

オセルタミビル（タミフル）の害 作業班に開示された因果関係を示唆する知見について (T I P 「正しい治療と薬の情報」22(12)：136-138、2007より)

NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック） 浜 六郎

2007年4月4日に開催された薬事・食品衛生審議会・医薬品等安全対策部会安全対策調査会[1]で、タミフルと突然死や異常行動との因果関係見直しのための基礎および臨床作業班が作られ検討が行われ、数度にわたり中間結果[2-6]がマスメディアに提供され報道されてきた。しかし、マスメディアが報じるこれら作業班の中間結果は、いずれも、タミフルと突然死や異常行動との因果関係を示す知見は得られなかったとされている。

ところが、公表された情報を公表されている範囲で詳細に検討するかぎり、むしろ、因果関係を支持する結果がいくつか得られているのである。

本稿では、これらを紹介するとともに、そのギャップがなぜ生じているのかについても明らかにする。主な問題点とそのまとめは以下のとおりであり、むしろ因果関係を支持する結果となっている。

まとめ

- 1)未変化体オセルタミビル（OT）の脳中濃度が計算ミスであったとされたが、訂正データを用いると、離乳前ラットの脳中濃度は、成熟動物脳中濃度の約64倍（Cmax）あるいは31倍（AUC）であり、訂正データを用いる方が死亡や症状との相関関係が強かった（相関係数はそれぞれ $r=0.992$ 、 $r=0.999$ ）。
- 2)幼若動物が死亡したのは偶発的としたが、これは最低用量（300mg/kg）でのことであり、500mg/kg以上では偶発的といえない死亡が生じ、「瀕死状態」が認められている。しかし、分母（投与動物数）と分子（死亡数）、さらに、症状の詳細も示されていない。メーカーに問合せたが開示できない旨回答があった。これまでの結果（死亡も症状も用量-反応関係が明瞭）を覆すどころか補強するデータである。
- 3)オセルタミビル(OT)の排出トランスポーターがP-糖タンパク（P-gp）であることを認識させる実験結果がメーカーの実験（in vitro）でも得られている。
- 4)オセルタミビルカルボキシレート（活性型オセルタミビル：OCB）の哺乳類ノイラミニダーゼに対する活性阻害を示唆するデータが得られている。50mMで臨床的に問題となる阻害活性は認められなかったとしているが、10mM程度から低下傾向が認められるので、50mMでは十分低下している可能性がある（Liらの研究でも遺伝子多型のある場合には0.175mM程度で活性阻害）。

5)重症異常行動に関する臨床調査（後ろ向き調査）でタミフル服用者が60%であったことから、タミフルとの関連を示すデータが得られなかったとされた。しかし、対照群のないこの方法では関連を示すことは不可能で、むしろ、関連のあるデータを関連なしという印象を与えることが可能である（実際、ランダム化比較試験で初日のみ嘔吐が有意であったが、この方法を用いると、嘔吐者全体の61%がタミフル服用者であった、と表現される）。

1) OT脳中濃度の計算ミスを補正しても約64倍（Cmax）

ロッシュ社が以前公表していたタミフルのラット TK 試験（トキシコキネティクス）の実験結果に計算ミスがあったと報道された。公表されたロッシュ社の情報[7]によれば、脳のサンプルすべての OT および OCB 濃度が10倍高く計算されていたこと、さらには、幼若ラットの OT の脳中濃度が50倍高く計算されていたという。

この情報を元に再計算したところ、7日齢ラットの脳中濃度は成熟ラットの脳中濃度の64倍（Cmax）、あるいは31倍（AUC）と推測された。血中濃度（Cmax）に対する脳中濃度（Cmax）の割合は、成熟ラットでは約8%に過ぎないが、7日齢ラットでは81%に達していた。成熟ラットの血中 Cmax に比し、7日齢ラットの脳中 Cmax は5.2倍に達していた。

修正前のデータをもとにした脳中 OT 濃度と死亡割合との相関係数（r）は0.961、有症状割合との相関係数は $r=0.998$ であったが、修正データでは、それぞれ0.992、0.999と、より強い相関を認めた。（TIP誌では紙面の都合で割愛したが、元になったデータを資料1として示す）

