

博士学位論文

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

平成 30 年度前期 (2018 年)

金子 雅豊

目次

第 I 章	序論.....	1
第 II 章	モキシフロキサシン塩酸塩の薬物動態における民族差の検討.....	5
第 1 節	序論	5
第 2 節	方法	7
第 3 節	結果	11
第 4 節	考察	22
第 5 節	小括	26
第 III 章	リバーロキサバンの薬物動態及び薬力学における民族差の検討.....	28
第 1 節	序論	28
第 2 節	方法	29
第 3 節	結果 用量設定に用いた日本人母集団薬物動態及び薬物動態－薬力学モデル 並びに民族差の検討.....	32
第 4 節	考察 用量設定に用いた日本人母集団薬物動態及び薬物動態－薬力学モデル 並びに民族差の検討.....	44
第 5 節	結果 日本人を対象とした用量設定の妥当性の検討	45
第 6 節	考察 日本人を対象とした用量設定の妥当性の検討	57
第 7 節	小括	60
第 IV 章	塩化ラジウム (^{223}Ra) の薬物動態及び吸収線量における民族差の検討.....	61
第 1 節	序論	61
第 2 節	方法	62
第 3 節	結果	63
第 4 節	考察	70
第 5 節	小括	70
第 V 章	コパンリシブ塩酸塩水和物の薬物動態における民族差の検討.....	71
第 1 節	序論	71
第 2 節	方法	72
第 3 節	結果	72
第 4 節	考察	76
第 5 節	小括	76
第 VI 章	総括.....	77

略語一覧

η	個体間変動
σ^2	個体内変動の分散
ω^2	個体間変動の分散
A	薬物量
ACE	アンジオテンシン変換酵素
ALBU	アルブミン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	濃度-時間曲線下面積
AUC(0-8)	投与後 0 時間から 8 時間までの AUC
AUC(0-24)	投与後 0 時間から 24 時間までの AUC
AUC(0-25)	投与後 0 時間から 25 時間までの AUC
AUC(0-24) _{,ss}	定常状態時の投与後 0 時間から 24 時間までの AUC
AUC _{bile}	胆汁中の AUC
BASE	ベースライン値
BMI	体格指数 (body mass index)
BSA	体表面積
BUN	尿素窒素
c	中心コンパートメント
ca	白人
ch	中国人
CI	信頼区間
CL	全身クリアランス
CLC1	初回投与後 24 週目のクレアチニンクリアランス

CL _{CR}	クレアチニンクリアランス
CL/F	経口クリアランス
CL _{Mox to M1}	モキシフロキサシンから M1 への代謝クリアランス
CL _{Mox to M2}	モキシフロキサシンから M2 への代謝クリアランス
CL _{nr}	非腎クリアランス
CL _r	腎クリアランス
C _{max}	最高濃度
C _{max,ss}	定常状態時の C _{max}
comp.	コンパートメント
CRPC	去勢抵抗性前立腺がん
CV	変動係数
CYP	シトクロム P450
DNA	デオキシリボ核酸
DVT	深部静脈血栓症
EC ₅₀	50%効果濃度
eGFR	推定糸球体濾過量
EOD	extent of disease
E _{max}	最大効果
F	バイオアベイラビリティ
F1	リバーロキサバンのバイオアベイラビリティ
FACT	モデル中の指数項の係数
FAT	脂肪
FDA	米国食品医薬品局
F _{Mox}	モキシフロキサシンのバイオアベイラビリティ
F _{M1}	初回通過効果により生成する投与量に対する M1 の割合
F _{M2}	初回通過効果により生成する投与量に対する M2 の割合
FXa activity	活性型第 X 因子活性

GOF	goodness of fit
h	時間 (hour)
HB1	初回投与後 24 週目のヘモグロビン
HCT1	初回投与後 24 週目のヘマトクリット
IOV	時期間変動
IPRED	個別予測値
i.v.	静脈内投与
jp	日本人
k_a	吸収速度定数
ko	韓国人
lag	吸収のラグタイム
L	リットル (liter)
LBM	除脂肪体重
LET	線エネルギー付与
M1	代謝物 M1
M2	代謝物 M2
MIC	最小発育阻止濃度
MIRD	Medical Internal Radiation Dose
Mox	モキシフロキサシン
MW	分子量 (molecular weight)
n.c.	計算せず (not calculated)
n.d.	検出されず (not detected)
NIST	米国国立標準技術研究所
NSAIDs	非ステロイド性抗炎症薬
NVAF	非弁膜症性心房細動
o.d.	1 日 1 回 (once daily)
OFV	objective function value

p	血漿の末梢コンパートメント
P	P 値
P_i	各被験者の薬物動態パラメータ
P_{JP}	日本人における薬物動態パラメータの代表値
P_{pop}	母集団の薬物動態パラメータの代表値
PAPS	3'-ホスホアデノシン-5'-ホスホ硫酸
PD	薬力学
PI3K	Pan-class I ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ
PK	薬物動態
p.o.	経口投与
pop	母集団推定値
PT	プロトロンビン時間
PT-INR	プロトロンビン時間国際標準比
Q	コンパートメント間クリアランス
Q_{bile}	胆汁流量
RSE	相対標準誤差
SD	標準偏差
SGOT	血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
SGPT	血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
SLOPE	傾き
SULT2A1	硫酸転移酵素 2A1
$t_{1/2}$	消失半減期
TBIL	総ビリルビン
t_{max}	最高濃度到達時間
u	尿のコンパートメント
UGT1A1	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 1A1
V_c	中心コンパートメントの分布容積

V_p	末梢コンパートメントの分布容積
VPC	視覚的事後予測性能評価 (visual predictive check)
V_{ss}	定常状態時の分布容積

第I章 序論

薬剤の薬物動態（PK）及び有効性の民族差が近年報告されている^{1, 2, 3, 4)}。民族差の内因性要因としては年齢、体重、身長などの生理学的要因、病理的要因及び薬物代謝の遺伝子多型などの遺伝的要因が挙げられ、外因性要因としては医療習慣、疾病の定義と診断、食習慣及び治験薬の質などの環境要因が挙げられる⁵⁾。

Ramamoorthy らの報告¹⁾では、2008年から2013年にFDAに承認された新規有効成分の約1/5で薬物動態、有効性又は安全性の民族差が認められている (Table I-1)。

Table I-1: 2008～2013年にFDAに承認された新規有効成分の内、添付文書において薬物動態、有効性又は安全性の民族差が報告された薬剤¹⁾

薬物動態 ^a	有効性 ^b	安全性 ^c
Alvimopan	Azilsartan medoxomil	Ado-trastuzumab emtansine
Azilsartan medoxomil	Belimumab	Afatinib
Bedaquiline	Crofelemer	Alvimopan
Bendamustine hydrochloride		Eltrombopag
Crizotinib		Mirabegron
Dronedarone hydrochloride		Pertuzumab
Eltrombopag		Simeprevir
Everolimus		
Fluticasone furoate & vilanterol		
Lurasidone hydrochloride		
Mirabegron		
Pitavastatin calcium		
Rivaroxaban		
Roflumilast		
Simeprevir		
Ticagrelor		
Ulipristal acetate		
Vandetanib		
Vigabatrin		

a: C_{max} 又は AUC に 20%以上の民族差が認められたもの

b: 有効性に民族差が認められたもの

c: ある有害事象の頻度に民族差が認められたもの

薬物動態は有効性及び安全性に関連し、薬力学 (PD) は有効性の指標となり得るため、薬物動態及び薬力学は用法・用量の設定において中心的役割を果たしている。薬物動態及び薬力学における民族差を詳細に検討することで、必要に応じて民族ごとに用量設定や処方の変更を実施し、薬剤の適正使用に繋げることが可能となる。また、民族差が臨床上問題のない範囲であることを示すことで、民族に関わらず同一の用法・用量での薬剤の使用が可能となる。民族ごとの薬剤の応答特性の情報が不十分な場合には、薬剤の適正使用ができず、特定の民族が不利益を被る可能性がある。薬物動態の民族差により民族間で臨床推奨用量が異なる一例としてロスバスタチンが挙げられる¹⁾。アジア人ではロスバスタチン経口投与後の曝露量が高いため、アジア人における臨床推奨用量は白人と比べ低用量である。なお、薬物動態に臨床的に意味のある差は認められないヒスパニック系や黒人などの他の民族では白人と同様の臨床推奨用量が用いられている。また、有効性の民族差により特定の民族に対して代替療法が推奨されている一例として、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬、 β 遮断薬及びアンジオテンシン受容体拮抗薬が挙げられる¹⁾。黒人における高血圧はレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系が主要因ではないことが多く、黒人ではこれらの薬剤の降圧効果は弱い傾向がある。

本研究では、複数の薬剤において日本人データを新規に評価し、薬物動態及び薬力学解析法により新たに民族差を明らかにすることで、民族ごとでの薬剤の適正使用に繋げることを目的とした。また、民族差の評価手法として、薬剤の特性を考慮した母集団薬物動態及び薬力学モデルを新たに構築した。

第II章では、モキシフロキサシン塩酸塩を評価薬剤とし、モキシフロキサシン及び代謝物 (M1 及び M2) の薬物動態特性に基づく母集団薬物動態モデルを新たに構築し、東アジア人間の薬物動態の民族差を評価した。また、用量設定において民族差を考慮すべきかどうかを検討した。

第III章では、リバーロキサバンを評価薬剤とし、新たに構築した日本人の非弁膜症性心房細動 (NVAf) 患者の母集団薬物動態モデル及び既報告の非日本人の深部静脈血栓症 (DVT) 患者の母集団薬物動態モデルを用いて、仮想 NVAf 患者の曝露量をシミュレーションにより推定し、日本人 NVAf 患者と非日本人 NVAf 患者での曝露量の民族差を評価した。また、用量設定において民族差を考慮すべきかどうかを検討した。さらに有効性及び安全性を検証する試験において、シミュレーションを用いた用量設定の妥当性の検証を実施した。

第IV章では、塩化ラジウム (^{223}Ra) を評価薬剤とし、日本人及び非日本人骨転移を伴う去勢抵抗性前立腺がん (CRPC) 患者間の血中、尿中、糞中放射能濃度及び体内分布に基づく薬物動態、並びに吸収線量の民族差を評価した。また、用量設定において民族差を考慮すべきかどうかを検討した。

第V章では、コパンリシブ塩酸塩水和物を評価薬剤とし、日本人及び非日本人の進行性及び難治性固形がん患者間の曝露量の民族差を評価した。また、用量設定において民族差を考慮すべきかどうかを検討した。

なお、本論文の内容は以下の報告に基づいている。

- 1) Kaneko M, Aoyama T, Ishida Y, Miyamoto A, Saito Y, Tohkin M, Kawai S, Matsumoto Y. (2018) Lack of ethnic differences of moxifloxacin and metabolite pharmacokinetics in East Asian men. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 45:199-214.
- 2) Kaneko M, Tanigawa T, Hashizume K, Kajikawa M, Tajiri M, Mueck W. (2013) Confirmation of model-based dose selection for a Japanese phase III study of rivaroxaban in non-valvular atrial fibrillation patients. *Drug Metab Pharmacokinet* 28:321-331.
- 3) Tanigawa T, Kaneko M, Hashizume K, Kajikawa M, Ueda H, Tajiri M, Paolini JF, Mueck W. (2013) Model-based dose selection for phase III rivaroxaban study in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. *Drug Metab Pharmacokinet* 28:59-70.
- 4) Yoshida K, Kaneta T, Takano S, Sugiura M, Kawano T, Hino A, Yamamoto T, Shizukuishi K, Kaneko M, Zurth C, Inoue T. (2016) Pharmacokinetics of single dose radium-223 dichloride (BAY 88-8223) in Japanese patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Ann Nucl Med* 30:453-460.
- 5) Doi T, Fuse N, Yoshino T, Kojima T, Bando H, Miyamoto H, Kaneko M, Osada M, Ohtsu A. (2017) A Phase I study of intravenous PI3K inhibitor copanlisib in Japanese patients with advanced or refractory solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 79:89-98.

第II章 モキシフロキサシン塩酸塩の薬物動態における民族差の検討

第1節 序論

モキシフロキサシンは、嫌気性菌及び細胞内寄生菌を含むグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して高い活性を有するフルオロキノロン系抗菌剤である⁶⁾。作用機序としては、細菌の DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼⅣに対して阻害活性を示し、殺菌的に作用する。モキシフロキサシンの薬物動態特性は十分に報告されている^{7, 8, 9, 10, 11, 12)}。経口投与後、モキシフロキサシンは速やかにほぼ完全に吸収される。モキシフロキサシン 400 mg 経口投与後の絶対的バイオアベイラビリティは 82~91%であり、アルミニウム、マグネシウム及び鉄によるキレート化によってバイオアベイラビリティは低下する^{6, 7, 8, 11)}。モキシフロキサシンの最高血漿中濃度 (C_{max}) は、ヨーグルトなどの乳製品の摂取によって低下することが知られている。血漿中モキシフロキサシンの約 60%が遊離型として存在する。モキシフロキサシンは主としてウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 1A1 (*UGT1A1*) 及び硫酸転移酵素 2A1 (*SULT2A1*) により、それぞれグルクロン酸抱合体 (M1) 及び硫酸抱合体 (M2) に代謝され、チトクローム P450 (CYP) 酵素によっては代謝されない。モキシフロキサシン、M1 及び M2 は腎又は胆管/糞便経路を経由して排泄される。投与されたモキシフロキサシンの約 20%が未変化体として尿中に排泄される。消失半減期 ($t_{1/2}$) は約 12 h である。高齢者や腎・肝障害のある患者に対して用量調節は必要ない。モキシフロキサシンの薬物動態の用量比例性が認められている。モキシフロキサシン、M1 及び M2 のマスバランスの回収率は、静脈内投与時及び経口投与時に関わらず、ほぼ完全 (96-98%) であった¹¹⁾ (Fig. II-1)。モキシフロキサシン 400 mg 単独 1 時間静脈内持続投与時の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) と比較した際、モキシフロキサシン 400 mg 1 時間静脈内持続投与時に 5 g の活性炭をモキシフロキサシン投与直前及び投与終了時、並びに 10 g の活性炭を投与開始 2、4 及び 8 時間後に経口投与したときの AUC は約 20%減少し、 C_{max} は約 15%減少したことから、腸肝循環が示唆された¹³⁾。

Moxifloxacin (MW: 401.39 g/mol)

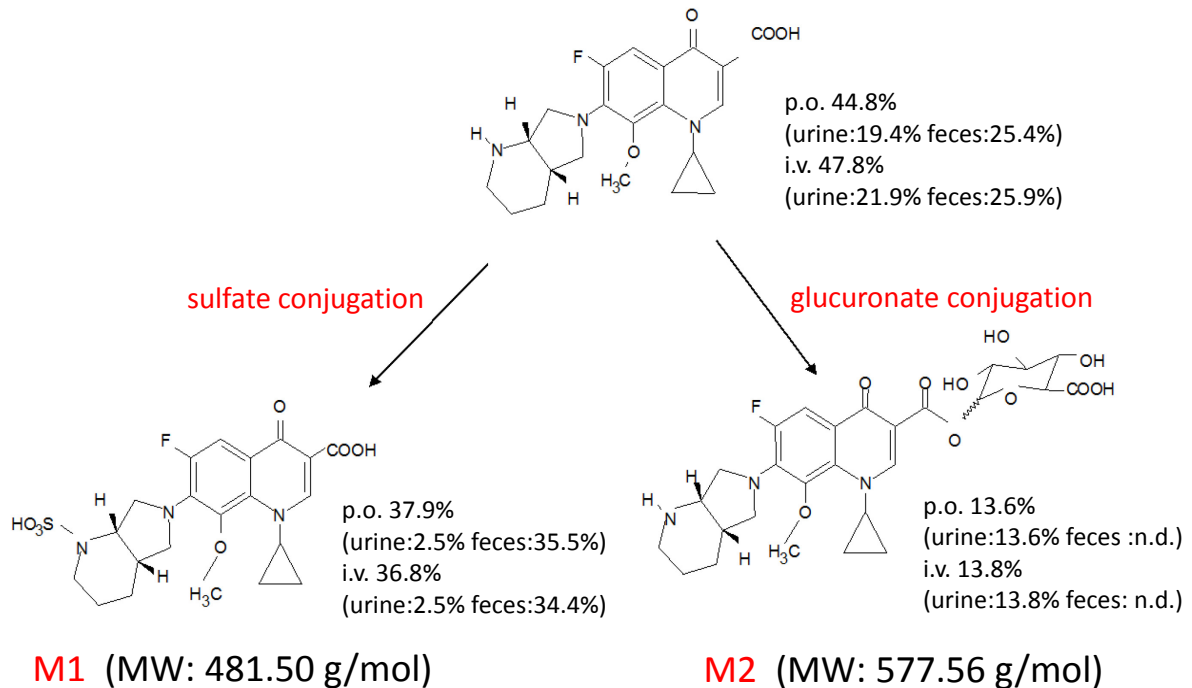


Fig. II-1: モキシフロキサシン、M1 及び M2 の構造式並びにヒトにおけるモキシフロキサシンの代謝経路

2007 年及び 2008 年の日中韓大臣声明に基づき、モキシフロキサシン塩酸塩を含む薬剤の薬物動態の民族差に関する調査が実施された。Hasunuma ら¹⁴⁾はノンコンパートメント解析を用いてこれらの薬剤の薬物動態の民族差を比較した結果を報告している。日本人、中国人、韓国人及び白人の健康成人男性被験者を対象とし、カロリー摂取、栄養素、水の硬度、及び薬剤のロット番号を含む外因性要因を厳密に管理した場合、モキシフロキサシン及び M2 の曝露量に大きな差は認められなかった。しかし、M1 の薬物動態の民族差については報告されておらず、モキシフロキサシンとその代謝物 M1 及び M2 における薬物動態についての詳細な検討は行われていなかった。本研究では、母集団薬物動態解析により Hasunuma らの報告¹⁴⁾には示されていないモキシフロキサシンとその代謝物の薬物動態に影響する因子を同定し、臨床試験から得られたデータに基づいて東アジア集団(日本人、中国人及び韓国人)における薬物動態パラメータの民族差を評価した。

第2節 方法

健康成人男性を対象としたモキシフロキサシン塩酸塩の臨床試験 (UMIN000002968) によって得られたデータを対象とした。各民族の例数は日本人、中国人、韓国人及び白人でそれぞれ 20、20、19 及び 20 例、計 79 例であった。

モキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与後のモキシフロキサシン、代謝物 M1 及び M2 における血漿中及び尿中濃度データに基づき、同時当てはめによる母集団薬物動態解析を実施し、日本人、中国人及び韓国人における薬物動態の民族差を検討した。白人は既報告のモキシフロキサシンの薬物動態の結果と比較する際の対照として用いた。血漿検体はモキシフロキサシン投与前、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、12、24、36 及び 48 時間後、尿検体については投与前、投与後 0-6、6-12、12-24 及び 24-48 時間に採取した。

母集団薬物動態解析を、非線形混合効果のプログラム NONMEM 7.3 (First order conditional estimate with interaction 法)、Perl-speaks-NONMEM 及び Xpose を用いて実施した。定量限界 (モキシフロキサシン:10.19 ng/mL、M1:9.88 ng/mL、及び M2:10.51 ng/mL) 未満の濃度データは、解析時には 0 として取り扱った。モデル選択の際には NONMEM により計算した objective function value (OFV)、推定パラメータの標準誤差、診断プロット及びモデルの安定性を考慮した。

薬物動態の基本モデルとして、モキシフロキサシン、M1 及び M2 に対して、尿中排泄を加味した 1 次吸収を伴う経口 1-コンパートメント又は 2-コンパートメントモデルを検討した。モキシフロキサシンとその代謝物の薬物動態特性を考慮し、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基本モデルに組み込んだ (Fig. II-2)。また、M1 及び M2 の吸収速度定数 (k_a) 及び吸収のラグタイム (lag) は未変化体であるモキシフロキサシンと同じ値を用い、腸管循環の影響は無視した。さらに、既報告のマスバランス試験の結果を用いて、M1 及び M2 における腎クリアランスと非腎クリアランスの割合を固定した。なお、マスバランス試験で認められた糞中のモキシフロキサシンはグルクロン酸抱合体である M2 由来のものと考えた。

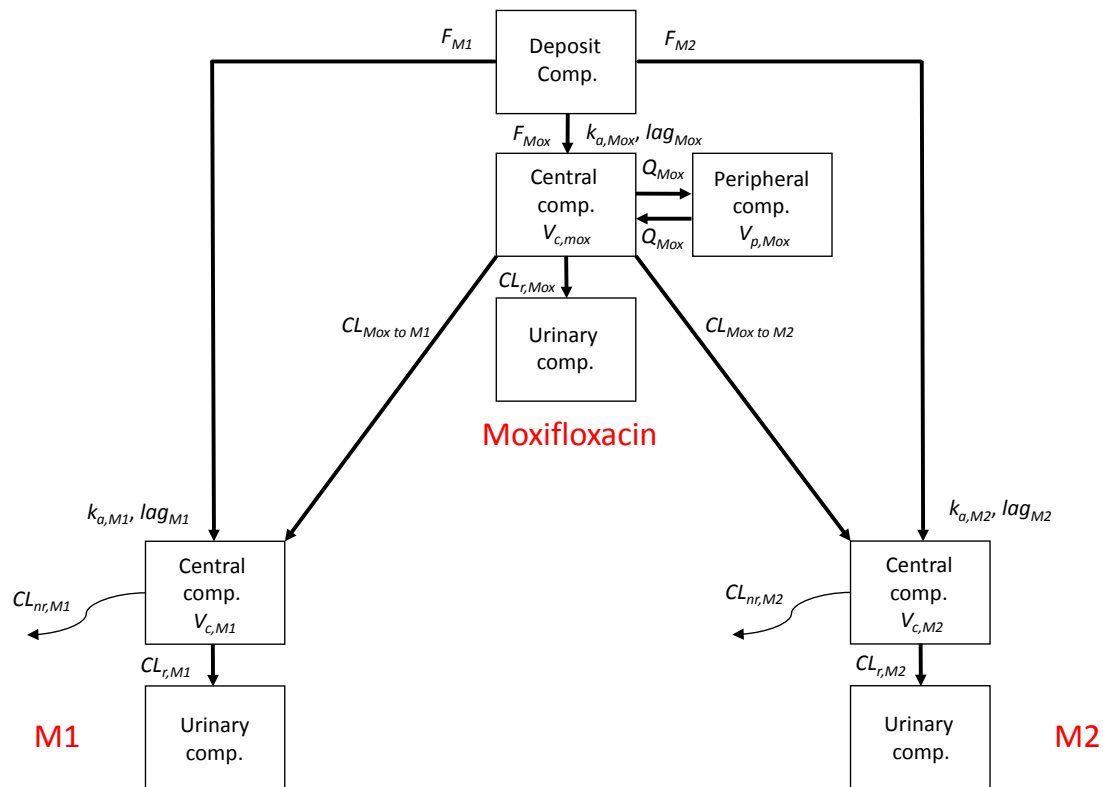


Fig. II-2: モキシフロキサシン及び代謝物の母集団薬物動態モデル

k_a : 吸収速度定数、 lag : 吸収のラグタイム、 F_{Mox} : モキシフロキサシンのバイオアベイラビリティ、 F_{M1} 及び F_{M2} : 初回通過効果により生成する投与量に対する代謝物の割合、 CL_r : 腎クリアランス、 CL_{nr} : 非腎クリアランス、 $CL_{Mox\ to\ M1}$: モキシフロキサシンから M1 への代謝クリアランス、 $CL_{Mox\ to\ M2}$: モキシフロキサシンから M2 への代謝クリアランス、 Q : コンパートメント間クリアランス、 V_c : 中心コンパートメントの分布容積、 V_p : 末梢コンパートメントの分布容積、comp.: コンパートメント

添え字については c: 中心コンパートメント、p: 末梢コンパートメント、u: 尿のコンパートメント、Mox: モキシフロキサシン、M1: 代謝物 M1、M2: 代謝物 M2 を示す

基本モデルに用いた微分方程式を以下に示す。各微分方程式の初期条件はモキシフロキサシン、M1 及び M2 の Deposit コンパートメントでは投与量、その他のコンパートメントでは 0 とした。

モキシフロキサシン、M1 及び M2 の Deposit コンパートメント

$$\frac{dA}{dt} = -k_a \times A$$

血漿中モキシフロキサシンの中心コンパートメント

$$\begin{aligned} \frac{dA_{c,Mox}}{dt} = & F_{Mox} \times k_a \times A - \frac{(CL_{r,Mox} + CL_{Mox\ to\ M1} + CL_{Mox\ to\ M2})}{V_{c,Mox}} \times A_{c,Mox} \\ & - \frac{Q_{Mox}}{V_{c,Mox}} \times A_{c,Mox} + \frac{Q_{Mox}}{V_{p,Mox}} \times A_{p,Mox} \end{aligned}$$

血漿中モキシフロキサシンの末梢コンパートメント

$$\frac{dA_{p,Mox}}{dt} = \frac{Q_{Mox}}{V_{c,Mox}} \times A_{c,Mox} - \frac{Q_{Mox}}{V_{p,Mox}} \times A_{p,Mox}$$

尿中モキシフロキサシンのコンパートメント

$$\frac{dA_{u,Mox}}{dt} = \frac{CL_{r,Mox}}{V_{c,Mox}} \times A_{c,Mox}$$

血漿中 M1 の中心コンパートメント

$$\begin{aligned} \frac{dA_{c,M1}}{dt} = & F_{M1} \times k_a \times A - \frac{(CL_{r,M1} + CL_{nr,M1})}{V_{c,M1}} \times A_{c,M1} + \frac{CL_{Mox\ to\ M1}}{V_{c,M1}} \times A_{c,Mox} \\ & - \frac{Q_{M1}}{V_{c,M1}} \times A_{c,M1} \end{aligned}$$

尿中 M1 のコンパートメント

$$\frac{dA_{u,M1}}{dt} = \frac{CL_{r,M1}}{V_{c,M1}} \times A_{c,M1}$$

血漿中 M2 の中心コンパートメント

$$\begin{aligned} \frac{dA_{c,M2}}{dt} = & F_{M2} \times k_a \times A - \frac{(CL_{r,M2} + CL_{nr,M2})}{V_{c,M2}} \times A_{c,M2} + \frac{CL_{Mox\ to\ M2}}{V_{c,M2}} \times A_{c,Mox} \\ & - \frac{Q_{M2}}{V_{c,M2}} \times A_{c,M2} \end{aligned}$$

