

オセルタミビル(タミフル)と
精神神経障害に関する疫学調査の
デザイン・解析方法検討の前提となる
薬理学的・毒性学的・臨床的知見と
仮説設定

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

- オセルタミビル(タミフル)服用後の**死亡例計87人(突然死55人、異常行動後の事故死が8人)**が確認済み。
- タミフル服用後の害反応(副作用)合計1529人
- 重篤な精神神経症状例707人(うち異常行動313人)
- **突然死・異常行動は日本の重要な薬剤疫学の課題。**
- しかし、異常行動に関する**疫学調査では、未変化体オセルタミビル(OT)や、その活性代謝物(oseltamivir carboxylate:OC)の基本的性質(薬理学的・毒性学的性質)を反映したデザインや解析がされていない。**
- また、**突然死に関しては疫学調査の計画さえない。**
- しかし、**因果関係はもはやあるものとの認識ができつつある**
- **公式見解だけはまだ因果関係を認めない。**

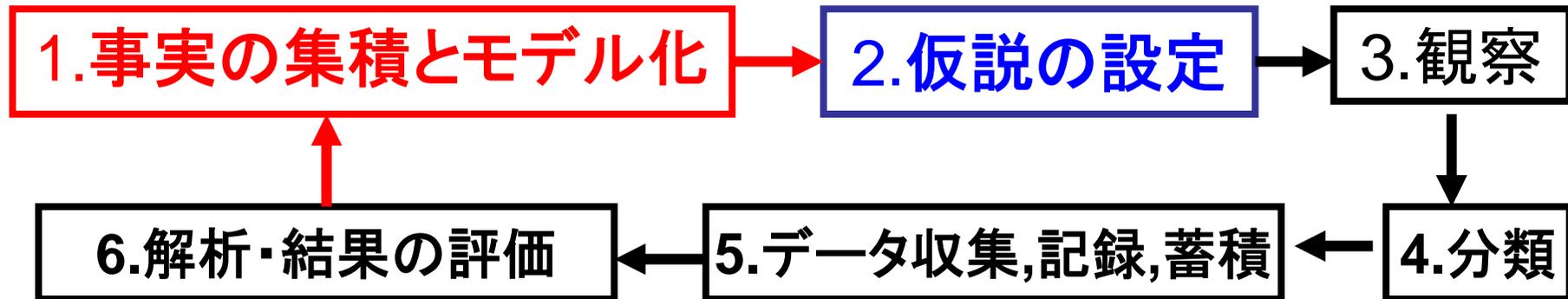
目的

そこで、

- 突然死も含めた精神神経障害との関連に関する疫学調査のデザイン・解析方法検討の前提となる薬理学的・毒性学的・臨床的知見について考察する。

【方法】

疫学研究の方法は一般に



タミフルの薬理学的性質（ADME、一般薬理学的性質）
毒性学的性質（急性、亜急性、慢性など各毒性、
toxicokinetics）、
臨床的性質に関して

集積された事実を、以下の資料により記述しモデル化
⇒仮説設定。現状ではすでに仮説⇒定説化の段階に

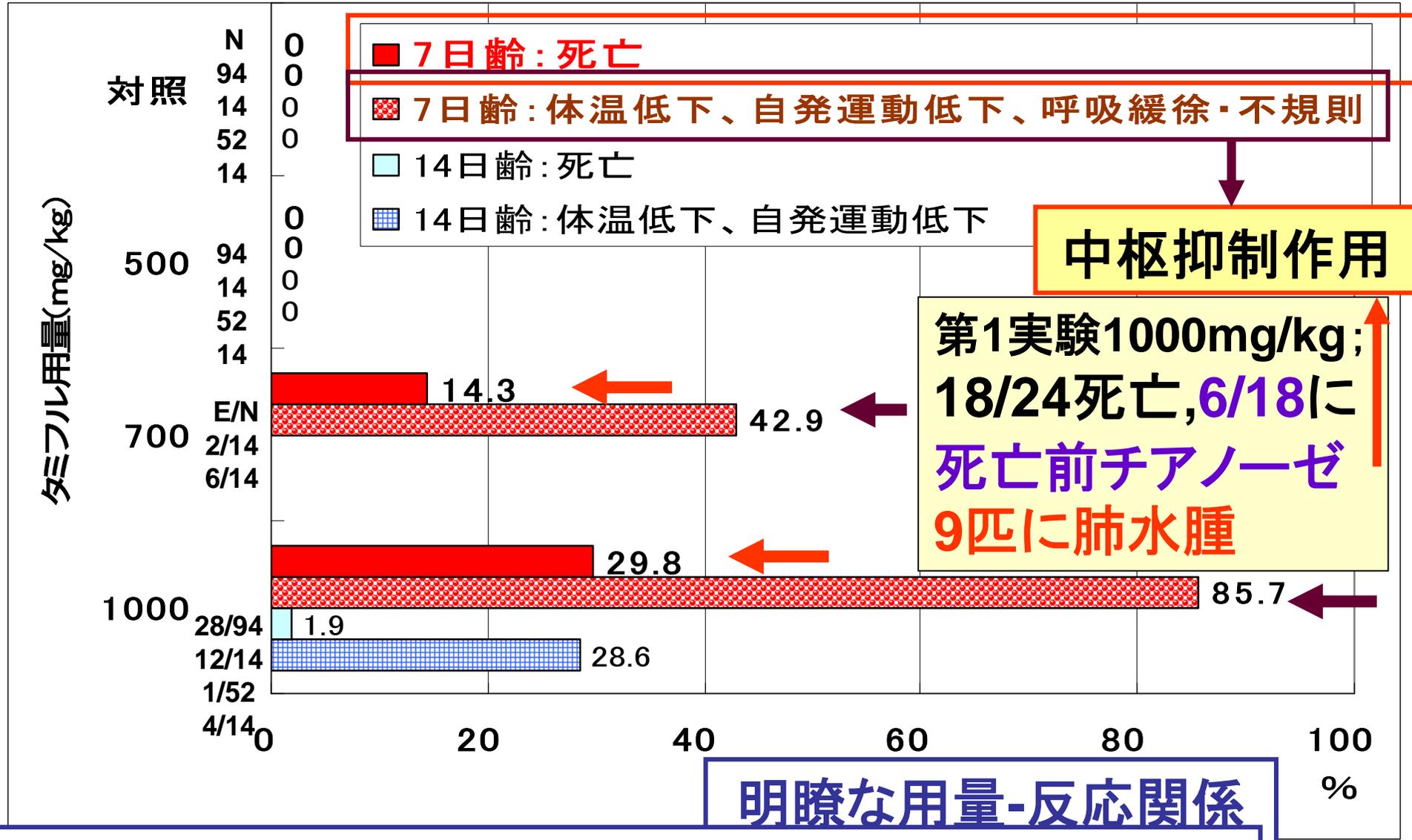
方法-2

- 処方申請概要(治療/予防)、基礎/臨床WGデータ
⇒ADME、OT/OCの性質・毒性所見、TKデータ、ランダム化比較試験(RCT)データ
- 文献検索⇒
 - 1)血液-脳関門(BBB)におけるOTの排出トランスポーターがP-糖タンパク(P-gp)であること
 - 2)OTの体温への影響、
 - 3)OTとジアゼパムの脳中ドパミン遊離作用の類似性、
 - 4)肺水腫と脳浮腫の発症への低酸素血症の影響
 - 5)OCの哺乳動物ノイラミニダーゼに対する影響など
- 死亡例、重篤例、後遺症症例←当センターへの相談例、厚労省公表死亡例・重篤例、FDA公表例等
- 疫学調査(厚労省研究班2件、医師グループ調査など)

【結果・考察】

- リン酸オセルタミビル(OP)は消化管内でOTに→OTが吸収され
- 肝エステラーゼ(hCE-1)によりウイル活性あるOCに変化。
- 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。
- 死亡例の大部分は初回投与後死亡。予備試験では18/24死亡。死亡前にチアノーゼ6/18。肺水腫9/18。
