

調査票記載欄の構造としては、発熱初日を第1病日とし、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て1週間分を用意した。医師用調査票は、薬剤を服用した場合や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、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「?」を記載した。一方、患者・家族用調査票では、異常行動・言動の細目の頭部分に、その症状の有無を、1.あり 2.なし、3.不明の番号を選び、症状のあった区間の欄に「✓」をつけ、薬剤の服用についても、服用の有無に1.あり、2.なし、3.不明を選び、服用した区間の欄に「✓」をつけた。

(3) データ解析

対象者数すなわち、調査票配布数は示されていない。したがって、対象全体から何人が脱落したかその数(無回答数)が不明。医師からの回答数は2,846件(タミフル使用2560件、不使用286件)であった。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)。

解析方法は、報告書には明瞭には記載されていない。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。

しかし、症状発現数とその割合に関する数値を計算で求めて推測するかぎり以下のような方法が用いられたであろう。

- a) タミフル使用例: ①その区間にタミフルを開始した人数 ②タミフル既使用者数
- b) 未使用例: その区間終了時点でもなおタミフルを未服用の人
- c) 異常言動症状の累積出現率は生命表法 life table method で求めたと推測される。
- d) タミフル使用と異常言動との関連については、COXの比例ハザードモデルが用いられたことは明記されている(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)。

(4) 報告書による結果の概要

a) 研究内容の要旨より  
 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。

b) 結論より

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。

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。

【2】報告書の問題点(調査方法、解析方法、データ解釈)について

1. 報告書のデータが直接示しているタミフルの危険性

報告書中の、資料4-7(1)(p20)の第1日目の部分を以下に示す。

第1日目の昼の異常言動発症割合は、未使用例(昼終了時点でもなおタミフル未使用例)0.5%に対して、タミフル使用例は、既使用例だけで1.8%、使用開始例と合わせて1.9%であった。未使用例0.5%とタミフル使用例合計1.9%で $\chi^2$ 乗検定をして $p=0.004$ であったことが報告書に記載されている。ただし、使用開始例における異常言動は、タミフル使用前の可能性も否定できない。

そこで、そうしたあいまいさを伴わない数字として、未使用例0.5%(10/2209)と既使用例1.8%(6/330)だけで比較したところ、オッズ比4.1( $p=0.012$ )でや

資料4-7① 薬剤使用状況別の臨床症候の経時的な発現数(%) : タミフルと異常言動

	薬剤未使用	薬剤使用				総計	$\chi^2$ 検定 p値
		計	使用開始	既使用			
第1病日							
朝	14 0.6%	1 0.3%	1 0.3%	—	15 0.5%	0.520	
昼	10 0.5%	12 1.9%	6 2.0%	6 1.8%	22 0.8%	0.004	
夜	84 4.8%	54 5.1%	26 6.0%	28 4.5%	138 4.9%	0.537	

下線は筆者

表1: 発熱初日の昼における異常言動発症割合の比較(タミフル既使用 vs 未使用)  
 報告書資料4-7(1)(p20), 資料4-15(1)~4-15(4)(p35, 36)データより

	タミフル既使用 *a			未使用 *b			オッズ比 *c	95%信頼区間 *d		p値
	N	有症状	%	N	有症状	%		下限	上限	
異常言動 *c	330	6	1.8	2209	10	0.5	4.1	1.31	12.24	0.012
おびえ・恐怖	316	6	1.9	1895	7	0.4	5.2	1.55	17.44	0.006
幻視・幻覚	316	2	0.6	1895	1	0.05	12.1	0.86 *e	337.93	0.055
突然大声	316	7	2.2	1895	11	0.6	3.9	1.35	10.92	0.009
怒り出す	316	6	1.9	1895	10	0.5	3.7	1.18	11.02	0.018

\*a:分母も分子も朝の使用者 \*b:分母も分子も午後6時まで未使用 \*c:医師情報 \*d: Cornfield法 \*e: Taylor Seriesによる相対危険は12.0(95%信頼区間:1.09-132.4)

資料4-15① 薬剤使用状況別の症状の経時的な発現数(%) : タミフルとおびえ・恐怖

第1病日	薬剤未使用	薬剤使用				総計	χ <sup>2</sup> 検定 p値
		計	使用開始	既使用			
朝	14 0.7%	5 1.6%	5 1.6%	—	19 0.8%	0.105	
昼	7 0.4%	13 2.2%	7 2.5%	6 2.0%	20 0.8%	0.001	
夜	57 4.0%	44 4.6%	26 6.8%	18 3.2%	101 4.2%	0.026	

資料4-15② 薬剤使用状況別の症状の経時的な発現数(%) : タミフルと幻視幻覚

第1病日	薬剤未使用	薬剤使用				総計	χ <sup>2</sup> 検定 p値
		計	使用開始	既使用			
朝	7 0.3%	1 0.3%	1 0.3%	—	8 0.3%	0.992	
昼	1 0.1%	7 1.2%	5 1.8%	2 0.7%	8 0.3%	0.000	
夜	24 1.7%	28 2.9%	11 2.9%	17 3.0%	52 2.2%	0.130	

