

学位論文

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物吸入剤の薬物動態の解明と
Modeling & Simulation を用いた臨床用量設定に関する研究

平成 26 年 2 月

吉柴 聡史

学位論文

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物吸入剤の薬物動態の解明と
Modeling & Simulation を用いた臨床用量設定に関する研究

吉柴 聡史

目次

略語一覧	3
第 1 章 本研究の背景と目的	4
1.1 近年の医薬品開発の動向と医薬品開発における Modeling & Simulation	4
1.2 ラニナミビルオクタン酸エステル水和物（LO 水和物）吸入剤	5
1.2.1. ノイラミニダーゼ阻害薬と LO 水和物吸入剤の特徴	5
1.2.2. LO 水和物吸入剤の有効性検証試験成績	7
1.3 LO 及びラニナミビルの非臨床薬物動態研究結果	9
1.4 本研究の目的	12
第 2 章 治験用製剤の薬物動態試験	14
2.1 背景	14
2.2 治験用製剤の薬物動態試験実施の目的	17
2.3 試験方法	17
2.4 治験用製剤の薬物動態試験結果	20
2.5 考察	25
2.6 小括	26
第 3-1 章 腎機能低下患者の薬物動態試験計画に対する Modeling & Simulation.....	27
3-1.1 背景	27
3-1.2 非臨床試験結果からの考察	29
3-1.3 目的	31
3-1.4 方法	31
3-1.5 Modeling & Simulation による予測結果	33
3-1.6 考察	34
3-1.7 小括	35
第 3-2 章 腎機能低下患者の薬物動態試験	37
3-2.1 背景	37
3-2.2 腎機能低下患者の薬物動態試験実施の目的	39
3-2.3 試験方法	39
3-2.4 腎機能低下患者の薬物動態試験結果	42

3-2.5 シミュレーション結果との比較.....	49
3-2.6 考察	50
3-2.7 小括	53
第 4 章 市販用製剤（吸入容器）開発と至適用量設定	54
4.1 市販用製剤（吸入容器）開発の背景	54
4.2 市販用製剤の薬物動態試験実施の目的	55
4.3 試験方法	55
4.4 市販用製剤の薬物動態試験結果	58
4.5 考察	60
4.6 小括	62
第 5 章 LO 水和物吸入剤臨床開発への貢献及び本研究の意義	63
第 6 章 総括	65
主論文を構成する論文及び参考論文	67
参考文献	68
謝辞	72

略語一覧

略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AEBSF	4-(2-aminoethyl) benzenesulfonyl fluoride hydrochloride	4-(2-アミノエチル) ベンゼンスルフォニルフルオライド、ハイドロクロライド
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	area under the plasma concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-tz}	area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BAL	bronchoalveolar lavage	気管支肺胞内洗浄
BMI	body mass index	肥満度＝体重(kg) / 身長(m) ²
CL _{cr}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CL _R	renal clearance	腎クリアランス
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
ddMore	The Drug Disease Model Resources	-
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FVC	forced vital capacity	努力性肺活量
FEV _{1.0}	forced expiratory volume in one second	1 秒量
FEV _{1.0%}	forced expiratory volume in one second percentage	1 秒率＝FEV1.0/FVC×100
ka	absorption rate constant	吸収速度定数
kel	elimination rate constant	消失速度定数
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィ/タンデム質量分析
LO	Laninamivir Octanoate	ラニナミビルオクタン酸エステル
MBDD	Model Based Drug Development	モデル解析に基づく医薬品開発
PD	pharmacodynamics	薬力学
PhRMA	Pharmaceutical Research and Manufacturers of America	米国研究製薬工業協会
PK	pharmacokinetics	薬物動態、薬物動態学
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
t _{1/2}	elimination half-life	消失半減期
t _{1/2,urine}	elimination half-life calculated by using urinary excretion rate	尿中排泄速度から求めた消失半減期
t _{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
Vz/F	apparent volume of distribution based on the terminal phase	見かけの終末相分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関
Xu	percentage of dose excreted in urine	尿中排泄率
Xu _{0-144h}	percentage of dose excreted in urine up to 144h	投与後 144 時間後までの尿中排泄率
Xu _{0-48h}	percentage of dose excreted in urine up to 48h	投与後 48 時間後までの尿中排泄率

第1章 本研究の背景と目的

1.1 近年の医薬品開発の動向と医薬品開発における Modeling & Simulation

近年、医薬品開発において、研究開発に要する費用が高騰している。その一方で、欧米及び本邦で承認される新規医薬品の数は年々減少傾向にある。米国研究製薬工業協会 PhRMA の報告によると、売上によって医薬品開発に要した総費用を回収可能な医薬品は、上市されている医薬品の約 3 割のみとなっている¹⁾。一般的に、医薬品開発では、健康成人もしくは患者を対象に薬物動態と安全性を確認する第 1 相試験、対象とする疾患の患者を対象に用量反応関係を確認する第 2 相試験、そして対象とする疾患の患者を対象に有効性と安全性を検証する第 3 相試験の 3 段階の臨床試験を実施し、上市に向けた申請を行う。この中で、第 2 相試験及び第 3 相試験で期待される効果を示すことができず、あるいは副作用の発現から開発中止となる事例が多い²⁾³⁾⁴⁾。従って、医薬品の開発は効率的な推進と成功確率を高めることが必要不可欠である。特に第 2 相試験もしくは第 3 相試験を実施する際、対象疾患及び対象患者に対する至適用量の設定、薬物動態 (PK)・薬力学 (PD) 的反応と臨床エンドポイントの関係性、及び、その反応やエンドポイントに影響を与える因子の特定等が、成功確率を上昇させる大きなポイントとなる。

1990 年頃から、数学的モデルを使用した臨床試験データの数量的・科学的分析によって PK・PD と臨床効果との関係性、及び、その反応や効果に影響を与える因子の特定等を行い、至適用量を設定する Modeling & Simulation の手法が提唱され始めた。その後、コンピューターの計算能力が飛躍的に上昇したことも相俟って、Modeling & Simulation の手法を使用した医薬品開発は大きく発展した。現在、Modeling & Simulation は PK・PD モデルの構築、至適用量の設定、既存薬との差別化、対象となる被験者・疾患の選定、特殊集団（高齢者、肝・腎機能低下患者）における PK・PD の予測等、様々な活用がなされている。

欧米の医薬品規制当局は Modeling & Simulation を使用した医薬品開発を積極的に推進している。米国の規制当局である米国食品医薬品局 (FDA) は、2004 年に公布した白書「Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products」⁵⁾に続き、2006 年に「Critical Path Initiative Fact Sheet 2006」⁶⁾を発行した。同年に公布した白書「Critical Path Opportunities Report」⁷⁾では Model-Based Drug Development (MBDD)が記述されており、Modeling & Simulation、Clinical Trial Simulation 及び Pharmacometrics を積極的に推進する

方針を提唱している。加えて、2009 年に「Guidance for Industry End-of-Phase 2A Meeting」⁸⁾を公表し、Proof of Concept 試験の結果に基づき、PK・PD に関する Modeling & Simulation による解析結果から後期臨床試験計画について協議する体制を整えた。欧州では規制当局である欧州医薬品庁（EMA）、企業、及びアカデミアで The Drug Disease Model Resources（ddMore）というコンソーシアムを形成し、各企業から臨床試験で得られたデータを使用して、各疾患の進行を数学的モデルで表現する Disease model の構築を目指すなど、医薬品開発に MBDD を取り入れる動きが加速している。本邦でも、規制当局である独立行政法人・医薬品医療機器総合機構（PMDA）から、MBDD を活用した審査を目指す声明が出された。従って、今後 Modeling & Simulation を活用した医薬品開発がさらに積極的に行われることが予想される。

医薬品開発における Modeling & Simulation は、PK・PD ならびに臨床効果との関係性の解明と影響因子の特定、特殊集団における PK・PD ならびに臨床効果の予測を行い、至適用量の設定、意思決定へのバイアス及びリスクの低減を図ることで、医薬品開発の質の向上と費用の削減を目指し、効率的な開発と開発期間の短縮に貢献することが可能である。

1.2 ラニナミビルオクタン酸エステル水和物（LO 水和物）吸入剤

1.2.1. ノイラミニダーゼ阻害薬と LO 水和物吸入剤の特徴

現在、A 型又は B 型インフルエンザ感染症に対する治療薬としてはノイラミニダーゼ阻害剤が主流である。インフルエンザウイルスの増殖過程を図 1.2-1 に示す。ノイラミニダーゼは、ウイルスの増殖過程において、宿主細胞で複製されたインフルエンザウイルスのシアル酸残基を切断し、インフルエンザウイルスを宿主細胞から放出させる。ノイラミニダーゼ阻害剤は、ノイラミニダーゼの活性を阻害し、シアル酸残基の切断を妨げることで複製されたインフルエンザの放出を抑制し、インフルエンザウイルスの増殖を防ぐ。

本邦でインフルエンザ感染症治療薬として承認を受けているノイラミニダーゼ阻害剤を表 1.2-1 に示す⁹⁾。現在、最も使用されているノイラミニダーゼ阻害剤はオセルタミビルリン酸塩である。オセルタミビルリン酸塩は経口剤であり、用法用量は 75mg を 1 日 2 回 5 日間投与となっている。但し、腎機能重度低下患者に対しては減量が、小児に対しては体重換算での投与が必要である。また、近年ではオセルタミビルリン酸塩に対する耐性インフルエンザウイルスの発生が報告されている。

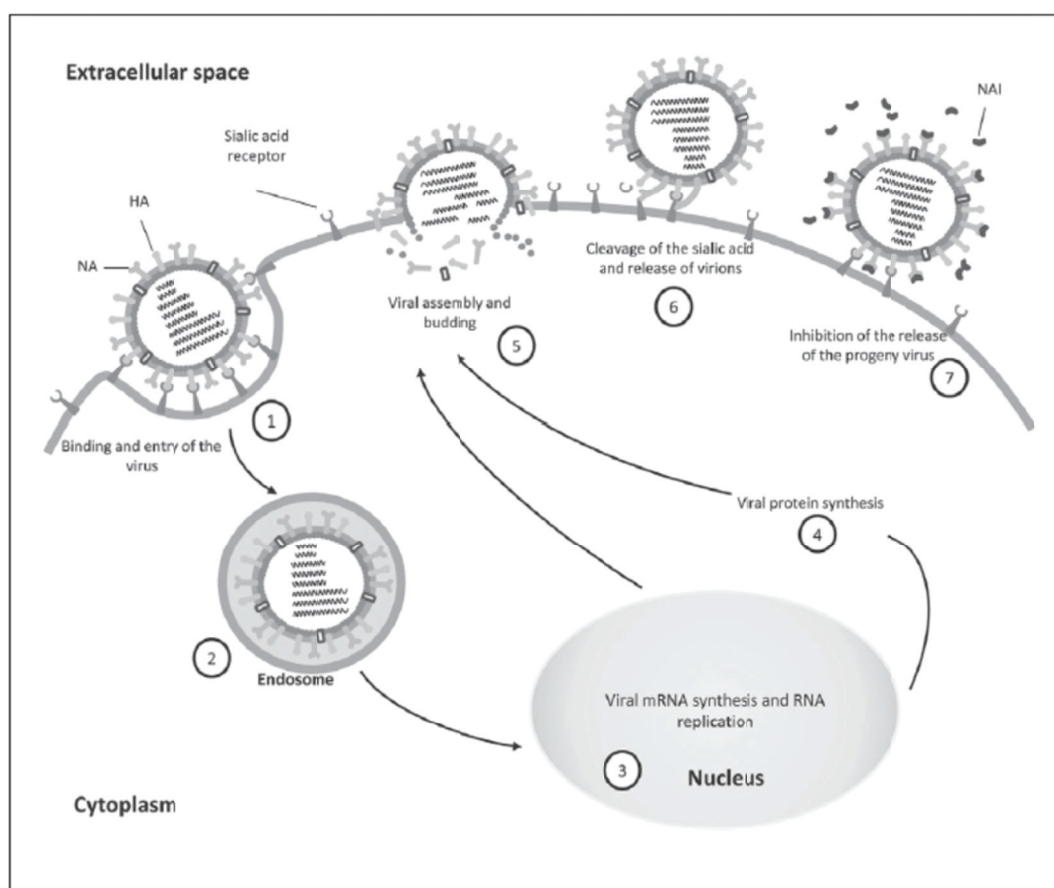


図 1.2-1 インフルエンザウイルスの増殖過程

(Chairat K, et.al. *J Clin Pharmacol.* 2013 53(2):119–139⁹⁾, p.120 Figure 1 より転載)

HA:ヘマグルチニン, NA:ノイラミニダーゼ, NAI:ノイラミニダーゼ阻害剤

表 1.2-1 本邦におけるノイラミニダーゼ阻害剤

一般名	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	ペラミビル水和物	オセルタミビルリン酸塩	ザナミビル水和物
投与経路	吸入	点滴静注	経口	吸入
用法用量	40mg, 1回 (10歳未満は20mg)	300mg, 1回 (小児は10mg/kg) 重症化の場合は最大600mgまで投与可	75mg1日2回5日間 (小児は37.5kg以上の場合に投与)	10mg1日2回5日間
適応症	A型・B型インフルエンザ感染症			
特徴	<ul style="list-style-type: none"> ・プロドラッグ ・薬剤充填済 ・治療は一度のみ ・長時間作用持続 ・副作用が少ない ・腎機能低下患者で減量なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・点滴製剤 ・一度のみの投与 ・15分以上かけて投与 ・腎機能低下患者で減量あり 	<ul style="list-style-type: none"> ・プロドラッグ ・複数回投与が必要 ・消化管症状等の副作用あり ・腎機能低下患者で減量あり 	<ul style="list-style-type: none"> ・粉状の薬剤を専用容器に充填し吸入 ・複数回投与が必要 ・副作用が少ない ・腎機能低下患者で減量なし

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物（LO 水和物）吸入剤は、2010 年 9 月に A 型又は B 型インフルエンザ感染症に対する治療薬として承認された、長時間作用型ノイラミニダーゼ阻害薬である。A 型又は B 型インフルエンザ感染症に対する予防薬としての臨床試験も実施され、プラセボに対する有意な予防効果を示している¹⁰⁾。

LO 水和物吸入剤は、ノイラミニダーゼ阻害により抗インフルエンザウイルス活性を示すシアル酸誘導体ラニナミビルのプロドラッグ体であるラニナミビルオクタン酸エステル（LO）を主成分とする吸入粉末剤である。ラニナミビルを直鎖アルキルエステルでプロドラッグ化することにより、標的部位である気道内での高い貯留性確保を目指した。LO 水和物吸入剤投与後、LO は標的部位である肺及び気管においてカルボキシルエステラーゼをはじめ複数の酵素によって活性代謝物であるラニナミビルに加水分解される¹¹⁾。投与方法を吸入投与とすることで、インフルエンザ感染症の標的部位に迅速に分布する。また、ラニナミビルはノイラミニダーゼに高い特異性と強い親和性を有し、肺及び気管において長時間貯留することで、持続的なノイラミニダーゼ阻害を示す。これらが LO 水和物吸入剤の特徴であり、インフルエンザ感染時に一度のみの吸入治療で治療が完結する要因である。

近年、既存薬に対する耐性ウイルスの流行や新型インフルエンザウイルスの世界的な大流行（パンデミック）等、ウイルスの重大な変異を伴う状況が全世界的に懸念されている。2009 年 4 月には、ブタ由来の新型インフルエンザウイルス（A/H1N1）の持続的感染が確認され、同年 6 月には世界保健機関（WHO）がパンデミックを宣言した。翌 2010 年 8 月にパンデミック終結が宣言されたが、再流行や新たなインフルエンザウイルスの発生に対して有効かつ簡便な治療による抗インフルエンザウイルス薬の社会的要求度は高い¹²⁾。

ラニナミビルは *in vitro* 及び *in vivo* で、N1 から N9 までのサブタイプ¹³⁾¹⁴⁾、オセルタミビルリン酸塩耐性インフルエンザウイルス¹³⁾¹⁴⁾、H1N1 型ブタ由来新型ヒトインフルエンザウイルス¹⁵⁾¹⁶⁾、及び高病原性 H5N1 型トリインフルエンザウイルス¹⁵⁾¹⁷⁾に対する活性を示した。これより、既存薬に対する耐性ウイルスの流行及び新型インフルエンザウイルスの流行といった状況下でも、治療薬としての有力な選択肢となると考えられる。

1.2.2. LO 水和物吸入剤の有効性検証試験成績

LO 水和物吸入剤 20 mg 又は 40 mg を単回吸入投与した際の A 型又は B 型インフルエン

ザ感染症に対する有効性を検証することを目的として、オセルタミビルリン酸塩（1日2回、5日間経口投与）を対照薬とした無作為化二重盲検第3相試験が日本、台湾、韓国、及び香港で実施された¹⁸⁾。117施設にて1003名のA型又はB型インフルエンザ感染症患者在組み入れられ、LO水和物吸入剤20mg群、40mg群、もしくはオセルタミビルリン酸塩群のいずれかに割り付けられた。本試験の主要評価項目はインフルエンザ罹病時間であった。インフルエンザ罹病時間の定義は、オセルタミビルリン酸塩の国内外で実施された臨床試験で有効性の評価方法として使用された評価法¹⁹⁾とされ、初回の治験薬投与後から患者日記に記載されるインフルエンザの各症状が「なし」もしくは「軽度」に改善し、その状態が21.5時間以上継続する最初の時点までの時間と設定された。

本試験は非劣性試験として実施され、LO水和物吸入剤の有効性を保証する非劣性限界値は18時間と設定された。これは、LO水和物吸入剤のオセルタミビルリン酸塩に対するインフルエンザ罹病時間の中央値の差の両側95%信頼区間を算出し、その信頼区間の上限値が非劣性限界値である+18時間を下回った場合、LO水和物吸入剤はインフルエンザウイルス感染症に対して有効な治療薬と判定されることを意味する。非劣性限界値は、LO水和物吸入剤のプラセボに対する優越性を示す値として、オセルタミビルリン酸塩で実施された臨床試験の結果から設定された¹⁹⁾。国内及び海外で実施された臨床試験におけるオセルタミビルリン酸塩とプラセボの中央値の差より小さく、かつ海外3試験の併合解析におけるオセルタミビルリン酸塩とプラセボとの差の中央値の95%信頼区間の下限より小さい値として18時間が設定された。

有効性検証試験の結果、インフルエンザ罹病時間の中央値は、LO水和物吸入剤20mg群で85.8時間、40mg群で73.0時間、オセルタミビルリン酸塩群で73.6時間であった。LO水和物吸入剤とオセルタミビルリン酸塩の中央値の差（両側95%信頼区間）は、20mg群で+12.2（-1.5～+17.2）時間、40mg群で-0.6（-9.9～+6.9）時間であり、両群とも両側95%信頼区間の上限が非劣性限界値である+18時間を下回る結果だった。また、40mg群は20mg群と比較してインフルエンザ罹病時間が有意に短く、用量反応関係が示された。

以上から、LO水和物吸入剤は20mg及び40mg単回吸入でインフルエンザウイルス感染症に対して有効であることが示された。

1.3 LO 及びラニナミビルの非臨床薬物動態研究結果

非臨床試験において、マウスに ^{14}C -ラニナミビルオクタン酸エステル 3 mol/kg を単回経鼻投与した際の肺及び気管中の放射性化合物のラジオクロマトグラムが検討された¹¹⁾。気管においては投与 1 時間後に LO 及びラニナミビルのピークが検出されたが、投与 24 時間後にはラニナミビルのみのピークが検出された。また、肺においても、投与 1 時間後には LO 及びラニナミビルのピークが検出されたが、投与 24 時間後にはラニナミビルのピークのみが検出された。

続いて、ラットに対して LO 0.1 mg/kg、0.2 mg/kg、及び 0.4 mg/kg を単回経気管投与した際の血漿中の薬物動態、ならびに、LO 及びラニナミビル 0.4 mg/kg を単回静脈内投与した際の血漿中の薬物動態が検討された²⁰⁾。その結果、ラニナミビルを単回静脈内投与した際のラニナミビルの半減期は、LO を単回経気管投与もしくは静脈内投与した場合に比べて短い半減期を示した。その結果、LO を経気管もしくは経鼻投与後、ラニナミビルが肺及び気管で長時間貯留し、血漿中ラニナミビルの半減期に違いが生じる可能性が示唆された。ラットに単回経口投与及び単回静脈内投与した際の AUC から、生物学的利用率は LO が 0.3%、ラニナミビルが 3.5%であり、経口吸収性は低いことが確認されている。また、*in vitro* の LO 及びラニナミビルのヒト血漿蛋白結合率はそれぞれ 66.6~69.9%及び 0.4%以下であり、ラニナミビルは血漿中においてそのほとんどが非結合型で存在するものと考えられた。

LO は肺及び気管において、カルボキシルエステラーゼをはじめ複数の酵素によって活性代謝物であるラニナミビルに加水分解されることが確認されている。加えて、循環血に移行した LO は、その約 70%が尿中から、残りの 30%が胆汁を経由して糞中排泄され²⁰⁾、一方、循環血に移行したラニナミビルは大部分が尿中排泄されることが確認された²⁰⁾。

加えて、標的部位における薬物動態を確認するため、マウスに気管支肺胞内洗浄 (BAL) 試験が実施され、LO 0.5 $\mu\text{mol/kg}$ を経鼻投与した際の肺中薬物動態が報告された²¹⁾。肺胞上皮粘液中、肺中、血漿中の LO 及びラニナミビル濃度を図 1.3-1 に示す。経鼻投与後、LO は飽和することなく上皮細胞に取り込まれた。その後、上皮細胞に存在するカルボキシルエステラーゼによってラニナミビルに加水分解され、ラニナミビルの低い膜透過性のため、上皮細胞内に長時間貯留することが確認された。投与 24 時間後における肺胞粘液中ラニナミビル濃度は、マウスで有意な延命効果が認められた A/Puerto Rico/8/1934 型インフ

ルエンザウイルスのノイラミニダーゼ活性に対する $IC_{50}(5.07\mu M^{14})$ の 100 倍以上であった。また、マウスの肺から培養した初代培養気道上皮細胞における LO 及びラニナミビルの挙動をコンパートメントモデル化し、上皮細胞内における LO からラニナミビルへの加水分解時の速度定数、ならびに LO 及びラニナミビルが上皮細胞から消失する際の速度定数が算出された²¹⁾。図 1.3-2 に算出の際に使用されたコンパートメントモデルを、表 1.3-1 にパラメータ（各速度定数）を示す。ラニナミビルの細胞内からの消失速度定数は $0.0707h^{-1}$ であり、上皮細胞からの放出が緩やかであった。従って、ラニナミビルの肺及び気管での貯留性は、上皮細胞からの放出によるものであることが示唆された。

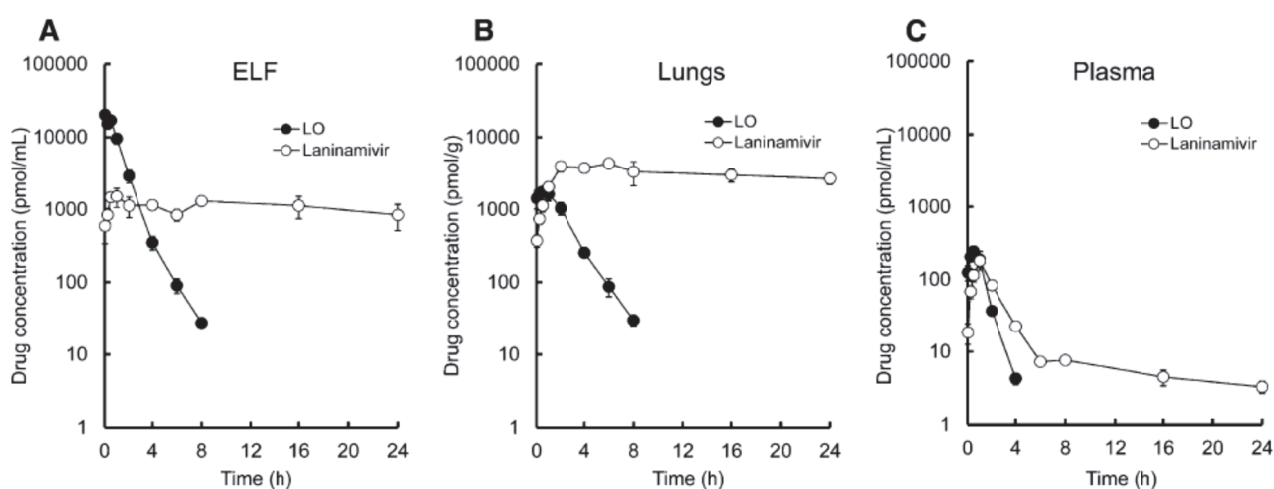


図 1.3-1 マウスにラニナミビルオクタン酸エステル $0.5 \mu mol/kg$ を経鼻投与した際の肺胞上皮粘液（ELF：A）、肺（Lung：B）及び血漿（Plasma：C）におけるラニナミビルオクタン酸エステル（LO）及びラニナミビル濃度推移

(Koyama K, et.al. (2013) *Drug Metab Dispos* 41(1), 180-187²¹⁾, p.182 Fig.2 より転載)

図中の濃度は算術平均値±標準偏差を表す。

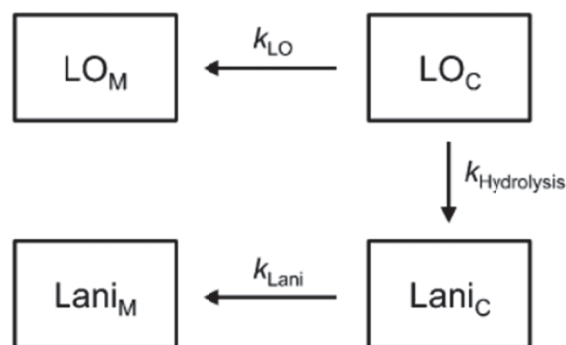


図 1.3-2 マウスの初代培養気道上皮細胞におけるラニナミビルオクタン酸エステル(LO) 及びラニナミビル(Lani)の挙動を示すコンパートメントモデル

(Koyama K, et.al. (2013) *Drug Metab Dispos* 41(1), 180-187²¹⁾, p.186 Fig.7 より転載)

LO_C:LO の上皮細胞内コンパートメント, Lani_C:ラニナミビルの上皮細胞内コンパートメント,
LO_M:LO の上皮細胞外コンパートメント, Lani_M:ラニナミビルの上皮細胞外コンパートメント,
K_{LO}:LO の上皮細胞外への移行速度定数, K_{Hydrolysis}:LO からラニナミビルへの加水分解過程の速度定数,
K_{Lani}:ラニナミビルの上皮細胞外への移行速度定数.

