

<http://www.cdc.gov/h1n1flu/eua/pdf/tamiflu-hcp.pdf> 2009;

9. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(2):127-133
10. Johnston SL, Ferrero F, Garcia ML, et al. Oral oseltamivir improves pulmonary function and reduces exacerbation frequency for influenza-infected children with asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(3):225-232
11. Piedra PA, Schulman KL, Blumentals WA. Effects of oseltamivir on influenza-related complications in children with chronic medical conditions. *Pediatrics* 2009;124(1):170-178
12. 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(3):440-449
13. Reisinger K, Marcadis I, Cupelli LA, et al. Oseltamivir for prevention of seasonal influenza in children. *Options for the Control of Influenza VI, Toronto (June 17-23 2007)* 2007;
14. Kaiser L, Wat C, Mills T, et al. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003;163(14):1667-1672
15. Singh S, Barghoorn J, Bagdonas A, et al. Clinical benefits with oseltamivir in treating influenza in adult populations: results of a pooled and subgroup analysis. *Clin Drug Invest* 2003;23(9):561-569
16. Martin C, Mahoney P, Ward P. Oral oseltamivir reduces febrile illness in patients considered at high risk of influenza complications. *International Congress Series* 2001; 1219:807-811
17. Lin JT, Yu XZ, Cui DJ, et al. A multicentre, randomized, controlled trial of oseltamivir in the treatment of influenza in a high-risk Chinese population. *Curr Med Res Opin* 2006;22(1):75-82
18. Casscells SW, Granger E, Kress AM, et al. Use of oseltamivir after influenza infection is associated with reduced incidence of recurrent adverse cardiovascular outcomes among military health system beneficiaries with prior cardiovascular disease. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2009;2:108-115
19. Orzeck EA, Shi N, Blumentals WA. Oseltamivir and the risk of influenza-related complications and hospitalizations in patients with diabetes. *Clin Ther* 2007;29(10):2246-2255

20. McGeer A, Green KA, Plevneshi A, et al. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis* 2007;45(12):1568-1575.
21. Hassan K, Drews S, Blair J, et al. Antiviral therapy improves outcome of influenza infections in patients requiring admission to intensive care. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, USA, 12-15 September 2009 2009;Abstract V-537
22. Lee N, Chan PK, Hui DS, et al. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis* 2009;200(4):492-500
23. Lee N, Choi KW, Chan PKS, et al. Outcomes of adults hospitalized with influenza, 2007-2008. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, USA, 12-15 September 2009 2009;Abstract V-1074k
24. Chik KW, Li CK, Chan PK, et al. Oseltamivir prophylaxis during the influenza season in a paediatric cancer centre: prospective observational study. *Hong Kong Med J* 2004;10(2):103-106
25. Torres F, Madinger M, Zamora N. Treatment of influenza A and B lower respiratory tract infections with oseltamivir in solid organ and bone marrow transplant recipients. 96th International Conference of the American Thoracic Society/American Lung Association with the Canadian Lung Association; 5-10 May 2000, Toronto, Canada 2000;Poster 924
26. Machado CM, Boas LS, Mendes AV, et al. Use of Oseltamivir to control influenza complications after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;34(2):111-114
27. Nichols WG, Guthrie KA, Corey L, et al. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39(9):1300-1306
28. Ison MG, Szakaly P, Shapira MY, et al. Oseltamivir prophylaxis reduces the occurrence of influenza infection in transplant recipients. 14th Annual Congress of the European Society for Organ Transplantation, Paris, France, 30 August - 2 September 2009 2009;Abstract P-95
29. Bowles SK, Lee W, Simor AE, et al. Use of oseltamivir during influenza outbreaks in Ontario nursing homes, 1999-2000. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(4):608-616

