

中外製薬(株)から報告された学会等で発表された文献等の研究報告

番号	表題	試験者名	文献名
1	インフルエンザ特効薬「タミフル」 子供3割に耐性ウイルス	河岡 義裕	日本感染症学会総会(2004年4月6日)、 夕刊読売新聞(2004.4.6)、Japan Medline(04.4.7)、朝日新聞(04.4.7)、 日本経済新聞(04.4.7)
1	Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir:descriptive study	Y.Kawaoka et al.	LANCET Vol. 364, 759-765;2004
2	アマンタジン、オセルタミビル併用 治療患者から分離されたインフルエ ンザウイルスの解析	白石 京子 他	第53回日本感染症学会東日本地方会 (2004/10/21~22)
3	New type of influenza-related encephalopathy or new adverse drug reaction?	Rokuro Hama	British Medical Journal 2005. URL:http://bmj.bmjournals.com/cgi.e letters/328/7433/227
4	2003~2004年シーズンにおける横浜 市内における1歳未満インフルエン ザ・ウイルス感染児に関する検討-抗 ウイルス薬の投与およびその有害事 象の発現状況-	森 雅亮 他	小児感染免疫2005.7;17(2):87-93
5	BRIEF COMMUNICATIONS AVIANFLU Isolation of drug-resistant H5N1 virus	Q.Mai Le, et al	Nature 2005;437:1108
6	Wartime tactic doubles power of scarce bird-flu drug	Declan Butler	Nature 2005. 11;438
6	THE ANTI-INFLUENZA DRUG OSELTAMIVIR EXHIBITS LOW POTENTIAL TO INDUCE PHARMACOKINETIC DRUG INTERACTIONS VIA RENAL SECRETION-CORRELATION OF IN VIVO AND VITRO STUDIES	George Hill, et al	Drug Metab Dispos. 2002;30:13-19
7	Oseltamivir Resistance during Treatment of Influenza A(H5N1) Infection	De Jong, et al	N Engl J Med 2005;353:2667-72
8	EVALUATION OF OSELTAMIVIR IN LETHAL H5N1 IN VIVO MODEL	Elena A.Govorkova, et al	Bird flu:The first pandemic of the 21st century-A central for antivirals (2006.1.19-20)
9	Antivirals for influenza in healthy adults:systematic review	T Jefferson, et al	Lancet 2006. 1. 19
10	A型B型インフルエンザ感染症に対す るオセルタミビルと各種漢方薬併用 療法について	会田 秀介 他	第23回日本東方医学会(2006.2.4,5)
11	タミフル使用後の小児死亡例の検討 (米国FDAの問題点-それを根拠とし た小児科学会の見解は再検討を要す る	浜 六郎 他	大阪小児科学会誌 2006;23(1):12
12	タミフルの害反応:低体温について	林 敬次 他	大阪小児科学会誌 2006;23(1):13

13	ノイラミニダーゼ阻害薬耐性B型インフルエンザウイルスの伝播	畠山 修司 他	第80回日本感染症学会総会・学術講演会, 演題集p251
14	4インフルエンザシーズンにおける小児インフルエンザ患児へのOseltamivir治療効果	佐藤 牧 他	第80回日本感染症学会総会・学術講演会, 演題集p250
15	ノイラミニダーゼ阻害薬耐性インフルエンザウイルス感染患者の臨床経過	三田村 敬子 他	第80回日本感染症学会総会・学術講演会, 演題集p252
16	リン酸オセルタミビル (タミフル) の使用実態調査	吉嶋はるみ 他	日本社会薬学会第25年会抄録p99
17	香川小児病院重症心身障害児(者)病棟におけるインフルエンザ流行予防対策の現状と課題—2003/2004と2004/2005シーズンの状況から—	樋口智津 他	医療 2006;60(11):685-689.
18	社内資料		DRUG SAFETY REPORT No. 1023229
19	社内資料		DRUG SAFETY REPORT No. 1023232
20	Anti-Influenza prodrug Oseltamivir is activated by carboxylesterase human carboxylesterase 1, and the activation is inhibited by antiplatelet agent clopidogrel.	Deshi shi, et al.	The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2006;319(3):1477-1484

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数	F-04000049	第2報	報告日 2004年09月24日	第一報入手日 2004年03月29日	新医薬品等の区分 該当なし	機構処理欄
一般的名称	1. リン酸オセルタミビル (6250021)		研究報告の公表状況	東京大学医科学研究所 河岡義裕教授；日本感染症学会総会 (2004年4月6日)、夕刊讀賣新聞 (2004.4.6)、Japan Medline (04.4.7)、朝日新聞 (04.4.7)、日本経済新聞 (04.4.7) Maki Kiso, Keiko Mitamura, Yuko Sakai-Togawa, Kyoko Shiraiishi, C hiharu Kawakami, Kazuhiro Kimura	公表国 日本	番号 1
販売名 (企業名)	1. タミフル (625002101) (CHUGAI)					
研究報告の概要	<p>要点 (乳幼児を対象にリン酸オセルタミビル投与で耐性ウイルスが高率で発現)</p> <p>2002/2003のインフルエンザシーズン中にA型インフルエンザに罹患した子供の患者 (生後2か月-14歳；平均2.7歳) を対象にリン酸オセルタミビルを3日-5日間投与し、治療前と治療後に分離したウイルスを分析した。その結果、33人中、9人 (全て3歳以下) のウイルスが治療後に耐性になっていることが判明した。</p> <p>この耐性ウイルスは治療開始後4-8日後に出現しており、治療前のウイルスに比べ耐性は約11万-300万倍であった。塩基配列分析の結果、耐性ウイルスはリン酸オセルタミビルの作用部位であるノイラミニダーゼの構造が変化しており、薬剤が効きにくくなっていた。</p> <p>現時点で、耐性ウイルスがどの程度の病原性を持つかは分かっていない。</p> <p>発表者は、今回の研究では3歳以下の子供が多く、インフルエンザに生まれて初めて感染した場合、ウイルスが増殖する期間が長く、耐性が出やすくなった可能性があるとしてコメントしている。</p> <p>(本発表内容は学会抄録への掲載がなかったため、新聞報道から抜粋して記載した)</p>					<p>使用上の注意記載状況・その他参考事項等</p> <p>国外及び国内臨床試験における本剤に対する耐性ウイルスの出現率は成人及び青年では0.34% (4/1,177例)、小児では4.5% (17/374例) であり、成人・青年及び小児を合わせた場合、1.4% (21/1,551例) であった。耐性ウイルスは全てA型ウイルスに由来し、B型では出現が認められなかった。耐性を獲得したウイルスでは、マウス及びフェレットにおいて著しい感染性の低下が認められ、感染部位での増殖、伝播力は極めて低いと考えられる。耐性を獲得したウイルスではノイラミニダーゼのアミノ酸変異が認められている。</p>
	<p>報告企業の意見</p> <p>今回の報告では、WHOで行っているNA阻害剤に対する耐性ウイルス発現調査の調査対象例数に従って、前回の報告の調査対象例数33人から50人に修正され、耐性発現率が18%と修正されている。著者らは、分離された耐性ウイルスの病原性、感染性に関して調べていない。耐性ウイルスが分離されたいずれの患者においても、耐性ウイルスが分離されなかった患者と同様にインフルエンザの症状は改善している。</p> <p>一方、ロシュ社では、開発時の臨床試験で本剤治療患者より分離された耐性ウイルス (今回分離された耐性ウイルスと同じArg292Lys及びG1u119Valの遺伝子変異を有する) をマウス、フェレットに実験感染させた試験を実施している。その結果、これら耐性ウイルスは原株に比べ、感染性、増殖性は著しく低下していた。また、これら耐性ウイルスを発現した患者において、インフルエンザ症状の重症化、長期化など見られなかったことより、耐性ウイルスの病原性・毒性は原株と大きく異ならないと考えた。以上のことより、現時点において耐性ウイルスが発現しても、</p>	<p>今後の対応</p> <p>本研究のサンプルサイズが50例であり、かつ対象患児の年齢が1-3歳の低年齢層が殆どであることなど本剤開発時と異なるため、発現率の増加の評価は困難であること、また、耐性ウイルスが出現した場合であっても、現時点では、臨床的に重大な結果をもたらす可能性、それが蔓延する可能性は低いと考えていることから、現時点では特に対応せず、同様の情報の収集に努める所存である。</p> <p>なお、現在市販後特別調査として、1歳以上の患者におけるタミフル耐性インフルエンザウイルス (A型またはB型) に関する調査を実施している。本調査は、調査予定症例数を400例とし、2006年6月末までを調査期間としており、結果がまとまり次第速やかに報告する所存である。</p> <p>(今回の小児試験の報告を踏まえ、本調査対象に小児 (特に低年齢層小児) を対象として増やすことも考えている。)</p>				

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数		報告日	第一報入手日	新医薬品等の区分	機構処理欄
一般的名称		研究報告の公表状況	, et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. LANCET 2004; 364: 759-65.	公表国	
販売名 (企業名)					
研究報告の概要	追加報告： 《研究報告の公表状況》 LANCET Vol. 364, Aug 28, 759-765; 2004. Y. Kawaoka et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study 【研究報告の概要】 小児50例からリン酸オセルタミビルによる治療前および治療中に採取したA型インフルエンザウイルス (H3N2) を分析した。ノイラミニダーゼおよびヘマグルチニンの遺伝子配列を決定し、ノイラミニダーゼ突然変異体のオセルタミビルカルボン酸に対する感受性について研究した。 2002年2月～3月に入院患者14例および外来患者1例から、ならびに2003年1月～2月に入院患者15例および外来患者20例から、インフルエンザウイルス分析用の検体を入手した。患者の年齢は生後2ヵ月から15.8歳までの範囲であり (中央値3.7歳)、80%が5歳未満であった。インフルエンザワクチンの接種者は50例中7例のみ (14%) であった。数名の小児は先在疾患を有していたが、免疫無防備状態の患者、またはコルチコステロイドもしくは免疫抑制薬を投与中の患者はいなかった。				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	報告企業の意見		今後の対応		
臨床的に重大な結果をもたらす可能性は低いと考えている。 一般に小児インフルエンザ感染により、ウイルス放出量が多く、またその放出期間も長いことから、耐性ウイルスの出現頻度 (分離される確率) は成人より高いことが報告されている。特に1-3歳のインフルエンザに感染歴のない低年齢層の小児患者においては、感染したウイルスに対する抗体が無いことから、ウイルス排除が速やかに行なわれず、薬剤との接触期間が長引くことにより、耐性ウイルスが分離される確率が高くなると考えられている。 また、今回発表された耐性ウイルスの出現率が開発時のデータに比べ高くなった原因としては、対象とした患者背景 (特に対象患者の年齢)、症例数の違いが可能性として上げられる。開発時の小児臨床試験では1歳から12歳の小児374人が対象になっていたが、今回の調査では生後2か					

