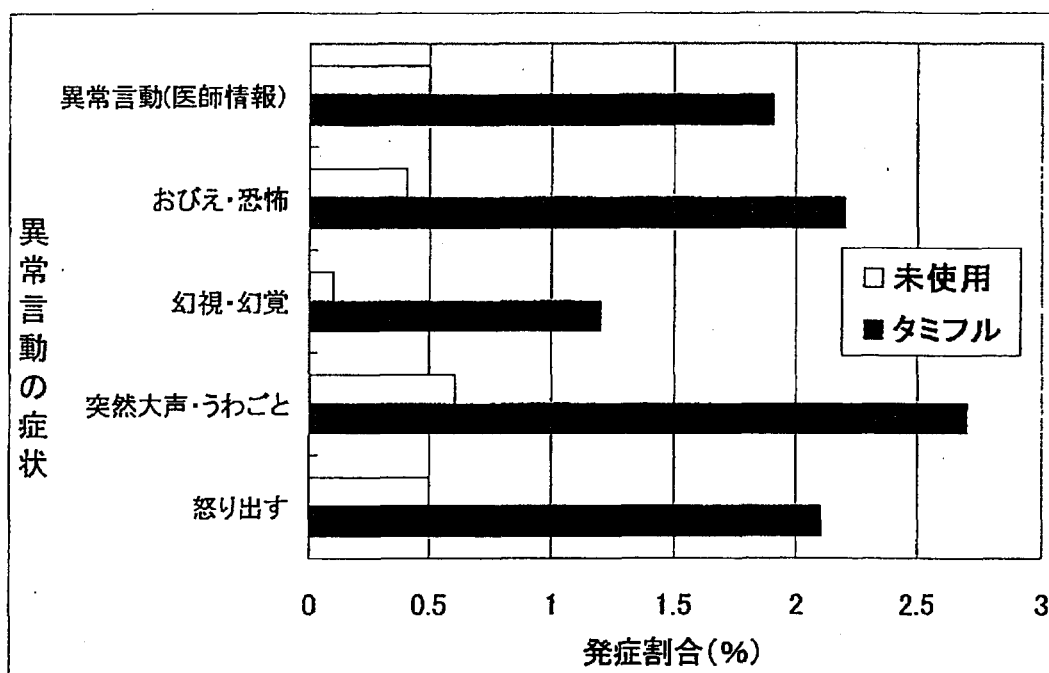


表5 発病初日の昼における異常言動発症割合の比較 (タミフル未使用 vs 使用)
 報告書資料 4-7(1) (p20)、資料 4-15(1)~4-15(4) (p36,35) データより

	未使用		タミフル		χ ² 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5 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