- Toxicokinetics試験(TK試験)死亡のあった7日齢群の生存ラットの脳中濃度(Cmax)は、成熟ラットの64倍。
- 成熟ラットではOPは2相性:少量で運動亢進、大量で運動失調
- OP少量投与時の運動亢進は脳内ドーパミン増加を伴う
- この機序はベンゾジアゼピン類似。アンフェタミンとは異なる
- 成熟ラットでも用量依存性に低体温が生じた。以上、
- 低体温、運動抑制、呼吸抑制による死亡、死亡例の肺水腫を含め、OP投与時の諸症状・所見は、ベンゾジアゼピン剤など中枢抑制剤と類似したOTの中枢抑制作用によると考えられる。 6

タミフルと中枢抑制症状・死亡に用量-反応関係(幼若ラット)



生存7日齢ラットの脳中濃度が、成熟ラットの64倍

【結果・考察】

- リン酸オセルタミビル(OP)は消化管内でOTに→OTが吸収され
- 肝エステラーゼ(hCE-1)によりウイル活性あるOCに変化。
- 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が増加。
- 死亡例の大部分は初回投与後死亡。予備試験では18/24死亡。死亡前にチアノーゼ6/18。肺水腫9/18。
- **Toxicokinetics試験(TK試験)死亡のあった7日齢群の生存ラットの脳中濃度(Cmax)は、成熟ラットの64倍。**
- 成熟ラットではOPは2相性:少量で運動亢進、大量で運動失調
- OP少量投与時の運動亢進は脳内ドパミン増加を伴う
- この機序はベンゾジアゼピン類似。アンフェタミンとは異なる
- 成熟ラットでも用量依存性に低体温が生じた。以上、
- 低体温、運動抑制、呼吸抑制による死亡、死亡例の肺水腫を含め、OP投与時の諸症状・所見は、ベンゾジアゼピン剤など中枢抑制剤と類似したOTの中枢抑制作用によると考えられる。

【結果・考察】

- リン酸オセルタミビル(OP)は消化管内でOTに→OTが吸収され
- 肝エステラーゼ(hCE-1)によりウイル活性あるOCに変化。
- 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増加。
- 死亡例の大部分は初回投与後死亡。予備試験では18/24死亡。死亡前にチアノーゼ6/18。肺水腫9/18。
- Toxicokinetics試験(TK試験)死亡のあった7日齢群の生存ラットの脳中濃度(Cmax)は、成熟ラットの64倍。
- **成熟ラットでも用量依存性に低体温が生じた。**
- **成熟ラットではOPは用量依存性にドパミンを増加、アンフェタミンとは異なる(大量で失調)**
- **ベンゾジアゼピンは少量で用量依存性に行動増加、ドパミン増加による(大量で行動抑制)**
- **低体温、運動抑制、呼吸抑制による死亡、死亡例の肺水腫を含め、OP投与時の諸症状・所見は、ベンゾジアゼピン剤など中枢抑制剤と類似したOTの中枢抑制作用によると考えられる。**

