

[別紙 2]

審査結果の要旨

氏名 草間 真紀子

医薬品開発において薬物動態特性のよい候補化合物が開発されるようになった一方で、市販後に薬物間相互作用を回避するため、あるいは遺伝子型毎に投与方法を層別化するために措置のとられる医薬品もある。これらの措置の取られた医薬品の中には、薬物動態の個体間変動の事前予測によって回避できたものもある。その薬物の個体間変動の大きさを把握するためには、主要クリアランス経路を知った上で、その経路の代謝酵素・薬物トランスポーターの機能に影響を及ぼす遺伝子多型の介在を知ることが重要となる。しかし、これを全て実測データで検討するのは非現実的である。化合物情報や簡便な*in vitro*の試験を通して、主要クリアランス経路や遺伝子多型の影響を予測する方法があれば、医薬品開発の上流のみならず承認審査や市販後安全性管理において、問題となり得る薬物動態の個体間変動を抽出し、医薬品評価の効率化に貢献できるであろう。

以上の背景より、申請者は、医薬品評価のために有用な薬物動態特性の簡便な予測法を確立することを目的とし、前半では化合物のごく簡単な物性情報のみを用いた主要クリアランス経路の*in silico*予測法の確立を行うとともに、後半ではCYP2C9を例にとり、遺伝子多型による薬物動態の変動を理論的に*in vitro-in vivo* 外挿する予測法の検証を実施した。以下に、詳細を示す。

[本論]

1. 化合物の物性情報に基づく薬物体内動態の*in silico*予測—主要クリアランス経路について—

申請者は、生理機能の変動の影響を大きく受ける経路といった基準から、cytochrome P450 (CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6) を介した代謝、OATP (Organic Anion Transporting Polypeptide) を介した肝取り込み、腎排泄、の合計5つの主要なクリアランス経路のいずれかにより排出される既承認の薬物を対象とし、経験ある研究者の直感を数値化することを目標に、電荷、分子量、脂溶性、および血漿中蛋白非結合率の4パラメータを用いてクリアランス経路の振り分けを検討した。分類法としては、薬物を電荷で分けたのち、分子量、脂溶性、および血漿中蛋白非結合率の3軸の空間に各薬物をプロットし、同一クリアランス経路の薬物群はそれぞれ特徴的なパラメータの分布を持つと仮定し、クリアランス経路ごとに、「偽陽性・偽陰性を共に最小化し、かつ対象範囲が最小体積となるアルゴリズム」で数理的に3次元の矩形境界を決定した。

申請者は、4種類の物理化学的パラメータの全てに予測値を用い、Overall precisionが88%

と高い精度を得るモデルを構築した。また、OATPと分類された化合物のうち、文献情報でOATPの関与を確認できなかった5薬物（glimepiride、glipizide、glyburide/glibenclamide、irbesartan、dicloxacillin）が実際OATPの基質であることも確認された。また、2種類の検証法（Leave-one-out法による交差確認、および、2004年以降に承認された医薬品を用いた予測）でも良好な精度を確認できた。

医薬品として開発したい化合物の動態特性に合わせて化合物を抽出することが可能となると、例えば民族間の遺伝子多型の影響を受けやすいCYP2D6やCYP2C9のクリアランス経路で消失する化合物を回避することや、肝臓に選択的に分布する薬物を開発したいためにOATPに分類される薬物を選択することが可能となるだろう。また、相互作用試験や腎障害・肝障害といった特殊患者における臨床試験の賦課の基準として医薬品承認審査に利用することも可能である。

以上の結果より、申請者は、各クリアランス経路の薬物は、電荷ごとに分子量・脂溶性・血漿蛋白非結合型分率の3軸からなる3次元空間に特徴的に分布することが確認でき、数理的にクリアランス経路ごとの矩形境界線を作成することができた。それぞれの矩形に薬物は精度良く振り分けられることを検証し、構造式から予測可能なわずか4種類の化合物の物性情報から主なクリアランス経路を良好に分類できる方法論を提示した。この簡易で直感的な方法は、医薬品の創薬段階のみならず、新薬を審査する際の評価ポイントを抽出するツールとしての可能性が期待される。

2. 遺伝子多型による薬物動態変動の予測—CYP2C9変異体に関するin vitro-in vivo 外挿—

申請者は、代謝酵素CYP2C9基質のクリアランス低下が変異アレル*2、*3だけでなく基質にも依存することに着目し、vivo（ヒト）の経口クリアランスを精度良く予測するために、基質薬物のCYP2C9の関与する各代謝経路について、発現系マイクロソームより得られた代謝固有クリアランス、ヒト肝マイクロソームより得られた各アレルの酵素タンパク発現量、およびCYP2C9の代謝経路への寄与率（fm2C9）、ヒト体内動態試験より得られた代謝経路の経口クリアランスへの寄与率（fh）等のパラメータを文献情報より入手し、定量的かつ理論に基づいたin vitro-in vivo 外挿で予測を行い、実測値と比較することで検証した。

解析対象となった9薬剤のいずれにおいて、CYP2C9変異アレル保持者の経口クリアランスの変動は、fm2C9とfh、さらに、変異アレル別の酵素タンパクの発現量・単位発現量当たりの活性とで補正することにより、多型間の経口クリアランスの差を精度良く推計可能であった。

以上の結果より、CYP2C9*2、*3アレルに対応した経口クリアランスの変化を理論に基づいて精度よく予測でき、薬物間における体内動態への影響の差は、主に寄与率（fm2C9, fh）に関わる部分に由来することが示唆できた。医薬品開発において、頻度、人種差の観点より考慮すべきCYP 遺伝子多型のうち、活性低下型の変異であるCYP2D6*10以外では非活性

となる変異がほとんどを占めており、変異アレル別の酵素タンパクの発現量・単位発現量当たりの活性の情報は不要であり、本検討の理論を簡略化して寄与率のみで適応可能となる。この予測方法は、人種差のみられるCYP2C9のみならず、医薬品の開発研究段階や、市販後安全性の管理において、代謝酵素の遺伝子多型に人種差のある場合に、基質薬の体内動態の人種・民族別の分布の予測を行うに当たっても応用できると考える。

以上本研究は、医薬品開発や市販後において薬物動態の個体差を評価する方法を、経験知や理論にもとづいて予測する方法を提案し検証した。本方法を用いることにより、創薬の段階において、要求される動態特性を有する化合物の物理化学的パラメータがわかるため逆にリード化合物を最適化することも可能であろう。遺伝子多型に大きく影響されるクリアランス経路および寄与率がわかれば、容易にその薬物の個体間変動の大きさが概算でき、臨床使用に安全な薬物動態特性か否かの判断材料となる。また、医薬品承認審査に審査側が要求する薬物動態情報の種類や、市販後の安全な臨床使用に求められる動態特性を判断する材料となる。

これらの成果は、薬物動態の個体差を簡便に評価しうる重要なツールであり、これは創薬のみならず承認審査や市販後の医薬品評価にも貢献できることを提起しており、博士（薬学）の学位を授与するに値するものと認めた。