
基礎WGの指示に基づき実施した非臨床試験及び自主的に実施した試験・解析の結果について
(その2)

2007年12月10日

中外製薬株式会社

F.Hoffmann-La Roche Ltd.

目的



オセルタミビル(OP)及び活性代謝物(OC)の中樞神経系(CNS)及び心血管系への安全性を評価するために、現在実施している非臨床試験及び分析結果を厚生労働省及び基礎的調査検討のためのワーキンググループ(基礎WG)に提供する

CNS

- 健康成人における脳脊髄液(CSF)中OP及びOC濃度
 - 成熟ラットにおけるCSF中及び脳中OP及びOC濃度
 - 脳組織におけるヒトCES活性に対するOP及びOCの作用の評価
 - 幼若ラットにおける脳中OP及びOC濃度並びにFOB変法を用いたOP及びOCの行動に対する影響の確認
 - サル脳由来ノイラミニダーゼ活性に対するOP及びOCの作用の評価
- * CES:カルボキシルエステラーゼ

心血管系

- OP及びOCの影響の確認:
 - hERG 試験
 - モルモット乳頭筋活動電位試験

3

自主報告:健康ボランティア(日本人と白色人種)脳脊髄液のOP, OC濃度の評価

白人及び日本人の健康成人における血漿及び脳脊髄液中OP及びOCの探索的薬物動態学的検討(単施設, オープンラベル, 単回投与試験)

- ・ 白人及び日本人の健康成人におけるCNS中へのオセルタミビル
の移行性を評価する
- ・ CNSへの移行性のサロゲートマーカーとしてCSF中OP及びOC濃
度を測定する

5

BP21288: 試験計画及び目的

試験計画:

- 単施設, オープンラベル, 8名の健康成人(白人4名, 日本人4名)
- 150mg 単回経口投与, 血漿及びCSF中濃度推移を投与24時間後まで評価,
フォローアップは投与10~12日まで実施

主要評価項目:

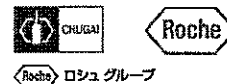
- ・ オセルタミビル150 mg単回経口投与時のCSF中OP及びOC濃度を測定する
- ・ オセルタミビル150 mg単回経口投与時のOP及びOCのCSF／血漿中曝露比を検討
する

副次的評価項目:

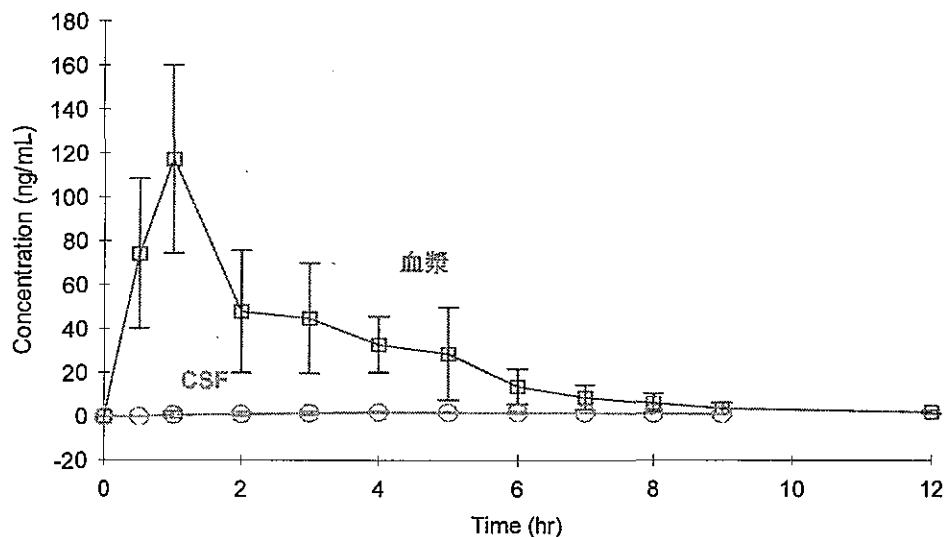
- ・ オセルタミビル150 mg単回経口投与時の安全性及び忍容性を確認する
- ・ 白人及び日本人におけるOP及びOCのCSFへの移行性の人種差について検討す
る

