

調査結果報告書

平成 23 年 11 月 1 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

[一般名] オセルタミビルリン酸塩

[販売名] ①タミフルカプセル 75
②タミフルドライシロップ 3%

[承認取得者] 中外製薬株式会社

[効能・効果] A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症及びその予防

[用法・用量] ①タミフルカプセル 75

1. 治療に用いる場合

通常、成人及び体重 37.5kg 以上の小児にはオセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与する。

2. 予防に用いる場合

(1) 成人

通常、オセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 1 回、7～10 日間経口投与する。

(2) 体重 37.5kg 以上の小児

通常、オセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 1 回、10 日間経口投与する。

②タミフルドライシロップ 3%

1. 治療に用いる場合

(1) 成人

通常、オセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間、用時懸濁して経口投与する。

(2) 幼小児

通常、オセルタミビルとして 1 回 2mg/kg (ドライシロップ剤として 66.7mg/kg) を 1 日 2 回、5 日間、用時懸濁して経口投与する。ただし、1 回最高用量はオセルタミビルとして 75mg とする。

2. 予防に用いる場合

(1) 成人

通常、オセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 1 回、7～10 日間、用時懸濁して経口投与する。

(2) 幼小児

通常、オセルタミビルとして 1 回 2mg/kg (ドライシロップ剤として

66.7mg/kg) を1日1回、10日間、用時懸濁して経口投与する。ただし、1回最高用量はオセルタミビルとして75mgとする。

[調査担当部] 安全第二部

II. 国内におけるこれまでの経緯

オセルタミビルリン酸塩（以下、本薬）の服用と「異常な行動」との関係については、平成21年度第1回安全対策調査会（平成21年6月16日開催）¹⁾にて、これまでに報告されてきた非臨床試験、臨床試験、疫学調査等の結果に基づき、総合的に検討がなされた。

本検討においては、平成18/19年シーズンに実施された1万人規模の「異常な行動」に関する疫学調査である「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」²⁾（以下、「廣田班疫学調査」）の結果及び平成18年度から継続的に「異常な行動」の自発報告の調査を行っている疫学調査「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動の情報収集に関する研究」³⁾（以下、「岡部班疫学調査」）の結果について検討され、下記の通りとされている。⁴⁾

- タミフルがインフルエンザに伴う異常行動のリスクを高めるかどうかについては、廣田班疫学調査の解析においては、重篤な異常行動（事故につながったりする可能性がある異常行動等）を起こした10代の患者に限定して解析すると、タミフル服用者と非服用者の間に統計的な有意差はなかった。なお、解析方法の妥当性に関して疫学及び統計学それぞれの専門家から異なる意見があり、データの収集、分析に関わるさまざまな調査の限界を踏まえると廣田班疫学調査の解析結果のみで、タミフルと異常な行動の因果関係に明確な結論を出すことは困難であると判断された。
- 報告を受けた2つの疫学調査（岡部班疫学調査及び廣田班疫学調査）の解析により、タミフル服用の有無にかかわらず、異常行動はインフルエンザ自体に伴い発現する可能性があることが、より明確となった。
- 当調査会は、このようなことや、平成19年3月以降の予防的な安全対策^{a)}により、それ以後、タミフルの副作用報告において10代の転落・飛び降りによる死亡等の重篤な事例が報告されていないことから、安全対策については一定の効果が認められる一方、これまでに得られた調査結果において10代の予防的な安全対策を変更する積極的な根拠が得られているという認識ではないため、現在の安全対策を継続することが適当と判断した。
- 以上を踏まえ、タミフルについて現在講じられている措置^{a)}は、現在も妥当であり、引き続き医療関係者、患者・家族等に対し注意喚起を図ることが適当であると同時に、他の

^{a)} 平成19年3月20日の緊急安全性情報：

10歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、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。

また、小児・未成年者については、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、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。

