

薬学 研究 科

平成 26 年度

(論文提出による博士論文)

佐 山 裕 行

学位論文審査結果の報告書

氏 名 佐山 裕行

生 年 月 日 (昭和)・平成 51年 12月 26日

本 籍 (国籍) 日本

学位の種類 博 士 (薬 学)

学位記番号 第 125 号

学位授与の条件 学位規程第5条2項該当
(博士の学位)

論 文 題 目 Model-Based Drug Developmentにおける
ヒト薬物動態予測法の最適化に関する研究

審 査 委 員

(主 査) 岩城 正宏



(副主査) 仲西 功



(副主査) 川崎 直人



(副 査)



(副 査)



論文内容の要旨

近年、化合物の薬効や毒性データをモデルとして書き出し、これをナレッジマネジメントや意思決定に活用することで医薬品開発を効率的に推進するmodel-based drug development (MBDD) という概念が注目されている。従来のMBDDは臨床段階での利用が主流であったが最近では非臨床フェーズにまで広まってきており、ヒトにおける薬物動態 (PK) や薬物間相互作用のリスクがfirst-in-human (FIH) 試験前にモデルに基づいて予測されるようになってきた。中でも、非臨床データに基づいてヒトのPKパラメータや血漿中濃度推移を精度よく予測することは薬物動態研究にとって極めて重要な課題となっている。

非臨床データからヒト血漿中濃度を予測するために用いられている手法として、経験的手法であるDedrick approachと生理学的手法である生理学的薬物動態 (PBPK) モデルがある。Dedrick approachは体重のみに基づいて動物データをスケールアップするため、肝代謝能の種差が大きい化合物のクリアランス (CL) 予測精度が悪いことが知られている。一方、PBPKモデルは*in vitro* 及び*in silico* データのみからPKを予測するためヒトのCLを過小評価する傾向がある。MBDDを効果的に進めていくためには、非臨床段階における経験的及び生理学的手法によるヒトPK予測方法を最適化し、医薬品開発のより早い段階から化合物データをモデル化して臨床フェーズへ橋渡ししていくことが重要である。

臨床段階におけるMBDDとしては様々な内因性及び外因性因子の医薬品体内動態への影響を予測することが重要な課題の一つである。慢性腎疾患 (CKD) は世界規模で患者数が拡大している重大な疾患であり、その病態下では様々な生理的变化に起因して薬物の体内動態も変動することが知られている。CKD患者における臨床試験を適切に計画・実施するためには、病態下におけるPKの変化を定量的に予測できるPBPKモデルの構築が望まれるが、多様な薬物動態特性を持つ化合物に広く適用できる汎用性の高い予測モデルは存在しない。

本研究では、MBDDにおけるヒトPK予測法を最適化するため、非臨床データからヒトPKを予測する経験的・生理学的手法を組み合わせた2つのhybrid法 (第1章及び第2章)、及び健康成人 (HV) データからCKD患者のPKを予測するPBPKモデル (第3章) の構築を試みた。

第1章 経験的ヒト薬物動態予測法の最適化

—*in vitro* 代謝CLの種差を組み込んだhybrid Dedrick approach—

静脈内投与後の*in vivo* CL及び*in vitro* 肝固有クリアランス (CL_{intH}) が報告されている21化合物を用いて、通常のアロメトリックスケールリング及び*in vitro* CL_{intH} の種差により補正したアロメトリックスケールリングによるヒトCL予測精度を比較したところ、*in vitro* CL_{intH} による補正を加えることで著しく予測精度が改善した。さらに、検証した化合物のうち静脈内投与後の血漿中濃度が報告されている15化合物を用い、Dedrick approachに*in vitro* CL_{intH} による補正を加えたhybrid Dedrick approach、従来のDedrick approach及びPBPKモデルのヒトPK予測精度を比較した。CL、定常状態における分布容積 (V_{ss}) 及び消失半減期 ($t_{1/2}$) の予測精度はhybrid Dedrick approachで最も高く、次いでDedrick approach、PBPKモデルの順であった。また、CL及び V_{ss} の予測精度とアロメトリック式のexponentとの関係性を検証したところ、exponentが0.7~1.1の範囲内の化合物においてそれぞれのパラメータの予測精度が高かった。

第2章 生理学的ヒト薬物動態予測方法の最適化

—ラットの*in vivo* スケールリングファクターを組み込んだhybrid PBPKモデル—

静脈内投与後の*in vivo* CL及び*in vitro* の血漿中非結合型分率 (f_p)、血液—血漿中濃度比 (R_B)、 CL_{intH} が報告されている24化合物を用いて、通常*in vitro*-*in vivo* extrapolation (IVIVE) 及びラットCLにおける*in vitro* と*in vivo* の乖離から得られたスケールリングファクター (SF_{CL}) を考慮したIVIVEによるヒトCL予測精度を比較したところ、 SF_{CL} を用いることで予測精度の改善が認められた。

また、静脈内投与後の *in vivo* V_{ss} 及び *in vitro* の f_p , R_B が報告されている66化合物を用いて、通常の tissue composition (TC) モデル及びラット V_{ss} の予測値と実測値の乖離から得られた SF_{Kp} を考慮したTCモデルによる V_{ss} 予測精度を比較したところ、 SF_{Kp} の導入によりTCモデルの予測精度が向上した。第1章の検証に用いられたモデル化合物のうち、PBPKモデルによるヒトPK予測精度が低かった10化合物について、ラットの SF_{CL} と SF_{Kp} を組み込んだ hybrid PBPKモデル、通常のPBPKモデル及び hybrid Dedrick approach のヒトPK予測精度を比較した。CL, V_{ss} , $t_{1/2}$ については hybrid PBPKモデルで従来のPBPKモデルと比較して優れた予測精度を示した。Hybrid PBPKモデルと hybrid Dedrick approach を比較した場合、hybrid PBPKモデルはCLでは優れた予測精度を示したものの、 V_{ss} と $t_{1/2}$ ではやや低い予測精度を示した。検討した3つの手法のうち、血漿中濃度の予測精度は hybrid PBPKモデルで最も高かった。さらに、各開発段階で得られる情報に基づいて予測モデルを効果的に利用する段階的アプローチを提案した。

第3章 Top-downアプローチによる慢性腎疾患患者薬物動態を予測するPBPKモデルの構築

HV, moderate 及び severe CKD 患者のPKパラメータが報告されている151化合物の臨床データから病態時における各種PKパラメータの相対変化率 (RP) を算出した。酸性及び中性化合物の f_p は病態の進行に依存した上昇を示したのに対し、塩基性化合物の f_p はほぼ一定であった。CL_R はGFRに類似した低下を示し、この減少率は糸球体濾過によって消失する化合物と尿細管分泌が消失に寄与する化合物で同程度であった。遊離型肝固有クリアランス (CL_{U_{intH}}) は病態の進行及び肝での消失機構に依存しない一定の減少率を示した。CKD患者の静脈内投与後の血漿中濃度が報告されている12化合物を用いて、GFR若しくは各パラメータのRPをSFとして導入したPBPKモデルによるCKD患者のPK予測精度を検証したところ、主に腎臓もしくは肝臓から消失する化合物の双方において予測されたPKの変化は実際の変化とよく一致していた。

総括

本研究では、非臨床フェーズにおけるヒトPK予測方法を最適化するために経験的及び生理学的手法を組み合わせた2つの hybrid 法を開発した。さらに、臨床開発段階のMBDDで考慮すべき重要な内因性因子の一つであるCKDが医薬品の体内動態に及ぼす影響を定量的に予測することが出来るPBPKモデルを top-down アプローチにて構築した。

In vitro CL_{intH} の種差による補正を加えた hybrid Dedrick approach は、従来の Dedrick approach 及び PBPKモデルと比較して優れたヒトPKの予測精度を示した。また、アロメトリック式の exponent がヒトPKの予測精度を事前に推定する有効な指標となることを見出した。本検討により、hybrid Dedrick approach に予測精度の指標として exponent を組み合わせて用いることにより、より精度の高いヒトPK予測に基づいたMBDDを実施することが可能となった。

ラットのSFを代謝と分布の過程に組み込んだ hybrid PBPKモデルは、従来のPBPKモデル及び hybrid Dedrick approach と比較して優れたヒト血漿中濃度の予測精度を示した。さらに、各開発段階で得られる情報に基づいてこれらのモデルを効果的に利用する段階的アプローチを提案した。このアプローチに従い、医薬品開発の個々のステージで予測方法を適切に使い分けることで、ヒトPK予測結果に基づいた意思決定を含むMBDDを効果的に運用していくことが可能になると考えられた。