表 1.3-1 マウスの初代培養気道上皮細胞における薬物動態パラメータ値

(Koyama K, et.al. (2013) *Drug Metab Dispos* 41(1), 180-187²¹⁾, p.186 TABLE2 より転載)

Parameter	Estimate	S.E.	CV
	h^{-1}	h^{-1}	%
k_{LO}	0.950	0.148	15.5
$k_{Hydrolysis}$	0.561	0.107	19.0
k_{Lani}	0.0707	0.0177	25.1

K_{LO}:LO の上皮細胞外への移行速度定数, K_{Hydrolysis}:LO からラニナミビルへの加水分解過程の速度定数,
K_{Lani}:ラニナミビルの上皮細胞外への移行速度定数, Estimate: 推定値、S.E.: 標準誤差、CV: 変動係数.

以上の非臨床試験から推察される LO 及びラニナミビルの体内動態を図 1.3-3 に示す。
LO を投与後、直ちに標的部位である肺及び気管に分布する。その一部は速やかに循環血に移行し、残りは活性代謝物であるラニナミビルに加水分解され、肺及び気管の上皮細胞からの緩やかな放出が律速となり、長時間貯留する。循環血に移行した LO は主に尿中排泄により速やかに循環血中から消失する。ラニナミビルは肺及び気管で長時間貯留した後、

循環血に緩やかに移行し、さらなる代謝は受けることなく、ほぼ全量が尿中排泄されると考えた。

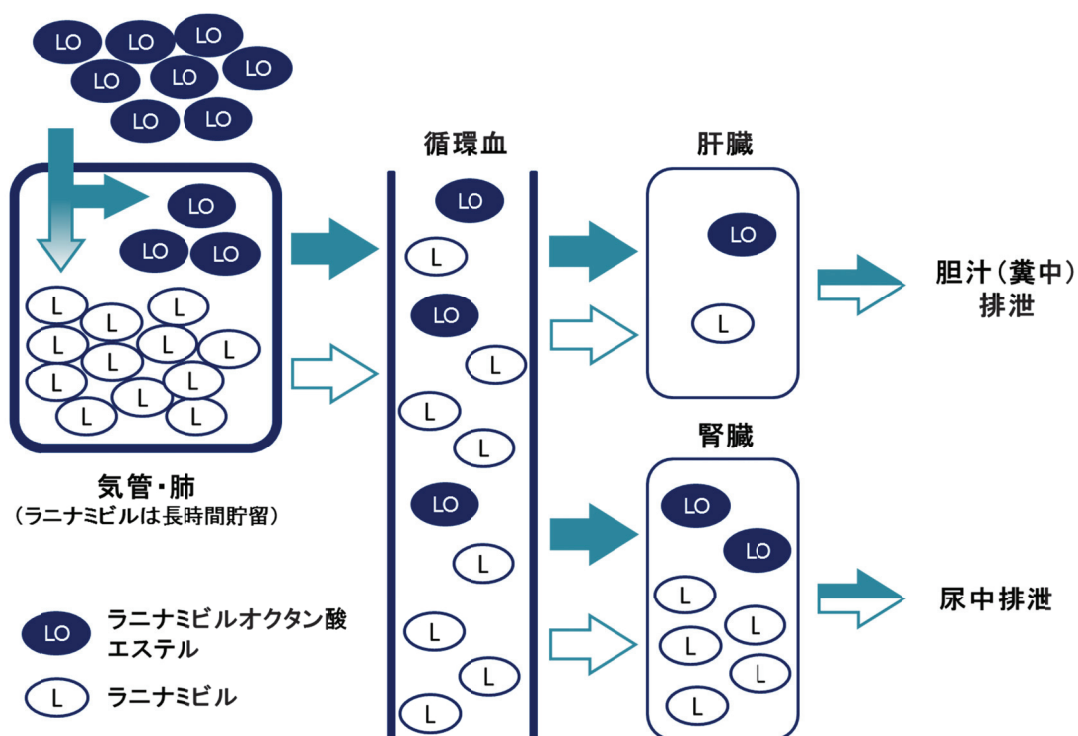


図 1.3-3 非臨床試験から推察されるラニナミビルオクタン酸エステル及びラニナミビルの体内動態模式図

1.4 本研究の目的

LO 水和物吸入剤の開発にあたって、ヒト体内での薬物動態の解明及び臨床用量設定には以下の課題があった。

< 課題 >

- ・ 治験用製剤での LO 水和物吸入剤の薬物動態を確認すること
- ・ 腎機能低下患者における曝露量を確認し、用量調整の必要性を検討すること
- ・ 市販用製剤が治験用製剤と同様の薬物動態を示すこと

本研究は、上記課題を解決するために、以下を目的として実施した。なお、LO 水和物吸入剤は、図 1.4-1 に示すように、薬物動態的観点からその有効性、安全性を説明し得ると考えられ、本研究の遂行は適切な臨床用量の設計に大きく寄与するものである。

< 目的 >

- ・ 治験用製剤を使用した際の LO 水和物吸入剤の薬物動態を解明する
- ・ 腎機能低下患者における薬物動態について、Modeling & Simulation を用いた予測を行うとともに、用量調整の必要性の是非を検討する
- ・ 市販用製剤を使用した際の LO 水和物吸入剤の薬物動態から、市販用製剤での臨床用量を設定する

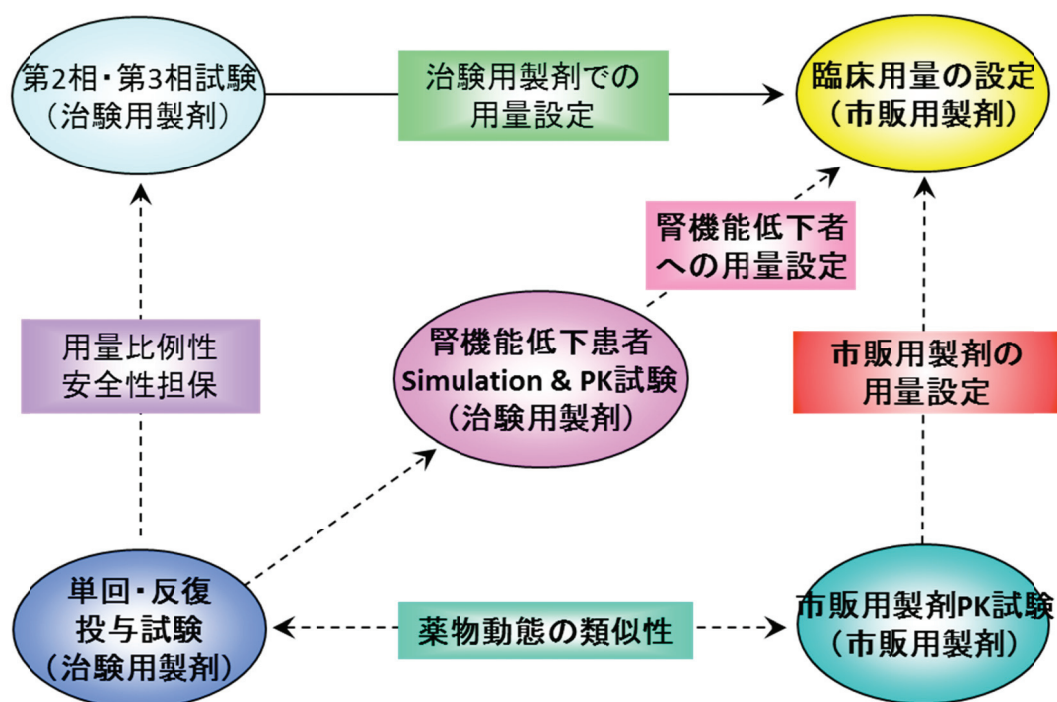


図 1.4-1 LO 水和物吸入剤の体内動態研究に関する概要図

点線で示した部分は本研究で解明する点を表す。

第2章 治験用製剤の薬物動態試験

2.1 背景

1.3 節に記載したように、非臨床試験の結果から、LO の活性代謝物であるラニナミビルは肺及び気管に長時間貯留することが確認された。LO は肺及び気管に直ちに分布し、活性代謝物に変換されて速やかに薬効を発揮すること、また長時間貯留することで既存薬より長時間作用が持続し、単回投与でインフルエンザ感染症に対する有効性を示すことが期待された。このため、新規抗インフルエンザウイルス薬として LO 水和物吸入剤の開発を開始することとした。

LO 水和物吸入剤の薬物動態の特性を確認するため、非臨床試験でラットに対して LO 0.4 mg/kg を単回経気管投与もしくは単回静脈内投与、及びラニナミビル 0.4 mg/kg を単回静脈内投与した際の薬物動態が検討された²⁰⁾。血漿中の薬物動態パラメータを表 2.1-1 に示す。単回経気管投与した際の LO の半減期は 0.9 時間、ラニナミビルの半減期は 14.1 時間であった。一方、ラニナミビルを単回静脈内投与した際のラニナミビルの半減期は 0.5 時間であり、非常に短い半減期を示した。1.3 節に示した BAL 試験の結果と併せ、経気管投与された LO はラニナミビルに加水分解されて肺及び気管に貯留し、上皮細胞から循環血中への移行速度が非常に緩やかであることから、ラニナミビルの長い半減期は、ラニナミビルが肺や気管の上皮細胞から循環血中へ移行する過程の速度を反映しているものと考えられた。即ち、ラニナミビルは、加水分解後に循環血に移行する速度が律速となり、この速度を見かけ上の吸収速度（吸収速度定数 k_a ）として flip-flop が起きている可能性が示唆された。また、LO を単回静脈内投与した際のラニナミビルの半減期は 10.6 時間であり、LO 単回経気管投与時のラニナミビルとほぼ同程度の長い半減期を示した。このことから、LO を経気管投与後に LO として循環血へ移行したものの一部は、肝臓や腎臓などの組織へと分布し、ラニナミビルに加水分解されて再び循環血中に徐々に移行するものと考えられた。

表 2.1-1 ラットにラニナミビルオクタン酸エステル 0.4 mg/kg を単回経気管もしくは静脈内投与、ラニナミビル 0.4 mg/kg を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータ²⁰⁾

投与物	投与経路	対象	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)
LO	経気管	LO	143±43	0.6±0.4	0.9±0.1	330±74	332±73
		ラニナミビル	21.0±6.6	2.0±1.2	14.1±1.4	219±30	228±15 ^{a)}
	静脈内	LO	NA	NA	0.4±0.1	636±48	637±49
		ラニナミビル	128±19	0.1±0.0	10.6±2.0	225±46	266±67 ^{a)}
ラニナミビル	静脈内	ラニナミビル	NA	NA	0.5±0.1	993±104	994±103

LO:ラニナミビルオクタン酸エステル

表中の値は算術平均値±標準偏差を表す。

N=4, a) N=3, NA: not applicable

Flip-flop とは、体内に薬物が吸収される速度（吸収速度定数：ka）と、薬物が排泄される速度（消失速度定数：kel）の関係によって生じる現象である。通常、薬物が吸収される速度は、排泄される速度を上回っており、ka と kel の関係は $ka > kel$ となっている。しかし、投与部位における膜透過性が極めて低い薬物や、徐放剤製剤のように循環血への移行を遅らせた製剤の場合、薬物が吸収される速度が排泄される速度を下回っており、ka と kel の関係が $ka < kel$ となっている。この現象を flip-flop という。

図 2.1-1 に示す 1-コンパートメントモデルの場合を考える。

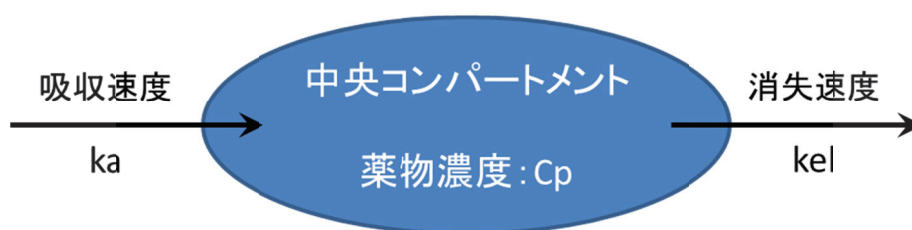


図 2.1-1 1-コンパートメントモデルの概念図

Cp は中央コンパートメント中の薬物濃度、ka は吸収速度定数、kel は消失速度定数を表す。

中央コンパートメントにおける濃度を C_p とすると、 C_p は投与開始からの時間 $time$ 、 ka 、 kel 、生物学的利用率 F 、投与量 D 、及び中央コンパートメントの分布容積 V_d を用いて以下のように記述される。

$$C_p = \frac{F \cdot D \cdot ka}{V_d \cdot (ka - kel)} (e^{-kel \cdot time} - e^{-ka \cdot time})$$

通常、 $ka > kel$ であるため、投与から十分時間が経った場合では上式の第2項目 $e^{-ka \cdot time}$ が先に0に近づく。そのため、消失相の薬物濃度 C_p を決めるのは第1項目の $e^{-kel \cdot time}$ であり、 C_p の消失程度は kel によって定まる。一方、flip-flop の場合、即ち $ka < kel$ となっている場合では、 $e^{-kel \cdot time} < e^{-ka \cdot time}$ となることから、投与から十分時間が経った場合には上式の第1項目が先に0に近づくことになり、薬物濃度 C_p を決めるのは第2項目の $\frac{F \cdot D \cdot ka}{V_d \cdot (ka - kel)} e^{-ka \cdot time}$ 、つまり C_p の消失は ka の値を反映する。

図 2.1-1 のモデルにおいて、 kel を一定にして ka を kel より大きくした場合（flip-flop なし）及び kel より小さくした場合（flip-flop あり）の血中薬物濃度推移のシミュレーションを図 2.1-2 に示す。Flip-flop がある場合、血中濃度の消失は ka を反映するため、flip-flop がない場合と比較して薬物動態に大きな違いが認められる。

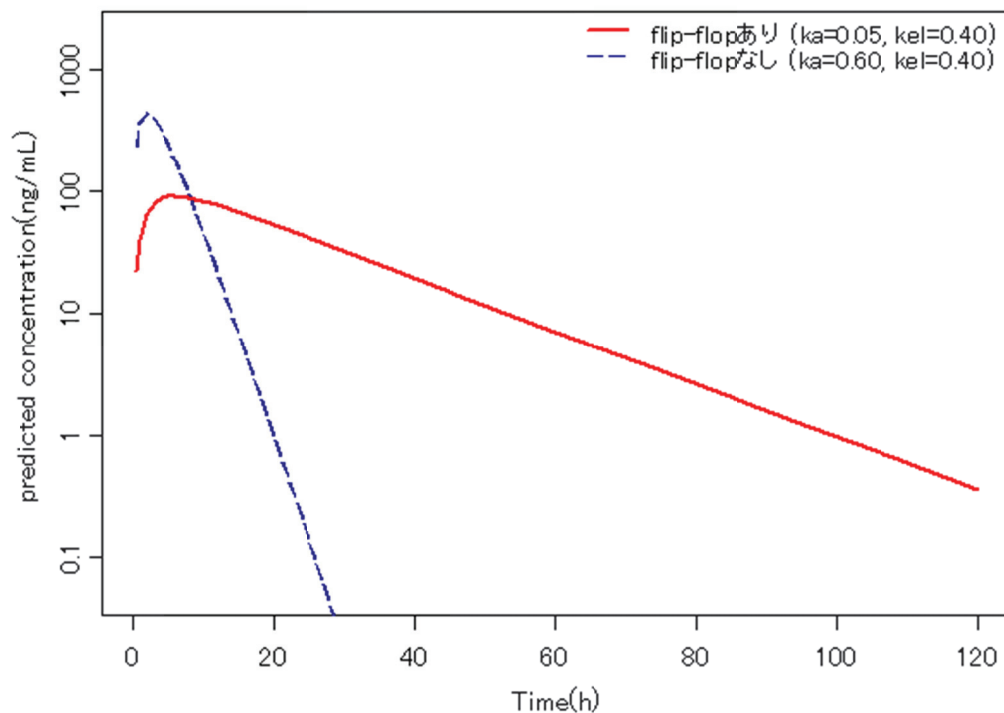


図 2.1-2 flip-flop の有無別の血中濃度推移シミュレーション（1-コンパートメントモデル）

図 2.2-1 のモデルにおいて投与量=2mg, $ka=0.05$ もしくは $0.60[1/h]$, $V=2.0[L]$, $CL=0.8[L/h]$ とした。

非臨床試験で特徴的な薬物動態が確認されたことを受け、ヒトにおける LO 水和物吸入剤投与時の薬物動態の解明が、LO 水和物吸入剤の有効性を説明するためのポイントになると考えた。LO 水和物吸入剤の投与経路は吸入であることから、LO 水和物吸入剤の主な治療効果は肺及び気管への直接的な曝露によるものと考えられる。吸入投与後の作用部位である肺及び気管における曝露と血漿中及び尿中薬物濃度により評価される薬物動態との関係は明確ではないが、一般的に全身曝露と全身性の副作用には因果関係が認められる場合が多い。また、非臨床試験で認められた薬物動態を参考に、ヒトにおける血漿中及び尿中薬物濃度を評価することで、ヒトにおける薬物動態を明らかにすることが可能であると考えた。そこで、LO 水和物吸入剤をヒトに単回吸入投与した際の薬物動態と安全性を検討するため、臨床第 1 相単回投与試験として健康成人男性を対象とした薬物動態試験を実施した。単回投与試験では、非臨床毒性試験の結果に基づき、FDA のガイダンス「Guidance for Industry; Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers.」²²⁾を参考にして投与量を設定した。単回投与試験の開始用量である最低投与量は、安全性が確保可能と考えられる 5 mg と設定し、5 mg 投与時のデータから安全性を慎重に検討しながら用量を上げる計画とした。単回投与試験終了後、続けて反復投与試験を計画、実施した。本章では単回投与試験について述べる。

2.2 治験用製剤の薬物動態試験実施の目的

治験用製剤の薬物動態試験は以下を目的とした。

- ・ 治験用製剤を用いた LO 水和物吸入剤をヒトに吸入投与した後の薬物動態及び安全性を明らかにする。
- ・ LO 水和物吸入剤の用量比例性を確認する。

2.3 試験方法

治験用製剤を用いた薬物動態試験の試験方法を以下に記載する。

試験デザイン

無作為化、用量漸増、二重盲検、プラセボ対象試験として実施した。

試験実施施設

本試験は医療法人 相生会 九州臨床薬理クリニック（福岡市）にて実施した。なお、治験計画は実施前に治験審査委員会で承認され、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」及びヘルシンキ宣言を遵守して実施した。

試験対象

「臨床試験の一般指針」²³⁾及び「医薬品の臨床薬物動態試験について」²⁴⁾を参考に、文書による同意が得られた 20～45 歳並びに Body Mass Index (BMI) が $18.5 \sim 25.0 \text{ kg/m}^2$ の健康成人男性を本試験の対象とした。被験者数は、薬物動態が検討可能な被験者数に試験途中での脱落の可能性を考慮し、1 群あたり実薬投与 8 名、プラセボ投与 2 名の計 10 名（6 群合計で 60 名）とした。乳糖又はノイラミニダーゼ阻害剤に過敏症の既往歴がある者、努力性肺活量 (Forced Vital Capacity, FVC) が予測値の 80%未満、又は Forced Expiratory Volume in One Second Percentage ($\text{FEV}_{1.0}\%$) が 70%未満の者、中枢神経系、循環器系、呼吸器系、血液・造血機能系、消化器系、肝・腎臓機能、甲状腺機能、脳下垂体機能、副腎機能等の障害又はそれらの既往歴がある者、臨床上問題となる自覚症状・他覚所見（頭痛、急性感染症等）を認めた者、心電図検査において異常を認めた者、又は臨床検査値が実施医療機関の基準値を逸脱した者は本試験の対象外とした。

* $\text{FEV}_{1.0}\% = \text{FEV}_{1.0} / \text{FVC} \times 100$, $\text{FEV}_{1.0}$: Forced Expiratory Volume in One Second

試験製剤

治験用吸入容器に充填された LO 水和物吸入剤 5、10、20、40、80 及び 120mg（第一三共株式会社）を使用した。

投与量及び投与方法

60 名の被験者に対し、LO 水和物吸入剤 5、10、20、40、80 及び 120mg をそれぞれ 10 名（実薬 8 名、プラセボ 2 名）ずつ単回吸入投与した。投与は 10 時間以上絶食した空腹時に行った。投与開始 2 時間後まで臥位及び水分の摂取を禁止し、投与開始 4 時間後まで絶食とした。