なお、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。

抗インフルエンザウイルス薬についても、同様に異常行動等に関する注意喚起を継続することが適当であると考えます。

- なお、現在のタミフルの使用上の注意においても、10代のインフルエンザ患者のうち、合併症、既往歴等からインフルエンザ重症化リスクの高い患者に対し、タミフルを慎重に投与することを妨げるものではない趣旨であることが理解されるよう、国は平易に説明するよう努めるべきである。また、新型インフルエンザ対策において、リスク・ベネフィットを考慮して、どのような状況でタミフル等が使用されるべきかについては、関係学会及び専門委員会等において専門的な立場から助言等をお願いしたい。
- タミフルの服用と突然死との因果関係については、非臨床試験（動物実験等）、臨床試験（いわゆる夜間心電図試験）等の結果からみて、それを肯定する根拠は示されていないと考えられた。
- 厚生労働省等は、引き続き、タミフルの服用と異常な行動等との因果関係についての情報収集に努め、必要な対応を行うべきである。

上記の検討結果を受けその後も、シーズンごとにインフルエンザ罹患に伴う異常行動の発現に関する検討が行われてきている。その結果については、薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会又は同部会安全対策調査会^{5)~9)}に報告され、現行の注意喚起（警告、重大な副作用等）を継続することが妥当と判断されてきている。

III. 機構における調査

平成21年度第1回安全対策調査会では、販売開始時（平成13年2月）より平成21年3月31日までに集積された情報について検討されたことから、今回の調査においては、平成21年4月1日より平成23年9月30日までに報告された本薬の副作用報告及び研究報告について検討を行った。

1. 国内の副作用報告状況について

今回の調査対象期間に、新たに報告された副作用症例は240例303件であり、うち異常な行動が記載されている症例^{b)}は66例72件であった。72件の内訳は、異常行動52件、譫妄4件、夢遊病、脳症各3件、激越、幻覚が各2件、自殺既遂、自殺念慮、睡眠時驚愕、熱性譫妄、不眠症、落ち着きのなさが各1件であった。また、転帰が死亡の症例は9例であり、急性腎不全・高血糖・嘔吐・下痢・腹痛の1症例、心肺停止・下痢の1症例、心肺停止、肺炎、死亡、ライ症候群、ショック、急性心不全、自殺既遂各1例であった。いずれの副作用も報告医により死因との因果関係は否定または不明と判断されている。転帰が死亡であった症例のうち自殺既遂（飛び降り）の症例は、合併症にうつ病を有する患者であり、本薬服用終了から8日後に飛び降りにより死亡したが、報告医は合併症及び時間的な関係から死因、副作用ともに本剤との因果関係は否定的との判断をしている。

^{b)}副作用名にかかわらず、急に走り出す、部屋から飛び出そうとする、徘徊する、ウロウロする等、飛び降り、転落等に結び付くおそれがある行動

2. 国内の研究報告について

今回の調査対象期間中に報告された研究報告は15報であった。(別添1)

これらのうち、新たな知見が記載されていると考えられる報告は下記の4報であった。いずれの報告についても報告受領後、機構にて速やかな評価を実施した結果、早急な安全対策の必要性を示唆する報告ではないと判断しており、この機構の判断については専門委員から支持を受けている。

① 「インフルエンザ罹患後の精神神経症状と治療薬剤との関連について」(藤田ら)¹⁰⁾

本研究は、平成17/18年シーズンに実施された平成17年度厚生労働科学特別研究事業(主任研究者:横田俊平)¹¹⁾を受け、仮説検証ではなく仮説強化を目的として平成18/19年シーズンに収集されたデータを基に解析されたものである。本解析に用いられたデータは、分担研究班により「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(前出の廣田班疫学調査²⁾)」として既に報告されている。しかしながら、藤田らは、廣田班疫学調査の報告は、本薬と異常行動の解析に限定されていたこと、統計解析の方法自体に誤りがあったことから、今般の再解析を実施したものである。

藤田らは、インフルエンザ治療薬使用と重篤な精神神経症状発生の関連について検討することを目的として、平成18/19年シーズンに迅速キットによりインフルエンザと診断された18歳未満の患者11,450人の調査票に基づいた疫学的研究を実施した。

