

次世代リスク評価に向けた経皮曝露PBKモデルの構築：
化合物の物性に合わせた簡便な予測手法を目指して



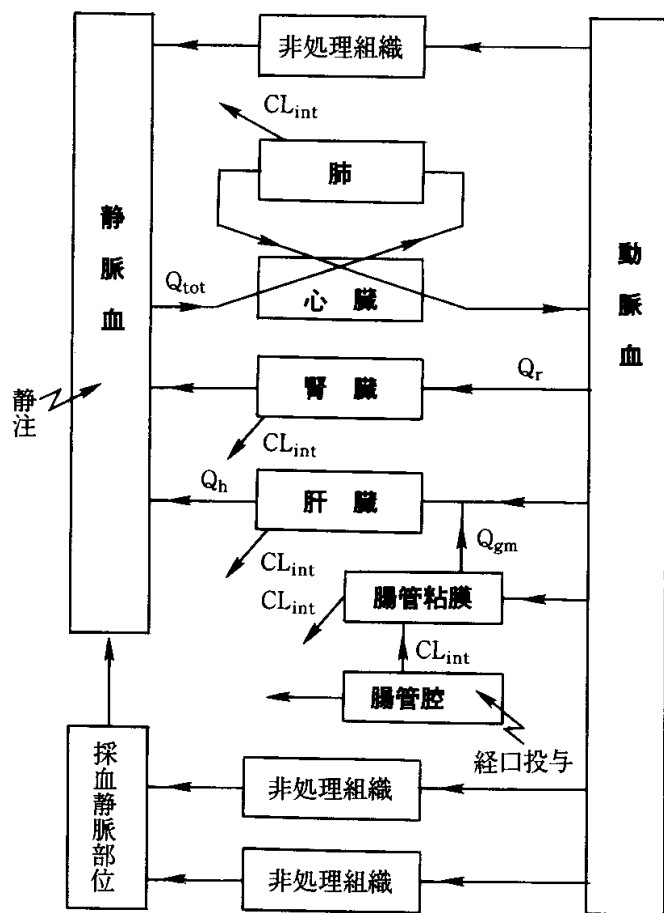
前田 和哉

北里大学薬学部 薬剤学教室
教授

M & S (modeling & simulation)と一言で言っても...

・モデルの複雑さ、粒度の違い (PK)

生理学的薬物速度論モデル Physiologically-based pharmacokinetic model (PBPK model)



生理学的モデルの例

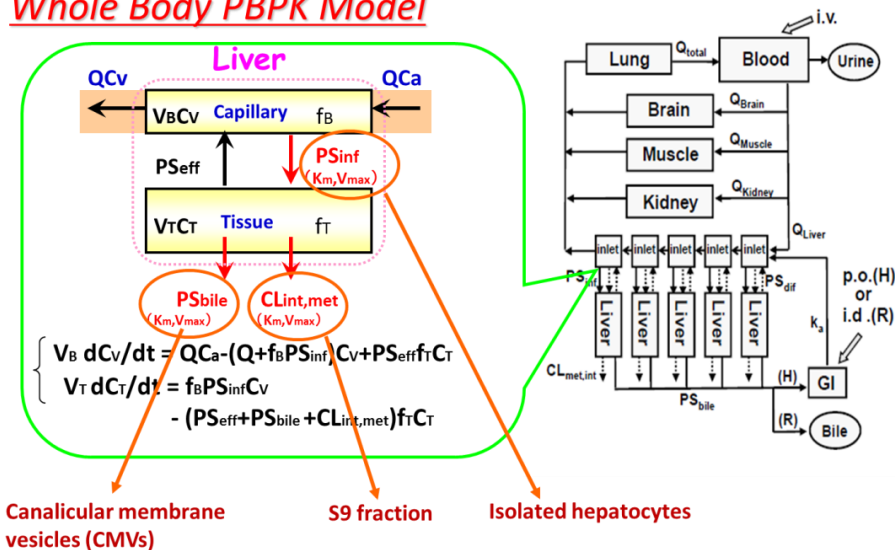
・薬物の体内での動きを、クリアランスの概念に基づき、生理解剖学的(組織重量や血流速度)、生化学的(代謝酵素・トランスポーター・血中蛋白)なパラメータを用いて、臓器ごとに対応するコンパートメントをおき、その間を血流を介して繋ぐことで、全身の臓器構成を模倣したモデル

・各臓器における物質収支式(微分方程式)を連立させて解くため、解析が複雑だが、コンピュータによる情報処理技術の進展に伴い、容易に計算可能になった。

PBPK modelを用いた解析上の利点

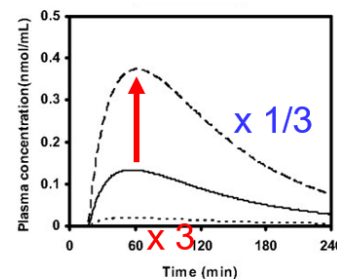
①一たび、実態に合致するモデルができてしまえば、モデルパラメータを任意に変えたときのsimulationが可能となる。

Whole Body PBPK Model

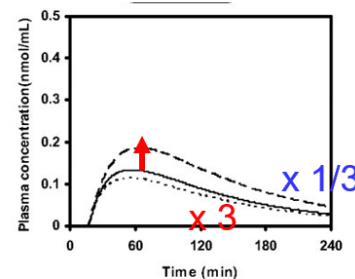


(Watanabe T et al. JPET, 328, 652-662 (2009))

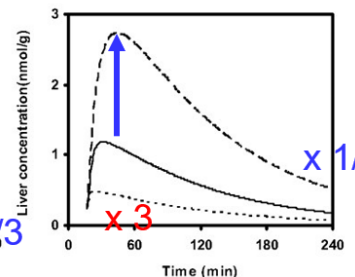
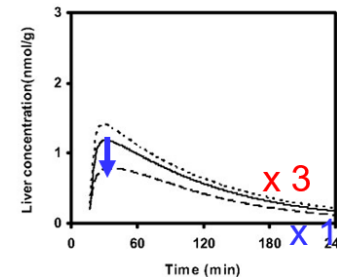
PS_{inf} (OATP1Bs)



PS_{bile} (MRP2)



Plasma conc.



