

令和 2 年 6 月 20 日現在

機関番号：32622

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K18958

研究課題名(和文) 経口摂取不可能なせん妄・抑うつ患者に対するミアンセリン坐剤の開発

研究課題名(英文) Development of a mianserin suppository for patients with delirium and depression who cannot take it orally

研究代表者

縄田 修一(Nawata, Shuichi)

昭和大学・薬学部・講師

研究者番号：10744386

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：経口投与が困難になった抑うつやせん妄症状がある患者に使用できる薬剤は限られている。そこで、我々は、両症状に効果が期待できるミアンセリン坐剤を開発した。坐剤は、健康成人男性における薬物動態の検討から、臨床応用が可能と判断した。

そこで、本研究では、実際に使用されるケースが多い高齢者での薬物動態をさらに検討した。健康高齢成人男性3名を対象に薬物動態を検討した。その結果、1回20mgを投与した際の血中濃度上昇は緩徐であった。以上から、1回20mgで開始し、臨床効果をみながら増量することで、有効性、安全性を確保できる可能性を示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

経口投与が困難な患者に対して、服用していた錠剤を粉砕して基剤と混合し、坐剤として投与する方法は、従来より行われてきた。しかし、坐剤として投与した際の薬物動態の検討が行われるケースは少ない。また、吸収促進を目的に医薬品以外の基剤が使用されるケースも多く、日常臨床への応用が困難なケースが多く見受けられる。

今回、我々は、ミアンセリン錠を粉砕して医薬品の基剤と混合しただけの坐剤において、若年成人と高齢成人での薬物動態の違いを明らかにした。特に高齢成人での坐剤の薬物動態に関する研究報告は、ほとんどなく、今後の坐剤開発においても有益な情報を社会に発信できたと考えらる。

研究成果の概要(英文)：There is a limited number of drugs available for patients with depression and delirium that are difficult to administer orally. Therefore, we developed a mianserin suppositories that is expected to be effective for both symptoms. Based on the pharmacokinetics of the suppositories in healthy adult males, we concluded that the suppository has the potential for clinical application.

Therefore, in the present study, we further investigated the pharmacokinetics of the suppository in the elderly, who are often used in practice. The pharmacokinetics were studied in three healthy elderly adult males. The results showed that a single 20 mg dose had a slow increase in blood concentration. Based on these results, it was concluded that the efficacy and safety of the drug should be ensured by starting at 20 mg, and increasing the dose as the clinical effect of the drug is monitored. It was suggested that it could be done.

研究分野：臨床腫瘍薬学、緩和医療

キーワード：せん妄 抑うつ 経口摂取困難 ミアンセリン 坐剤 薬物動態 高齢者

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

せん妄や抑うつ症状を起こし易い患者要因として、高齢者・がん患者・術後の患者・終末期患者が挙げられる。これらの患者は、経口摂取が困難になる場合が多い。経口摂取が困難となった患者のせん妄や抑うつ症状に使用できる薬は限られ、特に在宅医療において、その薬剤選択はさらに狭められる。抗精神病薬や抗うつ薬が有する剤形は内服・注射薬であり、坐剤の剤形を有している医療用医薬品はない。坐剤は容易な投与経路であり、在宅医療において患者やその家族でも投与し易い剤形である。

せん妄の薬物治療は、第 1 選択薬としてハロペリドールが用いられるほか、非定型抗精神病薬などが示されている。本邦においてミアンセリンは、経口投与が可能で興奮を伴わない場合、抗精神病薬に先立ち使用する薬剤とされる。

我々のミアンセリン坐剤開発の先行研究では、市販のテトラミド®錠と坐剤の基剤としてホスコ®H15 を使用して調製する方法を確立し、イヌおよびヒト(日本人健康成人男性)での薬物動態試験を実施した。その結果、成人男性において直腸投与 30mg の薬物動態は、経口投与 30mg とほぼ同様の血中濃度を維持するが、経口投与に比べて吸収が緩徐であり、消失が遅延する傾向が示唆された。実際に使用が想定される患者の多くは 65 歳以上の高齢者が予測されるため、本研究では、高齢者での薬物動態を把握することを目的とした。高齢者では排泄遅延や AUC 上昇の可能性があることを実臨床においても考慮し、坐剤 1 個当たりミアンセリンを先行研究の 30mg から 20mg へ減量した。

