

平成 21 年 4 月 20 日現在

研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2006～2008
 課題番号：19590139
 研究課題名 (和文) 薬物動態変動機構評価を目的とする探索的臨床試験のデザインおよびデータ解析
 研究課題名 (英文) Design and Data Analysis for clinical pharmacokinetic trials to Evaluate Mechanisms for the Pharmacokinetic Variability
 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：

医薬品を適正に使用するためには、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ため、従来の薬物速度論的解析法は適用が困難である。本研究では、症例数および採血点数が少ない探索的な臨床試験データの解析法として、最近申請者らが考案した三段階の解析法が有用であることを検証するとともに、臨床試験のデザインとデータ解析の発展を目指した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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：薬物動態学

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、従来の薬物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

申請者らは、症例数および採血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（一段階目：単純な速度論モデルによる母集団薬物動態（PPK）パラメータの推定；二段階目：PPK パラメータを事前情報としたベジアン解析による個人の動態パラメータの推定；三段階目：動態パラメータに及ぼす影響因子の統計学的評価）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おける三段階のデータ解析法の有用性を再検証し、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(1)~(3)の薬物に関してヒトにおける体内動態変動性の評価を行った。

(1) カルベジロール：慢性心不全に対する β 遮断薬の有効性が近年明らかとなってきたが、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。申請者らはこれまでに、日本人健常者 54 名を対象とした臨床試験によって、カルベジロールの経口クリアランス（CL/F）はチトクローム P450(CYP) 2D6*10 の保有者で有意に低下する事を明らかにした (*Biol. Pharm. Bull.*, 29, 772-8, 2006)。本研究では、カルベジロールの体内動態に関わることが最近報告された、UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 2B7 の遺伝子変異 (*3) の影響を追加評価した。一方、学外の研究協力者である清水貴子氏（第一製薬）は、心不全患者の CL/F は健常者に比べ小さいとの知見を得ている（未発表）。そこで、本学附属病院第二内科の能澤孝准教授と共同で、心不全患者を対象として、薬物代謝酵素の遺伝子多型の影響を評価する臨床薬物動態試験を実施した。

(2) アリピプラゾール：ドパミン D2 受容体パーシャルアゴニストであるアリピプラゾールは、従来の抗精神病薬に比べて副作用が少なく統合失調症に対する効果が期待されている新薬である。本研究では、大塚製薬で施行された臨床薬物動態試験データを前述した三段階法により解析し、アリピプラゾールの体内動態に及ぼす CYP2D6 の遺伝子多型の影響、および CYP3A4 阻害剤の影響を定量的に評価した。

(3) ランソプラゾール：消化性潰瘍の穿孔時、外科手術あるいは内視鏡下における止血処置が行われる。武田薬品工業では、内視鏡術に伴う消化管出血の予防を目的としてランソプラゾールの静脈内投与製剤を開発している。本研究では、第 I 相臨床薬物動態試験のデータ解析を行い、ランソプラゾールの体内動態に及ぼす CYP2C19 の遺伝子多型の影

響を評価するとともに、より多くの患者に対し十分な胃酸分泌抑制効果が期待される最適投与量を設定した。

4. 研究成果

(1) カルベジロール：治療のためにカルベジロールを実際に服用している心不全患者 24 名を対象として、2 点採血デザインによる連投薬物動態試験を企画・実施した。その結果、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 と推定され、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、CYP2D6*10 に起因する CL/F の個体間変動が小さいことが明らかとなった。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) アリピプラゾール：本薬物の体内動態に及ぼす CYP3A4 阻害薬（イトラコナゾール併用）および CYP2D6 遺伝子多型の影響を明らかにする目的で事前に実施した 3 つの臨床試験データ（日本人健常者 68 名）を用いた。解析の結果、CYP2D6 の活性低下/欠損の原因となる遺伝子変異をホモ接合体として有する被験者の CL/F が 0.0352 L/h/kg であったのに対し、活性低下/欠損の原因となる遺伝子変異を保有しない被験者の CL/F は 0.0625 L/h/kg であった。また、イトラコナゾール併用時には CL/F が 0.0181 L/h/kg 低下するものと推定された。これらの結果から、アリピプラゾールの薬物間相互作用の程度が CYP2D6 ジェノタイプによって異なる可能性が考えられた。

