医薬品安全性情報（2009/09/03）－新型インフルエンザ関連情報

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

目　次

1. 英 MHRA（Medicines and Healthcare products Regulatory Agency）

- Oseltamivir［‘Tamiflu’］, zanamivir［‘Relenza’］: 有害反応が疑われる報告の解析（2009/08/21, 更新 2009/08/27）..... 2

2. WHO（World Health Organization）

- 抗ウイルス薬使用に関する推奨－ パンデミック（H1N1）2009 状況説明 8（2009/08/21）..... 7

1. 英 MHRA（Medicines and Healthcare products Regulatory Agency）

Vol.7（2009） No.18（09/03）R07

【 英 MHRA 】

• Oseltamivir［‘Tamiflu’］, zanamivir［‘Relenza’］: 有害反応が疑われる報告の解析（2009/08/21, 更新 2009/08/27）

Suspected adverse drug reaction（ADR） analysis for influenza antivirals ― ［‘Tamiflu’］（oseltamivir） and ［‘Relenza’］（zanamivir）

Swine flu information

通知日 :2009/08/21, 2009/08/27

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON054667&RevisionSelectionMethod=Latest

（抜粋）

本報告は，抗インフルエンザウイルス薬との関連が疑われる有害反応（ADR）について，MHRAが 2009 年 4 月 1 日（水）～8 月 20 日（木）に受けた英国内の全報告を要約したものである [A]。これらの報告は，MHRAの新型インフルエンザに関するポータルサイト [B]およびYellow Card Schemeを通じ，医療従事者および一般市民から自主的に提出された。報告には，oseltamivir［‘Tamiflu’］, zanamivir［‘Relenza’］の製造販売承認取得者（MAH）からの義務報告も含まれている。後出の有害反応リストは，MedDRA用語 [C]で分類されている。

MHRAへの有害反応報告は，報告中の薬剤が原因であることを必ずしも意味していないことに留意する必要がある。報告者の方に対し，薬剤との関連が疑われる有害反応については報告するようお願いする。報告者の方は，報告した薬剤と有害反応との因果関係について確信がもてなくてもよい。関連が疑われるだけで報告するには十分である。したがって，MHRAに提出される報告での有害反応は，薬剤の真の副作用である可能性や，併存疾患により治療と同時期にまったく偶然に発現し，薬剤による治療を行わなくても発現した事象である可能性もある。これらの報告はMHRAの継続的なレビューを受けることになる。

以上の理由から，本報告中の有害反応を，［‘Tamiflu’］または［‘Relenza’］の既知の有害反応や因果関係が実証された有害反応と解釈してはならない。［‘Tamiflu’］および［‘Relenza’］の既知の有害反応は，添付文書中に記載されている [D]。

有害反応の報告率は，多くの因子に左右され，変動が大きいため，これらのデータを有害反応発現頻度の算出に用いることはできない。［‘Tamiflu’］と［‘Relenza’］では投与経路が異なり，また

[A] 8 月 20 日報告分を含む。また，有害反応データは，MHRA が事前にデータを検証，抽出，評価するため，1 週間遅れで公表される。

[B] ”Swine flu information”（次の URL を参照 www.mhra.gov.uk/swineflu ）

[C] MedDRA（Medical Dictionary for Regulatory Activities）は，標準化され，医学的に実証された有害事象用語システムであり，医療関連の規制機関等で国際的に使用されている。

[D] ［‘Tamiflu’］および［‘Relenza’］の添付文書は，次の URL で検索することができる。http://emc.medicines.org.uk/ また，MHRA の次の URL も参照。http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Swinefluinformation/index.htm

異なる患者集団に使用された可能性があるため，これらのデータを用いて［‘Tamiflu’］と［‘Relenza’］の安全性を直接比較すべきではない。

◆概 要:

- MHRA は 2009 年 8 月 20 日までに，［‘Tamiflu’］との関連が疑われる有害反応報告を 591 例，［‘Relenza’］では 13 例受けた。
- ［‘Tamiflu’］，［‘Relenza’］のいずれにも新たな安全性問題は特定されておらず，製品情報の変更はない。患者は，担当の医療従事者の助言通りに［‘Tamiflu’］または［‘Relenza’］の使用を継続すべきである。
- ［‘Tamiflu’］，［‘Relenza’］のリスク・ベネフィットのバランスは依然として良好である。MHRA は，［‘Tamiflu’］または［‘Relenza’］との関連がまだ確定していない多くの安全性シグナルについて，詳細なモニタリングを継続する。
- すべての新たな安全性シグナルは本報告中に示し，必要と考えられる規制措置や処方に関する助言の変更もあわせて記載する予定である。

