

添付文書情報に基づくニフェジピン徐放性製剤間の生物学的同等性の検証

Investigation of Bioequivalence among Nifedipine Sustained Release Preparations Based on Package Insert

中 正美・萩田 菜央・高橋 正人・細川 正清

Masami HABA, Nao HAGITA, Masato TAKAHASHI and Masakiyo HOSOKAWA

【目的】薬効の持続と副作用の軽減や嚥下能力の低下等の身体的要因へ対応するため、剤形変更は臨床現場において頻繁に遭遇する。ただ、剤形間の体内動態特性の変化により生じる生物学的非同等性を考慮されていないのが現状であり、これらの定性的剤形変更は重大な医療事故を生じる潜在的危険性を含んでいる。したがって、剤形変更時の投与設計や剤形変更後の薬効や副作用のモニタリングは今後重要視される薬剤師の職責であり、剤形変更時に合理的薬物療法を確立していくためには、剤形間の体内動態特性変化を考慮した投与設計を構築することが要求される。特に、より厳密な血中濃度制御による薬効の持続と副作用の軽減を目的とした経口徐放性製剤の場合は、徐放錠の有する体内動態の特殊性から剤形変更時には注意を要する。本研究はニフェジピンの膜制御型徐放性錠剤から徐放性細粒剤への剤形変更を想定し、添付文書に記載されている血漿中濃度を数学的モデルにより解析し、剤形間の体内動態特性変化を考慮した投与設計を提供することを目的とする。

【方法】添付文書に記載されている血漿中濃度を読み取り、1次吸収のあるone-compartment modelを仮定し、残差法によりセパミット®R細粒とアダラート®L錠の経口投与後のニフェジピンの薬物速度論的パラメータを算出した。

【結果】残差法により算出したセパミット®R細粒の見かけの全身クリアランス (CL_{app}) 値はアダラート®L錠の CL_{app} 値の約1/2となった。両剤形の消失速度定数には大きな差異は認められなかったが、分布容積 (V_d)をバイオアベイラビリティ (F)により除することにより表されるセパミット®R細粒の見かけの分布容積 (V_d/F) 値は、アダラート®L錠の V_d/F 値の約1/3となった。 CL_{app} 値が k_{el} 値と V_d/F 値の積であることを考慮すると、セパミット®R細粒における CL_{app} 値の減少は、 V_d/F 値の低下によるものと推察され、さらに吸収後のニフェジピン体内動態特性は両剤形間で同一であることから、セパミット®R細粒における V_d/F 値の減少要因は、 F 値の上昇によると予測された。以上の結果は、アダラート®L錠からセパミット®R細粒への同一用量での定性的剤形変更はニフェジピン血漿中濃度の上昇を原因とする重大な医療事故を生じる潜在的危険性を示すものである。アダラート®L錠からセパミット®R細粒への剤形変更時の至適投与量を探索するため、アダラート®L錠投与後(1日2回)の定常状態最高血漿中濃度 ($C_{max,ss}$) に対するセパミット®R細粒投与後の $C_{max,ss}$ の比が0.8以上、1.2以下であることを投与計画の最適化指標とした血漿中濃度のシミュレーション結果から、セパミット®R細粒の投与量補正係数(アダラート®L錠の投与量を1としたときのセパミット®R細粒の投与量)として約0.5が算出された。

【結論】本研究では、ニフェジピンの膜制御型徐放性錠剤から徐放性細粒剤への剤形変更を想定し、両剤形間の体内動態特性の変化を考慮した投与設計の構築に成功した。本研究は、同一用量での定性的剤形変更の危険性を示すものであり、剤形間の体内動態特性の変化を組み入れた合理的薬物療法の確立に直結するものである。

連絡先：中 正美 mhaba@cis.ac.jp

千葉科学大学薬学部薬学科

Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Chiba Institute of Science

(2018年9月14日受付, 2018年11月28日受理)

