

オセルタミビル群に精神障害が多発

——成人インフルエンザ予防ランダム化比較試験で——

NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック） 浜 六郎

健康成人を対象として睡眠に対するオセルタミビル（タミフル）の影響を調べた臨床試験¹⁾で、タミフル群の睡眠時間が、やや長い傾向が見られた²⁾。インフルエンザ予防のためのランダム化比較試験（RCT）³⁾では、頭痛や嘔気、嘔吐の有害事象が有意に高率に発症すること⁴⁻⁶⁾から、あらためてこの RCT³⁾を見直した。その結果、幻覚や統合失調症など重大な精神障害や、四肢痛や耳痛など神経症状がいずれもタミフル群で多発していたことが分かったので報告する。

1. 健康成人を対象としたインフルエンザ予防 RCT の有害事象

インフルエンザ予防を目的とし成人を対象とした 42 日間のランダム化比較試験（RCT）が欧米において 3 件（WV15673/679, WV15808, WV15825）、日本においてブリッジングを目的として 1 件（JV15824）行われている³⁾。欧米の 3 件の有害事象をまとめた結果が、新薬承認情報集³⁾に記載されている。表 1 に、有害事象発現症例数、件数、個々の有害事象のうち、いずれかの群で有意に高いもの、高い傾向のあるもの、さらには本来予防目的である発熱やインフルエンザ、インフルエンザ様症状、感染症などについての集計結果をまとめた。

タミフル群がプラセボ群より発症割合が有意に低い有害事象はなかった。上気道感染症、インフルエンザ、インフルエンザ様疾患、発熱、ウイルス感染症、「全感染症」などはいずれも全くといってよいほど差がなかった。表には示さなかったが、呼吸器障害も全く差はなかった（プラセボ群 23.4%、タミフル群 22.7%）。

一方、消化器症状だけでなく、神経障害、精神障害、耳および迷路障害、四肢痛（全身障害に分類されているが神経障害とも言える）、高血糖/糖尿病悪化、腎/尿路障害は、いずれも、タミフル群に有意に高率であった。

2. 重大/重要精神障害がタミフル群に有意に高率

特に、異常行動と密接に関連のある精神障害が、プラセボ群 13 人（1.3%）に

対して、タミフル群では 24 人 (2.4%) に生じ、オッズ比 1.81 (95%信頼区間 0.94-3.46, $p=0.0743$) と、多い傾向が見られた。

精神障害のなかでも、軽度のもの (不安, アルコールに関連する問題, 睡眠障害, ストレス症状, 不安増強, 落ち着きのなさ) は大きく違わないが (タミフル群 9 人, プラセボ群 6 人), 重大な精神障害が有意に高率に発症している。

幻覚やコルサコフ精神病 (非アルコール性), 分裂病 (現在の用語は「統合失調症」), 自殺企図 (以上は使用中のみ), 精神病 (使用中と終了後), 攻撃性, 幻覚増悪, 妄想症 (終了後のみ) など, 重大と思われる精神障害が使用中にも使用終了後にもタミフル群に多く認められた。使用中には, 幻覚, コルサコフ精神病, 分裂病, 自殺企図, 精神病は, プラセボ群には全く発症せず, タミフル群では各 1 人, 合計 5 件が発症した。オッズ比 7.32 (95%信頼区間 1.27-42.34, $p=0.0262$) であった。

また, 使用終了後までみると, 精神病が 1 人プラセボ群で発症したが, タミフル群では, さらに攻撃性, 幻覚増悪, 妄想症が各 1 人発症し, 合計 8 件となった。オッズ比は 4.71 (95%信頼区間 1.27-17.43, $p=0.0204$) であった。

さらに, 上記軽症例を除いて, うつ病 (プラセボ群 1, タミフル群 4), うつ病増悪 (2, 4), 内因性うつ病 (1, 1), 錯乱 (2, 3), 双極性感情障害 (1, 0) を加えると, プラセボ群が 7 件, タミフル群は合計 17 件発症した (オッズ比 2.29 : 95%信頼区間 1.03-5.13, $p=0.0433$)。

3. 神経障害もタミフル群に高率

頭痛が有意に高率に発症することはこれまでも指摘してきた⁴⁻⁶⁾。今回, さらに精査したところ, 全神経系障害がオッズ比 1.22 で有意に高率であったほか, 全身障害に分類されていた「四肢痛」がプラセボ群 0.51%に対してタミフル群 1.62%, オッズ比 2.84 (95%信頼区間 1.20-6.72, $p=0.0172$) と有意に高率であった。また, 耳および迷路障害に分類されていた耳痛も, プラセボ群 0.21%に対して, タミフル群 1.12%あり, オッズ比 3.97 (95%信頼区間 1.34-11.83, $p=0.0131$) と高かった(表)。四肢痛や耳痛は, 神経障害の可能性が高い。

