

オセルタミビルによる突発型 害反応の機序

R. Hama^{1,*} and C. L. Bennett² Version of Record online: 30 JUN 2016 (日本語訳)

1) 浜六郎、NPO 法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック) (連絡先)

<http://www.npojip.org/>

2) Center for Medication Safety and Efficacy, University of South Carolina, College of Pharmacy Member, Hollings National Cancer Institute, Medical University of South Carolina, Columbia and Charleston, SC.

要旨

オセルタミビル (商品名タミフル) は、日本では異常行動が起こりうることで問題視され、10~19 歳には原則禁忌とされている。もう一つの問題点は、突然死である。本稿では、これらの関連性について、集積されてきたエビデンスを検討し、オセルタミビルによる突発型反応の発現機序について考察する。

最初に、毒性試験における動物モデルの重要性と、ヒト等価用量 (HED) の概念について要約する。次に、オセルタミビルが使用される特有の状態であるインフルエンザ感染 (における発症しやすさ) について検討する。3 番目に、オセルタミビルの市販前および市販後に実施された毒性試験から得られた知見を報告し、因果関係を考察するために必要な基礎的な所見とする。4 番目に、ヒトで観察された毒性と、動物で観察された毒性との類似性、一貫性について述べる。最後に、毒物動態学的説明が可能であり、分子レベルのエビデンス (チャネルや受容体、酵素) に関しても整合していることを述べ、他のノイラミニダーゼ阻害剤の毒性との違いについて検討する。

その結果、以下のような結論を得た。未変化体オセルタミビルは、臨床的に得られた所見—低体温や異常行動 (特に死亡に致る異常行動)、突然死など—につながりうるさまざまな中枢神経系 (CNS) 作用を有する。

中枢神経系への作用に関係する受容体や酵素のうち、オセルタミビルは、ニコチン性アセチルコリン受容体およびヒトのモノアミン酸化酵素-A (MAO-A) を阻害することが知られている。ニコチン性アセチルコリン受容体は低体温に、MAO-A は異常行動または興奮性の行動に密接に関連している。GABA_A、GABA_B、NMDA などの受容体、さらには、これら受容体に関連する受容体/チャネルとして Na⁺ や Ca²⁺ などが、突然死につながる呼吸抑制および精神反応 (急性および慢性) に関連しうる候補と考えられる、今後の研究が期待される。

キーワード: 異常行動、モノアミン酸化酵素 A (MAO-A)、精神神経系害反応、ニコチン性アセチルコリン受容体、オセルタミビル、突然死、呼吸停止

目次

- 1.序論
- 2.動物毒性試験の原則
- 3.インフルエンザ感染-オセルタミビルが使用される特有の条件
- 4.幼若ラットによる毒性試験と毒物動態試験: ヒトインフルエンザ感染の優れた動物モデル
- 5.ヒトと他の動物における反応スペクトルの類似性
- 6.毒物動態や分子レベルのエビデンスとの整合性
- 7.要約および結論

1.序論

オセルタミビルおよびザナミビルは、ノイラミニダーゼ阻害剤 (NI) である。両剤は、備蓄され、とくに高リスク者で、季節性インフルエンザおよびパンデミックインフルエンザの治療に使用することが推奨されている[1,2]。オセルタミビルは 2009/2010 年の H1N1 インフルエンザの治療に世界中で広く使用され、世界保健機関 (WHO) の必須薬モデルリストにも収載されている[3]。日本では、オセルタミビルの 10 歳~19 歳の小児および青年への使用は、異常行動を招きうることで問題視され、2007 年 3 月から原則的に禁忌とされている[4]。さらに、突然死についても問題が指摘されている[5-7]。オセルタミビル使用と異常行動または突然死との因果関係はこれまでのところ確立されているとはいえず、後ろ向き観察研究[8-12]、後ろ向き観察研究のシステマティックレビュー[13, 14]、成人のインフルエンザのオセルタミビル治療に関するランダム化比較試験を対象としたシステマティックレビューおよびメタ分析に基づき[15]、関連は否定的と考えられている[1, 2]。

しかしながら、事故死につながる異常行動や突然死など、オセルタミビルによる重篤な精神神経系の害反応は、同剤が医療に導入された直後から報告されてきた[5-7]。前向きコホート研究[16-20]および、そのシステマティックレビュー[21]は、異常行動とオセルタミビル使用の関連性を示している。成人と小児を対象とした治療および予防のランダム化比較試験の最近のシステマティックレビューおよびメタ解析の結果、オセルタミビルによって悪心、嘔吐、頭痛、精神イベント、腎イベント、糖尿病/高血糖イベント、四肢の痛みが増加すると報告されたが、ザナミビルでは増加しなかった[22]。

前向きコホート研究[16-21]によると、オセルタミビルによる異常行動の NNT_H (number needed to treat to harm) は約 25 と推定される (95%信頼区間: 19-35)。オセルタミビルは、2013/14 年の冬シーズンに日本で 285 万人に処方された[23]。オセルタミビルが異常行動を引き起こすとすると、10 万人以上に、オセルタミビル誘発性異常行動が起こったことになる。服用初期に突然悪化した後に死亡するという突然型の死亡が、特にオセルタミビルの使用後で報告された。ザナ

ミビルでは報告されなかった[24]。日本で 2009/10 年冬にオセルタミビルを処方された 1,000 万人のうち、38 人の患者が死亡前、オセルタミビル服用から 12 時間以内に悪化した[24]。一方で、2004 年から 2014 年に日本からの報告も含め、米国食品医薬品局（FDA）およびカナダ保健省に報告された 61 件の突然死の症例うち、2009/10 年のインフルエンザシーズンにおける突然死の報告は 4 件でしかなかった[25]。オセルタミビルが突然死を引き起こすとすると、世界中で未報告の突然死例がかなりあると考えられる。

オセルタミビル使用と突然死および異常行動など重篤な有害事象との因果関係に関する見解には、まだ議論の余地がある。

現在、オセルタミビル使用と異常行動や突然死とは因果関係がないと広く信じられているが、その見解とは矛盾する非臨床的エビデンスが、急速に増加してきている。本稿では、これらのエビデンスについて述べる。

最初に、ヒトでの毒性を予測するために動物モデルが果たす、重要な役割について述べる。また、動物毒性試験から得られるエビデンスをよりよく理解するために、ヒト等価用量（HED）の概念を要約する。2 番目に、オセルタミビルが治療に使用される際の特別の状態—すなわちインフルエンザ感染という条件について述べる。3 番目に、因果関係の強さおよび一貫性について考察するための基礎的知見となる、オセルタミビルの市販前および市販後に実施された毒性試験の所見を検討する。4 番目に、ヒトと他の動物での毒性所見の類似性および一貫性について報告する。最後に、毒物動態や分子レベルのエビデンス（チャネル、受容体、酵素）との整合性を論じ、他のノイラミニダーゼ阻害剤の毒性との違いに関する整合性についても検討する。

2.動物毒性試験の原則

2.1 目的はヒトでの毒性を予測すること

ロシュ社の研究者 Zbinden は、動物毒性試験の目的について次のように述べている。

「新しく開発された物質がヒトに害を与える前に、動物を用いてその害作用を知ることができれば、それはたいへん望ましいことである。そのために、すべての薬剤をヒトに使用する前に、実験動物を用いて大規模な試験をすることが標準的手法となっている[26].」

Zbinden はまた、動物毒性の原則について次のように述べている。

「どのような毒性実験においても、薬剤を動物に投与して、その動物に発現する毒性徴候を観察する。現れる可能性のある毒性をとらえる確率を増すために、治療で有用な範囲を超える用量を用い、投与期間をしばしば延長し、

薬剤は1個体の動物ではなく、複数の動物群に対して投与する。このように、毒性実験では、薬剤の臨床での使用を模倣するように努めるのだが、用量および投与期間を大胆に誇張することは、一般的であり、許容される。重要なことは、将来ヒトにおいて適用される治療方法が、毒性研究の指針になるということである[26]。」

これが意味するところは、動物を用いた毒性試験というものは、毒性を予測し、ヒトに被害が及ぶのを防ぐために実施されるものだ、ということである。毒性試験は、少数の動物を用いて、ヒトで滅多に発生しない反応を予測するために、誇張された用量と投与期間で行われる。毒性試験は、臨床と同様の状態で実施されることが理想的である。探索的試験は、どのような毒性が起り得るのかを知るために実施される。一方、検証的試験は、ある毒性が「ある」のか「ない」のか、いずれかの仮説を設定し、その仮説を確認するために実施される[27, 28]。

2.2. ヒト等価用量 (HED)

動物毒性試験のデータを正確に理解するためには、「製薬産業向け指針 (Guidance for Industry)」[29]が示しているように、動物用量を、体重 60kg のヒトにとっての等価用量 (HED) に換算するための換算係数を用いることが重要である。本指針では、マウス、ラット、フェレット、マーモセットを用いた場合の HED の換算係数は、それぞれ 12.3、6.2、5.3、6.2 である。したがって、ラットの経口毒性試験で「無毒性量 (NOAEL)」が 114 mg/kg である場合、NOAEL の HED は、全身レベルまたは全身曝露 (AUC あるいは Cmax) による換算がなければ、18 mg/kg (114/6.2) と推定されるべきである。

2.3. 本項の要約

動物毒性試験のエビデンスをよりよく理解するために、臨床使用を模倣した動物モデルの重要性、ヒトでの毒性を予測するために用量を大きく誇張することの重要性、ヒト等価用量 (HED) の概念の重要性について述べた。

3. インフルエンザ感染:オセルタミビルが使用される特有の条件

3.1 オセルタミビルの作用と非感染状態における薬物動態

リン酸オセルタミビル (OP) は、エチルエステル型のプロドラッグであり、ノイラミニダーゼ阻害剤の活性体であるオセルタミビル・カルボキシレート (OC) への転換にはエステル加水分解が必要である。タミフルカプセルは、OP の商品名であり、フリーベース換算でオセルタミビル (OT) 75 mg を含有する。これは

98.6 mg の OP と同等である。OP は胃腸管で解離して OT を形成する。OT は吸収され肝酵素エステラーゼ (hCE) によって OC へと代謝される。

健康な被験者で、OP の血中濃度時間曲線下面積 (AUC) は、OC の 3~5% である。OP の血液脳関門 (BBB) の通過は、非感染の成熟動物では P-糖タンパク (P-gp) によって制限されている (10%未満) [30, 31, 33]。

