

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K14971

研究課題名(和文) 生理学的メカニズムに基づく数理モデルを用いた分子標的薬の副作用個人間変動予測

研究課題名(英文) Prediction of interindividual variability about adverse effect caused by molecular target drugs using physiological mechanism based mathematical model

研究代表者

年本 広太 (Toshimoto, Kota)

国立研究開発法人理化学研究所・科技ハブ産連本部・特別研究員

研究者番号：70740504

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：当初計画した分子標的薬の副作用個人間変動予測は、その薬物の血中濃度推移を再現するための数理モデル構築が現状の臨床データからでは困難であったため、糖尿病治療薬レパグリニドに焦点を変更した。レパグリニドは高脂血症治療薬ゲムフィブロジルとの併用により、その血中薬物濃度が上昇することが個人間のばらつきを含めて臨床報告がなされている。レパグリニドの数理モデルを構成する生理学的・生化学的パラメータにばらつきを与えることでコンピュータ上で仮想被検者を発生させた。発生させた仮想被検者を用いてゲムフィブロジル併用によるレパグリニドの薬物濃度推移をシミュレーションした結果、臨床報告を良好に再現することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果に、別途構築した薬物毒性の数理モデルを組み合わせることにより、その薬物の薬効および副作用発生頻度をシミュレーションすることが可能となる。その結果に基づいて、新規医薬品開発における臨床試験の試験デザインの最適化、薬効を最大限引き出しつつ副作用の発生を抑える最適な薬物投与量を推定することが可能になる。

研究成果の概要(英文)：The focused drug in this research was changed from molecular target drugs to antidiabetic drug (repaglinide) because it was difficult to establish the mathematical model of the molecular target drugs which could reproduce clinical reported drug concentration-time profiles. There are some clinical reports that the concentration of repaglinide in blood is increased by the coadministration of gemfibrozil (hyperlipidemia drug). Virtual subjects were generated on the computer by considering interindividual variability of physiological and physicochemical parameters in the mathematical model of repaglinide. Using these virtual subjects, the concentration-time profile of repaglinide coadministered with gemfibrozil for each virtual subject was simulated. Comparing the simulation results to clinical data, simulation results well reproduced clinical observed data.

研究分野：薬物動態学

キーワード：モデリング&シミュレーション 生理学的薬物速度論モデル 仮想臨床試験 薬物相互作用

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

抗がん剤において現在開発の中心となっているのは、がん細胞特異的に発現している分子を標的とし、その機能を制御する分子標的薬である。分子標的薬は従来の化学療法剤と比較して効果が高いことが特徴で、コンピュータ計算およびゲノム医学解析技術を用いることにより、効率的に標的分子特異的に結合する候補化合物の同定が行われることが期待されている。しかしながら、临床上重大な問題として特定の患者において期待した薬効が得られない、副作用が発生してしまうことが挙げられる。これは各患者の遺伝子多型、人種および個体間変動に由来して薬物の代謝酵素やトランスポーターの活性、標的分子やオフターゲットに対する結合性が変動することが主要な原因であると考えられている。医薬品開発の立場からすれば、より副作用発生確率が低く薬効の個人間変動が小さいような薬を開発することが望ましいため、医薬品開発段階において、候補化合物の体内動態、薬効および副作用の頻度を患者の個体間変動をも加味して定量的に予測する手法の実現が強く望まれている。

