九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

抗アミロイドβモノクローナル抗体ソラネズマブの臨床開発におけるPK/PDモデリング＆シミュレーションの応用に関する研究

植仲，和典

https://doi.org/10.15017/1398334

出版情報：九州大学，2013，博士（薬学），課程博士
バージョン：
権利関係：全文ファイル公表済

博士論文

抗アミロイドβモノクローナル抗体ソラネズマブの臨床開発における PK/PD モデリング＆シミュレーションの応用に関する研究

2013 年

九州大学大学院　薬学府　医療薬科学専攻

臨床薬学講座　薬物動態学分野

植仲 和典

目次

略語 1

諸言 3

序章 8

第 1 章　ソラネズマブの単回投与時の薬物動態及び薬力学解析 12

1.1　序論 12

1.2　目的 12

1.3　方法 13

1.3.1　対象被験者 13

1.3.2　試験デザイン及び解析データ 13

1.3.3　血漿中濃度測定 13

1.3.4　薬物動態及び薬力学的解析 14

1.4　結果 14

1.4.1　対象被験者 14

1.4.2　ソラネズマブを単回投与したときの薬物動態 15

1.4.3　ソラネズマブを単回投与したときの血漿中 $A\beta_{1\text{-}40}$ 濃度の変化 20

1.5　考察 21

1.6　小括 22

第 2 章　ソラネズマブの反復投与時の薬物動態及び薬力学解析 24

2.1　序論 24

2.2　目的 24

2.3　方法 24

2.3.1　対象被験者 24

2.3.2　試験デザイン及び解析データ 25

2.3.3　血漿中濃度測定 25

2.3.4 薬物動態解析 26
2.3.5 薬力学解析 30
2.4 結果 32
2.4.1 対象被験者 32
2.4.2 ソラネズマブを反復投与したときの薬物動態 33
2.4.3 ソラネズマブを反復投与したときの薬力学 46
2.5 考察 49
2.6 小括 50
第 3 章 遊離型 Aβ 濃度のシミュレーション 51
3.1 序論 51
3.2 目的 51
3.3 方法 51
3.3.1 外国人データを使ったシミュレーション 51
3.3.2 日本人データを使ったシミュレーション 52
3.4 結果 52
3.4.1 外国人データを使ったシミュレーション 52
3.4.2 日本人データを使ったシミュレーション 54
3.5 考察 55
3.6 小括 57
総括 58
謝辞 61
参考文献 62
附録 65

略語

ACh	acetylcholine	アセチルコリン
AChE	acetylcholine esterase	アセチルコリン分解酵素
AD	Alzheimer's Disease	アルツハイマー型認知症
ADRDA	Alzheimer's Disease and Related Disorders Association	アルツハイマー病・関連障害協会
APP	amyloid precursor protein	アミロイド前駆体タンパク質
AUC	area under the curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC(0-∞)	area under the concentration vs time curve from zero to infinity	0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC(0-t)	area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last timepoint with a measurable concentration	0 時間から最終検出可能時点（t）までの血漿中濃度-時間曲線下面積
Aβ	amyloid β	アミロイド β
BMI	body mass index	体格指数
CL	clearance	全身クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高血漿中濃度
COV	covariate	共変量
CV	coefficient of variation	変動係数
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
ELISA	enzyme-linked immunodeficiency assay	酵素結合免疫吸着法
fb	fraction of bound	結合率
GDS	Geriatric Depression Scale	老年期うつ尺度
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
K_D	dissociation constant	解離定数
k_{in}	zero-order rate constant of free Aβ entering from brain to plasma	遊離型の Aβ が血漿中に入る 0 次速度定数
k_{out}	first-order rate constant of free Aβ excreting from plasma	遊離型の Aβ が血漿中から消失する 1 次速度定数
LRP1	lipoprotein receptor-related protein	低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質 1
MED	median	（患者因子の）中央値
MMSE	Mini-Mental State Examination	ミニメンタルステート検査
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
NINCDS	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke	アメリカ国立神経障害・脳卒中研究所
NMDA	N-methyl-D-aspartate	N メチル D アスパラギン酸

NONMEM	nonlinear mixed effect model	非線形混合効果モデル
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
Q	intercompartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
Q12W	every 12 weeks	12 週間ごとに投与
Q4W	every 4 weeks	4 週間ごとに投与
Q8W	every 8 weeks	8 週間ごとに投与
QW	every week	毎週投与
RAGE	receptor for advanced glycation end products	高度糖化最終産物受容体
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SEE	standard errors of estimation	推定値の標準誤差
$t_{1/2}$	half-life associated with the terminal rate constant	消失半減期
tg	transgenic	遺伝子導入（マウス）
t_{max}	time of maximum observed concentration	最高血漿中濃度到達時間
V_1	central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
V_2	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
VLDL	very low-density lipoprotein	超低密度リポタンパク質
VPC	visual predictive check	visual predictive check
V_{ss}	volume of distribution at steady-state	定常状態における分布容積

諸言

アルツハイマー型認知症（以下 AD）は老年期にみられる代表的な進行性の神経変性疾患であり、諸症状としては記憶障害のほか、見当識障害、計算障害、日常の実行機能障害、判断力の低下、自発性の低下、意欲の減退、関心や興味の低下、感情障害などがしばしば認められる。

近年、高齢化が加速しており、今後さらに伸び続けると予想されている[1]。それに伴い、日本において介護を必要とする認知症の患者は 2002 年の約 150 万人から 2015 年には 250 万人、2025 年には 323 万人と大幅に増加するものと見込まれている[2]。この認知症の多くを占めるのが AD である。

AD 治療薬としては、欧米では 1990 年代よりアセチルコリンエステラーゼ阻害剤（tacrine、ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン）や、N-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）受容体拮抗剤のメマンチンが AD の症状改善薬として用いられてきた。日本においては 1999 年よりドネペジル（商品名：アリセプト®）が AD の症状改善薬として唯一使用されてきたが、2011 年よりガランタミン（商品名：レミニール®）、メマンチン（商品名：メマリー®）、リバスチグミン（商品名：イクセロンパッチ®／リバスタッチパッチ®）が順次販売承認を取得しており、ようやく欧米の治療環境に近づきつつある。しかしながら、プラセボと比較して症状改善効果を認めるものの、現時点ではドネペジル及びその他の症状改善薬が AD 進行を抑制するというエビデンスはない[3,4]。AD 患者の急増に対処するために、AD そのものの進行を遅らせる Disease modifying medication の開発が進められている。AD の原因は未だ解明されていないが、脳内にアミロイドベータ（Aβ）というペプチドが沈着することが原因であるというのが最も有力な説の一つであり、Aβ をターゲットとした薬剤が開発されている。AD の既存薬と Disease modifying medication が作用する点の概略を図 1 に示す。Disease modifying medication では AD 発症メカニズムの上流部分に作用する。すなわち AD 発症の原因と考えられている Aβ の生成を阻害したり、生成した Aβ を脳内から排出したりすることにより、Aβ がプラークとなって脳に沈着するのを防ぐ。

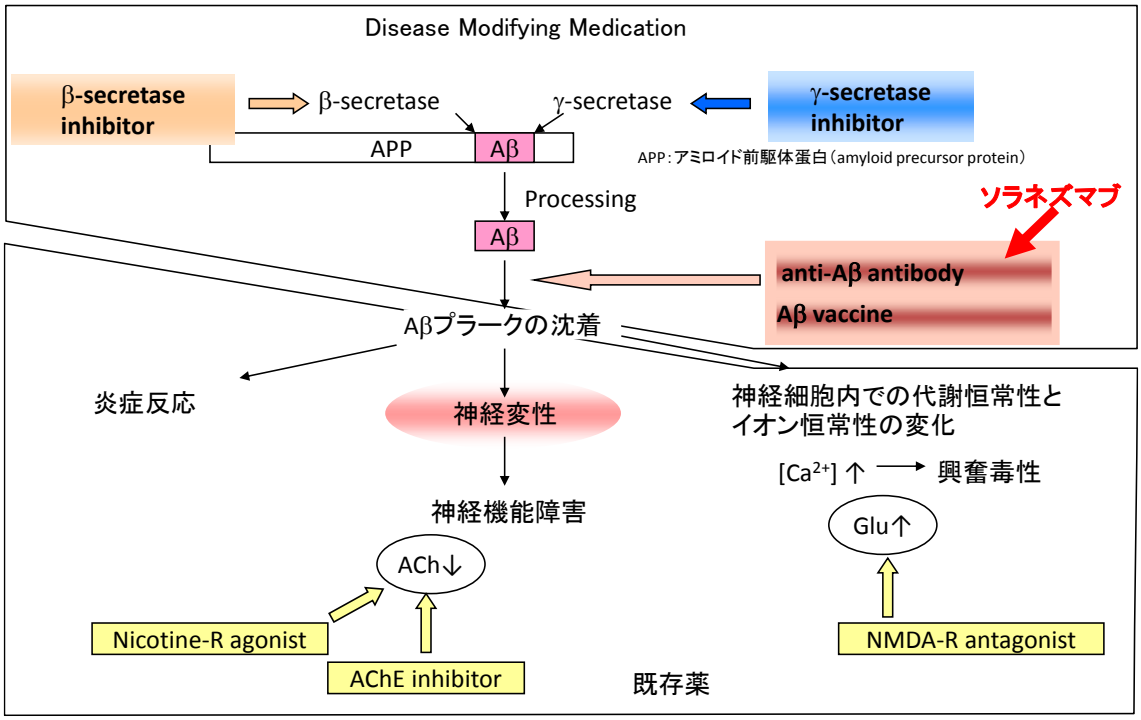


図 1.　AD の既存薬と Disease modifying medication

AD の病因として、38～42 個のアミノ酸から成る Aβ の凝集・脳への沈着が AD の発症に不可欠であることを示すエビデンスが蓄積されており、「アミロイド仮説」は広く受け入れられている（図 2）[5]。アミロイド仮説では Aβ の沈着が、神経原線維変化、神経細胞死へと続く一連のカスケードの引き金となり、AD を起こすと考えられている。Aβ の分子種には、主要なものとして 40 個のアミノ酸からなる $Aβ_{1-40}$ と 42 個のアミノ酸からなる $Aβ_{1-42}$ が知られているが、特に $Aβ_{1-42}$ は重合しやすく不溶性が高いため、アミロイド沈着時にその核となると推定されている[6]。したがって、現在、$Aβ_{1-42}$ の増加が AD の発症に特に重要であると考えられている。

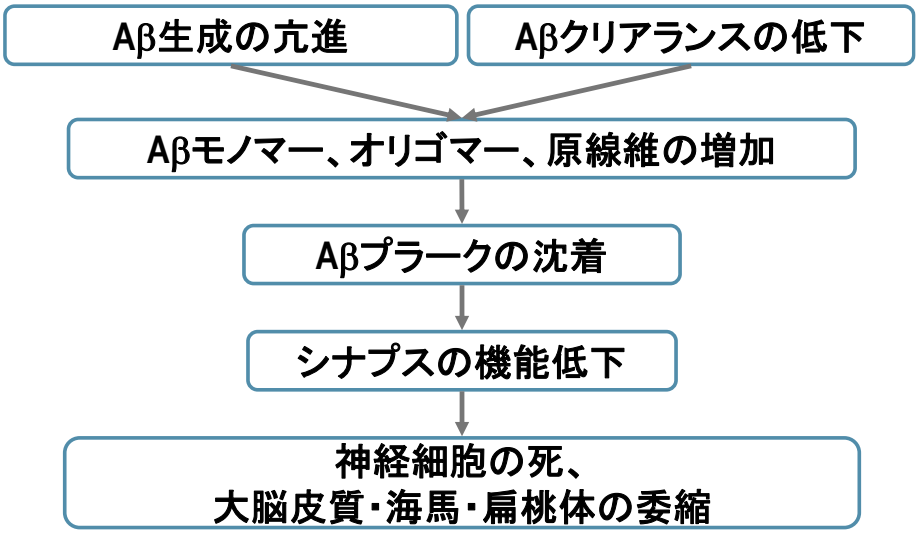


図 2.　アミロイド仮説

この仮説を支持する所見としては、1) AD において脳組織に老人斑として認められる Aβ の沈着が病理学的に最も早期に認められ、神経原線維変化及び神経細胞脱落に先行すること、2) 家族性 AD の原因遺伝子である APP 遺伝子、プレセニリン 1, 2（PS-1 及び PS-2）遺伝子に見られる突然変異は Aβ の産生を亢進させること、3) 培養細胞系や動物実験系において Aβ による神経細胞毒性やタウ蛋白のリン酸化が引き起こされること、4) APP 遺伝子の変異によっては Aβ の生成が減少し、高齢になっても AD の発症や Aβ プラークの蓄積が起こらない場合もあることなどが挙げられる。よって Aβ 沈着を抑制したりクリアランスを増加させるような治療薬には AD の進行を抑制させる効果が期待できる。

Aβ は AD 患者のみではなく、健康なヒトにおいても産生され、脳から排出されている。血液脳関門が存在する血管内皮細胞ではタイトジャンクションにより Aβのように大きな分子は自由に出入りすることはできず、輸送担体あるいは受容体を介して内皮細胞を通過する必要がある。脳実質側の細胞表面では LRP1 及び VLDL 受容体が Aβ の細胞内取り込みに関与し[7]、その後 Aβ は血液中に排出されると考えられている。一方、血液側の細胞表面では、RAGE が Aβ を取り込み、血中から脳実質への輸送に関わると考えられている[8,9]。