薬物濃度測定用血漿検体採取時点及び採取方法

薬物濃度測定用の血漿検体は、LO 水和物吸入剤投与前、投与開始 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48、72、96、120、及び 144 時間後で採取した。被験者前腕の皮静脈より 1 回 5 mL の静脈血をヘパリンナトリウム加真空採血管に採取し、採血日時を記録した。採取した試料に速やかに 4- (2-アミノエチル) ベンゼンスルフォニルフルオリド、ハイドロクロライド (AEBSF) 水溶液を添加し転倒混和後に氷冷した。4°C、3000 rpm の条件下で 10 分間遠心分離して得られた血漿を 0.5 mL ずつ 2 本の保存容器に分取し、40%ギ酸を添加後に凍結し、薬物濃度測定施設に発送するまで-80°C で冷凍保存した。

尿試料の採取区間及び採取方法

尿試料の採取区間は、投与前 (スポット尿)、投与開始 0～12、12～24、24～36、36～48、48～60、60～72、72～96、96～120、120～144 時間後とした。上記区間において排泄された尿を蓄尿し、4°C で冷蔵保存した。投与前のスポット尿を除き、各蓄尿区間終了後に尿重量及び尿比重を測定し、蓄尿終了時刻とともに記録した。尿を均一に混和して、1 mL ずつ 2 本の保存容器に分取して凍結し、薬物濃度測定施設に発送するまで-80°C で冷凍保存した。

測定施設及び測定方法

血漿検体及び尿試料中の薬物濃度測定は Covance Laboratories Ltd. (英国) で実施した。検体送付の際はドライアイス共存化で凍結状態を保ち、測定施設が測定検体を受領した後は、測定を実施するまで-70°C 以下で保管した。測定には LC/MS/MS を用いた。

薬物動態評価項目及び解析方法

薬物動態解析の評価項目は、LO 及びラニナミビルそれぞれの血漿中濃度及び薬物動態パラメータとした。薬物動態パラメータは AUC_{0-tz} 、 AUC_{0-inf} 、 C_{max} 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 CL/F 、 V_z/F 、 X_u 、 $t_{1/2,urine}$ 、 CL_R とした。なお、 CL/F 及び V_z/F は LO のみ算出した。 C_{max} 及び t_{max} はそれぞれ観測値から算出し、 $t_{1/2}$ は消失相における 3 点以上の対数変換した濃度に対する線形回帰直線から算出した。 AUC_{0-tz} は linear trapezoidal 法を用いて算出し、 AUC_{0-inf} については、 AUC_{0-tz} 以降の濃度を消失相における 3 点以上の対数変換した濃度からの線形回帰直線

で外挿することで算出した。

解析方法として、血漿中濃度については投与群及び測定時点毎に要約統計量を算出し、推移図を作成した。薬物動態パラメータについては、被験者毎の個別値を算出した後、投与群毎に要約統計量を算出し、散布図を作成した。用量比例性の確認として、 X_i を i 番目の投与量 (mg)、 Y_{ji} を i 番目の投与量における被験者 j の薬物動態パラメータとし、パワーモデル $\log Y_{ji} = \alpha + \beta \log X_i$ における回帰パラメータ α 、 β の推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。この回帰パラメータ β が 1 の場合に薬物動態パラメータは用量比に沿って増加、 β の両側 95%信頼区間が 1 を含む場合は用量比例的に増加すると判断した。また、投与量を横軸、薬物動態パラメータを縦軸にした図を作成した。

本試験の解析ソフトウェアとして WinNonlin Ver.5.2 (Pharsight 社) 及び SAS Ver.8.2 (SAS Institute Japan 株式会社) を使用した。

安全性評価項目

安全性評価項目は有害事象、臨床検査値、計測・バイタルサイン、及び 12 誘導心電図とした。

2.4 治験用製剤の薬物動態試験結果

本試験には健康成人男性 60 名が組み入れられ、各群 10 名が無作為に実薬（各群 8 名）もしくはプラセボ（各群 2 名）に割り付けられた。LO 水和物吸入剤が投与された各群で被験者背景に差はなかった（表 2.4-1）。

表 2.4-1 治験用製剤薬物動態試験の被験者背景

項目	5mg 群 (N=8)	10mg 群 (N=8)	20mg 群 (N=8)	40mg 群 (N=8)	80mg 群 (N=8)	120mg 群 (N=8)
年齢 (歳)	22.6 (21-25)	22.9 (20-30)	20.6 (20-23)	22.1 (20-28)	21.8 (20-25)	22.5 (21-25)
身長 (cm)	171 (167-177)	172 (167-180)	168 (161-177)	170 (167-176)	171 (168-182)	172 (163-181)
体重 (kg)	64.2 (55.2-78.1)	63.9 (57.7-68.4)	62.8 (53.1-75.7)	61.7 (54.4-70.3)	61.1 (55.8-67.0)	62.3 (53.7-73.4)
BMI (kg/m ²)	21.9 (19.7-24.9)	21.5 (19.0-23.8)	22.2 (19.1-24.9)	21.3 (19.3-24.9)	21.0 (18.5-22.8)	21.0 (19.4-24.6)

表中の値は算術平均値 (最小値-最大値)を表す。

安全性

LO 水和物吸入剤投与に起因する有害事象、臨床検査値、計測、バイタルサイン、及び 12 誘導心電図の異常はなかった。

薬物動態

治験用製剤を用いて LO 水和物吸入剤を単回吸入投与した後の血漿中 LO 濃度の推移を図 2.4-1 に、血漿中ラニナミビル濃度の推移を図 2.4-2 に示す。また、LO の薬物動態パラメータを表 2.4-2 に、ラニナミビルの薬物動態パラメータを表 2.4-3 に示す。加えて、パワーモデル $\log Y_{ji} = \alpha + \beta \log X_i$ における回帰パラメータ α 、 β の推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.4-4 に、投与量を横軸、LO 及びラニナミビルの薬物動態パラメータを縦軸にした散布図を図 2.4-3 に示す。

LO は投与後速やかに血漿中に分布し、 t_{\max} は 0.5～1.0 時間であった。 $t_{1/2}$ は 80 mg 群では 10.7 時間を示したが、それ以外の群では 1.7～2.9 時間であり、短い半減期で消失した。全ての群で投与 24 時間後以降には定量下限（1 ng/mL）未満に低下した。尿中の LO は血漿中より長い半減期を示した。144 時間までの尿中排泄率 Xu_{0-144h} は 2.3～3.6%と全ての群でほぼ一定であった。

一方、ラニナミビルは投与後やや遅れて血漿中に分布し、 t_{\max} は全ての群で 4.0 時間であった。 $t_{1/2}$ は 5.7～80.8 時間であり、LO に比べて緩やかに消失した。40 mg、80mg 及び 120 mg 群では、投与 144 時間後でも定量下限（1 ng/mL）には達しなかった。尿中のラニナミビルは血漿中より長い、もしくは同等の半減期を示した。144 時間までの累積尿中排泄率は Xu_{0-144h} は 10.7～14.6%と全ての群でほぼ一定であった。

用量比例性解析の結果、パワーモデル $\log Y_{ji} = \alpha + \beta \log X_i$ のパラメータ β が血漿中 LO の C_{\max} で 1.19（両側 95%信頼区間：1.06～1.33）、 $AUC_{0-\infty}$ で 1.08（0.99～1.18）、血漿中ラニナミビルの C_{\max} で 1.01（0.90～1.12）、 AUC_{0-tz} で 1.48（1.30～1.66）であった。図 2.4-3 にも示すように、これらの薬物動態パラメータは投与量にほぼ沿う形で増加する傾向を示した。

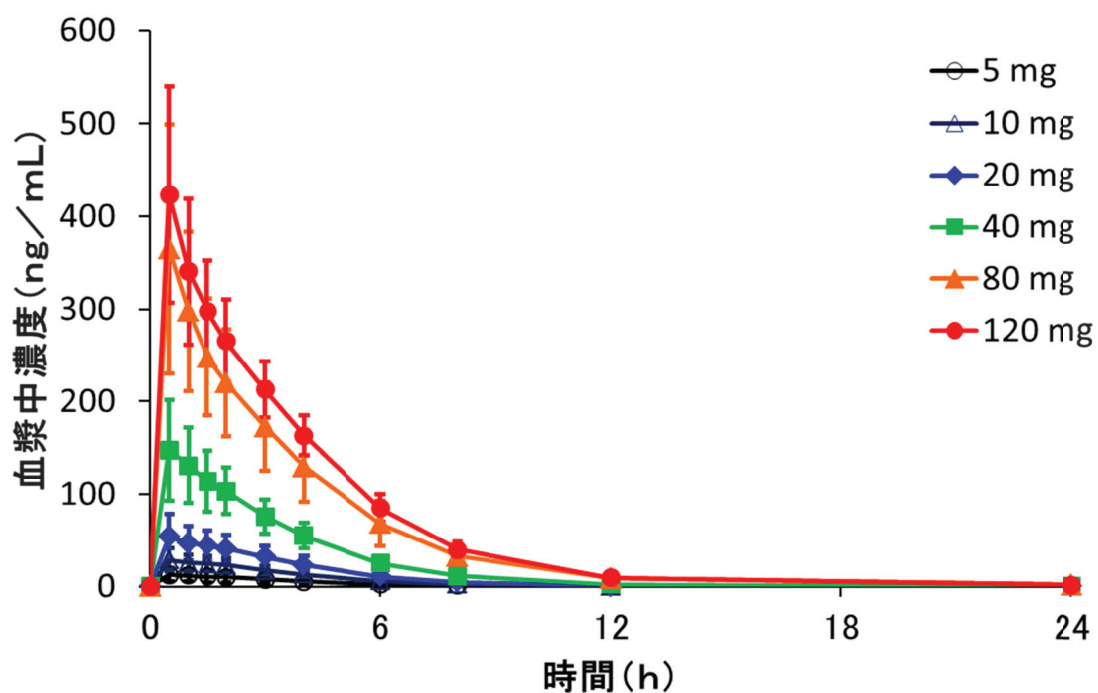


図 2.4-1 治験用製剤を用いて LO 水和物吸入剤を単回吸入した際の血漿中ラニナミビルオクタン酸エステル濃度推移

図中の血漿中濃度は算術平均値±標準偏差を表す。

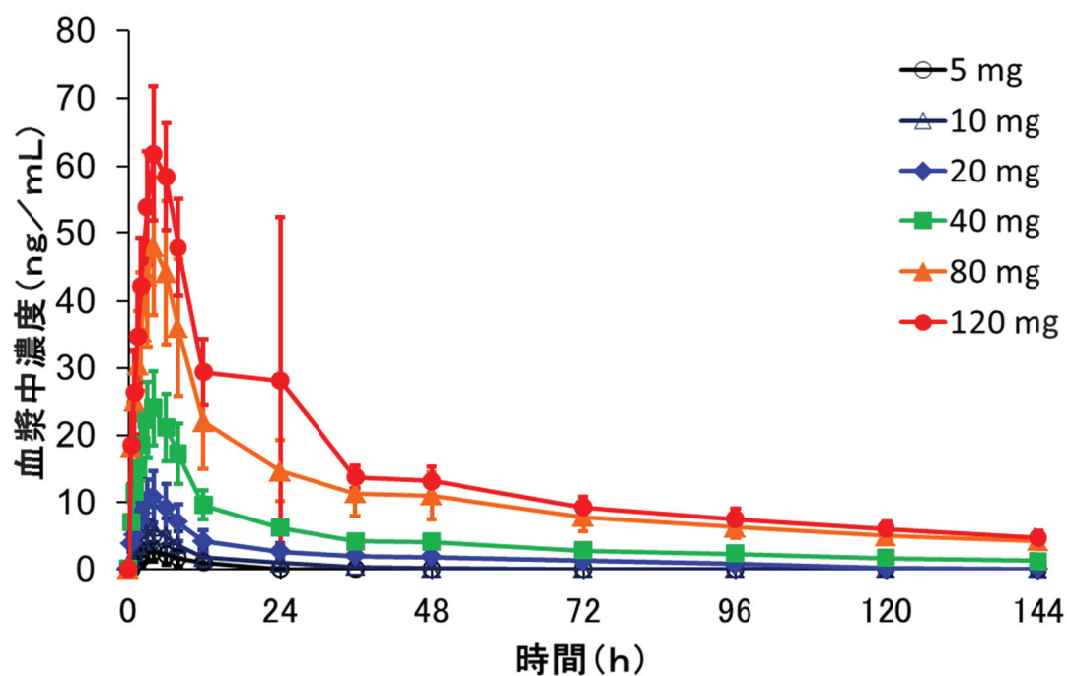


図 2.4-2 治験用製剤を用いて LO 水和物吸入剤を単回吸入した際の血漿中ラニナミビル濃度推移

図中の血漿中濃度は算術平均値±標準偏差を表す。

表 2.4-2 ラニナミビルオクタン酸エステル薬物の薬物動態パラメータ（治験用製剤）

薬物動態 パラメータ (単位)	5mg 群 (N=7)	10mg 群 (N=8)	20mg 群 (N=8)	40mg 群 (N=8)	80mg 群 (N=8)	120mg 群 (N=8)
AUC _{0-tz} (ng・h/mL)	45.3 (26.2)	108 (37)	203 (81)	520 (132)	1326 (381)	1567 (259)
AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	64.5 ^{a)} (4.2)	114 (40)	208 (81)	527 (134)	1344 (381)	1575 (259)
C _{max} (ng/mL)	12.8 (6.6)	29.0 (11.8)	54.7 (24.1)	149 (54)	366 (132)	423 (116)
t _{max} (h)	1.0 (0.5-1.5)	0.5 (0.5-2.0)	0.5 (0.5-1.5)	0.5 (0.5-1.0)	0.5 (0.5-1.0)	0.5 (0.5-0.5)
t _{1/2} (h)	1.9 (0.6)	1.7 (0.1)	1.7 (0.2)	1.8 (0.1)	10.7 (17.7)	2.9 (0.1)
CL/F (mL/min)	1296 ^{a)} (84)	1624 (550)	1953 (1173)	1340 (342)	1140 (622)	1299 (203)
V _z /F (L)	193 ^{a)} (27)	232 (71)	286 (164)	208 (58)	956 (1484)	325 (61)
Xu _{0-144h} (%)	2.3 (1.2)	2.7 (0.7)	2.5 (0.8)	2.7 (0.7)	3.6 (1.0)	2.8 (0.5)
t _{1/2,urine} (h)	13.1 (25.7)	24.7 (28.6)	46.2 (16.5)	66.3 (15.0)	71.3 (24.1)	80.6 (16.6)
CL _R (mL/min)	61 (48)	42 (4)	42 (5)	36 (7)	38 (7)	35 (5)

表中の値は算術平均値(標準偏差)、t_{max}については中央値(最小値-最大値)を表す。a)n=5.

表 2.4-3 ラニナミビルの薬物動態パラメータ（治験用製剤）

薬物動態 パラメータ (単位)	5mg 群 (N=7)	10mg 群 (N=8)	20mg 群 (N=8)	40mg 群 (N=8)	80mg 群 (N=8)	120mg 群 (N=8)
AUC _{0-tz} (ng・h/mL)	19.9 (13.2)	65.9 (49.9)	239 (113)	633 (119)	1572 (434)	2059 (276)
AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	- ^{a)b)} (-)	56.6 ^{a)c)} (-)	475 ^{a)c)} (-)	745 ^{a)d)} (177)	2061 (503)	2552 (350)
C _{max} (ng/mL)	2.6 (1.4)	6.2 (3.2)	10.9 (3.8)	24.2 (5.5)	48.1 (10.2)	66.0 (13.1)
t _{max} (h)	4.0 (3.0-6.0)	4.0 (3.0-4.0)	4.0 (3.0-4.0)	4.0 (4.0-6.0)	4.0 (4.0-4.0)	4.0 (4.0-24.0)
t _{1/2} (h)	5.7 ^{d)} (1.2)	16.5 (14.3)	49.0 (20.0)	64.7 (10.3)	80.8 (15.0)	71.6 (8.5)
Xu _{0-144h} (%)	11.5 (5.8)	11.3 (4.0)	10.7 (3.3)	12.3 (2.1)	14.6 (3.6)	12.6 (2.1)
t _{1/2,urine} (h)	54.7 (7.0)	56.9 (7.1)	56.0 (11.0)	65.5 (14.6)	75.0 (11.6)	67.4 (7.6)
CL _R (mL/min)	576 ^{e)} (609)	262 (105)	141 (94)	96 (15)	92 (10)	90 (8)

表中の値は算術平均値(標準偏差)、t_{max}については中央値(最小値-最大値)を表す。

a) AUC_{0-inf} の算出の際、外挿部分が 20%を超える場合は算出値なしとした。

b) n=0. c) n=1. d) n=5. e) n=6.

表 2.4-4 用量比例性解析の回帰パラメータ推定値

	ラニナミビルオクタン酸 エステル		ラニナミビル	
	C_{max}	AUC_{0-inf}	C_{max}	AUC_{0-tz}
α	0.45 (0.24) [-0.04,0.93]	2.22 (0.17) [1.88,2.57]	-0.62 (0.20) [-1.04,-0.21]	0.76 (0.33) [0.09,1.43]
β	1.19 (0.07) [1.06,1.33]	1.08 (0.05) [0.99,1.18]	1.01 (0.05) [0.90,1.12]	1.48 (0.09) [1.30,1.66]

上段：推定値(標準誤差)、下段：両側 95%信頼区間

パワーモデル $\log Y_{ji} = \alpha + \beta \log X_i$, X_i : 投与量(mg), Y_{ji} : 薬物動態パラメータ

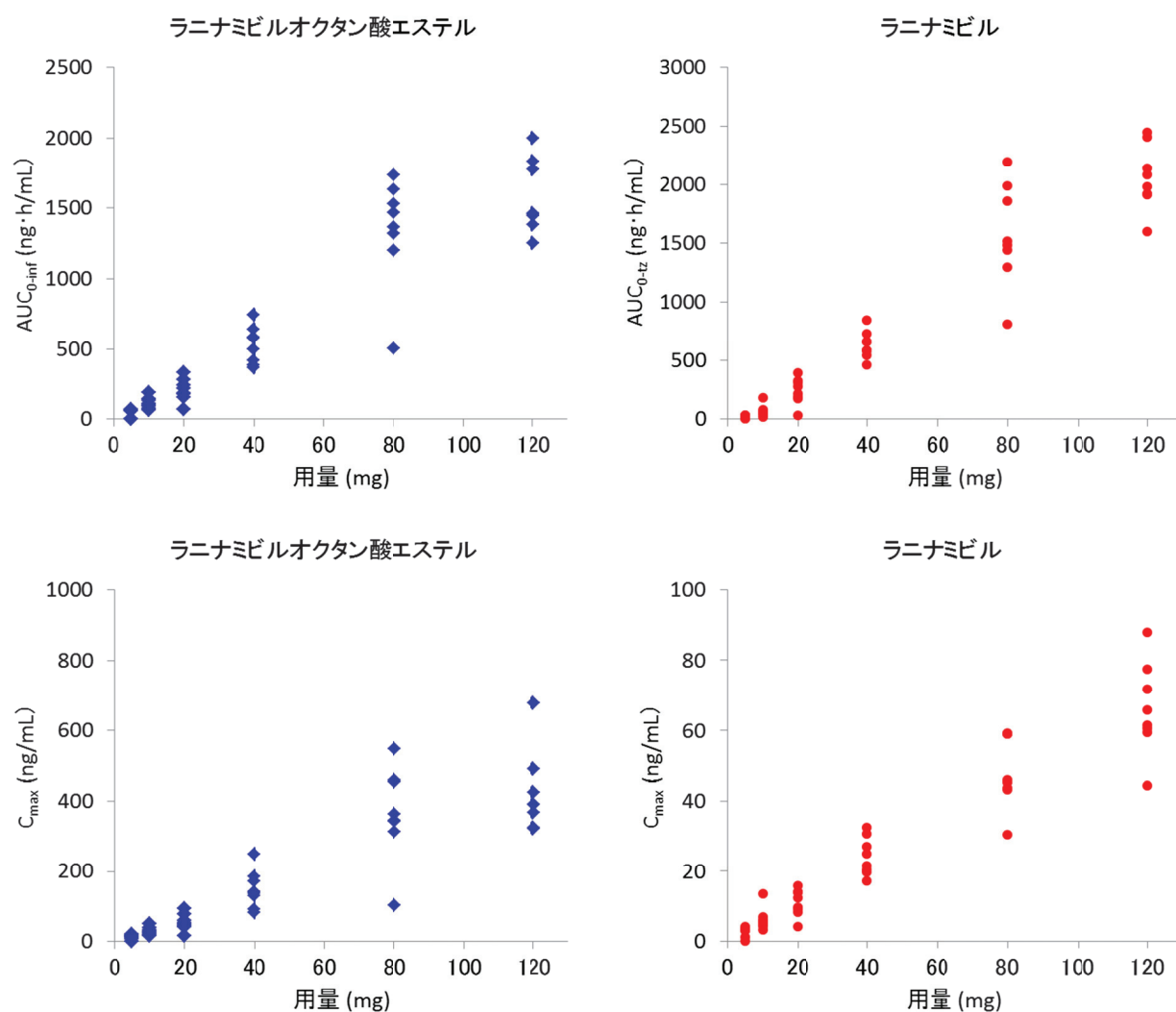


図 2.4-3 LO 水和物吸入剤（治験用製剤）5mg～120mg を単回吸入後の血漿中ラニナミビルオクタン酸エステル及びラニナミビルの AUC、 C_{max} の個別値と用量の散布図

2.5 考察

治験用製剤を用いた LO 水和物吸入剤の吸入投与後、血漿中の LO は投与後速やかに C_{\max} に達し、その後 1～3 時間の短い半減期で速やかに消失した。一方、血漿中のラニナミビルは、投与後からやや遅れて C_{\max} に達した。これは、吸入投与後に LO が速やかに肺及び気管に分布した後に、上皮細胞表面もしくは細胞内で加水分解されることを反映したものと考えた。その後、血漿中ラニナミビルは 5.7～80.8 時間の非常に長い半減期で緩やかに消失した。LO 水和物吸入剤投与に起因する有害事象、臨床検査値、計測、バイタルサイン、及び 12 誘導心電図の異常はなかった。

非臨床試験の結果では、経気管投与もしくは経鼻投与後の血漿中の LO は投与後速やかに C_{\max} となり、その後 1 時間以内の半減期で消失、血漿中のラニナミビルは投与後やや遅れて C_{\max} となり、その後 3～14 時間の半減期で消失した。従って、血漿中の LO が速やかに C_{\max} となり短い半減期で消失すること、また血漿中のラニナミビルが投与後やや遅れて C_{\max} となり、その後長い半減期で緩やかに消失する特徴は、非臨床試験と臨床試験の結果で類似していた。また、ラニナミビルはヒトにおいても flip-flop を示唆する結果となった。

加えて、用量比例性解析の結果から、パワーモデル $\log Y_{ji} = \alpha + \beta \log X_i$ のパラメータ β は、血漿中 LO の C_{\max} で 1.19（両側 95%信頼区間：1.06～1.33）、 $AUC_{0-\infty}$ で 1.08（0.99～1.18）、血漿中ラニナミビルの C_{\max} で 1.01（0.90～1.12）、 AUC_{0-tz} で 1.48（1.30～1.66）であった。このパラメータ β が 1 の場合、薬物動態パラメータは用量比に沿って増加する。また、 β の両側 95%信頼区間が 1 を含む場合は用量比例的に増加すると判断できる。従って、LO の $AUC_{0-\infty}$ 及びラニナミビルの C_{\max} は用量比例的に増加、また LO の C_{\max} 及びラニナミビルの AUC_{0-tz} はやや用量比以上の増加を示した。以上から、LO 水和物吸入剤投与後、LO 及びラニナミビルは、本試験で投与された 5 mg～120 mg の間でほぼ用量比例的に増加すると考えた。

