

博 士 学 位 論 文

内容の要旨及び論文審査結果の要旨

第 24 号

2 0 1 8 年 3 月

武蔵野大学大学院

は し が き

本号は、学位規則（昭和 28 年 4 月 1 日文部省令第 9 号）第 8 条による公表を目的として、
2018 年 3 月 16 日に本学において博士の学位を授与した者の論文内容の要旨及び論文審査の
結果の要旨を収録したものである。

目 次

氏 名	学位記番号	学位の種類	論 文 題 目	(頁)
中田 智久	博士甲第43号	博士（薬科学）	腎臓トランスポーター阻害による血清クレアチニン上昇機序の定量的考察	・・・ 1

氏 名	中 田 智 久	
学 位 の 種 類	博士（薬科学）	
学 位 記 番 号	甲第 43 号	
学位授与の日付	2018 年 3 月 16 日	
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当	
学 位 論 文 題 目	腎臓トランスポーター阻害による血清クレアチニン上昇機序の定量的考察	
論 文 審 査 委 員	主 査	武蔵野大学 教授
		永 井 尚 美
	副 査	武蔵野大学 教授
		伊 藤 清 美
	副 査	武蔵野大学 教授
		三 原 潔

論文内容の要旨

【背景と目的】

Creatinine は creatine から産生される内因性物質であり，腎機能マーカーの一つとして広く利用されている．腎機能障害時にはクレアチニンクリアランス (CL_{cre}) の減少に伴い血清 creatinine 濃度 (SCr) が上昇する．医薬品開発において，治験時に新規開発化合物投与後に SCr が上昇した場合，急性腎障害の発症が疑われることから臨床用量の減量あるいは臨床開発の中止に至る可能性がある．一方，市販薬の中には SCr 以外の腎機能マーカーに影響することなく緩徐な SCr 上昇を誘発する薬物が知られており，creatinine の腎尿管分泌阻害に起因すると推察されている．したがって，実際には急性腎障害が生じていないにも関わらず，発症したと誤った判断を導く可能性があることから，治験期間中に生じた SCr 上昇の原因を把握することは重要課題と考えられる．

Creatinine は糸球体ろ過に加えて腎尿細管分泌により尿中に排泄される。Creatinine の腎尿細管分泌の際には、organic anion transporter 2 (OAT2), organic cation transporter 2 (OCT2), OCT3, multidrug and toxin extrusion protein 1 (MATE1) および MATE2-K といった薬物 transporter が介在していることが知られている (図 1)。感染症治療薬として使用されている trimethoprim は、その治療期間中に他の腎機能マーカーには変化がない一方、SCr が上昇し CL_{cre} が低下する知見が複数報告されている。Trimethoprim は、OCT2, OCT3, MATE1 および MATE2-K の発現系細胞においてこれらの transporter を阻害すること、健康成人被験者において、metformin (OCT2, MATE1 および MATE2-K 基質) の腎クリアランスを減少させることが確認されている。しかしながら、trimethoprim 治療期間中に、これら transporter の阻害に伴い SCr がどの程度上昇するか定量的な影響は不明である。

本研究では生理学的情報を加味した数理モデルを構築し、trimethoprim による SCr 上昇について OCT2, OCT3, MATE1 および MATE2-K を介した尿細管分泌阻害により定量的に説明可能か検討することを目的とした。

