

PPI投与による 低胃酸被験者を模した臨床試験条件の構築

ジェネリック製薬協会 製剤研究会
東和薬品株式会社 研究開発本部
立木 秀尚

医薬品品質フォーラム 第10回シンポジウム
(2013.1.15、東京都)

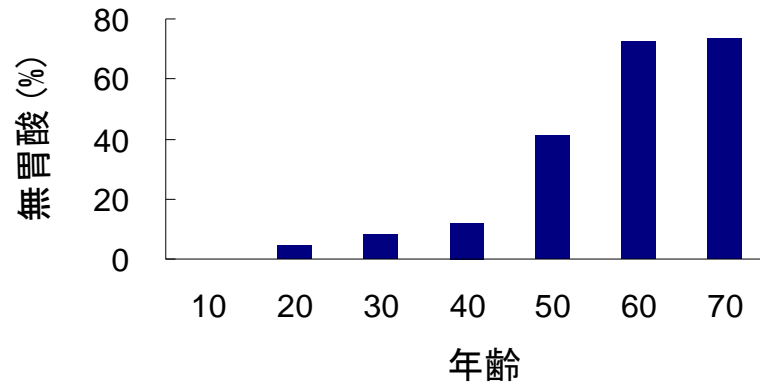


概要

- 背景:低胃酸被験者について
- 経緯:低胃酸被験者でのBE試験
- 事例紹介:PPI投与による低胃酸モデル構築
 - ・ 研究概要
 - ・ 実施内容
 - ・ 試験結果
 - ・ ワーキンググループでの議論
 - ・ 課題

背景: 低胃酸被験者について (1/2)

日本には低胃酸の人が多い



年齢層別の無胃酸患者数

M. Morihara *et al.*,

Biol. Pharm. Bull., 24, 313 (2001).

より改変

背景: 低胃酸被験者について (2/2)

正常胃酸と低胃酸の被験者群で投与製剤の

バイオアベイラビリティの差が異なる場合がある

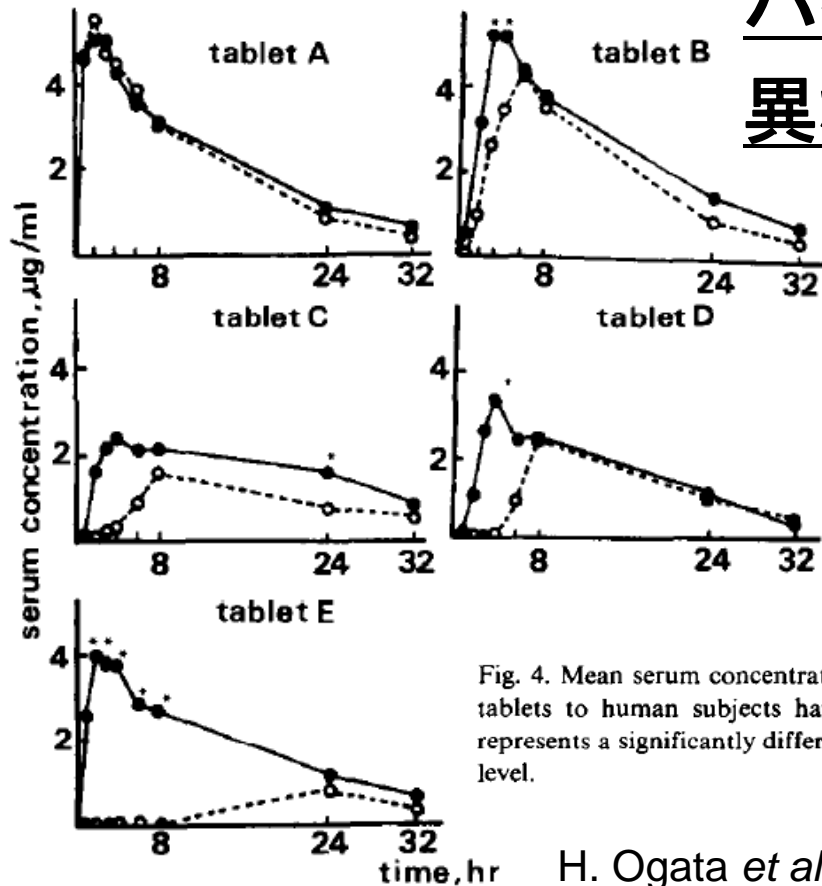


Fig. 4. Mean serum concentration of metronidazole after oral administration of metronidazole (250 mg) tablets to human subjects having high gastric acidity (●) and low gastric acidity (○). The asterisk represents a significantly different serum level of the high acidity group from the low acidity group serum level.

H. Ogata *et al.*, *Int. J. Pharm.*, 23, 277 (1985).

経緯：低胃酸被験者でのBE試験（1/6）

第10回医薬品品質フォーラムシンポジウム
生物学的同等性試験ガイドラインの改訂に向けて
- 医薬品品質フォーラム溶出試験WG での議論から -

生物学的同等性試験ガイドラインの 溶出試験における個々の課題（2）

武田薬品工業 製剤技術研究所

大河内 一宏

経緯：低胃酸被験者でのBE試験（2/6）

旧ガイドライン

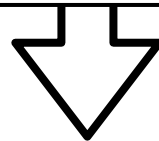
...溶出試験によりpH 6.8付近（ただし、塩基性薬物はpH 3.0-6.8）の試験液で、標準製剤と試験製剤の溶出率の間に「特異的に著しい差」が認められる場合には、**低胃酸の被験者で試験**する。

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について
(薬食審査発第1124004号 H18.11.24).

経緯：低胃酸被験者でのBE試験 (3 / 6)

旧ガイドライン

...溶出試験によりpH 6.8付近(ただし、塩基性薬物はpH 3.0-6.8)の試験液で、標準製剤と試験製剤の溶出率の間に「特異的に著しい差」が認められる場合には、低胃酸の被験者で試験する。



実施上の問題点

被験者候補は若者が多く、低胃酸の割合が少ないため、低胃酸の被験者を十分集めるのは困難

→ **低胃酸の被験者でのBE試験実施は困難**

経緯：低胃酸被験者でのBE試験（4/6）

改正ガイドライン

...溶出試験によりpH 6.8付近（ただし、塩基性薬物はpH 3.0-6.8）の試験液で、標準製剤と試験製剤の溶出率の間に「特異的に著しい差」が認められる場合には、低胃酸の被験者で試験する。

...低胃酸の被験者で試験を実施することが第一選択であるが、**健康成人を被験者とし胃酸分泌抑制剤を併用するなどの試験を実施することも妥当と考えられる。**

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン、同Q&A
(薬食審査発0229第10号 H24.2.29、事務連絡 H24.2.29)。

経緯：低胃酸被験者でのBE試験 (5/6)

改正ガイドラインの問題点

BE試験のために標準化された
胃酸分泌抑制剤の投与条件が存在しない

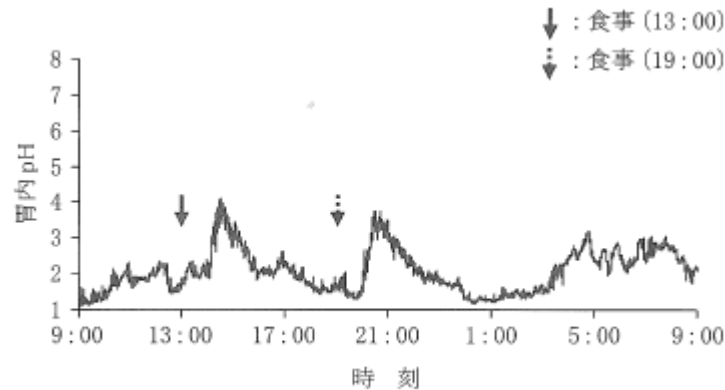


図 1 薬剤非投与時の平均 pH トレンドグラフ (n=11)

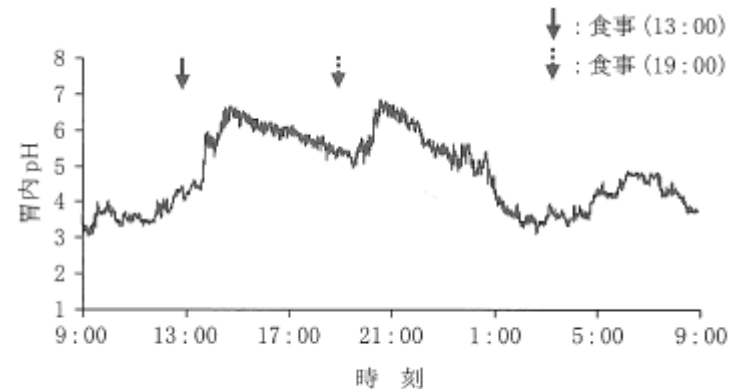


図 3 標準製剤投与時の平均 pH トレンドグラフ (n=11)

ラベプラゾールNa錠10mg「トーワ」の非投与(左)、投与(右)時の
胃内pHトレンドグラフ

1錠/日、3日間連続投与、平均値 (n=11)

高野和彦ほか：医学と薬学, 64, 561(2010).



事例紹介

PPI投与による低胃酸被験者モデル構築

PPI投与による低胃酸モデル構築 試験計画 (1/4)

臨床研究

内容: 胃酸分泌抑制剤投与条件の検討

目的: 低胃酸モデル被験者での
ヒトBE試験の標準条件を検討

低胃酸モデル被験者でのヒトBE試験に必要な条件

条件1. 胃内pHが十分に高くなる

条件2. 低胃酸状態を十分長時間保てる

PPI投与による低胃酸モデル構築 試験計画 (2/4)

条件1. 低胃酸のpH基準

...低胃酸と正常胃酸との区別は、それぞれの検査法の規定に従うか、**pH 5.5**を識別の指標とする。

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインQ&A (事務連絡 H24.2.29).

