

医薬品安全性情報(2009/12/24)－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)

- 免疫不全の入院患者でoseltamivir耐性が発現(2009/12/02) 2

2. EU EMEA (European Medicines Agency)

- EMEAがパンデミック・インフルエンザに関するファーマコビジランス週刊レポートを発刊(2009/12/03) 5
- パンデミック・インフルエンザに関するファーマコビジランス週刊レポート(第2号)(2009/12/09) 6
- [‘Pandemrix’]:低年齢の小児が接種後に発熱を起こすリスクについてEMEAが勧告(2009/12/04) 9

3. カナダ Health Canada

- カナダにおけるH1N1 インフルエンザワクチン接種後の有害事象に関する調査レポート(2009/12/04号) 11

1. WHO (World Health Organization)

Vol.7 (2009) No.26 (12/24) R07

【WHO】

- 免疫不全の入院患者で oseltamivir 耐性が発現

Oseltamivir resistance in immunocompromised hospital patients

Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 18

通知日: 2009/12/02

http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing_20091202/en/print.html

(抜粋)

WHO は、oseltamivir 耐性 H1N1 ウイルスに最近感染した 2 つの患者群についての通知を受けた。両群はそれぞれ英国ウェールズ、米国ノースカロライナ州で確認されたが、いずれも病院の単一病棟における重度の免疫不全や免疫抑制の患者であった。双方のアウトブレイクで、ヒトからヒトへの耐性ウイルス感染が疑われている。

抗ウイルス薬治療を受けた重度の免疫不全や免疫抑制の患者における薬剤耐性インフルエンザウイルスの出現は予想外ではなく、季節性インフルエンザ流行期に多くの記録がなされている。このような患者では、抗ウイルス薬治療を受けてもウイルス複製が長時間持続する可能性が高く、薬剤耐性ウイルスが選択されやすい状況が作られる。この現象はパンデミック (H1N1) 2009 でも観察された。

◇アウトブレイク

ウェールズでのアウトブレイクは 2009 年 10 月下旬に確認され、患者は 8 人であった。全員が重度の血液疾患のため入院していた。死亡患者はいなかった。8 人中 3 人がまだ入院しており、1 人は集中治療を受けている。

米国でのアウトブレイクは、重度の免疫不全患者 4 人に関するものであり、10 月中旬～11 月初旬の 2 週間に感染症例が生じた。4 人中 3 人は死亡したが、これらの死亡例で H1N1 感染がどのように関与したかは不明である。

これらの耐性ウイルスはいずれも H275Y 変異を有しており、oseltamivir に耐性であるが別の抗ウイルス薬 zanamivir には感受性であることを示している。

◇進行中の調査

これらのアウトブレイクについては、病棟内での感染様式を明らかにし、耐性ウイルスが病院内のスタッフや他の患者、また病院外に感染拡大していないことを確認するため、さらに調査が行われている。現時点までに得られた結果では、当初の患者以外への感染拡大がないことが再確認されている。

これらの患者の担当スタッフに何らかの症状発現は確認されず、特に、適切な感染対策がなさ

れている場合では、健康な者に耐性ウイルスは容易に感染拡大しないことが示唆された。さらに、集中的な調査により、これらの 2 病院の別の病棟あるいは病院外への耐性ウイルス感染拡大はなかったことが判明した。

◇推奨治療法の変更

重度の免疫不全患者をインフルエンザに対して特に虚弱な患者群とみなす必要があるとの合意が専門家間でなされた。これらの患者は非常に感染しやすく、治療が特に困難で耐性を生じやすい。

基礎疾患やその治療に伴う症状によってインフルエンザの初期の徴候が隠蔽されることがあるため、このような患者を治療する医師は、患者のインフルエンザウイルス感染を強く疑い、特に oseltamivir 耐性の急速な発現に警戒すべきであるとの合意が専門家間でなされた。

これらの患者の場合、標準的な oseltamivir の用量や治療期間では十分ではない可能性が高い。臨床上的判断が重要ではあるが、急性症状発現時には oseltamivir を増量して間断なく使用することが必要な場合がある。Oseltamivir による治療にもかかわらずインフルエンザ症状が持続する患者に対しては、zanamivir を治療選択肢として検討すべきである。

重度の免疫不全患者を治療している病棟で oseltamivir 耐性ウイルスが検出された場合、医師は治療および同じ病棟内における他患者の曝露後の予防的治療に際し、第一選択の抗ウイルス薬として zanamivir への切り替えを検討すべきである。

