

# タミフルの害に関する厚労省への 要望書の根拠

NPO法人医薬ビジランスセンター  
(薬のチェック 内科医) 浜 六郎  
薬のチェックHP: [www.npojip.org](http://www.npojip.org)

速報版: <http://www.npojip.org/sokuho/160714.html>

<http://www.npojip.org/sokuho/160701.html>

# 2016.6: オセルタミビル害反応の発症機序に関する英文総説論文2つ

Accepted: 9 June 2016

DOI: 10.1111/ane.12629

REVIEW ARTICLE

Hama R & Bennett C



The mechanisms of sudden-onset type adverse reactions to oseltamivir

R. Hama<sup>1</sup> | C. L. Bennett<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Non-Profit Organization "Japan Institute of Pharmacovigilance", Tennoji-ku, Osaka, Japan

<sup>2</sup>Center for Medication Safety and Efficacy, University of South Carolina, College of Pharmacy Member, Hollings National Cancer Institute, Center for Medication Safety and Efficacy, University of South Carolina, Hollings National Cancer Institute, Medical University of South Carolina, Columbia and Charleston, SC, USA

Correspondence

R. Hama, Non-Profit Organization "Japan Institute of Pharmacovigilance", Tennoji-ku, Osaka, Japan.  
Email: gec00724@nifty.com

Oseltamivir is contraindicated for people aged 10–19 in principle in Japan, due to concern about abnormal behaviours. Sudden death is another concern. This review examines growing evidence of their association and discusses underlying mechanisms of these sudden-onset type reactions to oseltamivir. First, the importance of animal models and the concept of human equivalent dose (HED) is summarized. Second, the specific condition for oseltamivir use, influenza infection, is reviewed. Third, findings from toxicity studies conducted prior to and after the marketing of oseltamivir are reported on to provide context on the observation of a possible causal association. Fourth, similarity and consistency of toxicity in humans with that in other animals is described. Finally, coherence of toxicokinetic and molecular level of evidence (channels, receptors and enzymes), including differences from the toxicity of other neuraminidase inhibitors, is reviewed. It is concluded that unchanged oseltamivir has various effects on the central nervous system (CNS) that may be related to clinical findings including hypothermia, abnormal behaviours including with fatal outcome, and sudden death. Among receptors and enzymes related to CNS action, it is known that oseltamivir inhibits nicotinic acetylcholine receptors, which are closely related to hypothermia, as well as human monoamine oxidase-A (MAO-A), which is closely related to abnormal or excitatory behaviours. Receptors such as GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub> and NMDA and their related receptors/channels including Na<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> channels are thought to be other candidates for investigation related to respiratory suppression followed by sudden death and psychotic reactions (both acute and chronic), respectively.

## KEYWORDS

abnormal behaviour, monoamine oxidase-A, neuropsychiatric adverse effects, nicotinic acetylcholine receptor, oseltamivir, respiratory arrest, sudden death

## 1 | INTRODUCTION

Oseltamivir and zanamivir are neuraminidase inhibitors (NIs). These are stockpiled and recommended to use for the treatment of seasonal and pandemic influenza, especially in high-risk people.<sup>1,2</sup> Oseltamivir was used world widely for the treatment of 2009/2010 H1N1 influenza and is included in the model list of essential medicines of the World Health Organization (WHO).<sup>3</sup> In Japan, oseltamivir is contraindicated for

children and adolescents of ages 10–19 years in principle since March 2007, due to concerns that it may cause abnormal behaviours.<sup>4</sup> Sudden death is another concern.<sup>5–7</sup> A causal association between oseltamivir use and abnormal behaviours or sudden death has not been established and it is considered negative<sup>1,2</sup> based on retrospective observational studies,<sup>8–12</sup> systematic reviews of retrospective observational studies<sup>13,14</sup> and a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of oseltamivir treatment for influenza of adults.<sup>15</sup>

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

INFECTIOUS DISEASES, 2016

http://dx.doi.org/10.1080/23744235.2016.1189592



REVIEW ARTICLE

The mechanisms of delayed onset type adverse reactions to oseltamivir

Rokuro Hama

Non-Profit Organization, Japan Institute of Pharmacovigilance, Osaka, Japan

# Hama R 遅発型害反応の機序

## ABSTRACT

Oseltamivir is recommended for the treatment and prophylaxis of influenza in persons at higher risk for influenza complications such as individuals with diabetes, neuropsychiatric illnesses, and respiratory, cardiac, renal, hepatic or haematological diseases. However, a recent Cochrane review reported that reduction of antibody production, renal disorders, hyperglycaemia, psychiatric disorders, and QT prolongation may be related to oseltamivir use. The underlying mechanisms are reviewed. There is decisive evidence that administration of a clinically compatible dose of oseltamivir in mice challenged by a respiratory syncytial virus (RSV) that lacks a neuraminidase gene showed symptom-relieving effects and inhibition of viral clearance. These effects were accompanied by decreased level of T cell surface sialoglycosphingolipid (ganglioside) GM1 that is regulated by the endogenous neuraminidase in response to viral challenge. Clinical and non-clinical evidence supports the view that the usual dose of oseltamivir suppresses pro-inflammatory cytokines such as interferon-gamma, interleukin-6, and tumour necrosis factor-alpha almost completely with partial suppression of viral shedding in human influenza virus infection experiment. Animal toxicity tests support the clinical evidence with regard to renal and cardiac disorders (bradycardia and QT prolongation) and do not disprove the metabolic effect. Reduction of antibody production and cytokine induction and renal, metabolic, cardiac, and prolonged psychiatric disorders after oseltamivir use may be related to inhibition of the host's endogenous neuraminidase. While the usual clinical dose of zanamivir may not have this effect, a higher dose or prolonged administration of zanamivir and other neuraminidase inhibitors may induce similar delayed reactions, including reduction of the antibody and/or cytokine production.