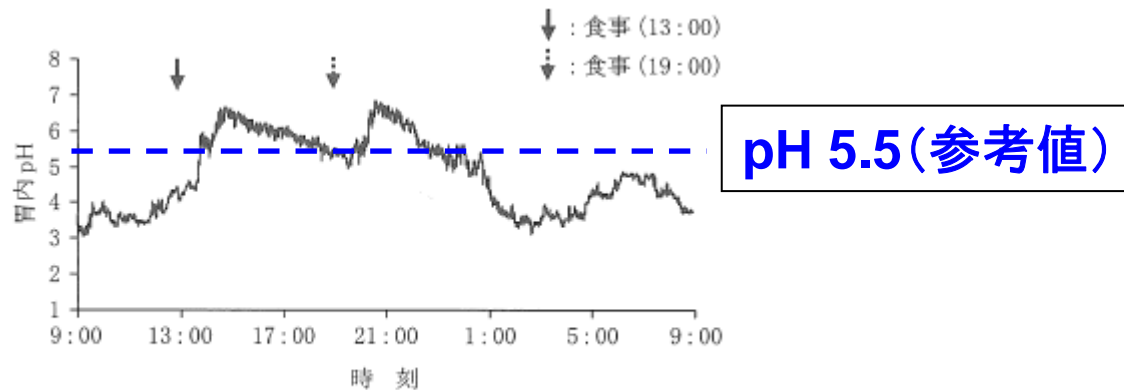


図3 標準製剤投与時の平均pHトレンドグラフ (n=11)

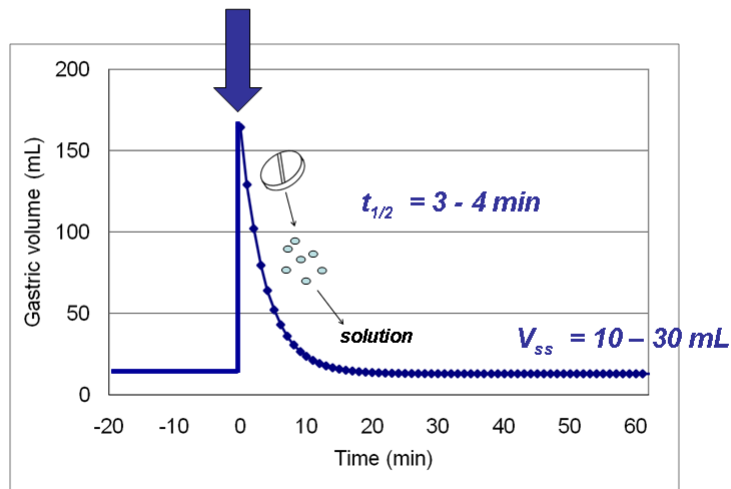
ラベプラゾールNa錠10mg「トーワ」投与時の胃内pHトレンドグラフ、平均値 (n=11) (再掲)
高野和彦ほか: 医学と薬学, 64, 561(2010).

PPI投与による低胃酸モデル構築 試験計画 (3/4)

条件2. 低胃酸状態を保つ時間

= 薬物の胃内滞留時間

Oral administration of 150 mL water (with drug)



数10分間～数時間の
低胃酸状態継続

S. Yamashita *et al.*, *Pharm. Res.*, in press (2013)

PPI投与による低胃酸モデル構築 試験計画 (4/4)

その他の条件

胃酸分泌抑制剤

ラベプラゾールナトリウム

被験者の遺伝子型

CYP2C19の遺伝子型を確認
ホモEM、ヘテロEMおよびPM

*H. pylori*の影響

抗体検査を実施

食事の影響

朝食摂取群と非摂取群の2群2期クロスオーバー

評価パラメータ

胃内pH、血中薬物濃度

PPI投与による低胃酸モデル構築 実施内容 (1/6)

臨床試験デザイン

被験者

日本人健康成人男性18名

年齢.....22 - 38歳

BMI.....19.7 - 24.9

CYP2C19...ホモEM、ヘテロEMおよびPM

(各6名ずつ、PMのみ1名脱落)

H. pylori....抗体検査陰性17名、陽性1名(ホモEM)

試験デザイン

| 群 | 例数 | I期 | 休薬 | II期 |
|---|----|-------|----|-------|
| A | 6 | 朝食摂取 | 3日 | 朝食非摂取 |
| B | 6 | 朝食非摂取 | 3日 | 朝食摂取 |

PPI投与による低胃酸モデル構築 実施内容 (2/6)

臨床試験デザイン

薬剤(胃酸分泌抑制剤)

ラベプラゾールNa錠20mg「トーフ」(東和薬品)

無投与(コントロール)

PPI投与(2回投与)

1回目 前夜の夕食後、2回目 早朝

各1錠投与(服用水150 mL)

1、2回目の投与間は絶食

胃内pHモニタリング

投与前後の24時間、継時的に胃内pHを計測

血中ラベプラゾール濃度測定(採血時点)

投与前, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 8および10時間目

LC/MS/MS法

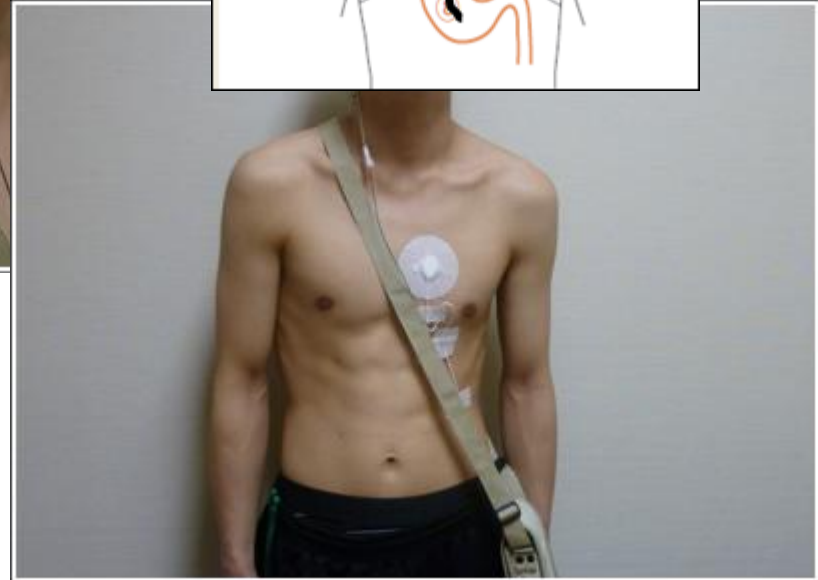
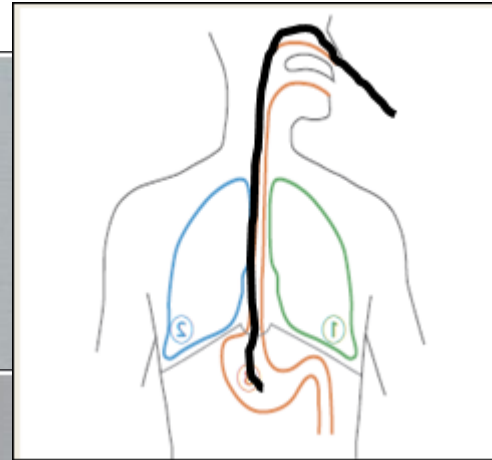
PPI投与による低胃酸モデル構築 実施内容 (3 / 6)

試験スケジュール

| | 第Ⅱ期 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------|---------------|-------|-----|------|------|-------|------|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|
| | -1日目 (入所日) | | 1日目 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | -13時間 | -11時間 | 投与前 | 0時間 | 1時間 | 1.5時間 | 2時間 | 2.5時間 | 3時間 | 3.5時間 | 4時間 | 4.5時間 | 5時間 | 6時間 | 7時間 | 8時間 | 10時間 | 11時間 | |
| | 17:00 | 19:00 | | 6:00 | 7:00 | 7:30 | 8:00 | 8:30 | 9:00 | 9:30 | 10:00 | 10:30 | 11:00 | 12:00 | 13:00 | 14:00 | 16:00 | 17:00 | |
| 同意取得 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 試験薬投与 | | ○※4 | | ○ | | | | | | | | | | | | | | | |
| 被験者背景 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 身長・体重 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 医師の診察 | ○※3 | | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | ○※3 |
| 体温(腋窩) | ○※3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○※3 |
| 血圧及び脈拍数(臥位) | ○※3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○※3 |
| 標準12誘導心電図 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 臨床検査(血液・生化・尿) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○※3 |
| 胃内pHモニタリング | ←—————→ | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 薬物動態(採血) | | | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | |
| 遺伝子検査(CYP2C19) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 免疫検査 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 食事 | | ○ | | | | | | ○※3 | | | | | | | | ○ | | | |

PPI投与による低胃酸モデル構築 実施内容 (4/6)

