

平成22年 3月 31日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20790130
 研究課題名 (和文) ピーク・トラフ2点採血デザインによる連投薬物動態試験の
 精能評価と臨床応用
 研究課題名 (英文) Precision and accuracy of clinical repeated-dose pharmacokinetic
 trials applying a peak-and-trough sampling design to estimate oral clearance
 研究代表者
 田口 雅登 (TAGUCHI MASATO)
 富山大学・大学院医学薬学研究部 (薬学)・講師
 研究者番号：20324056

研究成果の概要 (和文)：

医薬品適正使用を実践するには、臨床薬物動態特性と個体間変動機構を明らかにし、患者個々に投与設計を行う必要がある。しかし、一人の患者から速度論的解析に耐えるほど数多くの血中薬物濃度データを得ることは困難である事に加え、市販後に一施設で行う臨床薬物動態試験では、対象患者が多くても数十人に限られるため、従来の速度論的解析法は適用が困難である。本研究では、薬剤を繰り返し服用中の個々の患者に対して2点のみの採血を行い、血中濃度のピーク値 (C_{peak}) とトラフ値 (C_{trough}) から、薬物血中濃度曲線下面積 (AUC) と経口クリアランス (CL/F) を簡便に推定する2通りの方法を考案し、臨床試験デザインとデータ解析法の発展を目指した。また、実際の患者を対象とする連投薬物動態試験を実施し、2点採血デザインの実地精能を評価した。

研究成果の概要 (英文)：

The area under the concentration-time curve (AUC) and/or oral clearance (CL/F) of drugs is a key pharmacokinetic parameter to evaluate drug exposure in patients. In the present study, we performed a simulation for the clinical pharmacokinetic study, in which blood was sampled at two time points corresponding to the peak concentration (C_{peak}) and trough concentration (C_{trough}) following repetitive oral drug administration to subjects. The approximate oral clearance (CL/F_{approx}) and/or an alternative oral clearance (CL/F_{exp}) were accurate for hypothetical drugs with varied pharmacokinetic properties. We performed that the peak-and-trough sampling design is promising for the clinical repeated-dose pharmacokinetic trial for drugs.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2008年度 | 2,200,000 | 660,000 | 2,860,000 |
| 2009年度 | 1,100,000 | 330,000 | 1,430,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,300,000 | 990,000 | 4,290,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学
キーワード：臨床薬学

1. 研究開始当初の背景

医薬品を適正に使用するにあたっては、臨床薬物動態特性と個体間変動機構を明らかにし、患者個々に投与設計を行うことが必要である。一方、薬物個別投与設計を遂行する上で不可欠であるにも拘わらず最も企画と実施が困難なものの一つは、実際に薬を服用している患者を対象とした臨床薬物動態試験である。すなわち、若年健常者と種々の疾患を有する小児や中高年患者では薬物動態が異なる可能性があるため、実際に薬剤を服用している患者を対象として薬物動態試験を行う事が望まれる。しかし、一人の患者から速度論的解析に耐えるほど数多くの血中薬物濃度データを得ることは多くの場合困難であることに加え、市販後に一施設で行う臨床薬物動態試験では、対象患者が多くても数十人に限られる。このような場合、従来の速度論的解析法は適用が難しく、臨床試験の成否の目処を立てることが困難であった。

2. 研究の目的

最近申請者は、薬剤を繰り返し服用中の個々の患者に対して2点のみの採血を行い、血中濃度のピーク値 (C_{peak}) とトラフ値 (C_{trough}) を解析する事によって、薬物血中濃度曲線下面積 (AUC) と経口クリアランス (CL/F) を簡便に推定する方法を考案した。本研究では、実際の患者を対象とする連投薬物動態試験を実施し、2点採血デザインの実地精能を評価し、国内外にその利用を提唱するとともに、得られた薬物動態変動機構に関する情報を医療現場に提供する事を目指した。また、コンピュータシミュレーションによって2点採血デザインによる AUC 推定法の発展およびその精度・有用性の検証を試みた。

3. 研究の方法

主に以下の(1)～(3)の研究を行った。

(1)心不全患者におけるカルベジロール体内動態変動性の評価：近年慢性心不全に対する β 遮断薬の有効性(エビデンス)が報告されたが、日本での標準投与量が欧米と大きく異なる理由や、治療効果に大きな個体差が認められる原因は不明である。これまでに申請者は日本人健常者を対象とした臨床試験によって、 β 遮断作用を有するS-カルベジロールの経口クリアランス(CL/F)がチトクロームP450(CYP)2D6*10の保有者が有意に低下する事を見出した。一方、心不全患者におけ