ソラネズマブはヒト化抗 Aβ モノクローナル抗体であり、マウス抗 Aβ モノクローナル抗体（m266.2）をヒト化したものである。一般的に、抗 Aβ モノクローナル抗体が Aβ 沈着を軽減し、認知機能を改善する機序として、以下が想定されている。

- 血漿中で抗体が Aβ と複合体を形成することにより、脳から血漿への Aβ クリアランスが増大する（peripheral sink 仮説）[10]
- 脳内で抗体が Aβ に結合する[11]
- プラーク中の不溶性 Aβ 沈着物に抗体が結合し（オプソニン化）、ミクログリアによる Fc-依存性の貪食がおこる[12]

これまでの非臨床試験成績に基づくと、ソラネズマブの作用機序には peripheral sink 仮説（図 3）が最も整合すると思われる。

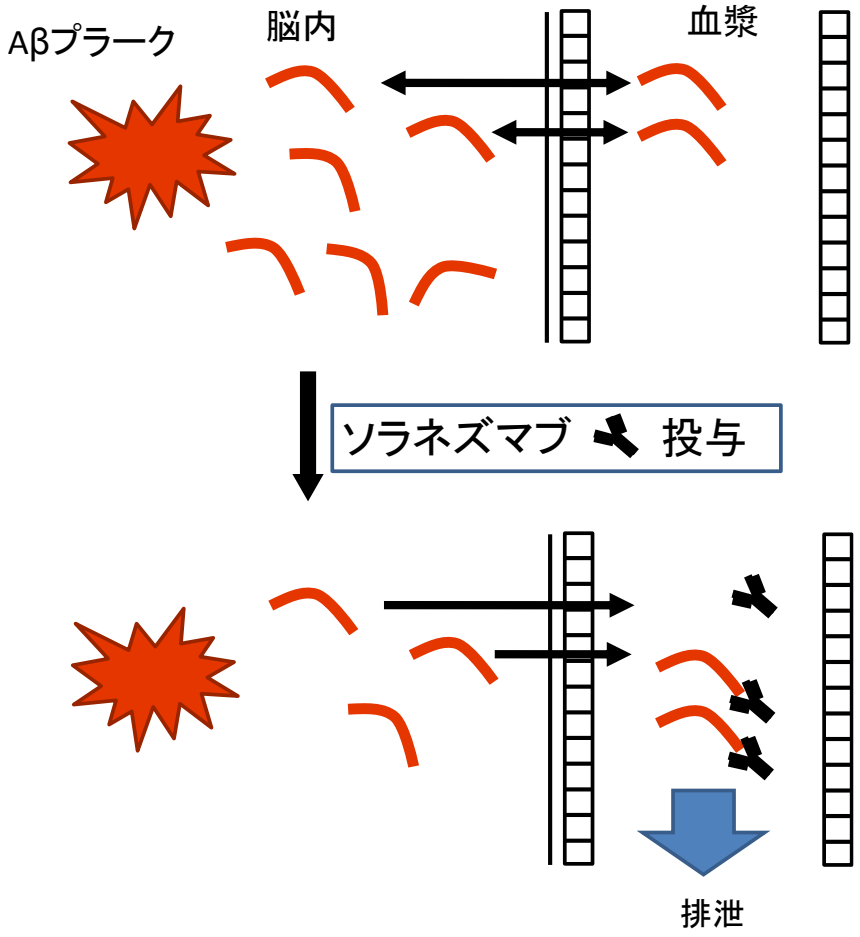


図 3.　Peripheral Sink 仮説[13]

APP^{V717F} トランスジェニック（tg）マウスはヒトアミロイド前駆蛋白（APP）の変異体を過剰発現し、Aβ プラークを形成することから AD のモデル動物として汎用されている[14]。ソラネズマブのマウス型アナログである m266.2 を APP^{V717F} tg マウスに投与すると、血漿中で抗体と Aβ の複合体が形成され、その結果、血漿中 Aβ 濃度が上昇した。この血漿中 Aβ 濃度の上昇は、m266.2 が脳から血漿への Aβ クリアランスを促進させることを示唆している。一方で、非臨床試験においてソラネズマブは Aβ プラークには結合しないことが示されており、ソラネズマブではミクログリアによる Fc-依存性の貪食を誘導する可能性は低いと考えられる。

ソラネズマブの臨床試験に関しては、2004 年に海外で、2006 年に日本でソラネズマブの単回投与による臨床第 1 相試験が開始され、引き続き海外及び日本においてソラネズマブの反復投与による臨床第 2 相試験が実施された。現在、臨床第 3 相試験で有効性の検証を行っている。医薬品開発において通常は臨床第 2 相試験の結果から有効性が期待できる用量を設定し、第 3 相試験で有効性の検証を行う。しかし、AD のように有効性が認められるまでに長い時間を要する疾患では、第 2 相試験の限られた期間では有効性を見出すことが困難であり、通常の第 2 相試験の結果を用いての用量設定に代わる方法で第 3 相試験での用量を設定する必要がある。ソラネズマブの作用機序を考慮したとき、血漿中ソラネズマブ濃度及び Aβ 濃度の変化を有効性の予測に用いることができると考えられたため、ソラネズマブの薬物動態（PK）及び薬力学（PD）についての検討を行った。

本研究では日本及び海外で実施された臨床第 1 相及び第 2 相試験の 4 試験から得られたデータを用いて PK 及び PD の検討を行った。

序章

認知症の基準について

老年期認知症にはADのほかにも脳血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭葉変性症などがあり、本研究における対象症例がADであることを正しく診断することは重要である。

本研究では日本及び海外で実施された第1相試験2試験及び第2相試験2試験の合計4試験から得られたデータを用いた。海外で実施された第2相試験ではAD患者に加え、健康成人被験者が含まれていたが、これら4試験での患者群は軽度及び中等度のAD患者を組み入れた。なお、以下に示す基準を満たす患者を軽度又は中等度のAD患者と定義した。現在ではPET検査などによりアミロイドーシスを比較的容易に診断することができるが、これら4試験を実施した当時はPET検査は一般的ではなかったため、アミロイドーシスの有無はAD患者の基準に含めなかった。

- National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/ Alzheimer's Disease and Related Disorders Association（NINCDS-ADRDA）work groupの診断基準[15]によりprobable AD（ほぼ確実）の基準を満たしている
- Mini-Mental State Examination（MMSE）スコア[16]が軽度及び中等度のADと定めた範囲内の値である
- Modified Hachinski Ischemia Scaleスコア[17]が4点以下である
- Geriatric Depression Scale（GDS）スコア[18]が10点以下である

NINCDS-ADRDA work groupの診断基準は、アメリカの国立神経障害・脳卒中研究所（NINCDS）とアルツハイマー病・関連障害協会（ADRDA）が共同で作成したADの診断に関する基準であり、欧米及び日本で広く用いられている。病歴、神経学的所見、精神症状、臨床検査、神経心理学的所見などの結果から、アルツハイマー型認知症の診断を「疑い」、「ほぼ確実」、「確実」の3つに分ける。

MMSE は 11 の質問からなる認知機能検査で、見当識、記憶力、計算力、言語的能力、図形的能力などをカバーする。満点は 30 点で、総合得点が 21 点以下の場合は認知症などの認知障害がある可能性が高いと判断される。附録 1 に質問項目を示す。日本人を対象とした第 1 相試験ではスコアが 10～26 点の被験者を、外国人を対象とした第 1 相試験では 14～26 点、日本人及び外国人を対象とした 2 つの第 2 相試験では 15～26 点の被験者を軽度及び中等度の AD とした。

Modified Hachinski Ischemia Scale は脳血管性認知症の基準であり、脳血管性認知症の患者を除くために用いた。GDS は高齢者用うつ尺度であり、老人性うつ病の患者を除くために用いた。

PD マーカーとして用いた Aβについて

APP はプロセシングを受け $A\beta_{1\text{-}40}$ 及び $A\beta_{1\text{-}42}$ が産生される。β-セクレターゼにより Aβの N 末端側が、γ-セクレターゼにより Aβの C 末端側が切断され、Aβが産生される。C 末端の切断部位の違いによって $A\beta_{1\text{-}40}$（40 アミノ酸）とそれよりアミノ酸 2 つ分 C 末側で切断される $A\beta_{1\text{-}42}$（42 アミノ酸）が存在している。産生される Aβの多くは $A\beta_{1\text{-}40}$ であるが、約 10%は疎水性がより強く、老人斑内に多く見られる $A\beta_{1\text{-}42}$ であるといわれている。そのため、$A\beta_{1\text{-}42}$ の方が $A\beta_{1\text{-}40}$ よりも凝集しやすく、$A\beta_{1\text{-}42}$ がより AD の発症に関わりが深いと考えられている。

しかし、$A\beta_{1\text{-}40}$ 濃度と比較して $A\beta_{1\text{-}42}$ 濃度は低く（約 1/5～1/10）、$A\beta_{1\text{-}42}$ 濃度を指標にして薬力学的作用を定量的に解析することは技術的に困難であることから、薬力学的作用のシミュレーションには血漿中 $A\beta_{1\text{-}40}$ 濃度を用いた。また、薬力学的作用に関連するのはソラネズマブと結合していない「遊離型」Aβであるが、血液検体中において遊離型 Aβを安定に保つのは難しく、血液検体中でソラネズマブとの結合率が変化するため、遊離型 Aβと結合型 Aβの合計（総）濃度を測定した。第 2 章に示すモデルを用いて遊離型 $A\beta_{1\text{-}40}$ 濃度を算出した。

期待される有効性の判断の基準について

ソラネズマブが脳内に蓄積した Aβを排出する機序は peripheral sink 仮説に従い、以下に示すような機序により脳内の Aβが排出されると考えられている。

1. ソラネズマブ投与により血液中でソラネズマブと Aβが結合する
2. 血液中の Aβがソラネズマブと結合することにより、遊離型 Aβ濃度が低下する
3. 脳内と血液中の Aβ濃度に差ができ、濃度勾配に従って脳内から血液中に Aβが排泄される
4. 脳内から血液中に排泄された Aβにソラネズマブが結合し、遊離型 Aβ濃度が再び低下し、濃度勾配に従って更に脳内から血液中に Aβが排泄される

したがって、ソラネズマブ投与により、血液中における遊離型 Aβ濃度をどれだけ低下させることができるかが有効性を予測する重要な指標となる。

非臨床試験において、APP^{V717F} tg マウスにソラネズマブのマウス型アナログである m266.2 を 360 μg/週投与したとき、脳内アミロイドプラークの有意な減少が認められた。PK/PD モデルを用いて、定常状態における遊離型 $A\beta_{1-40}$ 濃度の平均値を推定したところ、ベースライン（各被験者のソラネズマブ投与前）に比べて遊離型 $A\beta_{1-40}$ が 67%低下していると推定された。そこで、ヒトにおいても遊離型 $A\beta_{1-40}$ 濃度のベースラインからの低下率が 67%以上であることを基準に、ソラネズマブの用法・用量を設定することとした。

本研究では $A\beta_{1-40}$ 及び $A\beta_{1-42}$ のいずれについても PD パラメータを推定したが、用量設定のシミュレーションには $A\beta_{1-40}$ を PD マーカーとして用いた。APP^{V717F} tg マウスにおいて産生される Aβに占める $A\beta_{1-42}$ の割合はヒトとほぼ同等であり、また、APP^{V717F} tg マウスに m266.2 を投与すると、血漿中の $A\beta_{1-40}$ 及び $A\beta_{1-42}$ 濃度はいずれも同程度上昇する。これらのことから、本剤の薬力学的作用の解析には、血漿中 $A\beta_{1-40}$ 又は $A\beta_{1-42}$ 濃度のいずれも用いることができると考えられ、臨床試験では $A\beta_{1-40}$ と $A\beta_{1-42}$ の両方の血漿中濃度を測定している。しかしながら、$A\beta_{1-40}$ 濃度と比較して $A\beta_{1-42}$ 濃度は低く（約 1/5～1/10）、$A\beta_{1-42}$ 濃度を

指標にして本剤の薬力学的作用を定量的に解析することは技術的に困難であることから、本剤の薬力学的作用のシミュレーションには血漿中 $A\beta_{1-40}$ 濃度を用いた。

用法・用量の設定には、臨床第 2 相試験で得られた血漿中ソラネズマブ及び $A\beta_{1-40}$ 濃度データを用いた。日本及び海外で実施された臨床第 2 相試験の実施時期が異なっていたため、まず先行する試験である外国人を対象とした試験で得られたデータで PK/PD モデルによりベースラインからの遊離型 $A\beta_{1-40}$ 濃度の低下率をシミュレーションした。次に日本人を対象とした試験で得られたデータにより、シミュレーションの検証を行った。

用法・用量の設定に PK/PD モデルを用いたシミュレーションを適用するという方法は、AD のように有効性が認められるまでに長い期間が必要な疾患に対して有用な方法である。医薬品の臨床開発において PK/PD モデリング&シミュレーションでの用法・用量設定が有効に利用された結果を報告し、今後の臨床開発におけるモデリング&シミュレーションの有効な利用を提案する。

第1章 ソラネズマブの単回投与時の薬物動態及び薬力学解析

1.1 序論

これまでに数多くのヒト化モノクローナル抗体製剤が開発、市販されており、薬物動態についての報告がされている。母集団薬物動態解析を実施した結果についての報告もあり、そのうちの多くが 2-コンパートメントモデルに当てはめて解析している[19]。母集団薬物動態解析によると、これらのヒト化モノクローナル抗体製剤に共通した特徴は消失半減期が長いことであり、多くの化合物で中央コンパートメントの分布容積（V_1）が概ね 3 L 程度であった。また、コンパートメント間クリアランス（Q）が比較的小さく、組織中へゆっくり分布することが示唆された。また、内因性 IgG 抗体については、消失半減期は約 23 日と長く、多くのヒト化モノクローナル抗体製剤と同様の PK であることが報告されている[20]。

