

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5-1 抗インフルエンザウイルス薬と異常行動 大日 他 医薬ジャーナル,2016,vol.52,No.10,89-93</p>	<p>インフルエンザ様疾患罹患時に異常行動を示した症例の使用薬剤に関する情報と、レセプト情報に基づいた処方薬剤毎のインフルエンザ患者数を用いて、薬剤毎の異常行動発症率について検討を行った。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、「飛び降り」及び「急に走り出す」の重度な異常行動を10～19歳の年齢群で集計した結果、ノイラミニダーゼ阻害剤使用患者の100万人当たりの重度の異常行動の発症率は、オセルタミビルで7.2、ザナミビルで2.8、ラニナミビルで2.9、ペラムビルで27.7であり、ノイラミニダーゼ阻害剤使用なし患者では13.2であった。厳密検定の結果、10～19歳では、ザナミビル、ラニナミビルを使用した場合より、使用なしの場合の発症率が有意に高かった。いずれのノイラミニダーゼ阻害剤の使用例においても異常行動が報告されていること、またノイラミニダーゼ阻害剤の使用のない場合においても異常行動が報告されていることから、薬剤の有無に関わらず保護者への注意喚起は必要である。</p>	<p>本研究では、10～19歳の年齢群におけるオセルタミビルを含む各ノイラミニダーゼ阻害剤使用患者と、ノイラミニダーゼ阻害剤使用なし患者の異常行動の発症率が比較検討されているが、「使用なし」の患者はレセプト情報での「処方なし」の患者とされており、処方されたもの実際に薬剤を使用しなかった患者が「使用なし」に含まれていないことから、インフルエンザ罹患時の異常行動の発症と使用薬との関連について結論付けることは困難である。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>
2	<p>参考資料5-2 有害事象自発報告データベース(JADER)によるインフルエンザ治療薬と精神神経症状の関連についての検討 上田 他 第26回日本病院薬剤師会東海ブロック学術大会、平成28年度日本薬学会東海支部例会; D-9</p>	<p>ノイラミニダーゼ阻害剤は、精神神経症状を引き起こす可能性があると考えられていることから、医薬品医療機器総合機構が公開している有害事象自発報告データベース(JADER)を用いて、2004年4月から2014年7月までを対象期間とし、ノイラミニダーゼ阻害剤と精神神経症状の関連性を検討した。共変量として報告年及び年齢を用いたロジスティック回帰モデルにより算出した調整報告オッズ比(ROR)は、オセルタミビルリン酸塩(OP)を含むいずれのノイラミニダーゼ阻害剤においても調整RORの95%信頼区間(CI)の下限値が1を超えており関連性が示唆された。OP及びザナミビルにおける10-19歳の男性患者での調整ROR[95% CI]は各々66.9[50.3-88.9]及び107.1[78.8-145.7]と高値を示した。以上より、ノイラミニダーゼ阻害剤を服用している10-19歳の男性において精神神経症状の注意深いモニタリングが必要である。</p>	<p>精神神経症状は原疾患のインフルエンザを含め様々な要因で発症することが知られている。本報告は詳細不明であるが自発報告を用いた研究であるため、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投与と精神神経症状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>
3	<p>参考資料5-3 2015/16シーズンに検出されたオセルタミビル・ペラムビルに強い耐性を示すインフルエンザウイルス 高下 他 第48回日本小児感染症学会総会・学術集会;D-1-23</p>	<p>2015/16シーズンの抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス(2016年7月1日まで)において、日本国内で分離されたA(H1N1)pdm09ウイルス2383株を解析した結果、H275Y耐性変異をもつオセルタミビル・ペラムビル耐性ウイルスが45株(1.9%)検出された。このうち、2株はH275Y耐性変異に加えてG147RあるいはI223K耐性変異をもつ二重耐性変異ウイルスであった。二重耐性変異ウイルスは免疫抑制状態の患者にペラムビルを単独あるいはオセルタミビルとの併用で連日投与した後に検出され、オセルタミビルとペラムビルに強い耐性を示し、ザナミビルに対する感受性も低下していた。ラニナミビルに対しては、H275Y/I223K変異ウイルスでは感受性の低下が見られたが、H275Y/G147R変異ウイルスでは感受性を保持していた。免疫抑制患者では薬剤の選択圧による耐性ウイルス出現のリスクが高く、検出された二重耐性変異ウイルスは、ノイラミニダーゼ阻害剤の連日投与によって患者の体内で選択的に生き残った可能性が考えられる。</p>	<p>免疫抑制患者では抗インフルエンザ薬を受けてもウイルス複製が長期間持続する可能性が高く、抗インフルエンザ薬投与中に薬剤耐性インフルエンザウイルスが出現することが知られている。国立感染症研究所の抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランスによると過去3シーズン(2014/15シーズンから2016/17シーズン)におけるオセルタミビル耐性ウイルスの検出率は0～1.9%であり、耐性株の地域への拡がりは観察されていない。インフルエンザの診療にあたっては、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>
4	<p>参考資料5-4 オセルタミビル及びその代謝物投与によるマウスの行動について(第5報) 南 他 平成28年度第33回日本薬学会九州支部大会; 1-C-08</p>	<p>オセルタミビル(OT)投与による異常行動の作用機序解明のため、マウスにOT及びその代謝物(OCB)を投与して、elevated plus-maze testにおけるオープンアームの滞在時間及びopen-field testにおける歩行運動量を測定し、アデニン受容体及びベンゾジアゼピン(BDZ)受容体との関連性について検討した。その結果、OT(150 mg/kg、腹腔内投与)の単独投与2時間後では、滞在時間及び歩行運動量に変化はなかったが、カフェイン(10 mg/kg、腹腔内投与)の併用によりこれらは増加し、歩行運動量の増加はアデニンA2受容体作動薬(0.2mg/kg、皮下投与)及びドハミンD2受容体拮抗薬のハロペリドール(0.1 mg/kg、皮下投与)の投与により軽減した。また、OTを3日間投与した場合、カフェインを併用しても滞在時間及び歩行運動量は増加しなかったが、BDZ受容体作動薬であるジアゼパム(0.1-0.2 mg/kg、皮下投与)との併用により滞在時間が増加した。一方、OCB(0.3 µg/mouse、脳室内投与)の単独投与1日目では、滞在時間及び歩行運動量が増加したが、2日間の投与ではこれらの増加は消失し、3日間の投与では減少した。この1日目の歩行運動量の増加はハロペリドールで軽減し、2日目の滞在時間はジアゼパムとの併用により増加傾向を示した。以上より、OTの投与回数によりカフェインの行動量増加作用が減弱し、カフェインによるアデニンA2受容体の遮断と脳内でのOT代謝による中枢性の相互作用が生じたものと考えられる。また、OTの異常行動の発現は、OT自体ではなくOCBが関与しており、その脳内量により異なる行動変化が発現していることが推察される。</p>	<p>本研究で用いられたOTは高用量でありヒトへの外挿性は不明であること、また本研究内容の詳細が不明であることから、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>