

市販ADMETソフトはどこまで有効か？

－ e-ADMET構築に向けて3 －

編著 水間 俊  
粕谷 敦

著 水垂 亨  
大塚 幸夫  
中村 晃一

# ADMET 市販ソフトはどこまで有効か － e-ADMET 構築に向けて3 －

編著 水間 俊  
粕谷 敦

著 水垂 亨  
大塚幸夫  
中村晃一

eBook シリーズ第1巻  
情報計算化学生物学会 (CBI 学会) 出版  
2012年11月30日発行

## 序

水間 俊  
東京薬科大学薬学部

八王子市堀之内 1432-1

E-mail: mizuma@toyaku.ac.jp

本学会は、これまでに数多くの研究講演会をほぼ毎月開催してきており、その内容は多彩な研究領域をカバーしている。その中で、編著者らは薬物動態および毒性 (ADMET) の *in silico* 研究への展開をテーマとし、「e-ADMET 構築に向けて」シリーズを 2005 年にスタートした。先ず、そのシリーズ第 1 回目の研究講演会となる第 253 回 CBI 学会研究講演会「e-ADMET 構築に向けて 1: 吸収過程に関する知見と今後」では、次のような開催趣旨を掲げた [1]。

「薬物の体内動態、毒性に関する情報は、創薬、医薬品開発においてはもはや必要不可欠なものとなっている。特に、薬物動態に関しては、現在では製薬会社における医薬品開発初期段階での検討項目となり、その迅速性が求められている。そこで、もしもこれらの検討が、生体試料 (組織、臓器) を用いずに行うことができるのであれば、従来よりも一層、効率的に開発を行うことができる。また、生体試料を用いず済むのであれば、効率性の問題を解決できるだけでなく、実験動物使用の問題、ヒト組織使用に関する問題とも無縁となる。そこで、*in silico* において薬物動態が検討できる e-ADMET が構築できれば、という思いが浮かぶ。もちろん、完全なる e-ADMET が構築できるのは、*in silico* 上に生命体を構築できたときであろう。しかしながら、その目標に向かって、各時点において可能なものを構築し、利用していくことが重要である。そこで、CBI 学会として e-ADMET 構築に向けた講演会をシリーズとして開催することとし、先ず第 1 回として「A」の吸収過程に焦点を合わせた。講師の方々には、これまでの知見、情報とともに、今後の方向性など先生方のお考えを含め、最先端の研究内容を御紹介頂く。」

この会のプログラムは以下の通りであった。

「e-ADMET (*In silico* における薬物動態) の構築に向けて」

水間 俊 (オーガナイザー、東京薬科大学)

「人工膜を用いた受動拡散による膜透過の評価—*in silico* との接点」

菅野清彦 (ファイザー株式会社)

「薬物の消化管吸収におけるゲートウェイ/パスポートタンパク質の関与」

辻 彰 (金沢大学)

"Comparison of Two Model Systems Used to Predict Human Intestinal Absorption: In situ Rat Intestinal Loop and Rat Intestinal Mucosa Mounted in Ussing Chambers"

新垣友隆 (AbsorptionSystems 社) 濱崎洋一郎 (Lighthouse Data Solutions 社)

「SimcypR を用いた母集団薬物クリアランスの予測: 日本人と白人における人種差の予測」

井上晋一 (三共株式会社)

「e-ADMET に対する製薬企業としての期待 (講演総括)」

粕谷 敦 (オーガナイザー、三共株式会社)

また、シリーズ第 2 回目となる第 306 回研究講演会「e-ADMET 構築に向けて 2：吸収性を支配する薬物物性と腸管代謝」では、次のような趣旨で開催した [2]。

「2005 年に「e-ADMET 構築に向けて 1：吸収過程に関する知見と今後」と題して開催された。講演会はとても盛況で、この流れを受けて翌年には「Integration of Chem-Bio-Pharma Informatics for Rational Drug Development and e-ADMET」と題する本学会年会の開催へと繋がった。その後、年に 1 度程度はこのような内容の講演会を開催する予定であったが、この度「e-ADMET 構築に向けて 2：吸収性を支配する薬物物性と腸管代謝」として第 2 回目を開催できる運びとなった。ADME の中でも吸収過程の重要性は極めて高く、e-ADMET の構築に向けて明らかにすべき重要なプロセスの一つである。本講演会では、腸管吸収に大きな影響を与える薬物物性と腸管代謝について焦点を合わせ、「薬物物性と吸収」と「腸管代謝の種差」の 2 つのセッションを設けた。吸収過程の現状認識を整理するとともに、これらの知見の何が e-ADMET の構築に使えるのか、またさらにどのような情報が必要なのか、といった問題に対する答えを見出す参考になればと思う。」

この講演会の演者ならびに題目は以下の通りである。

はじめに：吸収性予測における薬物物性と腸管代謝のインパクト

水間 俊（東京薬科大学）

セッション 1 薬物物性と吸収

「難水溶性薬物の吸収性予測方法の確立とそれに基づいた製剤設計：In silico シミュレーションによる吸収性評価」

高野隆介（中外製薬株式会社）

「BCS, BDDCS を活用した創薬戦略」

高木敏英（大日本住友製薬株式会社）

セッション 2 腸管代謝の種差

「In vitro 及び in vivo における小腸代謝の種差 - CYP3A 及び UGT を中心に」

小村 弘（日本たばこ産業株式会社）、岩城正宏（近畿大学薬学部）

「薬物の経口吸収性における種差とヒト吸収性の予測」

高橋雅行（第一三共株式会社）

そして 2011 年、第 3 回目として、第 320 回 CBI 学会研究講演会「e-ADMET 構築に向けて 3：ADMET 市販ソフトはどこまで有効か」を開催した [3]。趣旨としては、「本講演会では、「e-ADMET 構築に向けて 3」として、市販ソフトに焦点を合わせ、ユーザーの方あるいはユーザーの視点で講演して頂くよう以下の主旨に基づき企画した。ADMET（薬物動態・毒性）の予測などのためのツールとして、市販ソフトが次々とリリースされ、それらのソフト名は、本学会も含めて様々なところで目にするようになってきている。ユーザー会などにおいて情報交換を行う場はあるようだが、オープンな場でそのソフトの有用性や短所、限界について語られることはほとんど無い。そこで今回、「その実力は？」という問いに答えて頂こうと、「e-ADMET 構築に向けて」のシリーズの第 3 回目として「ADMET 市販ソフトはどこまで有効か」という副題にて企画した。講師の先生方にはできるだけユーザーの視点に立って頂き、かつ適用例だけに留まらず、ソフトの内部にまで含めた、その長所、短所などを紹介して頂くようお願いした。また、各市販ソフトの特徴を明らかにする場となるよう、参加者による様々な角度からの質問にも期待したい。」

ご講演頂いた先生と題目は以下の通りである。

はじめに：「ユーザーとしての ADMET 市販ソフトの現状」

粕谷 敦（第一三共株式会社）

「代謝物予測ソフトウェア "Meteor" の製薬企業における利用法の紹介」

水垂 亨（塩野義製薬株式会社）

「代謝物予測ソフトウェア "MetaDrug" の製薬企業における利用法の紹介」

澤田浩隆、今野芳浩（科研製薬株式会社）

- 「創薬初期ステージにおける, GastroPlus 活用例」  
中西美智 (小野薬品工業株式会社)
- 「PK-sim によるヒト PK 予測性の検証」  
大塚幸夫 (アステラス製薬株式会社)
- 「非臨床動態研究における simCYP の活用事例」  
中村晃一 (第一三共株式会社)
- 総括: 「ADMET 市販ソフトへの期待」  
水間 俊 (東京薬科大学)

このように、気鋭の研究者の方々のご協力により、e-ADMET 構築に向けての本シリーズが開催されてきたが、筆者は予々、折角ご講演頂いた内容は是非とも書物として残したい、との思いが積もっていた。そんな中、シリーズ第 3 回目となる第 320 回 CBI 学会研究講演会を機会に演者の先生方をお願いしたところ、ご賛同頂き、今回このように玉稿を賜ることができた。と同時に、当初は和文誌として掲載する予定であったが、新たな提案として、電子書籍として学会から出版する運びとなった。そして、この度めでたく eBook シリーズ第 1 巻として出版することができた。この場を借り、関係者の方々に厚く御礼を申し上げたい。

#### 参考文献

- [1] 情報計算法学化学会第 253 回研究講演会. <http://cbi-society.org/home/documents/seminar/2005to08/20050526.html>
- [2] 情報計算法学化学会第 306 回研究講演会. <http://cbi-society.org/home/documents/seminar/2009to12/20100323.html>
- [3] 情報計算法学化学会第 320 回研究講演会. <http://cbi-society.org/home/documents/seminar/2009to12/20110930.html>

## 目次

「ユーザーとしての ADMET 市販ソフトの現状」	1
粕谷 敦 (第一三共株式会社)	
「代謝物予測ソフトウェア"Meteor"の製薬企業における利用法の紹介」	4
水垂 亨 (塩野義製薬株式会社)	
「PK-sim によるヒト PK 予測性の検証」	8
大塚幸夫 (アステラス製薬株式会社)	
「非臨床動態研究における simCYP の活用事例」	13
中村晃一 (第一三共株式会社)	
「ADMET 市販ソフトへの期待」	19
水間 俊 (東京薬科大学)	
索引	22

## ユーザとしての ADMET 市販ソフトウェアの現状

粕谷 敦  
第一三共株式会社 薬物動態研究所

東京都品川区広町 1-2-58

E-mail: kasuya.atsushi.v8@daiichisankyo.co.jp

**要旨:** 製薬企業などで様々な ADMET 予測ソフトウェアが利用されているが、その利用目的に応じて、それぞれのソフトウェアには特長と予測の限界がある。現状の各ソフトウェアの有用な利用方法や限界や問題点などについて、実際の利用者から情報を広く発信することにより、ADMET 予測分野全体の今後の発展につながると考えられる。

**キーワード:** e-ADMET、*in silico* ADME、動態予測

### 1. はじめに

医薬品の研究開発において、ADMET 上の問題で開発中止になる場合が多いことが広く認識されるようになり、製薬企業では現在、研究開発初期のリード探索やリード最適化において、化合物の ADMET について評価しあるいは drug-likeness を考慮するなどによって、活性の向上と同時に、ADMET についても改善に努めている [1] [2] [3]。また同時に、開発候補品の選択の際には ADMET の特徴を精査し、ヒトでどの程度の問題が起こりうるかを予測して、開発可能性や開発戦略について慎重に判断するようになっている [1] [4] [5] [6]。そうした際に利用される市販の ADMET 予測ソフトウェアには様々なものがあるが、大きく言って、化合物構造から ADMET を予測する目的で利用されるものと、臨床開発での ADMET についての予測する目的で利用されるものがある。以下では、製薬企業において、ユーザとして ADMET ソフトウェアを利用する際に、問題となる点や必要となる情報について幾つか述べてみたい。

### 2. 化学構造からの ADMET 予測での問題点

化合物構造から ADMET を予測するソフトウェアは、

基本的に化学構造のみから、化合物の反応性、安定性、溶解性、吸収性、タンパク結合などの性質、トランスポーターや代謝酵素の基質や阻害、組織移行性、各種毒性など、ソフトウェアによって様々な ADMET を予測する [7] [8] [9]。また、自分でデータをもとに予測モデルを作成するための市販ソフトウェアもある。こうしたソフトウェアは、実際に化合物を合成する前の候補構造について予測したり、化合物の化学構造と ADMET の相関を調べたりして、活性を維持しつつ ADMET の問題を回避するような構造変換の方向性を探るため利用されることが多い。また、バーチャルライブラリについて予測したり、実測する前にあらかじめ予測値を求めておくことで、実験の効率化や結果の妥当性の確認に使われる場合もある。

利用者の立場からは、こうしたソフトウェアが「予測可能」としている項目の中で、実用的に利用可能な項目は何か、ということが問題になる。市販の ADMET 予測ソフトウェアは、予測モデル構築に用いるトレーニング・データとしてしばしば文献のデータを用い、様々な化学構造の化合物の広い範囲の値について、全体としてはそれなりに適切に予測できるように作られている。しかし、製薬企業で利用する際は、比較的類似した化学構造の化合物間での

