

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 9 月 19 日現在

機関番号：32723

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590210

研究課題名(和文) 欧米人を対象に構築された薬物動態・薬効モデルの日本人への適用性評価

研究課題名(英文) Application of pharmacokinetic and pharmacodynamic models constructed for Caucasians to a Japanese population

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) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、抗菌薬において欧米人集団にて作成された母集団薬物動態(PPK)モデルに、日本人の値を入力することにより、日本人の血中濃度の予測が可能であることを示した。しかし、セフェム系の一部、アミノグリコシド系およびグリコペプチド系の薬剤では、予測値から外れる事例が散見された。個体間変動の設定値が適切でないことが原因と考えられた。抗血栓剤について、2種の吸収過程を組み入れたPPKモデルを構築し、民族差は体重などの共変量により説明できることを示した。さらに、遺伝子多型の頻度に民族差があるCYP2D6およびCYP2C19基質において、酵素活性の変動を求め、異なる民族のAUCの変動予測に成功した。

研究成果の概要(英文)：In this study, Monte Carlo simulation were conducted using population pharmacokinetic (PPK) models for 22 antibiotics which were constructed for mainly Caucasians with adjustment of covariate to Japanese. Reported Japanese Cmax and AUC were compared with simulated values. The results suggested that almost all PPK models for Caucasian were applicable for prediction of Japanese exposure except for some models of cepheems, glycopeptides and aminoglycosides presumably due to inappropriate inter-individual variability (IIV) in the models. To determine absorption process after subcutaneous injection of protein drugs, new PPK models for dalteparin were constructed. Ethnic differences between Caucasian and Japanese were accounted for by body weight. Variability of intrinsic clearance reflected by IIV of enzyme activity was estimated for CYP2D6 and CYP2C9. By using the variability, ethnic differences of variability of AUC were successfully predicted.

研究分野：臨床薬理学 PK/PD

キーワード：民族差 CYP2D6 CYP2C19 個体間変動 モンテカルロシミュレーション ポピュレーションファーマ  
コキネティクス 薬物動態

### 1. 研究開始当初の背景

医薬品開発コストは高騰し、FDA は Critical Path Initiative において医薬品開発のさらなる効率化を提唱し、種々の新たな臨床開発手法が検討されてきた。モデリング・シミュレーションもその一つであり、医薬品開発の様々な段階で用いられるようになった。この手法は、臨床段階における重要な意思決定に活用されている。例えば、第 1~ 相臨床試験にて得られた結果を基にモデルを構築し、種々の状況下における結果をシミュレーションすることにより、第 相臨床試験の成功確率を向上させる試みがなされている。

日本では ICH-E5 通知以降、外国臨床データを主要な評価資料として用いることが可能になり、新たにブリッジング戦略が用いられるようになった。これにより海外と重複した国内臨床試験は減少したが、民族間差を評価する臨床試験(ブリッジング試験)が求められた。現在この戦略は、ドラッグ・ラグ解消の目的とともに世界同時申請をゴールとした国際共同試験を用いる戦略に置き換わろうとしている。2007 年に『国際共同試験に関する基本的考え方(2)』が発出され、ICH-E5 に記載されたブリッジングの考え方は、国際共同試験を用いた新たな戦略においても重要な基本的概念であるとされている。すなわち、海外データを用いる際には民族間差の検討は必要であり、民族間差が認められる場合には、その要因の説明が求められる。

現在、医薬品開発の多くは欧米で先行し、本邦の治験で得られたデータも、欧米にて FDA の推奨に基づきモデリング・シミュレーションに供されるものと考えられる。従って薬物動態(PK)/薬力学(PD)モデルは欧米人を主体に構築され、その情報が本邦の製造販売後の PK/PD 予測に用いられることが予想される。開発過程において、解析対象被験者に占める日本人患者の割合が少数であれば、日本人へのモデルの妥当性の評価は困難になる。この時に、モデルの民族間の外的妥当性を参照できるデータベースがあれば、同じレセプターを介して薬効を示す薬剤や代謝経路が類似する薬剤の個体間変動を参照することにより、予測精度は向上するものと考えられる。

