

# 医薬品安全性情報 Vol.8 No.05 (2010/03/04)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

## 目 次

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>

### I. 各国規制機関情報

#### 【米 FDA (U. S. Food and Drug Administration)】

- Bortezomib[‘Velcade’]:肝障害患者に対する投与開始時の用量調整について添付文書を改訂 .....2
- Didanosine [[‘Videx’], [‘Videx EC’]]:重篤な肝障害 .....4
- Natalizumab[‘Tysabri’]:使用の長期化に従い PML のリスクが上昇 .....6
- Rosiglitazone[‘Avandia’]:FDA が心血管系の安全性に関するレビューを実施 .....8

#### 【EU EMEA (European Medicines Agency)】

- エリスロポエチン製剤:赤芽球癆のリスク .....9
- Natalizumab[‘Tysabri’]:PML リスク管理のための新たな施策 .....11

### II. 新型インフルエンザ A (H1N1) 関連医薬品情報

- Oseltamivir 耐性パンデミック A (H1N1) 2009 インフルエンザウイルス (2010 年 1 月更新情報) [WHO] .....13

注 1) [‘○○○’]の○○○は当該国における商品名を示す。

注 2) 医学用語は原則として MedDRA-J を使用。

## I. 各国規制機関情報

### 【 英 MHRA 】

該当情報なし

### Vol.8 (2010) No.05 (03/04) R01

### 【 米 FDA 】

- Bortezomib [‘Velcade’]: 肝障害患者に対する投与開始時の用量調整について添付文書を改訂

#### Bortezomib [‘Velcade’]: Starting dose adjustments for patients with hepatic impairment

#### Dear Healthcare Professional, Safety Information

通知日: 2010/01/26

<http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM198426.pdf>

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm198424.htm>

#### ◆ Millennium 社からの医療従事者向けドクターレター (抜粋)

Takeda社のoncology部門であるMillennium社は医療従事者に対し、bortezomib [‘Velcade’]の添付文書改訂について通知する。改訂された添付文書<sup>A</sup>では、中等度～重度の肝障害患者に対する用量調整が追加された<sup>B</sup>。以下の項が改訂された。

[‘Velcade’]は多発性骨髄腫の治療、および 1 回以上の治療歴のあるマンツル細胞リンパ腫の治療を適応とする。

#### ◆改訂後の添付文書(改訂部分)

##### 2.5 肝障害患者の用量

軽度の肝障害患者には[‘Velcade’]の投与開始時に用量調整を行う必要はなく、推奨用量に従い投与すること。中等度～重度の肝障害患者には、1サイクル目は1回当たりの用量を0.7 mg/m<sup>2</sup>に減量して投与開始し、その後は患者の忍容性にもとづき、1.0 mg/m<sup>2</sup>への増量または0.5 mg/m<sup>2</sup>への減量を検討すること(表参照)。

<sup>A</sup> 次のリンクを参照。 [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/021602s019s020lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021602s019s020lbl.pdf)

<sup>B</sup> この他に、臨床試験で統計的に有意な全生存期間の延長がみられたデータも追加された(14.1 項)。

表:肝障害患者における[‘Velcade’]の投与開始時の用量調整に関する推奨

肝障害の重症度	ビリルビン濃度	SGOT (AST) 濃度	投与開始時の用量調整
軽度	$\leq 1.0 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$	なし
	$> 1.0 \times \sim 1.5 \times \text{ULN}$	不問	なし
中等度	$> 1.5 \times \sim 3 \times \text{ULN}$	不問	1 サイクル目は $0.7 \text{ mg/m}^2$ に減量すること。その後は患者の忍容性にもとづき、 $1.0 \text{ mg/m}^2$ への増量または $0.5 \text{ mg/m}^2$ への減量を検討すること。
重度	$> 3 \times \text{ULN}$	不問	

[略語] SGOT: 血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ,  
 AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ,  
 ULN: 正常値上限