表 インフルエンザ予防タミフル成人RCTにおける種々のイベント%, オッズ比, NNH

症状	プラセボ (n=973)		タミフル (n=986)		Petoオッズ比			NNH: Number Needed to Harm *h	P値
	数	%	数	%	オッズ比	95%信頼区間 下限	95%信頼区間 上限		
有害事象発現件数	1780	182.9	1933	196.0	1.07 *g				
有害事象発現症例数	673	69.2	717	72.7	1.19	0.98	1.44	28	0.0836
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
全神経系障害(頭痛を含む)	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
重大精神障害*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*c(使用中)	7	0.72	17	1.72	2.29	1.03	5.13	100	0.0433
全精神障害(使用中)	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 *d	6	0.62	9	0.91	1.48	0.53	4.08		0.4523
高血糖/糖尿病合計 *e	0	0.00	8	0.81	7.34	1.83	29.44	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)(n=453,467) *f	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
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

*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

*d: 軽度(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

*e: 高血糖4、糖尿病増悪3、治療終了後の糖尿病増悪1 *f: 高齢者のみ; n=453(プラセボ群), 467(タミフル群)

*g: 相対危険(オッズ比は計算不能) *h: p<0.1の場合にNNHを計算 p<0.05の有害事象(害反応)は太字で示した

4. RCTの結果と疫学調査結果は一致している

タミフルをインフルエンザ予防に用いることにより、検査で検出されたインフルエンザは有意に減少した³⁾が、発熱やインフルエンザの罹患状況に差はなかった。にもかかわらず、上記のように重大な精神障害や神経障害が高頻度に生じていたことは注目しなければならない。

3件のインフルエンザ予防を目的としたランダム化比較試験の対象者数³⁾は、6月17日に報告された「睡眠に対する影響をみたランダム化比較試験」の対象者数¹⁾(合計31人)よりはるかに多く、かつ期間も1.5日に対して42日間と

いう長期である。インフルエンザや上気道炎の罹患もあり、その際にはタミフルが脳中に移行する可能性もあり、精神神経障害を高率に生じたものと考えられる。

この RCT の結果と、今回（7月10日公表）の廣田班調査の結果⁷⁾、横田班調査の結果（初日の午後）の結果⁸⁾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）^{5, 6)}、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⁹⁻¹¹⁾、ヒトノイラミニダーゼに対する阻害などの知見¹²⁻¹³⁾とも整合している。

したがって、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。総合的に見て、もはや、タミフルと異常行動など精神神経障害発症との因果関係があると見て間違いない。

参考文献

- 1) 第6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)
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/06/s0617-2.html>
- 2) 浜六郎, オセルタミビル (タミフル) の基礎的知見について, T I P「正しい治療と薬の情報」, 23 : 77-79, 2008
- 3) リン酸オセルタミビル新薬承認情報集
 - a) タミフルカプセル予防用
<http://164.46.226.166/shinyaku/g0407/g040703/index.html>
 - b) タミフルカプセル治療用
http://164.46.226.166/shinyaku/g0012/07/53039900_21200AMY00238.html
- 4) 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://npojip.org/sokuho/051112.html>
- 5) Hama R, Fatal neuropsychiatric adverse reactions to oseltamivir : case series and overview of causal relationships. *Internat J Risk Safety Med* 20, 5-36, 2008
原著 : <http://npojip.org/sokuho/published-paper/JRS431.pdf>
日本語訳 : <http://npojip.org/sokuho/107honyaku.pdf>
- 6) 浜六郎, やっぱり危ないタミフル, 金曜日, 2008
- 7) a) 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>

- 速報 No109, <http://npojip.org/sokuho/080711.html>
- b) 浜六郎, 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、TIP 『正しい治療と薬の情報』 23 : 69-74, 2008
- 8) a) 浜六郎、厚生省研究班のデータを正確に読めば、『薬のチェック』速報 No71、200611.1
<http://npojip.org/sokuho/061028.html>
- b) 浜六郎、タミフルは初日昼 (初回服用後) に異常言動を起す、TIP 「正しい治療と薬の情報」 21 : 110-116、2006
http://www.tip.gr.jp/pdf/2006/2006_11.pdf
- 9) K. Morimoto, M. Nakakariya, Y. Shirasaka, C. Kakinuma, T. Fujita, I. Tamai, T. Ogihara. Oseltamivir (Tamiflu™) efflux transport at the blood-brain barrier via P-glycoprotein. *Drug Metab Dispos.* **36**(1) (2008):6-9. Epub 2007 Oct 16
- 10) A. Ose, H. Kusahara, 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]
- 11) 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>
- 12) 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.
- 13) 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>