

オセルタミビル(タミフル)と 異常行動に関する 廣田班報告の誤り

○浜六郎

NPO法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)

背景と目的

【背景】

- 厚労省臨床作業班(WG)は、2008.7.10第7回会合で、タミフルと突然死を含めた精神神経症状との因果関係を示す所見は検出されなかったと表明。06/07のシーズンに実施された大規模疫学調査は、その判断に特に重要な位置を占める。

【目的】

- 第一次予備解析結果(2007年12月25日公表)、および中間報告(2008年7月10日公表)には、極めて深刻な誤分類による解析の誤りがあるので指摘する。

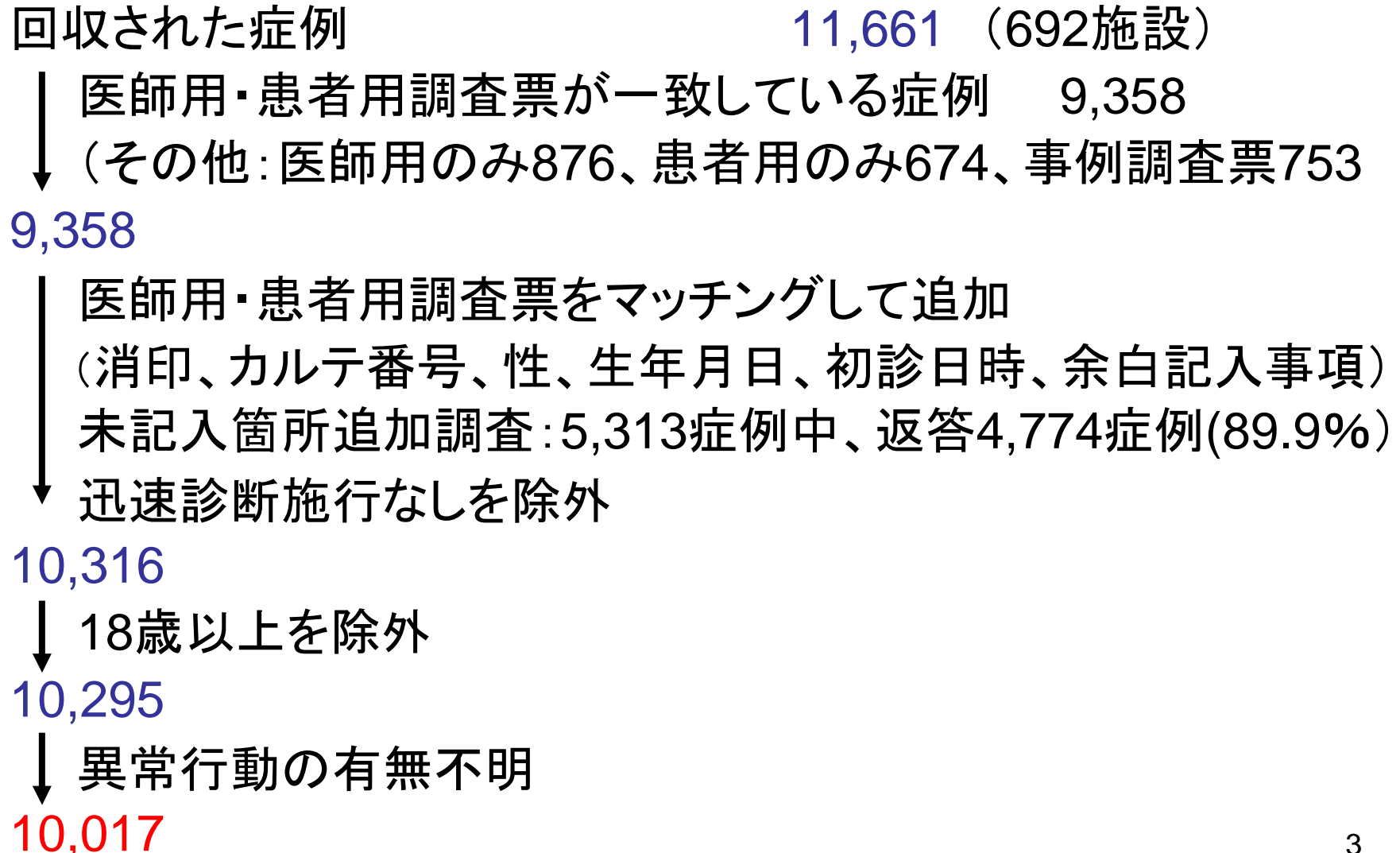
解析に用いたデータ

厚生労働省の研究班「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」
(分担研究者: 田良夫大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教室教授)