Liver conc. (Target)

PS_{inf}の低下 (OATP1Bs - uptake)

→血中濃度の大幅な上昇→ミオパチーのリスク上昇
→肝臓内濃度の小さな変動→薬効には影響ない

PS_{bile}の低下 (MRP2 - efflux)

→血中濃度の小さな変動→ミオパチーのリスクは影響なし
→肝臓内濃度の大幅な上昇→薬効の向上

経皮吸収時の全身曝露を予測するための数理モデル解析の現状

経皮曝露時に関して十分な検証がされた PBK モデルの開発は進んでいない。

→その主な原因として、

- ①経皮曝露時のヒト PK 試験データが不足していることに加え、
- ②PBK モデルを適切に扱うための専門性の高さがハードルになっていることが挙げられる。

機構論的な経皮吸収モデル

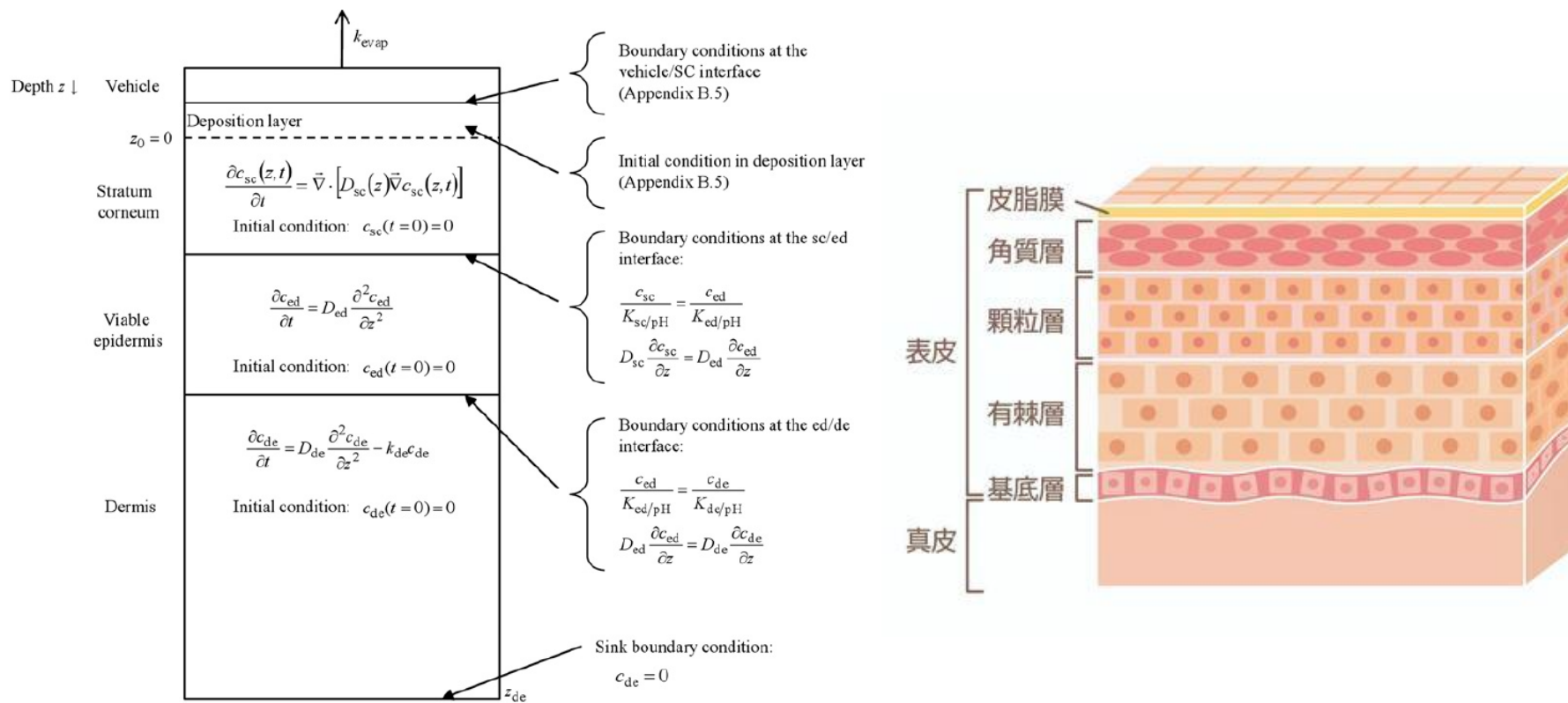


Fig. 1. Diagram of the model.

