

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	小児及び成人の混合モデルを用いた母集団薬物動態解析による肺動脈性肺高血圧症治療薬の適正治療に関する研究				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	内田 信也
	研究分担者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	柏倉 康治
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	三浦 基靖
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	河本 小百合
		所属・職名	浜松医科大学・副学長	氏名	渡邊 裕司
		所属・職名	浜松医科大学・教授	氏名	乾 直輝
		所属・職名	浜松医科大学・教授	氏名	前川 裕一郎
		所属・職名	聖隷浜松病院・小児循環器科	氏名	中嶋 八隅
	発表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	内田 信也

講演題目	小児及び成人の混合モデルを用いた母集団薬物動態解析による肺動脈性肺高血圧症治療薬の適正治療に関する研究
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension, PAH)は、肺血管の内腔狭窄により肺動脈圧が亢進する疾患である。PAHは希少疾患である上に、患者年齢層が小児から高齢者まで幅広く、その病態は様々であり、臨床的に治療中の患者背景は多様である。PAH治療薬の薬物動態特性については、主に臨床開発段階で検討されている。しかしながらこれらのデータは主に欧米人を対象としたもので我が国の現在の臨床現場の状況とは大きく異なる可能性があるが、実臨床における日本人小児及び成人PAH患者における薬物動態に関する報告はほとんどない。本研究では、小児及び成人PAH患者のデータを混合した混合モデルを用いて母集団薬物動態解析 (PPK)を行い、各患者集団へのPAH治療薬の適正治療を目標とした、PPKパラメータの算出と投与設計について検討することを目的とした。</p> <p>PH治療薬である tadalafil (TAD) 投与患者 31名 (小児/成人: 20/11名) 及び ambrisentan (AMB) 投与患者 29名 (小児/成人: 18/11名) を対象とした。小児と成人を合わせた血漿中薬物濃度データ (各 157 及び 177 ポイント) に基づき非線形混合効果モデルを用いて PPK モデルを構築後、PPK パラメータ (V/F、CL/F) と影響因子の推定を行った。得られた PPK モデルからベイズ推定を行い、患者個人の CL/F を算出し、定常状態の血漿中薬物濃度 (CSS) を推定した。本研究は各施設の倫理審査委員会の承認を得た。TAD 及び AMB とともに一次吸収を伴う 1-コンパートメントモデルで記述された。最終モデルから推定された PPK パラメータは TAD 及び AMB で、それぞれ 80.6 及び 12.4 L、1.76 及び 0.594 L/h であった。TAD では CL/F に体重及び spironolactone 併用が、AMB では CL/F に体重が共変量として組込まれた。さらに臨床用量を投与した場合の TAD 及び AMB の CSS は小児において成人に比べ、それぞれ 40.0%及び 45.0%有意に低値を示した。本研究により、実臨床の血漿中薬物濃度を用いて TAD 及び AMB の日本人小児及び成人混合 PPK モデルを構築することができた。</p>