資料4-15③ 薬剤使用状況別の症状の経時的な発現数(%) : タミフルと突然大声・うわごと

第1病日	薬剤未使用	薬剤使用				総計	χ <sup>2</sup> 検定 p値
		計	使用開始	既使用			
朝	10 0.5%	4 1.3%	4 1.3%	—	14 0.6%	0.108	
昼	11 0.6%	16 2.7%	9 3.1%	7 2.3%	27 1.1%	0.000	
夜	82 5.7%	71 7.5%	34 9.0%	37 6.5%	153 6.4%	0.079	

資料4-15④ 薬剤使用状況別の症状の経時的な発現数(%) : タミフルと怒り出す

第1病日	薬剤未使用	薬剤使用				総計	χ <sup>2</sup> 検定 p値
		計	使用開始	既使用			
朝	13 0.6%	7 2.3%	7 2.3%	—	20 0.8%	0.009	
昼	10 0.5%	12 2.1%	6 2.1%	6 2.0%	22 0.9%	0.009	
夜	36 2.5%	25 2.6%	10 2.7%	15 2.6%	61 2.6%	0.980	

下線は筆者

より有意であった。この比較は、後述する誤分類の可能性は別とすれば、確実なタミフル未使用者と確実なタミフル既使用者間での比較であり、極めて信頼性が高い数字である(少なくとも開始区間を分母と分子とも2分の1ずつするよりも確実)。

また、資料4-15(1)~4-15(4)(p35,36)

のうちの第1日目の部分を上に示す。おびえ・恐怖、幻視・幻覚、突然大声・うわごと、怒り出すなどの症状は、患者・家族からの情報を直接集計したものである。

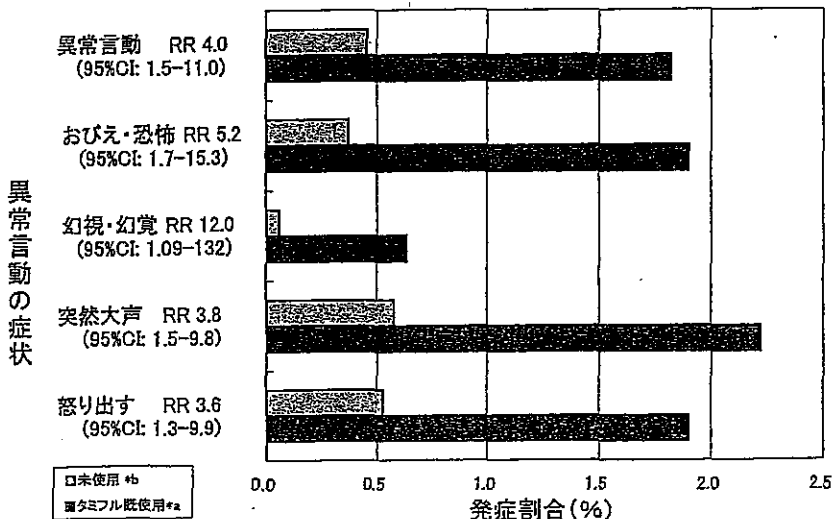
報告書に記載されている数字を用いてタミフル既使用例からの発症割合と、確実な未使用例からの発症割合を表1および

図1に示した(表1にはオッズ比とCornfield法95%信頼区間、図1には相対危険とTaylor Series95%信頼区間を示した)。

報告書中のデータからタミフル未使用確実例とタミフル使用確実例(既使用例)の異常言動の発症割合を発症初日の昼についてそれぞれ求めると、おびえ・恐怖は0.4%に対して1.9%、幻視・幻覚は0.05%に対して0.6%、突然大声・うわごとは0.6%に対して2.2%、怒り出すは0.5%に対して1.9%と、いずれの症状もタミフル既使用例で高率に発症していた。

図1: 発熱初日の昼における異常言動発症割合の比較(タミフル未使用 vs 既使用)

報告書資料4-7(1)(p20), 資料4-15(1)~4-15(4)(p35,36)データより



\*a:分母も分子も朝の使用者 \*b:分母も分子も午後6時まで未使用  
RR=相対危険(95%CI=Taylor Seriesによる相対危険の95%信頼区間)

2. 使用開始区間の分母はタミフル使用者/未使用者2分の1ずつすべき

報告書でも認めているとおり、タミフルを開始した区間に症状が出現した場合に、その前後関係が不明である。しかし、使用開始区間における症状発症者数も相当あるため、分母も分子も、できるかぎり公平な使用-未使用の割合を推定した発症割合の算出を試みるべきであり、それは可能である。

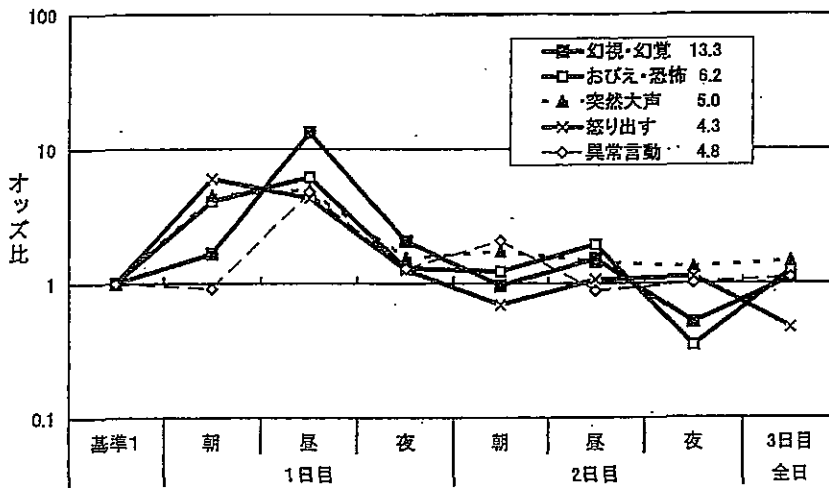
分母については、発熱初日に朝から受診したとしても、タミフル服用は正午前になることが多いであろう。また、正午