ソラネズマブ投与による脳内 Aβ の排泄は Peripheral sink 仮説によると考えられている。この仮説によると、ソラネズマブを投与することにより血液中の Aβ がソラネズマブと結合し、血液中の遊離型 Aβ 濃度が低下する。そのため脳内と血液中の遊離型 Aβ 濃度勾配が生じ、脳内の遊離型 Aβ が血液中に移行する。技術的な問題により、血液中でソラネズマブと結合した「結合型」と、ソラネズマブと結合していない「遊離型」の Aβ を分離して測定することはできないが、この仮説に従うとすると、血液中の総（結合型＋遊離型）Aβ 濃度が上昇すると予想される。血液中に十分な量のソラネズマブが存在する場合、脳内から血液中に移行した Aβ は、血液中でソラネズマブと結合し、再び血液中の遊離型 Aβ 濃度が低下し、遊離型 Aβ 濃度勾配により脳内の遊離型 Aβ が更に血液中に移行する。この機序により脳内に蓄積した Aβ が脳から排出される。

1.2 目的

本章では、日本及び海外で実施された臨床第 1 相試験 2 試験から得られた、ソラネズマブ単回投与後に頻回採血した血漿中ソラネズマブ濃度、並びに総 $A\beta_{1\text{-}40}$ 及び $A\beta_{1\text{-}42}$ 濃度デー

タを用い、軽度及び中等度の AD 患者におけるソラネズマブの基本的な PK を明らかにすること、PD マーカーとして用いた血漿中 Aβ の推移を検討することを目的に、ノンコンパートメント法による解析を実施した。また、得られた日本人と外国人の薬物動態及び薬力学についての結果を比較し、民族差の有無を検討した。

1.3 方法

1.3.1 対象被験者

日本人及び外国人の軽度及び中等度 AD 患者を対象としたそれぞれに試験において、4 群（各 5 例）に患者を組み入れた。それぞれの群の 4 例にソラネズマブ、1 例にプラセボとして生理食塩水を投与した。各群のソラネズマブの投与量は 0.5、1.5、4.0 及び 10.0 mg/kg であった。患者の組み入れには NINCDS-ADRDA work group の診断基準、MMSE スコア、Modified Hachinski Ischemia Scale スコア及び GDS スコアの基準を満たす者を軽度又は中等度の AD 患者と定義し（序章参照）、これらの試験に組み入れた。

1.3.2 試験デザイン及び解析データ

ソラネズマブ 0.5、1.5、4、10 mg/kg 又はプラセボを 30 分の点滴静注により単回静脈内投与した。ソラネズマブ投与後、PK 及び PD の検討のために経時的に採血を行った。日本人を対象とした試験ではソラネズマブ投与前、点滴終了時、点滴終了から 4 及び 48 時間、7、14、21、42、70 及び 112 日後に採血を行った。外国人を対象とした試験では、ソラネズマブ投与前、点滴終了時、点滴終了から 1、3、6、12、24、36 及び 48 時間、7、14、21、42、70 及び 112 日後に採血を行った。

1.3.3 血漿中濃度測定

EDTA 入り採血管を用いて得られた血漿サンプルを用いて、血漿中ソラネズマブ濃度を Enzyme-Linked Immunosorbent Assay（ELISA）法により測定した。日本人及び外国人を対象

とした臨床試験において、血漿中ソラネズマブ濃度の定量範囲はそれぞれ 160～7680 ng/mL、200～6400 ng/mL であった。血漿中 Aβ 濃度については EDTA 入り採血管を用いて得られた血漿サンプルを用いて ELISA 法により $A\beta_{1-40}$ 及び $A\beta_{1-42}$ の総濃度（ソラネズマブとの結合型＋遊離型）を測定した。血漿中 $A\beta_{1-40}$ 及び $A\beta_{1-42}$ 濃度の定量範囲はそれぞれ 25～800 pg/mL 及び 37.5～600 pg/mL であった。

1.3.4 薬物動態及び薬力学的解析

PK 及び PD 解析は WinNonlin（日本人を対象とした試験では Version 5.0.1、外国人を対象とした試験では Version 4.1）を用いてノンコンパートメント解析を行った。PK 解析において、片対数プロットを用いて目視により血漿中ソラネズマブ濃度の終末相を決定した。PK 解析においては AUC の算出には対数線形台形法（linear-log trapezoid method）を用い、PD 解析においては線形台形法（linear trapezoid method）を用いた。

PK に関して、C_{max}、$AUC_{0-\infty}$についてパワーモデル[21]を用いて用量線形性の検討を行った。日本人、外国人ともに各投与量群で 4 例と少数であったため、人種間差については統計学的な比較は行わず、目視による比較を行った。

1.4 結果

1.4.1 対象被験者

日本人を対象とした試験において、16 名がソラネズマブ、4 名がプラセボ投与を受け、合計 20 名全員が試験を完了した。外国人を対象とした試験では 16 名がソラネズマブ、3 名がプラセボ投与を受け、合計 19 名全員が試験を完了した。外国人 AD 患者はすべて白人であった。外国人を対象とした試験においてプラセボに割り付けられた 1 名が投与前に試験を中止したが、代わりの症例は組み入れられなかった。それぞれの試験でソラネズマブ又はプラセボ投与を受けた患者の背景を表 1-1 に示す。

表 1-1.　日本人及び外国人における第 1 相試験の患者背景

	プラセボ	0.5 mg/kg	1.5 mg/kg	4.0 mg/kg	10.0 mg/kg
日本人第 1 相試験					
N（女性/男性）	3/1	2/2	2/2	3/1	2/2
年齢（歳）	68.3 (12.1)	70.5 (9.9)	77.0 (9.0)	72.8 (13.7)	75.8 (7.3)
体重（kg）	54.0 (6.5)	55.2 (13.4)	56.6 (7.7)	49.3 (8.5)	53.9 (6.6)
MMSE	21.5 (2.4)	19.3 (4.5)	20.0 (4.2)	18.3 (2.6)	21.3 (4.9)
外国人第 1 相試験					
N（女性/男性）	3/0	1/3	1/3	2/2	1/3
年齢（歳）	70.3 (5.5)	61.0 (6.2)	71.5 (12.3)	67.5 (7.6)	75.3 (3.9)
体重（kg）	57.9 (4.9)	81.3 (22.3)	68.4 (11.6)	68.5 (17.0)	72.5 (20.4)
MMSE	19.3 (2.5)	18.6 (3.9)	19.0 (2.4)	20.2 (3.5)	21.0 (4.8)

算術平均値（標準偏差）

1.4.2　ソラネズマブを単回投与したときの薬物動態

日本人及び外国人にソラネズマブ 0.5、1.5、4 及び 10 mg/kg を単回投与したときの PK パラメータを表 1-2 に示す。また、日本人及び外国人における血漿中ソラネズマブ濃度推移をそれぞれ図 1-1 及び図 1-2 に示す。

表 1-2.　日本人及び外国人にソラネズマブ 0.5、1.5、4 及び 10 mg/kg を単回投与したときの PK パラメータ［幾何平均値（CV%）］

	ソラネズマブ 0.5 mg/kg	ソラネズマブ 1.5 mg/kg	ソラネズマブ 4 mg/kg	ソラネズマブ 10 mg/kg
日本人患者				
N	4	4	4	4
C_{max} (nM)	94.6 (10)	265 (14)	686 (8)	1400 (6)
AUC(0-∞) (nM•h)	16300 (14)	48400 (24)	130000 (17)	381000 (11)
$t_{1/2}$[a] (h)	546 (465 – 580)	496 (394 – 618)	646 (550 – 740)	634 (538 – 758)
CL (mL/h)	10.8 (13)	11.5 (18)	9.85 (15)	9.24 (5)
V_{ss} (L)	6.74 (24)	6.10 (33)	5.44 (8)	5.76 (14)
外国人患者				
N	4	4	4	4
C_{max} (nM)	91.1 (9.15)	225 (36.6)	761 (22.8)	1630 (21.2)
AUC(0-∞) (nM•h)	16700 (32.6)	64200 (21.4)	258000 (25.7)	541000 (20.4)
$t_{1/2}$[a] (h)	344 (126 – 513)	653 (499 – 843)	709 (572 – 1190)	631 (508 – 685)
CL (mL/h)	15.4 (62.0)	10.4 (29.5)	6.86 (45.0)	8.50 (18.7)
V_{ss} (L)	6.50 (34.9)	8.09 (33.4)	5.71 (32.5)	6.11 (22.7)

a 幾何平均値（範囲）

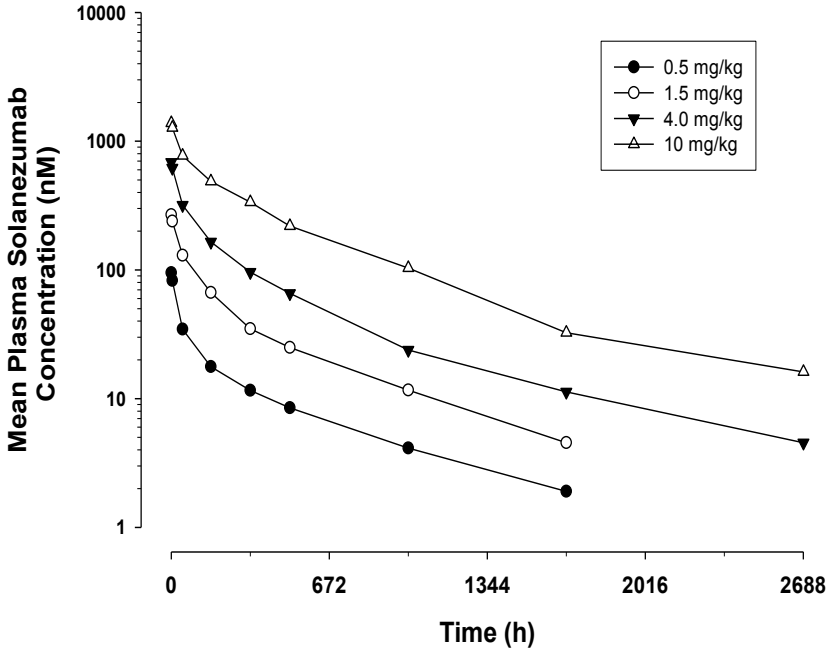


図 1-1.　日本人 AD 患者にソラネズマブを単回投与したときの平均血漿中ソラネズマブ濃度推移

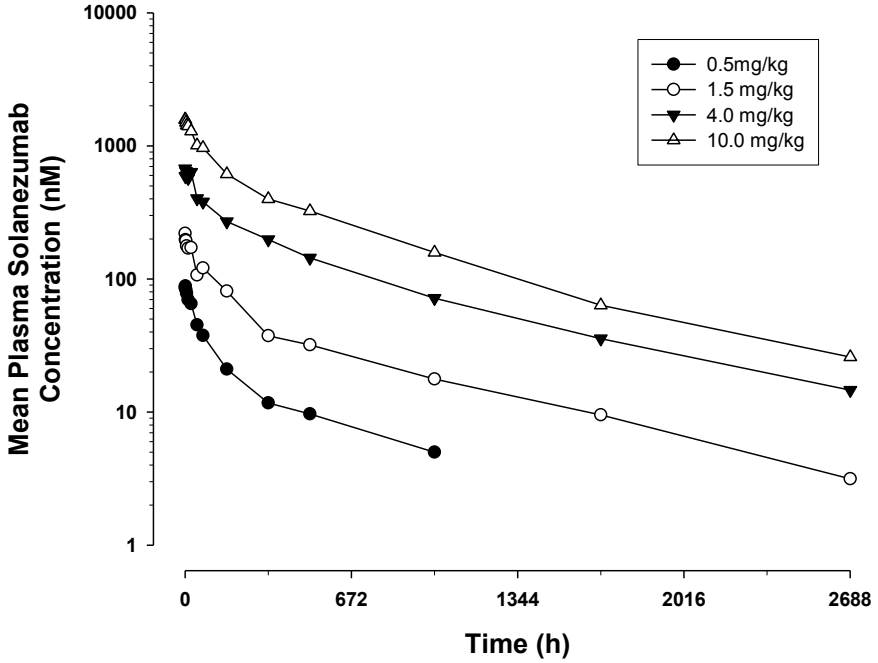


図 1-2.　外国人 AD 患者にソラネズマブを単回投与したときの平均血漿中ソラネズマブ濃度推移

日本人及び外国人のいずれにおいても、血漿中ソラネズマブ濃度は 2 相性で消失し、終末相での消失半減期は約 3～4 週間であった。これは内因性免疫グロブリン G1 抗体（IgG1）及び他の IgG1 抗体製剤と同様の消失半減期であった [19,20]。

日本人を対象とした試験における投与量と C_{max} 及び AUC(0-∞)の関係をそれぞれ図 1-3 及び図 1-4 に示す。ソラネズマブ 0.5 mg/kg から 10 mg/kg を単回投与したとき、C_{max} 及び AUC(0-∞)は投与量が増えるにしたがって上昇し、概ね用量比例性が認められた。

