

氏名	眞弓 慶
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬科学
学位授与番号	博乙第4528号
学位授与の日付	令和3年3月25日
学位授与の要件	博士の論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文の題目	<i>In vitro</i> データに基づく代謝消失型化合物のヒト体内動態予測法に関する研究： 生理学的薬物速度論におけるアルブミン媒介性肝移行の意義及びヒト iPS 細胞 由来小腸細胞の透過特性の応用
論文審査委員	教授 黒崎 勇二 (主査) 教授 小野 敦 准教授 藤吉 正哉

### 学位論文内容の要旨

創薬研究において、ヒト体内動態 (PK) は、臨床薬効用量及び安全域を把握する上で極めて重要な情報となる。一方で、探索研究では、ヒト PK の情報を基にした化合物の構造最適化や臨床有用性の評価を行えていない。生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルは、数理学モデルを活用してヒト PK を予測する手法であり、特に、ヒト試料等を用いた試験結果を数理学モデルに入力することで、ヒト血漿中濃度推移を予測する手法は bottom-up PBPK 法として知られている。しかし、bottom-up PBPK 法は、モデル化合物を代謝消失型化合物とした場合においても、創薬の現場で活用可能な高い予測性を示した報告例がない。そこで、本研究では、探索研究においてヒトの生体内挙動に基づく化合物の構造最適化の実現及び臨床有用性の判断に貢献することを目的として、代謝消失型化合物について、吸収、分布及び代謝の各過程を予測するための手法を検討することで、迅速かつ高確度でヒト血漿中濃度推移を予測可能とする新規 bottom-up PBPK 法の構築を目指した。

代謝消失過程の予測性を検討した結果、血漿中の主結合タンパク質がアルブミンとなる化合物は pH 分配仮説及び肝細胞内外のアルブミンの濃度勾配に基づく肝移行を、主結合タンパク質がアルブミン以外の化合物は pH 分配仮説を、それぞれ考慮することにより得られたヒト全身クリアランス (CL<sub>tot</sub>) 及び血漿中濃度半減期 (t<sub>1/2</sub>) の予測性は、フリー理論に基づく従来法と比較して高くなることが明らかとなった。続いて、組織分布の予測過程では、化合物の物理化学的特性と組織構成成分の親和性を基に組織移行性を予測するための理論式に加え、ラット体内動態試験より得られた定常状態における分布容積 (V<sub>ss</sub>) 及びラットとヒトにおける非結合型化合物の分布容積 (V<sub>tissue/futissue</sub>) の相関関係を基にヒト組織移行性 (K<sub>ptissue</sub>) を算出した。その結果、理論式のみを用いる従来法と比較して、ヒト V<sub>ss</sub> の予測性が高くなることが明らかとなった。加えて、ラット体内動態試験より得た V<sub>ss</sub> は、タンパク結合試験及び酸解離定数を基に計算される分布容積の理論値 (V<sub>ss, in vitro</sub>) により代替可能であることが示された。更に、ヒト iPS 細胞由来小腸細胞の膜透過性評価より得た膜透過速度は、Caco-2 細胞を用いた従来法と比較して、小腸アベイラビリティを高い確度で予測可能であった。これらの知見を数理モデルで統合した新規 bottom-up PBPK 法を用いて、代謝消失化合物について静脈内及び経口投与後のヒト血漿中濃度推移を予測した結果、最大血中到達時間 (T<sub>max</sub>) を除き、

全ての PK パラメータで実測比平均 2 倍以内の確度で予測可能であり、従来型 bottom-up PBPK 法と比較して高い予測性を示した。

本研究により見出した新規 bottom-up PBPK 法は、探索スクリーニングで獲得可能な 6 つの in vitro パラメータ (代謝安定性, 血漿中及び筋肉中タンパク非結合率, 膜透過性, 脂溶性, 酸解離定数) のみを用いてヒト血漿中濃度推移を予測可能である。従って、新規 bottom-up PBPK 法を活用することで、探索初期の段階から、ヒトの生体内挙動に基づく化合物の構造最適化と臨床薬効用量及び安全域の算出に貢献できると考える。

### 論文審査結果の要旨

審査委員会 (最終) に先立ち、論文原稿に対する審査意見の交換、対面審査 (1 月 29 日、オンライン) を行い、論文題目の修正と論文本文の修正・追記の要否について協議し、指示事項に対する修正がなされた論文について審査を行った。

本研究は、国際誌に掲載された 3 報の参考論文の研究成果をもとに、ヒト試料を用いた in vitro 試験結果等を数理学モデルに入力する従来型 bottom-up physiologically-based pharmacokinetics モデル法 (bottom-up PBPK 法) での予測精度が劣っている代謝消失型化合物のヒト体内動態の予測精度を高める手法として、(1) pH 分配仮説及びアルブミン媒介性肝移行の機序を考慮した新規肝組織移行特性補正法 および (2) 組織移行過程におけるラット/ヒトの種差の新規補正法 を提示し、さらに (3) ヒト消化管粘膜透過特性として新規に構築した薬物代謝及び薬物輸送能を誘導させたヒト iPS 細胞由来小腸細胞で得たパラメータの応用について論じたものである。審査委員会は、本研究で提示された新規 bottom-up PBPK 法のそれぞれの要素について論文中で系統的な評価が行われており、本法が代謝消失型化合物についても創薬における活用が期待されるヒト体内動態予測法であることを的確に論じられていることから、博士学位論文として「合」と判断する。