

学位論文の要旨

No.....

論文題名 **Modeling and Simulation** の薬物動態学的応用と実践

氏 名 岡田 章

学籍番号若しくは
所属機関名

9414102

主 論 文

1. Fukushima K, **Okada A**, Sasaki K, Kishimoto S, Fukushima S, Hamori M, Nishimura A, Shibata N, Shirai T, Terauchi R, Kubo T, Sugioka N. Population pharmacokinetic-toxicodynamic modeling and simulation of cisplatin-induced acute renal injury in rats. *J Pharm Sci.*, 2016;**105**:324-332 (IF: 2.713).
2. **Okada A**, Hirano M, Tanioka M, Tsujimoto T, Koyama H, Nishimura A, Shibata N, Fukushima K, Sugioka N. Population semiphysiologic kinetic modeling and simulation of plasma triglyceride levels after soybean oil-based intravenous lipid emulsion administration in rats. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.*, 2017;**41**:1356-1365 (IF: 4.220).
3. **Okada A**, Ushigome T, Kanamori M, Morikochi A, Kasai H, Kosaka M, Kokuhu T, Nishimura A, Shibata N, Fukushima K, Yoshimura N, Sugioka N. Population pharmacokinetics of cyclosporine A in Japanese renal transplant patients: comprehensive analysis in a single center. *Eur J Clin Pharmacol.*, 2017;**73**:1111-1119 (IF: 2.902).
4. **Okada A**, Fukushima K, Fujita M, Nakanishi M, Hamori M, Nishimura A, Shibata N, Sugioka N. Alterations in cisplatin pharmacokinetics and its acute/sub-chronic kidney injury over multiple cycles of CDDP treatment to rats. *Biol Pharm Bull.*, 2017;**40**:1948-1955 (IF:1.683).
5. Fukushima K, **Okada A**, Oe H, Hirasaki M, Hamori M, Nishimura A, Shibata N, Sugioka N. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of cisplatin with hydration and mannitol diuresis: the contribution of urine cisplatin concentration to nephrotoxicity. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.*, 2017 doi: 10.1007/s13318-017-0436-8. (IF: 1.400).
6. **Okada A**, Kariya M, Irie K, Okada Y, Hiramoto N, Hashimoto H, Kajioka R, Maruyama C, Nishimura A, Shibata N, Fukushima K, Sugioka N. Population pharmacokinetics of vancomycin in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Pharmacol.*, 2018; in press (IF: 2.812).

要 旨

適正な薬物治療には客観的で科学的根拠に基づいた治療方針の決定が必要であるが、なお薬物治療における **clinical question** や矛盾点は常に生じ続ける。特に薬物を適用するのは疾患により様々な生理的変動が生じている患者であるため、薬物の適正な投与量・投与間隔は患者個々に最適なものが選択される事が理想である。この薬物治療の適正化には、薬剤師としての専門性の高い生体内運命を考慮した薬物動態学の方策が有用であり、多くのエビデンスの供給が期待される領域である。これまでは **clinical question** の伝統的な解決方法として、種々の回帰分析による要因解析がメインであったが、近年では実世界における理論や現象等の情報を仮想的に数式化した **model** を構築し、さらにその **model** に基づいた **simulation** を行う事で定量的に予測・検証する **modeling and simulation (M&S)** 手法が薬学領域においても発展してきた。特に企業では **model** を用いた候補化合物の有効性・安全性評価のみならず、開発の **go/no go** の意思決定ツールとしても汎用され、また臨床では母集団薬物動態解析 (**PPK**) 手法を基にした治療薬物モニタリング (**TDM**) による薬物治療の個別化に大きく貢献している。これら医薬品の血中濃度推移や発現する薬効や毒性を数学的・確率論的に表す手法は計量薬理学 (**pharmacometrics; PMx**) と称される新規分野の学問であり、臨床・企業・大学いずれの薬剤師においても今後重要な領域の一つとなることが予測される。しかしながら、現在本邦において **M&S・PMx** は未だ基礎・臨床共に発展途上であり諸外国に大きく後れを取っているのが現状である。そこで本研究では、テーラーメイド医療への貢献を目的として **M&S・PMx** 手法を用いる事で、以下の薬物療法適正化方策に対する基礎的エビデンスの確立と実臨床への応用についての検討を行った。

第一章: M&S を用いた抗がん剤 cisplatin 適正使用に関する研究

Cisplatin (CDDP) は高い奏効率を示すものの副作用発現率も非常に高い。なかでも腎毒性は投与制限因子であり、水負荷や利尿剤併用による強制利尿法の施行等でその予防・軽減を試みているものの、依然として患者の 1/3 には腎毒性が発生している。そこで本検討では CDDP 誘発性腎毒性抑制を目的として、第一節では CDDP 投与時の血中濃度推移の解析 (PK) と投与制限因子である腎毒性の毒力学的解析 (TD) とを連結させた population PK/TD model を構築し、CDDP 濃度および毒性推移の simulation を行う事で腎毒性を最も抑制し得る投与設計を検討した。また、第二節では CDDP 反復投与が、そして第三節では利尿薬 mannitol の併用がそれぞれ CDDP の PK および腎毒性にどのような影響を及ぼすのかをそれぞれ検討した。