健康な成人被験者に OT 75 mg (OP 98.6 mg と同等) を使用すると、OP の C_{max} (ng/mL) 、T_{max} (h)、AUC (ng・h/mL)、消失半減期 (t_{1/2}:h)は、それぞれ平均で約 60 ng/mL、約 0.7~2 h、約 150~200 ng・h/mL、約 1.2~1.9 h であった。OC では、それぞれ平均で約 200~300 ng/mL、約 4~5 h、約 3,000~4,000 ng・h/mL、約 5~10 h であった[34]。3 歳以上の健康な小児での薬物動態 (PK) パラメーターは、成人のパラメーターとほとんど差はなかった[35]。

OC はほぼ完全に尿中に排泄され、患者のクレアチニンクリアランスが 30 mL/分未満である場合、用量の調整が必要である[34, 37, 39]。

Suzaki ら[40]は、オセルタミビル 75 mg を単回服用した健康な日本人男女の薬物を検討し、ある被験者の血中最高濃度 (C_{max}) と血中時間曲線下面積 (AUC) が、他の 29 人の平均値よりも約 10 倍高かったということを報告した。この被験者の C_{max} および AUC と、最低値を示した被験者の C_{max} および AUC の比は、それぞれ 25 倍および 38 倍であった。Watangoon は、健康なタイ人被験者 8 人のうち 1 人が、他の被験者の平均より 6 倍高い AUC を示した、と報告している[41]。これらの差は、OT を OC へと代謝するカルボキシエステラーゼ (CES) の活性の違いによる[40, 41]。

オセルタミビルの薬物動態の中で特徴的な現象の 1 つは、OT の血中濃度が二峰性のピークを示すことである[40]。呼吸困難を呈した 14 歳男児 (症例 6) [6] の二峰性の異常行動には、この現象がおそらく関係している。また、第 4 項 (毒性試験および毒物動態試験の項) で述べるように、ラットの毒性試験におけるオセルタミビルの単回投与から 8~24 時間後の死亡にも関係している。

3.2 感染患者、動物モデルにおけるオセルタミビルの作用と薬物動態

3.2.1 インフルエンザおよび炎症性サイトカイン

オセルタミビルは主としてインフルエンザの治療に用いられる。インフルエンザに感染した個体では、他の感染症と同様に、インターロイキン 6 (IL-6)、腫瘍壊死因子アルファ (TNF- α)、インターフェロン γ (IFN- γ) などの炎症性サイトカインが誘導される[42]。

3.2.2 感染状態およびカルボキシエステラーゼ

インビトロの実験で IL-6 を加えると、ヒトのカルボキシエステラーゼ hCE1

および hCE2 の発現が 60%も低下した。これらの発現の低下は、mRNA およびタンパク質の両レベルで起こり、酵素アッセイで確認された[43]。

インフルエンザ感染中の血漿中のオセルタミビルの PK パラメーターは、示されていない。しかし、hCE の活性は、インフルエンザ感染の初期または増悪期に低下し、その後、未変化体 OT の血漿中濃度は増加すると推測することが可能である。

3.2.3 感染状態および P-糖タンパク (P-gp)

P-gp は、血液脳関門 (BBB) における重要な排出トランスポーターである。BBB において P-gp は管腔内面側に位置すること、様々な物質を基質とするため、様々な薬物が脳に分布するのを制限している。P-gp は炎症性メディエーターによって大きく制御されている[44]。

炎症および感染によって、BBB で P-gp の発現および活性に動的な変化が起こる。インビトロで、BBB の P-gp 活性は、炎症性メディエーターに短期間、暴露されると低下し[45, 46]、より長期間の暴露[47]またはラットでの慢性炎症および末梢性炎症の痛みの実験モデル[43, 46]では、活性が増加した。

インフルエンザ感染中の脳中の PK パラメーターも、示されていない。しかし、P-gp の活性がインフルエンザ感染の初期または増悪状態で低下し、その後、未変化体 OT の脳中濃度が上昇する可能性があることは推察可能である。

3.2.4 動物が未熟な場合の肝臓カルボキシエステラーゼ (hCE) と P-gp

エステラーゼ (hCE) の活性は、1 歳未満の幼児および未成熟動物で低い[35, 48]。ラットの脳における P-gp の発現は、成熟とともに増加する[49]。したがって、ヒトを含む未成熟動物で、未変化体 OT の血中濃度および脳中濃度は増加することが推察できる。

3.2.5 インフルエンザ感染の動物モデル

離乳前の幼若ラット (通常、7 日齢、体重 11~23 グラム) を用いたり、成熟ラットを用いてカテーテルで十二指腸内に注入すること、あるいは成熟ラットを用いて静脈注入を行うることによって、オセルタミビルの血中濃度と脳中濃度を高め、動物毒性 (Tx) 試験および毒物動態 (TK) 試験を実施することは、ヒトのインフルエンザ感染時の薬物動態データがない[35-38, 50-52]という現状においては、ヒトのインフルエンザで起こりうるオセルタミビルの毒性を検出するための優れた動物モデルである。

実際に、オセルタミビルの脳中濃度と血中濃度の比は、成熟ラットよりも新生ラットで有意に高い。これは、P-gp の個体発生的な発現様式と一致する[49]。

3.2.6. インフルエンザ感染の経過中の hCE および P-gp の自然回復

インフルエンザの急性期では、抗炎症サイトカインが増加し、hCE の活性が低下することによってオセルタミビルの血中濃度が上昇する。また、BBB における P-gp 活性が低下することによってオセルタミビルの脳中濃度と血中濃度の比が増加する。一方、回復期には、炎症性サイトカインのレベルが低下するため、hCE および BBB の P-gp の活性が回復すると推察できる。同様に、成熟とともに hCE および BBB の P-gp の活性は増大する。

3.2.7. 妊婦および新生児のオセルタミビルの脳中／血中濃度

胎膜および脱落膜におけるサイトカイン発現のパターンから、炎症が正期産では中等度に活性化していることが示されているが、早産、とくに子宮内感染がある場合は、炎症がより強力（確実）に生じていることが示唆される[53]。したがって、脳中 C_{max} と血中 C_{max} の比は、正期産の際よりも中絶や早産の際、とくに子宮内感染がある場合に間違いなく増加する。

母体の血中オセルタミビルは、胎盤を素早く通過し、胎仔の濃度は母体の血中濃度の半分になりうる[34, 35]（訳註 a）。新生児のカルボキシエステラーゼ [48] および脳 P-gp は、とくに未熟のため活性が低く、新生児の脳はオセルタミビルに曝露されるリスクが極めて高い。妊婦、胎児、新生児への害作用については、本稿ではスペースが限られているため、別稿で議論する。

註 a：これは、妊娠ラットに放射線ラベルしたオセルタミビルを単回投与した後の放射能 AUC を、妊娠ラット血液中 AUC(0.982) と胎仔 AUC (0.488) とで比較したデータによる[34, p347)。

3.3 本項の要約

非感染状態でのオセルタミビルの C_{max} および AUC は、個体差が大きく、二峰性のピークがみられることがある。オセルタミビルが用いられるインフルエンザ感染の状態および、未熟動物においては、肝臓のカルボキシエステラーゼと BBB における P-gp が阻害されるため、OT の血中および脳中濃度が上昇する。したがって、新生動物は、オセルタミビルの毒性を予測および確認するための優れた動物モデルである。

4. 幼若ラットでの毒性試験 (Tx) と毒物動態試験 (Tk) : ヒトインフルエンザ感染の非常に優れた動物モデル

ヒトのインフルエンザ感染状態における薬物動態 (PK) パラメーターがないため、感染の優れた動物モデルとして、幼若ラットを用いた毒性試験 (Tx) および毒物動態 (TK) パラメーターが、ヒトでの毒性を予測するための指針とな

る。

4.1. オセルタミビルの毒性試験における死亡率（市販前および市販後）

製薬企業は、7日齢（離乳前）のラットを用いて、一連の急性 Tx 試験を行っている。このような試験として、少なくとも以下の7件がこれまでに知られている。すなわち、オセルタミビルの小児への使用の承認前の試験（Pre-1 試験）[35]として、(1) 用量設定予備毒性試験（用量設定 Tx）、(2) 毒性試験（Tx 試験）、(3) 毒物動態試験（TK 試験）がある。オセルタミビルカプセルの予防使用の承認前の試験（pre-2 試験）[36]として、(4) Tx 試験、(5) TK 試験がある。また、市販後の試験（post M Tx/TK）[50-52]として、(6) 市販後 Tx 試験、(7) 市販後 TK 試験が実施されている。

試験(6) および試験(7) は、「10～19歳の小児および青年に原則として禁忌」とする規制が（2007年3月に日本で）確立した後、致死的な害作用との関連を再評価（確認）するために2007年4月、（日本の）厚生労働省の指示によって実施されたものである[4]。

図1において、すべての毒性試験およびTK試験のデータを用いて、オセルタミビルの用量と死亡率との関連を示した。各試験において死亡した子ラットの数と、その分母を表1に示した。TK試験（たとえば、市販後TK試験）では、各群ともに子ラット96匹で開始し、6匹（雌雄3匹ずつ）が、血中濃度および脳中濃度を確認するために、試験終了時（開始24時間後）までに、試験開始後0.25時間目、0.5時間目、1時間目、1.5時間目、2時間目、4時間目、8時間目に屠殺された。したがって、観察が行われたラット・日は、合計58.3と推定された（ラット1匹が8時間観察された場合は、 $8/24=0.33$ ラット・日と計算する）。用量と死亡率の関係は、非常に明瞭である（直線傾向検定カイ2乗値=432.1、 $p<0.0001$ ）。計算の結果、100 mg/kgを追加するごとに、死亡のオッズが2倍以上になることを示している（OR=2.26, 95%信頼区間: 2.01-2.54, $p<0.0001$ ）。

オセルタミビル単回投与後、24時間以内に死亡した子ラット40匹のうち、15匹は投与後4時間以内に死亡し、25匹は8時間以内に死亡したことを指摘しておく[51]。これは、OTの濃度の二峰性のピークと関連している可能性がある[40]。