ADMET のわずかな相違を予測することが重要である場合が多く、ソフトウェアによってはそれが苦手なこともある。予測の絶対値はある程度はずれたとしても、類似化合物間で相対値が正しく予測できれば許容できる場合も多いので、そうした実用の局面での性能の情報が重要になる。

一方、ユーザ自身が、社内データ等を元に予測モデルを作成する場合には、どのような予測手法を使えばより効率的に有用なモデルが作成できるのか、という点が問題になる。プロジェクト内の一連の類似化学構造の化合物のデータから予測モデルを作成することで、より高い精度での予測も可能であると考えられるが、それには、ある程度以上蓄積されたデータが必要である。スピードが重要な創薬の分野では、データが十分にたまった時点ですぐにその中で実際に最良のものが選択されてしまうので、予測モデルをタイミングよく作成しないと、後追いの説明だけになってしまう。また、化合物間での比較ができればよいという前提でアッセイされている場合など、アッセイデータの質が問題になる場合もある。これらは、活性の予測モデルを作成する際に注意すべき点としてよく指摘されているが、ADMET の予測でモデルを作成する場合にも同様の注意が必要である。

### 3. ヒトの ADMET 予測の問題点

一方、臨床開発での ADMET について予測する場合には、化合物についてしばしば化学構造以外の *in vitro* や動物の *in vivo* の実測データを元にヒトの ADMET 予測を行い、医薬候補品について開発上の問題点について検討したり、開発戦略を考えたりする。投与方法の違いや、遺伝的差異、疾患、年齢などによる薬物動態の相違、薬物相互作用や毒性発現の可能性等をシミュレーションなどにより明らかにしたり、さらに PK/PD モデルを作成してヒトでより安全に薬理活性を発揮する血中濃度を実現するための条件を検討したりする [7][10][11]。

こうした予測の際には、様々な実測データや調整可能パラメータを入力として用い、それらを統合してシミュレーションすることにより、ヒトでの ADMET が予測されるという形になる。各ソフトウェアの予測可能な項目は、組み込まれているモデルや、用意されているパラメータ等によって異なるため、ソフトウェアごとに予測性能や対応可能な範囲を考慮の上、条件にあった適切なソフトウェアを選択する必要がある。また、通常こうした予測の対象となるのはリード最適化が進んだ候補化合物であり、扱われる化合物数はそれほど多くはないが、それでも時間やコストを考えると、特定の予測を行うために最低限必要な実測データは何か、という点も重要

である。予測ソフトウェアに入力する *in vitro* の実測データは、予測モデルのキャリブレーションに用いられた評価系によるデータを用いるが、社内に同じ評価系がない場合や、あるいは、同じ評価系であっても実測の数値が異なっている場合もある。そうした際には、適当な換算を行うなどで対応することが可能かどうかの問題になる。また、生理学的データや参照データなどソフトウェアに組み込まれているパラメータの種類や、その適切な利用方法についても問題になることがある。

### 4. ソフトウェアの利用上の問題点

ソフトウェアの利用に関しては、ADMET 予測に限らず、コストや使い勝手についても問題になる。使い勝手から言えば、研究者がいつでも必要なときにアクセスできるというのが当然望ましいが、ライセンス形態と費用によっては困難な場合もある。導入の際には費用対効果を考える必要があるが、ADMET 予測ソフトウェアのようなものでは、そもそも効果の評価自体が難しいことも多い。また、ソフトウェアの利用形態がインターネット上のサービスの場合、情報セキュリティの問題が生じる可能性がある。さらに、予測結果などのデータをどのように他の関係者と共有できるかなどについても利用上のポイントになる。

### 5. おわりに

以上のように、ADMET ソフトウェアの利用に際しては、様々な問題点があるが、実際に色々な場面でそのソフトウェアを利用した経験のあるユーザでないと、実地面からの詳細は分からない場合が多く、ユーザである企業間などでの情報共有が重要である。また、そうした情報や利用上の問題点などを開発元へフィードバックすることにより、ソフトウェア自体もより使いやすく有用なものに改善していくことが可能になる。あるいは、現状満たされていないニーズに応じて、今後、別のソフトウェアが開発される可能性もある。ADMET 予測ソフトウェアについては今後さらなる発展が望まれ、そのためにも、より多くの研究者によって現状のソフトウェアの長所・短所を共有することが必要になっている。

### 参考文献

#### 参考文献

- [1] Waterbeemd, H.; Smith, D. A.; Beaumont, K.; Walker, D. K. Property-based design: optimization of drug absorption and pharmacokinetics. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*,



- 1313-33.
- [2] Kerns, E. H.; Di, L. Pharmaceutical profiling in drug discovery. *Drug Discov. Today* **2003**, *8*, 316-23.
- [3] Leeson, P. D.; Springthorpe, B. The influence of drug-like concepts on decision-making in medicinal chemistry. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2007**, *6*, 881-90.
- [4] Meibohm, B.; Derendorf, H. Pharmacokinetic / pharmacodynamic studies in drug product development. *J. Pharm. Sci.* **2002**, *91*, 18-31.
- [5] Miller, R.; Ewy, W.; Corrigan, B. W.; Ouellet, D.; Hermann, D.; Kowalski, K. G.; Lockwood, P.; Koup, J. R.; Donevan, S.; El-Kattan, A.; Li, C. S.; Werth, J. L.; Feltner, D. E.; Lalonde, R. L. How modeling and simulation have enhanced decision making in new drug development. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* **2005**, *32*, 185-97.
- [6] Rowland, M.; Peck, C.; Tucker, G. Physiologically-based pharmacokinetics in drug development and regulatory science. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2011**, *51*, 45-73.
- [7] Waterbeemd, H.; Gifford, E. ADMET in silico modelling: towards prediction paradise? *Nat. Rev. Drug Discov.* **2003**, *2*, 192-204.
- [8] Dearden, J. C. *In silico* prediction of ADMET properties: how far have we come? *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2007**, *3*, 635-9.
- [9] Bugrim, A.; Nikolskaya, T.; Nikolsky, Y. Early prediction of drug metabolism and toxicity: systems biology approach and modeling. *Drug Discov. Today* **2004**, *9*, 127-35.
- [10] Willmann, S.; Lippert, J.; Schmitt, W. From physicochemistry to absorption and distribution: predictive mechanistic modelling and computational tools. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2005**, *1*, 159-68.
- [11] Jamei, M.; Marciniak, S.; Feng, F.; Barnett, A.; Tucker, G.; Rostami-Hodjegan, A. The Simcyp population-based ADME simulator. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2009**, *5*, 211-23.

## 代謝物予測ソフトウェア “Meteor” の製薬企業における活用法

水垂 亨  
塩野義製薬株式会社  
創薬・開発研究所 薬物動態研究部門

大阪府豊中市二葉町 3-1-1

E-mail: tooru.mizutare@shionogi.co.jp

**要旨:** 代謝物予測ソフト“Meteor”について、自社化合物である S-8921、S-1452 および S-1360 を用いて本ソフトウェアの代謝物予測における網羅性の検証を行った。その結果、水酸化体、脱メチル体、グルクロン酸抱合体については全て予測され良好な予測結果を得たが、報告数の少ないと考えられる  $\beta$ -酸化体や還元体においては十分に予測されない結果となった。次に反応性代謝物の検出への応用を目的に“Meteor”の代謝物予測結果を用いて、ヒト肝細胞代謝サンプルにおけるグルタチオン(GSH)抱合体関連代謝物の検出の向上について acetaminophen、clozapine および troglitazone を用いて検証を行った。その結果、いずれの化合物においても Meteor で予測された代謝物の GSH 抱合体および GSH 抱合体の二次代謝物が検出され、本ソフトウェアを利用することで反応性代謝物検出の網羅性が向上する可能性が示唆された。

**キーワード:** Meteor、代謝物予測、水酸化、グルクロン酸抱合、還元、 $\beta$ -酸化、反応性代謝物、グルタチオン抱合体、acetaminophen、clozapine、troglitazone

### 1. はじめに

低分子創薬において、化合物の特性を掴むために様々な評価を実施し、構造活性相関の情報を得た上で、よりバランスの良い化合物を合成していくことは新薬を創製する上で欠かせないプロセスである。その中でも薬物代謝は、薬の体内動態や毒性に大きく影響し、安全で長く持続する化合物を選ぶ上で欠かせない情報である。そのため、多くの企業では、創薬初期段階で化合物の代謝のされ易さを評価する代謝安定性試験を実施すると共に LC/MS/MS を用いた代謝物検索を実施することで化合物の代謝部位を特定し、代謝のされにくい化合物を合成するための情報を収集している。しかしながら、代謝物検索は、1) 代謝物の一つ一つ探していく作業は煩雑であり時間がかかる、2) 研究者ごとに薬物代謝についての知識が異なるため解析の質が均一でない、3) ケアレスミスによる代謝物検出の取りこぼし、

という問題が存在する。そのため弊社では、上記の問題を解決する方法の一つとして、代謝物予測ソフト“Meteor”を導入し、開発候補化合物の代謝物検索時に使用している。

そこで本稿では、自社化合物を用いた本ソフトウェアの代謝物予測の網羅性の検証および反応性代謝物検出における有用性について紹介する。

### 2. 代謝物予測ソフトウェア “Meteor”

Meteor は英国の Lhasa Limited 社が開発した薬物の代謝物の予測ソフトウェアであり、製薬会社のみならず、化学会社、化粧品会社や大学などの研究機関など国内外で広く利用されている。本ソフトウェアは化合物の部分構造からその代謝反応および代謝産物を予測する知識ベースの予測ソフトであり、現在の version13 では、439 種の代謝反応ルールが収録されている。代謝物の予測プロセスとしては、

未変化体の部分構造と予測ルールを照らし合わせることで代謝物を予測し、ClogP から個々の代謝反応の進みややすさを推論することで予測結果の表示をする。また、本ソフトウェアは予測した代謝反応ルール一つ一つについて代謝予測の根拠を明確に示し、元となった文献に遡って予測結果を吟味することが可能であることが特徴の一つとして挙げられる。本ソフトの詳細については、Lhasa Limited 社の HP[1]および日本の総代理店である CTC ラボラトリーシステムズ社の HP[2]を参考にして頂きたい。

### 3. 代謝物予測の網羅性の検証

代謝予測ソフトの検証方法としては、既に代謝経路の明らかとなっている化合物を用いて、その化合物で実際に生成する代謝物が予測されるかどうかについて調べるのが一般的である。しかしながら、Meteor は知識ベースの代謝予測ソフトであるため検証化合物として市販の化合物を用いた場合、ソフトウェアのデータベースに含まれている可能性があり、予測というよりは検索に近い結果になってしまう恐れがあること、既に開発会社側で検証済みである可能性が高いことから、意味のある検証が実施しにくいという問題がある。そこで本稿では、このような問題が少ないと考えられる自社開発化合物である S-8921、S-1452 および S-1360 について代謝物予測を行い、実際に生成される代謝物が予測されてくるかどうかについて検証を行った。

まず S-8921 は、水酸基がグルクロン酸抱合を受けた S-8921 glucuronide、O-脱メチルをされた 2 種類の desmethyl S-8921、アルキルが水酸化された hydroxyl S-8921、hydroxyl 体がカルボン酸に酸化された S-8921 carboxylic acid の 5 種類の代謝物を生成する (図 1) [3]。これらの代謝物について Meteor での代謝予測結果と照合したところ、いずれの代謝物も予測される結果となった。

