

厚生労働科学研究委託費（地球規模保健課題解決推進のための研究事業）

委託業務成果報告

（東アジア地域での薬剤応答性における民族差と国際共同治験や医薬品使用の実態に関する調査研究）

これまでの日中韓共同で行われた臨床薬物動態結果の母集団薬物動態解析法を応用した民族差の比較
（母集団薬物動態解析に基づく民族差の解明のためのモデル構築と評価に関する研究）

担当責任者 松本 宜明 日本大学 教授

研究要旨：

東アジア諸民族間での医薬品の有効性及び安全性に関する民族差について多くの臨床研究が行われた。平成 21 年度～22 年度に実施された日本人、中国人、韓国人および白人を対象とした臨床薬物動態試験のデータを用いて、母集団薬物動態解析により民族的要因について調べられ、薬物動態モデルが構築された。本研究では、その構築モデルの影響因子の変動について評価を行った。これらの影響因子を組み込んだパラメータによる 90% 予測区間を調べると、構築されたモデルによる予測区間は実測値を含むものであった。これらの試験における薬物動態の変動についての多くは薬物動態パラメータで説明可能であり、民族差の影響はない又は変動の一部を説明したのみであった。薬効に関して、モデルによる変動ではシンバスタチンでは大きな薬効への変動はないと考えられるが、メロキシカムでは遺伝子多型により薬効に影響が出る可能性が示唆された。さらに、メロキシカムでは腸肝循環が報告されているものの、今までの母集団薬物動態解析では腸肝循環をモデルに組み込むことができなかった。その理由を明らかにするために、薬物動態プロファイルを検討し、動物モデル、代謝実験による薬物動態の特徴を調べ検討を行った。最終的なモデルは得られていないが、代謝物を含めたモデル構築、どの程度の変動でモデルに組み込めるかを調べる必要があると考える。

A. 研究目的：

最適な投与量、最適な投与間隔は医薬品開発において有効性及び安全性を担保する重要な観点である。薬物は様々な薬理作用があるため、その応答性の関係を解明することが要求される。薬物血液中濃度を用いて、体内での薬物動態を明確にすると、薬物治療を最適に行うことが可能となる。一方、現在の新薬の開発期間が長期化するわが国では、国内治験の遅れを解消する有効な手段として、民族的な背景を考慮しながら東アジア地域において効率的な国際共同治験を行う治験システムが考えられる。その場合、医薬品の薬物動態に関する民族差について遺伝的な内因的要因も含め科学的な検証を行うことが広く行われている。平成 21 年度～22 年度に、日本人、中国人、韓国人及び白人を対象とした臨床薬物動態試験が実施され、民族間での薬物動態が報告された。本研究ではその臨床薬物動態試験の解析から、日本人に対する民族的要因および遺伝的要因を母集団薬物動態解析により調べ評価することを目的とした。さらに、メロキシカムの薬物動態では、肝臓による薬物代謝により生じたメロキシカム代謝物が消化管腔に排泄され、腸内細菌等により再びメロキシカムとなり再吸収される腸肝循環が

原因と考えられる血中濃度の変動が報告されている。腸肝循環は、小腸および肝臓の薬物代謝、腸内細菌叢における加水分解が関係する。腸内細菌叢は食事の影響を受けることが考えられることから、薬物の腸肝循環は、薬物動態および薬効の民族差の原因となる可能性が考えられる。そこで、メロキシカムをモデル化合物とし、ラットおよびヒト試料を用いた *in vitro* 代謝実験およびラットを用いた *in vivo* 薬物動態実験を行い、腸肝循環の薬物動態モデル構築について検討することを目的とした。

B. 研究方法：

日本人、韓国人、中国人及び白人の健康成人男性を対象とし、同一の試験計画に基づいて、シンバスタチン 20 mg、モキシフロキサシン 400 mg、メロキシカム 7.5 mg をそれぞれ非盲検下で単回投与した薬物動態学的臨床試験（UMIN000003644、UMIN000002968、UMIN000004173）の血漿中薬物濃度を解析に用いた。薬物動態モデルの基礎検討には薬物動態解析プログラム Phoenix WinNonlin および GastroPlus、ADMET Predictor 等を用いた。母集団薬物動態解析には非線形混合効果のプログラム NONMEM 7.2.0（First order conditional

estimate with interaction (FOCE-I) 法)を用いて計算を実施した。データから求めた母集団薬物動態パラメータを用い、パラメータから予測される血漿中薬物濃度推移(90%予測区間)を求め、実測された血漿中薬物濃度と比較した。

測定方法は、高速液体クロマトグラフィーによるメロキシカムおよびメロキシカム5位水酸化体測定系を用いた。in vitro 代謝実験では、ラット肝ミクロソームを用い、UDPGA 存在下においてインキュベーションし、インキュベーション時間依存的なメロキシカム濃度の減少の有無を調べる事により、メロキシカムグルクロン酸抱合活性の有無を調べた。in vivo 薬物動態実験では、ラットにメロキシカムおよびメロキシカム5位水酸化体を静脈内投与および経口投与し、投与後48時間まで経時的に採血した。血中メロキシカム濃度、メロキシカム5位水酸化体濃度を高速液体クロマトグラフィーにより測定した。

(倫理面での配慮)

本研究で解析するデータの研究計画は大学病院医療情報ネットワーク(University Hospital Medical Information Network, UMIN)に登録されている。本研究の解析は、厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」に則って行われ、母集団薬物動態解析については倫理審査委員会(日本大学薬学部臨床研究に関する倫理審査委員会及び国立医薬品食品衛生研究所研究倫理審査委員会)で審査され承認を受けた。動物実験は、日本大学薬学部動物実験委員会が審査され承認を受けた。

C. 研究結果:

シンバスタチン: これまでに求められているシンバスタチン及び代謝物の1つであるオープンアシッド体の母集団薬物動態パラメータを用い、それぞれの血漿中薬物濃度推移(90%予測区間)を求めた(図1)。

モキシフロキサシン: 算出した母集団薬物動態パラメータを用い、未変化体の血漿中薬物濃度推移(90%予測区間)を日本人、中国人、韓国人および白人についてそれぞれ求めた(図2)。

メロキシカム: 算出した母集団薬物動態パラメータを用い、血漿中薬物濃度推移(90%予測区間)を求めた(図3)。さらに、同様に日本人、中国人、韓国人および白人についてそれぞれ求めた(図4)。腸肝循環を観察するために、日本人、中国人、韓国人および白人について、全例のプロファイルを図5に示す。

メロキシカム in vitro 代謝実験: 今回の反応条件では、陽性対象である4-メチルウンベリフェロンのインキュベーション時間依存的な基質濃度の減少は認められたが、メロキシカム濃度の

減少は認められなかった。

メロキシカム in vivo 薬物動態実験: メロキシカム静脈内投与における血中メロキシカム濃度推移には、腸肝循環が原因と考えられる血中濃度の変動が認められた。血中メロキシカム5位水酸化体は検出されなかった。文献より得られたメロキシカム投与後の血中メロキシカム濃度およびトロンボキササン B_2 生成率の経時推移から、代謝酵素の遺伝子変異が薬物動態に影響し、さらに薬効の変動につながることを確認した。

D. 考察:

シンバスタチン: 90%予測区間は、実測値の多くの濃度と一致し、母集団薬物動態パラメータは、妥当な値であることが示された。さらに効果を示すオープンアシッド体の予測区間も、実測値とよく一致していた。人種差を考慮していない予測区間においても、血中濃度の予測性は高いことから、血中濃度への人種の影響は少ないと考えられ、作用部位での薬効は人種に関係なく、同程度に期待されるものと考えられた。

モキシフロキサシン: 90%予測区間は、どの民族においても多くの観察値と一致し、母集団薬物動態パラメータは、妥当な値であることが示された。薬効を評価する場合、菌のMICとAUC又は C_{max} との比、すなわちAUC/MIC又は C_{max} /MICが重要となる。モキシフロキサシンは未変化体のみ活性を有し、活性代謝物は報告されていない。今回の未変化体の薬物動態の変動要因である腎クリアランスに対するGFRと韓国人、非腎クリアランス(代謝物M2の生成)に対する韓国人、分布容積に対するLBMと韓国人が認められ、今後未変化体の薬物動態の変動要因における薬効への影響を詳細に検討する必要がある。

メロキシカム: 90%予測区間は、試験全体および各民族において、実測値の多くの濃度と一致し、母集団薬物動態パラメータは、妥当な値であることが示された。腸肝循環を三角関数により表したモデルは、パラメータが正常に収束しなかった。試験結果をよく調べると(図5)、ピークが2か所観察される傾向にある民族があるが、有意にモデル構築できず、今後モデルによる検出力等の問題を検討する必要があると考える。in vitro 代謝実験について、薬物の腸肝循環を変化させる要因として、グルクロン酸抱合体が胆汁より排泄され、腸内細菌により脱抱合されることにより基質化合物となり、再び吸収されることが挙げられる。本研究により、メロキシカムはグルクロン酸抱合を受けないと推察されることから、さらにメロキシカムの代謝物である5位水酸化体がグルクロン酸抱合を受けるか調べる必要がある。また、ヒ

トでは、メロキシカムはシトクロム P450 により 5 位水酸化体に代謝された後、非シトクロム酵素により 5 位カルボキシ体に代謝されると報告されていることから、5 位カルボキシ体についてもグルクロン酸抱合の有無を調べる必要がある。in vivo 薬物動態実験について、高速液体クロマトグラフィーによる血中メロキシカム 5 位水酸化体濃度測定系の最適化を行うとともに、メロキシカム 5 位カルボキシ体測定系を構築し、血中メロキシカムおよび代謝物濃度の経時推移を調べる必要があると考える。

E. 結論

母集団薬物動態解析のモデルパラメータによる 90% 予測区間は、各薬剤において観察値をほぼ再現していた。今回の試験データから、薬物動態の変動の説明として、民族による要因に比べ薬物動態固有のパラメータの要因が多いことが示された。さらに、この薬物動態パラメータによる薬効に関する変動について、シンバスタチンは大きな影響を示さないと考えられる。メロキシカムでは、クリアランスに対する CYP2C9 遺伝子多型の薬効に対する影響が示唆された。メロキシカムの腸肝循環は観察されるが、モデル構築には至らず、動物実験および代謝実験により詳細に検討する必要があると考える。

F. 健康危険情報：

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Modeling and simulation of orlistat to predict weight loss and weight maintenance in obesity patients. Nakai K, Wada R, Iida S, Kawanishi T, Matsumoto Y. Drug Metab Pharmacokinet. 2014;29(3):278-82.

2. Analysis of factors affecting rehospitalization of patients with chronic kidney disease after educational hospitalization. Kose E, An T, Kikkawa A, Matsumoto Y, Hayashi H. Clin Pharmacol. 2014 Apr 8;6:71-8.

2. 学会発表

1. アマンタジンの血液脳関門輸送における H⁺/有機カチオン交換輸送体の関与. 鈴木 豊史, 青山隆彦, 深水啓朗, 松本宜明, 伴野 和夫(日本薬剤学会第 29 年会 平成 26 年 5 月 20 - 22 日 大宮)

2. 仮想日本人患者におけるバイズ推定によるワルファリン投与後 INR 予測性の検討. 野尻和裕, 高田康平, 青山隆彦, 松本宜明(第 31 回 TDM 学会・学術会 平成 26 年 5 月 31 日, 6 月 1 日 東京)

3. 添付文書および医薬品インタビューフォームを基にした現場で活かせる血中薬物濃度シミュレーションの概念を習得させるための学生実習. 古沢紗綾香, 大村由花, 井藤里奈, 青山隆彦, 小山由美, 松本宜明(医療薬学フォーラム 2014/第 22 回クリニカルファーマシーシンポジウム 平成 26 年 6 月 28、29 日 東京)

4. 薬物動態/薬力学モデルによるアセトアミノフェン静脈内投与時の鎮痛効果予測. 青山隆彦, 大森崇行, 宮本葵, 林宏行, 後藤一美, 松本宜明(第 58 回日本薬学会関東支部 平成 26 年 10 月 4 日 町田)

5. 反復投与における薬物血中濃度を予測計算できるアンドロイドアプリ. 小林宏司, 秋元美咲, 松田涼子, 保森麻実, 諏訪雅士, 青山隆彦, 松本宜明(日本薬学会第 135 年会 平成 27 年 3 月 26 日 神戸)