医薬品については、使用頻度の高かった本薬及びアセトアミノフェン、精神神経症状については「譫妄」、「意識障害」、「熱性けいれん」に限定した解析が行われた。

異常行動については、回答が様々であったため、本検討では「譫妄」として評価することとし、「譫妄」の評価法である「譫妄評価尺度(The Delirium Rating Scale)^{12) 13)}を用いることが調査票回収後に決定された。「譫妄」について多変量調整解析を実施した結果、統計的な有意差は示されなかったものの、本薬やアセトアミノフェンの服用後に「譫妄」のリスクが増大する傾向が認められ(アセトアミノフェン使用状態の推定ハザード比1.55($p=0.0613$))、本薬使用状態の推定ハザード比1.51($p=0.0840$))、医薬品使用開始から「譫妄」発現までの時間の50パーセンタイル(中央値)は、アセトアミノフェン13.3時間、本薬6.3時間であった。また、「意識障害」に関する多変量調整解析の結果、ハザード比は、アセトアミノフェン1.06($p=0.8390$)、本薬1.79($p=0.0389$)であり、本薬のみに有意な関係性が認められている。医薬品使用開始から「意識障害」発現までの時間の50パーセンタイル(中央値)は、アセトアミノフェン13.0時間、本薬7.0時間であった。「熱性けいれん」については、多変量調整解析の結果、両医薬品ともに発生リスクとの関連は認められていない。また、これらの事象の発現年齢層は、6~11歳で多く認められた。

これらの結果は本薬使用と「譫妄」、「意識障害」発現の関連を疑わせるものであり、その発現はアセトアミノフェンと比べて早期に出現することを示唆するものであった。

② 「抗インフルエンザウイルス薬リン酸オセルタミビル(タミフル)のマウスにおける体温低下作用と呼吸抑制作用」(小野ら)¹⁴⁾

本薬とその活性体oseltamivir carboxylate (OC) の体温に与える影響を確認する目的で、マウスにこれらの医薬品を腹腔内投与 (ip) 及び脳室内投与 (icv) した際の直腸体温が測定された。また、本薬高用量 (300mg/kg) 投与時には呼吸抑制が発現することから、覚醒及び麻酔マウスの自発呼吸に及ぼす影響についても検討が行われた。

その結果、本薬ip投与は体温を低下させたが、OC ip投与では体温低下は認められなかった。一方、本薬icv投与 (1~50µg) は用量依存的に体温を低下させたが、OC icv投与の体温低下作用は弱く、用量依存性は明確ではなかった。呼吸抑制については、覚醒マウスはボディプレチスモグラフ法により、麻酔マウスは観察により測定された。その結果、覚醒マウスでは、本薬100mg/kg,ip投与により呼吸数が減少したが、本薬300mg/kg,ip投与では著明に減少する群と、増加する群に分かれた。麻酔マウスでは、本薬で呼吸の興奮は認められず、呼吸数が著明に減少した。

③ 「抗インフルエンザウイルス薬リン酸オセルタミビルによる呼吸抑制作用」(木村ら)¹⁵⁾

本薬の呼吸抑制作用を確認する目的で、迷走神経切断・不動化・人工換気下・麻酔ラットを用い、本薬の横隔神経遠心性放電に及ぼす影響が検討された。

その結果、本薬(30~300 mg/kg, iv)は用量依存的に横隔神経活動を抑制し、30及び100 mg/kg投与時には、投与直後に一過性の放電頻度低下作用を示した。300 mg/kg投与時には全例で横隔神経活動が消失し、回復しなかった。本薬の活性体である oseltamivir carboxylate 100 mg/kg, iv投与は横隔神経活動に影響を与えなかった。

④ 「Developmental Changes in P-Glycoprotein Function in the Blood-Brain Barrier of Nonhuman Primates: PET study with R-¹¹C -Verapamil and ¹¹C -Oseltamivir」 Takashima et al.¹⁶⁾

¹¹C-オセルタミビルの発達に伴う脳への移行変化を検討する目的で、アカゲザルに本薬を投与した際の脳内移行が陽電子放射断層画像撮影法 (Positron Emission Tomography : PET) により検討された。

その結果、¹¹C -オセルタミビルの脳内放射活性は、成熟群 (5.6~6.6 年齢) に比べ幼若齢群 (9 ヶ月) で高く、両群とも最も高い集積部位は脈絡叢を含む側脳室及び第 3 脳室であった。また、¹¹C -オセルタミビルの脳内取り込み速度を示すパラメータ (CL uptake brain) は幼若齢群では成熟群と比較して若干高い傾向を示した。また、投与後の脳/血中濃度割合も同様に幼若齢で成熟群の約 1.4~1.7 倍と若干高い傾向を示した。

