

副作用被害救済制度の判定で因果関係が否定された 4 人の  
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

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  
大阪薬科大学  
日本臨床薬理学会  
大阪大学医学部  
日本内科学会  
西和歌山病院  
大阪府難治性肝炎医療相談室  
(肝炎110番)

日本薬剤疫学会  
医薬品・治療研究会  
(TIP「正しい治療と薬の情報」)  
特定非営利活動法人  
医薬ビジランスセンター(NPOJIP)

所長  
招聘教授  
研修指導医、認定医、評議員  
非常勤講師  
認定内科医  
非常勤医師(内科)  
担当相談指導医師

評議員(もと理事)  
副代表  
(副編集長)

理事長

タミフルと死亡との因果関係に関する意見書を2006年8月22日提出したが、その後2006年10月26日「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）[1,2]が公表され、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、とした。また、米国FDAにより11月13日の異常行動に関する新たな警告文書が公表された。

不支給決定がされた4人から、タミフルと死亡との因果関係に関して、これらの情報の持つ意味について専門家としての意見を求められたので、改めて意見を述べる。

## 【まとめ】

### 【1】報告書の問題点（調査方法、解析方法、データ解釈）について

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、おびえ・恐怖、幻視・幻覚、大声・うわごと、異常言動が、2~4倍（オッズ比、 $p<0.05$ ）となった。また、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（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）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。

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。

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ぬ、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は、なお一層明瞭になると思われる。

臨床試験における初日だけ嘔吐が有意に増加、動物実験で死亡は初回に生じていることなど、他の事実とも整合するため、今回の報告書は、タミフルが異常言動を生じることが明瞭に示したものと言える。

### 【2】因果関係が否定された4人の状況について

特に、副作用被害救済制度の判定で因果関係が否定された4人中3人は初日の昼、1人は発症直後の服用後であった。報告書のデータで、最も異常行動を起しやすい危険期に服用し被害にあった。したがって、4人の死亡との因果関係は、今回の報告書によって否定されるどころか、逆に、積極的に因果関係が支持されたと考えられる。

# 【1】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。

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		χ <sup>2</sup> 検定 p値	
		計	使用開始	既使用		計					
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	22	0.8%	0.004
	夜	84	4.8%	54	5.1%	26	6.0%	28	138	4.9%	0.537

また、資料4-15(1)～4-15(4)（p36,35）のうちの第1日目の部分を以下に示す。

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

		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		計					
第1病日	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	20	0.8%	0.001
	夜	57	4.0%	44	4.6%	26	6.8%	18	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

		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		計					
第1病日	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	8	0.3%	0.000
	夜	24	1.7%	28	2.9%	11	2.9%	17	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

		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		計					
第1病日	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	27	1.1%	0.000
	夜	82	5.7%	71	7.5%	34	9.0%	37	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

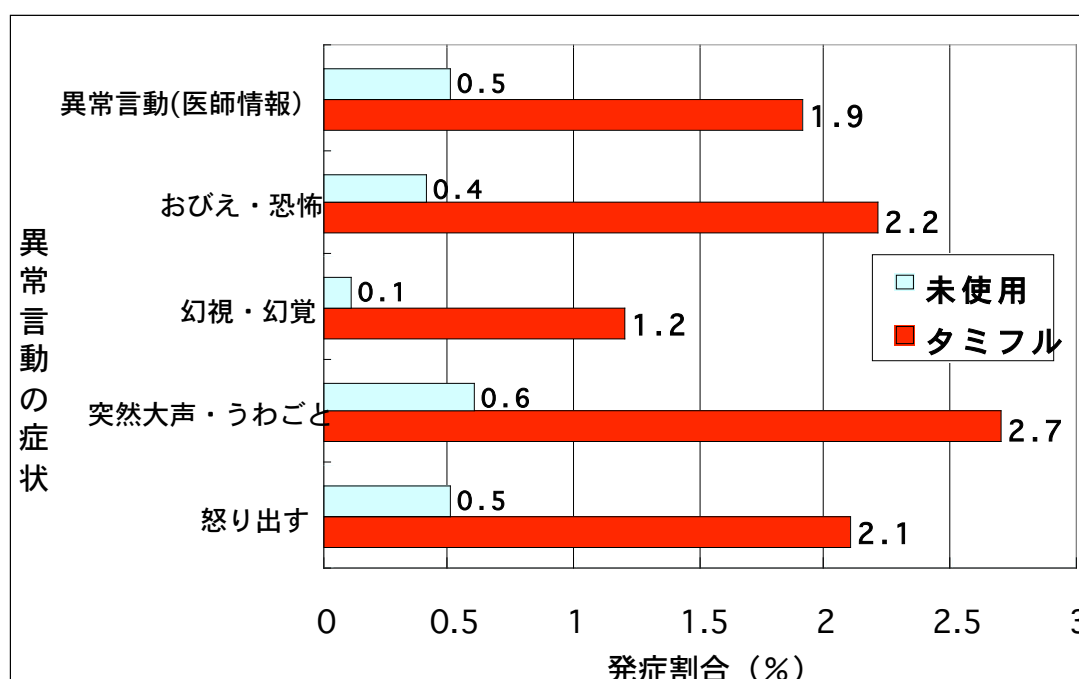
		薬剤未使用		薬剤使用				総計		χ <sup>2</sup> 検定 p値	
		計	使用開始	既使用		計					
第1病日	朝	13	0.6%	7	2.3%	7	2.3%	---	20	0.8%	0.009
	昼	10	0.5%	12	2.1%	6	2.1%	6	22	0.9%	0.009
	夜	36	2.5%	25	2.6%	10	2.7%	15	61	2.6%	0.980

