

平成 21 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結果について

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（以下「基礎WG」という。）は、平成 19 年 5 月 2 日、同月 30 日、10 月 24 日、12 月 10 日、平成 20 年 6 月 19 日及び平成 21 年 2 月 6 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。

非臨床試験成績を中心とした基礎WGにおける調査検討の結果は、下記のとおりである。

記

第 1 オセルタミビルの中枢神経系に対する影響について

1 脳における薬物動態・代謝研究における試験結果

1) 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

リン酸オセルタミビル(OP)の 7 日齢の幼若ラットへの経口投与による脳内分布が 42 日齢ラットより約 3000 倍高いとの結果が申請時に示されていたことから、その機構について明らかにする必要がある。中枢神経系への薬物移行性は、血液脳関門における受動拡散及び能動輸送機構によって影響されることから、基礎 WG では、OP 及びその活性代謝物(OC)の脳内移行性に関し、能動輸送機構が果たす役割の検討を求めた。

試験方法としては、マウス及びヒト脳に発現している排泄トランスポーターである Mdr1a/MDR1(P-gp)、Bcrp1/BCRP 及び MRP2 について、OP 及び OC の能動輸送能を transcellular assay system を用いた in vitro モデルで検討した。その結果、OP は、マウス及びヒト P-糖蛋白(Mdr1a/MDR1; P-gp)の良好な基質であり、基底膜側から管腔側への輸送比は約 10 倍程度であった。一方 OC に対しては、マウス及びヒト Mdr1a/MDR1(P-gp)、Bcrp1/BCRP 及び MRP2 のいずれのトランスポーターも輸送活性を示さなかった。

2) 脳内のカルボキシルエステラーゼ 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

OP を高用量投与された幼若及び成熟ラットの脳中には OP と同時に OC が検出されている知見があることから、基礎 WG は脳内で検出された OC が脳内での代謝による産物であるかどうかを検討するため、また、ヒト脳での存在形態を推定するため、ラット(幼若及び成熟)及びヒト脳及び肝におけるオセルタミビル代謝酵素活性の評価を求めた。

試験方法としては、7 日齢(幼若)及び 42 日齢(成熟)ラット(雌雄)由来の脳及び肝 S9 画分のオセルタミビル代謝酵素活性を in vitro で評価した。その結果、幼若ラット脳 S9 画分のオセルタミビルエステラーゼ活性は 0.2 pmol/min/mg protein と非常に低かった。また成熟ラット脳 S9 画分の同酵素活性は 0.6 pmol/min/mg protein であった。ヒト脳 S9 画分において、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く、ヒト肝 S9 画分