そこで、生理・解剖学的パラメータと薬物固有の生化学的パラメータを直接用いることで、血中および各組織内濃度の時間推移の予測が可能な生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルを用いた薬物動態解析を活用することが期待されている。近年の医薬品審査において、PBPK モデルによる薬物動態シミュレーション結果を記載することで一部の薬物相互作用試験の実施を回避でき、かつ添付文書にシミュレーション結果が記載される事例も多い。さらに、PBPK モデルを構築する生理学的・生化学的パラメータには生活環境、遺伝子多型、人種差といった様々な影響によるばらつき (個人差) が存在し、そのばらつきの程度が臨床情報および理論的な導出によって蓄積されつつある。これらばらつきの情報を PBPK モデルに組み込みコンピュータ上で仮想患者を発生させることにより、ある患者集団 (病態・年齢・遺伝子多型など) における薬物の血中/組織内濃度推移、薬効および副作用の発生頻度を予測する仮想臨床試験 (Virtual Clinical Study, 以下 VCS) の実現が期待されている (図 1)。一方で、一部の分子標的薬ではその副作用発生の分子メカニズムが予測、解明されつつある。チロシンキナーゼ阻害剤であるスニチニブは、血小板減少、血圧上昇、血小板減少など種々の副作用があり、その発生頻度および重篤性は、主要な標的分子が類似している別のマルチキナーゼ阻害剤であるソラフェニブよりも有意に大きくなるという報告がなされている。システム毒性学および *in vitro* 試験による評価によって、スニチニブはオフターゲットである一部のキナーゼに対する占有率がソラフェニブと比べて著しく大きく、またそれによって種々の細胞毒性が生じることが明らかとなっている。このような分子メカニズムに基づいて薬効・副作用モデルを構築し VCS を実施することで、より患者の実態に則した薬効および副作用発生の予測が実現できると期待される。

2. 研究の目的

本研究の目的は、種々の患者における分子標的薬の薬効および副作用発生の個人間変動を定量的に行う方法論の構築を目的とする。これを達成するために、分子標的薬スニチニブおよびソラフェニブの副作用発生頻度が異なる事実を対象として、PBPK モデルおよび分子メカニズムに基づいた副作用モデルを構築し、VCS を実施することでそれらの副作用発生事象を定量的に再現する手法を構築する。

3. 研究の方法

まず、スニチニブおよびソラフェニブの血中濃度推移を再現する PBPK モデルを構築する。PBPK モデルを構築するためには、臨床試験で得られている血中濃度推移を良好に再現できるよう、いくつかの生化学的パラメータのパラメータ推定 (最適化、フィッティング) が必要となる。パラメータ推定における問題点として、多数のパラメータの同時推定が困難であること、最適化された値が実態と乖離する場合があることが挙げられる。そこで、文献報告値が存在する生理学的パラメータや精度良い実験値が参照できるパラメータについてはその値をそのまま用いることで、最適化するパラメータ数の削減を行う。また *in vitro* 試験によりその値がある程度の精度で得られることが可能であるパラメータは、実際に *in vitro* 試験を実施しパラメータ推定によって得られた値との間に大きな乖離が無いかを確認する。さらに、推定されたパラメータをそのまま用いて、薬物間相互作用試験や遺伝子多型別での臨床試験といった、パラメータ最適化に使用しなかった別の臨床試験結果が適切に再現できるかを検証することによりすべての臨床結果を再現できる PBPK モデルの構築を実施する。

次に、構築した PBPK モデルの各パラメータに個人間変動情報を組み込んだ VCS を実施し、臨床で報告されている血中濃度推移の遺伝子多型やそれに依らない個人間変動を加味したばらつきの予測性を検証する。モデルに存在するパラメータの個体間変動 (分散) は、*in vitro* または *in vivo* 試験による文献報告値を参照し、これらの値を用いてモンテカルロシミュレーションを行うことにより仮想患者を作成する。この時、臨床試験によって遺伝子多型ごとに層別化され血中濃度推移を測定されたものと、層別化されていない結果が報告されているため、その臨床試験の条件と同一になるよう仮想被検者を発生させ VCS を実施する。

最後に、得られた PBPK モデルと報告されている分子メカニズムに基づいた毒性モデルを組み合わせ VCS を実施し、副作用発現頻度の再現性を検証し、再現性が十分に大きいことを検証する。