### 5.11 肝障害患者<sup>C</sup>

Bortezomibは肝酵素により代謝されるため、中等度～重度の肝障害患者ではbortezomibの曝露量が増加する。したがって、これらの患者には投与開始時に用量を減量し、有害性を慎重にモニタリングすること。

### 12.3 薬物動態:肝障害

肝障害がbortezomibの薬物動態に与える影響について、51人の癌患者に対し $0.5 \sim 1.3 \text{ mg/m}^2$ の用量で評価した。肝機能が正常な患者と比較して、軽度の肝障害患者ではbortezomibのdose-normalized AUC<sup>D</sup>に変化はみられなかった。しかし、中等度～重度の肝障害患者では、dose-normalized AUCの平均値が約60%増加した。中等度～重度の肝障害患者には低用量での投与開始を推奨する。また、これらの患者を慎重にモニタリングすること。

©Bortezomib [ボルテゾミブ, 抗悪性腫瘍薬, プロテアソーム阻害薬] 国内: 発売済 海外: 発売

<sup>C</sup> 「8.7 肝障害患者」の項にも本項と類似した内容が追加された。

<sup>D</sup> 用量で標準化した AUC。

**Vol.8 (2010) No.05 (03/04) R02**

**【 米 FDA 】**

**• Didanosine [[‘Videx’], [‘Videx EC’]]: 重篤な肝障害**

**FDA drug safety communication: serious liver disorder associated with the use of [‘Videx’]/ [‘Videx EC’] (didanosine)**

**Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers**

通知日: 2010/01/29

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm199169.htm>

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm199343.htm>

(抜粋)

FDA は医療従事者および患者に対し、didanosine [[‘Videx’], [‘Videx EC’]] の使用患者に、まれであるが重篤な肝合併症である非硬変性門脈圧亢進症が発現することについて注意喚起する。Didanosine はヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染の治療薬である。[‘Videx’]は最初に承認された didanosine 製剤であり、[‘Videx EC’]は[‘Videx’]を遅延放出型にした製剤である。

非硬変性門脈圧亢進症(肝硬変を原因としない門脈圧亢進)は、米国ではまれな疾患である。この疾患では、肝臓の大血管(門脈)の血流速度低下が生じている。この血流速度低下により、消化管系で食道静脈の重度の拡張(静脈瘤)が引き起こされる可能性がある。食道静脈瘤は血管壁が薄いため、門脈圧亢進により食道静脈の血圧が上昇すると食道静脈瘤が破裂する可能性がある。これにより重篤な出血をきたす可能性があり、死亡に至る場合もある。

FDA は、有害事象報告システム(Adverse Event Reporting System, AERS)に提出された有害事象報告を通じて非硬変性門脈圧亢進症の事例を認めた。FDA はこれらの報告にもとづき、didanosine の安全な使用を確保するために添付文書を改訂し、非硬変性門脈圧亢進症に関する情報を追加した。

FDA は、HIV 患者の一部では didanosine の臨床上のベネフィットが依然としてリスクを上回っていると考えている。しかし同薬の使用の判断は、担当医と患者との間で個別に行わなければならない。

◇医療従事者向けの追加情報

- Didanosine の使用は、非硬変性門脈圧亢進症の発現との関連があることに注意すること。
- Didanosine の使用に際し、臨床上のベネフィットと非硬変性門脈圧亢進症などのリスクについて患者と話し合うこと。
- 非硬変性門脈圧亢進症や食道静脈瘤の発現について、引き続き患者をモニターすること。

- Didanosine の枠組み警告には既に、乳酸アシドーシス、および脂肪肝を伴う肝腫大について記載されていることに注意すること。
- Didanosine と他の抗レトロウイルス薬との併用は、didanosine とヒドロキシ尿素や ribavirin との併用と同様に、肝毒性発現と関連する。

