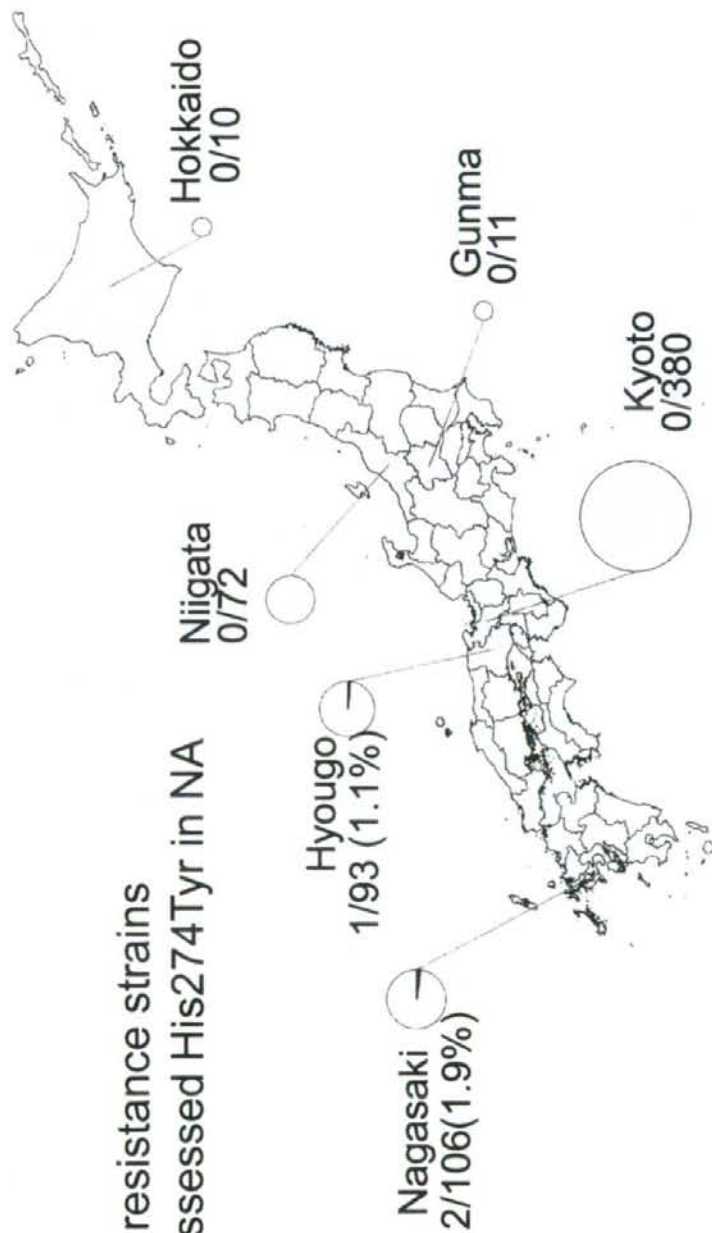


Results (2007-2008 season)

	A/H1N1	A/H3N2	B
Isolates	672	61	22
Amantadine resistance	419 (62.4%)	61 (100.0%)	N/A
Oseltamivir resistance	3 (0.4%)	N/A	N/A