◇Oseltamivir［‘Tamiflu’］との関連が疑われる有害反応報告

英国では 2009 年 4 月 1 日以降，［‘Tamiflu’］に関連して計 591 例の報告（1,001 件の有害反応）[E]が行われた。

最も多く報告された有害反応は，［‘Tamiflu’］の副作用として認識されている徴候や症状（軽度のアレルギー反応など）であり，胃腸に関する事象，頭痛，浮動性めまいも同様に多く報告されたが，これらはインフルエンザ様疾患により引き起こされた可能性もある。

新たな安全性問題は特定されていない。

◇［‘Tamiflu’］と warfarin の薬物相互作用の可能性

MHRA は，［‘Tamiflu’］と warfarin（血液凝固を阻害する薬剤）の薬物相互作用により血液凝固時間が延長した可能性を示唆する報告について，引き続きレビューを行っている。これらの症例が真に［‘Tamiflu’］と warfarin の薬物相互作用を示すのか，あるいは既存の感染症および関連する疾患が血液凝固のコントロールに影響を及ぼした可能性があるかについて判断するには，入手しているエビデンスでは現時点で不十分である。したがって，現時点では［‘Tamiflu’］の製品情報に変更はなく，患者は担当の医療従事者の助言通りに［‘Tamiflu’］および warfarin の使用を継続すべきである。

MHRA は，［‘Tamiflu’］と warfarin の薬物相互作用の可能性を示す全報告について，詳細なレビューを継続していく。

[E] 報告 1 例に有害反応が 2 件以上記載されている場合あり。

◇ 致死的転帰を伴った有害反応報告

MHRA は，患者が［‘Tamiflu’］による治療後に死亡した報告を 3 例受けている。死因は 1 例で不明，別の 1 例で急性肝不全であった。これらの症例を十分に評価したが，いずれの例でも，［‘Tamiflu’］が直接の死因であることを裏付けるエビデンスはなかった。これらの例では，既存の感染症および疾患が死因であった可能性がある。

◇ 精神神経系有害事象

痙攣や譫妄（錯乱，異常行動，幻覚，激越，不安，悪夢などの症状を伴う）を含む精神神経系有害事象が，起こりうる副作用として［‘Tamiflu’］の製品情報に挙げられている。

しかし，インフルエンザ感染そのものが，上記の症状を含むさまざまな神経系および行動系の症状と関連する可能性があり，その際に重度の感染を示す明らかな徴候がみられない場合もある。一部の研究では，［‘Tamiflu’］を服用したインフルエンザ患者におけるこの種の有害事象は，服用しなかったインフルエンザ患者と比較して頻度が高まらないことを見出している。したがって，これらの精神神経系事象が［‘Tamiflu’］の真の副作用であるのか，それとも既存の感染症のためか（あるいはその両者か）については，依然として不明である。

MHRA は，精神神経系有害作用の報告症例について詳細なレビューを継続する予定であるが，これまで報告された症例から新たな安全性問題は提起されていない。しかし，患者は上記のような事象が発現する可能性に対して警戒し，いかなる重大な懸念についても担当の医療従事者と話し合うこと。

◇ 重篤な皮膚反応

中毒性表皮壊死症（TEN：toxic epidermal necrolysis），スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS：Stevens-Johnson syndrome），多形紅斑などの重篤な皮膚障害が，［‘Tamiflu’］による治療後に数例発現したとの報告にもとづき，起こりうる副作用として［‘Tamiflu’］製品情報中に挙げられている。

上記のような病態は，インフルエンザを含むさまざまな感染症によっても発現する可能性がある。したがって，［‘Tamiflu’］によるインフルエンザ治療を受けている患者に関しては，報告された重度の皮膚障害例が［‘Tamiflu’］によるか，あるいは既存の感染症および疾患によるかは依然として不明である。