1. 序論

薬効の持続と副作用の軽減、コンプライアンスの向上、嚥下能力の低下等の身体的要因へ対応するため、剤形変更は臨床現場において頻繁に遭遇する。ただ、剤形変更は投与量のみを基準としてなされている場合が多く、剤形間の体内動態特性の変化により生じる生物学的非同等性を考慮されていないのが現状であり、これらの定性的な剤形変更は重大な医療事故を生じる潜在的危険性を含んでいる。したがって、剤形変更時の投与設計や剤形変更後の薬効や副作用のモニタリングは今後重要視される薬剤師の職責であり、剤形変更時に合理的薬物療法を確立していくためには、剤形間の体内動態特性変化を考慮した投与設計を提供することが要求される。特に、より厳密な血中濃度制御による薬効の持続と副作用の軽減を目的とした経口徐放性製剤からの変更は、徐放錠の有する体内動態の特殊性から剤形変更時には特に注意を要する。

経口徐放性製剤は、作用の持続、副作用の軽減、コンプライアンスの向上等の他の剤形には認められない製剤学的利点を有する¹⁾ことから近年臨床的使用頻度が高くなってきており、剤形変更時の優先的選択候補となる。一方、経口徐放性製剤は、膜制御方式や高分子マトリックス方式による放出制御型製剤のため血漿中濃度にflip-flop現象が生じたり、さらに速放性と徐放性製剤の組み合わせや有核構造等の複雑な構造的要因から血漿中濃度ピークに二相性が認められることもあるため、体内動態の速度論的解析が難解になる欠点を有している¹⁾。医薬品添付文書やインタビューフォームに記載されている経口徐放性製剤の体内動態論的情報は、モデル非依存パラメータが列挙されているのみで、薬剤師は剤形間の体内動態特性変化を考慮した投与設計を提供できていないのが現状である。本研究はニフェジピンの徐放性錠剤から徐放性細粒への変更を想定し、添付文書に記載されている血漿中濃度を数学的モデルにより解析し、剤形間の体内動態特性変化を考慮した投与設計を提供することを目的とする。なお、本研究はアドバンスト病院・薬局実務実習の一環としておこなわれた。

2. 実験方法

2. 1 残差法による薬物速度論的パラメータの算出

セパミット[®]R細粒添付文書²⁾とアダラート[®]L錠添付文書³⁾に掲載されている血漿中濃度経時変化を読み取った。これらの血漿中濃度の非線形最小2乗法プログラム⁴⁾による解析では吸収相のデータポイント数が少ないため両者ともに収束しなかったため、1次吸収のあるone-compartment modelを仮定し((1)式)、残差法により薬物速度論的パラメータを算出した。

$$C_p = \frac{FDk_a}{V_d(k_a - k_{el})}(e^{-k_{el}t} - e^{-k_a t}) \quad (1)$$

$$C_{ter} = \frac{FDk_a}{V_d(k_a - k_{el})}e^{-k_{el}t} \quad (2)$$

$$C_r = \frac{FDk_a}{V_d(k_a - k_{el})}e^{-k_a t} \quad (3)$$

F はバイオアベイラビリティを、 D は投与量を、 V_d は分布容積を、 k_{el} は消失速度定数を、 k_a は吸収速度定数を、 t は時間を表す。セパミット[®]R細粒10mgとアダラート[®]L錠10mgを単回経口投与後の終末相血漿中濃度(C_{ter})の自然対数値を直線回帰し、(2)式に基づき傾きから k_{el} を、Y切片から $FDk_a / (V_d(k_a - k_{el}))$ を算出した。0~2時間までの(2)式の内挿値から0~2時間までの血漿中濃度(C_p)の実測値を差し引くことにより算出した残差値(C_r)の自然対数値を直線回帰し、傾きから k_a を算出した。

