

抗インフルエンザ薬タミフルをめぐる状況の報告について

○ 平成19年11月11日 薬事・食品衛生審議会・医薬品等安全対策部会
安全対策調査会 資料から抜粋

1. 平成19年度厚生労働科学研究費補助金「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」について 1
2. 平成19年度厚生労働科学研究費補助金（厚生労働特別研究事業）「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動情報収集に関する研究」のお知らせ 3
3. 基礎的及び臨床的調査検討の進捗状況について 4
4. リン酸オセルタミビルに関する今後のスケジュール（案） 6
5. リン酸オセルタミビル（タミフル）の副作用報告等を踏まえた当面の対応に関する意見 7

平成19年8月10日

(照会先)

医薬食品局安全対策課

倉持室長 (内線 2749)

平成19年度厚生労働科学研究費補助金「インフルエンザ随伴症状の
発現状況に関する調査研究」について

別紙のとおり、標記研究についてお知らせいたします。

1. 平成19年度研究班について

研究班の構成:

平成19年度「ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究」(主任研究者 神谷齊 国立病院機構三重病院名誉院長)(以下「神谷班」)のうちの「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」(分担研究者 廣田良夫 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教室教授)(以下「廣田班」という。)

分担研究者: 廣田良夫 (大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教室教授)

研究費補助金額:

廣田班 1億8821万円 (神谷班全体 2億1391万円)

うち医薬品開発業務受託機関(CRO)への委託として: 1億4700万円

廣田班研究協力者:

奥村彰久 (順天堂大学医学部小児科学教室准教授)

小笹晃太郎 (京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学准教授)

鈴木 宏 (新潟大学大学院医歯学総合研究科国際感染医学講座公衆衛生学分野教授)

中村好一 (自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門教授)

細矢光亮 (福島県立医科大学医学部小児科学講座教授)

森 雅亮 (横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学准教授)

森 満 (札幌医科大学医学部公衆衛生学講座教授)

山口直人 (東京女子医科大学医学部衛生学公衆衛生学第二講座教授)

※下線部は、平成19年度研究班から参加

2. 平成18年度調査の規模の概要

調査票: 約11,600症例 (精査中)

施設数: 約700施設 (精査中)

3. 今後の解析作業の流れ

(1) CRO (医薬品開発業務受託機関) に委託し、平成18年度研究班から厚生労働省が貸与を受けた調査票をもとに解析のベースとなるデータベース作成

(2) データベースに基づき、疫学・小児科学の専門家が中心となり解析

(3) 報告書作成

※ CRO (医薬品開発業務受託機関) は、委託業務を実施するにあたり、平成19年度研究の前段階として、調査票の作成・送付を行った平成18年度研究班 (分担研究者: 横田俊平 横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学教授) からデータベース作成のため必要に応じアドバイスを受ける。

平成19年8月10日

(照会先)

医薬食品局安全対策課(内線 2749)

松田課長、倉持室長、江野補佐

健康局結核感染症課(内線 2373)

三宅課長、三宅補佐

平成19年度厚生労働科学研究費補助金(厚生労働特別研究事業)
「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動情報収集に関する研究」のお知らせ

平成19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「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動情報収集に関する研究(主任研究者:岡部 信彦 国立感染症研究所 感染症情報センター長)」について、7月30日付けで、都道府県を通じ全ての医療機関に対し調査への協力依頼通知を発送しましたので、お知らせいたします。

なお、本研究の概要については、下記のとおりです。

記

インフルエンザ定点観測医療機関を含む全ての医療機関の協力を得て、インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動例を収集し、インフルエンザ様疾患患者における異常行動の発現例数、内容等の把握を行うもの

<重度調査>

報告対象: インフルエンザ様疾患と診断され、かつ、重度の異常な行動*を示した患者

※飛び降り、急に走り出すなど、制止しなければ生命に影響が及ぶ可能性のある行動

報告機関: 全ての医療機関

調査期間: 前のシーズン及び今度のシーズン

<軽度調査>

報告対象: インフルエンザ様疾患と診断され、かつ、軽度の異常な行動*を示した患者

※何かにおびえて手をばたばたさせるなど、その行動自体が生命に影響を及ぼすことは考えられないものの、普段は見られない行動

報告機関: インフルエンザ定点医療機関(全国約 5,000 施設)