尿中 M2 の中心コンパートメント

$$\frac{dA_{u,M2}}{dt} = \frac{CL_{r,M2}}{V_{c,M2}} \times A_{c,M2}$$

A : 薬物量

変数増減法を用いて、以下の手順で共変量探索を実施した。

1. モキシフロキサシンのモデルのみでモキシフロキサシンに関する共変量探索を実施 (モデル A)。
2. モデル A に基づき、M1 部分のモデルを加え、M1 に関する共変量探索を実施 (モデル B)。
3. モデル A に基づき、M2 部分のモデルを加え、M2 に関する共変量探索を実施 (モデル C)。
4. モデル B と C を統合したモデルにおけるモキシフロキサシン、M1 及び M2 の共変量候補に対し変数減少法を実施。
5. 4 の結果、得られたモデルを最終モデルとした。

Forward step の際のクライテリアは $P=0.01$ 、backward elimination step の際のクライテリアは $P=0.001$ を用いた。

被験者背景、臨床検査値及び遺伝子情報で表すことのできない差を民族の影響と定義した。年齢、体格[体重、BMI、除脂肪体重 (LBM)、体表面積 (BSA)]、腎機能 (eGFR)、肝機能 (総ビリルビン)、*UGT1A1* の遺伝子多型、民族の順に共変量探索を実施した。

共変量が連続変数の場合は以下の式を用いた。ここで P_i は各被験者の薬物動態パラメータ、 P_{pop} は母集団の薬物動態パラメータの代表値、 θ は共変量の影響の度合いである。

$$P_i = P_{pop} \times (\text{covariate}/\text{median covariate})^\theta$$

共変量が離散変数の場合は以下の式を用いた。ここで n は 0 又は 1 をとるダミー変数である。

$$P_i = P_{pop} \times (1 + n \times \theta)$$

遺伝子多型については以下の式を用いた。ここで $P_{pop,*1/*1}$ は *UGT1A1*1/*1* を有する被験者集団の薬物動態パラメータの代表値、 n_{*x} は遺伝子型 *UGT1A1*6* 又は *UGT1A1*28* のアレル数、 θ_{*x} は *UGT1A1*1/*1* を有する被験者集団と比較した際の対応する遺伝子型 *UGT1A1*6* 又は *UGT1A1*28* の影響の度合いである。添え字の *6 は *UGT1A1*6*、*28 は *UGT1A1*28* を示す。

$$P_i = P_{pop,*1/*1} \times (1 + n_{*6} \times \theta_{*6} + n_{*28} \times \theta_{*28})$$

民族については以下の式を用いた。 P_{jp} は日本人における薬物動態パラメータの代表値、 n_x は 0 又は 1 をとるダミー変数、 θ_x は日本人と比較した際の対応する民族の影響の度合いである。添え字の jp は日本人、 ch は中国人、 ko は韓国人、 ca は白人を示す。

$$P_{pop} = P_{jp} \times (1 + n_{ch} \times \theta_{ch} + n_{ko} \times \theta_{ko} + n_{ca} \times \theta_{ca})$$

薬物動態パラメータの個体間変動については対数正規分布に従うと仮定した。残差変動については、付加誤差モデル、比例誤差モデル及び比例-付加混合誤差

モデルを検討した。個体間変動の共分散については考慮しなかった。

得られた最終モデルに対し、1000 回リサンプリングによるブートストラップ法^{15, 16)}を実施し薬物動態パラメータの頑健性を検討した。さらに VPC¹⁷⁾ (1000 回シミュレーション) により最終モデルの予測性能を検討した。

なお、本解析に用いた臨床試験の実施は、臨床研究に関する倫理審査委員会の審議を経て承認を受けている（日本大学倫理審査委員会 平成 23 年 9 月 12 日承認 11-03、及び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 171-5）。

第3節 結果

79 例の被験者背景を Table II-1 に示す。得られたモキシフロキサシン、M1 及び M2 の血漿中濃度データ数はそれぞれ 869 点、尿中濃度データ数はそれぞれ 316 点であった。モキシフロキサシン、M1 及び M2 の人種ごとの血漿中濃度推移及び尿中排泄率の推移をそれぞれ Fig. II-3 及び Fig. II-4 に示す。

このうち 105 点の M1 の血漿中濃度データは定量限界未満であったため、解析時では 0 とした。解析時にはモキシフロキサシンと代謝物のモデルの同時当てはめのため、M1 及び M2 の濃度データをモキシフロキサシンとの分子量比 (M1:1.200 及び M2:1.439) で調整した。

Table II-1: 解析に用いた被験者背景

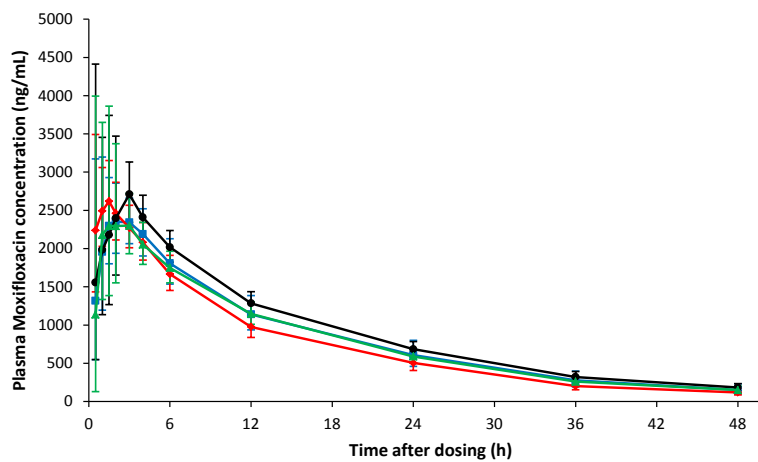
Characteristics	Ethnicity			
	Japanese	Chinese	Korean	Caucasian
Number of subjects	20	20	19	20
Age (years)	22 (20–34)	30 (22–34)	26 (20–33)	28 (21–35)
Body weight (kg)	63.8 (54.6–76.2)	69.5 (60.0–80.0)	73.6 (60.6–91.5)	73.5 (54.2–100.0)
Height (cm)	171.6 (163.8–180.7)	167.0 (158.0–178.0)	177.3 (162.9–188.6)	179.6 (161.4–190.0)
BSA ¹⁸⁾ (m ²)	1.73 (1.60–1.96)	1.78 (1.61–1.98)	1.92 (1.67–2.14)	1.93 (1.62–2.25)
BMI (kg/m ²)	21.2 (18.8–25.5)	24.6 (22.3–26.9)	23.4 (19.1–27.4)	23.9 (18.8–29.9)
LBM ¹⁹⁾ (kg)	52.0 (46.1–61.1)	54.0 (47.5–62.1)	59.4 (49.7–68.6)	59.6 (46.6–73.1)
FAT (kg)	10.7 (7.8–17.1)	15.1 (11.3–18.3)	14.6 (9.1–22.9)	15.2 (7.6–28.2)
eGFR ^{20,21,22,23)} (mL/min/1.73 m ²)	95.3 (70.9–119.4)	133.6 (106.1–151.2)	112.4 (92.3–126.8)	99.2 (79.3–126.7)
TBIL (mg/dL)	1.1 (0.6–1.5)	0.9 (0.5–2.1)	1.3 (0.7–1.6)	0.7 (0.4–3.0)
UGT genotype ¹				
*1/*1	10/20 (50%)	6/20 (30%)	9/19 (47%)	10/20 (50%)
*1/*6	7/20 (35%)	8/20 (40%)	6/19 (32%)	1/20 (5%)
*1/*28	3/20 (15%)	3/20 (15%)	3/19 (16%)	8/20 (40%)
*6/*6	0/20 (0%)	1/20 (5%)	0/19 (0%)	0/20 (0%)
*6/*28	0/20 (0%)	1/20 (5%)	1/19 (5%)	0/20 (0%)
*28/*28	0/20 (0%)	1/20 (5%)	0/19 (0%)	1/20 (5%)

Data are expressed as medians (minimum–maximum)

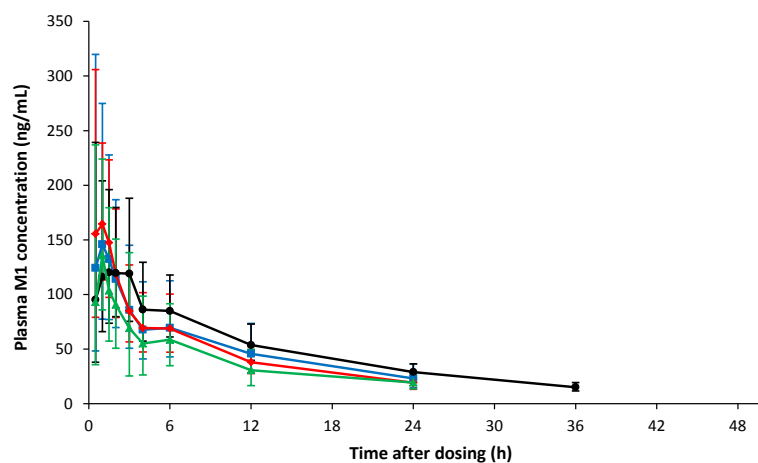
1: Allele frequency (% of total) is shown

BSA: body surface area, BMI: body mass index, LBM: lean body mass, FAT: body fat, eGFR: estimated glomerular filtration rate, TBIL: total bilirubin, UGT: UDP-glucuronosyltransferase

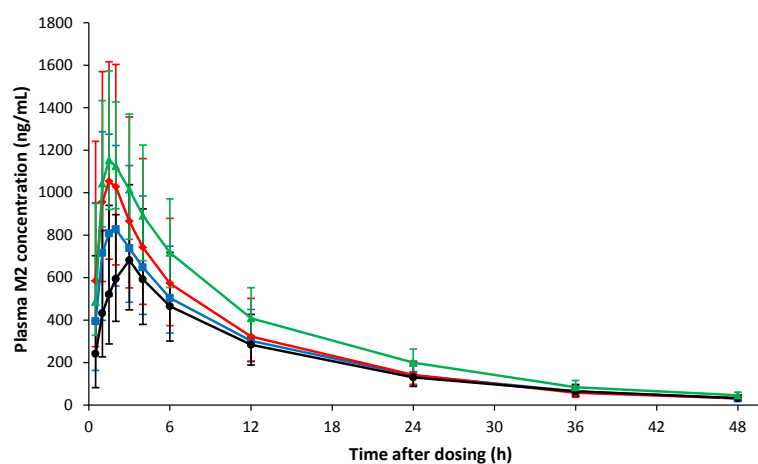
モキシフロキサシン



M1



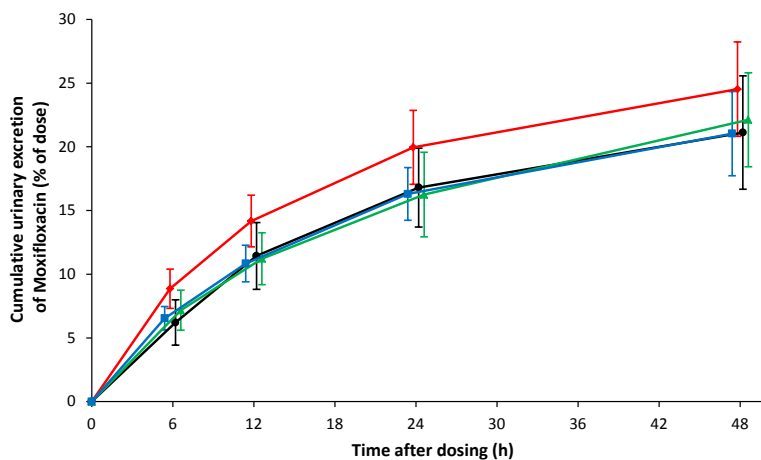
M2



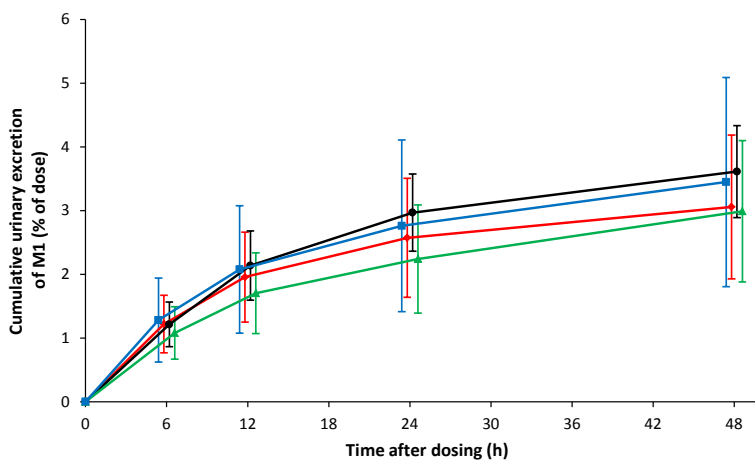
[■ : 日本人 (N=20)、◆ : 中国人 (N=20)、● : 韓国人 (N=19)、▲ : 白人 (N=20)]

Fig. II-3: モキシフロキサシン 400 mg 経口投与後のモキシフロキサシン、M1 及び M2 の人種ごとの血漿中濃度推移

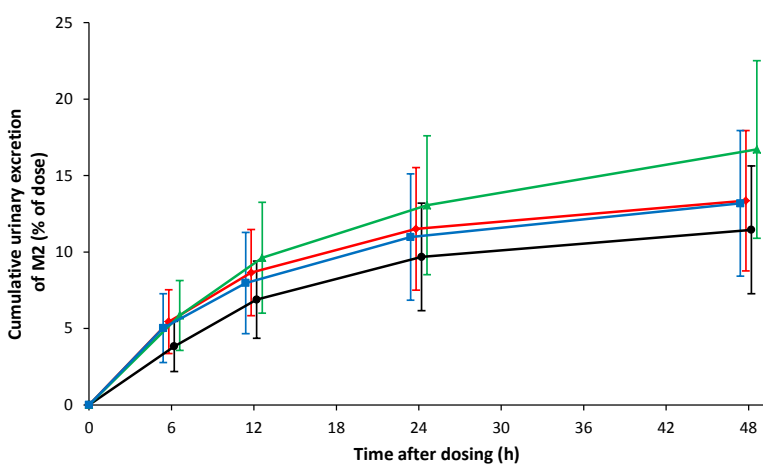
モキシフロキサシン



M1



M2



[■ : 日本人 (N=20)、◆ : 中国人 (N=20)、● : 韓国人 (N=19)、▲ : 白人 (N=20)]

Fig. II-4: モキシフロキサシン 400 mg 経口投与後のモキシフロキサシン、M1 及び M2 の人種ごとの尿中排泄率の推移

基本モデルでは、モキシフロキサシン、M1 及び M2 の k_a 及び lag 、モキシフロキサシンから M1 又は M2 への代謝クリアランス (それぞれ $CL_{Mox\ to\ M1}$ 及び $CL_{Mox\ to\ M2}$)、モキシフロキサシンの腎クリアランス (CL_r) 及び中心コンパートメントの分布容積 (V_c)、M1 及び M2 の CL_r 、非腎クリアランス (CL_{nr})、及び初回通過効果により生成する投与量に対する M1 及び M2 の割合 (それぞれ F_{M1} 及び F_{M2}) に個体間変動が認められた。残差変動については比例誤差モデルが選択された。

共変量解析の結果、モキシフロキサシンについては、 CL_r に対する eGFR と韓国人、 V_c に対する LBM と韓国人の影響が認められた。また、 $CL_{Mox\ to\ M2}$ について、韓国人の影響が認められた。M1 については CL_r に対する白人の影響が、M2 については CL_r に対する BSA、 CL_{nr} に対する白人及び韓国人、並びに F_{M2} に *UGT1A1* の遺伝子多型及び韓国人の影響が認められた。

モキシフロキサシンの CL_r に対する eGFR と韓国人の影響

$$CL_{r,pop}(L/h) = 2.49 \times \left(\frac{GFR}{116.84} \right)^{0.631} \times [1 - 0.212 (if Korean)]$$

モキシフロキサシンの V_c に対する LBM と韓国人の影響

$$V_{c,pop}(L) = 136 \times F_{Mox} \times \left(\frac{LBM}{56.26} \right)^{0.779} \times [1 - 0.179 (if Korean)]$$

$CL_{Mox\ to\ M2}$ に対する韓国人の影響

$$CL_{Mox\ to\ M2,pop}(L/h) = 7.37 \times F_{Mox} \times [1 - 0.604] \times [1 - 0.510 (if Korean)]$$

M1 の CL_r に対する白人の影響

$$CL_{r,M1,pop}(L/h) = 9.01 \times (1 + 0.233 (if Caucasian))$$

M2 の CL_r に対する BSA の影響

$$CL_{r,M2,pop}(L/h) = 6.56 \times \left(\frac{BSA}{1.84} \right)^{0.923}$$

M2 の CL_{nr} に対する韓国人及び白人の影響

$$CL_{nr,M2,pop}(L/h)$$

$$= CL_{r,M2,pop} \times 25.4 / 13.6 \times [1 - 0.533 (if Korean or Caucasian)]$$

F_{M2} に対する *UGT1A1* の遺伝子多型及び韓国人の影響

$$F_{M2,pop} = 0.116 \times (1 - n_{*6} \times 0.357) \times [1 - 0.334 (if Korean)]$$

得られた最終モデルにおける薬物動態パラメータ及びブートストラップの結果を Table II-2~4 に示す。また、Table II-1 に示した各人種での代表的な体格及び腎機能を有する被験者における薬物動態パラメータを Table II-5 に示す。

最終モデルを goodness of fit (GOF) プロットの視覚的評価、VPC 及びブートストラップにより評価した。GOF プロットにおいて母集団の推定値及び個別の推定値に大きなバイアスは認められなかった。VPC において観察値の 2.5% タイル値、中央値及び 97.5% タイル値は概ね 95% 信頼区間の範囲内であり、明らかなバイアスは認められなかった。ブートストラップの結果を最終薬物動態モデルのパラメータと比較した際、推定値に大きな差は認められなかった。また、各パラメータの 95% 信頼区間は 0 を含んでいなかった。したがって、最終モデルの薬物動態パラメータの頑健性が示された (Table II-2~4)。

Table II-2: 最終モデルにおけるモキシフロキサシンの薬物動態パラメータ及びブートストラップ信頼区間

Parameter	Abbreviations	Original dataset		Bootstrap result	
		Estimate	(% RSE)	Median	(95% CI)
First-order absorption rate constant of moxifloxacin (1/h)	$k_{a,Max}$	3.05	(4.85)	3.05	(2.39–4.41)
Lag time of absorption of moxifloxacin (h)	lag_{Max}	0.122	(7.77)	0.118	(0.0583–0.217)
Bioavailability of moxifloxacin	F_{Max}	0.839	-	-	-
Renal clearance of moxifloxacin (L/h)	$CL_{r,Max}$	2.49	(2.13)	2.49	(2.39–2.58)
Non-renal Clearance / F_{Max} of moxifloxacin (L/h)	$CL_{nr,Max}/F_{Max}$	7.37	(2.51)	7.36	(7.02–7.72)
CL_{nr} ratio = metabolic clearance of moxifloxacin to M1 / $CL_{nr,Max}$		0.604	(9.07)	0.607	(0.569–0.643)
Inter-compartment clearance of moxifloxacin (L/h)	Q_{Max}/F_{Max}	5.70	(6.07)	5.74	(4.10–7.43)
Central volume of distribution of moxifloxacin / F_{Max} (L)	$V_{c,Max}/F_{Max}$	136	(2.06)	136	(129–143)
Peripheral volume of distribution of moxifloxacin / F_{Max} (L)	$V_{p,Max}/F_{Max}$	33.2	(4.79)	33.2	(28.1–37.9)
eGFR on $CL_{r,Max}$		0.631	(16.3)	0.618	(0.434–0.843)
LBM on $V_{c,Max}$		0.779	(17.1)	0.782	(0.522–1.08)
Korean on $CL_{r,Max}$		-0.212	(17.4)	-0.215	(-0.295–0.145)
Korean on $CL_{Max\ to\ M2}$		-0.510	(8.76)	-0.510	(-0.602–0.418)
Korean on $V_{c,Max}$		-0.179	(15.1)	-0.181	(-0.235–0.122)
Inter-individual variability of $CL_{Max\ to\ M1}$	$\omega^2_{CL_{Max\ to\ M1}}$	0.0582	(25.8)	0.0572	(0.0335–0.0967)
Inter-individual variability of $CL_{Max\ to\ M2}$	$\omega^2_{CL_{Max\ to\ M2}}$	0.100	(19.3)	0.0986	(0.0626–0.138)
Inter-individual variability of $V_{c,Max}$	$\omega^2_{V_{c,Max}}$	0.0103	(23.0)	0.00989	(0.00543–0.0146)
Inter-individual variability of $k_{a,Max}$	$\omega^2_{k_{a,Max}}$	0.991	(17.6)	0.982	(0.670–1.50)
Inter-individual variability of lag_{Max}	$\omega^2_{lag_{Max}}$	0.902	(18.2)	0.917	(0.303–2.17)
Residual variability for moxifloxacin in plasma	$\sigma^2_{plasma,Max}$	0.125	(8.96)	0.124	(0.104–0.149)
Residual variability for moxifloxacin in urine	$\sigma^2_{urine,Max}$	0.258	(7.02)	0.257	(0.223–0.288)

F_{Max} was calculated by $1 - F_{M1} - F_{M2}$

RSE: relative standard error

$CL_{Max\ to\ M1}$: metabolic clearance of moxifloxacin to M1

$CL_{Max\ to\ M2}$: metabolic clearance of moxifloxacin to M2

Table II-3: 最終モデルにおける M1 の薬物動態パラメータ及びブートストラップの信頼区間

Parameter	Abbreviations	Original dataset		Bootstrap result	
		Estimate	(% RSE)	Median	(95% CI)
First-order absorption rate constant of M1 (1/h)	$k_{a,M1}$	^a	-	-	-
Lag time of absorption of M1 (h)	lag_{M1}	^a	-	-	-
Formation via the first-pass effect of M1	F_{M1}	0.0447	(9.57)	0.0447	(0.0409–0.0493)
Renal clearance of M1 (L/h)	$CL_{r,M1}$	9.01	(2.72)	9.01	(8.55–9.51)
Non-renal clearance of M1 (L/h)	$CL_{nr,M1}$	128 ^b	-	-	-
Central volume of distribution of M1 (L)	$V_{c,M1}$	66.7	(12.4)	66.7	(59.0–74.3)
Caucasian on $CL_{r,M1}$		0.233	(26.7)	0.231	(0.113–0.378)
Inter-individual variability of $CL_{r,M1}$	$\omega^2_{CLr,M1}$	0.0184	(34.8)	0.0172	(0.00563–0.0312)
Inter-individual variability of $CL_{nr,M1}$	$\omega^2_{CLnr,M1}$	0.149	(23.4)	0.143	(0.0959–0.210)
Inter-individual variability of $k_{a,M1}$	$\omega^2_{ka,M1}$	^a	-	-	-
Inter-individual variability of lag_{M1}	$\omega^2_{lag,M1}$	^a	-	-	-
Inter-individual variability of F_{M1}	$\omega^2_{F,M1}$	0.0798	(19.5)	0.0770	(0.0488–0.110)
Residual variability for M1 in plasma	$\sigma^2_{plasma,M1}$	0.171	(6.02)	0.170	(0.153–0.190)
Residual variability for M1 in urine	$\sigma^2_{urine,M1}$	0.261	(4.83)	0.261	(0.226–0.297)

^a These values were “fixed” to those estimated for the parent compound

^b $CL_{nr,M1}$ was calculated using the $CL_{r,M1}$ estimate and the ratio of the renal clearance to non-renal clearance for M1 (35.5/2.5) from the mass balance investigation¹¹⁾.

RSE: relative standard error

Table II-4: 最終モデルにおける M2 の薬物動態パラメータ及びブートストラップの信頼区間

Parameter	Abbreviations	Original dataset		Bootstrap result	
		Estimate	(% RSE)	Median	(95% CI)
First-order absorption rate constant of M2 (1/h)	$k_{a,M2}$	^a	-	-	-
Lag time of absorption of M2 (h)	lag_{M2}	^a	-	-	-
Formation via the first-pass effect of M2	F_{M2}	0.116	(14.8)	0.116	(0.101–0.130)
Renal clearance of M2 (L/h)	$CL_{r,M2}$	6.56	(2.53)	6.55	(6.30–6.80)
Non-renal clearance of M2 (L/h)	$CL_{nr,M2}$	12.3 ^b	-	-	-
Central volume of distribution of M2 (L)	$V_{c,M2}$	49.2	(15.7)	49.3	(43.5–55.6)
BSA on $CL_{r,M2}$		0.923	(25.5)	0.923	(0.468–1.45)
Korean or Caucasian on $CL_{nr,M2}$		-0.533	(25.5)	-0.537	(-0.669–-0.377)
<i>UGT1A1*6</i> on F_{M2}		-0.357	(8.10)	-0.358	(-0.418–-0.270)
Korean on F_{M2}		-0.334	(15.1)	-0.335	(-0.437–-0.222)
Inter-individual variability of $CL_{nr,M2}$	$\omega^2_{CLnr,M2}$	0.247	(30.0)	0.239	(0.155–0.359)
Inter-individual variability of $k_{a,M2}$	$\omega^2_{ka,M2}$	^a	-	-	-
Inter-individual variability of lag_{M2}	$\omega^2_{lag,M2}$	^a	-	-	-
Inter-individual variability of F_{M2}	$\omega^2_{F,M2}$	0.0857	(17.6)	0.0824	(0.0567–0.114)
Residual variability for M1 in plasma	$\sigma^2_{plasma,M2}$	0.140	(7.71)	0.139	(0.119–0.162)
Residual variability for M2 in urine	$\sigma^2_{urine,M2}$	0.250	(10.9)	0.250	(0.214–0.287)

^a These values were “fixed” to those estimated for the parent compound

^b $CL_{nr,M2}$ was calculated using the $CL_{r,M2}$ estimate and the ratio of the renal clearance to non-renal clearance for M2 (25.4/13.6) from the mass balance investigation¹¹⁾.

