

博士論文

Quantitative analysis of drug-drug interaction
in chronic kidney disease patients
using endogenous transporter biomarkers

薬物トランスポーター内因性バイオマーカーを用いて
慢性腎障害患者での薬物間相互作用を
定量的に解析する手法の開発

2023 年 3 月

滝田 浩之

内容

1. 序章.....	4
2. 第1章：腎トランスポーターを介した creatinine の薬物相互作用に対する CKD の影響の解析.....	7
2.1 背景.....	7
2.2 方法.....	8
2.2.1 Creatinine DDI データの収集及び分析.....	8
2.2.2 CKD 患者の creatinine モデルの作成.....	9
2.2.3 CKD 患者の腎トランスポーター阻害薬の PK モデルの作成.....	12
2.2.4 CKD 患者での creatinine DDI のシミュレーション.....	13
2.2.5 Creatinine モデルの検証.....	14
2.2.6 CKD 患者で $\% \Delta S_{Cr}$ が増加するメカニズムの検証.....	14
2.2.7 統計解析.....	14
2.3 結果.....	14
2.3.1 CKD 患者の creatinine DDI データの解析.....	14
2.3.2 CKD 患者に対する creatinine モデルの最適化.....	20
2.3.3 CKD 患者の腎トランスポーター阻害薬の PK モデル.....	22
2.3.4 CKD 患者の creatinine DDI シミュレーション.....	26
2.3.5 CKD 患者で $\% \Delta S_{Cr}$ が増加するメカニズムの検証.....	26
2.4 考察.....	27
2.4.1 健康成人及び CKD 患者における creatinine DDI の比較.....	27
2.4.2 CKD 患者の creatinine モデルの作成.....	28
2.4.3 Creatinine PBPK モデルによる CKD 患者での creatinine DDI の予測.....	30
2.4.4 本研究における重要な仮定及び limitation.....	31
2.4.5 小括.....	31
3. 第2章：健康成人の CPI モデルの作成.....	32
3.1 背景.....	32
3.2 方法.....	33
3.2.1 健康成人対象の臨床試験データ.....	33
3.2.2 <i>In vitro</i> 試験による CPI の薬物速度論パラメータの算出.....	35
3.2.3 健康成人の CPI モデルの構造.....	36
3.2.4 CPI モデルパラメータの推定及び共変量解析.....	38
3.3 結果.....	39
3.3.1 健康成人対象の臨床試験データ.....	39
3.3.2 <i>In vitro</i> 試験による CPI の薬物速度論パラメータの算出.....	39
3.3.3 健康成人の CPI モデルの作成.....	41
3.4 考察.....	43
3.4.1 健康成人の CPI モデルの作成.....	44
3.4.2 共変量の妥当性.....	45
3.4.3 本研究における重要な仮定及び limitation.....	46
3.4.4 小括.....	46
4. 第3章：肝 OATP1Bs を介した CPI の薬物相互作用に対する CKD の影響の解析.....	47
4.1 背景.....	47
4.2 方法.....	48
4.2.1 解析に用いた臨床データ.....	48
4.2.2 CPI 及びピタバスタチンの PK パラメータ算出.....	48
4.2.3 CKD 患者におけるリファンピシン、ピタバスタチン及び CPI の PK モデルの作成.....	48

4.2.4 CKD 患者の CPI モデルを用いた感度分析.....	53
4.2.5 CKD による AUCR 変化率のシミュレーション	53
4.3 結果	53
4.3.1 CPI 及びピタバスタチンの PK パラメータ算出.....	53
4.3.2 CKD 患者のピタバスタチンモデルの作成及び CKD による OATP1Bs 輸送活性低下率の 推定	55
4.3.3 リファンピシンの CKD モデルの作成.....	57
4.3.4 CKD 患者の CPI モデルの作成.....	59
4.3.5 CKD 患者の CPI モデルを用いた感度分析.....	62
4.3.6 CKD による AUCR 変化率のシミュレーション	63
4.4 考察	64
4.4.1 CKD 患者の CPI モデルの作成.....	64
4.4.2 CKD 患者での OATP1Bs 基質薬の DDI メカニズムの解析.....	65
4.4.3 本研究における重要な仮定及び limitation.....	67
4.4.4 小括.....	67
5. 総括.....	68
6. 参考文献.....	69
7. 論文目録.....	76
8. 謝辞.....	77

1. 序章

腎臓は、薬物の体内動態を考える上で最も重要な臓器の一つである。腎臓は、体内の薬物（主に低分子化合物）を尿に排泄する機能を有し、肝臓と並んで薬物の主要な消失経路として機能するためである。腎臓には心拍出量の約 20~25%の血液が供給され、血液中の薬物の一部もまた腎血流によって腎臓へと運ばれる¹。腎臓に達した薬物は、薬物の性質に応じて、2つの経路で尿へ排泄されうる。その一つは、糸球体での糸球体濾過である。多孔性の構造を有する糸球体が分子ふるいとして機能することで、血液中の蛋白（アルブミン等）に結合していない薬物が原尿中へと濾し出される。もう一つの経路は、近位尿細管での尿細管分泌である。近位尿細管上皮細胞の刷子縁膜側と側底膜側には、複数の薬物トランスポーターが局在し、血液-尿間の物質輸送に機能することが知られている²。例えば、側底膜側に局在する organic anion transporter (OAT) や organic cation transporter (OCT) は血液から近位尿細管上皮細胞内への薬物取り込みを仲介し、刷子縁膜側に局在する multidrug and toxin extrusions (MATEs) は近位尿細管上皮細胞内から尿への薬物排泄を仲介する²。これら腎トランスポーターの中には OCT2 と MATEs のように互いに類似した基質特異性を有し、取り込み・排泄過程に複数の腎トランスポーターを介して原尿へ排泄されるものもある（糖尿病治療薬メトホルミンや腎機能マーカー creatinine など²）。糸球体濾過又は尿細管分泌により原尿へ排泄された薬物は尿細管へ移行するが、その一部が再び尿から血液へと吸収される（尿細管再吸収）。多くの薬物の場合、尿細管再吸収は受動拡散による薬物分配に従うと考えられているが¹、一部の薬物ではトランスポーターを介した輸送も寄与することがある¹。そして最終的に尿細管で再吸収されない薬物が、尿の一部として体外へ排泄される。腎排泄により消失する薬物の血液中濃度は、腎臓の薬物除去能（腎クリアランス）に大きく依存するため、腎機能はこのような薬物の有効性又は安全性に影響する場合がある。

慢性腎機能障害 (CKD) は腎障害や腎機能低下が持続する疾患であり、日本では約 1,330 万人（成人約 8 人に 1 人）と多くの CKD 患者がいると考えられている³。腎臓は、老廃物の排泄・水分量の調整・ホルモン産生など複数の機能を有することから、CKD によりこれら機能が低下すると浮腫・倦怠感・貧血・発疹・骨ミネラル代謝異常・心血管合併症等の症状が現れる。中でも心血管合併症は、CKD 患者の大きな死亡原因となっている⁴。CKD が著しく進行し腎不全となった場合には透析療法や腎移植術による治療が必要となり、CKD 患者の生活の質にも大きな影響を及ぼしうる。CKD の診断と重症度分類は、糸球体濾過速度 (GFR) や蛋白尿の有無等に基づいて決定される³。GFR は、血清 creatinine 値 (S_{Cr}) あるいは血清シスタチン C 値から計算される推算糸球体濾過量 (eGFR) が用いられることが多く、GFR に基づいた CKD 重症度区分では、GFR ≥ 90（単位は mL/min/1.73m²、以下同様）が腎機能正常、30 ≤ GFR < 60 が軽度 CKD、15 ≤ GFR < 30 が中等度 CKD、GFR < 15 が末期 CKD に分類される。CKD の治療は生活習慣改善や食事療法より始まり、CKD の程度に応じて、血圧管理や貧血改善のための薬物治療も実施される。CKD の重症度が高くなるにつれ、複数の薬物による状態管理が必要となる可能性もある。

CKD で生じる様々な生理的変化は、薬物の体内動態を変化させる場合がある。CKD による GFR 低下に伴い、糸球体濾過により消失する薬物の尿排泄量が低下し、血中濃度増加が生じる可能性があることは広く認知されることである。加えて、もう一つの腎排泄経路である尿細管分泌も、CKD の影響を受ける可能性がある。これは、CKD によって近位尿細管の数が減少することに加えて、糸球体濾過能低下により体内に蓄積した尿毒素によって、尿細管分泌に関わる腎トランスポーターの輸送活性が変動することに起因すると考えられている⁵。例

例えば、Hsueh *et al.*は、CKD 患者へ OAT1/3 基質薬を投与した複数の臨床試験データを解析し、CKD 患者での OAT1/3 輸送活性低下率が GFR 低下率より大きいことから（GFR が 88% 程度低下する高度 CKD 患者で、OAT1/3 輸送活性は 95% 程度低下していた）、CKD 由来の尿毒素が OAT1/3 を阻害する可能性を示唆した⁵。CKD 由来の尿毒素は、肝消失型薬物の薬物動態も変化させる可能性がある。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) や肝薬物代謝酵素であるシトクロム P450 (CYP) の一部分子種の基質薬は、健常成人と比較して CKD 患者で血中濃度が高値を示すことが報告されている^{6,7}。Tan *et al.*は、CKD 患者へ CYP 基質薬を投与した複数の臨床試験データを解析し、この現象が CKD による肝代謝活性低下に起因するものと考察した⁸。加えて同研究は、肝代謝活性低下率は CYP 分子種ごとに異なる可能性も示した⁸。すなわち、CKD による薬物体内動態への影響を理解するためには、薬物代謝酵素又は薬物トランスポーターの各分子種ごとにその影響度を把握する必要がある。しかしながら、CKD による薬物トランスポーターの輸送活性低下の程度を定量的に解析した事例は少なく、特に OAT1/3 以外の腎トランスポーターについては報告がない。CKD は、薬物クリアランスを変化させるのみでなく、血中蛋白量減少に起因する血漿中蛋白結合率の低下⁹や代謝性アシドーシスによる体内 pH の変化^{10,11} などによっても、薬物の体内動態を変化させる可能性もある。

CKD 患者のように複数の医薬品を服用する場合、薬物動態学的相互作用 (DDI) に注意する必要がある。DDI とは、併用した薬物が薬物代謝酵素や薬物トランスポーターの機能を変動させた場合に、これら基質薬の体内動態が変化することである。DDI により薬物の血液・組織中濃度が変化すると、薬物の有効性及び安全性プロファイルが変化し、期待される作用が得られない可能性がある。そのため、医薬品の研究開発では、非臨床又は臨床試験により開発候補品の DDI リスクとその要因を正確に把握することが求められている¹²⁻¹⁴。臨床 DDI 試験は、通常健康成人を対象として実施され、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 (AUC) の変化率 (AUCR) を指標として評価される。複数の要因により、CKD 患者は健康成人より強い DDI (すなわち、大きい AUCR) を示す可能性がある。DDI の強度は、①DDI に関わる薬物消失経路の阻害度 (阻害薬との DDI の場合) と、②基質薬の総クリアランスの中で DDI に関わる特定の薬物消失経路が占める割合に依存し¹⁵、CKD はその両方を変化させうる。前者は、CKD により阻害薬の体内曝露が増加した場合に起こりえる。上述の通り、CKD は様々なメカニズムにより阻害薬の体内曝露を増加させる可能性があり、その場合、DDI に関わる薬物消失経路がより強く阻害される可能性がある。例えば、腎トランスポーター阻害薬シメチジンは CKD 患者でより高い血漿中薬物濃度を示すことが知られている¹⁶。後者は、CKD により GFR や薬物トランスポーターの輸送活性が変化し、基質薬の総クリアランスの中で DDI に関わる特定の薬物消失経路が占める割合が大きくなることから起こりえる。このように CKD で DDI の強度が変化する可能性は、規制当局発出の薬物相互作用ガイドライン¹³でも言及されているものの、CKD 患者で DDI を評価した報告は非常に稀である。これは、倫理的な観点や医薬品開発戦略の観点から、CKD 患者での DDI 試験の実施が難しいことに起因する。CKD で DDI の強度が変化する場合、健康成人の DDI 試験結果から調整された用法用量は CKD 患者に対して必ずしも最適とは限らず、期待される薬効が得られない危険性がある。そのため、臨床 DDI 試験以外の方法により当該情報を医療現場へ提供することができれば、CKD 患者への適正な用法用量の選択に寄与できると考えられる。そこで本研究は、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、目的①「CKD により DDI リスクが変化する基質薬条件の特定」、目的②「CKD 患者での DDI の強度を予測する方法の確立」の 2 つを目的とした。

CKD 患者での DDI リスクを研究するためには当該臨床試験情報が必要であるが、上述の通り、CKD 患者で DDI を評価した情報は入手困難であるという課題があった。そこで本研究は、その課題を克服するため「内因性 DDI 基質」に着目した。内因性 DDI 基質は、薬物代謝酵素又は薬物トランスポーターの活性変動に連動して体内動態が変動する内因性物質の総称であり、特に薬物トランスポーターの内因性 DDI 基質の探索は、近年急速に進んでいる^{2,17}。内因性 DDI 基質の濃度変化に基づく DDI 評価は、被相互作用薬にあたる基質薬の投与が不要なため、CKD 患者での DDI 評価をより容易に行える利点があると考えた。そこで、性状解析が進んでいる内因性 DDI 基質を対象に CKD 患者での DDI データを調査したところ、腎トランスポーターの内因性 DDI 基質 creatinine と肝トランスポーター OATP1Bs の内因性 DDI 基質 coproporphyrin-I (CPI) は、CKD 患者で健康成人より強い DDI を示すことが示唆されていることが分かった^{18,19} (第 1 章及び第 3 章で後述)。これら事象のメカニズムの解析は、目的①「CKD により DDI リスクが変化する基質薬条件の特定」に繋がると考えた。

CKD 患者での体内動態の考察には、CKD による様々な生理的変化を複合的・定量的に考慮する必要がある。さらに内因性 DDI 基質の場合、その生合成への影響も加味する必要があり、解析は複雑になる。本研究では、CKD 患者での DDI という複合的課題の解決手法として、physiologically-based pharmacokinetic model (PBPK モデル) の活用を考えた。PBPK モデルは、薬物及び生体の情報を数理モデル中に常微分方程式として記述し薬物動態を解析する手法であり、モデルの複雑さを調整することで複合的な薬物動態解析が可能であるという利点がある²⁰。例えば、PBPK モデルによる DDI 予測事例は数多く報告され^{21,22}、近年では臨床 DDI 試験の代替法としてその結果が医薬品添付文章に記載される事例もある²³。PBPK モデル解析は、CKD 患者など special population での薬物動態の解析法としても着目され始めている²⁴。CKD 患者の血中薬物濃度予測に PBPK モデル解析が用いられた事例は多く報告されているものの、CKD 患者の DDI 予測に PBPK モデル解析を適用した事例は報告されていない。そこで本研究は、CKD 患者での内因性 DDI 基質の DDI 時の濃度変動を PBPK モデルにより記述するという独自のアプローチにより、目的②「CKD 患者での DDI の強度を予測する方法の確立」を目指した。

本博士論文は、内因性 DDI 基質 creatinine 及び CPI の、CKD 患者での PBPK モデルを作成することで、上記 2 つの目的の達成に取り組んだ。第 1 章では CKD 患者の creatinine モデル、第 3 章では CKD 患者の CPI モデルを用いた研究について論じる。CKD 患者の PBPK モデルを作成するためには、そのベースとなる健康成人の PBPK モデルが必要である。健康成人の creatinine モデルは先行研究で報告されていたモデルを用い、健康成人の CPI モデルは第 2 章で作成したものを用いた。

2. 第1章：腎トランスポーターを介した creatinine の薬物相互作用に対する CKD の影響の解析

2.1 背景

Creatinine は、腎機能の指標として臨床現場で広く用いられる内因性バイオマーカーである。Creatinine は筋肉で主に生合成された後、その大部分が尿排泄のみで体内から消失することから、血清 creatinine 値 (S_{Cr}) 及び creatinine の腎排泄クリアランス [クレアチニンクリアランス (C_{Cr})] が腎機能と良く相関するためである²⁵。尿へ排泄される creatinine のうち、約70%は糸球体濾過を介して、残りの約30%は尿細管分泌を介して、血液から原尿へ移行すると考えられている²⁶。Creatinine は複数の腎トランスポーターの基質であり、OAT2 及び OCT2 が血液から腎尿細管上皮細胞への取り込みを、MATEs が腎尿細管上皮細胞から原尿への排出を仲介する。そのため、これら腎トランスポーターに阻害作用のあるトリメトプリム (OAT2、MATE1、MATE-2Kなどを阻害) やシメチジン (OAT2、OCT2、MATE1、MATE-2Kなどを阻害) 等を併用した場合、腎障害の有無に関わらず S_{Cr} が上昇する (creatinine DDI)²⁷。これら creatinine DDI データの蓄積により、creatinine は腎トランスポーターの内因性 DDI 基質としても認知されつつある。例えば、Mathialagan *et al.* は、腎トランスポーター阻害薬投与時の C_{Cr} 低下率と腎トランスポーター基質薬メトホルミンの AUCR が相関する傾向にあることを示している²⁶。

複数の報告から、CKD 患者が健康成人より強い creatinine DDI を示す可能性が示唆されてきた。Myre *et al.* は、シメチジンによる creatinine DDI を健康成人と CKD 患者で比較し、CKD 患者が健康成人より強い creatinine DDI を示すことを報告した [シメチジン投与時の S_{Cr} 変化率 ($\% \Delta S_{Cr}$) が、CKD 患者で+33%、健康成人で+15%であった]¹⁹。CKD 患者が健康成人より強い creatinine DDI を示す可能性は、GFR に対する C_{Cr} の比 (C_{Cr}/GFR 比) の観点からも示唆されてきた^{28,29}。 C_{Cr}/GFR 比は、creatinine の尿排泄クリアランスに占める尿細管分泌の寄与率を表す指標である。 C_{Cr}/GFR 比は CKD 患者で増加する傾向にあるが、この CKD 患者での C_{Cr}/GFR 比の増加は腎トランスポーター阻害薬シメチジンの投与により健康成人と同程度に回復する³⁰。これらの結果は、CKD 患者で見られる C_{Cr}/GFR 比の増加が、腎トランスポーターを介した尿細管分泌の寄与率の変化に起因することを示唆するものである。

そこで第1章では、CKD 患者での DDI を解析する内因性 DDI 基質として creatinine を研究対象として選択した。すなわち、CKD 患者の creatinine の体内動態を記述する PBPK モデルを作成することで、CKD により creatinine DDI リスクが変化するメカニズムを解析することと共に、作成したモデルを用いて CKD 患者での creatinine DDI リスクを予測することの2つを目的とした。文献検索又は新規コホート研究より CKD 患者での creatinine DDI データを収集し、CKD 患者の creatinine モデル作成に供した。CKD 患者の creatinine モデルは、先行研究で作成された健康成人の creatinine モデル^{31,32}のモデル構造を用い、モデルパラメータのみを CKD 患者に最適化することで作成した。GFR、Creatinine 生合成速度、腎トランスポータークリアランス等のモデルパラメータを CKD 患者の実データを最もよく説明できるように設定した。また、CKD 患者の腎トランスポーター阻害薬に関する pharmacokinetic (PK) モデルを別途作成し、CKD 患者の creatinine モデルと統合することで、CKD 患者での creatinine DDI のシミュレーションを行った。Creatinine の血漿中濃度推移のモデルによる予測値と臨床試験からの実測値を比較することで、作成したモデルの予測精度を検証した。最後に、作成した creatinine モデルを用いたシミュレーションを実施し、どのようなケースで CKD 患者における creatinine DDI の強度が変動するかについて検証した。

2.2 方法

2.2.1 Creatinine DDI データの収集及び分析

CKD 患者での creatinine DDI を解析するために必要な臨床データを、文献検索又は新規コホート研究より収集した。CKD 患者が健康成人より強い creatinine DDI を示すことをより広範なデータから確認するため、creatinine DDI の指標となる 2 つのパラメータ ($\% \Delta S_{Cr}$ 及び C_{Cr}/GFR 比) を、健康成人と CKD 患者で比較した。

2.2.1.1 $\% \Delta S_{Cr}$ データの収集

健康成人での $\% \Delta S_{Cr}$ データが入手可能な腎トランスポーター阻害薬 15 種 (Table 1) が、先行研究の中で報告されている³²。これら腎トランスポーター阻害薬の CKD 患者での臨床試験データを検索し、得られた情報の中から、以下の基準全てを満たしたものを CKD 患者の $\% \Delta S_{Cr}$ データとした：1) 中等度又は高度 CKD 患者を対象とした臨床試験データ、2) CKD 患者の腎機能指標 (GFR、 C_{Cr} 、 S_{Cr} 等) を報告している臨床試験データ、3) 腎トランスポーター阻害薬の投与前後の S_{Cr} を示している臨床試験データ。1 つの試験で複数の用法用量が評価されていた場合は、用法用量ごとに抽出した。なお、creatinine モデルの検証に用いるため、腎トランスポーター阻害薬投与後の S_{Cr} が欠損している臨床データも合わせて収集したが、これらデータは $\% \Delta S_{Cr}$ の解析には用いなかった。

CKD 患者の $\% \Delta S_{Cr}$ データは、新規コホート研究である Salford Kidney Study から取得した。Salford Kidney Study は、Salford Royal NHS Service Foundation Trust において 2002 年から 2015 年の間に登録された 3000 例を超える非透析 CKD 患者を対象として実施された大規模かつ長期的な CKD コホート研究である (current REC reference: 15/NW/0818)。全コホートから、OCT2、MATE1 及び MATE-2K の阻害薬トリメトプリム²⁷ が投与された CKD 患者 17 例 (男性 6 例、女性 11 例、年齢 22~88 歳、中等度 CKD 12 例、高度 CKD 5 例) のデータを抽出した。トリメトプリム以外の腎トランスポーター阻害薬を併用している被験者は除外した。トリメトプリム治療 (100~200 mg/day) の期間は、平均 91 日間 (10~420 日間) であった。本コホート研究の阻害薬投与前の S_{Cr} ベースライン値 ($S_{Cr, \text{baseline}}$) は、トリメトプリム投与開始 1000 日前までの S_{Cr} 測定値の平均値と定義した。 $\% \Delta S_{Cr}$ は、 $S_{Cr, \text{baseline}}$ からトリメトプリム投与後最初の S_{Cr} 測定値への変化率として算出した。

収集した CKD 患者の $\% \Delta S_{Cr}$ データと、先行研究で報告されている健康成人の $\% \Delta S_{Cr}$ データを比較した。腎トランスポーター阻害薬ごとに、健康成人及び CKD 患者での $\% \Delta S_{Cr}$ と腎トランスポーター阻害薬の 1 日あたり用量を比較した。

Table 1 List of renal transporter inhibitors collated for creatinine-drug interaction

No.	Inhibitors
1	Trimethoprim
2	Cimetidine
3	Famotidine
4	Ranitidine
5	Dolutegravir
6	Raltegravir
7	Indomethacin
8	Vandetanib
9	Cobicistat
10	DX-619
11	Pyrimethamine
12	Ranolazine
13	Rilpivirine
14	Amiodarone
15	Telaprevir

2.2.1.2 C_{Cr}/GFR 比データの収集

健康成人及びCKD患者の C_{Cr}/GFR 比データを文献より収集した。Zhang *et al.* (2016)²⁸は、文献27本から C_{Cr}/GFR 比データを集計した総説である。本総説で引用された文献27本の C_{Cr}/GFR 比データから、以下を除外したものを解析に用いた：1) 個別症例の研究データ、2) 小児又は腎移植患者を対象とした研究データ、3) C_{Cr}/GFR 比とGFRの関係が明確でない研究データ。各試験の被験者数を重みとした C_{Cr}/GFR の重み付き平均値及び標準偏差を、CKDステージごとに算出した。

2.2.2 CKD患者のcreatinineモデルの作成

CKD患者のcreatinineモデルは、先行研究で作成された健康成人のcreatinineモデル^{31,32}のモデル構造を用い、モデルパラメータのみをCKD患者に最適化することで作成した。Creatinineモデルは、Matlab (R2017a, MathsWorks.Inc) を用いて記述した。

2.2.2.1 健康成人のcreatinineモデル

先行研究で作成された、健康成人のcreatinineモデル^{31,32}の概要を以下に示す (**Figure 1**)。Creatinineモデルは、4つのコンパートメント [(i) reservoir (central)、(ii) proximal tubule blood/interstitium, (iii) proximal tubule cell、(iv) proximal filtrate] から構成される。Reservoirコンパートメントへ生合成されたcreatinine (生合成速度： R_{syn}) は、糸球体濾過 (GFR)、腎外クリアランス ($CL_{non-renal}$) 及び尿細管分泌により消失する。尿細管分泌は、腎血流 ($Q_{PT,blood}$) により proximal tubule blood/interstitium コンパートメントへ流入したcreatinine が、受動拡散 (経細胞輸送と細胞間隙輸送) と腎トランスポーターによる能動輸送により、proximal tubule cell コンパートメントを介して proximal filtrate コンパートメントへ移行するものとして記述した。腎トランスポーターはOAT2、OCT2、MATE1及びMATE2-Kの4種を組み入れ、各腎トラン

スポンターに対して個々の輸送クリアランスを設定した。OCT2は、細胞内外の電気化学的勾配に応じて双方向に creatinine を輸送するとした。GFR 又は尿細管分泌により proximal filtrate コンパートメントへ移行した creatinine は、一部が reservoir コンパートメントへ再吸収され（再吸収率： $F_{reab,DT}$ ）、再吸収されなかった一部が尿へ排泄されるとした。モデルパラメータのうち、4つの腎トランスポーターを介した輸送クリアランスと受動拡散クリアランス以外は報告値を用いた。4つの腎トランスポーターを介した輸送クリアランス及び受動拡散クリアランスは、健康成人でのトリメトプリム-creatinine DDI データに対するモデルフィッティングにより最適化した値を用いた。腎トランスポーター阻害薬によるトランスポーター阻害は、腎トランスポーター阻害薬の血漿中薬物濃度と *in vitro* 試験で取得された IC_{50} 値²⁷に基づき記述され、腎トランスポーター阻害薬の血漿中濃度推移はコンパートメントモデルにより記述された。

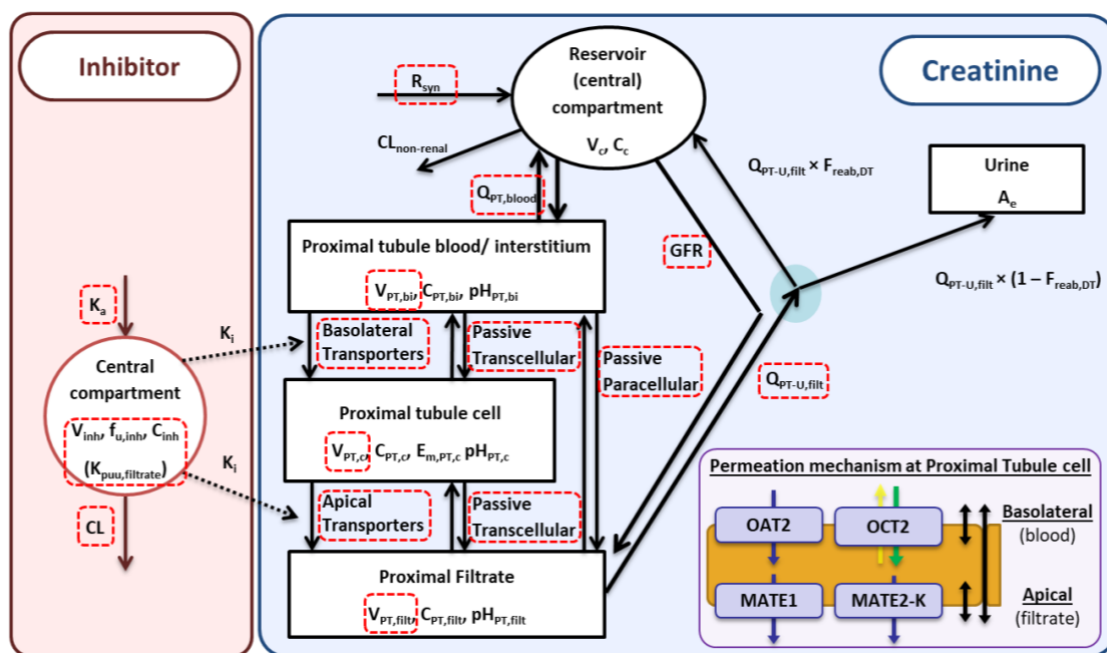


Figure 1 Model optimization for creatinine-drug interaction in chronic kidney disease patients

A reprinted model structure from the previous study showing the creatinine models for healthy subjects^{31,32}. Permeation mechanism at proximal tubule cell is presented in purple shaded area. See Scotcher et al.^{31,32} regarding details of the models and system parameters. Parameters optimized for chronic kidney disease patients in this study were enclosed by red dashed squares.

2.2.2.2 CKD 患者の creatinine モデル

CKD 患者の creatinine モデルは、健康成人の creatinine モデルのモデルパラメータを、各 CKD 患者の個別値へ置換することで作成した。CKD 患者へのモデルパラメータの置換は、パラメータごとに段階的に実施し、モデルによる $S_{Cr,baseline}$ 予測値を実測値と比較することでモデルの妥当性を検証した。検証に用いた $S_{Cr,baseline}$ 実測値は、本試験で収集した CKD 患者の個別値を用いた。

➤ GFR

CKD 患者の GFR は、各 CKD 患者の GFR 実測値又は CKD-EPI 式³³による計算値 (eGFR) に置換した。eGFR は、CKD 患者の年齢、性別及び S_{Cr} より計算した。

➤ Creatinine 生合成速度 (R_{syn})

CKD 患者の R_{syn} (mg/h) は、報告されている回帰式³⁴を用いて、CKD 患者の年齢 (Age 、歳)、体重 (WT 、kg) 及び性別に基づくパラメータを代入した式から算出した計算値を用いた (Eq 1)。男性では $C0=27$ 及び $C1=0.173$ 、女性では $C0=25$ 及び $C1=0.175$ の係数を用いた。

$$R_{syn} = (C0 - (C1 * Age)) * WT / 24 \quad \text{Eq 1}$$

➤ 尿細管のモデルパラメータ

尿細管 (proximal tubule blood/interstitium、proximal tubule cell、proximal filtrate) コンパートメントに関連するパラメータ [受動拡散クリアランス (CL_{PD})、近位尿細管コンパートメントの容積 (V_{PT})、及び濾過流速 (Q_{U-filt}) 等] は、intact nephron 仮説³⁵に基づき、各 CKD 患者の GFR に比例して減少するとした (Eq 2)。 $GFR_{healthy}$ 及び $SysPara(j)_{healthy}$ は健康成人の GFR (120 mL/min/1.73m²) とパラメータ j の値を、 GFR_{CKD} 及び $SysPara(j)_{CKD}$ は CKD 患者の値を示す。

$$SysPara(j)_{CKD} = \frac{GFR_{CKD}}{GFR_{healthy}} * SysPara(j)_{healthy} \quad \text{Eq 2}$$

➤ 腎トランスポーターを介した輸送クリアランス

CKD による OAT2、OCT2、MATEs の輸送活性の低下率は報告がないことから、以下の方法により算出し解析に用いた。

OAT2 の輸送活性低下率は、健康成人及び CKD 患者における、OAT2 基質薬ペンシクロピルの臨床薬物動態データから算出した³⁶。この臨床薬物動態データは、GFR に対するペンシクロピルの尿細管分泌クリアランス (OAT2 を介した輸送クリアランスに相当) の比 ($CL_{int,OAT2}/GFR$) を、CKD 患者ごとに算出したものである。まず、各 CKD 被験者の $CL_{int,OAT2}/GFR$ を、健康成人の $CL_{int,OAT2}/GFR$ に対する相対値 (Fx_{OAT2}) として規格化した (Eq 3)。すなわち、 Fx_{OAT2} は、CKD 患者での OAT2 クリアランス低下率と GFR 低下率の大小関係を示す指標となる (Eq 4; $Fx_{OAT2} > 1$ の場合は OAT2 を介した輸送クリアランス低下率 < GFR 低下率、 $Fx_{OAT2} < 1$ の場合は OAT2 を介した輸送クリアランス低下率 > GFR 低下率)。各 CKD 患者の Fx_{OAT2} を健康成人、CKD 被験者間の GFR の比 ($GFR_{CKD}/GFR_{healthy}$) に対してプロットし (Figure 2)、回帰直線を作成することで Fx_{OAT2} と GFR 相対値の関係性を得た (Eq 5)。

$$Fx_{OAT2} = \frac{\frac{CL_{int,OAT2,CKD}}{GFR_{CKD}}}{\frac{CL_{int,OAT2,healthy}}{GFR_{healthy}}} \quad \text{Eq 3}$$

$$\frac{CL_{int,OAT2,CKD}}{CL_{int,OAT2,healthy}} = \frac{GFR_{CKD}}{GFR_{healthy}} * Fx_{OAT2} \quad \text{Eq 4}$$

$$Fx_{OAT2} = 0.4973 * \frac{GFR_{CKD}}{GFR_{healthy}} + 0.5027 \quad \text{Eq 5}$$

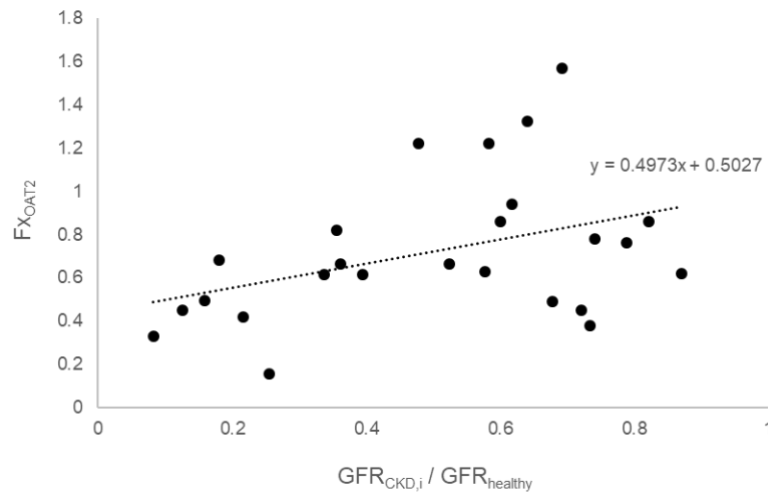


Figure 2 Relationship between relative change in GFR ($GFR_{CKD,i}/GFR_{healthy}$) and additional deterioration of OAT2 activity in CKD patients ($F_{X_{OAT2}}$).

