

論文の内容の要旨

氏名：鈴木 大輔

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名：定量的構造 - 薬物動態相関解析を用いた透析クリアランスモデルの構築と臨床応用に関する研究

序論

血液透析は主に拡散と限外濾過の原理を用い、腎機能の低下により老廃物を十分に濾過できない患者や急性疾患の重症患者に対して、体内に蓄積した老廃物や過剰な水分、疾患の原因となる物質を除去することにより、生命維持を行うために実施される治療法である。血液透析では老廃物や疾患の原因物質だけでなく、患者が治療のために服用した薬物も除去される可能性がある。しかし、血液透析による薬物除去の影響を定量的に評価した研究は少なく、透析患者における薬物の投与は経験的な知見に基づき実施されるケースが多く存在する。そのため、患者が治療のために服用している薬物が血液透析によってどの程度除去されるかを定量的に評価し、透析患者における血中薬物濃度推移を精度よく予測することができれば、適切な薬物の投与設計を行うことが可能となり、透析患者に対する薬物治療の有効性・安全性の向上につながる。本研究では、化合物の構造と薬物動態の関係を評価する定量的構造 - 薬物動態相関解析の手法を用い、血液が透析機器を通過したときに浄化される血液量である透析クリアランス (CL_{HD}) を予測する数理モデルを新たに構築した。さらに、構築した数理モデルによって予測された CL_{HD} を用い、血液透析施行患者におけるバンコマイシン (VCM) の血中濃度の予測を行い、構築した数理モデルの臨床応用について評価を行った。

重回帰分析による透析クリアランスに影響を及ぼす物理化学的・薬物動態学的因子の探索

CL_{HD} に関する文献は、PubMed および Google scholar を用い検索した。被験者個人の CL_{HD} 、透析機器への血流速度、透析液流量、透析膜、対象薬物が記載されていることを条件とし、9化合物（メトロニダゾール、ヒドロキシメトロニダゾール、セフメタゾール、ジダノシン、メロペネム、オルニダゾール、ナルメフェン、ナルメフェングルクロニド、バンコマイシン）54症例の CL_{HD} を収集した。 CL_{HD} に影響を及ぼす物理化学的・薬物動態学的因子を調べるために、化合物の分子記述子および薬物動態パラメータを ADMET 物性予測プログラム ADMET predictor (Ver. 9.0) を用いて分子構造から算出し、探索的解析を行った。ADMET predictor によって算出された分子記述子 148 種に対し、分子記述子間の相関係数を算出し、多重共線性を回避するために相関の強い 117 種の分子記述子を解析から除いた。31 種の分子記述子から CL_{HD} との相関が見られた分子記述子 5 種を抽出して重回帰分析を行い、ステップワイズ法にて変数選択を行い、3 種の分子記述子 (maximum sigma Fukui index on N and O, human jejunal effective permeability, logarithm of the brain/blood partition coefficient (logBB)) を説明変数とする重回帰モデルを最終モデルとした。本解析は R (Ver. 3.6.2) を用いて行った。重回帰モデルによる CL_{HD} の予測値と文献値の散布図を図 1 に示す。上記モデルの決定係数は 0.56 であった。これらの検討により、 CL_{HD} は、3 種の分子記述子により予測される可能性が示された。しかし、透析機器への血流速度および透析液流量による CL_{HD} の変動はモデルによって記述されなかった。また、同一薬物、同一透析条件における CL_{HD} の個人間変動の程度を定量的に記述することができなかつたため、さらなる検討を行った。

