

## 背景



Roche ロシュグループ

- リン酸オセルタミビル(OP)及びその活性代謝物(OC)の活動電位に及ぼす影響を、ウサギ単離プルキンエ線維を用いて評価した。この試験では、 $APD_{90}$ 及び $V_{max}$ に対する作用を検討し、OP及びOCがQT間隔延長及び／あるいは不整脈を誘発する根拠が認められなかったと結論付けた。
- さらに、不整脈に関連したイオンチャネルに対するOP及びOCの影響を評価するために、広範囲の活動電位パラメーターについて検討を行った。

45

## 目的及び試験の概要



Roche ロシュグループ

- 既に実施したウサギプルキンエ線維試験に関して、活動電位パラメータ( $APD_{30}$ 、 $APD_{50}$ 、 $APD_{70}$ 、 $APD_{90}$ 、 $APD_{30-90}$ 、RMP、APA 及び $V_{max}$ )の追加分析を行うと共に、試験結果の再評価を計画した。これらの再評価は、OP及びOCの催不整脈作用のより広範囲の評価を可能にする。

46

## 結果



Roche ロシュグループ

- ウサギプルキンエ線維にOP (0.0075-22.5  $\mu\text{M}$ )あるいはOC (0.01-100  $\mu\text{M}$ )を適用した時、正常頻度(1 Hz)及び高頻度(2 Hz)刺激条件下における8つの電気生理学的パラメーターに対する有意な作用は認められなかった。
- 非生理学的な低頻度(0.2 Hz)刺激条件下においてのみ、OPの7.5  $\mu\text{M}$ 及びOCの10  $\mu\text{M}$ 以上で、僅かではあるが統計学的に有意なAPD<sub>50</sub>の延長が認められた(最大差は、それぞれ、72.9 ms 及び 92.8 ms)。しかし、他の7つのパラメータに変化は認められなかった。

47

## Effects of OP on action potential parameters at a stimulation frequency of 1 Hz



Roche ロシュグループ

at 1 Hz	OP concentration ( $\mu\text{M}$ )					
	Baseline	0.0075	0.075	0.75	7.5	22.5
APD <sub>30</sub> (msec)	17.7 $\pm$ 4.2	22.3 $\pm$ 8.5	19 $\pm$ 5.4	19.1 $\pm$ 6.4	20.4 $\pm$ 7.9	23 $\pm$ 8.8
APD <sub>50</sub> (msec)	169.6 $\pm$ 11.4	185.7 $\pm$ 12	194.6 $\pm$ 12.7	204.2 $\pm$ 12.8	206.7 $\pm$ 12.4	202.5 $\pm$ 11.9
APD <sub>70</sub> (msec)	224 $\pm$ 13.5	228.8 $\pm$ 16	234.3 $\pm$ 14.7	241.9 $\pm$ 14.4	246 $\pm$ 13.3	244 $\pm$ 12.7
APD <sub>90</sub> (msec)	255.8 $\pm$ 17.8	262.6 $\pm$ 20.2	266.9 $\pm$ 19.2	271.1 $\pm$ 19.1	273.8 $\pm$ 17.7	271.4 $\pm$ 17.7
APD <sub>30-90</sub> (msec)	238.1 $\pm$ 14.8	240.3 $\pm$ 20.1	247.9 $\pm$ 17.1	252 $\pm$ 17.1	253.4 $\pm$ 16.4	248.4 $\pm$ 17.6
Vmax(V/sec)	415.1 $\pm$ 54.1	413.4 $\pm$ 57.3	442 $\pm$ 54.7	456.5 $\pm$ 52.8	458 $\pm$ 57.1	448.6 $\pm$ 51.9
RPM(mV)	-89.6 $\pm$ 2.3	-89.2 $\pm$ 2.9	-90 $\pm$ 2.7	-93.3 $\pm$ 1.8	-91.2 $\pm$ 2.3	-91.6 $\pm$ 2.3
APA(mV)	123.2 $\pm$ 1.5	125.2 $\pm$ 2.2	124.3 $\pm$ 2.2	127.3 $\pm$ 1.3	126.4 $\pm$ 1.8	126.4 $\pm$ 1.4

Each data point shows the means $\pm$ S.E.M. (n=6-8)

