

令和 5 年 5 月 31 日現在

機関番号：32680

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K06799

研究課題名(和文)薬物相互作用のモデル解析のためのin vivo酵素阻害パラメータ推定方法の確立

研究課題名(英文) Estimation of in vivo enzyme inhibition parameters for modelling analyses of drug interactions.

研究代表者

伊藤 清美 (Ito, Kiyomi)

武蔵野大学・薬学部・教授

研究者番号：60232435

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：モデル解析による薬物相互作用の定量的な予測において、適切なモデルおよびパラメータの設定が不可欠であり、代表的な薬物代謝酵素シトクロムP450に対する可逆的な阻害については、in vitro試験で得られる酵素阻害パラメータをそのまま使用すると予測精度が低いことが知られている。本研究の結果より、グルクロン酸転移酵素を介する相互作用および時間依存的な酵素阻害についても、in vitroの阻害定数を用いた予測では過小評価されることが明らかとなった。In vitro代謝阻害パラメータをin vivoにスケールアップする手法について、引き続き検討が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

薬物相互作用による薬物動態の変動は、薬効や副作用の変動につながることから、相互作用の定量的な予測を目的としたモデル解析の活用頻度が高まっている。本研究では、臨床事例の多い薬物代謝酵素の阻害に基づく相互作用を対象とし、モデル解析による予測のための適切なパラメータ設定について新たな知見を得ることができた。本研究の成果は、医薬品開発の効率化および臨床での医薬品適正使用に資することが期待される。

研究成果の概要(英文)：In the quantitative prediction of drug-drug interactions by model analysis, it is essential to set up appropriate models and parameters. Prediction accuracy is known to be low if the enzyme inhibition parameters obtained from in vitro studies are used for reversible inhibition of the typical drug-metabolizing enzyme cytochrome P450. The present study indicated that the prediction using in vitro inhibition parameters also results in underestimation for glucuronosyltransferase-mediated interactions and time-dependent enzyme inhibition. The method for scaling up in vitro metabolic inhibition parameters to in vivo should be further investigated.

研究分野：薬物動態学

キーワード：薬物相互作用 生理学的薬物速度論モデル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

医薬品開発において、特に臨床での相互作用事例が多い薬物代謝酵素阻害による体内動態変動を定量的に予測する目的で、生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルを活用するケースが増えている。PBPK モデルの使用に当たっては適切なモデルおよびパラメータの設定が不可欠であり、代表的な薬物代謝酵素シトクロム P450 に対する可逆的な阻害については、*in vitro* 試験で得られる酵素阻害パラメータ値をそのまま使用すると予測精度が低いこと、また、阻害薬の脂溶性の程度により補正した阻害定数を使用することで予測性が向上することが報告されている。一方、グルクロン酸転移酵素 (UGT) を介する相互作用や時間依存的な酵素阻害について、血中濃度変動を PBPK モデルで精度よく再現するためのパラメータ設定方法は確立されていない。

2. 研究の目的

本研究では、UGT を介する相互作用の事例としてバルプロ酸併用によるラモトリギンの血中濃度上昇を、時間依存的な酵素阻害による相互作用の事例としてボノプラザン併用によるプログアニルの血中濃度上昇をそれぞれ対象とし、PBPK モデル解析を実施した。それぞれの相互作用解析において、*in vitro* 試験で求められた酵素阻害パラメータを使用することの妥当性を検証した。

3. 研究の方法

(1) UGT 阻害に基づくバルプロ酸とラモトリギンの相互作用解析

臨床において、抗てんかん薬バルプロ酸の併用により、同じく抗てんかん薬であるラモトリギンの血中濃度が上昇する事例が報告されている。本研究では、PBPK モデルに基づく血中濃度推移のシミュレーションを行い、UGT によるラモトリギンの肝代謝に対するバルプロ酸の阻害により本相互作用を定量的に説明できるか否かを検討した。バルプロ酸およびラモトリギンそれぞれ単独経口投与時の血中濃度推移を再現できる薬物動態パラメータを算出し、それらを併用した臨床相互作用報告における投与設計を想定して両薬物の血中濃度推移のシミュレーションを行った。解析には薬物相互作用シミュレーションソフト DDI Simulator® を使用し、ラモトリギン代謝に対するバルプロ酸の阻害定数 (K_i) として、ヒト肝ミクロソームでの報告値 (*in vitro* K_i) および CYP 阻害において有用性が確認されている補正值 (predicted *in vivo* K_i) を用いた。

