

審査の結果の要旨

氏名 山田 真起子

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。薬物動態学的 DDI には、薬物が他の薬物の体内動態に影響を与える加害者リスクと、自身の体内動態が他の薬物から影響を受ける被害者リスクがある。医薬品開発では、探索段階で合成される多くの誘導体を、ヒト肝ミクロソームや肝細胞などを用いた *in vitro* 試験によりスクリーニングし、DDI 加害者リスクの低い化合物が選択される。さらに、前臨床段階で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、DDI を起こす可能性が否定できない場合には、典型的基質を用いて臨床 DDI 試験による評価が行われている。

DDI を予測する際、併用薬（基質）の血漿中濃度時間曲線下面積の変動比（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。DDI リスクの過小評価により本来必要な臨床 DDI 試験が省略されることは、安全性の観点から許容されない。そのため、理論上の最高濃度が持続することを想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。しかし、この手法は DDI リスクを過大評価する傾向にあり、偽陽性の発生につながり、保守的な判断に基づいた臨床 DDI 試験数の増加は、開発コストの増大につながる。また、本来は必要のない臨床試験を実施することは倫理的に問題がある。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）モデルを用いた DDI リスク評価では、AUCR が 2 未満の弱い DDI では、AUCR を過小評価する傾向がある。このような過小評価は偽陰性につながるため、PBPK モデルを臨床試験の要否の判断に用いるには、過小評価を抑制する必要がある。

本研究で注目したシトクロム P450（CYP）3A は、基質とする薬物の種類が多く、肝臓や消化管における薬物代謝において重要な酵素である。CYP3A 介在性 DDI は、基質薬物の体内動態特性によって、肝臓だけでなく消化管においても生じることも考慮することが必要である。経口投与後、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 を正確に予測できるかどうかが必要である。しかし、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、弱い DDI の予測性の検討は不十分であった。こうした DDI リスク評価上の課題を解決するため、ミダゾラムを DDI プローブとして用いた市販薬 17 種類の DDI 試験の結果を PBPK モデルで解析することで、新規降圧薬エサキセレノンの DDI 加害者リスクを精密に予測することを試みた。

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 の予測性評価を行った。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、①文献間の値のばらつきが大きい、②文献間で実験条件が異なる、③陽性であることのみ報告されておりパラメータが算出されていない、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。可逆阻害及び TDI の評価にはヒト肝ミクロソームを、誘導の評価にはヒト凍結肝細胞を用いた。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 (Time-dependent inhibition, 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り IC_{50} が減少するかどうかで判断されるが、 IC_{50} を減少させないことが報告されている薬物でも TDI が認められた。 IC_{50} の変化を指標にすると弱い TDI の見落としが起きるため、CYP3A に関しては IC_{50} の変化に関わらず不活化試験 (K_i 及び k_{inact} の算出) を実施すべきと考えられた。消化管の各セグメントにおける濃度 - 時間プロファイルは、PBPK モデリングソフトウェア 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た。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が、消化管代謝の飽和性を組み込んでいたため、消化管アベイラビリティ (F_g) の非線形性が表現されている。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。肝臓及び消化管で代謝されるという情報があ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、可逆阻害と TDI の両方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、可逆阻害のみを組み込んだ場合には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、可逆阻害のみで偽陰性を示した薬物は全て陽性になった。これらのことから、過去の文献の偽陰性の原因は TDI の見落としとしてで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、すなわち予測誤差が 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予測誤差 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のより厳しい基準が提案されている (Guest et al., *DrugMetab Dispos* 39:170-173, 2011)。Guest らの基準に従い、本研究での成功率は 76%であった。基準から外れた薬物は全て AUCR を過大評価しており、過小評価が認められなかった点が強調されている。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を推奨している。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 薬物のうち半数が阻害のみあるいは誘導のみの予測では陽性を示した。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。したがって、偽陽性による不必要な臨床試験の実施を避けるためには、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、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結論づけられている。ただし、強い阻害作用ならびに誘導作用を持つ薬物の場合、安全性上の懸念が大きいため、FDA の DDI ガイダンスに従い阻害のみ、あるいは誘導のみを組み込んで予測した際に、AUCR が 2 倍以上あるいは 0.5 倍以下となるような薬物については、臨床 DDI 試験を省略すべきではないと考察されている。

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、日本で高血圧治療薬として承認された新規経口非ステロイド型選択的ミネラルコルチコイド受容体ブロッカーである。降圧薬は他の薬物と併用されることが多いため DDI リスクが低いことが望ましいが、探索段階で DDI リスクを排除することができず、*in vitro* で CYP3A の可逆阻害、TDI、及び誘導が認められた。*In vitro* DDI 試験により算出されたパラメータを用いて MSPK モデルにより解析したところ、阻害のみ及び誘導のみ組み込んだ場合の AUCR はそれぞれ 1.80 及び 0.31 と計算され、エサキセレノンと CYP3A の典型的基質との臨床 DDI 試験が必要と判断された。一方で、臨床試験は、エサキセレノン 5 mg を 1 日 1 回 14 日間投与後にミダゾラムを併用するデザインで実施され、併用時の AUCR は約 1.2 であり、エサキセレノンとミダゾラムの DDI は起こらないことが示された。MSPK モデルを用いて予測した際、DDI が主に消化管で起こることが示唆されたため、消化管中濃度推移を計算可能な GastroPlus を用いて、ミダゾラムとの DDI を計算した。ミダゾラムのモデルは 1 章で用いたものと同じものを用いた。エサキセレノンのモデルも 1 章に準じる形で構築したが、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 データを説明できるよう設定した PK パラメ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 は静脈内及び経口投与後の PK データを用いて作成したもので、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血漿及び消化管上皮細胞中濃度の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 では溶出速度を低下させたことと初回通過効果を組み込んだことから、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。作成したモデルを活用し、投与条件を変えた場合のエサキセレノンとミダゾラムの 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、阻害効果あるいは誘導効果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、エサキセレノンは投与条件によらず DDI リスクが低いことが示唆された。エサキセレノンの臨床における投与量は最大 5 mg と低く、阻害効果及び誘導効果が弱いことが一番の理由であるが、阻害と誘導が相殺されることによって投与条件変更の影響が緩和されていることも、エサキセレノンの DDI リスクが低い要因であると考えられた。TDI がない場合にどうなるかを考察する目的で、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を用いたシミュレーションが行われ、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り、PBPK モデルは臨床試験の要否だけでなく、臨床試験デザインを合理的に検討する目的でも活用されるべきであると考察されている。本研究でミダゾラムを被相互作用薬として選ばれた理由は、臨床 DDI 試験でもっともよく使われている薬物であり、臨床データが豊富なためである。臨床現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ことから、 F_g の小さい仮想化合物のモデルを作成し、DDI による影響を計算した。 F_g が 0.31、0.16、0.08 と小さくなるにしたがって、阻害のみ、誘導のみを組み込んだ場合の DDI はやや強くなったが、AUCR は弱い相互作用薬の基準になる 2 倍以内にとどまった。また、相殺後の値はほぼ一定であり、 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。

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。この結果に基づき、PBPK モデルは、CYP3A を介した弱い DDI の予測に有用であり、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 AUCR をそれぞれ評価し、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、治験参加者や患者さん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とまとめられている。

上記の通り、本研究は医薬品開発に貢献する研究成果であり、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。