

リン酸オセルタミビルの健康成人男子を対象とした 製造販売後臨床試験

臨床ワーキンググループ
2008年6月17日

中外製薬株式会社

1

発表内容

- 睡眠に関する製造販売後臨床試験(JV21361)
- 夜間の心電図に関する製造販売後臨床試験(JV21490)

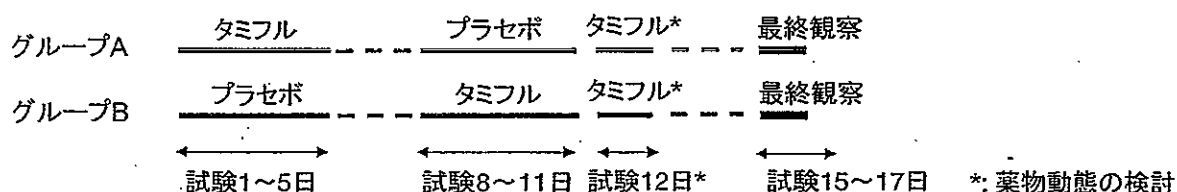
睡眠試験の概略

■ 試験の目的:

健康成人男子を対象とする睡眠検査室試験により、タミフル服薬時における睡眠への影響を検討する。

■ 試験デザイン:

反復投与による多施設(国内3施設)二重盲検無作為割付クロスオーバー試験



■ 試験期間: 2007年7月~2007年12月

■ 実施例数: 31例

■ 独立医学評価委員: 久留米大学医学部 精神神経科 教授 内村 直尚

■ 脳波解析委員: 久留米大学医学部 精神神経科 桑原 啓郎

3

試験スケジュール

	スクリーニング	第1期					第2期					非盲検	最終観察
試験日	-28 - -2	1	2	3	4	5	8	9	10	11	12	13	15-17
入院/退院	来院	入院				退院	入院					退院	来院
試験薬投与			○/○	○/●	●/●			○/○	○/○	○/○	●		
バイタルサイン	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓
自覚症状・他覚所見													
心電図(標準12誘導)	✓	✓			✓	✓	✓			✓			✓
脳波検査	←→												
睡眠ポリグラフ検査													
脳波													
眼球運動													
頰筋筋電図													
前脛骨筋筋電図													
心電図													
睡眠時呼吸数													
PK: Ro64-0796 Ro64-0802											✓	✓	
血液/血液生化学検査	✓	✓		✓			✓		✓			✓	✓
CCr									✓			✓	
尿検査	✓	✓		✓			✓		✓			✓	✓

○: タミフルプラセボ ●: タミフル (75mg)

●/○: 朝投与/夜投与 (朝投与は朝食後30分, 夜投与は脳波測定開始30分前)

主な評価項目

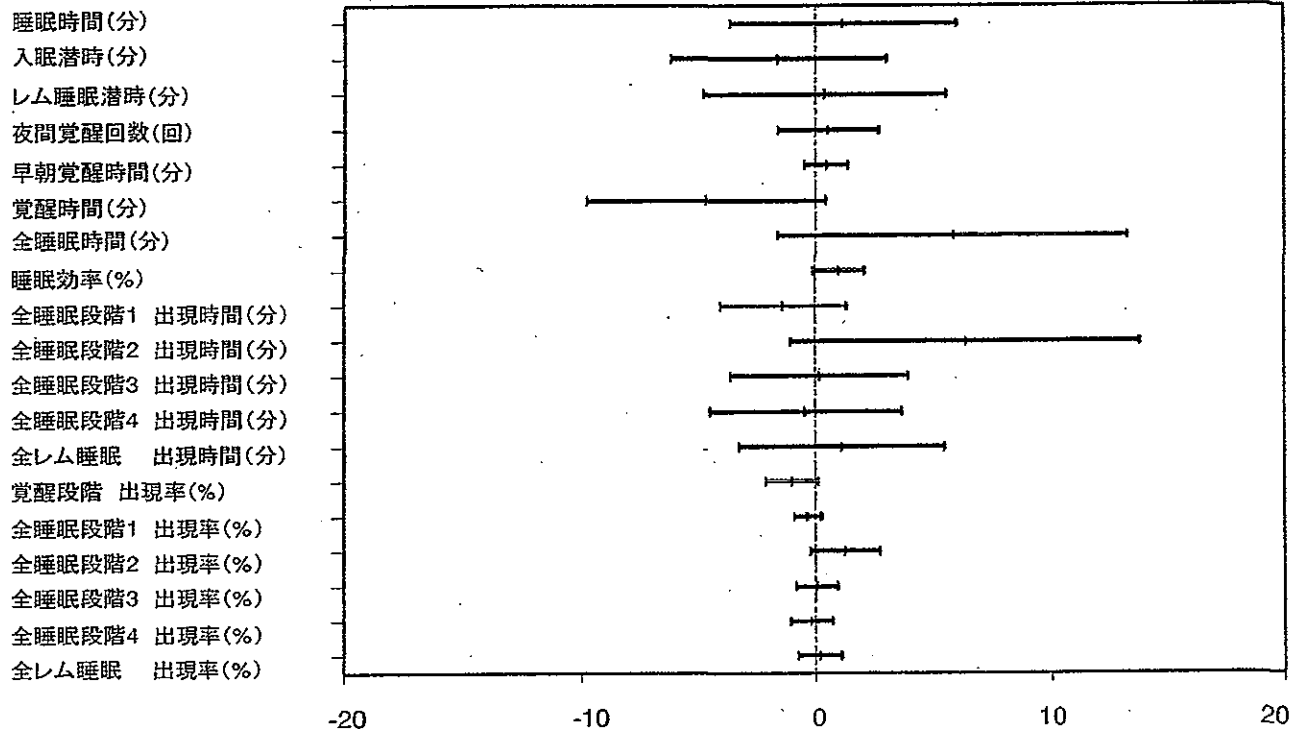
- 定性的な睡眠時異常脳波の確認
- 入眠潜時(消灯した時点から睡眠開始までの時間)
- 睡眠開始後の夜間覚醒回数
- 早朝覚醒(最後の覚醒から記録終了までの時間)
- 睡眠開始後の覚醒時間
- 全睡眠時間
- 睡眠効率(就床時間に対する全睡眠時間の割合)
- 睡眠段階に関連した変化(1夜の記録全体及び睡眠3分法により集計):
睡眠状態の指標として, 睡眠ポリグラムの脳波, 眼球運動, 筋電図にみられる特徴より睡眠を5段階に分ける(レム睡眠及びノンレム睡眠4段階の計5段階に分類)
 - 各睡眠段階出現時間, 出現率
 - レム睡眠潜時
- 睡眠時呼吸数

