

## オセルタミビルリン酸塩の研究報告について

資料2-2

	研究報告の概要	専門家の見解
<p>参考資料2-3-1 Safety of oseltamivir in infants less than one year old: Prospective surveillance during the 2004-2005 influenza season in Japan</p>	<p>国内において、2004年12月から2005年3月までの間にインフルエンザと診断された1歳未満の患者を対象に、治療実態及びオセルタミビルリン酸塩の安全性について、前向きな調査を行った。日本外来小児科学会又は日本小児感染症学会の会員が所属している219施設(198診療所、21病院)から登録され、1,663例が収集された。1,663例を治療薬なしの症例(グループA、30例)、オセルタミビル投与症例(グループB、1,284例)、抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例(グループC、349例)に分けて検討したところ、有害事象発現率はグループAで26.7%、グループBで30.0%、グループCで21.5%であり、グループBではグループCと比較して有意に高かった。副作用発現率は、オセルタミビル投与症例(グループB)では6.7%であり、抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例(グループC)での0.9%と比較して有意に高かった。オセルタミビル投与症例での主な副作用は下痢、低体温、嘔吐及び発疹であった。</p>	<p>本報告では、オセルタミビル投与症例では抗インフルエンザウイルス薬以外の薬剤投与症例と比較して、有害事象や副作用の発現頻度が高くなることが示唆されている。しかしながら、オセルタミビル投与症例には体温が39℃を超える重症例が多く、38℃未満の軽症例が少なかった等の患者背景の違いがあること、抗インフルエンザ薬以外の薬剤の併用等の詳細が不明であること等から、本報告をもってオセルタミビル投与により副作用の発現頻度が高くなると結論づけることは困難である。なお、下痢、低体温、嘔吐及び発疹は、現行添付文書の「その他の副作用」の項に既に記載していること、また、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項において「1歳未満の患児(低出生体重児、新生児、乳児)に対する安全性及び有効性は確立していない。」と注意喚起しており、本報告において、現時点で更なる注意喚起が必要な事象はなかったことから、今後も類似の報告に注意し、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2-3-2 &lt;速報&gt;2013/14シーズンに札幌市で検出された抗インフルエンザ薬耐性A(H1N1)pdm09ウイルス</p>	<p>2013/14シーズンのA(H1N1)pdm09ウイルスの抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス(2013年12月27日まで)において、札幌市の5例の患者から分離されたA(H1N1)pdm09ウイルス5株について、遺伝子解析による薬剤耐性マーカーの1次スクリーニングを行ったところ、5株全てがノイラミニダーゼ蛋白にH275Y変異をもつことが明らかになった。それら5株について薬剤感受性試験を実施したところ、5株すべてオセルタミビルリン酸塩及びペラミビル水和物に対して耐性を示すことが確認された。なお、これら5株は、ザナミビル及びラニナミビルに対しては感受性を保持していた。また、札幌市で発生した重症インフルエンザ症例1例から分離されたA(H1N1)pdm09ウイルスについても遺伝子塩基配列の解析を行った結果、H275Y変異をもつことが明らかになった。これら札幌市で検出された計6株は、いずれも散発例からの検出であり、各々の患者間で直接の感染伝播はなかったと判断された。また、6例の患者は検体採取前に抗インフルエンザ薬の投与を受けていないことから、患者体内で耐性ウイルスが選択された可能性は否定された。</p>	<p>本報告は2013/14シーズンのうち2013年12月27日までの札幌市における抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランスの速報であり、限定的な情報であることから、本報告をもって、耐性ウイルスの発現傾向について議論することは困難である。しかしながら、国立感染症研究所のIASR(最終更新日2014年9月8日)によると、2013/14シーズンのH275Y変異をもつ耐性株検出率は4.2%と報告されており、過去4年間のシーズン(2009/10シーズンから2012/13シーズン)における検出率(0%~2.0%)よりも高値であったことから、インフルエンザの診療にあたっては、今シーズンの流行株の種類や耐性株の出現状況について最新の情報を収集し、適切な薬剤を選択する必要があると考える。</p>

	研究報告の概要	専門家の見解
<p>参考資料2-3-3 Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments</p>	<p>オセルタミビルの有効性及び安全性に関して検討するため、欧州医薬品庁とRoche社から総括報告書入手したオセルタミビルの臨床試験83試験のうち、データの信頼性及び完全性の点から抽出した海外無作為化プラセボ対照比較試験20試験(治療試験15試験、予防試験5試験)を対象にシステマティックレビューを行った。その結果、治療試験では症状緩和までの時間が短縮されたが、入院率に差は認められず、合併症リスクの減少は認められなかった。一方、予防試験では症候性インフルエンザ発生率の減少が認められたが、無症候性インフルエンザに対する予防効果は認められなかった。また、悪心、嘔吐、頭痛、精神症状及び腎イベントの発現リスクが増加した。</p>	<p>本邦承認時の国内臨床試験における有効性評価は、治療についてはインフルエンザ罹病期間(全ての症状が改善するまでの時間)、予防についてはインフルエンザ感染症の発症(発熱及び症状が2つ以上認められ、ウイルス分離又は抗体価の上昇により確認)抑制効果を指標としており、本報告でもこれらと同様の評価項目に関しては有効性が認められている。また、悪心、嘔吐、頭痛、精神症状及び腎イベントについては国内添付文書において既に注意喚起を行っている。以上より、本報告をもって対応する必要性はないと考えるが、今後もリスク・ベネフィットバランスに注目する。</p>