6

結果(1): 血漿中及びCSF中OP濃度推移

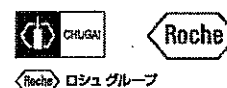


健康成人(白人及び日本人)におけるオセルタミビル150 mg単回経口投与後の血漿及びCSF中OP濃度推移(平均値±標準偏差) (Study BP21288)

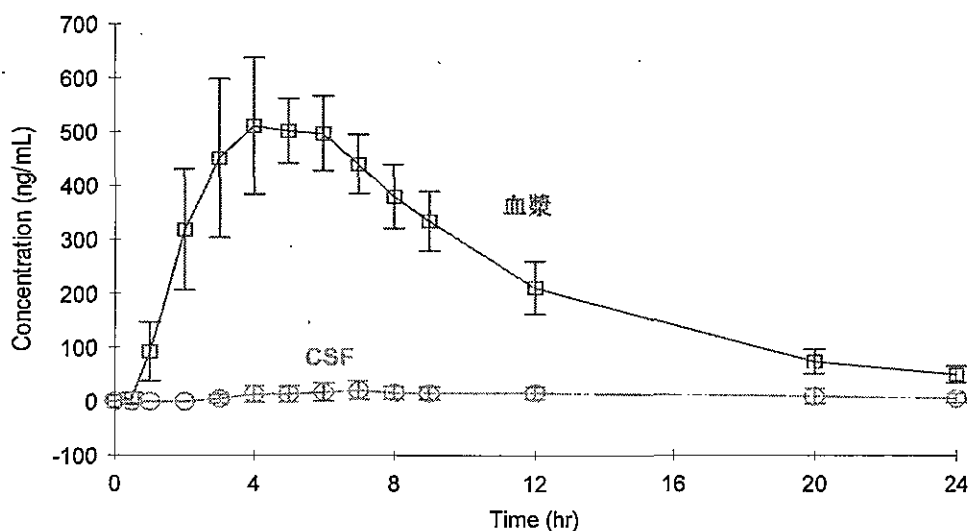


7

結果 (2): 血漿中及びCSF中OC濃度推移

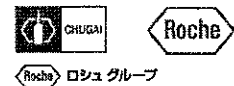


健康成人(白人及び日本人)におけるオセルタミビル150 mg単回経口投与後の血漿及びCSF中OC濃度推移(平均値±標準偏差) (Study BP21288)



8

結果 (3): CSF/血漿曝露比及び安全性



OP			OC		
健康成人	CSF/Plasma (%)		健康成人	CSF/Plasma (%)	
	Cmax	AUC		Cmax	AUC
白人 (n=4)	2.3%	2.9%	白人 (n=4)	3.5%	3.3%
日本人 (n=4)	1.9%	1.7%	日本人 (n=4)	3.5%	2.1%

安全性

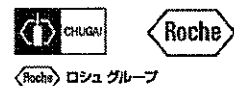
健康成人にオセルタミビル150mgを単回経口投与した場合の忍容性は良好であった

観察されたほとんどの有害事象(頭痛, 背痛及び腰椎穿刺後症候群など)は, 腰椎のカテーテル処理に起因していた

それ以外には安全性プロファイル, ECG所見及び臨床検査値に関して顕著な所見は認められなかった

9

結論



CSF中へのOP及びOCへの移行は限られていた

- CSF中濃度は定量下限付近あるいはそれ以下の値を示した (定量下限値:10ng/mL [OC]; 1ng/mL [OP])
- インフルエンザ患者における下記の2つの報告と一致した
 - CSF: Straumanis et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2002, 21, 173-175
 - Brain tissue: Fuke et al. *Legal Medicine* 2007 [accepted]
- 白人と日本人に人種差は認められなかった