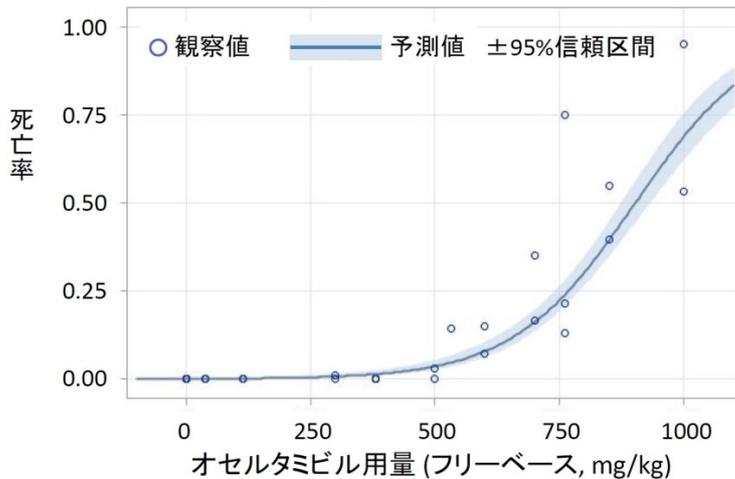


図1:オセルタミビル用量と7日齢ラットの死亡率の関係

文献[35,36,50-52]のデータを総合。TK試験では、ラットが血中濃度および脳中濃度の確認のために屠殺され脱落が生じているため、死亡割合過小推定となっている（表1の脚注を参照）。この結果から、用量が100 mg/kg増加するごとに、死亡オッズが2倍以上となる（OR=2.26, 95% CI: 2.01-2.54, $p < 0.0001$ ）

| オセルタミビル (フリーベース) 用量 (mg/kg) | 1 | | | 2 | | | 3 | | | 4 | | | 5 | | | 6 | | | 7 | | | 合計 死亡率(%) | | |
|-----------------------------------|------|----|----|-------------|---|---|----------|---|---|----------|---|----|-------------|---|----|-----------|----|----|--------------|----|-----|--------------|----|----|
| | 用量設定 | | | Pre-1 Tx *a | | | Pre-1 TK | | | Pre-2 Tx | | | Pre-2 TK *b | | | Post M Tx | | | Post M TK *c | | | Rds | 死 | % |
| | Rds | 死 | % | Rds | 死 | % | Rds | 死 | % | Rds | 死 | % | Rds | 死 | % | Rds | 死 | % | Rds | 死 | % | | | |
| 0 | 24 | 0 | 0 | 48 | 0 | 0 | 48 | 0 | 0 | 14 | 0 | 0 | | | | 20 | 0 | 0 | 96 | 0 | 0 | 250 | 0 | 0 |
| 38 | 24 | 0 | 0 | 48 | 0 | 0 | 30.6 | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | | 102.6 | 0 | 0 |
| 114 | 24 | 0 | 0 | 48 | 0 | 0 | 30.6 | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | | 102.6 | 0 | 0 |
| 300 | | | | | | | | | | | | | | | | 20 | 0 | 0 | | | | 78.3 | 1 | 1 |
| 380 | 24 | 0 | 0 | 48 | 0 | 0 | 30.6 | 0 | 0 | 14 | 0 | 0 | | | | | | | 58.3 | 1 | 1.7 | 116.6 | 0 | 0 |
| 500 | | | | | | | | | | | | | | | | 20 | 0 | 0 | 58.3 | 3 | 5 | 78.3 | 3 | 4 |
| 533 | | | | | | | | | | 14 | 2 | 14 | | | | | | | | | | 14 | 2 | 14 |
| 600 | | | | | | | | | | | | | | | | 20 | 3 | 15 | 58.3 | 7 | 12 | 78.3 | 10 | 13 |
| 700 | | | | | | | | | | | | | | | | 20 | 7 | 35 | 58.3 | 16 | 27 | 78.3 | 23 | 29 |
| 761 *d | 24 | 18 | 75 | | | | | | | 14 | 3 | 21 | 34.8 | 7 | 20 | | | | | | | 72.8 | 28 | 38 |
| 850 | | | | | | | | | | | | | | | | 20 | 11 | 55 | 58.3 | 38 | 65 | 78.3 | 49 | 63 |
| 1000 | | | | | | | | | | | | | | | | 20 | 19 | 95 | 58.3 | 51 | 87 | 78.3 | 70 | 89 |

表 1:毒性(Tx)試験と毒物動態(TK)試験における7日齢ラットの死亡率

文献[34, 35, 50-52]のデータを総合。「rate (率)」または「rate of death (死亡率)」は、100 ラット・日 (Rds) ごとの死亡数 (d) として表した。d: 死亡したラット数

TK試験では、分母は、各時点で血中濃度および脳中濃度の確認のために屠殺されたラットの数を用いて算出し、ラット・日 (Rds) で表す。例えば、試験7 (Post M TK) では、各6匹のマウスが、オセルタミビル投与 0.25時間目、0.5時間目、1時間目、1.5時間目、2時間目、4時間目、8時間目に屠殺され脱落した。直線傾向検定カイ2乗値は432.1、 $p < 0.0001$ であった。オセルタミビルの用量と試験開始時のラット数を分母とした7日齢ラットの死亡割合との関係は図1に示した。

*a: Pre-1: 小児用オセルタミビルの承認前

*b: Pre-2: 成人の予防目的としたオセルタミビルカプセルの承認前

*c: Post-M: 市販後毒性試験、Tx: 毒性試験、TK: 毒物動態試験 (トキシコキネティック試験)

*d: この高い死亡率は、ラットの体重の軽さによると考えられる。個々の体重は示されていないが、Pre-1のTx試験とTK試験で用いられたラットの体重(11.5~18.9g)は、試験4や試験5のラット(14.0~26.0g)よりも平均的に軽かった。これは、前者のほうが未熟であったことを示している。市販後Tx試験および市販後TK試験のラットの体重は示されていない。

幼若ラットを用いた毒性試験で、114 mg/kg（フリーベース換算、以下、特に説明がない限り同様）のオセルタミビル 1 回量が、死亡の NOAEL（無毒性量）（NODEL：no observable death effect level ともいう）であった。インフルエンザ感染したヒトの PK パラメーターはないので、次の公式を用いてヒト等価用量（HED）を算出した[29]。

$$\text{HED} = \text{動物用量 mg/kg} \times (\text{動物体重 kg} / \text{ヒト体重 kg})^{0.33}$$

動物の体重は、11～23 g（平均約 17 g）であった。したがって、ヒトの体重 15 kg では、（幼若ラットでの）114 mg/kg の HED は、12.2 mg/kg である。これは、オセルタミビルの 1 回量の約 6 倍、1 日量の 3 倍の用量である。体重 60 kg の成人では、NODEL の HED は 7.7 mg/kg である。これは、成人の 1 回量（1 mg/kg）の 7.7 倍、1 日量（2 mg/kg）の 3.8 倍の用量である（特に説明がない限り、これ以下の HED は、ヒトは体重 15 kg の幼児とし、フリーベース換算で表す）。

4.2. 市販前に判明していた中枢神経系の抑制

呼吸抑制は、心停止および突然死につながるため、バルビタールやベンゾジアゼピンなど中枢神経抑制剤の最も重篤な反応の一つである[54]。

突然死につながる呼吸抑制、活動低下または睡眠（覚醒低下）など、中枢神経系の抑制は、オセルタミビルの動物毒性試験 8 件のうち少なくとも 7 件で認められた。これらの試験のうち、少なくとも 5 件は承認申請のために実施され、当局に提出され[34-36]、少なくとも 2 件は、関連性を確認するために、製薬企業によって、承認後に実施された[50, 52]。

浅い呼吸を伴う異常歩行および発作など、中枢神経系障害の兆候が、190 mg/kg（HED=20 mg/kg）を単回静脈内投与された生存マウス 1 匹で認められた[34]。OT の「無毒性量（NOAEL）」は、38 mg/kg（HED=4.1 mg/kg）であった。

1 週間の経口毒性試験では、フリーベース換算でオセルタミビル 1522 mg/kg を投与されたマーモセット 4 匹のすべてが、活動低下、睡眠、虚脱を呈し瀕死となったため、4 日以内に殺処分された（1 匹は二日目、3 匹は 4 日目）。本試験で OT の NOAEL は、76 mg/kg（HED=12 mg/kg）であった[34]。

7 日齢の幼若ラット（体重 11.5～18.9 g）を用いた用量設定毒性試験で、761 mg/kg（HED=78 mg/kg）を投与した 24 匹のうち 18 匹が、投与後 7 時間以内に死亡した。死亡した 18 匹のうち 9 匹に、組織学的検査で肺水腫が認められた。肺水腫は、幼児および成人の睡眠中突然死の症例で非常に多くみられる[6]。溶媒を投与した群および 114 mg/kg（HED=12.2 mg/kg）以下を投与した群では、死亡は認められなかった[35]（表 1）（訳註）。

訳註：承認前では、380mg/kg(HED=40mg/kg) 以下で死亡は認められていない。

7日齢のラットを用いた一連のTx試験で、低体温、活動低下、呼吸数減少および／または不規則呼吸を含む、数例の死亡を伴う中枢神経抑制の症状が、533 mg/kg (HED=57 mg/kg) 群の43%、761 mg/kg (HED=81 mg/kg) 群の86%にみられた[36] (図2)。

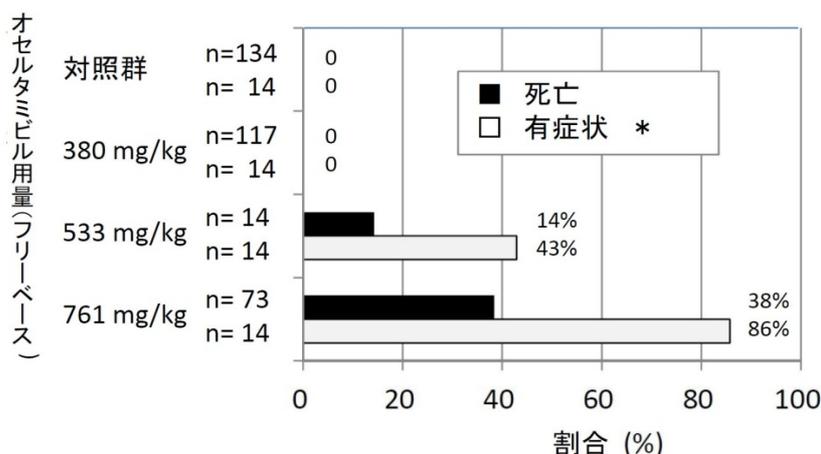


図2： 7日齢ラットでの用量-反応関係（死亡/症状）

文献[35, 36]のデータによる。OT：オセルタミビル

直線傾向のカイ2乗検定：症状 28.88, $p < 0.0001$ 、死亡 87.76, $p < 0.0001$

* 症状：体温低下、運動緩慢、呼吸数低下／不規則呼吸および／または死亡

一連のTK試験で、7日齢のラット雌雄28匹に761 mg/kg (HED=81 mg/kg) を単回投与した。低体温、蒼白、活動低下などの症状が死亡前に認められた[36]。

