

医薬品安全性情報(2009/09/17)－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. WHO (World Health Organization)

- パンデミック(H1N1)2009 インフルエンザおよび他のインフルエンザへの抗ウイルス薬治療に関するWHOのガイドライン(要旨)(2009/08/20) 2
- 抗インフルエンザウイルス薬の治療・予防への使用－ベネフィットと有害性のエビデンスに関するまとめ(WHOガイドラインより抜粋)(2009/08/21) 6

2. 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(2009/09/03, 更新 2009/09/10) 14

3. 米 CDC (Centers for Disease Control and Prevention)

- 予防投与を受けた2症例におけるoseltamivir 耐性 2009 パンデミックインフルエンザA(H1N1)ウイルス感染(抜粋)(2009/09/11) 16

1. WHO (World Health Organization)

Vol.7 (2009) No.19 (09/17) R06

【WHO】

- パンデミック (H1N1) 2009 インフルエンザおよび他のインフルエンザへの抗ウイルス薬治療に関する WHO のガイドライン(要旨)

WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses (Executive summary)

Pandemic (H1N1) 2009 guidance documents

通知日:2009/08/20

http://www.who.int/entity/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mn gt.pdf

http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/

本文書の目的は、インフルエンザウイルス感染症状を呈する患者の治療用として現在入手可能な抗ウイルス薬の使用や、予防用としての使用の可能性について、臨床医への助言の原則を示すことである。本文書では特に、2種類のノイラミニダーゼ阻害薬 (oseltamivir, zanamivir) および2種類の M2 阻害薬 (amantadine, rimantadine) について扱っている。本文書では、他薬による治療に関する推奨も行っている。また、パンデミック (H1N1) 2009 インフルエンザウイルス感染患者の管理に重点を置いているが、他の季節性インフルエンザウイルス株や、新たなインフルエンザ A 型ウイルス株への感染に対する抗ウイルス薬の使用ガイダンスも含めている。WHO は、本文書における推奨を地域で流行しているインフルエンザ株に関する疫学データや抗ウイルス薬の感受性データに適応したものにするため、国および地域の公衆衛生当局が臨床医向けに地域毎のガイダンスを適宜発行することを推奨する。

本ガイダンスは、2009年5月発行の「新型インフルエンザA (H1N1) ウイルスへのヒトの感染に対する臨床管理のガイダンス」^Aを発展させたものである。ガイダンス中の推奨は、以前流行したウイルス株、およびH5N1 インフルエンザウイルス感染者の治療から得られたデータのレビューにもとづいている。現在のインフルエンザの罹患率や重症度に変化が見られた際は、新たな情報を根拠として本推奨を改訂することが予想される。

^A "Clinical management of human infection with new influenza A (H1N1) virus: Initial guidance"

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

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 (04) *	zanamivir , または oseltamivir + M2 阻害薬 ^b (10) *	oseltamivir または zanamivir
インフルエンザ感染以外は健康な集団 ^c	治療の必要なし(03) *	治療の必要なし(09) *	oseltamivir
<p>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, または心血管系疾患, 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</p> <p>b. Amantadine は妊婦に使用しないこと(12) *。</p> <p>c. 上記のリスクのある患者の定義(a.)に該当しない患者</p>			
重度または進行性の臨床症状 ^d			
リスクのある集団 ^a	oseltamivir (01) * (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) (02) *	oseltamivir + M2 阻害薬 ^b , または zanamivir (05, 06, 07) *	oseltamivir + M2 阻害薬
インフルエンザ感染以外は健康な集団 ^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。			

*カッコ内の番号は下記に示す個別の推奨(推奨 01 など)を指す。

◇推奨—パンデミック(H1N1)2009 インフルエンザウイルス感染治療としての抗ウイルス薬の使用

状況:パンデミック(H1N1)2009 インフルエンザへの感染が確定しているか強く疑われる患者で, 臨床症状が重度または進行性であり, 抗インフルエンザウイルス薬が入手可能な場合

推奨 01:重度または進行性の症状を呈する患者に対しては, oseltamivirによる治療を行うべきである(強い推奨, エビデンスの質^B:low)。できるだけ早く治療を開始すべきである。治療に対する奏効の程度により, 150 mg 1 日 2 回を上限とする用量増量や治療期間の延長を検討すること。

^B 本ガイドライン(Annex1, p.34)では, エビデンスの質を GRADE Working Group 2008 の方法に従って次の4つに評価・分類している。

High: 今後得られる研究結果が, 薬剤作用の評価への信頼性を変える可能性は非常に低い

Moderate: 今後得られる研究結果が, 薬剤作用の評価への信頼性に重要な影響を及ぼす可能性が高く, 評価が変わることもある

Low: 今後得られる研究結果が, 薬剤作用の評価への信頼性に重要な影響を及ぼす可能性が非常に高く, 評価が変わる可能性がある

Very low: 薬剤作用に関するいずれの評価も非常に不確実である

この推奨は、妊婦、5歳未満の幼児(新生児を含む)などあらゆる患者集団に適用される。

推奨 02: (1) Oseltamivir が入手不可能か使用できない場合、または(2) 患者が感染したウイルスが oseltamivir に抵抗性であるが、zanamivir に感受性であることが判明しているか可能性が高い場合には、重度または進行性の症状を呈する患者に対し、zanamivir による治療を行うべきである(強い推奨, エビデンスの質: very low)。