胃内pH測定



小型pH測定装置

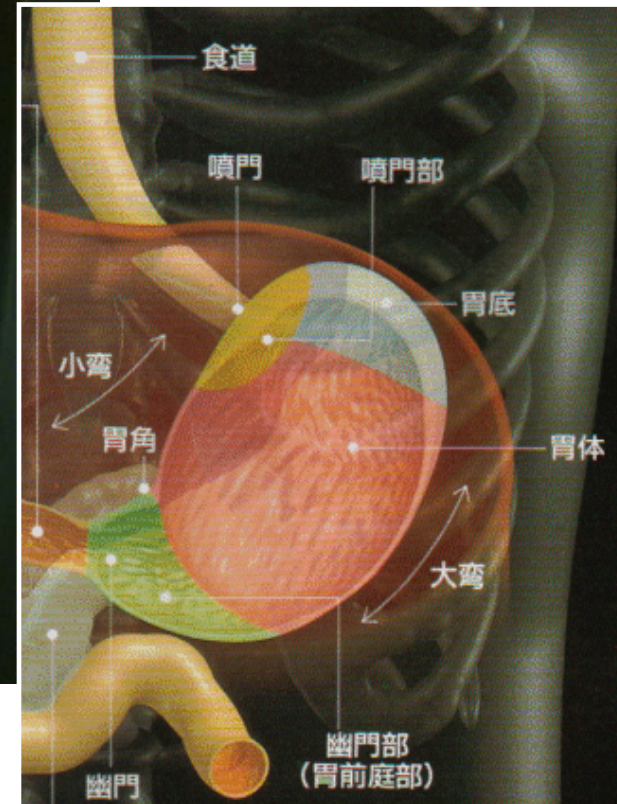
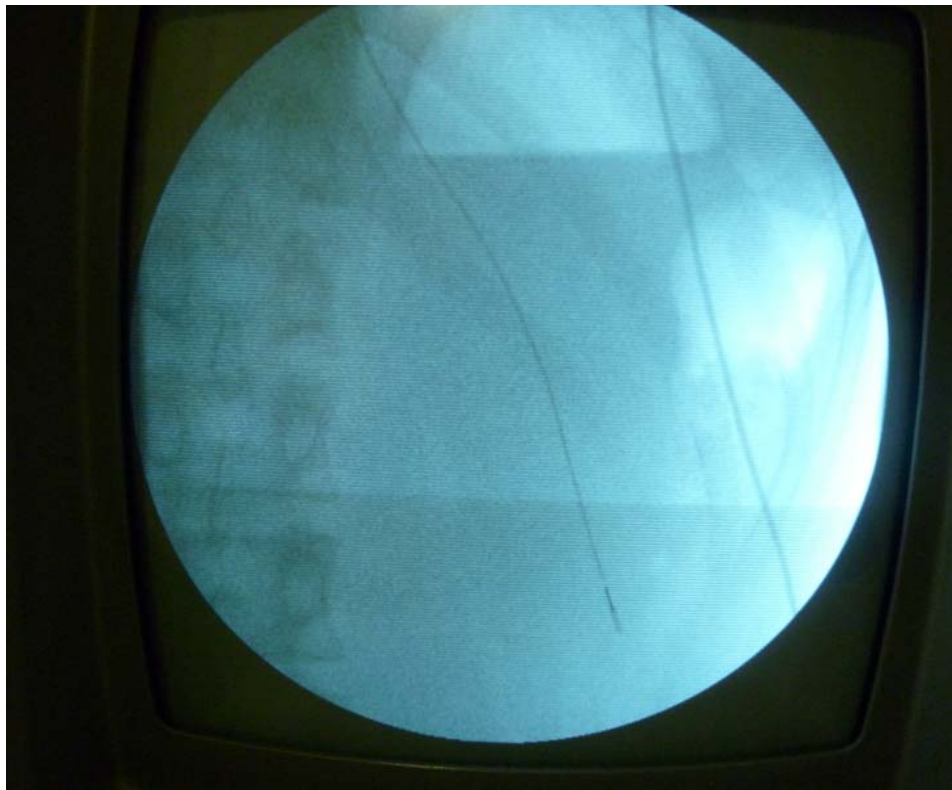
PH-101ZG

(ケミカル機器)

- 経鼻で胃内に電極を留置
- 試験中は電極を固定
- 臥位を避けた(就寝中以外)

PPI投与による低胃酸モデル構築 実施内容 (5/6)

胃内pH測定



胃体部に留置したpH電極は
X線透視により位置を確認

PPI投与による低胃酸モデル構築 実施内容 (6/6)

実施条件

実施施設

臨床試験: (医)相生会 博多クリニック

LC/MS/MS分析: 東和薬品(株) 製剤研究所

倫理的配慮

本試験は、臨床研究に関する倫理指針(平成15年7月30日、平成20年7月31日全部改正、厚生労働省)、ヘルシンキ宣言(1964年6月採択、2008年10月ソウル総会で最新修正、世界医師会)に従い実施された。

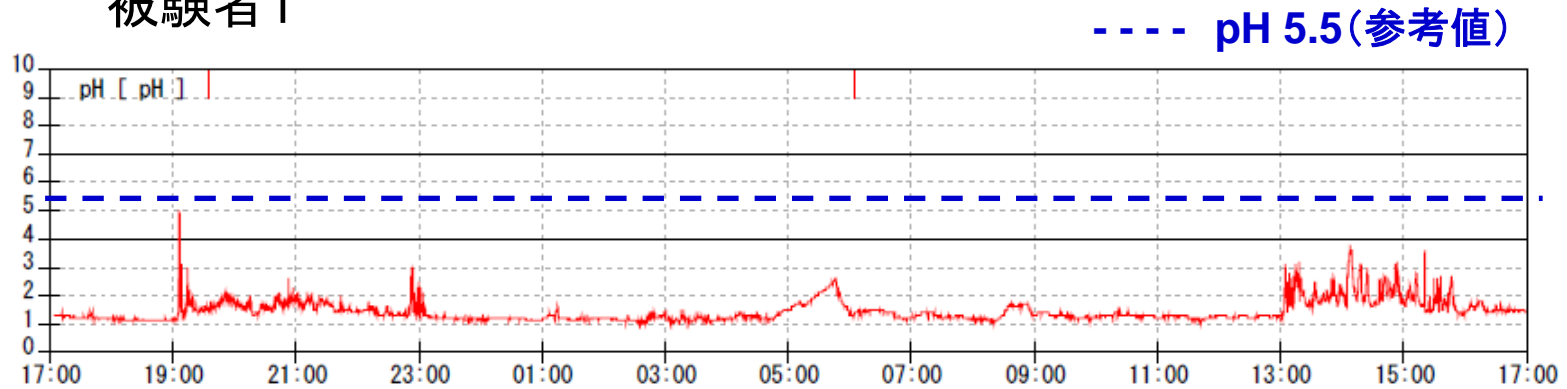
九州臨床薬理クリニック 臨床試験審査委員会にて、試験実施の適否について審査され、承認を得た。

PPI投与による低胃酸モデル構築 試験結果 (1/15)

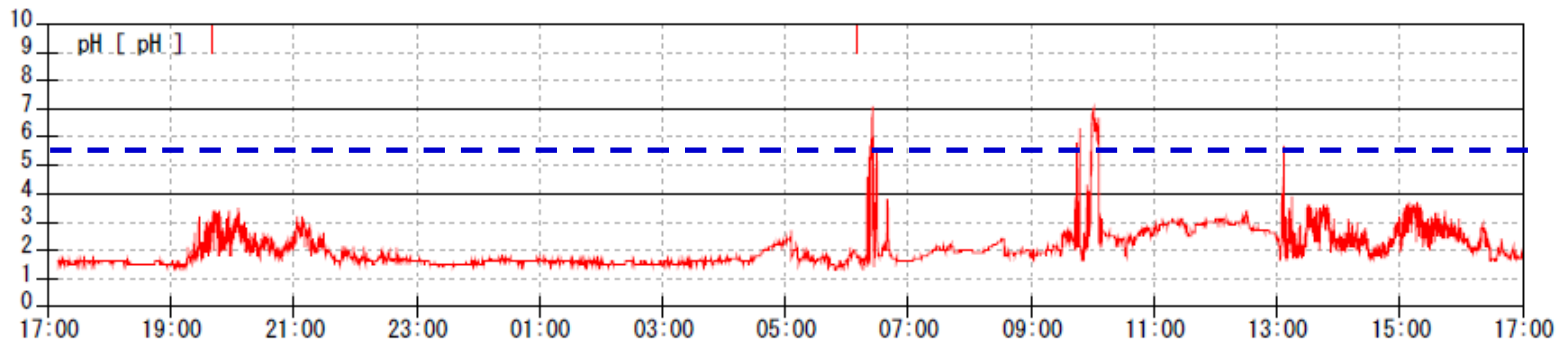
コントロール(PPI非投与)

PM

被験者1



被験者2



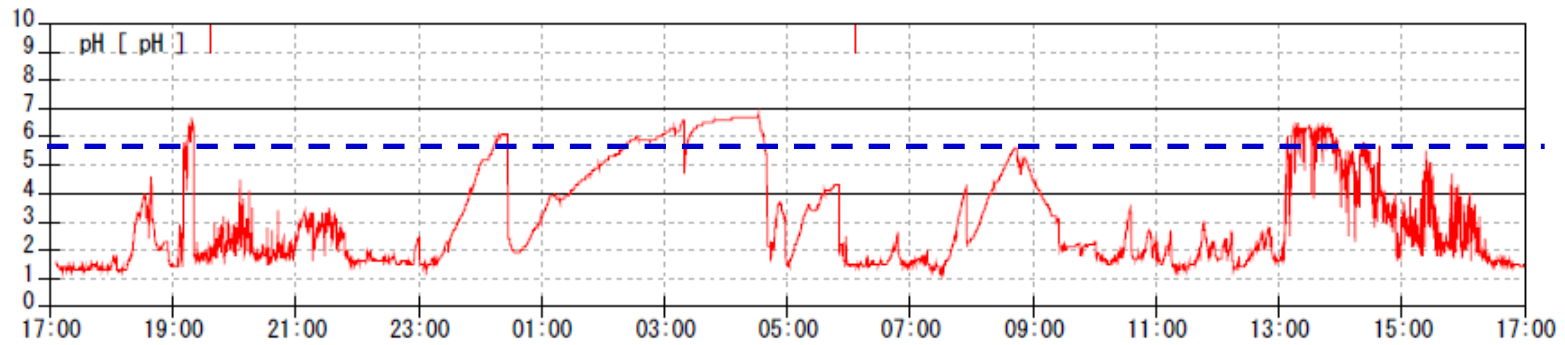
PPI投与による低胃酸モデル構築 試験結果 (2/15)

コントロール(PPI非投与)