2)幼若動物の死亡は偶発的ではない

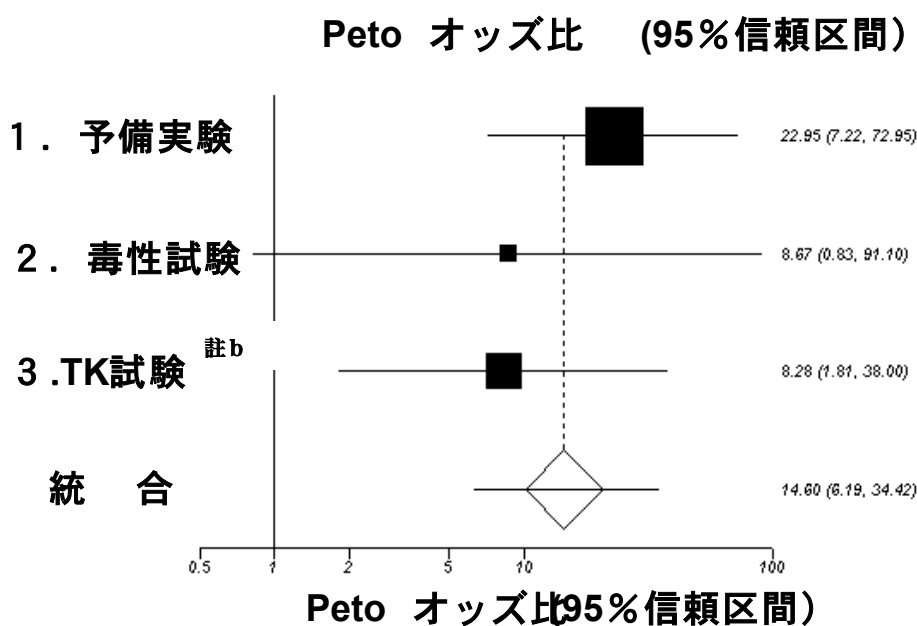
今回の実験では、前回と異なりオセルタミビルの用量で、0、300、500、600、700、850、1000mg/kg（前回同様にリン酸オセルタミビルの用量で表すとそれぞれ、0、394、657、788、920、1117、1314mg/kg となる）を7日齢のラットに単回経口投与した。42日齢の成熟ラットには1000mg/kg を経口投与した。成熟ラットでは死亡は認められず、7日齢ラットでは最低用量（300mg/kg）で1匹死亡、500mg/kg 以上の用量で死亡例が認められたことが記載されている。

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。そのため、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。理由は、1)未だ最終化されていないこと、2)論文として公開されず、3)厚生労働省とワーキンググループ以外には一切情報を開示していない、というものであった。

500mg/kg 以上では偶発的とはいえ死亡が生じていたことを意味する。これまでの結果は、図1に示した。3つの1000mg/kg 群（オセルタミビルとして761mg/kg）の死亡の統

合オッズ比 (Peto Odds Ratio) は 1.60 (95%信頼区間 6.19-34.42) である。何度か紹介してきたように、死亡割合も有症状割合も用量-反応関係が明瞭であり、極めて高い脳中濃度-反応関係もある。それと矛盾する結果は出ておらず、したがって、これまでの結果を覆えずどころか、むしろ補強するデータになっていると考えられる。

図1 オセルタミビル3毒性試験における死亡オッズ比のメタ解析
(7日齢ラット、1000mg/kg 群：註 a)



註 a：リン酸オセルタミビルとして 1000mg/kg (オセルタミビルとして 761mg/kg 経口)

註 b：第3実験では対照群の死亡が示されていないが、他の実験ではいずれも対照群の死亡は0であったので、実験群と同数で死亡0として計算した。

3) OTの排出トランスポーターとしての P-糖タンパク(P-gp)

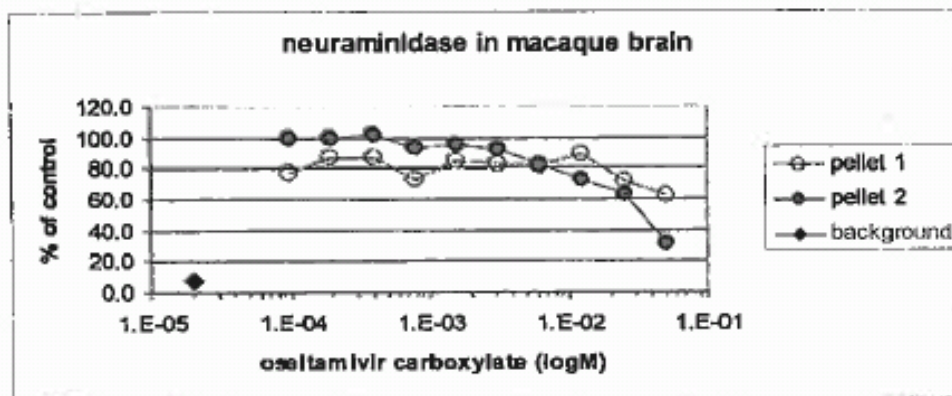
メーカーでは in vitro の実験をし、OTはマウスおよびヒト P-gp の良好な基質であり、P-gp 阻害剤であるベラパミルにより完全に阻害されることを確認した。他のトランスポーターの基質にはならなかった。これらの結果から、血漿中に対する脳内濃度比が低い理由は、OTが「P-gpにより脳から排出されるためと考えられる。」と結論した[3]。

