

第22回関西感染予防ネットワーク例会 2009.1.24

増え続ける？

タミフル耐性インフルエンザ対策

赤穂市民病院 技術部/薬剤部 ICT
細井さち子

2009年（平成21年）1月17日 土曜日

タミフル耐性インフル 急増か

11都道府県でAソ連型

厚生労働省は16日、インフルエンザで治療薬タミフルの効かない耐性ウイルスが今季、調べた都道府県すべてで見つかったと発表した。

- 集まったAソ連型の検体35株のうち、34株（97%）が耐性だった
- 昨季は1713株を調べ、9県の44株（3%）で耐性ウイルスが見つかった
- 今季の流行の主体はA香港型でほぼ半数。Aソ連型は患者全体の3割ほど
- A香港型とB型では耐性ウイルスは確認されておらず、タミフルは効く
- 吸入タイプの治療薬リレンザには耐性ウイルスの報告はない

Aソ連型の耐性ウイルスは欧米などでも問題になっている。厚労省は、11都道府県以外でも耐性が広がっていないか今後も監視。専門家からなる研究班を設置し、治療への影響や海外の対応も調べて治療のあり方などを検討する。

本日のお話し

- 1 . 増えるタミフル耐性インフルエンザ
- 2 . 抗インフルエンザウイルス薬

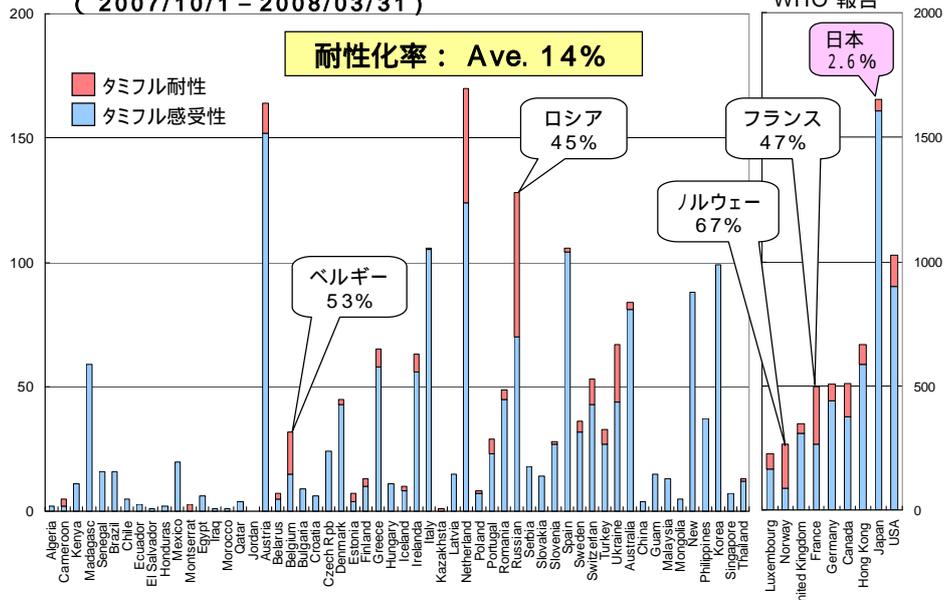
ノイラミニダーゼ阻害剤の作用機序

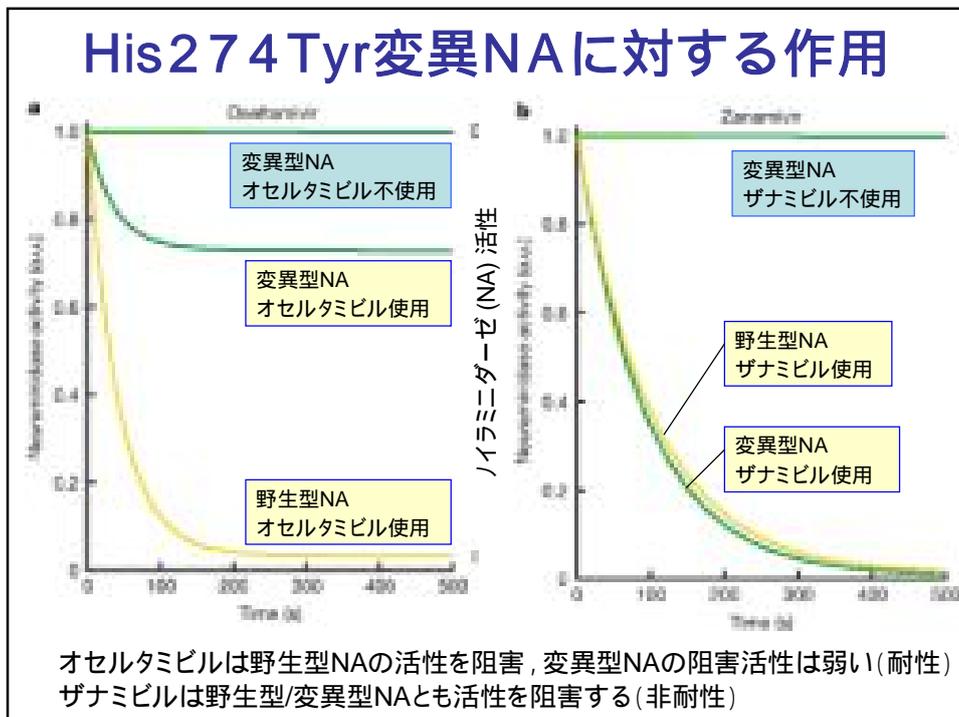
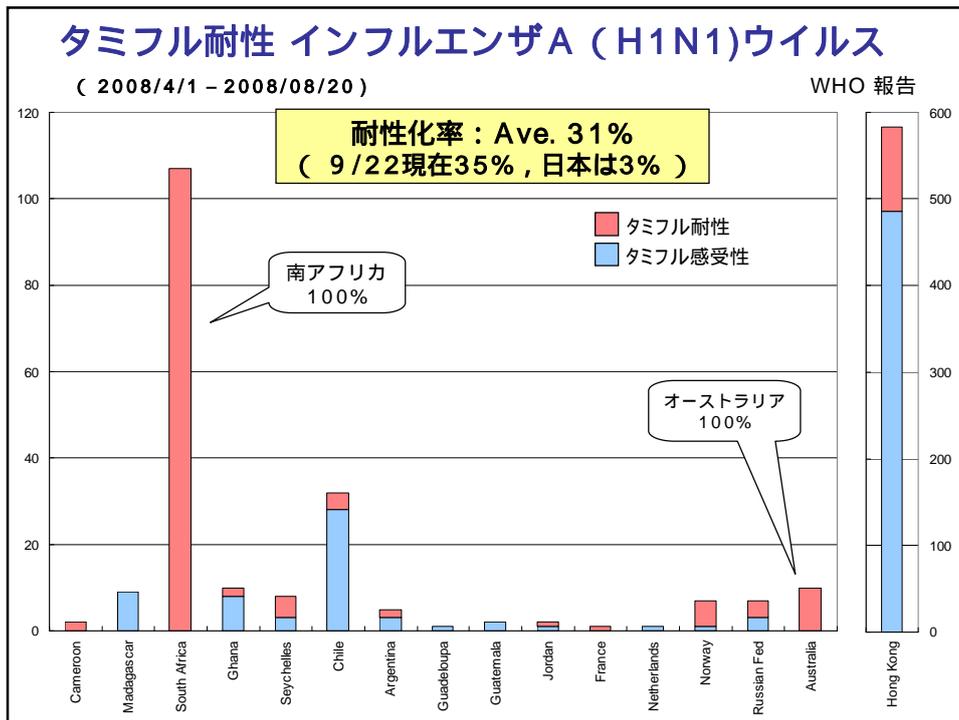
ノイラミニダーゼ阻害剤の使い方