\*Significant effect vs baseline, P<0.05

48

## Effects of OP on action potential parameters at a stimulation frequency of 0.2 Hz



Roche ロシュグループ

at 0.2 Hz	OP concentration( $\mu$ M)					
Parameters	Baseline	0.0075	0.075	0.75	7.5	22.5
APD <sub>30</sub> (msec)	23.3 $\pm$ 6.5	24.7 $\pm$ 10.8	19.6 $\pm$ 5.5	18.8 $\pm$ 6.2	34.8 $\pm$ 13.3	38.5 $\pm$ 14.8
APD <sub>50</sub> (msec)	175.0 $\pm$ 22.3	200 $\pm$ 21.6	227.7 $\pm$ 18.4	220.4 $\pm$ 23.1	247.9 $\pm$ 22.9*	228.3 $\pm$ 26*
APD <sub>70</sub> (msec)	292.4 $\pm$ 31.9	303.9 $\pm$ 34.6	300.9 $\pm$ 27	302.5 $\pm$ 28.9	319.2 $\pm$ 29.4	316.6 $\pm$ 25
APD <sub>90</sub> (msec)	345.5 $\pm$ 43.2	345.5 $\pm$ 42.8	341.1 $\pm$ 37.2	357.6 $\pm$ 43.1	360.5 $\pm$ 40.8	356.5 $\pm$ 36
APD <sub>30-90</sub> (msec)	322.2 $\pm$ 35	320.8 $\pm$ 41.2	321.5 $\pm$ 29.8	338.8 $\pm$ 30.3	325.7 $\pm$ 34.4	318 $\pm$ 34.1
Vmax(V/sec)	413.2 $\pm$ 55	413 $\pm$ 58.4	442.4 $\pm$ 56.3	501.3 $\pm$ 39	468 $\pm$ 57.8	462.3 $\pm$ 53.8
RPM(mV)	-88.2 $\pm$ 2.3	-86.5 $\pm$ 3.4	-88 $\pm$ 2.8	-89.6 $\pm$ 2.3	-90.7 $\pm$ 1.9	-90.1 $\pm$ 1.9
APA(mV)	122 $\pm$ 1.7	122.1 $\pm$ 2.7	123.9 $\pm$ 2.2	127.9 $\pm$ 4.7	127.1 $\pm$ 1.2	125.9 $\pm$ 1.5

Each data point shows the means $\pm$ S.E.M. (n=6-8)

\*Significant effect vs baseline, P<0.05

49

## Effects of OC on action potential parameters at a stimulation frequency of 1 Hz



Roche ロシュグループ

at 1 Hz	OC concentration ( $\mu$ M)					
Parameters	Baseline	0.01	0.1	1	10	100
APD <sub>30</sub> (msec)	11.6 $\pm$ 1.5	10.6 $\pm$ 0.7	10.8 $\pm$ 0.8	10.6 $\pm$ 0.7	10.8 $\pm$ 0.7	10.9 $\pm$ 0.7
APD <sub>50</sub> (msec)	219.4 $\pm$ 22.4	246.5 $\pm$ 22	247.3 $\pm$ 24.4	240.7 $\pm$ 30.3	252.2 $\pm$ 24.2	259.8 $\pm$ 24.1
APD <sub>70</sub> (msec)	301.4 $\pm$ 26.8	313.9 $\pm$ 26.5	306.3 $\pm$ 29.6	318.8 $\pm$ 32.1	326.9 $\pm$ 28.6	335.7 $\pm$ 29.8
APD <sub>90</sub> (msec)	331.5 $\pm$ 35.6	349 $\pm$ 37.2	346.2 $\pm$ 41.7	370.5 $\pm$ 43.2	339.1 $\pm$ 43.5	361.2 $\pm$ 40.5
APD <sub>30-90</sub> (msec)	319.9 $\pm$ 29.9	338.4 $\pm$ 29.6	335.4 $\pm$ 32.6	359.9 $\pm$ 34.9	328.3 $\pm$ 31.2	350.3 $\pm$ 32.5
Vmax(V/sec)	493.4 $\pm$ 34.2	503.9 $\pm$ 55	507.8 $\pm$ 55.4	507.2 $\pm$ 74.5	481.8 $\pm$ 60	516 $\pm$ 43.5
RPM(mV)	-89 $\pm$ 1.3	-91.9 $\pm$ 0.9	-91.8 $\pm$ 2	-88 $\pm$ 2.2	-88.6 $\pm$ 1.7	-88.4 $\pm$ 1.8
APA(mV)	124.5 $\pm$ 2.1	127.2 $\pm$ 0.8	127.2 $\pm$ 2.4	123.8 $\pm$ 3.3	128 $\pm$ 1.5	123.4 $\pm$ 3.3

Each data point shows the means $\pm$ S.E.M. (n=6-8)