#### ◇データの要約

FDA による didanosine の添付文書改訂は、didanosine の使用中に非硬変性門脈圧亢進症が発現した患者の市販後報告にもとづいている。乳酸アシドーシス、脂肪肝を伴う肝腫大、肝不全などのその他の肝有害事象が、didanosine の単剤使用または他の抗ウイルス薬との併用で報告されている。

Didanosine 使用患者における非硬変性門脈圧亢進症の市販後症例 42 例のうち、

- 26 人は男性、14 人は女性、2 人は性別不明であった。
- 年齢は 10～66 歳であった。
- 非硬変性門脈圧亢進症発現までの didanosine 治療期間は数カ月～数年であった。
- 非硬変性門脈圧亢進症と確定した症例は生検により確認が行われ、この診断に当たり didanosine 以外の病因はなかった。

報告症例に記載された医療介入としては、以下の処置がなされていた。

- 食道静脈瘤の結紮:8 例
- 経頸静脈性肝内門脈体循環シャント形成術(TIPSS):3 例
- 肝移植:3 例

42 例のうち死亡が計 4 例あり、死因は以下の通りである。

- 食道静脈瘤からの出血患者:2 例
- 進行性肝不全:1 例
- 多臓器不全、脳出血、敗血症、および乳酸アシドーシスの併発:1 例

非硬変性門脈圧亢進症から完全に回復したことが報告された患者は、肝移植を受けた 3 人の患者のみであった。

市販後報告のみから因果関係を確定することは難しい。しかし、明確に記載された症例が多くあることや、アルコール性肝硬変や C 型肝炎の可能性が除外されることから、FDA は didanosine の使用と非硬変性門脈圧亢進症の発現に関連があると結論している。門脈圧亢進は食道静脈瘤の出血による死亡など重大な転帰をきたす可能性があることから、FDA は didanosine の安全使用を確保するため、添付文書の枠組み警告の項を改訂した。

◎Didanosine〔ジダノシン, 核酸系逆転写酵素阻害剤(NRTI)〕国内:発売済  
海外:発売済

Vol.8 (2010) No.05 (03/04) R03

【 米 FDA 】

● Natalizumab〔‘Tysabri’〕:使用の長期化に従いPMLのリスクが上昇

**FDA drug safety communication: risk of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) with the use of [‘Tysabri’] (natalizumab)**

**Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers**

通知日:2010/02/05

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm199872.htm>

(抜粋)

FDAは、natalizumab〔‘Tysabri’〕の静注回数<sup>A</sup>の増加に従い進行性多巣性白質脳症(PML: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy)のリスクが上昇することについて、広く注意を喚起する。PMLは、〔‘Tysabri’〕の使用に関連するまれであるが重篤な脳の感染症である。この新たな安全性情報は、FDAが2010年1月21日までに受けたPML確定症例31例の報告にもとづいており、〔‘Tysabri’〕の添付文書およびMedication Guide(患者向け医薬品ガイド)に記載する予定である。

FDAは入手した情報にもとづき、〔‘Tysabri’〕の臨床上のベネフィットは依然としてリスクを上回っていると考えている。添付文書とMedication Guideを改訂し、TOUCH Prescribing Program<sup>B</sup>を引き続き活用することにより、〔‘Tysabri’〕が可能な限り安全に使用され、PML症例が確実に特定されることを目指す。

#### ◇医療従事者向けの詳細情報

- ◇ 〔‘Tysabri’〕の静注回数の増加に従いPMLのリスクが上昇することを医療従事者に知らせるため、添付文書の「警告および使用上の注意」の項に最新情報を追加した。
- ・ 〔‘Tysabri’〕の販売再開以降、治療が12カ月未満の患者においてPMLの報告はない。24～

<sup>A</sup> 4週ごとに単回静注する。

<sup>B</sup> TOUCH Programの概要は次のURLを参照。

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM107197.pdf>

[http://www.tysabri.com/tysbProject/tysb.portal/\\_baseurl/threeCollLayout/SCSRepository/en\\_US/tysb/home/treatment-with-tysabri/touch-prescribing-program.xml](http://www.tysabri.com/tysbProject/tysb.portal/_baseurl/threeCollLayout/SCSRepository/en_US/tysb/home/treatment-with-tysabri/touch-prescribing-program.xml)

