医薬品安全性情報 Vol.7 No.19（2009/09/17）

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）】

- Colchicine［‘Colcrys’］: FDA が初承認に伴い新たな安全性情報を通知 2
- TNF 阻害薬〔infliximab［‘Remicade’］, etanercept［‘Enbrel’］, adalimumab［‘Humira’］, certolizumab pegol［‘Cimzia’］, golimumab［‘Simponi’］〕: 小児悪性腫瘍, 白血病, および乾癬初発について添付文書改訂 6
- Mycophenolate mofetil［‘CellCept’］および mycophenolic acid［‘Myfortic’］: 赤芽球癆の報告を受けて添付文書を改訂.....11
- ロイコトリエン阻害薬 montelukast［‘Singulair’］, zafirlukast［‘Accolate’］, zileuton〔［‘Zyflo’］および［‘Zyflo CR’］〕: 精神神経系有害事象について添付文書を改訂 13

【NZ MEDSAFE（New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority）】

- Prescriber Update Vol. 30 No.2
  - ○ Varenicline［‘Champix’］ : 精神医学的有害反応（ニュージーランドの集中モニタリングの中間結果） 15

II. 新型インフルエンザ A（H1N1）関連医薬品情報

- 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（World Health Organization）〕 18
- 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）〔WHO（World Health Organization）〕 22
- 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）〔英 MHRA〕.....30
- 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）〔米 CDC〕 32

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.7（2009） No.19（09/17）R01

【 米 FDA 】

• Colchicine［‘Colcrys’］:FDA が初承認に伴い新たな安全性情報を通知

Information for healthcare professionals: new safety information for colchicine（marketed as［‘Colcrys’］）

FDA Alert

通知日:2009/07/30

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm174315.htm

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm174596.htm

◆医療従事者向け情報（抜粋）

FDA 警告

FDA は，colchicine のみを有効成分とする初の経口 colchicine 製品である［‘Colcrys’］を，家族性地中海熱（FMF）および急性痛風発作の治療用に承認した*1。経口 colchicine は長年にわたり未承認薬として，FDA が承認していない処方情報，推奨用量，薬物相互作用の警告の下に使用されてきた。

FDA は医薬品申請のレビュー中に，colchicine［‘Colcrys’］の使用に関連してこれまで明確にされていなかった 2 つの安全性問題を特定した。

1 つめは薬物相互作用に関する問題で，FDA は報告された有害事象や，公表文献，薬物動態および薬物相互作用に関する企業主導型試験の colchicine 安全性データを解析した。この解析で，標準的な治療用量の colchicine と，clarithromycin などの colchicine と相互作用のある薬剤を併用した一部の患者において，致死的な colchicine 毒性の症例があることが明らかになった。これらの報告は，colchicine の消化管吸収や肝代謝に影響を及ぼす薬物相互作用が，colchicine 毒性の発現に中心的な役割を果たすことを示唆している。

2 つめは colchicine の用量に関する問題で，急性痛風発作の治療における［‘Colcrys’］の安全性と有効性を支持する申請データでは，従来の用量よりかなり低用量の colchicine でも同等の有効性があることが実証された。さらに，colchicine を低用量服用している患者では，高用量服用している患者と比較して，有害事象の発現が有意に少なかった。

FDA は上記の情報にもとづき，［‘Colcrys’］の安全な使用を確実なものとするため，承認した添

付文書[*2]に示した以下の重要な安全性に関する考慮事項について注意喚起する。

FDA は下記を推奨する。

- 医療従事者は，現在 colchicine を服用しており腎障害や肝障害のある患者に，P 糖蛋白質（P-gp）阻害薬や強力な CYP3A4 阻害薬を使用しないこと。
- 医療従事者は，腎機能や肝機能が正常な colchicine 服用患者について，P-gp 阻害薬や強力な CYP3A4 阻害薬による治療が必要な場合は，colchicine の用量減量や服用中断を検討すること。
- 医療従事者は，急性痛風発作治療において，FDA が承認した用量の［‘Colcrys’］（1.2 mg に続き，1 時間以内に 0.6 mg，計 1.8 mg 服用）を処方すること。
- 医療従事者は，推奨用量の詳細および薬物相互作用の追加情報について，承認された［‘Colcrys’］添付文書を参照すること。
- 患者は，重要な安全性情報を知るため Medication Guide（患者向け医薬品ガイド）を良く読むこと。