死亡前の低体温、活動低下および呼吸数減少および／または不規則呼吸の用量依存的な増加などの症状、さらには剖検で肺水腫の所見が多く認められたが、これらは、死亡の主な原因がおそらく中枢神経系抑制による呼吸停止であることを示している。これらの所見は、毒性試験 (Tx) が実施され承認前から判明していた。

4.3. 市販後に判明した中枢神経系への害

4.3.1. 低体温、感覚障害、認知障害、行動障害、意識障害

4.3.1.1. 低体温

Onoら[55, 56]は、経口投与および腹腔内投与されたオセルタミビルは低体温を引き起こすが、ザナミビルは引き起こさないことを見出した。OT および OC を脳室内投与 (i.c.v.) すると用量依存的に低体温を引き起こすが、ザナミビルは

引き起こさなかった[55]。ロシュ社による研究[57]は、Ono らの研究[55]を批判している。しかし、ロシュ社の研究[57]は、1 件の実験を報告したものであるが、それ自体、経口で単回投与した 1 時間後の低体温が、有意ではないものの用量依存性の関連性を認めた ($p=0.0546$)。Ono ら[55, 56]は、10 件の一連の異なる実験を実施して、有意に用量依存的な低体温作用を確認した。この実験の中には、精製し添加物を含まない OP を用いた実験[56]も含まれている。ロシュ社[57]が Ono らの実験を批判した主な論点は、Ono らの実験[55]では、添加物を含んだ OP が用いられたからだというものである。

Muraki ら[58]は、オセルタミビルが $3\mu\text{M}$ 超で、おそらくチャネル孔の部位への結合を介して、ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChRs) を阻害することを示した。オセルタミビルの濃度が $0.3\mu\text{M}$ および $1\mu\text{M}$ では、nAChRs への影響はほとんどなかったが、 $3\mu\text{M}$ 、 $10\mu\text{M}$ 、 $30\mu\text{M}$ 、 $100\mu\text{M}$ の濃度では、nAChRs はそれぞれ 30%、40%、75%、90% 阻害された。

4.3.1.2. 感覚障害、認知障害、行動障害、意識障害

因果関係を確認するためにロシュ社が実施した市販後毒性試験 (Tx 試験) において、同社が「関連あり」とみなした多くの症状が誘発された。すなわち、呼吸数の低下/喘ぎ、など呼吸の変化、死亡前の粘膜/皮膚の変色 (蒼白) などである[52]。

ロシュ社は因果関係を否定しているが[50]、投与後 2 時間目において用量依存的な増加をみせた症状は、嗅覚性方向反応の欠如 (図 3) や、断崖回避反応の低下、低覚醒または高度の低覚醒である (図 4)。

600 mg/kg 以上の群の子ラット 58 匹のうち、2 時間目に断崖回避反応がなく生存していた 24 匹 (41%) は、その後、用量依存的に死亡した (図 4 の脚注を参照) [52]。(同じく) 600 mg/kg 以上の群で、低覚醒または高度の低覚醒を呈し生存していた 17 匹のうち 14 匹 (82%) は、その後 24 時間以内に死亡した。 600 mg/kg 以上の群で、低覚醒を呈さずに生存していた 51 匹では、14 匹 (27%) がその後、死亡しただけであった。低覚醒を呈した動物と低覚醒を呈さなかった動物のその後の死亡のオッズ比は、12.33 (95%信頼区間: 3.07-49.53, $p<0.0001$) であった。対照群、 300 mg/kg 群、 500 mg/kg 群の 60 匹のうち、2 時間目に低覚醒を来したラットはなく、24 時間以内に死亡したラットもなかった[52]。

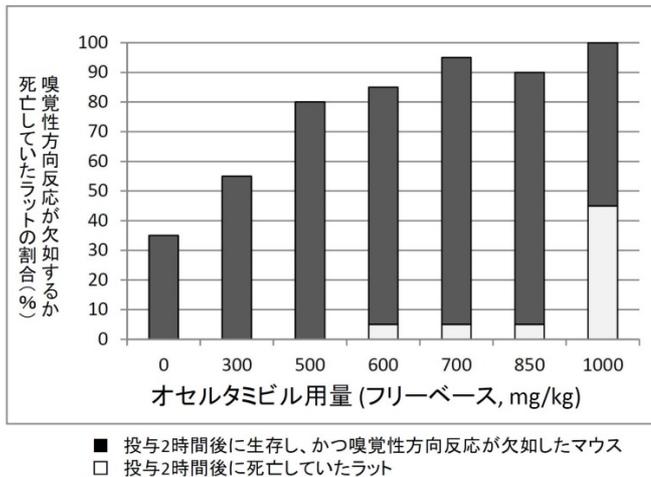


図 3: オセルタミビルの用量と投与 2 時間後において嗅覚性方向反応が欠如したか死亡したラットの割合

文献[50, 51]のデータより。対照群も含め各用量群 20 匹のラットが使用された。投与から 2 時間後に嗅覚性方向反応が欠如したラットまたは死亡したラットの割合は、対照群、300、500、600、700、850、1000 mg/kg 群で、それぞれ 35%、55%、80%、80%、95%、90%、100%であった。嗅覚性方向反応が欠如したラットのオッズは、対照群と比べて 500 mg/kg で(有意に)高かった。OR=7.43 (95%CI: 1.78-31.04, P=0.004) 用量 - 反応の関係は明確である (直線傾向検定カイ 2 乗値: 31.08, P < 0.0001)

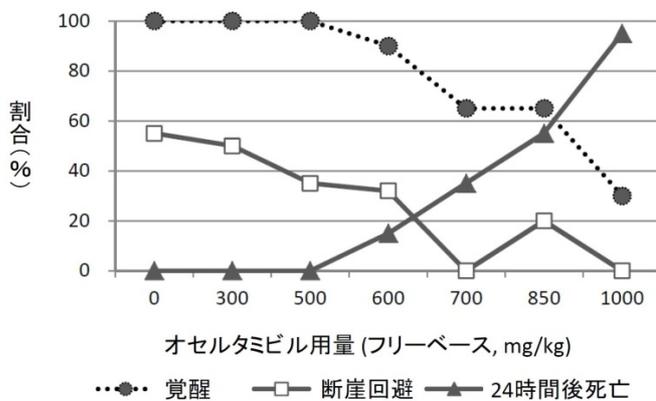


図 4: 投与 2 時間後の断崖回避反応、覚醒、24 時間目の死亡割合

文献[50, 51]のデータより。(i)「覚醒」とは「低覚醒または高度の低覚醒を呈していないラット」を意味する。覚醒は、600 mg/kg 以上の群で用量依存的に減少した。低覚醒を呈したほとんどの動物は、投与から 24 時間以内に死亡が認められた。死亡したラットのオッズは、低覚醒を示さなかったラットと比べて、覚醒低下を示したラットで有意に高かった。オッズ比(random effects)は 7.31 (95%CI: 1.88, 28.50, P=.0041)であった。

(ii)対照群では半数以上が断崖を回避したが、(オセルタミビル群では) その割合は用量依存的に減少した (直線傾向検定カイ 2 乗値: 24.4, p<0.0001)。

(iii) 2 時間目に断崖を回避することのできたラットは、OT600 mg/kg 以上の群の 4 匹を除いて、すべて 24 時間以内に死亡しなかった。対照群、OT300 mg/kg 群および 500 mg/kg 群で 2 時間目に断崖回避反応が欠如したラット 32 匹は、24 時間以内にまったく死亡しなかった。しかし、OT600 mg/kg 以上の群で 2 時間目に断崖回避反応が欠如していたラットは、用量依存的に死亡し、その割合は 600 mg/kg 群で 8%、700 mg/kg 群で 32%、850 mg/kg 群で 47%、1000 mg/kg 群で 91%であった。直線傾向検定カイ 2 乗値=32.5, p<0.0001

これらの所見は、臨床的に観察された精神神経症状、すなわち、市販後の自発報告[6]でとくに、睡眠の後に突然死したり、異常行動後の死亡した多くの症例をはじめ、いくつかの前向きコホート研究[16-20]、コホート研究のシステマティックレビュー[21]、RCTのシステマティックレビュー[22]で報告された症状と一致している。

Izumi らは、ラットに鎮静効果を示さない用量のエタノールを注射した後で、オセルタミビル (50 mg/kg i.p.) を注射すると、正向反応の消失期間が変化することを報告した[59]。Izumi らは、Y 迷路へのアームエントリーの数を測定し、行動性が低下し、自発運動が消失することを報告した。これは、探索行動の変化が示しているように、「不安または恐れ」の行動を意味している[60]。オセルタミビル使用時にエタノールを注射すると、低体温も増強した[59]。Izumi らは、オセルタミビルと他の神経刺激剤を併用すると、シナプスの可塑性を変化させ、薬剤に関連する行動変化の一因となる可能性があることも報告した[60]。Izumi らは、多くのイオンチャネルが糖化されるという事実に基づき、OCの標的酵素であるノイラミニダーゼは、シナプスの機能を調整し、シグナルの伝播に変化をもたらす可能性があることを考察している[59]。

極めて低濃度のOCでも、オセルタミビル使用の直後に内因性GM1 ガングリオシドを減少させることで、侵害性ニューロンの興奮性に影響をもたらすことがある[61]。QT 間隔の延長は、OCの血中濃度に密接に関連し、直ちに影響を受ける[34, 62]。これらの所見は、OCの脳中濃度が上昇し、興奮性や抑制性ニューロンの興奮性に影響し、神経の可塑性に影響を与えるなら、オセルタミビルは行動変化、とくに遅発型・遷延型の精神症状の一因となりうる可能性があることを示している。これは、ケースシリーズの症例8が示すとおりである[6]。しかし、Izumi ら[59, 60]のインビボの実験で認められた、急性の行動変化は、あらゆる知見を総合的に考察すれば、むしろOTによって誘発された可能性の方が高いといえよう。

4.3.2. 心停止につながる呼吸抑制および呼吸停止

Kimura ら[63]は、オセルタミビル静注 (30~200 mg/kg、フリーベース換算) を成熟ラットに投与すると、用量依存的に低呼吸が引き起こされ、その後、200 mg/kg で換気停止が生じた。この概略致死量は、マウスでの概略致死量と一致している。すなわち、フリーベース換算のオセルタミビル 190 mg/kg を静注したマウス2匹のうち、1匹は異常歩行、浅呼吸、発作を呈したが生存し、もう1匹は痙攣を生じた後に死亡した[34]。

