

## 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

<http://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
論文調査委員	主査 九州大学・薬学府・薬物動態学分野 教授 家入一郎
	副査 九州大学・薬学府・薬剤学分野 教授 大戸茂弘
	副査 九州大学・薬学府・薬剤学分野 准教授 小柳 悟
	副査 九州大学・薬学府・臨床薬物治療学分野 准教授 江頭伸昭

### 論文審査の結果の要旨

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,  $\beta$  遮断薬であるアセプ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。日本人 8 名, 韓国人 8 名の計 16 名に対し, アセプトロール 200 mg を経口投与する臨床試験を実施した。投与 24 時間後までの血中アセプトロール濃度, 代謝物濃度, 尿中アセプトロール排泄量, 代謝物排泄量を測定し, これらを解析対象とした。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, 吸収待ちコンパートメント 2 つを有する 2-コンパートメントモデルにより, アセプ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。他にも, 代謝物データ・尿中データが検出力向上に寄与する条件について検討を行い, 全身 CL における肝 CL の割合が強く影響することを示し

た。

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、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。好中球減少症はドセタキセルの用量規制因子であり、治療上あるいは感染症予防の観点から非常に重要である。日本人非小細胞肺癌患者 47 名の投与 24 時間後までの血中濃度推移、投与後 40 日までの好中球数を解析対象とした。ドセタキセル投与後の好中球数の変化は構築した 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。

臨床試験の結果で、論文中に報告されるのが AUC や CL といったノンコンパートメント解析 (NCA 解析) に基づくパラメータに限られる場合が多々ある。NCA 解析は客観的な結果を示せる点で優れた方法論であるが、PMx には NCA 解析からは得られない知見が得られる利点がある。臨床試験は実施するために多くの資金、労力を要し、また、ボランティアの参加を必要とするため、科学的、倫理的な観点から、一つの臨床試験から可能な限り多くの知見を引き出すことが理想的である。PMx はそれが可能な方法論であるが、現状として、PMx が利用される機会は限られている。本研究は PMx の有用性を示すのに十分な内容を含んでおり、博士 (臨床薬学) の学位に値すると認める。