

	研究報告の概要	専門家の見解
<p>参考資料2-4-1 Reduction in Sympathetic Nerve Activity as a Possible Mechanism for the Hypothermic Effect of Oseltamivir, an Anti-influenza Virus Drug, in Normal Mice</p>	<p>オセルタミビルリン酸塩(OP)とその活性代謝物oseltamivir carboxylate(OC)の低体温症の有害事象が報告されていることから、マウスにOP及びOCを腹腔内投与(ip)又は脳室内投与(icv)した際の直腸体温を測定し、OP投与時の体温低下作用及びその機序が検討された。その結果、OPip投与(100mg/kg)は体温を低下させ、その作用はニコチン受容体アンタゴニストによって増強された。一方、OC ip投与(100mg/kg)では体温低下は認められなかった。また、OPicv投与(1~25µg)及びOC icv投与(12.5及び25µg)は用量依存的に体温を低下させ、ニコチンicv投与(0.3µg)時の体温低下作用はOPicv投与(3µg)により減弱したが、OC icv投与(3µg)では減弱しなかった。以上より、OP投与による体温低下作用は末梢及び中枢を介すると考えられ、末梢においてはニコチン受容体の作用を抑制することにより引き起こされる可能性が示唆された。</p>	<p>本報告では、OP投与による体温低下作用のメカニズムとして交感神経節におけるニコチン受容体の関与が示唆されているが、ニコチン受容体の作用抑制はip投与ではなくicv投与で検討していること、OPの中枢を介する体温低下作用のメカニズムは解明されていないことから、本報告をもって、OP投与後の体温低下作用のメカニズムが明らかになったとは言い難いと考えられる。OPの副作用として低体温が知られていることから、今後も関連の報告に留意し、情報収集並びに評価していく必要があると考える。</p>
<p>参考資料2-4-2 Outcomes of infants exposed to oseltamivir or zanamivir in utero during pandemic (H1N1) 2009.</p>	<p>日本産婦人科学会の会員が所属する施設において、2009年10月1日から2010年12月31日までの間にオセルタミビル又はザナミビルを投与された妊婦669例(オセルタミビル619例、ザナミビル50例)を対象に、胎児の転帰及び出生時の短期的予後を検討するための前向き調査を行った。その結果、在胎週数22週未満でオセルタミビルを投与された妊婦294例のうち流産が3例(1.0%)認められ、在胎週数36週未満でオセルタミビルを投与された妊婦553例のうち早産が29例(5.2%)認められた。また、オセルタミビルを投与された妊婦から出生した児620例(双子を含む)のうち、先天性心奇形11例を含む先天性奇形が14例(2.3%)認められた。さらに、新生児において一過性頻呼吸、高ビリルビン血症等の有害事象が24例(3.9%)認められた。ザナミビルにおいては、流産及び先天性奇形は認められなかったが、在胎週数36週未満でザナミビルを投与された妊婦47例のうち早産が4例(8.5%)認められた。また、ザナミビルを投与された妊婦から出生した児50例のうち高ビリルビン血症等の有害事象が5例(10.0%)認められた。</p> <p>本研究における流産及び早産の発生頻度はこれまでに報告されている自然発生率*より高くなく、また奇形の発生と投与時の在胎週数との関連は認められないことから、これらの薬剤の妊婦への曝露は児の短期的予後に悪影響を与えないと結論づけられている。</p> <p>* 流産の自然発生率は、Nybo Andersenらの報告では13.5%、厚生省心身障害研究班の報告では14.9%と報告されている。また、早産の自然発生率は、2009年における日本の人口動態統計では5.7%と報告されている。</p>	<p>本研究では抗ウイルス薬の非曝露群が設定されておらず、これらの薬剤の子宮内曝露の安全性を結論づけることは困難であるが、一般的に知られている流産や早産の率より低値であり、現時点で、特段の対応が必要な問題点はないと考えられ、今後も類似の報告及び出生児の長期的予後に関する新たな情報に注視する必要があると考える。</p>

