

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

青山隆彦

2018

## 略語

Ae: Cumulative amount of drug excreted in the urine

ALB: Serum albumin

AUC: Area under the concentration-time curve

AUEC<sub>24</sub>: Area under the effect-time curve

BW: Body weight

CL: Clearance

CL<sub>cr</sub>: Creatinine clearance

CYP: Cytochrome P450

K-PD: Kinetic-pharmacodynamic

FLCZ: Fluconazole

F-FLCZ: Fosfluconazole

fu<sub>B</sub>: Ratio of unbound and total drug concentrations in plasma

HMG-CoA: Hydroxymethylglutaryl-CoA

LBM: Lean body mass

MIC: Minimum inhibitory concentration

MLX: Meloxicam

MDZ: Midazolam

MVA: Mevalonic acid

OFV: Objective function value

pc-VPC: prediction-corrected visual predictive check

pvc-VPC: prediction and variability-corrected visual predictive check

PK: Pharmacokinetic

PD: Pharmacodynamic

PPK: Population pharmacokinetic

PT-INR: International normalized ratio of prothrombin time

RSV: Rosuvastatine

TBIL: Total bilirubin

TDM: Therapeutic drug monitoring

TT: Thrombo test

TXB<sub>2</sub>: Thromboxane B<sub>2</sub>

VKORC1: Vitamin K epoxide reductase subunit 1

Vd: Distribution volume

Wf: Warfarin

# 目次

|                                     |    |
|-------------------------------------|----|
| 緒言.....                             | 1  |
| 第1章 東アジア人を対象としたメロキシカムの薬効予測.....     | 3  |
| 第1節 序論.....                         | 3  |
| 第2節 方法.....                         | 5  |
| 第3節 結果.....                         | 10 |
| PPKモデル構築.....                       | 10 |
| PK/PDモデル構築.....                     | 14 |
| シミュレーション.....                       | 17 |
| 第4節 考察.....                         | 19 |
| 第5節 小括.....                         | 21 |
| 第2章 集中治療患者におけるフルコナゾールの薬効予測.....     | 22 |
| 第1節 序論.....                         | 22 |
| 第2節 方法.....                         | 23 |
| 第3節 結果.....                         | 26 |
| PPKモデル構築.....                       | 26 |
| シミュレーション.....                       | 29 |
| 第4節 考察.....                         | 31 |
| 第5節 小括.....                         | 33 |
| 第3章 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..... | 34 |
| 第1節 序論.....                         | 34 |
| 第2節 方法.....                         | 35 |
| 第3節 結果.....                         | 38 |
| PPKモデル構築.....                       | 38 |
| シミュレーション.....                       | 42 |
| 第4節 考察.....                         | 45 |
| 第5節 小括.....                         | 46 |
| 第4章 ロスバスタチンの概日リズムを考慮した薬効予測.....     | 47 |
| 第1節 序論.....                         | 47 |
| 第2節 方法.....                         | 48 |
| 第3節 結果.....                         | 50 |
| PK/PDモデル構築.....                     | 50 |
| シミュレーション.....                       | 52 |
| 第4節 考察.....                         | 55 |
| 第5節 小括.....                         | 57 |

|   |    |
|---|----|
| 第 5 章 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<br>量決定法の有用性の検討 ..... | 58 |
| 第 1 節 序論 .....  | 58 |
| 第 2 節 方法 .....  | 60 |
| 第 3 節 結果 .....  | 67 |
| 第 4 節 考察 .....  | 68 |
| 第 5 節 小括 .....  | 70 |
| 総括 .....  | 71 |
| 学術雑誌掲載論文目録 .....  | 73 |
| 謝辞 .....  | 74 |
| 引用文献 .....  | 75 |

## 緒言

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、薬効の個人差および個人内変動を考慮する必要がある。医薬品投与後の薬効の個人差および個人内変動は、その原因により薬物動態学的要因と薬力学的要因に大別される。薬物動態学的要因として、肝・腎機能の個人差<sup>1,2)</sup>、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<sup>3,4)</sup>、概日リズム、測定誤差等が存在する。薬力学的要因として、受容体の遺伝子多型<sup>5)</sup>、概日リズム<sup>6)</sup>、病態の進行<sup>7)</sup>、測定誤差等が存在する。これらの要因を考慮し、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。バイオマーカーとは、正常または病態の生物活動、あるいは治療的介入に対する薬理反応の進行の指標として客観的に測定され評価される性質と定義される<sup>8)</sup>。数理モデルを用い薬物投与とバイオマーカーの変化の関係を定量的に予測することにより、安全性が高く有効な投与計画を決定することができる。

医薬品投与後の薬効の経時的推移を説明する数理モデルは、血中薬物濃度を投与量と時間の関数として表す薬物動態 (pharmacokinetic, PK) モデル、バイオマーカーを血中薬物濃度の関数として表す薬力学 (pharmacodynamic, PD) モデル、PK モデルおよび PD モデルの変数である PK パラメータおよび PD パラメータの個人差と、血中薬物濃度およびバイオマーカーの個人内変動を確率分布として表す誤差モデル、PK パラメータおよび PD パラメータを患者背景因子などの変動要因の関数として表す共変量モデルにより構成される。共変量モデル解析を行うことにより、PK パラメータおよび PD パラメータの変動要因を明らかにすることが可能である。個人差を表す誤差モデルは個人間変動モデルと表現される。個人差および個人内変動を誤差モデルを用い確率分布として表すことにより、血中薬物濃度やバイオマーカーの経時的推移を、平均値だけでなく個人差も含めて定量的に予測することが可能である。誤差モデルを用いた PK モデルは母集団薬物動態 (population pharmacokinetic, PPK) モデルと呼ばれる。薬効を予測する数理モデル構築は、対象としたデータに含まれる情報に応じ、これらのモデルを組み合わせで行う。

近年、医薬品開発では model-informed drug discovery and development<sup>9)</sup>が提唱された。数理モデルの構築とモデルより得られた情報から臨床試験結果を

予測することにより、成功確率が高い臨床試験計画の立案や臨床試験の省略を行い、医薬品開発の意思決定における判断材料とすることで、医薬品開発の効率化が行われている。実臨床においても、患者の血中薬物濃度を測定し、血中薬物濃度測定値から患者の PK パラメータを推定し、PK モデルを用い血中薬物濃度の経時的推移を予測する投与計画の個別化がすでに適用されている。これを **therapeutic drug monitoring (TDM)** という。モデルより得られた情報に基づき投与量を最適化する手法は **model-informed precision dosing** とも呼ばれる<sup>10)</sup>。

本論文では、医薬品適正使用を、個人あるいは同一背景を持つ集団において薬効の個人差およ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と定義し、非ステロイド性消炎鎮痛薬メロキシカム (**meloxicam, MLX**)、抗真菌薬フルコナゾール (**fluconazole, FLCZ**)、鎮静薬ミダゾラム (**midazolam, MDZ**)、脂質異常症治療薬ロスバスタチン (**rosuvastatine, RSV**)、および抗凝固薬ワルファリン (**warfarin, Wf**) の数理モデルによる薬効予測に基づく適正使用について検討した。第 1 章および第 2 章では、薬効の個人差の要因を説明する数理モデルとして **MLX** の PK/PD モデルおよび **FLCZ** の PK モデルを構築した。第 3 章および第 4 章では、薬効の個人内変動の要因を説明する数理モデルとして **MDZ** の PK モデルおよび **RSV** の PK/PD モデルを構築した。これらの検討により、評価薬剤における薬効の個人差および個人内変動を考慮し、安全かつ有効な投与量を明らかにした。第 5 章では、**Wf** を対象に臨床試験シミュレーションを行い、数理モデルによる薬効予測に基づく投与量決定法の有用性を検討した。

## 第1章 東アジア人を対象としたメロキシカムの薬効予測

### 第1節 序論

近年では医薬品開発の効率化のため、世界同時開発が行われている<sup>11)</sup>。世界同時開発を行うためには、人種差および民族差を正確に評価する必要がある。東アジア人である日本人、中国人、韓国人間のPKおよびPDの個人差および民族差を正確に評価することは、日本、中国、韓国の臨床試験結果の活用を促進し、医薬品開発が効率化すると考えられる。そこで、Hasunumaらは非ステロイド性抗炎症薬MLX、抗菌薬モキシフロキサシン、脂質異常症治療薬シンバスタチンを対象に、血中薬物濃度測定施設、摂取カロリー、飲料水の硬度を統一し、日本人、中国人、韓国人間における三薬剤の民族差について検討し、血中濃度時間曲線下面積 (area under the concentration-time curve, AUC) を用い体内曝露量を比較した結果、日本人、中国人、韓国人間において民族差が認められなかったと報告している<sup>12)</sup>。しかし、東アジア人を対象にPPK解析によりMLXの個人差および民族差について検討した報告はこれまでにない。

MLXはシクロオキシゲナーゼ阻害薬であり、術後疼痛<sup>13)</sup>やリウマチ痛<sup>14)</sup>に用いられている。7.5~30 mg経口投与において、用量比例性が認められ<sup>15)</sup>、クリアランス (clearance, CL) は7.2 mL/min、分布容積 (distribution volume, Vd) は10.7 L、バイオアベイラビリティは89%、終末相の半減期は20 h、タンパク結合率は99.5%と報告されている<sup>16)</sup>。尿中未変化体排泄率 (cumulative amount of drug excreted in the urine, Ae) は0.6%である<sup>17)</sup>。MLXは主にシトクロムP450 (cytochrome P450, CYP) 2C9により代謝され、5'-水酸化体となる。MLXの体内動態には腸肝循環が存在すると考えられ、静脈内投与データを対象としたPPK解析では、腸肝循環モデルが用いられている<sup>18)</sup>。シクロオキシゲナーゼ阻害薬のバイオマーカーにはトロンボキサンB<sub>2</sub> (thromboxane B<sub>2</sub>, TXB<sub>2</sub>) が広く用いられている<sup>19-21)</sup>。TXB<sub>2</sub>はシクロオキシゲナーゼによって生成されるトロンボキサンA<sub>2</sub>の分解生成物である。シクロオキシゲナーゼ阻害薬投与前を100%としたTXB<sub>2</sub>生成阻害率は消化性潰瘍、上部消化管障害の発生と関係があり<sup>22)</sup>、主に安全性の指標として用いられている。

本章では、東アジア人におけるMLXの適正使用のため、Hasunumaらの報告<sup>12)</sup>に用いられたデータを対象にPPK解析を行い、吸収、分布、代謝過程における個人差および民族差の有無ならびに変動要因を探索した。さらに、MLX体



内動態変動要因の薬効に対する影響を調べるため、文献より数値化したデータを対象に PD モデルを構築し、PK/PD シミュレーションにより体内動態変動要因の薬効への影響を調べた。

## 第 2 節 方法

### 1. 対象

PPK モデル解析では、Hasunuma らによって報告された血中 MLX 濃度および臨床検査データ<sup>12)</sup>を対象とした。対象の背景を Table 1-1 に示す。日本人男性 30 名、中国人男性 30 名、韓国人男性 29 名、白人男性 30 名を対象に、MLX 7.5 mg を経口投与した臨床試験である。採血は、MLX 投与前、投与後 1、2、3、4、5、6、8、12、24、36、48、60、および 72 h に行われ、血中 MLX 濃度の測定は、高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法により行われた。臨床試験は UMIN Clinical Trials Registry system (UMIN000004173) に登録され、PPK 解析について日本大学倫理審査委員会および国立医薬品食品衛生研究所倫理審査委員会の承認を得て行った（日本大学倫理審査委員会 平成 23 年 9 月 12 日承認 11-03、国立医薬品食品衛生研究所倫理審査委員会 平成 23 年 7 月 25 日承認 197-4）。PK/PD モデル解析では、Bae らによって報告された *CYP2C9*\*1/\*1 および \*1/\*13 の被験者における血中 MLX 濃度および TXB<sub>2</sub> 生成阻害率の文献<sup>19)</sup>の図より、血中 MLX 濃度および TXB<sub>2</sub> 生成阻害率をグラフ数値化ソフトウェア UN-SCAN-IT (Silk Scientific, Orem, UT, USA) を用い数値化したデータを対象とした。Bae らの報告における *CYP2C9*\*1/\*1 群の背景は、健康成人韓国人男性 12 例、体重 71.8±8.1 kg、年齢 23.2±2.6 歳、*CYP2C9*\*1/\*13 群の背景は、健康成人韓国人男性 9 例、体重 70.7±7.3 kg、年齢 24.4±2.5 歳であった。数値化した各時点における TXB<sub>2</sub> 生成阻害率と投与前値(100%)との差を TXB<sub>2</sub> 生成率とし、TXB<sub>2</sub> 生成率を対象に PK/PD モデルを構築した。

Table 1-1 Demographic data

| Characteristics          | Ethnicity        |                  |                  |                  |
|--------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|                          | Japanese         | Chinese          | Korean           | Caucasian        |
| Number of subjects       | 30               | 30               | 29               | 30               |
| Smoking history          | 9                | 1                | 2                | 6                |
| Age (years)              | 24 (21–30)       | 31 (23–34)       | 24 (21–29)       | 26 (21–35)       |
| Weight (kg)              | 63.5 (52.1–84.5) | 67.0 (51.0–91.0) | 69.1 (56.3–84.4) | 74.5 (55.9–100)  |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 21.7 (18.6–29.1) | 23.5 (19.2–29.0) | 22.6 (19.2–26.3) | 24.6 (19.9–29.8) |
| BSA (m <sup>3</sup> )    | 1.75 (1.56–2.00) | 1.78 (1.53–2.08) | 1.86 (1.64–2.06) | 1.93 (1.62–2.30) |
| LBM (kg)                 | 52.5 (44.5–62.9) | 54.0 (43.6–66.3) | 57.3 (47.6–65.2) | 59.8 (47.1–75.2) |
| Height (cm)              | 172 (161–180)    | 168 (160–180)    | 177 (168–186)    | 177 (162–195)    |
| eGFR (mL/min)            | 97.4 (74.1–138)  | 120 (92.8–152)   | 116 (98.9–151)   | 121 (85.4–158)   |
| ALB (g/dL)               | 4.5 (4.0–4.9)    | 4.4 (4.0–5.0)    | 4.4 (4.0–5.2)    | 4.5 (3.9–4.9)    |
| ALT (IU/L)               | 15 (8–38)        | 16 (6–29)        | 13 (3–38)        | 19 (9–63)        |
| AST (IU/L)               | 16 (12–25)       | 20 (14–35)       | 16 (11–31)       | 20 (12–82)       |
| DBIL (mg/dL)             | 0.2 (0.1–0.6)    | 0.2 (0.1–0.5)    | 0.3 (0.1–0.7)    | 0.1 (0.0–0.27)   |
| HDL (mg/dL)              | 52 (37–100)      | 49 (29–69)       | 51 (29–97)       | 50 (30–78)       |
| LDH (IU/L)               | 135 (106–189)    | 120 (83–152)     | 159 (130–469)    | 133 (98–259)     |
| LDL (mg/dL)              | 86 (53–177)      | 105 (41–159)     | 104 (59–130)     | 88 (45–141)      |
| TBIL (mg/dL)             | 1.0 (0.4–2.2)    | 0.9 (0.5–1.6)    | 1.2 (0.6–2.0)    | 0.6 (0.3–2.1)    |
| TG (mg/dL)               | 84 (46–384)      | 108 (65–203)     | 84 (46–172)      | 105 (39–304)     |
| TP (g/dL)                | 7.1 (6.2–7.7)    | 7.8 (6.9–8.3)    | 6.9 (6.3–8.6)    | 6.9 (6.1–8.2)    |
| GGT (IU/L)               | 20 (10–50)       | 16 (11–34)       | 15 (9–34)        | 16 (6–58)        |

Data are expressed as median (range).

ALB, serum albumin; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; BSA, body surface area; DBIL, direct bilirubin; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; HDL, high-density lipoprotein cholesterol; LBM, lean body mass; LDH, lactate dehydrogenase; LDL, low-density lipoprotein cholesterol; TBIL, total bilirubin; TG, triglyceride; TP, total protein.

## 2. PPK モデル構築

解析ソフトウェアは NONMEM ver. 7.2 (Icon Development Solutions, Elicot City, MD, USA) を用いた。PPK モデル構築では、構造モデルの検討、個人間変動モデルの検討、および個人内変動モデルの検討を行い、構造モデルを決定した。構造モデルの検討では、吸収モデルの検討として、1 次吸収モデル、ラグタイムのある 1 次吸収モデル、ゼロ次吸収モデル、0 次および 1 次並行吸収モデル、トランジット型吸収モデルを検討した。体内動態モデルは、1 - コンパートメントモデルおよび 2 - コンパートメントモデルを検討した。MLX の体内動態には腸肝循環の存在が報告されている<sup>18)</sup>ことから、中心コンパートメントから見かけの胆嚢コンパートメントに MLX が移行し、見掛けの胆嚢コンパートメントから三角関数を用い周期的に吸収コンパートメントに MLX が移行する腸肝循環モデルを検討した。個人間変動モデルは対数正規分布モデルを仮定し、個人内変動モデルは、比例誤差モデルおよび混合誤差モデルを検討した。モデル選択は、NONMEM によって算出される目的関数値 (objective function value, OFV)、推定値の標準誤差、モデル診断プロットにより行った。

構造モデルを決定した後、個人間変動を設定した PK パラメータについて共変量モデルを検討した。連続量の共変量は、以下に示す指数モデルを用いた。

$$P_i = P_{\text{pop}} \cdot (\text{covariate}/\text{median covariate})^{\theta_{\text{cov}}} \quad (\text{式 1-1})$$

ここで、 $P_i$  は個人の PK パラメータ、 $P_{\text{pop}}$  は PK パラメータの母集団平均値、 $\theta_{\text{cov}}$  は共変量の影響の程度を表す係数である。離散量の共変量は以下に示すモデルを用いた。

$$P_i = P_{\text{pop}} \cdot (1 + n \cdot \theta_{\text{cov}}) \quad (\text{式 1-2})$$

ここで、 $n$  は指標変数であり、離散量を 0 または 1 に変換した。民族差の検討は日本人の PK パラメータを基準とし、以下に示すモデルを用いた。

$$P_{\text{pop}} = P_{\text{ja}} \cdot (1 + n_{\text{ch}} \cdot \theta_{\text{ch}} + n_{\text{ko}} \cdot \theta_{\text{ko}} + n_{\text{ca}} \cdot \theta_{\text{ca}}) \quad (\text{式 1-3})$$

ここで、 $P_{\text{ja}}$  は日本人の PK パラメータ、 $n$  は指標変数 (0 または 1) であり、ch、ko、ca の添え字はそれぞれ中国人、韓国人、白人を表す。*CYP2C9* 遺伝子型の検討は、以下のモデルを用いた。

$$CL_{\text{pop}} = CL_{*1/*1} \cdot (1 + n_{*2} \cdot \theta_{*2} + n_{*3} \cdot \theta_{*3}) \quad (\text{式 1-4})$$

ここで、 $CL_{\text{pop}}$  は見かけの MLX CL、 $CL_{*1/*1}$  は *CYP2C9\*1/\*1* の被験者の見かけの MLX CL、 $n_{*x}$  および  $\theta_{*x}$  は、それぞれ対応した遺伝子のアレル数と  $CL_{*1/*1}$  に

対する比率を示す。共変量モデルはステップワイズ法により探索した。体格、肝機能指標、腎機能指標、*CYP2C9* 遺伝子型によって説明されない個人間変動を民族差として検出するため、ステップワイズ法の前進段階において、体格 (体重 (body weight, BW)、除脂肪体重 (lean body mass, LBM)、体表面積、body mass index)、臨床検査値、*CYP2C9* 遺伝子型、民族差の順に検討し、フルモデルを構築した。後退段階では、フルモデルから一変量を除いたモデルを減少モデルとし、フルモデルと減少モデルを比較することにより共変量モデルを決定した。モデルの選択は、NONMEM によって算出される OFV を用いた尤度比検定 (有意水準 0.01)、推定値の標準誤差、モデル診断プロットにより行った。

最終モデルの評価として、prediction-corrected visual predictive check (pc-VPC) による視覚的評価およびブートストラップ法による推定値の信頼区間の算出を行った。pc-VPC は Perl-speaks-NONMEM<sup>23)</sup> を用い、1000 回のモンテカルロ・シミュレーションを行い、モデル予測値の 5、50、95% 点の 95% 信頼区間を算出した。各採血時間における実測値の 5、50、95% 点を算出し、モデル予測値と比較することにより、モデルによる予測性能を評価した。ブートストラップ法は、119 名のオリジナルデータセットから復元抽出により 119 名のブートストラップデータセットを作成し、PPK パラメータを推定した。ブートストラップデータセットの作成と PPK パラメータ推定を 1000 回行い、1000 個のパラメータ推定値を用い、パーセンタイル法により PPK パラメータの 95% 信頼区間を算出した。

### 3. PK/PD モデル構築

PD モデル構築に用いる PK モデルは、前項「2. PPK モデル構築」によって構築した構造モデルとし、*CYP2C9*\*1/\*1 群および *CYP2C9*\*1/\*13 群の血中 MLX 濃度平均値の経時的推移を対象に、それぞれ PK パラメータを推定した。得られた PK パラメータ推定値を用い血中 MLX 濃度を予測し、予測血中 MLX 濃度および各群の TXB<sub>2</sub> 生成率平均値を用い、PD モデルを構築した。PD モデルは、MLX の作用機序から MLX が TXB<sub>2</sub> の生成を阻害する間接反応モデルとし、血中 MLX 濃度が無限大のとき、TXB<sub>2</sub> の生成を完全に阻害すると仮定した。モデル式を以下に示す。

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot \left(1 - \frac{C_p^Y}{IC_{50}^Y + C_p^Y}\right) - k_{out} \cdot R \quad \text{式(1-5)}$$

ここで、 $R$ はTXB<sub>2</sub>生成率、 $k_{in}$ はTXB<sub>2</sub>生成率生成速度定数、 $k_{out}$ はTXB<sub>2</sub>生成率消失速度定数、 $IC_{50}$ は $k_{in}$ が50%となる血中MLX濃度、 $C_p$ は血中MLX濃度、 $\gamma$ はヒル係数を表す。 $R$ の初期条件は100%とし、MLX投与前は $dR/dT = 0$ のため、以下の関係が成り立つ。

$$k_{in} = k_{out} \cdot 100 \quad \text{式(1-6)}$$

PK/PDモデルの評価には、推定値の標準誤差およびモデル診断プロットを用いた。

#### 4. シミュレーション

PPKモデル解析によって明らかになったLBMおよびCYP2C9遺伝子型によるTXB<sub>2</sub>生成率の経時的推移に与える影響を調べるため、投与量は1回7.5 mg、1日1回投与とし定常状態の血中MLX濃度およびTXB<sub>2</sub>生成率の決定論的シミュレーションを行った。前々項「2. PPKモデル構築」によって構築したPKモデルを用い、CYP2C9\*1/\*1遺伝子型の患者においてLBMが前々項「2. PPKモデル構築」の対象の最低値、中央値、および最高値の場合と、LBMが中央値の患者においてCYP2C9\*1/\*1、\*1/\*2、\*1/\*3、\*2/\*2、\*2/\*3、および\*3/\*3の場合の血中MLX濃度推移をシミュレーションした。シミュレーションによって得られた血中MLX濃度および前項「3. PK/PDモデル構築」によって得られたPDモデルを用い、TXB<sub>2</sub>生成率の経時的推移をシミュレーションした。薬効の指標として、24 hのTXB<sub>2</sub>生成率平均値をシミュレーション条件毎に算出した。