1. 一次予備解析 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/12/dl/s1225-7y.pdf>
2. 同中間報告 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/dl/s0710-6ak.pdf>

廣田班調査の流れと解析症例数

症例数



廣田班調査の概略

- 対象：06/07年冬：全国小児科受診したインフルエンザ患者を連続で10～20人。合計11691人。
- 解析の対象：迅速検査で確認。18歳未満、タミフル処方有無明瞭，異常行動の有無記載：10017人
- タミフル処方群7,677、
タミフル以外薬剤処方群2,192
発熱開始から4日間追跡。
一種のコホート調査（観察研究）
- 異常行動を起こした子の割合を比較
事故や危害につながりうる異常行動をA，
それより軽い異常言動をB～Eに分類
- 全異常行動についてのデータを用い検討

経過観察調査票
廣田班調査票
インフルエンザ調査票

医師用

経過観察調査票

カルテ番号 (調査票番号)	性別	□男 □女	生年月日	□西 □和	年	月	日
氏名			〒	〒	〒	〒	
氏名			〒	〒	〒	〒	
氏名			〒	〒	〒	〒	
氏名			〒	〒	〒	〒	
氏名			〒	〒	〒	〒	
氏名			〒	〒	〒	〒	
氏名			〒	〒	〒	〒	
氏名			〒	〒	〒	〒	

※ 調査票「経過観察調査票」に記載されている項目は、必ず入力してください。

氏名	性別	□男 □女	生年月日	□西 □和	年	月	日
氏名			〒	〒	〒	〒	
氏名			〒	〒	〒	〒	
氏名			〒	〒	〒	〒	
氏名			〒	〒	〒	〒	
氏名			〒	〒	〒	〒	
氏名			〒	〒	〒	〒	

※ 調査票「経過観察調査票」に記載されている項目は、必ず入力してください。

氏名	性別	□男 □女	生年月日	□西 □和	年	月	日
氏名			〒	〒	〒	〒	
氏名			〒	〒	〒	〒	
氏名			〒	〒	〒	〒	
氏名			〒	〒	〒	〒	
氏名			〒	〒	〒	〒	
氏名			〒	〒	〒	〒	

患者用

インフルエンザ調査票

厚生労働省健康科学研究所 (感染症・免疫制御学シユラトリーサイエンス総合研究センター)
「インフルエンザに感染した際の経過観察に関する調査研究」

氏名	性別	□男 □女	生年月日	□西 □和	年	月	日
氏名			〒	〒	〒	〒	
氏名			〒	〒	〒	〒	
氏名			〒	〒	〒	〒	

※ 調査票「インフルエンザ調査票」に記載されている項目は、必ず入力してください。

生年月日	性別	□男 □女	□西 □和	年	月	日
生年月日	性別		□西 □和	年	月	日
生年月日	性別		□西 □和	年	月	日

※ 調査票「インフルエンザ調査票」に記載されている項目は、必ず入力してください。

検査日	検査結果	検査機関
検査日	検査結果	検査機関
検査日	検査結果	検査機関

廣田班報告

解析対象者総数
10,017

適切な方法
OR=1.36

タミフル
処方群

タミフル使用者
7,813(78.0%)

異常行動あり
1,215(15.6%)

タミフル非使用者
2,204(22.0%)

異常行動あり
262(11.9%)

他薬剤
処方群

廣田班報告
一次予備解析の方法

解析対象者総数
10,017

適切な方法
OR=1.36

タミフル
処方群

タミフル使用者
7,813(78.0%)

タミフル非使用者
2,204(22.0%)

他の
薬剤
処方群

異常行動あり
1,215(15.6%)

異常行動あり
262(11.9%)

異常行動発現後に
服薬280(23.0%)

