S2-13

In vitro 試験による *in vivo* ヒト薬物代謝クリアランスおよび薬物間相互作用の定量的予測

○伊藤 清美¹⁾、金光 真一¹⁾、廣田 徳子¹⁾、中島 由起子¹⁾、岩坪 隆史²⁾、
Carol E.Green³⁾、Charles A.Tyson³⁾、島田 典招⁴⁾、鈴木 洋史¹⁾、杉山 雄一¹⁾

¹⁾ 東京大学薬学部製剤設計学教室、²⁾ 山之内製薬 (株)、

³⁾ SRI International、⁴⁾ 第一化学薬品

QUANTITATIVE PREDICTION OF *IN VIVO* METABOLIC CLEARANCE AND
DRUG-DRUG INTERACTIONS IN HUMANS BASED ON *IN VITRO* STUDIES

Kiyomi ITO¹⁾, Shin-ichi KANAMITSU¹⁾, Noriko HIROTA¹⁾, Yukiko NAKAJIMA¹⁾,
Takafumi IWATSUBO²⁾, Carol E.Green³⁾, Charles A.Tyson³⁾, Noriaki SHIMADA⁴⁾,
Hirosaki SUZUKI¹⁾, and Yuichi SUGIYAMA¹⁾

¹⁾ Dept. of Pharmaceutics., Fac. of Pharm. Sci., Univ. of Tokyo, Tokyo 113, ²⁾ Yamanouchi
Pharmaceutical Co., Ltd., ³⁾ SRI International, ⁴⁾ Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd.

【目的】近年、ヒト肝ミクロソーム、各種ヒト P450 発現系などの入手が比較的容易になってきたことから、これらを用いた *in vitro* 代謝試験に基づいて *in vivo* における肝代謝能を予測しようという試みが盛んに行われている¹⁻³⁾。本研究では、*in vitro* データに基づいて *in vivo* 薬物体内動態を定量的に予測するための方法論を確立することを目的とし、代謝に非線形性がみられる場合などを含めて具体的な検討を行った。また、ヒト肝ミクロソーム等を用いた *in vitro* 試験から *in vivo* での薬物間相互作用を定量的に予測することを試み、予測性の向上を目的として、肝臓内における阻害剤の非結合型濃度を見積るための方法論について検討した。

【方法】1. *In vivo* ヒト肝代謝能の *in vitro* データからの予測 チトクローム P450 が関与する多くの代謝反応について、文献情報を基に *in vitro* 代謝固有クリアランス ($CL_{int, in vitro}$) を算出し、体内動態パラメータから dispersion model にしたがって算出した *in vivo* 代謝固有クリアランス ($CL_{int, in vivo}$) と比較した。また、痴呆症状改善薬として開発中の YM796 について、初回通過代謝の非線形性を考慮した解析により、ラット、イヌ、およびヒトにおける経口投与後の AUC およびバイオアベイラビリティを *in vitro* 代謝試験データから予測することを試みた^{4,5)}。2. *In vivo* ヒト薬物間相互作用の *in vitro* データからの予測 P450 代謝における競合阻害が関与すると考え

られる種々の薬物間相互作用について、阻害剤の肝臓中と門脈血中の非結合型濃度が等しいと仮定し、*in vitro* 代謝試験により得られた阻害定数 (K_i) を基に *in vivo* での AUC 上昇率の予測を試みた^{3,6,7)}。また、ラット遊離肝細胞を用いた取り込み試験において阻害剤の能動輸送性を評価し、得られた肝臓中 / 血漿中非結合型濃度比を用いて予測性の再検討を行った。

Fig.1 Comparison of $CL_{int, in vitro}$ with $CL_{int, in vivo}$ in humans. (1) alprazolam; (2) diazepam; (3) dofetilide; (4) imipramine; (5) lidocaine; (6) loxidine; (7) α -hydroxymetoprolol; (8) O-demethylmetoprolol; (9) hydroxymethylmexiletine; (10) p-hydroxymexiletine; (11) phenacetin; (12) quinidine; (13) 1,3-dimethyluric acid + 1-methylxanthine; (14) 3-methylxanthine; (15) tolbutamide; (16) norverapamil (R-form); (17) D-617 (R-form); (18) D-703 (R-form); (19) norverapamil (S-form); (20) D-617 (S-form); (21) D-703 (S-form); (22) 6-hydroxywarfarin (R-form); (23) 7-hydroxywarfarin (R-form); (24) 6-hydroxywarfarin (S-form); (25) 7-hydroxywarfarin (S-form); (26) torsemide; (27) S-mephenytoin; (28) fentanyl; (29) triazolam.

