

ヒト肝細胞移植マウスを用いる医薬候補品のヒト体内動態予測に関する基盤研究 宮本 真紀

緒言

新薬開発には、基礎研究を経て非臨床試験、臨床試験、承認審査等の長いプロセスと高額な費用が必要とされる。薬の体内での動き（薬物動態）、薬効や安全性など、多くの因子を最適化する必要があるため、医薬候補品として研究を始めた化合物が新薬として市場に出る成功確率は3万分の1とも言われている。したがって、新薬のヒトにおける薬物動態、ひいては薬効と安全性を精度よく予測し、最適な候補化合物を選択して開発することは、新薬開発の生産性向上の一因となりうる。一般に医薬品の重要な体内動態規定因子として予測が必要となるヒト体内動態パラメータは、薬物の組織への移行性を表す分布容積、薬物の体内からの消失の速さを表すクリアランス値、および投与間隔の設定に重要なヒト血中消失半減期である。特に、分布容積やクリアランスの複合的パラメータである半減期については、薬物が臨床試験において予期せぬ長い値を示し、反復投与による薬物蓄積により惹起される毒性等から臨床開発中止となった例も数多く報告されており、その予測の重要性は高い。分布容積やクリアランス値の予測には、実験動物データをヒトに体重差等をもとに外挿する単種外挿法等多様な経験則が用いられてきた。しかし、経験則が当てはまらず、予測結果が実測と大きく異なる事例も散見される。これは分布容積に関しては、血漿中の蛋白結合が重要であるが、血漿中アルブミンを生合成する当該動物の肝機能に種差が存在すること、クリアランス値に関しては肝薬物代謝酵素や代謝反応の種差が無視できないことが原因として考えられる。半減期の予測に関しては、その報告自体も少なく、精度も十分と言えないのが現状である。近年、国内で開発され、ヒト肝細胞を移植したマウスであるヒト肝細胞移植マウスが世界中で活用されてきている。このマウスは肝臓の85%以上がヒト肝細胞で置換された新規動物モデルである。このマウスの血漿中にはヒト由来アルブミンの分泌が認められ、薬物の組織移行が「ヒト型」を示す可能性がある。ヒト化された肝薬物代謝機能は、医薬品開発のボトルネックである薬物代謝の種差を克服しうる可能性もある。しかしながら、現在までヒト肝細胞移植マウスが創薬プロセスにおいてヒト動態予測に使用できるかの情報が不足している。以上の背景から本研究では、薬物の分布容積、クリアランス、消失半減期の予測精度に関してヒト肝細胞移植マウスを用いて検証した。さらに、医薬候補品のタンパク結合率を網羅的に調べ、これらの情報を統合することで、創薬における薬物動態研究上の新技術基盤整備を目的とした。

1. ヒト肝細胞移植マウスを用いた医薬候補品のヒト分布容積とクリアランスの予測

既報の約400化合物を用いたヒトクリアランス予測精度調査では、ラット、イヌ、サルでの動態パラメータを用いた約40種類の方法の中で、サルからの単種外挿法の予測精度が高いことが報告されている。そこで、シトクロム P450、アルデヒドオキシダーゼ、グルクロン酸抱合酵素などの代謝酵素により体内動態が規定される市販30化合物を選択し、ヒト肝細胞移植マウス、サル、ラット実測値からのヒト分布容積とクリアランス予測精度を評価した。各動物に最大10化合物をまとめて静脈内投与後、得られた個別血漿中濃度推移から分布容積とクリアランス値を求めた。それら決定値を用いて単種外挿法によりヒトクリアランスと分布容積の予測精度を検証した。ヒト分布容積の報告値の3倍以内の予測精度は、サル(82.8%)について、ヒト肝細胞移植マウスが良好な結果を示した(79.3%)。3倍以内の薬物クリアランス (CL_t) の予測精度は、ヒト肝細胞移植マウスが最も高く (Fig.1), 83.3%であった。以上、ヒト肝細胞移植マウスが医薬品の重要なパラメータ予測に有用なモデルであることが示された。

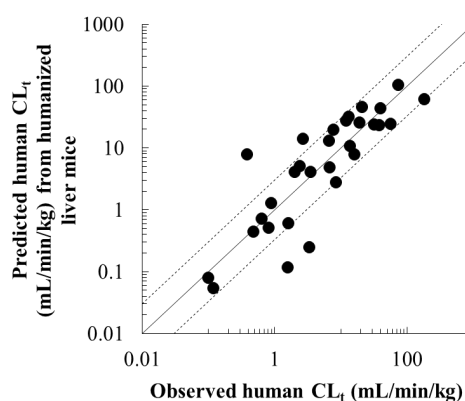


Fig.1 Relationships of human clearance (CL_t) values of 30 medicines reported/observed and predicted from humanized-liver mice. Solid and dotted lines represent unity and 3-fold ranges, respectively.

