

安全対策調査会意見書

中外製薬株式会社

安全管理責任者 横山俊二

リン酸オセルタミビルの安全対策と当社の今後の取組み

リン酸オセルタミビルは抗インフルエンザウイルス剤として1999年に世界で初めて発売され、2001年2月より日本でも発売されました。その後、特に日本では広く使用されてきましたが、その臨床効果が評価されている一方で、異常な行動等に起因した痛ましい事例が報告されています。このような状況を重く受け止め、因果関係の追求、安全対策の一層の充実に努めております。さらに、今後も以下の取組みを最大の努力をもって行う所存です。

1. 経緯

国内において、2001年2月の発売以降、安全性情報を収集する中で、意識障害、異常行動を含む重篤な精神・神経症状の報告が集積され、これを受けて、因果関係は明確ではないものの医療関係者に注意喚起を図る観点から、2004年5月、「精神・神経症状(意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等)」について、添付文書の「重大な副作用」欄に追記しました。さらに、2005年12月には患者指導箋を作成し、医療機関を通じて注意喚起をお願いしました。

その後、本年2月、本剤を服用した10代のインフルエンザ患者様が転落死するという事例が2件報告され、2月28日に本剤服用の有無に関わらず、このような事故を防止するための予防的な対応として注意喚起がなされました。さらに3月22日に緊急安全性情報発出により10代の患者様に対しては原則として投与を差し控える旨の警告がなされました。

これらの指示に沿って、当社は厚生労働省と連携し、副作用事例の追跡調査、注意喚起のさらなる徹底をすべく、本剤の納入先約12万軒の医療機関へ情報提供を行いました。

2. 当社の取組み姿勢

精神・神経症状の発現頻度についての国内外の市販後調査成績、既に実施した全身および脳内移行などの安全性、薬物動態の基礎データを総合的に検討しておりますが、医療上重篤な事象が本剤に起因することを明確に示唆するような結果はこれまでのところ得られておりません。

しかしながら、当社は本剤を供給する製薬企業の責任として、患者様の安全性の確保を最優先とし、添付文書の改訂に沿って適正使用をさらに推し進め、患者様の背景や状態を十分考慮した上で、必要と判断される患者様に投与していただくよう医療関係者に対して、引き続き注意喚起のお願いに努めます。

さらに、これまでの情報を改めて詳細に分析し、どのような場合に重篤な事象が起こるのか、またその発現を避けるためにはどうしたら良いかについて引き続き検討する所存です。

3. 次期インフルエンザシーズンに向けての取り組み

これまでに集積された有害事象の情報を改めて整理、分析し、異常な行動等が発現した背景、発現時期、発現パターンに特徴的なことがないかどうかについて積極的に検討を進めています。

また、当社及びロシュ社は、かねてより実施の検討を進めてきた基礎研究、臨床研究に加え、本年4月に設置された厚生労働省安全対策調査会のリン酸オセルタミビル基礎ワーキンググループおよび臨床ワーキンググループの提案を踏まえ、本剤の安全性について以下の研究を早急に実施していきます。

①基礎研究

(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)

②臨床研究

(1)健康人にリン酸オセルタミビルを投与した場合の睡眠に及ぼす影響を調べる臨床試験

(2)健康人にリン酸オセルタミビルを投与した場合の脳脊髄液中への薬物移行性についての臨床試験

以上の基礎研究および臨床研究の実施より得られた結果を科学的観点から迅速に評価して次期インフルエンザシーズンに向けた安全対策に生かすべく努力いたします。なお、これらの研究結果を評価し、さらに解明すべき点について継続的に検討いたします。

4. 疫学調査について

インフルエンザ治療における安全対策をさらに推進するためには、上記の基礎研究、臨床研究が必要であることはいうまでもありませんが、同時に疫学調査を進めることが必要と考えます。これまで、平成17年度並びに平成18年度に約2,800例、約10,000例の「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」が実施されていることを聞いております。こ

これらの結果を基にして、次期インフルエンザシーズンに向けて注意喚起と適正使用の推進に役立てていきたいと考えております。

当社及びロシュ社は、さらに適切かつ安全なインフルエンザ治療を実現するためには、より詳細な要因分析(全ての治療薬剤、インフルエンザ自体の病態、治療経過、患者背景等の影響の有無についての検討)を可能とする大規模な疫学調査を継続的に実施することが必要であると考えます。今後、このような疫学調査の実施について、関係学会、厚生労働省と相談していく所存です。

以上