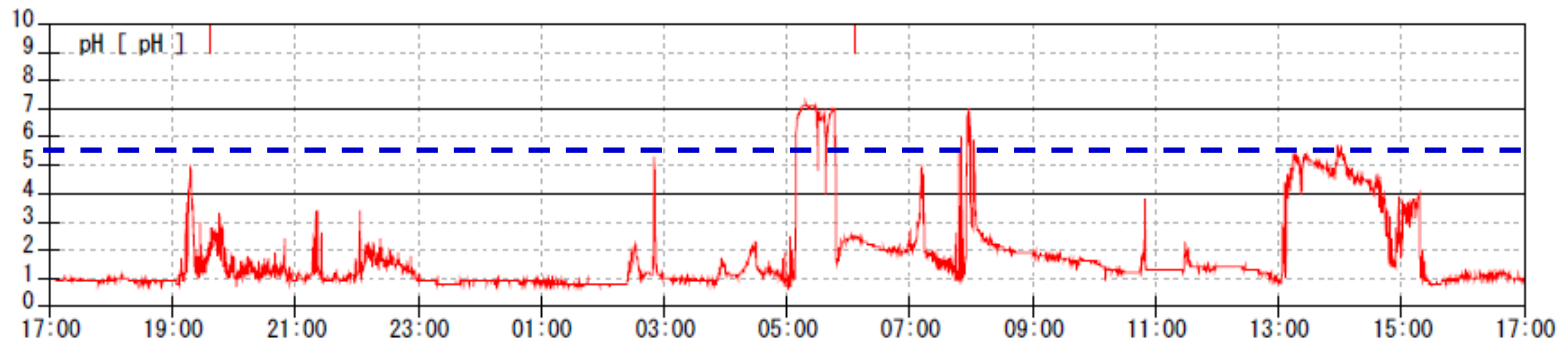
ヘテロEM

被験者3

---- pH 5.5(参考値)



被験者4



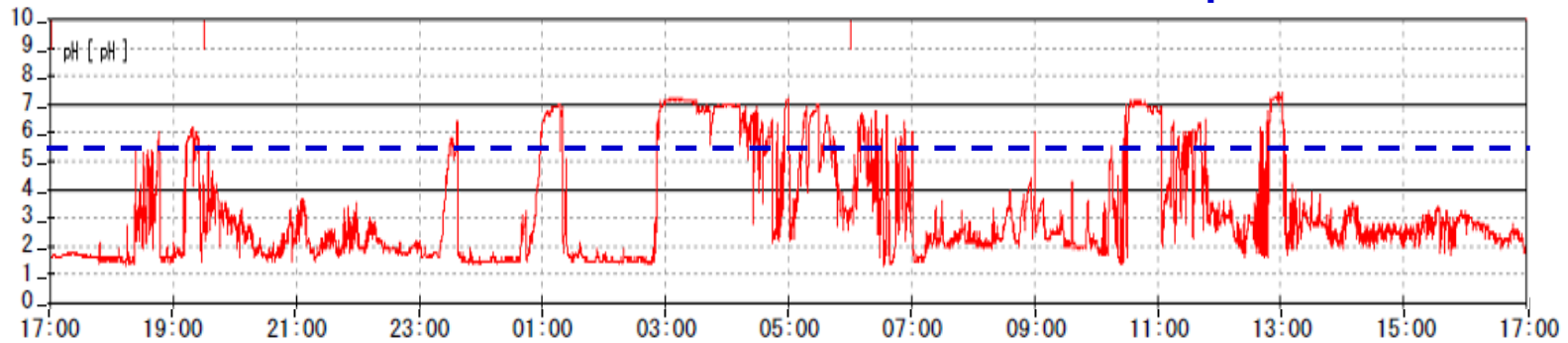
PPI投与による低胃酸モデル構築 試験結果 (3/15)

コントロール(PPI非投与)

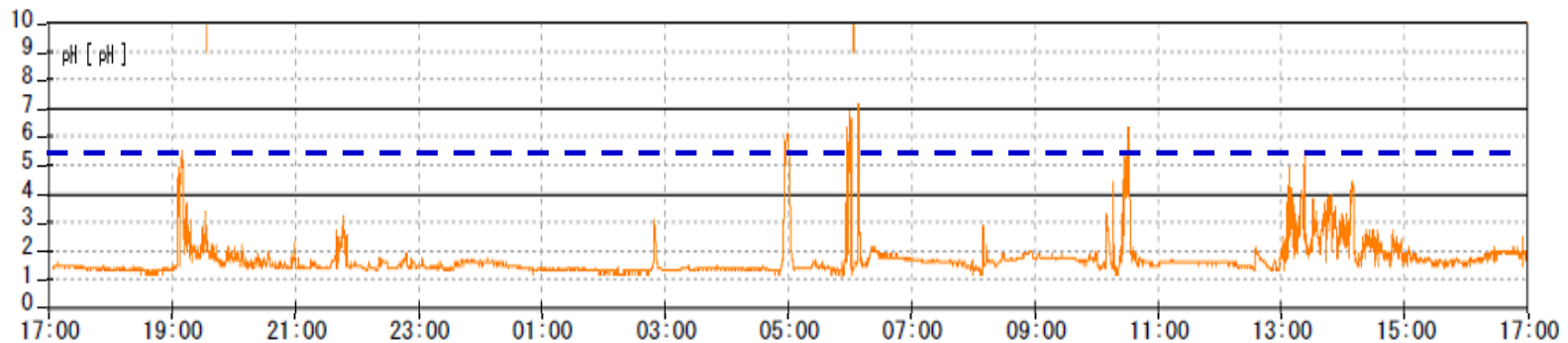
ホモEM

被験者5 (*H. pylori* 抗体陽性)

---- pH 5.5(参考値)



被験者6



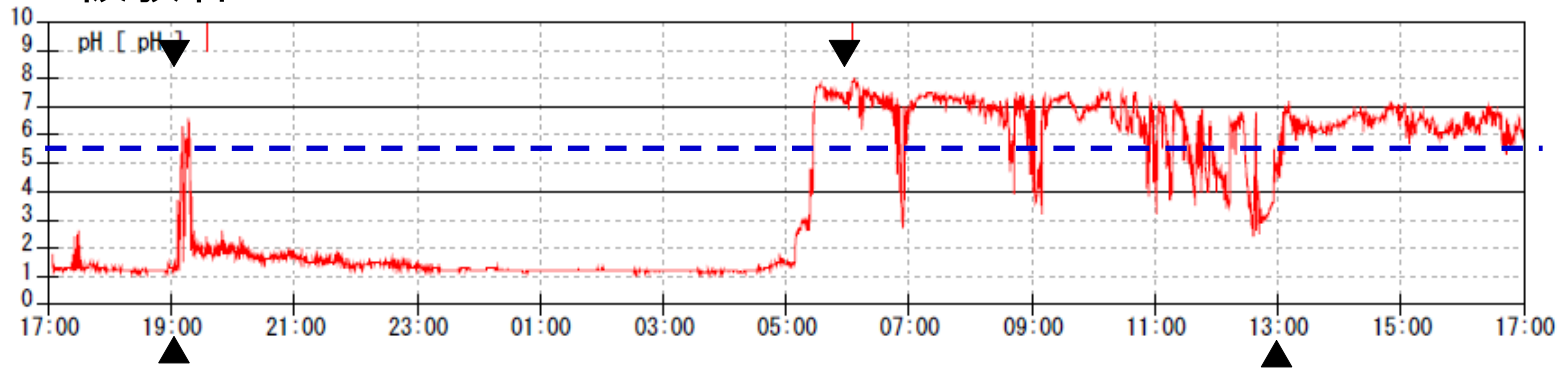
PPI投与による低胃酸モデル構築 試験結果 (4/15)

朝食非摂取(絶食投与)

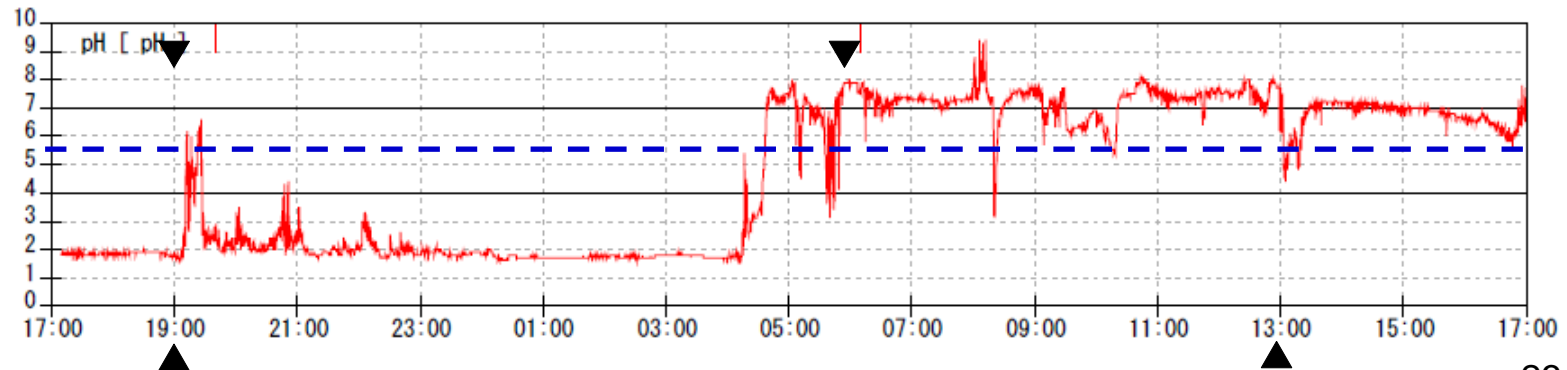
PM

- ▼ PPI投与
- ▲ 食事
- pH 5.5(参考値)

