

## 審査の結果の要旨

氏名 高野 順市

経口投与された薬物は、主に小腸上皮細胞を介して吸収され、肝臓での初回通過代謝を免れて全身循環血に到達する。ヒト消化管では、代表的な異物排除機構として代謝酵素 cytochrome P450 (CYP)3A や排出トランスポーターP-glycoprotein (P-gp)等が、様々な薬物の消化管吸収の抑制に寄与している。CYP3A および P-gp は非常に広範な薬物を基質として認識し、さらに、その基質認識性が重複することが知られている。CYP3A および P-gp 基質薬物に関する創薬研究上の懸念点は、消化管吸収性が低い傾向を示すことに加え、それに伴い薬物動態に大きな個人差がみられる点や、薬物動態の非線形性を生み出す要因となりうる点が挙げられる。特に、薬物動態の非線形性は、ヒト血中薬物濃度の予測を困難にし、創薬段階で本来は吸収性が高いにも関わらず「吸収性が低い薬物」とする誤った判断に陥ることや、投与量を漸増した際に予期せぬ急激な濃度上昇が引き起こされ、重篤な副作用を招く一因となりうる。従って、CYP3A および P-gp 活性の消化管吸収への影響を定量的に予測することは、医薬品開発において重要な課題である。

高野は、本研究において、種々の *in vitro* 実験の結果に基づき、CYP3A を介した代謝、P-gp を介した排出輸送を数理モデルに適切に組み込むことで、消化管吸収率×消化管アベイラビリティ( $F_aF_g$ )を定量的に予測可能な方法論の構築に取り組んだ。本論文では、臨床使用されている薬物の中からモデル薬物を選定し、消化管 CYP3A および P-gp の飽和に起因した非線形薬物動態を示すことを臨床試験により検討した。また、種々の *in vitro* 実験の結果から薬物の  $F_aF_g$  を予測するために、数理モデルを適用し、予測精度向上のためのキーパラメータを特定し、最適化するための方法論を検討した。これらの検討を通じ、複数の CYP3A および P-gp 基質薬物について、*in vivo* の  $F_aF_g$  を精度良く予測可能な方法論を構築した。さらに、薬物動態が非線形性を示す薬物の  $F_aF_g$  についても良好に予測できることを示した。第1章では、臨床試験の結果を、第2章では数理モデルを用いた予測方法の検討の結果に基づいた考察を展開している。

### 第1章 消化管吸収における代謝/輸送過程の飽和に起因した非線形薬物動態を実証するための臨床研究

#### 1-1. 消化管 CYP3A および P-gp の飽和に起因した非線形薬物動態を示すモデル薬物の選定

申請者は、臨床使用されている薬物の中から、消化管 CYP3A および P-gp の飽和に起因した非線形薬物動態を示すモデル薬物を選定するために、消化管での CYP3A および P-gp を介した薬物相互作用リスクの指標として過去に提案された drug interaction number (DIN) を活用し、quinidine および verapamil をテスト薬物として選択した。両薬物は消化管 CYP3A および P-gp の飽和に起因する非線形消化管吸収動態を示すと推定されたが、本研究の計画時点で臨床試験での実証例はなかった。

## 1-2. Quinidine および verapamil の用量漸増臨床試験

統一した試験系で投与量依存的な薬物動態を評価し、消化管 CYP3A および P-gp の飽和に起因した両薬物の体内動態の非線形性を実証すべく、健常成人男性を対象に quinidine および verapamil の経口投与量 (quinidine : 0.1-100mg、verapamil : 0.1-80mg) を漸増する薬物動態試験を実施した。臨床試験の結果、両薬物の投与量で規格化した血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC<sub>0-12</sub>/dose)は投与量依存的に増加し、薬物動態の非線形性が観察された。次に、肝臓における CYP3A 代謝飽和の影響を検討すべく、両薬物の最大の投与量において理論的に考える肝臓入口の最大蛋白非結合形薬物濃度(C<sub>u,in,max</sub>)と in vitro 実験から評価した CYP3A の K<sub>m</sub> 値を比較したところ、共に前者の方が小さかったことから、本臨床試験で観察された薬物動態の非線形性は、主に消化管吸収過程での CYP3A 代謝および P-gp 輸送の飽和に起因することが示唆された。