状況: パンデミックインフルエンザウイルスへの感染が確定しているか強く疑われるが、パンデミックインフルエンザによる合併症はなく、抗インフルエンザウイルス薬が入手可能な場合

推奨 03: 「リスクのある」集団(表に定義あり)に該当しない患者で、パンデミックインフルエンザウイルスへの感染(が確定しているか強く疑われる)により合併症がない患者に対しては、抗ウイルス薬による治療は必要ない(弱い推奨, エビデンスの質: low)。

推奨 04: 「リスクのある」集団に該当する患者で、パンデミックインフルエンザウイルスへの感染による合併症のない患者に対しては、oseltamivir または zanamivir による治療を行うべきである。症状発現後、できるだけ早く治療を開始すべきである(強い推奨, エビデンスの質: very low)。

◇推奨—パンデミック(H1N1)2009 インフルエンザウイルス感染予防としての抗ウイルス薬の使用

状況: パンデミック(H1N1)2009 インフルエンザへの感染予防としての抗ウイルス薬の使用

推奨 14: ヒトからヒトへの伝播のリスクが高くまたは低く、感染により合併症が現れる可能性が高い場合(ウイルス株の性質、あるいはウイルスに曝露された集団が曝露前から有するリスクのいずれかが原因で)、曝露を受けた地域または集団、「リスクのある」集団に該当する者や医療従事者に対しては、曝露後の感染予防として oseltamivir または zanamivir を使用することが考えられる(弱い推奨, エビデンスの質: moderate)。

推奨 15: 感染により合併症が現れる可能性が低い場合、「リスクのある」集団に該当する者や医療従事者に対しては、抗ウイルス薬による予防は必要ない。この推奨は、ヒトからヒトへの伝播のリスクとは関係なく適用される(弱い推奨, エビデンスの質: low)。

◇その他の推奨

その他の推奨は、パンデミック(H1N1)2009 以外のウイルス株が流行した際の抗ウイルス薬の使用などに関するものである。このうち、パンデミック(H1N1)2009 インフルエンザにも該当する事項は以下の通りである。

推奨 08: 流行しているインフルエンザ A 型ウイルスが、M2 阻害薬に耐性である可能性が高いか耐性が判明している場合〔パンデミック(H1N1)など〕では、重度または進行性の症状を呈する患者に対し、amantadine や rimantadine による治療(単剤または他薬との併用)を行うべきでは

ない(強い推奨, エビデンスの質:low)。

推奨 12:妊婦および1歳未満の小児で、インフルエンザウイルスへの感染による合併症のない患者に対しては、amantadine や rimantadine による治療を行うべきではない(強い推奨, エビデンスの質:very low)。

推奨 16:インフルエンザウイルスへの感染が確定しているか強く疑われる患者に対しては、ribavirin による単剤治療を行うべきではない。Ribavirin を他薬と併用する場合は、前向きの臨床およびウイルス学的データの収集という研究目的に限るべきである。

推奨 17:インフルエンザウイルスへの感染が確定しているか強く疑われる妊婦に対しては、ribavirin を治療用や予防用に使用すべきではない。

推奨 18:インフルエンザウイルスへの感染が確定しているか強く疑われる患者に対しては、免疫グロブリンやインターフェロンその他を用いた未承認の治療法は、研究を目的とした前向きの臨床およびウイルス学的データ収集でない限り行うべきではない。

参考情報

※本ガイドライン公表時に WHO が発表した briefing note は医薬品安全性情報 Vol.7 No.18 (2009/09/03)を参照。

※本ガイドラインより抜粋したエビデンスに関するまとめは、本号の別記事を参照。

◎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

◎Amantadine[アマンタジン, 抗A型抗インフルエンザウイルス薬, パーキンソン病治療薬]

国内:発売済 海外:発売済

◎Rimantadine[リマンタジン, 抗A型抗インフルエンザウイルス薬]海外:発売済

◎Ribavirin[リバビリン, 抗ウイルス薬]国内:発売済 海外:発売済

Vol.7(2009) No.19(09/17)R07

【WHO】

- 抗インフルエンザウイルス薬の治療・予防への使用－ベネフィットと有害性のエビデンスに関するまとめ(WHO ガイドラインより抜粋)

Use of antivirals – treatment and chemoprophylaxis of seasonal or pandemic influenza

Summary of findings- evidence for benefits and harms

通知日:2009/08/21

http://www.who.int/entity/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mn gt.pdf