### 2. 研究の目的

医薬品開発における成功確率向上のために、モデリング・シミュレーションは重要な予測技術である。しかし多くの場合、PK/PD の予測モデルは当該薬物の開発時の臨床試験被験者データにより構築されたものであり、このモデルが他の対象患者へ適用可能か否か、すなわち外的妥当性は検討されていないことが多い。本研究では、民族差の評価に焦点をあて、既存の PK モデルがモデル構築時と異なる民族に適用可能か、検討し PD モデルに繋げることを目的とした。

### 3. 研究の方法

欧米人を対象に構築された PK/PD モデルの日本人への適用性評価に関する研究成果は、主に(1)抗菌薬における欧米人母集団薬物動態(PPK)モデルの日本人への適用性の評価、(2)抗血栓剤における PPK モデルの日本人への適用、(3)民族差の原因となることが予想される代謝酵素の遺伝多型が及ぼす曝露量への影響、の3つからなる。以下にその方法の概略を示す。

(1) 抗菌薬における欧米人 PPK モデルの日本人への適用性の評価

対象薬剤の既存 PK モデル情報を、文献情報等から収集し、PK モデルを復元した。また、当該薬剤の日本人の PK 情報および被験者情報を文献情報等から得た。復元したモデルのコードに、必要に応じ被験者情報を入力後、モンテカルロ・シミュレーションを実施し、最高血中濃度(C<sub>max</sub>)および血中濃度-時間曲線下面積(AUC)を得た。これらのシミュレーション値を日本人の血中濃度の実測の C<sub>max</sub> および AUC 値と比較することにより、主に欧米人にて構築されたモデルの日本人への適用性について、評価した。

(2) 抗血栓剤における PPK モデルの日本人への適用

皮下投与製剤については、全身循環に至るまでに吸収過程を伴い、欧米人と日本人との民族差を考えた場合、皮下脂肪等の影響が懸念される。しかし、低分子ヘパリン製剤では、吸収過程を考慮したモデルの報告は無い。異なる民族にて構築されたモデルの適用性を検討するために適切なモデルを作成することとした。

吸収過程のある PPK モデルは、日本人および欧米人健康成人を対象に実施された第相試験のダルテパリン濃度データを用いて行った。

(3) 民族差の原因となることが予想される代謝酵素の遺伝子多型が及ぼす曝露量への影響

日本人の遺伝子多型の頻度に欧米人との違いが報告されている CYP2D6 および CYP2C19 について、その基質となる薬剤の文献情報を収集し、CYP2D6 基質については尿中の代謝物に対する未変化体の排泄量の比(MR)、CYP2C19 基質については AUC において、それらの変動値の情報を抽出し、遺伝多型ごとの活性の変動を求めた。

また、得られた変動値を用いて算出に用いなかった他の薬剤の AUC の変動を推定し、得られた変動値の適否について確認をした。

### 4. 研究成果

主な研究成果として、(1) 抗菌薬における欧米人 PPK モデルの日本人への適用性の評価、(2) 抗血栓剤における PPK モデルの日本人への適用、(3) 民族差の原因となることが予想される代謝酵素の遺伝多型が及ぼす曝露量への影響および(4) 総合的な成果につ

いて以下に示す。

(1) 抗菌薬における欧米人 PPK モデルの日本人への適用性の評価

抗菌薬について、欧米人にて構築された母集団薬物動態解析 (PPK) モデルの日本人データに対する外的妥当性に関する検討を行った<sup>1)</sup>。

本邦にて承認された抗菌薬 86 品目について PPK モデル情報がある文献を調査した結果、22 化合物 (48 文献) において、PPK モデルの情報が得られた。これらは、ペニシリン (1 化合物)、セフェム (6)、カルバペネム (3)、アミノグリコシド (4)、マクロライド (1)、リンコマイシン (1)、オキサゾリジノン (1)、グリコペプチド (1) 及びキノロン系の抗菌薬 (4) であった。