2. 研究の目的

ミアンセリン坐剤の健康高齢成人男性での薬物動態を明らかにし、健康成人男性との違いを検討することで、安全かつ有効な高齢者へのミアンセリン坐剤の投与方法を検討する

3. 研究の方法

パイロット試験として、健康高齢男性 3 名を対象にミアンセリン坐剤 20mg の投与を実施した。臨床試験は、昭和大学臨床薬理研究所で実施した。血中濃度は、投与前、投与 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 24, 36, 48 時間後に採血し、GS-MS で測定をした。昭和大学烏山病院倫理委員会の承認 (B-2016-015) を得て実施した。主要評価項目はミアンセリンの薬物動態学的パラメータ (tmax、Cmax、AUC0-48) とした。鎮静作用は、VAS で評価した。採血や経過観察は、図 1 のスケジュールで実施した。

時刻	投与前	9:00	9:30	10:00	11:00	13:00	15:00	17:00	19:00
経過時間(hr)		0	0.5	1	2	4	6	8	10
バイタルサイン	●					●			
医師の診察	●					●			
自覚症状調査	●			●	●	●	●	●	●
VAS	●		●	●	●	●	●	●	●
採血	●	●	●	●	●	●	●	●	●
薬剤投与		●							
食事						●			●
有害事象の観察			随時						

時刻	9:00	13:00	19:00	21:00	9:00
経過時間(hr)	24	28	34	36	48
バイタルサイン	●			●	●
医師の診察	●			●	●
自覚症状調査	●			●	●
VAS	●			●	●
採血	●			●	●
薬剤投与					
食事		●	●		●
有害事象の観察		随時			

図 1 臨床試験の概要

#### 4. 研究成果

##### (1) ミアンセリン坐剤の血中濃度推移

ミアンセリン坐剤投与後の血中濃度推移を Figure 1 に示す。投与 1 時間後  $0.38 \pm 0.29$  ng/mL (mean  $\pm$  SD, n=3), 2 時間後  $0.84 \pm 0.41$  ng/mL, 4 時間後  $2.25 \pm 1.51$  ng/mL, 6 時間後  $3.37 \pm 1.91$  ng/mL, 8 時間後  $4.55 \pm 1.19$  ng/mL, 10 時間後  $6.14 \pm 1.73$  ng/mL, 24 時間後  $5.99 \pm 1.42$  ng/mL, 36 時間後  $2.73 \pm 0.74$  ng/mL, 48 時間後  $2.49 \pm 0.70$  ng/mL であった。吸収は、投与後速やかに始まり、24 時間後に消失相が認められ、その後は緩徐で 48 時間後も一定の血中濃度を維持していた。薬物動態学的パラメータは、 $t_{max}$   $14.7 \pm 8.1$  時間,  $C_{max}$   $7.0 \pm 1.4$  ng/mL, AUC<sub>0-48</sub> は  $196.7 \pm 19.6$  hr  $\cdot$  ng/mL, AUC<sub>0-</sub> は  $264.9 \pm 38.3$  hr  $\cdot$  ng/mL であった。