タミフルによる低体温

Oseltamivir, an Anti-influenza Virus Drug, Produces Hypothermia in Mice: Comparison Among Oseltamivir, Zanamivir and Diclofenac

Hideki ONO,* Yuko NAGANO, Noriaki MATSUNAMI, Shinichi SUGIYAMA, Shohei YAMAMOTO, and MITSUO TANABE

Biol. Pharm. Bull. 31(4) 638—642 (2008)

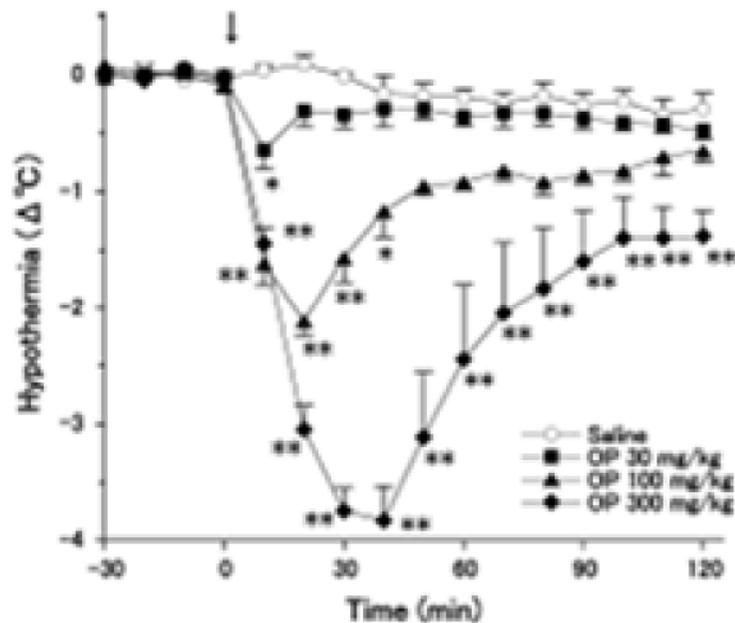


Fig. 1. Oseltamivir (30—300 mg/kg, i.p.) Decreases Core Body Temperature in a Dose-Dependent Manner in Mice

Each point represents the mean \pm S.E.M. of 6 mice. Ordinate: decrease in body temperature from the baseline (mean of -30—0 min). Abscissa: time in minutes after administration of the drug. Significance of differences between control and test values was determined by the two-tailed multiple *t*-test with Bonferroni correction following one-way analysis of variance (3 comparisons in 4 groups). **p*<0.05 and ***p*<0.01 (OP, oseltamivir).

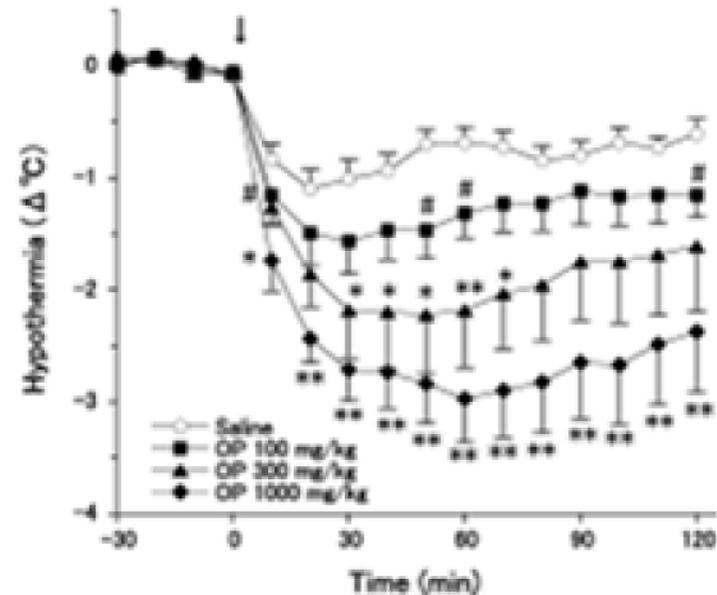
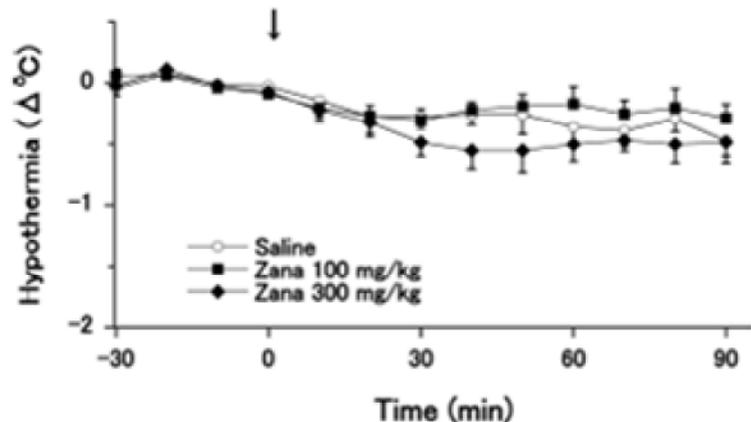


Fig. 2. Oseltamivir (100—1000 mg/kg, p.o.) Decreases Core Body Temperature in a Dose-Dependent Manner in Mice

Each point represents the mean \pm S.E.M. of 8 mice. Ordinate: decrease in body temperature from the baseline (mean of -30—0 min). Abscissa: time in minutes after administration of the drug. **p*<0.05 and ***p*<0.01 (multiple *t*-test between control and test values). **p*<0.05 (non-corrected Student's *t*-test was applied to those groups (see Materials and Methods)). OP, oseltamivir.

