

生理学的薬物速度論モデルを用いた CYP3A と P-糖タンパク質が関わる複合的薬物間相互作用の評価基盤構築とその応用

Qualification of Physiologically-based Pharmacokinetic Modeling Platform for Complex Drug-drug Interaction Involving CYP3A and P-glycoprotein and Its Application to Prospective Drug-drug Interaction Simulation

令和 5 年度 論文博士申請者 大塚 幸夫 (Otsuka, Yukio)

【緒言】

生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルは、各臓器を血流で結び薬物が血流に乗って体内を循環し消失臓器から消失する過程を記述したモデルである。PBPK モデルは、臓器重量、血流量、薬物代謝酵素発現量などの生理学的パラメータと、物理化学的特性、薬物の吸収速度、臓器への分布、代謝速度などの薬物パラメータにより記述される。PBPK モデルを用いた薬物間相互作用 (DDI) 評価は、過去 10 年ほどの間に急速に発展してきた手法であり、主にチトクローム P450 (CYP) を介した代謝経路における阻害または誘導評価において活用されている。近年、PBPK モデルを用いた P 糖タンパク質 (P-gp) における相互作用評価の重要性が認識され、研究が進められている。PBPK モデルによる DDI 評価を医薬品開発に適用していくためには、使用する PBPK モデルが特定の代謝酵素やトランスポーターにおける相互作用を評価するのに十分な基盤構築ができていることが重要である。しかしながら、CYP3A 及び P-gp の両方が関わるような複合的 DDI を予測する基盤の構築は十分ではない。

本研究において、CYP3A と P-gp における複合的な相互作用予測基盤を確

立するために、CYP3A及びP-gpに対し阻害作用や誘導作用を有する複数の薬剤を用いてPBPKモデルの構築並びに予測性評価を実施した。さらに、臨床において併用時のDDIが懸念されている¹⁾、エンザルタミド（CYP3A誘導薬、P-gp阻害薬）とアピキサバン及びリバーロキサバン（いずれもCYP3A及びP-gpの基質薬）とのDDIを前向きに予測した。

第一部 アピキサバン及びリバーロキサバンのPBPKモデル作成とCYP3A及びP-糖タンパク質が関わる複合的な薬物間相互作用の評価基盤構築

本研究では、市販のPBPKモデルソフトウェアであるSimcypTM Simulatorを用いた。アピキサバン及びリバーロキサバンのPBPKモデルは新規に構築し、それ以外の薬剤モデルはソフトウェアに付随のものにP-gp阻害及び誘導作用を加えて用いた。基盤構築のワークフローを図1に示した。

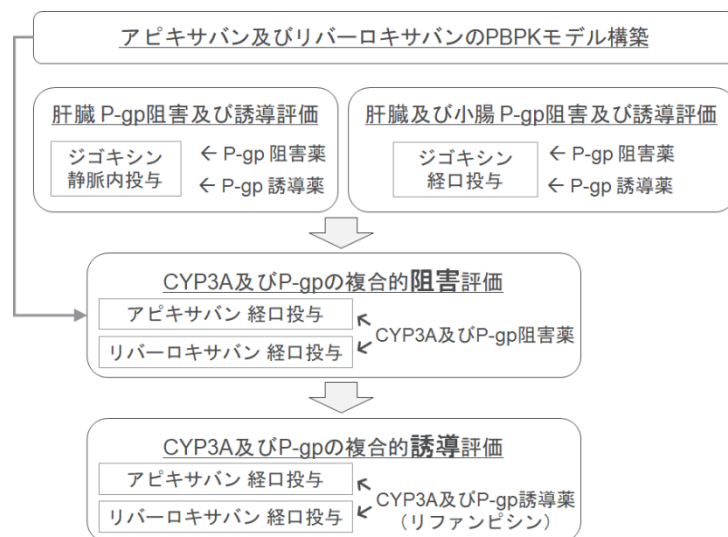


図1 CYP3AとP-糖タンパク質を介した薬物間相互作用の基盤構築ワークフロー

アピキサバン及びリバーロキサバンのPBPKモデルは、公表文献情報を基に構築した。

アピキサバンのPBPKモデルにおいて、マスバランス試験の結果からアピキサバンの消失経路を推定し、肝臓における代謝の42%がCYP3A4によ

るものと仮定した。消化管吸収における膜透過性並びに P-gp による排泄の固有クリアランス値は非臨床試験結果から推定した。

リバーロキサバンの PBPK モデルにおいて、リバーロキサバンの肝代謝における CYP3A4 の寄与を 61% と仮定した。また、肝臓の P-gp 固有クリアランスは胆汁排泄クリアランスから算出し、消化管及び腎臓については文献からの報告値を用い必要に応じ調節した。

P-gp 阻害薬の P-gp 阻害パラメータは文献から *in vitro* の実験値を参照し、必要に応じ調節した。リファンピシンによる P-gp 誘導作用は文献報告データを参考にしてシミュレーションに組み入れた。まず P-gp の典型基質薬であるジゴキシシンを用いて P-gp 単独での評価性能を検討し、次にアピキサバン及びリバーロキサバンを用いて P-gp と CYP3A への複合的な影響を確認した。