Top-down アプローチによって得られた病態下における各パラメータの変化率をSFとして組み込んだPBPKモデルは、腎排泄型の薬物だけでなく肝臓から消失する薬物についてもCKD患者PKの高い予測精度を示した。本研究において新たに構築されたPBPKモデルによって、CKD患者での臨床試験を理論的に計画し、より安全・効果的に実施していくことが可能になると考えられた。

以上の検討により、非臨床データに基づいたヒトPK予測、及びHVデータに基づいたCKD患者のPK予測を精度よく実施し、FIHや患者を用いた臨床試験を適切に計画・実施することが可能となった。本研究はMBDDの発展に大きく貢献し、より効率的な医薬品開発を推進するであろう。

論文審査結果の要旨

近年、化合物の薬効や毒性データをモデルとして書き出し、これをナレッジマネジメントや意思決定に活用することで医薬品開発を効率的に推進するmodel-based drug development (MBDD) という概念が注目されている。従来のMBDDは初期臨床試験データをモデル化してこれを後期臨床試験のデザインに活用することが主流であったが最近ではその活用の場は非臨床フェーズにまで広まってきており、ヒトにおける薬物動態 (PK) や薬物間相互作用のリスクがfirst-in-human (FIH) 試験前にモデルに基づいて予測されるようになってきた。中でも、非臨床データに基づいてヒトのPKパラメータや血漿中濃度推移を精度よく予測することは薬物動態研究にとって極めて重要な課題となっている。

非臨床データからヒト血漿中濃度を予測するために用いられている手法として、経験的手法であるDedrick approachと生理学的手法である生理学的薬物動態 (PBPK) モデルがある。Dedrick approachは体重のみに基づいて動物データをスケールアップするため、肝代謝能の種差が大きい化合物のクリアランス (CL) 予測精度が悪いことが知られている。一方、PBPKモデルは*in vitro* 及び*in silico* データのみからPKを予測するためヒトのCLを過小評価する傾向がある。MBDDを効果的に進めていくためには、非臨床段階における経験的及び生理学的手法によるヒトPK予測方法を最適化し、医薬品開発のより早い段階から化合物データをモデル化して臨床フェーズへ橋渡ししていくことが重要である。

臨床段階におけるMBDDとしては年齢、人種、疾患などの内因性や食事、併用薬などの外因性因子の医薬品体内動態への影響を予測することが重要な課題の一つである。慢性腎疾患 (CKD) は世界規模で患者数が拡大している重大な疾患であり、その病態下では様々な生理的变化に起因して薬物の体内動態も変動することが知られている。CKD患者における臨床試験を適切に計画・実施するためには、病態下におけるPKの変化を定量的に予測できるPBPKモデルの構築が望まれるが、多様な薬物動態特性を持つ化合物に広く適用できる汎用性の高い予測モデルは存在しない。

そこで学位申請者は、MBDDに基づいた効率的な医薬品開発を推進する目的で、非臨床データからヒトPKを予測するための経験的及び生理学的手法の長所を組み合わせたhybrid法を開発、さらにtop-downアプローチによって健康成人データからCKD患者のPKを予測するPBPKモデルを構築する研究に着手した。

まず、学位申請者は経験的ヒト薬物動態予測法を最適化する目的で、静脈内投与後の*in vivo* CL及び*in vitro* 肝固有クリアランス (CL_{inH}) が報告されている21化合物を用いて、通常のアロメトリックスケーリング及び*in vitro* CL_{inH} の種差により補正したアロメトリックスケーリングによるヒトCL予測精度を比較検証した。検証の結果、*in vitro* CL_{inH} による補正を加えたアロメトリックスケーリングは従来法と比較して著しく予測精度が改善することを明らかにした。さらに、検証した化合物のうち静脈内投与後の血漿中濃度が報告されている15化合物を用い、Dedrick approachに*in vitro* CL_{inH} による補正を加えたhybrid Dedrick approach、従来のDedrick approach及びPBPKモデルのヒトPK予測精度を比較し、CL、定常状態における分布容積 (V_{ss}) 及び消失半減期 ($t_{1/2}$) の予測精度はhybrid Dedrick approachで最も高いことを示した。また、学位申請者はCL及び V_{ss} の予測精度と動物のPKの種差から求められるアロメトリック式のexponentとの関係性を検証し、exponentが0.7~1.1の範囲内の化合物においてそれぞれのパラメータの予測精度が高いという非常に興味深い結果を得ている。この結果は、アロメトリック式のexponentがhybrid Dedrick approachのヒトPK予測精度を事前に推定する有効な指標となることを示している。本検討により、hybrid Dedrick approachに予測精度の指標としてアロメトリック式のexponentを組み合わせるにより、より精度の高いヒトPK予測に基づいたMBDDを実施できることが示された。

