

The Informed Prescriber

Critical Choices in Drugs and Therapeutic Alternatives



正しい治療と薬の情報



医薬品・治療研究会

Jan. 2008 Vol.23 No.1

提携誌

Adverse Drug Reaction Bulletin (英) / Arznei-telegramm (独)

Der Arzneimittelbrief (独) / Arzneiverordnung in der Praxis (独)

Australian Prescriber (豪) / Drug & Therapeutics Bulletin (英)

Drugs Bulletin(印)/Pharma-Kritik(瑞)/La Revue Prescrire(仏)

Drug Bulletins Review (WHO)

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

浜 六郎*

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タミフル関連の研究結果の大部分は、それ以前の作業班で報告された内容であり、本誌2007年12月号¹⁾でその問題点を指摘した。

当日、大規模疫学調査(主任研究者: 廣田良夫大阪市立大学大学院教授)(以下「廣田班」調査)の第一次予備解析結果が報告された²⁾。あくまでも第一次予備解析結果であり最終結果ではないとしながらも、タミフル服用群が非服用群に比べてかえって異常行動が少なかったという結果が公表された(非服用群22%, 服用群9.7%, オッズ比0.382; 95%信頼区間0.338-0.432, $p < 0.0001$)。

しかし、この結果は、これまでの研究結果と矛盾し、いかにも不自然である。NPO法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)においてその原因について検討したところ、解析方法に根本的な欠陥(誤分類)があることが判明した³⁾。

そこで、適切な方法で解析した結果、タミフルが処方された場合、処方されない場合に比較して有意に高頻度に異常行動を起こした。最も低く見積もった場合でも、オッズ比1.37(95%信頼区間1.18-1.58, $p = 0.0000192$)、最大でオッズ比2.56(95%信頼区間1.83-3.61)であった。

「事故につながったり、他人に危害を与えたりする可能性がある異常な行動」は「重症異常行動」と定義されたが、そのオッズ比は1.70(95%信頼区間: 0.76-3.79, $p = 0.19$)であった。全異常行動が有意であり、重症異常行動については有意ではないものの、オッズ比の値そのものは、全異常行動のオッズ比よりも高

い。したがって、この値は意味がある³⁾。

このように、当センターにおいて正しい方法で再計算した結果によれば、タミフルにより異常行動が増加することを示していると判明した(『薬のチェック』速報版No101³⁾)。

適切な解析方法はどのようなものか、廣田班の解析方法の誤りは何なのか、適切な解析方法による結果はどう解釈すべきであるのか、改めてこの問題点について考えたい。

1. 曝露の影響を考えるための基本: 2×2表の見方

表1に、薬剤など、健康に影響を与える物質が健康状態(イベント発生)に影響を与えているかどうか、その関連を評価する基本的な分類方法を示した。疫学的評価方法の基本中の基本であり、2×2表、あるいは4分表と呼ばれる。

曝露要因の「あり・なし」で分けて、イベントの発生を前向きに見て比較するのがコホート調査であり、イベント発生割合、 $A / (A + B)$ と $C / (C + D)$ を比較する。本件でも、タミフル処方の有無でイベント(異常行動)の発生を前向きに調査しているので、短期間であるが、一種のコホート調査とみなすことができる。

一方、症例対照研究では、イベントの

表1: 関連を検討するための2×2表(4分表)

| | | イベント(従属変数) | | 合計 |
|------------|----|------------|-----|---------|
| | | あり | なし | |
| 曝露要因(独立変数) | あり | A | B | A+B |
| | なし | C | D | C+D |
| 合計 | | A+C | B+D | A+B+C+D |

コホート調査では曝露要因「あり・なし」別にイベント発生割合、 $A / (A + B)$ と $C / (C + D)$ を比較する。一方、症例対照研究では、イベントの「あり・なし」別に、曝露要因保有の割合すなわち、 $A / (A + C)$ と $B / (B + D)$ を比較する。オッズ比はいずれの場合も、 $(A \times D) / (B \times C)$ である。この表の見方の前提として最も重要なことは、比較しようとする2群が比較可能な2群であるかどうかである。誤分類すると、比較できない2群ができるため、本来の結果と異なってくる。

| | | | | | |
|----------------------|------|-----------|----|--------------|----|
| アドフィード | 9 | サリドマイド | 11 | BCG | 10 |
| アルミニウム含有貼付剤 | 8 | シクロスポリン | 11 | ビスホスホネート | 10 |
| イソニアジド | 11 | シプロフロキサシン | 10 | フルコナゾール | 11 |
| インターフェロン α | 10 | シルデナフィル | 11 | ペグインターフェロン | 10 |
| インターフェロン β -1b | 12 | シロスタゾール | 12 | ミノサイクリン | 12 |
| インフリキシマブ | 11 | スコポダーム | 8 | ミルタタックス | 9 |
| エタネルセプト | 12 | セフトリアキソン | 9 | メトホルミン | 11 |
| MS温湿布 | 9 | タミフル | 1 | メドロキシプロゲステロン | 12 |
| オセルタミビル | 1,12 | チタン含有貼付剤 | 9 | メルカプトプリン | 11 |
| カトレップ | 9 | ニコチネルTTS | 9 | リシノプリル | 10 |
| カルボプラチン | 9 | ニトロダームTTS | 8 | リバビリン | 10 |
| グレープフルーツ | 12 | パクリタキセル | 9 | ロチゴチン | 8 |
| クロミプラミン | 11 | バンコマイシン | 9 | | |

目次

| | |
|-------------------------------|---|
| オセルタミビル(タミフル)と異常行動 | 1 |
| オセルタミビル(タミフル)の脳中移行に関する訂正とその解説 | 7 |
| アルミニウム含有貼付剤: 熱傷のリスク | 8 |
| CAPSULE | 9 |