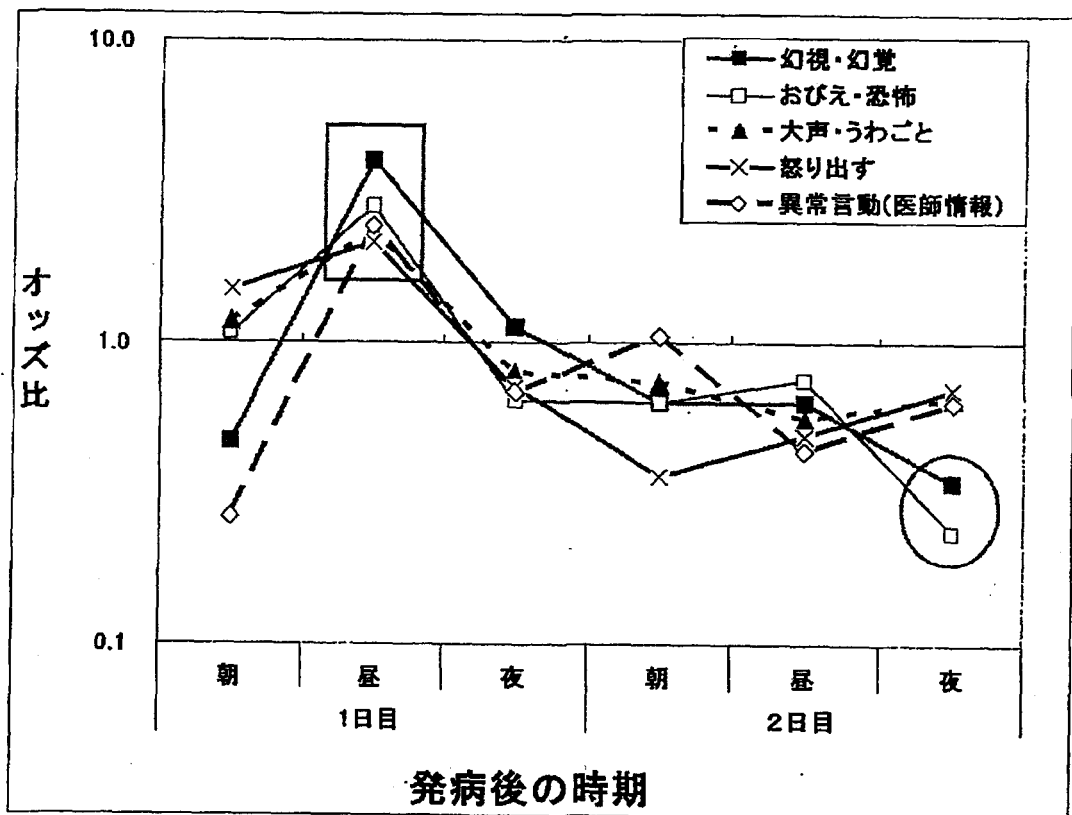


報告書のデータをそのまま使っても、発症初日の昼にはタミフル服用例が高率に異常言動を発症することがわかる。ただし、これでも過小評価であることは、上記で検討してきたとおりである。

6) 報告書どおりでは、タミフルが「はじめに異常言動を起し後に抑制」を示唆
 ——この矛盾するデータは、タミフルが精神に作用する極めて特別な物質でなければ起こりえない現象である——

図6は、分母を報告書どおりとし、タミフル開始区間発症者の半数がタミフル使用後であった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にし、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。

この矛盾した現象が生じうる薬剤 (物質) としては、ベンゾジアゼピン剤やバル

ピタール剤がありうる。鎮静作用とともに使用開始当初は、脱抑制による興奮や異常言動、せん妄を生じうる。また、神経遮断剤では逆に、鎮静と興奮を生じうる。

タミフルには中枢抑制作用があるため、そうした性質があったとしても不思議はない。報告書のとおり解析方法によれば、そうしたタミフルの中枢抑制剤としての性質を示しているかもしれない。

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している。

そして、タミフルは単にインフルエンザという、自然治癒する (self-limiting な) 感染症である。疾患異常言動を起し、かつ抑制する作用 (効果)、すなわち強力な精神神経作用を有する物質は不要、かつ不都合である。

ただ、これまでの症例の観察では、タミフルの中枢への作用は、大部分が開始初期に集中している。2日目以降に逆の作用が出現することは考え難い。そ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大きいであろう。

7) その他の報告書の問題点

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のである。

IV. 報告書の長所と欠陥のバランス *Balancing of the paper*

長所とすべきことはわずかであり、欠陥が多い。タミフルの害を過小評価して、タミフル使用に必要な適切な情報としての「異常言動」「異常行動」「突然死」等の危険性を実質的に否定する役割を果すことになる。

このような欠陥のため、本来長所とすべきことが、欠陥となりうる。

V. 判定 *Judgment*

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. このように欠点がある報告書が、異常言動との関連に「保留」をおいたとしても、当面は「関連なし」との情報が行きわたることになる。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. 過小評価となる報告書どおりの解析方法を用いても、インフルエンザ発病初日の昼には、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、有意にタミフル使用群が高く ($p=0.009\sim 0.000$) であった。NPO 法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック) でオッズ比を計算したところ、3.7~21.6 であった。さらに報告書どおりの分母を用い、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、全ての症状でオッズ比は2を超え、全て有意であった (「怒り出す」は補正後)。この方法により求めたオッズ比は、2日目以降は軒並み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生じた。
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 (オッズ比 5.4~31.1、 $p<0.01\sim p<0.0001$)、タミフル使用との関連が示された。
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、逆にタミフルが異常言動を生じることを明瞭に示したものである。
6. この報告書を適切に (批判的に) 吟味して明らかになったタミフルによる異常言動発症の害を考慮して、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。