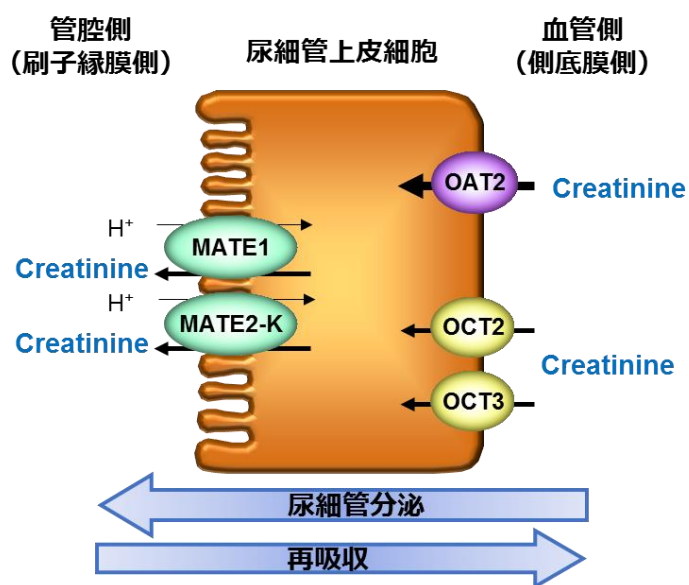


図 1. 腎臓 transporter と creatinine 輸送の模式図

【方法】

Trimethoprim の単回静脈内および経口投与後の血中濃度を良好に再現するように、簡易生理学的薬物速度論 (PBPK) モデル (図 2A) におけるパラメータを設定し、単回投与後の累積尿中排泄量および反復経口投与後の血中濃度推移の予測値と実測値との比較によりモデルおよびパラメータの妥当性を検証した。

A, trimethoprim

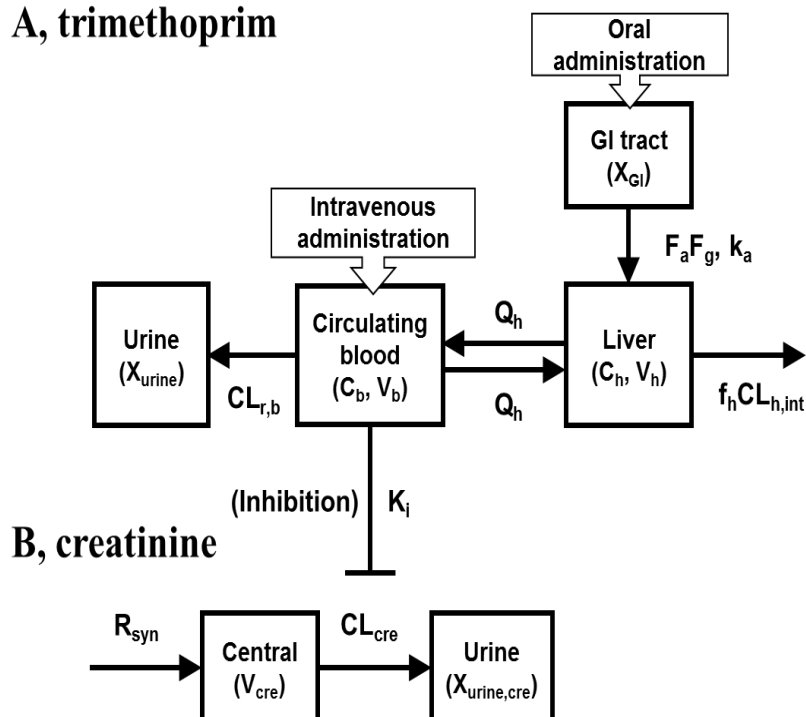


図 2. Trimethoprim による CL_{cre} 阻害を表す簡易 PBPK モデル

Creininine のモデルは合成速度 (R_{syn}), 分布容積 (V_{cre}), CL_{cre} から構成され, CL_{cre} には側底膜側に OAT2, OCT2 および OCT3, 刷子縁膜側に MATE1 および MATE2-K を介した輸送を考慮した。それらに対する trimethoprim の阻害を組み込んだ簡易 PBPK モデル (図 2) を用いて, 異なる用法用量に基づく SCr および CL_{cre} 推移を予測した。なお, trimethoprim の OCT2, OCT3, MATE1 および MATE2-K に対する阻害定数には, 各発現系細胞を用いた *in vitro* 試験より得られた文献値 (それぞれ $86.8 \mu M$, $12.3 \mu M$, $3.42 \mu M$ および $2.16 \mu M$) を用いた。

【結果・考察】

Trimethoprim のモデル解析の結果, 単回投与後の累積尿中排泄量および反復経口投与後の血中濃度推移共に実測値を再現することが確認された。

図 3A-3C に示すように, Case 1-3 におけるベースラインからの予測 SCr 上昇幅はいずれも実測値と同程度であった。Trimethoprim の最終投与後, 予測 SCr は約 5 日かけてベース

