

平成19年12月25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）について

当調査会は、リン酸オセルタミビル（タミフル）の服用と異常な行動等の副作用との関係について結論の取りまとめを行うため、本年4月4日、6月16日及び11月11日に会議を開催した。本年6月16日にはタミフルの安全性について希望団体等からの意見陳述の聴取を行った。また、本年6月16日及び11月11日には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）及び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）から調査検討の状況について報告を受けて検討を進めてきた（注1）。

（注1）タミフルの安全対策の経緯等については、別添「参考資料」参照。

本日、当調査会は、基礎WG及び臨床WGにおける調査検討の結果について、それぞれ別添1及び別添2のとおり報告を受けて検討を行った。タミフルの服用と異常な行動及び突然死との関係についての現時点における当調査会の検討結果等は、以下のとおりである。

○ 本日、当調査会は、基礎WG及び臨床WGから非臨床試験（動物実験等）、臨床試験、疫学調査（現時点では、明確な結論を得るために必要な解析には至っていない）等の結果について報告を受けた。現時点において、直ちにタミフルの服用と異常な行動及び突然死との因果関係を示唆するような結果は得られていないが、特に、疫学調査及び臨床試験については、十分かつ慎重な検討や分析を進め、可及的速やかに臨床WG及び当調査会に報告することが適当である。

## ① 非臨床試験

バインディング・アッセイの結果、臨床用量投与時に推定されるタミフルの未変化体及び活性代謝物の脳中濃度では多くの中枢性の受容体やイオンチャネル系への作用を持たないとされたこと等

## ② 臨床試験

睡眠検査室試験の中間解析によると、タミフルについて、睡眠異常を起こさないこと、心電図検査において著明な変化が認められないことなどが確認されたこと等

○ このようなことから、当調査会としては、引き続き基礎WG及び臨床WGにおいて、現在実施中又は解析中の非臨床試験、臨床試験及び疫学調査等の結果を含めた更なる調査検討を進め、できるだけ早期に最終的な結論の取りまとめを行うこととする。

○ インフルエンザによって異常行動が起こり得ることに対し、改めて医療関係者及び国民の注意を喚起する必要がある。

○ 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(注2)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。

(注2) 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。

○ さらに、ザナミビル水和物(リレンザ)及び塩酸アマンタジン(シンメトレル等)について、次の点を添付文書の使用上の注意に記載し、インフルエンザに罹患した小児・未成年者の異常行動発現のおそれについて改めて医療関係者、患者・家族等に対し注意喚起を図ることが適当である。

・ 因果関係は不明であるものの、本剤の使用後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。

小児・未成年者については、異常行動による転落等の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。

平成19年12月25日

## タミフルの安全対策の経緯等について

- リン酸オセルタミビル（タミフル）は、A型又はB型インフルエンザウイルス感染症（カプセル剤については、その予防を含む。）の適応を有する経口薬である。我が国では、平成13年2月から販売されている。  
（参考：タミフルの承認年月）
  - ・平成12年12月 カプセル剤（治療効能）
  - ・平成13年12月 カプセル剤（小児用量追加）
  - ・平成14年 1月 ドライシロップ剤（治療効能）
  - ・平成16年 7月 カプセル剤（予防効能）
- タミフルによる「精神・神経症状」については、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、平成16年5月、添付文書の「重大な副作用」欄に「精神・神経症状（意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、観察を十分に行い、症状に応じて適切な処置を行うこと。」と追記された。
- 平成19年2月に入り、タミフルを服用したとみられる中学生が自宅で療養中、自宅マンションから転落死するという痛ましい事例が2例報道された。このことなどを受け、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、特に小児・未成年者については、インフルエンザと診断され治療が開始された後は、タミフルの処方の有無を問わず、異常行動発現のおそれがあることから、自宅において療養を行う場合、(1)異常行動の発現のおそれについて説明すること、(2)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が適切と考え、平成19年2月28日、その旨を患者・家族に対し説明するよう、インフルエンザ治療に携わる医療関係者に注意喚起された。
- 上記のような予防的な対応が行われてきたが、平成19年3月20日、タミフルの服用後に12歳の患者が2階から転落して骨折したとする症例が1例報告された。また、同日、2月上旬にタミフルの服用後に12歳の患者が2階から転落して骨折したとする症例についても報告がなされた。これらの報告を受け、同日、以下のとおり、添付文書を改訂するとともに、「緊急安全性情報」を医療機関等に配布し、タミフル服用後の異常行動について、更に医療関係者の注意を喚起するよう、製薬企業に指示された。

