

図1

08/09日本臨床内科医会インフルエンザ研究体制

(2009年3月現在)

研究登録参加施設
(29都道府県50施設)

培養検体提出施設
(13府県16施設)

培養検体は福岡市原土井病院の
臨床研究部に週2回提出し検査

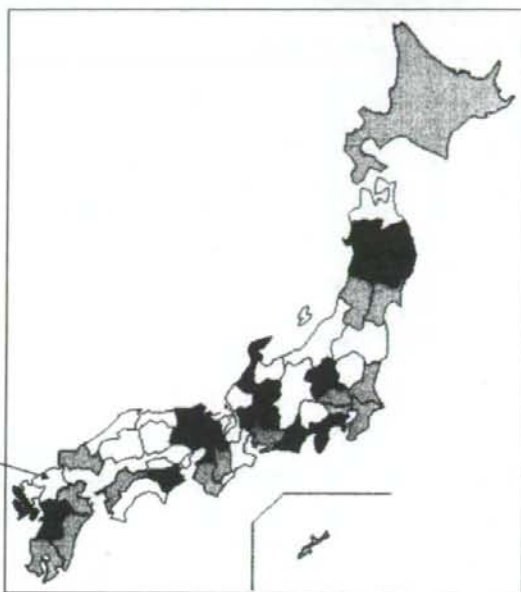


図2

日臨内インフルエンザ研究WEB入力サイト

FLU-STUDY08-09/JPA-インフルエンザの予防、診断、治療に関する全国調査-日本臨床内科医会
 <研究2/FLU-STUDY08-09/JPA(B)>インフルエンザの迅速診断・抗ウイルス薬に関する調査表
 (注) 質問票の背景が黄色い項目はなるべく漏れなく入力をお願いします。(不明箇所は入力不要)。
 研究1の事前登録者は除く(この場合、研究1の登録番号を入力してください)
 医療機関番号: 1 医療機関名: 河合内科医院

1. 患者ID * 姓 名 性別 4. 生年月日

A◆前年について
 A-1. 前年0907/2008のインフルエンザ罹患
 A-2. 前年0907/2008のワクチン接種
 B◆今年のワクチン接種、その他につ
 B-1. *年度0904/2009の接種回数

新規入力画面

表示・修正等画面

FLU-STUDY08-09/JPA(B)インフルエンザの迅速診断・抗ウイルス薬に関する調査表
 医療機関番号: 1 医療機関名: 河合内科医院 人数: 8 1ページ/全1ページ

GOUNT	表示	修正	削除	1. 患者番号	2. 姓	3. 性別	4. 生年月日	B-1. 前年度の接種回数	F-1. 抗ウイルス薬の使用(投薬回数)	G1-4. 迅速診断の結果	G2-4. 迅速診断の結果	解析結果	L-4. ワイルス分離結果
1	表示	修正	削除	4862	TM	女	48	2回接種	タミフル	A型		22	A/H3N2
2	表示	修正	削除	5540	GV	男	39	1回接種	タミフル	A型	男性	21	A/H3N2
3	表示	修正	削除	3569	MY	男	46	1回接種	タミフル	A型		32	A/H3N2
4	表示	修正	削除	2830	EY	女	58	1回接種	リレンザ	A型	女性	12	
5	表示	修正	削除	1183	VO	女	22	0回	リレンザ	A型		24	

平成20年度厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書

図3

「日本臨床内科医会インフルエンザ研究」解熱時間等リアルタイム集計画面 2009/02/17 17:40

迅速診断によるA/B型別の解析
2008-2009年シーズン

A型	症例数	平均年齢(歳)	平均解熱時間	平均発熱時間	発症～初回内服平均時間	投与48時間解熱率	発症72時間解熱率
タミフル	138	23.2	40.2	57.0	16.6	73.9	75.4
リレンザ	156	22.2	29.8	47.2	17.1	87.2	89.1
シントラレル	1	0.0	47.0	54.0	7.0	100.0	100.0

A/H1N1型	症例数	平均年齢(歳)	平均解熱時間	平均発熱時間	発症～初回内服平均時間	投与48時間解熱率	発症72時間解熱率
タミフル	36	23.3	42.5	59.3	16.6	89.4	72.2
リレンザ	46	22.5	27.3	44.9	17.5	91.3	91.3
シントラレル	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

A/H3N2型	症例数	平均年齢(歳)	平均解熱時間	平均発熱時間	発症～初回内服平均時間	投与48時間解熱率	発症72時間解熱率
タミフル	15	29.9	32.7	48.7	15.8	100.0	100.0
リレンザ	19	26.4	30.7	46.8	16.1	94.7	89.5

2007-2008年シーズン

A/H1N1型	症例数	平均年齢(歳)	平均解熱時間	平均発熱時間	発症～初回内服平均時間	投与48時間解熱率	発症72時間解熱率
タミフル	33	31.0	31.0	51.0	19.9	84.8	84.8
リレンザ	29	26.6	31.8	47.7	15.8	93.1	93.1
シントラレル	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

図4

各年齢層におけるオセルタミビルとザナミビルの使用割合
(2008/2009年シーズン)