RSE: relative standard error

Table II-5: 人種ごとの代表的な体格及び腎機能並びに *UGT1A1* *1/*1 の
遺伝子多型を持つ被験者の薬物動態パラメータ

Parameter	Abbreviations	Japanese/Chinese/Korean/Caucasian		
		Moxifloxacin	M1	M2
Fraction of appearance in systemic circulation after the first-pass effect (%)	<i>F</i>	83.9/83.9/87.8/83.9	4.47/4.47/4.47/4.47	11.6/11.6/7.73/11.6
Total clearance (L/h)	<i>CL</i>	8.38/8.90/7.08/8.43	137/137/137/139	18.4/18.6/12.5/12.6
Renal clearance (L/h)	<i>CL_r</i>	2.19/2.71/1.91/2.25	9.01/9.01/9.01/11.1	6.20/6.36/6.82/6.86
Non-renal clearance (L/h)	<i>CL_{nr}</i>	6.19/6.19/5.16/6.19	128/128/128/128	12.3/12.3/5.72/5.72
Metabolic clearance of moxifloxacin to M1 (L/h)	<i>CL_{Mox to M1}</i>	3.74/3.74/3.91/3.74	-	-
Metabolic clearance of moxifloxacin to M2 (L/h)	<i>CL_{Mox to M2}</i>	2.45/2.45/1.26/2.45	-	-
Volume of distribution at steady state (L)	<i>V_{ss}</i>	135/138/131/147	66.7/66.7/66.7/66.7	49.2/49.2/49.2/49.2
Central volume of distribution (L)	<i>V_c</i>	107/111/102/119	66.7/66.7/66.7/66.7	49.2/49.2/49.2/49.2
Peripheral volume of distribution (L)	<i>V_p</i>	27.9/27.9/29.2/27.9	-	-
The ratio of oral area under the curve (AUC) compared to Japanese ^a		1.00/0.94/1.24/0.99	1.00/0.95/1.26/0.98	1.00/0.95/0.95/1.46
Oral clearance (L/h)	<i>CL/F</i>	9.98/10.6/8.06/10.0	-	-

Median BSA, LBM, and eGFR in each ethnicity listed in Table II-1 were used as typical body sizes, renal function.

$$CL = CL_r + CL_{nr}$$

$$= CL_r + CL_{Mox\ to\ M1} + CL_{Mox\ to\ M2}$$

$$V_{ss} = V_c + V_p$$

^a AUCs were calculated from dose administered, bioavailability, and CL estimates. For M1 and M2, the generations from moxifloxacin in systemic circulation were also considered.

第4節 考察

本母集団薬物動態モデルにおいて、投与されたモキシフロキサシンはすべてモキシフロキサシン、M1 又は M2 のいずれかの形で吸収されるとした。モキシフロキサシンのバイオアベイラビリティは 82~91%と報告^{6,7,8,11)}されており、投与されたモキシフロキサシンの一部は初回通過効果として肝臓で M1 及び M2 に代謝されることを勘案すると消化管での吸収はほぼ 100%と考えられる。さらに、モキシフロキサシンを経口投与後のマスバランスは静脈内投与後と同様であることから消化管での吸収はほぼ 100%である¹¹⁾と考えられる。

本母集団薬物動態モデルでは、M1 及び M2 の k_a 及び lag は未変化体であるモキシフロキサシンと同様とした。M1 及び M2 は肝臓で生成され、モキシフロキサシン投与直後の消化管内には存在しないと考えられる。したがって、モデルにおける初回通過効果の前の挙動はモキシフロキサシンの挙動と同様とすべきである。この仮定はモキシフロキサシンの吸収メカニズムから自然なものであると思われる。さらに各人種における最高濃度到達時間 (t_{max}) の平均値はモキシフロキサシン、M1 及び M2 でそれぞれ 1.2~1.7 h¹⁴⁾、0.9~1.6 h、及び 1.4~2.0 h¹⁴⁾であり、同程度であったことからこの仮説は妥当であると考えられる。なお、M1 と M2 に対し、別々の k_a 、 lag 、及びそれらの個体間変動をモデルに組み込んだ場合、モデルは不安定であるだけでなく、統計学的に有意な OFV の改善は認められなかった (Δ OFV=-0.428、自由度=8)。

モキシフロキサシン自体の胆管を通じた排泄は母集団薬物動態モデルに組み込まなかった。ヒトにおける胆汁を介したモキシフロキサシン自体の排泄についての報告²⁴⁾では、胆道閉塞及び胆管炎のない患者に対してモキシフロキサシン 400 mg 静脈内投与 30 分後のモキシフロキサシンの血漿中濃度に対するモキシフロキサシンの胆汁中濃度の比が 4.41 (胆汁:16.90 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、血漿:4.45 $\mu\text{g}/\text{mL}$) であることが示されており、モキシフロキサシンの胆汁中排泄が示唆されている。しかし、胆汁の流速はヒトでは非常に遅く²⁵⁾、胆汁を介したモキシフロキサシンの排泄量の投与量比は、 Q_{bile} (胆汁流量) \times AUC_{bile}/Dose と推定できる。 AUC_{bile} は、血漿中の AUC と胆汁中濃度/血漿中濃度の比の積から計算できるため、0.6~0.8% ($= 350 \text{ mL}/\text{day}^{25)} \times 37\sim 49 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}^{14)} \times 4.41/400 \text{ mg}$) と推定される。したがって、モキシフロキサシン自体の胆汁排泄はごくわずかであり、無視できると考えられる。なお、モキシフロキサシン自体の胆汁排泄として、M1 及び M2 への代謝クリアランスに加え、別のクリアランス経路を基本モデルに加えた場合、新たに加えたクリアランスは 0 L/h と推定された。

腸管循環の影響は母集団薬物動態モデルに組み込まなかった。モキシフロキサシン投与後の腸肝循環が以前の報告で示唆されている¹³⁾。モキシフロキサシ

ン単独での静脈内投与時と比較した際、活性炭を併用時におけるモキシフロキサシン静脈内投与時の AUC は約 20%低下したことから、循環血中のモキシフロキサシンがグルクロン酸抱合体である M2 となり消化管で加水分解を受け、もう一度モキシフロキサシンとして再吸収されるまでを腸肝循環の 1 サイクルとすると、腸肝循環の 1 サイクルあたりの再吸収されるモキシフロキサシンの投与量に対する割合は約 17%と推定された。本試験における複数の被験者（79 例中 21 例:26.6%）において、二峰性の血漿中モキシフロキサシン濃度推移が認められたが、血漿中モキシフロキサシン濃度推移の平均値及び母集団薬物動態解析時の GOF プロットでは、腸肝循環による大きなバイアスは示唆されなかった。したがって、腸肝循環をモデルに組み込まなかったことによる影響は大きくないと考えられた。また、腸肝循環をモデルに組み込まなかったことはモデルの単純化に大きく貢献した。

さらに、本母集団薬物動態モデルでは、マスバランス試験で認められた糞中のモキシフロキサシンはグルクロン酸抱合体である M2 由来のものと考え、既報告のマスバランス試験の結果から、M1 及び M2 における腎クリアランスと非腎クリアランスの割合を固定した。上述の考察から、モキシフロキサシン自体の消化管での吸収はほぼ 100%であり、モキシフロキサシン自体の糞中排泄は無視できると考えられるため、マスバランス試験で認められた 25%以上のモキシフロキサシンの糞中排泄率は、グルクロン酸抱合体である M2 から生成したと考える限り、説明は困難である¹¹⁾。M2 はグルクロン酸抱合体であり、胆汁排泄後のグルクロン酸抱合体は、一般的には十二指腸を経て、その後グルクロン酸抱合体のまま糞便中に排泄されるか、又は加水分解され未変化体に変換された後、未変化体として血液中に再吸収されるか糞便中に排泄される²⁶⁾。したがって、マスバランス試験で糞中に認められたモキシフロキサシンは、糞として排泄された M2 が腸内細菌叢によって加水分解されモキシフロキサシンに変換されたもの、又は一般的に吸収の悪い消化管下部で M2 が加水分解されモキシフロキサシンに変換されたが吸収されず排泄されたものと考えられ、いずれにせよ M2 由来であると考えられる。また、ノンコンパートメント解析¹⁴⁾に基づく M1 と M2 における見かけの $t_{1/2}$ (11~12 h) はモキシフロキサシンの $t_{1/2}$ (12~13 h) と同程度であった。この結果は M1 と M2 の生成と消失におけるフリップフロップを示唆しており、M1 と M2 の消失に関与する総クリアランスが正しく推定できない可能性が示唆された。M1 及び M2 の尿中排泄を評価したことから、それぞれの CL_r については推定可能であるものの、M1 及び M2 の CL_{nr} の推定は困難であると考えられる。したがって、M1 及び M2 の CL_{nr} を推定するために、マスバランス試験¹¹⁾における M1 及び M2 の尿中排泄率と糞中排泄率の比を M1 及び M2 における腎クリアランスと非腎クリアランスの比として用いた。実際には消化管にお

る M2 の一部はモキシフロキサシンとして全身血中に再吸収されると考えられるものの、腸肝循環を無視した場合には、M1 及び M2 は腎臓を経由して尿中に排泄されるか、又は胆管及び消化管を経由して、最終的に糞中へ排泄されると考えられる。なお、最終モデルを修正し、M1 及び M2 における腎クリアランスと非腎クリアランスの割合を固定せずに M1 及び M2 における CL_{nr} を推定した場合、M1 の CL_{nr} は 123 L/h、M2 の CL_{nr} は 9.01 L/h と推定された。M1 の CL_{nr} は最終モデルでの値である 128 L/h と同程度であったが、M2 の CL_{nr} は最終モデルでの値である 12.3 L/h よりもわずかに小さかった。変数減少法におけるクライテリア ($P=0.001$) に基づくと、最終モデルと比較して統計学的に有意な OFV の改善は認められなかった ($\Delta OFV=-11.962$ 、自由度=2)。また、モデルは収束したものの、共分散ステップは singular R matrix のため計算できなかったことから、オーバーパラメータが示唆された。

母集団薬物動態解析の結果、日本人、中国人及び白人の典型的な被験者におけるモキシフロキサシンの薬物動態パラメータは同程度であった。また、白人の薬物動態パラメータは以前の報告であるバイオアベイラビリティ (F) : 82~91%、 CL_r : 2.2~3.3 L/h、経口クリアランス (CL/F) : 10.0~15.0 L/h、定常状態における分布容積 (V_{ss}) : 1.6~3.1 L/kg (Table II-1 に示されている白人の体重 73.5 kg を適用すると、117.6~227.9 L)^{6,7,8,11)} の範囲内であった (Table II-5)。

一方、韓国人におけるモキシフロキサシンの薬物動態パラメータを他の民族と比較した際、わずかな差が認められた (Table II-5)。しかし、モキシフロキサシンの有効性は曝露量 (AUC/MIC 比⁶⁾) に関連し、韓国人の AUC は他の民族群と同程度であること (Table II-5)、及びモキシフロキサシンでは 800 mg までの単回投与及び 600 mg までの反復投与に対して安全かつ良好な忍容性が示されている¹⁰⁾ ことから、韓国人の薬物動態パラメータに認められた差は臨床的に重要ではないと考えられた。

韓国人を対象とした QT 試験においてモキシフロキサシン 400 mg 投与後の韓国人の薬物動態が報告されている²⁷⁾。QT 試験でのモキシフロキサシンの CL/F は、本解析での結果よりもわずかに高かった (本解析の結果: 8.06 L/h、以前の QT 試験での報告²⁷⁾ : 11.8 L/h) が、 $t_{1/2}$ は同程度であった (Hasunuma らの報告¹⁴⁾ : 12.7 h、以前の QT 試験での報告²⁷⁾ : 11.9 h)。この CL/F の差は、臨床試験のコントロールの程度の差から生じた F の差に起因している可能性がある。

$CL_{Mox\ to\ M1}$ 及び $CL_{Mox\ to\ M2}$ はこれまでに報告されていないが、ノンコンパートメント解析に基づく M1 及び M2 の薬物動態パラメータについては、Stass 及び Kubitza によって報告されている¹¹⁾。

本母集団薬物動態モデルを用いて、M1 及び M2 のマスバランスを推定した。日

本人、中国人及び白人の典型的な被験者において、循環血中のモキシフロキサシンの42~45%がM1として代謝され、28~29%がM2として代謝され、初回通過効果により投与されたモキシフロキサシンの4.47%がM1として代謝され、11.6%がM2として代謝されることが示唆された (Table II-5)。循環血中ではM1はM2よりも多く生成されるが、初回通過効果による生成ではM1の生成はM2よりも少なかった。M1は硫酸抱合によりモキシフロキサシンから生成される。一般的に、硫酸抱合は high affinity かつ硫酸転移酵素反応において最も一般的な補酵素である3'-ホスホアデノシン-5'-ホスホ硫酸 (PAPS) が枯渇するため low capacity として知られており²⁸⁾、初回通過時の肝臓中のモキシフロキサシン濃度は循環血中と比べてはるかに高いため、初回通過時の硫酸抱合は飽和していると考えられる。一方、M2は初回通過時ではM1と比較してより多く生成されることが示唆された。以前の報告¹¹⁾においてモキシフロキサシン静脈内投与時と比較した際、モキシフロキサシン経口投与後のM1のAUCが同程度であり、M2のAUC及び C_{max} がわずかに高かったことにより、このモデルに基づく推定は裏付けられている。また、日本人、中国人及び白人の典型的な被験者では、投与したモキシフロキサシンのうち、21.9~25.6%がモキシフロキサシンとして、2.6~2.8%がM1として、12.1~12.6%がM2として尿中に排泄され、37.1~39.2%がM1として、22.6~23.5%がM2として腎以外の経路で排泄されることが示唆された。M2が消化管又は糞中ですべてモキシフロキサシンに変換されると考えると、これらの結果はマスバランス試験の結果¹¹⁾と同様であった。

共変量解析の結果、生理学的な共変量として、モキシフロキサシンの CL_r に対するeGFR、モキシフロキサシンの V_c に対するLBM、M2の CL_r に対するBSA、及び F_{M2} に対する $UGT1A1*6$ の影響が明らかになった。腎機能の指標であるeGFRが CL_r 、並びにLBM及びBSAなどの体格が CL_r 及び V_c に影響を及ぼすことは妥当であると考えられる。 F_{M2} は $UGT1A1*1/*1$ を有する被験者と比較して、 $UGT1A1*6$ のヘテロ接合体を有する被験者では0.643倍であり、 $UGT1A1*6$ のホモ接合体の遺伝子型を有する被験者では0.286倍であることが明らかとなった。一方、 $UGT1A1*28$ は F_{M2} に対する共変量としてモデルに組み込まれなかった。この原因として、 $UGT1A1*28$ を有する被験者数が少なかったためと考えられる (Table II-1)。また、モキシフロキサシンのM2への代謝クリアランスに対する $UGT1A1*6$ 及び $UGT1A1*28$ の共変量の影響は認められなかった。これらの影響はM2のフルモデルではモデルに組み込まれていたが、backward elimination stepで、モデルから除外された。したがって、被験者数が増えれば、モデルに組み込まれる可能性がある。 $UGT1A1*1/*6$ を有する被験者ではモキシフロキサシン、M1及びM2のAUCの増加はそれぞれ2%未満、6%未満、及び10%未満であることが示唆された。 $UGT1A1*6/*6$ を有する被験者ではそれぞれ3%未満、12%未満、及び19%

未満の増加)。UGT1A1における遺伝子多型による影響は小さく、M1及びM2は微生物学的に不活性であるため、モキシフロキサシンの有効性に影響を及ぼす可能性は極めて低いと考えられる。

上記の生理学的な共変量以外にも東アジア人間の民族の影響として、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 CL_r 、 $CL_{Mox\ to\ M2}$ 及び V_c 、並びにM2の CL_{nr} 及び F_{M2} が小さいことが明らかとなった。韓国人に認められた民族差は主にモキシフロキサシン及びグルクロン酸抱合体であるM2関連のパラメータに認められたことから、モデルに組み込んでいない腸肝循環に関して民族差がある可能性が示唆された。腸肝循環は腸内細菌によるグルクロン酸抱合体の加水分解に起因するものであり²⁹⁾、腸内細菌は食習慣の影響を受ける^{30,31)}。したがって、食習慣の違い³²⁾により韓国人の腸内細菌叢が他の民族と異なり³³⁾、その結果として腸肝循環の程度に差が生じたため、母集団薬物動態モデルにおける韓国人の薬物動態パラメータが他の民族と異なった可能性が考えられる。なお、韓国人におけるモキシフロキサシン、M1及びM2の曝露量(AUC)は、韓国人による薬物動態パラメータへの影響が相殺されたため、日本人及び中国人の曝露量と大きな差はなかった(Table II-5)。さらに、M1及びM2は微生物学的に不活性であるため、韓国人で認められた薬物動態パラメータの民族差がモキシフロキサシンの有効性に影響を及ぼす可能性は極めて低いと考えられる。

したがって、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と考えられた。

第5節 小括

モキシフロキサシンとその代謝物の薬物動態特性を考慮した母集団薬物動態モデルを新たに構築した。母集団薬物動態モデルの構造は、尿中排泄を加味した一次吸収を伴う経口1-コンパートメント(M1及びM2)又は2-コンパートメント(モキシフロキサシン)モデルであった。また、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についてもモデルに組み込んだ。本モデルから得られた薬物動態パラメータはマスバランス試験を含む既報告と合致していた。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 CL_r に対するeGFR、及び V_c に対するLBMの影響が明らかとなった。また、M2については CL_r に対するBSA、及び F_{M2} に対するUGT1A1の遺伝子多型の影響が明らかとなった。

東アジア民族間における薬物動態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 CL_r 、 $CL_{Mox\ to\ M2}$ 及び V_c 、並びにM2の CL_{nr} 及び F_{M2} が小さいことが明らかとなった。

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と考えられた。

第III章 リバーロキサバンの薬物動態及び薬力学 における民族差の検討

第1節 序論

リバーロキサバン (Fig. III-1) は選択的 direct 作用型第 Xa 因子阻害剤であり、NVAF 患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制や DVT 及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制等を適応とし、経口剤として使用されている。リバーロキサバンは内因系及び外因系血液凝固カスケード中の第 Xa 因子を阻害することにより、トロンビン産生及び血栓形成を抑制する。リバーロキサバンはトロンビンを阻害せず、血小板に対する直接作用を有さない^{34, 35)}。

リバーロキサバンの薬物動態特性を以下に示す^{34, 35, 36)}。リバーロキサバンを錠剤として経口投与後の吸収は速やかであり、投与2~4時間後に C_{max} に到達する。リバーロキサバン 5 及び 20 mg を空腹時に経口投与した際の絶対的バイオアベイラビリティは 112% 及び 66% であったが、リバーロキサバン 20 mg を食後に投与した際の AUC は空腹時投与した際と比較し 39% 増加したことから、食後投与におけるバイオアベイラビリティは、ほぼ 100% である。また、日本人健康被験者を対象にリバーロキサバン 15 mg を空腹時及び食後に単回経口投与した際、食後投与時には t_{max} の遅延が認められたが、AUC 及び C_{max} に影響は認められなかった。投与したリバーロキサバンの約 2/3 が代謝され、残りの約 1/3 が未変化体のまま腎排泄される。リバーロキサバンの代謝経路は主に CYP3A4 及び CYP2J2 であり、主要な代謝物はモルホリノン環の酸化分解体及びアミド結合の加水分解体である。リバーロキサバンを静脈内投与した際の V_{ss} は約 50 L、CL は約 10 L/h であった。リバーロキサバンを経口投与した際の $t_{1/2}$ は健康若年被験者では 5~9 h、健康高齢被験者では 11~13 h であった。ヒト血漿タンパク結合率は約 92~95% であり、アルブミンと主に結合する。リバーロキサバンは輸送タンパクである P-糖タンパク及び乳癌耐性タンパクの基質であることが示されている。食後に経口投与した際には、20 mg までの薬物動態の用量比例性が示されている。軽度及び中程度の肝機能障害患者（それぞれ Child-Pugh 分類 A 及び B）を対象にリバーロキサバン 10 mg を投与した際の AUC は健康被験者と比較して、それぞれ 1.2 倍及び 2.3 倍上昇した。軽度 [クレアチニンクリアランス (CL_{CR}) : 50~79 mL/min]、中等度 (CL_{CR} : 30~49 mL/min) 及び重度 (CL_{CR} : 15~29 mL/min) の腎機能障害患者にリバーロキサバン 10 mg を空腹時単回経口投与した際の AUC は、健康被験者と比較してそれぞれ 1.4, 1.5 及び 1.6 倍に上昇した。

薬力学パラメータの変動は血漿中リバーロキサバン濃度と相関しており、 t_{max} 付近であるリバーロキサバン経口投与 1~4 時間後に活性型第 X 因子活性 (FXa activity) の最大阻害、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) 及び HEPTTEST の最大延長が認められた。

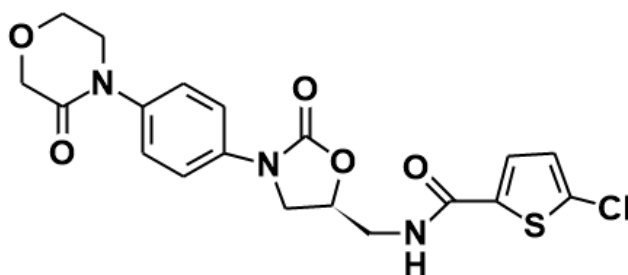


Fig. III-1: リバーロキサバンの構造式

国外では、NVAF 患者を対象としたリバーロキサバンの用法・用量として腎機能正常又は軽度腎機能障害患者に対しては 20 mg 1 日 1 回、中等度腎機能障害患者に対しては 15 mg 1 日 1 回が設定されていた^{37, 38)}。本研究では、日本人及び白人を中心とした非日本人間の薬物動態及び薬力学の民族差を検討し、その結果を踏まえ日本人を対象とした用量設定を実施した。また、有効性及び安全性を検証する試験において日本人の用量設定の妥当性を検証した。

第2節 方法

1) 用量設定に用いた日本人母集団薬物動態及び薬物動態-薬力学モデル並びに民族差の検討

日本人 NVAF 患者を対象にした 3 試験 (試験 A、B 及び C) における 182 例から得たリバーロキサバンを 1 日量として 5~40 mg 経口投与後の血漿中リバーロキサバン濃度、並びに薬力学パラメータである PT、aPTT、FXa activity 及び HEPTTEST のデータに基づき、新たに日本人 NVAF 患者を対象とした母集団薬物動態及び薬物動態-薬力学モデルを構築した。

試験 A (36 例) ではリバーロキサバン 10 及び 20 mg 1 日 2 回 (1 日量としてそれぞれ 20 及び 40 mg) 28 日間投与、試験 B (72 例) ではリバーロキサバン 2.5、5 及び 10 mg 1 日 2 回 (1 日量としてそれぞれ 5、10、及び 20 mg) 28 日間投与、並びに試験 C (74 例) ではリバーロキサバン 10、15 及び 20 mg 1 日 1 回 28 日間投与を実施した。薬物動態及び薬力学評価用検体については、試験 A 及び B

では、ベースライン（試験 B のみ）、投与 14 日目及び 28 日目の投与前、投与 2 ±1 時間後及び投与 4.5 ±1.5 時間後、並びに試験 C ではベースライン、投与 14 日目及び 28 日目の投与前、投与 1 ±1 時間後及び投与 5 ±2 時間後に採取した。

母集団薬物動態及び薬力学解析を、非線形混合効果のプログラム NONMEM 5 level 1.1 (First order conditional estimate with interaction 法) を用いて実施した。定量限界 (0.5 µg/L) 未満の血漿中リバーロキサバン濃度データは、解析時には 0 として取り扱った。また、薬力学解析の際には、ベースライン時の血漿中リバーロキサバン濃度は 0 とみなした。モデル選択の際には、NONMEM により計算した OFV、診断プロット、推定パラメータの標準誤差、並びにリバーロキサバンの薬物動態及び薬力学の特性を考慮した。母集団薬物動態及び薬物動態-薬力学モデルの構築の際には、リバーロキサバンの薬物動態又は薬力学パラメータに影響を与える共変量を変数増減法により探索すると共に、個体間変動及び個体内変動を評価した。Forward step の際のクライテリアは P=0.01、backward elimination step の際のクライテリアは P=0.001 を用いた。

薬物動態の基本モデルとしては、1 次吸収を伴う経口 1-又は 2-コンパートメントモデルを検討した。薬物動態-薬力学モデルの構築の際には、以前の報告でのモデル^{37, 39, 40)}をスタートモデルとして用いた。残差変動については、付加誤差モデル、比例誤差モデル及び比例-付加混合誤差モデルを検討した。

得られた最終モデルに対し、1000 回リサンプリングによるブートストラップ法^{15, 16)}を実施しパラメータの頑健性を検討した。さらに VPC¹⁷⁾ (200 回シミュレーション) により最終モデルの予測性能を検討した。

薬物動態の民族差の検討では、非日本人 NVAF 患者のデータは得られていなかったため、白人を中心とした非日本人 DVT 患者の母集団薬物動態及び薬物動態-薬力学モデル³⁷⁾を利用した。日本人 NVAF 患者及び非日本人 DVT 患者の母集団薬物動態モデルに基づきシミュレーションを実施し、日本人仮想 NVAF 患者 1000 例にリバーロキサバン 15 又は 20 mg 反復経口投与後の定常状態時の曝露量 [C_{max} 及び AUC(0-24)] と非日本人 (白人) 仮想 NVAF 患者 1000 例にリバーロキサバン 20 mg 反復経口投与後の曝露量を比較した。日本人仮想 NVAF 患者は、日本人 NVAF 患者を対象にした 3 試験及び日本人 NVAF 患者の疫学調査成績⁴¹⁾での患者背景に基づき想定した。一方、非日本人仮想 NVAF 患者は、経口抗トロンビン薬 ximelagatran の非日本人を対象とした大規模臨床試験における患者背景^{42, 43)}に基づき想定した。なお、非日本人仮想 NVAF 患者における血清クレアチニン値と年齢との関係については、米国人における疫学調査成績⁴⁴⁾及びリバーロキサバンの非日本人健康高齢被験者を対象とした臨床試験成績⁴⁵⁾に基づき想定した。

薬力学の民族差の検討では、日本人における血漿中リバーロキサバン濃度と各薬力学パラメータの関係を以前の報告^{37, 39, 40, 45, 46, 47, 48)}と比較した。

