

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 Jul./Aug., 2008. Vol.23 No.7-8

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 (仏) / Pharma-Kritik (瑞) / La Revue Prescrire (仏)

Drug Bulletins Review (WHO)

オセルタミビル(タミフル) 疫学調査中間報告(廣田班)の問題点: —データは確実な関連(増加)を示している—

浜 六郎*

はじめに

オセルタミビル(タミフル)と異常行動との関連を調査した厚生労働省の研究班による大規模疫学調査(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(以下予備解析結果)¹⁾の問題点については、本誌1月号等^{2,3)}で詳細に論じた。

予備解析結果について、廣田班では、あくまでも予備解析としながら、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(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, $p<0.0001$)を公表した。

しかしながら、解析方法に根本的な欠陥(誤分類)があった^{2,3)}。そこで、公表されたデータから可能な限り適切な解析を試みた結果、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)と推定できた。

廣田班に対して、その誤りを指摘⁴⁾し、公開質問状^{5,6)}および要望書^{7,8)}を出したが、回答がなく、2008年7月10日、中間解析結果⁹⁾が公表された。

一次予備解析結果は、疫学調査の基本中の基本を外した誤分類であり、新たな報告では、当然修正のうえ適切な解析結果が公表されるものと期待した。ところが、中間解析では、受診前の異常行動例を除外した以外は、基本的考え方としては前回とまったく同じ誤分類が用いられていた。その結果が公表され、またしても、マスメディアに「関連が検出できな

かった」という結果が流された。その結果、多くの人々が、「タミフルは異常行動を起さない」という誤った解釈をすることになった。

適切に解析(I T T 解析: Intention to treat analysis)をすれば、異常行動発症の割合は、タミフル処方群が13.0%、タミフル非処方群(他薬剤処方群)は8.8%であり、オッズ比は1.56(95%信頼区間1.32-1.84, $p=0.0000001$)である(この結果は『薬のチェック』速報版No108で速報した⁹⁾)。

それがなぜ、関連が検出できなかった」となったのか。中間報告の手法の誤りを、今回は別の角度から説明したい。

この問題は、オセルタミビルの影響に関する評価の問題であるばかりか、まっとうなEBMや疫学が日本において成り立つのか崩壊するのかという、重大な瀬戸際にあるとさえ言える重要な問題である。そのため、繰り返になるが、今回もオセルタミビルの問題を取り上げたい。

1. 廣田班調査の概要

(1)仮説:インフルエンザ罹患時にオセルタミビルを用いても異常行動は増加させない。

(2)調査のデザイン:非ランダム化・2群間比較前向きコホート調査(観察研究)

(3)対象:調査に参加した全国の小児科を受診した患者を、調査開始から連続で10~20人選んで調査した合計11691人中、インフルエンザ迅速検査でインフルエンザ(AまたはB)罹患が確認された18歳未満の例で、かつオセルタミビルの処方の有無、異常行動の有無が記載されていた10017人を初期解析の対象とした。

(4)比較された2群のコホート

1)オセルタミビル処方コホート(タミフル処方群):

オセルタミビルを含む薬剤が処方された子(7813人)を、オセルタミビル処方コホートとした(タミフル処方群)。

2)オセルタミビル非処方コホート(非処方群):

薬剤が処方されても、オセルタミビルが処方されなかった子(2204人)を、オセルタミビル非処方コホート(非処方群)とした。非処方群は「タミフル以

アテノロール	88	漢方薬	91	フルコナゾール	90
アムロジピン	88	クエチアピン	91	フルチカゾン	79
アルコール	84	クラリスロマイシン	92	ベグインターフェロンα-2a	91
アレンドロン酸	91	ゲムシタピン	91	β遮断剤	87,88
アロセトロン	79	サイアサイド利尿剤	87,88	ベラパミル	87,88
アロプリノール	92	サフランK	91	ベンゾジアゼピン	78
アンギオテンシンII拮抗剤	87	サルメテロール	79	メトプロロール	88
インフリキシマブ	90	シスプラチン	90	メトホルミン	91
ACE阻害剤	87,88	女神散	91	メフロキン	92
エタネルセプト	92	ジルチアゼム	87,88	ラミプリル	88
エナラプリル	88	制癌剤	90	リシノプリル	88
オセルタミビル	69,75,77	ゾレドロン酸	91	リチウム	92
カプトプリル	88	タモキシフェン	90	レバグリニド	92
カリウム保持性利尿剤	87	バルサルタン	87,88	レフルノミド	90
カルシウム拮抗剤	87,88	ヒドロクロロチアジド	88	ロサルタン	88
カルボプラチン	90	ビラルビシン	90		