5

被験者背景 (PPS解析対象集団)

		A (n=16)	B (n=15)	Total (n=31)
Age (years)	Mean±SD	21.1±0.89	21.7±1.10	21.4±1.03
	Median (Min-Max)	21.0 (20-23)	22.0 (20-24)	21.0 (20-24)
Height (cm)	Mean±SD	173.6±7.01	175.2±6.25	174.4±6.59
	Median (Min-Max)	172.6(162.0-183.3)	174.2(165.3-189.5)	172.7(162.0-189.5)
Weight (kg)	Mean±SD	64.3±8.94	64.9±6.47	64.6±7.72
	Median (Min-Max)	63.2 (51.2-84.0)	64.2 (55.6-76.7)	63.5 (51.2-84.0)
BMI (kg/m ²)	Mean±SD	21.3±1.72	21.2±2.17	21.2±1.92
	Median (Min-Max)	20.9 (19.2-25.0)	20.6 (17.8-24.8)	20.8 (17.8-25.0)

睡眠パラメータの薬剤の差及び 95%信頼区間(各時期の平均値の比較: PPS)



7

有害事象一覧 (自他覚症状: 安全性解析対象症例)

群	No	事象名	発現期間	重症度/因果関係	コメント
A	3	手のこわばり	Day 12*	軽度/可能性あり	
	14	中途覚醒	Day 3-4	軽度/可能性あり	時刻の特定は夜間のことでありすることができなかった
	15	鼻出血	Day 12	軽度/関連なし	鼻をいじって出血したものであり、物理的な要因である。薬剤との関連はない
	23	採血部位内出血	Day 12-28	軽度/関連なし	注射に伴う内出血であり、薬剤との因果関係はない
	26	接触皮膚炎(脳波測定用電極によるもの)	Day 2-13	軽度/関連なし	本皮膚炎は脳波測定用電極の接触によるものであり、試験薬との因果関係は否定的である
B	1	耳介びらん	Day 4-6	軽度/関連なし	脳波電極固定時に用いたテープにより生じたものであり、薬剤との関連はない
	4	発赤	Day 3-7	軽度/関連なし	PSG電極固定時に用いたテープによるものであり、試験薬との関連はない
	7	頸部痛	Day 3	軽度/わずかにあり	
	20	頭痛	Day 2-5	軽度/関連なし	治験薬投与前に発現した事象であり、投与後も悪化が認められないことより、因果関係がないものと判断した

*: Day 12の試験薬剤投与前に発現

試験日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14~
A群		○/○	○/●	●/●					○/○	○/○	○/○	●		
B群		○/○	○/○	○/○					○/○	○/●	●/●	●		

○: ナスフィル、75mg 1錠 1回 1日2回 (75mg)

(臨床検査値異常:安全性解析対象症例)

群	No	事象名	発現期間	重症度/因果関係	コメント
A	29	ALT値上昇	Day 8-22	軽度/可能性あり	
		AST値上昇			
B	18	ALT値上昇	Day 15-22	軽度/関連なし	Day 14 午後に、筋力トレーニング(腕立て伏せ、腹筋、スクワット各50回)を行った影響によると考えられる。治験薬との因果関係はないものと判断する
		AST値上昇			
		CK値上昇			
		LDH値上昇			
		WBC値上昇			
	24	ALT値上昇	Day 8-45	軽度/可能性あり	
		AST値上昇			
	25	ALT値上昇	Day 3-16	軽度/可能性あり	
		AST値上昇			
	33	尿沈渣異常	Day 15-24	軽度/関連なし	肉体労働によるものであり、薬剤とは関連なし
		ALT値上昇			
		AST値上昇			
		LDH値上昇			
	35	CK値上昇	Day 15-29	軽度/わずかにあり	

試験日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14~
A群		O/O	O/●	●/●					O/O	O/O	O/O	●		
B群		O/O	O/O	O/O					O/O	O/●	●/●	●		

O:タミフルプラセボ ●:タミフル (75mg)