2) 日本人を対象とした用量設定の妥当性の検討

用量設定に用いた 3 試験と比較して、有効性及び安全性を検証する試験⁴⁹⁾では被験者背景がより広範であることを考慮して、有効性及び安全性を検証する試験においても日本人 NVAF 患者を対象とした母集団薬物動態及び薬物動態-薬力学モデルを再度構築した。モデル構築は 597 例から得たリバーロキサバンを 10 mg (中等度腎機能障害患者) 又は 15 mg (腎機能正常又は軽度腎機能障害患者) 1 日 1 回反復経口投与後の血漿中リバーロキサバン濃度、並びに薬力学パラメータである PT のデータに基づいた。

有効性及び安全性を検証する試験では、薬物動態及び薬力学評価用検体を初回投与後 12 週目及び 24 週目の任意の時点で 1 点もしくは 2 点、すなわち 1 例あたり最大 4 点採取した。さらにベースライン値を評価するために、投与 1 日目のリバーロキサバン投与前に薬力学評価用検体を採取した。

母集団薬物動態及び薬物動態-薬力学モデルの構築の際には、用量設定に用いた日本人母集団薬物動態及び薬物動態-薬力学モデルをスタートモデルとして用いた。モデル解析の条件については、バージョンが異なる非線形混合効果のプログラム NONMEM 6 level 2.0 を用いたこと、並びに個体間変動及び個体内変動の評価だけでなく時期間変動も評価したことを除いては、用量設定に用いた日本人母集団薬物動態及び薬物動態-薬力学モデルの構築に用いた条件と同様であった。

得られた最終薬物動態モデルに基づき日本人を対象とした有効性及び安全性を検証する試験における曝露量を評価した。この日本人を対象とした有効性及び安全性を検証する試験からの曝露量を、用量設定に用いたシミュレーションによる曝露量の推定値及び白人を中心とした非日本人を対象とした有効性及び安全性を検証する試験における曝露量と比較することで、シミュレーションに基づく用量設定の妥当性を検討した。また、日本人及び非日本人を対象とした有効性及び安全性を検証する試験における血漿中リバーロキサバン濃度と薬力学パラメータの関係の民族差も再度検討した。

なお、本解析に用いた臨床試験の実施は、臨床研究に関する倫理審査委員会の審議を経て承認を受けている (ClinicalTrials.gov identifier: NCT00779064、NCT00973245、NCT00973323 及び NCT00494871)。

第3節 結果 用量設定に用いた日本人母集団薬物動態及び

薬物動態－薬力学モデル並びに民族差の検討

解析に用いた182例の被験者背景をTable III-1に示す。被験者182例(男性148例及び女性34例)から血漿中リバーロキサバン濃度:842点、PT:987点、aPTT:986点、FXa activity:985点、及びHEPTEST:987点が得られ、投与群ごとの被験者数は1日総投与量5mg投与群:23例、10mg投与群:52例、15mg投与群:25例、20mg投与群:71例、及び40mg投与群:11例であった。

Table III-1: 日本人 NVAF 患者を対象にした 3 試験 (試験 A、B 及び C) における被験者背景

Demographics	Mean / SD	Median (Range)
Age (years)	65.6 / 10.0	66 (30-92)
Body weight (kg)	67.2 / 10.4	68 (45-103)
Height (cm)	164.3 / 7.8	165 (140-183)
BSA (m ²) ^{c)}	1.7 / 0.2	1.7 (1.4-2.2)
LBM (kg) ^{d)}	51.4 / 7.2	52.2 (34.7-67.9)
FAT (kg) ^{e)}	15.8 / 4.9	15.2 (4.8-38.2)
Albumin (g/dL) ^{a)}	4.3 / 0.3	4.3 (3.4-5.1)
Serum creatinine (mg/dL) ^{a)}	0.9 / 0.2	0.9 (0.4-1.6)
Blood Urea Nitrogen (mg/dL) ^{a)}	16.7 / 4.6	16.1 (7.0-36.0)
SGOT (AST) (U/L) ^{a)}	28.6 / 10.7	26.0 (7.0-73.0)
SGPT (ALT) (U/L) ^{a)}	26.0 / 13.4	22.0 (9.0-82.0)
CL _{CR} (mL/min) ^{a,f)}	79.7 / 25.2	75.8 (29.0-175.8)
Total bilirubin (mg/dL) ^{a)}	0.81 / 0.34	0.72 (0.3-2.4)
Hematocrit (%) ^{a)}	43.7 / 4.2	44.1 (30.5-55.4)
Hemoglobin (g/dL) ^{a)}	14.6 / 1.4	14.6 (10.2-19.7)
Albumin 1 (g/dL) ^{b)}	4.3 / 0.3	4.3 (3.4-5.0)
Serum creatinine 1 (mg/dL) ^{b)}	0.9 / 0.2	0.9 (0.5-1.6)
Blood Urea Nitrogen 1 (mg/dL) ^{b)}	16.3 / 4.3	15.6 (8.0-37.0)
SGOT 1(AST) (U/L) ^{b)}	28.3 / 15.4	24.0 (10.0-146.0)
SGPT 1(ALT) (U/L) ^{b)}	28.1 / 33.6	21.0 (8.0-328.0)
CL _{CR} 1 (mL/min) ^{b,f)}	80.7 / 26.6	75.9 (29.0-198.8)
Total bilirubin 1 (mg/dL) ^{b)}	0.8 / 0.3	0.7 (0.2-2.6)
Hematocrit 1 (%) ^{b)}	43.1 / 4.0	43.1 (27.6-56.1)
Hemoglobin 1 (g/dL) ^{b)}	14.4 / 1.4	14.5 (9.1-19.7)

BSA: body surface area, LBM: lean body mass, FAT : body fat, CL_{CR}: creatinine clearance

^{a)} : Values obtained at the time of screening were used.

^{b)} : Values obtained at the time after dosing on Day 28 were used.

^{c)} : Calculated body surface area (BSA) in (m²) BSA = (body weight)^{0.425} × (height)^{0.725} × 0.007184

^{d)} : Calculated lean body mass (LBM) in (kg)

for males : LBM = 1.10 × (body weight) – 128 × (body weight)² / (height)²

for females : LBM = 1.07 × (body weight) – 148 × (body weight)² / (height)²

^{e)} : Calculated body fat (FAT) in (kg) FAT = (body weight) - LBM (if FAT < 0, FAT=0)

^{f)} : Calculated creatinine clearance (CL_{CR})

for male : CL_{CR} = (140 – AGE) × (body weight) / [72 × (serum creatinine)]

for female : CL_{CR} = 0.85 × CL_{CR} (male)

本解析で用いた血漿中リバーロキサバン濃度データを Fig. III-2 に示す。Tmax 付近及びトラフ付近の濃度データが得られた。薬物動態検討用の採血日には、朝の投薬前に来院し、採血後投薬を行い、さらに数時間後に再度採血を行った。定量限界未満の血漿中濃度データについては、解析時は 0 とした。

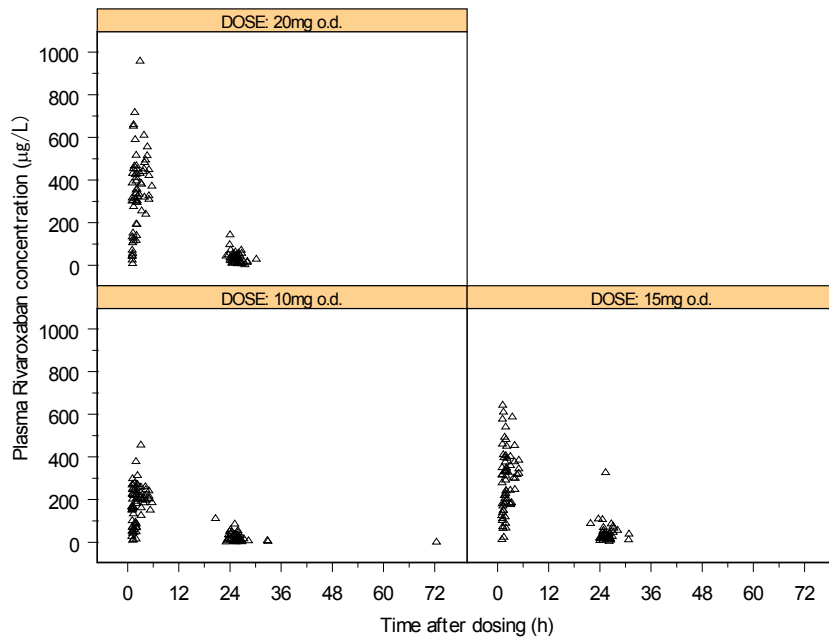
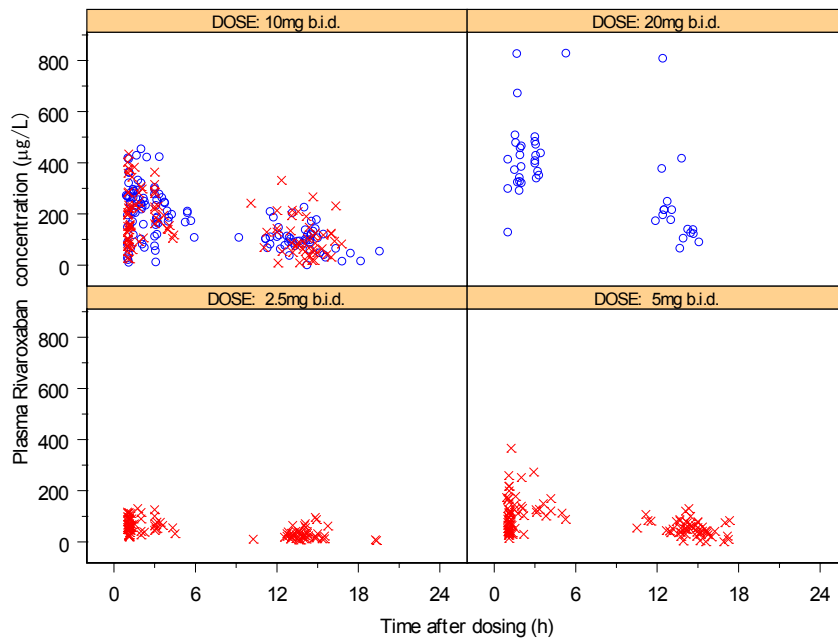
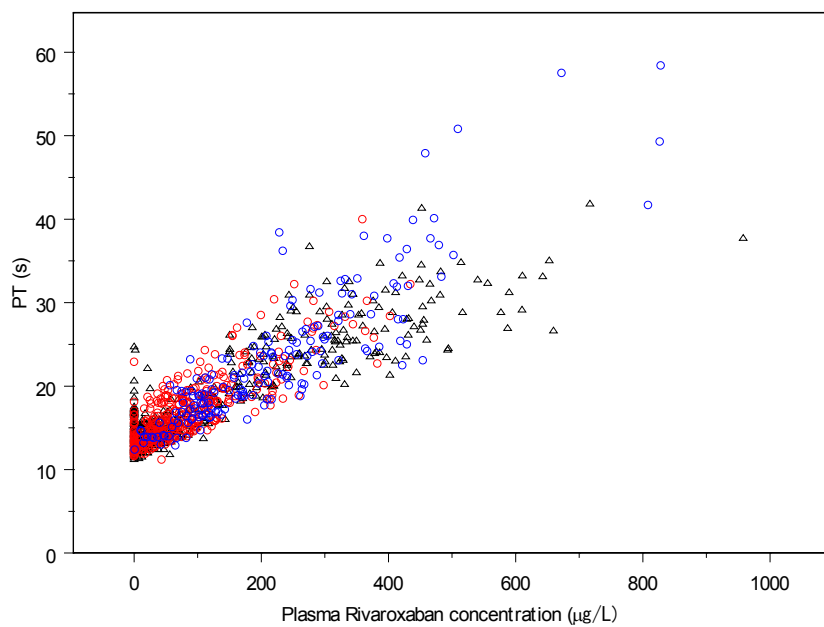


Fig. III-2: 日本人 NVAF 患者を対象にした 3 試験 [試験 A (○)、B (○)、及び試験 C (△)] における血漿中リバーロキサバン濃度 (直近の投与時点を起点とした)

血漿中リバーロキサバン濃度と各薬力学パラメータの関係を Fig. III-3-(A)及び(B)に示す。血漿中リバーロキサバン濃度の増加に伴い、PT、aPTT 及び HEPTTEST の延長、並びに FXa activity の減少が認められた。

PT



aPTT

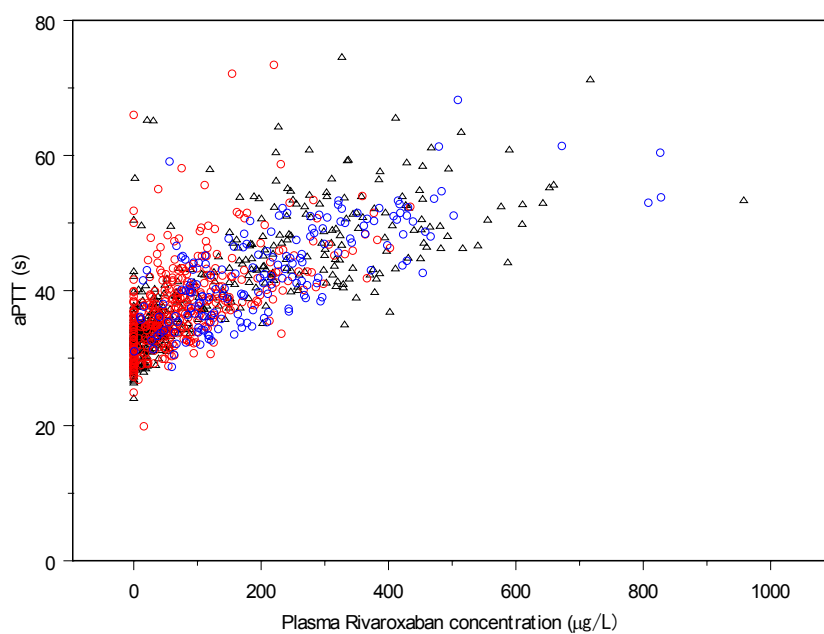
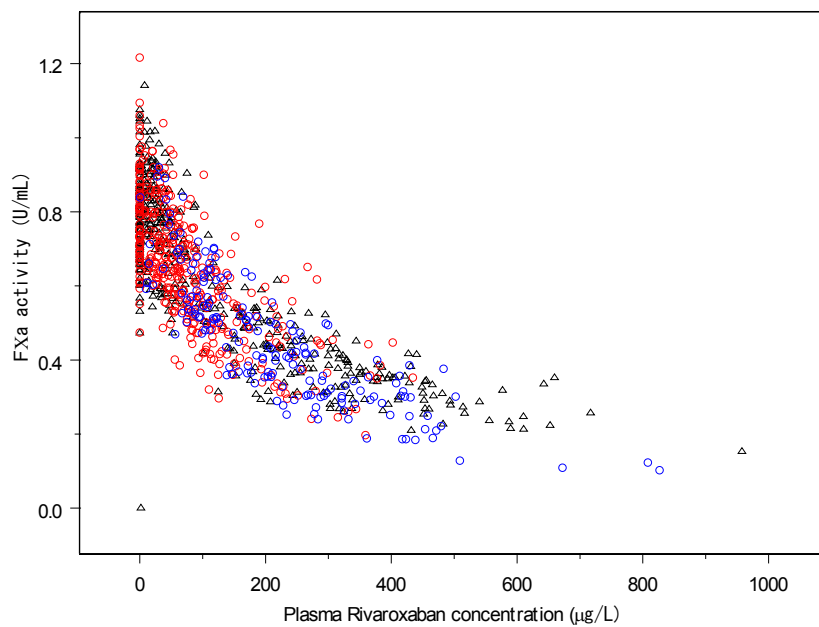


Fig. III-3-(A): 日本人 NVAF 患者を対象にした 3 試験[試験 A (○)、B (○) 及び試験 C (△)]における血漿中リバーロキサバン濃度と薬力学パラメータの関係

FXa activity



HEPTEST

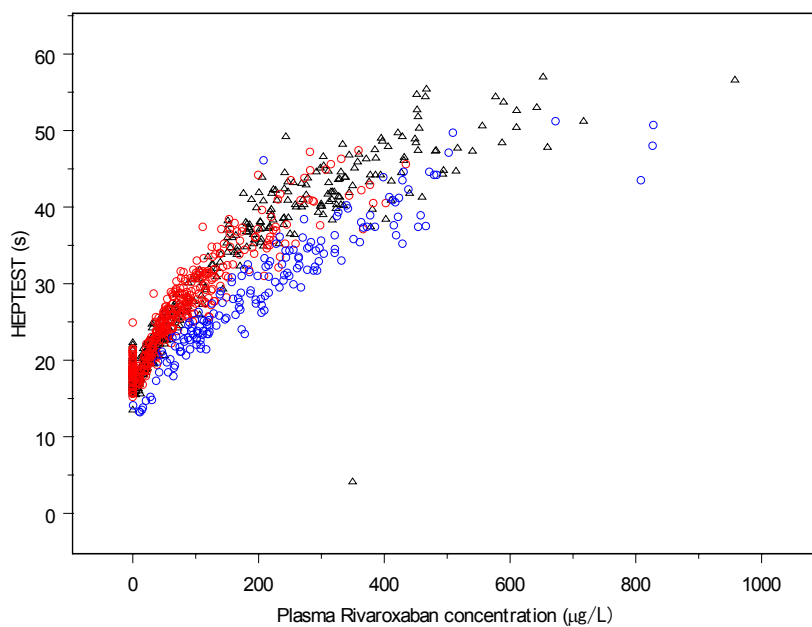


Fig. III-3-(B): 日本人 NVAF 患者を対象にした 3 試験[試験 A (○)、B (○)、及び試験 C (△)]における血漿中リバーロキサバン濃度と薬力学パラメータの関係

母集団薬物動態モデル

Table III-1 に示す被験者背景に対し共変量探索を実施した。薬物動態の最終モデルとして、1次吸収を伴う経口1-コンパートメントモデルが選択された (Fig. III-4)。残差変動としては、比例誤差モデルが選択された。また、全身クリアランス (CL) に対する血中尿素窒素 (BUN) の影響が共変量として認められた。

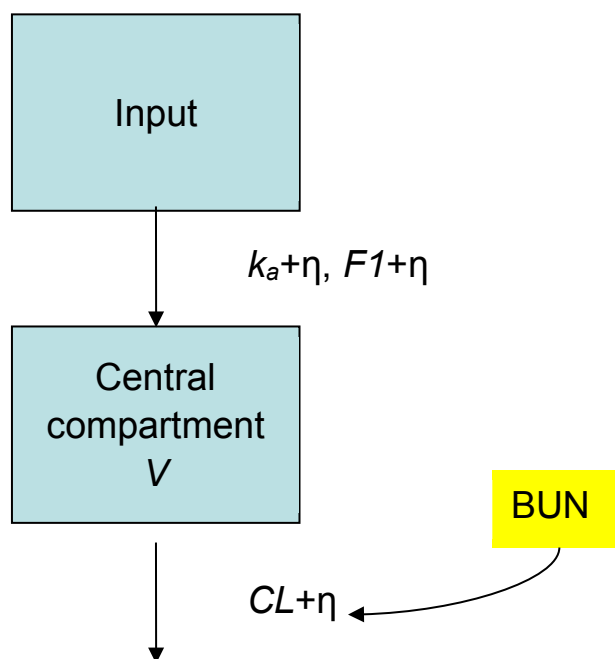


Fig. III-4: リバーロキサバンの日本人の母集団薬物動態モデル

薬物動態の最終モデルにおけるモデル式を以下に示す。

リバーロキサバンの Deposit コンパートメント

$$\frac{dA}{dt} = -k_a \times A$$

リバーロキサバンの血漿コンパートメント

$$\frac{dC_p}{dt} = (k_a \times A - CL \times C_p)/V$$

リバーロキサバンの CL に対する BUN の影響

$$CL \text{ (L/h)} = 4.72 \times [1 - 0.0165 \times (\text{BUN} - 16.73)]$$

母集団薬物動態－薬力学モデル

各薬物動態－薬力学パラメータの最終モデルとして以下のモデルが選択された。各最終モデルにおける残差変動としては比例誤差モデルが選択された。なお、リバーロキサバン濃度と PT 及び aPTT の関係には共変量は認められなかった。一方、リバーロキサバン濃度と FXa activity の関係ではベースライン (*BASE*) に対する年齢の影響が、HEPTEST との関係では *EC*₅₀ に対するアルブミンの影響が認められた。

PT

$$PT = BASE + SLOPE \times C_p^{FACT}$$

aPTT

$$aPTT = BASE + SLOPE \times C_p^{(1-FACT \times C_p)}$$

FXa activity

$$FXa \text{ activity} = BASE \times \left[1 - \frac{E_{MAX} \times C_p^{FACT}}{EC_{50}^{FACT} + C_p^{FACT}} \right]$$

FXa activity のモデルにおける *BASE* に対する年齢の影響

$$BASE = 0.803 \times [1 - 0.00656 \times (AGE - 65.59)]$$

HEPTEST

$$HEPTEST = BASE + \frac{E_{MAX} \times C_p^{FACT}}{EC_{50}^{FACT} + C_p^{FACT}}$$

HEPTEST のモデルにおける *EC*₅₀ に対するアルブミンの影響

$$EC_{50} = 240 \times [1 + 0.147 \times (ALB1 - 4.28)]$$

最終モデルから得られた母集団薬物動態及び薬力学パラメータを Table III-2 に示す。

Table III-2: 日本人 NVAF 患者を対象にした 3 試験（試験 A、B 及び C）に基づく日本人母集団薬物動態及び薬物動態－薬力学モデルのパラメータ

Model	Parameter	Population mean (CV%)	SE/Mean (%)	Bootstrap estimates 95% CI	
				Lower	Upper
Pharmacokinetic					
	k_a (1/h)	0.6	11.433	0.475	0.762
	CL (L/h)	4.72	3.686	4.389	5.031
	V (L)	42.9	6.224	37.391	48.092
	BUN for CL	-0.0165	-27.091	-0.0255	-0.00717
Inter-individual variability					
	k_a	0.463 (68%)	35.205	41.506%	91.372%
	CL	0.0452 (21.3%)	27.655	14.200%	26.443%
	FI	0.0596 (24.4%)	39.933	14.749%	34.824%
	Residual variability (proportional error model)	0.162 (40.2%)	7.778	37.003%	43.152%
Prothrombin time (PT)					
	$BASE$ (s)	13.7	0.869	13.506	13.955
	$SLOPE$ (s·L/μg)	0.0227	16.652	0.017	0.031
	$FACT$ (-)	1.1	2.645	1.046	1.154
Inter-individual variability					
	$BASE$	0.00633 (8.0%)	17.536	6.486%	9.238%
	$SLOPE$	0.0731 (27.0%)	17.237	22.636%	31.187%
	Residual variability (proportional error model)	0.0088 (9.4%)	9.398	8.530%	10.171%
Activated partial thromboplastin time (aPTT)					
	$BASE$ (s)	32.6	0.92	32.054	33.190
	$SLOPE$ (s·L/μg)	0.0658	5.897	0.0583	0.0735
	$FACT$ (-)	0.000156	13.141	0.000114	0.000200
Inter-individual variability					
	$BASE$	0.00914 (9.6%)	13.786	8.122%	10.666%
	$SLOPE$	0.101 (31.8%)	31.386	21.004%	42.548%
	Residual variability (proportional error model)	0.00821 (9.1%)	14.86	7.694%	10.358%
Factor Xa activity					
	$BASE$ (U/mL)	0.803	1.029	0.787	0.820
	Age on $BASE$	-0.00656	-19.512	-0.00912	-0.00409
	E_{max} (-)	0.928	2.608	0.875	0.986
	EC_{50} (μg/L)	221	4.57	199.754	245.720
	$FACT$ (-)	1.16	2.983	1.103	1.249
Inter-individual variability					
	$BASE$	0.019 (13.8%)	12.158	11.969%	15.241%
	EC_{50}	0.0222 (14.9%)	19.64	11.354%	17.538%
	Residual variability (proportional error model)	0.00487 (7.0%)	9.405	6.316%	7.621%
HepTest					
	$BASE$ (s)	17.9	0.67	17.681	18.127
	E_{max} (-)	43.2	4.977	38.926	47.308
	EC_{50} (μg/L)	240	8.833	199.454	283.530
	ALB1 on EC_{50}	0.147	31.497	0.0471	0.238
	$FACT$	1.18	3.034	1.125	1.268
Inter-individual variability					
	$BASE$	0.00228 (4.8%)	27.851	3.078%	5.287%
	EC_{50}	0.0113 (10.6%)	36.372	5.903%	13.775%
	Residual variability (proportional error model)	0.00477 (6.9%)	24.738	5.619%	8.820%

ALB1: albumin 1, $BASE$: baseline value, BUN: blood urea nitrogen, CL : clearance, EC_{50} : effective concentration generating 50% of effect, E_{max} : maximal effect, FI : bioavailability, $FACT$: exponent factor for plasma concentration, k_a : absorption rate constant, SE: standard error, V : volume of distribution

最終モデルを GOF プロットの視覚的評価、VPC 及びブートストラップにより評価した。GOF プロットにおいて母集団の推定値及び個別の推定値に大きなバイアスは認められなかった。VPCにおいて観察値の2.5%タイル値、中央値及び97.5%タイル値は概ね95%信頼区間の範囲内であり、明らかなバイアスは認められなかった。ブートストラップの結果を最終薬物動態及び薬物動態-薬力学モデルのパラメータと比較した際、推定値に大きな差は認められなかった。また、各パラメータの95%信頼区間は0を含んでいなかった。したがって、最終薬物動態及び薬物動態-薬力学モデルのパラメータの頑健性が示された (Table III-2)。

民族差の検討

シミュレーションの際に用いた文献情報に基づく日本人及び非日本人 (白人) 仮想 NVAf 患者の被験者背景を Table III-3 に示す。

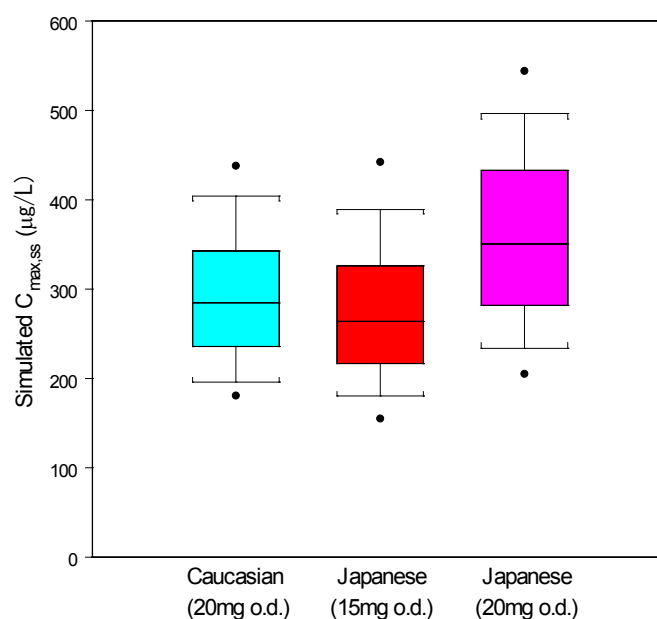
Table III-3: シミュレーションに用いた仮想 NVAf 患者の被験者背景