2. 2 反復経口投与時の血漿中濃度のシミュレーション

セパミット[®]R細粒とアダラート[®]L錠経口反復投与後のニフェジピン血漿中濃度(C_p)は(4)式で表される。

$$C_p = \frac{FDk_a}{V_d(k_a - k_{el})} \left(\frac{1 - e^{nk_{el}\tau}}{1 - e^{k_{el}\tau}} e^{-k_{el}t} - \frac{1 - e^{nk_a\tau}}{1 - e^{k_a\tau}} e^{-k_a t} \right) \quad (4)$$

ここで、 τ は投与間隔(12hr)を、 n は投与回数を表す(他は(1)~(3)式と同様)。本論文では表計算ソフトを用い、(1)式に基づき重ね合わせの原理を利用し、反復投与時のニフェジピン血漿中濃度をシミュレーションした。

3. 結果および考察

3. 1 残差法による薬物速度論的パラメータの算出

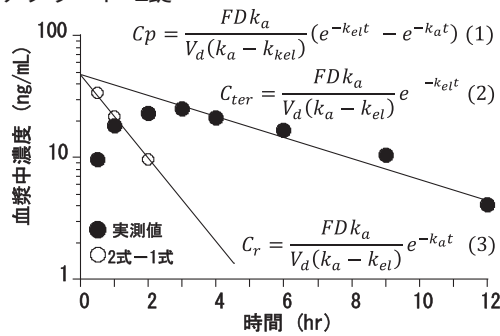
セパミット[®]R細粒とアダラート[®]L錠はニフェジピンの経口徐放性製剤であり、flip-flop現象を考慮した血漿中濃度解析が要求される。flip-flop現象による吸収速度定数(k_a)と消失速度定数(k_{el})の算出時における入れ違いを防ぐための合理的手法として、経口投与後および静脈内投与後の血漿中濃度の非線形最小2乗法による同時あてはめを用いるべきであるが、適切な静脈内投与後の血漿中濃度が報告されていないため、本研究ではニフェジピンの軟カプセル製剤(アダラート[®]カプセル)投与後の血漿中濃度データと比較することによりflip-flop現象の有無を判断し速度論的解析をおこなった。

血漿中濃度時間推移に1次吸収のあるone-compartment modelを当てはめ非線形最小2乗法による解析を試みたが収束しなかったため薬物速度論的パラメータを残差法により算出した。セパミット[®]R細粒およびアダラート[®]L錠を経口投与後4~12hrまでには一相性の減衰が認められ、血漿中濃度の自然対数値の傾きは

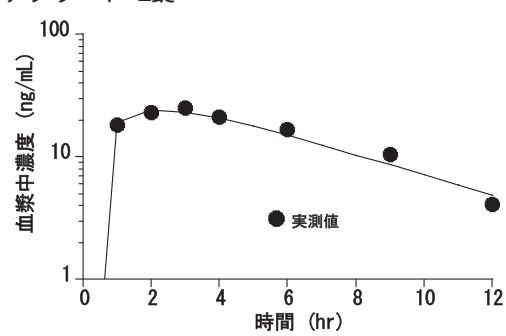
0.278hr⁻¹ (半減期: 2.5hr) および 0.191hr⁻¹ (半減期: 3.62hr) と算出された (図 1)。これらの半減期は、吸収過程が速く終末相が消失相を反映していると考えられるアダラート®カプセル投与後の血漿中濃度のβ相の半減期 (2.61 ~ 4.65 hr)⁵⁾ と同程度であることから、セパミット®R細粒およびアダラート®L錠を投与後のニフェジピンの血漿中濃度には flip-flop 現象が生じている可能性は低く、終末相のニフェジピン血漿中濃度は消失相を反映

していると推察された。したがって、flip-flop 現象は考慮せず解析した結果、セパミット®R細粒およびアダラート®L錠の吸収速度定数 (k_a) として 0.773 hr⁻¹ および 0.842 hr⁻¹、消失速度定数 (k_{el}) として 0.278 hr⁻¹ および 0.191 hr⁻¹、見かけの分布容積 (V_d/F) として 98.5L および 270 L が算出された (表 1)。これらの薬物速度論的パラメータを用い one-compartment model に基づきシミュレートされたセパミット®R細粒およびアダラート®

