

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月31日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21590152

研究課題名（和文） 少数採血デザインと頑健データ解析法を用いた臨床薬物動態試験

研究課題名（英文） Clinical pharmacokinetic trials using limited sampling design and robust data analysis

研究代表者

橋本 征也 (HASHIMOTO YUKIYA)

富山大学・大学院医学薬学研究部(薬学)・教授

研究者番号：90228429

研究成果の概要（和文）：

医薬品を適正に使用するにあたっては、薬物血中濃度と薬効・副作用の関係を定量化するとともに、薬物動態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。最近申請者は、症例数および採決ポイントが少ない探索的な臨床試験データの解析法として、三段階の解析法が有用であることを見出した。本研究では、小・中規模の探索的臨床薬物動態試験に対する三段階のデータ解析法の有用性を再検証した。

研究成果の概要（英文）：

Evaluation of the relationship between pharmacological effect and blood concentration of the drug and investigation of the mechanisms for interindividual variability of the pharmacokinetics of the drug are needed to optimize the drug therapy for patients. Recently, we have clarified that the 3 step analysis is useful method to analyze the limited number of patients and/or data in the exploratory clinical trials. In the present study, we verified whether 3 step data analysis is useful to evaluate the pharmacokinetics of the drug in small or medium scale clinical trials.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：医療系薬学

キーワード：採血デザイン、臨床薬物動態試験

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、薬物血中濃度と薬効・副作用の関係を定量化するとともに、薬物動態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。しかし、薬物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・薬効試験であった。すなわち、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。このようなデータの処理に対しては、従来の速度論的解析法は適用が難しく、事前に臨床試験の成否の目処を立てることが困難であった。しかし最近申請者らは、症例数および採決ポイントが少ない探索的な臨床試験データの解析法として、三段階の解析法が有用であることを見出した。

2. 研究の目的

本研究では、小・中規模の探索的臨床薬物動態試験に対する三段階のデータ解析法を再検証し、国内外にその利用を提唱するとともに、実際の臨床試験で得られた薬物動態情報を医療現場に提供する。

3. 研究の方法

以下の2つの薬物に関してヒトにおける薬物動態変動性の評価を行った。

(1) ボセンタン：国内で唯一経口投与可能な肺高血圧症治療薬ボセンタンは、シクロスポリン併用時に血中濃度が異常に上昇することが知られている。申請者らは、肝疾患モデルラットを用いた検討から、ボセンタン館取り込みに関与するトランスポーター (OATP) の発現は、薬物代謝酵素とともに病態によって大きく変動し、さらにその機能は血中のビリルビンや胆汁酸によって低下することを明らかにした。そこで本研究では、肺高血圧小児患者を対象として、ボセンタンの薬物動態と薬効に及ぼす年齢、病態の重症度、併用薬、および薬物動態関連遺伝子 (CYP2C9、CYP3A5、OATP1B1 など) の遺伝的多型の影響を評価した。

(2) ミゾリビン：免疫抑制薬ミゾリビンは、腎臓などの臓器移植のみならず、様々な自己免疫疾患への臨床応用が期待されている。本研究において申請者らは、旭化成ファーマで施行された小児および成人腎移植患者の薬物動態試験データを用いて、ミゾリビンの体内動態変動機構解析を行った。一方申請者らは、ラットおよび培養細胞を用いた実験から、ミゾリビンの消化管吸収には拡散トランスポーターと何らかの排出トランスポーターが関与していることを明らかにした。本研究では、健常成人を対象とした臨床試験を実施し、ミゾリビンの消化管吸収に及ぼすこれらトランスポーターの遺伝的多型の影響を評価した。

4. 研究成果

(1) ボセンタン：小児肺高血圧患者 46 名を

対象としてピークおよびトラフ 2 点採血デザインによる臨床試験を企画・実施した。その結果、薬物動態関連遺伝子 (CYP および OATP) の影響は認められなかった。さらに、ボセンタンの体内動態は、併用薬物や心不全の影響を受けなかったものの、小児集団では年齢がボセンタンの体内動態の影響因子の 1 つであることが明らかとなった。

