直接投与後の脳内分布に均一性が乏しかったが、元々本試験の実施を要請した大きな動機であった、幼若動物での高い脳内分布に関するデータが過ちであったことから、これ以上の検討は不要と考えた。

10） 体温低下に関する考察

OP をマウスに腹腔内投与すると 30mg/kg 以上で用量依存的に体温を低下させるとの報告（Ono et al 2008）がある。一方で、臨床試験で低体温が認められたのは OP 投与した患者 6974 人で 1 人、投与しなかった患者 4187 人では 1 人と両者に有意な差がないとされている。マウス腹腔内投与 30mg/kg でみられた体温低下はわずかであるが、用量依存性があることから、他の作用との関連は不明であるが、体温に関わる脳幹等への薬理作用が示唆され、また、体表面積当たりで換算すれば、タミフルの臨床用量に近いところで発生していることから、引き続き関連研究を注視すべきと考えられる。

11） 動物実験による神経症状・異常行動等への影響について

OP がマウスに対するドパミン受容体作動薬 PPHT のジャンピング行動誘発に対し、促進的に作用したとの報告（Suzuki & Masuda 2008）や、マウス対し、ハロペリドールとクロニジン併用によるジャンピング行動誘発を OP 経口 50mg/kg 投与で増加させた（小野ら学会発表 2008）との報告、ラットに OP 腹腔内投与後、エタノール投与による正向反射消失時間が短縮し、体温も低下したとの報告（Izumi et al 2007）や、OP とエタノールの同時投与でマウスの行動抑制が起きたとの報告（Izumi et al 2008）などの学会、文献報告についても検討を加えた。しかし、いずれも本剤による直接作用ではないこと、これら現象と OP の作用機序との関連性が不明確であること、また、投与量が高いことから、ヒトでの精神神経症状・異常行動との関連性について一定の判断をしうる知見とするには不十分であり、引き続き関連研究を注視すべきと考えられる。

基礎 WG では以上のような様々な角度から調査検討を行った結果、リン酸オセルタミビルの中枢神経系への作用に関し、異常行動や突然死などとの因果関係を直接的に支持するような結果は、現時点において得られていないと判断した。

第2 オセルタミビルの循環器系に対する影響について

1 循環器系に対する影響評価に関する in vitro 試験

これまで実施された循環器系の試験において、ウサギ単離プルキンエ線維試験では、低頻度電気刺激下の条件で APD_{50} の軽度延長が認められたが、それ以外には OP、OC ともに心血管系への電気生理学的な影響は認められていない。基礎 WG では OP、OC の循環器系に対する影響についてより詳細な検討をする目的で、以下の 2 試験の実施を求めた。

1） モルモット乳頭筋活動電位の各指標に対する作用

試験標本としてモルモット乳頭筋を用い、OP 3、10、30、100μM、OC 10、30、100μM の各濃度における最大立ち上がり速度(Vmax)、活動電位時間(APD_{30}、APD_{60}、APD_{90}、APD_{30-90})、活動電位高(APA)、静止膜電位(RMP)を刺激頻度 1Hz で測定した。陽性対照には Sotalol(30μM)を用いた。

その結果、OP は最高濃度の 100μM において、活動電位時間（APD_{30}、APD_{60}、APD_{90}）及び Vmax を軽度減少させた。一方、OC では最高濃度の 100μM まで、活動電位に対し