

特集 データ公開キャンペーン

タミフル：薬剤の秘密データに挑む戦い

BMJ2012;345doi : 2012 年 10 月 29 日

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e7303>(Published)

引用は : BMJ2012;345 : e7303 で

デイヴィット・ペイン (David Payne)

BMJ 編集委員 bmj.com dpayne@bmj.com

著者所属 : ロンドン WC1H 9JR BMJ

抗インフルエンザ剤オセルタミビルは、ロシュ社に何十億ポンドもの利益をもたらしたのに、なぜ患者や医師に完全な臨床データを公開しないのか？ BMJ 誌のデータ公開キャンペーンの一環として、BMJ 誌は今週、この目的のために新しいウェブサイト立ち上げた。

デイヴィット・ペイン (David Payne) が報告する。

今週、本誌は現在実施中のデータ公開キャンペーンの一環として、医師や患者が、オセルタミビル (タミフル) の完全データを入手可能にするよう、ロシュ社を説得することを目的とする専用のウェブサイト立ち上げた。

この新サイト (www.bmj.com/tamiflu) では、研究者トム・ジェファーソン (Tom Jefferson) が、ロシュ社が分析 (2003 年発表) に用いた試験の未公開データ (セット) を、最初にロシュ社に求めた 2009 年 9 月に遡って、E メールと手紙を掲載している[1]。

ジェファーソンは、健康成人でのノイラミニダーゼ阻害剤のコクラン共同レビューを更新するために、2009 年 10 月までに、データを必要としていた。ロシュ社は当初、すべてのデータは公表しないと約束する機密合意に署名するよう、ジェファーソンに求めた[2]。

その後、同様のメタ解析を実施している独立したインフルエンザ専門グループから連絡があり、対立を避けたいということを理由に、ロシュ社は情報提供を拒否した。またロシュ社は、自社の研究報告書が規制当局と共有されていることも付け加えた。ジェファーソンはロシュ社に対して次のような E メールを送った。

「現在、私以外の多くの人々がインフルエンザ治療に関する試験をレビューすることに関心を持っていることは分かります。」

「しかし、なぜそれが排他主義につながるのか、あるいはなぜ、コクランレビューを更新しようという私たちの計画と御社がおっしゃる別の研究グループの計画の間に対立が生じるのかは理解できません。」

(データの提供がないまま) 2009 年 10 月の締め切りは過ぎてしまった。2 か月後、BMJ 誌に掲載されたコクランレビュー[3]には、効果を主張する根拠となっている 10 件のランダム化比較試験のうち 8 件は一度も (ピアレビュー雑誌に) 出版されなかったことがないため、これらの証拠は信頼できないと書かれた。また出版された研究 2 件は、ロシュ社の出資により実施され、ロシュ社の社員とロシュ社に雇われた外

部専門家によって執筆されたものであった。レビューは次のように締めくくられている。

「優れたデータが不足しているため、オセルタミビルによるインフルエンザの合併症予防に関する今までの研究結果は信頼できなくなった。この不確実性を解決するためには、独立したランダム化試験が必要である。」

インフルエンザの世界的流行におけるオセルタミビルの使用を支持できるかどうかを分析しようとしたコクランの試みが、いかなる障壁にぶつかったかについては、この論文と同時に出版された **BMJ** 誌の調査・分析記事に説明されている [4,5]。

2009年12月、ロシュ社は10件の試験の完全な研究報告を医師と科学者が入手できるようにすると約束した [6]。しかし今年(2012年)10月、**BMJ** 誌編集長フィオナ・ゴッドリー (Fiona Godlee) は、(ロシュ社の) 取締役会役員のジョン・ベル (John Bell) に宛てた手紙の中で、ロシュ社が臨床試験報告のすべてをまだ提供していないことを念押しした [2]。ゴッドリーはベルに対して次のように述べた。

「タミフルはロシュ社に巨大な商業的成功をもたらしてきました。何十億ポンドもの公的資金がタミフルに費やされましたが、その効果と安全性の根拠は、適切かつ不可欠な独立した調査がまだなされず明らかにされないままです。」

「国際的に尊敬される科学者、臨床医であり、英国の臨床研究のリーダーであるあなたに、ロシュ社の取締役会の同僚を感化するように懇願する次第です。」

ロシュ社はまだ公式には返答していない。Eメールのやり取りは、全ての人が見ることができるように www.bmj.com/tamiflu に現在、公開されている。

すべてのEメールが、**BMJ** 誌の緊急対応システムを用いてJPEG形式とPDF形式でアップロードされている。それは時系列に表示され、読者はコメントを送信することで議論に参加することができる。また、2009年のH1N1インフルエンザの世界的流行の初期に遡って、オセルタミビルに関する出来事の主要な展開を読者に思い出させる、対話式の年表もある。