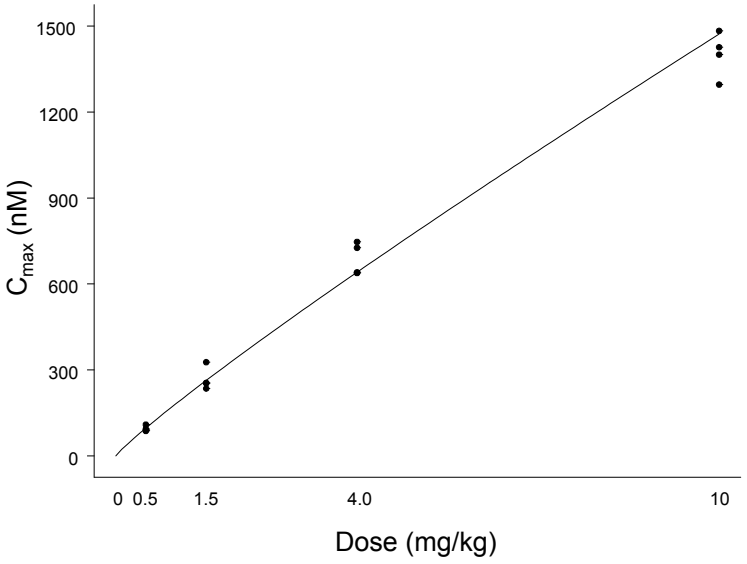


図 1-3.　日本人を対象とした試験におけるソラネズマブの投与量と C_{max} の関係

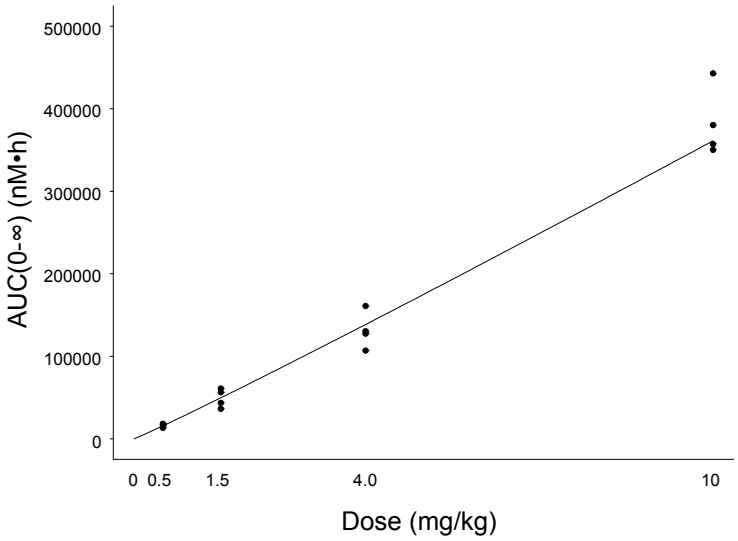


図 1-4.　日本人を対象とした試験におけるソラネズマブの投与量と AUC(0-∞)の関係

体重当たりの投与量により補正した血漿中ソラネズマブ濃度推移を図 1-5 に示す。また、日本人及び外国人において推定されたクリアランスの分布を図 1-6 に示す。血漿中ソラネズマブ濃度推移には日本人と外国人で大きな差は認められず、クリアランスの中央値は日本人と外国人でほぼ同様であることが確認された。

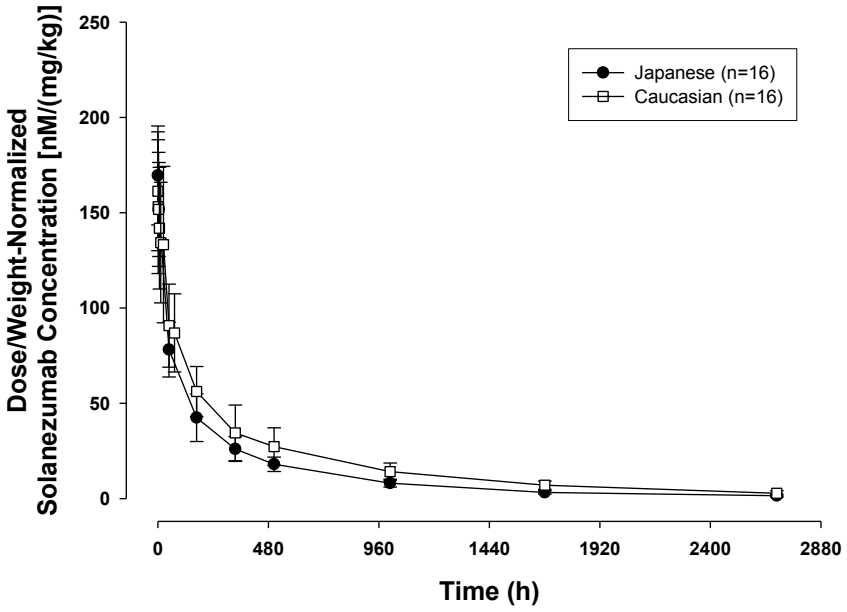


図 1-5.　体重当たりの投与量により補正した血漿中ソラネズマブ濃度推移

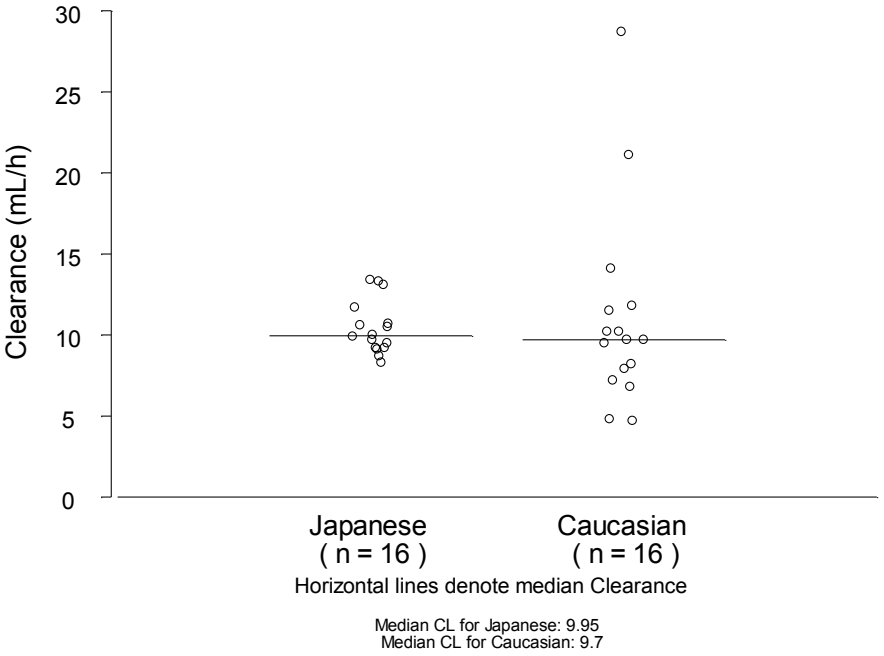


図 1-6.　日本人及び外国人において推定されたクリアランスの分布

1.4.3　ソラネズマブを単回投与したときの血漿中 Aβ$_{1-40}$ 濃度の変化

日本人及び外国人にソラネズマブ 0.5、1.5、4 及び 10 mg/kg を単回投与したときの血漿中 Aβ$_{1-40}$ 濃度推移をそれぞれ図 1-7 に示す。また、Aβ$_{1-40}$ の PD パラメータを表 1-3 に示す。

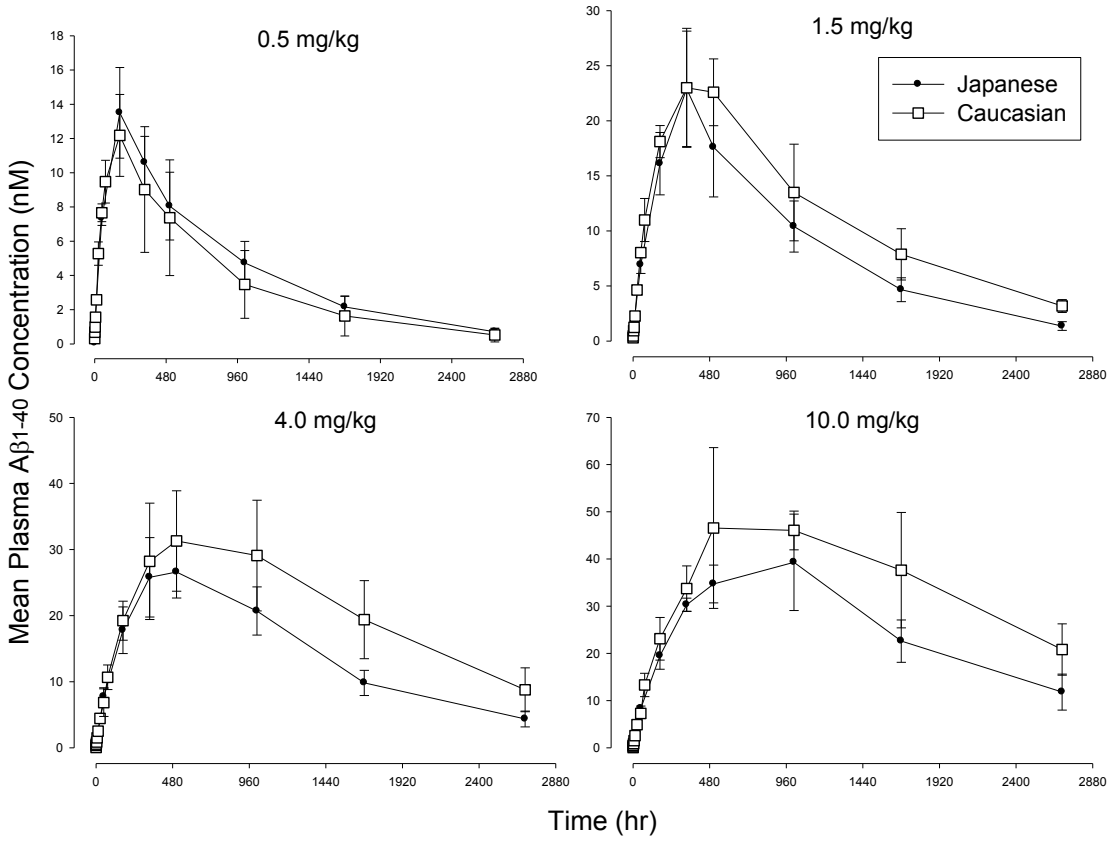


図 1-7.　日本人及び外国人 AD 患者にソラネズマブを単回投与したときの血漿中 Aβ$_{1-40}$ 濃度推移

表 1-3.　日本人及び外国人にソラネズマブ 0.5、1.5、4 及び 10 mg/kg を単回投与したときの $A\beta_{1-40}$ の PD パラメータ［幾何平均値（CV%）］

	ソラネズマブ 0.5 mg/kg	ソラネズマブ 1.5 mg/kg	ソラネズマブ 4 mg/kg	ソラネズマブ 10 mg/kg
日本人患者				
N	4	4	4	4
C_{max} (nM)	13.3 (20.1)	22.4 (24.0)	27.0 (16.8)	39.4 (23.3)
AUC_{0-t} (nM•h)	11900 (20.6)	23000 (20.2)	38100 (14.2)	65700 (17.5)
外国人患者				
N	4	4	4	4
C_{max} (nM)	12.0 (21.9)	24.2 (17.6)	35.4 (12.2)	50.9 (24.8)
AUC_{0-t} (nM•h)	9160 (60.4)	30600 (22.3)	56500 (22.6)	92300 (21.1)

ソラネズマブの投与量が増えるにしたがって、血漿中 $A\beta_{1-40}$ 濃度は上昇したが、投与量に比例した上昇ではなかった。また、投与量が増えるにしたがって最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）も大きくなる傾向が認められた。ベースライン（各被験者のソラネズマブ投与前）における血漿中 $A\beta_{1-40}$ 濃度の総濃度（遊離型とソラネズマブとの結合型の合計）の平均値（CV%）は日本人で 0.0532 nM（27.6%）、外国人で 0.0458 nM（21.8%）であった。いずれの試験においても、ソラネズマブを投与することにより、血漿中 $A\beta_{1-40}$ 及び $A\beta_{1-42}$ 濃度の総濃度は大きく上昇した。これらの試験での最高用量である 10 mg/kg を投与したとき、ベースラインと比較して血漿中 $A\beta_{1-40}$ 濃度の C_{max} は日本人では約 849 倍に、外国人では約 466 倍に上昇した。また、血漿中 $A\beta_{1-42}$ 濃度の C_{max} は日本人で約 190 倍に、外国人で約 103 倍に上昇した。

1.5　考察

ソラネズマブの PK は内因性 IgG1 や他の IgG1 抗体製剤の PK と同様であった。定常状態における分布容積（V_{ss}）はヒトにおける血漿（約 3 L）や循環血液（約 5 L）に比べやや大きく、血液中でのタンパク結合や組織中への分布が示唆された。ソラネズマブ 0.5 mg/kg から 10 mg/kg を単回投与したとき、概ね用量比例性が確認された。ソラネズマブの消失半減期は長く、長期投与を行う際に投与間隔を広くすることが可能であると考えられる。また、