第一節

血漿中遊離型 CDDP 濃度推移および尿中 CDDP 排泄は、通常の 2-compartment model に対して血漿中 CDDP の腎排泄および蛋白への不可逆結合による消失の 2 つの経路、および尿中排泄されるまでの time-lag を考慮した PK model が最も実測値に fitting した。また、腎毒性の指標とした血漿中 Cr 濃度推移において、CDDP 投与後 4-5 日目に一過性上昇が観察されたが、投与後速やかに消失する血漿中遊離型 CDDP に対し大幅な時間的遅延が認められた。そこで、TD model として 10 個の transit compartment を連結させたシグナル伝達 model を導入する事で時間的遅延を説明し、さらに伝達された signal によって血漿中 Cr の排泄を抑制する間接反応 model を用いることで精度よく fitting した。そしてこれらを混合した PPK/TD model を用いた simulation より、CDDP 誘発性腎毒性の抑制するためには、ラットにおいては血漿中遊離型 CDDP 濃度が約 1.0 $\mu\text{g/mL}$ を超えない投与設計が望ましい事が示された。

第二節

CDDP の反復投与が PK および腎毒性に与える影響を検討した。CDDP (5.0 mg/kg) を大腿静脈より投与しその後 21 日間休薬し、これら投与と休薬を合わせて 1 cycle とし、合計で 1-3 cycle 間検討を行った。また本検討では CDDP 誘発性急性腎毒性 (CDDP-AKI) の指標として各 cycle における CDDP 投与後 8 日以内に生じる Cr の最大濃度 (Cr_{max}) を、CDDP 誘発性亜慢性腎毒性 (CDDP-sCKI) の指標として 11-19 日における Cr 濃度の算術平均 (Cr_{base}) を用いた。その結果、血漿中遊離型 CDDP 濃度推移に大きな変化は観察されなかったが、cycle を重ねるに従った腎蓄積 Pt 量の有意な増加と renal clearance (CL_r) および累積尿中排泄率の有意な減少が観察された。次に血漿中 Cr 濃度推移は Cr_{max} で個体ごと、cycle ごとでの大きな変動が観察されたのに対し、 Cr_{base} はいずれの個体においても一貫した増加を示し、その増加率は投与直前の Cr 濃度に対していずれの cycle においても約 150%であった。また、PK parameter および腎毒性の指標との相関を検討したところ、 CL_r と CDDP 投与時における Cr_{base} との間には高い負の相関が、また Cr_{base} と腎蓄積 Pt 量との間には高い正の相関が認められた。以上より本検討では CDDP 投与に伴い腎蓄積した Pt が CDDP-sCKI を誘発し、さらに誘発された CDDP-sCKI が腎へのさらなる Pt 蓄積を促進させる増悪サイクルが形成された可能性が示唆された。また、CDDP-AKI は個体間および個体内変動が大きく、CDDP-AKI 発現に一過性の耐性獲得が示唆されたのに対し、CDDP-sCKI は cycle を重ねるに従い一貫して約 150% ずつの増悪を示した。これらの結果は、CDDP 投与時の血漿中 Cr 濃度をモニタリングにより、任意の cycle における CDDP-sCKI の重症度を予測し得る可能性を示唆するものである。

第三節

利尿薬 mannitol の併用が CDDP の PK および腎毒性に与える影響を検討した。左大腿静脈より 10% mannitol を 0.3, 1.0 および 3.0 mL/hr の速度で 3 群に分類して 4 時間持続投与し、尿量が定常状態となる mannitol 投与後 2 時間に CDDP (5.0 mg/kg) を大腿静脈より投与した。その結果、mannitol の投与速度が速くなるに従い尿量は増加し、また尿量の増加に伴って尿中 CDDP 濃度は低下した。加えて mannitol の投与速度が速くなるに従い CDDP 累積尿中排泄率の有意な増加、および腎蓄積 Pt 量の有意な減少が観察された。一方で、血中遊離型 CDDP 濃度推移に大きな変化は見られなかった。また、CDDP-AKI の指標である Cr_{max} は投与速度が速くなるに従い有意に減少した。また、PK と腎毒性の相関を検討したところ、 Cr_{max} に対して腎蓄積 Pt 量および尿中濃度-時間曲線下面積 ($\text{AUC}_{\text{u},0-120}$) においてそれぞれ非常に高い正の相関が示されたが、血漿中 AUC ($\text{AUC}_{\text{p},0-120}$) は腎蓄積 Pt 量とほとんど相関しなかった。以上より、mannitol による CDDP-AKI の抑制には尿からの CDDP 再吸収過程の阻害による Pt の腎蓄積抑制に起因した薬-薬相互作用である可能性が示唆された。これらは CDDP を有するがん化学療法施行時の腎毒性発現の予測および抑制に大きく貢献し得る基礎的エビデンスとなるであろう。

