

オセルタミビル(タミフル) による
精神神経系障害は
RCTでも示されている

NPO法人医薬ビジランスセンター
(薬のチェック)

○浜六郎

背景

- リン酸オセルタミビル(製剤:タミフル)と突然死、異常行動からの事故死など重篤な害反応との関連は、ほぼ確立されつつある。
- さらに、インフルエンザには罹患していない健康人の睡眠に対するごく短期間のランダム化比較試験(RCT)の結果、有意ではないものの睡眠時間の延長傾向を認めた。



結果の概要

- 健康成人男子31例(20~24歳)がタミフル及びプラセボを服用し、終夜睡眠ポリグラフ検査を実施した。
- 睡眠時の異常な行動と関連すると考えられる深睡眠やレム睡眠について、タミフルによる変化は認められず、他の睡眠パラメータ(入眠潜時、夜間覚醒回数、早朝覚醒、覚醒時間、全睡眠時間、睡眠効率、睡眠段階に関連した変化)についても明らかな変化は認められなかった。
- 全症例において脳波上の異常な所見は認められず、夜間の睡眠検査(ビデオ監視)の全期間(8時間)においても異常と考えられる行動は認められなかった。
- 睡眠時呼吸数の推移において、タミフルによる明らかな変化は認められず、また、覚醒時の心電図(標準12誘導)においても、特に影響は認められなかった。
- 有害事象の発現頻度は31例中15例25件で、いずれも軽度であった。
- 被験者No.14において、タミフル投与期間中に被験者より中途覚醒の訴えがあり、タミフルとの因果関係は可能性ありと評価されたが、脳波上の異常所見、ビデオ監視による異常と考えられる行動、呼吸数の推移に明らかな変化は認められなかった。
- 薬物動態パラメータは、これまでに得られている国内健康成人男子の成績と同様であった。

睡眠に関する製造販売後臨床試験(JV21361)



