

論文の内容の要旨

論文題目 クラスタニュートン法を用いた薬物間相互作用の
生理学的薬物速度論モデル解析に関する研究

氏名 吉田 健太

【背景・目的】

これまで、体内動態を制御する代謝酵素やトランスポーターなど個々の分子の機能が薬物間相互作用(DDI)などによって変動することで、基質薬物の体内動態の変動、ひいては薬効の変動や副作用発現につながる事例が数多く臨床で報告されてきた。上市後、予期せぬ DDI が原因で市場より撤退を余儀なくされるケースもあり、創薬過程において DDI リスクの定量的な予測は重要度を増している。近年、異物解毒分子の機能など薬物動態の支配因子を全身の各組織に対応するコンパートメントに組み入れた、生理学的薬物速度論(PBPK)モデルによる薬物動態の定量的解析法が注目を集めている。ひとたび信頼性の高い PBPK モデルが構築できれば、各分子機能や生理学的要素に対応するパラメータを変動させたときの薬物の血中・臓器中濃度推移をシミュレーションすることで、併用薬や病態、遺伝子多型などが薬物動態に与える影響を、臨床試験を行う前に定量的に予見できるようになる。このような解析を成功させる鍵は、元々モデル中に設定されたパラメータの精度にある。従来は、*in vitro* 実験などから推定された値を初期値として、臨床データを良好に説明しうるパラメータを Gauss-Newton 法などの非線形最小二乗法により最適化する手法が用いられてきた。しかし、収束するパラメータの初期値依存性が非常に高いことや、推定するパラメータ数が増えると最適化計算が困難になること、さらにモデル中の多数のパラメータについて適切な初期値の設定は難しいことなどの問題点があり、複雑なモデルでは、各パラメータを精度よく推定す

ることは困難であった。

本研究では、計算科学の分野で近年開発されたクラスターニュートン法(CNM)を導入することを着想し、薬物動態解析に実用的に使用できるように計算速度・収束性を改良することで、複雑な PBPK モデルのパラメータ推定を試みた。CNM は、単一の初期値からパラメータを最適化する従来法とは異なり、ランダムに

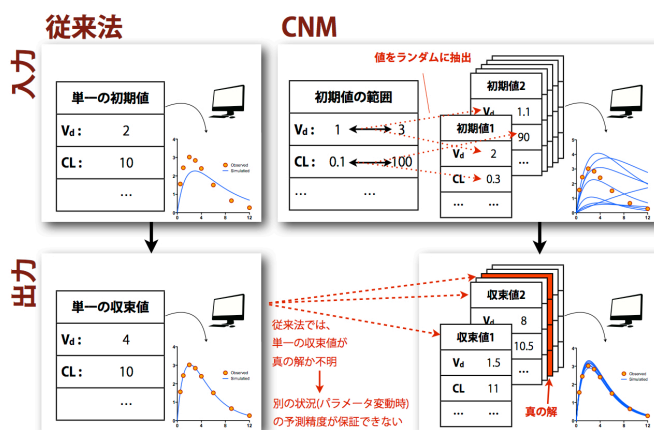


図1: クラスターニュートン法(CNM)と従来法の比較

生成された数千個の初期仮想パラメータ集団から、実測データを良好に説明可能なパラメータ値の集合全体の推定を行う(図 1)。これにより、代謝物の薬物動態変動などの初期値の設定の難しさから解析が困難であった経路を組み込み、臨床で得られる限られたデータを十分に活用した PBPK 解析が可能になると考えられた。また、収束値を集団として得られるため、各パラメータ収束値の幅を元に、臨床データのみから各パラメータがどの程度の精度を持って定まることが分かるなどの利点が期待された。本研究ではこれらを通じて、PBPK モデルを用いた薬物動態の変動予測における精度向上を目指した。

【方法・結果】

1. トランスポーターが関与する DDI の PBPK モデル解析

肝取り込みトランスポーター-organic anion transporting polypeptides (OATPs)の阻害が原因となる DDI が近年多数報告されており、そのリスクを未然に正確に評価する必要性が高まっている。しかし、OATPs 基質の肝消失には、肝取り込みに加えて胆汁排泄、血管側への排出、代謝など様々な経路が関与するため、PBPK モデルの構造が複雑になり、従来法で解析を行う際にはモデルパラメータの設定に関して様々な仮定を導入する必要があった。

そこで、OATPs の基質である pitavastatin と阻害剤 cyclosporine A の DDI を説明する PBPK モデルを構築し、CNM を用いて 18 個のモデルパラメータを同時に推定したところ、臨床での基質・阻害剤の血漿中濃度推移を再現できるパラメータ集団が得られた。多くのパラメータの収束値がある程度広い範囲に分布する一方で、OATPs に対する cyclosporine A の阻害定数や肝固有クリアランスなどのパラメータが狭い範囲に収束したことから、臨床データを説明する上で固定可能なパラメータの存在が明らかとなった。興味深いことに、収束した阻害定数の値が、in vitro 実験から得られた阻害定数の 1/6~1/300 程度であったことから、OATPs を介した DDI を定量的に予測するためには、最近報告された阻害剤との接触時間依存的な OATPs 阻害強度の増加など、新たな阻害メカニズムを考慮する必要があることが示唆された。