(2) ミゾリビン：小児および成人腎移植患者を対象として実施された薬物動態試験データを解析したところ、どちらの患者群においても、腎機能に加え、消化管吸収過程の個体差が体内動態の個体間変動要因になっていることが明らかとなった。さらに、健常成人 30 名を対象として、ミゾリビンの消化管吸収率 (バイオアベイラビリティ) に及ぼすトランスポーターの遺伝的多型の影響を評価したところ、ミゾリビンの消化管吸収は核酸トランスポーターである Concentrative Nucleoside Transporter 1 (CNT1) の影響を受けることが明らかとなった。

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 13 件)

- 1) Ishida K, Motoyama O, Shishido S, Tsuzuki K, and Hashimoto Y: Population pharmacokinetics of mizoribine in pediatric recipients of renal transplantation. *Clin. Exp. Nephrol.*, 2012, in press, 査読有
- 2) Ishida K, Okamoto M, Ishibashi M, and Hashimoto Y: Population pharmacokinetics of mizoribine in adult recipients of renal transplantation. *Clin. Exp. Nephrol.*, 15: 900-906, 2011, 査読有
- 3) Fukao M, Ishida K, Sakamoto T, Taguchi M, Matsukura H, Miyawaki T, and Hashimoto Y: Effect of genetic polymorphisms of SLC28A1, ABCG2, and ABCC4 on bioavailability of mizoribine in healthy Japanese males. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 26: 538-543, 2011, 査読有
- 4) Horie A, Sakata J, Nishimura M, Ishida K, Taguchi M, and Hashimoto Y: Mechanisms for membrane transport of metformin in human intestinal epithelial Caco-2 cells. *Biopharm. Drug Dispos.*, 32: 253-260, 2011, 査読有
- 5) Taguchi M, Ichida F, Hirono K, Miyawaki T, Yoshimura N, Nakamura T, Akita C, Nakayama T, Saji T, Kato Y, Horiuchi I,

- and Hashimoto Y: Pharmacokinetics of bosentan in routinely treated Japanese pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 26: 280-27, 2011, 査読有
- 6) Kato Y, Ichida F, Saito K, Watanabe K, Hirono K, Miyawaki T, Yoshimura N, Horiuchi I, Taguchi M, and Hashimoto Y: Effect of the VKORC1 genotype on warfarin dose requirements in Japanese pediatric patients. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 26: 295-299, 2011, 査読有
- 7) Masago M, Takaai M, Sakata J, Horie A, Ito T, Ishida K, Taguchi M, and Hashimoto Y: Membrane transport mechanisms of quinidine and procainamide in renal LLC-PK₁ and intestinal LS180 cells. *Biol. Pharm. Bull.*, 33: 1407-1412, 2010, 査読有
- 8) Horiuchi I, Kato Y, Nakamura A, Ishida K, Taguchi M, and 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
- 9) 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
- 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) 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
- 12) 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
- 13) 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
- [学会発表] (計 26 件)
- 1) Ishida K, Fukao M, Watanabe H, Taguchi M, Matsukura H, Miyawaki T, and Hashimoto Y: Effect of Genetic Polymorphisms of SLC28A1, ABCG2, and ABCB4 on Bioavailability of Mizoribine in Healthy Japanese Males. 2011 American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting, 2011, 11, 23-27, Washington, D. C.
- 2) 堀江明日佳, 西邑麻希, 石田和也, 坂田淳平, 田口雅登, 橋本征也: 培養ヒト腸上皮 Caco-2 細胞におけるメトホルミンの膜輸送機構. 日本薬剤学会第 26 年会, 2011, 5, 29-31, 東京.
- 3) 田口雅登, 市田露子, 齋藤和由, 渡邊一洋, 芳村直樹, 橋本征也: 日本人小児患者のワルファリン投与量に及ぼす VKORC1 遺伝子多型の影響. 第 12 回 Pharmaco-Hematology シンポジウム, 2011, 6, 17, 富山.
- 4) Fukao M, Ishida K, Taguchi M, Matsukura H, Miyawaki T, and Hashimoto Y: Effect of genetic polymorphisms of nucleoside and efflux transporters on bioavailability of mizoribine. 日本薬物動態学会第 26 年会, 2011, 11, 16-18, 広島.
- 5) 横田篤, 森川真圭, 石田和也, 田口雅登, 橋本征也: 培養ヒト腸上皮細胞を用いたミゾリビンの消化管吸収機構解析. 日本薬学会北陸支部第 123 回例会, 2011, 11, 27, 金沢.
- 6) 深尾美紀, 渡邊ひとみ, 石田和也, 田口雅登, 橋本征也, 松倉裕喜, 宮脇利男: 健常成人のミゾリビンの消化管吸収に対する遺伝と食塩摂取の影響. 日本薬学会北陸支部第 123 回例会, 2011, 11, 27, 金沢.
- 7) Ishida K, Takaai M, Uemura O, Nagai T, Satomura K, Kaneda H, Ohta K, Fujieda M, Wada N, Goto Y, Morooka M, and Hashimoto Y: Optimal limited sampling designs to estimate maximal concentration and area under the curve of mizoribine in pediatric patients with renal disease.