ライン値に戻り、実測データをほぼ再現できた。また、図 3D-3F に示すように、Case 1-3 におけるベースラインからの CL_{cre} 減少幅に関しても、予測値と実測値に大きな乖離は認められなかった。以上の結果から、OCT2, OCT3, MATE1 および MATE2-K を介した creatinine の尿細管分泌阻害を考慮した本モデル解析により、複数の用法用量における trimethoprim 投与期間中の SCr 上昇を定量的に説明可能であることが示された。

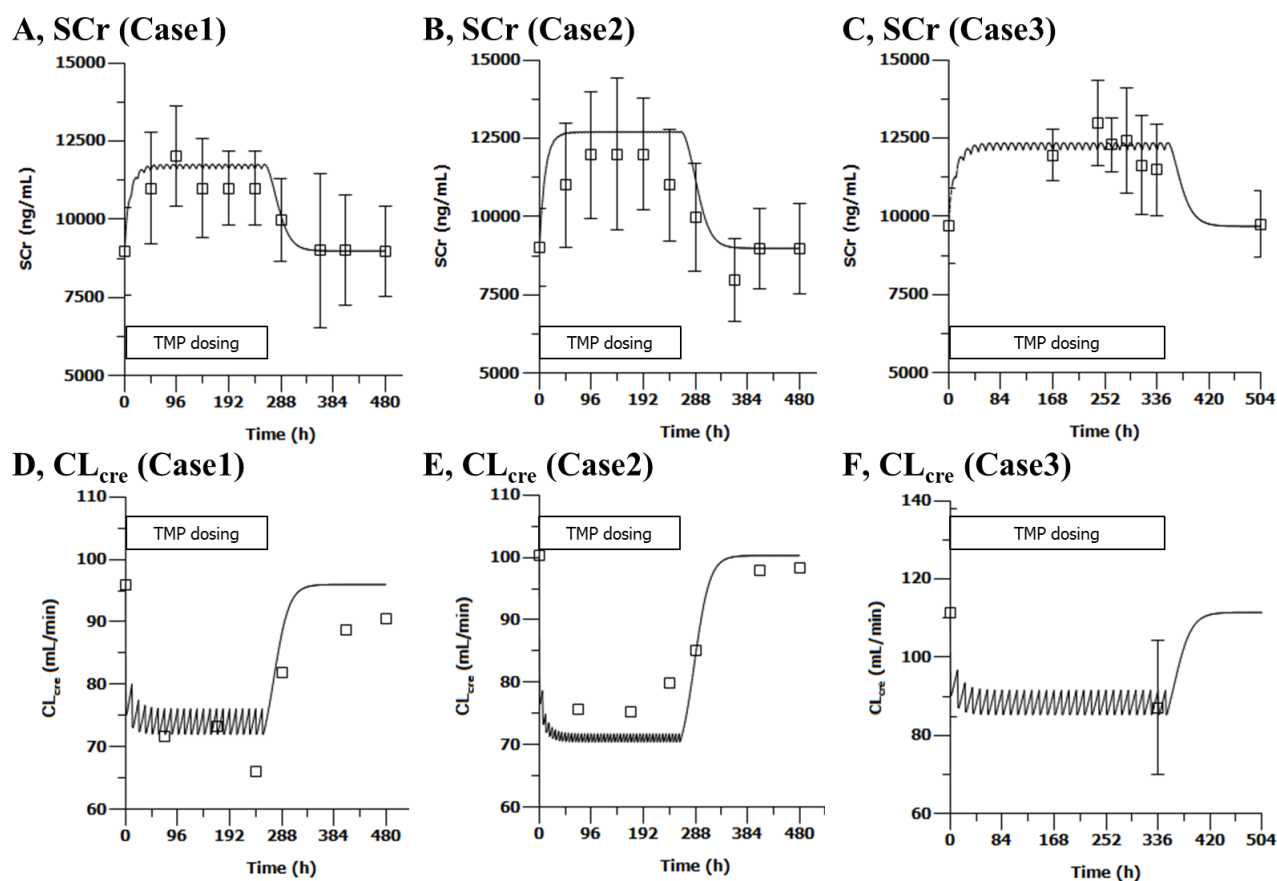


図 3. Trimethoprim による腎臓 transporter 阻害を考慮した薬物動態モデルに基づく SCr (A-C) および CL_{cre} (D-F) 推移予測