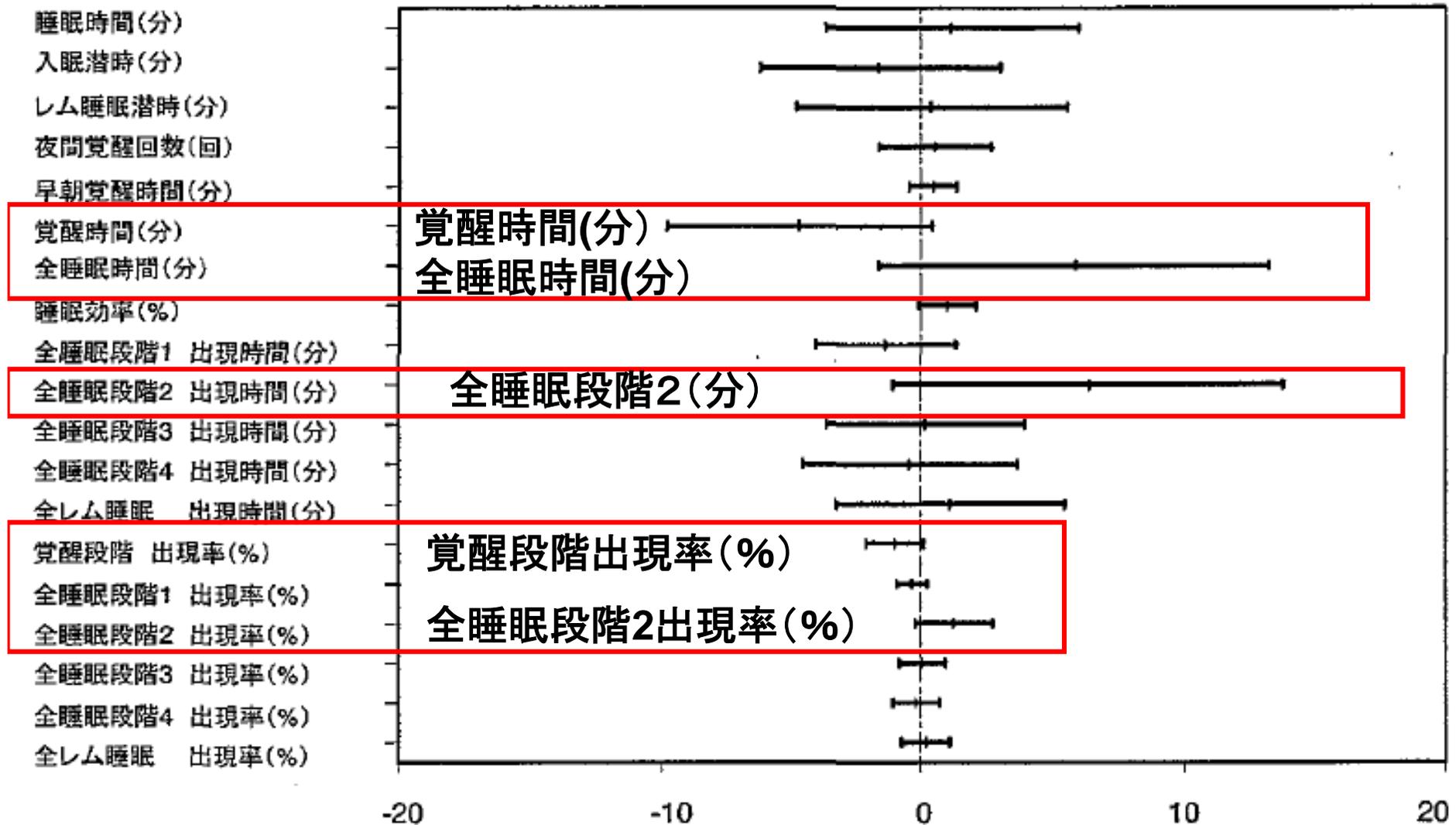
睡眠検査室試験

結 論

- 睡眠検査室試験により検討した健康成人男子において、タミフルは、終夜睡眠ポリグラフ検査による睡眠パラメータに、臨床上問題となる影響は見られなかった。また、脳波上の異常な所見は認められず、夜間の睡眠観察(ビデオ監視)の全期間において、異常と考えられる行動は認められなかった。
- 本試験において、タミフルは健康成人男子の睡眠パラメータに明らかな影響を及ぼさなかった。



睡眠パラメータの薬剤の差及び 95%信頼区間(各時期の平均値の比較: PPS)



目的

- そこで、インフルエンザ予防を目的としたRCTにおける精神神経障害の評価を批判的に吟味した。
- その結果、さらにその関連を強く裏付ける事実が判明した。
- 検討結果を報告する。

【方法－1】

- タミフルの申請概要（新薬承認情報集：タミフルカプセル治療、同予防）に記載されたインフルエンザ予防を目的とし成人を対象とした42日間のプラセボを対照とした海外におけるRCT合計4件（WV15673/679, WV15808, WV15825の有害事象をまとめた表から、精神神経系のデータを抽出し、両群における有害事象出現頻度を比較した。
- Peto odds ratioと、その95%信頼区間を求め、信頼区間の下限が1を超えるか、あるいは、信頼区間の上限が1を下回る場合に有意とした。
- $P < 0.1$ の場合、NNT(Number needed to treat)、NNH(Number needed to harm)を求めた