服薬後に異常行動発現(720)
時間的前後関係不明(215)
935(77.0%)

廣田班予備解析
のデータ移動

廣田班報告
一次予備解析の方法

解析対象者総数
10,017

タミフル
処方群

タミフル使用者
7,813 ⇒ 7,533

タミフル非使用者
2,204 ⇒ 2,484

他薬剤
処方群

異常行動あり
1,215 ⇒ 935

異常行動あり
262 ⇒ 542

+
タミフル
処方群
のかなり
の部分

280

服薬後に異常行動発現(720)
時間的前後関係不明(215)
935(77.0%)

これが廣田班の
一次予備解析の移動法

OR
=1.36

0.51

廣田班報告
中間解析の経過

解析対象者総数
10,017

タミフル
処方群

タミフル使用者
7,813(78.0%)

タミフル非使用者
2,204(22.0%)

他の
薬剤
処方群

異常行動あり
1,215(15.6%)

異常行動あり
262(11.9%)

異常行動発現後に
服薬280(23.0%)

服薬後に異常行動発現(720)
時間的前後関係不明(215)
935(77.0%)

受診前
event
除外OK

受診前に異常行動
発現181(64.6%)

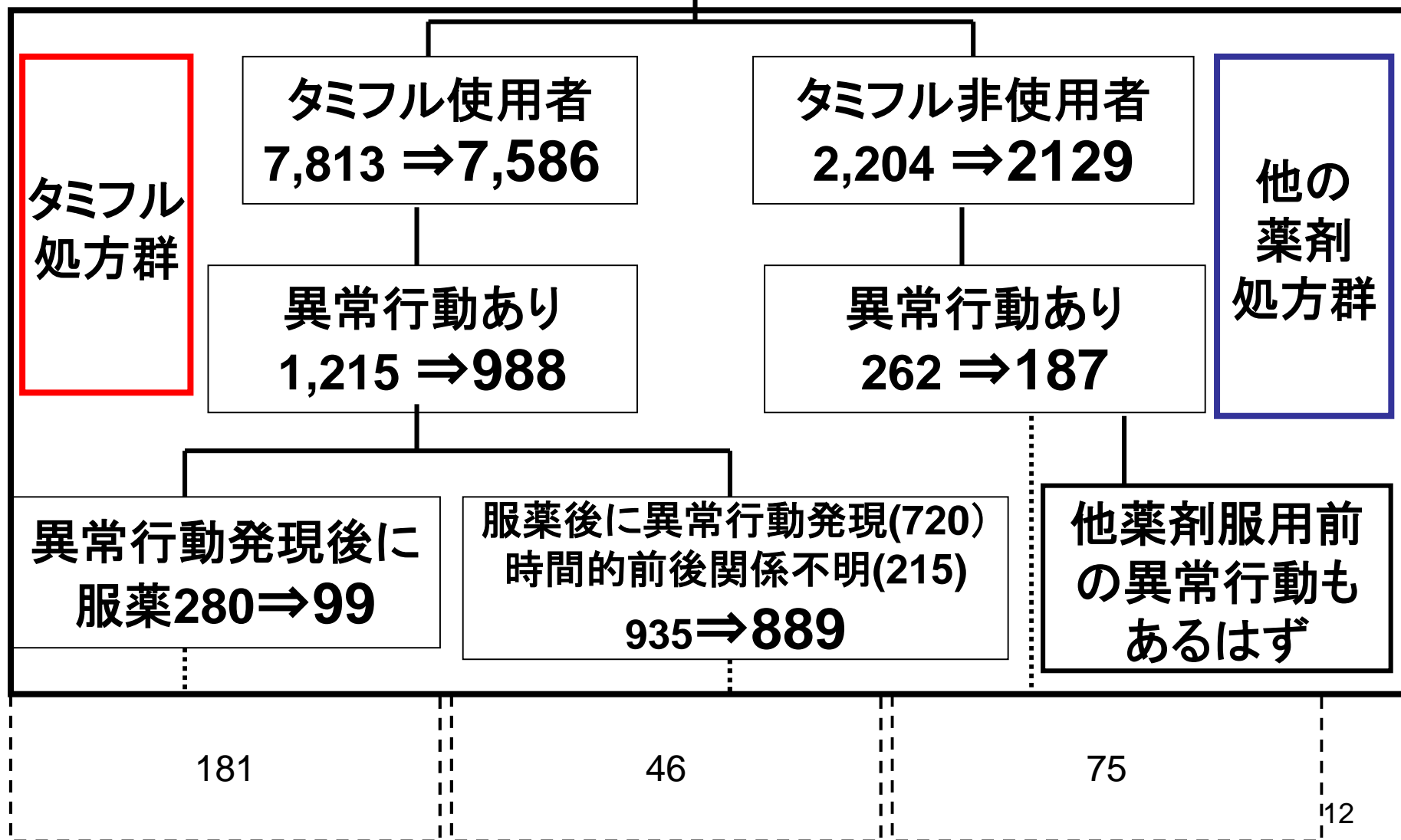
受診前に異常行動
発現46(4.9%)