日本人におけるソラネズマブの PK は外国人の結果と同様であり、日本人と外国人で同量を投与できると考えられた。

これらの臨床試験において測定した血漿中 $A\beta_{1-40}$ 濃度は、ソラネズマブと結合した $A\beta_{1-40}$ と結合していない $A\beta_{1-40}$ の合計濃度であり、ソラネズマブを投与することにより血漿中 $A\beta_{1-40}$ 濃度は大きく上昇した。血漿中ソラネズマブ濃度は概ね用量比例性が認められたが、血漿中 $A\beta_{1-40}$ 濃度に用量比例性が認められなかった。低用量においても血漿中 $A\beta_{1-40}$ のほとんどがソラネズマブと結合していると考えられ、用量が増えても遊離型 $A\beta_{1-40}$ 濃度はあまり変化しないためであると考えられた。日本人と外国人において血漿中総 $A\beta_{1-40}$ 濃度にわずかな違いがみられたが、ベースライン（ソラネズマブ投与前）からの血漿中 $A\beta_{1-40}$ 濃度の上昇に比べるとほんのわずかな違いであった。日本人及び外国人を対象としたそれぞれの試験の症例数がわずかであったため、各試験での血漿中 $A\beta_{1-40}$ 濃度についての統計学的な比較は実施しなかったが、日本人及び外国人のいずれにおいても、ソラネズマブ投与により血漿中総 $A\beta_{1-40}$ 濃度及び総 $A\beta_{1-42}$ 濃度が大きく上昇した。これは、ソラネズマブの期待される作用機序である Peripheral sink 仮説と一致する。すなわち、血液中でソラネズマブが Aβ と結合することで血液中の遊離型 Aβ が少なくなり、脳内と血液中の Aβ の濃度勾配が生じることにより脳内の Aβ が血液中に移行し、血液中の Aβ 濃度が上昇するという仮説を支持する結果が得られた。日本人におけるソラネズマブ投与後の PD（血漿中総 Aβ 濃度推移）は外国人の結果と同様であり、日本人と外国人で同量を投与できると考えられた。

以上のように、ソラネズマブを体重あたりの投与量で投与したとき、ソラネズマブの PK 及び PD に人種差は認められなかった。

1.6 小括

ソラネズマブ単回投与後の血漿中ソラネズマブ濃度及び血漿中 Aβ 濃度を用いてノンコンパートメント法により解析することにより、PK 及び PD に関する基本的な情報を得ることができた。ソラネズマブの PK は内因性 IgG1 や他の IgG1 抗体製剤の PK と同様に消失半減

期が長く、長期投与を行う際に投与間隔を広くすることが可能であると考えられた。ソラネズマブ単回投与後、血漿中 Aβ 濃度が劇的に上昇した。これはソラネズマブの期待される作用機序である Peripheral sink 仮説を支持する結果であった。

日本人におけるソラネズマブの PK 及び PD は日本人と外国人で同様であり、日本人と外国人で同量を投与できると考えられた。

第2章 ソラネズマブの反復投与時の薬物動態及び薬力学解析

2.1 序論

第 1 章では少数の症例から得られたソラネズマブ単回投与時のデータを用いて、ソラネズマブの PK 及び PD についての基本的な情報について報告した。

一般的な抗体製剤と同様にソラネズマブの消失半減期は長く、反復投与により血漿中ソラネズマブ濃度の蓄積が予想される。また、血漿中 Aβ 濃度についてもソラネズマブの反復投与によりさらに上昇すると予想され、この PD の変化は PK の変化と密接に関わりがある可能性がある。

NONMEM を用いた母集団解析の手法により、AD 患者における PK パラメータや PD パラメータをそれぞれで推定するだけでなく、作用のメカニズムに基づいた PK/PD モデルを構築することにより PK と PD の関連について検討することができる。さらに PK や PD に影響を及ぼす共変量を同定することができる。

2.2 目的

本章ではより多くの症例にソラネズマブを反復投与したときのデータを用いて、ソラネズマブの PK を明らかにすること、メカニズムに基づく PK/PD モデルにより血漿中 Aβ 濃度をモデル化することを目的として、母集団 PK/PD 解析を実施した。

2.3 方法

2.3.1 対象被験者

日本人を対象とした試験においては軽度及び中等度の AD 患者を、外国人を対象とした試験においては軽度及び中等度の AD 患者に加え、健康成人を組み入れた。日本人を対象とした試験では 33 例の AD 患者が組み入れられ、全症例がソラネズマブの投与を受けた。外国人を対象とした試験では 52 例の AD 患者及び 16 例の健康成人が組み入れられ、そのうち

42 例の AD 患者及び 13 例の健康成人がソラネズマブの投与を受けた。患者の組み入れには NINCDS-ADRDA work group の診断基準、MMSE スコア、Modified Hachinski Ischemia Scale スコア及びGDS スコアの基準を満たす者を軽度又は中等度の AD 患者と定義し（序章参照）、これらの試験に組み入れた。

2.3.2　試験デザイン及び解析データ

日本人を対象とした試験では、軽度及び中等度の AD 患者にソラネズマブ 400 mg を毎週（QW）、4 週間に一度（Q4W）及び 8 週間に一度（Q8W）の投与間隔で 8 週間にわたり反復投与した。投与開始から投与完了の 26 週間後まで PK 及び PD の検討のための採血を行った。33 例から 624 点の血漿中ソラネズマブ濃度及び 625 点の血漿中 Aβ 濃度データが得られた。

外国人を対象とした試験では、健康成人にソラネズマブ 100 mg を単回投与、並びに軽度及び中等度の AD 患者にソラネズマブ 400 mg 又は 100 mg を QW 及び Q4W の投与間隔で 12 週間にわたり反復投与した。投与開始から投与完了の 52 週間後まで PK 及び PD の検討のための採血を行った。55 例から 852 点の血漿中ソラネズマブ濃度及び 843 点の血漿中 Aβ 濃度データが得られた。

2.3.3　血漿中濃度測定

EDTA 入り採血管を用いて得られた血漿サンプルを用いて、血漿中ソラネズマブ濃度を ELISA 法により測定した。日本人及び外国人を対象とした臨床試験において、血漿中ソラネズマブ濃度の定量範囲は 200～6400 ng/mL であった。血漿中 Aβ 濃度については EDTA 入り採血管を用いて得られた血漿サンプルを用いて ELISA 法により $Aβ_{1-40}$ 及び $Aβ_{1-42}$ の総濃度（ソラネズマブとの結合型＋遊離型）を測定した。血漿中 $Aβ_{1-40}$ 及び $Aβ_{1-42}$ 濃度の定量範囲はそれぞれ 25～800 pg/mL 及び 37.5～600 pg/mL であった。

2.3.4　薬物動態解析

ソラネズマブの PK は NONMEM プログラム（Version VI）を用いて、母集団薬物動態解析を行った。なお、日本人を対象とした試験と外国人を対象とした試験それぞれについて母集団薬物動態解析を実施した。PK モデルとして 2-コンパートメントモデルを仮定し、ソラネズマブの PK パラメータの推定を行った。また、ソラネズマブの PK に影響を及ぼす可能性がある因子について検討を行った。母集団薬物動態解析におけるモデリングは図 2-1 に示す手順で実施した。

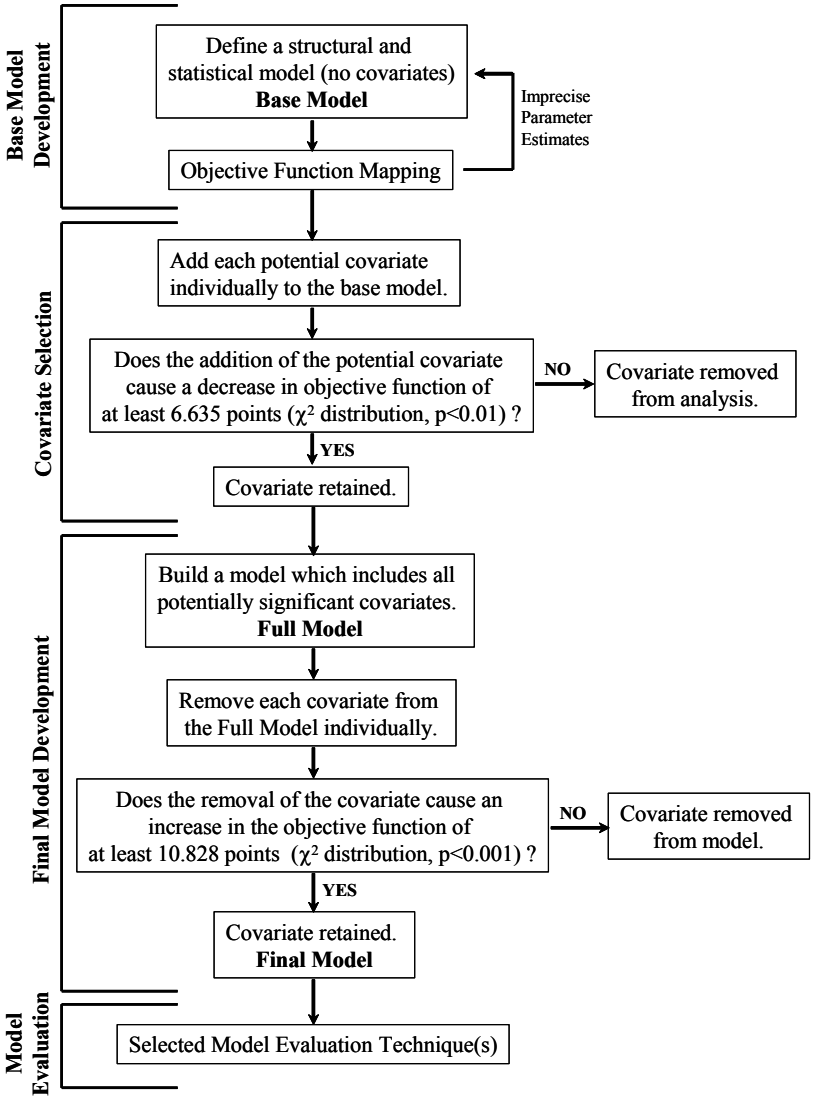


図 2-1. 母集団薬物動態解析におけるモデリングの手順

2.3.4.1　基本モデルの構築

PK 解析モデルは基本モデルの構築から始めた。このプロセスには、PK 解析に用いるコンパートメントモデルの選択、PK パラメータの個体間変動の検討、残差変動の検討が含まれる。

個体間変動は対数誤差を仮定し、それぞれの PK パラメータに対して個別に検討した。また、個体間変動の交互作用についても検討を行った。残差変動については、比例誤差、等誤差モデル、及びこれらの混合モデルについて検討を行った。

基本モデルの検討の後、目的関数マッピングにより、解析結果が局所解に収束せず、適切に PK パラメータが推定されていることを確認した。

2.3.4.2　共変量の検討

基本モデル構築の後、患者因子がソラネズマブの PK に及ぼす影響について検討した。検討を行った因子を表 2-1 に示す。

表 2-1.　母集団薬物動態解析において PK パラメータに対する影響を検討した患者因子

	患者因子	その他
日本人を対象とした試験	年齢 体重 BMI 性別	投与スケジュール （1 週間毎、1 ヶ月毎、2 ヶ月毎）
外国人を対象とした試験	年齢 体重 BMI 性別 病態（AD 患者、健康成人）	投与量 投与スケジュール （1 週間毎、1 ヶ月毎）

NONMEM ソフトウェアを用いてそれぞれの患者因子がそれぞれの PK パラメータに及ぼす影響を検討した。患者因子が連続変量の場合、パラメータとの相関を以下の線形及び非線形の式を用いて検討した。

$$P = \Theta_1 \cdot (1 + \Theta_2 \cdot (COV - MED))$$

$P = \Theta_1 \cdot EXP(\Theta_2 \cdot (COV - MED))$

$P = \Theta_1 \cdot (COV/MED)^{**} \Theta_2$

ここで P は PK パラメータ（CL や V 等）の推定値、Θ_1 は推定されるパラメータの代表値、Θ_2 は患者因子の影響の大きさを表す。また、COV は患者因子を、MED は患者因子の中央値を表す。

以下の基準を満たしたときにその患者因子をモデル中に残すこととした。

- NONMEM でのパラメータ推定及び共分散の算出が収束する
- 既知の情報と比較したとき、PK パラメータ及び誤差が妥当な値である
- PK パラメータ及び誤差の精度が良好である
- ベースモデルと比較したときの目的関数の差があらかじめ設定した基準である 6.635 以上である（$p<0.01$）
- 臨床上意味がある変動である
- 患者因子を組み込んだパラメータの個体間変動が 5%以上減少する
- 血漿中濃度の推定値と実測値が妥当である
- 血漿中濃度の推定値に対して重み付き残差をプロットしたとき、均等に分布する

2.3.4.3 フルモデル及び最終モデルの構築

前項の共変量の検討で有意であった患者因子をすべて組み込んで、フルモデルを作成した。因子間での相関が高い、あるいは生理学的に関連があることが分かっている因子（例えば体重、BMI、脂肪抜き体重など）については別に検討し、最も関連がある因子のみをフルモデルに組み込んだ。

フルモデルを構築した後、変数減量法により共変量候補の因子についての有意性を 1 つずつ確認した。すなわち、フルモデルから組み込んだ因子を 1 つ抜き、フルモデルと比較したときの目的関数の差が 10.828 以上増加しない場合（$p<0.001$）、その因子は有意でない

としてモデルから外すこととした。モデル中に残る患者因子がすべて有意であることが確認できるまでこの手順を繰り返し、最終モデルを得た。

2.3.4.4 モデルの妥当性評価

2.3.4.4.1 パラメータ感度分析

目的関数マッピングによるパラメータ感度分析により、推定されたパラメータが局所解で収束していないことを確認し、さらにパラメータの 95%信頼区間を算出した[22,23]。最終モデルにより推定されたパラメータのうち、特定のパラメータを±5、10、15、20、30、40%ずらした値で固定し、NONMEM により他のパラメータを推定した。パラメータの値に対して目的関数の変化をプロットし、多項式回帰によりフィッティングをして 95%信頼区間を得た。χ^2 分布の自由度 1 を仮定すると、パラメータを動かしたときに目的関数が 3.841 変化する範囲が 95%信頼区間と一致する。