WHOの8月20日付ガイドライン^A から、抗インフルエンザウイルス薬に関するエビデンスを紹介する。本稿ではoseltamivirとzanamivirの治療への使用を中心に抜粋した。ガイドラインには両薬剤の予防への使用やamantadine, rimantadineについても詳しい記載がある。また、本稿の表 1～5 は、臨床試験のシステムティックレビューなどをまとめた表であるが(ガイドラインより抜粋)、ガイドラインにはこれらに組み入れられた各試験のエビデンスレベルを示した表も掲載されている。必要に応じて参照されたい。【安全情報部】

◆Oseltamivir の治療への使用

◇ベネフィットと有害性のエビデンスに関するまとめ

合併症のない季節性インフルエンザの治療におけるoseltamivirの使用についてのエビデンスは、最近のシステムティックレビューにまとめられている¹⁾。このレビューはoseltamivirをプラセボと比較した試験のレビューで、「健康な」^B成人にoseltamivirを使用した6試験、「リスクのある患者(共存症のある人、高齢者、6～12歳までの小児)」を対象とした6試験、小児を対象とした2試験、高齢者を対象とした3試験を含んでおり、下記の対照集団と評価項目に関して解析されている(表1)。

<対象集団>

*「インフルエンザ様症状のある患者を対象としたITT集団」

(以下、「ITT集団」と略す。この集団には、感染確定患者も含まれる)、および

*「インフルエンザ感染が確定診断された患者だけを対象としたITT集団」

(以下、「感染確定ITT集団」と略す。)

<評価項目> 症状軽減までの時間; 日常活動に復帰するまでの時間; 合併症全般; 入院を要する合併症; 気管支炎; 肺炎; 抗生物質の使用; 有害事象全般; 重篤な有害事象; 薬剤関連の有害事象

^A WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza and other Influenza Viruses 20 August

^B インフルエンザ以外に健康な場合、「healthy」「健康な」とされている(訳者)。

Oseltamivir の使用は症状軽減までの時間短縮と関連しており, ITT 集団では 1 日未満(16.28 時間)短縮し, 感染確定 ITT 集団ではやや長く 22.75 時間短縮した。日常生活への復帰までの時間は 1 日よりやや長く, ITT 集団で 34.8 時間, 感染確定 ITT 集団では 36.3 時間であった。合併症および有害事象発現率には oseltamivir 群とプラセボ群で有意な差はなかった(表 1)。

表1: Oseltamivirによる治療結果のまとめ¹⁾

評価項目/集団	Oseltamivir N	プラセボ N	統合結果 (加重平均差, hrs)
ITT集団^Cでの症状軽減までの時間			
健康な成人 ^D	700	710	-13.59 (-25.15~-3.43)
小児(1歳を超える)	514	515	-21.05 (-33.81~-8.29)
高齢者	360	376	-10.00 (-45.05~25.05)
リスクのある人	729	743	-17.84 (-36.20~0.52)
全集団	2,746	2,290	-16.28 (-22.70~-9.86)
結論	<ul style="list-style-type: none"> 健康な成人および小児で, oseltamivir群ではプラセボ群と比較して統計的に有意に短縮。 全集団での症状軽減に要する時間の短縮は, 1日未満(16.28時間)。 		
感染確定ITT集団^Eでの症状軽減までの時間			
健康な成人 (加重平均差, hrs)	579	603	-22.19 (-37.32~-7.07)
小児(1歳を超える) (加重平均差, hrs)	301	330	-28.88 (-43.77~-14.0)
高齢者 (中央値の差, hrs)	223	254	-24.9 (-68.77~18.97)
リスクのある人 (加重平均差, hrs)	425	482	-14.04 (-36.34~8.26)
全集団	1,221	1,320	-22.75 (-33.39~-12.11)
結論	<ul style="list-style-type: none"> 健康な成人および小児で, oseltamivir群ではプラセボ群と比較して統計的に有意に短縮。 全集団での症状軽減に要する時間の短縮は, 1日未満(22.75時間)。 		
ITT集団での日常活動への復帰までの時間			
健康な成人	481	480	-31.94 (-46.95~-16.93)
小児(1歳を超える)	331	338	-30.08 (-43.35~-16.81)
高齢者	359	375	-98.07 (-170.98~-25.16)
リスクのある人	558	576	-58.84 (-116.58~-1.11)
全集団	1,370	1,384	-34.80 (-45.73~-23.87)
結論	<ul style="list-style-type: none"> 全集団で, oseltamivir群ではプラセボと比較して, 日常活動への復帰までの時間が統計的に有意に短縮。 全集団での日常活動への復帰までの時間は, 1日以上(34.8時間)短縮。 		