9

結果の概要

- 健康成人男子31例(20~24歳)がタミフル及びプラセボを服用し、終夜睡眠ポリグラフ検査を実施した。
- 睡眠時の異常な行動と関連すると考えられる深睡眠やレム睡眠について、タミフルによる変化は認められず、他の睡眠パラメータ(入眠潜時、夜間覚醒回数、早朝覚醒、覚醒時間、全睡眠時間、睡眠効率、睡眠段階に関連した変化)についても明らかな変化は認められなかった。
- 全症例において脳波上の異常な所見は認められず、夜間の睡眠検査(ビデオ監視)の全期間(8時間)においても異常と考えられる行動は認められなかった。
- 睡眠時呼吸数の推移において、タミフルによる明らかな変化は認められず、また、覚醒時の心電図(標準12誘導)においても、特に影響は認められなかった。
- 有害事象の発現頻度は31例中15例25件で、いずれも軽度であった。
- 被験者No.14において、タミフル投与期間中に被験者より中途覚醒の訴えがあり、タミフルとの因果関係は可能性ありと評価されたが、脳波上の異常所見、ビデオ監視による異常と考えられる行動、呼吸数の推移に明らかな変化は認められなかった。
- 薬物動態パラメータは、これまでに得られている国内健康成人男子の成績と同様であった。

結 論

- 睡眠検査室試験により検討した健康成人男子において、タミフルは、終夜睡眠ポリグラフ検査による睡眠パラメータに、臨床上問題となる影響は見られなかった。また、脳波上の異常な所見は認められず、夜間の睡眠観察(ビデオ監視)の全期間において、異常と考えられる行動は認められなかった。
- 本試験において、タミフルは健康成人男子の睡眠パラメータに明らかな影響を及ぼさなかった。

11

発表内容

- 睡眠に関する製造販売後臨床試験(JV21361)
- 夜間の心電図に関する製造販売後臨床試験(JV21490)

12

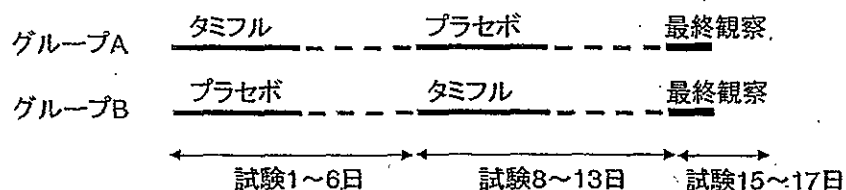
夜間心電図試験の概略

■ 試験の目的:

健康成人男子を対象とし、タミフル服薬時における夜間の心電図への影響をホルター12誘導心電計により検討する。

■ 試験デザイン:

反復投与による国内単施設二重盲検無作為割付クロスオーバー試験



■ 試験期間: 2007年10月~2007年11月

■ 实施例数：12例

■ 実施施設、治験責任医師:

北里大学東病院 治験管理センター 臨床薬理試験・研究室長 熊谷雄治

13

試験スケジュール

	スクリーニング	第1期						第2期						最終観察
試験日	-28 - -2	1	2	3	4	5	6	8	9	10	11	12	13	15-17
入院/退院	来院	入院											退院	来院
試験薬投与			●	●●	●●				◎	◎◎	◎◎			
			◎	◎◎	◎◎				●	●●	●●			
診察	✓		✓				✓		✓				✓	✓
バイタルサイン	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
自覚症状・他覚所見														
ホルター心電図														
12誘導心電図 (安全性)	✓		✓				✓		✓				✓	✓
血液/血液生化学	✓	✓	✓				✓		✓				✓	✓
尿検査	✓	✓	✓				✓		✓				✓	✓
PK: Ro64-0796 Ro64-0802				✓						✓				

○:タミフルプラセボ ●:タミフル (75mg)

●/●:朝投与/夜投与(朝投与は朝食後30分,夜投与は就床の30分前)

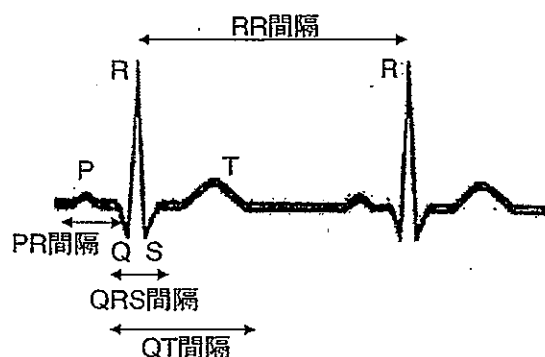
評価項目

■ 主要評価項目

- Fridericiaによる補正, QTcF
- Bazettによる補正, QTcB

■ 副次的評価項目

- RR間隔
- PR間隔
- QRS間隔
- QT間隔(補正なし)
- 心室頻拍
- 心室性期外収縮



ホルター12誘導心電計で規定された時間のスナップショットにより評価

ホルター12誘導心電計で継続的に観察

15

被験者背景(安全性解析対象集団)

		A (n=6)	B (n=6)	Total (n=12)
Age (years)	Mean±SD	27.5±11.6	22.7±2.42	25.1±8.40
	Median (Min-Max)	23.5 (20-51)	22.0 (20-26)	23.0 (20-51)
Height (cm)	Mean±SD	172.1±6.13	170.5±7.80	171.3±6.74
	Median (Min-Max)	172.0(162.7-180.7)	172.4(159.1-180.4)	172.0(159.1-180.7)
Weight (kg)	Mean±SD	58.3±2.10	61.3±7.01	59.8±5.17
	Median (Min-Max)	57.9 (56.0-61.3)	60.3 (53.9-72.9)	58.8 (53.9-72.9)
BMI (kg/m ²)	Mean±SD	19.8±1.40	21.1±1.63	20.4±1.60
	Median (Min-Max)	19.5 (17.7-21.8)	21.5 (18.0-22.4)	20.7 (17.7-22.4)