4. 研究成果

スニチニブには活性代謝物があり、活性代謝物の血中濃度および薬理活性を考慮すると、薬効・副作用のシミュレーションを実施するにあたり無視できないと考えられた。またソラフェニブはグルクロン酸抱合代謝を受け、抱合体が胆汁排泄された後に腸管において脱抱合を受けソラフェニブに戻るといいうゆる腸肝循環がある。よって、これら代謝物の体内動態を表現するPBPKモデルの構築も同時に進行する必要があった。しかしながら、これら代謝物の臨床データは限られていることから、PBPKモデルパラメータの信頼性を確保することが困難となった。これに対し、申請者が過去に実施したクラスターニュートン法等の新規アルゴリズムによるパラメータ推定を実施することで問題解決を図ろうと試みたが、異なるパターンのモデルパラメータの組み合わせが複数得られたため、以降のシミュレーションの実施および結果の解釈が適切に行うことが困難であることが考えられた。以上のことから、これら薬物のPBPKモデルを構築することは現状では難しいと判断し、研究科題名で記載した分子標的薬ではない他の化合物(糖尿病治療薬レパグリニド)を用いることで、研究課題を継続することにした。レパグリニドを選択した理由は、申請者らによって既に信頼できるPBPKモデルを構築済みであること、CYP2C8阻害剤であるゲムフィプロジルやクロピドグレルとの併用により、急激な血糖値低下がみられること、特にゲムフィプロジル併用時の薬物相互作用試験において、多様な投与量および投与間隔で実施された臨床試験報告がなされているためである。

レパグリニドは肝取り込みトランスポーターであるOATP1Bsによって肝臓に取り込まれ、主にCYP2C8により代謝されることが知られている。よってこれらトランスポーターおよび代謝酵素の活性のばらつきを適切に推定する必要がある。CYP2C8の代謝活性のばらつきは文献値(40%)を参考に用い、OATP1Bsの取り込み活性のばらつきは、レパグリニドの遺伝子多型別に層別化された血中薬物濃度曲線下面積(AUC)のばらつきに関する臨床データを用い、AUCの理論式の各因子に既知のばらつき情報を組み込み、OATP1Bsの取り込み活性のばらつきをどの程度にすることにより臨床で報告されたAUCのばらつきを再現できるかシミュレーションすることにより得られた値(25.8%)を使用した。これに加え、上記以外のPBPKモデルパラメータ(臓器血流や体積など)のばらつき情報を組み込み、仮想被験者を生成した。生成した仮想被験者を用い、臨床で報告されているレパグリニドの血中濃度推移の遺伝子多型やそれに依らない個人間変動を加味したばらつきを予測性を検証した。検証には、レパグリニドとゲムフィプロジルの薬物相互作用試験結果を用いた。まず生成した仮想被験者を用いたVCSを実施しレパグリニドおよびゲムフィプロジル単剤の経口投与時の血中濃度推移のばらつきが実測値と乖離していないことを確認した。次に、レパグリニド0.25mgを投与する1時間前にゲムフィプロジル30, 100, 300, 900mgを投与した場合、およびレパグリニド0.25mgを投与する0, 3, 6, 12時間前にゲムフィプロジル600mgを投与した場合におけるレパグリニドの血中濃度推移をVCSでシミュレーションし、臨床試験結果と比較した(図2)。その結果、VCSで得られた仮想被験者の平均血中濃度推移は実測を良好に再現し、またそのばらつきも実測と乖離することなく再現することがわかった。また、薬効および副作用の程度と関連し得るレパグリニドAUCゲムフィプロジル併用による上昇率と関連するパラメータを探索した結果、レパグリニドのOATP1Bsによる肝取り込みクリアランスとの間に有意な正の相関が示唆された。

本研究は、研究計画の変更により当初予定していた毒性モデルを組み込んだVCSまで実施することができなかった。しかしながら、糖尿病メカニズムに基づいた毒性モデルはいくつか文献報告がなされており、これらのモデルとPBPKモデルを組み合わせることで、レパグリニド投与による血中グルコースの変動に応じた血糖値の減少(薬効)および急激な血糖値の低下による低血糖症(副作用)の発生頻度の予測および副作用が発生しやすい因子の解析についても継続して行っていきたい。

