

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：32723

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15536

研究課題名(和文)薬物輸送および代謝のバイオマーカーを統合的に用いた薬物動態予測法の開発

研究課題名(英文)Development of the prediction method for pharmacokinetics using biomarkers for drug transports and metabolisms

研究代表者

吉門 崇 (Yoshikado, Takashi)

横浜薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：70535096

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、薬物の肝取り込みを担うOATP1Bの内因性基質に着目し、OATP1B阻害薬による血中濃度上昇を生理学的薬物速度論(PBPK)モデルで定量的に解析することで、薬物相互作用を予測する方法論を構築することを目的とした。自主臨床試験「リファンピシンによるスタチンおよび内在性基質の体内動態への濃度依存的影響」の血中濃度推移データを用いて、OATP1B内在性基質の一つであるコプロポルフィリンI(CP-I)に対する影響をもとにin vivo阻害定数(in vivo K_i)を最適化計算し、in vitro K_i の基質依存性を考慮した上でスタチンに適用することで、薬物相互作用を定量的に説明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、OATP1B内在性基質のCP-Iをバイオマーカーとして用いた薬物相互作用予測法を開発したことで、創薬および臨床の両方に貢献することができる。創薬においては、バイオマーカーを測定することにより、医薬品候補化合物のOATP1Bへの影響について、プローブ薬を投与することなく予測することができるようになる。これは新薬開発における臨床試験にバイオマーカー測定系を導入することで可能となることから、大幅なコスト削減に繋がる。また臨床においては、患者のバイオマーカーを測定することにより、OATP1B基質となる医薬品の体内動態の個人差を、投与前に予測することが可能になると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The aim of the present study was to establish a physiologically-based pharmacokinetic model for coproporphyrin I (CP-I), a biomarker supporting the prediction of drug-drug interactions (DDIs) involving hepatic organic anion transporting polypeptide 1Bs (OATP1Bs), using clinical DDI data with an OATP1B inhibitor rifampicin (300 and 600 mg, orally). The in vivo inhibition constants of rifampicin used as initial input parameters for OATP1Bs ($K_{i,u}$, OATP1Bs) and multidrug resistance-associated protein 2-mediated biliary excretion were estimated as 0.23 and 0.87 μM , respectively. $K_{i,u}$, OATP1Bs values optimized by nonlinear least-squares fitting were ~ 0.5 -fold of the initial value. It was determined that the blood concentration-time profiles of four statins were well-predicted using corrected individual $K_{i,u}$, OATP1B values (ratio of in vitro $K_{i,u}(\text{statin})$ / in vitro $K_{i,u}(\text{CP-I})$). In conclusion, PBPK modeling of CP-I supports dynamic prediction of OATP1Bs-mediated DDIs.