^C インフルエンザ様症状の患者を対象とする。

^D インフルエンザ以外は健康な成人を「健康な成人」とする。

^E インフルエンザ感染が確定診断された患者を対象とする。

評価項目/集団	Oseltamivir N	プラセボ N	統合結果 (加重平均差, hrs)
感染確定ITT集団での日常活動への復帰までの時間			
健康な成人	301	309	-63.17 (-99.08~-27.27)
小児(1歳を超える)	293	320	-31.85 (-46.73~-16.96)
リスクのある人	425	482	-19.20 (-41.42~3.01)
全集団	1,637	1,376	-36.31 (-48.44~-24.17)
結論	<ul style="list-style-type: none"> 健康な成人および小児で, oseltamivir群ではプラセボと比較して日常活動への復帰までの時間が統計的に有意に短縮。 全集団での日常活動への復帰までの時間は, 1日以上(36.3時間)短縮。 		
ITT集団での入院を要する合併症の発現			
	Oseltamivir N	プラセボ N	統合結果(OR)
健康な成人	6/1,050 (0.6%)	6/1,021 (0.6%)	0.97 (0.33~2.90)
小児(1歳を超える)	0/344 (0%)	2/351 (0.6%)	0.20 (0.01~4.24)
高齢者	3/223 (1.3%)	8/254 (3.1%)	0.42 (0.11~1.6)
リスクのある人	0/165 (0%)	1/164 (1.6%)	0.33 (0.01~8.84)
結論	<ul style="list-style-type: none"> 事象数が少なく, プラセボ群と比較して, oseltamivir群に統計的に有意な効果なし。 		
ITT集団での有害事象の発現			
健康な成人	35/247 (14.2%)	26/262 (9.9%)	1.45 (0.83~2.53)
結論	<ul style="list-style-type: none"> 健康な成人では, 薬剤関連の有害事象発現に関し oseltamivir群とプラセボ群との間に有意差なし;他の集団ではデータなし。 		

現在入手できたシステマティックレビューと対照研究からは, 死亡, 重症化, 入院といった転帰に関するいかなる情報も得られなかった。専門家委員会がレビューした個々の観察研究では, 患者背景をマッチさせた対照群と比較すると, oseltamivir の使用が, 肺炎, 中耳炎, 入院のリスク減少と統計的に有意に関連する可能性が示されている^{2,3)}。3つの症例対照研究(140,000人以上の患者からのデータ含む)では, oseltamivir 群に入院の抑制効果が見られた〔統合推定値(オッズ比)は0.73[0.63~0.83]〕。しかし, これらの結果は米国のコホートによるものであることから, 他の集団や地域でのこれらのイベント発現に関しては必ずしも同様ではない可能性がある。

妊婦での oseltamivir 使用については, 有害事象のリスクのいかなる増加も示されていない⁵⁾。Oseltamivir 投与を受けた日本の妊婦90人での先天性奇形の発生率(1.1%)は, 一般集団での先天性大奇形の発生率以下であった。授乳中の oseltamivir 服用については, 唯一のデータは授乳中の女性1人の報告にもとづいたものであるが, 新生児でのいかなる有害作用とも関連がなかった⁶⁾。

1歳未満の小児での oseltamivir 使用については, 後ろ向きの研究での報告や未公表の報告(規制機関宛に提出されたもの)があるが, 現在までのところ安全性の懸念に関する追加はない。

季節性インフルエンザ以外のインフルエンザに対する oseltamivir の有効性と安全性のエビデンスは, 鳥インフルエンザ H5N1 に感染したヒトでの使用についての症例報告や, H1N1 への使用に

ついて新たに発表されている症例報告にもとづいている。鳥インフルエンザ H5N1 に対する oseltamivir 治療に関する情報は、the Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus⁴⁾にまとめられており、安全性の懸念は生じていない。

◆ Zanamivir の治療への使用

◇ベネフィットと有害性のエビデンスに関するまとめ

合併症のないインフルエンザの治療における zanamivir の使用についてのエビデンスは、最近のシステマティックレビューにまとめられている¹⁾。このレビューは zanamivir をプラセボと比較した試験のレビューで、健康な成人に zanamivir を使用した 7 試験、「リスクのある患者(共存症のある人、高齢者、6～12 歳までの小児)」を対象とした 9 試験、小児を対象とした 2 試験、高齢者を対象とした 5 試験を含んでいる。解析した対象集団と評価項目は、oseltamivir の場合と同様である。

Zanamivir の使用は症状軽減までの時間短縮と関連しており、ITT 集団への使用は症状軽減までの時間を 1 日未満(0.71 日)短縮し、感染確定 ITT 集団への使用は 1 日以上(1.07 日)短縮した。日常生活への復帰までの時間については、プラセボ群と比較して zanamivir 群には統計的に有意な効果は見られなかった。また両群で合併症や有害事象の発現率に有意な差はなかった(表 2)。

現在入手できたシステマティックレビューと対照研究からは、死亡、重症化、入院といった転帰に関するいかなる情報も得られなかった。米国で実施された観察研究によると、合併症の発現は zanamivir 群と治療を行わない対照群で同様であった⁷⁾。公表試験の後ろ向き解析では⁸⁾、抗生物質使用を招く呼吸器系事象の発現率に関して zanamivir の効果が評価され、zanamivir の使用により抗生物質の処方数が減少するという結論が得られた。しかしこれらの試験では呼吸器系事象を起こした患者数が少なかったことから、結果は慎重に解釈すべきである。