◇医療従事者向けの追加の留意事項

- 現在では，FDA が最近承認した colchicine 製品で colchicine のみを有効成分とする［‘Colcrys’］があることを認識すること。
- ［‘Colcrys’］の推奨用量は，家族性地中海熱と急性痛風発作では異なることを理解すること。
- Colchicine と，P-gp 阻害薬や強力な CYP3A4 阻害薬との併用で重度の薬物相互作用が発現することがあり，死亡に至る場合もあることを認識すること。
- 腎障害や肝障害の患者，また高齢患者では，colchicine 毒性に対する許容範囲（susceptibility）を評価すること。
- 腎障害や肝障害の患者に対しては，colchicine と，P-gp 阻害薬や強力な CYP3A4 阻害薬との併用が禁忌であることを理解すること。
- ［‘Colcrys’］の Medication Guide があることを認識し，患者とその家族や介護者には，Medication Guide を注意深く読むよう促すこと。
- Colchicine の服用患者に，新たな薬剤の使用を開始する前には医療従事者に相談するように伝えること。

◇患者，家族，介護者向けの情報

- Colchicine［‘Colcrys’］は疼痛治療薬ではなく，痛風以外の原因による疼痛に使用してはならないことを理解すること。
- ［‘Colcrys’］とある種の薬剤とを併用した場合に，生命を脅かすまたは致死的な薬物相互作用が発現する可能性があることを理解すること。この相互作用は，［‘Colcrys’］の推奨通りの処方量でも，また抗生物質など短期間使用する薬剤との併用でも生じる可能性がある。

・［‘Colcrys’］に添付される Medication Guide を良く読むこと。
・ 使用している全薬剤について医療従事者と話し合い，新たな薬剤の使用を開始する前には医療従事者に相談すること。
・ Colchicine の服用中は，グレープフルーツおよびグレープフルーツジュースの摂取を避けること。
・ Colchicine 毒性の徴候や症状に細心の注意を払うこと。Colchicine 毒性の徴候や症状には，筋力低下，筋肉痛，手指や足指のしびれ感やピリピリ感，異常な出血や挫傷，重度の下痢や嘔吐，脱力感や疲労感，感染症の増加，口唇や舌，手掌が蒼白色や灰色を呈することなどがある。いずれかの症状が生じた場合は，直ちに医師の診察を受けること。

◇背景およびデータの要約：重度の薬物相互作用

FDAは医薬品申請のレビューで，colchicineに関連する死亡について，公表文献，FDAの有害事象報告システム（AERS）[A]に報告された有害事象，企業主導型の薬物動態および薬物相互作用に関する試験からの安全性データを解析した。解析では，経口colchicineの使用に関連する死亡が 169 件認められた。

死亡 169 件のうち，117 件は過量投与として報告されていなかった。すなわち，大半の死亡症例でcolchicineの用量は治療域内（2 mg/日以下）であった。死亡症例の報告には，患者の腎機能や肝機能に関する情報は含まれていなかった。117 件中 60 件（51%）は，clarithromycinの併用患者に関する報告であった [B]。これらの報告は，colchicineの薬物動態の変化が毒性発現に中心的な役割を果たしたことを示唆している。

Colchicineの薬物動態は数種類の経路で影響を受ける場合がある。Colchicineの消化管吸収は，多剤耐性に関与する排出トランスポーターの P-gp により制限されると考えられる。さらに，colchicine は腸および肝のチトクローム P450 3A4（CYP3A4）の基質であり，CYP3A4 により脱メチル化されて不活性代謝物となる。Colchicine は主に，肝胆道系を経由して便により排泄される。腎機能の正常な患者では，腎排泄が colchicine の排泄の 10～20%を占める。

Colchicineの代謝に関する現在の知見によると，ある種の薬剤はP-gpとCYP3A4の活性を変化させることにより，colchicine 毒性を増強する可能性がある。Colchicine 使用患者に P-gp 阻害薬や強力な CYP3A4 阻害薬，特に clarithromycin が併用された際に，生命を脅かすまたは致死的な薬物相互作用が報告されている。大半の症例で colchicine の用量は治療域内であった。

Colchicineと，他の CYP3A4 阻害薬や P-gp 阻害薬（cyclosporine，erythromycin，または verapamil や diltiazem などのカルシウムチャネル遮断薬など）との併用に伴う致死的および非致死的な colchicine 毒性が文献でも報告されている。P-gp 阻害薬や強力な CYP3A4 阻害薬には他に，

[A] Adverse Event Reporting System
[B] FDA 既承認の clarithromycin〔［‘Biaxin’］，［‘Biaxin Filmtab’］，［‘Biaxin XL’］〕の添付文書は 2005 年と 2006 年に改訂され，colchicine との薬物相互作用に関する以下の警告が追加された。「Clarithromycin と colchicine との併用による colchicine 毒性が市販後に報告されている。Colchicine 毒性は特に高齢患者で認められ，腎機能不全患者でも発現している。これらの患者において死亡例も報告されている。」

telithromycin，ketoconazole，itraconazole，HIV プロテアーゼ阻害薬，nefazodone がある。Colchicine による治療を長期受けており，グレープフルーツジュースを規則的に毎日 1L 摂取し始めた患者においても，colchicine 毒性が報告された。また colchicine とスタチン系薬，fenofibrate/gemfibrozil，cyclosporine，または digoxin との併用で，ミオパチーおよび/または横紋筋融解の症例が報告されている。