2. ヒト肝細胞移植マウスを用いた医薬候補品のヒト消失半減期予測

開発候補品 UCN-01 と compound A は、それぞれ 581 時間、375 時間と、既存の非臨床モデルからは予測し得ない長いヒト消失半減期を示す。これらに加えヒト静脈内あるいは経口投与後に 7—581 時間の半減期を示す計 14 化合物を選択し、肝細胞移植マウスの宿主である免疫不全マウスとヒト肝細胞移植マウスを用いて、ヒトの半減期の予測精度を検証した。上記 2 化合物は、ヒト肝細胞移植マウス血漿中にて、ヒトでの知見と同様の長い半減期を示した。14 化合物の静脈内投与後の血漿中濃度-時間推移実測値から、動物での個別薬物動態パラメータを得て、ヒト分布容積とクリアランス値を単種外挿法にて予測し、これらからヒト消失半減期を予測した。免疫不全マウスからヒト半減期の 2 倍以内の予測精度は 7.1%にとどまった一方、ヒト肝細胞移植マウスからは 71.4%と高い予測精度を得た。以上、ヒトで長い消失半減期を示す医薬候補品の体内動態予測にもヒト肝細胞移植マウスが有効であることが示された。

3. 異なるヒト肝細胞移植マウスを用いた医薬候補品の血漿中タンパク非結合型分率の評価およびヒト肝細胞移植マウスの代替血漿の作成

薬物血漿中タンパク非結合型分率は、一部に種差があることが知られている。ヒト肝細胞移植マウスを、薬物相互作用、薬理、毒性試験に定量的に活用するためには、本血漿中の薬物タンパク(非)結合率の評価が重要である。そこで上記研究に活用してきた免疫不全型マウスに加え、国内で別途利用されている肝特異的障害誘導マウスにヒト肝細胞を移植したモデル動物の薬物血漿中タンパク非結合型分率を実測し、ヒトの実測値と比較した。免疫不全型マウスでは、34/39 化合物 (87.2%) の血漿中タンパク非結合型分率がヒトのそれらの 3 倍以内であった。他方、肝特異的障害誘導型マウスでの薬物血漿中タンパク非結合型分率は、15/24 化合物 (62.5%) が上記成績を示した。免疫不全型マウスのヒト肝細胞置換率 (約 85%) を基に混合した、ヒトと免疫不全宿主マウス由来の混合血漿 (85:15) は、免疫不全型マウスの薬物血漿中タンパク非結合型分率を再現し、同マウス血漿の約 100 分の 1 の低コスト人工血漿として有用であると考えられた。以上、薬物の血漿中タンパク結合率は、利用するヒト肝細胞移植マウスの系統によってヒトと異なる結果を示すこと、ヒトと免疫不全マウスの混合血漿の免疫不全型マウス人工血漿としての有用であることを明らかとした。

結論

本研究を通して、ヒトでの医薬候補品の主要薬物動態パラメータ、すなわち分布容積、クリアランス、消失半減期のヒト肝細胞移植マウスを用いた予測手法の有用性を示した。この新たなヒト肝細胞移植マウスの活用により、従来系では予測不可能であったヒトでの長い半減期を示す医薬候補品の体内動態の特徴を非臨床段階にて把握しうることを明示した。ヒト肝細胞移植マウスの系統によって薬物の血漿中タンパク結合率がヒトと異なる結果となることを示した。多種多様な医薬候補品を一度に扱う創薬探索段階にてヒト肝細胞移植マウスの血漿中タンパク非結合型分率を評価する際、ヒトと免疫不全マウスの混合血漿を、広く供給可能な創薬ツールとして普及させうる可能性を示した。以上のことから、ヒト肝細胞移植マウスおよび関連する動物試料を創薬初期段階に導入活用する手法は、医薬候補品のヒト型体内動態を精度よく予測し、ヒト体内動態研究の新技术基盤となることを明らかにした。

本研究の誌上発表

- Miyamoto M, Iwasaki S, Chisaki I, Nakagawa S, Amano N, Hirabayashi H (2017) Comparison of predictability for human pharmacokinetics parameters among monkeys, rats, and chimeric mice with humanised liver. *Xenobiotica*. 47(12):1052-1063.
- Miyamoto M, Iwasaki S, Chisaki I, Nakagawa S, Amano N, Kosugi Y, Hirabayashi H (2019) Prediction of human pharmacokinetics of long half-life compounds using chimeric mice with humanised liver. *Xenobiotica*. 49(12):1379-1387.
- Miyamoto M, Kosugi Y, Iwasaki S, Chisaki I, Nakagawa S, Amano N, Hirabayashi H (2021) Characterization of plasma protein binding in two mouse models of humanized liver, PXB mouse and humanized TK-NOG mouse. *Xenobiotica*. 51(1):51-60.