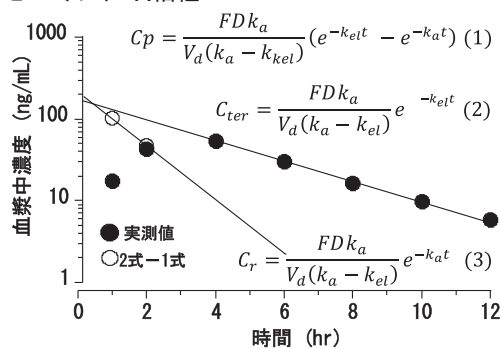
i) アダラート®L錠



i) アダラート®L錠



ii) セパミット®R細粒



ii) セパミット®R細粒

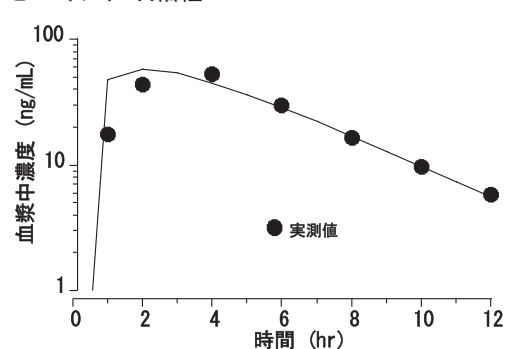


図1 ニフェジピン徐放性製剤の薬物速度論的パラメータの算出 (残差法)

一次吸収のあるone-compartment modelを仮定; ニフェジピン投与量, 10 mg (経口投与)。

図2 ニフェジピン徐放性製剤を単回経口投与後の血漿中濃度推移

表1の薬物速度論的パラメータに基づき一次吸収のあるone-compartment modelを仮定しニフェジピン血漿中濃度をシミュレーション; ニフェジピン投与量, 10 mg

表1 ニフェジピン経口徐放性製剤の薬物速度論的パラメータ

	k_a (hr ⁻¹)	k_{el} (hr ⁻¹)	V_d / F (L)	CL_{app} (L/hr)
セパミット®R 細粒	0.773	0.278	98.5	27.4
アダラート®L 錠	0.842	0.191	270	51.6
比 ¹⁾	0.918	1.46	0.365	0.484

セパミット®R細粒とアダラート®L錠を10mg経口投与後のニフェジピン血漿中濃度を一次吸収のあるone-compartment modelを仮定し残差法により算出; k_a , 吸収速度定数; k_{el} , 消失速度定数; F , バイオアベイラビリティ; V_d , 分布容積; CL_{app} , 見かけの全身クリアランス ($k_{el} \times V_d / F$)。

