

令和 6 年 6 月 27 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06687

研究課題名(和文) 至適投与設計を目指した長期時系列解析による右心不全時の薬物動態変動機構の解明

研究課題名(英文) Mechanisms for the pharmacokinetic variability in patients with right-sided heart failure: A longitudinal data analysis for optimization of the dosage regimen.

研究代表者

田口 雅登 (TAGUCHI, MASATO)

富山大学・学術研究部薬学・和漢系・教授

研究者番号：20324056

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：我々は長期時系列データの解析によって小児発達モデルの記述精度の改善を図り、被検薬物の体内動態変動因子(共変量)を高感度検出可能とする新たな薬物動態解析法を開発した。本研究では、ワルファリンとカフェインの薬効・薬物動態解析において同一症例から中・長期のデータを得ることが共変量の検出に有用であることを示した。また、右心不全を合併した先天性心疾患患児では、何らかの機構によって消化管の薬物吸収が上昇することが示唆された。また、モノクロタリン誘発肺高血圧によって二次的に右心不全を発症させたラットにおいて、ポリエチレングリコール(PEG400)の腸管透過性が著明に亢進する事を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

長期データを積極的に活用しようとする取り組みは国内外を通じても例がほとんどない。新生児・小児期の身体発達に伴う薬物動態変動は倫理的制約から直接評価することが非常に困難であるため、近年では生理学的薬物速度論(PBPK)モデルに基づくシミュレーション解析が進んでいるが、右心不全など特殊な患者集団では現存する数理モデルの適合性が必ずしも良い保証がない。少数採血デザインを発展させた本研究のデータ解析法は、小児・新生児を対象とする薬物動態試験に先駆的役割を果たすとともに、小児発達と薬物動態変動に関する知見の醸成を促し、得られる成果は臨床薬理学・薬物動態学の進歩に寄与するものと期待される。

研究成果の概要(英文)：We have developed a new pharmacokinetic analysis method that enables sensitive detection of the covariates of the pharmacokinetics by longitudinal data analysis including the developmental change in childhood. In this study, we successfully demonstrated that longitudinal data obtained from the same case in the drug efficacy and pharmacokinetic analysis were useful for the detection of covariates in the pharmacokinetic studies of warfarin and caffeine. In addition, it was suggested that in children with congenital heart disease complicated by right heart failure, drug absorption in the gastrointestinal tract was increased by unknown mechanism. We found that the intestinal permeability of polyethylene glycol (PEG400) was significantly enhanced in rats that developed right heart failure secondarily due to monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension.

研究分野：医療薬学

キーワード：optimum dosage longitudinal data developmental change congenital heart disease right heart failure intestinal permeability

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

医療現場における治療薬物モニタリング (TDM) では、母集団薬物動態 (PPK) パラメータを事前情報とするベジアン解析が汎用される。すなわち、服薬後の経時的採血の代わりに 1 点の採血データを得る事で個々の患者の体内動態パラメータが推定される。但し、この PPK パラメータを得るためには、薬物毎に少なくとも 20~30 名の患者から経時的採血データを集積する必要があるため、患者負担は少ないとは言えず、多数採血に依存しない至適投与法の開発はとくに新生児・小児領域では絶対条件であると考えられる。こうした中、申請者は、簡易動態パラメータ推定法として、薬物連投時の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) を導出する解析法を考案し、この方法の有用性をコンピュータシミュレーションによって検証した (*Biol. Pharm. Bull.*, **30**(11), 2159-62, 2007)。この方法では、被験者が投与量 D 、投与間隔 τ で繰り返し薬物を服用する状況を想定し、種々の吸収速度定数 k_a 、見かけの分布容積 V/F 、および CL/F の真値を仮定した後、1-コンパートメントモデルで導いた C_{peak} と C_{trough} から D/AUC_{approx} に基づき近似 CL/F (CL/F_{approx}) を求め、真の CL/F と比較した。その結果、薬物の消失半減期が投与間隔に比べ極端に短い場合を除き、 CL/F_{approx} は真の CL/F とほぼ等しいことが明らかとなった。さらに、消失半減期の短い薬物に対しては、 C_{peak} と C_{trough} から概算した消失速度定数 (k_{el}) を用いて AUC_{exp} を算出すれば、近似精度が高い CL/F (CL/F_{exp}) が得られることも分かった (*Drug Metab. Pharmacokinet.*, **23**(2), 128-33, 2008)。従って 2 点採血によって何れかの CL/F 値 (CL/F_{approx} または CL/F_{exp}) を算出すれば、半減期の長短にかかわらず簡便に個々の患者の CL/F と AUC を推定する事が可能と考えられた。申請者はこれらの根拠に基づき、2008 年頃から小児循環器患者を対象とする薬物動態研究に着手し、ボセンタン、フレカイニド、タダラフィルについて低年齢の小児ほど動態パラメータの個体間変動が大きい実態を明らかにしてきた。しかしこのアプローチでは、小児患者における長期服薬の場面において、小児患者個々の体内動態変動の定量的予測を行う際、本質的には「個体内変動」である小児期の成長 (発達) の影響を「個体間変動」と分離評価できないという学術的課題が残された。また、このことは研究成果を将来の TDM へ応用する上でも注意を要する部分と考えられた。

小児 48 症例を解析対象として申請者らが 2011 年に初めて発表したワルファリンの薬効解析研究 (*Drug Metab. Pharmacokinet.*, **26**(3), 295-9, 2011) では、抗凝固作用に及ぼす年齢の影響 (共変量) を線形回帰によって記述し得たのみであった。一方、2016 年に発表した研究では、少数採血デザインを継承しつつ長期観察データを補間・集積する形の臨床薬理試験に発展させた。その結果、小児の身体的発達 (体表面積) と併用薬物 (ボセンタン) がワルファリンの抗凝固作用の共変量であることを僅か 20 症例分の長期時系列データの解析から特定できた (*Drug Metab. Pharmacokinet.*, **31**(3):234-41, 2016)。申請者はこの経験に基づき、薬物動態解析においても同一症例の長期時系列データを取り扱うことによって個体間変動と個体内変動の分離評価、ひいては共変量の検出力改善が期待されると考え、小児・新生児を対象とする新たな臨床薬物動態評価法としての有望性に着目した。ワルファリンの代謝消失には主として肝 CYP2C9 が関与するが、CYP2C9 の個体発生を記述したモデル、或いは小児の在胎期間を考慮した身体発達モデルがこれまでに数多く報告されている。これらモデルは患児の年齢、在胎期間に依存するため、身体発達の個体差が大きい先天性心疾患患児の解析に適用するには難点がある。申請者は患児個々の体格を反映する通常のアロメトリー式 (SIZE) の方が良好に小児集団の抗凝固作用を記述できることを長期時系列データから検証し、さらに右心不全を有する場合はワルファリンの抗凝固作用が 18% 増強することを特定し 2019 年に発表した (*Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **75**(7):913-20, 2019)。一方、これまでに右心不全が薬物体内動態の共変量として見出された事例はなく、先天性心疾患を合併する小児で右心不全を合併する例は少なくないことから、こうした病態時の薬物動態変動機構の解明が急務の課題と考えられた。

2. 研究の目的

小児を対象とした臨床薬物動態試験を企画・実施する際、標準的な速度論的解析に耐え得るよう一人の患者から数多くの血中濃度データを得ようとするれば倫理的障壁となる。このため、一般に成人データを小児に外挿する試みがなされるが適用が困難な場合も少なくない。そこで本研究課題では、こうした採血回数が限られたスパースなデータ解析における問題解決の一策として、小児・新生児期を通算した長期時系列データの取得・解析を行い、新たな薬物動態試験デザインとしてその学術的価値を提唱する。すなわち、小児症例の追跡による長期時系列データの補間・収集を行い、小児発達を個体内変動として解析することによって、被検薬物の体内動態変動因子 (共変量) の検出力改善と小児発達をより精密に記述するモデルの構築を目指した。また、近年申請者は、肺高血圧症患児におけるマシテンタンの CL/F 値が右心不全時に約 1.4 倍上昇する現象を見出した (論文投稿中)。その機序は腸管浮腫による薬物吸収率 (F) 低下と推察されたが、成人の虚血性心不全 (左心不全) では CL/F が低下するなど、申請者らが得た知見の頑健性と一般性の検証が今後の課題である。また、先天性心疾患を有する患児は、右心不全を合併する