タミフル®

妊婦における使用経験

2009 年 9 月

妊婦はインフルエンザ感染に伴って合併症や重篤な症状を呈するリスクが高く、WHO（世界保健機関）は妊婦を「リスク集団」に指定している。WHO は、インフルエンザに感染した妊婦に対し、タミフルなどのノイラミニダーゼ阻害剤による治療を受けることを強く推奨している¹。米国 CDC（疾病管理予防センター）も、「インフルエンザ様症状を呈する妊婦は抗ウイルス薬による治療を受けることが望ましい」との声明を出し、2009 年の新型 A(H1N1)インフルエンザに感染した妊婦に対しタミフルの使用を推奨している。妊婦に対するインフルエンザ治療には、全身作用のあるオセルタミビル（タミフル）が第一選択薬となっている²。EMA（欧州医薬品審査庁）も、現在のパンデミック宣言下において、妊婦に対しタミフルの使用を支持している³。

2009 年の新型 A(H1N1)インフルエンザ感染による妊婦の重症例および死亡例は多くの国で報告されているが⁴、母体だけでなく、胎児の重症例も報告されている。WHO には、重症インフルエンザに関連した胎児の子宮内死亡例や流産例も報告されている⁵。米国 CDC の報告では、2009 年の新型 A(H1N1)インフルエンザに感染した妊婦は高い入院率を示し、死亡例も多く認められる⁶。

インフルエンザ感染に伴う発熱や炎症は、胎児の損傷や奇形を引き起こす可能性があると考えられている⁷⁻⁹。また、一部の専門家は、子宮内における胎児のインフルエンザウイルスへの曝露が、将来的に自閉症や統合失調症などの神経系の異常をもたらす可能性を指摘している¹⁰。61,000 名を超える小児を対象としたハンガリーの大規模試験では、妊娠期間中にインフルエンザに感染した母親から生まれた子供は、先天異常を有する確率が約 30%高いことが明らかになった¹¹。

ロシュ社は、妊婦におけるタミフルの使用に関する報告を入手し、タミフル投与患者における胎児の死亡、治療的流産、早期分娩の 3 つの不運な転帰の発生率は、既報の背景発生率（自然発生）よりも低いことを確認した。先天異常の発生率も背景発生率より低かった。妊娠初期 3 ヶ月間にタミフルを服用した 43 例を対象とした日本における最近の試験では、流産が 1 例、先天異常が 1 例認められたが、背景発生率の範囲を超えるものではなかった¹²。げっ歯類に対して極めて高用量のタミフル（最大 500 mg/kg/日）を投与した実験的研究においても、妊娠に関連する有害事象は認められなかった^{13,14}。

日本において最近実施された科学的なエビデンスに関するレビューは、「パンデミックが進行中の時期に妊婦に対して治療または化学的予防投与を行う必要が生じた場合は、妊婦における安全性データの充実ぶりから、オセルタミビルを第一選択とすべきである」と結論付けた。これらの安全性デ

一タから、オセルタミビルはヒトにおける重要な催奇形性物質ではないことが示唆されている」と結論付けている¹⁵。

EMA ガイドラインおよび CDC ガイドライン^{2,3}によれば、妊婦における 2009 年の新型 A(H1N1) インフルエンザに対するタミフル投与のベネフィットは、そのリスクを上回る。2009 年新型インフルエンザ A (H1N1) 感染が疑われる妊婦に対しては、臨床的な状況を十分考慮した上で、速やかにタミフルを投与することが望ましい。