表ト-13-35 予防のための第Ⅲ相臨床試験において発現した有害事象

タミフル治療用（2000.12承認申請概要）より

	オントリートメント				オフトリートメント			
	プラセボ		mg		プラセボ		mg	
調査症例数	973		986		973		986	
有害事象の発現症例数	673		717		242		227	
有害事象の発現件数	1780		1933		363		362	
有害事象の発現症例率	69.2%		72.7%		24.9%		23.0%	
有害事象の種類	有害事象の種類別発現件数 (発現件数%)							
胃腸障害	155	15.9%	214	21.7%	26	2.7%	25	2.5%
嘔気	50	5.1%	92	9.3%	4	0.4%	2	0.2%
下痢	38	3.9%	49	5.0%	6	0.6%	4	0.4%
腹痛	23	2.4%	30	3.0%	5	0.5%	6	0.6%
消化不良	23	2.4%	22	2.2%	2	0.2%	2	0.2%
嘔吐	9	0.9%	27	2.7%	3	0.3%	1	0.1%
胃腸障害	18	1.8%	18	1.8%	2	0.2%	2	0.2%
歯の障害	9	0.9%	10	1.0%	2	0.2%	1	0.1%
便秘	7	0.7%	14	1.4%	3	0.3%	-	
鼓腸	6	0.6%	6	0.6%	-		2	0.2%
口内乾燥	6	0.6%	5	0.5%	-		-	
口腔内潰瘍形成	4	0.4%	2	0.2%	-		-	
食道逆流	1	0.1%	2	0.2%	-		-	
腹部膨満	-		3	0.3%	-		-	

【方法-2】精神障害の分類

- 重大な精神障害：
幻覚、幻覚増悪、コルサコフ精神病、分裂病（統合失調症）、精神病、自殺企図 攻撃性、妄想症
- 重要な精神障害：
うつ病、内因性うつ病、双極性感情障害、錯乱
- 軽症精神障害（重大/重要以外）：
不安、アルコールに関連する問題、睡眠障害、ストレス症状、落ち着きのなさ

結果-1 全体、インフルエンザ等感染症

症状	プラセボ n=973		タミフル n=986		Peto OR			NNH	P値
	数	%	数	%	OR	95%信頼区間			
						下限	上限		
上気道感染症	51	5.2	57	5.8	1.11	0.75	1.63		0.6011
インフルエンザ	41	4.2	46	4.7	1.11	0.72	1.71		0.6277
インフルエンザ様 疾患(全身)	23	2.4	19	1.9	0.81	0.44	1.50		0.5046
発熱(全身)	33	3.4	28	2.8	0.83	0.50	1.39		0.4821
ウイルス感染	5	0.5	4	0.4	0.79	0.21	2.92		0.7234
全感染症	227	23.3	234	23.7	1.02	0.83	1.26		0.8338

申請概要：精神神経系事象との関連は「認められなかった」とした。
プラセボ群よりタミフル群の割合が有意に低い有害事象なし。

タミフルは、インフルエンザ(様症状)など感染症を減少させていない。

結果-2 神経障害

症状	プラセボ n=973		タミフル n=986		Peto OR			NNH	P値
	数	%	数	%	OR	95%信頼区間			
						下限	上限		
嘔気	50	5.1	92	9.3	1.86	1.33	2.62	24	0.0003
嘔吐	9	0.9	27	2.7	2.73	1.41	5.28	55	0.0028
下痢	38	3.9	49	5.0	1.28	0.84	1.97		0.2531
全消化器症状	155	15.9	214	21.7	1.46	1.16	1.83	17	0.0011
頭痛	243	25	286	29	1.23	1.01	1.50	25	0.0445
全神経系(頭痛含)	270	27.7	314	31.8	1.22	1.00	1.48	24	0.0475
四肢痛(全身障害)	5	0.51	16	1.62	2.84	1.20	6.72	90	0.0172
耳痛	2	0.21	11	1.12	3.97	1.34	11.83	110	0.0131
耳および迷路障害	8	0.82	22	2.23	2.54	1.24	5.23	71	0.0111