*NPO法人医薬ビジランスセンター

「あり・なし」別に、曝露要因保有の割合すなわち、 $A/(A+C)$ と $B/(B+D)$ を比較する。

オッズ比はいずれの場合も、 $(A \times D)/(B \times C)$ である。

このような2×2表、あるいは4分表の作成過程において、最も注意すべきことは、コホート調査でも、症例対照研究でも、比較しようとする2群が、比較が可能な2群であるかどうかである。背景や出所が明らかに異なる2群ができるようではいけないし、イベントの採用の時期をはじめ、その条件が同一であることを確認する必要がある。比較できないものを誤分類すると、分母と分子が本来のものとは異なるため、結果が全く異なってくるからである。

2. 廣田班第一次予備解析結果のデータの構造

今回公表された廣田班の調査は、横田班が調査計画を立て、2007年の調査が開始され、途中で廣田班に受け継がれたものである。

異常行動の有無は、患者家族による全経過における異常行動の有無のチェック(図1)と、異常行動を起した時間を時間軸の右側にチェックすることにより判明する(図2)。

一方、タミフルに関しては、医師による処方チェックと、患者家族による服用時間のチェック(図2)のみである。患者家族による全経過での服用有無の記入はされていない。

記入方法の基本は上記のとおりである。その結果、全経過において異常行動があっても異常行動を起した時間の記入がない例、タミフルが処方されたが服用(時間)が記入されていない例が存在する。

また、タミフルを服用後に異常行動を起した例だけでなく、タミフル服用前に異常行動が出現した例が存在する。タミフルが処方され異常行動が出現したが、いつ異常行動があったのか不明な場合もあり、それは服用(時間)の記入がある場合もない場合にも存在した。

そうした状況を細かく分類し、それぞれに該当する人数を、廣田班の一次予備解析報告には記載している。一般にも分かり易く書き直したものを表2に示した。

タミフル処方群の、異常行動を起した時間の記入もれば(c+e)/(a~e合計)=179/1196(15.0%)と求めることができ

図1：全経過における異常行動の有無の記入欄(患者家族用)

患者家族用

記入例：異常行動・異常言動調査票

Q1 異常行動や異常言動の様々な例を以下にあげました。お子様の今回のインフルエンザの経過の中で、よく似たものがありましたか。「有」の場合には、よく似たもの全てについて、□に✓を記入してください。

異常行動・異常言動の有無 無 有

裏のQ3にお進みください。

A. 事故につながったり、他人に危害を与えたりする可能性がある異常な行動

- A1 事故につながる可能性がある異常な行動。例：自分が知らないうちに、靴をはいて外にでていた。外に飛び出し、小川に飛び込もうとした。高いところから、飛び降りようとした。
- A2 他人に危害を与える可能性がある異常な行動。例：夜間に母親を包丁をもって襲おうとした。
- A3 上記以外で事故につながったり、他人に危害を与えたりする可能性がある異常な行動

B. 幻視・幻覚・感覚の混乱

- B1 存在しないものが見えている様子。例：ついていないテレビを見て「猫が来る」、「お花畑がみえる」
- B2 居るはずがない家族や親戚、友人、知人などがいると言う。
- ✓B3 目の前にあるものが見えない様子。例：そばにいるのに「ママ近くにきて。」と話す。
- B4 よく知っている人を間違える。例：父親を「お姉ちゃん」という。
- B5 身体の感覚が正しく認識できない。例：突然「回る回るよ」と叫ぶ。
- B6 自分のいる状況が把握できない。例：病院に行く準備をしているときに公園に行くと言う。
- B7 上記以外で幻視・幻覚・感覚の混乱と思われるもの

図2：患者家族が記入する経過観察調査票(記入例)

患者家族用

記入例：経過観察調査票

服薬(内服あるいは座薬など)を時間軸の左側に、体温および症状を右側にご記入ください。長く続いた症状については、続いた時間(——)がわかるように記入してください。

◇ 薬の使用 (内服あるいは座薬など) 薬の使用なし

◇ 体温 (測ったものすべて) 体温の測定なし

◇ 症状 (けいれん、意識障害、異常言動・異常行動、激しく持続する咳、などの重い症状がみられた場合に、ご記入ください。また、異常言動あるいは異常行動の内容を、別紙の「異常行動・異常言動調査票」に記入してください。多少の咳、嘔吐、頭痛、喉の痛みなどの普通に見られる症状については、記入しただけで結構です。) 重い症状なし

00医院 受診(9:15)

アセトアミノフェンの座薬(9:20)

タミフル服用(11:00)

タミフル服用(20:00)

0時

1時

2時 ← 38.5℃ (1:45)

3時

4時

5時 激しい咳(2:00)

6時 ← 40.2℃ (5:30)

7時

8時

9時

10時 ← 高熱のためと思われるけいれんが6分間起きる(9:58)

11時 ← 41.0℃ (10:55)

12時

13時 ← 近くに誰もいないのに友達の名前をよんだり、祖母の顔がわからない様子だった(12:00-13:05)

14時 ← 40.5℃ (12:30)

15時

16時

17時 ← 38.8℃ (17:00)

18時

19時

20時 ← 38.2℃ (20:45)

21時

22時 ← 少しずつ元気が戻ってきた

23時

24時

お気づきの点がありましたら、空いている場所にご記入ください。

アセトアミノフェンの座薬を使用したけど、すぐには解熱せず、けいれんが起きたなど

表2：廣田班で得られたデータの構造

| タミフル処方 の有無 | 異常行動あり | | 異常行動なし | | 合計 人数 |
|---------------|--------------------|-----|-----------|------|----------|
| | 区分 | 人数 | 区分 | 人数 | |
| 処方あり | (a)タミフル服用後に異常行動 | 700 | (f)服用記入有 | 5953 | 7109 |
| | (b)タミフル服用前に異常行動 | 285 | | | |
| | (c)服用記入有, 異常行動時間不明 | 171 | | | |
| | (d)服用無記入, 異常行動時間記入 | 32 | | | |
| | (e)服用無記入, 異常行動時間不明 | 8 | | | |
| 処方なし | (h)異常行動時間記入 | 227 | (j)いずれもなし | 1931 | 2192 |
| | (i)異常行動時間記入なし | 34 | | | |

