

論文の内容の要旨

氏名：青山 隆彦

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名：数理モデルによる薬効予測に基づく医薬品適正使用に関する研究

はじめに

安全かつ有効な投与量を決定する医薬品適正使用を行うためには、薬効の個人差及び個人内変動を考慮する必要がある。薬効の個人差及び個人内変動の要因として、受容体の遺伝子多型、薬物投与期間中の肝・腎機能の変動や薬物代謝酵素の誘導、概日リズム、病態の進行、測定誤差等が存在する。これらの変動要因を考慮し、薬効の指標であるバイオマーカーと薬物投与量との関係を、数理モデルを用い記述することにより薬効を予測することが可能となる。薬物投与後のバイオマーカーの経時的推移を記述する数理モデルは、血中薬物濃度の経時的推移を表す薬物動態(PK)モデル、血中薬物濃度とバイオマーカーの関係を表す薬力学(PD)モデルにより構成される。本研究では、薬効の変動要因を考慮し、安全かつ有効な投与量を明らかにすることを目的とし、抗炎症薬、抗真菌薬、鎮静薬、脂質異常症治療薬における薬効を予測する数理モデルを新たに構築した。さらに、抗凝固薬における数理モデルによる薬効予測に基づく投与計画立案の有用性を検討した。

東アジア人を対象としたメロキシカムの薬効予測

抗炎症薬メロキシカム(MLX)の体内動態変動要因の薬効に対する影響を調べるため、バイオマーカーとしてトロンボキサン_{B2}(TXB₂)生成率を用い、薬効を予測する数理モデルを新たに構築した。初めに、日本人30名、中国人30名、韓国人29名、白人30名を対象に母集団PK解析を行いPKモデルを新たに構築し、体内動態の変動要因を調べた。除脂肪体重の個人差により分布容積の個人差の一部が、*CYP2C9*遺伝子型によりクリアランス(CL)の個人差の一部が説明されることを明らかにした。次に、血中MLX濃度と薬効の関係を明らかにするため、文献より

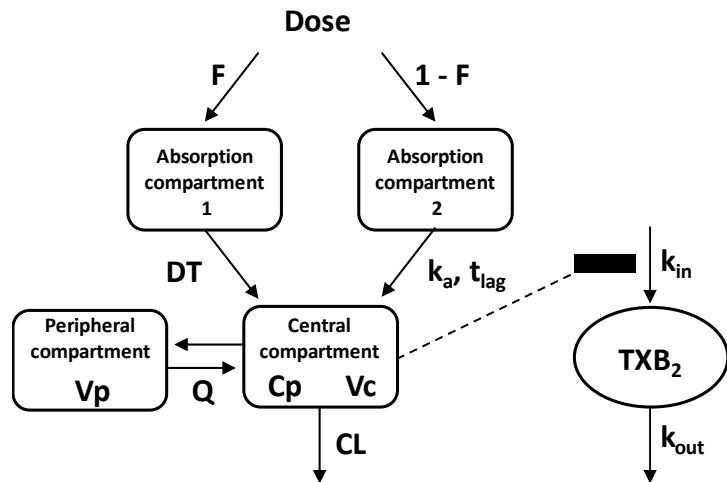


図1 MLXのPK/PDモデル

より数値化したMLX投与後の血中MLX濃度及びTXB₂生成率の経時的推移を対象とし、MLXのPDモデルを構築した。このPDモデルをPKモデルと連結し、除脂肪体重の個人差及び*CYP2C9*遺伝子型により生じる血中MLX濃度の個人差が、MLXの薬効の個人差となるかシミュレーションにより検討した。MLXのPK/PDモデルを図1に、シミュレーション結果を図2に示す。除脂肪体重は薬効に与える影響が小さいことを明らかにした。さらに、*CYP2C9*遺伝子型によりTXB₂生成率が異なり、*CYP2C9**3/*3遺伝子の患者は、副作用発現リスクが高い可能性があるため、投与量を減量する必要があることを明らかにした。