### 第3節 結果

#### PPKモデル構築

血中 MLX 濃度の経時的推移の片対数プロットを Fig. 1-1a に、投与後 12 h までの両対数プロットを Fig. 1-1b に示す。両対数プロットでは、下に凸の曲線を示す血中 MLX 濃度推移が認められた。このことから、はじめに、体内コンパートメントモデルを 1 - コンパートメントモデルと仮定し、吸収モデルを検討した。吸収モデルとして、トランジット吸収モデル、0 次吸収モデル、1 次吸収モデル、1 次吸収ラグタイムモデル、0 次および 1 次平行吸収モデル、0 次および 1 次逐次吸収モデルを検討した。0 次および 1 次逐次吸収モデルにおける 1 次吸収のラグタイムが 1.9 h、0 次吸収の吸収時間の推定値が 1.42 h であり、MLX が吸収されない時間が生じることになるが、生理学的に起こりえないと考え、1 次吸収のラグタイムと、0 次吸収の吸収時間を等しいと仮定した。この 0 次および 1 次逐次吸収モデルは、トランジットモデルおよび 1 次吸収ラグタイムモデルに比べ OFV が低かったため、吸収モデルには 0 次および 1 次逐次吸収モデルを選択した。次に、体内コンパートメントモデルを検討した。体内コンパートメントモデルは、2 - コンパートメントモデルが 1 - コンパートメントモデルに比べ OFV が低かった。腸肝循環モデルは収束解が得られなかった。個人内変動モデルは、混合誤差モデルの絶対誤差の標準偏差推定値が 0.00546 ng/mL であり、血中 MLX 濃度に比べ無視できる大きさであったため、比例誤差モデルを用いた。個人間変動は、経口クリアランス ( $CL$ )、経口中心コンパートメント分布容積 ( $V_c$ )、1 次吸収における吸収速度定数 ( $k_a$ )、投与量に対する 0 次吸収によって吸収される薬物量の割合( $F$ )に設定し、 $k_a$  および  $F$  の個人間変動が相関するモデルとした。

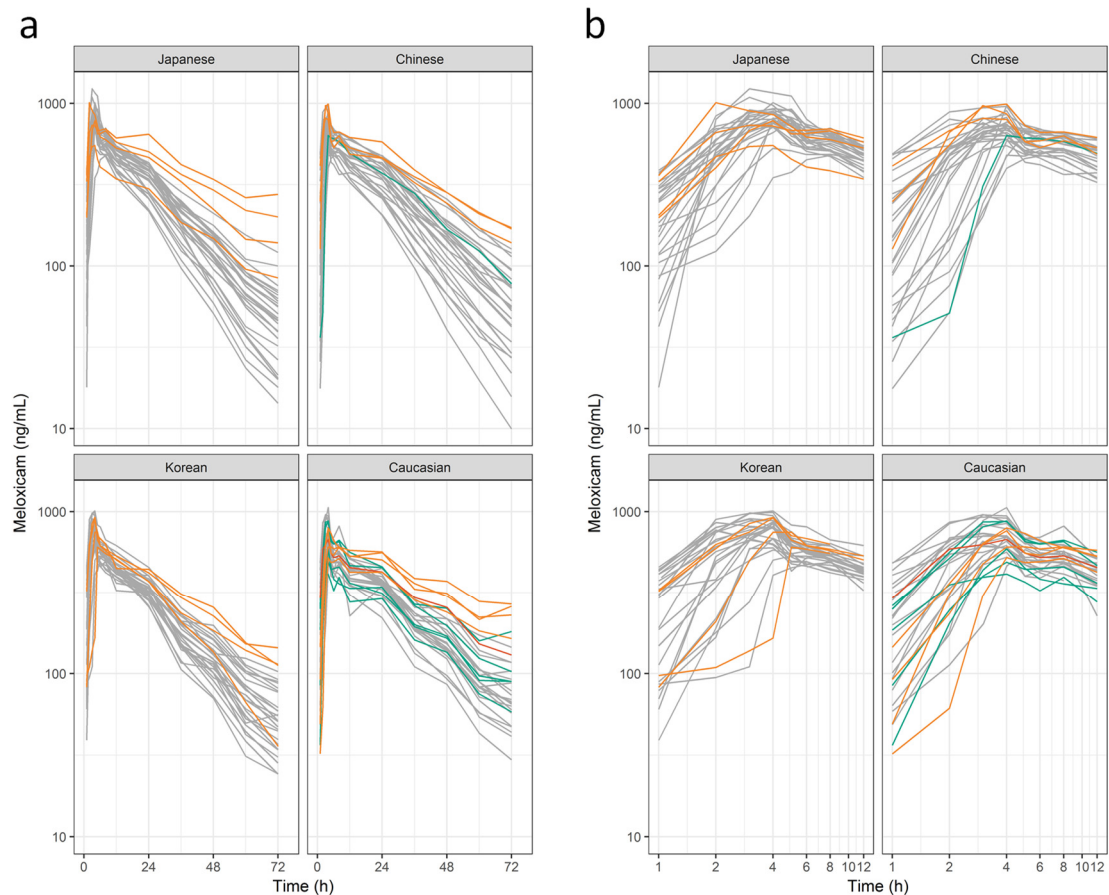


Fig. 1-1 Plasma concentration-time profiles of meloxicam for (a) single and (b) double logarithmic plots. Individuals are represented by lines. Colors represent *CYP2C9* genotypes; gray line, *\*1/\*1*; green line, *\*1/\*2*; orange line, *\*1/\*3*; and red line, *\*2/\*2*.

共変量モデル解析により、 $V_c$ の共変量としてLBMおよび血清アルブミン (serum albumin, ALB)が、 $CL$ の共変量として*CYP2C9*遺伝子型が組み込まれたモデルがフルモデルとなった。民族差は検出されなかった。LBM ( $\Delta\text{OFV} = 41.335$ ;  $\text{df} = 1$ ;  $P < 0.001$ ) または *CYP2C9* 遺伝子型 ( $\Delta\text{OFV} = 57.854$ ;  $\text{df} = 2$ ;  $P < 0.001$ ) を除いた減少モデルがそれぞれ有意にOFVが高くなったため、 $V_c$ の共変量としてLBMが、 $CL$ の共変量として*CYP2C9* 遺伝子型が組み込まれたモデルを最終モデルとした。最終モデルにおけるPPKパラメータ推定値およびブートストラップ法により算出したPPKパラメータの信頼区間をTable 1-2に示す。最終モデルにより予測された*CYP2C9\*1/\*1*の $CL$ に対する*CYP2C9* 遺伝子多型による減少率は、*\*1/\*2*、*\*2/\*2*、*\*1/\*3*、*\*2/\*3*、*\*3/\*3*において、それ



ぞれ 15%、29%、40%、55%、80%であった。最終モデルにおける pc-VPC を Fig. 1-2 に示す。実測値より算出した 5、50、95%点は、モデル予測値より算出した対応したパーセント点の信頼区間に含まれた。

Table 1-2 Parameter estimates and bootstrap confidence intervals for the population pharmacokinetic model of meloxicam

| Parameter                                | Original dataset |                     | Bootstrap result |                     |
|--|------------------|---------------------|------------------|---------------------|
|  | Estimate         | (±1.96×SE)          | Median           | (95%CI)             |
| CL (L/h)                                 | 0.391            | (0.375 to 0.407)    | 0.390            | (0.375 to 0.407)    |
| <i>CYP2C9</i> *2 on CL                   | -0.147           | (-0.234 to -0.0604) | -0.147           | (-0.215 to -0.0410) |
| <i>CYP2C9</i> *3 on CL                   | -0.400           | (-0.488 to -0.312)  | -0.400           | (-0.483 to -0.301)  |
| V <sub>c</sub> (L)                       | 7.79             | (7.24 to 8.34)      | 7.80             | (7.01 to 8.35)      |
| LBM on V <sub>c</sub>                    | 1.05             | (0.695 to 1.40)     | 1.06             | (0.746 to 1.41)     |
| Q (L/h)                                  | 1.24             | (0.948 to 1.53)     | 1.24             | (1.00 to 1.68)      |
| V <sub>p</sub> (L)                       | 2.73             | (2.20 to 3.26)      | 2.72             | (2.22 to 3.49)      |
| k <sub>a</sub> (/h)                      | 2.00             | (1.38 to 2.62)      | 2.05             | (1.44 to 2.84)      |
| DT (h)                                   | 1.91             | (1.86 to 1.96)      | 1.91             | (1.83 to 1.94)      |
| F  | 0.425            | (0.367 to 0.483)    | 0.423            | (0.364 to 0.481)    |
| ω <sub>CL</sub> (CV%)                    | 21.3             | (18.4 to 23.9)      | 21.0             | (18.2 to 23.5)      |
| ω <sub>V<sub>c</sub></sub> (CV%)         | 17.2             | (13.4 to 20.3)      | 17.1             | (14.0 to 20.0)      |
| ω <sub>k<sub>a</sub></sub> (CV%)         | 131              | (68.1 to 201)       | 130              | (81.5 to 193)       |
| ω <sup>2</sup> <sub>F</sub>              | 2.03             | (1.46 to 2.60)      | 2.00             | (1.45 to 2.62)      |
| ω <sub>k<sub>a</sub>-ω<sub>F</sub></sub> | 0.243            | (0.0269 to 0.459)   | 0.262            | (0.0421 to 0.482)   |
| σ (CV%)                                  | 12.3             | (11.3 to 13.2)      | 12.3             | (11.4 to 13.2)      |

CI, confidence interval; CL, apparent clearance; CL<sub>pop</sub>, population mean of apparent clearance; DT, duration of meloxicam entry into the central compartment from the absorption compartment by zero-order rate; F, fraction of the dose absorbed through the zero-order absorption process; k<sub>a</sub>, first-order absorption rate constant; LBM, lean body mass; n<sub>\*2</sub>, number of *CYP2C9*\*2 alleles; n<sub>\*3</sub>, number of *CYP2C9*\*3 alleles; Q, apparent intercompartmental clearance; t<sub>lag</sub>, absorption lag time for meloxicam entry into the central compartment from the absorption compartment with the first-order rate; V<sub>c</sub>, apparent volume of distribution in the central compartment; V<sub>c</sub><sub>pop</sub>, population mean of apparent volume of distribution in the central compartment; V<sub>p</sub>, apparent volume of distribution in the peripheral compartment; ω<sub>CL</sub>, interindividual variability of CL; ω<sup>2</sup><sub>F</sub>, interindividual variability of F; ω<sub>k<sub>a</sub></sub>, interindividual variability of k<sub>a</sub>; ω<sub>k<sub>a</sub>-ω<sub>F</sub></sub>, correlation coefficient between interindividual variability of k<sub>a</sub> and that of F; ω<sub>V<sub>c</sub></sub>, interindividual variability of V<sub>c</sub>; σ, residual variability.

DT and t<sub>lag</sub> were set to the same value. Eta-shrinkage: CL, 1.89%; V<sub>c</sub>, 8.81%; K<sub>a</sub>, 12.0%; F, 6.30%. Epsilon-shrinkage: 13.7%. Calculations: t<sub>lag</sub> = DT (h). The final population pharmacokinetic equation was  $CL_{pop}(L/h) = 0.391 \cdot (1 - n_{*2} \cdot 0.147 - n_{*3} \cdot 0.400)$ , where  $V_{c_{pop}}(L) = 7.79 \cdot (LBM/55.0)^{1.05}$ .

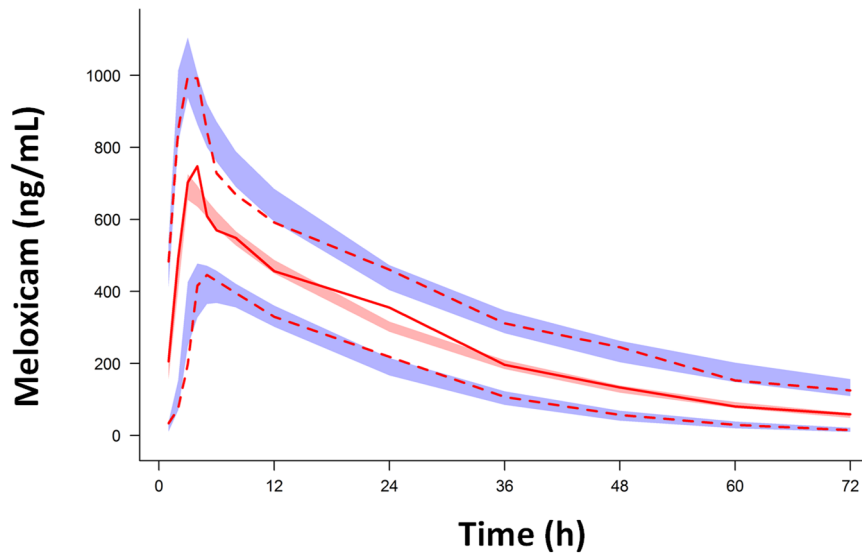


Fig. 1-2 Prediction-corrected visual predictive check for final model of meloxicam. The red line at the center represents median observed concentrations and the dotted red lines represents 5th and 95th percentiles for observations. Red areas represent 95% confidence intervals for the 50th percentile prediction interval and blue areas represent those for the 5th and 95th percentile prediction intervals.

### PK/PD モデル構築

MLX の PK/PD モデルを Fig. 1-3 に、推定した PK/PD パラメータを Table 1-3 に示す。文献より数値化した血中 MLX 濃度および TXB<sub>2</sub> 生成率とモデル予測値を Fig. 1-4 に示す。TXB<sub>2</sub> は投与 24 h 以降に予測値の偏りが認められるが十分な予測値が得られた。

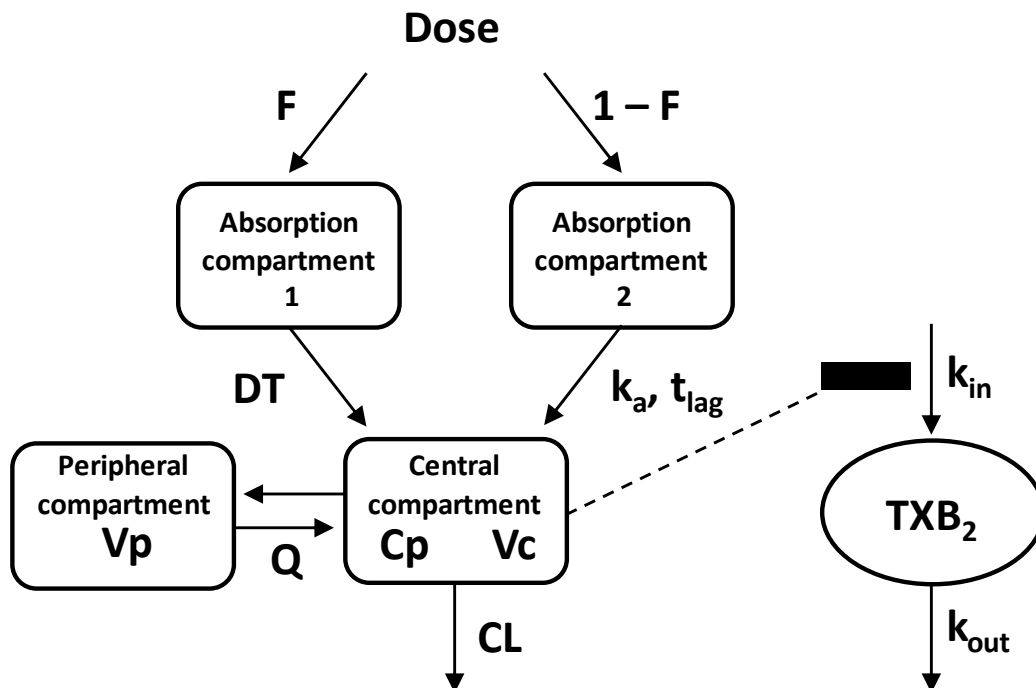


Fig. 1-3 Pharmacokinetic/pharmacodynamic model for meloxicam.

Absorption phase profiles are described by zero-order absorption and first-order absorption with the lag time model. CL, apparent clearance;  $C_p$ , plasma meloxicam concentrations; DT, duration of meloxicam entry into the central compartment from the absorption compartment 1 by zero-order rate; F, fraction of the dose absorbed through the zero-order absorption process;  $k_a$  and  $t_{lag}$ , first-order rate constant and lag time, respectively;  $k_{in}$ , zero-order rate constant for increases in percent serum thromboxane B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) generation relative to basal values;  $k_{out}$ , first-order rate constant for decreases in percent serum TXB<sub>2</sub> generation; Q, apparent intercompartmental clearance;  $V_c$ , apparent volume of distribution in the central compartment;  $V_p$ , apparent volume of distribution in the peripheral compartment.

Table 1-3 Parameter estimates for the pharmacokinetic/pharmacodynamic model of meloxicam

| Parameter   | <i>CYP2C9*1/*1</i> | <i>CYP2C9*1/*13</i> |
|---|--------------------|---------------------|
|   | Estimate (%RSE)    | Estimate (%RSE)     |
| CL (L/h)  | 0.320 (1.35)       | 0.147 (2.12)        |
| Vc (L)  | 5.24 (6.35)        | 3.38 (22.9)         |
| Q (L/h)   | 3.41 (18.5)        | 3.38 (22.4)         |
| Vp (L)  | 5.18 (6.89)        | 4.55 (20.4)         |
| k <sub>a</sub> (/h)   | 5.01 (9.18)        | 5.27 (8.48)         |
| DT (h)  | 2.99 (0.140)       | 2.96 (0.242)        |
| F   | 0.653 (2.25)       | 0.713 (8.79)        |
| k <sub>out</sub> (/h)   | 0.912 (17.2)       |                     |
| γ   | 0.739 (9.62)       |                     |
| IC <sub>50</sub> (ng/mL)  | 1390 (10.2)        |                     |
| t <sub>lag</sub> = DT, k <sub>in</sub> = 100*k <sub>out</sub> . |                    |                     |

CL, apparent clearance; DT, duration for meloxicam to enter the central compartment from the absorption compartment by zero-order rate; F, fraction of the dose absorbed by zero-order absorption; IC<sub>50</sub>, plasma meloxicam concentrations that decrease k<sub>in</sub> by 50%; k<sub>a</sub>, first-order absorption rate constant; k<sub>out</sub>, first-order rate constant for the decrease in percent serum TXB<sub>2</sub> relative to the basal value; Q, apparent inter compartmental clearance; Vc, apparent volume of distribution in the central compartment; Vp, apparent volume of distribution in the peripheral compartment; γ, sigmoidicity parameter.

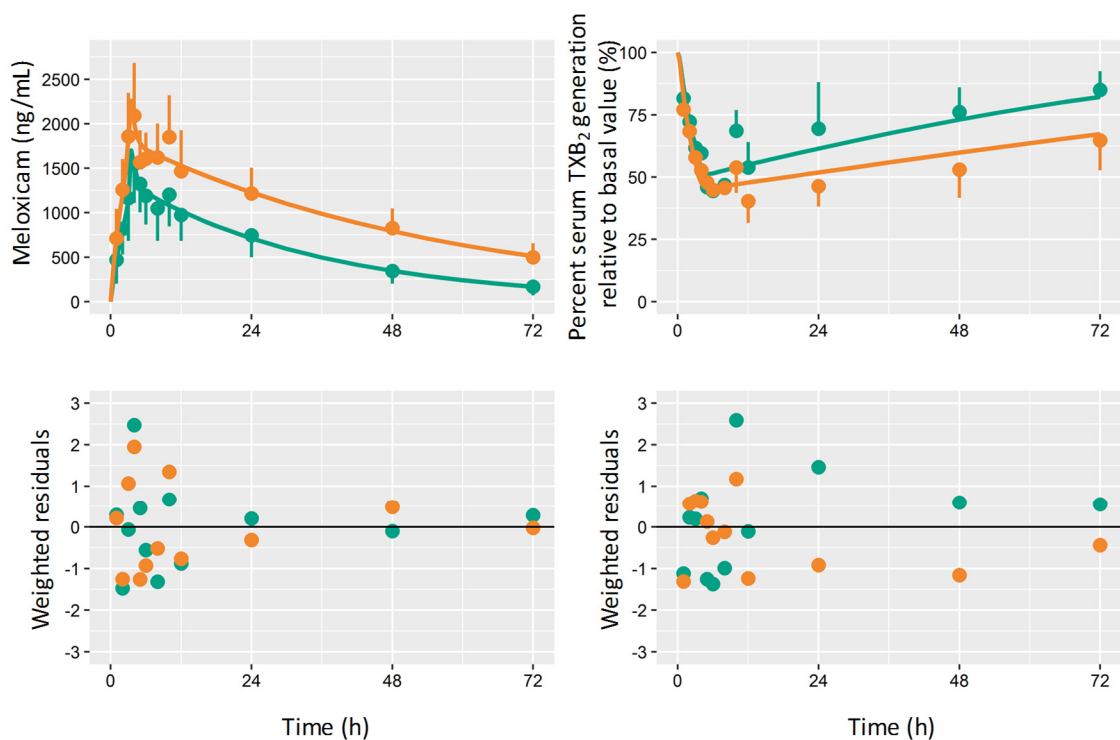


Fig. 1-4 Graphical fit of the pharmacokinetic/pharmacodynamic model for meloxicam. Left upper panel, plasma concentration profile after administration of 15 mg of meloxicam; right upper panel, profiles for percent serum TXB<sub>2</sub> generation relative to the basal value. Left and right lower panel, pharmacokinetic and pharmacodynamic residuals plots. Plasma meloxicam concentration plots represent data from Bae *et al.*<sup>19)</sup>, and plots of percent serum TXB<sub>2</sub> generation were calculated as the difference between 100% and scanned percent inhibition of TXB<sub>2</sub> generation. Circles represent observed average data. Lines represent predictions. Colors represent *CYP2C9* genotypes; green, *\*1/\*1*; and orange, *\*1/\*13*. Error bars represent SDs. The SDs at 1–8 hours after administration were not digitized because the error bars were not recognized for all groups.