VI. 報告書の取り扱いに関する勧告 Suggestion for improving the paper

1. 報告書は取り下げるべきである
2. 報告書のデータを適切に解析し直し、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、再提出すべきである。
3. 第三者によりデータを再解析すべきである。
4. 今後の研究の必要性については、そのデータの解析結果による。

※ : この批判的吟味の一切の解析責任と原稿の責任は浜が負うものである。

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>

タミフルと異常言動に関する「報告書」*の適切な解釈と 因果関係の確認を求める要望書

2006年11月29日

厚生労働大臣 殿
安全対策課長 殿
医薬品安全対策部会長 殿
医薬品安全対策部会委員 各位

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)

私は昨年、日本小児感染症学会においてリン酸オセルタミビル(タミフル)による異常言動、突然死例を報告したNPO法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)代表の浜六郎と申します。

厚生労働省は2004年6月、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)」について警告されておられます。

この警告は適切であったと思います。

ところが、本年10月26日に公表された、「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:横田俊平横浜市立大学教授)の報告書(以下、「報告書」と略)の結果を引用し、厚生労働省では、「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、「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。

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、報告書のデータは、別紙（最新の解析結果を添付します）に詳細に述べたように、**タミフル未使用確実例と、タミフル既使用者の比較で、インフルエンザ発症初日の昼には有意にタミフルが異常言動を起しやすくすることをむしろ明瞭に示しています（相対危険4前後以上：詳細は添付資料1参照）。**

NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）で相談を受けカルテが参照できた7人中6人が服用1回目に発症し、1人は2回目の服用後でしたし、大部分日本からの例を分析した**米国FDAの報告でも、せん妄例の約3分の2が初回使用後、しかも全例が服用6時間以内に発症していました（詳細は添付資料2参照）。**また動物実験での突然死がすべて初回投与後（10～7時間以内、大部分が2～3時間）に死亡していたこと、ランダム化比較試験の結果、**小児の嘔吐は初日のみ有意に高率**でした。

報告書データの適切な解析結果とこれらの事実は極めてよく一致していますので、このままでも、報告書データから、タミフルによる異常言動が初日の昼に有意に高まると結論できます。

調査方法にはタミフルの害を過小評価に導く重大なバイアスを含んでいても、適切な解析をすれば、こうした結果が出るのですから、適切な調査により、適切な解析と解釈をすれば、さらに強い関連が認められるものと考えます。

ただし、再度調査をおこなう前に、今回の調査報告書を一旦取り下げ、調査結果を再解析し、タミフルによる異常言動が初日の昼に有意に高まるとの結論を出していただき、あらためて強い警告をしていただきたく存じます。

11月30日開催予定の医薬品等安全対策部会において、以下を審議いただきたく、よろしくお願い申し上げます。

要望事項

1. 報告書を以下（2～4）のように適切に解釈すること。
2. タミフル未使用確実例と、タミフル既使用者の比較で、インフルエンザ発症初日の昼には有意にタミフルの異常言動が高率である（相対危険4前後で、すべて統計学的に有意）。
3. さらに、重大なバイアスの可能性を充分考慮すれば、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、さらに強い関連が認められると考えられる。
4. 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。
5. 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ないかぎり言及できない。
6. 以上の確認のうえ、研究班に再解析と報告書の差し替えを求めること。
7. タミフルの異常言動発症の害について警告をするとともに、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。
8. 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。

9. 再調査が必要な場合には、以下を考慮するよう、研究班に対して求めること
 - 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約4倍以上

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、タミフル未使用確実例と、タミフル既使用者の比較で、インフルエンザ発症初日の昼には有意にタミフルの異常言動が高率であった（相対危険4前後で、すべて統計学的に有意）。

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、上記確実例での相対危険が約4以上であったことを前提として、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し、動物実験結果とも整合する

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として間違いない。

動物実験での突然死は、すべて初回投与後10分～7時間以内（大部分が2～3時間）で死亡していた。

5. FDAの報告は実質的に因果関係を強く認識している

FDAの医薬品危険性評価部門（DDRE）が感染症薬部門にたいして提出したタミフル神経精神系有害事象に関する報告（11月16日の小児薬剤諮問委員会に提出）で、FDAは、