報告書に記載されている数字をそのまま用いて作成したのが表1と図1である。

表1 発病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 使用）  
 報告書資料4-7(1)（p20）、資料4-15(1)～4-15(4)（p36,35）データより

	未使用		タミフル使用		χ <sup>2</sup> 検定 p値
	発症数	%	発症数	%	
異常言動(医師情報)	10	0.5	12	1.9	0.004
おびえ・恐怖	7	0.4	13	2.2	0.001
幻視・幻覚	1	0.1	7	1.2	0.000
突然大声・うわごと	11	0.6	16	2.7	0.000
怒り出す	10	0.5	12	2.1	0.009

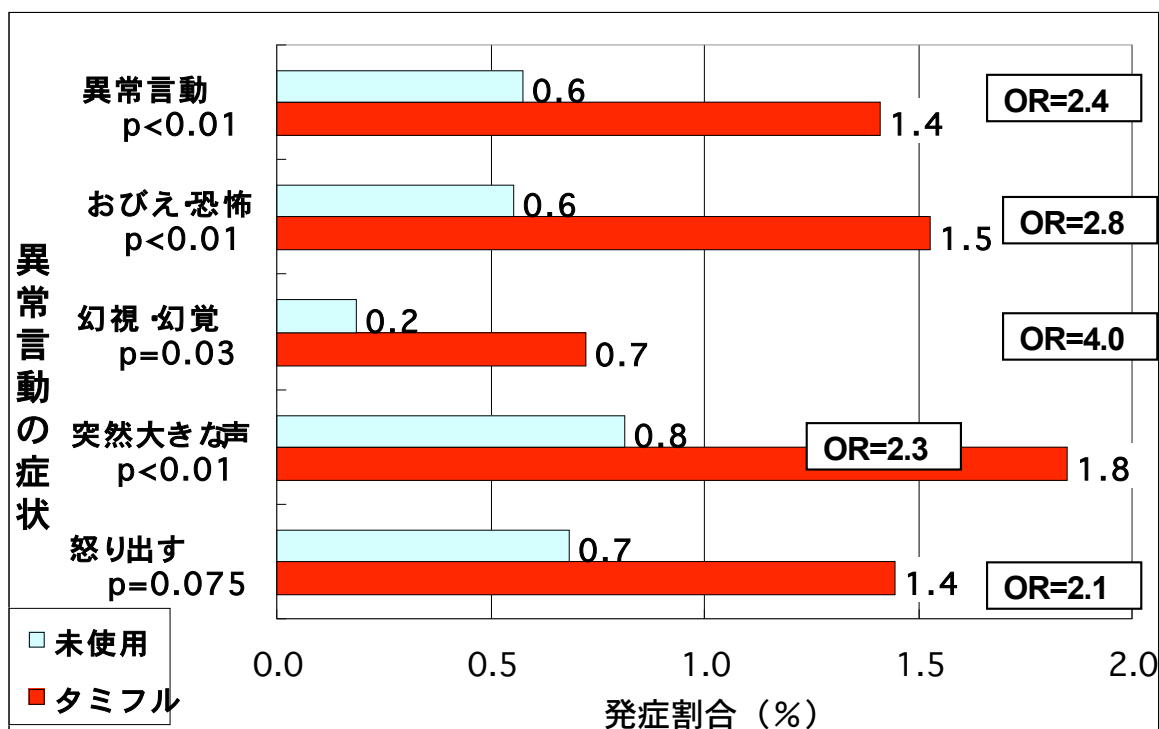
図1-a 発病初日の昼における異常言動発症割合の比較（タミフル未使用 vs 使用）  
 報告書資料4-7(1)（p20）、資料4-15(1)～4-15(4)（p36,35）データより



報告書のデータをそのまま使っても、このように、発症初日の昼にはタミフル服用例が高率に異常言動を発症することがわかる。ただし、これでも過小評価であることを、これから詳しく述べたい。

上記データは、タミフル開始区間の発症者を全てタミフル使用後に生じたものとして計算しているため、公平を期すために、暫定的に半数がタミフル使用前、半数がタミフル使用後に生じたと仮定して、発症割合とオッズ比を計算したのが図1-bである。上記報告書よりも、タミフルによる異常言動の発症割合を低く見積もるように計算しても、初日午後の発症割合は未使用時より軒並み、2倍を超え、有意である（ただし、「怒り出す」については、オッズ比は2.1であることから、3分の2がタミフル服用後に生じたとして再計算すると、オッズ比2.6、p=0.023で有意となる）。

**図 1-b 報告書よりも低く計算した異常言動発症割合の比較（発病初日昼）**  
 分母を図 1 と同じとし、発症者の半数をタミフル使用前と仮定した場合



注： 「怒り出す」のオッズ比は 2.1 であるので、3 分の 2 がタミフル服用後に生じたとして再計算すると、オッズ比 2.6、 $p=0.023$  で有意となる。

## 2. 適切な解析に用いた分母と分子

今回も速報 No71 と同様、タミフル開始区間内のタミフル使用者 (K人) は、タミフル群と未服用者に 2 分の 1 ずつ配分した (未使用者分母は、区間当初の未使用者から  $K/2$  を減じ多数を分母とし、タミフル群は区間当初の既使用者に  $K/2$  を加えたものを分母とした)。