妊婦への zanamivir の使用については公表された情報がほとんどない。Tanaka らは、zanamivir を使用した 4 人の妊婦のアウトカムについて報告しており、1 人は自然流産し、1 人は妊娠中絶し、2 人は健康な新生児を出産した⁵⁾。授乳中の zanamivir 使用を評価した研究はないが、この研究では、5kg の乳児に摂取される可能性のある zanamivir の量は小児に対する推奨用量よりはるかに少ないと結論している。1 歳未満の小児での zanamivir 使用については、公表されたデータはない。

Zanamivir の有効性と安全性については、合併症のない季節性インフルエンザ以外のインフルエンザに関するエビデンスは存在しない。

表 2: Zanamivir による治療結果のまとめ¹⁾

評価項目/集団	Zanamivir N	プラセボ N	統合結果 (加重平均差, days)
ITT集団での症状軽減までの時間			
健康な成人	1,368	1,333	-0.57(-1.07~-0.08)
小児(1歳を超える)	400	337	-0.94(-1.43~-0.46)
高齢者	249	226	-1.13(-2.90~0.63)
リスクのある人	622	630	-0.98(-1.84~-0.11)
全集団	2,320	2,218	-0.71(-1.04~-0.41)
結論	・健康な成人, 小児, リスクのある人, および全集団で, zanamivir群ではプラセボ群と比較して症状軽減に要する時間が統計的に有意に[1日未満(0.71日)]短縮。		
感染確定ITT集団での日常生活への復帰までの時間			
健康な成人 (加重平均差, days)	948	878	-0.96(-1.38~-0.54)
小児(1歳を超える) (中央値の差, days)	164	182	-1.00(-1.60~-0.40)
高齢者 (加重平均差, days)	165	158	-1.85(-4.77~1.07)
リスクのある人 (加重平均差, days)	364	366	-1.83(-2.81~-0.86)
全集団 (加重平均差, days)	1,455	1,410	-1.07(-1.39~-0.74)
結論	・健康な成人, 小児, リスクのある人, および全集団で, zanamivir群ではプラセボ群と比較して症状軽減に要する時間が統計的に有意に[1日以上(1.07日)]短縮。		
ITT集団での日常生活への復帰までの時間			
健康な成人	1,533	1,492	-0.37(-0.84~0.09)
小児(1歳を超える)	224	247	-0.50(-1.25~0.25)
リスクのある人	304	309	-0.96(-2.32~0.41)
結論	・健康な成人, 小児, リスクのある人で, zanamivir群とプラセボ群との間に有意差なし。		
感染確定ITT集団での日常生活への復帰までの時間			
健康な成人 (加重平均差, days)	1,044	979	-0.39(-0.84~0.06)
小児(1歳を超える) (中央値の差, days)	164	182	-0.50(-1.35~0.35)
リスクのある人 (加重平均差, days)	381	383	-1.89(-3.95~0.17)
結論	・健康な成人, 小児, リスクのある人で, zanamivir群とプラセボ群との間に有意差なし。		

ITT集団での入院を要する合併症の発現			
	Zanamivir N	プラセボ N	統合結果 (OR)
健康な成人	48/293 (16.4%)	37/295 (12.5%)	1.37 (0.86～2.17)
小児(1歳を超える)	1/176 (0.6%)	0/90 (0%)	1.55 (0.06～38.36)
リスクのある人	3/261 (1.1%)	6/263 (2.3%)	0.50 (0.12～2.01)
全集団	52/730 (7.1%)	43/648 (6.6%)	1.24 (0.8～1.92)
結論	・各集団とも1試験にもとづいた結果であり、プラセボ群と比較して zanamivir群に統計的に有意な効果なし。		
ITT集団での有害事象の発現			
健康な成人	62/691 (9.0%)	60/715 (8.4%)	1.11 (0.76～1.62)
小児(1歳を超える)	18/400 (4.5%)	10/337 (3.3%)	1.32 (0.59～2.92)
リスクのある人	23/261 (8.8%)	23/263 (8.7%)	1.01 (0.55～1.85)
全集団	149/1,771 (8.4%)	152/1,737 (8.8%)	0.97 (0.76～1.24)
結論	・各集団、全集団ともに、薬剤関連の有害事象発現にはzanamivir群とプラセボ群との間に有意差なし。		

◆ Amantadine および rimantadine の使用

表3: Amantadineによる結果のまとめ^{9,10)}

評価項目/集団	Amantadine N or n/N	プラセボ N or n/N	統合結果
成人(発熱期間)	250	292	平均差=-0.99(-1.26～-0.71)
小児(1歳を超える, 3日目の発熱症例数と割合)	4/51 (7.8%)	12/53 (22.6%)	RR=0.37 (0.08～1.75)
結論	・Amantadine群では、プラセボ群と比較して成人(発熱期間が1日短縮)と小児に効果あり。試験の規模は小さい。		