ザナミビルは低下なし
 OPは、ジクロフェナク
 より体温低下が著明

ザナミビル



ジクロフェナク
 +タミフル →

ジクロフェナク単独

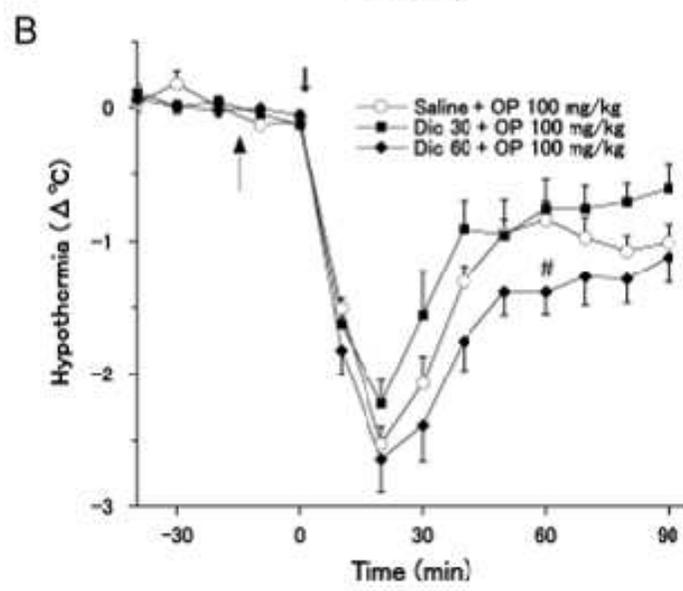
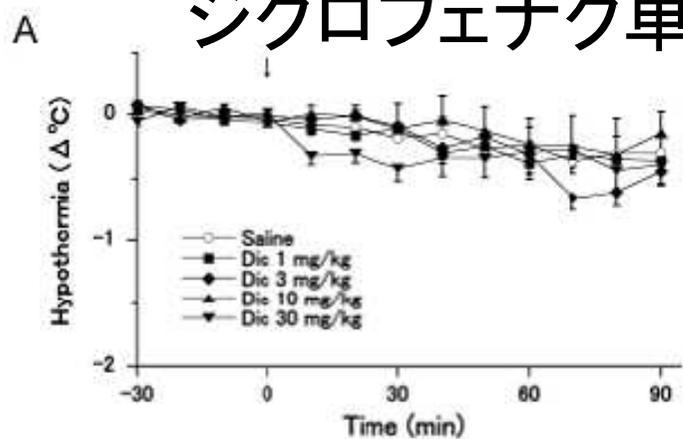


Fig. 3. Zanamivir (100, 300 mg/kg, i.p.) Does Not Alter Core Body Temperature in Mice

Each point represents the mean \pm S.E.M. of 6 mice. Ordinate: decrease in body temperature from the baseline (mean of -30—0 min). Abscissa: time in minutes after administration of the drug. No significant differences were seen by multiple *t*-test or Student's *t*-test. Zana, zanamivir.

Fig. 5. Effects of Diclofenac on Core Body Temperature and the Interaction with Oseltamivir

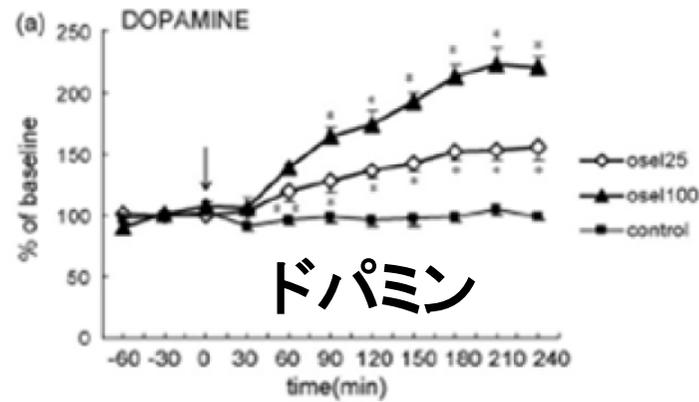
Diclofenac (1—30 mg/kg, i.p.) does not alter core body temperature in mice (A). Diclofenac (30, 60 mg/kg, s.c.) does not affect the hypothermic effects of oseltamivir (100 mg/kg, i.p.) (B). Each point represents the mean \pm S.E.M. of 6 mice. Ordinates: decrease in body temperature from the baseline (mean of -30—0 min (A) and -40—0 min (B)). Abscissae: time in minutes after the administration of oseltamivir. Diclofenac was administered at the point shown by the upward arrow (-15 min). #*p*<0.05 (non-corrected Student's *t*-test). Dic, diclofenac.

