

類似の臨床適応を有する薬物の用法・用量を薬理標的部位の力価と薬物動態特性から評価する試み

## Attempts of Evaluating Therapeutic Doses of Drugs Having Similar Clinical Indications Based on Their Target Molecule Affinity and Pharmacokinetic Characteristics

平成 27 年度入学 中澤 一治 (Nakazawa, Kazuharu)

指導教員 花田 和彦

近年、医療経済性の観点より、多数の同種・同効薬から薬理作用力価、副作用特性、対費用効果、薬物動態、流通性を考慮して限定された品目を選定し採用するフォーミュラリ作成における薬剤師の役割が注目されている。薬物の選択においては、薬理作用の標的分子が明確な薬物では *in vitro* 実験で得られた受容体遮断や酵素活性阻害定数が薬理作用力価の定量的指標として用いられる。また、薬効評価試験の結果に基づき設定された承認用量はこれらと相関すると仮定して、投与量を代替指標として対費用効果比較を行うことが多い。しかし、薬物によっては固有の副作用や製剤的特性のために、本来の薬理作用力価と投与量あるいは薬物濃度の関係が他の同効薬から逸脱する薬物があるか否かは十分に評価されていない。本研究では、フォーミュラリ作成時に医療機関に勤務する薬剤師の主要な医薬品情報源である添付文書とインタビューフォーム情報を用いて、薬理作用力価と投与量または薬物血中濃度の整合性を評価できるかを検討した。

### 1. ベンゾジアゼピン (BZD) 受容体作動型睡眠導入薬

睡眠導入薬は高齢者で使用頻度が高く、市販されている品目も多いため、フォーミュラリ作成の対象となる優先度が高い。本研究では、睡眠導入薬の承

認を持つ BZD 受容体作動型薬物について、動物およびヒト脳細胞を用いた BZD 受容体結合実験より得られた 50 % 阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) と承認された単回投与量と投与後の血中濃度・時間曲線下面積 (AUC)、最高血中濃度 (C<sub>max</sub>) との整合性を検討した。

【方法】催眠・鎮静(薬効分類コード:112)に分類されるプロチゾラム、エスタゾラム、エチゾラム、フルニトラゼパム、ロルメタゼパム、ニトラゼパム、トリアゾラム、ゾピクロン、ゾルピデムの承認単回投与量とその血漿中総薬物濃度 AUC、C<sub>max</sub>、遊離形分率 (fu) データは添付文書、インタビューフォームから取得した。