被験者背景 (PPS解析対象集団)

		A (n=5*)	B (n=6)	Total (n=11*)
Age (years)	Mean±SD	28.0±12.9	22.7±2.42	25.1±8.81
	Median (Min-Max)	23.0 (20-51)	22.0 (20-26)	23.0 (20-51)
Height (cm)	Mean±SD	170.3±4.96	170.5±7.80	170.4±6.34
	Median (Min-Max)	171.8(162.7-176.1)	172.4(159.1-180.4)	171.8(159.1-180.4)
Weight (kg)	Mean±SD	58.4±2.33	61.3±7.01	60.0±5.39
	Median (Min-Max)	57.8 (56.0-61.3)	60.3 (53.9-72.9)	59.6 (53.9-72.9)
BMI (kg/m ²)	Mean±SD	20.2±1.10	21.1±1.63	20.7±1.43
	Median (Min-Max)	19.6 (19.2-21.8)	21.5 (18.0-22.4)	20.7 (18.0-22.4)

*: 測定機器の問題で1例の被験者で、試験11日目の心電図を記録できなかったことから、本症例を除く11例を心電図評価対象症例(PPS)とした。

17

Fridericiaによる補正QTc評価

初回投与後(試験2 or 9日目)

QTcF (ms) / PPS				
Sample schedule	Study drug	LS Means	Differences of LS Means	90%CI*
Pre dose	Tamiflu	400.6	-2.4	-11.72 - 6.88
	Placebo	403.0		
0.5H	Tamiflu	401.6	-2.9	-9.32 - 3.62
	Placebo	404.5		
1H	Tamiflu	402.7	-2.5	-7.89 - 2.99
	Placebo	405.2		
1.5H	Tamiflu	405.2	-2.9	-10.82 - 4.99
	Placebo	408.1		
2H	Tamiflu	408.5	1.6	-7.72 - 10.95
	Placebo	406.9		
3H	Tamiflu	412.0	0.5	-5.13 - 6.06
	Placebo	411.6		
4H	Tamiflu	411.5	-6.4	-15.34 - 2.47
	Placebo	417.9		
5H	Tamiflu	416.6	1.1	-4.06 - 6.19
	Placebo	415.5		
6H	Tamiflu	416.0	4.2	-1.65 - 9.95
	Placebo	411.8		
7H	Tamiflu	412.8	0.8	-8.27 - 9.91
	Placebo	412.0		
8H	Tamiflu	414.7	7.0	-2.67 - 16.61
	Placebo	407.7		

*: ICH E14ガイドライン参考

18

Fridericiaによる補正QTc評価

夜間心電図試験

最終投与後(試験4 or 11日目)

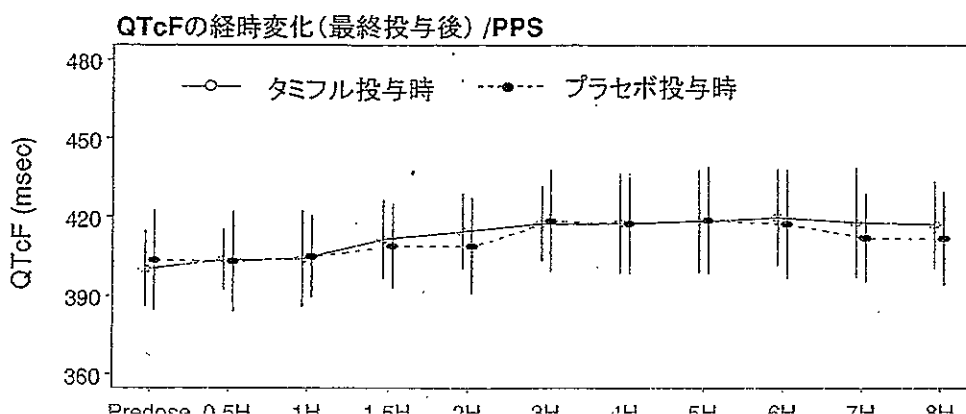
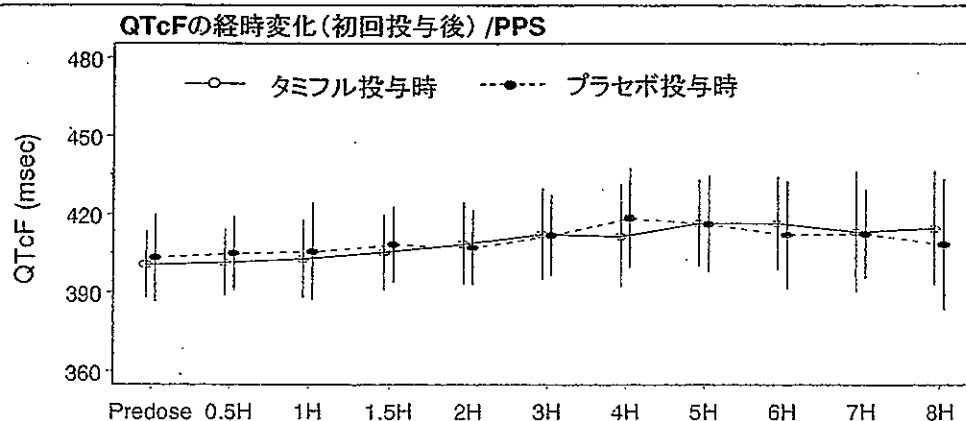
QTcF (ms) / PPS				
Sample schedule	Study drug	LS Means	Differences of LS Means	90%CI*
Pre dose	Tamiflu	400.1	-3.7	-9.21 - 1.91
	Placebo	403.7		
0.5H	Tamiflu	403.5	0.7	-5.99 - 7.46
	Placebo	402.7		
1H	Tamiflu	404.2	-0.5	-8.86 - 7.93
	Placebo	404.7		
1.5H	Tamiflu	411.6	2.5	-2.23 - 7.13
	Placebo	409.1		
2H	Tamiflu	414.2	5.1	-1.15 - 11.25
	Placebo	409.1		
3H	Tamiflu	417.0	-1.5	-7.48 - 4.58
	Placebo	418.4		
4H	Tamiflu	417.6	0.2	-7.54 - 8.01
	Placebo	417.3		
5H	Tamiflu	417.8	-0.6	-5.19 - 4.06
	Placebo	418.4		
6H	Tamiflu	420.0	2.5	-6.31 - 11.27
	Placebo	417.5		
7H	Tamiflu	417.6	5.6	1.68 - 9.46
	Placebo	412.0		
8H	Tamiflu	416.4	4.8	-1.92 - 11.52
	Placebo	411.6		