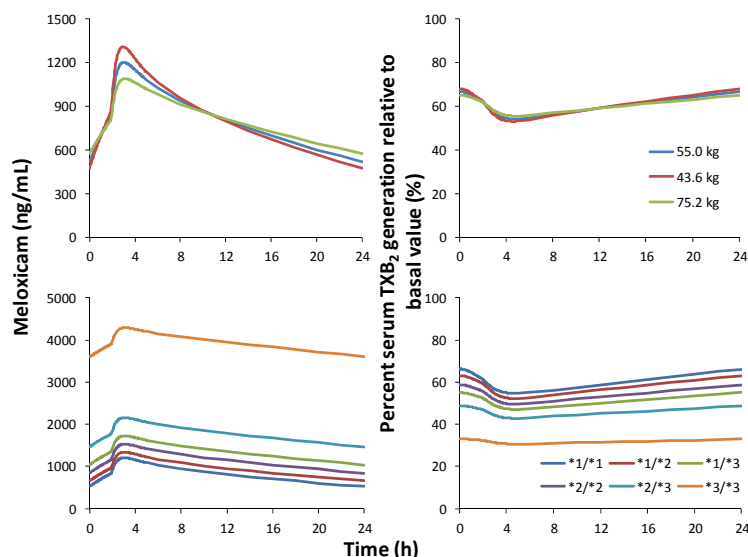


図2 除脂肪体重(上段)及び *CYP2C9* 遺伝子型(下段)による血中 MLX 濃度推移と TXB₂ 生成率推移への影響

集中治療患者におけるフルコナゾールの薬効予測

抗真菌薬フルコナゾール(FLCZ)及びそのプロドラッグであるホスフルコナゾール(F-FLCZ)のバイオマーカーはAUCと最小発育阻止濃度の比(AUC/MIC)と報告があり、患者に感染した真菌のMICと薬物体内動態の個人差に応じた投与量の個別化が求められる。そこで、集中治療患者57症例及び文献より抽出した2症例を対象としてFLCZ及びF-FLCZ投与後のFLCZの母集団PK解析を行うことにより体内動態の変動要因を調べ、AUCを予測するためのPKモデルを新たに構築した(図3)。クレアチニンクリアランス(CL_{cr})によりCLの個人差の一部が説明されることを明らかにした。目標AUCを800 μg・h/mLとし、構築したPKモデルを用い、CL_{cr}が40, 70, 100 mL/minである患者における目標AUC到達率を投与量ごとに算出した。図4に目標AUC到達率を示す。CL_{cr}が100 mL/minの集中治療患者では、400及び800 mg/dayの投与量では、それぞれ11.1及び65.9%の目標AUC到達率が得られた。したがって、添付文書に記載されている用量である400 mg/dayでは、CL_{cr}が100 mL/minの集中治療患者では投与量が不足する可能性が明らかになった。