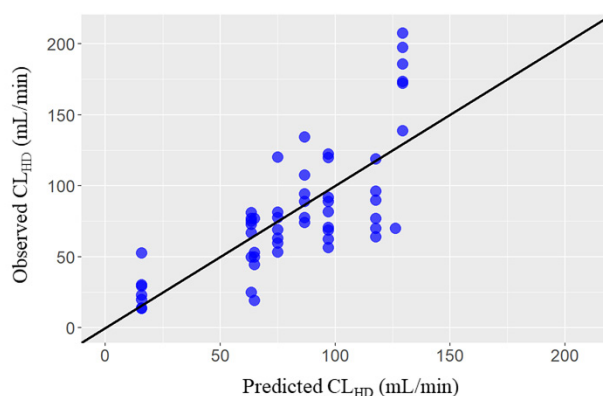


図 1 重回帰モデルによる CL_{HD} の予測値と文献値の散布図

混合効果モデルによる透析クリアランスモデルの構築

重回帰分析に用いた 9 化合物 54 症例の CL_{HD} および透析条件、および ADMET predictor により算出された分子記述子を用い、混合効果モデルを用いて CL_{HD} を予測する数理モデルの構築を行った。解析には非線形混合効果モデルプログラム NONMEM (Ver. 7.3) を用いた。はじめに、 CL_{HD} を予測する基本モデルとして、透析機器への血液流量 (Q_B)、透析液流量 (Q_D) を固定効果、総括物質移動面積係数 (KoA) を変量効果とする混合効果モデルを検討した。

$$CL_{HD} = Q_B \cdot \frac{1 - \exp \left[KoA \cdot \left(\frac{1}{Q_B} - \frac{1}{Q_D} \right) \right]}{\frac{Q_B}{Q_D} - \exp \left[KoA \cdot \left(\frac{1}{Q_B} - \frac{1}{Q_D} \right) \right]} + \varepsilon$$

$$KoA = \theta_1 \cdot (1 + \theta_2 \cdot M_2 + \theta_3 \cdot M_3 + \theta_4 \cdot M_4) \cdot \exp(\eta)$$

M_2 , M_3 , M_4 はそれぞれ透析膜の種類 (セルロースアセテート、ポリスルホン、再生セルロース) を表す指示変数、 θ_1 は透析膜をクプロファン膜とした場合の KoA の母集団平均値、 θ_2 , θ_3 , θ_4 はそれぞれ透析膜をセルロースアセテート、ポリスルホン、再生セルロースとした場合のクプロファン膜の KoA の母集団平均値に対する変化率とし、KoA の母集団平均値は透析膜の種類によって異なることを仮定するモデルとした。 ε および η は化合物内変動と化合物間変動を表し、それぞれ平均 0、分散 σ^2 の正規分布、平均 0、分散 ω^2 の正規分布を仮定した。次に CL_{HD} の化合物間変動を説明するために、分子記述子を KoA の共変量として共変量探索を行い、 CL_{HD} に影響を与える因子を探索した。その結果、logBB が有意な共変量として検出され、検討した 148 種の分子記述子のうち、logBB が CL_{HD} の化合物間変動を説明する因子として寄与していることが明らかとなった。 CL_{HD} を予測する新たな数理モデルとして、基本モデルに logBB に組み込んだ最終モデルを以下に示す。

$$KoA = \{49.08 \cdot (1 - 0.94 \cdot M_3 + 1.63 \cdot M_4) - 118.64 \cdot \text{Arctan}(\log BB)\} \cdot \exp(\eta)$$

混合効果モデルの決定係数は 0.87 となり、重回帰モデルよりも精度よく CL_{HD} を予測できることが確認された。 CL_{HD} の文献値と CL_{HD} モデルによって推定された個別予測値の散布図を図 2 に示す。混合効果モデルを用いることで、 CL_{HD} のばらつきを化合物間変動と化合物内変動に分けて推定することができ、化合物による違いをより適切に考慮したモデルとなった。本研究で構築した数理モデルでは、化合物の構造式から CL_{HD} を推定することが可能となるため、透析に関する情報がない薬物についても透析による薬物除去への影響を定量的に評価することが可能となったと考える。

