

論文の内容の要旨

論文題目 薬物間相互作用予測 —肝臓および小腸中阻害剤濃度の考慮—
氏 名 橋 達彦

薬物代謝酵素の阻害剤と基質薬物の併用により薬物間相互作用が起きると基質薬物の暴露が増大し重大な副作用につながる可能性がある。またこのような薬物間相互作用による健康被害が起きると、基質薬物、阻害剤の両方とも市場撤退を余儀なくされる場合がある。患者の健康被害を避け、有益な薬物の市場撤退を避けるためには、薬物間相互作用を適切に予測し併用を回避することが非常に重要である。肝臓には Cytochrome P450 (CYP)等、多くの薬物の代謝に関わる酵素が発現しており、肝臓代謝阻害に起因する薬物間相互作用は古くから注目されてきた。代謝酵素である CYP3A4 や排泄トランスポーターである P-gp は小腸にも発現しており、小腸における CYP3A4、P-gp の阻害に起因する薬物間相互作用も近年注目されるようになってきた。

薬物間相互作用を予測する方法は大きく分けて 2 つの手法に分類することが出来る。1 つは Static model を用いる予測方法であり、もう 1 つは Dynamic model を用いる手法である。Static model を用いる予測方法は阻害剤の体内における濃度変化を考慮せずに常に一定の阻害剤濃度を仮定して阻害率を計算する手法であり、阻害定数 (K_i) を用いて簡便に予測を行うことが出来る。また阻害剤濃度を想定される最大濃度で一定と仮定することで過小評価 (false negative) を避けた安全な評価を行うことが出来る。ただし最大濃度で一定と仮定する場合は予測が過大評価 (false positive) となる場合がある。Dynamic model を用いた手法は阻害剤の濃度推移を考慮してシミュレーションを行う手法であり、多くの薬物動態パラメータが必要になるという欠点を持

つ。

前述したとおり薬物間相互作用を回避することは非常に重要であるため、リスクを多少過大評価してしまうとしても Static Model を用いて薬物間相互作用を予測する意義は大きい。またこのような Static Model でリスクが小さいと判断されれば、コストと時間のかかる Dynamic Model で詳細な予測をしなくても新薬開発を進められるメリットがある。

Static Model で設定するリスク判断のクライテリアに関しては、このクライテリアがあまりにも保守的であると、実際にはリスクの低い薬物でも臨床で相互作用確認試験を実施することが必要になり新薬開発期間の延長およびコスト増加を招き、結局患者の不利益につながると考えられる。その意味でも妥当なクライテリアを設定する意義は大きい。

本研究の大きな目的は Static model を用いて、薬物間相互作用が起きる可能性を見逃さない予測方法を確立すること、安全な投与量領域について予測すること、妥当なクライテリアを設定し不要な臨床試験を避けることである。

本研究は4つの章に分かれており、以下に各章の概要について述べる。

第1章

肝臓の薬物間相互作用を Static model で予測する場合に用いる阻害剤濃度については、日米欧のガイダンスで血漿中最大阻害剤濃度 ($I_{p,max}$, 米国)、血漿中最大非結合型阻害剤濃度 ($I_{p,max,u}$, 欧州)、肝臓入り口中最大非結合型阻害剤濃度 ($I_{in,max,u}$, 日本) を参照するよう記載がある。しかし、それぞれの濃度を用いて AUC の上昇率を予測する妥当性については明らかではなかった。そこで肝臓での相互作用を Static model で予測する場合に利用すべき阻害剤濃度を明らかにする検討を行った。False negative prediction を避けるためには肝臓入り口中最大非結合型阻害剤濃度 ($I_{in,max,u}$) を用いて予測する方法が適しており、予測精度を重視する場合は血漿中最大非結合型阻害剤濃度 ($I_{p,max,u}$) を用いて予測する方法が適していると考えられた。つまり血漿中最大非結合型阻害剤濃度は相互作用に重要な肝臓の非結合型濃度の指標として適している場合が多いが、実際には小腸から吸収され直接肝臓に運ばれる薬物があるため、小腸吸収由来の薬物濃度を考慮した肝臓入り口中最大非結合型阻害剤濃度を用いた相互作用予測が、より安全な新薬開発推進に適していると考えられた。

