

複数要因が及ぼす医薬品体内動態への影響を予測する 新規基盤システムに関する研究

小西 健太郎

緒言

医療現場における患者の人種・年齢・病態・併用薬は極めて多様であり、臨床試験ならびに実臨床段階では、全ての患者背景を考慮した安全性を評価することはできない。特に、代謝および排泄経路が複数存在する医薬品の多様な患者背景がもたらす体内動態への影響は複雑であり予測も困難であった。そこで本研究では、これら諸問題を解決し、医療現場でのより安全な医薬品の使用に向けて、実際の患者背景を考慮でき、複数要因が及ぼす医薬品体内動態への影響を予測する新規基盤システムの構築手法を確立することを目的とした。本研究におけるモデル化合物として、体内からの消失経路が複数存在する過活動膀胱治療薬ミラベグロンを選択した。これまでにミラベグロンの消失経路として、シトクロム P450 (CYP) 3A4 およびブチルコリンエステラーゼ (BChE) による代謝ならびに未変化体の尿中排泄が明らかにされてきたが、ヒトグルクロン酸転移酵素 (UGT) の関与については未解明であった。そのため、本研究ではまず、ミラベグロン代謝に関与するヒト UGT 分子種の同定を試み、ミラベグロンの消失経路の全体像を明らかにした後、新規基盤システムとして生理学的薬物速度論に基づいた数理モデル (PBPK モデル) の構築を検討した。

1. ミラベグロン代謝 (M11 生成) に関与するヒト UGT 分子種の同定

本検討では、ミラベグロンの主代謝物のなかの直接グルクロン酸抱合体である M11 の生成に関与するヒト UGT 分子種を同定した。各種ヒト UGT 分子種発現系を用いて M11 生成活性を評価した結果、UGT2B7 分子種で最も高い M11 生成活性が認められた。16 例の個別ヒト肝ミクロゾームの M11 生成活性と UGT2B7 の典型基質であるモルヒネのグルクロン酸抱合体の生成活性との間には有意な相関が認められた ($r^2=0.330$)。さらに、UGT2B7 阻害剤であるメフェナム酸添加では、濃度依存的に M11 生成活性が阻害された。最後に、ヒト肝ミクロゾームおよびヒト UGT2B7 発現系を用いた速度論的解析結果から、両酵素源により基質濃度依存的に M11 が生成することが確認された。以上の結果から、ヒト肝における M11 生成に最も関与するヒト UGT 分子種は UGT2B7 であると推察された。

2. ミラベグロンの各消失経路を考慮した健康成人における血漿中濃度推移および薬物間相互作用を予測する数理モデルの構築

第 I 章で明らかにしたミラベグロンの消失経路の全体像を考慮した PBPK モデルの構築を試みた。モデル構築に必要なデータとして、健康成人における生理学的情報は Simcyp Simulator にデータベースとして搭載されている情報を使用した。薬剤側の情報は、ミラベグロンの物理化学的パラメータ、薬物動態学的情報および既報の臨床試験結果から収集し、UGT2B7 および BChE の寄与を組み込んだ PBPK モデルを初めて構築した。新規構築した PBPK モデルで、既報の健康成人におけるミラベグロン血漿中濃度推移および臨床薬物間相互作用試験の結果が再現されたことにより、作用薬プロベネシド (UGT2B7 阻害剤) との薬物間相互作用の予測が可能になり、プロベネシド併用によりミラベグロンの最高血漿中濃度 (C_{max}) および血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{inf}) がそれぞれ 1.12 倍および 1.15 倍上昇することが予測された。加えて、本薬 PBPK モデルを構築したことで、各消失経路の寄与率が算出可能になった。

