

薬物動態解析手法を用いた経口吸収過程での薬物相互作用予測と
ゲンタマイシン 1 日 1 回投与時の血中濃度変動因子の検討

Pharmacokinetic Analysis and Prediction of Intestinal Drug Interaction
and of Covariates for Gentamicin Disposition after Once Daily Dosing

平成 28 年度 論文博士申請者 高橋 雅弘 (Takahashi, Masahiro)

指導教員 越前 宏俊

医薬品の有効性および安全性は薬物の体内曝露量に依存することから、薬物動態 (PK) 特性の把握は薬物の適正使用と新規医薬品開発において不可欠である。薬物の血中濃度は、服用者の生理的要因の変動および併用薬または食品成分との相互作用により変化する。従って、血中薬物濃度の変動要因の予測研究は医薬品の開発と適正使用のいずれにも貢献する。

本研究では、グレープフルーツジュース (GFJ) 含有成分が消化管粘膜の CYP3A を特異的に阻害する点に着目し、GFJ 飲用に伴う併用薬の薬物血中濃度-時間曲線下面積の変化率 ($AUCR_{GFJ}$) と当該薬物の PK 特性のデータベースを構築した。これを利用し、GFJ 飲用時に生じる AUC 増加を比較的容易に入手できる医薬品情報に基づいて定量的に予測する方法を検討した。さらに、新薬開発時の薬物相互作用の評価方法として FDA のガイダンス (2012) で提案された mechanistic モデルを用いて、消化管 CYP3A 阻害を機序とした相互作用による消化管代謝回避率 (F_g) の変化を予測し、その妥当性を $AUCR_{GFJ}$ を参照して評価した。最後に、医療機関との共同研究で、ゲンタマイシン (GM) の 1 日 1 回投与方法による治療が実施された

日本人患者から得られたTDMデータをもとに母集団薬物動態（PPK）解析を行い、GMのPKを定量的に表現するモデルを構築すると共に、日常的なTDMで得られる薬物血中濃度データを用いてPK解析を実施する上での問題点を評価した。

I. GFJ飲用に伴う薬物のAUC増加を予測する指標の比較評価¹⁾

【方法】GFJと薬物との相互作用に関する論文は、MEDLINEおよびMetabolism & Transport Drug Interaction Database version 4.0を用いて系統的に収集した。検索された薬物のうち、GFJ併用に伴う経口投与後の $AUCR_{GFJ}$ と経口バイオアベイラビリティ（ F_{oral} ）の両値が既知のものを解析の対象とした。本研究では $AUCR_{GFJ}$ が2以上で臨床重要な相互作用と定義した。GFJ併用時の $AUCR$ の予測因子としては、*in vitro*試験に基づいた当該薬代謝におけるCYP3Aの関与の有無、被検薬の F_{oral} を考慮し、それぞれの予測法の陽性および陰性的中率、感度を比較した。

【結果】74の薬物に関する145報（194データセット）の採用論文が得られた。 $AUCR_{GFJ}$ が2以上を示したデータを被検薬の代謝におけるCYP3A関

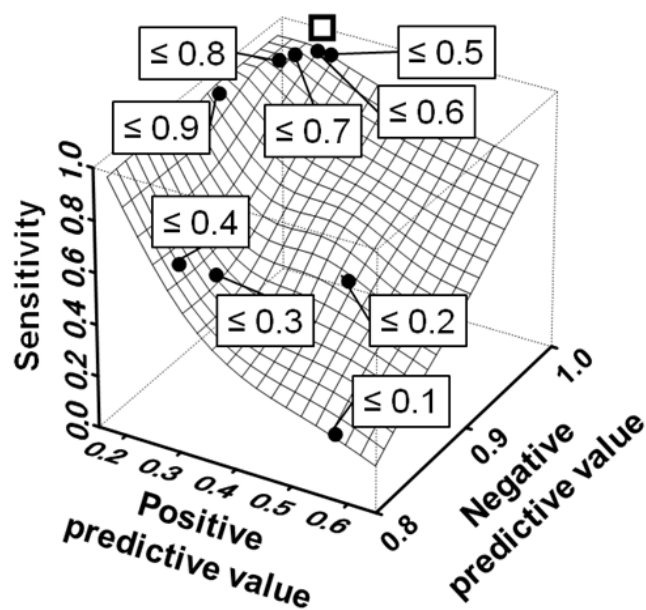


Figure 1 Three dimensional spline plots for assessing the performance of the involvement of CYP3A in drug metabolism approach. The predictive performance for $AUCR_{GFJ} \geq 2.0$ in terms of positive predictive value, negative predictive value and sensitivity is compared among the two different approaches. The open squares (□) represent the prediction when CYP3A is involved in the metabolism of the drug of interest. The closed circles (●) represent the prediction using different cut-off values for F_{oral} .