るカルベジロールの体内動態は不明であり、CYP2D6の遺伝子多型が及ぼす影響について臨床的意義を明らかにする必要がある。そこで本研究では、本学附属病院第二内科の協力を得て、心不全患者のピーク・トラフ血中濃度データを追加・集積し、心不全患者におけるカルベジロール体内動態とその変動性に関する定量的評価を行うとともに、患者個々のCL/Fの推定精度(実地精能)の評価を行った。

(2)少数採血デザインによるAUC推定精度の有用性評価：AUCは治療薬の薬効・毒性と相関する有用な指標とされている。近年1～3点の少数採血データからAUCを推定するLimited sampling model (LSM)法の臨床利用が試みられている。一方、LSM法のモデル構築では、通常10～40人の被験者から6～10点の採血データを収集するが、こうした倫理的・経済的負担に見合うAUC推定精度の向上が得られるか否かは明らかでない。本研究では、LSM法のコンピュータシミュレーションを行い、そのAUC推定精度について簡便な台形公式との比較・評価を行った。さらに、ピーク・トラフ2点採血デザインにおけるデータ解析法の発展を図るとともに、およびAUC推定法の有用性について考察を加えた。

(3)ボセンタンの体内動態変動機構解析：ボセンタンは肝臓のCYP2C9やCYP3A4で代謝を受ける薬物であるが、代謝酵素に加え肝取り込みトランスポーターが体内動態変動機構の実体であることが示唆されている。一方、ボセンタンを服用中の小児肺高血圧患者を対象とした予備的な検討では、血中薬物濃度に大きな個体差が観察された。そこで本研究では、小児におけるボセンタンの臨床試験を継続しつつ、ボセンタンの肝取り込み機構(トランスポーターの関与)を明らかにする目的で、病態ラットを用いた基礎的な検討を行った。

4. 研究成果

(1)心不全患者におけるカルベジロール体内動態変動性の評価：治療のためにカルベジロールを服用している実際の心不全患者を対象として、2点採血デザインによる連投薬物動態試験を実施した。その結果、また、心不全患者群ではR-, S-カルベジロールのCL/Fの平均値がそれぞれ0.89、1.52 L/h/kgと算出され、以前に我々が若年健常者より得た値と比べて著しく低い事が明らかとなった。また、心不全患者では健常者の場合とは

異なり、チトクローム P450(CYP)2D6 の遺伝子多型に起因する CL/F の個体間変動が小さいことも明らかとなった。これらの結果はカルベジロールの投与設計を行う上において重要な知見であると考えられた。

(2) 少数採血デザインによる AUC 推定精度の有用性評価：薬物連投時の AUC 推定及びその精度に関するコンピュータシミュレーションを実施した結果、少数 (2~3 点) 採血デザインでは、台形公式による AUC 推定精度が、LSM 法と比べても遜色ない事が明らかとなった。LSM 法では 10~40 人の被験者に対して多数採血を行い、事前にモデル式を構築する必要があることを考慮すると、簡便な台形公式が LSM の代替手段として有望であると考えられた。一方、申請者が提唱する 2 点採血デザイン・データ解析法では、薬物の消失半減期の長短に応じて 2 通りの AUC 推定法を使い分けることで、頑健性の高い AUC_{approx} (または AUC_{exp}) を得る事ができる事を明らかにした。これらの結果は 2 点採血デザインの臨床的有用性を支持する結果であると考えられた。

(3) ボセンタンの体内動態変動機構解析：本研究では、胆管結紮誘発肝障害モデルラットにおけるボセンタンの体内動態変動機構を解析した。その結果、肝障害時には薬物代謝酵素や肝取り込みトランスポーターの発現量が低下する事に加え、胆汁鬱滞によって血中に蓄積した胆汁酸やビリルビンがボセンタンの肝取り込みを阻害する事が明らかとなった。なお、小児集団を対象とした臨床試験データの予備的解析では、年齢がボセンタンの体内動態の変動因子の一つである事が明らかとなった (論文執筆中)。これらの結果は、ボセンタンの適正使用を図る上で重要な基礎的知見と考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 12 件)