MHRA はこの種の報告について，詳細なレビューを継続する予定である。

◇Zanamivir［‘Relenza’］との関連が疑われる有害反応報告

英国では 2009 年 4 月 1 日以降，［‘Relenza’］に関連して計 13 例（21 件の有害反応）[E] が報告された。

報告された有害反応の多くは，［‘Relenza’］の副作用として既知の徴候や症状（アレルギー反応や気管支痙攣など）であった。その他に報告された事象の大半（下痢，悪心，嘔吐，疲労，頭痛，

浮動性めまいなど）は，インフルエンザ様疾患により引き起こされる可能性もある。

新たな安全性問題は特定されていない。

◇ 妊娠期における安全性

妊娠初期における流産が 1 例報告されている。妊娠初期の流産は珍しくはなく，［‘Relenza’］による治療後に，同薬がなんら関与せずに，不可避的な流産が偶然起こった可能性のあるケースもある。［‘Relenza’］の使用が妊娠期において胎児や妊婦に何らかのリスクを及ぼすことを示すエビデンスはない。

この安全性情報は，欧州の規制機関が最近行ったエビデンスのレビューにより支持されている。実際に，このレビューを受けて，妊娠期では H1N1 ブタインフルエンザが重大なリスクとなる可能性を考慮し，妊婦や授乳婦のインフルエンザ治療に［‘Relenza’］〔および［‘Tamiflu’］〕を使用するベネフィットは，既知のリスクを上回るとの推奨が行われた。

Oseltamivir［‘Tamiflu’］との関連が疑われる有害反応[*1]

報告期間 2009 年 4 月 1 日～8 月 20 日		
有害反応数総計: 1,001	有害反応報告数総計: 591	致死的な有害反応報告数: 3

器官別大分類	有害反応	致死的な有害反応
血液およびリンパ系障害	3	0
心臓障害	14	1
耳および迷路障害	3	0
眼障害	23	0
胃腸障害	334	0
全身障害および投与局所様態	53	1
肝胆道系障害	13	1
免疫系障害	5	0
感染症および寄生虫症	8	0
傷害，中毒および処置合併症	4	0
臨床検査	29	0
代謝および栄養障害	7	0
筋骨格系および結合組織障害	16	0
神経系障害	99	0
妊娠，産褥および周産期の状態	1	0
精神障害	129	0
腎および尿路障害	9	0
生殖系および乳房障害	5	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	20	0
皮膚および皮下組織障害	221	0
血管障害	5	0
総 計	1,001	3

＊1：本リストに記載された有害反応は，薬剤との関連が疑われる有害反応について MHRA が受けた報告にもとづいており，必ずしも薬剤との因果関係があることを意味していない。

Zanamivir［‘Relenza’］との関連が疑われる有害反応

報告期間　2009 年 4 月 1 日～8 月 20 日		
有害反応数総計: 21	有害反応報告数総計: 13	致死的な有害反応報告数:　0

器官別大分類	有害反応	致死的な有害反応
血液およびリンパ系障害	2	0
胃腸障害	3	0
全身障害および投与局所様態	2	0
感染症および寄生虫症	1	0
傷害，中毒および処置合併症	1	0
臨床検査	1	0
神経系障害	4	0
妊娠，産褥および周産期の状態	1	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3	0
皮膚および皮下組織障害	3	0
総　計	21	0

◎Oseltamivir〔オセルタミビル，抗 A 型/B 型抗インフルエンザウイルス薬，ノイラミニダーゼ阻害薬〕

国内：発売済　海外：発売済

◎Zanamivir〔ザナミビル，抗 A 型/B 型インフルエンザウイルス薬，ノイラミニダーゼ阻害薬〕

国内：発売済　海外：発売済

2.WHO（World Health Organization）

Vol.7（2009） No.18（09/03）R08

【WHO】

• 抗ウイルス薬使用に関する推奨 － パンデミック（H1N1）2009 状況説明 8

Recommended use of antivitals

Pandemic（H1N1）2009 briefing note 8

通知日：2009/08/21

http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_use_antivirals_20090820/en/index.html

WHOは 8 月 21 日，H1N1 パンデミックウイルス感染患者の治療における抗ウイルス薬の使用に関するガイドライン [A]を公表した。

このガイドラインは，専門家による国際的な委員会が抗ウイルス薬の安全性と有効性に関して検討し得るすべての研究をレビューした結果，達した合意にもとづいている。このガイドラインでは，重度の疾患と死亡を予防し，入院の必要性を減少させ，入院期間を短縮するための oseltamivir および zanamivir の使用法に重点を置いている*[1]。