H. 知的財産権の出願・登録状況：

なし

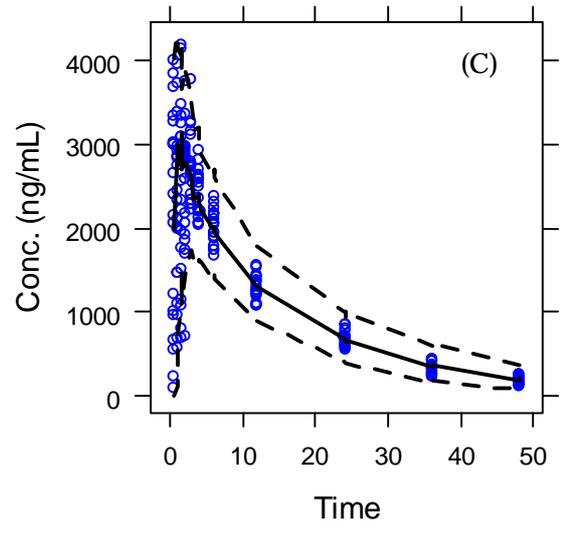
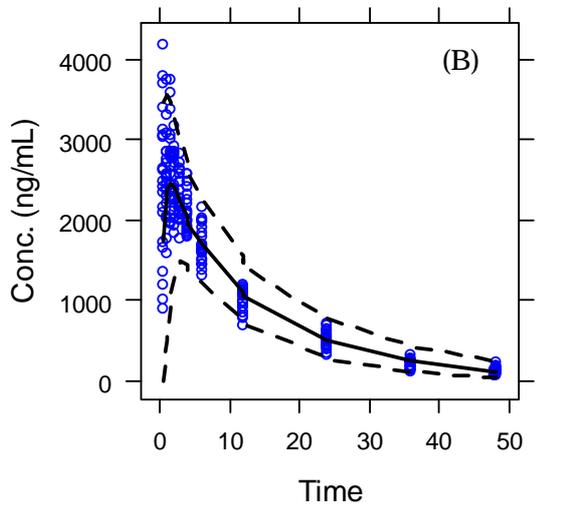
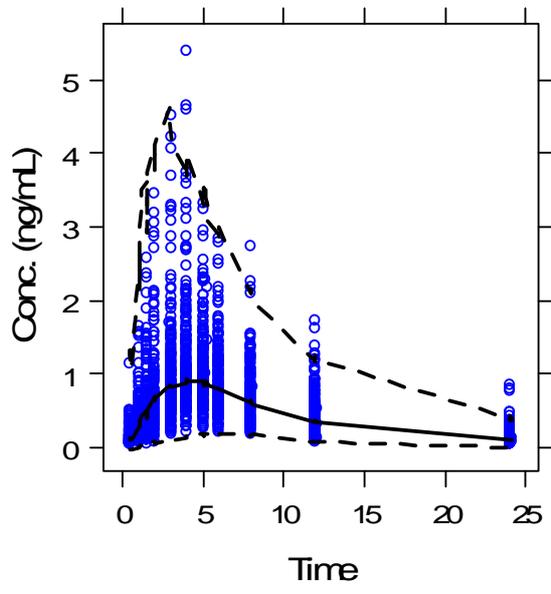
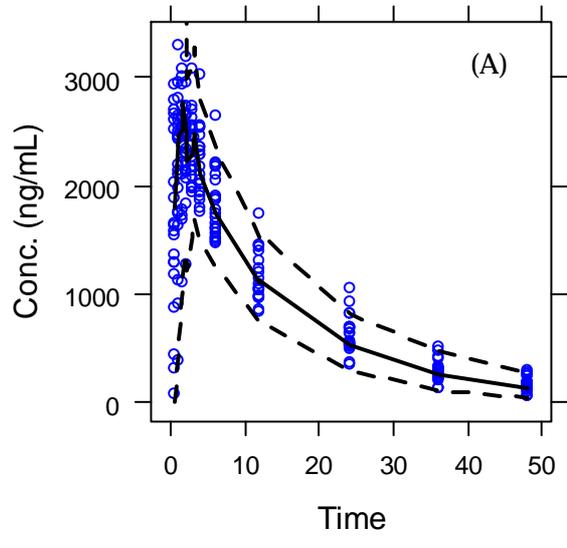
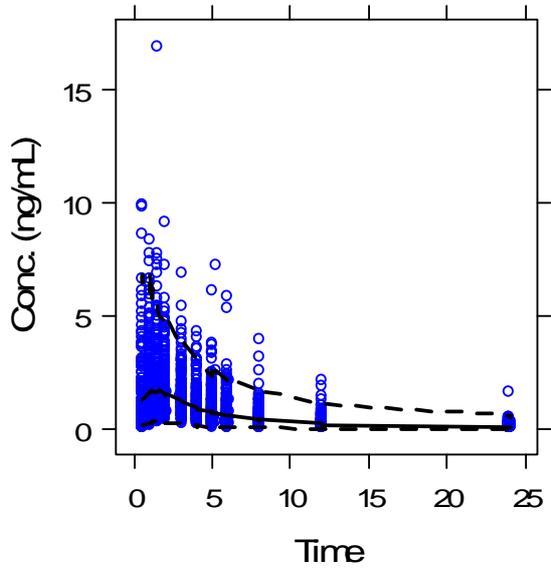


図1 シンバスタチン（上段）及びオープンアシッド体（下段）の実測値と母集団薬物動態パラメータから求めた90%予測区間（実線：予測濃度時間推移の中央値，破線：予測濃度時間推移の5または95%点の推移，○：実測値）

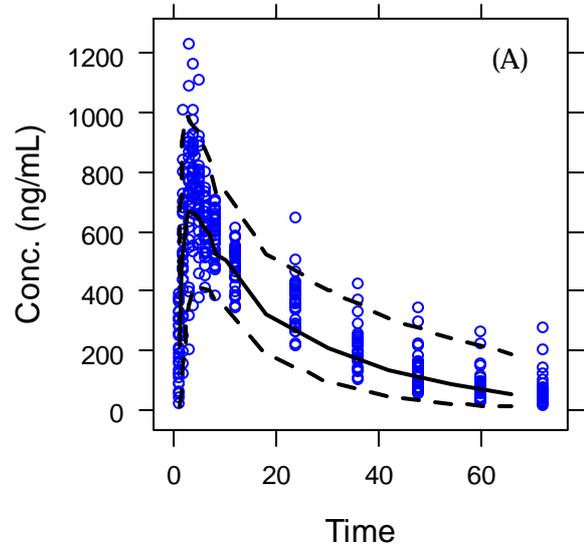
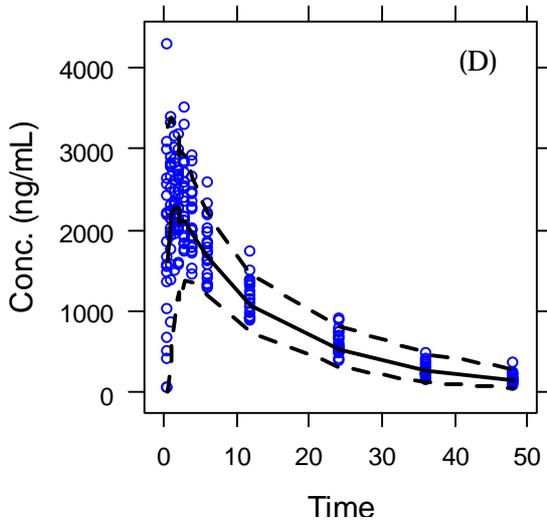


図2 日本人(A)、中国人(B)、韓国人(C)、および白人(D)のモキシフロキサシンの実測値と母集団薬物動態パラメータから求めた90%予測区間(実線:予測濃度時間推移の中央値,破線:予測濃度時間推移の5または95%点の推移, :実測値)

