

2008年2月8日

平成19年度厚生労働科学研究

「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」代表研究者：
大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学教授 廣田良夫 様

オセルタミビル（タミフル）と異常行動との関連に関する 調査結果の訂正に関する要望

NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）

代表 浜 六郎

〒543-0062 大阪市天王寺区上汐3-2-17 902

TEL 06-6771-6345 FAX 06-6771-6347

URL: <http://www.npojip.org> e-mail gec00724@nifty.com

要望事項

2007年12月25日、平成19年度第5回安全対策調査会（2007年12月25日開催）において公表された平成19年度厚生労働科学研究「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」の第一次予備解析結果を訂正し、正しい結果を至急公表されることを要望いたします。

要望理由

1. 第一次予備解析データを用いた適切な解析では、タミフル処方群の異常行動発症オッズ比は1.37（95%信頼区間1.18-1.58, $p < 0.0001$ ）

2007年12月25日、平成19年度第5回安全対策調査会において平成19年度厚生労働科学研究「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」（以下「廣田班」）の代表者として貴殿は、第一次予備解析（以下「予備解析」）の結果を公表されました<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/12/dl/s1225-7y.pdf>。

あくまでも第一次予備解析の結果であり最終結果ではないとされましたが、全年齢の異常行動の発症割合は、タミフル非服用群（以下非服用群）22.0%、タミフル服用群（以下服用群）9.7%、オッズ比0.382（95%信頼区間0.338-0.432, $p < 0.0001$ ）、すなわち、服用群が非服用群に比べて半分にも満たず、かえって異常行動が少なかったというものでした。

この結果は、従来の知見と著しく矛盾し不自然です。そこで、NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）（当センター）において、独自に解析したところ、タミフル処方群（以下、処方群）は、タミフル非処方群（以下、非処方群）に比較して有意に異常行動の頻度が高く、最も低く見積もって、オッズ比1.37（95%信頼区間1.18-1.58, $p < 0.0001$ ）、最大でオッズ比2.56（95%信頼区間1.83-3.61）と推定されました。詳細は、TIP誌2008年1月号p1~7（オセルタミビル（タミフル）と異常行動—廣田班データを適切に解析すれば有意な関連、10歳未満も）をご参照ください。

2. 廣田班第一次予備解析の解析方法には3つの重大な誤りがある

両者の違いの原因を検討したところ、予備解析結果の解析方法には、以下のように、主に3つの重大な欠陥（誤分類）があると考えに至りました。

(1) 予備解析 p14 下段の表（全症例[タミフル×異常行動]：実データ）において、タミフルが処方され服用した人のうち 285 人(b)に生じたタミフル服用前の異常行動は、発症時期の面からは「早期発症イベント」、薬剤使用面からは、薬剤服用と無関係のイベントすなわち「薬剤非服用イベント」です。したがって総合的に見て「早期発症薬剤非服用イベント」と言えます（表参照）。

表 タミフルと異常行動の関連検討のための2×2表（TIP誌の表3-3に相当）

		全経過の異常行動		合計	各セルに相当する値
		あり	なし		A3=a+b+c+d+e B3= f + g
タミフル処方	あり	A	B	E(A+B)	C3=h+i
	なし	C	D	F(C+D)	D3=j

285 人 (b) は処方群の「早期発症薬剤非服用イベント」だが、非処方群における「早期発症薬剤非服用イベント」を特定することはできない。

- 1)この薬剤使用とは無関係の「早期発症薬剤非服用イベント」は、処方群だけでなく、非処方群（すなわち、他薬剤のみ処方された群）にも存在します。
- 2)処方群から「早期発症薬剤非服用イベント」（タミフル服用前に発症した異常行動：(b)285 人）を除くならば、非処方群からも、それに相当する「早期発症薬剤非服用イベント」（タミフル以外の薬剤を服用する前に発症した異常行動）を除くべきと考えます。
- 3)予備解析結果として提示されたデータを用いただけでは、上記のように、非処方群 (h+i+j) から除くべき「早期発症薬剤非服用イベント」数を求めることができません。
- 4)非処方群から除くべき「早期発症薬剤非服用イベント」数を求めることができない以上、非処方群すべて (h+i+j = C+D=F) を非処方群とし、(h+i) を非処方群の異常行動発症例 (C) とし、(j) を非処方群の異常行動非発症例 (D) として、発症割合を求めるべきと考えます。
- 5)非処方群すべてを「非処方群」として異常行動発症割合を求めるべきですから、それに対応する例は、処方群全体 (a~g 合計=A + B=E) です。したがって、「早期発症薬剤非服用イベント」（タミフル服用前発症の異常行動：(b)285 人）を含め、また、服用（時間）の記入があり異常行動の時間の記入がない例 (c)、処方群中で服用（時間）が無記入例 (d+e) をも含めて処方群の異常行動発症 (a+b+c+d+e=A) とし、(f+g+h) を処方群の異常行動非発症例(B)として、その発症割合を求めるべきと考えます。
- 6)したがって、異常行動発症割合を処方群全体 (A/E) と非処方群全体(C/F) で比較するのが、最も適切な比較であると考えます。

(2) 予備解析では、処方群から除いた「早期発症例」あるいは「薬剤非服用イベント」285 人 (b) に相当する数を非処方群から減じることなく、逆に、この数を、本来異質な非処方群の分母と分子に加えておられます（しかも、ここで加えられた 285 人は、

