

論文の内容の要旨

論文題目 消化管のシトクロム P450 3A を介した薬物間相互作用の生理学的薬物動態モデル
による予測性評価及び新規降圧薬エサキセレンの薬物相互作用評価

氏 名 山田 真起子

序論

薬物間相互作用 (DDI) は、複数の薬物の併用により、薬効の減弱や増強、副作用の増強などが起きることであり、臨床で重篤な副作用を引き起こす可能性があることから、医薬品開発時の適切な評価が必要である。シトクロム P450 (CYP) 3A は基質とする薬物の種類が多く、肝臓や消化管での発現が高く、多くの薬物の体内動態に関わることから、医薬品開発において CYP3A 介在性の DDI リスクを予測することは重要である。

医薬品開発時、*in vitro* 試験により代謝酵素の阻害や誘導が認められると、想定される薬効用量において生じ得る DDI を定量的に予測し、リスクが認められた場合には臨床 DDI 試験を実施する。DDI 予測時、併用薬 (基質) の血漿中濃度時間曲線下面積比 (AUCR) が 0.8 以下の場合には誘導、1.25 以上の場合には阻害による DDI リスクがあると判断される。リスクの過小評価により、臨床 DDI 試験による評価が省略されることは安全性の観点から許容されないため、理論上の最高濃度が持続すると仮定した静的薬物速度論 (MSPK) モデルを用いるなどの保守的な予測手法が推奨されているが、この手法はリスクを過大評価する傾向にある。一方、経時的な濃度変化を考慮することのできる生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルは比較的良好な予測性を示すものの、AUCR が 2 未満の弱い DDI でリスクを過小評価する傾向がある。

CYP3A を介した DDI には肝臓だけでなく消化管も関与するが、投与初期には消化管は肝臓より薬物濃度が高くなるため、消化管での DDI は肝臓よりも起こりやすい。AUCR が 0.8 から 1.25 付近の弱い DDI を予測する際には、消化管での DDI の精密な予測が重要である。PBPK モデルの予測性に関する既存の報告は強い阻害薬に関するものが多く、強い阻害薬は消化管の CYP3A を完全に阻害してしまうため、消化管での DDI の予測性の検討は不十分である。

そこで本研究では、PBPK モデルの臨床 DDI 試験の要否の判断への利用可能性を高める目的で、以下の研究に取り組んだ。

1. 市販薬 17 薬物とミダゾラムの DDI の予測性評価

代表的な CYP3A 基質であるミダゾラムの AUC を、臨床 DDI 試験で 0.84~1.47 倍にすることが報告されている経口投与薬 17 薬物を選択し、AUCR の予測性を評価した。DDI 予測に必要な阻害定数 (K_i)、不活化速度定数 (k_{inact})、50%効果濃度 (EC_{50}) 等の DDI パラメータは、当初文献値を用いることを考えたが、文献間の値のばらつきや実験条件の違いなどの制約があったことから、新たに *in vitro* 評価を実施し値を取得した。評価した 17 薬物のうち 16 薬物が可逆阻害、16 薬物が時間依存的阻害 (TDI)、11 薬物が誘導を示した。この中には過去に TDI

の報告のない薬物も複数含まれていた。TDIの有無は通常、プレインキュベーションによるIC₅₀の変化で判断されるが、IC₅₀が低下しない薬物でもTDIが認められ、IC₅₀の変化を指標にする弱いTDIの見落としが起きると考えられた。PBPKモデルは市販のソフトウェアGastroPlus® (Simulations Plus社)に組み込まれたAdvanced Compartmental Absorption and Transit (ACAT)モデルにより計算した。基質であるミダゾラムのモデルは、文献より収集したPKデータ、物性値、代謝クリアランスを用いて作成し、いずれの相互作用薬に対しても同じ基質モデルを用いた。相互作用薬のモデルは、将来的に臨床DDI試験の実施前に予測することを想定し、開発初期に通常入手可能なデータを用いて一律のルールで作成した。吸収後の薬物の挙動は2コンパートメントモデルで記述し、全身クリアランス、分布容積などのPKパラメータは、経口投与後の濃度推移にあわせて設定した。肝臓及び消化管での代謝が報告されている場合は初回通過効果のパラメータを入力した。物性値は、データベース・文献・実験データ・構造からの予測値を使用した。

従来のPBPKモデルがAUCRを過小評価した原因について考察するため、可逆阻害のみを組み込んだモデルで市販薬とミダゾラムとのDDIを計算したところ、偽陰性を示す薬物が多く見られた。可逆阻害とTDIの両方を組み込んだ場合は、偽陰性は見られなかった。これらのことから、過去の文献の偽陰性の原因はTDIの見落としとしてある可能性が考えられた。

DDIの予測性を評価する際、予測値と実測値の比が2倍以内で成功とされる場合が多いが、DDIが弱い薬物について2倍以内の基準は緩いため、Guestらにより、弱い相互作用薬のためにより厳しい基準 (Guest et al., 2011, Drug Metab Dispos 39:170–173) で評価したところ、成功率は76%となった。基準を外れた薬物は全てAUCRの過大評価であり、過小評価は見られなかった。

米国食品医薬品局 (FDA) のDDIガイダンスでは、阻害と誘導を同時に組み込んで予測することで偽陰性が起こる可能性があるため、別々に予測することが推奨されている。しかし、阻害と誘導を併せ持つ薬物について、阻害のみ、誘導のみを組み込んでミダゾラムのAUCRを予測したところ、臨床DDI試験結果が陰性 (AUCRが0.8~1.25) であった6薬物のうち半数が陽性を示した。これらの薬物は阻害と誘導の両方を組み込んだ場合には陰性となったため、弱い阻害作用あるいは誘導作用 (予測AUCRが2以下あるいは0.5以上) を示す薬物については、両方を組み込んだ場合の予測結果を臨床試験の要否の判断に用いるべきであると考えられる。

2. 新規降圧薬エサキセレノンのDDI評価

エサキセレノンは、2019年1月に日本で承認された降圧薬であり、*in vitro*試験でCYP3Aの可逆阻害、TDI、及び誘導を示した。ミダゾラムとのDDIリスクをMSPKモデルにより解析したところ、消化管でのDDIの可能性が示唆され、臨床試験が必要と判断された。臨床試験では、エサキセレノン5mgを1日1回投与し14日目にミダゾラムを併用した際のミダゾラムのAUCが単独投与時の約1.2倍となった。

GastroPlusを用いて1章に準じる方法でミダゾラムとのDDIを計算した。エサキセレノン

のモデルは実際の開発過程を想定し、3種のモデルを作成した。モデル1はサルに静脈内投与後のPKデータから予測したPKパラメータを用いたモデルで、前臨床を想定している。モデル2はヒトに経口投与後のPKデータを用いたモデルで、開発初期を想定している。モデル3はヒトに静脈内及び経口投与後のPKデータを用いたもので、開発後期を想定している。モデル3には更に、初回通過効果を組み込み、実測の濃度推移に合うよう粒子径を最適化し溶出速度を低下させた。作成したモデルを用いてエサキセレノンの濃度時間推移を計算したところ、血漿中濃度はいずれのモデルも類似した推移になった。消化管上皮細胞中濃度は主に物性値により決まるため、モデル1と2ではまったく同じ値となり、モデル3では溶出速度の低下及び初回通過効果により濃度が低くなった。その結果、阻害のみ誘導のみを組み込んで予測したエサキセレノンとミダゾラムのDDIは、モデル1及び2の方がモデル3よりやや強くなったが、阻害と誘導の相殺を考慮した際のAUCRはいずれのモデルを用いても実測値である1.20に近い値になった。本検討により、前臨床段階を含めた本手法の有用性が示された。

作成したモデルを用いて投与条件を変えた場合のDDIを予測した。エサキセレノンの投与日数を変更した場合、ミダゾラムの投与タイミングを変更した場合、エサキセレノンの投与量を変更した場合、いずれも阻害あるいは誘導のみモデルに組み込んだ場合の値は投与条件により変わったものの、相殺後の値は変動が小さくなり、TDIと誘導の相殺がエサキセレノンのDDIリスクを低下させる一因になっていると考えられた。可逆阻害と誘導がエサキセレノンより強くTDIを示さない仮想相互作用薬モデルを用いたところ、投与日数変更時は誘導のみが、投与タイミング変更時は阻害のみが投与条件の影響を受け、相殺後のAUCRも大きく変動した。薬物によっては投与条件の影響を強く受ける可能性があるため注意が必要である。

本研究では典型的基質としてミダゾラムを用いたが、臨床の場ではミダゾラムよりも代謝を受けやすく F_g が小さい薬物と併用される可能性もある。そこで F_g の小さい仮想化合物のモデルを作成しDDIを計算したところ、 F_g が小さい基質との併用時もエサキセレノンのDDIリスクは低いと考えられた。

結論

本研究により、これまでに十分に評価されていなかったCYP3Aを介した弱いDDIについて、PBPKモデルに可逆阻害、TDI、誘導を全て組み込み、濃度推移を考慮した予測をすることで、過大評価を増やすことなく過小評価を減少させられることが示された。PBPKモデルはCYP3Aを介した弱いDDIの評価に有用であり、臨床試験の要否の判断や試験のデザインにこれまで以上に活用すべきである。弱い阻害及び誘導を示す薬物について、これまでは、MSPKモデルを用いて阻害及び誘導の影響をそれぞれ解析し、AUCRが1.25以上あるいは0.8以下の場合臨床DDI試験が実施されてきたが、PBPKモデルに阻害と誘導の両方を組み込んで評価し、両方を組み込んだ場合のAUCRで臨床DDI試験の必要性を判断することで、治験参加者や患者の安全性を確保した上での、臨床開発の効率化が期待される。