**警告（抜粋）**

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。

- 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（以下単に「安全対策調査会」という。）が開催され、タミフルの副作用について、販売開始（平成13年2月）から平成19年3月20日までに製薬企業から報告された全ての副作用報告（1,079症例）等について検討が行われた。その検討では、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（以下単に「異常な行動」という。）や突然死などの副作用との関係について、結論は得られなかった。

また、当面の措置として、上記の3月20日の緊急安全性情報の配布等に係る措置を継続することは妥当とされた。

さらに、タミフルの服用と異常な行動や突然死との因果関係などタミフルの安全性について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、安全対策調査会の下に、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（臨床WG）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（以下「基礎WG」という。）が設けられ、その結果を安全対策調査会に報告することとされた。

（参考：臨床WG及び基礎WGの主な検討事項）

①臨床WG

- ・ 異常な行動、突然死等の副作用についての詳細な検討
- ・ 今後の臨床研究（臨床試験）の計画、結果等の検討
- ・ 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（動物実験等）の計画、結果等についての検討

- 基礎WGは、平成19年5月2日及び同月30日に会議を開催し、タミフルの安全性について基礎的な側面から調査検討を行い、製薬企業に対し、以下のような非臨床試験（動物実験等）を実施し、その結果を報告するよう指示することとされた。なお、この点については、同年6月16日の安全対策調査会に報告された。

① 脳における薬物動態・代謝研究

- ・ 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
- ・ 脳内のカルボシキエステラーゼ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

- ・ 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
    - ・ 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
  - 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
    - ・ HEK-293細胞に発現したHERGチャンネル電流に対する作用を評価し、細胞系のHERGチャンネル電流が陽性対照薬で抑制されることを確認
- 臨床WGは、平成19年5月14日及び6月4日に会議を開催し、タミフルの安全性について臨床的な側面から調査検討を行い、製薬企業に対し、以下のような調査等を実施し、その結果を報告するよう指示することとされた。なお、この点については、6月16日の安全対策調査会に報告された。
- 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、以下の点について追加調査を実施
- ・ 「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、「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)を実施
- 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、以下の点について、追加調査を実施
- ・ 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
- 基礎WG及び臨床WGの指示した調査等の平成19年12月25日現在における進捗状況は、次表のとおりである。

## 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>

<b>1. 脳における薬物動態・代謝研究</b>	
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	第3回基礎WGに報告
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	第3回及び第4回基礎WGに報告 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	第3回及び第4回基礎WGに報告
<b>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</b>	
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。)	第3回基礎WGに報告
<b>3. 幼若ラット等を用いた追加毒性試験</b>	
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)	第4回基礎WGに報告
<b>4. 脳内直接投与による薬理学的試験</b>	
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
<b>5. 循環器系に対する影響評価に関するIn vitro試験</b>	
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	第4回基礎WGに報告
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	第4回基礎WGに報告
<b>企業が自主的に実施した試験</b>	
ウサギPurkinje繊維活動電位試験結果の再解析	第3回基礎WGに報告
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	第3回基礎WGに報告
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	第3回基礎WGに報告
脳内のカルボキシエステラーゼ1 (hCE1)による未	第4回基礎WGに報告

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]	
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	第4回基礎WGに報告
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	第4回基礎WGに報告

第3回基礎WG：平成19年10月24日開催

第4回基礎WG：平成19年12月10日開催

### <臨床的調査検討>

<b>1. 臨床試験</b>	
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）	中間解析を第3回臨床WGに報告
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
<b>2. 疫学調査等</b>	
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）	2006/2007シーズンの調査について第4回及び第5回臨床WGに報告 2007/2008シーズンの調査について実施中
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）	第一次予備解析を第5回臨床WGに報告 更に詳細解析中
<b>3. 副作用症例についての詳細な調査検討</b>	
「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	平成19年9月30日までの報告について第4回臨床WGに報告

第3回臨床WG：平成19年11月21日開催

第4回臨床WG：平成19年12月16日開催

第5回臨床WG：平成19年12月25日開催

平成19年12月25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結果について

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(以下「基礎WG」という。)は、本年5月2日、同月30日、10月24日及び12月10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。