非処方群 261 人より多い)。

このようなことは、一般に疫学調査では、「誤分類」とされ、してはいけないこととされています。

(3) タミフルの服用(時間)が無記入の例 (d,e,g) の中には、実際に服用しなかった場合と、服用しながら時間を記入しなかった場合があります。そして、異常行動が認められた例については、服用(時間)無記入例 (d : 32 人、e : 8 人) は、異常行動発現例 (分子) から、分母からも除外しておられますが、異常行動なしの例 (g : 528 人) を、「タミフル」群の分母に加えておられます。

異常行動なしの例 (g : 528 人) を、「タミフル」群の分母に加えるなら、異常行動発現例 (d : 32 人、e : 8 人) は当然、分子として採用すべきと考えます。

3. 異常行動発症割合を処方群と非処方群で比較した結果

(1) タミフル処方に伴う異常行動発症のオッズ比 ($A/C \times D/B$) を求めたところ、1.37 (95%信頼区間 1.18-1.58, $p < 0.0001$) でした。

(2) この方法では、両群にタミフルや他の薬剤服用とは無関係の異常行動が同程度 (仮に $a\%$) 混入するため、両群 (それぞれ $A_0 = A/E \times 100\%$ 、 $C_0 = C/F \times 100\%$) から $a\%$ ずつ除いた薬剤服用後の異常行動発症割合はそれぞれ、 $(A_0 - a)\%$ 、および、 $(C_0 - a)\%$ となります。異常行動のリスク割合の差、すなわち絶対リスク増加 (もしくは絶対リスク減少) は、

処方群 対 非処方群では $(A_0 - C_0)\%$ 、

服用群 対 非服用群では $(A_0 - a) - (C_0 - a) = (A_0 - C_0)\%$

となり、同一です。

(3) 異常行動のリスク割合の差、すなわち絶対リスク増加 (もしくは絶対リスク減少) が処方群・非処方群の比較と、服用群・非服用群の比較で異ならないなら、その逆数である NNH (Number Needed to Harm) もしくは NNT (Number Needed to Treat) も異ならないと考えられます。

(4) 両群に同程度に混入しているタミフルや他の薬剤服用とは無関係の異常行動を適切に除いた服用群・非服用群の比較ができたとすれば、この方法で求められたタミフル服用後の異常行動発症のオッズ比 (95%信頼区間は別にして) は、

$(A_0 - a) / (C_0 - a) \times D_0 / B_0$ となります (ただし $B_0 = B/E \times 100$ 、 $D_0 = D/F \times 100$)。

$A_0 > C_0$ なら $(A_0 - a) / (C_0 - a) > A_0 / C_0$ であり、

$(A_0 - a) / (C_0 - a) \times D_0 / B_0$ は、 $A_0 / C_0 \times D_0 / B_0 (= A/C \times D/B = 1.37)$ より大きい値となります (なお、 $A_0 < C_0$ なら、オッズ比は、より小さくなります)。

4. 1 日目のオッズ比は、より大きいと推測される

これまでのケースシリーズや、横田班の調査データにおける異常行動の発症、ランダム化比較試験における嘔吐などタミフル服用後のイベント発症は、タミフル服用 1~2 回目数時間以内もしくは 1 日目に集中しています。

廣田班の全経過における異常行動の発症割合のオッズ比が 1.37 であったということは、非特異的な早期発症例や 2 日目以降の発症例 (他の薬剤の影響がありうる) などを除いてタミフル服用 1~2 回目数時間以内における異常行動のみを集計した場合、おそらく、これより相当高いオッズ比となることが強く推察されます。

5. タミフル処方群の異常行動発症増加は10歳未満でも認められた

全年齢のデータと10代のデータから、10歳未満の異常行動の発症割合を計算することができます（もしも違っていたら、ご指摘ください）。非処方群では15.1%（1241人中188人）、処方群では18.6%（5354人中997人）に発症したと推計されました。非処方群に対する処方群の異常行動発症オッズ比は、1.28（95%信頼区間1.08-1.52, $p=0.0041$ ）でした。10歳未満におけるNNHも29であり、全年齢とほぼ同じでした。

10歳未満で有意であったというこの事実は、タミフル使用禁止措置が、10歳代だけでなく、10歳未満にも必要であることを示しています。

6. 廣田班調査は10歳未満についても使用禁止の措置をとる根拠となる

本来この調査は、タミフルと異常行動との因果関係を深め、10代だけでなく、10歳未満についても使用禁止の措置をとるべき根拠となるはずでした。

ところが厚生労働省は、この調査が本来持っている意味とは全く逆の結果を公表し、マスメディア各社がそれを報道しました。その結果、タミフルとの因果関係を深めるところか、逆に、因果関係に否定的な印象を国民に与えてしまっています。逆の結果を示すデータに基づいて、本来禁止措置を広げるべき判断をしない方向に誘導する役割をしたのです。

予備解析とはいえ、小児の全年齢でタミフルと異常行動との関連が認められ、10歳未満についても有意な関連が認められました。国は「因果関係が否定的」とした段階でも10代について「原則禁止」としたのですから、関連が認められた段階では10代はもちろん、10歳未満についても「全面禁止」とするべきと考えます。

今回のデータは、そうすべき根拠となる重要なデータです。現在インフルエンザ・シーズンの最中であり緊急性を要することに鑑み、貴研究班（廣田班）は解析結果を至急訂正し、速やかに正しい解析結果を公表すべきと考えます。

参考文献

(1)浜六郎、オセルタミビル（タミフル）と異常行動－廣田班データを適切に解析すれば有意な関連、10歳未満も、TIP「正しい治療と薬の情報誌」22：1～7、2008