受診前に異常行動
発現75(28.6%)

廣田班報告 中間解析の経過

解析対象者総数
10,017 ⇒ 9,715

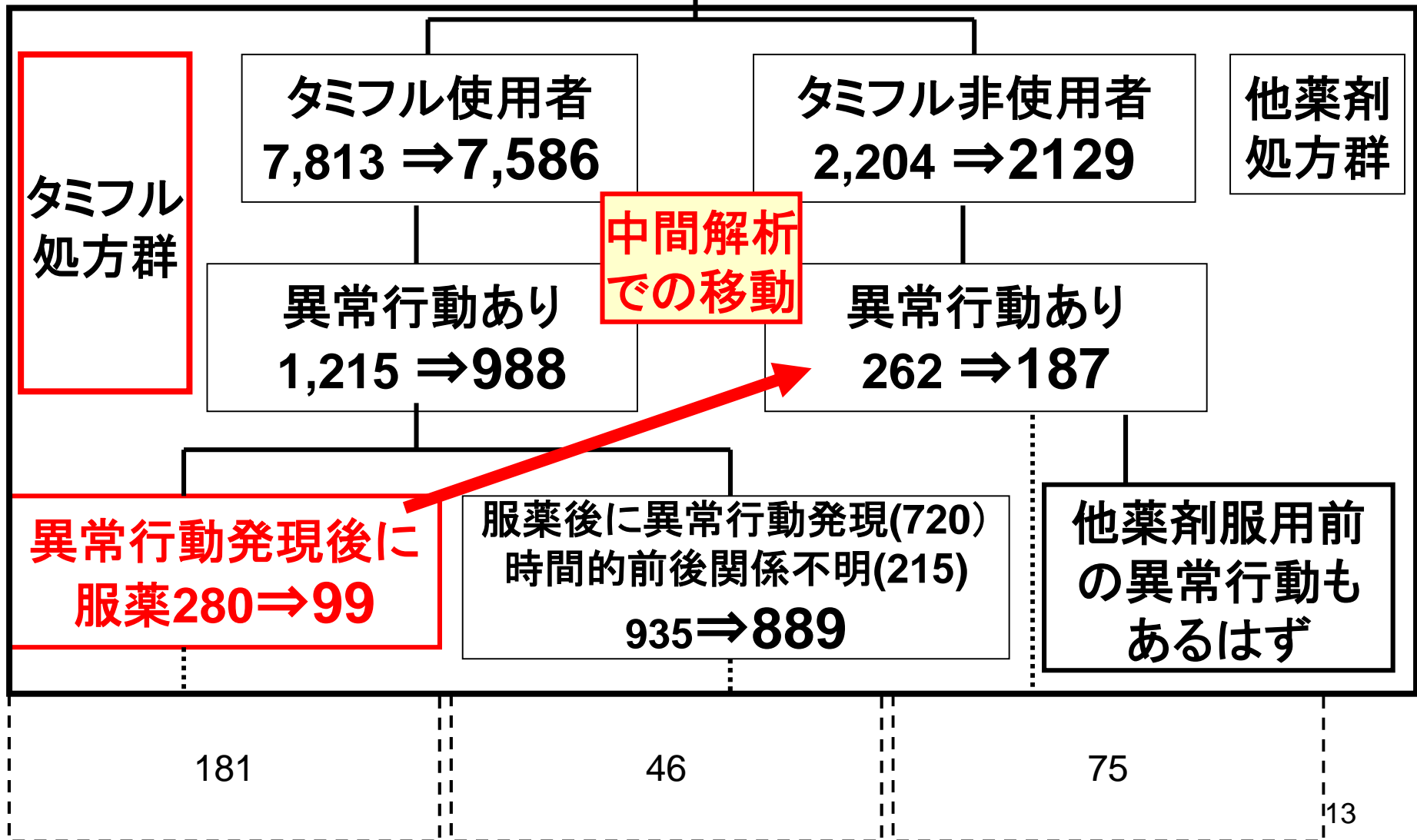
OR=1.36 ⇒ **0.51**
⇒ **1.56 (適切)**



廣田班報告 中間解析の方法

解析対象者総数
10,017 ⇒ 9,715

OR=1.36 ⇒ 0.51
⇒ 1.56



廣田班報告 中間解析の方法

解析対象者総数
10,017 ⇒ 9,715

OR=1.36 ⇒ 0.51
⇒ 1.56 ⇒ 0.91

タミフル
処方群

タミフル使用者
7,813 ⇒ 7,586 ⇒ 7,487

タミフル非使用者
2,204 ⇒ 2129 ⇒ 2228

他薬剤
処方群

異常行動あり
1,215 ⇒ 988 ⇒ 889