専門家は、患者と接触する医療スタッフ、介護者および家族へのパンデミック・インフルエンザのワクチン接種を強く推奨した。

◇慎重なモニタリングが必要

WHO は、oseltamivir 耐性パンデミックウイルスの最初の報告を 2009 年 7 月に受けた。Oseltamivir 耐性の症例は概して地理的に分散した散发例であり、互いに関連はない。世界各地におけるインフルエンザの最近の流行とそれに伴う抗ウイルス薬の投与増加に従い、耐性ウイルスの事象数は着実に増加している。

最近 2 週間で、oseltamivir 耐性 H1N1 ウイルスの確認症例数は 57 例から 96 例に増加した。96 例のうち約 1/3 は、血液悪性腫瘍、癌の積極的化学療法、移植後治療により重度の免疫抑制状態にある患者に関する症例であった。前述の 2 つの病院における耐性発現患者群は、このような全体的傾向を踏まえた上で考察すべきである。すべての oseltamivir 耐性例が調査に値するが、現時点までに確認された事象では公衆衛生上の脅威となることを示唆するエビデンスはない。

参考情報

※ 英国でのアウトブレイクに関する英国健康保護局 (HPA) の報道は、次の URL を参照。

http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1258560561316?p=1231252394302

◎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

2. EU EMEA (European Medicines Agency)

Vol.7 (2009) No.26 (12/24) R08

【 EU EMEA 】

• EMEAがパンデミック・インフルエンザに関するファーマコビジランス週刊レポートを発刊

European Medicines Agency publishes first weekly pandemic influenza pharmacovigilance report

Press Release

通知日:2009/12/03

<http://www.emea.europa.eu/influenza/newsroom/newsroom.html>

<http://www.ema.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/77514009en.pdf>

(抜粋)

EMEA は 12 月 3 日、最初のパンデミック・インフルエンザに関するファーマコビジランス(医薬品安全性監視)週刊レポート第 1 号を発刊した。

この週刊公報は、EU の中央審査方式で承認されたパンデミック・インフルエンザワクチンおよび抗ウイルス薬の使用後に報告された有害反応についての情報を提供するとともに、パンデミック時に使用する医薬品の開発および承認について EMEA が定期的に公表している情報を補完するものである。

この毎週発行の最新情報は、欧州の関係機関および加盟国の相互の情報伝達を助け、ワクチンおよび抗ウイルス薬の使用に関する推奨を行う際の新たな情報源となる。

この週刊の最新情報中の有害反応に関する情報は、欧州の中心的な有害反応データベースで EMEA が管理する EudraVigilance からの情報である。EudraVigilance の情報は、EU 加盟国および医薬品製造販売承認取得者(MAH)からの報告にもとづいている。

またこの週刊の最新情報は、EU 内で投与されたパンデミック・ワクチンおよび抗ウイルス薬の推定接種数や、有害事象報告の背景となるその他の情報を提供する。

Vol.7(2009) No.26(12/24) R09

【 EU EMEA 】

・ パンデミック・インフルエンザに関するファーマコビジランス週刊レポート(第2号)*¹

Second pandemic pharmacovigilance weekly update

Pharmacovigilance weekly update

通知日:2009/12/09

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/influenza/79038609en.pdf>

(抜粋)

本レポートは、中央審査方式で承認されたワクチンと抗ウイルス薬の使用後に報告された有害反応の概要を提供するため、EMEA(欧州医薬品庁)が作成した。また、本レポートは、H1N1パンデミックの推移に関する情報、欧州におけるワクチンと抗ウイルス薬の供給量と接種/投与数の推定値、およびワクチンと抗ウイルス薬のベネフィット/リスクに関するその他の入手情報を提供する。本レポートに関係する中央審査方式で承認されたパンデミック医薬品は、ワクチンの[‘Celvapan’]、[‘Focetria’]、[‘Pandemrix’]、および抗ウイルス薬の[‘Tamiflu’]である。

本レポートには、ワクチン接種後に観察された有害反応が疑われる報告が含まれている。すなわち、これらの有害反応はワクチンにより引き起こされたことを意味していない。これらの反応は別の疾患の症状である可能性があり、患者が使用した別の製品に関連している可能性もある。医療従事者に対し、ワクチン接種後の事象を報告するよう奨励する。なお、各ワクチンの接種人数が異なるため、上記3ワクチンの報告数を、安全性やベネフィット/リスクに関するワクチン間の比較に用いることはできない。

