

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——

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^{4,5)}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⁶⁾に記載されている。表に、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

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 ^a	P 値
	数	%	数	%	オッズ 比	95% 信頼区間			
						下限	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 ^f (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¹⁾, 糖尿病増悪²⁾, 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)

^{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

^{g)} 相対危険 オッズ比は計算不能)

(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^{4,5,6}。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。

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はない。

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, *TIP 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://www.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
- 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, 2006.11.1 <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 (TamifluTM) 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. Kusuha, 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>

本稿は、2008年7月29日速報された。

<http://npojip.org/sokuho/080729.html>

<http://npojip.org/sokuho/TIP2008-78-2.pdf>

オセルタミビル(タミフル)の基礎的知見について

浜 六郎*

タミフルの害について検討している基礎ワーキンググループ(基礎WG)および臨床ワーキンググループ(臨床WG)が、2008年6月17日第6回臨床WG¹⁾、6月19日第5回基礎WG²⁾、7月10日第7回臨床WG³⁾を開催し、いずれも、タミフルと異常行動あるいは突然死との関連を検出できなかったとした。

7月10日臨床WG³⁾における疫学調査の問題点は、別稿⁴⁾で検証するが、これらの結果を受け、8月中にも安全対策調査会を開催し、これまでとってきた10歳代への原則禁止の措置を解除するかどうかを検討するとの見通しが報道された。

本稿では、これまでの基礎WGで示されたデータならびに、臨床WGのうち健康人を対象とした臨床試験結果を批判的に検討し、「タミフルと異常行動に関連は見つからなかった」との解釈の根拠が薄弱であることを指摘する。

1. 基礎WGの結果

1) 血中濃度と脳濃度との比について

メーカー(中外製薬およびロシュ社)は、以前(2001年)に公表されたデータでは、未変化体オセルタミビル(OT: 註a)や、その活性代謝物オセルタミビルカルボキシレート(OC)の脳濃度は、血中濃度よりはるかに高かったが、計算の誤りが発見され、再計算の結果、いずれの脳濃度も血中濃度よりも低かった、とした。

しかし、2007年12月号で指摘したように、成熟ラットの脳/血濃度比が0.08に対して、離乳前ラットでは0.81と高く、さらに、脳濃度(C_{max})の離乳前ラット/成熟ラットの比は64と非常に大きかった。しかも、この脳濃度は、死亡しなかったラットの脳濃度である、死亡したラットの脳濃度はより高かった可能性がある。

したがって、血液・脳関門が未熟状態、あるいは障害された状態では脳濃度が著しく高まるにもかかわらず、メーカーはそのことには何ら触れていないし、作業WGはそれで問題なしと、了承している。

2) 離乳前のラットを用いた動物実験での死亡割合について

OTの用量で、0、300、500、600、700、

850、1000mg/kg(OPの用量で表すとそれぞれ、0、394、657、788、920、1117、1314mg/kgとなる)を7日齢のラットに単回経口投与した、42日齢の成熟ラットには1000mg/kgを経口投与した、成熟ラットでは死亡は認められず、7日齢ラットでは最低用量(300mg/kg)で1匹死亡、500mg/kg以上の用量で複数のラットが死亡した。

しかし、毒性試験の結果を表す基本中の基本である各群の動物数(分母)も、死亡数(分子)も記載されていない。そこでメーカーに問い合わせたが、教えられる旨連絡があった。

そのため、12月25日厚生労働省に開示請求し、2008年2月22日開示決定がされた。ところがその後、関係者(中外製薬)が「異議申し立て」および「行政文書開示決定処分執行停止の申し立て」をしたため、開示が実現しなかった。

2008年7月24日、中外製薬からの不服申し立てについて、第18条(行政機関の保有する情報の公開に関する法律)の規定により情報公開・個人情報保護審査会に諮問した旨の通知があった。ようやく開示の是非が今後検討されることになる。つまりメーカーの開示拒否によって開示は実に簡単にストップするのである。

3) 脳室内投与ラットの行動変化と脳濃度について

メーカーは、OP(未変化体オセルタミビル)もしくは、オセルタミビルカルボキシレート(OC)を脳室内に直接投与して、ラットに異常行動が生じるかどうかをみたが、行動への影響が認められなかったとした。