中間解析
での移動

異常行動あり
262 ⇒ 187 ⇒ 286

タミフル
処方群
のかなり
の部分

服薬後に異常行動発現(720)
時間的前後関係不明(215)
935 ⇒ 889

他薬剤服用前
の異常行動も
あるはず

181

46

75

14

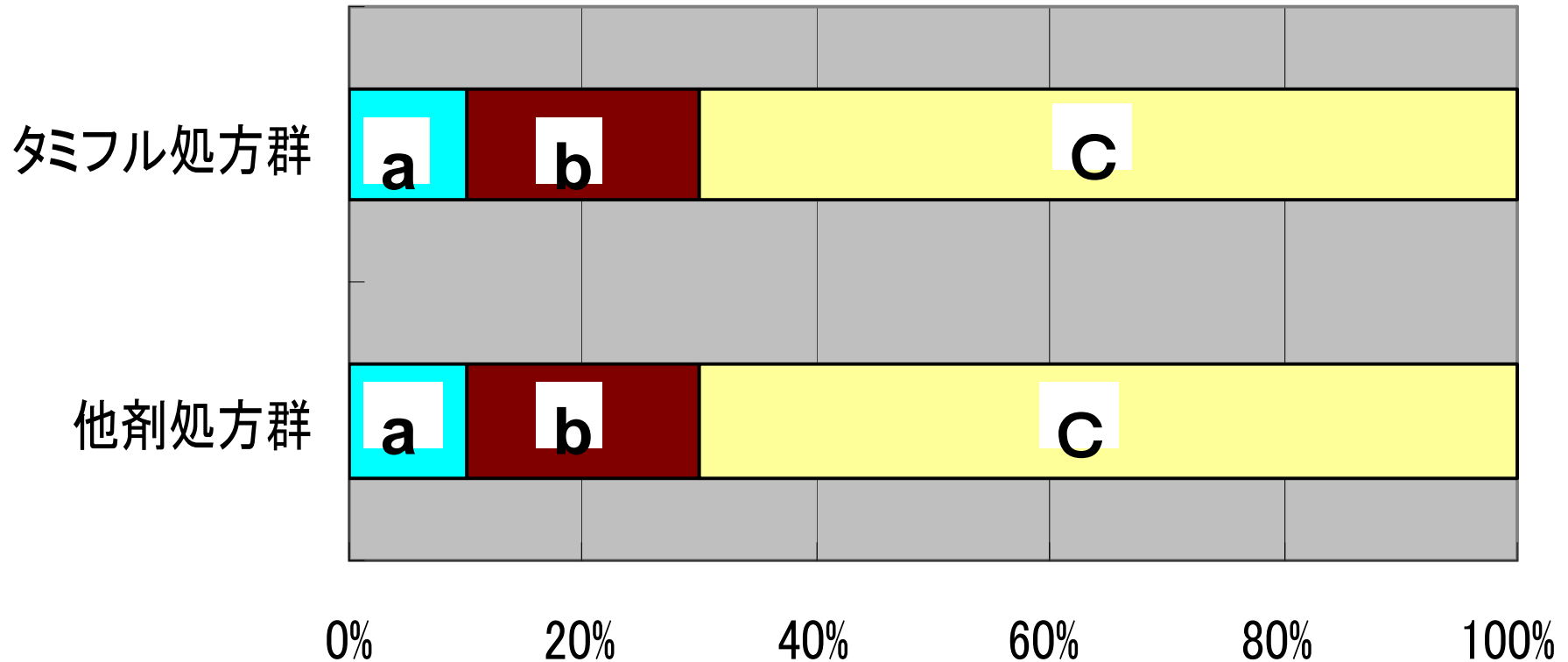
受診前に異常行動を起こした子は 両群から除く:これはOK

- 廣田班報告中間解析では、受診前に異常行動を起こした子は、タミフル処方群からも他剤処方群からも除かれ解析された。
- このことは、集計上の不都合は特段生じないので、のぞいた状態から出発する。

仮定: **タミフルは異常行動を起こさない** と仮定
(**タミフルは異常行動とは無関係** と仮定)
(これはあくまで仮定の話: 誤解のないよう)

