

氏 名	しみず りょうすけ 清水 亮輔
学 位 の 種 類	博士(薬学)
学 位 記 番 号	乙博薬第4号
学位授与の日付	令和6年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 題 目	医薬品の研究開発促進を目的としたバイオマーカーに 基づく Pharmacokinetic-Pharmacodynamic モデルの 構築及びその活用に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 永 井 純 也 (副査) 教 授 宮 崎 誠 (副査) 教 授 岩 永 一 範

論 文 内 容 の 要 旨

近年、医薬品の研究開発において、開発効率の著しい低下が大きな問題となっていることから、規制当局は modeling and simulation (M&S) に関連するガイドライン/ガイダンスを発出するなど、M&S を活用した医薬品の開発戦略立案や合理的な意思決定を推進している。中でも薬物動態-薬力学 (Pharmacokinetics Pharmacodynamics [PK-PD]) M&S は、数理モデルを用いて薬物動態と薬物の有効性を定量的に関係付け、その結果から様々な試験条件での有効性、成功確率等を予測でき、用法用量の設定に有用な情報を提供することが可能であると考えられている。本手法は、主に医薬品開発において臨床試験結果に基づく解析を通して用法用量の妥当性の説明、臨床試験条件の精緻化等に活用されている。

しかし PK-PD M&S は実データを基に実施する解析であることから、臨床試験を実施する際の用法用量の適切性を議論することは困難である。そこで医薬品開発の成功確率を向上させるためには、まずヒトにおける最初の臨床試験条件を非臨床試験結果に基づいて精緻化することが必要であると考えられる。非臨床試験は、血漿中濃度推移や薬効について、ヒトからは得られない情報である標的組織における曝露や様々な有効

性又は安全性の指標であるバイオマーカーの変化を評価できることから、非臨床試験結果に基づく PK-PD M&S は臨床試験で想定されうる有効性や安全性に対しても臨床試験の実施より前に、詳細なメカニズムに基づく検討が可能である。その一方でこれまで非臨床試験に基づく PK-PD M&S の報告はあまりなかったこと、近年バイオマーカーを活用した医薬品開発が有用と考えられていることから、医薬品の開発効率を向上させるためには非臨床試験で評価した薬力学バイオマーカーや代替マーカーの変化を定量的に組み込んだ PK-PD M&S を実施することが有用であると考えた。

そこで、本研究ではまず PK-PD モデルの構築においてバイオマーカーの変動を考慮することの有用性を検証するため、低分子化合物及び新規モダリティとして研究開発が盛んな核酸医薬品の1つであるアンチセンス医薬品を用いて非臨床試験に基づく PK-PD モデルを構築し、シミュレーションを通して臨床で確認されている様々な薬効プロファイルをバイオマーカーの変動を考慮することで定量的に説明可能か検証した。第1章では、高血圧治療薬である losartan 及び hydrochlorothiazide を併用投与した時の薬物動態及び血圧低下効果を説明できる PK-PD モデルの構築を検討した。その結果、両薬剤の併用投与による薬力学的相互作用を、薬力学マーカーである血漿レニン活性の変動を PK-PD モデルに組み込むことで説明でき、高い予測性を示すことを明らかにした。続いて第2章では、新規モダリティの1つとして注目されているアンチセンス医薬品投与後の薬物動態及び薬効を評価し、持続的な有効性を説明できる PK-PD モデルの構築を検討した。アンチセンスの持続的な有効性は血漿中濃度からは説明が困難であることが知られているが、薬力学的及び代替マーカーを測定し、PK-PD モデルに組み込むことで、アンチセンス投与後の持続的な薬効を評価できることを明らかにした。また、本検討において構築した PK-PD モデルでも高い予測性を示すことも明らかにした。

上記の検討を通して、類似する薬理学的特性を有する化合物を評価する場合、薬理効果を記述するために必要なパラメータは化合物に依存しないと考えられたことから、一度 PK-PD モデルを構築すれば薬物の血漿中濃度推移と標的分子に対する活性のデータがあれば様々な薬物の有効性を推定できるのではないかと考えた。そこで PK-PD モデルをさらに活用する方法として、臨床でのバイオマーカーの変化や有効性の予測につなげ、開発候補化合物の選抜に活用可能か検討するために、*in vitro* 試験の結果を活用できる PK-PD モデルの構築を検討した。具体的には、第3章において、*in vitro* 情報として薬力学マーカーであるトランスポーター占有率の計算に必要な結合速度 (k_{on}) 及び解離速度 (k_{off}) を得るための数理モデルを、実験系のメカニズムに沿って構築した。このとき、モデル化合物として、注意欠如・多動症 (ADHD) 治療薬である

methylphenidate を用いた。さらに、その結果及び methylphenidate をラットへ投与した後の薬物動態プロファイルから薬力学マーカーの 1 つであるドパミントランスポーター (DAT) 占有率を算出し、脳内におけるドパミンの遊離量の変化を解析可能な PK-PD モデルを構築した。本モデルを構築することにより、DAT 占有率とドパミンの遊離量との関係を定量的に明らかにすることが可能になった。

以上、バイオマーカーの変動を組み込んだ PK-PD モデルを構築することにより臨床で認められている薬物の相乗効果及び薬物の血漿中濃度では説明できない持続的な薬効を、非臨床試験の PK-PD モデリングより説明できることを示した。また、モデリングの手法を応用し、*in vitro* 試験結果を組み込んだモデルを構築したことにより、様々な薬物をより早期に薬効を想定したスクリーニングが可能であることも示した。

