

結果 - 脳室内投与予備試験

TKモニタリング - 最高濃度



Roche ロシュ グループ

Route	Compound: Dose	Analyte	Mean Cmax (ng/mL or ng/g)				
			Plasma	CSF	Cerebellum	Hippocampus	Olfactory bulb
ICV	OP: 0.2 µg/rat	OP	0.06	17.2	40.1	245	7.94
		OC	NC	4.66	10.2	2.54	0.949
ICV	OC: 0.2 µg/rat	OC	0.826	68.1	32.3	18.2	8.65
ICV	OP: 2 µg/rat	OP	0.658	70.8	299	947	49.6
		OC	0.436	5.23	3.24	13.6	9.60
ICV	OC: 2 µg/rat	OC	4.71	446	308	764	148
Oral	OP: 200 mg/kg	OP	7620	534	489	926	194
		OC	14600	569	177	128	232
Oral	OP: 1000 mg/kg	OP	16300	1120	2310		
		OC	49700	363	641		

Limit of quantification

Plasma: 0.1 ng/mL, CSF: ~0.1 ng/mL Brain: 0.5 ng/g

Extrapolated human brain level

OP: 2.1 ng/g, OC: 22.0 ng/g

* Study No. 8036P08のデータ, **濃度が0.1ng/mLを超えたのは1例のみ, *** NC: 計算せず

31

要約 - 脳室内投与予備試験



Roche ロシュ グループ

• OPおよびOCの脳室内投与:

- OCの場合、脳室内投与後に経口投与と同程度に均一な脳曝露が得られる可能性が示されたが、OPの場合は経口投与に比べて脳曝露の均一性は低かった。
- 十分コントロールされた試験にもかかわらず、動物個体間差が著しく大きかった。
- 投与部位に近い海馬では比較的高いOPおよびOC濃度が検出された。
 - OPの場合、ヒト脳中濃度(外挿値)の450倍
 - OCの場合、ヒト脳中濃度(外挿値)の35倍
- 行動に対する影響はみられなかった。

• OP経口投与:

- 脳中OP及びOCの曝露は比較的高く均一であった。

32

中間結論と次のステップ- 脳室内投与予備試験

- 脳室内投与予備試験の結果、脳室内投与により脳でのOPの均一な曝露が得られる可能性は低いことが判明した。
- ラットにおける中枢神経系の安全性薬理試験を、経口投与で実施した。その理由は以下の通り
 - 非常に高い用量のOPを経口投与した場合、OP及びOCの十分な安全域が確認できる比較的均一な脳曝露が得られる。
 - 臨床での投与経路と同じである(cf. ICH S7a guidelines)。

33

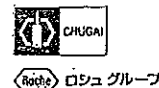
方法 – 成熟ラットにおけるOP経口投与後の脳への 曝露と行動評価

- 行動
 - 雄性ラットにOP(500, 763及び1000 mg/kg*)を経口投与
 - 投与前, 投与1, 2, 4, 6及び8時間後に直腸温測定を含むIrwin変法を実施(体温測定を含む40以上の観察項目)
 - ブラインド下で行動観察
 - 試験系の確認のため、陽性対照としてD-amphetamin 10 mg/kg*投与群を設置
- 脳への曝露
 - 雄性SDラットにOP(763及び1000 mg/kg*)を経口投与
 - 血漿、脳脊髄液、及び灌流した脳を採取し測定

*用量はフリー体換算

34

結果－成熟ラットにおけるOP経口投与後の脳への 曝露と行動評価



・ 行動

- － 行動, 運動量, 協調性及び感覚/運動反射反応に対する影響は認められなかった。
- － 用量相関性のない一過性の軽度の体温低下(投与1時間後のみ、最大0.5℃)が認められた。
- － D-amphetamineは予想されるような明らかな中枢刺激作用を示した。

・ 脳への曝露

- － OP経口投与(763及び1,000 mg/kg)後の脳中OP及びOC濃度最大値は、それぞれ約2,300および640 ng/gであった。
- － OPおよびOCの脳/血漿比(AUC)は、それぞれ0.12及び0.01であった。

35

要約－成熟ラットにおけるOP経口投与後の脳への 曝露と行動評価



・ 行動

- － OPは中枢神経系機能に影響を及ぼさず、ごく僅かな体温変化(最大0.5℃の低下)がみられたのみであった。
- － OPの無毒性量(NOAE)は1,000 mg/kg以上であると考えられた。