また、異常言動発症者数 (分子) は以下のようにして求めた。報告書の調査票からは、タミフル開始区間内における異常言動の発症者 (A) が、タミフル使用前か使用後か不明である。このため、暫定的にタミフル未使用時と使用後に均等に (1 : 1 で) 配分し、分子に加えた。すなわち、未使用者については、区間終了時にタミフル未使用であった人からの発症数に、 $A/2$  を加えたものを分子とした。また、タミフル群は、既使用者からの発症数に  $A/2$  を加えたものを分子とした。

## 3. タミフルでの異常言動の発症オッズ比は 4 超に

分母は、上記の方法で変わらないが、分子はあくまで、タミフル使用時に異常言動を生じないと仮定した場合の暫定的なものである。タミフルで高率に異常言動が発症することが示唆された場合には、そのオッズ比に応じた補正を行い再計算が必要である。

表2に、上記の分子分母を用い、朝と昼、および、それらと統合した場合のオッズ比 (Mantel-Haenszel 法) に関する暫定的な計算結果を示す。

**表2 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

タミフルが異常言動を生じず、したがって開始区間内の発症者の半数はタミフル使用前と仮定しても、このオッズ比であった。このことは、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ている。

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。そこで再計算したところ、1日目の昼の統合オッズ比はいずれの症状についても、有意に高く、4を超えていた (データは割愛)。また、1日目朝昼を Mantel-Hanszel 法で統合すると、いずれも有意であり、医師情報による異常言動の統合オッズ比が 3.50 であった以外は、いずれもオッズ比が4を超えていた。

#### 4. 初日の昼は、5分の4以上がタミフル使用後の症状出現とするのが妥当

したがって、タミフル開始区間の発症者数は、タミフル使用者：未使用を少なくとも4：1で配分して計算すべきである。

図2は、この方法で計算した場合の初日昼の異常言動発症割合の比較である。幻視・幻覚は未服用0.1%に対し、タミフル服用後には1.3%と多い。かなり重大と受け止める必要がある。

図2 異常言動の割合の比較 (タミフル使用後 vs 未使用時：初日昼)  
(5分の4がタミフル使用後発症したとして計算)

