

審査の結果の要旨

氏名 金光 佳世子

一般に中枢薬の開発は難しいと言われている。医薬品の薬効を予測する際、フリー薬物仮説に基づいて、非結合形薬物濃度を考慮する必要があるが、中枢薬の場合、血液脳関門(BBB)は血管内皮細胞の密着した単層構造により中枢を血管循環から隔離しているため、血中の非結合形薬物濃度が必ずしも薬物の中枢における薬効の指標とはならないことが一つの原因である。中枢薬の開発の際、薬効のサロゲートマーカーとして、標的とする脳内の受容体占有率(receptor occupancy, RO)を評価する方法が知られている。中枢薬の開発では、P I の後期またはP II の初期にproof of concept (POC)試験の1つとして、陽電子放射断層撮影(PET)によるターゲットのROが測定される。実際に、開発薬物の選択やその後のPET試験のデザインにあたり、RO最高値やその到達時間、持続時間などに関する議論が行われるが、実験動物や経験に基づいて結論されることが多い。また、多くの試験において最高血漿中濃度到達時間(T_{max})でROが測定されている。

申請者である金光は、医薬品の開発段階で薬効発現や副作用発現の予測を行うことを目的に、PET試験実施前に合理的な試験計画を立案できないか、またROの持続にはどのような特性が関係するのか。薬物間相互作用が生じた場合薬効にどの程度影響するのか。について検証するため、①受容体との相互作用に関わるパラメータの測定(受容体からの解離の半減期の評価)、②脳内における非特異的結合評価、③BBBにおける能動輸送に関わるトランスポーター評価、④血漿中の滞留性(全身クリアランス、分布容積、非結合形分率)に関する薬物動態パラメータの取得を行い、生理学的薬物動態(PBPK)モデルを用いた検討を行った。

これらの検討を通じ、PBPKモデルによるRO推移の予測が、医薬品開発のための臨床試験デザイン、オンターゲット及びオフターゲット作用の予測、臨床における薬物間相互作用が中枢作用に及ぼす影響の予測に有用であることを示した。学位論文は大きく分けて2章で構成されており、前半ではドパミンD2受容体占有率時間推移の予測について、後半ではヒスタミンH1受容体占有率時間推移の予測について述べている。

1. ドパミン D2 受容体占有率時間推移の予測

ドパミンD2受容体拮抗薬は統合失調症及び関連疾患の治療に用いられている。申請者は、日本において第二世代の統合失調症治療薬として用いられているquetiapineとperospironeに着目した。経口投与後、perospirone(消失半減期 $t_{1/2}$: 1.9時間)はquetiapine ($t_{1/2}$: 3.1—5.5時間)よりも速く体循環から消失する。一方perospironeによるROは投与後25.5時間において31%以上だったのに対し、quetiapineによる同じ時点のROは1%以下であったことから、perospironeはquetiapineよりもROの持続が長いことが判明した。両化合物のラット

脳におけるドパミンD2受容体に対する阻害定数(K_i)には顕著な違い(それぞれ329 nM, 1.77 nM)があるため、perospironeのROの持続には阻害定数に関連する解離速度が決定因子になっている可能性が考えられたが、文献情報では説明できなかった。加えてperospironeの代謝物として、薬理活性のあるID-15036は未変化体の4倍程度の血漿中暴露があり、これがperospironeの中枢作用に関与していることも考えられた。そこで、ROの持続を決定する要因を理解するため、D2受容体結合及び脳内動態の速度論解析を実施し、両化合物を経口投与後の脳内RO時間推移を予測した。

