

学位論文内容要旨

北里大学大学院 薬学研究科 臨床医学（医薬開発学）

佐藤 昌彦

【題目】

Investigation of factors affecting the exposure of orally-administered drugs

（経口投与製剤の薬物曝露量に影響を及ぼす因子の検討）

【目的】

薬物投与後の曝露量は主に **Cmax** 及び **AUC** により評価され、これらはその有効性及び安全性に密接に関連すると考えられることから、医薬品開発において重要な評価項目となっている。

新規経口投与製剤の医薬品開発では、開発中に剤型並びに製法変更が生じることが多く、その際には生物学的同等性試験（以下 **BE** 試験）を実施して製剤間の同等性を確認することが必要となる。**BE** 試験では、**Cmax** 及び **AUC** について、標準製剤に対する試験製剤の比の **90%信頼区間**（以下 **90%CI**）が **80.00%～125.00%**にあるときに同等であると判断される。この **90%CI** は、比の点推定値の他、被験者数及び個体内変動の大きさにより決定され、個体内変動の大きな薬物では **BE** 試験の成功率が低いことが知られている。一方、**BE** 試験を実施する前に個体内変動の情報を得ることは困難であり、検証的な **BE** 試験の前にしばしば予備的 **BE** 試験が実施される。本研究では、先行研究（Davitt ら）で個体内変動の影響因子として初回通過効果及び吸収率が報告されていることを踏まえ、これら 2 つの要因に関連する絶対バイオアベイラビリティ（絶対 **BA**）に着目し、**Cmax** 及び **AUC** の個体内変動との関係を検討した。また、薬物の酸性度の違いにより **Cmax** の方が **AUC** より **pH** の影響を受けやすいことが示唆されたため、化合物タイプにより試験成績を分類し、**Cmax** と **AUC** の個体内変動の大きさを評価した。

経口投与製剤は、投与後、崩壊、溶解、吸収を経て体循環血に到達し効力を発揮するが、**pH** 依存的な溶解度を示す薬物の曝露量は胃内 **pH** の影響を受けると考えられる。**HIV** 患者及びがん患者では、それぞれ約 **37%**及び **20%～33%**の患者がプロトンポンプ阻害剤（以下 **PPI**）や **H2** ブロッカー（以下 **H2B**）等の胃内 **pH** を上昇させる制酸剤（以下 **ARA**）を併用することが知られている。また、特に抗がん剤の分子標的薬はその多くが塩基性の薬物であり、**ARA** 併用時の胃内 **pH** 上昇により薬物の溶解性が低下し、体循環血に到達する曝露量の減少による有効性の欠如が懸念されている。このため、**pH** 依存的な溶解度を示す薬物について、**ARA** 併用の影響に関する薬物相互作用（以下 **DDI**）試験の実施が市販後に義務付けられることが増えている。そこで、**ARA** 併用時の曝露量減少に影響を及ぼす因子を検討することは有用と考え、酸性 **pH** 及び中性 **pH** での薬物の溶解度と曝露量の関係を検討した。

本研究では、経口投与製剤の薬物曝露量に影響を及ぼす因子を検討することにより、影響因子の事前情報に応じて最適な **BE** 試験及び **DDI** 試験のデザインを構築すること、また予測結果を踏まえ試験実施の要否や実施時期の判断に貢献することを目的とした。

【方法】

(1) 絶対 BA と Cmax 及び AUC の個体内変動の関係

2008 年から 2014 年に公表された BE 試験成績（単回経口投与，絶食下，健康被験者対象，クロスオーバー試験）を論文検索により抽出し，Cmax 及び AUC について，その 90%CI 及び被験者数から個体内変動を計算した。また，米国添付文書（USPI）より各薬物の絶対 BA 情報を収集し，個体内変動との関係を検討した。

(2) 化合物タイプ別の AUC に対する Cmax の個体内変動の関係

上記(1)より個体内変動が得られた薬物について，構造式及び pKa を基に①酸性薬物（ $pK_a < 6$ ），②酸性薬物（ $pK_a \sim 6$ ），③塩基性薬物，④両性薬物に分類し，それぞれ Cmax と AUC の個体内変動の関係を検討した。また，AUC の個体内変動に対する Cmax の個体内変動の比を算出し，①～④の化合物タイプ間で比較を行った。（Student の t 検定，有意水準 5%（Bonferroni 補正））