本研究成果は、創薬のステップにおいて薬物投与後の有効性を定量的に評価できる PK-PD モデルを構築することができれば医薬品の研究、開発、更には臨床使用における開発化合物の選抜、試験条件の設定や相乗効果の予測といった有用な情報を提供できる可能性を示すものであり、今後の創薬研究に有益な情報を与えるものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

医薬品の開発効率が著しく低いことは新薬創出における大きな問題となっており、医薬品導出の効率性の改善や確実性の向上は喫緊の課題になっている。こうした状況下において、規制当局は modeling and simulation (M&S)に関連するガイドライン／ガイダンスの発出などを行うことによって、医薬品開発において M&S を活用した戦略的立案や合理的意思決定を導入することを推進している。中でも、薬物動態学-薬力学 (Pharmacokinetics-Pharmacodynamics [PK-PD])M&S は、数理モデルを用いて薬物動態と薬物反応を定量的に関係付けることで、その結果から様々な試験条件での有効性や安全性などを予測でき、用法・用量の設定に有用な情報を提供することが可能である。本手法は、医薬品開発における臨床試験結果の解析において適用され、用法・用量の妥当性の根拠になるとともに、臨床試験条件の精緻化などに世界的に利活用されている。

一方、PK-PD M&S は実データを基に実施する解析であることから、臨床試験を開始する際の用法・用量の適切性を説明することに利用するには限界がある。医薬品開発の成功確率をより向上させるためにも、最初の臨床試験時における投与条件を非臨床試験結果に基づいて精緻化することの有用性は非常に高いと考えられる。また、非臨床試験では、血漿中濃度推移や薬効発現において、臨床試験では得ることが困難な標的組織における曝露量や様々なバイオマーカーに関するデータを取得ならびに評価できることから、非臨床試験結果に基づく PK-PD M&S は臨床試験実施前に、臨床試験で想定される有効性や安全性に対する事前検証が可能となる。その一方で、これまで非臨床試験データに基づく PK-PD M&S の報告は必ずしも多くはない。また、医薬品開発におけるバイオマーカーの有用性が報告されていることから、医薬品開発効率の向上において非臨床試験で評価できるバイオマーカーを定量的に組み込んだ PK-PD M&S を実施することは有益であるものと考えられる。そこで、本研究ではまず PK-PD モデルの構築においてバイオマーカーの変動を考慮することの有用性を検証するため、低分子化合物および新規モダリティとして研究開発が進められているアンチセンス医薬品を用いた非臨床試験結果をもとに、PK-PD モデルの構築とシミュレーションを行い、臨床で確認される薬効プロファイルをバイオマーカーの変動を定量的に説明可能か検証した。

第1章では、高血圧治療薬である losartan および hydrochlorothiazide を併用投与時の薬物動態および血圧低下効果を説明できる PK-PD モデルの構築を検討した。その結果、両薬物の併用投与による薬力学的相互作用を血漿レニン活性の変動を PK-PD モデルに組み込むことで説明でき、薬力学マーカーとして血漿レニン活性を用いることで薬力

学的相互作用の高い予測性を示すことを明らかにした。

第2章では、新規モダリティの1つとして注目されているアンチセンス医薬品投与後の薬物動態および薬理作用を評価し、持続的な有効性を説明できる PK-PD モデルの構築を検討した。アンチセンスの持続的な有効性は血漿中濃度からは説明が困難であることが知られているが、非臨床試験で得られた薬力学的マーカーを PK-PD モデルに組み込むことで、アンチセンス投与後の持続的な薬効を評価できることを明らかにした。また、本検討において構築した PK-PD モデルは薬効発現に対する高い予測性を示すことも明らかにした。

第3章では、上記の検討を通して、類似した薬理学的特性を有する化合物の薬効を評価する場合、薬理効果を記述するために必要なパラメータは化合物に依存しないと考え、いったん PK-PD モデルを構築することで、被験化合物の血漿中濃度推移と標的分子に対する活性のデータがあれば被験化合物の薬効を推定できる可能性を検証することとした。具体的には、*in vitro* 試験結果を活用できる PK-PD モデルの構築を検討するために、薬力学的マーカー候補として設定したトランスポーター占有率の算出に必要な結合速度定数 (K_{on}) および解離速度定数 (K_{off}) を得るための数理モデルを構築した。モデル化合物として、注意欠陥・多動性障害 (ADHD) 治療薬である methylphenidate を用いた。PK-PD モデルの構築にあたっては、ラットを用いた動物実験から得られた methylphenidate の薬物動態プロファイルも用いた。これらの実験データからドパミントランスポーター (DAT) 占有率を算出し、脳内ドパミン遊離量の変化を説明可能な PK-PD モデルを構築した。本モデルを用いることにより、methylphenidate 投与後の脳内ドパミンの変化を定量的に説明することが可能であることを示した。

以上、バイオマーカーの変動を組み込んだ PK-PD モデルを構築することにより、臨床で報告されている薬力学的相互作用や血漿中薬物濃度では説明できない持続的薬理作用を、非臨床試験の PK-PD モデリングにより説明可能であることを示した。また、*in vitro* 試験結果を組み込んだモデルを構築することにより、様々な被験化合物をより早期に *in vivo* での薬効を想定したスクリーニングが可能であることを示唆した。これらの研究成果は、医薬品開発過程において、開発化合物の早期選択、臨床試験開始時の条件設定、薬力学的相互作用予測などの情報を提供できる可能性を示すものであり、創薬の研究開発に有益な情報を与えるものと考えられる。

以上より、上記の論文は、博士（薬学）論文として適当と判断する。