- 3 . インフルエンザの
治療と対策



タミフル耐性 インフルエンザ A (H1N1) ウイルス (2007/10/1 - 2008/03/31)





07/08 ヨーロッパを中心に分離された オセルタミビル耐性A /H1N1株

- ✓ タミフルの標的分子，インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ（NA）のアミノ酸の一部（274番目）が**変異**した
- ✓ 耐性ウイルス分離の患者に**タミフル**服用履歴はないことから**自然耐性**と推測される
- ✓ この変異株に対し，ザナミビル，アマンタジンは有効

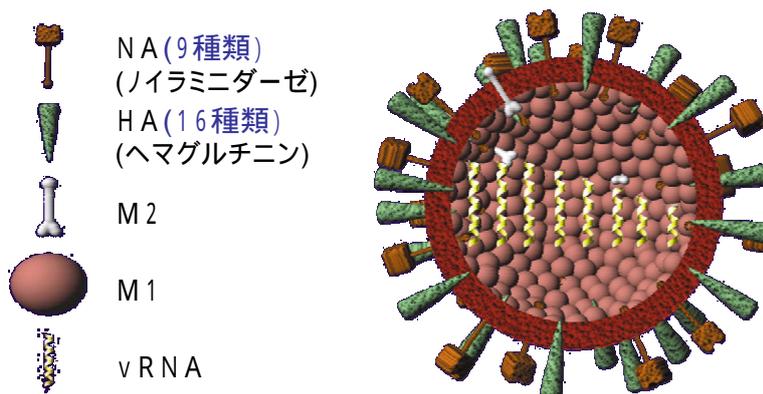
07/08 ヨーロッパを中心に分離された オセルタミビル耐性A /H1N1株

これまでに分離された耐性ウイルスの特徴

- ✓ 添付文書に記載されている発現頻度
 - 成人及び青年 0.32%（4/1245例）
 - 1-12歳の小児 4.1%（19/464例）
- ✓ インフルエンザウイルスはNAに突然変異を生じると感染力，病原性が減弱する
- ✓ 耐性ウイルスは薬剤存在下で発現するので，**タミフル**服用を止めれば元のウイルスに戻る
- ✓ 臨床現場で，これら耐性ウイルスが患者から患者へ伝播・拡散していく可能性は低い

年代	流行	インフルエンザの主な研究
1889	H2N2	
1892		インフルエンザ患者からインフルエンザ菌を分離 (Pfeiffer)
1914		ろ過性病原体 (ウイルス) の発見 (Kruse)
1918	スペインかぜ (H1N1)	インフルエンザの病原としてのインフルエンザ菌への疑問
1931	ブタインフルエンザ流行	ブタ・インフルエンザウイルスの分離 (Shope)
1933		ヒト・インフルエンザウイルスの分離 (Smithら)
1940		ワクチンの開発, B型インフルエンザウイルスの分離 (Francis, Magill)
1941		インフルエンザウイルスによる赤血球凝集反応およびレセプター破壊酵素 (後にノイラミニダーゼ) の発見 (Hirst)
1949		C型インフルエンザウイルスの分離 (Taylor)
1957	アジアかぜ (H2N2)	
1964		アマンタジンの抗インフルエンザウイルス作用報告
1968	香港かぜ (H3N2)	
1977	ソ連かぜ (H1N1)	
1983		ノイラミニダーゼ阻害剤の開発
1997	アジアかぜ (H2N2)	