被験者1



被験者2

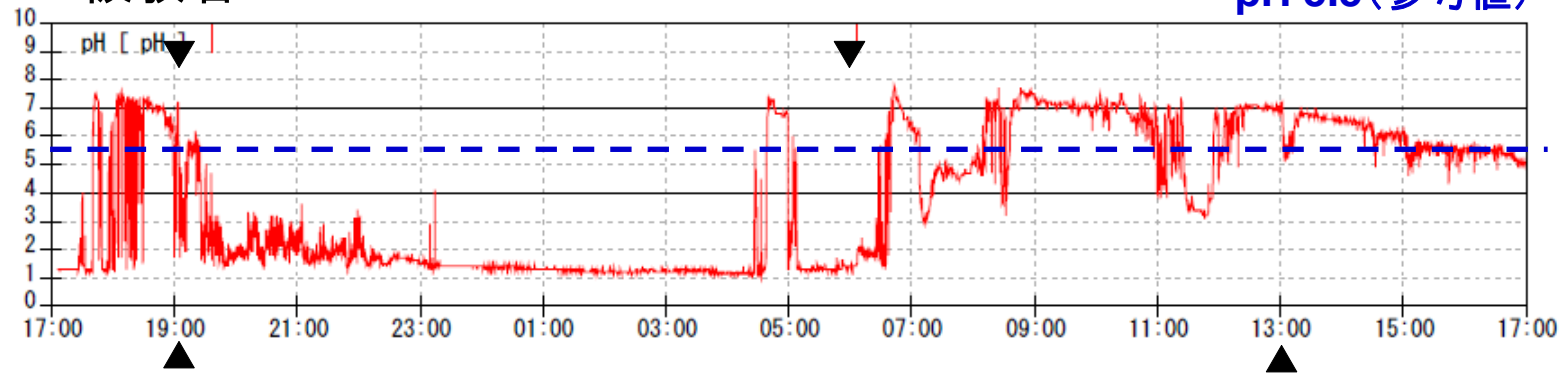


PPI投与による低胃酸モデル構築 試験結果 (5/15)

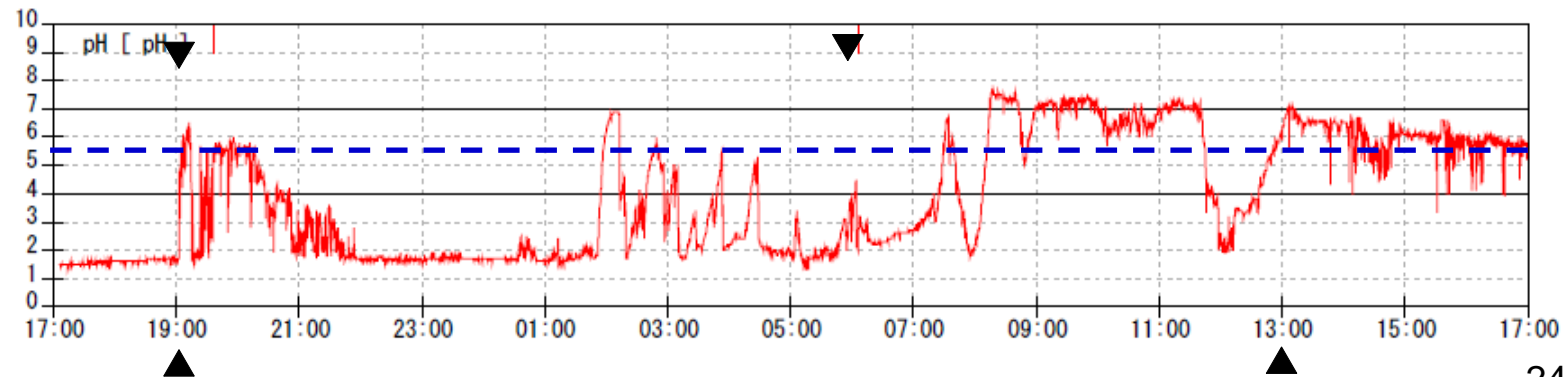
朝食非摂取(絶食投与)

ヘテロEM

被験者3



被験者4



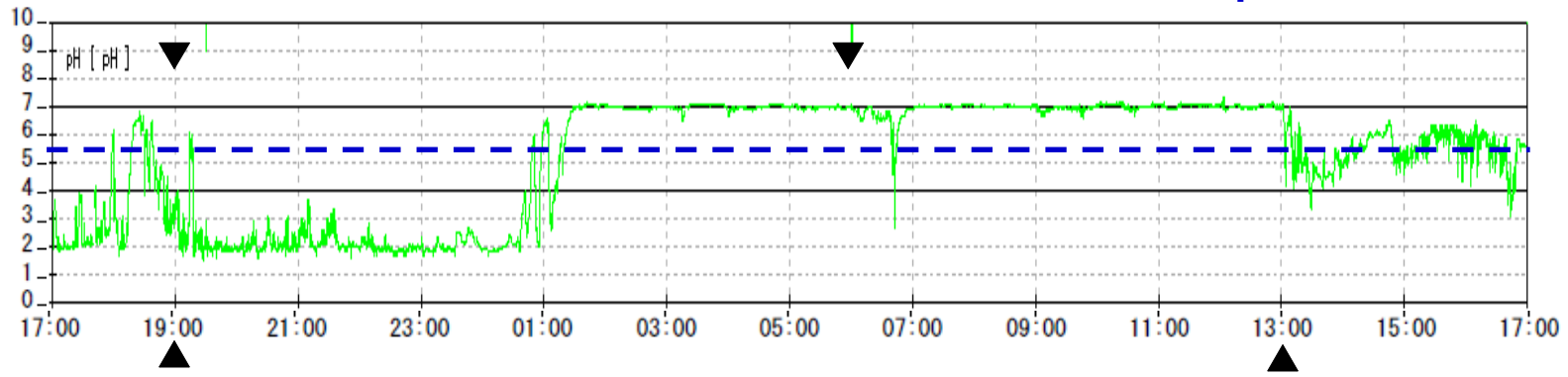
PPI投与による低胃酸モデル構築 試験結果 (6/15)

朝食非摂取(絶食投与)

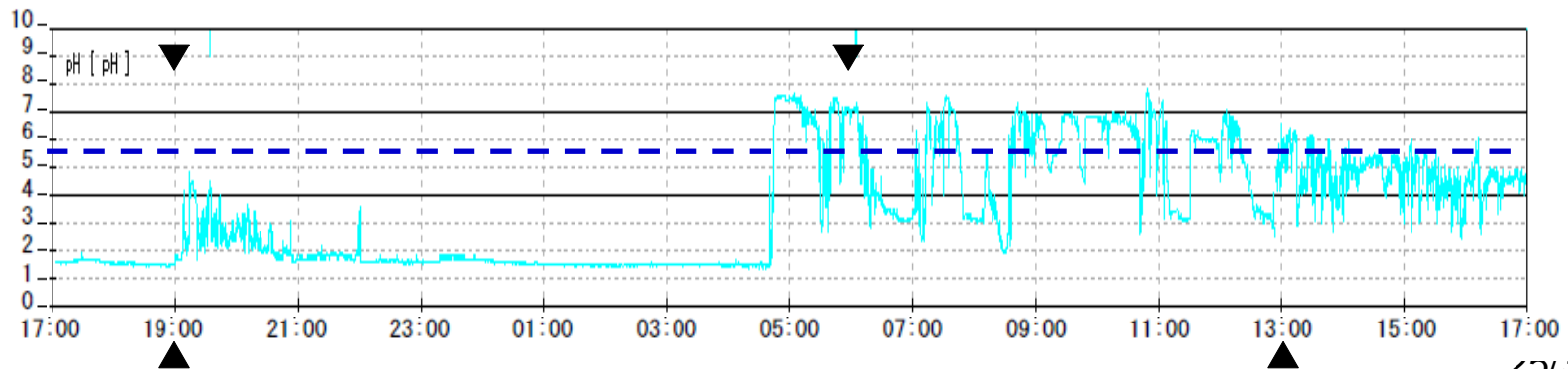
ホモEM

被験者5 (*H. pylori* 抗体陽性)

- ▼ PPI投与
- ▲ 食事
- pH 5.5(参考値)



被験者6

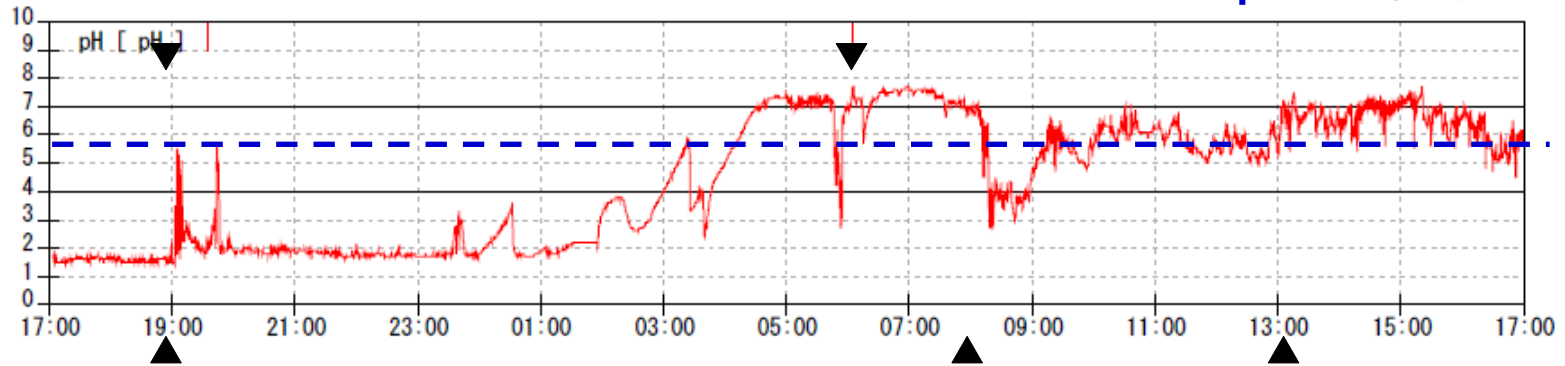


PPI投与による低胃酸モデル構築 試験結果 (7/15)