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数		報告日	第一報入手日	新医薬品等の区分	機構処理欄
一般的名称		研究報告の公表状況		公表国	
販売名（企業名）					
研究報告の概要	<p>9例（18％）の患者から採取したウイルスのノイラミニダーゼに突然変異が検出された。このうち6例は292位（Arg292Lys）および2例は119位（Glu119Val）に突然変異が生じており、これらはオセルタミビルカルボン酸に対する耐性をしめすことが知られている部位である。他の1例の患者においては別の突然変異（Asn294Ser）が同定された。オセルタミビルカルボン酸への感受性試験によって、Arg292Lys、Glu119ValまたはAsn294Serの突然変異を有するウイルスのノイラミニダーゼは、治療前のノイラミニダーゼよりも各々、約104～105倍、500倍または300倍耐性であることが明らかになった。オセルタミビル耐性ウイルスは、投与開始後3日目までは出現せず、4日目以降に検出された。また、5日間投与を行った後でも、薬剤耐性ウイルスを放出しなかった患者の一部から103感染単位/mLを超えるウイルスが検出された。</p> <p>〈著者解釈〉 インフルエンザのオセルタミビル療法を受けた小児、特に1-3歳のインフルエンザに感染歴がないと考えられた低年齢層の小児において、オセルタミビル耐性突然変異は、従来報告されていた小児（1-12歳を対象とした集計）での発現頻度よりも高い頻度で出現する。さらに、オセルタミビルを5日間投与した後でも、一部の小児において少量のウイルス放出例がみられ、これらの患児からウイルス伝播が起こる可能性も考えられた。</p>				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	報告企業の意見	今後の対応			
<p>月から15.8歳の50例が対象であり、年齢の中央値は3.7歳と低年齢の小児が主であり、80％が5歳以下であった。実際に耐性ウイルスが出現した症例は全て3歳以下と、この中でも低年齢層の小児のみであった。</p> <p>今回の試験で耐性ウイルスが分離された症例のいずれもインフルエンザ症状は改善されていること、また、開発時のマウス・フェレットを用いた臨床分離耐性ウイルスが原株に比べて感染性、増殖性が著しく低下していたことから、耐性ウイルスが出現した場合であっても、現時点では、臨床的に重大な結果をもたらす可能性、また、それが蔓延する可能性は低いと考えている。</p>					

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数	F-04000898	第2報	報告日 2005年02月07日	第一報入手日 2004年11月04日	新医薬品等の区分 該当なし	機構処理欄
一般的名称	1. リン酸オセルタミビル (6250021)	研究報告の公表状況	白石京子、三田村敬子、菅谷憲夫、河岡義裕、アマンタジン、オセルタミビル併用治療患者から分離されたインフルエンザウイルスの解析、第53回 日本感染症学会東日本地方会 (2004/10/21-22)	公表国 日本	番号 2	
販売名 (企業名)	1. タミフル (625002101) (CHUGAI)					
研究報告の概要	<p>問題点 (HAの各変異株について、MDCK細胞を用いてオセルタミビルに対するブランク抑制試験を行ったところ、R220Sを持つ変異株では親株とオセルタミビルに対する感受性に違いが認められた。)</p> <p>概要 目的：インフルエンザ治療には、現在アマンタジンとノイラミニダーゼ阻害剤が使用可能である。それぞれの薬剤に対する耐性ウイルスが報告されているが、今回、アマンタジンとオセルタミビル併用治療患者から分離されたウイルスを解析し、併用治療例での耐性ウイルスの発現の有無を検討。 方法：1歳7ヶ月の男児で、発熱の翌日よりアマンタジンを4日間、オセルタミビルを5日間投与し、治療開始翌日、3日後、4日後、5日後に鼻汁を採取しウイルスを分離。ウイルスRNAを抽出し、RT-PCRにより得られたHA、NA、M遺伝子をプラスミドにクローニングし、各々の塩基配列を調べた。 結果：M2蛋白質については、治療開始4日目に既知のアマンタジン耐性変異であるA30Vが認められた。HA蛋白質については、治療開始3日後にR220SとR220Gの2種類の変異が認められた。NA蛋白質については、治療開始4日後にY423F変異が認められた。NAにY423Fを持つ株は、親株と比較してNAの活性が著明に低下していた。HAの各変異株について、MDCK細胞を用いてオセルタミビルに対するブランク抑制試験を行ったところ、R220Sを持つ変異株では親株とオセルタミビルに対する感受性に違いが認められた。</p>					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等 耐性については添付文書の薬効薬理の項下記の通り記載している。 耐性 国外及び国内臨床試験における本剤に対する耐性ウイルスの出現率は成人及び青年は0.34% (4/1,177例)、小児では4.5% (1/551例)であった。耐性ウイルスは全A型ウイルスに由来し、B型では出現が認められなかった。耐性を獲得したウイルスは、マウス及びフェレットにおいて著し感染性の低下が認められ、感染部位での殖、伝播力はきわめて低いと考えられる耐性を獲得したウイルスでは、ノイラミダーゼのアミノ酸変異が認められている
	報告企業の意見	今後とも同様の研究情報の収集に努め評価していく。				
今回報告されたNA変異株はNA活性が著明に低下しているため、増殖力・感染力も低下していると考えられる。したがって、伝播力および臨床への影響は低いと考えられる。HA変異株については今回の結果はMDCK細胞上でのことであるためヒトへの影響及び本剤への耐性についても評価できない。						

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数		報告日	第一報入手日	新医薬品等の区分	機構処理欄
一般的名称		研究報告の公表状況		公表国	
販売名（企業名）					
研究報告の概要	<p>[考察] アマンタジンとオセルタミビル併用治療患者において、既知のアマンタジン耐性変異株、NA変異株、HA変異株が検出された。NA変異株は、NA活性が著明に低下しておりノイラミニダーゼ阻害剤の影響を受けにくい株であると考えられる、また、HA変異株は、親株と比べてMDCK細胞でオセルタミビルに対する感受性に違いがみとめられ耐性株である可能性が示唆された。</p>				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	<p>2004年12月20日に担当医に訪問調査を行った。</p> <p>【症例】 タミフルが治験のころの症例で、細菌による肺炎を起こし入院、肺炎が治らないうちにfluに院内感染したためアマンタジンとタミフルを併用。インフルエンザAでH3N2。症状の再増悪、発熱もなく回復。鼻汁採取の結果、HA蛋白質は治療開始3日目にR220SとR220Gの2種類に変異が認められ、NA蛋白質では治療開始4日目にY423Fに変異が認められた。</p> <p>【NA変異株】</p>				
報告企業の意見			今後の対応		

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数		報告日	第一報入手日	新医薬品等の区分	機構処理欄
一般的名称		研究報告の公表状況	公表国		
販売名（企業名）					
研究報告の概要	<p>今までにない新しい変異株。活性がほとんどなくinhibition assayができない程度。活性が検出できないぐらい低下していることから、その分増殖力も低いと考えられるが、動物での感染力、増殖力の実験を行っていないことから、現時点では正確な評価はできない。</p> <p>【HA変異株】</p> <p>現在、HA変異株を証明する方法が確立されていないため評価できない。また、今回の研究ではMDCK細胞上での耐性株の評価であり、ヒトの細胞上のことではないためヒトへの影響は正確にはわからない。しかし、HA変異株のNA阻害剤への影響に関する報告もあるので、NA活性への影響はあると考えた方がよいと思われる。</p> <p>【耐性ウイルスの伝播力および臨床への影響について】</p> <p>臨床への影響については、今回耐性株が認められらのはMDCK細胞上でありin vitroからの類推でしかないため、ヒトの細胞上で見ない限りは問題があるかどうかははっきり言えない。NA活性がないので増殖力・感染力は低い可能性がある。ただし、一つの可能性として臨床的に問題が示唆されると考ておき、研究（調査）を続けるべきである。</p>				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	報告企業の意見	今後の対応			

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数	F	第1報	報告日 2005年03月31日	第一報入手日 2005年03月01日	新医薬品等の区分 該当なし	機構処理欄 番号 3
一般的名称	1. リン酸オセルタミビル (6250021)		研究報告の公表状況	Rokuro Hama. New type of influenza a-related encephalopathy or new adverse drug reaction?. British Medical Journal 2005 Feb 28: URL: http://bmj.bmjournals.com/cgi.eletters/328/7433/227	公表国 日本	
販売名 (企業名)	1. タミフル (625002101) (CHUGAI)					
研究報告の概要	<p>問題点 (インフルエンザ治療にオセルタミビルを服用後、睡眠中に突然死をした場合には薬剤と関連があるかもしれない。)</p> <p>筆者は以下の内容の報告を引用し、インフルエンザ治療にオセルタミビルを服用後、睡眠中に突然死をした場合には薬剤と関連があるかもしれないと述べている。</p> <p>(1) 普段健康な小児の突然死が2002-03のインフルエンザシーズンに米国で報告された。米国疾病監視センター (CDC) はインフルエンザ関連の重篤例および死亡例について2003年10月から開始し、2003年10月から2004年1月までに93人の小児およびティーンエイジャー例 (死亡例) が報告された。93人の年齢の中央値は4歳、(4週~17歳)、5歳未満が55人 (59%)、6ヶ月~2歳未満が24人 (26%) であった。合併症の有無が判明した76人中41人 (54%) は基礎疾患のない子であった。また、死亡場所の判明していた55人中15人 (27%) は自宅で死亡していた。</p> <p>(2) 塩見は、2002-03年のシーズンにインフルエンザに罹患し突然死した日本人の子6人を報告した。全員が睡眠中に死亡、3人は午睡中、3人は夜間の睡眠中であった。6人中解剖された4人は全員、脳が浮腫状であった。これらの点から塩見は新型のインフルエンザ関連脳症として「脳浮腫型: ABS型」を提唱している。6人中、5人が3歳以下であり、その5人中4人がオセルタミビル (タミフル) の初回分を服用後に睡眠中に死亡した [4]。1人はアマンタジン服用し、1人は薬剤を服用していなかった。1人の子は、1回目のタミフルを服用し2時間後の午睡の間</p>					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
						<p>使用上の注意記載状況</p> <p>その他の注意</p> <p>(7) 幼若ラットの単回経口投与毒性試験において、7日齢ラットでは1000 mg/kg で3/14例、700 mg/kg で2/14例の死亡例があったが、14日齢のラットではいずれの用量においても死亡例はみられなかった。</p> <p>(8) 幼若ラットの単回経口投与トキシコキネティクス試験において、7日齢、14日齢、24日齢、42日齢ラットに1000 mg/kg 投与し、7日齢で7/56例、14日齢で1/28例の死亡例がみられたが、24日齢、42日齢のラットではいずれも死亡例はみられなかった。オセルタミビルの脳での暴露量は、42日齢のラットと比較して7日齢では1500倍、14日齢では650倍と高かったが、24日齢では2倍程度であった。</p>
報告企業の意見			今後の対応			
<p>日本でのインフルエンザ発症後突然死となった患者の中には、本剤を使用していないケースも含まれている。塩見先生はタミフルとの因果関係についても否定していることから、現時点では本剤と睡眠中の突然死についての因果関係はないと考える。</p>			<p>前臨床試験の情報については、すでに使用上の注意を改訂、記載している。今後とも突然死を含め、副作用の発現について注意して情報を収集し、評価していく。</p>			

