

オセルタミビルリン酸塩の研究報告について

No		研究報告の概要	専門家の見解
1	<p>参考資料4-1 Oseltamivir Blocks Human Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor-Mediated Currents Muraki K, et al. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2015, 116, 87-95</p>	<p>神経型ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) に対する、オセルタミビル (OP) 及び活性代謝物であるオセルタミビルカルボキシレート (OC) の直接作用を調べるため、ヒト末梢神経由来神経芽腫細胞株IMR32細胞及びヒト $\alpha 3 \beta 4$ nAChR発現系HEK細胞を用いて、ホールセルパッチクランプ法によりニコチン誘発性電流の遮断作用を検討した。その結果、いずれの実験系においてもOP (3~100 μ M) は濃度依存かつ可逆的にニコチン誘発性電流を遮断し、また、内因性ニコチン性アゴニストであるアセチルコリン (5 μ M) によって誘発される非不活性化電流も遮断した。一方、OCはいずれも遮断しなかった。 以上のことから、OPがnAChRのチャネル孔内の特定の部位に結合することにより、nAChRを遮断する可能性が示唆された。</p>	<p>本研究は、マウスにおいてOPが抗ニコチン作用により低体温を引き起こす可能性が報告されている一方で、nAChRでのOPによるリガンド置換が示されなかったとの報告があることから、OPのnAChRに対する作用を <i>in vitro</i> にて検討したものである。本報告では <i>in vitro</i> にてOPがニコチン誘発性電流を遮断することが示されたが、$\alpha 3 \beta 4$ nAChRと低体温との関係、$\alpha 3 \beta 4$以外の nAChRサブタイプへの作用、<i>in vivo</i> への外挿性は不明である。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>

2	<p>参考資料4-2 The administration of oseltamivir results in reduced effector and memory CD8+ T cell responses to influenza and affects protective immunity</p> <p>Marois I, et al. The FASEB Journal, 2016, 29, 973-987</p>	<p>オセルタミビル(OP)による治療がインフルエンザに対する免疫応答及び防御免疫の誘導に及ぼす影響について、インフルエンザ感染マウスを用いて検討された。生理食塩水投与と比較し、OP投与では、感染8日後の肺における活性型のCD8陽性T細胞数並びにインフルエンザウイルスペプチドNP及びPAに特異的なCD8陽性T細胞数が減少したが、縦隔リンパ節のこれらCD8陽性T細胞数に差は見られなかった。また、生理食塩水投与と比較し、OP投与では、感染60日後の肺における組織滞在型のエフェクターメモリーCD8陽性T細胞(T_{EM})数、並びにインフルエンザウイルスペプチドNP及びPAに特異的なエフェクターメモリーCD8陽性T細胞(NP T_{EM}、PA T_{EM})数が減少し、縦隔リンパ節におけるNP T_{EM}及びPA T_{EM}数も減少した。さらに、生理食塩水投与と比較し、OP投与では、感染60日後に異種ウイルスにより二次感染させると、二次感染4日後の肺におけるNP T_{EM}及びPA T_{EM}数が減少したが、縦隔リンパ節では差は見られなかった。生理食塩水投与と比較し、OP投与では、二次感染4日後にマウスの症状の悪化(体重減少)及びインフルエンザウイルス排除の遅延が見られたが、一次感染無治療マウスとの比較では悪化及び遅延は見られなかった。また、生理食塩水投与と比較し、OP投与では感染21日及び60日後の抗インフルエンザ抗体の産生がそれぞれ1/5.7及び1/2.4に減少したが、力価は1:40を超えていた。</p> <p>以上より、OPによる治療は、自然免疫、液性免疫及び獲得免疫応答に影響を及ぼし、特に一次感染時にインフルエンザ特異的なCD8陽性T細胞の肺への動員を減少させ、その後の感染においては症状を悪化させる可能性が示唆される。</p>	<p>本報告では、OPによる治療が、一次感染時にインフルエンザ特異的なCD8陽性T細胞の肺への動員を減少させることが示され、さらに二次感染時での動員も減少することが示唆されているが、一次感染後の抗インフルエンザ抗体力価は1:40を超えており、二次感染時の体重減少及びインフルエンザウイルス排除の遅延は一次感染無治療マウスほどではなかった。OPによる治療が免疫応答等へ及ぼす影響については限定的と考えられるが、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4-3 Analysis of Neuropsychiatric Adverse Events in Patients Treated with Oseltamivir in Spontaneous Adverse Event Reports</p> <p>Ueda N, et al. Biol.Pharm.Bull, 2015, 38(10), 1638-1644</p>	<p>精神神経系有害事象(NPAEs)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(FAERS)を用いて、2004年1月から2013年3月までに報告されたNPAEsについて、ロジスティック回帰モデルにより調整報告オッズ比(ROR)を算出し、性別及び年齢による影響を検討した。その結果、男女とも0~9歳、10~19歳では20歳以上と比較してNPAEsの調整RORが有意に高かった。また、「異常行動(PT)」の調整RORについて、男性患者では20歳以上と比較して10~19歳で有意に高かったが、女性患者では20歳以上と比較して0~9歳、10~19歳いずれも有意差はみとめられなかった。</p> <p>以上より、若年の男性患者に対してOPが投与される際には、NPAEs及び異常行動の発現に十分な注意が必要である。</p>	<p>NPAEs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。本報告は自発報告を用いた研究であるため症例毎のOP投与とNPAEsとの因果関係評価は行われておらず、また、自発報告による報告バイアスは避けられない。以上より、本報告をもって、OP投与とNPAEs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>