- 1)1年間でさらに神経精神系有害事象 害反応（AERSD）が多数報告されたこと、
- 2)時間的に関連があること（半数以上が1回目服用で発症し、使用后大部分が6時間

以内に発症し、半数以上が中止で短時間に消失していること)

- 3) 症例を報告した多数の医師(numerous physicians)が患者の「異常行動」はタミフルによって生じた有害事象(つまり副作用)と考えているという事実、
- 4) インフルエンザの自然経過として文献上全く記載がない特異な症状であり、MRI や CT、脳波で異常を認めず、38℃以下が多数例あるなど、インフルエンザのせん妄やインフルエンザ脳炎・脳症では説明がつかない。

などの理由をあげて、

「タミフルの関与の可能性については否定することはできない。現時点では、インフルエンザ単独の経過と言える証拠はないし、市販後データがタミフル使用と神経性神経症状との関連を示唆している」そのため、「われわれは もし米国でもこの薬剤を、日本の現状のように使用が増加した場合、米国でも有害反応例が増加するかもしれない点を重視している。そこで、米国における添付文書の注意事項を神経精神系有害事象につき、日本の添付文書の記載と同様に変更するのが賢明であろう。特に臨床医/患者/患者家族に対して、危険な行動(たとえば自殺行動など)を未然に防ぐよう、患者をよく観察するように注意を喚起したい。」と述べている。

このように、FDAは今回、相当事態を深刻に受け止めて警告を発したと思われる。

6. 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。

7. 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。

添付資料

- 1) 浜六郎、タミフルは初日昼(初回服用後)に異常言動を起こすー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瞭、TIP「正しい治療と薬の情報」2006(11):出版予定
- 2) 2) 浜六郎、FDAは異常行動とタミフルとの関連を実質的に認め警告、TIP「正しい治療と薬の情報」2006(11):出版予定

資料—1

タミフルは初日昼（初回使用後）に異常言動を起こす

厚生労働省研究班報告書とFDA報告を正しく読めば因果関係は明瞭

NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック） 浜 六郎

はじめに

「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）[1, 2] が2006年10月26日に公表された。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、と述べられている。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」としているが、厚生労働省のQ&Aでは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」ことのみを強調し「安全性に重大な懸念はない」「有用」と結論づけている。多くの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るため、事態は重大であると考え、批判的に吟味した。

その結果、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た。そのうえ、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ため適切な調査方法を用いればさらに明瞭な関連が認められることになることが判明した。その後公表されたFDAの情報でも、せん妄例の約3分の2が初回使用後で、使用後数時間以内に発症していることと合致している。批判的吟味の結果を詳しく述べる。なお、本稿は、第38回日本小児感染症学会[3-5]、第12回日本薬剤疫学会[6]において発表した内容をまとめた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[7]、および厚生労働省に対する意見書[8]に、さらに検討を加え改訂したものである。

【1】 厚生労働省研究班「報告書」の概要

1. 報告書の調査目的と基本的方法

報告書は、2005/06年のシーズンに、インフルエンザに伴う随伴症状の調査、処方の実態調査を目的として、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を対象に、該当診療所で連続10人を調査する方法で情報を収集した観察研究である。

2. データ収集方法

データ収集方法は、医師：医師用調査票を初診時に作成し、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。診察時に、患者・家族用調査票が、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した。

収集データ項目は、基本的項目のほか、患者・家族用調査票では、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、突然大声を出す、4.理由なく怒り出す、泣き出す、ニヤリと笑うなどを収集。医師からの情報としては、上記症状を一括して「異常言動」として情報収集した。参考のため、調査用紙裏面に具体的例文が記載された。

薬剤に関しては、解熱剤、抗生物質、シンメトレル、タミフル、リレンザが調査され

たが、医師情報では、解熱剤としてアセトアミノフェンがあげられていたが、非ステロイド抗炎症剤の記入欄は設けられていなかった。

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.不明をつけ、服用した区間の欄に「✓」をつけた。

3. データ解析

対象者数・調査票配布数は示されていない。したがって、対象からの脱落数(無回答数)が不明。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するかぎり分母は以下であろう。