## ARTICLE HISTORY

Received 23 March 2016  
Revised 1 April 2016  
Accepted 5 April 2016  
Published online 1 June 2016

## KEYWORDS

Antibody; endogenous neuraminidase; oseltamivir; pro-inflammatory cytokines; QT prolongation; renal impairment

## Introduction

Neuraminidase inhibitors (NIs) are expected to reduce complications of influenza, especially in persons at higher risk for influenza complications,<sup>[1,2]</sup> and oseltamivir is included in the Model List of Essential Medicines.<sup>[3]</sup> Persons at higher risk include those with diabetes, neuropsychiatric illnesses, and respiratory, cardiac, renal, hepatic, or haematological diseases.<sup>[1,2]</sup> However, serious neuropsychiatric adverse reactions to oseltamivir, including sudden deaths and abnormal behaviours leading to accidental death, have been reported since the drug was introduced into medicine.<sup>[4–8]</sup> In Japan, oseltamivir has been contraindicated in principle for children and adolescents aged 10 to 19 years since 2007 due to concern about the risk of abnormal behaviours.<sup>[4–7]</sup> Adverse reactions to oseltamivir include sudden and delayed onset types and others.<sup>[6,7]</sup> Sudden death is another concern about oseltamivir use.<sup>[5–8]</sup>

The Cochrane's neuraminidase inhibitors team showed in its latest review <sup>[9]</sup> that neuraminidase inhibitors (NIs), including oseltamivir and zanamivir, have symptom-relieving effects in adults, but it is unclear whether the same effects occur in children. Oseltamivir reduced a four-fold increase in antibody titre.<sup>[9,10]</sup> Evidence of reduction in hospitalization was not shown for either NI. Oseltamivir did not reduce complications, including pneumonia classified as serious or which led to study withdrawal. Both NIs reduced "laboratory confirmed

symptomatic influenza infection," but not influenza-like illness. Oseltamivir increased risk of nausea, vomiting, headache, psychiatric, renal, and diabetic/hyperglycaemic events, and pain in limbs, but zanamivir did not. Oseltamivir reduced diarrhoea and apparent cardiac events, but induced prolonged QTc time (Bazett correction).<sup>[9]</sup>

This review discusses the biological base of adverse reactions, in particular, those of the delayed onset type.

## Brief description of neuraminidase inhibitors

### Neuraminidase inhibitors and medical use

Neuraminidase inhibitors (NIs) comprise inhaled zanamivir (Relenza, GlaxoSmithKline), oral oseltamivir (Tamiflu, Gilead Sciences, F. Hoffman-La Roche and Chugai in Japan), parenteral peramivir <sup>[11]</sup> (BioCryst Ltd and Shionogi), inhaled laninamivir (Daiichi Sankyo Co. Ltd),<sup>[12]</sup> and others still under development.<sup>[13]</sup> Zanamivir and oseltamivir have been marketed in the US since 1999, and subsequently in other countries including Japan. Peramivir and laninamivir were put on the market in Japan in January and September 2010, respectively.

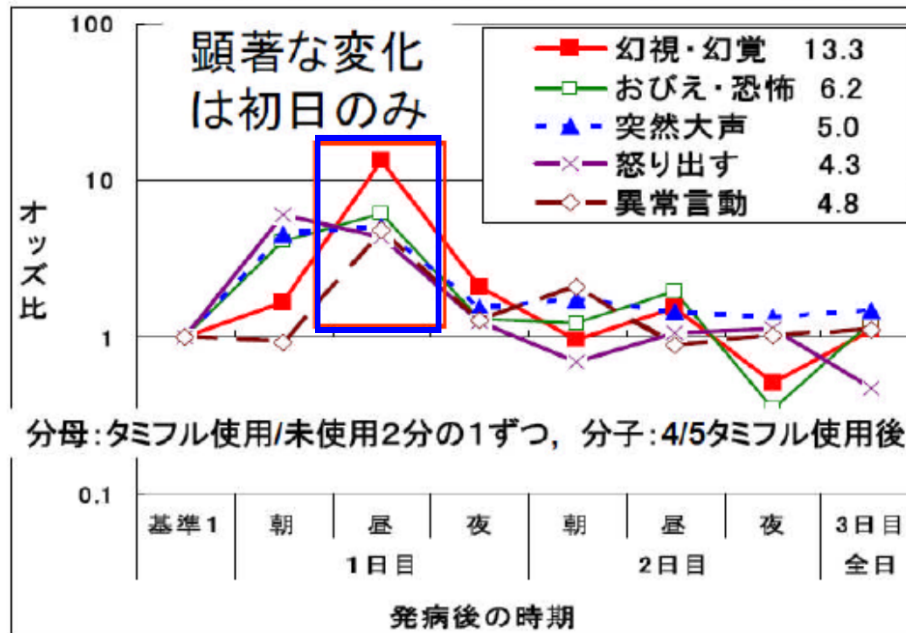
F. Hoffman-La Roche (Roche) donated oseltamivir to the World Health Organization (WHO), and the WHO decided to recommend stockpiling neuraminidase inhibitors

# 前向きコホート研究(疫学調査)から異常行動/せん妄/意識障害明らか

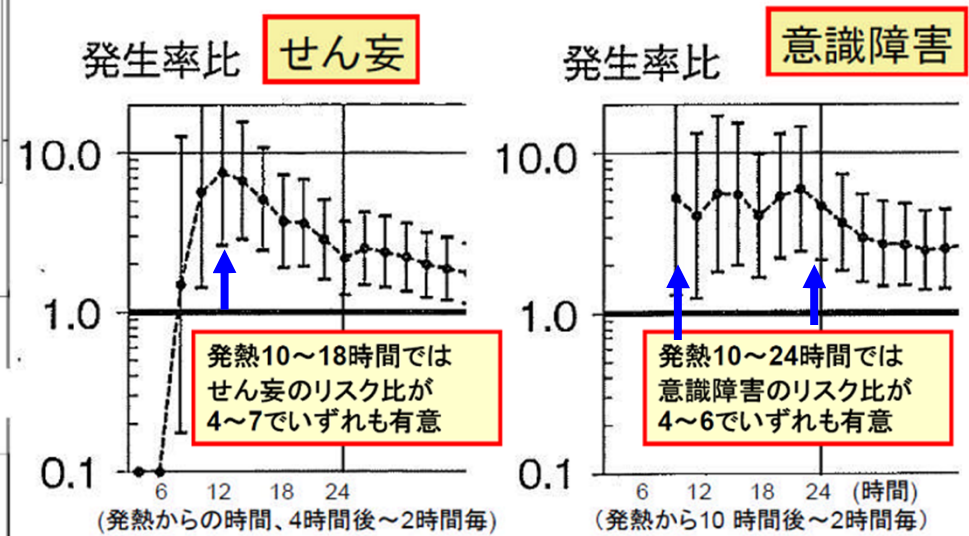
2006年横田班調査  
データより

2007年横田班-藤田ら調査  
(廣田班報告データ再解析結果)