3. 腎障害による各消失経路の機能変動を考慮した腎障害患者におけるミラベグロンの血漿中濃度推移および薬物間相互作用を予測する数理モデルの構築

腎障害による複雑な医薬品体内動態への影響を予測するため、腎障害患者の生理学的情報（糸球体濾過速度、血清中アルブミン量およびCYP3A4発現量）に、新たにUGT2B7のタンパク発現量およびBChEの活性を組み込んだPBPKモデルの構築を試みた。UGT2B7のタンパク発現量は、UGT2B7基質である薬物のPBPKモデルおよび腎障害患者における薬物血漿中濃度推移から推定した。一方、BChEの活性は文献情報から得た。構築した新規腎障害患者に対するPBPKモデルでは、既報の腎障害患者におけるミラベグロンの血漿中濃度推移が再現されたことから、臨床試験では実施が困難な腎障害患者における被作用薬ミラベグロンに対する作用薬イトラコナゾール（CYP3A4阻害剤）との薬物間相互作用を予測することが初めて可能となった。その結果、イトラコナゾールを併用することでミラベグロンの C_{max} および AUC_{inf} がそれぞれ1.41倍および1.89倍上昇することが予測された。加えて、ミラベグロンが有するCYP2D6阻害作用によるデシプラミン（CYP2D6基質）の体内動態への影響をミラベグロンの用量毎に予測でき、作用薬および被作用薬双方向の視点から腎障害患者におけるミラベグロンとの薬物間相互作用を考慮した処方設計が可能となった。

結論

本研究において、ミラベグロン代謝に関与するヒトUGT分子種としてUGT2B7を同定し、ミラベグロンの消失経路の全体像を明らかにした。その後、新規基盤システムとして図1に示す各消失経路を考慮した健康成人におけるPBPKモデルを構築し、さらに腎障害時の血漿中濃度推移および薬物間相互作用の予測を初めて精度よく実施することを可能にした。本研究を通して、複数要因が及ぼす医薬品体内動態への影響を予測する新規基盤システムの構築手法をミラベグロンをモデル化合物として確立した。本研究において確立した新規基盤システムの構築手法は、広く医療現場において実用可能であり、今後実臨床で実際の患者背景を考慮したより安全な医薬品の使用に貢献するものと強く期待される。

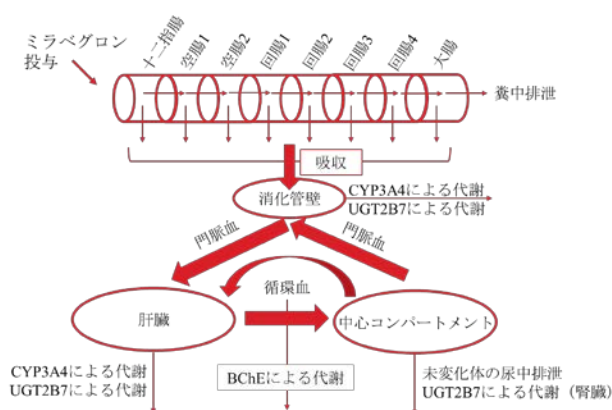


図1 構築したミラベグロンのPBPKモデルの構造

本研究の誌上発表

- [Konishi K](#), Tenmizu D, Takusagawa S. (2018). Identification of Uridine 5'-Diphosphate-Glucuronosyltransferases Responsible for the Glucuronidation of Mirabegron, a Potent and Selective beta3-Adrenoceptor Agonist, in Human Liver Microsomes. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 43, 301-9.
- [Konishi K](#), Minematsu T, Nagasaka Y, and Tabata K. Physiologically based pharmacokinetics modeling for mirabegron considering multi-elimination pathway mediated by cytochrome P450 3A4, Uridine 5'-Diphosphate-Glucuronosyltransferase 2B7, and butyrylcholinesterase. *Xenobiotica*, in press. (doi:10.1080/00498254.2018.1523489).
- [Konishi K](#), Minematsu T, Nagasaka Y, and Tabata K. Application of a physiologically-based pharmacokinetic model for the prediction of mirabegron plasma concentrations in a population with severe renal impairment. *Biopharm Drug Dispos*, in press. (doi: 10.1002/bdd.2181).