2. 代謝物の薬物動態データを活用した PBPK モデル解析による臨床データからのモデルパラメータ推定精度の向上

薬物相互作用の強度を決定する要因として、併用薬の相互作用の標的分子に対する阻害定数(K_i)と、阻害される標的分子による消失経路が被相互作用薬の消失全体に占める寄与率(f_m)の両方が重要である。これらは相補的に相互作用の強度の決定に関与するため、被相互作用薬の親化合物の血中濃度推移の変動の情報のみに基づく両者の値の同時推定は困難であった。一方、被相互作用薬の代謝物の動態変動まで含めた PBPK モデル解析を行うことができれば、 K_i と f_m を同時に精度よく推定でき、相互作用強度の正確な推定が可能になることが期待される。

そこで、CNM を導入することにより、従来法では PBPK モデルが複雑化し、不確定なモデルパラメータが増加することからパラメータ推定が困難であった、被相互作用薬の代謝物の薬物動態の変動の情報までを含めた解析を行った。様々な CYP の基質薬・阻害薬が関与する臨床相互作用を対象に、代謝物の薬物動態変動を考慮した場合・考慮しない場合の両ケースで PBPK モデル解析を行った結果、多くの事例において、代謝物の動態変動も含めて考慮した場合に、 K_i と f_m の値が同時に精度よく推定されることが示された。また、同じ阻害薬について複数の相互作用事例から推定された K_i が近い値を示したことから、本手法により算出される値を *in vivo* K_i 値として PBPK モデルによる予測に用いることで、同じ阻害薬との未知の相互作用の程度の良い予測が期待できる。一方、itraconazole や quinidine、fluoxetine の K_i の推定値は *in vitro* 実験での報告値より非常に小さく、*in vitro* 実験系の結果から *in vivo* 臨床相互作用試験の強度を予測するためには *in vitro* 実験系の最適化や *in vitro-in vivo* 補外法の精度の向上が必要であると示唆された。

3. 代謝物の薬物動態データを活用した PBPK モデル解析による複数の阻害剤が同時に併用された時の相互作用予測性の向上

糖尿病治療薬である repaglinide は OATPs と CYP2C8、CYP3A4 の基質であるが、高脂血症治療薬 gemfibrozil と抗真菌薬 itraconazole を同時併用することで、複数の消失過程が同時に阻害され、単一の消失過程が各々阻害された場合に比べて repaglinide の血中濃度がはるかに大きく上昇することが報告されている。こうした事例は、しばしば複数の薬が同時に処方される臨床現場においては注意を要するが、一方で、複数の阻害薬併用の影響をヒト臨床試験で全て実証することは不可能であり、精度良い予測法の確立が望まれる。

そこで、単一の阻害薬による被相互作用薬の体内動態の変動を CNM により PBPK モデル解析し、その結果得られたパラメータセットを用いることで、複数の阻害薬を同時併用した時の影響を予測すること

を目的として解析を行った。まず、単一の阻害薬を投与した際の影響を、repaglinide とその代謝物 M1・M4 について、もしくは repaglinide のみについて解析し、それぞれのケースにおいて血中濃度変動を再現するパラメータセットを得た。その結果、前章の結果と同様に、代謝物の薬物動態を考慮することで、各消失経路の寄与率と itraconazole による CYP3A4 の K_i が精度よく推定された。ここで得られたパラメータセットを用いて、両阻害薬を同時に併用した時の repaglinide の血中濃度推移を予測した所、代謝物の薬物動態変動を考慮した場合にのみ、大幅な血中濃度上昇が再現された。従来法では、未知パラメータが多く、解析に含めることが難しかった代謝物の薬物動態変動を CNM の導入により考慮できるようになり、複雑な薬物間相互作用の予測精度を向上しうることが示唆された。

【総括】

本研究により、多数の未知パラメータを含む複雑な PBPK モデルが動態解析に必要となるケースでも、CNM を導入することで限られた臨床データを十分に活用し、精度の高いパラメータ推定を行えることが示された。代謝物の薬物動態変動を解析に組み込むことで、各消失経路の寄与率や阻害定数が精度よく推定されること、推定パラメータを用いて複合的な DDI 強度の予測が可能であることが示唆された。特に、肝取り込みと代謝といった複数経路の阻害が原因となる DDI の強度を、単一の阻害薬を併用した時の血中濃度変動の解析結果から予測出来た。今後、本手法による推定値と *in vitro* 実験値を比較することで、*in vitro*-*in vivo* 補外の妥当性の検証や適切な *in vitro* 実験法の提唱が期待される。また、*in vivo* での K_i や f_m を精度よく推定する上で適切なプローブ基質薬・阻害薬の選択や、臨床試験デザインの改善に貢献することで、複雑な DDI 事例の強度を臨床試験を行わずに精度よく予測することができると期待される。