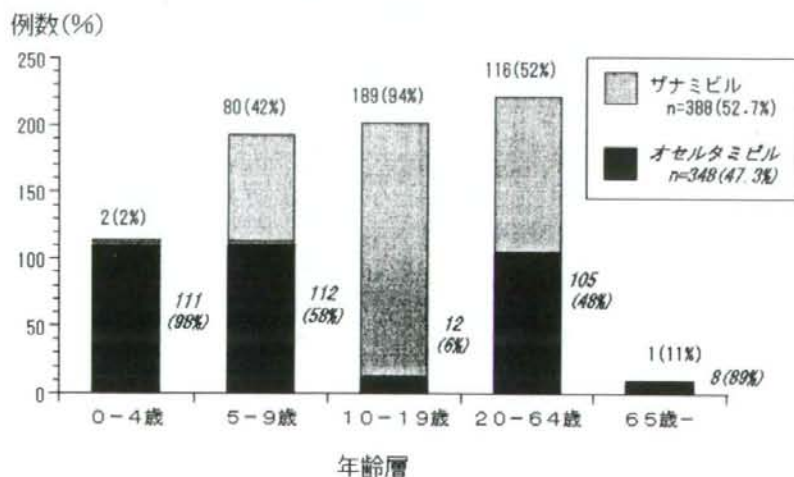


図5

解熱時間が48時間を超える発熱遷延例の比率

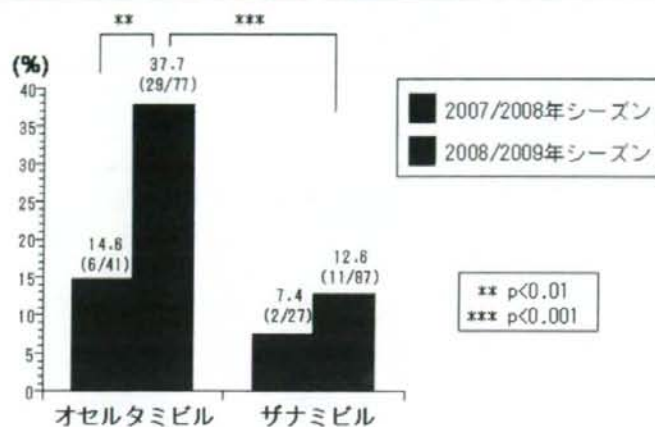
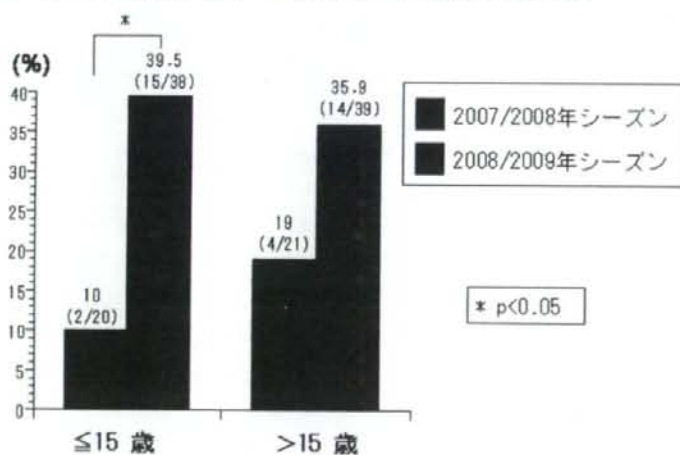


図6

発熱遷延例(解熱時間48時間超)の年齢層別比較



国際的な抗インフルエンザ薬使用状況に関する調査

研究分担者 河野 正和 東京海上日動メディカルサービス株式会社第三医療部

研究要旨 季節性インフルエンザ対策における抗インフルエンザ薬の現在の位置付けについて、本邦及び他国の抗インフルエンザ薬の使用方針の概略をまとめた。また2007-8年シーズン以降H1N1において流行しているオセルタミビル耐性H1N1についての抗インフルエンザ薬の使用指針をまとめ、今後の課題について考察した。抗インフルエンザ薬の投与は、治療及び予防共に殆どの国が原則としてハイリスク群を対象としていた。投与薬はノイラミニダーゼ阻害薬が主であったが、米国のみオセルタミビル耐性H1N1への対応にアマンタジン・オセルタミビル併用療法を提示していた。季節性インフルエンザへの対応策としては検査、治療、予防の計画のみならずその効果の検証を含んだ包括的な戦略が必要であり、オセルタミビルをはじめとする抗インフルエンザ薬の使用についても同様と考えられた。インフルエンザ流行の源と目されたアジアにあり、かつ最大のオセルタミビル消費国である日本に期待されかつ責任を持って進めるべき研究と考える。

A. 研究目的

2007-8年シーズンにH1N1において主流となったオセルタミビル耐性H1N1は、2008-9年シーズンも継続して流行した。H274Y変異による耐性であり、ウイルスとしての伝播性、病原性は保たれていると考えられる(1,2)。現在インフルエンザの治療及び化学予防はノイラミニダーゼ阻害薬(Neuraminidase inhibitors; 以下NAIs)特にオセルタミビルが主流となっているが、その耐性株の出現は季節性インフルエンザのみならず今後懸念されるパンデミックインフルエンザへの対応にも影響を与える可能性がある。

本研究はインフルエンザ対策における抗インフルエンザ薬についての現時点の知見と、各国の季節性インフルエンザにおける抗インフルエンザ薬の使用指針の概要を示し、抗インフルエンザ薬の使用方針について本邦と各国を比較した。次にオセルタミビル耐性H1N1の対応方針を中心に、既知の知見、今後究明すべき課題、特に本邦において予想される課題を検討した。最後に現時点でインフルエンザ感染症の治療への導入が検討されているか、現在開発中の薬剤の状況を示した。

B. 研究方法

データ集計・解析方法: 既に公表されている学術誌及び公的な報告書または当研究班の中間報告を対象

とした文献の検索であり、本文中または引用文献に出典を示しており著作権上の問題はない。個人情報扱っていないため、倫理的問題はない。

C. 研究結果

1. 抗インフルエンザ薬の位置付け

1-1. インフルエンザ治療における抗インフルエンザ薬の意義

インフルエンザは一般的には自然治癒する疾患であるが、高い流行性とハイリスク群における高い死亡率が示されている。従って公衆衛生学的には「超過死亡」の概念が示すような大きな影響力があると考えられている。従ってインフルエンザ対策は個人・施設・地域各レベルでの感染対策及びワクチンを含む包括的なものであるが、抗インフルエンザ薬もその一端を担うことになる。その一方個々の症例とくにハイリスク群および重症者において、予防または治療上選択しうる貴重な選択肢となっている。

以下に抗インフルエンザ薬の治療及び予防における位置付けを示す。

1-1-1. NAIs

健康成人・小児においてA/B両型インフルエンザへの発症早期の投与により、症状の継続期間及び程度・合併症・抗生剤使用・入院を減少させる可能性が示唆される(3-6)。

ハイリスク群において発症早期の投与により入院及び入院期間、抗生剤使用を減少させる可能性がある(7・13)。

入院又は重症患者においては発症48時間以降の投与開始でも死亡率を減少させる可能性がある(14)。

抗ウイルス作用とは別の作用として、*in vivo*でオセルタミビルが抗ノイラミニダーゼ作用を介して肺炎球菌肺炎を抑制する可能性が指摘されているが(15)、臨床上の意義及びオセルタミビル耐性株での意義は不明である。

1-1-2. アマンタジン

健康成人・小児においてA型インフルエンザへの発症早期の投与により、症状期間及び程度を減少させる(16, 17)。

免疫抑制患者としては骨髄移植患者においてNAIsに及ばないものの肺炎発症を抑制する可能性を示唆する報告がある(18)。

H5N1の重症患者で使用報告があり効果があった可能性は考えられるが、今後の研究が必要である(19)。

抗ウイルス作用以外の作用として、重症A型インフルエンザ感染において末梢気道拡張を示して肺酸素化能を向上させるという過去の報告がある(20)。

1-2. インフルエンザ予防における抗インフルエンザ薬の意義

一般家庭及び在宅または施設入所高齢者における予防的投与としては、NAIs・アマンタジン共に有効性が認められている(21)。

免疫抑制患者については骨髄移植患者においてNAIsの有効性が示唆されている(22)。

2. 抗インフルエンザ薬による治療及び予防に関する指針の本邦及び他国での比較。

2009年3月現在の、各国の公的機関又は学会による治療または予防における抗インフルエンザ薬の使用指針を文献的に検討した。概略を表1,2に示す。出典は以下の通りである。

