

### タミフルの効力と害：ECDCはコクラン報告の重要知見を見逃している

ECDC（欧州疾病予防コントロールセンター）は、2016年2月17日、「インフルエンザの治療と予防のためのノイラミニダーゼ阻害剤に関する意見書（案）」[1]について、広く意見を聴取すると発表した。この意見書（案）では、主に最近のシステマティックレビューとメタ解析を検討しており、コクラン・ノイラミニダーゼ阻害剤チームが実施したシステマティックレビューとメタ解析（以下、コクラン報告）と、ECDCが重視したDobsonらによるシステマティックレビュー（以下、D報告）が主に検討された。

Hamaら[2]（英文）は、上記ECDC意見書（案）の専門家のアドバイスや意見は、コクラン報告中、最重要な所見を誤引用したり、無視したり、中枢神経抑制作用につ

いて何ら考慮しないなど、多くの欠陥を有している、との意見書を提出した。ノイラミニダーゼ阻害剤の効力と害に関する非常に複雑な問題点に関して、徹底的な総合的検討を加えたうえでの意見である。その内容は多岐にわたるので、詳細は、web資料[2]を参照してほしいが、特に重要な項目について、要約して紹介する。

#### 参考文献

- 1)ECDC 意見書（案）: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/neuraminidase-inhibitors-flu-consultation.pdf>
- 2) Hama R, Jefferson T, Henehgan C. Comments on the ECDC's Expert Opinion (2016-3-13): (英字版 Medcheck TIP No.4 参照) <http://www.npojip.org/english/MedCheck/medchecktip.html>  
コクラン報告と Dobson 報告は、ECDC 意見書（案）の参考文献のそれぞれ [14] と [17]

### ECDC 意見書（案）へのコクランチームのコメント：

浜六郎、トム・ジェファーソン、カール・ヘネガン 2016.3.13

#### 結論と要旨

タミフル（一般名オセルタミビル）などノイラミニダーゼ阻害剤に関する ECDC の専門家グループによる意見書（案）は、私たち（以下、コクランチーム）がシステマティックレビューの結果と考察において最も重要と考えた知見について、誤解 / 曲解があり、多くの問題点を有している。ECDC の専門家グループに対して、コクランチームのレビュー結果を再度精読されるよう、強く勧めたい。

疫学的研究（註：特に前向きのコホート研究とそのシステマティックレビュー）からの知見は重要であり、考慮しなければならない。基礎医学的な知見についても、ノイラミニダーゼ阻害剤による効力と害の機序を理解するために、きわめて重要である。

人はもともと体内にノイラミニダーゼを持っている。ノイラミニダーゼ阻害剤は、インフルエンザに感染し服用した人（宿主）の体内のノイラミニダーゼの作用を阻害することにより、免疫システムや、代謝系（高血糖や糖尿病）、腎臓、心臓および神経細胞など、さまざまな細胞の機能を障害する。このため、さまざまな臓器・システムに障害が生じ、害作用と密接に関連している。

タミフルには中枢神経系の抑制作用と刺激作用があるがリレンザ（一般名ザナミビル）にはない。このことが、タミフル使用後に、その使用と密接に関連した異常行動や、呼吸抑制に伴う突然死が生じうる要因である。

ECDC のような公的な団体が、コクラン・レビューが見出した重要な知見を退けて、製薬企業が資金提供したシステマティックレビューの結果と一致する結論を導き出したことは、奇異である。なぜなら、ECDC が評価しているシステマティックレビューは、プロトコルが存在せず、レビューした試験のバイアスの危険度評価もしていない、

#### ECDC 意見書（案）の問題点

ECDC に提出したコクランチームの意見書から、主な項目とその要約を紹介する。50 番までの文献番号は、ECDC の意見書（案）の引用文献番号と同じ、51 番以降は、コクランチームが新たに引用した文献番号である。

#### システマティックレビュー方法の問題点と治療試験の効力の解析結果について

・**基本的問題点**：ECDC の意見書（案）の見解はほぼ D 報告 [17] の結果に基づいている。しかし、D 報告は、コクラン報告 [14] と異なり、予防試験のレビューなし、プ

ロトコルなし、エビデンスの質の評価もなし。標準的レビューと言えない。

・**抗体産生低下でインフルエンザ偽陰性者がタミフル群に多くなる** [51] ため、効力の解析のためには、ITT 集団を用いなければならないが、D 報告は、検査陽性のインフルエンザ集団 (ITI 集団) を用いて解析しており、この手法は間違いである。

・**D 報告は高用量群を解析に用いていない**ため、高用量で多くなっていた入院や精神症状、つまり用量 - 反応関係があった項目の所見を見逃している。

・**入院について**、D 報告では、高用量群は採用せず、入院した実患者数を用いて解析し、ノイラミニダーゼ阻害剤使用群で入院が有意に減少したとしたが、コクラン報告では、高用量群も含めて、全ての入院歴を解析した結果、有意差がなかった。

