

# 自己誘導モデルを導入した母集団薬物動態・薬力学解析による医薬品開発における投与量最適化に関する研究

荒木, 光

<https://hdl.handle.net/2324/4496018>

---

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (創薬科学), 課程博士  
バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

氏名	荒木 光			
論文名	自己誘導モデルを導入した母集団薬物動態・薬力学解析による医薬品開発における投与量最適化に関する研究			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	松永 直哉
	副査	九州大学	教授	家入 一郎
	副査	九州大学	教授	小柳 悟
	副査	九州大学	准教授	江頭 伸昭

## 論文審査の結果の要旨

医薬品開発において、曝露と反応（有効性もしくは安全性）の関係を把握することは、効率的な用法・用量の設定及び試験デザインの立案において有用である。曝露と反応の関係を解析する手法の1つに母集団薬物動態・薬力学解析がある。母集団薬物動態・薬力学解析は、臨床で得られた薬物動態指標及び薬力学指標を対象として薬物動態及び薬力学の平均的なパラメータ値とその変動、影響を与える複数の要因の影響を同時に解析することを可能にする。母集団薬物動態・薬力学解析は、今日の医薬品開発において曝露と反応を数理モデル化する上で、また予測する上で有用な手法として普及している。一方で、基礎的な母集団薬物動態・薬力学解析に止まらず、医薬品の特性も考慮した、より生理学的な解析を導入することが昨今望まれているが、医薬品の特性を組み込んだ母集団薬物動態・薬力学解析についてはその構築過程の複雑さから医薬品開発において導入が進んでいない現状がある。医薬品における特性の1つとして、医薬品が自身の代謝酵素を誘導する自己誘導がある。自己誘導能を有する医薬品においては、医薬品の投与継続に伴ってその曝露が経時的に減少するために、曝露及び反応を予測することが困難になる。この問題を解決する試みとして、母集団薬物動態解析に自己誘導モデルを導入するアプローチが提唱されていたものの、その適用事例は充分とは言えず、その有用性を検証するにはさらなる事例報告が必要であると考えられた。さらに、過去の事例は薬物動態面の解析までに止まっており、反応にまで着目した自己誘導モデルを導入した母集団薬物動態・薬力学解析や、その医薬品開発への応用事例については現在までに報告されていなかった。本研究は「自己誘導モデルを導入した母集団薬物動態・薬力学解析による医薬品開発における投与量最適化に関する研究」と題して、自己誘導能を有することが報告されていた新規経口薬 TAS-114 を題材として、以下の検討を行い、母集団薬物動態・薬力学解析に自己誘導モデルを導入する有用性について検証した。

第1章では、非臨床試験及び臨床試験から自己誘導能を有することが報告された TAS-114 を解析対象として、TAS-114 の自己誘導を仮定した母集団薬物動態解析を実施した。本解析では TAS-114 による代謝酵素相対発現量の変動を enzyme turnover model で表現し、TAS-114 の母集団薬物動態モデルに導入した。TAS-114 による酵素誘導を表す上で、血漿中 TAS-114 濃度と酵素生成速度定数の関係は  $E_{max}$  モデルで、代謝酵素相対発現量とクリアランスの関係は linear モデルで表現した。最終モデルによる推定値については、in vitro 値及び文献値との比較を通してその妥当性を検証した。さらに、本モデルを用いた曝露及びクリアランス変動の推定値と臨床での観測値の比較を通して、本解析手法の曝露推定における有用性を検証した。本研究では、自己誘導モデルを導入した母集団薬物動態解析を TAS-114 に適用することを通して、本解析手法の曝露推定における有用性を示す新たな事例を報告出来たと言える。

第2章では、TAS-114 の dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 阻害を表現する薬力学モデルを第1章で構築したモデルに導入することで、自己誘導モデルを導入した母集団薬物動態・薬力学モデルを構築した。TAS-114 による DPD 阻害のマーカーには、その内因性基質である uracil の血漿中濃度を用いた。TAS-114 による uracil 代謝阻害を indirect response model で表

現し、中心コンパートメントの血漿中 TAS-114 濃度と消失速度定数の関係は  $I_{\max}$  モデルで表現した。最終モデルによる推定値については、*in vitro* 値及び文献値との比較を通してその妥当性を検証した。さらに、TAS-114 と capecitabine の併用 phase 1 試験で安全性の観点から決定されていた推奨投与量について、構築したモデルを用いて TAS-114 の曝露及び uracil 代謝阻害の観点から考察し、その投与量の妥当性を示した。本章の解析を通して、医薬品開発の投与量選択における自己誘導モデルを導入した母集団薬物動態・薬力学解析の有用性を示せた点は有意義であったと言える。

自己誘導能を有する医薬品においては、投与継続に伴って曝露が変動することから、その血漿中濃度や薬効を標的域に到達させるには困難が伴う。このような医薬品においては、母集団薬物動態解析に自己誘導モデルを導入するアプローチが提唱されてはいたが、その有用性に関する報告は限られていた。さらに、曝露のみで無く、反応の推定にまで着目した解析の事例や、その医薬品開発における応用事例については報告されていなかった。本研究は、自己誘導モデルを導入した母集団薬物動態解析の曝露推定における有用性を新たに報告したのみで無く、それを反応にまで発展させ、自己誘導モデルを導入した母集団薬物動態・薬力学解析の医薬品開発における有用性についても新たに示した。本研究は、今後の自己誘導能を有する医薬品の開発効率化への道筋を示すものと言える。

以上より、本論文は博士（創薬科学）の学位に値すると認める。