※偏微分方程式が出てくる（拡散を表現）

※多数のパラメータ（かつ、in vitro試験で直接的に決定できないパラメータ）が必要となる。

一般的なPBPKモデルの作り方

適切なモデル構造の選択

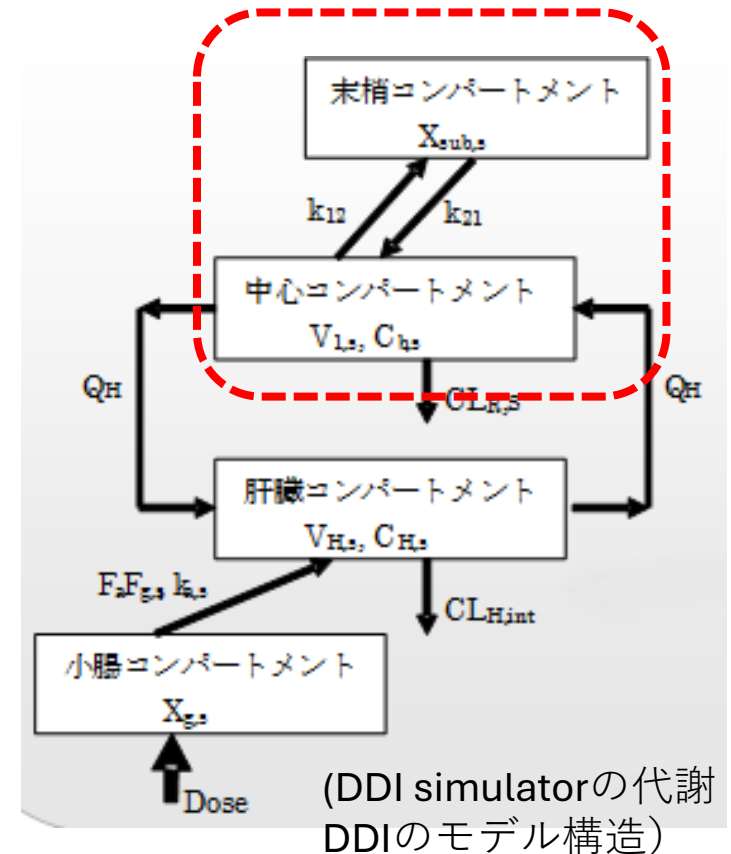
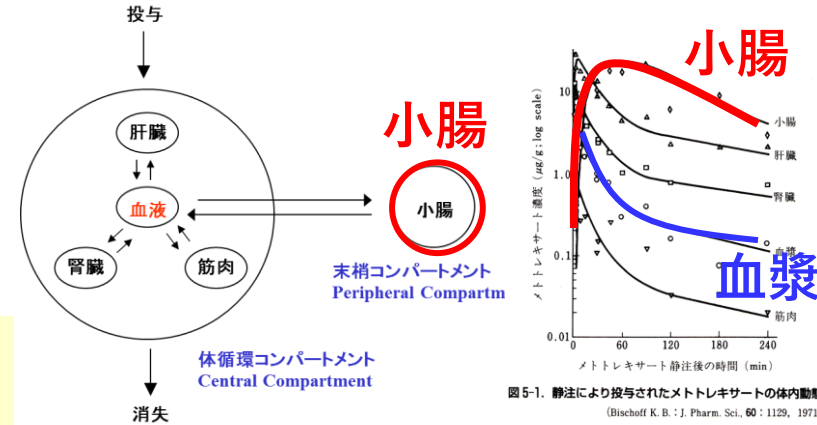
どの臓器を解析対象とするか？

理想は、全臓器を生体と同じように並べてコンパートメント化。しかし、パラメータが膨大になる + 決定が困難なパラメータが多い。

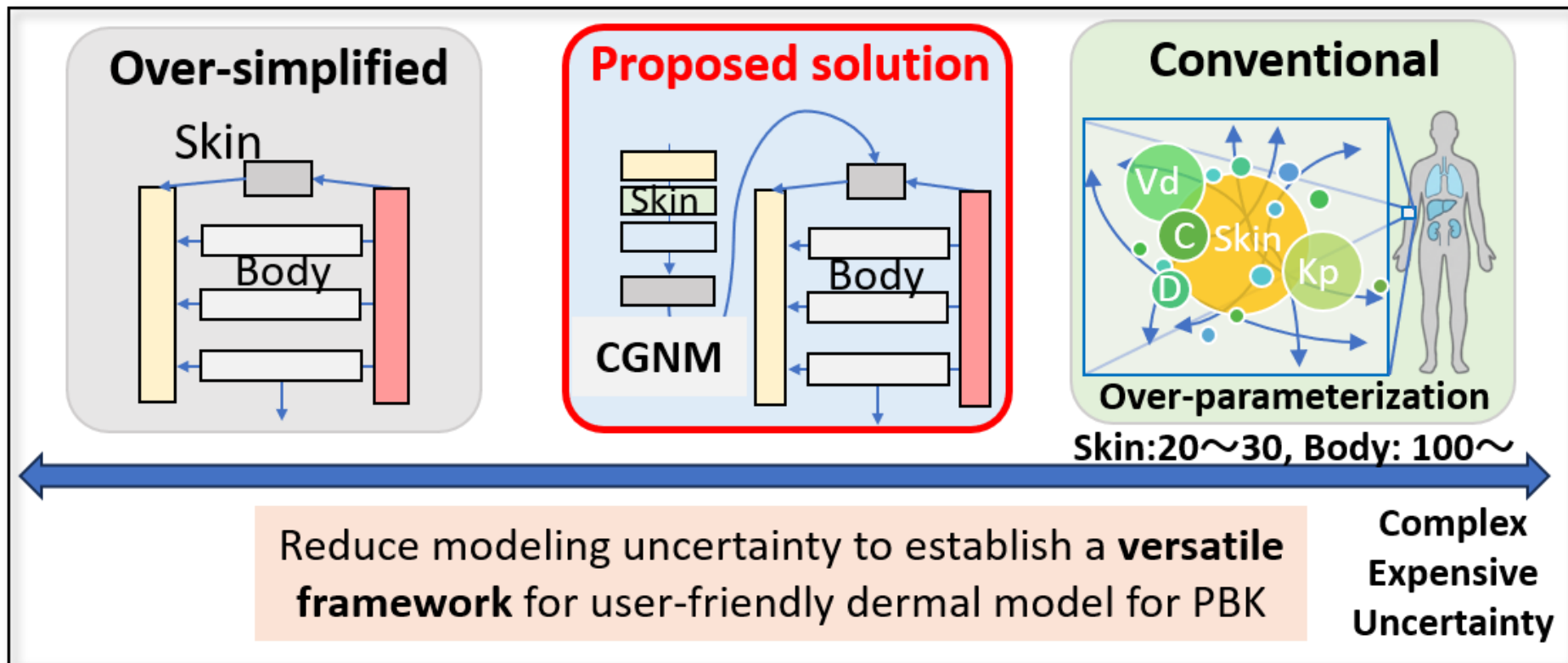


自分が着目したい臓器（薬物動態の変動要因解析をしたい臓器/薬効・副作用の作用点となる臓器）は、個別に分離。あとは、血中濃度の時間推移に応じて、仮想的なコンパートメントでまとめるのが一般的。