36 回静注を受けた患者における全世界での PML 発現率または米国での発現率は、臨床試験での発現率と同様である(治療を受けた患者 1,000 人当たり 1 例)。米国外では、発現率は患者 1,000 人当たり約 2 例である。この差の理由は不明である。36 回を超える静注については臨床試験、市販後ともに臨床経験が少ない。

- PML は、臨床症状や MRI 所見、脳脊髄液中の JC ウイルス検出にもとづき診断される。
- PML の徴候や症状が初めて現れた時点で[‘Tysabri’]の使用を中止すること。
- TOUCH Prescribing Program で規定しているように、PML の徴候や症状に対して臨床上の注意および慎重なモニタリングを継続する必要がある。

◇ PML の発現後に[‘Tysabri’]の使用を中止した患者における免疫再構築症候群 (IRIS : Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome) の発現について医療従事者に知らせるため、添付文書の「警告および使用上の注意」の項に最新情報を追加した。

- IRIS は、免疫系の回復過程または回復後に起こり得る重度の炎症反応を特徴とし、免疫機能回復後に予想外の状態悪化をもたらすまれな疾患である。
- IRIS の発現は、PML 発現のため[‘Tysabri’]を使用中止した患者で報告されているが、他の理由で[‘Tysabri’]を使用中止した患者では報告されていない。
- PML 発現のため[‘Tysabri’]の使用を中止し、血漿交換療法または免疫吸着療法 ([‘Tysabri’]の血中濃度を低下させるための処置)を行った多くの患者で、これらの処置から数日～数週間後に IRIS が発現した。
- 医療従事者は患者の IRIS 発現についてモニタリングを行い、[‘Tysabri’]使用中止に伴い炎症が生じた場合は適切な治療を行うこと。

#### ◇データの要約

2006 年 7 月(販売再開時)から 2010 年 1 月 21 日の間に、[‘Tysabri’]使用患者の PML 確定症例が全世界で 31 例報告された。これら 31 例のうち 10 例は米国内の症例であった。1 月 21 日までに患者 8 人が死亡した。すべての患者は多発性硬化症の治療のため[‘Tysabri’]単剤を使用していた。クローン病の治療で[‘Tysabri’]を使用している患者では PML の市販後報告はない。米国での[‘Tysabri’]使用者の 2%未満がクローン病患者である。米国外では、クローン病治療は[‘Tysabri’]の適応として承認されていない。

PML 発現のリスクは[‘Tysabri’]の静注回数増加に従い上昇する。[‘Tysabri’]は 4 週毎に単回静注する。[‘Tysabri’]の静注を 1 回以上受けた患者について、全世界での PML の累積発現率は患者 1,000 人当たり 0.5 例である。米国での[‘Tysabri’]販売再開以降、治療が 12 カ月未満の患者における PML の報告はない。24 回以上静注を受けた患者における全世界での PML 累積発現率は、患者 1,000 人当たり 1.3 例である(米国内では 0.8 例、米国外では 1.9 例)。

[‘Tysabri’]販売再開から 2009 年 12 月 31 日の間に、全世界で約 66,000 人が 1 回以上の静注を受けている。臨床試験中、販売再開以降のいずれにおいても 36 回以上の静注を受けた患者は

比較的少ないため、36回以上の静注を受けた患者でのPMLやその他の有害事象のリスクの程度は明らかにされていない。

以下の表では、PMLの累積発現率を、地域別および[‘Tysabri’]販売再開以降の静注回数別に示した。

['Tysabri'] 静注回数	全世界での1,000人当たり のPML累積発現率	米国外での1,000人当たり のPML累積発現率	米国内での1,000人当たり のPML累積発現率
≧ 1	0.5	0.7	0.3
≧ 12	0.8	1.1	0.5
≧ 24	1.3	1.9	0.8
≧ 30	1.0	1.8	0.5

