

論文の内容の要旨

氏名：金子 雅豊

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名：薬物動態解析及び薬力学解析による民族差の評価に関する研究

1. 序論

薬剤の薬物動態 (PK) 及び薬力学 (PD) の民族差が近年報告されている。PK 及び PD は用法・用量の設定において中心的役割を果たしており、PK 及び PD における民族差を詳細に検討することで、必要に応じて用量設定や処方の変更を実施し、各民族での薬剤の適正使用に繋げることが可能となる。また、民族差が臨床上問題のない範囲であることを示すことで、民族に関わらず同一の用法・用量での薬剤の使用が可能となる。

本研究では、複数の薬剤において日本人データを新規に評価し、PK 及び PD 解析法により新たに民族差を明らかにすることで、各民族での薬剤の適正使用に繋げることを目的とした。また、民族差の評価手法として、薬剤の特性を考慮した母集団 PK 及び PD モデルを新たに構築した。

2. 方法

モキシフロキサシン塩酸塩：同一プロトコールで実施された試験における日本人、中国人、韓国人及び白人健康成人男性にモキシフロキサシン塩酸塩 400 mg 経口投与後のモキシフロキサシン、並びにその代謝物、M1 (硫酸抱合体) 及び M2 (グルクロン酸抱合体) の血漿中及び尿中濃度データに基づき、同時当てはめによる母集団 PK 解析を実施し、日本人、中国人及び韓国人における PK の民族差を検討した。白人は対照として用いた。

リバーロキサバン：日本人非弁膜症性心房細動 (NVAf) 患者にリバーロキサバン 5~40 mg 経口投与後の血漿中リバーロキサバン濃度、並びに PD パラメータであるプロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT)、活性型第 X 因子活性 (FXa activity) 及び HEPTTEST のデータに基づき、母集団 PK 及び PD 解析を実施した。民族差の検討では、非日本人 NVAf 患者のデータは得られていなかったため、非日本人深部静脈血栓症 (DVT) 患者の母集団 PK 及び PD モデルを利用した。PK の民族差の検討では、日本人 NVAf 患者及び非日本人 DVT 患者の母集団 PK モデルに基づき、日本人仮想 NVAf 患者にリバーロキサバン 15 及び 20 mg 経口投与後の曝露量 (C_{max} 及び AUC) と非日本人仮想 NVAf 患者に 20 mg 経口投与後の曝露量を比較した。PD の民族差の検討では、血漿中リバーロキサバン濃度と PD パラメータの関係を比較した。

塩化ラジウム (^{223}Ra)：日本人及び非日本人の骨転移を伴う去勢抵抗性前立腺がん (CRPC) 患者に塩化ラジウム (^{223}Ra) 46~250 kBq/kg 静脈内投与後の血漿中、尿中、糞中放射能濃度及び体内分布に基づく PK、並びに吸収線量の民族差を検討した。血漿中、尿中及び糞中放射能濃度の解析の際にはノンコンパートメント法を用いた。吸収線量の解析には OLINDA 法を用いた。

コパンリシブ塩酸塩水和物：日本人及び非日本人の進行性及び難治性固形がん患者にコパンリシブ塩酸塩水和物 0.1~1.2 mg/kg 経口投与後の PK の民族差を検討した。血漿中コパンリシブ濃度の解析の際にはノンコンパートメント法を用いた。

3. 結果

3-1 モキシフロキサシン塩酸塩のPKの民族差の検討

モキシフロキサシンとその代謝物のPK特性であるモキシフロキサシンの初回通過効果による代謝物の生成、循環血中のモキシフロキサシンからの代謝物の生成、モキシフロキサシン及びその代謝物の尿中排泄を考慮し、母集団PKモデルを新たに構築した(図1及び図2)。本モデルから得られたPKパラメータはマスバランス試験を含む既報告と合致していた。母集団PK解析の結果から、韓国人では日本人及び中国人と比較して、モキシフロキサシンのバイオアベイラビリティが大きく、モキシフロキサシンの腎クリアランス、非腎クリアランス(CL_{nr})、中心コンパートメントの分布容積、並びにM2の CL_{nr} 、M2の初回通過効果における生成及び体循環系でのモキシフロキサシンからM2への代謝クリアランスが小さいことが明らかとなった。一方、東アジア民族間で曝露量(AUC)に大きな差はなく、同一の用法・用量が使用可能であると考えられた。

