

経障害、出血のほか、肺炎や敗血症後の多臓器不全による死亡が少なくとも11件判明している。これらは、OCによるヒトノイラミナーゼ阻害の影響が考えられる¹⁾。

2) 廣田班報告の問題点

調査の概略：タミフル処方や異常行動の有無が記載された10,017人が中間解析の対象となった。タミフルが処方されたT処方群7,677人と、タミフル以外の薬剤が処方された他剤処方群2,192人の2群を発熱開始から4日間追跡した短期コホート調査（観察研究）である。異常行動など有害事象が認められた子の割合が両群で比較された（事故や危害につながりうるA、幻覚などB、それより軽い異常言動をC～Eに分類し、全異常行動および異常行動Aについて集計・比較された。廣田班の方法上の問題点の議論には、中間報告の全異常行動のデータを用いる。

廣田班の計算方法：異常行動の発症時期には、薬剤服用後(a)、受診後薬剤服用前(b)と受診前(c)がある。T処方群の人数 n_1 、他剤処方群の人数を n_2 、異常行動発症者を、薬剤服用後(a_1, a_2)、受診後薬剤服用前(b_1, b_2)、受診前(c_1, c_2)とすると、異常行動発症割合は、cを含むITT解析では $(a+b+c)/n$ だが、予備解析の方法では、「T服用群」 $((a_1+b_1+c_1)-(b_1+c_1))/(n_1-(b_1+c_1))$ 、「非服用群」 $((a_2+b_2+c_2)+(b_1+c_1))/(n_2+(b_1+c_1))$ 。Cを除くITT解析では $(a+b)/(n-c)$ だが、中間報告では「T服用群」 $((a_1+b_1)-b_1)/((n_1-c_1)-b_1)$ 、「非服用群」 $((a_2+b_2)+b_1)/((n_2-c_2)+b_1)$ で計算された。

ITT解析の正しさと廣田班法の誤りの証明：対象人数(n)および、背景因子が同一で、処方に「タミフル」を含むか否かだけが異なる2群を想定し、タミフルは精神神経症状を起こさず、薬剤服用後の異常行動発症者数(a)、受診後薬剤服用前の異常行動発症者数(b)、受診前の異常行動発症者数(c)が同じと仮定する。ITT解析では、異常行動割合は $(a+b+c)/n$ （一次予備）、 $(a+b)/(n-c)$ （中間報告）、いずれもORは1となり仮定と一致する。しかし、廣田班の予備解析の方法では、「T服用群」 $a/(n-b-c)$ 、「非服用群」 $(a+2b+2c)/(n+b+c)$ 。中間報告の方法では図のように、「T服用群」 $a/(n-c)$ 、「非服用群」 $(a+2b)/(n-c+b)$ 。一方、異常行動を起こさない子は、両方法とも「T服用群」も「非服用群」(他薬剤群)も同数で $n-(a+b+c)$ である。したがって、ORは $a/(a+2b+2c)$ （予備解析）、 $a/(a+2b)$ （中間報告）。両方法とも、bが0でないかぎりORは常に1より小さくなり仮定と矛盾した結果が得られ、計算過程のいずれかに間違いがあるといえる。ITT法との違いは、それぞれ(b+c)またはbをT処方群から他剤処方群に移動しただけであるから、この処理が間違いの原因であると結論づけられる。

なお、受診前に異常行動を発症していた割合は、多剤処方群が3.4% (75/2204)に対し、T処方群は2.4% (227/7813)、OR 0.85 (0.65-1.11)と有意差はないがT処方群の方がむしろ小さかった。したがって、T処方群に異常行

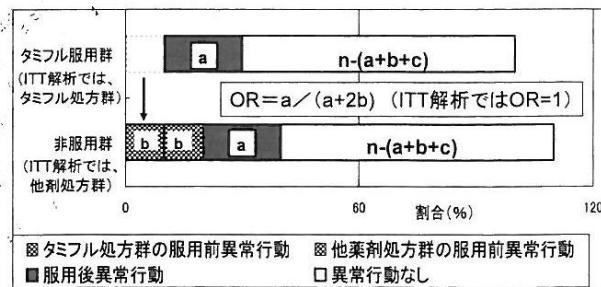


Fig. 廣田班解析方法の誤り（中間報告の方法で証明）

タミフルが精神神経系に影響しないと仮定。廣田班の方法では、bが0でない限りORが常に1未満。仮定と矛盾する。したがって、bを移動する処理が矛盾の原因だ（図は中間報告の方法の場合）

動の発症しやすい患者がもともと多かったとは言えない。

適切なITT法ではOR 1.56 (1.32-1.84, $p < 0.0001$)、薬剤服用後はOR 1.72 (1.44-2.08, $p < 0.0001$)と推定された。既存知見からタミフルの中枢抑制反応は初回服用後が圧倒的に多いことから、超過異常行動のすべてが24時間以内に生じたと仮定するとOR 2.82 (2.17-3.71)、12時間以内と仮定すると、OR 4.72 (3.32-6.99)と推定された。

3. 結 論

既存知見からOTはBZあるいはNMDA阻害剤などと類似の中枢抑制剤の特徴を有し、廣田班報告の結果はそれら知見と矛盾する。矛盾の原因は解析方法における重大な誤分類にあり、適切な解析ではこれら既存の知見と整合し因果関係を補強する。

文 献

- 1) Hama R. Fatal neuropsychiatric adverse reactions to oseltamivir: case series and overview of causal relationships. *Internat J Risk Safety Med* 2008; 20: 5-36.
- 2) 厚生労働省関係審議会議事録その他（検討会、研究会等）<http://www.mhlw.go.jp/shingi/other.html#iyaku>
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/dl/s0710-6ak.pdf>（廣田班中間報告）
- 3) タミフル（カプセル治療用、カプセル予防用、およびドライシロップ）の新薬承認情報集。
- 4) Ono H, et al. Oseltamivir, an anti-influenza virus drug, produces hypothermia in mice. *Biol Pharm Bull* 2008; 31(4): 638-42.
- 5) Yoshino T, et al. Oseltamivir (Tamiflu) increases dopamine levels in the rat medial prefrontal cortex. *Neurosci Lett* 2008; 438(1): 67-9. Epub 2008 Apr 9.
- 6) Nishijima K, et al. Differential effects of phencyclidine and methamphetamine on dopamine metabolism in rat frontal cortex and striatum as revealed by in vivo dialysis. *Synapse* 1996; 22(4): 304-12.
- 7) Soerpal B, et al. Evidence for a role for dopamine in the diazepam locomotor stimulating effect. *Psychopharmacology (Berl)* 1991; 104(1): 97-102.
- 8) 藤原史博ほか. 07. 08 インフルエンザにみられた異常言動における発症関連因子の検討. 第40回日本小児感染症学会 (2008.11/15-16 発表ポスター, 口演より)