次に、学位申請者は生理学的ヒト薬物動態予測法を最適化するため、静脈内投与後の*in vivo* CL及び*in vitro*の血漿中非結合型分率 (f_p)、血液-血漿中濃度比 (R_B)、 CL_{inH} が報告されている24化合物を用いて、通常*in vitro-in vivo* extrapolation (IVIVE) 及びラットCLにおける*in vitro*と*in vivo*の乖離から得られたスケーリングファクター (SF_{CL}) を考慮したIVIVEによるヒトCL予測精度を比較した。その結果、 SF_{CL} を考慮したIVIVEは従来法と比較して優れた予測精度を示すことを明らかにした。また、静脈内投与後の*in vivo* V_{ss} 及び*in vitro*の f_p 、 R_B が報告されている66化合物を用いて、通常tissue composition (TC) モデル及びラット V_{ss} の予測値と実測値の乖離から得られた SF_{Kp} を考慮したTCモデルによる V_{ss} 予測精度を比較し、 SF_{Kp} の導入によりTCモデルの予測精度が向上することを示した。さらに、ラットの SF_{CL} と SF_{Kp} を同時に組み込んだhybrid PBPKモデル、通常PBPKモデル及びhybrid Dedrick approachにおけるヒトPK予測精度を比較検証し、CL、 V_{ss} 、 $t_{1/2}$ についてはhybrid PBPKモデルで従来のPBPKモデルと比較して予測精度が優れていることを示した。また、Hybrid PBPKモデルとhybrid Dedrick approachを比較した場合、hybrid PBPKモデルはCLでは優れた予測精度を示したものの、 V_{ss} と $t_{1/2}$ ではやや低い予測精度を示し、検討した3つの手法のうち、血漿中濃度の予測精度はhybrid PBPKモデルで最も高かった。これらの結果に基づいて、学位申請者は各開発段階で得られる情報に基づいて予測モデルを効果的に利用する段階的アプローチを提案している。このアプローチに従い、医薬品開発の個々のステージで予測方法を適切に使い分けることで、ヒトPK予測結果に基づいた意思決定を含むMBDDを効果的に運用していくことが可能になると考えられる。

次いで、学位申請者は臨床データに基づいたtop-downアプローチによってCKD患者の薬物動態を予測するPBPKモデルを構築するために、健康成人、moderate及びsevere CKD患者のPKパラメータが報告されている151化合物の臨床データから病態時における各種PKパラメータの健康成人に対する相対変化率 (RP) を算出し、CKDが各種PKパラメータにどのように影響するかを検証した。検証の結果、酸性及び中性化合物の f_p は病態の進行に依存した上昇を示したのに対し、塩基性化合物の f_p はほぼ一定であった。この結果は酸性・中性化合物が血漿中で主に結合するアルブミンの濃度がCKD病態下で低下するためと考えられた。また、 CL_R はGFRに類似した低下を示し、この減少率は糸球体濾過によって消失する化合物と尿細管分泌が消失に寄与する化合物で同程度であることを示した。遊離型肝固有クリアランス ($CL_{U_{inH}}$) については病態の進行及び肝での消失機構に依存しない一定の減少率を示すことを明らかにした。さらに学位申請者はCKD患者の静脈内投与後の血漿中濃度が報告されている12化合物を用いて、GFR若しくは各パラメータのRPをSFとして導入したPBPKモデルによって、CKD患者の薬物動態の変化が予測できるかを検証した。検証の結果、top-downアプローチによって構築されたPBPKモデルは腎臓もしくは肝臓から消失する化合物の双方において精度よく患者PKを予測できることを明らかにした。本研究において新たに構築されたPBPKモデルによって、CKD患者での臨床試験を理論的に計画し、より安全・効果的に実施していくことが可能になると考えられた。

上記の通り、本研究は非臨床データからのヒトPK予測、ならびに健康成人データからのCKD患者のPK予測を精度よく実施することでFIHや患者を用いた臨床試験を適切に計画・実施することを可能とし、より効果的なMBDDに基づいた医薬品開発の推進に大きく貢献するものといえる。

以上から、本論文は博士(薬学)の学位論文に十分値するものと認める。