

論文審査の結果の要旨

コモンマーモセット及びヒト化肝臓 TK-NOG マウスを用いた臨床薬物動態予測

Prediction of Clinical Pharmacokinetics Using Common Marmoset and Hu-liver TK-NOG Chimeric Mice

論文提出者 松本 渉吾 (Matsumoto, Shogo)

医薬品開発において、ヒトにおける薬物動態 (PK) パラメータを予測することは、開発候補化合物の選定、毒性試験における用量設定や最初にヒトに投与する第I相臨床試験計画の立案に大きく貢献する。特にクリアランス (CL) と分布容積 (Vd) は重要なパラメータであり、早期に予測することは重要な課題のひとつである。実際には、動物実験により得られた PK パラメータと体重との両対数線形関係からヒト PK パラメータを外挿する手法や単独の動物種を用いたアロメトリー手法である **Single-species scaling (SSS)** 手法などが用いられているが、開発化合物選定前の化合物最適化の段階では多くの動物種を用いた評価を実施することによる化合物合成やスループット性の課題が指摘されている。さらに近年非常に入手が難しい動物種も存在し、新たな動物種を用いた予測手法が期待されている。

そこで申請者は、薬物動態研究への活用が期待されているコモンマーモ

セット及びヒト化肝臓キメラマウスを用いて、単独動物種によるヒト PK パラメータの予測を試みるとともに、これら動物種が化合物最適化段階において有用な動物種であるかを検討した。

第一章では、バルサルタンを含む 4 種類のサルタン系化合物をモデル薬物としてコモンマーモセットに単回静脈内投与し、得られた濃度推移データからヒトにおける CL および Vd を予測した。その結果、全ての化合物で CL 及び Vd の予測誤差が 2 倍以内と極めて予測精度が高いことを明らかにし、モデル動物としてのマーモセットの有用性を示した。

第二章では、ヒト化肝臓キメラマウスを用いたヒト CL 予測における課題を解決するための検討をおこなった。その課題とは、ヒト化肝臓キメラマウスの作製過程における残存マウス肝細胞内酵素による薬物代謝活性がヒト CL の予測精度を低下させることである。申請者は、新たな手法である補正 Physiologically Based Scaling (PBS) 法の開発を試みた。すなわち、マウス肝細胞とヒト肝細胞との *in vitro* 代謝活性比とヒト肝置換率を利用した補正法である。ヒトにおいて主に肝代謝により消失することが報告されている 24 種の化合物を検討薬物として静脈内投与した結果を評価に用いた。本補正により予測精度は向上し、特にアンチピリン及びプロベネシドの予測値が補正前では実測値の 3.2 及び 4.5 倍と高かったのに対し、補正後にはそれぞれ 2.1 及び 1.2 倍にまで改善した。このように、今回新たに提案した補正 PBS 法はこれまで課題とされてきた残存マウス肝細胞による代謝の影響を克服し得る画期的な手法であることを示した。

第三章では、上記で検討した結果と汎用動物種を用いた予測法を比較し、今回得られた結果の有用性を確認した。その結果、肝クリアランスの予測精度について、AAFE はラット、イヌ、ヒト化肝臓 TK-NOG マウス及びコモンマーモセットでそれぞれ 3.4、2.7、1.8 及び 2.1 であり、ラットやイヌ

と比較して、コモンマーモセット及びヒト化肝臓 TK-NOG マウスで、ヒト CL の予測精度が高いことを明らかにした。今回検討したコモンマーモセット及びヒト化肝臓 TK-NOG マウスは、イヌやサルと比較して体重が 10 倍~100 倍以上小さいため、薬物動態・毒性試験に必要とする化合物量が少量で良く、化合物最適化段階において非常に有用であることが示唆された。

このように本研究の手法や成果は、今後他の薬物動態パラメータの予測にも応用が期待され、創薬における化合物最適化を促進するとともに、毒性試験並びに第I相臨床試験計画の立案に有用な情報を提供するものと考えられる。以上、申請者の研究内容は学術的にも高く評価でき、博士（薬学）の学位に相当するものであることを認める。

令和 5 年 7 月 6 日

主査 明治薬科大学 教授

花田和彦 印

副査 明治薬科大学 教授

前田英紀 印

副査 明治薬科大学 専任講師

高橋雅弘 印

なお、上記の者が提出した博士学位論文（本論文）について、剽窃のチェックを行った結果、問題は認められませんでした。

令和 5 年 7 月 6 日

主査（自署）：