なお、健康成人に対する LO 水和物吸入剤 20mg 及び 40mg の反復投与試験（1 日 2 回 3 日間、但し 3 日目は 1 回投与のみの計 5 回）では、LO 水和物吸入剤投与に起因する有害事象、臨床検査値、計測、バイタルサイン、及び 12 誘導心電図の異常はなかった。また、血漿中濃度、 C_{\max} 及び AUC は投与量にほぼ比例して増加する結果となった。

2.6 小括

治験用製剤を用いた LO 水和物吸入剤をヒトに吸入投与した際の薬物動態及び安全性を研究した。その結果、血漿中の LO は投与後直ちに C_{\max} に達し、その後速やかに消失した。一方、血漿中のラニナミビルはやや遅れて C_{\max} に達し、その後緩やかに消失した。LO 及びラニナミビルの曝露量は投与された 5～120mg でほぼ用量比例的に増加する傾向を示した。また、ラニナミビルはヒトにおいても flip-flop を示唆する結果であった。LO 水和物吸入剤の安全性に問題はなかった。

第3-1章 腎機能低下患者の薬物動態試験計画に対する Modeling & Simulation

3-1.1 背景

主に腎排泄により消失する薬剤の場合、腎機能が低下している患者（腎機能低下患者）では薬物の消失速度（クリアランス）が低下することにより、腎機能が正常範囲である患者（腎機能正常者）と比較して血中の薬物濃度は高く推移する。また、腎機能低下に伴う血中曝露量の変化によって薬物代謝酵素やトランスポーターに影響を及ぼし、結果としてクリアランスの変化を引き起こす報告もある²⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾。従って、主要な消失経路が腎排泄である薬剤では、腎機能低下患者に投与した際の薬物動態の変動の有無を確認する臨床試験を実施し、腎機能正常者と比較した場合、曝露量の増加によって副作用のリスクが懸念される場合は、減量等の用法用量の調整が推奨される²⁸⁾。

LO 水和物吸入剤の排泄経路を確認するため、非臨床試験でラットに ^{14}C -ラニナミビルオクタン酸エステル及び ^{14}C -ラニナミビル 0.2 mg/kg を単回静脈内投与し、それぞれの尿中及び糞中への排泄率が検討され²⁰⁾、表 3-1.1-1 に示す結果となった。 ^{14}C -ラニナミビルオクタン酸エステルを投与した場合では、投与 168 時間までに総投与放射エネルギーの 63.1%が尿中に、36.4%が糞中に排泄され、全体では 99.5%が体外に排泄された。一方、 ^{14}C -ラニナミビルを投与した場合では、投与 168 時間までに総投与放射エネルギーの 88.9%が尿中に、8.3%が糞中に排泄され、全体では 97.1%が体外に排泄された。即ち、LO 及びラニナミビルは尿中への排泄が主要な排泄経路であり、腎機能低下患者での薬物動態を検討することが望ましいと考えた。

表 3-1.1-1 ラットに ^{14}C -ラニナミビルオクタン酸エステル及び ^{14}C -ラニナミビルを投与した際の尿中及び糞中における放射能累積排泄率 ²⁰⁾

化合物	投与経路	排泄率 (投与量に対する割合)			
		時間(h)	尿	糞	合計
^{14}C -ラニナミビルオクタン酸エステル	経気管投与	0-6	13.9 (8.4)	— ^{a)}	13.9 (8.4)
		0-24	43.1 (5.3)	23.8 (7.2)	66.8 (3.5)
		0-48	55.1 (7.6)	27.4 (6.7)	82.5 (3.4)
		0-72	61.5 (8.2)	28.6 (6.8)	90.1 (3.8)
		0-96	64.3 (8.7)	29.1 (6.7)	93.4 (3.9)
		0-144	66.9 (9.2)	29.4 (6.7)	96.3 (4.3)
		0-168	67.5 (9.3)	29.6 (6.7)	97.1 (4.4)
	静脈内投与	0-6	32.9 (1.0)	— ^{a)}	32.9 (1.0)
		0-24	50.9 (3.8)	30.0 (2.1)	80.9 (5.5)
		0-48	57.6 (4.2)	33.6 (1.0)	91.2 (5.2)
		0-72	61.3 (4.4)	35.0 (1.0)	96.3 (5.4)
		0-96	62.3 (4.5)	35.8 (0.7)	98.1 (5.2)
		0-144	62.9 (4.6)	36.2 (0.8)	99.2 (5.4)
		0-168	63.1 (4.6)	36.4 (0.8)	99.5 (5.4)
^{14}C -ラニナミビル	静脈内投与	0-6	68.8 (10.5)	— ^{a)}	68.8 (10.5)
		0-24	83.7 (7.0)	6.6 (3.3)	90.3 (3.9)
		0-48	85.7 (6.9)	7.6 (3.8)	93.3 (3.7)
		0-72	87.8 (7.3)	7.8 (4.0)	95.7 (3.8)
		0-96	88.4 (7.7)	8.1 (4.1)	96.5 (4.1)
		0-144	88.8 (7.8)	8.2 (4.2)	96.9 (4.2)
		0-168	88.9 (7.9)	8.3 (4.1)	97.1 (4.3)

表中の値は算術平均値(標準偏差)を表す。

N=3 or 4. a) not collected.

LO 水和物吸入剤の腎機能低下患者に対する薬物動態試験を計画するに際し、腎機能正常者と比較して曝露量の増加が想定されることから、腎機能低下患者で曝露量がどの程度増加するかを予測し、その予測結果から薬物動態試験で投与する投与量を検討することが

望ましいと考えた。そこで、健康成人を対象にした薬物動態試験のデータに対して Modeling & Simulation の手法を用いて腎機能低下患者における曝露量の予測を行うこととした。なお、LO 水和物吸入剤は局所投与剤であり、標的部位に分布した後に循環血へ移行し全身を循環する。そのため、治療的観点からは有効性が確認された投与量を投与することが望ましい。従って、腎機能低下患者に対する薬物動態試験での投与量は、曝露量の増加が想定されるものの、安全性が確保できる範囲内で可能な限り腎機能正常者の臨床推定用量に近い投与量とする方針とした。第 2 章で触れた健康成人を対象に実施した単回投与試験（5 mg～120 mg）ならびに反復投与試験（20～40 mg を 1 日 2 回 3 日間、但し 3 日目は 1 回のみの計 5 回投与）において、LO 水和物吸入剤投与時の安全性に問題はなかった。従って、健康成人に対する単回投与試験ならびに反復投与試験で投与した最大投与量を基準とし、腎機能低下患者での曝露量がその基準を超えない用量を選択することとした。

3-1.2 非臨床試験結果からの考察

LO 水和物吸入剤を吸入投与した際、LO の一部は肺での加水分解を受けずに循環血に移行する。循環血に移行した LO は、主として腎排泄により消失するが、カルボキシルエステラーゼは肺以外の組織にも存在することから、体内を循環する過程でラニナミビルに加水分解されることも考え得る。そこで、非臨床試験の結果から、体内を循環するラニナミビルのうち、肺において LO から加水分解されるもの、また体内を循環する過程で LO から加水分解されるものの割合を考察した。

ラットに ^{14}C -ラニナミビルオクタン酸エステル 0.2 mg/kg を単回経気管投与した際の各器官での放射能分布が報告された²⁰⁾。表 3-1.2-1 に示す通り、投与 0.25 時間後から肺及び気管において高い放射能が認められ、肺においては投与 48 時間後においても総投与放射エネルギーの 8.56%の放射能が存在した。また、ラットに ^{14}C -ラニナミビルオクタン酸エステルを経気管投与した際の 48 時間以降に回収された尿中における放射能は、0～48 時間の累積放射能累積排泄率（55.1 %）と 0～168 時間の累積放射能累積排泄率（67.5%）の差から、総投与放射エネルギーの 12.4%に該当した。一方、ラットに LO を経気管投与した際、投与後 48 時間での血漿中 LO 濃度は定量下限未満であったが、血漿中ラニナミビル濃度は定量下限には達していなかった。このため、投与後 48 時間以降に肺に存在する ^{14}C -ラニナミビルオクタン酸エステルは、ラニナミビルに加水分解された状態で循環血に移行し、尿中に排泄さ

れると考えた。これにより、尿中に排泄されるラニナミビルの約 69% (8.56%/12.4%) は肺にて加水分解されるものと推定した。即ち、LO 水和物吸入剤の吸入投与後、ラニナミビルとして尿中に排泄されるもののうち、約 70%が肺及び気管にて LO からラニナミビルに加水分解され循環血に移行する。残りの 30%は、肺及び気管での加水分解を受けず LO として循環血に移行し、体内を循環する過程でラニナミビルに加水分解されると考えた。

表 3-1.2-1 ラットに ^{14}C -ラニナミビルオクタン酸エステル 0.2mg/kg を経気管投与した際の各組織における放射能分布 ²⁰⁾

組 織	投与後の放射能濃度 ($\mu\text{g eq.}/\text{g or mL}$)						
	0.25 時間後	0.5 時間後	1 時間後	3 時間後	6 時間後	24 時間後	48 時間後
血 漿	0.091	0.075	0.071	0.046	0.016	0.003	0.000
血 液	0.041	0.036	0.038	0.024	0.009	0.000	0.000
大 腦	0.004	0.002	0.006	0.005	0.001	0.000	0.000
小 腦	0.007	0.002	0.008	0.006	0.002	0.000	0.000
眼 球	0.009	0.007	0.011	0.009	0.004	0.000	0.000
甲 状 腺	0.253	0.034	0.041	0.025	0.000	0.000	0.000
顎 下 線	0.033	0.017	0.018	0.016	0.008	0.003	0.002
リンパ節	0.025	0.017	0.026	0.025	0.015	0.004	0.007
胸 腺	0.014	0.013	0.015	0.018	0.012	0.006	0.005
心 臓	0.079	0.064	0.096	0.064	0.014	0.004	0.001
肺 ^{a)}	27.645	26.997	22.867	18.202	10.562	7.057	3.051
	[80.22]	[81.55]	[67.99]	[49.54]	[27.62]	[19.12]	[8.56]
気 管	6.317	4.400	0.318	0.152	0.158	0.075	0.035
肝 臓	0.158	0.250	0.449	0.912	1.087	0.214	0.081
腎 臓	0.190	0.252	0.290	0.430	0.357	0.090	0.033
副 腎	0.015	0.018	0.024	0.016	0.007	0.000	0.003
脾 臓	0.011	0.010	0.011	0.011	0.007	0.005	0.003
膵 臓	0.015	0.013	0.025	0.027	0.025	0.005	0.002
白色脂肪	0.007	0.007	0.007	0.006	0.003	0.001	0.001
褐色脂肪	0.024	0.017	0.017	0.013	0.008	0.002	0.002
骨格筋	0.007	0.006	0.006	0.005	0.003	0.001	0.000
精 巢	0.006	0.014	0.009	0.008	0.004	0.002	0.001

表中の値は算術平均値を表す。

a) [] 内は肺中放射能の投与量に対する割合(%)。

3-1.3 目的

腎機能低下患者の曝露量予測のための Modeling & Simulation は以下を目的とした。

- ・ 腎機能低下患者に LO 水和物吸入剤を単回吸入投与したときの曝露量の増加度を予測する
- ・ 腎機能正常者と比較した腎機能低下患者での曝露量比から、腎機能低下患者に対する薬物動態試験で投与する用量を決定する

3-1.4 方法

使用データ

健康成人男性を対象に実施した LO 水和物吸入剤の 20mg 及び 40mg 反復投与試験で得られた薬物動態パラメータ及び CL_{cr} 値を使用した。

評価項目

各腎機能低下群における LO 及びラニナミビルの腎機能正常群に対する AUC 比とした。

薬物動態モデル

LO 水和物吸入剤投与後の薬物動態として図 3-1.4-1 に示すモデルを仮定した。LO の総クリアランスは腎クリアランスと腎クリアランス以外のクリアランスの和とし、腎クリアランス以外のクリアランスは一定と仮定した。ラニナミビルの総クリアランスは、排泄経路がほぼ尿中であることから腎クリアランスのみとした。また、経口投与剤や静脈内投与剤と異なり、LO 水和物吸入剤は吸入投与直後に肺及び気管に分布して加水分解を受けること、また体内循環の過程においても加水分解を受けることが想定された。そのため、加水分解の過程を 2 つ設定し、ラニナミビルとして尿中に排泄されるもののうち、吸入投与直後に肺に分布した LO が肺にてラニナミビルに加水分解される割合を p 、LO として循環血に移行し、その後の体内循環の過程でラニナミビルに加水分解される割合を $1-p$ とした。

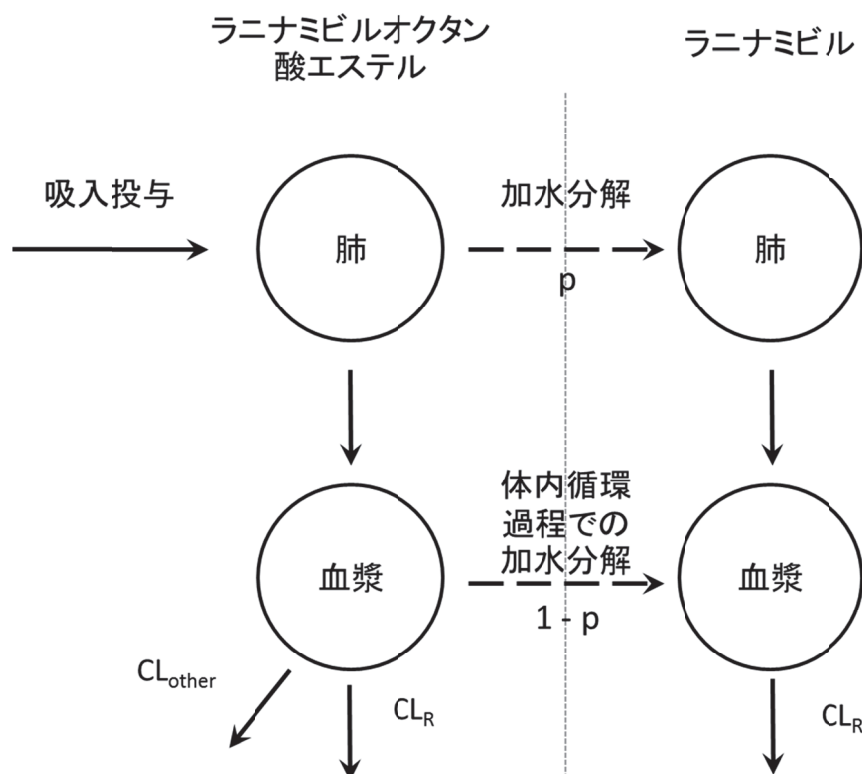


図 3-1.4-1 シミュレーション実施時に仮定したモデル

CL_R は腎クリアランス、 CL_{other} は腎以外のクリアランス、 P はラニナミビルとして尿中に排泄されるもののうち、投与後に肺にて LO から加水分解される割合を表す。

方法

健康成人男性に対して実施した反復投与試験のデータから、被験者の LO 及びラニナミビルの総クリアランスを応答変数、 CL_{cr} 値を説明変数とした一次線形回帰モデルで記述し、回帰パラメータを算出した。腎クリアランス以外のクリアランスは一定とし、腎クリアランスは CL_{cr} により変化することから、回帰パラメータと CL_{cr} 値の積とした。LO の総クリアランスは腎クリアランスと腎クリアランス以外のクリアランスの和とし、切片項を伴う一次線形回帰式を用いた。一方、ラニナミビルの総クリアランスは腎クリアランスのみとしたことから、切片項のない一次線形回帰式を用いた。

次に、LO 及びラニナミビルそれぞれに対して算出した回帰パラメータを図 3-1.4-1 のモデルに適用して CL_{cr} を変化させた場合の総クリアランスをシミュレーションし、投与量と総クリアランスの比から AUC を算出した。その後、各腎機能低下群における AUC と腎機

能正常群における AUC の比を算出した。腎機能正常者の CL_{cr} は 90 mL/min とした。腎機能低下患者の CL_{cr} は、FDA の腎機能低下患者における薬物動態に関するドラフトガイダンス「Pharmacokinetics in patients with impaired renal function—study design, data analysis, and impact on dosing and labeling」²⁹⁾の CL_{cr} 範囲から、軽度低下者は 65 mL/min、中等度低下者は 40 mL/min、重度低下者は 20 mL/min とした。

3-1.2 節で記述した通り、非臨床試験の結果から、吸入投与後にラニナミビルとして尿中に排泄されるもののうち、約 70%は肺及び気管で LO からラニナミビルに加水分解され循環血に移行するものと考えた。また残りの約 30%は、肺及び気管で加水分解を受けずに LO として循環血に移行し、体内を循環する過程でラニナミビルに加水分解すると考えた。従って、図 3-1.4-1 における p の値は 0.7 と設定した。

解析ソフトには WinNonlin Ver5.2 (Pharsight 社) 及び S-PLUS 8.1J (株式会社数理システム) を使用した。

3-1.5 Modeling & Simulation による予測結果

上記設定で行った AUC 比の予測値を算出した結果を表 3-1.5-1 に、 CL_{cr} を変化させた場合の腎機能正常群 (CL_{cr} : 90mL/min) に対する AUC 比の推移を図 3-1.5-1 に示す。腎機能正常群 (CL_{cr} : 90mL/min) に対し、LO の AUC は腎機能軽度低下群 (CL_{cr} : 65mL/min) で 1.22 倍、中等度低下群 (CL_{cr} : 40mL/min) で 1.55 倍、重度低下群 (CL_{cr} =20mL/min) で 2.00 倍増加の予測結果となった。一方、ラニナミビルの AUC は軽度低下群で 1.47 倍、中等度低下群で 2.62 倍、重度低下群で 5.84 倍増加の予測結果となった。

表 3-1.5-1 腎機能低下別の腎機能正常者に対する予測 AUC 比

対象	予測 AUC 比			
	正常者	軽度低下者	中等度低下者	重度低下者
	(90mL/min)	(65mL/min)	(40mL/min)	(20mL/min)
ラニナミビルオクタン酸 エステル	1.00	1.22	1.55	2.00
ラニナミビル	1.00	1.47	2.62	5.84

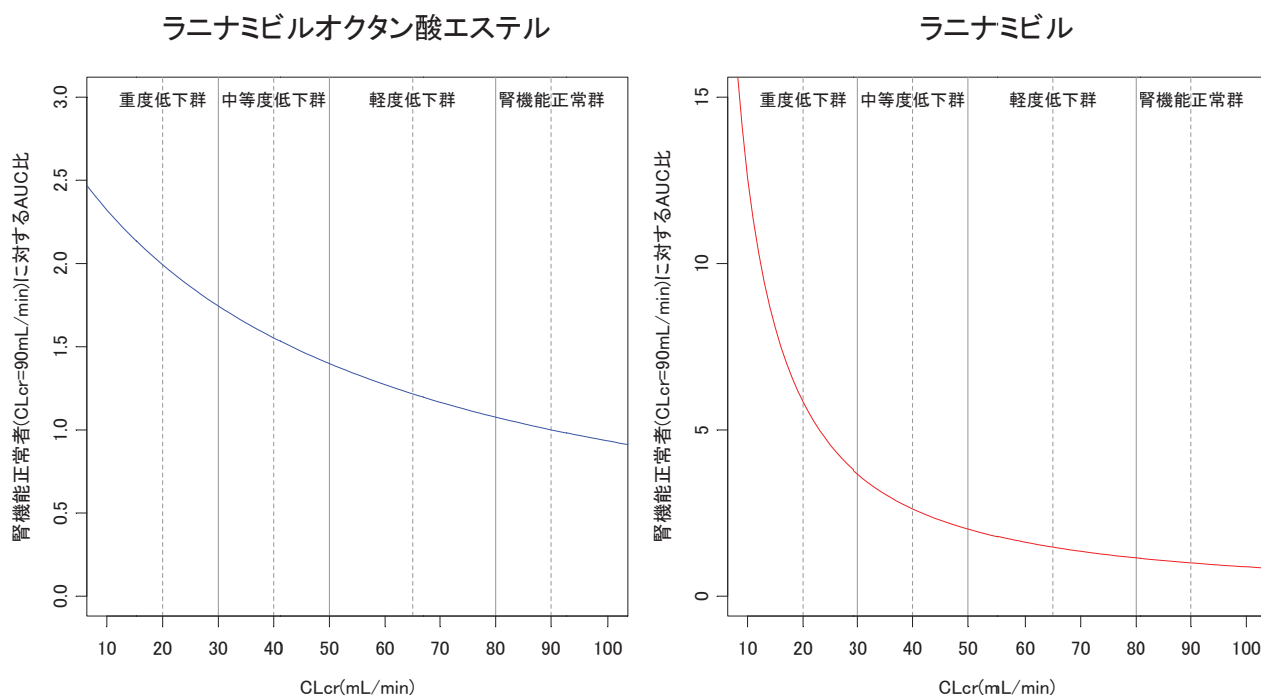


図 3-1.5-1 CL_{cr} を変化させた場合のラニナミビルオクタン酸エステル（左）及びラニナミビル（右）の腎機能正常群（ CL_{cr} : 90mL/min）に対する予測 AUC 比

図中の横軸における実線は FDA のガイダンス²⁹⁾における腎機能区分を、点線は各腎機能低下群の CL_{cr} 代表値を表す。

3-1.6 考察

腎機能低下患者の薬物動態試験と並行して実施したインフルエンザ患者に対する第 2 相試験の結果から、臨床用量は 20mg もしくは 40mg として第 3 相試験を計画及び実施する方針を決めた。3-1.1 節で記述したとおり、局所投与剤である LO 水和物吸入剤は、標的部位に分布した後に循環血へ移行し全身循環するため、治療的観点から有効性が確認された投与量を投与することが望ましい。そのため、腎機能低下患者に対し、曝露量の増加が想定されるものの、安全性が確保できる範囲内で可能な限り腎機能正常者の臨床推定用量に近い投与量を検討した。健康成人男性を対象とした単回投与試験では最大 120 mg まで投与、反復投与試験では最大 40 mg×5 回まで投与し、いずれも安全性に問題がなかった。そのため、これらの投与量を安全性が確保できる範囲とした。図 3-1.6-1 に安全性が確保できる曝露量に対する LO 及びラニナミビルの予測 AUC 比の推移を示す。腎機能低下患者では、腎機能正常者と比較して最大約 6 倍の曝露量増加となるため、腎機能低下患者に対して 20 mg

を投与した場合は、腎機能正常者への 120 mg 投与に相当する曝露量になると予想され、安全性が確認されている曝露量の範囲内に収まる。しかし、腎機能低下患者に対して 40 mg を投与した場合は、腎機能正常者への 240 mg 投与相当の曝露量になると予想され、安全性が確保できる曝露量を超過する。従って、腎機能低下患者薬物動態試験の投与量として 20 mg を選択した。

