

[別紙2]

## 審査の結果の要旨

氏名 吉田 健太

経口投与後の薬物は、消化管からの吸収、肝初回通過を経て循環血中に到達した後、主に肝臓における代謝や未変化体としての胆汁排泄、腎臓における糸球体濾過、分泌、再吸収など様々な経路を介して体内より消失する。これまでの研究より、これらそれぞれのプロセスは、主に薬物の物理化学的性質によって定義される受動的な膜透過などに加えて、多様な代謝酵素や取り込み・排出を担うトランスポーター群の機能に支配されていることが明らかとなってきた。薬物の消失に関与するタンパク質の発現や機能が、阻害薬や遺伝子多型によって変動した場合、基質薬物の体内動態の変動、ひいては薬効や副作用発現の変動につながるものが想定され、実際にも数多くの臨床事例が報告されている。特に薬物間相互作用(DDI)については、上市後に予期せぬ 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、創薬過程におけるリスクの定量的な予測は重要度を増している。

近年、異物解毒分子の個々の固有の輸送・代謝能力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、それらを血流で連結した生理学的薬物速度論(PBPK)モデルの利用が注目を集めている。創薬において、新薬が(被相互作用薬・阻害薬両方の立場として)薬物間相互作用に関与する可能性は上市前にできる限り情報を集めておきたいが、一方、臨床での薬物間相互作用試験の実施は、多額の費用と長い期間を要する。それ故、PBPK モデルによって新薬開発時に薬物間相互作用の程度を正確に予測することができれば、創薬過程における必要な相互作用試験の数を絞り、開発期間・費用の減少に貢献することが期待される。このような PBPK モデルによる解析・予測を成功させる鍵は、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 実験値などからある程度妥当な値を各パラメータに初期値として設定した後、Gauss-Newton 法や Levenberg-Marquardt 法などを用いることで、臨床データを再現するように各モデルパラメータの値を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く、腸肝循環などの真の値に関する知見が不足している過程については経験に基づいて初期値を設定する必要がある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。

申請者は、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手法であり、PBPK モデル中の多くのパラメータ値を変数としたまま解析できるなどの利点を持つ。申請者は、従来の方法では解析が難しかった、トランスポーターが関与する薬物間相互作用と、代謝物の薬物動態変動を考慮した薬物動態解析や予測を実例として用いることで、複雑な

PBPK モデルを用いた薬物間相互作用解析の際の各パラメータの精度や、このようにして構築された PBPK モデルを用いた新たな薬物間相互作用の予測精度の検証を目的として、以下の検討を行った。

## 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。

そこで申請者は、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。その結果、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 pitavastatin のみかけの肝クリアランス、cyclosporine A の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。収束した阻害定数の値は、in vitro 実験から得られた阻害定数に比べて低い値となったことから、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、モデル上で想定していない別の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

薬物間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。

そこで申請者は、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薬物間相互作用の程度の良い予測が期待された。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。

そこで申請者は、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。

以上の解析より、申請者は、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なケースでも、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を明らかにした。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された。以上の成果は、PBPK 解析の精度の向上と共に、その適用範囲を広げることで、新薬・既存薬の適正使用に貢献できる、薬物動態の理論を活用した応用研究として極めて意義深いものである。上記の通り、本研究で得られた知見は、博士(薬学)の学位を授与するに値するものと認めた。