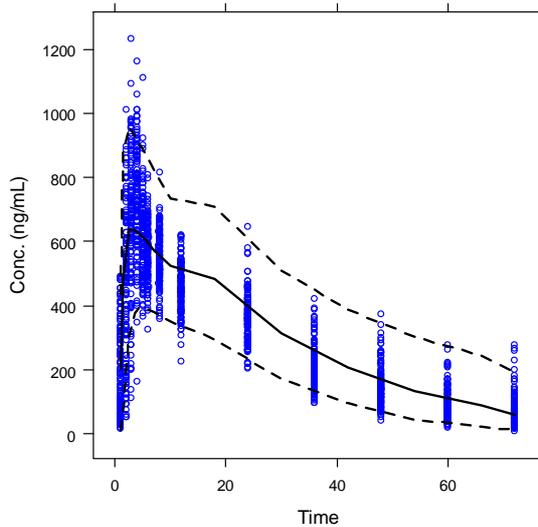
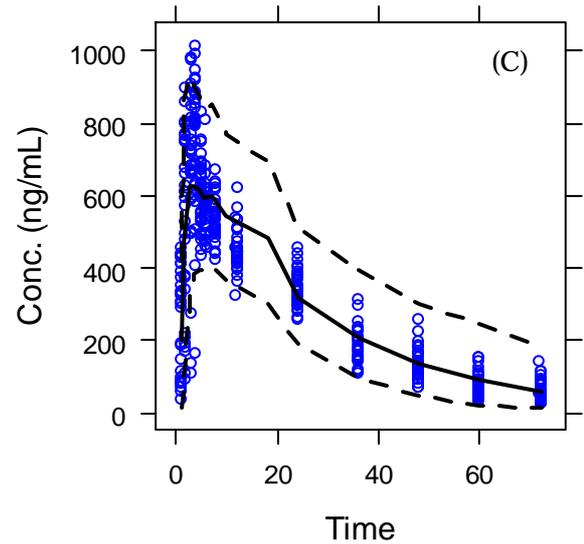
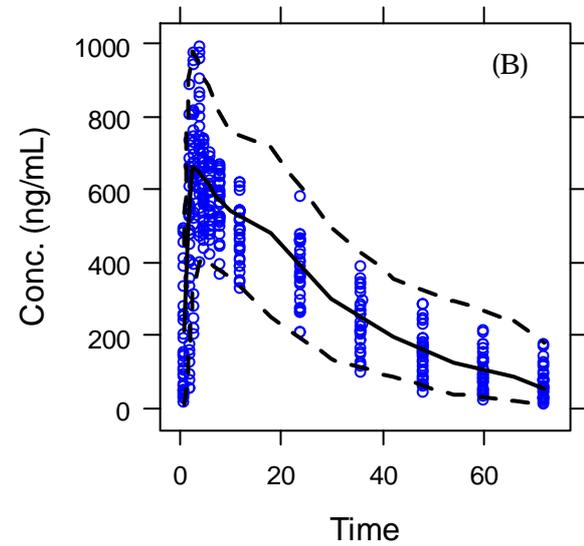


図3 メロキシカムの実測値と母集団薬物動態パラメータから求めた90%予測区間(実線:予測濃度時間推移の中央値,破線:予測濃度時間推移の5または95%点の推移, :実測値)

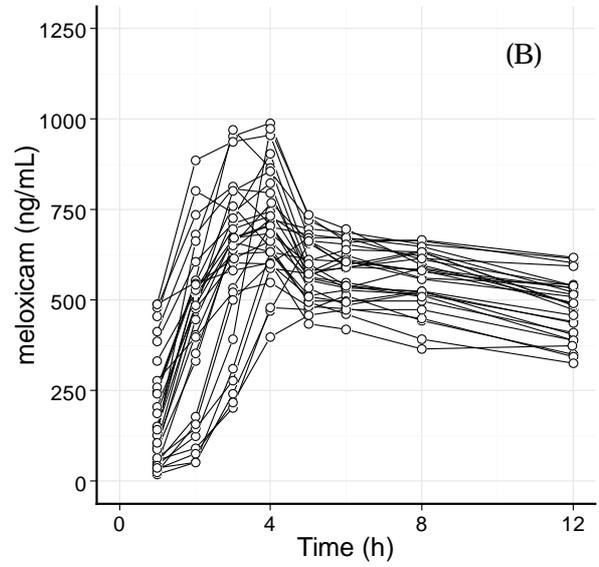
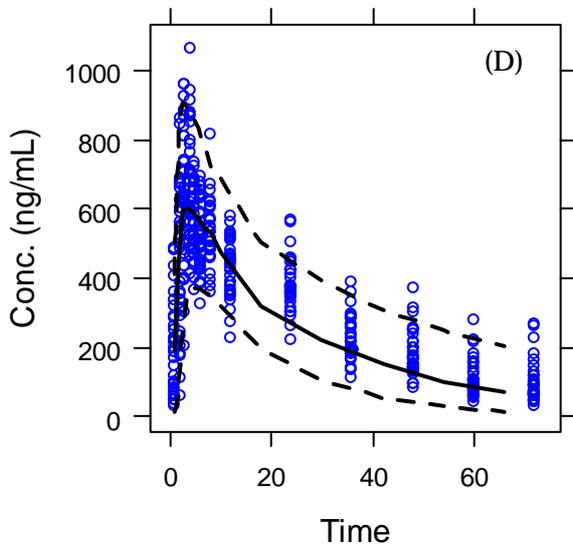