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数		報告日	第一報入手日	新医薬品等の区分	機構処理欄
一般的名称		研究報告の公表状況			公表国
販売名(企業名)					
研究報告の概要	<p>に死亡しているのが発見された。</p> <p>(3)米国のオセルタミビルの新薬承認審査報告書(BPCA Executive Summary of oseltamivir)では、2000年7月15日に申請されたデータで、7日例の離乳前のラット脳内の、オセルタミビルの最高濃度(Cmax)と濃度曲線下面積(AUC)は42日齢(成熟)ラットの1500倍以上(Cmaxは3000倍)であった。</p> <p>(4)また、ロシュ社では、脳中の濃度が上昇したのは、血液-脳関門(BBB)が未熟であるせいであり、1歳以上の小児や成人への使用には影響しないと言っている。</p> <p>(5)日本の新薬承認情報集(承認申請概要:NAP)では、7日例のラットに経口で1000mg/kgを投与した場合、初回投与で24匹中18匹(雄8匹雌10匹)が雄の2匹を除いて全例、7時間以内に死亡した。チアノーゼが6例に認められたが、剖検では何の異常も認められなかった。別の実験では、700mg/kg群の14匹中2匹、1000mg/kg群の3匹が死亡した。死亡例も含め、700mg/kg群では、14匹中6匹、1000mg/kg群では14匹中12匹で体温が低下し、自発運動が減少し、呼吸が緩徐で、不規則になった。対照群と500mg/kg群ではこうした症状は認められなかった。1000mg/kg群では、振戦や虚脱も認められた。</p>				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	報告企業の意見	今後の対応			

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数		報告日	第一報入手日	新医薬品等の区分	機構処理欄
一般的名称		研究報告の公表状況		公表国	
販売名（企業名）					
研究報告の概要	<p>少なくとも、インフルエンザ治療にオセルタミビルを服用後（特に最初の服用後）、睡眠中に突然死をした場合には薬剤と関連があるかもしれないことを銘記しておくべきである。このような例を経験した場合には、害反応（すなわち、薬剤との関連が否定できない有害事象）として報告すべきであり、薬剤との無関係な有害事象に分類して、報告から除外するというようなことを決してすべきでない。</p>				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	報告企業の意見	今後の対応			

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数	F	第1報	報告日 2005年08月10日	第一報入手日 2005年07月26日	新医薬品等の区分 該当なし	機構処理欄 番号 4
一般的名称	1. リン酸オセルタミビル (6250021)		研究報告の公表状況	森 雅亮, 矢崎 茂義, 勝呂 宏, 横田 俊平. 2003~2004年シーズンにおける横浜市における1歳未満インフルエンザ・ウイルス感染児に関する検討-抗ウイルス薬の投与およびその有害事象の発現状況-. 小児感染免疫 2005. 7;17(2):87-93/S68 (ISSN:0917-4931)	公表国 日本	
販売名 (企業名)	1. タミフル (625002101) (CHUGAI)					
研究報告の概要	問題点 (インフルエンザを発症した10ヶ月の男児にタミフル投与したところ有害事象として痙攣 (重度) が発現)					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	<p>2003~2004年シーズンにおける横浜市内の1歳未満インフルエンザ・ウイルス感染児について、抗ウイルス薬の投与状況および投与後の有害事象の発現状況を後方視的に検討した。検討症例は144例で、抗ウイルス薬が処方された99例 (68. 8%) ではオセルタミビル、アマンタジンとも有害事象が1例ずつ報告されたが、薬剤の副作用とは考えにくかった。</p> <p>オセルタミビル投与での有害事象発現症例： 10ヶ月の男児がH16年2月14日インフルエンザ発症を発症した。同日、近医でインフルエンザA型と診断され、オセルタミビル4. 1mg/kg/日を5日分、処方された。2月16日痙攣、意識障害にて、2月17日紹介入院となり、CT、MRIにて左頭頂〜後頭部に病変 (+)、右片麻痺のため、インフルエンザ脳症と診断された。 入院時血液検査：WBC 7310, Hb 11. 5, Plt 19. 7万, AST 65, ALT 26, LDH 391, NH3 30, CRP 0. 1, Na 135, Cl 101 重症度は重度であったが軽快を見た。 薬剤との因果関係は否定しきれないが、主治医の判断では抗ウイルス薬の副作用とは考えられなかった。</p>					使用上の注意記載状況 痙攣：＜重大な副作用＞記載済
報告企業の意見			今後の対応			
本報告は、横浜市内の関連病院にて2003-2004シーズンに本剤を含む抗ウイルス薬を使用した1歳未満の患者99例 (本剤投与患者73例) を対象とした後方視的調査である。その中で本剤使用例において、痙攣を発現した1例が報告されたものであり、著者は事象と本剤の関連性を完全には否定していない記述である。一方、本症例を報告した主治医に訪問調査を行ったところ、主治医は痙攣と本剤との因果関係が無いとの回答を得ている。本報告の中でも主治医の判断では抗ウイルス薬の副作用とは考えられなかったと記述されており、弊社としてもインフルエンザ脳症と考えるが、1歳未満への本剤投与に関する情報であることから、安全対策上本報告を行うものである。			今後とも同様な論文報告を収集し評価していく。			

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数	F	第1報	報告日 2005年11月08日	第一報入手日 2005年10月17日	新医薬品等の区分 承認2年以内	機構処理欄
一般的名称	1. リン酸オセルタミビル (6250021)		研究報告の公表状況	Q. Mai Le, Maki Kiso, Kazuhiko S omeya, Yuko T. Sakai, T. Hien Nguy en, Yoshihiro Kawaoka, et al. BR IEF COMMUNICATIONS AVIANFLU Iso lation of drug-resistant H5N1 vi rus. Nature. 2005;437:1108 JAPIC Daily Mail No.1084 (2005. 10.17)	公表国 ベトナム	番号 5
販売名 (企業名)	1. タミフル (625002101) (CHUGAI)					
研究報告の概要	<p>要点 (ベトナム人の少女からオセルタミビルに耐性を示すH5N1型ウイルスが分離された。)</p> <p>H5N1型インフルエンザウイルス (A/Hanoi/30408/2005) は、2005年2月27日に14歳のベトナム人少女 (症例1) から分離された。症例1は、家禽類との直接的な接触歴がなかったが、H5N1型ウイルス感染が実証された21歳の兄 (症例2) の看護をしていた。</p> <p>症例2は2月8日、病気にかかった鳥を食べ、2月14日に39.5℃の熱と咳が出て、2月20日に病院で肺炎と診断された。21日にハノイの病院に入院し、オセルタミビルの治療的投与 (1回75mg1日2回を7日間) を受けた。23日にH5N1型ウイルス感染が確認され、その後回復し、5月13日に退院した。</p> <p>症例1は兄を2月14日から21日まで家で看病していた。22日に軽い咳と熱が出たため、24日にオセルタミビルを予防的投与 (1回75mg1日1回を2月24日から27日まで) を受けた。24日は軽い咳で熱はなかった。27日に39℃の高熱と激しい咳が出てウイルスが検出された。28日からオセルタミビルの治療的投与 (1回75mg1日2回を7日間) を受け、3月14日に退院した。</p> <p>兄のウイルスのノイラミニダーゼ遺伝子は、少女のウイルスのクローン1と同一であった。また、兄のウイルスのヘマグルチニン遺伝子は、271位のヌクレオチド変化を除き、少女のウイルスのクローン2および9と同一であった。少女に家禽類との接触歴がないことに加えて、この2症例の感染時期からウイルスは兄から妹へ感染した可能性が持ち上がっている。</p>					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	報告企業の意見	<p>報告企業の意見</p> <p>今回は1例の患者の報告であり、耐性ウイルスの増殖力・感染力は評価しがたいが、少女はタミフル耐性ウイルスを生じながらもタミフルの治療的投与後に回復しているため、現時点では伝播力および臨床への影響は少ないと思われる。</p> <p>タミフルの予防的投与は添付文書でインフルエンザ感染症患者に接触後、2日以内に投与するように注意している。しかし、兄は2月14日に高熱と咳があり、インフルエンザの発症が考えられるが、少女がタミフルの予防的投与を開始したのは10日後の2月24日からであり、しかも2月22日から軽度の咳・発熱を呈していたことから予防的投与が適切かつ有効であったかどうかは不明である。</p>				
	<p>今後の対応</p> <p>今後とも同様の研究情報の収集に努め評価していく。</p>					<p>耐性については添付文書の薬効薬理の項に下記の通り記載している。</p> <p>耐性 国外及び国内臨床試験における本剤に対する耐性ウイルスの出現率は成人及び青年では0.34% (4/1,177例)、小児では4.5% (21/1,551例) であった。耐性ウイルスは全てA型ウイルスに由来し、B型では出現が認められなかった。耐性を獲得したウイルスでは、マウス及びフェレットにおいて著しい感染性の低下が認められ、感染部位での増殖、伝播力はきわめて低いと考えられる。耐性を獲得したウイルスでは、ノイラミニダーゼのアミノ酸変異が認められている。</p>

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数		報告日	第一報入手日	新医薬品等の区分	機構処理欄
一般的名称		研究報告の公表状況		公表国	
販売名（企業名）					
研究報告の概要	<p>2月27日に症例1から採取した検体から分離されたウイルスをポリメラーゼ連鎖反応により増幅した後、直接シーケンスしたところ、一部のウイルス集団においてそのノイラミニダーゼ蛋白274位のヒスチジンからチロシンへの置換（H274Y）が認められた。この変異はオセルタミビル耐性をもたらす。同研究グループはウイルスのオセルタミビルカルボキシレート（活性型オセルタミビル）に対する感受性を検定し、この分離株ではノイラミニダーゼ活性の50%阻害に必要な用量（IC50）が90 nMであったことがわかった。この用量は、オセルタミビル感受性ウイルスのIC50（0.1 -10nM）を上回る。次にウイルスをplaque-purifyした。得られたプラークから無作為に選別した10株のウイルスクロウンをオセルタミビルに対する反応に従って3つのグループに分類した。6株は高度オセルタミビル耐性（IC50>763 nM）、3株は軽度耐性（IC50 7.1~12.5nM）、1株は高度感受性（IC50=0.6 nM）であった。高度耐性ウイルスはノイラミニダーゼの274位にチロシンがあるのに対し、軽度耐性ウイルスは294位にセリンがあった。</p> <p>研究グループはフェレットにおいて高度オセルタミビル耐性クローン（H274Y、クローン9）およびオセルタミビル感受性クローン（H274、クローン7）の増殖を検討した。ウイルス力価はオセルタミビル感受性ウイルスを感染させた動物において高かった（P=0.00099；二元配置反復測定ANOVA）。オセルタミビル投与により薬剤感受性ウイルスを感染させた動物におけるウイルス力価は低下した（P=0.048、Studentのt検定）が、耐性ウイルスを感染させた動物では低下は認められなかった（P=0.23、Studentのt検定）。しかし、高度オセルタミビル耐性ウイルスクロウンを含めすべてのウイルスクロウンは、もう1つのノイラミニダーゼ阻害剤であるザナミビル感受性であった（IC50 0.5 -3.1 nM）。</p>				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	報告企業の意見	今後の対応			

