

ファーマコメトリクスを利用した薬物応答性個人差 要因に関する研究

深江, 真登

<https://hdl.handle.net/2324/1654821>

出版情報：九州大学, 2015, 博士（臨床薬学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

氏 名 : 深江 真登

論文題名 : ファーマコメトリクスを利用した薬物応答性個人差要因に関する研究

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

ファーマコメトリクス (PMx) とは、数学的なモデルで薬物動態 - 薬力学 (PK-PD) 関係を定量的に把握あるいは予測する新しい科学領域であり、母集団薬物動態解析 (PPK), 母集団薬物動態 - 薬力学解析 (PPK-PD), モデリング&シミュレーション (M&S) といった手法を含む。PMx における中心的な手法として、母集団解析法が挙げられるが、不揃いな通常診療データによる解析が可能となる, PK-PD 関係に対する影響因子を特定する, 構築モデルにより確率的シミュレーションを実施できるなど, その利用により多くの知見を得ることが可能となる。本研究では“ファーマコメトリクスを利用した薬物応答性個人差要因に関する研究”と題し, PMx の手法を用いて, PK-PD 関連の個人差要因の解明に取り組むとともに PMx の有用性に関してシミュレーションスタディを行った。

第1章では, β 遮断薬であるアセブトロールを対象薬物とし, 薬物トランスポーターの遺伝子多型 (*SLCO2B1**3) と民族差 (日本人, 韓国人) が体内動態に与える影響を親薬物・代謝物同時 PPK 解析による評価を行った。血中濃度, 尿中薬物排泄量を用いた代謝物同時 PPK 解析の結果, **Fig. 1** に示すモデルにより, アセブトロールと代謝物の体内動態を適切に表現することができた。共変量探索の結果, 体内動態に民族差が存在し, 初回通過効果を受ける割合 F_{fp} が韓国人の方が 34.4%低いこと (Japanese:Korean = 0.455:0.298), *SLCO2B1**3 により相対的バイオアベイラビリティ F_{rel} に 22.6%の違いが生じる ($*1/*1:*3/*3 = 1:0.774$) ことを示唆した。なお, 親薬物血中濃度のみを用いた PPK 解析ではこれらの共変量は検出することができなかった。

第2章では, PMx による薬物応答性個人差要因の探索において, 代謝物データ, 尿中データの重要性を評価することを目的として, シミュレーションスタディを行った。その結果, 血中親薬物濃度データに加えて, 代謝物データ, 尿中データを取り入れた解析を行うことで, より高い検出力で, 個人差要因の探索を実施可能であることを示唆した。一部の結果では, 親薬物に加え代謝物データを解析に加えることで, 検出力が上昇すること (37.5%から 57.8%), 血中濃度に加え尿中排泄量データを加えることで, 検出力が上昇すること (37.5%から 56.0%) を示した。これは第1章で得られた結果を裏付けるものである。

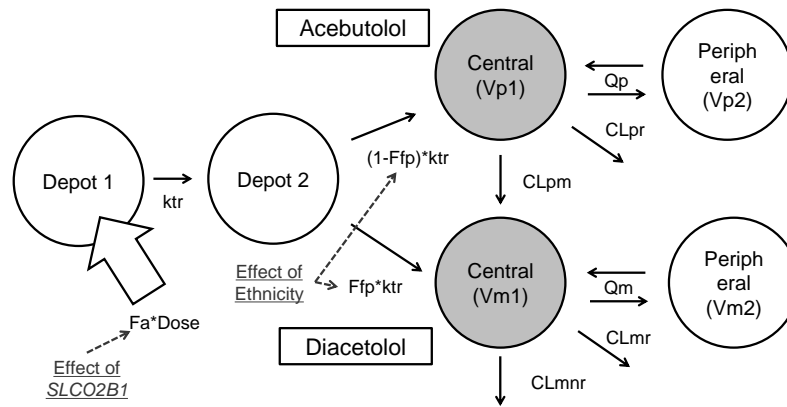


Fig. 1 Final model used to describe pharmacokinetic profile of acebutolol and diacetolol. Fa, fraction of dose after absorption; Ffp, fraction of dose cleared during first-pass effect; Vp1 and Vm1, volume of distribution of the central compartments for acebutolol and diacetolol, respectively; Vp2 and Vm2, volume of distribution of the peripheral compartments for acebutolol and diacetolol, respectively; CLpm, clearance of acebutolol into diacetolol; CLpr and CLmr, renal clearance of acebutolol and diacetolol, respectively; CLmnr, non-renal clearance of diacetolol; Qp and Qm, inter-compartmental clearance of acebutolol and diacetolol, respectively; ktr, transit rate constant.

第3章では、抗悪性腫瘍薬であるドセタキセルを対象薬物とし、用量規制因子である好中球減少症の PPK-PD モデルを構築するとともに、モデルに基づく副作用リスク評価を行った。ドセタキセル投与後の好中球数の変化は **Fig. 2** に示す PPK-PD モデルで適切に表現できた。共変量探索の結果、アルブミン値 (ALB) が CL の共変量となり、ALB が低いほど、CL が低下し、その結果として、好中球減少症の発症率が增大することを示唆した。さらに、 $\alpha 1$ 酸性糖タンパク質 (AAG) が EC50 の共変量となり、AAG が低値ほど、毒性に対する感受性が增大し、好中球減少症のリスクが増大することを示唆した。さらに、低下前の測定値 2 点 (投与開始時、投与直後) を利用したモデルに基づく Bayes 予測により、好中球数の推移を予測できる可能性を示唆した。

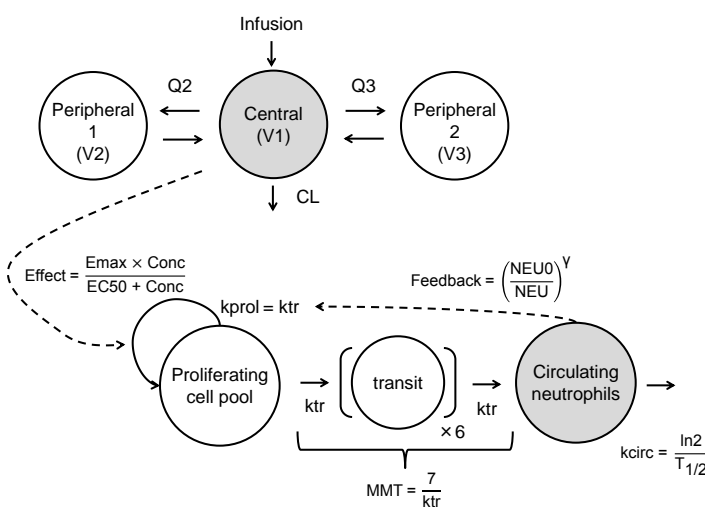


Fig. 2 Structural model used to describe docetaxel pharmacokinetics and neutrophil profile. V1, volume of distribution of the central compartment; V2 and V3, volume of distribution of the peripheral compartments; CL, clearance; Q2 and Q3, inter-compartmental clearance; NEU, neutrophil count; NEU0, neutrophil count at baseline; kprol, proliferation rate constant of progenitor cells; MMT, mean maturation time; kcirc, degradation rate constant of circulating neutrophils; γ , feedback parameter; $T_{1/2}$, half-life of circulating neutrophils; Conc, serum concentration of docetaxel; Emax, maximum effect on proliferation; EC50, concentration of docetaxel that gives half of maximum effect.