Trimethoprim (TMP) 用量: 5 mg/kg, b.i.d. (Case 1: A, D), 5 mg/kg, q.i.d. (Case 2: B, E), 200 mg, b.i.d. (Case 3: C, F). シンボルおよびバーは実測の平均値および標準偏差をそれぞれ示す。実線は SCr および CL_{cre} の予測値を示す。

【結語】

本研究より、trimethoprim 治療期間中の SCr 上昇が、腎臓 transporter の阻害により定

量的に説明可能であることが示された．本研究で示した SCr 上昇の予測手法は trimethoprim のみならず他の腎臓 transporter 阻害薬にも共通して適用可能と考えられる．新規開発化合物のヒト血中濃度推移と腎臓 transporter 阻害実験結果に基づき，治験期間中に生じた SCr 上昇が腎臓 transporter 阻害に起因するか判別することにより，腎障害の発症有無に加えて腎臓 transporter を介した薬物相互作用試験の必要性を適切に判断可能になると期待される．本研究で得られた知見は，医薬品開発の意思決定を支援し，安全で医療現場でも使い易い医薬品開発への貢献に資するものとする．

論文審査結果の要旨

腎機能マーカーの一つとして利用される内因性物質である creatinine は、糸球体ろ過およびトランスポーターを介した尿細管分泌により腎排泄される。医薬品開発において、新規開発化合物投与後に血清 creatinine (SCr) が上昇した場合、急性腎障害の発症が疑われることから臨床用量の減量あるいは臨床開発の中止に至る可能性がある。一方、市販薬の中には腎機能マーカーに影響することなく SCr 上昇を誘発する薬物が知られている。本研究では、trimethoprim 服用期間中の SCr 上昇について、腎臓トランスポーターを介した尿細管分泌の阻害により説明可能であるかを簡易な生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルを用いて検討した。健康成人における trimethoprim 単回投与後の血中濃度推移を再現するように体内動態パラメータを設定し、累積尿中排泄量および反復経口投与後の血中濃度推移の予測値と実測値との比較によりモデルを検証した。Creatinine の尿細管分泌における各トランスポーター (OAT2、OCT2、OCT3、MATE1、MATE2-K) の寄与率を考慮し、trimethoprim によるそれらの阻害作用並びにその体内動態を組み込んだモデルに基づいて、SCr の推移を予測した。その結果、複数の用法用量における trimethoprim 服用期間中の SCr 上昇が、その腎臓トランスポーター阻害により定量的に説明可能であることが示された。

さらに、本手法が trimethoprim 以外の腎臓トランスポーター阻害薬にも適用可能か検討するために、高齢者を除く健康成人において SCr 上昇が報告されている 10 化合物 (cimetidine、cobicistat、dolutegravir、dronedarone、DX-619、famotidine、INCB039110、pyrimethamine、trimethoprim、vandetanib) について、上記トランスポーターに対する阻害作用および最大血漿中非結合形濃度から SCr 上昇率を推定した。その結果、7 化合物において SCr 上昇率の予測値は実測値の 2 倍以内となり、本手法は各種薬物によるトランスポーター阻害に基づく creatinine 変動の予測に適用可能であることが示唆された。

本手法は、Phase 1 試験で SCr 上昇が認められた際の臨床相互作用試験実施判断のための基盤情報の一つとなり得る。医薬品開発の意思決定を支援し、安全で医療現場でも使いやすい医薬品開発への貢献が期待されることから、本研究は学位論文 (博士、薬科学) に値すると思う。また、申請者は、博士 (薬科学) に相応しい学識を有すると思う。