調査期間: 今度のシーズン

基礎的及び臨床的調査検討の進捗状況について

＜基礎的調査検討＞

| | |
|---|---|
| 1. 脳における薬物動態・代謝研究 | |
| 脳内での曝露に関連する能動輸送過程に関する in vitro 試験 | 【資料 1-1、No.14～20】 |
| 脳内のカルボキシエステラーゼ 1(hCE1)による未変化体の代謝(エステル加水分解)に関する in vitro 試験及び代謝物の脳への透過を検討するための静脈内投与による薬物動態試験 | 【資料 1-1、No.22～27】 ただし、リコンビナント hCE1 を用いた in vitro 試験及び静脈内投与による薬物動態試験について実施中 |
| ラットにおける脳、脳脊髄液及び血漿中濃度の測定 | 【資料 1-1、No.4～12】 ただし、脳中濃度の測定について実施中 |
| 2. 脳内におけるウイルス以外の内因性標的に対する活性の有無の検証 | |
| 中枢性作用に関連する受容体とのバインディング・アッセイ(企業が自主的に実施した試験である「非ウイルス・シアリダーゼ(特にニューロン組織由来シアリダーゼ)の OP、OC 選択性の確認」の結果を含む。) | 【資料 1-1、No.29～35】 |
| 3. 幼若ラット等を用いた追加毒性試験 | |
| 幼若ラット及び成熟ラットを用いた毒性試験(行動、脳内移行性等について検索) | 実施中 |
| 4. 脳内直接投与による薬理学的試験 | |
| 脳内に投与した際の被験動物の行動への影響等に関する評価 | 実施中 |
| 5. 循環器系に対する影響評価に関する in vitro 試験 | |
| モルモット乳頭筋活動電位の各指標に対する作用を評価し、陽性対照薬と比較 | 実施中 |
| HEK-293 細胞に発現した HERG チャネル電流に対する作用を評価し、細胞系の HERG チャネル電流が陽性対照薬で抑制されることを確認 | 実施中 |
| 企業が自主的に実施した試験 | |
| ウサギ Purkinje 繊維活動電位試験結果の再解析 | 【資料 1-1、No.44～52】 |
| 未変化体の代謝障害時を想定した PK シミュレーション解析 | 【資料 1-1、No.53～56】 |
| 循環器系の基礎及び臨床試験成績に関するエキスパートレポート | 【資料 1-1、No.37～42】 |

<臨床的調査検討>

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 臨床試験 | |
| 健康成人男子を対象とした睡眠に関する製造販売後臨床試験(いわゆる睡眠検査室試験) | 実施中 |
| 健康成人男子を対象とした夜間の心電図に関する製造販売後臨床試験 | 実施中 |
| 2. 疫学調査等 | |
| インフルエンザ随伴症状の発現に関する調査研究(分担研究者: 廣田良夫 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教室教授)【資料 2-1】 | 実施中 |
| インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動情報収集に関する研究(主任研究者: 岡部信彦 国立感染症研究所感染症情報センター長)【資料 2-2】 | 実施中 |
| 3. 副作用症例についての詳細な調査検討 | |
| 「異常な行動」及び「突然死」の副作用についての詳細な調査検討 | 企業において追加調査を実施済み、結果をとりまとめ中 |