目次

オセルタミビル(タミフル):疫学調査中間報告(廣田班)の問題点	69
インフルエンザ予防のRCTでオセルタミビル群に精神神経障害が多発	75
オセルタミビル(タミフル)の基礎的知見について	77
医薬品における利益相反	79
糖尿病とアルコール—独特の相互作用—	84
動脈性高血圧の二次治療	86
ゲノミクス、メディカリゼーションと製薬企業	89
CAPSULE	90

表1: 単純なモデルを使用して比較したITT解析と廣田法による解析結果の違い

データ	方法	割付群	異常行動発症人数 (分子)				対象者数 (分母)		異常行動発症割合 (%)	オッズ比
			受診前	受診後 服用前*	服用後 **	合計	当初	計算後		
A. 一次予備解析	ITT解析 A	タミフル処方群	3	2	5	10	100	100	10.0	1.00
		タミフル非処方群 (他薬剤処方群)	3	2	5	10	100	100	10.0	
		合計	6	4	10	20	200	200	10.0	
	廣田法 A	タミフル服用群	3	2	5	5	100	95	5.3	0.33
		タミフル非服用群 (他薬剤処方群+X)	3	2	5	15	100	105	14.3	
		合計	6	4	10	20	200	200	10.0	
B. 中間報告	ITT解析 B	タミフル処方群	3	2	5	7	100	97	7.2	1.00
		タミフル非処方群 (他薬剤処方群)	3	2	5	7	100	97	7.2	
		合計	6	4	10	14	200	194	7.2	
	廣田法 B	タミフル服用群	3	2	5	5	100	95	5.3	0.56
		タミフル非服用群 (他薬剤処方群+X)	3	2	5	9	100	99	9.1	
		合計	6	4	10	14	200	194	7.2	
C. 服用後に限る場合の望ましい方法		タミフル服用群	3	2	5	5	100	95	5.3	1.00
		タミフル非服用群 (他薬剤服用群)	3	2	5	5	100	95	5.3	
		合計	6	4	10	10	200	190	5.3	
D. 一部に提案されている方法		タミフル服用群	3	2	5	5	100	95	5.3	0.71
		タミフル非服用群 (他薬剤服用群)?	3	2	5	7	100	97	7.2	
		合計	6	4	10	12	200	192	6.3	

* タミフル非処方群の場合は、受診後で、他薬剤を服用前 ** 他薬剤を服用後

外の薬剤処方群」である。オセルタミビル以外の薬剤の処方内容の違いの有無とその程度は不明である。

(5) 観察およびデータ収集方法とその基本的問題点

- 1) 発熱開始から4日間観察し、その間のデータを収集。
- 2) オセルタミビル処方の有無は医師が記入。
- 3) オセルタミビルの服用の有無は、1日毎に用意された記入用紙の時間軸(の左)に、患者(家族)が時間とともに記入する(服用したが、時間に記入もれがありうる)。
- 4) 異常行動は、その有無を「有無欄」に患者(家族)が記入し(チェックボックスにチェックマークを記入する)、異常行動が生じた時間を時間軸(の右側)に記入する(異常行動の有無は明確だが時間が不明のことがある)。
- 5) 異常行動の程度: 事故や危害につながりうる異常行動をA、それより軽い異常行動をB~Eに分類。

(6) 基本的データ解析方法と主要検討項目の結果

- 1) まず、異常行動を起こした子は処方群に1215人、非処方群には262人いた

が、受診前に異常行動が生じた子(処方群227人、非処方群47人)を分子および分母から除き、解析は、受診後に異常行動を起こした子(処方群988人、非処方群187人)と、全経過中一度も異常行動を起こさなかった子との合計(処方群7586人、非処方群2129人)に限った。

- 2) 次に、タミフル処方群については、受診後かつタミフル服用前に異常行動が出現した子(99人)を処方群の分子と分子から除き、7487人(7586-99)をタミフル服用群の分子とし、服用群の異常行動出現割合を7487中889人(11.9%)とした。
- 3) さらに、上記99人を、非処方群の分子と分子に加え、「非服用群」の異常行動出現割合を2228人中286人(12.8%)とした。