*: ICH E14ガイドライン参考

19

夜間心電図試験

QTcFの経時変化 (Mean±SD)



20

Bazettによる補正QTc評価

夜間心電図試験

初回投与後(試験2 or 9日目)

QTcB (ms) / PPS

Sample schedule	Study drug	LS Means	Differences of LS Means	90%CI*
Pre dose	Tamiflu	402.5	0.8	-9.11 – 10.78
	Placebo	401.7		
0.5H	Tamiflu	402.1	1.1	-5.90 – 8.13
	Placebo	401.0		
1H	Tamiflu	399.9	-3.9	-14.50 – 6.80
	Placebo	403.7		
1.5H	Tamiflu	399.1	-0.4	-9.96 – 9.26
	Placebo	399.4		
2H	Tamiflu	403.0	4.7	-8.92 – 18.25
	Placebo	398.4		
3H	Tamiflu	402.1	3.8	-1.80 – 9.47
	Placebo	398.3		
4H	Tamiflu	401.1	-8.7	-22.35 – 4.98
	Placebo	409.8		
5H	Tamiflu	406.3	2.0	-3.07 – 7.07
	Placebo	404.3		
6H	Tamiflu	409.9	9.7	-0.02 – 19.45
	Placebo	400.2		
7H	Tamiflu	406.2	5.2	-8.20 – 18.57
	Placebo	401.0		
8H	Tamiflu	406.4	10.0	-1.42 – 21.32
	Placebo	396.4		

*: ICH E14ガイドライン参考

21

Bazettによる補正QTc評価

夜間心電図試験

最終投与後(試験4 or 11日目)

