

オセルタミビルリン酸塩の研究報告について

資料2-2

No.		研究報告の概要	専門家の見解
1	<p>参考資料2-5-1 Oseltamivir use and severe abnormal behavior in Japanese children and adolescents with influenza: Is a self-controlled case series study applicable?  Fukushima W, et al. Vaccine. 2017,35(36),4817-4824</p>	<p>廣田班疫学調査(インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究(代表研究者:廣田良夫))の解析で用いられたデータのうち、事故につながったり、他人に危害を与えたりする可能性がある異常行動を発現した35人からデータに欠損のあった7名を除外した28名を対象に、タミフルと異常行動との関連性の評価に自己対照ケースシリーズ(SCCS)手法を用いて、異常行動に対するタミフル効果期間を4パターンに分けて解析が行われた。その結果、4日間の観察期間のうち、タミフル効果期間を初回服用直後からTmax(最高血中濃度)に至るまでの期間、コントロール期間をそれ以外の期間とした場合で、リスク比は4.78 [95%CI:1.81-12.6]であり、さらに、Tmax から最終服用12時間後の期間を解析から除いた場合で、リスク比は29.1 [95%CI:4.21-201]であった。 Fukushimaらは、異常行動がタミフル初回服用からTmaxまでの期間に約30倍発現しやすいことが示されたが、この期間は高熱が観察されるインフルエンザの初期と重なっていること、インフルエンザの発症経過の影響を制御する有用な方法がないことから、インフルエンザ自体による異常行動を否定できないとし、SCCSはタミフルと異常行動との関連を評価する適切な方法ではないとしている。</p>	<p>タミフル服用後における異常行動が発現しやすい期間が、高熱が観察されるインフルエンザの初期と重なっていること、インフルエンザの発症経過の影響を制御する有用な方法がないことから、インフルエンザ自体による異常行動を否定できないし、著者自身が、SCCSはタミフルと異常行動との関連を評価する適切な方法ではないとしていることから、本報告をもって、タミフルと異常行動の因果関係に明確な結論を出すことは困難と考える。</p>
2	<p>参考資料2-5-2 The Relationship Between Oseltamivir and Suicide in Pediatric Patients.  Harrington R, et al. Ann Fam Med, 2018, 16(2),145-148</p>	<p>小児におけるオセルタミビルと自殺との関連性を評価するため、米国全50州の5000万人が含まれる処方データベースを用いて、2009~2013年の各インフルエンザシーズン(10月1日~4月30日)に自殺関連事象を発現し、かつ、発現時年齢が1~18歳の21,407例を対象に自己対照ケースクロスオーバー解析が行われた。自殺関連事象の直前の10日間をCase periodとして、Case periodから順に10日間ずつ遡った各期間をそれぞれWashout 1、Control period1、Washout 2、Control period2...とし、Case periodと同一のインフルエンザシーズンから最大で4つのControl periodが設定された。オセルタミビルの曝露を外来の薬局処方として評価した結果、Case periodにおけるオセルタミビル曝露のオッズ比は0.64 [95%CI:0.39-1.00]であり、インフルエンザ非発症に対するインフルエンザ発症かつオセルタミビル服用無しのオッズ比は0.63 [95%CI:0.34-1.08]であった。</p>	<p>本報告からはオセルタミビルの曝露又はインフルエンザ発症が自殺関連事象の発現リスクを増加させないことが示唆されており、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>
3	<p>参考資料2-5-3 Severe abnormal behavior incidence after administration of neuraminidase inhibitors using the national database of medical claims.  Nakamura Y, et al. J Infect Chemother. 2018, 24(3),177-181</p>	<p>2010/2011シーズンから2013/2014シーズンの4シーズンを対象期間とし、インフルエンザ様疾患罹患時に異常行動を示した症例に関する情報と、レセプト情報に基づいたインフルエンザ患者数及び各ノイラミダーゼ阻害剤の処方数を用いて、薬剤毎の重度な異常行動発症率について検討を行った。その結果、「急に走り出す」及び「飛び降り」といった最も重度な異常行動の100万人当たりの発症率は、ノイラミダーゼ阻害剤使用患者では、オセルタミビルで3.5及び7.2(5~9歳群、10~19歳群、以下同順)、ザナミビルで0.8及び2.8、ラニナミビルで2.8及び2.9、ペラミビルで0.0及び27.7であり、ノイラミダーゼ阻害剤使用なし患者では8.7及び13.2であった。Fisherの正確確率検定の結果、5~9歳でザナミビルを使用した場合及び10~19歳でザナミビル又はラニナミビルを使用した場合と比べ、ノイラミダーゼ阻害剤使用なしの場合で発症率が有意に高かった。</p>	<p>抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無又は種類にかかわらず、インフルエンザ罹患時には、異常行動を発現した例が報告されていること、及び異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応について添付文書に記載し注意喚起している。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>

★2018年5月及び7月の安全対策調査会において、全ての抗インフルエンザウイルス薬で整合性のある注意喚起とするべきである旨、ご審議をいただいたことから、当該注意喚起の内容が適用される2018/2019シーズン以降の報告(2019年度以降の安全対策調査会で報告するもの)においては、本資料を掲載しない予定です。