上記の BZD 作動薬の脳細胞親和性は、ヒト死後脳の細胞及びラット脳細胞を試料として <sup>3</sup>H-

flunitrazepam を結合リガ

ンドとして求めた結合阻害

実験の IC<sub>50</sub> を、それぞれ

hIC<sub>50</sub> と rIC<sub>50</sub> として解析

に使用した。受容体親和

性、体内動態指標は対数

正規化した後、最小二乗

法で解析した。危険率

5% 未満で統計的に有意

と判断した。

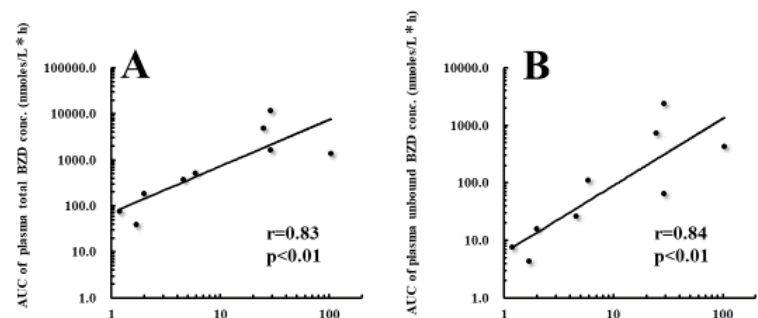
【結果】BZD 受容体作動

薬の hIC<sub>50</sub> と rIC<sub>50</sub> には

高い相関性があった

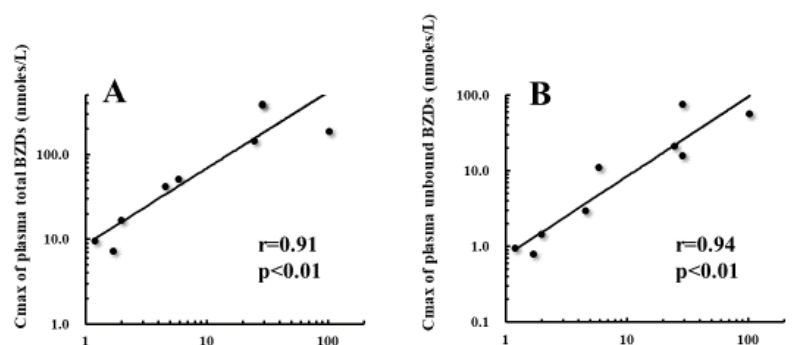
(r=0.97)。また、hIC<sub>50</sub> と BZD 結合部位作動性睡眠薬の承認されている 1 回

臨床投与量との間には、良好な相関が存在した (r=0.91)。hIC<sub>50</sub> と各 BZD



IC<sub>50</sub> values of BZD-GABA<sub>A</sub> receptor binding in the human brain (nmol/L)

Fig.1 BZD結合部位作動性睡眠薬のhIC<sub>50</sub>とAUCとの相関性



IC<sub>50</sub> values of BZD-GABA<sub>A</sub> receptor binding in the human brain (nmol/L)

Fig.2 BZD結合部位作動性睡眠薬のhIC<sub>50</sub>とCmaxとの相関性

受容体作動性睡眠薬の臨床用量 1 回投与後の血漿総(**Fig.1A**)および遊離形薬物濃度(**Fig.1B**)の AUC とは、それぞれ  $r=0.83$  と  $0.84$  の有意な相関関係があった。また、 $hIC_{50}$  は BZD 受容体作動作用のある睡眠導入剤の単回投与後の総および遊離形薬物濃度で表した  $C_{max}$  と高い相関性が見られた(それぞれ  $r=0.91$  と  $0.94$ 、**Fig.2A & B**)。

【考察】BZD 受容体作動薬の標的分子の親和性にはヒトとラット間に種差が少なく、 $hIC_{50}$  と承認された薬物の 1 回投与量には、良好な相関が存在したため、新規 BZD 受容体作動薬の臨床投与量推測に  $hIC_{50}$  または  $rIC_{50}$  は有用であると考えた。また、睡眠導入効果に対応する脳組織の薬物曝露指標としては AUC よりも  $C_{max}$ 、特に遊離形  $C_{max}$  で高かった事から、ヒトにおける BZD 睡眠導入薬の薬物動態は標的分子への親和性に加えて高い  $C_{max}$  を得られる薬物がフォーミュラリ作成に重要であると考えた。

## **2. 非定型抗精神病薬**

抗精神病薬は、市場にある品目数も多く長期使用が多いため、医療経済上フォーミュラリ作成の対象となる。定型抗精神病薬の効果とドパミン(DA)受容体遮断作用には良い相関があるが、近年治療の主体となっている非定型抗精神病薬は、DA 受容体拮抗作用が定型薬より弱く、セロトニン(5-HT)受容体拮抗作用のある SDA(セロトニン・ドーパミンアンタゴニスト)、アドレナリン  $\alpha_1$  やヒスタミン  $H_1$  受容体など多くの受容体にも作用する MARTA (multi-acting receptor targeted antipsychotics) や最近では DSS (Dopamine System Stabilizer) や SDAM (Serotonin-Dopamine Activity Modulator) も開発されており、薬効の基礎となる薬理作用指標が明確でない。本研究では、我が国で承認されている非定型抗精神病薬のクロルプロマジン(CP)等価換算量と薬力学パラメーター[DA、5-HT、アドレナリン受容体サブタイプに対する結合阻害定数( $K_i$  値)]と各薬物の薬物曝露パラメーターの関係を検討した。

