

博士(医学) 八木 達也

論文題目

Impact of concomitant antacid administration on gabapentin plasma exposure and oral bioavailability in healthy adult subjects

(健康成人におけるガバペンチンの血漿中曝露量および経口バイオアベイラビリティに及ぼす制酸薬併用の影響)

論文の内容の要旨

【はじめに】

ガバペンチンは、 $\alpha_2\delta$ サブユニットへの結合を介した電位依存性カルシウムチャネルの抑制と脳内 GABA 量増加及び GABA トランスポーターの活性化により鎮痛作用を発現することから、がん性神経因性疼痛に対しオピオイド鎮痛薬の鎮痛補助薬として用いられている。ガバペンチンは経口投与後速やかに腸管より吸収され、そのほとんどが未変化体として尿中より排泄される。そのため、ガバペンチンの血中濃度推移は腸管吸収および腎排泄に依存することが知られている。

ガバペンチンはアルミニウムおよびマグネシウム含有制酸薬の併用によりガバペンチンの血漿中曝露量が低下することが報告されており、ガバペンチン錠(商品名:ガバペン[®]錠)の添付文書にはアルミニウムまたはマグネシウムを含有する制酸薬との併用を避けることが記載されている。しかしながら、その低下のメカニズムが制酸薬による制酸作用の影響、金属カチオンによるガバペンチンの物理化学的変化による影響など詳細なメカニズムは明らかとなっていない。制酸作用による影響であると仮定した場合、金属カチオン含有の制酸薬より強力な制酸作用を有するプロトンポンプ阻害薬の併用においてもガバペンチンの血漿中曝露量の低下が起こる可能性が考えられる。

ガバペンチン服用中のがん患者の多くは、オピオイド誘発性の便秘に対して、酸化マグネシウムを服用する。しかしながら、ガバペンチンと制酸薬の薬物間相互作用について詳細は明らかになっておらず、これらの解明は、がん性疼痛管理の適正化に貢献できる可能性が考えられる。本研究は、制酸薬の併用時のガバペンチンの腸管吸収および尿中排泄を評価することによりガバペンチンの血中動態への影響を検証すると共に、その影響のメカニズムを明らかにすることを目的とした。

【方法】

対象は、文書による同意を得た 13 名の健康成人男性とした。健康成人男性に対して、オープンラベル、ランダム化クロスオーバー、3 アーム比較試験を実施した。12 時間絶食下において、前投与なし(単独群)、酸化マグネシウム 1 g(酸化マグネシウム併用群)、オメプラゾール 20 mg(オメプラゾール併用群)のそれぞれの前投与を行った。その後、すべての群に対してガバペンチン錠 200 mg の単回経口投与を行った。ガバペンチンの血中動態パラメータ、経口バイオアベイラビリティ(BA)および腎クリアランス(CL_r)の算出のために 24 時間経時採血および蓄尿を実施した。また、有害作用は自覚症状および臨床検査値をもとに CTCAE Ver. 4.0 にて評価を行った。本研究は当

施設の倫理審査承認を受け、UMIN-CTR に臨床試験の事前登録を行った上、浜松医科大学病院の探索的臨床研究施設にて実施した(UMIN000002708)。

【結果】

酸化マグネシウム併用群においてガバペンチンの最高血漿中濃度(C_{max})、最高血漿中濃度到達時間(T_{max})および血漿濃度時間推移下面積($AUC_{0-\infty}$)は単独群と比較してそれぞれ33%、36%および43%低下した。酸化マグネシウム併用群のBAは、単独群より32%減少した。酸化マグネシウムの併用による CL_r への影響はなかった認められなかった。一方で、単独群とオメプラゾール併用群との間でガバペンチンの C_{max} 、 T_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、BAおよび CL_r に有意な差は見られなかった。また、酸化マグネシウム併用群においてガバペンチンの C_{max} 、 T_{max} および $AUC_{0-\infty}$ は、オメプラゾール併用群と比較してそれぞれ29%、46%および40%低下した。酸化マグネシウム併用群のBAは、オメプラゾール併用群より39%低下した。有害作用はすべての群間において臨床的に有意な差を認めなかった。