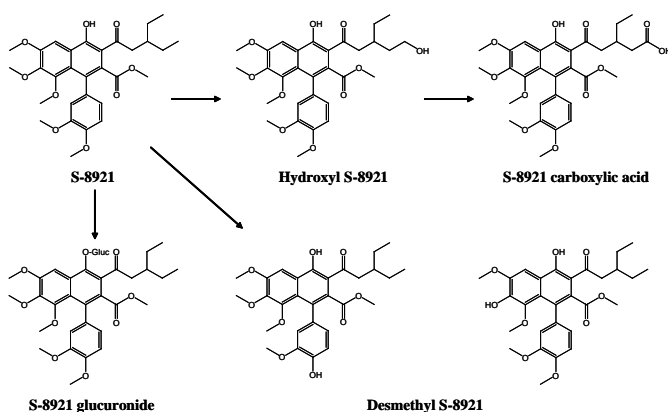


図 1. S-8921 代謝経路

次に S-1452 は、2 回の  $\beta$ -酸化を受ける過程で生成する bisnor-S-1452、dihydrobisnor-S-1452 および tetranor-S-1452 とビシクロヘプタン環が水酸化された 5-OH S-1452 および 6-OH S-1452 とそれぞれの水酸化体が  $\beta$  酸化を受けた代謝物が生成する (図 2) [4]。これらの代謝物について同様に照合を行ったところ、1 回目の  $\beta$ -酸化による代謝物である bisnor-S-1452 と 2 種類の水酸化体およびその  $\beta$ -酸化体については予測されたが、2 回目の  $\beta$ -酸化による代謝物である dihydrobisnor-S-1452 および tetranor-S-1452 については予測されないという結果となった。

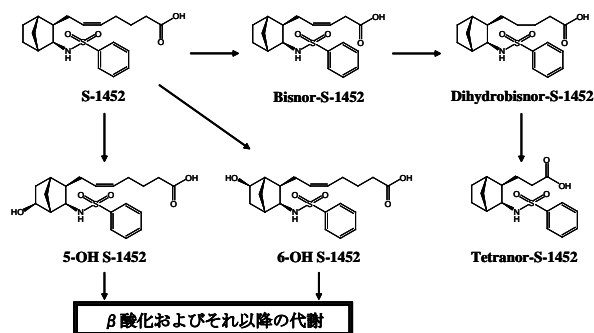


図 2. S-1452 代謝経路

最後に S-1360 は、トリアゾールがグルクロン酸抱合を受けた S-1360-N-glucuronide、還元代謝を受けた dihydro-S-1360 と dihydro-S-1360 が二次代謝を受けて生成する 3 種類の代謝物を生成する (図 3) [5]。これらの代謝物と予測結果を照合したところ、S-1360-N-glucuronide については予測されたが、dihydro-S-1360 は予測されず、それに伴って 3 種類の二次代謝物も予測されなかった。

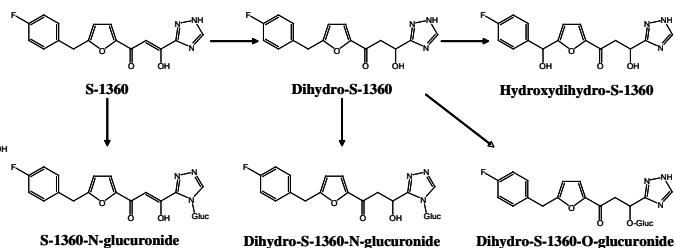


図 3. S-1360 代謝経路

以上の結果から、S-1452、S-1360 において予測されなかった代謝物について原因を探るため  $\beta$ -酸化および還元代謝の予測ルールの確認を行ったところ、いずれの代謝反応も予測ルールとしては収録されているが、ルールに記載された部分構造と検証化合物の構造が僅かに異なるため予測されなかったことが明らかとなった。

本検証において、水酸化体、脱メチル体、グルクロン酸抱合体については全て予測され良好な予測結果を得た。一方で、 $\beta$ -酸化体や還元体においては十分に予測されない結果となった。このことから、Meteor は CYP による酸化代謝やグルクロン酸抱合については高い予測性を示すが、報告が少ないと考えられるそれ以外の代謝については、予測ルールが十分でなく予測されにくくなること、途中の代謝物が予測されない場合にその代謝物の二次代謝物、三次代謝物も予測できなくなってしまうという問題が明らかとなった。

このため Meteor の運用に関しては、上記の利点と欠点を理解した上で利用する必要があると考えられる。弊社ではおおまかに代謝物プロファイルを調べる目的で実施され、スピードが要求される創薬初期段階では Meteor の予測結果を中心に代謝物検索を実施し、詳細なプロファイルが必要で代謝物の取りこぼしの許されない創薬後期段階では研究者自身の予想を Meteor の予測結果に組み合わせて使用することで効率性と網羅性の両立を図っている。

#### 4. 反応性代謝物検出における有用性の検証

近年、特異体質性薬剤毒性の原因として反応性代謝物が問題となっている。多くの企業において反応性代謝物の評価として、肝ミクロソーム反応系にトラッピング剤として GSH を添加し、GSH 抱合体を検出する GSH トラッピング試験が実施されているが、本評価系はミクロソーム中の代謝酵素によって生成する反応性代謝物を検出するのみであるため、より多くの代謝酵素を含む肝細胞での評価が望ましいと考えられる。一方で、肝細胞における評価においては未変化体の GSH 抱合体だけでなく代謝物の GSH 抱合体および、その二次代謝物、三次代謝物についても検出する必要がある (図 4)。しかしながら、数多くの化合物について、研究者が二次代謝、三次代謝を考慮して GSH 抱合体関連代謝物を予測するには限界がある。

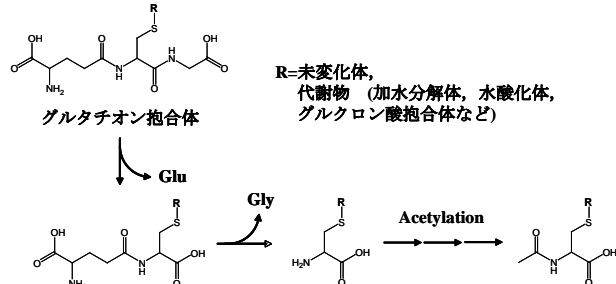


図 4. GSH 抱合体の代謝経路

そこで今回、Meteor の代謝物予測結果を用いて、ヒト肝細胞代謝サンプルにおける GSH 抱合体関連代

謝物の検出を行った。

検証化合物としては反応性代謝物を生成することで知られている acetaminophen、clozapine および troglitazone を用い、ヒト凍結肝細胞で 2 時間代謝させたサンプルを LC/MS/MS で測定した結果について、通常研究者が解析するであろう GSH 抱合体関連代謝物 (直接 GSH が付加した GSH 抱合体や水酸化体の GSH 抱合体) 以外に Meteor において予測された GSH 関連代謝物が検出されるかどうかについて確認した。

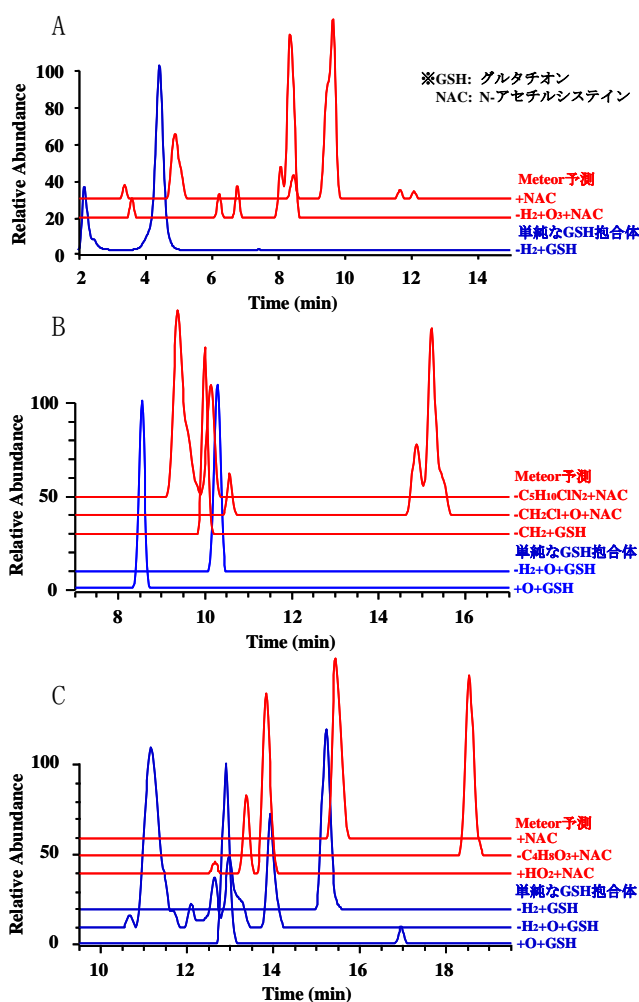


図 5. 検証化合物ヒト肝細胞代謝サンプルにおける GSH 関連代謝物のマスクロマトグラム

A: acetaminophen, B: clozapine,  
 C: troglitazone

その結果、acetaminophen において、未変化体のグルクロン酸抱合体だけでなく、Meteor で予測された N-Acetylcystein (NAC) 抱合体および水酸化体の NAC 抱合体が検出された (図 5A)。次に、clozapine では 2 種類の水酸化体の抱合体だけでなく、Meteor

で予測された2種類のNAC抱合体および脱メチル体のGSH抱合体が検出された(図5B)。最後に、troglitazoneでは通常の解析においても数多くのGSH抱合体が検出されたが、Meteorでの予測結果を加えることで更に多くのGSH関連代謝物を検出することが可能となった(図5C)。

以上より、いずれの化合物においても未変化体のGSH抱合体や水酸化体のGSH以外に代謝物のGSH抱合体や、GSH抱合体が代謝されることで生ずるNAC抱合体を検出した。このことから、本ソフトウェアを使用することで反応性代謝物検出の網羅性を向上が可能であることが示唆された。

## 5. 総括

今回の検証から、代謝物予測ソフト“Meteor”の代謝物予測精度は概ね良好であるが、報告数の少ない代謝反応に関しては注意が必要であることが明らかとなった。一方で、ソフトウェアを使用することで解析時間の短縮、ケアレスミスなどのヒューマンエラーの防止、薬物代謝の知識が十分でなくても解析が可能となることなど多くの利点が挙げられる。そのためソフトウェアの欠点を理解し、研究者が欠点を補う形で運用することで代謝物検索業務の効率化をしつつ質を向上させることが可能となると考えられた。また、反応性代謝物検出の検証では、GSH抱合体関連代謝物に焦点を当てることで検出の網羅性を向上させることに成功した。

以上より、運用方法を最適化することで本ソフトウェアを効率的に使用することが可能となるが、予測できない代謝物も存在するため今後も予測ルールの追加が必要である。毎年のバージョンアップにより、予測精度は向上しているため今後のMeteorの発展に期待したい。

## 参考文献

- [1] <https://www.lhasalimited.org/meteor/>
- [2] <http://www.ctcls.co.jp/products/list/lhasa.html>
- [3] Sakamoto, S.; Kusahara, H.; Miyata, K.; Shimaoka, H.; Kanazu, T.; Matsuo, Y.; Nomura, K.; Okamura, N.; Hara, S.; Horie, K.; et al. Glucuronidation converting S-8921 to a potent ASBT inhibitor, resulting in a hypocholesterolemic action. *J Pharmacol Exp Ther* **2007**, *322*, 1-9.
- [4] Yamaguchi, Y.; Kirita, S.; Baba, T.; Aoyama, J.; Touchi, A.; Tukey, R. H.; Guengerich, F. P.; Matsubara, T.; Identification of rat and

human cytochrome P450 forms involved in the metabolism of the thromboxane A2 receptor antagonist (+)-S-145. *Drug Metab Dispos* **1997**, *25*, 75-80.

- [5] Rosemond, M. J.; St. John-Williams, L.; Yamaguchi, T.; Fujishita, T.; Walsh, J. S. Enzymology of a carbonyl reduction clearance pathway for the HIV integrase inhibitor, S-1360: role of human liver cytosolic aldo-keto reductases". *Chemico-Biological Interactions* **2004**, *147(2)*, 129-139.