【方法】アセナピン、オランザピン、クエチアピン、クロザピン、リスペリドン、アリピプラゾールとハロペリドールの各種中枢神経受容体における  $K_i$  値、体内動態値は当該薬の添付文書とインタビューフォームから得た。薬物の平均定常状態総および遊離形血漿薬物濃度 ( $C_{av,ss}$  と  $C_{av,ss,u}$ ) は、AUC/投与間隔と  $f_u$  を用いて求めた。CP 等価換算量は成書から得た。統計的解析は第1章と同様に行った。

【結果】対数変換された抗精神病薬の CP 等価換算投与量と  $C_{av,ss}$  には、有意な相関関係が認められた。対象薬物の  $C_{av,ss,u}$  とドパミン  $D_{2L}$ 、 $D_{2S}$ 、 $D_3$  サブタイプ受容体の  $K_i$  値の間には有意な正の相関が認められたが (Table 1)、 $D_1$ 、 $D_4$  受容体、5-HT 受容体各サブタイプ、アドレナリン  $\alpha$  受容体各サブタイプ、ヒスタミン受容体各サブタイプ、ムスカリン受容体各サブタイプの  $K_i$  値の間には相関がなかった。

Table 1 対象薬の平均血中濃度とドパミン受容体各サブタイプの  $K_i$  値との相関

定常状態での平均血中濃度	受容体				
	$D_1$	$D_{2L}$	$D_{2S}$	$D_3$	$D_4$
総濃度 ( $C_{av,ss}$ )	NS	NS	NS	NS	NS
遊離形濃度 ( $C_{av,ss,u}$ )	NS	0.97	0.97	0.95	NS

NS: Not Significant

【結論】非定型抗精神病薬とハロペリドールについて、各薬物の  $C_{av,ss,u}$  とドパミン  $D_{2L}$ 、 $D_{2S}$ 、 $D_3$  サブタイプ受容体の  $K_i$  値の間には有意な正の相関が認められたことから、臨床試験で薬効評価の主体となる陽性症状改善効果と  $D_{2/3}$  受容体遮断阻害強度と臨床用量に整合性のあることが示唆された。また、薬物暴露指標では遊離形濃度 ( $C_{av,ss,u}$ ) とのみ有意な関係が見られたことから、中枢移行の規制要因となる  $f_u$  の薬物間差異も重要である事が明らかとなった。一方、非定型抗精神病薬の陰性症状効果と関連すると想定される 5-HT 受容体の阻害力価と各薬物の  $C_{av,ss}$ 、 $C_{av,ss,u}$  の間に関連性がないことから、主として 5-HT 受容体遮断が関

与するとされる陰性症状に対する治療効果については、受容体阻害特性と関連づけることは困難であると考えられた。

### 3. 非ステロイド性(系)抗炎症薬

非ステロイド性(系)抗炎症薬(NSAIDs)の抗炎症作用はプロスタグランジン合成酵素であるシクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)の阻害で説明されるが、消化管障害などの副作用は、シクロオキシゲナーゼ-1(COX-1)阻害作用によるとされている。本研究では、複数の基礎実験系から得られた NSAIDs の COX サブタイプに対する  $IC_{50}$  と各薬物の標準的投与量の単回投与後の  $C_{max}$  と AUC/投与間隔( $\tau$ )として推測した定常状態の平均血中濃度( $C_{av,ss}$ )の関係に基づいて NSAIDs の薬効比較の検討を試みた。

【方法】NSAIDsの薬物の体内動態特性は添付文書とインタビューフォームから得た。COX-1 と COX-2 に対する  $IC_{50}$  は、基礎実験における全血及び胃粘膜、培養細胞を試料として測定した値を用いた。臨床投与量と薬理作用および薬物動態パラメーターの解析法は第 1 および 2 章に準じた。