- ① Takaai M., Kayano Y., Shimizu T., Taguchi M., and Hashimoto Y.: Additional notes on clinical repeated-dose pharmacokinetic trials applying a peak-and-trough sampling design to estimate oral clearance. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 23: 128-133, 2008. 査読有
- ② Horiuchi I., Nozawa T., Fujii N., Inoue H., Honda M., Shimizu T., Taguchi M., and Hashimoto Y.: Pharmacokinetics of *R*- and *S*-carvedilol in routinely treated Japanese patients with heart failure. *Biol. Pharm. Bull.*, 31: 976-980, 2008. 査読有
- ③ Tahara K., Kagawa Y., Takaai M., Taguchi
- M., and Hashimoto Y.: Directional trans-cellular transport of bisoprolol in P-glycoprotein-expressed LLC-GA5-COL150 cells, but not in renal epithelial LLC-PK₁ Cells.: *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 23: 340-346, 2008. 査読有
- ④ Fukumori S., Murata T., Takaai M., Tahara K., Taguchi M., and Hashimoto Y.: The apical uptake transporter of levofloxacin is distinct from the peptide transporter in human intestinal epithelial Caco-2 cells.: *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 23: 373-378, 2008. 査読有
- ⑤ Ishida K., Taira S., Morishita H., Kayano Y., Taguchi M., and Hashimoto Y.: Stereoselective oxidation and glucuronidation of carvedilol in human liver and intestinal microsomes.: *Biol. Pharm. Bull.*, 31: 1297-1300, 2008. 査読有
- ⑥ Takaai M., Morishita H., Ishida K., Taguchi M., and Hashimoto Y.: Contribution of Na⁺-independent nucleoside transport to ribavirin uptake in the rat intestine and human epithelial LS180 cells. *Eur. J. Pharmacol.*, 601: 61-65, 2008. 査読有
- ⑦ Ishida K., Taguchi M., Akao T., and Hashimoto Y.: Involvement of the CYP1A subfamily in stereoselective metabolism of carvedilol in β -naphthoflavone-treated Caco-2 cells. *Biol. Pharm. Bull.*, 32: 513-516, 2009. 査読有
- ⑧ Ishida K., Takaai M., Yotsutani A., Taguchi M., and Hashimoto Y.: Membrane transport mechanisms of mizoribine in the rat intestine and human epithelial LS180 cells. *Biol. Pharm. Bull.*, 32: 741-745, 2009. 査読有
- ⑨ Horiuchi I., Mori YI., Taguchi M., Ichida F., Miyawaki T., and Hashimoto Y.: Mechanisms responsible for the altered pharmacokinetics of Bosentan: analysis utilizing rats with bile duct ligation-induced liver dysfunction. *Biopharm. Drug Dispos.*, 30: 326-333, 2009. 査読有
- ⑩ Kayano Y., Horiuchi I., Mori YI., Ishida K., Saito T., Taguchi M., and Hashimoto Y.: A simulation study to evaluate limited sampling strategies to estimate area under the curve of drug concentration versus time following repetitive oral dosing: limited sampling model versus naive trapezoidal method. *Biol. Pharm. Bull.*, 32: 1486-1490, 2009. 査読有

- ⑪ Fukumori S., Masago M., Ishida K., Kayano Y., Taguchi M., and Hashimoto Y.: Temperature-dependent specific transport of levofloxacin in human intestinal epithelial LS180 cells. *Biopharm. Drug Dispos.*, 30: 448-456, 2009. 査読有
- ⑫ Horiuchi I., Kato Y., Nakamura A., Ishida K., Taguchi M., Hashimoto Y.: Inhibitory and stimulative effects of amiodarone on metabolism of carvedilol in human liver microsomes, *Biol. Pharm. Bull.*, 33: 717-720, 2010. 査読有

[学会発表] (計21件)