(2) 時間依存的酵素阻害に基づくボノプラザンとプログアニルの相互作用解析

我々はこれまでに、健康成人において、プロトンポンプ阻害薬ボノプラザンの併用により、抗マラリア薬プログアニルの血中濃度が上昇し、その活性代謝物であるシクログアニルの血中濃度が低下することを明らかにした。本研究では、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝阻害試験および PBPK モデル解析を行い、この相互作用がボノプラザンおよびその代謝物によるプログアニル代謝の阻害によって定量的に説明できるか否かを検討した。ボノプラザンおよびプログアニルそれぞれ単独経口投与時の血中濃度推移を再現できる薬物動態パラメータを算出した後、*in vitro* 試験で得られた代謝阻害パラメータを組み込むことにより、ボノプラザン併用時のプログアニルおよびシクログアニルの濃度推移をシミュレートした。解析には薬物動態解析プログラム Napp (Hisaka & Sugiyama, J Pharmacokinet Biopharm 26: 495-519, 1998) および薬物相互作用シミュレーションソフト DDI Simulator® を使用した。

4. 研究成果

(1) UGT 阻害に基づくバルプロ酸とラモトリギンの相互作用解析

In vitro K_i を用いた PBPK モデル解析の結果、バルプロ酸併用による血中ラモトリギン濃度の上昇はほとんど認められなかった。Predicted in vivo K_i を用いた場合にも相互作用は過小評価となり、臨床での相互作用を再現するには阻害定数を in vitro 試験で得られた値の数 10 分の 1 に設定する必要がある。すなわち、シトクロム P450 と同様に UGT の阻害においても in vivo と in vitro の阻害定数に乖離がある可能性が考えられた (図 1)。

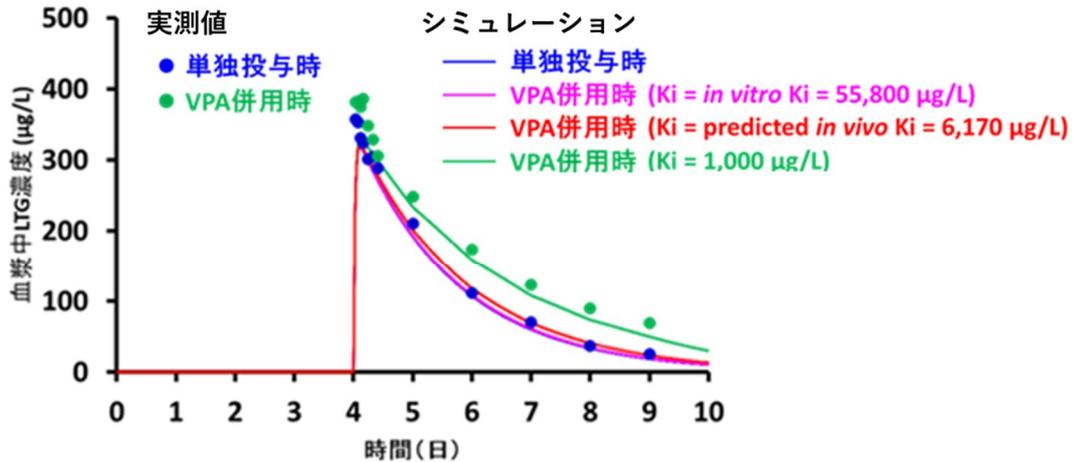


図1 ラモトリギン (LTG) の血中濃度推移のシミュレーション

(2) 時間依存的酵素阻害に基づくボノプラザンとプログアニルの相互作用解析

In vitro 試験において、プログアニルからシクログアニルへの代謝はボノプラザンの濃度および酵素とのプレインキュベーション時間に依存して阻害された。得られた阻害パラメータを PBPK モデルに組み込みボノプラザン併用時のプログアニルおよびシクログアニルの濃度推移をシミュレートした結果、相互作用は過小評価され、臨床での濃度推移を再現するには見かけの解離定数を in vitro 測定値の 9 分の 1 程度にする必要がある(図 2)。過小評価の原因として、ボノプラザンの代謝物による阻害の可能性について検討した結果、in vitro 試験において 4 種類の代謝物によるプログアニル代謝阻害作用は弱く、それらの血中濃度を考慮すると臨床での相互作用への寄与は小さいと考えられた。