IV. 総合評価

機構は、今回の調査期間 (平成 21 年 4 月 1 日より平成 23 年 9 月 30 日) に集積された副作用報告、研究報告について検討を行った。

副作用報告については、調査対象期間中に 240 例 303 件の報告がなされた。譫妄、意識障害等の副作用は報告されているものの、報告傾向等に変化はみられていないこと、それらに起因する重篤な「異常な行動」による新たな死亡例もないことから、現段階では新たな安全対策が必要と考えられる情報は得られていないと判断した。この機構の見解は、専門委員に支持され

た。

研究報告については、調査対象期間中に 15 報の報告がなされた。

これらのうち、国内における臨床使用実態調査結果である藤田らの報告¹⁰⁾においては、本薬投与と譫妄や意識障害の発現リスク上昇との関係が示唆されているが、この報告について機構は以下のように考える。

藤田らの報告¹⁰⁾では、本薬と「譫妄」及び「意識障害」発現との関連が論じられているものの、藤田ら自身も述べているとおり、①平成 18/19 年シーズンの調査内容について実際の解析が行われたのは 1 年以上経過した平成 20 年以降であったため、不明点についての照会が困難であったこと、②調査票回収後に「異常行動」の解釈を「譫妄」として評価する旨を定義したことなどの限界が生じていることから、現段階では本報告が本薬の安全性に新たな問題を示唆させるものではないと機構は判断し、この機構の判断については専門委員から支持を得た。

また、専門委員より以下の意見が述べられた。藤田らの報告¹⁰⁾については、既に報告されている横田らの報告¹¹⁾、廣田班疫学調査²⁾と異なり、①譫妄については、本薬及びアセトアミノフェンのハザード比は、ともに未使用群に対し有意ではないが、意識障害については本薬のハザード比は 1.79 ($p=0.0389$) と有意な関連がみられていること、②医薬品服用から譫妄あるいは意識障害が発生するまでの時間は本薬がアセトアミノフェンに比べ短いこと、③医薬品使用についてのハザード比は 6~11 歳と従来考えられてきた年齢層より低年齢層で大きいこと、④譫妄の発生は夜間に多いことが示されていることなど、本研究結果により本薬と異常行動との関係について新たな知見が提供されている。治療薬剤と異常行動の因果関係を判断する際の当該論文の役割については、よく知られているように、疫学調査のみで因果関係を証明することはできないと考える。しかしながら、適切に行われた疫学的調査であれば、因果関係についてかなり大きな情報を提供できる。これについて藤田らは、当該論文中で再三にわたって、本研究の内容は、「仮説検証」ではなく「仮説強化」という役割のものであることを強調している。藤田らはその根拠について、当該論文の「付録」の項で、① 18 歳未満の幅広い年齢層での異常行動のスクリーニング方法が確立されていないこと、② ケースを迅速に把握するための医師等の体制が迅速には確立できなかったことから、この時点での検証的なケース・コホート研究の実施を断念せざるを得なかったと述べている。研究の検証性を侵している原因には、この他に、ケースが指示通りに報告されていなかったことと、迅速なデータクリーニングができなかったこともある。前述のように、関連の大きさについて新たな知見が提供されていることは確かであるが、当該論文が因果関係の存在を確立したということとはできない。

また、別の委員からは、以下の意見が述べられた。藤田らの報告¹⁰⁾は、発熱からの経過時間ごとの異常行動等の発生率の解析は直感的で理解しやすいが、その解析の対象は、インフルエンザにより発熱した症例がバイアス無く収集されているのではなく、異常行動を契機に受診した対象を含んでいるために、異常行動発生率が高くなる方向に情報収集されており、このように適切な対象選択をせずに解析を実施することは適切ではない。