FDA は上記の情報にもとづき，colchicine と P-gp 阻害薬や強力な CYP3A4 阻害薬とを併用した一部の患者に，重度の薬物相互作用のリスクがあると結論した。

◇データの要約：急性痛風

医学書では通常，急性痛風発作の治療として，colchicine 1.2 mg の経口投与後，発作が寛解するか胃腸毒性が発現するまで 1 時間毎に 0.6 mg を投与することを推奨している。しかし，急性痛風発作における colchicine の至適用量を決定するための研究は十分に行われていない。［‘Colcrys’］の製造業者は，承認申請の一環として臨床試験からのデータを提出したが，この試験では，急性痛風発作治療における経口 colchicine の低用量レジメンの安全性と有効性を，従来の高用量レジメンとの比較により評価した。

この試験は，米国リウマチ学会[C]の痛風の基準を満たす患者を対象とした多施設共同の無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験であった。患者は，痛風発作が起きた後 12 時間以内に下記の 3 群のいずれかに割り付けられた。

1 群：colchicine 高用量群〔1.2 mg に続き，1 時間毎に 0.6 mg を 6 回（計 4.8 mg 服用）〕
2 群：colchicine 低用量群〔1.2 mg に続き，1 時間以内に 0.6 mg，その後に 1 時間毎にプラセボを 5 回服用〕
3 群：プラセボ群〔2 カプセルの後，1 時間毎に 1 カプセルを 6 回服用〕

この試験では，治療標的の関節の疼痛が 50％軽減された患者の比率は，colchicine 低用量群，高用量群のいずれでもプラセボ群と比較して有意に高かった（低用量群 38％，高用量群 33％，プラセボ群 16％）。さらに，低用量群での胃腸有害事象（下痢，悪心，嘔吐，腹痛）の発現率は，高用量群と比較してかなり低かった（低用量群 26％，高用量群 77％）。また，重度の有害事象が高用量群では 10 件報告されたが，低用量群では報告されなかった。

これらの結果は，従来の colchicine 高用量レジメンでは低用量レジメンと比較して，患者が強い毒性に曝される場合があり，有効性も上回っていないことを示唆している。FDA はこの試験結果にもとづき，医療従事者に対し，急性痛風発作の発現に際して承認用量の［‘Colcrys’］（1.2 mg に続き，1 時間以内に 0.6 mg，計 1.8 mg 服用）を処方し，追加投与については必要性を慎重に検討するよう推奨する。また医療従事者は，colchicine 毒性の徴候や症状について患者のモニタリングを行うべきである。

[C] American College of Rheumatology

参考情報

＊1：Colchicine は，ユリ科のイヌサフラン（*Colchicum autumnale*）の種子から得られるアルカロイド。FDA では，colchicine のみを有効成分とする製品はこれまで承認されていなかったが，colchicine と尿中の尿酸排泄を促進する薬物を含有する合剤製品が 1939 年に承認されている。

Colchicine 使用の経緯については，2009 年 7 月 30 日付の FDA Press Release も参照。

http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm174620.htm

＊2：［‘Colcrys’］の添付文書は次の URL を参照。

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022351lbl.pdf

◎Colchicine〔コルヒチン，痛風治療薬，家族性地中海熱〕国内：発売済（適応症は痛風のみ）

海外：発売済

Vol.7（2009） No.19（09/17）R02

【 米 FDA 】

- **TNF阻害薬〔infliximab［‘Remicade’］，etanercept［‘Enbrel’］，adalimumab［‘Humira’］，certolizumab pegol［‘Cimzia’］，golimumab［‘Simponi’］〕：小児悪性腫瘍，白血病，および乾癬初発について添付文書改訂** [A]

Information for healthcare professionals: tumor necrosis factor（TNF）blockers（marketed as［‘Remicade’］,［‘Enbrel’］,［‘Humira’］,［‘Cimzia’］, and［‘Simponi’］）

FDA Alert

通知日：2009/08/04

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm174474.htm

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm175843.htm

◆医療従事者向け情報（抜粋）

FDA 警告

FDA は TNF 阻害薬の製造業者に対して，添付文書の枠組み警告を改訂し，TNF 阻害薬治療

[A] 原文にはこの更新情報に関する説明として以下の内容が記載されている。
「本情報は，これらの医薬品について入手したデータの FDA による現時点での解析結果を反映している。新たな情報や解析結果が得られた場合，FDA は本情報を更新する予定である。」

を受けた小児および青年におけるリンパ腫やその他の悪性腫瘍のリスク上昇について，医療従事者に注意を喚起するよう求めている。

FDA はこの枠組み警告改訂の他に，TNF 阻害薬に関連するリスクについて警告し，リスクを軽減するために，添付文書を数カ所変更するよう要求している。これらの変更は新たな安全性レビューにもとづいており，以下の事項を含む。