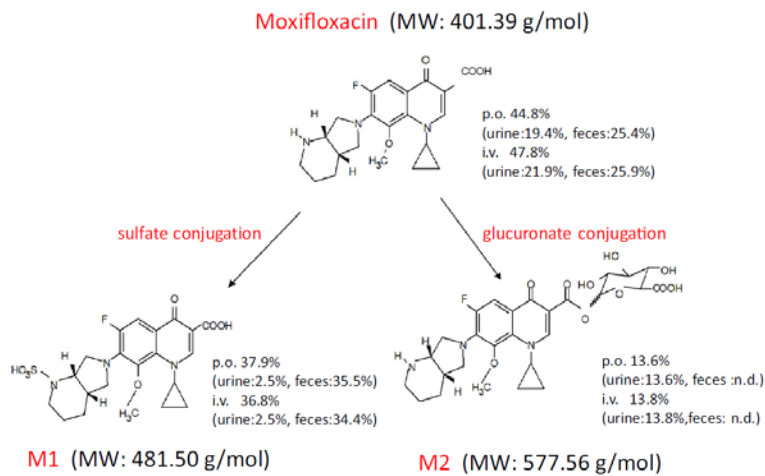


図1 モキシフロキサシンの代謝経路

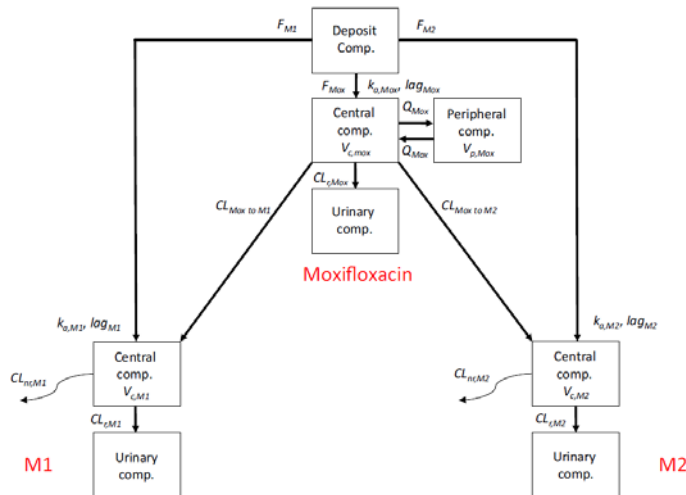


図2 モキシフロキサシン及び代謝物の母集団PKモデル

3-2 リバーロキサバンのPK及びPDの民族差の検討

国内第II相3試験成績に基づき日本人NVAF患者の母集団PK及びPDモデルを新たに構築した(図3)。日本人の母集団PKモデルからクリアランスに対する尿素窒素(BUN)の影響が、日本人の母集団PDモデルからFXa activityのベースライン値に対する年齢(AGE)及びHEPTTESTのEC50値に対するアルブミン(ALB1)の影響が明らかとなった。