異常行動の有無は、患者家族による全経過における異常行動の有無のチェックと、異常行動を起した時間をチェックすることにより判明する。全経過において異常行動があっても異常行動を起した時間の記入がない例があり、時間の記入もれは約15%である。一方、タミフルに関しては、医師による処方のチェックと、患者家族による服用時間のチェックのみである。患者家族による全経過での服用有無の記入はされていない。したがって、服用(時間)無記入は、服用しなかった場合と、服用してが記入漏れとがありうるが、この調査で区別は不可能である。

廣田班公表データを用い、医薬ビジランスセンター(薬のチェック)で再構成。

表3-1：タミフルと異常行動の関連検討のための2×2表(1)

| | 薬剤*服用後の異常行動 | | 合計 | 各セルに相当する値 | |
|--------|-------------|----|----|-----------|-------------|
| | あり | なし | | A1=a | B1=f-x1 |
| タミフル服用 | あり | A1 | B1 | A1+B1 | C1=h + i-x2 |
| | なし | C1 | D1 | C1+D1 | D1=j-x3 |

*この場合の薬剤は、タミフル服用群ではタミフル、タミフル非服用群ではタミフル以外の薬剤である。もし全く何も服用していないなら、タミフル服用群における最初の診察から1回目のタミフル服用までの平均時間を求め、その時間以降の異常行動をイベントとするべき。

表3-2：タミフルと異常行動の関連検討のための2×2表(2)

| | 全経過の異常行動 | | 合計 | 各セルに相当する値 | |
|--------|----------|----|----|-------------------|---------------------|
| | あり | なし | | A2=a + b + c + y1 | B2=f + y2 |
| タミフル服用 | あり | A2 | B2 | A2+B2 | C2=h + i + (d+e-y1) |
| | なし | C2 | D2 | C2+D2 | D2=j + (g-y2) |

本来調べたいのは、上記の関係のうち、さらにタミフル服用後(もしくは非服用群の他薬剤服用後に生じた異常行動であるが、収集されたデータから、そうしたデータを抽出することは不可能である。タミフル服用か非服用かの分類による数値を求めることができない(確実なD1の値すら求められない)。したがって、確実にDの値が決まる(2)の表のD2を選ばざるを得ない。

表3-3：タミフルと異常行動の関連検討のための2×2表(3)

| | 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 | A3 | B3 | A2+B2 | C3=h + i |
| | なし | C3 | D3 | C3+D3 | D3=j |

D2(タミフル処方なし, 異常行動なし=j)が決まれば、それに対応する「異常行動あり」は、C2(h+i)である。「タミフル処方なし」に対応するのは、「タミフル処方あり」だから、A2(タミフル処方あり, 異常行動あり)は、A2=a+b+c+d+eであった。この考え方により、タミフル処方群と非処方群を比較するのが最も適切である。

る。タミフル非処方群の異常行動を起した時間の記入もれは $i/(h+i) = 34/261$ (13.0%) でありほぼ同じである。

服用(時間)無記入には、服用しなかった場合と、「服用したが記入漏れ」とがありうるが、この調査で区別は不可能である。

3. タミフルと異常行動の関連検討のための方法(廣田班データを用いて)

(1) 薬剤服用後異常行動のタミフル服用有無別比較の2×2表作成(表3-1)が理想的だが不可能

タミフルと異常行動の関連を検討するために、最も求めたい適切なデータは、

タミフル服用例とタミフル非服用例(他薬剤服用例)における、薬剤服用後の異常行動の発症割合が比較できるデータである。そのデータ構造の基本を表3-1: タミフルと異常行動の関連検討のための2×2表(1)に示す。

必要な数値(A1, B1, C1, D1)を、表2の記号を用いて表した。この表中には、x1やx2で表したように、表2の数値からは求められない数値がある。したがって、表3-1のような理想的な、タミフル服用の有無別、タミフル(あるいは他薬剤)を服用後の異常行動発症割合は求められない。

(2) 次善の方法(タミフル服用有無別全経過の異常行動発症割合比較:表3-2)も不可能

つぎに次善の方法として、タミフル服用の有無別の、全経過における異常行動発症割合が比較できるかどうかを見てみると、これも不可能である(表3-2)。この表中にも、y1やy2で表したように、表2の数値からは求められない数値がある。したがって、表3-2のような次善の方法でも異常行動発症割合は求められない。

(3) 可能なのはタミフル処方有無別全経過の異常行動発症割合比較(表3-3)

最も明確に定義され、2群で比較可能な数値が得られるのは、表3-3の方法である。この方法では、もともとタミフルが処方された全員をタミフル処方群とし、処方されなかった全員を非処方群として、異常行動発症者の割合を比較する方法である。

一旦、処方あるいは非処方が決定した後、処方群で服用したかどうかが明瞭でない例が存在するため、処方群全例を分母にして異常行動の発症割合を求め、非処方群と比較する。タミフル非処方群といっても、タミフルが処方されていないだけであり、他に薬剤は処方されている例がほとんどであろう。いわば、タミフル以外の薬剤のみの処方群である。

(4) タミフル非処方群にも薬剤非服用イベントが発症する

したがって、そうしたタミフル以外の薬剤処方群中にも、薬剤服用前に異常行動が発症する例や、薬剤非服用例が存在しうるはずである。それらいわば、早期発症薬剤非服用イベント(EEWOD: early event without drug)、あるいは、

単なる薬剤非服用イベント (EWOD: event without drug) である。これらは、いずれにしても薬剤とは全く無関係であるから、両群に同程度含まれていることになる(ただし、タミフル処方群と非処方群とで、インフルエンザの症状の程度など背景因子が同程度であったとの仮定が必要である)。図3に、その関係を示す。