研究分野：分子薬物動態学、臨床薬物動態学、臨床薬理学

キーワード：薬物相互作用 トランスポーター 基質薬・阻害薬 内在性基質 バイオマーカー 生理学的薬物速度論モデル コプロポルフィリン

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高脂血症治療薬の一つであるセリバスタチンは、重篤な副作用（横紋筋融解症）により市場からの撤退を余儀なくされたが、ゲムフィブロジルの併用による肝輸送・代謝過程での相互作用がリスク増大の原因であることが示された。従って、輸送・代謝の関わる複雑な DDI をモデリング&シミュレーションにより予測可能とする方法論の確立が求められている。これまでに、Organic anion transporting polypeptides (OATPs)および cytochrome P450 3A(CYP3A)の基質となるアトルバスタチンと、OATPs、CYP3A のプローブ基質薬をカセットで投与し、それぞれの特異的阻害薬を併用した臨床 DDI 試験から (Maeda et al., Clin Pharmacol Ther., 2011)、CYP3A の機能変動は肝消失律速過程によっては必ずしも血漿中濃度に影響を与えないが、OATPs の機能変動は必ず影響を与えることが示された。また、申請者らは、スタチンと OATP 阻害薬との DDI を例として生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルを構築し、臨床データに対する最適化計算を行うことで薬物のパラメータを in vivo で求め、新たな DDI の組み合わせについて予測する方法論を構築した (Yoshikado et al., Clin Pharmacol Ther., 2016)。一方、プローブ基質薬に代わり得る肝 OATPs の内因性基質が近年明らかになりつつあり、我々の検討で、OATP 阻害により胆汁酸の一種であるグリコケノデオキシコール酸サルフェイト (GCDCA-S) の血漿中濃度が著しく上昇し、日内変動の影響も最小限であったことから、OATP 機能の指標となる有力なバイオマーカー候補であることを示した。また、他グループの検討でコプロポルフィリン (Lai Y et al., Drug Metab Dispos., 2016)、一部の脂肪酸 (Yee et al. Clin Pharmacol Ther 2016) もバイオマーカー候補として挙げられているが、相関論に終始しており定量的な解析はなされていなかった。以上の経緯から、内因性化合物の体内動態を PBPK モデルで定量的に解析し、ヒト生体における輸送体・代謝酵素の活性推定を行うことによって、複雑な消失経路を有する医薬品の体内動態を予測できないかという着想に至った。

2. 研究の目的

肝臓に発現する OATP1Bs は、多くのアニオン性薬物の肝取り込みを担っている。近年、DDI のリスク評価の観点で、肝 OATP 内在性基質であるビリルビンとそのグルクロン酸抱合体、種々の胆汁酸、ヘム生合成中間体であるコプロポルフィリン (CP-I および CP-III) 等が注目されている。臨床開発の初期に行われる医薬品候補化合物の用量漸増試験において、内在性基質は DDI 予測のためのバイオマーカーとなり得る。本研究では、OATP1B 内在性基質の生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルを用いた DDI の定量的予測法を構築することを目的とした。

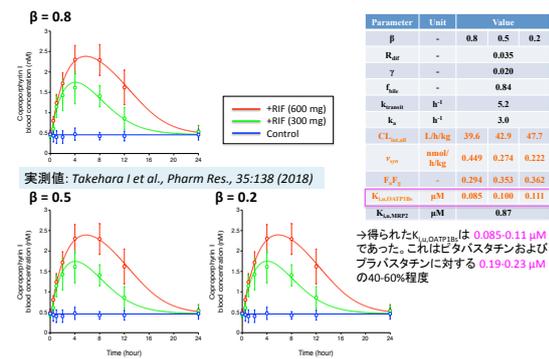
3. 研究の方法

OATP1B1/1B3 基質薬として4種スタチン、阻害薬として 300, 600 mg のリファンピシリン (RIF) を経口投与し、これら薬物と併せて内在性基質の血漿中濃度推移データを得た (Takehara I et al., Pharm Res., 35:138, 2018)。以降は CP-I を例として解析の手順を述べる。モデルパラメータの初期値を、in vivo の情報および in vitro 試験 (ヒト肝細胞取り込み試験) を実施することにより設定した。CP-I は multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) の基質でもあり、臨床濃度の RIF は OATP1B のみならず MRP2 も阻害することが示唆されたことからモデルに組み入れた。OATP1B に対する in vivo 阻害定数 ($K_{i,u,OATP1B}$) はピタバスタチンと RIF との DDI 解析により求めた値 (約 0.2 μM)、MRP2 に対する $K_{i,u,MRP2}$ は PET プローブ臨床試験から算出した値 (1-2 μM) を固定値として用いた。