\*Significant effect vs baseline, P<0.05

50

# Effects of OC on action potential parameters at a stimulation frequency of 0.2 Hz



Roche ロシュグループ



Parameters	OC concentration ( $\mu\text{M}$ )					
	Baseline	0.01	0.1	1	10	100
APD <sub>30</sub> (msec)	9.3 $\pm$ 0.7	11.7 $\pm$ 1.7	12 $\pm$ 1.6	12.8 $\pm$ 2.6	12.8 $\pm$ 3	11.6 $\pm$ 1.2
APD <sub>50</sub> (msec)	249.6 $\pm$ 38.6	282.1 $\pm$ 36.1	309.4 $\pm$ 43.7	317.3 $\pm$ 44.4	320.7 $\pm$ 40.8*	342.4 $\pm$ 46*
APD <sub>70</sub> (msec)	433.4 $\pm$ 66.5	425.7 $\pm$ 55.8	411.8 $\pm$ 55.7	484.9 $\pm$ 61.4	437.5 $\pm$ 65.2	473.1 $\pm$ 60.7
APD <sub>90</sub> (msec)	455.1 $\pm$ 61.8	454.3 $\pm$ 64.5	469.6 $\pm$ 76.3	520.8 $\pm$ 83.1	430.7 $\pm$ 79.6	483.5 $\pm$ 75.8
APD <sub>30-90</sub> (msec)	445.8 $\pm$ 65.3	442.6 $\pm$ 62.9	457.6 $\pm$ 60.6	508 $\pm$ 67.3	407.9 $\pm$ 70.4	471.9 $\pm$ 64.8
Vmax(V/sec)	495 $\pm$ 35	518.5 $\pm$ 51.6	507.3 $\pm$ 43.6	528.9 $\pm$ 73	492.3 $\pm$ 45.6	514.8 $\pm$ 39.2
RPM(mV)	-87.4 $\pm$ 1.3	-89.9 $\pm$ 0.8	-89.4 $\pm$ 2	-87.7 $\pm$ 2.3	-85.5 $\pm$ 2.5	-86.1 $\pm$ 1.8
APA(mV)	123.9 $\pm$ 2.3	126.5 $\pm$ 0.9	125.2 $\pm$ 2.4	126 $\pm$ 2.3	125.9 $\pm$ 2.5	123.9 $\pm$ 2.9

Each data point shows the means $\pm$ S.E.M. (n=6-8)

\*Significant effect vs baseline, P<0.05

51

## 結論



Roche ロシュグループ



- APD<sub>90</sub>に影響を与えず、1及び2 Hzでいずれも作用が認められなかったことから、0.2 HzにおけるAPD<sub>50</sub>の変化は、催不整脈作用の増強を反映するものではない。
- この結論は、外部機関の心血管専門家により確認された。

52

## 代謝障害を想定したPKシミュレーション及び心血管への曝露量に関する安全域の算出

### 背景

- 活性代謝物への変換が起こらないと仮定した場合の、タミフル標準治療量投与時のオセルタミビルの曝露量を、モデル解析により求めた。
- 心血管系の安全域を算定するために、心臓への作用を検討した臨床及び非臨床試験の曝露量と、代謝障害時の最高曝露量とを比較した。

## 方法



- ポピュレーションPKモデル解析(Nonmemを用いた混合効果モデル)には単回静脈内・経口投与試験及び反復経口投与試験を含む4臨床試験から収集した137被験者のデータを用いた。
- 以下の条件でStructural PKモデルシミュレーションを用いて実施した。
  - 代謝変換がないものとする。
  - ポピュレーションPKモデルからのパラメータを使用するが、オセルタミビルから活性代謝物への代謝クリアランス及び肝臓における初回通過代謝をゼロとする。

55

## 要約及び結論



- オセルタミビルが活性代謝物に変換しないという最悪なケースにおいても、75 mgを1日2回投与した場合に予測されるオセルタミビル曝露量( $C_{max} \sim 555$  ng/mL)は、非臨床安全性試験の安全域内であった。
- また、臨床用量を投与した場合、代謝がないと仮定した時の曝露量は、既に実施済み及び進行中の臨床試験で心臓毒性が示されていない投与量における曝露量と同程度であった。(1000 mg単回投与時の $C_{max}$ の最大は969 ng/mL, 450 mg1日2回投与( $C_{max}$ は最大877 ng/mL))
- このように、現実では生じない代謝障害を想定した状況においても、現在得られている非臨床及び臨床のデータからは臨床における心臓への作用の可能性は示唆されなかった。

56

## 総括



Roche ロシュグループ

- 中枢神経系への安全性検討のために新たに実施した非臨床試験からはタミフルの中枢神経系への悪影響を示す成績は得られていない
  - オセルタミビルとその活性代謝物は脳脊髄液では非常に低濃度でしか検出されない。
  - 非常に高濃度(脳脊髄液濃度の大幅過剰量)の検討結果においてさえ、オセルタミビル及び活性代謝物は脳中ノイラミニダーゼを含むさまざまな標的分子に対して何らの作用も示していない。
- 新たな非臨床及びモデリング試験成績はタミフルの心血管系への安全性プロファイルを支持しており、これまでの非臨床及び臨床成績と一致している