リン酸オセルタミビルに関する今後のスケジュール(案)

| | |
|--------------|--|
| 10 月 | <p>基礎WG (10月24日) 非臨床試験(一部)の結果、文献等について検討</p> |
| 11 月 | <p>安全対策調査会 (11月11日) 基礎WGの調査検討の状況を報告</p> <p>臨床WG (11月中旬:予定) 睡眠検査室試験の結果を検討(予定)</p> |
| 12 月 | <p>基礎WG 非臨床試験(一部)の結果、文献等について検討(予定)</p> <p>臨床WG 疫学調査*の結果を検討(予定) 副作用症例の追加調査結果の検討(予定)</p> <p>安全対策調査会 基礎WG・臨床WGの調査検討の状況を報告 リン酸オセルタミビルの服用と異常な行動・突然死の因果関係に関する評価</p> |
| 1 月 以降 | <p>・疫学調査**を実施</p> <p>・引き続き、次期インフルエンザシーズンにおける副作用情報、リン酸オセルタミビルに係る新たな安全性情報(非臨床試験・臨床研究の結果を含む)を収集・検討</p> <p><適宜、WG・安全対策調査会において検討></p> |

12月上旬～中旬
(予定)

* 平成19年度厚生労働科学研究費補助金「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」
同「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動情報収集に関する調査研究」(前回のインフルエンザシーズンについて)

** 同「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動情報収集に関する調査研究」(次期インフルエンザシーズンについて)

参考資料 1

平成19年4月4日

薬事・食品衛生審議会
医薬品等安全対策部会
安全対策調査会

リン酸オセルタミビル（タミフル）の副作用報告等 を踏まえた当面の対応に関する意見

タミフルについての当面の対応に関する意見は、次のとおりである。

第1 本日の検討

本日、当調査会は、平成19年3月20日までに企業から報告された1,079人、1,465件の副作用報告及び翌21日から同年4月3日までに企業から報告された185人分の副作用報告（未整理分のもの）等について検討を行った。

本日の検討では、タミフルの服用と転落・飛び降り又はこれらにつながるような異常な行動や突然死などの副作用との関係について、結論は得られていない。

今後、詳細な検討を行うなど、第3に示すような取組を行うことが必要である。

第2 現在講じられている措置

- 1 3月20日に緊急安全性情報を発出し、次のような措置が講じられている。当面の措置としては、現在講じられている措置を継続することは妥当と考えられるが、医療従事者に対する注意喚起の徹底に一層努力するとともに、患者・家族等へのインフルエンザ等の基礎知識の普及に努める。

ただし、現在講じられている措置については、新たに設置するワーキンググループにおいて更に検討を行う。

- ・ 10歳以上の未成年の患者は、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。
- ・ 小児・未成年者は、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて、患者・家族に対し、説明を行うこと。
- ・ インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。

- 2 タミフルを服用していない場合においても、インフルエンザの臨床経過中に転落・飛び降り又はこれらにつながるような異常な行動の発現がみられる。

この点について医療関係者は注意すべきであり、関係団体は、医療関係者に注意喚起すべきと考えられる。

第3 今後必要と考えられる取組

- 1 本問題の解明に資するよう、次のような基礎的研究を実施し、その結果を当調査会に報告することが適当である。
 - ・ タミフルの神経生理学的な作用を更に明らかにするためのタミフルの脳内（中枢神経）への移行等
- 2 タミフルの安全性について、次のような臨床的な側面及び基礎的な側面から詳細な調査検討を行うため、当調査会の下に、①タミフルの臨床的調査検討のためのワーキンググループ（仮称）（以下「臨床WG」という。）及び②タミフルの基礎的調査検討のためのワーキンググループ（仮称）（以下「基礎WG」という。）を設け、その結果を当調査会に報告させることが適当である。
 - ① 臨床WG
 - ・ 転落・飛び降り又はこれらにつながるような異常な行動、突然死等の副作用についての詳細な調査検討、またインフルエンザハイリスク患者に特有な問題の有無の検討
 - ・ 今後の臨床研究の計画、結果等についての検討
 - ・ 平成18年度厚生労働科学研究費補助金「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」の結果等についての検討
 - ② 基礎WG
 - ・ 今後の基礎的研究の計画、結果等についての検討
- 3 平成18年度厚生労働科学研究費補助金「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」の結果を臨床WG及び当調査会に報告する。
- 4 企業及び厚生労働省は、引き続き、タミフルに関する国内外の安全性情報の収集に努め、必要に応じ、迅速かつ適切な対応をとるべきである。