今後、in vitro 試験で得られる阻害パラメータを in vivo にスケールアップする手法について、引き続き検討が必要である。

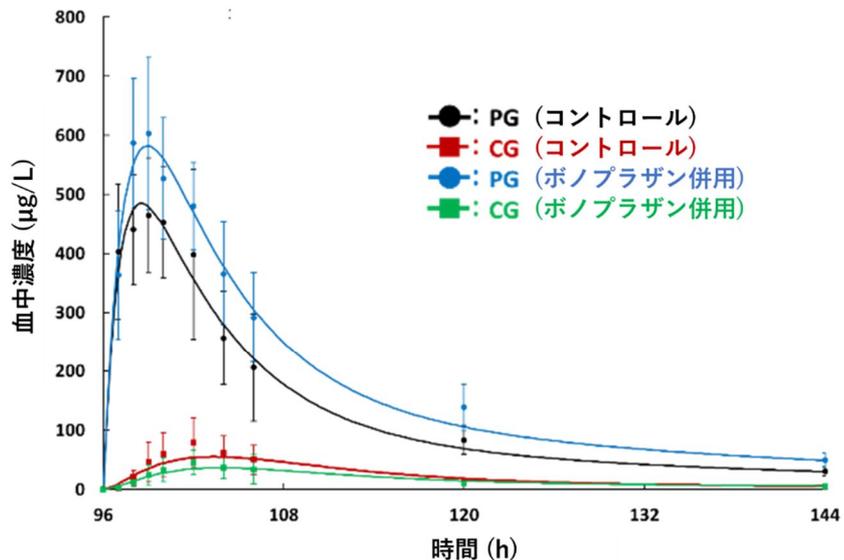


図2 プログアニル (PG) とシクログアニル (CG) の血中濃度推移のシミュレーション (ボノプラザンの見かけの解離定数を in vitro 測定値の 9 分の 1 に設定した場合)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5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 Maeda Kazuya, Hisaka Akihiro, Ito Kiyomi, Ohno Yoshiyuki, Ishiguro Akihiro, Sato Reiko, Nagai Naomi	4. 巻 41
2. 論文標題 Classification of drugs for evaluating drug interaction in drug development and clinical management	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Pharmacokinetics	6. 最初と最後の頁 100414
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.dmpk.2021.100414	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 -