(3) 中性 pH に対する酸性 pH での溶解度の比と薬物曝露量の比（制酸剤（ARA）併用時／非併用時）の関係

経口投与製剤の絶食下での ARA との DDI 試験成績を 2007 年～2015 年 9 月に公表された論文検索並びに USPI より抽出した。抽出された薬物の酸性及び中性 pH での溶解度の情報を論文検索，FDA review report，及びインタビューフォームより入手した。薬物曝露量（Cmax 及び AUC）に及ぼす ARA の影響の程度は，ARA 非併用時に対する ARA 併用時の曝露量の比を用いた。この薬物曝露量に影響を及ぼす因子として，dose number（投与量／250 mL／中性 pH での溶解度），溶解度の比（酸性 pH／中性 pH）について検討した。

【結果】

(1) 絶対 BA と Cmax 及び AUC の個体内変動の関係

65 個の薬物についてデータが得られ，Cmax 及び AUC の個体内変動は絶対 BA が大きくなるに伴い低下し，その関係は negative log-linear relationship で記述された（Figure 1）。絶対 BA が 5%未満では個体内変動の範囲は 30%～65%と高く，絶対 BA が 80%以上の薬物では個体内変動が 20%未満であった。

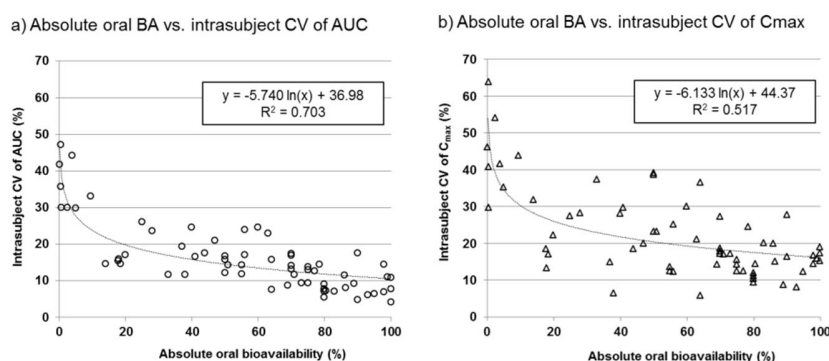


Figure 1: 絶対BAとAUC及びCmaxの個体内変動の関係

(2) 化合物タイプ別の AUC に対する Cmax の個体内変動の関係

4 つの化合物タイプについて Cmax と AUC の個体内変動の関係を検討した結果、pKa が 6 未満の酸性薬物では傾きが約 2.5 であるのに対して、その他の化合物群の傾きは約 0.7 ~ 1.1 であった (Figure 2)。pKa が 6 未満の酸性薬物では、AUC の個体内変動より Cmax の個体内変動が大きく、AUC に対する Cmax の個体内変動の比 (2.00 ± 0.64 [平均値 \pm 標準偏差]) はその他の化合物群 (比の平均値: 1.38 ~ 1.41) に比べ有意に高かった (Bonferroni 補正後の統計的有意差あり [$p < 0.0083$])。

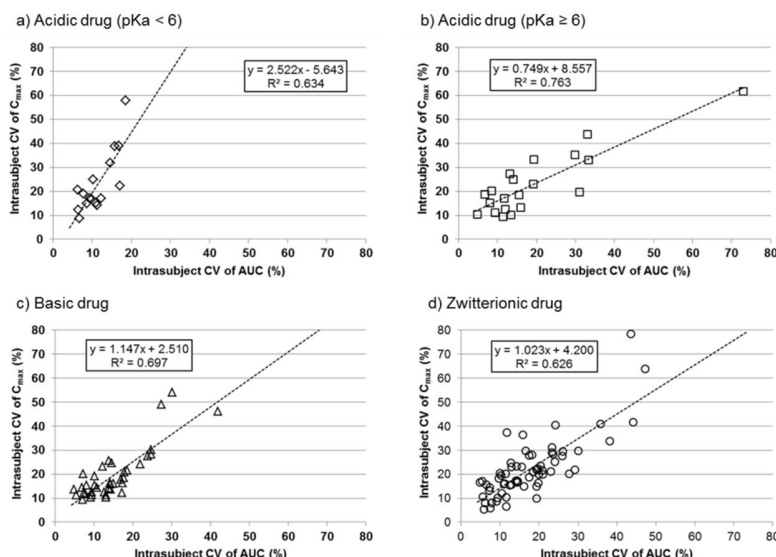


Figure 2: 化合物群別の AUC と Cmax の個体内変動の関係

(3) 中性 pH に対する酸性 pH での溶解度の比と薬物曝露量の比 (制酸剤 (ARA) 併用時/非併用時) の関係

24 個の薬物 (PPI との併用: 17 薬物, H2B との併用: 12 薬物) についてデータが得られ、溶解度の比 (酸性 pH/中性 pH) が大きくなるに伴い、ARA 非併用時の曝露量に対する ARA 併用時の曝露量の比は低下した (Figure 3)。その関係は negative log-linear relationship で記述され、決定係数 (以下 R^2) は 0.76 ~ 0.77 であった。先行研究の dose number についても、その値が大きくなるに伴い ARA 非併用時の曝露量に対する ARA 併用時の曝露量の比は低下したが、 R^2 は 0.47 ~ 0.56 であった。