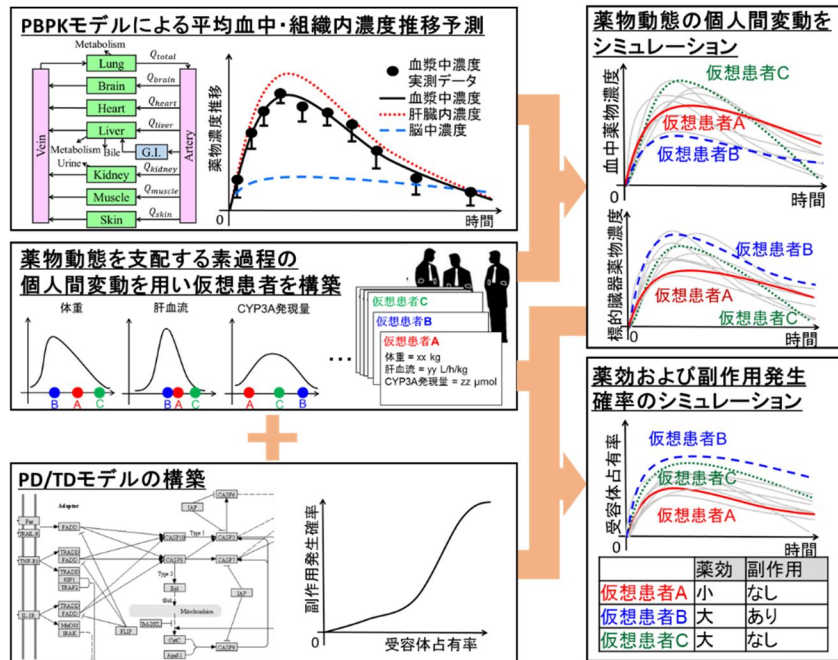


図1 Virtual Clinical Studyの概念図

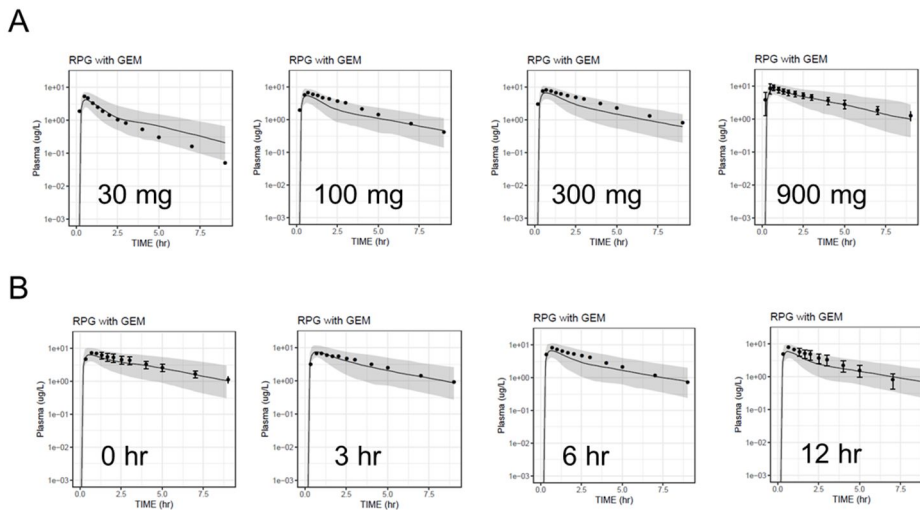


図2 レパグリニドとゲムフィブロジルの薬物相互作用試験のVCS

Aはレパグリニド0.25 mgを投与する1時間前にゲムフィブロジル30, 100, 300, 900 mgを投与した場合、Bはレパグリニド0.25 mgを投与する0, 3, 6, 12時間前にゲムフィブロジル600 mgを投与した場合。各図の点は実測値を表し、エラーバーは実測値の標準偏差を表す。VCSは10仮想被検者で実施しており、実線はその平均値、影は上下90%の値を表す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Sato M, Lee W, Toshimoto K, Sugiyama Y
2. 発表標題 PBPK modeling and virtual clinical study for drug-drug interactions (DDI) between repaglinide and gemfibrozil: Variability in OATP1B1 activity impacting AUC changes for repaglinide
3. 学会等名 日本薬物動態学会第34回年会
4. 発表年 2019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
--	---------------------------	-----------------------	----