

国際グループの 最新の研究結果で

浜 六郎

タミフルの無効と害が証明される

本誌では、2004年以来、タミフルを何度も取り上げてきました。世の中は「のど元過ぎれば熱さ忘れ」「人の噂も75日」とでもいいたげに、今冬もインフルエンザで医師にかかれば、タミフルなどが当たり前のように処方されました。

しかし、タミフルの効果に関する疑問、タミフルによる突然死や異常行動などの害の問題は、何ら解決していません。むしろ、今が最も重要な時期にさしかかっているといえるでしょう。

今が重要なとき

「今が最も重要な時期」というのは、一つには、タミフル服用後に突然死や異常行動の後に事故死した遺族・家族が被害救済を求めて国(医薬品医療機器総合機構)を提訴している裁判が佳境にさしかかっているからです。

もう一つは、コクラン共同計画のノイラミニダーゼ阻害剤検討チームは、これまでにないきわめて信頼性の高い方法で検討してきましたが、その結果が2014

年3月中に公表される予定だからです。

筆者は、2010年1月から、このコクラン共同計画の研究グループに参加し、共同して検討を加えてきましたが、その研究結果は、これまでの常識を覆すことになると思われます。インフルエンザの治療に重大な変更が加えられるようになることを期待しています。

コクラン共同計画のシステマティック レビューの報告は膨大ですので、その研 究結果の概略を解説します(報告書主要部 分は、薬のチェックは命のチェックインター ネット凍報版に掲載予定)。

信頼性の高い方法で分析

これまでのシステマティックレビューは、出版された臨床試験データに基づいて行うのが一般的でしたが、今回コクラン共同計画のノイラミニダーゼ阻害剤検討チーム(以下、検討チーム)が検討した方法は、出版された論文ではなく、メーカーが実施し、国の承認の根拠となった臨床試験の総括報告書をすべて収集して、それらをもとにした分析でした。

「これまでにないきわめて信頼性の高い方法」というのは、このように、コクラン共同計画においても全く新しい方法を用いたからです。

効果は見かけだけ、害は確実

「これまでの常識を覆すことになる結果」というのは、タミフルやリレンザの効果についても、また、害についてもいえます。

まず効果は、インフルエンザの治療においても予防においても、見かけ上だけであり、意味のある効果はなかったからです。

治療に用いた場合の効果は、症状改善までの時間がわずか1割程度早まるだけで、インフルエンザによる脳症や肺炎などの合併症や、そのための入院は減らす

ことができませんでした。予防については、適切な方法による予防効果は証明されませんでした。見かけ上減ったのは、薬剤の影響でウイルス感染が検査で検出されにくくなった結果です。

その一方、害については、精神神経系の害が明確に認められ、免疫の抑制が明瞭で、糖尿病や、腎障害、心臓に対する悪影響もあることがわかりました。日本で公表されている申請資料概要だけでは不明であったのに、治験総括報告書の詳細が検討できたために判明したことも少なくありません。

インフルエンザには毎年世界中の多数の人々がかかります。2009年の流行時には「パンデミック」と恐れ、これを契機に、世界では何千億円、何兆円もの費用をかけてタミフルなどが備蓄されるようになりました。ところが、それは無意味であるだけでなく、むしろ危険である可能性が大きいことを示した今回のシステマティックレビューの持つ意味は、たいへん大きいと思います。

3月中に公表される予定のこの結果について、その要約を、平易な言葉によるまとめから紹介したいと思います。一部、文章の表現上、不十分な点も残されていますので、そのような場合には、注釈をつけて解説します(2014年3月15日記)。

コクラン共同計画システマティックレビューの報告

タイトル:成人および小児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 【平易な言葉による要約】

成人と小児のインフルエンザへのタミフルおよびリレンザ使用の臨床試験に関する規制 当局の情報

オセルタミビルは、世界保健機関 (WHO)の必須薬剤モデルリストに収載され、多くの国で備蓄されています。これは、流行が拡大しつつあるウイルスに適合したワクチンが利用可能になるまでの季節性ならびにパンデミックとなったインフルエンザの治療および予防のためとされています。

本レビューのアプローチ

このレビューは、抗ウイルス剤のザナミビルとオセルタミビルのこれまでのレビューを更新し、別々に報告されていた成人と小児の報告を併合したものです。用いた情報は、メーカーが規制当局に提出した臨床試験の報告書(治験総括報告書)と規制当局のコメントです。規制当局のコメントです。規制当局のコメントや報告を「規制情報」と呼ぶことにしています。

治験総括報告書は、その薬剤の販売の

承認を得るための根拠となるもので、非常に詳細な内容を含む未公開の膨大な報告書です。プロトコル(臨床試験計画書)や、詳細な方法、結果が含まれています。現在のところ、治験総括報告書は、メーカーと規制当局のみが閲覧することができる機密情報です。

なぜこのアプローチが必要だったのか?