表2: タミフル使用と異常言動出現のオッズ比  
(5分の4がタミフル使用後発症したとして計算)

		A. 異常言動	B. おびえ・恐怖	C. 幻視・幻覚	D. 突然大声	E. 怒り出す
1日目	朝	0.92	4.07*	1.67	4.51*	6.00**
	昼	4.80***	6.18****	13.3***	4.98***	4.30**
	夜	1.29	1.30	2.07*	1.53*	1.26
2日目	朝	2.08	1.23	0.96	1.74	0.69
	昼	0.88	1.94	1.52	1.45	1.06
	夜	1.01	0.35	0.51	1.32	1.12
3日目(全日)		1.10	1.25	1.10	1.47	0.47

A: 医師情報による. B~E: 異常言動の個別情報は患者・家族の情報(調査票)による  
\*: p<0.05 \*\* : p<0.01 \*\*\* : p<0.001 \*\*\*\* : p<0.00001 3日目は Mantel-Haenszel 法による統合オッズ比

図2: 異常言動オッズ比(タミフル vs 未使用時)の推移  
開始区間の症状の5分の4がタミフル服用後とした場合



3日目は Mantel-Haenszel 法による統合オッズ比

表3: タミフル使用と異常言動出現のオッズ比  
(開始区間の症状のすべてがタミフル使用後とした場合)

		A. 異常言動	B. おびえ・恐怖	C. 幻視・幻覚	D. 突然大声	E. 怒り出す
1日目	朝	1.16	5.49**	2.15	6.12**	8.39***
	昼	5.99****	8.34****	31.1****	6.56****	5.37***
	夜	1.53	1.63*	2.46***	1.86***	1.45
2日目	朝	2.51	1.45	0.96	1.74	0.80
	昼	1.10	3.06	2.18	1.85	1.37
	夜	1.20	0.38	0.56	1.30	1.30
3日目(全日)		0.95	1.33	1.10	1.47	0.63

Aは医師情報, B~E: 異常言動の個別情報は患者・家族の情報による  
\*: p<0.05 \*\* : p<0.01 \*\*\* : p<0.001 \*\*\*\* : p<0.00001 3日目は, Mantel-Haenszel 法による統合オッズ比

以降に服用するとしても、それは、1日2回服用のうちの最初のものが多いと思われる。午後の早い時間帯に使用開始していると思われる。

このように、使用時間の不均等はあるとしても、途中脱落あるいは途中参入のあるデータを扱う疫学調査の場合、その処理は、以下のようにおこなうのが通例である。

すなわち、その区間内で脱落がある場

合は、開始区間当初の人数から区間内脱落者数の半数を減じた数を発症割合算定の分母とする。また、途中参入のある場合には、開始区間当初の人数に区間内参入者数の半数を加えた数を発症割合算定の分母とする。

3. 初日の昼は、約5分の4がタミフル使用後の症状出現とするのが妥当

分子(発症数)については、既使用者

と未使用者における発症の相対危険(図1参照)がいずれも約4程度(あるいはそれ以上)であったことを考慮すべきであろう。なぜならば、タミフル使用開始区間におけるタミフル使用者と、未使用者は、すでに同数と仮定しているので、相対危険が4の場合、発症者の5分の4はタミフル使用後に発症し、残りの5分の1はタミフル未使用時に発症したと考えられるからである。

したがって、タミフル開始区間の発症者数を含めて異常言動の発症割合を求める場合には、タミフル使用者:未使用者を4:1で配分して計算すべきである。

この方法で計算した場合、発熱初日の昼における、タミフル未使用者とタミフル使用者の異常言動の発症割合は、医師情報による異常言動は0.5%に対して2.2%、おびえ・恐怖は0.4%に対して2.5%、幻視・幻覚は0.1%に対して1.3%、突然大声・うわごとは0.6%に対して3.0%、怒り出すは0.5%に対して2.3%といずれもタミフル使用者の発症割合が有意に高かった(表2, 1日目昼のオッズ比参照: p値はいずれも0.01未満であった)。

表2および図2は、この方法で計算した場合の各区間のオッズ比の推移を示したものである。

4. 他の重大なバイアスを考慮すればオッズ比はさらに高くなる

一開始区間内タミフル使用者中の発症者は全て使用後とするのが現実的

さらに、タミフル不使用でかつ異常言動の症状がなかった場合には、調査票が回収され難く、これも未使用者の発症率が過大評価され、タミフルの害が過小評価されることにつながる。

