

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	<p>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。</p> <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>				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	
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>				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青少年では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
	<p>報告企業の意見</p> <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>					

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 Januuary 19, 2006		
販売名 (企業名)	1. タミフル (625002101) (CHUGAI)			公表国 イタリア		
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>				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	<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>				
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	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。)					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	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。 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。 患者背景 インフルエンザA 41例 <性別> 男性：15例、女性：26例					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ないと考える。			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		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><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>			
	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			