

論文審査の結果の要旨

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

論文提出者 大塚 幸夫 (Otsuka, Yukio)

生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルを用いた薬物間相互作用の評価は、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。近年では、PBPK モデルを用いた P 糖タンパク質における相互作用評価の重要性も認識されている。特に、CYP3A と P 糖タンパク質の基質特異性は類似していることから、両タンパク質によって薬物体内動態の影響を被る医薬品は多く存在することが知られている。しかしながら、CYP3A および P 糖タンパク質の両方が関わるような複合的薬物間相互作用を予測する基盤の構築は十分とは言えないのが現状である。そこで、大塚幸夫氏は CYP3A と P 糖タンパク質における複合的な相互作用予測基盤を確立するために、両タンパク質の機能を制御する複数の薬剤を用いて新規な PBPK モデルを構築するとともに、その予測性の評価を実施し

た。

第一部のアピキサバンおよびリバーロキサバンの PBPK モデル作成と CYP3A および 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においては、構築した両薬物の 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、臨床データを再現できることを確認した。次に、これらの PBPK モデルを用いて CYP3A および P 糖タンパク質に対し阻害作用を持つ薬剤との併用時の薬物間相互作用をシミュレーションし、血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) および最高濃度 (C_{max}) 上昇率の予測を良好に達成した。さらに、P 糖タンパク質と 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との薬物間相互作用を良好にシミュレーションできることを確認した。

第二部のエンザルタミドおよび代謝物 M2 の PBPK モデル作成と CYP3A および 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に関する研究においては、アピキサバンやリバーロキサバンとの薬物間相互作用が懸念されているエンザルタミドの影響を評価した。エンザルタミドの PBPK モデル構築においては、CYP2C8 および CYP3A4 を介した M2 の生成経路および P 糖タンパク質への阻害・誘導の影響を組み込んだ。その結果、臨床で測定された血漿中濃度推移を再現できることを確認するとともに、CYP3A の典型基質薬ミダゾラムとの臨床薬物間相互作用試験結果も再現できた。

P 糖タンパク質に対する特異的基質薬であるジゴキシンや CYP3A および P 糖タンパク質の基質薬であるアピキサバンおよびリバーロキサバンと P 糖タンパク質および CYP3A に阻害作用を持つ複数の薬剤およびリファンピシンによる以上の検討により、P 糖タンパク質誘導および CYP3A 誘導を含む複合的な薬物間相互作用も PBPK モデルにより適切に記述できていることが示された。また、エンザルタミドとアピキサバンおよびリバーロキサ

バンとの薬物間相互作用から、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およびリバーロキサバンと併用する際には十分に注意する必要があることが示唆された。これらの研究結果は、臨床現場への有用な情報提供になると考えられる。

以上の研究は、審査会における発表と質疑応答、その後の最終論文作成を通じて、本論文が博士（薬学）の学位に相当するものであると認められた。

令和 6 年 3 月 1 日

主査 明治薬科大学 教授

植沢 芳広 印

副査 明治薬科大学 教授

服部 研之 印

副査 明治薬科大学 講師

鈴木 陽介 印

なお、上記の者が提出した博士学位論文（本論文）について、剽窃のチェックを行った結果、問題は認められませんでした。

令和 6 年 3 月 1 日

主査（自署）：

