

## 緒言

新薬候補品のヒトでの血液や臓器中代謝物曝露量を把握することは、代謝物を含めた薬効および毒性予測を介した効率的な医薬品開発につながる。しかし、薬物動態には種差が存在するだけでなく、*in vitro*における代謝物が血中に分布するとは限らないことから、動物における血中代謝物や *in vitro* における代謝物を基にヒトにおける代謝物の血中曝露を予測することは難しい。新薬候補品の薬物相互作用を適切に評価することは、重篤な副作用の発現や治療効果の減弱を回避し、医薬品の適正使用に貢献しうる。現在、単純な代謝過程によって血中から消失する医薬品との相互作用は、世界中で整備されたガイダンスに従い、ある程度予想しうるようになった。しかし、肝取り込み後に引き続き代謝される等、要因が複雑に関与する薬物相互作用の全体像の予測は困難である。そこで本研究では、これら諸問題を解決すべく、現時点でヒト動態予測に有用とされるヒト肝細胞移植動物とサル、ヒト培養肝細胞や計算科学手法を組み合わせて、基盤となる医薬候補品の体内動態および薬物相互作用の詳細を明らかにする統合予測手法を、指標薬物に実地適応して確立することを目的とした。

本研究のモデル化合物として、*in vitro* における代謝物とは別の代謝物が血中に主に認められること、吸収後に代謝にくわえて肝取り込み過程が主要な体内動態決定因子であり複雑な排泄経路をたどる新規高脂血症治療薬ペマフィブラートを選択した。ヒト肝移植マウスおよび肝取り込みトランスポーター **organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1** の遺伝子多型を予め判定したサルを用い、ペマフィブラートのヒト血漿中代謝物および薬物相互作用の予測を試みた。さらに、ペマフィブラートの生理学的薬物動態モデルに必要な各種体内動態制御パラメータ値を実験から決定し、ヒトでの仮想併用投与時の臨床薬物相互作用を検討した。

## 1. 実験動物を用いた肝取り込み過程の薬物相互作用の予測

ヒト肝細胞移植マウスおよびサルを用いて、ペマフィブラートの併用薬との薬物相互作用の予測を試みた。サルにおいて、**OATP1B1** 阻害剤リファンピシンまたはシクロスポリン A の前投与により、ペマフィブラートの大幅な曝露上昇が認められた。以上から、特に肝取り込み過程に **OATP1B1** が関与する医薬候補品の薬物相互作用予測には、取り込み機能がヒト型であることを確認したサルが有用であると推察された。

## 2. 実験動物を用いた循環血中代謝物の予測

ラット、マウス、ヒト肝細胞移植マウスおよびサルの *in vitro* 肝細胞系ならびに *in vivo* 血漿中のペマフィブラート代謝物を検索した。*In vitro* 肝細胞中ではほとんど検出されないペマフィブラート代謝物が、サル *in vivo* 血漿中でのみ高度に検出された。ヒト肝細胞非移植マウスと比べ、ヒト肝細胞移植マウスでは、血漿薬物クリアランス、分布容積だけでなく、サルで高度に認められた代謝物の血漿中曝露量がサルに比較的近い値を示した。以上から、血漿中代謝物の予測においては、*in vitro* の代謝だけでなく、分布および排泄も考慮した要因を包含するサルまたはヒト肝細胞移植マウスを用いた *in vivo* 予測系が有用であるものと推察された。