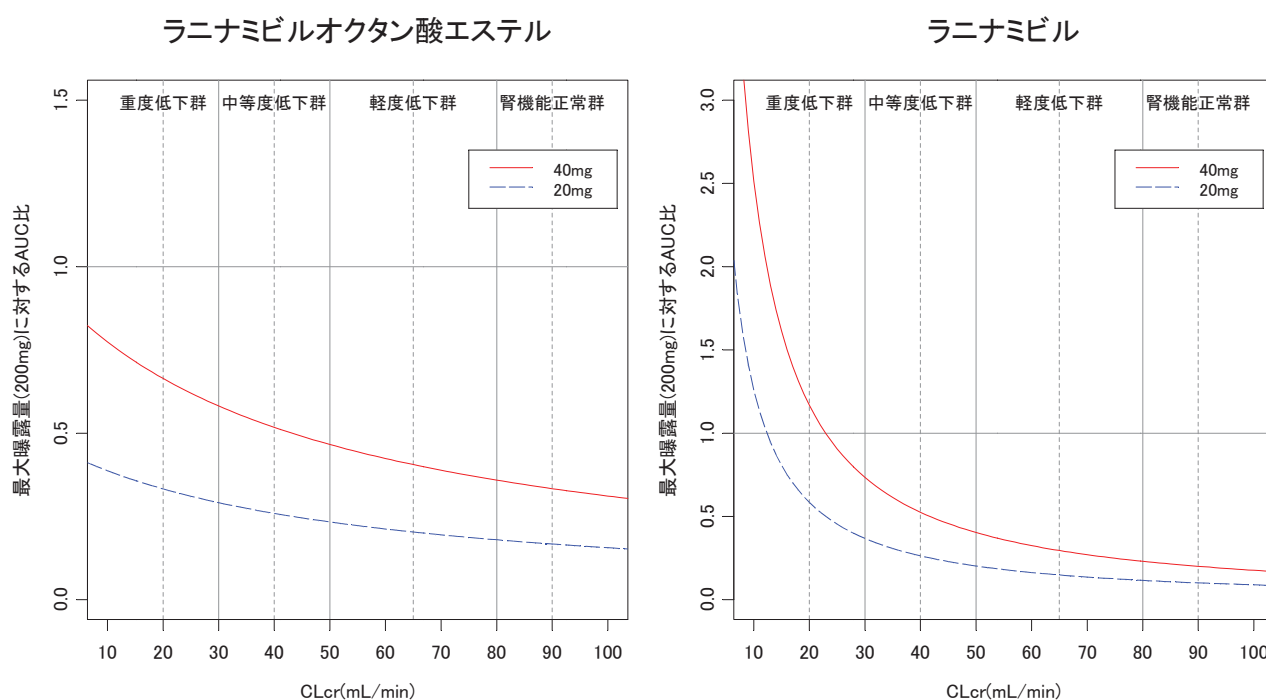


図 3-1.6-1 腎機能低下患者に LO 水和物吸入剤 20mg 及び 40mg 投与した際の、安全性が確保できる曝露量（LO 水和物吸入剤 40mg×5 回，200mg 相当量）に対するラニナミビルオクタン酸エステル（左）及びラニナミビル（右）の予測 AUC 比

図中の横軸における実線は FDA のガイダンス²⁹⁾における腎機能区分を、点線は各腎機能低下群の CL_{cr} 代表値を表す。

3-1.7 小括

LO 水和物吸入剤を腎機能低下患者に吸入投与した場合、薬剤の排泄経路から腎機能正常者と比較して曝露量が増加することが予想された。そのため、Modeling & Simulation の手法を用いて腎機能低下患者における曝露量増加度の予測を行った。その結果、腎機能低下患者では、腎機能正常者と比較して LO の AUC が最大で約 2 倍の増加、ラニナミビルの AUC が最大で約 6 倍の増加と予測された。この予測結果から、健康成人に対する単回投与

試験及び反復投与試験で安全性が確認されている最大投与量と比較し、LO 水和物吸入剤 20 mg を腎機能低下患者の薬物動態試験で投与する投与量とした。

第3-2章 腎機能低下患者の薬物動態試験

3-2.1 背景

3-1.1 節で記述した通り、LO 水和物吸入剤は腎排泄型の薬剤であることから、腎機能低下患者では曝露量が増加することが想定された。そこで、腎機能低下患者の薬物動態試験を実施し、腎機能正常者に対する曝露量と比較することが望ましいと考えた。薬物動態試験の計画に際し、Modeling & Simulation を用いて腎機能低下患者における曝露量の増加度を予測し、腎機能低下患者の薬物動態試験で投与する投与量を決定した。

また、1.3 節では、非臨床試験で LO を静脈内投与した場合と経気管もしくは経鼻投与した場合の推移の違いから、LO 及びラニナミビルの薬物動態を推察した。第 2 章では、ヒトでの LO 及びラニナミビルの薬物動態の特徴は非臨床試験と臨床試験で類似しており、ラニナミビルは flip-flop を示唆する結果であったことを述べた。

ここで、flip-flop の有無によって k_{el} の変化が薬物動態にどう影響するかを述べる。例として図 3-2.1-1 で示す 2-コンパートメントモデルを仮定し、腎排泄型の薬剤を仮定する。

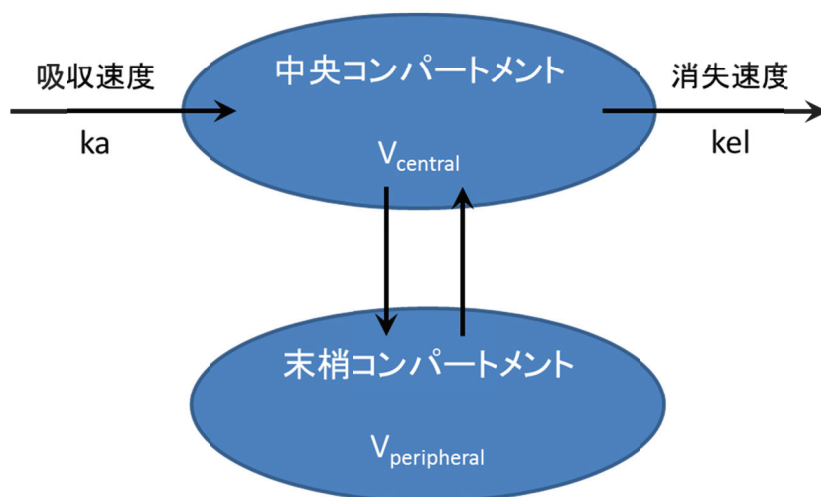


図 3-2.1-1 2-コンパートメントモデルの概念図

$V_{central}$ は中央コンパートメントの分布容積、 $V_{peripheral}$ は末梢コンパートメントの分布容積、 k_a は吸収速度定数、 k_{el} は消失速度定数を表す

腎排泄型の薬剤の場合、一般的に CL_{cr} の低下に伴って薬物の排泄能力（クリアランス）が低下するため、結果として kel が減少する。そこで、flip-flop の有無それぞれに対し、図 3-2.1-1 のモデルに対して CL_{cr} を 90mL/min、65mL/min、40mL/min、及び 20mL/min と変化させた際の血中濃度推移のシミュレーション結果を図 3-2.1-2 に示す。

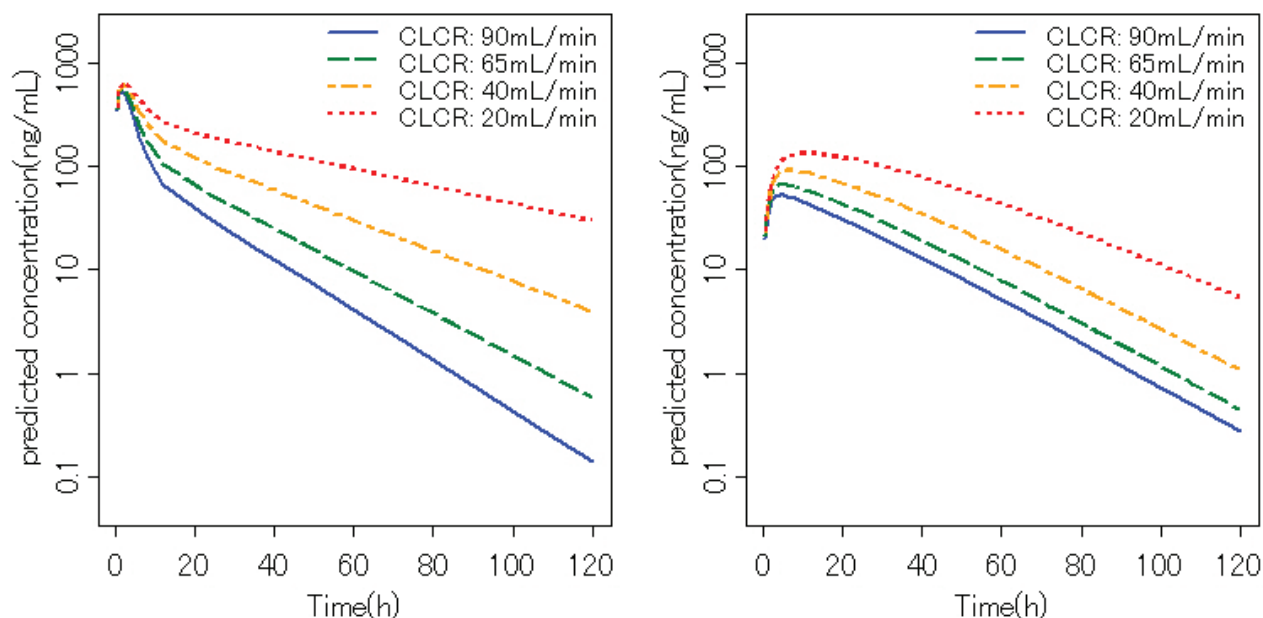


図 3-2.1-2 $ka > kel$ （左）及び $ka < kel$ （右）における腎機能低下程度別の血中濃度推移シミュレーション（2-コンパートメントモデル、腎排泄型薬剤）

図 3-2.1-1 のモデルにおいて投与量=2 mg, $V_{central}=2[L]$, $V_{peripheral}=3[L]$, コンパートメント間のクリアランスを 0.3[L/h],とし、(左) $ka=0.1[1/h]$, $kel=0.25[L/h]$, (右) $ka=0.05[1/h]$, $kel=0.65[L/h]$ とした。また腎機能低下時のクリアランスは、 $CL_{cr}=90\text{mL/min}$ の時のクリアランスを CL_{normal} として、1次線形式 $CL_{normal} \cdot (CL_{cr}/90)$ を仮定した。

$ka > kel$ の場合、薬物の消失速度は kel が決めることから、 kel が減少することによって薬物は消失されにくくなり、結果として血中濃度の上昇及び半減期の延長が認められる。即ち、腎排泄型の薬剤の場合では CL_{cr} の低下に伴って薬物の消失が緩やかになり、半減期が長くなる傾向となり、曝露量は大きく増加する。

一方、flip-flop が起きている場合、吸収過程から初期の消失段階においては、薬物濃度は kel の減少に伴って消失速度が変化する。しかし十分時間が経った際は薬物の消失程度は ka に依存するため、 kel の減少は薬物の消失程度に影響しない。その結果、吸収から初

期の消失段階では kel の減少に伴って血中濃度が上昇するものの、終末相における血中濃度は平行となる。即ち腎排泄型の薬剤の場合では、 C_{max} 前後に CL_{cr} の低下に伴って推移の変化が見られ、曝露量の増加が見られるが、十分時間が経った終末相では CL_{cr} の低下によらず半減期は一定になる。上記の性質を利用し、腎排泄型の薬剤では腎機能低下度に伴う半減期の変化を確認することで、flip-flop の有無を推察することが可能である。

以上から、第 3-1 章で設定した投与量を用いて腎機能低下患者に対する薬物動態試験を実施し、腎機能低下患者での薬物動態を確認し、腎機能低下患者に対する臨床用量を決定した。また、薬物動態の結果から LO 及びラニナミビルの flip-flop の有無についても考察した。

3-2.2 腎機能低下患者の薬物動態試験実施の目的

腎機能低下患者薬物動態試験は以下を目的とした。

- ・ 腎機能低下患者に LO 水和物吸入剤を単回吸入投与したときの薬物動態及び安全性を検討し、体内動態を考察する
- ・ 腎機能正常者と比較した腎機能低下患者での曝露量比から、腎機能低下患者に対する用量調整の是非及び用量を決定する

3-2.3 試験方法

試験デザイン

単一施設における非盲検、非対照試験として実施した。

試験実施施設

本試験は医療法人社団新風会 丸山病院（浜松市）にて実施した。なお、治験計画は実施前に治験審査委員会で承認され、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」及びヘルシンキ宣言を遵守して実施した。

試験対象

文書による同意が得られた 20 歳以上の日本人の腎機能低下患者および腎機能正常者を本試験の対象とした。但し、透析患者、乳糖又はノイラミニダーゼ阻害剤に過敏症の既往

歴がある者、重症の前立腺肥大症を有する等、排尿が困難な者、慢性の呼吸器疾患を有する等、治験薬の吸入が困難な者、又は重篤な合併症を有する者は本試験の対象外とした。

腎機能低下の分類

腎機能低下による分類は、FDA の腎機能低下患者における薬物動態に関するドラフトガイダンス「Pharmacokinetics in patients with impaired renal function—study design, data analysis, and impact on dosing and labeling」²⁹⁾に従って実施した。患者組み入れ時には、Cockcroft-Gault 式より CL_{cr} を推定し、以下に示す腎機能低下度の分類に従った。

【Cockcroft-Gault 式】

$$\begin{aligned} \text{男性} &: \frac{140 - \text{年齢(歳)}}{\text{血清クレアチニン(mg/dL)}} \times \frac{\text{体重(kg)}}{72} \\ \text{女性} &: \frac{140 - \text{年齢(歳)}}{\text{血清クレアチニン(mg/dL)}} \times \frac{\text{体重(kg)}}{72} \times 0.85 \end{aligned}$$

【腎機能低下度の分類】

群	群名	CL_{cr} (mL/min)
1	正常群	$CL_{cr} > 80$
2	軽度低下群	$50 \leq CL_{cr} \leq 80$
3	中等度低下群	$30 \leq CL_{cr} < 50$
4	重度低下群	$CL_{cr} < 30$

その後、試験製剤吸入時に実施した尿試料、尿量、血清クレアチニン及び身長・体重の測定値を用いて算出した 24 時間法による CL_{cr} 測定値を用い、被験者を上記の分類に従い再分類した。

【24 時間法による CL_{cr} 測定値】

$$\frac{\text{尿中クレアチニン(mmol/24h)} \times \text{尿量(mL)} \times 1000 \times 1.73}{\text{血清クレアチニン}(\mu\text{mol/L}) \times 1440 \times \text{BSA(m}^2\text{)}}$$

$$\text{BSA} = 0.007184 \times \text{身長(cm)}^{0.725} \times \text{体重(kg)}^{0.425}$$

試験製剤

第 3-1 章の結果から選択した、治験用製剤に充填された LO 水和物吸入剤 20 mg（第一三共株式会社）を使用した。

投与量及び投与方法

各被験者に対し、LO 水和物吸入剤 20mg を単回吸入投与した。投与は 10 時間以上絶食した空腹時に行った。投与開始 0.5 時間後まで臥位及び水分の摂取を禁止し、投与開始 4 時間後まで絶食とした。

薬物濃度測定用血漿検体採取時点及び採取方法

薬物濃度測定用の血漿検体は、LO 水和物吸入剤投与前、投与開始 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48、96、及び 144 時間後で採取した。被験者前腕の皮静脈より 1 回 5 mL の静脈血をヘパリンナトリウム加真空採血管に採取し、採血日時を記録した。採取した試料に速やかに AEBSF 水溶液を添加し転倒混和後に氷冷した。4°C、3000 rpm の条件下で 10 分間遠心分離して得られた血漿を 0.5 mL ずつ 2 本の保存容器に分取し、40%ギ酸を添加後に凍結し、薬物濃度測定施設に発送するまで-80°C で冷凍保存した。

尿試料の採取区間及び採取方法

尿試料の採取区間は、投与前（スポット尿）、投与開始 0～12、12～24、24～36、36～48 時間後とした。上記区間において排泄された尿を蓄尿し、4°C で冷蔵保存した。投与前のスポット尿を除き、各蓄尿区間終了後に尿重量及び尿比重を測定し、蓄尿終了時刻とともに記録した。尿を均一に混和して、1 mL ずつ 2 本の保存容器に分取して凍結し、薬物濃度測定施設に発送するまで-80°C で冷凍保存した。

測定施設及び測定方法

血漿検体及び尿試料中の薬物濃度測定は Covance Laboratories Ltd.（英国）で実施した。検体送付の際はドライアイス共存化で凍結状態を保ち、測定施設が測定検体を受領した後は、測定を実施するまで-70°C 以下で保管した。測定には LC/MS/MS を用いた。

薬物動態評価項目及び解析方法

薬物動態解析の評価項目は、LO 及びラニナミビルそれぞれの血漿中濃度及び薬物動態パラメータとした。薬物動態パラメータは AUC_{0-tz} 、 AUC_{0-inf} 、 C_{max} 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 CL/F 、 V_z/F 、 X_u 、 CL_R とした。なお、 CL/F 及び V_z/F は LO のみ算出した。 C_{max} 及び t_{max} はそれぞれ観測値から算出し、 $t_{1/2}$ は消失相における 3 点以上の対数変換した濃度に対する線形回帰直線から算出した。 AUC_{0-tz} は linear trapezoidal 法を用いて算出し、 AUC_{0-inf} については、 AUC_{0-tz} 以降の濃度を消失相における 3 点以上の対数変換した濃度からの線形回帰直線で外挿することによって算出した。

解析方法として、血漿中濃度については投与群及び測定時点毎に要約統計量を算出し、推移図を作成した。薬物動態パラメータについては、被験者毎の個別値を算出した後、投与群毎に要約統計量を算出し、散布図を作成した。

上記に加え、腎機能軽度低下群、中等度低下群、及び重度低下群における薬物動態パラメータを腎機能正常群の薬物動態パラメータと比較するため、 C_{max} 及び AUC_{0-inf} を対数変換を用いて各腎機能低下群と正常群の幾何平均値の比およびその両側 95%信頼区間を算出した。対数変換したパラメータは逆変換を行った。

本試験の解析ソフトウェアとして WinNonlin Ver.5.2 (Pharsight 社) 及び SAS Ver.8.2 (SAS Institute Japan 株式会社) を使用した。

安全性評価項目

安全性評価項目は有害事象、臨床検査値、計測・バイタルサイン、及び 12 誘導心電図とした。

3-2.4 腎機能低下患者の薬物動態試験結果

本試験には腎機能低下者及び腎機能正常者 20 名 (腎機能正常群 7 名、軽度低下群 4 名、中等度低下群 5 名、重度低下群 4 名) が組み入れられた。各群における被験者背景を表 3-2.4-1 に示す。

表 3-2.4-1 腎機能低下患者薬物動態試験の被験者背景

項目	正常群 (N=7)	軽度低下群 (N=4)	中等度低下群 (N=5)	重度低下群 (N=4)
性別(男/女) ^{a)}	5 / 2 (71.4% / 28.6%)	2 / 2 (50.0% / 50.0%)	3 / 2 (60.0% / 40.0%)	3 / 1 (75.0% / 25.0%)
年齢(歳)	69.9 (8.3)	72.3 (3.3)	78.6 (3.8)	74.0 (5.6)
身長(cm)	160.4 (6.83)	158.5 (7.79)	152.1 (5.34)	160.6 (9.38)
体重(kg)	55.1 (6.39)	57.0 (8.02)	47.9 (6.96)	61.6 (7.62)
BMI(kg/m ²)	21.4 (1.66)	22.7 (2.01)	20.6 (1.66)	23.8 (0.82)
CL _{cr} (mL/min) ^{b)}	91.00 (8.97)	69.95 (7.80)	39.8 (2.26)	19.98 (5.83)

表中の値は算術平均値(標準偏差)を表す。a) 被験者数(割合)。b) 24 時間法により算出。

LO 水和物吸入剤 20 mg を各腎機能低下者に単回吸入投与した後の血漿中 LO 濃度の推移を図 3-2.4-1 に、薬物動態パラメータを表 3-2.4-2 に示す。血漿中 LO 濃度は投与開始 36 時間後までに定量下限未満 (1 ng/mL) に低下し、AUC_{0-inf}、C_{max}、及び t_{max} については腎機能の低下に伴った変化は認められなかった。半減期、累積尿中排泄率、及び腎クリアランスについては腎機能の低下に伴い変化が認められ、半減期は延長する傾向が、累積尿中排泄量は減少する傾向が、腎クリアランスは低下する傾向が認められた。

次に血漿中ラニナミビル濃度の推移を図 3-2.4-2 に、薬物動態パラメータを表 3-2.4-3 に示す。血漿中ラニナミビル濃度は腎機能の低下に伴って上昇し、いずれの群でも投与開始 144 時間後に定量下限未満 (1 ng/mL) には達しなかった。AUC_{0-inf}、C_{max}、t_{max}、及び CL_R については腎機能の低下に伴った変化が認められ、AUC_{0-inf} 及び C_{max} は増加する傾向が、t_{max} は遅延する傾向が、CL_R は低下する傾向が認められた。しかし半減期及び累積尿中排泄率については腎機能の低下に伴った変化は認められなかった。

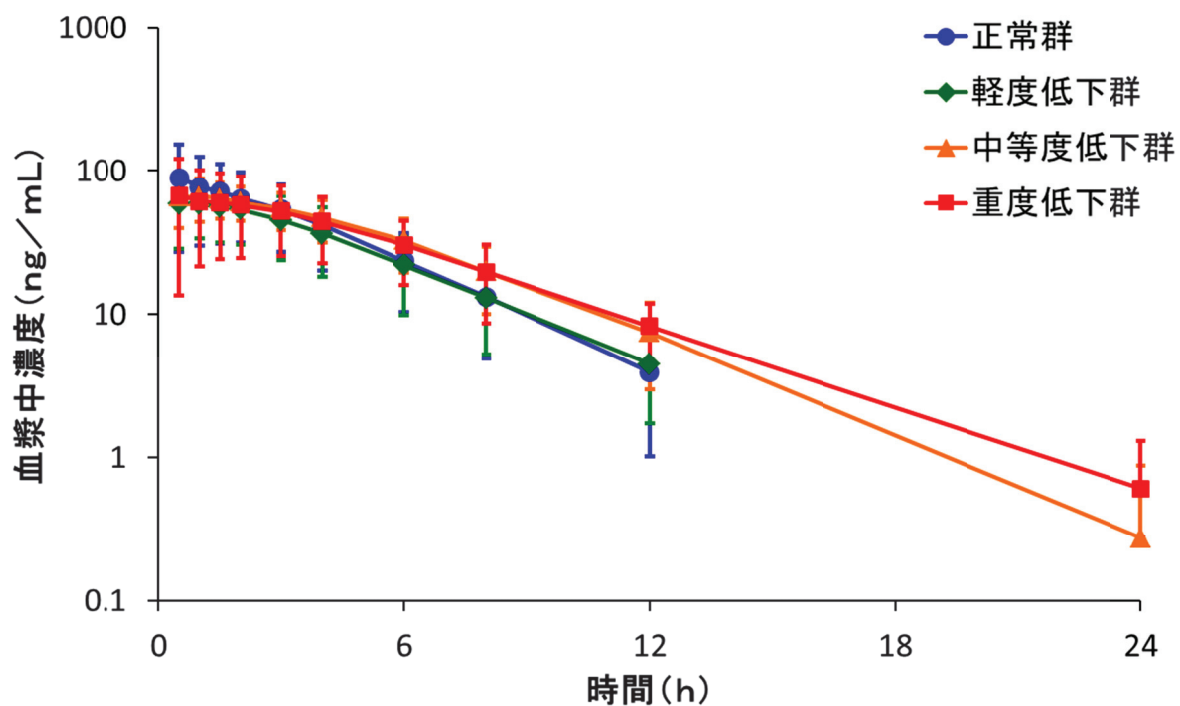
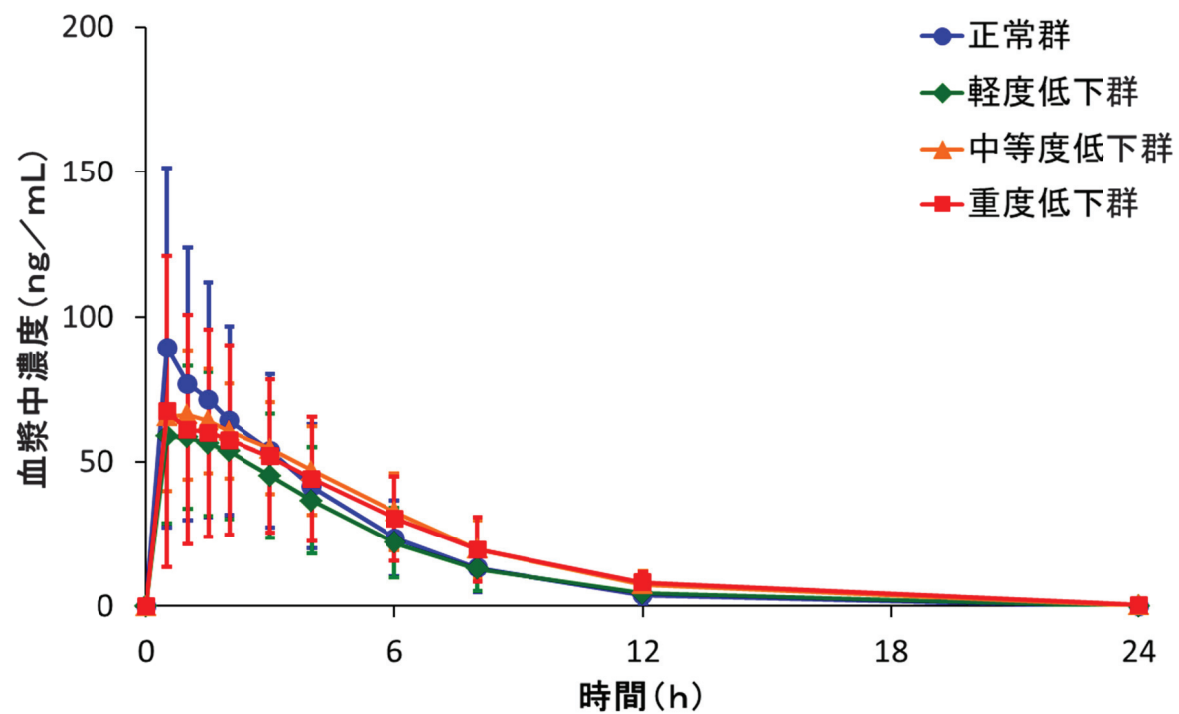