報告はEudraVigilanceで継続的に収集されている。EudraVigilanceは、医薬品の有害反応が疑われる報告を収集し評価するため、EMEAが管理しているデータベース兼管理システムである。EudraVigilanceを用いることで、各国規制機関と製造販売承認取得者からEMEAへの報告の送信、および有害反応報告に関連する安全性シグナルの早期検出とモニタリングが可能となる。本レポートには、中央審査方式で承認されたパンデミック・ワクチンと抗ウイルス薬に関し、承認取得から2009年12月1日までにEudraVigilanceが受けた報告が含まれている。グラフ類は欧州経済地域(EEA)に限定した集計データを示しており、EEAにおける報告状況の概観を提供している。また、最新の安全性情報では、EudraVigilance内の世界各国からの報告症例についても考察している。

◇重要情報^A

現在のH1N1インフルエンザパンデミックに使用されているパンデミック・ワクチンと抗ウイルス薬のベネフィット/リスク・バランスは、引き続き良好である。現在まで、予期しない重大な安全性問題は特定されていない。最も多く報告された有害反応は、いずれも非重篤で予測されたものであった。

^A 小児における[‘Pandemrix’]の2回目接種後の発熱リスクに関する記述もある。本件については同報のEU EMEAの記事を参照。

2009年12月1日までに、パンデミック・ワクチン接種後のギラン・バレー症候群の可能性のある症例が5例報告されている。本症候群は通常でも発生する病態であり、消化器系や呼吸器系の感染症に起因する発生が最も多い。ギラン・バレー症候群は、18～65歳の年齢層で10万人あたり年間2～4例発生する。欧州連合(EU)では現在1,500万人を超える人がワクチン接種を受けており、上記の5例は予測症例数(背景発生率)を超えていない。ワクチン接種がギラン・バレー症候群発生の一因であることを示唆する報告はない。

◇中央審査方式で承認されたワクチンの概観

3種のワクチンの承認取得から2009年12月1日までに、EudraVigilanceは5,301例の報告を受けている。その内訳は[‘Celvapan’]が191例、[‘Focetria’]が1,570例、[‘Pandemrix’]が3,540例である(供給量の概算はそれぞれ340万接種分、1,000万接種分、3,930万接種分^B、推定接種数はそれぞれ推定不能、450万回以上、1,100万回以上)。なお、5カ国からの限定的な情報では、2009年12月4日までに123,000人以上の妊婦がワクチン接種を受けている。

報告数が最も多い[‘Pandemrix’]について、器官別大分類(System Organ Class:SOC)ごとの報告数を図1に示す^C。SOCの「全身障害および投与局所様態」は発熱、注射部位反応、疲労感、倦怠感、インフルエンザ様疾患など、「神経系障害」は頭痛、浮動性めまい、錯感覚、感覚鈍麻、痙攣など、「筋骨格系障害」は筋肉痛、関節痛、四肢痛、筋骨格硬直、筋力低下など、「胃腸障害」は悪心、下痢、嘔吐、腹痛であった。

EMAは、スウェーデンで[‘Pandemrix’]接種後に移植拒絶反応が観察されたとの報告を2例受けている。これらの移植拒絶反応は[‘Pandemrix’]に関連していないと考える根拠(免疫抑制剤の服薬非遵守)があり、2例とも以前に移植拒絶反応が起きたとの記録があった。[‘Pandemrix’]の接種を受けた移植患者の比率を推定するとともに、ワクチン接種後に移植合併症が起こるかどうかを確認するため、現在調査が行われている。

◇抗ウイルス薬:[‘Tamiflu’]

2009年4月1日～12月1日に、EudraVigilanceは世界各国から734例の報告を受けている。製造販売承認取得者からの情報によると、2008年10月～2009年9月にoseltamivir[‘Tamiflu’]を使用した患者数は1,040万人であった。

[‘Tamiflu’]について、SOCごとの報告数を図2に示す。SOCの「胃腸障害」は嘔吐、悪心、腹痛、「皮膚および皮下組織障害」は発疹、蕁麻疹、そう痒症、多形紅斑、「神経系障害」は頭痛、痙攣、浮動性めまい、「精神障害」は幻覚、錯乱状態、不安、「全身障害および投与局所様態」は倦怠感、死亡、胸痛、発熱であった。

EudraVigilanceは2009年4月1日以降、oseltamivir使用後の死亡報告を世界各国から145例受けている(EEAからの21例を含む)。これらの死亡例について、[‘Tamiflu’]による治療との因果関係

