

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。

平成19年6月16日

リン酸オセルタミビルの基礎的調査検討のためのワーキンググループ  
(基礎WG)における調査検討の状況について(報告)

基礎WG<sup>注)</sup>は、平成19年5月2日及び同月30日に会議を開催し、リン酸オセルタミビルの安全性について、基礎的な側面から調査検討を行った。現時点における調査検討の状況について、下記のとおり報告する。

注) 委員は、別紙のとおり。

## 記

企業に対し、以下の非臨床試験を実施し、その結果を報告するよう指示することとした。

- 1 脳における薬物動態・代謝研究(被験物質:リン酸オセルタミビル(以下「未変化体」という。)及びその代謝物)
  - ・ 脳内での暴露に関連する能動輸送過程(トランスポーター)に関するin vitro試験
  - ・ 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
  - ・ ラットにおける脳、脳脊髄液及び血漿中濃度の測定
- 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(被験物質:未変化体あるいはその代謝物)
  - ・ 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
- 3 幼若ラット等を用いた追加毒性試験(被験物質:未変化体)
  - ・ 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)
- 4 脳内直接投与による薬理的試験(被験物質:未変化体及びその代謝物)
  - ・ 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  
※試験条件を十分検討の上、実施。
- 5 循環器系に対する影響評価に関するin vitro試験(被験物質:未変化体及びその代謝物)
  - ・ 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
  - ・ 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

## (参考) 各試験等の概要

- ・ 脳内での暴露に関連する能動輸送過程（トランスポーター）に関する *in vitro* 試験

未変化体及びその代謝物の血液中から脳組織内への移行やその後の動態に関連する基礎的知見を得るため、血液脳関門の機能に関連したトランスポーター（特定の物質を細胞膜を通過して輸送する働きを持つ膜タンパクの一種）が発現している培養細胞を用いて、トランスポーターの働きについて検討する試験。

- ・ 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

膜透過性が比較的高い未変化体が脳内で代謝され代謝物として蓄積する可能性を検討するため、脳組織を用いて未変化体が代謝（エステル加水分解）されるかどうかを *in vitro* で検討する試験。

また、マウスを用いて代謝物を単回静脈内投与し、代謝物そのものの脳内移行性についても確認する。

- ・ ラットにおける脳、脳脊髄液及び血漿中濃度の測定

ラットを用いた単回経口若しくは静脈内投与による薬物動態試験。この試験により、脳中、脳脊髄液中及び血漿中の未変化体及びその代謝物の濃度のそれぞれの相関性を検討する。

- ・ 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

中枢性の作用を有するかどうか推定するため、中枢性作用に関与すると考えられている100種類以上の受容体分子（生体内で神経伝達物質、ホルモン等の信号伝達物質と結合することにより、様々な生理作用を発現するタンパク分子）との結合性を検討するための *in vitro* 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）

ラット（7日齢及び42日齢）を用いた単回経口投与毒性試験（0, 300, 500, 600, 700, 850, 1000 mg/kg）において、脳内濃度の測定、行動観察等を実施。

- ・ 脳内直接投与による薬理学的試験

成熟動物において、脳内濃度を十分に高くし、行動への影響等を観察するため、脳内に未変化体若しくはその代謝物を直接注入し、行動観察等を実施。

- ・ 循環器系に対する影響評価に関する *in vitro* 試験

心筋の活動電位に対する影響の有無を評価するため、摘出心筋組織における活動電位の測定や、特定のイオンチャネル電流に対する作用を検討する *in vitro* 試験を実施。

平成19年6月16日

リン酸オセルタミビルの臨床的調査検討のためのワーキンググループ  
(臨床WG)における調査検討の状況について(報告)

臨床WG<sup>注)</sup>は、平成19年5月14日及び6月4日に会議を開催し、リン酸オセルタミビルの安全性について、臨床的な側面から調査検討を行った。現時点における調査検討の状況について、下記のとおり報告する。

注) 委員は、別紙のとおり。

## 記

## 1 リン酸オセルタミビルの服用と「異常な行動」との関係について

## (1) 「異常な行動」の副作用についての詳細な調査検討

「異常な行動」の副作用症例について、その症状、経過等が、睡眠障害に類似しているものがあることから、詳細な調査検討を行うため、企業に対し、以下の点について、追加調査を実施し、その結果を報告するよう指示することとした。

- ・ 「異常な行動」が就寝中又は覚醒直後に発現したか否か
- ・ 「異常な行動」の回復に要した時間
- ・ 「異常な行動」に関する記憶の有無
- ・ 睡眠障害の既往歴・家族歴の有無 等

## (2) 今後の臨床研究の計画等についての検討

リン酸オセルタミビルの服用が睡眠に及ぼす影響を検討するため、企業に対し、「リン酸オセルタミビルの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)(別添概要参照)を実施し、その結果を報告するよう指示することとした。

## 2 リン酸オセルタミビルの服用と「突然死」との関係について

## (1) 「突然死」の副作用についての詳細な調査検討

「突然死」の副作用症例について、詳細な調査検討を行うため、企業に対し、以下の点について、追加調査を実施し、その結果を報告するよう指示することとした。

- ・ 心電図
- ・ 剖検等の結果
- ・ 心疾患の既往歴・家族歴の有無 等

## (2) 今後の臨床研究の計画等についての検討

リン酸オセルタミビルの服用が心機能に及ぼす影響を検討するため、上記1(2)の「いわゆる睡眠検査室試験」に心電図検査を含めるよう指示することとした。