

令和 4 年 8 月 24 日現在

機関番号：32723

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K08470

研究課題名(和文)疾患によるPK/PD変動を推定するためのデータベースの構築

研究課題名(英文) Database for variation of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters in various diseases

研究代表者

千葉 康司 (Chiba, Koji)

横浜薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：30458864

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究結果として、()既報の母集団薬物動態解析結果を用いて、代謝酵素の変動などの変動要因を抽出することが可能であること。()抗てんかん薬の多くは代謝酵素を誘導する作用があり、てんかん患者が抗てんかん薬を服用開始後その代謝酵素の個体間変動は、減少する場合と増加する場合があること。()抗糖尿病薬であるDPP-4阻害薬は、DPP-4との結合が薬効に関連するとともに薬物の血漿中濃度も変化し、この結合が薬物の排泄機構と関連性があること。()抗うつ薬の薬物動態と薬効との関連性について、多くの薬剤が薬物動態から薬効を予測可能であることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、てんかん患者における母集団薬物動態解析(PPK)モデルのクリアランス(CL)のバラツキ(変動値)を用いて、疾患治療時における酵素活性の個体間変動を求めることに成功した。一般的には、酵素活性などの素過程の値はin vitro試験で得られるが、本研究結果のようにPPKの変動値から、素過程の変動値を逆算して求めた報告はない。このてんかん治療時における酵素活性変動は、生体側に由来するものであり、当該患者集団に投与される異なる薬物のCLの変動予測に応用できるものと期待される。また、既報PPKモデルを用いた患者集団の変動に着目した解析法は、他の治療域にも応用可能と考えられる。

研究成果の概要(英文)：The results of this study were as follows: i) As the first example, variability of intrinsic clearance of metabolic enzyme for anti-epilepsy drug in patients could be extracted from the results of population pharmacokinetic analysis previously reported. ii) It is well-known that many antiepileptic drugs induce metabolic enzymes. The changes of interindividual variability of their metabolic enzyme activities were mechanistically accounted for in the patients during the treatment of antiepileptic drugs. iii) The efficacy of DPP-4 inhibitors, which are anti-diabetic drugs, are directly related to binding to DPP-4. The binding was also related to the drug's excretion with its reabsorption. iv) The good relationship between the pharmacokinetics of antidepressants and drug efficacy showed that their efficacy with the variability can be predicted from their pharmacokinetics.

研究分野：臨床薬理学

キーワード：母集団薬物動態解析 抗てんかん薬 ファーマコキネティクス ファーマコダイナミクス 個体間変動
カルバマセピン リナグリプチン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

臨床薬理学におけるモデリング・シミュレーション技術の進歩により、ヒト組織や培養細胞、リコンビナント発現系などの *in vitro* 実験系にて得られたデータを薬物動態 (PK) モデルに組み込むことにより、ヒトの臨床における薬物の血中濃度推移を概ね予測できるようになった。一方、臨床現場では母集団解析手法が用いられ、モデルを記述するための主要な PK パラメータは、平均値と変動の2種の情報を持つ。変動は個体間変動と残差変動に分けられ、個体差を説明するのは個体間変動である。この個体間変動は、パラメータを素過程まで分解して記述すると、ほとんどすべての主要パラメータにおいて、その変動は生体側に依存する。例えば、肝クリアランス (CL_h) の個体間変動は、肝血流速度 (Q_h)、非結合形薬物分率 (f_B)、肝固有クリアランス (CL_{int}) の3種のパラメータの平均値と個体間変動で記述できる。Q_h は、平均値も個体間変動も生体側に依存し、f_B では、平均値は薬物固有の値であるが、個体間変動は生体の薬物結合蛋白質の濃度の変動を反映することから生体側に依存する。さらに CL_{int} も同様に、平均値は薬物側に依存するが、個体間変動は酵素量の変動を反映する。

我々は、各種 CYP のプローブ基質における健康成人の PK 情報を収集し、PK モデルを用いて素過程まで分解することにより、各種 CYP 活性の個体間変動を求め、健康成人における代謝酵素活性の個体間変動値のデータベースを構築した¹⁾。また、得られた個体間変動値を用いて予測した各種 CYP 基質のヒトの AUC の個体間変動値は、臨床試験結果とよく一致する。このように健康成人の曝露量の個体間変動の予測は可能と考えられるが、患者における PK は、平均値及び個体間変動が共に健康成人とは異なることが予想された。