- 「警告」の項を更新し，成人，青年および小児における白血病の報告症例について記載すること。同じ項に，小児および青年における悪性腫瘍の情報も追加すること（上記の枠組み警告情報も参照）。
- 「有害事象」の項を更新し，乾癬の初発に関する報告症例の情報を追加すること。
- Medication Guide（患者向け医薬品ガイド）を改訂し，今回の新たな安全性情報を追加すること。

今回の新たな安全性情報は，TNF 阻害薬と小児および青年のリンパ腫やその他の癌の報告について FDA が完了した解析，TNF 阻害薬と全患者における白血病の市販後報告に関する 2 回目の解析，および TNF 阻害薬使用患者における乾癬初発の市販後評価にもとづいている。

TNF阻害薬は，以下のような免疫系疾患のうち 1 つ以上の治療で承認を受けている〔若年性特発性関節炎（JIA）[B]，関節リウマチ，乾癬性関節炎，尋常性乾癬，クローン病，強直性脊椎炎など〕。

FDA は，2007 年の FDAAA（Food and Drug Administration Amendments Act，FDA 改革法）で認められた権限により，TNF 阻害薬に関して上記の添付文書改訂を要求している。

◇医療従事者の留意事項

- TNF 阻害薬の臨床上の有用性や他の免疫抑制薬による治療のリスク・ベネフィット，疾患を治療しないことによるリスクを考慮した上で，小児や青年の TNF 阻害薬の使用に伴う癌発現のリスク上昇について，患者や家族と話し合うこと。
- TNF 阻害薬による治療中や治療後に悪性腫瘍が発現する可能性を認識し，モニタリングを行うこと。
- TNF 阻害薬による治療中に乾癬（特に膿疱性および掌蹠の乾癬）が発現または悪化する可能性を認識し，モニタリングを行うこと。
- クローン病など一部の免疫関連疾患では，TNF 阻害薬による治療に関係なく癌のリスクが上昇することが示されているが，JIA など他の免疫関連疾患で癌のリスクが上昇するかは不明であることを理解すること。
- 患者やその家族，介護者が通常と異なる徴候や症状に気づいた場合に，担当の医療従事者に知らせることができるように，悪性腫瘍や乾癬の徴候や症状について説明すること。

[B] juvenile idiopathic arthritis

◇小児の悪性腫瘍に関するデータ要約

FDA は 2008 年 6 月の早期伝達[1)]で，小児への使用が承認されている TNF 阻害薬〔etanercept［‘Enbrel’］，adalimumab［‘Humira’］，infliximab［‘Remicade’］〕の製造業者に対し，これらの薬剤を使用した小児患者について報告されたすべての癌症例の情報を提出するよう要求した。Certolizumab pegol［‘Cimzia’］（2008 年 4 月承認）と golimumab［‘Simponi’］（2009 年 4 月承認）は小児への使用が承認されておらず，FDA のレビュー中に使用が非常に少なかったため，レビューには含めなかった。

完了した FDA の解析では，小児および青年の悪性腫瘍症例を 48 例特定した。FDA がレビューした 48 例のうち，約半数がホジキンリンパ腫，非ホジキンリンパ腫などのリンパ腫であった。他に報告された悪性腫瘍は，白血病，黒色腫，固形臓器癌などであった。平滑筋肉腫，肝悪性腫瘍，腎細胞癌など，小児にはまれな悪性腫瘍も報告された。悪性腫瘍 48 例のうち死亡例が 11 例あった。死因は，肝脾 T 細胞リンパ腫（9 例），T 細胞リンパ腫（1 例）であり，残る 1 例の患者は，リンパ腫の寛解後に敗血症で死亡した。

FDA の解析では，infliximab［‘Remicade’］の使用に伴う悪性腫瘍例の報告率は，リンパ腫およびすべての悪性腫瘍について推定される背景報告率と比較した場合に一貫して高かった。Etanercept［‘Enbrel’］の使用に伴う悪性腫瘍例の報告率は，リンパ腫についてはやはり背景報告率より高かったが，すべての悪性腫瘍については背景報告率と同程度であった。Adalimumab［‘Humira’］および certolizumab pegol［‘Cimzia’］については，小児患者での使用が非常に少ないため，悪性腫瘍例の報告率を算出しなかった。Golimumab［‘Simponi’］は，解析時に承認されていなかったため，この解析には含まれていない。TNF 阻害薬間で悪性腫瘍リスクに差があるかについて推測するには，これらの観察された報告率は十分ではない。TNF 阻害薬への実際の曝露患者数が不明であり，悪性腫瘍例が過少報告されている可能性があるためである。

悪性腫瘍患者 48 例の大半（88％）は，現行の添付文書にリンパ腫のリスク上昇に関する警告が記載されている他の免疫抑制薬（azathioprine，methotrexate など）も使用していた。他にも寄与因子があったが，TNF 阻害薬が小児や青年の悪性腫瘍の発現に関与した可能性は除外できなかった。