オセルタミビル (500~1000 mg/kg) を十二指腸内投与すると、同様の換気停

止が注入から 72~218 分が後に引き起こされ、その後、心停止が起こった[63]。一方、オセルタミビルカルボキシレート (OC: 100~200 mg/kg i.v.) は、換気および血圧に有意な影響をもたらさなかった。Kimura らは次のように結論づけている。すなわち、オセルタミビルはラットに対して中枢性の抑制の結果、呼吸機能を抑制した。このことは、オセルタミビルによる心肺停止と、オセルタミビル服用後にインフルエンザ患者にみられた突然死との関連性を示唆している[63]。

4.3.3. CNS に対するオセルタミビルの刺激性または興奮性の作用

Suzuki ら[64]は、オセルタミビルが血清中の糖脂質をシアル化し、この変化した糖脂質が、ドーパミン D2 受容体を刺激することで、飛び降り行動を誘発すると報告した。Suzuki らは、この機序が、オセルタミビルを服用した小児でみられた異常行動に関連しているかもしれないと指摘した。

Hiasa ら[65]は、自動ビデオ分析を用いた行動モニタリングによって、非常に低用量のオセルタミビルを脳室内投与すると、跳躍、直立、匂い嗅ぎ動作、回転、歩行など、マウスの自発運動を有意に増加させるが、オセルタミビルカルボキシレートは増加させないことを明らかにした。また、Hiasa らは、オセルタミビルは競合的および選択的にヒトの MAO-A を阻害するが、オセルタミビルカルボキシレートは阻害しないことも見出した。Ki 値は、二つの方法によって 25 μ M と 28 μ M と推定された。これらの値は MAO-A の天然基質 (訳註 1) の Km 値と同等レベルである。

MAO-A の三次構造に基づく、インシリコ (訳註 2) での結合シミュレーション解析によって、オセルタミビルが酵素の内ポケットにうまく適合して入ることができるとされた。IC₅₀ は、Hiasa らの論文[65]では 50~100 μ M であることが示されている。

訳註 1 : MAO-A の天然基質はドーパミンやセロトニンなどである。その Ki 値は、文献上、それぞれ 21 μ M、45 μ M と報告されている[65]。

訳註 2 : コンピューターを利用した解析方法 (in vitro や in vivo に対応する用語)

<http://www.megabank.tohoku.ac.jp/tommo/member/syukai01>

4.4. 本項の要約

承認前および承認後に製薬企業によって実施された、多くの毒性試験および他の研究者による試験から、オセルタミビル単回投与後 24 時間以内に、低体温をはじめ異常行動 (抑制性のことも興奮性のこともある)、感覚障害、認知障害、意識障害、呼吸抑制、さらには死亡も、用量依存的に明瞭に増加することが示されている。24 時間以内に死亡した動物において、肺水腫が唯一の病理学的所見の場合がある。オセルタミビルのこれらの中枢神経系抑制作用は、OT (未変化体オセルタミビル) に関連して生じていると結論付けられる。ただし、オセ

ルタミビルの興奮性の作用は、MAO-A の阻害に関連している。行動変化、とくに遅発型・遷延型の変化は、OC およびその影響で生じた神経の可塑性に関連して生じうる。

5. ヒトと他の動物における反応スペクトルの類似性

オセルタミビル使用後に報告された臨床的な害反応には、突発型、遅発型、その他の型がある[5, 6]。ヒトと動物の突発型反応の類似点を、以下に要約する。

突発型反応は、悪心、嘔吐、低体温および異常行動、幻覚、精神病症状、心肺停止および死亡につながる突然の呼吸停止などの精神神経系反応である。これらの反応は、オセルタミビルの初回服用の直後（1 時間未満から遅くとも 24 時間以内）に発現し、呼吸停止から突然死、あるいは後遺症を伴わなければ、急速に消失する[5, 6]。これらの反応は、オセルタミビルを服用し続けても消失することがあるが、同剤を数回服用すると症状が再発することがある。この発現機序については、以下の第 6 項で考察する。

6. 毒物動態および分子レベルのエビデンス

6.1. 毒物動態：死亡ラットの推定脳中濃度は極めて高い

フリーベース換算で経口オセルタミビル 761 mg/kg を投与した後の脳中平均最高濃度（C_{max}）は、7 日齢の生存ラットで 144 μ M であり、成熟ラット（全匹が生存）ではわずか 2.3 μ M であった[36]。厚生労働省は、10～19 歳の小児および青年へのオセルタミビル使用を（原則）禁忌とした後に、中枢神経系への重篤な害作用の因果関係を再評価するために、製薬企業に対して毒性試験および TK 試験を実施するよう指示した。

7 日齢の生存ラットの脳中最高濃度（C_{max}）は、成熟ラット（42 日齢）と比べて 64 倍高いと推定されていた[36, 6]。この推定値は、血漿中の C_{max} の 6.4 倍の差（カルボキシエステラーゼ 1：CES1 の未熟性による[35]）と、脳と血漿とで 10 倍の差（BBB における P-gp の未熟性[30, 31, 33]による）によってもたらされたものである。

しかし、この違いは過小評価である。なぜなら、死亡した幼若ラットの平均 C_{max} 値は、生存できたラットよりも高いことが推察されるからである。したがって、死亡した幼若ラットと成熟ラットの脳中 C_{max} の比は、更に大きいと考えられる。死亡したラットのオセルタミビルの脳中 C_{max} が、生存ラットの平均 C_{max} よりも 2 倍または 3 倍高ければ、C_{max} は 300 μ M または 400 μ M 以上である可能性がある。実際、300～600 mg/kg 群の死亡幼若ラットの平均 C_{max} は、生存ラットよりも約 10 倍高いと推定された。市販後の TK 試験のデータ[50-52] に基づいて計算した結果では、7 日齢の生存ラットの脳中濃度は、成熟ラットの

成熟した脳中の濃度と比べて 200 倍以上高いと推定された (表 2)。

| 用量 (mg/kg) | 死亡 ラット数 | 濃度 (μM) | | | | | | | | 比 (幼若/成熟) *e | | | | 比 (死亡/生存) | |
|---------------|------------|----------------------|-----|-------|-------|-----|-------|------|-----|-----------------|-----|----|-----|--------------|----|
| | | 成熟ラット (推定値) *a | | 幼若ラット | | | | | | 血漿中 | | 脳中 | | 血漿中 | 脳中 |
| | | 血漿 | 脳中 | 生存 *b | 全体 *c | | 死亡*d | | 血漿 | 脳中 | 血漿 | 脳中 | | | |
| 300 | 1 | 11.0 | 1.2 | 136 | 34 | 159 | 40.9 | 1509 | 416 | 12 | 137 | 29 | 346 | 11 | 12 |
| 500 | 3 | 18.4 | 2.0 | 186 | 52 | 265 | 68.2 | 1732 | 365 | 10 | 94 | 26 | 182 | 9 | 7 |
| 600 | 5 | 22.1 | 2.5 | 225 | 45 | 318 | 81.9 | 1316 | 474 | 10 | 60 | 18 | 190 | 6 | 11 |
| 700 | 12 | 25.8 | 2.9 | 266 | 60 | 371 | 95.5 | 778 | 234 | 10 | 30 | 21 | 81 | 3 | 4 |
| 850 | 33 | 31.3 | 3.5 | 292 | 56 | 451 | 116.0 | 573 | 162 | 9 | 18 | 16 | 46 | 2 | 3 |
| 1000 | 40 | 36.8 | 4.1 | 275 | 47 | 530 | 136.5 | 647 | 177 | 8 | 18 | 11 | 43 | 2 | 4 |

表 2: 成熟ラット、生存幼若ラット、死亡幼若ラットの推定血中濃度と脳中濃度 (Cmax) および生存状況別の幼若/成熟の比 (市販後 TK 試験データで算出)

文献[50, 52]のデータを用いて算出した結果。

*a: 各用量群の成熟ラットの血中濃度および脳中濃度は、1000 mg/kg 群の濃度を用量で比例配分して求めた。

*b: 生存ラットの血中濃度および脳中濃度は、ラット 2 匹の平均値である。

*c: 生存および死亡ラットを含むすべてのラットで算出した平均値

*d: 死亡ラットのみで算出した平均値

*e: 死亡ラットでは、幼若/成熟の比の比例性が失われていることに留意。これは以下の 2 点の理由が考えられる。(1)死亡が、ある一定の脳中濃度に到達することで起こり、さらなる増加は不可能であるため。(2)サンプリングの方法が適切でなかった可能性があるため。

6.2. 突発型反応の潜在的な標的受容体および標的酵素

ロシュ社 (Lindeman ら) [66]は、気分や認知、行動に関連する 155 種類の受容体などの分子標的に対する結合試験 (アッセイ) で、 $3\mu\text{M}$ および $30\mu\text{M}$ のリン酸オセルタミビルもオセルタミビルカルボキシレートも、薬理学的活性を示さなかったと報告した。しかし、市販後の毒物動態試験のデータ[52]を用いた推計に基づけば、生存した幼若ラットの脳中濃度 ($144\mu\text{M}$) [36, 6]や、死亡したラットの脳中濃度となる (おそらく $300\mu\text{M}$ 以上と推定される: 表 2)。このことを考慮すれば、Lindeman らの研究で採用した濃度 ($3\mu\text{M}$ および $30\mu\text{M}$) は、不十分であったと考えられる。

6.2.1. 低体温と興奮性異常行動

Muraki ら[58]は、オセルタミビルがニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChRs: $\alpha_3\beta_4$) を $3\mu\text{M}$ 以上の濃度で用量依存的に遮断することを示した。 $3\mu\text{M}$ では 30%、 $10\mu\text{M}$ では 40%、 $30\mu\text{M}$ では 75%、 $100\mu\text{M}$ では 90%が遮断された。 $0.3\mu\text{M}$ および $1\mu\text{M}$ では、ほとんど遮断しなかった。 IC_{50} は、 $10\sim 30\mu\text{M}$ と推定されている。Muraki らは、Lindeman ら[66]の結果についても議論し、「オセルタミビル $30\mu\text{M}$ は、 Na^+ チャネルおよび Ca^{2+} チャネルとそれぞれの遮断剤との結合を 38%および 41%阻害した。これはオセルタミビルが Na^+ チャネルおよび Ca^{2+} チャネルを