【考察】

酸化マグネシウムの併用により、ガバペンチンの C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ は低下することが明らかとなった。ガバペンチンは腸管吸収後、そのほとんどが未変化体として尿中から排泄されることから、酸化マグネシウムの併用による血中動態の変化は腸管吸収または尿中排泄の変化が影響することが考えられた。ガバペンチンの腸管吸収を評価したところ、酸化マグネシウムの併用によりガバペンチンのBAが低下することが明らかとなった。その一方で、尿中排泄動態を評価したところ CL_r に変化はなかった。これらのことから、酸化マグネシウムの併用により、腸管吸収の低下を介してガバペンチンの血漿中曝露量が低下することが明らかとなった。

酸化マグネシウムによる腸管吸収低下のメカニズムとして、酸化マグネシウムの制酸作用による胃腸管内pHの変化が影響していることが考えられた。しかしながら、酸化マグネシウムより強力な制酸作用を有するオメプラゾールの併用は、ガバペンチンの血中動態および腸管吸収に影響を及ぼさなかった。したがって、酸化マグネシウムの併用によるガバペンチンの腸管吸収の低下は、制酸薬による胃腸管内pHの変動に関連しないことが明らかとなった。

【結論】

本臨床試験より、酸化マグネシウムの併用により腸管吸収の低下を介したガバペンチンの血漿中曝露量の低下が引き起こされることが明らかとなった。また、その低下は制酸薬としての制酸作用に依存しないことが示された。本研究によるガバペンチンと酸化マグネシウムの薬物間相互作用の解明は、オピオイド服用中のがん性神経因性疼痛患者の疼痛管理の適正化に有用であることが考えられた。

論文審査の結果の要旨

ガバペンチンは、脳内GABA量増加とGABAトランスポーターの活性化および電位依存性カルシウムチャネルの抑制により鎮痛作用を発現し、がん性神経障害性疼痛に対しオピオイド鎮痛

薬の鎮痛補助薬として用いられている。一方、ガバペンチンはアルミニウムおよびマグネシウム含有制酸薬の併用により血中濃度が低下することが報告されているが、そのメカニズムは明らかではない。

申請者らは、制酸薬併用時のガバペンチンの薬物動態変化のメカニズムを明らかにすることを目的に、文書同意を得た 13 名の健常成人男性を対象に臨床試験を実施した。オープンラベル、ランダム化クロスオーバー法にて、12 時間絶食後に、前投薬なし(単独群)、酸化マグネシウム 1 g (酸化マグネシウム併用群)、オメプラゾール 20 mg (オメプラゾール併用群)を投与し、その後各群にガバペンチン錠 200 mg を単回経口投与し、その血中動態変化と尿中排泄を測定した。酸化マグネシウム併用群で、ガバペンチンの最高血漿中濃度(C_{max})、最高血漿中濃度到達時間(T_{max})および血漿濃度時間推移下面積($AUC_{0-\infty}$)は単独群と比較してそれぞれ 33%、36%および 43%低下し、経口バイオアベイラビリティ(BA)は 32%低下したが、腎クリアランス(CL_r)に有意差は認められなかった。一方、単独群とオメプラゾール併用群との間でガバペンチンの C_{max} 、 T_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、BA および CL_r に有意な差は見られなかった。

酸化マグネシウムの併用によるガバペンチンの血中動態の変化は腸管吸収または尿中排泄の変化が影響することが想定される。申請者らは本研究により、酸化マグネシウム併用時のガバペンチンの薬物動態変化は腸管吸収の低下に起因すること、さらにその低下が胃内 pH の変動によるものではないことを証明した。本研究成果は、ガバペンチンによる神経障害性疼痛薬物治療の適正化に貢献するものとして高く評価される。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 渡邊 裕司
副査 佐藤 重仁 副査 間賀田 泰寛