	Ethnicity	Mean \pm SD (range)
LBM (kg)	Japanese	Male: 54 \pm 6 (40-68)
		Female: 40 \pm 4 (35-49)
	Non-Japanese	Male: 61 \pm 7 (41-80)
		Female: 47 \pm 5 (33-59)
Age (years)	Japanese	67 \pm 11 (30 - 92)
	Non-Japanese	71 \pm 8 (51 - 92)
Serum creatinine (mg/dL)	Japanese	0.88 \pm 0.22 (0.40 - 1.60)
	Non-Japanese	1.20 \pm 0.36 (0.43 - 2.51)
Ratio of male/female	Japanese	62% / 38%
	Non-Japanese	69% / 31%

日本人及び非日本人仮想 NVAf 患者を対象としたシミュレーションに基づく曝露量の結果を Fig. III-5 に示す。非日本人患者に 20 mg 反復経口投与後の定常状態時における曝露量と比較した際、日本人患者に 20 mg 反復経口投与後の定常状態時における曝露量は高かった。一方、日本人患者に 15 mg 経口投与後の定常状態時における曝露量は同程度であった。

血漿中リバーロキサバン濃度と薬力学パラメータの関係について、非日本人を対象とした健康被験者や DVT 患者等でみられた関係^{37, 39, 40, 45, 46, 47, 48)}と比較したところ、健康被験者と患者間、適応症の異なる患者間、及び民族間に明らかな差は認められなかった。

定常状態時の C_{max}



定常状態時の AUC (0-24)

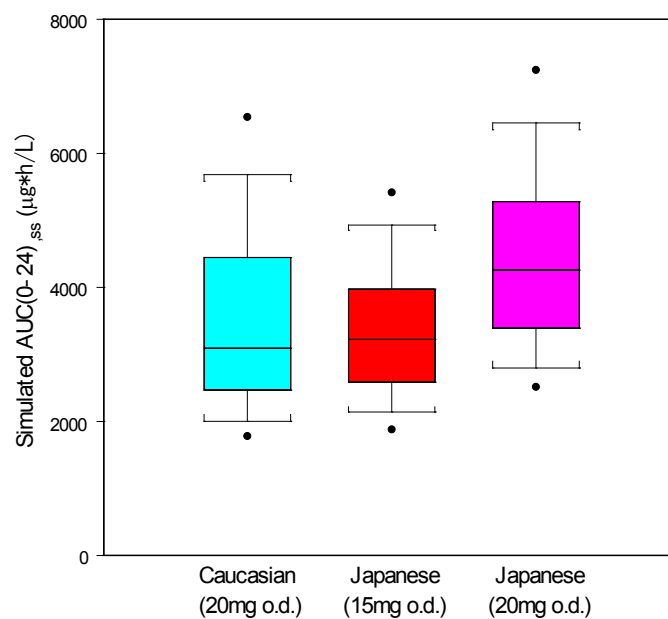


Fig. III-5: 日本人及び非日本人仮想 NVAf 患者におけるリバーロキサバン経口投与後の各用量における定常状態時の C_{max} 及び AUC (0-24) のシミュレーション結果

Maximum drug concentration in plasma at steady state ($C_{max,ss}$) and area under the curve from 0 to 24 h at steady state [$AUC(0-24)_{ss}$] for once-daily (o.d.) regimen of 15 mg and 20 mg rivaroxaban for Japanese patients and 20 mg for Caucasian patients. From the top: 10% point, 25% point, median, 75% point, 90% point, “•”: 5% point and 95% point.

第4節 考察 用量設定に用いた日本人母集団薬物動態及び

薬物動態－薬力学モデル並びに民族差の検討

リバーロキサバンの薬物動態は1次吸収を伴う1-コンパートメントモデルでよく記述できた。最終薬物動態モデルにおける共変量として、 CL に対する BUN の影響が認められたが、投与されたリバーロキサバンの $1/3$ が腎排泄されることから、妥当なものであると考えられた。また、日本人 $NVAF$ 患者において、リバーロキサバン 20 mg 経口投与時までの薬物動態の用量比例性が確認できた。

薬力学パラメータである PT 及び $aPTT$ はベースラインを含んだ概ね線形のモデル、 FXa activity 及び $HEPTTEST$ は E_{max} モデルでよく記述できた。

診断プロット、 VPC 及びブートストラップの結果から、最終薬物動態及び薬物動態－薬力学モデルの妥当性が示された。

民族差の検討において、非日本人 $NVAF$ 患者のデータは得られていなかったため白人を中心とした非日本人 DVT 患者の母集団薬物動態及び薬物動態－薬力学モデルを利用したが、白人では $NVAF$ 及び DVT における血栓形成には病態生理学上の類似性があること、及びビタミン K アンタゴニストを用いる抗凝固療法に関するガイドラインの推奨事項も類似していることから妥当であると考えられる³⁷⁾。しかし、 $NVAF$ 患者と DVT 患者を比較した際、 $NVAF$ 患者の方が年齢は高く腎機能も低下していることから、非日本人 $NVAF$ 患者のシミュレーションの際には、文献情報を用いて非日本人薬物動態モデルに組み込まれている共変量である年齢、 LBM 、及び血清クレアチニンを $NVAF$ 患者の患者背景と合致するように調整した³⁷⁾。また、日本人 $NVAF$ 患者のシミュレーションの際にも、日本人 $NVAF$ 患者の文献情報を用いて、モデルに組み込まれている共変量である BUN をより実際に近い広範な患者背景と合致するように調整した。

日本人及び非日本人仮想 $NVAF$ 患者を対象としたシミュレーションに基づく曝露量の結果から、日本人 $NVAF$ 患者では非日本人 $NVAF$ 患者と比較した際、曝露量が少し高いことが明らかとなった。この曝露量の民族差の原因としては、共変量として日本人又は非日本人の薬物動態モデルに含まれている、年齢、体格（除脂肪体重）及び腎機能が影響していることが考えられたが、曝露量の民族差はこれらの要因だけでは説明できなかった。

一方、本研究でみられた血漿中リバーロキサバン濃度と薬力学パラメータの関係は、これまでに健康被験者や DVT 患者等でみられた関係^{37, 39, 40, 45, 46, 47, 48)}と同様であり、用量設定の際に薬物動態-薬力学の関係における民族差を考慮する必要はないと考えられた。

日本人に対して非日本人と同用量のリバーロキサバン 20 mg を経口投与した

場合、曝露量は中央値で 30%以上高くなり、ばらつきを含めて考えた場合、高齢や低体重の患者などで出血リスクが増大する可能性が懸念された。また、日本の医療背景として、年齢に関わらず、海外と比較して低いプロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) の範囲でワルファリンが用いられており⁵⁰⁾、特に 70 歳以上の高齢患者に対してはワルファリンの PT-INR の目標値が低めに設定されている。また、他の抗凝固剤においても低い目標値が設定されている^{50, 51)}。

したがって、本研究により新たに明らかとなった薬物動態の民族差及び日本における PT-INR の目標値が国外と比較して低く設定されていることを勘案して、非日本人における用法・用量では、腎機能正常又は軽度腎機能障害患者 [$CL_{CR} \geq 50$ ml/min の患者] については 20 mg 1 日 1 回経口投与、中等度腎機能障害患者 ($30 \leq CL_{CR} < 50$ ml/min の患者) については 15 mg 1 日 1 回経口投与が選択³⁸⁾されていたが、日本人における用法・用量では、腎機能正常又は軽度腎機能障害患者については 15 mg 1 日 1 回経口投与、中等度腎機能障害患者の患者については、非日本人と同様に減量し、10 mg 1 日 1 回経口投与が選択された。

第5節 結果 日本人を対象とした用量設定の妥当性の検討

本解析に用いた 597 例の被験者背景を Table III-4 に示す。被験者 597 例 (男性 496 例及び女性 101 例) から血漿中リバーロキサバン濃度: 1834 点、及び PT: 1869 点が得られ、投与群ごとの被験者数は 15 mg 投与群: 469 例、及び 10 mg 投与群: 128 例であった。

本解析で用いた血漿中リバーロキサバン濃度データを投与量毎に示す (Fig. III-6)。得られた血漿中濃度の時点の大部分が投与後 10 時間以降であった。定量限界未満の血漿中濃度データについては、解析時では 0 とした。

Table III-4: 有効性及び安全性を検証する試験における解析に用いた被験者背景

Demographics	N	Mean ± SD	Median (range)
Age (years)	597	70.98 ± 8.31	72 (34-89)
Body weight (kg)	597	64.45 ± 10.65	63.9 (35-104)
Height (cm)	597	162.58 ± 7.97	163.9 (135-187)
BSA (m ²) ^c	597	1.69 ± 0.16	1.69 (1.21-2.20)
LBM (kg) ^d	597	49.69 ± 7.14	50.24 (30.18-70.48)
FAT (kg) ^e	597	14.77 ± 5.33	14.03 (3.76-52.97)
Serum creatinine (mg/dL) ^a	597	0.94 ± 0.23	0.9 (0.5-2.2)
Creatinine clearance (mL/min) ^{a,f}	597	67.95 ± 22.59	65 (28-170)
AST (SGOT) (IU/L) ^a	597	27.26 ± 11.37	25 (11-138)
ALT (SGPT) (IU/L) ^a	597	23.82 ± 12.85	21 (4-104)
Total bilirubin (mg/dL) ^a	596	0.82 ± 0.35	0.8 (0.2-3.0)
Blood urea nitrogen (mg/dL) ^a	597	17.53 ± 5.32	16.9 (7.1-49.7)
Hematocrit (%) ^a	597	42.41 ± 4.42	42.6 (31.5-54.6)
Hemoglobin (g/dL) ^a	597	14.19 ± 1.58	14.2 (10.1-19.2)
Albumin (g/dL) ^a	593	4.22 ± 0.32	4.2 (3.1-5.2)
Serum creatinine (mg/dL) ^b	569	0.95 ± 0.25	0.9 (0.5-2.7)
Creatinine clearance (mL/min) ^{b,f}	569	67.41 ± 22.89	64 (26-172)
ALT (SGPT) (IU/L) ^b	571	22.36 ± 14.90	19 (2-192)
Total bilirubin (mg/dL) ^b	571	0.80 ± 0.30	0.7 (0.3-2.3)
Blood urea nitrogen (mg/dL) ^b	570	17.77 ± 5.74	16.7 (7.0-68.2)
Hematocrit (%) ^b	570	42.17 ± 4.62	42.2 (24.6-54.7)
Hemoglobin (g/dL) ^b	570	14.07 ± 1.66	14.1 (8.1-18.3)
Albumin (g/dL) ^b	570	4.17 ± 0.34	4.2 (3.0-6.0)
Comedication		Week 12	Week 24
Drugs that accelerate GI passage		96/597 (16.1%)	98/597 (16.4%)
NSAIDs		70/597 (11.7%)	70/597 (11.7%)
Anticoagulants		228/597 (38.2%)	224/597 (37.5%)

BSA: body surface area, LBM: lean body mass, FAT: body fat, CL_{CR}: creatinine clearance

^a: Values obtained at the time of screening were used.

^b: Values obtained at the time after dosing on Week 24 were used.

^c: Calculated body surface area (BSA) in (m²)

$$BSA = (\text{body weight})^{0.425} \times (\text{height})^{0.725} \times 0.007184$$

^d: Calculated lean body mass (LBM) in (kg)

$$\text{for male : LBM} = 1.10 \times (\text{body weight}) - 128 \times (\text{body weight})^2 / (\text{height})^2$$

$$\text{for female : LBM} = 1.07 \times (\text{body weight}) - 148 \times (\text{body weight})^2 / (\text{height})^2$$

^e: Calculated body fat (FAT) in (kg)

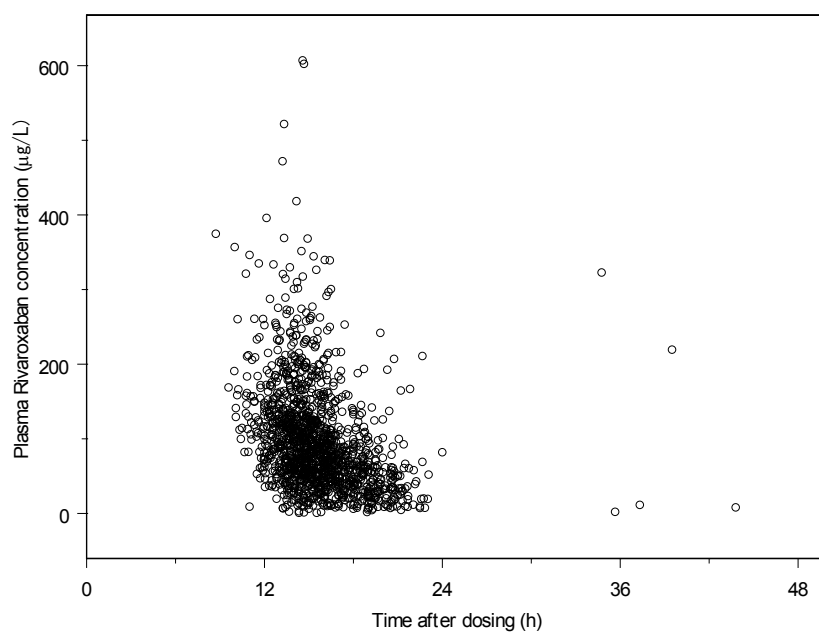
$$FAT = (\text{body weight}) - LBM \quad (\text{if } FAT < 0, FAT=0)$$

^f: Calculated creatinine clearance (CL_{CR})

$$\text{for male : CL}_{CR} = (140 - AGE) \times (\text{body weight}) / [72 \times (\text{serum creatinine})]$$

$$\text{for female : CL}_{CR} = 0.85 \times \text{CL}_{CR} (\text{male})$$

腎機能正常又は軽度腎機能障害患者：15 mg



中等度腎機能障害患者：10 mg

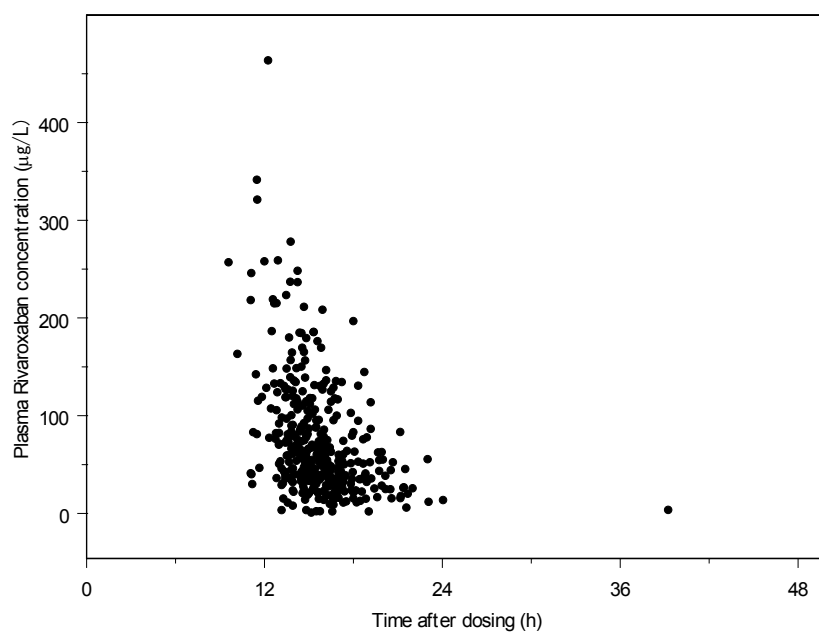
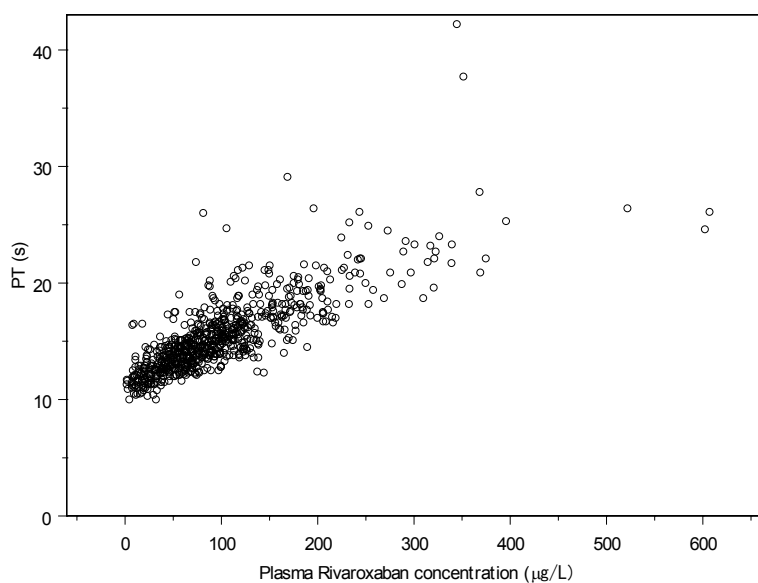


Fig. III-6: 有効性及び安全性を検証する試験における血漿中リバーロキサバン濃度（直近の投与時点を起点とした）

血漿中リバーロキサバン濃度と PT の関係を Fig. III-7-(A)及び(B)に示す。用量設定に用いた日本人 NVAf 患者を対象とした 3 試験と同様に、血漿中リバーロキサバン濃度の増加に伴い、PT の延長が認められた。

腎機能正常又は軽度腎機能障害患者：15mg、初回投与後 12 週目



中等度腎機能障害患者：10mg、初回投与後 12 週目

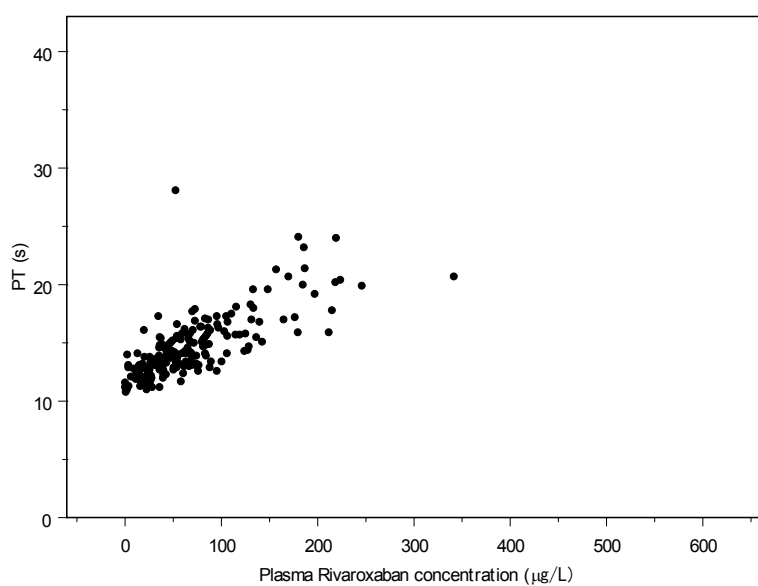
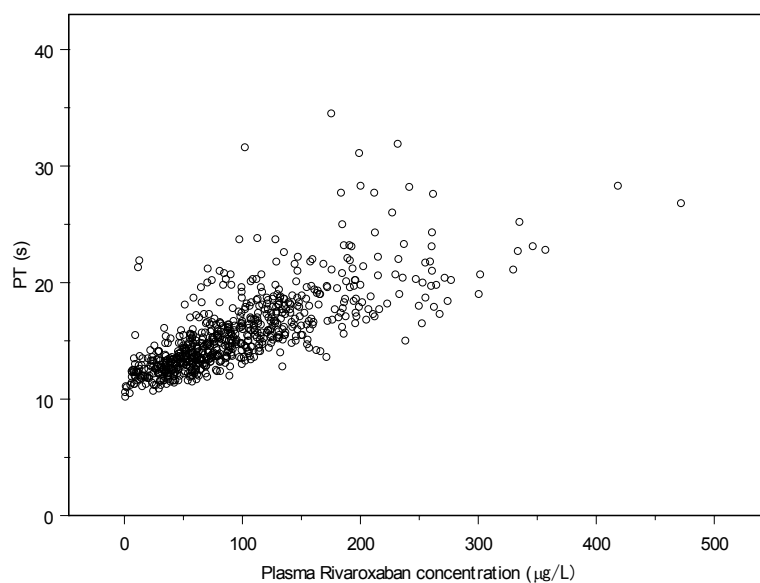


Fig. III-7-(A): 有効性及び安全性を検証する試験における投与量及び来院時期毎の血漿中リバーロキサバン濃度と PT の関係

腎機能正常又は軽度腎機能障害患者：15mg、初回投与後 24 週目



中等度腎機能障害患者：10mg、初回投与後 24 週目

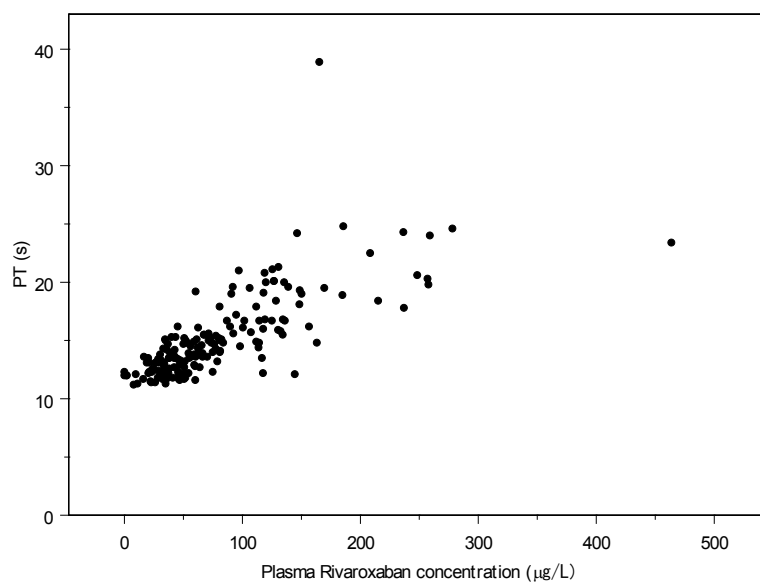


Fig. III-7-(B): 有効性及び安全性を検証する試験における投与量及び来院時期毎の血漿中リバーロキサバン濃度と PT の関係

薬物動態モデル

日本人 NVAF 患者を対象とした有効性及び安全性を検証する試験⁴⁹⁾では、夕食時にリバーロキサバンを投与し翌日の来院時に採血することとしたため、得られた血漿中濃度の大部分の時点が投与後 10 時間以降であり、吸収相の情報が十分得られなかった。そこで \$PRIOR サブルーチン^{52, 53)}を用いることで、用量設定に用いた母集団薬物動態モデルにおける k_a の情報を事前情報として利用した。また、初回投与後 12 週目と 24 週目において同一被験者内での薬物動態のばらつきを説明するためにバイオアベイラビリティに対し時期間変動 (IOV: Inter-occasional variability) をモデルに組み込みこんだ。

基本モデルの構造は用量設定に用いた母集団薬物動態モデルと同様であった。Table III-4 に示す被験者背景に対し共変量探索を実施した結果、全身クリアランスに対する初回投与後 24 週目のクレアチニンクリアランス (CLC1) 及びヘマトクリット (HCT1) の影響が認められた。薬物動態の最終モデルにおけるモデル式を以下に示す。

リバーロキサバンの Deposit コンパートメント

$$\frac{dA}{dt} = -k_a \times A$$

リバーロキサバンの血漿コンパートメント

$$\frac{dC_p}{dt} = (k_a \times A - CL \times C_p) / V$$

リバーロキサバンの CL に対する CLC1 及び HCT1 の影響

$$CL \text{ (L/h)} = 4.73 \times \left(\frac{CLC1}{67.11} \right)^{0.159} \times [1 - 0.0132 \times (HCT1 - 42.14)]$$

薬物動態－薬力学モデル

PT の最終モデルとして以下のモデルが選択された。共変量としては、ベースライン (BASE) に対する年齢、LBM、アルブミン (ALBU) 及び初回投与後 24 週目のヘモグロビン (HB1)、並びに FACT に対する総ビリルビン (TBIL) の影響が認められた。

PT

$$PT = BASE + SLOPE \times C_p^{(1-FACT \times C_p)}$$

PT の薬物動態－薬力学モデルにおける *BASE* に対する年齢、LBM、ALBU 及び
HB1 並びに *FACT* に対する TBIL の影響

$$\begin{aligned} BASE &= 11.4 \times [1 + 0.00335 \times (AGE - 70.98)] \\ &\quad \times [1 + 0.00242 \times (LBM - 49.69)] \\ &\quad \times [1 - 0.065 \times (ALBU - 4.22)] \\ &\quad \times [1 - 0.015 \times (HB1 - 14.06)] \end{aligned}$$

$$FACT = 0.000155 \times \left(\frac{TBIL}{0.82} \right)^{(-1.11)}$$

最終モデルから得られた母集団薬物動態及び薬力学パラメータを Table III-5
に示す。

Table III-5: 有効性及び安全性を検証する試験から得られた日本人母集団
薬物動態及び薬物動態－薬力学モデルのパラメータ

Model	Parameter	Population mean	SE/Mean	Bootstrap estimates 95% confidence interval	
				Lower	Upper
Pharmacokinetic					
	k_a (1/h)	0.617	10.7%	0.598	0.630
	CL (L/h)	4.73	3.8%	4.41	5.04
	CLC1 on CL	0.159	27.0%	0.073	0.251
	HCT1 on CL	-0.0132	23.4%	-0.0200	-0.0072
	V (L)	43.8	6.9%	38.2	49.9
	Correlation between CL and V	0.729	26.6%	0.469	0.855
	Inter-individual variability (CV%)				
	k_a	58.2%	40.7%	51.7%	72.0%
	CL	41.0%	16.6%	32.1%	49.4%
	V	63.6%	24.4%	37.1%	80.5%
	FI	37.7%	5.6%	35.6%	39.4%
	Residual variability (proportional error model) (CV%)				
		13.1%	6.5%	11.6%	14.8%
Prothrombin time (PT)					
	$BASE$ (s)	11.4	0.8%	11.2	11.6
	AGE on $BASE$	0.00335	18.8%	0.00214	0.00465
	LBM on $BASE$	0.00242	28.6%	0.00094	0.00379
	ALBU on $BASE$	-0.065	20.9%	-0.0213	-0.0088
	HB1 on $BASE$	-0.015	20.3%	-0.094	-0.036
	$SLOPE$ (s·L/ μ g)	0.0467	4.3%	0.0418	0.0501
	$FACT$ (-)	0.000155	23.4%	0.000058	0.000215
	TBIL on $FACT$	-1.11	25.5%	-1.86	-0.39
	Correlation between $BASE$ and $FACT$	-0.598	36.4%	-0.7487	-0.0516
	Inter-individual variability (CV%)				
	$BASE$	9.6%	25.1%	5.44%	11.57%
	$FACT$	7.3%	18.3%	5.70%	8.48%
	Residual variability (proportional error model) (CV%)				
		7.1%	10.9%	6.3%	7.9%

