

〈抄録〉第29回 日本臨床薬理学会年会 2008年12月4~6日 東京
シンポジウム4: インフルエンザ罹患後の異常行動をめぐって

1. Oseltamivir の薬理学的特徴・害反応の 全体像から見た廣田班報告の問題点

浜 六 郎*

Oseltamivir phosphate (OP: タミフル[®]) 服用後の異常行動や突然死との因果関係はほぼ確実とみられてきている¹⁾。その中で、厚生労働省(厚労省)の基礎ならびに臨床の作業班(WG)は、2008.6.19(基礎WG)²⁾および2008.6.17と7.10(臨床WG)³⁾、タミフルと突然死を含めた精神神経症状との因果関係を示す所見は検出されなかったと表明した。その判断にとくに重要な位置を占める06/07のシーズンに実施された大規模疫学調査の第一次予備解析(予備解析: 07.12.25)はタミフルのリスクを最大に見積もって異常行動のオッズ比(OR)が0.497($p < 0.0001$)、中間報告(2008.7.10公表)ではOR 0.91(95% CI: 0.79-1.06)と報告された。この結果は、タミフルの薬理/毒性/臨床/疫学的害反応に関する既存の知見、すなわち、未変化体 oseltamivir (OT) が benzodiazepine (BZ) あるいは NMDA 阻害剤(ketamine 等)などと類似の中枢抑制作用を有する物質である¹⁾ことと著しく矛盾する。この矛盾の最大の原因は、廣田班報告の解析方法における極めて深刻な誤分類による解析の誤りにある。

そこで、タミフルの薬理/毒性/臨床/疫学的害反応に関する既存の知見を示し、廣田班の解析方法の誤りを指摘し、適切な解析をすれば廣田班報告のデータは既存知見と整合し、因果関係を補強することを明らかにした。

1. 方 法

OP/OT 等の動物およびヒトへの薬理/毒性知見は、新薬承認情報集³⁾を含む別に述べた方法¹⁾により得た非臨床/臨床/市販後報告/疫学調査¹⁾および最新の基礎²⁾および臨床WG³⁾の情報ならびに最新の文献情報⁴⁻⁷⁾、学会発表情報⁸⁾によった。廣田班結果は「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」中間報告(08.7.10)²⁾を用いた。

2. 結 果

1) 薬理学的特徴・害反応全体像: OT の中枢抑制作用
OT の中枢抑制作用は以下の事実より明らかである。

動物: 7日齢ラットに OP 投与後、低体温、運動抑制、呼吸抑制、死亡が用量依存性かつ脳中濃度依存性に増加した。死亡例の大部分は初回投与後に死亡し、予備試験では24匹中18匹が死亡し、死亡前にチアノーゼが6匹にみられ、

死亡例の半数に肺水腫が認められた。

Toxicokinetics 試験(TK 試験)では、死亡例の認められた7日齢群の生存ラット脳中濃度(C_{max})は、成熟ラットの64倍であった。成熟ラットでも用量依存性に低体温が生じ³⁾、脳内ドパミンが OP の用量に依存して増加した(OP の高用量では一過性に運動失調)¹⁾。脳内ドパミン増加の作用機序は amphetamine⁵⁾と異なり、BZ⁶⁾や NMDA 阻害剤など中枢抑制剤に類似している。

ヒト: ケースシリーズ(FDA 報告例、厚労省公表突然死、異常行動後事故死、その他の死亡)から、突然死、異常行動後事故死は1~2回服用後の発症が約80%を占めた。突然死例では肺水腫を高率に伴い(剖検11人中8人)、心停止後蘇生2人にも肺水腫が一過性に認められ、これら肺水腫は、呼吸抑制に伴う非心原性・低酸素性の肺水腫と考えられた。

健康者対象短期臨床試験(臨床WG報告)では、睡眠時間の増加傾向が認められている²⁾。一方、廣田班報告では、初日午後には異常言動が有意に増加していた(相対危険4.02: 95%信頼区間(CI) 1.52-10.53)。

42日間使用した予防目的の3件のRCTの集計の結果³⁾では、精神障害が、プラセボ群(PL 群)973人中13件(1.3%)に対しタミフル群(T 群)は986人中24件(2.4%) (Peto odds ratio (P-OR): 1.81, CI: 0.94-3.46, $p = 0.0743$)。軽症精神障害は両群で差はなかったが、重大な精神障害(幻覚、コルサコフ精神病、統合失調症、自殺企図、精神病、攻撃性など)が服用中も、服用終了後追加でも有意に高率であった。服用中はPL 群0対T 群5 (P-OR: 7.32, CI: 1.27-42.34, $p = 0.0262$)。終了後追加でPL 群1対T 群8 (P-OR: 4.71, CI: 1.27-17.43, $p = 0.0204$)。神経障害(四肢痛 P-OR: 2.84, CI: 1.20-6.72, $p = 0.017$ 、耳痛 P-OR: 3.97, CI: 1.34-11.83, $p = 0.0131$)、高血糖/糖尿病悪化、腎/尿路障害がタミフル群に有意に高率であった。

インフルエンザ初期の高サイトカイン状態では肝エステラーゼ活性と血液-脳関門(BBB) P-gp 活性が低下し、OT 脳中濃度が上昇し、軽快とともに活性が回復、脳中濃度が低下し、影響が少なくなることは容易に推察できる¹⁾。

タミフルの害反応には、突然死や異常行動など突発・短期型反応のほか、4~5日間服用後に生じる遅発・遷延型反応がある。後者には高血糖、腎障害、遅発・遷延型精神

* NPO 法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック)
〒543-0002 大阪市天王寺区上汐 3-2-17
コモド上汐ビル 902