4. 研究成果

非線形最小二乗法を用いたフッティングにより、RIF 投与時 (300 および 600 mg) の CP-I 血中濃度の変化を再現可能なパラメータセットを得た (図 1)。最適化したパラメータには、CP-I の生合成速度 (阻害薬非投与時には全身クリアランスと釣り合う) と、 $K_{i,u,OATP1B}$ も含まれる。OATP1B1 の阻害定数には基質依存性が報告されているが (Izumi S et al., Drug Metab Dispos., 41:1859-1866, 2013)、実際に CP-I に対する $K_{i,u,OATP1B}$ は初期値の 40%程度となった。続いて、in vitro (OATP1B 発現細胞を用いた CP-I 取り込み試験) で得られた OATP1B に対する RIF の阻害定数の比 (各スタチン vs. CP-I) を用いて in vivo K_i 値を補正し (表 1)、自主臨床試験においてカセットドーズで投与された4種スタチン (ピタバスタチン、ロスバスタチン、アトルバスタチン、フルバス

図 1. 非線形最小二乗法によるCP-Iのパラメータ最適化



OATP1B1	Substrate	in vitro $K_{i,u}$ [μM]	in vivo $K_{i,u}$ [μM]
	CP-I	0.776	0.10 (for OATP1Bs; obtained by PBPK model fitting)
	Pitavastatin	1.77	0.22 (0.10 × 1.77 / 0.776)
	Rosuvastatin	1.13	0.14 (0.10 × 1.13 / 0.776)
	Atorvastatin	2.23	0.28 (0.10 × 2.23 / 0.776)
	Fluvastatin	2.79	0.35 (0.10 × 2.79 / 0.776)

OATP1B3	Substrate	in vitro $K_{i,u}$ [μM]	in vivo $K_{i,u}$ [μM]
	CP-I	0.180	0.10 (for OATP1Bs; obtained by PBPK model fitting)
	Pitavastatin	0.362	0.20 (0.10 × 0.362 / 0.180)
	Rosuvastatin	0.397	0.22 (0.10 × 0.397 / 0.180)
	Atorvastatin	0.295	0.16 (0.10 × 0.295 / 0.180)
	Fluvastatin	0.861	0.48 (0.10 × 0.861 / 0.180)

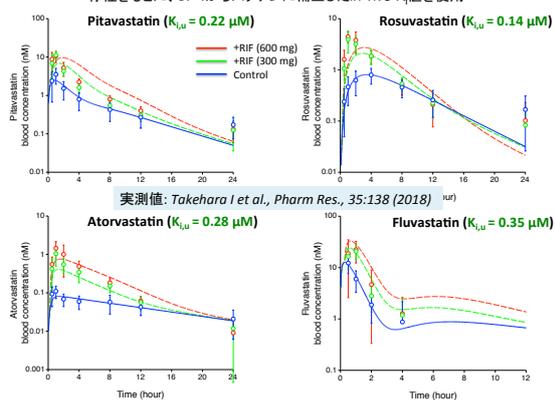
$$in\ vivo\ K_{i,OATP1Bs(Drug)} = in\ vivo\ K_{i,OATP1Bs(CPI)} \times \frac{in\ vitro\ K_{i,OATP1Bs(Drug)}}{in\ vitro\ K_{i,OATP1Bs(CPI)}}$$

表 1. スタチンに対するリファンピシリン in vivo $K_{i,u,OATP1B}$ の計算

タチン) の血中濃度推移を予測することを試みた。既報および新たに構築したスタチンのPBPKモデルを用いた予測の結果として(図2)、in vitroにおける阻害定数の違いを考慮しない場合に比べて、実測値を良好に再現することができた(Yoshikado T et al., CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol., 7:739-747, 2018)。

本研究の結論として、医薬品候補化合物による肝OATP内在性基質の体内動態変化を基質薬のそれに変換する方法論を提唱した。今後、CP-I等のバイオマーカーを統合的に用いたDDI予測システムを構築することで、臨床ステージにおいて必要性の高いDDI試験の計画や候補化合物の選択に役立つと考えられる。

図2. スタチン血中濃度推移へのリファンピシンの影響を予測。in vitroにおける K_i 値の基質依存性をもとに、CP-Iからスタチンに補正したin vivo K_i 値を使用



