

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者への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 番号 1
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)、夕刊読賣新聞 (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, Chiharu Kawakami, Kazuhiro Kimura	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 (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。 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。 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。 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。 (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。 一方、ロシユ社では、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。 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。 (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>	<p>(本報告で著者らは、アマンタジン治療試験における耐性ウイルスに関する記載している。アマンタジンの場合、耐性ウイルス出現時期が極めて早期 (治療開始1-2日目より出現)、耐性ウイルスは感染性が原株同様にあり、人から人へと伝播すること、さらに通常耐性ウイルス発現頻度は30%程度と言われているが、今回の小児試験同様低年齢層の小児においては80%にも達した。)</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	今後の対応 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>					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	<p>【HA変異株】 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】 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>					
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 その他の注意 (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		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	に死亡しているのが発見された。			
	<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>			
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/S6 8 (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>