表4: Rimantadineによる結果のまとめ^{9,10)}

評価項目/集団	Rimantadine N or n/N	プラセボ N or n/N	統合結果
健康な成人(発熱期間)	36	46	平均差=-1.24(-1.71～-0.76)
小児(1歳を超える, 3日目の発熱症例数と割合)	5/37 (13.5%)	12/32 (37.5%)	RR=0.36 (0.14～0.91)
結論	・Rimantadine群ではプラセボ群と比較して、成人(発熱期間の1日を越える短縮)と小児に効果あり。試験の規模は小さい。		

◆ **Oseltamivir, zanamivir, amantadine および rimantadine の予防への使用**

表 5:感染症例発生の予防

薬剤/集団			
Oseltamivir (症候性インフルエンザ確定診断症例) ¹¹⁾	Oseltamivir n/N	プラセボ n/N	統合結果 (RR)
健康な成人	6/520 (1.2%)	25/519 (4.8%)	0.27 (0.09～0.83)
高齢者	1/276 (0.4%)	12/272 (4.4%)	0.08 (0.01～0.63)
曝露後(世帯を合計)			0.19 (0.08～0.45)
結論	・成人と高齢者で, oseltamivirの予防への使用に関連して感染症例が統計的に有意に減少。		
Zanamivir (症候性インフルエンザ確定診断症例) ¹¹⁾	Zanamivir n/N	プラセボ n/N	統合結果 (RR)
健康な成人	11/553 (2.0%)	34/554 (6.1%)	0.32 (0.17～0.63)
リスクのある人	4/1,678 (0.2%)	23/1,685 (1.4%)	0.17 (0.07～0.44)
結論	・成人とリスクのある人で, zanamivirの予防的使用に関連して感染症例が統計的に有意に減少。		
Amantadine (インフルエンザ様症状の症例) ¹¹⁾	Amantadine n/N	プラセボ n/N	個々の試験結果 (RR)
健康な成人	2/159 (1.3%)	5/159 (3.1%)	0.40 (0.08～2.03)
小児(1歳を超える)	4/371 (1.1%)	40/402 (10%)	0.11 (0.04～0.30)
結論	・成人での予防にamantadineは効果なし。 (少ない対象例での結果)。 ・小児では, 統計的に有意な効果あり。		
Rimantadine (インフルエンザ様症状の症例) ^{9,10)}	Rimantadine N or n/N	プラセボ N or n/N	統合結果 (RR)
健康な成人	20/347 (5.8%)	54/341 (15.8%)	0.28 (0.08～1.28)
小児(1歳を超える)	8/84 (9.5%)	22/94 (23.4%)	0.49 (0.21～1.15)
結論	・成人および小児への予防について, rimantadineはプラセボと比べて統計的に有意な効果なし。結果の傾向はrimantadineに有利。		

文 献

- 1) Burch J PM, Conti S et al. for the CRD/CHE Technology Assessment Group (Centre for Reviews and Dissemination/Centre for Health Economics), University of York. Influenza - zanamivir, amantadine and oseltamivir (review): assessment report.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/InfluenzaZAOAR.pdf> 2008.
- 2) Blumentals WA SX. The safety of oseltamivir in patients with influenza: analysis of healthcare claims data from six influenza seasons. *Medscape General Medicine* 2007;9(4):23.
- 3) Gums JG PE, Blumentals WA. . Oseltamivir and influenza - related complications, hospitalization and healthcare expenditure in healthy adults and children. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*

- 2008;9(2):151-61.
- 4) C W. Update on Avian Influenza A (H5N1) Virus Infection in Humans. . *NEJM* 2008;358:261-73.
 - 5) Tanaka T NK, Murashima A et al. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. *CMAJ* 2009;181:55-58.
 - 6) Wentges - van Holthe N vEM, van der Laan JW. Oseltamivir and breastfeeding. *Int J Infect Dis* 2008;12(4):451.
 - 7) Cole JA LJ, Ajene AN et al. The effect of zanamivir treatment on influenza complications: a retrospective cohort study. *Clin Ther* 2002;24(11):1824-39.
 - 8) Kaiser L KO, Hammond JMJ. Impact of zanamivir on antibiotic use for respiratory events following acute influenza in adolescents and adults. *Arch Intern Med* 2000;160:3234-40.
 - 9) Jefferson T DV, Pietrantoni C et al. Amantadine and rimantadine for influenza A in adults.
 - 10) Alves Galvao MG RCSM, Alves da Cunha AJL. Amantadine and rimantadine for influenza A in children and the elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; Issue 1 2008.
 - 11) Tappenden P JR, Cooper K et al. Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the prophylaxis of influenza (including a review of existing guidance no. 67): systematic review and economic evaluation. *Health Tech Assessment* 2009;13(11):1-268.