タミフルOPがラット脳中ドパミン増 大量では一過性に失調)

Neuroscience Letters 438 (2008) 67-69

Oseltamivir (Tamiflu®) increases dopamine levels in the rat medial prefrontal cortex

Tatsuki Yoshino^{a,b,*}, Koichi Nisijima^b, Katsutoshi Shioda^b, Kunio Yui^c, Satoshi Kato^b



ドパミン

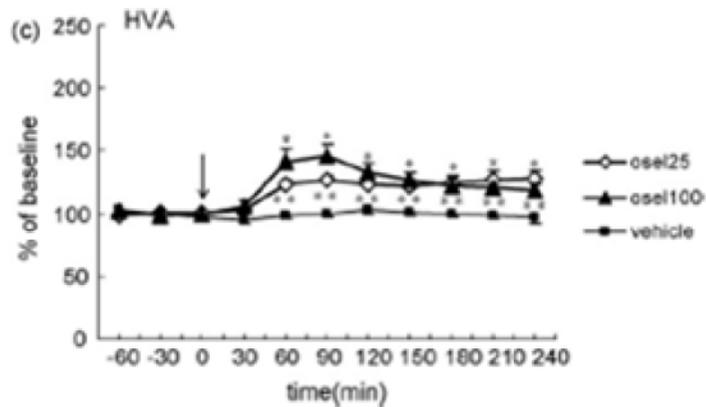
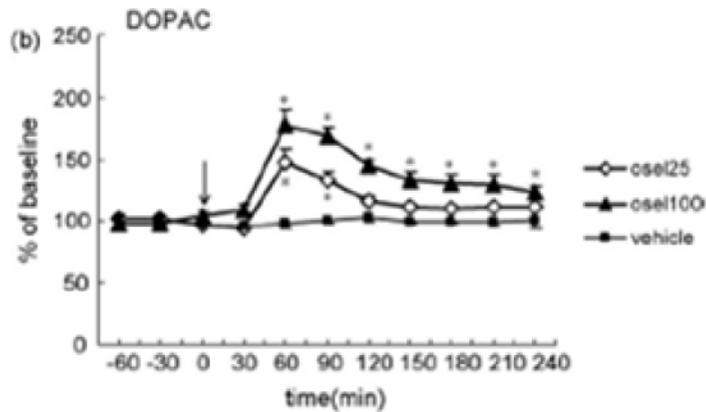


Fig. 1. Effects of oseltamivir on the extracellular DA concentration in the rat mPFC. (a) Effects of oseltamivir on the extracellular 5-HT concentration in the rat mPFC. (b) Drug injection is indicated by the arrow. Data are represented as the mean \pm S.E.M. of the values obtained in five rats. * $p < 0.01$, ** $p < 0.05$ compared with the corresponding value for vehicle (one-way ANOVA followed with Dunnett's test).

セロトニン

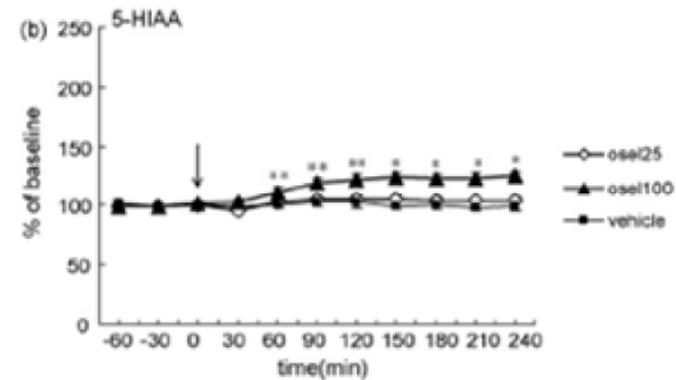
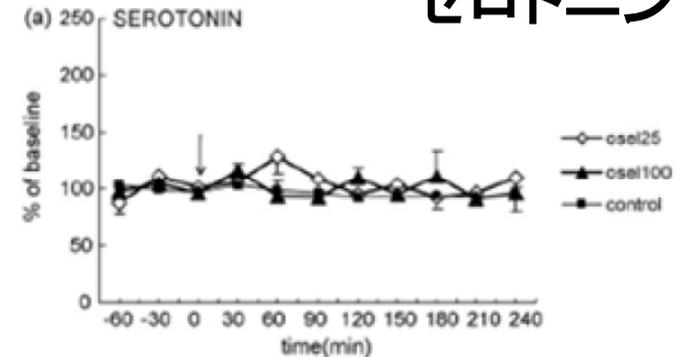
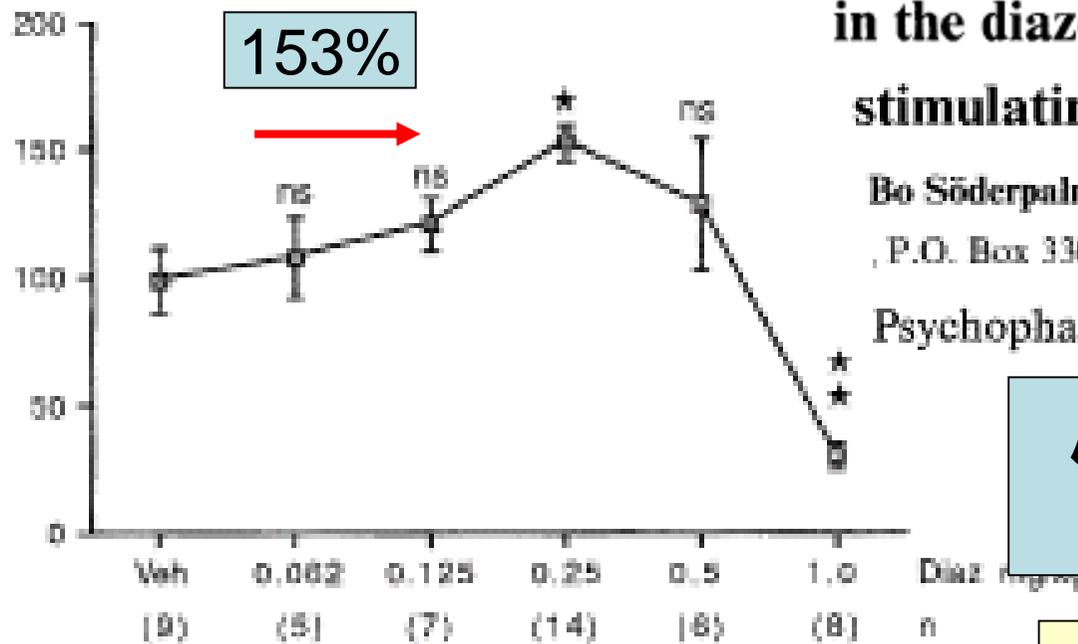