機構は、専門委員の意見も踏まえ、藤田らの報告¹⁰⁾をもって、本薬と異常行動との因果関係

が明確となったものとは評価できないと考えるが、本薬と異常行動の関係については引き続き情報収集並びに評価していく必要があると判断した。

また、小野らの報告¹⁴⁾、木村らの報告¹⁵⁾においては、本薬投与と呼吸抑制、低体温との関連性が示唆されているが、木村らが指摘しているとおり、呼吸停止が認められている本薬の投与量 300mg/kg は、ヒトでの臨床用量と比べて高用量であり、この試験成績をもって本薬投与により呼吸停止が発現するとは考え難いと機構も考える。ただし、因果関係は不明であるものの、心肺停止による死亡例の報告もあることから、今後も引き続き、関連の報告に注目していくことが重要であると考え。Takashima et al.の報告¹⁶⁾では、本薬の脳内取り込み速度を示すパラメータ (CL uptake brain) は幼若齢群では成熟群と比較して若干高く、脳/血中濃度割合も幼若齢で成熟群の約 1.4~1.7 倍と若干高い傾向が示されており、この濃度割合の相違が小児と成人の安全性プロファイルの相違と関係している可能性は否定出来ないが、認められている脳/血中濃度割合は 1.4~1.7 倍と大きな差はないことから、この相違のみをもって小児と成人の安全性プロファイルの差を説明することは困難であると機構は考える。

以上の機構の判断について専門委員により支持された。また、専門委員より以下の意見が述べられた。

Takashima et al.のアカゲザルでの報告¹⁶⁾では、幼若動物の最高脳中濃度及び AUC は成熟動物に比して各々 3.7 倍及び 3.1 倍程度である。一方、既報の血液脳関門障害マウスでの脳中分布は、正常マウスと比較して、Morimoto et al.の報告¹⁷⁾では約 5 倍、Ose et al.の報告¹⁸⁾では約 5.5 倍であり、Takashima et al.¹⁶⁾の報告の値は、これらの報告の値に比べ高い値ではないことから、脳への分布が 5 倍程度に増加する可能性も含めて行った今までの評価に影響を与えるものではないと考える。

以上のような検討の結果、機構は、平成 21 年 4 月 1 日より平成 23 年 9 月 30 日までに得られた情報をもって、本薬について更なる安全対策が必要と考えられる積極的な根拠はないと判断した。今回示唆された情報については、今後も引き続き本薬についての関連情報を収集することとし、新たな報告等が得られた場合には、得られた情報に基づき、適切な評価を実施していくことが必要と機構は考える。

<引用文献>

- 1) 平成 21 年度第 1 回 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（平成 21 年 6 月 16 日開催）<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/06/s0616-4.html>
- 2) 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（研究分担者：廣田良夫、主任研究者：神谷齊）．厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業．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（平成 19.20 年度分担研究報告書.2009.3.（平成 21 年度第 1 回安全対策調査会 資料 3-1）<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/06/dl/s0616-4g.pdf>
- 3) インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動の情報収集に関する研究（平成 20/21 年シーズン報告）．（研究代表者：岡部信彦）．平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業（平成 21 年度第 1 回安全対策調査会 資料 3-2）<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/06/dl/s0616-4h.pdf>
- 4) リン酸オセルタミビル（タミフル）について（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平成 21 年 6 月 16 日開催）<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/06/s0616-5.html>
- 5) 平成 21 年度第 2 回薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会（平成 21 年 11 月 6 日開催）<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/11/s1106-11.html>
- 6) 平成 21 年度第 5 回安全対策調査会及び第 2 回新型インフルエンザ予防接種後副反応検討会（第 2 回合同開催）（平成 21 年 11 月 30 日開催）<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/11/s1130-19.html>
- 7) 平成 21 年度第 3 回薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会（平成 22 年 3 月 19 日開催）<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/03/s0319-12.html>
- 8) 平成 22 年度第 4 回安全対策調査会及び第 1 回新型インフルエンザ予防接種後副反応検討会（第 1 回合同開催）（平成 22 年 8 月 25 日開催）<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000n6tv.html>
- 9) 平成 22 年度第 2 回薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会（平成 22 年 11 月 29 日開催）<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000xthf.html>
- 10) 藤田利治ら.インフルエンザ罹患後の精神神経症状と治療薬剤との関連についての薬剤疫学研究 Jpn Pharmacoevidemiol.15(2);2010:73-95
- 11) 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.平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金（主任研究者：横田俊平）<http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/10/dl/tp1020-2.pdf>
- 12) Trzepacz PT et al. A symptom rating scale for delirium .Psychiatry Res.1988;23(1):89-97
- 13) Turkel SB et al. Comparing symptoms of delirium in adults and children. Psychosomatics. 2006; 47: 320-324
- 14) 小野秀樹ら.抗インフルエンザウイルス薬リン酸オセルタミビル（タミフル）のマウスにおける体温低下作用と呼吸抑制作用. 2010. 日本薬学会年会要旨集 130 年会 3 号 161
- 15) 木村聡子ら.抗インフルエンザウイルス薬リン酸オセルタミビルによる呼吸抑制作用.第 119 回日本薬理学会近畿部会（平成 23 年 7 月 8 日開催 愛知県名古屋市）
- 16) Takashima T et al. Developmental Changes in P-Glycoprotein Function in the Blood-Brain