したがって FDA は，TNF 阻害薬の使用に伴い悪性腫瘍のリスク上昇があると結論した。しかし，これらの癌の発現が比較的少ないこと，TNF 阻害薬による治療を受けている小児数が少ないこと，TNF 阻害薬と併用される他の免疫抑制薬がこれらの癌の発現に関与している可能性があることから，FDA は現時点では，TNF 阻害薬の使用と悪性腫瘍の発現との関連性の強さを十分に明らかにすることができない。TNF 阻害薬の製造業者による進行中の市販後の長期観察研究および患者登録から，追加のデータが得られると考えられる。さらに，FDA は TNF 阻害薬の製造業者と協力して，これらの薬剤を使用している小児や青年における悪性腫瘍リスクを明らかにする新たな方法を模索している。

◇白血病に関するデータ要約

FDA は，成人も含めたすべての TNF 阻害薬使用患者における白血病の市販後報告 147 例をレビューした。147 例中で最も多く報告された白血病の病型は，急性骨髄性白血病（44 例），慢性リンパ性白血病（31 例），慢性骨髄性白血病（23 例）であった。レビューでは小児の白血病が 4 例報告された。患者の大半（61%）は他の免疫抑制薬を併用していた。死亡が計 30 例報告された。この 30 例中 26 例の死因は白血病と報告され，この有害事象は TNF 阻害薬の使用に関連していた。TNF 阻害薬による治療開始から白血病の発現までの平均期間は，1～2 年以内であった。

公表された疫学研究で，関節リウマチ患者では TNF 阻害薬による治療と関係なく白血病リスクが上昇する可能性が示唆されていることから，今回の知見を単純には解釈できない。しかし，FDA は入手データにもとづき，TNF 阻害薬による治療を受けているすべての患者において，TNF 阻害薬による治療と白血病の発現とが関連する可能性があると結論した。TNF 阻害薬の現行の添付文書には，悪性腫瘍についての警告は含まれているが，特に白血病には言及していない。したがって FDA は，医療従事者に TNF 阻害薬と白血病とが関連する可能性について警告するため，TNF 阻害薬の添付文書に白血病の市販後報告に関する情報を追加するよう要求している。

◇乾癬に関するデータ要約

FDA は別の解析で，乾癬および乾癬性関節炎以外の自己免疫疾患やリウマチ性疾患の治療で TNF 阻害薬を使用しているすべての患者において，乾癬の初発症例 69 例（膿疱性乾癬 17 例，掌蹠の乾癬 15 例など）を特定し，レビューを実施した。この 69 例のうち，小児の乾癬初発報告が 2 例あった。TNF 阻害薬による治療中の乾癬の発現は，治療開始の数週間後～数年後とさまざまな期間で起こっていた。乾癬症例のうち 12 例は入院に至り，入院が報告中で最も重度のアウトカムであった。患者の大半で，TNF 阻害薬の使用中止後に乾癬が改善した。TNF 阻害薬による治療開始前から患者に乾癬が見られたと報告した症例はなかった。

報告症例数の多さ，および TNF 阻害薬の使用開始と乾癬発現の時間的関連性から，FDA は，乾癬発現とこれらの薬剤の使用とが関連する可能性があると結論した。したがって FDA は，TNF 阻害薬の使用に関連する乾癬初発の報告症例について医療従事者に知らせるため，添付文書の「有害事象」の項を改訂するよう要求している。

◇関連情報

1）Early Communication About an Ongoing Safety Review of Tumor Necrosis Factor（TNF）Blockers（marketed as［‘Remicade’］,［‘Enbrel’］,［‘Humira’］, and［‘Cimzia’］）（2008 年 6 月 4 日付）
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm070725.htm
医薬品安全性情報 Vol.6 No.15（2008/07/24）【 米 FDA 】を参照。

※ 本記事と同日付で，下記の記事も公表された。

Follow-up to the June 4, 2008 Early Communication about the Ongoing Safety Review of Tumor Necrosis Factor（TNF） Blockers（marketed as［‘Remicade’］,［‘Enbrel’］,［‘Humira’］,［‘Cimzia’］, and［‘Simponi’］）

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm174449.htm

---

参考情報

※ Health Canada からも，8 月 20 日付で本記事と同様の安全性通知が出された。次の URL を参照。

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2009/2009_137-eng.php

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】Vol.4 No.16（2006/08/10），【米 FDA】Vol.6 No.15（2008/07/24），
【英 MHRA】Vol.6 No.18（2008/09/04）など

◎Infliximab〔インフリキシマブ，抗 TNF alfa モノクローナル抗体，抗リウマチ薬，クローン病治療薬ほか〕国内：発売済 海外：発売済

◎Etanercept〔エタネルセプト，TNF alfa/LT alfa レセプター融合蛋白，抗リウマチ薬ほか〕
国内：発売済（適応症は関節リウマチのみ） 海外：発売済