1) アダラート®L錠の値に対するセパミット®R細粒の値の比。

L錠経口投与後のニフェジピン血漿中濃度は実測値とよく一致しており（図2）、これらの結果は残差法により算出された薬物速度論的パラメータの妥当性を示すものである。

3. 2 ニフェジピン経口徐放性製剤の生物学的同等性の検証

残差法により算出したセパミット®R細粒投与後のニフェジピンの見かけの全身クリアランス (CL_{app}) 値 (27.4L/hr) は、アダラート®L錠の見かけの全身クリアランス (CL_{app}) 値 (51.6L/hr) の約1/2となった（表1）。また、セパミット®R細粒の消失速度定数 (k_{el}) 値 (0.278hr^{-1}) は、アダラート®L錠の消失速度定数 (k_{el}) 値 (0.191hr^{-1}) の1.46倍程度であり大きな差異は認められなかった。一方、セパミット®R細粒の見かけの分布容積 (V_d/F) 値 (98.5L) は、アダラート®L錠の見かけの分布容積 (V_d/F) 値 (270L) の約1/3への大きな低下が認められ、セパミット®R細粒の全身クリアランス (CL_{app}) 値の低下は、消失速度定数 (k_{el}) の上昇を打ち消す、見かけの分布容積 (V_d/F) 値の低下によるものと推察された。吸収後のニフェジピン体内動態特性は同一であること、すなわち消失速度定数 (k_{el}) と分布容積 (V_d) 値は剤形によらず一定であることと、見かけの全身クリアランス (CL_{app}) 値が消失速度定数 (k_{el}) 値と見かけの分布容積 (V_d/F) 値の積で表されることを考慮すると、セパミット®R細粒における見かけの全身クリアランス (CL_{app}) 値の大きな減少はバイオアベイラビリティ (F) 値の上昇によると考えられる。バイオアベイラビリティ (F) 値の上昇原因としてアダラート®L錠からのニフェジピンの放出がニフェジピンの微粉化により制御され³⁾ 小腸の広範囲で吸収されるのに対して、セパミット®R細粒からのニフェジピンの放出は腸溶性被膜によって制御されている²⁾ ことから、セパミット®R細粒からのニフェジピンの溶出速度がよりはやく、かつ小腸上部での吸収が生じたことが一因と推察される。

本研究における薬物速度論的解析結果は、平均的数値のみの議論で統計的確認は得られていない。ただし、セパミット®R細粒添付文書に記載されている唯一のモデル非依存的パラメータであるセパミット®R細粒10mg投与後のニフェジピン最高血漿中濃度 ($52.6 \pm 14.8\text{ng/mL}$, 平均値 \pm 標準偏差, $n=20$)²⁾ は、アダラート®L錠10mg投与後の最高血漿中濃度 ($26.1 \pm 2.2\text{ng/mL}$, 平均値 \pm 標準偏差, $n=6$)³⁾ より約2倍有意に高くなっている（対応のない t 検定, $p < 0.01$ ）。この最高血漿中濃度に認められた約2倍の有意な上昇は、表1の薬物速度論的パラメータから算出された理論値（2.4倍）と同等であり、かつ最高血漿中濃度に認められた約2倍の有意な上昇は、セパミット®R細粒における見かけの全身クリアランス (CL_{app}) 値の1/2の減少程度（表1）によく対応し

ている。これらの結果は、本研究における薬物速度論的解析結果の統計的妥当性を支持するものである。

3. 3 剤形変更時の投与設計

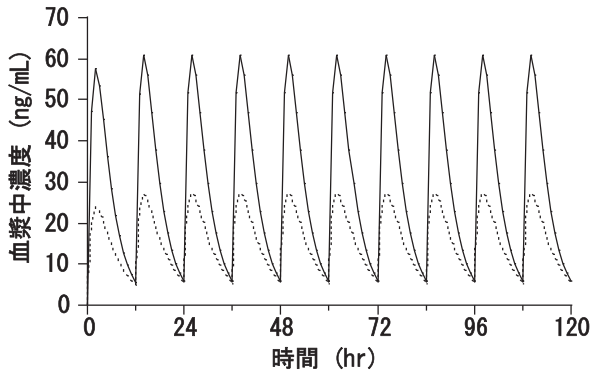
3. 2 ニフェジピン経口徐放性製剤の生物学的同等性の検証から、アダラート®L錠からセパミット®R細粒への投与量のみを基準とした定性的剤形変更は、バイオアベイラビリティ (F 値) の上昇を主要因とした血漿中ニフェジピン濃度の上昇を生じ、過剰な薬理学的応答や副作用を生じる危険性が高く、投与計画の適正化を図る必要がある。投与計画の適正化を図る手段として、投与量と投与間隔の調整が考えられる。本研究では、投与間隔を12時間に固定し、投与量を減量することにより投与計画の適正化を試みた。

