

リン酸オセルタミビルの健康成人男子を対象とした  
睡眠に関する製造販売後臨床試験  
(JV21361)

中外製薬株式会社

1

## 試験のデザイン

- 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、リン酸オセルタミビ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二重盲検無作為割付クロスオーバー試験

- 施設数

3施設

- 中間解析症例数

中間報告11例 (目標症例数30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

2

# 試験スケジュール

観察・検査スケジュール/試験デザイン図

試験日	スクリーニング	第1期					第2期					非盲検		最終観察 <sup>2)</sup>
	-28--2	1	2	3	4	5	8	9	10	11	12	13	15-17	
被験者背景	○													
身体計測	○													
乱用薬物、アルコール呼吸	○													
感染症疾患検査	○													
同意取得 <sup>1)</sup>	○													
入院/退院	来院	入院					退院 <sup>4)</sup>	入院 <sup>4)</sup>					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)		○			○	○	○				○			○
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														
薬物動態														
血漿 Ro64-0796 及び Ro64-0802												○	○	
血液/血液生化学検査	○	○		○			○		○			○		○
クレアチニンクリアランス										○		○		
尿検査	○	○		○			○		○			○		○
ファーマコゲノミクスの検討 <sup>2)</sup>		○												

○: リン酸オセルタミビルプラセボ ●: リン酸オセルタミビル ●/●: 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)

## エンドポイント

### ● 主な主要評価項目

- 定性的な睡眠時異常脳波の確認
- 入眠潜時: 消灯した時点から入眠開始までの時間
- 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, 睡眠ポリグラフの脳波, 眼球運動, 筋電図に見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

## 血漿中薬物濃度測定

Blood drawing schedule	Study day 12											Day 13
	Pre	0.5	1	1.5	2	3	4	5	7	9	12	24
Plasma Ro64-0796及びRo64-0802 <sup>1)</sup>	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

1) 5 mL of blood will be collected at each observation time point.  
The permissible range for blood collection will be  $\pm 2$  min (Day 12) and  $\pm 20$  min (Day 13).

- 薬物濃度測定用検体は10月2日に英国に送付され、QA後の結果が遅くとも12月末までに入手できる予定である。

5

## 中間報告の概要

- 13名の被験者(年齢20~22歳)にタミフル及びプラセボが投与され、そのうち11名で盲検解除(2007年、9月14日)後、EEGと安全性を検討した。
  - ポリソムノグラフィ測定設備が異なるため解析に時間を要することとなった2例を今回の解析から除外し、最終報告時の解析とした。
- 有害事象として、頭痛、手のこわばり、耳介びらんなどが認められたが、これらの発現はプラセボ投与期間であった(スライド7)。
- 臨床検査値としては、いくつかの項目でわずかな上昇が認められたが、いずれもタミフルとの因果性は否定された。
- ビデオ観察中の睡眠期間において、異常な行動は認められなかった。
- 覚醒時の心電図(標準12誘導)測定において、著明な変化は認められなかった。なお、夜間の心電図に関する試験は、別途実施中である。
- 中間検討においては、症例数が限られていること、睡眠検査項目が多岐にわたることから、タミフル投与による影響に関して結論を得ることは困難であると考えられた。
- 現在、本試験は目標症例数の30例に向けて、健康成人男子を対象に継続中である。

6

## 中間結果: 有害事象

被験者	有害事象名 (医師記載名)	発現時期	重篤性	因果関係	コメント
1	耳介びらん	Day4 (Plb:Day 1-5) (Ro:Day8-11)	非重篤	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。
3	手のこわばり	Day12 (Ro:Day 1-5) (Plb:Day8-11)	非重篤	プラセボ投与との関連の可能性あり	
4	発赤	Day3 (Plb:Day 1-5) (Ro:Day8-11)	非重篤	なし	PGS電極固定時に用いたテープによるものであり、薬剤との関連はない。
18	ALT値上昇 AST値上昇 CK値上昇 LDH値上昇 WBC値上昇	Day15 (Plb:Day 1-5) (Ro:Day8-11)	非重篤	なし	8/12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)をおこなった影響と考えられる。治験薬との因果関係はないものと判断する。
20	頭痛	Day2 (Plb:Day 1-5) (Ro:Day8-11)	非重篤	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、因果関係はないものと判断した。