### シミュレーション

1回 7.5 mg、1日1回投与における定常状態の血中 MLX 濃度および TXB<sub>2</sub> 生成率の経時的推移を Fig. 1-5 に示す。24 h 平均 TXB<sub>2</sub> 生成率は、*CYP2C9* *\*1/\*1*、*\*1/\*2*、*\*2/\*2*、*\*1/\*3*、*\*2/\*3*、および *\*3/\*3* において、それぞれ 60.5%、57.6%、51.0%、54.0%、45.7%、および 31.8%であった。LBM

75.2、55.0、および 43.6 kg において、それぞれ 60.3%、60.5%、および 60.7%であった。

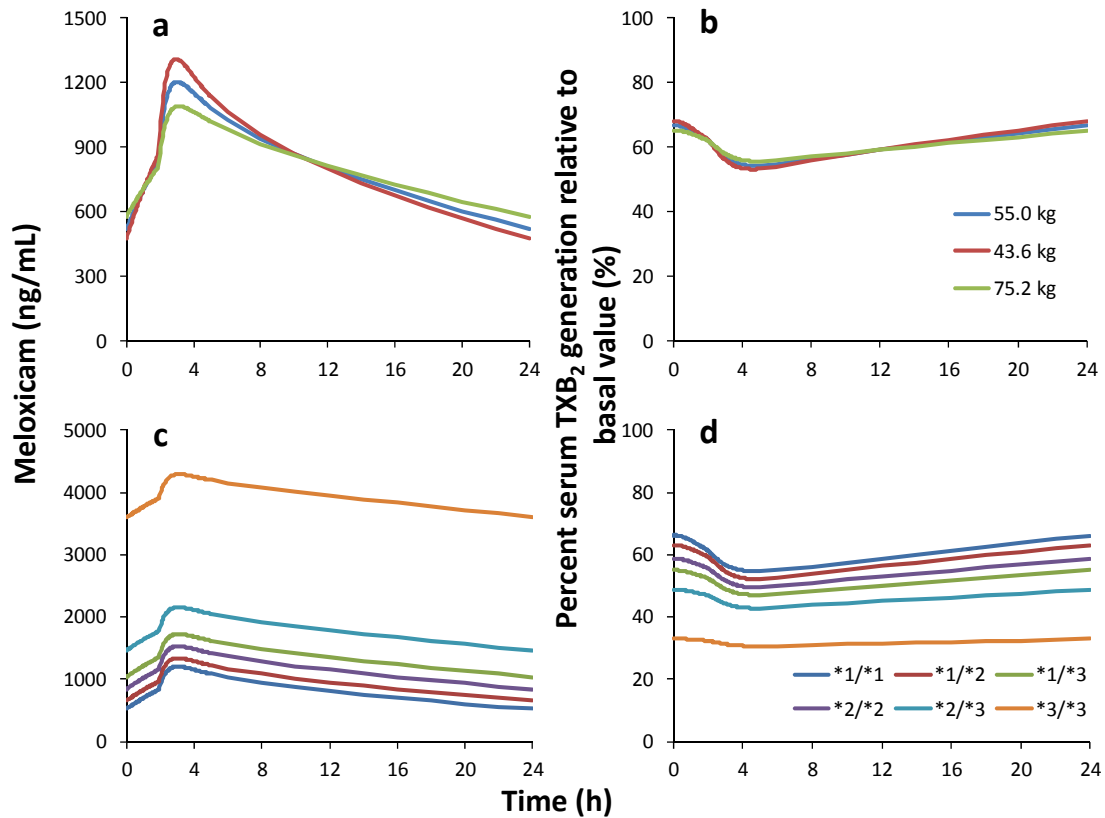


Fig. 1-5 Relationships between changes in covariates and the effects of meloxicam. The graphs show the impacts of lean body mass (a, b) and *CYP2C9* genotypes (c, d) on plasma meloxicam concentrations and percent serum thromboxane B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) generation relative to basal value-time profiles. The simulation was performed by varying *CYP2C9* genotypes or lean body mass for 7.5-mg daily meloxicam administration under steady-state conditions. a and b, *CYP2C9*\*1/\*1 genotype; c and d, the lean body mass is 55.0 kg.

#### 第4節 考察

MLXのPKモデルは、吸収過程を0次および1次逐次吸収モデルとした2-コンパートメントモデルが最終モデルとなった。Lehrらは、MLX静脈内投与後の体内動態を三角関数を用いた腸肝循環モデルにより記述している<sup>18)</sup>。Hasunumaら<sup>12)</sup>が示したMLX経口投与後における血中MLX濃度の経時的推移では、吸収遅延例や投与後8h程度に2回目のピークが認められる。このことから、本研究においても三角関数を用いた腸肝循環モデルを検討したが、収束解は得られなかった。これは、経口投与データの場合、薬物の初回の吸収過程と腸肝循環による再吸収過程の分離評価が困難であるためと考えられる。腸肝循環による再吸収過程の影響は、消失相の血中濃度推移に強く表れるが、本研究で対象としたデータでは、投与12h以降の採血が12h間隔であったため、血中MLX濃度の周期的な変動が認められるものの、腸肝循環をモデルに組み込むことは困難であった。

共変量モデル解析により、CLの個人差の要因としてCYP2C9遺伝子型が、 $V_c$ の共変量としてLBMが関係することが明らかになった。PKパラメータの民族差は検出されなかった。CYP2C9遺伝子多型による薬物のCLへの影響は他の薬剤においても報告されている<sup>24-26)</sup>。CYP2C9\*1/\*3の患者では、日本人を対象としたフェノバルビタールの報告<sup>24)</sup>ではCLが48%減少し、韓国人を対象としたグリメピリドの報告<sup>25)</sup>ではCLが38%減少したと報告されている。Leneら<sup>26)</sup>は、S-ワルファリンのCLがCYP2C9\*1/\*2、\*2/\*2、\*1/\*3、\*2/\*3、および\*3/\*3の遺伝子型の患者は、\*1/\*1に比べ、15%、33%、55%、50%、および71%減少すると報告している。本研究の結果も含め、これらの報告のCYP2C9遺伝子多型におけるCLの減少率は近い値であり、肝代謝型かつ代謝律速型の薬剤で、主な代謝経路がCYP2C9による代謝である薬物には本研究により推定されたCLの減少率が外挿される可能性が示唆された。

PDモデル構築によって推定した $IC_{50}$ 推定値は、1390 ng/mLであった。In vitroにおけるTXB<sub>2</sub>生成阻害実験により報告されたMLXの $IC_{50}$ は1100 ng/mL<sup>27)</sup>であり、PDモデル構築によって得られた $IC_{50}$ 推定値は、文献値と近い値であった。さらに、本研究においてシミュレーションにより算出したMLX 7.5 mg/day連続投与におけるTXB<sub>2</sub>生成率はLBM 55 kg、CYP2C9\*1/\*1の場合45%、LBM 55 kg、CYP2C9\*1/\*2の場合47%であり、これらの値は、Rinderら



が報告した 7.5 mg/day における定常状態の TXB<sub>2</sub> 生成率 37%<sup>28)</sup>と近い値である。以上のことから、本研究において新たに構築した MLX の PK/PD モデルは、MLX の薬効予測に有用と考える。

本研究において構築した PK/PD モデルを用いた MLX 投与後の血中 MLX 濃度および TXB<sub>2</sub> 生成率の経時的推移シミュレーションでは、LBM の個人差により血中 MLX 濃度に個人差が生じるが、TXB<sub>2</sub> 生成率には個人差が生じないことが明らかになった。LBM は MLX 体内動態の個人差の要因ではあるが、LBM に基づく投与量調整は必要ないと考えられる。一方、*CYP2C9* 遺伝子型による *CL* の個人差により、TXB<sub>2</sub> 生成率の個人差が生じることがシミュレーションにより明らかになった。特に *CYP2C9*\*3/\*3 の患者は TXB<sub>2</sub> 生成率が低かった。TXB<sub>2</sub> 生成率と消化性潰瘍または上部消化管びらんの発現率のロジスティックモデルが報告されている<sup>22)</sup>ことから、*CYP2C9*\*3/\*3 の患者は MLX による上部消化管障害などの副作用発現リスクが高く、注意が必要と考えられる。

## 第5節 小括

東アジア人および白人を対象に MLX の PPK 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。LBM の個人差により  $V_c$  の個人差の一部が、*CYP2C9* 遺伝子型により  $CL$  の個人差の一部が説明されることを明らかにした。PK パラメータの民族差は検出されなかった。次に、血中 MLX 濃度と薬効の関係を明らかにするため、文献より数値化した MLX 投与後の血中 MLX 濃度および  $TXB_2$  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、LBM の個人差および *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。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を明らかとした。さらに、*CYP2C9* 遺伝子型は MLX の  $CL$  の個人差を説明する要因であり、MLX 投与後の血中 MLX 濃度だけでなく、 $TXB_2$  生成率にも影響すること明らかにした。*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とした。

## 第2章 集中治療患者におけるフルコナゾールの薬効予測

### 第1節 序論

集中治療領域の患者は、多臓器不全、熱傷などの患者背景を持つことから、薬物体内動態の個人差が大きく、薬物投与計画の個別化が必要である。集中治療領域の患者にとって深在性真菌症は致命的な疾患であるため、抗真菌薬の適正な使用は、患者の救命のため非常に重要である。

FLCZ は集中治療領域における深在性真菌症治療に汎用されるアゾール系抗真菌薬である。半減期は 31~37 h、健常被験者における遊離形分率 (ratio of unbound and total drug concentrations in plasma, fuB) は 89%、Ae は 80.9% と報告されている<sup>29)</sup>。深在性真菌症治療における FLCZ の投与量は、FLCZ の AUC と最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC) の比 (AUC/MIC) を指標に決定され、AUC/MIC を 50 h 以上とすることが投与計画の目安とされる<sup>30)</sup>。集中治療患者を対象とした報告では、患者の状態を考慮し、MIC が高い真菌 (8 µg/mL) においても薬効が確実に得られる投与量として、AUC/MIC が 100 h 以上、すなわち、AUC として 800 µg·h/mL 以上を設定し、投与計画の検討が行われる<sup>30)</sup>。ホスフルコナゾール (fosfluconazole, F-FLCZ) は、FLCZ の溶解性を改善したプロドラッグであり、静脈内投与後に FLCZ に代謝され抗真菌活性を示す<sup>31)</sup>。F-FLCZ はタンパク結合の飽和により、50-500 mg 投与における血中 F-FLCZ 濃度域と 1000-2000 mg 投与における血中 F-FLCZ 濃度域とでは、それぞれ 98% (10 µg/mL) および 78% (200 µg/mL) と、タンパク結合率が異なることが報告されている<sup>29)</sup>。

本章では、集中治療領域の患者を対象とし、FLCZ 投与および F-FLCZ 投与後の血中 FLCZ 濃度を対象に PPK 解析を行うことにより、FLCZ 体内動態の個人差の要因を調べた。さらに、PPK 解析により構築した数理モデルを用いモンテカルロ・シミュレーションを行い、FLCZ または F-FLCZ 投与後の薬効の指標として AUC/MIC を算出し、集中治療領域の患者における FLCZ または F-FLCZ の適正投与量を算出した。

## 第2節 方法

### 1. 対象

日本医科大学医学部附属病院高度救命救急センターにおいて FLCZ を投与された患者 34 症例より得られた 207 点の血中 FLCZ 濃度、F-FLCZ を投与された患者 23 症例より得られた 72 点の血中 FLCZ 濃度、Bujik らの報告<sup>32)</sup>および、Nicolau らの報告<sup>33)</sup>より数値化した 16 点の血中 FLCZ 濃度の経時的推移データを対象とした。FLCZ は 1 h かけて点滴投与、F-FLCZ は 1 症例のみ 1 h かけて点滴投与、他の症例は瞬時投与された。FLCZ 投与症例における採血時間 (FLCZ 投与症例における全採血数に対する割合) は、FLCZ 投与後 0-6 h (2%)、6-12 h (42%)、12-18 h (25%)、18-24 h (25%)、24-48 h (1%)、48 h 以上 (3%) であった。F-FLCZ 投与症例における採血時間 (F-FLCZ 投与症例における全採血数に対する割合) は、F-FLCZ 投与後 0-6 h (40%)、6-12 h (6%)、12-18 h (3%)、18-24 h (28%)、24-48 h (21%)、48 h 以上 (3%) であった。FLCZ または F-FLCZ を投与された患者 57 症例の背景を Table 2-1 に示す。FLCZ または F-FLCZ の投与量は、患者の状態に応じ医師により決定され、その範囲は FLCZ では 50~400 mg、F-FLCZ では FLCZ 換算として 100~800 mg であった。Bujik らの報告<sup>32)</sup>は、集中治療患者 14 症例において、投与初日は 1 回 400 mg、1 日 2 回投与、投与 2 日目から 1 日 1 回投与、採血は投与前、投与後 1、2、4、8、24 h に行われた試験である。14 症例の平均年齢は 45.2 歳であった。Nicolau らの報告<sup>33)</sup>は、集中治療患者 5 症例において、1 回 200 mg、1 日 1 回投与、採血は、投与前、投与後 0.5、1、2、3、6、9、12、24 h に行われた試験である。5 症例のクレアチニンクリアランス (creatinine clearance, CLcr)、BW、年齢の平均値はそれぞれ 96 mL/min、79 kg、53 歳であった。血中 FLCZ 濃度の数値化には、グラフ数値化ソフトウェア UN-SCAN-IT (Silk Scientific, Inc., Orem, UT, USA) を用いた。数値化した血中 FLCZ 濃度は 14 症例および 5 症例の平均血中濃度であるが、PPK モデル構築ではそれぞれ 1 人の症例として扱った。本研究は、日本医科大学附属病院薬物治験委員会および昭和薬科大学倫理審査委員会の承認を得て行った (日本医科大学附属病院薬物治験委員会承認 平成 18 年 7 月 14 日、昭和薬科大学倫理審査委員会承認 平成 17 年 5 月 19 日第 17-1 号)。

Table 2-1 Characteristics of patients administrated fluconazole and fosfluconazole

| Characteristic                   | Value or Median(range) |
|----------------------------------|------------------------|
| Number of patients (male/female) | 57 (42/15)             |
| Age (years)                      | 57 (23-99)             |
| BW (kg)                          | 65 (38-100)            |
| BUN (mg/dL)                      | 20.7 (3-148.2)         |
| CLcr (mL/min)                    | 92.7 (9.0-350)         |
| Scr (mg/dL)                      | 0.71 (0.15-5.41)       |
| ALB (g/dL)                       | 2.8 (1.7-4)            |
| ALT (U/L)                        | 41 (5-3795)            |
| AST (U/L)                        | 45 (9-5555)            |
| LDH (U/L)                        | 416 (57-13485)         |
| TBIL (mg/dL)                     | 1.4 (0.1-28.4)         |
| TP (g/dL)                        | 6.1 (3.6-9.8)          |

ALB, serum albumin; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BUN, blood urea nitrogen; BW, body weight; CLcr, creatinine clearance; LDH, lactate dehydrogenase; Scr, serum creatinine; TBIL, total bilirubin; TP, total protein.

## 2. PPK モデル構築

解析ソフトウェアは NONMEM ver. 6 (Icon Development Solutions, Elicot City, MD, USA) を用いた。PPK モデル解析では、構造モデルの検討、個人間変動モデルの検討、および個人内変動モデルの検討を行い、PK モデルを決定した。構造モデルの検討では、F-FLCZ から FLCZ への代謝速度は、一次速度過程に従うと仮定し、FLCZ の体内動態は、血中 FLCZ 濃度時間曲線が一相性の消失を示したことから 1 - コンパートメントモデルとした。個人間変動モデルは対数正規分布モデルを仮定し、個人内変動モデルは、比例誤差モデルおよび混合誤差モデルを検討した。モデル選択は、NONMEM によって算出される OFV、推定値の標準誤差、モデル診断プロットにより行った。

構造モデルを決定した後、個人間変動を設定したクリアランス(*CL*)および分

布容積 ( $V_d$ ) について、共変量モデルを検討した。共変量モデルは、以下に示す指数モデルを用いた。

$$P_i = P_{\text{pop}} \cdot (\text{covariate}/\text{median covariate})^{\theta_{\text{cov}}} \quad (\text{式 2-1})$$

ここで、 $P_i$ は個人の PK パラメータ、 $P_{\text{pop}}$ は PK パラメータの母集団平均値、 $\theta_{\text{cov}}$ は共変量の影響の程度を表す係数である。共変量モデルは前進法により探索した。 $CL$ の共変量は、腎機能指標 (CLcr、血清クレアチニン、血中尿素窒素)、肝機能指標 (アラニンアミノトランフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、血清総ビリルビン (total bilirubin, TBIL)、乳酸脱水素酵素、ALB、血清総タンパク)、年齢および BW を検討した。 $V_d$ の共変量は、年齢、BW、タンパク結合率の指標として ALB および血清総タンパクを検討した。モデルの比較は NONMEM によって算出される OFV を用いた尤度比検定 (有意水準 0.01)、推定値の標準誤差、モデル診断プロットにより行った。

最終モデルの評価として、prediction and variability-corrected visual predictive check (pvc-VPC)による視覚的評価を行った。pvc-VPC は Peal-speaks-NONMEM<sup>23)</sup>を用い、500 回のモンテカルロ・シミュレーションを行い、モデル予測値の 2.5、50、97.5%点の 95%信頼区間を算出した。各採血時間における実測値の 2.5、50、97.5%点を算出し、モデル予測値と比較することにより、モデルによる予測性能を視覚的に評価した。

### 3. シミュレーション

PPK モデル解析により明らかになった  $CL$  の共変量に基づき推奨投与量を決定するため、モンテカルロ・シミュレーションによる薬効予測を行った。 $CL$  の共変量である CLcr を 40、70、100 mL/min とし、個人間変動に従い仮想集中治療患者 1000 例の  $CL$  を発生させた。投与量を発生させた仮想集中治療患者の  $CL$  で除し、定常状態における 24 時間の AUC を算出した。AUC が 800  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$  以上となる確率を CLcr 毎に算出した。モンテカルロ・シミュレーションは統計解析環境 R 2.9 を用いて行った。

### 第3節 結果

#### PPK モデル構築

FLCZ または F-FLCZ 投与後の血中 FLCZ 濃度の経時的推移を Fig. 2-1 に示す。F-FLCZ の代謝速度定数である  $k_c$  の個人間変動分散の推定値が 0 に近い値であったため、 $CL$  および  $Vd$  のみに個人間変動を設定した。個人内変動は比例誤差モデルとした。共変量モデル解析では、 $CL$  の共変量として  $CLcr$  を組み込んだモデルが、ベースモデルに比べ有意に  $OFV$  が低下 ( $\Delta OFV = 70.937$ ;  $df = 1$ ;  $P < 0.01$ ) した。さらに、 $CLcr$  に加え  $Vd$  の共変量として  $BW$  を組み込んだモデルが、 $CL$  の共変量として  $CLcr$  のみを組み込んだモデルに比べ有意に  $OFV$  が低下 ( $\Delta OFV = 22.231$ ;  $df = 1$ ;  $P < 0.01$ ) した。 $CLcr$  および  $BW$  を組み込んだモデルに  $CL$  の共変量として  $TBIL$  を組み込んだモデルは、 $CLcr$  および  $BW$  を組み込んだモデルに比べ有意に  $OFV$  が低下 ( $\Delta OFV = 8.610$ ;  $df = 1$ ;  $P < 0.01$ ) したが、 $\theta_{cov}$  の標準誤差が大きく、 $\theta_{cov}$  推定値の信頼区間に 0 が含まれたため、 $CL$  の共変量として  $CLcr$ 、 $Vd$  の共変量として体重を組み込んだモデルを最終モデルとした。最終モデルを Fig. 2-2 に、PPK パラメータを Table 2-2 に示す。最終モデルにおける pvc-VPC を Fig. 2-3 に示す。実測値より算出した 2.5、50、97.5% 点は、モデル予測値より算出した対応したパーセント点の信頼区間に含まれた。

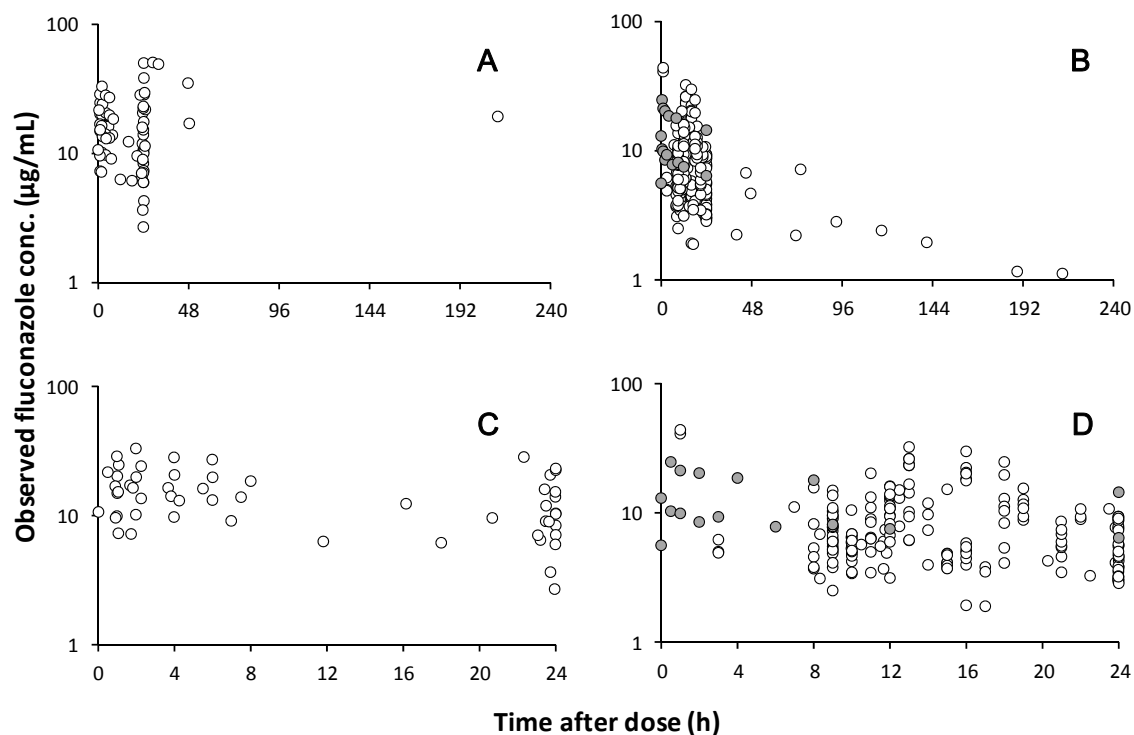


Fig. 2-1 Fluconazole concentration–time profile after fosfluconazole (A, C) and fluconazole (B, D) intravenous administrations. C and D show the enlargements of A and B at 24 h after dosing. The grey circles are the data gleaned from the literature.