4) その結果、オセルタミビル使用の異常行動発症オッズ比は0.91(95%信頼区間: 0.79-1.06)とした。

- (7) その他解析方法
- 1) 年齢別解析: 全年齢、10歳未満、10歳代を別に解析
- 2) 症状重篤度別解析: 異常行動Aと、B

-Eを別に解析(その年齢別で以下の交絡要因の解析を実施)

- 3) 交絡要因の解析: タミフル以外に、性、年齢、予防接種有無、インフルエンザタイプ、アセトアミノフェン有無、異常行動の既往、最高体温など

(8) 結論と結語

結論: オセルタミビル使用と異常行動発現の間に、正の関連を検出するには至らなかった。なお、この結論は、調査データの特徴(後述)に鑑み、慎重に解釈すべきである。

結語: 堅固なエビデンスを整備するためには、良好なデザインの元で「受診後に異常行動を発現した患者を症例とした、case-control study」を実施することが望ましい。

2. 廣田法では仮定と矛盾

単純なモデルを用い、「タミフルが異常行動に影響しない」と仮定して廣田班の方法で計算すると、仮定と矛盾した結果が得られる(表1)。こうしてみると、廣田班の問題点が一目瞭然である。

なお、廣田班が「タミフル使用」「非使用」としているのは、「服用」「非服用」と紛らわしいので、前回²⁻⁵⁾同様、「タミ

フル処方群」および「非処方群」とする。ただし、「非処方群」といっても、何も薬剤が処方されていないのではなく、たいていはタミフル以外の薬剤が使用されているので、厳密には、タミフル非処方群(他薬剤処方群)とすべきである。しかし、簡便のために「非処方群」と呼ぶ。途中で確認のために所々で、「タミフル非処方群(他薬剤処方群)」を用いる。

仮定(1):タミフルはインフルエンザの経過中異常行動発症に影響しない。

仮定(2):モデルの概要:

1) 対象者およびその数:タミフル処方群と非処方群の違いは、タミフルが処方されたか否かだけであり、他の背景要因は等しいものとし、いずれも100人とする(たとえば、初回タミフル服用時間と初回の他薬剤服用時間も同じとする)。

2) 受診前の異常行動発症者:両群とも3人とする

3) 受診後タミフル服用前の異常行動発症者:タミフル処方群では、服用前に2人、非処方群では他薬剤服用前に2人が異常行動を発症するものとする。

4) タミフル服用後の異常行動発症者:タミフル服用後5人が異常行動を発症し、非処方群でも、他薬剤服用後に5人が異常行動を発症するものとする。

A. 一次予備解析データを用いた異常行動発症割合

ITT解析:両群とも100人中10人(10%)に異常行動が発症。オッズ比は1であり仮定と一致。

廣田法(A):タミフル処方群中タミフル服用前に異常行動を発症した5人(受診前3人、受診後2人)を、タミフル群の分母(100人)と分子(10人)から除いた残りを、タミフル服用群の分母(95人)と分子(5人)とする。

一方、除いた5人ずつを非処方群の分母と分子に加えて非服用群の分母(105人)と分子(15人)とする。

その結果、タミフル群は5.3%(5/95)、非タミフル群は14.3%(15/105)となり、オッズ比0.33となる。

タミフルが異常行動に影響を及ぼさないと仮定したのに、両群の異常行動発症割合に大きな違いが出るので仮定と矛盾することになる。

したがって、廣田法は、そのどこかに誤りがあると考えられる。

B. 中間報告データを用いた異常行動発症割合

ITT解析:受診前に異常行動が発症した3人は両群の分母(100人)と分子(10人)からそれぞれ除いて比較。両群とも97人中7人(7.2%)に異常行動が発症。オッズ比は1であり仮定と一致する。