4	<p>参考資料4-4 Oseltamivir produces hypothermic and neuromuscular effects by inhibition of nicotinic acetylcholine receptor functions :comparison to procaine and bupropion</p> <p>Fukushima A, et al. Europeanjournal ofpharmacology;2015,762,275-282</p>	<p>オセルタミビル(OP)は神経のニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)機能を阻害し、低体温を引き起こすことが考えられることから、マウス又はラットを用いて体温、心血管機能、神経筋伝達に及ぼすOPの作用を、神経型及び筋型nAChRを阻害することが知られている局所麻酔薬のプロカイン(Pro)、及びそれらnAChRの阻害に加え低体温作用が知られている禁煙薬のBupropion(Bup)と比較した。その結果、生理食塩水投与と比較し、いずれの薬剤も高用量(OP100mg/kg、Pro86.6mg/kg、Bup86.7mg/kg)腹腔内投与では深部体温が低下し、静脈内投与では低血圧及び徐脈の誘発がみられた。また、OP低用量(10~30mg/kg)皮下投与ではニコチン腹腔内投与誘発性の低体温作用を抑制した。さらに、いずれの薬剤も単独投与では神経筋攣縮を阻害しなかったが、d-ツボクラリンによる筋弛緩作用の増強作用が認められた。以上の結果は、OPの低体温作用が褐色脂肪組織に分布する交感神経節でのnAChR機能阻害作用に起因するという説を裏付けるものであるとともに、OPがエステル型局所麻酔薬と同様の非選択的イオンチャネル阻害作用を示す可能性があることを示唆するものである。</p>	<p>本報告ではOP投与による交感神経節のnAChR機能阻害作用が示唆されているが、深部体温の低下はいずれの薬剤でも高用量投与でみられていること、Bupの低体温作用における神経型及び筋型nAChR阻害の関与が不明なこと、ニコチンの体温低下作用における末梢交感神経での寄与は低いとされていることから、本報告をもって、OP投与後の体温低下のメカニズムが明らかになったとは言い難いと考え。また筋弛緩作用についてはd-ツボクラリンによる筋弛緩作用の回復期という特殊な条件下で検討しており、非選択的イオンチャネル阻害作用を示す可能性については限定的であるが、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>
---	--	--	--