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.7 No.22 (2009/10/29)ほか、【EU EMEA】Vol.8 No.05 (2010/03/04)本報

◎Natalizumab〔抗 alpha4 インテグリンに対するヒト化モノクローナル抗体、多発性硬化症治療薬、クローン病治療薬(米国のみ)〕海外:発売済

Vol.8(2010) No.05(03/04) R04

【米FDA】

- Rosiglitazone[‘Avandia’]:FDAが心血管系の安全性に関するレビューを実施  
[‘Avandia’] (rosiglitazone): ongoing review of cardiovascular safety

Safety Information

通知日:2010/02/22

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm201446.htm>

FDAは医療従事者および患者に対し、糖尿病薬rosiglitazone[‘Avandia’]の使用に伴う心血管系リスクについて、大規模な長期臨床試験であるRECORD試験からの主要なデータをレビュー中である。この試験の他に、rosiglitazoneの心血管系の安全性に関する観察研究が多く公表されており、FDAはこれらの研究のレビューも行っている。

これらのレビューは現在進行中であり、2型糖尿病治療におけるrosiglitazoneの使用について現時点では新たな結論や勧告は行われていない。FDAは、RECORD試験データのレビューを終了次第、2010年7月の公開会議で、rosiglitazoneの心血管系安全性に関する新たなデータと既存の

データをあわせた結果を発表する予定である。FDA は 2 型糖尿病治療における rosiglitazone のリスクとベネフィットの最新の評価結果も示す予定である。

FDA は医療従事者に対し、rosiglitazone を処方する際は添付文書中の枠組み警告などの勧告に従うよう推奨する。患者は、担当の医療従事者からの指示がない限り、rosiglitazone の服用を継続すること。Rosiglitazone の使用に伴うリスクについて懸念のある患者は、担当の医療従事者に相談すること。

---

#### 参考情報

※ 詳細情報は以下の URL を参照 (英語)。

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm201418.htm>

©Rosiglitazone [ロシグリタゾン, チアゾリジン系インスリン抵抗性改善剤, 2 型糖尿病治療薬]  
海外: 発売済

#### 【 カナダ Health Canada 】

該当情報なし

#### 【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.8 (2010) No.05 (03/04) R05

#### 【 EU EMEA 】

- エリスロポエチン製剤: 赤芽球癆のリスク

**Epoetins: Risk of pure red cell aplasia**

**PhVWP Monthly Report December 2009 Plenary Meeting**

通知日: 2010/01/07

<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/phvwp/81624809en.pdf>

患者の医療記録に、エリスロポエチン製剤の名称(商品名または一般名、および製造業者名)を記録すること。

エリスロポエチン製剤 (epoetins) は、生体物質のエリスロポエチン(腎臓で産生され、骨髄における赤血球の産生を刺激するホルモン)の遺伝子組換え製剤である。エリスロポエチン製剤は、化学

療法を受けている癌患者と慢性腎疾患患者の貧血の治療に使用される。赤芽球癆 (PRCA: 赤血球数が減少する重度の貧血) はエリスロポエチン製剤の既知のリスクで、エリスロポエチンに対する中和抗体の産生が原因と考えられる。PRCA は非常にまれな有害事象で、通常は数カ月間のエリスロポエチン製剤による治療を受けた後に限り発現する。