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Mori D, Kashihara Y, Yoshikado T, Kimura M, Hirota T, Matsuki S, Maeda K, Irie S, Ieiri I, Sugiyama Y, Hiroyuki K.	4. 巻 34
2. 論文標題 Effect of OATP1B1 genotypes on plasma concentrations of endogenous OATP1B1 substrates and drugs, and their association in healthy volunteers.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Drug Metab Pharmacokinet.	6. 最初と最後の頁 78-86
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.dmpk.2018.09.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yoshikado T, Toshimoto K, Maeda K, Kusahara H, Kimoto E, Rodrigues AD, Chiba K, Sugiyama Y.	4. 巻 7
2. 論文標題 PBPK modeling of coproporphyrin I as an endogenous biomarker for drug interactions involving inhibition of hepatic OATP1B1 and OATP1B3.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 739-747
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/psp4.12348	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Takehara I, Yoshikado T, Ishigame K, Mori D, Furihata KI, Watanabe N, Ando O, Maeda K, Sugiyama Y, Kusahara H.	4. 巻 35
2. 論文標題 Comparative Study of the Dose-Dependence of OATP1B Inhibition by Rifampicin Using Probe Drugs and Endogenous Substrates in Healthy Volunteers.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pharm Res.	6. 最初と最後の頁 138
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11095-018-2416-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takehara I, Terashima H, Nakayama T, Yoshikado T, Yoshida M, Furihata K, Watanabe N, Maeda K, Ando O, Sugiyama Y, Kusahara H.	4. 巻 34
2. 論文標題 Glycochenodeoxycholate Sulfate and Chenodeoxycholate Glucuronide as Surrogate Endogenous Probes for Drug Interaction Studies of OATP1B1 and OATP1B3 in Healthy Japanese Volunteers.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pharm Res.	6. 最初と最後の頁 1601-1614
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11095-017-2184-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 吉門崇
2. 発表標題 肝トランスポーターを介したDDIの内在性バイオマーカーに基づく予測
3. 学会等名 第29回日本医療薬学会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉門崇、年本広太、前田和哉、楠原洋之、千葉康司、杉山雄一
2. 発表標題 OATP1B内在性基質コプロポルフィリンIの生理学的薬物速度論モデルを用いた薬物間相互作用予測法の提唱
3. 学会等名 日本薬剤学会第34年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉門崇、年本広太、前田和哉、楠原洋之、千葉康司、杉山雄一
2. 発表標題 OATP1B内在性基質のコプロポルフィリンIをバイオマーカーとして用いた薬物間相互作用の予測
3. 学会等名 第41回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉門崇
2. 発表標題 Proposal for predicting drug-drug interactions using a PBPK model of coproporphyrin I as an endogenous OATP1B biomarker
3. 学会等名 日本薬物動態学会第33回年会/MD0国際合同学会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉門崇
2. 発表標題 臨床ステージで行う内在性バイオマーカーに基づくDDIリスク評価 -肝トランスポーターを中心に-
3. 学会等名 CBI学会第400研究講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshikado T, Toshimoto K, Maeda K, Kusahara H, Chiba K, Sugiyama Y
2. 発表標題 Construction of a physiologically-based pharmacokinetic model of coproporphyrin I, a putative endogenous probe for hepatic OATP1Bs and MRP2
3. 学会等名 第39回日本臨床薬理学会学術総会/第18回国際薬理学・臨床薬理学会議（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉門崇、年本広太、前田和哉、楠原洋之、千葉康司、杉山雄一
2. 発表標題 生理学的薬物速度論モデルを用いたOATP1BsおよびMRP2内在性基質コプロポルフィリンIの体内動態解析
3. 学会等名 日本薬剤学会第33年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takashi Yoshikado, Kazuya Maeda, Hiroyuki Kusahara, Koji Chiba, and Yuichi Sugiyama
2. 発表標題 Construction of a physiologically-based pharmacokinetic model for coproporphyrin I, an endogenous probe for hepatic organic anion transporting polypeptides (OATPs)
3. 学会等名 32nd JSSX Annual Meeting (Tokyo, Japan)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----