4) OCBの哺乳類ノイラミニダーゼに対する活性阻害を示唆するデータ

OCB が 10mM まで[3]、あるいは、50mM まで[4]は、哺乳類ノイラミニダーゼに対する活性阻害を示すデータは得られなかった、とされている[3,4]。しかし、図2に示すように、いずれの画分のノイラミニダーゼ活性も 50mM では阻害されている。とくに膜画分のノイラミニダーゼは、グラフを読む限り、対照群の 30% 台にまで低下しており、濃度-反応関係も明瞭である。

Li ら⁸⁾ は、OCB によるノイラミニダーゼ NEU 2 活性阻害の K_i 値は、遺伝子多型のある場合（感受性の高いヒト）では 0.175mM、野生型で 0.432mM であったと報告している。少なくとも細胞質型のノイラミニダーゼ NEU 2（メーカーが実験したいずれの画分のノイラミニダーゼとも異なる）の活性が、この程度の濃度の OCB で 2 分の 1 に低下することが示された。したがって、臨床的にも問題になりうる。

図2 活性体オセルタミビル（OCB）濃度と脳中ノイラミニダーゼ活性
（メーカー資料[3,4]より）



カニクイザル脳から得られたマイクロソーム画分 (pellet 1) 及び膜画分 (pellet 2) のノイラミニダーゼ活性。各点1例の結果であり、反復測定なし。バックグラウンド補正なし。

5) 公表された臨床調査は有意の差あるデータも無意味にする方法

重症異常行動に関する臨床調査（後ろ向きで、しかも対照群のない調査）の結果が 12 月 16 日に示された[6]。重症異常行動を示した 137 人中、タミフル服用者が 82 人、非服用者 52 人、不明 3 人であった。約 60% がタミフルを服用していたが、約 40% はタミフルを服用していなかった。このことから、「インフルエンザで異常行動が起こりうること

が分かった。薬が直接何かを起こしているという可能性は小さいことを示唆するデータ」
との、内山真医師（作業部会メンバー）の意見を紹介しつつ、タミフルとの因果関係が否定されたかのような報道がなされている（どのマスメディアもほぼ同じ論調）。

しかしながら、もともと、この調査は後ろ向き調査であるうえ、対照群もなく、タミフルと他の薬剤の使用実態に関するデータもない。したがって、この方法では関連を示すことは基本的に不可能である。むしろ、上記のコメントにあるように、たとえ関連のあるデータであっても、関連なしという印象を与えることが可能である。

例えば、小児に対してタミフルを治療目的で使用したプラセボ対照ランダム化比較試験の結果[12-a]で初日のみ嘔吐が有意に多かった（前号表4[9]）。

1日目の嘔吐の頻度は、プラセボ群 517 人中 16 人 (3.1%)に対して、タミフル群 515 人中 51 人 (9.9%)、オッズ比 3.4 (95%信頼区間 1.9-6.1) (p=0.000009)、NNH=15 であった。すなわち、タミフルは初日には確実に嘔吐を増加し、15 人に 1 人がタミフルによって嘔吐を起こしたことが示されている。

2 日目以降の嘔吐はそれぞれ 32 人 (6.2%) と 26 人 (5%) で有意差がなく、初日と 2 日目以降を含めて全体でも、嘔吐はそれぞれ 48 人 (9.3%) と 77 人 (15%) となり、オッズ比 1.7 (1.2-2.5) で、有意に嘔吐が高頻度となった。

ところが、今回の方法で集計すると、嘔吐した子は、合計 125 人で、そのうち 77 人 (61.6%) がタミフルを服用し、38.4%はタミフルを服用していなかった、というように表現しうる。

したがって、このデータに対して同じ論法を用いると、インフルエンザでも嘔吐が生じうるということが分かった。薬が直接何かを起こしているという可能性は小さいことを示唆するデータ」ということになる。

p 値が 0.000009、オッズ比 3.4 (95%信頼区間の下限が 1.9) という高度の関連のあるデータが関連なしとされてしまうのである。

参考文献

- 1) 平成19年度第1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
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/04/s0404-2.html> (2007.4.4)
- 2) 平成19年度第2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
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/s0616-2.html> (2007.6.16)
- 3) 平成19年度第4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
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/11/s1111-2.html> (2007.11.11)
- 4) **第3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/2007/11/s1121-7.html> (2007.11.21)
- 5) 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4回）

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/12/s1210-6.html> (2007.12.10)

6) 第4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/2007/12/s1216-1.html> (2007.12.16)

7) 中外製薬株式会社、オセルタミビル幼若ラット試験成績における脳中濃度について (平成19年12月10日) : Web上には公開されていない情報。

8) [Li CY, Yu Q, Wei L](#), et al. 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.* 2007 Apr;17(4):357-62.(ただし考察については異論あり)

9) 浜六郎、オセルタミビルの害ー主要な2タイプとその発症機序の考察(1)ーTIP「正しい治療と薬の情報」22(11) : 121-127、2007