一方、これらの抗菌薬の日本人の PK パラメータについて文献調査し、Cmax および AUC をそれぞれ 155 および 145 個、公表文献情報等から得た。

PPK モデルを再構築し、モンテカルロ・シミュレーション法にて、日本人実測値が得られた日本人試験の投与条件に従い、1,000 回の臨床試験をコンピューター内で実施し、日本人集団における薬物血中濃度推移を発生させ、Cmax および AUC を推定した。

PPK モデルに、体重、年齢等の共変量が組み込まれている場合は、日本人集団の平均値および標準偏差 (SD) を用い、投与剤形についてはモデル構築時に用いた剤形と同等のものとした。

日本人の Cmax の値が、欧米人モデルからの推定値の 95 パーセントイル予測区間内となった化合物の割合は、全体では 118/155 (76%) であり、このうちマクロライド、リンコマイシン、オキサゾリジノン、キノロン系抗菌薬では 100% であったが、アミノグリコ

シド、グリコペプチド系は約 40% と低く、抗菌薬の系統間に差が認められた。AUC 値では、日本人の値が、欧米人モデルからの推定値の 95 パーセントイル予測区間内となった化合物の割合は、全体で 140/145 (97%) であった。

範囲外となった 8 化合物については、日本人において構築されたモデルの情報も収集し、同様に実測値がモデルの推定値の 95 パーセントイル内に入るか検討したところ、多くの場合、実測値は範囲外にプロットされた (図 1)。

以上の結果から、多くの抗菌剤において欧米人において作成された PPK モデルは、日本人の血中濃度の推測に用いることは可能と考えられた。しかし、Cmax の予測については、セフェム系の一部の薬剤、アミノグリコシドおよびグリコペプチド系の薬剤においては日本人実測値との乖離が散見され、特にアミノグリコシドおよびグリコペプチド系においては、PPK モデルによる予測値の変動も大きく、また、これらの薬剤の多くは、治療薬物のモニタリング (TDM) が推奨されていることを考え合わせると、欧米人モデルを適用する際には、何らかの確認が必要と考えられた。

(2) 抗血栓剤における PPK モデルの日本人への適用

抗静脈血栓塞栓症の薬剤は多くの場合患者ごとの調節が必要である。一方、皮下投与製剤については、全身循環に至るまでに吸収過程を伴い、欧米人と日本人との民族差を考えた場合、皮下脂肪等の影響が懸念される。さらに低分子ヘパリン (LMWH) などの蛋白製剤は、皮下投与した際、血管のほかリンパ管から吸収されることが報告されている。また、吸収が遅くフリップフロップ減少が生じることが予想される。しかし、低分子ヘパリ