Barrier of Nonhuman Primates: PET study with R-¹¹C -Verapamil and¹¹C-Oseltamivir. J Nucl Med 2011;52:950-957

- 17) Morimoto K, et al. Oseltamivir (Tamiflu) efflux transport at the blood-brain barrier via P-glycoprotein. Drug Metab Dispos. 2008; 36(1):6-9.
- 18) Ose A, et al. P-glycoprotein restricts the penetration of oseltamivir across the blood-brain barrier. Drug Metab Dispos. 2008;36(2):427-34.

No.	文献名	概要
1	<p>Y Izumi, K Tokuda, KA O'Dell, CF Zorumski and T Narahashi. Synaptic and behaviour interactions of oseltamivir (Tamiflu) with neurostimulants. <i>Human & Experimental Toxicology</i> 2008;27:911-917. 【Hum Exp Toxicol. 27(2008)911-917】</p>	<p>ラットを用いたY型迷路試験の結果、エフェドリンおよびカフェインの投与により、オセルタミビルとエタノールによる活動性の低下が回復するが、新奇性追求行動に生じた変化は持続することが確認された。また、オセルタミビルカルボン酸で前処理したex vivoの海馬スライスでは、カフェインおよびエフェドリンの存在下においても長期抑圧が観察されなかった。</p>
2	<p>C.Freichel, E.Prinssen, G.Hoffmann, L.Gand, M.Beck, T.Weiser and A.Breidenbach. □ Oseltamivir is devoid of specific behavior and other central nervous system effects in Juvenile rats at supratherapeutic oral doses. □ <i>International journal of virology</i> 2009;1-11. □ 【Int J virol. (2009)1-11】</p>	<p>幼若ラット (7日齢) にオセルタミビル0、300、500、600、700、850、1000mg/kgを単回経口投与し、機能観察総合評価を行ったところ、500、600mg/kg群では決定的な変化は認められず、700、850、1000mg/kg群についてはそれぞれ7/20例、11/20例、19/20例が死亡してしまい、十分なデータが得られなかった。また、幼若ラットに加え、成熟ラットにオセルタミビル1000mg/kgを単回経口投与した群において、血液および脳におけるオセルタミビルおよびオセルタミビルカルボキシレート (活性代謝物) の濃度を測定し、オセルタミビルおよびその活性代謝物の脳内/血漿比を測定したところ、低い結果が示された (0.3以下)。これは成熟ラットと比較すると、本剤で2.3倍、活性代謝物で4.4倍程度であった。</p>
3	<p>A. Wallensten, I. Oliver, D. Lewis, S. Harrison. □ COMPLIANCE AND SIDE EFFECTS OF PROPHYLACTIC OSELTAMIVIR TREATMENT IN A SCHOOL IN SOUTH WEST ENGLAND. □ <i>EUROSURVEILLANCE</i> 2009;14;(29). 【EUROSURVEILLANCE. 14(2009)】</p>	<p>英国にて、学校における公衆衛生措置についての知見を得るため、リン酸オセルタミビルの予防投与の効果と副作用発現率について、11-12歳の児童を対象に調査した結果、体調不良33.2%、頭痛24.3%、腹痛21.1%、疲労感17.0%、嘔吐10.9%、集中困難7.7%、下痢6.9%、皮疹1.2%であった。</p>
4	<p>A. Kitching, A. ROCHE, S. Balasegram, R. Heathcock, H. Maguire. □ OSELTAMIVIR ADHERENCE AND SIDE EFFECTS AMONG CHILDREN IN THREE LONDON SCHOOLS AFFECTED BY INFLUENZA A(H1N1)v, MAY 2009 - AN INTERNET-BASED CROSS-SECTIONAL SURVEY. □ <i>EUROSURVEILLANCE</i> 2009;14;(29). 【EUROSURVEILLANCE. 14(2009)】</p>	<p>2009年4-5月にインフルエンザA (H1N1) ウイルス確定例のあったロンドンの小中学校の児童を対象に、リン酸オセルタミビルの予防投与状況と副作用に関するオンライン調査を行った結果、オセルタミビル予防投与の児童85例中45例 (53%) で副作用が認められ、40%で消化器障害が、18%で精神神経系障害が認められた。</p>
5	<p>Penetration of oseltamivir and its active metabolite into the brain after lipopolysaccharide-induced inflammation in mice □ Shigeru Oshima, Eiichi Nemoto, Mika Kuramochi, Yukiya Saitoh and Daisuke Kobayashi □ <i>J Pharm Pharmacol.</i> 2009 Oct;61(10):1397-400. 【J Pharm Pharmacol. 61(2009)1397-1400】</p>	<p>雄性C57BL/6マウスにリポ多糖 (LPS) 又は生理食塩水を3回腹腔内注射し、オセルタミビルを経口投与した後のオセルタミビルリン酸塩 (OP) 及びオセルタミビルカルボン酸塩 (OC) の脳中及び血漿中の濃度を測定した結果、LPS処置群は対照群と比較して脳中及び血漿中のOP濃度が2倍に増加した。また、LPS処置群は対照群と比較して脳中のOC濃度が2.7倍に増加した。</p>

