

| | |
|---------|---|
| 氏名（本籍） | 吉 柴 聡 史（神奈川県） |
| 学位の種類 | 博士（薬学） |
| 学位記番号 | 乙第340号 |
| 学位授与の日付 | 平成26年3月20日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第2項該当 |
| 学位論文題目 | ラニナミビルオクタン酸エステル水和物吸入剤の薬物動態の解明と Modeling & Simulation を用いた臨床用量設定に関する研究 |

| | |
|--------|------------------------|
| 論文審査委員 | （主査）教授 廣田 孝司 |
| | 教授 青山 隆夫 教授 磯濱洋一郎 |
| | 教授 牧野 公子 教授 山下 親正 |

論文内容の要旨

本研究は、抗インフルエンザウイルス薬であるラニナミビルオクタン酸エステル水和物吸入剤（LO 吸入剤）のヒトにおける薬物動態の解明、Modeling & Simulation を用いた腎機能低下患者における臨床試験計画と腎機能低下患者における用量調整の有無と推奨用量の決定、及び、LO 吸入剤の市販用製剤での用量の決定を目的に実施した。

最初に、治験用製剤を用いて LO 吸入剤を吸入投与した際の薬物動態を研究した。LO 吸入剤投与後、血漿中のラニナミビルオクタン酸エステル水和物は投与後直ちに C_{\max} となり、その後短い半減期で速やかに消失した。一方、血漿中のラニナミビルは、気管及び肺におけるラニナミビルオクタン酸エステル水和物からの加水分解を受け、投与後からやや遅れて C_{\max} を迎えた。その後は非常に長い半減期で緩やかに消失し、flip-flop を示唆する結果となった。

続いて、ラニナミビルは腎排泄により消失することから、腎機能低下患者での曝露量の増大が予想された。そのため、腎機能低下患者での薬物動態を2つのステップで研究した。第1ステップとして、治験用製剤を使用した反復投与試験のデータを用いて、腎機能低下者に LO 吸入剤を投与した際の曝露量を Modeling & Simulation の手法を用いて予想した。Modeling & Simulation の実施に際し、非臨床試験の結果を参考に、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物のクリアランスは腎とそれ以外、ラニナミビルは腎クリアランスのみと

して薬物動態モデルを構築した。その際、腎に排泄されるラニナミビルのうち、約 70%は LO 吸入剤投与後に肺及び気管にてラニナミビルに加水分解されて血漿中に移行するもの、残り約 30%はラニナミビルオクタン酸エステル水和物として血漿中を循環し、体内循環の過程でラニナミビルに加水分解されるものと仮定した。それらの仮定の下、クレアチニンクリアランスとクリアランスの関係を一次線形回帰式で記述した。その後、腎機能低下度の分類に沿ってクリアランスを算出し、AUC を予測した。その結果、腎機能正常者に対する各腎機能低下者における予測 AUC 比は、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物では腎機能軽度低下群で 1.22 倍、中等度群で 1.55 倍、重度低下群で 2.00 倍、ラニナミビルでは軽度低下群で 1.47 倍、中等度低下群で 2.62 倍、重度低下群で 5.84 倍と算出した。この予測結果から、健康成人男性に対する単回投与試験及び反復投与試験で安全性が確認された最大投与量の曝露量を超過しないことを基準とし、腎機能低下患者に対する薬物動態試験での投与量を 20 mg とした。

次に第 2 ステップとして、Modeling & Simulation の手法から設定した LO 吸入剤 20 mg を腎機能低下患者に吸入投与し、その薬物動態を確認した。ラニナミビルオクタン酸エステル水和物は、腎機能低下の程度に伴って腎クリアランスの低下と半減期の延長が確認されたが、 C_{max} 及び AUC は腎機能正常者及び低下者ではほぼ変わらず、薬物動態は類似したものであった。一方、ラニナミビルは、腎機能低下の程度に伴って t_{max} の遅延、腎クリアランスの低下、 C_{max} の上昇及び AUC の増大が認められ、腎機能正常者と比較して、腎機能低下群では、 C_{max} が最大約 1.89 倍、AUC が最大約 4.92 倍となった。しかし、半減期は腎機能低下の程度によらずほぼ一定となった。この結果から、血漿中ラニナミビルの消失相に対する腎機能低下の影響は少なく、また肺から血漿への移行過程が律速となり flip-flop が起きていると考えた。ラニナミビル吸入剤は用量比例的に曝露量が増大することから、曝露量が最大になることが想定される腎機能重度低下患者に 40 mg を投与した場合でも、健康成人に対して実施した単回投与試験の最大投与量（120mg）及び反復投与試験の最大投与量（40mg×5 回）の曝露量以下になる。単回投与試験及び反復投与試験では LO 吸入剤投与時の安全性に問題はなかったことから、腎機能低下患者においても 40mg を投与した場合でも安全性に問題はないと判断した。局所投与製剤である LO 吸入剤の作用機序を踏まえ、腎機能低下患者に対しても標的部位に有効投与量を投与することが望ましいことから、臨床用量は腎機能正常者と同一の 40mg と結論付けた。Modeling & Simulation で予測した腎機能正常者に対する腎機能低下患者での曝露量比はやや過大予測ではあったものの、腎機能低下患者薬物動態試験の結果と大きく変わらず、試験計画としての用量設定に貢献したものと考えた。

最後に、LO 吸入剤の開発過程で治験用製剤からの製剤切り替えが必要になったため、市販用製剤を用いて LO 吸入剤を吸入投与した際の薬物動態を研究した。ラニナミビルオ