## PK-Sim<sup>®</sup>によるヒト PK 予測性の検証

大塚 幸夫  
アステラス製薬株式会社  
代謝研究所

大阪府大阪市淀川区加島 2-1-6

E-mail: yukio.otsuka@astellas.com

要旨：近年、創薬段階から非臨床データで PK/PD Modeling & Simulation (M&S)を実施する傾向が強まるのに伴い、ヒト PK 予測においても血漿中濃度推移の予測が求められてきている。ヒト血漿中濃度推移予測法は種々検討されているが、代表的なものとして、Allometric scaling による方法と生理学的薬物速度論モデル (PBPK model) を用いる方法が挙げられる。Allometric scaling は動物の基礎 PK パラメータ (クリアランス、分布容積等) を体重で補正しヒトにスケールアップする方法だが、種差の問題によりしばしば予測性を欠くことがある。PBPK model は、生理学的パラメータと組織移行の理論式に基づき構築した疑似人体における化合物の挙動を物理化学パラメータや *in vitro* データを用いて simulation する手法である。PK-Sim<sup>®</sup> は吸収、分布、代謝及び排泄の各過程を組み込んだ Whole body PBPK model 解析ソフトウェアである。基本的に基礎物性値と *in vitro* データを入力するだけでヒトの血漿中濃度推移を予測することができるが、単純にこれらのデータを入力するだけでは予測性が悪いことがしばしばある。PK-Sim<sup>®</sup> によるヒト PK 予測において key となるのは Lipophilicity、Partition coefficient 予測式、Intestinal permeability 及びクリアランスである。これらのパラメータは血漿中濃度推移の予測結果に対し大きなインパクトを持っているため、入力値として何を選択するか慎重に決定する必要がある。より良い予測性を得るために、演者らは動物の *in vivo* データを活用する方法を試みた。動物の *in vivo* データは、*in vitro* データからは予測の難しい化合物の生体内環境における挙動についての情報を与えてくれるため非常に有用である。今回、種々の特性を持つ 11 化合物を用いて行った検証を通して PK-Sim<sup>®</sup> の利点・欠点が明らかとなってきた。

キーワード: PK-Sim<sup>®</sup>, PBPK model, human PK prediction, Allometric scaling

### 1. はじめに

創薬の動態評価においてまず求められることはヒトにおいて十分な暴露が得られることであり、この観点から、従来クリアランス及びバイオアベイラビリティの予測が創薬のかなり初期の段階から行われている。*In vitro* 実験系が充実しスクリーニ

ング系が構築されたこともあり、この試みは一定の成果を収めていると言える。一方、近年創薬の現場で血漿中濃度推移予測の必要性が急速に高まってきている。これは、PK/PD M&S を創薬の早い段階から実施していこうという近年の傾向や、これまで C<sub>max</sub> のみで評価していた臨床 DDI 予測を、PBPK モデルなどを用いてより動的に行おうという流れに

よる。

ヒト血漿中濃度推移予測の方法としては、一般的には Allometric scaling による方法及び PBPK モデルによる方法が知られている [1]。Allometric scaling は動物の基礎 PK パラメータ (クリアランス、分布容積等) を体重で補正しヒトにスケールアップする方法だが、種差の問題によりしばしば予測性を欠くことがある。Allometric scaling による血漿中濃度推移予測の方法としては Dedrick 法 [2] [3] が有名だが、おそらく各社で方法論が分かれるところではないかと考えられる。PBPK model は、生理学的パラメータと組織移行の理論式に基づき構築した疑似人体における化合物の挙動を物理化学パラメータや *in vitro* データを用いて simulation する手法である。PBPK モデルによる方法としては、市販のソフトウェアを使用する方法と自社で PBPK model を構築する方法が考えられる。前者の特徴として、解析が容易であること、生理学的パラメータのようなバックグラウンドデータがあらかじめ組み込まれているため、それらを自ら論文検索もしくは実験により入手する必要がないことが挙げられる。後者の特徴は、より化合物特異的な動態の特徴を柔軟に記述することができるという点である。

PK-Sim<sup>®</sup> は、Bayer Technology Services (BTS) 社により開発された Whole body PBPK model のソフトウェア [4] であり、全身の薬物動態を記述するのに必要となる膨大な生理学的パラメータ情報が組み込まれている。これはヒトだけではなく、マウス、ラット、モルモット、イヌ及びサルといった動物のデータも含まれているので、これらの動物についても simulation を実行することができる。また、simulation の際は組織への分配係数 (Partition coefficient) を計算により求める必要があるが、この予測式を 5 種類から選ぶことができる。膜透過性 (Permeability) や肝ミクロゾーム中の非結合型分率 ( $f_u$ ,  $f_{mic}$ ) の算出もでき、これらの算出式は BTS 社においてオリジナルで開発されたものを PK-Sim<sup>®</sup> で使用している。

今回、PK-Sim<sup>®</sup> を使用し非臨床データからヒト血漿中濃度推移を予測した時の予測性について検証したので、その結果を紹介する。

## 2. PK-Sim<sup>®</sup> による血中薬物濃度 simulation

PK-Sim<sup>®</sup> での simulation に必要なデータを図 1 に示したが、おおむね創薬初期のスクリーニングにより取得できるデータと言える。

### 1. 物性値パラメータ

- LogP or LogD<sub>7.4</sub> as “Lipophilicity”
- PAMPA as “Intestinal Permeability”
- pKa
- Solubility
- Molecular Weight
- Number of Halogens,

### 2. PKパラメータ

- Plasma protein binding ratio
- Blood: Plasma concentration ratio
- Clearance

図 1. PK-Sim<sup>®</sup> による simulation に必要なデータ

なお、Intestinal permeability や Blood: Plasma concentration ratio は PK-Sim<sup>®</sup> により計算もされるので、無くても simulation を実行することはできる。PK-Sim<sup>®</sup> で simulation をする際に key となるポイントがいくつかあるが、代表的なものとして以下のポイントが挙げられる。1) Lipophilicity としてどの値を用いるか 2) Partition coefficient 予測式として何を選択するか 3) クリアランスとして何を入力するか。まず Lipophilicity についてだが、Lipophilicity は PK-Sim<sup>®</sup> の様々な計算に使われる重要なパラメータである。通常は脂溶性の指標として LogP や LogD<sub>7.4</sub> の値が創薬初期から計算や実験により求められているので、これらの値を使うのが最も容易である。一方で、これらのオクタノール/水分配係数は生体膜への移行性を正確には反映しておらず、リポソーム/水分配係数の方がより生体膜への移行性を反映しているとの報告もある [5]。リポソーム/水分配係数から求まる LogMA の値が得られておればその値を使うことが推奨される。Partition coefficient 予測式は、PK-Sim<sup>®</sup> では 5 種類の式から選ぶことができる。Poulin and Theil 式 [6]、Rodgers and Rowland 式 [7]、Berezhkovskiy 式 [8] と言った一般に良く知られた式の他に、BTS 社で開発された PK-Sim<sup>®</sup> standard 式、Schmitt 式 [9] が含まれるのが特徴である。これまでに化合物特性に応じた予測性をこれら 5 種類のモデル式間で比較した情報は無いので、化合物ごとに最適な式を選択するか、全ての化合物に適用可能な式を選ぶ必要がある。クリアランスの入力値についてだが、PK-Sim<sup>®</sup> では、クリアランスを肝クリアランスまたは腎クリアランスといった組織クリアランスとして入力することができる。また、各組織で固有クリアランスとして入力することもできる。固有クリアランスを入力する際には、例えば肝ミクロゾームや肝細胞での

代謝実験結果をそのまま入力することも可能で、その場合固有クリアランスの算出と共に肝ミクロゾームや肝細胞中での非結合型分率を自動的に計算し、非結合型濃度基準の値に補正される。なお、今回の検証に用いたクリアランス値は、実験的に求めた *in vitro* の代謝クリアランス値（固有クリアランス値）もしくは動物の *in vivo* データから Allometric scaling により算出したヒト肝クリアランス予測値である。

### 3. ヒト PK 予測性の検証

#### 3.1 網羅的な予測

今回のヒト PK 予測性の検証には、種々の特性を持つ自社化合物 11 化合物を使用した。方法としては、まず、どの化合物でもシームレスにある程度の予測性が得られるか否かを検証するため、網羅的に各パラメータを組み合わせて経口クリアランスと半減期の予測性を検証した。予測性の指標としたのは実測値を予測値で除した値であり、以後 Fold error と呼ぶ。使用したパラメータの組み合わせは図 2 に示した通りである。

Lipophilicity	Partition coefficient	Clearance
PK-Sim® standard		
cLogP	Berezhkovskiy	$CL_{int, in vitro}$
LogD <sub>7.4</sub>	Rodgers and Rowland	$CL_h$
	Schmitt	

図 2. 網羅的な予測に使用したパラメータの組み合わせ

まず、クリアランスとして *in vitro* の代謝クリアランス ( $CL_{int, in vitro}$ ) を入力した場合の予測性を検討した。その結果、Lipophilicity 及び Partition coefficient 予測式のいずれの組み合わせにおいてもヒト経口クリアランスを過小評価 (Fold error < 1) する傾向が見られた。これは、 $CL_{int, in vitro}$  を肝ミクロゾーム中での CYP 代謝クリアランスとして算出しているため、non-CYP 代謝や肝外クリアランスを考慮に入れていないことが影響している可能性が考えられる。上記の要因を考慮に入れることにより予測性が改善する可能性はあるが、スクリーニングの比較的初期段階で入手可能な *in vitro* データ及び物性値のみでヒト血漿中濃度推移を高い確度で予測するのは困難であると考えられた。

次に、クリアランスとして Allometric scaling [10] により予測したヒト肝クリアランス ( $CL_h$ ) を入

力した場合の予測性を検討した。 $CL_h$  を入力した時、Fold error が 2 倍の範囲に入った化合物数は、11 化合物のうち経口クリアランス予測で平均 6.6 化合物、半減期予測で平均 4.5 化合物であった。経口クリアランスと半減期の Fold error が共に 2 倍の範囲に入る化合物数は平均 2.5 化合物であり、最も良好な場合で 6 化合物であった。経口クリアランス・半減期共に最適な予測法 (パラメータの組み合わせ) は化合物ごとに異なっており、全ての化合物である程度良好な予測結果を示す予測法を見出すのは困難と考えられた。

#### 3.2 化合物ごとにパラメータを最適化する方法

全ての化合物にシームレスに適用できる予測法を見出すのは難しく、化合物ごとに予測法を最適化する必要があると考えられた。そこで次に、化合物ごとに各パラメータを最適化し、最適化されたパラメータを用いてヒト PK を simulation する方法を試みた。最適化の対象としたパラメータは、Lipophilicity、Partition coefficient 予測式及び Intestinal permeability である。

手順としては、まず、ラットの静脈内投与後の血漿中濃度データと PK-Sim® によるラット血漿中濃度推移 simulation 結果から Lipophilicity と Partition coefficient 予測式を最適化する。次に、経口投与後の血漿中濃度データを用いて Intestinal permeability を最適化する。最適化された Lipophilicity と Partition coefficient 予測式を用いて大動物 (イヌまたはサル) の静脈内投与後の血漿中濃度推移を simulation する。実測値と比較してずれている場合は、値を微調整し最適化する。なお、この際ラットと大動物の実測値及び simulation 結果を交互に見比べ、どちらの動物においても良好な simulation 結果を得ることができる値に落とし込むことに留意する。同様に Intestinal permeability の値も最適化する。上記のような過程で最適化されたパラメータを使用して、ヒトの経口投与後の血漿中濃度推移を simulation した。結果を図 3 に示す。図 3 は、縦軸に半減期の Fold error、横軸に経口クリアランスの Fold error をプロットしたものであり、点線は 2 倍の範囲を示す。



### 3.3 今後の展開

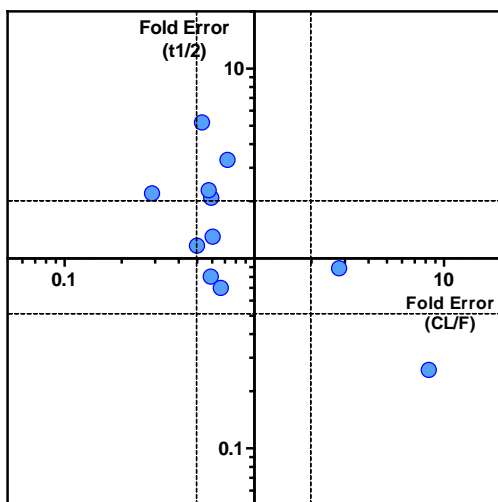


図 3. 化合物ごとにパラメータを最適化した時のヒト経口クリアランス及び半減期の予測性

予測性のバラツキの指標として、図 3 の各ポイントの中心からの距離の合計を算出したところ 39.6 という値であった。網羅的な解析ではこの数値が 43.6~80.1 であったので、動物 PK データを用いて化合物ごとにパラメータを最適化することにより予測性のバラツキが小さくなったことが分かる。