遮断する可能性を示唆している」と述べている[58]。

先にも述べたとおり、Hiasa ら[65]は、オセルタミビルがヒトの MAO-A を競合的および選択的に阻害するが、オセルタミビルカルボキシレートは阻害しないことを見出した。Hiasa らの論文では、 K_i 値が $25\sim 28\mu\text{M}$ と推定され、 IC_{50} は $50\sim 100\mu\text{M}$ であった。

低体温は nACh 受容体の阻害と密接に関連し、興奮性の異常行動は MAO-A の阻害と密接に関連しているよう。

6.2.2. 感覚障害、認知障害、呼吸障害

しかし、感覚障害や認知障害、呼吸抑制、心停止につながる呼吸停止に関連する受容体やチャンネル、酵素は、不明である。

中枢神経系に作用する多くの物質のうち、低体温、興奮性異常行動、(慢性および急性の) 精神病、感覚/認知/意識障害、呼吸停止など、すべての症状を誘発する物質は、稀である。

バルビタール、ベンゾジアゼピン、ケタミンなどの中枢神経抑制剤は、高用量で脱抑制または制御異常 (dyscontrol) を誘発し、精神反応および呼吸停止を招く可能性がある[54]。遅発型・遷延型の精神反応を GABA 作動性の作用だけで説明するのは、むしろ困難である。NMDA/グルタミン酸受容体の非選択的阻害剤であり、かつ $GABA_A$ のある種のサブタイプの作動剤であるケタミン[54,67]のほうが、このような遅発型の精神反応の解明には役立つのではないかと考える[6,7]。ケタミンは、用量依存的に低体温[68]および死亡にいたる呼吸抑制[54]を引き起こすが、フェンシクリジンは引き起こさない。そのため、NMDA 阻害剤の中で、ケタミンは最もオセルタミビルの作用/反応に類似している。ケタミンは、とくに麻酔からの回復期に、幻覚を含む、急性の統合失調症様症状を誘発する[54]。また、低用量のケタミンを長期に用いると、動物およびヒトで統合失調症様の反応を誘発する[69-72]。ケタミンは、 $\alpha_6\beta_2\sigma$ 受容体および $\alpha_6\beta_3\sigma$ 受容体に作用するが、フェンシクリジン (PCP) は作用しない。ヒトに対するケタミンの麻酔作用濃度は $1\mu\text{g}/\text{mL}$ ($3.6\mu\text{M}$) であり、呼吸停止を起こす濃度は $20\mu\text{M}$ であると考えられているが、 $\alpha_6\beta_2\sigma$ および $\alpha_6\beta_3\sigma$ のサブタイプの 50% 有効量 (EC_{50}) は、それぞれ $570\mu\text{M}$ および $245\mu\text{M}$ であった。したがって、ケタミンによる呼吸停止に関連して $GABA_A$ に対するケタミンの EC_{50} を決定するためには、 $30\mu\text{M}$ よりもはるかに高い濃度のケタミンと、様々なサブタイプの $GABA_A$ が必要である。

$GABA_A$ 受容体には、多くのサブタイプがあるが、オセルタミビルによる $GABA_A$ 受容体の阻害 (%) を確認するために、Lindeman ら[66]は、そのうちの 1 種類のサブタイプ ($\alpha_1\beta_2\gamma_2$) を使用しただけであり、濃度は $30\mu\text{M}$ までしか用いなかった。この濃度は、生存した幼若ラットの平均脳中濃度 ($144\mu\text{M}$) よりもはるかに低い。また、 $30\mu\text{M}$ の濃度は、 $GABA_A$ のいくつかのサブタイプに対す

るケタミンの EC₅₀ (570μM または 245μM) と比較しても極めて低い。

ロシュ社が報告した多くの受容体のうちのいくつかは、明らかにオセルタミビルによって用量依存的に阻害された (表 3)。また、EC₅₀ や IC₅₀ は、使用した基質によって大きく異なる可能性があることも考慮する必要がある。

| 分子標的 / 分析方法 | 阻害 (対照に対する%) | |
|----------------------------|--------------|-------|
| | OP の濃度 | |
| | 3 μM | 30 μM |
| L-型カルシウムチャネル(ジルチアゼム部位) | 14 | 41 |
| ナトリウムチャネル(部位2) | 11 | 38 |
| NMDA型グルタミン酸受容体(PCP) | 14 | 23 |
| AMPA-型グルタミン酸受容体 | 4 | 17 |
| カイニン酸型グルタミン酸受容体 | 0 | 14 |
| セロニン5-HT _{2A} 受容体 | 4 | 13 |
| セロニン5-HT _{4E} 受容体 | 0 | 13 |

表 3:感情/認知/行動関連分子標的に対する OP の結合活性および機能活性

文献[64]からの抜粋。

試験に供された OP の最高濃度は 30 μM であったことに注目。したがって、これら、とくに Ca²⁺ チャネル、Na⁺ チャネル、NMDA 型グルタミン酸受容体は、オセルタミビルの影響を受ける可能性がある。OP: リン酸オセルタミビル OT:未変化体オセルタミビルの遊離型

急性の行動変化および死亡につながる呼吸抑制のように、治療の極めて初期に現れる精神神経症状は、未変化体リン酸オセルタミビル (OP) の中枢神経系 (CNS) への作用に基づくと考えられる。

Lindeman らのデータ[66]が示しているように、オセルタミビルが NMDA 受容体に親和性があり、長期間使用された場合には、オセルタミビルは、ヒトに精神病や錯乱、抑うつなどの精神系の反応を誘発しうる。そうした精神系の反応は、インフルエンザの予防を目的とした RCT[22]で報告されている。

ガバペンチンは抗痙攣作用、抗侵害受容作用、抗不安作用といった性質を有する薬剤である。ガバペンチンは、GABA、あるいはバクロフェン (GABA_B 作動剤) に構造的に類似したアナログである。しかし、ガバペンチンは、GABA_A および GABA_B に対する、直接的または明瞭な作用はないと考えられている。ただし、電位依存性カルシウムチャネル (VD-CC) の補助的 α₂-σ サブタイプにナノモルレベルで親和性があり結合すること[73]が、Ng らの研究[74, 75]の前にすでに報告されていた。Ng らは、ガバペンチンが GABA_B gb1a-gb2 ヘテロ二量体における作動剤であることを報告した[74]。VD-CC に陰性結合して GABA_B 受容体を選択的に活性化させることで、ガバペンチンの作用は説明しうる[76]。

一方、VD-CC、主に L 型チャネルは、L 型カルシウム電流を阻害するため、ガバペンチンの直接的な標的であると述べられている[76]。

GABA_B 作動剤であるバクロフェンは、高用量で動物[77]およびヒト[78]で呼吸停止 (無呼吸) を誘発する。

Lindeman ら[66]が調べた VD-CC は、3 種類の L 型（DHP 部位、ジルチアゼム部位、ベラパミル部位）および「N 型」Ca²⁺チャンネルである。このうち、L 型 Ca²⁺チャンネル（ジルチアゼム部位）は、未変化体オセルタミビルによって用量依存的に阻害された（3μM で 14%、30μM で 41%：表 3）。しかし、Lindeman ら[66]は VD-CC の α₂-σ サブユニットに関して検査をしていない。

無呼吸は持続性吸息(apneusis)によっても起こるが、これは、NMDA 受容体の遮断で生じうる[79]という点についても考慮が必要である。

6.3. 高頻度の害反応：頭痛、悪心、嘔吐の発現機序

悪心および嘔吐は、成人および小児を対象とした治療試験で、オセルタミビルの害反応であることが示されており[22]、オセルタミビルの確立した害反応として認識されている。しかし、頭痛などインフルエンザで高頻度に生じる症状は、治療試験では有害事象とみなされなかったため、頭痛の用量依存的な増加は、予防試験でしか証明されなかった[22]。(治療)試験において、有害事象は、「治療に関連していると考えられるか否かに関わらず、治療開始後、試験の期間中に発生した、被験者のベースライン（治療前）からのすべての有害な変化」[22]であった。悪心および嘔吐は、胃腸系の機能障害の症状であるが、頭蓋内圧上昇など、中枢神経系の障害によっても引き起こされる可能性がある。頭蓋内圧上昇は、1 歳未満の幼児では泉門の膨隆を誘発し、それ以外では頭痛を引き起こす。

頭蓋内圧上昇を伴う典型的な症例が、日本で害反応の自発報告として報告され、米国食品医薬品局（FDA）により開示された[80]。生後 5 か月の男児が、予防のためにオセルタミビルを使用し、同剤を服用してから 1 時間半後に嘔吐した。母親は、8 日間の服用期間を通して、男児の泉門が繰り返し膨隆していることに気付いていた。

神経障害の影響としての嘔吐であるという点は、小児の嘔吐が治療の 1 日目に増加し、その後は増加しない[35]という所見や、異常行動やせん妄、意識消失[16-18]、さらには、死亡につながる呼吸停止[5-7,24]が、オセルタミビルを使用後の極めて初期にのみ発生するという知見と共通し、矛盾しない。

6.4. 本項の要約

製薬企業による研究で用いた最高濃度（30μM）は、生存した幼若ラットの脳中濃度（114μM）と比べると、結合アッセイの濃度としては不十分であり、死亡したラットの推定脳中濃度（おそらく 300μM 以上）よりもはるかに低い。未変化体オセルタミビルは CNS に対する様々な作用を有し、低体温や異常行動（致死的な転帰に至る例を含む）、突然死などの臨床知見に関連していよう。オセルタミビルによる抑制性反応および興奮性反応に関連してすでに判明している標

的や、可能性のある標的については、以下の要約および結論で述べる。

7. 要約および結論

未変化体オセルタミビル (OT) は、呼吸停止による突然死および致命的な転帰をたどる異常行動など突発型害反応に関係した CNS 作用を有する。

現時点において、未変化体オセルタミビルは、低体温および異常行動に関連する nAChR および MAO-A を阻害することが知られている。しかし、突発性の呼吸停止に関係する受容体は、いまだに不明である。多くの薬剤のなかでも、ケタミンは高用量で低体温、急性および慢性の精神病、呼吸停止を引き起こすため、オセルタミビルの作用に最も類似している。ケタミンは NMDA 受容体および GABA 受容体の両者に作用する。NMDA 受容体、GABA 受容体および、これらに関連した受容体/チャンネルとして Na⁺や Ca²⁺チャンネルなどについて、突発型の呼吸停止と関連する可能性を念頭に置いて広範な研究が必要である。

謝辞： 図 1 の統計解析をして頂いた Mark A Jones 博士 (School of Population Health, The University of Queensland, Australia) に深謝申し上げる。

利益相反の開示

浜六郎 (HR) は英国健康科学研究資金 (健全な成人と小児インフルエンザの予防のためのノイラミニダーゼ阻害剤に関する 2 件の合同研究チーム : HTA 10/80/01、Update : www.nets.nihr.ac.uk/projects/hta/108001) の共同受領者の一人であった。HR は、オセルタミビルと解熱剤の害に関する 2 冊の本 (2008 年出版) の著者である。HR は、PMDA (医薬品医療機器総合機構) に対して救済を求めたオセルタミビルの害反応の被害者 (14 家族) について、専門家としての意見書を書き、さらには、PMDA の決定取り消しを求める裁判において意見書を書き証言をした。大部分の症例は文献[6]で記載している。

Charles Bennett は、South Carolina Center of Economic Excellence Center から、「薬剤使用の安全を確保するための行動に関する研究」を実施するための資金提供、国立がん研究所の資金 (1R01CA165609-01A1)、Doris Levkoff Meddin による South Carolina Center for Medication Safety and Efficacy に対する慈善事業基金を受けている。

References

1

Fiore AE, Fry A, Shay D, et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza— recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2011;**60**:1–24. [PubMed](#)

2

Antiviral Drugs-Information for Health Care professionals (for the 2015–2016 influenza season). <http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/index.htm>. Accessed October 09, 2015.

