

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 (課)・論	第 <sup>635</sup> <del>6316</del> 号 	氏名	松本 有毅
審査委員会委員		主査氏名	伊東 弘樹 
		副査氏名	今井 浩光 
		副査氏名	斎藤 功 
<p>論文題目                  Application of Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling to Predict Pharmacokinetics in Healthy Japanese Subjects                  (生理学的薬物速度論モデルによる日本人健康被験者における薬物動態の予測精度の検証)</p> <p>論文掲載雑誌名                  Clinical Pharmacology &amp; Therapeutics</p> <p>論文要旨                  申請者は、日本人健康成人の薬物動態 (PK) の予測の可能性及び精度が評価されていない生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルについて、製薬企業の開発化合物を用い、PK の予測精度を検証した。                  製薬企業開発の 9 化合物について、物理化学的データ並びに <i>in vitro</i> 及び外国人健康成人の PK データを用いて PBPK モデルを構築した後、その PBPK モデルを用いた外国人健康成人の PK のシミュレーション結果と臨床試験で得られた PK データの実測値とを比較し、PBPK モデルの妥当性を検証した。なお、PBPK 用のソフトウェア SimCYP (v13~15) を利用している。次に、構築した PBPK モデルを用いて日本人健康成人の PK のシミュレートを行い、9 化合物で合計 49 通りの用法・用量について、1 用法・用量当たり被験者 10 例の臨床試験を 100 試験実施した。予測精度の検証では、PK パラメータ (最高血漿中濃度 (<math>C_{max}</math>) 及び血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC)) について、日本人健康成人を対象に既に実施した臨床試験で得られているそれぞれの実測値に対するシミュレーションによる予測値の比を算出し、この比が 0.5~2.0 の範囲に入った試験の割合を予測精度の指標として評価した。                  今回構築した PBPK モデルを用いて、日本人健康成人におけるシミュレーションの妥当性の結果、<math>C_{max}</math> の評価が可能であった 46 通りの用法・用量の内、43 通りで判定基準を満たした。AUC については、単回投与の 30 通りの内、23 通りで、反復投与の 15 通り全てで判定基準を満たした。これらの結果から、PBPK モデルを用いたシミュレーションで得られた PK パラメータの予測値は、臨床試験で得られた実測値と類似していることが示された。  <i>In vitro</i> 及び外国人健康成人の PK データを用いて構築した PBPK モデルを日本人健康成人の PK の予測に用いることが可能であることを示した研究と考えられ、審査員の合議により本論文が学位論文に値するものと判定した。</p>			

最終試験  
の結果の要旨  
~~学力の確認~~

審査区分 (課)・論	第 <sup>635</sup> <del>6316</del> 号 	氏名	松本 有毅
審査委員会委員	主査氏名	伊東 弘樹 	
	副査氏名	今井 浩光 	
	副査氏名	斎藤 功 	
<p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から、研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>①PBPK モデルによる薬物動態予測の長所と短所は何か。</li> <li>②PBPK モデルの薬物開発における応用はどの程度なされているか。</li> <li>③PBPK モデルは、プロドラッグや徐放製剤などの特殊製剤でも推定が可能か。</li> <li>④PBPK モデルは、非線形性を示すような薬物についても推定可能か。</li> <li>⑤PBPK モデルにおける non-Japanese とはどのような集団なのか。</li> <li>⑥本研究動機となる研究仮説は何か。</li> <li>⑦人種を規定するパラメータとして重要なものは何か。</li> <li>⑧治験データの使用に関して倫理的な配慮は行ったのか。</li> <li>⑨後ろ向き研究であるが、解析段階で実際の日本人 PK データをどのようにマスクしたか。</li> <li>⑩データの二次利用について、被験者のインフォームド・コンセントについて、どのように管理したのか。</li> <li>⑪本研究の日本人対象者は日本人を代表しているといえるのか。</li> <li>⑫ソフトウェアとして 'SimCYP' を採用した理由は何か。</li> <li>⑬AUC ratio を外的妥当性の指標として用いることは妥当なのか。</li> <li>⑭AUC ratio が薬物によって 1 を上回ったり下回ったりするが、何か傾向はあるのか。</li> <li>⑮化合物 H について、日本人の薬物濃度が過大に予測された原因についてどのように考察するか。</li> <li>⑯化合物 I について、日本人の半減期が短くなるのを予測できなかった原因についてどのように考察するか。</li> <li>⑰投与量により予測精度がばらついた原因についてどのように考察するか。</li> <li>⑱Compound B や E の日本人における AUC ratio が高いが、その理由について考察はあるか。</li> <li>⑲Compound C の高用量の反復投与が Category 3 にかなり属しているが、単回投与ではそのような減少は見られていない原因について、どのように考察するか。</li> <li>⑳Minor な代謝経路の情報は PBPK モデルに組み込めるのか。</li> <li>㉑本研究で得られた日本人における PBPK モデルの結果は他の薬品に対しても適応できるのか。</li> <li>㉒PBPK モデルによるアジア間の人種差予測の可能性はどうか。</li> </ol> <p>これらの質疑に対して、申請者はおおむね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

学 位 論 文 要 旨

氏名 松 本 有 毅

論 文 題 目

.....Application of Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling to Predict Pharmacokinetics  
.....in Healthy Japanese Subjects.....

.....(生理学的薬物速度論モデルによる日本人健康被験者における薬物動態の予測精度の検証)  
.....

要 旨

.....【緒 言 (目 的)】.....

.....生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルは、化合物の吸収、分布、代謝及び排泄に関わるパラメータ並び  
.....にヒトの生理学的パラメータを入力することで化合物の薬物動態 (PK) を特徴づけることができる。  
.....PBPK モデルに日本人健康成人の生理学的パラメータを入力することによって、日本人健康成人の PK  
.....を予測し、PK の人種差の検討が可能であるが、これまでに PBPK モデルによる日本人健康成人の PK  
.....の予測の可能性及び精度は評価されていない。そこで、製薬企業 (Merck & Co., Inc 及び MSD 株式会  
.....社) の開発化合物の PBPK モデルについて、日本人健康成人における PK の予測精度を検証した。  
.....  
.....  
.....

**【研究対象及び方法】**

- 1) **PBPK モデルの構築**：MSD 株式会社の開発化合物 9 化合物について、物理化学的データ並びに *in vitro* 及び外国人健康成人の PK データを用いて PBPK モデルを構築した。なお、PBPK モデルの構築及びシミュレーションには PBPK 用のソフトウェア SimCYP (v13~15) を用いた。
- 2) **PBPK モデルの妥当性の検証**：PBPK モデルを用いた外国人健康成人の PK のシミュレーション結果と臨床試験で得られた PK データの実測値とを比較し、PBPK モデルの妥当性を検証した。
- 3) **日本人健康成人の PK のシミュレーション**：PBPK モデルを用いて日本人健康成人の PK をシミュレートした。9 化合物で合計 49 通りの用法・用量について、1 用法・用量当たり被験者 10 例の臨床試験を 100 試験シミュレートした。
- 4) **予測精度の検証**：評価対象 PK パラメータ：最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) 及び血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC) について、日本人健康成人を対象に既に実施した臨床試験で得られている  $C_{max}$  及び AUC の実測値に対するシミュレーションで得られた予測値の比 (予測値/実測値) を算出した。シミュレーションした 100 試験中、この比が 0.5~2.0 の範囲に入った試験の割合を予測精度の指標として (判定基準：80%超) 評価を行った。

**【結果及び考察】**

妥当性を検証した PBPK モデルを用いて、日本人健康成人におけるシミュレーションを実施した結果、 $C_{max}$  の評価が可能であった 46 通りの用法・用量の内、43 通りで判定基準を満たした。AUC については、単回投与の 30 通りの内、23 通りで、反復投与の 15 通り全てで判定基準を満たした。これらの結果から、PBPK モデルを用いたシミュレーションで得られた PK パラメータの予測値は、臨床試験で得られた実測値と類似していることが示された。

**【結語(まとめ)】**

*In vitro* 及び外国人健康成人の PK データを用いて構築した PBPK モデルを日本人健康成人の PK の予測に用いることが可能であると考えられる。