

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 18 日現在

機関番号：34306

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2014

課題番号：22590153

研究課題名(和文)経口投与製剤の臨床薬物動態予測のためのファーマコメトリクス手法の構築

研究課題名(英文)Method for predicting clinical pharmacokinetic profiles after oral administration

研究代表者

矢野 義孝 (Yoshitaka, Yano)

京都薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：60437241

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)：医薬品開発段階のデータを用いた簡便かつ実用的な経口投与時の血中濃度推移予測手法を構築することを目的とし、非臨床試験で得られる薬物動態パラメータ(T_{max} 、 C_{max} 等)を活用したコンボリューション手法による経口投与時の血中濃度の予測を試みた。コンボリューション演算を行う上ではラプラス変換の数値的解法を用いた血中濃度推移予測プログラムを構築した。文献値から得た薬物の各種データを用い、ヒトでの C_{max} 、 T_{max} の予測性を評価し、さらにヒト血中濃度予測推移のシミュレーションを行いその予測性を評価した結果、 C_{max} の予測性が良好であれば血中濃度推移予測も妥当な結果を与えることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The objective of this study was to develop a modeling and simulation strategy for evaluation of drug absorption profile and for prediction of drug concentration-time curves in human after oral administration. We focused on T_{max} and C_{max} as easily available pharmacokinetic parameters in animals and human during drug development process, and prediction strategy was constructed by the method of convolution with a use of numerical Laplace transform algorithm. Based on the pharmacokinetic parameters for many drugs in animals and human obtained from literatures, we examined the validity of the prediction strategy and evaluated the predictability. It was suggested that the predictability of the time course profile is dependent on the predictability of C_{max} .

研究分野：医療薬学

キーワード：薬物速度論 モデリング シミュレーション 薬物動態 予測

1. 研究開始当初の背景

薬物の体内動態研究は新薬の開発や臨床における適正使用に貢献することを目指す。基礎研究では細胞や臓器といった局所レベルでの動態評価や薬物輸送タンパクとの相互作用、小動物における動態を評価することが主目的となっており、これらの目的に加えて、実験データを統合して臨床試験計画や薬物治療へのフィードバックを目指した研究が期待される。基礎研究の成果を臨床で生かすためには、得られる情報に対して数理統計モデルによる解析やデータマイニングといったファーマコメトリクス手法を駆使し、臨床に必要な情報を得るための研究、すなわち基礎研究と臨床実用研究との橋渡し研究が重要な役割を持つ。薬物の体内動態の予測に関しては、例えば生理学的モデルなど解析手法に基づいた手法が広く検討されており、薬物を経口投与した際の血中濃度推移の予測についてもいくつかの研究が行われている。これらの研究は、動物あるいはヒトでの臓器血流量や臓器からの薬物消失クリアランス、あるいは消化管での膜透過性といった現象を説明するパラメータを組み合わせるモデルを構築する解析手法であり、現在もっとも広く用いられている方法である。一方で本研究代表者は、実際の医薬品の開発過程、すなわちルーチンな業務における適用を考えた場合には、簡便かつ開発段階で得られる既存のデータを最大限に活用した手法を構築することも有用であると考え、開発時の非臨床薬物動態試験成績などのルーチンで得られるデータをもとにした、経口投与時の薬物の血中濃度推移を予測する新たな手法について検討した。

2. 研究の目的

本研究代表者は既に、臨床薬物動態・薬効の予測手法の構築をテーマとした研究を進めてきた。基本的なコンセプトは、1) 汎用性が高いこと、2) 動態メカニズムにとらわれないモデルを用いること、3) クリアランスや速度定数といった動態パラメータ値を予測するだけでなく、薬物動態や薬効の時間的推移を描画すること、を考慮することである。本研究ではその継続・発展的内容として薬物の吸収過程の評価と予測に焦点をあてた解析研究を実施した。具体的には *in vitro* / *in vivo* 動態試験や製剤評価研究等で得られる各種データに対して数理統計モデルによる解析を適用することでヒトにおける吸収動態の評価・予測を行ない、またヒトでの薬物濃度推移を予測する方法論を構築した。

3. 研究の方法

(1) データの収集と予測式構築のための回帰分析：解析に必要なデータとして、多数の薬物についてヒトあるいは実験動物での薬物動態パラメータ(クリアランス、分布容積、バイオアベイラビリティ(AUC)、Tmax、Cmax