本研究では、多くの患者情報を含む PPK モデルに着目し、公表文献等から薬物の CL の疾患による変動の情報を収集・整理し、健康成人の個体間変動のデータベースから求めた CL と比較することにより、疾患患者特有の変動要因の抽出を試みることにした。

疾患患者の PK については、研究開始当初、健康成人の CL を算出するモデルに、本研究の成果となる疾患ごとの補正值を入力することにより、疾患時の曝露量の平均値と個体間変動値として得られ、さらにこの予測値を用い有効率などの薬効指標から PK の個体間変動を差し引くことにより、PD パラメータの個体間変動を推定できるものと考え、また疾患による PK の補正值及び PD の個体間変動値を疾患ごとにデータベース化できれば、医薬品開発の早期段階で有効率や副作用発生率が推定できるものと思われた。

本研究を通じた成果として、データベースの構築までは至らなかったが、抗てんかん薬の研究を通じてその可能性が見出されたものとする。

2. 研究の目的

本研究では、PPK と生理学的な薬物動態モデルの2種の技術を融合し、患者 PPK/PD モデルより素過程の変動を抽出し、先に求めた健康成人の値と比較することにより、病態時の変動域を算出する方法を確立することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、疾患患者における PPK モデルから得られた CL の個体間変動と、健康成人における代謝酵素活性の個体間変動値を用いて推定した CL の個体間変動とを比較し、その違いについて以下の手順で検討した。

1) PPK 情報及び代謝酵素の寄与率が既知の薬物を選択し、既報に基づき健康成人における代謝酵素活性の個体間変動から組み上げた肝代謝の数理モデル (dispersion model) を作成した。

2) 選択した薬物の PPK 情報を収集し PPK モデルを再構築した後、共変量を含む患者情報を入力することにより患者の薬物動態の変動を CL に反映させた。

3) 1) の健康成人における代謝酵素活性の個体間変動値を用いて推定した CL 値と 2) の疾患時の値を比較し、その差を疾患による変動として、CL_{int}、f_B、Q_h のどの素過程に影響を及ぼしているかを明らかにし、健康成人の PK に及ぼす疾患による変動に対する補正法を確立した。

4) 当該疾患に適応症をもつ薬剤について、臨床試験結果の文献情報より薬効に関する情報を収集し、PK と PD の相関について検討し、上記 PK の変動が及ぼす PD への影響について検討を試みた。

4. 研究成果

本研究成果として以下のことを明らかにした。) 既報の母集団薬物動態解析結果を用いて、代謝酵素の変動などの変動要因を抽出することが可能であること。) 抗てんかん薬の多くは代謝酵素を誘導する作用があり、てんかん患者が抗てんかん薬を服用開始後、その代謝酵素の個体間変動は、減少する場合と増加する場合があること。) 抗糖尿病薬である DPP-4 阻害薬は、DPP-4 との結合が薬効に関連するとともに、薬物の血漿中濃度も変化する。この結合と薬物の排泄機構との関連性を見出した。) 抗うつ薬の薬物動態と薬効との関連性について、多くの薬剤が薬物動態から薬効を予測可能であることを示した。さらに) 患者の変動を推定するために

検討した研究成果についても示す。

) 既報の母集団薬物動態解析結果からの代謝酵素活性変動の抽出

疾患患者に対する PD のみによる変動を求めるためには、投与量ごとの PD の変動から PK の変動を差し引く必要がある。一方、PK の個体間変動のうち CL の変動は、母集団解析の結果から得られることができるが、生体に由来する CL_{int} の変動を抽出する必要がある。この研究では、dispersion モデルを用いて、体重や血流の変動範囲を仮定しそれを差し引くことにより CL_{int} の変動を求めたところ、その活性変動は、抗てんかん薬服用前に比べ服用後(抗てんかん薬による治療中)の方がその個体間変動が減少していることが示された。患者集団における変動は、その病状の変化等により変動値は大きくなることが予想されるが、小さく得られたことから、抗てんかん薬治療時の個体間変動の特徴のある変化を捉えることが可能と考えられた。

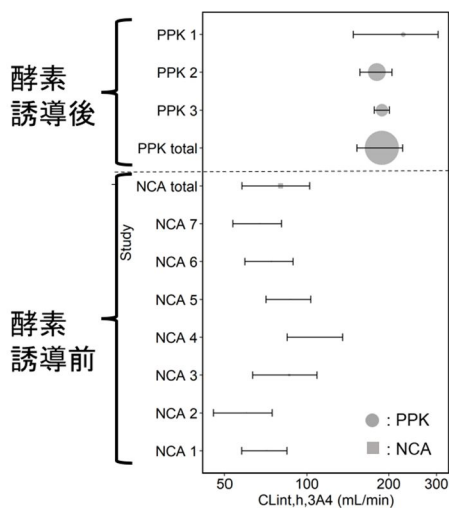


図1 カルバマゼピンによるてんかん治療中患者における酵素誘導後の代謝酵素活性 (CL_{int,h,3A}) およびその標準偏差 (エラーバーは ±SD を示す)