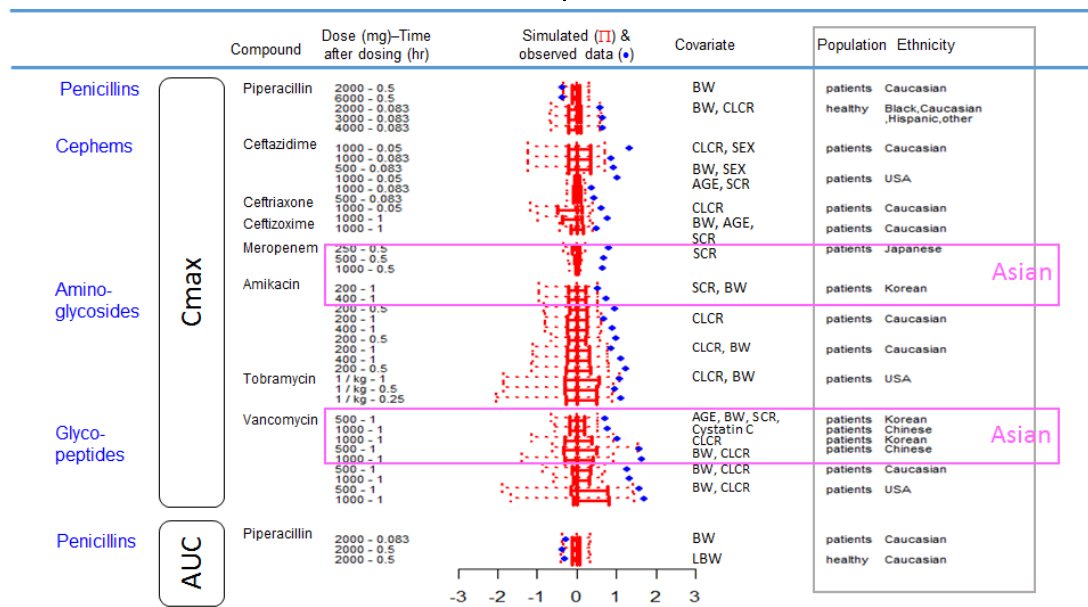


図1. 母集団薬物動態モデルを用いたモンテカルロ・シミュレーションによる予測値と日本人における報告値との比較において予測値の95パーセントイルより実測値が外れたモデル  
 図下の目盛りは平均値の対数値に対する比を示し、実線で示した区域は2.5-97.5パーセントイル値を、点線の区域は25-75パーセントイル値を示す。●は日本人の実測値(対数)のシミュレーション値の平均値(対数)に対する比を示す。BW: 体重, CLCR: クレアチニンクリアランス, LBW: 除脂肪体重を示す。

ン製剤では、吸収過程を考慮したモデルの報告は無く、異なる民族にて構築されたモデルの適用性を検討するために適切なモデルが必要と考え、皮下投与製剤であるダルテパリンを選択し、2種の吸収過程を考慮したモデルを作成することとした<sup>2)</sup>。

本解析は、日本人および欧米人健康成人を対象に実施された第 相試験のダルテパリン濃度データとして抗 Xa 活性を用いて実施された。PK モデルは、静脈内投与後の抗 Xa 活性が 1 相性の指数関数的に減少するとの報告から、1 コンパートメントモデルを採用し、flip-flop 現象と吸収過程に 2 段階の吸収経路が存在することを仮定した。検討する共変量としては、体重、年齢、性差、クレアチニンクリアランス (CLCr) および民族差とした。

新規 PK モデルを構築した結果、民族差の影響は有意には認められなかったが、体重は経口投与時のクリアランス (CL/F) および分布容積 (Vd/F) の有意な共変量として検出された。また、高分子薬剤の皮下投与時に認められるリンパ管からの吸収をモデルに組み込み、二つ目の消失相を説明した。

他の低分子ヘパリン製剤についても検討し、エノキサパリンでも、フリップ-フロップ現象が生じる可能性があることを確認した (日本薬物動態学会にて報告 (2013))。

(3) 民族差の原因となることが予想される代謝酵素の遺伝子多型が及ぼす曝露量への影響

ある集団で構築された PK/PD モデルを他の集団への適用する際に、その適用性に影響を及ぼす要因として、集団の特性の相違がある。例えば欧米人の体重の平均値は日本人に比べ約 1.2 倍程度大きく、また分散も大きい。薬物代謝酵素では、CYP2D6 においては、欧米人と比較して酵素活性の無いアレルの頻度は少ないが、酵素活性の減弱しているアレルの頻度は高く、CYP2C19 においては、酵素活性の無いアレルの頻度が欧米人に比べて高い。本研究では PK について、欧米人モデルを日本人に適用する際に応用できる変動の情報を整理し、代謝酵素由来の変動の予測性について検討することとした。

医薬品の中で CYP2D6 により代謝される薬剤は多い。また、CYP2D6 には多くの多型が報告され、その遺伝子多型は活性と相関することが知られている。このため CYP2D6 で代謝される薬剤の曝露量の個体間変動は大きい。本研究では PPK モデルの構築において重要な個体間変動について、その予測法について検討し、CYP2D6 遺伝多型ごとの活性の変動を推定することを目的とした<sup>3)</sup>。