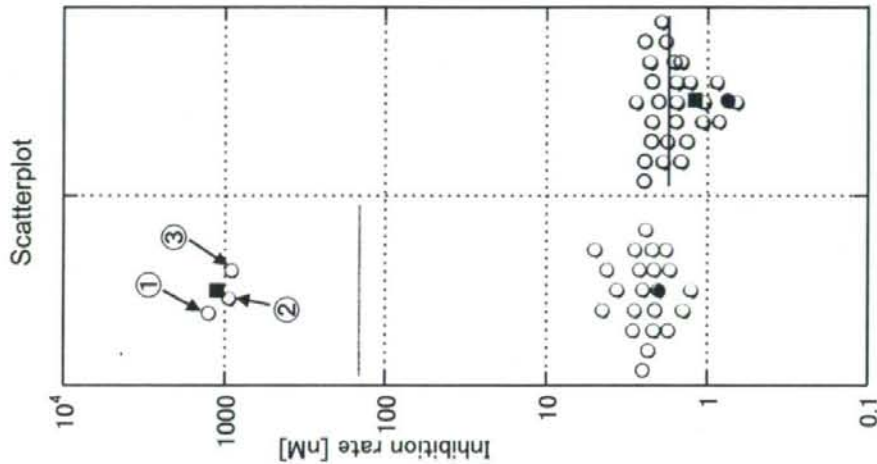
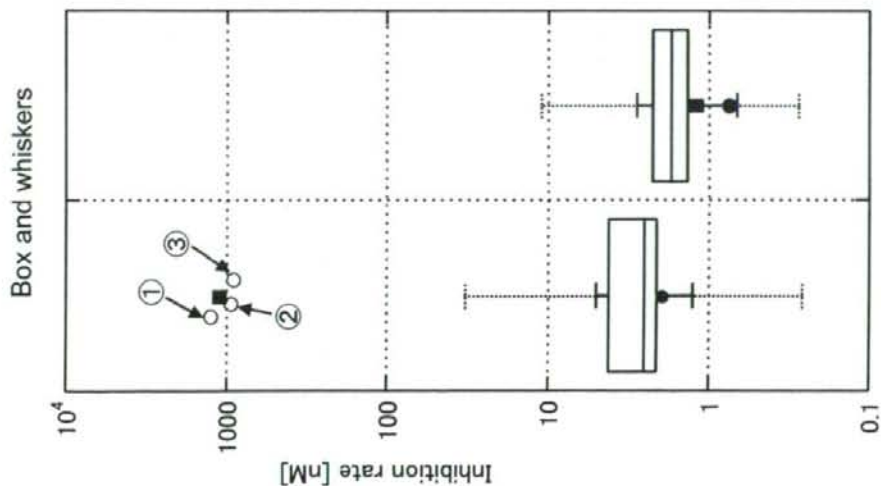
Prevalence of oseltamivir resistance A/H1N1

All resistance strains
Possessed His274Tyr in NA



Total
3/672 (0.4%)

Results of neuraminidase inhibition assay (IC50)



- ① 07N020
- ② 07N035
- ③ 07K030

- Texas36/91_P
(Os/Za sens control)
- Texas36/91_V_40
(Os res control)

Sample	IC50	
	GS4071 [nM]	Zanamivir [nM]
Texas36/91_P	1.98	0.75
Texas36/91_V_40	1133.74	1.21
07N020	1253.90	2.44
07N035	937.84	1.06
07K030	901.22	1.35
Average ± S.D	2.57 ± 0.97	1.81 ± 0.66

Increase of IC50 by
the factor of 300

Resistant to oseltamivir but sensitive to zanamivir

Clinical course of oseltamivir resistant patients treated with oseltamivir in 2007-2008

Case	Age (y.o.)	Sex	Overseas Travel history	Fever onset	Os Treatment at clinic	Fever resolution (<37.5C)	Genotype
1	6	M	N	17 Dec 2007	Yes	60-72h (average 24-36h)	Hawaii
2	27	M	N	11 Jan 2008	Yes (150mg*5 days)	N/A (no second visit)	Hawaii
3	36	M	N	2 Feb 2008	Yes (150mg*5 days)	N/A (no second visit)	North Europe

2008-09 season

Study protocols

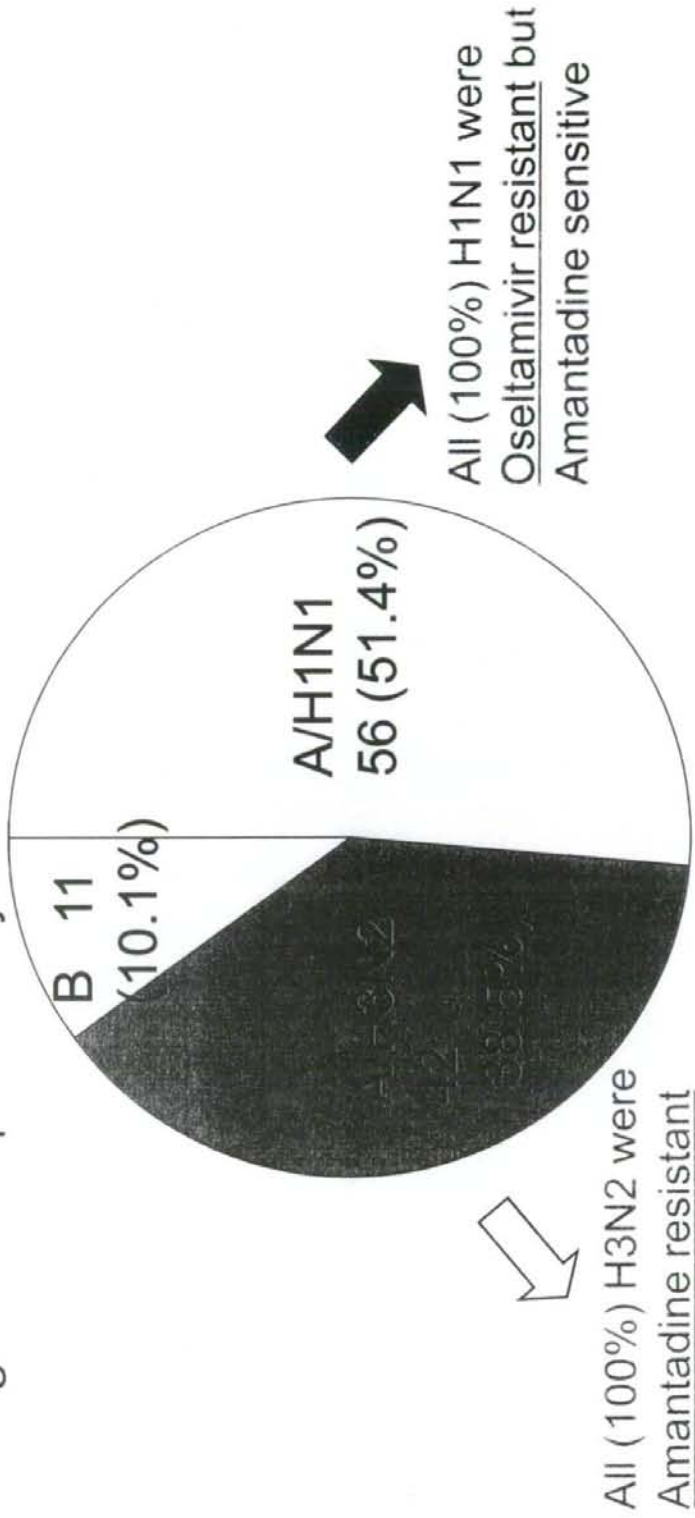
1. Prevalence of NAI resistance in pre-treatment samples
2. Clinical course of oseltamivir treated children

Period: Dec 2008 – Apr 2009

Site: 19 medical facilities in 7 prefectures
-Hokkaido, Gunma, Niigata, Kyoto, Tottori, and Nagasaki

Interim results of 2008-2009 (As of 6 Feb 2009)

Among 109 samples analyzed



*Oseltamivir resistant indicates viruses which possess H274Y

Summary

- Oseltamivir resistance A/H1N1 was low (0.4%) in 2007-08 season
- Two of three resistant viruses collected in Dec 2007 and Jan 2008 belonged to Hawaiian group, while one collected in Feb 2008 was Norwegian group by NA gene phylogeny.
- One pediatric patient had prolonged fever, but overall clinical effectiveness of oseltamivir on patients who shed oseltamivir resistant virus was inconclusive.
- High prevalence of oseltamivir resistance (100%) among A/H1N1 was noted in 2008-2009 season

Acknowledgements

Laboratory Team

Niigata University

- Department of Public Health
- Genetic Research Institute

National Institute of Animal Health

Takehiko Saito, Yuko Uchida

Clinical Team

- Hokkaido Rika Sugai, Masashi Kimura, Nobuhiko Sasaki
- Niigata Isamu Sato
- Gunma Takashi Kawashima
- Kyoto Shigeyoshi Hibi, Satoshi Ikushima, Fumihiro Fujiwara, Kentaro, Hashimoto, Tetsuo Hashida
- Tottori Ryu Matsuda, Nobuo Ishitani, Masafumi, Seguchi
- Nagasaki Hironori Masaki, Yutaka Shirahige, Kazuhiko Hoshino, Hideki Ikeda, Satoshi Degawa, Fumichika Ashou, Kei Matsuki, Hidefumi Ishikawa, Keizo Matsumoto

今シーズンにおける抗インフルエンザ薬の臨床効果解析と
治療指針の作成

研究分担者 河合 直樹
(日本臨床内科医会・内科学／河合内科医院)

研究成果資料

抗インフルエンザ薬のウイルス亜型別、年次別の有効性

1) 日本臨床内科医会 2) 原土井病院臨床研究部 3) 国立病院九州医療センター

○ 河合 直樹¹⁾, 池松 秀之^{1,2)}, 岩城 紀男¹⁾, 川島 崇¹⁾, 前田 哲也¹⁾, 近藤 邦夫¹⁾, 佐藤 家隆¹⁾, 廣津伸夫¹⁾, 柏木 征三郎³⁾

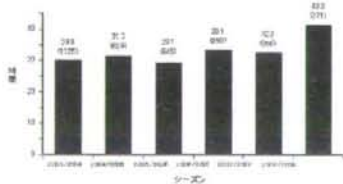
目的

- 2003/2004年以降の各シーズンについてA/H1N1、A/H3N2各亜型とB型のインフルエンザ治療におけるオセルタミビルとザナミビルとの有効性を解熱時間等から比較した。特にオセルタミビルについては一部の症例で、ウイルス培養による投与後のウイルス残存率、薬剤感受性試験(IC₅₀)等も経年的に検討した。
- 2008/2009年シーズンのA/H1N1(H274Y変異)例とA/H3N2例、および前年のA/H1N1例について、オセルタミビルとザナミビル投与後の解熱時間、発熱時間、解熱遅延率等を全年齢や年齢層別に検討することで、オセルタミビル耐性A/H1N1例における両薬剤の有効性を検討した。

方法

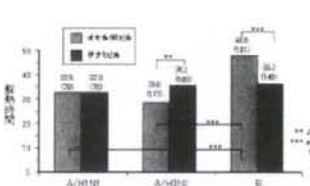
- 2003/2004~2008/2009年シーズンに迅速診断でA型と診断され、発症48時間以内にオセルタミビルが投与された3785例で解熱時間を求めた。
- 2003/2004~2007/2008年の858例でウイルス培養により亜型を決定して各亜型毎のオセルタミビルまたはザナミビル投与後の解熱時間(投薬開始~37.5°C未満への解熱)を求めた。
- 同5シーズンのオセルタミビル投与480例で薬剤感受性試験(IC₅₀/ノイラミニダーゼ活性50%阻害濃度)や一部遺伝子解析等も実施検討した。
- 2008/2009年シーズンの281例では亜型決定を行い、オセルタミビルまたはザナミビル投与後の解熱時間、発熱時間(発症~解熱)、解熱遅延率(解熱時間が48時間超の比率)等を求め、一部年齢層別にも検討した。
- 281例のうちA/H1N1の20例についてH274Y遺伝子変異の有無を検索した。

迅速診断A型におけるオセルタミビル投与後の解熱時間の推移(2003/2004~2008/2009年シーズン)



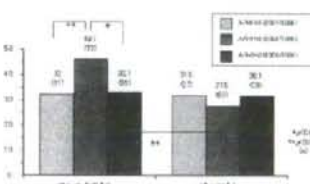
A型のオセルタミビル投与後の解熱時間は2003/2004~2007/2008年の5シーズンでは大きな変化がみられなかったが、2008/2009年は大規模な延長がみられた。

亜型別の解熱時間(2003/2004~2007/2008年シーズン)



2007/2008年シーズンまでオセルタミビルの解熱時間はB型ではA型、あるいはザナミビルよりも10時間以上長く、B型ではザナミビルの方が有効性が高い可能性が示唆された。

2008/2009(2007/2008)年シーズンの亜型別解熱時間—オセルタミビルとザナミビルの比較—



ザナミビルに比しオセルタミビルでは投与後の解熱時間は2008/2009年のA/H1N1は2007/2008年のA/H1N1、2008/2009年のA/H3N2よりも有意に長く、A/H1N1耐性化の影響が示唆された。

各亜型におけるオセルタミビル投与前のIC₅₀(2003/2004~2007/2008年シーズン)

シーズン	A/H1N1			A/H3N2			B	
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean
2003/2004	104	0.81*	0.26	0			0	
2004/2005	61	1.04*	0.42	4	0.84	0.16	70	1.0
2005/2006	84	0.67*	0.32	7	1.41	0.78	0	
2006/2007	40	2.80	6.20	1	1.06		39	3.1
2007/2008	10	0.54*	0.29	34	1.60	0.80	1	5.05

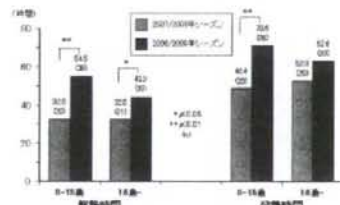
*2003/2004年の値との差が有意 (**p<0.01)

IC₅₀はA型よりもB型の方が高く、B型でも2004/2005よりも2006/2007の方が高かったが、A型では2007/2008年シーズンまで年度間の差は比較的小さく、遺伝子検査でも明らかな耐性関連遺伝子変異はみられなかった。

結論

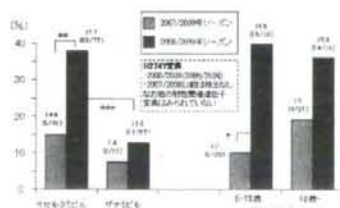
- A型インフルエンザでは2007/2008年シーズンまでA型ではオセルタミビル投与後の解熱時間と、IC₅₀に年度間に大きな変化はみられなかったが、2008/2009年シーズンは解熱時間に明らかな延長がみられた。
- 2008/2009年では遺伝子を調べたA/H1N1の20例全例がH274Y変異を示し、タミフル耐性型になったと考えられる。
- オセルタミビル投与後の解熱時間、発熱時間、解熱遅延率などの検討から、2008/2009年のA/H1N1では2007/2008年のA/H1N1や2008/2009年のA/H3N2よりもオセルタミビルの有効性が低下していた。特に小児ではその傾向が顕著であったが、オセルタミビルが全く無効というわけではなかった。
- 2008/2009年のA/H1N1ではオセルタミビルよりもザナミビルの方が有意に有効性が高かった。

A/H1N1型のオセルタミビル投与後の解熱時間・発熱時間 一年齢層別検討



2007/2008年に比した2008/2009年におけるオセルタミビル投与後の解熱時間・発熱時間の延長は15歳以下でより顕著

A/H1N1における解熱遅延率(解熱時間48時間超の症例比率)



2008/2009年シーズンはザナミビルに比しオセルタミビルでは解熱時間が48時間以上を要する症例の比率が有意に高く、これは15歳以下で顕著であった。なおH274Y変異が2008/2009年に20/20例で検出された。

考察

- B型で2004/2005年から2006/2007年へオセルタミビルのIC₅₀が増加したのは流行株の差異による可能性がある(前者は山形系統、後者はビクトリア系統株)。
- 国立感染症研究所の発表では2008/2009年シーズンはA/H1N1の99.5%(420/422)がオセルタミビル耐性と報告されている。
- 2008/2009年シーズンのA/H1N1例でオセルタミビルの有効性の低下がみられたのは耐性ウイルスの影響が考えられ、これは特に小児で顕著であった。ただしオセルタミビルが全く無効ということではないと考えられた。
- 文献的にA/H1N1のH274Y変異ウイルスでは*in vitro*でオセルタミビルのノイラミニダーゼ阻害効果を1/265あるいは1/400に減弱すると報告されている。一方でオセルタミビル投与後の血中濃度はIC₅₀の500~1500倍程度と報告されており、今回の結果はこれらの報告と矛盾しないと考えられた。

謝辞:本研究の一部は、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)の助成を受けた。