2009年6月にエリスロポエチン製剤のバイオシミラー<sup>A</sup>の臨床試験が、PRCAの発現のため中止された。本試験は、透析を受けていない慢性腎不全患者において、腎性貧血の治療に用いるバイオシミラーの安全性と免疫原性を評価するため実施された。本試験におけるPRCAの原因調査は現在進行中であるが、PhVWP (ファーマコビジランス作業部会) は、エリスロポエチン製剤の投与を受けた患者の正確な薬歴の記録をとっておくこと、すなわち患者の医療記録にエリスロポエチン製剤の商品名または一般名、および製造業者名を記録することが重要であると考えている。患者に投与されたエリスロポエチン製剤の特定とトレーサビリティは、PRCA症例とその他の有害反応報告症例が、特定のエリスロポエチン製剤のいずれかの品質に関連があるかの評価に役立つと考えられる。PhVWPは、すべてのエリスロポエチン製剤の製品情報に、患者の薬歴を記録することという内容を含めるよう助言した。

PhVWPの助言は、フランスとCHMP (医薬品委員会) に伝達された。フランスはepoetin alfa [‘Eprex’] のReference Member State (RMS)<sup>B</sup> であり、CHMPは、欧州連合 (EU) で中央審査方式により製造販売承認を受けているその他のすべてのエリスロポエチン製剤<sup>C</sup> を管轄している。

#### ◆関連する医薬品安全性情報

◇エリスロポエチン製剤: 赤芽球癆

【米 FDA】Vol.3 No.24 (2005/12/15), 【カナダ Health Canada】Vol.2 No.2 (2004/1/29),

【英 MHRA】Vol.1 No.30 (2003/10/31)

◇バイオシミラー

【EU EMEA】Vol.6 No.24 (2008/11/27)

◎Epoetin Alfa [エポエチン アルファ, エリスロポエチン製剤 (赤血球造血刺激剤)]

国内: 発売済 海外: 発売済

<sup>A</sup> 生物製剤のジェネリック薬。

<sup>B</sup> 欧州連合 (EU) で相互認証方式 (mutual recognition) により製造販売承認を受けている医薬品について、承認審査を主導する国。(訳注)

<sup>C</sup> Epoetin alfa のジェネリック薬, epoetin beta, epoetin delta, darbepoetin alfa など。

**Vol.8 (2010) No.05 (03/04) R06**

**【 EU EMEA 】**

**• Natalizumab[‘Tysabri’]:PMLリスク管理のための新たな施策**

**European Medicines Agency recommends additional measures to better manage risk of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) with Tysabri**

**Press Release**

通知日:2010/01/21

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tysabri/3760710en.pdf>

[http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tysabri/Tysabri\\_A20-29\\_Q&A.pdf](http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tysabri/Tysabri_A20-29_Q&A.pdf)

◇Press Release と Questions and answers より(抜粋)

EMEAは、natalizumab[‘Tysabri’]の使用に伴う進行性多巣性白質脳症(PML:Progressive Multifocal Leukoencephalopathy)のリスクについてのレビューを完了した。CHMP(医薬品委員会)は、[‘Tysabri’]を2年間使用した後にPML発現のリスクが(依然として低いとはいえ)上昇すると結論した。しかし、活動性の極めて高い再発寛解型多発性硬化症の患者では治療選択肢が少なく、これらの患者について同薬のベネフィットは依然としてリスクを上回っている。

PMLの早期検出が重要であることから、CHMPは、患者や医師がPMLのリスクを十分に認識するように下記の措置を講ずるよう推奨した。

- [‘Tysabri’]の製品情報を改訂し、2年間の治療後にPMLのリスクが上昇することを記載すべきである。
- 医師や改訂した「患者向け警告カード」(patient alert card)を通じて、患者にPMLのリスクを十分に伝えるべきである。
- 担当医は、[‘Tysabri’]による治療開始時および2年間の治療後に再度、[‘Tysabri’]の使用に伴うリスクについて患者と十分に話し合うべきである。各話し合いでは、同薬の使用に伴うリスクについて患者への十分な情報提供があったことを示すため、患者が署名する治療同意書を作成すべきである。同意書は患者の医療記録とともに保存しておく。
- PMLの徴候を呈した患者では、ただちに[‘Tysabri’]による治療を中止すべきである。血漿交換療法または免疫吸着療法を行った患者では特に、免疫再構築症候群(IRIS:Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome)の徴候について注意深くモニターすべきである。重度のIRISが発現した場合に備えて、集中治療施設を確保しておくべきである。