2.3.4.4.2 レバレッジ解析

最終モデルに対して特定の患者のデータがパラメータの歪みをもたらしていないかどうかを確かめるためにレバレッジ解析を実施した。本解析において、患者をランダムにサブセットに分けた。それぞれのサブセットには全患者の 10%が含まれる。全データからこれらのサブセットデータを除いた（すなわち全体の 90%のデータが含まれる）レバレッジ解析用のデータセットを 10 セット作成した。これら 10 セットのデータセットを最終モデルを用いて NONMEM によりパラメータを推定した。それぞれのレバレッジ解析用データセットから得られたパラメータを、全患者のデータセットから得られたパラメータと比較した。レバレッジ解析用データセットから得られたパラメータが、全患者のデータセットから得られたパラメータの 95%信頼区間（目的関数マッピングで算出）を外れた場合や、何らかの系統的な傾向が認められた場合、特定のデータが最終モデルにひずみをもたらしている可能性が考えられる。

2.3.4.4.3 Visual Predictive Check

最終モデルが用いたデータを正しく反映していることを確認するため、Visual Predictive Check（VPC）を行った。VPC はすべてのパラメータの誤差、すなわち個体間変動や残差変動を考慮して PK データのシミュレーションを行う必要がある。シミュレーションにより得られた血漿中濃度の分布を実際の血漿中濃度と比較した。

2.3.5 薬力学解析

血漿中 Aβ 濃度データを用いて母集団 PD 解析を行った。解析には NONMEM プログラム（Version VI）を用いた。解析には外国人を対象とした試験で得られた血漿中 Aβ 濃度データを用いて PK/PD モデル構築を行い、母集団 PD パラメータの推定を行った。日本人を対象とした試験から得られたデータを第 3 章に示すシミュレーションに当てはめ、構築された PK/PD モデルの検証を行った。

PK/PD モデルの構築に際し、定常状態におけるソラネズマブと Aβ の結合を以下のように仮定した。

$$\mathrm{Sol} + \mathrm{A\beta} \rightleftarrows \mathrm{A\beta{\cdot}Sol}$$

定常状態において解離定数（K_D）は以下のように表される。

$$K_D = \frac{[\mathrm{A\beta}][\mathrm{Sol}]}{[\mathrm{A\beta} \cdot \mathrm{Sol}]}$$

ここで[Aβ]、[Sol]及び[Aβ•Sol]は、血漿中の遊離型 Aβ 濃度、Aβと結合していないソラネズマブ濃度、Aβ とソラネズマブの結合型濃度である。Aβ の総濃度（$[\mathrm{A\beta}]_{all}$：遊離型と結合型の合計）は以下の式で表される。

$$[\mathrm{A\beta}]_{all} = [\mathrm{A\beta}] + [\mathrm{A\beta} \cdot \mathrm{Sol}]$$

代入して整理すると、結合型 Aβ の割合は以下のようになる。

$$\frac{[A\beta \cdot Sol]}{[A\beta]_{all}} = \text{fraction } A\beta \text{ bound} = \frac{[Sol]}{[Sol] + K_D}$$

上に示した結合型 Aβ の割合の式を組み込んで、メカニズムに基づく PK/PD モデルを構築した（図 2-2）[24]。

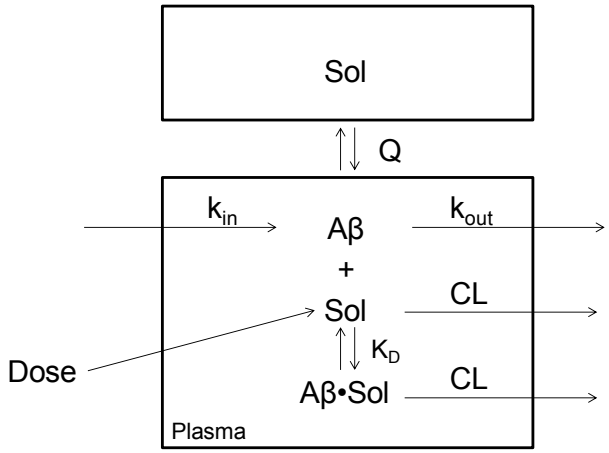


図 2-2.　PK/PD モデル

上のモデルにおいて、Aβ とソラネズマブの結合と解離が常に平衡状態にあると仮定しており、Aβ が脳内から血液中に移行する速度は血漿中 Aβ 濃度に依存する。そこで、遊離型の Aβ が血漿中に入る 0 次速度定数（k_{in}）と血漿中から消失する 1 次速度定数（k_{out}）の関係は以下のように定義した。

$$k_{in}/k_{out} = \text{baseline concentration of } A\beta \text{ in plasma}$$

このモデルにおけるソラネズマブ及びAβの時間に対する変動は以下の微分式で表すことができる。

$$\frac{dA_1}{dt} = -\frac{CL}{V_1} \cdot A_1 - \frac{Q}{V_1} \cdot A_1 + \frac{Q}{V_2} \cdot A_2$$

$$\frac{dA_2}{dt} = \frac{Q}{V_1} \cdot A_1 - \frac{Q}{V_2} \cdot A_2$$

$$\frac{dA_3}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot (1 - fb) \cdot A_3 - \frac{CL}{V_1} \cdot fb \cdot A_3$$

ここで A_1 及び A_2 はそれぞれ血漿中及び末梢におけるソラネズマブの量を示し、A_1 及び A_2 についての微分式は 2-コンパートメントモデルを数式化したものである。A_3 は血漿中における Aβ の量を示し、A_3 についての微分式は、ソラネズマブと結合していない Aβ の消失と、ソラネズマブと結合した Aβ の消失をそれぞれ分離して数式化したものである。ここで、fb は血漿中総 Aβ に対するソラネズマブと結合した Aβ の割合（結合率）を示す。

血漿中総 Aβ 濃度（ソラネズマブとの結合型＋遊離型）のデータを用いて、本モデルにより解析を行った。まず母集団薬物動態解析により PK パラメータを推定し、PD 解析においては PK パラメータを固定した。PD 解析において、K_D 及び k_{in} を推定した。

2.4 結果

2.4.1 対象被験者

日本人及び外国人における第 2 相試験の患者背景を表 2-2 に示す。日本人を対象とした試験では 33 例の AD 患者が少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた。33 例の症例のうち 55%が女性、45%が男性であった。33 例の AD 患者から得られた 624 点の血漿中ソラネズマブ濃度データを PK 解析に、625 点の血漿中 Aβ 濃度データを PD 解析に用いた。

外国人を対象とした試験では 52 例の AD 患者と 16 例の健康成人が少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた。52 例の AD 患者症例のうち 54%が女性、46%が男性であり、4%がアフリカ系、96%が白人であった。16 例の健康成人症例のうち 56%が女性、44%が男性であり、全例が白人であった。AD 患者 52 例のうち 10 例、及び健康成人 16 例のうち 3 例がプラセボとして生理食塩水の投与を受け、残りの 55 例がソラネズマブの投与を受けた。これらの症例のうち 55 例から得られた 852 点の血漿中ソラネズマブ濃度データを PK 解析に、54 例から得られた 843 点の血漿中 Aβ 濃度データを PD 解析に用いた。

表 2-2.　日本人及び外国人における第 2 相試験の患者背景

	日本人患者	外国人患者	
症例	AD 患者	AD 患者	健康成人
人種	日本人：33	白人：50 アフリカ系：2	白人：16
性別	女性：18 男性：15	女性：28 男性：24	女性：9 男性：7
年齢（歳）[s]	70.7 (7.9)	71.2 (9.2)	68.1 (10.1)
体重（kg）[a]	53.3 (7.0)	69.7 (13.9)	72.0 (15.6)

[a] 算術平均値（標準偏差）

2.4.2　ソラネズマブを反復投与したときの薬物動態

2.4.2.1　薬物動態解析

日本人被験者にソラネズマブ 400 mg を 1 週間ごと、4 週間ごと、8 週間ごとに反復投与したときの平均血漿中ソラネズマブ濃度推移を図 2-3 に、外国人被験者にソラネズマブ 100 mg を単回投与、並びに 100 mg 及び 400 mg を 1 週間ごと、4 週間ごとに反復投与したときの平均血漿中ソラネズマブ濃度推移を図 2-4 に示す。

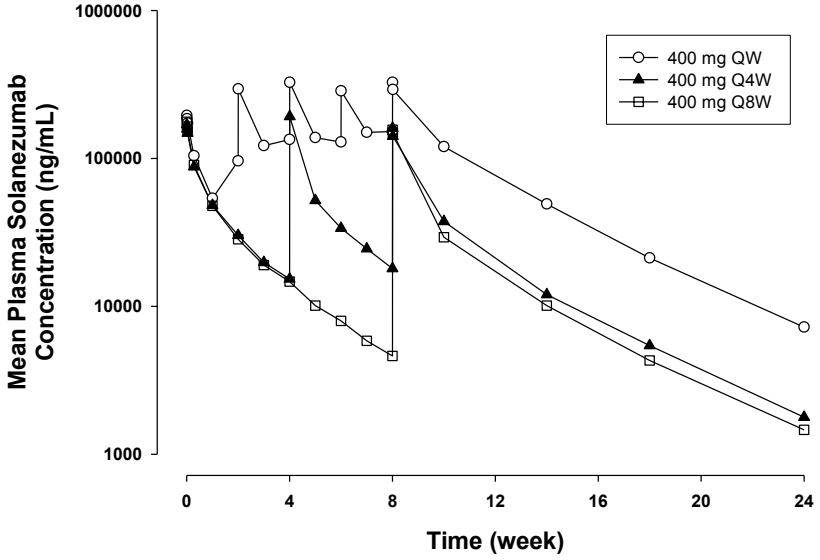


図 2-3.　日本人被験者にソラネズマブ 400 ㎎を 1 週間ごと、4 週間ごと、8 週間ごとに反復投与したときの平均血漿中ソラネズマブ濃度推移

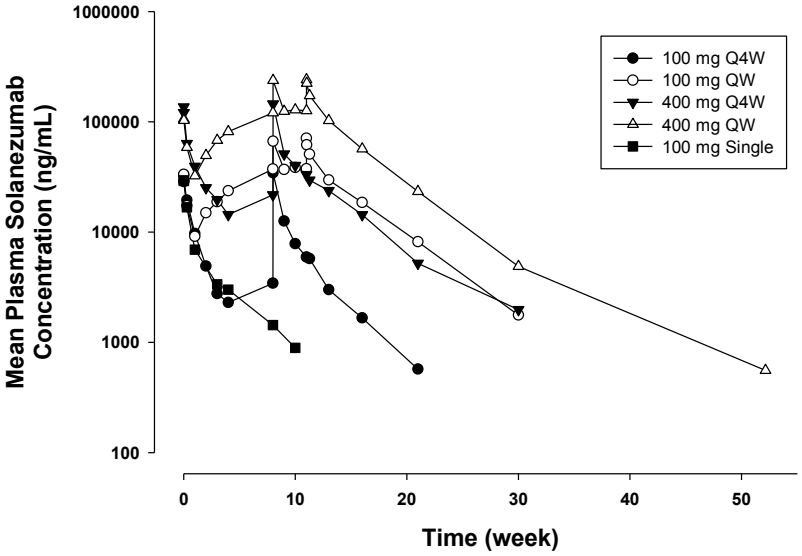


図 2-4.　外国人被験者にソラネズマブ 100 mg を単回投与、並びに 100 ㎎及び 400 ㎎を 1 週間ごと、4 週間ごとに反復投与したときの平均血漿中ソラネズマブ濃度推移

臨床第 1 相試験でソラネズマブを単回投与したとき、血漿中ソラネズマブ濃度に 2 相性の消失が認められたため[25,26]、2-コンパートメントモデルに当てはめて母集団薬物動態解析を行った。日本人及び外国人にソラネズマブを反復投与したときの PK パラメータを表 2-3 及び表 2-4 に示す。

表 2-3.　日本人を対象とした試験における母集団薬物動態解析の最終パラメータ

パラメータ	パラメータ推定値 （%SEE）	個体間変動 [a] （%SEE）
クリアランス		
Parameter for CL (mL/h)	10.2 (3.85)	21.0% (23.1)
中央コンパートメントの分布容積		
Parameter for V_1 (L)	2.53 (3.42)	19.2% (26.3)
コンパートメント間クリアランス		
Parameter for Q (mL/h)	9.06 (8.70)	—
末梢コンパートメントの分布容積		
Parameter for V_2 (L)	3.06 (5.03)	18.8% (28.5)
CL と V_1 の交互作用		0.0298 (23.6)
CL と V_2 の交互作用		0.0125 (58.1)
V_1 と V_2 の交互作用		0.0252 (31.2)
残差変動 [b]	17.4% (11.9)	

略語：SEE = standard error of the estimate.

a　Exponential interpatient variability term; expressed %CV = 100*(exp(omega)-1)$^{1/2}$; %SEE for omega estimate.

b　Proportional Residual Error; expressed as %CV = 100*(sigma)$^{1/2}$.