与の有無に基づいて予測する場合、陽性的中率 0.26、陰性的中率 1.00、感度 1.00 であった。被検薬の F_{oral} に基づく予測性を評価したところ、陽性的中率が最も高値を示したのは F_{oral} のカットオフ値を 0.1 とした時の 0.50 で、この時の陰性的中率は 0.81、感度は 0.21 であった。(Figure 1)。

【考察】医薬品添付文書における GFJ と CYP3A 基質薬との併用可否に関する記述は、多くの場合当該薬の代謝消失に対する CYP3A の関与の有無で判断された定性的な評価に基づくため、明らかに陽性的中率が低く (0.26)、医学的に選択されるべき薬物が排除される可能性があった。一方、本研究で検討された F_{oral} を利用する予測法は、薬剤師が GFJ との併用のリスクを評価する際に、対象薬物の治療域の広さや有害作用の重篤度に応じて柔軟な判断を行う上で有用な情報を提供すると考えられた。

II. 消化管吸収過程での CYP3A 代謝阻害相互作用の予測研究

【方法】新規医薬品開発において薬物相互作用の評価は必須である。相互作用の予測と相互作用試験における被検薬の用量設定を目的として、FDA のガイダンスでは相互作用による消化管と肝臓における代謝回避率 (F_g と F_h) 変化の予測モデルが提案されている。これらの中で、 F_h の予測の妥当性は種々報告されているが、 F_g については十分検討されていない。申請者は $AUCR_{GFJ}$ が消化管 CYP3A 阻害による F_g 変化に起因する事を利用して、その値と FDA ガイダンスで提案された 2 種類の CYP3A 阻害動態モデルでの予測 $AUCR$ を比較評価した。FDA 予測モデルでは、阻害薬の消化管内最大濃度での阻害が被阻害薬の吸収経過を通じて持続すると仮定した static モデルと、阻害薬濃度が消化管吸収により低下することを考慮した dynamic モデ

ルを用いた。GFJ飲用によるCYP3A阻害作用は、6',7'-dihydroxybergamottinを主要阻害成分と見なして、GFJ併用時のAUCRを見積もった。Staticおよびdynamicモデルの予測性は、 $AUCR_{GFJ}$ に対して予測誤差が1.5倍以内に収まった予測AUCRの割合と、平均絶対誤差率（MAPE）を用いて評価した。

【結果】38薬物が解析の対象となった。 $AUCR_{GFJ}$ を基準としてstaticおよびdynamicモデルとの予測値との差異を検討した結果、 $AUCR_{GFJ}$ との予測誤差が1.5倍以内であった薬物は、staticモデルでは82%、dynamicモデルでは87%であった。MAPEは、それぞれ44%と15%であった。（Figure 2）。

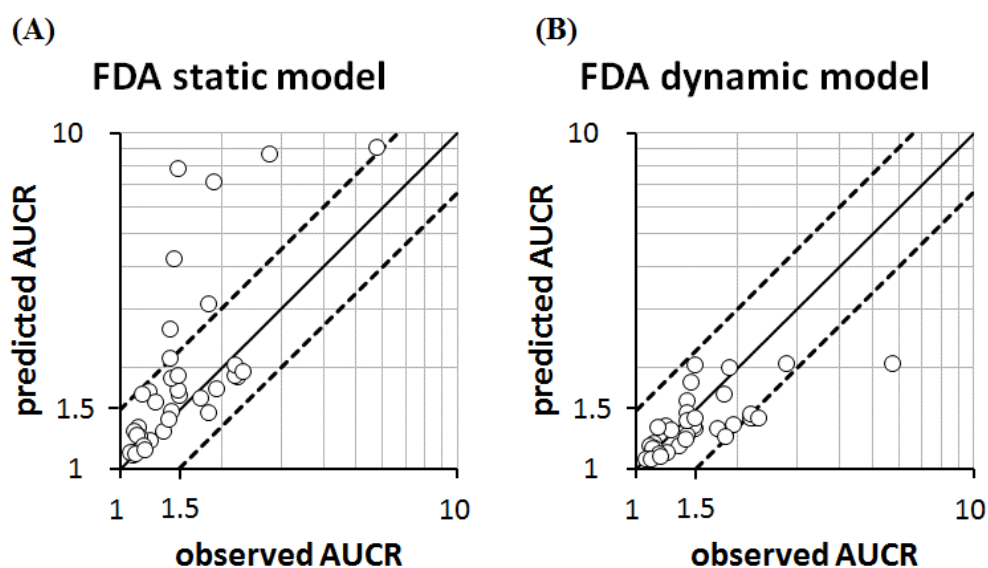


Figure 2 Relationships of AUCR values calculated by the FDA static model and observed AUCR values (A) and AUCR values calculated by the FDA dynamic model and observed AUCR values (B). The solid line represents line of unity and dashed lines represent the 1.5-fold limit in prediction accuracy.