～モデル構造～



本研究の目的



全身曝露を検討する際に、必ずしも経皮吸収の時間推移が完全に再現される必要はなく、よりパラメータの少ない簡便なコンパートメントモデルを用いることでも、ある程度の精度で経時的な経皮吸収プロファイルを表現できる可能性が考えられ、より汎用性の高いモデル解析が提案できる可能性がある。

経皮吸収時の全身曝露を予測するための戦略

添付図 1：経皮曝露時のヒトPK予測方法論の概要

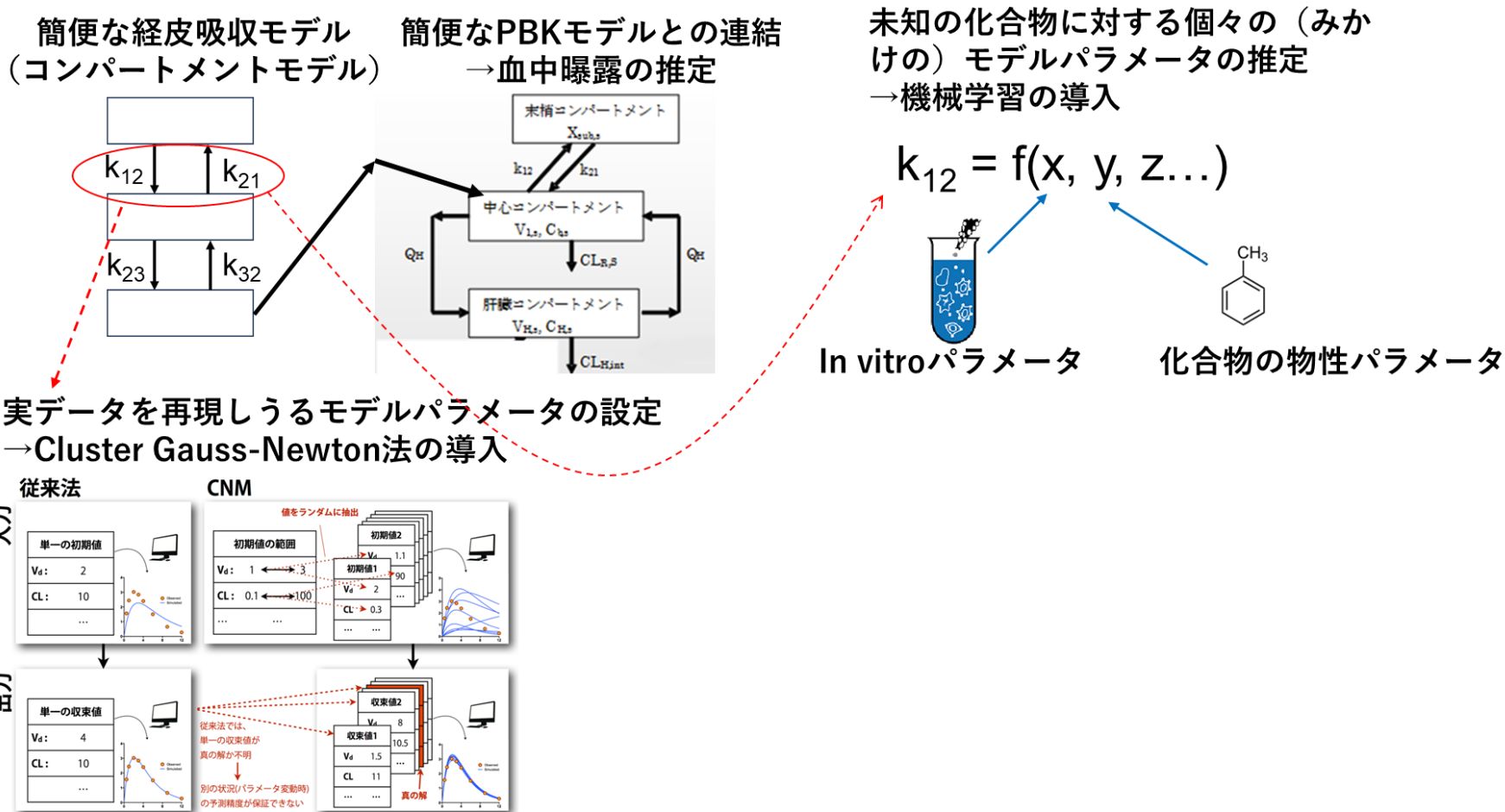


図1: クラスターニュートン法(CNM)と従来法の比較

従来法

- 適切な初期値を設定が必要
- ただ1つの推定値を取得
- 大量のパラメータ推定が困難

クラスターニュートン法

- 大まかな初期値の範囲を設定
- 複数の推定値を取得
- 大量のパラメータ推定が可能

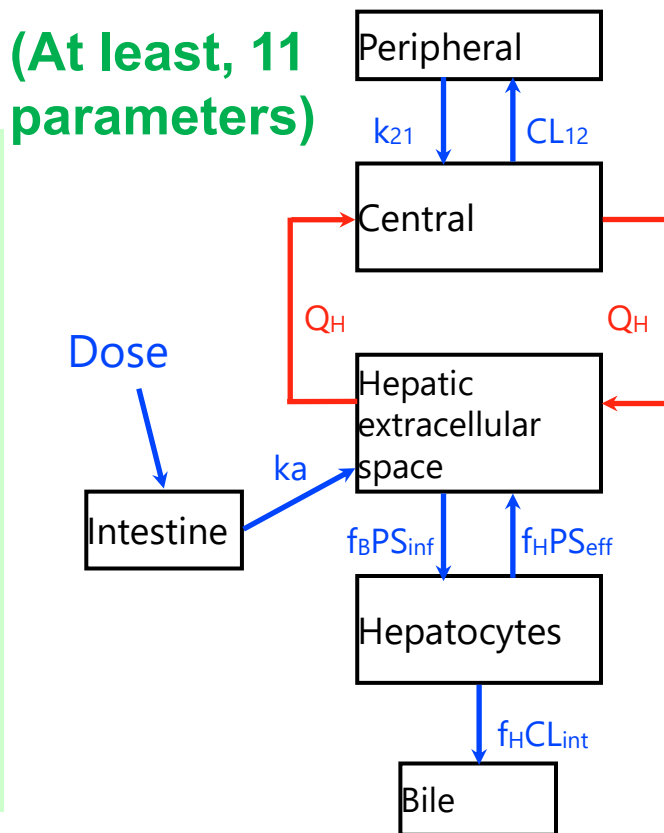
PBKモデル解析の問題点

- 生理学的薬物速度論(PBPK)モデルは、血漿中・臓器中濃度の時間推移が分かることから、様々な目的に汎用されている。

→ モデル内の未知パラメータについては、Newton法をベースにして、実データにfitting解析を実施することで、パラメータ推定をするのが一般的

以下の点が難しい...

- パラメータ推定時に最終的に得られる最適解について、初期値依存性が高い。
- 初期値の推定が困難なことがある。
- 複数のパラメータの同時fittingは、しばしば発散して収束解が得られないことが多い。
- 最終的に初期値1組に対して、最適解1組だけが与えられる→それは真の解??



モデルの精緻化に向けての取り組み

恣意性のないパラメータ設定法の導入 (CNM, CGNM)

- ・ 初期値依存性の少ないパラメータ決定手法の確立
- ・ 臨床データを説明可能なパラメータセットを網羅的に取得→in vitroデータ等を元に拘束して、likelyな解に近づく！

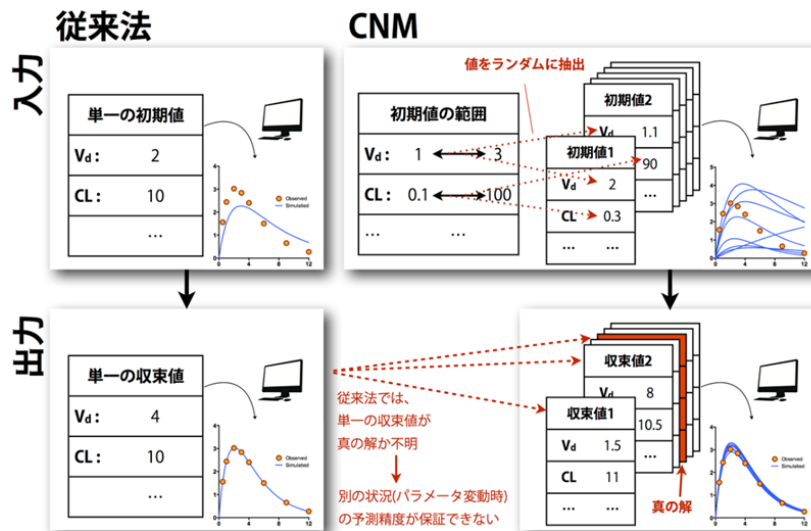


図1: クラスターニュートン法(CNM)と従来法の比較

従来法

- ・ 適切な初期値を設定が必要
- ・ ただ1つの推定値を取得
- ・ 大量のパラメータ推定が困難

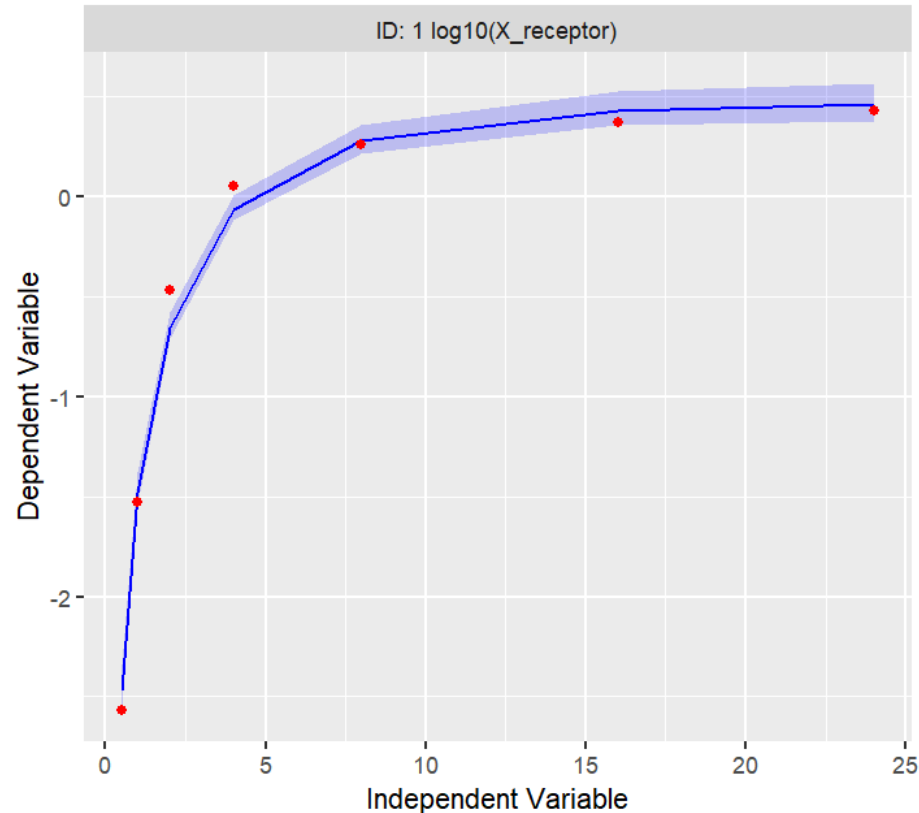
クラスターニュートン法

- ・ 大まかな初期値の範囲を設定
- ・ 複数の推定値を取得
- ・ 大量のパラメータ推定が可能

- ・ Aoki Y, Hayami K, Sterc HD, Konagaya A. NII Technical Reports 2011, NII-2011-002E.
