

平成19年6月16日

リン酸オセルタミビルの基礎的調査検討のためのワーキンググループ
(基礎WG)における調査検討の状況について(報告)

基礎WG^{注)}は、平成19年5月2日及び同月30日に会議を開催し、リン酸オセルタミビルの安全性について、基礎的な側面から調査検討を行った。現時点における調査検討の状況について、下記のとおり報告する。

注) 委員は、別紙のとおり。

記

企業に対し、以下の非臨床試験を実施し、その結果を報告するよう指示することとした。

- 1 脳における薬物動態・代謝研究(被験物質:リン酸オセルタミビル(以下「未変化体」という。)及びその代謝物)
 - ・ 脳内での暴露に関連する能動輸送過程(トランスポーター)に関するin vitro試験
 - ・ 脳内のカルボキシエステラーゼ1(hCE1)による未変化体の代謝(エステル加水分解)に関するin vitro試験及び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
 - ・ ラットにおける脳、脳脊髄液及び血漿中濃度の測定
- 2 脳内におけるウイルス以外の内因性標的に対する活性の有無の検証(被験物質:未変化体あるいはその代謝物)
 - ・ 中枢性作用に関連する受容体とのバインディング・アッセイ
- 3 幼若ラット等を用いた追加毒性試験(被験物質:未変化体)
 - ・ 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)
- 4 脳内直接投与による薬理学的試験(被験物質:未変化体及びその代謝物)
 - ・ 脳内に投与した際の被験動物の行動への影響等に関する評価
※試験条件を十分検討の上、実施。
- 5 循環器系に対する影響評価に関するin vitro試験(被験物質:未変化体及びその代謝物)
 - ・ モルモット乳頭筋活動電位の各指標に対する作用を評価し、陽性対照薬と比較
 - ・ HEK-293細胞に発現したHERGチャネル電流に対する作用を評価し、細胞系のHERGチャネル電流が陽性対照薬で抑制されることを確認

(参考) 各試験等の概要

- ・ 脳内での暴露に関連する能動輸送過程（トランスポーター）に関する *in vitro* 試験

未変化体及びその代謝物の血液中から脳組織内への移行やその後の動態に関連する基礎的知見を得るため、血液脳関門の機能に関連したトランスポーター（特定の物質を細胞膜を通過して輸送する働きを持つ膜タンパクの一種）が発現している培養細胞を用いて、トランスポーターの働きについて検討する試験。

- ・ 脳内のカルボキシエステラーゼ 1 (hCE1) による未変化体の代謝（エステル加水分解）に関する *in vitro* 試験及び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

膜透過性が比較的高い未変化体が脳内で代謝され代謝物として蓄積する可能性を検討するため、脳組織を用いて未変化体が代謝（エステル加水分解）されるかどうかを *in vitro* で検討する試験。

また、マウスを用いて代謝物を単回静脈内投与し、代謝物そのものの脳内移行性についても確認する。

- ・ ラットにおける脳、脳脊髄液及び血漿中濃度の測定

ラットを用いた単回経口若しくは静脈内投与による薬物動態試験。この試験により、脳中、脳脊髄液中及び血漿中の未変化体及びその代謝物の濃度のそれぞれの相関性を検討する。

- ・ 中枢性作用に関連する受容体とのバインディング・アッセイ

中枢性の作用を有するかどうか推定するため、中枢性作用に関与すると考えられている100種類以上の受容体分子（生体内で神経伝達物質、ホルモン等の信号伝達物質と結合することにより、様々な生理作用を発現するタンパク分子）との結合性を検討するための *in vitro* 試験。

- ・ 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閲）

ラット（7日齢及び42日齢）を用いた単回経口投与毒性試験（0, 300, 500, 600, 700, 850, 1000 mg/kg）において、脳内濃度の測定、行動観察等を実施。

- ・ 脳内直接投与による薬理的試験

成熟動物において、脳内濃度を十分に高くし、行動への影響等を観察するため、脳内に未変化体若しくはその代謝物を直接注入し、行動観察等を実施。

- ・ 循環器系に対する影響評価に関する *in vitro* 試験

心筋の活動電位に対する影響の有無を評価するため、摘出心筋組織における活動電位の測定や、特定のイオンチャネル電流に対する作用を検討する *in vitro* 試験を実施。