米国は2009年3月、英国は同年2月、それ以外の国は2008年以前に作成されたものである。カナダについては一部の州政府が米国に準じた指針をWEB上で示していたが、それ他のものは確認できなかったため過去の文献を選択した。

日本; 厚生労働省 (23)

米国; Infectious Diseases Society of America (以下 IDSA) (24)

カナダ; Canadian Pediatric Society and the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada (25)

英国; National Institute for Health and Clinical Excellence (以下 NICE) (26)

フランス、ドイツ、オランダ、スウェーデン; これら諸国については Review を参照した(27)。

2-1. 治療

2-1-1. 検査対象者の選択

インフルエンザの病原体検査は個人における迅速検査と公衆衛生的学的なサーベイランスからなる。迅速検査の実施対象については米国 IDSA の指針ではハイリスク群について推奨し、非ハイリスク群についてはサーベイランス目的での検査を考慮するとしている。同指針はその解釈について、流行状況毎の陽性または陰性尤度比の説明を加えて言及している。本邦ではインフルエンザ迅速検査は2001-2年シーズン以降保険適用となり一般化している。

サーベイランスについては3-1の項で述べる。

2-1-3. 投与対象者の選択

国外の指針はドイツを除き、原則としてハイリスク群または重症者を投与対象者としている。ドイツの指針のみ流行期にインフルエンザ様症状を呈した症例は全て対象とするとしていた。一方英国 NICE は対象を明確に限定しており、米国 IDSA ではハイリスク群以外については有病期間の短縮と低い合併症リスクの軽減を特に希望する者と表記している。インターネットによる検索では米国の Medicare/Medicade では、NAIs の投与費用の負担を一個人につき1シーズン1回に制限している旨の記載があった。

本邦では現状(フェーズ3)においては「適正使用を呼びかけたい」との表記がみられた。また NAIs の添付文書に「全ての患者に対して必須ではなく」「使用の必要性を慎重に検討する」との記載がみられた。

2-1-3. 投与薬剤の選択

2005-6年シーズン以降の H3N2 のアマンタジン耐性化から実質的に NAIs のみが推奨されているが、アマンタジン使用による耐性株発現やその副作用頻度の多さも関係している。しかし2007-8年シーズン年以降の H1N1 のオセルタミビル耐性化から、米国では

H1N1が考慮される際は、ザナミビルまたはオセルタミビル・アマンタジン併用が推奨されている。なお妊婦はインフルエンザにより死亡リスクが高まることが知られているが(28)、カナダの指針がザナミビル使用について言及している。

本邦ではアマンタジンは小児について承認がないことから、小児に関してはNAIsのみが選択肢となる。またオセルタミビルについては精神神経学的副作用の懸念から10歳以上の小児に関しては注意喚起がなされており、實際上この層に関しての処方控えることが指示されている。

2-2. 予防

2-2-1. 投与対象者の選択

全ての指針において予防の基本はワクチンであると強調されている。殆どの指針で抗インフルエンザ薬による予防の対象は、主にハイリスク群でかつワクチンの予防効果が得られない場合（未接種または接種直後、免疫抑制患者、ワクチン株が流行株と相同性が低い場合）に推奨されている。特に施設入所者については施設内アウトブレイクを認めた場合は、期待されるワクチンの効果の有無に関わらず推奨される。ハイリスク群以外への投与は、ワクチン未接種でかつハイリスク群と密接な接触の可能性がある場合に推奨されている。

なお日本では添付文書に「原則としてハイリスク群でありかつ発症患者と密接な接触の可能性がある場合を対象とする」と記載されている。

2-2-2. 投与薬剤の選択

基本的に治療に準じる。原則的にNAIsとなるが、2008-9年シーズン以降米国の指針はH1N1を考慮する場合に限りザナミビルまたはオセルタミビル・アマンタジン併用を推奨している。

3. オセルタミビル耐性 H1N1 への対応上の課題

3-1. オセルタミビル耐性 H1N1 診断

現在の迅速検査では感度・特異度の問題がある他、H亜型の鑑別は不可能で実地医療においてオセルタミビル耐性の有無を確定することは困難である。ゆえに抗インフルエンザ薬の選択上、サーベイランスによる流行株の情報が重要になる。

インフルエンザ全体のサーベイランス情報の入手方法として米国の指針では参照すべきウェブサイトを明示している。米国及び欧州のインフルエンザサーベ

ランスのウェブサイトは、シーズン期間中サーベイランスデータを週毎に更新公表していた。本邦でもウェブサイトが1週毎に更新が行われている。薬剤耐性についても米国および欧州のウェブサイトでは週報の中に記載がされているが、本邦では週報にはその記載はなく独立した別ページで提供しており(29)、一般の臨床医に分かりにくい印象は否めない。

3-2. 治療薬選択

H274Y変異によるオセルタミビル耐性H1N1は、現在のところザナミビル・アマンタジンへの感受性は保たれている。

1) ザナミビル: インフルエンザ全体でザナミビル耐性化は1例の報告があるのみであり、その分子構造特性と使用量が少ないことがその要因として挙げられている。投与経路はパウダー吸入であり、小児、老人及び重症患者への投与は事実上困難である(30)。ハイリスク群に含まれる気管支喘息・慢性閉塞性肺疾患(COPD)で気道攣縮の報告があったため現時点では慎重な投与が要求されているが、副作用として有意に認められなかったとの臨床研究の結果もある(31)。

2) オセルタミビル+アマンタジン併用療法: 米国IDSAの指針ではザナミビルが使用できない場合に代替として挙げている。NAIsとアマンタジン併用の効果については、リマンタジンにザナミビルを追加した際に耐性ウイルスを認めなかったという報告がある(32)。

以下に予想される問題点を挙げる。

① アマンタジン耐性H1N1の存在: H1N1全体でのアマンタジン耐性率は年々増加している(33)。H5N1におけるin vivoでオセルタミビルとアマンタジンの併用療法は相加的効果を示したが、アマンタジン耐性ウイルスではアマンタジン追加による相加的効果は認められなかった(34)。

② 治療によるアマンタジン耐性化: H3N2においては治療後早期にアマンタジン耐性ウイルスが発生し、その後もウイルスの伝播力、増殖力及び病原性は保存され二次感染を引き起こす(35)。

③ オセルタミビル+アマンタジン併用投与時の薬剤相互作用: 健常成人における臨床試験で有害事象、薬剤血中濃度を認めず良好な認容性を示したが(36)、臨床的検証は今後の課題である。