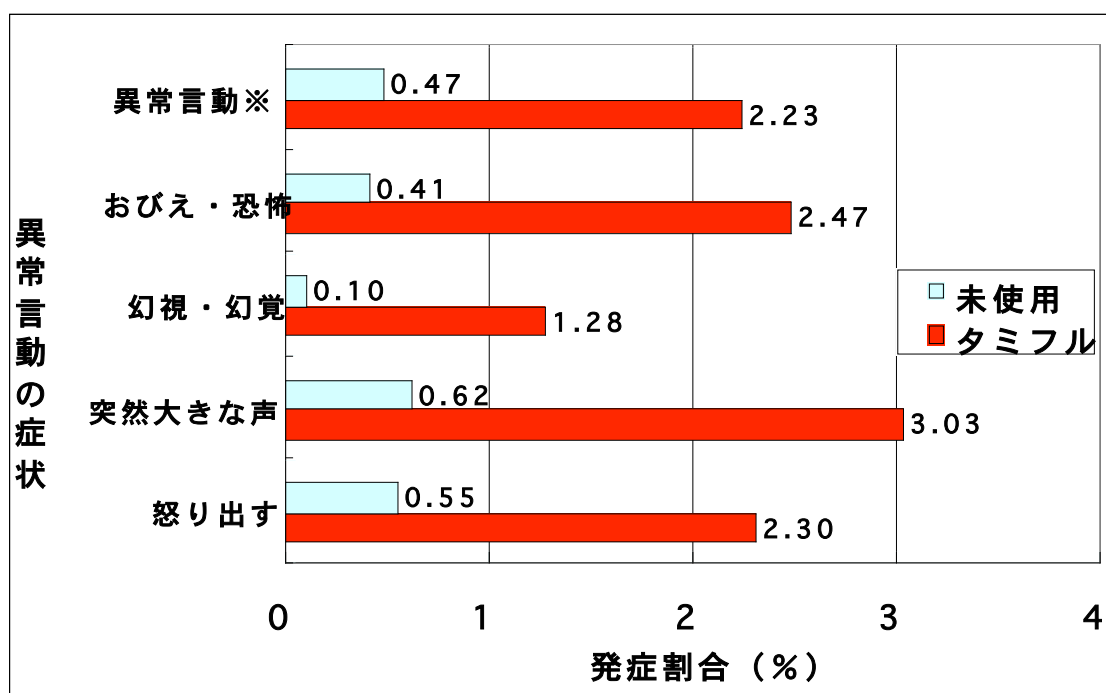


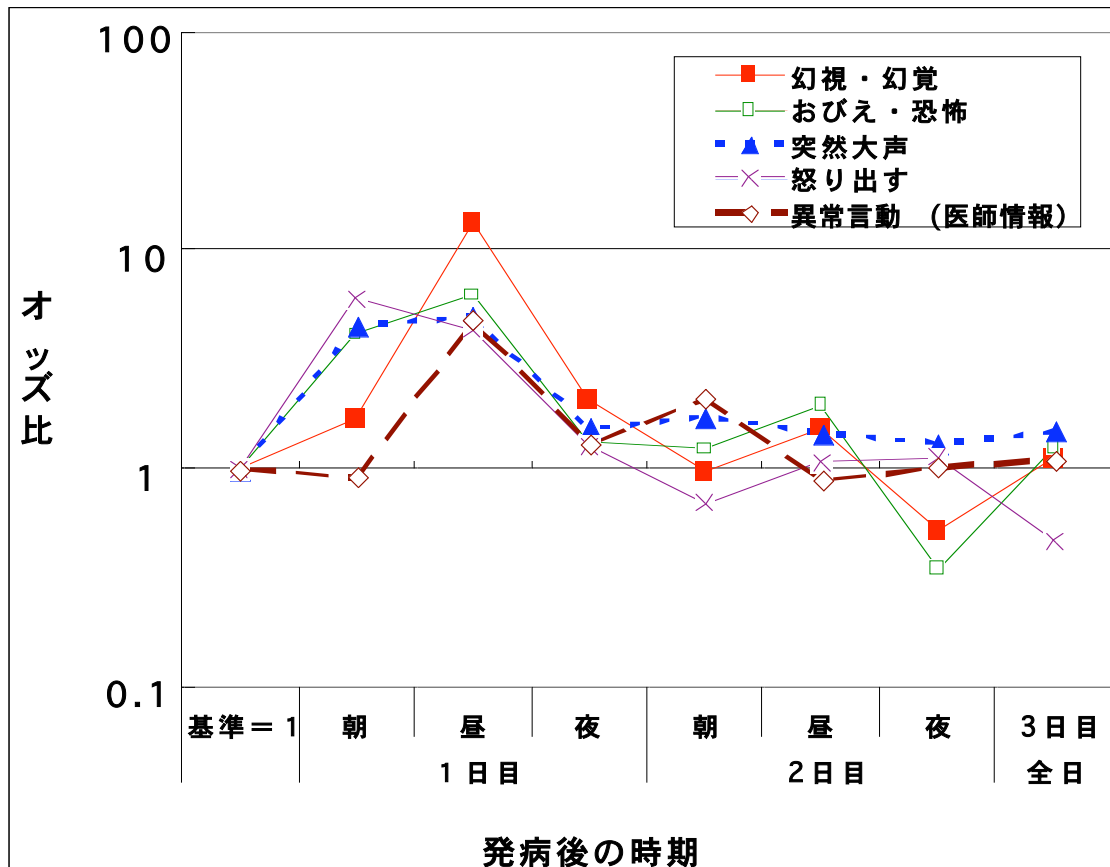
表3 タミフル使用と異常言動出現のオッズ比  
(5分の4がタミフル使用後発症したとして修正計算)

		幻視・幻覚	おびえ・恐怖	突然大声	怒り出す	異常言動 (医師情報)
基準=1		1	1	1	1	1
1日目	朝	1.67	4.07*	4.51*	6.00**	0.92
	昼	13.30***	6.18****	4.98***	4.30**	4.80***
	夜	2.07*	1.30	1.53*	1.26	1.29
2日目	朝	0.96	1.23	1.74	0.69	2.08
	昼	1.52	1.94	1.45	1.06	0.88
	夜	0.51	0.35	1.32	1.12	1.01
全日	3日目	1.10	1.25	1.47	0.47	1.10

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

\* : p<0.05    \*\* : p<0.01    \*\*\* : p<0.001    \*\*\*\*:p<0.00001    3日目は粗オッズ比

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5分の4がタミフル服用後とした場合



3日目は粗オッズ比

## 5. 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

—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4および図4のごとくとなる。

2日目以降では急速に異常言動を生じにくくなっているため、累積で見ると初日の特に初回使用後の高頻度の異常言動出現が、2日目以降の差がないことにより目立たなくなったものと考えられる。



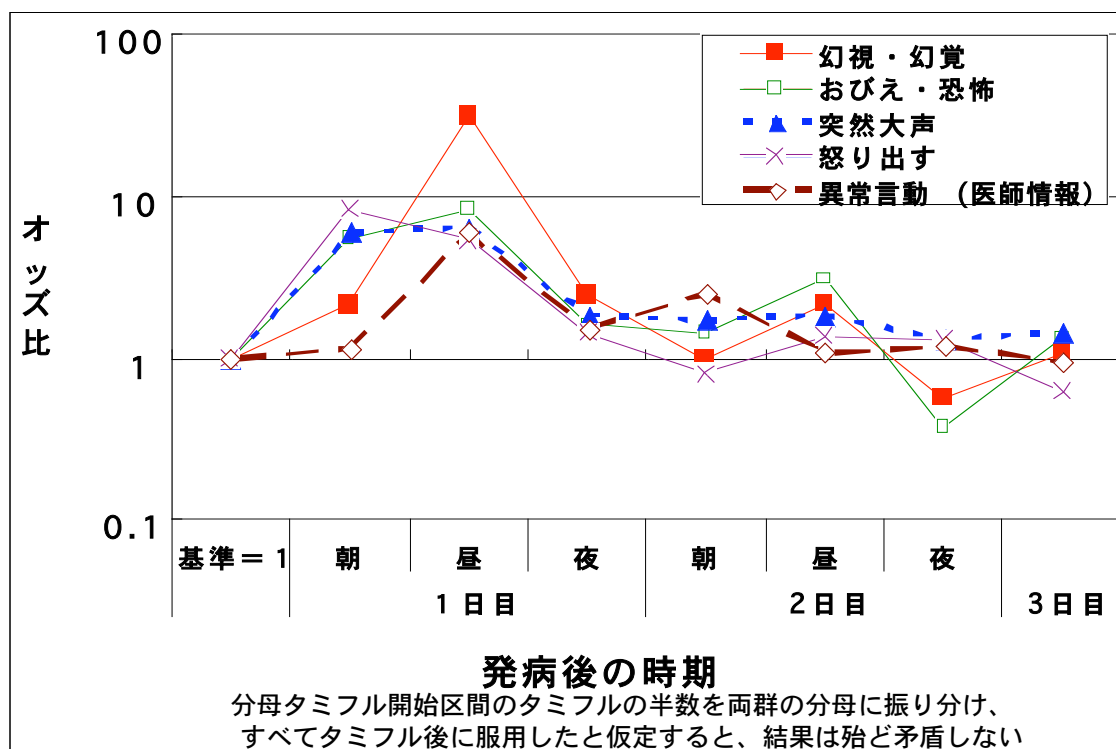
表4 タミフル使用と異常言動出現のオッズ比  
(開始区間の症状のすべてがタミフル使用後とした場合)