Fig. 2. Effects of oseltamivir on the extracellular DOPAC concentration in the rat mPFC. (a) Effects of oseltamivir on the extracellular HVA concentration in the rat mPFC. (b) Effects of oseltamivir on the extracellular 5-HIAA concentration in the rat mPFC. (c) Drug injection is indicated by the arrow. Data are represented as the mean \pm S.E.M. of the values obtained in five rats. * $p < 0.01$, ** $p < 0.05$ compared with the corresponding value for vehicle (one-way ANOVA followed with Dunnett's test).

ジアゼパム: マウス行動に2相性影響 少量で増加、大量で抑制

運動量増加(最初を100%)



Evidence for a role for dopamine in the diazepam locomotor stimulating effect

Bo Söderpalm, Lennart Svensson, Peter Hulthe,
P.O. Box 33031, S-400 33 Göteborg, Sweden

Psychopharmacology (1991) 104:97-102

ハロペリドールで抑制
⇒ドパミンの影響

1. Effects of diazepam (Diaz) on the number of photobeam interruptions made by mice during a 30-min recording period in a motility meter as described under Materials and methods. Shown are the means \pm SEM of *n* observations. Diazepam was given 30 min prior to placement in the motility meter. Statistics: one-way ANOVA $F(5,45)=12.90$, $P<0.01$, followed by Dunnett's *t*-test. * = $P<0.05$, ** = $P<0.01$, ns = $P>0.05$

熱性ケイレン予防目的で
アゼパムを使用したRCT
で、ジアゼパム群の36%
にせん妄、イライラ、興奮
錯乱などが出現した

ヒトに対する影響（突発・短期型）

1. 突発・短期型反応：突然死、異常行動後事故死
その他異常行動あり
2. 1～2回服用後の発症が約80%を占めた。
3. 突然死例：肺水腫が高率：
突然死剖検例8人/11人、
心停止後蘇生例2人にも肺水腫が一過性にあり
呼吸抑制に伴う非心原性・低酸素性の肺水腫
4. 予防目的RCTで重大・重要精神障害有意に高率
（詳細は次の演題で説明）
5. 横田班報告：初日午後に異常言動が有意に増加
6. 健常者対象短期臨床試験（臨床WG報告）で、睡眠
時間の増加傾向を認めた（次の演題で説明）

ヒトに対する影響(突発・短期型)

1. 突発・短期型反応: 突然死、異常行動後事故死など
2. 1~2回服用後の発症が約80%を占めた。
3. 突然死例: 肺水腫が高率: 突然死剖検例8人/11人、心停止後蘇生例2人にも肺水腫が一過性にあり呼吸抑制に伴う非心原性・低酸素性の肺水腫
4. **予防目的RCTで重大・重要精神障害有意に高率**
(詳細は次の演題で説明)
5. **横田班報告: 初日午後に有意に増加(OR4~12)**
6. **廣田班報告: 異常行動が有意に増加(OR1.6)**
7. **医師グループ調査; 有意に増加 (OR>2.0)**
8. 健常者対象短期臨床試験(臨床WG報告)で、睡眠時間の増加傾向(次の演題で説明)

予防目的RCTで重大・重要精神障害

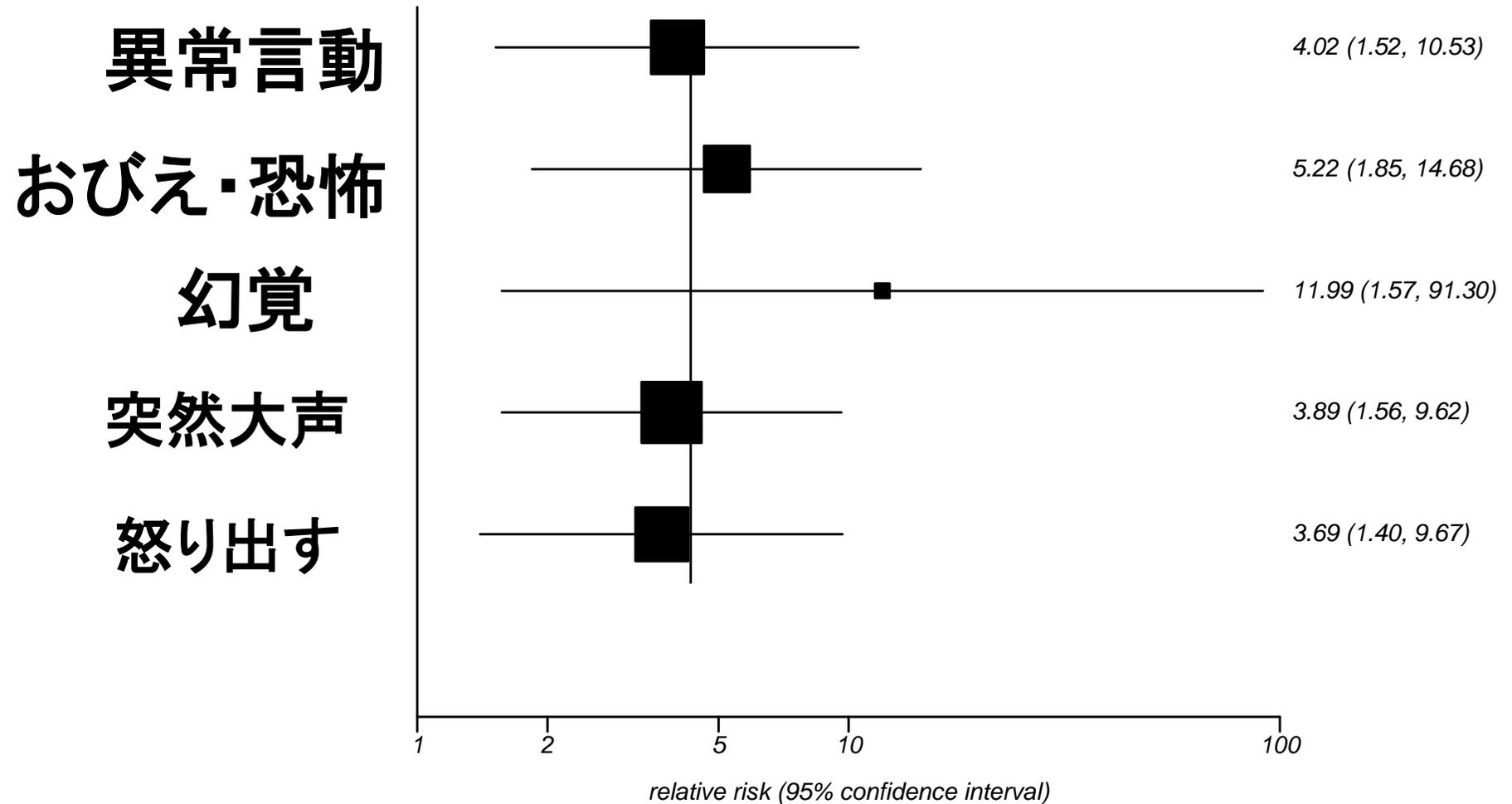
症状	プラセボ n=973		タミフル n=986		Peto OR			NNH	P値
	数	%	数	%	OR	95%信頼区間			
						下限	上限		
重大精神障害 *a(使用中)	0	0.00	5	0.51	7.32	1.27	42.34	197	0.0262
重大精神障 *b(使用中,後)	1	0.10	8	0.81	4.71	1.27	17.43	141	0.0204
重要精神障害 (使用中)*c	7	0.72	17	1.72	2.29	1.03	5.13	100	0.0433