10

オセルタミビルの中枢神経系への安全性を裏付ける成績

新たな解析及び非臨床試験

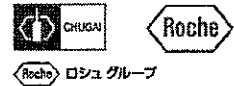
主要な疑問点/課題	非臨床試験
脳中のOP及びOCの薬物動態はどうなっているのか？	健康成人におけるオセルタミビル単回経口投与後の血漿及びCSF中の曝露評価
	ラットにおけるオセルタミビル又は活性代謝物単回静脈内投与後の血漿及びCSF中の曝露評価
	ヒト脳エステラーゼによるオセルタミビルから活性代謝物への変換に関する <i>In vitro</i> 評価

11

試験名:ラットにおける脳、脳脊髄液及び血漿中濃度の測定
: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

ラットにオセルタミビルあるいは活性代謝物を10及び100 mg/kg単回静脈内投与した場合の薬物動態試験: 血漿, 脳及びCSF中への曝露

背景及び試験目的



- これまで実施した試験から、げっ歯類の脳ホモジネート中にオセルタミビル (OP, RO0640796)及び量的には少ないが活性代謝物 (OC, RO0640802)が検出されることが示された
- ヒト脳中のOP及びOC濃度を予測するために、成熟ラットを用いて非臨床試験を実施した。血漿、CSF及び脳ホモジネートの3コンパートメントにおける各濃度の相関関係を明確にするために、各組織のOP及びOC濃度を測定した。このようなアプローチによりヒト血漿及びCSF中濃度から脳中濃度を予測することができると思われる

13

試験方法



- OP及びOCを10あるいは100 mg/kg (フリーベース換算値)を緩やかに尾静脈内投与し、投与後5, 15, 30分及び1, 2, 6, 8時間(各時点2匹)にラットを安楽死させ、血漿、CSF及び脳組織を採取し、脳ホモジネートを調整した。OP投与試験では血漿に安定化剤としてdichlorvosを加えた
- OP及びOC濃度の測定はLC-MS/MS法を用いた
- 血漿、脳ホモジネート及びCSF中の曝露について予備的な結果を示す

14

結果 (1)

オセルタミビル (OP)あるいは活性代謝物(OC)投与後の薬物動態

予備的な結果:

- OP (100 mg/kg) 投与時の脳ホモジネート/CSFの AUC比(OP)は 2.0であった
- OC (100 mg/kg) 投与時の脳ホモジネート/CSFの AUC比は 2.8であった

15

結果(2)

オセルタミビル (OP) 投与後の薬物動態

OP 10及び100 mg/kg 静脈内投与:

- 最高血漿中OP濃度は、初回採取時間である投与5分後に認められた
- CSF及び脳ホモジネート中OP濃度は血漿中濃度と比較して明らかに低値であった
 - OP 100 mg/kg投与後のCSF/血漿及び脳ホモジネート/血漿のAUC比率はそれぞれ約10及び19%であった
 - CSF中OC濃度はOP 100 mg/kg投与時にのみに測定可能であった。OCのCSF/血漿の濃度比率は極めて低かった

16.

結果 (3)

活性代謝物 (OC) 投与後の薬物動態

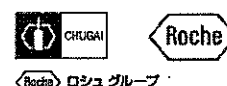


OC 10及び100 mg/kg静脈内投与:

- 最高血漿中OC濃度は、初回採取時間である投与5分後に認められた
- CSF/血漿及び脳ホモジネート/血漿の C_{max} 比率は極めて低かった
- OC 100 mg/kg投与時のCSF/血漿及び脳ホモジネート/血漿のAUC比率はそれぞれ1.1及び3.1%であった

17

雄ラットにOPあるいはOCを10及び100 mg/kg (フリーベース換算値) 単回静脈内投与した場合の薬物動態試験: 血漿, 脳及びCSF中への曝露



Dosing: OP Analyte: OP		Plasma		Brain Homogenate		CSF	
Parameter	Unit	10 mg/kg	100 mg/kg	10 mg/kg	100 mg/kg	10 mg/kg	100 mg/kg
C_{max}	[ng/mL]	2890	36200	163	1780	222	3020
AUC(0-inf)	[h·ng/mL]	1430	18900	128*	3640	112	1820