など)を文献等から収集した。薬物の吸収特性評価を目的としたとき、予測すべき薬物動態パラメータとしてCmax、Tmaxに注目し、ヒトでのこれらのパラメータ値を予測するための予測式を重回帰分析により検討した。薬物の吸収動態を表す最も解りやすいパラメータはバイオアベイラビリティ(F)および吸収速度定数(ka)である。研究論文等にはこれらのパラメータ値が掲載されていることがほとんどであるが、添付文書などにはF、KaよりもCmax、Tmaxが提示されていることが多い。

(2) 血中濃度推移予測手法の検討：血中濃度推移を予測するためには、吸収過程、吸収後の体内での動態過程を何らかの関数に過程する必要がある。メカニズムに基づいたモデルに限定しない場合には、指数関数や簡便な統計分布関数などが有用である。今回の検討では、吸収過程を表す関数と吸収後の循環系における薬物の動きを表す関数とをそれぞれ設定し、コンボリューション法と呼ばれる数値解析手法によりこれらの関数を掛け合わせることで経口投与後の血中濃度推移を得た。コンボリューション法は古くから用いられている手法であるが、関数形の掛け算(畳み込み積分)を行うためにはラプラス変換を用いることが有用であり、さらにコンボリューション演算操作を容易にするため、ラプラス変換の数値的解法として高速ラプラス逆変換と呼ばれる手法を適用した。ラプラス変換を用いることで任意の線形関数をそれぞれの過程に設定することができ汎用性が高まる。例えば吸収過程を表す関数としては最も簡単なものとして mono-exponential 関数が考えられ、その他にもアーラン分布関数や拡散モデル関数などが適用可能である。これらのモデルは古くから速度論分野で用いられてきた、Well-Stirred モデル、Tank-in-Series モデル、Dispersion モデルに相当するものであり、ラプラス変換の手法を用いることで汎用性が高まる。吸収後の循環系における薬物の動きを表す関数にも指数関数(bi-exponential)を仮定した。これは既に研究代表者が既に報告している動物データからヒトでの静脈内瞬時投与時の血中濃度を予測する手法(Wajima et al., J. Pharm. Sci. (2007))を今回の検討に導入するためであり、ある実験動物での血中濃度推移と動物およびヒトでのクリアランス、分布容積の値からヒトでの推移を描画する方法である。これらの吸収過程と循環系動態過程を表すモデルについて畳み込み積分を行うことで経口投与時の推移を描画できる。本研究では、文献等から収集した静脈内投与時のデータも活用し、ヒトでの静脈内投与時および経口投与時の血中濃度推移をシミュレーションする方法を構築した。

(4) その他の検討：研究協力者との連携の

中で、関連する研究として、抗菌薬に関する薬効の予測モデルの構築、モデル解析時の予測分布の新しい描画方法に関する研究も並行して実施した。

4. 研究成果

(1) 文献検索等により、合計 41 種のさまざまな薬物について、ラット、イヌおよびヒトにおける単回投与時の薬物動態パラメータ等を収集し、整理した。

(2) ヒト C_{max} を予測するための回帰分析を検討した結果の例として、もっとも簡単な回帰式としてイヌ C_{max} のみとの有意な相関性が得られた場合を示す。図 1 にヒト C_{max} とイヌ C_{max} (どちらも対数値) との相関性を示す。この結果からヒト C_{max} を予測する簡便な回帰式が得られた。ヒト T_{max} を予測するための回帰式を検討したが、 T_{max} については有意な相関性を示す動物実験パラメータ等は見いだせなかった。

