

新規腎性貧血治療薬ロキサデュスタットの薬物相互作用試験と  
母集団薬物動態解析の融合による戦略的 DDI 評価

2020 年 1 月

柴田 智久

新規腎性貧血治療薬ロキサデュスタットの薬物相互作用試験と  
母集団薬物動態解析の融合による戦略的 DDI 評価

筑波大学大学院

生命環境科学研究科

生命産業科学専攻

博士（生物科学）学位論文

柴田 智久

# 新規腎性貧血治療薬ロキサデュスタットの薬物相互作用試験と

## 母集団薬物動態解析の融合による戦略的 DDI 評価

生命環境科学研究科 生命産業科学専攻

氏名：柴田智久（学籍番号：201930316）

### 論文概要

薬物相互作用（DDI）とは、複数の薬物を併用した場合に、薬効が減弱あるいは増強されたり、有害作用が起こることである。医薬品の DDI を定量的に予測する方法には臨床試験の実施の他に母集団薬物動態（PPK）解析という手法がある。臨床試験では頑健性の高いデータが得られる一方、健康被験者へ治験薬を投与する必要があるという短所がある。PPK 解析は、データの頑健性は臨床試験に劣る一方で、安全性、コストの観点で有用性が高い。この長所・短所を把握し、開発段階に応じて臨床試験と PPK 解析を相補的に実施することが、戦略的な医薬品開発に繋がると考えられる。

ロキサデュスタットは、透析施行中の腎性貧血の治療薬として、2019 年 9 月に日本で初めて製造販売承認取得された HIF-PH 阻害薬である。DDI 試験結果は、臨床試験及び実臨床においてロキサデュスタットを適切に使用するために非常に重要な位置づけとなるため、社会的な価値がある。

本研究では、まず、ロキサデュスタットの薬物相互作用試験のうち、2 つの DDI 試験（①球形吸着炭（クレメジン®）との併用②炭酸ランタン水和物との併用）とその結果について述べる。

①球形吸着炭は保存期 CKD 治療に用いられる薬剤であり、尿毒症毒素及びその前駆体と消化管内で吸着することによって、これらを便とともに排泄させる作用を持つ。ロキサデュスタットが球形吸着炭に吸着され体内への吸収量が減少する可能性が考えられたため、球形吸着炭がロキサデュスタットの薬物動態に与える影響を、非高齢健康成人男性 34 例を対象とした非盲検、無作為化、クロスオーバーデザイン試験にて検討した。

ロキサデュスタット単独投与と比較して球形吸着炭同時投与時で、AUC、 $C_{max}$  がそれぞれ 9%、7%低下したが、この低下はわずかであり、臨床的に意義のある影響でないと考えられた。このことから、臨床において両剤を同時投与できると考えられた。

②CKD の合併症の 1 つとして高リン血症が挙げられる。高リン血症の治療には、消化管内で食物に含まれるリンを吸着し体内への吸収を阻害するリン吸着薬が用いられ、炭酸ランタン水和物は国内で汎用されているリン吸着薬の一つである。ロキサデュスタットと同剤を併用すると、ロキサデュスタットが吸着され体内への吸収量が減少する可能性が考えられたため、炭酸ランタン水和物がロキサデュスタットの薬物動態に及ぼす影響を臨床試験で検討した。非高齢健康成人男性 18 例を対象に非盲検、無作為化、2 群 2 期クロスオーバーデザインで検討した。

ロキサデュスタット単独投与と比較して炭酸ランタン水和物同時投与時で AUC,  $C_{max}$  がそれぞれ 12%, 1%低下したが、臨床的に意義のある影響はないと考えられた。このことから、臨床でも両剤を同時投与できると考えられた。

上記 2 試験では、CKD の合併症治療に広く用いられる吸着炭、炭酸ランタン水和物とロキサデュスタットを同時投与できることが示された。これは、CKD や高リン血症の治療を受けている腎性貧血患者にとって、ロキサデュスタットの利便性が向上したといえる。

次に、PPK 解析による DDI の評価について述べる。ロキサデュスタットの後期臨床開発においては患者の薬物濃度データを測定した。このデータを用いて PPK 解析を実施し、ロキサデュスタットの薬物動態に対する併用薬の影響を評価した。この結果、炭酸ランタン及び球形吸着炭の併用によるバイオアベイラビリティへの影響は限定的であることが示唆された。これは、健康成人を対象とした薬物相互作用試験の結果と同様であった。

さらに、ロキサデュスタットの臨床開発において実施した PPK 解析と DDI 試験に着目し、DDI 試験結果と PPK 解析結果の関連性と、それぞれの結果を臨床開発計画へ活用する方法を実例から考察する。主に、1) PPK 解析結果を基に、DDI 試験をデザインする。2) DDI 試験結果から PPK 解析結果を評価する。という 2 点から考察する。

最後に、ロキサデュスタットの DDI 評価と臨床開発戦略について体系的に整理し、総括する。さらには、戦略的に医薬品を開発するための方策を考察する。

DDI の予測は、医薬品を服用する患者の安全性や利便性を向上させるとともに、医薬品開発の成功確率を上げることにもつながる。DDI 試験結果や PPK 解析結果それぞれについては多く報告があるが、本研究のように吸収過程の DDI に着目しその開発戦略を体系的に評価した報告はないため、本研究で報告することで今後の医薬品開発、産業科学の発展に貢献したい。