◎Adalimumab〔アダリムマブ，抗 TNF alfa モノクローナル抗体，抗リウマチ薬，クローン病治療薬ほか〕国内：発売済（適応症は関節リウマチのみ） 海外：発売済

◎Certolizumab Pegol〔セルトリズマブ ペゴル，PEG 化抗 TNF alfa モノクローナル抗体，クローン病治療薬〕国内：PhaseIII（2009/09/15） 海外：発売済

◎Golimumab〔ゴリムマブ，抗 TNF alfa モノクローナル抗体，抗リウマチ薬〕
国内：PhaseIII（2009/05/18 現在） 海外：発売済

Vol.7（2009） No.19（09/17）R03

【 米 FDA 】

• Mycophenolate mofetil［‘CellCept’］および mycophenolic acid［‘Myfortic’］:赤芽球癆の報告を受けて添付文書を改訂

Mycophenolate mofetil［‘CellCept’］, mycophenolic acid［‘Myfortic’］: Important change in the prescribing information － reports of pure red cell aplasia（PRCA）

Safety Information

通知日:2009/08/14, 2009/09/03

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm177397.htm

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm181306.htm

Roche Laboratories 社は 2009 年 8 月 14 日, 医療従事者に対し, mycophenolate mofetil［‘CellCept’］による治療を受けた患者で赤芽球癆が報告されており*[1], この新たな情報を反映させるため, 添付文書の「警告」と「有害反応」の項を下記のように改訂*[2] したことを知らせた。

◇警告:赤芽球癆

他の免疫抑制薬との併用で［‘CellCept’］による治療を受けていた患者において, 赤芽球癆が報告されている。Mycophenolate mofetil により赤芽球癆が起こる機序は不明であり, 他の免疫抑制薬の相対的寄与, および免疫抑制レジメンにおける免疫抑制薬併用の相対的寄与も不明である。一部の症例で, ［‘CellCept’］の用量減量や休薬により赤芽球癆の回復が見られた。しかし, 移植を受けた患者では, 免疫抑制の緩和により移植臓器が拒絶反応のリスクに曝される可能性がある。

◇有害反応:市販後報告

血液およびリンパ関係: 他の免疫抑制薬との併用で［‘CellCept’］による治療を受けていた患者において, 赤芽球癆が報告されている。

また, Novartis Pharmaceuticals 社も 2009 年 9 月 3 日, 上記理由により mycophenolic acid*[3]［‘Myfortic’］の添付文書を改訂したことを知らせた*[4]。改訂内容は［‘CellCept’］とほぼ同じである。

参考情報

＊1: ［‘CellCept’］による赤芽球癆の詳細については, 医薬品安全性情報 Vol.7 No.14（2009/07/09）【カナダ Health Canada】を参照。

＊2：改訂された添付文書〔Medication Guide（患者向け医薬品ガイド）を含む〕は下記のリンクを参照。
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050722s021,050723s019,050758s019,050759s024lbl.pdf
本件について Roche Laboratories 社から送付された医療従事者向けドクターレターは下記のリンクを参照。
http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM177399.pdf

＊3：［‘CellCept’］の有効成分である mycophenolate mofetil は，体内で活性型である mycophenolic acid に変換される。

＊4：改訂された添付文書（Medication Guide を含む）は下記のリンクを参照。
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050791s007lbl.pdf
本件について Novartis Pharmaceuticals 社から送付された医療従事者向けドクターレターは下記のリンクを参照。
http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM181308.pdf

◎Mycophenolate Mofetil〔ミコフェノール酸モフェチル，Mycophenolic Acid（INN），プリン拮抗薬，免疫抑制剤〕国内：発売済 海外：発売済

◎Mycophenolic Acid〔ミコフェノール酸，プリン拮抗薬，免疫抑制剤〕海外：発売済

※Mycophenolate Mofetil は，体内で活性型である mycophenolic acid に変換される。Mycophenolate Mofetil は USAN（または JAN 等）表記であり，INN 分類によると Mycophenolic Acid に含まれる。米国では Mycophenolate Mofetil，Mycophenolic Acid の両成分の製品が販売されている。国内での販売は Mycophenolate Mofetil のみである。

Vol.7（2009） No.19（09/17）R04

【 米 FDA 】

• ロイコトリエン阻害薬 montelukast［‘Singulair’］, zafirlukast［‘Accolate’］, zileuton〔［‘Zyflo’］および［‘Zyflo CR’］〕:精神神経系有害事象について添付文書を改訂

Updated information on leukotriene inhibitors: montelukast［‘Singulair’］, zafirlukast［‘Accolate’］, and zileuton（［‘Zyflo’］ and ［‘Zyflo CR’］）