また、タミフルを服用開始した区間における異常言動の発症がタミフル服用前であったか後であったか不明であれば、安全重視の見地からすればすべてがタミフル服用後に生じたと考えておくべきである。

そこで、タミフル服用開始区間における異常言動発症者がすべてタミフル服用後に生じたと仮定して、計算したオッズ比の推移は、表3および図3のごとくなる。

図4は、初日の昼に生じた異常言動の発症割合を、タミフル使用例と、未使用時と比較したものである(オッズ比と有意性については表3参照。分母と分子のとり方は表3に同じ)。これをみれば、

図3：異常言動オッズ比（タミフル vs 未使用時）の推移  
開始区間の症状のすべてがタミフル服用後とした場合

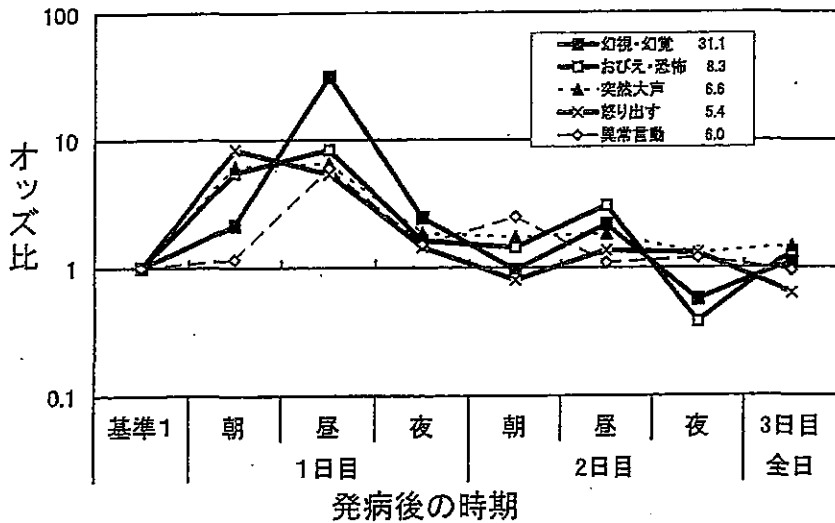
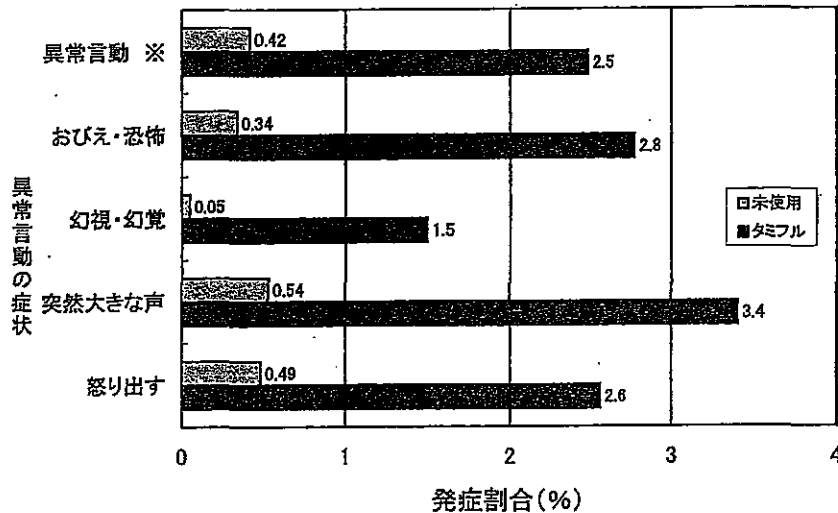
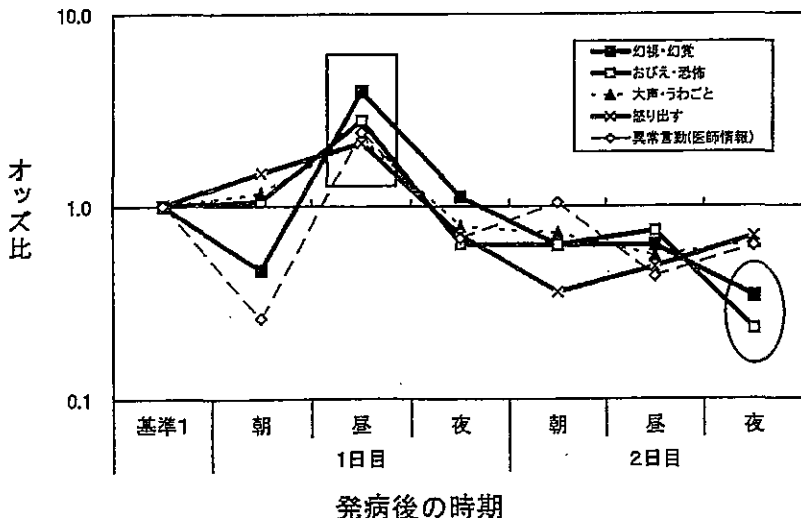


図4：異常言動の頻度比較（タミフル使用後 vs 未使用時：初日昼）  
すべてがタミフル使用後発症したとして計算



※: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、タミフル服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差づくと考えられる。