・**肺炎については**、レントゲンで確認される肺炎、入院を要する肺炎は減少しなかったため、真に効いたとはいえない。

・**検査で陰性のインフルエンザ様疾患に対する効力**は、タミフルでは適切なデータがなく不明。リレンザでは効力があつた。したがって、ノイラミニダーゼ阻害剤の効力はインフルエンザに特異的なものではない。

・**予防試験のシステマティックレビュー**については、タミフルの「偽陰性効果」と、ウイルス量を減らさないという実験結果 [14,54] についての考察が不十分であった (後述の予防試験における効力参照)。

### 治療試験における害反応に関して

・**抗体産生について**：コクラン報告 [51] では、治療試験を解析した結果、4 倍以上 HI 抗体が上昇し、オッズ (上昇 / 非上昇の比) がタミフルで 18% 低下していたことがわかった。動物では感染防御に必要な、呼吸器粘膜の IgA 抗体が 80% 低下し、5 分の 1 になる [55-58]。リレンザも高用量なら抗体産生を低下する [59,60]。抗体産生低下のため、インフルエンザ再感染が複数報告されている [61,62]。

・**QT 間隔の延長**に関するコクラン報告の重要な知見を、ECDC は完全に無視した。動物実験 [63-65] と人 [14] で、オセルタミビル・カルボキシレート (OC) の血中濃度増加と一致して QT が延長する。

### 予防試験における効力について

・**タミフルを使うとインフルエンザ感染の検査が「偽陰性」**となる。予防効果を判定するためには、インフルエンザ様疾患を指標にすべきである。欧米のタミフルの RCT では必要なデータが報告されていなかった。比較しうるデータが報告されていた日本の試験 [66] を分析すると、イン

フルエンザ様疾患の罹患率は、タミフル群 23.9%、プラセボ群 23.5% で全く差がない [67]。したがって、予防にもタミフルは無効である。

### 予防試験における有害事象について

ECDC では、タミフルもリレンザも、治療にも予防にも、また小児にも成人にも用いて、重篤な害が増加したとのエビデンスはなかったと結論したが、私たちは厳しく反論する。

・**精神医学的反応**：タミフルの予防試験のメタ解析で、精神症状がリスク比 1.8、NNTH=94 と高頻度 [14] であつた。治験総括報告書で誤分類をしていた精神症状の例をコクランチームは発見した。精神症状の中には、精神病、コルサコフ精神病、統合失調症、妄想、うつ病、攻撃性など、激しい症状が持続した症例が多数報告されている [14]。また、予防だけでなく治療においても、精神症状とタミフルの間に用量 - 反応関係が認められた [14]。

・**傷害および中毒 (不慮の事故)**：D 報告 [17] では、治療試験でタミフル群に有意に多く認めるとしていた。コクランチームの解析でも、オッズ比 6.54 (Fixed effects, conditional maximum likelihood, Exact Fisher 法で 95% 信頼区間 1.51, 59.34,  $p=0.0051$ ) と、タミフル群に有意であつた。用量反応関係は認めず、予防でも有意の関連は認めなかったが、大部分は中毒ではなく傷害であつた。精神症状の結果としての不慮の事故である可能性があり、重要な知見である。

・**腎臓機能障害**については、タミフル群でプラセボ群の 3 倍報告された [14]。試験前の腎障害者がタミフル群に極端に少なかった (3 分の 1 から 4 分の 1) にも関わらず、である [68]。原因は不明だが、偶然にこのようなことが起きるとは考え難い [68]。

・**高血糖や糖尿病系イベント**が、プラセボ群 0 人に対して、タミフルでは 8 人報告された [14]。

・**頭痛**は、公表論文 [69] では差がないとしていたが、コクラン報告では、明瞭な用量 - 反応関係を認めた ( $p=0.013$ ) [14]。乳児以外の頭痛は、5 か月児に繰り返し認められた大泉門膨隆 [70] と共通した症状であり、タミフル服用により脳浮腫が生じ、脳圧が亢進した結果と考えられる。

### 非ランダム化研究 (観察研究) に基づくエビデンス

・**タミフルと精神神経系害反応との関係**を示唆している疫学的研究として、前向きコホート研究と、そのシステマティックレビューおよびメタ解析がある。

・**日本で実施された前向き 3 件のコホート研究**のメタ解析 [71] では、オッズ比が 1.55 (95% CI 1.21, 1.98;  $P=0.0005$ ) であつた。3 件のうち最大規模のコホート研究 [72,73] では、追跡期間全体 (4 日間) でせん妄のハザー

ド比（多変量調整解析）は、1.5 程度であったが、高頻度に生じる時間帯（21～24 時）では、ハザード比が 5.6（95% CI：1.9,16.1）であった。

・**自発報告**を元にした報告オッズ比（ROR）の検討結果では、10～19 歳男性の異常行動の調整 ROR は 96（77.5-120）であった [75]。死亡に至る異常行動の相対報告比（PRR）は、Rixisk.org[76] のデータ（リレンザ 0 件、タミフル 30 件）を用いると 41.4（ $p < 0.0001$ ）であった。つまり、死亡に至る異常行動はリレンザでは起きないが、タミフルでは起きることを示している。

