肝障害時における薬物投与設計法の開発

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 真野, 泰成 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/14640

氏　　名	真野　泰成
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	博甲第812号
学位授与の日付	平成18年3月22日
学位授与の要件	課程博士（学位規則第4条第1項）
学位授与の題目	肝障害時における薬物投与設計法の開発
論文審査委員(主査)	宮本　謙一（医学部附属病院・教授）
論文審査委員(副査)	辻　　彰（自然科学研究科・教授），横井　　毅（医学系研究科・教授），横川　弘一（医学部附属病院・助教授），加藤　将夫（自然科学研究科・助教授）

SUMMARY

In order to achieve optimum drug therapy, it is important to take into account changes of disposition kinetics under diseased physiological conditions. For patients with renal failure, the serum creatinine level and the creatinine clearance are useful indicators for optimum dosage design, but there is no useful indicator and procedure of dosage design for patients with hepatic failure. Therefore, in this study, it was tried to construct dosage design of hepatic metabolizing drugs using biochemical indicators among laboratory data that correlated with the decrease of clearance of drugs in rats with acute or chronic hepatic failure treated with CCl_4. There were good correlations among serum aminotransferase activity (AST), metabolic enzyme activity of CYPs and total clearance (CL_{tot}) of probe drugs in rats with acute hepatic failure induced by CCl_4. The decrease of CL_{tot} could be predicted by using the values of AST activity. On the other hand, the values of serum albumin concentration was decreased with advancing chronic liver injury and correlated well with the activity of CYPs or 3 major biologic determinants of drug clearance, hepatic blood flow, intrinsic clearance, and the unbound fraction of drugs in plasma. By using calculated these parameters based on each prediction equations by the level of albumin, the CL_{tot} was obtained. It was shown that this quantitative administration design by the serum albumin level can predict appropriate dosage of hepatic metabolizing drugs in chronic hepatic failure.

【目的】
腎機能低下患者に対しては、creatinine clearance を指標とした投与量設定が日常的に行われている。一方、肝障害時にも薬物の体内動態は大きく変動することが予測されることにも関わらず、肝機能低下時の薬物投与量を算出する指標や方法はない。これまでに薬物代謝能を評価するための様々な検討が行われてきている。例えば、肝障害患者に CYP プローブ薬物を投与し、その代謝物生成量を薬物動態的に解析することで薬物代謝能を評価する報告がある。また、最近では CYP プローブ薬物中の炭素原子を安定同位体の ^{13}C でラベル化したものを肝障害患者に投与し、最終的に肝臓で代謝されるのと同時に生成する ^{13}C ラベル化炭酸ガスの呼気中排泄量の健常人に対する違いを評価する呼気テストも行われている。しかしながら、これらの評価法はいずれも投与する薬物の患者への薬理作用を回避できない。薬物投与の目的が本来の治療のためではないため、医薬品の適正使用の観点から不適切と考えられる。その他、肝穿刺法は時間的な浪費はもちろんのこと、患者への侵襲負担が多く倫理的に問題が残る。このようなことから、臨床では肝障害時の適切な薬物投与設計を可能にするような安全性が高く、簡便性および再現性のよい指標が追求される必要がある。

そこで本研究では、四塩化炭素(CCl_4)誘発急性および慢性肝障害モデルラットを作製し、生化学的バイオマーカーに着目し、多種類の肝代謝型薬物に適応しうる肝障害時の全身クリアランス(CL_{tot})予測式の構築を試みた。

【方法】
Wistar 系雄性ラットに種々の投与量の CCl_4 (0.01～0.5 mL/kg) を単回経口投与し、程度の異なる急性肝障害モデルを作製した。また、同ラットに CCl_4 (1 mL/kg、週 3 回) を皮下投与し、投与期間により重症度の異なる慢性肝障害モデルを作製した。次に、両モデルラットの肝臓を摘出し、肝組織診断および CYP 各分子種 (1A2, 2B, 2C11, 2E1, 3A2) mRNA 発現量、酵素活性の測定、さらに血液生化学検査により生化学的バイオマーカーの測定を行った。また、急性肝障害モデルでは、8 種の肝代謝薬物を、慢性肝障害モデルでは、6 種の肝代謝薬物を静脈内投与し、薬物血中濃度推移から CL_{tot} を算出した。さらに、薬物クリアランスの影響因子である肝血流量(Q)、血漿中非蛋白結合率(fp)および肝固有クリアランス(CL_{int})について、生化学的バイオマーカーとの相関関係を検討した。