Dosing: OP Analyte: OC		Plasma		Brain Homogenate		CSF	
Parameter	Unit	10 mg/kg	100 mg/kg	10 mg/kg	100 mg/kg	10 mg/kg	100 mg/kg
C_{max}	[ng/mL]	2150	25900	71.2	1010	BLQ**	106
AUC(0-inf)	[h·ng/mL]	3400	45300	NC***	1350	NC***	NC***

Dosing: OC Analyte: OC		Plasma		Brain Homogenate		CSF	
Parameter	Unit	10 mg/kg	100 mg/kg	10 mg/kg	100 mg/kg	10 mg/kg	100 mg/kg
C_{max}	[ng/mL]	13900	278000	400	7890	57.1	1870
AUC(0-inf)	[h·ng/mL]	7080	122000	186	3800	54.9*	1380

* Rough estimates ** Below limit of quantification (OC): 10 ng/mL *** not calculated

18

- CSF/血漿比率はOP及びOC共に非常に低く、CNSへの移行性は限られていた
- 我々の試験の予備的な結果では、OP及びOCの脳ホモジネート/CSFのAUC比は約2~3である
- 脳内の血液の影響により、脳ホモジネート中濃度が実際よりも高く見積もられている可能性があるが、現在実施している脳を還流する手技により解決されると考えている
- 今回のこれらの予備的な結果からは、CSF中への曝露はOP及びOCの脳中への曝露の適切なサロゲートとなることを示唆しており、ヒト脳中濃度を推定する際の一助となる
- このことは、検討された多くの化合物の脳中濃度はCSF濃度で推定できるという一般的な考え方と一致している (Liu et al. 2006; Shen et al. 2004)

Liu X. et al. *Drug Metab Dispos.* 2006 Sep;34:1443-7;
 Shen DD et al. 2004: *Adv Drug Delivery Rev* 56; 1825-1857

オセルタミビルの中樞神経系への安全性を裏付ける成績

新たな解析及び非臨床試験

主要な疑問点/課題	非臨床試験
脳中のOP及びOCの薬物動態はどうなっているのか？	健康成人におけるオセルタミビル単回経口投与後の血漿及びCSF中の曝露評価
	ラットにおけるオセルタミビル又は活性代謝物単回静脈内投与後の血漿及びCSF中の曝露評価
	ヒト脳エステラーゼによるオセルタミビルから活性代謝物への変換に関する <i>In vitro</i> 評価

ヒト脳における活性代謝物の薬物動態: *in situ* 試験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寄与の可能性

背景及び目的

- CNSにおける活性代謝物濃度には以下のことが影響すると考えられる:
 - 全身濃度 (または血漿中濃度)
 - 血液脳関門における受動拡散/能動輸送
 - 脳におけるオセルタミビルの加水分解
- オセルタミビルは肝臓において加水分解されることが知られているが、ヒト脳における加水分解に関しては報告されていない

試験方法



- オセルタミビルのエステラーゼ代謝活性を以下の試料を用いて *in vitro* にて評価した:
 - 2個体の個体別ヒト脳S9画分
 - 4個体をプールしたヒト脳S9画分(可溶性画分及び膜結合性の細胞蛋白・酵素を含む)
- 一般的なエステラーゼ活性(各試料の酵素活性の陽性対照)は *paranitrophenyl acetate* を基質に用いて評価した

23

結果



- ヒト脳S9画分はエステラーゼ活性を有していた
- いずれのヒト脳S9画分試料においてもオセルタミビル・エステラーゼ代謝活性は非常に低かった
 - エステラーゼ代謝活性の値は定量下限値(0.3 pmoles/min/mg S9 protein) 付近もしくはそれを下回るものであった