(3) 日本人健常者 56 名を対象として、ランソプラゾール注射剤の体内動態に及ぼす CYP2C19 遺伝子多型の影響を検討した。また、胃内 pH のモニタリングによって薬物動態と薬効の関連性についても検討を追加した。CYP2C19 のジェノタイプが野生型の被験者における全身クリアランス (CL) は 0.179 L/h/kg であったのに対し、CYP2C19 活性が完全欠損となる遺伝子変異のホモ接合体では CL が 0.038 L/h/kg と推定された。また、ランソプラゾール 30mg を 1 日 2 回投与した被験者群における胃内 pH の 24 時間平均値は、CYP2C19 のジェノタイプが野生型ホモ接合体、野生型/変異型ヘテロ接合体、および変異型ホモ接合体でそれぞれ 6、5、4 と異なる事が明らかとなった。

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）

- ①Takaai 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.
- ②Ishida 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.
- ③Fukumori 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.
- ④Tahara K., Kagawa Y., Takaai M., Taguchi M., and Hashimoto Y. : Directional transcellular 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.
- ⑤Horiuchi 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.
- ⑥Takaai 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.
- ⑦Sakurai Y., Hirayama M., Hashimoto M., Tanaka T., Hasegawa S., Irie S., Ashida K., Kayano Y., Taguchi M., and Hashimoto Y. : Population pharmacokinetics and proton pump inhibitory effects of intravenous lansoprazole in healthy Japanese males. *Biol. Pharm. Bull.*, 30: 2238-2243, 2007, 査読有.
- ⑧Takaai M., Suzuki H., Ishida K., Tahara K., and Hashimoto Y. : Pharmacokinetic analysis of transcellular transport of levofloxacin across LLC-PK1 and Caco-2 cell monolayers. *Biol. Pharm. Bull.*, 30: 2167-2172, 2007, 査読有.
- ⑨Ishida K., Kayano Y., Taguchi M., and Hashimoto Y. : Simulation for clinical repeated-dose pharmacokinetic trials applying a peak-and-trough sampling design to estimate oral clearance. *Biol. Pharm. Bull.*, 30: 2159-2162, 2007, 査読有.
- ⑩Honda M., Toyoda W., Shimizu T., Horiuchi I., Kayano Y., Taguchi M., Nozawa T., Inoue H., and Hashimoto Y. : UGT2B7*3 did not affect the pharmacokinetics of *R*- and *S*-carvedilol in healthy Japanese. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 22: 382-386, 2007, 査読有.
- ⑪Koue T., Kubo M., Funaki T., Fukuda T., Azuma J., Takaai M., Kayano Y., and Hashimoto Y. : Nonlinear mixed effects model analysis of the pharmacokinetics of aripiprazole in healthy Japanese males. *Biol. Pharm. Bull.*, 30: 2154-2158, 2007, 査読有.
- ⑫Fukumori S., Murata T., Taguchi M., and Hashimoto Y. : Rapid and drastic induction of CYP3A4 mRNA expression via vitamin D receptor in human intestinal LS180 cells. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 22: 377-381, 2007, 査読有.
- ⑬Ishida K., Honda M., Shimizu T., Taguchi M., and Hashimoto Y. : Stereoselective metabolism of carvedilol by the beta-naphthoflavone-inducible enzyme in human intestinal epithelial Caco-2 cells. *Biol. Pharm. Bull.*, 30: 1930-1933, 2007, 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. : Stereoselective oxidation and glucuronidation of carvedilol in human liver and intestinal microsomes. 2008 AAPS Annual Meeting and Exposition, 2008, 11, 16-20, Atlanta.
- ③ Fukumori S., Murata T., Takaai M., Tahara K., Taguchi M., and Hashimoto Y. :

