

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 調査の解析方法についての公開質問

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

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。

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根本的な欠陥（誤分類）があるのではないかと疑念がぬぐえません。そこで、以下の質問にお答えくださるようお願い申し上げます（該当番号に○印 and/or 記述下さい）。

質問

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。

- (1) この薬剤使用と無関係のイベント早期発症例「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（他薬剤のみ処方された群）にも存在するは

ずと考えますが、いかがでしょうか。

- 1) そのとおりである
 - 2) そうではない⇒その理由をお書きください
()
 - 3) わからない
- (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、非処方群からも、それに相当する「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。この考え方は妥当でしょうか。
- 1) 妥当である
 - 2) 妥当でない⇒その理由をお教えてください
()
 - 3) わからない
- (3) 予備解析結果として提示されたデータを用いるだけでは、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かったのですが、いかがでしょうか。
- 1) 求めることはできない
 - 2) 求めることができる⇒数字をご記入ください () 人
 - 3) 分からない
- (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ため、当センターでは、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ました。この点はいかがでしょうか。
- 1) 適切である
 - 2) 適切でない⇒どのようにすべきでしょうか。ご記入ください
()
 - 3) 分からない
- (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のが適切なら、それに対応する例は、処方群全体です。そこで当センターでは、「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)を含め、また、タミフル服用(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)無記入例(d,e)を含めて処方群としての異常行動発症割合を求めました。いかがでしょうか。
- 1) 適切である
 - 2) 適切でない⇒どのようにすべきでしょうか。ご記入ください
()
 - 3) 分からない
- (6) したがって、処方群と非処方群の異常行動発症割合の比較が最も適切と考え、当センターでは、両群を比較いたしました。いかがでしょうか。

- 1) 適切である
- 2) 適切でない⇒どのような方法がよいのでしょうか。ご記入ください
()
- 3) 分からない

2. 予備解析では、処方群から除いた「早期発症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、この数字を、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、ここで加えられた異常行動発症者数285人(b)は、非処方群の異常行動発症261人より多いのです。

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るのではないのでしょうか。

- 1) 疫学調査では、通常してはいけない
- 2) 疫学調査では、ふつうに行われることである⇒そうした方法による報告が学術誌の論文となっている例をあげていただけませんか。
()
- 3) わからない

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)からも、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。したがって、「タミフルのリスクを最大見積もり」だけでなく、「実データ」としての集計でも、含まれなければならないと考えますがいかがでしょうか。

- 1) そうすべきである
- 2) そうすべきではない⇒どのようにすべきでしょうか。ご記入ください
()
- 3) 分からない

4. 上記の1-(6)による方法、すなわち、処方群と非処方群の異常行動発症割合を比較する方法について、さらにお聞きします。

(1) この方法により、処方群の異常行動発症のオッズ比は1.37(95%信頼区間:1.18-1.58, $p < 0.0001$)と推計できました。この推計は正しいでしょうか。

- 1) 正しい
- 2) 正しくない⇒適切な推計結果をご記入ください。
オッズ比() 95%信頼区間(-) p値()
- 3) 分からない

(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に混入するため、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、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くと(分子からも分母からも除くと)、処方群・非処方群の比較と、服用群・非服用群の比較で異なることはないと考えますが、それで正しいでしょうか。

- 1) 正しい
- 2) 正しくない⇒どう考えるべきでしょうか。ご記入ください。
()
- 3) 分からない

(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が、それで正しいでしょうか。

- 1) 正しい
- 2) 正しくない⇒どう考えるべきでしょうか。ご記入ください。
()
- 3) 分からない

(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く(分子からも分母からも除く)ことができたとすれば、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は 1.37 より高くなるものが予測されますが、それで正しいでしょうか。

- 1) 正しい
- 2) 正しくない⇒どう考えるべきでしょうか。ご記入ください。
()
- 3) 分からない

5. 10 歳未満における異常行動発症割合を計算する方法として、個々のセルについて、全体から 10 歳以上の数字を減ずる方法は適切でしょうか。

- 1) 正しい
- 2) 正しくない⇒正しい値を、表 1-1、表 1-2 にご記入ください。
- 3) 分からない

表 1-1 10歳未満の異常行動

タミフル 処方の有 無	異常行動あり		異常行動なし		合計
	区分	人数	区分	人数	人数
処方あり	(a) タミフル服用後に異常行動		(f)服用 記入有		
	(b) タミフル服用前に異常行動				
	(c) 服用記入有、異常行動時間不明				
	(d)服用無記入、異常行動時間記入		(g)服用 無記入		
	(e)服用無記入、異常行動時間不明				
処方なし	(h)異常行動時間記入		(j)いずれ もなし		
	(i)異常行動時間記入なし				

表 1-2 10歳未満の重症異常行動 (A)

タミフル 処方の有 無	重症異常行動 (A) あり		重症異常行動なし		合計
	区分	人数	区分	人数	人数
処方あり	(a) タミフル服用後に異常行動		(f)服用 記入有		
	(b) タミフル服用前に異常行動				
	(c) 服用記入有、異常行動時間不明				
	(d)服用無記入、異常行動時間記入		(g)服用 無記入		
	(e)服用無記入、異常行動時間不明				
処方なし	(h)異常行動時間記入		(j)いずれ もなし		
	(i)異常行動時間記入なし				

6. 廣田班の第一次予備解析結果の誤りを訂正する予定がありますでしょうか。

1. 至急訂正して、適切な解析結果を公表する。
⇒その時期を明示ください (年 月 日 (頃) まで)
2. 予備解析結果に誤りはないので訂正の必要はない。
3. わからない

7. タミフル服用後の異常行動・突然死・嘔吐などのイベント発生は、服用1～2回目(初日)と2日目以降では著しく異なります。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るため、服用回数毎、あるいは、少なくとも服用日毎に集計をして比較すべきと考えますがいかがでしょうか。

- 1)服用回数毎に集計をして比較するつもりである
- 2)服用日毎に集計をして比較するつもりである
- 3)いずれもその必要はない
- 4)わからない

なお、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、2月15日までにご回答をいただけると幸甚です。

ご質問にお答えいただき、大変ありがとうございました。なお、ご回答の結果は、NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）のホームページ他にて、公開させていただきますので、ご了解のほど、よろしくお願い申し上げます。