酵素誘導後：既報3件の PPK における CL/F から推定した代謝酵素活性を統合した結果 (PPK total)、酵素誘導後における CYP3A 活性の変動係数は 19.1%であった。

酵素誘導前：7件のカルバマゼピンのモデル非依存解析結果から推定された CYP3A 活性の変動は 28.0%であり既に加藤らにより報告されている健康成人における CYP3A 活性の変動係数 33%¹⁾と概ね一致していた。

) 抗てんかん薬による治療時における代謝酵素誘導による個体間変動の変化

抗てんかん薬カルバマゼピンの変動が、てんかん治療時には代謝酵素の誘導により、個体間変動が減少することを明らかにした。また、この現象を酵素誘導モデルを用いて再現し、その変動は酵素誘導による CL の増加と核内受容体の変動によることが強く示唆された。さらに他の酵素誘導剤を用いてこのことを確認した。

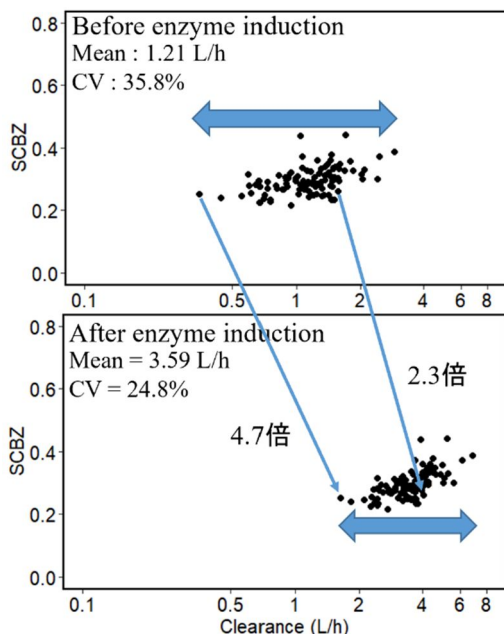


図2 カルバマゼピンの誘導能 (Slope of induction by carbamazepine: SCBZ) と酵素誘導前 (初回投与) の CL との関係

酵素誘導モデルによりシミュレーションしたとき、CL の変動は、カルバマゼピン投与前 (上図) に比べ治療中 (下図) は縮小した。同程度の誘導能をもつ2つの個体の CL の増加率を比較すると (図間の)、誘導前の CL が大きいほど小さい増加率を示した。また、誘導後の変動は縦方向の変動とも関係するものと示唆された。

) 抗糖尿病薬である DPP-4 阻害薬の薬効と薬物動態の変化

DPP-4 活性の阻害を機序とする抗糖尿病薬では、DPP-4 との結合が薬効に直接関連するとともに、薬物の血漿中濃度も変化する。リナグリプチンは強い DPP-4 との親和性を持ち、薬物の尿細管上皮に局在する DPP-4 とも結合しているものと考えられる。この研究では、生理学的薬物速度論モデルを用いて、リナグリプチンと DPP-4 との結合により、本薬の排泄機構における非線形性を説明しさらにリナグリプチンの尿細管再吸収機構との関連性を見出した²⁾。この研究成果は、DPP-4 阻害薬の薬効変動を推定する上で役立つものと考えられる。

) 抗うつ薬の薬物動態と薬効との関連性について

精神系疾患の治療薬の薬効と血中濃度との関係について調査した。抗うつ薬 SSRI および SNRI は、神経終末部のセロトニンやノルアドレナリンの再取り込みを阻害することにより薬効が示されると考えられている。これらの薬剤について、薬物血中濃度から予測される標的蛋白近傍の薬物濃度と、PET 試験の臨床試験報告値を用いて算出した受容体占有率との関係を調査し、薬効予測の可能性についてまとめたところ、遊離形薬物濃度と受容体占有率との間に比較的良好な相関関係が認められた³⁾。薬剤間の薬効の差が標的臓器における予想される非結合形濃度により説明され、薬物動態の変動の重要性が確認された。

) 患者の変動を推定するために検討した研究成果

患者の変動を推定するために検討した研究成果として、妊娠時の胎児の薬物動態の変動を推定すべく、*ex-vivo* 実験への生理学的モデルの適用方法を確立した⁴⁾。また、現在までに典型的な薬物代謝酵素である CYP については、健康成人における活性変動の報告はあるが、トランスポーターについてはない。本研究では、まず健康成人における変動値を求めることとし、抗糖尿病薬レパグリニドの肝取り込みトランスポーター OATP1B1 の活性変動について、腸肝循環を考慮した数理モデルを用いて AUC の報告値から推定したところ、その活性変動は 20~30%であった。

<引用文献>

1) 千葉 康司、医薬品開発におけるバーチャルクリニカルスタディ、ファルマシア、54 巻、2018、402-406.