パンデミックウイルスは現在，oseltamivirとzanamivir（ノイラミニダーゼ阻害薬 [B]）のいずれにも感受性であるが，もう一つのクラスの抗ウイルス薬（M2 阻害薬 [C]）には耐性である。

世界的に見て，ほとんどのパンデミックウイルス感染患者は依然として典型的なインフルエンザ症状を呈し，何らかの治療を受けなくても 1 週間以内に完全に回復している。合併症のない普段は健康な患者に，抗ウイルス薬による治療の必要はない。

個々の患者に関する最初の治療方針は，患者の臨床的評価とその地域におけるパンデミックウイルスの感染状況にもとづいて決定すべきである。

パンデミックウイルス感染が広まっている地域では，臨床医は，患者がインフルエンザ様症状を呈している場合にパンデミックウイルスが原因であると推測すべきである。H1N1 感染の確認検査結果を待たずに治療の実施を決定すべきである。

この推奨は，すべてのアウトブレイク地域からの，パンデミック H1N1 ウイルスが主要なウイルス株として急速に広がっているという報告によって支持されている。

◇重篤症例は早急に治療すること

専門家委員会がレビューしたエビデンスは，oseltamivirが適切に処方された場合，肺炎（パンデミックおよび季節性のインフルエンザ罹患時の主な死因）のリスクおよび入院の必要性をかなり減

[A] ガイドライン“WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza and other Influenza Viruses” は下記のサイト参照。
http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/index.html

[B] インフルエンザ（A 型，B 型）ウイルス表面に存在するノイラミニダーゼを阻害することにより，ウイルスの感染宿主細胞からの遊離を阻害する。

[C] A 型インフルエンザウイルスの M2 蛋白質に作用して，ウイルスの脱核を阻害することにより，ウイルス増殖を抑制する。〔Amantadine（国内：発売済），Rimantadine（国内：未発売）〕

少できる可能性があることを示している[D]。

WHO は，初めから重症の患者や状態が悪化し始めた患者には，oseltamivir による治療を早急に行うよう推奨する。発症後の早い時期（48 時間以内が望ましい）の治療は臨床アウトカムの改善と強い関連があることが，研究により示されている。重症であるか症状が悪化している患者には，治療開始時期が遅れた場合でも治療をすべきである。Oseltamivir が入手できないか何らかの理由で使用できない場合は，zanamivir を用いてもよい。

この推奨は，妊娠中の女性，および小児や乳児など年齢を問わずすべての患者に対して適応されるものである。

WHO は，重症化のリスクを上昇させる基礎疾患を有する患者には，oseltamivir または zanamivir による治療を推奨する。またこのような患者には，ウイルス検査の結果を待たずに，発症後早急に抗ウイルス薬による治療を行うべきである。

妊娠中の女性はリスクの高いグループに含まれるため，WHO は，妊娠中の女性には発症後直ちに抗ウイルス薬による治療を行うことを推奨する。

しかし，基礎疾患等の存在が重症化を必ずしも予測できるわけではない。世界的に，重症例の約 40%は通常，50 歳以下の基礎疾患のない小児や成人に発生している。

これらの重症化する患者では，発症から通常 5～6 日目に臨床症状がきわめて急速に悪化することがある。

臨床的な悪化の特徴として，原発性ウイルス性肺炎（肺組織を破壊し，抗生物質が奏効しない）と多臓器不全（心臓，腎臓，肝臓など）の発現がある。このような患者には，抗ウイルス薬治療に加え集中治療室での治療を伴う管理が必要である。

臨床医，患者，自宅での看護者は，患者の重症化を示す徴候に注意し，oseltamivir による治療を含む速やかな対処を行う必要がある。

重症であるか症状が悪化した場合には，臨床医は oseltamivir を通常の処方よりも増量することや使用期間を延長することを検討してもよい。

◇小児への抗ウイルス薬の使用

2 つの臨床研究のレビューが最近公表され[1,2]，小児への抗ウイルス薬の使用に関する従来の推奨内容に対して疑問が生じた。

この 2 つのレビューに使用されたデータは，今回のガイドラインを作成する際に WHO と専門家委員会が検討したデータであり，本推奨に十分に反映されている。

WHO は，重症または症状が悪化した小児，およびさらに重症化するか合併症のリスクのある小児には，ただちに抗ウイルス薬による治療を行うよう推奨する。5 歳以下の小児では重症化のリスクが高いため，この推奨には 5 歳以下のすべての小児が含まれる。