適切な解析 (ITT解析) の方法

タミフルが異常行動を起こさないと仮定
タミフル処方群と他剤処方群が同一人数とする

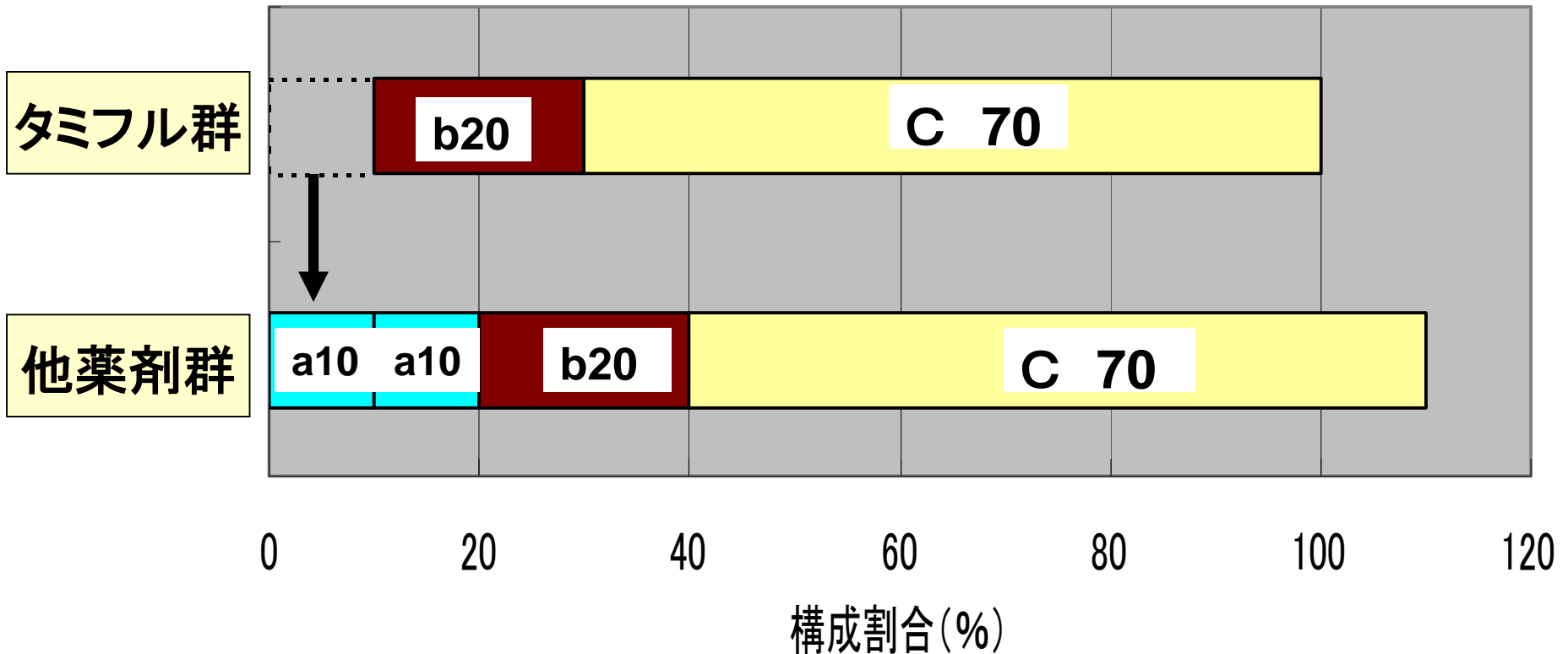


オッズ比 $=((a+b)/c) / ((a+b)/c) = 1$ または $(b/c) / (b/c) = 1$ で仮定どおり
例: $a=10, b=20, c=70$ とすると, オッズ比 $= (30/70) / (30/70) = 1$

■ 服用前異常行動 ■ 服用後異常行動 ■ 異常行動なし

廣田班の解析方法

オッズ比は $b / (2a + b) = 20 / 40 = 0.5$ a が0でない限り常に
 タミフル群の異常行動が少なく計算される



**タミフルが異常行動を起こさないと仮定したと矛盾
 どこかに間違い・・・操作はaの移動のみ：これが間違い**

■ タミフル処方群の服用前異常行動

■ 他薬剤処方群の服用前異常行動

■ 服用後異常行動

■ 異常行動なし

$(b/c) / b/c = 1$ ならOK

ITT解析 (intention to treat 解析) による異常行動発症割合の計算:

一次予備解析法では

- タミフル処方群15.6% (1215/7813)
- 他薬剤処方群11.9% (262/2204)
- オッズ比1.36 (1.18-1.58)

中間報告データ使用

- タミフル処方群13.0% (988/7586)
- 他薬剤処方群8.89% (187/2129)
- OR=1.56 (1.32-1.84、 $p<0.0001$)

表 種々の解析方法による異常行動発症割合およびオッズ比の比較

		比較群	タミフル群			非タミフル群			オッズ比			P値
			対象 (n)	異常 行動	%	対象 (n)	異常 行動	%	オッズ 比	95% 信頼区間		
										下限	上限	