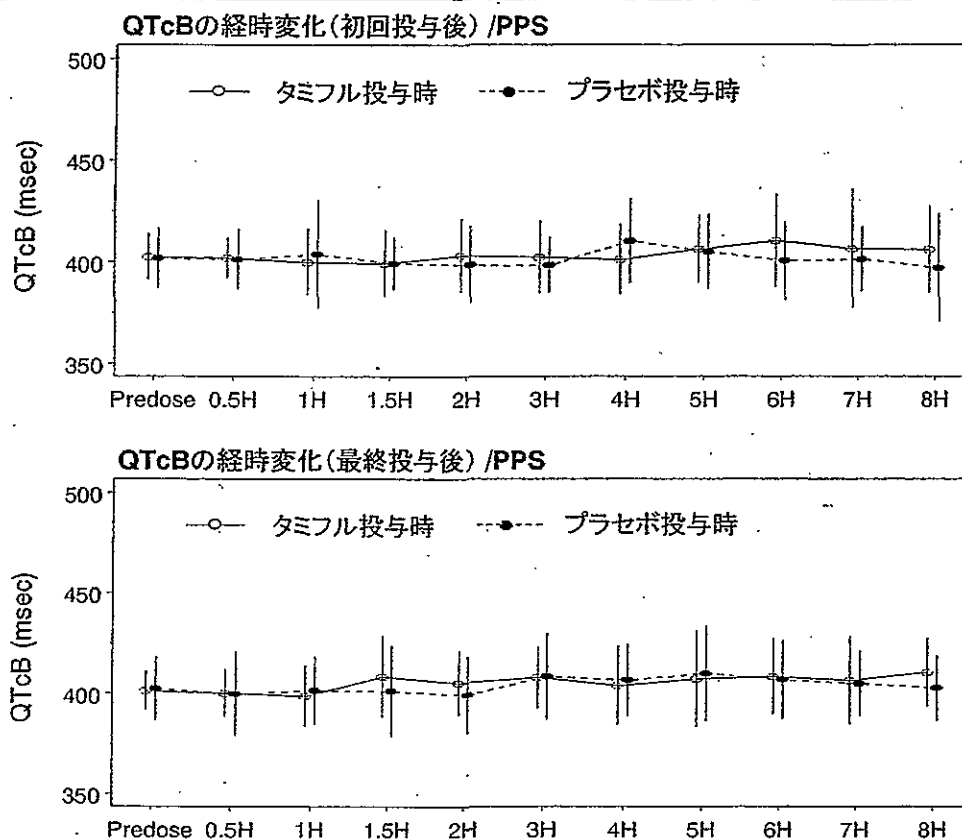
QTcB (ms) / PPS

Sample schedule	Study drug	LS Means	Differences of LS Means	90%CI*
Pre dose	Tamiflu	400.9	-1.6	-7.19 – 3.92
	Placebo	402.6		
0.5H	Tamiflu	399.7	0.5	-7.11 – 8.01
	Placebo	399.2		
1H	Tamiflu	398.5	-2.3	-8.24 – 3.57
	Placebo	400.8		
1.5H	Tamiflu	408.3	7.1	0.27 – 13.83
	Placebo	401.2		
2H	Tamiflu	404.5	5.1	-3.58 – 13.81
	Placebo	399.4		
3H	Tamiflu	407.3	-1.2	-12.50 – 10.04
	Placebo	408.5		
4H	Tamiflu	403.9	-2.5	-10.51 – 5.45
	Placebo	406.4		
5H	Tamiflu	406.4	-3.0	-12.31 – 6.37
	Placebo	409.4		
6H	Tamiflu	408.4	1.5	-8.59 – 11.59
	Placebo	406.9		
7H	Tamiflu	405.8	1.1	-6.50 – 8.67
	Placebo	404.7		
8H	Tamiflu	409.4	7.0	-1.67 – 15.63
	Placebo	402.5		

*: ICH E14ガイドライン参考

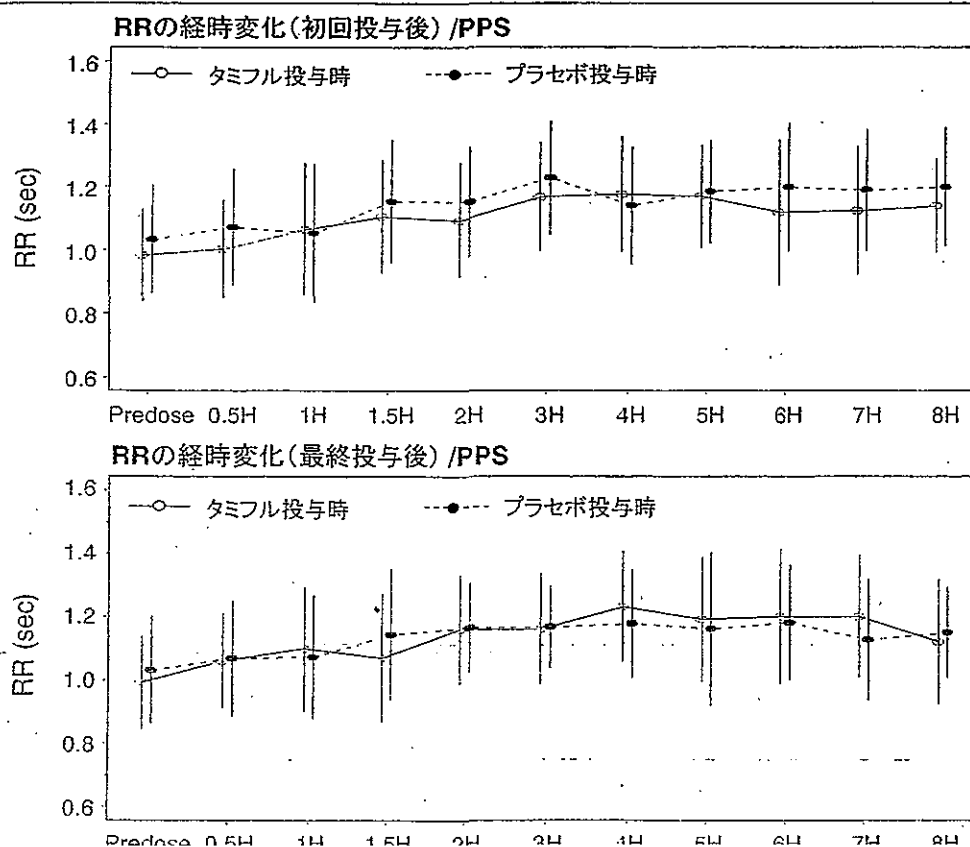
22

QTcBの経時変化 (Mean±SD)