24

個別(2個体)及びプール(4個体)ヒト脳S9 によるオセルタミビルの加水分解



オセルタミビルとParanitrophenyl Acetate に対する個別ヒト脳S9画分のエステラーゼ活性

Sample Reference	Gender	Age (years)	Paranitrophenol Generation Rate (nmol/min/mg)	Percent Oseltamivir Conversion to Oseltamivir Carboxylate ^a	Oseltamivir Carboxylate Generation Rate ^b (pmol/min/mg)
99-21	Male	86	128, 137	<LOQ, <LOQ, <LOQ	<LOQ
01-43	Male	77	159, 169	<LOQ, <LOQ, 0.12	<LOQ, <LOQ, 0.39
Human liver S9 (Gentest) Cat.No.452961			574	3.57 ±0.02	119 ±1

^a Individual values or mean of triplicate values ±1 standard deviation shown. Limit of quantitation: 0.1% turnover above background.

^b Individual values or mean of triplicate values ±1 standard deviation shown. Limit of quantitation: 0.3 pmol/min/mg

オセルタミビルとParanitrophenyl Acetate に対するプールヒト脳S9画分(市販品)のエステラーゼ活性

S9 Fraction Tested	Paranitrophenol Generation Rate (nmol/min/mg)	Percent Oseltamivir Conversion to Oseltamivir Carboxylate ^a	Oseltamivir Carboxylate Generation Rate ^b (pmol/min/mg)
Human Brain S9 (InVivo Technologies)	49, 62	<LOQ, <LOQ, 0.10	<LOQ, <LOQ, 0.32
Human liver S9 (Gentest) Cat.No.452961	482	3.79 ±0.09	126 ±3

^a Individual values or mean of triplicate values ±1 standard deviation shown. Limit of quantitation: 0.1% turnover above background.

^b Individual values or mean of triplicate values ±1 standard deviation shown. Limit of quantitation: 0.3 pmol/min/mg

25

結論



- ヒト脳試料において、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かった。この知見はラット脳試料で得られた結果と一致する
- ヒト肝S9試料におけるオセルタミビルの加水分解は、ヒト脳S9試料に比較して、少なくとも300倍速かった
- したがって、ヒト脳CES活性は肝CES活性に比較して低いと考えられる

26



Roche ロシュグループ

オセルタミビルの中枢神経系への安全性を裏付ける試験

新たな解析 / 非臨床試験

主要な疑問点 / 課題	非臨床試験
7日齢幼若ラットにおけるオセルタミビルの安全性	OPの行動機能及び死亡発現に対する影響並びにOP及びOCの脳/血漿中濃度比の検討

27

試験名: 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)



Roche ロシュグループ

タミフル(リン酸オセルタミビル)の幼若ラットにおける経口(強制)投与毒性試験(新規幼若ラット試験)

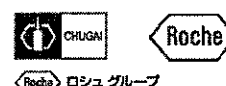
背景及び目的



- 前回, 7, 14, 24及び42日齢のラットに, リン酸オセルタミビルを500から1000 mg/kg (リン酸塩換算)の用量で単回経口投与したGLP試験を, CRO(2社)に委託して実施した
 - NOAELは7日齢ラットにおいて500 mg/kgであった: 薬物に関連した死亡例は7日齢ラットにおいて700及び1000 mg/kg群で認められたが, 14日齢以上のラットでは死亡例はみられなかった
 - 幼若動物, 特に7日齢ラットの脳中OP濃度は高値を示した
- 今回, 幼若7日齢ラットに対しリン酸オセルタミビルの単回経口投与後, 行動機能観察, 脳の病理組織検査, 及び脳中曝露に対する影響を精査するために, 新規のGLP試験を外部の別のCRO(2箇所)において実施した

29

前回の幼若ラット試験 誤って計算された脳中濃度



- 前回試験では, OPおよびOCの脳 / 血漿中濃度比は, 成熟ラットに比べて幼若ラットでより高値であった

	Dose OP (free base)	Brain/ Plasma Ratio Cmax		Brain/ Plasma Ratio AUC	
		OP	OC	OP	OC
PND7 Juvenile	761 mg/kg	405	0.67	243	0.67
PND14 Juvenile	761 mg/kg	63	0.22	93	0.22
Adult	761 mg/kg	0.82	0.18	1.4	0.18