・ 脳への曝露

- － OP 1,000mg/kg経口投与後の脳および脳脊髄液中最高濃度は比較的高く、これらの成績は、過去の試験成績と同様であった。

36

総括

- OPの場合、脳室内投与後に均一な脳曝露が得られる可能性は低いことが判明した。
- 投与部位に最も近い部分では局所的に比較的高い濃度のOP及びOCが検出された(海馬では、OP及びOCそれぞれヒト脳中濃度(外挿値)の450倍および35倍)。
 - OP及びOC脳室内投与後に、行動に対する影響はみられなかった。
- 非常に高い用量のOP経口投与により、比較的高く均一なOP及びOCの脳曝露が達成された。
 - 40以上の観察項目で行ったIrwin変法試験の結果、中枢神経系への影響が無いことを確認した。

37

基礎WGに提出した試験報告書の データレビュー報告

- 目的
 - タミフル非臨床試験についての信頼性を確保するため、厚生労働省の指示に基づき、生データと報告された結果が一致しているかどうかを確認した。
- 結果
 - 基礎WGに提出した試験についてロシュ及び中外の非臨床専門家によるレビューの結果、問題となる点は見出されなかった。
- 結論
 - 生データと報告結果を照合した結果、試験の信頼性が確保されたと考える。

38

中枢神経系に関する非臨床試験および精神神経系有害事象の臨床的意義に関する総括

39

中枢移行性は低い



- ロシュ非臨床試験(経口投与)
 - フェレット及びラットのオートラジオグラフィー試験における脳での低曝露
 - 脳/血漿中濃度 (B/P)比 < 0.3
 - ラットTK試験における血漿中濃度に対する(灌流)脳濃度比: OPが約0.12, OCが約0.01
 - 幼若ラットにおけるB/P比は、概ねOPが< 0.5, OCが< 0.08
- 公表文献
 - マウス持続静脈内投与試験: 定常状態の B/P比はOPが<0.1, OCが<0.01
 - 幼若マウス: 定常状態の B/P比はOPが約0.25 (Ose et al. 2007)
 - マウス経口投与試験: B/P比はOPが<0.2, OCが<0.02 (Morimoto et al. 2008)
- 臨床情報
 - 日本人/白人健康成人ボランティアにおける脳脊髄液濃度測定試験
 - 2報の小児インフルエンザ患者における報告

結論:

非臨床試験のデータおよび臨床情報からは、OPおよびOCの中枢への移行性は低いことが示された。

40

中枢移行性が低いことを説明する機序

ロシュの非臨床試験

- OP: 脳血管関門(BBB)の透過性は比較的良好であるが、BBBのP-gp(トランスポーター)により能動的に排出(active efflux)される。
- OC: 物理化学的性質 (i.e. logD, polar surface area) により、OCのBBB透過性は低くなる。
 - 局所における OPからOCへの変換はラット及びヒト脳組織中では非常に低い。

公表文献

- OP: BBBで P-gp による能動的排出により制御されているため脳曝露は少ない； P-gp knock-outマウスのOPのB/P 比は wild-typeマウスに比べて5-6倍増加した (Morimoto et al. 2008)。
- OC: *in vitro*試験では OAT1, OAT3が脳からのOCの排出に関与している可能性が示唆されている(Ito et al. Abstract 2007)。しかし*in vivo*ではそのような能動的トランスポーターは報告されていない。

41

透過機序についての考察

病的あるいは遺伝的変動状態での低い脳透過性を確認

OPに関して

- P-gpはOPの排出に重要であるが、P-gpがない場合においても、B/P比はおよそ0.35 – 0.85と推察される(P-gp knock-outマウスのデータ、Ose et al. 2007, Morimoto et al. 2008)
- そのような場合においても、OPの血漿中濃度は低いことから、脳での最大曝露はわずかであると予想される。
 - ヒトで報告されているP-gp変異が機能に影響するかどうかは不明である。
 - 併用される薬物との相互作用に関して精神神経系の有害事象をレビューした結果からは、P-gp阻害の徴候は認められていない。

OCに関して

- BBB障害時(炎症過程など)の脳OC濃度は300 ng/g以下と推定される。
- ラットにおいては脳濃度が高い場合においても(OCで641 ng/g)、Irwin変法による行動の検討では中枢神経系に対する影響を認めなかった。
- BBB障害時の過大解釈について
 - 完全なBBB障害は、それ自体で致死となると考えられる。
 - 小児脳症患者では、CSF中にOCが検出されなかったことが報告されている (Straumanis et al. 2002)。