AGE: calculated age at enrolment, ALBU: albumin at baseline, $BASE$: the estimated baseline value of PT, CL : clearance, CLC1: calculated creatinine clearance at week 24, $FACT$: exponent factor for plasma concentration, HB1: hemoglobin at week 24, HCT1: hematocrit at week 24, k_a : absorption rate constant, LBM: calculated lean body mass, SE: standard error, TBIL: total bilirubin at baseline, V : volume of distribution

最終モデルを GOF プロットの視覚的評価、VPC 及びブートストラップにより評価した。GOF プロットにおいて母集団の推定値及び個別の推定値に大きなバイアスは認められなかった。VPC において観察値の 2.5% タイル値、中央値及び 97.5% タイル値は概ね 95% 信頼区間の範囲内であり、明らかなバイアスは認められなかった。ブートストラップの結果から、最終薬物動態及び薬物動態－薬力学モデルのパラメータの頑健性が示された (Table III-5)。

得られた最終薬物動態モデルに基づき日本人を対象とした有効性及び安全性を検証する試験における曝露量を推定した。日本人を対象とした有効性及び安全性を検証する試験における定常状態時の推定曝露量及び用量設定に用いたシミュレーションによるリバーロキサバン 1 日 1 回反復経口投与後の定常状態時の曝露量の比較を Table III-6 に示す。有効性及び安全性を検証する試験における推定値と用量設定に用いたシミュレーションにおける予測値を比較した際、腎機能正常又は軽度腎機能障害患者 (15 mg) 及び中等度腎機能障害患者 (10 mg) のいずれにおいても、曝露量のばらつきは有効性及び安全性を検証する試験の結果の方が大きかったものの、幾何平均値及び中央値は同程度であった。

Table III-6: 日本人 NVAF 患者を対象とした有効性及び安全性を検証する試験における定常状態時の推定曝露量及び用量設定に用いたシミュレーションによる定常状態時の曝露量の比較

投与量 対象患者	有効性及び安全性を検証する試験 における推定値 (IPRED) 上段：幾何平均値/幾何標準偏差 下段：中央値 (5-95%タイル値)		用量設定に用いたシミュレーション における予測値 上段：幾何平均値/幾何標準偏差 下段：中央値 (90%信頼区間)	
	15 mg 腎機能正常又は 軽度腎機能障害患者	10 mg 中等度腎機能 障害患者	15 mg 腎機能正常又は 軽度腎機能障害患者	10 mg 中等度腎機能 障害患者
AUC(0-24) _{ss} (µg·h/L)	2970 / 1.81 3120 (1250 - 6740)	2040 / 2.04 2170 (761 - 5300)	3170 / 1.38 3190 (1850 - 5410)	2110 / 1.38 2130 (1230 - 3610)
C _{max,ss} (µg/L)	249 / 1.74 263 (112 - 515)	168 / 1.98 184 (67.3 - 401)	258 / 1.35 259 (154 - 426)	172 / 1.35 173 (103 - 284)
C _{trough,ss} (µg/L)	28.6 / 2.54 33.9 (5.24 - 94.5)	20.7 / 2.57 22.5 (4.67 - 76.2)	33.3 / 1.93 34.9 (10.4-89.6)	22.2 / 1.93 23.2 (6.90-59.7)

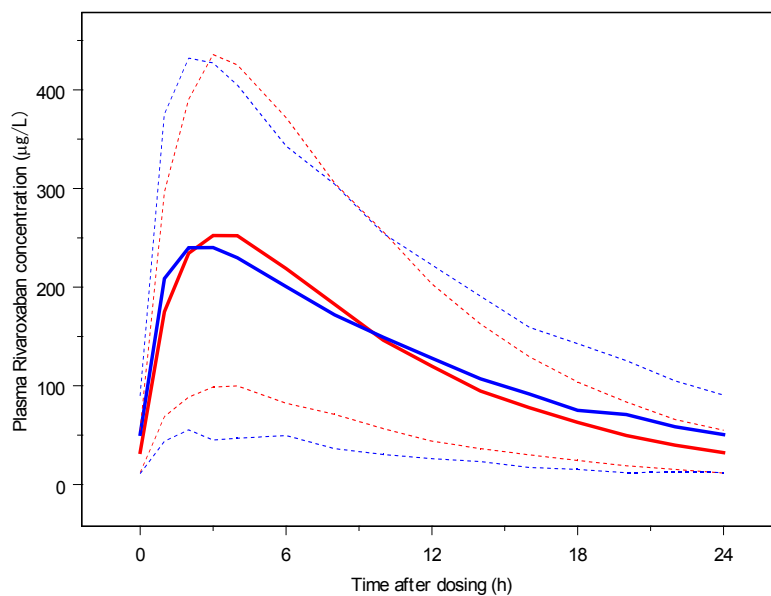
日本人及び非日本人 NVAF 患者を対象とした有効性及び安全性を検証する試験における推定曝露量の比較を Table III-7 に示す。また、各試験における推定血漿中リバーロキサバン濃度推移を Fig. III-8 に示す。有効性及び安全性を検証する試験における日本人腎機能正常又は軽度腎機能障害 NVAF 患者にリバーロキサバン 15 mg 1 日 1 回反復経口投与後の定常状態時における推定曝露量の幾何平均値及び血漿中リバーロキサバン濃度推移は、非日本人腎機能正常又は軽度腎機能障害 NVAF 患者に 20 mg 1 日 1 回反復経口投与後と同程度であった。日本人中等度腎機能障害 NVAF 患者にリバーロキサバン 10 mg 1 日 1 回反復経口投与後の定常状態時における推定曝露量の幾何平均値は、非日本人中等度腎機能障害 NVAF 患者に 15 mg 1 日 1 回反復経口投与後より低かったが、血漿中リバーロキサバン濃度推移については、非日本人 NVAF 患者の 90%信頼区間の範囲内であった。

Table III-7: 日本人及び非日本人 NVAF 患者を対象とした有効性及び安全性を検証する試験における定常状態時の推定曝露量の比較

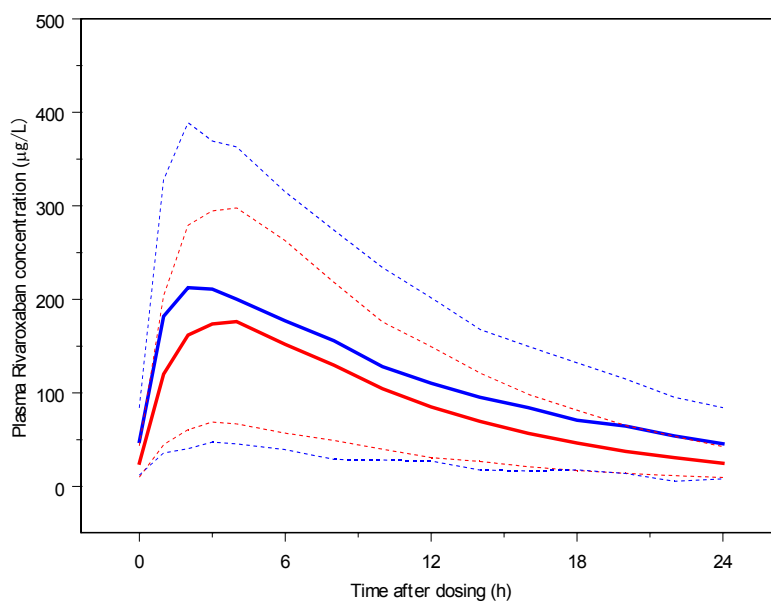
投与量 対象患者	非日本人		日本人	
	20 mg 腎機能正常又は 軽度腎機能障害患者	15 mg 中等度腎機能 障害患者	15 mg 腎機能正常又は 軽度腎機能障害患者	10 mg 中等度腎機能 障害患者
n	25	136	469	128
AUC(0-24) _{ss} (µg·h/L)	3,160 (1860-5430)	3,250 (1930-5310)	2,970 (1250-6740)	2,040 (760-5300)
C _{max,ss} (µg/L)	249 (184-343)	229 (178-313)	249 (112-515)	168 (67.3-401)

幾何平均値 (5-95% タイル値)

腎機能正常又は軽度腎機能障害患者：日本人 15 mg（赤）、非日本人 20 mg（青）



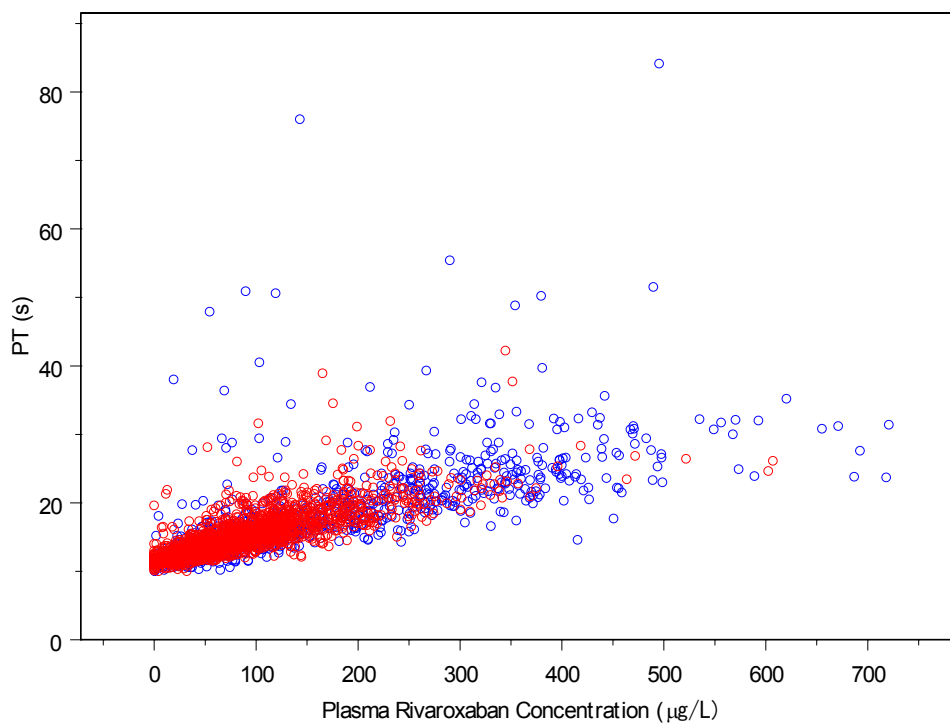
中等度腎機能障害患者：日本人 10 mg（赤）、非日本人 15 mg（青）



（実線：母集団平均値、点線：90% CI）

Fig. III-8: 日本人及び非日本人 NVAf 患者を対象とした有効性及び安全性を検証する試験における推定血漿中リバーロキサバン濃度推移

日本人及び非日本人 NVAF 患者を対象とした有効性及び安全性を検証する試験における血漿中リバーロキサバン濃度と PT の関係の比較を Fig. III-9 に示す。日本人と非日本人 NVAF 患者間で血漿中リバーロキサバン濃度と PT の関係に大きな差は認められなかった。



(日本人：○、非日本人：○)

Fig. III-9: 日本人及び非日本人 NVAF 患者を対象とした有効性及び安全性を検証する試験における血漿中リバーロキサバン濃度と PT の関係の比較

第6節 考察 日本人を対象とした用量設定の妥当性の検討

用量設定に用いたモデルと同様に、リバーロキサバンの薬物動態は1次吸収を伴う1-コンパートメントモデルでよく記述できた。モデルパラメータは、用量設定に用いた母集団薬物動態モデルと合致するものであった。本解析では、吸収相の情報が十分得られなかったため、\$PRIOR サブルーチン^{52,53)}を用いて、用量設定に用いた母集団薬物動態モデルにおける k_a の情報を事前情報として利用した。本手法では k_a を固定値とするよりも信頼性の高いパラメータ推定値が得られると考えられる⁵³⁾。また、本解析では、初回投与後12週目及び24週目において同一被験者内での薬物動態のばらつきを説明するためにバイオアベイラビリティの時期間変動をモデルに組み込んだ。この時期間変動はこれまでに報告されていないものであるが、初回投与後12週目及び24週目の各時点で一人当たり1~2点の血漿中濃度データしか得られなかったため、実際は残差変動を示している可能性が考えられる。

本モデルでは、共変量として CL に対する初回投与後24週目におけるクレアチニンクリアランス ($CLC1$) 及びヘマトクリット ($HCT1$) の影響が認められた。投与されたリバーロキサバンの1/3が腎排泄されることから、認められた共変量は妥当なものであると考えられる。ベースライン値ではなく初回投与後24週目における値が共変量として組み入れられた理由としては、初回投与後24週目の値の方がより血漿中リバーロキサバン濃度を評価した時点における状態を示していることが考えられる。したがって、クレアチニンクリアランスによる用量調節の際には直近の値を用いるのが望ましいと思われる。共変量として CL に対する年齢や体格の影響は認められなかったが、Cockcroft Gault式に基づくクレアチニンクリアランスの推算式⁵⁴⁾には年齢や体重が含まれているため、共変量としてモデルに組み込まれたクレアチニンクリアランスと年齢や体格の間には相関があると考えられる。ヘマトクリットは体格、クレアチニンクリアランス、肝機能の指標であるALT (アラニンアミノトランスフェラーゼ) と弱い正の相関があり、年齢と弱い負の相関がある。したがって、本解析において CL の共変量としてモデルに組み込まれたクレアチニンクリアランス及びヘマトクリットは、腎クリアランスと非腎クリアランスに影響する要因と交絡している可能性がある。なお、 $CLC1$ と $HCT1$ には弱い見かけの相関関係があること、及び CL と $CLC1$ には逆相関が、 $HCT1$ には正の相関が認められたため、多くの患者ではこれら双方の影響が相殺され、 $CLC1$ もしくは $HCT1$ のリバーロキサバンの曝露量に対する影響は単一の影響と比べて小さくなる傾向があることに注意する必要がある。また、以前の報告^{37,40,46)}で認められた V に対する体格の影響についても本解析では認められなかったが、これは吸収相の情報が得られず、個々の患者の

分布容積に関する情報が限定的であったことに起因する可能性がある。

薬（消化管運動機能改善薬、NSAIDs 及び抗凝固剤）の影響は、最終母集団薬物動態モデルに組み込まれなかった。さらに、それぞれの併用薬を併用している患者の事後推定クリアランスを併用していない患者の事後推定クリアランスと比較したところ、リバーロキサバンの曝露量はこれらの併用薬による影響を受けないことが示された。

用量設定に用いたモデルと同様に、薬力学パラメータである PT はベースラインを含んだ概ね線形のモデルでよく記述できた。本研究でみられた血漿中リバーロキサバン濃度と PT の関係は、これまでの報告^{37, 39, 40, 46)}と同様のものであった。約 500 µg/L を超える血漿中リバーロキサバン濃度範囲では、非線形性が認められたが、約 500 µg/L までの血漿中リバーロキサバン濃度範囲では、日本人及び非日本人のいずれにおいても血漿中リバーロキサバン濃度と PT の関係はほぼ線形であった (Fig. III-9)。したがって、PT は予測可能なリバーロキサバンの薬力学マーカーであると考えられる。

血漿中リバーロキサバン濃度と PT の関係において、年齢、除脂肪体重、アルブミン及びヘモグロビンの値がベースラインに影響を及ぼすこと、並びにビリルビンは血漿中リバーロキサバン濃度と PT の反応性にわずかながら影響を及ぼすことが明らかとなった。FACT における TBIL の影響については、日本人 NVAF 患者を対象とした有効性及び安全性を検証する試験⁴⁹⁾では肝機能障害患者が除外されたことにより本解析における TBIL の範囲が限定的であったものの、肝機能障害により PT に関係する肝臓で産生されるフィブリノーゲン、プロトロンビン、第 V 因子、第 VII 因子、及び第 X 因子の欠如を引き起こすことから、PT 延長と肝疾患との関係を示している可能性がある。

用量設定に用いたモデルと同様に、診断プロット、VPC 及びブートストラップの結果から、有効性及び安全性を検証する試験に基づく日本人母集団薬物動態及び薬物動態-薬力学モデルの妥当性が示された。

日本人を対象とした有効性及び安全性を検証する試験における用量設定を薬物動態及び薬力学の観点から検討した。有効性及び安全性を検証する試験における日本人 NVAF 患者の曝露量の推定値と用量設定に用いたシミュレーションによる日本人 NVAF 患者の曝露量の予測値を比較した際、幾何平均値及び中央値は同程度であった。有効性及び安全性を検証する試験における日本人腎機能正常又は軽度腎機能障害 NVAF 患者にリバーロキサバン 15 mg 1 日 1 回反復経口投与後の定常状態時の推定曝露量及び血漿中リバーロキサバン濃度推移は、非日本人腎機能正常又は軽度腎機能障害 NVAF 患者に 20 mg 1 日 1 回反復経口投与後と同程度であった。日本人中等度腎機能障害 NVAF 患者にリバーロキサバン 10 mg 1 日 1 回反復経口投与後の推定曝露量は、非日本人中等度腎機能障害 NVAF 患者

に 15 mg 1 日 1 回反復経口投与後より低かったが、血漿中リバーロキサバン濃度推移については、非日本人 NVAf 患者の 90%信頼区間の範囲内であった。また、有効性及び安全性を検証する試験においても血漿中リバーロキサバン濃度と薬力学パラメータの関係に民族差は認められなかった。

したがって、日本人を対象とした有効性及び安全性を検証する試験における用量設定は、薬物動態及び薬力学の観点から妥当であると結論づけられた。

第7節 小括

日本人 NVAF 患者を対象とした 3 試験からの薬物動態データに基づき新たに構築した日本人及び既報告の白人を中心とした非日本人の母集団薬物動態モデルを用いて、日本人での曝露量が非日本人と比較して高いことを明らかにした。薬物動態の民族差及び凝固ターゲットの違いを考慮して、日本人では非日本人とは異なる、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 回経口投与が、有効性及び安全性を検証する試験の用法・用量として選択された。薬物動態と各薬力学パラメータの関係に民族差は認められなかった。

有効性及び安全性を検証する試験においては、被験者背景が用量設定のための試験と比較してより広範であることを考慮して、日本人データに基づき母集団薬物動態及び薬物動態-薬力学モデルを再度構築し、シミュレーションに基づく用量設定の妥当性を検討した。有効性及び安全性を検証する試験における日本人 NVAF 患者の曝露量の推定値と用量設定に用いたシミュレーション結果は一致していた。日本人腎機能正常又は軽度腎機能障害 NVAF 患者にリバーロキサバン 15 mg 1 日 1 回反復経口投与後の定常状態時における推定曝露量は、非日本人腎機能正常又は軽度腎機能障害 NVAF 患者における 1 日 1 回 20 mg 反復経口投与後と同程度であった。日本人中等度腎機能障害 NVAF 患者におけるリバーロキサバン 1 日 1 回 10 mg 反復経口投与後の定常状態時における推定曝露量は、非日本人中等度腎機能障害 NVAF 患者における 1 日 1 回 15 mg 反復経口投与後と比べ低かったが、血漿中リバーロキサバン濃度推移については、非日本人 NVAF 患者の 90%信頼区間の範囲内であった。また、有効性及び安全性を検証する試験においても薬物動態と薬力学パラメータの関係に民族差は認められなかった。

したがって、日本人のための用量設定は、薬物動態及び薬力学の観点から妥当であると結論づけられた。

第IV章 塩化ラジウム (^{223}Ra) の薬物動態及び吸収 線量における民族差の検討

第1節 序論

塩化ラジウム (^{223}Ra) (分子式: $^{223}\text{RaCl}_2$) は骨転移を有する CRPC の治療薬として開発されたアルファ線放出放射性医薬品^{55, 56, 57, 58, 59)}であり、注射剤として使用されている。ラジウムは、カルシウムと同族のアルカリ土類金属であることから、塩化ラジウム (^{223}Ra) は、体内において、カルシウムと同様に骨転移など骨代謝の亢進した部位に集積する特性を有する。塩化ラジウム (^{223}Ra) は、高 LET (線エネルギー付与) 放射線であるアルファ線を放出し、隣接する細胞において高頻度に DNA 二重鎖切断をもたらし、骨転移に対して強力な抗腫瘍効果を発揮する。一方、アルファ線の組織内飛程は 100 μm 未満と短いため、骨髄などの正常組織への毒性は低いとされている⁶⁰⁾。

塩化ラジウム (^{223}Ra) の薬物動態特性を以下に示す^{61, 62)}。ラジウム-223 の物理学的半減期は 11.4 日である。ラジウム-223 は二価陽イオン ($^{223}\text{Ra}^{2+}$) の放射性同位元素であるので、代謝は受けず、アクチニウム系列の壊変により消失する。ラジウム-223 は主に骨に取り込まれるか、又は腸管内に排出される。非日本人の骨転移を有する CRPC 患者を対象とした試験結果では、投与 4 時間後における骨中の放射能は投与放射能の 44~77% の範囲であった。また、投与 10 分後には腸管において放射能が認められた。腸管壁を介した血液から小腸内へのラジウム-223 の排出は、他の二価陽イオン (カルシウム、マグネシウム及びバリウムなど) と同様のメカニズムであると考えられる。心臓、肝臓、腎臓、膀胱及び脾臓などの臓器への特異的な取り込みは認められていない。塩化ラジウム (^{223}Ra) の排泄経路については、尿中排泄の寄与は約 2% とわずかであり、投与 24 時間後における消化管内に存在する放射能の割合から推定すると少なくとも投与放射能の 50~60% は最終的に糞中に排泄されることから、体内からの主要排泄経路は糞中排泄であった。全身放射能の結果から投与 7 日目までに投与放射能の約 76% が体内から排泄されることが示された。非日本人がん患者を対象とした試験において 46~250 kBq/kg の用量範囲で薬物動態の用量比例性が概ね示されている。

これまで白人を中心とした非日本人患者の薬物動態及び吸収線量が評価されていたが、アルファ線放出放射性医薬品に関する日本人患者と非日本人患者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。したがって、日本人データを新規に評価し、新たに薬物動態及び吸収線量の民族差を検討した。

第2節 方法

日本人の骨転移を有する CRPC 患者に塩化ラジウム (^{223}Ra) 50 及び 100 kBq/kg (NIST 修正後⁶³⁾ ではそれぞれ 55 及び 110 kBq/kg) 静脈内単回投与後の血中、尿中、糞中放射能濃度及び体内分布に基づく薬物動態、並びに吸収線量を評価した。静脈内投与は 2~5 分かけて実施した。

血中、尿中及び糞中放射能濃度の解析の際にはノンコンパートメント法を用いた。血液検体及び糞検体については投与後 72 時間まで採取した。尿検体については投与前、投与後 0-4、4-8、8-24 及び 24-48 時間に採取した。尿中及び糞中での累積放射能を投与した放射能で除することで、累積尿中排泄率及び累積糞中排泄率を算出した。体内分布及び吸収線量の評価のために、ガンマイメージング法を用いて全身及び各臓器の放射能を投与 8 日目まで評価した。体内分布の評価では、全身及び各臓器の放射能を投与放射能で除して評価した。測定した放射能について、カウント数をバックラウンド値で補正し、放射能濃度 (kBq/mL) に変換し、さらに投与時点まで減衰補正を行った。

体内分布及び吸収線量の評価は、それぞれ核医学及び線量測定の実験家によって実施された。

体内分布の各臓器の評価では、重なっている臓器及び組織からの放射能を補正して標的臓器の放射能濃度を求めた。標的臓器の累積放射能 (MBq・h) は各臓器の時間-放射能曲線を積分することにより算出した。

吸収線量の解析では、Medical Internal Radiation Dose アルゴリズム (MIRD 法) に基づくソフトウェア OLINDA EXM を用いて吸収線量を推定した。

得られた日本人患者の成績を非日本人患者の塩化ラジウム (^{223}Ra) 46~250 kBq/kg 静脈内投与後の成績と比較することで薬物動態及び吸収線量の民族差を検討した。

なお、本解析に用いた臨床試験の実施は、臨床研究に関する倫理審査委員会の審議を経て承認を受けている (ClinicalTrials.gov identifier:NCT01565746)。

第3節 結果

50 及び 100 kBq/kg 投与群にはそれぞれ 3 例の計 6 例の骨転移を有する CRPC 患者が組み入れられた。性別はすべて男性であった。薬物動態評価に用いた被験者背景を Table IV-1 に示す。

Table IV-1: 薬物動態評価に用いた被験者背景

	50 kBq/kg ^a (N=3)			100 kBq/kg ^a (N=3)		
	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6
Age (years)	66	75	79	76	65	74
Weight (kg)	72.5	65.6	65.0	56.5	61.5	62.2
Extent of disease (EOD grade)	2	2	1	1	3	2
Injected activity (MBq) ^b	4.01	3.54	3.43	5.78	5.74	6.52
Injected activity (kBq/kg) ^b	55.31	53.92	52.77	102.37	93.33	104.79

EOD: extent of disease

^a The dosing arm 50 and 100 kBq/kg are 55 and 110 kBq/kg after implementation of NIST update⁶³, respectively

^b The corresponding values after implementation of NIST update⁶³ can be obtained by multiplying the current values by 1.105

血中放射能

日本人の CRPC 患者に骨転移を有する CRPC 患者に塩化ラジウム (²²³Ra) 50 及び 100 kBq/kg 静脈内単回投与後の血中放射能濃度推移を Fig. IV-1 に示す。