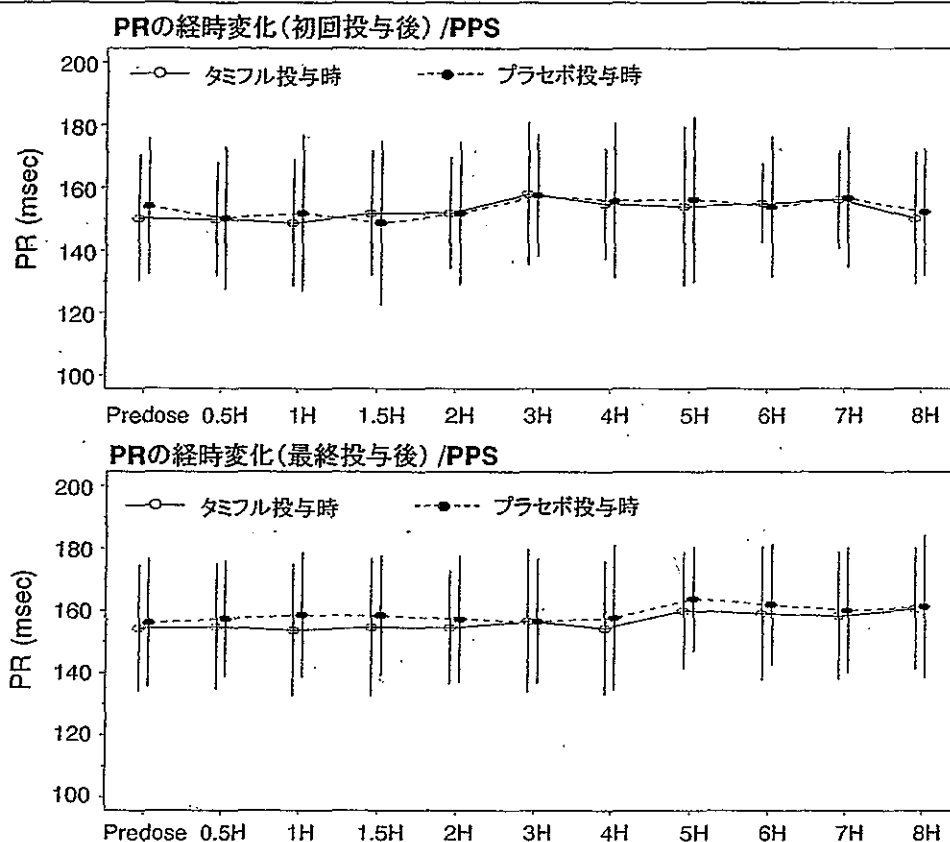
23

RR間隔の経時変化 (Mean±SD)



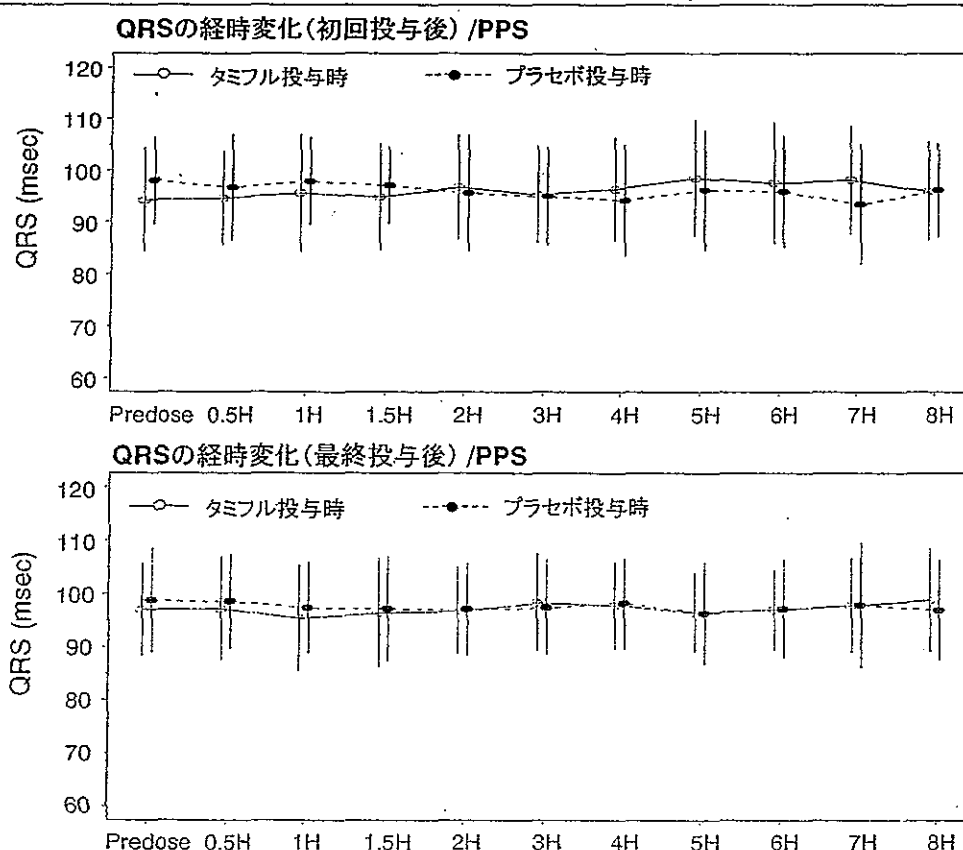
24

PR間隔の経時変化 (Mean±SD)