No.	文献名	概要
6	Oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 influenza virus, October 2009.□ Weekly epidemiological record 【Weekly epidemiological record. 84(2009)453-468】	2009年10月22日時点でオセルタミビル耐性変異が39例報告されたが散発的で地域循環は認められない。また、重度の免疫抑制患者や抗ウイルス薬の長期投与患者において耐性となるリスクが高いことが示唆された。
7	Hidemori Uchiyama, Akihisa Toda, Masumi Imoto, Satoko Nishimura, Hiroaki Kuroki, Shinji Soeda, Hiro.□ The stimulatory effects of caffeine with oseltamivir (Tamiflu) on light-dark behavior and open-field behavior in mice.□ Neuroscience Letters 【Neuroscience Letters. (2009)online】	オセルタミビルの行動に及ぼす影響について、本剤を投与したマウスの明暗選択テストの明箱滞在時間やオープンフィールドテストの移動活動量を検討した結果、アデノシンA1/A2受容体拮抗薬カフェイン併用投与において明箱滞在時間及び移動活動量の増加が認められ、この変化はドパミン受容体拮抗薬によって抑制された。
8	Tom Jefferson, researcher, Mark Jones, statistician, Peter Doshi, doctoral student, Chris Del Mar, d.□ Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and metaanalysis.□ British Medical Journal□ 【British Medical Journal】	健康成人におけるノイラミニダーゼ阻害剤のインフルエンザの予防および治療に対するシステマティックレビューおよびメタアナリシスを評価したところ、ノイラミニダーゼ阻害剤はインフルエンザ様疾患の予防や無症候性のインフルエンザの予防に対して効果を示さなかった。また、オセルタミビルは悪心の発現リスクを増加させた。
9	竹山 隼人、川崎 勝義、高橋 由里.□ Oseltamivir投与ラットのオープンフィールド行動解析.□ 日本薬学会 【日本薬学会. 30P-am388】	ラットをコントロール (CON) 群、Lipopolysaccharide (LPS) 投与群、LPS+オセルタミビル (OT) 群、OT群 (各群n=8) に分け、LPS群、LPS+OT群に対しLPSを腹腔内投与し、3時間後 CON群、LPS群には水道水を、LPS+OT群、OT群にはOTを経口投与し、1時間後に9分間のオープンフィールド試験を行ったところ、OT群は毛繕いなどの行動傾向が強く見られたが、全体的にはCON群と近い行動を示した。
10	小野 秀樹、永野 裕子、山本 昇平、田辺 光男、前田 康博、黒川 幸久 et.al.□ 抗インフルエンザウイルス薬リン酸オセルタミビル (タミフル) のマウスにおける体温低下作用と呼吸抑制作用.□ 日本薬学会 【日本薬学会】	リン酸オセルタミビル (OP) とカルボン酸オセルタミビル (OC) の体温低下作用を知るため、それぞれの腹腔内投与 (ip)、脳室内投与 (icv) の影響を調べたところ、ip投与においてはOPが体温低下作用を示したのに対し、OCは低下しなかった。icv投与においてはOPは用量依存的に体温が低下したのに対し、OCはOPと比較して作用は弱く、用量依存性は明確ではなかった。
11	Jesse D.Bloom, Lizhi lan Gong, David Baltimore□ Permissive Secondary Mutations Enable the Evolution of Influenza Oseltamivir Resistance□ SCIENCE. 2010 Jun 4;328:1272-1275.□ 【Science. 328(2010)1272-1275】	インフルエンザのN1型ノイラミニダーゼ (NA) の変異H274Yはウイルスにオセルタミビル耐性を与える一方で、ウイルス適応性を危険にさらすと考えられてきた。H274YはNAの細胞表面到達量を減少させること、H274Yを有していても二次的な許容変異 (V234M、R222Q) を蓄積することによって、高い適応性を維持したままオセルタミビル耐性となることが示された。これらの二次的な許容変異は、2006年以降のH274Yをもつ全ての季節性H1N1型NAで保持されていた。

