

論文審査の結果の要旨

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

審査委員：(主 査) 教授 松 本 宜 明

(副 査) 教授 鈴 木 豊 史 教授 福 岡 憲 泰

教授 藤 井 まき子

医薬品の安全かつ有効な投与量を決定するためには、薬効の個人差及び個人内変動を考慮する必要がある。薬剤投与後の薬効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。そこで、薬効の個人差及び個人内変動を明らかにするために、薬剤の特徴に則した数理モデルを構築することにより、PK及びPDの個人差及び個人内変動の要因を定量的に評価することに注目した。本論文では、同一背景を持つ集団において薬効の個人差及び個人内変動の要因を考慮し安全かつ有効な投与量を決定することを目的として、メロキシカム (MLX)、フルコナゾール (FLCZ)、ミダゾラム (MDZ)、ロスバスタチン (RSV)、ワルファリン (Wf) の数理モデルによる薬効予測に基づく医薬品適正使用について検討した。

第一章のMLXの検討では、日本人、中国人、韓国人及び白人を対象とした。新たな母集団PKモデルを検討した。その結果、構築したモデルにより、PKパラメータの民族差は検出されなかった。一方、除脂肪体重(LBM)の個人差により分布容積(V_c)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認めた。次に、文献より数値化した薬効に関するデータを対象とし、MLXのトロンボキサン B_2 (TXB_2)生成率を指標としたPDモデルを検討した。このPDモデルを母集団PKモデルと連結し、PKの変動要因が薬効に与える影響を調べた。次に、LBMの個人差及び*CYP2C9*遺伝子型により生じる血中MLX濃度の個人差によるMLXの薬効への影響をシミュレーションにより検討した。その結果、PKの個人差の要因としてLBM及び*CYP2C9*遺伝子型が関係することを認めた。LBMは V_c の個人差を説明する要因であるが、 TXB_2 に与える影響は小さく、LBMに基づき投与量を変更する必要はないことが明らかとなった。また、*CYP2C9*遺伝子型により薬効が異なり、*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が明らかとなった。

第二章のFLCZの検討では、集中治療患者症例及び文献より抽出した症例を対象とした。FLCZ及びホスフルコナゾール投与後の体内動態の変動要因を調べ、薬効を予測するためのPKモデルを検討した。その結果、構築したモデルでは、クレアチニンクリアランス(CL_{cr})によりCLの個人差が説明できることを認めた。次に、効果を評価するために目標AUCを800 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ とし、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。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及び66%の目標AUC到達率が得られた。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し、800 mg/dayにより高い有効率が得られることが示唆された。

第三章のMDZの検討では、集中治療患者症例を対象とした。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 h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高くなることが報告されている。そこで、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。その結果、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(TBIL)及びCLの自己誘導を組み込んだPKモデルによって記述され、MDZにより代謝酵素の自己誘導が起こりうることが明らかとなった。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検討した。集中治療領域におけるMDZの鎮静は、TBILが1.0 mg/dLの患者の場合、投与速度を投与開始24 hまで11 mg/h、24 hから120 hまで15 mg/h、120 h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が明らかとなった。

第四章のRSVの検討では、血中RSV濃度及び血中メバロン酸(MVA)濃度の文献値を用い、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モデルを検討した。その結果、概日リズムにより生じる薬効の個人内変動を考慮するモデルが構築できた。モデルより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予測した。その結果、午前7時の服薬と午後6時の服薬

を比較すると、午後 6 時の服薬は午前 7 時の服薬に比べ、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、血中 MVA 低下効果が高いことが明らかとなった。さらに、午前 7 時に服薬している患者が午前 7 時に服薬をせず、午後 0 時に服薬した場合、午前 7 時に服薬した場合と類似した血中 MVA 濃度推移を示すことが明らかとなった。

第五章の Wf の検討では、抗凝固療法導入時において、投与開始後経過日数とプロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) を用い投与量を調節するノモグラムと近年報告された Wf 投与後における PT-INR 推移を予測する K-PD モデルの検討を行った。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投与量決定法と、K-PD モデルによる薬効予測に基づく投与量決定法の比較を行った。その結果、K-PD モデルによる薬効予測に基づく投与量決定法の PT-INR 推移は、ノモグラムに基づく投与量決定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 から 3 の範囲内であった。K-PD モデルによる薬効予測に基づく投与量決定法は安全に維持量を決定することが可能であり、その有用性が示唆された。

本論文では、MLX、FLCZ、MDZ 及び RSV を対象に、適正使用のための薬効予測を目的とした数理モデルを新たに構築した。これらの薬剤の個人差及び個人内変動を明らかにし、より有効な投与方法、投与量を提示した。さらに、Wf の薬効予測を目的とした数理モデルを用いた投与量決定法は、従来行われている投与量決定法に比べ、安全に投与量の個別化が可能であることが明らかとなった。本研究により構築し、評価した薬効予測のための数理モデルは、今後の医薬品適正使用に貢献できる可能性を示唆する研究として評価される。

よって本論文は、博士（薬学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成 30 年 9 月 20 日