第2章

第1章の研究において肝臓における相互作用を見逃さずに予測する方法論を見出したが、肝臓だけを考慮した予測では小腸での相互作用が起き得る CYP3A4/P-gp 基質薬物に関する相互作用を見逃してしまう、もしくは過小評価してしまうという問題点が残っていた。そこで第2章では小腸相互作用の予測方法について検討した。小腸相互作用予測を難しくしている原因の1つである小腸中阻害剤濃度を直接測定できないという問題を克服するために、我々は小腸中阻害剤濃度を投与量/小腸 Volume で一定であると仮定し、DIN という指標を用いて臨床相互作用情報から経験則によりクライテリアを設定するという手法をとった。小腸相互作用のリスクについて判定するための明確な基準が存在していない現状において、我々が設定した小腸相互作用に関する DIN のクライテリアは、非常に重要な役割を持っていると考えられる。最近米国および欧州のド

ラフトガイダンスにおいて提案された小腸相互作用に関するクライテリアと我々の DIN のクライテリアを比較し、その妥当性を考察した。その結果、欧州のドラフトガイダンスで示されているクライテリアは過度に保守的であり、不必要な臨床相互作用確認試験を実施することにつながるおそれがあると思われた。

第 3 章

小腸における相互作用を考える上では基質薬物が小腸代謝を受けるかどうかの評価も重要である。例えば Quinidine はマイクロドーズ臨床試験において低 FaFg を示し、臨床投与量においては高 FaFg を示す、非線形体内動態を示す薬物である。臨床投与量における高 FaFg は小腸の CYP3A4/P-gp を飽和した結果と考えられる。このため臨床投与量で投与した場合、Quinidine は小腸相互作用の影響を受けにくい被相互作用薬と考えられる。このような基質薬物自身による CYP3A4/P-gp の飽和は小腸相互作用において被相互作用薬となりうるかという意味と競合阻害を引き起こす阻害剤として働くかという 2 重の意味で重要である。そこで第 3 章では小腸吸収の非線形性予測方法について検討を行った。本検討により、DIN と同様なコンセプトで規定した LIN という指標が有用であり FaFg と組み合わせることで、非線形体内動態の予測が可能になることが示された。また、マイクロドーズ臨床試験では非常に低い投与量で体内動態を評価するため、非線形体内動態の問題が大きくクローズアップされる。本予測方法は、小腸 CYP3A4/P-gp の飽和が原因でマイクロドーズ臨床試験における体内動態と臨床投与量で観測される体内動態が異なる可能性があるかを予測する上でも重要であると考えられた。

第 4 章

第 3 章で実施した LIN を用いた P-gp 基質の非線形性予測の精度上昇のためには Km 算出における施設間差を小さくする必要がある。P-gp の発現量が異なる細胞で見かけの Km を求めると、得られる Km が発現量に依存して異なるということが報告されていた。このため第 4 章ではモデル解析の手法を用いてこの問題点を解決した。本解析方法を取り入れることで、異なる P-gp 発現量の細胞を用いた実験であっても Km 値の相互比較が可能になり、将来さらに精度高い LIN のクライテリア設定に寄与すると考えられた。

本研究は代謝阻害に関しては可逆阻害を起こす阻害剤のみに注目して実施した。非可逆阻害を引き起こす Mechanism based inhibitor (MBI) 等に関しては、Ki のみを考慮した予測はリスクを過小評価してしまい不適當である。小腸相互作用における MBI のリスクに関しては現状明確なクライテリアが存在せず、今後の検討課題であると考えられる。またグレープフルーツジュースが小腸に発現する取り込みトランスポーター (OATP) を阻害して起きると考えられる相互作用も報告されており、このような相互作用予測に関しても DIN のアプローチが有用と考えられ、今後の研究が期待される。

本研究成果は製薬企業の薬物間相互作用予測において以下のように応用できると考えられる。まず非臨床研究の初期段階では目標 dose と Ki から DIN を計算してリスクの判定、候補化合物

選択を行う。非臨床研究後期では予測したヒト PK パラメータ等を用いて DIN (LIN) や $I_{in,max,u}$ を算出しリスクが positive と予測された場合には臨床相互作用試験を計画する。またこの場合 PBPK モデル等の Dynamic model を用いた予測を行う。逆に DIN (LIN) や $I_{in,max,u}$ で低リスクと判断された場合は安心して開発を進めることが出来る。マイクロドーズ臨床試験や Phase I 試験に進み実測のパラメータが得られる毎にこれらの薬物間相互作用予測、対応を繰り返すことで臨床試験を安全かつ効率的に進めることが出来ると考えられる。