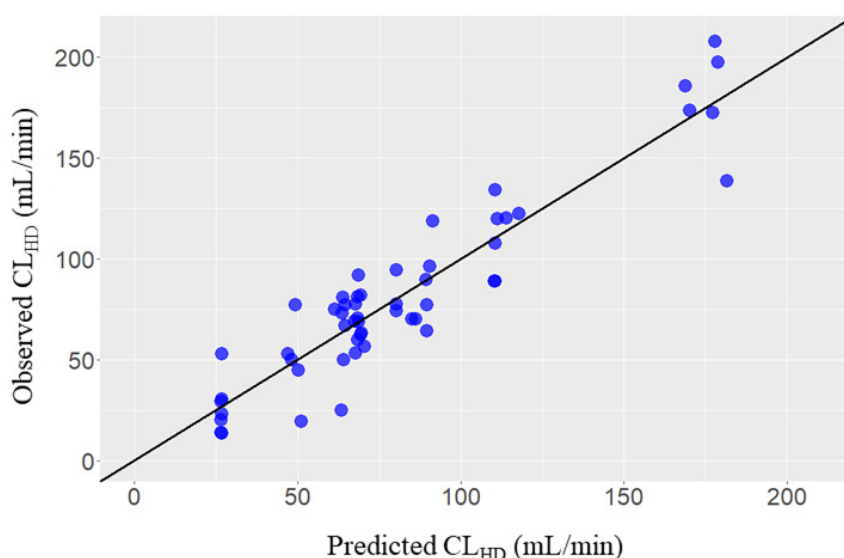


図 2 混合効果モデルによる CL_{HD} の個別予測値と文献値の散布図

透析クリアランスモデルの臨床応用

構築した CL_{HD} モデルの臨床適応を検証するためにモデル薬剤として VCM を用い、 CL_{HD} モデルによって推定された VCM の CL_{HD} を用いて透析患者における血中 VCM 濃度の予測を行った。広島市立広島市民病院で VCM が投与された血液透析患者のうち、 CL_{HD} モデルにより CL_{HD} の推定が可能なデータが収集された 2 名の患者を対象とし、血中 VCM 濃度の予測を行った。本研究は、広島市立広島市民病院 (28-147) および日本大学薬学部 (16-012-3) 倫理委員会の承認を得て実施した。症例 1 では、透析中と透析前に測定された血中 VCM 濃度データを対象に、構築した CL_{HD} モデルで推定した CL_{HD} を用いて予測した血中 VCM 濃度推移と、血中 VCM 濃度の測定値から最尤法で CL_{HD} を推定したモデルによる血中 VCM 濃度推移を比較した。症例 2 では、透析前に測定された血中 VCM 濃度データを用い、症例 1 と同様に血中 VCM 濃度推移および透析終了 2 時間後の VCM 濃度の予測を行った。症例 1、2 いずれにおいても CL_{HD} を考慮した 1-コンパートメントモデル (図 3) を用いて血中 VCM 濃度推移の予測を行った。症例 1 および症例 2 における血中 VCM 濃度の測定値と両モデルによって予測した血中 VCM 濃度推移と CL_{HD} の推定値を図 4 および表 1 に示す。

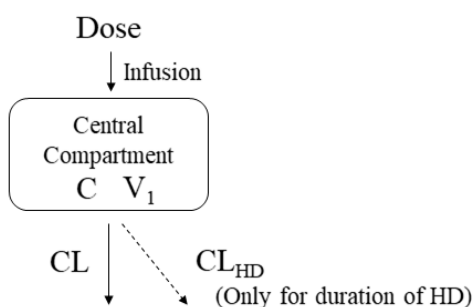


図 3 CL_{HD} を考慮した持続静注 1-コンパートメントモデル

C : VCM concentrations

CL : Clearance

CL_{HD} : Hemodialysis (HD) clearance

(if duration of non-HD, CL_{HD} is assumed 0 L/h)