【結果】
1. <u>肝障害モデルラットにおける *in vitro* CYP mRNA 発現量および酵素活性</u>
CCl_4 投与量依存的に重症度の異なる急性肝障害モデルラットと、CCl_4 投与期間依存的に重症度の異なる慢性肝障害モデルラットが作製できた。慢性肝障害モデルラットの肝組織診断の結果、CCl_4 の 1 ヶ月および 2 ヶ月投与群を肝線維症、3 ヶ月投与群を肝硬変と確定するこができた。一方、両モデルにおいて、各 CYP 分子種 mRNA 発現量および酵素活性は CYP 分子種間で低下率に相違がみられたが、CCl_4 投与量依存的あるいは投与期間依存的に低下した。急性肝障害モデルでは、CYP 各分子種間で mRNA 発現量の低下率と酵素活性低下率との間に高い相関性を認めたが、慢性肝障害モデルでは必ずしも一致するものではなく、一定の関係を見出すことはできなかった。しかし、同時に測定したバイオマーカーとの関係において、急性肝障害モデルでは、CYP 各分子種の酵素活性低下率と血清トランスアミアーゼ活性 (AST 値) の間に、また、慢性肝障害モデルでは、血清 albumin 値の間に高い相関性を認めた。
2. <u>急性肝障害モデルラットにおける *in vivo* 動態学的検討</u>
8 種類の肝代謝薬物を静脈内投与し、血中濃度推移より算出された CL_{tot} と AST 値に高い相関性を認めた。CCl_4 処置群と無処置対照群との間で変化がみられなかった Q、fp および血液-血漿間分配係数(RBP)を用いて、(式 1) により CL_{tot} を CL_{int} に換算できた。また、全ての

薬物において、CL_{int} と AST 値の間に高い相関性が認められ、(式 2) が得られた。このとき、各薬物間で成す CL_{int} と AST 値の関係式の傾き(*slope*)は、それぞれ異なっていた。*Slope* 値について、無処置対照群における CL_{int} ($CL_{int,N}$) との関係を検討した結果、非線形の薬物動態を示すカフェインを除く、7 種の薬物において、良好な正の相関関係を認められ、(式 3) が得られた。以上の式を用い、(式 4) および (式 5) により、急性肝障害時の投与量設定不明なロピバカインに関して、AST 上昇時の CL_{tot} の予測を行った結果、AST 値に対する実測 CL_{tot} と予測 CL_{tot} は有意に相関し、AST 値を指標とした CL_{tot} の予測式は有用であることが証明された。

3. <u>慢性肝障害モデルラットにおける *in vivo* 動態学的検討</u>

4 種の肝代謝律速型薬物と 2 種の肝血流律速型薬物を静脈内投与し、血中濃度推移より算出された CL_{tot} と albumin 値との間に相関性を認めたが、蛋白結合依存型の薬物は相関性が低かった。①慢性肝障害モデルでは、albumin 値の低下とともに Q は有意に低下した。その結果、albumin 値をマーカーとして、Q 値を予測する (式 7) を構築した。②障害の進行度に伴い肝臓の albumin 合成能が低下し、蛋白結合依存型薬物の fp は上昇したが、蛋白結合非依存型薬物の fp は変動しなかった。両者の薬物において、albumin 値をマーカーとして、fp の変動を予測する (式 8, 9) を構築した。③6 種の肝代謝薬物において、変動を示した Q および fp を考慮した CL_{int} と albumin 値との間に高い相関性が認められた。Albumin 値をマーカーとして、CL_{int} を予測する (式 10) を構築した。以上のことから、albumin 値より算出された Q、fp および CL_{int} を用いて (式 11) により、CL_{tot} が算出できる。すなわち、正常時の CL_{tot} から算出される CL_{int} と fp が既知である場合、albumin をマーカーとして CL_{tot} を予測することができる。慢性肝障害時の投与量設定不明なジアゼパムに対して、albumin 低下時の CL_{tot} の予測を行った結果、albumin 値に対する実測 CL_{tot} と予測 CL_{tot} は有意に相関し、albumin 値を指標とした CL_{tot} の予測式は有用であることが証明された。

【考察】

両モデルにおいて、CYP 活性低下率(*in vitro*)と CL_{int} 低下率(*in vivo*)との相関性を認めることはできなかったが、通常の血液生化学検査で得られる生化学的バイオマーカーと動態学的パラメーターとの間に高い相関性が認められた。急性肝障害時における AST 値および慢性肝障害時における albumin 値は、肝機能を反映するだけでなく、肝薬物代謝能を反映するマーカーとなりうることが示唆された。バイオマーカーを用いて、急性および慢性肝障害時における肝代謝薬物の CL_{tot} 予測法を確立できた。これらのバイオマーカーは、臨床において肝疾患患者への有効かつ安全な薬物治療のための薬物投与量設計の指標となる可能性があると考える。

【急性肝障害時のおける CL_{tot} 予測式】

1. 正常時の肝固有クリアランス($CL_{int,N}$)を算出する。

$$CL_{int} = \frac{Q \cdot CL_{tot,P} \cdot RBP}{(Q \cdot RBP - CL_{tot,P}) \cdot fp} \quad (式1)$$

（式1）に無処置ラットの Q_N、$fp_{,N}$ および RBP 値を代入し、$CL_{int,N}$ を求める。

2. *Slope* 値を算出する。

$$Slope = 0.0000226 \cdot CL_{int,N}^{\ 0.381} \quad (式3)$$

（式3）に 1.で算出した $CL_{int,N}$ を代入し、*slope* 値を求める。

3. *b* 値を算出する。

$$CL_{int} = b \cdot 10^{(-slope \cdot AST)} \quad (式2)$$

1.で算出した $CL_{int,N}$ および 2.で算出された *slope* 値と正常時の AST 値 85(IU/L)を（式2）に代入し、*b* 値を求める。