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数		報告日	第一報入手日	新医薬品等の区分	機構処理欄
一般的名称	研究報告の公表状況			公表国	
販売名（企業名）					
研究報告の概要	M)。フェレットではザナミビル投与によりオセルタミビル感受性ウイルス (P=0.0000019、Studentのt検定) またはオセルタミビル耐性ウイルス (P=0.018、Studentのt検定) を感染させた動物におけるウイルス力価の低下が認められた。				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	<p>研究グループはウイルスがin vitroで様々な構造のシアリルグリコポリマー（宿主細胞表面受容体に類似する）に結合する機序を検討した。2種類のウイルスクローン（クローン7および9）による結合と、鳥インフルエンザウイルス（A/duck/Mongolia/301/2001）および別のヒトインフルエンザウイルス（A/Kawasaki/1/2001）による結合とを比較した。2つのH5N1クローンは -2,3-架橋ポリマーおよび -2,6-架橋ポリマー（結合率は低い）に結合することがわかった（クローン7;クローン9）。A/duck/Mongolia/301/2001ウイルスも -2,3-架橋ポリマーに結合するが、-2,6-架橋ポリマーには全く結合しないことがわかった。A/Kawasaki/1/2001ウイルスは -2,6-架橋ポリマーに強力に結合するが、-2,3-架橋ポリマーへの結合は弱かった。このH5N1型ウイルスクローンの広範な結合特性は、ヒト宿主における順応度に反映されているのかもしれない。</p> <p>研究グループの知見によると、本件は1例の患者から分離したウイルスに基づくものであるが、H5N1型インフルエンザ流行の場合にオセルタミビルだけでなくザナミビルも備蓄することが有用であるという可能性を指摘するものである。また、ノイラミニダーゼ阻害薬を投与した患者から分離されたH5N1株において、薬剤耐性の出現を監視する重要性を強調している。</p>				
報告企業の意見			今後の対応		

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数	F	第1報	報告日 2005年12月27日	第一報入手日 2005年11月28日	新医薬品等の区分 該当なし	機構処理欄
一般的名称	1. リン酸オセルタミビル (6250021)		研究報告の公表状況	Declan Butler. Wartime tactic doubles power of scarce bird-flu drug. Nature 2005.11;483(3):6 G. Hill, T. Cilar, C. Oo et al: THE ANTI-INFLUENZA DRUG OSELTAMIVIR EXHIBITS LOW POTENTIAL TO INDUCE PHARMACOKINETIC DRUG INTERACTIONS VIA RENAL SECRETION-CORRELATION OF INVIVO AND IN VITRO. Drug Me	公表国 アメリカ	番号 6
販売名 (企業名)	1. タミフル (625002101) (CHUGAI)					
研究報告の概要	要点 (1. タミフルとプロベネシド併用によりタミフルの血中濃度が高くなり、半分のタミフル投与量でインフルエンザが治療できる可能性がある。2. タミフルの腎排泄における薬物相互作用は非常に弱い、プロベネシドにより腎排泄が高度に阻害され、AUCが約2.5倍高くなる。)		使用上の注意記載状況・その他参考事項等		タミフルとプロベネシドとの薬物相互作用：添付文書【薬物動態】に記載済み。オセルタミビルは尿酸排泄促進薬のプロベネシドとの併用により腎クリアランスの下、AUC _{0-∞} 及びC _{max} の約2倍の増加が認められた。このことはアニオン型輸送過程を経て腎尿細管分泌されるオセルタミビル同経路で排泄される薬剤との併用により合的相互作用に生じる可能性を示唆している。しかし、この競合による薬物動態の割合は、投与量の調整が必要であると臨床的に重要ではない。	
	<p>【Nature】 タミフルとプロベネシドの併用は、タミフル単独投与に比ベタミフルの血中濃度が2倍ほど高まる。その理由はプロベネシドがタミフルの尿への排泄を抑制するためである。タミフルとプロベネシドとの併用により、タミフルは半分の投与量で患者を治療できる可能性が考えられる。プロベネシドのこの効果は抗生物質の効力アップにすでに用いられている。</p> <p>【Drug Metab Dispos】 オセルタミビルは活性体[3R, 4R, 5S]-4-acetoamono-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)-1-carboxylate phosphate (Ro64-0802) のエステル化されたプロドラックであり、インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを強く選択的に阻害する。オセルタミビルは肝カルボキシエステラーゼによりRo64-0802に迅速に加水分解され、それ以上は代謝されずに糸球体濾過を受け、尿細管から分泌される。オセルタミビルの腎での薬物-薬物相互作用の程度を評価するために、in vitroおよびin vivoの研究を実施した。健常人を対象にオセルタミビル単独あるいはオセルタミ</p>					
報告企業の意見			今後の対応			
Natureに記載された記事からは、タミフルとプロベネシド併用によりタミフルの血中濃度が高くなり、半分のタミフル投与量でインフルエンザが治療できる可能性があるが、インフルエンザを対象とした臨床試験が実施されていないため併用効果は評価できない。 Natureの記事に引用されたDrug Metab Dispos論文内容であるタミフルがプロベネシドにより腎排泄が阻害され血中濃度が上昇するとの試験結果はすでにタミフルの添付文書の【薬物動態】に記載と同様の内容であり、改めて薬物相互作用を検討する必要はない。			今後とも同様な報告の収集に努め、評価していく。			

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数		報告日	第一報入手日	新医薬品等の区分	機構処理欄
一般的名称		研究報告の公表状況	tab Dispos 2002;30:13-19	公表国	使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
販売名（企業名）					
研究報告の概要	<p>ビルとプロベネシド、シメチジンおよびアモキシシリンの併用投与のクロスオーバー試験を行った。プロベネシドはRo64-0802の腎排泄を完全に阻害しAUCを2.5倍増加させたが、シメチジンおよびアモキシシリンでは相互作用が観察されなかった。Ro64-0802は有機アニオンの経路で分泌されることをこれらのin vivoデータは示したが、Ro64-0802はアモキシシリンの腎排泄は抑制しなかった。in vitroでのヒトの腎のアニオントランスポーター1 (hOAT1) に対するRo64-0802の作用はチャイニーズハムスター卵巣細胞のhOAT1で確認されている。hOAT1に対するRo64-0802の作用は弱く、hOAT1を介するp-アミノ馬尿酸 (PAH) のトランスポートを非常に弱くしか抑制しないことが見出された。Ro64-0802はhOAT1を介するアモキシシリンの薬物輸送を抑制しなかった。対照的に、プロベネシドはhOAT1によるPAH、Ro64-0802およびアモキシシリンの薬物輸送を強く阻害した。これらのin vitroで観察されたことはin vivoのデータと一致しており、このような薬物相互作用を評価するためのin vitro系の有用性が確認された。この研究は、腎尿細管でのhOAT1への作用から、オセルタミビルとの薬物相互作用が弱いことを示した。</p>				
報告企業の意見		今後の対応			

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数	F	第1報	報告日 2005年12月27日	第一報入手日 2005年12月21日	新医薬品等の区分 該当なし	機構処理欄 番号 7
一般的名称	1. リン酸オセルタミビル (6250021)		研究報告の公表状況	De Jong, Thanh TT, Khanh TH, Vo Minh Hien, Gavin J.D. Smith, Nguyen Vinh Chau et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A(H5N1) infection. N Engl J Med. 2005;353:2667-72.	公表国 ベトナム	
販売名 (企業名)	1. タミフル (625002101) (CHUGAI)					
研究報告の概要	<p>要点 (8例のベトナム人のA/H5N1インフルエンザウイルス感染症患者においてタミフルを投与した2例で耐性ウイルスが出現し死亡した。特に、発症後48時間以内にタミフルを投与した症例で耐性ウイルスが出現し死亡した。A/H5N1インフルエンザでは承認された投与量、投与期間では耐性ウイルスが出現するのかもしれない。)</p> <p>オセルタミビル治療抵抗性のA(H5N1)感染 ベトナム人患者8例中2例がタミフル治療に抵抗したとの緊急報告である。 症例1は13歳の少女で1日間の咳と発熱があり、タミフルの標準的な投与量 (75mg BID) と推奨されている投与期間 (5日間) により早い段階 (48時間以内) で治療が行われた。患者は入院から3日間は安定した症状であったが、4日目以降は症状が悪化した。患者の呼吸状態は酸素吸入治療を行っているにもかかわらず悪化した。タミフル投与終了後2日目の入院7日で患者は死亡した。 A(H5N1)インフルエンザ感染は入院時の咽頭スワブからの検体で診断された。このウイルスサンプルからシーケンスデータは得られていない。ウイルスのノイラミダーゼ解析はタミフル投与4日目に咽頭から得られたスワブ検体で行われた。このサンプルのウイルスは野生株と変異株 (H274Y) の混合であった。ノイラミダーゼ遺伝子のH274Y変異株はタミフルに対して高度の耐性であった。7日目に得られたサンプルの解析から変異株が持続し、4日目から7日目の間、ウイルス量は増えていることが示された。 18歳の症例4は両側の肺炎が6日間続いていた。推奨用量および期間によるタミフル治療は酸素投与と共に行われた。4日間の酸素投与を行っ</p>					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	<p>添付文書記載状況 【薬効薬理】 4. 耐性 国外及び国内臨床試験医における本剤による耐性ウイルスの出現率は成人及び小児では0.34% (4/1,177例)、小児では4.5% (1/374例) であり、成人・青年及び小児を合わせた場合、1.4% (21/1,551例) である。耐性ウイルスは全てA型ウイルスに由来し、B型では出現が認められなかった。性を獲得したウイルスでは、マウスおよびフェレットにおいて著しい感染性の低いと認められ、感染部位での増殖、伝播力も低く認められる。耐性を獲得したウイルスでは、ノイラミダーゼのアミノ酸変異が認められている。</p>					
報告企業の意見			今後の対応			
<p>A/H5N1インフルエンザウイルス感染患者に対してタミフル75mg×2/5日間の投与を行ったが8例中2例に耐性ウイルスが出現し、死亡したとの報告であるが、1例は罹患から治療開始までに6日以上要しており、治療開始時期に問題があったと考えられる。 一方、13歳の少女は罹患後48時間以内にタミフル治療が開始されたにもかかわらず死亡している。しかし、1例のエピソードであり、耐性ウイルスと死因との関連性も明らかでないことから、現時点ではA/H5N1インフルエンザに対する承認されたタミフルの投与量および投与期間が適切でないとは言えないと考えている。</p>			今後とも情報収集に努め、的確に判断していく。			

