HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Innovative modeling and simulation approach considering the time-dependent pharmacologic activity in translational research among non-clinical and clinical studies. [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	髙田, 祥世
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	乙第7023号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/65293
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Akitsugu_Takada_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（薬科学）　氏名　高田祥世

学位論文題名

Innovative modeling and simulation approach considering the time-dependent pharmacologic activity in translational research among non-clinical and clinical studies.
(非臨床試験と臨床試験の橋渡し研究における時間依存的な薬効を考慮した革新的な modeling & simulation アプローチ)

医薬品開発における橋渡し研究では，開発過程で得られる非臨床並びに臨床試験データを利用することにより開発中の医薬品の特性を正しく評価し，その結果として迅速かつ効率的な開発に貢献できる．医薬品の評価には種々の目的があるが，その中でも精度の高い薬物動態／疾患モデルを構築することは開発の意思決定に必須である．具体的には，医薬品開発過程において母集団薬物動態 (Population pharmacokinetics, PPK) や，曝露量／薬効解析，Pharmacodynamic (PD) モデルの構築など，いわゆる Pharmacometrics と分類される研究手法が取り入れられ，データを適切な数理モデルで説明し，将来予測を行う Modeling and Simulation (M&S) の技法が用いられている．

本研究では，薬効が薬物濃度だけでなく薬物投与後の時間に依存する薬物（薬効の時間依存性）に着目し，非臨床 *in vitro, in vivo* 試験並びに臨床試験データを基にしたモデル構築により，薬効の時間依存性について総合的に検討した．

第 1 章　PK-PD modeling of 1-(3-C-ethynyl-β-D-ribopentofuranosyl) cytosine, ECyd and the enhanced antitumor effect of its phospholipid derivatives in long-circulating liposomes

抗腫瘍ヌクレオシド，ECyd は，転写阻害およびアポトーシス誘導により，その細胞毒性効果を発揮する．

抗腫瘍薬は，それらの薬効の依存性に基づいて 2 つのグループに分類される．一つは薬効が AUC(Area under curve, 暴露量)に依存する薬剤群（I 型）であり，もう一つのグループは薬効が曝露時間に依存する薬剤群（II 型）である．一方で細胞周期に基づく分類もされており，細胞周期に左右されない抗腫瘍薬は I 型に，細胞周期に薬効が影響される抗腫瘍薬は II 型に対応している， ECyd の作用機序は RNA ポリメラーゼの阻害であることから，ECyd は I 型の薬剤であると考えられた．

本研究では，ECyd の薬効の依存性を検討するために，ECyd の抗腫瘍効果を Colon 26 細胞を用いた *in vitro* 試験と，Colon 26 細胞を移植した担癌 BALB/c マウスを用いた *in vivo* 試験にて検討した．結果として，ECyd の抗腫瘍効果は *in vitro* 試験では AUC に依存し，*in vivo* 試験では血漿中濃度に基づく PK モデルにより推定された ECyd の最低血漿中濃度(C_{min})とその維持時間に依存していた。この差異の理由としては試験条件の差に起因すると考察された。

次に，*in vivo* 試験における ECyd の薬効が時間に依存することから，薬物輸送担体である血中滞留性リポソームに ECyd を封入し C_{min}持続時間を延長した時，ECyd の抗腫瘍効果が増強するかを担癌 BALB/c マウスにて検討した．

結果として，血中滞留性リポソーム封入 ECyd の単回及び 2 回投与は ECyd の i.v.投与よりも薬効が小さかった．ECyd 及びリポソームの血漿中濃度を基にしたモデル解析より，ECyd の腫瘍中濃度は PEG-リポソーム封入 ECyd において顕著に高い一方で，ECyd の 75%が腫瘍組織で放出されず，結果として抗腫瘍効果が減弱していることが示唆された．ECyd の腫瘍細胞内への輸送とリポソームからの放出率を改善するため，ECyd - リン脂質誘導体をリポソームに封入して抗腫瘍効果について検討したところ，ECyd を投与した時と比較して ECyd 脂質誘導体封入リポソームを投与した時の抗腫瘍効果は増加した．これらの結果は，PK モデルに基づいた抗腫瘍薬の担体設計が非常に重要であることを示唆していた．

第 2 章

性器ヘルペスの再発の多くは，単純ヘルペスウィルス 2 型（herpes simplex virus type 2, HSV-2）に起因する．治療薬としては，ウィルス DNA ポリメラーゼを作用点とした核酸類似体であるアシクロビル（Acyclovir，ACV）

及びそのプロドラッグであるバラシクロビル（Valaciclovir，VACV）が承認されている．ACV や VACV は広く HSV 感染症薬として用いられているが，その治療効果には未だ改善の余地がある．