タミフル使用後の異常言動発症オッズ比推移



8. タミフルとせん妄・意識障害の経時変化  
(タミフル使用/未使用状態の発生率比)



藤田利治ら、薬剤疫学15(2):73-92, 2010 より

もともと藤田らが計画した調査が廣田班で誤解析され、藤田らが再解析したもの

初日午後、オッズ比4~13

タミフル服用9人中38人が  
12時間以内に死亡と関連か

発熱10~18時間でせん妄リスク比4~7

発熱10~24時間で意識障害リスク比が4~6

# 2009/10AH1N1インフルエンザ死亡率比較調査で タミフルが突然型死亡を誘発 明らか

- 分母:

感染症週報データ(年齢分布も)⇒

抗ウイルス剤使用:安全対策調査会資料

患者数:**タミフル約1000万人、リレンザ約700万人**

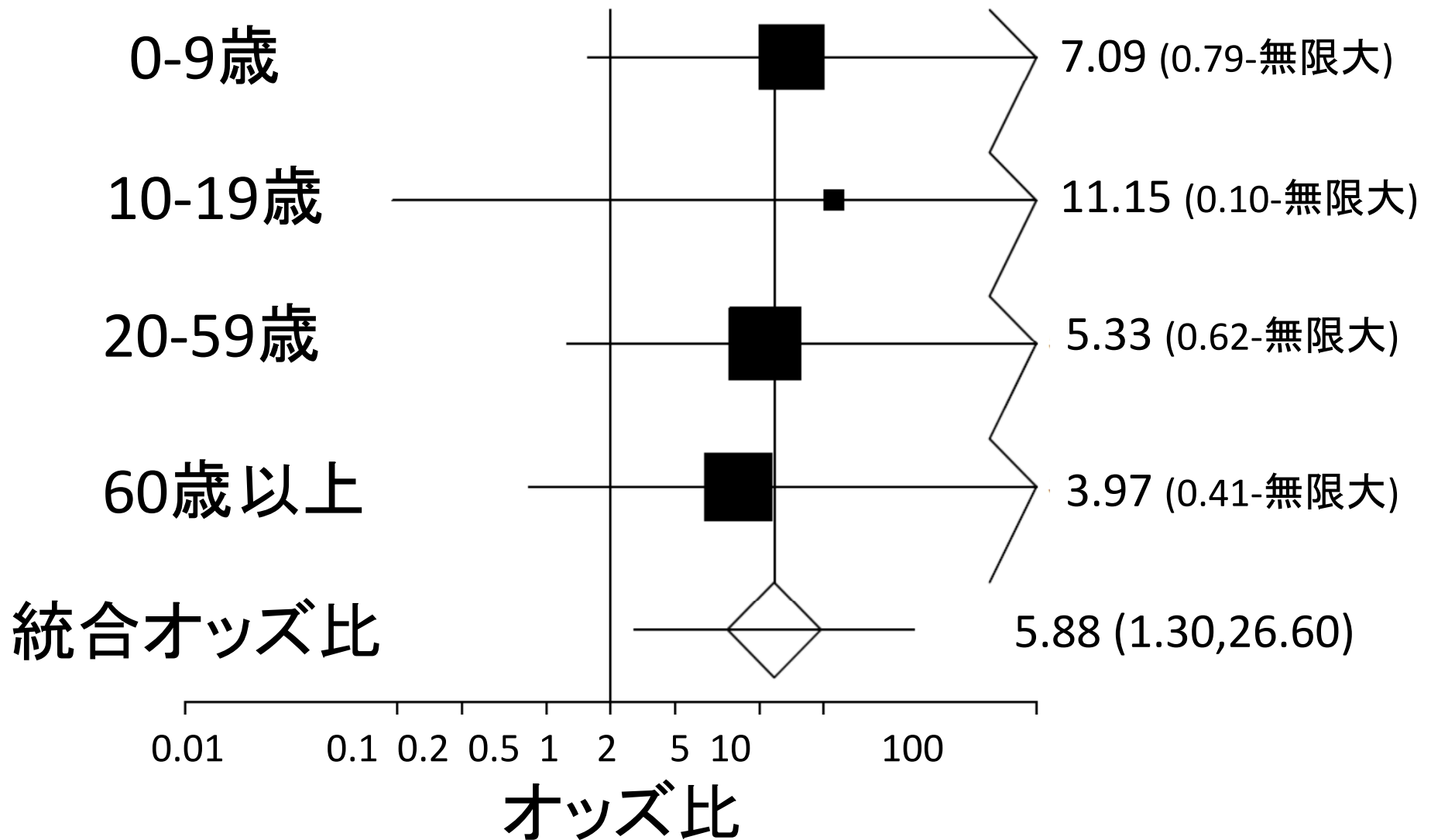
- 分子:

全死亡例198人のプレスリリース情報

(<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/houdou/index.html>)。

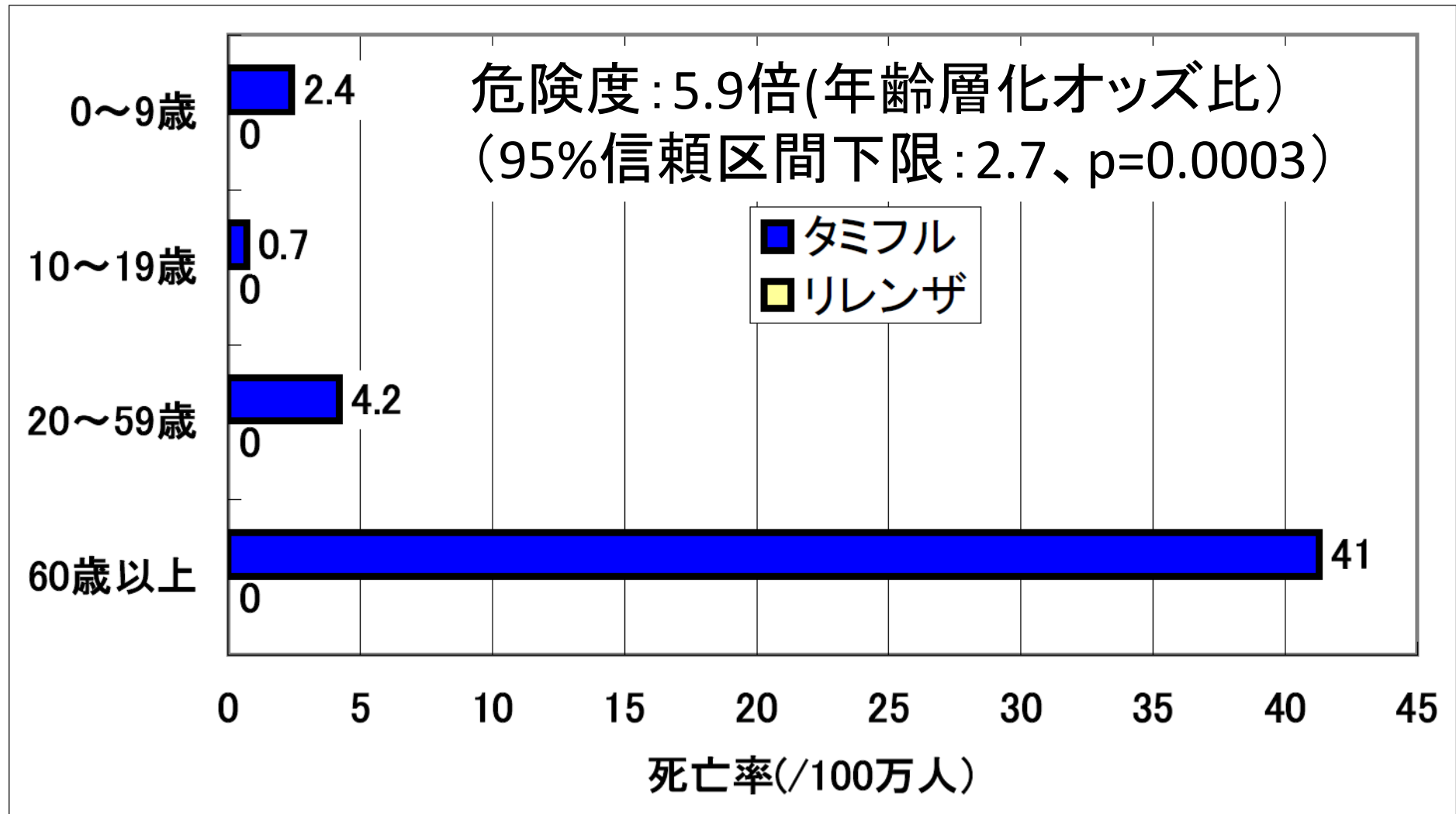
- これらを用い、年齢別に死亡率を出し、12時間以内の急変後死亡例の危険度を比較
- 12時間以内の急変後死亡:**タミフル38人、リレンザ0人**

# タミフルによる突然型死亡オッズ比約6倍(対リレンザ)



# 突然型死亡率の比較(年齢別)

## どの年齢もリレンザでは0



突然型死亡: タミフル使用後38人、リレンザ使用後0人

# コクラン共同計画の システマティックレビューのまとめ

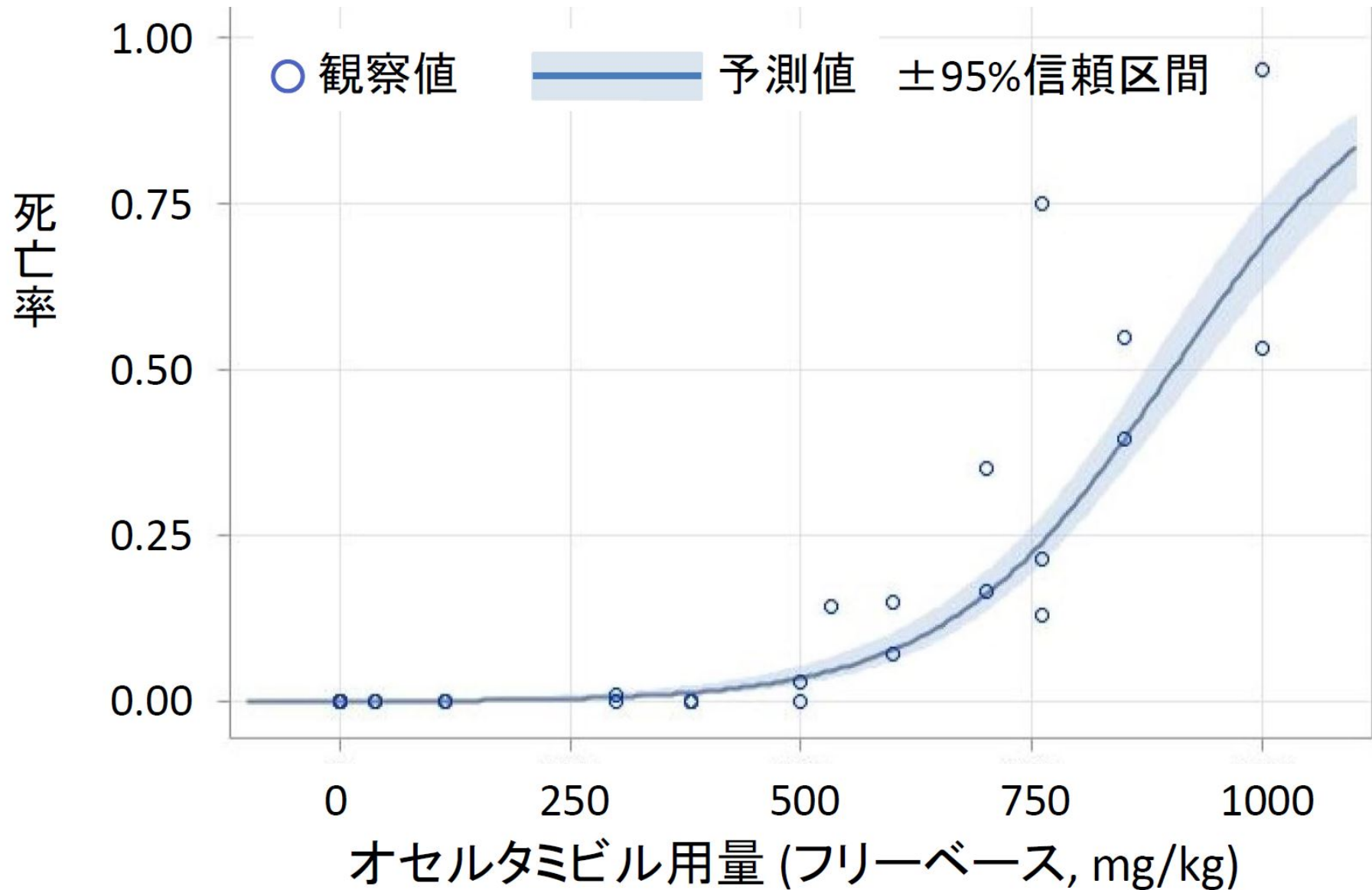
- 成人で症状緩和作用を示すが、小児への作用は不明確
- 4倍以上抗体価上昇した人の割合が約20%減少
- オセルタミビル、ザナミビルとも、入院を減少させることを示すエビデンスは得られなかった。
- 検査陽性のインフルエンザ感染は減少したが、本来減少させるべきインフルエンザ様疾患は減少しなかった。
- オセルタミビルは、悪心、嘔吐、頭痛、**精神症状**、腎臓、糖尿病／高血糖のイベント、四肢の痛み、傷害（不慮の事故）のリスクが増加したが、ザナミビルでは増加しなかった。
- オセルタミビルは、下痢や心臓系のイベントが減少するようには見えたが、QT間隔（バゼット補正）は延長した。