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数			報告日	第一報入手日	新医薬品等の区分	機構処理欄
一般的名称			研究報告の公表状況	公表国		
販売名（企業名）						
研究報告の概要	<p>たが呼吸器症状は進行し入院15日目に死亡した。</p> <p>タミフル投与前および投与2日後に得たスワブのウイルスRNAシーケンスは野生株のウイルスのみの存在であった。しかしながら、8日後に得られたサンプルでのシーケンスではH274Y変異ウイルスの存在が明らかになった。野生型ウイルスも同じサンプル中に少量存在した。2日後から8日後までのサンプルでのシーケンスは行っていない。</p> <p>A(H5N1)耐性ウイルスの検出は意外な事ではなく、これまでも臨床報告がある。A/H1N1 H274Y変異株はタミフルで治療したA/H1N1ウイルス感染小児の16%で検出されている。A/H5N1感染患者の治療における耐性ウイルスの出現頻度は少数のデータしか無いので確かではない。しかしながら、A/H1N1感染で観察されるより少ないようである。</p> <p>タミフル耐性のA/H5N1ウイルスの出現の臨床的重要性はまだ明確ではない。症例1は推奨されている比較的高用量(>2mg/kg)のタミフルで発症48時間以内に治療されたが、この患者での臨床的な悪化は至適用量ではないとか治療が遅かったということに起因するものではない。薬剤耐性ウイルスの出現が治療の失敗の原因であるようだ。症例4での死因とウイルス耐性との直接的な関連性は明らかでない。なぜならば、耐性ウイルスは発症後14日後に検出され、上部呼吸器官でのウイルス存在と治療との関連性はわかっていない。</p>					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	報告企業の意見	今後の対応				

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数	F	第1報	報告日 2006年01月27日	第一報入手日 2006年01月19日	新医薬品等の区分 該当なし	機構処理欄
一般的名称	1. リン酸オセルタミビル (6250021)		研究報告の公表状況	Elena A. Govorkova, Robert G. Webster. EVALUATION OF ASELTAMIVIR IN LETHAL H5N1 IN VIVO MODEL. Bird flu; The first pandemic of the 21st century - A central focus for antivirals. Jan 19-20 2006.	公表国 アメリカ	番号 8
販売名 (企業名)	1. タミフル (625002101) (CHUGAI)					
研究報告の概要	<p>要点 (強毒性インフルエンザウイルスH5N1感染に対するタミフルの予防効果を動物実験で試験した。1.0および10mg/kg/日、8日間投与でそれぞれ60%、80%の生存率をもたらされたが、ヒトでの最も効果的な投与方法の検討が必要である。)</p> <p>感染者で高い致死率をもたらすアジアでのトリH5N1インフルエンザウイルスのヒトへの直接感染は疾患コントロールのための最適な方法を見極める緊急性を高めている。我々はマウスおよびフェレットにおいて、ノイラミニダーゼ (NA) 阻害薬タミフルの強毒性A/Vietnam/1203/04 (H5N1) に対する効果を評価した。我々が見出したウイルスの多臓器向性、高い増殖性、および中枢神経毒性が動物実験モデルにおいてH5N1/04ウイルスが強い致死性を示す原因であることを示唆した。H5N1ウイルスの強毒性はNA阻害薬に対するin vitroおよびin vivoでの感受性の完全な欠除に起因している。マウスにおけるA/Vietnam/1203/04 (H5N1) ウイルスの5MLD50の鼻腔摂取に対し、オセルタミビルの予防投与の効果は用量依存的であった (P<0.01)。オセルタミビルは10mg/kg/日、5日間投与され、肺のウイルス量を有意に減少させ (P<0.05)、50%生存であった。致死的な感染に対する抗ウイルス効果は、1.0および10mg/kg/日、8日間投与で肺および脳のウイルス量を減少させ、それぞれ60%、80%の生存率をもたらした (P<0.05)。薬剤耐性ウイルスは検出しなかった。フェレットにおいて、ウイルス接種4時間後にオセルタミビル5mg/kg/日、5日間の経口投与は発熱を抑制し、体重減少を減少し、上気道でのウイルス増殖を抑制し、もっとも重要なことだが、致死性のH5N1感染からフェレットを完全に守った。シークエンス解析は治療後のNAあるいはHA1のアミノ酸配列の変化が無いことを示した。これらの結果はオセルタミビルが哺乳類のH5N1での死亡を防御できることを示唆したが、強毒性インフルエンザウイルス感染に対する最も利益の高い防</p>					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
報告企業の意見			今後の対応			
<p>実験動物モデルでの強毒性インフルエンザウイルスH5N1感染に対するタミフルの予防効果を検討した研究報告であるが、あくまでも動物での成績であり、ヒトに外挿できるものではないが、より有効性の高い投与方法の検討が必要と考えられる。</p>			<p>今後とも強毒性H5N1インフルエンザに対するタミフルの情報を収集し、評価していく。</p>			

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数		報告日	第一報入手日	新医薬品等の区分	機構処理欄
一般的名称		研究報告の公表状況		公表国	
販売名（企業名）					
研究報告の概要	御方法を決定するには更なる試験が必要である。				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	報告企業の意見		今後の対応		

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数	F	第1報	報告日 2006年02月01日	第一報入手日 2006年01月19日	新医薬品等の区分 該当なし	機構処理欄 番号 9
一般的名称	1. リン酸オセルタミビル (6250021)		研究報告の公表状況	T Jefferson, V Demiicheli, D Rivetti, M Jones, C Di Pietrantonj, A Rivetti. Antivirals for influenza in healthy adults : systematic review. Lancet 2006; 367(Issue 9507):303-313. Published Online January 19, 2006		
販売名 (企業名)	1. タミフル (625002101) (CHUGAI)					
研究報告の概要	<p>要点 (臨床論文のメタアナリシスからオセルタミビルは嘔吐を誘発し特に高齢者の予防投与では高いことが明らかになった。また著者はシーズン性のインフルエンザ治療に使うべきでなく、公衆衛生の対応を基に重大なエビデミックおよびパンデミックにのみ使用するべきであるといっている。)</p> <p>背景：抗ウイルス剤の使用はシーズン性およびパンデミックに推奨されている。我々の目的は健康人のインフルエンザに対する承認されている抗ウイルス剤の効力、有効性および安全性の証拠を吟味することであった。</p> <p>方法：2005年10月までの各種データベースを調査し、製造業者および関連する研究者にコンタクトした。有症状および無症状のインフルエンザに対する予防効果 (n=27) または治療効果 (n=27) に関する無作為比較試験を含んでいる。我々はメタアナリシスを行い、予防効果は1-相対危険率 (RR) として表現した。治療試験に対しては、矛盾する内容、規格外の報告という理由で、結果は平均またはハザード比の2つで評価した。</p> <p>発見：我々は52の無作為比較試験中51試験を用いた。アマンタジンの予防効果はA型インフルエンザで67% (95%CI : 35-76)、インフルエンザ様症例で25% (13-36)であったが、嘔吐 (OR : 2.56、1.37-4.79)、不眠、幻覚 (2.54、1.50-4.31) および副作用による中止 (2.51、1.6</p>					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
						使用上の注意記載状況 嘔吐<その他の副作用>に記載済み
	報告企業の意見			今後の対応		
<p>本論文において、タミフルの有症状インフルエンザへの有効性、鼻腔のウイルス量低下作用、下部呼吸器官の合併症予防に効果があることが確認された。本邦では迅速診断キットを用いてインフルエンザ確定診断後、本剤が投与されており、インフルエンザに対する本剤の効果が期待される。シーズン性のインフルエンザといえども生命にかかわる疾患であり、本剤で肺炎などの合併症が軽減され、発熱期間が軽減できることから、確定診断後使用し、シーズン性のインフルエンザの予後の改善を図るべきである。</p>			<p>今後とも同様な、メタアナリシスの報告を収集し評価していく。</p>			

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数		報告日	第一報入手日	新医薬品等の区分	機構処理欄
一般的名称	研究報告の公表状況		公表国		
販売名（企業名）					
研究報告の概要	<p>0-4.06) を来たした。アマンタジンは無症状のインフルエンザに対して無効であった (RR : 0.85, 0.40-1.80)。アマンタジンは治療においてプラセボに比し発熱期間を有意に短縮した (0.99日, -1.26~-0.71) が、鼻腔内A型インフルエンザウイルスの消失には無効 (0.93, 0.71-1.21) であった。少数のリマンタジンのデータは類似の効果であった。予防においてプラセボと比較し、ノイラミニダーゼ阻害剤はインフルエンザ様疾患に対して効果がなかった (経口オセルタミビル75mg/日 : 1.28, 0.45-3.66、ザナミビル10mg/日鼻腔投与 : 1.51, 0.77~2.95)。高用量は差がないように思える。有症状インフルエンザに対するオセルタミビル75mg/日の効果は61%(15-82)、150mg/日は73% (33-89) であり、ザナミビル10mg/日鼻腔投与は62%(15-83)であった。両ノイラミニダーゼ阻害剤は有症状インフルエンザに対しては効果がありそう。オセルタミビルは嘔吐を誘発し (OR : 1.79, 1.10-2.93)、特にの高用量の予防投与では高かった (2.29, 1.34-3.92)。ウイルス曝露後のオセルタミビルの予防効果は同居者で58.5% (15.6-79.6)、感染者との接触者において68% (34.9-84.2) から89% (67-97) であった。インフルエンザ例で症状発現48時間以内に投与開始した場合、症状の軽減時間のハザード比はプラセボと比較しザナミビルで1.33 (1.29-1.37)、オセルタミビルで1.30 (1.13-1.50) であった。鼻腔のウイルス量は両剤で有意に検出限界以下 (体重平均-0.62(-0.82~-0.41)) であった。150mg/日のオセルタミビルはインフルエンザ症例の下部呼吸器の合併症の予防に効果があった (OR : 0.32, 0.18-0.57)。我々はトリインフルエンザでのオセルタミビルの有効性に対する信頼できるデータを見出せなかった。</p> <p>解釈 : アマンタジンおよびリマンタジンの使用は行なうべきでない。ノイラミニダーゼ阻害剤はシーズン性のインフルエンザ治療に使うべき</p>				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	報告企業の意見	今後の対応			

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数		報告日	第一報入手日	新医薬品等の区分	機構処理欄
一般的名称	研究報告の公表状況	公表国			
販売名（企業名）					
研究報告の概要	でなく、公衆衛生の対応を基に重大なエビデミックおよびパンデミックにのみ使用すべきである。				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	報告企業の意見	今後の対応			