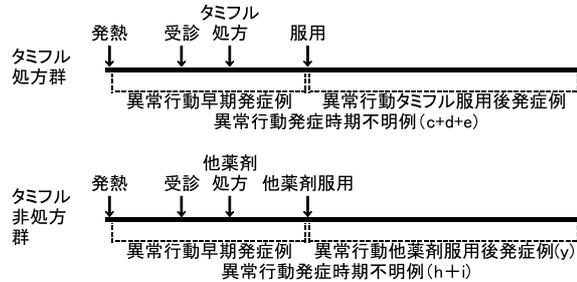
したがって、両群に同程度に含まれる、薬剤非服用イベント (EWOD:event without drug) を両群から減じて求めた理想的な表3-1の服用の有無別、薬剤服用後の異常行動の発症割合の相対危険やオッズ比は、これらを含むタミフル処方群と非処方群(主に他薬剤処方例)とを

比較した相対危険やオッズ比よりも高くなるはずである(分母は同じで分子が割合小さくなるため)。しかし、絶対リスク増加(もしくは絶対リスク減少)、つまり、「処方群のイベント発症割合-非処方群のイベント発症割合」は異ならない。

したがって、タミフル処方群と非処方群(主に他薬剤処方例)の比較は、タミフルの影響を過小評価することになって、過大評価になることはないので、検定の障害にならない。

また、絶対リスク増加が変わらないということは、NNHの計算にも影響しないのである。

図3：全経過における異常行動の有無の記入欄(患者家族用)



異常行動早期発症例は、タミフル処方群にも非処方群にもいるはずだが、タミフル非処方群の異常行動発症例は、時期の区別がされていないため、タミフル処方群(b)のように除くことができない。

表4：服用記入有無、処方なし群別異常行動発症割合の比較

| タミフル 処方の有無 服用の有無 | 異常行動 | | | 合計 人数 |
|------------------------|----------|------|---------|-----------|
| | あり | | なし | |
| | 人数 | % | 人数 | |
| 1. 処方あり服用確実 | 1156 | 16.3 | 5953 | 7109 |
| 2. 処方あり服用無記入* | 40 | 7.0 | 528 | 568 |
| 1+2. 処方あり | 1196 | 15.6 | 6481 | 7677 |
| 3. 処方なし | 261 | 11.9 | 1931 | 2192 |
| オッズ比 | 1 vs 2 | 2.56 | 95%信頼区間 | 1.83-3.61 |
| | 1 vs 3 | 1.44 | | 1.24-1.66 |
| | 2 vs 3 | 0.56 | | 0.39-0.80 |
| | 1+2 vs 3 | 1.37 | | 1.18-1.58 |

*タミフルが処方されたが、服用(時間)が記入されていない例。この群の異常行動の発症割合は、タミフル服用群はもとより、処方なし群よりもさらに小さい。一方、服用無記入の割合は、異常行動なし群に比し異常行動群で極端に少ない(8.1%対3.3%)とみることができる。タミフル服用無記入例はタミフル服用例とは異なる群ではあるが、「タミフル非服用」とするわけにはいかない。異常行動を起した子では異常行動のなかった子よりも、タミフル服用した場合の記入もれが少なくなる可能性があるからである。したがって、この点からも、タミフルの処方の有無別に集計するのが妥当である。廣田班公表データを用い、医薬ビジランスセンター(薬のチェック)で解析。

表5：廣田班データを用いたタミフル処方群と非処方群における異常行動出現割合の比較

| | タミフル処方 | | | タミフル非処方 | | | 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 | | |
| 全年齢 | 異常行動 | 7677 | 1196 | 15.6 | 2192 | 261 | 11.9 | 1.37 | 1.18-1.58 | 0.000019 |
| | 重症異常行動 | 6906 | 40 | 0.58 | 2046 | 7 | 0.34 | 1.70 | 0.76-3.79 | 0.19 |
| 10代 | 異常行動 | 2323 | 199 | 8.6 | 951 | 73 | 7.7 | 1.13 | 0.85-1.49 | 0.40 |
| | 重症異常行動 | 2237 | 14 | 0.63 | 910 | 3 | 0.33 | 1.90 | 0.55-6.64 | 0.30 |
| 10歳未満 | 異常行動 | 5354 | 997 | 18.6 | 1241 | 188 | 15.1 | 1.28 | 1.08-1.52 | 0.0041 |
| | 重症異常行動 | 4669 | 26 | 0.56 | 1136 | 4 | 0.35 | 1.58 | 0.53-5.36 | 0.39 |

全年齢における異常行動のNNH=27、10歳未満ではNNH=29であった。処方群と非処方群で背景に偏りがないと仮定した場合、タミフルを服用した27人中1人、あるいは、29人中1人が、タミフルだけのために異常行動を生じたといえる。

廣田班公表データを用い、医薬ビジランスセンター(薬のチェック)で解析。

4. 服用(時間)記入なし例の問題点

表2におけるタミフル服用(時間)無記入の例(d, e, g)の扱いには、かなり注意を要する。仮に、タミフル服用(時間)無記入の例が独立した群として存在すると仮定して、表4に示した。

この群の異常行動の発症割合は、タミフル服用群はもとより、タミフル非処方群よりもさらに小さい(p<0.001)。一方、タミフル服用(時間)無記入の割合は、異常行動なし群に比し異常行動あり群で極端に少ない(8.1%対3.3%, p<0.001)とみられることもできる。いずれにしても、タミフル服用(時間)無記入群はタミフル服用例とは異質である。

しかしながら、タミフル服用(時間)無記入を「タミフル非服用」とするわけにはいかない。異常行動を起した子では異常行動のなかった子よりも、タミフルを服用した場合の記入もれが少なくなる可能性があるからである。したがって、この点からも、タミフル処方の有無別に集計するのが妥当であるといえる。

5. タミフル処方群と非処方群との比較

(1) 全年齢、全異常行動例の分析

この点に留意しながら、タミフル処方群と非処方群の異常行動発症割合を計算した。表5にその結果をまとめて示した。

インフルエンザ患者の異常行動は、タミフル非処方群(主に他薬剤処方例)では11.9%(2192人中261人)、一方、タミフル処方群では15.6%(7677人中1196人)に異常行動が発症した。非処方群に対する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=0.0000192)。