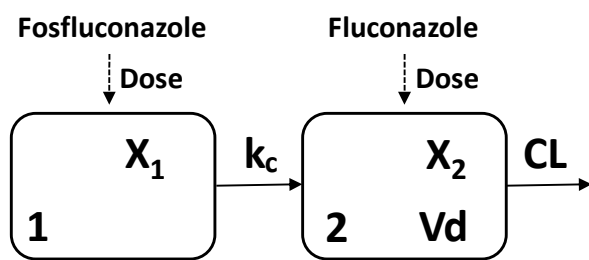


図3 FLCZ 及び F-FLCZ 投与後の PK モデル

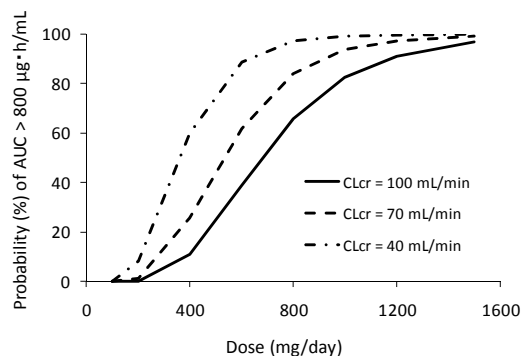


図4 集中治療患者における目標AUC到達率と投与量の関係

集中治療患者におけるミダゾラムの薬効の個人内変動予測

ミダゾラム(MDZ)は集中治療領域において人工呼吸中の鎮静を目的として使用される鎮静薬である。投与後100時間を経過すると、鎮静効果を維持するために必要な投与速度が徐々に上がることが報告されている。そこで、集中治療患者30症例を対象にMDZの母集団PK解析を行い体内動態変動要因を調べ、安定した鎮静効果が得られる投与計画を検討した。集中治療患者における血中MDZ濃度推移は、CLの変動要因として総ビリルビン及びCLの自己誘導を組み込んだPKモデル(図5)によって記述され、MDZにより代謝酵素の自己誘導が起こりうることを明らかにした。このPKモデルを用い、血中MDZ濃度推移を予測することに

より MDZ による自己誘導を考慮した投与計画を立案した。予測した血中 MDZ 濃度推移を図 6 に示す。集中治療領域における MDZ の鎮静は、投与速度を投与開始 24 時間まで 11 mg/h、24 時間から 120 時間まで 15 mg/h、120 時間以降 18 mg/h と段階的に投与速度を変更することにより安定した薬効が得られることを明らかにした。

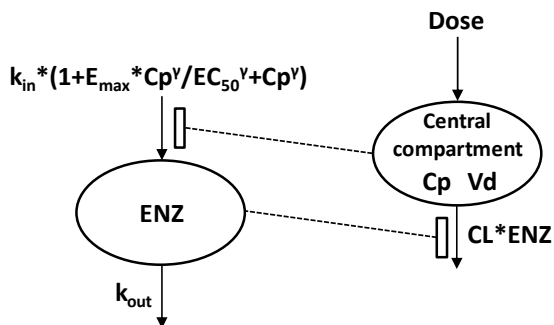


図 5 集中治療患者における MDZ の PK モデル

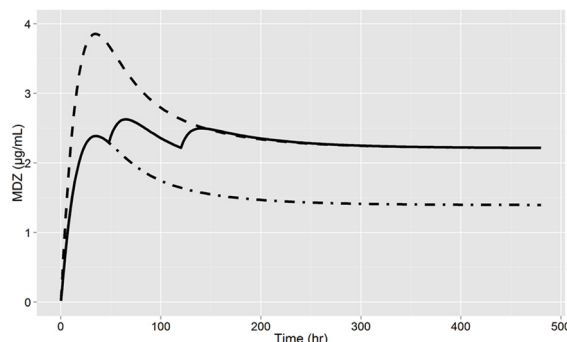


図 6 段階的投与法における血中 MDZ 予測濃度
投与速度：黒線，段階的投与法(本文に記載)；鎖線，18 mg/h；
一点鎖線，11 mg/h.

ロスバスタチンの概日リズムを考慮した薬効予測

脂質異常症治療薬ロスバスタチン (RSV) は、hydroxymethylglutaryl-CoA (HMG-CoA)還元酵素阻害薬である。HMG-CoA還元酵素により合成されるメバロン酸 (MVA) の血中濃度は、コレステロール合成速度の指標である。脂質異常症の薬物治療では、自覚症状が無いため服薬遵守が難しく、服薬忘れが問題となる。本研究では、Martin らが報告した血中 RSV 濃度及び血中 MVA 濃度を用い、RSV の薬効を予測する PK/PD モデルを新たに構築した。さらに、概日リズムにより生じる薬効の個人内変動を考慮し、投与時刻における薬効の差と、服薬忘れが血中 MVA 濃度推移に与える影響を調べた。RSV の薬効は、図 7 に示す血中 MVA 濃度生成速度の概日リズムを 24 時間周期の三角関数により表す PK/PD モデルにより記述されることを明らかにした。構築した PK/PD モデルを用い、午前 7 時投与及び午後 6 時投与における血中 MVA 濃度推移を予測した。午前 7 時投与では、服薬忘れ 5 時間後に服薬した場合、服薬忘れが無い場合と類似した血中 MVA 濃度推移を示した (図 8)。RSV は午後 6 時に服薬することにより、体内動態の変化による薬効への影響が小さく、安定した効果が得られることを明らかにした。服薬遵守が行えない患者では午前 7 時投与とすることにより、服薬忘れによる薬効への影響を少なくすることが可能と考えられる。