1. 著者名 Morita Keiichi, Kato Motohiro, Kudo Toshiyuki, Ito Kiyomi	4. 巻 50
2. 論文標題 In vitro - in vivo extrapolation of metabolic clearance using human liver microsomes: factors showing variability and their normalization	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Xenobiotica	6. 最初と最後の頁 1064-1075
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/00498254.2020.1738592	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 Funakoshi Ryohkan, Tomoda Yukana, Kudo Toshiyuki, Furihata Kenichi, Kusuhara Hiroyuki, Ito Kiyomi	4. 巻 85
2. 論文標題 Effects of proton pump inhibitors, esomeprazole and vonoprazan, on the disposition of proguanil, a CYP2C19 substrate, in healthy volunteers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 British Journal of Clinical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 1454-1463
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/bcp.13914	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30件（うち招待講演 10件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 大久保健二郎、工藤敏之、合田ひとみ、山岸喜彰、伊藤清美
2. 発表標題 ボノプラザンによるプログアニル代謝の時間依存的阻害を組み込んだ生理学的薬物速度論モデルに基づく相互作用解析
3. 学会等名 第33回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小林萌南、大久保健二郎、加藤基浩、山岸喜彰、工藤敏之、伊藤清美
2. 発表標題 代謝阻害に基づく薬物相互作用の程度に及ぼす投与条件の影響の生理学的薬物速度論モデル解析；CR-IR法の拡張へ向けて
3. 学会等名 日本薬剤学会第37年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小林萌南、大久保健二郎、加藤基浩、山岸喜彰、工藤敏之、伊藤清美
2. 発表標題 生理学的薬物速度論モデル解析およびCR-IR法による薬物相互作用予測の比較
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 工藤敏之、伊藤清美
2. 発表標題 薬物相互作用マネジメントのための生理学的薬物速度論モデル解析の活用
3. 学会等名 日本薬剤学会第35年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹石明日香、辻澤歩未、中内佳奈、合田ひとみ、大竹千夏、牧野宏章、高橋秀依、山岸喜彰、工藤敏之、伊藤清美
2. 発表標題 プログアニルの代謝に及ぼすボノプラザンおよびボノプラザン代謝物の影響
3. 学会等名 日本薬剤学会第35年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤清美
2. 発表標題 医薬品開発支援および適正使用推進を目指した生理学的薬物速度論モデル解析の活用
3. 学会等名 第64回日本薬学会関東支部大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石本麻帆、大久保健二郎、中内佳奈、山岸喜彰、工藤敏之、伊藤清美
2. 発表標題 ホノブラザン併用による血中プログアニル濃度上昇のPBPKモデル解析
3. 学会等名 第64回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤 萌、中内佳奈、合田ひとみ、竹石明日香、舟越亮寛、山岸喜彰、工藤敏之、伊藤清美
2. 発表標題 プログアニルの代謝に及ぼすエソメプラゾールの影響
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 Ito Kiyomi
2. 発表標題 The move from static to dynamic prediction of drug-drug interactions
3. 学会等名 Festschrift, Emeritus Prof. Brian Houston (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ito Kiyomi
2. 発表標題 The Japanese DDI Guideline and application of PBPK modeling in DDI evaluation
3. 学会等名 DDI 2019 - 10th International Workshop on Regulatory Requirements and Current Scientific Aspects on the Preclinical and Clinical Investigation of Drug-Drug Interactions (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中内佳奈、田中亜希実、合田ひとみ、舟越亮寛、牧野宏章、高橋秀依、山岸喜彰、工藤敏之、伊藤清美
2. 発表標題 ボノプラザンとプログアニルの相互作用メカニズムの検討
3. 学会等名 日本医療薬学会第3回フレッシュャーズ・カンファランス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村京香、金井佑起、舟越亮寛、牧野宏章、高橋秀依、山岸喜彰、工藤敏之、伊藤清美
2. 発表標題 CYP3A4およびCYP2C19の発現に及ぼすvonoprazanとそのN-脱メチル体の影響
3. 学会等名 日本医療薬学会第3回フレッシュャーズ・カンファランス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大久保健二郎、石本麻帆、中内佳奈、田中亜希実、合田ひとみ、舟越亮寛、山岸喜彰、工藤敏之、伊藤清美
2. 発表標題 Esomeprazoleおよびvonoprazan併用による血中proguanil濃度上昇の生理学的薬物速度論モデル解析
3. 学会等名 第29回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okubo Kenjiro、Ishimoto Maho、Yamagishi Yoshiaki、Kudo Toshiyuki、Ito Kiyomi
2. 発表標題 Physiologically based pharmacokinetic model analysis of proguanil concentration increase by esomeprazole/vonoprazan
3. 学会等名 日本薬物動態学会第34回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsujiisawa Ayumi、Nakauchi Kana、Tanaka Akimi、Saito Moe、Goda Hitomi、Yamagishi Yoshiaki、Kudo Toshiyuki、Ito Kiyomi
2. 発表標題 The effects of esomeprazole and vonoprazan on the formation of cycloguanil from proguanil
3. 学会等名 日本薬物動態学会第34回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤清美
2. 発表標題 薬物相互作用ガイドラインの改訂と相互作用の定量的評価
3. 学会等名 第40回日本臨床薬理学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中林 勇、吉原早映、中内佳奈、合田ひとみ、舟越亮寛、山岸喜彰、工藤敏之、伊藤清美
2. 発表標題 CYP2C19の活性に及ぼすesomeprazoleとvonoprazanの影響
3. 学会等名 第39回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 舟越亮寛、友田有加菜、工藤敏之、牧野宏章、高橋秀依、楠原洋之、降旗謙一、伊藤清美
2. 発表標題 Vonoprazanおよびesomeprazoleとproguanilとの臨床相互作用試験
3. 学会等名 第39回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤清美
2. 発表標題 薬物相互作用の定量的評価～改訂ガイドラインを踏まえて～
3. 学会等名 第22回薬物動態談話会セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ryohkan Funakoshi, Yukana Tomoda, Toshiyuki Kudo, Yoshiaki Yamagishi, Kosho Makino, Hideyo Takahashi, Kenichi Furihata, Hiroyuki Kusuhara, Kiyomi Ito
2. 発表標題 Effects of esomeprazole and vonoprazan on the disposition of proguanil.
3. 学会等名 78th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中内佳奈、中林 勇、合田ひとみ、舟越亮寛、山岸喜彰、工藤敏之、伊藤清美
2. 発表標題 プログアニルの代謝に及ぼすエソメプラゾールおよびボノプラザンの影響
3. 学会等名 第28回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中亜希実、中林 勇、中内佳奈、合田ひとみ、舟越亮寛、牧野宏章、高橋秀依、山岸喜彰、工藤敏之、伊藤清美
2. 発表標題 CYP3A4活性に及ぼすvonoprazanおよびそのN-脱メチル体の影響
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 大野能之、樋坂章博 編；前田和哉、大谷寿一、小川竜一、工藤敏之、伊藤清美 他著	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 271
3. 書名 医療現場のための薬物相互作用リテラシー	

〔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
研究 分担 者	工藤 敏之 (Kudo Toshiyuki) (10584815)	武蔵野大学・薬学部・講師 (32680)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------