

《若手研究者紹介》



カニクイザルの経口吸収性の種差の検討

鷺 尾 卓 生 Takuo Washio  
第一三共株式会社 薬物動態研究所

1. はじめに

医薬品の探索研究において、化合物のヒト体内動態を精度良く予測することは非常に重要である。前臨床試験でモデル動物を用いた薬効評価を行っても、実験動物間で体内動態に種差が存在する場合にはヒトでの薬効の予測が困難であるため、臨床試験への移行判断が難しくなる。また、体内動態の種差が原因で臨床試験開始後、ドロップアウトする化合物も数多い。従って、前臨床段階でヒトの体内動態を出来るだけ精度良く予測し、薬効と安全性を十分に確保することが、その後の医薬品開発の成功の鍵となる。ヒトの体内動態を予測する方法として、種々の実験動物における吸収・分布・代謝・排泄に関するデータから、アロメトリック法を用いてスケールアップする手法がしばしば用いられる<sup>1)</sup>。しかしながら、各動物の生物学的利用率 (BA, bioavailability) あるいは肝クリアランスに大きな種差が存在する場合は動物データからの直接的なヒト体内動態予測は非常に困難と考えられる<sup>2,3)</sup>。近年、ヒト組織の入手が容易となり、肝ミクロソームを用いた *in vitro* での代謝実験データから、生理学的モデルによって肝クリアランスを予測することが可能となり<sup>4)</sup>、肝臓での薬物代謝の種差に関しては、各動物種の肝ミクロソーム等を用いて *in vitro-in vivo* correlation (IVIVC) を行えばある程度説明す

ることができる。しかし、最近の医薬品候補化合物では、各動物の BA が異なり、特にサルで肝代謝の種差では説明できず、低経口吸収性を示す化合物がしばしば認められる例がある。このような場合は、臨床試験への Go/No-Go の判断が難しくなる。著者らは、ヒト経口吸収性および体内動態の予測精度の向上を図るため、種々の市販薬物を用いて消化管吸収、体内動態の種差の要因の究明を行ったので、その取り組みについて紹介したい。

2. *In vivo* pharmacokinetics (PK) 解析による種差の検討

ヒトにおける薬物動態特性が既知であり、主に cytochrome P450 (CYP) で代謝される市販薬 8 化合物をカニクイザルに投与し、PK 解析によりヒトとの種差の要因を検討した。

カニクイザルに各薬物を 0.5 あるいは 1 mg/kg の投与量で単回経口および静脈内投与し、得られた血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) から BA を算出してヒトと比較した (図 1)。カニクイザルの BA は、

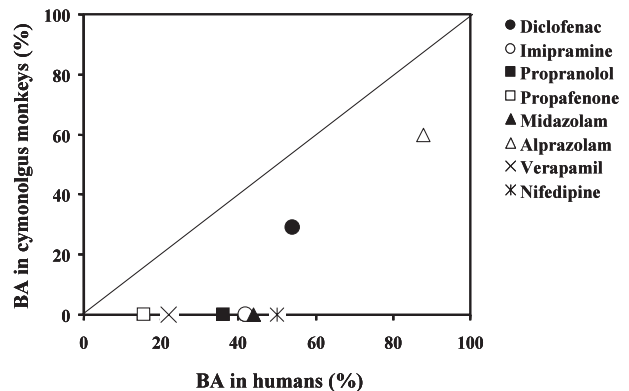


図 1 カニクイザルとヒトの BA の比較

筆者紹介：大阪生まれ。1994年東北大学大学院薬学研究科博士前期課程修了。卒業後は一貫して、探索および開発の薬物動態研究に従事。2007年摂南大学より薬学博士授与。趣味：旅行、テニス。モットー：なせばなる、なさねばならぬ、なにごとにも。