図 3-2.4-1 LO 水和物吸入剤 20 mg を腎機能低下者に単回吸入投与した際の血漿中ラニタミビルオクタン酸エステル濃度の推移（上：通常軸、下：片対数軸）

図中の血漿中濃度は算術平均値±標準偏差を表す。

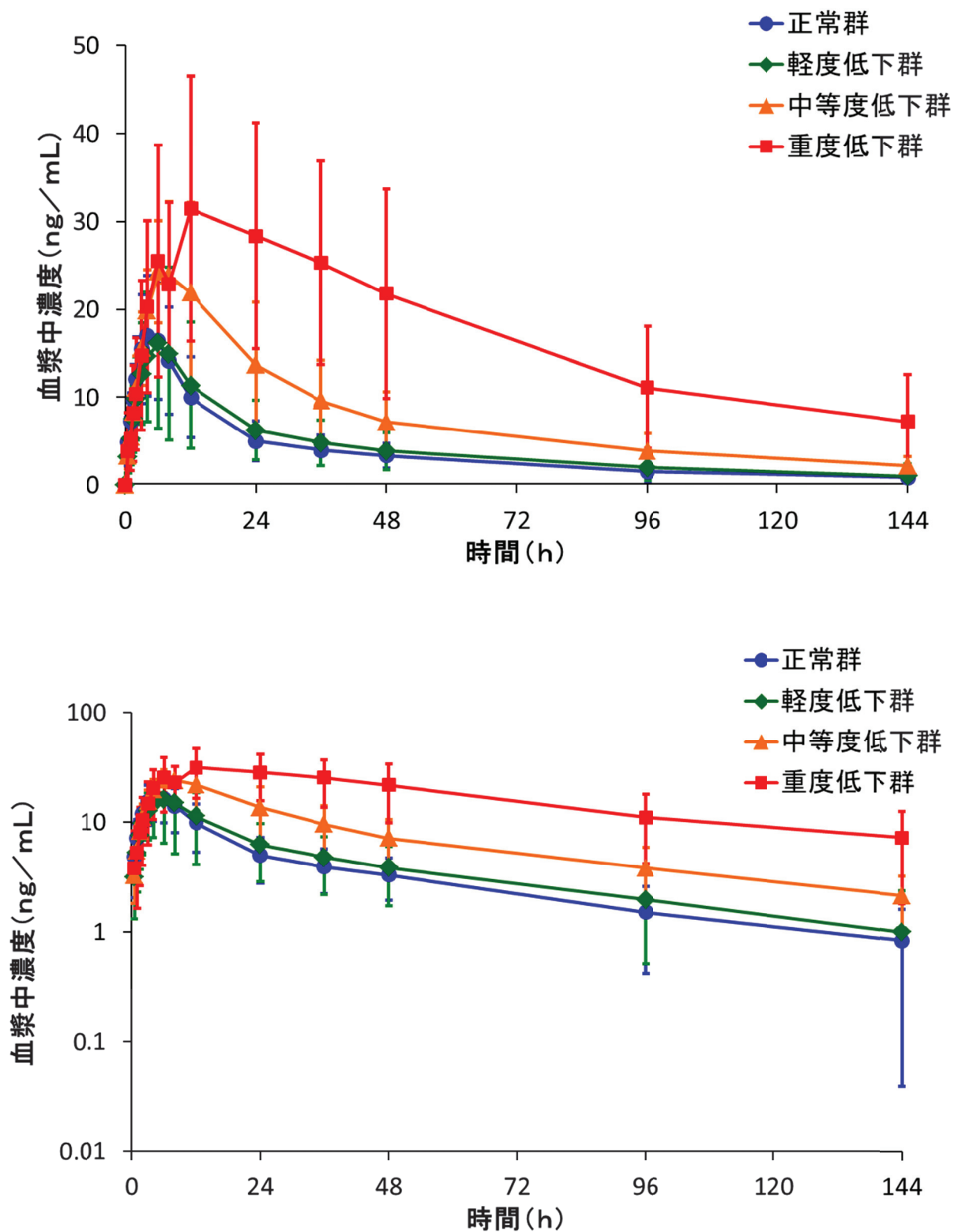


図 3-2.4-2 LO 水和物吸入剤 20 mg を腎機能低下者に単回吸入投与した際の血漿中ラニタミビル濃度の推移（上：通常軸、下：片対数軸）

図中の血漿中濃度は算術平均値±標準偏差を表す。

表 3-2.4-2 ラニナミビルオクタン酸エステル薬物の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	正常群	軽度低下群	中等度低下群	重度低下群
(単位)	(N=7)	(N=4)	(N=5)	(N=4)
AUC _{0-tz} (ng・h/mL)	324 (66.6)	291 (53.8)	401 (41.1)	374 (69.2)
AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	338 (66.1)	306 (55.0)	420 (39.8)	400 (60.9)
C _{max} (ng/mL)	74.3 (77.0)	57.4 (47.5)	65.7 (36.1)	57.9 (90.6)
t _{max} (h) ^{a)}	0.5 (0.5-1.5)	1.0 (0.5-2.0)	0.6 (0.5-2.0)	1.5 (0.5-3.0)
t _{1/2} (h)	2.3 (16.2)	2.6 (10.7)	2.7 (13.7)	3.5 (5.8)
Xu _{0-48h} (%)	2.4 (65.2) ^{b)}	1.8 (51.4)	1.3 (39.0)	0.8 (55.3)
CL _R (mL/min)	26.0 (14.1) ^{b)}	18.5 (17.2)	10.5 (13.8)	6.5 (16.2)

表中の値は幾何平均値(CV[%])を表す。a) 中央値(最小値-最大値)。b) N=6。

表 3-2.4-3 ラニナミビルの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	正常群	軽度低下群	中等度低下群	重度低下群
(単位)	(N=7)	(N=4)	(N=5)	(N=4)
AUC _{0-tz} (ng・h/mL)	426 (74.1)	468 (86.1)	1006 (49.3)	2223 (58.2)
AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	570 (52.9)	629 (66.0)	1158 (51.6)	2804 (70.5)
C _{max} (ng/mL)	15.8 (46.9)	14.5 (59.6)	25.1 (33.6)	29.9 (48.3)
t _{max} (h) ^{a)}	6.0 (4.0-6.0)	5.0 (4.0-6.0)	6.0 (6.0-12.0)	12.0 (8.0-36.0)
t _{1/2} (h)	56.1 (23.3)	54.1 (22.1)	53.2 (14.9)	57.0 (46.3)
Xu _{0-48h} (%)	7.9 (56.6) ^{b)}	6.4 (57.7)	6.7 (41.3)	5.8 (65.6)
CL _R (mL/min)	65.0 (14.0) ^{b)}	47.4 (13.4)	26.1 (16.6)	12.7 (33.3)

表中の値は幾何平均値(CV[%])を表す。a) 中央値(最小値-最大値)。b) N=6。

各腎機能低下群の腎機能正常群に対する AUC_{0-inf} 及び C_{max} 比を表 3-2.4-4 に示す。LO は腎機能正常群と比較して C_{max} は 1 倍以下であり、 AUC_{0-inf} は最大で約 1.2 倍増加した。一方、ラニナミビルの C_{max} は、腎機能正常群と比較して軽度低下群で約 0.9 倍、中等度低下群で約 1.6 倍、重度低下群で約 1.9 倍に、 AUC_{0-inf} は軽度低下群で約 1.1 倍、中等度低下群で約 2 倍、重度低下群で約 5 倍に増加した。

また、 CL_{cr} を横軸に取り、LO の AUC_{0-inf} 、 C_{max} 、 t_{max} 、及び $t_{1/2}$ を縦軸にした散布図を図 3-2.4-3 に、ラニナミビルの AUC_{0-inf} 、 C_{max} 、 t_{max} 、及び $t_{1/2}$ を縦軸にした散布図を図 3-2.4-4 に示す。LO の AUC_{0-inf} 、 C_{max} 、及び t_{max} は CL_{cr} の変化によらずほぼ一定の傾向であったが、半減期は CL_{cr} の低下に伴い延長する傾向であった。一方、ラニナミビルの AUC_{0-inf} 、 C_{max} 、及び t_{max} は CL_{cr} の低下に伴い増加もしくは遅延する傾向であったが、半減期は CL_{cr} の低下によらずほぼ一定の傾向であった。この結果、LO は 3-2.1 節の flip-flop が起きていない場合、ラニナミビルは flip-flop が起きている場合に該当する結果であった。

安全性に関しては、いずれの群でも LO 水和物吸入剤投与による重篤な有害事象は認められず、臨床検査値、計測・バイタルサイン、及び 12 誘導心電図に異常は認められなかった。

表 3-2.4-4 各腎機能低下群の腎機能正常群に対する AUC_{0-inf} 及び C_{max} 比

化合物	薬物動態 パラメータ	軽度低下群／正常群	中等度低下群／正常群	重度低下群／正常群
ラニナミビル オクタン酸エ ステル	AUC_{0-inf}	0.90 (0.40-2.04)	1.24 (0.63-2.46)	1.18 (0.51-2.73)
	C_{max}	0.77 (0.32-1.85)	0.89 (0.42-1.87)	0.78 (0.28-2.15)
ラニナミビル	AUC_{0-inf}	1.10 (0.52-2.35)	2.03 (1.07-3.87)	4.92 (2.27-10.69)
	C_{max}	0.91 (0.46-1.81)	1.58 (0.94-2.68)	1.89 (1.00-3.57)

表中の値は幾何平均値の比(両側 95%信頼区間)を表す。

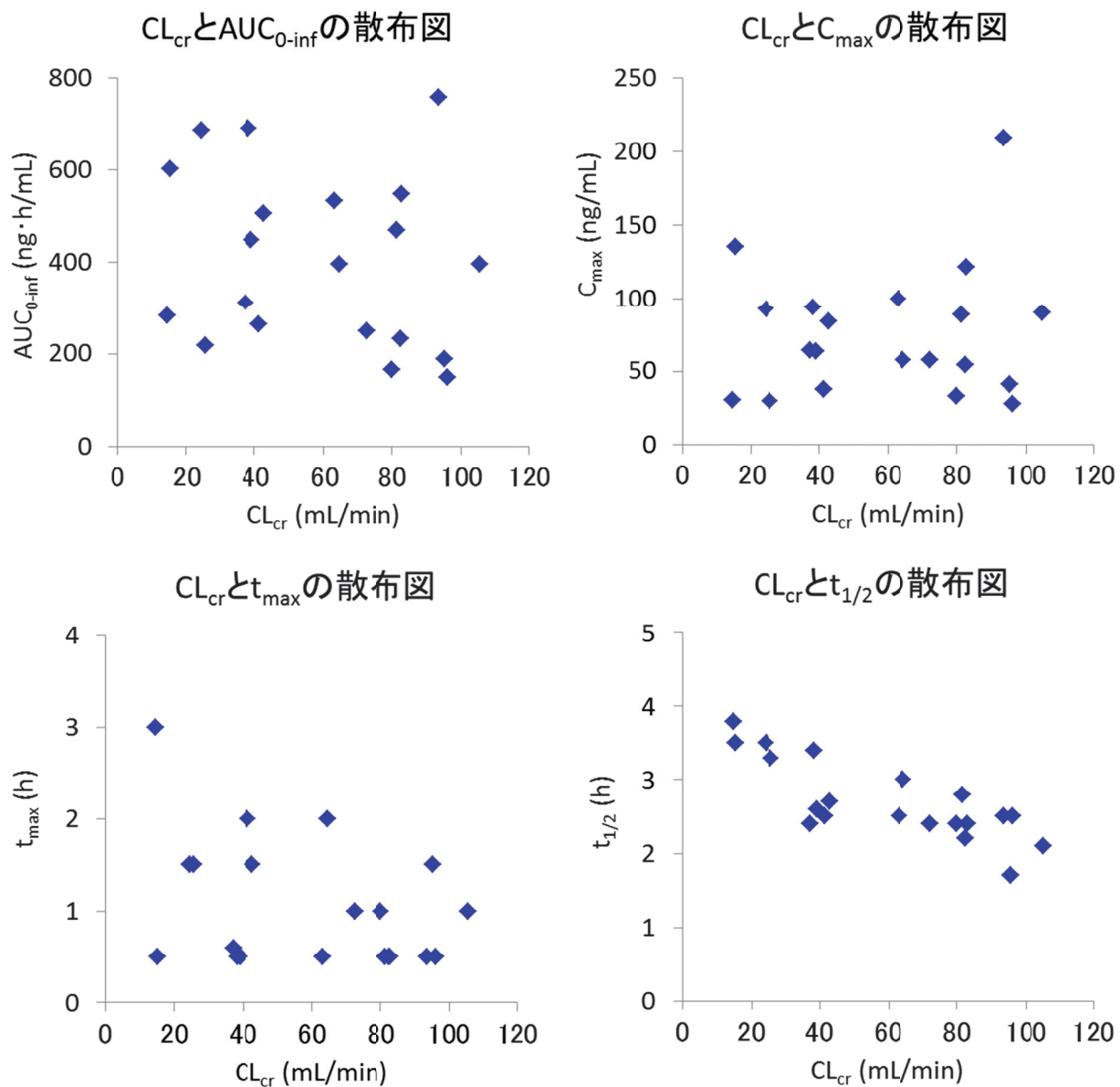


図 3-2.4-3 ラニナミビルオクタン酸エステル_レの CL_{cr} 値に対する薬物動態パラメータ個別値の散布図

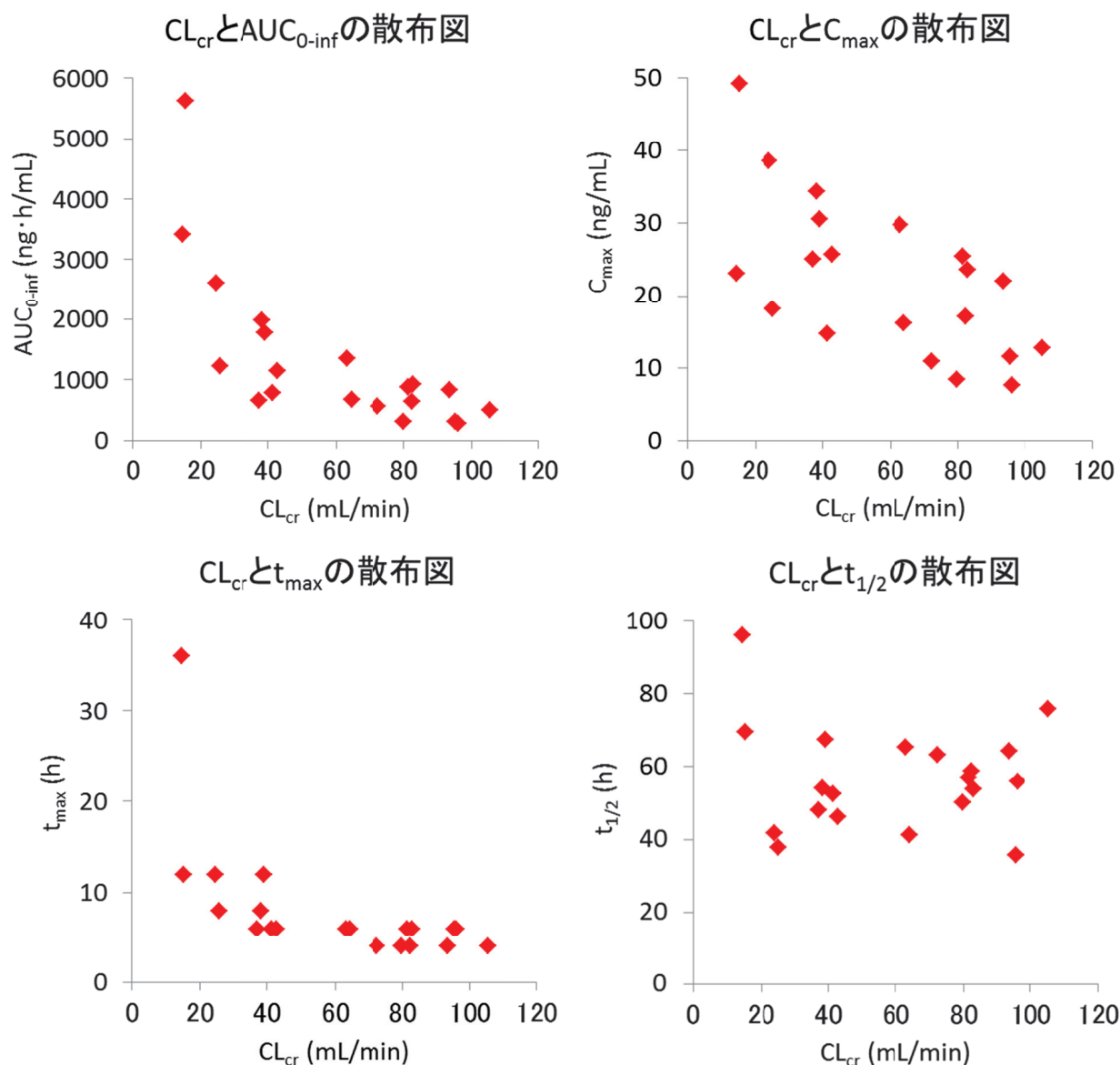


図 3-2.4-4 ラニナミビルの CL_{cr} 値に対する薬物動態パラメータ個別値の散布図

3-2.5 シミュレーション結果との比較

前節で示した結果と、本試験計画時に実施した予測結果との比較を表 3-2.5-1 に示す。シミュレーションで予測した腎機能正常群に対する各腎機能低下群の AUC 比は、試験結果に対してやや過大予測であった。その要因としては、(1) シミュレーションに使用したデータが健康成人を対象とした反復投与試験 16 名と少数であった点、(2) シミュレーションの仮定条件として設定した p （尿中に排泄されるラニナミビルのうち、吸入投与後に肺で LO から加水分解される割合）の値を非臨床試験の結果から設定した点、(3) 個人間での薬剤吸入度の差といった点が挙げられる。しかし、予測値は結果と大きく異なるものではな

く、予測値を用いた用量設定は妥当なものであったと考えた。

表 3-2.5-1 シミュレーションによる予測と試験結果の比較

群 (CL _{cr} 平均値)	ラニナミビルオクタン酸 エステル		ラニナミビル	
	予測値	試験結果	予測値	試験結果
腎機能正常群 (91.00 mL/min)	1.00	-	1.00	-
軽度低下群 (69.95 mL/min)	1.17	0.90 (0.40 - 2.04)	1.35	1.10 (0.52 - 2.35)
中等度低下群 (39.80 mL/min)	1.55	1.24 (0.63 - 2.46)	2.62	2.03 (1.07 - 3.87)
重度低下群 (19.98 mL/min)	2.00	1.18 (0.51 - 2.73)	5.84	4.92 (2.27 - 10.69)

予測値は表 3-1.5-1 の予測結果、試験結果は腎機能正常群に対する AUC 比(両側 95%信頼区間)を表す。

予測値の CL_{cr} : 腎機能正常群 90 mL/min, 軽度低下群 65 mL/min, 中等度低下群 40 mL/min, 重度低下群 20 mL/min.

