

令和元年6月3日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08400

研究課題名(和文) スペシャルポピュレーション投与设计のための実臨床におけるファーマコメトリクス

研究課題名(英文) Pharmacometrics in the clinical setting for dosage adjustment of special populations

研究代表者

矢野 育子 (Yano, Ikuko)

神戸大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：50273446

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：生体肝移植患者から得られたタクロリムス血中濃度推移に適した生理学的薬物動態モデルを構築し、肝再生および肝臓・小腸CYP3A5遺伝子多型が薬物動態に与える影響を定量的に評価した。その結果、肝機能は生体肝移植後早期に回復し、タクロリムスの全身クリアランスへの寄与は移植後の限られた期間のみであることが判明した。また、見かけのクリアランスは肝および小腸のCYP3A5遺伝子多型の影響を同程度受けることが判明した。さらに、得られた薬物動態パラメータを用いて、肝・小腸CYP3A5遺伝子多型別の投与量ノモグラムを作成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

臨床薬物動態パラメータの推定法として、患者の薬物血中濃度データを母集団解析等を用いて解析するTop-downアプローチと、in vitroデータや文献データを生理学的薬物動態(PBPK)モデルに適用するBottom-upアプローチがある。本研究は、PBPKモデルを基本に臨床データとの適合性を考慮したMiddle-outアプローチを用い、生体肝移植患者における移植肝の再生と肝・小腸CYP3A5遺伝子多型がタクロリムス薬物動態に与える影響を定量的に評価した点で学術的に意義深い。さらに、肝および小腸CYP3A5遺伝子多型別の投与量ノモグラムを作成した点で、臨床的にも価値がある。

研究成果の概要(英文)：In adult patients after living-donor liver transplantation (LDLT), postoperative days and CYP3A5 genotype are known to affect tacrolimus pharmacokinetics. We constructed a physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model adapted to the clinical data, and evaluated the contribution of liver regeneration as well as hepatic and intestine CYP3A5 genotypes on tacrolimus pharmacokinetics. As a result, liver function recovered immediately and affected the total body clearance of tacrolimus during only limited periods after LDLT. The constructed PBPK model clarified the oral clearance of tacrolimus was affected by the CYP3A5 genotypes in both the liver and intestine to the same extent. The recommended initial dosage of tacrolimus guided by genotype using PBPK simulations would be useful to maintain the therapeutic range quickly.

研究分野：医療薬剤学

キーワード：生理学薬物動態モデル 母集団解析 タクロリムス 生体肝移植 CYP3A5

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

医薬品開発において臨床試験の効率化と科学性を担保するためには、臨床薬理領域への数理モデルの適用、すなわちファーマコメトクスあるいはその応用手技としてのモデリング&シミュレーション (M&S) が重要である。一方、医薬品開発時に得られる薬物動態や有効性・安全性に関するデータは、年齢、臓器機能、併用薬剤等が制限された治験対象者から得られたものであることから、市販後の実臨床データを用いた薬物動態や薬効解析が、スペシャルポピュレーション (すなわち低年齢児、臓器機能不全患者、合併症患者等) における安全域の狭い医薬品の適正使用上不可欠となる。実臨床では一人の患者から多くの採血を行うことは困難を伴うため、限られた採血点数のデータや TDM データを用いた統計学的手法である母集団薬物動態/薬効解析 (Population Pharmacokinetics / Pharmacodynamics; PPK/PD) は、対象患者集団における薬物動態や薬効特性に関わる個体間変動因子を抽出し、平均パラメータに加えて、個体間・個体内変動パラメータの推定を行う上で有用な手法である。

薬物動態パラメータの平均値とその分散を推定する方法としては、臨床データを用いて PPK 解析等による Top-down アプローチと、*in vitro* 実験やヒトでの文献データから得られた情報を生理学的薬物動態 (Physiologically-Based Pharmacokinetics; PBPK) モデルに適用し、薬物動態を予測する Bottom-up アプローチがある。また、これら両解析法の欠点を補完すべく、PBPK モデルを基に臨床データとの適合性を考慮した Middle-out アプローチが用いられる。