非臨床試験成績を中心とした基礎WGにおける調査検討の結果は、下記のとおりである。

### 記

#### 第1 オセルタミビルの中枢神経系に対する影響について

##### 1 脳における薬物動態・代謝研究における試験結果

1) 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  
オセルタミビル(OP)は、マウス及びヒト P-糖蛋白(P-gp)の良好な基質であり、基底膜側から管腔側への輸送比は約 10 倍程度であった。一方オセルタミビル活性代謝物(OC)は、マウス及びヒト P-gp、Bcrp1/BCRP 及び MRP2 のいずれのトランスポーターにも輸送活性を示さなかった。

2) 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

幼若ラット脳 S9 画分のオセルタミビルエステラーゼ活性は 0.2 pmol/min/mg protein と非常に低かった。また成熟ラット脳 S9 画分の同酵素活性は 0.6 pmol/min/mg protein であった。ヒト脳 S9 画分において、オセルタミビルから活性代謝物への加水分解は速やかではなく、ヒト肝 S9 画分の加水分解はヒト脳に比較して 300 倍以上速かった。

3) ラットにおける脳、脳脊髄液及び血漿中濃度の測定

ラットに OP100mg を静脈内投与したときの脳ホモジネート/血漿の AUC 比は約 19%であり、OC100mg を静脈内投与したときの脳ホモジネート/血漿の AUC 比は 1.3%であった。

この結果は当初の申請資料に示された経口投与後の体内分布の結果に対応するものである。なお、Ose et al (2007)もマウスに OP を静脈内投与した時の脳中分布量は血漿の 10%以下であるとしている。

4) ヒトにおける脳脊髄液濃度の測定

健康成人(白人4名、日本人4名)に OP を臨床用量の2倍に相当する用量(150mg)を投与したとき OP、OC の血漿中 Cmax はそれぞれ 120ng/mL、500ng/mL 程度であったのに対し、脳脊髄液中濃度はそれぞれ血漿中濃度の約2%と 3.5%であった。



## 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に関する試験結果

### 1) 中枢作用に関連する受容体とのバインディング・アッセイ

バインディング・アッセイによりドパミン、NMDA 受容体などの情動、行動関連分子を含む 155 のターゲットに対する選択性を検討した結果、OP、OC とも 30  $\mu$ M までの濃度において 50% 以上の阻害活性を認めなかったが、 $\sigma$  受容体、Na チャネル、Ca チャネルにおいては、OP によりそれぞれ 34%、38%、41% の結合抑制が認められた。しかし、3  $\mu$ M ではいずれも 20% 以下の抑制であった。OC では A1(h) 受容体の抑制が 30  $\mu$ M で 27% 認められたが、3  $\mu$ M では 20% 以下であった。

### 2) 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

OP 及び OC ともに 1mM の濃度までラット由来 PC12 細胞及びラット脳組織ノイラミニダーゼ並びにサルノイラミニダーゼ活性に対する明らかな阻害を認めなかった。

## 3 幼若ラット等を用いた追加毒性試験結果

### 1) リン酸オセルタミビル申請時に添付された旧試験の結果(参考)

旧幼若ラット試験では、7、14、21 及び 42 日齢ラットに OP を 500、700、1000 mg/kg(リン酸塩換算量)単回経口投与し、7 日齢ラットにおいて、薬物に関連した死亡例が 700 及び 1000mg/kg 群で認められた。また、幼若動物、特に 7 日齢ラットの脳中 OP 濃度が著しい高値を示した(1000mg/kg 単回経口投与時の成熟ラットとの血漿中 AUC 比が 7 日齢で 9.1、14 日齢で 10.0 に対し、脳中 AUC 比は 7 日齢で 1540、14 日齢で 649 など)。

### 2) 新試験の結果

今回実施された新試験では、リン酸塩換算量として 394、657、788、920、1117、1314mg/kg の用量で OP を単回経口投与し、薬物に関連した死亡が 7 日齢ラットで 657mg/kg(臨床用量の約 250 倍)以上で認められているが、成熟ラットでは 1314mg/kg でも死亡例は無かった。7 日齢 394mg/kg 群で雄 TK 群に 48 例中 1 例認められた死亡は、本用量の他の全ての動物において関連した症状変化が見られず、単独の所見であることから、偶発的なものとされている。