# 毒性試験の原則とHED(ヒト相当量)

1. ロッシュ社研究者Zbinden:毒性試験の原則(1963年):  
「**毒性をとらえやすくするために**用量や投与期間を大胆に誇張:  
一般的で許容される(つまり、**高用量を用いる**)。
2. **HED** (Human Equivalent Dose:ヒト相当量); FDAのガイダンス:  
体表面積に応じたHED換算係数を用いる。  
マウス、ラット、フェレット、マーモセットは換算係数はそれぞれ、  
12.3、 6.2、 5.3、 6.2である。したがって、体重あたりの  
**マウス用量の12分の1、ラット用量の6分の1がヒト相当量**。
3. 臨床使用を模倣した動物モデルを採用することが重要  
**感受性の高い動物種**を用いることは、実験の常套手段:  
例・自己免疫疾患を起こしやすい種 ・発がんし易い種  
・血中/脳中濃度が高くなる幼若ラット  
・成熟ラットに十二指腸内投与、静注投与はよい実験モデル  
・炭鉱のカナリア:「感受性が高いのだから人に適用できない」  
と言って**カナリアの死を無視すると⇒人が死ぬ**

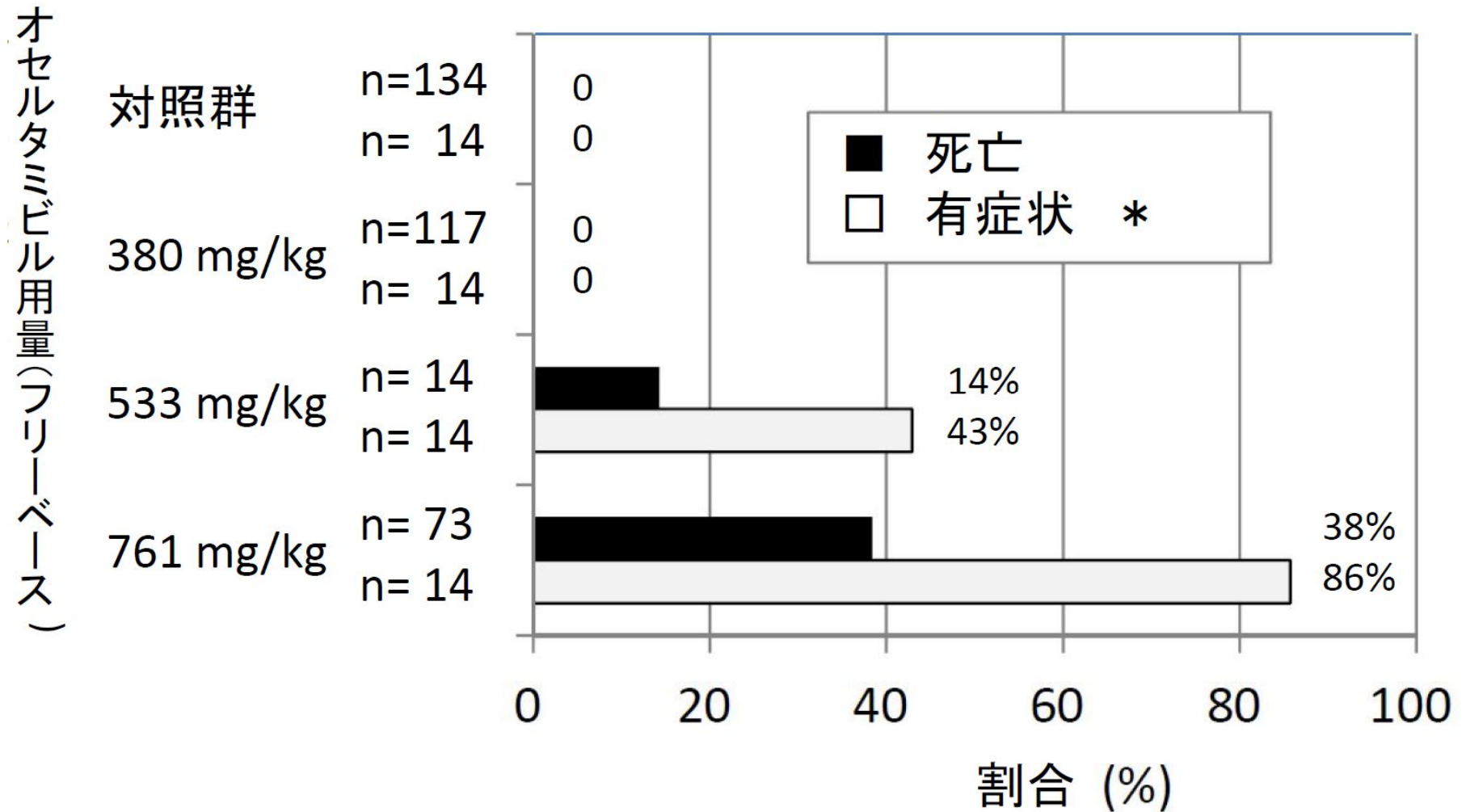


# 図1:オセルタミビル用量と7日齢ラットの死亡率の関係



100 mg/kg増加の毎に死亡オッズ2倍以上増 (OR=2.26, 95%CI: 2.01-2.54, p<0.0001)