アダラート®L錠10mgを1日2回反復経口投与時と同等な血漿中濃度が得られるセパミット®R細粒の投与量を探索するため、セパミット®R細粒の投与量を変え血漿中濃度をシミュレーションした（図3）。アダラート®L錠10mgを反復経口投与後の定常状態最高血漿中濃度 ($C_{max,ss}$, 27.4ng/mL)、あるいは定常状態最低血漿中濃度 ($C_{min,ss}$, 5.38ng/mL) に対するセパミット®R細粒投与後の定常状態最高血漿中濃度 ($C_{max,ss}$)、あるいは定常状態最低血漿中濃度 ($C_{min,ss}$) の比を、 $C_{max,ss}$ 比あるいは $C_{min,ss}$ 比とした。また投与計画の最適化指標として、 $C_{max,ss}$ 比が0.8以上、1.2以下を仮定した。

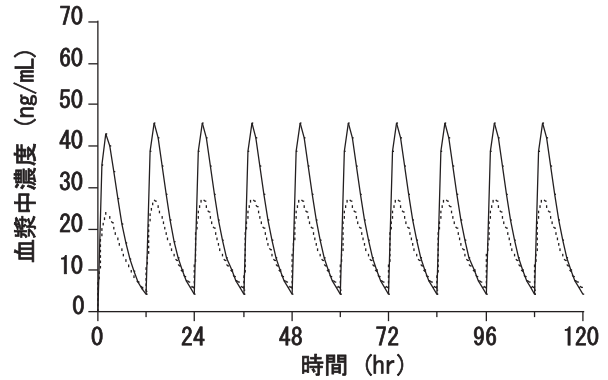
$C_{max,ss}$ 比が0.8~1.2の範囲内となる投与量補正係数（アダラート®L錠の投与量を1としたときの、セパミット®R顆粒の投与量）として、0.463~0.695が算出された（図4）。投与量補正係数（0.463~0.695）に対応する $C_{min,ss}$ 比は、1.59~2.39（血漿中濃度として 8.55ng/mL ~ 12.8ng/mL ）であり、若年健常人におけるアダラート®L錠10mg投与後の定常状態最高血漿中濃度 ($C_{max,ss}$, 27.4ng/mL) と定常状態最小血漿中濃度 ($C_{min,ss}$, 5.38ng/mL) の範囲内であった。臨床的便宜性を考慮すると、セパミット®R細粒の投与量補正係数を0.5とした投与計画により、体内動態論的観点からはアダラート®L錠とほぼ同等な降圧効果が得られると推察される。

セパミット®R細粒およびアダラート®L錠添付文書の本態性高血圧症に関する用法・用量の項目には、成人にはニフェジピンとして1回10~20mgを1日2回食後経口投与すると同一の内容が記載されている。用法・用量のみに基づくアダラート®L錠からセパミット®R細粒への定性的剤形変更はニフェジピン血漿中濃度の上昇を生じ、特に高齢者では過度の血圧低下による転倒等重大な医療事故を生じる潜在的危険性を有している。したがって、剤形変更時には剤形間の体内動態特性変化を組み入れた投与設計を構築、提供することが要求される。

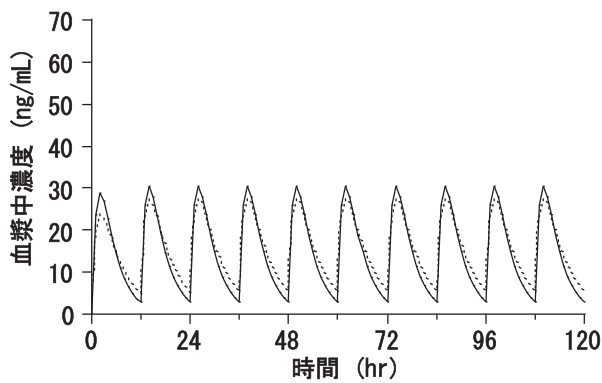
i) 投与量補正係数 (1.0)



ii) 投与量補正係数 (0.75)



iv) 投与量補正係数 (0.5)



iv) 投与量補正係数 (0.25)

