

抗インフルエンザウイルス薬の安全性に係る調査結果について

調査結果報告書

平成 24 年 3 月 14 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
- 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。
 - 予防に用いる場合
 - 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。
 - 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%
- 治療に用いる場合
 - 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。
 - 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。
 - 予防に用いる場合
 - 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）の安全性については、薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会及び同部会安全対策調査会（以下、安全対策調査会）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。直近の安全対策調査会（平成23年11月2日開催）¹においては、新たに公表された国内における使用実態に関する疫学研究報告²を中心に議論がなされたが、本薬について更なる安全対策が必要な報告とは評価されず、今後も引き続き本薬についての安全性に関連する情報を収集し、適切な評価を実施していくことが必要であると判断されている。

III. 機構における調査

直近の安全対策調査会¹では、平成21年4月1日より平成23年9月30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23年10月1日より平成24年1月31日までに報告された副作用報告及び研究報告について検討を行った。

1. 副作用報告状況について

今回の調査期間中に報告された副作用は16例17件であり、その内訳は異常行動、肝障害及び悪性症候群が各2件、スティーブンス・ジョンソン症候群、先天性甲状腺機能低下症、発育遅延、劇症肝炎、乳房腫大、湿疹、気管支炎、おむつ皮膚炎、虚血性大腸炎、薬物過敏症及び多型紅斑が各1件であった。16例の転帰は、2例が死亡（劇症肝炎及び気管支炎各1例）であったが、副作用と死亡との因果関係については、副作用の経過及び患者背景から、報告医によりいずれも不明と判断されている。その他の症例の転帰については回復（3例）または不明（11例）であった。

異常行動については、飛び降り、転落などに結びつくおそれがある行動として注目されている事象である。調査期間中に異常行動は2症例報告され、その内訳は「性格の凶暴化」1例、「這いずり」1例であった。2症例とも転落などに結びつく行動を示した症例ではなかった。

2. 研究報告について

今回の調査期間中に報告された研究報告は 5 報であった。機構における評価の結果、いずれの報告も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いる。報告された 5 報のうち、総説である小野らの報告³を除く 4 報について以下に概要を記す。

① 「*ABCB1* polymorphisms and neuropsychiatric adverse events in oseltamivir-treated children during influenza H1N1/09 pandemic.」 (L.Huillier AG, et al.)⁴

小児において本薬投与後の精神神経系症状 (NPAE) が報告されており、また、本薬が血液脳関門を通過すること、P 糖蛋白 (P-gp) が本薬の脳への取込を制限することが動物実験によって確認されている。P-gp は *ABCB1* 遺伝子にコードされた蛋白で脳毛細血管の管腔膜に存在する膜トランスポーターであり、*ABCB1* 遺伝子はいくつかの一塩基多型 (SNP) を有することが知られている。小児に対する本薬の安全性及び *ABCB1* 遺伝子多型の NPAE に対する影響を調べる目的で、2009 年 10 月から 2010 年 1 月末までの間にインフルエンザ様症状で医療機関を受診したスイスの 0 歳から 18 歳までの患者を対象にコホート研究が行われた。

H1N1 陽性かつ本薬治療を行った 54 例中、アンケート無回答又は両親の拒否によって遺伝子検査が実施されなかった 12 例を除いた 42 例について *ABCB1* 遺伝子型を検討したところ、42 例中 15 例 (36%) で NPAE が確認された。NPAE 発現と 2677G>T/A、3435C>T の遺伝子型の関連を調査したところ、NPAE が発現した割合は野生型ホモ接合体 (2677GG-3435CC) で 11% (1/9 例)、ヘテロ接合体では 39% (11/28 例)、変異型ホモ接合体 (2677TT-3435TT) では 67% (2/3 例) であり、本薬投与後の NPAE 発現と変異型ホモ接合体が関連している可能性が示唆されたとされている。