- 前回試験では, OPの血漿中暴露量は, 成熟ラットに比べて幼若ラットでより高値であった

	Dose OP (free base)	Plasma AUC ratio (Juvenile/adult)		Brain AUC Ratio (Juvenile/adult)	
		OP	OC	OP	OC
PND7 Juvenile	761 mg/kg	9.11	0.93	1540	3.08
PND14 Juvenile	761 mg/kg	10.0	1.94	649	2.95

30

試験方法



- 7日齢の幼若雌雄ラット (CrI:CD(SD)) に、リン酸オセルタミビルをフリー体換算で 0 (溶媒), 300, 500, 600, 700, 850 及び 1000 mg/kg (リン酸塩として, 0, 394, 657, 788, 920, 1117, 1314 mg/kg) の用量で単回経口投与した
- 毒性群: 7日齢ラットでは、成熟の程度にあわせて行動機能観察法を一部変更し (FOB変法), 投与後2時間に実施した
- トキシコキネティクス群 (TK群): 血漿中及び脳中濃度を、幼若ラットでは全用量において、成熟ラット (42日齢) では 1000 mg/kg において測定した; また、投与後2時間に行動観察を行った
- 剖検は途中死亡例、及び解剖予定日に安楽死させた毒性群ラットに対して実施した
- 脳の病理組織学的検査は、解剖予定日に安楽死させた毒性群の、対照、850 及び 1000 mg/kg 群の全幼若ラットに対して行われた

31

中間報告- 主要な結果 (1)

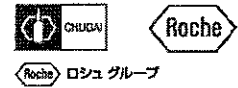
確認された安全係数



- OPは幼若ラットでは 300 mg/kg, 成熟ラットでは 1000 mg/kg の用量において、FOB変法/行動観察に影響を及ぼさなかった
 - 日本の小児の治療用量: 2 mg/kg を 1日2回投与
- 幼若ラットでは、検討したいずれの用量においても、脳の剖検及び病理組織学的所見に薬物関連の変化は認められなかった
- 成熟ラットは 1000 mg/kg の用量で、死亡又は瀕死状態はみられなかった
- 幼若ラットは 500 mg/kg 以上の用量で、FOB変法 (毒性群) 又は行動観察 (TK群) への影響、体重増加減少、及び死亡例が認められた
- FOB変法/行動観察で認められた所見は、本薬の CNS への特異的な作用ではなく、瀕死状態、又は動物の未成熟に起因するものと考えられた

32

中間報告 – 結果 (2)



- TK群の300 mg/kgで幼若ラット1例が死亡した。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、本死亡は偶発的であると考えられた
- 7日齢の幼若ラットを用いた4つのGLP試験より得られた全てのデータのメタ解析では、より高い用量(フリー体換算で383 mg/kg)でも幼若ラットで死亡が認められていないことが確認された

33

中間報告 – 結果 (3)

脳/血漿中の濃度比



- リン酸オセルタミビル(OP)及び活性代謝物(OC)の脳/血漿中濃度比は、若齢及び成熟ラット共に低値を示した

	OP用量 (フリー体換算)	脳/血漿比 Cmax		脳/血漿比 AUC	
		OP	OC	OP	OC
幼若ラット	300 mg/kg	0.25	0.057	0.31	0.056
成熟ラット	1000 mg/kg	0.12	0.013	0.22	0.014

34

中間報告 – 結果 (4)

脳中濃度



Roche ロシュグループ

- OPの脳中濃度は、前回の幼若ラット試験よりも、今回の試験において著しく低い値を示した
- そのため、ロシュ社と中外製薬は前回試験データの再確認を行い、濃度算出時の計算式に誤り見出した。前回試験結果の誤りを是正することにより、今回の幼若ラット試験結果と大きな矛盾が認められないものと考えている
- ロシュ社は前回試験の改訂報告書を当局に提出する予定である