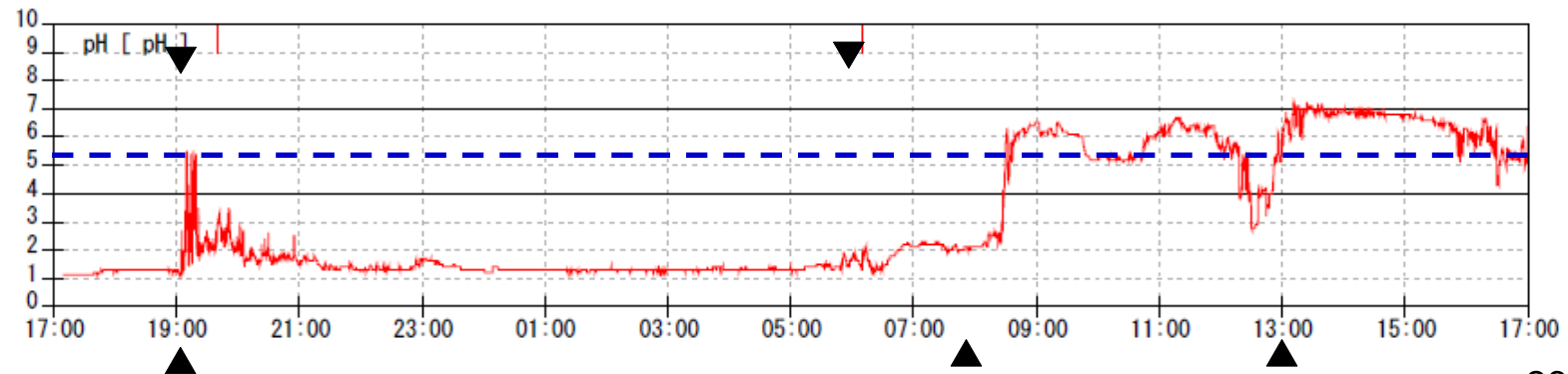
朝食摂取(食後投与)

PM

被験者1



被験者2

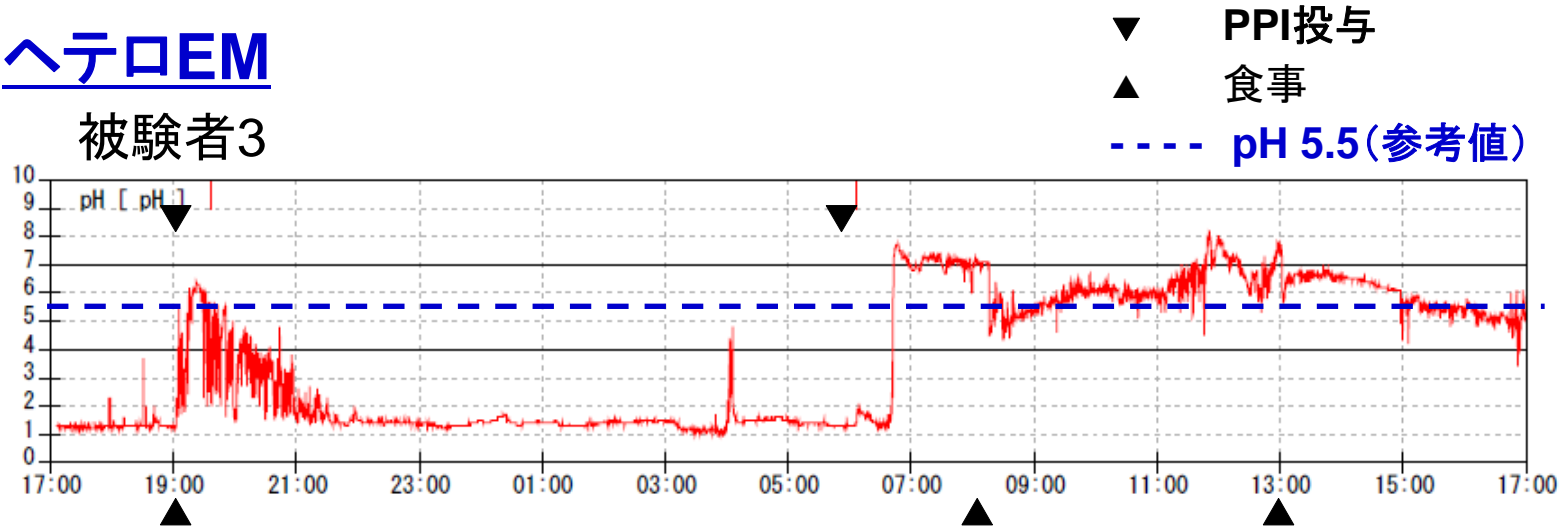


PPI投与による低胃酸モデル構築 試験結果 (8/15)

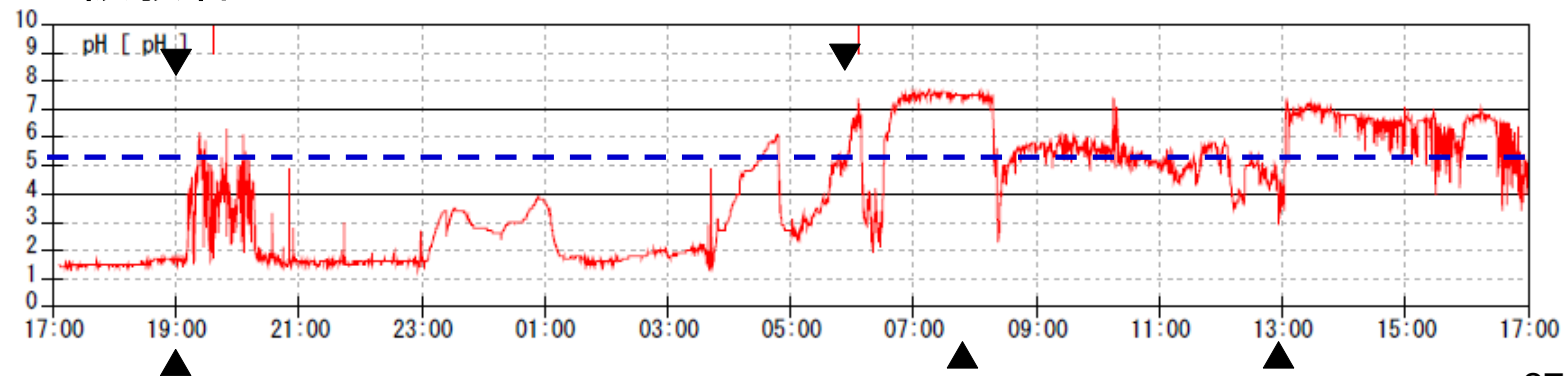
朝食摂取(食後投与)

ヘテロEM

被験者3



被験者4



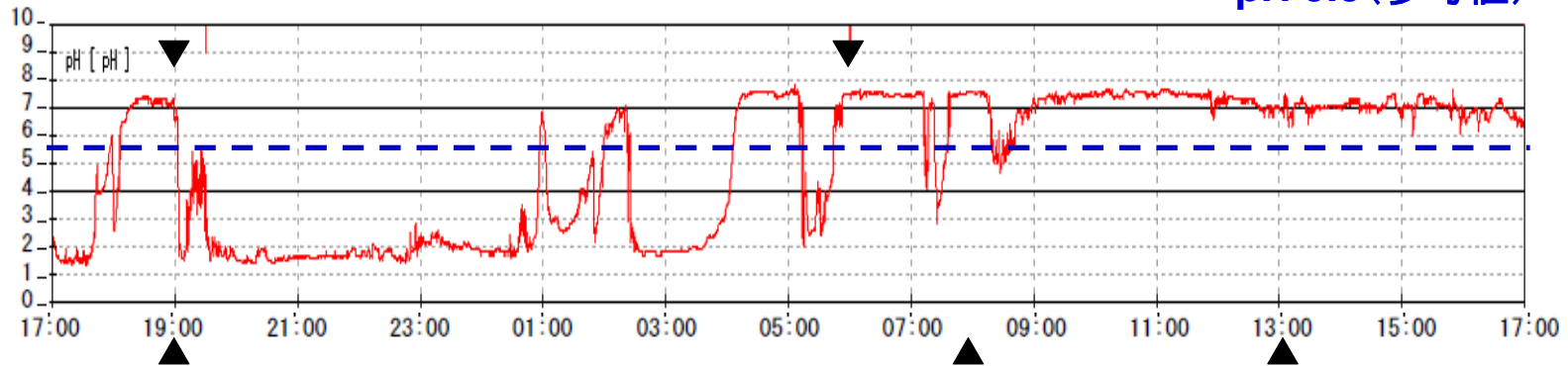
PPI投与による低胃酸モデル構築 試験結果 (9/15)

朝食摂取(食後投与)

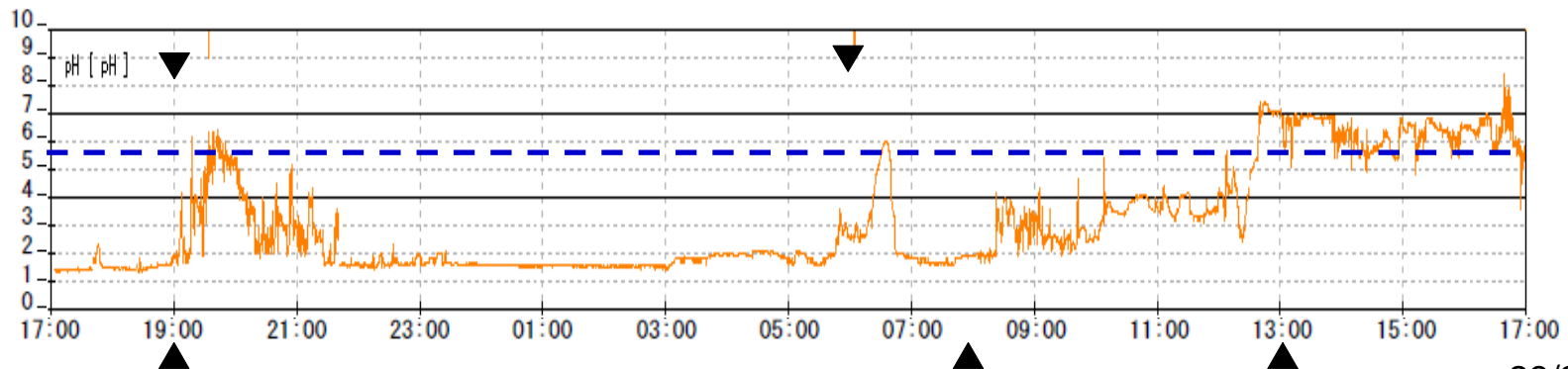
ホモEM

被験者5 (*H. pylori* 抗体陽性)

▼ PPI投与
▲ 食事
----- pH 5.5(参考値)