- 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数は生命表法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。

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 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%	0.004
	夜	84	4.8%	54	5.1%	26	6.0%	28	4.5%	0.537

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χ²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)でやはり有意であった。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日目の部分を以下に示す。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。

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 ² 検定 p値	
		計	使用開始	既使用						
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	2.0%	0.001
	夜	57	4.0%	44	4.6%	26	6.8%	18	3.2%	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 ² 検定 p値	
		計	使用開始	既使用						
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	0.7%	0.000
	夜	24	1.7%	28	2.9%	11	2.9%	17	3.0%	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 ² 検定 p値	
		計	使用開始	既使用						
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	2.3%	0.000
	夜	82	5.7%	71	7.5%	34	9.0%	37	6.5%	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 ² 検定 p値	
		計	使用開始	既使用						
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	2.0%	0.009
	夜	36	2.5%	25	2.6%	10	2.7%	15	2.6%	0.980

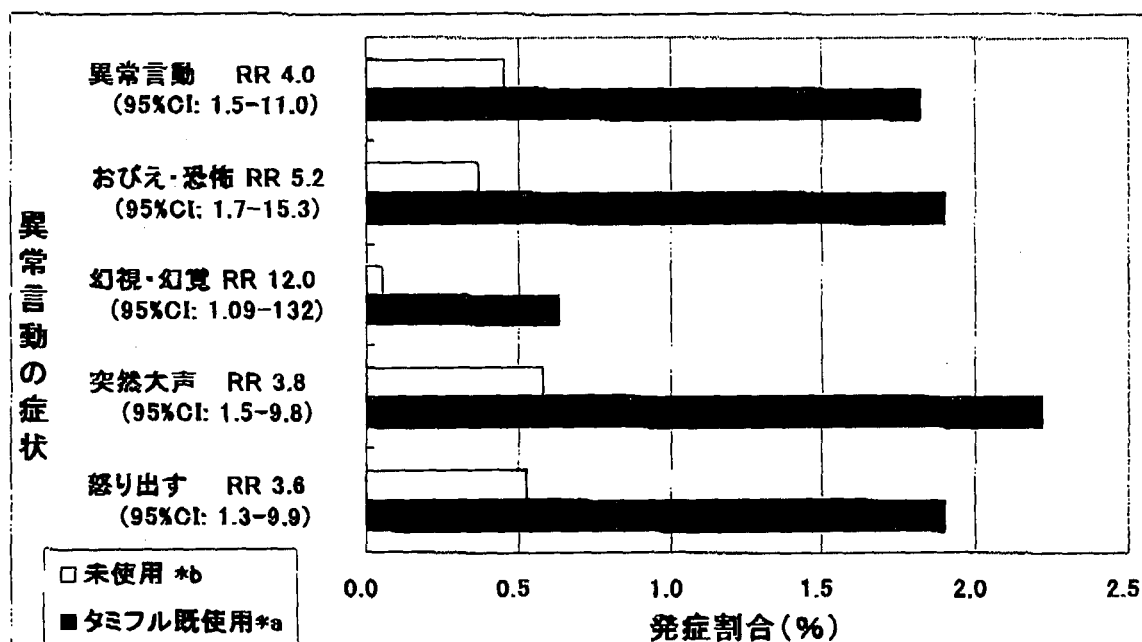
報告書に記載されている数字を用いてタミフル既使用例からの発症割合と、確実な未使用例からの発症割合を表1および図1に示した(表1にはオッズ比とCornfield法95%信頼区間、図1には相対危険とTaylor Series 95%信頼区間を示した)。

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	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	1.75	15.25	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)

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)

報告書中の確実なデータを使うと、発熱初日の昼のタミフル既使用例と、確実な未使用例からの発症割合は、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、いずれの症状も高率に発症していた。

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ずつとすべき

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た。

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、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の疫学調査の場合、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。

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)