しかしながら、直接脳室内に投与した場合に得られた脳濃度(平均値)は、最高で926ng/mL(ng/g)すなわち、0.926μg/gであった。突然死が生じた用量(OTで1000mg/kg)を投与されて死亡しなかったラットの脳濃度(平均C_{max})が測定され、その平均脳濃度が45μg/gであった。したがって0.926μg/gは、その49分の1に過ぎない。この数値から、オセルタミビルが行動に影響しないと、なぜ言えるのであろうか。メーカーも基礎作業部会の委員も説明すべきである。

それでもわずかに(0.5℃)体温の低下

があったとのことである。したがって、むしろこの事実は、血液・脳関門が障害され、約50倍もの脳濃度になれば、中枢抑制を起こしうることが十分推察される。

Onoらは、5週齢のラットにOP 0mg/kg(対照)、OP100mg/kg、300mg/kg、1000mg/kgを用い、用量依存性に体温低下を認めている⁵⁾。100mg/kgでは対照に比し0.5℃、300mg/kgでは1℃、1000mg/kgでは2℃あまり低下していた。5週齢ラット100mg/kgの脳濃度は、中外製薬のトキシコキネティクス(1K試験)の結果から推定すると、7日齢で非致死ラット脳濃度(45μg/g)の約400分の1(0.11μg/g)であった。

4) 動物ノイラミニダーゼに対する阻害の可能性について

OCはインフルエンザウイルスのノイラミニダーゼだけでなく動物の生体に広く存在し、細胞の新生に深くかかわっているシアリダーゼ(ノイラミニダーゼ)をも阻害しうる。

ノイラミニダーゼには現在4種類(NUE1=ライソゾームノイラミニダーゼ、NEU2=細胞質ノイラミニダーゼ、NEU3=ミトコンドリアノイラミニダーゼ、NEU4=細胞膜ノイラミニダーゼ)があり、それらに対する阻害活性が調べられた。この点についてもメーカーは、NEU1-4のいずれに対しても阻害活性を示さず、臨床濃度と大きな乖離(800~150,000倍)が認められた、とした。

しかし、1匹が死亡した14日齢ラットOP1000mg/kg群のラット28匹のうち、死亡しなかったラットのOCの平均血中濃度は132μg/mLであった。これはモル濃度で表すと約0.5mMであり、NEU1-4の阻害濃度のたかだか2分の1に過ぎない。致死毒性が発現する用量に近い用量を使用した場合のOC濃度では、NEU1-4に対しても阻害しうることを示している。

そして、この実験では曝露時間が記載されていない。おそらく、短時間曝露による影響を見ているものと考えられる。

註a:メーカーはオセルタミビルを常にリン酸オセルタミビルとして「OP」と略しているが、本稿では、リン酸塩であるリン酸オセルタミビル(OP)と、リン酸塩が外れたフリー体のオセルタミビル(OT)をそれぞれ、「OP」「OT」として区別する。

*NPO 法人医薬ビジランスセンター

それは、マウスおよびラットを用いた2年間のがん原性試験の結果^{6,7)}で、はるかに低濃度の持続でがんの用量依存的増加が観察されるからである。

マウスの2年間がん原性試験では、死亡割合と肝細胞腫瘍発生割合が、いずれもオスにおいて用量依存性に有意の増加を示した(製薬企業は因果関係を否定しているが)。安全用量は125mg/kgであり、これはヒト臨床用量におけるOCのAUC(曲線下面積)で換算した場合、わずかに6倍高いだけであった。

ラットの2年間がん原性試験では0mg/kg(対照群)を2群設け、50, 150, 500mg/kgの用量につき、オス、メス各75匹ずつを使用した。この実験では、リンパ腫(各用量のオス発症数: 0,1,1,1,3), 胸腺上皮腫(メス: 0,1,1,2,3), 血管腫(オス: 2,1,1,3,5)で、腫瘍の発生割合が用量依存性に有意に増加していた(製薬企業はこれも因果関係を否定している)。

ラットで発がんしない確実な安全量は50mg/kgであるが、これはOCのAUCで換算すると、臨床治療量のたかだか1.6倍でしかない。中間レベルでも5.8倍でしかない。

ノイラミニダーゼの異常と発がんの関係、糖尿病発現、免疫異常との関連に関する知見が集積されつつあることを考慮すると、この用量依存性のがんの増加は、OCによる遅延型毒性が関係したものと考えるべきである⁷⁾。