異常行動のNNH(Number Needed to

Harm)は27であった。NNH(異常行動)=27の意味は、「27人がタミフルを服用すると1人がタミフルのために余分に異常行動を発症する」ということである。なお、この27人に1人という数は、タミフル処方群と非処方群(他薬剤処方群)との間に重大な偏りがないことを前提にしている。それを前提にすると、純粋にタミフルによって生じる異常行動の発症割合と考えることができる。

(2) 10歳未満でも有意に異常言動が増加

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る。タミフル非服用例では15.1%(1241人中188人)であった。一方、タミフル処方群では18.6%(5354人中997人)に発症した(表5)。非処方群に対するタミフル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;表5)であった。10歳未満におけるNNHも29であり、全年齢をほぼ同じであった。

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す。

(3) 重症異常行動についても異質性のないデータ

廣田班の調査では、軽症の異常行動(異常言動を含む)を広範囲に収集しているが、そのうち「事故につながったり、他人に危害を与えたりする可能性がある異常な行動」が「重症異常行動」と定義され、別に集計されている。

そこで、重症異常行動に限ってタミフル処方群とタミフル非処方群(他薬剤処方群)で比較した。全年齢では、非処方群0.34%(2046人中7人)に対し、タミフル処方群は0.58%(6906人中40人)、オッズ比は1.69であった。割合の差は統計学的には有意ではないが、異常行動全体よりもむしろオッズ比が高い傾向にあった(表5)。

10代では、異常行動全体は、非処方群が7.7%(951人中73人)に対し、タミフル処方群では8.6%(2323人中199人)で、両群に差はなかった(オッズ比1.13)(表5)。一方、10代における重症異常行動は、非処方群が0.33%(910人中3人)に対して、タミフル処方群では0.63%(2237人中14人)であり、統計学的には有意の差はないものの、オッズ

表6：小児を対象としたタミフルの治療目的ランダム化比較試験における嘔吐の危険度(1日目と全経過の比較)

| 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 | % | | |
| 嘔吐(1日目) | 16 | 3.1 | 51 | 9.9 | 3.4 (1.9-6.1) | 15 |
| 嘔吐(2日目以降) | 32 | 6.2 | 26 | 5.0 | 0.8 (0.47-1.4) | |
| 嘔吐(全体) | 48 | 9.3 | 77 | 15.0 | 1.7 (1.2-2.5) | 18 |

2日目以降はタミフルとプラセボ群の嘔吐の割合に全く差がない。したがって、全経過におけるオッズ比の増加(1.7)は、もっぱら1日目の嘔吐の増加(オッズ比3.4)に帰することがわかる。新薬承認情報集(p395)のデータから、医薬ビジランス研究所で解析。

比は1.90であった(表5)。この場合も統計学的には有意な関連とはいえないが、タミフル処方群で異常行動の報告がなされにくくなる可能性を考慮すると、本来のオッズ比はより高い可能性がある。

なお、タミフル服用前など早期異常行動発症例を両群から同じ割合で除くと、オッズ比は、全年齢の重症異常行動では2.0(0.66-6.2)、10代で異常行動全体では、1.2(0.87-1.7)、10代の重症異常行動は、2.4(0.4-13.68)と計算でき、統計学的には有意でないものの、いずれも、早期発症例を含めたよりも違いが大きくなった。

またこれらのデータは、全年齢の異常行動全体の有意な発症増大と同じ傾向にあり、異質性の全くないデータである。単に発症数が小さいために統計学的に有意にならないだけであり、関連がありうると考えておくべきデータである。

6. タミフル処方群と非処方群の1日目の差はより大きいだろう

全経過を通じても、タミフルを処方されなかった場合に比較してタミフルが処方された例では、異常行動が1.37倍であった。

タミフル処方後の精神神経症状(特に異常行動)のケースシリーズの解析⁴⁾、突然死例のケースシリーズの解析⁵⁾、異常行動・事故死例のケースシリーズの解析⁶⁾などの結果から、こうした短期突発型反応は、その約80%以上が1~2回の服用で生じている。

2006年11月に公表された横田班の調査結果では、全体では、タミフル未服用時の異常言動の累積発症割合が10.6%に対して、タミフル服用時の累積発症割合が11.9%、ハザード比1.16(95%信頼区間0.90-1.49)と報告されている^{6,7)}。

しかし、当センターによる最もリーズナブルと考えられる解析方法(タミフル使用開始区間の人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、タミフル使用開始区間の発症者は全てタミフル服用者と仮定して累積発症割合を計算)による累積発症割合は^{8,9)}、タミフル未使用時の8.9%に対して、タミフル使用例では14.3%、オッズ比は1.7(p=0.006)であった(NNH=19)。

また、タミフル使用例において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昼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)。

初日の午後における発症を、タミフル服用確実例(午前に服用済み)の正午~18時における発症と、未服用例として同時間まで未服用例における発症の割合に限ってみると、異常言動のオッズ比は約4.1(最大は幻覚の12.1)であった^{5,8,9)}。ケースシリーズにおいて、その80%以上が服用1~2回後に発症していることと、よく一致している。

また、7日齢のラットの実験^{10a,b,c)}でも、投与1回目で大部分が呼吸抑制から突然死している。

さらに、ランダム化比較試験の結果でも、嘔吐に関して初日と2日目以降の発症割合をタミフル群とプラセボ群で比較が可能である。これは、小児のインフルエンザの治療のランダム化比較試験をいくつか合わせたものである^{10a)}。全経過では、オッズ比は1.7(95%信頼区間1.2-2.5)であったが、初日だけをみると3.4(95%信頼区間1.9-6.1)2日目以降は差がなかった(表6)。

以上、これまでの成績で示されているように、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得る)などを除いて、タミフル服

表7-1: 廣田班一次予備解析 2×2表の値

| | | 異常行動 | | 合計 |
|------|----|-----------------|----------------|-----------------------|
| | | あり | なし | |
| タミフル | あり | 700 | 6481(5953+528) | 7181 |
| | なし | 546(227+34+285) | 1931 | 2477(227+34+1931+285) |