No.	文献名	概要
12	<p>Daisuke Tamura, Norio Sugaya, Makoto Ozawa, Ryo Takano, Masataka Ichikawa, Masahiko Yamazaki et al.□ Frequency of Drug-resistant Viruses and Virus Shedding in Pediatric Influenza Patients Treated With Neuraminidase Inhibitors□ /Clinical Infectious Diseases Advance Access/CID 2011(0)1-6/(2011.1.20)□</p>	<p>季節性インフルエンザに感染した小児144例を対象にオセルタミビルまたはザナミビルを投与したところ、ザナミビル投与群に比べ、オセルタミビル投与群ではウイルス排出期間が長く、薬剤耐性ウイルスの発現頻度が増加した。</p>
13	<p>藤田利治、藤井陽介、渡辺好宏、小坂仁、和田敬仁、森雅亮 et al. インフルエンザ罹患後の精神神経症状と治療薬剤との関連についての薬剤疫学研究 /薬剤疫学 Jpn Pharmacoepidemiol.15(2)/2010/73-95/ 【Jpn J Pharmacoepidemiol. 15(2010)73-95】</p>	<p>インフルエンザと診断された18歳未満の患者11450例を対象とし、インフルエンザ治療薬と重篤な精神神経症状との関連を調査したところ、オセルタミビル使用とせん妄発生のリスクおよび意識障害発生のリスクとの関連が疑われた。</p>
14	<p>Tadayuki Takashima, Chihiro Yokoyama, Hiroshi Mizuma, Hajime Yamanaka, Yasuhiro Wada, et al. Development Changes in P-Glycoprotein Function in the Blood-Brain Barrier of Nonhuman Primates: PET study with R-11C-Verapamil and 11C-Osetamivir /Journal of Nuclear Medicine/2011/950-957/ 【J Nucl Med. 52(2011)950-957】</p>	<p>オセルタミビルの脳内移行性に年齢差があるか調査するために、幼若期、青年期、成熟期のアカゲザルに11C-オセルタミビルを投与してPET解析を行った結果、いずれの年齢群においても脳内移行性は低く、脳内濃度／血中濃度比に有意差は認められず、幼若群においても成熟群より僅かに高い程度であった。</p>
15	<p>Lisa Schnirring Australia reports oseltamivir-resistant 2009 H1N1 cluster Center for Infectious Disease Research & Policy (2011) 【CIDRAP News. (2011)】</p>	<p>オーストラリアのニューサウスウェールズ州で、2011年5月から8月の間に感染したインフルエンザ (H1N1) 患者184例中25例 (14%) より分離されたウイルスが、H275Y突然変異によりオセルタミビルに対する感受性の低下を示したとオーストラリア公衆衛生当局が発表した。</p>