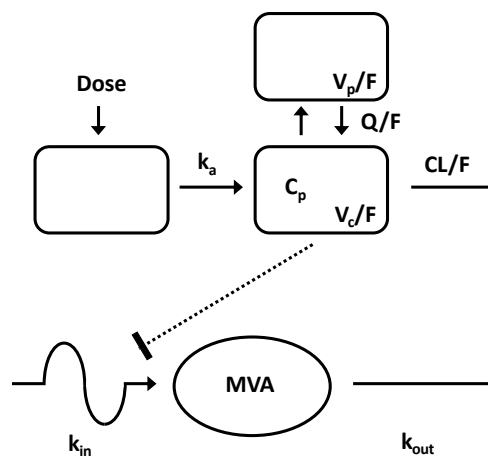


図 7 RSV の PK/PD モデル

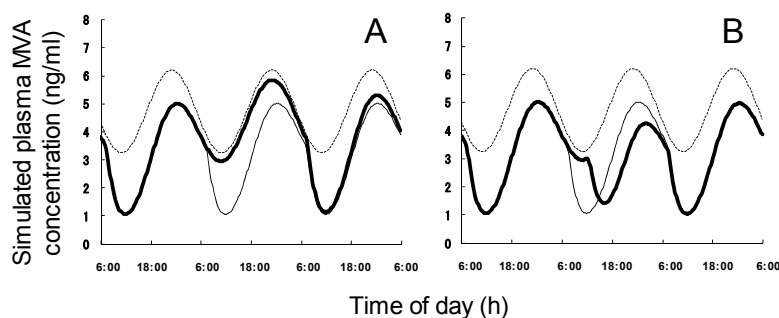


図 8 午前 7 時投与における服薬忘れ (A) 及び服薬忘れ 5 時間後に服薬した場合 (B) の血中 MVA 予測濃度
条件：太線，服薬忘れ (A) 及び服薬忘れ後服薬 (B)；細線，服薬忘れ無し；細鎖線，血中 MVA 濃度のベースライン。

臨床試験シミュレーションによる抗凝固薬ワルファリンの薬効予測に基づく投与量決定法の有用性の検討

抗凝固薬ワルファリン(Wf)は、薬効の個人差が大きい、凝血能のバイオマーカーとしてプロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) を測定し、投与量を調節する薬物である。国内では、Wf による抗凝固療法導入時において、投与開始後経過日数と PT-INR を用い投与量を調節するノモグラムが用いられている。近年、図 9 に示す Wf 投与後における PT-INR 推移を予測する kinetic-pharmacodynamic (K-PD) モデルが報告され、患者個別の PT-INR 推移を予測することにより投与量を決定することが可能となった。そこで、仮想日本人患者 1000 例を対象に臨床試験シミュレーションを行い、ノモグラムに基づく