新試験における OP の脳/血漿中 AUC 比は 7 日齢ラットで 0.31、成熟ラットで 0.22 であり、旧試験における同比の 243(7 日齢)、93(14 日齢)、1.4(成熟)と著しい違いが認められた。このため、企業側で前回試験データの再確認を行った結果、前回試験における脳中濃度算出時の計算式に誤りが見いだされた。

## 4 脳内直接投与による薬理学的試験

本試験については、現在実施中である。

## 5 基礎 WG における調査検討結果

### 1) OP の能動輸送過程に P-gp が関与していることについては、今回実施された in

in vitro による成績以外に in vivo 試験の成績が学会等 (Morimoto et al 2007, Ose et al 2007) に報告されており、それらは互いに矛盾するものではない。当該 in vivo 試験では P-gp ノックアウトマウスにおいて脳内濃度として野生型マウスより 5-10 倍弱の上昇があることが報告されている。野生型マウスに P-gp 阻害剤を投与した場合も同様であると報告されている。即ち、何らかの原因で P-gp が欠損あるいは抑制されたとしても脳内濃度の上昇は 10 倍以下であろうと推定される。

- 2) 成熟ラットにおいては、OP 及び OC の脳への移行は少ないことが示された。新たに行われた幼若ラット試験において幼若ラットにおける OP の脳への移行は成熟ラットの 20-30 倍、OC の移行は 2-5 倍であった。Ose et al (2007) も同様の報告を行っている。これは、幼若動物では血中 OP 及び OC 濃度が相対的に高いこと、および一般に幼若動物では血液脳関門が未発達であることと矛盾しない結果であった。ちなみに、Ose et al (2007) はラット脳での P-gp 発現量が生後 6 日齢では 42 日齢の 20% 以下であること、また、ラット OP 血中濃度が幼若動物で高いことを報告している。
- 3) 脳内におけるカルボキシルエステラーゼによるオセルタミビル代謝活性化はラット、ヒトともに低かった。また、Morimoto et al (2007) および Ose et al (2007) は P-gp 阻害剤投与や P-gp ノックアウトマウスで OP の脳内濃度が 5 倍程度高まっている状況でも OC の脳中濃度は有意に増加しないと報告しているが、これも脳内での OP の活性化が低いことによると思われる。現在、リコンビナントヒト酵素を用いた試験が進行中である。
- 4) バインディング・アッセイでは、イオンチャネル系 (Ca, Na) ターゲット及び  $\sigma$  受容体 (non-selective) に対して OP が 30  $\mu$ M 濃度で 30-40% の抑制効果を示していることから、また、申請時の幼若ラット分布データでは脳内濃度がきわめて高いとされていたことから、当初、より高濃度でのバインディング・アッセイでは臨床的に意味のある阻害活性が得られるかもしれないと考えた。しかしながら、新幼若ラット試験において得られた脳中濃度から推定されるヒト幼小児への臨床使用時の脳内濃度に対して 30  $\mu$ M は十分な過剰量であり、これ以上の高濃度での試験の意味は少ないと思われた。また、臨床用量投与時に推定される OP および OC の脳中濃度では多くの中枢性の受容体やイオンチャネル系への作用を持たないと思われた。
- 5) インフルエンザウィルスの Neuraminidase に対する OC の特異性が高く、ほ乳類の Neuraminidase に対しては有意な抑制を示さないと考えられる。しかし、Li et al (2007) は Neuraminidase 2 (NEU2) のアジア人に多い多型では酵素活性が低下するだけでなく、Oseltamivir による抑制がかかりやすくなると報告している。しかし、この時の  $K_i$  値は 175  $\mu$ mol/L であり、修正された幼若ラットの脳中の濃度から推定される臨床用量時の脳中濃度 (約 0.2  $\mu$ M) と比較し、また、臨床用量の 2 倍量を健康成人に投与した時の脳脊髄液濃度 (おおよそ OC 10ng/mL, OP 1ng/mL) と比較し、十分に高いこと、また、NEU2 は骨格筋にのみ発現しているとの報告もあり (Monti et al 1999)、Oseltamivir による NEU2 の抑制が中枢性の副作用に関与しているとは考えにくい。しかし、添付文書によれば、重篤な腎障害時の血漿中濃度は 10  $\mu$ M に近くなるとされており、そのような状況で末梢性の作用を示す可能性については、今後、