参考情報

※本ガイドラインの抗ウイルス薬使用に関する要旨は、本号に独立した記事として掲載。

※本ガイドライン公表時に WHO が発表した briefing note は、医薬品安全性情報 Vol.7 No.18 (2009/09/03)を参照。

◎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

◎Amantadine[アマンタジン, 抗 A 型インフルエンザウイルス薬, パーキンソン病治療薬]
国内:発売済 海外:発売済

◎Rimantadine[リマンタジン, 抗 A 型インフルエンザウイルス薬]海外:発売済

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

Vol.7(2009) No.19(09/17)R08

【 英 MHRA 】

- Oseltamivir [‘ Tamiflu ’], zanamivir [‘ Relenza ’] : 有害反応が疑われる報告の解析 (2009/09/03, 更新 2009/09/10)

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

Swine flu information

通知日: 2009/09/03, 2009/09/10

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON057213&RevisionSelectionMethod=Latest

MHRAは、新型インフルエンザに関するポータルサイト^AおよびYellow Card Schemeを通じて報告された抗ウイルス薬との関連が疑われる有害反応についての情報をまとめ、毎週発信している[8月21日, 27日付の記事は医薬品安全性情報Vol.7(2009) No.18(09/03)参照]。本稿では、その後更新された情報だけを抜粋して紹介する。【安全情報部】

(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)/副作用について、MHRAが2009年4月1日(水)～9月3日(木)に受けた英国内の全報告を要約したものである^B。

◆概要:

- MHRAは2009年9月3日までに、oseltamivir[‘ Tamiflu ’]との関連が疑われる有害反応報告を653例、zanamivir[‘ Relenza ’]では14例受けた。
- 抗ウイルス薬との関連が疑われる有害反応として最も多く報告されたものは、抗ウイルス薬の有害作用であることが認識されている徴候や症状、あるいはインフルエンザ様疾患の徴候や症状であった。
- [‘ 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 ’]に関して、これまで認識されていない複数の有害作用、および[‘ Tamiflu ’]とwarfarinの相互作用の潜在的なシグナルを引き続き慎重にモニタリングしている。しかし、現時点で入手可能なデータは、[‘ Tamiflu ’]とwarfarinの相互作用があることを支持していない。

^A ”Swine flu information”(次のURLを参照 www.mhra.gov.uk/swineflu)

^B 9月3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。

◇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653例の報告(1,109件の有害反応)^Cが行われた。

◇ 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4例受けている。死因は不明1例、心停止1例、急性肝不全1例、肺炎1例であった。これらの症例を詳細に評価したが、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考えられた。

◇ 肝臓の有害反応

[‘Tamiflu’]について報告された肝臓の有害反応に関し、欧州規模のレビューが以前に行われ、[‘Tamiflu’]との因果関係は確立されなかった。しかし、EU外で散発例が報告されたことから、予防措置として、EUの[‘Tamiflu’]製品情報の副作用の項に、劇症肝不全などの肝臓での重篤な有害作用が追加された。MHRAは2009年4月以降、[‘Tamiflu’]について肝臓の有害反応の報告を多く受けており、これには肝不全の報告2例も含まれていた。しかし2例のいずれにも、報告された肝不全の説明がより可能な要因(重大な基礎疾患や[‘Tamiflu’]以外の薬剤)が記載されていた。

◆関連する医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.7 No.18(2009/09/03)

◎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

^C 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。

3. 米 CDC (Centers for Disease Control and Prevention)

Vol.7 (2009) No.19 (09/17) R09

【米 CDC】

- 予防投与を受けた 2 症例における oseltamivir 耐性 2009 パンデミックインフルエンザ A (H1N1) ウイルス感染(抜粋)

Oseltamivir- resistant 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Infection in two summer campers receiving prophylaxis --- North Carolina, 2009

Morbidity and Mortality Weekly Report September 11, 2009 / 58 (35); 969-972

通知日:2009/09/11

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5835a1.htm>

◆概要

2009 パンデミックインフルエンザA (H1N1)ウイルスは、最初の検査で、ノイラミニダーゼ阻害薬 (oseltamivirおよびzanamivir)に感受性でありアダマンタン類(amantadineおよびrimantadine)には耐性であることが見出された¹⁾。ノイラミニダーゼ阻害薬はパンデミックインフルエンザの治療と予防に広く使用されているが、oseltamivir耐性のパンデミックA (H1N1)ウイルス感染の散発的な症例が世界的に報告されている²⁾(9月4日現在、特定されている米国の9例を含む)。CDC^Aは7月14日、ノースカロライナでのサマーキャンプの医師から、予防用にoseltamivirを服用していた若年女子2名に発生したインフルエンザ様疾患症例に関する連絡を受けた。これらの症例は、6月18日に始まったインフルエンザ様疾患アウトブレイクの間発生した。この2少女は同じキャンピングに滞在し、集団感染予防プログラムとしてoseltamivirを服用していた^B。7月20日と22日に、ノースカロライナ州公衆衛生検査機関^Cは、2少女の呼吸器から採取したサンプルにパンデミックH1N1ウイルス感染を確認した。8月14日と19日に、CDCはパイロシークエンス法(塩基配列決定法)により両者のサンプルのノイラミニダーゼにH275Y変異(N1番号)を検出した^{3,4)}。このH275Y変異はoseltamivir耐性と関連しているが、zanamivirに対する感受性は保持されている。両サンプルのノイラミニダーゼには2つめの変異(I223V)も検出された。本報告は、疫学に関連するoseltamivir耐性パンデミックA (H1N1)症例の初めての報告である。医療機関は、抗ウイルス薬での予防や治療用量以下(subtherapeutic dosage)での治療により抗ウイルス薬耐性が出現する可能性があることを認識するべきであり、抗ウイルス薬使用に関する公表された推奨に従うべきである⁵⁾。