我々は、薬物クリアランスに対して体重のべき乗に比例するアロメトリックモデルと臓器機能関数を用いることで、小児から成人までの薬物動態を共通の一つのモデル式で表すことができることを抗てんかん薬の PPK 解析によって実証してきた。また、睡眠鎮静薬トリクロホスナトリウムの小児薬物動態試験計画をモデリング&シミュレーションにより行い、乳幼児を含む小児臨床データを収集中である。

### 2. 研究の目的

我々がこれまで進めてきた実臨床データを用いた PPK 解析結果に、新たに PBPK モデル解析を導入することで、実臨床データからだけでは精度の高い予測が不可能であった、小児や臓器移植患者等のスペシャルポピュレーションにおける小児成熟度や臓器機能を考慮した用法・用量の設定を行い、科学的投与設計ノモグラムを開発することを本研究の目的とする。

### 3. 研究の方法

#### (1) トリクロホスナトリウムの小児年齢別の薬物動態と薬効予測

UGT 発現系を用いた代謝実験と PBPK モデルの構築

リコンビナントヒト UGT 分子種 (1A1, 1A6, 1A9, 2B7, 2B15) を用い、活性体トリクロエタノール (TCE) の代謝に関わる分子種を同定し、PBPK モデルを構築する。

実臨床データを用いた PPK/PD 解析

小児集中治療室でトリクロホスナトリウムが投与された小児患者の臨床データを用いて、PPK/PD 解析を行う。

#### (2) 生体肝移植後の肝再生と CYP3A5 遺伝子型に応じたタクロリムスの投与量調節

小児及び成人生体肝移植患者におけるタクロリムスの PPK

生体肝移植後にタクロリムスを静脈内導入から経口投与に切り替えた小児及び成人患者を対象に PPK を行う。

生体肝移植患者におけるタクロリムスの PBPK モデル解析

移植された肝臓が再生する過程を組み込んだタクロリムスの PBPK モデルを構築し、臨床データとの当てはめを考慮しながら、Sensitive analysis を用いて最適モデルを構築する。

タクロリムス投与量ノモグラムの開発

得られた生体肝移植患者でのタクロリムス薬物動態パラメータを用いて、肝及び小腸の CYP3A5 遺伝子型を考慮した投与量を算出する。

#### (3) 腎移植患者におけるタクロリムスの血中濃度管理における遺伝子型の寄与

腎移植後早期におけるタクロリムスの薬物動態変動

腎移植患者を対象に、入院期間中の年齢、体重、タクロリムス投与量、血中濃度等について後方視的にカルテ調査を行い、タクロリムス血中濃度の変動因子について解析する。

タクロリムス薬物動態に与える CYP2C19 及び CYP3A5 遺伝子多型の影響

腎移植患者を対象に、ランゾプラゾール併用下でのタクロリムス体内動態に与える CYP3A5 および CYP2C19 遺伝子多型の影響を後方視的に検討する。

### 4. 研究成果

#### (1) 睡眠鎮静薬トリクロホスナトリウムの小児年齢別の薬物動態と薬効予測

リコンビナントヒト UGT 分子種を用い、活性体トリクロエタノールの代謝に関わる分子種を検討した結果、代謝活性を持つ分子種として UGT2B7 が同定され、UGT2B7 の発現変動を考慮した PBPK モデルを検討した。トリクロホスナトリウムが投与された小児患者 55 名から得られたトリクロエタノール血中濃度 169 点と鎮静の指標である COMFORT behavior scale の測定 242