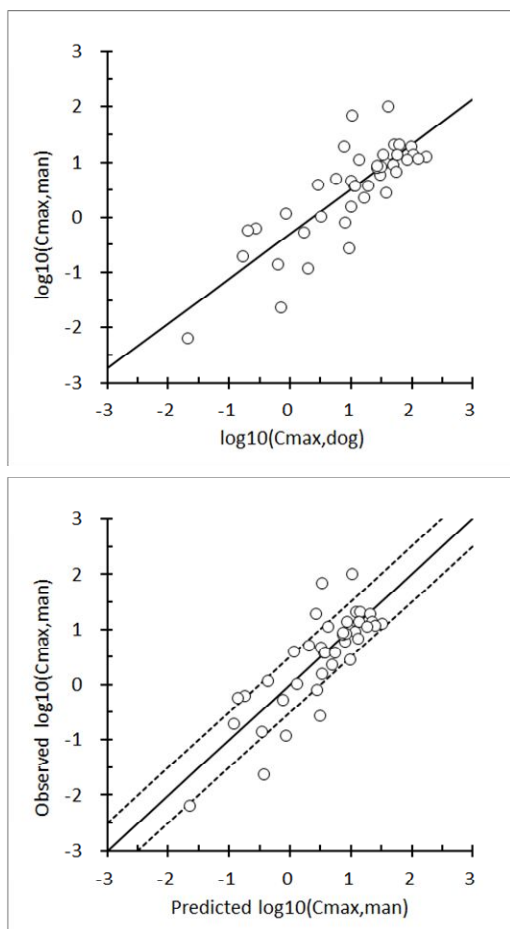


図 1 ヒト C_{max} を予測するためのイヌ C_{max} との相関性の検討結果。(上) 回帰結果、(下) 予測値と実測値との相関 (点線は 1RMSE 幅を示す)。

(2) 血中濃度推移予測の基本となるモデルおよび解析手法の妥当性を検証するため、シミュレーション (架空データ) による検討を行った。一例として吸収過程を mono-exponential に、体内循環での動態を bi-

exponential に仮定し、コンポリューション法により経口投与時の血中濃度推移を得ることができた (図 2)。図 2 には併せてヒト C_{max} の予測誤差を考慮した血中濃度推移の予測区間も示した。さらに、得られた回帰式を用いていくつかの薬剤でのヒト血中濃度推移の予測を行った。 T_{max} は固定した。例を図 3 に示す。以上の例のような種々の検討の結果、血中濃度全体の予測精度はヒト C_{max} の予測精度に依存することがわかった。

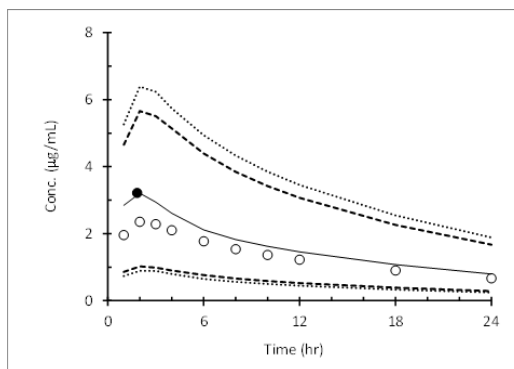


図 2 シミュレーションによる検討

1ポイントの C_{max} 予測値 (●) から予測した血中濃度シミュレーション (実践) とその 90%および 95%予測区間 (破線)。○ はシミュレーションにおける架空の血中濃度データ

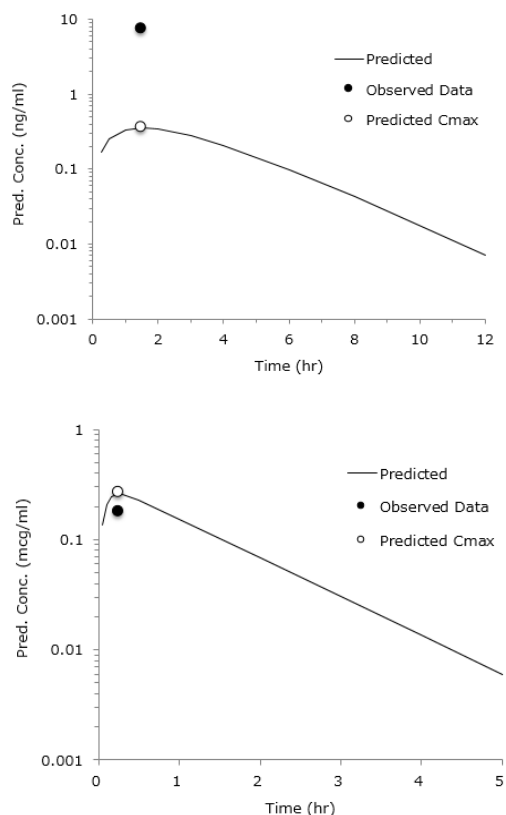


図 3 ヒト血中濃度推移の予測例。(上) ヒト C_{max} の予測精度が良好ではない場合 (tamsulosin) (下) ヒト C_{max} の予測精度が良好な場合 (cyanamide)