場合が比較的多い。以上の事から研究当初の申請者は、「右心不全時に合併する門脈うっ滞が腸管の浮腫（むくみ）を誘発し、薬物吸収を低下させる」との仮説を立てた。本研究ではその機序（作業仮説）を検証するため、ラットの右心不全モデルを作成し薬物体内動態、ならびに分子病態学的解析からその機序解明に取り組んだ。

3. 研究の方法

主に以下の(1)～(4)の研究を行った。

(1) 長期時系列データ解析に基づいた新生児におけるカフェインの体内動態記述モデルの構築：カフェインは呼吸や睡眠、心拍に関連する中枢抑制性神経においてアデノシン受容体の競合的阻害剤として働く未熟児無呼吸発作治療薬であり、早産児に対して投与され、その副作用として睡眠相の変化や頻脈が報告されている。臨床的に CAF の投与量は患児の体重を基準に決定されるが、早産児は一様の集団ではなく、体重が同一の早産児であっても薬効に関わる身体的及び生理的特徴は在胎期間の長さによって異なる可能性がある。本研究では、早産児における安全で効果的なカフェイン治療法の確立を目指し、カフェインの投与期間を通じて取得した同一症例の血中薬物濃度データの解析を試みた。すなわち、出生後まもない投与開始時期から、無呼吸発作の治療を終えるまでの新生児期を中心とした時期におけるカフェインの母集団体内動態解析を行うとともに、クリアランスに及ぼす身体発達（成長）の影響を記述するのに適した共変量の探索を行った。

(2) ワルファリンとエンドセリン受容体拮抗薬の薬物間相互作用に関する長期追跡研究：エンドセリン受容体拮抗薬(ERA)は Pregnane X receptor(PXR)リガンドとして知られ、しばしばワルファリンと併用されるが、相互作用の実態はほとんど明らかになっていない。近年我々は PXR リガンドであるリファンピシン、またはボセンタン併用時にワルファリンの抗凝固作用が可逆的に減弱する症例を経験した。本研究では、ボセンタンの投与開始又は中止、更には PXR を活性化しないとされる同種同効薬のマシテンタンへの切り替えによるワルファリンの薬効変動の実態を明らかにすることを目的とした。ワルファリンの薬理効果のみならず、PXR リガンド薬物の影響にも個体間変動が予想されることから、クロスオーバーデザインに準ずる同一症例内での長期時系列データの取り扱いが望ましいと考えられた。具体的な方法として、本研究への参加同意が得られたワルファリン服用中の小児先天性心疾患患者 20 例から得た診療記録のデータを解析対象とした。プロトロンビン時間国際標準比(PT-INR)を体格(SIZE)あたりの 1 日投与量で補正した数値をワルファリンの抗凝固作用の指標として用いた。

(3) メトトレキサート大量療法における長期時系列データ取得の有用性：メトトレキサート大量療法にあたっては TDM を行い、経時的な血中濃度データを得ることが標準治療であり、個々の患者（同一症例）の体内動態パラメータを得る事が出来る。このような非正常状態で短期的な治療の場合は、必ずしも長期時系列解析が有効とは限らないが、小児においては治療期間中の発達変動が薬物動態に及ぼす影響の把握に有益な情報が得られる可能性が考えられる。こうした中、申請者はメトトレキサート大量療法中の急性リンパ性白血病患者において、ポリコナゾールの剤形変更（錠剤 注射）を契機にメトトレキサートの排泄遅延を認めた症例を経験した。メトトレキサートの静注用製剤 200 mg にはアニオン性側鎖を有する sulfobutylether- β -cyclodextrin (SBECD) が 3.2 g 添加されていることから、SBECD がメトトレキサートの大量投与後の腎排泄を阻害するとの仮説を設定した。本研究では in vivo での仮説検証を目的とし、アニオン性薬物の腎クリアランスの投与量依存性とそれに及ぼす SBECD の影響を検討した。具体的には、胆管結紮した Wistar 系雄性ラットに NaHCO₃ を投与し、mannitol による持続利尿条件下にてメトトレキサートまたは phenolsulfonphthalein (PSP) の腎排泄と SBECD 前投与(320 mg/kg)の影響を定量的に評価した。