② 「Oseltamivir Prescription and Regulatory Actions Vis-à-Vis Abnormal Behavior Risk in Japan: Drug Utilization Study Using a Nationwide Pharmacy Database」 (Urushihara H, et al.)⁵

日本における 10 歳代患者に対する本薬使用制限の効果について評価する目的で、全国展開する薬局の調剤情報データベース及び機構ホームページで公開されている副作用報告を利用して後ろ向き調査が行われた。解析対象は 2006 年 11 月から 2009 年 3 月までの本薬及びザナミビルに関する 100,344 件の調剤記録とされた。解析の結果、2007 年 3 月の 10 歳代患者に対する本薬使用制限の規制措置により、2006 年度と比較し、2006 年度と同程度のインフルエンザ流行がみられた 2008 年度において、10 歳代患者集団における本薬の調剤件数と本薬処方患者における異常行動報告件数は減少した。一方、ザナミビルの調剤件数が増加しそれに対応してザナミビル処方患者での異常行動報告件数も増加した。また、本薬の処方を受けた 10 歳未満患者における異常行動の報告件数が増加した。以上のことから、年齢に関わらず本薬処方集団に加えザナミビル処方患者集団もリスク集団であること、また、抗インフルエンザ薬の種類に関わらず 10 歳代患者だけでなく 10 歳未満患者もリスク集団であることが示唆されたとされている。

③ 「Oseltamivir and early deterioration leading to death: A proportional mortality study for 2009A/H1N1 influenza」 (Hama R, et al.)⁶

本薬使用と死亡に至った突然重篤化との関係を検討することを目的として、相対死亡率研究 (proportional mortality study) による疫学的検討が実施された。主要評価項目は、早期 (抗ウイルス薬処方後 12 時間以内) の重篤化割合、副次評価項目は全死亡割合と初回診察から 12 時間以内の重篤化割合とされた。解析対象は、厚生労働省がウェブサイト上に公表した 2009A/H1N1 インフルエンザの全死亡者 198 例中、初回受診時までに重篤化が認められなかった 162 例 (本薬処方: 119 例、ザナミビル処方: 15 例、抗ウイルス薬非処方: 31 例、抗ウイルス薬の種類不明: 1 例[†]) とされた。

検討の結果、処方 12 時間以内に重篤化した症例は、本薬処方 119 例中 38 例 (そのうち 28 例は 6 時間以内の重篤化)、ザナミビル処方 15 例中 0 例、抗ウイルス薬非処方 31 例中 4 例であった。また、ザナミビル処方群に対する本薬処方群の処方後 12 時間以内の重篤化及び全時間の重篤化の年齢層別化併合オッズ比 (OR) は、各々 5.88 (95%CI:1.30~26.6、p=0.014) 及び 1.91 (95%CI:1.08~3.39、p=0.031) であった。これらの結果は、本薬が特に処方後 12 時間以内に重篤化を誘発する可能性を示唆するものであったとされている。(下表参照)

Number, proportion and odds ratio of deterioration leading to death by the time from antiviral prescribed to deterioration: Tamiflu vs Relenza

Time to deterioration	Age	Number of death		Proportion (million cases)		Odds ratios or pooled odds ratios			% Weights (fixed)	
		TF	RL	TF	RL	OR *a,*b	95% CI			P value
							LL	UL		
≤12 hr	0-9	12	0	2.4	0.0	7.09	0.79	-	0.081	29.1
	10-19	1	0	0.7	0.0	11.15	0.10	-	0.2120	7.9
	20-59	16	0	4.2	0.0	5.33	0.62	-	0.1514	32.1
	≥60	9	0	41.3	0.0	3.97	0.41	-	0.3743	30.9
	Total	38	0	Pooled OR*a		5.88	1.30	26.60	0.014	
				Pooled OR*b		-	2.68	-	0.0003	
13-48 hr	Total	41	5	Pooled OR*a		2.32	0.81	6.62	0.173	
>48 hr	Total	40	10	Pooled OR*a		0.87	0.44	1.74	0.83	
Any time	0-9	19	1	3.8	0.7	5.39	0.86	224.0	0.100	7.3
	10-19	1	3	0.7	0.6	1.24	0.02	15.43	>0.9999	5.9
	20-59	47	6	12.3	9.7	1.26	0.54	2.96	0.695	48.2
	≥60	52	5	238.7	109.7	2.18	0.87	6.98	0.113	38.6
	Total	119	15	Pooled OR*a		1.91	1.08	3.39	0.031	