		A 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	2.15	5.49**	6.12**	8.39***	1.16
	昼	31.12****	8.34****	6.56****	5.37***	5.98**
	夜	2.46***	1.63*	1.86***	1.45	1.53
2日目	朝	0.96	1.45	1.74	0.80	2.51
	昼	2.18	3.06	1.85	1.37	1.10
	夜	0.56	0.38	1.30	1.30	1.20
3日目※	全日	1.10	1.33	1.47	0.63	0.95

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

※：粗オッズ比      \* : p<0.05      \*\* : p<0.01      \*\*\* : p<0.001      \*\*\*\* : p<0.0001

図4 タミフル使用と異常言動出現のオッズ比推移  
開始区間の症状のすべてがタミフル服用後とした場合

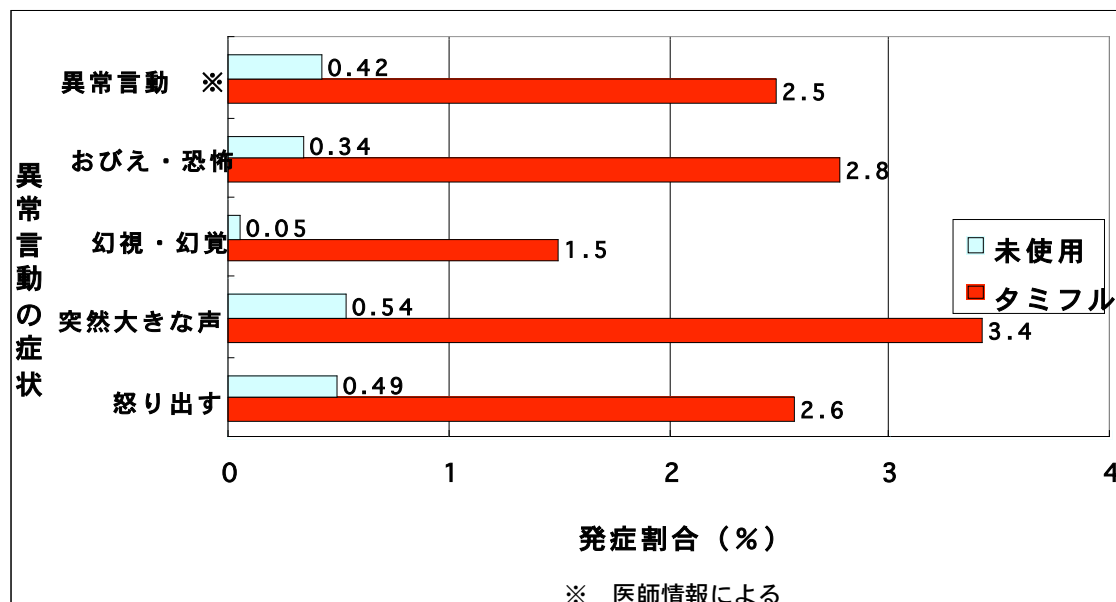


症状別時期別オッズ比が有意かどうかについては、表3参照

3日目は粗オッズ比

図5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、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。

図5 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



症状別オッズ比とそのp値については、表4参照

## 6. 報告書どおりの計算でもタミフルが異常言動を2倍以上に

表5に、分母を報告書どおりとし、全てがタミフル使用後に発症したと仮定した場合、および、半数がタミフル使用後に発症したと仮定した場合の、初日昼における異常言動発症のオッズ比を示した。

表5 初日昼のタミフル使用と異常言動発症オッズ比  
(報告書どおりの分母で計算して)

異常言動発症者中、 タミフル使用後の割合	幻視・幻覚	おびえ・恐怖	大声・うわごと	怒り出す	異常言動 (医師情報)
全てと仮定	21.64***	5.78***	4.54****	3.72**	4.22***
2分の1と仮定	3.95*	2.79*	2.29*	2.13+	2.42*

