

## 論文審査の結果の要旨

氏名：金子 雅 豊

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名：薬物動態解析及び薬力学解析による民族差の評価に関する研究

審査委員：(主査) 教授 松本 宜明

(副査) 教授 鈴木 豊史 教授 藤井 まき子

教授 福岡 憲泰

薬剤の薬物動態 (PK) 及び薬力学 (PD) を統合して研究することは、薬剤の用法・用量の設定において中心的役割を果たしている。近年、PK 及び PD における民族差を詳細に検討することで、必要に応じて用量設定や処方の変更を実施し、各民族での薬剤の適正使用に繋げることが重要な課題となっている。本論文では、民族差に注目し 4 つの薬剤において日本人データを新規に評価し、PK 及び PD 解析法により新たに民族差を明らかにすると共に、薬剤の特性を考慮した母集団 PK 及び PD モデルを新たに構築し、各民族での薬剤の適正使用の評価を行った。また、民族差が臨床問題のない範囲であるかを評価することで、民族に関わらず同一の用法・用量での薬剤の使用が可能かどうかについて検討した。

第一章では、モキシフロキサシンの日本人、中国人、韓国人及び白人に対し厳密に統一したプロトコルを用いた PK 試験からの血漿中及び尿中濃度データを用いて、PK の民族差、及びその評価法について検討した。未変化体のみならず、代謝物の血漿及び尿中薬物動態の民族差を母集団 PK 解析により詳細に網羅的に調査した研究はこれまでに例がなく、未変化体及び代謝物を同時にモデルに当てはめ解析を行った。その結果、モキシフロキサシンの初回通過効果による代謝物の生成、及び循環血中のモキシフロキサシンからの代謝物の生成を組み込んだ尿中排泄を加味した一次吸収を伴う経口コンパートメントモデルを新たな母集団 PK モデルとした。東アジア民族間における PK の民族差を検討した結果、韓国人では日本人及び中国人と比較して、モキシフロキサシンの腎クリアランス、代謝クリアランス及び分布容積、並びに代謝物の腎外クリアランス及び初回通過効果により生成する割合が小さいことが明らかとなった。民族を除く共変量として、モキシフロキサシンについては腎クリアランスに対する推算糸球体ろ過量、及び分布容積に対する除脂肪体重の影響が明らかとなった。また、代謝物については腎クリアランスに対する体表面積、及び代謝物のバイオアベイラビリティにおける *UGT1A1* の遺伝子多型の影響が明らかとなった。一方、東アジア民族間で曝露量に大きな差はなく、同一の用法・用量が使用可能であることが明らかとなった。

第二章では、リバーロキサバンの PK 及び PD の民族差の検討として、日本人非弁膜症性心房細動 (NVA) 患者の母集団 PK 及び PD モデルを新たに構築し、日本人及び非日本人仮想 NVA 患者を対象としたモデルによるシミュレーションに基づく曝露量を検討した。その結果、非日本人患者に 20 mg 経口投与後の曝露量と比較した際、日本人患者に 20 mg 経口投与後の曝露量は高かったが、15 mg 経口投与後では同程度であった。一方、PK と各 PD パラメータの関係には民族差は認められなかった。これらの結果から明らかとなった曝露量に関する民族差、及び日本においてはプロトロンビン時間国際標準比の目標値が低く設定されていることに基づき、日本人に対しては国外とは異なり、腎機能正常又は軽度腎機能障害患者には 15 mg 1 日 1 回経口投与、中等度腎機能障害患者には 10 mg 1 日 1 回経口投与を用法・用量として選択した。次に、有効性及び安全性を検証する試験における成績に基づき母集団 PK 及び PD モデルを再度構築し、用量設定の妥当性を検討した。その結果、日本人に対する用量設定は、PK 及び PD の観点から妥当であることが明らかとなった。

第三章では、アルファ線放出放射性医薬品に関する日本人と非日本人間の民族差の検討についてはこれまでに報告されていなかったことから、新たに評価した骨転移を伴う去勢抵抗性前立腺がんを有する日本人患者及び既報告の非日本人患者の結果を用いて、塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) の PK 及び吸収線量の民族差を検

討した。その結果、累積糞中排泄率に民族差が認められたが、日本人患者と非日本人患者間での腸管通過速度と腸管排泄頻度の大きなばらつきによるものと考えられ、投与 24 時間後の消化管での放射能に基づくと最終的な糞中排泄量は同程度であると考えられた。したがって、日本人及び非日本人間で同一の用法・用量が使用可能であることが明らかとなった。

第四章では、抗がん剤のコパンリシブ塩酸塩水和物について、PK の民族差を検討した。新たに評価した進行性及び難治性固形がんを有する日本人患者及び既報告の非日本人患者を対象とした。日本人患者及び非日本人患者におけるコパンリシブ反復静脈内投与後の曝露量に明らかな差は認められなかった。日本人患者での結果においても、非日本人患者の結果と同様に、曝露量の用量比例性が認められ、蓄積は認められなかった。また、消失半減期についても両民族間で同程度であった。したがって、日本人と非日本人間で同一の用法・用量が使用可能であることが明らかとなった。

本研究における民族差の定量的評価結果は、民族間でのデータの相互利用の基盤となると考えられる。また、本研究で新たに構築したモデリング手法、並びに評価法は新規薬剤についても適用可能であり、今後の薬剤の民族における応答特性を明らかにする研究に寄与するものと考えられる。

よって本論文は、博士（薬学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成30年9月20日