【考察】FDA dynamicモデルは15%の誤差でGFJ併用時のAUCRを予測可能であり、消化管吸収過程での相互作用の予測法として妥当であることが確認された。一方、staticモデルでは、 $AUCR_{GFJ}$ との予測誤差が1.5倍以上であった薬物は全て過大評価であった。以上の結果から、FDA dynamicモデルはCYP3A基質薬の経口投与時の薬物

相互作用試験の用量設定により適した予測法であることが確認できた。

III. ゲンタマイシン 1 日 1 回投与法により感染症治療を受けた日

本人患者の TDM データを用いた母集団薬物動態解析²⁾

【方法】2002 年 4 月から 2003 年 10 月の間に、日本大学医学部附属板橋病院にて主として緑膿菌による肺炎、尿路感染症に GM が 1 日 1 回点滴投与され、TDM が施行された日本人患者を本研究の対象とした。PPK モデルの構築は非線形混合効果モデル法で実施した。PK モデルには静注 1-コンパートメントモデルを選択し、母集団パラメータの推定には first order estimation method を利用した。PPK モデルの頑健性は 1000 の擬似データセットを作成した bootstrap 法により検証した。統計解析結果は $p < 0.05$ で有意と判定した。

【結果】104 名の患者から合計 321 点の血漿中 GM 濃度データが得られた。実測トラフ濃度は変動係数換算で 134% のばらつきを示した。PPK 解析の結果、GM の全身クリアランスには血清クレアチニ

Table Population pharmacokinetic parameters obtained by the final model and bootstrap datasets

Parameter	Final model	Bootstrap
	Estimate	Median (95% CI)
Population mean parameters		
$CL_{\text{systemic}} = \theta_1 \times \theta_2 / \text{SCR}$		
θ_1 (L/hr): Slope of systemic clearance	2.55	2.57 (2.38, 2.86)
θ_2 (mg/dL): SCR coefficient in clearance	0.70	0.71 (0.65, 0.79)
$V_d = \theta_3 \times \theta_4 / \text{TP}$		
θ_3 (L): Slope of volume of distribution	17.1	17.0 (16.1, 17.8)
θ_4 (g/dL): TP coefficient in volume of distribution	6.30	6.27 (5.95, 6.56)
Inter individual variance		
ω_{CL} (%)	38.2	62.1 (49.0, 78.0)
ω_{V} (%)	19.0	45.6 (4.5, 56.2)
Intra individual variance		
σ_1 (%)	29.6	53.1 (41.7, 62.1)
σ_2 (mg/L)	0.22	0.44 (0.30, 0.82)

SCR: serum creatinine (mg/dL), TP: total protein (g/dL), CI: confidence interval

ン値が、分布容積には総蛋白濃度が有意な共変量であることが判明した (Table)。一方で bootstrap サンプルから推定された個体間および個体内変動の推定値は final model の推定値よりも 2 倍程度大きかった (Table)。

【考察】GM の PPK 解析は従来の標準法である 1 日複数回投与方法に関しては多数報告されているが、本研究は日本人重症感染症患者から得られた GM の 1 日 1 回投与時のデータを用いた初めての PPK 解析である。GM が典型的な腎消失型薬物であり、大部分が細胞外液中に分布することを考慮すると、全身クリアランスと分布容積の共変量に、それぞれ血清クレアチニン値と総蛋白濃度が検出されたのは妥当な結果であると考えた。一方、日常的な TDM データを用いた PPK 解析では、対象となる患者背景や血漿中濃度データのばらつきが大きい場合があり、そのことが原因で PK パラメータの予測性が低下する可能性が伺われた。そのため、精度の高い PPK 解析にはデータ取得時点から研究者が TDM 実施者と連携することが重要であると考えた。

IV. 総括

本研究を通じて、PK 解析の手法を利用した臨床薬学的研究は、臨床の場での薬物適正使用と TDM データの活用、更には医薬品開発時の相互作用試験にも有益な情報を提供し得ることが示された。

《参考文献》

- 1) Takahashi M., Onozawa S., Ogawa R., Uesawa Y., Echizen H., *J. Clin. Pharm. Ther.*, **40**, 91-97 (2015).
- 2) 調子裕美, 高橋雅弘, 佐々木祐樹, 小川竜一, 越前宏俊, *TDM 研究*, (2016), in press.