説明義務

www.bmj.com/tamiflu のウェブサイトによって、読者は公衆衛生の意思決定と政策における、よりしっかりと説明義務と責任を強いる試みを目撃することができる。**BMJ** 誌は今後、この調査と関連した別のキャンペーンを立ち上げる予定である。

ジェファーソンの同僚で、米国ボルティモアのジョン・ホプキンス大学、博士課程修了の研究者ピータ・ドシ (Peter Dohsi) は、bmj.com/tamiflu を、オンラインの公開状に等しい価値があると表現している。

彼は、「私は、シンプルな公開状ほど価値あるものはないのではと思います。読者は、あたかも舞台劇のように、通信文を見ることができます。一方が説明義務を強く要望しているのに、もう一方がそれに関わることを拒否しているのです。実際に役者らがどのように演技しているのか見ることができます。このような行動が見えるようにすることで、おそらく、実際に事態がどのように進展したかを知ることができるでしょう。」と述べている。

「何十年も、産業界と規制当局は、両方で共用されるデータは機密で企業秘密と

して扱われるという合意（法律により、またあるときには暗黙の了解）のもとで働いてきた。」

「もしデータが入手可能になっていれば、バイオックス（ロフェコキシブ）やセレブレックス（セレコキシブ）、アバンディア（ロシグリタゾン）のような薬害が、おそらくもっと早く発見されていたでしょう。つまり、これらの政策が、非常に有害な結果を数多くもたらしてきたことに現在、私たちは気づいているのです。」

また、コクラングループと世界保健機構（WHO）[7]、米国疾病管理予防センター（CDC）[8]とのやり取りもリストになっている。

WHO とのやり取りは、2012年2月のジェファーソンからのEメールで始まる。彼はWHOの科学者に対して、WHOのどのようなレビュー過程で2011年3月にオセルタミビルを「必須薬」リストに加えることになったのか、質問している。レビュー過程で、ノイラミニダーゼ阻害剤の製造者に、出版されていない試験データを求めたのか？「オセルタミビルがインフルエンザの蔓延を制限できるという証拠はない」というコクランの結論から、WHOの科学者らは何を得たのか？

WHOはジェファーソンに対して、現在、インフルエンザウイルス感染の臨床マネジメントの標準ガイドラインを開発しているところである、と回答した。また、オセルタミビルに関するレビュー1件を含めたいくつかのエビデンス・レビューを示し、ピアレビューされた医学雑誌にまもなく掲載されるよう手配されていると述べた。レビューが発表される際には、ジェファーソンにその旨を連絡すると約束した。

2012年2月7日にCDCのウェブサイトに掲載された記事「インフルエンザの抗ウイルス剤治療に関するCDCの推奨に変更はない」に対して、（ジェファーソンは）6項目の詳細な質問をし、文書による回答を求めた。この時のCDCとのEメールによるやり取りも掲載されている[9]。

たとえばなぜ、CDCは未公表データを考慮しなかったのか？

CDCはロシュ社に未公開データを求めたことがあるのか？

CDCは、オセルタミビルがインフルエンザの蔓延を阻止することができるという証拠を持っていたのか？

CDCのこの記事では、ランダム化比較試験のレビュー結果は、抗ウイルス剤治療がインフルエンザの重篤な合併症を減らすかどうかという疑問に対して完全な情報を提供しないかもしれない、という見解をとり続けている。

しかしもう一方で、「ランダム化比較試験のレビューは、・・・(中略)・・・オセルタミビルによる早期治療が下気道の合併症のリスクを減らすという臨床的な有益性を一貫して認めている」との考えをもとりに続けている。

ジェファーソンもドシも、CDCの回答に良い印象を受けなかった。そして、5通のフォローアップのEメールを送って、CDCに再三回答を求めた。

米国食品医薬品局（FDA）はタミフルの効果はわずかなものだと言っている、とジェファーソンから BMJ 誌に先週連絡があった。「にもかかわらず、WHO と CDC は、この薬剤を大規模に使用するよう推進している。WHO はタミフルを必須薬の一つに加えて、アスピリンやペニシリン、コーチゾン並みに位置づけた」と彼は話している。

「CDC はタミフルの使用を大規模に推奨し、ご存知の通り、世界中の政府が実質上 WHO のアドバイスに従って備蓄を行った。」

「私たちは、これらの決定が正確にどの証拠に基づいていたのかを調べようとしていた。だから質問をした。そして WHO と CDC に、私たちのレビューを見たのかどうか、そしてどう考えているのかを質問したのである。」

