

オセルタミビルリン酸塩の研究報告について

	研究報告の概要	専門家の見解
<p>参考資料3-4 Oseltamivir服用により精神症状をきたした一症例における薬物動態学および薬理遺伝学的原因解析</p>	<p>本薬服用により精神症状を発現した15歳女児の血漿及び脳脊髄液中薬物濃度の測定、並びに薬物動態関連遺伝子(カルボキシエステラーゼ(CES)1A及び有機アニオントランスポーター(OAT)3)及び副作用感受性遺伝子(シアリダーゼ(NEU)2)の解析を行った。本薬最終投与154時間後の血漿中に1.545ng/mLのOSTC(活性代謝物)が検出されたが、本薬は検出限界(0.5ng/mL)以下であった。脳脊髄液中には活性代謝物及び本薬のいずれも検出されなかった。血漿中活性代謝物濃度はシミュレーションの結果、正常人よりも100倍以上高かったが、CES1のhaplotypeはCES1A1/1A3のホモ接合体であり、また、OAT3の遺伝多型は認められなかった。一方、NEU2については、本薬による阻害Ki値の低下が報告されているR41Qがヘテロ接合体で検出された。以上より、本症例における精神症状には、本薬及び活性代謝物の血漿中濃度上昇による脳内暴露量の上昇とNEU2に対する感受性の増大が関与していることが推察されたとされている。</p>	<p>本報告では、本薬による精神症状の発現には、NEU2に対する感受性の増大が関与している可能性が示唆されているが、検討された症例数は1例のみであるため、本薬による精神症状とNEU2に対する感受性の関連を一般化することはできないと考える。また、本薬の精神症状と本薬及び活性代謝物の血中濃度との関連が示唆されているが、本症例では活性代謝物の血漿中濃度が上昇していると推定されたものの、CES1のhaplotypeは一般的なタイプであり、また、OAT3の遺伝多型は認められなかったこと、脳脊髄液中には活性代謝物及び本薬のいずれも検出されておらず、血中薬物濃度上昇と精神症状の関連については評価困難である。以上のことから、本報告をもって、本薬による精神症状発現の薬物動態学的及び薬理遺伝学的要因が明らかになったとは言い難いと考え、今後同様の研究報告に注目していく。</p>
<p>参考資料3-5 High Doses of Oseltamivir Phosphate Induce Acute Respiratory Arrest in Anaesthetized Rats</p>	<p>オセルタミビルリン酸塩(OP)投与後に発生する重篤な有害事象の1つとして、心肺停止による突然死が報告されている。突然死の病因を調査する目的で、迷走神経切断・麻酔ラットを用いてOPが血圧及び呼吸に及ぼす影響が検討された。 その結果、自発呼吸ラットにおいて、OP静脈内投与(30~200mg/kg)により、用量依存性の血圧低下及び徐脈の誘発が確認された。呼吸抑制については、増量により顕著になり、OP静脈内投与(200mg/kg)では呼吸停止が起こった。また、OP(500~1000mg/kg)の十二指腸内投与では心肺停止に至った。さらに、人工換気ラットにおいてOPを静脈内に投与した際には、一過性の横隔神経放電頻度低下が認められ、150~200mg/kg投与では、投与直後に横隔神経放電の停止が認められた。一方、OPの活性体(OC)の静脈内投与(100~200mg/kg)では、呼吸及び血圧に大きな影響を及ぼさなかった。以上より、OP投与がラットにおいて中枢性の呼吸機能抑制を引き起こすことが明らかとなり、OPによる心肺停止とインフルエンザ感染患者の突然死との関連性が示唆されたとされている。</p>	<p>S. Kimura, et al.の報告では、OPが中枢性の呼吸機能抑制を引き起こすことが示唆されているが、本報告で呼吸停止が現れた用量は、ヒトでの臨床用量(2mg/kg)と比較し、薬物毒性における種差を考慮しても約10倍の高用量であること、また実際に臨床で使用される投与経路とも異なることから、この試験成績をもってOP投与により実臨床の場で呼吸停止が発現するとは言い難い。また、迷走神経切断・麻酔ラットにおいてOPの高用量投与が呼吸機能抑制を引き起こすことは示されたが、迷走神経切除による生体の正常な反射機構の除去及び麻酔下という特殊な条件下で呼吸への影響を検討していることから、本報告をもって、OP投与後に発生する突然死の病因が明らかになったとは言い難いと考え。</p>