





# 学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第1667号	氏 名	滝田 浩之
論文審査担当者	(主査) 教授 尾鳥 勝也  (副査) 教授 成川 衛  (副査) 准教授 小林 昌宏  (副査) 教授 前田 和哉 		
〔論文題目〕 Quantitative analysis of drug-drug interaction in chronic kidney disease patients using endogenous transporter biomarkers			
〔論文審査結果の要旨〕 慢性腎機能障害 (CKD)では糸球体濾過速度 (GFR) が低下するため、糸球体濾過により消失する薬物の体内動態は CKD の影響を強く受けるとともに、主に糸球体濾過以外の経路により消失する薬物の体内動態も変化させることがある。例えば、広範な有機アニオン類の肝取り込みに寄与する organic anion transporting polypeptide 1B1/1B3 (OATP1Bs)や腎排泄に寄与する腎 transporter [organic anion transporter (OAT)、organic cation transporter(OCT)、multidrug and toxin extrusions (MATEs) 等] の基質薬は、健常成人と CKD 患者で異なる体内動態を示す。その機序の一つとして CKD によるこれら薬物 transporter の輸送活性低下が示唆されているが、輸送活性低下の程度を定量的に解析した事例は少ない。CKD により GFR や薬物 transporter の輸送活性が変化すると、基質薬の各消失経路の相対的な寄与率が変化し、薬物 transporter 阻害薬と基質薬の薬物相互作用 (DDI) の程度 [阻害薬の存在下/非存在下における基質薬の血中濃度-時間曲線下面積の変化率 (AUCR)] にも影響する可能性がある。しかし DDI が健常成人対象の臨床試験で主に評価され CKD 患者で評価されていないため、CKD 患者への誤った用法用量に繋がりがかねない。本研究では、腎 transporter と OATP1Bs の内因性 DDI 基質として creatinine と coproporphyrin-I (CPI)に着目し、CKD 患者での DDI 試験以外の方法により当該情報提供を可能とするため、Physiologically-based pharmacokinetic model (PBPK モデル) を用いて、1. Creatinine の体内動態に対する CKD の影響、2. CPI の体内動態に対する CKD の影響について検討した。			
1. Creatinine の体内動態に対する CKD の影響の解析 既報の健康成人の creatinine モデルに、CKD 患者における creatinine 生合成低下(CKD			

による体重低下の影響)、GFR 低下、腎 transporter (OAT2、OCT2 及び MATEs) の輸送活性低下を組み入れた PBPK モデルは、creatinine DDI データの 66%を基準内に予測し、CKD 患者の creatinine DDI を定量的に予測する方法として有用であることを示した。また OCT2、MATEs 基質薬は、CKD 患者で AUCR が増大するリスクがあることを示唆している。

## 2. CPI の体内動態に対する CKD の影響の解析

近年実施された臨床試験において、OATP1Bs 阻害薬リファンピシン併用時の CPI の AUCR は CKD の重症度に依存して変化し、健康成人と比較して高度 CKD 患者で約 56% 高値を示す一方、CKD は OATP1Bs プローブ基質薬ピタバスタチンの AUCR には影響を及ぼさなかったことから、CKD 患者の CPI モデルを作成し、そのメカニズムを解明した。

### 1) 健康成人の CPI モデルの作成

健康成人対象の臨床試験 3 試験より得られたリファンピシン併用時・非併用時の CPI 血漿中及び尿中濃度をデータセットとして用い、健康成人における CPI の母集団 PBPK モデルを作成した結果、その CPI モデルは実測データを再現し、その妥当性が確認された。また作成した CPI モデルには、CPI の薬物動態に対する 3 つの共変量 [OATP1B1 遺伝子型 (SLCO1B1 c.521T>C)、民族、性別] が全て採用されることを明らかにした。

### 2) CKD 患者で CPI の AUCR が増加したメカニズムの解析

作成した健康成人の CPI モデルに対して、CKD の生理学的変化を共変量として組み入れ、CKD 患者の CPI モデルを作成した結果、そのモデルは、健康成人及び CKD 患者の AUCR 実測データを再現し、その妥当性が確認され、CKD により増加した AUCR を PBPK 解析で記述可能であることが示された。また、感度分析の結果、CKD によってリファンピシン併用時の CPI AUCR が増加することは、CKD による腎排泄低下により、OATP1Bs を介して消失する CPI の割合が増加したことに起因することを明らかにした。ピタバスタチンの AUCR が CKD の影響を受けなかったため、腎排泄の寄与がある OATP1Bs 基質薬は、CKD 患者で AUCR が増大するリスクがあることを示唆している。

本研究は、内因性 DDI 基質の PBPK 解析より、CKD では各消失経路の相対的な寄与率に変化することで、OCT2・MATEs 基質薬や腎排泄の寄与がある OATP1Bs 基質薬の AUCR が増大する可能性があること、その程度は CKD 重症度に依存することを示した、CKD 患者の DDI 予測に PBPK 解析を適用した初めての事例である。

以上より、本研究成果は、様々な基質薬に適用することで、CKD 患者での DDI リスクの定量的予測が可能となり、CKD 患者における論理的な DDI リスク管理に寄与するものであり、滝田浩之氏による本研究は、博士 (薬学) の学位に十分値するものと判断し、学位審査を合格と判定した。

以上