④ 投与経路が経口投与に限られる: 両剤共に経口投

与に限られる。オセルタミビルの重症者における胃管投与時の薬剤の吸収については限定的なデータのみが得られている(37)。

⑤アマンタジンの小児への投与：日本ではアマンタジンは小児においては「用法及び用量は確立していない」「医師の判断において患者の状態を十分に観察した上で、用法及び用量を決定すること」とされ、実際の使用は医師の判断に一任されている。

3) オセルタミビル増量投与：オセルタミビル耐性 H5N1/H1N1 インフルエンザ症例においてオセルタミビル投与後ウイルス排出が長期認められ、かつその現象が予後悪化因子であると報告されたことから(38,39)、従来の感受性株において期待されるオセルタミビルの症状軽減・予後改善効果が得られない可能性がある。一方で本研究班の報告によれば H274Y 変異株へのオセルタミビル投与群ではオセルタミビル感受性株には劣るものの、解熱期間は有意差をもって非治療群よりも短縮を認めた。承認前調査でオセルタミビルは 500mg/日 7 日間まで忍容性が確認されており、またプロベネシド投与はオセルタミビルの血中濃度を増加させたことから(40)、投与量の増量またはプロベネシド併用による治療の可能性が考えられる。

4. その他の抗インフルエンザ薬

4-1. 治療導入が検討されている薬剤

リバビリン：米国では RSV 感染症への吸入投与が承認されている。季節性インフルエンザにおいて吸入投与で発熱・症状・ウイルス量の減少(41-44)、静注または経口大量投与で症状軽減を認めたという症例報告がある(45,46)。副作用として溶血、気管攣縮が報告されている(44)。in vitro で催奇形性が報告されている。

4-2. 開発中の薬剤

4-2-1. 新規 NAIs

1) ペラミビル：筋注または静注で使用できる。in vitro で H1N1H274 変異株においてオセルタミビルに準じた IC50 の上昇が認められるが(47,48)、より長いノイラミニダーゼ結合時間等の要素もあり in vivo 又は臨床の評価が必要である。

2) 静注用ザナミビル：静注で使用できる。

3) CS-8985(R-118958)：吸入投与で長時間持続型で、単回投与治療の可能性が有る。

4-2-2. RNA polymerase 阻害薬

T-705: in vitro では耐性誘導は認められなかった。in vivo では経口投与が可能であり、発症後 48 時間後以降の投与でも有効性を認めた。生殖細胞への影響の懸念がある。

4-2-3. 吸着阻害薬

Fludase (DAS181)：ヘマグルチニンのリガンドである宿主のシアル酸を分解する。in vitro の研究段階である(49)。

Cyanovirin A：ヘマグルチニン阻害薬

4-2-4. その他

siRNA 等による viral mRNA の合成阻害による治療は in vitro の段階である(50, 51)。インターフェロン補充の可能性も考えられる(52)。

なお 1918 年のスペイン風邪の際に試みられた快復者血清からの抗体療法についての研究で、その有効性が示唆されている(53)。最近では重症 H5N1 患者での使用報告がある(54)。

4-3. コンビネーション治療

相加・相乗作用および耐性ウイルス発生の抑制の目的として新規の組み合わせによるコンビネーション治療が考えられる(55)。

D. 考察

季節性インフルエンザへの総合的な対応については、個々の症例レベルの診断及び治療、サーベイランスに至るまで未確立の要素が多い。オセルタミビル耐性 H1N1 も季節性インフルエンザの一員となった現在、その対応も迅速検査、サーベイランス、治療とその評価を含む季節性インフルエンザへの包括的な対応の一部分として考える必要がある。

検査に関して、個々の症例においては治療方針決定の中での迅速検査の意義の検討、サーベイランスにおいては情報量と更新速度のより一層の向上と、その情報開示がより容易に入手と理解ができるように検討が望まれる。またオセルタミビル耐性 H1N1 に対しては H 亜型・薬剤耐性の鑑別を含む迅速検査の開発や、治療に直結した情報収集方法の確立と分かりやすい情報提供方法を検討する必要がある。

治療においては抗インフルエンザ薬、特に NAIs の、非ハイリスク群、ハイリスク群および重症者における使

用の意義や、1歳未満の乳児など未だに知見の乏しい群についての情報蓄積と、さらにオセルタミビル耐性 H1N1 についていえば NAIs の実際上の臨床効果の検討が望まれる。

その他の治療方法として新規抗インフルエンザ薬の開発が望まれるが、既存の抗インフルエンザ薬の増量または併用での効果を検討することも必要である。また細胞内シグナル経路への介入など、ウイルスによる生体反応を標的とする治療も可能性はあるかもしれない(56)。

抗インフルエンザ薬の使用とインフルエンザの薬剤耐性化の因果関係については、現在も議論となっている問題である。現時点ではオセルタミビル耐性 H1N1 の流行の原因は偶発的に生じた NH274Y 変異 N1 蛋白と H1 蛋白の組み合わせがウイルスの fitness を偶然に保存したためとされ、オセルタミビル使用は耐性ウイルス流行の圧力ではないという仮説がある(57)。しかし過去にはアマンタジン耐性 H3N2 の流行には、アマンタジン濫用が関与した可能性が指摘されている(58)。H5N1 症例のオセルタミビル投与による治療中に耐性ウイルス発生(38)、オセルタミビル処方インフルエンザ流行期間の長期化に影響した可能性が指摘され(59)、オセルタミビルの使用が個々の症例及び集団に与える影響はまだ未知の部分を残している。H3N2 はアジアから世界へ伝播するとの指摘もなされており(60)、本邦でもインフルエンザウイルスの抗原性、遺伝子変異、薬剤耐性、抗ウイルス薬使用状況及び治療への反応を含めた継続的なサーベイランスが重要と考える。

E. 結論

季節性インフルエンザに対する抗インフルエンザ薬の使用指針においては、治療及び予防共に対象者を原則的にハイリスク群と限定する国が殆どであった。予防投薬については対象者の公衆衛生的な重要性やワクチン接種歴も考慮されていた。薬剤の選択肢は殆どの場合 NAIs のみであったが、米国だけがオセルタミビル耐性 H1N1 が考慮される場合のザナミビル以外の選択としてオセルタミビル・アマンタジン併用療法を提言していた。

今後新規の NAIs が臨床導入される見込みであり、投与経路方法の選択肢が増える可能性がある。また

従来と異なる作用機序による抗インフルエンザ剤も研究されている。また既存の薬剤の増量またはコンビネーション治療の可能性も検討されている。

インフルエンザへの対応策は、公衆衛生的にはサーベイランスの実施及びその結果が臨床現場で有効に利用されるようにすることと、個々の症例では的確な診断及び治療方針が確立されることが望まれる。従って以下の項目を、本邦における今後のインフルエンザ対策における提言として挙げた。