3-2.6 考察

LO 水和物吸入剤 20mg を腎機能低下患者に吸入投与した際の薬物動態及び安全性を検討した。その結果、LO は腎機能低下群で半減期がやや延長する傾向を示したが、AUC_{0-inf}、C_{max}、及び t_{max} は腎機能低下の程度によらずほぼ一定となった。一方、ラニナミビルは腎機能低下の程度に伴い血漿中濃度の上昇、t_{max} の遅延、及び腎クリアランスの低下が認められたが、半減期は腎機能低下の程度によらずほぼ一定となった。腎機能正常群と比較し、腎機能軽度低下群、中等度低下群、及び重度低下群への腎機能の低下に伴い、ラニナミビルの C_{max} は 0.91 倍～1.89 倍、また AUC_{0-inf} は 1.10 倍～4.92 倍と変化し、腎機能の低下に伴ってラニナミビルの曝露量が増加する方向に影響することを確認した。LO 水和物吸入剤の投与に起因する有害事象、臨床検査値、計測、バイタルサイン、及び 12 誘導心電図の異常はなかった。

第 2 章で確認した LO 水和物吸入剤の用量比例性から、LO 水和物吸入剤 40mg を腎機能低下患者に投与した場合も血漿中ラニナミビルの C_{max} は最大 1.89 倍、AUC は最大 4.92 倍

増加する。この結果、 C_{max} は腎機能正常者における 80 mg 投与相当分以下、AUC は腎機能正常者における 200 mg 投与相当分以下となり、 C_{max} は単回投与試験での最高投与量である 120 mg、AUC は反復投与試験で最大投与である 40 mg×5 回相当の曝露量を下回る。120 mg 単回投与時及び 40 mg×5 回反復投与時の安全性はそれぞれ確認されていることから、腎機能低下患者に対して LO 水和物吸入剤 40 mg を投与した場合の安全性は確保されることが考えた。3-1.1 節で記述したように、本剤は局所製剤であり、血中に移行する前に標的部位に分布することから、標的部位において有効性が確認されている投与量を投与することが望ましい。従って、上記の観点から、腎機能低下患者では曝露量が増大するが、安全性が確認されている範囲内の増大であることから用量調整は不要とし、投与量は腎機能正常者と同一の 40 mg と判断した。

第 3-1 章で記述した、Modeling & Simulation の手法を用いた腎機能低下群の予測 AUC 比（対腎機能正常群）はやや過大予測であったものの、結果と大きく異なるものではなかった。このことから、図 3-1.4-1 で示したモデル及び CL_{cr} と総クリアランスの関係性を用いて適切に AUC を予測し、投与量を設定したものと考えた。従って、Modeling & Simulation の手法を用いた腎機能低下患者の薬物動態試験における投与量設定は有効であったと結論付けた。

また、各腎機能低下群の血漿中濃度の推移及び CL_{cr} と半減期の関係図から、ラニナミビルは flip-flop を起こす結果であった。1.3 節に示す通り、非臨床試験で実施した BAL による肺内薬物動態研究²¹⁾の結果から、経鼻投与後に LO は飽和することなく上皮細胞に取り込まれること、上皮細胞に存在するエステラーゼによって加水分解されたラニナミビルは低い膜透過性のため、上皮細胞内に長時間貯留することが確認された。加えて、気道内上皮細胞における LO 及びラニナミビルの挙動をコンパートメントモデル化した結果、ラニナミビルの上皮細胞からの緩やかな放出が律速となり、ラニナミビルは長い半減期を示すことが示唆された。これらの結果に加え、ヒトの肺及び気管における LO 水和物吸入剤の薬物動態を検討するため、健康成人を対象にした BAL 試験が実施された³⁰⁾。肺胞粘液中、肺胞マクロファージ、及び血漿中の LO 及びラニナミビル濃度推移を図 3-2.6-1 に示す。肺胞粘液中及び肺胞マクロファージ中での LO 及びラニナミビルは、投与開始 4 時間後から高い濃度を示し、投与開始後 240 時間後にも定量下限（0.1 ng/mL）に達することなく、血漿中濃度より長い半減期で非常に緩やかな消失を示した。血漿中濃度と比較し、LO は肺

胞中粘液中及び肺胞マクロファージ中でそれぞれ 220～1170 倍及び 8500～457000 倍、ラニナミビルは肺胞中粘液中及び肺胞マクロファージ中でそれぞれ 60～250 倍及び 1800～29500 倍の濃度となった。ラニナミビルは肺胞内にて投与開始 4 時間後で A 型及び B 型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ活性に対する IC₅₀ (1.29～38.8 nM)¹⁴⁾以上の濃度を示し、投与開始 240 時間後においても IC₅₀ の 14～77400 倍の濃度を維持した。従って、LO 水和物吸入剤投与後早い段階から長時間に渡って肺胞内で有効濃度に達することが示唆された。

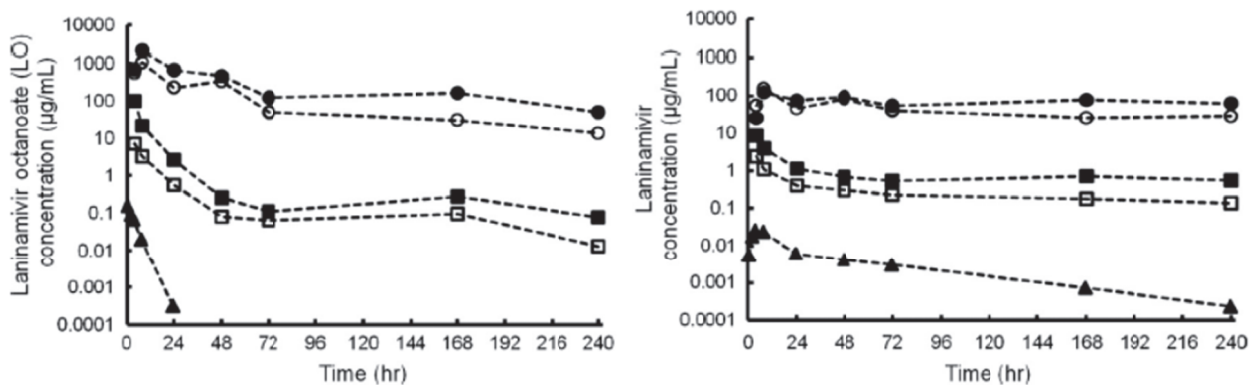


図 3-2.6-1 肺胞粘液中、肺胞マクロファージ、及び血漿中のラニナミビルオクタン酸エステル濃度（左）及びラニナミビル濃度（右）の平均推移

(Ishizuka H, et.al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012,56(7):3873-3878³⁰⁾, p.3878, FIG 2 より転載)

●：初回回収分の肺胞粘液中濃度、○：2～4 回目回収分の肺胞粘液中濃度、■：初回回収分の肺胞マクロファージ中濃度、□：2～4 回目回収分の肺胞マクロファージ中濃度、▲：血漿中濃度。

非臨床における BAL 試験結果と比較し、ヒトにおいては肺胞粘液中 LO の半減期が長いことから、ヒトでは肺胞上皮細胞内のみならず肺胞上皮細胞の表面もしくは上皮細胞内にも長時間 LO が存在することが示唆される。そのため、LO も肺胞上皮細胞への取り込み、LO からラニナミビルへの加水分解、及びラニナミビルの肺胞上皮細胞から循環血への移行過程において、律速となる過程がラットとヒトでは異なっている可能性がある。しかし、LO が肺胞上皮細胞表面に分布もしくは細胞内に取り込まれた後にラニナミビルに加水分解され、その後ラニナミビルが肺胞上皮細胞内から肺毛細血管を経て循環血に移行する一連の過程を一つのコンパートメントと見た場合、ラニナミビルはこのコンパートメントから循環血への移行過程が律速となる。そこで、肺胞上皮細胞表面から細胞中を経て循環血

に移行する全体の速度定数を見かけの k_a と仮定し、ラニナミビルの長い半減期はこの移行速度を反映したものと考えた。健康成人、小児及び成人インフルエンザウイルス患者を対象とした LO 水和物吸入剤の臨床試験 8 試験で得られた薬物動態データを使用した母集団薬物動態解析でも、ラニナミビルの肺から血漿への移行速度は 0.120 h^{-1} （血漿からの消失速度は約 0.245 h^{-1} ）と推定されている³¹⁾。以上から、LO 水和物吸入剤投与後に、LO からの加水分解を受け、肺胞から循環血へ移行する過程を見かけの k_a とし、ラニナミビルはその移行過程が律速となっていると結論付けた。

3-2.7 小括

腎機能低下患者における LO 水和物吸入剤 20 mg の薬物動態及び安全性を研究した。その結果、腎機能正常者と比較して、血漿中ラニナミビルの C_{\max} は最大で 1.89 倍、AUC は最大で 4.92 倍の増加となった。また、腎機能低下患者における LO 水和物吸入剤の安全性に問題はなかった。

上記の結果から、腎機能低下患者に LO 水和物吸入剤 40 mg を投与した場合でも、 C_{\max} は単回投与試験の最高投与量 120 mg、AUC は反復投与試験の最大投与量である $40\text{mg} \times 5$ 回の曝露量を下回ると考えた。単回投与試験及び反復投与試験では LO 水和物吸入剤の安全性が確認されていることから、腎機能低下患者に対しても LO 水和物吸入剤 40 mg を投与した場合の安全性は確保されていると考え、腎機能低下患者に対する用量調整は必要なく、投与量は腎機能正常者と同じ 40 mg と判断した。また、ラニナミビルは、LO の加水分解を受けた後に肺胞から循環血へ移行する過程が律速となっていることを示唆した。

第4章 市販用製剤（吸入容器）開発と至適用量設定

4.1 市販用製剤（吸入容器）開発の背景

第2章で触れた通り、LO水和物吸入剤は、治験用製剤で臨床第1相単回投与試験を始める際、非臨床毒性試験の結果に基づき、FDAのガイダンス「Guidance for Industry; Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers」²²⁾を参考にして投与量を設定した。単回投与試験の開始用量である最低投与量は、安全性が確保可能と考えられる5 mgと設定し、5 mg投与時のデータから安全性を慎重に検討しながら用量を上げる計画とした。そのため、幅広い用量に対応するため、吸入容器の操作と5 mgの薬剤吸入を複数回繰り返す方式を採用した治験用製剤を開発した。その後、LO水和物吸入剤の開発過程で臨床推定用量が20 mg及び40 mgと決定されたことから、治験用製剤では投与に必要な一連の操作を多数回繰り返すことが必要となった。また、一連の操作が煩雑であり、インフルエンザ感染症を発症した患者にとって負担になるとともに、毎回の操作が正確に行われない可能性もあり、服薬コンプライアンスの低下に繋がることが懸念された。そこで、患者の負担を減らし、服薬コンプライアンスの低下を防ぐためには、より簡便な操作で吸入できる吸入容器が望ましいと考え、新規製剤の開発に着手した。市販用製剤は、容器に2箇所設置されたスロット部分に薬剤が直接充填されたものであり、最初のスロットに充填された薬剤を吸入した後、2つ目のスロットの薬剤を吸入することで薬剤が投与される。1つのスロットでLO水和物10mgが吸入投与され、スロットを動かし吸入することで薬剤が投与されることから、治験用製剤と比較して操作が簡便になるとともに、吸入回数を減らすことが可能となった。

市販用製剤の開発にあたり、アンダーセンカスケードインパクターを用いて治験用製剤と市販用製剤の*in vitro*吸入特性の同等性を評価した。吸入特性の同等性は、微粒子量の同等性及び粒度分布の類似性で判定した。微粒子量の同等性は両吸入用容器間での有意差検定で評価し、粒度分布の類似性は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」³²⁾の溶出挙動の類似性及び同等性を判定する際に用いられるf2関数を適用した。その結果、治験用製剤と市販用製剤の微粒子量に有意な差は認められず、またf2値は類似性判定の基準を満たし、両吸入用容器の*in vitro*吸入特性は同等であると判断した³³⁾。従って、LO水和物吸入剤をヒトに投与した場合、治験用製剤及び市販用製剤で薬剤の分布は類似する

と予想した。しかし、市販用製剤のヒトにおける薬物動態、安全性、及び有効性は未確認であったため、両製剤の類似性をヒトにおいて確認する必要があると考えた。LO 水和物吸入剤は吸入投与後に局所で作用する薬物であり、吸入投与後の作用部位である肺及び気管における曝露と血漿中及び尿中薬物濃度により評価される薬物動態との関係は明確ではなかった。そのため、両製剤の有効性及び安全性が類似した結果を示す場合に両製剤の同等性が確認されると判断し、A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした両製剤間での有効性無作為化比較試験を実施した。一方、市販用製剤での薬物動態を確認し、治験用製剤を使用した場合の薬物動態との類似性を併せて検討するため、市販用製剤を用いて健康成人男性に単回吸入投与した際の薬物動態試験を実施した。

4.2 市販用製剤の薬物動態試験実施の目的

市販用製剤の薬物動態試験は以下を目的とした。

- ・ 市販用製剤を用いた LO 水和物吸入剤をヒトに吸入投与した後の薬物動態を明らかにし、治験用製剤を使用した場合の薬物動態との類似性を検討する
- ・ 治験用製剤との薬物動態の比較から、市販用製剤を用いた LO 水和物吸入剤の至適用量を決定する

4.3 試験方法

市販用製剤を用いた薬物動態試験の試験方法を以下に記載する。

試験デザイン

無作為化、並行群間、非盲検、非対象試験として実施した。

試験実施施設

本試験は医療法人 相生会 九州臨床薬理クリニック（福岡市）にて実施した。なお、治験計画は実施前に治験審査委員会で承認され、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」及びヘルシンキ宣言を遵守して実施した。

試験対象

「臨床試験の一般指針」²³⁾及び「医薬品の臨床薬物動態試験について」²⁴⁾を参考に、文書による同意が得られた20～45歳並びにBMIが18.5～25.0kg/m²の健康成人男性を本試験の対象とした。被験者数は、薬物動態が検討可能な被験者数に試験途中での脱落の可能性を考慮して1群8名、合計16名とした。乳糖又はノイラミニダーゼ阻害剤に過敏症の既往歴がある者、FVCが予測値の80%未満、又はFEV_{1.0%}が70%未満の者、中枢神経系、循環器系、呼吸器系、血液・造血機能系、消化器系、肝・腎臓機能、甲状腺機能、脳下垂体機能、副腎機能等の障害又はそれらの既往歴がある者、临床上問題となる自覚症状・他覚所見（頭痛、急性感染症等）を認めた者、心電図検査において異常を認めた者、又は臨床検査値が実施医療機関の基準値を逸脱した者は本試験の対象外とした。

試験製剤

市販用吸入容器に充填されたLO水和物吸入剤20mg及び40mg（第一三共株式会社）を使用した。

投与量及び投与方法

16名の被験者に対し、LO水和物吸入剤20mg及び40mgをそれぞれ8名ずつに単回吸入投与した。投与は10時間以上絶食した空腹時に行った。投与開始2時間後まで臥位及び水分の摂取を禁止し、投与開始4時間後まで絶食とした。

薬物濃度測定用血漿検体採取時点及び採取方法

薬物濃度測定用の血漿検体は、LO水和物吸入剤投与前、投与開始0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48、72、96、120、及び144時間後で採取した。被験者前腕の皮静脈より1回5mLの静脈血をヘパリンナトリウム加真空採血管に採取し、採血日時を記録した。採取した試料に速やかにAEBSF水溶液を添加し転倒混和後に氷冷した。4℃、3000rpmの条件下で10分間遠心分離して得られた血漿を0.5mLずつ2本の保存容器に分取し、40%ギ酸を添加後に凍結し、薬物濃度測定施設に発送するまで-80℃で冷凍保存した。

尿試料の採取区間及び採取方法

尿試料の採取区間は、投与前（スポット尿）、投与開始 0～12、12～24、24～36、36～48、48～60、60～72、72～96、96～120、120～144 時間後とした。上記区間において排泄された尿を蓄尿し、4℃で冷蔵保存した。投与前のスポット尿を除き、各蓄尿区間終了後に尿重量及び尿比重を測定し、蓄尿終了時刻とともに記録した。尿を均一に混和して、1 mL ずつ 2 本の保存容器に分取して凍結し、薬物濃度測定施設に発送するまで-80℃で冷凍保存した。

測定施設及び測定方法

血漿検体及び尿試料中の薬物濃度測定は Covance Laboratories Ltd.（英国）で実施した。検体送付の際はドライアイス共存化で凍結状態を保ち、測定施設が測定検体を受領した後は、測定を実施するまで-70℃以下で保管した。測定には LC/MS/MS を用いた。

薬物動態評価項目及び解析方法

薬物動態解析の評価項目は、LO 及びラニナミビルそれぞれの血漿中濃度及び薬物動態パラメータとした。薬物動態パラメータは AUC_{0-tz} 、 AUC_{0-inf} 、 C_{max} 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 CL/F 、 V_z/F 、 X_u 、 CL_R とした。なお、 CL/F 及び V_z/F は LO のみ算出した。 C_{max} 及び t_{max} はそれぞれ観測値から算出し、 $t_{1/2}$ は消失相における 3 点以上の対数変換した濃度に対する線形回帰直線から算出した。 AUC_{0-tz} は linear trapezoidal 法を用いて算出し、 AUC_{0-inf} については、 AUC_{0-tz} 以降の濃度を消失相における 3 点以上の対数変換した濃度からの線形回帰直線で外挿することで算出した。

解析方法として、血漿中濃度については投与群及び測定時点毎に要約統計量を算出し、推移図を作成した。薬物動態パラメータについては、被験者毎の個別値を算出した後、投与群毎に要約統計量を算出し、散布図を作成した。

本試験の解析ソフトウェアとして WinNonlin Ver.5.2 (Pharsight 社) 及び SAS Ver.8.2 (SAS Institute Japan 株式会社) を使用した。

安全性評価項目

安全性評価項目は有害事象、臨床検査値、計測・バイタルサイン、及び 12 誘導心電図とした。

4.4 市販用製剤の薬物動態試験結果

本試験には健康成人男性 16 名が組み入れられ、20 mg 投与群及び 40 mg 投与群にそれぞれ 8 名ずつが無作為に割り付けられた。20 mg 投与群及び 40 mg 投与群の被験者背景に差はなかった（表 4.4-1）。

表 4.4-1 市販用製剤薬物動態試験の被験者背景

項目	20mg 群 (N=8)	40mg 群 (N=8)
年齢(歳)	21 (20-24)	21 (20-24)
身長(cm)	170 (161-183)	171 (164-178)
体重(kg)	63.3 (56.3-75.6)	62.0 (56.0-67.6)
BMI(kg/m ²)	21.9 (20.2-23.3)	21.1 (19.4-24.4)

表中の値は算術平均値(最小値-最大値)を表す。

安全性

LO 水和物吸入剤投与に起因する有害事象、臨床検査値、計測、バイタルサイン、及び 12 誘導心電図の異常はなかった。

薬物動態

市販用製剤を用いて LO 水和物吸入剤 20 mg 又は 40 mg を単回吸入投与した後の血漿中 LO 濃度推移を図 4.4-1 に、血漿中ラニナミビル濃度推移を図 4.4-2 に、薬物動態パラメータを表 4.4-2 に示す。LO は投与後速やかに血漿中に分布し、 t_{\max} は 20 mg 群及び 40 mg 群ともに 0.25 時間であった。 $t_{1/2}$ は 20 mg 群では 1.79 時間、40 mg 群では 2.70 時間であり、20 mg 群及び 40 mg 群ともに短い半減期で消失し、投与 24 時間後以降には定量下限未満に低下した。144 時間までの尿中排泄率 Xu_{0-144h} は 20 mg 群で 4.7%、40 mg 群で 5.5%であった。一方、ラニナミビルは投与後やや遅れて血漿中に分布し、 t_{\max} は 20 mg 群及び 40 mg 群ともに 4.0 時間であった。 $t_{1/2}$ は 20 mg 群で 66.03 時間、40 mg 群で 72.65 時間であり、いずれの投与群でも緩やかに消失し、最終測定時点の投与 144 時間後でも定量下限（1 ng/mL）には達しなかった。144 時間までの累積尿中排泄率は Xu_{0-144h} は 20mg 群で 19.2%、40mg 群で 23.3%であった。

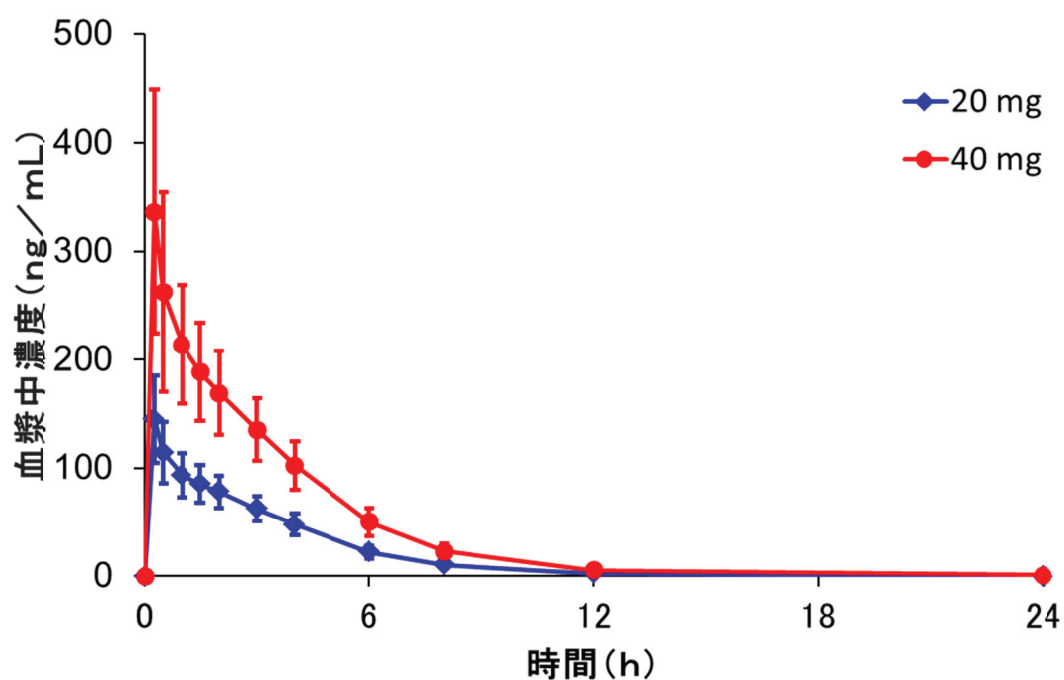


図 4.4-1 市販用製剤を用いて LO 水和物吸入剤 20mg 及び 40mg を単回吸入した際の血漿

中ラニナミビルオクタン酸エステル濃度推移

図中の血漿中濃度は算術平均値±標準偏差を表す。

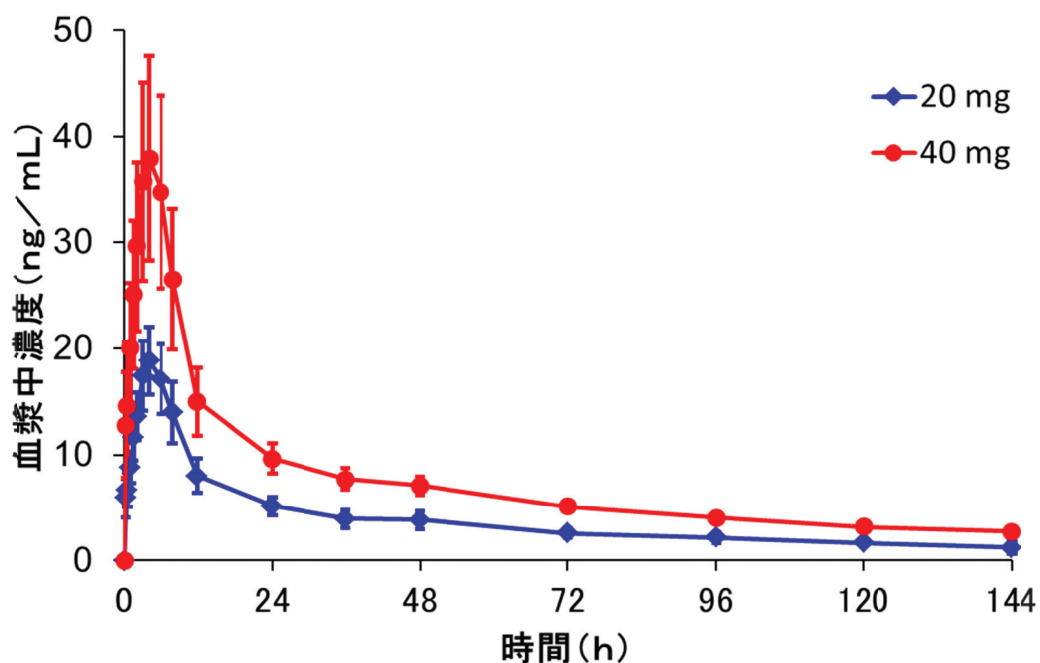


図 4.4-2 市販用製剤を用いて LO 水和物吸入剤 20mg 及び 40mg を単回吸入した際の血漿

中ラニナミビル濃度推移

図中の血漿中濃度は算術平均値±標準偏差を表す。

表 4.4-2 市販用製剤を用いて LO 水和物吸入剤 20mg 及び 40mg を単回吸入後の血漿中ラニナミビルオクタン酸エステル及びラニナミビルの薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ (単位)	ラニナミビルオクタン酸エステル		ラニナミビル	
	20mg 群 (N=8)	40mg 群 (N=8)	20mg 群 (N=8)	40mg 群 (N=8)
AUC _{0-tz} (ng·h/mL)	440 (82)	1018 (242)	558 (96)	1080 (156)
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	446 (83)	1023 (241)	693 (116)	1379 (210)
C _{max} (ng/mL)	145 (40)	336 (112)	19.0 (3.1)	38.3 (9.8)
t _{max} (h)	0.25 (0.25-0.25)	0.25 (0.25-0.25)	4.0 (3.0-6.0)	4.0 (3.0-6.0)
t _{1/2} (h)	1.79 (0.11)	2.70 (0.40)	66.6 (9.1)	74.4 (19.3)
CL/F (mL/min)	774 (174)	694 (207)	-	-
V _z /F (L)	121 (27)	160 (50)	-	-
Xu _{0-144h} (%)	4.7 (1.1)	5.5 (1.5)	19.2 (4.0)	23.3 (2.6)
CL _R (mL/min)	34.3 (5.1)	35.9 (6.1)	84.9 (18.5)	106.9 (18.1)