---

**参考情報**

※ 詳細情報は同日付の Questions and answers 記事を参照。

[http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tysabri/Tysabri\\_A20-29\\_Q&A.pdf](http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tysabri/Tysabri_A20-29_Q&A.pdf)

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMEA】Vol.6 No.23 (2008/11/13)ほか, 【米 FDA】Vol.8 No.05 (2010/03/04) 本報

◎Natalizumab〔抗 alfa4 インテグリンに対するヒト化モノクローナル抗体, 多発性硬化症治療薬, クローン病治療薬(米国のみ)]海外:発売済

## II. 新型インフルエンザ A (H1N1) 関連医薬品情報

Vol.8 (2010) No.05 (03/04) R07

### 【WHO】

● **Oseltamivir耐性パンデミックA (H1N1) 2009 インフルエンザウイルス(2010年1月更新情報)**

**Update on oseltamivir-resistant pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus: January 2010**

**Weekly Epidemiological Record Vol. 85, No.06, 2010**

通知日:2010/02/05

<http://www.who.int/entity/wer/2010/wer8506.pdf>

<http://www.who.int/wer/2010/wer8506/en/index.html>

2009年6月に oseltamivir 耐性パンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009 ウイルスの出現が初めて報告されて以来、全世界で 200 例を超える報告がなされている。

以下に示した 225 例を除けば、検査されたいずれの臨床サンプルにもパンデミック (H1N1) 2009 ウイルスの H275Y 変異はみられず、ノイラミニダーゼ阻害薬の oseltamivir, zanamivir に対して感受性であると考えられる。このことは oseltamivir 耐性ウイルスの広域流行がないことを示しているが、最近報告された集団発生事例は、耐性ウイルスが局地的には伝播することを示唆している。

### ◇ Oseltamivir 耐性例について

2010年2月3日までに、oseltamivir 耐性の確定症例が全世界で計 225 例報告されている(表 1)。これらの oseltamivir 耐性分離株のすべてでノイラミニダーゼ遺伝子に同一の変異(H275Y)があった。この変異があると、oseltamivir には耐性となるが zanamivir には感受性を保持している。パンデミック(H1N1)2009ウイルスと、oseltamivir 耐性菌の割合がより高い他の季節性 A (H1N1) 2009 ウイルスとの遺伝子再集合のエビデンスもない。

表 1: Oseltamivir 耐性パンデミック A (H1N1) 2009 ウイルスの地域分布

分離株	米国	ヨーロッパ	地中海東岸	アフリカ	東南アジア	西太平洋
パンデミック (H1N1) 2009 ウイルス検査を行った分離株数 <sup>a</sup>	>8,000	>7,500	50	66	20	>7,500
Oseltamivir 耐性分離株の報告数	65	77	1	0	0	82

<sup>a</sup> WHO Collaborating Centres for Reference and Research on Influenza, National Influenza Centres 提供の情報を集計したデータ

◇ 結論

今回のパンデミックは大規模であり、oseltamivir が広く使用され、抗ウイルス薬の感受性について広範なモニタリングが行われているが、oseltamivir 耐性パンデミック A (H1N1) 2009 インフルエンザウイルスの報告例数は依然として少ない。これらの耐性ウイルスの地域社会での流行のエビデンスはないが、いくつかの疫学的状況下では、数は少ないがヒトからヒトへの伝播があったとの明確なエビデンスがある。臨床医、研究所、関係機関はパンデミック (H1N1) 2009 ウイルスの抗ウイルス薬耐性の積極的な調査を継続する必要がある。Oseltamivir 耐性パンデミック A (H1N1) 2009 インフルエンザウイルスの症例はすべて調査し、速やかに WHO など関係機関に知らせるべきである。

---

◎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

以上

---

連絡先

安全情報部第一室: 天沼 喜美子