図4 日本人(A)、中国人(B)、韓国人(C)、および白人(D)のメロキシカムの実測値と母集団薬物動態パラメータから求めた90%予測区間(実線: 予測濃度時間推移の中央値, 破線: 予測濃度時間推移の5または95%点の推移, ○: 実測値)

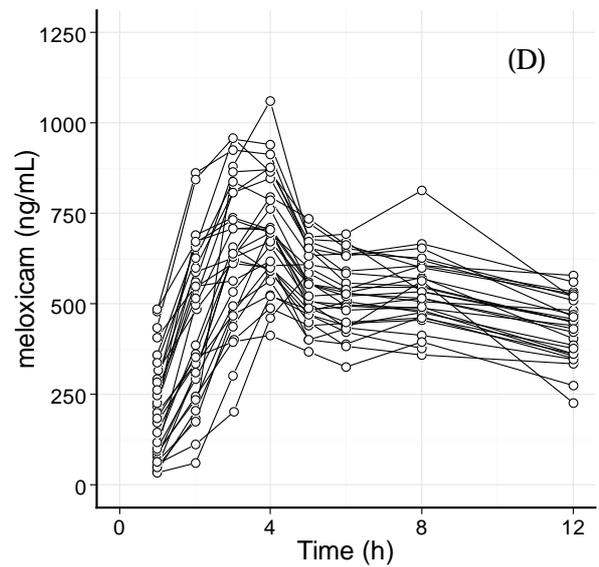
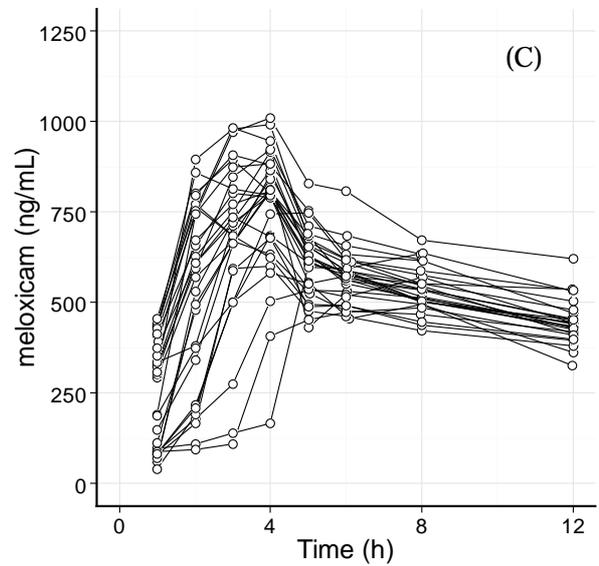
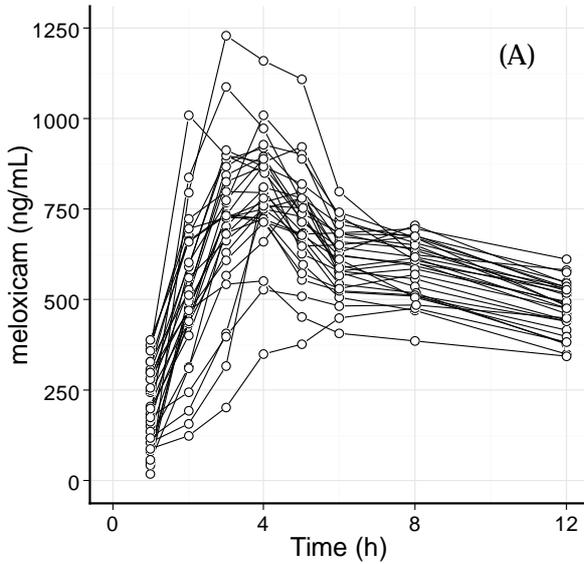


図5 日本人(A)、中国人(B)、韓国人(C)、および白人(D)のメロキシカム投与後12時間までの血中濃度時間推移