点を用いた PPK 解析の結果、体重に加えて血中総ビリルビン値が変動因子として抽出された。また ROC 曲線解析の結果、COMFORT behavior scale16 の鎮静深度に必要な血中濃度として 17.2 mg/L が得られた。この値を基に、十分な鎮静効果を得るために必要なトリクロホスナトリムの投与量をシミュレーションにより算出し、年齢別投与量ノモグラムの作成を行った。PBPK モデルと実臨床データとの対応については、今後評価し、さらに精度の高い小児モデルの構築を行う必要がある。

### (2) 生体肝移植後の肝再生と CYP3A5 遺伝子型に応じたタクロリムスの投与量調節

生体肝移植後にタクロリムス静脈内導入を行った 52 症例 (0-68 歳) を対象に術後 30 日間の血中濃度データを用いた PPK 解析を行った。その結果、クリアランスを体重のべき乗に比例するアロメトリックモデルとすると、クリアランスの個体間変動因子としてヘマトクリットが、バイオアベイラビリティの個体間変動因子として、年齢及び小腸の CYP3A5 遺伝子多型が抽出された。15 歳以上の小腸 CYP3A5\*1 を有する患者では、CYP3A5\*3/\*3 の患者と比較して、バイオアベイラビリティは約 42% 低値を示した。従って、タクロリムス静脈内投与から経口投与への切替時には、年齢及び小腸 CYP3A5 遺伝子多型を考慮することによって、換算量を適正化できることが示唆された。

生体肝移植患者を対象に、移植後日数に応じて肝臓の再生が起こり、肝代謝型薬物であるタクロリムスのクリアランスが経時的に変化することを表す PBPK モデルの構築を行った。PBPK シミュレーションソフト Simcyp を用いて予測したタクロリムス血中濃度と生体肝移植患者から得られた実測値には乖離が認められたため、その原因について検討した結果、肝臓の CYP3A4 発現量を文献値に変更することで、小腸及び肝臓の CYP3A5 遺伝子型の違いに関わらず生体肝移植後の血中濃度の予測値が実測値に近づくことが示唆された。その他、吸収率や移植肝の初期サイズについて Sensitive analysis を行い、実測値に合うようモデルの最適化を試みた。その結果、移植肝の機能は生体肝移植後早期に回復し、タクロリムスの全身クリアランスへの寄与は移植後の限られた期間のみであることが判明した。また、肝臓が CYP3A5\*1 遺伝子型を有するレシピエントでは、CYP3A5\*3/\*3 の場合と比べて全身クリアランスは 1.35 倍高い一方、小腸が CYP3A5\*1 遺伝子型を有するレシピエントでは、CYP3A5\*3/\*3 の場合と比べてバイオアベイラビリティは 0.7 倍となることが示された。従って、タクロリムスの見かけのクリアランスは肝および小腸の CYP3A5 遺伝子多型の影響を同程度受けることが判明した (Fig.1)。最終モデルから得られた薬物動態パラメータを用いて、肝および小腸 CYP3A5 遺伝子多型別の投与量ノモグラムを作成した。タクロリムスの薬物動態は個体内変動が大きいいため、薬物血中濃度モニタリングに基づく投与設計は必須であるが、今回得られた投与量のモグラムを用いることで、個々の患者において血中濃度を目標域に早く到達させることができると考えられる。