半減期の予測性に着目すると、11 化合物のうち予測性が良好 ( $0.5 < \text{Fold error} < 2$ ) であったのが 5 化合物、過大評価した化合物が 5 化合物、過小評価した化合物が 1 化合物であった。半減期を過大評価した化合物が比較的多かったことから、その理由について若干の考察を試みた。半減期の過大評価には組織移行が関係していると考え、組織-血液間分配係数 ( $K_p$ ) に着目した。半減期の予測性と各組織の  $K_p$  を比較すると、半減期を過大評価した 5 化合物のうち 3 化合物で脂肪組織の  $K_p$  が特に大きな値であることを見出した。また、これら 3 化合物には、Partition coefficient 予測式として PK-Sim<sup>®</sup> standard 式を選択していたという共通点があった。

Partition coefficient 予測式間で脂肪組織の  $K_p$  に違いがあるか調べるために、PK-Sim<sup>®</sup> standard 式と Berezhkovskiy 式で脂肪組織の  $K_p$  を筋組織の  $K_p$  で標準化した値 ( $K_p, \text{fat}/K_p, \text{muscle}$ ) を全ての化合物に対してそれぞれ算出し比較した。その結果、Berezhkovskiy 式での  $K_p, \text{fat}/K_p, \text{muscle}$  の幾何平均値が 0.77 であったのに対し、PK-Sim<sup>®</sup> standard 式では 40.5 と高い値を示した。このことから、PK-Sim<sup>®</sup> standard 式は脂肪組織への分布を高めに計算することにより化合物の半減期を過大評価する傾向があることが示唆された。

上述の通り、*in vivo* で得られた動物クリアランス及び血漿中濃度データを用いることにより PK-Sim<sup>®</sup> によるヒト PK 予測性は改善することが示唆された。一方で、ヒト PK 予測を *in silico* で実施する目的の一つは、動物実験を可能な限り削減することにある。PK-Sim<sup>®</sup> での予測性を維持しつつ動物実験を減らす可能性について以下に考察する。

まず、PK-Sim<sup>®</sup> で最も重要なパラメータと言える Lipophilicity だが、今回は動物の血漿中濃度データを使って最適化した。これは、通常化合物の脂溶性の指標とされる  $c\text{LogP}$  や  $\text{LogD}$  などの物性値が生体内での膜親和性を正しく反映していない可能性があることから、より生体条件を反映した Lipophilicity の値を得るためである。しかし、前述のように、より生体条件を反映していると考えられている  $\text{LogMA}$  値を使用する方法論も考えられる。図 4 は、 $\text{LogD}_{7.4}$  と今回最適化した Lipophilicity の関係を plot したもの (B) であり、文献報告 [5] のある  $\text{LogD}_{7.4}$  と  $\text{LogMA}$  の plot (A) と比較している。

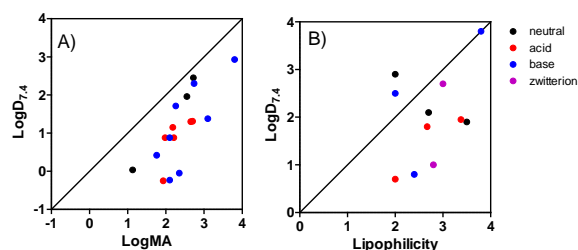


図 4.  $\text{LogD}_{7.4}$  と  $\text{LogMA}$  または Lipophilicity の関係

今回最適化した Lipophilicity と  $\text{LogD}_{7.4}$  の関係は、 $\text{LogMA}$  と  $\text{LogD}_{7.4}$  の関係に酷似している。すなわち  $\text{LogMA}$  を *in vitro* の実験から算出することにより、動物データを使わずに最適な Lipophilicity の値を得ることができると考えられる。

次に Intestinal permeability だが、通常 PAMPA や Caco-2 膜透過性のデータを使用するが、これらの *in vitro* 実験値は生体内での膜透過性から若干乖離があると考えられる。これは、実験系間の誤差などの要因に起因するため、実験系ごとにあらかじめ既知化合物データによる補正計算 (calibration) を行うことにより、より適した値を得られる可能性がある。

Partition coefficient 予測式については、現時点で化合物特性に応じた予測式の使い分けという方法が確立していないため、化合物ごとに最適な式を選択する必要がある。そのためには最低 1 種の動物 PK データは必要となる。

ヒトクリアランス値は、ヒトでの消失経路が明らかになっていない段階で *in vitro* データのみから予測するのは困難である。したがって、クリアランス予測法として汎用されている *In vitro-in vivo* extrapolation 法及び Allometric scaling 法はいずれも最低1種の動物 PK データを必要とする。

以上の考察から、Lipophilicity や Intestinal permeability の最適化を工夫することによって1種の動物データ (最小限の動物実験) でヒト PK 予測を実施できる可能性がある。今後は1種の動物データで予測性を悪化させることなくヒト血漿中濃度推移を予測できるか検証を進めたい。

#### 4. 最後に

PBPK model はヒト血中濃度推移を予測する上で有力なツールだが、一方で、非臨床データのみで活用するには難しい面もある。PBPK 本来のコンセプトに基づいて薬物の体内動態を記述するためには各素過程に関わる膨大なパラメータが必要になる。また、各律速過程に関わる model 式も正しく記述されなければならない。創薬の実情からすると、各薬物の動態を決定づけるパラメータを全てデータとして入手することはほぼ不可能であり、unknown な動態的特徴を吸収させる部分をモデルに置く必要がある。

その一つの方法として考えられるのが empirical な手法との融合である。クリアランスを例にとると、消失過程に関わる全ての素過程で固有クリアランスとして値を得ることは大変難しいので、肝クリアランスのような組織クリアランスとして、Allometric scaling のような empirical な予測法で求めたヒト予測値を用いることが現実的とも言える。

また、今回の結果では約半数の化合物で半減期を過大評価する結果となったが、この程度の予測性が許容されるかを、予測対象化合物が創薬のどのステージにあるか、また、この予測結果を何に使うかという観点から考えてクライテリアを適切に設定しなければならない。

最後になるが、ヒト血中濃度推移を予測する方法が十分に確立されていない中で、複雑な PBPK model を手軽に使えるインターフェースを持ち、動物データを使って予測性を改善することも可能な PK-Sim<sup>®</sup> は、ヒト PK 予測を実施する上で有用なツールの一つであると考えられる。

#### 参考文献

[1] Jones, H. M.; Parrott, N.; et al. A novel strategy for physiologically based

predictions of human pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* **2006**, *45*(5), 511-542.

[2] Dedrick, R.; Bischoff, K. B.; et al. Interspecies correlation of plasma concentration history of methotrexate (NSC-740). *Cancer Chemother Rep* **1970**, *54*(2), 95-101.

[3] Boxenbaum, H.; Ronfeld, R. Interspecies pharmacokinetic scaling and the Dedrick plots. *Am J Physiol* **1983**, *245*(6), R768-775.

[4] <http://www.systems-biology.com/sb.html>

[5] Loidl-Stahlhofen, A.; Eckert, A.; et al. Solid-supported lipid membranes as a tool for determination of membrane affinity: high-throughput screening of a physicochemical parameter. *J Pharm Sci* **2001**, *90*(5), 599-606.

[6] Poulin, P.; Theil, F. P. Prediction of pharmacokinetics prior to *in vivo* studies. 1. Mechanism-based prediction of volume of distribution. *J Pharm Sci* **2002**, *91*(1), 129-156.

[7] Rodgers, T.; Rowland, M. Mechanistic approaches to volume of distribution predictions: understanding the processes. *Pharm Res* **2007**, *24*(5), 918-933.

[8] Berezhevskiy, L. M. Volume of distribution at steady state for a linear pharmacokinetic system with peripheral elimination. *J Pharm Sci* **2004**, *93*(6), 1628-1640.

[9] Schmitt, W. General approach for the calculation of tissue to plasma partition coefficients. *Toxicol In Vitro* **2008**, *22*(2), 457-467.

[10] Mahmood, I.; Balian, J. D. Interspecies scaling: predicting clearance of drugs in humans. Three different approaches. *Xenobiotica* **1996**, *26*(9), 887-895.

## 非臨床動態研究における simCYP の活用事例

中村 晃一  
第一三共株式会社  
薬物動態研究所

品川区広町 1-2-58

E-mail: nakamura.koichi.hg@daiichisankyo.co.jp

**要旨:** Simcyp Population-based Simulator (SimCYP, Simcyp Ltd.) は、英国シェフィールド大で開発され、主に *in vitro* のデータから薬物動態 (吸収、クリアランス、分布) や代謝的薬物間相互作用 (DDI) の程度を予測するシミュレーターである。本稿では、非臨床動態研究において simCYP を用い、個体間変動を考慮したヒト薬物動態あるいは DDI を予測した事例を紹介し、simCYP の有用性を述べる。一つ目として、CYP3A4 による代謝が主要排泄経路である化合物に対して、個体差を考慮した薬物動態予測を CYP3A4 発現量などに個体間変動を持たせることにより行い AUC の変動幅を把握した。二つ目として、CYP3A4 による代謝と胆汁排泄で消失する化合物の CYP3A4 阻害薬 Ketoconazole との併用による薬物動態の変化を予測し、臨床試験計画に役立てた事例を、三つ目として、CYP3A4 に対する mechanism-based inhibition (MBI) を有する 2 つの化合物の CYP3A4 基質との DDI を予測し、それらの医薬品候補化合物としての評価を行なった事例を示した。*In vitro* では強い阻害活性を持つ両化合物であるが投与量が異なるため DDI 予測値が異なった。最後に、ヒト新鮮肝細胞において同様な CYP3A4 誘導能を示す 2 つの化合物が、実際に臨床で酵素誘導を起こすか予測した事例を示した。また、simCYP の予測にあたるパラメータの影響を MBI による DDI を用いて検証した結果、酵素不活化速度定数 ( $k_{deg}$ ) や消化管上皮細胞中薬物非結合型分率 ( $f_{u,gut}$ ) が予測値に大きな影響を与えることが確認された。以上、simCYP は医薬品開発の初期において有用なツールであり、その重要性は今後も増してくると考えられる。一方で、その予測精度や影響を与えるパラメータに関して十分に把握することが大切であり、その上で予測結果を活用することが求められる。

**キーワード:** ヒト動態予測、薬物相互作用予測、MBI、酵素誘導、simCYP

### 1. はじめに

SimCYP は、英国シェフィールド大学で開発され、主に *in vitro* のデータからの積み上げにより薬物動態や DDI の程度を予測できる ADME シミュレーターで、その最大の特徴は全ての生理学的パラメータに個体間変動を考慮し、バーチャルポピュレーションにおける個体差を考慮した予測が出来ることである。実際、simCYP には実データに基づく人種 (白

色人や日本人など) あるいは病態 (健常人、糖尿病患者、肥満患者や腎機能低下患者など) における身長、体重、血流速度や薬物代謝酵素量などのパラメータが搭載されており、そのデータからベイズ推定によりバーチャルポピュレーションを発生させシミュレーションを行なっている。また、臨床 DDI 薬物として、基質が 26 化合物、薬物代謝酵素阻害薬・誘導薬として 19 化合物のデータが提供されており (ver. 8)、それらは FDA のドラフトガイダンスで推

奨されている DDI のプローブ薬物をほぼ網羅している。なお、simCYP によるクリアランスあるいは DDI の予測精度は良好であることが報告されている [1][2]。

非臨床動態研究においてヒト薬物動態予測は投与量の推定に、バラツキや薬物間相互作用の予測は開発候補化合物の選抜や見極めに重要であり、我々は simCYP を用いてこれらの予測を行なっている。本稿では、非臨床動態研究における simCYP の活用事例を紹介すると共に、予測に影響を与えるパラメータの検証結果も述べる。なお、本稿で用いている化合物は、実際の化合物のパラメータの一部を改変した仮想化合物である。