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数	F-05000935	第3報	報告日 2006年04月10日	第一報入手日 2006年03月01日	新医薬品等の区分 該当なし	機構処理欄 番号 10
一般的名称	1. リン酸オセルタミビル (6250021)		研究報告の公表状況	会田秀介、村上善次郎、A型B型インフルエンザ感染症に対するオセルタミビルと各種漢方併用療法について、第23回日本東方医学会 (2006. 2. 4, 5)	公表国 日本	
販売名 (企業名)	1. タミフル (625002101) (CHUGAI)					
研究報告の概要	<p>要点 (インフルエンザA型41例、B型73例にオセルタミビルと麻黄湯、葛根湯、白虎加人参湯、小青竜湯など10種の漢方薬を併用した時の安全性と各種漢方薬の有効性を検討した。インフルエンザB73例中56例が有効であり全体の有効率は76. 7%であった。オセルタミビルへの耐性が証明された。)</p> <p>インフルエンザ感染症についてはワクチンと抗インフルエンザ薬オセルタミビルの使用でかなりコントロールしやすくなっている。しかしながら早くもオセルタミビルに対する耐性を示すB型インフルエンザが現れるなど、必ずしも楽観的な現状ではない。今回オセルタミビルと漢方薬を併用したときの安全性と各種漢方薬の有効性を検討した。</p> <p>調査方法 平成16年12月から平成17年3月までに外来受診した38℃以上の発熱を呈し、鼻腔拭い液のインフルエンザ判定キットで迅速診断された症例。オセルタミビルと麻黄湯、葛根湯、白虎加人参湯、小青竜湯など10種の漢方薬を併用して2日後再診するよう指導し、解熱効果を中心に自覚症状を勘案して有効例、不十分例、無効例と分けて検討した。</p> <p>患者背景 インフルエンザA 41例 <性別> 男性：15例、女性：26例</p>					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	記載なし。					
報告企業の意見			今後の対応			
インフルエンザウイルスのタミフル投与によるB型耐性化ウイルスの出現という内容であったが報告者に確認したところ、タミフル投与後の解熱効果を評価し無効であった症例をもって耐性と表現していることが分かった。従ってタミフル耐性ウイルス発現の報告ではないので特段な問題は無いと考える。			今後とも耐性インフルエンザウイルスに関する情報の収集に努め、評価していく。			

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数	報告日	第一報入手日	新医薬品等の区分	機構処理欄
一般的名称	研究報告の公表状況	公表国		
販売名（企業名）				
研究報告の概要	<p><年齢> 0-9歳：3例、10-19歳：15例、20-29歳：2例、30-39歳：9例、40-49歳：5例、50-59歳：3例、60-69歳：1例、不明：3例 インフルエンザB 73例</p> <p><性別> 男性：49例、女性：24例</p> <p><年齢> 0-9歳：11例、10-19歳：12例、20-29歳：8例、30-39歳：13例、40-49歳：12例、50-59歳：11例、60-69歳：3例、80-89歳：1例、不明：2例</p> <p>結果 インフルエンザA型41例、B型73例にオセルタミビルと漢方薬を併用したが副作用を訴えたものはなかった。インフルエンザA型についてはほとんど有効であった。インフルエンザA型ではオセルタミビルが著効するため漢方薬と併用する必要がないほどである。インフルエンザB型については73例中56例が有効であり、17例にオセルタミビルに対して耐性が認められた。耐性が認められた症例で併用された漢方は麻黄湯4例、葛根湯9例、白虎加人参湯1例、小青竜湯1例、五虎湯1例、桂麻各半湯1例であった。インフルエンザB型ではオセルタミビルと漢方薬を併用する場合、小青竜湯ないし白虎加人参湯が好ましく、麻黄が多く含まれる葛根湯、麻黄湯に有効性が少ないように思えた。</p> <p>詳細訪問調査を行った結果、B型インフルエンザの耐性に関する担当医の見解は以下の通りであった。 担当医の見解</p>			使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	報告企業の意見	今後の対応		

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数		報告日	第一報入手日	新医薬品等の区分	機構処理欄
一般的名称		研究報告の公表状況		公表国	
販売名（企業名）					
研究報告の概要	<p>B型インフルエンザウイルス耐性に関連し、B型インフルエンザウイルスに対するin vitroでのタミフルのノイラミニダーゼ活性IC50は検討していない。</p> <p>今回の報告は臨床的にタミフルがB型インフルエンザで無効症例があることを確認したのである。in vitroで確認していないことから、厳密にはB型インフルエンザウイルスの耐性ではなく、無効例があったということである。</p>				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	報告企業の意見	今後の対応			

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数	F	第1報	報告日 2006年04月28日	第一報入手日 2006年04月12日	新医薬品等の区分 該当なし	機構処理欄 番号 11
一般の名称	1. リン酸オセルタミビル (6250021)		研究報告の公表状況	高松 勇、入江 紀夫、山本 英彦、伊集院 真知子、林 敬次、浜六郎、タミフル使用後の小児死亡例の検討 (米国FDA) の問題点—それを根拠とした小児科学会の見解は再検討を要する。大阪小児科学会誌 2006;23;(1):12-	公表国 日本	
販売名 (企業名)	1. タミフル (625002101) (CHUGAI)					
研究報告の概要	問題点 (タミフル使用後の小児死亡例に関するFDA見解、小児科学会見解は再度見直されるべきである)					使用上の注意記載状況・その他参考事項等
	<p>日本小児科学会は、昨年11月30日「日本小児科学会におけるタミフルに係わる次項についての見解」を発表し「現時点でタミフルとこれらの死亡についての因果関係が明らかなものはなかった」としている。これは、米国FDAが発表した小児死亡例についての検討（「タミフルと報告された小児死亡との間に因果関係があるとは結論づけられない」）を根拠としている。しかし、昨年11月の日本小児感染症学会で発表されたタミフル服用後に異常な行動をとり死亡した症例の新聞報道以来、診療現場でもタミフル服用後の興奮や異常行動、痙攣例などの経験が散見され、患者家族の不安は大きいものがある。そこで、我々は「FDAの小児死亡例の検討」に関して現状で入手可能な情報を基に検討を行ったので報告する。</p> <p><対象> 昨年11月18日に開催された米国の小児諮問委員会への提出資料、Memorandum (以下FDA資料)、Tamiflu Executive Summary, Hoffmann-La Roche, Inc. (以下Roche資料) に掲載された死亡例資料を検討対象とした。</p> <p><結果></p>					使用上の注意の記載状況 特になし
報告企業の意見			今後の対応			
本報告はロシュ社が規制当局へ報告したタミフル投与後の死亡症例について検討したFDAのコメントに対する意見であり、新たな知見が得られたものではない。タミフルと死亡との関連性について明確に示すものはなく、したがって現時点では安全性に関する懸念となるような問題はないと判断している。			今後とも同様情報の収集に努め評価していく。			

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数			報告日	第一報入手日	新医薬品等の区分	機構処理欄
一般的名称			研究報告の公表状況	公表国		
販売名（企業名）						
研究報告の概要	<p>FDA資料では12例の小児死亡例がRoche資料では13例の死亡例が報告されていた。以下問題点を列挙する。</p> <p>(1)FDA症例 No. 9 (14歳男性：小児感染症学会報告例)は「自殺既遂」「併用薬不明」とされていたが、家族からの情報では自殺の証拠はなく併用薬は投与されておらず、しかも解熱後の異常行動であった。Roche資料でも「自殺か事故かは不明」としていた。</p> <p>(2)FDA症例 No. 3 (4歳女性)のタミフル投与量は「不明」とされていたが、Roche資料では2g/日と過量投与とされていた。</p> <p>(3)FDA症例 No. 4 (2歳男性) No. 5 (2歳男性) No. 6 (3歳男性) No. 7 (3歳男性)は実際には和雑誌2003年に掲載済みで詳細な情報収集が可能であるのに「新聞報告」とされていた。内容的にも剖検未実施例が剖検されたように記載され未正確であった。</p> <p>(4)FDA症例No. 1の事象はアナフィラキシーショックだが経過欄にもRoche資料にも特徴的症候の記載がなかった。</p> <p>(5)Roche資料 No. 5 (8ヶ月男性)はFDA資料に掲載されていなかった。1歳未満の適応外使用での死亡例だがFDA報告では省かれていた。</p> <p><結論></p> <p>FDAの検討は、不正確な事実や不十分な事実に基づく内容、現状で詳細な情報取得が可能であるのに実施されていないなどの大きな問題点が存在することが判明した。このような不正確な事実に基づく内容、現状で詳細な情報取得が可能であるのに実施されていないなど大きな問題点が存在することが判明した。このような不正確な事実に基づく「因果関係否定」のFDA見解は再検討されるべきである。同時にそれを根拠とした小児科学会の見解は、詳細な事実把握と資料を公開した上での公正な議論に基づいて早急に再検討されるべきである。また、FDA資料</p>					使用上の注意記載状況・その他参考事項等
	報告企業の意見	今後の対応				

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数			報告日	第一報入手日	新医薬品等の区分	機構処理欄
一般的名称			研究報告の公表状況	公表国		
販売名（企業名）						
研究報告の概要	<p>に未掲載であった8ヶ月男性死亡例は、1歳未満の適応外使用であり、わが国のpost-marketing surveillance studyで把握されていた。日本小児科学会薬事委員会が発表した「タミフルドライシロップ3%の乳児への投与の安全性に関する検討（中間報告）」（日児誌108巻p1438, 2004）には死亡例の報告はない。委員会結論は「危険性は高くないと推測される」としているが、この点も早急に再検討が必要と考える。</p>					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	報告企業の意見			今後の対応		