文献情報から CYP2D6 のプローブドラッグであるデキストロメトルファンの MR を抽出し、肝代謝の数学モデルとしてディスパージョンモデルを用いモンテカルロ・シミュレーションにより、遺伝子多型ごとの肝固有クリアランス (CLint,h) 活性の変動を推定した。

その結果、\*1 のホモ接合体および\*1 と活性のないアレルのヘテロ接合体の変動係数 (CV) は 40-50%、\*2 と\*10 のホモ接合体は 60-70%を示した。\*2 および\*10 とのヘテロ接合体の変動は 110-120%と大きな変動であった。これらの遺伝子多型ごとの変動、同時に求めた活性比、さらに既に報告されている頻度を用いて EM の変動を予測したところ、白人およびアジア人において、60-70%であった。この変動値を用いて EM の AUC の変動を予測したところ、デキストロメトルファンでは約 110%と CV の実測値と良く一致した。

CYP2D6 の遺伝子多型ごとの CLint,h の活性比および変動は CYP2D6 基質の曝露量の変動を推定するために有用な情報であり、遺伝子多型の頻度データと組み合わせることにより、様々な民族における CYP2D6 基質の AUC の変動を予測できることが明らかになった。

CYP2C19 においても遺伝子多型ごとの CLint,h の変動を求め、AUC の変動を予測できることを試みた<sup>4)</sup>。公表文献より、CYP2C19 を主代謝酵素とする薬物の AUC の実測値を遺伝子多型毎に抽出した。CYP2C19 の代謝仮定における寄与率が高いオメプラゾールにおいて、AUC の実測値の変動が一致するように、CYP2C19 の CLint,h の変動をモンテカルロ・シミュレーションを用いて推定したところ、CYP2C19\*1/\*1 の活性の変動は、66%であり、\*1 アレルと活性の無い\*2 および\*3 のヘテロ接合体 (IM: \*1/\*2 および \*1/\*3) の変動値は 56%であった。得られた遺伝子多型毎の CYP2C19 の CLint,h の変動を、他のプロトンポンプ阻害薬であるランソプラゾールおよびラベプラゾールに組み込み、これらの化合物を投与した時の AUC の変動を予測したところ、EM および IM における報告値とよく一致した。CYP2C19 の CLint,h の変動は、オメプラゾールを投与した時の AUC の変動より求めたが、これらのデータは主にアジア人より得られたものであった。そこで、欧米人より得られた AUC の変動を、このアジア人から得られた CYP2C19 の CLint,h の変動を用いて推定したところ、欧米人の報告値とよく一致した。

以上の結果より、CYP2C19 の遺伝子多型毎の代謝活性およびその変動を用いて、CYP2C19 の基質となる薬物における曝露量の変動を予測することは可能であり、この変動予測において民族差は遺伝子多型の頻度で説明できるものと考えられた。

(4) 総合的な成果

以上、(1) 抗菌薬における欧米人 PPK モデルの日本人への適用性の評価についての研究より、多くの抗菌剤において欧米人モデルは日本人の血中濃度の予測に有用であったが、アミノグリコシド系やグリコペプチド系の TDM を必要とする薬剤においては、予測値から外れる事例が散見された。(2) 抗血栓剤における PPK モデルの日本人への適用性についての研究より、皮下投与のタンパク製

剤について検討したが、民族差は体重などの共変量により説明できた。(3) 民族差の原因となることが予想される代謝酵素の遺伝子多型が及ぼす曝露量への影響についての研究からは、AUC を指標とした変動の検討から、日本人において遺伝子多型の発現頻度が欧米人と異なる CYP2D6 や CYP2C19 では、遺伝子多型の頻度、体重等の民族的要因をモデルに組み込むことにより、AUC の変動の民族差は説明できるものと考えられた。これらの結果より、抗菌薬や CYP により代謝される薬剤については、共変量などに日本人の特性を入力することにより、欧米人 PPK モデルを日本人の血中濃度の予測に利用できる可能性が高いことが示された。