参考文献

1. World Health Organization (WHO) 2009. WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses.
2. United States Centers for Disease Control 2009. Pregnant women and novel influenza A (H1N1) virus: considerations for clinicians.
3. The European Medicines Agency 2009. European Medicines Agency gives guidance for use of antiviral medicines in case of a novel influenza A/H1N1 pandemic. Doc. Ref. EMEA/285148/2009.
4. World Health Organization (WHO). Human infection with pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus: clinical observations in hospitalized patients, Americas, July 2009 - update. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84:305-8.
5. World Health Organization (WHO). Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from Mexico and other affected countries, May 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84(21):185-89.
6. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009;374:451-58.
7. Uchide N, Ohyama K, Bessho T, Toyoda H. Induction of pro-inflammatory cytokine gene expression and apoptosis in human chorion cells of fetal membranes by influenza virus infection: possible implications for maintenance and interruption of pregnancy during infection. *Med Sci Monit* 2005;11:RA7-16.
8. Uchide N, Tadera C, Sarai H, Ohyama K, Bessho T, Toyoda H. Characterization of monocyte differentiation-inducing (MDI) factors derived from human fetal membrane chorion cells undergoing apoptosis after influenza virus infection. *Int J Biochem Cell Biol* 2006;38:1926-38.
9. Uchide N, Suzuki A, Ohyama K, Bessho T, Toyoda H. Secretion of bioactive interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha proteins from primary cultured human fetal membrane chorion cells infected with influenza virus. *Placenta* 2006;27:678-90.
10. Edwards MJ. Review: Hyperthermia and fever during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006; 76: 507-16.
11. Acs N, Banhidy F, Puho E, Czeizel AE. Maternal influenza during pregnancy and risk of congenital abnormalities in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;73:989-96.
12. Hayashi M. Pregnancy outcome after maternal exposure to oseltamivir phosphate during the first trimester: a case series survey. *Journal of Japanese Society of Hospital Pharmacists* 2009;45:547-50.
13. Roche Report W-143071, 2000.

14. Roche Report W-142782, 2009.

15. Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, Garcia-Bournissen F, Koren G, Ito S. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. CMAJ 2009;181:55-58.

タミフル®:

腎不全患者における使用経験

2009年9月

はじめに

オセルタミビル (タミフル、F. Hoffmann-La Roche Ltd) は肝臓のエステラーゼによってオセルタミビルカルボン酸塩に変換され、インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを特異的に阻害する経口抗ウイルス薬である¹。そのため、オセルタミビルは、新型インフルエンザ A (H1N1) の大流行対策に関する重要な戦略のひとつである。慢性腎不全患者では、インフルエンザ感染に伴う合併症のリスクが増大する^{2,3}。本報では、こうした腎不全患者におけるオセルタミビルの使用に関してこれまでに入手した情報を要約する。

腎障害患者に対する推奨投与量

腎障害患者では、腎機能が低下しているために、オセルタミビルおよびオセルタミビルカルボン酸塩の暴露量が増大する。腎不全 (クレアチニンクリアランス値 <30 mL/min) はこの暴露量の顕著な増大と関連する¹。そのため、この患者集団の治療および予防には投与量の減量が推奨される (表)^{4,5}。末期の腎疾患患者 (クレアチニンクリアランス値 ≤10 mL/min) には現在のところオセルタミビルの投与は推奨されない^{4,5}。

表：腎障害患者に対するオセルタミビルの推奨投与量^{4,5}

クレアチニンクリアランス値	治療	予防
>30 mL/min	75 mg を 1 日 2 回	75 mg を 1 日 1 回
>10-30 mL/min	75 mg を 1 日 1 回または 30 mg 懸濁液を 1 日 2 回または 30 mg カプセルはを 1 日 2 回	75 mg を隔日に 1 回または 30 mg 懸濁液を 1 日 1 回または 30 mg カプセルはを 1 日 1 回
≤10 mL/min (腎不全)	推奨されない	推奨されない
透析患者	推奨されない	推奨されない

2006 年の *Nephrology Dialysis Transplantation* への投稿で、Karie らはオセルタミビル 75 mg の 1 日 1 回投与 (治療) または隔日 1 回投与 (予防) についてクレアチニンクリアランス値 15 mL/min 未満では使用を推奨しないが⁶、クレアチニンクリアランス値 10~30 mL/min ではなく 15~30 mL/min を推奨しつつ、上記のガイドラインを是認した。