(4) 近年申請者は、肺高血圧症患者におけるマシテンタンの CL/F 値が右心不全時に約 1.4 倍上昇する現象を見出した（論文投稿中）。その機序は腸管浮腫による薬物吸収率(F)低下と推察されるが、成人の虚血性心不全（左心不全）では CL/F が低下するなど、申請者らが得た知見に関する一般性の検証が今後の課題である。そこで門脈系のうっ滞が腸管の薬物吸収を低下させる現象を右心不全モデルラットで再現するとともに、その分子病態学的機序の解明に取り組んだ。

4. 研究成果

(1) 本研究への参加同意が得られた患児は 52 名であり、日齢は 34.3 ± 18.2 day であった。在胎期間(GA)と出生後日齢の平均はそれぞれ 196 日、31 日であった。取得した実測値は合計 115 点であった。CAF の消失半減期、およびクリアランスはそれぞれ 124.6 ± 44.6 h、2.26 ± 0.73 mL/min/1.73m² であった。カフェインのクリアランスは、出生後日齢よりも修正日齢(PMA)と相関が高いことに加え、共変量として PMA を導入するよりも患児の在胎期間が 196 日未満か否かを考慮し、出生後日齢を用いて記述する方が体内動態(クリアランス)を良好に記述できることが明らかとなった。本研究の成果は、新生児に対するカフェイン至適投与量の決定において重要な基盤情報となり得るものと考えられた。

(2) 小児先天性心疾患患者の年齢は 6.78 ± 5.18 歳、平均追跡調査期間 1.16 年から 138 点の観測データを得た。抗凝固指数はボセンタン投与により 2.20 減少、ボセンタン中止により 3.67 上昇し、リファンピシンと同様の可逆的な薬効変動が観察された。一方、臨床用量では PXR を介

した相互作用が起こらないとされるマシテンタンの場合、ボセンタンからの切り替え後に抗凝固指数は2.25減少し、相互作用の可逆性が認められなかった。これらの抗凝固指数の変化はワルファリンの抗凝固作用の変動因子として知られる CYP2C9 及び VKORC1 遺伝子多型にかかわらず観察された。エンドセリン受容体拮抗薬の切り替え後のワルファリン服用患児において、PXR 活性化が遷延する何らかのメカニズムの存在が示唆された。なお、小児におけるマシテンタンと活性代謝物の血漿中濃度にはそれぞれ最大 13.2 倍、9.7 倍の個体差が観察された。マシテンタンのクリアランス (CL/F) の共変量の一つである発達変動の記述にはアロメトリー式が有用であることが明らかとなった。さらに、ボセンタン投与歴の有無によって CL/F が異なるか否かを長期追跡によって評価したが、予想に反して明らかな CL/F の変動は認められなかった (論文未発表)。また、このようなボセンタンからマシテンタンへの変更を行うと、核内受容体である PXR を介した相互作用がオンからオフに切り替わるため、抗凝固薬ワルファリンの作用が回復すると予想されたが、実際にはマシテンタンでも薬物代謝酵素の誘導作用は遷延する事が明らかとなった。本研究の結果は、薬物間相互作用の長期モニタリングの意義を示すとともに、小児患者集団を対象とするワルファリンの至適投与設計にあたり基礎的知見を与えると考えられた。

(3) メトトレキサートのクリアランスは 45 mg/kg、1 g/kg 投与時でそれぞれ 22.9 ± 1.8 、 10.5 ± 2.0 mL/min/kg であり、高用量時に 54.1%減少した。また、SBECD によるメトトレキサートの排泄遅延が 1 g/kg 投与時に軽度観察された。一方、PSP の高用量 (25 mg/kg) 時のクリアランスは、対照群と SBECD 群でそれぞれ 9.71 ± 1.65 、 4.13 ± 0.76 mL/min/kg であった ($p < 0.05$) が、低用量 (2.5 mg/kg) 時の血中 PSP 濃度推移には両群で差は認められなかった。以上の事から、メトトレキサート大量療法のようにアニオン性薬物を短時間に尿中排泄させる特殊条件下において、SBECD はアニオン性薬物の腎クリアランスを低下させる可能性が考えられた。本研究では、メトトレキサートを用いた超大量投与実験を実施しておらず、医療安全確保のため更なる検証が必要と考えられる。