- ・サーベイランスに基づく流行株、薬剤耐性及び的確な対応の情報を、分かりやすく提供する。
- ・迅速検査、抗インフルエンザ薬による治療及び予防の臨床上の意義を確立する。
- ・H 亜型判別が可能な迅速検査方法の確立。

上記はインフルエンザ流行の源と目されたアジアの中にあり、かつ最大のオセルタミビル消費国である日本に期待されかつ責任を持って進めるべき研究と考える。

F. 研究発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

参考文献

1. Hauge SH, et al. *Emerging Infect Dis*. 2009; 15:155-62
2. Dharan NJ, et al. *JAMA* 2009; 301: 1034-1041
3. Kaiser L, et al. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1667-72
4. Nordstrom BL, et al. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 761-8
5. Whitley RJ, et al. *Pediatr Infect Dis* 2001; 45: 127-33
6. Barr CE, et al. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 523-31
7. Lee N, et al. *Antivir Ther* 2007;12:501-8

8. Larezali J, et al. Arch Intern Med 2001; 161: 212-7
9. Bowles SK, et al. J Am Geriatr Soc 2002; 50: 608-16
10. Chemaly RE, et al. Clin Infect Dis 2007; 44: 964-7
11. Nichols WG, et al. Expert Rev Anti Infect Ther 2003; 1: 57-73
12. Nichols WG et al. J Intensive Care Med 2003; 18: 295-312
13. Orzeck EA, et al. Clin Ther 2007; 29: 2246-55
14. McGeer A, et al. Clin Infect Dis 2007; 45: 1568-75
15. McCullers JA, et al. J infect Dis 2003; 187: 1000-1009
16. Togo Y, et al. JAMA 1970; 211: 1149-56
17. Wingfield WL, et al. N Engl J Med 1969; 281: 579-84
18. Englund JA, et al. Clin Infect Dis 1998; 26: 1418-24
19. Beigel JH, N Engl J Med 2005; 353: 374-85
20. Little JW, et al. Ann Intern Med 1976; 85: 177-82
21. Hayden FG, et al. J Infect Dis 2006; 194(Suppl 2): S119-26
22. Vu D, et al. Clin Infect Dis 2007; 45: 187-93
23. 新型インフルエンザ対策行動計画に関するQ & A
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kan-senshou04/pdf/04.pdf>
24. Harper SA, et al. Clin Infect Dis 2009; 48: 10003-32
25. Allen UD, et al. T Can J Infect Dis Med Microbiol 2006; 17: 273-284
26. National Institute for Health and Clinical Excellence. review of existing guidance No. 58, <http://www.nice.org.uk/Guidance/TA168>
27. Stephenson I, et al. J Clin Virol 2008; 42: 244-8
28. Neuzil KM, et al. AM J Epidemiol 1998; 148: 1094-102
29. IASR
<http://idsc.nih.gov/iasr/rapid/pr3503.html>
30. Medeiros R, et al. Antivir Ther 2007; 12: 571-6
31. Murphy KR, et al. Clin Drug Investig 2000; 20: 337-49
32. Ison MG, et al. Antivir Ther 2003; 8: 183-90
33. Deyde VM. J Infect Dis 2007; 196: 249-57
34. Ilyushina NA, et al. Antivir Ther 2007; 12: 363-7
35. Shiraishi K, et al. J Infect Dis 2003; 188: 57-61
36. Morrison D. et al. Plos ONE 2007; 2: e1305
37. Taylor WR, et al. PLoS ONE 2008; 3: e3410
38. De Jong MD, et al. N Engl J Med 2005; 353: 2667-72
39. Gooskens J, et al. JAMA. 2009; 301: 1042-46
40. 医薬品医療機器総合機構. Ro64-0796 臨床試験の臨床試験に関する資料
41. Knight V, et al. Lancet 1981; 2: 945-9
42. McClung HW, et al. JAMA 1983; 249: 2671-4
43. Gilbert BE, et al. Antimicrob Agents Chemother 1985; 27: 309-13
44. Rodriguez WJ, et al. J Pediatr 1994; 125: 129-135
45. Haydon FG, et al. Antivir Ther 1996; 1: 51-6
46. Stein DS, et al. Antimicrob Agents Chemother 1987; 31: 1285-1287
47. Baz M, et al. Antivir Res 2007; 74: 159-62
48. Abed Y, et al. Antivir Ther 2006; 11: 971-6
49. Belser JA, et al. J Infect Dis 2007; 196: 1493-9
50. Ge Q, et al. PNAS 2004; 101: 8676-81
51. Zhou H, et al. Antivir Res. 2007; 76: 186-193
52. Baron S, et al. Br Med J 1962; 5270: 18-20
53. Luke TC, et al. Ann Intern Med 2006; 145: 599-609
54. Zhou B, et al. N Engl J Med 2007; 357: 1450-1451
55. Hayden F. Clin Infect Dis 2009; 48: s3-13
56. Watanabe T, et al. PNAS 2009; 106: 588-592
57. Ramix-Welti MA, et al. PLoS Pathog 2008; 4: e10000103
58. Cyranoski D. Nature 2005; 435: 1009
59. Yasui K, et al. J Infect Chemoter 2007; 13: 429-431
60. Russell CA, et al. Science 2008; 320: 340-346

表1. 抗ウイルス薬の使用方針・治療

		米国	英国	フランス	ドイツ	オランダ	スウェーデン
抗インフル エンザ薬	NAIs	△	△	△	○	△	△
	アマン タジン	△ NAIs併用	×	×	×	△	×
治療の前提として の実験室診断		不要	記載なし	不要	不要	不要	不要

○: 全例、△: ハイリスク群または重症患者
×: 使用を控える

表2. 抗ウイルス薬の使用方針・予防

		米国	英国	フランス	ドイツ	オランダ	スウェーデン
抗インフル エンザ薬	NAIs	△	△	△	△	△	△
	アマンタ ジン	△ NAIs併用	×	×	×	×	△ A型では アマンタジン
流行期 予防	非ハイリスク 群	×	×	×	×	×	×
	ハイリスク 群	○	×	×	○	○	○
曝露後 予防	非ハイリスク 群	△ 同居 +ワクチン 接種なし	×	×	△ 同居 +ワクチン 接種なし	×	△ 同居
	ハイリスク群	△ ワクチン 接種なし	△ ワクチン 接種なし	△ ワクチン 接種なし	○	記載なし	△ ワクチン 接種なし
施設内 アウトブレイク		○	○	○	記載なし	○	○ A型では アマンタジン

○: 全例、△: ハイリスク群または重症患者のみ
×: 使用を控える

研究成果の資料

わが国における薬剤耐性インフルエンザウイルスの現状把握

研究分担者 齋藤 玲子

(新潟大学大学院医歯学総合研究科国際感染医学講座

公衆衛生学分野・ウイルス学)