クタン酸エステル水和物及びラニナミビルともに、治験用製剤を用いて LO 吸入剤を吸入投与した際の薬物動態と類似する結果となった。この結果、治験用製剤で実施した臨床試験の結果は市販用製剤に外挿可能であると判断し、市販用製剤での LO 吸入剤の臨床用量は、治験用製剤を用いた場合と同一である 40 mg が適切と結論付けた。

以上から、本研究は LO 吸入剤の薬物動態の把握、及び、腎機能低下患者を含む A 型及び B 型インフルエンザ感染症患者の治療に対する臨床用量設定に寄与した。

論文審査の結果の要旨

現在、インフルエンザ感染症に対する治療薬はノイラミニダーゼ阻害剤が主流である。ラニナミビルオクタン酸エステル (LO) 水和物吸入剤は、A 型又は B 型インフルエンザ感染症に対する治療薬として 2010 年に上市された長時間作用型ノイラミニダーゼ阻害薬である。LO は吸入投与後、標的部位でカルボキシルエステラーゼ等により活性代謝物ラニナミビルに加水分解され、薬効を発揮する。

本論文は、LO 水和物吸入剤の臨床有用性を明らかにすることを目的に、ヒトにおける薬物動態 (第 2 章)、Modeling & Simulation を用いた腎機能低下患者における臨床試験計画 (第 3-1 章) と腎機能低下患者における用量調整の有無と推奨用量 (第 3-2 章)、及び、市販用製剤での至適用量 (第 4 章) を検討し、まとめたものである。

第 2 章では、治験用製剤を用いて LO 水和物吸入剤を吸入投与した際の薬物動態を検討した。LO 水和物吸入剤投与後、血漿中の LO は直ちに C_{max} となり、その後速やかに消失した。一方、血漿中のラニナミビルは、投与後やや遅れて C_{max} となり、その後非常に長い半減期で消失し、flip-flop を示唆する結果となった。以上より著者は、治験用製剤を用い、ヒトにおける LO 水和物吸入剤の特徴的な体内動態を明らかにした。

第 3-1 章では、ラニナミビルが腎排泄により消失し、腎機能低下患者で曝露量の増大が予想されたことから、腎機能低下者に LO 水和物吸入剤を投与した際の曝露量を Modeling & Simulation の手法で予測した。薬物動態モデルは非臨床試験結果を参考に構築し、尿中に排泄されるラニナミビルの約 70% が標的部位にて LO から加水分解され、残りの 30% が LO として循環血に移行し、体内を循環する過程でラニナミビルに加水分解されると仮定した。治験用製剤を使用した反復投与試験のデータから、クレアチニンクリアランスとクリアランスの関係を一次線形回帰式で記述し、腎機能低下度の分類に沿って LO 及びラニナミビルの AUC を算出した。著者は、この予測結果から、健康成人男性に対する十分な安全性が確認された最大投与量の曝露量を超過しないことを基準とし、腎機能低下患者に対する投与量を 20 mg と決定し、薬物動態試験実施の妥当性を明らかにした。

第 3-2 章では、第 3-1 章で設定した LO 水和物吸入剤 20 mg を腎機能低下患者に吸入投与し、その薬物動態を確認した。LO は腎機能低下の程度に伴って腎クリアランスの低下

と半減期の延長が確認されたが、 C_{\max} 及び AUC は腎機能正常者及び低下者でほぼ変わらなかった。一方、ラニナミビルは、腎機能低下の程度に伴って t_{\max} の遅延、腎クリアランスの低下、 C_{\max} の上昇及び AUC の増大が認められたが、半減期は腎機能低下度によらずほぼ一定となった。この結果から、著者は、ラニナミビルの消失に対する腎機能低下の影響は少なく、また肺から血漿への移行過程が律速となり flip-flop が起きていることを提示した。加えて、腎機能重度低下患者に LO 水和物吸入剤 40 mg を投与した場合に想定される曝露量は、健康成人に対して十分な安全性が確認された最大投与量 ($40\text{mg} \times 5$ 回) の曝露量を超えず、安全性に問題がないことを示した。さらに、Modeling & Simulation で予測した腎機能正常者に対する腎機能低下患者の曝露量比はやや過大予測ではあったものの、腎機能低下患者薬物動態試験の結果と大きく変わらず、試験計画としての用量設定に Modeling & Simulation が有用であることを示した。

第 4 章では、市販用製剤を用いて LO 水和物吸入剤を吸入投与した際の薬物動態を実施し、治験用製剤との薬物動態の類似性を比較した。LO 及びラニナミビルともに、治験用製剤を用いて LO 水和物吸入剤を吸入投与した際の薬物動態と類似する結果となった。この結果から、著者は治験用製剤で実施した臨床試験の結果は市販用製剤に外挿可能と判断し、市販用製剤での LO 吸入剤の臨床用量は、治験用製剤を用いた場合と同一である 40 mg が適切と結論づけ、市販製剤の投与量を明示した。

以上、本論文での研究を通し、エステル型プロドラッグである LO 水和物吸入剤の薬物動態をヒトで明らかにし、作用部位での治療有効成分として滞留性向上が可能であることを示した。このことは、今後の創薬研究の重要な示唆を与えるものであり、科学的に重要な知見である。また、腎機能低下患者に対しても LO 水和物吸入剤のインフルエンザ治療に有効な至適臨床用量設定に深く関わった。以上により、本論文は、臨床薬物動態にとって有意義な研究成果であり、著者に博士（薬学）の学位を与えるのに十分な価値を有すると判断する。