Healthcare Professional Sheet

通知日:2009/08/28

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm165489.htm

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm166246.htm

◆医療従事者向け情報

FDA, およびロイコトリエン阻害薬montelukast［‘Singulair’］, zafirlukast［‘Accolate’］, zileuton〔［‘Zyflo’］および［‘Zyflo CR’］[A]〕の各製造業者は, これらの製品を使用中の患者で報告されている精神神経系有害事象に関する情報を追加するため, 添付文書の「使用上の注意」の項を改訂*[1] したことを通知する。

FDA は 2009 年 6 月, これら製品の添付文書に上記情報の追加を要求した*[2]。

［‘Singulair’］の添付文書の改訂箇所を以下に示す。残り 3 製品の添付文書の改訂箇所もほぼ同じ記載であるが, 市販後報告として［‘Accolate’］では「不眠症, 抑うつ」, ［‘Zyflo’］および［‘Zyflo CR’］では「睡眠障害, 行動の変化」のみが記載されている。

◇使用上の注意:精神神経系有害事象

［‘Singulair’］を使用中の成人, 青年, 小児患者で精神神経系有害事象が報告されている。［‘Singulair’］の市販後報告には, 激越, 攻撃的行動や敵意, 不安, 抑うつ, 異常な夢, 幻覚, 不眠症, 易刺激性, 落ち着きのなさ, 夢遊症, 自殺念慮/行動（自殺既遂を含む）, 振戦などがある。［‘Singulair’］が関係する市販後報告の中には, 詳細な臨床状況が薬剤による影響と考えられる例がある。

患者と処方者は精神神経系有害事象に注意すべきである。患者に対し, 上記の変化が起きた場合は処方者に連絡するよう指導すべきである。上記の事象が起きた場合, 処方者は［‘Singulair’］による治療継続のリスク/ベネフィットを慎重に評価すべきである。

[A] ［‘Zyflo’］の徐放性錠剤。

参考情報

＊1: 改訂された添付文書は下記のリンクを参照。

Montelukast［‘Singulair’］

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020829s051_020830s052_021409s028lbl.pdf

Zafirlukast［‘Accolate’］

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020547s027lbl.pdf

Zileuton［‘Zyflo’］

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020471s014lbl.pdf

Zileuton［‘Zyflo CR’］

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022052s005lbl.pdf

＊2: 下記リンクの 2009 年 6 月 12 日付の更新情報（Update Information），および医薬品安全性情報 Vol.7 No.15（2009/07/23）【米 FDA】を参照。

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm165489.htm

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.7 No.04（2009/02/19），Vol.6 No.09（2008/05/02），

【カナダ Health Canada】Vol.7 No.16（2009/08/06）

◎Montelukast〔モンテルカスト，ロイコトリエン受容体拮抗薬，抗アレルギー薬，喘息治療薬〕

国内：発売済　海外：発売済

◎Zafirlukast〔ザフィルルカスト，ロイコトリエン受容体拮抗薬，喘息治療薬〕国内：発売済

海外：発売済

◎Zileuton〔ロイコトリエン合成阻害薬，喘息治療薬〕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.7（2009） No.19（09/17）R05

【NZ MEDSAFE】

- **Varenicline［‘Champix’］：精神医学的有害反応（ニュージーランドの集中モニタリングの中間結果）**

Psychiatric reactions with varenicline: interim results from intensive monitoring in New Zealand

Prescriber Update Vol. 30 No.2

通知日：2009/05/11

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/Varenicline%20Interim%20Results-May09.htm

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update_May09.pdf

（執筆者：Dr Mira Harrison-Woolrych, Director, Intensive Medicines Monitoring Programme）

Varenicline［‘Champix’］はニュージーランドで販売されている最新の禁煙薬で，2007年の販売開始以来，IMMP（Intensive Medicines Monitoring Programme：医薬品集中モニタリングプログラム）がモニタリングを続けている。IMMPは最近，ニュージーランドで販売一年目（2007年4月1日～2008年3月31日）にvareniclineを処方された患者3,389人の結果について解析した。

この中間解析でIMMPは，患者がvareniclineを服用中に発生した538の有害事象に関する計293件の報告（患者数は284人）を特定した。これらの有害事象は，2008年6月に医師に送付した追跡調査アンケート，およびNZPhvC（New Zealand Pharmacovigilance Centre：ニュージーランド医薬品安全性監視センター）に提出された自発報告から特定された。最も多い報告は精神医学的有害反応であり，169の有害事象が報告された（全有害事象の31%）。最も多い精神医学的有害事象は，抑うつ（事象数：22），不眠症（22），睡眠障害（13），疲労感（12），鮮明な夢や奇妙な夢（10），悪夢（10），不安（9）であった。また，4件の離人症，4件の気分動揺，4件のパニック発作，2件の軽躁/気分高揚も報告された。

