

## 医薬品開発における PK モデリングの有用性

ノバルティスファーマ（株）臨床薬理部 塚本 友子

### 1. はじめに

薬物動態/薬動力学（PK/PD）を組み込んだ modeling や clinical trial simulation による modeling と simulation（M&S）は、医薬品の開発プロセスにおいてその重要性を増す傾向にあり、その有用性は FDA を中心として認められきている。その背景には、この方法論が薬の前臨床（非臨床）開発、臨床開発そして市販後試験・調査という種々の評価段階において不可欠なツールとなってきたており、各段階での戦略・方針決定において M&S が重要な役割を果たすようになってきているからであろう。

本演題では、演者が携わってきた薬の探索段階、前臨床開発、臨床開発業務を通じて学んだ生理学的薬物速度論モデルの M&S への応用という観点から、医薬品開発における PK モデリングの有用性について考えてみたい。

### 2. 生理学的薬物速度論モデルとは？

生理学的薬物速度論モデルは前臨床開発の段階で多くの応用例が報告されている。一般的に用いられている経験的なコンパートメントモデルとは異なり、生理学的薬物速度論モデルは、解剖学的、生理学的および生化学的な既知情報を定量的に組み込んで、薬物の分布、消失を説明・予測しようとするもので、生体を主要な組織に分け、その間を血流によって連結するモデルが基礎となる。そのため、生理学的薬物速度論モデルの特徴は、1) 代謝活性や組織結合などの *in vitro* で測定したデータを直接モデルに組みこんだ解析が可能で、従って、2) 血中濃度推移だけではなく、種々の組織中の薬物濃度推移を計算することが可能であること、3) あるパラメータを変化させて計算を行うことにより、体内動態における、そのパラメータの重要性を定量的に評価できる (sensitivity analysis) ということである。得られたモデル解析の結果は、そのメカニズムに即した解釈を可能とすることが多く、したがって、開発候補品の選択、最適化を予測するのに非常に適している。また、前臨床試験成績から得られた情報を基に構築した生理学的薬物速度論モデル解析から、臨床すなわちヒトでの薬物動態や、PK/PD を精度良く予測することを可能にしている。

### 3. 探索段階での M&S

多くの開発候補品の中から開発にもっとも適する化合物を選択するとき場合、前臨床試験で得られたデータを基にヒトの薬物動態を予測するという事は重要である。一般的に High through-put screening system では、化合物の物理化学的性質（脂溶性、水溶性、分子量）や生化学的性質（ヒト肝ミクロソーム等を用いた代謝安定性や血漿中蛋白

結合率、CaCO<sub>2</sub> 細胞系を用いた膜透過性等)に関する情報は、探索段階で測定するため、化合物の生体内での吸収性、代謝消失の速さ、分布の程度等は、in vivo 試験を実施する以前にある程度予測可能になってきている。一方で、その評価は相対的なものであり、ランクオーダーで示されることが多い。すなわち、吸収性は化合物 A が、代謝安定性は化合物 B が最もよいというように全てに秀でている化合物を選択するという事は非常に困難なことであろう。どのパラメータを最も重要に考えて、開発候補品を選んだらよいかという疑問に対して、ここで、ひとつのアプローチを紹介したい。P.Poulin らにより提唱されている M&S の方法論であるが、生理学的速度論モデルを構築して、high through-put screening 等の in vitro 実験で測定された生化学的パラメータや、in silico で計算によって求められたパラメータ、および生理学パラメータをモデルに組み込むことによって、血中(血漿中)や標的組織中の化合物濃度の予測を試みようとするものである。このように血中(血漿中)薬物濃度だけではなく、標的組織中の薬物濃度も予測することによって、どのパラメータが標的組織への薬物の送達に影響しているか、またどの程度の値であればより効率よく送達できるのか予測でき、in vitro スクリーニングの判定基準になり得る。