表 2-4.　外国人を対象とした試験における母集団薬物動態解析の最終パラメータ

パラメータ	パラメータ推定値 （%SEE）	個体間変動 [a] （%SEE）
クリアランス [b]		32.4% (27.2)
Parameter for CL (mL/h)	12.9 (4.31)	
Effect of Weight on CL	0.0125 (21.0)	
中央コンパートメントの分布容積 [c]		13.4% (31.5)
Parameter for V_1 (L)	3.53 (2.29)	
Effect of Weight on V_1	0.735 (17.1)	
コンパートメント間クリアランス		
Parameter for Q (mL/h)	20.9 (8.95)	—
末梢コンパートメントの分布容積		
Parameter for V_2 (L)		
Females	4.60 (6.00)	
Males	7.01 (7.16)	
CL と V_1 の交互作用		0.0161 (50.7)
残差変動 [d]	20.3% (8.35)	

略語：SEE = standard error of the estimate.

a　Exponential interpatient variability term; expressed %CV = 100*(exp(omega)-1)$^{1/2}$; %SEE for omega estimate.

b　CL = 12.9 * exp[0.0125 * (WTV – 69)], where WTV is an individual's weight and 69 is the mean weight for all subjects.

c　V_1 = 3.53 * (WTV/69)$^{0.735}$, where WTV is an individual's weight, 69 is the mean weight for all subjects.

d　Proportional Residual Error; expressed as %CV = 100*(sigma)$^{1/2}$.

外国人を対象とした試験では体重及び性別が統計学的に有意な影響があるとして最終モデルに残った。体重が増えるに従い CL と V_1 が大きくなると推定され、男性の方が女性よりも V_2 が大きいと推定された。一方、日本人を対象とした試験では、いずれの因子も統計学的に有意な影響は認められなかった

母集団薬物動態解析により推定されたパラメータを用いて得られたソラネズマブ 400 mg を単回投与したときの AUC を図 2-5 に示す。日本人における AUC の中央値は外国人と比較して約 21%高かったが、AUC のばらつきは大きく、日本人の AUC の分布は外国人の AUC の分布と同様であった。

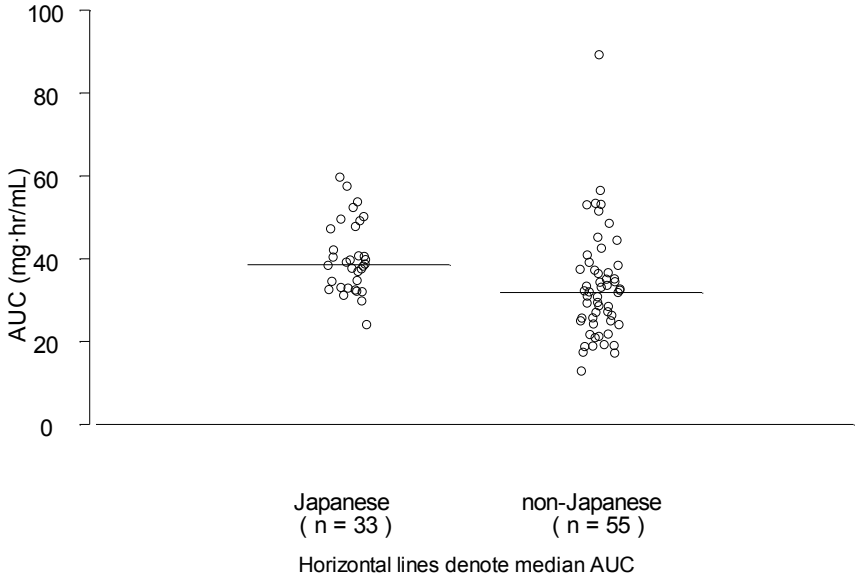


図 2-5.　日本人及び外国人患者にソラネズマブの 400 mg を単回投与したときの AUC 推定値の比較

これらの母集団薬物動態解析で用いたコントロールファイル及びアウトプットファイルの要約を附録 2 に示す。

2.4.2.2　母集団薬物動態解析モデルの妥当性評価

2.4.2.2.1　診断プロットによる評価

日本人及び外国人を対象とした試験における PK 解析の最終モデルの診断プロットをそれぞれ図 2-6 及び図 2-7 に示す。いずれの解析においても、最終モデルの母集団予測濃度（Predicted Concentration）及び個別予測濃度（Individual Predicted Concentration）と実測値（Observed Concentration）は概ね良好な相関を示していた。また、母集団予測濃度（Predicted Concentration）vs. 重み付き残差（Weighted Residual）及び個別予測濃度（Individual Predicted Concentration）vs. 個人の重み付き残差（Individual Weighted Residual）のプロットは 0 を中心として均等に分布していたことから、本最終モデルがソラネズマブの PK をよく記述できていることが示唆された。

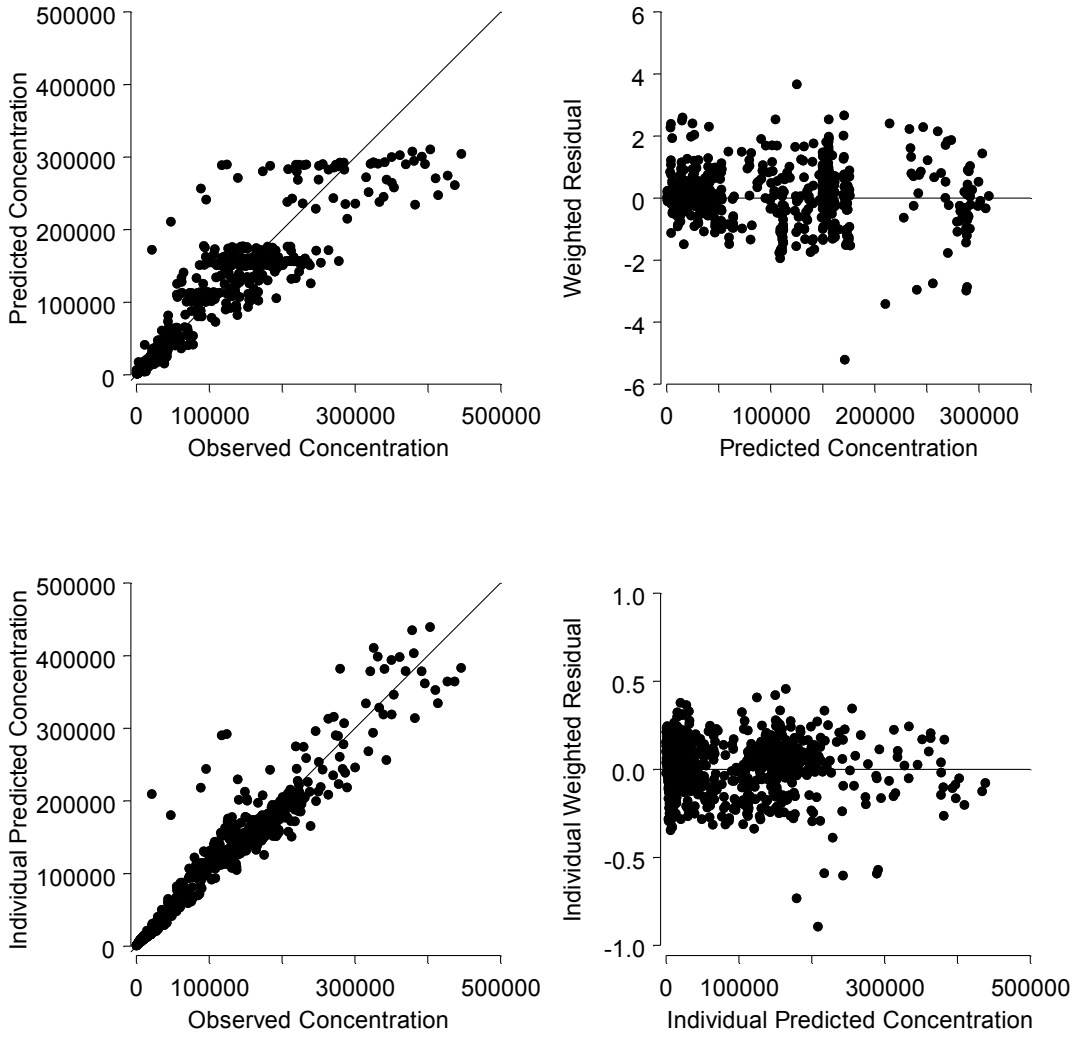


図 2-6.　日本人を対象とした試験における母集団薬物動態解析の最終モデルの診断プロット

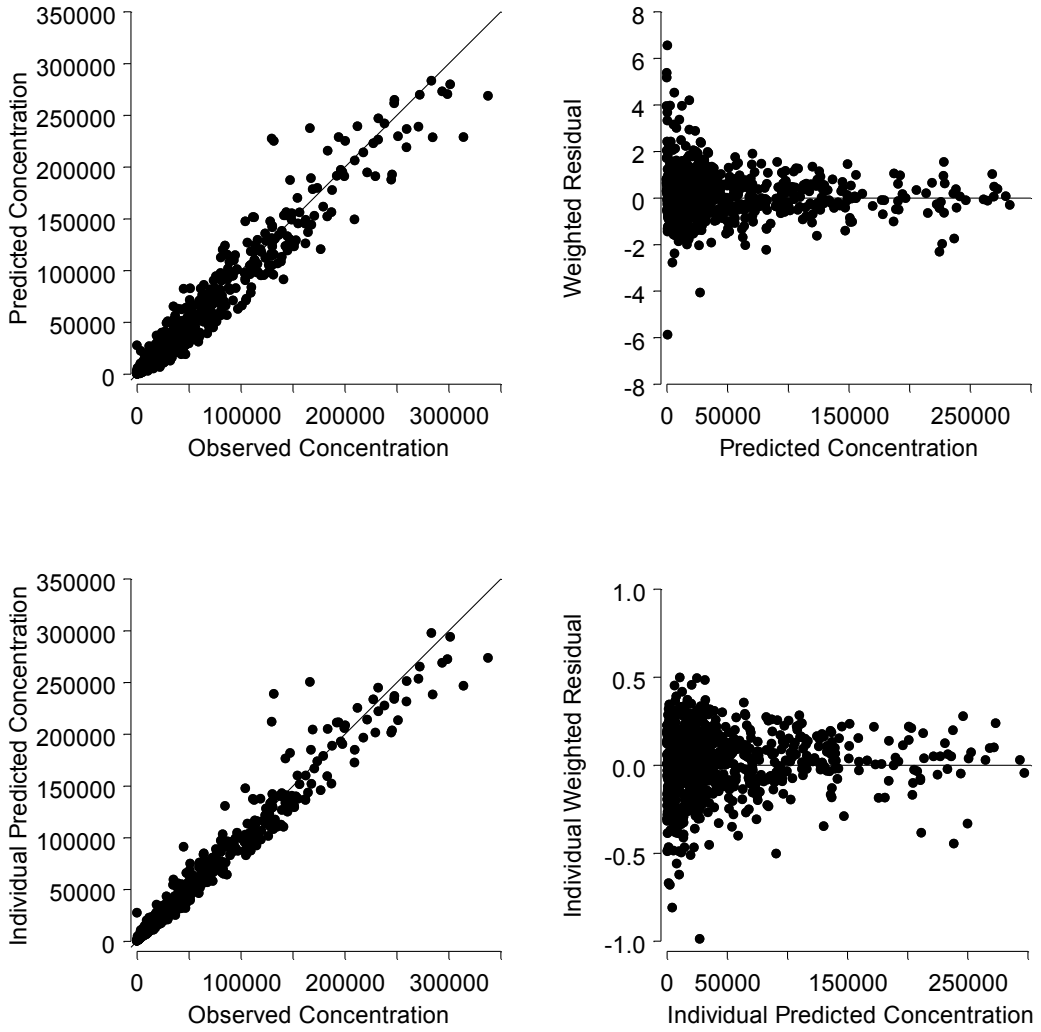
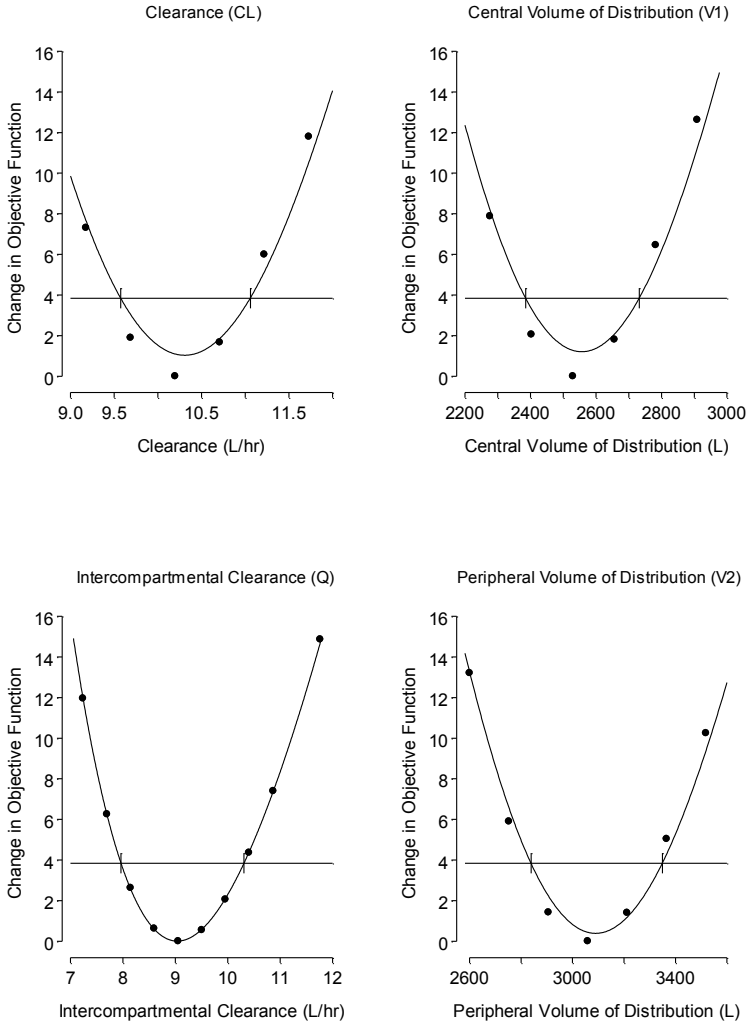