2) Sarashina A., Chiba K., Tatami S., Kato Y. Physiologically based pharmacokinetic model of the DPP-4 inhibitor linagliptin to describe its nonlinear pharmacokinetics in humans. *J Pharm Sci.* 2020, 109(7), 2336-2344

3) Yahata M., Chiba K., Watanabe T., Sugiyama Y. Possibility of predicting serotonin transporter occupancy from the in vitro inhibition constant for serotonin transporter, the clinically relevant plasma concentration of unbound drugs, and their profiles for substrates of transporters. *J Pharm Sci.* 2017, 106(9), 2345-2356.

4) Kurosawa K, Chiba K, Noguchi S, Nishimura T, Tomi M. Development of a Pharmacokinetic model of transplacental transfer of metformin to predict in vivo fetal exposure. *Drug Metab Dispos.* 2020, 48(12), 1293-1302.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kurosawa K, Chiba K, Noguchi S, Nishimura T, Tomi M.	4. 巻 48
2. 論文標題 Development of a pharmacokinetic model of transplacental transfer of metformin to predict in vivo fetal exposure.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Drug Metab Dispos.	6. 最初と最後の頁 1293-1302
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1124/dmd.120.000127.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Sarashina A., Chiba K., Tatami S., Kato Y.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Physiologically based pharmacokinetic model of the DPP-4 inhibitor linagliptin to describe its nonlinear pharmacokinetics in humans	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Pharm. Sci.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.xphs.2020.03.031.	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 千葉 康司	4. 巻 54
2. 論文標題 医薬品開発におけるバーチャルクリニカルスタディ	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 402-406
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14894/faruawpsj.54.5_402	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 Oishi Masayo, Takano Yuma, Torita Yutaka, Malhotra Bimal, Chiba Koji	4. 巻 33
2. 論文標題 Physiological based pharmacokinetic modeling to estimate in vivo Ki of ketoconazole on renal P-gp using human drug-drug interaction study result of fesoterodine and ketoconazole	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Pharmacokinetics	6. 最初と最後の頁 90~95
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.dmpk.2017.11.005	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 該当する