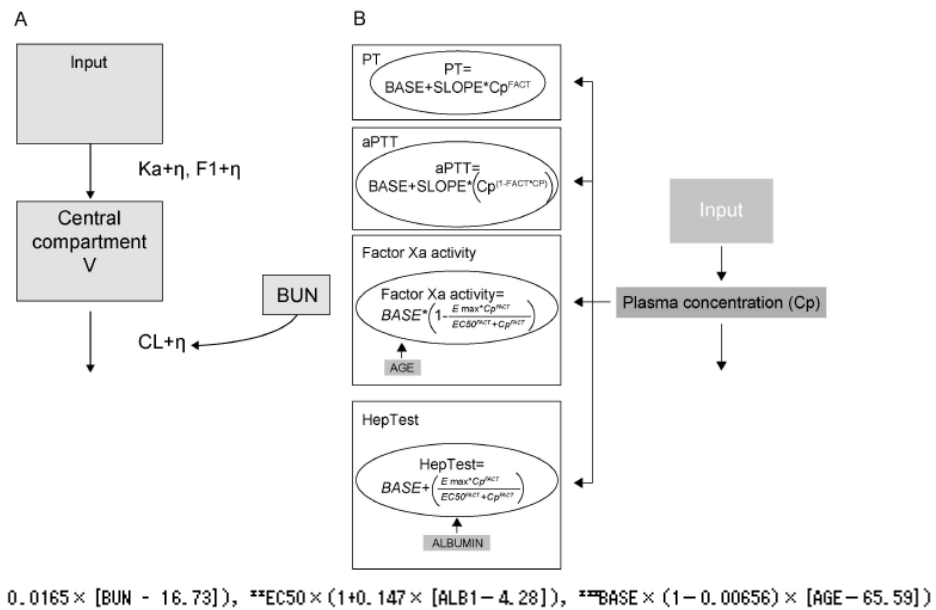


図3 リバーロキサバンの日本人の母集団 PK (A) 及び PD モデル (B)

日本人及び非日本人仮想 NVAF 患者を対象としたシミュレーションに基づく曝露量の結果を図4に示す。非日本人患者に 20 mg 経口投与後の曝露量と比較した際、日本人患者に 20 mg 経口投与後の曝露量は高かった。一方、日本人患者に 15 mg 経口投与後の曝露量は同程度であった。血漿中リバーロキサバン濃度と PD パラメータの関係において、民族差は認められなかった。

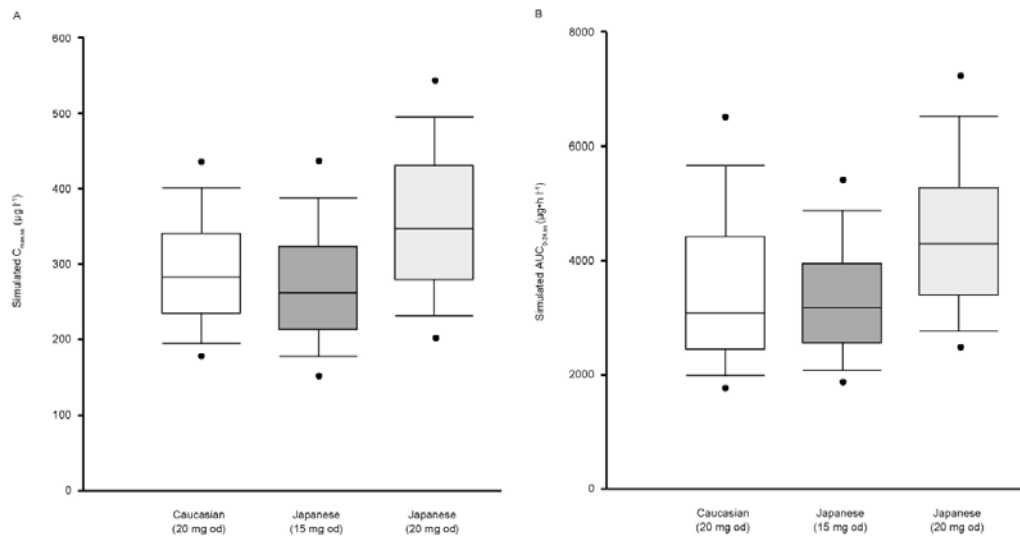


図4 日本人及び非日本人仮想 NVAF 患者における各用量での C_{max} 及び AUC のシミュレーション結果

国外の予定用法・用量は 20 mg 1 日 1 回経口投与であったが、本研究から明らかとなった曝露量に関する民族差、及び日本においてはプロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) の目標値が国外と比較して低く設定されていることに基づき、国内第Ⅲ相試験では 15 mg 1 日 1 回経口投与が用法・用量として選択された。