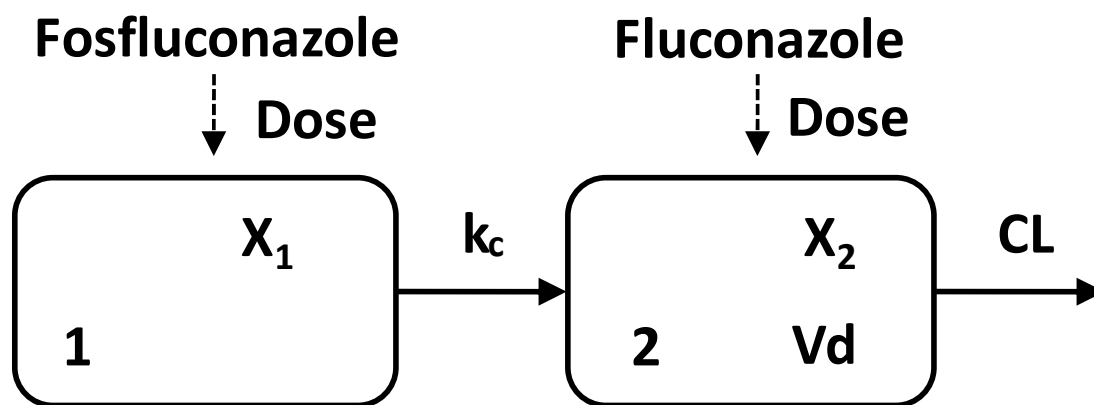


Fig. 2-2 Pharmacokinetic model for fluconazole after fosfluconazole and fluconazole intravenous administrations.

$X_1$ , amount of fosfluconazole;  $X_2$ , amount of fluconazole;  $k_c$ , first-order conversion rate constant; CL, clearance for fluconazole; Vd, distribution volume of fluconazole.



Table 2-2 Population pharmacokinetic parameters of fluconazole for final model.

| Parameter                                      | Estimate | SE%  |
|--|----------|------|
| $k_c (/h) = \theta_1$                          |          |      |
| $\theta_1$                                     | 2.05     | 43   |
| $CL (L/h) = \theta_2 * (CLcr/92.7)^{\theta_3}$ |          |      |
| $\theta_2$                                     | 0.799    | 5.6  |
| $\theta_3$                                     | 0.685    | 14.5 |
| $Vd (L) = \theta_4 * (BW/65)^{\theta_5}$       |          |      |
| $\theta_4$                                     | 48.1     | 9.2  |
| $\theta_5$                                     | 1.4      | 19.6 |
| $\omega^2_{CL} (CV\%)$                         | 44.8     | 30.6 |
| $\omega^2_{Vd} (CV\%)$                         | 79.7     | 37.4 |
| $\sigma^2 (CV\%)$                              | 19.8     | 20.7 |

BW, body weight; CL, clearance of fluconazole; CLcr, creatinine clearance;  $k_c$ , first-order conversion rate constant; SE, standard error; Vd, distribution volume of fluconazole;  $\omega^2_{CL}$ , interpatient variability in CL;  $\omega^2_{Vd}$ , interpatient variability in Vd;  $\sigma^2$ , inpatient variability.

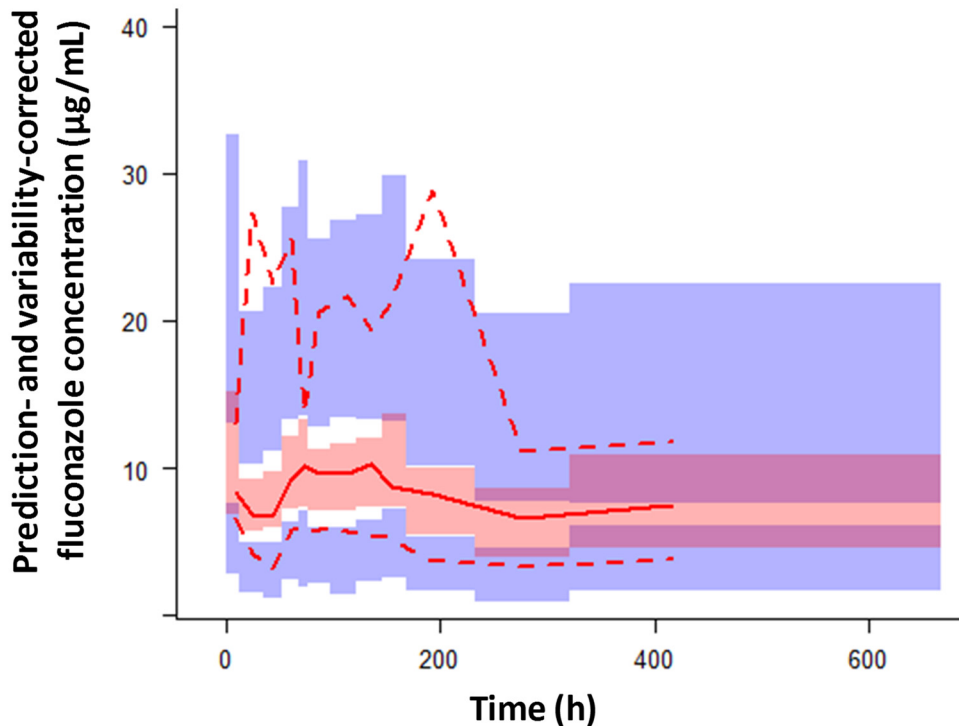


Fig. 2-3 Prediction and variability-corrected visual predictive check of final model for fluconazole.

The red line at the center represents median observed concentrations and the dotted red lines represents 5th and 95th percentiles for observations. Red areas represent 95% confidence intervals for the 50th percentile prediction interval and blue areas represent those for the 5th and 95th percentile prediction intervals.

### シミュレーション

最終モデルを用い、モンテカルロ・シミュレーションにより FLCZ *CL* の個人差の要因である *CLcr* 毎に算出した AUC が  $800 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  以上となる確率と投与量の間を Fig. 2-4 に示す。腎機能が正常である *CLcr* が  $100 \text{ mL/min}$  の集中治療患者では、投与量  $400 \text{ mg/day}$  の場合は AUC が  $800 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  以上となる確率は 11%、 $800 \text{ mg/day}$  の場合は 66%であった。

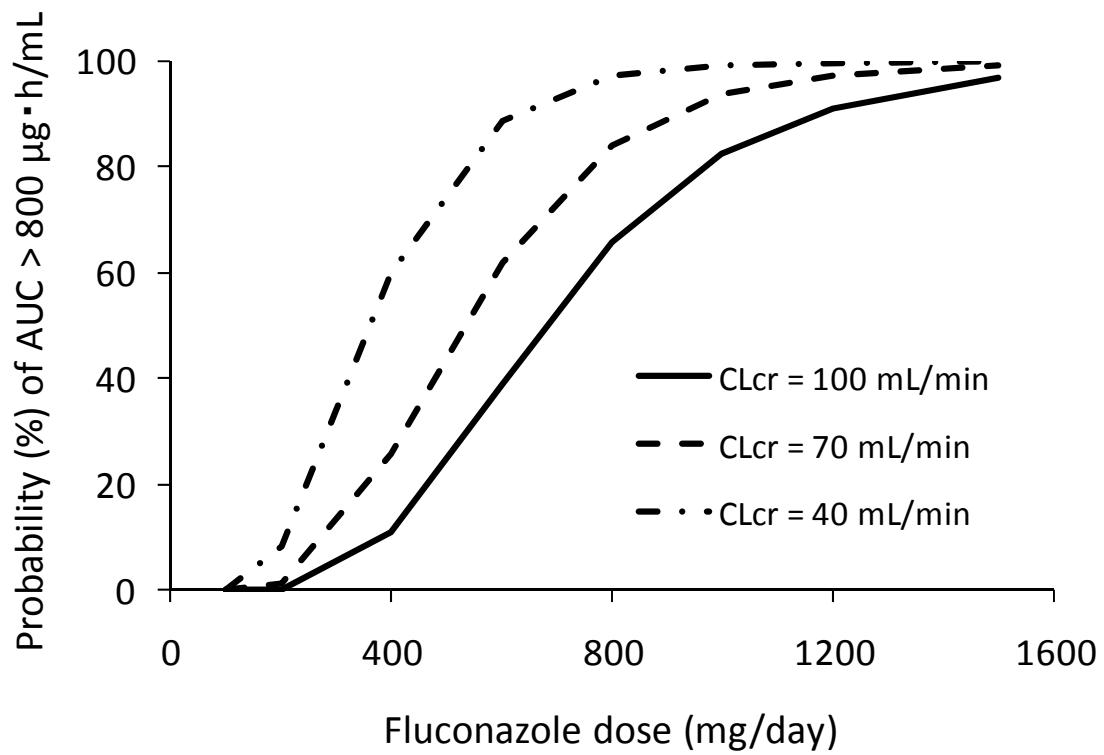


Fig. 2-4 Probabilities (%) that the area under the concentration-time curves (AUC) are higher than  $800 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  in the steady state.

#### 第4節 考察

薬効の個人差および個人内変動の要因を明らかにする薬物動態研究は、集中治療領域の薬物療法の向上に重要である<sup>34,35)</sup>。本章では、集中治療患者における FLCZ または F-FLCZ 投与後の FLCZ の体内動態の個人差の要因を明らかにするため、PPK 解析を行った。

文献より数値化した血中 FLCZ 濃度データを用いず、集中治療患者の血中 FLCZ 濃度データを対象に PPK 解析を行った結果、 $Vd$  の標準誤差が高かった（データ未掲載）。本研究において対象とした集中治療患者のデータは FLCZ 投与後 8 h までの血中 FLCZ 濃度データが少なく  $Vd$  に関する情報が不足していると考え、集中治療患者を対象とした文献より血中 FLCZ 濃度を数値化し、集中治療患者データと合わせて PPK 解析を行った。この手法により  $Vd$  推定値の標準誤差が低くなった。共変量モデル解析では、文献より抽出した患者において、臨床検査値の記載が無い項目では集中治療患者データの中央値を用い補填したため、文献より抽出したデータを加えることによって生じる共変量モデル解析におけるバイアスは少ないと考えられる。

F-FLCZ のタンパク結合率は、50-500 mg 投与における血中 F-FLCZ 濃度域と 1000-2000 mg 投与における血中 F-FLCZ 濃度域とでは、それぞれ 98% (10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) および 78% (200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) と、異なることが報告されている<sup>29)</sup>。本研究において構築した FLCZ の PPK モデルは、F-FLCZ の FLCZ への代謝過程を一次速度過程により記述した。本研究の対象としたデータでは F-FLCZ の投与量が 100~800 mg の範囲であり、この投与量範囲において、F-FLCZ のタンパク結合の非線形性は FLCZ の体内動態に影響が少ないことが示唆された。

本研究では、 $CL$  の個人差の要因として  $CL_{\text{Cr}}$  が関係することが明らかになった。Rajagopalan らは集中治療患者における FLCZ 直腸内投与後の FLCZ  $CL$  の個人差の要因として  $CL_{\text{Cr}}$  が関係することを報告している<sup>36)</sup>。しかし、HIV 患者を対象とした報告では、 $CL_{\text{Cr}}$  は  $CL$  の共変量ではなく、体重が関係すると報告されている<sup>37)</sup>。これは、 $CL_{\text{Cr}}$  は体重に比べ FLCZ  $CL$  への影響が大きい、HIV 患者を対象とした報告では、腎機能低下患者が対象に含まれていないため  $CL_{\text{Cr}}$  が共変量として検出されなかったためと推察される。Sobue らは、腎機能低下患者における FLCZ の  $CL$  は、1.37 L/h ( $CL_{\text{Cr}}$ : 93 mL/min)、1.40 L/h ( $CL_{\text{Cr}}$ : 64 mL/min)、0.43 L/h ( $CL_{\text{Cr}}$ : 19 mL/min)であったと報告している。本研究で構

築した PPK モデルより算出した同条件における FLCZ の  $CL$  は、0.80 L/h (CLcr: 93 mL/min)、0.62 L/h (CLcr: 64 mL/min)、0.27 L/h (CLcr: 19 mL/min) であり、集中治療患者における FLCZ の  $CL$  は腎機能低下患者に比べ低かった。本研究において腎機能指標、肝機能指標、体重および年齢を共変量として検討したため、腎機能低下患者と比べ、集中治療患者の FLCZ  $CL$  が低い要因として、併用薬による薬物相互作用や基礎疾患の影響が考えられる。集中治療領域では多くの薬剤が併用されるため、併用薬による影響も考慮した集中治療患者の体内動態研究の発展が望まれる。

モンテカルロ・シミュレーションによる薬効予測では、CLcr の値によって AUC が 800  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  以上となる確率が異なった。日本の添付文書記載の FLCZ の用量は 400 mg/day である。CLcr が 100 mL/min の患者の場合、400 mg/day では AUC が 800  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  以上となる確率が 11% と低かった。これは、本研究で行ったモンテカルロ・シミュレーションによる薬効予測の条件が、MIC を高値である 8  $\mu\text{g/mL}$  と設定していること、目標 AUC/MIC を 100 h と高い値に設定していることが一因である。しかし、集中治療領域では、深在性真菌症治療の失敗は患者の予後に大きな影響があるため、より確実に治療を成功するためには、800 mg/day の維持量が必要と考えられる。

## 第 5 節 小括

集中治療患者 57 症例および文献より抽出した 2 症例を対象として FLCZ および F-FLCZ 投与後の FLCZ の PPK 解析を行うことにより体内動態の変動要因を調べ、薬効を予測するための PK モデルを新たに構築した。CLcr 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  $800 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  とし、構築した PK モデルを用い、CLcr 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。CLcr が 100 mL/min の集中治療患者では、400 および 800 mg/day の投与量では、それぞれ 11 および 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、CLcr 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3章 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

#### 第1節 序論

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。半減期は、健常成人では 2 h と報告されている<sup>38)</sup>。MDZ は、肝抽出率は 0.34 であり<sup>38)</sup>、 $f_uB$  は 2-6%、 $A_e$  は 1%以下と報告されている<sup>39)</sup>ことから、肝代謝型、代謝律速型およびタンパク結合感受性の薬物動態学的特徴をもつ薬物である。MDZ は薬物代謝酵素 CYP3A4 の基質であり、薬物動態研究領域では CYP3A4 活性のプローブ薬として用いられている<sup>4)</sup>。集中治療患者では、肝・腎機能の低下などにより、薬物動態が健常成人とは異なり、半減期は 4.26-36.6 h に延長すると報告されている<sup>40)</sup>。集中治療患者を対象とした血中 MDZ 濃度と鎮静効果の母集団 PD モデル解析では、血中 MDZ 濃度が 2.2  $\mu\text{g/mL}$  の患者は、50%の確率で十分な鎮静効果 (Addenbrooke's Hospital Intensive Care Unit Sedation Scale of 5 (unrousable)) が得られると報告されている<sup>41)</sup>。MDZ は、投与後 100 h を経過すると、徐々に鎮静効果を維持するための投与速度が高くなるという薬効の個人内変動が報告されている<sup>42)</sup>が、そのメカニズムは明らかではない。

本章では、集中治療領域の患者を対象とし、MDZ の PPK 解析を行い、MDZ 体内動態の個人内変動の要因を探索した。さらに、構築した数理モデルを用い、安定した鎮静効果が得られる投与計画を検討した。

## 第 2 節 方法

### 1. 対象

日本医科大学附属病院高度救命救急センターにて MDZ を投与された患者 30 症例（男性 24 症例、女性 6 症例）より得られた 199 点の血中 MDZ 濃度および臨床検査値を対象とした。採血時間（全採血数に対する割合）は、MDZ 投与開始後 0-12 h (19.6%)、12-24 h (15.1%)、24-48 h (17.1%)、48-96 h (18.6%)、96 h 以上 (30%)であった。患者背景を Table 3-1 に示す。本研究は、日本医科大学附属病院倫理委員会の承認を得て行った（日本医科大学附属病院倫理委員会承認 平成 15 年 2 月 28 日）。

Table 3-1 Demographic and Biochemical Data of Study Population

| Characteristic                   | Value or Median (range) |
|----------------------------------|-------------------------|
| Number of patients (male/female) | 30 (24/6)               |
| Age (years)                      | 53.5 (15–76)            |
| BW (kg)                          | 65 (43–98)              |
| BUN (mg/dL)                      | 18.15 (8–92.9)          |
| Scr (mg/dL)                      | 1.03 (0.5–12.51)        |
| ALB (g/dL)                       | 3.15 (1.8–4.7)          |
| ALT (IU/L)                       | 41.5 (11–850)           |
| AST (IU/L)                       | 47.5 (23–1146)          |
| LDH (IU/L)                       | 565.5 (44.2–6842)       |
| TBIL (mg/dL)                     | 1.0 (0.3–7.3)           |
| TP (g/dL)                        | 5.8 (3–7.8)             |

ALB, serum albumin; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BW, body weight; BUN, blood urea nitrogen; LDH, lactate dehydrogenase; Scr, serum creatinine; TBIL, total bilirubin; TP, total protein.

### 2. PPK モデル構築

解析ソフトウェアは NONMEM ver. 7.2 (Icon Development Solutions, Elicot City, MD, USA) を用いた。構造モデルは、1 - コンパートメントモデルおよび 2 - コンパートメントモデルを検討した。PK パラメータの個人間変動および予測値の個人内変動は、対数正規分布に従うと仮定した。共変量モデルは、以下に



示す指数モデルを用いた。

$$P_i = P_{\text{pop}} \cdot (\text{covariate}/\text{median covariate})^{\theta_{\text{cov}}} \quad (\text{式 3-1})$$

ここで、 $P_i$ は個人の PK パラメータ、 $P_{\text{pop}}$ は PK パラメータの母集団平均値、 $\theta_{\text{cov}}$ は共変量の影響の程度を表す係数である。共変量モデル解析はステップワイズ法により行った。クリアランス ( $CL$ ) の共変量は、肝機能指標としてアラニンアミノトランスフェラーゼ、乳酸脱水素酵素、TBIL、ALB、血清総タンパクを検討した。分布容積 ( $Vd$ ) の共変量は、タンパク結合の指標として ALB および血清総タンパクを検討した。臨床検査値の変動により説明できない  $CL$  の変動を自己誘導モデルにより説明するため、共変量として臨床検査値の探索を行った後、以下に示す自己誘導モデルを構造モデルに組み込んだ。

$$\frac{dENZ}{dT} = k_{\text{in}} \cdot (1 + \text{IND}) - k_{\text{out}} \cdot \text{ENZ} \quad \text{式(3-2)}$$

ここで、 $ENZ$ は見かけの酵素量、 $T$ は時間、 $k_{\text{in}}$ は見かけの酵素量生成速度を表す 0 次速度定数、 $k_{\text{out}}$ は見かけの酵素量の消失速度定数、 $\text{IND}$ は血中 MDZ 濃度と酵素誘導効果の関係を表し、最大効果モデルを用いた。 $ENZ$ の初期条件は 1 とし、MDZ 投与前は  $dENZ/dT=0$  のため、以下の関係が成り立つ。

$$k_{\text{in}} = k_{\text{out}} \quad \text{式(3-3)}$$

さらに、MDZ の  $CL$  は以下の式に従うとした。

$$CL_{\text{tv}} = CL_{\text{base}} \cdot \text{ENZ} \quad \text{式(3-4)}$$

ここで、 $CL_{\text{tv}}$ は MDZ  $CL$  の母集団平均値、 $CL_{\text{base}}$ は自己誘導前の  $CL$  を現す。モデルの選択は NONMEM によって算出される OFV を用いた尤度比検定、推定値の標準誤差、モデル診断プロットにより行った。尤度比検定における有意水準は、前進段階では 0.01、後退段階では 0.001 とした。最終モデルの評価として、pvc-VPC による視覚的評価およびブートストラップ法による推定値の信頼区間の算出を行った。pvc-VPC は Peal-speaks-NONMEM<sup>23)</sup>を用い、1000 回のモンテカルロ・シミュレーションを行い、モデル予測値の 5、50、95%点の 95% 信頼区間を算出した。各採血時間における実測値の 5、50、95%点を算出しモデル予測値と比較することにより、モデルによる予測性能を視覚的に評価した。ブートストラップ法は、オリジナルデータセットから 1000 回の復元抽出によりブートストラップデータセットを作成し、PPK パラメータを推定した。パーセントイル法により PPK パラメータの 95%信頼区間を算出した。

### 3. シミュレーション

MDZ 体内動態の変動要因として明らかになった TBIL および自己誘導の血中 MDZ 濃度推移に対する影響を検討するため、対象としたデータにおける TBIL の最小値、中央値、最大値の場合の血中 MDZ 濃度および *CL* の経時的推移を、PPK パラメータの母集団平均値を用いシミュレーションした。投与速度は対象としたデータにおける投与速度の中央値である 12.5 mg/h とした。さらに、MDZ により鎮静効果 (Addenbroke's Hospital Intensive Care Unit Sedation Scale of 5 (unrousable)) が得られる血中濃度である 2.2 µg/mL<sup>41)</sup> を目標血中濃度とし、TBIL を 1.0 mg/dL とした場合の MDZ 体内動態の個人内変動を考慮した投与計画をシミュレーションに基づき立案した。

### 第3節 結果

#### PPKモデル構築

血中 MDZ 濃度推移を Fig. 3-1 に示す。構造モデルとして、1 - コンパートメントモデルおよび 2 - コンパートメントモデルを検討した。2 - コンパートメントモデルにおけるパラメータ推定値のブートストラップ法による 95%信頼区間が 0 に近い値が得られたため、構造モデルは 1 - コンパートメントモデルとした。共変量モデル解析では、*CL* の共変量に *TBIL* および自己誘導を組み込んだモデルがフルモデルとなった。フルモデルより *TBIL* を除いたモデル ( $\Delta\text{OFV} = 16.529$ ;  $\text{df} = 1$ ;  $P < 0.01$ ) および自己誘導を除いたモデル ( $\Delta\text{OFV} = 25.593$ ;  $\text{df} = 3$ ;  $P < 0.01$ ) は *OFV* が有意に高かったため、*CL* の共変量に *TBIL* および自己誘導を組み込んだモデルを最終モデルとした。最終モデルを Fig. 3-2 に、最終モデルにおける PPK パラメータ推定値とブートストラップ法により算出した信頼区間を Table 3-2 に示す。1000 回のシミュレーションにより算出した pvc-VPC を Fig. 3-3 に示す。実測値より算出した 5、50、95%点は、モデル予測値より算出した対応したパーセント点の信頼区間に含まれた。

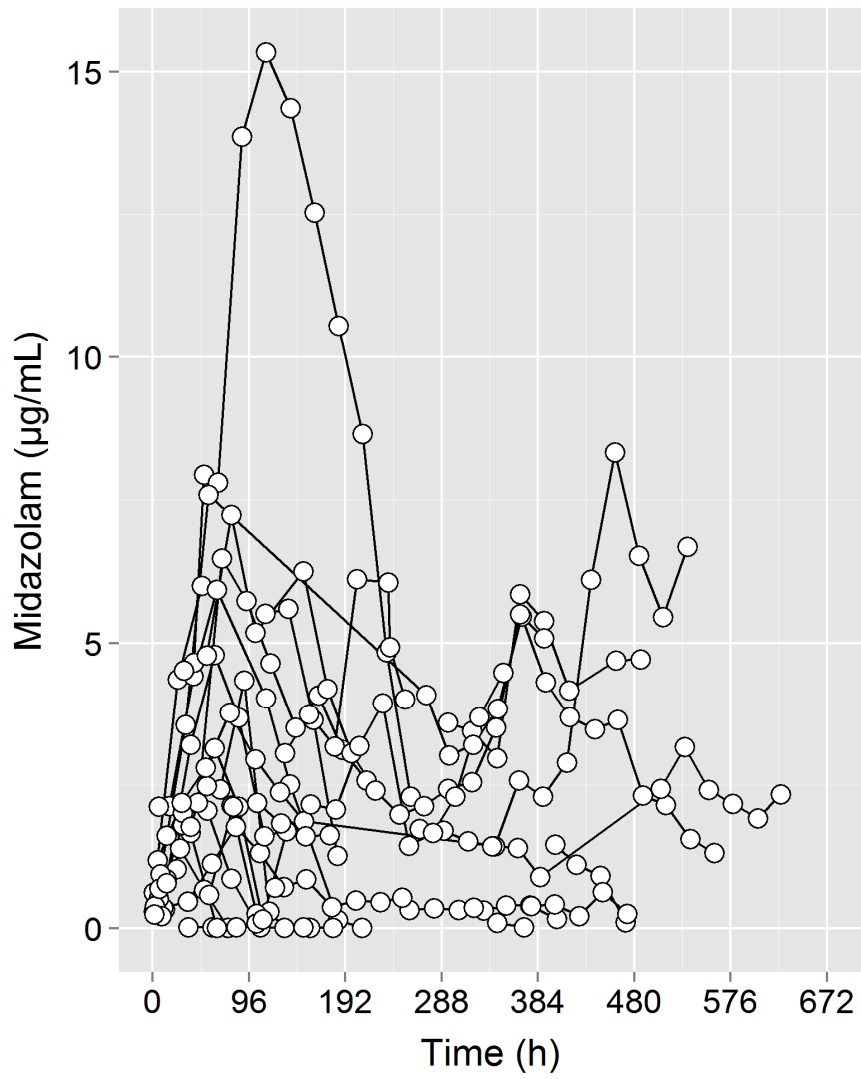


Fig. 3-1 Midazolam concentration–time profile.  
Each plot and line represents a unique individual.

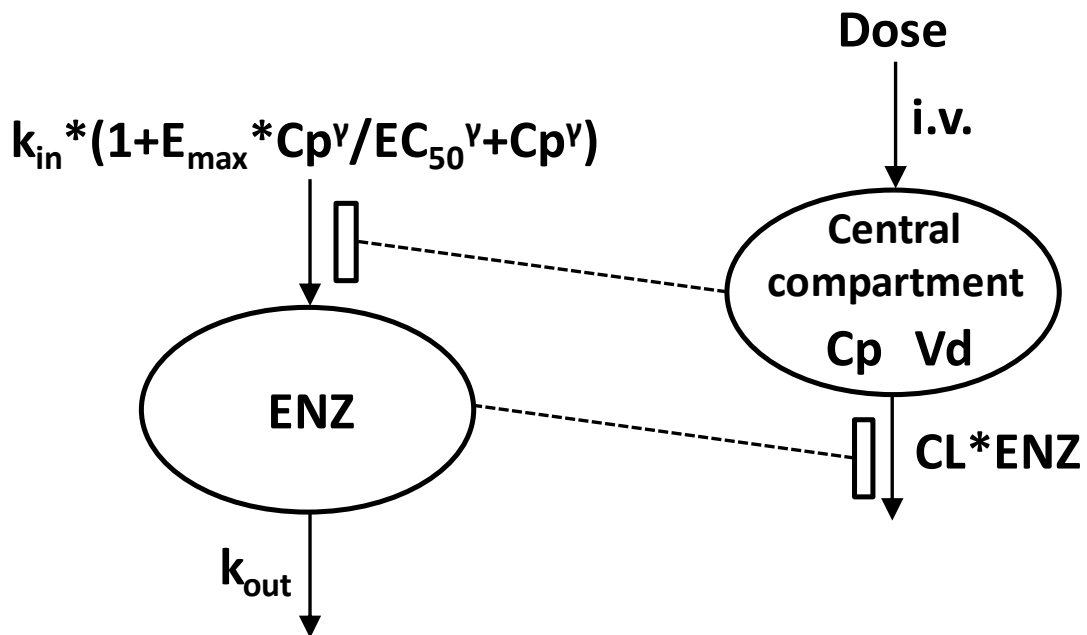


Fig. 3-2 Pharmacokinetic model for midazolam after intravenous injection.

Midazolam autoinduction was modelled with an enzyme turnover model. CL, clearance;  $C_p$ , midazolam concentration;  $EC_{50}$ , MDZ concentration that corresponds to 50% of  $E_{max}$ ;  $E_{max}$ , maximal induction effect; ENZ, ratio of enzyme amount to the baseline; i.v., intravenous injection;  $k_{in}$ , zero-order rate constant for the production of enzyme;  $k_{out}$ , first-order rate constant for the decrease in the ratio of enzyme amount to the baseline;  $V_d$ , distribution volume;  $\gamma$ , sigmoid factor ( $\gamma = 1$ ). Open squares denote enhancement.

Table 3-2 Parameter estimates and their bootstrap confidence intervals for the population pharmacokinetic model for midazolam

| Parameter                               | Original dataset |         | Bootstrap result |                     |
|---|------------------|---------|------------------|---------------------|
|   | Estimate         | (%RSE)  | Median           | (95%CI)             |
| CL <sub>base</sub> (L/h)                | 2.84             | (26.0)  | 2.64             | (1.03–4.58)         |
| TBIL on CL                              | -0.208           | (38.9)  | -0.237           | (-0.450–<br>-0.072) |
| V <sub>d</sub> (L)                      | 62.6             | (21.2)  | 73.3             | (44.2–169.8)        |
| E <sub>max</sub>                        | 2.03             | (58.1)  | 2.51             | (0.77–10.88)        |
| EC <sub>50</sub> (mg/L)                 | 0.200            | (195.0) | 0.130            | (0.004–6.180)       |
| k <sub>out</sub> (/h)                   | 0.0124           | (29.2)  | 0.0129           | (0.0042–<br>0.0204) |
| ω <sup>2</sup> <sub>CL</sub>            | 0.381            | (39.4)  | 0.356            | (0.158–0.688)       |
| ω <sup>2</sup> <sub>V<sub>d</sub></sub> | 1.04             | (59.8)  | 1.00             | (0.21–2.17)         |
| σ <sup>2</sup>                          | 0.136            | (12.4)  | 0.128            | (0.094–0.166)       |

Final PPK equation:

$$CL_{tv}(L/h) = 2.84 \cdot \left(\frac{TBIL}{1.0}\right)^{-0.208} \cdot ENZ,$$

$$\frac{dENZ}{dT} = 0.0124 \cdot \left(1 + \frac{2.03 \cdot C_p}{0.200 + C_p}\right) - 0.0124 \cdot ENZ.$$

CI, confidence interval; CL, clearance; CL<sub>base</sub>, clearance in the preinduced state; CL<sub>TV</sub>, typical value of MDZ CL; C<sub>p</sub>, serum MDZ concentration; EC<sub>50</sub>, MDZ concentration at which half the E<sub>max</sub> is reached; ENZ, the ratio of the enzyme amount to the baseline; E<sub>max</sub>, maximal increase in the enzyme production rate; k<sub>out</sub>, first-order rate constant for the decrease in the ratio of the enzyme amount to the baseline; RSE, relative standard error; TBIL, total bilirubin; V<sub>d</sub>, disubtrubution volume; ω<sup>2</sup><sub>CL</sub>, interpatient variability of CL; ω<sup>2</sup><sub>V<sub>d</sub></sub>, interpatient variability of V<sub>d</sub>; σ<sup>2</sup>, inpatient variability.

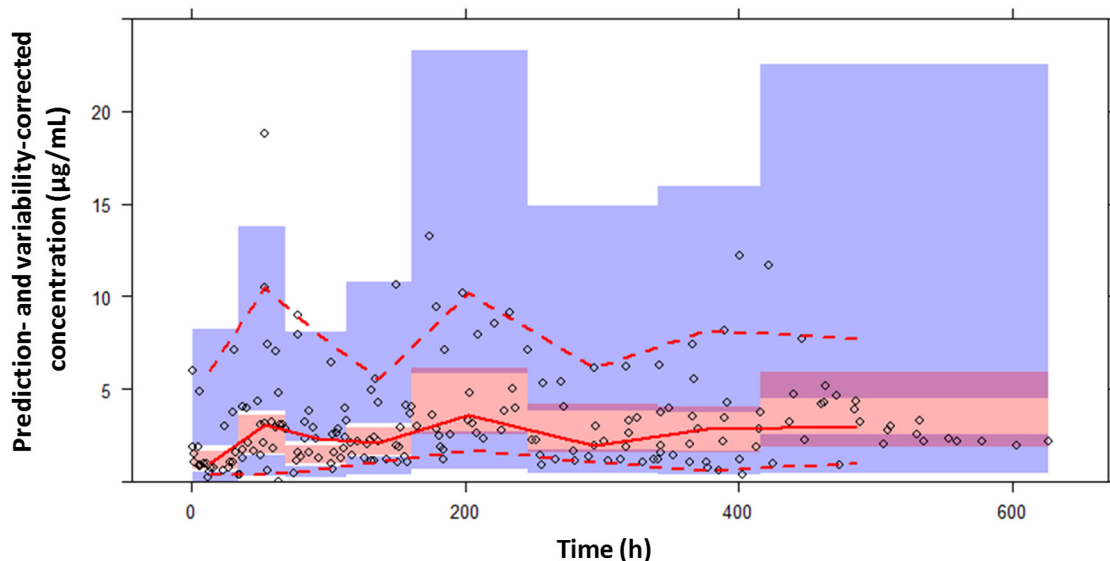


Fig. 3-3 Prediction and variability-corrected visual predictive check of final model for midazolam.

The red line at the center represents median observed concentrations and the dotted red lines represents 5th and 95th percentiles for observations. Red areas represent 95% confidence intervals for the 50th percentile prediction interval and blue areas represent those for the 5th and 95th percentile prediction intervals. The open circles represent observations.

### シミュレーション

投与速度は 12.5 mg/h、TBIL は 0.3、1.0、7.3 mg/dL における血中 MDZ 濃度および *CL* の経時的推移を Fig. 3-4 に示す。投与開始後 *CL* は自己誘導により徐々に高くなり、血中 MDZ 濃度は投与開始後 34 h (TBIL が 0.3 mg/dL の場合)、38 h (TBIL が 1.0 mg/dL の場合)、46 h (TBIL が 7.3 mg/dL の場合) をピークにその後低下し、200 h 程度において定常状態に達した。TBIL は 1.0 mg/dL、目標血中 MDZ 濃度を 2.2 µg/mL とした場合の血中 MDZ 濃度推移を Fig. 3-5 に示す。投与速度 11 mg/h では投与開始 24 h に目標血中濃度に到達したが、やがて低下し、定常状態では 1.4 µg/mL であった。投与速度 18 mg/h では定常状態の血中濃度は目標濃度であったが、投与開始 36 h では 3.4 µg/mL であった。投与開始後 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した場合、投与開始 24 h から目標濃度

に近い値が維持された。

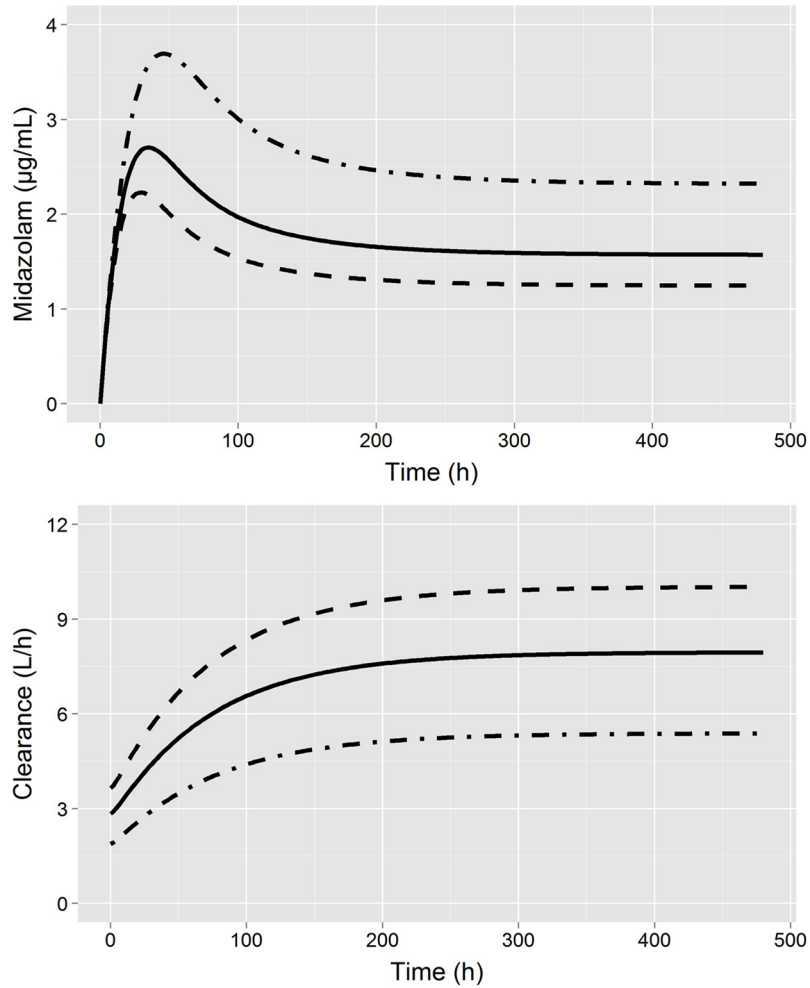


Fig. 3-4 Simulated midazolam concentration–time profiles together with the induction of midazolam clearance during 12.5 mg/h continuous infusion.

Solid line, total bilirubin of 1.0 mg/dL; dashed line, total bilirubin of 0.3 mg/dL; dashed and dotted line, total bilirubin of 7.3 mg/dL.



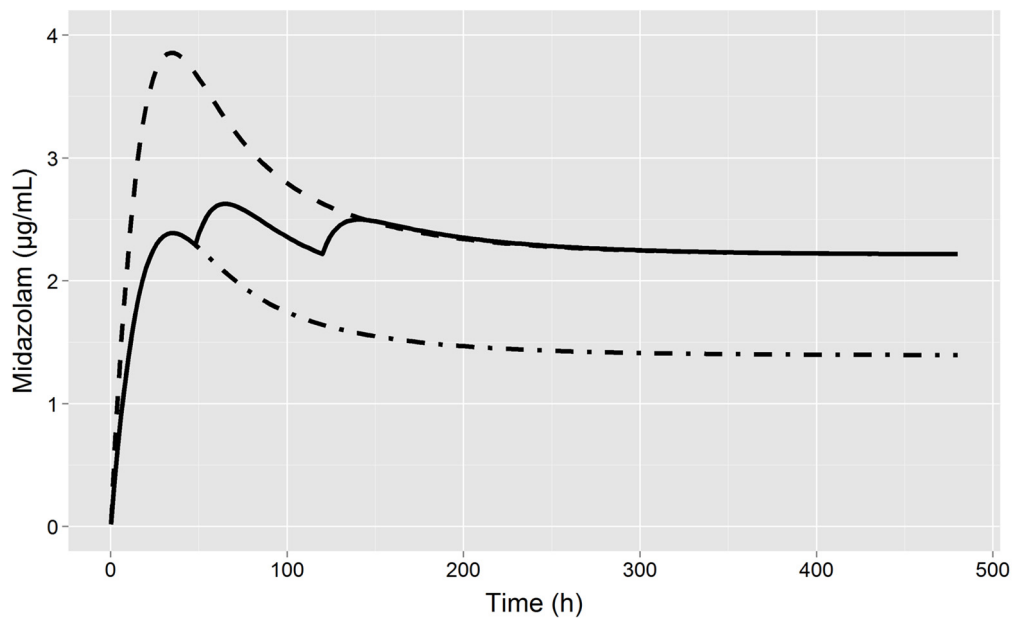


Fig. 3-5 Simulated midazolam concentration targeting the Addenbrooke's Hospital Intensive Care Unit Sedation Scale of 5 (unrousable).

Solid line represents the simulated concentration after step-by-step increased rate of infusion (11 mg/h at 0–24 h, 15 mg/h at 24–120 h and 18 mg/h at 120 h and later). Dashed line represents the simulated concentration at 18 mg/h. Dashed and dotted line represents the simulated concentration at 11 mg/h. Total bilirubine = 1.0 mg/dL.

#### 第4節 考察

本章では、MDZのCLの個人内変動の要因として、MDZによる代謝酵素の自己誘導を組み込んだPPKモデルを構築した。MDZのCLの変動要因としてTBILを組み込んだモデルでは、投与開始後経過時間とともに、条件付き重み付け残差の偏りが認められた（データ未掲載）。これは、共変量モデル解析において検討した臨床検査値や体格などでは説明されない要因により、投与開始後経過時間とともにMDZの体内動態が変動していることを意味する。Barrientos-Vegaらは、十分な鎮静効果が得られるMDZ投与量は、時間経過とともに上昇すると報告している<sup>42)</sup>。さらに、*in vitro*研究においてMDZによるCYP3A4の誘導に関与する核内受容体pregnane X receptorの活性化が報告されている<sup>43)</sup>。これらの知見から、MDZによるMDZ代謝酵素の自己誘導を考え、MDZ体内動態の個人内変動を表す数理モデルとして、自己誘導モデルを検討した。本研究では、患者のCYP3A4のタンパク量および肝臓中MDZ濃度は測定されていないため、見かけの酵素量コンパートメントを作成し、見かけの酵素量の生成速度が血中MDZ濃度依存的に促進され、MDZのCLは見かけの酵素量に比例するモデルを構築した。CLの変動要因としてTBILおよび自己誘導を組み込んだモデルでは、投与開始後経過時間に対し条件付き重み付け残差は偏りなく分布し、Fig. 3-3に示したように、pvc-VPCでも実測値の分布とモデル予測値の分布は近い値を示した。本研究で構築した自己誘導モデルの見かけの酵素量の消失速度定数 $k_{out}$ は、CYP3A4タンパクの消失速度定数を表すと考えられる。本研究において推定した $k_{out}$ は0.0124 /hであり、見かけの酵素量の半減期は56 hとなった。Magnussonらはカルバマゼピンにより誘導されたCYP3A4の半減期は70 h<sup>4)</sup>、Yangらは23~140 hと報告している<sup>44)</sup>。本章において推定した見かけの酵素量の半減期はこれらの報告値と近いことから、本章において構築したMDZによる自己誘導モデルは支持される。

本章において構築したMDZのPKモデルを用いたシミュレーションにより、12.5 mg/hの投与速度でMDZを持続静注すると、CLは投与開始時に対して2.3倍となることが明らかになった。CLの個人内変動を考慮し、段階的にMDZの投与速度を高くすることにより、安定した鎮静効果が得られると考えられる。また、MDZのCLはCYP3A4活性の指標とされる。CYP3A4は多くの薬物の酸化的代謝に関わる薬物代謝酵素である<sup>45,46)</sup>ため、MDZによる長期間の鎮静を行う場合は、CYP3A4によって代謝される併用薬の投与量も考慮する必要がある。

## 第5節 小括

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、集中治療患者 30 症例を対象に MDZ の PPK 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 *TBIL* および *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。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を明らかにした。

## 第 4 章 ロスバスタチンの概日リズムを考慮した薬効予測

### 第 1 節 序論

薬効の個人内変動の要因として、概日リズムが様々な薬物において報告されている<sup>6,47,48</sup>。薬剤の効果を正確に評価するためには、薬効によるバイオマーカーの変化と概日リズムによる変化を分離し評価する必要がある。

脂質異常症治療薬 RSV は、Hydroxymethylglutaryl-CoA (HMG-CoA) 還元酵素を阻害することにより薬効を表す薬物である。HMG-CoA 還元酵素は、コレステロール合成に関与する酵素であり、HMG-CoA 還元酵素によりメバロン酸 (mevalonic acid, MVA) が合成される。血中 MVA 濃度は、コレステロール合成速度の指標であり、夜間は高濃度、朝に低濃度となることから、コレステロール合成は夜間に活発に行われると考えられている。また、脂質異常症は、自覚症状が無いいため服薬順守が難しく、服薬忘れが問題となる。

Martin らにより、RSV を午前 7 時または午後 6 時に投与した際の血中 RSV 濃度推移および血中 MVA 濃度推移が報告され、RSV は午前 7 時投与と午後 6 時投与において、血中 RSV 濃度推移には差が認められず、血中 MVA 濃度推移は異なることが報告された<sup>48</sup>。そこで、本章では、Martin らが報告したデータを用い、MVA の生成速度に日内変動を組み込んだ RSV の PK/PD モデルを新たに構築した。構築した PK/PD モデルを用い、朝投与および夕投与における RSV 体内動態の変動による血中 MVA 濃度低下効果に対する影響と、服薬忘れが血中 MVA 濃度推移に与える影響を定量的に調べた。

## 第2節 方法

### 1. 対象

Martin らが報告した文献<sup>49)</sup>の Fig. 1 および Fig. 2 をグラフ数値化ソフトウェア UN-SCAN-IT (Silk Scientific, Inc., Orem, UT, USA) を用い数値化した血中 RSV 濃度および血中 MVA 濃度の経時的推移データを対象とした。Martin らの報告<sup>49)</sup>では、被験者 24 名を 2 群に分け、RSV 10 mg を 1 日 1 回、14 日間朝 7 時投与し、14 日目の投与 0.5 h 前、0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、18、24、48、72 h に血中 RSV 濃度測定のために採血し、4 週間休薬した後、RSV 10 mg を 1 日 1 回、14 日間午後 6 時投与し、14 日目に午前 7 時投与と同様に採血する 2 群 2 期のクロスオーバー試験の結果が報告されている。血中 MVA 濃度測定の採血は、RSV 投与期間の前後 24 h に行われている。Martin らの報告では、午前 7 時投与および午後 6 時投与において RSV の薬物動態に差は認められないと結論づけられ、Martin らの報告した文献の Fig. 1 および Fig. 2 には 2 群の区別が無く、午前 7 時投与と午後 6 時投与における血中 RSV 濃度および血中 MVA 濃度の平均値が記載されていることから、本章における PK/PD モデル構築では試験デザインを変更し、1 群 2 期、休薬期間を 14 日間の試験結果とし対象とした。すなわち、RSV 10 mg を 1 日 1 回、14 日間午前 7 時投与し、14 日目に血中 RSV 濃度測定のために採血し、14 日間休薬した後、RSV 10 mg を 1 日 1 回、14 日間午後 6 時投与し、14 日目に血中 RSV 濃度測定のために採血した試験結果とし、PK/PD モデル構築を行った。血中 MVA 濃度測定の採血は、Martin らの報告と同様に、午前 7 時投与および午後 6 時投与の投与期間それぞれの前後 24 h に行われるものとした。

### 2. PK/PD モデル構築

解析ソフトウェアは NONMEM ver. 6 (Icon Development Solutions, Elicot City, MD, USA) を用いた。PK モデルは経口 2 - コンパートメントモデルを検討した。PD モデル構築は、先に構築した PK モデルにより予測した血中 RSV 濃度および文献より数値化した血中 MVA 濃度を用い PD モデルを検討する逐次解析により行った。PD モデルは血中 RSV 濃度依存的に血中 MVA 濃度生成速度を阻害する間接反応モデルとした。血中 MVA 濃度のベースラインに概日リズムが認められたため、三角関数により概日リズムを表し 0 次速度により血中

MVA 濃度が生成されるモデルとした。血中 MVA 濃度推移を表す微分方程式を以下に示す。

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot \left(1 - \frac{C_p^\gamma}{IC_{50}^\gamma + C_p^\gamma}\right) - k_{out} \cdot R \quad \text{式(4-1)}$$

ここで、 $R$  は血中 MVA 濃度、 $k_{in}$  は血中 MVA 濃度生成速度の 0 次速度定数、 $C_p$  は血中 RSV 濃度、 $IC_{50}$  は  $k_{in}$  が 50% 低下した時の血中 RSV 濃度、 $k_{out}$  は血中 MVA 濃度の 1 次消失速度定数、 $\gamma$  はヒル係数を表す。 $k_{in}$  は以下の式に従う。

$$k_{in} = k_m + k_{amp} \cdot \cos(2\pi(t - tz)/24) \quad \text{式(4-2)}$$

ここで、 $k_m$  は血中 MVA 濃度生成速度定数のリズム平均、 $k_{amp}$  は血中 MVA 濃度生成速度定数の振幅、 $tz$  は最初に血中 MVA 濃度測定の採血が行われた午前 6 時を 0 h とした頂点位相を表す。 $k_m$  は Krzyzanski らが報告<sup>50)</sup>した以下の式に従うとした。

$$k_m = k_{out} \cdot IC - \frac{k_{amp} \cdot k_{out}^2}{k_{out}^2 + (2\pi/24)} \left[ \cos\left(\frac{2\pi}{24} \cdot tz\right) - \frac{2\pi}{24 \cdot k_{out}} \sin\left(\frac{2\pi}{24} \cdot tz\right) \right] \quad \text{式(4-3)}$$

ここで、 $IC$  は血中 MVA 濃度の初期条件を表す。血中 MVA 濃度の初期条件は、文献より数値化した午前 6 時の血中 MVA 濃度である 4.32 ng/mL とした。PK パラメータおよび PD パラメータは、naïve averaged data 法により推定した。

### 3. シミュレーション

PK パラメータの変動による薬効への影響を調べるため、感度分析をおこなった。薬効の指標として、血中 MVA 濃度の 24 h の効果時間曲線下面積 (area under the effect-time curve, AUEC<sub>24</sub>) を用い、ベースラインにおける AUEC<sub>24</sub> に対する RSV 投与時の AUEC<sub>24</sub> 減少率を算出した。1 日 1 回 10 mg、午前 7 時投与または午後 6 時投与における定常状態の AUEC<sub>24</sub> 減少率を算出し比較した。さらに、PK パラメータをそれぞれ 3.0 倍または 0.33 倍の値の場合の AUEC<sub>24</sub> 減少率を算出した。また、服薬コンプライアンス不良による薬効への影響を調べるため、服薬しなかった場合、本来服薬する時間の 5 h 後に服薬した場合の血中 MVA 濃度推移を午前 7 時投与および午後 6 時投与においてシミュレーションした。

### 第3節 結果

#### PK/PD モデル構築

構築した RSV の PK/PD モデルを Fig. 4-1 に示す。文献より数値化した血中 RSV 濃度とモデル予測値を Fig. 4-2 に、血中 MVA 濃度とモデル予測値を Fig. 4-3 に示す。午前 7 時投与および午後 6 時投与において、数値化した文献値とモデル予測値は近い値を示した。推定した PK/PD パラメータを Table 4-1 に示す。 $t_z$  の推定値は 15.5 h であり、 $k_{in}$  が最も高くなる時刻は午後 9 時 30 分と推定された。

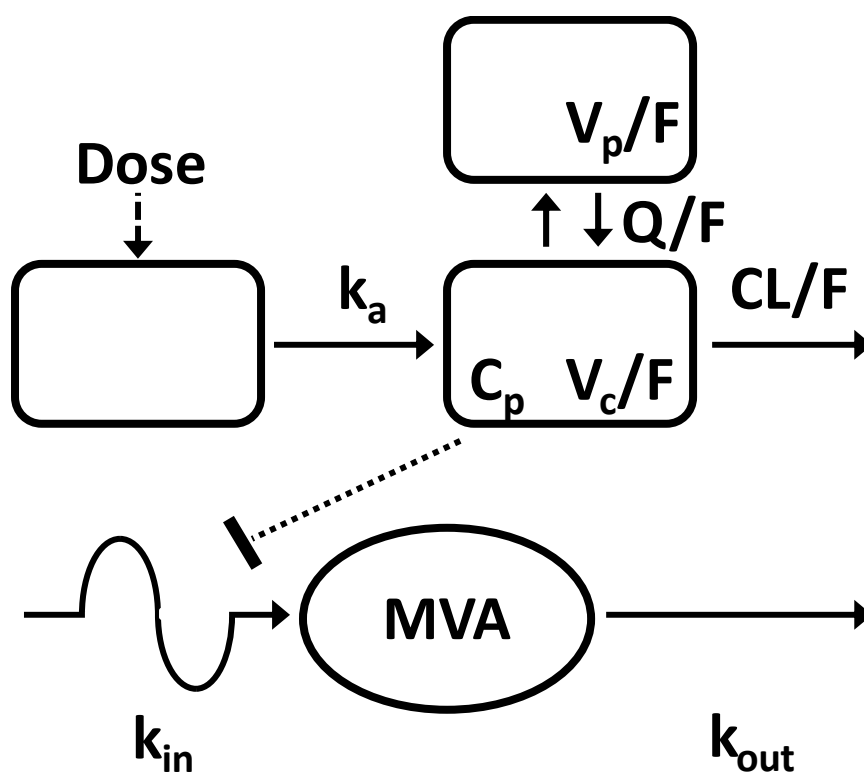


Fig. 4-1 Pharmacokinetic/pharmacodynamic model for rosuvastatine oral administration.  $k_a$ , absorption rate constant;  $V_c/F$ , volume of the central compartment;  $CL/F$ , clearance;  $V_p/F$ , volume of the peripheral compartment;  $Q/F$ , intercompartmental clearance;  $C_p$ , plasma rosuvastatin concentration; MVA, mevalonic acid;  $k_{in}$ , circadian production of MVA;  $k_{out}$ , first-order rate constant of MVA removal.

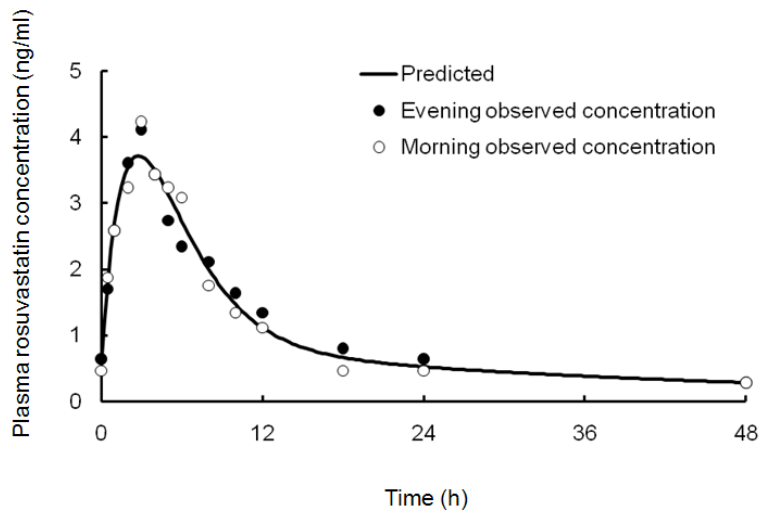


Fig. 4-2 Plasma rosuvastatin concentration profile.

The plots represent the data extracted from ref. 49, and the solid and dashed lines are model predicted profiles.

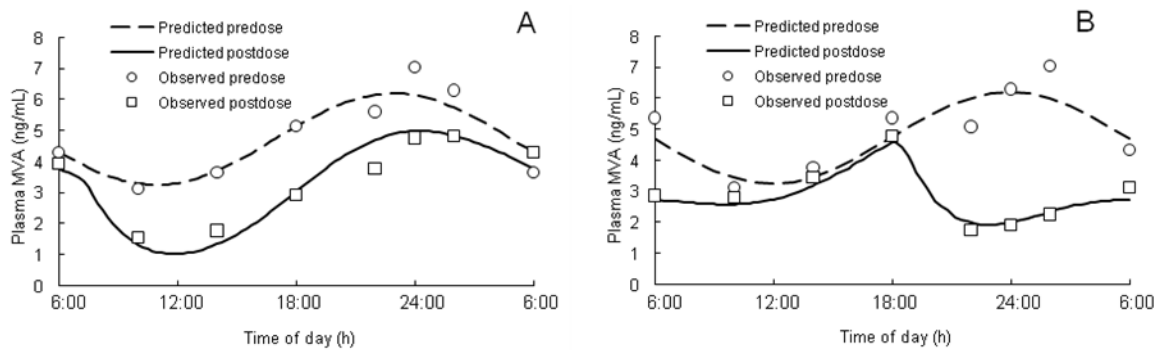


Fig. 4-3 Plasma mevalonic acid concentration profiles.

A, before and after morning administration; B, before and after evening administration. The plots represent the data extracted from ref. 49, and the solid and dashed lines are model predicted profiles.



Table 4-1 Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameter estimates for rosuvastatin

| Parameter                | Estimate | SE%  |
|--------------------------|----------|------|
| $k_a$ (/h)               | 0.368    | 4.5  |
| CL/F (L/h)               | 264      | 2.4  |
| $V_c$ /F (L)             | 1170     | 4.5  |
| Q/F (L/h)                | 148      | 15.5 |
| $V_p$ /F (L)             | 3700     | 24.5 |
| IC <sub>50</sub> (ng/mL) | 1.97     | 6.2  |
| $k_{out}$ (/h)           | 0.668    | 19.9 |
| $k_{amp}$ (ng/mL/h)      | 1.06     | 23.1 |
| tz (h)                   | 15.5     | 1.8  |
| $\gamma$                 | 1.65     | 11.3 |

CL/F, clearance; IC<sub>50</sub>, the plasma rosuvastatin concentration that decreases  $k_{in}$  by 50%;  $k_a$ , absorption rate constant;  $k_{amp}$ , amplitude of the plasma mevalonic acid concentration synthesis rate;  $k_{out}$ , first-order rate constant for the decrease in plasma mevalonic acid concentration; Q/F, intercompartmental clearance; tz, acrophase time signifying the maximum synthesis rate;  $V_c$ /F, volume of the central compartment;  $V_p$ /F, volume of the peripheral compartment;  $\gamma$ , sigmoidicity parameter.

### シミュレーション

Table 4-1 に示した PK パラメータを、推定値、推定値の 0.33 倍および推定値の 3 倍にした場合における 1 回 10 mg、1 日 1 回午前 7 時投与または午後 6 時投与の定常状態の AUEC<sub>24</sub> 減少率のトルネードチャートを Fig. 4-4 に示す。午後 6 時投与における AUEC<sub>24</sub> 減少率は、午後 7 時投与に比べ 7.7% 高く、高い薬効を示した。PK パラメータの変化による AUEC<sub>24</sub> 減少率の変化は、午後 6 時投与は午前 7 時投与に比べ小さく、体内動態の変動による薬効への影響は小さかった。服薬コンプライアンス不良時における血中 MVA 濃度のシミュレーションを Fig. 4-5 に示す。午前 7 時投与および午後 6 時投与ともに、服薬忘れにより血中 MVA 濃度はベースラインに近い値を示した。午前 7 時投与における服薬忘れ 5 h 後の服薬は、午後 6 時投与における同条件のシミュレーションに比べ、本来服薬すべき時間に服薬した場合の血中 MVA 濃度に近い値を示した。

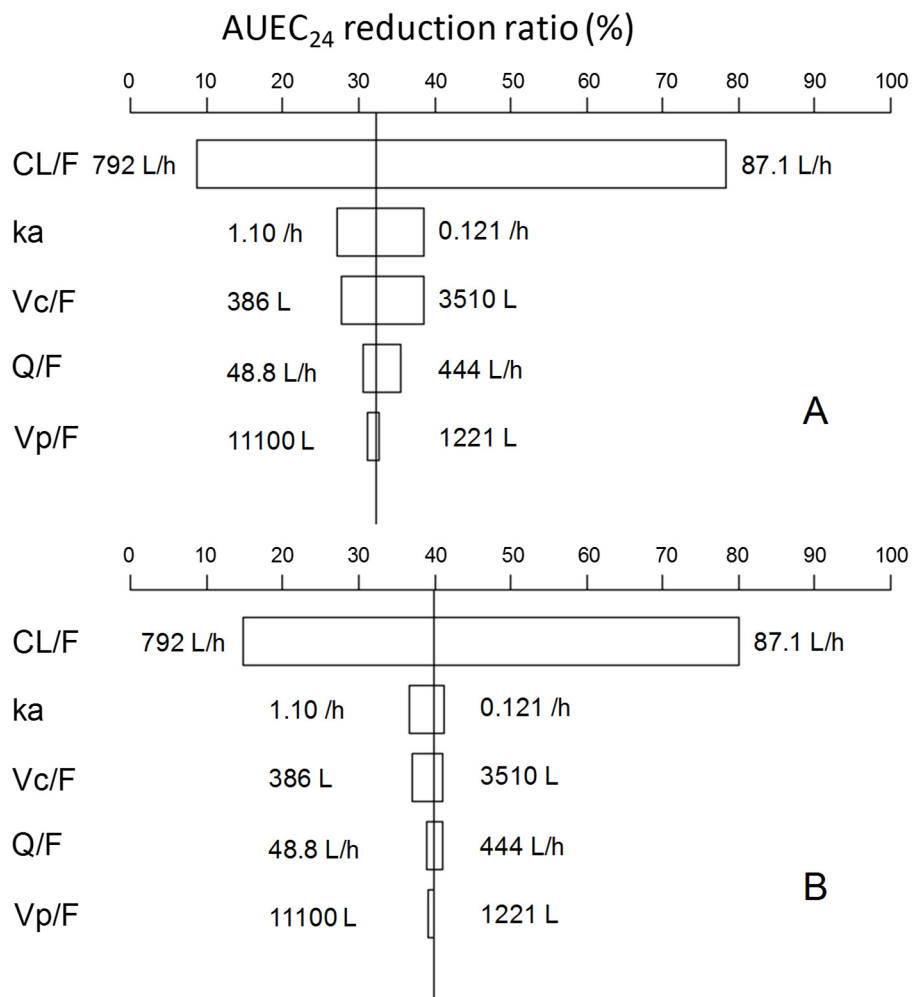


Fig. 4-4 Area under the effect-time curve for 24 h (AUEC<sub>24</sub>) reduction ratio compared after morning and evening administration of rosuvastatin.

The simulation was performed by systematically varying one pharmacokinetic (PK) parameter estimate (0.33—3.0-fold) for rosuvastatin 10 mg administration at 07:00 (A) or 18:00 (B), while maintaining the remaining PK parameter estimates at their fitted values for determining rosuvastatin PK data. The solid vertical line represents the AUEC<sub>24</sub> reduction ratio simulated using the PK parameter estimates at their fitted values (clearance (CL/F), 264 L/h; absorption rate constant (k<sub>a</sub>), 0.368 /h; intercompartmental clearance (Q/F), 148 L/h; volume of the central compartment (V<sub>c</sub>/F), 1170 L; volume of the peripheral compartment (V<sub>p</sub>/F), 3700 L).

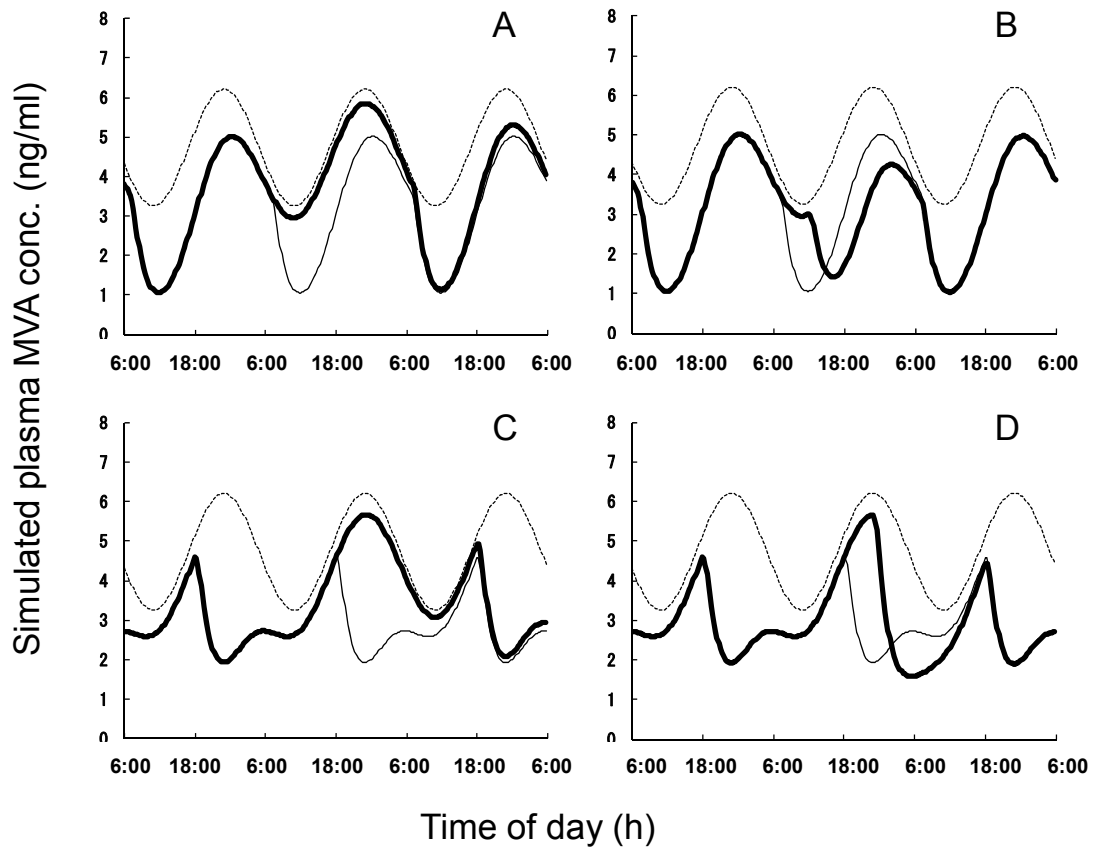


Fig. 4-5. Simulated plasma mevalonic acid (MVA) concentration–time profiles in various clinical situations.

A, missing a dose in the steady state for once-daily 10-mg administration at 07:00; B, missing a dose in the steady state for once-daily 10-mg administration at 07:00, and 10-mg administration at 12:00 after the missing dose; C, missing a dose in the steady state for once-daily 10-mg administration at 18:00; D, missing a dose in the steady state for once-daily 10-mg administration at 18:00, and 10-mg administration at 23:00. Bold line, a missed dose; thin line, no missed dose; dashed line, baseline.