^B それぞれ2009年11月16日、11月2日、11月19日時点における供給量(製造販売承認取得者の報告より)。

^C [‘Celvapan’]と[‘Focetria’]の報告も、[‘Pandemrix’]に似た傾向が認められる(原文を参照)。

は確立されていない。医療従事者に対し、医薬品使用後の事象、および治療を行わない状況でも発生したと考えられる偶発事象(基礎疾患による事象など)を報告するよう奨励する。

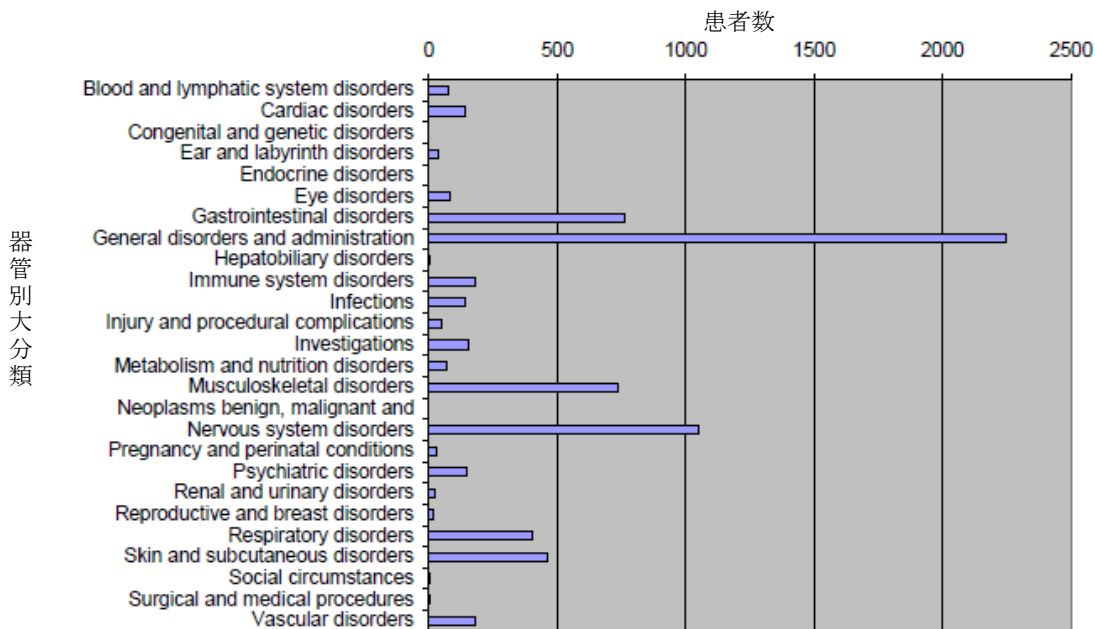


図 1: [‘Pandemrix’]: 1 つ以上の有害反応が発生した患者数(器管別大分類ごと)
(2009 年 12 月 1 日まで)

- Blood and lymphatic system disorders: 血液およびリンパ系障害
- Cardiac disorders: 心臓障害
- Congenital and genetic disorders: 先天性および遺伝性障害
- Ear and labyrinth disorders: 耳および迷路障害
- Endocrine disorders: 内分泌障害
- Eye disorders: 眼障害
- Gastrointestinal disorders: 胃腸障害
- General disorders and administration: 全身障害および投与局所様態
- Hepatobiliary disorders: 肝胆道系障害
- Immune system disorders: 免疫系障害
- Infections: 感染症
- Injury and procedural complications: 傷害および処置合併症
- Investigations: 臨床検査
- Metabolism and nutrition disorders: 代謝および栄養障害
- Musculoskeletal disorders: 筋骨格系障害
- Neoplasms benign, malignant: 良性および悪性新生物
- Nervous system disorders: 神経系障害
- Pregnancy and perinatal conditions: 妊娠および周産期の状態
- Psychiatric disorders: 精神障害
- Renal and urinary disorders: 腎および尿路障害
- Reproductive and breast disorders: 生殖系および乳房障害
- Respiratory disorders: 呼吸器障害
- Skin and subcutaneous disorders: 皮膚および皮下組織障害
- Social circumstances: 社会環境
- Surgical and medical procedures: 外科および内科処置
- Vascular disorders: 血管障害