V_1 : Volume of distribution in the central compartment

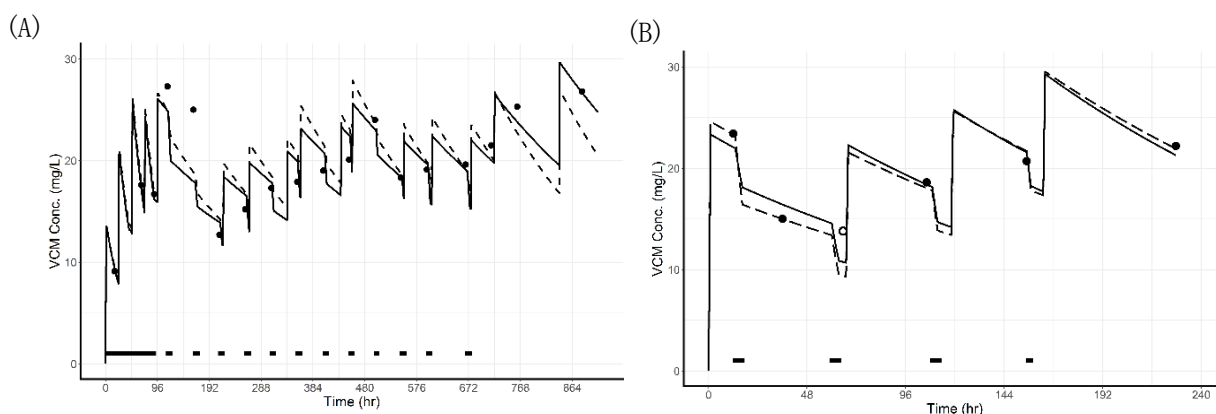


図 4 症例 1 (A) および症例 2 (B) における血中 VCM 濃度推移

実線 : CL_{HD} モデルで推定した CL_{HD} を用いて予測した VCM 濃度推移

点線 : 最尤法で推定した CL_{HD} を用いて予測した VCM 濃度推移

黒点 : パラメータ推定に用いた血中 VCM 濃度の実測値

白点 : パラメータ推定に用いていない血中 VCM 濃度の実測値

下部の太線 : 透析を実施している期間

表 1 症例 1 および症例 2 における各モデルによる CL_{HD} の推定値

	症例 1	症例 2
CL_{HD} モデルによって推定した CL_{HD} (L/hr)	1.64-3.35	2.13-3.35
最尤法によって推定した CL_{HD} (L/hr)	1.47	3.82

両モデルによる VCM 濃度推移と CL_{HD} の予測精度は同程度であり、薬剤の構造式と透析条件から CL_{HD} を推定する CL_{HD} モデルは、血中薬物濃度の測定値から CL_{HD} を推定するモデルと同等の予測が可能であることが明らかとなった。両モデルによる血中 VCM 濃度の予測精度は同程度であったが、臨床現場において薬物治療の初期段階では採血数が少なく、血中薬物濃度の測定値から CL_{HD} を推定することは困難である。このような場面において本研究で新たに構築した CL_{HD} モデルを用いることで、血中薬物濃度の測定を行うことなく CL_{HD} を予測することができ、透析患者に対する薬物治療の有効性・安全性の向上につながると考えられる。

総括

透析患者が治療のために服用している薬物が血液透析によって除去される程度を定量的に評価し、透析患者における血中薬物濃度推移を精度よく予測することで、適切な薬物の投与設計を行うことが可能となる。本研究では、透析機器への血液流量、透析液流量、透析膜及び化合物の $\log BB$ により CL_{HD} を推定できることを明らかにした。また、新たに構築した CL_{HD} モデルによって予測された CL_{HD} を用いることで、血液透析施行患者における VCM の血中濃度推移を予測することが可能であった。本研究により構築および評価した CL_{HD} モデルは、透析患者に対する薬物治療の有効性・安全性の向上に貢献することが期待される。