#### 第4節 考察

本章では、PDの個人内変動の要因である概日リズムを表す数理モデルを構築した。RSVは脂質異常症治療において汎用される薬剤である。RSVの薬効を予測する数理モデルを構築することにより、脂質異常症治療における医薬品適正使用に貢献すると考えられる。

RSVのPKモデルは、Tzengらによってラグタイムのある0次および1次吸収2-コンパートメントモデルが報告されている<sup>51)</sup>。本研究において構築したPKモデルの $CL/F$ は264 L/hであり、Tzengらが報告したPKモデルの $CL/F$ である257 L/hと近い値を示した。MVAを静脈内投与した報告<sup>52)</sup>では、MVAの半減期は1hと報告されている。本章において推定した血中MVA濃度の半減期は1.04hであり、文献値と一致した。 $IC_{50}$ 推定値である1.97 ng/mLにおいても、*in vitro*におけるRSVによるHMG-CoA還元酵素阻害実験の報告である $IC_{50}$ 値である5.4 ng/mLに近い値が得られた。以上のことから、本章において新たに構築したRSVのPK/PDモデルは、朝投与および夕投与における血中RSV濃度および血中MVA濃度を十分に表していると考えられる。

Fig. 4-4に示したように、シミュレーションにより予測した午後6時投与における $AUEC_{24}$ 減少率は、午前7時投与に比べ7.7%高かった。 $k_{in}$ の頂点位相を表す $tz$ は15.5hであり、午前6時からの経過時間を意味するため、午後9時30分が最も $k_{in}$ が高く、その前後6hは $k_{in}$ がリズム平均に比べ高い時間帯となる。1回10mg、午後6時投与の場合、 $k_{in}$ がリズム平均に比べ高い時間帯において、 $IC_{50}$ 以上の血中RSV濃度となるため、午前7時投与に比べ高い薬効が得られると考えられる。一方、1回10mg、午前7時投与の場合、 $k_{in}$ がリズム平均に比べ高い時間帯の血中RSV濃度が $IC_{50}$ 程度と予測されたことから、PKパラメータの変動による薬効への影響が大きく示されたと考えられる。RSVと同じ作用機序である脂質異常症治療薬シンバスタチンとロバスタチンの薬効を比較した検討では、シンバスタチン投与時の24時間平均血中MVA濃度、総コレステロール、LDL-コレステロールは、それぞれ6.9%、14%、16.3%低いと報告されている<sup>53)</sup>。本章における検討では、午後6時投与における $AUEC_{24}$ 減少率は午後7時投与に比べ7.7%高いことから、総コレステロール低下効果およびLDL-コレステロール低下効果も高い可能性が示唆された。服薬コンプライアンス不良時のシミュレーションでは、服薬忘れ5h後の服薬では、午前7時投与

では、血中 MVA 濃度は服薬忘れが無い場合と近い値を示した。RSV は、高い薬効が得られ、体内動態変動の影響が少ない午後 6 時投与が推奨されるが、服薬コンプライアンス不良の患者では、朝に服薬することにより、安定した薬効が得られると推察される。

## 第 5 節 小括

本章では、Martin らが報告した血中 RSV 濃度および血中 MVA 濃度を用い、薬効の個人内変動の要因である概日リズムを組み込んだ 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予測した。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 濃度低下効果が高いことを明らかにした。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 濃度推移を示した。RSV は、高い薬効が得られ、体内動態変動の影響が少ない午後 6 時投与が推奨されるが、服薬コンプライアンスが不良の患者では、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。

## 第 5 章 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

### 第 1 節 序論

Wf は、血栓塞栓症の治療および予防に繁用される抗凝固薬で、肝臓におけるビタミン K 依存性凝固因子の第 II、VII、IX、X 因子の蛋白合成を阻害することで抗凝固作用を示す<sup>54)</sup>。Wf は PK や PD の個人差が大きい薬物であり、その変動因子として *CYP2C9* の遺伝子型および、標的分子である vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (*VKORC1*) の遺伝子型が報告されている<sup>55)</sup>。*CYP2C9* 遺伝子変異および *VKORC1* 遺伝子変異の出現頻度が白人と日本人は大きく異なる<sup>55)</sup>。Wf 維持量は、患者の定常状態における血液凝固能により調節され、血液凝固能のバイオマーカーはプロトロンビン時間を国際標準化した指標である prothrombin time international normalized ratio (PT-INR) を用いることが一般的である。

Wf 維持量は患者によって大きく異なり、効果発現までに数日の時間を要するために維持量決定が困難な場合がある。そこで、安全で確実な Wf 維持量決定のために、日本人を対象とした Wf 導入期の投与計画立案手順を示すノモグラムが五十嵐ら<sup>56)</sup>、野井<sup>57)</sup>、Kawana ら<sup>58)</sup>によって報告されている。Wf は、薬効の変動要因として *CYP2C9* 遺伝子型、年齢、および *VKORC1* 遺伝子型が組み込まれた PPK/PD モデルが報告されている<sup>5)</sup>ため、ベイズ推定を用い患者個別の投与計画立案が可能である。しかし、ベイズ推定により予測した PT-INR を指標とする Wf 投与計画の立案は実臨床で行われていない。これは、血中 Wf 濃度や *CYP2C9* 遺伝子型、*VKORC1* 遺伝子型の測定が実臨床で行われていないことが一因と考えられる。近年、Wright らによって血中薬物濃度を用いずに効果推移を予測する kinetic-pharmacodynamic (K-PD) モデルとベイズ推定を用い、Wf 投与計画を立案する手法<sup>59)</sup>が報告された。K-PD モデルは、血中 Wf 濃度を測定することが一般的でない臨床現場において有用な数理モデルであると考えられる。

本章では、数理モデルによる薬効予測に基づく投与量決定の有用性を検討するため、臨床試験シミュレーションを行い、Wf の K-PD モデルとベイズ推定により PT-INR 推移を予測し、予測値に基づき投与量を決定する方法と、五十嵐ら<sup>56)</sup>、野井<sup>57)</sup>、Kawana ら<sup>58)</sup>が報告したノモグラムによる投与量決定法を比

較検討した。



## 第2節 方法

### 1. モンテカルロ・シミュレーションによる仮想日本人患者の作成

PPK/PD モデルは、Hamberg らによって報告された *CYP2C9* 遺伝子型および *VKORC1* 遺伝子型と年齢が変動因子として組み込まれた S-ワルファリン PPK/PD モデル<sup>5)</sup>を用いた。PPK パラメータを Table 5-1 に、母集団 PD パラメータを Table 5-2 に示す。*CYP2C9* 遺伝子変異<sup>60)</sup>および *VKORC1* 遺伝子変異<sup>61)</sup>のそれぞれの出現頻度は、*CYP2C9*\*1/\*1 (95.4%)、\*1/\*3 (4.5%)、\*3/\*3 (0.1%)、*VKORC1* -1639 G>A G/G (0.8%)、G/A (20%)、A/A (79.2%) とした。Wf 投与前の PT-INR 測定値は中国人を対象とした報告<sup>62)</sup>より平均値 1.06、標準偏差 0.10 を、年齢は日本人における Wf 投与患者の報告<sup>63)</sup>より平均値 63.5 歳、標準偏差 10.4 歳を用い、正規分布に従うと仮定した。*CYP2C9* 遺伝子型、*VKORC1* 遺伝子型、Wf 投与前の PT-INR 測定値および年齢は無相関であるとし、モンテカルロ・シミュレーションにより 1000 例の PK/PD パラメータを発生させ、これを仮想日本人患者の PK/PD パラメータとした。遺伝子変異、Wf 投与前 PT-INR 測定値、年齢は統計解析環境 R3.1.0 を用い発生させた。S-ワルファリン PPK/PD モデルによる仮想日本人患者の PK/PD パラメータは NONMEM ver. 7.2 (Icon Development Solutions, Elicot City, MD, USA) を用いて発生させた。

Table 5-1 Population pharmacokinetic parameter for S-warfarin reported by Hamberg et al.<sup>5)</sup>

|   | Population estimate | RSE(%) |
|---|---------------------|--------|
| <i>Structural model parameters</i>                |                     |        |
| CLs for CYP2C9 genotype *1/*1 (L/h)               | 0.314               | 3.95   |
| Effect of genotype *1/*2 (% reduction) on CLs     | 31.5                | 13.8   |
| Effect of genotype *1/*3 (% reduction) on CLs     | 45.3                | 8.06   |
| Effect of genotype *2/*2 (% reduction) on CLs     | 72.2                | 8.70   |
| Effect of genotype *2/*3 (% reduction) on CLs     | 69.0                | 4.42   |
| Effect of genotype *3/*3 (% reduction) on CLs     | 85.2                | 0.91   |
| Effect of age (%change/year) <sup>a</sup> on CLs  | 0.91                | 28.9   |
| V <sub>1</sub> (L)                                | 13.8                | 3.64   |
| k <sub>as</sub> (hr <sup>-1</sup> )               | 2 fixed             | -      |
| Q (L/hr)  | 0.131               | 16.3   |
| V <sub>2</sub> (L)                                | 6.59                | 24.1   |
| <i>Interindividual variability parameters (%)</i> |                     |        |
| ω <sub>CLS</sub>                                  | 31.0                | 18.6   |
| ω <sub>V1</sub>                                   | 26.2                | 32.9   |
| ω <sub>V2</sub>                                   | 99.1                | 54.5   |
| <i>Residual error parameter</i>                   |                     |        |
| σ <sub>s,s</sub> (after single dose)              | 0.0908              | 16.4   |
| σ <sub>s,ss</sub> (after steady-state dose)       | 0.301               | 9.93   |

PK, pharmacokinetic; RSE, relative SE. <sup>a</sup>Centered around 71 years.

Table 5-2 Population pharmacodynamic parameter for warfarin reported by Hamberg et al.<sup>5)</sup>

|   | Population estimates | RSE (%) |
|---|----------------------|---------|
| <i>Structural model parameters</i>                |                      |         |
| $E_{max}$   | 1 fixed              | -       |
| $\gamma$  | 0.424                | 12.4    |
| EC <sub>50</sub> for VKORC1 genotype GG (mg/L)    | 4.61                 | 41.4    |
| EC <sub>50</sub> for VKORC1 genotype GA (mg/L)    | 3.02                 | 37.4    |
| EC <sub>50</sub> for VKORC1 genotype AA (mg/L)    | 2.20                 | 38.6    |
| MTT <sub>1</sub> (hr)                             | 11.6                 | 4.65    |
| MTT <sub>2</sub> (hr)                             | 120                  | 23.0    |
| $\lambda$   | 3.61                 | 9.22    |
| <i>Interindividual variability parameters (%)</i> |                      |         |
| $\omega_{MTT1}$                                   | 14.1                 | 55.0    |
| $\omega_{MTT2}$                                   | 102                  | 25.1    |
| $\omega_{EC50}$                                   | 40.9                 | 19.1    |
| <i>Residual error parameter</i>                   |                      |         |
| $\sigma_{INR}$                                    | 0.0325               | 11.2    |

INR, international normalized ratio; MTT, mean transit time; PD, pharmacodynamic; RSE, relative SE.

## 2. ノモグラムによる投与量変更シミュレーション

1000 例の仮想日本人患者に Wf を 1 日 1 回連続経口投与し、五十嵐ら<sup>56)</sup>、野井<sup>57)</sup>、Kawana ら<sup>58)</sup>が報告したそれぞれのノモグラムに従う PT-INR 測定日の PT-INR の値を用い投与量を変更するシミュレーションを行なった。五十嵐ら、野井によって報告されたノモグラムにおいて 1~3 mg と投与量設定に幅がある場合は、その平均値を投与量とした。五十嵐らのノモグラムによる投与量変更シミュレーションでは、投与 1 日目に 5 mg を投与した。投与 2 日目は、PT-INR が 1.5 未満は 5 mg、1.5 以上 2.0 未満は 3 mg、2.0 以上 2.5 未満は 2 mg、2.5 以上は投与しなかった。投与 3 日目は、PT-INR が 1.15 未満は 5 mg、1.15

以上 1.65 未満は 3 mg、1.65 以上 3.0 未満は 1.5 mg、3 以上は 0.5 mg 投与した。投与 3 日目における PT-INR により仮想患者を 3 群に分け、PT-INR が 1.15 未満は A 群、1.15 以上 1.65 未満は B 群、1.65 以上は C 群とした。投与 4 日目は、A 群において PT-INR が 1.65 未満は 4.5 mg、1.65 以上は 2.5 mg 投与した。B 群において PT-INR が 1.65 未満は 2.5 mg、1.65 以上 3.0 未満は 1 mg、3 以上は 0.5 mg 投与した。C 群において、PT-INR が 2 未満は 3 mg、2.0 以上 2.6 未満は 2 mg、2.6 以上 3.0 未満は 1 mg、3 以上は 0.5 mg 投与した。投与 5 日目は、A 群および B 群において、PT-INR が 1.2 未満は 7 mg、1.2 以上 1.5 未満は 5.5 mg、1.5 以上 1.65 未満は 3.5 mg、1.65 以上 3.0 未満は 2 mg、3 以上は 1 mg 投与した。C 群において、PT-INR が 2.6 未満は 2.5 mg、2.6 以上 3.0 未満は 1 mg、3 以上は 0.5 mg 投与した。投与 6 日目は、投与 5 日目と同じ基準で投与量を変更した。野井のノモグラムによる投与量変更シミュレーションでは、投与 1 日目および 2 日目は 5 mg 投与した。投与 3 日目は、PT-INR が 1.15 未満は 5 mg、1.15 以上 1.65 未満は 3 mg、1.65 以上 3.0 未満は 2 mg、3.0 以上は投与しなかった。投与 3 日目の PT-INR が 1.65 未満を A 群、1.65 以上を B 群とした。投与 4 日目は投与 3 日目と同じ投与量を投与した。投与 5 日目は、A 群において、PT-INR が 1.2 未満は 7 mg、1.2 以上 1.5 未満は 5 mg、1.5 以上 1.65 未満は 3.5 mg、1.65 以上 3.0 未満は 2 mg、3 以上は 0.5 mg とした。B 群において、PT-INR が 2.6 未満は 2.5 mg、2.6 以上 3.0 未満は 1 mg、3 以上は 0.5 mg とした。投与 14 日目までの PT-INR 推移を評価するため、投与 6 日目以降は投与 5 日目と同じ投与量を投与し、投与量の下限を 0.5 mg とした。Kawana らによって報告されたノモグラム<sup>58)</sup>はトロンビン時間 (thrombo test, TT) に基づき投与量を変更するノモグラムであるため、沼田らによって報告された TT(%)と PT-INR の関係式 (式 5-1)<sup>63)</sup>

$$TT(\%) = e^{4.48} \cdot (PT-INR)^{-2.09} \quad (\text{式 5-1})$$

を用いて TT を PT-INR に換算した。Kawana らのノモグラムによる投与量変更シミュレーションでは、投与 1 日目は 5 mg 投与した。投与 2 日目から 4 日目まで 3 mg 投与し、投与 5 日目は、PT-INR が 2.335 未満は 3 mg、2.335 を超える場合投与しなかった。投与 5 日目の PT-INR が 2.335 未満の仮想患者を A 群、2.335 を超える仮想患者を B 群とした。投与 6 日目は、投与 5 日目の PT-INR が 2.335 未満は 3 mg、投与 5 日目の PT-INR が 2.335 を超える場合 2.5

mg 投与した。投与 7 日目は、A 群において、PT-INR が 1.676 以下は 3.5 mg、1.676 を超え 2.335 以下は 3 mg、2.335 を超える場合は投与しなかった。B 群において、PT-INR が 2.335 以下の場合は 2.5 mg、2.335 を超える場合は投与しなかった。投与 8 日目は、投与 7 日目に投与しなかった場合 2 mg、投与した場合は投与 7 日目と同じ投与量を投与した。投与 9 日目は、PT-INR が 1.676 未満の場合は投与 8 日目から 0.5 mg 増量し、PT-INR が 1.676 以上 2.834 未満は投与 8 日目と等量を投与し、2.834 以上は 0.5 mg とした。投与 14 日目までの PT-INR 推移を評価するため、投与 10 日目以降は投与 9 日目と同じ投与量を投与し、投与量の下限を 0.5 mg とした。PT-INR 推移は、投与 21 日目まで S-ワルファリン PPK/PD モデルを用いシミュレーションした。PT-INR 推移のシミュレーションには NONMEM ver.7.2 (Icon Development Solutions, Elicot City, MD, USA) を用いた。PT-INR による投与量変更には統計解析環境 R3.1.0 を用いた。

### 3. K-PD モデルおよびベイズ推定による投与量変更シミュレーション

投与 21 日目の目標 PT-INR を 2 とし、投与量を 0.5 mg 単位で調節することを想定し、PT-INR の許容範囲を  $\pm 0.2$  (目標 PT-INR を 1.8–2.2) と設定した。1000 例の仮想日本人患者へ Wf を 5 mg 経口投与し、S-ワルファリン PPK/PD モデル<sup>5)</sup>を用い投与 2 日目まで PT-INR 推移をシミュレーションし、得られた PT-INR を  $PT-INR_{obs}$  とした。投与 1 日目および 2 日目の  $PT-INR_{obs}$  の値を用い、K-PD モデル<sup>59)</sup>の個人パラメータをベイズ推定した。ベイズ推定に用いた K-PD モデルを Fig. 5-1 に、母集団 K-PD パラメータを Table 5-3 に示す。Wright らの論文<sup>59)</sup>の Table 1 には、 $ka$  の値が記載されているが、本文中のモデル式では Wf の吸収過程が組み込まれていないため、本研究では吸収過程がないモデル (Fig. 5-1) を用いた。K-PD モデル<sup>59)</sup>を用い投与 21 日目の  $PT-INR_{ipred}$  を予測した。投与量変更基準は、投与 21 日目の  $PT-INR_{ipred}$  が 1.8 未満の場合 0.5 mg 増量、2.2 を超え 3.0 未満の場合 0.5 mg 減量、3.0 以上 3.2 未満の場合 1 mg 減量、3.2 以上 3.5 未満の場合 1.5 mg 減量、3.5 以上の場合 2.5 mg 減量とした。投与量変更基準に従い、投与 1 日目の投与量から増量または減量し再度投与 21 日目の  $PT-INR_{ipred}$  を予測した。以上の投与量変更ループを、1 日 5 回を上限に繰り返し行い、投与 2 日目の投与量を決定した。投与量の下限は 0.5 mg とした。

変更した投与量を用い、S-ワルファリン PPK/PD モデル<sup>5)</sup>を用い投与 3 日目まで PT-INR 推移をシミュレーションし、投与 2 日目と同様に投与 3 日目の投与量を変更した。これを投与 7 日目まで繰り返し、7 日目の投与量を維持量として、14 日目まで投与した。ベイズ推定と PT-INR 推移のシミュレーションには、NONMEM ver. 7.2 (Icon Development Solutions, Elicot City, MD, USA) を用いた。投与量の変更には統計解析環境 R3.1.0 を用いた。

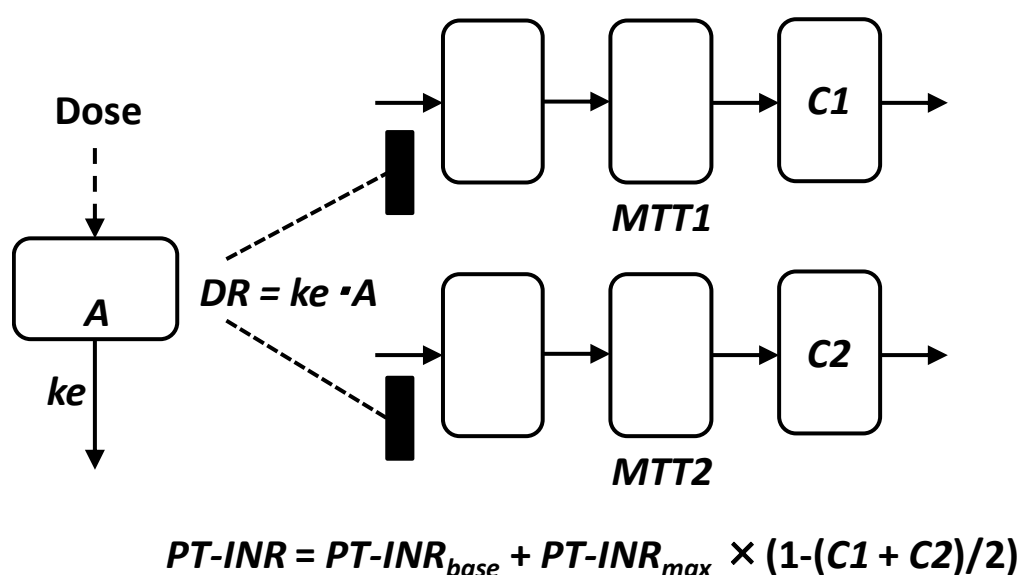


Fig. 5-1 Kinetic-pharmacodynamic model for oral warfarin administration reported by Wright et al<sup>59)</sup>.

A, amount of drug; C1 and C2, amount of transit compartment; DR, dose driving rate; ke; elimination rate constant; MTT1 and MTT2, mean transit time; PT-INR<sub>base</sub>, baseline of PT-INR; PT-INR<sub>max</sub>, theoretical maximum PT-INR.

Table 5-3 Population kinetic-pharmacodynamic parameter for warfarin reported by Wright et al.<sup>59)</sup>

| Parameter  | Population estimate | Between-subject variability (%) |
|--|---------------------|---------------------------------|
| CLs (L/hr)   | 0.348               | 29.8                            |
| Vs (L)   | 14.3                | 23.2                            |
| $k_a$ (hr <sup>-1</sup> )                            | 2 (fixed)           | NA                              |
| $E_{max}$  | 1 fixed             | NA                              |
| $\gamma$   | 1.15                | NA                              |
| EC <sub>50</sub> (mg/L)                              | 4.10                | 33.2                            |
| MTT <sub>1</sub> (hr)                                | 28.6                | NA                              |
| MTT <sub>2</sub> (hr)                                | 118.3               | NA                              |
| Proportional residual error ( $\epsilon_{INR}$ ) CV% | 20                  |                                 |

CLs clearance of s-warfarin, CV coefficient of variation, EC<sub>50</sub> concentration of s-warfarin at 50 % of maximum drug effect,  $E_{max}$  maximum drug effect,  $k_a$  absorption rate constant, MTT mean transit time, NA not applicable, Vs volume of s-warfarin,  $\gamma$  Sigmoidicity factor.

#### 4. 投与量変更方法の評価

1000 例の仮想日本人患者における各ノモグラム<sup>56-58)</sup>とベイズ推定による投与量変更シミュレーションの投与 14 日目までの PT-INR 推移を対象に、5、25、50、75、95%点を算出し、これをプロットすることで各投与量変更シミュレーションを視覚的に比較した。

### 第3節 結果

K-PD モデル<sup>59)</sup>とベイズ推定に従い投与量を変更したシミュレーションと、各ノモグラムに従い投与量を変更したシミュレーションにおける PT-INR の経時推移を Fig. 5-2 に示す。野井<sup>57)</sup>、Kawana ら<sup>58)</sup>によって報告されたノモグラムに従い投与量を変更したシミュレーションは、五十嵐らのノモグラム<sup>56)</sup>および K-PD モデル<sup>59)</sup>とベイズ推定による投与量変更シミュレーションに比べ、投与 7 日目まで PT-INR が高値を示す仮想患者が多い傾向が認められた。K-PD モデル<sup>59)</sup>とベイズ推定による投与量変更シミュレーションは、PT-INR 推移の個人差が小さく、投与 14 日目においても PT-INR が 3 を超える仮想患者は 5%以下であった。

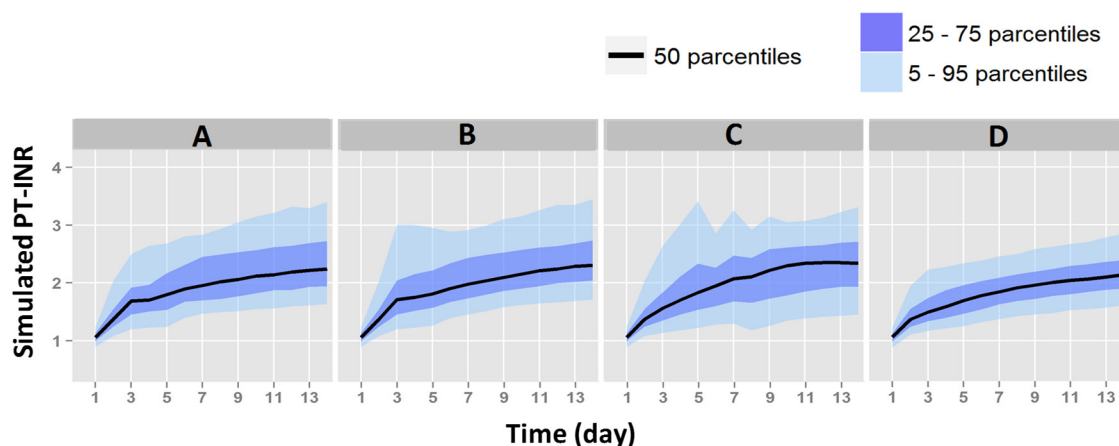


Fig. 5-2 Comparison of nomograms and Bayesian dose-individualization.

Simulated PT-INR profiles obtained from nomogram reported by Igarashi *et al.*<sup>56)</sup> (A), Noi<sup>57)</sup> (B), Kawana *et al.*<sup>58)</sup> (C) and obtained from Bayesian dose-individualization (D).