廣田法(B):受診前に異常行動が発症した3人を両群の分母と分子からそれぞれ除き、分母97人、分子7人とする。ここまではITT解析と同じ。

次に、タミフル処方群中タミフル服用前に異常行動を発症した2人をタミフル群の分母と分子から除き、残りをタミフル服用群の分母(95人)と分子(5人)とする。

そして、上記で除いた2人を非処方群の分母と分子に加えて非服用群の分母(99人)と分子(9人)とする。

その結果、タミフル群は5.3%(5/95)、非タミフル群は9.1%(9/99)、オッズ比0.56となる。両群に違いが出るため仮定と矛盾する。

したがって、廣田法は、そのどこかに誤りがあると考えられる。

C. 服用後に限る場合の望ましい方法

(最終報告とすべき方法):タミフル群からタミフル服用前の異常行動発症者を全て除き、分母95人、分子5人とする。一方、非処方群からは、他薬剤服用前の異常行動発症者を全て除き、分母95人、分子5人として比較する。両群とも95人中5人(5.3%)に異常行動が発症。オッズ比は1であり仮定と一致する。

D. 一部に提案されている方法⁷⁾:

タミフル処方群からタミフル服用前の異常行動発症者すべて(3人+2人=5人)を除き、分母95人、分子5人とする。

一方、非処方群からは、受診前の異常行動発症者(3人)だけを除き、分母97人、分子7人として比較する。

タミフル服用群95人中5人(5.3%)、非処方群97人中7人(7.2%)に異常行動が発症。オッズ比は0.71であり、この場合も仮定と矛盾する。

したがって、この方法も、そのど

こかに誤りがあると考えられる。

3. 廣田班の方法の誤りの原因:100%発症集団を増減

では、廣田班方法の間違いの原因はどこにあるのか。これを考えるためにも、タミフルが異常行動に影響しないと仮定した上記の単純なモデル(表1)が役立つ。

この場合は、もう一つ、次の仮定を加えると考えやすい。

仮定(3):

4日間の経過中、均等に異常行動が出現する(このモデルでは、4日間で合計10人に異常行動が発症しているから、毎日2.5人ずつ異常行動を発症すると考える。またタミフルは異常行動を増加させないと仮定してあるから、この仮定は両群に当てはまる)。

100人中10人が発症し、時間経過に従って均等に発症するということは、10人の分母から1人の異常行動発症者が生じることである。

したがって、タミフル服用前に発症したとして、タミフル処方群中の5人の異常行動発症者をタミフル処方群から抜き出し、「非処方群」に加えたなら、その分母に相当する50人(5×10)をタミフル処方群から抜き出して「非処方群」の分母に加えなければならない。すると、タミフル服用群の分母は50人、分子は5人、非服用群の分母は150人、分子は15人となる。

このように移動させると、異常行動発症割合は、タミフル服用群も非服用群も10%ずつとなり、オッズ比は1となるため、仮説と一致する。

別の言い方をすれば、廣田法では、5人中5人、すなわち100%に異常行動が発症した子だけを非処方群に移動させ、100%異常行動を起さなかった子の集団をタミフル群に残しているため、仮説と矛盾する結果となっている。

4. 受診後異常行動発症割合はタミフル処方群13.0%、非処方群8.8%、オッズ比1.56

筆者以外にも、廣田班(一次予備解析あるいは中間報告)の計算方法の誤りを公表している人は少なくない⁷⁻⁹⁾。

一方、廣田班中間報告では、細部に於いて検討した結果、矛盾する項目があり、分類に苦慮する例があったとされている。しかし、こうした分類困難例は、

表2: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

疫学調査には常に一定の割合で起きる。しかも、特別な操作が加えられていない場合には、タミフル処方群にも非処方群にも同じように存在すると考えられる。しかしながら、第2項で指摘した系統的かつ大きな誤分類に比較すれば、はるかに無視しうるものである。

とはいっても、もちろん、タミフル処方群と非処方群とを比較するためには、タミフルの処方以外の重大な交絡要因について、2群で大きく異なることはないことが前提となる。

この点に関しては、廣田班の計算方法の誤りを指摘しつつ、筆者の論に関して、「タミフルの害を過大評価したがる傾向にある」「タミフルの害を過大評価するバイアス(たとえば、より重症の患者にタミフルが処方される傾向があれば、インフルエンザによる症状もタミフル群で多く見られることになる、など)については口をつぐんでいる。」と批判する人がいる⁸⁾。

ところで、今回の中間報告において種々の交絡が検討されたが、中でも「異常行動の既往」は、オッズ比が10.0前後と、他に比較して群を抜いて著しく大きな交絡要因であることが判明している。