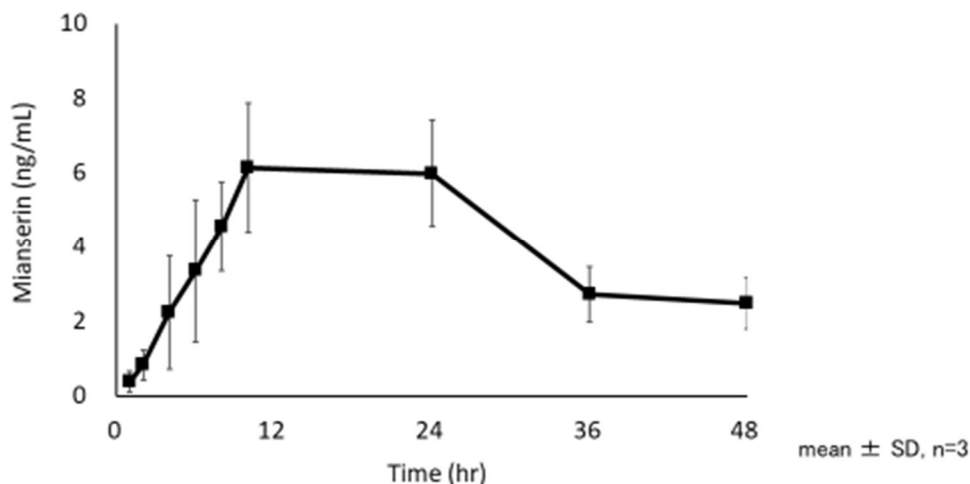


Fig.1 高齢成人男性にミアンセリン坐剤 20mg を投与した際の血中濃度推移

##### (2) 鎮静作用の主観的評価結果

VAS は投与前を 0 として、投与後の変化量の絶対値で評価した。投与前に対して、投与 30 分後は  $2.6 \pm 9.5$  mm (mean  $\pm$  SD, n=3), 1 時間後は  $8.0 \pm 14.7$  mm, 2 時間後は  $6.3 \pm 16.9$  mm, 4 時間後は  $5.6 \pm 17.2$  mm, 6 時間後は  $4.0 \pm 17.6$  mm, 8 時間後は  $8.3 \pm 24.7$  mm, 10 時間後は  $5.0 \pm 12.1$  mm, 24 時間後は  $4.0 \pm 15.0$  mm, 36 時間後は  $-2.3 \pm 9.4$  mm, 48 時間後は  $-5.3 \pm 8.3$  mm であり、明らかな鎮静作用の発現は確認されなかった。

##### (3) 安全性の評価

ミアンセリン坐剤を投与した 3 名の健康高齢男性のうち、1 名にミアンセリン坐剤投与に関連した有害事象があった。スクリーニング時の生化学検査、心電図に問題となる所見はなく、ミアンセリン坐剤投与前及び投与 4 時間後の血圧・脈拍測定では異常はなかったが、投与 24 時間後に気分不快及びめまい・立ちくらみを伴う血圧低下が認められた。症状は軽微であったため、臥位安静にて経過観察とした。投与 36 時間後の診察時には、気分不快感が消失したことを確認した。なお、該当患者のミアンセリン血中濃度は、投与 4 時間後は  $3.86$  ng/mL, 6 時間後は  $4.93$  ng/mL, 8 時間後は  $5.19$  ng/mL, 10 時間後は  $5.42$  ng/mL, 24 時間後は  $4.90$  ng/mL, 36 時間後は  $2.09$  ng/mL であり、他の 2 症例と差がなかった。

#### (4)フィッティングカーブ

ミアンセリン血中濃度測定結果から、非線形最小二乗法によるフィッティングを行い、パラメータを求めた結果、 $k_e$   $0.0304 \pm 0.0016$  (mean  $\pm$  SD,  $n=3$ )  $\text{hr}^{-1}$ ,  $k_a$   $0.107 \pm 0.061$   $\text{hr}^{-1}$ ,  $V_d/F$   $2244.2 \pm 837.9$  L が得られた。得られたフィッティングカーブを Figure 3 に示す。  $k_e$  から算出した  $t_{1/2}$  は  $22.8 \pm 4.5$  時間であった。  $k_e$  と  $V_d/F$  から算出した  $CL/F$  は  $68.2 \pm 26.7$  L/hr, 投与量と  $AUC_{0-}$  から算出した  $CL/F$  は  $75.5 \pm 10.8$  L/hr であった。(Fig2)