<p>参考資料2-4-3 Effect of double dose oseltamivir on clinical and virological outcomes in children and adults admitted to hospital with severe influenza: double blind randomised controlled trial</p>	<p>重症インフルエンザ患者では、通常用量の2倍量の投与が通常用量での治療に比べて、より奏効するか否かを検討するため、インドネシア、シンガポール、タイ及びベトナムの多施設共同二重盲検無作為化比較試験が実施された。重症インフルエンザの確定診断を受けた1歳以上の入院患者326例が、通常用量群(161例)及び倍量群(165例)に無作為割付けられた。主要評価項目とされた投与開始5日後の鼻腔及び咽頭拭い液検体におけるインフルエンザウイルスRNA陰性の症例の割合は、通常用量群68.2%(105/154例)、倍量群72.3%(115/159例)であり、両群の間で有意差は認められなかった。また、すべての有害事象の発現割合は、通常用量群16.8%(27/161例)、倍量群16.9%(28/165例)であり、両群間で有意差は認められなかった。</p>	<p>本報告の通常用量群のオセルタミビルの用法・用量は本邦の承認用法・用量と同一であり、重症インフルエンザ患者に対するオセルタミビルの倍量投与の有用性は示されなかったことから、特段の対応が必要な問題点はないと考える。また、用量増加に伴う有害事象の発現割合の増加も認められておらず、本報告において新たなリスクは示唆されていないと考える。なお、本研究に組み入れられた326例中、約75%が18歳未満の患者であったが、小児と成人の間で、有効性及び安全性について異なる傾向は認められていないと考える。</p> <p>しかしながら、本報告では、患者が医療機関を受診したのが症状発現5日後(中央値)である。本邦のオセルタミビルの添付文書では「治療に用いる場合には、インフルエンザ様症状の発現から2日以内に投与を開始すること」と注意喚起されており、本報告の内容は、本邦とは異なる医療環境下での試験成績である。</p> <p>したがって、早期受診・早期治療が普及している本邦の医療環境における倍量投与の有用性を、本報告に基づき結論付けることは困難である。現時点で新たな対応は不要と考えるが、今後も同様の報告に注目し、情報収集と評価を行っていくことが必要と考える。</p>
<p>参考資料2-4-4 Association between adverse clinical outcome in human disease caused by novel influenza A H7N9 virus and sustained viral shedding and emergence on antiviral resistance.</p>	<p>中国上海の医療施設において、新型インフルエンザAウイルスH7N9型(A/H7N9型)による感染であるとの診断を受け、当該医療施設に入院前のおセルタミビルによる治療が2日未満であった患者14例から、咽頭拭い液、便、血清等の検体が採取され、ウイルス量の定量及び抗ウイルス薬耐性突然変異の分析結果と疾患の転帰との関連性が検討された。対象患者14例全例が肺炎を発症し、そのうち7例は機械的人工換気が必要となった。当該7例中3例では体外式膜型人工肺(ECMO)による酸素化が必要となり、うち2名が死亡した。ECMOが必要となった3例は、他の患者と比較して、抗ウイルス治療開始後もウイルス量が高値のまま推移し、うち2例では、オセルタミビル及びザナミビルへの耐性をもたらすことが知られているウイルスノイラミニダーゼ(NA)遺伝子のArg292Lys変異が同定され、当該2例(うち1例は死亡)はステロイド療法を受けていた。</p> <p>以上から、2例で見られたNA遺伝子の突然変異の出現は治療の失敗と不良な転帰につながったと考えられる。A/H7N9型ウイルスの抗ウイルス薬耐性の発現が認められたことを踏まえ、今後注意深い観察とパンデミックに対する準備計画を検討しておく必要があるとされている。</p>	<p>本報告で確認された遺伝子変異は、季節性インフルエンザにおいてオセルタミビル及びザナミビルへの耐性をもたらすことが知られているArg292Lys変異であり、A/H7N9型の症例においてもArg292Lys変異がオセルタミビルの効果に影響を及ぼす可能性は考えられる。今回ウイルスの遺伝子変異が検討された症例は8例(うち遺伝子の耐性変異が認められた症例は2例)と少数であることから、本報告をもって、耐性ウイルスの発現傾向の変化や耐性変異が認められた症例での治療効果について議論することは困難であるが、オセルタミビル耐性ウイルスの出現に関しては、引き続き注意して情報収集する必要があると考える。</p>

<p>参考資料2-4-5 Neuropsychiatric adverse effects of oseltamivir in the FDA Adverse Event Reporting System, 1999-2012</p>	<p>精神神経系有害事象 (NPAE) とオセルタミビルリン酸塩 (OP) との関連を検討するため、米国FDAの有害事象報告システムを用いて、1999年10月から2012年8月の間に報告されたNPAEについて、MedDRA (ICH国際医薬用語集) 用語毎の報告数からオッズ比 (ROR) が算出された。その結果、OPの報告数のオッズ比は、高い順に「異常行動 (PT)」29.35、「精神及び行動に現れる症状 (HLGT)」15.36、「譫妄 (PT)」13.50、「幻覚 (PT)」12.00等であった。なお、全報告症例のうち約半数の症例が日本からの報告であった。</p>	<p>NPAEの症状は原疾患のインフルエンザや合併症においても発症することが知られているが、本報告ではこれらの交絡がどの程度考慮できているか明らかにされておらず、解釈には限界がある。また、本報告は、米国FDAの有害事象報告システムを使用しているため、自発報告による報告バイアスは避けられず、特に、日本からの報告が約半数を占めることを見ても、2007年の緊急安全性情報発出及び報道による報告バイアスによる影響も示唆される。以上より、本報告をもって、OP投与とNPAE発現との関連性を評価することは困難と考える。今後も類似の報告に留意し、情報収集する必要があると考える。</p>
<p>参考資料2-4-6 Risk of adverse events following oseltamivir treatment in influenza outpatients, Vaccine Safety Datalink Project, 2007-2010</p>	<p>2007年1月から2010年6月までにインフルエンザ罹患が確認された外来患者の電子データを、米国の8つの医療機関から提供を受け、オセルタミビル投与群と非投与群をマッチングした上で、オセルタミビル投与と精神神経系有害事象発現との関連性が検討された。 その結果、処方後1～7日目のリスク期間における初発の精神系事象の絶対リスクは、オセルタミビル投与群で0.126%、非投与群で0.105%であった (オッズ比=1.21、95%信頼区間 (CI) : 0.74～1.97; リスク差=0.022%、95%CI: -0.035%～0.078%)。また、小児・思春期児童サブグループでは、2～19歳ではオッズ比=1.20、95% CI: 0.37～3.93、10～19歳ではオッズ比=1.50、95% CI: 0.42～5.32であった。</p>	<p>本報告は、レトロスペクティブな検討であるものの、対象患者をオセルタミビル投与群と非投与群をマッチングした上で解析されており、リスク期間における精神系事象の発現傾向を検討した結果としては意義があり、オセルタミビル非投与群と比較してオセルタミビル投与群において精神系事象の絶対リスクの有意な上昇はみられなかったことから、特段の対応が必要な問題点はないと考える。 本報告を以て、現時点で新たな対応は不要と考えるが、今後も同様の報告に注目し、情報収集と評価を行っていくことが必要と考える。</p>