- ① Kayano Y., Takaai M., Ishida K., Taguchi M., and Hashimoto Y.: Simulation for clinical repeated-dose pharmacokinetic trials applying a peak-and-trough sampling design to estimate oral clearance. 2008 AAPS Annual Meeting and Exposition, 2008, 11, 16-20, Atlanta.
- ② Ishida K., Morishita H., Kayano Y., Taguchi M., and Hashimoto Y.: Stereo-selective oxidation and glucuronidation of carvedilol in human liver and intestinal microsomes. 2008 AAPS Annual Meeting and Exposition, 2008, 11, 16-20, Atlanta.
- ③ 田口雅登, 鷹合麻里, 石田和也, 萱野勇一郎, 橋本征也: 2点採血デザインを用いた探索的臨床薬物動態試験の有用性評価. 医療薬学フォーラム 2008 第16回クリニカルファーマシーシンポジウム, 2008, 7, 12-13, 東京.
- ④ Fukumori S., Masago M., Ishida K., Kayano Y., Taguchi M., and Hashimoto Y.: Characterization of levofloxacin transport in human intestinal LS180 cells. 第23回日本薬物動態学会年会, 10, 30-11, 1, 熊本.
- ⑤ Horiuchi I., Mori Y., Taguchi M., Ichida F., and Hashimoto Y.: Pharmacokinetics of bosentan in rats with bile duct ligation-induced liver dysfunction. 第23回日本薬物動態学会年会, 10, 30-11, 1, 熊本.
- ⑥ 森ゆんい, 堀内威佐男, 田口雅登, 市田蒨子, 橋本征也: 胆管結紮ラットを用いたボセンタンの肝クリアランス変動機構解析. 日本薬学会北陸支部第119回例会, 2008, 11, 9, 金沢.
- ⑦ 森ゆんい, 堀内威佐男, 田口雅登, 市田蒨子, 橋本征也: 胆管結紮ラットを用いたボセンタンの体内動態変動機構解析. 第29回日本臨床薬理学会年会, 2008, 12, 4-6, 東京.
- ⑧ 田口雅登, 森ゆんい, 堀内威佐男, 橋本征也, 廣野恵一, 上勢敬一郎, 市田蒨子, 芳村直樹, 北岡千佳, 中村常之, 高月晋一, 中山智孝, 佐地勉: 小児肺高血圧患者におけるボセンタンの体内動態解析. 第15回日本小児肺循環研究会, 2009, 2, 7, 東京.
- ⑨ 石田和也, 田口雅登, 赤尾光昭, 橋本征也: Caco-2細胞におけるカルベジロールの立体選択的代謝機構. 日本薬学会第129年会, 2009, 3, 26-28, 京都.
- ⑩ 鷹合麻里, 石田和也, 四谷綾乃, 田口雅登, 橋本征也: ラット小腸および培養ヒト腸上皮LS180細胞におけるミゾリビン膜輸送の特性解析. 日本薬学会第129年会, 2009, 3, 26-28, 京都.
- ⑪ 鷹合麻里, 坂田淳平, 石田和也, 田口雅登, 橋本征也: 培養ヒト腸上皮Caco-2細胞を用いたメトトレキサートの消化管吸収機構解析. 日本薬剤学会第24年会, 2009, 5, 21-23, 静岡.
- ⑫ 堀内威佐男, 森ゆんい, 石田和也, 萱野勇一郎, 田口雅登, 橋本征也: 薬物連投時のAUC推定におけるLimited Sampling Modelの精度評価. 日本薬剤学会第24年会, 2009, 5, 21-23, 静岡.
- ⑬ 堀内威佐男, 森ゆんい, 石田和也, 萱野勇一郎, 田口雅登, 橋本征也: Limited sampling modelによる薬物連投時のAUC推定に対するシミュレーション評価. 第26回日本TDM学会・学術大会, 2009, 6, 13-14, 新潟.
- ⑭ 鷹合麻里, 坂田淳平, 石田和也, 田口雅登, 橋本征也: 培養ヒト腸上皮Caco-2におけるメトトレキサートの経細胞輸送機構. 日本薬学会北陸支部第120回例会, 2009, 7, 11, 金沢.
- ⑮ 田口雅登, 堀内威佐男, 森ゆんい, 萱野勇一郎, 石田和也, 橋本征也: 連投薬物のAUC推定におけるLimited sampling modelの有用性評価. 医療薬学フォーラム 2009, 7, 11-12, 京都.
- ⑯ 田口雅登, 加藤悠也, 堀内威佐男, 橋本征也, 廣野恵一, 伊吹圭二郎, 市田蒨子, 芳村直樹, 秋田千里, 中村常之, 中山智孝, 佐地勉: 小児肺高血圧患者におけるボセンタンの体内動態変動性評価. 第37回北陸小児肺循環研究会 2009, 9, 19, 金沢.
- ⑰ 田口雅登, 堀内威佐男, 森ゆんい, 市田蒨子, 宮脇利男, 橋本征也: 胆管結紮誘発肝障害モデルラットを用いたボセンタンの体内動態変動機構解析. 第19回日本医療薬学会, 2009, 10, 24-25, 長崎.
- ⑱ Ishida K., Yotsutani A., Sakamoto T., Takaai M., Taguchi M., and Hashimoto Y.: Absorption mechanisms of mizoribine and ribavirin in rat intestine and human epithelial LS180 cells. 日本薬物動態学

会第 24 回年会, 2009, 11, 27-29, 京都.

⑱ 四谷綾乃, 鷹合麻里, 坂本卓也, 横田篤, 堀内威佐男, 石田和也, 田口雅登, 橋本征也, 松倉裕喜: ミゾリビンのバイオアベイラビリティの個体間変動機構. 第 30 回臨床薬理学会年会, 2009, 12, 3-5, 横浜.

⑳ 堀内威佐男, 加藤悠也, 中村有沙, 石田和也, 田口雅登, 橋本征也: カルベジロールの立体選択的代謝に及ぼすアミオダロンの影響. 第 30 回臨床薬理学会年会, 2009, 12, 3-5, 横浜.

㉑ 四谷綾乃, 鷹合麻里, 坂本卓也, 横田篤, 堀内威佐男, 石田和也, 田口雅登, 松倉裕喜, 橋本征也: LS180 細胞を用いたミゾリビン小腸吸収の変動機構解析. 日本薬学会北陸支部第 121 回例会, 2009, 12, 6, 富山.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田口 雅登 (TAGUCHI MASATO)
富山大学・大学院医学薬学研究部 (薬学)
研究者番号: 20324056

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし