

審査の結果の要旨

氏名 安藤 裕崇

医薬品候補化合物のバイオアベイラビリティが低く、薬物代謝酵素である CY P3A4 や薬物排出輸送担体 P-糖タンパク質 (P-gp) の基質となる場合、これらの阻害剤と併用することで血中曝露の増加を伴う薬物間相互作用を生じる可能性が懸念される。そのため、医薬品開発の段階で候補化合物の消化管吸収性と薬物間相互作用のリスクを精度良く予測し、必要性に応じて臨床試験による薬物間相互作用の評価を適切に実施する必要がある。しかしながら、消化管吸収は管腔内の薬物の移動と、上皮細胞を通過した門脈への移行が同時に生じる複雑なプロセスであり、現在最も汎用されている数理モデルである多分割型モデルでは、小腸において代謝を受ける一部の薬物の経口吸収性を過小評価する傾向にあるなどの問題点が知られている。また、現行の「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」では、臨床薬物間相互作用試験の必要性を判断するために、P-gp 発現細胞を用いた経細胞輸送試験の透過性比率を利用することとなっているが、この値は試験条件によって大きく変動することが知られている。申請者はこれらの問題を解決するため、第一章では、多分割型モデルの構造的な問題点を解決した新規の生理学的消化管吸収モデルの構築を行なっている。さらに第二章では、新規モデルを用いた解析を通じて、P-gp 基質の薬物間相互作用のリスクを、より精度良く判定できる基準の構築を行なっている。

第一章で申請者は、新規の消化管吸収モデルである「トランスロケーションモデル」を構築・提案している。トランスロケーションモデルは、消化管管腔および小腸上皮細胞に、既存モデルでは考慮されていなかった粘膜固有層を加えた各部位に対応するコンパートメントを、それぞれ一つずつ設定し、薬物の吸収が生じる位置が消化管上部から下部へと移動するにつれて、コンパートメントの大きさが変化する、という設計になっており、多分割型モデルと比較して大幅に簡略化されているにも関わらず、吸収部位における消化管上皮細胞内の薬物濃度を適切に表現できる構造となっている。投与後の時間経過に伴う吸収部位の移動と、コンパートメントの大きさの変化に関しては、ヒトに ^{99m}Tc -DT PA を経口投与した際の、消化管各部位における放射活性の経時変化に関する実測報告値に基づいて、2種類の関数を用いて表現されている。また、代謝酵素や輸送担体の発現量、その他の生理学的パラメーターに関しても、吸収部位の位置に依存する関数として表現されている。構築したモデルに対し、*in vitro* 試験での実測あるいは計算値として得られる化合物ごとのパラメータ値を入力してシミュレーションを行い、予測精度の検証を行っている。その結果、CY P3A4 基質薬の小腸代謝アベイラビリティ、およびバイオアベイラビリティの予測精度はいずれも良好であった。特にバイオアベイラビリティの予測結果は、市販ソフトウェアによる予測精度の報告値と比較しても同等以上であった。また、CY P3A4 あるいは P-gp を介した非線形動態に関しても、良好に予測できることが確認され、上皮細胞中の薬物濃度の推定も適切に行われていることが示唆された。最終的に、CY P3A4、P-gp、およびそれら両方の基質になる薬物に加え、難溶解性薬物の血漿中濃度推移の予測結果の評価も実施しており、吸収過程の時間推移に関しても良好な予測性であることが確認されている。

第二章で申請者は、P-gp を介した薬物相互作用の予測フレームワークの提案をしている。現行の薬物間相互作用ガイドラインにおいては、P-gp 基質に関して臨床薬物間相互作用試験の実施が必要かを判断するカットオフ基準として、P-gp 発現細胞を用いた経細胞輸送試験の透過性比率が 2.0 以上であることを用いているが、この透過性比率の値は試験条件によって値が大きく変動する。これは、透過性比率が薬物の膜透過性、P-gp の活性、その他の試験条件を含むハイブリッドなパラメーターであるためと考えられる。そのため、新しい基準には消化管吸収の素過程を表すパラメーターを用いることが望ましいと考えられた。薬物固有のパラメーター全てを対象にして、 F_a 増加率と各パラメーターとの関係性を評価した結果、P-gp による排出クリアランス (CL_{eff}) と、pH 補正を考慮した膜透過性 (P_u) の比である CL_{eff}/P_u に関して、 F_a 増加率と良好な相関が見出された。多数の仮想薬物を発生させたシミュレーションの結果、 CL_{eff}/P_u は偽陽性の少ない評価手法として使用可能であることが示唆された。すなわち、被験薬物および比較対照のジゴキシンに関して経細胞輸送試験を実施し、両化合物に関する CL_{eff}/P_u を算出し、被験薬物とジゴキシンの CL_{eff}/P_u に関して比を算出する。この値が 0.125 を上回った場合には、P-gp 阻害による薬物間相互作用のリスクが有りであると判定が可能である。

一連の研究結果は、小腸における複雑な薬物動態の定量的な予測を可能とし、また P-gp 基質薬の薬物間相互作用リスクの簡易的な評価手法を提供し、安全な医薬品開発に貢献すると考えられる。

以上の点を鑑み、本論文は博士（薬科学）の学位請求論文として合格と認められる。