

非臨床データを用いたヒトの代謝クリアランス及び 分布容積の予測精度の検証と改良

八幡, 昌寛

<https://hdl.handle.net/2324/4793210>

出版情報 : Kyushu University, 2019, 博士 (創薬科学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (3)

氏 名 : 八幡 昌寛

論文題名 : 非臨床データを用いたヒトの代謝クリアランス及び分布容積の予測精度の
検証と改良

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

医薬品開発の成功確率の低迷及び開発コストの増加は製薬業界にとって大きな課題となっている。このため、非臨床段階から臨床試験の成功確度を見極め、効率的に医薬品開発を促進することが重要である。非臨床段階における開発候補化合物のヒト pharmacokinetic (PK) 予測は、候補化合物の PK パラメータの最適化及び選抜、臨床有効用量及び投与回数の推定、さらには臨床における安全域の推定、に重要な位置づけであり、臨床試験の成功確度の評価や臨床試験計画を立案するための一助となり得る。ヒト PK 予測には、クリアランスや分布容積等の PK パラメータの予測が必要となる。これまでに各種予測方法が提案され、非臨床データに基づくヒト PK 予測に活用されてきているが、予測が困難な場合もあり、さらなる研究が必要とされる。例えば、アミド結合の加水分解を介して代謝される化合物のクリアランス予測精度を検証した報告はなく予測精度が全く不明であるため、既知の方法で予測した結果を意思決定や臨床試験計画の立案に役立てることが非常に困難である。分布容積に関しては、定常状態における分布容積 ($V_{d_{ss}}$) の予測方法は確立されているが、二相性の消失を示す化合物の予測に必要な中心コンパートメントにおける分布容積 (V_1) や β 相における分布容積 ($V_{d\beta}$) の予測方法は十分に確立されていない。そこで、本研究では、非臨床データからヒト PK を予測する上で課題となる、アミド結合の加水分解により代謝される化合物のクリアランス予測、二相性で消失する化合物の血漿中濃度推移の予測、に着目し、予測方法の適応性の検証と改良を目指して研究を行った。

第一章では、アミド結合の加水分解により代謝される DSP-0565 [2-(2'-fluorobiphenyl-2-yl)acetamide]をモデル化合物として、*in vitro* 及び *in vivo* 代謝物プロファイリングを実施し、その種差を検討した。また、各代謝経路の寄与率の推定とその *in vitro-in vivo correlation* 及び *in vitro-in vivo extrapolation* (IVIVE) 法によるヒト oral clearance (CL/F) の予測精度を検証した。

DSP-0565 の代謝経路は、ヒトと動物間で顕著な差が認められた。すなわち、ヒト肝細胞において DSP-0565 は主にアミド結合の加水分解を介して代謝されるのに対して、ラット及びイヌではアミド結合の加水分解に加えて、ベンゼン環及びベンジル位の水酸化を受けることが明らかとなった。また、ラット及びイヌでの DSP-0565 の代謝経路は、*in vivo* では水酸化経路の割合が最も高く (57-

62%)、次に加水分解経路の割合が高かった (23–33%) のに対して、肝細胞では加水分解経路の割合が高く (55–71%)、次に水酸化経路の割合が高かった (11–15%)。DSP-0565 のヒト CL/F をヒト肝細胞から算出した *in vitro* intrinsic clearance ($CL_{int, in vitro}$) から、(方法 1) 補正なしで $CL_{int, in vitro}$ を用いる方法、(方法 2) 動物の scaling factor ($SF_{total, in vivo intrinsic clearance/in vitro intrinsic clearance}$) を用いて $CL_{int, in vitro}$ を補正する方法、(方法 3) 動物の加水分解経路の scaling factor ($SF_{hydrolysis}$) を用いて $CL_{int, in vitro}$ を補正する方法、を用いて予測精度を検証した。これらの方法の中で動物の $SF_{hydrolysis}$ を用いて $CL_{int, in vitro}$ を補正する方法が最も良好な予測性を示した。以上のことから、ヒトで認められる代謝経路に相当する scaling factor のみを用いることで動物特有の代謝経路の影響が取り除かれ、予測精度が向上する可能性が示唆された。本研究では、DSP-0565 をモデル化合物として IVIVE 法によるアミド結合の加水分解を介した代謝クリアランスの予測精度を検証し、IVIVE 法が有用であることを示した。また、ヒトと動物間の代謝経路の種差を理解することが動物の scaling factor を用いたヒトの代謝クリアランス予測の際に重要であるという知見を得ることができた。

第二章では、ヒトの Vd_{ss} を精度高く予測可能であることが知られている \emptyset ie-Tozer model がヒトの Vd_{ss} に加えて V_1 及び Vd_{β} への予測、さらに二相性の消失を示す化合物の血漿中濃度推移及び PK パラメータの予測に対して、適応可能であるかを検証した。

検証に用いたモデル化合物は、臨床での PK 情報が報告されており、 V_1/Vd_{ss} が広範となるように文献情報から 20 化合物を選択した。まず、20 化合物について、ラット、イヌ及びサル の V_1 、 Vd_{ss} 、 Vd_{β} 、及び血清蛋白結合率を評価した。さらに、 \emptyset ie-Tozer model と一般的によく用いられる予測方法である proportionality 及び simple allometry を用いてヒトの V_1 、 Vd_{ss} 及び Vd_{β} を予測した。その結果、 \emptyset ie-Tozer model が V_1 、 Vd_{ss} 及び Vd_{β} の全ての予測に良好な精度で適応可能であることを初めて示した。また、 \emptyset ie-Tozer model は、他の予測方法と比較して精度が高い方法であることを示した。さらに、 \emptyset ie-Tozer model で予測した分布容積を 2-compartment model に組み込み、ヒトに静脈内投与した後の血漿中濃度推移、最高血漿中薬物濃度及び終末挿の半減期を予測した。また、 \emptyset ie-Tozer model が Vd_{ss} の予測のみに適応可能である場合を想定し、 \emptyset ie-Tozer model で Vd_{ss} を予測し、1-compartment model に組み込み、予測した結果と比較した。その結果、2-compartment model は 20 化合物中 18 化合物に対して、ヒト PK 予測に適応可能であり、1-compartment model と比較してヒトで二相性の消失を示す化合物をより精度高く予測可能であることを示した。これまではヒトの Vd_{ss} を精度高く予測可能である \emptyset ie-Tozer model が V_1 及び Vd_{β} の予測にも適応可能であるか不明であったことから、2-compartment model を用いた正確な予測ができなかった。本研究では、この課題に対する解決策を提示できたと考える。

本研究で得られた知見は、医薬品候補化合物のヒト PK 予測に有用であり、開発成功確度の向上の一助となることが期待される。