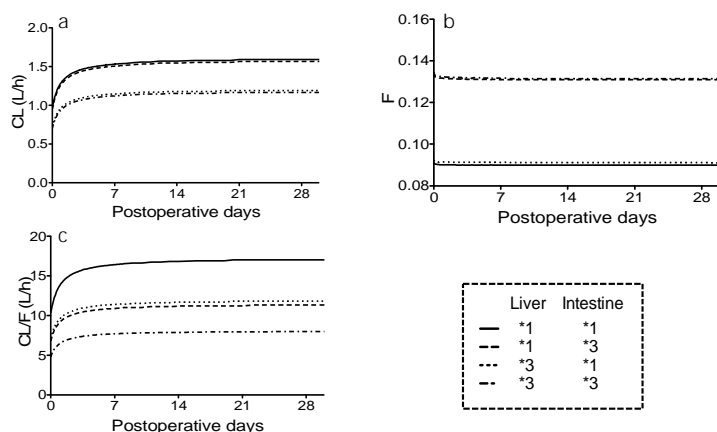


Fig.1 Physiologically based pharmacokinetic model-simulated median clearance (CL), bioavailability (F), and oral clearance (CL/F) of tacrolimus during 30 days after living-donor liver transplantation for each CYP3A5 genotype combination of graft liver and small intestine. \*1, CYP3A5\*1 allele; \*3, CYP3A5\*3/\*3.

### (3) 腎移植患者におけるタクロリムスの血中濃度管理における遺伝子型の寄与

腎移植患者 31 名の血中濃度データを後方視的に調査した結果、術後早期のタクロリムス血中濃度の個体間変動は大きく、また個体内での変動も大きいことが明らかとなった。術後 2 週目までの目標トラフ値 (8~10 ng/mL) の達成率は、手術翌日では 3.2% で目標トラフ値よりも高濃度域となる患者が多いが、達成率は術後 1 週間で 35.5%、術後 2 週間で 67.7% と術後経過日数により上昇した。術翌日の血中濃度/投与量比 (C/D 比) においても大きな個体間変動が認められたが、患者個々の C/D 比と体重や年齢には相関を認めなかった。また、1 日 2 回製剤から 1 日 1 回製剤への切替時に血中トラフ濃度/投与量比は有意に低下し、ばらつきも小さくなった。

以上の結果から、現行のプロトコルに基づいた血中濃度管理では移植後早期に目標トラフ値を超える症例が多いため、腎移植患者においても *CYP3A5* 遺伝子型等個体間変動因子を考慮したプロトコル再構築の必要性が示唆された。

また、腎移植患者 80 名を対象に、ランソプラゾール併用下でのタクロリムス体内動態に与える *CYP3A5* および *CYP2C19* 遺伝子多型の影響を後方視的に検討した。タクロリムスの血中濃度対投与量 (C/D) 比は、*CYP3A5*\*1 を有する患者群で *CYP3A5*\*3/\*3 患者群に比べて術後 1, 7, 28 日目で有意に低値を示した。一方、全ての *CYP3A5* 遺伝子型において、術後 28 日目においても *CYP2C19* 遺伝子型の C/D への有意な影響は認められなかった。また、タクロリムスの血中濃度が目標域に入っている患者は、*CYP3A5*\*1 を有する患者群と *CYP3A5*\*3/\*3 遺伝子群で有意差はなかった。以上の結果より、*CYP2C19* 遺伝子多型のタクロリムス体内動態への寄与は小さいため、ランソプラゾールの併用は腎移植患者において遺伝子多型別の投与設計上で問題とならないことが示された。今後、*CYP3A5* 遺伝子多型別の投与量設定の有用性を前向き試験で評価していくとともに、得られたデータを補完するためのモデル解析が有効と考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 12 件)

1. Itohara K, Yano I, Tsuzuki T, Uesugi M, Nakagawa S, Yonezawa A, Okajima H, Kaido T, Uemoto S, Matsubara K. A minimal PBPK model for tacrolimus in living-donor liver transplantation: Perspectives related to liver regeneration and CYP3A5 genotype. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 査読有, 2019. doi: 10.1002/psp4.12420.
2. Iwasaki M, Yano I, Fukatsu S, Hashi S, Yamamoto Y, Sugimoto M, Fukudo M, Masuda S, Nakagawa S, Yonezawa A, Kaido T, Uemoto S, Matsubara K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of once-daily tacrolimus compared with twice-daily tacrolimus in the early stage after living donor liver transplantation. *Ther Drug Monit*. 査読有, 2018;40(6):675-681. doi: 10.1097/FTD.0000000000000551.
3. 井上 美帆, 佐藤 博貴, 糸原光太郎, 加藤祐子, 石井祥代, 伊藤 由起, 中平 有紀, 那須民江, 上島 通浩, 矢野育子, 松原和夫, 佐和貞治, 橋本 悟. 小児におけるトリクロホスの投与量の最適化. *臨床薬理の進歩*, 査読無, 2017; 38, 71-78.