タミフル未使用時に比較して、タミフルが異常言動を著しく起しやすいことが、さらに一目瞭然である。

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。

この矛盾した現象が本当であるなら、タミフルは、異常言動を起すだけでなく、異常行動を抑制する作用(効果)を有することになる。すなわち、タミフルが強力な精神神経作用を有する物質であることを意味している。

こうした作用を有する物質(薬剤)としては、ベンゾジアゼピン剤やバルビタール剤、あるいは麻酔剤がありうる。使用開始当初は、脱抑制による興奮や異常言動、せん妄を生じ、その後鎮静効果や麻酔効果を示す。神経遮断剤(ハロペリドールやクロルプロマジンなど)では逆に、はじめは鎮静し、過剰になると興奮(焦燥感)を生じうる。

タミフルの中枢抑制作用はベンゾジアゼピン剤やバルビタール剤に似ているため、異常言動を起し、かつ抑制する性質があったとしても不思議はない(しかし、そのデータは、経時的に分析しなければならず、そうした性質のある物質に関して累積で見えてしまうと、その物質の本質的な性質を捕らえることにはならない)。

報告書どおりの解析方法が正しいとするならば、逆にタミフルは極めて精神神経系に影響が強い物質であることを示すことになる。しかし、異常言動を起し、かつ抑制もするというように強力な精神神経作用を有する物質は、自然治癒する(self-limitingな)感染症であるインフルエンザには不要かつ不都合である。ただ、これまでの症例の観察や、FDAの報告では、タミフルによる害反応は、大部分がタミフル開始初期に集中している。2日目以降は急速に脳中への移行が減少するため、逆の作用が出現すること

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)<sup>100</sup>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、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、共通する現象である。NNH: Number needed to Harm(害反応誘発必要数)

は考え難い。

したがって、異常言動の惹起と抑制の両面の可能性を考えるよりは、報告書の分母のとり方の間違いによる可能性の方がはるかに大きいであろう。

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

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<sup>101</sup>。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回目服用後

今回公表されたFDAの神経精神症状に関する解析結果<sup>102</sup>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p108~110)、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回目の服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)が服用後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<sup>103</sup>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<sup>104</sup>。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、肺炎が少なかったとはとても言えない。

以下次号

次号を含めたまとめ

「報告書」は、種々のバイアスの可能性はあるが、それをそのままにしても、報告書の確実なデータから、タミフル未使用確実例とタミフル使用確実例(既使用例)の異常言動の発症割合を発熱初日の昼についてそれぞれ求めると、異常言動0.5%に対して1.8%、おびえ・恐怖は0.4%に対して1.9%、幻視・幻覚は0.05%に対して0.6%、突然大声・うわごとは0.6%に対して2.2%、怒り出すは0.5%に対して1.9%と、いずれの症状も有意に高率に発症していた。

また、タミフル使用開始区間の分母(使用者数および未使用者数)と分子(症状発症者数)を適切にとれば、タミフルの使用時は未使用時に比べて約4~5倍(怒り出す)、約5~7倍(突然大声、医

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	1.5	8.1 (1.04-174.2)	0.021	74

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。

師情報による異常言動), 約6倍(おびえ・恐怖), 約13~31倍(幻視・幻覚)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。

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。初日昼に比較したこのオッズ比の低下は, インフルエンザ発症初日の夜以降のオッズ比が急速に低下するためである。しかし, 全体としては, タミフル使用により19人に1人が異常言動を生じると考えられた。

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う,
  - 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。

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がなお一層明瞭になると思われる。

今回の報告書で, 初日の昼を中心に異常言動の危険が高かったことは, 小児のランダム化比較試験において初日だけ嘔吐が有意に増加した事実, FDAが公表した103症例の解析結果では大部分が1~2回服用後でかつ数時間以内に発症したこと, 動物実験で死亡は全て初回投与後であり, 大部分が4時間以内に死亡した事実と生じていることなど, 他の事実と見事に一致している。したがって, 今回の報告書は, タミフルが異常言動を生じることをより強く確認したものといえる。