◇抑うつと自殺念慮

Varenicline服用中に抑うつが新たに発現した22件のうち，15件はvareniclineと「多分関連あり（probable）」（服用中止による回復のエビデンスがあった），7件は「関連あるかもしれない（possible）」と評価された[1)]。Varenicline服用中に抑うつが現れた患者のうち3人では自殺念慮も報告されたが，このうち2人は服用中止により症状が消失した。別の患者10人では，varenicline服用中に既存のうつ病の悪化や再発が見られた。このうち4人はvarenicline服用中止により回復し，残りの6人はvareniclineと「関連あるかもしれない（possible）」と評価された。

精神医学的有害反応については，ニュージーランドの［‘Champix’］の添付文書（データシート）に，「患者に通常とは異なる行動の変化，激越，抑うつ気分が見られた場合や，患者に自殺念慮や自殺行動が現れた場合は，［‘Champix’］の服用を中止し，直ちに医療従事者に連絡するよう，

患者とその家族に助言すべきである」と記載されている[2)]。

◇離脱症状

IMMPは，varenicline服用中止後の離脱反応と考えられる症状の報告を6件特定している。患者2人には離脱による抑うつが現れ，このうち1人には不安も見られた。他の患者では，激越，気分動揺，薬物渇望，寝汗，不眠症，味覚障害などの離脱症状が見られた。ニュージーランドの［‘Champix’］の添付文書には離脱反応に関する言及があり，処方者は離脱反応の可能性を患者に助言すべきである[2)]。

処方者は，ニコチン離脱などの多くの理由により，患者に抑うつ，易刺激性などの精神症状が起こる可能性があることに留意すべきである。IMMPの追跡調査アンケートで処方者から提供される情報は，可能性のある交絡因子を評価する上で助けとなるであろう。

◇処方者に対する重要な助言の概要

- Varenicline［‘Champix’］は，引き続き IMMP のモニタリング対象医薬品である。処方時にこのことを患者に伝えるようお願いする。
- Varenicline の安全性の懸念として精神医学的有害反応が注目されており，このことについて患者に助言すべきである。
- Varenicline 服用中止後に患者に有害反応が現れる可能性があり，このような離脱反応の可能性について患者に伝えるべきである。
- 引き続き IMMP の追跡調査アンケートを返送するとともに，他の有害事象があれば直ちに報告するようお願いする。

文 献

1） Kunac DL, Harrison-Woolrych ML, Tatley MV.（2008）. Pharmacovigilance in New Zealand: The role of the New Zealand Pharmacovigilance Centre in facilitating safer medicines use *NZ Medical Journal* 121; 1281: 76-89

2） Pzifer Inc.（2009）.Data sheet for Champix
http://www.medsafe.govt.nz/Profs/Datasheet/c/Champixtab.htm

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.7 No.16（2009/08/06），Vol.7 No.06（2009/03/19），【豪 TGA】Vol.7 No.01（2009/01/09），【カナダ Health Canada】Vol.6 No.15（2008/07/24）ほか

◎Varenicline〔バレニクリン，$\alpha_4\beta_2$ニコチン受容体部分アゴニスト，禁煙補助薬〕

国内：発売済　海外：発売済

【 EU EMEA 】

該当情報なし

II. 新型インフルエンザA（H1N1）関連医薬品情報

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_mngt.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

<table>
<tr><td>集 団</td><td>パンデミック（H1N1）インフルエンザウイルス 2009</td><td>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</td><td>散発性の人獣共通インフルエンザ A 型ウイルス（H5N1 など）</td></tr>
<tr><td colspan="4">軽度～中等度で合併症のない臨床症状</td></tr>
<tr><td>リスクのある集団 [a]</td><td>oseltamivir または zanamivir（04）*</td><td>zanamivir，または oseltamivir＋M2 阻害薬 [b]（10）*</td><td>oseltamivir または zanamivir</td></tr>
<tr><td>インフルエンザ感染以外は健康な集団 [c]</td><td>治療の必要なし（03）*</td><td>治療の必要なし（09）*</td><td>oseltamivir</td></tr>
<tr><td colspan="4">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（12）*。
c. 上記のリスクのある患者の定義（a.）に該当しない患者</td></tr>
<tr><td colspan="4">重度または進行性の臨床症状 [d]</td></tr>
<tr><td>リスクのある集団 [a]</td><td rowspan="2">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）*</td><td rowspan="2">oseltamivir＋M2 阻害薬 [b]，または zanamivir（05，06，07）*</td><td rowspan="2">oseltamivir＋M2 阻害薬</td></tr>
<tr><td>インフルエンザ感染以外は健康な集団 [c]</td></tr>
<tr><td colspan="4">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。</td></tr>
</table>

*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では，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

◎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_mngt.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，臨床試験のシステマ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は健康な場合，‘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	・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	・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	・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	・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	・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	・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） Virus[4]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集団での日常活動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集団での日常活動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集団での日常活動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

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，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

[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。

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に発生した。この 2 少女は同じキャビンに滞在し，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

[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

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はいない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っ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_20090513.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