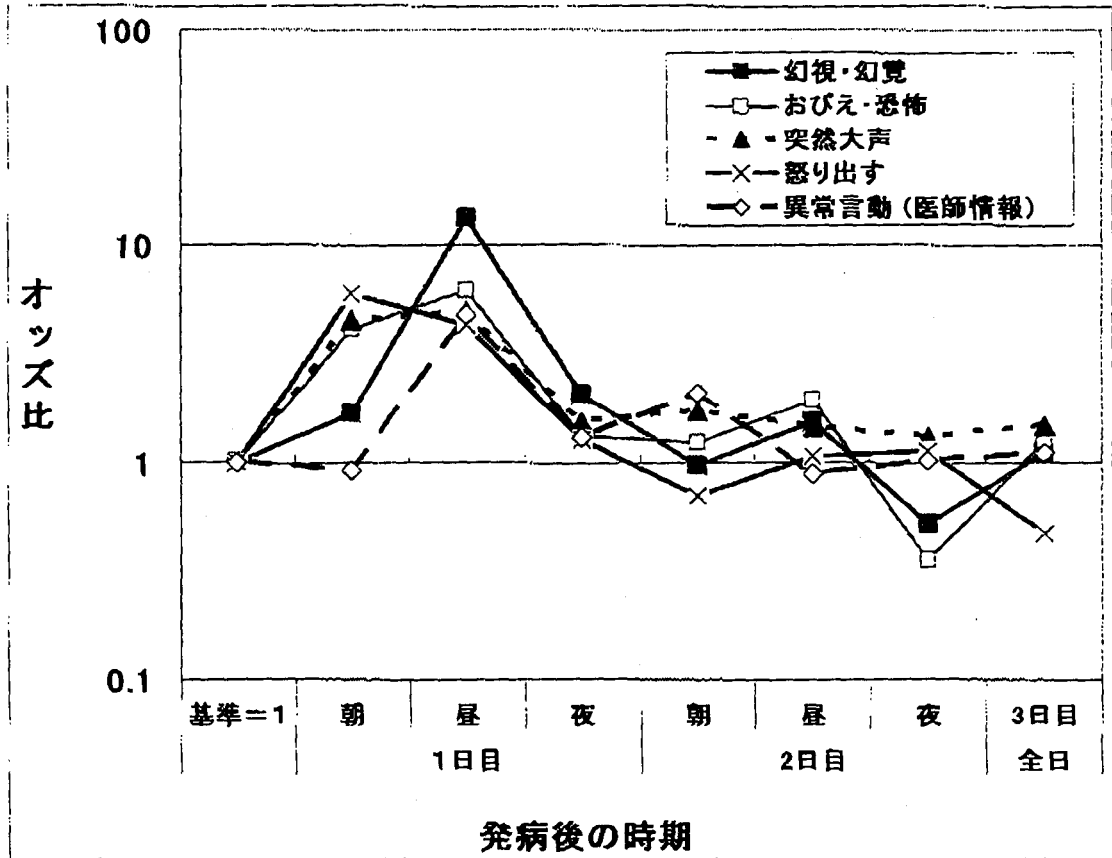
		A異常言動	B.おびえ・恐怖	C.幻視・幻覚	D.突然大声	E.怒り出す
1日目	朝	0.92	4.07 *	1.67	4.51 *	6.00 **
	昼	4.80 ***	6.18****	13.3****	4.98 ***	4.30 **
	夜	1.29	1.30	2.07 *	1.53 *	1.26
2日目	朝	2.08	1.23	0.96	1.74	0.69
	昼	0.88	1.94	1.52	1.45	1.06
	夜	1.01	0.35	0.51	1.32	1.12
全日	3日目	1.10	1.25	1.10	1.47	0.47

A：医師情報による。B～E：異常言動の個別情報（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Mantel-Haenszel法による統合オッズ比

この方法で計算した場合の、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をみると、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。

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がタミフル使用後とした場合



3日目は Mantel-Haenszel 法による統合オッズ比

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

—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使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使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のごとくとなる。

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)