構築したアピキサバン及びリバーロキサバンの PBPK モデルを用いて複数用量で血漿中濃度推移をシミュレーションしたところ、臨床データを再現できることを視覚的に確認した (図 2)。

A) アピキサバン

B) リバーロキサバン

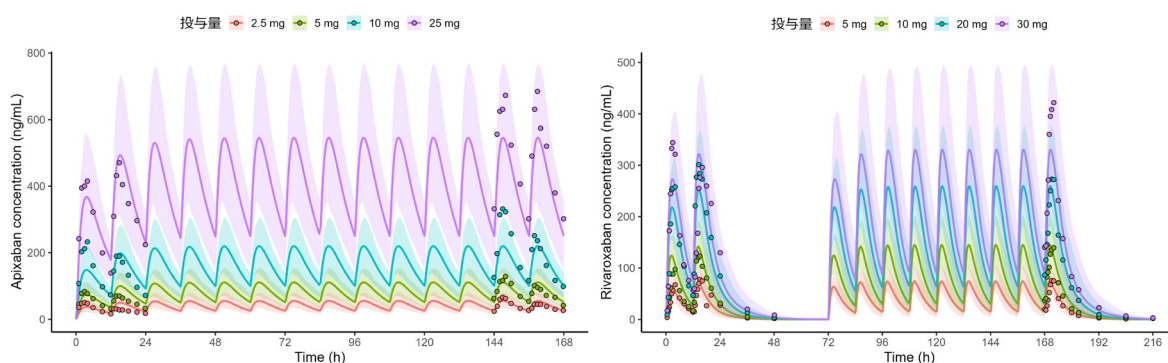


図 2 (A) アピキサバンを 1 日 2 回経口投与した時の血漿中アピキサバン濃度の実測値と予測値及び (B) リバーロキサバンを 1 日 2 回経口投与した時の血漿中リバーロキサバン濃度の実測値と予測値

丸印は実測平均値を、実線は予測平均値を、網掛けは 90% 予測区間を示す。

ジゴキシシンを静脈内投与又は経口投与した時、P-gp 阻害作用を有するクラリスロマイシン及びベラパミルとの相互作用を再現できた。さらに、P-

gp 誘導作用を有するリファンピシンにおいては、600 mg を反復経口投与後に小腸及び肝臓の P-gp 発現量をそれぞれ 3.5 倍及び 2.0 倍上昇させるという仮定が、臨床で見られたジゴキシンの相互作用を再現する上で有効であった。次に、アピキサバン及びリバーロキサバン PBPK モデルを用いて CYP3A 及び P-gp に対し阻害作用を持つ薬剤との併用時の DDI をシミュレーションしたところ、血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) 及び最高濃度 (C_{max}) 上昇率の実測値と予測値の比 (P/O) は 0.72~1.13 の範囲にあり、臨床 DDI 試験結果を良好に再現した。さらに、P-gp と CYP3A への複合的な誘導の影響をリファンピシンとアピキサバンまたはリバーロキサバンの DDI をシミュレーションすることにより検討したところ、AUC 及び C_{max} の上昇率は事前に取り決めたクライテリアの範囲にあり、また P/O も 1 に近く、臨床 DDI 試験で観測された相互作用の再現性は良好であった (表 1)。CYP3A 及び P-gp が関与する複合的な DDI を評価する PBPK 基盤として構築でき、他の DDI シミュレーションに応用可能であると考えられた。

表 1 リファンピシンとアピキサバンまたはリバーロキサバンの薬物間相互作用の実測値及び予測値

Victim		AUC _{last} ratio	C_{max} ratio
apixaban	Observed	0.46	0.58
	Predicted	0.43	0.48
	Criteria	0.28-0.76	0.37-0.91
	P/O	0.93	0.83
Rivaroxaban	Observed	0.51	0.78
	Predicted	0.52	0.73
	Criteria	0.32-0.82	0.55-1.10
	P/O	1.02	0.94

AUC: 血中濃度-時間曲線下面積; C_{max} : 最高濃度; P/O: 実測値に対する予測値の比
Criteria は Guest らの方法により算出した²⁾

第二部 エンザルタミド及び代謝物 M2 の PBPK モデル作成と CYP3A 及び P-糖タンパク質が関わる複合的薬物間相互作用評価への応用

前立腺癌治療剤エンザルタミドは CYP3A4 に対する誘導作用並びに P-gp に対する誘導及び阻害作用を有するため、アピキサバンやリバーロキサバ

ンとの DDI が懸念されているが、これらの経口抗凝固薬の曝露にどの程度影響を与えるかは知られていない。そのため、エンザルタミドとアピキサバン及びリバーロキサバンとの DDI を前向きに評価した。

