

# 学位論文要旨

氏名：滝田 浩之

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

題目：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

## 1. 背景

慢性腎機能障害 (CKD) は、慢性に経過する腎臓病の総称であり、日本には約 1,330 万人の患者がいると考えられている。CKD では糸球体濾過速度 (GFR) が低下するため、糸球体濾過により消失する薬物の体内動態は CKD の影響を強く受ける。また、CKD は主に糸球体濾過以外の経路により消失する薬物の体内動態も変化させることがある。例えば、広範な有機アニオン類の肝取り込みに寄与する organic anion transporting polypeptide 1B1/1B3 (OATP1Bs) や腎排泄に寄与する腎 transporter [organic anion transporter (OAT)、organic cation transporter (OCT)、multidrug and toxin extrusions (MATEs) 等] の基質薬は、健常成人と CKD 患者で異なる体内動態を示す。その機序の 1 つとして、CKD によるこれら薬物 transporter の輸送活性低下が示唆されているが、輸送活性低下の程度を定量的に解析した事例は少ない。CKD により GFR や薬物 transporter の輸送活性が変化すると、基質薬の各消失経路の相対的な寄与率が変化し、薬物 transporter 阻害薬と基質薬の薬物相互作用 (DDI) の程度 [阻害薬の存在下/非存在下における基質薬の血中濃度-時間曲線下面積の変化率 (AUCR)] にも影響する可能性がある。この懸念は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が、当該情報が臨床現場へ提供されることは少なく、CKD 患者への誤った用法用量に繋がりがかねない。この原因は、DDI が健常成人対象の臨床試験で主に評価され CKD 患者で評価されないことにあるが、医薬品開発戦略上、CKD 患者での DDI 試験の実施は難しい。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「健常成人での DDI 評価結果を CKD 患者へ外挿する方法の確立」の 2 つを目的とした。

近年、臨床 DDI の評価手法として、内因性基質の血中濃度変動に着目する方法論が注目されている。内因性 DDI 基質は、DDI に起因する薬物 transporter の輸送活性変化に応じて体内動態が変動する内因性基質の総称である。本研究は、CKD 患者での DDI を解析する対象として、内因性 DDI 基質に着目した。内因性 DDI 基質の 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 評価がより容易に行える利点がある。腎 transporter と OATP1Bs の内因性 DDI 基質として、creatinine と coproporphyrin-I (CPI) がそれぞれ知られており、これら内因性 DDI 基質の AUCR は CKD 患者で高値を示すことが示唆されている。この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」に繋がると考えられる。

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る。Physiologically-based pharmacokinetic model (PBPK モデル) は、薬物及び生体の情報を数理モデル中に記述し薬物動態を解析する手法であり、CKD のように複合的な生理的変化を加味する必要がある解析に適すると考えた。そこで本研究は、内因性 DDI 基質の DDI 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「健常成人での DDI 評価結果を CKD 患者へ外挿する方法の確立」を目指した。

## 2. 研究 1 : Creatinine の体内動態に対する CKD の影響の解析

### 2.1 目的・方法

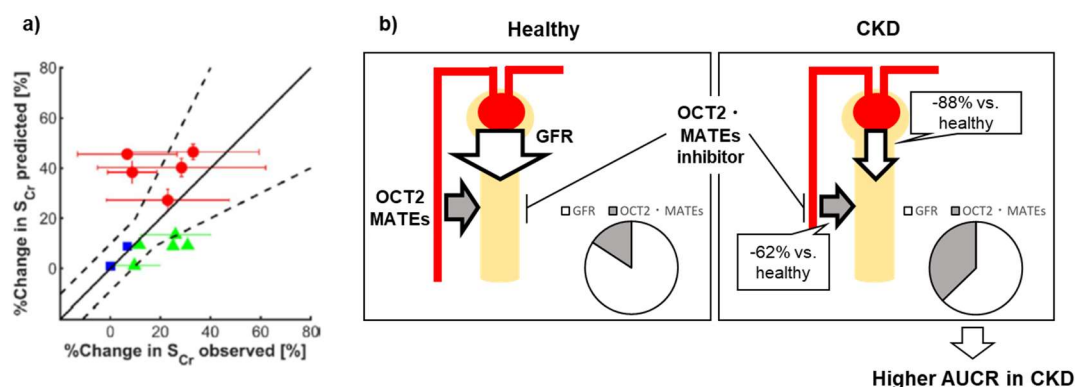
Creatinine を基質とする DDI (creatinine DDI) の程度は、CKD 患者で高値となることが示唆されている。研究 1 では、CKD 患者の creatinine モデルを用いてこのメカニズムを解明すると同時に、そのリスクの予測方法を示すことを目指した。

CKD 患者の creatinine モデルは、既報の健康成人の creatinine モデルへ、CKD 患者における creatinine 生合成低下 (CKD による体重低下の影響)、GFR 低下、腎 transporter の輸送活性低下を組み入れ作成した。Creatinine の腎排泄には OAT2、OCT2 及び MATEs の複数の腎 transporter が関与する。CKD による各腎 transporter の輸送活性低下率はこれまでに報告が無い。そこで本研究では、独自にこれらの値を見積り、PBPK 解析に用いた。OAT2 の輸送活性低下率は、OAT2 特異的基質薬の CKD 患者での薬物動態データから算出した値を用いた。OCT2・MATEs の輸送活性低下率は、creatinine モデルが CKD 患者の creatinine クリアランス実測値を再現するよう最適化した値を用いた。作成したモデルの妥当性は、モデル構築に用いていない creatinine DDI データ (CKD 患者対象の 12 試験) に対する予測精度を指標に検証した。作成したモデルを用いた感度分析を実施し、CKD 患者で creatinine DDI の程度が増加するメカニズムを考察した。

### 2.2 結果・考察

作成した PBPK モデルは、予測精度検証に用いた creatinine DDI データの 66%を基準内に予測した (Figure 1a)。このことから、PBPK 解析が、CKD 患者の creatinine DDI を定量的に予測する方法として有用であることが示された。

感度分析の結果、CKD 患者で creatinine DDI リスクが増大する原因は、OCT2・MATEs 輸送活性低下率 (高度 CKD で 62%低下) が GFR 低下率 (高度 CKD で 88%低下) より小さいことにより、総クリアランスに対する OCT2・MATEs の比率が増加することにあると分かった (Figure 1b)。すなわち、OCT2、MATEs 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。



**Figure 1:** (a) Predictability of percent change in serum creatinine ( $S_{Cr}$ ) after administration of renal transporter inhibitors. Filled symbols 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, and blue squares; famotidine. Solid and dashed lines represent line of unity and prediction error limits considering intra-individual variability in baseline  $S_{Cr}$  in the CKD population (8.9%), respectively. (b) Schematic diagram showing mechanism of increased extent of creatinine DDI in CKD. Size of arrows represent relative values of GFR and OCT2/MATEs-mediated clearance, and pie charts represent their relative contribution to total clearance of creatinine.

### 3. 研究 2 及び 3 : CPI の体内動態に対する CKD の影響の解析

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。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。リファンピシン併用時の CPI の AUCR は CKD の重症度に依存して変化し、健康成人と比較して高度 CKD 患者で約 56% 高値を示した。一方、CKD は、ピタバスタチンの AUCR には影響を及ぼさなかった。研究 3 では CKD 患者の CPI モデルを作成し、これら事象のメカニズムを解明することを目的とした。研究 3 の先行研究として、健康成人の CPI モデルを研究 2 で作成した。

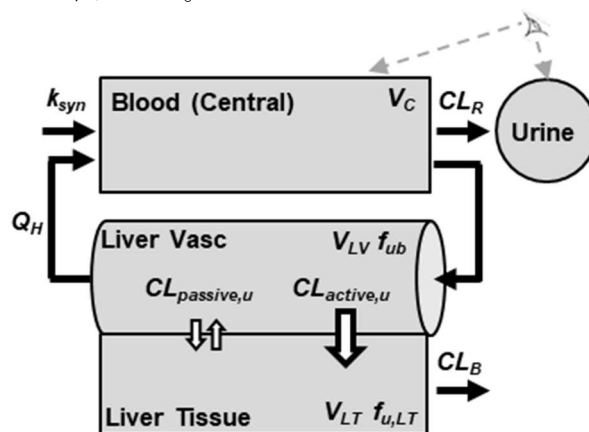
#### 3.1 研究 2 : 健康成人の CPI モデルの作成

##### 3.1.1 目的・方法

健康成人対象の臨床試験 3 試験より得られたリファンピシン併用時・非併用時の CPI 血漿中及び尿中濃度をデータセットとして用い、健康成人における CPI の母集団 PBPK モデルを作成した。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 (Figure 2) 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。目的関数に基づく有意差検定等を指標として、CPI の薬物動態に対する 3 つの共変量 [OATP1B1 遺伝子型 (*SLCO1B1* c.521T>C)、民族、性別] の影響も検討した。

##### 3.1.2 結果・考察

最適化した CPI モデルは、実測データを再現し、その妥当性が確認された。モデルには、3 つの共変量が全て採用された。OATP1Bs を介した肝取り込みクリアランスは、野生型と比較して *SLCO1B1* 521CC で 79% 低く、白人と比較して Asian-Indian で 42% 低かった。女性の CPI 生合成速度は男性より 23% 低かった。



**Figure 2:** Schematic representation of the semi-mechanistic model for coproporphyrin I. Structure of the coproporphyrin I model including compartments for blood (central), urine, liver vascular and liver tissue. Abbreviations:  $k_{syn}$ ; endogenous synthesis rate,  $V_C$ ; volume of central compartment,  $CL_R$ ; renal clearance,  $Q_H$ ; hepatic blood flow,  $V_{LV}$ ; volume of liver vascular,  $f_{ub}$ ; 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,  $f_{u,LT}$ ; fraction unbound in liver tissue,  $CL_B$ ; biliary clearance. An eye symbol represents compartments with observed data.

## 3.2 研究3：CKD患者でCPIのAUCRが増加したメカニズムの解析

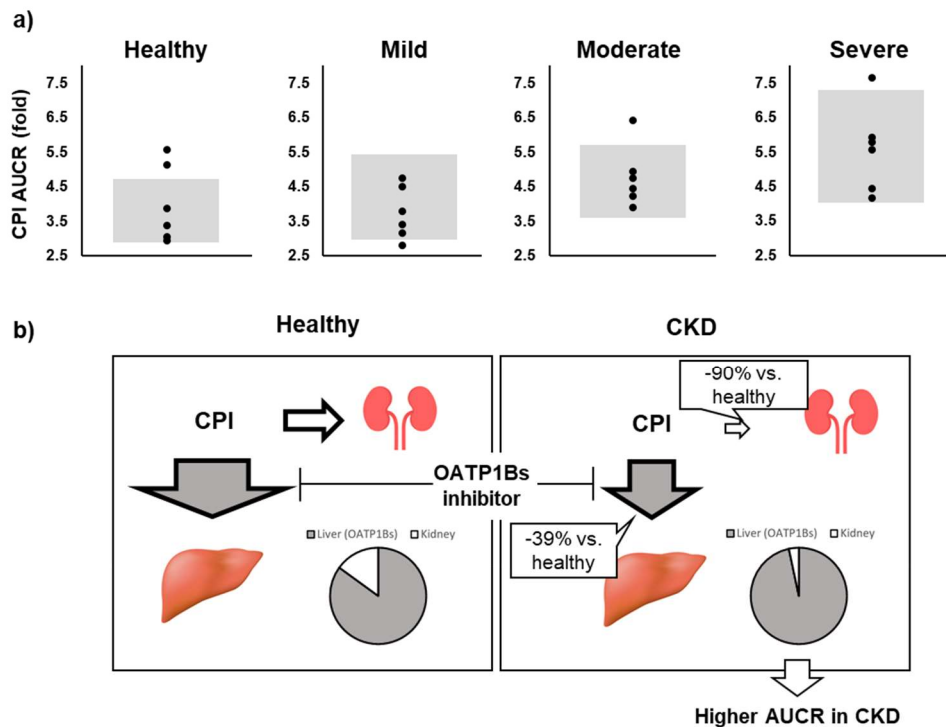
### 3.2.1 目的・方法

研究2で作成した健康成人のCPIモデルに対して、CKDの生理学的変化を共変量として組み入れ、CKD患者のCPIモデルを作成した。目的関数に基づく有意差検定等を判断指標として、CPIの血漿中蛋白非結合形分率、OATP1Bsを介した肝取り込みクリアランス、腎クリアランス及びCPIの生合成速度へのCKDの影響を段階的に検討した。初期の検討において、肝取り込みクリアランスとCPI生合成速度へのCKDの影響を同時推定することを試みたが、モデルが収束しなかった。そのため、CKDによる肝取り込みクリアランス低下率は、ピタバスタチンのモデル解析結果より得られた値を使用することでこれを改善した。作成したモデルを用いて感度分析を実施し、CKD患者でCPI AUCRが増加したメカニズムを解析した。

### 3.2.2 結果・考察

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 (Figure 3a)。CPIの事例においても、CKDにより増加したAUCRをPBPK解析で記述可能であることが示された。

作成したCPIモデルでは、血漿中蛋白非結合形分率の増加とCPI生合成速度の低下に加えて、肝取り込みクリアランスの低下（中等度・高度CKDで39%低下）および腎クリアランスの低下（GFR低下に比例した減少）が認められた。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 (Figure 3b)。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。



**Figure 3:** (a) Visual predictive check for CPI AUCR (AUC with rifampicin/ AUC without rifampicin) in healthy and CKD groups. Circles and grey areas represent observed data and 10-90% quantiles of the prediction, respectively. (b) Schematic diagram showing mechanism of increased CPI AUCR in CKD. 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. 総括・展望

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、注意が必要な薬剤やその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、この原因が、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 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 解析を適用した初めての事例である。

内因性 DDI 基質の PBPK 解析より、CKD では各消失経路の相対的な寄与率が変化することで、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 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 transporter 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 モデルを健常成人から 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用することで、CKD 患者での DDI リスクの定量的予測が可能となることが期待される。特に本研究で示した CKD による各 transporter の輸送活性低下率は、CKD 患者での基質薬の DDI 予測結果に大きく影響する重要な PBPK モデルへの入力情報となる。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。

以上