- ・ Yoshida K, Maeda K, Kusuvara H, and Konagaya A. BMC Systems Biology, 2013, 7 (Supp 3): S3.
- ・ Yoshida K, Maeda K, Konagaya A, and Kusuvara H. Drug Metab Dispos, 46, 1805-16 (2018)

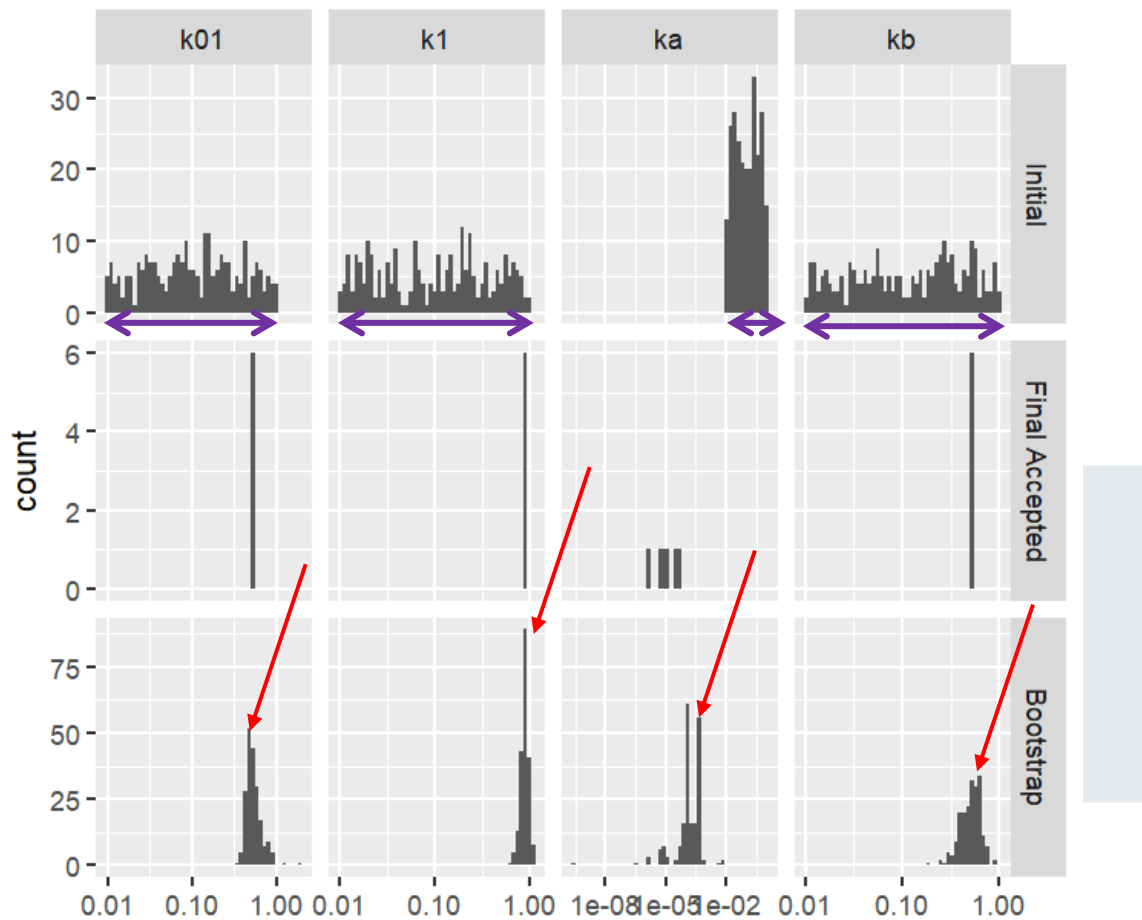
CNMは、初期値をrigidに設定する必要がない。

CGNMによるパラメータ推定値に基づく経皮吸収プロファイルの予測（2-aminophenolの例）



実測値に対して、経皮吸収モデルからのシミュレーション値が良好に一致している。

CGNMによるパラメータ推定値のヒストグラム表示 (2-aminophenolの例)