[D] 8 月 20 日付 WHO ガイドラインのエビデンス要約表および本記事の引用文献 2 によると，oseltamivir 群の対照群に対する肺炎発症のオッズ比および入院の必要性のオッズ比は1より小さい（リスクが低い）が，イベント数が少ないためいずれも差は有意ではない（訳者注）。

一方で健康な 5 歳以上の小児については，症状が持続性であるか悪化する場合を除いて抗ウイルス薬による治療は必要ない。

◇すべての患者における危険な徴候

臨床医，患者，自宅での看護者は，患者の重症化を示す危険な徴候に注意する必要がある。重症化は非常に早く進行する可能性があるため，H1N1 感染が確定したか疑いのある患者に以下のような危険な徴候が現れた場合には，医療機関を受診すること。

- 息切れ（労作時または安静時）
- 呼吸困難
- 蒼白になる
- 血痰，有色の痰
- 胸痛
- 精神状態の変化
- 3 日以上の持続した高熱
- 低血圧

小児では，危険な徴候として，呼吸が速くなることや呼吸困難，覚醒度の低下，起きられないこと，ほとんどまたはまったく遊びたがらないことが含まれる。

文　献

1）Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C et al. *BMJ* 2009;339:b3172; doi:10.1136/bmj.b3172

2）Prescription of anti-influenza drugs for healthy adults: a systemic review and meta-analysis. Burch J, Stock C et al. *Lancet Infect Dis* 2009; doi:10.1016/S1473-3099(09)70199-9

参考情報

※今回のガイドライン（2009 年 8 月 20 日付）は，2009 年 5 月に公表された"Clinical management of human infection with new influenza A (H1N1) virus: Initial guidance"での推奨内容を拡張したものである。

＊1：WHO のガイドラインの要旨に掲載された表を紹介する。

表：インフルエンザの治療への抗ウイルス薬使用に関する WHO の推奨（WHO ガイドラインより）＊

集　団	パンデミック（H1N1）インフルエンザウイルス 2009	同時流行の種々のインフルエンザ A 型の亜型，または抗ウイルス薬への感受性がさまざまなウイルス	散発性の人獣共通 インフルエンザ A 型ウイルス（H5N1 など）
軽度～中等度で合併症のない臨床症状			
リスクのある集団 [a]	oseltamivir または zanamivir	zanamivir，または oseltamivir＋M2 阻害薬 [b]	oseltamivir または zanamivir
インフルエンザ感染のほかは健康な集団 [c]	治療の必要なし	治療の必要なし	oseltamivir
a. 乳幼児および 5 歳以下の小児，高齢者（＞65 歳），介護施設入所者，妊婦，また心血管系疾患，呼吸器系疾患，肝疾患，糖尿病など慢性の併存疾患のある患者，および悪性腫瘍や HIV 感染などの疾患に関連して免疫抑制状態にある患者 b. Amantadine は妊婦に使用しないこと。 c. 上記のリスクのある患者の定義に該当しない患者			
重度または進行性の臨床症状 [d]			
リスクのある集団 [a]	oseltamivir（ウイルスの oseltamivir 耐性が判明している場合や，oseltamivir が入手不可能な場合は，zanamivir を使用すること）	oseltamivir＋M2 阻害薬 [b]，または zanamivir	oseltamivir＋M2 阻害薬
インフルエンザ感染のほかは健康な集団 [c]			
d 詳細は下記のガイドラインの "2　Case Description"の項を参照。入院が必要な全患者を含む。			

＊詳細は下記のガイドラインを参照。
WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic（H1N1）2009 Influenza and other Influenza Viruses（20 August 2009）http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf

◎Oseltamivir〔オセルタミビル，抗 A 型/B 型抗インフルエンザウイルス薬，ノイラミニダーゼ阻害薬〕
国内：発売済　海外：発売済

◎Zanamivir〔ザナミビル，抗 A 型/B 型インフルエンザウイルス薬，ノイラミニダーゼ阻害薬〕
国内：発売済　海外：発売済

以上

連絡先
安全情報部第一室：天沼　喜美子