

オセルタミビル（タミフル）の基礎的知見について

NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック） 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（中外製薬およびロッシュ社）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）の脳中濃度は、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、いずれの脳中濃度も血中濃度よりも低かった、とした。

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。

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、脳中濃度（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、この脳中濃度は、死亡しなかったラットの脳中濃度である、死亡したラットの脳中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中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、教えられない旨連絡があった。

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の執行停止の申し立て」をしたため、開示が実現しなくなった。

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中濃度について

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中濃度（平均値）は、最高で926ng/mL (ng/g)すなわち、0.926 μ g/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中濃度（平均C_{max}）が測定され、その平均脳中濃度が45 μ g/gであった。したがって0.926 μ g/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 $^{\circ}$ C）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倍もの脳中濃度になれば、中枢抑制を起こしうることを十分推察させる。

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 $^{\circ}$ C、300mg/kgでは1 $^{\circ}$ C、1000mg/kgでは2 $^{\circ}$ Cあまり低下していた。5週齢ラット100mg/kgの脳中濃度は、中外製薬のトキシコキネティクス（TK試験）の結果から推定すると、7日齢で非致死ラット脳中濃度（45 μ g/g）の約400分の1（0.11 μ g/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（NEU1＝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132 μ g/mLであった。これはモル濃度で表すと約0.5mMで

あり、NEU 1-4 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、NEU 1-4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。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、臨床治療用量のたかだか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る。

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・遷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 syntases, 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・遷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に移行し、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⁵⁾。

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⁹⁾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/31/4/638/_pdf
- 6) 中外製薬, タミフルカプセル75（予防）の資料（薬承認情報集）
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
原著: <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（タミフル）群に精神障害が多発, TIP「正しい治療と薬の情報」, 23:75-76, 2008