被験者6

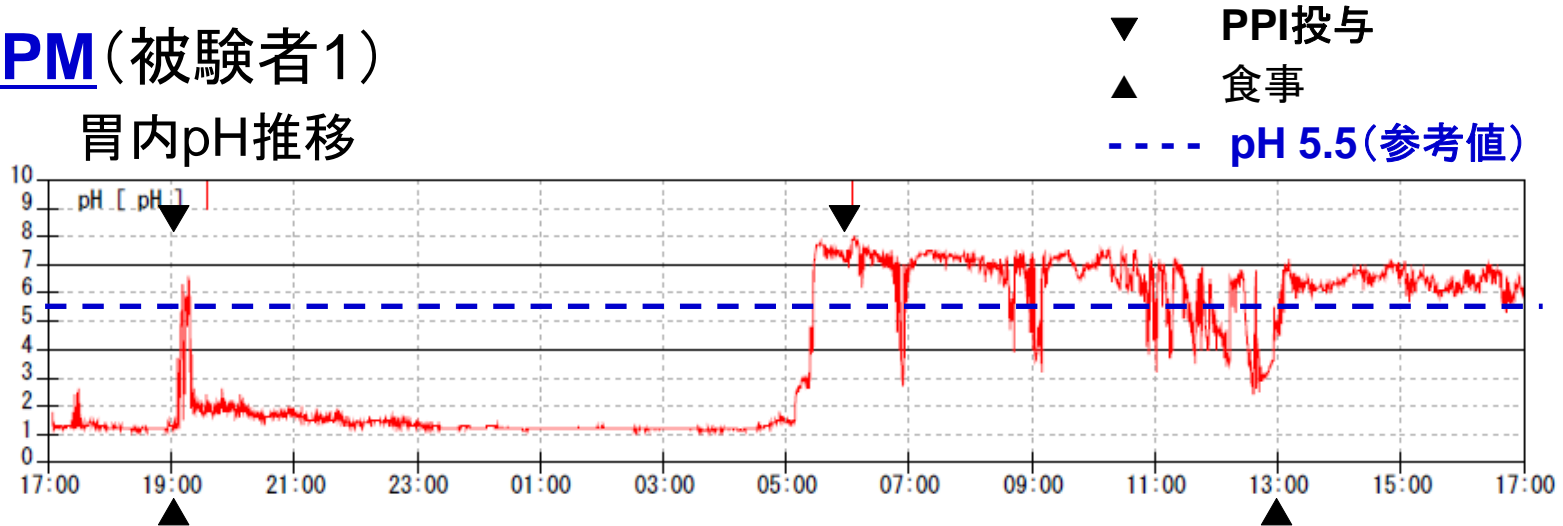


PPI投与による低胃酸モデル構築 試験結果 (10/15)

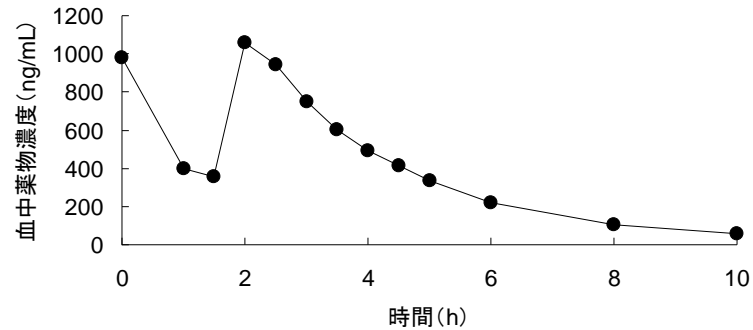
血中薬物濃度推移(絶食投与)

PM(被験者1)

胃内pH推移



血中薬物濃度推移

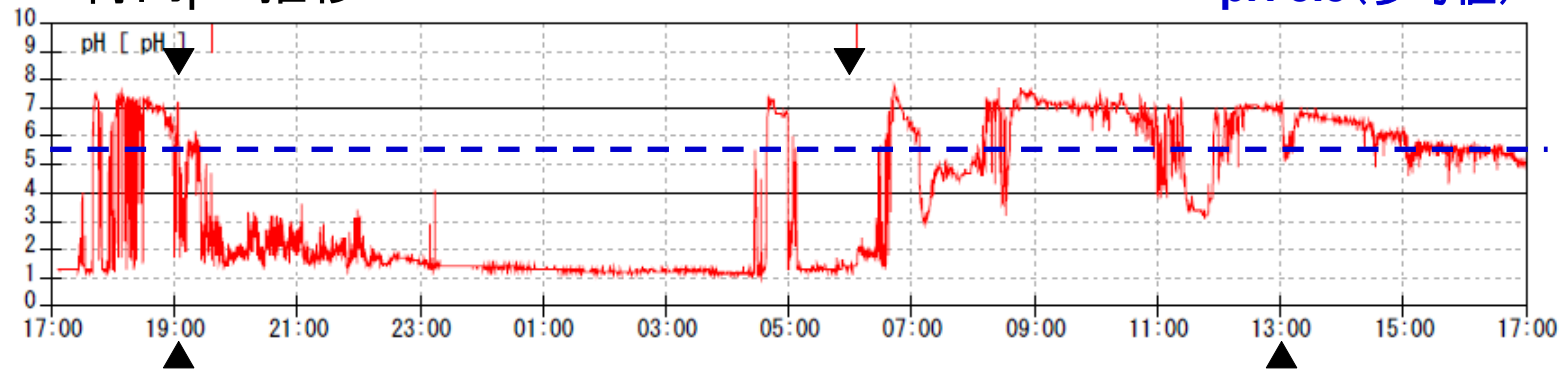


PPI投与による低胃酸モデル構築 試験結果 (11/15)

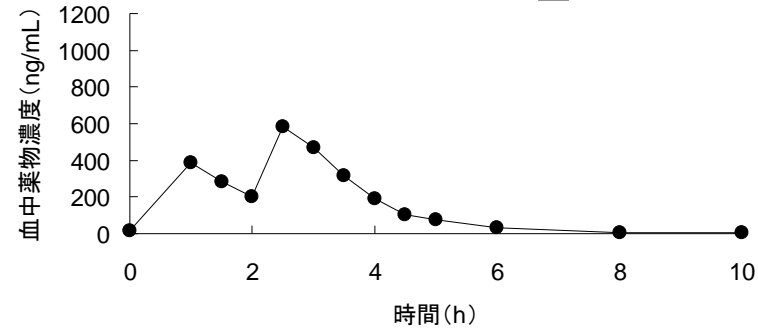
血中薬物濃度推移(絶食投与)

ヘテロEM(被験者3)

胃内pH推移



血中薬物濃度推移

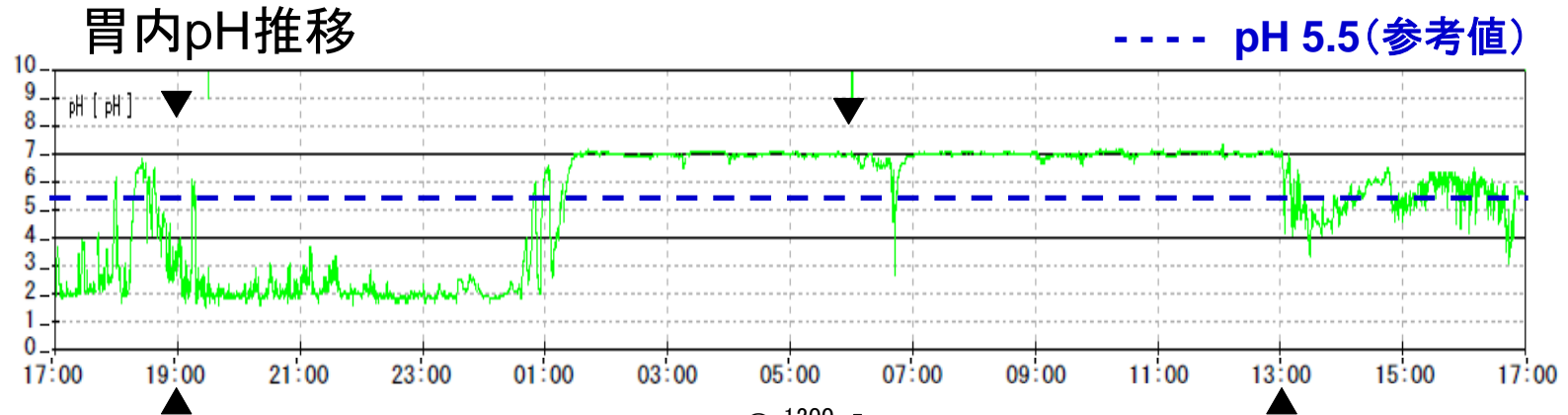


PPI投与による低胃酸モデル構築 試験結果 (12/15)

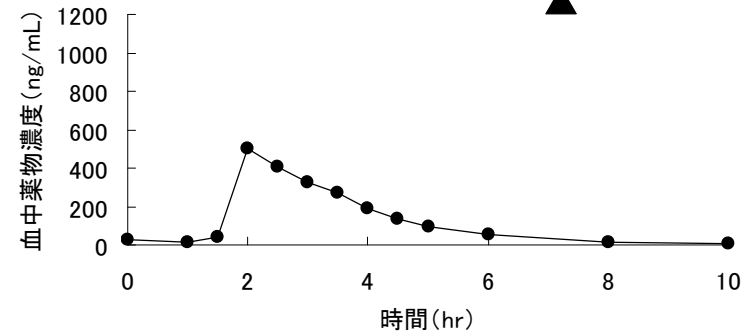
血中薬物濃度推移(絶食投与)

ホモEM (被験者5、*H. pylori* 抗体陽性)

- ▼ PPI投与
- ▲ 食事
- pH 5.5(参考値)