## 2. 活用事例

### 2.1 薬物動態のバラツキを把握した事例

薬物動態の個体差の要因として薬物代謝酵素やトランスポーターの遺伝子多型や年齢、人種、病態など患者背景の違いが上げられる。安全域や薬効域が狭い化合物において“平均値”の動態予測ではその評価は不十分であり個体間変動を考慮した動態評価が必要である。また、単一あるいは少ない経路で消失する化合物の場合では、大きな個体間変動の懸念があり、薬物動態のバラツキに影響を与える因子を把握することは重要である。SimCYP はこのようなバラツキを持った予測に強みを発揮する。

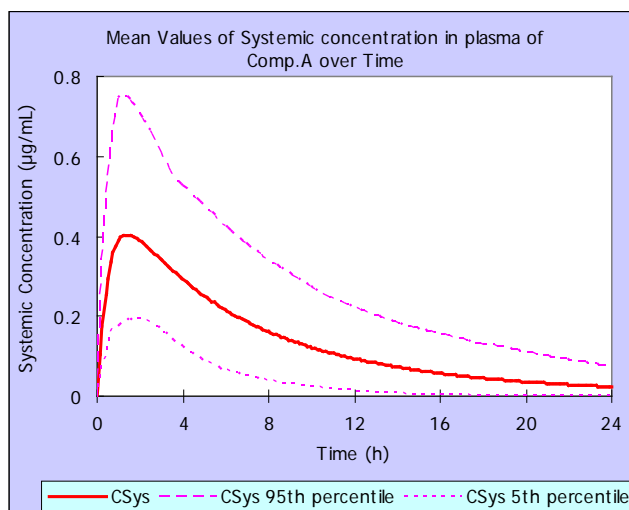
化合物 A は CYP3A4 による代謝が主消失経路と判明したためヒトでのバラツキ度合いを把握した。予測は、100 mg 経口投与で健康人 100 名 (N=10, 10 trials, 20-50y, M/F=1/1, Fasted) で行なった。化合物 A のパラメータを表 1 に、予測結果を図 1 に示す。

予測から化合物 A の  $AUC_{0-24h}$  は、中央値 2.83  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  で最大値と最小値の比は 5.2 倍と示された。

表1 化合物Aの主要パラメーター

MW	480	$F_a$	1
LogP	2.8	$k_a$	2 (1/h)
$R_B$	1	$V_{ss}$	2 (L/kg)
$f_{u,p}$	0.05	$CL_r$	2.8 (L/h)
$CL_{int}$			
1A2	1.2	(μL/min/pmol of isoform)	
2C9	0.05	(μL/min/pmol of isoform)	
2D6	0.1	(μL/min/pmol of isoform)	
3A4	2	(μL/min/pmol of isoform)	
$f_{u,mic}$	0.65		

A



B

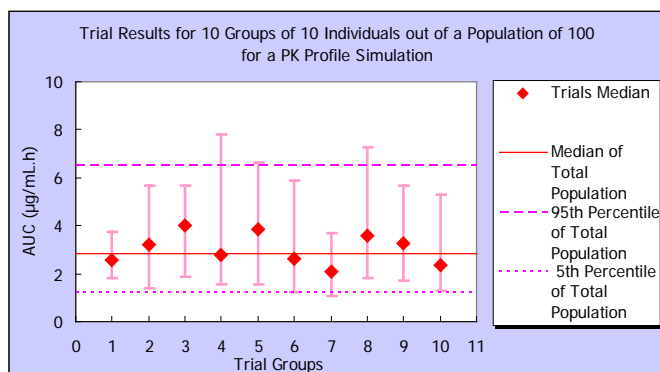


図 1-A: 化合物 A の予測血漿中濃度推移

図 1-B: 化合物 A の予測  $AUC_{0-24h}$

### 2.2 DDI の被害者となるリスクを予測した事例

代謝酵素を介した DDI は、競合阻害、MBI あるいは誘導を介して起こることが知られている。これらの予測は、非臨床段階においては化合物の選抜や Go/No-Go 判断に用いられ、また、開発初期においては DDI 臨床試験の必要性の判断やレジメン検討に用いられ simCYP が最も活用されている分野である。

化合物 B は、CYP3A4 と胆汁排泄で消失し CYP3A4 阻害薬との併用で薬物動態が変化することが懸念された。そこで臨床試験を実施するに当たって simCYP であらかじめ予測を行い、その程度を把握し試験計画に反映させた。化合物 B の主要パラメータを表 2 に示す。また、阻害剤は Ketoconazole (KCZ) (400 mg, PO, QD, 6days) を用い、健康人 100 名 (N=10, 10 trials, 20-50y, M/F=1/1, Fasted) に対して KCZ の投与 4 日目に化合物 B を同時投与とした。なお、KCZ は simCYP に提供されている化合物ファイルを用いた。その結果、化合物 B の AUC は、

平均値で 1.51 倍 (90%信頼区間: 1.12-2.45 倍) 上昇すると予測された。

表2 化合物Bの主要パラメーター

MW	600
LogP	4
R <sub>B</sub>	0.55
f <sub>u,p</sub>	0.005
CL <sub>int,3A4</sub>	0.32 (μL/min/pmol of isoform)
Additional CL <sub>sys</sub>	0.8 (L/h)
CL <sub>r</sub>	0 (L/h)

### 2.3 不可逆的薬物代謝酵素阻害による DDI リスク予測した事例

薬物代謝酵素が不可逆的に阻害される MBI は、その阻害能を有する薬物が体内から消失した後も影響が残り、重篤な DDI を引き起こすことがあり、実際に MBI が原因で市場から撤退した医薬品も存在する。そのため、非臨床段階で MBI による DDI の程度を把握し化合物の評価を行なうことは重要である。化合物 C および D は、ヒト肝ミクロソームを用いた評価で CYP3A4 に対する MBI を有し、その強さは報告されている MBI 化合物 [3] と同等以上であった。そこで、simCYP を用いて健常人 (N=30, 1 trial, 20-50y, M/F=1/1, Fasted) における CYP3A4 の基質との DDI を評価した。バーチャルトライアルのデザインを図 2 に、それぞれの化合物の主要パラメータを表 3 に示す。

なお、被阻害薬としては化合物ファイルが提供されている Midazolam (MDZ) を用い、阻害剤有無での MDZ の AUC ratio を DDI の指標とした。

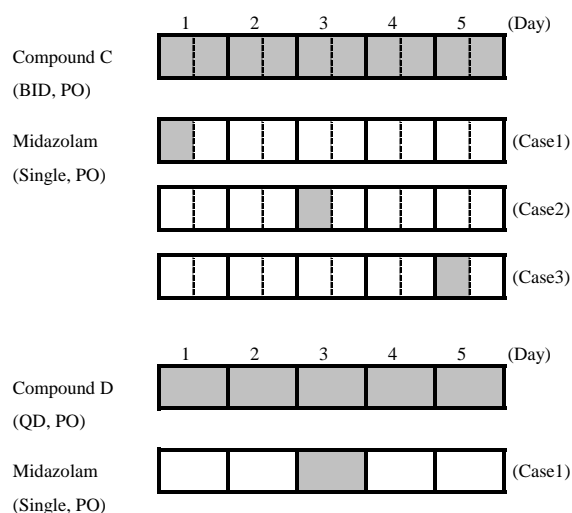


図 2: バーチャルトライアルのデザイン

表3 化合物C, Dの主要パラメーター

Compound C	
MW	600
LogP	4
R <sub>B</sub>	0.55
f <sub>u,p</sub>	0.005
K <sub>i,3A4</sub> (competitive)	0.15 (μM)
K <sub>i,3A4</sub> (MBI)	3.5 (μM)
k <sub>inact</sub>	11.5 (1/h)
Dose	0.5-1.5 (mg)
Compound D	
MW	700
LogP	4
R <sub>B</sub>	1
f <sub>u,p</sub>	0.2
K <sub>i,3A4</sub> (MBI)	0.3 (μM)
k <sub>inact</sub>	6 (1/h)
Dose	30-300 (mg)

化合物 C に関する DDI 予測を表 4 に示す。化合物 C は、0.5 および 1.5 mg のいずれの投与量においても MDZ の投与タイミングに依らず DDI を起こさないことが予測された。

表4 化合物CのMDZに対するDDI予測

	Compound C	
	0.5 mg	1.5 mg
Case 1	1.00 (1.00-1.01)	1.01 (1.00-1.02)
Case 2	1.02 (1.00-1.03)	1.05 (1.02-1.09)
Case 3	1.02 (1.01-1.05)	1.08 (1.03-1.15)
AUC ratio of MDZ [Median (90% CI)]		

化合物 D の DDI 予測を表 5 に示す。化合物 D は、MDZ に対する DDI が予測され投与量が 100 mg を超えると強い阻害 (AUC ratio > 5) が認められるという予測結果を得た。

表5 化合物DのMDZに対するDDI予測

	Compound D		
	30 mg	100 mg	300 mg
	1.78 (1.17-3.54)	6.19 (1.41-18.7)	16.1 (2.15-38.5)
AUC ratio of MDZ [Median (90% CI)]			

### 2.4 誘導剤として DDI を予測した事例

薬物代謝酵素の誘導は、併用薬の代謝を亢進し薬効を減弱させるため、医薬品開発において避けな

ればならない重要事項の一つであり、早期にそのポテンシャルを把握することが必要である。FDA のドラフトガイダンスでは誘導能の評価にヒト新鮮あるいは凍結肝細胞を用いて薬物代謝酵素の活性を評価することが推奨されている。SimCYP では、陽性対象薬物として Rifampicin (RIF) を用い、RIF の *in vitro* ヒト新鮮肝細胞での CYP3A4 活性の誘導能と臨床での DDI の結果から予測モジュールが構築されている。なお、RIF の誘導パラメータは、ヒト新鮮肝細胞における最大誘導能 ( $Ind_{max}$ ) を 8、50%反応濃度 ( $IndC_{50}$ ) を 0.32  $\mu\text{M}$  と設定されている。

化合物 E は、*in vitro* で誘導能が確認され、その程度は臨床で CYP3A4 の誘導能が確認されている化合物 F と同程度だった。そこで、実際に臨床で誘導が起こりうるか予測を行なった。

化合物 E および F の主要パラメータを表 6 に示す。それぞれの  $Ind_{max}$  および  $IndC_{50}$  は、ヒト新鮮肝細胞における誘導能を対象化合物として用いた RIF の誘導能で補正した値である。バーチャルトライアルは、健康人 (N=30, 1 trial, 20-50y, M/F=1/1, Fasted) を用い誘導薬を 1 日 1 回 5 日間投与した後 6 日目に CYP3A4 の基質である MDZ を投与したときの MDZ の薬物動態を予測した。

表6 化合物E, Fの主要パラメーター

Compound E	
MW	600
LogP	4
$R_B$	0.55
$f_{u,p}$	0.005
$Ind_{max,3A4}$	3.67
$IndC_{50,3A4}$	0.13 ( $\mu\text{M}$ )
Dose	120 (mg)
Compound F	
$f_{u,p}$	0.64
$Ind_{max,3A4}$	7.19
$IndC_{50,3A4}$	0.5 ( $\mu\text{M}$ )
Dose	140 (mg)

予測で得られた MDZ の血漿中濃度推移を図 3 に、MDZ の AUC ratio を表 7 に示す。化合物 E は MDZ の動態に対して影響を与えなかったが、化合物 F は MDZ の AUC を減少させ、その程度は臨床で確認されている値と一致した。

表7 化合物EおよびFのMDZに対するDDI予測

Compound E	Compound F
0.94 (0.84-0.98)	0.36 (0.21-0.55)
AUC ratio of MDZ [Median (90% CI)]	