・**死亡に関する多くの観察調査**で、インフルエンザ罹患後にタミフルを服用すると、死亡率が改善したとの結果が多数報告され、そのシステマティックレビュー [18] の結果が、ECDC の根拠となっている。しかし、いずれの報告も、時間関連バイアスを適切に調整しておらず、改善の証拠とならない。コクランチームが適切な調整を加えたシステマティックレビューの結果 [78] では、死亡率改善効果はなくなっていた。

・**突然型死亡が増加する**：Hama ら [79] は、2009/10 年のインフルエンザシーズンに死亡した患者情報や年齢別処方患者数を、公表データを用いて推定し、死亡率をタミフル使用者とリレンザ使用者で比較した。その結果、全体の年齢調整オッズ比は 1.9（ $p = 0.031$ ）、12 時間以内に急変後死亡した突然型死亡の年齢調整オッズ比は 5.9（ $p = 0.014$ ）であった。12 時間以内に急変後死亡した突然型死亡はリレンザ使用者約 700 万人中 0 人であったが、タミフル使用者約 1000 万人中 38 人、うち 28 人は 6 時間以内に急変しての死亡であった。

・**タミフルは妊婦や胎児、新生児に大きな害**：妊婦に発症から 48 時間以内に用いると重篤な合併症を予防できるという観察調査結果とそのシステマティックレビュー [24] を根拠に、ECDC では妊婦への使用を推奨している。しかし、その最大規模の調査 [33] では、時間関連バイアスが全く考慮されていない。むしろ、自発報告 [76] を用いたタミフルとリレンザの PRR の比較では、タミフルが妊娠、出産、新生児に重大な悪影響があることが示されている。稽留流産（タミフルとリレンザの PRR：8.7、データなし）、子宮内胎児死亡（5.8、0）、分娩停止（11.0、0）、早産（4.9、0）、新生児仮死（11.4、0）、新生児死亡（6.2、0）、死産（5.5、データなし）などであった。

しかも、これらのデータは、動物実験 [63] によって関連が裏付けられている。

### タミフルの作用および害作用の機序に関する議論がなされていない

ECDC はこの点に関して、まったく検討をしていない。

### 中枢に対するタミフルの作用

・**中枢神経系（CNS）**に対して、抑制性にも興奮性にも作用する。

・**ラットの死亡率を高め**、用量-反応関係があった。7 日齢ラットを用いた 5 件の実験 [80-84] の総合解析では、タミフルの用量が 100 mg/kg 増加する毎に、死亡の危険度が 2 倍以上になると推定された（オッズ比 2.26：95% CI: 2.01 - 2.54,  $P < 0.0001$ ）。成熟ラットでも、十二指腸内注入や静脈内投与で、呼吸が停止後に心停止する率が、用量依存的に増加した [85]。

・**タミフルの体温低下作用** [86-89] は、ニコチン性アセチルコリン受容体阻害による [89]。

・**異常行動誘発作用** [90-93] は、主に MAO-A 阻害による [93]。

・**呼吸中枢の抑制以外**にも、さまざまな中枢神経系（CNS）への作用を有する。例えば、感覚系障害、認知障害、意識障害などである [82-84]。

### 宿主のノイラミニダーゼに対する阻害作用

一般に、タミフルはウイルスを少なくして症状を軽くすると信じられている [94] が、米国のタミフルの添付文書 [95] には、そのことは述べられていない。

タミフルは、ウイルス量を減少させることなく、インフルエンザに罹患した宿主の内因性ノイラミニダーゼを阻害する結果、症状を軽減する。このことは、動物実験 [54,96] で明らかである。決定的事実、ノイラミニダーゼのない RS ウイルスに感染した動物の症状をタミフルが改善したこと [96] である。人でも同様である。

抗体産生低下、腎障害、高血糖 / 糖尿病、QT 延長、遅発性 / 持続性精神症状、四肢痛などは、内因性ノイラミニダーゼ阻害作用によると考えられる [14,61,62]。

### ハイリスク者に対する効力、有効性および害作用

ECDC は、高齢者、乳幼児、糖尿病、腎障害、心血管疾患、呼吸器疾患、神経疾患、免疫不全患者などインフルエンザのハイリスク患者にノイラミニダーゼ阻害剤を推奨している。しかし、タミフルなどノイラミニダーゼ阻害剤は、これらの疾患を悪化させるので、ハイリスク患者には害があると考えられ、用いるべきでない。

### 利益相反

ノイラミニダーゼ阻害剤に肯定的評価を与えている研究 8 件中 7 件に利益相反があり、利益相反がない研究 29 件中、ノイラミニダーゼ阻害剤の使用に肯定的な結果を出しているのは 5 件しかなかった [97]。

### 結論（冒頭参照）