4. ロピバカインの予測式の構築

$$CL_{int} = 537 \cdot 10^{(-0.000244 \cdot AST)} \quad (式4)$$

5. CL_{int} から予測 CL_{tot} を算出する。

$$CL_{tot,P} = \frac{Q \cdot fp \cdot CL_{int}}{Q + fp \cdot CL_{int}/RBP} \quad (式5)$$

【慢性肝障害時のおける CL_{tot} 予測式】

1. 正常時の肝固有クリアランス($CL_{int,N}$)を算出する。

$$CL_{int} = \frac{Q \cdot CL_{tot}}{(Q - CL_{tot}) \cdot fp} \quad (式6)$$

（式6）に無処置ラットの Q_N、$fp_{,N}$ を代入し、$CL_{int,N}$ を求める。

2. 予測 $Q(Q_{pre})$を算出する。

$$Q_{pre} = Q_N \cdot 9.34 \exp(0.655 \cdot alb)/100 \quad (式7)$$

慢性肝障害時の albumin 値(alb)と正常時の $Q(Q_N)$を（式7）に代入して求める。

3. 予測 $fp(fp_{,pre})$を算出する。

i) ($f_{p,N} \leq 0.2$)

$$fp_{,pre} = fp_{,N} \cdot 12.1 \exp(-0.689 \cdot alb) \quad (式8)$$

ii) ($f_{p,N} > 0.2$)

$$fp_{,pre} = fp_{,N} \quad (式9)$$

正常時の fp 値（$fp_{,N}$）が 0.2 以下の蛋白結合依存型薬物の場合は（式8）を、0.2 以上の非蛋白結合型薬物の場合は（式9）を用いて、alb 値と $fp_{,N}$ より $fp_{,pre}$ を求める。

4. 予測 CL_{int}（$CL_{int,pre}$）を算出する。

$$CL_{int,pre} = CL_{int,N} \cdot 1.08 \exp(1.18 \cdot alb)/100 \quad (式10)$$

（式10）に 1.で算出した $CL_{int,N}$ および alb 値を代入し、$CL_{int,pre}$ を求める。

5. Q_{pre}、$fp_{,pre}$ および CL_{int} から予測 CL_{tot} を算出する。

$$CL_{tot,Pre} = \frac{Q_{pre} \cdot CL_{int,Pre} \cdot fp_{,Pre}}{Q_{pre} + CL_{int,Pre} \cdot fp_{,Pre}} \quad (式11)$$

学位論文審査結果の要旨

腎排泄型の薬物を腎機能低下患者に投与する際、creatinine clearance を指標とした投与量設定が日常的に行われているが、肝障害時にも薬物の体内動態は大きく変動することが予測されるにも関わらず、肝機能低下時の薬物投与量の有効な算出法やそのための指標はない。本研究では、四塩化炭素（CCl_4）により誘発した急性および慢性肝障害モデルラットを用いて、血液生化学検査値より肝代謝型薬物に適応しうる肝障害時の全身クリアランス（CL_{tot}）予測式の構築を試み、以下の成績を得た。

1）急性肝障害モデルの肝臓では、CYP 各分子種間で mRNA 発現量の低下率と酵素活性低下率との間に高い相関性を認めたが、慢性肝障害モデルでは必ずしも一致するものではなく、一定の相関関係を見出すことはできなかった。しかし、CYP 各分子種の酵素活性低下率と同時に測定した血液生化学検査値との相関関係を見たところ、急性肝障害モデルでは、血清トランスアミアーゼ活性（AST 値）の間に、また、慢性肝障害モデルでは、血清 albumin 値の間に高い相関関係を認めた。

2）急性肝障害モデルラットに肝代謝型薬物を静脈内投与し、血中濃度推移より算出された CL_{tot} と AST 値に高い相関性を認めた。さらに、AST 値の上昇に対する肝固有クリアランス（CL_{int}）の低下率（傾き；*slope*）は各薬物間で異なっていた。この *Slope* 値は、無処置ラットにおける CL_{int}（$CL_{int,N}$）と良好な正の相関関係示したため、薬物の CL_{tot} が既知の場合、AST 値を指標とすることで、肝障害時の CL_{tot} が予測できることを示した。

3）慢性肝障害モデルでは、４種の肝代謝律速型薬物と２種の肝血流律速型薬物の静脈内投与後の血中濃度推移より算出された CL_{tot} と albumin 値との間に高い相関関係を認めた。さらに、albumin 値は肝血流量 Q や非蛋白結合率 fp とも一定の関係を示したため、CL_{int} と fp が既知である場合、albumin 値を指標として CL_{tot} を予測することができることを示した。

このように通常の血液生化学検査で得られるバイオマーカーを用いて、急性および慢性肝障害時の肝代謝型薬物の CL_{tot} が予測できる事を示した。このような方法は、臨床においても肝疾患患者への有効かつ安全な薬物治療のための簡便な薬物投与量設計の可能性を示唆した労作であり、博士（薬学）論文に値すると評価された。