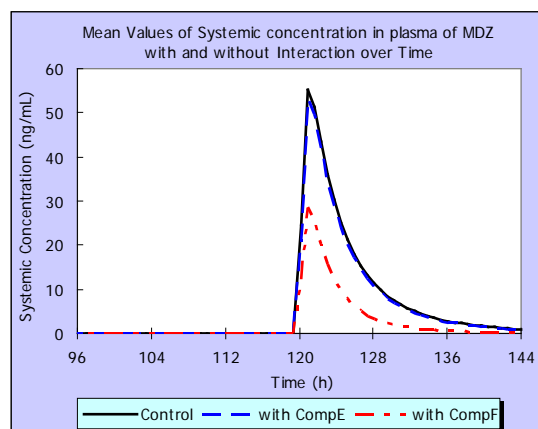


図3 MDZ の血漿中濃度推移に対する化合物 E および F の影響

### 3. 予測精度に影響を及ぼすパラメータの検証

ヒト薬物動態あるいは DDI を行う際に、予測のキーになるような肝固有クリアランスや阻害定数を精度良く求めてもそれ以外のパラメータの設定で予測が大きく外れることがある。したがって、予測に影響を与えるパラメータとその影響度合いを把握することが重要である。我々は MBI による DDI を用いて、酵素不活化速度定数 ( $k_{deg}$ ) や消化管上皮細胞中薬物非結合型分率 ( $f_{u,gut}$ ) の値が simCYP の予測にどのように影響を与えるか検証した。

臨床報告のある 19 例の DDI (表 8, [4][5][6][7][8][9][10][11][12][13][14][15][16][17][18][19][20]) に対して、simCYP (ver. 8) の初期設定の  $k_{deg}$  値と種々の報告値を用いたときの予測精度を検証した。精度の評価は、AUC ratio の予測値 (平均)/報告値で行なった。

表8 臨床報告のある DDI 事例

Case Number	Inhibitor	Substrate	Reference
1	Erythromycin	Midazolam	4
2			4
3			5
4			6
5			7
6	Verapamil	Simvastatin	8
7		Triazolam	9
8	Verapamil	Midazolam	10
9		Simvastatin	11
10	Diltiazem	Midazolam	12
11	Clarithromycin	Midazolam	13
12		Triazolam	14
13	Fluoxetine	Midazolam	15
14	Mibefradil	Midazolam	16
15	Ethinylestradiol	Midazolam	17
16	Ritonavir	Triazolam	18
17	Ticlopidine	Bupropion	19
18	Zileuton	Theophylline	20
19	Paroxetine	Desipramine	

その結果、Obach らの報告値 [21]を用いたときがもっとも精度よく評価でき simCYP の初期設定値を用いたときから大きく精度は改善された (図 4)。なお、最新の  $k_{deg}$  の値は、Obach の報告値に変更されている。

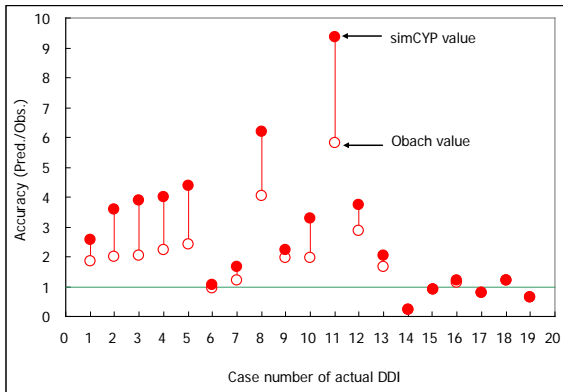


図 4:  $k_{deg}$  の予測精度に与える影響

simCYP では消化管における代謝 ( $F_g$ , 式 1、阻害剤存在時:式 2) および非結合型阻害剤濃度 (式 3) の算出に  $f_{u, gut}$  を用いているが、実際の化合物の評価において  $f_{u, gut}$  の実測は、ほぼ不可能である。

$$F_g = \frac{Q_{gut}}{Q_{gut} + f_{u, gut} \times CL_{u, int, gut}} \quad (式1)$$

$$F_{g, inh} = \frac{Q_{gut}}{Q_{gut} + f_{u, gut} \times CL_{u, int, gut} / (1 + [I]_g / K_i)} \quad (式2)$$

$$[I]_g = f_{u, gut, inh} \times [(F_{a, inh} \times k_{a, inh} \times Dose_{inh}) / Q_{enterocyte}] \quad (式3)$$

したがって、simCYP のマニュアルには  $f_{u, gut}$  を 1、血漿中薬物非結合型分率 ( $f_{u, p}$ )、血中薬物非結合型分率 ( $f_{u, b}$ ) あるいは  $>f_{u, p}$  の 4 つの値を用いることを推奨している。そこでデータの入手が容易な  $f_{u, p}$  と simCYP で何も情報が無いときに推奨されている 1 (初期値) を用いて予測結果の差を CYP3A4 阻害薬 Dasatinib (DSN) と CYP3A4 基質 Simvastatin (SVS) の DDI 報告 ([22]: DSN は、SVS の  $C_{max}$  を 37%、AUC を 20%上昇させる) を用いて検討した。DSN のパラメータは報告値 [23]を、SVS は simCYP のデータを用い、試験条件は報告に合わせた。予測された SVS の血漿中濃度推移を図 5 に、AUC ratio を表 9 に示す。

表9 DDI予測におけるDasatinibの $f_{u, gut}$ の影響

	AUC ratio	
	Mean	Median (90% CI)
$f_{u, gut} = f_{u, p}$	1.15	1.15 (1.08-1.22)
$f_{u, gut} = 1$	2.20	2.16 (1.58-2.74)

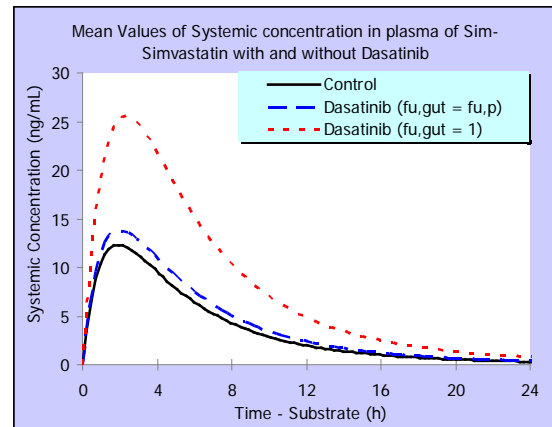


図 5: MDZ の血漿中濃度推移に対する DSN の影響

予測の結果、AUC ratio は、 $f_{u, gut} = 1$  のときは 2.20、 $f_{u, gut} = f_{u, p}$  のときは 1.15 と  $f_{u, gut}$  の値によって異なり、後者のほうが実測 (1.20) に近い値を得た。一般的に AUC ratio  $> 2$  を基準として DDI のリスクを評価することが多いのでこの予測誤差は大きいと考えられる。同様の検討を DSN の代わりに臨床での DDI 報告がある CYP3A4 阻害薬 Diltiazem [23], Itraconazole [24], Ketoconazole [25] および Verapamil [26] を用いて行った。結果を図 6 に示す。

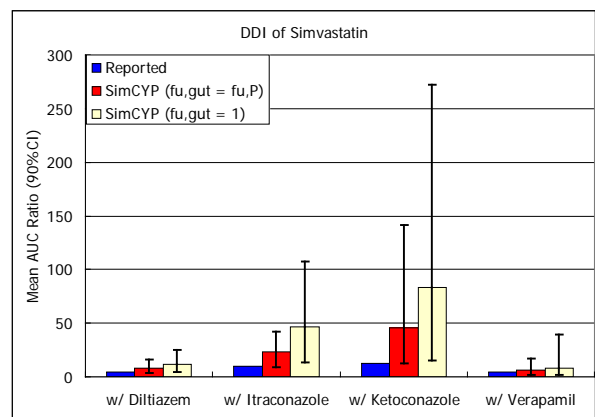


図 6: 各 DDI 予測における  $f_{u, gut}$  の影響

いずれの阻害薬を用いた場合でも  $f_{u, gut} = f_{u, p}$  ときのほうが予測値は、実測値に近かった。我々は、 $f_{u, gut}$  の真の値を見積もることは困難なため、より安全な予測を行うなら  $f_{u, gut} = 1$  を用い、より精度の良い予測を行うなら  $f_{u, gut} = f_{u, p}$  を用いるなど目的に応じて使い分けをしている。

#### 4. おわりに

FDA や EMEA では、そのドラフトガイダンスにおいて DDI の予測に simCYP などの生理学的モデルを用いたモデリング&シミュレーションが推奨されており、当社でも非臨床試験の段階から simCYP を用いた動態あるいは DDI 予測を行い医薬品開発の効率化や化合物選抜に役立てている。

また、simCYP 内には多くの母集団における生理学的パラメータが搭載されているためデータベースとしても有用であり研究者間で予測に用いるパラメータを統一することにも役立っている。

これまで紹介した事例が示すように simCYP は医薬品開発の初期において非常に有用なツールである。なお、臨床 DDI 試験結果が報告されている化合物について simCYP を用いた予測値と実測値を比較して結果が良く一致することを確認している。最後に、予測を行う上でその精度や限界、影響を与えるパラメータを十分に把握したうえでこのようなツールを有効活用して予測結果を示すことが重要だと考える。

#### 参考文献

- [1] *Br. J. Pharmacol.* **2011**, *71*(1), 72-87.
- [2] *Xenobiotica* **2007**, *37*, 1257-1294.
- [3] *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2009**, *5*(6), 579-605.
- [4] *J. Clin. Pharmacol.* **2007**, *47*(7), 871-876.
- [5] *Arzneimittelforschung.* **1996**, *46*(2), 213-217.
- [6] *Clin. Pharmacol. Ther.* **1993**, *53*(3), 298-305.
- [7] *Clin. Pharmacol. Ther.* **1998**, *64*(2), 177-182.
- [8] *Clin. Pharmacol. Ther.* **1998**, *64*(3), 278-285.
- [9] *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1994**, *37*(3), 221-225.
- [10] *Clin. Pharmacol. Ther.* **1998**, *64*(2), 177-182.
- [11] *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1994**, *37*(3), 221-225.
- [12] *Clin. Pharmacol. Ther.* **1998**, *64*(2), 133-143.
- [13] *Clin. Pharmacol. Ther.* **1998**, *64*(3), 278-285.
- [14] *J. Clin. Pharmacol.* **2003**, *43*(11), 1274-1282.
- [15] *J. Clin. Pharmacol.* **2003**, *43*(10), 1091-1100.
- [16] *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2002**, *53*, 67-74.
- [17] *J. Acquire. Immune. Defic. Syndr.* **2000**, *24*(2), 129-136.
- [18] *Clin. Pharmacol. Ther.* **2005**, *77*(6), 553-559.
- [19] *Clin. Pharmacokinet.* **1995**, *29*, 77-83.
- [20] *J. Clin. Psychopharmacol.* **1997**, *17*(4), 284-291.
- [21] *Drug Metab. Dispos.* **2007**, *35*, 246-255.

[22] NDA#021986

[23] *Clin. Pharmacol. Ther.* **2000**, *67*, 267-274.

[24] *Clin. Pharmacol. Ther.* **1998**, *63*, 332-341.

[25] *Clin. Pharmacol. Ther.* **2006**, *79*, 350-361.

[26] *Am. J. Cardiol.* **2004**, *94*, 1140-1146.