そして最も重要なことは、受診前の異常行動の割合は両群で有意の差がなかったということである。受診前の異常行動の頻度は、タミフル処方群が2.9%(227/7813)、非処方群が3.4%(75/2204)、オッズ比0.85(95%信頼区間0.65-1.12)で有意の差はなかった。むしろ、タミフル処方群の方が非処方群より異常行動の割合が少ない傾向があった。

つまり、前述⁸⁾の批判的予想(重症患者にタミフルが処方される傾向)の逆の

傾向が認められたのである。というよりも、タミフルで異常行動が起きるかもしれないと思っている人は多かったはずだから、異常行動を起こしやすい子にタミフルが処方されにくい傾向があったとしても決して不自然ではない。むしろ妥当な結果とさえ言える。オッズ比0.85は、廣田班の計算結果による異常行動発症のオッズ比0.91よりむしろ低い傾向すらあった。

したがって、タミフル処方群に異常行動が有意に多いという結果が得られたとして、その理由を、「もともと異常行動を起こしやすい子にタミフルが多く処方された」ということに求めることはできない。むしろ逆に、本来のオッズ比は、得られたオッズ比よりも高いと考えておくべきである。

このような前提を確認したうえで、2-BのITT解析法(表2-ITT解析B)を用いて適切に解析した結果を示す。

異常行動発症の割合は、タミフル処方群が13.0%、タミフル非処方群(他薬剤処方群)8.8%であり、オッズ比は1.56(95%信頼区間1.32-1.84, $p=0.0000001$)であった。

このオッズ比は、2-AのITT解析法を用いた場合のオッズ比1.36(95%信頼区間1.18-1.58)より大きい。これは、受診前の異常行動という非特異的な部分が除かれたために、違いがより明瞭になったものと考ええる。

5. タミフル服用群、非服用群を適切に推測すると、オッズ比1.72

第3項で述べたように、タミフル服用による異常行動発症のオッズ比を求めるためには、タミフル処方群におけるタミ

フル服用前の異常行動発症者(99人)の分母に相当する人数を推定する必要がある。

仮定(4):

タミフル処方群においては、タミフル服用前の異常行動発症割合は、タミフル処方群の受診前の異常行動発症割合と同じ割合で発症するものとする。また、非処方群においては、4日目終了までの経過中、均等に異常行動が出現するものと仮定する。

1) 発熱から受診までの平均時間: 非処方群の異常行動発症者262人中に占める受診前異常行動発症者75人の割合は、0.286(75/262)である。

非処方群においては、時間的に均等に発症すると仮定したので、 $0.286 \times 96 \text{時間} = 27.5 \text{時間}$ と推定される。受診後4日目終了までの時間は $96 - 27.5 = 68.5 \text{時間}$ である。

2) タミフル処方群の全異常行動発症者が、非処方群の受診前異常行動発症者に対する全異常行動発症者数と同じ割合であったとすると、タミフル処方群の全異常行動発症者数 $= 227 / 0.286 = 793$ 人
受診後の異常行動発症者数 $= 793 - 227 = 566$ 人
受診後異常行動発症割合 $= 566 / (7813 - 227 = 7586) = 0.0746$ と推定される。

3) したがって、タミフル処方群のタミフル服用前の異常行動発症者99人の分母に相当する人数は、 $99 / 0.0746 = 1327$ 人と推定される。

4) タミフル服用群の人数など: 99人の分母に相当する1327人を受診後タミ

フル処方群の人数7586から除くと、タミフル服用群の人数となる。すなわち、
タミフル服用群の分母は
 $7586 - 1327 = 6259$ 人、
異常行動発症者は $988 - 99 = 889$ 、
異常行動発症割合は、 0.142 (14.2%)
($889/6259$)と推定される。

5) タミフル非服用群におけるタミフル服用開始相当時間以降の分母および分子:

タミフル服用までの受診後早期異常行動発症者 99人は、566人の0.1749にあたり、時間に換算して12.0時間 ($0.179 \times (96 - 27.5)$) に相当する。発熱開始から合計39.5時間 ($27.5 + 12.0$) となる。

服用開始後から4日終了までの時間は $96 - 39.5 = 56.5$ 時間と推定される。

タミフル服用開始時間に合わせた非処方群の分母:

$$2129 \times 56.5 / 68.5 = 1757 \text{ 人}$$

同異常行動発症者数:

$$187 \times 56.5 / 68.5 = 154 \text{ 人}$$

異常行動発症割合は 0.088 (8.8%)
($154/1756$)と推定される(表2-C)。

6) オッズ比は 1.72 (95%信頼区間 $1.44 - 2.08$, $p < 0.0000001$)と推定される(表2-C)。

6. タミフル服用後1日以内のオッズ比は 2.8 、半日以内は 4.7 と推定

次に、タミフル服用半日以内、あるいは1日以内の異常行動の発症オッズ比を推定しよう。

これまでの症例シリーズでは80%の異常行動がタミフル服用1~2回目の後で起きている。動物実験結果からも突然死は投与初回で起きている。また、インフルエンザの1~2日目が高サイトカイン血症状態にあるため、血液-脳関門もこの時期に障害されやすく、したがってこの時期に未変化体オセルタミビルが最も脳中濃度に移行しやすく異常行動も起しやすいと理論的にも考えられる。横田班報告のデータを解析した結果でも、タミフル服用初日の午後に異常行動がほぼ集中していた。小児の治療に用いた場合の嘔気や嘔吐も服用2日目以降は全く差がなく、初日のみに有意に増加していた。

これらのことから、以下のような仮定のもとに、タミフル服用半日以内の異常行動発症オッズ比を求めることは合理的と考える。同様に、タミフル服用1日以

内の異常行動発症オッズ比を求めることも合理的である。

仮定(5):

タミフル処方群における異常行動の増加(超過異常行動)はすべて、タミフル服用後半日以内、あるいは、1日以内に生じていると仮定する。

タミフル服用者数(タミフル服用群の分母)は、第5-4)項より、6259人と推定されており、タミフル非服用者数(タミフル非服用群の分母)も、第5-5)項より、1757人と推定されている。両群の分子、すなわち、タミフル服用開始から12時間以内に生じる異常行動発症者数、非処方群におけるタミフル服用開始時間相当以降12時間に生じる異常行動発症者数は以下のように推定する。

(1) タミフル処方群中タミフル服用後12時間の異常行動発症者数の推定:

1) タミフルで生じる超過異常行動が、服用開始から12時間後までに生じると仮定すると、その後の44.5時間(56.5 - 12)においては、タミフル非服用群と同じ割合で異常行動が発症することになるため、受診後の異常行動発症者数(566人)の $44.5 / 56.5 = 368$ 人が異常行動を発症すると推定できる。

2) したがって、タミフル服用開始後12時間で521人($889 - 368$)が異常行動を発症すると推定できる。

3) 非服用群の12時間の異常行動発症者数: $154 \times 12 / 56.5 = 33$ 人

(2) 異常行動発症割合、オッズ比:

タミフル服用群: 分母6259人、分子521人。異常行動発症割合 = 0.083 (8.3%)

非服用群: 分母1757人、分子33人、異常行動発症割合 = 0.019 (1.9%)
オッズ比 4.74 (95%信頼区間 $3.32 - 6.99$) (表2-F)。

(3) 同様に計算して、タミフル服用による超過異常行動が、服用開始後24時間後までに生じると仮定すると、

タミフル服用群6259人中620人に異常行動が生じ、発症割合 0.099 (9.9%)となる。

一方、非服用群1757人中66人に異常行動が生じ、発症割合 0.038 (3.8%)となる。

したがって、オッズ比 2.82 (95%信頼区間 $2.17 - 3.71$)と推定される(表2-E)。

7. 予防ランダム化比較試験で見られた精神障害は今回結果と一致

タミフルをインフルエンザ予防に用いた3件のランダム化比較試験(RCT)における有害事象をまとめたデータ¹⁴⁾は、発熱やインフルエンザの罹患状況に差はなかったが、頭痛や嘔気、嘔吐¹⁵⁻¹⁷⁾だけでなく、重大な精神障害や神経障害が高頻度に見られていた¹⁴⁾。(本誌 p73-74)

このRCTの結果と、今回の横田班調査の結果、横田班調査の結果(初日の午後)は極めてよく一致している。

その他、動物実験結果(死亡や中枢抑制症状所見との用量-反応関係、脳中濃度との濃度反応関係)¹¹⁻¹³⁾、オセルタミビルの排出トランスポーターとしてのP-糖タンパクの役割¹⁸⁻¹⁹⁾、ヒトノイラミダーゼに対する阻害などの知見^{18,19)}とも整合している。したがって、総合的に見て、ますます因果関係を支持する結果が集積してきたといえる。

8. 今シーズンは異常行動の報告数が激減

2007/08年の冬は、インフルエンザの流行そのものが大きくなかったが、それでも2006/07年シーズンの62.8%あった(感染症情報センター2008年第27週報²⁰⁾より計算)。しかし、異常行動の新たな報告は31人と、前シーズン全体(237人)²¹⁾の13.1%、流行程度から見た同時期(5月31日)までの報告数(166人)²²⁾の18.7%にとどまった。

異常行動が単にインフルエンザによるものなら、異常行動の報告も前のシーズンの63%程度となるはずであるが、それを大幅に下回っている(62.8%に対してそれぞれ0.208, 0.297)。これは、タミフルの10歳代への使用規制と危険との情報で、タミフルの使用が減少したことが関係していよう。

9. 最大の問題である突然死には何ら手つかず

それでも、突然死が3人追加され²³⁾、合計死亡人数は、厚労省発表で74人となった²⁴⁾。当センター把握死亡人数84人^{15,16)}に3人加えると、87人となった。うち異常行動からの事故死は8人であるが、突然死はこれまでの52人^{15,16)}に3人が追加され合計55人となった。

呼吸抑制による突然死に関しては、これら55人の死亡例と、一歩間違えば死亡していた数多くの致死性の症例、それに用量依存的に増加する死亡と呼吸抑制を

含む中枢抑制症状との関連を明瞭に示した動物実験の結果から、疫学調査を待つことなく、関連はすでに明瞭である¹¹⁾。厚生労働省は、突然死を添付文書にすら記載せず、因果関係が疑われていることすら無視した形となっている。

しかし、2007年12月の段階ですでに、厚生労働省は中外製薬の作成した「突然死39人」の資料を掲載している²¹⁾。中外製薬厚生労働省が把握している分だけでも42人を上る突然死がでることになる(中外製薬は今回、突然死を56人と公表した²²⁾が、これには、感染症増悪に伴う敗血症性ショックなども含まれているのかもしれない)。

10. 関連を検出できず対策放置は因果関係否定と実質的に同じ

関連を検出できず、対策が放置されることは、因果関係を否定し、対策をとらないことと実質的には同じである。

本年1月15日、薬害C型肝炎の和解に際して、福田康夫総理は「薬害を繰り返してはならない」再発防止に向けた医薬品行政の見直し」を、外添要一厚生労働大臣は「薬害は二度とあってはなりません」医薬品行政の見直しに取り組み、再発防止に向けた具体策を検討してまいります」と異口同音に明言し、3月に基本合意書がかわされたことは記憶に新しい。

さらに、「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」が開催され、その場でも、外添要一厚生労働大臣は、最終責任は厚生労働大臣が持つことを繰り返し強調している。

しかし、タミフルでは、「突然死」との関連を示す動物実験データを隠し、隠すことのできない疫学調査結果については、「異常行動との確実な関連」を示すデータを、完全に間違った方法を用いて改竄して「関連を検出できない」と結論し、健康人を対象とした予防使用における精神神経障害のデータに言及せず、その間違った結論に基づいて対策を検討しようとしている。

「関連を検出できない」では、今以上の規制はありえず、薬害は拡大する。そればかりか、動物実験や健康人を対象とした新たな臨床試験でも全て「関連を見出さなかった」と作業部会では結論付け、2つの疫学調査で「関連を検出できない」と結論したことから、「10歳代は原則禁止」の措置を外すかどうかさえ取りざたされている。