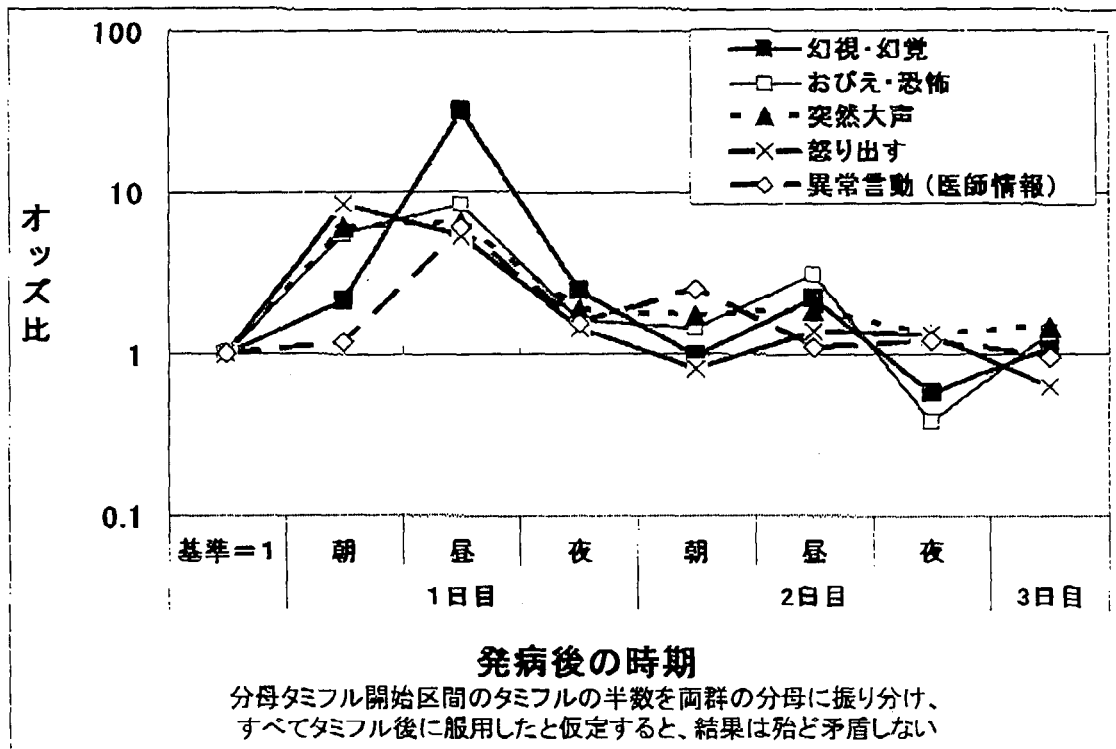
		A異常言動	Bおびえ・恐怖	C幻視・幻覚	D突然大声	E怒り出す
1日目	朝	1.16	5.49 **	2.15	6.12 **	8.39 ***
	昼	5.99****	8.34****	31.1****	6.56****	5.37 ***
	夜	1.53	1.63 *	2.46 ***	1.86 ***	1.45
2日目	朝	2.51	1.45	0.96	1.74	0.80
	昼	1.10	3.06	2.18	1.85	1.37
	夜	1.20	0.38	0.56	1.30	1.30
3日目(全日)※		0.95	1.33	1.10	1.47	0.63

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<0.0001 ※:Mantel-Haenszel 法による統合オッズ比