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数	F	第1報	報告日 2006年04月28日	第一報入手日 2006年04月12日	新医薬品等の区分 該当なし	機構処理欄 番号 12
一般的名称	1. リン酸オセルタミビル (6250021)		研究報告の公表状況	林 敬次、伊集院真知子、入江紀夫、高松勇、山本秀彦、浜六郎、タミフルの害反応：低体温について、大阪小児科学会誌 2006;23;(1):13	公表国 日本	
販売名(企業名)	1. タミフル (625002101) (CHUGAI)					
研究報告の概要	<p>問題点 (タミフルによる低体温は、動物実験でも呼吸抑制による死亡の前駆ないし随伴症状として再現されており、これは呼吸抑制とともに、タミフルの強い中枢抑制作用を示している)</p> <p>わずか2%の人口の日本が累積で世界のタミフル処方数の79%を使用している。2000年に使用が始まったアメリカが19%、残りの3%がその他の全世界で使用されている。日本では子どもに47%が処方され、日本の16才未満への処方数がアメリカの19才未満の13倍である。昨年よりタミフルの致命的な害が国民に広く紹介されたが、この使用量の大きさから日本においてはじめてタミフルの害反応が顕在化したのも当然といえよう。しかし、日本小児科学会は「現時点でタミフルとこれらの死亡についての因果関係が明らかなのはなかった」とし、1才未満の乳児への使用についても曖昧な態度をとっている。浜六郎はタミフルを服用した幼児の死亡は中枢性呼吸抑制を主とする中枢抑制作用によるものであることを明らかにしてきた。他方で、体温調節中枢の異常を示す「低体温」が多数報告されている。今回われわれは、この「低体温」について検討を行ったので報告する。</p> <p><材料・方法> medline/医学中央雑誌、FDA/Roche/中外製薬/厚生労働省/医薬品医療機器総合機構/日児学会ホームページから「低体温」とそれに準ずる有害事象を検索した。</p>					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	<p>報告企業の意見</p> <p>本剤の脳内移行、中枢神経への影響については、幼若ラット(7日齢)で臨床常用量の約500倍投与した時に死亡例を認め、脳内への移行が認められているのみで、常用量で脳内への移行及び中枢抑制を起こす知見は認められていない。したがって、タミフル常用量投与で直接中枢系に作用し呼吸抑制を示すことは殆ど無いと考えている。加えて、米国のデータベースを用いた調査結果でも、タミフル投与群と非投与群で精神神経系障害の発生に差が認められていない。ロシュ社では本剤を服用した患者について日本も含めた全世界からの有害事象を収集検討している。今回の弊社からの回答は、本剤に関する全ての安全性データを再検討した結果であり、現時点では本剤の安全性に重大な問題はないものと考え</p>					
報告企業の意見			今後の対応			
<p>本剤の脳内移行、中枢神経への影響については、幼若ラット(7日齢)で臨床常用量の約500倍投与した時に死亡例を認め、脳内への移行が認められているのみで、常用量で脳内への移行及び中枢抑制を起こす知見は認められていない。したがって、タミフル常用量投与で直接中枢系に作用し呼吸抑制を示すことは殆ど無いと考えている。加えて、米国のデータベースを用いた調査結果でも、タミフル投与群と非投与群で精神神経系障害の発生に差が認められていない。ロシュ社では本剤を服用した患者について日本も含めた全世界からの有害事象を収集検討している。今回の弊社からの回答は、本剤に関する全ての安全性データを再検討した結果であり、現時点では本剤の安全性に重大な問題はないものと考え</p>			今後とも同様情報の収集に努め評価していく。			

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数		報告日	第一報入手日	新医薬品等の区分	機構処理欄
一般的名称		研究報告の公表状況		公表国	
販売名（企業名）					
研究報告の概要	<p><結果> 中外製薬は質問に対する「回答（要約）」として、体温が35度以下に低下する症例が2005年6月末までに、136例報告されているとしており、症例の多くは3日以内に発現し、12日後の例もあった。日児調査では1才未満児737名のうち「下痢や嘔吐、低体温など」が20人としている。菅谷憲夫は2人の10才代の女性がそれぞれ32.2度と34.7度に低下した症例を報告している。厚生労働省の発表したタミフル服用後に死亡した16才以下の症例の中で4才女性は「四肢末端の顕著な冷汗と疼痛を訴え、その後突然、心停止となり死亡」。日児調査の乳児では737人に2人（95%信頼区間は102人1人から1428人に1人）である。動物実験では、各群14匹中、7日齢ラット700mg/kg群で2例、1000mg/kg群で3例が死亡したが、前者で6例と後者で12例に低体温・自発運動の低下、呼吸緩徐・不規則が見られた。</p> <p><考察> 低体温の症例数（136例）、頻度（737人に2人）ともに少なくない。動物実験でも、呼吸抑制による死亡の前駆ないし随伴症状として再現されている。これは呼吸抑制とともに、タミフルの強い中枢神経抑制作用を示すものである。中外製薬・小児科学会は詳しい情報を公開するとともに、この害反応を検証すべきである。</p>				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	報告企業の意見	今後の対応			

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数	F	第1報	報告日 2006年04月28日	第一報入手日 2006年04月18日	新医薬品等の区分 該当なし	機構処理欄
一般的名称	1. リン酸オセルタミビル (6250021)		研究報告の公表状況	島山修司, 伊藤睦美, 三田村敬子, 山崎雅彦, 市川正孝, 木村和弘, et al. ノイラミニダーゼ阻害薬耐性B型インフルエンザウイルスの伝播, 第80回日本感染症学会総会・学術講演会, 演題集p251,	公表国 日本	番号 13
販売名(企業名)	1. タミフル (625002101) (CHUGAI)					
研究報告の概要	要点 (タミフルのB型インフルエンザウイルスで耐性ウイルスが検出され、ヒト・ヒトの伝播が確認された。)					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	<p>【目的】ノイラミニダーゼ (NA)阻害薬耐性B型インフルエンザウイルスは世界で2例が報告されているに過ぎない。また、A型インフルエンザウイルスを含め、NA阻害薬耐性株が人から人へと伝播した事実は現在のところ確認されていない。小児におけるオセルタミビル投与に伴うB型インフルエンザウイルスの耐性発現率、及び市中で分離されたB型ウイルスのNA阻害薬に対する感受性を知ることを目的とした。【成績】B型インフルエンザウイルスのオセルタミビル及びザナミビルに対するIC50は、それぞれ76.8±42.5nM及び15.5±14.6nM(mean±SD)であり、A型(H3N2)ウイルスに比較してそれぞれ150倍及び10倍感受性が低かった。オセルタミビルの投与を受けた小児78名のうち1名(1.3%)から治療中に耐性ウイルスが分離され、そのNAたんぱく質にはGly402Ser変異(N2 numbering)が見られた。また、422名のみ治療患者のうち7名(1.7%)に耐性ウイルスが確認され、いずれのウイルスにも1箇所NA変異(Asp198Asn, Ile222ThrまたはSer250Gly)が認められた。発症時期及びウイルスの遺伝子解析から、3名は耐性ウイルスが家族間で伝播し、残り4名は市中で耐性ウイルスに感染したことが推定された。【結論】B型インフルエンザウイルスもオセルタミビル投与中に耐性化し得る。さらに、NA阻害薬耐性ウイルスが家族内のみならず市中でも伝播することが確認された。</p>					特になし
報告企業の意見			今後の対応			
B型インフルエンザ患児78例のうち、タミフル治療中に1例耐性ウイルスが分離されているが、この耐性ウイルスが強く臨床的に重症化しているといったものではない。 一方、422例のB型インフルエンザ感染患者で、7例耐性ウイルスが認められ、家族間、市中感染があったことが確認されたとの報告であるが、耐性ウイルスの発生例で臨床的に重症化した症例はない。 したがって、現時点では、特段の対応は必要ないと考える。			今後も引き続き同様な報告の収集に努めるとともに、現在実施中の特別調査においても、耐性インフルエンザウイルスについて検討していく所存である。			

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数	F	第1報	報告日 2006年04月28日	第一報入手日 2006年04月18日	新医薬品等の区分 該当なし	機構処理欄
一般的名称	1. リン酸オセルタミビル (6250021)		研究報告の公表状況	佐藤牧, 斎藤玲子, 鈴木宏, 4インフルエンザシーズンにおける 小児インフルエンザ患児へのOselta mivir治療効果, 第80回に本感染症学会総会・学術講 演会, 抄録p250,	公表国 日本	番号 14
販売名(企業名)	1. タミフル (625002101) (CHUGAI)					
研究報告の概要	要点 (タミフルのB型インフルエンザに対する効果はA型と比較して緩徐である) 【目的】 ノイラミニダーゼ阻害剤はA型インフルエンザ (A型) とB型インフルエンザ (B型) に有効であるが、B型では効果が弱いとされている。我々は、インフルエンザ小児において、オセルタミビル (OS) 治療効果を検討した。【結果・考察】 対象群と比較し、A型患者は、全シーズンの合計ではOS投与後の有熱期間短縮化、短期解熱効果も見られ、シーズンごとでは2004-05年においてのみ同様の傾向を示した。一方、B型患者は、全シーズンの合計ではOS投与後の有熱期間短縮化が見られたが、短期解熱効果はなく、シーズン毎では2001-02においてのみ有熱期間短縮化が見られた。なお、B型はA型に比し、有熱期間は長く、短期解熱効果が低い傾向であった。シーズン毎と患者年齢送別において、A型とB型患者ともOS投与後の第1病日から第5病日まで同様な解熱曲線であり、第1病日に高い熱を有したシーズンや若年患者ほど有熱期間は長かった。しかし、OS投与までの時間やワクチン接種の有無による治療効果への影響は見られなかった。A型患者は、OS投与後の有熱期間短縮化と短期解熱効果が見られ、B型患者は、前者のみ見られ、A型とB型では異なった効果軌道となり、両者ともに効果が見られてもA型では投与直からであり、一方B型ではゆっくりした効果を示していることが示唆された。					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
						特になし
報告企業の意見			今後の対応			
A型及びB型インフルエンザウイルス感染症に対するタミフルの効果を解熱期間で評価し、A型と比較してB型の解熱効果が緩徐であるという報告である。 すなわち、B型に対してタミフルの有効性を否定している報告ではない。 したがって、現時点では、特段の対応は必要ないとする。			今後も同様な報告の収集に努めるとともに、現在実施中のタミフルの使用成績調査、特別調査の結果も検討していく所存である。			

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数	F	第1報	報告日 2006年04月28日	第一報入手日 2006年04月18日	新医薬品等の区分 該当なし	機構処理欄 番号 15
一般的名称	1. リン酸オセルタミビル (6250021)		研究報告の公表状況	三田村敬子, 畠山修司, 伊藤陸美, 山崎雅彦, 市川正孝, 木村和弘, et al. ノイラミニダーゼ阻害薬耐性インフルエンザウイルス感染患者の臨床経過, 第80回日本感染症学会総会・学術講演会, 演題集p252,	公表国 日本	
販売名 (企業名)	1. タミフル (625002101) (CHUGAI)					
研究報告の概要	要点 (タミフルの耐性ウイルスが確認された) 【目的】 インフルエンザ患者でノイラミニダーゼ阻害薬 (NA阻害薬) 耐性ウイルスが一定の割合で発生することは知られているが、耐性株感染患者の臨床経過の報告は少ない。今回我々は、耐性ウイルスを分離した、A香港型患者9例と、B型患者8例について、臨床経過を検討した。 【成績】 A香港型患者9例から耐性株が検出された。解熱までの平均は2.0日で、初診時から下気道炎の所見を3例に認めたが発熱が遷延した症例はなく、耐性株の出現はオセルタミビル開始後4日後以降で、全例解熱後であった。B型の耐性ウイルスは8例 (小児7例、成人1例) から検出された。1例はオセルタミビル開始2日後に耐性ウイルスが出現し、他の7例は投与前から耐性ウイルスが検出された。経過を観察しえた6例では、発熱の遷延した症例はなく、解熱までの平均は2.8日であった。合併症は見られず、外来で経過観察された。【結論】今回の検討では重症化した症例はなく、耐性ウイルスが検出された症例でも通常のインフルエンザの経過と同様に経過する場合が多いと推測された。					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
報告企業の意見			今後の対応			
タミフルに対するA型及びB型インフルエンザウイルスの耐性株を確認したという報告である。A型インフルエンザウイルスに関する耐性株は既に報告されているが、B型の耐性株に関しては、本邦で初めての報告である。今回の報告では、耐性ウイルスが検出されたものの、重症化した症例はなく、臨床上大きな問題が発生したわけではない。 なお、耐性に関しては、弊社において「タミフルの耐性インフルエンザウイルスに関する特別調査」を実施し検討しているが、現時点で特に耐性ウイルスに関し重大な問題は認められていない。 現時点では特段の対応は必要ないと考える。			今後も同様な報告の収集に努めるとともに、現在実施中の耐性インフルエンザウイルスに関する特別調査も検討していく所存である。			