重大な精神障害

結果-3 精神症状

重要な精神障害

	オントリートメント				オフトリートメント			
	プラセボ		mg		プラセボ		mg	
調査症例数	973		986		973		986	
精神障害	13	1.3%	24	2.4%	5	0.5%	7	0.7%
不安	4	0.4%	2	0.2%	2	0.2%	2	0.2%
うつ病	1	0.1%	4	0.4%	2	0.2%	-	-
錯乱	2	0.2%	3	0.3%	-	-	-	-
うつ病増悪	2	0.2%	4	0.4%	-	-	1	0.1%
アルコールに関連する問題	2	0.2%	2	0.2%	-	-	-	-
内因性うつ病	1	0.1%	1	0.1%	-	-	-	-
睡眠障害	-	-	1	0.1%	-	-	-	-
ストレス症状	-	-	2	0.2%	-	-	1	0.1%
双極性感情障害	1	0.1%	-	-	-	-	-	-
不安増強	-	-	1	0.1%	-	-	-	-
幻覚	-	-	1	0.1%	-	-	-	-
コルサコフ精神病 (非アルコール性)	-	-	1	0.1%	-	-	-	-
妄想精神分裂病	-	-	1	0.1%	-	-	-	-
精神病	-	-	1	0.1%	1	0.1%	-	-
落ち着きのなさ	-	-	1	0.1%	-	-	-	-
自殺企図	-	-	1	0.1%	-	-	-	-
攻撃性	-	-	-	-	-	-	1	0.1%
幻覚増悪	-	-	-	-	-	-	1	0.1%
妄想症	-	-	-	-	-	-	1	0.1%

結果-4 精神障害系(全体、軽度)

症状	プラセボ n=973		タミフル n=986		Peto OR			NNH	P値
	数	%	数	%	OR	95%信頼区間			
						下限	上限		
全精神障害 (使用中) *a	13	1.3	24	2.4	1.81	0.94	3.46	91	0.0743
全精神障害 (使用中,後)	18	1.8	31	3.1	1.70	0.96	3.00	77	0.0668
軽度精神障 害 *b	6	0.62	9	0.91	1.48	0.53	4.08		0.4523

*a: プラセボ群973人中13件(1.3%)に対し、
タミフル群986人中24件(2.4%)
Peto OR1.81, タミフルに多い傾向

*b: 不安, アルコール関連, 睡眠障害, ストレス症状,
不安増強, 落ち着きのなさ)は有意差がなかった

予防目的RCTで重大・重要精神障害

症状	プラセボ n=973		タミフル n=986		Peto OR			NNH	P値
	数	%	数	%	OR	95%信頼区間			
						下限	上限		
重大精神障害 *a(使用中)	0	0.00	5	0.51	7.32	1.27	42.34	197	0.0262
重大精神障 *b(使用中,後)	1	0.10	8	0.81	4.71	1.27	17.43	141	0.0204
重要精神障害 (使用中)*c	7	0.72	17	1.72	2.29	1.03	5.13	100	0.0433

*a: 重大例: 幻覚、コルサコフ精神病、分裂病、精神病、自殺企図

*b: 重大例: a+攻撃性、幻覚増悪、妄想症

*c: 重要例(a+b)+うつ病、うつ病増悪、内因性うつ病、錯乱、双極性感情障害

結果-6 高血糖/糖尿病、腎障害など

症状	プラセボ n=973		タミフル n=986		Peto OR			NNH	P値
	数	%	数	%	OR	95%信頼区間			
						下限	上限		
高血糖/ 糖尿病 合計 *e	0	0.00	8	0.81	7.34	1.83	29.4	123	0.0049
腎障害	3	0.31	15	1.52	3.79	1.50	9.58	82	0.0049
疲労(全身)	104	10.7	116	11.8	1.11	0.84	1.47		0.4508
疲労(高齢者) (453,467)	48	10.6	64	13.7	1.34	0.90	1.98		0.1496
不眠症	11	1.13	17	1.72	1.52	0.72	3.21		0.2685

【まとめおよび考察】

- インフルエンザ予防目的のランダム化比較試験結果から、タミフルは、
- 嘔気、嘔吐、糖尿病、腎障害、頭痛のほか、
- 全神経障害、耳痛、四肢痛など神経障害ならびに、
- 幻覚、統合失調症を含む重篤な精神障害を有意に増加することが示されていた。
- この結果は、観察研究よりエビデンスレベルが高いため、観察研究結果より優先して考慮すべきである。
- 厚労省研究班の観察研究（横田班報告、廣田班報告）のデータを用いて演者が実施してきた解析結果は、RCTによるエビデンスと整合する。
- このことは、演者の解析方法の正しさを支持している。