$F_{X_{OAT2}}$ is expressed as a fraction of healthy; $F_{X_{OAT2}} = (CL_{int}(OAT2)_{CKD,i} / CL_{int}(OAT2)_{healthy}) / (GFR_{CKD,i} / GFR_{healthy})$, where $CL_{int}(OAT2)_{CKD,i}$ and $CL_{int}(OAT2)_{healthy}$ are intrinsic clearance of OAT2 in CKD patient i and healthy subject (GFR = 125 mL/min), $GFR_{CKD,i}$ and $GFR_{healthy}$ are GFR in CKD patient i and healthy subject, respectively.

健康成人に対する CKD 患者の OCT2 及び MATEs を介した輸送クリアランスの比 ($CL_{int,OCT2\&MATEs,CKD} / CL_{int,OCT2\&MATEs,healthy}$) は、GFR 相対値 ($GFR_{CKD} / GFR_{healthy}$) の線形関数として記述した (Eq 6)。ここでは、線形関数の傾き ($Coeff_{CKD,TP}$) が、CKD 患者での OCT2・MATEs を介した輸送クリアランスの低下率と GFR 低下率の大小関係を示す各指標となる ($Coeff_{CKD,TP} > 1$ の場合は OCT2・MATEs を介した輸送クリアランスの低下率 > GFR 低下率、 $Coeff_{CKD,TP} < 1$ の場合は OCT2・MATEs を介した輸送クリアランスの低下率 < GFR 低下率)。 $Coeff_{CKD,TP}$ は、CKD 患者及び健康成人の C_{Cr}/GFR 比の重み付き平均値 (2.2.1.2 項) にモデルをフィッティングすることにより推定した。OCT2 及び MATEs の $Coeff_{CKD,TP}$ 値は同じと仮定した。

$$\frac{CL_{int,OCT2\&MATEs,CKD}}{CL_{int,OCT2\&MATEs,healthy}} = Coeff_{CKD,TP} * \left(\frac{GFR_{CKD}}{GFR_{healthy}} - 1 \right) + 1 \quad \text{Eq 6}$$

➤ その他

CKD 患者の腎血流量の報告値より、中等度 CKD 及び高度 CKD の腎血流量 ($Q_{PT,blood}$) は、健康成人より 27% 及び 42% 低いとした³⁷。CKD による total body water の変化はわずかであるため³⁸、中央コンパートメントの分布容積は、健康成人と CKD 患者で同じと仮定した。近位尿細管での pH と膜電位の値は、健康成人と同じと仮定した。

2.2.3 CKD 患者の腎トランスポーター阻害薬の PK モデルの作成

CKD 患者の % ΔS_{Cr} データが特定された腎トランスポーター阻害薬 (トリメトプリム、シメチジン及びファモチジン) を対象に、CKD 患者での PK モデルを作成した。CKD 患者での PK データを文献検索により収集しモデル作成に用いた。PK モデルは、1-又は 2-コンパート

メントモデルを用い、CKD 患者での PK データに対してモデルを最適化したときに赤池情報量基準がより低いものを選択した。トリメトプリムは個々の CKD 患者の PK データが入手可能であったため、母集団 PK モデルとして記述した。シメチジン及びファモチジンでは、複数の臨床試験における血漿中濃度の平均値に対して、それぞれの PK モデルを naïve pooled 法によりフィッティングすることで最適化した。

2.2.4 CKD 患者での creatinine DDI のシミュレーション

CKD 患者の creatinine モデルと腎トランスポーター阻害薬の PK モデルを組み合わせることで、CKD 患者での creatinine DDI をシミュレーションした。腎トランスポーター阻害薬による腎トランスポーターの阻害は、腎トランスポーター阻害薬の血漿中蛋白非結合形濃度に基づく競合阻害と考え、4つの腎トランスポーターごとに記述した (Eq 7)。

$$CL_{int,i,inh}(t) = \frac{CL_{int,i}}{1 + \frac{C_j(t)}{IC_{50,i,j}}} \quad \text{Eq 7}$$

ここで $CL_{int,i,inh}(t)$ 及び $C_j(t)$ は、時間 t における腎トランスポーター i のクリアランス及び腎トランスポーター阻害薬 j の血漿中非結合形濃度である。 $IC_{50,i,j}$ は、腎トランスポーター i の 50% 阻害を引き起こす腎トランスポーター阻害薬 j の非結合形濃度であり、クレアチニンをプローブ基質として用いた *in vitro* 試験で得られた値を用いた (Table 2)²⁷。トリメトプリムの $f_{u,p}$ は CKD の影響を受けないことから^{39,40}、CKD 患者では健康成人と同じ値を用いた。CKD 患者のファモチジンの $f_{u,p}$ は報告がないが、健康成人の $f_{u,p}$ が 0.72 と高いことから、蛋白非結合形分率の変動が PK 全体に与える影響は少ないと考え、健康成人と同じ値を CKD 患者でも用いた^{31,32}。CKD 患者のシメチジンの $f_{u,p}$ は、CKD 患者での報告値を用いた⁹。

Table 2 In vitro IC₅₀ for renal transporters

Inhibitors	IC ₅₀ (μM) ^a			
	OAT2	OCT2	MATE1	MATE2-K
Trimethoprim	1000 ^b	25.8	1.62	0.58
Cimetidine	102.3	36.3	3.78	23.7
Famotidine	184	27.9	0.27	7.3

a; The half maximal inhibitory concentration (IC₅₀) were obtained from Mathialagan et al. (2017)²⁷. The values of IC₅₀ were evaluated with creatinine (10 μM) as a probe substrate, which was much lower than Km values of creatinine for each transporter (OAT2; >795 μM, OCT2; >1860 μM, MATE1; >2000 μM, MATE2-K; >2000 μM)³¹. b; No inhibition observed, IC₅₀ set to 1000 μM for simulation of creatinine-drug interactions. OAT; organic anion transporter, OCT2; organic cation transporter, MATE; multidrug and toxin extrusion protein transporter.

2.2.5 Creatinine モデルの検証

$S_{Cr, \text{baseline}}$ 及び $\% \Delta S_{Cr}$ をエンドポイントとして creatinine モデルの予測性を評価した。

$S_{Cr, \text{baseline}}$ の予測性検証には、本研究で収集した CKD 患者の $S_{Cr, \text{baseline}}$ 個別値を用いた (8 試験、64 名)。実測値と予測値の比較より geometric mean fold-error (gmfe、Eq 8) を算出し、gmfe が許容可能な creatinine モデルを選択した。許容可能な gmfe の値は確立された基準がないが、複数の論文で $gmfe < 2$ が良好なモデルとして述べられていたことから^{41,42}、本研究では $gmfe < 2$ を目安とした。

$$gmfe = 10^{\frac{1}{n} \sum \left| \log_{10} \left(\frac{S_{Cr, \text{baseline}, \text{predicted}}}{S_{Cr, \text{baseline}, \text{observed}}} \right) \right|} \quad \text{Eq 8}$$

$\% \Delta S_{Cr}$ の予測性は、本研究で収集した CKD 患者を対象とした臨床試験の $\% \Delta S_{Cr}$ を用いた (臨床試験 12 試験、90 名)。各臨床試験の用法用量に従って腎トランスポーター阻害薬を投与した場合の $\% \Delta S_{Cr}$ を予測し、各臨床試験の $\% \Delta S_{Cr}$ 平均値と比較した。また、予測値と実測値の比が予測限度内 (比が 2 倍以内、ただし $S_{Cr, \text{baseline}}$ の個体内変動を考慮した⁴³) である臨床試験の割合を算出した。 $\% \Delta S_{Cr}$ 予測性検証に用いた 12 試験のうち 5 試験は、CKD 患者の creatinine モデル構築に用いた試験と同一であるが、モデル構築に用いたのは腎トランスポーター阻害薬投与前の $S_{Cr, \text{baseline}}$ データのみであり $\% \Delta S_{Cr}$ データは用いていない。そのため、 $\% \Delta S_{Cr}$ 予測性検証は、モデル構築に用いたデータとは独立したデータを用いて実施されている。

2.2.6 CKD 患者で $\% \Delta S_{Cr}$ が増加するメカニズムの検証

作成した creatinine モデルを用いたシミュレーションを実施し、どのような場合に CKD 患者で $\% \Delta S_{Cr}$ が増加しうるか検証した。異なる腎機能 (GFR 15~125 mL/min/1.73m²) の CKD 患者に対して、各腎トランスポーターの阻害薬が投与されたときの $\% \Delta S_{Cr}$ をシミュレーションした。

2.2.7 統計解析

Salford Kidney Study の S_{Cr} ベースライン値からトリメトプリム投与後最初の S_{Cr} 測定値への変化量及び有意差は、トリメトプリム投与の有無を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルにより算出した。解析には SPSS version 22 を用いた。

2.3 結果

2.3.1 CKD 患者の creatinine DDI データの解析

2.3.1.1 $\% \Delta S_{Cr}$ データの解析

Salford Kidney Study では、トリメトプリム投与により、 S_{Cr} がベースライン時の 1.7 mg/dL (1.1-3.2 mg/dL) から 2.0 mg/dL (1.2-3.1 mg/dL) に有意に増加した (**Figure 3A**, **Table 3**, $P < 0.01$)。トリメトプリム投与による $\% \Delta S_{Cr}$ は 20% (-12~86%) であり、eGFR との間に相関は認められなかった (**Figure 3B**)。 $S_{Cr, \text{baseline}}$ の個体内変動係数は $8.9 \pm 4.9\%$ であり、健康成人で報告されている値 (4.7%⁴⁴) より高かった。 $\% \Delta S_{Cr}$ データの抽出基準に合致した腎トランスポーター阻害薬は 3 つ (トリメトプリム、シメチジン及びファモチジン) であり、これら 3

薬物の $\% \Delta S_{Cr}$ を評価した臨床試験は12試験であった。また、個別被験者の $S_{Cr, baseline}$ を示した臨床試験が8試験抽出された。

腎トランスポーター阻害薬ごとに、健康成人とCKD患者での $\% \Delta S_{Cr}$ と腎トランスポーター阻害薬の1日用量を比較した (Figure 4)。健康成人と比較してCKD患者の1日用量は全体的に低かったにもかかわらず、最大の $\% \Delta S_{Cr}$ 平均値は両集団で約30%と同程度であった (トリメトプリムの $\% \Delta S_{Cr}$ は健康成人で13%~31%、CKD患者で7%~33%。シメチジンの $\% \Delta S_{Cr}$ は健康成人で14%~26%、CKD患者で10%~31%) トリメトプリム 400 mg/day 未満では、CKD患者の $\% \Delta S_{Cr}$ 平均値は健康成人より高い傾向にあったが、データが少なくばらつきがあるため結論には至らなかった。

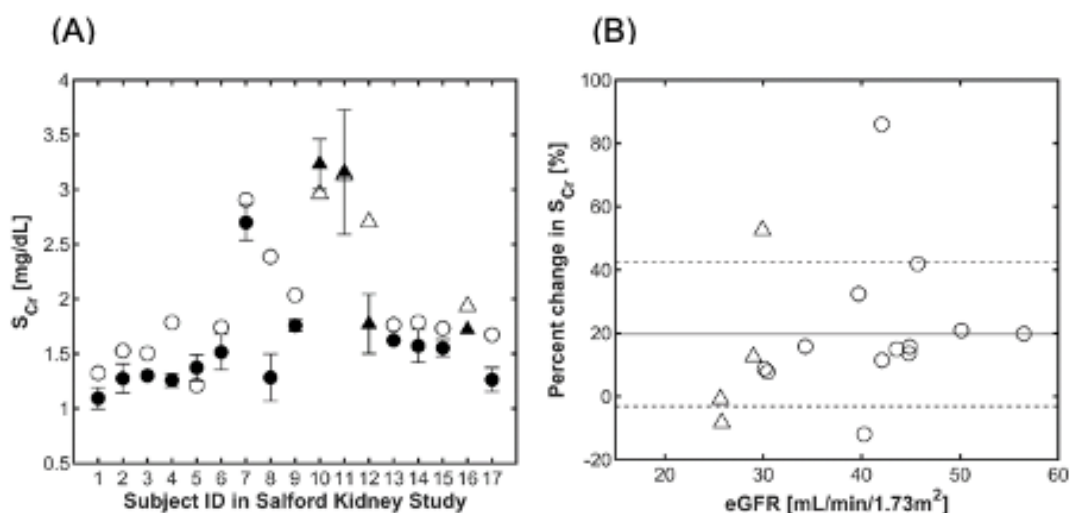


Figure 3 Evaluation of creatinine-drug interaction in Salford Kidney Study.

Serum creatinine (S_{Cr}) at baseline and after trimethoprim administration of 17 chronic kidney disease (CKD) patients in Salford Kidney Study. Filled marks and error bars represent means and standard deviations of S_{Cr} at the baseline (-1000 day to last blood test prior to trimethoprim administration) in each patient. Blank marks represent S_{Cr} at the first test after trimethoprim administration (day1). Circles; moderate CKD (eGFR 30-59 mL/min/1.73m²), triangles; severe CKD (eGFR 15-29 mL/min/1.73m²). (b) Percent change in S_{Cr} after trimethoprim administration plotted against eGFR in Salford kidney study. Each mark represents individual CKD patients, symbols for CKD stage, as described in a). A solid line and dashed lines represent mean and \pm standard deviation of the percent change in S_{Cr} of all CKD patients, respectively.

Table 3 Mean creatinine before and after initiation of trimethoprim

Group	Mean serum creatinine, mg/dL (95% CI)	P-Value of the mean difference
Baseline	1.73 (1.40-2.06)	< 0.01
Immediately post trimethoprim	2.01 (1.67-2.35)	

P-value was calculated by mixed effects model in SPSS version 22, CI; confidence interval.

Table 4 Summary of clinical studies evaluating creatinine-drug interaction in chronic kidney disease patients

Inhibitor	Clinical study	Subject Information ^a	GFR (mL/min/1.73m ²)	Study design ^b	Blood sampling for S _{Cr} post inhibitor	%change in S _{Cr} (mean ± S.D.) ^c	Individual's baseline S _{Cr}
Trimethoprim	Salford study group1	n=13, M3F10, 25-79 yr	26-56 ^d	100mg QD oral	>Day10, 12 h after last dose	23 ± 25	Yes
	Salford study group2	n=4, M3F1, 22-88 yr	26-43 ^d	200mg QD oral	>Day10, 12 h after last dose	9 ± 10	Yes
	Myre et al. (1987) ¹⁹	n=5, M2F3, 37-57 yr	15-23 ^d	100mg BID oral	Day10, 2-4 h after morning dose	33 ± 26	Yes
	Tasker et al. (1975) group1 ^{45, e}	n=6, M5F1, 34-80 yr	27-47 ^d	160mg BID oral	Day6-10	28 ± 34	Yes
	Tasker et al. (1975) group2 ^{45 f}	n=4, M0F4, 47-78 yr	22-23 ^d	160mg BID oral (day1-3), QD oral (day4~)	Day6-10	7 ± 20	Yes
	Rieder et al. (1974) ⁴⁶	n=9, M4F5, 25-69 yr	17-56 ^d	-	-	-	Yes
Cimetidine	Larsson et al. (1980) group1 ^{47 g}	n=8, 29-77 yr	21-40 ^d	200mg QID oral	Day7	25	No ⁱ
	Larsson et al. (1980) group2 ^{47 h}	n=9, 29-77 yr	36-55 ^d	(200mg x 3 + 400mg) per day oral	Day7	31	No ⁱ
	Ishigami et al. (1989) ⁴⁸	n=8, M7F1, 28-67 yr	16-29 ^d	400mg BID oral	Day7	12	No ⁱ
	Hilbrands et al. (1991) ⁴⁹	n=5, 25-66 yr	20-40	(400mg x 2 + 600mg) per day oral	Steady-state	26 ± 14	No ⁱ
	Ma et al. (1978) ⁵⁰	n=8, M8F0, 34-66 yr	18-57 ^d	300mg SD intravenous	24-48 h after dose	10 ± 10	No ⁱ
	Larsson et al. (1981) ¹⁶	n=17, M12F5, 31-68 yr	19-60 ^d	-	-	-	Yes
	Bjaeldager et al. (1980) ⁵¹	n=6, M2F4, 39-65 yr	23-41 ^d	-	-	-	Yes
Famotidine	Ishigami et al. (1989) ⁴⁸	n=8, M7F1, 28-67 yr	16-29 ^d	20mg BID oral	Day7	7	No ⁱ
	Abraham et al. (1987) ⁵²	n=12, M10F2, 28-54 yr	10-41	10mg SD intravenous	0-4 h after dose	0	No ⁱ

a: M; male, F; female. b: SD; single dosing, QD; once a day, BID; twice a day, QID; four times a day. c: S.D.; standard deviation. d: eGFR; estimated glomerular filtration rate. e: Group with creatinine clearance above 25 mL/min. f: Group with creatinine clearance 15-25 mL/min. g: Group with creatinine clearance of 30-50 mL/min. h: Group with creatinine clearance of 50-75 mL/min. i: Excluded from the evaluation of baseline S_{Cr} due to lack of individual's S_{Cr}. Ma et al. (1978)⁵⁰ was not used for the evaluation of baseline S_{Cr} because individual's age was missing.

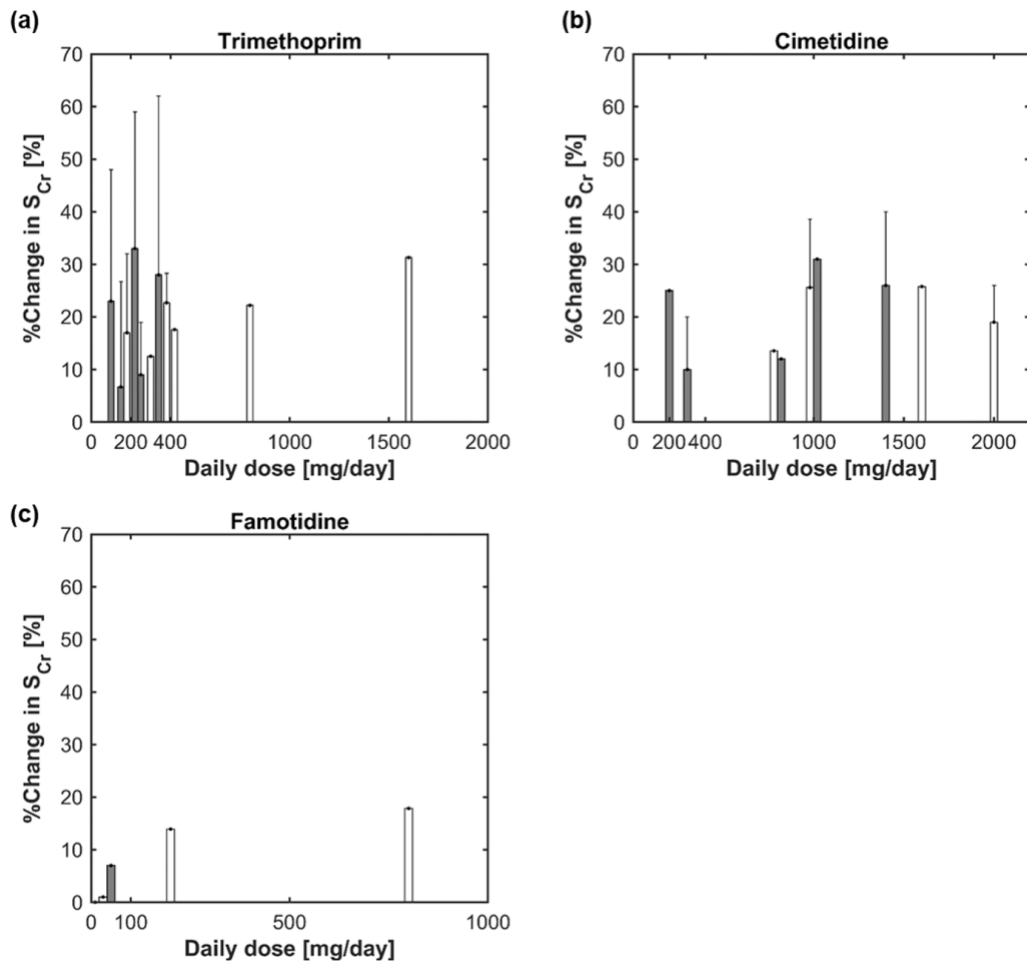


Figure 4 Comparison of percent change in serum creatinine after administration of inhibitors in healthy and CKD patients.

Percent changes in serum creatinine ($\% \Delta S_{Cr}$) after administration of inhibitors (a; trimethoprim, b; cimetidine, and c; famotidine) are shown over the daily dose in clinical studies in healthy population (white bars) or CKD patients (grey bars). $\% \Delta S_{Cr}$ in CKD patients were obtained from Salford Kidney Study and literature collected in this study. $\% \Delta S_{Cr}$ in healthy population were obtained from literature those were collated in our previous study evaluating the creatinine models for healthy population^{31,32}. Error bars represents standard deviation (S.D.) of $\% \Delta S_{Cr}$ in each study. Error bars are not shown when S.D. is not available.

2.3.1.2 C_{Cr}/GFR 比データの解析

C_{Cr}/GFR 比データを検索した文献 27 本のうち、抽出条件に合致したのは 10 本であった (Table 5)。一部の文献では複数の臨床試験又は複数の CKD ステージのデータを含んでいたため、健康成人では 10 試験、軽度 CKD では 11 試験、中等度 CKD では 16 試験、高度 CKD では 13 試験、末期 CKD では 4 試験のデータが抽出された。CKD ステージごとの C_{Cr}/GFR 比の重み付け平均値は、CKD ステージが高度であるほど高値であった (Figure 5、健康成人 ; 1.07 倍、軽度 CKD ; 1.18 倍、中等度 CKD ; 1.22 倍、高度 CKD ; 1.44 倍、末期 CKD ; 1.86 倍)。すなわち、健康成人に比べて CKD 患者では、creatinine の腎クリアランスに占める腎トランスポーターを介した輸送クリアランスの割合が大きいため、腎トランスポーターを介した DDI の強度も大きくなることが示唆された。

Table 5 Summary of the reported ratios of creatinine clearance to GFR (C_{Cr}/GFR) in healthy and CKD patients

CKD group (GFR; mL/min/1.73m ²)	Reference	number of subjects	C_{Cr}/GFR		Overall mean \pm S.D. of C_{Cr}/GFR (%CV)	GFR	
			Mean	S.D.		Min	Max
Healthy (>90)	Kim, K.E. <i>et al.</i> (1969) ⁵³	85	1.23	0.19	1.07 \pm 0.19 (18%)	90	-
	Bauer, J.H. <i>et al.</i> (1982) ⁵⁴	42	1.08	0.18		91	148
	Bauer, J.H. <i>et al.</i> (1982) ⁵⁴	49	1.02	0.18		91	148
	Shemesh, O. <i>et al.</i> (1985) ³⁰	27	1.18	0.30		91	164
	Bennett, W. M. & Porter, G. A.(1971) ⁵⁵	11	0.96	0.12		92	204
	Lavender, S. <i>et al.</i> (1969) ⁵⁶	4	1.23	0.10		92	126
	Luke, D. R. <i>et al.</i> (1990) ⁵⁷	34	1.15	0.13		91	119
	Zhang, X. <i>et al.</i> (2020) ²⁹	123	0.97	0.16		111	144
	Zhang, X. <i>et al.</i> (2020) ²⁹	175	1.05	0.15		91	109
	Brod, J. & Sirota (1948) ⁵⁸	14	0.99	0.06		95	158
Mild CKD (60-89)	Kim, K.E. <i>et al.</i> (1969) ⁵³	81	1.28	0.20	1.18 \pm 0.31 (26%)	70	89
	Bauer, J.H. <i>et al.</i> (1982) ⁵⁴	38	1.40	0.36		61	89
	Bauer, J.H. <i>et al.</i> (1982) ⁵⁴	38	1.28	0.24		61	89
	Shemesh, O. <i>et al.</i> (1985) ³⁰	36	1.45	0.41		60	89
	Bennett, W. M. & Porter, G. A.(1971) ⁵⁵	14	0.96	0.12		69	90
	Lavender, S. <i>et al.</i> (1969) ⁵⁶	8	1.38	0.19		64	89
	Luke, D. R. <i>et al.</i> (1990) ⁵⁷	14	1.16	0.11		63	88
	AASK study analyzed in Zhang, X. <i>et al.</i> (2020) ²⁹	174	1.02	0.32		61	92
	Zhang, X. <i>et al.</i> (2020) ²⁹	168	1.22	0.31		60	74
	Zhang, X. <i>et al.</i> (2020) ²⁹	166	1.12	0.20		60	90
Brod, J. & Sirota (1948) ⁵⁸	2	0.98	0.03	88	88		
Moderate CKD (30-59)	Kim, K.E. <i>et al.</i> (1969) ⁵³	45	1.58	0.31	1.22 \pm 0.41 (34%)	30	49
	Bauer, J.H. <i>et al.</i> (1982) ⁵⁴	27	2.15	0.85		30	59
	Bauer, J.H. <i>et al.</i> (1982) ⁵⁴	27	1.93	0.75		30	59
	Shemesh, O. <i>et al.</i> (1985) ³⁰	43	1.68	0.39		30	60
	Bennett, W. M. & Porter, G. A.(1971) ⁵⁵	5	0.94	0.29		33	51
	Lavender, S. <i>et al.</i> (1969) ⁵⁶	3	1.62	0.28		32	36
	Lavender, S. <i>et al.</i> (1969) ⁵⁶	12	1.39	0.13		31	57

	MDRD study analyzed in Zhang, X. <i>et al.</i> (2020) ²⁹	116	1.16	0.18		45	63
	MDRD study analyzed in Zhang, X. <i>et al.</i> (2020) ²⁹	235	1.24	0.24		31	44
	AASK study analyzed in Zhang, X. <i>et al.</i> (2020) ²⁹	240	1.10	0.36		45	59
	AASK study analyzed in Zhang, X. <i>et al.</i> (2020) ²⁹	217	1.15	0.43		31	44
	Zhang, X. <i>et al.</i> (2020) ²⁹	275	1.21	0.23		46	59
	Zhang, X. <i>et al.</i> (2020) ²⁹	355	1.34	0.35		31	44
	Zhang, X. <i>et al.</i> (2016) ²⁸	363	1.08	0.35		46	59
	Zhang, X. <i>et al.</i> (2016) ²⁸	400	1.14	0.47		31	44
	Brod, J. & Sirota (1948) ⁵⁸	6	1.11	0.23		37	60
	Kim, K.E. <i>et al.</i> (1969) ⁵³	25	1.61	0.34		29	-
	Bauer, J.H. <i>et al.</i> (1982) ⁵⁴	2	1.91	0.17		26	23
	Bauer, J.H. <i>et al.</i> (1982) ⁵⁴	2	1.79	0.44		26	23
	Shemesh, O. <i>et al.</i> (1985) ³⁰	31	2.10	0.80		30	15
	Lubowitz, H. <i>et al.</i> (1967) ⁵⁹	4	1.42	0.20		20	15
	Bennett, W. M. & Porter, G. A. (1971) ⁵⁵	9	1.02	0.25		29	18
Severe CKD (15-29)	Lavender, S. <i>et al.</i> (1969) ⁵⁶	4	1.50	0.05	1.44 ± 0.61 (42%)	27	18
	Lavender, S. <i>et al.</i> (1969) ⁵⁶	12	1.66	0.22		30	16
	MDRD study analyzed in Zhang, X. <i>et al.</i> (2020) ²⁹	446	1.29	0.30		29	9
	AASK study analyzed in Zhang, X. <i>et al.</i> (2020) ²⁹	171	1.28	0.46		29	12
	Zhang, X. <i>et al.</i> (2020) ²⁹	579	1.58	0.77		29	8
	Zhang, X. <i>et al.</i> (2016) ²⁸	250	1.37	0.60		29	15
	Brod, J. & Sirota (1948) ⁵⁸	1	1.25	-		22	22
End stage renal disease (<15)	Shemesh, O. <i>et al.</i> (1985) ³⁰	25	2.23	0.91		2	14
	Lubowitz, H. <i>et al.</i> (1967) ⁵⁹	11	1.20	0.09	1.86 ± 0.88 (47%)	1	15
	Lavender, S. <i>et al.</i> (1969) ⁵⁶	9	2.00	0.92		1	15
	Brod, J. & Sirota (1948) ⁵⁸	4	1.09	0.09		3	9

Abbreviations: C_{Cr}/GFR ; ratio of creatinine clearance to GFR, S.D.; standard deviation, AASK; the African American Study of Kidney Disease and Hypertension trial, MDRD; The Modification of Diet in Renal Disease study

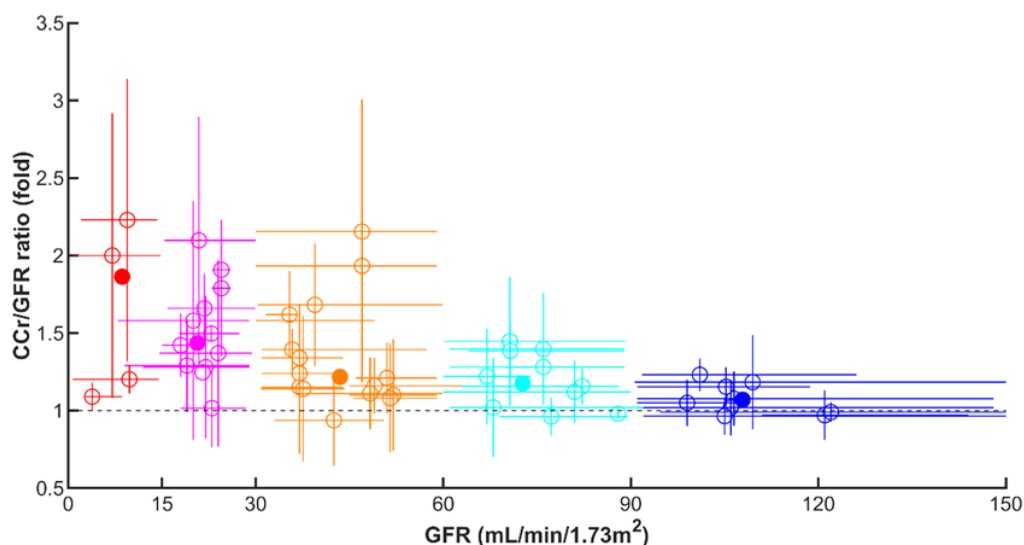


Figure 5 Scatter plot of the reported ratios of creatinine clearance to GFR (C_{Cr}/GFR) in healthy populations and CKD patients

Open circles represent mean C_{Cr}/GFR in individual studies plotted against mean GFR in corresponding studies, and filled circles represent overall means of C_{Cr}/GFR in each CKD stage plotted against mean GFR (Table 5): blue; healthy (GFR >90 mL/min/1.73m²), cyan; mild CKD (GFR 60-89 mL/min/1.73m²), orange; moderate CKD (GFR 30-59 mL/min/1.73m²), pink; severe CKD (GFR 15-29 mL/min/1.73m²), and red; end stage renal disease (GFR <15 mL/min/1.73m²). Horizontal and vertical bars on open circles represent range of GFR and standard deviation of C_{Cr}/GFR in each study, respectively. A black dashed line represents $C_{Cr}/GFR = 1$.

2.3.2 CKD 患者に対する creatinine モデルの最適化

CKD 患者の creatinine モデルの最適化は、本試験で収集した CKD 患者の $S_{Cr, baseline}$ 個別値に対するモデル予測精度を指標として実施した。CKD 患者の $S_{Cr, baseline}$ 個別値 (1.1~3.9 mg/dL) は、臨床試験 8 試験の CKD 患者 64 例 (中等度 CKD : 35 例、高度 CKD : 29 例、男性 : 31 例、女性 : 33 例、年齢:22~88 歳) より取得した (Table 4)。最適化前の健康成人の creatinine モデルは、CKD 患者の $S_{Cr, baseline}$ を顕著に過小評価したが (Figure 6a)、GFR 及び R_{syn} の最適化により予測精度が大幅に改善した (Figure 6b-c)。最後に、腎トランスポーターの輸送活性を最適化した。実験的に、全ての腎トランスポーターの輸送クリアランスが GFR に比例して低下すると仮定した場合、CKD 患者の C_{Cr}/GFR が過小評価されたことから (Figure 6e, blue line)、この仮定は不適切と判断した。そこで、OAT2 及び OCT2・MATEs クリアランスに GFR とは異なる低下率を設定することで、腎機能低下に伴う C_{Cr}/GFR の増加を再現することができた (Figure 6e, red line)。その結果、GFR 15 mL/min/1.73m² (GFR が 88%低下) の CKD 患者の OAT2 を介した輸送クリアランスの低下は 93%、OCT2・MATEs を介した輸送クリアランスの低下は 62%とするのが妥当であると判断された ($Coeff_{CKD, TP}$ 推定値は 0.70)。腎トランスポーターの輸送活性を最適化した creatinine モデルは、 $S_{Cr, baseline}$ の予測性も良好であったことから (Figure 6d)、本モデルを最終モデルとして選択した。

Table 6 System parameters in creatinine models optimized for chronic kidney disease patients

Parameter	Unit	Description	Optimization for CKD	Value in healthy ^a (GFR = 125 mL/min)	Value in CKD (GFR = 15 mL/min) ^b
GFR	L/h	Glomerular filtration rate	GFR or eGFR	7.5	0.9
Q_{PT,blood}	L/h	Blood flow rate to proximal tubule	Percent reduction in renal blood flow in CKD relative to healthy ³⁷	58	34
R_{SYN}	mg/h	Endogenous creatinine synthesis rate	Calculated using the equation from Bjornsson et al. (Eq 1) ³⁴	71	46
V_{PT,bi}	L	Volume of water in blood and interstitial space of cortex		0.082	0.0098
V_{PT,cell}	L	Volume of water in proximal tubule cells		0.066	0.0079
V_{PT,filt}	L	Volume of proximal tubule filtrate		0.054	0.0064
Q_{PT-U,filt}	L/h	Filtrate flow rate out of proximal tubule	Reduction in proportion to GFR (Eq 2)	2.7	0.3
CL_{PD,trans}	L/h	Passive permeability by the transcellular routes		0.43	0.052
CL_{PD,para}	L/h	Passive permeability by the paracellular routes		2.9	0.34
CL_{int,OAT2}	L/h	CL _{int} of OAT2 transporter		21.5	1.45
CL_{int,OCT2}	L/h	CL _{int} of OCT2 transporter	Additional deterioration in OAT2 (Eq 3-5) + clearances of other transporters optimized (Eq 6)	8.75	3.33
CL_{int,MATE1}	L/h	CL _{int} of MATE1 transporter		0.16	0.062
CL_{int,MATE2-K}	L/h	CL _{int} of MATE2-K transporter		0.53	0.200

Abbreviations; eGFR; estimated GFR, OAT2; organic anion transporter 2, OCT2; organic cation transporter 2, MATE; multidrug and toxin extrusion protein transporter, CL_{int}; intrinsic clearance

a Values optimized for healthy populations, see Scotcher et al. (2019)³¹

b Assuming a male at age 65 years old with serum creatinine of 4.5 mg/dL, body weight of 70 kg and height of 170 cm

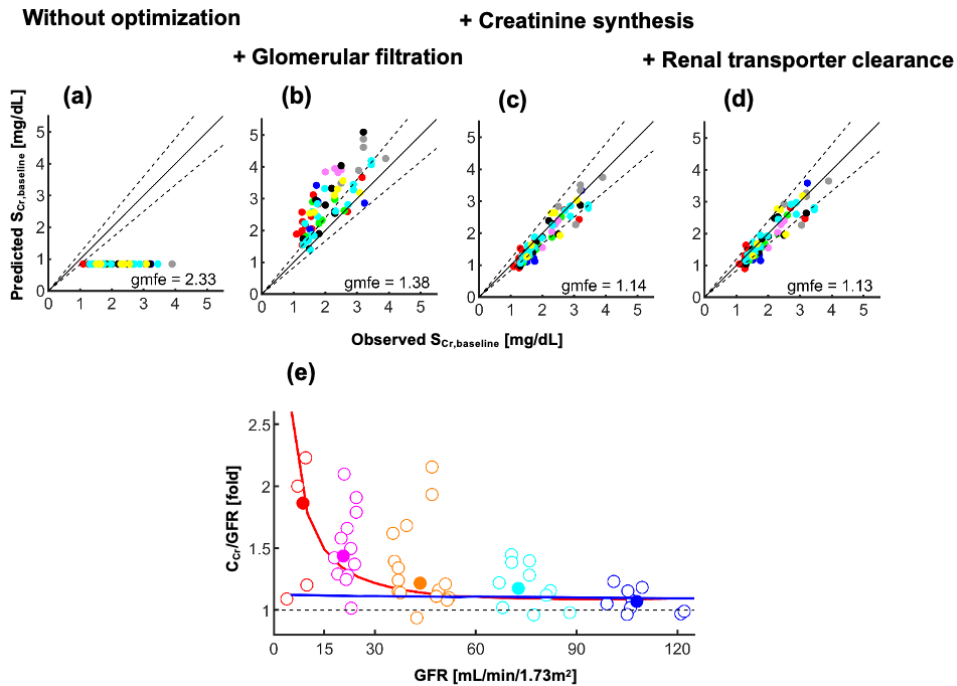


Figure 6 Predictability of creatinine models for baseline serum creatinine

(a-d) predictability of baseline serum creatinine ($S_{Cr, baseline}$) in the creatinine models with subsequent parameter optimization for chronic kidney disease (CKD) patients: (a) creatinine models for healthy population ('Without optimization'), (b) optimization of glomerular filtration rate ('+ Glomerular filtration'), (c) optimization of creatinine synthesis rate ('+ Creatinine synthesis'), (d) optimization of renal transporter clearances ('+ Renal transporter clearance'). Filled circles in each figure represent CKD patients from eight clinical studies: red; Salford study1, blue; Salford study2, grey; Myre et al. (1987)¹⁹, green; Tasker et al. (1975)⁴⁵ group1, pink; Tasker et al. (1975) group2, black; Rieder et al. (1974)⁴⁶, cyan; Larsson et al. (1981)¹⁶, yellow; Bjaeldager et al. (1980)⁵¹. Solid and dashed lines represent a line of unity and 1.2-fold error lines, respectively. gmfe; geometric mean fold-error. (e) Recovery of C_{Cr}/GFR in healthy and CKD populations by optimization of renal transporter clearances. Open circles represent mean C_{Cr}/GFR in individual clinical studies and filled circles represent overall means for each CKD stage (Figure 5): blue; healthy (GFR > 90 mL/min/1.73m²), cyan; mild CKD (GFR 60-89 mL/min/1.73m²), orange; moderate CKD (GFR 30-59 mL/min/1.73m²), pink; severe CKD (GFR 15-29 mL/min/1.73m²), and red; end-stage-renal-disease (GFR < 15 mL/min/1.73m²). Blue and red solid lines are simulated C_{Cr}/GFR in the creatinine model with and without optimization of renal transporter clearances, respectively. Black dashed lines represent $C_{Cr}/GFR = 1$.

2.3.3 CKD 患者の腎トランスポーター阻害薬の PK モデル

文献検索により、CKD 患者でトリメトプリム、シメチジン及びファモチジンの血漿中濃度推移を評価した臨床試験が、それぞれ 1 試験、4 試験及び 2 試験特定された (Table 7)。これらの臨床データを用いて、各腎トランスポーター阻害薬のコンパートメントモデルを作成した。収集した PK データでは、腎トランスポーター阻害薬の PK と CKD ステージに明確な関係性がなかったため、中等度及び高度 CKD 患者での PK データを統合して解析に用いた。CKD 患者でのトリメトプリムの PK は、実測値の 92% (59 時点のうち 54 時点) が予測値の 95% percentile (n=1000) 内にプロットされたことから、体重を共変量とした 1-コンパートメント母集団 PK モデルにより十分に記述されたと判断した (Table 8, Figure 7)。CKD 患者でのシメチジン及びファモチジンの PK は、2 相性の消失推移を示し、2-コンパートメントモデルにより十分に記述された (Table 8, Figure 8-9)。

Table 7 Pharmacokinetic studies of renal transporter inhibitors in chronic kidney disease patients

Inhibitor	Subject Information ^a	GFR (mL/min/1.73m ²)	Study design ^b	Blood sampling points (time after last dose)	Reference
Trimethoprim	n=9, M4F5, 25-69 yr	17-56 ^c	160mg oral SD	1-48h	Rieder et al. (1974) ^{46 d}
	n=5, 26-76 yr	30-52 ^e	200mg oral SD	0.75-9h	Larsson et al. (1979) ^{60 f}
Cimetidine	n=6, M4F2, 43-66 yr	23-47 ^c	Day1-6; (200mg x 4) per day oral Day7; 200mg SD oral	0-9h on day7	Larsson et al. (1981) ^{16 g}
	n=8, M6F2, 31-68 yr	36-69 ^c	Day1-6; (200mg x 3 + 400mg) per day oral Day7; 200mg SD oral	0-9h on day7	Larsson et al. (1981) ^{16 h}
	n=8, M8F0, 34-66 yr	23-65 ^c	300mg intravenous SD	0.25-16h	Ma et al. (1978) ^{50 i}
Famotidine	n=5, M2F3, 60-71 yr	6-38 ^e	20mg oral SD	1-24h	Inotsume et al. (1989) ⁶¹
	n=12, M10F2, 28-54 yr	10-41	10mg intravenous SD	2.5min-4h	Abraham et al. (1987) ⁵²

a M; male, F; female

b SD; single dosing, QD; once a day, BID; twice a day, QID; four times a day

c eGFR; estimated glomerular filtration rate

d Subjects in moderate and severe CKD group (eGFR 15-59 mL/min/1.73m²) was extracted based on individuals' eGFR

e Creatinine clearance (mL/min)

f Group with creatinine clearance of 30-52 mL/min

g Group with creatinine clearance of 30-50 mL/min

h Group with creatinine clearance of 50-75 mL/min

i Group with creatinine clearance of 49-87 mL/min (mild renal failure)

➤ トリメトプリム

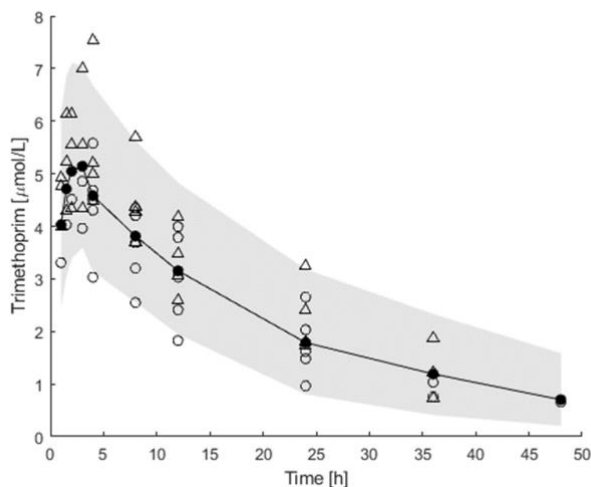


Figure 7 Simulated and observed plasma concentration-time profile of trimethoprim in chronic kidney disease patients

Open symbols represent observed plasma concentration of trimethoprim after oral administration of 160 mg dose; circles; moderate CKD (eGFR 30-59 mL/min/1.73m²), triangles; severe CKD (eGFR 15-29 mL/min/1.73m²) in Rieder et al. (1974)⁴⁶. Filled black circles and grey area represent median and 95% prediction interval of pharmacokinetic simulation (n=1000).

➤ シメチジン

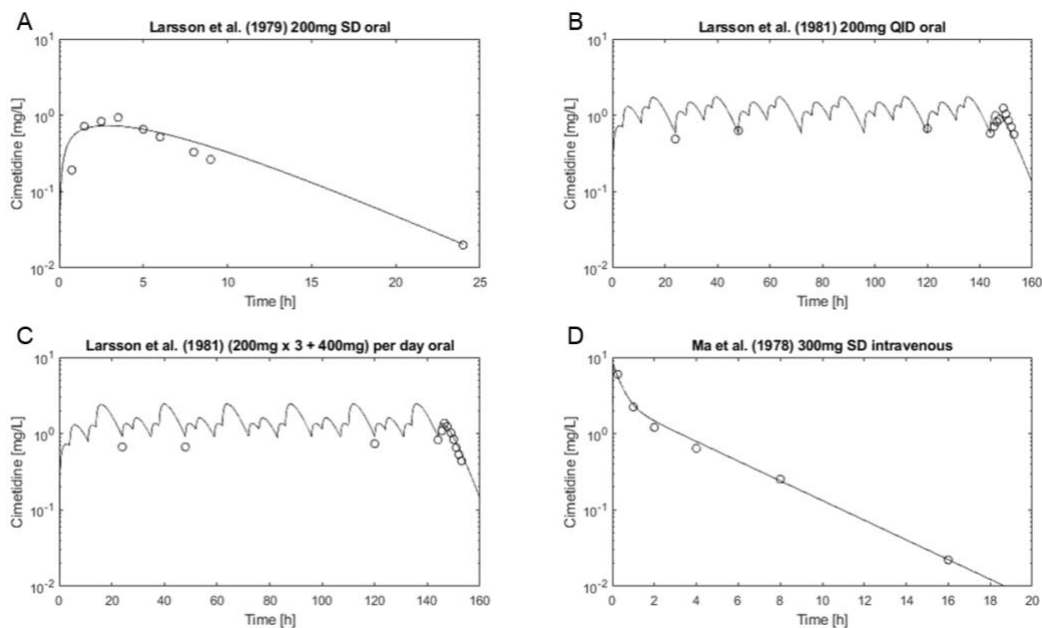


Figure 8 Simulated and observed plasma concentration-time profile of cimetidine in chronic kidney disease patients

Black circles and lines represent observed or simulated plasma concentration of cimetidine after oral or intravenous administration. A; Larsson et al. (1979) 200mg oral single dosing (SD)⁶⁰, B; Larsson et al. (1981) 200mg oral four times a day dosing (QID)¹⁶, C; Larsson et al. (1981) (200mg x 3 + 400mg) per day oral dosing¹⁶, and D; Ma et al. (1979) 300mg single intravenous dosing⁵⁰. Simulation of pharmacokinetic profile was performed according to actual dosage regimen in each study using the optimized two-compartment model of cimetidine (Table 7).

➤ ファモチジン

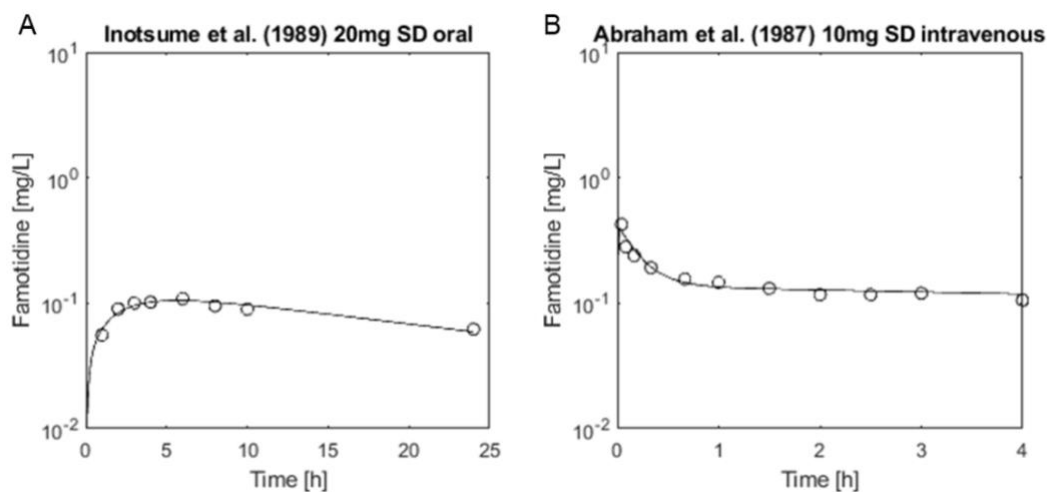


Figure 9 Simulated and observed plasma concentration-time profile of famotidine in chronic kidney disease patients

Black circles and lines represent observed or simulated plasma concentration of famotidine after oral or intravenous administration. A; Inotsume et al. (1989) 20mg oral single dosing (SD)⁶¹, B; Abraham et al. (1987) 10mg single intravenous dosing⁵². Simulation of PK profile was performed according to actual dosage regimen in each study using the optimized two-compartment model of famotidine (Table 7).

Table 8 Pharmacokinetic parameters of renal transporter inhibitors in CKD patients

Inhibitors	Pharmacokinetic model parameters [Units]						
	<i>CL</i>	<i>V</i> ₂	<i>k</i> _a	<i>Q</i>	<i>V</i> ₃	<i>F</i>	<i>f</i> _{u,p} ^a
	[L/ h]	[L]	[1/ h]	[L/ h]	[L]	[-]	[-]
Trimethoprim ^b	5.07*(<i>WT</i> _{<i>i</i>} /70) ^{0.822}	105*(<i>WT</i> _{<i>i</i>} /70) ^{0.532}	1.24	-	-	1	0.51
Cimetidine	27.30	35.60	0.23	38.80	39.30	1	0.84
Famotidine	2.61	24.19	0.44	74.24	46.67	0.47	0.72

Details of PK models and PK parameters are presented in our previous study³¹. In brief, *V*₂ and *V*₃ represent the volumes of the central (plasma) and peripheral compartments, respectively; *CL* – clearance, *WT*_{*i*} – body weight of subject *i*, *k*_a – absorption rate constant, *Q* – inter-compartment clearance, *F* – bioavailability, *f*_{u,p} – fraction unbound in plasma in CKD patients. a; The *f*_{u,p} values for trimethoprim and famotidine in CKD patients were substituted with those in healthy subjects summarised in our previous study^{31,32} because a negligible difference in *f*_{u,p} between CKD and healthy subjects was reported for trimethoprim^{39,40} and there was no information for famotidine. The *f*_{u,p} value of cimetidine in CKD patients is the mean of reported values in twelve CKD patients⁹. b; population (typical individual) parameters of the population pharmacokinetic model for trimethoprim.

2.3.4 CKD 患者の creatinine DDI シミュレーション

CKD 患者の creatinine モデルの $\% \Delta S_{Cr}$ 予測性検証は、本試験で収集した CKD 患者の $\% \Delta S_{Cr}$ データ (Table 4、臨床試験 12 試験、CKD 患者 90 例) を用いて実施した。CKD 患者の creatinine モデルは、検証に用いた臨床試験 12 試験の結果のうち、8 試験 (66%) が予測限度内に予測された (Figure 10)。トリメトプリムとシメチジンはそれぞれ 5 試験中 3 試験が予測限度内に予測され、ファモチジンは 2 試験中 2 試験が予測限度内に予測された。

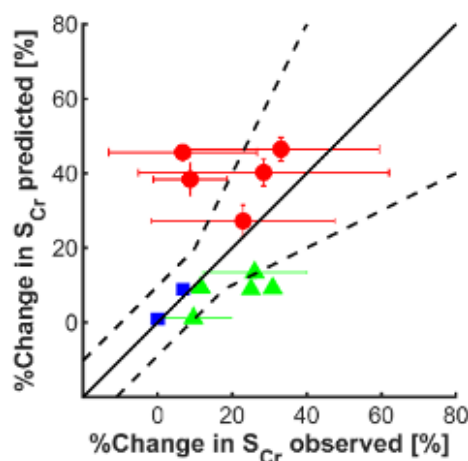


Figure 10 Predictability of percent change in serum creatinine after administration of renal transporter inhibitors.

Predictability of percent change in serum creatinine (S_{Cr}) after administration of inhibitors. Filled marks and error bars represent means and standard deviations of percent change in S_{Cr} in each clinical study with three inhibitors; red circles; trimethoprim, green triangles; cimetidine, blue squares; famotidine. Solid and dashed lines represent line of unity and prediction error limits considering intra-individual variability in baseline S_{Cr} in CKD population (8.9%), respectively.

2.3.5 CKD 患者で $\% \Delta S_{Cr}$ が増加するメカニズムの検証

作成した creatinine モデルを用いたシミュレーションを実施し、どのような場合に CKD 患者で $\% \Delta S_{Cr}$ が増加しうるか検証した。OCT2 及び MATEs 阻害に由来する $\% \Delta S_{Cr}$ は GFR 低下に伴い増加し、OAT2 阻害に由来する $\% \Delta S_{Cr}$ は GFR 低下に伴い低下した (Figure 11)。

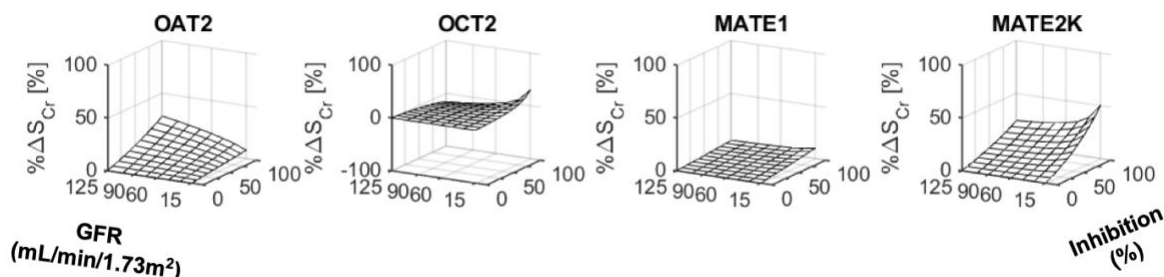


Figure 11 Simulation of $\% \Delta S_{Cr}$ in different stages of CKD

Percent change in serum creatinine ($\% \Delta S_{Cr}$) simulated with different degree of transporter inhibition (0%; no inhibition, 100%; complete inhibition) and over the range of GFR, representing healthy (125 mL/min/1.73m²) and CKD populations (moderate CKD; GFR=30-59 mL/min/1.73m², severe CKD; GFR=15-29 mL/min/1.73m²).

2.4 考察

2.4.1 健康成人及びCKD患者におけるcreatinine DDIの比較

Creatinineは腎障害マーカーとして広く認知され、CKD患者での S_{Cr} データは数多く収集され統合的な解析が実施されている。近年の解析から、creatinineは腎トランスポーターの内因性DDI基質であり、腎障害がない場合でも、腎トランスポーター阻害薬の投与により S_{Cr} が一過的に上昇することが分かってきた²。報告されているcreatinine DDIデータの大半は健康成人を対象とした試験の結果であるが、一部の腎トランスポーター阻害薬（トリメトプリム、シメチジン、ファモチジン）ではCKD患者でのcreatinine DDIデータが報告されていた。これまでに、健康成人とCKD患者でのcreatinine DDIを包括的に比較した研究した報告がないことから、本研究は、creatinine DDIの指標となる $\% \Delta S_{Cr}$ と C_{Cr}/GFR 比を健康成人とCKD患者で比較した。その結果、健康成人とCKD患者間で $\% \Delta S_{Cr}$ に差異があるかについては、明確な結論が得られなかった。これは多くの場合において、CKD患者への腎トランスポーター阻害薬の投与量が健康成人より減量されており、健康成人と同用量での評価が実施されていないことに起因している可能性がある（Figure 4）。トリメトプリムの1日用量400 mg/日未満では、健康成人と比較してCKD患者の $\% \Delta S_{Cr}$ が高い傾向があることが示された。また、一部の臨床試験は、同じ用法用量の腎トランスポーター阻害薬を健康な被験者とCKD患者へ投与した際の $\% \Delta S_{Cr}$ を比較しており、いずれも試験でもCKD患者は健康成人より強いcreatinine DDIを示した。Myre *et al.*は、健康成人とCKD患者にトリメトプリムを投与したときの $\% \Delta S_{Cr}$ がそれぞれ15%及び33%であったことを報告している¹⁹。また、Ishigami *et al.*らは、健康成人とCKD患者にファモチジンを投与したときの $\% \Delta S_{Cr}$ がそれぞれ1%及び7%であったことを報告している⁴⁸。これらより、同一条件下で健康成人とCKD患者のcreatinine DDIを評価した場合には、CKD患者が健康成人より強いcreatinine DDIを示す可能性は否定されない。CKD患者が健康成人より強いcreatinine DDIを示す可能性は、 C_{Cr}/GFR 比データのCKD患者と健康成人の比較結果からも確認された。複数の臨床試験より収集したCKDステージごとの C_{Cr}/GFR 比の重み付け平均は、CKDステージが高度であるほど高値であった。CKD患者で C_{Cr}/GFR 比が増加したメカニズムは明確には分かっていないものの、creatinine腎排泄における腎トランスポーターを介した尿細管分泌の寄与率がCKD患者で増加すること、すなわちCKD患者が健康成人より強いcreatinine DDIを示す可能性を示唆するデータであると考えられる。Creatinineの腎排泄（すなわち、 C_{Cr} ）は、糸球体濾過と尿細管分泌に加えて尿細管再吸収からなるプロセスで説明されるが、CKD患者で増加する C_{Cr}/GFR 比は、腎トランスポーター阻害薬のシメチジン投与により健康成人と同程度に回復することから³⁰、尿細管分泌を仲介する腎トランスポーターの輸送活性変化に由来する現象であり、CKDによる尿細管再吸収の変化に由来するものではないと考えられる。これら調査結果より、creatinineはCKD患者でcreatinine DDIの強度が増加する内因性DDI基質であると考えられた。そこで本研究では、CKD患者のcreatinine PBPKモデルを作成することで、CKDによりcreatinine DDIリスクが変化するメカニズムを解析し、作成したモデルを用いてCKD患者でのcreatinine DDIを予測することを試みた。なお、本研究はいくつかの重要な仮定およびlimitationの上で実施されており、これらは2.4.2 2.4.3 項で考察することに加え、2.4.4 項にリストとして提示した。

2.4.2 CKD 患者の creatinine モデルの作成

CKD 患者の creatinine モデルは、CKD 患者で認められる生理的変化として GFR 低下に加えて、creatinine 生合成速度の低下、尿細管モデルパラメータ（受動拡散クリアランス、近位尿細管コンパートメントの容積及び濾過流速等）の低下、腎トランスポーターを介した輸送活性の低下を、健康成人の creatinine モデルへ組み入れることで作成した。Creatinine の生合成速度は、年齢、体重及び性別を変数として含む回帰式から算出した計算値を用いた。この回帰式は、健康成人及び軽度・中等度 CKD 患者での Creatinine 生合成速度を測定した 3 つの臨床試験（男性 936 名、女性 219 名）の結果を統合して回帰分析することで作成されたものである^{25,62,63}。用いた回帰式では、CKD の病態自体による creatinine 生合成速度の変化は考慮されていないが、これは S_{Cr} が 5 mg/dL 以下の CKD 患者では CKD が creatinine 生合成速度に影響しないという報告に基づいている⁶²。

腎トランスポーターの輸送活性以外の尿細管のモデルパラメータ（受動拡散クリアランス、近位尿細管コンパートメントの容積及び濾過流速等）は、GFR に比例して低下すると仮定したが（重要な仮定 [1]）、この仮定は intact nephron 仮説に基づいて設定された³⁵。Intact nephron 仮説とは、腎機能の低下の程度は機能不全のネフロン数により定まり、GFR を含む全ての腎機能が一律に低下するという考え方である。GFR 以外の腎機能の評価が難しいことから、PBPK モデル解析では intact nephron 仮説が近似的に用いられることが多い⁶⁴。近位尿細管の各コンパートメントの容積はネフロン数に、原尿量は GFR に依存するとの考え方から intact nephron 仮説を適用した。また、受動拡散クリアランスは、尿細管表面積に比例して変化するパラメータとして記述されていることから、ネフロン数に依存するパラメータとして intact nephron 仮説を適用した。CKD 患者では尿細管表面積低下などの量的な変化に加えて、尿 pH 低下など質的な変化も生じるが、creatinine モデルでは尿 pH 変化の影響は考慮しなかった。このことは、腎 creatinine クリアランスが尿 pH によって変化を受けないという過去の解析結果に基づいている¹¹。

CKD 患者の creatinine モデルの初期検討では、腎トランスポーターの輸送活性にも intact nephron 仮説を適用することを検討したが、そのモデルでは CKD 患者で認められる C_{Cr}/GFR 比の上昇を再現できなかった。CKD 患者での C_{Cr}/GFR 比の増加は、腎トランスポーター阻害薬シメチジンの投与により健康成人と同程度に回復することが示されていることから³⁰、CKD による腎トランスポーターの輸送活性の変動に由来する事象と考えられる。先行研究として、OAT1/3 の輸送活性は intact nephron 仮説に従わないことが示されていたことから⁵、creatinine の尿細管分泌に関わる腎トランスポーターに対しても intact nephron 仮説に従わない輸送活性変動の可能性を検証した。CKD 患者での OAT2 典型基質薬の薬物動態データより算出された OAT2 輸送活性の低下率（高度 CKD で 93%低下）は、GFR 低下率（高度 CKD で 88%低下）より大きく、OAT1/3 輸送活性低下率（高度 CKD で 95%低下）と同程度であった⁵。パラメータ推定から算出された OCT2・MATEs の輸送活性の低下率（高度 CKD で 62%低下）は GFR 低下率（高度 CKD で 88%低下）より小さかった。すなわち、CKD 患者での C_{Cr}/GFR 比の増加は、OCT2・MATEs 輸送活性低下率が GFR 低下率より小さいことで、creatinine の腎クリアランスに対する OCT2・MATEs の寄与率が増加したためと考えられた（Figure 12）。GFR に対する OCT2・MATEs クリアランスの比の増加は、creatinine 以外の OCT2・MATEs 基質薬でも報告されており、今回の結果を支持するものである^{65,66}。GFR に対する OCT2・MATEs クリアランスの比が CKD で増加するメカニズムは不明であるが、CKD による腎機能低下に対する適応反応としてこれらトランスポーターが誘導される可能性

が示唆されている⁶⁶。本研究では、OCT2・MATEsの各トランスポーターに選択的な基質薬のCKD患者での薬物動態データを入手出来なかったことから、CKDによる輸送活性低下率はOCT2とMATEsで同じと仮定した(重要な仮定[2])。しかし、CKDによる輸送活性変化はOCT2とMATEsで異なる可能性もあることから、各トランスポーターの選択的基質薬の臨床データを今後取得することでこの可能性を精査していく必要がある。CKD患者では、GFRに対するOCT2・MATEsを介した輸送クリアランスの比が増加していることから、creatinineとOCT2又はMATEs阻害のDDIの強度はGFR低下に伴い上昇するものとシミュレーションされた(Figure 11)。すなわち、「OCT2又はMATEsの基質薬」はCKDによりDDIの強度が増加する可能性があることから、OCT2又はMATEs阻害薬と併用される場合には健康成人より一層の注意が必要であることが示された。一方、OAT2を介したDDIではその懸念は低いことが示された。国内で承認されている「OCT2又はMATEsの基質薬」として、糖尿病治療薬メトホルミン²、イメグリミン⁶⁵などがある。これら薬物のCKD患者でのDDIデータは報告がないものの、CKD患者への処方ではそのリスクに十分に注意する必要がある。

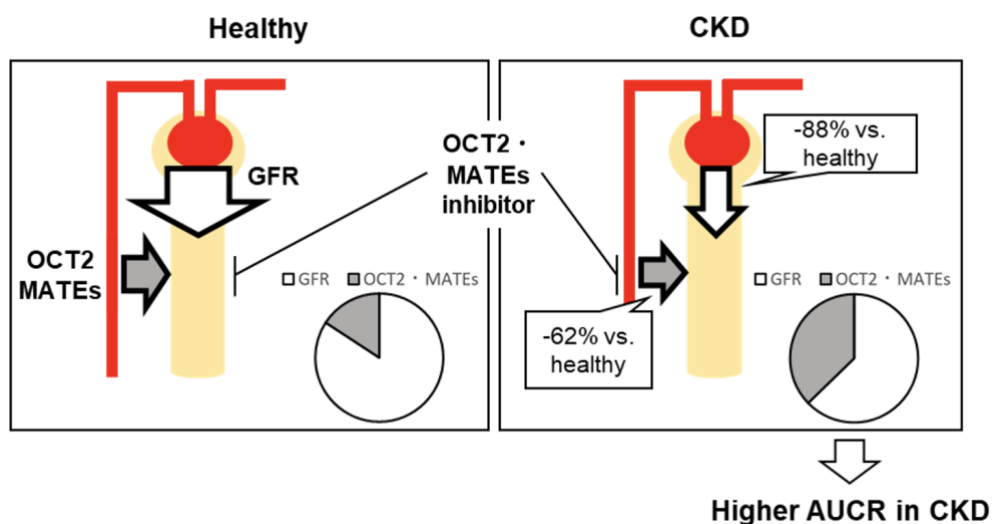


Figure 12 Schematic diagram showing the putative mechanism of the increased extent of creatinine DDI in CKD patients

Width of arrows represent relative values of GFR and OCT2/MATEs-mediated clearance, and pie charts represent their relative contribution to the overall renal clearance of creatinine.