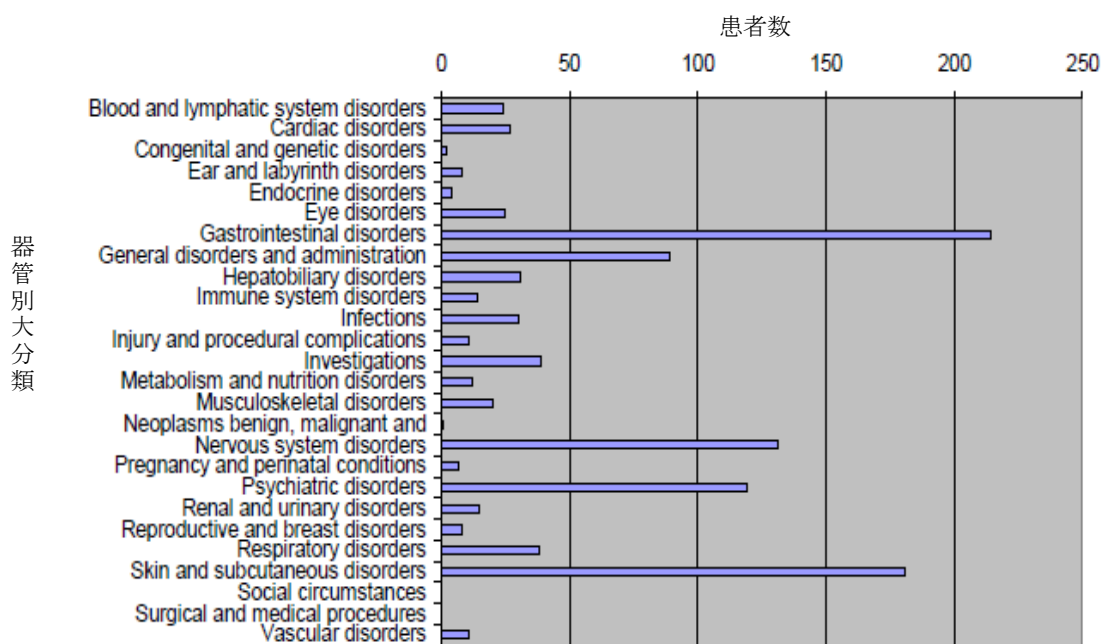


図 2: [‘Tamiflu’]: 1 つ以上の有害反応が発生した患者数(器管別大分類ごと)
(2009年4月1日～2009年12月1日)

※器管別大分類の日本語訳は図 1 参照のこと。

参考情報

*1: 発行履歴は次のリンクを参照。 <http://www.emea.europa.eu/influenza/updates.html>

Vol.7(2009) No.26(12/24)R10

【 EU EMEA 】

• [‘Pandemrix’]: 低年齢の小児が接種後に発熱を起こすリスクについてEMEAが勧告

European Medicines Agency advises of risk of fever in young children following vaccination with [‘Pandemrix’]

Press Release

通知日: 2009/12/04

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/78440409en.pdf>

EMEA(欧州医薬品庁)は、低年齢の小児がパンデミック・インフルエンザワクチン[‘Pandemrix’]*¹の2回目の接種後に発熱を起こす可能性があることを警告している*²。処方者と保護者は、ワクチン接種後の小児の体温をモニタリングし、必要であれば発熱を抑える措置(paracetamol等の解熱薬投与など)をとるべきである。しかしながら、EMEAは、2回目の接種がパンデミック・インフルエンザに

対する免疫応答を増強させるとしている。

EMEAは、上記の情報を処方情報に追加し、小児への2回目接種実施を判断する際にこれらを考慮すべきであると勧告した*3。

以上の措置は、製造業者のGlaxoSmithKline社から提出された新たなデータ(生後6カ月～3歳の小児における進行中の臨床試験)のレビューを受けたものである。これらのデータは、小児が[‘Pandemrix’]の2回目接種後に、初回接種後に比べて発熱(腋窩検温で38℃を超える)を起こす割合が高いことを示している。また、データは、2回目接種後の方が接種部位の痛みや全身症状(傾眠、易刺激性、食欲不振など)が多く現れたことを示している。

なお、上記の臨床試験は、低年齢の小児におけるワクチンの単回接種が良好な免疫応答を誘発し、2回目接種がさらに免疫応答を増強させたことを示している。

EMEAは、すべての入手情報の評価を継続し、必要に応じてさらに勧告を行う予定である。

参考情報

*1: [‘Pandemrix’]はアジュバント含有不活化ワクチンで、生後6カ月以上に接種可能。詳細は下記リンクの製品情報(PI)を参照。

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pandemrix/emea-combined-h832en.pdf>