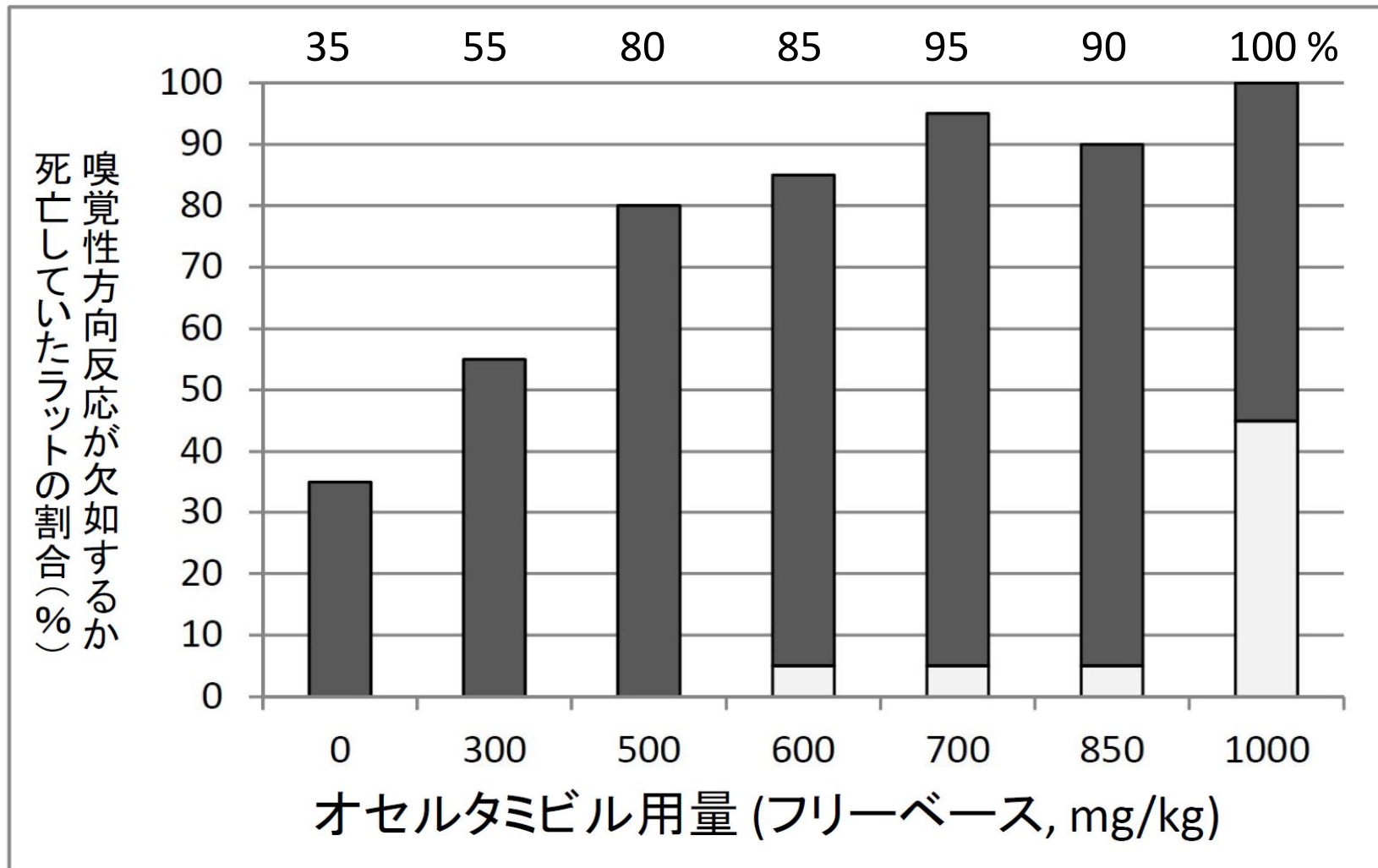
# 図2: 7日齢ラットでの用量-反応関係(死亡/症状)