+ : p=0.075

\* : p<0.05

\*\* : p<0.01

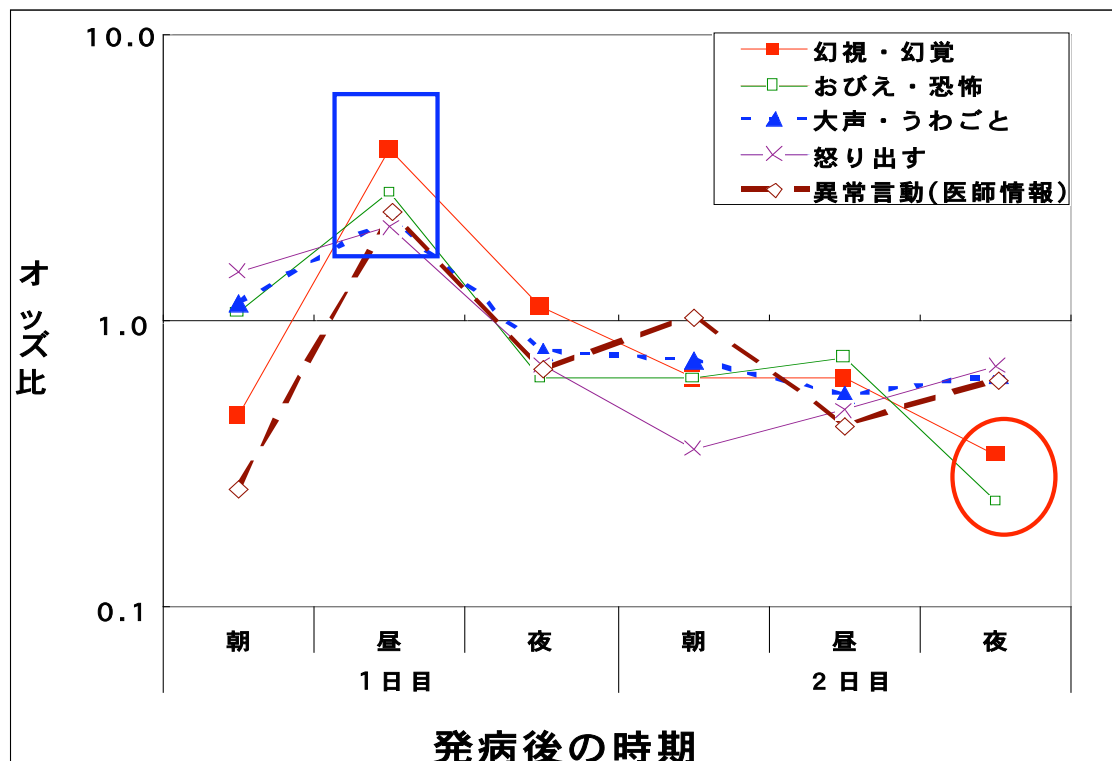
\*\*\* : p<0.001

\*\*\*\* : p<0.0001

## 7. 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

図6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。

図6 分母を報告書どおり、半数がタミフル服用後発症した、と仮定した場合のオッズ比の推移



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）、初日夜（おびえ・恐怖）や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。

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。

以上から考えて、ハザード比による解析方法によりタミフル使用時とタミフル未服用時で異常言動発症割合に有意の差は認めなかった、とした報告書の結果も疑問であることがわかる。

また、患者・家族の情報に基づき解析した「突然大声・うわごと」では、ハザード比1.43（1.11-1.85、 $p = 0.005$ ）という有意であったデータを記載しながら、「突然大声・うわごと」については、同一期間内での症状発現とタミフル使用との仮定によって、関連の様式が異なっていた（資料4-15-3）とするだけで、その有意であった関連を述べていない。

これは、タミフル服用開始区間における異常言動の発症がすべてタミフル服用後であると仮定した場合には関連が有意であったが、症状出現後にタミフルを使用した、というあり得ない仮定でハザード比が 0.97 であったことをとりあげ、関連の有意性を否定している。

## 8. 異常言動の累積発症割合

COXの比例ハザードモデルによる解析には個々のデータが必要であり、報告書に記載されたデータでは第三者による再解析は不可能である。そこで、公表されているデータを用いて再解析が可能な方法として、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、検証した(各区間のタミフル開始者数:p18資料4-5、および異常言動発症数、区間内の発症割合:p20資料4-7(1))。

報告書では、異常言動の累積発症割合は、タミフル未使用時 10.6%、タミフル使用者 11.9%であり有意の差はなかったと述べている。

しかしながら、タミフル使用開始区間の人数と発症人数をタミフル使用者と未使用者に分けて分析したところ、累積発症割合は、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 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)。

## 9. 小児の嘔吐は、臨床試験で、初日のみ有意であった

小児を対象としたランダム化比較試験が実施されている。

**表6 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	%		
<b>嘔吐 (1 日目)</b>	<b>16</b>	<b>3.1</b>	<b>51</b>	<b>9.9</b>	<b>3.44 (1.88-6.38)</b>	<b>15</b>
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) 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)

その結果で特徴的な所見は、嘔吐の頻度が有意に高いが、その頻度が高いのは、1日目のみ（オッズ比 3.44；95%信頼区間 1.88–6.38、 $p=0.000009$ ）であり、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6)。

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。

## 10. 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7 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。**

肺炎の合併については、動物実験でも実証されている。ラット 2 週間静脈内投与実験で、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、肺炎が少なくなったとはとても言えない。

## 11. 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

高頻度に混入しうるため、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い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。

## 12. 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8に示した。

### 表8 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[4]は、32.2°C、あるいは 34.7°C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°C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°C。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回目のタミフル服用後15時間ですっかり正常化した。

そして、高熱時に出現する熱せん妄（90%超が39°C以上の高熱時）と異なる点は、タミフル服用後のせん妄は、主に（80%が）高熱のピークを過ぎて熱が下がり始めたとき、あるいは平熱近く、あるいはむしろ低体温になったときに発症していることである。