「読者は、私たちが受けた妨害を見ることができるようでしょう。実際に、WHO と私とのやり取りを見ていただくと、WHO が私の質問に対して一つも答えていないことが分かるでしょう。」

「政治家は問題を無視し、行政当局や規制当局、そして産業界に対して責任義務を果たすように要求をしませんでした。」

少なくとも英国では、この事態が、今まさに変わろうとしている。先週、保守党の国会議員で一般医でもあるサラ・ウォラストン（Sarah Wollaston）が、データ欠如の問題を国会で取り上げました。保健大臣のノーマン・ラム（Norman Lamb）は、「本当に重大な問題」と自ら言及し、臨床試験のデータ入手の問題について専門家と議論するために会合を持つことに合意した[10]。

ジェファーソンに、会合する予定があることを伝えた E メールの中で、ウォラストンは次のように述べた。「実は有益性がないか、最悪の場合は、害をもたらすようなデータがあるのを知りながら製薬会社が意図的に隠したような薬剤を備蓄したために 2009 年の国民保健サービス（NHS）総予算の 200 分の 1 もの額が費やされたということを示すことができれば、これは確実にデータ公開キャンペーンの大きな転機になるでしょう。」

<タミフル年表>

1997 年 10 月：米国食品医薬品局が、成人のインフルエンザ治療のためのオセルタミビルを承認

2002 年 5 月：WHO がその関連機関とともに、インフルエンザの監視と管理に関する世界的な新指針を展開する。指針の一部には、インフルエンザ治療のための抗ウイルス剤の国レベルでの備蓄が含まれていた。

2003 年 7 月：カイザーらが、インフルエンザ関連の下気道の合併症へのオセルタミビルの効果についてのメタ分析を発表[1]。レビューには、製造者ロシュ社からの未公開データが用いられた。

2005 年 10 月：トリインフルエンザ H5N1 が世界的に広がったため、国際連合は世

界的流行が 500 万人から 1 億 5000 万人の死亡を引き起こしえると警告

2006 年 7 月：コクラン共同計画が、健康な成人男性のインフルエンザ予防と治療のためのノイラミニダーゼ阻害剤（NI）に関する最初のレビューを実施。レビューには、カイザーのメタ分析からのデータも含まれる。コクラン共同計画は、「NI は効果が低いため、季節性インフルエンザの管理にルーチンで用いられるべきではない。深刻な流行や世界的大流行の場合、NI は他の公衆衛生対策とともに使用されるべきである」と結論。

2009 年 5 月：H1N1 インフルエンザ（豚インフルエンザ）がメキシコで発生し、世界的に広がる。

2009 年 6 月：WHO がインフルエンザの世界的大流行を宣言。H1N1 亜型は、死亡率約 10%の 1918 年のインフルエンザの世界的大流行も引き起こし、新しい世界的大流行の死者数は何百万人にもなるという恐怖をもたらす。WHO の指針に従って、世界中の政府は（2009 年の価値で）69 億ドルを費やし、オセルタミビルの備蓄を始めた。

2009 年 7 月：林敬次氏（日本、小児科医）がカイザーのメタ分析についての質問でコクラン共同計画に連絡をとる。林は、（カイザーの）レビューは、ロシュ社から内密に提供された未公開かつピアレビューのないデータに基づいていることを指摘。

2009 年 10 月：コクラン共同計画のトム・ジェファーソンが、ロシュ社にデータを求めた。ロシュ社はデータを差し出すが、データだけでなく、合意そのものまでを機密に扱うことを条件とした。コクランはこれを拒否。

2009 年 12 月：BMJ 誌が欠如しているデータを集める。BMJ 誌がロシュ社に対して、すべてのデータを科学的調査のために提供するように求めた。同時に、WHO 内の利益相反に関する調査が発表され、インフルエンザの世界的流行計画の指針の作成者らとロシュ社の繋がりが明らかになった。コクランチームが、ロシュ社がカイザーに提供した未公表データは除いたデータで再度メタ解析した。チームによれば、オセルタミビルがインフルエンザ患者の合併症を減らすことを示す証拠は得られなかった。

2011 年 1 月：コクラン共同計画が、欧州医薬品庁がオセルタミビル承認の根拠としたデータを得るために、当局に連絡をとる。

2011 年 4 月：欧州医薬品庁が、コクラン共同計画に 25,453 ページの臨床試験報告書を送付する。

2012 年 10 月：科学的調査のためにデータを公表すると約束したにもかかわらず、ロシュ社はデータを提供していない。