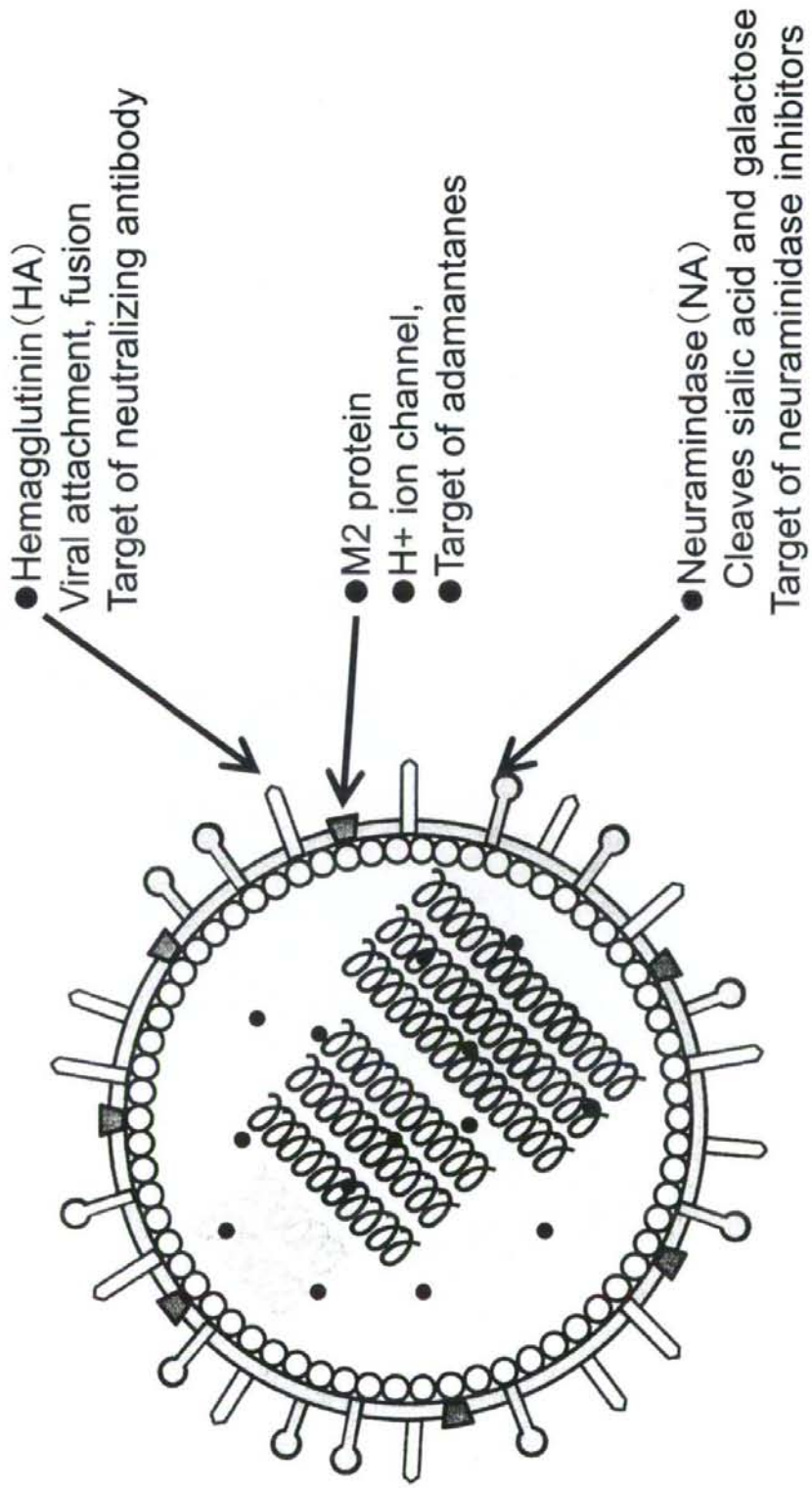
研究成果資料

Circulation of oseltamivir resistance influenza A/H1N1 in Japan

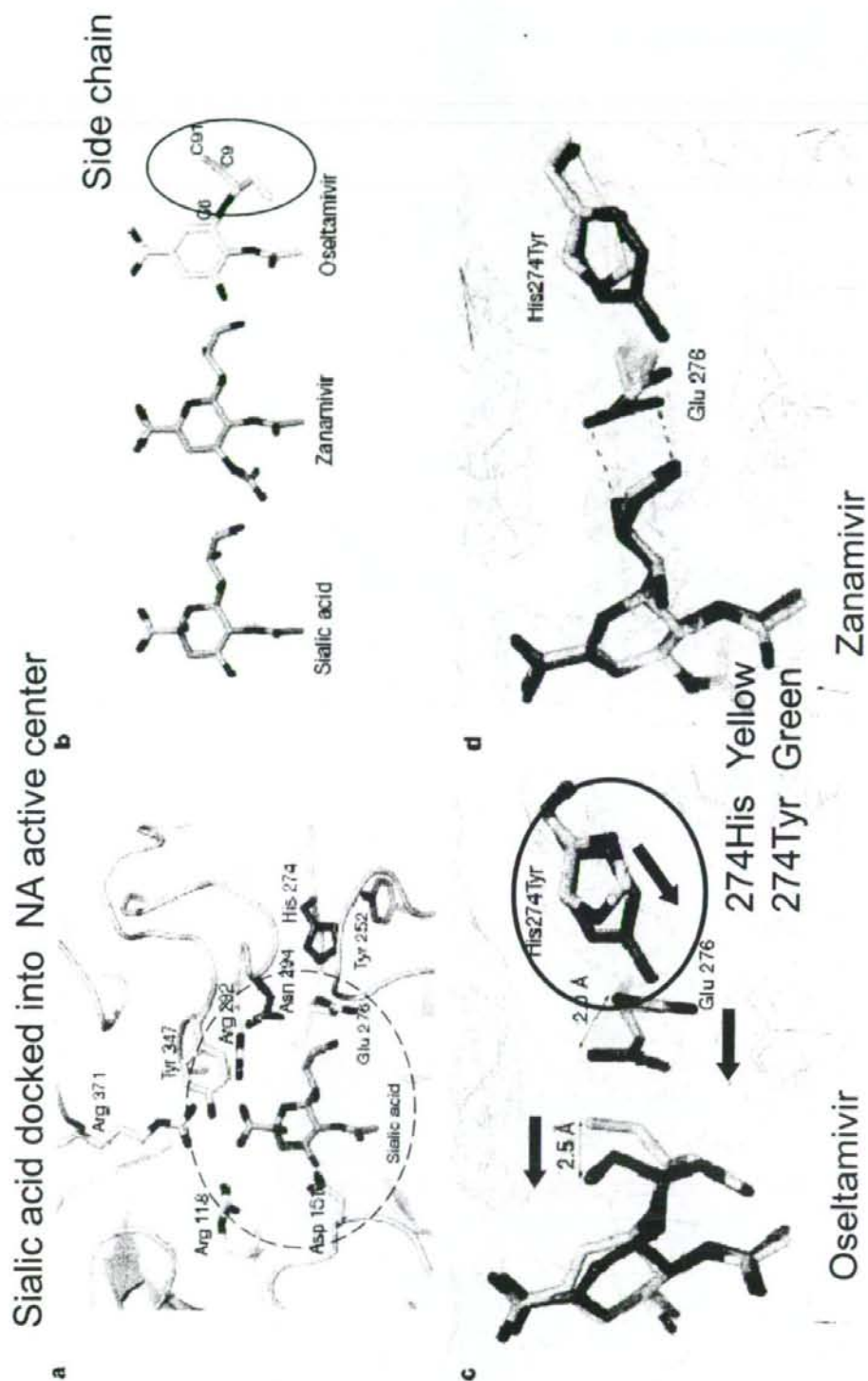
Reiko Saito, Yasushi Suzuki, Hassan Zaraket,
Isolde Dapat, Clyde Dapat, Tatiana
Baranovich, and Hiroshi Suzuki