症状の重症度や後遺障害について、重篤度および後遺障害の順に並べ、A)せん妄・異常行動系反応と、B)呼吸抑制・心肺停止系反応に大きく分けて表9に示した。

表9 症状の重症度や後遺障害（重篤度および後遺障害の順）

#### A)せん妄・異常行動系反応

- 1)一過性せん妄・異常行動（極めて短時間な例～持続する例あり）。また、一旦治まりアセトアミノフェンを服用し、解熱後に増悪した例も：厚労省報告で指摘されたアセトアミノフェンとの関連は、タミフルとの交絡につき未調整であり言えない。
- 2)窓から飛び出そうとするなど危険な行為があったが事故に至らなかった例、
- 3)危険行為を遂行し、軽傷であった例、
- 4)危険行為を遂行、重傷を負い救命された例
- 5)事故死例であり、自殺とは考えられない例、
- 6)事故死例中、自殺が疑われる例（中枢抑制剤のADR）
- 7)精神症状の1週～3か月（以上）持続例（入院を含む）など。

#### B)呼吸抑制・心肺停止系反応

- 1) 一過性呼吸困難
- 2) 一過性チアノーゼ
- 3) 呼吸異常（不規則呼吸、チアノーゼ等）後、低酸素性痙攣を生じながらも、完全に回復した例、
- 4) 呼吸異常・意識消失・痙攣回復後、1か月程度幻聴や幻視・異常知覚が続いた例
- 5) 生後10か月まで正常に発達していて、タミフル服用20分後ころに意識消失、痙攣。2時間以内に意識回復。数日後から、発達の退行と遅延を認めた例
- 6) 呼吸異常を認め医療機関受診途中で呼吸停止した例
- 7) 睡眠中に呼吸停止・心停止し、医療機関に搬送し心拍は回復したものの、間もなく死亡、
- 8) 睡眠中の呼吸停止・心停止例（多数）（注）  
などである。

注：睡眠中突然死の解剖例 2 例中 2 例で肺水腫あり：動物実験の死亡 18 例中 9 例に肺水腫があったことと共通する（低酸素性肺水腫は、酸素供給再開とともに可逆的であるため、死亡しなかった場合には、基本的に可逆的で後遺症を残さず回復する。ただし、ごく一部には例外がある。

### 1.3. タミフルによる毒性症状とヒトの症状の類似性

先の意見書でも述べたが、タミフルによる動物実験における死亡に至る症状と、ヒトで報告されている症状は極めて類似している（表10）。



表 10 タミフル使用後ヒトに生じた中枢抑制症状や死亡と、動物実験における中枢抑制症状・死亡の類似点

症状		ヒト症状	動物における症状 (ラット・マーモセット※)
一般症状	体温	低体温	体温低下
	運動・行動	動こうにも動けない、発語できない	自発運動の低下、行動低下 (※)
	睡眠	睡眠	睡眠 (※)
	呼吸	呼吸抑制、呼吸異常、呼吸小、小呼吸と激しい呼吸、呼吸停止、	呼吸緩徐・不規則
	顔色など	蒼白、チアノーゼ、顔色が黒っぽい	死亡前にチアノーゼ
	虚脱	虚脱、心肺停止	虚脱 (※)
	死亡	死亡	死亡
病理組織学的所見		3歳男児突然死剖検で、肺水腫、脳浮腫。39歳男性の睡眠時突然死剖検例でも肺水腫。突然死剖検2例で2例とも肺水腫	肺水腫が死亡例18匹中9匹に認められた。その他著変を認めず(脳の所見の記載はない)。
生死の分かれ目、症状発現時期など	生存と死亡の分かれ目	死亡しなければ、一部を除き可逆的。MRI、CTなどで脳浮腫(軽度)。死亡例でも脳浮腫がある程度(一部に後遺症、3か月にわたり長期持続例)。	500mg/kgでは死亡や毒性所見はないが、700mg/kgで死亡。1000mg/kgで大部分死亡。死亡例でも病理学的変化が乏しい。
	発現時期	初回～1日目が多い。経過とともにインフルエンザが軽快してタミフルの脳への移行が減少するためと考えられる。ただし、ときには2～3日目でも起きている。	離乳前ラットでは、死亡例は大部分初回投与時。成長とともにBBBが発達しタミフルの脳中への移行が減少するためと考えられる。成熟マーモセットでは2～4日目の場合も。
精神・感覚系症状	せん妄、幻覚	せん妄、幻覚(幻視、幻聴)、異常行動など	タミフルの毒性試験ではこれらの毒性点は検討されていない(もともと動物実験による確認は困難であろう)タミフルの毒性試験では検討されていないもともと実験は困難。ただし、 <b>中枢抑制剤が脱制御でせん妄や異常行動をおこすことは常識である。</b>
	意識状態	意識レベル低下、意識消失	
	視覚異常	ものが大きく見えたり小さく見えたり変動、白無地が縞模様に見える	
	聴覚異常	異常に大きく聞こえる。静かにするとうるさい。ガンガンと耳の中でのるで耳を塞ぐ	

※マーモセット 400g前後の雌雄核2頭に2000mg/kg使用、4頭中1頭が2日目に行動低下、睡眠、虚脱で死亡、他の3頭も4日目で屠殺(全て死亡)。全例消化管粘膜出血あり(糜爛、潰瘍、出血、萎縮)。この場合のトキシコキネティクス(AUC等)のデータは示されていない。