*a: 重大例: 幻覚、コルサコフ精神病、分裂病、精神病、自殺企図

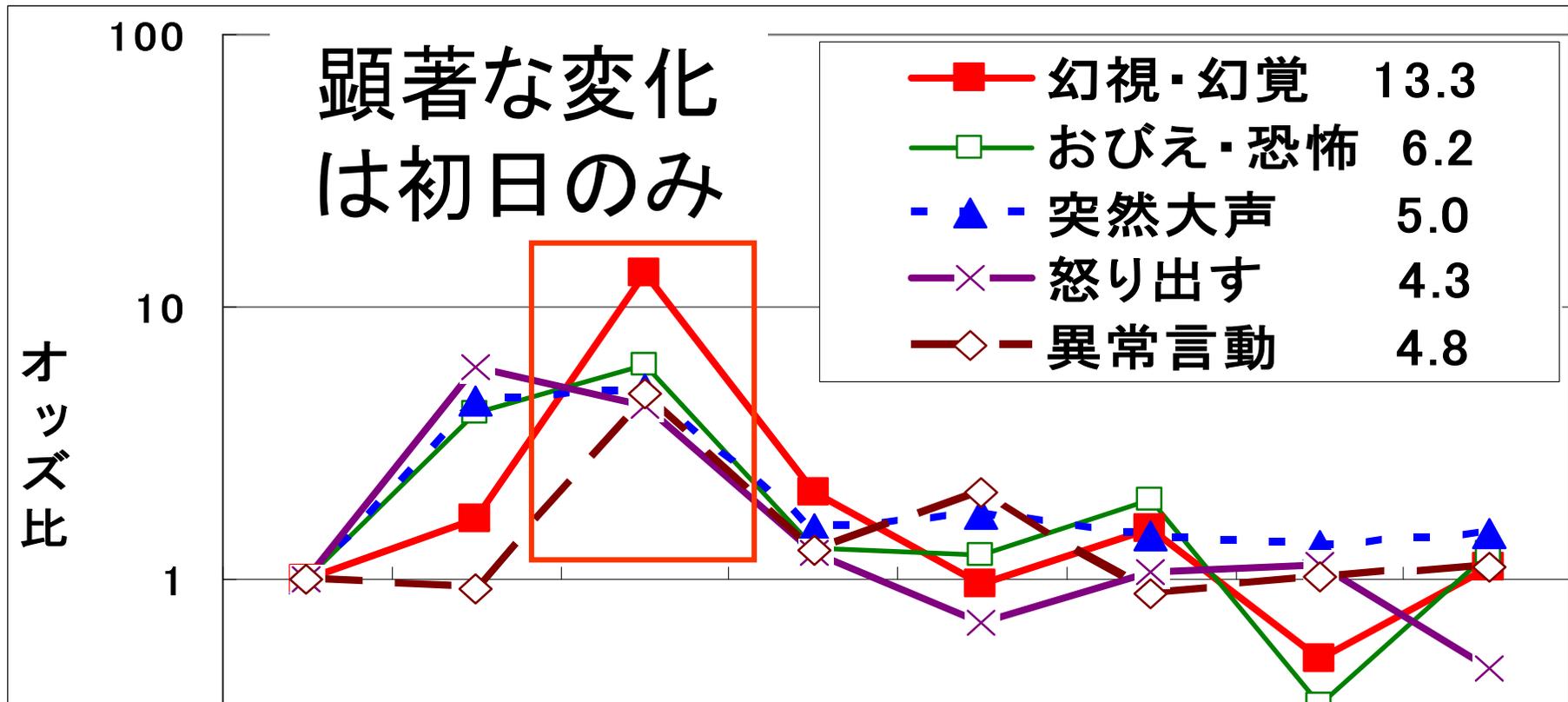
*b: 重大例: a+攻撃性、幻覚増悪、妄想症

*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

横田班(タミフル使用vs未使用)(補足集計データ使用) 初日午後のおッズ比: 3.69~11.99



タミフル使用後の異常言動発症オッズ比推移



分母:タミフル使用/未使用2分の1ずつ, 分子:4/5タミフル使用后

0.1	基準1	朝	昼	夜	朝	昼	夜	3日目
			1日目			2日目	全日	
横田班報告データを用いて、浜が解析			発病後の時期					

廣田班中間解析 途中経過

解析対象者総数
10,017 → 9,715

OR=1.36 → 0.51
→1.56

タミフル
処方群

Oseltamivir 使用者

7,813 (78.0%) → 7,586

異常行動あり

1,215 → 988

異常行動発現後に服薬

280 → 99

- ・服薬後に異常行動発現 (688)
- ・時間的前後関係不明 (201)

935 → 889

他薬剤
処方群

Oseltamivir 非使用者

2,204 (22.0%) → 2,129

異常行動あり

262 → 187

受診前eventを
除外した結果

廣田班について

→詳しくは、シンポジウムと
ポスターを

- 差がないと仮定⇒オッズ比が必ず1未満に
- 仮定と矛盾
- 操作は一つ:タミフル群から非タミフル群に編入
⇒矛盾の原因はこれ

適切な解析では、オッズ比が1.55～4以上に

藤原史博らの調査 (ポスター、口演より)

2008.11/15~16 第40回日本小児感染症学会発表

単変量解析結果(全年齢、07年1032人、08年549人 合計1581人)										
受診前 異常 言動	タミフル			他薬剤・薬剤なし			オッズ比			p値
	n	異常 言動	%	n	異常 言動	%	OR	下限	上限	
あり	76	28	36.8	28	3	10.7	4.86	1.23	22.29	0.0098
なし	1023	102	10.0	454	28	6.2	1.68	1.07	2.66	0.0173
合計	1099	130	11.8	482	31	6.4	1.95	1.12	3.00	0.0011
ロジスティック重回帰分析(20歳未満のみ:07年931、08年493、計1424人)										
なし							2.20	1.17	4.14	0.015
合計							2.18	1.23	3.87	0.008
ロジスティック重回帰分析(10歳未満のみ:07年649、08年416、計1065人)										
なし							2.13	1.09	4.13	0.026
合計							2.15	1.18	3.91	0.012

考察

＜タミフルを継続してどうして異常行動が軽快するのか＞

- インフルエンザ感染初期は高サイトカイン血症
⇒この時：肝エステラーゼ活性、BBBのP-gp活性↓
⇒OT脳中濃度上昇
- インフルエンザ軽快とともに活性回復、脳中濃度低下
⇒影響消失⇒差が有意でなくなる

＜遅発・遷延型反応＞

- ノイラミニダーゼ⇒古くなった生体膜を代謝・排除
- OCのノイラミニダーゼ阻害⇒生体膜が老化
⇒遅発・遷延型反応：出血、肺炎、敗血症など感染症増悪、多臓器不全による死亡例（少なくとも11件）

【結論と提案-1】 仮説

- 仮説:タミフルは
 - 1.OTの中枢抑制作用によりインフルエンザ感染初期に突然死・異常行動を起こす(突発・短期型反応)。
 - 2.OCのノイラミニダーゼ阻害作用により、感染増悪、糖尿病発症/増悪、腎障害、遅発・遷延型反応精神神経障害を生じ得る(遅発・遷延型反応)。
- この仮説はこれまでの知見ですでに、ほぼ証明されていると考える。

【結論と提案-2】疫学調査解析のために

＜突発・短期型反応（異常行動等）＞

- インフルエンザ感染初期の頻度比較を：全体比較は×
- 廣田班調査では、
（A）重篤な異常行動と（B）幻覚を組み合わせた頻度比較を
- 突然死に関して、症例対照研究を実施すべき
結果がでるまでは「因果関係」を認めるべき。

＜遅発・遷延型反応＞

- 敗血症・多臓器不全は、非ステロイド抗炎症剤と組み合わせ
合わせた症例対照研究とすべき
結果がでるまでは「因果関係」を認めるべき。