

安全対策調査会意見書

平成19年6月12日

島根大学医学部・薬理学教授 奥西秀樹

専門としている「副作用の薬理学」の観点から以下の諸点を提言します。よろしくご検討くださいますようお願い致します。

1) タミフルは血液-脳関門(以下、BBBと略称)を通過すると考えられるので、タミフル服用後の死亡症例においては血漿中タミフル(と活性代謝物)濃度だけでなく脳脊髄液中のタミフル(と活性代謝物)濃度も実測することを義務づけるべきである:

タミフル(リン酸オセルタミビル)の化学構造式を見ると、同薬がBBBを通過することが伺える。タミフルは消化管吸収を高めるべくプロドラッグ(エチルエステル)化してあるが、このことがBBB透過性をも高める結果になっていると思われる。基本骨格はシクロヘキセンカルボン酸であり、そのカルボキシル基はエチルエステルとしてイオン化を抑えてある。また、3位のエチルプロポキシ基も脂溶性を高め、4位のアセチルアミノ基も側鎖を電氣的に中性化する工夫であろう。事実、タミフルのpKaは7.7(25°C)であり、pH7.4の体液中ではイオン化率がほぼ最低である。加えて、タミフルの分子量は410.40と小さい。以上の物理化学的性質を総合的に考えれば、タミフルはBBBを透過しやすいと言える。

活性代謝物(カルボン酸体)もさほど脂溶性が低下するとは思えず、BBB透過する可能性は残っているものと考えられる。プロドラッグから活性体への変換は肝エステラーゼによるとされているが、何らかの理由でエステラーゼ活性が低下した患者では、プロドラッグの比率が高まり、脳内へ移行するタミフルの量はますます増加すると推察される。

2) 脳への移行を動物実験で確認すべし:

タミフルの脳内への移行は健常人では起こり難いと考えられる。また、服用者の大多数が異常行動を来さないことから、インフルエンザ罹患時にも通常は脳内移行が起こらないか、または、移行しても有意の脳内濃度に達しないのであろう。浜六郎氏によると、インフルエンザ感染の初期に、サイトカインストームなどによってBBB透過性が一過性に亢進し、このときにタミフルが脳内に移行すると推定されている。しかし、これにも個体差が大きいわけで、サイトカインストームにも関わらずBBB透過性は健常のままという人も多い。だからこそ、異常行動は再現性に乏しい稀な有害事象であると解釈され、タミフルの副作用ではないと簡単に片付けられてきたのである。であれば、人為的感染動物にタミフルを経口投与して、タミフル脳内移行のタイムコース(感染後の移行度の経時変化)を実測すべきである。

3) 動物実験でタミフルとその活性体の異常行動誘発作用を検証すべし:

去る5月20日に日本薬剤疫学会の特別シンポジウムにて、東京大学の水口先生が示された同一患者でタミフル服用のつど異常行動を起こした症例があるが、これは期せずして行ったchallenge test であると言うことができる。タミフルが異常行動を引き起こすことを極めて高い(100%)再現性でもって実証したのと同じである。言わば薬理的介入実験である。

この症例報告を真摯に受け取れば、「タミフルと異常行動との間には因果関係が無い」と主張するのは何ら根拠がないことが明白である。百歩譲ったとしても「因果関係を否定できない」と解釈するべきであろう。

そこで、タミフル および/または その活性体が中枢神経系(以下 CNS)に作用して異常行動を起こしうるものという仮説を立てて動物実験を行うのが科学者のつとめであると思う。この実験においては、経口投与ではなく、脳脊髄液内または脳組織内に直接注入して、想定通りの脳内局所濃度に達するように用量設定すべきである。異常行動の観察であるから、無麻酔無拘束の動物を用いて実験を行うのが理想であるが、技術的に可能な範囲で行えばよい。

また、溶媒のみを用いた対照実験も必須である。

4)タミフルが体温中枢を直接に抑制して低体温をもたらす可能性を動物実験で検証すべし:

タミフルの薬効として「罹患時の発熱を下げること」が挙げられているが、これまでの症例報告を見ると、常温に復するにとどまらず、むしろ極端な低体温を来す場合が少なくない。これはタミフル および/または 活性体の体温中枢抑制作用を示唆している。この作用が「インフルエンザの症状を緩和した」と解釈されているおそれ、つまり、薬効が過大に評価されている可能性がある。タミフルまたはその活性代謝物を実験動物の脳内に直接投与して、体温中枢への抑制作用の有無を検証すべきである。これについては予備試験にて体温低下作用の現れる用量の目安をつけておき、本試験ではその用量を含む広い範囲で用量を設定して、用量作用関係を確立するとともに、低体温作用が確実に現れたときのタミフル脳内濃度を定量する必要がある。また、溶媒のみの対照実験が必須であることは前記第3項と同様である。

5)突然死の原因として肺水腫や脳浮腫が挙げている。タミフルまたは活性体が水チャネル(アクアポリン)に直接影響を及ぼす可能性を検証すべし:

脳浮腫にせよ、肺水腫にせよ、タミフルまたは活性体が生体組織膜に在るアクアポリンの機能を促進(流入側の水チャネル)したり、抑制(排出側の水チャネル)したりする可能性がある。これをin vitro, in vivo の両面から検証する必要がある。

副作用の薬理学

島根大学医学部
薬理学講座
奥西秀樹

「薬理学」: 薬が効く仕組みを理解して、より効率を高めたり、新しい応用法・適応症を考えだしたりする。

「副作用の薬理学」: 副作用の仕組みを解明し、再発防止や予知・予防に役立てる。

2006/07/03 沖縄県豊見城市の中学1年生男子(12歳)がタミフル服用の約5時間後に9階から転落死。

2006/07/11 琉球大学医学部・法医学教授に電話し、血液および脳脊髄液中のタミフルおよび活性代謝物の定量測定を要望。

「測定の準備を進めています。」と快諾された。

2006/09/15 何も連絡がないので再度電話したところ、

「データをあなたに伝える義務はない」と拒絶。

「剖検所見として肺水腫はありましたか？」と聞くと、

「個人情報であり、警察に対する守秘義務もあるので一切答えられない。」

インフルエンザ(+/-タミフル)での突然死・不審死 → 血液、脳脊髄液中のタミフルと活性体の定量測定とデータ公表を義務化

リン酸オセルタミビル (タミフル®)

分子式: $C_{16}H_{28}N_2O_4 \cdot H_3PO_4$

分子量: 410.40

化学名: (-)-ethyl(3R,4R,5S)-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)cyclohex-1-ene-1-carboxylate monophosphate

エステルーゼ

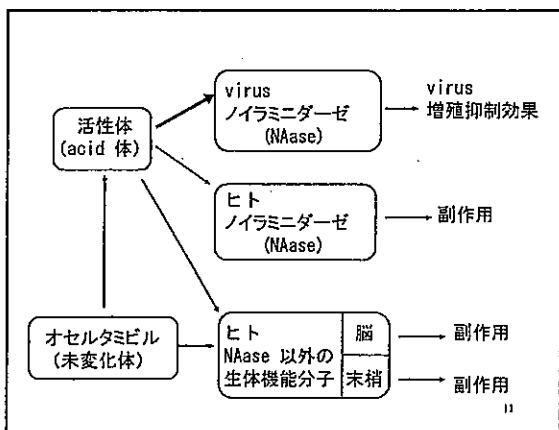
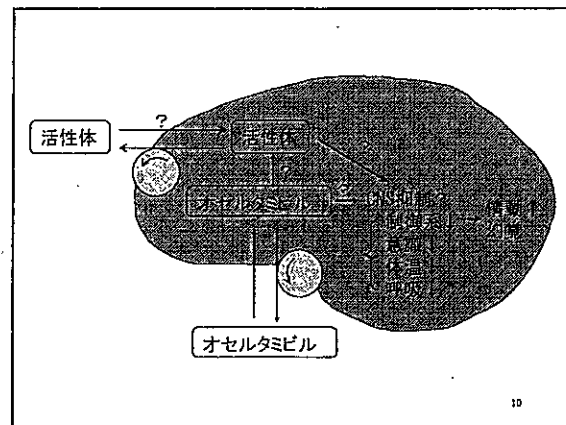
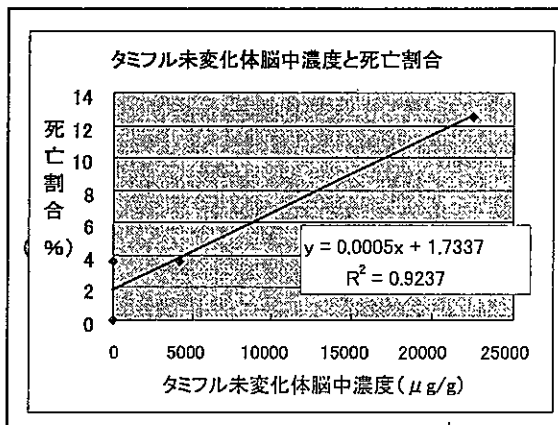
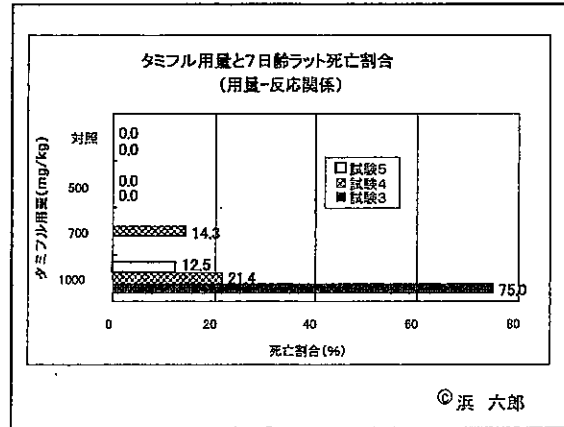
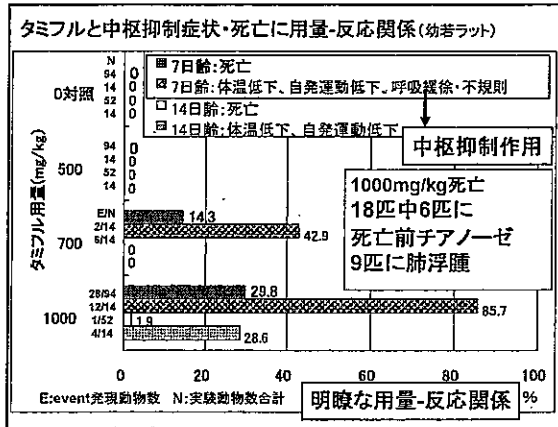
オセルタミビル
(プロドラッグ)
[GS*-4104]
MW=312.4
pKa=7.7 (25°C)

カルボン酸体
(活性代謝物)
[GS*-4071]
MW=284.4

*GS=Gilead Science

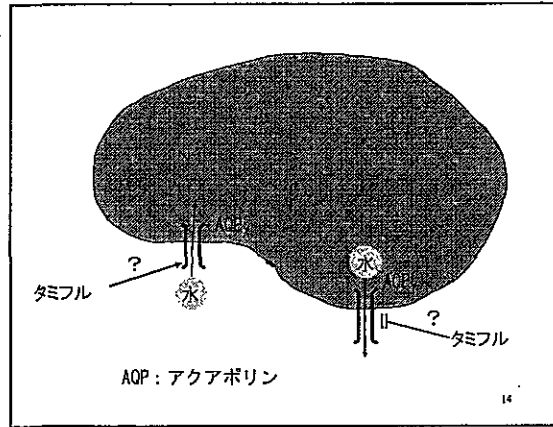
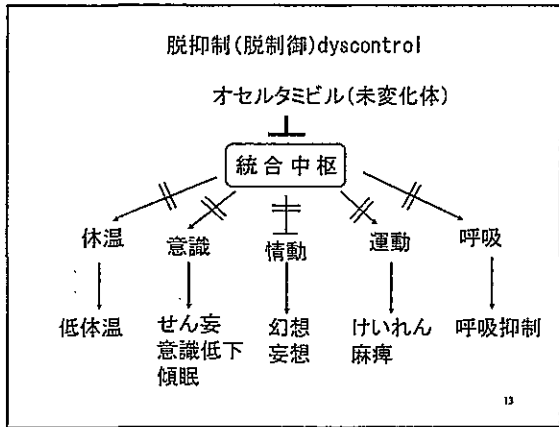
タミフル未変化体・活性体脳中濃度と死亡割合 (メカ-toxicokinetics dataより)

未変化体					
	死亡割合 (%)	脳中Cmax ($\mu g/g$)	脳中AUC ($\mu g \cdot h/g$)	血中濃度 ($\mu g/g$)	血中AUC ($\mu g \cdot h/g$)
7日齢	12.5	22,500	128000	55.5	527
14日齢	3.6	4,220	54100	66.8	580
24日齢	3.6	17	161	13.3	107
42日齢	0	7	83.3	8.62	57.9
死亡割合との相関係数r	0.961	0.927	0.578	0.640	
p値	p<0.05	0.05<p<0.1			
活性体					
	死亡割合 (%)	脳中Cmax ($\mu g/g$)	脳中AUC ($\mu g \cdot h/g$)	血中濃度 ($\mu g/g$)	血中AUC ($\mu g \cdot h/g$)
7日齢	12.5	18	184	24.3	274
14日齢	3.6	11	176	132	792
24日齢	3.6	4	42.9	26.9	270
42日齢	0	6	59.7	41.8	340
死亡割合との相関係数r	0.866	0.678	-0.285	-0.251	
p値	p>0.1	p>>0.1			



タミフル未変化体-活性体脳中濃度と死亡割合(メカ-toxicokinetics dataより)

	未変化体				
	死亡割合(%)	脳中Cmax(μg/g)	脳中AUC(μg·h/g)	血中濃度(μg/g)	血中AUC(μg·h/g)
7日齢	12.5	22,500	128000	55.5	527
14日齢	3.6	4,220	54100	66.8	580
24日齢	3.6	17	161	13.3	107
42日齢	0	7	83.3	8.62	57.9
死亡割合との相関係数r		0.961	0.927	0.578	0.640
p値		p<0.05	0.05<p<0.1		
	活性体				
	死亡割合(%)	脳中Cmax(μg/g)	脳中AUC(μg·h/g)	血中濃度(μg/g)	血中AUC(μg·h/g)
7日齢	12.5	18	184	24.3	274
14日齢	3.6	11	176	132	792
24日齢	3.6	4	42.9	26.9	270
42日齢	0	6	59.7	41.8	340
死亡割合との相関係数r		0.866	0.678	-0.285	-0.251
p値		p>0.1	p>0.1		



- 「副作用の薬理学」を研究するにあたっての障壁
- 1) メーカーは研究者に薬物を供与しない。
 - 2) 分与されたとしても、実験結果公表の前にメーカーの同意が必要。
 - 3) 研究費がメーカーからでないのはもちろん、国(科研費)からも出ない。
 - 4) 生産的な研究ではないと見られ、学会内での評価が低い。論文の採択にも抵抗を伴う。
- 15