#### 4. 前臨床データから臨床への予測における M&S

スクリーニング成績のみから構築したモデルでは、多くの仮定がおかれるため、実際の生体内での薬物の挙動を必ずしも正確に予測できない。多くの化合物を対象として開発候補品を選択してくる段階では相対評価が主となることもあり、その仮定に間違いがないならば、その解析結果は評価は有用であろう。しかしながら、前臨床試験成績からヒトでの薬物動態、PK/PD を予測し、データに基づいた臨床開発の戦略策定を試みようとする場合は、より詳細な前臨床試験成績の収集とそのデータを基にした、より詳細なモデルの構築、解析が必要となってくる。モデルを構築するために必要な実験データ(パラメータ)を表 1 に示す。

表 1 生理学的速度論モデルに使われるパラメータ

分布に関するパラメータ	代謝・排泄に関するパラメータ
赤血球分配	代謝固有クリアランス
血漿(清)タンパク結合	腎排泄クリアランス
組織結合	糸球体濾過速度 (GFR)
組織 - 血液間濃度比	腎尿細管分泌クリアランス
組織 - 血液中非結合型濃度比	再吸収
定常状態非結合型濃度比	胆汁排泄クリアランス

加えて、in vitro 実験等で測定した薬理効果の指標となるパラメータや、動物実験で測

定した PK/PD パラメータを組み込んだり、毒性試験より得られた toxicokinetic データを組み込むことによって、ヒトでの PK/PD あるいは副作用が発現するであろう投与量をより体系的に予測することも可能になってくる。

特に、標的組織に選択的に薬物が移行することが期待される場合には、疾患モデル動物を用いた実験等、より詳細な前臨床成績を基にし、生理学的速度論モデルを用いて、種差や疾患による生理学的条件の変動を考慮した上で、ヒト標的部位における薬物動態を精度よく予測できることが数多く報告されている。

#### 5. 臨床試験の戦略的 M&S

組織特異的なメカニズムによって標的組織に選択的送達されるような薬物を投与した場合、受動拡散による組織移行性のみを仮定することができないため、血中濃度から局所的な標的組織中の薬物濃度を単純に予測することができない。また、ヒトに投与した場合、その臨床試験から得られる薬物濃度に関する情報は、血中や尿中薬物濃度に限られることが多く、標的組織中薬物濃度を知る手がかりは少ない。このような場合、標的組織の局所的な特徴を考慮しながら、上述のような生理学的速度論の考え方にに基づき、臨床成績全体を評価、考察することが、有用と考えられる。さらに、全身を記述する生理学的速度論モデルを用いた動態予測は、個人差や病態の進行に伴う変動因子、すなわち、体脂肪量、血流速度（麻酔の影響等）、血漿中蛋白結合、代謝酵素活性の影響を定量的に考察することを可能にする。

#### 6. まとめ

以上、薬の探索段階、前臨床開発、臨床開発業務段階における生理学的薬物速度論モデルの有用性を考察した。このようなモデル解析に基づく定量的なデータ解釈を基にした、論理的な医薬品開発は今後より重要になってくるものと考えられる。

#### 7. 参考文献

- 1) R Kawai et al., J.Pharmacokinetic Biopharm. 22, 327-365, (1994)
- 2) M Pelkis, et al., Toxicology and Industrial Health 11, 511-522, (1995)
- 3) SB Charnick et al., J Pharmacokinetic. Biopharma. 23, 217-229, (1995)
- 4) K Hoang et al., Toxicology letters, 79, 99-106, (1995)
- 5) C Tanaka et al. J. Pharmacokinetic. Biopharm., 27, 597-623, (1999)
- 6) P Poulin et al., J. Pharm. Sci., 89, 16-35, (2000)
- 7) P Poulin et al., J. Pharm. Sci., 90, 436-447, (2001)
- 8) Y Tsukamoto et al., Pharm. Res., 18, 1190-1202, (2001)
- 9) Y Tsukamoto et al., Biopharm. Drug Dispos., 22, 1-14, (2001)