報告書はタミフルと異常言動との関連が認められなかったとの趣旨の報告

書は, 社会的影響の強さを考慮すれば, 一旦取り下げ, 関連があるとの結論に変更すべきである。

#### 参考文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金平成17年度分担研究報告書, 「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) <http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/10/dl/tp1020-2.pdf>
- 2) 医薬品・医療機器等安全性情報 No.229 <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/10/h1026-1.html>
- 3) 新型インフルエンザに関するQ & A <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaaku-kansenshou04/02.html>
- 4) 浜六郎, 坂口啓子, リン酸オセルタミビル(タミフル)と突然死, 異常行動死との関連に関する考察—その(2)タミフル使用後のせん妄は主に解熱時に生じ, 熱せん妄と異なる, 第38回日本小児感染症学会総会・学術集会, プログラム・抄録集p164, 2006
- 5) 林敬次, 浜六郎, 高松勇, 山本英彦, 坂口啓子, リン酸オセルタミビル(タミフル)と突然死, 異常行動死との関連に関する考察—その(3)動物における中枢抑制作用(低体温, 呼吸抑制等)の用量反応関係について同p164, 2006
- 6) 浜六郎, 坂口啓子, リン酸オセルタミビル(タミフル)と突然死, 異常行動死との関連に関する考察—その(4)ヒトにおける中枢抑制症状(低体温, 呼吸抑制, 異常行動)の種類・重症度のスペクトル, 同p165, 2006
- 7) 浜六郎, 坂口啓子, 別府宏園, 「タミフル脳症」は薬害である—オセルタミビルの神経系反応: そのヒトと動物の類似性, 薬害疫学, 11(suppl):S62-63, 2006/11/29
- 8) 浜六郎, 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(2006年11月17日) <http://www.npojip.org/sokuho/no72-4.pdf>
- 9) 浜六郎, タミフルと「異常行動からの事故死」および「睡眠中の突然死」との因果関係に関する意見書(2006年11月17日) <http://www.npojip.org/sokuho/no72-2.pdf>
- 10) a) リン酸オセルタミビル(タミフルドライシロップ)新薬承認情報集 [http://211.132.8.246/shinyaku/g0201/11/5303990\\_21400AMY00010.html?](http://211.132.8.246/shinyaku/g0201/11/5303990_21400AMY00010.html?)  
b) リン酸オセルタミビル(タミフルカプセル)新薬承認情報集 [http://211.132.8.246/shinyaku/g0012/07/53039900\\_21200AMY00238.html?](http://211.132.8.246/shinyaku/g0012/07/53039900_21200AMY00238.html?)  
c) タミフルカプセル75(予防)の資料(薬承認情報集) <http://211.132.8.246/shinyaku/g0407/g040703/index.html?>
- 11) Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Tamiflu AE Review 2006 (Memorandum), [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4254b\\_09\\_01\\_Tamiflu%20AE%20Review%202006%20Redacted\\_D060309\\_092.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4254b_09_01_Tamiflu%20AE%20Review%202006%20Redacted_D060309_092.pdf)
- 12) 菅谷憲夫, 後藤元, 対談「インフルエンザ治療における有害事象とその処置・リスク因子の検討—タミフル副作用症例報告を基にして, 診療と新薬, 42(6)(2005年6月号)別刷



#### 制癌剤/G-CSFによる肺塞栓およびSweet症候群

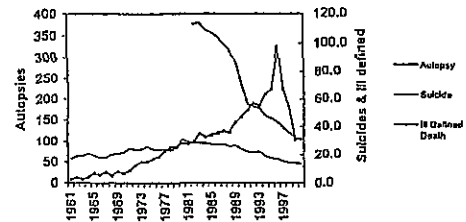
33才男性が, セミノームに対してパクリタキセル175mg/m<sup>2</sup>, カルボプラチン1250mg/m<sup>2</sup>, エトポシド1500mg/m<sup>2</sup>およびイホスファミド7.5g/m<sup>2</sup>の投与を受け, 8日目に末梢血幹細胞移植を施行し, 翌日, G-CSF 9300 μg 投与を受けた。12日目に, WBC 0/mm<sup>3</sup>, 血小板数1.8万/mm<sup>3</sup>となり, 血小板輸血を行った。13日目, 多数の紅斑が, 大腿部, 顔面および下肢に出現, 痛みを伴って, Sweet症候群と診断された。G-CSF治療によると考えられ, G-CSFを中止した。19日目, WBC 1000/mm<sup>3</sup>で, 皮膚病変は改善したが, 翌日, カテーテル穿刺部の血管に静脈炎を認め, 21日目に突然, 左胸痛と呼吸困難を来した。体温37.5°Cで, SpO<sub>2</sub>が82%に下がったが, 酸素吸入により97%に回復した。WBC 2800/mm<sup>3</sup>, CRP 15.7mg/dlで, 胸部CT上, 散在性の結節陰影と両側胸水を認め, 敗血症性塞栓を示唆した。皮膚滲出液の培養分析で, MRSAの発育を認め, フルコナゾール, バンコマイシンおよびバズフロキサシンを開始した。静脈穿刺カテーテル先端からもMRSAが検出されたが, CRPは徐々に下がり, 症状も改善して, 胸痛が発現して6週間後, 胸部CT上, 異常所見は完全に消失した。

Hara I et al. International J. Urology 13: 481, 2006

#### アトルバスタチン/コルヒチン併用時に見られた横紋筋融解

アミロイドーシスに対して, 3年前からコルヒチン1.5mg/day投与を受けている45才男性が, 高コレステロール血症に対してアトルバスタチン10mg/day内服治療を開始した。2週間後, 下肢の著明な脱力, 筋肉痛および歩行障害を来した。症状は増強し, 意識低下, 倦怠感のため入院した。心拍数110拍/分, 呼吸数30/分, 意識は混濁し, 両側にグラックルを聴取した。末梢に中等度の浮腫を認め, 褐色尿が見られた。乏尿性の急性腎不全, 電解質異常および循環血液量過多を認めた。入院時, CRP 9035 U/L, ミオグロビン > 3000 ng/mlであった。コルヒチン/アトルバスタチン併用による横紋筋融解と診断して, 両薬剤を中止し, 血液透析と呼吸管理により, まもなく意識状態は改善した。入

図13: デンマークにおける剖検数と自殺者, 不明死数の年次別推移 (10万人あたり)



疑だけを重視し、それよりもはるかに多数の他の患者 (ノンレスポnder) については何も語ろうとしないことである。医学雑誌は、フルオキセチンを服用して自殺念慮を生じた患者の症例研究論文を掲載する代わりに、先に述べた研究のようなランダム化比較試験のほうを好んで取り上げる傾向がある。

抗うつ薬は命を救うか?