Department of Public Health, Niigata
University, Graduate School of Medical and
Dental Sciences, Niigata, Japan

Influenza virus and its membrane proteins

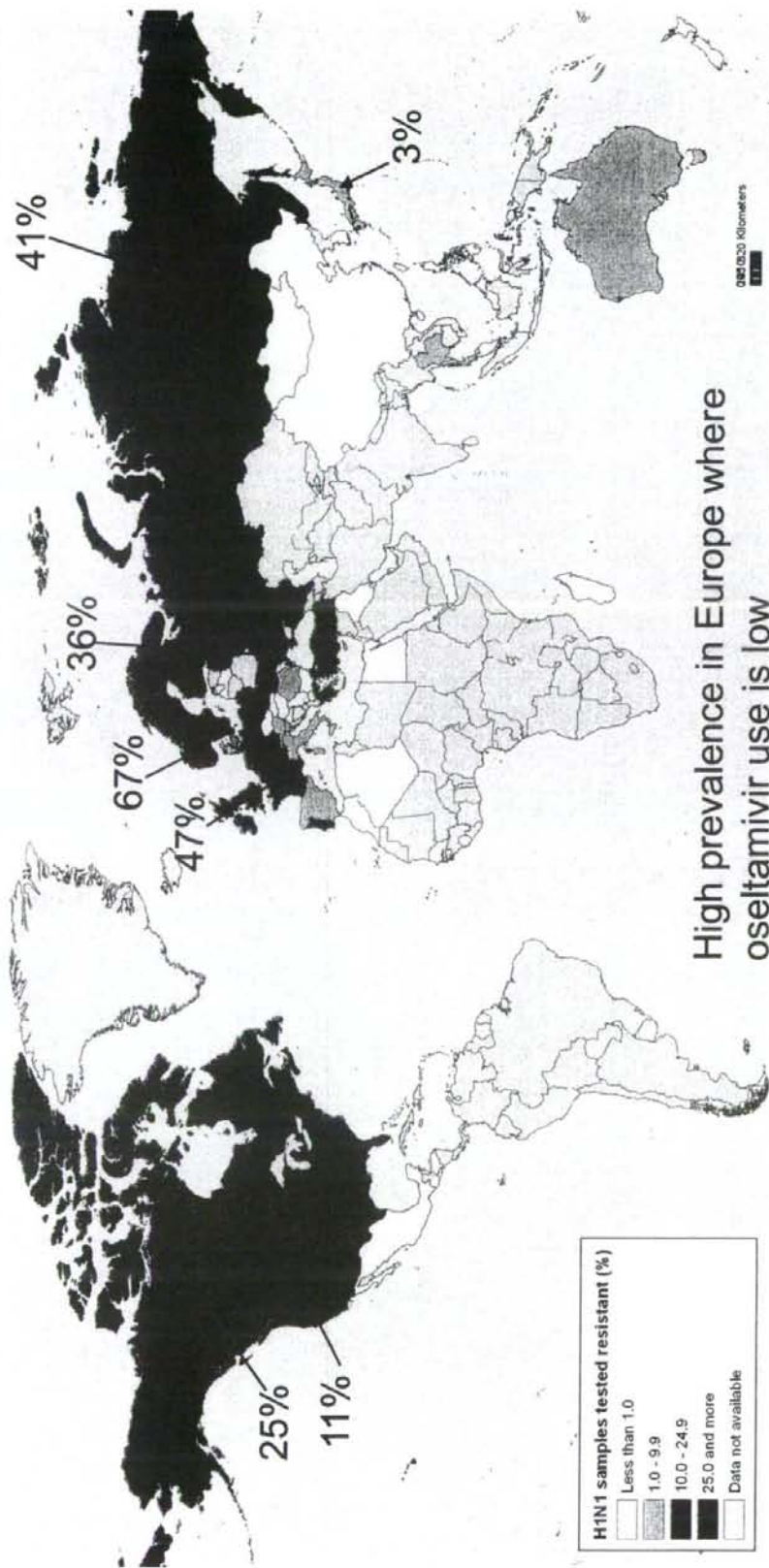


Mechanisms for neuraminidase inhibitors resistance due to amino acid changes in the NA



Sudden increase of oseltamivir resistance A/H1N1 world wide in 2008

Prevalence of Oseltamivir-resistant H1N1 viruses, as of 01 July 2008



High prevalence in Europe where oseltamivir use is low

H1N1 samples tested resistant (%)	
Lightest grey	Less than 1.0
Light grey	1.0 - 9.9
Medium grey	10.0 - 24.9
Dark grey	25.0 and more
White	Data not available

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: WHO/GIP
 Map Production: Public Health Information and Geographic Information Systems (GIS)
 World Health Organization



© WHO 2008. All rights reserved

2007-08 season

Purpose

To investigate prevalence of oseltamivir resistance influenza A/H1N1 in pre-treatment samples and clinical course of treated patients