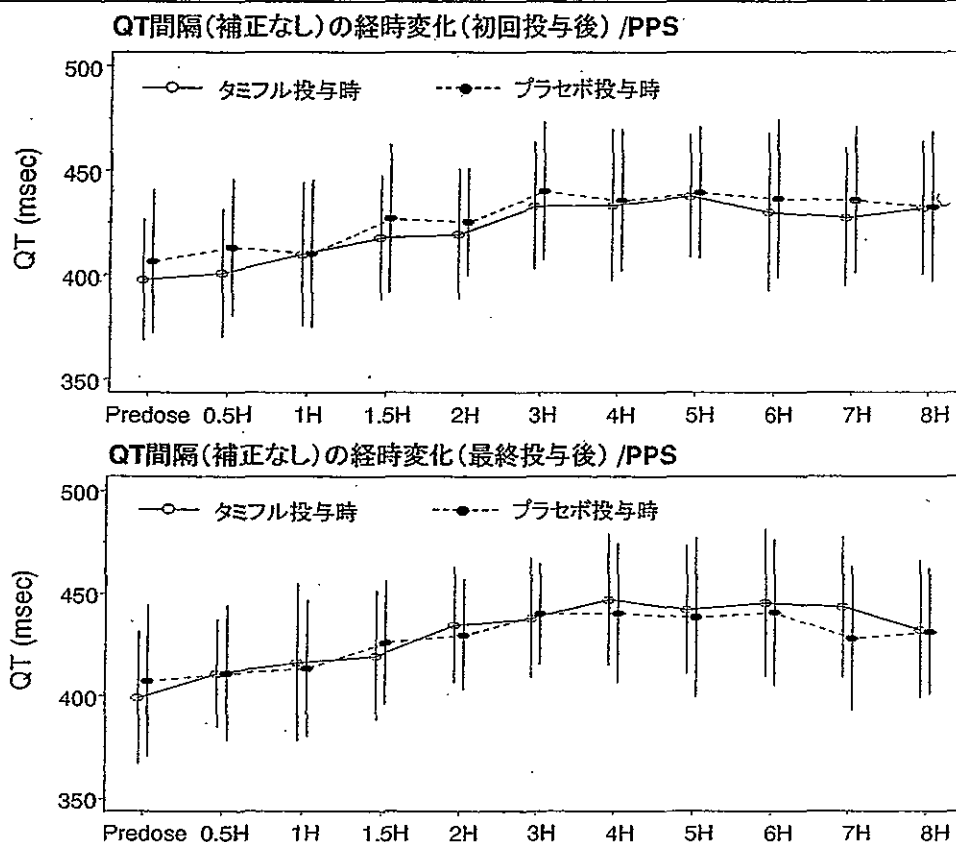
25

QRS間隔の経時変化 (Mean±SD)



26

QT間隔(補正なし)の経時変化 (Mean±SD)



27

心室頻拍及び心室性期外収縮 (PPS)

心室頻拍(件数)

	心室頻拍
ベースライン*	0
タミフル 初回投与	0
タミフル 最終投与	0
プラセボ 初回投与	0
プラセボ 最終投与	0

心室性期外収縮(件数)

	単発	2連発	3連発以上
ベースライン*	5	0	0
タミフル 初回投与	5	0	0
タミフル 最終投与	5	0	0
プラセボ 初回投与	4	0	0
プラセボ 最終投与	3	0	0

有害事象一覧 (安全性解析対象症例)

群	No	事象名	発現期間	重症度/因果関係	コメント
A	4	心窩部痛	Day 12	軽度/わずかにあり	
	7	軟便	Day 5-14	軽度/わずかにあり	
		電極部位のかゆみ	Day 5-24	軽度/関連なし	ホルター心電図の電極装着によると考えられる
		心窩部不快感	Day 7	軽度/わずかにあり	
		下腹部痛	Day 10	軽度/わずかにあり	
	11	下痢	Day 10-11	軽度/わずかにあり	
B	1	電極部位のかゆみ	Day 3-5	軽度/関連なし	ホルター心電図に用いる電極によるかゆみである
	3	前胸部切創	Day 4-8	軽度 関連なし	ホルター心電図の電極装着部位を、取り外したのちに引っ掻いた
	6	腹痛	Day 10	軽度/可能性あり	
		電極貼付部のかゆみ	Day 10-12	軽度/関連なし	ホルター心電図に用いる電極によるかゆみである
		ALT値上昇	Day 9-17	軽度/わずかにあり	
	8	急性咽頭炎	Day 6-10	軽度/ 関連なし	発現時期、検査結果から感染症と考える。 Day 6 に咽頭培養施行 STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE同定

試験日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	15~17
A群		7●	●/●	●/●					/O	O/O	O/O			
B群		/O	O/O	O/O					/●	●/●	●/●			

O:タミフルプラセボ ●:タミフル (75mg)

29

結果の概要

- タミフル及びプラセボを年齢20～51歳の被験者12例に投与し、夜間の心電図への影響をホルター12誘導心電計により検討した。
- 測定機器の問題で1例の被験者で、試験11日目の心電図を記録できなかったことから、本症例を除く11例を心電図評価対象症例(PPS)とした。
- QTcF及びQTcBにおける変化量、経時的推移は、タミフル投与時とプラセボ投与時で同様であった。
- RR間隔、PR間隔、QRS間隔、QT間隔(補正なし)において、タミフル投与により臨床上問題となる影響は認められなかった。
- 試験期間中に、心室性頻拍、及び臨床上問題となる心室性期外収縮は観察されなかった。
- 有害事象の発現頻度は12例中7例12件で、多くは心電図電極を装着するために使用されたテーピングで惹き起こされた局所の皮膚症状に関連したものであり、いずれも軽度であった。
- 薬物動態パラメータは、これまでに得られている国内健康成人男子の成績と同様であった。

30

結 論

- ホルター12誘導心電計により検討した健康成人男子において、タミフルは、夜間の心電図に臨床上問題となる影響を及ぼさなかった。