#### 【結果】

COX-2  
に対する  
NSAIDs  
の  $IC_{50}$  と  
標準的な

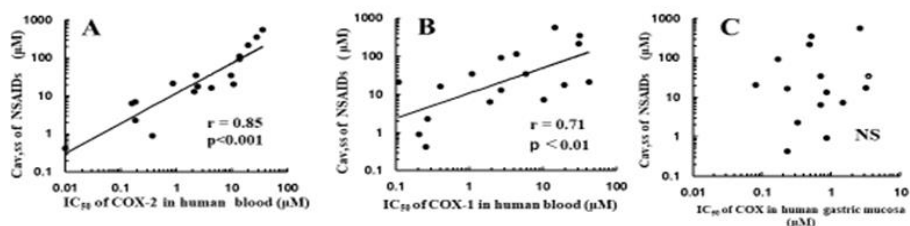


Fig.3 ヒト全血および胃粘膜細胞を試料とした各種NSAIDsのCOX-2およびCOX-1に対する $IC_{50}$ 値と $C_{av,ss}$ との相関  
A:ヒト全血試料のCOX-2阻害、B:ヒト全血試料のCOX-1阻害、C:ヒト胃粘膜試料のCOX阻害

承認投与量の下での定常状態の  $C_{av,ss}$  と  $C_{av,ss,u}$  との間には高い相関関係が得られた(Figs.3&4)。一方、COX-1 に対する NSAIDs の  $IC_{50}$  と  $C_{av,ss}$  との相関は低く、また胃粘膜組織を試料として求めた NSAIDs の  $IC_{50}$  と  $C_{av,ss}$  との間に相関はなかった(Fig.3C)。何れにおいても遊離形薬物濃度との相関は総薬物濃度とのそれよりも強かった。

## 【考察】NSAIDs

の定常状態下の平均薬物濃度はCOX-2に対する $IC_{50}$ と関連し、相関は遊離形濃度でより高かった。従って、臨床試験を通じて設定された

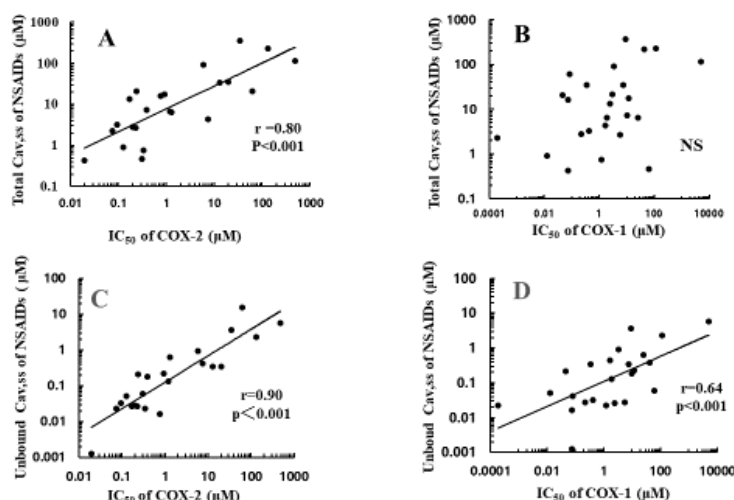


Fig. 4 NSAIDsの平均血中濃度とCOX-1/2の $IC_{50}$ 値の相関  
A:総平均濃度とウィリアム・ハーベ이의改変ヒト全血/細胞アッセイ (WHMA) 法によるCOX-2活性の相関  
B:総平均濃度とCOX-1活性の相関  
C:遊離形平均濃度とWHMA法によるCOX-2活性の相関  
D:遊離形平均濃度とCOX-1活性との相関

NSAIDsの標準投与量は、COX-2の阻害力価に依存するが、作用部位への送達を規定する薬物の全身クリアランスと遊離形分率にも影響されると考えた。一方、消化管粘膜のCOXに対してはNSAIDsの $IC_{50}$ と $C_{av,ss}$ の相関は観察されず、消化管粘膜障害性をCOX-1阻害活性指標から説明することは困難と考えた。

【総括】本研究から医薬品の標的分子が明確である3種類の同効薬においては、薬理効果力価の*in vitro*指標は概ね臨床用量に関連していることが確認された。さらに、標的分子に対する薬物曝露の指標としては、遊離形薬物濃度が総濃度よりも良い指標である事も判明した。本研究は薬剤師が限られた情報源に基づいても、フォーミュラリ作成過程において根拠に基づいた医薬品選択を行うことが可能であることを示唆するものとする。

《参考資料》

Nakazawa K. and Echizen H., *Jap J Community Pharm.*(accepted).