- The peptide transporter is not responsible for uptake of levofloxacin in human intestinal Caco-2 cells. Pan-Pacific International Partnership Conference on Pharmaceutical and Life Sciences, 2008, 2, 22-23, Nagoya.
- ④ Ishida K., Taira S., Morishita H., Taguchi M., and Hashimoto Y.: Stereoselective glucuronidation and oxidation of carvedilol in human liver and intestinal microsomes. Pan-Pacific International Partnership Conference on Pharmaceutical and Life Sciences (The 4th US-Japan Joint Conference), 2008, 2, 22-23, Nagoya.
- ⑤ Ishida K., Honda M., Shimizu T., Taguchi M., and Hashimoto Y.: Stereoselective metabolism of carvedilol by the beta-naphthoflavone-inducible enzyme in human intestinal epithelial Caco-2 cells. The 8th International ISSX Meeting, 2007, 10, 9-12, Sendai.
- ⑥ Takaai M., Suzuki H., Ishida K., Tahara K., and Hashimoto Y.: Pharmacokinetic analysis of transcellular transport of levofloxacin across LLC-PK1 and Caco-2 cell monolayers. The 8th International ISSX Meeting, 2007, 10, 9-12, Sendai.
- ⑦ Tahara K., Kagawa Y., Saigusa K., Takaai M., Taguchi M., and Hashimoto Y.: Contribution of basolateral and apical transporters to directional transcellular transport of cationic drugs in porcine kidney LLC-PK1 cell monolayers. The 8th International ISSX Meeting, 2007, 10, 9-12, Sendai.
- ⑧ 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.
- ⑨ 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.
- ⑩ 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, 2008, 10, 30-11, 1, 熊本.
- ⑪ 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, 2008, 10, 30-11, 1, 熊本.
- ⑫ 森下宙輝, 鷹合麻里, 四谷綾乃, 鈴木寿樹, 石田和也, 田口雅登, 橋本征也: ラットおよび培養ヒト腸上皮細胞を用いたリバビリンの小腸吸収特性解析. 日本薬学会北陸支部第118回例会, 2008, 7, 5, 富山.
- ⑬ 鷹合麻里, 森下宙輝, 四谷綾乃, 鈴木寿樹, 田口雅登, 橋本征也: リバビリンの小腸吸収に対するNa⁺非依存性トランスポーターの関与. 日本薬剤学会第23年会, 2008, 5, 20, 札幌.
- ⑭ 萱野勇一郎, 鷹合麻里, 石田和也, 田口雅登, 橋本征也: ピーク・トラフ2点採血による連投薬物動態試験のシミュレーション評価. 日本薬学会第128年会, 2008, 3, 26-28, 横浜.
- ⑮ 田口雅登, 森ゆんい, 堀内威佐男, 橋本征也, 伊吹圭二郎, 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: ピーク・トラフ2点採血デザインに基づくボセンタンの体内動態解析. 第14回日本小児肺循環研究会, 2008, 2, 2, 東京.
- ⑯ 鷹合麻里, 小上 淑子, 久保正則, 船木 朋雄, 福田剛史, 東 純一, 萱野 勇一郎, 橋本征也: 日本人健常者におけるアリピプラゾール体内動態の母集団解析. 日本臨床薬理学会第28年会, 2007, 11, 28-30, 宇都宮.
- ⑰ 橋本征也, 石田和也, 萱野勇一郎, 田口雅登: ピーク・トラフ2点採血による連投薬物動態試験の精能評価. 日本臨床薬理学会第28年会, 2007, 11, 28-30, 宇都宮.
- ⑱ 鈴木寿樹, 鷹合麻里, 石田和也, 田原克寿, 橋本征也: Caco-2細胞におけるレボフロキサシン輸送の速度論的評価と特性解析. 日本薬学会北陸支部第117回例会, 2007, 11, 11, 金沢.
- ⑲ 堀内威佐男, 本多睦子, 清水貴子, 萱野勇一郎, 田口雅登, 能澤孝, 井上博, 橋本征也: 心不全時におけるカルベジロール体内動態の変動性評価. 日本薬学会北陸支部第117回例会, 2007, 11, 11, 金沢.
- ⑳ 加川由佳, 田原克寿, 三枝克也, 鷹合麻里, 田口雅登, 橋本征也: LLC-PK1細胞を用いたカチオン性薬物の尿細管分泌機構の速度論的解析. 日本医療薬学会第17年会, 2007, 9, 29-30, 前橋.
- ㉑ 田口雅登, 本多睦子, 豊田若子, 堀内威佐男, 清水貴子, 萱野勇一郎, 橋本征也, 能澤孝, 井上博: 日本人健常者のカルベジロール体内動態に及ぼすUGT2B7*3の影響. 日本医療薬学会第17年会, 2007, 9, 29-30, 前橋.

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

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

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

藤木 明 (FUJIKI AKIRA)
富山大学・大学病院・講師

研究者番号：90181338

萱野 勇一郎 (YUICHIRO KAYANO)
富山大学・大学院医学薬学研究部 (薬学)・
助教

研究者番号：80452093

(3) 連携研究者

なし