Pharmaceutical Sciences World Congress 2010, 2010, 11, 14-18, New Orleans.

- 8) 真砂美希, 坂田淳平, 西條早紀, 鷹合麻里, 堀江明日佳, 伊藤俊和, 石田和也, 田口雅登, 橋本征也: 腎上皮 LLC-PK₁ および腸上皮 LS180 細胞におけるプロカインアミドの膜輸送機構解析. 日本薬学会第 130 年会, 2010, 3, 28-30, 岡山.
- 9) 石田和也, 真砂美希, 坂田淳平, 鷹合麻里, 堀江明日佳, 伊藤俊和, 田口雅登, 橋本征也: 腸上皮 LS180 細胞を用いたプロカインアミドの膜輸送特性解析. 日本薬劑学会第 25 年会, 2010, 5, 12-14, 徳島.
- 10) 石田和也, 鷹合麻里, 上村治, 永井琢人, 里村憲一, 金田尚, 太田和秀, 藤枝幹也, 和田尚弘, 後藤芳充, 諸岡正史, 橋本征也: 小児腎疾患患者におけるミゾリビンの AUC と C_{max} 予測のための最適少数採血デザインの評価. 第 45 回日本小児腎臓病学会学術集会, 2010, 7, 2-3, 大阪.
- 11) 石田和也, 鷹合麻里, 上村治, 永井琢人, 里村憲一, 金田尚, 太田和秀, 藤枝幹也, 和田尚弘, 後藤芳充, 諸岡正史, 橋本征也: 小児腎疾患患者におけるミゾリビンの最適少数採血デザインの評価. 医療薬学フォーラム 2010, 2010, 7, 10-11, 広島.
- 12) Horiuchi I, Kato Y, Nakamura A, Ishida K, Taguchi M, and Hashimoto Y: Inhibitory and stimulative effects of amiodarone on stereoselective metabolism of carvedilol in human and rat liver microsomes. 日本薬物動態学会第 25 回年会, 2010, 10, 7-9, 大宮.
- 13) 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, 市田蔭子, 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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. 日本薬劑学会第 24 年会, 2009, 5, 21-23, 静岡.
- 17) 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. 日本薬劑学会第 24 年会, 2009, 5, 21-23, 静岡.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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, 市田蔭子, 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.
- 22) 田口雅登, 堀内威佐男, 森ゆんい, 市田蔭子, 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.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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ピ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

橋本 征也 (HASHIMOTO YUKIYA)
富山大学・大学院医学薬学研究部 (薬学)・
教授
研究者番号 : 90228429

(2) 研究分担者

能澤 孝 (NOZAWA TAKASHI)
富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・
准教授
研究者番号 : 00180737

市田 露子 (ICHIDA FUKIKO)
富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・
准教授
研究者番号 : 30223100

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

石田 和也 (ISHIDA KAZUYA)
富山大学・大学院医学薬学研究部 (薬学)・
助教
研究者番号 : 90550509

(3) 連携研究者

なし