TF: Tamiflu RL: Relenza.

*a: pooled odds ratio: by Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland), odds ratio for stratum was calculated by adding 0.5 to each cell if one of the cells is "zero".

*b: pooled odds ratio by Exact Fisher (conditional maximum likelihood).

- : not estimable due to zero events in the Relenza arm.

[†]本薬処方群とザナミビル処方群は 4 例重複している。

④ 「Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children」
(Tom Jefferson, et.al)⁷

2011年4月12日までに入手可能であったランダム化比較試験(RCT)及び申請資料や審査報告書等の規制当局関連情報を対象にノイラミニダーゼ阻害薬(NIs)の有用性(effectiveness)及び危害(harm)が評価された。評価対象の資料としては、予防、患者接触後予防及び治療の試験のうち、要約(CTD Module1等)ではない臨床試験報告書が入手出来た試験及び承認に際し規制当局によりピボタルと考えられた試験に関する情報とされた。公表されている試験レジストリ情報(公表情報)並びに製造販売業者や日米欧規制当局に請求して得られた情報(未公表情報)を検索しところ、本薬、ザナミビルまたはペラミビルに関する185試験が抽出された。これらの試験のうち、対象被験者が癌やAIDSなど免疫疾患患者であるものや、試験の主要評価項目がインフルエンザ様症状改善または予防効果、入院・合併症予防効果、有害事象でないもの等を除き、また、CONSORT(Consolidated Standards of Reporting Trials: 臨床試験報告に関する統合基準)声明[‡]に基づく抽出を行った結果、25試験(本薬15試験、ザナミビル10試験)が解析対象として抽出された。

解析対象とされた25試験のうち、本薬のインフルエンザ感染症に対する治療効果を検討した各々の臨床試験において、試験への登録基準はインフルエンザ様症状を呈する患者として本薬群とプラセボ群にランダムに割付された。Gilead Science / F. Hoffman-La Rocheは、投与開始前の鼻腔/咽頭ぬぐい液の培養結果が陽性の場合もしくは投与開始後の抗インフルエンザ抗体の赤血球凝集抑制反応(HAI)抗体価が投与前値から4倍以上上昇している症例をインフルエンザ感染と定義し、この集団をインフルエンザ感染患者集団(intention-to-treat-infected, ITTI)として、有効性解析が行われ、本薬投与によりインフルエンザ様症状の消失効果が認められたとしている。

一方、著者らは同25試験を対象に、インフルエンザ様症状を呈する患者をintention-to-treat(ITT)として有効性解析を行っているが、インフルエンザ様症状を呈する患者集団においてもプラセボ群と比較して本薬群で症状消失までの時間が約21時間短かく有効性が認められたとしている(95%CI: -29.5~-12.9時間、 $p < 0.001$)。しかし、入院に関しては有意差が認められず、プラセボ群に対する本薬群のオッズ比(OR)は0.95(95%CI: 0.57~1.61、 $p = 0.86$)であった。

また、CONSORT声明に基づく抽出のバリデーションを行う前に、治療効果を検討した臨床試験において、本薬群にインフルエンザと診断される患者が少ない傾向がみられていたこと、並びに本薬が粘膜分泌性IgAを抑制するという報告⁸がなされたことから、この傾向は本薬の抗体産生への影響によるものではないかと考え、この点について検討することをプロトコルに追加し、解析が行われた。その結果、本薬群では、イ

[‡] CONSORT(Consolidated Standards of Reporting Trials: 臨床試験報告に関する統合基準)声明: RCT報告の質を改善するために用いられているCONSORTグループによって作成・公表されているガイドライン。

インフルエンザ様症状を呈する患者集団のうちインフルエンザ感染患者集団の割合がプラセボ群に対して少なかった (OR 0.83, 95%CI : 0.73~0.94, p=0.003)。また、本薬群では、インフルエンザ様症状を呈する患者集団のうち薬剤投与後にHAI抗体価が4倍以上に上昇した症例数の割合が、プラセボ群に対して低かった (OR 0.79, 95%CI : 0.70~0.90, p<0.001)。これらの結果から、本薬が抗体産生を妨げる可能性が示唆された。したがって、抗体価測定によりインフルエンザ感染患者集団を有効性解析対象と特定し治療効果を検討した臨床試験では、本薬の有効性が過大評価されている可能性があると考えられた。一方、ザナミビルの臨床試験では、ザナミビル群とプラセボ群で、インフルエンザ様症状を呈する患者のうちインフルエンザ感染患者集団の割合及びHAI抗体価が上昇した症例数の割合に差は認められなかった。

また、肺炎や中耳炎などの合併症の予防や二次感染予防に関する本薬の有効性については、十分な情報が得られなかったために結論を導くことができなかった。

以上のことから、本薬がインフルエンザ様症状を改善することは示唆されたが、本薬の合併症予防や患者接触後予防への影響、本薬の抗インフルエンザ抗体産生に対する影響について明らかにするには、解析に必要な十分な情報を含む RCT のデータが必要であると述べられている。

以上の報告について、機構は以下のように考える。

副作用報告については、調査期間中に 16 例 17 件の報告がなされたが、対応を要すると判断される事象はなく、また、「異常な行動」(飛び降り、転落などに結びつくおそれがある行動)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機構は判断した。

L.Huillier AG, et al.の報告³では、*ABCBI* 遺伝子多型と本薬に関連した精神神経症状との関連性が示唆されているが、検討された症例数が少ないこと(変異型ホモ接合体は3例)、比較対照とすべき本薬非投与群における *ABCBI* 遺伝子多型と精神神経症状との関連性に関するデータがないことから、本薬投与の有無を問わず *ABCBI* 遺伝子多型が精神神経症状へ影響する可能性も考えられ、本報告をもって、*ABCBI* 遺伝子多型と本薬による精神神経症状発現との関連性が明らかになったとは言い難いと考ええる。

Urushihara H, et al.の報告⁵では、2007年の異常行動に関する10歳代に対する本薬使用制限の措置の後、本薬の10歳代への処方数が減少する一方で、ザナミビルの処方数増加と異常行動の報告数増加、10歳未満における異常行動の報告数増加があるとされている。本研究では2006年度については、集計期間が他年度と比較し短期間になっているが、除外されている期間のインフルエンザ患者の報告数は少なく⁹、結果の考察に影響はないものと考え

る。本調査は調剤データベースからの情報を基にしているため合併症など患者の背景因子が不明であるものの、直近の安全対策調査会¹にて報告された疫学調査（岡部ら）においては、10歳未満患者で抗ウイルス薬を投与されていない集団及び抗ウイルス薬を投与されている集団において異常行動の報告があるとされており、これらの報告と相反しない結果と考える。

Hama R, et al.の報告⁶では、厚生労働省のウェブサイト上に公表されている各自治体からの死亡症例に関する報道発表資料を解析対象として使用している。当該資料より得られる情報は項目等が必ずしも統一されておらず、医療機関に保管されている記録のように時間を追った詳細な情報が得られるものではない。このような情報源を利用した解析であることから、基礎疾患の有無については分析されてはいるものの投与対象患者の投与前の病態や重篤度など患者背景を調整するための情報が得られているとは限らず、また、症状や受診、抗ウイルス薬の処方等の経過についても時刻が記されているものはごく一部であり、大部分が日単位の情報のみであるにもかかわらず、Hama R, et al.は本薬処方後重篤化までの時間を12時間以内または以降に分けた時間単位の検討を行っている。日単位の情報を機械的に時間に換算し、時間単位の検討を行った解析結果では大きな誤差が生じる可能性が高く、また処方時間と服薬時間の関係は明確ではないことから、この結果を以て本薬が本薬処方後12時間以内の重篤化を誘発するという結論を導くことは出来ないと考える。

Tom Jefferson, et al.の報告⁷では、本薬はインフルエンザ症状の早期改善には有用だが、入院を抑制する効果は認められていない旨が報告されている。また、本薬のRCTにおいて、本薬が抗体産生抑制作用により、本薬の有効性が過大評価されている可能性についても論じられている。本薬の抗体産生に対する影響に関しては、近年、Takahashi E, et al.⁸によりマウスの粘膜免疫において本薬が粘膜分泌性のIgAの産生を抑制し、それによる再感染リスクが懸念されることが報告されており、今後も更なる関連情報を収集し、新たな情報について評価していくべきと考える。

上記の機構の判断について、専門委員に意見を求めた。

副作用報告に関する機構の判断について、専門委員から支持された。

研究報告については、以下の通り専門委員の意見があった。

①L.Huillier AG, et al.の報告について

機構の判断について、専門委員から支持された。また、専門委員より以下の意見が出された。

- L.Huillier AG, et al.の報告には、機構が挙げた問題点の他に、①統計学的有意差が得られ

ていないこと、②スイスの小児を対象とした研究であり、その結果の日本人への外挿性については検討されていないこと、③この論文でいう「精神神経系症状」の詳細及び重篤性が不明であること等の問題がある。しかし一方で、「P-gp の変異（又は多型）により本薬の脳への移行が増加し、本薬の脳内濃度が高くなりやすく、本薬による精神神経症状が生じやすい」という仮説を弱いながら支持するエビデンスであると考えられる。可能であれば、日本人症例においてぜひ研究すべき課題であると考えられる。

② Urushihara H, et al の報告について

機構の判断について、専門委員から支持された。

③Hama R, et al.の報告について

機構の判断について、専門委員から支持された。また、専門委員より以下の意見が出された。

- Hama R, et al.の報告は、元々のデータが日単位であるにも関わらず、本薬処方後重篤化までの時間を 12 時間以内または以降に分けた時間単位の検討を行っている点は確かに問題であるが、48 時間以内の重篤化においてもザナミビル処方群に対する本薬処方群の OR は高く、本薬処方群がザナミビル処方群より早期重篤化しやすいという結論は変わらないので、この点は大きな問題ではないと考える。
- 本報告では、異常行動情報が収集されたシーズンとは異なるシーズンの使用患者データも母集団として組み合わせて解析が行われている。Urushihara H, et al.の報告に示されているように、2006 年と 2007 年は本薬が圧倒的に多く使用されているが、2007 年に、本薬使用と異常行動の関係が社会的に問題となり、10 歳代患者への使用を制限する行政的対応をとったため 2008 年には本薬の使用が減少し、ザナミビルの使用が増加していることを考えれば、行政的対応前後の異なるシーズンのデータを組み合わせて同じ母集団（処方動向に変更がない）として本薬処方者とザナミビル処方者での死亡者数を比較することには疑問を感じる。
- 本薬処方群とザナミビル処方群の例数が大きく異なること、死亡例の背景因子が不十分であることなどから著者らの結論を導き出すのは難しいと考える。
- 本報告が、本薬処方例はザナミビル処方例に比べて 12 時間以内の重篤化例が多いというだけの内容であればほぼ問題無い論旨であると考えられるが、最大の問題点は、OR を介して死亡リスクに検討を広げる際に、分子と分母のデータソースが異なるという点である。既に因果関係が確立している事象に対してリスク比を推定するためにこのような解析を行うのであれば、リスクについて論じることは容認できるかもしれないが、今回解析された本薬による早期重篤化及び死亡のように、因果関係が不確定であるものを対象に検討を行う場合には、そのリスクについて論じる根拠としてはこのような解析は脆弱である。
- 本報告は、様々な解析をした上で、自らが真と信じている仮説に対して肯定的な解析

結果だけを取り出して根拠としたものであり、検証的な証拠が無い限り主張を受け入れることができないものである。他のデータが新たに集積した際に参考として検討するのが妥当であろう。

④Tom Jefferson, et.al の報告について

機構の判断について、専門委員から支持された。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、以下の様に考える。

L.Huillier AG, et al.の報告には、いくつかの脆弱性はあるものの、P-gpの変異又は多型が本薬による精神神経症状と関連する可能性を示した報告の一つであると考えられる。しかしながら、本研究において、検討されている 2677G>T/A及び 3435C>Tの変異については、その遺伝子多型に人種差があるとされていること¹⁰から、日本人においてもスイス人と同様の傾向が認められるか否かについては今後も類似の報告に留意し、情報収集並びに評価していく必要があると考える。また、Hama R, et al.の報告は、本邦における本薬処方と処方後早期重篤化に関して検討した報告の一つであるが、解析方法において様々な問題点があるため評価が困難である。今後も本薬による早期重篤化及び死亡のリスクに関する大規模コホート研究やメタアナリシス等のエビデンスレベルの高い研究報告に留意し、情報収集並びに評価していく必要があると考える。

今回の検討対象期間には、L.Huillier AG, et al.の報告のように遺伝子多型の観点から、本薬と異常行動の関係について検討された論文など、いくつかの新たな情報が報告されたものの、各々の報告に限界があり、現段階においては、日本人における本薬のリスクベネフィットバランスに大きな影響を与えるものではないと機構は判断した。

IV. 総合評価

以上のような検討の結果、機構は、これ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。

引用文献一覧

- ¹ 平成 23 年度第 7 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 23 年 11 月 2 日開催）
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001vftu.html>
- ² 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 *Japanese Journal of Pharmacoepidemiology*. 2010;15(2):73-95
- ³ 小野秀樹 オセルタミビルと精神神経症状 薬局. 2011;62(12):88-93
- ⁴ L.Huillier AG, et al. *ABCBI* polymorphisms and neuropsychiatric adverse events in oseltamivir-treated children during influenza H1N1/09 pandemic. *Pharmacogenomics*. 2011;12(10):1493-501.
- ⁵ Urushihara H, et al. Oseltamivir Prescription and Regulatory Actions Vis-à-Vis Abnormal Behavior Risk in Japan: Drug Utilization Study Using a Nationwide Pharmacy Database. *PLoS ONE*. 2011;6(12): e28483
- ⁶ Hama R, et al. Oseltamivir and early deterioration leading to death: A proportional mortality study for 2009A/H1N1 influenza *International Journal of Risk & Safety in Medicine*. 2011; 23(4):201-215
- ⁷ Tom Jefferson, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children (Review) *Cochrane database of systematic reviews*. 2012
<http://www.thecochranelibrary.com/>
- ⁸ Takahashi E, et al. Attenuation of inducible respiratory immune responses by oseltamivir treatment in mice infected with influenza A virus. *Microbes and Infection / Institut Pasteur*. 2010;12(10):778-783.
- ⁹ Infectious Disease Surveillance Center. Influenza cases reported per sentinel weekly.
<http://idsc.nih.go.jp/idwr/kanja/weeklygraph/01flu.html>
- ¹⁰ Nakamura T. MDR1 genotypes Related to Pharmacokinetics and MDR1 expression. *Yakugaku zasshi*. 2003;123(9):773-779