

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		
論文調査委員	九州大学	准教授	石井 祐次
	九州大学	教授	家入 一郎
	九州大学	教授	田中 嘉孝
	九州大学	教授	山田 健一

論文審査の結果の要旨

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、に着眼し、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 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、各代謝経路の推定とその *in vitro-in vivo* correlation (IVIVC) を明らかとし、さらに *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。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 (SFhydrolysis)** 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3つの方法の中で動物の **SFhydrolysis** 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** のみを予測に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 **CL** 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 **CL** 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 **V₁/V_{dss}** が **0.053-0.66** と様々な値を有する **20** 化合物を選択し、ラット、イヌ及びサル の **PK** パラメータから、五種類の予測法を用いて予測精度を比較した。予測方法の中で **Øie-Tozer model** に基づき、**V₁** に対してはサル の **PK** パラメータを用いて予測した結果、**V_{dss}** 及び **V_{dβ}** に対しては三動物種の **PK** パラメータの平均値を用いて予測した結果が最も予測精度が高いことが示された。また、それらの予測した分布容積を用いて、ヒトに静脈内投与後の血漿中濃度推移を予測した結果、三動物種全てで一相性を示した **valproic acid** 及び予測値が **V_{dss} < V₁** となった **chlorpromazine** を除く **18** 化合物に対して、適応可能であることを示した。さらに、**Øie-Tozer model** に基づき予測した **V_{dss}** と **1-compartment model** を用いて **C_{max}** を予測した場合と比較して、**2-compartment model** を用いた場合、過小評価が軽減されることを示した。以上の結果から、**Øie-Tozer model** は、ヒトの **V₁**、**V_{dss}** 及び **V_{dβ}** の予測に適応可能であり、**2-compartment model** に組み込むことで二相性の消失を示す化合物の **PK** をより精度高く予測可能であることを示した。

本研究では、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、予測方法の適応性検証と改良を行った。これらは、医薬品候補化合物のヒト **PK** 予測に有用で、開発成功確度の向上の一助となると期待される。これらのことから、申請者は、博士(創薬科学)の学位に値すると認める。