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数	F	第1報	報告日 2006年12月05日	第一報入手日 2006年11月22日	新医薬品等の区分 該当なし	機構処理欄
一般的名称	1. リン酸オセルタミビル (6250021)		研究報告の公表状況	吉嶋はるみ、在原晶子、廣田等、山下隆、福原正和、 リン酸オセルタミビル (タミフル) の使用実態調査、 日本社会薬学会第25年会抄録p99、	公表国 日本	番号 16
販売名 (企業名)	1. タミフル (625002101) (CHUGAI)					
研究報告の概要	<p>要点 (タミフル服用例で副作用発現率37% (カプセル41%、ドライシロップ27%)は高く、特にカプセル41%は高率である)</p> <p>男性166名、女性160名、合計326名にタミフルを投与して、副作用が疑われる症状を呈したのが、全体の37% (カプセル41%、ドライシロップ27%) に及んだ。25%は消化器症状、中には副作用の可能性を否定できない幻覚、異常行動なども見られた。</p>					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	<p>使用上の注意記載状況 (副作用の項) カプセル剤の承認時までの調査309例において、副作用は、85例 (27.5%) に認められた。主な副作用は、腹痛21件 (6.8%)、痢17件 (5.5%)、嘔気12件 (3.9%) 等であった。</p> <p>ドライシロップ剤 (1~12歳の幼小児) 承認時までの調査70例において、副作用35例 (50.0%) に認められた。主な副作用は、嘔吐17件 (24.3%)、下痢14件 (20.0%) 等であった。</p>					
報告企業の意見			今後の対応			
現時点で詳細な情報は不明であるものの、安全対策上報告を行う。カプセル剤の副作用発現率41%は治験時と比較して高率であるが、副作用の具体的な症状等が不明であり、評価困難である。			副作用発現率に関しては、副作用の具体的な症状等が不明であり、本報告をもとに特段の対応の必要性はないと考える。なお、本報告に関して調査を行うとともに、今後も同様な情報の収集を行う。			

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数	F	第1報	報告日 2006年12月26日	第一報入手日 2006年12月13日	新医薬品等の区分 該当なし	機構処理欄 番号 17
一般的名称	1. リン酸オセルタミビル (6250021)		研究報告の公表状況	樋口智津、入江和子、綾美穂、大西令子、大森喜代子、鹿股綾 et al. 香川小児病院重症心身障害児(者)病棟におけるインフルエンザ流行予防対策の現状と課題-2003/2004と2004/2005シーズンの状況から-。医療2006;60(11):685-689.	公表国 日本	
販売名(企業名)	1. タミフル (625002101) (CHUGAI)					
研究報告の概要	要点 (重症心身障害児(者)病棟におけるインフルエンザ予防投与において、オセルタミビルの効果が42.9%であった)					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	オセルタミビル予防投与は、第一発症者発症1-2日目に10名の接触者に対して施行した。その後、病棟内非感染患者全員へ投与を決定し、第一発症者発症3-4日目に25名に施行し、合計35名に施行した。オセルタミビル予防投与患者35名中20名(57.1%)が発症した。第一発症者発症後1-2日目に予防投与した患者では10名中3名(30.0%)が発症したのみであったが、3-4日目に予防投与した患者では25名中17名(68.0%)が発症した。					特に記載なし
報告企業の意見			今後の対応			
インフルエンザ第一発症者を確認した当日からタミフルを予防投与した症例で発症していること、第一発症者確認当日から4日目の間に病棟全体で19名発症し、このうち予防投与が施行されなかった5名も発症していることから、第一発症者を確認された時点で既に感染が広がっていたと考えられる。 また、第一発症者確認1-2日目の予防投与施行例での有効率が70%であることから、本剤の予防投与に対する効果の低下ではなく、予防投与が遅れたこと(第一発症者確認3-4日目に予防投与症例を追加している)により、予防投与ではなく治療投与を行わなければならない状況であったと考える。			予防投与の効果減弱ではなく、投与開始が遅れたものと考えられるため、本報告で特段の対応は行わない。なお、引き続き同様の報告並びに研究報告の収集に努める所存である。			

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数	F	第1報	報告日 2006年12月26日	第一報入手日 2006年12月12日	新医薬品等の区分 該当なし	機構処理欄
一般的名称	1. リン酸オセルタミビル (6250021)		研究報告の公表状況	社内資料 (R. Haltiner A. Herpers DRUG SAFETY REPORT No. 1023229 De cember 11 2006)	公表国	番号 18
販売名 (企業名)	1. タミフル (625002101) (CHUGAI)					
研究報告の概要	要点 (精神障害・神経系障害 (pt 異常行動、幻覚症状、興奮性、せん妄、けいれん) に関する安全性報告) 2006年9月26日をCut-off日として、ロシュのグローバル安全性データベースから、オセルタミビル投与症例で報告された全ての精神障害及び/又は神経系障害発現症例を検討した。なお、めまい (dizziness, vertigo)、頭痛 (headache) は解析から除いた。 1060例1358件の報告があった。このうち日本からの報告が86.6%であり、米国8.5%、独国1.9%、カナダ1.3%、その他1.7%であった。およそ2/3 (65%) が19歳未満の症例であった。患者の性別は、男54.7%、女37%、不明8.3%であった。症例の多くはインフルエンザ治療 (89.2%) であり、予防投与が5例 (0.5%) であった。主な臨床症状、幻覚 (N=285)、異常行動 (N=259)、易興奮性 (N=97)、不眠 (N=87)、せん妄 (N=70)、意識レベルの低下 (N=153) であった。特徴的な神経系障害として、けいれん (N=73) があった。 急性の錯乱状態の特徴は、米国精神医学会によって定義される「せん妄」であり、調査された事象の大部分をみなすことができる。 したがって、CDSのアップデートに対応する用語は、せん妄と痙攣でよいと考える。					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	国内添付文書 (重大な副作用) 精神・神経症状 (頻度不明) : 精神・神経症状 (意識障害、異常行動、譫妄、幻覚妄想、痙攣等) があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、観察を十分行い、症状に応じて適切処置を行うこと。					
報告企業の意見			今後の対応			
異常行動はインフルエンザによる可能性が考えられるので、本剤との関連性は現時点で明らかになっていない。しかし、とくに小児インフルエンザ患者において本剤投与中、異常行動など精神神経系症状がみられることがあり注意が必要と考えている。			すでに使用上の注意の重大な副作用の項に、精神神経系症状として意識障害、異常行動等を記載し、注意を喚起している。今後も引き続き、関連する症例報告や研究報告を収集、評価していく所存である。			

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数	F	第1報	報告日 2007年03月01日	第一報入手日 2007年01月31日	新医薬品等の区分 該当なし	機構処理欄 番号 19
一般的名称	1. リン酸オセルタミビル (6250021)		研究報告の公表状況	Deshi shi, Jian Yang, Dongfang Yan, Edward L. LeCluyse, Chris Black, Li You, Anti-Influenza prodrug Oseltamivir is activated by carboxylesterase human carboxylesterase 1, and the activation is inhibited by antiplatelet agent clopidogrel	公表国 アメリカ	
販売名 (企業名)	1. タミフル (625002101) (CHUGAI)					
研究報告の概要	問題点 (in Vitro試験において、ClopidogrelとOseltamivir (OS) の相互作用の可能性が認められた。) OSはcarboxylesterase HCE1によって肝臓で活性体になる。 OSの活性は、おそらくたぶんエステル結合を含むclopidogrelなどのドラッグによって抑制される。 そして、抑制はOSの治療効果を著しく減少させるかもしれない。					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
						記載なし
報告企業の意見			今後の対応			
Clopidogrelとの相互作用に関するin Vitro試験の報告である。作用機序として否定できないが、臨床での報告がなく、in Vitroの結果なので、現時点では、特段の対応は必要ないと考える。			臨床での報告がなく、また初めての報告であることから、現時点では、特段の対応は必要ないと考える。なお、引き続き情報の収集に努める所存である。			

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数		報告日	第一報入手日	新医薬品等の区分	機構処理欄
一般的名称		研究報告の公表状況	The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2006; 319(3):1477-1484	公表国	
販売名(企業名)					
研究報告の概要					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
報告企業の意見			今後の対応		

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数	F	第1報	報告日 2007年01月12日	第一報入手日 2006年12月25日	新医薬品等の区分 該当なし	機構処理欄 番号 20
一般的名称	1. リン酸オセルタミビル (6250021)		研究報告の公表状況	DRUG SAFETY REPORT No. 1023232	公表国 スイス	
販売名 (企業名)	1. タミフル (625002101) (CHUGAI)					
研究報告の概要	<p>問題点：(タミフル服用後の肝障害による死亡例について)</p> <p><内容> 2006年12月12日、EMAより、ロシュ社は重篤な肝障害により死亡した症例について評価する旨の照会事項を受けた。 2006年12月13日までのデータをもって重篤な肝障害と報告された200例のうち、肝障害による死亡10例、肝障害を認め他の原因による死亡7例の計17例が死亡例として収集されている。 17例の平均年齢は63歳(24~92歳)で男性が14例と多く、女性は3例であった。日本9例、米国6例そしてオーストラリア、ドイツ各1例であった。殆どの症例が肝障害に対するタミフル以外の原因が考えられた。臓器移植/癌4例、B型肝炎/慢性肝炎5例、敗血症による多臓器不全3例であった。残り5例は情報が不十分であった。 タミフル服用後のインフルエンザ患者にて肝炎、肝酵素上昇があることについて、CDSに記載している。文献的考察では、インフルエンザにより肝障害を来し、肝炎を認めることも報告されている。 現時点では、タミフルと死に至る肝障害との関連性を示すものはないと考えている。</p>					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	報告企業の意見		今後の対応			
	タミフルと肝機能障害に関しては臨床試験や市販後調査等から関連性は否定できない。しかし、今回の報告にある肝障害による死亡とタミフルの関連性については患者の背景も寄与しているものと考えられ、関連性を評価することは困難である。従って、今後も同様な症例の集積に努め、評価していく必要があると考える。		すでに、使用上の注意の重大な副作用には、肝炎、肝機能障害、黄疸を記載し注意を喚起している。今後も同様な報告の収集に努め、評価していく所存である。			
(1) 重大な副作用 「肝炎、肝機能障害、黄疸(頻度不明)：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、ALPの著しい上昇等を伴う肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。」						