血中薬物濃度推移

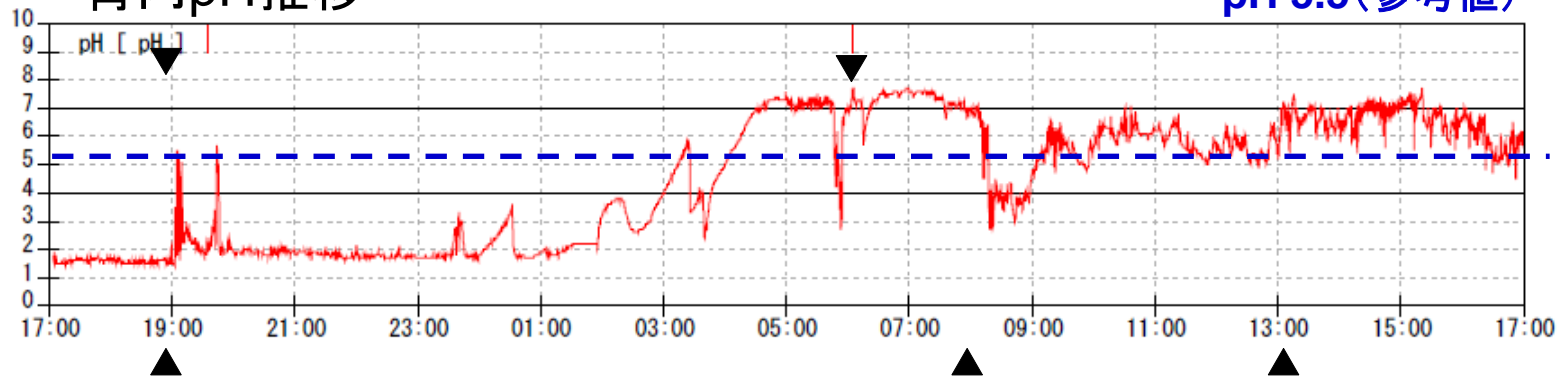


PPI投与による低胃酸モデル構築 試験結果 (13/15)

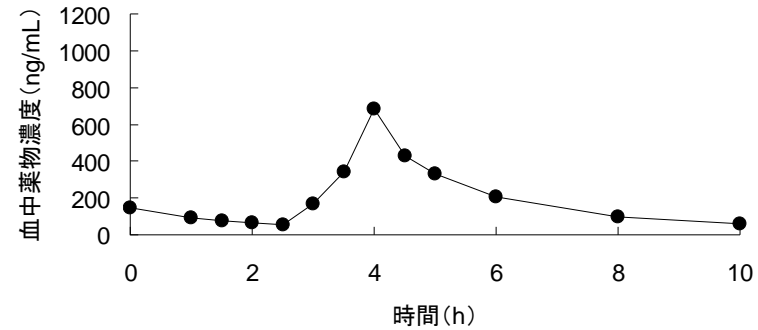
血中薬物濃度推移(食後投与)

PM(被験者1)

胃内pH推移



血中薬物濃度推移

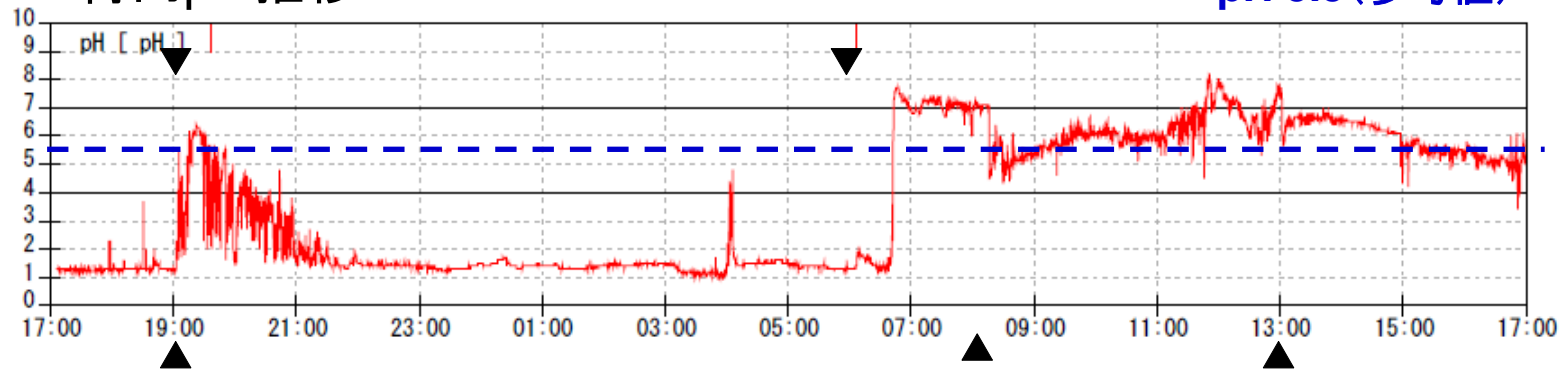


PPI投与による低胃酸モデル構築 試験結果 (14/15)

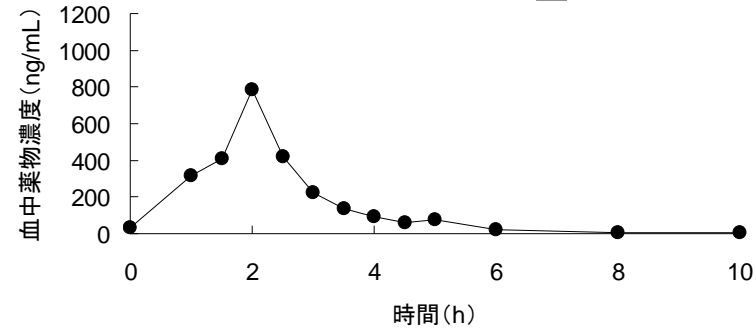
血中薬物濃度推移(食後投与)

ヘテロEM(被験者3)

胃内pH推移



血中薬物濃度推移

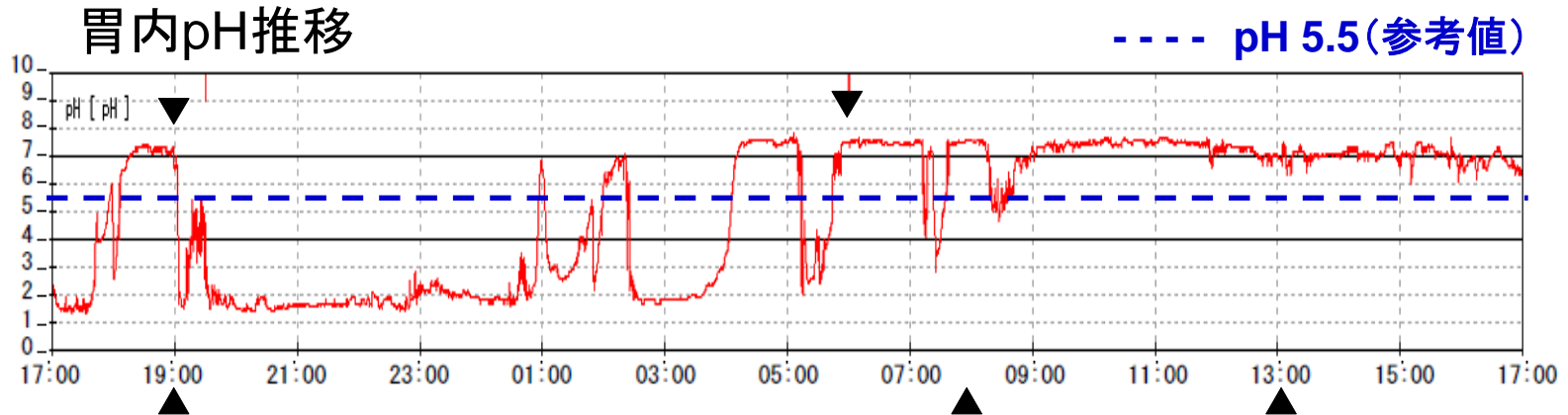


PPI投与による低胃酸モデル構築 試験結果 (15/15)

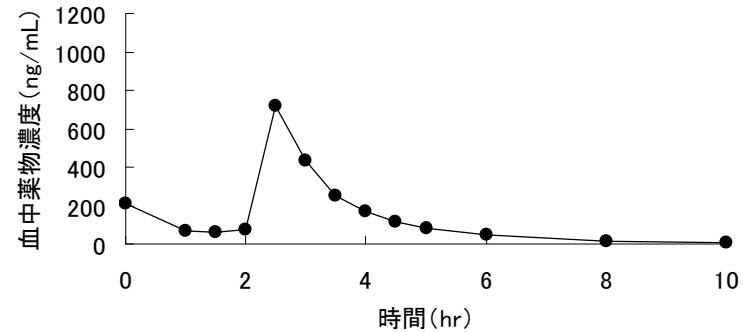
血中薬物濃度推移(食後投与)

ホモEM (被験者5、*H. pylori* 抗体陽性)

- ▼ PPI投与
- ▲ 食事
- pH 5.5(参考値)



血中薬物濃度推移



PPI投与による低胃酸モデル構築 BABEワーキンググループでの議論

議論内容

- 本報告は、PPI投与による低胃酸モデル構築を行った臨床研究の一事例である
- 本法では、十分に高い胃内pH条件を安定して構築できており、BEGL記載条件をおおむね満たしたと思われる
- BE試験実施時には、一律に臨床試験デザインを固定したり、pH5.5以上にするのではなく、個々の製剤特性に基づいて、特異的に著しい差を示すpHから判断して、バイオアベイラビリティの評価に用いる胃内pH条件を検討すべき
- モデル製剤や実製剤の溶出挙動-pHプロファイルを検証し、評価すべきpH条件を判断する方法などが考えられる
- BE試験の被験薬とPPIの相互作用は、別途ヒト試験で評価すべき



PPI投与による低胃酸モデル構築 課題

臨床研究での今後の課題

- 薬剤の投与量／回数を減らせるか
- 他のPPIや、H2ブロッカーなど他の胃酸分泌抑制剤
- 被験薬を用いたBE試験での検証



謝辞

本研究では、医療法人相生会の入江伸先生、坂田之訓先生、白源正成先生、月川洋先生および内丸比奈子先生を始めとする先生方に多大なるご助言・ご指導を賜りました。ここに感謝の意を表します。

皆様のご清聴に感謝いたします