被験物質の臨床での血中濃度時間推移を用いて薬物動態パラメータを算出し、取得した *in vitro* パラメータを用いて、PBPKモデルにより脳内非結合形濃度($C_{u,brain}$)及びD2のRO時間推移を予測した。いずれのROの予測値もPET試験での実測値とよく合っていた。perospironeの代謝物ID-15036はD2受容体に対してperospironeよりも10倍程度阻害活性が低いものの、ID-15036の血中及び $C_{u,brain}$ の最高値はperospironeよりもそれぞれ4及び17倍高く、結果的にID-15036はROの最高値では60%程度を占めることが示唆された。しかし投与24時間後にはID-15036のROは2%まで低下し、ROの持続はperospironeよりも短いと予測された。さらにROに対する感度分析を行ったところ、 f_{br} の値を $f_{u,brain vivo}$ から $f_{u,brain homogenate}$ や $f_{u,brain silico}$ に変えると、quetiapineによるROの予測には影響を与えなかったが、perospirone及びID-15036ではROの持続を説明することができず、 $f_{u,brain vivo}$ が最も適していると考えられた。このことから、perospironeによるROの持続は、 $f_{u,brain vivo}$ が小さいため脳内の分布容積が大きくなり、脳からの消失が遅くなったためであると考えられた。

2. ヒスタミン H1 受容体占有率時間推移の予測

第一世代薬に認められる副作用の1つである鎮静は、中枢のH1受容体の占有に原因があると考えられており、PET試験によるROの大きさに基づき、鎮静性(50~100%の占有率)、弱鎮静性(20~100%)及び非鎮静性(0~20%)に分類されている。これまでに報告されている臨床試験におけるROの評価時点は、 T_{max} または他のより遅い時点と限られているため、抗ヒスタミン薬の投与量または血漿中濃度とROの関係について定量的な解析はなされていない。申請者は、モデル化合物として、鎮静性(diphenhydramine及びketotifen)と非鎮静性の抗ヒスタミン薬(betastine及びolopatadine)を選択し、1項と同様に中枢におけるRO時間推移を予測し、その違いについて検討した。ただし、一部の抗ヒスタミン薬はBBBにおいてP糖タンパク(P-gp)を介した能動的な排泄を受ける。またヒトの不死化脳血管内皮細胞において、diphenhydramineの取り込みに関してプロトン共役有機カチオン輸送の存在が示唆されている。従って、BBBを介した能動的な取り込みや排泄について、P-gpノックアウト(KO)マウスを用いた報告、ヒトP-gp発現細胞における経細胞輸送、マイクロダイアリシス(MD)試験などにより検討した。BBBを介した取り込みと排泄の比である $PS_{inf}: PS_{eff}$ をサルMD及びP-gp KOマウスのデータを用いて補正した。予測したROは、少なくとも報告されている時点付近

ではよく合っていたものの、bepotastine 及びolopatadineによるROは血漿中濃度が T_{max} に達したところで最高値に達しておらず、予測した最高値は鎮静性の抗ヒスタミン薬で認められた値に近かった。しかしながら、bepotastineでは投与後1時間で得られたROに合うように K_i 値を増加させると、12時間後のROを説明できなかった。また、本モデルを用いてolopatadineを1日2回反復投与した場合の1日目、4週間目の投与後75分のRO報告値を再現することができた。RO予測の正当性を立証するには、さらなる臨床試験が望まれる。

以上のように、申請者 PK/PD パラメータに関する非臨床データや一部臨床データを統合することで、臨床投与量における D2 拮抗薬や抗ヒスタミン薬の、臨床で得られた RO を合理的に説明可能であることを実証することができた。RO の持続には k_{off} の半減期や脳内からの半減期 $[1/(f_{br} \times PS_{eff})]$ が関わり、これらの半減期が長い場合には血漿中濃度半減期と比較して RO が持続すると考えられた。血液脳関門で能動輸送を受ける薬物の場合には、予測精度の改善のための複数の時点での RO 測定など、臨床データのさらなる収集が必要である。

本取り組みは、医薬品開発のための臨床試験デザイン、オンターゲット及びオフターゲット作用の予測、臨床における薬物間相互作用が中枢作用に及ぼす影響の予測にも役立つと考えられる。

よって本論文は博士（薬科学）の学位請求論文として合格と認められる。