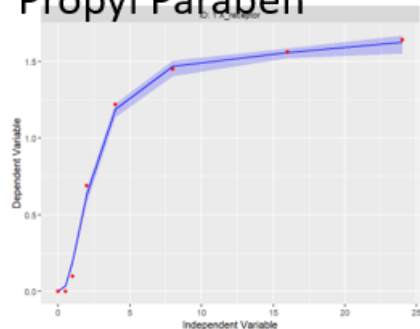


初期値を振った幅（約100倍）に対して、実際の経皮通過の時間推移を反映可能なパラメータ空間は、かなり狭い範囲に限定されていることが分かる。

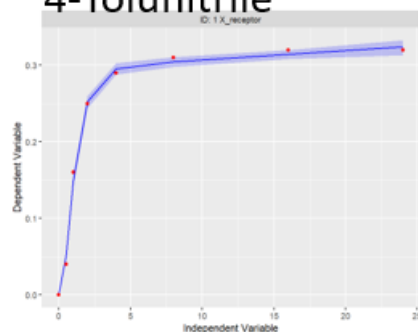
簡素なモデルに対するfitting結果の一例

Red point: study data
Blue line: fitting curve

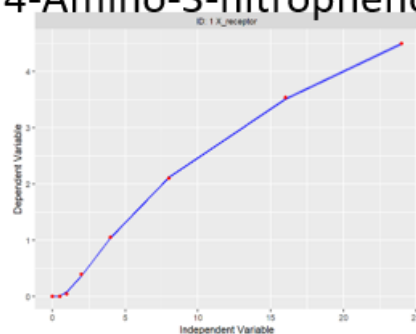
Propyl Paraben



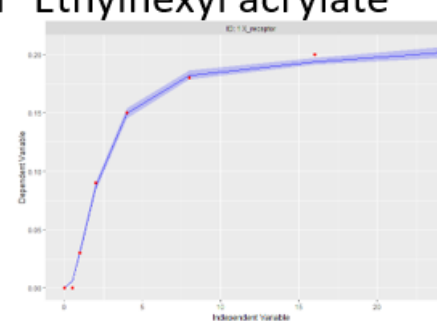
4-Tolunitrile



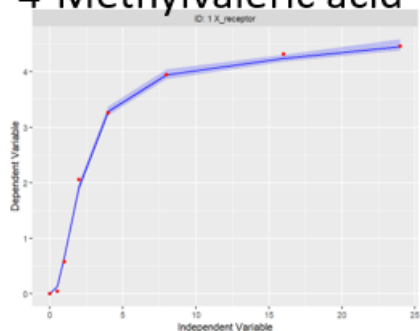
4-Amino-3-nitrophenol



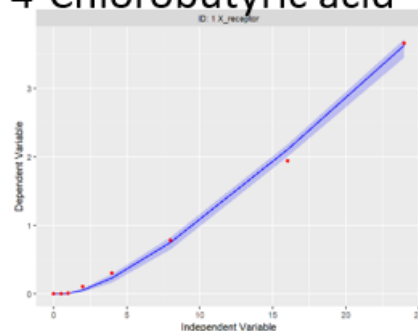
Ethylhexyl acrylate



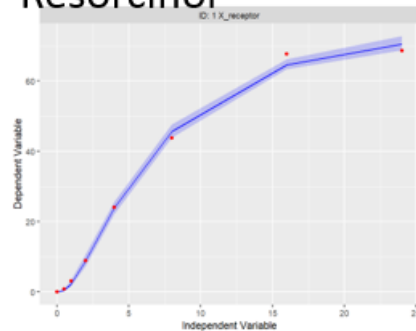
4-Methylvaleric acid



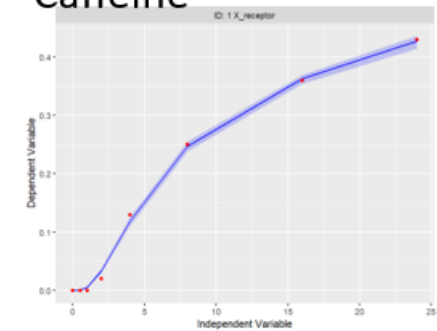
4-Chlorobutyric acid



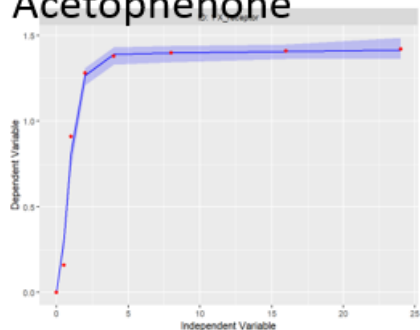
Resorcinol



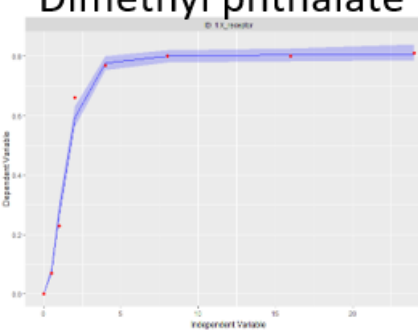
Caffeine



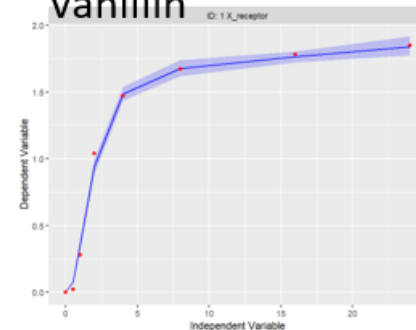
Acetophenone



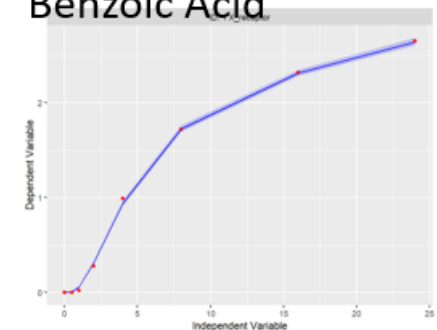
Dimethyl phthalate



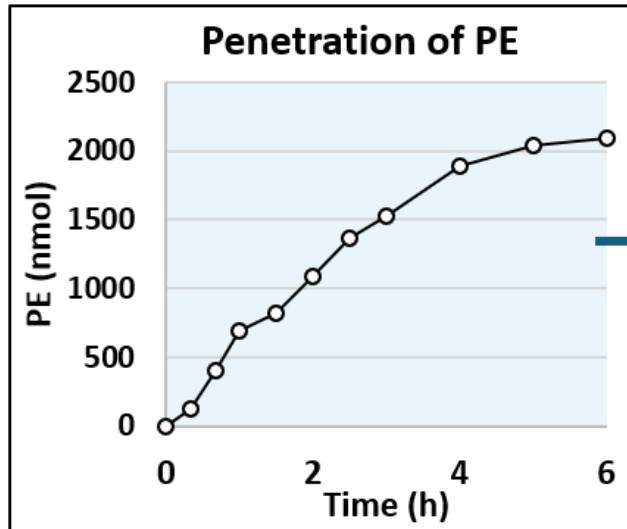
Vanillin



Benzoic Acid

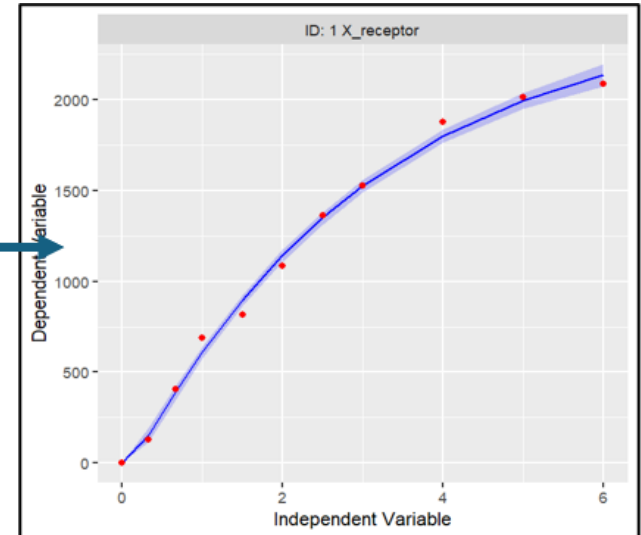


簡素な経皮吸収モデルに基づく phenoxyethanol の吸収パラメータの同定



Unoccluded, dermatomed human skin
in the diffusion cell with receptor fluid⁴⁾

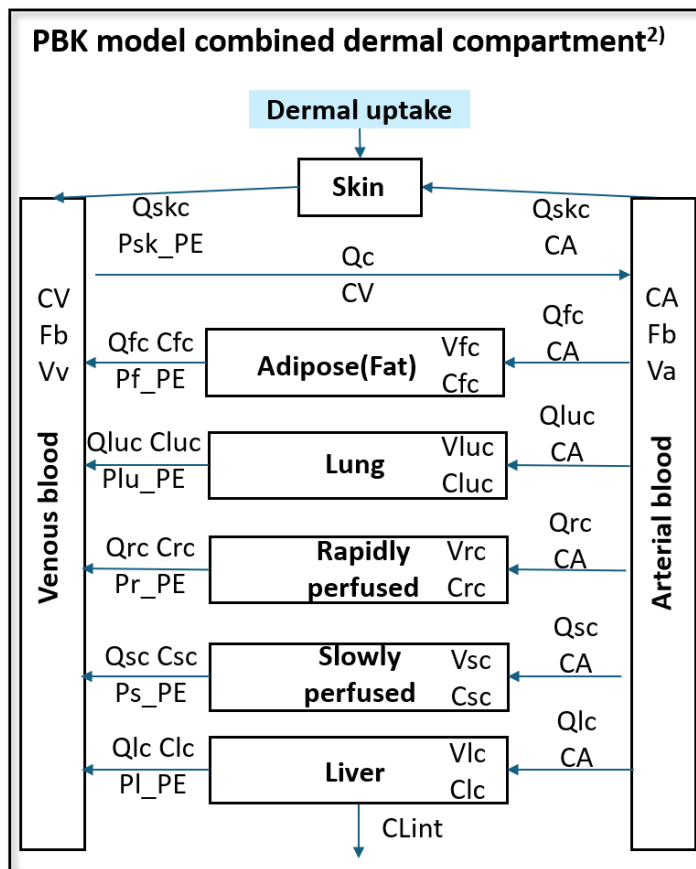
CGNM



k01	k1	ka	kb
0.158	37.66	0	0.178