#### 第4節 考察

本章では、数理モデルによる薬効予測の有用性を検討するため、モンテカルロ・シミュレーションにより作成した仮想日本人患者を対象に、Wf投与後のPT-INRの予測に基づく投与量決定法と、既報のノモグラム<sup>56-58)</sup>による投与量決定法を比較した。K-PDモデル<sup>59)</sup>とベイズ推定による投与量の決定は、既報のノモグラムによる投与量変更方法に比べ、PT-INR推移の個人差が小さくなる傾向が認められた。数理モデルによる薬効予測に基づく投与計画の立案は、有用と推察される。

野井によって報告されたノモグラムは、5日間連日PT-INRの測定を行う五十嵐らのノモグラムを、患者の負担軽減のため2日に1回の測定に変更したものである<sup>57)</sup>。本研究で行なった投与量変更シミュレーションでは、Fig. 5-2に示したように、野井によって報告されたノモグラム<sup>57)</sup>では、投与3日目にPT-INRが3より高くなり出血傾向のリスクが増大する傾向が認められた。Kawanaらによって報告されたノモグラム<sup>58)</sup>は投与5日目に最初のPT-INR測定を行い、9日目まで投与量の調節を行うため、このノモグラムによるシミュレーションにおいても投与4日目以降にPT-INRが3を超える仮想患者が認められた。Wfによる抗凝固能の感受性が高い患者は、これらのノモグラムによるWf導入では、投与量変更前に出血傾向のリスクが増大すると考えられる。K-PDモデル<sup>59)</sup>とベイズ推定による投与量決定法では、目標PT-INRを投与21日目のPT-INRが $2 \pm 0.2$ と設定した場合、投与14日目においても、90%の仮想患者が目標治療域である1.5-3の範囲内であった (Fig. 5-2D)。ベイズ推定に用いる最適な採血時点の検討は今後の課題であるが、K-PDモデルとベイズ推定によるWf導入の有用性が示唆された。

現在、実臨床で用いられているノモグラムによる投与量決定法は、PT-INR測定日や投与量の基準が固定されているため簡便であるが、Wf感受性が高い患者あるいは低い患者に対して対応できない可能性が考えられる。一方、K-PDモデルとベイズ推定による投与量の変更は、患者個別の目標PT-INR値の設定が可能であり、投与期間の制約もなく汎用性が高い。現在臨床で行われているPPKモデルとベイズ推定による投与計画の立案では、血中薬物濃度測定回数の増加に従い、ベイズ推定によって推定したPKパラメータ値が患者個人の真のPKパラメータ値に近づき、血中薬物濃度の予測性が向上することが知られている<sup>64)</sup>。

K-PD モデルを用いたベイズ推定においても同様に、PT-INR 測定回数の増加に従い、PT-INR の予測性は向上すると考えられる。K-PD モデルとベイズ推定の Wf 導入時の投与計画立案への臨床応用が期待される。

## 第 5 節 小括

Wf は薬効の個人差が大きいため、血液凝固能のバイオマーカーとして PT-INR を測定し、投与量を個別化する薬物である。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 測定値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、Wf 投与後における PT-INR 推移を予測する 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を比較した。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、その有用性が示された。

## 総括

薬剤投与後の薬効には、個人差および個人内変動が認められる。薬効の個人差およ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。数理モデルの構築と、個人差および個人内変動を含めたシミュレーションによる薬効予測という手法は、医薬品開発においては、臨床試験の試験デザインや開発続行の是非の判断に利用され<sup>65)</sup>、**model-based drug development**<sup>66)</sup>あるいは**model-informed drug discovery and development**<sup>9)</sup>として医薬品開発の効率化に寄与している。実臨床においては、**model-informed precision dosing**として、小児や妊婦、腎障害患者など薬物体内動態が健康成人と異なる患者や、有効域が狭い薬剤の投与量決定に用いられつつある<sup>10)</sup>。そこで、本論文では、4 薬剤を対象に、薬効の個人差または個人内変動を説明する数理モデルを構築し、変動要因を考慮した投与計画を行った。さらに、数理モデルによる薬効予測を実臨床で行うため、**Wf**を対象に従来行われている投与量決定法と数理モデルによる薬効予測に基づく投与量決定法を比較した。

第 1 章および第 2 章では、薬効の個人差を説明する数理モデルとして **MLX** の **PK/PD** モデルおよび **FLCZ** の **PK** モデルを新たに構築した。**MLX** の **PK/PD** モデル解析では、**MLX** の **CL** の個人差の要因として **CYP2C9** 遺伝子型が、**V<sub>c</sub>** の個人差の要因として **LBM** が関係することを明らかにした。**CYP2C9** 遺伝子型による血中 **MLX** 濃度推移の個人差は、薬効の指標である **TXB<sub>2</sub>** 生成率にも影響し、**CYP2C9\*3/\*3** の患者では投与量を減量する必要があることを明らかにした。**FLCZ** の **PK** モデル解析では、**FLCZ** の **CL** の個人差の要因として **CL<sub>cr</sub>** が、**V<sub>d</sub>** の個人差の要因として体重が関係することを明らかにした。構築した **FLCZ** の **PK** モデルを用いたモンテカルロ・シミュレーションによる薬効予測では、**CL<sub>cr</sub>** 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。

第 3 章および第 4 章では、薬効の個人内変動を説明する数理モデルとして、**MDZ** の **PK** モデルおよび **RSV** の **PK/PD** モデルを新たに構築した。**MDZ** の **PK** モデル解析では、**MDZ** の薬効の個人内変動の要因として、**MDZ** による代謝酵素の自己誘導が関係することを明らかにした。構築した **MDZ** の **PK** モデルを用いた血中 **MDZ** 濃度の経時的推移をシミュレーションし、**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を明らかにした。RSVのPK/PDモデル解析では、血中MVA濃度生成速度の概日リズムを三角関数により表したPK/PDモデルを構築した。構築したRSV PK/PDモデルを用いた血中MVA濃度経時的推移のシミュレーションにより、RSVは夕投与では薬効が高く体内動態変動の薬効への影響が少ないこと、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。

第5章では、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なった。数理モデルを用いPT-INRを予測し、予測PT-INR値に基づき投与量を決定することにより、従来使用されているノモグラムに基づき投与量を決定する方法に比べ、安全に維持量を決定できることを明らかにした。

本研究により構築した数理モデルは、医薬品開発においては同効薬の臨床試験シミュレーションに、実臨床においては薬効の個人差および個人内変動を考慮した患者個別の投与設計に応用することが可能である。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。

## 学術雑誌掲載論文目録

本学位論文は、以下の論文を基礎とするものである。

1. Aoyama T, Ishida Y, Kaneko M, Miyamoto A, Saito Y, Tohkin M, Kawai S, Matsumoto Y. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Meloxicam in East Asian Populations: The Role of Ethnicity on Drug Response. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017; 6(12):823-832.
2. Aoyama T, Hirata K, Hirata R, Yamazaki H, Yamamoto Y, Hayashi H, Matsumoto Y. Population pharmacokinetics of fluconazole after administration of fosfluconazole and fluconazole in critically ill patients. *J Clin Pharm Ther*. 2012; 37(3):356-363.
3. Aoyama T, Hirata K, Yamamoto Y, Yokota H, Hayashi H, Aoyama Y, Matsumoto Y. Semi-mechanistic autoinduction model of midazolam in critically ill patients: population pharmacokinetic analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2016; 41(4):392-398.
4. Aoyama T, Omori T, Watabe S, Shioya A, Ueno T, Fukuda N, Matsumoto Y. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling and simulation of rosuvastatin using an extension of the indirect response model by incorporating a circadian rhythm. *Biol Pharm Bull*. 2010; 33(6):1082-1087.
5. 青山隆彦, 野尻和裕, 高田康平, 木村玲衣, 宮本葵, 小瀬英司, 林宏行, 松本宜明. 仮想日本人患者を対象としたワルファリン導入期におけるノモグラムとベイズ推定法の比較. *TDM 研究*. 2016; 33(1):15-23.

## 謝辞

本研究の遂行および本論文を作成するにあたり、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました日本大学教授 松本宜明先生に深甚なる謝意を表します。

本論文の副査として御審査頂き、貴重なご助言を賜りました日本大学教授 鈴木豊文先生、同 福岡憲泰先生、同 藤井まき子先生に深謝いたします。

本研究を遂行するにあたり、御指導・御協力を頂きました日本医科大学名誉教授 山本保博先生、昭和薬科大学教授 山崎浩史先生、日本医科大学教授 横田裕行先生、薬剤師 平田清貴先生、東邦大学客員教授 青山幸生先生に厚く御礼申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、有益な御助言を賜りました東邦大学名誉教授 川合眞一先生、国立医薬品食品衛生研究所 齋藤嘉朗先生、名古屋市立大学教授 頭金正博先生、日本大学教授 福田昇先生、医師 上野高浩先生に心から感謝の意を表します。

本研究を遂行するにあたり、御協力と御激励を賜りました日本大学専任講師 宮本葵先生、昭和薬科大学准教授 清水万紀子先生を始め、日本大学臨床薬剤学・臨床薬物動態学研究室、昭和薬科大学薬物動態学研究室の方々に心より感謝いたします。

最後に、本論文作成にあたり応援してくれた妻 樹里と子供たちに感謝します。

## 引用文献

- 1) Aoyama T, Kosugi T, Matsuo K, et al. Population pharmacokinetics of pilsicainide in patients with cardiac arrhythmias. *Jpn J TDM*. 2010; 27: 85-97.
- 2) Kaneko M, Aoyama T, Ishida Y, et al. Lack of ethnic differences of moxifloxacin and metabolite pharmacokinetics in East Asian men. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*. 2018; 45: 199-214.
- 3) Smythe W, Khandelwal A, Merle C, et al. A semimechanistic pharmacokinetic-enzyme turnover model for rifampin autoinduction in adult tuberculosis patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56: 2091-2098.
- 4) Magnusson MO, Dahl ML, Cederberg J, et al. Pharmacodynamics of carbamazepine-mediated induction of CYP3A4, CYP1A2, and Pgp as assessed by probe substrates midazolam, caffeine, and digoxin. *Clin Pharmacol Ther*. 2008; 84: 52-62.
- 5) Hamberg AK, Dahl ML, Barban M, et al. A PK-PD model for predicting the impact of age, CYP2C9, and VKORC1 genotype on individualization of warfarin therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2007; 81: 529-538.
- 6) Matsumoto Y, Fujita T, Ishida Y, et al. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of TF-505 using extension of indirect response model by incorporating a circadian rhythm in healthy volunteers. *Biol Pharm Bull*. 2005; 28: 1455-1461.
- 7) Vu TC, Nutt JG, Holford NH. Progression of motor and nonmotor features of Parkinson's disease and their response to treatment. *Br J Clin Pharmacol*. 2012; 74: 267-283.
- 8) 樋坂章博. 臨床試験におけるバイオマーカーの利用. 杉山雄一, 津谷喜一郎 編集. 臨床薬理に基づく医薬品開発戦略. 東京: 廣川書店; 2006. p. 89-103.
- 9) EFPIA MID3 Workgroup, Marshall SF, Burghaus R, Cosson V, et al. Good Practices in Model-Informed Drug Discovery and Development: Practice, Application, and Documentation. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2016; 5: 93-122.
- 10) Darwich AS, Ogungbenro K, Vinks AA, et al. Why has model-informed precision dosing not yet become common clinical reality? lessons from the past and a roadmap for the future. *Clin Pharmacol Ther*. 2017; 101: 646-656.
- 11) Mori, K. & Toyoshima, S. Recent approaches by the PMDA to promoting new drug development: change in the status of the PMDA in relation to new drug development over the last five years. *Drug Inf. J*. 2009; 43: 47-55.
- 12) Hasunuma T, Tohkin M, Kaniwa N, et al. Absence of ethnic differences in the



- pharmacokinetics of moxifloxacin, simvastatin, and meloxicam among three East Asian populations and Caucasians. *Br J Clin Pharmacol.* 2016; 81: 1078-1090.
- 13) Meineke I, Türck D. Population pharmacokinetic analysis of meloxicam in rheumatoid arthritis patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 55: 32–38.
  - 14) Aoki T, Yamaguchi H, Naito H, et al. Premedication with cyclooxygenase-2 inhibitor meloxicam reduced postoperative pain in patients after oral surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2006; 35: 613-617.
  - 15) Türck D, Busch U, Heinzl G. et al. Clinical pharmacokinetics of meloxicam. *Arzneimittelforschung.* 1997; 47: 253–258.
  - 16) Türck D, Roth W, Busch U. A review of the clinical pharmacokinetics of meloxicam. *Br. J. Rheumatol.* 1996; 35 Suppl 1: 13–16.
  - 17) Schmid J, Busch U, Heinzl G, et al. Pharmacokinetics and metabolic pattern after intravenous infusion and oral administration to healthy subjects. *Drug Metab. Dispos.* 1995; 23: 1206–1213.
  - 18) Lehr T, Staab A, Tillmann C, et al. Quantitative enterohepatic circulation model: development and evaluation with tesofensine and meloxicam. *Clin. Pharmacokinet.* 2009; 48: 529–542.
  - 19) van Kraaij DJ, Hovestad-Witterland AH, de Metz M, et al. A comparison of the effects of nabumetone vs meloxicam on serum thromboxane B2 and platelet function in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2002; 53: 644-647.
  - 20) Perini JA, Vianna - Jorge R, Brogliato AR, et al. Influence of CYP2C9 genotypes on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of piroxicam. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2005; 78: 362-369.
  - 21) Riendeau D, Percival MD, Boyce S, et al. Biochemical and pharmacological profile of a tetrasubstituted furanone as a highly selective COX-2 inhibitor. *Br J Pharmacol.* 1997; 121: 105-117.
  - 22) Rohatagi S, Kastrissios H, Gao Y, et al. Predictive population pharmacokinetic/pharmacodynamic model for a novel COX-2 inhibitor. *J Clin Pharmacol.* 2007; 47: 358-370.
  - 23) Lindbom L, Ribbing J, Jonsson EN. Perl-speaks-NONMEM (PsN)--a Perl module for NONMEM related programming. *Comput Methods Programs Biomed.* 2004; 75: 85-94.
  - 24) Goto S, Seo T, Murata T, et al. Population estimation of the effects of cytochrome P450 2C9 and 2C19 polymorphisms on phenobarbital clearance in Japanese. *Ther Drug Monit.* 2007; 29: 118-121.

- 25) Yoo HD, Kim MS, Cho HY, et al. Population pharmacokinetic analysis of glimepiride with CYP2C9 genetic polymorphism in healthy Korean subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011; 67: 889-898.
- 26) Lane S, Al-Zubiedi S, Hatch E, et al. The population pharmacokinetics of R- and S-warfarin: effect of genetic and clinical factors. *Br J Clin Pharmacol.* 2012; 73: 66-76.
- 27) van Haeringen NJ, van Sorge AA, Van Delft JL, et al. Flurbiprofen and enantiomers in ophthalmic solution tested as inhibitors of prostanoid synthesis in human blood. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2000; 16: 345-352.
- 28) Rinder HM, Tracey JB, Souhrada M, et al. Effects of meloxicam on platelet function in healthy adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Pharmacol.* 2002; 42: 881-886.
- 29) Sobue S, Tan K, Layton G, et al. Pharmacokinetics of fosfluconazole and fluconazole following multiple intravenous administration of fosfluconazole in healthy male volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2004; 58: 20-25.
- 30) National Institute of Child Health and Development Pediatric Pharmacology Research Unit Network, Wade KC, Wu D, Kaufman DA, et al. Population pharmacokinetics of fluconazole in young infants. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52: 4043-4049.
- 31) Sobue S, Tan K, Haug-Pihale G. The effects of hepatic impairment on the pharmacokinetics of fosfluconazole and fluconazole following a single intravenous bolus injection of fosfluconazole. *Br J Clin Pharmacol.* 2005; 59: 160-166.
- 32) Buijk S, Gyssens I, Mouton J, et al. Pharmacokinetics of sequential intravenous and enteral fluconazole in critically ill surgical patients with invasive mycoses and compromised gastro-intestinal function. *Intensive Care Medicine.* 2001; 27: 115-121.
- 33) Nicolau D, Crowe H, Nightingale C, et al. Bioavailability of fluconazole administered via a feeding tube in intensive care unit patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 1995; 36: 395-401.
- 34) Hirata K, Aoyama T, Matsumoto Y, et al. Pharmacokinetics of antifungal agent micafungin in critically ill patients receiving continuous hemodialysis filtration. *Yakugaku Zasshi.* 2007; 127: 897-901.
- 35) Hirata K, Matsumoto Y, Kurokawa A, et al. Possibility of influence of midazolam sedation on the diagnosis of brain death: concentrations of active metabolites after cessation of midazolam. *Yakugaku Zasshi.* 2003; 123: 811-815.

- 36) Rajagopalan P, Pelz RK, Lipsett PA, et al. Enteral fluconazole population pharmacokinetics in patients in the surgical intensive care unit. *Pharmacotherapy*. 2003; 23: 592-602.
- 37) Csajka C, Décosterd LA, Buclin T, et al. Population pharmacokinetics of fluconazole given for secondary prevention of oropharyngeal candidiasis in HIV-positive patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001; 57: 723-727.
- 38) Allonen H, Ziegler G, Klotz U. Midazolam kinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 1981; 30: 653-661.
- 39) Power BM, Forbes AM, van Heerden PV, et al. Pharmacokinetics of drugs used in critically ill adults. *Clin Pharmacokinet*. 1998; 34: 25-56.
- 40) Tsutsumi K, Aoyama N, Kitahara T, et al. Midazolam for continuous sedation in Japanese patients in the critical care setting: phase II study. *J Int Med Res*. 2001; 29: 335-341.
- 41) Swart EL, Zuideveld KP, de Jongh J, et al. Population pharmacodynamic modelling of lorazepam- and midazolam-induced sedation upon long-term continuous infusion in critically ill patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006; 62: 185-194.
- 42) Barrientos-Vega R, Mar Sánchez-Soria M, Morales-García C, et al. Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: impact on weaning and costs. *Crit Care Med*. 1997; 25: 33-40.
- 43) Vrzal R, Kubsova K, Pavek P, et al. Benzodiazepines medazepam and midazolam are activators of pregnane X receptor and weak inducers of CYP3A4: investigation in primary cultures of human hepatocytes and hepatocarcinoma cell lines. *Toxicol Lett*. 2010; 193: 183-188.
- 44) Yang J, Liao M, Shou M, et al. Cytochrome p450 turnover: regulation of synthesis and degradation, methods for determining rates, and implications for the prediction of drug interactions. *Curr Drug Metab*. 2008; 9: 384-394.
- 45) Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013; 138: 103-141.
- 46) Williams JA, Hyland R, Jones BC, et al. Drug-drug interactions for UDP-glucuronosyltransferase substrates: a pharmacokinetic explanation for typically observed low exposure (AUC<sub>i</sub>/AUC) ratios. *Drug Metab Dispos*. 2004; 32: 1201-1208.
- 47) Bressolle F, Joulia JM, Pinguet F, et al. Circadian rhythm of 5-fluorouracil population pharmacokinetics in patients with metastatic colorectal cancer.

- Cancer Chemother Pharmacol. 1999; 44: 295-302.
- 48) Miki I, Tamura T, Nakamura T, et al. Circadian variability of pharmacokinetics of 5-fluorouracil and CLOCK T3111C genetic polymorphism in patients with esophageal carcinoma. *Ther Drug Monit.* 2005; 27: 369-374.
  - 49) Martin PD, Mitchell PD, Schneck DW. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of a new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, after morning or evening administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2002; 54: 472-477.
  - 50) Krzyzanski W, Chakraborty A, Jusko WJ. Algorithm for application of Fourier analysis for biorhythmic baselines of pharmacodynamic indirect response models. *Chronobiol Int.* 2000; 17: 77-93.
  - 51) Tzeng TB, Schneck DW, Birmingham BK, et al. Population pharmacokinetics of rosuvastatin: implications of renal impairment, race, and dyslipidaemia. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24: 2575-2585.
  - 52) Popják G, Boehm G, Parker TS, et al. Determination of mevalonate in blood plasma in man and rat. Mevalonate "tolerance" tests in man. *J Lipid Res.* 1979; 20: 716-728.
  - 53) Pappu AS, Illingworth DR. The effects of lovastatin and simvastatin on the diurnal periodicity of plasma mevalonate concentrations in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2002; 165: 137-144.
  - 54) Ogawa S, Koretsune Y, Yasaka M, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: evaluation and positioning of new oral anticoagulant agents. *Circ J.* 2011; 75: 1539-1547.
  - 55) Takahashi H, Wilkinson GR, Nutescu EA, et al. Different contributions of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9 to intra- and inter-population differences in maintenance dose of warfarin in Japanese, Caucasians and African-Americans. *Pharmacogenet Genomics.* 2006; 16: 101-110.
  - 56) 五十嵐正博, 石綿清雄, 藤本 陽, ほか. ワルファリン導入ノモグラム作成とその評価. *TDM 研究.* 2009; 26: 118-124.
  - 57) 野井亜沙美. 大阪労災病院におけるワルファリン導入時の戦略. *月刊薬事.* 2012; 54: 93-96.
  - 58) Kawana J, Koyanagi T, Sumiyoshi T, et al. Efficient dosage regimen for introduction of warfarin treatment after coronary artery bypass grafting in Japanese patients. *J Jpn Coron Assoc.* 2009; 15: 98-103.
  - 59) Wright DF, Duffull SB. A Bayesian dose-individualization method for warfarin. *Clin Pharmacokinet.* 2013; 52: 59-68.

- 60) Mushiroda T, Ohnishi Y, Saito S, et al. Association of VKORC1 and CYP2C9 polymorphisms with warfarin dose requirements in Japanese patients. *J Hum Genet.* 2006; 51: 249-253.
- 61) Obayashi K, Nakamura K, Kawana J, et al. VKORC1 gene variations are the major contributors of variation in warfarin dose in Japanese patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2006; 80: 169-178.
- 62) Ichimura Y, Takahashi H, Lee MT, et al. Inter-individual differences in baseline coagulation activities and their implications for international normalized ratio control during warfarin initiation therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2012; 51: 799-808.
- 63) Numata Y, Ogata Y, Arao K, et al. Relationship between prothrombin time international normalized ratio and thrombo test (%). *J Cardiol.* 2001; 38: 327-335.
- 64) Tsuchiwata S, Mihara K, Yafune A, et al. Evaluation of Bayesian estimation of pharmacokinetic parameters. *Ther Drug Monit.* 2005; 27: 18-24.
- 65) Sato M, Ochiai Y, Kijima S et al. Quantitative Modeling and Simulation in PMDA: A Japanese Regulatory Perspective. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2017; 6: 413-415.
- 66) Stone JA, Banfield C, Pfister M et al. Model-based drug development survey finds pharmacometrics impacting decision making in the pharmaceutical industry. *J Clin Pharmacol.* 2010; 50: 20S-30S.