図3 タミフル使用と異常言動出現のオッズ比推移

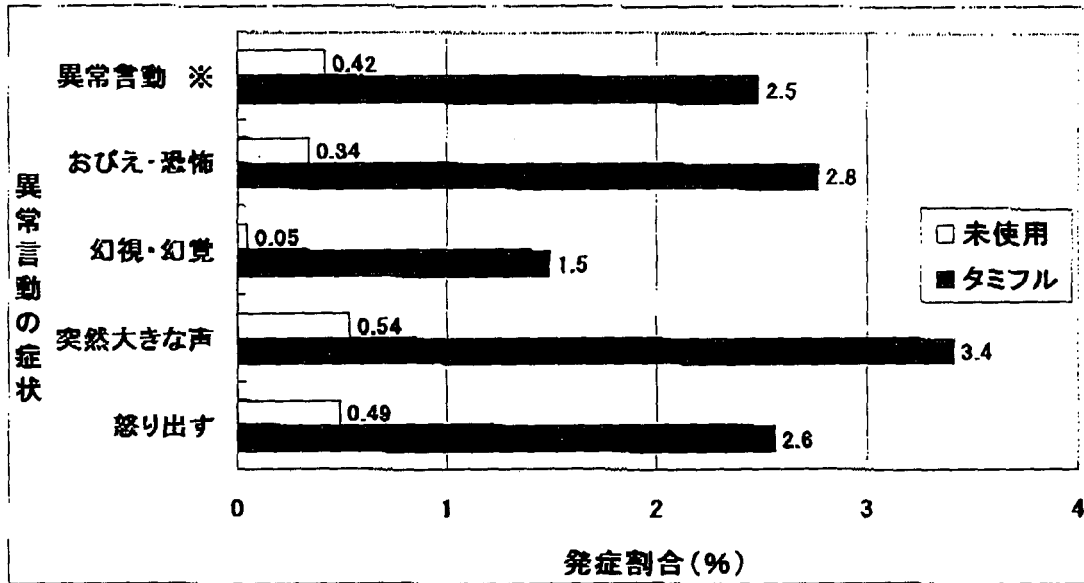
開始区間の症状のすべてがタミフル使用後とした場合



症状別時期別オッズ比とそのp値は、表3参照 3日目はMantel-Haenszel 法による統合オッズ比

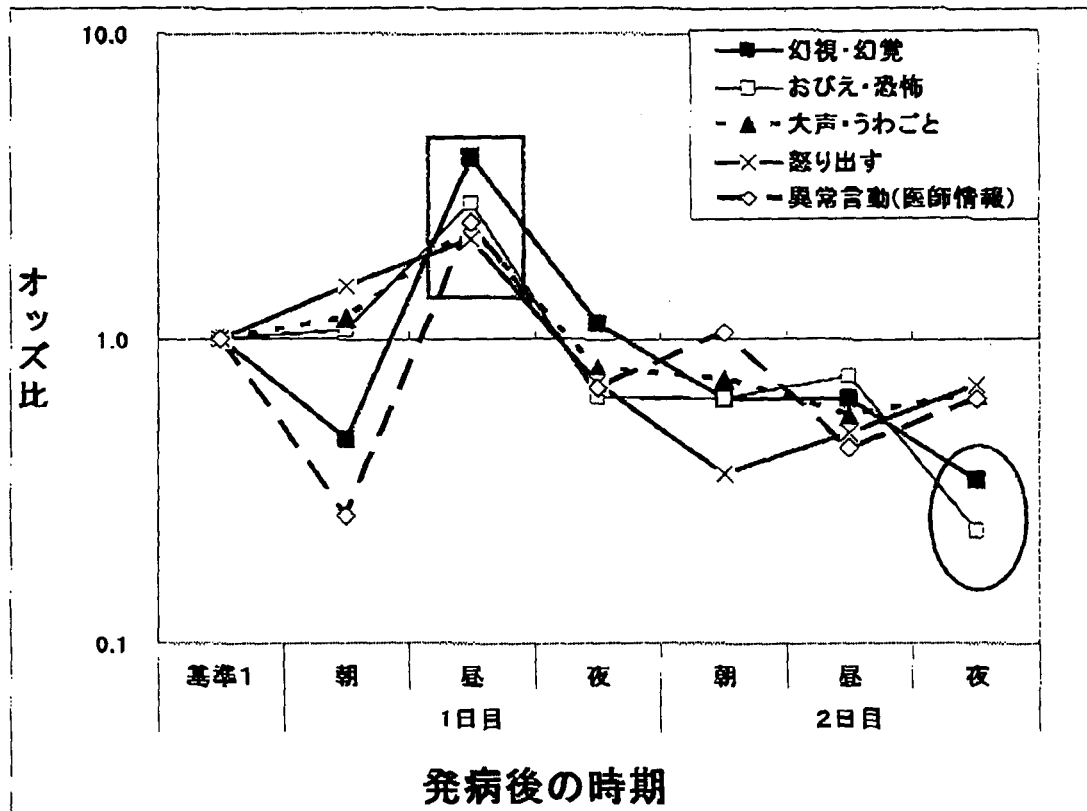
図4は、初日の昼に生じた異常言動の発症割合を、タミフル使用例と、未使用時で比較したものである(オッズ比と有意性については表3参照。分母と分子のとり方は表3に同じ)。これをみれば、タミフル未使用時に比較して、タミフルが異常言動を著しく起しやすいことが、さらに一目瞭然である。

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。