本研究は PK を中心に実施したが、(1) の評価法は PD モデルについても適用可能と考えられる。しかし、薬効の解析においては、異なる試験間での薬効の指標と共変量となる指標の調整が必要となり、治療開始後の病態の進行を考慮すると、さらなる検討が必要と思われる。また、(3) の手法は薬効を、標的受容体や酵素の量または親和性に分解することにより、薬効の変動の予測に適用できることが期待される。これらは、今後の検討課題である。

#### <引用文献>

- 1) Hiroki Takuma, Tomohiro Tamai, Kenji Okada, Koji Chiba. Application of antibiotic models constructed for Caucasians to a Japanese population. Abstract from the 19th north American ISSX and 29th JSSX meeting, p236 (2014), San Francisco, USA.
- 2) Sadahiro Abe, Koji Chiba, Toshio Suwa. Low-molecular-weight heparin pharmacokinetics: a dual absorption model approach. *Int J Clin Pharmacol Ther.* (2013), 51(6), 482-9.
- 3) Koji Chiba, Motohiro Kato, Takashi Ito, Toshio Suwa, Yuichi Sugiyama. Inter-individual variability of in vivo CYP2D6 activity in different genotypes. *Drug Metab Pharmacokinet.* (2012), 27(4), 405-13.
- 4) Koji Chiba, Keioko Shimizu, Motohiro Kato, Takaaki Nishibayashi, Kazuki Terada, Nobuo Izumo, Yuichi Sugiyama. Prediction of inter-individual variability in the pharmacokinetics of CYP2C19 substrates in humans. *Drug Metab Pharmacokinet.* (2014), 29(5), 379-86.

#### 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8件)

- 1) Koji Chiba, Keioko Shimizu, Motohiro

Kato, Takaaki Nishibayashi, Kazuki Terada, Nobuo Izumo, Yuichi Sugiyama. Prediction of inter-individual variability in the pharmacokinetics of CYP2C19 substrates in humans. *Drug Metab Pharmacokinet.* (2014), 29(5), 379-86. 査読有, doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-13-RG-137

- 2) Sadahiro Abe, Koji Chiba, Toshio Suwa., Low-molecular-weight heparin pharmacokinetics: a dual absorption model approach. *Int J Clin Pharmacol Ther.* (2013), 51(6), 482-9. 査読有, doi. 10.5414/CP201858.

- 3) Koji Chiba, Motohiro Kato, Takashi Ito, Toshio Suwa, Yuichi Sugiyama. Inter-individual variability of in vivo CYP2D6 activity in different genotypes. *Drug Metab Pharmacokinet.* (2012), 27(4), 405-13. 査読有, Doi. org/10.2133/dmpk.DMPK-11-RG-078

#### [学会発表](計9件)

- 1) Hiroki Takuma, Tomohiro Tamai, Kenji Okada and Koji Chiba, Application of antibiotic models constructed for Caucasians to a Japanese population. The 19th north American ISSX and 29th JSSX meeting, Oct.21 in poster session and Oct. 23 in symposium 13 (Advances in PBPK modeling and simulation for special population) as selected speaker (2014), San Francisco, USA.

- 2) 玉井智大, 松嶋由紀子, 黒川達夫, 千葉康司. 既存母集団薬物動態モデルを用いた日本人臨床試験結果への外的妥当性の検討. 第34回日本臨床薬理学会学術総会, 12月4日(2013), 東京国際フォーラム(東京都千代田区).

- 3) Jun Urushidani, Sadahiro Abe, Yukiko Matsushima, Tatsuo Kurokawa, Koji Chiba. Population pharmacokinetic meta-analysis approach to absorption of enoxaparin after subcutaneous injection. 第28回日本薬物動態学会年会, 10月9日(2013), タワーホール船堀(東京都江戸川区).

#### 6. 研究組織

##### (1)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

##### (2)研究分担者

諏訪 俊男(Suwa, Toshio)  
慶應義塾大学・薬学部・教授  
研究者番号: 20383664

松嶋 由紀子(Matsushima, Yukiko)  
慶應義塾大学・薬学部・講師  
研究者番号: 10618531