発がんの認められなかった用量(ラット50mg/kg)の1週目の血中濃度(オス1.9 μ g/mL, メス2.66 μ g/mL)は、ミリモル濃度換算で0.0067mM(オス), 0.0094mM(メス)であり、これらは、1mMの150~100分の1である。これらの濃度超(臨床用量の1.6倍超)の濃度では、OCが哺乳動物のノイラミニダーゼを阻害する可能性を考えておくべきである。

また、発がんの認められた用量(ラット150mg/kg)の1週目の血中濃度(オス5.12 μ g/mL, メス8.29 μ g/mL)は、モル濃度換算で0.018mM(オス), 0.029mM(メス)であり、これらは、1mMの56~34分の1である。これらの濃度超(臨床用量の5.8倍超)では確実にノイラミニダーゼを阻害していると考えておくべきである。個人差を考慮すれば、十分ヒトノイラミニダーゼが阻害されう。

したがって、タミフルの長期曝露で

は、ノイラミニダーゼを阻害し、遅発・遅延型反応を生じうると考えるべきである。

しかしながら、基礎WGは、この点に対する指摘もしていない。

5) 種々の受容体など標的について ——最も重要なベンゾジアゼピン受容体への活性が言及されていない——

ロシュ社は中枢作用に関する重要な標的を含む157のアッセイにおいて、オセルタミビル(OP, OC)の活性を調べた結果、30 μ Mまで活性を示さなかった、とした。

調べた標的は、受容体では glutamate, dopamine, serotonin, epinephrine など神経伝達物質と、chemokine, hormone, neuropeptide があげられている。

また、イオンチャンネルとしては、Ca²⁺, Na⁺, K⁺, hERG Channel(催不整脈作用に関係)、酵素としてはProtease, kinases, phosphatases, NO synthases, MAO-A & B, Na⁺/K⁺-ATPase が含まれ、合計で、114標識リガンド結合アッセイおよび43機能アッセイ(合計157)が調べられたということになる。

動物実験とヒトでの害反応報告から、未変化体のオセルタミビルにはベンゾジアゼピン類似の中枢抑制作用があると考えられるが、その意味で最も重要なベンゾジアゼピン受容体への親和性がどうであるのかについて何ら言及されていない。

6) 感染実験は実施せず

インフルエンザ罹患時にこそ、血液・脳関門が障害され、脳中OT濃度が高濃度となりうるため、感染実験を実施すれば、離乳前ラットにおける呼吸抑制死の多発と同現象が成熟した動物でも再現されるはずである。必要性を提案してきた感染実験⁸⁾については、当初基礎WGからも必要とされていたが途中で取り下げられ、ついに実施されないままに終わった。

2. 新たな臨床試験結果について

1) 健康成人を対象とした夜間の心電図に関する販売後臨床試験(JV21490)について

タミフルに催不整脈作用があるかどうかを検証するためとして、健康な20~51歳の男性に前半6日間でタミフルもしくはプラセボを2.5日ずつ(1日2回)使用し、後半6日間では逆にプラセボも

しくはタミフルを2.5日ずつ使用するクロスオーバー法でホルター心電図を比較した。記録がとれた11人について解析した結果、両群で差はなかったため、タミフルは心電図に影響しないとされた。

しかし、問題となっている突然死の発症機序は、中枢抑制により呼吸抑制が生じて低酸素血症が生じるために死亡するというものである。致死的不整脈による死亡は、疑われてもいない(アレルギー機序あるいは遅発・遅延型反応として心筋傷害が生じる場合には例外的には起こりうることを否定しえないが、いずれにしても極めてまれであろう)。

また、インフルエンザに罹患していない健康成人では、血液・脳関門も障害されておらず、脳中濃度が大きく高まる可能性もほとんどない。したがって、全く意味のない臨床試験であり、非倫理的ですらある。

2) 健康成人を対象とした睡眠に関する販売後臨床試験(JV21361)について

健康成人男性31人を対象として、タミフル服用時における睡眠への影響が検討された。前半5日間で、全員にプラセボ1日半(3個:朝夕朝)使用の後、オセルタミビル75mgまたはプラセボを1日半(3個:夕朝夕)使用し、一旦退院の後再び入院し、全員にプラセボ1日半(3個)を使用した後、プラセボまたはオセルタミビル75mgを1日半(3個)使用し、最後に全員にオセルタミビル75mgを1回使用して薬物動態を調べ退院とした。この間、睡眠ポリグラフ検査や脳波、眼筋筋電図などを実施し、睡眠時間などを調べた。