Amenamevir はアステラス製薬によって合成された新規抗ウィルス剤であり，ウィルス DNA の複製の際に 2 本鎖 DNA を乖離させるとともに DNA 複製のための RNA プライマーを合成する機能を有するヘリカーゼ-プライマーゼの阻害剤である．

in vitro 試験結果より，Amenamevir の薬効は時間依存性を示し，血漿中濃度が 200 ng/mL 以上の時間(Time above concentration 200 ng/mL，T_{200})が薬効に関与する PK/PD パラメータであると考えられた。

第 1 項

Statistical Analysis of Amenamevir (ASP2151) Between Pharmacokinetics and Clinical Efficacies With Non‐Linear Effect Model for the Treatment of Genital Herpes

再発性の性器ヘルペス患者における有効性と安全性を検討するため実施された第 II 相無作為化試験(2151-CL-101)のデータを用いた PPK 解析を実施した．患者 273 名 Amenamevir (100，200，400mg，1 日 1 回 3 日間または 1200mg 1 回投与)から得られた 957 点の血漿中濃度を用いて PPK モデルを構築した．Amenamevir の PK は 1 次吸収過程を持った 1-コンパートメントモデルによって説明でき，クリアランスに対して体重と血中アルブミンが共変量因子であった。

次に，探索的な PK / PD 解析を実施した。統計的には有意ではないものの T_{200} が Time to lesion healing (病変部位の治癒時間) と Time to viral shedding (ウィルス消失までの時間) に関連するパラメータであることが示され，Amenamevir の臨床における薬効は in vitro 結果と同様に時間に依存することが示された．

第 2 項

Integrative pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling and simulation of amenamevir (ASP2151) for treatment of recurrent genital herpes

第 II 相試験において，Amenamevir 投与群は，プラセボと比較して有効性の主要評価項目である Time to lesion healing を短縮したが，用量依存性は明確ではなかった．また，前項の PK/PD 解析より，T_{200}が Amenamevir の薬効を予測するのに適したパラメータであることが示唆されたものの，薬効の用量依存性が示されなかったことの理由は説明できなかった．一方で，モルモットの in vivo 試験結果からは病変部位の進行の阻害効果に用量依存性が見られていた．

この非臨床試験と臨床試験の差違を説明するために，*in vitro* 試験データを利用して Virus plaque 数の変化を説明する速度論モデルを構築し，また Virus Plaque 数を血中濃度と有効性評価項目として設定した Lesion score とをリンクさせる仮想的なバイオマーカーとした新たな PK/PD model を構築した．Virus Plaque 数の動態モデルは Amenamevir の時間依存性を説明するために，Amenamevir が有効な時期と有効ではない時期のサイクルを Virus が繰り返すモデルとした．

モルモットの PK 及び PD データは in vivo 試験の結果を使用し，ヒトの PK 及び PD データは 2151-CL-101 試験の結果を用いた．モルモットの PK モデルは新規に実施した PPK 解析によって構築し，ヒトの PK モデルには前項の PPK モデルを使用した．

Lesion score の PD モデルには順序ロジスティックモデルを適用し，薬物の影響を表すために Amenamevir の薬物濃度推移を基にシミュレートした Virus Plaque 数の時間推移，および発症からの経過時間を説明変数として組み入れた．その結果，モルモット及びヒトにおいて Virus Plaque 数の時間推移は Lesion Score を悪化させる方向に作用することが示され，また発症からの経過時間はモルモットでは Lesion score を悪化させたもののヒトでは改善させるという結果を得た．両者の時間の影響の違いは試験条件の違いと免疫反応の差に起因すると考えられ，モルモットの試験では HSV を感染させた結果，Lesion score は時間経過とともに悪化して行き未治療だと死に至るが，臨床におけるヒトの免疫は Lesion score を改善する可能性があり患者によっては無治療でも性器ヘルペスは自然に治癒すると考えられた．

本研究で新規に構築した PK/PD モデルは，自然治癒が起こる疾患において，薬物の曝露と薬効性の関係を定量的に評価するのに有用であると考えられた．

総括:

以上，薬効が時間に依存する薬物の薬物動態および薬効の関係性について，非臨床試験および臨床試験の結果を用いて数理モデルにより定量的に評価を行った．

本研究の結果より，特に自然治癒が起こる疾患に対する薬物の非臨床と臨床試験結果のギャップを埋めるためには，トランスレーショナル研究の視点を持つ PK モデル及び PD モデルを構築することにより，*in vitro* と *in vivo* 試験や非臨床試験と臨床試験などの結果を科学的な観点で適切に橋渡しする Modeling and Simulation アプローチは有用な手法であることが示された。