[27] <http://www.simcyp.com/>



## ADMET 市販ソフトへの期待

水間 俊  
東京薬科大学薬学部

八王子市堀之内 1432-1

E-mail: mizuma@toyaku.ac.jp

要旨: 新たな医薬品を生み出すために、従来から行われている実験すなわち *wet study* に併せて、*in silico* による *dry study* の検討が極めて重要になっている。*Dry study* の利点は、単に創薬研究開発の効率性が上がるなどの他、社会に対するインパクトもある。*Dry study* の基盤となるのは数理モデルおよびそのソフトであり、今や各種市販ソフトが次々とリリースされている。今回、本巻で紹介されている各市販ソフトを、これまでの薬物速度論モデルと併せて、その位置付けを紹介した。今後は、市販ソフトがモジュール化され、その融合化が容易になることを望む。

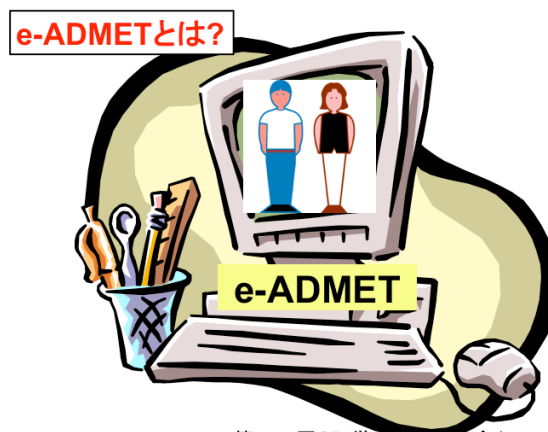
キーワード: e-ADMET, *in silico* ADMET, *wet study*, *dry study*, pharmacokinetics, pharmacokinetic model, module

### 1. e-ADMET (*in silico* ADMET)

医薬品は、期待する薬効とともに、時には望まない副作用 (毒性) が突如として発現する。このネガティブなイベントが新薬の登場を困難にしている大きな一因でもある。薬物動態 (ADME) は、この薬効と毒性 (T) に大きな影響を与え、医薬品の価値を左右させる重要な因子である。

この薬物動態を把握するために、実験 (*wet study*) を行うことになるのだが、もしも、*wet study* をすること無しに、*in silico* (*dry study*) でシミュレーションし、予測する (e-ADMET) ことができれば (図 1)、多くの利点がある (図 2) [1]。

第 1 に、人、物、金、時間の効率化。第 2 に、動物愛護の観点から問題となっている実験動物の使用を回避する、あるいは使用数を減らすことができる。これは第 1 の利点へも繋がる。第 3 に、脳死判定などが関わるヒト組織使用の問題回避。第 4 として、環境汚染化合物を始めとした各種環境負荷となる因子を排除するあるいは低減することへと繋がりが、この点も強調されるべき点である。



第253回CBI学会研究講演会(2005年)

図 1 e-ADMET による ADMET の *dry study*

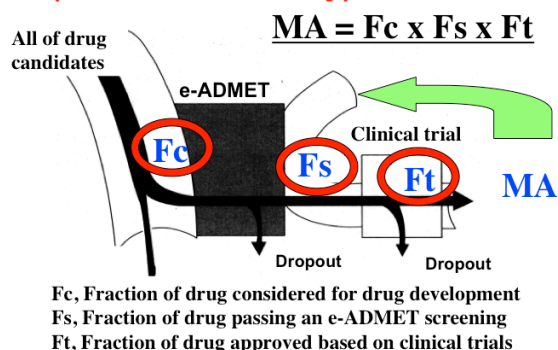
そこで、*in silico* において検討できる e-ADMET なるものを作成し、これを使った *dry study* により候補化合物を決定し、新薬の誕生へと繋がれば、より迅速に市場へ送ることができる。さらに、その後、使用されて得られた新たな情報を取り込み、修正す

## e-ADMETにより

- 効率
  - 人、物、金、時間
- 実験動物 (動物愛護の観点)
  - 極力少なく、使用せず
- ヒト組織の利用
  - 脳死判定問題
- 環境汚染化合物
  - 環境負荷の低減、回避

図 2 e-ADMET による dry study の利点

## MA (Market Availability) and e-ADMET



水間、第253回CBI学会研究講演会(2005)、創薬方法論2006(CBI学会編)

図 3 フィードバックによる e-ADMET の修正

ることにより、より精度の高い e-ADMET となり、予測性の高い dry study が可能となる。すなわち、より高いマーケットアベイラビリティ (MA) が得られる (図 3)。

## 2. 薬物動態モデルとソフトウェア

薬物動態 (吸収、分布、代謝、排泄) を記述する数理モデルはこれまでに様々なものが報告されているが、良く知られたものとして次のようなモデルがある。

吸収については、CAT model [2]、ACAT model [3]、代謝については、well-stirred model [4]、parallel tube model [4]、dispersion model [5] などがある (図 4)。また、体内動態をトータルで捉えたモデルは、compartment model や physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model である。

一方、本誌で述べられている各市販ソフトの位置づけをまとめると、図 5 のようになる。腸管吸収ならびに体内動態全体へも発展した GastroPlus、代謝

## 体内動態と速度論モデル

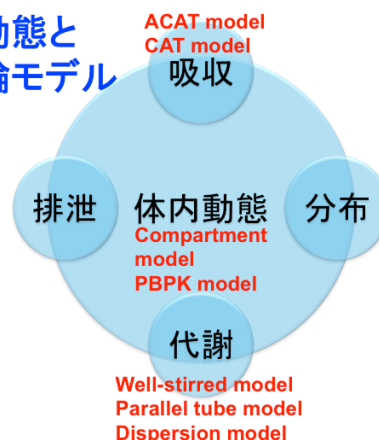


図 4 体内動態を記述する代表的数理モデル

## モジュール化とユーザーによる組合せ

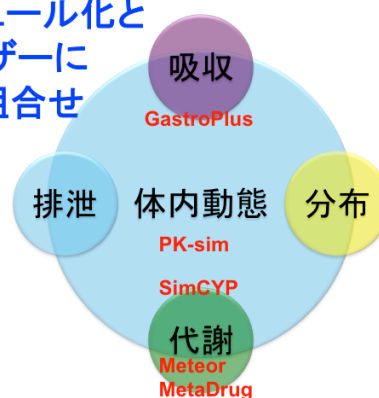


図 5 体内動態 dry study のための市販ソフト

に関する SimCYP, Meteor, MetaDrug があり、SimCYP は代謝に加えて体内動態全体も包含している。

薬物速度論解析プログラムには、有名な NONLIN や NONMEM といったスタンダードとなっているものがある。日本においては、MULTI [6] とその関連プログラムが有名である。市販ソフトについても、今後は様々なユーザーの評価を受け、“使える”ソフトが、スタンダードなものとして残って行くと思われる。本誌で紹介されている市販ソフトはその有力な候補である。

## 3. 市販ソフトへの期待

さて、今後の ADMET ソフトに対して、期待も含めて述べたい。ソフトの価値を決めるのは得られた結果、すなわち dry study による予測が、wet study の実験結果と一致するのか、あるいは一致する場合にはどの程度一致するのかということである。このとき、使用するソフトに何を求めるかは、ユーザー

次第であるが、得られる結果は、false negative, false positive, true negative, true positive のどれかである。true positive, true negative であれば良いのだが、false negative となってしまうこと、すなわち、有効な候補を捨ててしまうような間違った予測をすることは是非とも避けたいところである。

最後に、市販ソフトに対する要望を述べたい。本書で、各市販ソフトを利用した有効な実例を述べて頂いたが、このような各市販ソフトの良い部分を取捨選択することはできないだろうか。さらには、フリーのソフトなども容易に組合せられるようになれば、ユーザーフレンドリーな新たなソフトとして利用することができるのでは無いだろうか。そのためにも今後、モジュール化による融合が容易となることが望まれる。

## 参考文献

- [1] 水間 俊、e-ADMET と創薬、創薬方法論 2005、CBI 学会、2005 年、pp. 16-18.
- [2] Yu, G.X.; Amidon, G.L. A compartmental absorption and transit model for estimating oral drug absorption, *Int. J. Pharm.* **1999**, *186*, 119-125.
- [3] Huang, W.; Lee, S.L.; Yu, L.X. Mechanistic approaches to predicting oral drug absorption, *AAPS J.* **2009**, *11*, 217-224.
- [4] Pang, K.S.; Rowland, M. Hepatic clearance of drugs. I. Theoretical considerations of a "well-stirred" model and a "parallel tube" model. Influence of hepatic blood flow, plasma and blood cell binding, and the hepatocellular enzymatic activity on hepatic drug clearance. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* **1977**, *5*, 625-653.
- [5] Roberts, M.S.; Rowland, M. Correlation between in-vitro microsomal enzyme activity and whole organ hepatic elimination kinetics: analysis with a dispersion model. *J. Pharm. Pharmacol.* **1986**, *38*, 177-181.
- [6] Yamaoka, K.; Tanigawara, Y.; Nakagawa, T.; Uno, T. A pharmacokinetic analysis program (multi) for microcomputer. *J. Pharmacobiodyn.* **1981**, *4*, 879-885.

## 索引

Acetaminophen	4,6	$\beta$ -酸化	4,5,6
Allometric scaling	8,9,10,12	オクタノール/水分係数	9
Caco-2	11	環境負荷	19
clogP	5	還元	4
clozapine	4,6	肝固有クリアランス	16
CYP3A4	13,14,15,16,17	グルクロン酸抱合	4,5,6
DDI	8,13,14,15,16,17,18	グルタチオン抱合体	4
Drug-likeness	1	酵素誘導	13
dry study	19,20	水酸化	4,5
e-ADMET	i, ii, iii, 1, 19, 20, 21	生理学的薬物速度論モデル	8
False Negative	21	代謝物予測	ii, 4, 5, 6, 7
human PK prediction	8	動態予測	1, 13, 14
<i>in silico</i> ADME	1	動物愛護	19
<i>in silico</i> ADMET	19	特異体質性薬剤毒性	6
LogD	9, 11	トレーニング・データ	1
LogP	9, 11	バーチャルポピュレーション	13
Market Availability	20	反応性代謝物	4, 6, 7
MBI	13, 14, 15, 16	ヒト新鮮肝細胞	13, 16
Mechanism-based Inhibition	13	ヒト凍結肝細胞	6
Meteor	ii, 4, 5, 6, 7, 20	ヒト動態予測	13
module	19	薬物相互作用予測	13
PAMPA	11	予測ルール	5, 6, 7
Partition Coefficient	8, 9, 10, 11, 12		
PBPK model	8, 9, 12		
pharmacokinetic model	19		
pharmacokinetics	2, 3, 12, 19		
PK-Sim®	8, 9, 10, 11, 12		
simCYP	i, iii, 3, 13, 18, 20		
troglitazone	4, 6, 7		
wet study	19, 20		

## CBI eBook シリーズ

この電子ブックシリーズは CBI 学会が関わる先端的境界領域の話題を日本語でより多くの読者に提供し、知識や経験を共有することを目的としている。

CBI 学会は、その前身である CBI 研究会の頃より、インシリコ創薬に着目し、関連する IT ツール、ソフトウェア技術、データベース、数理モデルの普及に貢献してきた。しかしながら、これらの研究成果、技術およびノウハウは必ずしも論文として公開されるとは限らない。さらにいえば、従来型の紙媒体が必ずしも IT 技術やソフトウェアの公開に適しているわけではない。本電子ブックシリーズでは、このような必ずしも論文化されない知識をより効率的に共有するために、電子ブックという新媒体を採用する。電子ブックは単なる紙媒体の代替ではない。WEB 技術との連携により、リアルタイムでの情報更新や検索が可能ならなる情報共有手段として CBI 学会は位置づけている。

本電子ブックシリーズが、CBI 学会からの新たなる情報発信手段の一助となれば幸いである。

編集責任 : CBI 学会編集委員会

委員長	養王田 正文	(東京農工大学大学院)
分野長	望月 祐志	(立教大学理学部)
	宮本 秀一	(崇城大学薬学部)
	有田 正規	(東京大学大学院)
	田中 博	(東京医科歯科大学大学院)
	水間 俊	(東京薬科大学薬学部)
	岡崎 康司	(埼玉医科大学ゲノム医学研究センター)
	小長谷 明彦	(東京工業大学大学院総合理工研究科)

---

第一巻 市販 ADMET ソフトはどこまで有効か？

- e-ADMET 構築に向けて 3 -

2012 年 11 月 30 日発行

編著者： 水間 俊・粕谷 敦

著者： 水垂 亨・大塚 幸夫・中村 晃一

制作責任： 小長谷 明彦

制作： 湯川 真澄・小宮山 直美

発行： 情報計算法学生物学会(CBI 学会)出版

本著作物の著作権は著者にあり、CBI 学会は、本著作物に関する、複製、配布、改変、再出版の権利を持つ。

ISBN978-4-9909076-0-0

eBookシリーズ 第1巻

編著	水間 俊	(東京薬科大学)
	粕谷 敦	(第一三共株式会社)
著	水垂 亨	(塩野義製薬株式会社)
	大塚 幸夫	(アステラス製薬株式会社)
	中村 晃一	(第一三共株式会社)

情報計算化学生物学会 (CBI学会) 出版  
2012年11月30日発行