しかし、今後はどのように大流行するかも知れないし、「10歳代は原則禁止」措置を外し、「安全宣言」をするなら、再びタミフルの処方増加して薬害は拡大するであろう。

参考文献

- 1) 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) 第1次予備解析結果 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/12/dl/s1225-7y.pdf>
- 2) 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「T1P1正しい治療と薬の情報」23(1):2008 <http://npojip.org/sokuho/tip-jan-2008.pdf>
- 3) 浜六郎, タミフル薬害: 1万人調査で有意な関連、10歳未満も「薬のチェック」速報 No101 <http://npojip.org/sokuho/080114-all.html>
- 4) NPO法人医薬品バランスセンター(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/0802-sitsumon.pdf>
 - b) 要望書 <http://npojip.org/sokuho/0802-yobasho.pdf>
- 5) 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室) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/dl/s0710-6ak.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>
- 7) 日経メディカルブログ: 北澤京子の「医学論文を斬る」リン酸オセルタミビルと異常行動の関係は? 厚生労働省廣田班発表資料を読む <http://medical.nikkeibp.co.jp/inc/mem/pub/blog/kitazawa/200807/507266.html>
- 8) NATROMの日記 <http://d.hatena.ne.jp/NATROM/20080117>
- 9) 桑和彦のメモログ: <http://sleep.cocolog-nifty.com/> 厚生労働省発表と、朝日新聞報道に対する批判 <http://sleep.cocolog-nifty.com/blog/files/Tamiflu080716.pdf>
- 10) a) 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://164.46.226.166/shinyaku/g0407/g040703/index.html?>
b) タミフルカプセル75(予防)の資料 承認情報集 http://164.46.226.166/shinyaku/g0012/07/53039900_21200AMY00238.html?
- 11) 浜六郎, タミフル服用後の異常行動、突然死を小児感染症学会で発表「薬のチェック」は命のチェック『インターネット速報版 No59 (2005.11.12) <http://www.npojip.org/sokuho/051112.html>
- 12) Hama R. Fatal neuropsychiatric adverse reactions to oseltamivir: case series and overview of causal relationships. *Internat J Risk Safety Med* 20, 5-36. 2008
- 13) 浜六郎, やっぱり危ないタミフル, 金曜日, 2008
- 14) 浜六郎, インフルエンザ予防のRCTでオセ

- ルタミビル群に精神神経障害が多発, T1P1正しい治療と薬の情報」23(1):2008
- 15) K. Morimoto, M. Nakakariya, Y. Shirasaka, C. Kakinuma, T. Fujita, I. Tamai, T. Oghihara. Oseltamivir (TamifluTM) efflux transport at the blood-brain barrier via P-glycoprotein. *Drug Metab Dispos.* 36(1) (2008): 6-9. Epub 2007 Oct 16
 - 16) A. Ose, H. Kusuhaara, K. Yamatsugu, M. Kanai, M. Shibasaki, T. Fujita, A. Yamamoto, Y. Sugiyama. P-glycoprotein restricts the penetration of oseltamivir across the blood-brain barrier. *Drug Metab Dispos.* 2007 Dec 3 [Epub ahead of print]
 - 17) 中外製薬, 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 配布資料: 資料2 基礎的調査検討のためのWGに関する資料 資料2-2) 基礎WGの指示に基づき実施した非臨床試験及び自主的に実施した試験 解析の結果について (その1) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/12/dl/s1225-7b.pdf>
 - 18) C.Y. Li, Q. Yu, Z.Q. Ye, Y. Sun, Q. He, X.M. Li, W. Zhang, J. Luo, X. Gu, X. Zheng, L. Wei. A nonsynonymous SNP in human cytosolic sialidase in a small Asian population results in reduced enzyme activity: potential link with severe adverse reactions to oseltamivir. *Cell Res* 17(4) (2007): 357-62.
 - 19) 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配布資料 3: タミフルの副作用報告の精査について (その5) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/dl/s0710-6a.pdf>
 - 20) 国立感染症研究所, 感染症情報センター, 疾病毎定数当たり報告数-速報値 過去10年間の比較 <http://idsc.nih.gov/jdw/sokuho/200827/week27-trend.xls>
 - 21) 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4-1 タミフルの副作用報告の精査について (その4) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/12/dl/s1216-1v.pdf>
 - 22) 平成19年度第2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3 タミフルの副作用報告の精査について (その3) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/dl/s0616-2k.pdf>
 - 23) 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「突然死」関係資料4-5 リン酸オセルタミビル(タミフル)の死亡症例について、販売開始 平成13年2月)から平成19年9月30日まで, 資料4-5-3 死亡事例の集計 中外製薬株式会社作成資料) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/12/dl/s1225-7j.pdf>
 - 24) 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「突然死」関係資料, 資料7: リン酸オセルタミビル(タミフル)の死亡症例について、販売開始 平成13年2月)から平成20年3月31日まで, 資料7-3 死亡事例の集計 中外製薬株式会社作成資料) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/dl/s0710-6ae.pdf>

本稿は、2008年7月28日速報された。

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

<http://npojip.org/sokuho/TIP2008-78-1.pdf>