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_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博士（薬科学）　　氏　名　　高田祥世

	主　査　教　授	原　島　秀　吉
審査担当者	副　査　教　授	菅　原　満
	副　査　准　教　授	山　田　勇　磨
	副　査　准　教　授	武　隈　洋

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）

博士学位論文審査等の結果について（報告）

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．

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。次に，探索的な PK / PD 解析を実施した。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 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．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．

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．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．

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，*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．

よって，北海道大学博士（薬科学）の学位を授与される資格あるものと認める．