## 14. タミフルによる精神・感覚系症状のまとめ

- 1) タミフル使用後の異常言動・異常行動、呼吸抑制死等の症状は、ヒトと動物のどちらも、バルビタール剤やベンゾジアゼピン剤などの中枢神経抑制剤による中枢抑制所見として矛盾せず、極めて類似し、初回使用後に生じやすい。
- 2) タミフル未変化体は中枢抑制剤と考えられる。  
幻覚やせん妄、異常感覚、異常行動などの精神症状については動物実験が実施されていないために比較できないが、薬理的な常識である中枢抑制剤による disinhibition あるいは dyscontrol 作用で説明が可能である。

## 15. 報告書の批判的検討結果の結論

1. 報告書は、そもそもその計画段階からデザインに欠陥があり、用紙配布総数の記載がなく、したがって、回収率が不明であるという、根本的欠陥を有しており、解析方法もすべてタミフルの害を過小評価する方向での工夫がなされている。
2. 報告書では結論を断定してはしていないが、「関連が認められなかった」との情報が流布され、実際マスメディアでも早速、異常言動の報道に抑制がかかっている。
3. 欠陥のある解析方法で見ても、インフルエンザ罹患の初日昼には、医師情報による異常言動、患者・家族情報による個々の異常言動の4種類の症状すべてで、3.7~21.6という有意の高いオッズ比が認められている。さらに分母を報告書どおりとし、タミフル開始区間の発症者の半数を未使用者からの発症としても、「怒り出す」が  $p=0.075$  であった以外はすべて有意であった。この方法では、特に2日目以降のオッズ比が漸並み1以下となり、有意に低値となる区間が多くなっていくという矛盾があり、到底適切な解析方法とはいえない。
4. 過小評価する方向に多数のバイアスが働き、解析方法も過小評価する方法が用いられているにもかかわらず、初日の昼のオッズ比はすべての異常言動の症状で有意であり、タミフル使用との関連が示されている。
5. この報告書は、タミフル使用と異常言動との関連を否定も保留もするものではなく、逆にタミフルは初日に服用した午後、異常言動を極めて高頻度に起しうることを明瞭に示したものである。
6. したがって、タミフルの異常言動発症の害に関する危険性について警告をすることにも、
7. タミフル使用に関する益と害のバランスを再考すべきである。
8. さらなる調査の前に、第三者によりデータの再解析がなされるべきである。

## 16. FDAの警告について

FDAは2006年11月13日、タミフルに関して、以下のような警告を発した。  
ロシュ社とFDAは医薬専門家に対し、タミフルの処方情報の「警告／神経精神系イベント」と「患者への情報」欄に改訂があったことを通知した。処方情報では、タ

ミフルは症状があつてから2日間以内の1歳以上の患者におけるインフルエンザ感染による合併症のない急性疾患と、1歳以上の患者のインフルエンザ予防に適応とされている。タミフルを服用したインフルエンザ患者の自傷行為やせん妄の市販後報告が寄せられている（大半の報告は日本から）。インフルエンザ患者、とくに子どもはタミフル服用のすぐ後に自傷行為や精神錯乱の危険性が高まる可能性があり、異常行動の兆候がないか注意して監視するべきである。タミフル服用後に異常行動の兆候があつた場合、直ちに専門家に連絡をすべきである。

「大半の報告は日本から」というのは、103人中95人(92%)が日本からであつた。米国と日本の処方件数を比較すると、79%が日本で使用していたから、処方件数あたりの異常言動に関する報告件数は日本が多い。その理由は、異常行動に関する学会発表後、マスメディアを通じて大々的に情報がいきわたり、よく知られたからであろう。

## 17. 報告書は、タミフルと異常言動との因果関係を積極的に支持している

以上の点から、報告書は、タミフル使用と異常言動との関連を否定も保留もするものではなく、逆にタミフルが異常言動を生じることを明瞭に示したものと言える。

また、FDAの今回の警告についても、FDAが改めて異常言動に関する警告を発したことから、異常言動との因果関係を、少なくとも否定できないと考えて警告したものといえる。

「タミフル服用のすぐ後に自傷行為や精神錯乱の危険性が高まる可能性があり、異常行動の兆候がないか注意して監視するべきである。タミフル服用後に異常行動の兆候があつた場合、直ちに専門家に連絡をすべきである。」

というような強い表現は、因果関係のある程度認めているからこそ、警告しているのであって、なんら因果関係を認めないのであれば、これほどの警告はしないであろう。

したがって、今回新たに判明した報告書、およびFDAの情報は、副作用被害救済制度でその因果関係が否定された4人の死亡との因果関係を否定するものでは全くなく、逆に、いずれも積極的にその関連を支持したものと考えられた。

### 【2】因果関係が否定された4人の状況について

4人中3人は初日の昼、1人は発症直後の服用後であり、報告書のデータで、もっとも異常行動を起しやすい危険期に服用し被害にあつた

因果関係が否定された4人のうち3人は、まさしく、インフルエンザ罹患初日の昼にタミフルを服用し、異常行動を起こし事故死し、あるいは睡眠中に突然心肺停止した。もう1人の稗さん(39歳男性)は、インフルエンザに罹患した直後に受診したが、そのときがたまたま夜であつたため、タミフル服用の3時間後に睡眠中に突然死した(法医解剖による推定)。したがって、やはりタミフルが最も脳中に移行しやすく、危険な時期に服用され、被害にあつたと考えられる。

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) 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 16 日)
- 4) 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