◆感染拡大の調査

この2少女の家族および oseltamivir を予防的に投与された他のキャンプ参加者に、パンデミックA (H1N1)インフルエンザの発症は確認されていない。キャンプ以外でこの2名の患者に関連し

^A 疾病管理予防センター (Centers for Disease Control and Prevention)

^B 感染予防のために oseltamivir 75mg を1日1回、10日間の予定で服用していた。

^C the North Carolina State Laboratory of Public Health

たパンデミック A (H1N1) ウイルス感染のエビデンスはない。CDC はノースカロライナ州の監視サイトから 6 月 29 日～8 月 14 日に収集したパンデミック A (H1N1) ウイルス 59 サンプルを検査したが、すべてのサンプルで、H275Y, I223V どちらの変異も見られなかった。

◆編集委員会より

ノースカロライナ州の 59 サンプルで変異が検出されなかったことは、ノースカロライナ州に変異が広まっていなかったことを示唆している。H275Y 変異は、これまで季節性 A (H1N1) インフルエンザウイルスで確認されており、oseltamivir 耐性との関連が示されている。I223V 変異はこれまでパンデミック A (H1N1) で報告されたことがなく、この変異がノイラミニダーゼ阻害機能に影響するかはわかっていない。

今回の症例は、oseltamivir の予防のための使用が有害な結果をもたらす可能性を浮き彫りにした。2 つの無作為化臨床試験(参加者はそれぞれ 962 名, 812 名)では、家庭内での季節性インフルエンザ疾患発現予防に対する oseltamivir の効果は 68～89%であった^{8,9)}。これらの試験では oseltamivir 耐性ウイルスに関するエビデンスは報告されてない。しかし WHO は、予防用 oseltamivir 服用中にパンデミック A (H1N1) インフルエンザを発症した患者から oseltamivir 耐性ウイルスが単離された複数の例を報告している²⁾。Oseltamivir 耐性は、治療用量以下での使用中に出現する可能性も考えられる。本報告では、患者の 1 名は予防用量の oseltamivir 服用中の 4 日間にインフルエンザ症状が見られた。1 つの可能性として、この患者は 75mg 1 日 2 回の治療用量ではなく、75mg 1 日 1 回の予防用量を服用中であつたことから耐性が出現したことが考えられる。

CDC の H1N1 パンデミックでの抗ウイルス薬使用に関する推奨は、9 月 8 日に更新された。インフルエンザ曝露後の発症予防のための抗ウイルス薬使用は、インフルエンザ関連の合併症のリスクがより高い人に限定しておくべきである。予防よりも、患者が発症した場合の早期治療に重点を置くことにより、oseltamivir 耐性出現の機会が減少するはずと思われる⁵⁾。抗ウイルス薬は、地域における健康な人のインフルエンザ曝露後の発症予防に使用すべきではない。予防用の抗ウイルス薬を使用中の人は、疾患が発症した場合には医療機関に連絡して指示を受けるべきである。抗ウイルス薬で治療中の人は、疾患が悪化した場合には医療機関に連絡して指示を受けるべきである⁵⁾。

文 献

- 1) CDC. Drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009. *MMWR* 2009;58:433-5.
- 2) World Health Organization. Pandemic (H1N1) 2009: update 60. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009. Available at http://www.who.int/csr/don/2009_08_04/en/index.html.
- 3) Deyde VM, Gubareva LV. Influenza genome analysis using pyrosequencing method: current applications for a moving target. *Expert Rev Mol Diagn* 2009;9:493-509.

- 4) World Health Organization. Influenza A (H1N1) NA-H274 detailed pyrosequencing protocol for antiviral susceptibility testing. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009. Available at http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/NA_DetailedPyrosequencing_2009_0513.pdf.
- 5) CDC. Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season. Atlanta, GA: CDC; September 8, 2009. Available at <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>.
- 6) Welliver R, Monto AS, Carewicz O, et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:748-54.
- 7) Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2004;189:440-9.

以上

連絡先

安全情報部第一室:天沼 喜美子