35

結論



Roche ロシュグループ

- 日本の小児の治療用量は2 mg/kgを1日2回であるのに対し、リン酸オセルタミビルのNOEL(無影響量)は幼若ラット(7日齢)では300 mg/kg(フリー体換算)、成熟ラットでは少なくとも1000 mg/kgであった
- 高用量群で認められたFOB変法/行動観察の所見は、本薬のCNSへの特異的な作用ではないと考えられた
- 幼若ラットにおける脳への相対的な薬物移行は低く、成熟動物と類似していた

36

オセルタミビルの中枢神経系に対する安全性を裏付ける成績

新たな解析及び非臨床試験



Roche ロシュグループ

主要な疑問点/課題	非臨床試験
オセルタミビル及び活性代謝物は脳において薬理学的な作用を示すか？	<i>In vitro</i> 試験でのウイルス及び脳由来のノイラミニダーゼに対するオセルタミビル(及び活性代謝物)の特異性の確認

37

試験名: 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



Roche ロシュグループ

OP及びOCがサル脳由来ノイラミニダーゼに薬理学的作用を及ぼす可能性

背景及び目的



- オセルタミビル(OT)の活性代謝物はインフルエンザウィルスのノイラミニダーゼに対する選択的で強力な阻害薬である。オセルタミビルのノイラミニダーゼに対する特異性をウィルスと哺乳類とで比較検討するために、サル脳由来のノイラミニダーゼ活性に対するオセルタミビル(OP, RO0640796)と活性代謝物(OC, RO0640802)の作用を評価した
- サル脳由来のノイラミニダーゼ活性が臨床を考察する上で妥当であることを確認するために、非ヒト霊長類とヒトにおけるノイラミニダーゼの遺伝子配列を比較した

39

試験方法



- 非ヒト霊長類であるカニクイザル(*Macaca fascicularis*)の脳由来ノイラミニダーゼに対するOP及びOCの阻害作用を、最高で50 mMの濃度まで評価した
- 非ヒト霊長類であるアカゲザル(*Macaca mulatta*)由来のノイラミニダーゼの遺伝子配列をヒトと比較した。基質結合部位から5 Å内のアミノ酸配列を比較した

40

結果 (1)

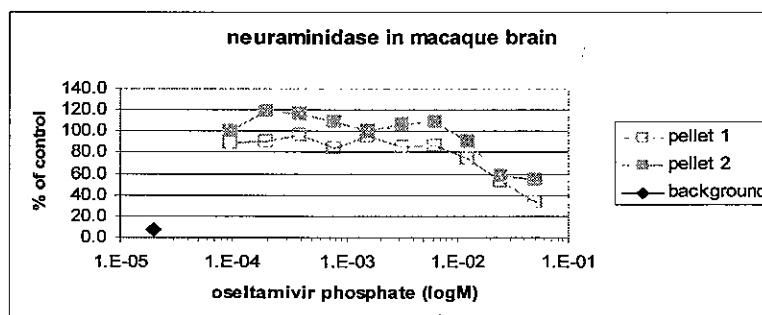
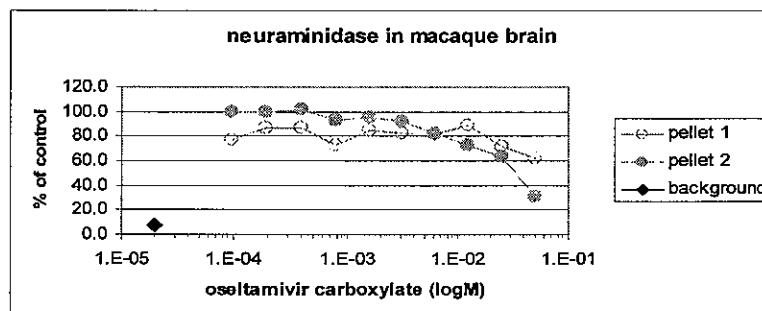
- OP及びOCのいずれも10 mMの濃度まで非ヒト霊長類の脳由来ノイラミニダーゼ活性に対する明らかな阻害は認められなかった
- CHO細胞に発現させた遺伝子組換え型インフルエンザウィルスノイラミニダーゼに対するOC及びOPのIC₅₀はそれぞれ1 nM及び10 µM未満であった
- ヒトと非ヒト霊長類のノイラミニダーゼの遺伝子配列を比較したところ、基質結合部位周囲のアミノ酸配列は完全に一致した。このことより、今回のサルで得られた結果はヒトに外挿可能であることが示唆された