〔学会発表〕(計 24 件)

1. 矢野育子, 医薬品適正使用のためのクリニカルファーマコメトリクス, 日本薬学会第 139 年会, 2019.
2. 矢野育子, 薬物動態学 (PK) の観点から見る免疫抑制剤, 日本臓器保存生物医学会学術集会, 2018.
3. Itohara K, Yano I, Tsuzuki T, Uesugi M, Nakagawa S, Yonezawa A, Okajima H, Kaido T, Uemoto S, Matsubara K. Physiologically based pharmacokinetic model for tacrolimus in living-donor liver transplantation considering liver regeneration and CYP3A5 genotype. 2018 International Meeting on 22nd MDO and 33rd JSSX, 2018.
4. Yamamoto K, Iida M, Yoshida A, Ito T, Yokoyama N, Ishimura T, Fujisawa M, Yano I. Influence of *CYP2C19* and *CYP3A5* polymorphisms on tacrolimus pharmacokinetics in the combination therapy with lansoprazole in Japanese renal transplant recipients. *IATDMCT2018*, 2018.
5. 矢野育子, 生理学的薬物動態モデルを用いた生体肝移植患者におけるタクロリムスのモデリング&シミュレーション. 第 11 回日本薬物動態学会ショートコース, 2017.
6. Itohara K, Inoue M, Yano I, Sato H, Kato Y, Ishii S, Yonezawa A, Ito Y, Kamijima M, Sawa T, Hashimoto S, Matsubara K. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of trichloroethanol in pediatric patients. 32<sup>nd</sup> JSSX, 2017.
7. 矢野育子, 実臨床データを用いたファーマコメトリクスによる個体間変動予測. 第 38 回日本臨床薬理学会学術総会, 2017.
8. 井上美帆, 糸原光太郎, 佐藤博貴, 加藤祐子, 石井祥代, 伊藤由起, 中平有紀, 那須民江, 上島通浩, 矢野育子, 松原和夫, 佐和貞治, 橋本悟. 小児におけるトリクロロエタノールの薬物動態・薬力学の発達・成長に伴う変化の解析. 第 38 回日本臨床薬理学会学術総会, 2017.
9. 飯田真之, 山本和宏, 伊藤雄大, 大澤史宜, 西岡達也, 久米学, 槇本博雄, 横山直己, 石村武志, 藤澤正人, 矢野育子. 腎移植患者における術後早期のタクロリムス血中濃度の評価. 第 34 回日本 TDM 学会・学術大会, 2017.
10. Itohara K, Yano I, Tsuzuki T, Nakagawa S, Yonezawa A, Okajima H, Kaido T, Uemoto S, Matsubara K. Physiologically-based pharmacokinetic modeling and simulation of tacrolimus in living-donor liver transplantation: Effects of liver regeneration and CYP3A5 genotype. 31<sup>st</sup> JSSX, 2016.
11. 都築徹教, 矢野育子, 松原和夫. ファーマメトリクスに基づくタクロリムス投与個別適正化の実践. 第 26 回日本医療薬学会年会, 2016.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.kobe-u.ac.jp/yakudo/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

なし

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：糸原光太郎

ローマ字氏名：ITO HARA, Kotaro

研究協力者氏名：井上美帆

ローマ字氏名：INOUE, Miho

研究協力者氏名：山本和宏

ローマ字氏名：YAMAMOTO, Kazuhiro

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、研究者個人に帰属されます。