第二章: M&S を用いた脂肪乳剤適正使用に関する研究

脂肪乳剤 (LE) は効率の高い熱源および必須脂肪酸の供給源であり、臨床での有用性は高い。一方で、投与時間は長く、血漿中 TG 濃度の一過性上昇に起因する副作用が危惧されるため、その使用が敬遠されるケースもある。現在、LE 投与速度の上限は 0.1 g/kg/hr (TG 等量) とされているが、LE 投与速度と血漿中 TG 濃度との因果関係は未解明である。そこで本検討では、TG の生体内運命を考慮した model を構築する事で、LE 投与速度と TG 濃度との dose-response の関連性が明らかにし、栄養素である TG も速度論的解釈の適応可能性を検証した。血漿中 TG 濃度推移は、飽和様態を加味した LE 粒子のアポリポタンパク質獲得過程、0 次の異化過程、貯蔵部位への 1 次移行過程、そして貯蔵部位からの 0 次分泌過程の 4 種類の代謝経路を考慮して構築した population semi-physiological kinetic model により、精度よく fitting した。さらに、model に飽和を表す parameter である最大アポリポタンパク質化速度を導入する事で LE の最大投与速度の推定 (Wistar 系雄性ラットの場合は 0.619 g/kg/hr) が可能となり、simulation を用いた外敵妥当性検証実験の結果も良好であった。本結果は、投与に長時間を要する LE の欠点に対して、投与時間短縮を含む至適投与速度を決定し、さらに薬物や病態との相互作用を検討するうえで有用な情報を提供した。

(本研究にて平成 28 年度 長井記念薬学研究奨励支援事業に採用された【N-165201】)

第三章: 母集団薬物動態解析を用いた医薬品適正使用に関する研究

薬物の有効血中濃度域が狭く、かつ PK の個体間・個体内変動の大きな医薬品には TDM が有用である。これまでに TDM を目的とした多くの PPK model や TDM ソフトが構築されてきたが、未だに多くの clinical question が存在しており、薬物治療の最適化には至っていない。そこで本章では、臨床現場で患者より得られた血中濃度データ等を用いて、最適な PPK model を構築し、同時に PK に変動を及ぼす背景因子の探索を試みた。

第一節

腎移植を施行されかつ術前の PK 情報を得た患者における cyclosporine A (CyA) の PPK を行った。共変量の探索を行ったところ、AST、体表面積、術前の AUC/dose および術後経過日数 (POD) が CL/F の、体表面積が中心分画における分布容積 (V1/F) の、そして糖尿病が吸収速度定数に影響を与える因子として選択された。特に POD の経過が最も大きな変動因子であり、CL/F が腎移植前の値にまで回復するためには腎移植後約 7 日間を要する事が示された。ゆえに、腎移植後の早期において CyA の CL/F は大きく変動するため、術直後はより慎重な CyA 全血液中濃度のモニタリングを実施すべきであるだろう。本検討は我々の知る限り既報の中で最も多くの全血中 CyA 濃度データを使用して構築した model であり、全患者が単一施設で同じ免疫抑制療法を受け、かつ術前 PK データを含む網羅的解析を実施したものであるため、得られた PPK parameter の信頼性および選択された共変量の妥当性は非常に高いと考える。(本研究は第 36 回日本臨床薬理学会学術総会にて優秀演題賞を受賞した)

第二節

同種造血幹細胞移植 (allo-HSCT) を施行された患者における vancomycin (VCM) の PPK を行い、allo-HSCT 患者の中心および末梢分画における分布容積の大きな増加が観察され、さらに allo-HSCT の前処置に伴う造血幹細胞の破壊が原因で血清 Cr が希釈され、Cockcroft-Gault 式に基づく腎機能を過大評価する可能性を示唆した。また本検討では構築した model による parameter を用いた simulation に基づき VCM dosing nomogram を作製した。Allo-HSCT 患者に対して VCM を nomogram に従い投与した際の血中濃度推移の simulation は、既存の model を用いた場合と比較して大きく改善し、目的とする血中濃度域に精度よく収まった。以上の構築した model および nomogram は実臨床における血中濃度推移の推定精度を大きく改善し、治療の最適化に繋がる有用な情報を提供すると考えられる。

今後、演算機器の発展と共に現行の薬剤師業務の多くもビッグデータを背景とした人工知能にとって代わられると予測されている。その大きな変化の中で薬剤師業務は、ヒューマンタッチな在宅医療業務の充実と共に、PMx や M&S といった手法を用いた医薬品情報の構築、およびこれらの結果の解釈スキルも必要となる。本研究結果は clinical question を解決し、エビデンスを構築するツールとしての M&S の有用性を示した。これらは本分野の今後の発展に寄与し、より有効で安全な医療の個別化へと貢献すると信ずる。