その結果、「睡眠時の異常な行動と関連すると考えられる深睡眠やレム睡眠について、タミフルによる変化は認められず、他の睡眠パラメータ(入眠潜時、夜間覚醒回数、早朝覚醒、覚醒時間、全睡眠時間、睡眠効率、睡眠段階に関連した変化)についても明らかな変化は認められなかった、」と報告された。

しかしながら、有意の差はなかったものの、覚醒時間がタミフル使用時に少ない傾向が見られ、全睡眠時間や睡眠を4段階とレム睡眠に分けた場合の睡眠段階2(最も多い睡眠段階)がタミフル使用時に多い傾向がある。31人という少人数を対象として睡眠時間が長い傾向が見られたものであり、対象者を多くすれば、睡眠時間を有意に増加させる可能性をうかがわせる結果であった。

他の動物実験から、タミフルには中枢抑制作用があると考えられる。致死用量の64分の成熟動物でも少しは脳中にタミフル未変化体移行し、致死量に近い非致死脳中の濃度の400分の1の濃度が得られると推定される用量(100mg/kg)で体温低下を認めている³⁾。

健康成人を対象としたインフルエンザ予防のランダム化比較試験(RCT)における有害事象の分析⁴⁾で、幻覚やコルサコフ精神病、分裂病、自殺企図、精神病、攻撃性、妄想など重大な精神障害が使用中、使用後を通じて、タミフル群に高率に生じていた。

これらを合わせて考慮すれば、睡眠に対して影響がないと断定することは到底できない。むしろ、何らかの影響を及ぼしている可能性が高く、タミフルは睡眠

に影響しうると考える方が妥当である。

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) リン酸オセルタミビルの基礎的調査検討のためのワーキンググループ 第5回) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/06/s0619-7.html>
- 3) 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 臨床WG) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/s0710-6.html>
- 4) 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: 69-75, 2008
- 5) Ono H, Nagano Y, Matsunami N, Sugiyama S, Yamamoto S, Tanabe M. Oseltamivir, an anti-influenza virus drug, produces hypothermia in mice. *Biol Pharm Bull.* 2008; 31(4): 638-42. <http://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/>

- 6) 中外製薬, タミフルカプセル75(予防)の資料 承認情報集) http://164.46.226.166/shinyaku/g0012/07/53039900_21200AMY00238.html
- 7) Hama R. Fatal neuropsychiatric adverse reactions to oseltamivir: case series and overview of causal relationships. *Internat J Risk Safety Med* 20, 5-36, 2008 <http://npojip.org/sokuho/published-paper/JRS431.pdf> 日本語訳 <http://npojip.org/sokuho/107honyaku.pdf>
- 8) NPO法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック), タミフル副作用検討の調査会に要望『薬のチェック』速報 No82, 2007.4.4 <http://npojip.org/sokuho/070404.html>
- 9) 浜六郎, オセルタミビル群に精神障害が多発, *TIP 正しい治療と薬の情報*, 23: 75-76, 2008

本稿は、2008年7月30日速報された。
<http://npojip.org/sokuho/080730.html>
<http://npojip.org/sokuho/TIP2008-78-3.pdf>

医薬品における利益相反

Peter Lurie *

私はまず、利益相反にはいくつかの種類があることをお話します。すなわち研究における利益相反、臨床診療・医学教育・公的諮問委員会のそれぞれにおける利益相反の4つについて、パブリックシチズンの活動に焦点を当てながら検証してみたいと思います。

次に、経済的な利益相反と知的な利益相反の違いを議論します。そして、前述のそれぞれの種類の利益相反問題を解決するための方法について、その骨子を紹介します。最後に、いくつかの結論を提示いたします。

I. 利益相反のいろいろ

a. 研究における利益相反

医学研究における利益相反は非常によくみられます。図1は最近の調査(回答率88%)ですが、米国の医科大学の研究部門管理者に対して、種々の種の契約上の約定を提示し、それを容認できるかを尋ねてみました。62%が「契約条項の守秘義務は妥当」と考え、「スポンサーによる研究計画の修正を容認しうるとしたのも62%」、「スポンサーが自らの統計的分析を盛り込むことを許容しうるとしたのも24%」、「スポンサーが出版予定の研究論文の原案を書くこと」は50%が許容しうるとし、「スポンサーによるデータ保有」を80%が許容しうるとした。しかし、「スポンサーの出版妨害を許容しう