700はa, (227+34+285)はそれぞれh+i+b, (5953+528)はそれぞれf+g, 1931はjの数字である

表7-2: 廣田班一次予備解析 2×2表の値

| | | 異常行動 | | 合計 |
|------|----|-------|-----|---------|
| | | あり | なし | |
| タミフル | あり | a | f+g | a+f+g |
| | なし | h+i+b | j | h+i+j+b |

廣田班の解析には重大な誤分類が主に3つある。第1の誤りは、タミフルが処方され服用したが、服用前に異常行動を発生した「早期発症例」(b:285人)を「タミフル」群から除き、タミフル非処方群からそれに相当する数を減じなかったことである。第2の誤りは、「早期発症例」(b:285人)を、本来異質な非タミフル非処方群の分母と分子に加えたこと(しかも、加えた異常行動発症285人は、タミフル非処方群の異常行動発症261人より多い)。第3の誤りは、タミフル非服用者が多数いるはずのタミフル服用(時間)無記入例のうち、異常行動なしの例(g:528人)を、「タミフル」群の分母に加えたことである。この結果、タミフル群の分子が過小、分母が過大となり、タミフルなし群の分母が倍増以上となり、タミフル群の異常行動の割合が極端な過小評価となった。

廣田班公表データを用い、医薬ビジランスセンター(薬のチェック)で再構成。

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には、おそらく、これよりは相当高いオッズ比となることが強く推察される。

7. 廣田班の3つの大きな間違い: 処方群の早期発症者を非処方群に入れる誤分類など

では、廣田班の第一次予備解析ではどのような方法を使って、服用群が非服用群の半分という結果を導き出したのだろうか。

その最大の間違いは、3つの誤分類である。廣田班第一次予備解析報告書²⁾の13ページ下段の表「全症例[タミフル×異常行動]:実データ」のデータは、表7-1のようになっている。

第1の誤りは、タミフルが処方されタミフルを服用したが、服用前に異常行動を発生した「早期発症例」(b:285人)を「タミフル」群から除き、タミフル非処方群からそれに相当する数を減じなかったことである。

2-(4)項において、図3を用いて詳述したように、タミフル非処方群(他薬剤のみ処方群)にも、早期発症薬剤非服用イベントなど、薬剤非服用イベントが、タミフル処方群同様に発生する。したがって、服用前に異常行動を発生した「早期発症例」(b:285人)を「タミフル」群から除くならば、タミフル非処方群からも、それに相当する数を減じる必要があるが、そうしなかった。これが第一の誤りである。

第2の誤りは、そうしてタミフル処方群から除いた「早期発症例」(b:285人)を、それに相当する数を減じるどころか、本来異質な非タミフル非処方群の分母と分子に加えている。しかも、ここで加えた異常行動発症285人は、タミフル非処方群の異常行動発症261人よりも多いのである。

第3の誤りは、タミフル非服用者が多数いるはずのタミフル服用(時間)無記入例のうち、異常行動なしの例(g:528人)を、「タミフル」群の分母に加えたことである。

タミフル服用(時間)無記入例の一部はタミフルを服用したが服用(時間)を記入し忘れたと考えられるが、その大半は、タミフルを服用しなかった例と考えるべきである。したがって、タミフル服用群の分母に入れることはできない。ところが、これを分母に加えている。この誤りは第1と第2の誤りほど大きな影響ではないものの、結果に影響を与える基本的な間違いである。

これら3つの重大な誤りの結果、タミフル群の分子が過小、分母が過大となり、タミフルなし群の分母が倍増以上となり、タミフル群の異常行動の割合が極端な過小評価となったものである。

このように、もともと処方群の分子を抜いて(タミフル非処方群でない)それらの子を、タミフル非処方群に入れ、処方されても服用しなかった子を処方群の分母に加えるという、疫学調査では基本的にしてはいけない誤分類をするという

まちがった解析をしている。

疫学の専門家である廣田教授が、このような疫学の基本的間違いをするはずがないが、どうしてこのような単純かつ基本的な間違いを犯すに至ったのか検証されなければならない。

8. 廣田班は、解析結果を至急訂正し公表すべきである

厚労省は、25日の調査会に先立ち、数日前にマスメディアに対して、廣田班の第一次予備解析結果を「タミフル使用者の頻度が非使用に較べて有意に低い」と、さも確定的な結果であるかのように発表した。これを受けて、25日夕方5時~7時開催の調査会に合わせてマスメディア各社は報道内容を用意した。その結果、NHKを筆頭に、「タミフル服用群の方が非服用群よりも、異常行動の割合が低かった」との趣旨で各社が報道した。

厚労省担当官は、事前の記者会見で、有意に低くなる理由として、「早く解熱するからタミフル群に異常行動が少なくなる」ということまであげていたという。

廣田班長は、25日の第5回調査会において、「この結果を最終報告ととらないように」と、繰り返し発言していたのだが¹¹⁾、このギャップはどう説明できるのだろうか。

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あった。

ところが、厚生労働省が、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流した。タミフルとの因果関係を深めるどころか、逆に、因果関係を否定的な印象を国民に与えてしまった。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う方向に誘導する役割をしたのである。

第一次予備解析とはいえ、小児の全年齢で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」としたのであるから、関連が認められた段階では「全面禁止」とし、10歳未満についても「全面禁止」の措置を広げるべきである。今回のデータは、そうすべき根拠となる重要なデータである。研究班(廣田班)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である。

また、調査会において改めて訂正デー

タに基づきその意味を吟味し、未成年者「全面使用禁止」とすべきである。

もちろん、突然死の害についても忘れてはならない。また成人も、幼児と同様、突然死の危険は大きい。成人にも禁止とし^{5,12)}、承認取り消し、回収が必要である¹²⁾。

参考文献

1) 浜六郎, オセルタミビル(タミフル)の害—作業班に開示された因果関係を示唆する知見について. *TIP「正しい治療と薬の情報」* 22(12):136-138, 2007

2) インフルエンザに伴う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) 第1次予備解析結果 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/12/dl/s1225-7y.pdf>