2.4.3 Creatinine PBPK モデルによる CKD 患者での creatinine DDI の予測

作成した CKD 患者の creatinine モデルと腎トランスポーター阻害薬の PK モデルを統合することで、CKD 患者での creatinine DDI の強度を予測した。モデル構築とは独立した臨床試験 12 試験の結果のうち 8 試験が予測限度内に予測された。モデルの予測性を良好と判断するための確立された基準は存在しないものの、本研究での creatinine DDI 予測精度 (66%) は、過去に報告された健康成人での creatinine DDI 予測精度 (51-61%) より高いものであることから³²、十分許容できるものと考えた。このことから、PBPK モデル解析により CKD 患者での DDI 強度を予測可能であることが示された。CKD 患者の creatinine モデルはシメチジンとの DDI を過小評価する傾向にあり、この傾向は健康成人の creatinine モデルでも同様であった³²。この原因として、近位尿細管上皮細胞の刷子縁膜側に局在する MATEs の阻害を、血漿中阻害薬濃度を基準として記述していることが挙げられる (重要な limitation [1])。OCT2 基質薬でもあるシメチジンは近位尿細管細胞内に蓄積することが知られているが⁶⁷、本研究では血漿中と近位尿細管細胞内の阻害薬の濃度差を考慮しなかったため、シメチジンによる MATEs の阻害を過小評価した可能性がある。今回の結果は、腎トランスポーターを介した DDI をより正確に予測するためには、基質薬のみならず阻害薬についても PBPK モデルを作成し、各腎トランスポーターが存在する局所での阻害薬濃度に基づいた予測が必要であることを示しており、今後の課題であると考えている。

PBPK モデル解析による DDI 予測精度に影響しうるその他の要因として、モデルへの入力値である各腎トランスポーターに対する阻害薬の IC_{50} の確からしさが考えられる。本研究では *in vitro* 試験で得られた IC_{50} を入力値として用いたが、*in vitro* 試験で得られる IC_{50} は試験条件によって大きく (>10 倍以上) 異なることがある (重要な limitation [2])⁶⁸。その原因の一つとして、*in vitro* 阻害試験に用いるトランスポーター基質薬の種類に応じて IC_{50} が変化することが広く認識されている。例えば、MATE-2K に対するシメチジンの IC_{50} は、同一文献内で評価された場合であっても、基質薬としてメトホルミンとクレアチニンを用いた場合で約 4 倍異なることが報告されている²⁷。このことから、PBPK モデル解析で用いる IC_{50} は、モデル化する薬剤を基質薬として用いた *in vitro* 試験の結果を用いることが望ましく、本試験では、クレアチニンを基質薬として 4 つの腎トランスポーターの IC_{50} を同一文献内で評価した唯一の報告である Mathialagan *et al.*²⁷ の報告値を用いた。しかしながら、クレアチニンを基質薬として用いた場合であっても、試験溶液組成の違いなど不特定の理由から、算出される IC_{50} の値が試験間で異なることもある。例えば、基質薬としてクレアチニンを用いて算出された、MATE1 に対するシメチジンの IC_{50} は、文献間で 10 倍程度異なる^{27,69}。PBPK モデル解析による DDI 予測精度を向上していくためには、*in vivo* DDI の程度を適切に反映する *in vitro* IC_{50} の算出方法を確立することや、*in vitro* 試験方法を画一化する等により IC_{50} の試験間差を減らしていくことが今後の課題として重要であろう。また、モデル解析においては、入力した IC_{50} に対する感度分析を実施することで、予測値に対する影響を把握しておくことも重要であろう。

2.4.4 本研究における重要な仮定及び limitation

上述の通り、本研究は以下の重要な仮定及び limitation のもと実施されたことに留意する必要がある。

- 重要な仮定 [1]：腎トランスポーターの輸送活性以外の尿細管のモデルパラメータ（受動拡散クリアランス、近位尿細管コンパートメントの容積及び濾過流速等）は、GFR に比例して低下すると仮定した。
- 重要な仮定 [2]：CKD による輸送活性低下率は OCT2 と MATEs で同じと仮定した。
- 重要な limitation [1]：近位尿細管上皮細胞の刷子縁膜側に局在する MATEs の阻害を、血漿中阻害薬濃度を基準として記述した。
- 重要な limitation [2]：本研究では *in vitro* 試験で得られた IC_{50} を入力値として用いたが、*in vitro* 試験で得られる IC_{50} は試験条件によって大きく異なることがある。

2.4.5 小括

腎トランスポーターの内因性 DDI 基質である creatinine の PBPK モデル解析より、OCT2 又は MATEs の基質薬は CKD により DDI 強度が上昇する可能性があることから、これら薬物が OCT2 又は MATEs 阻害薬と併用される場合には健康成人より一層の注意が必要であることが示された。加えて、PBPK モデル解析により、CKD 患者での DDI の強度を予測可能であることが示唆される結果を得た。

3. 第2章：健康成人のCPIモデルの作成

3.1 背景

OATP1Bsは肝臓の肝細胞類洞側膜に発現する薬物トランスポーターであり、HMG-CoA還元酵素阻害薬（ピタバスタチン、ロスバスタチン等）やアンジオテンシンII受容体拮抗薬など広範な有機アニオン類の肝取り込みに寄与することが広く認識されている^{2,70}。OATP1Bsによる肝取り込みは、これら基質薬の主要な消失経路であることから、OATP1Bsの輸送活性低下はこれら基質薬の血中濃度を増加させることが知られている。例えば、OATP1Bsの強い阻害薬であるリファンピシンやシクロスポリンAの併用は、ピタバスタチンの血中曝露を大きく増加させる⁷¹。このように、OATP1Bsを介したDDIは基質薬の血中曝露を大きく変動させ、薬物の有効性又は安全性に影響しうることから、OATP1Bsを介したDDIリスク評価の必要性が規制当局発出の薬物相互作用ガイドラインでも言及されている¹²⁻¹⁴。OATP1Bsの輸送活性は、OATP1B1の遺伝子多型や人種によっても変化する可能性が示唆されている^{72,73}。OATP1B1をコードする遺伝子*SLCO1B1*の遺伝子多型のうち、比較的頻度が高く輸送活性への影響が既知の多型として、c.521T>Cとc.388A>Gがある⁷⁴。c.521T>CはOATP1B1の輸送活性を低下させることから、c.521T>C保有者は、野生型保有者よりOATP1Bs基質薬の血中濃度が高値を示す。一方、c.388A>G保有者は、野生型保有者と比較して低いOATP1B1基質薬の曝露が示されている^{75,76}。Asian（主に日本人）ではCaucasianと比較して、一部のOATP1Bs基質薬（ロスバスタチンなど）の曝露量が約2倍高いため、Asianの開始用量を減量する必要があるとされている⁷⁷。Tomita *et al.*やSugiyama *et al.*らは、このOATP1Bs基質薬（ロスバスタチンなど）の曝露量の人種差は、関連トランスポーター [OATP1Bs、Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)] の遺伝子多型の頻度の人種差では説明できず、OATP1Bsの固有クリアランス自体がCaucasianよりAsianで約2倍低いと考えざるを得ないと提唱している^{75,78}。

OATP1Bsは、内因性DDI基質の研究が最も進んでいる薬物トランスポーターの一つであり、これまでに複数の内因性DDI基質が報告されている²。その中で、最も臨床活用が可能であろうと考えられているものがCPIである。CPIは、ヘム合成過程で生合成される副産物であり、血液中（数nM）及び尿中で検出される。種々の*in vitro*試験から、CPIはOATP1Bs及び多剤耐性関連タンパク質（MRP）の基質であること、代謝による消失は受けにくいことが確認されている⁷⁹⁻⁸⁴。*In vivo*においても、CPIの体内動態がOATP1Bsの輸送活性変化を鋭敏に反映することを示すデータが報告されている。ヒト又はサルへのOATP1Bs阻害薬投与により、CPIの血中濃度はOATP1Bs阻害薬の投与量依存的に大きく上昇し、同時投与されたOATP1Bs基質薬の血中曝露と高い相関を示した^{83,85-89}。また、CPIは遺伝子多型によるOATP1Bs輸送活性の変動も検知可能であり、*SLCO1B1* c.521T>C変異を有する被験者では、野生型と比較して高い血中CPI濃度が報告されている^{86,90}。*SLCO1B1* c.388A>Gでは、わずかに血中CPI濃度は低下する傾向が見られた⁸⁹。これら*in vivo*データの薬物動態解析の結果から、OATP1Bsを介した肝取り込みがCPIの主な消失経路（総クリアランスの>85%）であることが示されている⁷⁹。

近年の研究から、OATP1Bs阻害薬リファンピシンとCPIのDDIの強度が、健康成人よりCKD患者で強いことが分かった¹⁸（詳細は第3章の背景に示す）。このメカニズム解析は、CKDによりOATP1Bsを介したDDIリスクが変化しやすい基質薬のPKパラメータ等条件の特定や、CKD患者でのOATP1Bsを介したDDIリスクを定量的に予測する方法の確立に繋がると考えられる。第3章でCKD患者のCPIモデルを作成するため、第2章ではそのベースと

なる健康成人の CPI モデルを作成することを目的とした。健康成人の CPI モデル作成には、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た。CPI モデルは、腎排泄及び OATP1Bs を介した肝取り込みを含む semi-mechanistic コンパートメントモデルとして記述し、データセットに対するモデルフィッティングにより主要なモデルパラメータを推定した。OATP1Bs を介した輸送活性または CPI の生合成速度に影響すると考えられる 3 つの共変量 [OATP1B1 遺伝子型 (SLCO1B1 c.521T>C)、人種、性別] の CPI モデルへの組入を検討した。

3.2 方法

3.2.1 健康成人対象の臨床試験データ

健康成人の CPI モデルは、健康成人対象の臨床試験 3 試験の CPI 血漿中及び尿中濃度データを用いて作成した (Table 9)。Shen *et al.*⁹¹ (Study-1) は、健康な Asian-Indian 成人男性 14 例 (521TT ; 13 例、521TC ; 1 例) を対象に実施され、リファンピシン非併用時の CPI 血漿中濃度を 24 時間にわたり測定した。Yee *et al.*⁸⁶ (Study-2) は、健康な Caucasian 成人男女 16 例 (521TT ; 8 例、521TC ; 6 例、521CC ; 2 例、各遺伝子型の男女比は 1 : 1) を対象に実施され、リファンピシン非併用時の CPI 血漿中濃度を 12 時間にわたり測定した。Lai *et al.*⁸⁵ (Study-3) は、健康な Asian-Indian 成人男性 12 例 (全例が 521TT) を対象に実施され、3 つの期で血漿及び尿中の CPI 濃度を 24 時間にわたり測定した。3 つの期のうち 2 つの期は、リファンピシン併用下で実施され、残りの 1 期はリファンピシン非併用下で実施された。CPI モデルで検討した 3 つの共変量 (SLCO1B1 c.521T>C、人種、性別) に関するデータは、42 例全例より入手した。リファンピシン非投与時の血漿中 CPI 濃度平均値 ($C_{ave,base}$) を被験者ごとに算出し、さらに試験ごと、SLCO1B1 遺伝子型ごと、性別ごとに、 $C_{ave,base}$ の平均値及び標準偏差を算出した。

Table 9 Clinical data used in CPI population PBPK model development for healthy population

	Study-1 (Shen <i>et al.</i> (2019)) ⁹¹	Study-2 (Yee <i>et al.</i> (2019)) ⁸⁶		Study-3 (Lai <i>et al.</i> (2016)) ⁸⁵
No. Subjects	14	8	8	12
Ethnicity	Asian-Indians	Caucasians	Caucasians	Asian-Indians
Sex	Male	Male	Female	Male
Study duration	24h	12h	12h	24h
<i>SLCO1B1</i> c.521 Genotype	TT (n=13), TC (n=1)	TT (n=4), TC (n=3), CC (n=1)	TT (n=4), TC (n=3), CC (n=1)	TT (n=12)
No. Occasions; treatment	Occ 1; Predose Occ 2; Furosemide	Occ 1; Pravastatin	Occ 1; Pravastatin	Occ 1; Rifampicin, Occ 2; Rosuvastatin Occ 3; Rifampicin + Rosuvastatin
No. Plasma samples	Occ 1; 155 (TT) and 12 (TC) Occ 2; 151 (TT) and 11 (TC)	(TT); 58 (TC); 44 (CC); 15	(TT); 57 (TC); 41 (CC); 14	Occ 1; 144 Occ 2; 132 Occ 3; 132
No. Urine samples	0	0	0	34 (pre-treatment) 68 (post-treatment)
C _{ave,base} (nM)	TT; 1.07 ± 0.26 TC; 1.86	TT; 0.66 ± 0.11 TC; 1.08 ± 0.14 CC; 1.74	TT; 0.54 ± 0.05 TC; 0.69 ± 0.13 CC; 1.37	TT; 0.87 ± 0.16

Abbreviations: C_{ave,base}; CPI concentration in plasma over whole study period in occasions without rifampicin treatment, Occ; occasion.

3.2.2 *In vitro* 試験による CPI の薬物速度論パラメータの算出

CPI モデルの肝取り込みに関連する薬物速度論パラメータの一部と血漿蛋白非結合形分率は、後述の *in vitro* 試験で算出した値を用いた。

3.2.2.1 *In vitro* ヒト肝細胞取り込み試験による CPI の薬物速度論パラメータの算出

In vitro ヒト肝細胞取り込み試験を実施し、その結果を *in vitro* 薬物速度論モデルで解析することで肝取り込みに関連する薬物速度論パラメータの一部を算出した。

ヒト肝細胞は、BioIVT (Neuss, Germany) より購入した、*SLCO1B1* 遺伝子型が野生型 (521TT) のヒト凍結肝細胞を用いた。培養培地 [InVivoGRO™ CP plating medium (BioIVT, Catalogue #Z990003) と Torpedo™ Antibiotic Mix (BioIVT, Catalogue #Z990000) を 45:1 で混合したもの] で調製した肝細胞を、コラーゲン I コートした 24 ウェルプレートに 350,000 cells/well の細胞密度で播種し、4 時間培養 (37°C、5% CO₂) することで細胞を接着させた。肝細胞を Dulbecco's phosphate-buffered saline (DPBS) (ThermoFisher, Catalogue #14040-224) 400 μL で 2 回洗浄した後、1-アミノベンゾトリアゾール (pan-CYP 阻害薬) を含む DPBS で 20 分間プレインキュベーションした。DPBS を除去した後、0.1~30 μM の濃度の CPI を添加し、CPI の肝細胞取り込みを開始した。CPI 添加後 0.5、2、5、20、60、150 分の時点で冷却した 0.2% BSA 含有 DPBS を添加し、CPI の肝細胞取り込みを停止した。DPBS で細胞を洗浄した後、細胞へ H₂O 200 μL を添加し、-20°C で一晩静置することで細胞を溶解し細胞中の CPI を抽出した。LC-MS/MS 分析により細胞溶解液中の CPI 濃度を定量することで、CPI のヒト肝細胞取り込み量を評価した。また、各時点の培地中 CPI 濃度も測定した。

In vitro 薬物速度論モデルは、Matlab (R2016a, MathsWorks.Inc) を用いて記述した、*in vitro* 2-コンパートメントモデル⁷⁰を用いた (Eq 9-10、Figure 13)。このモデルは、細胞外と肝細胞の2つのコンパートメントより構成され、蛋白非結合形 CPI が肝取り込みクリアランス ($CL_{active,u}$) 及び受動拡散クリアランス ($CL_{passive,u}$) によって両コンパートメント間を移行するものとした。肝細胞コンパートメント中の非結合形 CPI は肝細胞中非結合形分率 ($f_{u,cell}$) により記述し、細胞外コンパートメントの CPI は全て非結合形として存在すると仮定した。 $CL_{active,u}$ は、最大取り込み速度 (V_{max}) 及び親和定数 ($K_{m,u}$) を用いたミカエリスメンテン式で記述した。推定するパラメータ数を減らすため、 $CL_{passive,u}$ は 0.76 μL/min/10⁶ cells に固定した。この値は、本試験の最高評価濃度 (30 μM) におけるクリアランスであり、本濃度では $CL_{active,u}$ の飽和により $CL_{passive,u}$ が主な膜透過クリアランスになるものと仮定して計算した。なお、別途実施した OATPIBs 阻害薬 (リファンピシン又はシクロスポリン) 存在下の CPI 肝細胞取り込み試験で得られた $CL_{passive,u}$ も同程度であったことから、本アプローチの妥当性が確認された (data not shown)。細胞外と肝細胞の各コンパートメントの容積 (V_{med} 及び V_{cell}) は、それぞれ 400 μL (培地量) 及び 0.95 μL (細胞容積 2.7 μL/10⁶ cells より算出⁹²) とした。ヒト肝細胞取り込み試験で得られた肝細胞中及び培地中の CPI 濃度に対してモデルを同時フィッティングすることで V_{max} 、 $K_{m,u}$ 、 $f_{u,cell}$ を推定し、 $K_{m,u}$ に対する V_{max} の比から $CL_{active,u}$ を算出した。

$$\frac{dC_{cell}}{dt} = \frac{V_{max} \cdot C_{med,u}}{K_{m,u} + C_{med,u}} + CL_{passive,u} \cdot C_{med,u} - CL_{passive,u} \cdot C_{cell} \cdot f_{u,cell}}{V_{cell}} \quad \text{Eq 9}$$

$$\frac{dC_{med,u}}{dt} = \frac{V_{max} \cdot C_{med,u}}{K_{m,u} + C_{med,u}} - CL_{passive,u} \cdot C_{med,u} + CL_{passive,u} \cdot C_{cell} \cdot f_{u,cell}}{V_{med}} \quad \text{Eq 10}$$

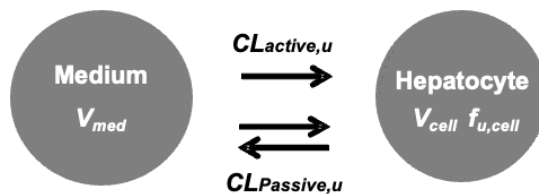


Figure 13 Schematic representation of *in vitro* 2-compartment model for coproporphyrin I

Abbreviations: V_{med} ; volume of medium, V_{cell} ; volume of hepatocytes, $f_{u,cell}$; fraction unbound in hepatocytes, $CL_{active,u}$; hepatocyte uptake clearance (unbound), $CL_{passive,u}$; hepatocyte passive clearance (unbound).

3.2.2.2 CPI の血漿中蛋白非結合形分率の測定

平衡透析法により CPI の血漿中蛋白非結合形分率 ($f_{u,p}$) を測定した。96 穴平衡透析プレート (HTDialysis, Gales Ferry, CT) 中の平衡透析膜の片方には、最終濃度 1 nM で CPI を添加したヒト血漿 (BioIVT, Catalogue #HUMANPLK2U2104) 150 μ L を添加し、他方にはリン酸緩衝液 (0.1 M, pH 7.4) 150 μ L を添加した。インキュベーター (37°C、10% CO₂) で 5 時間震盪 (2,500 rpm) した後、血漿側及び緩衝液側の CPI 濃度を LC-MS/MS で測定した。血漿側 (C_p) 及び緩衝液側 (C_u) の CPI 濃度より、CPI の $f_{u,p}$ を計算した (Eq 11)。

$$f_{u,p} = C_u/C_p$$

Eq 11

3.2.3 健康成人の CPI モデルの構造

CPI モデルは、母集団 PK モデルとして NONMEM v7.42 で記述した。CPI モデルは、血液、尿、肝血液、肝組織及び胆汁の 5 つのコンパートメントより構成され (Figure 14)⁹³、各コンパートメントにおける CPI の濃度又は量は、以下の常微分方程式により記述した (Eq 12-16)。 C_{blood} 、 C_{LV} 、 C_{LT} 、 A_{bile} 及び A_{urine} は、それぞれ血液中濃度、肝血管中濃度、肝組織中濃度、胆汁及び尿コンパートメント中の CPI の量を表す。CPI 生合成速度 (k_{syn})、肝血流量 (Q_H)、血液コンパートメントの分布容積 (V_c)、肝血管の分布容積 (V_{LV})、肝組織の分布容積 (V_{LT})、腎クリアランス (CL_R)、非結合形 CPI を基準とした肝受動輸送クリアランス ($CL_{passive,u}$)、肝取込みクリアランス ($CL_{active,u}$)、胆汁排泄クリアランス (CL_B)、血液中の蛋白非結合形分率 ($f_{u,b}$) 及び肝組織中の蛋白非結合形分率 ($f_{u,LT}$) をパラメータとして用いた。

$$\frac{dC_{blood}}{dt} = (k_{syn} - CL_R \cdot C_{blood} + Q_H \cdot (C_{LV} - C_{blood})) \cdot \frac{1}{V_c} \quad \text{Eq 12}$$

$$\frac{dC_{LV}}{dt} = \left(\frac{Q_H \cdot (C_{blood} - C_{LV}) + CL_{passive,u} \cdot ((C_{LT} \cdot f_{u,LT}) - (C_{LV} \cdot f_{u,b}))}{-CL_{active,u} \cdot C_{LV} \cdot f_{u,b}} \right) \cdot \frac{1}{V_{LV}} \quad \text{Eq 13}$$

$$\frac{dC_{LT}}{dt} = \left(\frac{CL_{passive,u} \cdot ((C_{LV} \cdot f_{u,b}) - (C_{LT} \cdot f_{u,LT})) + CL_{active,u} \cdot C_{LV} \cdot f_{u,b}}{-CL_B \cdot C_{LT} \cdot f_{u,LT}} \right) \cdot \frac{1}{V_{LT}} \quad \text{Eq 14}$$

$$\frac{dA_{bile}}{dt} = CL_B \cdot C_{LT} \cdot f_{u,LT} \quad \text{Eq 15}$$

$$\frac{dA_{urine}}{dt} = CL_R \cdot C_{blood} \quad \text{Eq 16}$$

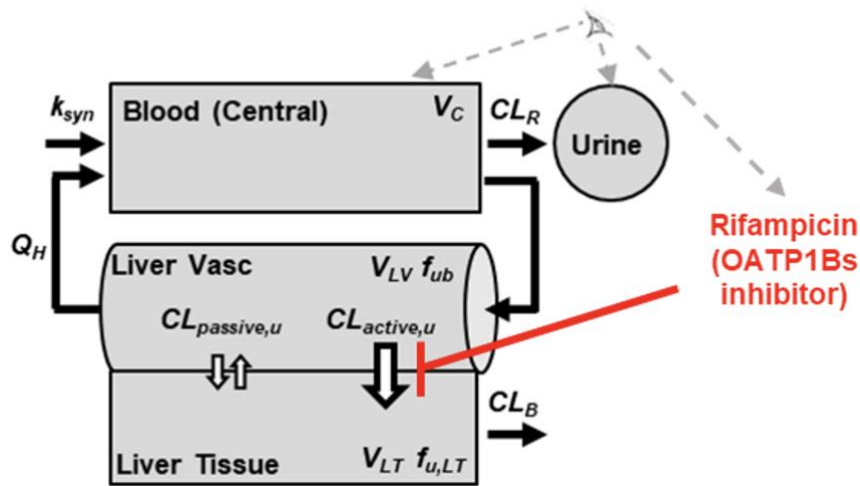


Figure 14 Schematic representation of the semi-mechanistic model for coproporphyrin I

Structure of the coproporphyrin I model. Abbreviations: k_{syn} ; endogenous synthesis rate, V_C ; volume of central compartment, CL_R ; renal clearance, Q_H ; hepatic blood flow rate, V_{LV} ; volume of liver vascular compartment, f_{ub} ; fraction unbound in the blood, $CL_{active,u}$; hepatic uptake clearance (unbound), $CL_{passive,u}$; hepatic passive clearance (unbound), V_{LT} ; volume of liver tissue compartment, $f_{u,LT}$; fraction unbound in liver tissue, CL_B ; biliary clearance. An eye symbol represents observed compartments.

リファンピシンによる $CL_{active,u}$ の障害は、競合障害の式を用いて記述した (Eq 17-18)。 C_{Rif} はリファンピシン血漿中総濃度 (結合形+非結合形) である。 K_i はリファンピシン血漿中総濃度を基準とした $CL_{active,u}$ の見かけの障害定数であり、リファンピシン血漿中総濃度に応じて $CL_{active,u}$ が障害されるとした。先行研究として、Study-3 で得られた血漿中リファンピシン濃度を用いて作成されたリファンピシンの母集団 PK モデルが報告されていた⁷⁹。そのため、 C_{Rif} は、そのリファンピシンの母集団 PK モデルを用いた post-hoc 解析で得られた各被験者の推定値を用いた。

$$\frac{dC_{LV}}{dt} = \left(Q_H \cdot (C_{blood} - C_{LV}) + CL_{passive,u} \cdot ((C_{LT} \cdot f_{u,LT}) - (C_{LV} \cdot f_{ub})) - \left(\frac{CL_{active,u} \cdot C_{LV} \cdot f_{ub}}{1 + \frac{C_{Rif}}{K_i}} \right) \right) \cdot \frac{1}{V_{LV}} \quad \text{Eq 17}$$

$$\frac{dC_{LT}}{dt} = \left(CL_{passive,u} \cdot ((C_{LV} \cdot f_{ub}) - (C_{LT} \cdot f_{u,LT})) + \left(\frac{CL_{active,u} \cdot C_{LV} \cdot f_{ub}}{1 + \frac{C_{Rif}}{K_i}} \right) - CL_B \cdot C_{LT} \cdot f_{u,LT} \right) \cdot \frac{1}{V_{LT}} \quad \text{Eq 18}$$

3.2.4 CPI モデルパラメータの推定及び共変量解析

パラメータ推定精度を改善するため、一部の CPI モデルパラメータは、*in vitro* 試験の実測値又は生理学的に妥当なパラメータに固定した (Table 10)。*In vivo* の $CL_{passive,u}$ は、CPI の肝細胞取り込み試験で算出した *in vitro* の $CL_{passive,u}$ を肝臓の肝細胞密度 (120×10^6 cells/g liver⁹³) で *in vivo* へ換算した値を用いた。 $f_{u,LT}$ は、CPI の肝細胞取り込み試験から算出した値 ($f_{u,cell}$) を用いた。 $f_{u,b}$ は、本研究で算出した $f_{u,p}$ と血液/血漿中薬物濃度比の報告値⁹⁴ より算出した。 Q_H 及び分布容積 (血液コンパートメントを除く) は、生理学的に妥当な値に固定した。

Table 10 Fixed physiological and CPI dependent parameters used in the CPI PBPK model

	Parameter	Symbol	Value	Unit	Reference
System parameter	Hepatic blood flow rate	Q_H	92.7	L/h	Valentin (2002) ⁹⁵
	Volume of liver blood compartment	V_{LB}	0.18	L	Valentin (2002) ⁹⁵
	Volume of liver tissue compartment	V_{LT}	1.42	L	Valentin (2002) ⁹⁵
CPI Specific parameter	Fraction unbound in liver tissue	$f_{u,LT}$	0.19	-	$f_{u,cell}$ in CPI uptake assay
	Fraction unbound in plasma	$f_{u,p}$	0.069	-	Evaluated in protein binding assay
	Fraction unbound in blood	$f_{u,b}$	0.11	-	$f_{u,p}/B:P$
	Blood to plasma ratio	$B:P$	0.628	-	Yoshikado <i>et al.</i> (2018) ⁹⁴
	Hepatic passive clearance	$CL_{passive,u}$	0.76	$\mu\text{L}/\text{min}/10^6$ cells	Estimated in CPI uptake assay

残りのモデルパラメータは、臨床試験 3 試験の血漿中及び尿中 CPI 濃度に対して、CPI モデルをフィッティングすることで算出した。パラメータ推定は、NONMEM v7.42 の ADVAN13 及び first-order conditional estimation with interaction method を用いて実施した。

事前解析における $C_{ave,base}$ の大小関係を参考に (Table 9)、3 つの共変量を検討した。 $CL_{active,u}$ に対する *SLCO1B1* c.521T>C 又は人種の影響、 k_{syn} に対する性別の影響を検討した。各共変量は生理学的背景を考慮して設定し、最終モデルへの組入れの是非は目的関数に基づく有意差検定 (有意水準 $p < 0.05$) により判断した。また、goodness-of-fit (GOF) プロット及び visual prediction check (VPC) を用いて最終モデルの妥当性も合わせて確認した。

➤ $CL_{active,u}$ に対する *SLCO1B1* c.521T>C の影響

$CL_{active,u}$ に対する *SLCO1B1* c.521T>C の影響は、521TT (Caucasian) の $CL_{active,u}$ ($CL_{active,0}$) を基準として、521CC による $CL_{active,u}$ 変化率 (COV_{GEN}) 及び各被験者の遺伝型のダミー変数 (GEN , 0 ; 521TT, 0.5 ; 521TC, 1 ; 521CC) を用いて記述した (Eq 19)。521TC の $CL_{active,u}$ 変化率は 521CC の半分と仮定した。 COV_{GEN} を 0 と 1 の間に保つため、 COV_{GEN} に代わって、任意の正の実数を取る代替変数 ($FRAX$) を推定した (Eq 20)。

$$CL_{active,u} = CL_{active,0} \cdot (1 - GEN \cdot COV_{GEN}) \quad \text{Eq 19}$$

$$COV_{GEN} = 1/(1 + FRAX) \quad \text{Eq 20}$$

➤ $CL_{active,u}$ に対する人種の影響

$CL_{active,u}$ に対する人種の影響は、 $CL_{active,0}$ (Caucasian、521TT の $CL_{active,u}$) を基準として、Asian-Indian での $CL_{active,u}$ 変化率 (COV_{RACE}) 及び各被験者の人種のダミー変数 ($RACE$ 、0 ; Caucasian、1 ; Asian-Indian) を用いて記述した (Eq 21)。

$$CL_{active,u} = CL_{active,0} \cdot (1 - RACE \cdot COV_{RACE}) \cdot (1 - GEN \cdot COV_{GEN}) \quad \text{Eq 21}$$

➤ k_{syn} に対する性別の影響

先行研究において、日本人女性被験者の CPI のベースライン値が、男性被験者より低いことが報告されている⁹⁰。これら被験者で OATP1Bs 基質薬や CPI 以外の OATP1Bs 内因性 DDI 基質の曝露量には性差は認められなかったことから、CPI ベースラインの性差は CPI 生合成速度の性差に起因するものと考察されていた。そのため、本研究では、 k_{syn} に対する性別の影響を検討した。 k_{syn} に対する性別の影響は、男性の k_{syn} ($k_{syn,male}$) を基準として、女性での k_{syn} 変化率 (COV_{SEX}) 及び各被験者の性別のダミー変数 (SEX 、0 ; 男性、1 ; 女性) を用いて記述した (Eq 22)。

$$k_{syn,sex} = k_{syn,male} \cdot (1 - SEX \cdot COV_{SEX}) \quad \text{Eq 22}$$

3.3 結果

3.3.1 健康成人対象の臨床試験データ

Study-1 (Asian-Indian、男性のみ) では、521TC の $C_{ave,base}$ は (1.86 nM)、521TT (1.07 ± 0.26 nM) よりも高値であった (Table 9)。Study-2 (Caucasian) でも、男性 (TT ; 0.66 ± 0.11 nM、TC ; 1.08 ± 0.14 nM 及び CC ; 1.74 nM) 及び女性 (TT ; 0.54 ± 0.05 nM、TC ; 0.69 ± 0.13 nM 及び CC ; 1.37 nM) で同様の傾向が認められた。女性の $C_{ave,base}$ は、OATP1B1 遺伝子型にかかわらず男性より低値であった。521TT を有する Caucasian 男性の $C_{ave,base}$ (Study -2 では 0.66 ± 0.11 nM) は、521TT を有する Asian-Indian よりも低かった (Study-1 では 1.07 ± 0.26 nM、Study -3 では 0.87 ± 0.16 nM)。521TT を有する Asian-Indian 男性の $C_{ave,base}$ は、Study-1 と Study-3 で類似していた。

3.3.2 *In vitro* 試験による CPI の薬物速度論パラメータの算出

CPI の *in vitro* 2-コンパートメントモデルは、ヒト肝細胞取り込み試験の結果を十分に再現し、各モデルパラメータの推定精度も良好であった (Figure 15、Table 11)。 $CL_{active,u}$ は 65 $\mu\text{L}/\text{min}/10^6 \text{ cells}$ 、 $f_{u,cell}$ は 0.19 と推定された。血漿中蛋白結合試験より、 $f_{u,p}$ は 0.069 と算出された。

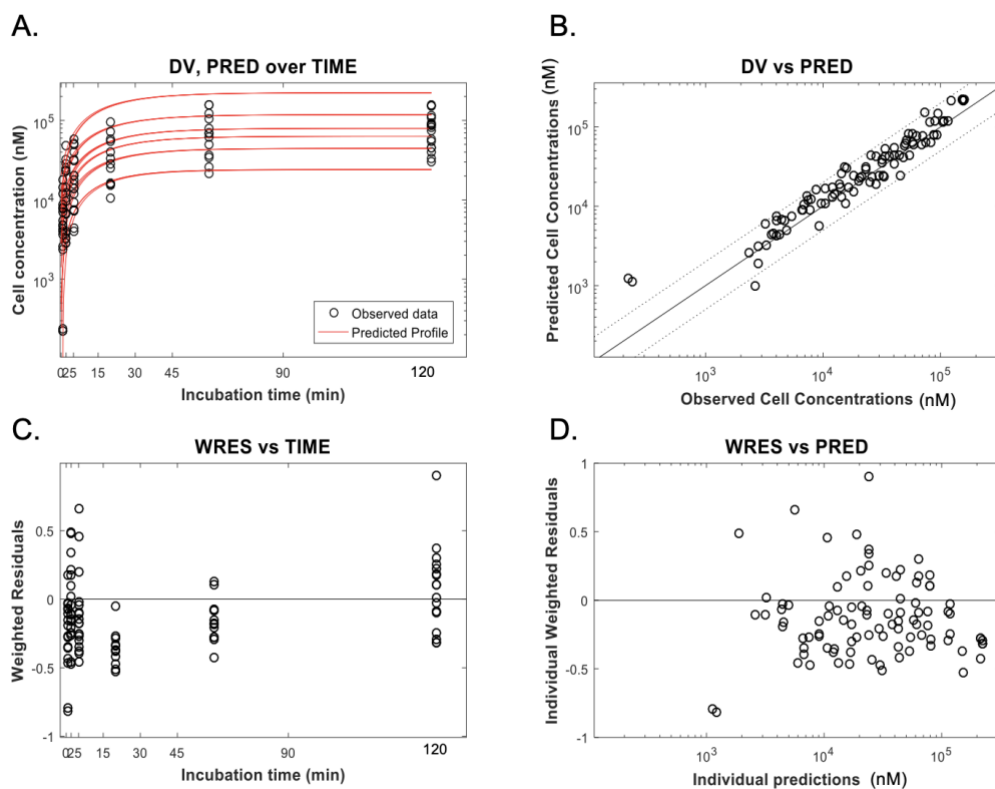


Figure 15 Goodness-of-fit (GOF) plots of model fitting to CPI cellular uptake data

(A) Observed and predicted cellular concentration time profiles. (B) Predicted vs observed cellular concentrations, solid black line represents the line of unity and dashed line represent 2-fold error lines. (C) Weighted residuals vs time. (D) Individual weighted residual vs individual prediction.