【結果及び考察】 1. *In vivo* ヒト肝代謝能の *in vitro* データからの予測 多くの代謝反応について $CL_{int, in vitro}$ と $CL_{int, in vivo}$ とは良好な一致を示したが、中には 10 倍以上の差がみられるものもあった (Fig.1)^{2,3)}。この原因としては、小腸における初回通過代謝の関与あるいは肝代謝の個人差等が考えられる。また、YM796 の初回通過代謝に関して、門脈への吸収速度を考慮することにより、代謝が非線形の場合にも *in vitro* データからの予測が可能であることが示唆された (Fig.2)^{4,5)}。

2. *In vivo* ヒト薬物間相互作用の *in vitro* データからの予測 Tolbutamide-Sulfaphenazole、Triazolam-Ketoconazole 等の相互作用については定量的予測が可能であったが、*in vivo* 薬物間相互作用が過小評価される組み合わせもあった^{3,6,7)}。Quinidine、Erythromycin 等の阻害剤について、ラット遊離肝細胞における能動輸送性は低く、肝臓中非結合型

Fig.2 Comparison of the predicted and the observed values for AUCoral (A) or bioavailability (B) of YM796 in rats, dogs and humans.

The solid lines represent the predicted curves based on the kinetic parameters obtained from the *in vitro* metabolism studies. ■: observed data for rats; ▲: observed data for dogs; and ●: observed data for humans.

濃度を用いても予測性に大きな変化はみられなかった。予測性の向上のために、今後、小腸での吸収過程における薬物間相互作用も考慮する必要があると考えられる。

[ABSTRACT] The *in vitro* intrinsic clearances ($CL_{int, in vitro}$) of P450-mediated reactions obtained by using human liver microsomes were compared with the *in vivo* intrinsic clearances ($CL_{int, in vivo}$) which were calculated from pharmacokinetic data in literature. Although $CL_{int, in vitro}$ and $CL_{int, in vivo}$ agreed well with each other for most of the drugs investigated, more than 10-fold differences were observed for some drugs, indicating the possible involvement of the first-pass metabolism in the gut and/or interindividual variability in the hepatic metabolism. The AUCoral and bioavailability of YM796, a compound being developed for the treatment of dementia, were well predicted from *in vitro* metabolic studies taking the non-linear first-pass metabolism into consideration. Furthermore, we have tried to predict *in vivo* drug-drug interactions from *in vitro* data on drug metabolism obtained from the literature. Assuming the same unbound concentration of the inhibitor in the liver and in plasma, the degree of increase in the AUC caused by the metabolic inhibition was underestimated for some of the drug combinations. The transport study using isolated rat hepatocytes indicated that the contribution of the active transport of the inhibitors such as quinidine, erythromycin etc. into the hepatocytes is not so large. The drug-drug interactions involving the gastrointestinal absorption process may have to be considered for the more precise prediction.

[REFERENCES] 1) Iwatsubo T, Hirota N, Ooie T, Suzuki H, Sugiyama Y: Prediction of *in vivo* drug disposition from *in vitro* data based on physiological pharmacokinetics. *Biopharm. Drug Dispos.* 17: 273-310 (1996). 2) Iwatsubo T, Hirota N, Ooie T, Suzuki H, Shimada N, Chiba K, Ishizaki T, Green CE, Tyson CA, Sugiyama Y: Prediction of *in vivo* drug metabolism in the human liver from *in vitro* metabolism data. *Pharmacol. Ther.* 73: 147-171 (1997). 3) Ito K, Iwatsubo T, Kanamitsu S, Nakajima Y, Sugiyama Y: Quantitative prediction of *in vivo* drug clearance and drug interactions from *in vitro* data on metabolism together with binding and transport. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* (1998). 4) Iwatsubo T, Suzuki H, Shimada N, Chiba K, Ishizaki T, Green CE, Tyson CA, Yokoi T, Kamataki T, Sugiyama Y: Prediction of *in vivo* hepatic metabolic clearance of YM796 from *in vitro* data by use of human liver microsomes and recombinant P-450 isozymes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* in press. 5) Iwatsubo T, Suzuki H, Sugiyama Y: Prediction of species differences (rats, dogs, humans) in the *in vivo* metabolic clearance of YM796 by the liver from *in vitro* data. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* in press. 6) 杉山雄一, 岩坪隆史: 薬物相互作用に伴う体内動態変動. *薬物動態* 11:286-293 (1996). 7) Sugiyama Y, Iwatsubo T, Ueda K, Ito K: Strategic proposals for avoiding toxic interactions with drugs for clinical use during development and after marketing of a new drug: Pharmacokinetic consideration. *J. Toxicol. Sci.* 21: 309-316 (1996).