(4) モノクロタリン投与によって誘発した肺高血圧症モデルラットにおいて分子量 400 の高分子 (PEG400) の十二指腸透過性が顕著に上昇する事が明らかとなった。その機序の一つとして、併存する右心不全が関与する可能性を示すとともに、腸管上皮細胞のタイトジャンクション蛋白の mRNA 発現が低下することを見出した (論文投稿中)。右心不全は、Fontan 術後の遠隔期に認められる蛋白漏出性胃腸症と密接な関連があるため、今後申請者は門脈系のうっ滞が腸管の物質透過性を変化させる機序 (仮説) を in situ, in vivo において検証する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Mito Ayane, Hirono Keiichi, Ide Haruka, Ozawa Sayaka, Ichida Fukiko, Taguchi Masato	4. 巻 45
2. 論文標題 Effects of Concomitant Administration of PXR Ligand Drugs on the Anticoagulant Effects of Warfarin	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 703～708
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b21-00853	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watahiki Daisuke, Saito Daisuke, Nishida Naonori, Tsuru Hiroyuki, Nomura Keiko, Adachi Yuichi, Taguchi Masato	4. 巻 8
2. 論文標題 Voriconazole injection may induce delayed methotrexate excretion: a case report and experimental study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences	6. 最初と最後の頁 1～7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40780-022-00240-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ide Haruka, Kawasaki Yukako, Tamura Kentaro, Yoshida Taketoshi, Fujihara Ryosuke, Hara Akane, Taguchi Masato	4. 巻 47
2. 論文標題 Modeling Developmental Changes in Caffeine Clearance Considering Differences between Pre- and Postnatal Period	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 861～867
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b23-00650	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 石丸翔瑛, 棚田智也, 齋藤 大輔, 伊吹圭二郎, 廣野恵一, 田口 雅登
2. 発表標題 ラット消化管の物質透過性に及ぼす右心不全の影響
3. 学会等名 日本医療薬学会第7回フレッシュャーズカンファレンス
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Masato Taguchi, Shoei Ishimaru, Daisuke Saito, and Tomoya Tanada
2. 発表標題 Increased intestinal permeability in rats with portal hypertension-associated right heart failure
3. 学会等名 International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology 2024 (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Haruka Ide, Yukako Kawasaki, Kentaro Tamura, Taketoshi Yoshida, Ryosuke Fujihara, Akane Hara, and Masato Taguchi
2. 発表標題 Population pharmacokinetic analysis of caffeine in preterm infants considering pre- and postnatal period
3. 学会等名 International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology 2024 (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 井出春佳、川崎裕香子、田村賢太郎、吉田文俊、藤原稜介、原朱音、田口雅登
2. 発表標題 臨床データと理論予測に基づく早産児におけるカフェインの個別投与法の開発
3. 学会等名 2023年度数理生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 井出春佳、水戸綾音、廣野恵一、小澤綾佳、市田路子、田口雅登
2. 発表標題 ワルファリンの抗凝固作用に及ぼすPXRリガンド薬物の影響
3. 学会等名 日本医療薬学会第5回フレッシューズカンファレンス
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田口 雅登, 綿引 大介, 齋藤 大輔, 西田 直徳, 釣 浩之, 野村 恵子, 足立 雄一
2. 発表標題 注射剤添加物によるメトトレキサート排泄遅延の可能性
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 井出春佳, 水戸綾音, 廣野恵一, 小澤綾佳, 市田蒔子, 田口雅登
2. 発表標題 ワルファリンとエンドセリン受容体拮抗薬の薬物間相互作用に関する長期追跡研究
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	市田 蒔子 (Ichida Fukiko) (30223100)	国際医療福祉大学・臨床医学研究センター・特任教授 (32206)	
研究 分担者	廣野 恵一 (Keiichi Hirono) (80456384)	富山大学・学術研究部医学系・講師 (13201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------