Table 11 *In vitro* kinetic uptake estimates for CPI

Parameter	Estimate
V_{max} (pmol/min/ 10^6 cells)	9.83 (14%)
$K_{m,u}$ (μ M)	0.15 (26%)
$CL_{passive,u}$ (μ L/min/ 10^6 cells)	0.76 (FIXED)
$f_{u_{cell}}$	0.19 (12%)
$CL_{active,u}$ (μ L/min/ 10^6 cells)	64.77 (-)

Parameters obtained from mechanistic modelling of cellular uptake data in plated human hepatocytes (QQE). The numbers in parenthesis refer to the coefficient of variation (CV) estimated for each parameter.

3.3.3 健康成人の CPI モデルの作成

一部のモデルパラメータ ($CL_{passive,u}$ 、 $f_{u,LT}$ 、 $f_{u,p}$ 等) を固定した CPI モデルを臨床試験 3 試験の血漿中及び尿中 CPI 濃度データにフィッティングすることで、その他のモデルパラメータを推定した。検証した 3 つの共変量はいずれも目的関数を優位に低下させたことから、それら全てを最終モデルへ組み入れた。最終モデルのパラメータ推定値は正常に収束し、各パラメータの推定精度は良好であった (Table 12)。また、VPC の予測範囲は実測データを十分に再現し (Figure 16)、GOF プロットでの誤差のバラツキは許容範囲内であった (Figure 17)。以上より、最適化した健康成人の CPI モデルの妥当性が確認された。 $CL_{active,u}$ は、野生型 (521TT) と比較して *SLCO1B1* 521CC で 79% 低く、Caucasian と比較して Asian-Indian で 42% 低かった。女性の k_{syn} は男性より 23% 低かった。

$CL_{active,o}$ 推定値 (521 TT、Caucasian) は 1397 L/h (137 μ L/min/ 10^6 cells に相当) であり、 $CL_{passive,u}$ (8 L/h) 及び CL_R (2.7 L/h) のそれぞれ 175 倍及び 517 倍であった。このことから、OATP1Bs を介した肝取り込みが CPI の主消失経路であると推定された。 $CL_{active,o}$ 推定値は、*in vitro* で得られた CL_{active} (64.8 μ L/min/ 10^6 cells、Table 11) より 2 倍高かった。リファンピシン血漿中総濃度に基づいた OATP1Bs の K_i 推定値 (0.93 μ M) は、過去の解析結果 (1.15 μ M) と同程度であった⁷⁹。

Table 12 Coproporphyrin I population PBPK model parameter estimates

Parameter	Fixed ^a	BSV ^b	BOV ^c	
System parameter	k_{syn} (nmol/h)	18.4 (11)	10 (30)	-
	CL_B (L/h)	6.24 (24)	38.2 (23)	34.4 (21)
	CL_R (L/h)	2.7 (6)	12.7 (30)	-
	V_C (L)	11.9 (21)	25.8 (29)	-
	$CL_{active,o}$ (L/h)	1397 (32)	-	-
	K_i (μ M)	0.93 (7)	-	-
Covariates	FRAX	0.269 (13)	-	-
	COV_{GEN}^d	0.788	-	-
	COV_{RACE}	0.417 (18)	-	-
	COV_{SEX}	0.232 (24)	-	-
Residual unexplained variabilities	σ_{prop} (%) – plasma	13.2 (5)	-	-
	σ_{add} (nM) – plasma	0.001 FIXED	-	-
	σ_{prop} (%) – urine	34.8 (8)	-	-
	σ_{add} (nMol) – urine	2.3 (50)	-	-

Abbreviations; k_{syn} ; rate of CPI synthesis, CL_B ; biliary clearance, CL_R ; renal clearance, V_C ; volume of blood (central) compartment, $CL_{uptake,o}$; hepatic active uptake clearance ($CL_{active,u}$) in Caucasian male with *SLCO1B1* 521TT genotype, K_i ; rifampicin OATP1B1 inhibition constant (equivalent to 0.10 μ M as unbound K_i ; calculated with rifampicin $f_{u,p}$ of 0.11); FRAX; surrogate variable of genetic effect, COV_{GEN} ; fractional change in $CL_{active,u}$ in *SLCO1B1* 521CC genotype, COV_{RACE} ; fractional change in $CL_{active,u}$ in Asian-Indians, COV_{sex} ; fractional change in k_{syn} in female relative to male, σ_{prop} ; proportional residual error, σ_{add} ; additive residual error, BSV; between subject variability, BOV; between occasion variability. a; the population (fixed effect) parameters. Values within parentheses represent relative standard errors (RSE, %), b; estimated BSV (%) and its RSE (%). c; estimated BOV (%) and its RSE (%), d; calculated based on the population (fixed effect) parameter estimate of FRAX.

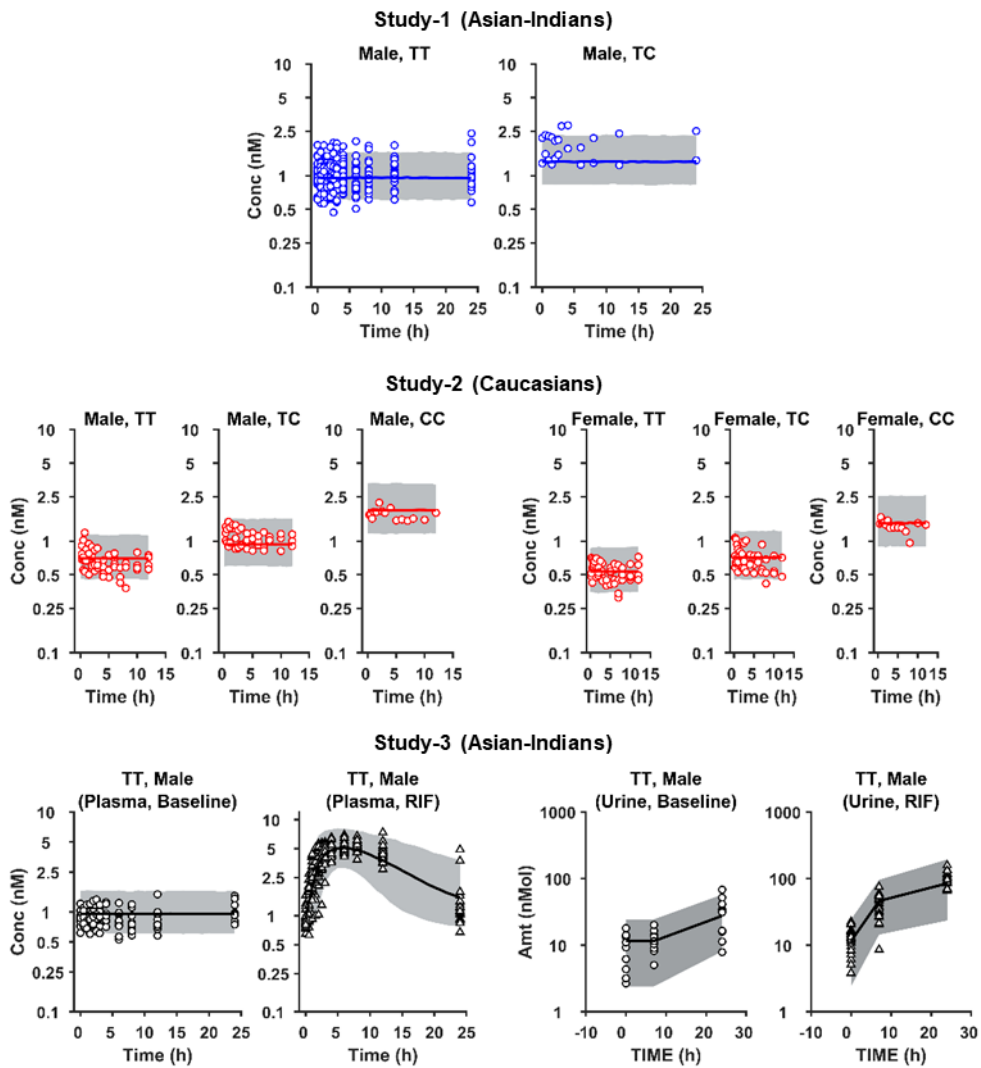


Figure 16 Visual predictive check (VPC) for mechanistic population PK model for CPI plasma and urine data

Symbols, solid lines, and grey areas represent observed data, median population prediction, and 95% prediction intervals (n=5000), respectively. Simulations were performed for each sub-group including subjects with different sex or *SLCO1B1* c.521 (OATP1B1 transporter) genotype (521TT (TT), 521TC (TC), and 521CC (CC)) in three clinical studies.

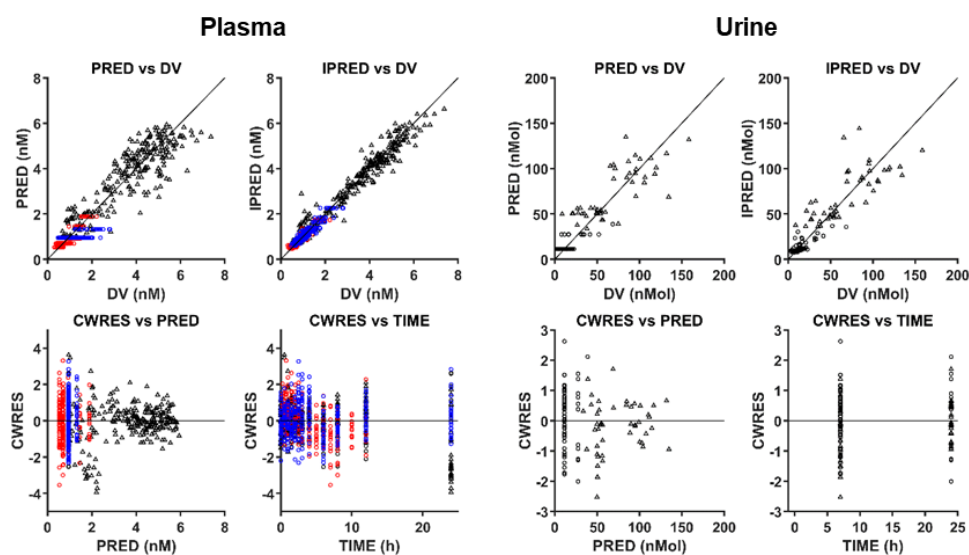


Figure 17 Goodness-of-fit (GOF) plots for mechanistic population PK model for CPI plasma and urine data

Abbreviations: DV; observed data, PRED; population prediction, IPRED; individual prediction, and CWRES; conditional weighted residuals. Colours represent clinical studies: blue - Study-1, red - Study-2, and black - Study-3. Circles and triangles represent occasions with or without rifampicin administration, respectively. Solid lines are reference lines.

3.4 考察

CPIは、肝 OATP1Bs の内因性 DDI 基質としての性状解析が最も進んでいる内因性物質の一つである²。ヒト肝細胞や薬物トランスポーター発現細胞を用いた *in vitro* 試験により CPI の基質特異性が確認され⁹⁶、動物実験及び臨床試験により CPI の血漿中濃度が OATP1Bs 阻害薬や OATP1B1 遺伝子多型に鋭敏に反応することなどが確認されてきた^{83,85-89}。加えて、複数の研究グループにより薬物速度論に基づいた PBPK モデル解析が実施され、CPI の薬物動態の定量的理解に寄与してきた。Barnett *et al.*らは、CPI の生合成、腎排泄及び肝消失（肝取り込みは考慮していない）からなるターンオーバーモデルを作成し、体内の CPI の約 85%は肝臓を介して消失し、残りの約 15%は腎排泄により尿へ排泄されることを示した⁷⁹。また、作成されたモデルを用いた解析により、CPI と軽度～中等度の阻害強度の OATP1Bs 阻害薬の DDI を検出するために必要な被験者数を算出した。Yoshida *et al.*、Yoshikado *et al.*、Kimoto *et al.*らは、CPI のターンオーバーモデル又は full PBPK モデル（肝取り込み過程など詳細な素過程を組み入れたモデル）を用いて OATP1Bs 阻害薬併用時の血中 CPI 濃度推移から、OATP1Bs 阻害薬と OATP1Bs 基質薬の DDI を予測できることを示した^{94,97,98}。これらの事例で示されるように、複雑な要因が関わる内因性 DDI 基質の薬物動態を解析するうえで、PBPK モデル解析は有用なツールとなる。近年の研究から、OATP1Bs 阻害薬リファンピシンと CPI の DDI の強度が、健康成人より CKD 患者で強いことが分かってきた¹⁸（詳細は第 3 章の背景に示す）。このメカニズムは不明であるが、その解明には PBPK モデル解析によるアプローチが有用と考えられる。そこで、第 3 章で CKD 患者の CPI モデルを作成することで本メカニズムを解析するため、第 2 章ではそのベースとなる健康成人の CPI モデルを作成することを目的とした。なお、本研究はいくつかの重要な仮定および limitation の上で実施されており、これらは 3.4.1 及び 3.4.2 項で考察することに加え、3.4.3 項にリストとして提示した。

3.4.1 健康成人の CPI モデルの作成

我々の研究グループは、肝取り込み過程を考慮しない簡易的な CPI モデル⁷⁹を過去に報告していたが、肝取り込み過程に対する共変量を検討する本研究にこのモデルを使用することは不適當と考えられた。そこで本研究では、肝取り込み過程を考慮した CPI モデルを新規に作成した。肝取り込み過程を考慮した semi-mechanistic PBPK モデルが OATP1Bs 基質薬レパグリニドに対して報告されていたことから⁹³、同様のモデル構造を用いて、健康成人の CPI モデルを作成した。作成した健康成人の CPI モデルは、OATP1Bs 阻害薬、OATP1B1 遺伝子多型、人種及び性別による CPI の血中濃度の変動を再現し、その妥当性が確認された。

健康成人の CPI モデルは、以下の仮定のもと作成された。パラメータ推定精度を改善するため、 $CL_{passive,u}$ 及び $f_{u,LT}$ は *in vitro* 測定値に固定した (重要な仮定 [1])。薬物トランスポーター介在性のクリアランス (本研究では CL_{active}) については、*in vitro* 測定値が *in vivo* での値より小さく算出されることが報告されているが、 $CL_{passive,u}$ ではこの乖離が小さいことが示されている⁹⁹。そのことから、 $CL_{passive,u}$ の *in vitro* 測定値を CPI モデルに用いることは妥当と考えられた。また、*in vitro* 試験で算出された $f_{u,LT}$ ($f_{u,cell}$) の使用は、他の CPI モデルや OATP1Bs 基質薬の PBPK モデルでも用いられるアプローチである⁹⁴。なお本研究では、CPI の腸肝循環は考慮していない。この仮定は、サルへ経口投与した CPI の生物学的利用率が 3.2% であり¹⁰⁰、腸肝循環が観察されなかったことに裏付けられている¹⁰¹。リファンピシンによる $CL_{active,u}$ の阻害は、リファンピシン PK モデルの中央コンパートメント中 (血漿中) のリファンピシン濃度を用いて記述し、OATP1Bs 近傍の肝血液と血漿の間のリファンピシン濃度差は考慮しなかった (重要な仮定 [2])。この仮定はリファンピシンの OATP1Bs に対する K_i の過小評価に繋がっている可能性はあるが、相対変化量として推定される共変量はこの仮定の影響を受けないと考えられる。

リファンピシンは、肝細胞頂端膜 (胆管側) に発現する MRP2 を、*in vitro* (IC_{50} 83 μ M⁸⁴) と *in vivo* (K_i 0.87 μ M⁹⁴) の両方で阻害することが報告されている。*In vitro* IC_{50} はプローブ基質薬として CPI を用いた輸送阻害試験により算出され、*in vivo* K_i は ¹¹C 標識した (15R)-16-m-tolyl-17,18,19,20-tetranorisocarbacyclin methyl ester [(15R)-TIC-Me、(15R)-TIC-Me の代謝物 M2 及び M3 が MRP2 の基質である¹⁰²] をリファンピシン併用下及び非併用下の健康成人へ投与した時の、リファンピシン併用下での放射能の胆汁移行速度減少率から算出された値である¹⁰³。しかしながら、本研究の CPI モデルでは、以下の理由から、リファンピシンによる MRP2 (CPI モデル中では CL_B に相当する) の阻害は考慮しなかった (重要な仮定 [3])。第一に、肝臓中リファンピシン濃度が、MRP2 による CPI の輸送を阻害するほど高くない可能性がある。リファンピシンの最高血中濃度平均値 (約 30 μ M)、血漿中蛋白非結合分率 (0.11)⁸⁵、血漿-肝臓間の非結合形薬物濃度比 (3.3 倍)¹⁰⁴ より計算されるリファンピシンの最高肝臓中濃度は約 10 μ M であり、この値は *in vitro* IC_{50} 83 μ M より十分に小さい値であった。この計算結果は、*in vivo* で認められた MRP2 阻害作用と矛盾するように一見思われるが、*in vivo* での MRP2 阻害作用は CPI 以外の基質に対して解析された結果であり、その結果を CPI へ外挿する是非については議論の余地がある。*In vitro* 試験において、リファンピシンによる MRP2 IC_{50} は基質によって 10 倍程度 (7.9~83 μ M) 異なり⁹⁴、CPI をプローブ基質薬として用いた時の値 (83 μ M) はその中で最も高い値であった。従って、*in vivo* での MRP2 阻害作用が CPI 以外の基質で認められているが、CPI が基質である場合の *in vivo* MRP2 阻害作用はそれよりも弱い可能性がある。もう一つの理由として、過去に報告された複数の CPI モデルにおいて、リファンピシン併用による CPI 血中濃度増加の大部分はリファンピシンによる

OATP1Bs 阻害に起因し、MRP2 阻害の影響は相対的に小さいと解析されていることが挙げられる^{94,97}。これらの研究では、リファンピシン併用時の CPI 血中濃度推移は、モデルへの MRP2 K_i 設定の有無によって大きく影響されないことをシミュレーションにより示している。これらの報告を総合的に考えると、リファンピシンが MRP2 による CPI の輸送を *in vivo* で阻害する可能性は議論の余地があり、仮に阻害するとしてもその影響度は大きくないため、本研究で当該阻害作用を考慮しなかったことによる結果への影響は小さいと考えられる。

3.4.2 共変量の妥当性

本研究では、CPI の薬物動態に対する共変量が 3 つ採用された。OATP1B1 遺伝子多型 (*SLCO1B1* c.521T>C) は、過去の非臨床及び臨床試験において OATP1B1 の輸送活性を低下させる変異として報告されており^{86,90}、本研究においても、521CC 被験者の OATP1B1 輸送活性は 521TT 被験者と比較して 79% 低下すると算出された。遺伝子多型による OATP1B1 輸送活性の低下率は、比較的少数の c.521T>C 変異を有する被験者のデータ (521TC が 9 例、521CC が 2 例) に基づいて推定されたが (重要な limitation [1])、本研究で用いた臨床データでの 521T>C による CPI 血中濃度の変動割合は、他試験の報告値と大きく違わないものであった⁹⁰。*SLCO1B1* c.521T>C 以外の遺伝子多型については、CPI 血中濃度への影響に関する報告が限られていたことから、共変量として検討しなかった (重要な limitation [2])。

本研究では OATP1Bs 輸送活性の人種差が推定され、Caucasian と比較して Asian-Indian の OATP1Bs 輸送活性が低いという結果は、OATP1Bs 基質薬で報告されている結果と一致するものであった⁷⁵。OATP1Bs 基質薬で報告されている OATP1Bs 輸送活性の人種差は、Caucasian と日本人間の比較に基づいて報告されており、Caucasian と Asian-Indian の比較が包括的に行われた報告はない。しかし、OATP1Bs 基質薬ロスバスタチンの血中薬物動態を Caucasian と Asian-Indian で比較した臨床試験が 2 試験報告されており、いずれの試験でもロスバスタチンの血中濃度推移は Caucasian と比較して Asian-Indian で高値であり (最大 63%)、本研究の結果を支持するものであった^{105,106}。ロスバスタチンは、OATP1Bs に加えて BCRP の基質薬であり、BCRP の遺伝子多型 *ABCG2* c.421G>A により血中濃度が影響を受けうる¹⁰⁷。ロスバスタチンの臨床試験 2 試験のうち、1 試験では BCRP の遺伝子多型が報告されていないことから、結果の解釈に注意が必要である¹⁰⁶。一方、もう一つの臨床試験では、ロスバスタチンの AUC は、OATP1B1 及び BCRP 遺伝子型に関わらず Caucasian と比較して Asian-Indian で中程度に高く (>26%)、2 つの集団間での OATP1Bs 輸送活性の差異の存在を支持するものであった¹⁰⁵。

Caucasian 被験者では、OATP1B1 遺伝子型に関わらず、男性と比較して女性で血中 CPI 濃度が低値であり、この結果は他の臨床試験結果とも一致するものであった⁹⁰。同一被験者における他の OATP1Bs 内因性 DDI 基質 (脂肪酸など) の曝露量は男女間で同程度であったこと (data not shown) 及び OATP1Bs 遺伝子発現量に性差はないと報告されていたことから¹⁰⁸、OATP1Bs 輸送活性の性差がこの原因とは考えにくい。CPI はヘモグロビン構成要素であるヘムの生合成過程で生成され、血中 CPI 濃度は血中ヘモグロビンと有意な相関を示すことが示されていた¹⁰⁹。加えて、ヘム合成量には性差があり、女性の血中ヘモグロビン濃度は男性より低値であることが知られている¹¹⁰。このことから、血中 CPI 濃度の性差は、CPI 生合成速度の性差に起因するものと考えられた。

3.4.3 本研究における重要な仮定及び limitation

上述の通り、本研究は以下の重要な仮定及び limitation のもと実施されたことに留意する必要がある。

- 重要な仮定 [1] : $CL_{passive,u}$ 及び $f_{u,LT}$ は *in vitro* 測定値に固定した。
- 重要な仮定 [2] : リファンピシンによる $CL_{active,u}$ の阻害は、リファンピシン PK モデルの中央コンパートメント中（血漿中）のリファンピシン濃度を用いて記述し、OATP1Bs 近傍の肝血液と血漿の間のリファンピシン濃度差は考慮しなかった。
- 重要な仮定 [3] : リファンピシンによる MRP2（CPI モデル中では CL_B に相当する）の阻害は考慮しなかった。
- 重要な limitation [1] : 遺伝子多型による OATP1B1 輸送活性の低下率は、比較的少数の c.521T>C 変異を有する被験者のデータ（521TC が 9 例、521CC が 2 例）に基づいて推定された。
- 重要な limitation [2] : *SLCO1B1* c.521T>C 以外の遺伝子多型は共変量として検討しなかった。

3.4.4 小括

研究 3 で CKD 患者の CPI モデルを作成するため、本研究 2 ではそのベースとなる健康成人の CPI モデルを作成した。作成した健康成人の CPI モデルは、OATP1Bs 阻害薬、OATP1B1 遺伝子多型、人種及び性別による CPI 血中濃度の変動を再現し、その妥当性が確認された。

4. 第3章：肝 OATP1Bs を介した CPI の薬物相互作用に対する CKD の影響の解析

4.1 背景

近年、健康成人及び CKD 患者で OATP1Bs を介した DDI を評価した臨床試験が実施された¹⁸。本試験は、OATP1Bs 阻害薬リファンピシン併用時/非併用時における CPI と OATP1Bs プローブ基質薬ピタバスタチンの血漿中濃度推移を、健康成人及び CKD 患者で評価したものである。本臨床研究では、CPI 及びピタバスタチンの血漿曝露量が、健康成人と比較して CKD 患者で約 31% 高いことが示された。高度 CKD 患者で OATP1Bs 基質の曝露量が高くなるという所見は、過去に報告されている OATP1Bs 基質薬（例えば、SN-38 やレパグリニドなど）の結果とも一致するものであり^{7,8,111-113}、CKD による OATP1Bs の輸送活性低下を示唆するものであった。しかし、CKD 患者での OATP1Bs の輸送活性低下率を定量的に解析した報告は少ない。また当該臨床研究は、リファンピシン併用時の CPI の AUCR (AUCR_{CPI}) が 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% 高値となることを示した。一方で、ピタバスタチンとリファンピシンの DDI の強度 (AUCR_{PTV}) は、健康成人と CKD 患者で同程度であった。AUCR に対する CKD の影響が CPI とピタバスタチンで異なるメカニズムを理解することは、CKD によって DDI リスクが変化する基質薬条件の特定にも繋がると考えられる。

そこで第3章は、1) CKD 患者の AUCR_{CPI} を再現する CPI モデルの作成、2) CKD の影響が AUCR_{CPI} と AUCR_{PTV} で異なるメカニズムの理解、及び 3) CKD 患者での OATP1Bs 輸送活性低下率の定量を目的とした。CKD 患者の CPI モデルは、第2章で作成した健康成人の CPI モデルを CKD 患者へ拡張することで作成した (Figure 18)。CKD 患者の CPI モデルは、報告されている CKD 由来の生理学的変化を考慮し、CPI の血漿中非結合形分率 ($f_{u,p}$)、肝取り込みクリアランス (CL_{active})、腎クリアランス (CL_R) 及び生合成速度 (k_{syn}) に対する CKD の影響を検討した。CKD 患者で観察された血漿中 CPI 濃度の増加を再現するように CPI モデルのパラメータを最適化することで CKD 患者の CPI モデルを構築した。構築した CKD 患者の CPI モデルを用いて感度分析を実施し、CKD 患者で AUCR_{CPI} が増加したメカニズムを解析した。

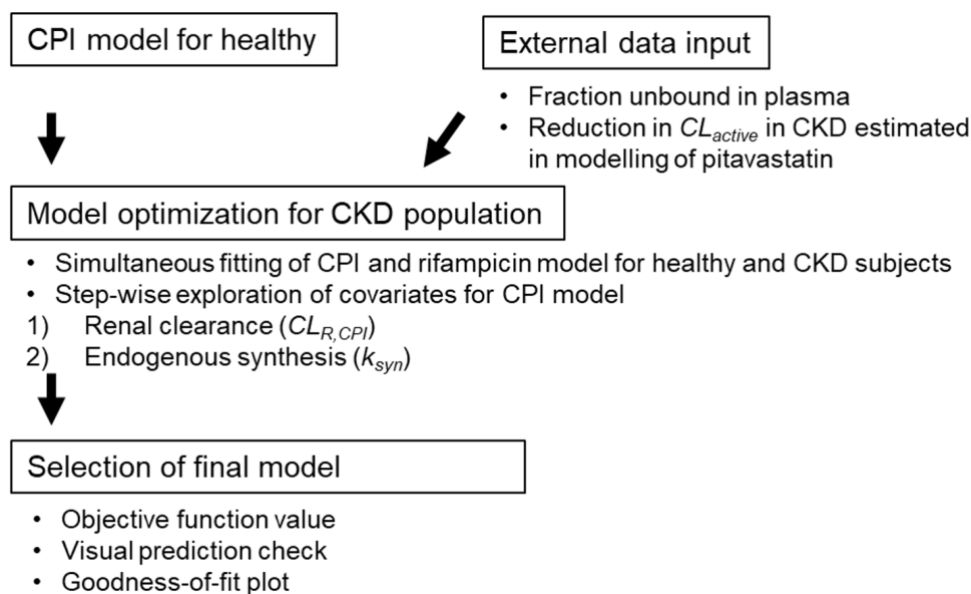


Figure 18 Workflow of CPI model development for CKD population

4.2 方法

4.2.1 解析に用いた臨床データ

健康成人及びCKD患者でOATP1Bsを介したDDIを評価した臨床試験の結果を本研究で用いた¹⁸。本臨床試験には、健康成人又は腎機能障害が軽度から末期のCKD患者32例が参加し、被験者はeGFRに基づいて以下のように分類された：健康成人；>90mL/min/1.73m²、軽度CKD；60~89 mL/min/1.73m²、中等度CKD；30~59 mL/min/1.73m²、高度CKD；15~29 mL/min/1.73m²。末期CKD患者(<15 mL/min/1.73m²)は、透析がデータに影響する可能性があるため解析から除外した。各群は6~7例で構成され、各群の人種、性別、年齢等の背景因子に明らかな偏りは認められなかった。臨床試験は2つのパートから構成され、両パートでトランスポーター典型基質薬のマイクロドーズカクテル〔ピタバスタチン(OATP1Bsの典型基質薬)、ロスバスタチン(OATP1Bs及びBCRPの典型基質薬)、ダビガトランエテキシラート(腸管のP-gpの典型基質薬)など〕が単回経口投与された。第2パートでは、OATP1Bs阻害薬リファンピシン600 mgを単回経口投与にて併用した。本研究では、用いられた典型基質薬の中から、OATP1Bsの選択的な典型基質薬であるピタバスタチンのデータも合わせて解析に用いた。解析には、血漿(CPI、リファンピシン及びピタバスタチン)及び尿中(CPIのみ)の薬物濃度データを用いた。

4.2.2 CPI及びピタバスタチンのPKパラメータ算出

ノンコンパートメントモデル解析を実施し、CPI及びピタバスタチンのPKパラメータを算出した。PKパラメータは、リファンピシン非併用時の血漿中CPI濃度の平均値(C_{base,CPI})、リファンピシン非併用時のピタバスタチンの血漿中AUC(AUC_{PTV,control})、AUC_{R,CPI}、AUC_{R,PTV}を算出した。また、C_{base,CPI}及びAUC_{PTV,control}は、血漿中総濃度(結合形+非結合形)と非結合形濃度の両方について算出した。ピタバスタチン非結合形濃度は、血漿蛋白結合率試験より算出されたCKDステージごとの $f_{u,p}$ を用いて算出した。CKD患者のCPIの $f_{u,p}$ は、実験的に測定されていなかったことから、第2章で算出した健康成人のCPI $f_{u,p}$ ($f_{u,p,HV} = 0.069$)と各被験者の血漿アルブミン濃度の実測値($[P]_i$)から計算により見積もった(Eq 23)¹¹⁴。 $[P]_{HV}$ は、健康成人群の血漿アルブミン濃度の平均値(4.39 g/dL)である。

$$f_{u,p,i} = 1 / \left(1 + \frac{(1 - f_{u,p,HV}) * [P]_i}{f_{u,p,HV} * [P]_{HV}} \right) \quad \text{Eq 23}$$

4.2.3 CKD患者におけるリファンピシン、ピタバスタチン及びCPIのPKモデルの作成

リファンピシン、ピタバスタチン及びCPIの母集団PKモデルの作成にはMonolix 2019R2(Lixoft, France)を用いた(Figure 19)。モデルには、各モデルパラメータの個体間変動(e^{η})と、比例誤差及び加法誤差からなる残差誤差の両方を含めた¹¹⁵。モデルへの各共変量の組み入れは、目的関数値(対数尤度比の-2倍)に基づき、有意水準 $p < 0.05$ として評価した。モデルはgood-of-fit plotとvisual prediction checkを用いても評価した。

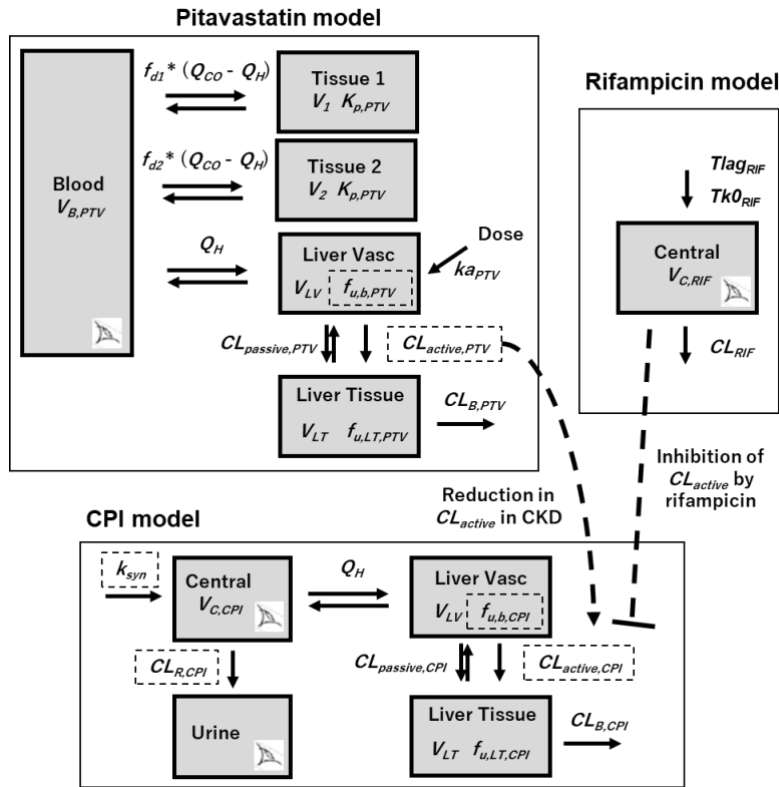


Figure 19 Structure of models for CPI, pitavastatin, and rifampicin

Abbreviations: V_C ; volume of central compartment, V_B ; volume of blood compartment, V_{LV} ; volume of liver vascular compartment, V_{LT} ; volume of liver tissue compartment, V_1 and V_2 ; volumes of tissue compartment 1 and 2, respectively, CL_R ; renal clearance, CL_B ; biliary clearance, CL_{active} ; hepatic uptake clearance (unbound), $CL_{passive}$; hepatic passive diffusion clearance (unbound), CL_{RIF} ; clearance of rifampicin, Q_{CO} ; cardiac blood flow rate, Q_H ; hepatic blood flow rate, f_{d1} and f_{d2} ; fractions of Q_{CO} for tissue compartment 1 and 2, respectively, K_p ; tissue partition coefficient, K_i ; total rifampicin inhibition constant for CL_{active} of CPI, $f_{u,b}$; fraction unbound in the blood, $f_{u,LT}$; fraction unbound in liver tissue, k_{syn} ; endogenous synthesis rate, ka ; first-order absorption rate constant, $Tlag_{RIF}$; lag time, $Tk0_{RIF}$; duration of zero-order absorption. Eye symbols represent observed compartments. Dashed squares represent parameters for which CKD effects were evaluated.

4.2.3.1 CKD 患者のリファンピシンモデル

0 次吸収を伴う 1-コンパートメントモデル (**Figure 19**) を用いて、健康成人及び CKD 患者集団におけるリファンピシンの血漿中濃度を記述した。このモデルは、クリアランス (CL_{RIF})、分布容積 (V_{RIF})、投与量 ($Dose_{RIF}$)、吸収のラグタイム ($Tlag_{RIF}$) 及び 0 次吸収持続時間 ($Tk0_{RIF}$) を用いて記述した (Eq 24-25)。リファンピシンの 0 次吸収は、投与された薬物が 0 時間から $Tk0_{RIF}$ まで、 $Dose_{RIF}/Tk0_{RIF}$ の 0 次吸収速度で中心コンパートメント (C_{RIF}) に吸収されるものとして記述した。

$$\frac{dC_{RIF}}{dt} = \left(\frac{Dose_{RIF}}{Tk0_{RIF}} - CL_{RIF} \cdot C_{RIF} \right) \cdot \frac{1}{V_{RIF}} \quad \text{Eq 24}$$

$$\frac{dC_{RIF}}{dt} = -CL_{RIF} \cdot C_{RIF} \cdot \frac{1}{V_{RIF}} \quad \text{Eq 25}$$

$Tk0_{RIF}$ の共変量として性別を、 CL_{RIF} 及び V_{RIF} の共変量として体重を検討した (Eq 26-28)。 $Tk0_{RIF,male}$ と $Tk0_{RIF,female}$ は、それぞれ典型的な男性被験者及び女性被験者の値であり、

$COV_{Tk0,SEX}$ は男性に対する女性での $Tk0_{RIF}$ の変化率である。 $CL_{RIF,i}$ 及び $V_{RIF,i}$ は、各被験者の体重 (BW_i) の関数として記述した [基準値 (BW_{REF}) は、全被験者の体重中央値 83 kg とした]。 $COV_{CLrif,BW}$ 及び $COV_{Vrif,BW}$ は、それぞれ CL_{RIF} 及び V_{RIF} の累乗指数である。また、 CL_{RIF} と V_{RIF} の相関も探索した。

$$Tk0_{RIF,female} = Tk0_{RIF,male} \cdot (1 + COV_{Tk0,SEX}) \cdot e^\eta \quad \text{Eq 26}$$

$$CL_{RIF,i} = CL_{RIF} \cdot \left(\frac{BW_i}{BW_{REF}}\right)^{COV_{CLrif,BW}} \cdot e^\eta \quad \text{Eq 27}$$

$$V_{RIF,i} = V_{RIF} \cdot \left(\frac{BW_i}{BW_{REF}}\right)^{COV_{Vrif,BW}} \cdot e^\eta \quad \text{Eq 28}$$

4.2.3.2 CKD 患者のピタバスタチンモデルの作成

CKD 患者の CPI モデルの初期検討において、CPI の CL_{active} と k_{syn} に対する CKD の影響を同時に推定することを試みたが、パラメータ推定が収束しなかった。これは、パラメータ推定において CPI の生成と消失は相関関係にあり、両者への共変量推定を同時に推定することが技術的に出来ないことが原因と考えられた。そのため、CKD による CL_{active} 低下率は、OATP1Bs 選択的基質薬であるピタバスタチンのモデル解析より得られた値を用いた。

対数表記した血漿中ピタバスタチン濃度は 2 相性の消失推移を示したことから、マルチコンパートメントモデル (Figure 19)¹¹⁶ を使用してピタバスタチンの血中濃度推移の記述を試みた (Eq 29-34)。モデルは、6 つのコンパートメント (Depot、血液、2 つの末梢組織、肝臓血液及び肝臓組織) からなる。肝臓血液と肝臓組織間の能動輸送及び受動輸送は、健康成人の CPI モデルと同様の記述を用いた。

$$\frac{dDepot}{dt} = -ka_{PTV} * Depot \quad \text{Eq 29}$$

$$\begin{aligned} \frac{dC_{Blood}}{dt} = & (f_{d1} * (Q_{CO} - Q_H) * (C_1/K_{p,PTV} - C_{Blood}) + f_{d2} * (Q_{CO} - Q_H) \\ & * (C_2/K_{p,PTV} - C_{Blood}) + Q_H \cdot (C_{LV} - C_{Blood})) \cdot \frac{1}{V_B} \end{aligned} \quad \text{Eq 30}$$

$$\frac{dC_1}{dt} = f_{d1} * (Q_{CO} - Q_H) * (C_{Blood} - C_1/K_{p,PTV}) \cdot \frac{1}{V_1} \quad \text{Eq 31}$$

$$\frac{dC_2}{dt} = f_{d2} * (Q_{CO} - Q_H) * (C_{Blood} - C_2/K_{p,PTV}) \cdot \frac{1}{V_2} \quad \text{Eq 32}$$

$$\begin{aligned} \frac{dC_{LV}}{dt} = & (ka_{PTV} * Depot + Q_H \cdot (C_{blood} - C_{LV}) + CL_{passive,PTV} \cdot (C_{LT} \\ & \cdot f_{u,LT,PTV} - C_{LV} \cdot f_{u,b,PTV}) - CL_{active,PTV} \cdot C_{LV} \cdot f_{u,b,PTV}) \\ & \cdot \frac{1}{V_{LV}} \end{aligned} \quad \text{Eq 33}$$

$$\frac{dC_{LT}}{dt} = (CL_{passive,PTV} \cdot (C_{LV} \cdot f_{u,b,PTV} - C_{LT} \cdot f_{u,LT,PTV}) + CL_{active,PTV} \cdot C_{LV} \cdot f_{u,b,PTV} - CL_B \cdot C_{LT} \cdot f_{u,LT,PTV}) \cdot \frac{1}{V_{LT}} \quad \text{Eq 34}$$

Depot コンパートメントの薬物は、一次速度 (ka_{PTV}) に従って肝臓血液コンパートメントに吸収された後、血流を介して血液及び末梢組織コンパートメントに分布する。肝血流量 (Q_H) 及び末梢組織への血流量は、心臓血流量 (Q_{CO}) に対する割合として記述した。 Q_H は Q_{CO} の 26% であり⁹⁵、残りの 74% の Q_{CO} は、 $fd1 : fd2$ の比率 ($fd1+fd2=1$ とする) で末梢組織コンパートメント 1 と 2 にそれぞれ分布するものとした。各被験者の Q_{CO} は、体重 (BW) の関数として記述した ($Q_{CO}=187 \times BW^{0.81}$)¹¹⁷。すべてのコンパートメントの容積の和は、各被験者の体重と等しいと仮定した。末梢組織コンパートメントへの薬物移行は、組織分配係数 (K_{pPTV}) を用いて記述した。肝臓内外へのピタバスタチンの移行は、受動輸送クリアランス ($CL_{passive,PTV}$)、肝取り込みクリアランス ($CL_{active,PTV}$) 及び胆汁排泄クリアランス ($CL_{B,PTV}$) より記述した。各 CKD 群の血液中蛋白非結合形分率 ($f_{u,b,PTV}$) は、健康成人及び CKD 患者の血漿を用いて測定された $f_{u,p}$ (Table 14) 及び血液/血漿中薬物濃度比の報告値 (Table 13) から算出した。肝臓組織中の蛋白非結合形分率 ($f_{u,LT,PTV}$) と $CL_{passive,PTV}$ は、ピタバスタチンの *in vitro* ヒト肝細胞試験の結果のモデル解析より算出された値を用い¹¹⁸、CKD の影響を受けないと仮定した。ピタバスタチンのマイナーな消失経路 (腎排泄や代謝等) は考慮しなかった^{6,7}。

各 CKD 群の $CL_{active,PTV}$ ($CL_{active,PTV,Gx}$) は、健康成人群 ($CL_{active,PTV,Gx}$) に対する相対値として記述した (Eq 35)。 $COV_{CL_{active,Gx}}$ は、健康成人群に対する各 CKD 群での $CL_{active,PTV}$ 変化率を示す。 $COV_{CL_{active,Gx}}$ は、軽度 CKD (G2) と中等度・高度 CKD (G34) に対して推定した。 $CL_{active,PTV}$ 変化率が中等度と高度 CKD で同程度であるという仮定は、過去の臨床研究の結果より設定した⁸。 $CL_{active,PTV,HV}$ 及び $COV_{CL_{active,Gx}}$ を含むモデルパラメータを、各群のピタバスタチン血漿中濃度 (リファンピシン非存在下) に合わせて最適化した。

$$CL_{active,PTV,Gx} = CL_{active,PTV,HV} \cdot (1 - COV_{CL_{active,Gx}}) \cdot e^{\eta} \quad \text{Eq 35}$$

なお、ピタバスタチンの肝取り込みの 2~29% は、 Na^+ -taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) など OATP1Bs 以外のトランスポーターによっても媒介されうると報告されている¹¹⁹⁻¹²¹。本研究のピタバスタチンモデルでも、 $CL_{active,PTV}$ は OATP1Bs を介したクリアランス ($CL_{OATP1B,PTV}$) と OATP1Bs 以外のトランスポーターを介したクリアランス ($CL_{non-OATP1B,PTV}$) の合算したものであるものとして記述し、CKD による輸送活性低下の程度は $CL_{OATP1B,PTV}$ と $CL_{non-OATP1B,PTV}$ で同程度と仮定した。CKD による $CL_{non-OATP1B,PTV}$ の低下は、CKD で増加する尿毒素が NTCP の発現・輸送活性を低下させるという報告に基づいている¹²²。 $CL_{OATP1B,PTV}$ と $CL_{non-OATP1B,PTV}$ の寄与率は、健康成人における $AUCR_{PTV}$ (3.8 倍) に基づき、それぞれ 82% と 18% であるとした。

Table 13 Fixed parameters in the pitavastatin PK model

	Parameter	Symbol	Value	Unit	Reference
System parameter	Volume of blood compartment	V_B	5.4	L	Valentin (2002) ⁹⁵
	Volume of liver blood compartment	V_{LV}	0.21	L	Valentin (2002) ⁹⁵
	Volume of liver tissue compartment	V_{LT}	1.59	L	Valentin (2002) ⁹⁵
Pitavastatin Specific parameter	Fraction unbound in liver tissue	$f_{u,PTV}$	0.053	-	Ménochet <i>et al.</i> (2012) ¹¹⁸
	Intrinsic passive unbound clearance	-	13.2	$\mu\text{L}/\text{min}/10^6 \text{ cells}$	Ménochet <i>et al.</i> (2012) ¹¹⁸
	Blood to plasma ratio	$B:P$	0.578	-	Yoshikado <i>et al.</i> (2018) ⁹⁴

4.2.3.3 CKD 患者の CPI モデル

CKD 患者の CPI モデルは、第 2 章で作成した健康成人の CPI モデルへ、CKD 関連の生理学的な変化を共変量として組み入れることで作成した。健康成人の CPI モデルへ、CKD 患者の $f_{u,p}$ (Table 14) とピタバスタチンモデルで推定した CL_{active} 変化率 ($COV_{CL_{active},Gx}$) を組み入れたモデルをベースモデルとした。CKD によるピタバスタチンの CL_{active} と CPI の CL_{active} ($CL_{active,CPI}$) への影響は同じと仮定した。この仮定の妥当性は、個々の被験者の $C_{base,CPI}$ を、 $AUC_{PTV,control}$ 又は $CL_{active,PTV}$ (CKD 患者のピタバスタチンモデルでの *post-hoc* 推定値) と比較することで確認した。CKD による CPI の CL_R ($CL_{R,CPI}$) と k_{syn} への影響を、ベースモデルに対する追加の共変量として検討した。

$CL_{R,CPI}$ に対する CKD の影響は、各被験者の $eGFR$ ($eGFR_i$) の関数として記述した (Eq 36)。 $eGFR$ の基準値 ($CL_{R,CPI,HV}$) は $120 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ とした。リファンピシンは CPI の腎排泄クリアランスに影響しないため¹⁸、 $CL_{R,CPI}$ に対するリファンピシンの影響はないとした。

$$CL_{R,CPI,i} = CL_{R,CPI,HV} \cdot \left(\frac{eGFR_i}{eGFR_{HV}}\right)^{COV_{CLR}} \cdot e^\eta \quad \text{Eq 36}$$

k_{syn} に対する CKD の影響は、中等度及び高度 CKD のみ生じると仮定した。これは、中等度及び高度 CKD においてのみ、血中ヘモグロビン値が $eGFR$ に比例して減少することが報告されているためである¹²³。個々の被験者の k_{syn} ($k_{syn,i}$) は、中等度 CKD の $eGFR$ 上限である $60 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ を基準 ($eGFR_{ref}$) として、 $eGFR_i$ の関数として記述した (Eq 37):

$$k_{syn,i} = k_{syn,HV\&G2} \cdot \left(\frac{eGFR_i}{eGFR_{ref}}\right)^{COV_{syn}} \cdot e^\eta \quad \text{Eq 37}$$

リファンピシン併用下及び非併用下の CPI 血漿及び尿中濃度データに対して、CPI モデルをフィッティングすることでモデルパラメータを推定した。リファンピシンによる $CL_{active,CPI}$ の阻害は、健康成人の CPI モデルと同様に記述した。CKD によるリファンピシンの $f_{u,p}$ の変化はわずかであったため (Table 14)、リファンピシンの血漿中総濃度をもとに阻害割合を定義した。リファンピシンによる CPI の胆汁排泄クリアランスに対する阻害作用は、健康成人の CPI モデルと同様に検討しなかった。

4.2.4 CKD 患者の CPI モデルを用いた感度分析

$C_{base,CPI}$ 及び $AUCR_{CPI}$ が CKD により変動するメカニズムを解析するため、作成した CKD 患者の CPI モデルを用いて感度分析を実施した。各モデルパラメータが健康成人群の値から高度 CKD 群の値に変化したときの、 $C_{base,CPI}$ 及び $AUCR_{CPI}$ の変化率を計算した。

4.2.5 CKD による AUCR 変化率のシミュレーション

リファンピシンの DDI の強度 (AUCR) が CKD によって変化するメカニズムを考察するため、肝臓 (OATP1Bs) を介した消失経路と腎臓を介した消失経路の寄与率が異なる複数の仮想 OATP1B 基質を想定したシミュレーションを実施した。

まず、OATP1Bs によって消失する割合 (f_{OATP1B}) を、健康成人及び CKD 患者に対して計算した (Eq 38)。CKD 患者の f_{OATP1B} ($f_{OATP1B,Gx}$) は、健康成人の f_{OATP1B} ($f_{OATP1B,HV}$)、尿中排泄率 ($f_{e,urine,HV}$)、ピタバスタチンモデルで推定した肝取込クリアランスの減少率 ($COV_{CLactive,Gx}$)、CKD による腎クリアランスの低下率 ($eGFR_{Gx}/eGFR_{HV}$) より記述した (Eq 38)。

次いで、 f_{OATP1B} から健康成人及び CKD 患者での AUCR を計算し、その比 ($AUCR_{Gx}/AUCR_{HV}$) を算出した (Eq 39)。ここで、リファンピシンと同等の OATP1Bs 阻害率を有する薬物 (%inh = 90%¹²⁴) によって OATP1Bs を介したクリアランスのみが阻害されるケースを想定した。これらの計算を、CPI に相当する仮想 OATP1Bs 基質 ($f_{e,urine,HV} = 0.15$ ⁷⁹) 及びピタバスタチンに相当する仮想 OATP1Bs 基質 ($f_{e,urine,HV} = 0.01$ ^{6,7}) に対して実施した。

$$f_{OATP1B,Gx} = \frac{f_{OATP1B,HV} * (1 - COV_{CLactive,Gx})}{(f_{OATP1B,HV} + f_{non-OATP1B,HV}) * (1 - COV_{CLactive,Gx}) + f_{e,urine,HV} * \left(\frac{eGFR_{Gx}}{eGFR_{HV}}\right)} \quad \text{Eq 38}$$

$$\frac{AUCR_{Gx}}{AUCR_{HV}} = \frac{f_{OATP1B,HV} * \left(\frac{100 - \%inh}{100}\right) + (1 - f_{OATP1B,HV})}{f_{OATP1B,Gx} * \left(\frac{100 - \%inh}{100}\right) + (1 - f_{OATP1B,Gx})} \quad \text{Eq 39}$$

4.3 結果

4.3.1 CPI 及びピタバスタチンの PK パラメータ算出

各被験者の血漿アルブミン濃度の実測値から計算した CPI の $f_{u,p}$ は、健康成人群の実測値 (0.069) と比較して高度 CKD 群で 13% 高く算出された (0.078、Table 14)。これは、高度 CKD 群の血漿アルブミン濃度が健康成人群より低値であったためである。一方、軽度及び中等度 CKD 群の血漿アルブミン濃度は健康成人群と同程度であったため、これらの群の $f_{u,p}$ の計算値は健康成人群と同程度であった。ピタバスタチンの $f_{u,p}$ の報告値は、健康成人群と比較して高度 CKD 群で約 20% 高値であった。

$C_{base,CPI}$ と $AUC_{PTV,control}$ は、血漿中総濃度及び非結合形濃度の両方が、CKD 患者で高値を示す傾向にあった (Figure 20)。健康成人群と比較して中等度 CKD 群の、総濃度の $C_{base,CPI}$ と $AUC_{PTV,control}$ はそれぞれ約 56% 及び 91% 高値を示し、非結合形濃度の $C_{base,CPI}$ と $AUC_{PTV,control}$ はそれぞれ約 56% 及び 98% 高値を示した。高度 CKD については、個体間のばらつきが大きく明確な傾向は得られなかった。 $AUCR_{CPI}$ は CKD の重症度に依存して変化し、健康成人群と比較して高度 CKD 群で約 56% 高値を示した。一方、 $AUCR_{PTV}$ は CKD の影響を受けなかった。

Table 14 Plasma albumin level and fraction unbound of test substances in healthy and CKD groups (mean \pm standard deviation)

CKD stage	Plasma albumin (g/dL)	CPI $f_{u,p}$	Pitavastatin $f_{u,p}$ ^c	Rifampicin $f_{u,p}$ ^c
Healthy	4.39 \pm 0.12	0.069 \pm 0.002 ^a	0.0030 \pm 0.0001	0.077 \pm 0.005
Mild CKD	4.39 \pm 0.16	0.069 \pm 0.002 ^b	0.0034 \pm 0.0001	0.093 \pm 0.001
Moderate CKD	4.50 \pm 0.21	0.068 \pm 0.003 ^b	0.0031 \pm 0.0000	0.075 \pm 0.003
Severe CKD	3.87 \pm 0.29	0.078 \pm 0.006 ^b	0.0037 \pm 0.0001	0.074 \pm 0.001

a; Experimentally determined in Takita et al. (2020)¹²⁵

b; Calculated based on individuals' plasma albumin level using the mean plasma albumin level in the healthy group as reference¹¹⁴

c; Experimentally determined in Tatosian et al. (2020)¹⁸

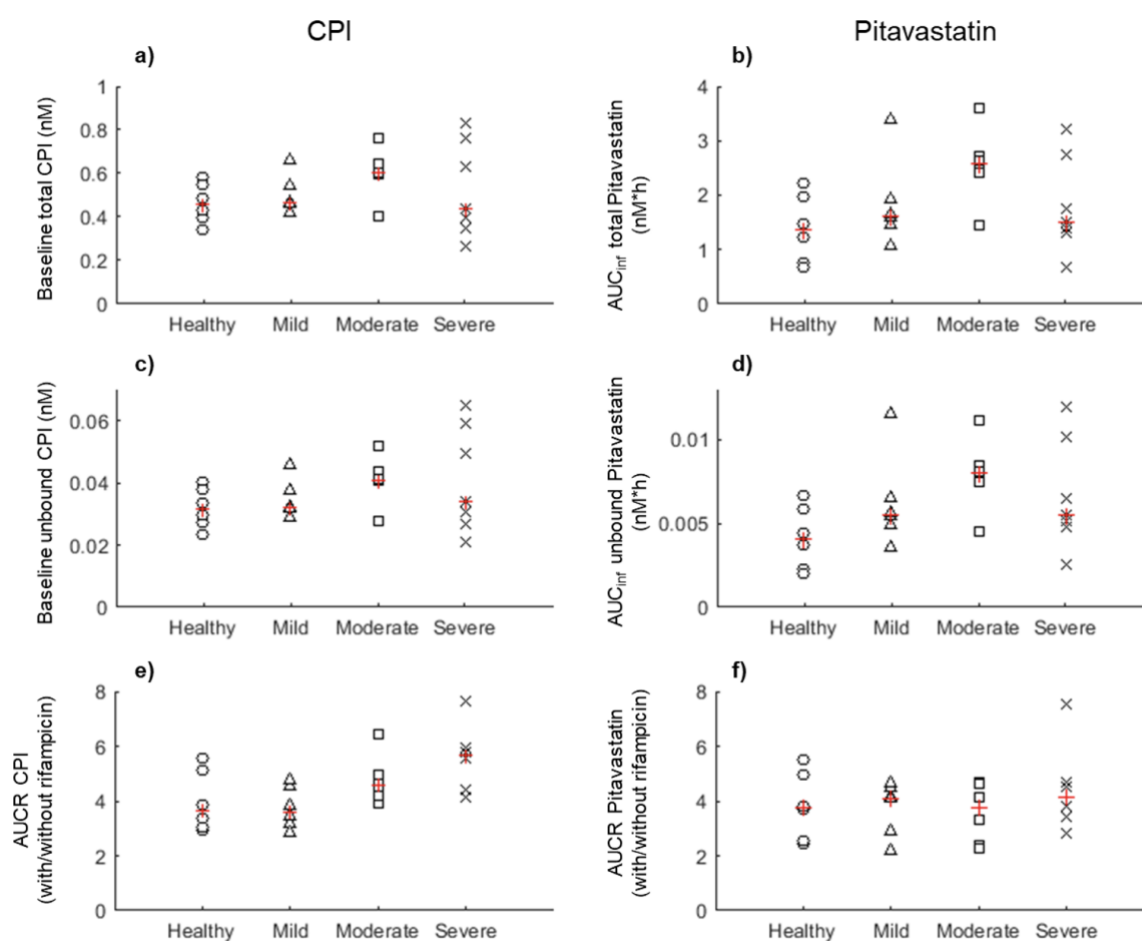


Figure 20 Baseline exposure and AUCR of CPI and pitavastatin in healthy and CKD groups

(a and b) baseline total exposure, (c and d) baseline unbound exposure, and (e and f) AUCR of CPI and pitavastatin in healthy and CKD groups, respectively. Black marks represent individual subjects, and symbols represent CKD groups: healthy (circle), mild CKD (triangle), moderate CKD (square), and severe CKD (cross). Red marks represent median values in each group.

4.3.2 CKD 患者のピタバスタチンモデルの作成及び CKD による OATP1Bs 輸送活性低下率の推定

$CL_{active,PTV}$ に対する CKD の影響を加味したピタバスタチンモデルのパラメータ推定は、正常に収束した。このピタバスタチンモデルは、CKD 患者で高値となった血漿中ピタバスタチン濃度推移を適切に記述し (Figure 21-22)、主要なパラメータの相対標準誤差 (RSE) も 40% 未満と許容できるものであった (Table 15)。このことから、作成したピタバスタチンモデルは妥当と考えられた。 $CL_{active,PTV}$ に対する CKD の影響を共変量として設定することで、ピタバスタチンモデルの目的関数は有意 ($p < 0.05$) に低下した。このことから、 $CL_{active,PTV}$ に対する CKD の影響を共変量として設定することは妥当と考えられた。CKD による $CL_{active,PTV}$ の減少率は、軽度及び中等度~高度 CKD 群でそれぞれ 29% 及び 39% と推定された。

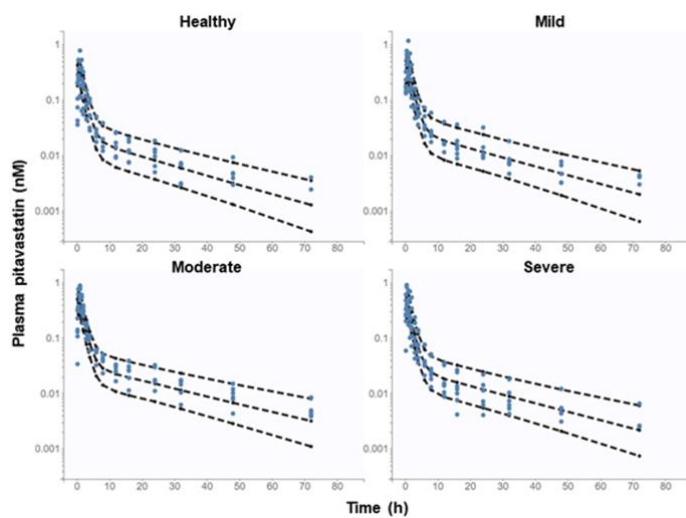


Figure 21 Visual prediction check for plasma concentration of pitavastatin in healthy and CKD groups

Circles; observed data, dashed lines; 10%, 50%, and 90% quantiles of the prediction (n=5000). Plasma concentrations of pitavastatin in occasion 1 (without rifampicin) was used for the analysis.

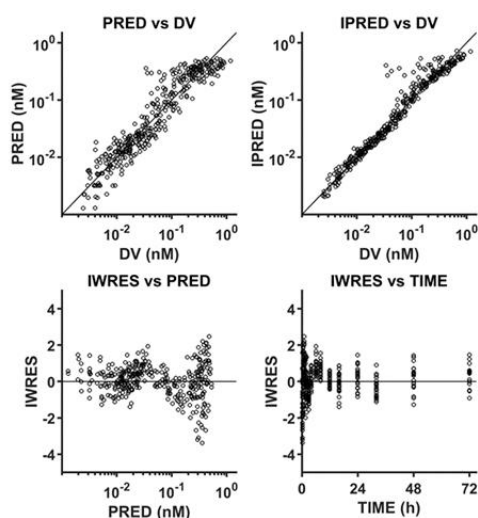


Figure 22 Goodness-of-fit (GOF) plots for plasma concentration of pitavastatin

Abbreviations: DV; observed data, PRED; population prediction, IPRED; individual prediction, IWRES; individual weighted residual. Solid lines are reference lines. Plasma concentrations of pitavastatin in occasion 1 (without rifampicin) was used for the analysis.

Table 15 Parameter estimates in models for pitavastatin (PTV) in healthy and CKD population

	Parameters (units)	Estimate (RSE)	
		Population ^a	BSV ^b
System parameters	ka_{PTV} (/h)	0.727 (7)	10.9 (73)
	V_{1_frac}	0.985 (1)	-
	f_{d1}	0.0564 (7)	29.6 (26)
	$CL_{active,PTV,HV}$ (L/h)	8136 (15)	32.3 (20)
	$CL_{passive,PTV}$ (L/h)	134 FIXED	-
	$CL_{B,PTV}$ (L/h)	240 (34)	47.9 (28)
	Kp_{PTV}	3.46 (6)	21.0 (28)
Covariates	$COV_{CL_{active},G2}$	0.29 (3)	-
	$COV_{CL_{active},G34}$	0.39 (7)	-
Residual unexplained variabilities	$\sigma_{prop} - PTV$ (%)	27.1 (5)	-
	$\sigma_{add} - PTV$ (nM)	0.00005 FIXED	-

Abbreviations; ka ; first-order absorption rate constant, V_{1_frac} ; a fraction of V_1 , f_{d1} ; fractions of Q_{CO} for tissue compartment 1, CL_{active} or $CL_{passive}$; hepatic active or passive uptake clearance (unbound) corrected for hepatocellularity (120×10^6 cells/g of liver), CL_B ; biliary clearance, K_p ; tissue partition coefficient, $COV_{CL_{active},Gx}$; a fractional change in CL_{active} in CKD category Gx, σ_{prop} ; proportional residual error, σ_{add} ; additive residual error, BSV; between-subject variability. ^a; the population (fixed effect) parameters and relative standard errors (RSE, %), ^b; estimated BSV (%) and its RSE (%).

4.3.3 リファンピシンのCKDモデルの作成

CL_{RIF} と V_{RIF} の相関、 CL_{RIF} 及び V_{RIF} に対する体重の影響、 TkO に対する性別の影響を考慮することで作成したリファンピシンCKDモデルは、各群の血漿中濃度データを適切に記述し (Figure 23-24)、モデルパラメータ推定値は $RSE < 40\%$ であった (Table 16)。このことから、作成したモデルの妥当性を確認した。eGFR が共変量となりうるか検証したが、eGFR は目的関数を有意に改善させなかったため、共変量として選択されなかった。

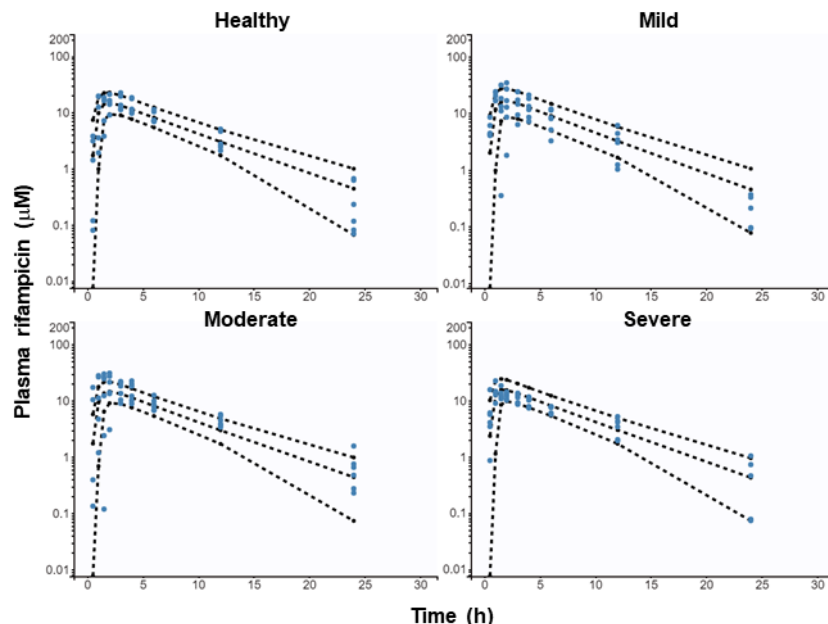


Figure 23 Visual prediction check for plasma concentration of rifampicin in healthy and CKD groups

Circles; observed data, dashed lines; 10%, 50%, and 90% quantiles of the prediction (n=5000).

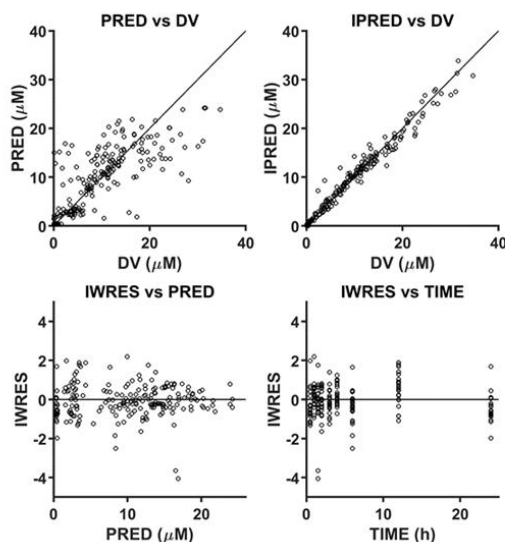


Figure 24 Goodness-of-fit (GOF) plots for plasma concentration of rifampicin

Abbreviations: DV; observed data, PRED; population prediction, IPRED; individual prediction, IWRES; individual weighted residual. Solid lines are reference lines.

Table 16 Parameter estimates in models for rifampicin (RIF) in healthy and CKD population

	Parameters (units)	Estimate (RSE)	
		Population ^a	BSV ^b
System parameters	$Tlag_{RIF}$ (h)	0.401 (17)	76.4 (18)
	$Tk0_{RIF,male}$ (h)	0.716 (12)	34.9 (22)
	V_{RIF} (L)	38.3 (6)	26.5 (16)
	CL_{RIF} (L/h)	6.35 (6)	26.2 (15)
	$K_{i,total}$ (μ M)	0.345 (6)	-
Covariates	$COV_{Tk0,SEX}$	0.639 (37)	-
	$COV_{Vrif,BW}$	1.01 (28)	-
	$COV_{CLrif,BW}$	0.933 (29)	-
	$Corr V_{RIF}$ and CL_{RIF}	0.668 (19)	-
Residual unexplained variabilities	$\sigma_{prop} - RIF$ (%)	16.1 (8)	-
	$\sigma_{add} - RIF$ (μ M)	0.2 FIXED	-

Abbreviations; $Tlag_{RIF}$; lag time of absorption, $Tk0_{RIF,male}$; duration of zero-order absorption for male, V_{RIF} ; volume of distribution of rifampicin, CL_{RIF} ; clearance of rifampicin, $COV_{Tk0,SEX}$; categorical covariate (sex) on $Tk0_{RIF}$, $COV_{Vrif,BW}$; continuous covariate (body weight, BW) on V_{RIF} , $COV_{CLrif,BW}$; continuous covariate (BW) on CL_{RIF} , $Corr V_{RIF}$ and CL_{RIF} ; correlation between V_{RIF} and CL_{RIF} , σ_{prop} ; proportional residual error, σ_{add} ; additive residual error, BSV; between-subject variability. ^a; the population (fixed effect) parameters and relative standard errors (RSE, %), ^b; estimated BSV (%) and its RSE (%).

4.3.4 CKD 患者の CPI モデルの作成

ピタバスタチンモデルで推定した CKD による OATP1Bs を介した輸送活性の低下率 ($COV_{CL_{active,Gx}}$) の CPI モデルへの適用に先立ち、ピタバスタチンと CPI のデータを比較することでその妥当性を検証した。 $C_{base,CPI}$ と $CL_{active,PTV}$ の *post-hoc* 推定値 ($R=-0.61$, $p<0.01$) 並びに $C_{base,CPI}$ と $AUC_{PTV,control}$ ($R=0.76$, $p<0.01$) との間に有意な相関が認められた (**Figure 25**)。このことから、CKD による OATP1Bs を介した輸送活性の低下が CKD 患者における CPI 及びピタバスタチンの曝露量増加の共通した原因であることが示唆された。加えて、CKD 患者のピタバスタチンモデルで推定した $COV_{CL_{active,Gx}}$ を CKD 患者の CPI モデルに適用することは妥当と考えられた。

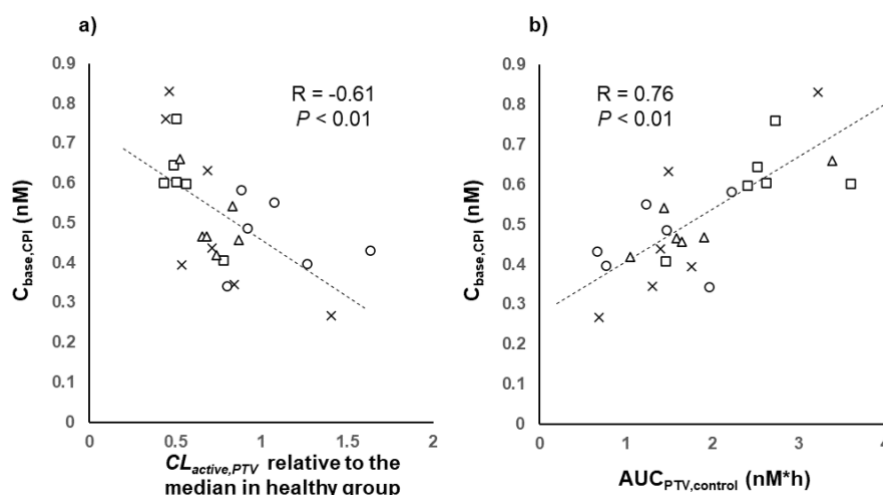


Figure 25 Correlation between baseline CPI exposure and pitavastatin PK parameters in healthy and CKD subjects

Correlations between mean baseline concentration of CPI ($C_{base,CPI}$) and (a) individuals' $CL_{active,PTV}$ estimated in the final pitavastatin CKD model (expressed as relative values to median of those in healthy group) or (b) pitavastatin AUC without rifampicin ($AUC_{PTV,control}$). Marks represent individual subjects, and symbols represent CKD group: healthy (circle), mild CKD (triangle), moderate CKD (square), and severe CKD (cross). Dashed lines represent regression lines.

$f_{u,p}$ 及び $CL_{active,CPI}$ に対する CKD の影響を加味した CPI のベースモデルに対して、 $CL_{R,CPI}$ 及び k_{syn} に対する CKD の影響をそれぞれ追加した時、目的関数はそれぞれ有意 ($p<0.05$) に低下した。このことから、 $CL_{R,CPI}$ 及び k_{syn} に対する CKD の影響を共変量として設定することは妥当と考えられた。すなわち、CKD 患者の CPI モデルの最終モデルには、 $f_{u,p}$, $CL_{active,CPI}$, $CL_{R,CPI}$ 及び k_{syn} に対する CKD の影響が含まれた。作成した CKD 患者の CPI モデルのパラメータ推定値の RSE は、40%未満と許容できるものであった (**Table 17**)。また、CKD による CPI の尿排泄量の減少、 $C_{base,CPI}$ の増加、 $AUC_{R,CPI}$ の増加を適切に記述したことから (**Figure 26-27**)、作成した CKD 患者の CPI モデルは妥当と考えられた。CKD の $CL_{R,CPI}$ は eGFR に比例して減少すると推定された ($COV_{CLR} = 1.03$)。 k_{syn} は、高度 CKD で 27%低下すると推定された。

Table 17 Parameter estimates in models for coproporphyrin I (CPI) in healthy and CKD population

	Parameters (units)	Estimate (RSE)	
		Population ^a	BSV ^b
System parameters	$k_{syn,HV\&mild}$ (nmol/h)	10.6 (11)	13.4 (26)
	$CL_{B,CPI}$ (L/h)	7.23 (13)	-
	$CL_{R,CPI,HV}$ (L/h)	4.58 (12)	33.4 (17)
	$V_{C,CPI}$ (L)	11 (17)	-
	$CL_{active,CPI}$ (L/h)	1040 (22)	28.9 (19)
	$CL_{passive,CPI}$ (L/h)	7.7 FIXED	-
	$K_{i,total}$ (μ M)	0.345 (6)	-
Covariates	COV_{CLR}	1.05 (10)	-
	COV_{ksyn}	0.225 (10)	-
Residual unexplained variabilities	σ_{prop} – CPI plasma (%)	18.6 (4)	-
	σ_{add} – CPI plasma (nM)	0.0005 FIXED	
	σ_{prop} – CPI urine (%)	47.4 (6)	
	σ_{add} – CPI urine (nMol)	0.01 FIXED	-

Abbreviations; $k_{syn,HV\&mild}$; rate of CPI synthesis in healthy and mild CKD population, CL_B ; biliary clearance, CL_R ; renal clearance, V_C ; volume of central compartment, CL_{active} or $CL_{passive}$; hepatic active or passive uptake clearance (unbound) corrected for hepatocellularity (120×10^6 cells/g of liver), $K_{i,total}$; total rifampicin inhibition constant for CL_{active} of CPI, COV_{CLR} ; power coefficient for CL_R of CPI, COV_{ksyn} ; power coefficient for k_{syn} , σ_{prop} ; proportional residual error, σ_{add} ; additive residual error, BSV; between-subject variability. ^a; the population (fixed effect) parameters and relative standard errors (RSE, %), ^b; estimated BSV (%) and its RSE (%).

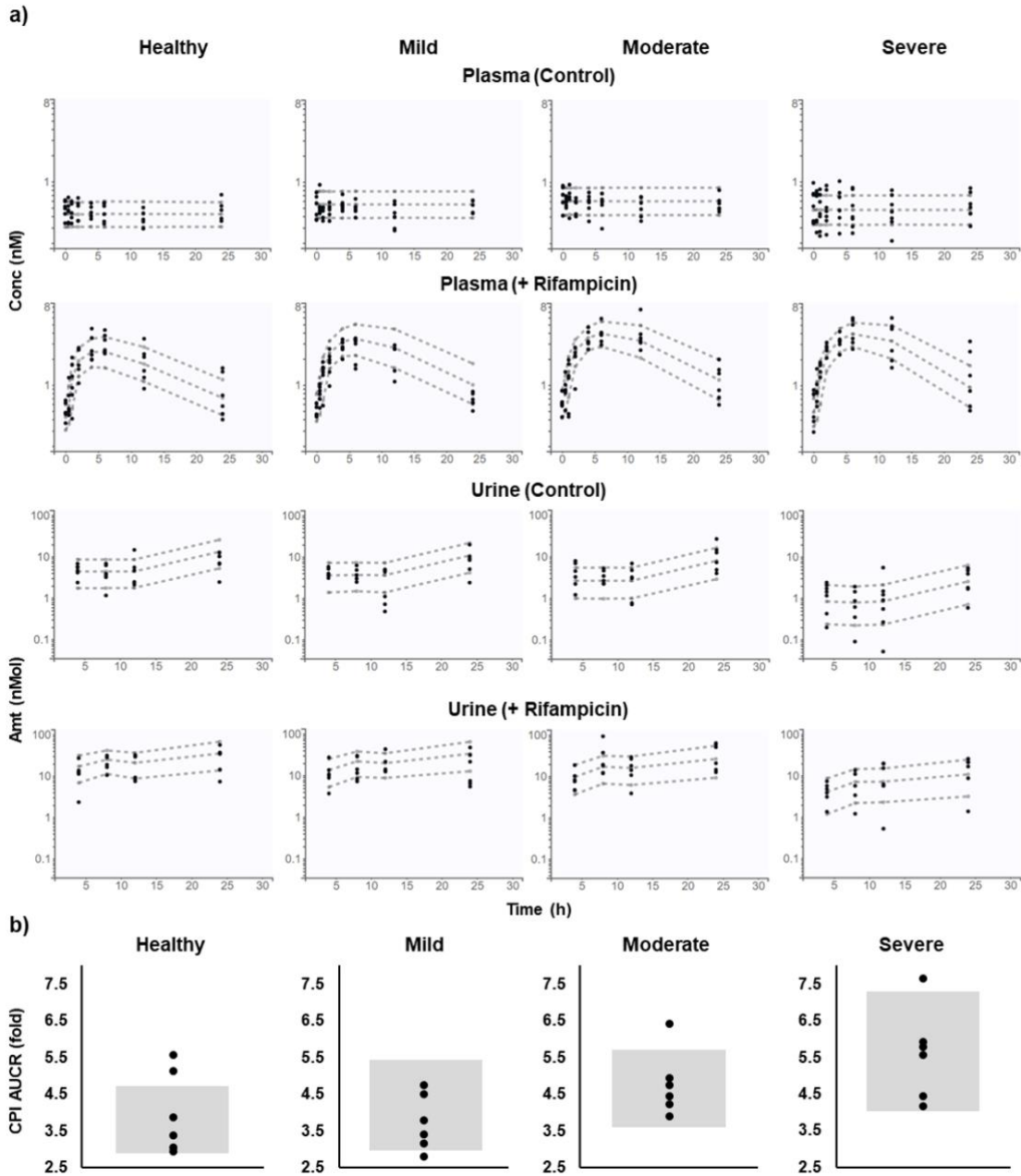


Figure 26 Visual predictive check (VPC) for CPI in plasma and urine, and CPI AUCR in healthy and CKD groups

(a) CPI in plasma and urine in two occasions with (+ Rifampicin) or without rifampicin treatment (Control) was simulated for each group. Circles; observed data, dashed lines; 10%, 50%, and 90% quantiles of the prediction (based on 5000 simulated individuals in each group). (b) CPI AUCR (AUC with rifampicin/ AUC without rifampicin) was simulated for each group. Circles and grey areas represent observed data and 10-90% quantiles of the prediction (based on 5000 simulated individuals in each group), respectively.

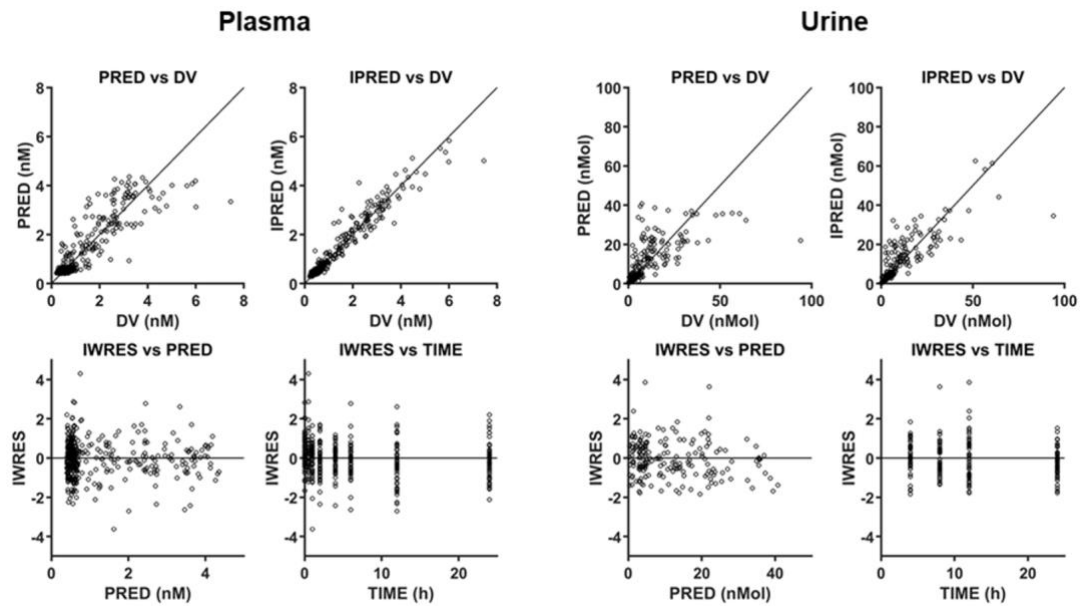


Figure 27 Goodness-of-fit (GOF) plots for CPI in plasma and urine in healthy and CKD groups

Abbreviations: DV; observed data, PRED; population prediction, IPRED; individual prediction, IWRES; individual weighted residual. Solid lines are reference lines.

4.3.5 CKD 患者の CPI モデルを用いた感度分析

各モデルパラメータが健康成人群の値から高度 CKD 群の値に変化したとき、CKD による $CL_{active,CPI}$ 又は k_{syn} の低下（高度 CKD でそれぞれ-39%及び-27%）は、 $C_{base,CPI}$ を顕著に増加及び減少させたが、 $C_{base,CPI}$ に対する $f_{u,p,CPI}$ 及び $CL_{R,CPI}$ の影響は相対的に小さかった (**Figure 28a**)。一方、CKD による $AUCR_{CPI}$ の増加は、CKD による $CL_{R,CPI}$ 低下に主に起因し、 $CL_{active,CPI}$ 低下の影響は小さかった (**Figure 28b**)。 k_{syn} 及び $f_{u,p,CPI}$ への CKD の影響は、 $AUCR_{CPI}$ に影響を及ぼさなかった。

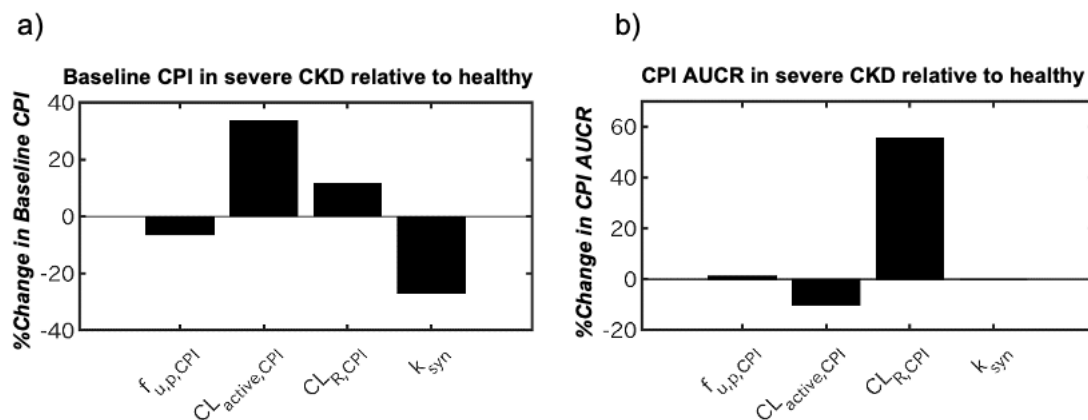


Figure 28 Parameter sensitivity analysis for baseline plasma concentration of CPI and AUCR for CPI-rifampicin interaction

Percent change in baseline CPI (a) or CPI AUCR (b) in severe CKD relative to healthy population calculated based on the magnitude of CKD-related physiological changes estimated in the CPI CKD model.

4.3.6 CKD による AUCR 変化率のシミュレーション

CKD 患者で OATP1Bs AUCR が増加するメカニズムを、腎排泄が全身クリアランスに占める寄与 ($f_{e,urine,HV}$) が異なる仮想 OATP1Bs 基質を用いて検証した。CPI に相当する仮想 OATP1Bs 基質 ($f_{e,urine,HV}; 0.15$) では、CKD 患者で AUCR が増加すると計算された (Figure 29c)。これは、CKD による CL_{active} 低下に関わらず、 CL_R 低下により OATP1Bs を介して消失する CPI の割合 (f_{OATP1B}) が増加したためである (Figure 29a)。一方、腎排泄が無視できる程度であるピタバスタチンに相当する仮想 OATP1Bs 基質 ($f_{e,urine,HV}; 0.01$) では、 f_{OATP1B} は腎機能低下の影響を受けないため、AUCR も CKD の影響を受けないと計算された (Figure 29b 及び d)。なお、CPI AUCR が高度 CKD 患者で 1.8 倍高くなるという計算値は、CPI の臨床試験データ (高度 CKD 群で 1.6 倍増加) とよく一致しており、実施した計算の妥当性を示すものであった。

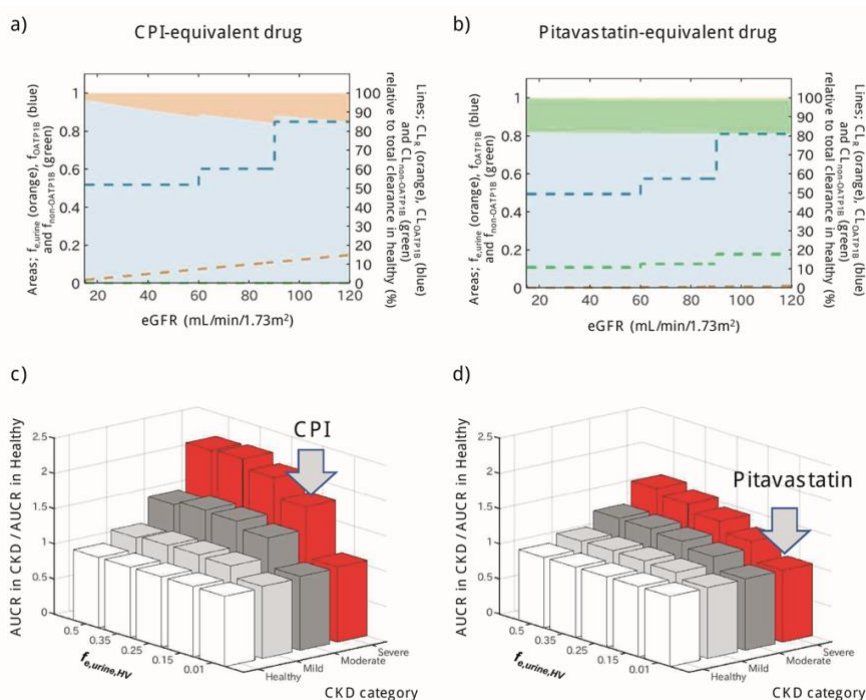


Figure 29 Effect of chronic kidney disease on OATP1B-mediated interactions for drugs with different contribution of hepatic and renal elimination

(a-b) Change in fraction transported of (a) CPI-equivalent and (b) pitavastatin-equivalent drugs by OATP1Bs (f_{OATP1B} , blue area), non-OATP1Bs hepatic uptake ($f_{non-OATP1B}$, green area), and renal elimination ($f_{e,urine}$, orange area) derived from CKD-derived decline in each route. Dashed lines represent clearances via each elimination route (CL_{OATP1B} , $CL_{non-OATP1B}$, and CL_R) in different stages of CKD, expressed as relative values to a total clearance in healthy population (label on the right axis). The CPI-equivalent drug has $f_{e,urine}$ in healthy population ($f_{e,urine,HV}$) of 0.15 and hepatic uptake via OATP1Bs only ($f_{OATP1B,HV}$ of 0.85). The pitavastatin-equivalent drug has minimal renal elimination ($f_{e,urine,HV}$ of 0.01) and hepatic uptake via OATP1Bs (f_{OATP1B} of 0.812, 82% of non-renal clearance) and non-OATP1Bs route ($f_{non-OATP1B,HV}$ of 0.178, 18% of non-renal clearance). Simulations were performed assuming that both OATP1B and non-OATP1Bs routes contributing to CL_{active} decline to the same extent in CKD and that decrease in CL_R is proportional to decline in eGFR (healthy; CL_{active} 100% and CL_R 100%, mild CKD; CL_{active} 71% and CL_R 75%, moderate CKD; CL_{active} 61% and CL_R 50%, severe CKD; CL_{active} 61% and CL_R 13%). (c-d) Ratio of AUCR (with/without OATP1Bs inhibitor) in CKD population relative to healthy population calculated for hypothetical OATP1Bs drugs with $f_{e,urine,HV}$ ranging from 0.01 to 0.5. Grey arrows indicate drugs equivalent to CPI and pitavastatin.

4.4 考察

CKD 患者では、腎排泄の寄与が極めて小さい OATP1Bs 基質薬であっても、その曝露が増加する場合がある。例えば、腎排泄が無視できる程度である OATP1Bs 基質薬ピタバスタチンでは、中等度以上の CKD 患者において AUC が約 2 倍増加することが知られている¹⁸。また、他の OATP1Bs 基質であるレパグリニドの AUC は高度 CKD 患者で約 2 倍¹²⁶、イマチニブの AUC は軽度～中等度 CKD で 1.5~2 倍に増加する¹²⁷。OATP1Bs の内因性 DDI 基質でも同様の傾向が認められ、OATP1Bs により約 85%（残りの 15%は腎排泄）が消失する CPI の血中濃度は、健康成人と比較して CKD 患者で約 31%高いことが示された。CKD 患者で OATP1Bs 基質薬の曝露量が増加するメカニズムとして提唱されているのが、CKD により体内に蓄積した尿毒素による OATP1Bs の阻害である⁸。OATP1Bs 輸送活性を評価する *in vitro* 試験系に CKD 患者の血清を添加すると OATP1Bs 輸送活性が低下することや、CKD 血清中の複数の尿毒素が阻害に関与することが示されている^{128,129}。CKD による OATP1Bs の輸送活性低下率を定量的に解析した報告は少ないものの、Tan *et al* らは複数の OATP1Bs 基質薬の CKD 患者を対象とした臨床試験データを解析し、CKD 患者では最大で 50%程度 OATP1Bs 輸送活性が低下しうることを報告している⁸。

OATP1Bs の輸送活性は CKD により低下することから、CKD 患者では OATP1Bs 基質薬の総クリアランスに対する OATP1Bs の寄与率が低下し、OATP1Bs を介した DDI の強度は小さくなるものと一見考えられる。しかし予想に反し、近年実施された CKD 患者での臨床 DDI 試験では、CPI の AUCR は CKD 患者で上昇した。また、興味深いことに、ピタバスタチンの AUCR は CKD によって変化せず、CPI の結果と一致しなかった。CKD の影響が CPI とピタバスタチンで異なるメカニズムを理解することは、CKD により DDI リスクが変化する基質薬条件の特定にも繋がると考えられる。そこで、本研究では、CKD 患者の CPI モデルを作成することで、OATP1Bs を介した DDI リスクが CKD 患者で変化する条件を特定することを目的とした。なお、本研究はいくつかの重要な仮定および limitation の上で実施されており、これらは 4.4.1 及び 4.4.2 項で考察することに加え、4.4.3 項にリストとして提示した。

4.4.1 CKD 患者の CPI モデルの作成

CKD 患者の CPI モデルは、健康成人の CPI モデルのモデル構造を用い、CKD の生理的変化を考慮しつつ、モデルパラメータを CKD 患者へ最適化することにより構築した。最終モデルには、 $f_{u,p,CPI}$ 、 $CL_{R,CPI}$ 、 $CL_{active,CPI}$ 及び k_{syn} に対する CKD の影響が含まれた。CPI の血漿蛋白結合率は高いため（健康成人の $f_{u,p,CPI}$ が 0.069¹²⁵）、CKD による血漿アルブミン低下によって血漿蛋白結合率が変動しうる。CKD 患者の $f_{u,p,CPI}$ は測定されていなかったため、健康成人の $f_{u,p,CPI}$ と CKD 患者の血漿アルブミン濃度から算出される計算値で代用した（重要な limitation [1]）。CPI は、血漿中で主にアルブミンに結合することから¹¹⁴、各被験者の血漿アルブミン濃度の測定値から各 CKD 患者の $f_{u,p,CPI}$ を算出するアプローチは妥当と考えられた。血漿アルブミン濃度は、健康成人と軽度・中等度 CKD 患者では変化がなく、高度 CKD 患者でのみ顕著な低下がみられたことから、 $f_{u,p,CPI}$ の予測値も高度 CKD 患者でのみ健康成人より 13%高く計算された。この結果は、ピタバスタチンの $f_{u,p}$ 実測値にみられた傾向と同様であった（高度 CKD で 23%増加）。パラメータ推定により $CL_{R,CPI}$ は eGFR に比例して減少すると推定された ($COV_{CLR} = 1.03$)。CKD による $CL_{R,CPI}$ 低下により、CKD 患者での CPI の尿排泄量の減少が CPI モデルによって再現された。

パラメータ推定において CPI の生成と消失は相関関係にあるため、 $CL_{active,CPI}$ 及び k_{syn} への共変量推定はパラメータ推定が収束しなかった。そこで、CKD による CL_{active} 低下率は、OATP1Bs 選択的基質薬であるピタバスタチンのモデル解析の結果より得られた値を用いることでこの問題を解消し、CPI モデル中で $CL_{active,CPI}$ 及び k_{syn} への CKD の影響を考慮することを可能にした。 $C_{base,CPI}$ は、 $AUC_{PTV,control}$ 又はピタバスタチンモデルで推定した $CL_{active,PTV}$ と良好な相関を示した。このことから、CKD による OATP1Bs を介した輸送活性の低下が CKD 患者でピタバスタチンと CPI の曝露を増加させた共通のメカニズムであり、上記のアプローチを用いることは妥当と考えられた。ピタバスタチンモデルで推定された CL_{active} の低下率は、軽度及び中等度～高度 CKD でそれぞれ 29% 及び 39% であり、先行研究で推定された値（高度 CKD で約 50% 低下⁸⁾）と同程度であった。CPI の血中濃度は血中ヘモグロビン濃度と相関し¹³⁰⁾、CKD 患者では血中ヘモグロビン濃度が低下することから¹²³⁾、CKD 患者では CPI の生合成が低下している可能性が考えられた。モデル解析により、CPI 生合成速度は高度 CKD 患者で 27% 低下すると推定され、この値は高度 CKD 患者の血中ヘモグロビン濃度低下率（約 20%）と同程度であった¹²³⁾。

本研究のモデル解析は、以下の仮定の元で実施された。ピタバスタチンモデルでは、肝トランスポーターによるピタバスタチンの肝取り込みは、OATP1Bs を介した経路（82%）と OATP1Bs 以外のトランスポーター（NTCP 等）を介した経路（18%）から構成されるとし、CKD による輸送活性低下率は両経路で同程度であると仮定した（重要な仮定 [1]）。本研究で用いた OATP1Bs 以外のトランスポーターを介した経路の比率（18%）は、健康成人におけるピタバスタチンの AUCR（3.8 倍）から算出したものであるが、報告されている *in vitro* 試験での NTCP の肝取り込み全体に占める寄与率の見積もり値（2-29%）と大きく違わない値であった¹¹⁹⁻¹²¹⁾。CKD による OATP1Bs 以外のトランスポーターの輸送活性の低下は、CKD で増加する尿毒素が NTCP の発現・輸送活性を低下させるという報告に基づいている¹²²⁾。OATP1Bs 以外のトランスポーターの輸送活性が CKD の影響を受けないと仮定して解析した場合、推定された CL_{active} の低下率は、軽度及び中等度～高度 CKD でそれぞれ 37% 及び 50% であり、もう一方の仮定を用いた場合と大きくは違わなかった。CKD が CPI の胆汁排泄クリアランスに及ぼす影響については、ヒトでの情報が不足していること及びラットでの結果に一貫性がないことから¹³¹⁻¹³³⁾、本研究では考慮しなかった（重要な limitation [2]）。CKD において、赤血球産生の低下によるヘマトクリット値の低下¹³⁴⁾に起因すると考えられる血液/血漿中薬物濃度比の低下を検討した結果、結果への影響は軽微であったため最終モデルには含めなかった（data not shown）。

4.4.2 CKD 患者での OATP1Bs 基質薬の DDI メカニズムの解析

作成した CKD 患者の CPI モデルを用いたパラメータ感度分析の結果、CKD による $CL_{active,CPI}$ の低下が、CKD 患者での $C_{base,CPI}$ 増加に最も強く影響を及ぼしていることが分かった（Figure 28）。本研究で用いた CKD 患者での臨床 DDI 試験を報告した論文¹⁸⁾では、腎排泄低下が CKD 患者で $C_{base,CPI}$ が増加した原因と考察されていたが、本研究のモデル解析により、腎排泄低下よりも $CL_{active,CPI}$ の低下が主な原因であることが明らかになった。また、CKD による $f_{u,p,CPI}$ の増加（高度 CKD に特異的）及び k_{syn} の低下は $C_{base,CPI}$ を低下させ、高度 CKD で認められた $C_{base,CPI}$ の非線形的な増加及び大きなばらつきは、CKD による $f_{u,p,CPI}$ と k_{syn} の変化に部分的に起因している可能性が考えられた。パラメータ感度分析では、CKD による $AUCR_{CPI}$ の増加が主に CKD による $CL_{R,CPI}$ 低下に起因することを示している。CKD 患者では

$CL_{active,CPI}$ が低下（高度CKDで-39%）するため、CPIの総クリアランスに対するOATP1Bsの寄与率が低下し、OATP1Bsを介したDDIの強度は小さくなるものと一見考えられる。例えば、*SLCO1B1* c.521T>Cのホモ変異を有する健康成人被験者は、野生型遺伝子をホモで有する健康成人被験者よりOATP1Bsを介したDDIの強度が小さいことが報告されており^{72,135}、これはホモ変異を有する被験者ではOATP1Bs基質薬の総クリアランスに対するOATP1B1の寄与が減少したためと考えられる。CKD患者の場合、CKDによりOATP1Bs輸送活性は低下するものの、CPIのもう一つの消失経路である腎排泄がより顕著であることにより、CPIのクリアランスに対するOATP1Bsの寄与率及び $AUCR_{CPI}$ が増加したと考えられる（Figure 29-30）。ピタバスタチンの $AUCR$ はCKDの影響を受けなかったことも、同様の機序から解釈可能である。ピタバスタチンの消失に対する腎排泄の寄与は無視できる程度であることから^{6,7}、CKDによって腎機能が低下した場合でもOATP1Bsを介して消失する割合に変化がなかったものと考えられる。本研究により「腎排泄の寄与のあるOATP1Bs基質薬」はCKD患者でより強いDDIを示す可能性があり、この $AUCR$ 増加の程度はCKDの重症度及びOATP1Bs基質薬の $f_{e,urine,HV}$ に依存することが示された。国内で承認されている「腎排泄の寄与のあるOATP1Bs基質薬」として、抗アレルギー薬フェキソフェナジンや利尿薬トラセミドなどがある⁸。これら薬物のCKD患者でのDDIデータは報告がないものの、CKD患者への処方にはそのリスクに十分に注意する必要がある。

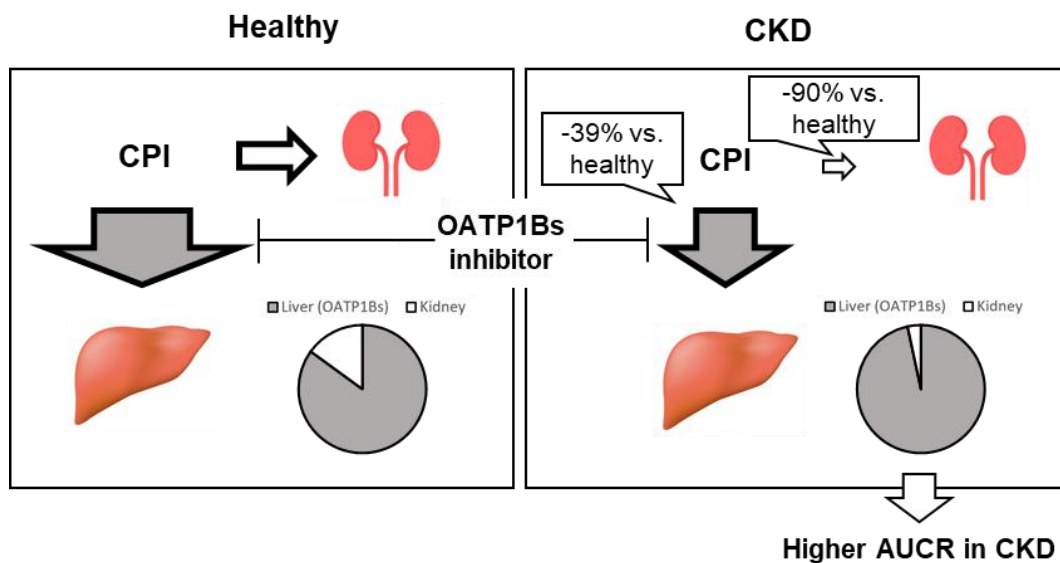


Figure 30 Schematic diagram showing the putative mechanisms of increased CPI $AUCR$ in CKD patients

Size of arrows represent relative value of hepatic (via OATP1Bs) and renal clearances, and pie charts represent their relative contribution to total clearance of CPI.

