

## 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 2-2、ページ 27～31】
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 2-2、ページ 38～42】 【資料 2-3、ページ 12～19】 なお、リコンビナント hCE1 を用いた in vitro 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 2-2、ページ 32～37】 【資料 2-3、ページ 12～19】
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 2-2、ページ 22～26】
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)	【資料 2-3、ページ 28～36】
4. 脳内直接投与による薬理的試験	
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	【資料 2-3、ページ 47～57】
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	【資料 2-3、ページ 47～57】

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 2-2、ページ 13～17】
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 2-2、ページ 18～21】
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 2-2、ページ 7～12】
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 [ヒト脳S9画分]	【資料 2-3、ページ 21～26】
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選択制の確認	【資料 2-3、ページ 38～45】
健常ボランティア(日本人と白色人種)脳脊髄液のOP、OC濃度の評価	【資料 2-3、ページ 4～10】

### <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)	【資料 3-2】
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 3-3】
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 3-4】
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	【資料4】