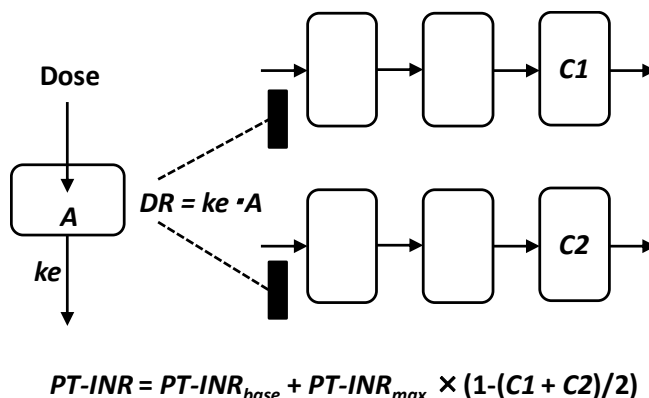


図 9 Wf の薬効を予測する K-PD モデル

投与量決定法 (以下、ノモグラム法) と、K-PD モデルによる薬効予測に基づく投与量決定法 (以下、K-PD 法) を比較し、K-PD 法の有用性を検討した。ノモグラム法では、五十嵐ら、野井及び Kawana らが報告した 3 種のノモグラムに従い投与量を決定した。K-PD 法では、投与 2 日目から 7 日目まで、K-PD モデルにより仮想患者個別に予測した PT-INR に基づき投与量を決定した。4 種の投与量決定法における仮想日本人患者 1000 例の PT-INR 推移を図 10 に示す。K-PD 法の PT-INR 推移は、ノモグラム法に比べ個人間のバラつきが小さく、投与 14 日目では 90% の仮想患者が有効域である PT-INR 1.5 - 3 の範囲内であった。K-PD 法は、ノモグラム法と比べ安全に維持量を決定することが可能であり、その有用性が示された。

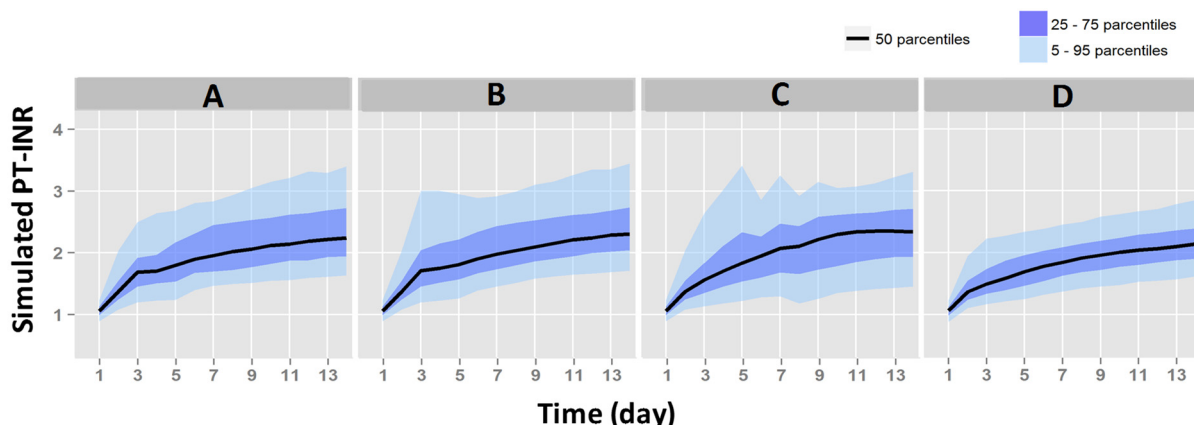


図 10 ノモグラム法(A, B, C)と K-PD 法(D)による仮想日本人患者 1000 例の PT-INR 推移

まとめ

薬効の個人差及び個人内変動を定量的に表す数理モデルに基づき薬効を予測することにより、安全かつ有効な投与量を決定する医薬品適正使用を行うことが可能である。本研究では、薬効の個人差を説明する数理モデルとして MLX の PK/PD モデル及び FLCZ の PK モデルを新たに構築し、MLX の薬効には *CYP2C9* 遺伝子多型の影響が大きく *CYP2C9**3/*3 の患者では投与量を減量する必要があること、CLcr が 100 mL/min の集中治療患者では FLCZ の投与量を 800 mg/day とすることにより高い有効率が得られることを明らかにした。また、薬効の個人内変動を説明する数理モデルとして、MDZ の PK モデル及び RSV の PK/PD モデルを新たに構築し、MDZ による代謝酵素の自己誘導を考慮した段階的投与法を用いることにより安定した鎮静効果が得られること、RSV は夕投与では薬効が高く、朝投与では服薬忘れ後の服薬による薬効への影響が少ないことを明らかにした。さらに、数理モデルに基づく薬効予測による投与量決定法の検討として、Wf の臨床試験シミュレーションを行い、PT-INR を予測することにより従来の方法に比べ安全に維持量を決定できることを明らかにした。本研究により構築または評価した薬効予測のための数理モデルは、評価薬剤における今後の医薬品適正使用に役立つと考える。