実測値を再現可能な簡便な経皮吸収モデルのパラメータ推定に成功した。

PBKモデルと経皮吸収モデルの統合による phenoxyethanolの全身曝露データの予測の試み



Physiological fractional tissue volumes		Value	Unit
Body	BW	60	kg
Fat	V _{fc}	214.2	mL/kg
Liver	V _{lc}	25.7	mL/kg
Lung	V _{luc}	7.6	mL/kg
Skin	V _{skc}	37.1	mL/kg
Richly	V _{rc}	29.2	mL/kg
Slowly	V _{sc}	121.7	mL/kg
Venous blood	V _v	100	mL/kg
Arterial blood	V _a	50	mL/kg
Physiological fractional tissue flows			
Cardiac output	Q _c	336	L/hr
Fat	Q _{fc}	15.6	L/hr
Liver	Q _{lc}	87.0	L/hr
Skin	Q _{skc}	18.0	L/hr
Richly	Q _{rc}	99.8	L/hr
Slowly	Q _{sc}	10.1	L/hr
Dermal specific parameter			
Dermal Penetration of PE	K _p _PE	0.0025	cm/hr
Partition coefficient of PE			
Blood:Air	P _b _PE	300815	unitless
Fat:Blood	P _f _PE	0.66	unitless
Liver:Blood	P _l _PE	0.771	unitless
Lung:Blood	P _{lu} _PE	0.871	unitless
Skin:Blood	P _{sk} _PE	1.122	unitless
Rapidly perfused: Blood	P _r _PE	0.897	unitless
Slowly perfused: Blood	P _s _PE	0.1	Unitless
Metabolic rates of PE			
V _{max}	V _{max} _Metab_PE	463	mg/hr/kg bw
K _m	K _m _Metab_PE	40	mg/L
CL _{int}		192.9	mL/min/kg

Comparison with human PK data

A) Over-simplified model

B) Combined with fixed dermal penetration model by CGNM