ヒト T_{max} の予測については良好な回帰式が得られなかったことから、 T_{max} をいくつかの値に想定したシミュレーションを行い、その推移を含む幅を予測幅として描画することを試みた。図 4 に例を示す。 C_{max} の予測値に加えて T_{max} 予測値に幅を持たせたシミュレーションを行うことでより実際のヒト血中濃度推移の予測幅を描ける可能性が示唆された。この方法はアナログ的なシミュレーション手法ではあるが、 T_{max} の予測誤差を考慮した Visual Predictive Check (視覚的予測性評価) のひとつとして利用できると考える。

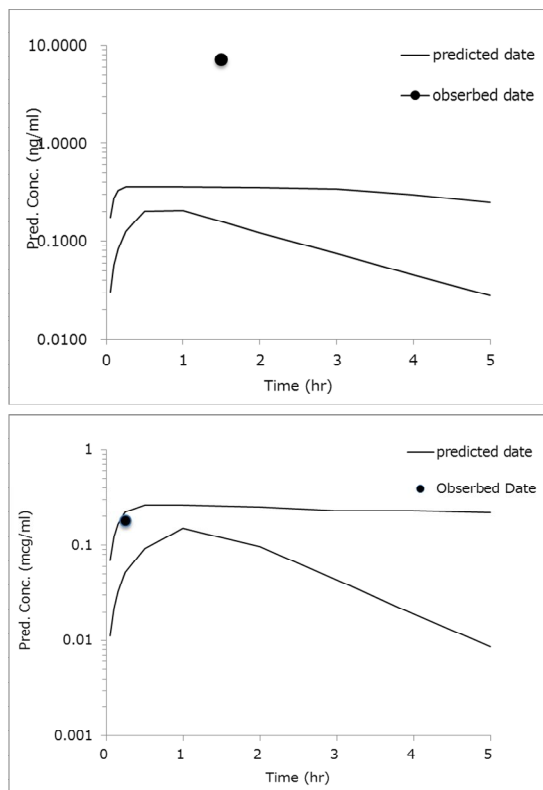


図 4 T_{max} の予測値の変動を考慮したヒト血中濃度推移の予測例。(上) tamsulosin、(下) cyanamide。

(4) 本研究に付随して検討して、統計分布区間の定義(highest posterior density; HPD 区間)を導入した新しい予測幅描画手法についても検討を実施した。また、研究協力者との連携で実施した抗菌薬の薬効推移の予測モデルの構築についての検討を行った。

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 2 件)

T.Katsube, T.Wajima, Y.Yamano, Y.Yano. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling for Concentration-Dependent Bactericidal Activity of a Bicyclolide, Modithromycin.

J.Pharm.Sci. 査読あり 103, 2014, 1288-1297.

T.Katsube, Y.Yano, T.Wajima, Y.Yamano, M. Takano, Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling and simulation to determine effective dosage regimens for doripenem. J.Pharm.Sci. 査読あり 99, 2010, 2483-2491.

〔学会発表〕(計 5 件)

川邊俊介、矢野義孝「ヒト C_{max} 予測値を用いたコンポリューション法による血中濃度推移予測」日本薬学会第 133 年会(2013.3、横浜)。

矢野義孝「医薬品評価における臨床薬物動態・薬効解析の重要性」第 57 回日本薬学会関東支部大会シンポジウム(2013.10、東京)。

矢野義孝「臨床薬物動態予測のための非臨床動態試験データのモデリング&シミュレーション」薬物動態談話会例会(2013.4、大阪)。

Y.Yano. Prediction of Human Pharmacokinetic Profiles Using Data under Drug Development. World Conference on Pharmacometrics. (2012.9、韓国)。

矢野義孝「これからの臨床薬理 M&S に必要な pharmacometrician 養成」第 31 回日本臨床薬理学会シンポジウム(2010.12、京都)。

〔図書〕(計 2 件)

矢野義孝、京都廣川書店「薬学数理統計」2014、125。

矢野義孝(分担)、東京化学同人「スタンダード薬学シリーズ、薬と疾病 薬物治療(2)および薬物治療に役立つ情報(第 2 版) 日本薬学会編、2012、350-365。

〔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

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

矢野 義孝 (YANO Yoshitaka)

京都薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：22590153

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし