

医薬品安全性情報(2009/10/01)－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)

- 抗ウイルス薬使用と薬剤耐性のリスク－パンデミック(H1N1)2009 状況説明 12(2009/09/25) 2

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
(2009/09/17, 更新 2009/09/24) 5

3. 米 FDA (U. S. Food and Drug Administration)

- Oseltamivir[‘Tamiflu’]経口懸濁液:投薬過誤の可能性(2009/09/24) 7

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

- 2009～2010 シーズンにおけるインフルエンザの治療と予防での抗ウイルス薬使用に関する
暫定的推奨(更新)(2009/09/22) 9

1. WHO (World Health Organization)

Vol.7 (2009) No.20 (10/01) R09

【WHO】

・抗ウイルス薬使用と薬剤耐性のリスクーパンデミック(H1N1)2009 状況説明 12

Antiviral use and the risk of drug resistance

Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 12

通知日:2009/09/25

http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_antiviral_use_20090925/en/index.html

パンデミック H1N1 感染の治療経験は国際的に増加しており、この治療経験により抗ウイルス薬 (oseltamivir および zanamivir) による早期治療の重要性が明らかになっている。早期治療は、合併症を起こすリスクが高い患者、重症の患者および重症化する徴候や症状のある患者にとって特に重要である¹⁾。

パンデミックインフルエンザ重症患者の治療を行った医師や各国の保健当局の経験から、これらの薬剤を症状発現後直ちに投与することにより、合併症のリスクを減少させ、重症患者の臨床転帰を改善できると提言している。

この治療経験によりさらに、薬剤耐性の出現とその影響を最小限にすることによって、これらの抗ウイルス薬の有効性を維持することの必要性が明らかになっている。

◇薬剤耐性出現のリスクが高い状況

WHO は、医師に対して、oseltamivir 耐性ウイルス出現のリスクが高い 2 つの状況に注意を払うよう促している。

薬剤耐性のリスクが高いと考えられるのは、重度の免疫不全や免疫抑制を伴う患者で、疾患が長引いており、oseltamivir による治療を受けているにもかかわらず(使用期間を延長している場合は特に)ウイルスの複製が持続しているというエビデンスがある場合である。

薬剤耐性のリスクは、他のインフルエンザ患者との接触後にいわゆる「曝露後の予防」のため oseltamivir を服用しており、oseltamivir を服用しているにもかかわらず発症してしまった患者でも高いと考えられる。

医療スタッフは、これらの臨床状況のどちらの場合においても oseltamivir 耐性出現への強い疑いをもって対処すべきである。耐性ウイルスが存在するか否かを判定するための臨床検査を実施すべきであり、耐性ウイルスの蔓延を防ぐために適切な感染管理対策の実行、あるいは強化を行うべきである。

薬剤耐性ウイルスが検出されたときは、WHO は、耐性ウイルスの感染伝播が起こっていないか確定するための疫学調査の実施を推奨する。さらに、地域での oseltamivir 耐性パンデミックウイルス株の監視を強化すべきである。

総論として、WHO は予防目的の抗ウイルス薬使用を推奨していない。インフルエンザ感染者に

接触した人で、重症化または合併症発現のリスクが高い人に対する代替の対策は、症状を確実にモニタリングすること、そして症状が発現した場合に抗ウイルス薬による治療を迅速に行うことである。

また WHO は、薬剤耐性であるか、またはその可能性が高いウイルス感染者の治療の場合、当該抗ウイルス薬を使用すべきでないと勧告する。そのため、zanamivir は、予防用 oseltamivir 服用中に疾患を発症した患者に対する治療選択肢である。

◇Oseltamivir 耐性ウイルス

世界インフルエンザ監視ネットワーク(WHO 研究協力センターやその他の研究機関の協力のもとに行われている)による系統的な監視により、散発的な oseltamivir 耐性 H1N1 パンデミックウイルスが引き続き検出されている。9 月 25 日までに、全世界で 28 例の耐性ウイルスが検出され、性質が調べられた²⁾。

これらの耐性ウイルスには同一の H275Y 変異があり oseltamivir 耐性を示すが、zanamivir には感受性である。Oseltamivir 耐性ウイルスが原因で疾患が重度であるか悪化している患者には、zanamivir 治療の選択肢が残っている。

これらの薬剤耐性ウイルスのうち 12 例は、インフルエンザ患者との接触後の予防用の oseltamivir 使用に関連があった。6 例は、重度の免疫抑制患者での治療用の oseltamivir 使用に関連があった。4 例は、治療用 oseltamivir 服用患者から採取したサンプルより単離された。

別の 2 例の薬剤耐性ウイルスは、oseltamivir を服用していない(治療用、予防用のいずれも)患者から単離された。残りのウイルスについては調査中である。

これら耐性ウイルスの数は、今のところ比較的少数である。全世界で、10,000 件を超えるパンデミック H1N1 ウイルスの臨床材料(試料と分離株)が検査され、oseltamivir 感受性であることが見出されている。

◇現在の結論

これらのデータはいくつかの結論を支持している。Oseltamivir 耐性ウイルスの症例は、依然として散発的でまれであり、地域や世界中に oseltamivir 耐性パンデミック H1N1 ウイルスが広まっているエビデンスはない。

今日まで、これら oseltamivir 耐性ウイルスのヒトからヒトへの感染は、決定的には証明されていない。ある状況では、局地的な感染が起こった可能性があるが、さらなる感染の伝播や継続は見られていない。

免疫不全の患者を除いて、oseltamivir 耐性パンデミック H1N1 ウイルス感染患者は、合併症のない典型的なインフルエンザ症状を呈する。Oseltamivir 耐性ウイルスが異なったあるいはもっと重度の疾患を引き起こすことを示唆するエビデンスはない。

Oseltamivir 耐性ウイルスの出現は予想されており、初期の臨床試験の結果と一致している。抗ウイルス薬の使用は増加し続けることから、薬剤耐性ウイルスの出現は引き続き報告されると考えら

れる。WHO とその共同研究機関ネットワークは状況を確実にモニタリングし、情報と助言を定期的に公表する予定である。

文 献

- 1) WHO; Briefing Note on recommendations for use of antivirals

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

上記の記事に関しては医薬品安全性情報 Vol.7 No.18, p.33 を参照。

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly7/18090903.pdf>

- 2) WHO; Weekly updates on cases of oseltamivir resistant pandemic H1N1 virus

http://www.who.int/csr/don/2009_09_18/en/index.html

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

Vol.7(2009) No.20(10/01)R10

【 英 MHRA 】

• Oseltamivir [‘ Tamiflu ’], zanamivir [‘ Relenza ’] : 有害反応が疑われる報告の解析
(2009/09/17, 更新 2009/09/24)

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

Swine flu information

通知日: 2009/09/17, 2009/09/24

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON057370&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 No.18(2009/09/03)参照]。本号では、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17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17日までに、oseltamivir[‘ Tamiflu ’]との関連が疑われる有害反応報告を712例、zanamivir[‘ Relenza ’]では16例受けた。

◇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712例の報告(1,211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5例受けている。死因は不明2例、心停止1例、急性肝不全1例、膵炎1例であった。これらの症例を詳細に評価したが、いず

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

^B 9月17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。

^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。

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。

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.7 No.19(2009/09/17), 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

3. 米 FDA (U. S. Food and Drug Administration)

Vol.7(2009) No.20(10/01)R11

【 米 FDA 】

• Oseltamivir[‘Tamiflu’]経口懸濁液:投薬過誤の可能性

FDA public health alert: potential medication errors with [‘Tamiflu’] for oral suspension

Drug Safety and Availability

通知日:2009/09/24

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm183649.htm>

(抜粋)

処方者および薬剤師は, oseltamivir[‘Tamiflu’]経口懸濁液の投薬過誤の可能性に注意すべきである。米国の医療従事者は通常, 液体製剤を mL またはティースプーンの計量単位で処方するが, [‘Tamiflu’]は mg 単位で投与する薬剤である。[‘Tamiflu’]に付属の計量器具の目盛は 30, 45, 60 mg のみである。FDA は, 患者への用量指示の単位が計量器具の単位と一致しない場合に生じた投薬過誤の報告を受けている。

医療従事者は, [‘Tamiflu’]の計量器具の目盛がmg単位の場合,

処方用量をmgで記入すべきである。

薬剤師は, 処方指示の計量単位が, 同薬の計量器具の単位と一致していることを

確認すべきである。

処方指示で mL での投薬が明示されている場合は, [‘Tamiflu’]に付属の計量器具を, mL の目盛付きの器具(シリンジなど)に取り替えるべきである。

参考情報

※ FDA による緊急時での使用に関する記事は以下を参照。

Emergency Compounding of an Oral Suspension from Tamiflu 75 mg Capsules (Final Concentration 15 mg/mL)

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm183878.htm>

Emergency Use of Tamiflu in Infants Less than 1 Year of Age

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm183870.htm>

(これらの記事では, oseltamivir の推奨用量が治療用, 予防用別に mL で表示されている。)

※ CDC の抗ウイルス薬使用に関する推奨の更新情報にも注意喚起されている。

<http://www.cdc.gov/H1N1flu/recommendations.htm>

※ *New England Journal of Medicine* [2009 Sep 23. (Epub ahead of print) , correspondence 欄] にも具体例と注意喚起が掲載されている。

Parker RM, Wolf MS, Jacobson KL, Wood AJ. : Risk of confusion in dosing tamiflu oral suspension in children. (タミフル経口懸濁液の小児への投薬過誤のリスク)

<http://content.nejm.org/cgi/content/full/NEJMc0908840>

◎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

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

Vol.7(2009) No.20(10/01)R12

【米 CDC】

- 2009～2010 シーズンにおけるインフルエンザの治療と予防での抗ウイルス薬使用に関する暫定的推奨(更新)

Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season

2009 H1N1 Flu (Swine Flu)

通知日:2009/09/22

<http://www.cdc.gov/H1N1flu/recommendations.htm>

本推奨は、2009～2010 シーズンにインフルエンザの治療および予防のための抗ウイルス薬を処方する医師に向けたガイダンスの追加事項である。先の推奨^Aで言及したように、一般にこのシーズンで抗ウイルス薬の使用が最も優先される患者は、インフルエンザで入院した患者、インフルエンザ関連合併症のリスクのある患者である。詳細は上記のサイト参照。

本推奨ガイドラインは、暫定的なものと考え、必要な場合には更新する予定である。

参考情報

※本更新情報に関連した Q & A も公表されている。

[Questions and Answers: Revised Recommendations for the Use of Influenza Antiviral Drugs.](http://www.cdc.gov/h1n1flu/antiviral.htm)

<http://www.cdc.gov/h1n1flu/antiviral.htm>

^A 最初の推奨は2009年5月6日、一回目の更新は9月8日に行われており、今回は2回目の更新である。

以上

連絡先

安全情報部第一室:天沼 喜美子