

論文内容要旨

生理学的薬物速度論に基づいた種間スケーリングによる
ヒト薬物動態予測手法の構築

主指導教員：古武 弥一郎教授
(医系科学研究科 生体機能分子動態学)
副指導教員：宮良 政嗣助教
(医系科学研究科 生体機能分子動態学)
副指導教員：中津 祐介准教授
(医系科学研究科 医化学)

吉田 光佐
(医系科学研究科 医歯薬学専攻)

【序論】

ヒト肝細胞代謝試験結果に基づいた *in vitro* から *in vivo* への外挿法は、代謝的に安定な低クリアランス (CL) 化合物の予測には適用できず、*in vitro* システムの限界は、創薬に深刻な問題をもたらした。そこで、*in vivo* の CL 予測ツールとして有用な肝臓をヒト化したマウス (PXB マウス) に注目した。本マウスを用いた single-species allometric scaling (PXB-SSS) は、広範な化合物の CL 予測に成功しているが (Miyamoto et al., 2017; Sanoh et al., 2015)、代謝的に安定な低 CL 化合物の予測精度は未検証である。そこで本研究では、低 CL 化合物の予測における PXB マウスの有用性を検証した。また、CL 予測精度の向上を目的に、生理学的薬物速度論に基づき、より理論的にヒトに外挿 (種間スケーリング) する手法を検証した。

生理学的モデリング&シミュレーションのソフトウェアである Simcyp simulator を用いて、ラット、イヌ及びサル の薬物動態データからヒトの分布容積を予測する手法が報告されている (Shimizu et al., 2019)。しかしながら、検証化合物の特徴が限定的であることに加え、Simcyp simulator に搭載された組織-血漿間分配係数の新規アルゴリズムにおける予測精度は未検証である。また 3 動物種全てのデータを活用しており、動物種毎における予測精度は未検証である。そこで本研究では、分布容積予測精度の向上を目的に、広範な検証化合物を用いて、新規アルゴリズムの有用性や動物種毎における予測精度を評価した。

【方法及び結果】

1. CL 予測精度の評価

ヒト凍結肝細胞代謝試験において顕著な代謝反応が認められない 9 化合物 (低 CL 化合物) について、PXB-SSS による $CL_{t, human}$ 予測を実施した。また、生理学的情報に基づいて、肝細胞あたりの固有 CL (CL_{int}) 及び血漿蛋白非結合型分率 ($f_{u,p}$) が種間で等しいと仮定した physiologically-based scaling (PXB-PBS) による予測を実施した。PXB-SSS 及び PXB-PBS は、全ての低 CL 化合物において 3 倍以内の精度で $CL_{t, human}$ を予測した。

2. PXB-SSS 及び PXB-PBS における予測 $CL_{t, human}$ の比較

PXB-SSS 及び PXB-PBS による $CL_{t, human}$ の予測値は、各方法間でほぼ一致した。PXB-SSS の高い予測精度は、肝細胞あたりの CL_{int} および $f_{u,p}$ におけるヒトと PXB マウスの同等性に起因している可能性が示唆された。

3. 分布容積予測精度の評価

分子量、*in silico* logP 及び *in silico* pKa 等の物理化学的性質に加え、静脈内投与後の血漿中濃度推移、 $f_{u,p}$ 、血液/血漿濃度比を用いて、各動物あるいは 3 動物種の PBPK モデルを構築し、血漿中濃度推移を最もよく説明する logP あるいは Kp scalar を推定した。組織-血漿間分配係数の計算は、Simcyp simulator に搭載されている Method1、Method2 あるいは Method3 を用いた。その際、最も objective function value (OFV) の小さいアルゴリズムを best-fit method と定義した。その後、得られたパラメーターの種間スケーリング (logP scaling or Kp scaling) を実施し、ヒトの血漿中濃度推移を発生させた。

中性化合物においては、いずれの手法においても高い予測精度を示した。酸性化合物においては、サルを用いた Method3 によって調整された logP、塩基性化合物においては、best-fit method に基づいて調整された logP をそれぞれ種間スケールリングする手法が高い予測精度を示した。Kp scaling は、logP scaling よりも比較的予測精度が低い傾向にあったが、動物の PBPK モデルで logP の推定が困難な場合の代替手法となる可能性が示唆された。

【総括】

PXB マウスを用いることにより、低 CL 化合物の創薬における深刻な問題を解決できることを示した。また、PXB-PBS は、PXB-SSS に生理学的意義を与えた。つまり、肝細胞あたりの CL_{int} 及び $f_{u,p}$ におけるヒトと PXB マウスの同等性に起因し、PXB-SSS は高い予測精度を実現していると考えられた。このように生理学的理解を深めることで、PXB マウスからヒトに種間スケールリングを行う妥当性を高めることができた。また、分布容積予測においては、化合物の物性に基づいて適切に動物種を選択できる可能性が示され、より効率的かつ動物実験の代替法を推進した創薬の実現に期待できる。