最後に、米国精神医学会が発表した「抗うつ薬は命を救う」というプレスリリースに話しを戻そう。図11は、フルオキセチンに対する米国の自殺の割合を示したものである。フルオキセチンの使用が増加するにつれて自殺の割合は減少しているのだから、SSRIが問題を引き起こすことはないのだという主張に用いられるべきである。図14は英国のデータだが、新規SSRI処方患者の数は非常に少ない。実際、市販開始当初は、ほぼ全患者がその新薬についての新規投与患者となるわけだが、その後、当該薬の総消費量の中で比率を増やして行くのは、長期使用者によるところが大きい。結果としては、この図に見るように、その年に新規投与を開始した患者の消費量は、総薬品消費量の1/5程度であろう。仮にその薬による自殺のリスクが投与開始から数週間の間であるとする、薬品の総売り上げと自殺の割合の間に相関性を見出すことは困難である。

次に図12は、オランダでの自殺の割合を示したもののだが、1982年、つまりSSRIが導入されるかなり前から自殺の割合が減少していることが分かる。対照的に、アイルランドでは、SSRIの導入以前より自殺の割合は増加しており、それはSSRIが導入された後もずっと続いている。フィンランドでは、SSRI抗うつ薬の使用が増加しており、それと平行して自殺の割合が低下しているが、隣国のデンマークではSSRIの導入よりも10年も前から、自殺の割合は減少している。また、ノルウェーでは、20年前から抗うつ薬の使用の増加と平行して上昇し続けていたが、自殺の割合は10年前から減少を始めた。これは、SSRIが導入されて抗うつ薬の処方率が増加するよりも随分前からである。スウェーデンでもやはり、抗うつ薬の売り上げが顕著に増加

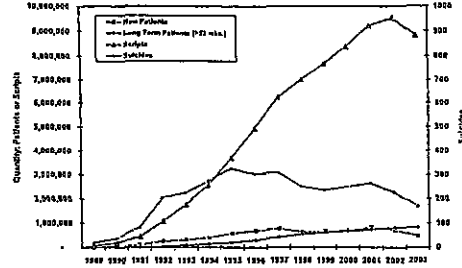
するずっと前から、自殺の割合は減少を続けている。図13は剖検率と自殺率の関係をみたデンマークのデータである。自殺率の減少はSSRI消費量よりも剖検率の減少と密接に相関しているように見える。しかし、それと同時に不明死の割合も増加している。スウェーデン、ノルウェー、フィンランドなど他のスカンジナビア諸国でも同じ傾向がみられた。

方法論上の他の問題としてもう一つ考慮しなければならぬのは、抗うつ薬の消費量が増加したからといって抗うつ薬服用患者数も増えているとは限らないということであり、少なくとも直接的な関連はない。図14は英国のデータだが、新規SSRI処方患者の数は非常に少ない。実際、市販開始当初は、ほぼ全患者がその新薬についての新規投与患者となるわけだが、その後、当該薬の総消費量の中で比率を増やして行くのは、長期使用者によるところが大きい。結果としては、この図に見るように、その年に新規投与を開始した患者の消費量は、総薬品消費量の1/5程度であろう。仮にその薬による自殺のリスクが投与開始から数週間の間であるとする、薬品の総売り上げと自殺の割合の間に相関性を見出すことは困難である。

おわりに

最後にシルヴィア・プラスの死について話題を戻そう。彼女の自殺の原因は、服用していた抗うつ薬のためだろうか? われわれにそれを知る術はない。しかし、われわれに分かることは、抗うつ薬を服用して自殺した患者の中には、その抗うつ薬を服用してさえなければ死なずに済んだであろう人々が大勢いるということである。このような治療の危険性は、それについてきちんとした警告を行

図14: 英国 SSRI 処方患者 (新規・長期) と自殺者数の年次別推移



い、投与後の患者の行動をよく監視し、どの患者にはどの抗うつ薬が適しているかという調査が進めば、改善されると考えられる。

★本稿は12月1日に西新宿ホールで開催された講演をTIP編集部でまとめたものである。

「患者用薬の説明書」のインターネット利用について

「患者用薬の説明書」は1991年4月号の「ACE阻害剤」に始まり、TIP读者から大要好評をもって迎えられました。その後、国立医薬品食品研究所のホームページ (<http://www.nids.go.jp/tipdb/>) に掲載され、一般の患者さんが直接この情報にアクセスして利用することも可能になっておりました。しかし昨年12月以降は、セキュリティの保証が困難との理由から同ホームページからの利用ができなくなり、以後インターネットを通じての利用は中止されております (注: CAPSULE 情報だけは、向 URL で検索できます: <http://www.nids.go.jp/capsule/>)。

TIP 誌自体がホームページ (<http://www.tip.gr.jp/>) を持つことができるようになった現在では、バックナンバーを PDF ファイルとして閲覧できます。この方法を用いれば「患者用薬の説明書」も読めるわけですが、検索機能が十分でないため不便をおかしています。近々、「薬の説明書」だけをまとめた情報源として、もっと利用しやすい形で提供できるようにしたいと考えています。