42

OP及びOC は *in vitro*で中枢作用を示さない

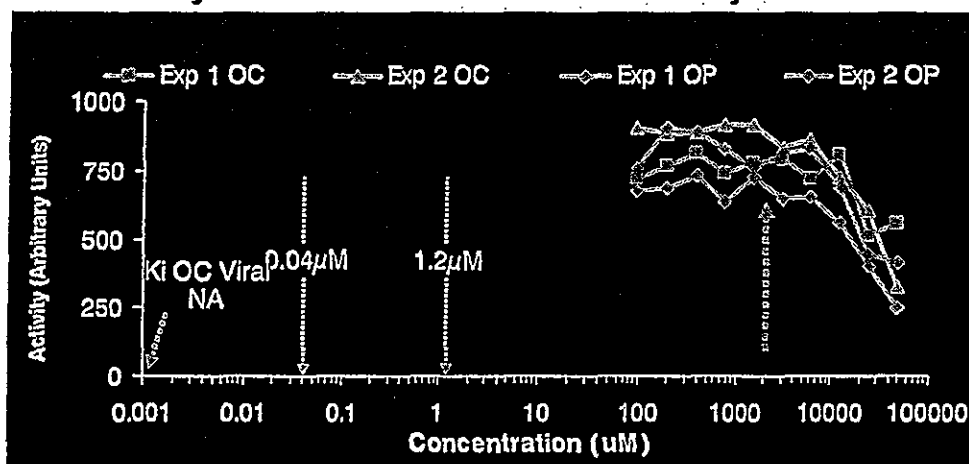


Roche ロシュ グループ

ノイラミダーゼの選択性に関するロシュの試験

- OP及びOCともに1 mMまで 活性は認められなかった:
 - PC12細胞(神経系のモデルシステムとして使用されるラット神経内分泌腫瘍細胞株)
 - ラット及びサルの脳由来NA活性
 - リコンビナントヒトノイラミダーゼ(Neu1-4 =存在する全てのアイソフォーム)

Monkey brain neuraminidase: inhibition by OC and OP



43

OP及びOC は *in vitro*で中枢作用を示さない



Roche ロシュ グループ

他の標的に対する影響

ロシュ非臨床試験

- 重要な標的を含む157アッセイにおいて、OP及びOCは 30 μ M まで活性を示さなかった。
 - 受容体
 - glutamate, dopamine, serotonin, epinephrineなどの神経伝達物質
 - Chemokine, hormone及びneuropeptide
 - イオンチャネル
 - Ca^{2+} , Na^{+} , K^{+} , hERG channels
 - 酵素
 - Proteases, kinases, phosphatases, NO synthases, MAO-A & B, Na^{+}/K^{+} -ATPase
 - 114 標識リガンド結合アッセイ
 - 43 機能アッセイ

公表文献

- dopamine, norepinephrine及びserotonin系に対し影響がないことにより(Satoh et al. 2007)、更に支持される。

44

in vivo非臨床試験で中枢に対する影響はない ロシユ試験



- オセルタミビルは非常に高い用量の経口投与(300 ~ 1000 mg/kg)* においても動物種、齢にかかわらず、中枢作用を誘発しなかった。

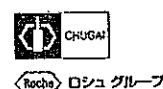
OPIは、

- げっ歯類およびサル急性および慢性毒性試験において、活動性の亢進あるいは他の異常行動を誘発しなかった。
 - ラット及びマウスのIrwin変法試験において、意味のある異常行動を誘発しなかった。
 - 1歳以下の幼児への投与を支持するために実施した7日齢幼若ラット試験のFOB試験では、300 mg/kgでCNSに対する影響は認められなかった。
 - マウスでのhexobarbital-誘発睡眠に対する影響はなかった。
 - マウスの痙攣モデルにおいて興奮性の作用を認めなかった。
 - 脳、脊髄、坐骨神経に病理組織学的変化はみられなかった。
- これらの結果は、日本人の健康成人男子ボランティアで行われた臨床試験においてOPが睡眠パラメータに何ら影響しなかったことと一致している。

*フリー体換算、臨床用量(1~2 mg/kg bid)の約150 ~ 1,000 倍高い用量

45

要約:精神神経系有害事象についての 薬理学的機構による説明



- CNSへの移行
 - 非臨床及び臨床試験において、OP及びOCの中枢移行性は低かった。
- 薬力学
 - In vitro試験においてタミフルが中枢神経系副作用を現す機序は認められていない。
 - 非常に高い用量においてもげっ歯類及びサルで異常行動は認められていない。
 - 日本人健康成人ボランティアにおける睡眠検査室試験においてオセルタミビルの影響は認められていない。
- 薬理遺伝学と薬物・薬物相互作用
 - 薬理遺伝学的機序は確認されていない。

46

- OP及びOCは、
 - － 中枢移行性が低い。
 - － 以下のことが認められていない。
 - ・ 非臨床および臨床試験で中枢作用
 - ・ 中枢作用を誘発する作用機序
 - ・ 薬理遺伝学的機序

以上のように、タミフルが精神神経系有害事象の原因となるようなエビデンスは得られなかった。