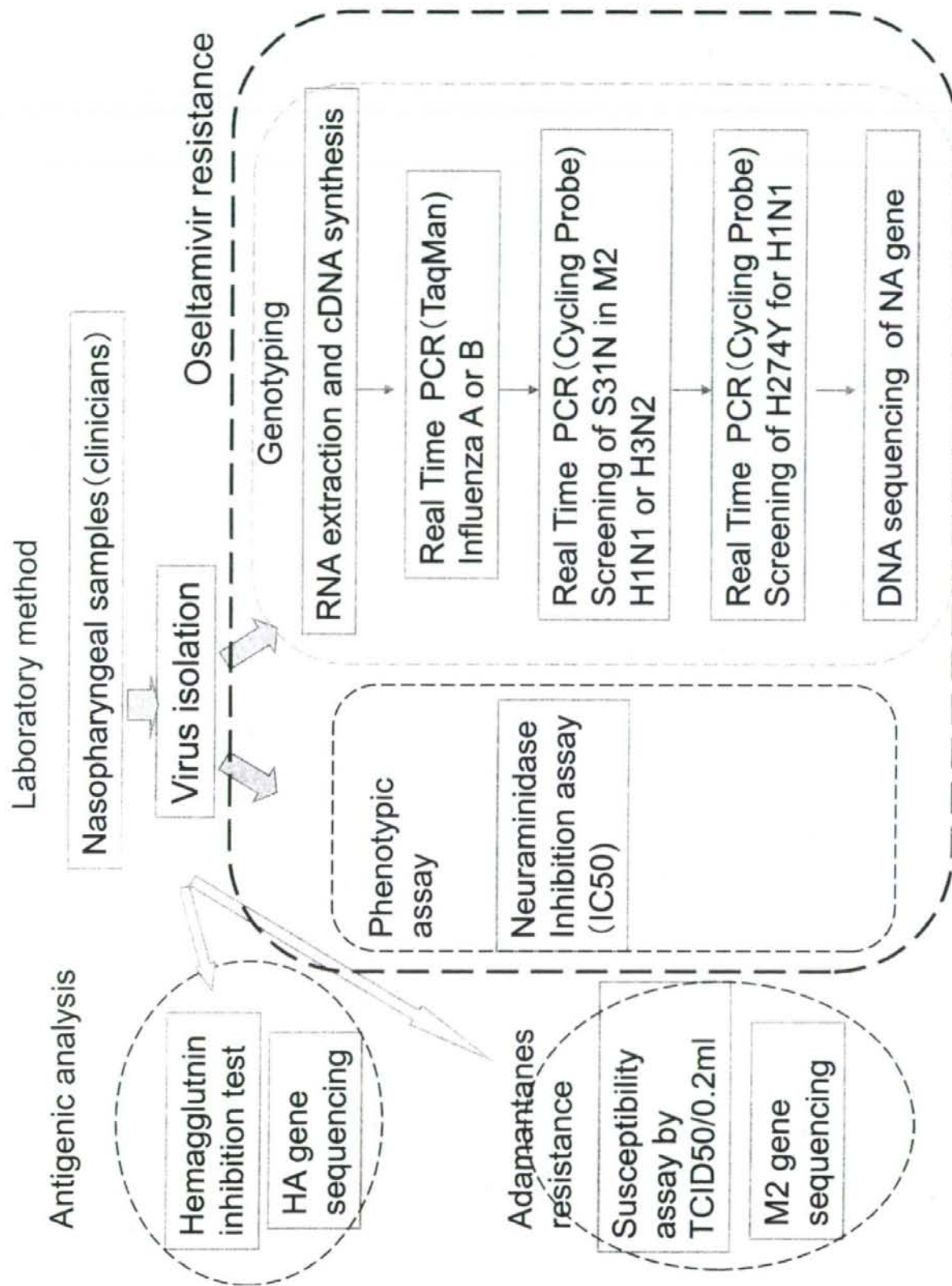
Period: Dec 2007- Apr 2008

Site: 14 medical facilities in 6 prefectures in Japan

-Hokkaido, Niigata, Gunma, Kyoto, Hyougo, and Nagasaki

Subjects: Influenza like illness patients screened with influenza rapid test kits

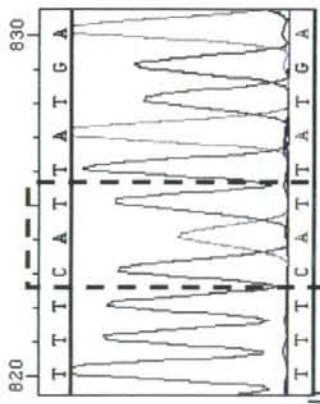
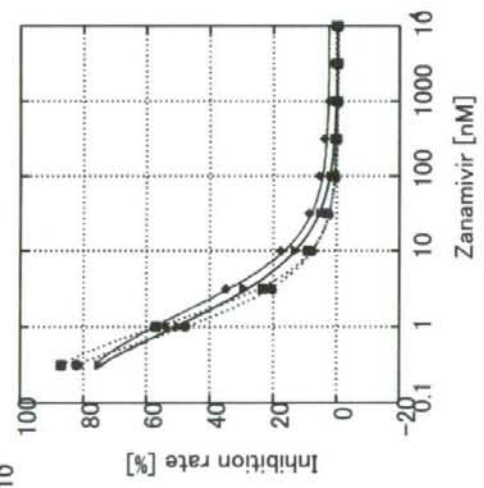
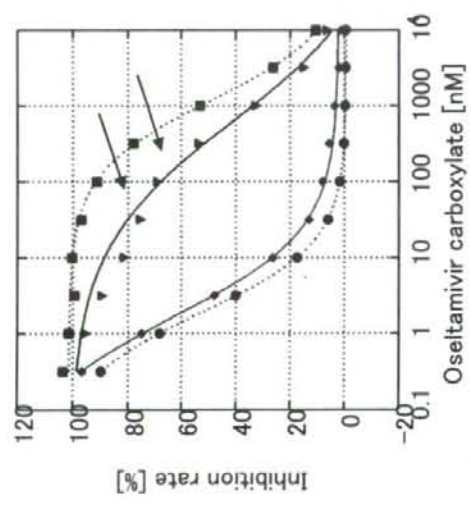
- Pretreatment samples taken at medical facility visit
- Type of treatment (oseltamivir, zanamivir, amantadine or none)
- Demography (e.g. sex, age, vaccine and travel histories)
- Clinical course



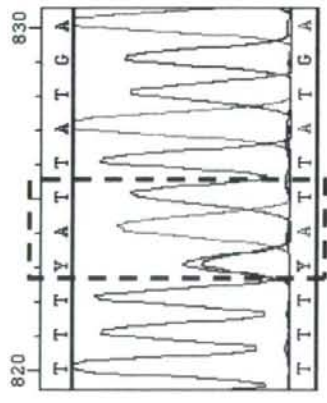
Analysis of oseltamivir resistance

2. DNA sequencing

1. Neuraminidase inhibition assay



CAT : H274 (Os sensitive)



AAT : H274Y (Os resistance)

- Texas36/91 P (Sens control)
- Texas36/91 V_40 (Res control)
- ◆ 07K316 Os sensitive
- ▼ 07K316-2 Os resistant