4.4.3 本研究における重要な仮定及び limitation

上述の通り、本研究は以下の重要な仮定及び limitation のもと実施されたことに留意する必要がある。

- 重要な limitation [1] : CKD 患者の $f_{u,p,CPI}$ は、健康成人の $f_{u,p,CPI}$ と CKD 患者の血漿アルブミン濃度から算出される計算値で代用した。
- 重要な仮定 [1] : ピタバスタチンモデルでは、肝トランスポーターによるピタバスタチンの肝取り込みは、OATP1Bs を介した経路 (82%) と OATP1Bs 以外のトランスポーター (NTCP 等) を介した経路 (18%) から構成されるとし、CKD による輸送活性低下率は両経路で同程度であると仮定した。
- 重要な limitation [2] : CKD が CPI の胆汁排泄クリアランスに及ぼす影響について考慮しなかった。

4.4.4 小括

作成した CPI モデルは、健康成人及び CKD 患者の AUCR 実測データを再現したことから、その妥当性が確認された。CPI の事例においても、CKD により増加した AUCR を PBPK モデル解析で記述可能であることが示された。

作成した CKD 患者の CPI モデルでは、血漿中蛋白非結合形分率の増加 (高度 CKD で 13% 増加)、肝取り込みクリアランスの低下 (中等度・高度 CKD で 39% 低下)、腎クリアランスの低下 (GFR 低下に比例した低下) 及び CPI 生合成速度の低下 (高度 CKD で 27% 低下) が含まれた。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が分かった。ピタバスタチンの AUCR が CKD の影響を受けなかった原因は、ピタバスタチンの腎排泄は無視できる程度であるため、OATP1Bs を介して消失する割合が CKD によりほぼ変化しなかったためと考えられた。すなわち、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が示唆された。

5. 総括

CKDによりAUCRが増加するリスクは以前より示唆されてきたが、注意が必要な薬物の特性に関する情報やその定量的な予測方法は、これまで臨床現場に提供されてこなかった。本研究は、その原因がCKD患者における基質薬DDIデータ取得の難しさにあると考え、それを打破する解決策として内因性DDI基質の活用を提起した。加えて、本研究は、複雑なCKD患者のDDIを記述するため、PBPKモデルの活用を提案した。CKD患者の血中薬物濃度予測にPBPKモデル解析を用いた例は多々あるが、本研究は、CKD患者のDDI予測にPBPKモデル解析を適用した初めての事例である。

内因性DDI基質のPBPKモデル解析より、CKDでは各消失経路の相対的な寄与率が変化することで、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の重症度に依存することを示した。すなわち、CKD患者がこれら基質薬とトランスポーター阻害薬を併用する場合には、健康成人以上にDDIリスクに注意する必要がある。CKD患者でDDIリスクが懸念される場合、PBPKモデルを健康成人からCKD患者に拡張することで、そのリスクを定量的に予測出来ることも本研究は示した。今後は、本研究で実践したアプローチを様々な基質薬に適応することで、CKD患者でのDDIリスクの定量的予測が可能となることが期待される。CKD患者での定量的DDIリスク予測を行ううえで、本研究で示したCKDによる各トランスポーターの輸送活性低下率は、その予測性に大きく影響する重要なPBPKモデルへの入力情報として活用することが出来る。本研究により、CKD患者における論理的なDDIリスク管理が進むことが期待される。

6. 参考文献

1. 杉山 雄一, 山下 伸二 & 加藤 基浩 ファーマコキネティクス—演習による理解. (南山堂, 2003).
2. Chu, X. *et al.* Clinical Probes and Endogenous Biomarkers as Substrates for Transporter Drug-Drug Interaction Evaluation: Perspectives From the International Transporter Consortium. *Clin Pharmacol Ther* **104**, 836–864 (2018).
3. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018. Evidence-based Clinical Practice Guideline for CKD 2018. *Clin Exp Nephrol* (2018).
4. Japanese Society of Nephrology. at <<https://jsn.or.jp/general/kidneydisease/symptoms03.php>>
5. Hsueh, C. H. *et al.* Identification and quantitative assessment of uremic solutes as inhibitors of renal organic anion transporters, OAT1 and OAT3. *Mol Pharm* **13**, 3130–3140 (2016).
6. LIVALO (pitavastatin) product information: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/022363s0151b1.pdf. (2019).
7. Morgan, R. E., Campbell, S. E., Yu, C. Y., Sponseller, C. A. & Muster, H. A. Comparison of the safety, tolerability, and pharmacokinetic profile of a single oral dose of pitavastatin 4 mg in adult subjects with severe renal impairment not on hemodialysis versus healthy adult subjects. *J Cardiovasc Pharmacol* **60**, 42–48 (2012).
8. Tan, M. L. *et al.* Effect of Chronic Kidney Disease on Nonrenal Elimination Pathways: A Systematic Assessment of CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and OATP. *Clin Pharmacol Ther* **103**, 854–867 (2018).
9. Vanholder, R., Landschoot, N. van, Smet, R. de, Schoots, A. & Ringoir, S. Drug protein binding in chronic renal failure: evaluation of nine drugs. *Kidney Int* **33**, 996–1004 (1988).
10. Kraut, J. A. & Kurtz, I. Metabolic acidosis of CKD: Diagnosis, clinical characteristics, and treatment. *American Journal of Kidney Diseases* **45**, 978–993 (2005).
11. Matsuzaki, T., Scotcher, D., Darwich, A. S., Galetin, A. & Rostami-Hodjegan, A. Towards further verification of physiologically-based kidney models: Predictability of the effects of urine-flow and urine-pH on renal clearance. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **368**, 157–168 (2019).
12. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン. (2018).
13. European Medicines Agency. Guideline on the investigation of drug interactions. (2012).
14. U.S. Food and Drug Administration Clinical Drug Interaction Studies — Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry. (2020).
15. Ohno, Y., Hisaka, A. & Suzuki, H. General framework for the quantitative prediction of CYP3A4-mediated oral drug interactions based on the AUC increase by coadministration of standard drugs. *Clin Pharmacokinet* **46**, 681–696 (2007).
16. Larsson, R., Norlander, B., Bodemar, G. & Walan, A. Steady-state Kinetics and Dosage Requirements of Cimetidine in Renal Failure. *Clin Pharmacokinet* **6**, 316–325 (1981).
17. Mochizuki, T., Mizuno, T., Maeda, K. & Kusahara, H. Current progress in identifying endogenous biomarker candidates for drug transporter phenotyping and their potential application to drug development. *Drug Metab Pharmacokinet* **37**, 100358 (2021).
18. Tatosian, D. A. *et al.* A Microdose Cocktail to Evaluate Drug Interactions in Patients with Renal Impairment. *Clin Pharmacol Ther* **109**, 403–415 (2021).
19. Myre, S. A., McCann, J., First, M. R. & Cluxton, R. J. Effect of trimethoprim on serum creatinine in healthy and chronic renal failure volunteers. *Ther Drug Monit* **9**, 161–165 (1987).
20. Frechen, S. & Rostami-Hodjegan, A. Quality Assurance of PBPK Modeling Platforms and Guidance on Building, Evaluating, Verifying and Applying PBPK Models Prudently under the Umbrella of Qualification: Why, When, What, How and By Whom? *Pharm Res* **39**, 1733–1748 (2022).
21. Yoshikado, T. *et al.* Quantitative Analyses of Hepatic OATP-Mediated Interactions Between Statins and Inhibitors Using PBPK Modeling With a Parameter Optimization Method. *Clin Pharmacol Ther* **100**, 513–523 (2016).
22. Gertz, M. *et al.* Cyclosporine inhibition of hepatic and intestinal CYP3A4, uptake and efflux transporters: Application of PBPK Modeling in the assessment of drug-drug interaction potential.

- Pharm Res* **30**, 761–780 (2013).
23. イブルチニブ添付文章 (2021年09月27日) . (2021).at <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/800155_4291043M1027_1_12>
 24. Scotcher, D. & Galetin, A. PBPK Simulation-Based Evaluation of Ganciclovir Crystalluria Risk Factors: Effect of Renal Impairment, Old Age, and Low Fluid Intake. *AAPS J* **24**, (2021).
 25. Cockcroft, D. W. & Gault, M. H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* **16**, 31–41 (1976).
 26. Mathialagan, S., Feng, B., Rodrigues, A. D. & Varma, M. V. S. Drug-Drug Interactions Involving Renal OCT2/MATE Transporters: Clinical Risk Assessment May Require Endogenous Biomarker-Informed Approach. *Clin Pharmacol Ther* **110**, 855–859 (2021).
 27. Mathialagan, S., Rodrigues, A. D. & Feng, B. Evaluation of Renal Transporter Inhibition Using Creatinine as a Substrate In Vitro to Assess the Clinical Risk of Elevated Serum Creatinine. *J Pharm Sci* **106**, 2535–2541 (2017).
 28. Zhang, X. *et al.* Measurement error as alternative explanation for the observation that CrCl/GFR ratio is higher at lower GFR. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* **11**, 1574–1581 (2016).
 29. Zhang, X. *et al.* Tubular secretion of creatinine and kidney function: An observational study. *BMC Nephrol* **21**, (2020).
 30. Shemesh, O., Golbetz, H., Kriss, J. P. & Myers, B. D. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* **28**, 830–838 (1985).
 31. Scotcher, D. *et al.* A novel physiologically-based model of creatinine renal disposition to integrate current knowledge of systems parameters and available clinical observations. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* **9**, 310–321 (2020).
 32. Scotcher, D. *et al.* Mechanistic models as framework for understanding biomarker disposition: Prediction of creatinine-drug interactions. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* **9**, 282–293 (2020).
 33. Levey, A. S. *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* **150**, 604–612 (2009).
 34. Bjornsson, T. D. Use of Serum Creatinine Concentrations to Determine Renal Function1. *Clin Pharmacokinet* **4**, 200–222 (1979).
 35. Bricker, N. S., Morrin, P. A. F. & Kime, S. W. The pathologic physiology of chronic bright’s disease. An exposition of the ‘intact nephron hypothesis’. *Am J Med* **28**, 77–98 (1960).
 36. Chapron, A. *et al.* Does Secretory Clearance Follow Glomerular Filtration Rate in Chronic Kidney Diseases? Reconsidering the Intact Nephron Hypothesis. *Clin Transl Sci* **10**, 395–403 (2017).
 37. Mora-Gutiérrez, J. M. *et al.* Arterial spin labeling MRI is able to detect early hemodynamic changes in diabetic nephropathy. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* **46**, 1810–1817 (2017).
 38. Ohashi, Y. *et al.* Assessment of Body Composition Using Dry Mass Index and Ratio of Total Body Water to Estimated Volume Based on Bioelectrical Impedance Analysis in Chronic Kidney Disease Patients. *Journal of Renal Nutrition* **23**, 28–36 (2013).
 39. Singlas, E. *et al.* Pharmacokinetics of sulfamethoxazole - trimethoprim combination during chronic peritoneal dialysis: Effect of peritonitis. *Eur J Clin Pharmacol* **21**, 409–415 (1982).
 40. Craig, W. A. & Kunin, C. M. Trimethoprim-sulfamethoxazole: pharmacodynamic effects of urinary pH and impaired renal function. Studies in humans. *Ann Intern Med* **78**, 491–497 (1973).
 41. Almond, L. M. *et al.* Prediction of Drug-Drug Interactions Arising from CYP3A induction Using a Physiologically Based Dynamic Model. *Drug Metab Dispos* **44**, 821–832 (2016).
 42. Antontsev, V. *et al.* A hybrid modeling approach for assessing mechanistic models of small molecule partitioning in vivo using a machine learning-integrated modeling platform. *Sci Rep* **11**, 11143 (2021).
 43. Guest, E. J., Aarons, L., Houston, J. B., Rostami-Hodjegan, A. & Galetin, A. Critique of the two-fold measure of prediction success for ratios: Application for the assessment of drug-drug interactions. *Drug Metabolism and Disposition* **39**, 170–173 (2011).
 44. Carobene, A. *et al.* The EuBIVAS Project: Within- and Between-Subject Biological Variation Data for Serum Creatinine Using Enzymatic and Alkaline Picrate Methods and Implications for Monitoring. *Clin Chem* **63**, 1527–1536 (2017).
 45. Tasker, P. R., MacGregor, G. A. & Wardener, H. E. de Use of co-trimoxazole in chronic renal failure. *Lancet* **1**, 1216–8 (1975).

46. Rieder, J. *et al.* Pharmacokinetics of the antibacterial combination sulfamethoxazole plus trimethoprim in patients with normal or impaired kidney function. *Antibiot Chemother (1971)* **18**, 148–198 (1974).
47. Larsson, R., Bodemar, G., Kågedal, B. & Walan, A. The Effects of Cimetidine (Tagamet®) on Renal Function in Patients with Renal Failure. *Acta Med Scand* **208**, 27–31 (1980).
48. Ishigami, M., Sezai, Y., Shimada, Y., Maeda, T. & Yabuki, S. Effects of famotidine, a new histamine H₂-receptor antagonist, on renal function. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* **31**, 687–91 (1989).
49. Hilbrands, L. B., Artz, M. A., Wetzels, J. F. M. & Koene, R. A. P. Cimetidine improves the reliability of creatinine as a marker of glomerular filtration. *Kidney Int* **40**, 1171–1176 (1991).
50. Ma, K. W., Brown, D. C., Masler, D. S. & Silvis, S. E. Effects of renal failure on blood levels of cimetidine. *Gastroenterology* **74**, 473–477 (1978).
51. Bjaeldager, P., Jensen, J., Larsen, N. & Hvidberg, E. Elimination of oral cimetidine in chronic renal failure and during haemodialysis. *Br J Clin Pharmacol* **9**, 585–592 (1980).
52. Abraham, P. *et al.* The effect of famotidine on renal function in patients with renal insufficiency. *Br J Clin Pharmacol* **24**, 385–389 (1987).
53. Kim, K. E., Onesti, G., Ramirez, O., Brest, A. N. & Swartz, C. Creatinine Clearance in Renal Disease. A Reappraisal. *Br Med J* **4**, 11–14 (1969).
54. Bauer, J. H., Brooks, C. S. & Burch, R. N. Clinical Appraisal of Creatinine Clearance as a Measurement of Glomerular Filtration Rate. *American Journal of Kidney Diseases* **2**, 337–346 (1982).
55. Bennett, W. M. & Porter, G. A. Endogenous Creatinine Clearance as a Clinical Measure of Glomerular Filtration Rate. *Br Med J* **4**, 84 (1971).
56. Lavender, S., Hilton, P. J. & Jones, N. F. The measurement of glomerular filtration-rate in renal disease. *Lancet* **2**, 1216–1218 (1969).
57. Luke, D. R., Halstenson, C. E., Opsahl, J. A. & Matzke, G. R. Validity of creatinine clearance estimates in the assessment of renal function. *Clin Pharmacol Ther* **48**, 503–508 (1990).
58. Brod, J. & Sirota, J. H. THE RENAL CLEARANCE OF ENDOGENOUS ‘CREATININE’ IN MAN. *J Clin Invest* **27**, 645–654 (1948).
59. Lubowitz, H., Slatopolsky, E., Shankel, S., Rieselbach, R. E. & Bricker, N. S. Glomerular Filtration Rate: Determination in Patients with Chronic Renal Disease. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* **199**, 252–256 (1967).
60. Larsson, R., Bodemar, G. & Norlander, B. Oral absorption of cimetidine and its clearance in patients with renal failure. *Eur J Clin Pharmacol* **15**, 153–7 (1979).
61. Inotsume, N. *et al.* Pharmacokinetics of famotidine in elderly patients with and without renal insufficiency and in healthy young volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* **36**, 517–20 (1989).
62. Kampmann, J., Siersbæk-Nielsen, K., Kristensen, M. & Hansen, J. M. Rapid evaluation of creatinine clearance. *Acta Med Scand* **196**, 517–520 (1974).
63. Rowe, J. W., Andres, R., Tobin, J. D., Norris, A. H. & Shock, N. W. The effect of age on creatinine clearance in men: a cross sectional and longitudinal study. *Journals of Gerontology* **31**, 155–163 (1976).
64. 大野能之, 樋坂章博, 山田麻衣子, 山本武人 & 鈴木洋史 腎臓病患者への薬物投与設計の理論と実際. *日本腎臓病薬物療法学会誌* **1**, 119–130 (2012).
65. Tomita, Y. *et al.* Imeglimin population pharmacokinetics and dose adjustment predictions for renal impairment in Japanese and Western patients with type 2 diabetes. *Clin Transl Sci* **15**, 1014–1026 (2022).
66. Hanke, N. *et al.* A Comprehensive Whole-Body Physiologically Based Pharmacokinetic Drug–Drug–Gene Interaction Model of Metformin and Cimetidine in Healthy Adults and Renally Impaired Individuals. *Clin Pharmacokinet* **59**, 1419–1431 (2020).
67. Cacini, W., Keller, M. B. & Grund, V. R. Accumulation of cimetidine by kidney cortex slices. *J Pharmacol Exp Ther* **221**, 342–6 (1982).
68. Nakada, T., Kudo, T., Kume, T., Kusahara, H. & Ito, K. Quantitative analysis of elevation of serum creatinine via renal transporter inhibition by trimethoprim in healthy subjects using physiologically-based pharmacokinetic model. *Drug Metab Pharmacokinet* **33**, 103–110 (2018).
69. Lepist, E. I. *et al.* Contribution of the organic anion transporter OAT2 to the renal active tubular secretion of creatinine and mechanism for serum creatinine elevations caused by cobicistat. *Kidney Int* **86**, 350 (2014).

70. Ménochet, K., Kenworthy, K. E., Houston, J. B. & Galetin, A. Simultaneous assessment of uptake and metabolism in rat hepatocytes: A comprehensive mechanistic model. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **341**, 2–15 (2012).
71. Maeda, K. *et al.* Classification of drugs for evaluating drug interaction in drug development and clinical management. *Drug Metab Pharmacokinet* **41**, 100414 (2021).
72. Yee, S. W. *et al.* Influence of Transporter Polymorphisms on Drug Disposition and Response: A Perspective From the International Transporter Consortium. *Clin Pharmacol Ther* **104**, 803–817 (2018).
73. Tsamandouras, N. *et al.* Identification of the effect of multiple polymorphisms on the pharmacokinetics of Simvastatin and Simvastatin acid using a population-modeling approach. *Clin Pharmacol Ther* **96**, 90–100 (2014).
74. Takane, H. Genetic polymorphisms of SLCO1B1 for drug pharmacokinetics and its clinical implications. *Yakugaku Zasshi* **131**, 1589–1594 (2011).
75. Tomita, Y., Maeda, K. & Sugiyama, Y. Ethnic variability in the plasma exposures of oatp1b1 substrates such as HMG-CoA reductase inhibitors: A kinetic consideration of its mechanism. *Clin Pharmacol Ther* **94**, 37–51 (2013).
76. Maeda, K. Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP)1B1 and OATP1B3 as Important Regulators of the Pharmacokinetics of Substrate Drugs. *Biol Pharm Bull* **38**, 155–168 (2015).
77. CRESTOR (rosuvastatin calcium) tablets product information. (2010).at <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021366s0161bl.pdf>
78. Sugiyama, Y., Maeda, K. & Toshimoto, K. Is Ethnic Variability in the Exposure to Rosuvastatin Explained Only by Genetic Polymorphisms in OATP1B1 and BCRP or Should the Contribution of Intrinsic Ethnic Differences in OATP1B1 Be Considered? *J Pharm Sci* **106**, 2227–2230 (2017).
79. Barnett, S. *et al.* Gaining Mechanistic Insight Into Coproporphyrin I as Endogenous Biomarker for OATP1B-Mediated Drug–Drug Interactions Using Population Pharmacokinetic Modeling and Simulation. *Clin Pharmacol Ther* **104**, 564–574 (2018).
80. Shen, H. *et al.* Coproporphyrins I and III as functional markers of OATP1B activity: In vitro and in vivo evaluation in preclinical species. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **357**, 382–393 (2016).
81. Shen, H. *et al.* Comparative evaluation of plasma bile acids, dehydroepiandrosterone sulfate, hexadecanedioate, and tetradecanedioate with coproporphyrins I and III as markers of OATP inhibition in healthy subjects. *Drug Metabolism and Disposition* **45**, 908–919 (2017).
82. Bednarczyk, D. & Boiselle, C. Organic anion transporting polypeptide (OATP)-mediated transport of coproporphyrins I and III. *Xenobiotica* **46**, 457–466 (2016).
83. Kunze, A., Ediage, E. N., Dillen, L., Monshouwer, M. & Snoeys, J. Clinical Investigation of Coproporphyrins as Sensitive Biomarkers to Predict Mild to Strong OATP1B-Mediated Drug–Drug Interactions. *Clin Pharmacokinet* **57**, 1559–1570 (2018).
84. Gilibili, R. R. *et al.* Coproporphyrin-I: A fluorescent, endogenous optimal probe substrate for ABCC2 (MRP2) suitable for vesicle-based MRP2 inhibition assay. *Drug Metabolism and Disposition* **45**, 604–611 (2017).
85. Lai, Y. *et al.* Coproporphyrins in plasma and urine can be appropriate clinical biomarkers to recapitulate drug-drug interactions mediated by organic anion transporting polypeptide inhibition. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **358**, 397–404 (2016).
86. Yee, S. W. *et al.* Organic Anion Transporter Polypeptide 1B1 Polymorphism Modulates the Extent of Drug–Drug Interaction and Associated Biomarker Levels in Healthy Volunteers. *Clin Transl Sci* **12**, 388–399 (2019).
87. Mori, D. *et al.* Dose-Dependent Inhibition of OATP1B by Rifampicin in Healthy Volunteers: Comprehensive Evaluation of Candidate Biomarkers and OATP1B Probe Drugs. *Clin Pharmacol Ther* **107**, 1004–1013 (2020).
88. Takehara, I. *et al.* Comparative Study of the Dose-Dependence of OATP1B Inhibition by Rifampicin Using Probe Drugs and Endogenous Substrates in Healthy Volunteers. *Pharm Res* **35**, (2018).
89. Shen, H. *et al.* Further studies to support the use of coproporphyrin I and III as novel clinical biomarkers for evaluating the potential for organic anion transporting polypeptide 1B1 and OATP1B3 inhibition. *Drug Metabolism and Disposition* **46**, 1075–1082 (2018).
90. Mori, D. *et al.* Effect of OATP1B1 genotypes on plasma concentrations of endogenous OATP1B1

- substrates and drugs, and their association in healthy volunteers. *Drug Metab Pharmacokinet* **34**, 78–86 (2019).
91. Shen, H. *et al.* Evidence for the validity of pyridoxic acid (PDA) as a plasma-based endogenous probe for OAT1 and OAT3 function in healthy subjects. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **368**, 136–145 (2019).
 92. Riccardi, K. *et al.* Comparison of species and cell-type differences in fraction unbound of liver tissues, hepatocytes, and cell lines. *Drug Metabolism and Disposition* **46**, 415–421 (2018).
 93. Gertz, M., Tsamandouras, N., Säll, C., Houston, J. B. & Galetin, A. Reduced physiologically-based pharmacokinetic model of repaglinide: Impact of OATP1B1 and CYP2C8 genotype and source of in vitro data on the prediction of drug-drug interaction risk. *Pharm Res* **31**, 2367–2382 (2014).
 94. Yoshikado, T. *et al.* PBPK Modeling of Coproporphyrin I as an Endogenous Biomarker for Drug Interactions Involving Inhibition of Hepatic OATP1B1 and OATP1B3. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* **7**, 739–747 (2018).
 95. Valentin, J. & Streffer, C. Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: Reference values - ICRP Publication 89. *Ann ICRP* **32**, 1–277 (2002).
 96. Kunze, A., Ediage, E. N., Dillen, L., Monshouwer, M. & Snoeys, J. Clinical Investigation of Coproporphyrins as Sensitive Biomarkers to Predict Mild to Strong OATP1B-Mediated Drug–Drug Interactions. *Clin Pharmacokinet* **57**, 1559–1570 (2018).
 97. Kimoto, E. *et al.* Biomarker-Informed Model-Based Risk Assessment of Organic Anion Transporting Polypeptide 1B Mediated Drug-Drug Interactions. *Clin Pharmacol Ther* **111**, 404–415 (2022).
 98. Yoshida, K., Guo, C. & Sane, R. Quantitative Prediction of OATP-Mediated Drug-Drug Interactions With Model-Based Analysis of Endogenous Biomarker Kinetics. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* **7**, 517–524 (2018).
 99. Jones, H. *et al.* Mechanistic pharmacokinetic modeling for the prediction of transporter-mediated disposition in humans from sandwich culture human hepatocyte data. *Drug Metabolism and Disposition* **40**, 1007–1017 (2012).
 100. Gu, X. *et al.* Absorption and Disposition of Coproporphyrin I (CPI) in Cynomolgus Monkeys and Mice: Pharmacokinetic Evidence to Support the Use of CPI to Inform the Potential for OATP Inhibition. *Drug Metabolism and Disposition* **48**, 724–734 (2020).
 101. Takehara, I., Watanabe, N., Mori, D., Ando, O. & Kusuhara, H. Effect of Rifampicin on the Plasma Concentrations of Bile Acid-O-Sulfates in Monkeys and Human Liver-Transplanted Chimeric Mice With or Without Bile Flow Diversion. *J Pharm Sci* **108**, 2756–2764 (2019).
 102. Takashima, T. *et al.* Positron Emission Tomography Studies Using (15R)-16-m-[11C]tolyl-17,18,19,20-tetranorisocarbacyclin Methyl Ester for the Evaluation of Hepatobiliary Transport. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **335**, 314–323 (2010).
 103. Takashima, T. *et al.* PET Imaging–Based Evaluation of Hepatobiliary Transport in Humans with (15R)-11C-TIC-Me. *Journal of Nuclear Medicine* **53**, 741–748 (2012).
 104. Chu, X. *et al.* Evaluation of cynomolgus monkeys for the identification of endogenous biomarkers for hepatic transporter inhibition and as a translatable model to predict pharmacokinetic interactions with statins in humans. *Drug Metab Dispos* **43**, 851–863 (2015).
 105. Birmingham, B. K. *et al.* Rosuvastatin pharmacokinetics and pharmacogenetics in Caucasian and Asian subjects residing in the United States. *Eur J Clin Pharmacol* **71**, 329–340 (2015).
 106. Lee, E. *et al.* Rosuvastatin pharmacokinetics and pharmacogenetics in white and Asian subjects residing in the same environment. *Clin Pharmacol Ther* **78**, 330–341 (2005).
 107. Warrington, S., Nagakawa, S. & Hounslow, N. Comparison of the pharmacokinetics of pitavastatin by formulation and ethnic group: an open-label, single-dose, two-way crossover pharmacokinetic study in healthy Caucasian and Japanese men. *Clin Drug Investig* **31**, 735–743 (2011).
 108. Badée, J., Achour, B., Rostami-Hodjegan, A. & Galetin, A. Meta-analysis of expression of hepatic organic anion-transporting polypeptide (OATP) transporters in cellular systems relative to human liver tissue. *Drug Metabolism and Disposition* **43**, 424–432 (2015).
 109. Suzuki, Y. *et al.* Relationship of Hemoglobin Level and Plasma Coproporphyrin-I Concentrations as an Endogenous Probe for Phenotyping OATP1B. *Clin Transl Sci* **14**, 1403–1411 (2021).
 110. Yamada, M., Wong, F. L. & Suzuki, G. Longitudinal trends of hemoglobin levels in a Japanese population - RERF's adult health study subjects. *Eur J Haematol* **70**, 129–135 (2003).
 111. Bergman, A. *et al.* Effect of Hepatic Organic Anion-Transporting Polypeptide 1B Inhibition and

- Chronic Kidney Disease on the Pharmacokinetics of a Liver-Targeted Glucokinase Activator: A Model-Based Evaluation. *Clin Pharmacol Ther* **106**, 792–802 (2019).
112. Fujita, K. *et al.* Decreased Disposition of Anticancer Drugs Predominantly Eliminated via the Liver in Patients with Renal Failure. *Curr Drug Metab* **20**, 361–376 (2019).
 113. Zhao, P. *et al.* Evaluation of exposure change of nonrenally eliminated drugs in patients with chronic kidney disease using physiologically based pharmacokinetic modeling and simulation. *J Clin Pharmacol* **52**, 91S-108S (2012).
 114. Rowland Yeo, K., Aarabi, M., Jamei, M. & Rostami-Hodjegan, A. Modeling and predicting drug pharmacokinetics in patients with renal impairment. *Expert Rev Clin Pharmacol* **4**, 261–274 (2011).
 115. Proost, J. H. Combined proportional and additive residual error models in population pharmacokinetic modelling. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **109**, 78–82 (2017).
 116. Cao, Y. & Jusko, W. J. Applications of minimal physiologically-based pharmacokinetic models. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* **39**, 711–723 (2012).
 117. Nestorov, I. Modelling and simulation of variability and uncertainty in toxicokinetics and pharmacokinetics. *Toxicol Lett* **120**, 411–420 (2001).
 118. Ménochet, K., Kenworthy, K. E., Houston, J. B. & Galetin, A. Use of mechanistic modeling to assess interindividual variability and interspecies differences in active uptake in human and rat hepatocytes. *Drug Metab Dispos* **40**, 1744–1756 (2012).
 119. Vildhede, A. *et al.* Mechanistic Modeling of Pitavastatin Disposition in Sandwich-Cultured Human Hepatocytes: A Proteomics-Informed Bottom-Up Approach. *Drug Metabolism and Disposition* **44**, 505–516 (2016).
 120. Bi, Y. A. *et al.* Quantitative assessment of the contribution of sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide (NTCP) to the hepatic uptake of rosuvastatin, pitavastatin and fluvastatin. *Biopharm Drug Dispos* **34**, 452–461 (2013).
 121. Mitra, P., Weinheimer, S., Michalewicz, M. & Taub, M. E. Prediction and quantification of hepatic transporter-mediated uptake of pitavastatin utilizing a combination of the relative activity factor approach and mechanistic modeling. *Drug Metabolism and Disposition* **46**, 953–963 (2018).
 122. Weigand, K. M. *et al.* Uremic solutes modulate hepatic bile acid handling and induce mitochondrial toxicity. *Toxicology in Vitro* **56**, 52–61 (2019).
 123. Astor, B. C., Muntner, P., Levin, A., Eustace, J. A. & Coresh, J. Association of kidney function with anemia: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* **162**, 1401–1408 (2002).
 124. Kunze, A., Poller, B., Huwyler, J. & Camenisch, G. Application of the extended clearance concept classification system (ECCCS) to predict the victim drug-drug interaction potential of statins. *Drug Metab Pers Ther* **30**, 175–188 (2015).
 125. Takita, H. *et al.* PBPK Model of Coproporphyrin I: Evaluation of the Impact of SLCO1B1 Genotype, Ethnicity, and Sex on its Inter-Individual Variability. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* **10**, 137–147 (2021).
 126. PRANDIN (repaglinide) tablets product information. (2017).at <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020741s041s0421bl.pdf>
 127. GLEEVEC (imatinib mesylate) tablets product information. (2008).at <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021588s0241bl.pdf>
 128. Sato, T., Yamaguchi, H., Kogawa, T., Abe, T. & Mano, N. Organic anion transporting polypeptides 1B1 and 1B3 play an important role in uremic toxin handling and drug-uremic toxin interactions in the liver. *J Pharm Pharm Sci* **17**, 475–484 (2014).
 129. Tsujimoto, M. *et al.* Influence of serum in hemodialysis patients on the expression of intestinal and hepatic transporters for the excretion of pravastatin. *Ther Apher Dial* **16**, 580–587 (2012).
 130. Suzuki, Y. *et al.* Simultaneous quantification of coproporphyrin-I and 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid in human plasma using ultra-high performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal* **184**, (2020).
 131. Naud, J. *et al.* Effects of chronic renal failure on liver drug transporters. *Drug Metabolism and Disposition* **36**, 124–128 (2008).
 132. Lu, H. & Klaassen, C. Gender differences in mRNA expression of ATP-binding cassette efflux and bile acid transporters in kidney, liver, and intestine of 5/6 nephrectomized rats. *Drug Metabolism and Disposition* **36**, 16–23 (2008).

133. Holzer, B., Stieger, B., Folkers, G., Meier, P. & Fattinger, K. Differential regulation of basolateral and canalicular transporter expression in rat liver in chronic renal failure. *Clin Pharmacol Ther* **77**, P34–P34 (2005).
134. Chi-Yuan, H., Bates, D. W., Kuperman, G. J. & Curhan, G. C. Relationship between hematocrit and renal function in men and women. *Kidney Int* **59**, 725–731 (2001).
135. He, Y. J. *et al.* Rifampicin alters atorvastatin plasma concentration on the basis of SLCO1B1 521T>C polymorphism. *Clinica Chimica Acta* **405**, 49–52 (2009).

7. 論文目録

- [1] Takita, H., Scotcher, D., Chinnadurai, R., Kalra, P. A. & Galetin, A. Physiologically-Based Pharmacokinetic Modelling of Creatinine-Drug Interactions in the Chronic Kidney Disease Population. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 9, 695-706 (2020).
- [2] Takita, H. et al. PBPK Model of Coproporphyrin I: Evaluation of the Impact of SLCO1B1 Genotype, Ethnicity, and Sex on its Inter-Individual Variability. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 10, 137-147 (2021).
- [3] Takita, H. et al. Coproporphyrin I as an Endogenous Biomarker to Detect Reduced OATP1B Activity and Shift in Elimination Route in Chronic Kidney Disease. *Clin. Pharmacol. Ther.* 112, 615-626 (2022).

8. 謝辞

稿を終えるにあたり、多大なるご指導ご鞭撻を賜りました北里大学薬学部 臨床薬学研究・教育センター 臨床薬学大講座 薬物治療学 I 尾鳥 勝也 教授に深甚なる感謝の意を表します。有益なご助言を頂きました同大学薬学部 薬剤学教室 前田 和哉 教授、同大学薬学部 臨床医学（医薬開発学）成川 衛 教授、同大学薬学部 薬物動態学教室 小林 昌宏 准教授に謹んで感謝の意を表します。

本研究に際し、多大なご支援とご助言を頂きました旭化成ファーマ株式会社 尾瀬 淳 博士、高島 忠之 博士、石黒 正史 氏に深甚なる感謝の意を表します。

本研究に際し、多大なご支援とご助言を頂きました Prof. Aleksandra Galetin、Prof. Philip A Kalra、Dr. Kayode Ogungbenro、Dr. Daniel Scotcher、Dr. Shelby Barnett、Dr. Rajkumar Chinnadurai、Dr. Xiaoyan Chu、Dr. Ka Lai Yee、Dr. Karelle Ménochet、Dr. Hong Shen、Yueping Zhang 女史に深く感謝申し上げます。

最後に、これまで私を温かく応援してくれた両親・兄弟姉妹・祖父母、私を明るく励まし支え続けてくれた妻、そして健やかに生まれてきてくれた我が子に心から感謝します。