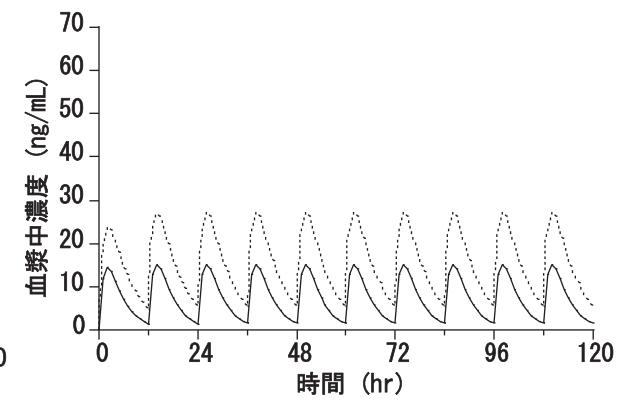


図3 ニフェジピン徐放性製剤を反復経口投与後のニフェジピン血漿中濃度推移

表1の薬物速度論的パラメータに基づきニフェジピン血漿中濃度をシミュレーション。破線, アダラート®L錠 10mg (1日2回); 実線, セバミット®細粒 (1日2回)。投与量補正係数, アダラート®L錠の投与量を1としたときのセバミット®R細粒の投与量。

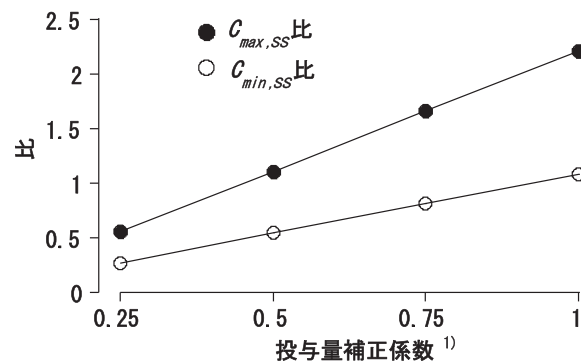


図4 $C_{max,ss}$ 比²⁾あるいは $C_{min,ss}$ 比³⁾と投与量補正係数の関係

- 1) アダラート®L錠の投与量を1としたときのセバミット®R細粒の投与量。
- 2) アダラート®L錠を反復経口投与後の定常状態最高血漿中濃度に対するセバミット®R細粒の定常状態最高血漿中濃度の比。
- 3) アダラート®L錠を反復経口投与後の定常状態最低血漿中濃度に対するセバミット®R細粒の定常状態最低血漿中濃度の比。

4. 結論

本研究では、ニフェジピンの膜制御型徐放性錠剤から徐放性細粒剤への剤形変更を想定し、両剤形間の生物学的非同等性の要因を薬物速度論的に解明し、体内動態特性の変化を組み入れた投与設計の構築に成功した。本研究は投与量のみを基準とした定性的剤形変更の危険性を示すものであり、剤形間の体内動態特性の変化を組み入れた合理的薬物療法の確立に直結するものである。

参考文献

- 1) 山本 昌、岡本 浩一、尾関 哲也、製剤学 改訂第7版、南江堂、435-440(2017)
- 2) セパミット®R 細粒 2%添付文書、日本ジェネリック株式会社 (2016年11月改訂(第2版))
- 3) アダラート®L 錠 10mg 添付文書、バイエル薬品株式会社 (2011年6月改訂(第12版))
- 4) Yamaoka K., Tanigawara Y., Nakagawa T., Uno T., J. Pharmaco-Dyn., 4, 879-885(1981).
- 5) Ohashi K., Tateishi T., Sudo T., Sakamoto K., Toyosaki N., Hosoda S., Toyo-oka T., Sugimoto K., Kumagai Y., Ebihara A., J. Cardiovasc. Pharmacol., 15, 96-101(1990).