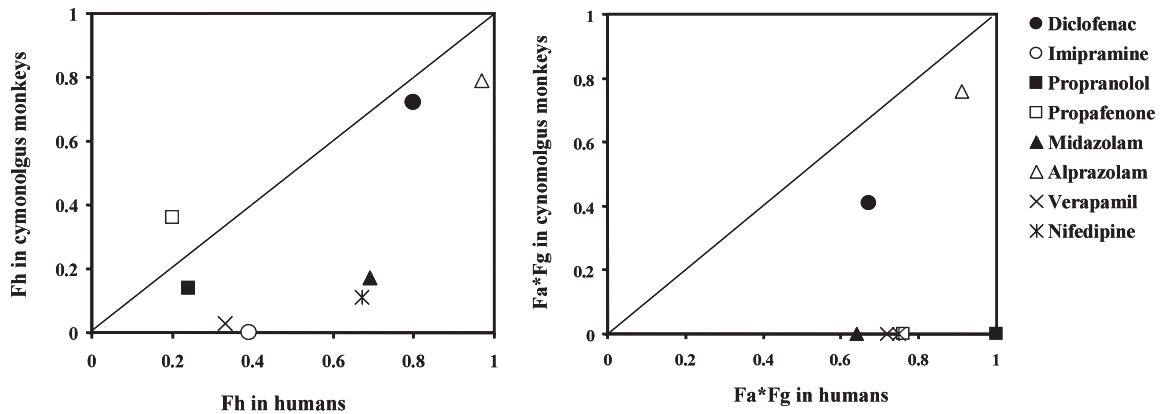


図2 カニクイザルとヒトの Fh および Fa\*Fg の比較

ヒトと比較して全ての薬物で低い BA を示し、6 化合物では BA が算出できなかった (1% 以下)。

BA は吸収率 (Fa)、小腸アベイラビリティ (Fg) および肝アベイラビリティ (Fh) の積 ( $BA = Fa * Fg * Fh$ ) で表される。静脈内投与時に得られた全身クリアランス (CL<sub>tot</sub>)、尿中排泄率、血液/血漿濃度比 (R<sub>b</sub>)、肝血流量 (Q<sub>h</sub>) 等から Fh (肝臓での寄与) および Fa\*Fg (吸収過程での寄与) を分離評価して、ヒトのそれらと比較した (図 2)。その結果、カニクイザルの Fh は 4 薬物でヒトと比較して顕著に低く、一方、Fa\*Fg は 5 薬物がカニクイザルで顕著に低かった。なお、今回用いた薬物の腸管膜透過性はいずれも高いことが確認されている。これらの結果から、カニクイザルで低い BA を示す原因は、肝臓の初回通過効果だけでなく、腸管における代謝も関与しており、腸管における代謝酵素の機能あるいは発現量がヒトと異なり、消化管吸収を制御していることが示唆された。

### 3. *In vitro* 代謝試験の検討

サル肝ミクロソームの CYP による *in vitro* 代謝試験 (7 薬物) を実施し、生理学的モデル (well stirred) を用いて、サルの Fh を予測した。その結果、*in vitro* から予測したサルの Fh は *in vivo* サル PK 試験から得られた Fh と比較的良く一致しており、肝臓の CYP 代謝は *in vitro* から比較的精度良く予測できることが確認された (図 3)。

一方、小腸ミクロソームと Midazolam (CYP3A4 基質) を反応させると、サル小腸ミクロソームではヒト小腸ミクロソームと比較して、8 倍程度大きい固有クリアランスを示し、サル小腸の代謝の寄与が

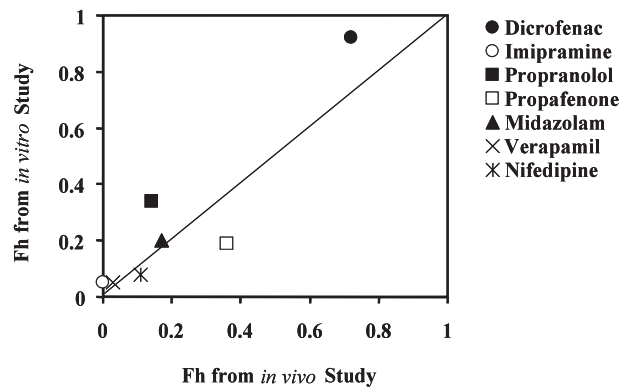


図3 *In vitro* から予測したサルの Fh と *in vivo* から算出したサルの Fh との比較

大きいことが示唆された。しかし、小腸ミクロソームの代謝試験から Fg への確立された予測法はなく、定量的な予測が出来ない。また、他の薬剤では、小腸ミクロソームの代謝反応が進まない結果も得られていることから、小腸ミクロソームを用いた腸管代謝の定量的な予測法は今後の課題である。なお、腸管代謝を検討する方法として *in situ* 単回腸管灌流法があり、小腸の膜透過性と代謝率を分離して求めることが出来る。ここには示さないが、今回用いた薬物をサル *in situ* 単回腸管灌流法で検討し、*in vivo* を反映する結果が得られている。

### 4. 最後 に

以上、カニクイザルの代謝の種差について、著者らの最近の研究を紹介した。近年の医薬品候補化合物は分子量の増加による溶解性の低下、脂溶性の増大が懸念されている。これらの化合物の消化管吸収性を評価する場合には、小腸での溶解過程を考慮に入れる必要がある。また、食事の影響を受ける化合

物もしばしば認められるため、さらに予測は複雑となっている。これらの候補化合物の吸収性評価には、溶解性、物理化学的性質を十分に考慮する必要があり、今後の課題でもある。これらを解決するに当たっては、物性、動態研究者がお互いに良く連携・協力していく必要があると考えている。

最後に、今回紹介した研究は、菊池寛氏（現エーザイ株式会社）、高橋雅行氏、鈴木則男氏、井下田勝弘氏（現第一三共株式会社）をはじめとした旧第一製薬株式会社と、摂南大学薬学部山下伸二教授との共同研究で行われました。研究を進めるにあたり、有益なご助言、御指導を承りましたことに深く感謝いたします。

## 引用文献

- 1) I. Mohmood, Can absolute oral bioavailability in humans be predicted from animals? A comparison of allometry and different indirect methods, *Drug Metabol. Drug Interact.*, **16**, 143–155 (2000).
- 2) W.L. Chiou, P.W. Buehler, Comparison of oral absorption and bioavailability of drugs between monkey and human, *Pharm. Res.*, **19**, 868–874 (2002).
- 3) K.W. Ward, B.R. Smith, A comprehensive quantitative and qualitative evaluation of extrapolation of intravenous pharmacokinetic parameters from rat, dog, and monkey to humans. I. Clearance, *Drug Metab. Dispos.*, **32**, 603–611 (2004).
- 4) Y. Naritomi, S. Terashita, S. Kimura, A. Suzuki, A. Kagayama, Y. Sugiyama, Prediction of human hepatic clearance from *in vivo* animal experiments and *in vitro* metabolic studies with liver microsomes from animals and humans, *Drug Metab. Dispos.*, **29**, 1316–1324 (2001).