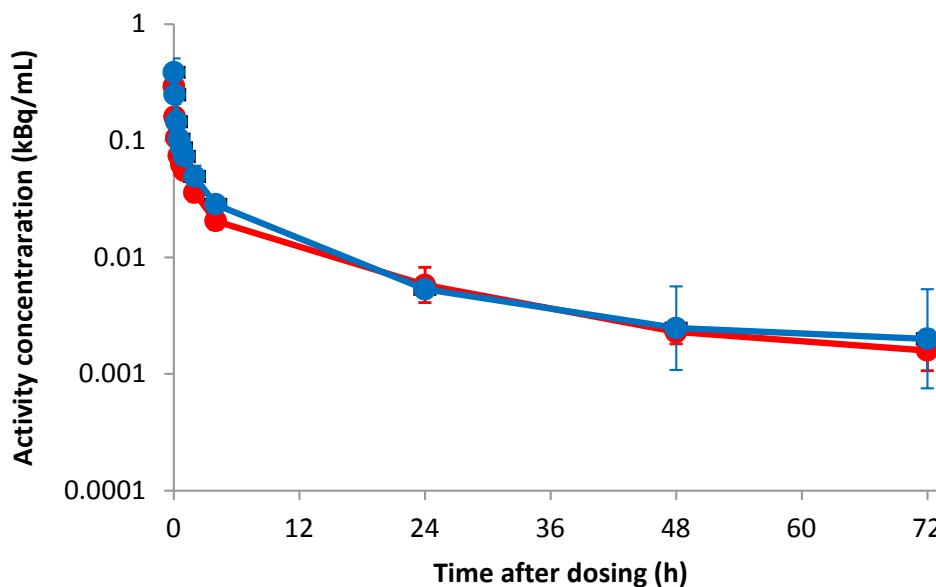


Fig. IV-1: 日本人の骨転移を有する CRPC 患者に塩化ラジウム (²²³Ra) 50 (赤) 及び 100 (青) kBq/kg 静脈内単回投与後の血中放射能濃度推移 (幾何平均値/幾何標準偏差)

塩化ラジウム (^{223}Ra) 50 及び 100 kBq/kg 投与後の投与量で補正した C_{\max} の幾何平均値はそれぞれ 0.080 (1/L) 及び 0.064 (1/L)、並びに投与量で補正した投与 0 時間から最終定量可能時点までの AUC の幾何平均値は 0.157 (h/L) 及び 0.115 (h/L) であり、塩化ラジウム (^{223}Ra) の薬物動態は概ね用量比例性を示した。

排泄

尿中排泄はごくわずかで、投与後 48 時間までの累積尿中排泄率の平均値は約 1%であった。一方、投与後 72 時間までの累積糞中排泄率の平均値（範囲）は 64% (29~95%) であった (Fig. IV-2)。

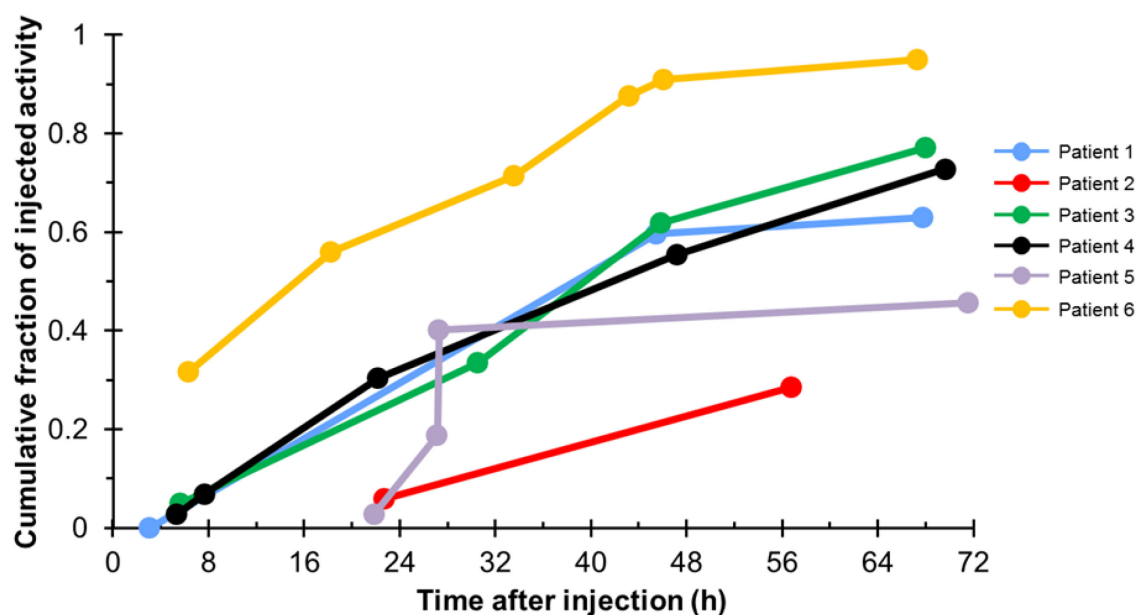


Fig. IV-2: 日本人の骨転移を有する CRPC 患者に塩化ラジウム (^{223}Ra) 50 及び 100 kBq/kg 静脈内単回投与後の累積糞中排泄率（個別値）

体内分布

A) 全身

投与 24 時間後での全身放射能の残存率は 85%（平均値、範囲 55~100%）であり、投与 8 日目には 22%（範囲 10~47%）に減少した（Fig. IV-3）。

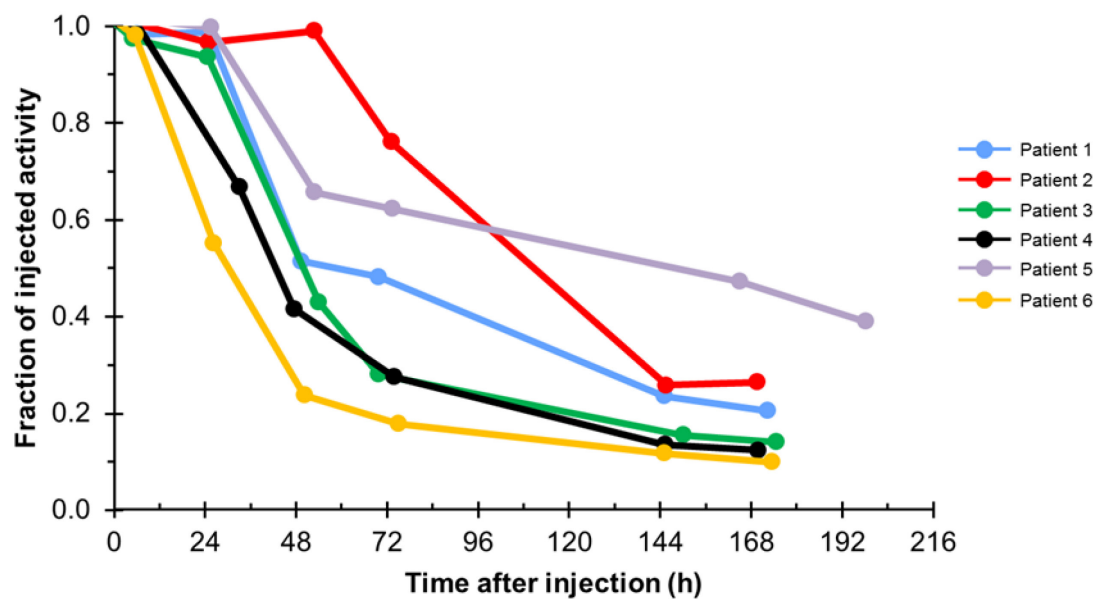


Fig. IV-3: 日本人の骨転移を有する CRPC 患者に塩化ラジウム (^{223}Ra) 50 及び 100 kBq/kg 静脈内単回投与後の全身放射能の残存率（個別値）

B) 骨

塩化ラジウム (^{223}Ra) 投与後、放射能は速やかに骨に取り込まれた。投与後 2 時間までに実施した初回スキャンでの骨における放射能の投与した放射能に対する割合は 52% (平均値、範囲 41~57%) であり、評価した時点の中で、最大であった (Fig. IV-4)。

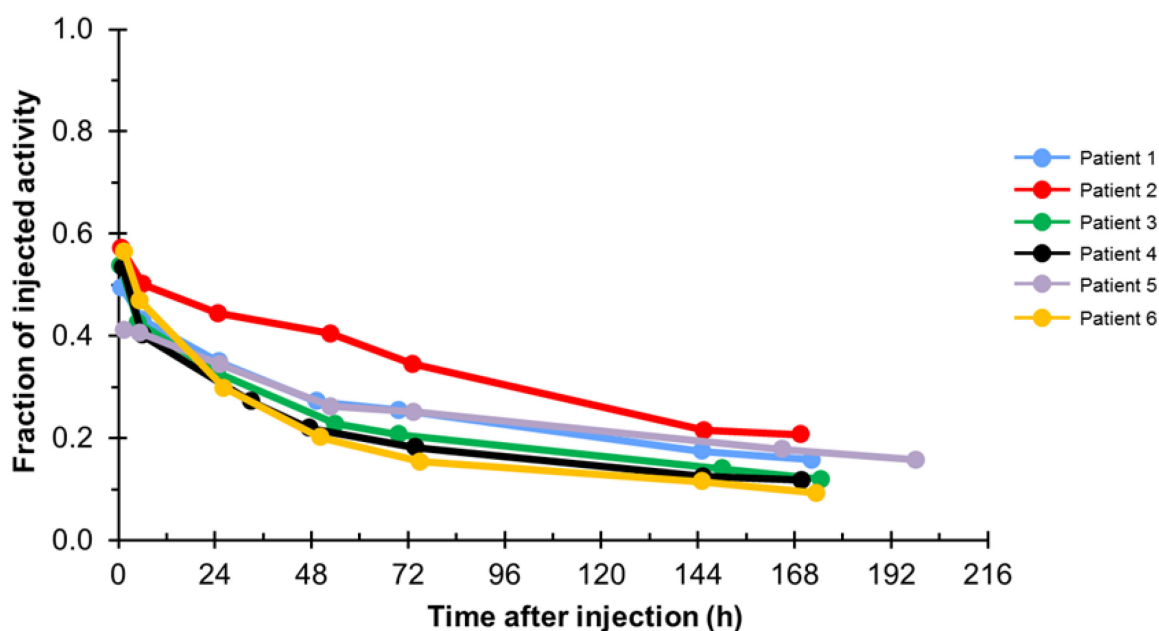


Fig. IV-4: 日本人の骨転移を有する CRPC 患者に塩化ラジウム (^{223}Ra) 50 及び 100 kBq/kg 静脈内単回投与後の骨における放射能の残存率 (個別値)

C) 消化管

塩化ラジウム (^{223}Ra) 投与後の放射能は投与後 24 時間以内に小腸で認められた。投与 6 時間後、投与した放射能の 64% (平均値、範囲 22~85%) が消化管内 (小腸、大腸上部及び大腸下部の合計) で認められた。消化管における放射能の投与した放射能に対する割合は、投与 24 時間後で 52% (32~78%)、48 時間後で 31% (4~76%)、72 時間後で 21% (5~53%) に減少した。

投与 8 日目の消化管における放射能の投与した放射能に対する割合は 3% (0~9%) であった (Fig. IV-5)。

D) その他の臓器

その他の臓器では放射能の特異的な分布は認められなかった。腎臓では、投与後、最初の数時間後においてのみ、わずかな分布が認められた。

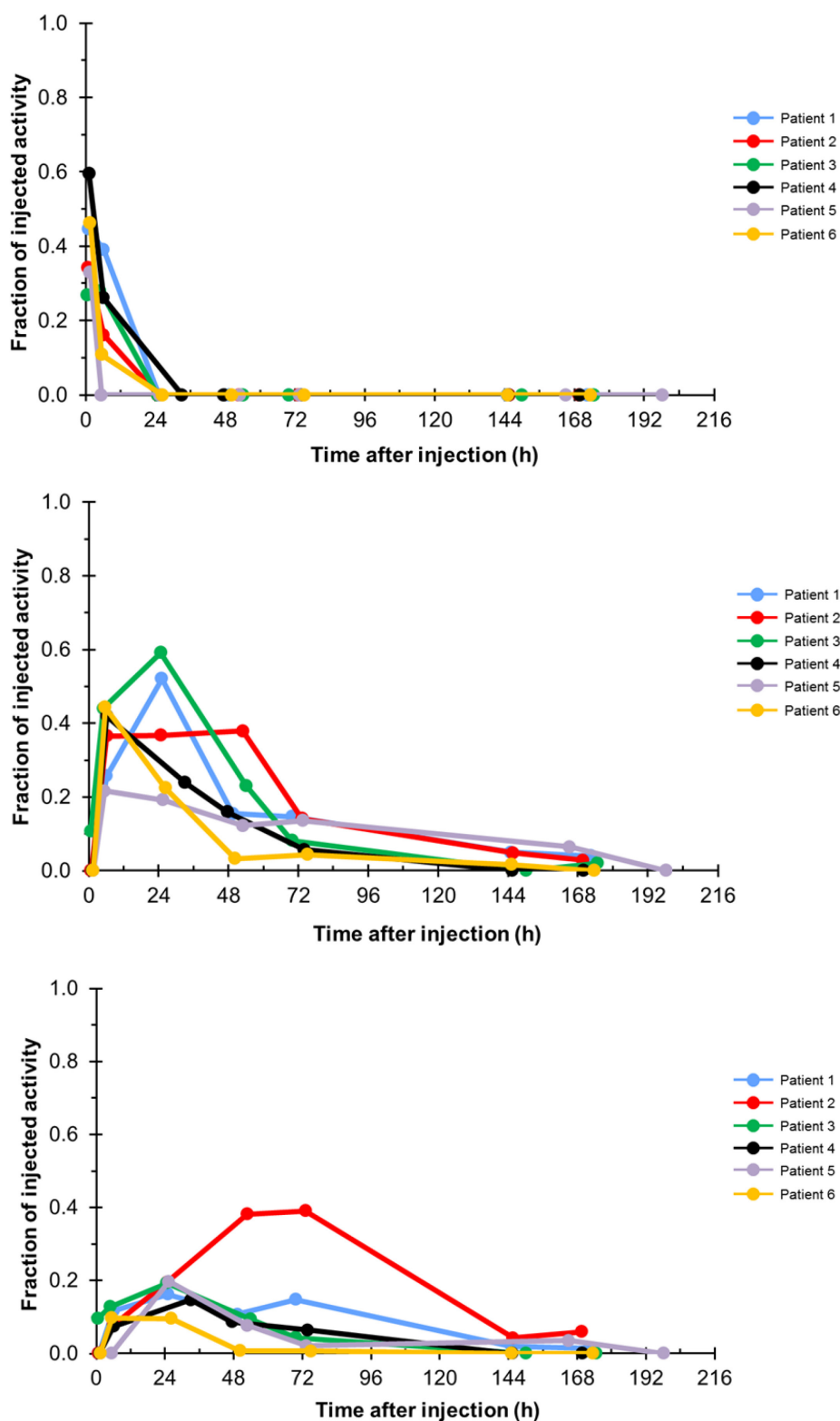


Fig. IV-5: 日本人の骨転移を有する CRPC 患者に塩化ラジウム (^{223}Ra) 50 及び 100 kBq/kg 静脈内単回投与後の消化管における放射能の残存率 [上: 小腸、中: 大腸上部、下: 大腸下部 (個別値)]

吸収線量

患者番号 2 及び 5 の患者では、転移巣が大きい、又は転移の数が多いため、各臓器における吸収線量の計算に大きな影響が見られた。したがって、これらの 2 例を除いた各臓器における吸収線量を Table IV-2 に示す。

塩化ラジウム (^{223}Ra) 投与後、吸収線量の大部分は骨（骨形成細胞）で認められた。骨形成細胞及び赤色骨髄における吸収線量の平均値はそれぞれ 0.76 Gy/MBq 及び 0.09 Gy/MBq であった。主要な排泄経路である消化管における吸収線量は、小腸、大腸上部及び大腸下部でそれぞれ 0.005、0.024 及び 0.019 Gy/MBq であった。

Table IV-2: 日本人の骨転移を有する CRPC 患者に塩化ラジウム (^{223}Ra) 50 及び 100 kBq/kg 静脈内単回投与後の吸収線量の平均値 (N=4)

Organ/tissue	Mean (mGy/MBq)	%CV
Osteogenic cells	761	17
Red Marrow	91.6	17
Upper large intestine	24.4	41
Lower large intestine	18.8	44
Whole body	14.0	20
Small intestine	5.42	34
Kidneys	2.00	17
Liver	1.87	17
Urinary bladder	1.54	84
Heart	0.954	34
Ovaries	0.269	36
Gallbladder	0.151	35
Uterus	0.144	33
Stomach	0.0775	32
Adrenals	0.0635	20
Muscle	0.0605	25
Pancreas	0.0604	26
Brain	0.0498	17
Spleen	0.0439	26
Testes	0.0330	27
Lungs	0.0323	18
Thyroid	0.0318	17
Skin	0.0313	21
Thymus	0.0223	17
Breasts	0.0169	18

日本人及び非日本人の骨転移を有する CRPC 患者における塩化ラジウム (^{223}Ra) を単回静脈内投与後の血中放射能、排泄、体内分布及び吸収線量を比較し、民族差を検討した。

血中放射能

日本人 CRPC 患者及び非日本人 CRPC 患者のいずれにおいても塩化ラジウム (^{223}Ra) を単回静脈内投与後の血中放射能は速やかに減少した。日本人 CRPC 患者では投与された放射能に対する血中放射能の割合は、投与 4 時間後では 5% 未満、72 時間後では 0.5% 未満であり、非日本人 CRPC 患者では投与 24 時間後では 1% 未満^{59, 64, 65)}であった。

排泄

日本人 CRPC 患者では投与後 48 時間までの累積尿中排泄率は約 1% であり、非日本人 CRPC 患者では累積尿中排泄率は 2~4%^{59, 65)}であった。日本人 CRPC 患者では累積糞中排泄率は投与後 72 時間までで 64% であり、非日本人 CRPC 患者では投与後 48 時間までで 13%⁵⁹⁾であった。

体内分布

日本人 CRPC 患者では全身放射能の残存率は投与 8 日目で 22% であり、非日本人 CRPC 患者では投与 7 日目で 24%⁶⁵⁾であった。日本人 CRPC 患者では骨における放射能の投与した放射能に対する割合は投与後 2 時間以内で 52% であり、非日本人 CRPC 患者では投与 4 時間後で約 61%⁵⁹⁾であった。日本人 CRPC 患者では消化管における放射能の投与した放射能に対する割合は投与 24 時間後で 52% であり、非日本人 CRPC 患者では 52%⁶⁵⁾であった。

吸収線量

日本人 CRPC 患者では骨形成細胞及び赤色骨髄における吸収線量は、それぞれ 0.76 Gy/MBq 及び 0.09 Gy/MBq であり、非日本人患者ではそれぞれ 0.76~5.40 Gy/MBq 及び <0.003~0.14 Gy/MBq^{59, 61, 66)}であった。日本人 CRPC 患者では消化管における吸収線量は、小腸壁で 0.0054 Gy/MBq、大腸上部壁で 0.0244 Gy/MBq、及び大腸下部壁で 0.0188 Gy/MBq であり、非日本人 CRPC 患者ではそれぞれ 0.0036~0.0073 Gy/MBq, 0.0208~0.0380 Gy/MBq 及び 0.0465~0.0610 Gy/MBq^{59, 61, 66)}であった。

第4節 考察

日本人及び非日本人の骨転移を有する CRPC 患者に塩化ラジウム (^{223}Ra) 静脈内投与後の血中放射能はいずれにおいても速やかに減少し、尿中排泄はわずかであった。また、体内分布の結果から、日本人及び非日本人 CRPC 患者のいずれにおいても、全身放射能の残存率は投与 7~8 日目で 22~24% であり、投与された放射能の 50% 以上が投与後 2 時間以内に速やかに骨へと分布し、消化管における放射能の投与した放射能に対する割合は投与 24 時間後で約 50% であった。

吸収線量については、アルファ粒子放出核種の吸収線量の計算における確立された方法がないため、評価した試験間でばらつきが認められた。しかし、日本人及び非日本人 CRPC 患者間に大きな差は認められず、いずれにおいても骨形成細胞及び赤色骨髄の吸収線量は消化管よりも高いことが示された。

したがって、日本人及び非日本人 CRPC 患者に塩化ラジウム (^{223}Ra) 静脈内投与後の血中放射能濃度、累積尿中排泄率、体内分布及び吸収線量の結果に明らかな民族差はないと考えられた。

一方、累積糞中排泄率については、日本人 CRPC 患者で投与後 72 時間までで 64%、非日本人 CRPC 患者では投与後 48 時間までで 13% と民族差が認められた。この民族差は日本人 CRPC 患者と非日本人 CRPC 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、体内分布に基づく投与 24 時間後の消化管での放射能を勘案すると、投与された放射能の最終的な糞中排泄量は日本人 CRPC 患者と非日本人 CRPC 患者で同程度であると考えられた。

以上の結果より、累積糞中排泄率に民族差が認められたものの、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示唆された。

第5節 小括

新たに評価した日本人、及び既報告の非日本人の骨転移を有する CRPC 患者の薬物動態及び吸収線量の結果を用いて、民族差を検討した。

日本人及び非日本人の骨転移を有する CRPC 患者に塩化ラジウム (^{223}Ra) 静脈内投与後の血中放射能濃度、累積尿中排泄率、体内分布及び吸収線量の結果に明らかな民族差は認められなかった。一方、累積糞中排泄率には民族差が認められた。しかしながら、体内分布に基づく投与 24 時間後の消化管での放射能を勘案すると、投与された放射能の最終的な糞中排泄量は日本人と非日本人で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示唆された。

第V章 コパンリシブ塩酸塩水和物の薬物動態における民族差の検討

第1節 序論

コパンリシブ塩酸塩水和物 (Fig. V-1) は強力な pan-class I ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ (PI3K) 阻害剤⁶⁷⁾であり、二次治療後の再発濾胞性リンパ腫の成人患者を対象とした治療薬 (注射剤) として使用されている^{68, 69)}。

コパンリシブの薬物動態特性を以下に示す⁶⁹⁾。コパンリシブは投与された15%が未変化体として尿中に排泄され、30%が未変化体として糞中に排泄され、41%がCYPによって代謝される。CYPによる代謝に関しては、CYP3A4の寄与が90%超であり、CYP1A1の寄与が10%未満である。ヒト血漿タンパク結合率は84.2%であり、アルブミンと主に結合する。非日本人患者を対象とした試験結果では、コパンリシブ静脈内投与後のVは871 L、CLは17.9 L/h、 $t_{1/2}$ は39.1 hであり、1.2 mg/kg までの薬物動態の用量比例性が概ね示されている。

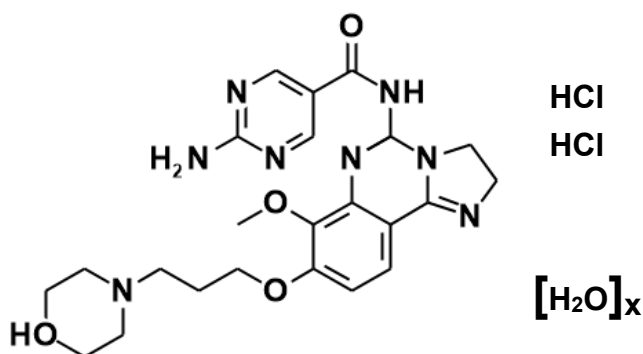


Fig. V-1: コパンリシブ塩酸塩水和物の構造式

白人を中心とした初回ヒト試験⁷⁰⁾において、非日本人患者の薬物動態が評価されていたものの、日本人患者と非日本人患者間の薬物動態の民族差は評価されていなかった。一般的には抗がん剤では安全域は狭いため、薬物動態の民族差に関する検討の重要性はより高いと考えられる。したがって、日本人データを新規に評価し、新たに薬物動態の民族差を検討した。

第2節 方法

日本人の進行性及び難治性固形がん患者にコパンリシブ 0.4 及び 0.8 mg/kg 静脈内投与後の薬物動態を評価した。本試験は3つのサイクルから成り、28日間からなるサイクルごとに1、8、15日目に1時間かけてコパンリシブを週1回静脈内持続投与した。なお、22日目では投薬せず、1週間の休薬を行った。血漿中コパンリシブ濃度の解析の際にはノンコンパートメント法を用いた。薬物動態評価検体をサイクル1の1日目では、投与直前、並びにコパンリシブ1時間静脈内持続投与開始0.5、1、1.5、2、3、5、8、11、25、49及び168時間後に、サイクル1の15日目では投与直前、並びに1時間静脈内持続投与開始0.5、1、1.5、2、3、5、8、11及び25時間後に、サイクル3の15日目では投与直前、並びに1時間静脈内持続投与開始0.5、1、1.5、2、3、5及び8時間後に採取した。さらに、サイクル1の1日目では、追加の薬物動態評価検体を1時間静脈内持続投与開始72、96又は120時間後のいずれかにおいても採取した。

得られた日本人の進行性及び難治性固形がん患者にコパンリシブ0.4及び0.8 mg/kg 反復静脈内投与後の成績を非日本人の進行性及び難治性固形がん患者に反復静脈内投与後の成績と比較することで C_{max} 及びAUCの民族差を検討した。

なお、本解析に用いた臨床試験の実施は、臨床研究に関する倫理審査委員会の審議を経て承認を受けている(ClinicalTrials.gov identifier:NCT01404390)。

第3節 結果

0.4 mg/kg 投与群には3例、0.8 mg/kg 投与群には7例の計10例の患者が組み入れられた。薬物動態評価に用いた被験者背景をTable V-1に示す。

Table V-1: 薬物動態評価に用いた被験者背景

	0.4 mg/kg (N=3)	0.8 mg/kg (N=7)	Total (N=10)
Female, n (%)	3 (100)	3 (42.9)	6 (60.0)
Asian race, n (%)	3 (100)	7 (100)	10 (100)
Median age, years (range)	59.0 (57.0-64.0)	60.0 (51.0-65.0)	59.5 (51.0-65.0)
<i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status, n (%)</i>			
0	3 (100)	5 (71.4)	8 (80.0)
1	0	2 (28.6)	2 (20.0)
<i>Cancer classification, n (%)</i>			
Non-small-cell lung	0	2 (28.6)	2 (20.0)
Bladder	0	1 (14.3)	1 (10.0)
Kidney	1 (33.3)	0	1 (10.0)
Colon	2 (66.7)	2 (28.6)	4 (40.0)
Pancreatic adenocarcinoma	0	1 (14.3)	1 (10.0)
Gastrointestinal stromal tumor	0	1 (14.3)	1 (10.0)
Median time since initial diagnosis, weeks (range)	109.9 (98.9-153.1)	190.4 (27.0-548.3)	131.5 (27.0-548.3)
<i>Prior systemic anti-cancer therapy, n (%)</i>			
3 (100)	7 (100)	10 (100)	
<i>Number of prior systemic anti-cancer therapies, n (%)</i>			
1	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20.0)
2	1 (33.3)	0	1 (10.0)
3	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20.0)
4	0	2 (28.6)	2 (20.0)
5	0	1 (14.3)	1 (10.0)
6	0	2 (28.6)	2 (20.0)

日本人の進行性及び難治性固形がん患者にコパンリシブ 0.4 mg/kg 又は 0.8 mg/kg 静脈内投与後のサイクル1の1日目における血漿中コパンリシブ濃度推移及び薬物動態パラメータをそれぞれ Fig. V-2 及び Table V-2 に示す。

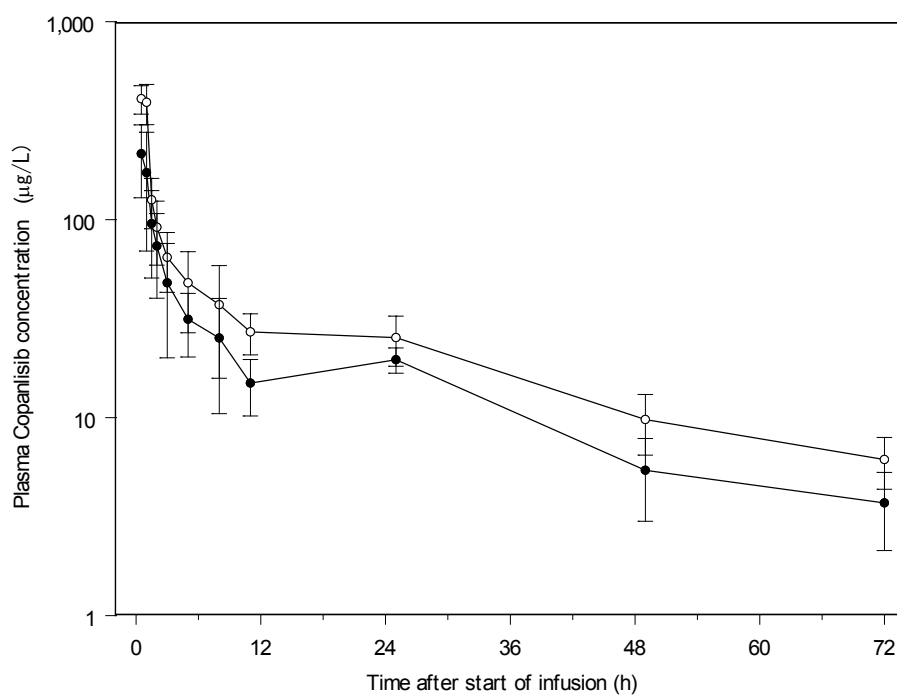


Fig. V-2: 日本人の進行性及び難治性固形がん患者にコパンリシブ 0.4 mg/kg (●) 又は 0.8 mg/kg (○) 静脈内投与後のサイクル1の1日目における血漿中コパンリシブ濃度 (幾何平均値/幾何標準偏差)

Table V-2: 日本人の進行性及び難治性固形がん患者にコパンリシブ 0.4 mg/kg
又は 0.8 mg/kg 静脈内投与後の薬物動態パラメータ

0.4mg/kg	Cycle 1, Day 1 (N=3)	Cycle 1, Day 15 (N=3)	Cycle 3, Day 15 (N=1)
AUC, $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$	1400 (31.1)	n.c.	n.c.
AUC(0-8), $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$	483 (38.5)	292 (15.3)	289
AUC(0-25), $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$	789 (32.0)	536 (13.6)	n.c.
AUC(0-25)/D, $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$	0.0382 (36.6)	0.0264 (9.22)	n.c.
AUC(0-25) _{norm} , $\text{kg}\cdot\text{h/L}$	1.99 (29.3)	1.37 (11.9)	n.c.
C _{max} , $\mu\text{g/L}$	215 (34.7)	133 (23.1)	109
C _{max} /D, 1/L	0.0104 (30.0)	0.0065 (17.3)	0.0055
C _{max, norm} , kg/L	0.543 (31.7)	0.341 (21.0)	0.282
t _{max} , h	0.50 [0.48-0.58]	0.50 [0.47-0.50]	1.02
t _{1/2} , h	32.2 (76.8)	n.c.	n.c.

0.8mg/kg	Cycle 1, Day 1 (N=7)	Cycle 1, Day 15 (N=6)	Cycle 3, Day 15 (N=1)
AUC, $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$	2350 (14.3)	n.c.	n.c.
AUC(0-8), $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$	812 (17.8)	768 (20.4)	570
AUC(0-25), $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$	1280 (19.3)	1290 (10.1)	n.c.
AUC(0-25)/D, $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$	0.0274 (14.7)	0.0294 (10.8)	n.c.
AUC(0-25) _{norm} , $\text{kg}\cdot\text{h/L}$	1.61 (18.6)	1.62 (11.1)	n.c.
C _{max} , $\mu\text{g/L}$	447 (14.5)	410 (37.0)	395
C _{max} /D, 1/L	0.0096 (20.2)	0.0094 (31.3)	0.0084
C _{max, norm} , kg/L	0.565 (13.9)	0.517 (38.0)	0.499
t _{max} , h	0.53 [0.50-1.08]	0.75 [0.48-1.05]	1.02
t _{1/2} , h	35.6 (73.1)	n.c.	n.c.

幾何平均値 (%CV)、t_{max} については中央値[範囲]

AUC: area under the curve, AUC(0-8): area under the curve from 0 to 8 hours after dosing, AUC(0-25): area under the curve from 0 to 25 hours after dosing, AUC(0-25)/D: AUC(0-25) divided by dose (mg), AUC(0-25)_{norm}: AUC(0-25) divided by dose per kg body weight, C_{max}: maximum drug concentration, C_{max, norm}: maximum drug concentration divided by dose per kg body weight, n.c.: not calculated, t_{max}: time to maximum drug concentration, t_{1/2}: half-life associated with terminal slope

C_{max} 及び投与後 0 時間から 25 時間の AUC[AUC(0-25)]は、0.4~0.8 mg/kg でほぼ用量比例的に増加した。0.4 mg/kg 及び 0.8 mg/kg 静脈内投与後のいずれにおいても単回投与後と反復投与後の薬物動態に大きな差は認められず、蓄積は認められなかった。単回投与後の t_{1/2} の幾何平均値は約 32~36 h (Table V-2) であった。

日本人及び非日本人の進行性及び難治性固形がん患者⁷⁰⁾にコパンリシブ 0.4

及び 0.8 mg/kg 反復静脈内投与後の C_{max} 及び AUC(0-25) の比較結果を Table V-3 に示す。日本人と非日本人患者間で C_{max} 及び AUC(0-25) に大きな差は認められなかった。

Table V-3: 日本人及び非日本人の進行性及び難治性固形がん患者に
コパンリシブ 0.4 及び 0.8 mg/kg 反復静脈内投与後の C_{max} 及び
AUC(0-25) の比較

投与量	0.4 mg/kg		0.8 mg/kg	
	日本人 (N=3)	非日本人 (N=2)	日本人 (N=6)	非日本人 (N=6)
C_{max} (µg/L)	133 (23.1%)	70.1, 193	410 (37.0%)	370 (29.8%)
AUC(0-25) (µg·h/L)	536 (13.6%)	324, 803	1290 (10.1%)	1484 (22.3%)

N≥3 のとき、幾何平均値 (%CV)、N=2 のとき個別値

第4節 考察

ベースラインの患者背景については、日本人患者では血液悪性腫瘍患者を含まなかったことを除いては、以前報告された初回ヒト試験の患者と概ね同様であった⁷⁰⁾。

コパンリシブ反復静脈内投与後の曝露量 (C_{max} 及び AUC) について、日本人患者及び非日本人患者間で明らかな差は認められなかった。日本人患者での薬物動態においても、非日本人患者の薬物動態と同様に、曝露量の用量比例性が概ね認められ、蓄積は認められなかった。また、消失半減期についても日本人患者及び非日本人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示唆された。

第5節 小括

新たに評価した日本人患者及び既報告の非日本人患者の薬物動態の結果を用いて、民族差を検討した。コパンリシブ反復静脈内投与後の曝露量について、日本人と非日本人間で明らかな民族差は認められず、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示唆された。

第VI章 総括

複数の薬剤において日本人データを新規に評価し、薬物動態及び薬力学解析法により民族差を検討した。第II章におけるモキシフロキサシン塩酸塩の評価では、母集団薬物動態モデルを用いて東アジア人間の民族差を評価し、モキシフロキサシンのみならず代謝物において韓国人の薬物動態が日本人及び中国人と異なることを明らかにした。第III章におけるリバーロキサバンの評価では、新たに構築した日本人のNVAF患者の母集団薬物動態モデル及び既報告の非日本人のDVT患者の母集団薬物動態モデルを用いて、仮想NVAF患者の曝露量をシミュレーションにより推定し、日本人NVAF患者の曝露量が非日本人NVAF患者と比較して高いことを明らかにした。第IV章における塩化ラジウム (^{223}Ra) の評価では、累積糞中排泄率における日本人CPRC患者と非日本人CPRC患者間の民族差を明らかにした。

新たに得られた民族差に関する知見に基づき、各薬剤の用量設定において民族差を考慮すべきかどうかを検討した。第III章におけるリバーロキサバンの評価では、本研究により新たに明らかとなった薬物動態の民族差及び日本におけるPT-INRの目標値が国外と比較して低く設定されていることを勘案して、非日本人における用法・用量では、腎機能正常又は軽度腎機能障害患者については20 mg 1日1回経口投与、中等度腎機能障害患者については15 mg 1日1回経口投与が選択されていたが、日本人における用法・用量では、腎機能正常又は軽度腎機能障害患者については15 mg 1日1回経口投与、中等度腎機能障害患者については、非日本人と同様に減量し、10mg 1日1回経口投与が選択された。一方、第II章におけるモキシフロキサシン塩酸塩、第IV章における塩化ラジウム (^{223}Ra) 及び第V章におけるコパンリシブ塩酸塩水和物の評価では、用量設定に民族差を考慮する必要がないことが明らかとなった。

第II章におけるモキシフロキサシン塩酸塩の評価では、モキシフロキサシン及び代謝物 (M1 及び M2) の薬物動態特性に基づくモデルを新たに構築した。これまでに各民族に対し同一プロトコールを用いた試験からの血漿中及び尿中濃度データを用いてモキシフロキサシン及び代謝物の同時当てはめを実施し、薬物動態の民族差を評価した例はなく、詳細な民族差の評価のために本手法は有用である。また、第III章におけるリバーロキサバンの評価で実施した、シミュレーションに基づく薬物動態の民族差の評価は有用な評価法であり、対象患者のデータが入手できない場合では特に有用である。なお、シミュレーションを用いた用量設定では、妥当性の検証が重要となる。

本研究では、薬剤の薬物動態及び薬力学の民族差を検討することにより薬剤

の適正使用に対し貢献できた。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、並びに評価法は本研究薬剤以外の薬剤についても適用可能であり、今後の民族間の薬剤の応答特性の違いを明らかにする点において有用であると考えられる。

引用文献

- 1) Ramamoorthy A, Pacanowski MA, Bull J, Zhang L. (2015) Racial/ethnic differences in drug disposition and response: review of recently approved drugs. *Clin Pharmacol Ther* 97:263-273.
- 2) Johnson JA. (1997) Influence of race or ethnicity on pharmacokinetics of drugs. *J Pharm Sci* 86:1328-1333.
- 3) Xie HG, Kim RB, Wood AJ, Stein CM. (2001) Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 41:815-850.
- 4) Burroughs VJ, Maxey RW, Levy RA. (2002) Racial and ethnic differences in response to medicines: towards individualized pharmaceutical treatment. *J Natl Med Assoc* 94(10 Suppl):1-26.
- 5) 平成 10 年 8 月 11 日付 医薬発第 739 号 外国で実施された医薬品の臨床試験データの取り扱い、同付医薬審第 672 号 外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針 (ICH E5 ガイドライン)
- 6) Burkhardt O, Welte T. (2009) 10 years' experience with the pneumococcal quinolone moxifloxacin. *Expert Rev Anti Infect Ther* 7:645-668.
- 7) Bayer Healthcare (2016 年 9 月改訂) Avelox-full prescribing information.
- 8) Moise PA, Birmingham MC, Schentag JJ. (2000) Pharmacokinetics and metabolism of moxifloxacin. *Drugs Today* 36:229-244.
- 9) Stass H, Dalhoff A, Kubitzka D, Schühly U. (1998) Pharmacokinetics, safety, and tolerability of ascending single doses of moxifloxacin, a new 8-methoxy quinolone, administered to healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 42:2060-2065.
- 10) Sullivan JT, Woodruff M, Lettieri J, Agarwal V, Krol GJ, Leese PT, Watson S, Heller AH. (1999) Pharmacokinetics of a once-daily oral dose of moxifloxacin (Bay 12-8039), a new enantiomerically pure 8-methoxy quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 43:2793-2797.
- 11) Stass H, Kubitzka D. (1999) Pharmacokinetics and elimination of moxifloxacin after oral and intravenous administration in man. *J Antimicrob Chemother* 43:83-90.
- 12) Stass H, Kubitzka D, Halabi A, Delesen H. (2002) Pharmacokinetics of moxifloxacin, a novel 8-methoxy-quinolone, in patients with renal dysfunction. *Br J Clin Pharmacol* 53 Suppl B:232-237.
- 13) Stass H, Kubitzka D, Möller JG, Delesen H. (2005) Influence of activated charcoal on the pharmacokinetics of moxifloxacin following intravenous and oral administration of a 400 mg single dose to healthy males. *Br J Clin Pharmacol* 59:536-541.

- 14) Hasunuma T, Tohkin M, Kaniwa N, Jang IJ, Yimin C, Kaneko M, Saito Y, Takeuchi M, Watanabe H, Yamazoe Y, Uyama Y, Kawai S. (2016) Absence of ethnic differences in the pharmacokinetics of moxifloxacin, simvastatin, and meloxicam among three East Asian populations and Caucasians. *Br J Clin Pharmacol* 81:1078-1090.
- 15) Yafune A, Ishiguro M. (1999) Bootstrap approach for constructing confidence intervals for population pharmacokinetic parameters. I: a use of bootstrap standard error. *Stat Med* 18:581-599.
- 16) Efron B, Tibshirani RJ. (1993) *An introduction into the bootstrap*. Chapman & Hall, New York
- 17) Holford N. (2005) The visual predictive check—superiority to standard diagnostics (Rorschach) Plots. PAGE 14 Abstract 738. www.page-meeting.org/?abstract=738
(2018年9月3日確認)
- 18) DuBois D, DuBois EF. (1916) A formula to estimate the approximate surface area if height and weight are known. *Arch Intern Med* 17:863-871.
- 19) Green B, Duffull SB. (2004) What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Br J Clin Pharmacol* 58:119-133.
- 20) Imai E, Yasuda Y, Makino H. (2011) Japan association of chronic kidney disease initiatives (J-CKDI). *JMAJ* 54:403-405.
- 21) Ma YC, Zuo L, Chen JH, Luo Q, Yu XQ, Li Y, Xu JS, Huang SM, Wang LN, Huang W, Wang M, Xu GB, Wang HY. (2006) Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 17:2937-2944.
- 22) Lee CS, Cha RH, Lim YH, Kim H, Song KH, Gu N, Yu KS, Lim CS, Han JS, Kim S, Kim YS. (2010) Ethnic coefficients for glomerular filtration rate estimation by the Modification of Diet in Renal Disease study equations in the Korean population. *J Korean Med Sci* 25:1616-1625.
- 23) National Kidney Foundation. (2002) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39 (2 Suppl 1):S1-S266.
- 24) Schwab D, Grauer M, Hahn EG, Mühldorfer S. (2005) Biliary secretion of moxifloxacin in obstructive cholangitis and the non-obstructed biliary tract. *Aliment Pharmacol Ther* 22:417-422.
- 25) Davies B, Morris T. (1993) Physiological parameters in laboratory animals and humans. *Pharm Res* 10:1093-1095.
- 26) Williams DA. (1989) Drug metabolism. In: *Principles of medicinal chemistry*, 3rd eds. Foye, W.O. & Lea & Febiger pp 79-117. (Philadelphia)

- 27) Hong T, Han S, Lee J, Jeon S, Park GJ, Park WS, Lim KS, Chung JY, Yu KS, Yim DS. (2015) Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis to evaluate the effect of moxifloxacin on QT interval prolongation in healthy Korean male subjects. *Drug Des Devel Ther* 26:1233-1245.
- 28) Klaassen CD, Boles JW. (1997) Sulfation and sulfotransferases 5: the importance of 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate (PAPS) in the regulation of sulfation. *FASEB J* 11:404-418.
- 29) Roberts MS, Magnusson BM, Burczynski FJ, Weiss M. (2002) Enterohepatic circulation: physiological, pharmacokinetic and clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 41:751-790.
- 30) Rowland IR, Mallett AK, Wise A. (1985) The effect of diet on the mammalian gut flora and its metabolic activities. *Crit Rev Toxicol* 16:31-103.
- 31) Mayorga RL, González VR, Cruz ASM, Melendez AA, Reyes CPA, Chavaro PDA, Ramos TI, Ramos IN, Rodríguez MMM, Langella P, Bermúdez HL, Azaola EA. (2016) Correlation between diet and gut bacteria in a population of young adults. *Int J Food Sci Nutr* 67:470-478.
- 32) Jung JY, Lee SH, Kim JM, Park MS, Bae JW, Hahn Y, Madsen EL, Jeon CO. (2011) Metagenomic analysis of kimchi, a traditional Korean fermented food. *Appl Environ Microbiol* 77:2264-2274.
- 33) Nam YD, Jung MJ, Roh SW, Kim MS, Bae JW. (2011) Comparative analysis of Korean human gut microbiota by barcoded pyrosequencing. *PLoS ONE* 6:1-15.
- 34) バイエル薬品 (2017年10月改訂: 第7版) 添付文書: イグザレルト®錠 10mg イグザレルト®錠 15mg
- 35) バイエル薬品 (2018年1月改訂: 第11版) 医薬品インタビューフォーム: イグザレルト®錠 10mg 15mg、イグザレルト®細粒分包 10mg 15mg
- 36) Mueck W, Stampfuss J, Kubitza D, Becka M. (2014) Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet* 53:1-16.
- 37) Mueck W, Lensing AW, Agnelli G, Decousus H, Prandoni P, Misselwitz F. (2011) Rivaroxaban: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. *Clin Pharmacokinet* 50:675-686.
- 38) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. (2011) Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365:883-891.

- 39) Mueck W, Becka M, Kubitza D, Voith B, Zuehlsdorf M. (2007) Population model of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban--an oral, direct factor xa inhibitor--in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 45:335-344.
- 40) Mueck W, Eriksson BI, Bauer KA, Borris L, Dahl OE, Fisher WD, Gent M, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Kälebo P, Kwong LM, Misselwitz F, Turpie AG. (2008) Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban--an oral, direct factor Xa inhibitor--in patients undergoing major orthopaedic surgery. *Clin Pharmacokinet* 47:203-216.
- 41) Tomita F, Kohya T, Sakurai M, Kaji T, Yokoshiki H, Sato M, Sasaki K, Itoh Y, Konno M, Kitabatake A; Hokkaido Atrial Fibrillation Study Group. (2000) Prevalence and clinical characteristics of patients with atrial fibrillation: analysis of 20,000 cases in Japan. *Jpn Circ J* 64:653-658.
- 42) Halperin JL; Executive Steering Committee, SPORTIF III and V Study Investigators. (2003) Ximelagatran compared with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Rationale, objectives, and design of a pair of clinical studies and baseline patient characteristics (SPORTIF III and V). *Am Heart J* 146: 431-438.
- 43) Olsson SB; Executive Steering Committee of the SPORTIF III Investigators. (2003) Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 362: 1691-1698.
- 44) Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, Eberhardt MS, Herman WH, Coresh J, Salive M, Jones CP, Agodoa LY. (1998) Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 32: 992-999.
- 45) Kubitza D, Becka M, Roth A, Mueck W. (2008) Dose-escalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subjects. *Curr Med Res Opin* 24: 2757-2765.
- 46) Mueck W, Borris LC, Dahl OE, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Kälebo P, Muelhofer E, Misselwitz F, Eriksson BI. (2008) Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of once- and twice-daily rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost* 100:453-461.
- 47) Zhao X, Sun P, Zhou Y, Liu Y, Zhang H, Mueck W, Kubitza D, Bauer RJ, Zhang H, Cui Y. (2009) Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single/multiple doses of the oral, direct Factor Xa inhibitor rivaroxaban in healthy Chinese subjects. *Br J Clin Pharmacol* 68:77-88.

- 48) Kubitza D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlsdorf M. (2005) Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939--an oral, direct Factor Xa inhibitor--after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 61:873-880.
- 49) Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S, Uchiyama S, Goto S, Izumi T, Koretsune Y, Kajikawa M, Kato M, Ueda H, Iwamoto K, Tajiri M; J-ROCKET AF study investigators. (2012) Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation - the J-ROCKET AF study -. *Circ J* 76:2104-2111.
- 50) Atarashi H, Inoue H, Okumura K, Yamashita T, Kumagai N, Origasa H; J-RHYTHM Registry Investigators. (2011) Present status of anticoagulation treatment in Japanese patients with atrial fibrillation: a report from the J-RHYTHM Registry. *Circ J* 75:1328-1333.
- 51) Japanese Circulation Society Joint Working Group. (2010) Guidelines for pharmacotherapy of atrial fibrillation (JCS 2008): digest version. *Circ J* 74:2479-2500.
- 52) Beal SL, Sheiner LB, Boeckmann AJ. (1989-2008) NONMEM Users' Guides, Icon Development Solutions, Ellicott City, Maryland, USA.
- 53) Gislekog PO, Karlsson MO, Beal SL. (2002) Use of prior information to stabilize a population data analysis. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 29:473-505.
- 54) Cockcroft DW, Gault MH. (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16:31-41.
- 55) Nilsson S, Vogelzang NJ, Sartor AO, Bottomley D, Coleman RE, Skjorestad I, Wahba M, Parker C. (2014) 1.5-year post-treatment follow-up of radium-223 dichloride (Ra-223) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and bone metastases from the phase 3 ALSYMPCA Study. *Clin Adv Hematol Oncol* 12 (4 Suppl 11):9-10.
- 56) Anido Herranz U, Fernández Calvo O, Afonso Afonso FJ, Rodríguez Martínez de Llano S, Lázaro Quintela M, León Mateos L, Vázquez Estévez S, Antón Aparicio LM. (2015) Radium-223 dichloride: a new paradigm in the treatment of prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 15:339-348.
- 57) Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, Bottomley D, Nilsson S, Vogelzang NJ, Fang F, Wahba M, Aksnes AK, Parker C. (2014) Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 15:1397-1406.
- 58) Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki

- A, Wiechno P, Logue J, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, James ND, Solberg A, Syndikus I, Vogelzang NJ, O' Bryan-Tear CG, Shan M, Bruland ØS, Parker C. (2014) Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 15:738-746.
- 59) Chittenden SJ, Hindorf C, Parker CC, Lewington VJ, Pratt BE, Johnson B, Flux GD. (2015) A Phase 1, Open-Label Study of the Biodistribution, Pharmacokinetics, and Dosimetry of ²²³Ra-Dichloride in Patients with Hormone-Refractory Prostate Cancer and Skeletal Metastases. *J Nucl Med* 56:1304-1309.
- 60) バイエル薬品 (2017年6月) 総合製品情報概要:ゾーフイゴ®静注
- 61) Bayer Healthcare (2013年5月改訂) Xofigo-full prescribing information.
- 62) バイエル薬品(2016) ゾーフイゴ申請資料概要
<http://www.pmda.go.jp/drugs/2016/P20160407001/index.html> (2018年9月3日確認)
- 63) Zimmerman BE, Bergeron DE, Cessna JT, Fitzgerald R, Pibida L. (2015) Revision of the NIST Standard for ²²³Ra: New Measurements and Review of 2008 Data. *J Res Natl Inst Stand Technol* 120:37-57.
- 64) Nilsson S, Larsen RH, Fosså SD, Balteskard L, Borch KW, Westlin JE, Salberg G, Bruland OS. (2005) First clinical experience with alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. *Clin Cancer Res* 11:4451-4459.
- 65) Carrasquillo JA, O'Donoghue JA, Pandit-Taskar N, Humm JL, Rathkopf DE, Slovin SF, Williamson MJ, Lacuna K, Aksnes AK, Larson SM, Scher HI, Morris MJ. (2013) Phase I pharmacokinetic and biodistribution study with escalating doses of ²²³Ra-dichloride in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 40:1384-1393.
- 66) Lassmann M, Nosske D. (2013) Dosimetry of ²²³Ra-chloride: dose to normal organs and tissues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 40:207-212.
- 67) Steelman LS, Stadelman KM, Chappell WH, Horn S, Bäsecke J, Cervello M, Nicoletti F, Libra M, Stivala F, Martelli AM, McCubrey JA. (2008) Akt as a therapeutic target in cancer. *Expert Opin Ther Targets* 12:1139-1165.
- 68) Liu P, Cheng H, Roberts TM, Zhao JJ. (2009) Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer. *Nat Rev Drug Discov* 8:627-644.
- 69) Bayer Healthcare (2017年9月改訂) Aliqopa-full prescribing information.
- 70) Patnaik A, Appleman LJ, Tolcher AW, Papadopoulos KP, Beeram M, Rasco DW, Weiss GJ, Sachdev JC, Chadha M, Fulk M, Ejadi S, Mountz JM, Lotze MT, Toledo FG, Chu E, Jeffers M, Peña C, Xia C, Reif S, Genvresse I, Ramanathan RK. (2016) First-in-human phase

I study of copanlisib (BAY 80-6946), an intravenous pan-class I phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors and non-Hodgkin' s lymphomas. *Ann Oncol* 27:1928-1940.