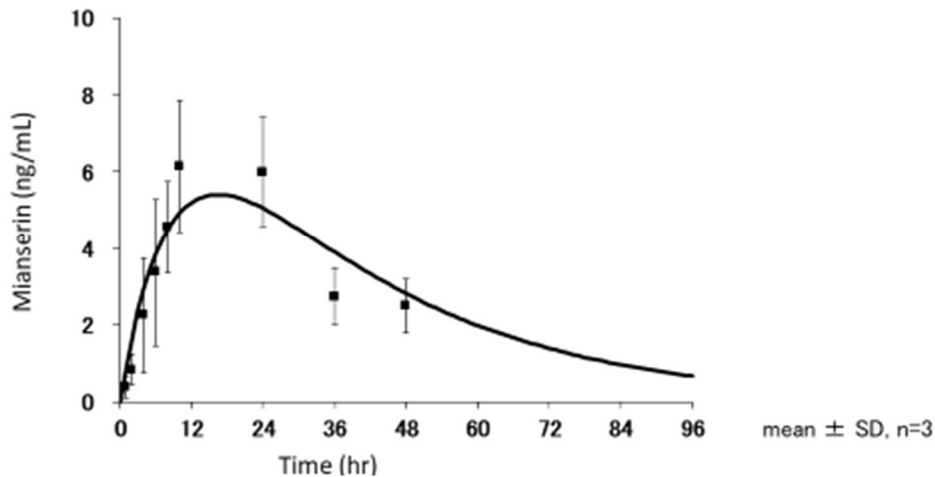


Fig2 薬物動態学パラメーターを用いた血中濃度シミュレーション結果

#### (5)若年男性との比較

ミアンセリン直腸投与時の薬物動態を、若年男性で得られたミアンセリン直腸投与時の薬物動態と比較した。若年男性にミアンセリン坐剤 30mg 直腸投与時の体内動態学的パラメータは  $t_{max}$  8.0 時間,  $C_{max}$   $14.6 \pm 6.3$  ng/mL,  $AUC_{0-}$  は  $541.8 \pm 189.4$  hr  $\cdot$  ng/mL と示されている。また、フィッティングカーブは、若年男性と高齢男性で類似していた。高齢男性へのミアンセリン坐剤の投与量を 30mg に換算すると、 $t_{max}$  14.7 時間,  $C_{max}$   $10.5 \pm 2.1$  ng/mL,  $AUC_{0-}$  は  $397.4 \pm 57.5$  hr  $\cdot$  ng/mL と算出された。従って、若年男性の直腸投与に比べ、高齢男性に直腸投与すると、 $t_{max}$  は 8.0 から 14.7 時間に延長し、 $C_{max}$  は 72%,  $AUC_{0-}$  は 77% であった。一方、若年男性の経口投与時の  $t_{1/2}$  は 18.3 時間と示されており (テトラミド錠®医薬品インタビューフォーム 2014 年 2 月改訂第 11 版), 高齢男性の直腸投与時の  $t_{1/2}$  は  $22.8 \pm 4.5$  時間と算出された。従って、異なる投与経路ではあるが、 $t_{1/2}$  は 18.3 から  $22.8 \pm 4.5$  時間に延長傾向を示した。同様に、若年男性の直腸投与時の  $CL/F$  は、 $k_e$  と  $V_d/F$  から  $54.4$  L/hr, 投与量と  $AUC_{0-}$  から  $55.3$  L/hr と算出でき、高齢男性の直腸投与時の  $CL/F$  と比べて、高齢男性で上昇傾向を示した。さらに、若年男性のフィッティングから求めた推定パラメータは  $k_a$   $0.146 \pm 0.052$   $\text{hr}^{-1}$ ,  $V_d/F$   $1395 \pm 497$  L と示されており、若年男性と比べて高齢男性では  $k_a$  の低下傾向および  $V_d/F$  の上昇傾向を示した。

#### (6)血中濃度シミュレーション

ミアンセリン血中濃度測定結果から得られたパラメータを用い、目標血中濃度を 20-40 ng/mL または 60-80 ng/mL とし、ミアンセリン坐剤の投与シミュレーションを実施した。その結果、20 mg 1 日 1 回では、定常状態でも 10-15 ng/mL にしか達せず、20-40 ng/mL に到達するには 1 回 20mg の 1 日 2 回投与が、60-80 ng/mL に到達するためには、1 回 60 mg の 1 日 2 回投与が必要であった。

#### 参考文献)

Suppositories for rectal administration in dogs and healthy volunteers: a pilot study. Nawata S, Kohyama N, Uchida N, Numazawa S, Ohbayashi M, Kobayashi Y, Iwata M, Nakajima T, Saito H, Izuka A, Yamamoto T. The pharmacokinetics of mianserin J Pharm Health Care Sci. 2(12), 1-7, 2016

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 D. Ichikura, S. Nawata, N. Kohyama, M. Tokunaga, N. Hida, T. Yamazaki, S. Takenoshita, N. Uchida, A. Minemura, T. Sasaki	4. 巻 52
2. 論文標題 Clinical Pharmacokinetics of Mianserin Suppositories in Healthy Older Japanese Male Adults: A Pilot Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Pharmacol ther.	6. 最初と最後の頁 23-30
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 縄田 修一、市倉 大輔
2. 発表標題 日本人健康高齢男性におけるミアンセリン坐剤の臨床薬物動態試験
3. 学会等名 第27回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 縄田修一、市倉大輔
2. 発表標題 経口投与困難な患者対象のミアンセリン坐剤開発に向けた若年・高齢成人の薬物動態
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----