A型インフルエンザウイルスの構造

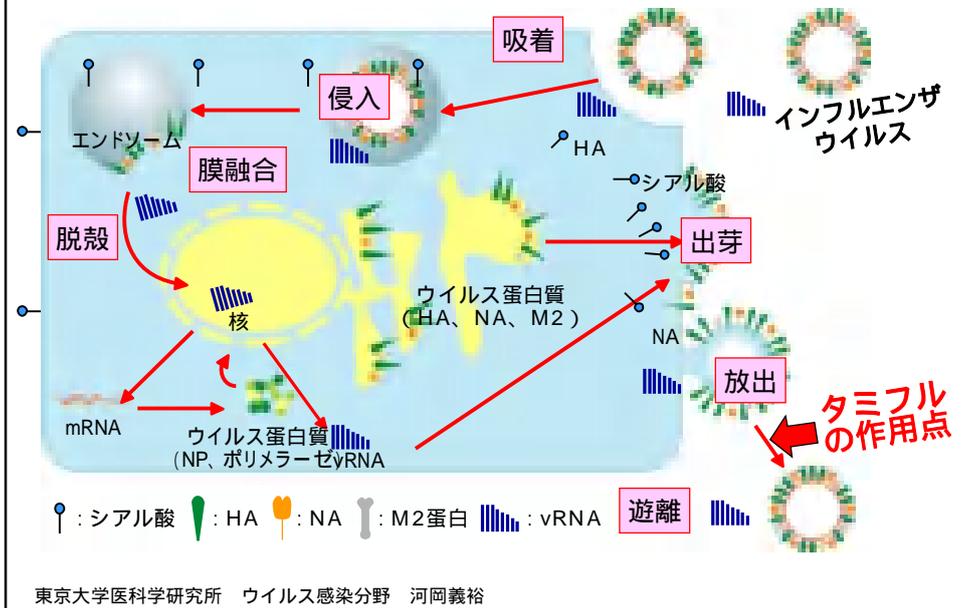


HAの役割: 細胞表面のシアル酸に吸着して侵入を可能にする

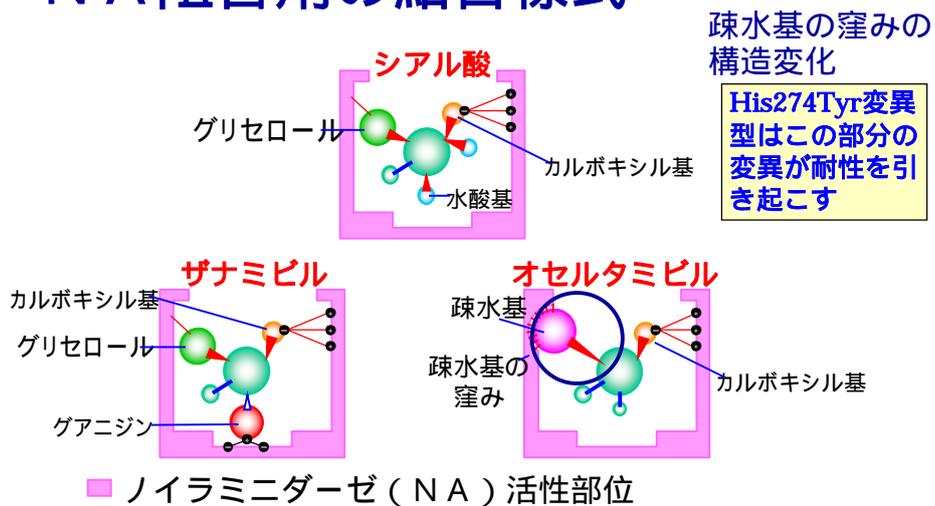
NAの役割: シアル酸を切ることで, レセプターとHAを切り離す

「インフルエンザのすべて」より抜粋

N A 阻害剤タミフルの作用機序



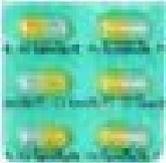
N A 阻害剤の結合様式



N A 活性部位の変異により，オセルタミビルの疎水基と N A との相互作用が阻害され，オセルタミビルの作用が弱められる

Laver WG et al: Disarming Flu Virus. Scientific American 1999 一部改変

抗インフルエンザウイルス剤

	タミフル (オセルタミビル)	リレンザ (ザナミビル)	シンメトレル (アマンタジン)
			
発売年月	2001年2月 (DS'02.7)	2000年12月	1998年11月 適応追加
1症例薬価 (08.4現在)	3,091円 成人及び37.5 kg以上の小児	3,374円	349円
適応年齢	1歳以上	5歳以上 吸入可能な小児	15歳以上