## 第2章 Advanced compartmental absorption and transit (ACAT)モデルを用いた CYP3A および P-gp 基質薬物の消化管吸収率の非線形性に関する定量的予測法の構築

### 2-1. 生理学的消化管モデルを用いた際の bottom-up approach によるパラメータ設定の課題と解決法

ACAT model を利用して消化管吸収の定量的予測法を構築する際、in vitro 実験データを順次積み上げて数理モデル上にパラメータ設定することで、in vivo 消化管吸収を再現する bottom-up approach の適用には様々な課題があった。例えば、in vitro 実験データから求められる代謝・輸送の速度論パラメータは、実験材料や実験条件の違いにより報告間で大きな差が認められること、また、P-gp のように消化管部位ごとの蛋白発現量に関する情報が不足していることが挙げられた。そのため、統一した条件下で複数薬物のパラメータを取得することが、予測精度を高める上で重要であると考えた。そこで、CYP3A を介した代謝および P-gp を介した排出輸送について in vitro 実験の速度論パラメータを取得し、複数の薬物における in vitro 実験と in vivo 試験結果の乖離を包括的に説明しうるパラメータとして scaling factor (SF)を設定した。薬物の物性および CYP3A および P-gp 活性に関する in vitro 実験データおよび臨床試験の薬物動態データに基づき同時フィッティングすることで、複数の CYP3A および P-gp 基質薬物の消化管吸収を最も精度よく予測可能な SF を見積もり、高精度で安定した予測結果を期待できる数理モデル構築を試みた。

### 2-2. 消化管吸収予測モデルの構築

モデル構築には、CYP3A および P-gp それぞれの選択的基質ならびに両方の基質となる計 12 薬物を用いた。基質薬物は、臨床における薬物動態の線形性、代謝および排出固有クリアランスの大小の観点から、特性の多様性を考慮して選択した。各薬物について in vitro 代謝・輸送実験データを統一された条件のもと取得し、ACAT model に組み込むことで各基質薬物の F<sub>a</sub>F<sub>g</sub> をシミュレーションにより求めた。まず、CYP3A および P-gp 両方の機能を考慮せず、受動拡散による膜透過のみを用いて F<sub>a</sub>F<sub>g</sub> を見積もった際には、ほとんどの基質薬物

の予測値は実測値とは一致せず過大評価となったことから、消化管 CYP3A および P-gp がこれら薬物の消化管吸収の抑制に働いていることが示唆された。次に、*in vitro* 実験より評価した CYP3A を介した代謝および P-gp を介した輸送の速度論パラメータを組み込み、CYP3A の  $V_{max}$  に対する SF ( $SF_{CYP3A}$ ) および P-gp の  $V_{max}$  に対する SF ( $SF_{P-gp}$ ) を同時フィッティングにより最適化したところ、ほとんどの基質薬物の predicted  $F_aF_g$  は、observed  $F_aF_g$  に近い値となり、12 基質のうち 8 基質については、両者の乖離は 1.5 倍以内であった。

### 2-3. CYP3A および P-gp 基質薬物の消化管吸収過程での非線形性の予測

第 1 章の quinidine および verapamil の用量漸増臨床試験で認められた消化管吸収の非線形性について、構築したモデルの予測性を検討したところ、両薬物の消化管吸収の非線形性は概ね予測可能であった。また、CYP3A および P-gp それぞれの寄与を消失させたシミュレーションの結果より、verapamil の消化管吸収抑制には CYP3A が大きく寄与する一方、quinidine の場合は、CYP3A および P-gp 両方が寄与することが示唆された。さらに、モデル構築に用いた 12 種の薬物について、投与量依存的な非線形な消化管吸収特性の予測性を検証した。その結果、一部の薬物を除き、薬物動態の線形/非線形性を良好に説明できた。

### 2-4. CYP3A および P-gp の機能が $F_aF_g$ に与える影響を明らかにするためのシミュレーション

構築した上記のモデルを用いて、CYP3A および P-gp の機能が薬物の消化管吸収に与える影響を特徴づけるために、quinidine の速度論パラメータを起点として、CYP3A および P-gp 活性および受動拡散による膜透過性に関するパラメータを変動させた時の  $F_aF_g$  の変化をシミュレーションした。その結果、CYP3A を介した代謝固有クリアランスの大小は  $F_aF_g$  に与える影響が大きい一方で、膜透過性の影響は限定的であることが分かった。一方で、P-gp による輸送固有クリアランスと膜透過性については、その両者のバランスが  $F_aF_g$  を決定づけることが分かった。

以上の通り、申請者は CYP3A および P-gp 基質薬物について、ヒト臨床試験で消化管 CYP3A および P-gp の飽和に起因する薬物動態の非線形性を実証すると共に、非線形薬物動態を示す複数の薬物について、*in vitro-in vivo* 間の CYP3A および P-gp の速度論パラメータを繋ぐ SF を最適化した消化管吸収モデルを構築することにより、 $F_aF_g$  を良好に予測できることを示した。これまで CYP3A および P-gp が薬物の消化管吸収を妨げる働きをすることは知られていたが、実質的な寄与に対する疑念もあり、明らかとされている事例は極めて少ない。本研究により、CYP3A および P-gp が薬物の消化管吸収の抑制に寄与し、薬物動態の非線形性を招く原因となることが実証された。さらに、創薬研究における課題である薬物動態の非線形性予測について、数理モデルを用いたアプローチにより消化管吸収を高精度に予測する方法論を提唱した。本方法論は CYP3A および P-gp に限らず他の代謝酵素およびトランスポーターへも応用可能であり、創薬研究の効率化に寄与すると期待される。

よって本論文は博士（薬科学）の学位請求論文として合格と認められる。