1. 著者名 Yahata Masahiro, Chiba Koji, Watanabe Takao, Sugiyama Yuichi	4. 巻 106
2. 論文標題 Possibility of predicting serotonin transporter occupancy from the in vitro inhibition constant for serotonin transporter, the clinically relevant plasma concentration of unbound drugs, and their profiles for substrates of transporters	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 2345 ~ 2356
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xphs.2017.05.007	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 Haraya Kenta, Kato Motohiro, Chiba Koji, Sugiyama Yuichi	4. 巻 32
2. 論文標題 Prediction of inter-individual variability on the pharmacokinetics of CYP2C8 substrates in human	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Pharmacokinetics	6. 最初と最後の頁 277 ~ 285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2017.09.001	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 Toshimoto Kota, Tomoda Yukana, Chiba Koji, Sugiyama Yuichi	4. 巻 106
2. 論文標題 Analysis of the Change in the Blood Concentration-Time Profile Caused by Complex Drug-Drug Interactions in the Liver Considering the Enterohepatic Circulation: Examining Whether the Inhibition Constants for Uptake, Metabolism, and Biliary Excretion Can be Recovered by the Analyses Using Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 2727 ~ 2738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xphs.2017.04.057	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 Chiba Koji, Shimizu Keiko, Kato Motohiro, Miyazaki Taichi, Nishibayashi Takaaki, Terada Kazuki, Sugiyama Yuichi	4. 巻 106
2. 論文標題 Estimation of Interindividual Variability of Pharmacokinetics of CYP2C9 Substrates in Humans	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 2695 ~ 2703
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xphs.2017.04.021	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 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 岡田 賢二、小林 洋介、秋永 恭佳、吉門 崇、岡 美佳子、小杉 隆祥、草野 歩、花井 雄貴、千葉 康司
2. 発表標題 既報アルベカシン母集団薬物動態モデルを利用した小児投与量設定のための薬物動態予測精度の検討
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会（広島・オンライン）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 若宮卓也、上田秀明、小野晋、金基成、柳貞光、岡田賢二、秋永恭佳、小林洋介、吉門 崇、岡 美佳子、千葉康司
2. 発表標題 シルデナフィル母集団薬物動態モデルを用いた小児投与量の検討
3. 学会等名 第6回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会（東京・オンライン）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中 雄也、吉門 崇、岡田 賢二、岡 美佳子、千葉 康司
2. 発表標題 母集団薬物動態解析結果をもちいた酵素誘導御における CYP3A4 活性の個体間変動
3. 学会等名 第 35 回 Population Pharmacokinetics 研究会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 南 あかり、千葉 康司、Soo-Jin Kim、高橋 大貴、吉門 崇、杉山 雄一
2. 発表標題 有機アニオン輸送ポリペプチドの遺伝子多型ごとの個体間変動の推定 腸肝循環を考慮した数学モデルによる臨床試験結果からの輸送活性変動の抽出
3. 学会等名 第40回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田 莉嵯, 梅村 悠人, 水畑 淳之介, 前田 和哉, 年本 広太, 吉門 崇, 千葉 康司, 杉山 雄一
2. 発表標題 腎有機アニオントランスポータにおけるプロベネシドによる薬物間相互作用を予測するための生理学的薬物速度論に基づく母集団解析モデルの構築
3. 学会等名 第40回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kurosawa K, Chiba K, Noguchi S, Nishimura T, Tomi M.
2. 発表標題 Prediction of fetal metformin exposure using transplacental pharmacokinetic model developed in ex vivo perfused human placenta
3. 学会等名 The 34th Annual Meeting of the JSSX
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中 雄也, 吉門 崇, 岡田 賢二, 岡 美佳子, 千葉 康司
2. 発表標題 カルバマゼピンによる酵素誘導時における CYP3A4 活性の個人間変動
3. 学会等名 日本薬学会第 140 年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 南 あかり, 梅村 悠人, 大阿久 雅風, 阿部 佐智子, 前田 和哉, 吉門 崇, 岡 美佳子, 千葉康司, 杉山 雄一
2. 発表標題 プロベネシドと OAT3 基質の薬物間相互作用の個人間変動を加味したモデル構築
3. 学会等名 日本薬学会第 140 年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 千葉 康司
2. 発表標題 バイオ医薬品等のPBPKモデル構築とヒトPK予測精度の向上
3. 学会等名 JSSX-APDD合同ワークショップ - 今後の医薬品開発促進への薬物動態学の貢献(第1回) - (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kurosawa K, Chiba K, Noguchi S, Nishimura T, Tomi M.
2. 発表標題 Ex vivo human placental perfusion modeling and simulation for transplacental pharmacokinetics of metformin.
3. 学会等名 International meeting on 22nd MDO and 33rd JSSX (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 千葉康司
2. 発表標題 ファーマコメトリクスを始めよう
3. 学会等名 第32回日本薬物動態学会(東京)(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 千葉康司
2. 発表標題 個人間変動を考慮した臨床試験結果の予測: 臨床試験結果から代謝酵素・トランスポータの個人間変動を抽出する
3. 学会等名 第31回日本薬物動態学会ワークショップ(東京)(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 南谷昌洋、岡田賢二、吉門崇、岡美佳子、山口友明、千葉康司
2. 発表標題 ゲンタマイシンおよびトブラマイシンの抗菌薬TDMガイドライン推奨投与レジメンと母集団薬物動態解析報告値との比較によるTDMの重要性の検討
3. 学会等名 第38回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 刑部智弘、岡田賢二、吉門崇、岡美佳子、山口友明、千葉康司
2. 発表標題 腎機能低下時のアルベカシン投与計画における腎機能別ゲンタマイシン/トブラマイシン投与レジメン適用の妥当性の検討
3. 学会等名 第38回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2017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	岡田 賢二 (Okada Kenji) (00396673)	横浜薬科大学・薬学部・准教授 (32723)	
研究分担者	岡 美佳子 (Oka Mikako) (50255379)	横浜薬科大学・薬学部・教授 (32723)	
研究分担者	杉山 雄一 (Sugiyama Yuichi) (80090471)	城西国際大学薬・学部・特別荣誉教授 (32519)	

6. 研究組織（つづき）

	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	桑原 隆 (Kuwabara Takashi) (90786576)	横浜薬科大学・薬学部・教授 (32723)	

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