抗ウイルス剤の特徴

	オセルタミビル	ザナミビル	アマンタジン
有効ウイルス型	A, B型	A, B型	A型
用法・用量	1回75mg, 1日2回 5日間	1回10mg, 1日2回 5日間	1回100mg 1日1~2回 最長1週間
作用機序	ノイラミニダーゼ阻害	ノイラミニダーゼ阻害	M ₂ 蛋白阻害(脱殻阻止)
血中移行性	良	気道粘膜より一部移行	良
血中濃度半減期	5~7時間	血中移行物 2時間	約16時間
排泄	腎排泄	大半は気道分泌物, 血中移行物は腎	腎排泄
副作用	主に消化器症状	ほとんどない (喘息患者に慎重に)	不眠, ふらつき, 稀に不整脈やけいれん
その他の注意	発症後2日以内に投与を開始. 腎機能低下者は慎重投与. 10歳以上の未成年には原則投与不可	発症後2日以内に投与を開始	小児の用法・用量は確立していない. 腎障害患者は慎重投与
耐性ウイルス	生じにくい A/H1N1は高頻度	生じにくい 一例のみ報告あり	生じやすい

抗ウイルス薬・使うか、使わないか

タミフルと「異常行動」の因果関係は？

2008年，厚労省の指示で添付文書が改訂された
(因果関係不明の暫定措置)

2008年10月，厚労省が中外製薬が実施した基礎試験の結果を発表

タミフルは中枢神経系に関連する受容体，イオンチャネル，酵素など155のターゲット蛋白質に影響を及ぼさなかった

タミフルは血液脳関門(BBB)を受動拡散で通過するが，P-糖タンパク質と結合してBBBの外に運び出される

ラットの脳内の酵素でタミフルが活性型に代謝される割合は低い

抗インフルエンザ薬，どう使い分けるか？

今シーズンの抗インフルエンザ薬選択の基本的な流れ

「臨床効果」，「患者の希望」，「副作用」が
使い分けで重視するポイントと考える医師が多い

タミフルとリレンザ

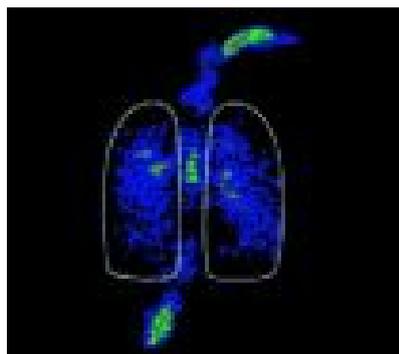
A型インフルエンザ感染者では，服薬から解熱までの時間は両薬剤でほとんど差がなかった

B型インフルエンザ感染者では，タミフル群52.7時間に対し，リレンザ群35.8時間と解熱時間が短かった

リレンザ処方の特長は高いが，重大な副作用としての気道の刺激による気管支痙攣や呼吸困難に十分な注意が必要である

リレンザ®は吸入により，気道に 『直接・高濃度・速効』に作用

ウイルス増殖部位の「気道」へ直接，広く高濃度に到達し，ノイラミニダーゼ阻害作用を直ちに発揮する



(吸入1分後の写真)



到達濃度はIC₅₀の
数1000～3,000倍

作用発現は10秒以内

タミフル(活性体)は，
最高血中濃度に達するまでに
約4～5時間

NA阻害薬の適正使用から考える インフルエンザ対策

季節性インフルエンザをきっちり診断し，治療する

- 耐性が進むことを考え，タミフルとリレンザをバランスよく使い分ける
- リレンザは，上気道に感染した場合，高濃度にかつ瞬時に増殖部位に到達する
- 発病後2日までに，ウイルスの増殖がピークになるため，抗ウイルス薬は発病48時間以内に投与する
- 必要に応じて，併用薬の投与や抗ウイルス薬の予防投与を考える