3) 浜六郎, タミフル薬害:1万人調査で有意の関連, 10歳未満も, 『薬のチェック』速報 <http://npojip.org/sokuho/080114-all.html>

4) 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」* 21(11):108-110, 2006 http://www.tip.gr.jp/pdf/2006/2006_11.pdf

pdf

5-a) オセルタミビルの害—主要な2タイプとその発症機序の考察(1), *TIP「正しい治療と薬の情報」*, 22(11):121-127, 2007 http://npojip.org/sokuho/TIP_v22_no11.pdf

5-b) オセルタミビルの害—主要な2タイプとその発症機序の考察(2), *TIP「正しい治療と薬の情報」*, 22(12):131-138, 2007 http://npojip.org/sokuho/TIP_v22_no12.pdf

5-c) 上記の訂正記事 <http://npojip.org/sokuho/080110.html#seigo1>

6) 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>

7) 藤田利治 平成17年度「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), 2005/2006年調査:補足集計(2007年4月19日)

8) 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(その1) 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」*, 21(11):110-116, 2006 http://www.tip.gr.jp/pdf/2006/2006_11.pdf

9) 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(その2) 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」*, 21(12):127-131, 2006 http://www.tip.gr.jp/pdf/2006/2006_12.pdf

10-a) リン酸オセルタミビル(タミフルドライシロップ)新薬承認情報集 http://211.132.8.246/shinyaku/g0201/11/5303990_21400AMY00010.html?

10-b) リン酸オセルタミビル(タミフルカプセル)新薬承認情報集 http://211.132.8.246/shinyaku/g0012/07/53039900_21200AMY00238.html?

10-c) タミフルカプセル75(予防)の資料(業承認情報集) <http://211.132.8.246/shinyaku/g0407/g040703/index.html>?

11) NPO 法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック), タミフル検討-安全対策調査会:突然死無視! 多数の因果関係を示す証拠を全て無視, 『薬のチェック』速報 No99, <http://npojip.org/sokuho/071226.html>

12-a) タミフルは10代だけでなく全年齢で禁止に! 『薬のチェック』速報 No79 (2007.3.21) <http://npojip.org/sokuho/070321.html>

12-b) タミフルの承認取り消し・回収を要望 『薬のチェック』速報 No80 (2007.3.26)

オセルタミビル(タミフル)の脳中移行に関する訂正とその解説

浜六郎*

本誌2007年12月号(p131-137)の「タミフルの脳中移行について」の記載の誤りを訂正します。

【解説】

1. タミフルは通常状態では、内皮細胞まで入り排出される

訂正前の記事は、一旦脳中に移行した未変化体オセルタミビル(OT)が、排出トランスポーターによって脳外に排出される、との趣旨で記載した。しかし、排出トランスポーターは、血液-脳関門である毛細血管内皮細胞の、血液に接する側の細胞膜にあるため、通常状態で脂溶性の未変化体オセルタミビルが、一旦入り込むのは、毛細血管の内皮細胞内である。そして、排出トランスポーター(P-糖タンパク)が排出するのは、内皮細胞内に入り込んだ未変化体オセルタミビルであり、これを内皮細胞外に排出する、というのが正確である(なお、この点に関しては、2月に発売予定の、浜六郎著『やっぱり危ないタミフル』(株)金曜日発行に詳述した)。

2. メーカーによる脳中濃度訂正で全ての現象が矛盾なく説明可能に

筆者が当初、タミフルが脳内に一旦移行するのではないかと推察した最大の原因は、メーカーが当初公表していたデー

タにある。2007年12月10日にメーカーが訂正したが、それ以前のデータによれば、未熟ラットではタミフルの脳中濃度が血中濃度の400倍にも達し、成熟ラットでも血中濃度と同程度の濃度になっていた。

この現象を説明するためには、一旦脳中にタミフルが移行する必要があると考えた。しかしながら、訂正されたデータによれば、血中濃度に対する脳中濃度の割合は最高でも(未熟ラットで)80%、成熟ラットでは8.2%であった。この現象なら、通常状態においてタミフルが脳中に一旦移行する必要はない。

データが訂正されたことによって、メーカーのデータと、他の研究者によるタミフルの脳中移行に関するデータがほぼ一致してきた。また、血液-脳関門としての毛細血管内皮細胞内と脳への移行など、タミフルの挙動が矛盾なくスムーズに説明できるようになった。そしてさらには、TIP誌12月号(p136-137)で述べたように、脳中濃度と反応(死亡率や有症状割合)との相関係数もより大きくなった。

【主な訂正箇所】

なお、「OT」はオセルタミビル=未

変化体タミフル、太字の下線部が、訂正箇所である。

表7(p133)の第2項

訂正前(誤):

2. OTは脂溶性のため脳中に移行するが、血液-脳関門(BBB)、とくに排出トランスポーター機能が正常なら、低い濃度に留まる。OCBは非脂溶性のため、基本的には脳中に移行しない。

訂正後(正)

2. OTは脂溶性のため、血液-脳関門(BBB)である毛細血管内皮細胞内に移行するが、内皮細胞の血液側細胞膜に存在する排出トランスポーター機能が正常なら、脳内にはほとんど移行せず低い濃度に留まる。OCBは非脂溶性のため、基本的には脳中に移行しない。

その他の訂正箇所

基本的な訂正箇所は上記であるが、関連する他の部位についても以下のとおり訂正する。

4. タミフル服用後に生じた反応の発症機序

(1) 服用1~2回の後に生じる突発型の突然死や異常行動の機序, 第1および第2段落(p124)

訂正前(誤):

インフルエンザ時の高サイトカイン状態ではヒト肝カルボキシエステラーゼ

*NPO 法人医薬ビジランスセンター

(HCE-1)の活性が低下し、オセルタミビル(OT:未変化タミフル)が血中に高濃度になり、濃度勾配により脳中にもより多く移行する。

また、通常は働いているOTの排出トランスポーターであるP-糖タンパク(P-gp)の活性もインフルエンザ時の高サイトカイン状態で低下し、脳中に移行したOTを脳外に排出できず、脳中に高濃度となる。