さらに、国内第Ⅲ相試験成績に基づき母集団 PK 及び PD モデルを再度構築し、用量設定の妥当性を検討した。国内第Ⅲ相試験での日本人におけるリバーロキサバン 15 mg 投与後の推定曝露量は、国内第Ⅱ相試験成績に基づくシミュレーション結果と一致し、国外第Ⅲ相試験での非日本人における 20 mg 投与後の推定曝露量と同程度であった。また、第Ⅲ相試験においても PD に民族差は認められなかった。

したがって、国内第Ⅲ相試験の用量設定は、PK 及び PD の観点から妥当であると結論づけられた。

3-3 塩化ラジウム (^{223}Ra) の PK 及び吸収線量の民族差の検討

新たに評価した日本人 CRPC 患者及び既報告の非日本人 CRPC 患者の PK 及び吸収線量の結果を用いて、民族差を検討した。日本人及び非日本人 CRPC 患者に塩化ラジウム (^{223}Ra) 静脈内投与後の血漿中放射能濃度、累積尿中排泄率、体内分布及び吸収線量の結果に明らかな民族差は認められなかった。一方、累積糞中排泄率については、日本人で投与後 72 時間までで 64%、非日本人では投与後 48 時間までで 13%と民族差が認められた。この民族差は日本人と非日本人間での腸管通過速度と腸管排泄頻度の大きなばらつきによるものと考えられ、体内分布に基づく投与 24 時間後の消化管での放射能を勘案すると、投与された放射能の最終的な糞中排泄量は日本人と非日本人で同程度であると考えられた。したがって、累積糞中排泄率に民族差が認められたものの、日本人及び非日本人間で同一の用法・用量が使用可能であることが示唆された。

3-4 コパンリシブ塩酸塩水和物の PK の民族差の検討

新たに評価した日本人患者及び既報告の非日本人患者の PK の結果を用いて、民族差を検討した。コパンリシブ塩酸塩水和物単回投与後の曝露量 (C_{max} 及び AUC) について、日本人と非日本人間で明らかな民族差は認められず、日本人と非日本人間で同一の用法・用量が使用可能であることが示唆された。

4. 総括

複数の薬剤において日本人データを新規に評価し、PK 及び PD 解析法により民族差を検討した。モキシフロキサシンの評価では、未変化体のみならず代謝物において韓国人の PK が日本人及び中国人と異なることを明らかにした。リバーロキサバンの評価では、新たに構築した日本人及び既報告の非日本人の PK モデルを用いて、日本人での曝露量が非日本人と比較して高いことを明らかにした。塩化ラジウム (^{223}Ra) の評価では、累積糞中排泄率における日本人と非日本人間の民族差を明らかにした。

新たに得られた民族差に関する知見に基づき、各薬剤の用量設定において民族差を考慮すべきかどうかを検討した。リバーロキサバンの評価では、PK の民族差及び日本における PT-INR の目標値が国外と比較して低く設定されていることを勘案して、日本人では国外とは異なる 15 mg 1 日 1 回経口投与が用法・用量として選択された。一方、モキシフロキサシン、塩化ラジウム (^{223}Ra) 及びコパンリシブ塩酸塩水和物の評価では、用量設定に民族差を考慮する必要がないことが明らかとなった。

モキシフロキサシンの評価では、PK 特性に基づくモデルを新たに構築した。これまでに各民族に対し同一プロトコルを用いた試験からの血漿中及び尿中濃度データを用いて未変化体及び代謝物の同時当てはめを実施し、PK の民族差を評価した例はなく、詳細な民族差の評価のために本手法は有用である。また、リバーロキサバンの評価で実施したシミュレーションに基づく PK の民族差の評価は有用な評価法である。なお、シミュレーションを用いた用量設定では、妥当性の検証が重要となる。

本研究では、薬剤の PK 及び PD の民族差を検討することにより薬剤の適正使用に対し貢献できた。本研究における民族差の定量的評価結果は、民族間でのデータの相互利用の基盤となると考えられる。また、本研究で新たに構築したモデリング手法、並びに評価法は本研究薬剤以外の薬剤についても適用可能であり、今後の薬剤の民族における応答特性を明らかにする点において有用であると考えられる。