収者に高頻度で混入しうるため、未回収例が除かれることにより、タミフル未使用例の分母が小さくなり、未使用例の発症割合が大きくなるため、タミフルの害を過小評価することにつながる。
- 2) 非ステロイド抗炎症剤 (NSAIDs) の記載欄がない
そのため、非ステロイド抗炎症剤で誘発された異常言動が、当然ながらタミフル未使用例に入ってきて、その発症割合を大きくするため、タミフルの害を過小評価することにつながる。
- 3) その他、タミフル使用例が未使用群に容易に混入しうる調査票
チェック漏れはタミフル未使用、症状非発現となり、誤分類が生じやすい。
- 4) 軽症例が多く混入する手法：重大な害の検出が困難である
具体的症状の例として軽症例が多く上げられているが、異常行動からの事故につながりうる例などは書かれていないため、軽症例が多く収集されたと考えられる。それにもかかわらず、幻視・幻覚のオッズ比は極めて高い値であった。
- 5) タミフル中断例が分母から除かれていない
タミフルにより、異常言動や他の副作用が出るなど、その他の理由でタミフルの服用を中断することが十分ありうるが、その情報がない。
- 6) 肺炎は7日しかデータを収集していない：
ランダム化比較試験では、5日間タミフルを使用し、服用終了後も経過を観察して、有意に肺炎が増加した。ところが、今回の調査では、発症7日目までの観察しかしていないのに、肺炎が少なくなったとしている。
根本的な誤りであり、この点も訂正が必要である。

【解析方法】

- 7) 分母と分子のとり方が誤っている
—タミフル使用群は分母を過大に、未使用群は、分母を過少にとっている—
—「全ての症状がタミフル使用前に発症」はあり得ない仮定であり間違い。
暫定的には、タミフル使用前と使用後を2分の1ずつとして計算すべき
- 8) タミフルの影響を調整していないため、アセトアミノフェンとの関連は言えない
アセトアミノフェンとの関連が指摘されているが、タミフルとの交絡が調整されていないため、この関連は意味がない。アセトアミノフェン単独ではなく、タミフルを使用している場合にアセトアミノフェンで解熱することが異常行動と関連している可能性がありうる。これはこれまで、詳細な経過が判明している症例報告を検討した結果でも示唆されていることである。

【データ解釈】

- 9) 報告書どおりの解析なら、初日昼は有意に高頻度となり、2日目以降は有意に低率となる。この「逆転現象」が本当なら、タミフルは、当初異常言動を誘発し、2日目

以降は、異常言動を抑制する、ということになる。いずれにしても、精神神経系に作用する物質であることを示している。

累積オッズ比が比較的低くなるのは、最大頻度の初日の昼間の大きな差が、2日目以降に消失する差、あるいは計算方法の間違ひのための逆転オッズ比により薄められるためと考えられる。

したがって、この逆転現象は、大きなバイアスと、解析方法の誤りを示唆する。

1.1. タミフルによると考えられる毒性徴候のスペクトル

低体温-せん妄/異常行動-幻視・幻覚-呼吸抑制, 睡眠時突然死など

タミフルによると考えられる毒性徴候のスペクトル (低体温-せん妄/異常行動-幻視・幻覚-呼吸抑制, 睡眠時突然死など) を表6に示した。

表6 タミフルによると考えられる毒性徴候のスペクトル

低体温-せん妄/異常行動-幻視・幻覚-呼吸抑制, 睡眠時突然死など

1. 呼吸以外の抑制系症状：低体温、行動抑制（動こうにも動けない）、睡眠（午睡とされているのも、眠気によるものと考えられる例が少なくない）
2. 呼吸抑制（呼吸異常、呼吸不規則、呼吸停止）、顔色蒼白、チアノーゼ、黒っぽい
3. 呼吸抑制に続発する状態：低酸素性痙攣、虚脱、心肺停止、死亡
4. 精神系（せん妄、異常行動、錯乱）、神経系（意識低下、意識消失）
5. 感覚異常
 - a) 視覚：大きく見えたり小さく見えたり、白無地が縞模様に見える等
 - b) 聴覚：ガンガンと耳の中で鳴る、静かになるとうるさい等
 - c) 知覚：急に体の一部が痛くなる等

たとえば、けいゆう病院小児科部長菅谷憲夫氏[11]は、32.2℃、あるいは34.7℃の例を報告し、「低体温に関して、やはりタミフルが関連している可能性はあると思います。手足がチアノーゼっぽくなったり、顔色が少し悪くなったり」「小児だけかと思ったら、成人例がありますね。ある程度タミフルに関連した事象ではないかと思っています。」と述べ、低体温は極めて特徴的なタミフルの副作用としている。低体温はタミフルが脳内に移行したことを明瞭に示しており、これが1歳未満だけでなく成人にもあることまで認めている。また、チアノーゼが生じた例も指摘している。

NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）への相談例にも、個別症状単独出現例のほか、症状複合例も少なくない。たとえば、低体温と行動抑制・記憶途絶・幻覚が出現した30歳の女性は、34.1℃まで体温を測定したことは覚えているが、以後記憶が途切れた。記憶が戻った後も気力なく、家族を呼ぼうにも声も出ない、幻覚や幻聴も出現したと述べていた。また、低体温は1週間持続したそうである。

せん妄・呼吸抑制・チアノーゼの14歳男性（副作用被害救済制度に申請済み）は、2回目のタミフルを服用（薬剤はこれだけであった）、1時間後にせん妄状態となり、激しい呼吸困難、チアノーゼを呈した後眼球が上転した。呼吸が小さく、体温37.4℃。その約5時間後にも、アセトアミノフェンを服用して体温が低下したところ、せん妄（錯乱、意味不明の言動）が生じ、記憶がところどころ途切れている。2回目のタミフル使