なお、このデータベース (検索ソフト付き) は、現在も常設には送料・実費を負担していただければ、フロッピーディスクの形で差し上げることができます。

新「患者用薬の説明書」発行計画 編集委員と協力者募集

「患者用薬の説明書」に関する新たな薬剤の追加は2000年10月の「チオプロニ」を最後に行われておりません。また、既に含まれている薬剤に関しても、その後の市場の変化に対応した改訂を行ってありません。今年度には、旧薬の版を改めて「患者用薬の説明書」を増訂したいと考えております。利用者の意見も取り入れた上で、この作業を進めたいと思っております。関心をお持ちの読者には是非とも手配・協力をお願いします。増訂版作成を手助けしたいとお考えの方は是非事務局までご連絡下さい。

タミフルは初日昼(初回服用後)に異常言動を起こす(その2) 厚労省研究班報告書とFDA報告を正しく読めば因果関係は明確

浜 六郎\*

本誌11月号<sup>1)</sup>で、FDA<sup>2)</sup>がタミフルと異常言動との関連を実質的に認めて警告をしたことを述べた。また「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: 横田俊平横浜国立大学教授)の報告書(以下、「報告書」と略)<sup>3)</sup>を正しく読めば、報告書のデータそのものが、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を示していることを詳細に述べた<sup>4)</sup>。

報告書には、調査方法や解析方法に、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る。このため、適切な調査方法を用いなければ、タミフルと異常言動の間には、さらに明確な関連が認められることになるであろう。報告書が用いている調査方法や解析方法の問題点については、11月号<sup>2)</sup>では総論の都合で触れられなかったため、今号で詳細に述べ、さらにこれまで判明している腫瘍中の突然死を含めたタミフルの害反応の全体像を概観し、この問題の大きさを考えたい。

【2】報告書の問題点 (調査方法、解析方法、データ解釈) について

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離くする欠陥が多数存在する。

【調査方法】

1) 調査票配布者の記載なく回収率が不明、という基本的欠陥がある

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道府県別回収数は、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率が異なっている。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ので、未回収例が除かれることにより、タミフル未服用例の分母が小さくなり、未服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。

番号を含めたまとめ

「報告書」は、種々のバイアスの可能性があり、それをそのままにしても、報告書の限定的データを使うと、発症初日の昼のタミフル既服用例と、確実な未服用例からの発症割合は、異常言動0.5%に対して1.8%、おびえ・恐怖は0.4%に対して1.9%、幻視・幻覚は0.05%に対して0.6%、突然死・うわごとは0.6%に対して2.2%、怒り出すは0.5%に対して1.9%と、いずれの確率も有意に高率に発症していた。

また、タミフル服用開始区間の分母 (服用者数および未服用者数) と分子 (発症発症者数) を選別したれば、タミフルの服用時は未服用時と比べて約4.5倍 (怒り出す)、約5.7倍 (突然死・発症) による異常言動、約6倍 (おびえ・恐怖)、約13~31倍 (幻視・幻覚) 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。

副作用発症割合を生命関連により分類し、発症時オッズ比1.7 (p=0.006) であった。初日昼に比較したこのオッズ比の低下は、インフルエンザ発症初日の夜以降のオッズ比が急激に低下するためである。しかし、条件としては、タミフル使用により19人に1人が異常言動を生じると考えられた。

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) 調査票配布者記載の記載なく回収率が不明 (潜在的欠陥)、2) 非ステロイド抗炎症剤 (NSAIDs) の記載がない、3) タミフル服用例が未服用例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ていない、6) ランダム化比較試験でタミフルを5日間服用した後で断薬が有意に相違したが、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っている、8) 最大頻度の初日の昼間の大規模な症を、窓が閉鎖する時期で改めて累積発症率として比較している、などである。

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が一層明らかになると思われる。初日の昼を中心に異常言動の発症が高かったことは、小泉のランダム化比較試験において初日だけ発症が有意に増加した事実。FDA が公表した103症例の解析結果でも大部分が1~2回服用後かつ発症時間以内に発症したこと、動物実験で死亡は全て初回投与後であり、大部分が4時間以内に死亡した事実と生じていることなど、他の事実と一致している。したがって、報告書は、タミフルが異常言動を生じやすいことをより強く確認したものである。報告書はタミフルと異常言動との関連が認められなかったとの趣旨の報告書は、社会的影響の強さを考慮すれば、一旦取り下げ、関連があるとの結論に変更すべきである。

2) 非ステロイド抗炎症剤 (NSAIDs) の記載がない

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服用例に入ってきて、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服用例に容易に混入しうる調査票

チェック漏れはタミフル未服用、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あげられているが、異常行動からの事故につながる例などは察されていないため、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・幻覚は極めて高オッズ比であった。

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、今回のようなずさんな調査で、しかも発症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。根本的な誤りであるので、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

タミフル服用例は分母を過大に、未服用例は、分母を過小にしている。「全ての発症がタミフル服用前に発症」はあり得ない仮定であり間違っている。留定的には、タミフル使用前と使用後後2分の1ずつとして計算すべきである。

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

\*NPO 法人医薬ビジラセンター