表中の値は算術平均値(標準偏差)、t_{max}については中央値(最小値-最大値)を表す。

4.5 考察

市販用製剤を用いた LO 水和物吸入剤の吸入投与後、血漿中の LO は投与後速やかに C_{max} に達し、その後 20 mg では 1.79 時間、40 mg では 2.70 時間の半減期で速やかに消失した。一方、血漿中のラニナミビルは、吸入投与後に LO が肺及び気管に速やかに分布し、細胞表面もしくは細胞内で加水分解されることを受け、投与後からやや遅れて C_{max} に達し、20 mg では 66.6 時間、40 mg では 74.4 時間の半減期で緩やかに消失した。LO 水和物吸入剤の投与に起因する有害事象、臨床検査値、計測、バイタルサイン、及び 12 誘導心電図の異常はなかった。

市販用製剤を用いた際の LO 水和物吸入剤の曝露量は、治験用製剤と比較して高い結果であった。その一因として、治験用製剤を用いた際の血漿中 LO の t_{max} は 0.5～1 時間であったが、本試験での血漿中 LO は治験用製剤より短い 0.25 時間であったことが挙げられる。治験用製剤を使用した薬物動態試験では投与後最短の採血時点を 0.5 時間と設定した。一方、市販用製剤の薬物動態試験では、治験用製剤での t_{max} が 0.5～1 時間であったこと、市販用製剤では、治験用製剤と比較して吸入回数の減少に伴い投与に要する時間が治験用製

剤より短いと想定したことから、投与後最短の採血時点を 0.25 時間と設定した。そのため、治験用製剤と市販用製剤での LO の t_{\max} の違いは、投与後最初の採血時点の違いを反映したものと考え、両製剤ともに投与後速やかに標的部位である肺及び気管に分布し、血漿中に移行するものと考えた。また、LO 水和物吸入剤を吸入投与後の薬物動態は個体間変動が大きく、この個体間変動は気道の長さや内径等の個体間差、吸入容器の操作の違い等に起因する可能性がある。本研究と別に実施された市販用製剤と治験用製剤を用いた有効性比較試験では、投与後 1 時間、4 時間、120 時間後の血漿中 LO 及びラニナミビル濃度を確認した結果、治験用製剤に比較して市販用製剤の血漿中濃度はやや低値を示した。加えて、健康成人、小児及び成人インフルエンザウイルス患者を対象とした LO 水和物吸入剤の臨床試験 8 試験で得られた薬物動態データを使用した母集団薬物動態解析³¹⁾では、吸入用容器（治験用製剤／市販用製剤）は薬物動態パラメータの有意な共変量として選択されなかった。また、相対バイオアベイラビリティの個体間変動誤差は 55%（変動係数としての値）と推定され、相対バイオアベイラビリティへの影響因子（体重、年齢、性別、肺機能）は特定されなかった。これにより、LO 水和物吸入剤でみられた相対バイオアベイラビリティの個体間変動は、検討を行った吸入用容器（治験用製剤／市販用製剤）や被験者背景以外の要因に起因している可能性が示唆された。

先に触れた市販用製剤と治験用製剤を用いた有効性比較試験では、主要評価項目のインフルエンザ罹病時間は両投与群で同様の推移を示し、インフルエンザ罹病時間の中央値は市販用製剤群で 72.0 時間、治験用製剤群で 78.0 時間であった。また市販用製剤の治験用製剤に対するインフルエンザ罹病時間の中央値の差（両側 95%信頼区間）は -6.0（-23.9～6.7）h であった。安全性についても市販用製剤群及び治験用製剤群で大きな差はなく、両製剤は同等であると判断した。これらの点を踏まえ、市販用製剤及び治験用製剤を使用した場合の有効性及び安全性は同等であり、また治験用製剤及び市販用製剤の薬物動態の特徴は類似していることから、治験用製剤を使用した臨床試験で得た結果は市販用製剤に外挿可能であり、薬物動態の観点からも市販用製剤の至適用量は治験用製剤と同一と考えた。

以上の結果、市販用製剤と治験用製剤は有効性・安全性面で同等であり、薬物動態の結果と併せ、市販用製剤を使用した場合の臨床用量は、治験用製剤で設定した臨床用量と同一、即ち 40 mg と結論付けた。

4.6 小括

市販用製剤を用いた LO 水和物吸入剤をヒトに吸入投与した際の薬物動態を研究した。その結果、市販用製剤の薬物動態は治験用製剤と類似していたことから、治験用製剤を使用した臨床試験の結果は全て市販用製剤に外挿可能であり、市販用製剤の臨床用量は治験用製剤で設定した用量と同一の 40 mg と結論付けた。また、市販用製剤を用いた LO 水和物吸入剤の安全性に問題はなかった。

第5章 LO 水和物吸入剤臨床開発への貢献及び本研究の意義

LO 水和物吸入剤の開発にあたって、以下の3つの課題があった。

- ・ 治験用製剤での LO 水和物吸入剤の薬物動態を確認すること
- ・ 腎機能低下患者における曝露量を確認し、用量調整の必要性を検討すること
- ・ 市販用製剤が治験用製剤と同様の薬物動態を示すこと

そこで、本研究において、治験用製剤における薬物動態を確認、また腎機能低下患者における薬物動態と曝露量の増加度を明らかにし、市販用製剤の薬物動態を確認することで上記の課題に対する考察を行った。その概要を図 5-1 にまとめる。

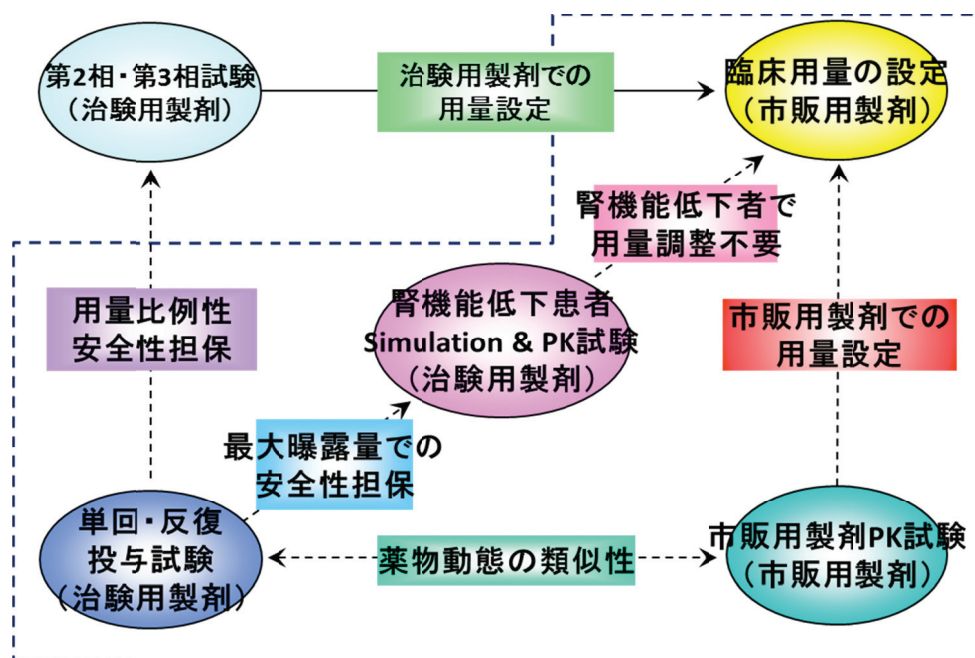


図 5-1 LO 水和物吸入剤の体内動態研究に関する概要図

点線で囲まれた範囲は本研究の対象範囲を表す。

まず、治験用製剤におけるヒトでの薬物動態の研究から、ヒトにおける薬物動態及び安全性を確認し、ラニナミビルは flip-flop を示唆する結果を得た。

次に LO 及びラニナミビルはともに主に腎排泄によって体内から消失することから、腎機能低下患者での薬物動態を確認する必要があると考えた。腎機能低下患者での薬物動態試験の計画にあたり、局所で効果を示す薬剤であることから、腎機能低下患者においても安全性が確保できる範囲内にて腎機能正常者の臨床用量に近い投与量で実施する方針とし

た。そこで、腎機能低下患者での曝露量の増加度と投与可能な最大量を算出するため、**Modeling & Simulation** の手法を用いて曝露量の予測を行った。

その予測結果から用いた投与量を用いて、腎機能低下患者の薬物動態試験を実施した。その結果、安全性に問題はなかった。また、薬物動態の結果から、腎機能低下患者に 40 mg を投与した場合でも、安全性が確認されている健康成人への 120 mg 単回吸入投与、ならびに 40mg×5 回反復吸入投与相当分の曝露量以下となることが推察された。このため、腎機能低下患者に対する用量調整は不要と判断し、腎機能低下患者における適切な用量設定に寄与した。

最後に、市販用製剤におけるヒトでの薬物動態の研究から、LO 及びラニナミビルともに、治験用製剤を使用した場合の薬物動態は類似していることを確認した。その結果、治験用製剤で実施した LO 水和物吸入剤の臨床試験結果は、市販用製剤を使用した場合に外挿可能と考えた。従って、市販用製剤の推奨用量は、治験用製剤での推奨用量と同一と判断し、薬物動態的観点から LO 水和物吸入剤の臨床用量を決定した。

以上から、本研究は、LO 水和物吸入剤の薬物動態の解明、ならびに腎機能低下患者を含む A 型又は B 型インフルエンザ感染症患者に対する治療適応における臨床用量設定に対し、薬物動態的観点から寄与した。

第6章 総括

本研究は、ヒトにおける LO 水和物吸入剤投与後の薬物動態の解明、Modeling & Simulation を用いた腎機能低下患者における臨床試験計画と腎機能低下患者における用量調整の必要性の有無と推奨用量の決定、及び、A 型又は B 型インフルエンザ患者に対する LO 水和物吸入剤の市販用製剤での臨床用量の決定を目的に実施した。

まず治験用製剤を用いて LO 水和物吸入剤を吸入投与した際の薬物動態及び安全性を研究した。LO 水和物吸入剤投与後、血漿中の LO は直ちに C_{max} に達し、その後短い半減期で速やかに消失した。一方、血漿中のラニナミビルは、標的部位である肺及び気管で LO からの加水分解を受け、投与後からやや遅れて C_{max} に達し、その後は非常に長い半減期で緩やかに消失し、flip-flop を示唆する結果となった。また、血漿中の LO 及びラニナミビルの曝露量はともに 5~120mg でほぼ用量比例的に増加する傾向を示した。LO 水和物吸入剤の安全性に問題はなかった。

次に、ラニナミビルが腎排泄型の薬剤であることから、腎機能低下患者での曝露量の増加が予想されたため、腎機能低下患者での薬物動態を 2 つのステップで研究した。

第 1 ステップとして、治験用製剤を使用した反復投与試験のデータを用いて、腎機能低下者に LO 水和物吸入剤を投与した際の曝露量増加度を Modeling & Simulation の手法を用いて予想した。Modeling & Simulation の実施に際し、非臨床試験の結果を参考にして、LO のクリアランスは腎とそれ以外、ラニナミビルは腎クリアランスのみとした。また、投与後にラニナミビルとして尿中に排泄されるもののうち、約 70%は投与後に標的部位にてラニナミビルに加水分解されて血漿中に移行するもの、残りの約 30%は LO のまま血漿中を循環し、体内循環の過程でラニナミビルに加水分解されると仮定した。その結果、腎機能正常者に対する各腎機能低下者における予測 AUC 比は、LO では腎機能軽度低下群で 1.22 倍、中等度群で 1.55 倍、重度低下群で 2.00 倍、ラニナミビルでは軽度低下群で 1.47 倍、中等度低下群で 2.62 倍、重度低下群で 5.84 倍と算出した。予測結果から、健康成人男性に対する単回投与試験及び反復投与試験で安全性が確認された最大投与量の曝露量を超過しないことを基準とし、腎機能低下患者に対する薬物動態試験での投与量を 20 mg とした。

第 2 ステップとして、Modeling & Simulation の手法から設定した LO 水和物吸入剤 20 mg を腎機能低下患者に吸入投与し、薬物動態及び安全性を確認した。LO は腎機能低下の程

度に伴って腎クリアランスの低下と半減期の延長が確認されたが、 C_{max} 及び AUC_{0-inf} は腎機能正常者及び低下者でほぼ変わらず、薬物動態は類似したものであった。一方、ラニナミビルは、腎機能低下の程度に伴って t_{max} の遅延、腎クリアランスの低下、 C_{max} 及び AUC_{0-inf} の増加が認められ、腎機能正常者と比較して、腎機能低下群では C_{max} が最大約 1.89 倍、 AUC が最大約 4.92 倍増加となった。しかし、半減期は腎機能低下の程度によらずほぼ一定となった。腎機能低下患者における LO 水和物吸入剤の安全性に問題はなかった。

Modeling & Simulation で予測した腎機能正常者と対する腎機能低下患者での曝露量比はやや過大予測ではあったものの、腎機能低下患者薬物動態試験の結果と大きく変わらなかった。LO 水和物吸入剤は用量比例的に曝露量が増加することから、曝露量が最大になる腎機能重度低下患者に 40 mg を投与した場合でも、健康成人に対して実施した単回投与試験の最大投与量（120 mg）及び反復投与試験の最大投与量（40 mg×5 回）の曝露量以下になる。単回投与試験及び反復投与試験では LO 水和物吸入剤投与時の安全性に問題はなかったことから、腎機能低下患者においても 40 mg を投与した場合でも安全性に問題はないと判断した。局所投与製剤である LO 水和物吸入剤の作用機序を踏まえ、腎機能低下患者では曝露量が増加するものの、安全性が確認されている範囲で有効投与量を投与することが望ましいことから、臨床用量は腎機能正常者との同一の 40mg と結論付けた。加えて、LO は、投与後に肺胞の上皮細胞表面もしくは細胞中でラニナミビルに加水分解され、その後上皮細胞から肺毛細血管を経て循環血中に移行するが、この移行過程が非常に緩やかであり、ラニナミビルの半減期はこの速度を反映していると考えた。

続いて、市販用製剤を用いて LO 水和物吸入剤を吸入投与した際の薬物動態を研究した。その結果、LO 及びラニナミビルともに、治験用製剤を用いて LO 水和物吸入剤を吸入投与した際の薬物動態と類似する結果となった。また、市販用製剤を用いた LO 水和物吸入剤の安全性に問題はなかった。この結果から、治験用製剤で実施した臨床試験の結果は市販用製剤に外挿可能であると判断し、市販用製剤における LO 水和物吸入剤の臨床用量は、治験用製剤を用いた場合と同一である 40 mg と結論付けた。

以上、本研究は LO 水和物吸入剤の薬物動態の把握、及び、腎機能低下患者を含む A 型又は B 型インフルエンザ感染症患者の治療に対する臨床用量設定に寄与した。

主論文を構成する論文及び参考論文

主論文を構成する論文

第 2 章 治験用製剤の薬物動態試験

Ishizuka H, Yoshiba S, Okabe H, et.al. Clinical Pharmacokinetics of Laninamivir, a Novel Long-Acting Neuraminidase Inhibitor, After Single and Multiple Inhaled Doses of Its Prodrug, CS-8958, in Healthy Male Volunteers *J. Clin. Pharmacol.* 2010; 50:1319-1329.

第 3-2 章 腎機能低下患者の薬物動態試験

Ishizuka H, Yoshiba S, Yoshihara K, et.al. Assessment of the Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetic Profile of Laninamivir, a Novel Neuraminidase Inhibitor, After a Single Inhaled Dose of Its Prodrug, CS-8958. *J Clin Pharmacol* 2011; 51: 243-251.

第 4 章 市販用製剤(吸入容器)開発と至適用量設定

Yoshiba S, Okabe H, Ishizuka H. Pharmacokinetics of Laninamivir after a Single Administration of its Prodrug, Laninamivir Octanoate, a Long-Acting Neuraminidase Inhibitor, Using an Easy-to-Use Inhaler in Healthy Volunteers. *J Bioequiv Availab* 2001; 3: 001-004.

参考論文

Ishizuka H, Toyama K, Yoshiba S, et.al. Intrapulmonary Distribution and Pharmacokinetics of Laninamivir, a Neuraminidase Inhibitor, after a Single Inhaled Administration of Its Prodrug, Laninamivir Octanoate, in Healthy Volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012; 56(7):3873-3878.

参考文献

- 1) 緒方宏泰 監修 「医薬品開発ツールとしての母集団 PK-PD 解析—入門からモデリング & シミュレーション—」, 朝倉書店, 2010.
- 2) Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, et.al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov.* 2010 Mar;9(3):203-14.
- 3) Arrowsmith J. Trial watch: Phase II failures: 2008-2010. *Nat Rev Drug Discov.* 2011 May;10(5):328-9.
- 4) Arrowsmith J. Trial watch: phase III and submission failures: 2007-2010. *Nat Rev Drug Discov.* 2011 Feb;10(2):87.
- 5) FDA White Paper “Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products” 2004.
<http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/UCM113411.pdf>
- 6) FDA Critical Path Initiative Fact Sheet. 2006.
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4241B1-02-27-FDA-Critical%20Path%20Initiative%20Fact%20Sheet.pdf>
- 7) FDA White Paper “Critical Path Opportunities Report” 2006.
<http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/UCM077254.pdf>
- 8) Guidance for Industry End-of-Phase 2A Meeting, FDA, Sep 2009.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM079690.pdf>
- 9) Chairat K, Tarning J, White N J, et.al. Pharmacokinetic Properties of Anti-Influenza Neuraminidase Inhibitors. *J Clin Pharmacol.* 2013; 53(2):119–139.
- 10) Kashiwagi S, Watanabe A, Ikematsu H, et.al. Laninamivir octanoate for post-exposure prophylaxis of influenza in household contacts: a randomized double blind placebo controlled trial. *J Infect Chemother* 2013; 19:740–749.

- 11) Koyama K, Takahashi M, Oitate M, et al. CS-8958, a Prodrug of the Novel Neuraminidase Inhibitor R-125489, Demonstrates a Favorable Long-Retention Profile in the Mouse Respiratory Tract, *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009; 53(11):4845–4851.
- 12) Boltz D, Aldridge Jr. J, Webster R, et al. Drugs in development for influenza. *Drugs.* 2010; 70:1349-62.
- 13) Honda. T, Kubo S, Masuda T, et al. Synthesis and in vivo influenza virus-inhibitory effect of ester prodrug of 4-guanidino-7-*O*-methyl-Neu5Ac2en. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009; 19(11):2901-3144.
- 14) Yamashita M, Tomozawa T, Kakuta M, et al. CS-8958, a prodrug of the new neuraminidase inhibitor R-125489, shows long-acting anti-influenza virus activity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53:186-92.
- 15) Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature* 2009; 459:931–939.
- 16) Itoh H, Shinya K, Kiso M, et al. In vitro and in vivo characterization if new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature* 2009; 460:1021-1027
- 17) Kiso M, Kubo S, Ozawa M, et al. Efficacy of the new neuraminidase inhibitor CS-8958 against H5N1 influenza viruses. *PLoS Pathog* 2010; 6: e1000786.
- 18) Watanabe A, Chang SC, Kim MJ, et.al. Long-Acting Neuraminidase Inhibitor Laninamivir Octanoate versus Oseltamivir for Treatment of Influenza: A Double-Blind, Randomized, Noninferiority Clinical Trial. *Clin Infect Dis* 2010; 51:1167-1175.
- 19) 医療用医薬品の承認審査情報 タミフルカプセル 75 資料, 2000 年 12 月.
<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g001202/index.html>
- 20) Koyama K, Takahashi M, Nakai N, et al. Pharmacokinetics and disposition of CS-8958, a long-acting prodrug of the novel neuraminidase inhibitor laninamivir in rats. *Xenobiotica*, 2010; 40(3):207–216.

- 21) Koyama K, Nakai D, Takahashi M, et.al. Pharmacokinetic Mechanism Involved in the Prolonged High Retention of Laninamivir in Mouse Respiratory Tissues after Intranasal Administration of its Prodrug Laninamivir Octanoate. *Drug Metab Dispos* 2013; 41(1), 180–187.
- 22) U.S. Department of Health and Human Services FDA CDER. Guidance for Industry; Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. Pharmacology and Toxicology. July 2005.
- 23) 臨床試験の一般指針について，医薬審第 380 号（平成 10 年 4 月 21 日）.
- 24) 医薬品の臨床薬物動態試験について，医薬審発第 796 号（平成 13 年 6 月 1 日）.
- 25) Nolin D, Naud J, Leblond A, et al. Emerging evidence of the impact of kidney disease on drug metabolism and transport. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83:898-903.
- 26) Zhang Y, Zang L, Abraham S, et al. Assessment of the impact of renal impairment on systemic exposure of new molecular entities: evaluation of recent new drug applications. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85:305-311.
- 27) Brater DC. Drug dosing in patients with impaired renal function. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;86:483-489.
- 28) Dreisbach AW. The influence of chronic renal failure on drug metabolism and transport. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;86:553-556.
- 29) FDA guidance for industry. Pharmacokinetics in patients with impaired renal function—study design, data analysis, and impact on dosing and labeling; 1998.
<http://www.fda.gov/cder/guidance/1449fnl.pdf>
- 30) Ishizuka H, Toyama K, Yoshiba S, et.al. Intrapulmonary Distribution and Pharmacokinetics of Laninamivir, a Neuraminidase Inhibitor, after a Single Inhaled Administration of Its Prodrug, Laninamivir Octanoate, in Healthy Volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012; 56(7):3873-3878.

- 31) Yoshihara K, Ishizuka H, Kubo Y. Population Pharmacokinetics of Laninamivir and Its Prodrug Laninamivir Octanoate in Healthy Subjects, and Adult and Pediatric Patients with Influenza Virus Infection. *Drug Metab Pharmacokinet*. Published online on Apr 9, 2013, doi; 10.2133/dmpk.DMPK-12-RG-115.
- 32) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン、薬食審査発 1124004 号（平成 18 年 11 月 24 日）
- 33) Inoue K. The formulation development and device designing of INAVIR® dry powder inhaler. Inhalation Asia 2013.
<http://www.inhalationasia.org/index.php/speaker-presentations/110-13il6-kazuhir-o-inoue>

謝辞

本論文の作成に際し、終始懇切なる御指導、御鞭撻を賜りました東京理科大学薬学部・廣田 孝司教授に深く感謝の意を表します。また、本論文に有益な御助言と御指導を賜りました東京理科大学薬学部・青山 隆夫教授、磯濱 洋一郎教授、牧野 公子教授、山下 親正教授に心より御礼申し上げます。

本研究は第一三共株式会社において遂行されたものであり、本研究の遂行に際し、研究の機会を与えていただいた第一三共株式会社・久保 祐一氏、徳井 太郎氏に感謝の意を表します。また、本研究全般に渡り、様々な御助言、御指導いただいた第一三共株式会社・石塚 一志氏、本研究に御助言、御協力いただいた第一三共株式会社・吉原 一孝氏、岡部 裕美氏に謹んで御礼申し上げるとともに、トランスレーショナルメディシン部の方々に感謝の意を表します。

さらに、本研究における臨床試験に御協力いただいた医療法人 相生会 九州臨床薬理クリニックならびに医療法人社団新風会 丸山病院の方々、臨床試験に携わった第一三共株式会社の方々、ならびに本研究に御協力いただいた方々に心より御礼申し上げます。