

日本の厚労省研究班のオセルタミビル疫学研究における深刻な誤分類

Serious misclassification in Japanese MHLW epidemiologic study on Oseltamivir

<http://www.bmj.com/cgi/eletters/335/7610/59#200295>

NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック） 浜 六郎

編集長殿

日本の当局（厚生労働省：厚労省）は、2007年3月に10歳代への、オセルタミビル（タミフル、中外、ロシユ）の処方原則禁止とした[1]後、タミフルに関する2つのワーキンググループ（WG：臨床及び基礎）を立ち上げた。

製薬企業（ロシユおよび中外）が主導した一連の研究および、厚労省独自の研究を検討した結果、2008年7月10日に開催された第7回会合において臨床WGは、タミフルと突然死も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した。

これらの結果を踏まえ、厚労省医薬食品局は安全対策調査会を8月8日（金曜日）に開催し、10歳代への原則禁止措置を解除する予定であった[3]。ところが驚くべきことに、厚労省は8月5日、疫学研究に関するデータ収集の過程で誤りが認められたので、自身の方針の再検討をすると表明した[3]。

この疫学研究は、2006/07年の冬のシーズンにインフルエンザに罹患した10316人を対象として、厚労省研究班（班長：廣田良夫大阪市大教授）が実施した疫学調査である。その第一次予備解析結果が2007年12月25日に初めて公表された[4]。

この研究は、タミフルが処方された子どもたちの群（タミフル処方群7677人）と、タミフル以外の薬剤が処方された子どもたち（他薬剤処方群2192人）の2群を短期間追跡したコホート研究である。発熱後4日間にわたって追跡され、精神神経系有害事象が認められた子の割合が比較された[2,4]。

一次予備解析結果として公表されたオッズ比は0.382（95%信頼区間（CI）：0.338-0.432, $p < 0.0001$ ）というものであった[4]。

しかし、この調査には、グループ内における異常行動発生に関して深刻な誤分類があった。たとえば、薬剤を使用する前に発症した異常行動を、タミフル処方群のみから除き、取り除いたその異常行動発症数を他薬剤処方群に加えたのである[5]。

ITT解析（最初に治療を計画した人は全て追跡して解析する）の方法で適切に計算すると、オッズ比は少なくとも1.37（95%CI: 1.18-1.58）と推定された[5]。

私は2008年2月8日、研究班責任者に対して、これは誤分類であることを警告し、

訂正の上、異常行動とタミフル処方との間に有意の関連が存在することを示すべきであると要請した[7]。また、薬剤服用後の異常行動発生割合を両群で比較したいのなら、両群から同様に薬剤服用前に発生した異常行動発症者を除くべきである点を指摘しておいた[7]。

2008年7月10日に開催された第7回臨床WGにおいて、合計10,017人の小児(18歳未満、タミフル処方群7813人、他薬剤処方群2204人)を分析した結果が報告された。これらの小児は全員が検査でインフルエンザが確認されている。中間報告では、異常行動発症割合を、タミフル服用群11.9%(7487人中889人)、タミフル非服用群12.8%(2228人中286人)とし、オッズ比を0.91(95%CI: 0.79-1.06)と報告した [2]。

中間報告では、タミフル処方群で合計1215人に異常行動が発症し、他薬剤処方群では262人が検出された。ところが、受診前の異常行動発症者が、タミフル処方群に227人、他薬剤処方群に47人おり、これらは除いて計算された。この点は妥当である。

しかしながら、今回もまた、タミフル処方群からのみ、薬剤服用前の異常行動発症者(99人)を除き、これを他薬剤処方群に加えたのである。

ITT解析により、両群の薬剤服用前に発症したイベントも含めて計算した異常行動発症割合は、それぞれ、13.0%(7586人中988人)と8.8%(2129人中187人)であった。オッズ比は1.56(95%信頼区間1.32-1.84) [6]。

廣田班の解析方法は誤りである。理由は以下のとおり。

タミフルは精神神経症状を引き起こさず、2群(タミフル処方群と他薬剤処方群)とも人数は同じ(n)とし、薬剤服用前の異常行動発症者数(b)も、服用後の異常行動発症者数も同じ(a)と仮定する。

ITT解析では、異常行動を起こした子の割合は $(a+b)/n$ で、オッズ比は1となる。

一方、廣田班の解析方法では、

タミフル群は $a/(n-b)$ 、非タミフル群(他薬剤処方群)は $(b+a+b)/(n+b)$

異常行動を起こさない子の数は、タミフル群も非タミフル群(他薬剤処方群)も $n-(a+b)$ であるので、オッズ比は $a/(a+2b)$ であり、1より小さくなる。

したがって、最初にタミフルは異常行動を起こさないと仮定したと矛盾する結果となる。

参考文献

[1] Japan issued Tamiflu warning after child deaths. Times 21 March 2007.

www.timesonline.co.uk/tol/news/world/asia/article1549260.ece

[2] 第7回リン酸オセルタミビルの臨床的調査検討のためのワーキンググループ(臨床WG)

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/s0710-6.html>

資料1:平成20年度厚生労働科学研究費補助金「インフルエンザ随伴症状の発現に関する調査研究」解析結果中間報告(分担研究者:廣田良夫 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教授)

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/dl/s0710-6ak.pdf>

[3] Ministry to review links between Tamiflu, behavior

<http://www.yomiuri.co.jp/dy/national/20080807TDY03302.htm>

[4] 平成 19 年度第 5 回薬事・食品衛生審議会， 医薬品等安全対策部会安全対策調査会（資料）

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/12/s1225-7.html>

資料 3-4 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：廣田良夫 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教室教授）

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/12/dl/s1225-7y.pdf>

[5] Hama R, Fatal neuropsychiatric adverse reactions to oseltamivir: case series and overview of causal relationships. The International Journal of Risk & Safety in Medicine (2008) 20: 5-36. available at :

原著 <http://npojip.org/sokuho/published-paperJRS431.pdf>

日本語訳：日本語訳：<http://npojip.org/sokuho/107honyaku.pdf>

[6] 浜六郎、

廣田班データはタミフルの異常行動発現を裏付けている。『薬のチェック』速報 No108 :

<http://npojip.org/sokuho/080711.html>

廣田法では、差がないと仮定したデータで差が生じる。『薬のチェック』速報 No109 :

<http://npojip.org/sokuho/080728.html>

なお、英文では引用しなかったが、廣田班への要望書や以下に：

[7] NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック），タミフル 1 万人調査の解析方法・結果についての公開質問と要望，『薬のチェック』速報 No102

<http://npojip.org/sokuho/080209.html>

a)公開質問状 <http://npojip.org/sokuho/no102-sitsumon.pdf>

b)要望書 <http://npojip.org/sokuho/no102-yobosho.pdf>

利益相反：なし