訂正後(正)

インフルエンザ時の高サイトカイン状態ではヒト肝カルボキシエステラーゼ(HCE-1)の活性が低下し、オセルタミビル(OT:未変化タミフル)が血中に高濃度になり、濃度勾配により血液-脳関門内(血管内皮細胞内)に多く移行する。

また、通常は働いているOTの排出トランスポーターであるP-糖タンパク(P-gp)の活性もインフルエンザ時の高サイトカイン状態で低下し、血液-脳関門内(血管内皮細胞内)に移行したOTを血液中に排出できず、脳中に移行し高濃度となる。

表9の第7項(p134)

訂正前(誤):

7OCBによりガングリオシドが劣化すれば細胞膜機能の低下を招き、これはP-gpの機能低下を招き、脳中に移行したOTの脳からの排泄を減少させ、OTの脳中濃度を上昇させ、その結果、遅発型の異常行動、遅発型の突然死、遷延する精神神経症状等を生じうる。

訂正後(正)

7OCBによりガングリオシドが劣化すれば血管内皮の細胞膜機能の低下を招き、これはP-gpの機能低下を招き、内皮細胞内に移行したOTの排泄を減少させ、OTの脳中濃度を上昇させ、その結果、遅発型の異常行動、遅発型の突然死、遷延する精神神経症状等を生じうる。

参考文献(p136)

改訂前(誤)

33)Morimoto K, Nakakariya M, Shirasaka Y, Kakinuma C, Fujita T, Tamai I, Ogihara T. Oseltamivir (Tamiflu™) efflux transport at the blood-brain barrier via P-

glycoprotein. *Drug Metab Dispos.* 2007 Oct 16

34)伊藤元貢, 楠原洋之, 杉山雄一ほか, オセルタミビルおよびその活性型分子の体内動態を支配する代謝酵素・トランスポーターの解明(第29回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム) <http://www.pharm.tohoku.ac.jp/soutatsu/maku29/file/program.pdf>

改訂後(正)

33)Morimoto K, Nakakariya M, Shirasaka Y, Kakinuma C, Fujita T, Tamai I, Ogihara T. Oseltamivir (Tamiflu™) efflux transport at the blood-brain barrier via P-glycoprotein. *Drug Metab Dispos.* 2008 Jan;36(1):6-9. Epub 2007 Oct 16

34)Ose A, Kusuhara H, Yamatsugu K, Kanai M, Shibasaki M, Fujita T, Yamamoto A, Sugiyama Y. P-glycoprotein restricts the penetration of oseltamivir across the blood-brain barrier. *Drug Metab Dispos.* 2007 Dec 3; [Epub ahead of print]

アルミニウム含有貼付剤:熱傷のリスク

*Aluminium-containing transdermal patches: a risk of burns
** Prescrire International 2007; Vol.16: 246.

アルミ層をもつ貼付剤には熱傷のリスクがあり、特にAED(自動体外除細動器)を用いた蘇生操作の過程や検査のために強力な磁場に置かれた患者が被害を被ることがある。したがって、AEDで体外から強力な電気ショックを与えたり、MRI検査を行う必要がある場合には、注意が肝要である。

除細動時のリスク

胸部に貼付剤を貼った患者にAEDを行った場合、発煙や火花、破裂音を伴った爆発がみられたという報告はいくつかある¹⁻³⁾。ある患者ではI度の熱傷が観察された³⁾。

同様な症例は、ニトログリセリン軟膏や電極用のジェルでも報告されている¹²⁾。これらの場合、爆発性の現象は中に含まれる添加剤の導電性によるものである。これらの事故は除細動器の電極と貼付剤のアルミニウム層の間に生じたアーク電流が原因となって起こる¹⁻³⁾のである。

ニトロダームTTS(ニトログリセリン

製剤)の添付文書の警告は妥当なものである。しかし、同様な警告を外層支持体にアルミニウムを使用していない貼付剤にまでも拡大する必要はない。これはニトログリセリン自体の化学的性状による現象ではなく、あくまでもアルミニウム(金属)に起因する電気的現象だからである。

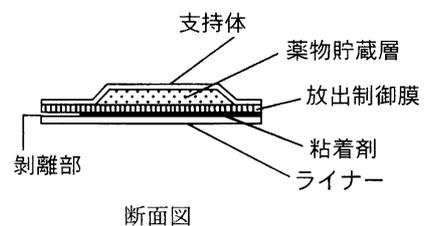
MRI

強磁性体の金属はMRIのように強力な電磁場周辺ではMRI装置に激しく引き寄せられるため、患者を傷つけることがある⁴⁾。

MRI装置の中で生じる電磁波は、電流によって体内に埋め込まれた金属性の装置を発熱させることがあるため、これらを装着している患者にとってMRI検査が禁忌であることも当然である^{5,6)}。

一部の貼付剤に含まれるアルミニウムは強磁性体ではないが、電気的な発熱導体として作用する⁷⁾。米国では、アルミニウム含有貼付剤をつけたままMRI検査を受けたところII度の熱傷をきたした

図1



という複数の報告がある⁸⁻¹⁰⁾。

熱傷予防のための注意が必要

フランスでは外層支持体にアルミニウムを用いた貼付経皮製剤が、幾種類か市販されている。ニトロダームTTS(ニトログリセリン製剤)やスコポダームTTS(スコポラミン製剤)、ロチゴチン[®](日本では未承認のドパミン・アゴニストを含む貼付剤)などである。(註b)

つけている貼付剤に導電性物質が含まれていないと確実に言える場合以外は、MRI検査の前に全ての貼付剤を外しておくべきであり、AEDに際しても、状況が許せば貼付剤を剥がしてから除細動を行うべきである⁸⁻¹²⁾。検査や除細動が終わったら、貼付剤をまた貼りつけるか貼り直すことになるが、その際は、貼付剤取り扱いの原則(特に、手洗いや廃棄に