A 一次予備 解析(受診 前異常行動 を含む)	ITT解析A	処方群 vs 非処方群	7813	1215	15.6	2204	262	11.9	1.36	1.18	1.58	<0.0001
	廣田法A	処方群-X1 vs 非処方群+X1	7487	889	11.9	2530	588	23.2	0.45	0.40	0.50	<0.0001
B. 中間報告 (受診前 異常行動を 除外)	ITT解析B	処方群 vs 非処方群	7586	988	13.0	2129	187	8.8	1.56	1.32	1.84	<0.0001
	廣田法B	処方群-X2 vs 非処方群+X2	7487	889	11.9	2228	286	12.8	0.91	0.79	1.06	0.2212
C.服用後に限る場合の 望ましい方法		服用群 vs 非服用群	6259	889	14.2	1757	159	9.0	1.72	1.44	2.08	<0.0001
D.一部で提案されて いる方法		服用群 vs 非処方群	7487	889	11.9	2129	187	8.8	1.40	1.18	1.66	<0.0001
E.超過異常行動が タミフル服用後24時間 で生じると仮定		服用群 vs 非服用群	6259	620	9.9	1757	66	3.8	2.82	2.17	3.71	<0.0001
F.超過異常行動が タミフル服用後12時間 で生じると仮定		服用群 vs 非服用群	6259	521	8.3	1757	33	1.9	4.74	3.32	6.99	<0.0001

【結論】

1. 廣田班の解析方法を用い、
最初にタミフルは異常行動を起こさないと仮定
すると、常に、それと矛盾した結果が得られる。
2. 操作は、タミフル処方群のタミフル服用前の異
常行動を非タミフル群に編入したことだけ。
3. したがって、この編入方法が誤りである。
4. 廣田班の中間結果をタミフルと異常行動との関
連の根拠にすることはできない。
5. むしろ、廣田班データはタミフルと異常行動との
関連を強く示している