このレビューの以前のバージョンでは、 (レビュー対象とした) 出版された臨床試験 の報告データに矛盾を認め、それが未解 決のままであり、かなりの程度の出版バ イアスが認められたのです。

その結果、私たちは雑誌記事に掲載されたデータを使用せずに、当該薬剤が承認を取得する過程で作成された文書を用いることに決めました。英国、米国、欧州医薬品庁(EMA)、日本などの規制当局(注1)に文書の公開を求め、長期にわたるメディアキャンペーンの結果、メーカーが規制当局に提出した治験総括報告書を入手できました。このようにして、通常

のインフルエンザに罹患した成人や小児 を対象にしたプラセボ対照ランダム化比 較試験の情報を検証することができたの です。

私たちがこれらの規制当局の合計で16 万ページを超える資料を検証した結果、これら試験の多くに、計画、試験の実施、報告、情報の入手可能性という様々な点において重大な問題があると結論付けました。

私たちが発見したこと

私たちは、合計 46 件のランダム化比較試験(オセルタミビル 20 件、ザナミビル 26 件)のデータを検討しました。その結果、試験計画そのものに、試験結果の信頼性に関わるような多くの問題点が見つかりました。

両薬剤とも、インフルエンザ様疾患(検査で確認あるいは未確認の例を含む)の症状の持続時間を1日未満短縮することが分かりました。オセルタミビルの治療試験に登録したすべての被験者のデータによると、オセルタミビルは入院には影響を与えませんでした。ザナミビルの試験では入院に関して報告がありませんでした。

肺炎や気管支炎、中耳炎や副鼻腔炎などのインフルエンザの合併症については、 試験文書の症例報告書式をみると、その 報告は信頼性に欠けていました。報告書 式には、肺炎の診断基準がきちんとして いませんでした。

規制当局のコメントによれば、試験対象者の追跡日誌が欠落しているという問題点が指摘されていました。喘息の小児では、症状軽減までの時間短縮の効果は認められませんでした。

予防を目的とした試験では、オセルタミビルとザナミビルは、個人や家庭における(見かけ上の)症候性インフルエンザのリスクを減少させました(注2)。無症候性インフルエンザやインフルエンザ様疾患では、効果を示すエビデンスは認められませんでした。しかしながら、これらの結果は、試験の実施方法に問題があったため(注2)、確実な結論を導くことは不可能です。

オセルタミビルを使用すると、吐き気 や嘔吐、頭痛、腎障害、精神症状などが 多く生じていました。頭痛や腎障害、精 神症状は予防の試験で認められたもので

注1: 筆者が厚労省に請求した治験総括報告書は不開示とされ、その取り消しを求める裁判でも、企業の正当な競争上の利益が害される、との理由から不開示とされた。欧州規制当局の対応と著しく異なる。 **注2**: ウイルス量は不変でも検査(培養と抗体上昇)は陰性化しやすいため、効果は見かけのみ。 す。心臓への影響は微妙で、心臓関連の一般的症状を軽減するかもしれない一方、心臓の拍動に重大な問題を誘発する可能性があります(注3)。

ザナミビルの成人を対象にした治療の 試験では、有害事象リスクの増加は認め られませんでした。小児を対象にしたザ ナミビル治療試験では、害についての証 拠は乏しいものでした。

他の調査結果との一致点

合併症に対する効果を示す十分な証拠がないことは、米国食品医薬品局(FDA)による両薬剤への評価が思わしくないという結果と合致しています。

FDAは、両薬剤の(添付文書上での) 効能について、予防についても治療についても、インフルエンザに伴う症状の緩和効果に関する主張のみを承認していて、ヒト・ヒト間のインフルエンザウイルスの伝染や肺炎予防効果などの他の効果については許可していません。FDAは、両剤の全体的な効能は「modest: 控えめ、軽度」と記載しています。

作用の仕組みについて

臨床試験結果やその他種々の知見を合わせると、インフルエンザに伴う症状の改善は、インフルエンザウイルスの複製を阻害するオセルタミビルの作用とは関係がなく、むしろ(抗ウイルス作用をもつ)オセルタミビルカルボキシレートが(ウイルスではなく、用いた人の細胞に作用して)免疫反応を抑制し、炎症性サイトカインの誘導が抑制された結果であることが示されています。

中枢神経系の抑制剤としてのオセルタミビルによる低体温(解熱)を起こす作用も、使用した人の症状の軽減に役立っているかもしれません。ウイルスの伝染を阻害したり、合併症を減らしたりするというオセルタミビルの効能に関する(メーカーの)主張は、私たちが入手できたデータのいずれによっても、裏づけることはできませんでした。

メーカーが主張する「インフルエンザウイルスに対する特異的」との作用機序は、臨床的な証拠とは一致していません。(はまろくろう:内科医、本誌編集委員)

注3: タミフルが心臓関連の一般的症状を軽減したというのは、心臓系の有害事象として、頻脈や動悸などといった自覚症状が少なかったからです。しかし一方、致死的不整脈につながる心電図の変化(QT 延長)が認められました。タミフルには心拍減少作用もあります。発熱をした場合には通常頻脈になりますが、それは必要があってのことで、その際に頻脈が少ないのは、都合がよいとはいえません。むしろ、自覚症状の減少も、心電図の変化も、どちらも人にとっては不都合な害反応と考えられます。