直線傾向のカイ2乗検定: 症状 28.88,  $p < 0.0001$ 、死亡 87.76,  $p < 0.0001$

\* 症状: 体温低下、運動緩慢、呼吸数低下 / 不規則呼吸および / または死亡

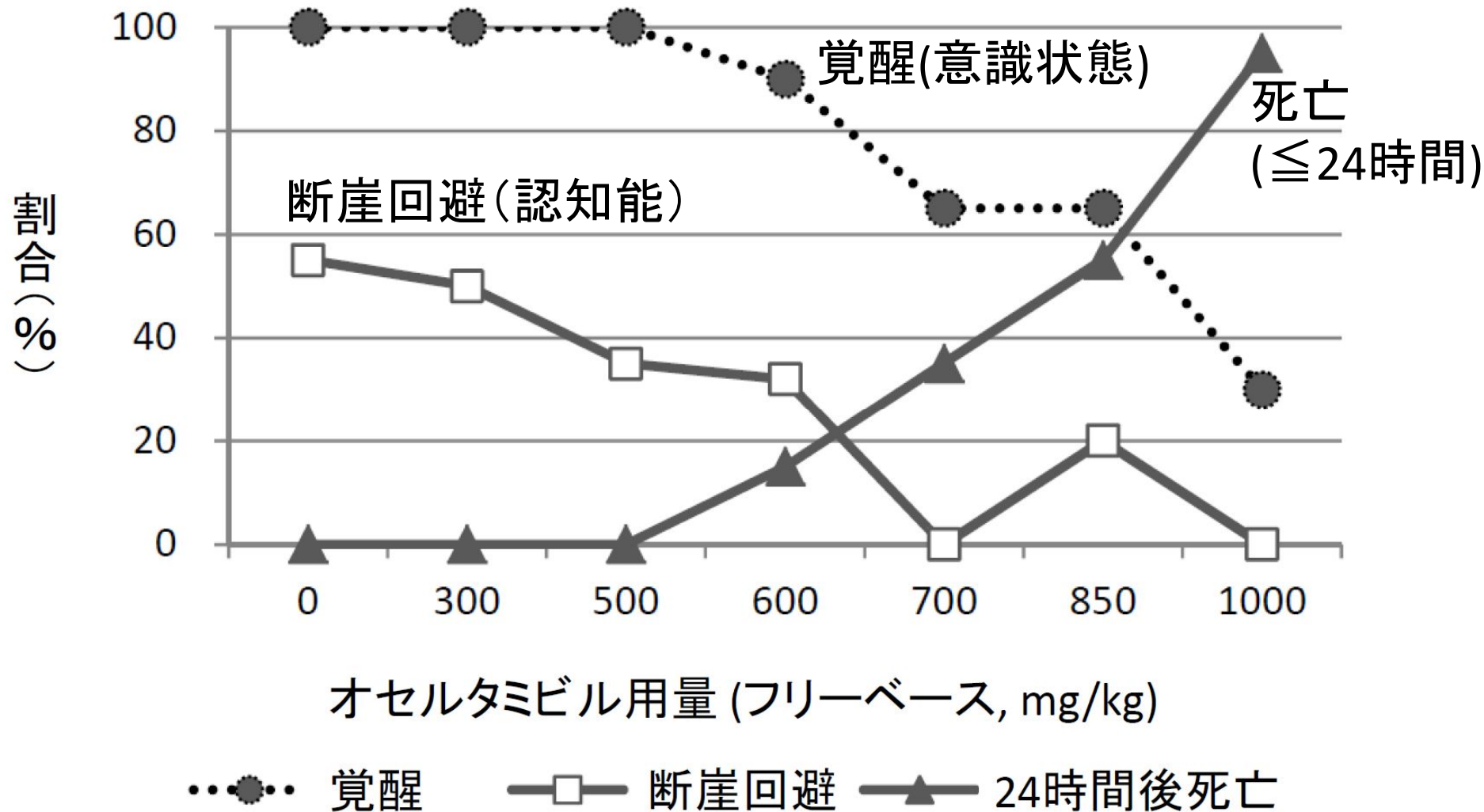
図3: オセルタミビル用量と投与2時間後の嗅覚性方向反応欠如/死亡ラットの割合



- 投与2時間後に生存し、かつ嗅覚性方向反応が欠如したマウス
- 投与2時間後に死亡していたラット

直線傾向検定カイ2乗値: 31.08,  $P < 0.0001$

図4: 2時間後の断崖回避、覚醒、24時間目の死亡割合



2時間後低覚醒ラットは24時間以内に大部分死亡。オッズ比7.31 (1.88, 28.50, P=.0041)  
 人でも呼吸停止して突然死した子(ヒト)は、服用すぐに寝た子(ヒト)が多い。共通する現象。  
 断崖回避: 直線傾向検定カイ2乗値: 24.4, p<0.0001)

# 表1: タミフルなどノイラミニダーゼ阻害剤の害反応の種類

障害臓器系統	症状群	個別の症状/反応
<b>突然型反応(オセルタミビルのみ) タミフルのみ</b>		
消化器系	胃腸系	嘔気、嘔吐、
中枢神経系	軽度～中等度の症状	低体温、睡眠、頭痛、嘔吐、大泉門膨隆
	精神神経系症状	知覚障害、認識の障害、異常行動(抑制もしくは興奮性)、意識障害～意識喪失、パラノイア、妄想、幻覚、精神病、うつ病、攻撃性、激越(異常興奮)、譫妄、自殺関係(自殺念慮、自殺企図、自殺既遂)
	呼吸抑制	チアノーゼ、呼吸困難、過呼吸(頻呼吸)、呼吸抑制、不規則呼吸、呼吸不全、呼吸停止、心肺停止、死亡
<b>遅発発症もしくは長期持続型の反応(すべてのノイラミニダーゼ阻害剤)</b>		
免疫/炎症/感染症 に関連する反応	抗体	抗体産生(特に気道の分泌系IgA)の減少
	サイトカイン	サイトカイン/ケモカイン(IL-6、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ など)の誘導抑制
	細胞への影響	鼻洗浄液や肺洗浄液中の炎症細胞の減少、肺CD <sup>8+</sup> T細胞の減少
	再感染の危険	インフルエンザの再感染、肺炎罹患、他の感染症の増悪
腎臓	組織学的/機能の変化	尿細管上皮やボーマン嚢の変性/再生性変化、尿量増加、腎臓重量増加、蛋白尿など
代謝	糖尿病患者	高血糖、真性糖尿病の増悪、新しい発症糖尿病
心臓	収縮	心拍数減少、徐脈、QT延長
神経系	侵害受容性	四肢痛など
精神系	遅発発症/持続型	遅発発症型精神障害(異常行動、精神病、幻覚、妄想、激越、統合失調症、うつ病など)が持続する
消化器系	消化管	消化管出血
その他		出血(肝障害または血液系障害として)