論文公表された腎不全患者におけるオセルタミビルの使用経験

本報のテーマである腎不全患者におけるオセルタミビルの使用に関し、発表されているデータは非常に限られている。Robson らは、血液透析（HD）または持続的携帯型腹膜透析（CAPD）を受けている末期腎疾患患者を対象にオセルタミビルを反復投与するオープンラベル薬物動態および忍容性試験を実施した⁷。6.5 週間にわたり、これらの患者にオセルタミビル 30 mg を透析終了 1 時間後に、計 9 回（週 3 回、HD 患者、n=12）、または透析液交換後に計 6 回（週 1 回、CAPD 患者、n=12）投与した⁷。HD 患者では、単回投与後および反復投与後におけるオセルタミビルカルボン酸塩の最高血漿濃度（ C_{max} ）はそれぞれ 943 ng/mL と 1120 ng/mL であった。平均血中濃度時間曲線下面積（ AUC_{0-42} ）は、1 日目から 5 日目までは 31,600 ng.h/mL、38 日目から 43 日目までは 38,200 ng.h/mL であった。同様に、CAPD 患者では、初回投与後および 6 回目投与後における平均 C_{max} はそれぞれ 885 ng/mL と 849 ng/mL であり、1 日目から 6 日目および 36 日目から 43 日目における平均 AUC_{0-48} はそれぞれ 33,400 ng.h/mL と 32,400 ng.h/mL であった。オセルタミビルはいずれの投与群においても良好な忍容性を示した。これらの検査データから、HD 患者では隔日（週 3 日）の透析セッション後のオセルタミビル 30 mg 投与および CAPD 患者では週 1 回のオセルタミビル 30 mg 投与は患者に十分な暴露量のオセルタミビルカルボン酸塩をもたらし、抗インフルエンザ治療および予防に対して安全で効果的であると結論付けた⁷。

鳥インフルエンザ A（H5N1）の感染を含む重篤なインフルエンザ感染患者は腎不全を来す可能性があることから、Gruber らは持続的静脈-静脈血液濾過（CVVH）を受けている患者に対するオセルタミビル治療をモデリングするための *in vitro* 試験を実施した⁸。2 種類の血液濾過器を使用してオセルタミビルカルボン酸塩のふるい係数を求めたところ 1 に近かったため、限外濾過率を見積った。オセルタミビルカルボン酸塩の生物学的利用能を 80% として計算したところ、限外濾過率（mL/min）の 0.52~1.27 倍のオセルタミビル維持用量（mg）は、オセルタミビル 150 mg の 1 日 2 回投与の正常腎機能患者に相当する定常濃度のオセルタミビルカルボン酸塩を維持するとした⁸。また、つい最近、Taylor らは、器械的人工呼吸を必要とする重篤なインフルエンザ患者 3 例に経鼻胃管投与したオセルタミビルの薬物動態を検討した⁹。インフルエンザ A（H3N2）に感染した 76 歳の女性は腎不全であった。この患者にオセルタミビル 150 mg（2 倍量）を 10 日間投与したところ、オセルタミビルカルボン酸塩のトラフ濃度が 2,730 ng/mL に上昇した。この濃度は、H3N2 ウイルスについて報告されている平均 IC_{50} （ ≤ 0.9 ng/mL）の 3,042 倍高い。この平均 IC_{50} に基づくならば、この症例の場合、標準投与量（75 mg を 1 日 2 回）でウイルスの複製を阻害するには十分であったであろう⁹。この女性患者は投与後 5 日でウイルスを排除したが、14 日後に呼吸器不全で死亡した。

2009 年の新型インフルエンザ A（H1N1）に感染した腎障害または腎不全患者の治療および予防に関する現状のガイドライン

腎障害患者または腎不全患者では高いリスクにもかかわらず、こうした患者に対する抗ウイルス薬の使用について特に論じている国際的および国家的なパンデミックガイドラインはほとんどない。Canadian Pandemic Influenza Plan（インフルエンザの大流行に対するカナダ行動計画：最近のパン