エンザルタミド及び血中にエンザルタミドと同程度存在し薬理活性も有する代謝物 M2 の PBPK モデルは、アステラス製薬株式会社において取得されたデータを元に構築した。M2 はエンザルタミドの N-脱メチル代謝物であり、その生成には CYP2C8 及び CYP3A4 が関与している。エンザルタミドの PBPK モデル構築においては、CYP2C8 及び CYP3A4 を介した M2 の生成経路を組み込んだ。また、エンザルタミド及び M2 による CYP3A4 の誘導並びに P-gp の誘導及び阻害活性を、*in vitro* の実験系より求めた。ジゴキシンの臨床 DDI 試験に基づき P-gp への阻害及び誘導の影響をモデルに組み込んだ。

エンザルタミド及び M2 の PBPK モデルが臨床で測定された血漿中濃度推移を再現できることを視覚的に確認し（図 3）、さらに CYP3A の典型基質薬ミダゾラムとの臨床 DDI 試験結果も再現できた。

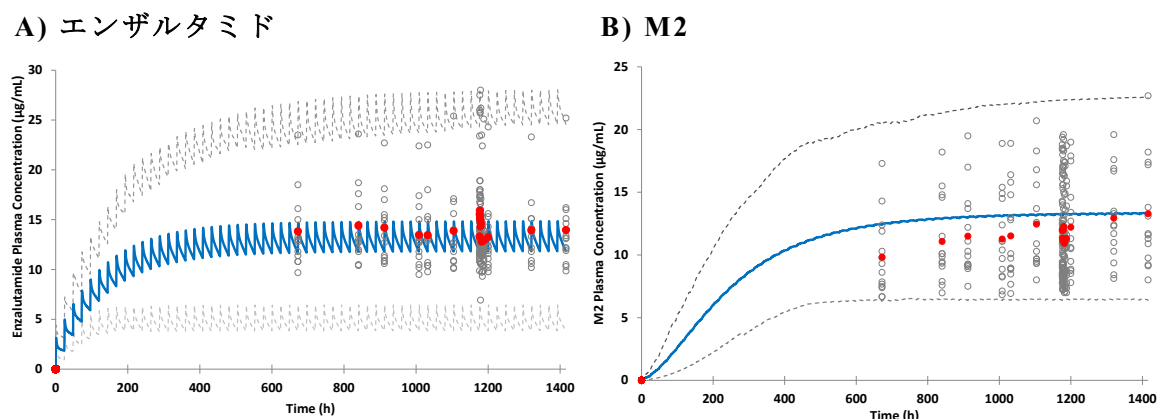


図 3 エンザルタミド 160mg を反復経口投与した時の血漿中 (A) エンザルタミド及び (B) M2 濃度の実測値と予測値

黒丸は実測平均値を、白丸は実測個別値を、青線は予測平均値を、破線は 90% 予測区間の範囲を示す。

なお、エンザルタミドはジゴキシンの臨床 DDI 試験においてジゴキシンの AUC を 30% 程度上昇させたが、この結果を再現するためには、エンザ

ルタミド及び M2 による P-gp 誘導作用をモデルに組み込まず、P-gp 阻害のみを考慮に入れる仮定が有効であった。

構築したエンザルタミド及び M2 の PBPK モデルを用いて、エンザルタミド 160 mg を 50 日間経口投与した時の、アピキサバン及びリバーロキサバンの血漿中曝露量に対する影響をシミュレーションした。その結果、アピキサバンの AUC は 31%減少しリバーロキサバンの AUC は 45%減少すると予測された。エンザルタミドとアピキサバン及びリバーロキサバンの相互作用においては CYP3A4 の誘導が主に寄与しており、消化管 P-gp に対する作用は限定的であると考えられた。

【結論】

P-gp 特異的基質薬であるジゴキシシンや CYP3A 及び P-gp の基質薬であるアピキサバン及びリバーロキサバンと P-gp 及び CYP3A に阻害作用を持つ複数の薬剤及びリファンピシンによる検討により、P-gp 誘導及び CYP3A 誘導を含む複合的な DDI も PBPK モデルにより適切に記述できていることが示された。

エンザルタミドとアピキサバン及びリバーロキサバンとの DDI 予測から、エンザルタミドはこれらの薬剤の血中曝露量を低下させることが予測された。これらの薬剤の薬理作用を減弱させる恐れがあるため、エンザルタミドをアピキサバン及びリバーロキサバンと併用する際には十分に注意をする必要があり、本研究結果が臨床現場への有用な情報提供となった。

【参考文献】

- 1) Gundabolu K. *J. Oncol. Pract.* 13:730-731 (2017).
- 2) Guest EJ, Aarons L, Houston JB, Rostami-Hodjegan A, Galetin A. *Drug Metab. Dispos.* 39:170-173 (2011).
- 3) Otsuka Y., Choules M.P., Bonate P.L., Komatsu K. *CPT: Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 9:659-669 (2020).
- 4) Otsuka Y., Poondru S., Bonate P.L., Rose R.H., Jamei M., Ushigome F., Minematsu T. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 50:365-376 (2023).