3

World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines. 19th edition, 2015. http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML2015_8-May-15.pdf?ua=1. Accessed May 27, 2015.

4

Maxwell SR. Tamiflu and neuropsychiatric disturbance in adolescents. *BMJ*. 2007;**334**:1232–1233. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science® Times Cited: 34](#)

5

Hama R. Discussion of the causal relationship between oseltamivir phosphate (Tamiflu), and sudden death and death from abnormal behaviour (presentation at a session of Japanese Society for Pediatric Infectious Diseases in Tsu, Mie Prefecture November 12, 2005), 2005 (in English). <http://www.npojip.org/english/no59.html>. Accessed June 05, 2015.

6

Hama R. Fatal neuropsychiatric adverse reactions to oseltamivir: case series and overview of causal relationships. *Int J Risk Saf Med*. 2008;**20**:5–36.

<http://www.npojip.org/sokuho/no105.pdf>.

(errata: <http://www.npojip.org/sokuho/107seigohyo-e.pdf>). Accessed May 27, 2015.

7

Hama R. Oseltamivir's adverse reactions: Fifty sudden deaths may be related to central suppression. *BMJ*. 2007;**335**:59. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1914480/>.

Accessed June 5, 2015. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science® Times Cited: 14](#)

8

Blumentals WA, Song X. The safety of oseltamivir in patients with influenza: analysis of healthcare claims data from six influenza seasons. *MedGenMed*. 2007;**9**:23. [PubMed](#)

9

Toovey S, Rayner C, Prinssen E, et al. Assessment of neuropsychiatric adverse events in influenza patients treated with oseltamivir: a comprehensive review. *Drug Saf*. 2008;**31**:1097114.

[CrossRef](#), [Web of Science® Times Cited: 98](#)

10

Tamura D, Miura T, Kikuchi Y. Oseltamivir phosphate in infants under 1 year of age with influenza infection. *Pediatr Int*. 2005;**47**:484. Direct Link: [Abstract](#) [Full Article \(HTML\)](#) [PDF\(46K\)](#)

[References](#) [Web of Science® Times Cited: 25](#)

11

Shalabi M, Abughali N, Abzug M, et al., Safety of oseltamivir vs. amantadine of rimantadine in children under 1 year of age [Abstract]. Presented at the 45th annual meeting of the Infectious Diseases Society of America, October 47, 2007; San Diego, California.

12

Okamoto S, Kamiya I, Kishida K, et al. Experience with oseltamivir for infants younger than 1 year old in Japan. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;**24**:5756. [CrossRef](#), [Web of Science® Times Cited: 30](#)

[Cited: 30](#)

13

Hsu J, Santesso N, Mustafa R, et al. Antivirals for treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med*. 2012;**156**(7):512–524.

[CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science® Times Cited: 84](#)

14

Muthuri SG, Myles PR, Venkatesan S, et al. Impact of neuraminidase inhibitor treatment on outcomes of public health importance during the 2009-10 influenza A(H1N1) pandemic: a systematic review and metaanalysis in hospitalized patients. *J Infect Dis*. 2013;**207**:553–563.

[CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science® Times Cited: 63](#)

15

Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2015;**385**:1729–1737. [CrossRef](#),

[PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science® Times Cited: 35](#)

16

Yokota S, Fujita T, Mori M, et al. Epidemiologic survey of influenza-associated complications- I. Clinical assessment of symptoms and signs, and medication. *J Japan Pediatr Soc*, 2007;**111**:1545–1558.

17

Fujita T, Mori M, Yokota S., et al. Epidemiologic survey of influenza-associated complications- II. A statistical analysis of symptoms and signs, and medication. *J Japan Pediatr Soc*, 2007;**111**:1559–1567.

18

Fujita T, Fujii Y, Watanabe Y, Mori M, Yokota S. A pharmacoepidemiological study on the relationship between neuropsychiatric symptoms and therapeutic drugs after influenza infection. *Jpn J Pharmacoepidemiol* 2010;**15**:73–92.

http://www.jstage.jst.go.jp/article/ijpe/15/2/73/_pdf. [CrossRef](#)

19

Yorifuji T, Suzuki E, Tsuda T. Oseltamivir and abnormal behaviors: true or not? *Epidemiology*. 2009;**20**:619–621. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science® Times Cited: 15](#)

20

Fujiwara F, Ikushima S, Hibi N, et al. An observational study to assess risk factors of abnormal behaviours during influenza. Poster and oral presentation at the 40th annual meeting of Japanese Society for Pediatric Infectious Diseases held on 15 and 16 Nov. 2008.

21

Hama R, Jones M, Hayashi K, Yanagi T, Sakaguchi K. Oseltamivir: A systematic review and meta-analysis of adverse effects in prospective cohort studies (a preliminary report was presented at the 16th JSPE and 5th ACPE joint meeting Tokyo 29–30th 2010 Tokyo).

22

Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008965.pub4/epdf> Accessed July 1 2016

23

MHLW. Documents for the 2014 advisory Panel on Drug Safety (held on 29/Oct/2015): Use of drugs for influenza.

<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000063406.pdf>. Accessed October 10, 2015.

24

Hama R, Jones M, Hayashi K, Sakaguchi K. Oseltamivir and early deterioration leading to death. *Int J Risk Saf Med* 2011;**23**:201–215.

<http://content.iospress.com/articles/international-journal-of-risk-and-safety-in-medicine/jrs545>.

Accessed June 23, 2016. (note, this is not a proportional mortality study but comparative mortality study). [PubMed](#)

25

Rxisk.org. <http://rxisk.org/drugs-a-z/>. Accessed June 21, 2016.

26

Zbinden G. Experimental and Clinical Aspects of Drug Toxicity. *Adv Pharmacol*. 1963;**2**:1–112.

[CrossRef](#), [CAS](#), [Web of Science® Times Cited: 47](#)

27

Festing MF, Altman DG. Guidelines for the design and statistical analysis of experiments using laboratory animals. *ILAR J* 2002;**43**:244–258. Erratum in: *ILAR J*. 2005;46(3):320. [CrossRef](#),

[PubMed](#), [CAS](#)

28

Matsumoto K, Yoshimura I. Toxicity study and selection of statistical methods in Yoshimura and Ohashi ed *Statistical analysis for toxicity study data* p1-11. Chijinn-shokan, 1992 (in Japanese).

29

U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry-Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, 2005.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM078932.pdf>. Accessed June 09, 2015.

30

Morimoto K, Nakakariya M, Shirasaka Y, et al. Oseltamivir (Tamiflu) efflux transport at the blood-brain barrier via P-glycoprotein. *Drug Metab Dispos*. 2008;**36**:6–9. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science® Times Cited: 65](#)

31

Ose A, Kusuhara H, Yamatsugu K, et al. P-glycoprotein restricts the penetration of oseltamivir across the blood-brain barrier. *Drug Metab Dispos*. 2008;**36**:427–434. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science® Times Cited: 51](#)

32

MHLW. Documents, advisory Panel on Drug Safety (4 April 2007, in Japanese).

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/04/s0404-2.html>. Accessed June 09, 2015.

33

MHLW. Documents, advisory Panel on Drug Safety (25 Dec. 2007, in Japanese).

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/12/s1225-7.html>. Accessed June 09, 2015.

34

Chugai Pharm Co (then Roche Japan). Summary basis of approval (SBA) of Tamiflu, 2000.

<http://www.pmda.go.jp/drugs/2000/g001202/index.html>. Accessed June 09, 2015.

35

Chugai Pharm Co. SBA of Tamiflu dry syrup, 2002.

<http://www.pmda.go.jp/drugs/2002/P200200011/index.html>. Accessed June 09, 2015.

36

Chugai Pharm Co. SBA of Tamiflu capsule 75 for prophylaxis, 2004.

<http://www.pmda.go.jp/drugs/2004/P200400015/index.html>. Accessed June 09, 2015.

37

Examination results by PMDA. Tamiflu capsule. <http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/6250021M1>. Accessed June 09, 2015.

38

Examination results by PMDA. Tamiflu dry syrup.

<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/6250021R1>. Accessed June 09, 2015.

39

Full prescription information of oseltamivir (revised in April 2010).

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021087s07lbl.pdf. Accessed June 09, 2015.