41

結果 (2)

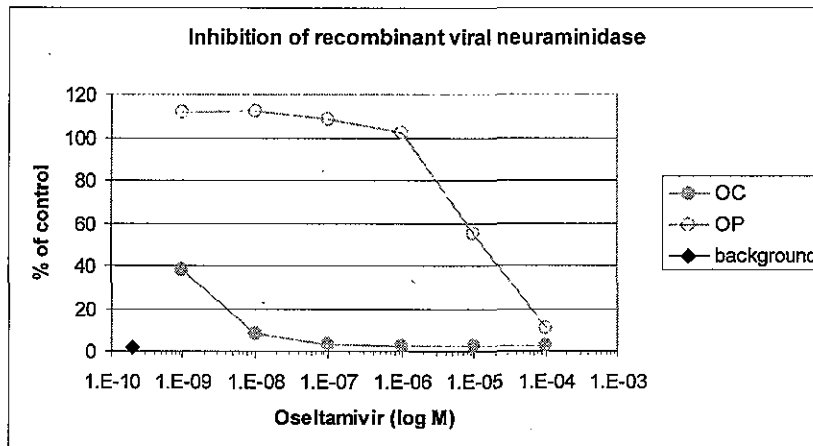
カニクイザル脳から得られたマイクロソーム画分 (pellet 1) 及び膜画分 (pellet 2) のノイラミニダーゼ活性。各点1例の結果であり、反復測定なし。バックグラウンド補正なし。

なお、データは示していないが、脳の可溶性蛋白画分におけるノイラミニダーゼ活性は検出されなかった。



42

結果 (3)



遺伝子組換え型インフルエンザウィルスノイラミダーゼ(CHO細胞溶解試料)に対するOC(IC₅₀ < 1 nM)及びOP(IC₅₀ 10 μM)の阻害作用。なお、OPによる阻害作用は、反応操作中に加水分解にて生成したOCによる可能性が高い

43

結果 (4)

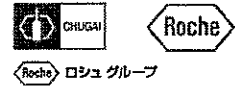
- ヒト (*Homo sapiens*) とアカゲザル (*Macaca mulatta*) におけるノイラミダーゼのアミノ酸配列は極めて類似している

Gene	% id.	% sim.
NEU1	97.1	98.1
NEU2	96.1	97.1
NEU3	97.2	98.0
NEU4	95.2	96.2

- 活性部位 [ヒトNEU2 (PDB:2F25) と阻害薬である 2-deoxy-2,3-dehydro-N-acetyl-neuraminic acid (DANA) との三次元構造により推定] 近傍の全てのアミノ酸配列はヒトとアカゲザルで同じであった
- カニクイザル (*Macaca fascicularis*) のノイラミダーゼに関しては、遺伝子配列は明らかにはなっていない。カニクイザルにおいて EST (expressed-sequence tag) 情報が得られている NEU1 と NEU4 の 2 つについては、蛋白レベルでカニクイザルとアカゲザルは一致している

44

結論



- OP及びOCは非ヒト霊長類の脳におけるノイラミニダーゼに対して臨床的に意味のある作用を示さなかった
- ヒトとサルにおいてノイラミニダーゼのアミノ酸配列は極めて類似している。したがって、今回の試験結果はオセルタミビルがCNSに影響を及ぼす薬理作用機序を持たないことを示唆するものであり、これまで実施した試験結果とも一致している

オセルタミビルの心血管系への安全性を裏付ける成績



主要な疑問点 / 課題	非臨床試験
OPあるいはOCが心血管系に影響を及ぼす可能性を示唆する作用機序は存在するか？	OP及びOCのhERG試験及びモルモット乳頭筋活動電位試験