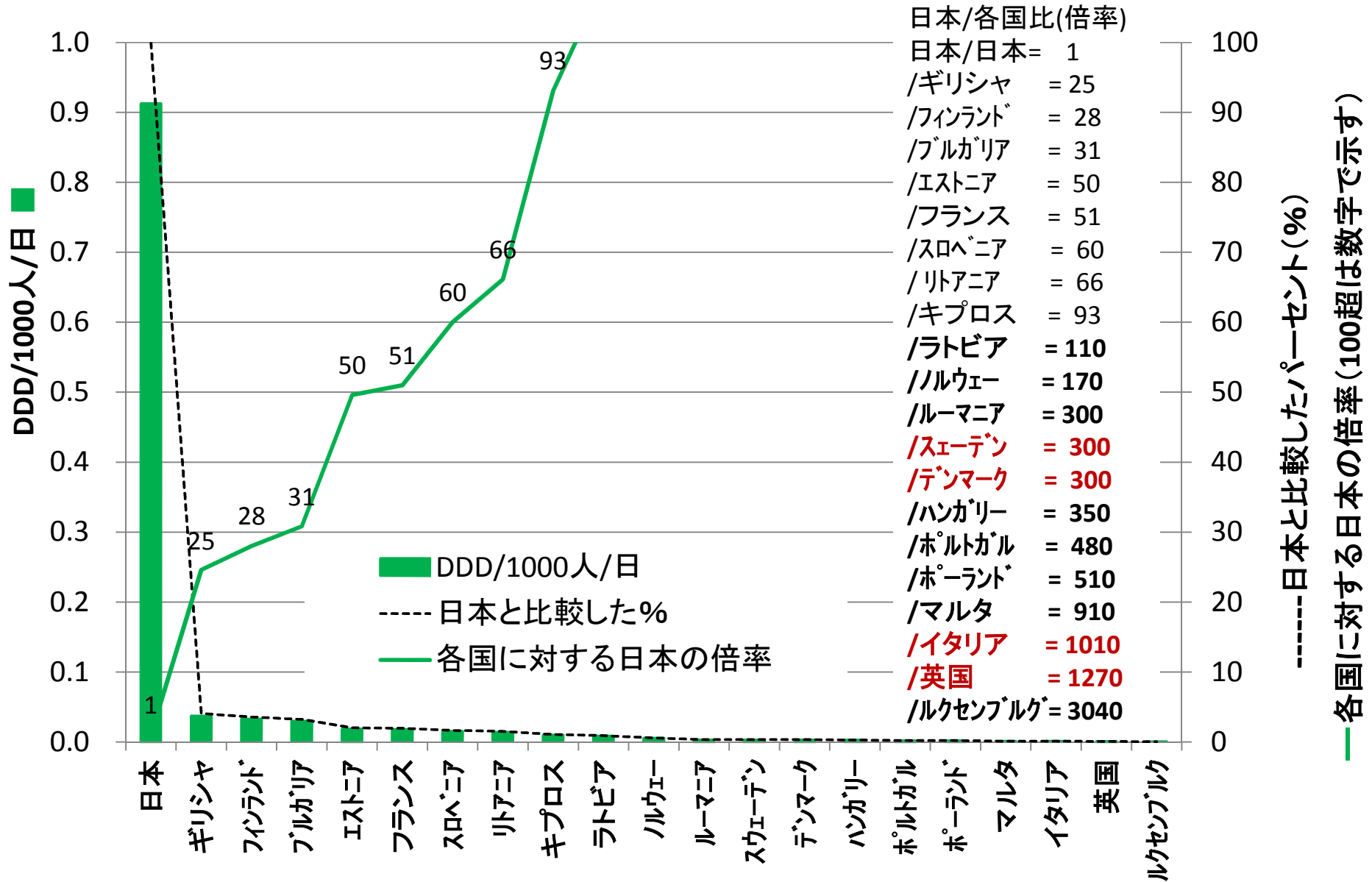
**表2: 気分、認知能、行動に強く関係する標的分子に対する  
タミフルとタミフル活性体の結合アッセイと機能的アッセイの結果**

標的分子(受容体など)/アッセイ方法	阻害(対照に対する%) OT濃度		阻害(対照に対する%) OC濃度	
	3 $\mu$ M	30 $\mu$ M	3 $\mu$ M	30 $\mu$ M
アデノシンA受容体	<b>8</b>	<b>13</b>	<b>15</b>	<b>27</b>
L-型カルシウムチャンネル(ジルチアゼム部位)	<b>14</b>	<b>41</b>	10	9
ナトリウムチャンネル(部位2)	<b>11</b>	<b>38</b>	<b>n.i.d.</b>	<b>9</b>
NMDA型グルタミン酸受容体(PCP)	<b>14</b>	<b>23</b>	21	12
AMPA-型グルタミン酸受容体	<b>4</b>	<b>17</b>	n.i.d.	n.i.d.
NMDAR(ストリキニーネinsens)上のグリシン-部位	n.i.d.	n.i.d.	<b>1</b>	<b>24</b>
カイニン酸型グルタミン酸受容体	<b>n.i.d.</b>	<b>14</b>	10	10
ムスカリン受容体M <sub>4</sub>	n.i.d.	n.i.d.	<b>1</b>	<b>10</b>
ニューロペプチドY受容体Y <sub>1</sub>	8	6	<b>n.i.d.</b>	<b>11</b>
ノシセプチン受容体	9	8	<b>8</b>	<b>16</b>
ノルエピネフリン輸送体	n.i.d.	n.i.d.	<b>5</b>	<b>11</b>
ニコチン性アセチルコリン受容体( $\alpha_4\beta_3$ 、BGTX insens.)	5	n.i.d.	<b>n.i.d.</b>	<b>11</b>
hERGカリウムチャンネル(Kv11.1)	<b>n.i.d.</b>	<b>17</b>	<b>8</b>	<b>16</b>
シグマ受容体(非選択的)	<b>9</b>	<b>34</b>	n.i.d.	3
GABA輸送体	15	15	<b>n.i.d.</b>	<b>17</b>
セロトニン5-HT <sub>2A</sub> 受容体	3	2	<b>2</b>	<b>8</b>
セロトニン5-HT <sub>4e</sub> 受容体	<b>10</b>	<b>18</b>	15	12
ケモカイン受容体1(CD191)	3	2	<b>2</b>	<b>8</b>
ケモカイン受容体3(CD193)	<b>10</b>	<b>18</b>	15	12
CXCケモカイン受容体2(IL-8B)	1	2	11	16

OT:タミフル未変化体、OC:タミフル活性体(オセルタミビルカルボキシレート)

# 日本のタミフルなどノイラミニダーゼ阻害剤使用は異常だ

日本はフランスの50倍、スウェーデンの300倍、**英国の1200倍超**



# まとめ

- タミフルは異常行動や、呼吸を止めるなどの中枢作用があり、突然死を誘発する。
- タミフルなどノイラミニダーゼ阻害剤は、ウイルスを減らして症状を軽くしているのではない。ヒトのノイラミニダーゼを阻害して免疫抑制するだけ。再感染を起こしやすい。
- タミフルを含めノイラミニダーゼ阻害剤は、腎障害者、糖尿病の人、免疫抑制した人、精神神経系の障害者、心疾患患者に用いると、それぞれ元の病気を増やすため、インフルエンザのハイリスク者に用いるのは危険
- 健康者には必要がない。
- 以上のことから、インフルエンザには使い道のない物質であり、使わない方がよい。
- 現在の使用状況は異常であり、早急に是正が必要