る」としたのは1%のみでした。

医学雑誌に報告された論文の中で、バイアスのかかったデータの実例は多数確認できますが、ここではその2つを紹介します。

最初の例は、現在すでに有効性が疑わしいと考えられている過敏性腸症候群用薬剤 alosetron (Lotronex) に関する論文ですが、そこでは様々なグラフ作成テクニックが用いられています。薬剤の効果は疼痛・不快感スコアの平均値(Y軸)を時間経過(X軸)に沿って表示してありますが(図2,3)、有効性を誇張するために、Y軸の座標は絶対値ではなく、相対減少率で表されています。しかも、その相対減少率は治療開始時点(0カ月)のスコアを基準とせず、治療開始1カ月時点のスコアを基準値として計算してあります。

もう1つの例は、気管支拡張剤のサルメテロール(セレベントもしくは、吸入ステロイド剤フルチカゾンとの合剤であるアドエアの成分)に関するものです。当初予定していた試験期間の結果だけでなく、その後6か月間の非公式データを盛り込むことによってサルメテロールの危険性が薄められていました。これはプロトコル違反です。

利益相反の非開示が多い現在、利益相反の「公表」だけを、まるで解決の万能薬であるかのように頼り過ぎることは、特に問題が多いといえます。

たとえば、1999年から2005年の間に

出版されたスタチンの臨床試験に関する最近のメタアナリシスにおいて、37%の臨床試験で利益相反の開示がありませんでした。

もう1つの利益相反の顕著な実例は、精神神経薬理学会誌に発表された迷走神経刺激装置の有効性に関するレビュー論文です。この論文では9人の共著者のうち、1人が同装置のメーカーに雇用されており、他の8人の共著者も同社のコンサルタントであったにもかかわらず、利益相反について全く開示していませんでした。しかも、筆頭著者は、その雑誌の事実上の編集長であったため、その雑誌の方針として利益相反の開示が要求されていることを知りうる特別の立場にあり、その結果、この筆頭著者は辞職を余儀なくされました(この間の事情は、ウォールストリート・ジャーナルの2006年7月19日号に掲載)。

しかし、「開示」を利益相反問題解決への糸口の一つと考えるなら、場合によっては、有効で一定の役割を担うこともありえます。

その例を示しましょう。表1は、英国医師会員を対象とした比較調査の結果です。会員医師に対していくつかの同一論文を送付し、評価してもらいましたが、その際、利益相反の申告がある論文とない論文とをランダムに振り分けて送付しました。その結果、利益相反の申告がある論文を読んだ医師は、申告のない論文を読んだ医師よりも、重要性、妥当性、有効性そして信憑性の点で統計学的に有意に低くその論文を評価しました。

* パブリックシチズン 医療研究グループ

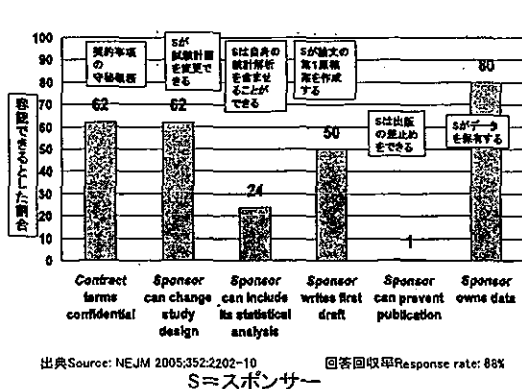


図1：米国大学医学部研究管理者に対する調査

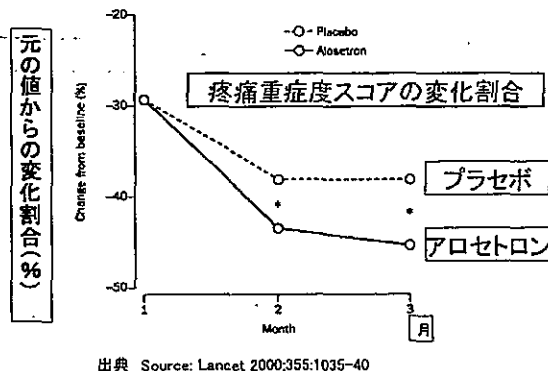


図2：アロセトロンの有効性を誇張したグラフ

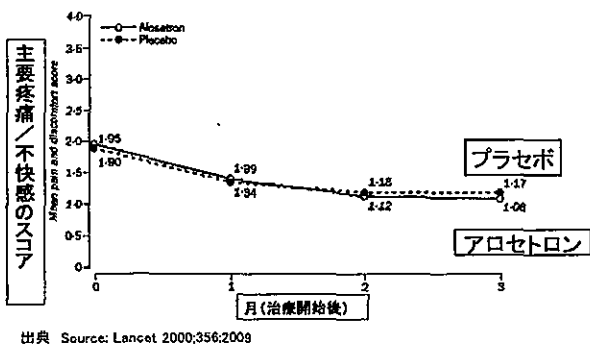


図3：アロセトロンの有効性がないことを示すグラフ

・英国医師会員に対して利益相反の記載のある論文と記載のない論文をランダムに配布して、リンク付けを依頼(スケール:1~5:最低~最高)

利益相反	あり	なし
面白さ	3.06	3.21
重要性	3.03	3.29
適切性	3.13	3.44
妥当性	2.82	3.16
信頼性	3.20	3.49

出典 Source: BMJ 2004;328:742-3

表1：ランダム化比較試験の利益相反開示と評価

b. 診療における利益相反

臨床医が関与する利益相反も非常によくみられます。米国医師会のある調査(重み付回答率58%)によれば、前年における製薬業界との付き合い関係は次のような結果でした。：サンプル薬品の提供(78%)、飲食物の提供(83%)、文化行事ないしスポーツ観戦のチケット(7%)、会議への招待(35%)、コンサルティング契約(18%)、講演依頼(16%)などであった。また、以上のいずれかに何らかの付き合いがあった者を総合すると、その総数は94%に上りました(図4)。

米国内科医会は、製薬業界からの贈物を受け取る可否かを判断する基準の一つとして次のようなことを考慮すべきだとしています。“このやりとりについて患者はどのように思うだろうか？国民はどう思うだろうか？もしこの関係がメディアを通して暴露されたら私はどのように感じるだろうか？”これらの資金提供を公にすることが、これらの疑問を検討する一法になることでしょう。

製薬業界から医師への資金提供を公表するように最初に義務づけたのは、バー

モント州とミネソタ州でしたが、私たちはこれら両州でその公表に関する調査を行ってみました(表2)。

かなりの過小報告はあるものの、多額の贈り物があることが明らかになり、バーモント州では過去2年で101万ドル(約1億円)、ミネソタ州では過去3年で2240万ドル(約23億円)が公表されました。金額の点では講演費用が一番多く、贈答件数からすると、研修のための費用が最多数を占めました(図5)。

これらの2つの州では、報告の過程でなおかなりの欠落が残っています。たとえば、ある年には、企業から1年で合計何百万ドルが報告されたのに、その後の年には全く報告がないなど、先にも述べたとおり、過小報告が高率にみられます。

また、回答様式が標準化されていないため、単なる医師と贈り物の寄せ集め情報に過ぎないことになっています。報告義務の免除項目が多いことや(例えば、サンプル薬や調査研究費など)、一般の人々からデータへのアクセスが困難な点も問題です。

バーモント州では、私たちはデータにアクセスするために提訴しなければならなかったし、ミネソタ州のデータを入力するためには、ミネアポリスへ自ら旅行する必要がありました。

c. 教育における利益相反

私たちは「医療マーケティングとメディア」という雑誌に掲載されたデータを用いましたが、これは医学教育・サービス提供企業(Medical Education and Services Suppliers: MESSs)と呼ばれる多数の会社について調査した結果を記述したものです。

この雑誌では、123のMESSsを特定してアンケート調査を行い、そのうち80社(65%)が調査に回答しました。それらのうち財務資料を提供してくれたのは、42社(回答80社の53%または判明しているMESSs123社の34%)だけでした。とはいえ、これらの会社では、1999年に6億4,300万ドルの収入があり、その内訳は症例検討/抄読会(週例~月例の部門ごとの総合カンファレンス)の設営準備に1億1500万ドル、医学シンポジ