*2: 本件について同日付でQ&Aが公表された(下記のリンクを参照)。

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pandemicinfluenza/78039109en.pdf>

*3: EMEAの勧告について検討した英国保健省のJoint Committee on Vaccination and Immunisation(JCVI: ワクチン接種と免疫化に関する合同委員会)は2009年12月8日、生後6カ月～10歳の健康な小児や臨床的リスクがある小児(免疫機能が低下している小児は除く)に対し、[‘Pandemrix’]を単回接種すべきであると勧告した。詳細は下記のリンクを参照。

http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@ab/documents/digitalasset/dh_109839.pdf

3. カナダ Health Canada

Vol.7(2009) No.26(12/24)R11

【カナダ Health Canada】

- カナダにおけるH1N1 インフルエンザワクチン接種後の有害事象に関する調査レポート(2009/12/04号)*¹

Vaccine surveillance report - adverse events following immunization

Vaccine Surveillance Report

通知日:2009/12/04

<http://www.phac-aspc.gc.ca/alert-alerte/h1n1/surveillance-archive/addeve20091204-eng.php>

(抜粋)

◇今週の概要

2009年11月20日までにカナダでは、以下の3つのH1N1インフルエンザワクチンが1,226万2千接種分供給された。

- [‘Arepanrix’]: アジュバント含有, GlaxoSmithKline 社
- [‘Influenza A (H1N1) 2009 Pandemic Monovalent Vaccine’]: アジュバント非含有, GlaxoSmithKline 社
- [‘Panvax’]: アジュバント非含有, CSL Australia 社

H1N1インフルエンザワクチン接種キャンペーンの開始から2009年11月20日までに、州や準州のワクチン接種プログラムに有害事象が計2,574例報告されており、このうち135例が重篤と考えられる基準^Aに1つ以上適合していた。重篤な有害事象には、アナフィラキシーと確認された48例が含まれている。

有害事象の報告率は供給された10万接種分あたり21例であった。重篤な有害事象の報告率は10万接種分あたり1.1例であった^B。現在までのH1N1ワクチン接種後のアナフィラキシーの頻度は10万接種分あたり0.39例であり、この数値は過去のワクチン接種後に観察された通常の範囲を超えていない。

◇解析

調査の結果、有害事象の多くが最初の報告時よりも重篤でないことが判明した。解析が進むにつれて、重篤な有害事象の割合は低下すると予測される。

報告された重篤な有害事象の大半は、入院とアナフィラキシー(重度のアレルギー反応)であった。死亡が3例報告されているが、詳細は調査中である。

アナフィラキシーと確認された症例は48例であった。このうち1例は死亡したが(詳細は調査中)。

^A ワクチン接種後の重篤な有害事象とは、生命を脅かすか死に至る事象、入院を要する事象、入院を長期化させる事象、後遺障害に至る事象のいずれかである。

^B カナダにおいて、過去の実績(終了したワクチン接種キャンペーンを含む)から算出したワクチン接種後の重篤な有害事象の平均報告率は、供給された10万接種分あたり約1例である。

その他は治療を受けて回復した。

しかし、ワクチン安全性モニタリングシステムを通じてカナダ公衆衛生庁^Cは、アジュバント含有H1N1インフルエンザワクチンの1ロット(ロット7A)が、通常よりも高いアナフィラキシーの報告率と関連していることを特定している。

現在までに、ロット7Aのワクチン接種後のアナフィラキシーと確認された症例が7例報告されている。本ロットは計172,000接種分以上が供給されたが、本ロットの使用が一時保留とされた後、14,700接種分以上が使用から外された。これらの未使用分を除くと、ロット7Aのワクチン接種後のアナフィラキシーの頻度は、供給された10万接種分あたり4.0例であった。

上記の7例で入院や死亡は報告されていない。ロット7Aに関連する重篤な有害事象報告の調査が行われている間、本ロットの未使用ワクチンは使用から外されている。

参考情報

*1: 最新号は下記のリンクを参照。

<http://www.phac-aspc.gc.ca/alert-alerte/h1n1/vacc/addeve-eng.php>

また、バックナンバーは下記のリンクを参照。

<http://www.phac-aspc.gc.ca/alert-alerte/h1n1/surveillance-archive/addeve-archive-eng.php>

^C Public Health Agency of Canada [Health Canada(カナダ保健省)所属の機関]

以上

連絡先

安全情報部第一室:天沼 喜美子