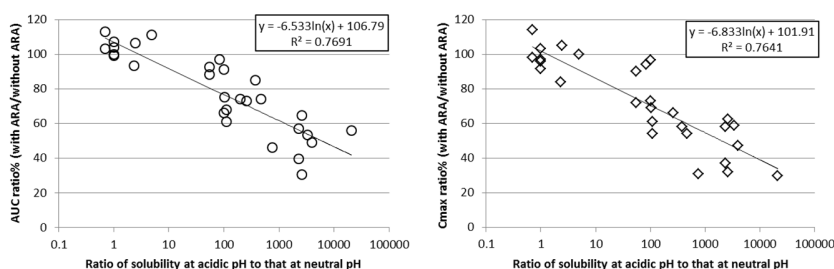


Figure 3: 中性 pH に対する酸性 pH の溶解度の比と ARA 非併用に対する ARA 併用時の AUC 比及び Cmax 比の関係

【考察】

本研究では、先行研究（Davitt ら）において個体内変動の影響因子とされた初回通過効果及び吸収率の両方に関連する指標である絶対 BA を用い、個体内変動との関係を検討した。絶対 BA が低い薬物（5%未満）では個体内変動が大きいことが示され、このような薬物では BE 試験計画時に replicate crossover design や two-stage BE を検討すべきと考えられた。反対に絶対 BA が高い薬物（80%以上）では、予備的 BE 試験は実施せず個体内変動を 20%と仮定して被験者数を算定することが効率的な開発に有用と考えられる。また、酸性度による化合物タイプ別に Cmax と AUC の個体内変動の関係を検討した結果、pKa が 6 未満の酸性薬物では Cmax の個体内変動が顕著に大きくなる傾向が示された。Tsume らは消化管の pH が変動した時の酸性化合物の曝露量の変動をシミュレーションし、AUC はほとんど変わらないものの Cmax は pH 変動の影響を受けやすいことを示し、また Dressman らは絶食下の胃内 pH をモニターし、60 分間のうち平均 7 分間で胃内 pH が 4 以上に上昇することを示している。したがって、胃内 pH の影響を受けやすい酸性化合物では、投与時の胃内 pH に応じて Cmax が変動し、結果として個体内の変動が大きくなったものと考えられた。本知見を踏まえ、BE 試験計画時には薬物の酸性度にも着目する必要があると考える。

ARA 併用による胃内 pH の上昇により、pH 依存的な溶解度を示す塩基性薬物では薬物曝露量が減少することが知られているが、その影響の程度を予測する因子についての検討は少ない。Zhang らは dose number が 1 を上回る場合に ARA との DDI 試験の実施を提案しているものの、本研究結果からは dose number と ARA 併用の影響との関連性は低かった ($R^2=0.47\sim0.56$)。一方、中性 pH に対する酸性 pH での溶解度の比が大きくなるに伴い ARA 併用時の曝露量が減少することが示され ($R^2=0.76\sim0.77$)、溶解度の比が 1000 以上では曝露量減少の程度が 30% 以上であった。経口投与された薬物は消化管内で溶解した薬物のみが吸収される。中性 pH 及び酸性 pH での溶解度は、それぞれ ARA 併用時及び非併用時の溶解した薬物量を反映すると考えられることから、ARA の影響の程度は溶解度の比の方が dose number よりも R^2 が高かったと考えられる。本知見を踏まえると、酸性及び中性 pH での溶解度を in vitro で評価することにより ARA 併用の影響の程度が予測可能と考えられることから、開発薬剤の曝露量と有効性及び安全性の関係を考慮の上、ARA との DDI 試験の実施の可否及びその実施時期について検討可能と考える。

医薬品開発過程の適切なタイミングにおいて本研究で示された薬物曝露量の影響因子（絶対 BA、酸性度、in vitro 溶解度）を検討することで、薬物曝露量に及ぼす影響が予測可能であり、予測結果に応じて BE 試験の適切な試験デザインの作成、並びに ARA との DDI 試験実施の可否及び実施時期の判断が可能となる。これらの知見は、今後の効率的な医薬品開発に寄与するものと考ええる。

以上