### 3. 計算科学手法による臨床薬物相互作用の予測

ペマフィブラートの薬物動態を規定する重要パラメータ値を決定し、薬物動態を予測した。生体側の生理学的情報は生理学的薬物動態モデルのプラットフォームに利用した **Simcyp Simulator** に搭載されている情報を使用した。薬剤側の動態情報として、消化管における膜透過速度および OATP1B1 による肝取り込み速度など各種パラメータ値を最適化の上、取り込みトランスポーター OATP1B1 により取り込まれた後に、複数の代謝酵素シトクロム P450 2C8, 2C9 および 3A4 により代謝消失する過程を再現するパラメータセットを揃えた。さらに、既報の肝障害患者の臨床試験結果を用いて肝障害時の OATP1B1 による取り込み速度パラメータ値を最適化した。本システムの検証として健常人での OATP1B1 阻害剤リファンピシンとの臨床薬物相互作用試験結果をあてはめ、設定パラメータ値の妥当性を確認した。倫理的な観点から実施が困難な腎・肝障害患者における臨床薬物相互作用を予測したところ、リファンピシンおよび P450 3A4 の阻害剤クラリスロマイシンとの併用により、被作用薬ペマフィブラートの曝露が上昇すると予測された。一方、他の OATP1B1 阻害剤サクビトシル、P450 2C8 の阻害剤クロピドグレルおよび P450 2C9/3A4 の阻害剤フルコナゾールを作用薬とした仮想併用投与では、ペマフィブラートの曝露にほとんど影響を与えないものと予測された。以上、临床上異なる患者背景および併用薬に応じた被作用薬に及ぼす定量的影響を提言しうるものと考えられた。

### 結論

本研究において、ヒト血漿中代謝物および薬物相互作用の *in vitro* からの予測が困難な医薬品の予測方法として、ヒト肝細胞移植マウスおよびサルの有用性を示した。さらに、生理学的薬物動態モデルを利用し、腎・肝疾患時の血漿中濃度推移および薬物相互作用の予測を可能とした (図 1)。本研究を通して、肝取り込みおよび肝代謝の両要因が複雑に関与する医薬品の体内動態を予測する基盤となる統合予測系を、モデル化合物に適応した。本研究において確立した統合予測系は、医薬品開発の効率化に資するとともに、実臨床で多様な患者背景を考慮した医薬品の適正使用に貢献するものと期待される。

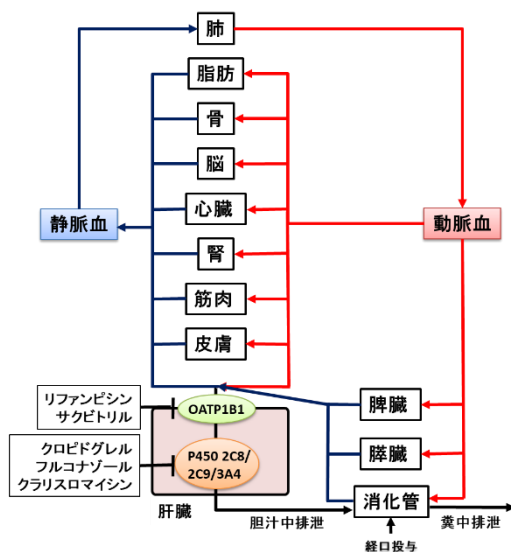


図1 構築したペマフィブラートの生理学的薬物動態モデル

### 本研究の誌上発表

1. Ogawa SI, et al. (2019). Pharmacokinetics and metabolism of pemafibrate, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor-alpha modulator, in rats and monkeys. *Biopharm Drug Dispos*, 40: 12-7.
2. Ogawa SI, et al. (2020). Prediction of circulating human metabolites of pemafibrate, a novel antidiabetic drug, using chimeric mice with humanized liver. *Xenobiotica*, 50: 769-75.
3. Ogawa SI, et al. (2020). Plasma concentrations of pemafibrate with coadministered drugs predicted by physiologically based pharmacokinetic modeling in virtual populations with renal/hepatic impairment. *Xenobiotica*, 50: 1023-31.
4. Ogawa SI, et al. (2020). Increased plasma concentrations of an antidiabetic drug pemafibrate co-administered with rifampicin or cyclosporine A in cynomolgus monkeys genotyped for the organic anion transporting polypeptide 1B1. *Drug Metab Pharmacokinet*, 35: 354-60.
5. Ogawa SI, et al. (2020). Modelled plasma concentrations of pemafibrate with co-administered typical cytochrome P450 inhibitors clopidogrel, fluconazole or clarithromycin predicted by physiologically based pharmacokinetic modelling in virtual populations. *Xenobiotica*, 50: 1413-22.