40

Suzaki Y, Uemura N, Takada M, et al. The effect of carboxylesterase 1 (CES1) polymorphisms on the pharmacokinetics of oseltamivir in humans. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;**69**:21–30. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science® Times Cited: 7](#)

41

Wattanagoon Y, Stepniewska K, Lindegårdh N, et al. Pharmacokinetics of high-dose oseltamivir in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;**53**:945–952. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science® Times Cited: 47](#)

42

Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS, et al. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment. *JAMA*. 1999;**282**:1240–1246. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science® Times Cited: 344](#)

43

Yang D, Song X, Yan B. Interleukin-6 alters the cellular responsiveness to clopidogrel, irinotecan, and oseltamivir by suppressing the expression of carboxylesterases HCE1 and HCE2. *Mol Pharmacol*. 2007;**72**:686–694. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science® Times Cited: 37](#)

44

Seelbach MJ, Brooks TA, Egleton RD, Davis TP. Peripheral inflammatory hyperalgesia modulates morphine delivery to the brain: a role for P-glycoprotein. *J Neurochem*. 2007;**102**:1677–1690. Direct Link: [Abstract Full Article \(HTML\)](#) [PDF\(964K\)](#)

[References](#), [Web of Science® Times Cited: 48](#)

45

Théron D, Barraud de Lagerie S, Tardivel S, et al. Influence of tumor necrosis factor-alpha on the expression and function of P-glycoprotein in an immortalised rat brain capillary endothelial cell line, GPNT. *Biochem Pharmacol*. 2003;**66**:579–587. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science® Times Cited: 36](#)

46

Roberts DJ, Goralski KB. A critical overview of the influence of inflammation and infection on P-glycoprotein expression and activity in the brain. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;**4**:1245–1264. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science® Times Cited: 41](#)

47

Miller DS, Bauer B, Hartz AM. Modulation of P-glycoprotein at the blood-brain barrier: opportunities to improve central nervous system pharmacotherapy. *Pharmacol Rev*. 2008;**60**:196–209. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science® Times Cited: 167](#)

48

Yang D, Pearce RE, Wang X, Gaedigk R, Wan YJ, Yan B. Human carboxylesterases HCE1 and HCE2: ontogenic expression, inter-individual variability and differential hydrolysis of oseltamivir, aspirin, deltamethrin and permethrin. *Biochem Pharmacol*. 2009;**77**:238–247. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science® Times Cited: 65](#)

49

Tsai CE, Daood MJ, Lane RH, Hansen TW, Gruetzmacher EM, Watchko JF. P-glycoprotein expression in mouse brain increases with maturation. *Biol Neonate*. 2002;**81**:58–64. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science® Times Cited: 40](#)

50

Freichel C, Prinssen E, Hoffmann G, et al. Oseltamivir is devoid of specific behavioral and other central nervous system effects in juvenile rats at supratherapeutic oral doses. *Int J Virol*. 2009;**5**:119–130. [CrossRef](#), [CAS](#)

51

F. Hofman-La-Roche, Ltd. An oral (gavage) toxicity study of Tamiflu (oseltamivir phosphate) in juvenile rats: disclosed via FOIA; 2007.

52

F. Hofman-La-Roche, Ltd. Toxicokinetic phase report for the final study report of Tamiflu (oseltamivir phosphate) in juvenile rats: disclosed via FOIA; 2007.

53

Keelan JA, Blumenstein M, Helliwell RJ, Sato TA, Marvin KW, Mitchell MD. Cytokines, prostaglandins and parturition-a review. *Placenta* 2003;**24**(Suppl A):S33–S46. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science® Times Cited: 240](#)

54

Hardeman JG, Limbird LN, Gilman AG. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th edition. New York: McGraw-Hill; 2001.

55

Ono H, Nagano Y, Matsunami N, Sugiyama S, Yamamoto S, Tanabe M. Oseltamivir, an anti-influenza virus drug, produces hypothermia in mice. *Biol Pharm Bull*. 2008;**31**:638–642. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science® Times Cited: 15](#)

56

Ono H, Iwajima Y, Nagano Y, et al. Reduction in sympathetic nerve activity as a possible mechanism for the hypothermic effect of oseltamivir, an anti-influenza virus drug, in normal mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2013;**113**:25–30. Direct Link: [Abstract Full Article \(HTML\)](#), [PDF\(374K\)](#), [References](#), [Web of Science® Times Cited: 3](#)

57

Freichel C, Breidenbach A, Hoffmann G, et al. Absence of central nervous system and

hypothermic effects after single oral administration of high doses of oseltamivir in the rat. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2012;**111**:50–57. [PubMed](#), [Web of Science® Times Cited: 4](#)

58

Muraki K, Hatano N, Suzuki H, et al. Oseltamivir Blocks Human Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor-Mediated Currents. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015;**116**:87–95.

Direct Link: [Abstract](#), [Full Article \(HTML\)](#), [PDF\(718K\)](#), [References](#), [Web of Science® Times Cited: 1](#)

59

Izumi Y, Tokuda K, O'dell KA, Zorumski CF, Narahashi T. Neuroexcitatory actions of Tamiflu and its carboxylate metabolite. *Neurosci Lett.* 2007;**426**:54–58. Epub 2007 Sep 1. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science® Times Cited: 54](#)

60

Izumi Y, Tokuda K, O'Dell K, Zorumski C, Narahashi T. Synaptic and behavioral interactions of oseltamivir (Tamiflu) with neurostimulants. *Hum Exp Toxicol.* 2008;**27**:911–917. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science® Times Cited: 9](#)

61

Crain SM, Shen KF. Neuraminidase inhibitor, oseltamivir blocks GM1 ganglioside-regulated excitatory opioid receptor-mediated hyperalgesia, enhances opioid analgesia and attenuates tolerance in mice. *Brain Res.* 2004;**995**:260–266. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science® Times Cited: 29](#)

62

Hama R. The mechanisms of delayed onset type adverse reactions to oseltamivir. *Infect Dis.* 2016. DOI:[10.1080/23744235.2016.1189592](#). [Epub ahead of print]. [CrossRef](#)

63

Kimura S, Niwa Y, Iwajima Y, et al. High doses of oseltamivir phosphate induce acute respiratory arrest in anaesthetized rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2012;**111**:232–239. [PubMed](#), [Web of Science® Times Cited: 3](#)

64

Suzuki M, Masuda Y. Effect of a neuraminidase inhibitor (oseltamivir) on mouse jump-down behavior via stimulation of dopamine receptors. *Biomed Res.* 2008;**29**:233–238. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science® Times Cited: 6](#)

65

Hiasa M, Isoda Y, Kishimoto Y, et al. Inhibition of MAO-A and stimulation of behavioural activities in mice by the inactive prodrug form of the anti-influenza agent oseltamivir. *Br J Pharmacol.* 2013;**169**:115–129. Direct Link: [Abstract](#), [Full Article \(HTML\)](#), [PDF\(1908K\)](#), [References](#), [Web of Science® Times Cited: 6](#)

66

Lindemann L, Jacobsen H, Schuhbauer D, et al. In vitro pharmacological selectivity profile of oseltamivir prodrug (Tamiflu) and active metabolite. *Eur J Pharmacol.* 2010;**628**:6–10. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science® Times Cited: 14](#)

67

Hevers W, Hadley SH, Lüddens H, Amin J. Ketamine, but not phencyclidine, selectively modulates cerebellar GABA(A) receptors containing alpha6 and delta subunits. *J Neurosci.* 2008;**28**:5383–5393. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science® Times Cited: 43](#)

68

Fahim I, Ismail M, Osman OH. Role of 5-hydroxytryptamine in ketamine-induced hypothermia in the rat. *Br J Pharmacol.* 1973;**48**:570–576. Direct Link: [Abstract PDF\(738K\)](#), [References](#), [Web of Science® Times Cited: 11](#)

69

Aalto S, Ihalainen J, Hirvonen J, et al. Cortical glutamate-dopamine interaction and ketamine-induced psychotic symptoms in man. *Psychopharmacology.* 2005;**182**:375–383. Epub 2005 Oct 19. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science® Times Cited: 50](#)

70

Freeman TP, Morgan CJ, Klaassen E, et al. Superstitious conditioning as a model of delusion

formation following chronic but not acute ketamine in humans. *Psychopharmacology*. 2009;**206**:563–573. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science®](#) [Times Cited: 8](#)

71

Malhotra AK, Pinals DA, Adler CM., et al. Ketamine-induced exacerbation of psychotic symptoms and cognitive impairment in neuroleptic-free schizophrenics. *Neuropsychopharmacology* 1997;**17**:141–150. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science®](#) [Times Cited: 357](#)

72

Morgan CJ, Mofeez A, Brandner B, Bromley L, Curran HV. Ketamine impairs response inhibition and is positively reinforcing in healthy volunteers: a dose-response study. *Psychopharmacology*. 2004;**172**:298–308. [PubMed](#), [Web of Science®](#) [Times Cited: 49](#)

73

Gee NS, Brown JP, Disanayake VUK, Offord J, Thurlow R, Woodruff GN. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the $\alpha 2\delta$ subunit of a calcium channel. *J Biol Chem*. 1996;**271**:5768–5776. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science®](#) [Times Cited: 743](#)

74

Ng GY, Bertrand S, Sullivan R, et al. Gamma-aminobutyric acid type B receptors with specific heterodimer composition and postsynaptic actions in hippocampal neurons are targets of anticonvulsant gabapentin action. *Mol Pharmacol*. 2001;**59**(1):144–152. [PubMed](#), [Web of Science®](#) [Times Cited: 117](#)

75

Bertrand S, Ng GY, Purisai MG, et al. The anticonvulsant, antihyperalgesic agent gabapentin is an agonist at brain gamma-aminobutyric acid type B receptors negatively coupled to voltage-dependent calcium channels. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;**298**:15–24. [PubMed](#), [Web of Science®](#) [Times Cited: 68](#)

76

Stefani A, Spadoni F, Bernardi G. Gabapentin inhibits calcium currents in isolated rat brain neurons. *Neuropharmacology*. 1998;**37**:83–91. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science®](#) [Times Cited: 149](#)

77

Hey JA, Mingo G, Bolser DC, Kreutner W, Krobatsch D, Chapman RW. Respiratory effects of baclofen and 3-aminopropylphosphinic acid in guinea-pigs. *Br J Pharmacol*. 1995;**114**:735–738. Direct Link: [Abstract](#), [PDF\(753K\)](#), [References](#), [Web of Science®](#) [Times Cited: 17](#)

78

Perry HE, Wright RO, Shannon MW, Woolf AD. Baclofen overdose: drug experimentation in a group of adolescents. *Pediatrics*. 1998;**101**:1045–1048. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science®](#) [Times Cited: 58](#)

79

Feldman JL, Windhorst U, Anders K, Richter DW. Synaptic interaction between medullary respiratory neurones during apneusis induced by NMDA-receptor blockade in cat. *J Physiol*. 1992;**450**:303–323. Direct Link: [Abstract](#), [Article](#), [PDF\(4904K\)](#), [Web of Science®](#) [Times Cited: 61](#)

80

Edwards Et, Truffa MM. (Division of Drug Risk Evaluation: DDRE) One-Year Post Pediatric Exclusivity Postmarketing Adverse Events Review (Drug: Oseltamivir phosphate): Department of Health and Human Services, Public Health Services, Food and Drug administration: Center for Drug Evaluation and Research=FDA CDER, 2005. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4180b_06_01_Tamiflu%20AE_reviewed.pdf. Accessed May 28, 2015.