図 2-7.　外国人を対象とした試験における母集団薬物動態解析の最終モデルの診断プロット

2.4.2.2.2　パラメータ感度分析による評価

母集団薬物動態解析により推定された薬物動態パラメータ（CL、V_1、V_2、Q）それぞれについて目的関数マッピングを行った（図 2-8）。すべてのパラメータに関して、局所解に収束していないことが確認できた。



実線は目的関数の増加が 3.841（p=0.05）であることを示す

図 2-8.　目的関数マッピング

表 2-5 にパラメータ感度分析により算出された各パラメータの 95%信頼区間を示す。すべてのパラメータの 95%信頼区間は、図 2-8 の曲線と p=0.05 の実線の交点とほぼ同じ値であり、精度よく推定できていることが示唆された。

表 2-5.　ソラネズマブの母集団薬物動態解析の最終モデルを用いた
パラメータ感度分析による PK パラメータの 95%信頼区間

パラメータ	パラメータ推定値	95%信頼区間
CL (mL/hr)	10.2	(9.574 – 11.06)
V_1 (L)	2.53	(2.385 – 2.732)
V_2 (L)	3.06	(2.839 – 3.349)
Q (mL/hr)	9.06	(7.963 – 10.31)

2.4.2.2.3　　レバレッジ解析による評価

解析に用いたデータセットから異なる 2 セットのサブセットを作成し、レバレッジ解析を 2 度実施した。合計 20 セットのサブセットを用いて NONMEM による推定を実施したところ、すべての推定パラメータが 95%信頼区間内に入ることが確認できた（図 2-9）。

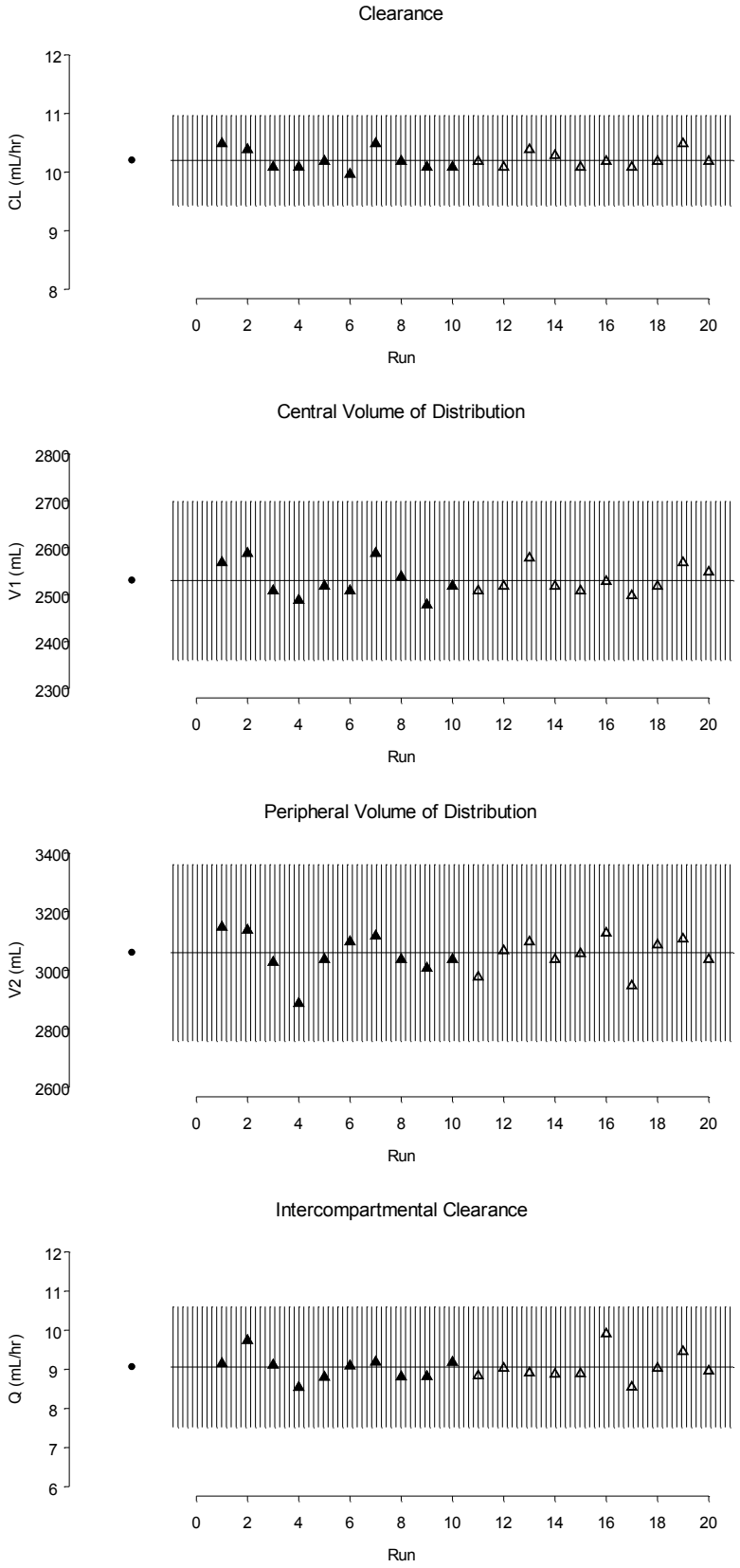
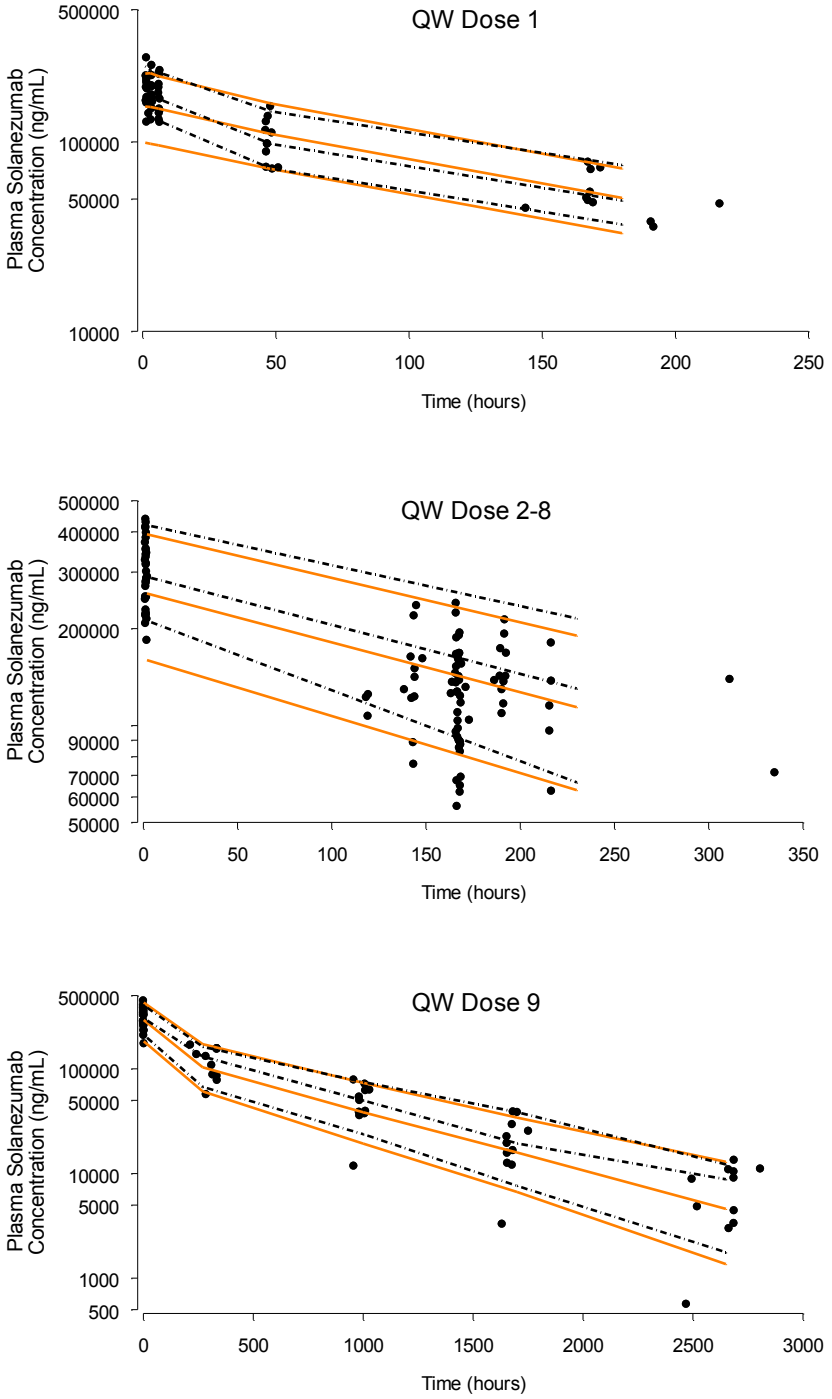


図 2-9.　レバレッジ解析によるデータのサブセットの解析結果

2.4.2.2.4 Visual Predictive Check による評価

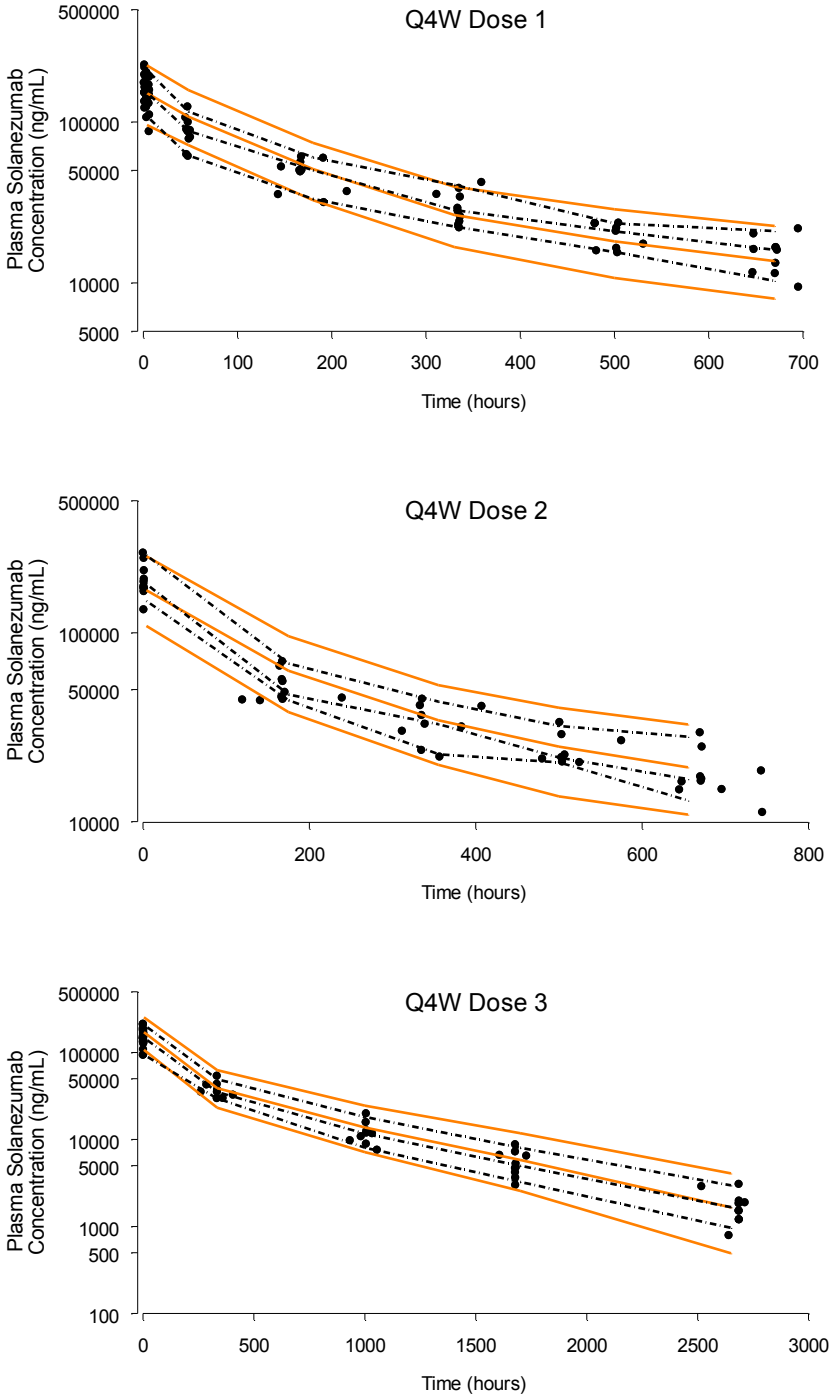
VPC により、最終モデルによる推定パラメータを用いてシミュレーションした血漿中ソラネズマブ濃度の推定値と実測値を比較した。ソラネズマブ 400 mg を QW、Q4W、Q8W で投与したときの VPC の結果をそれぞれ図 2-10、図 2-11、図 2-12 に示す。血漿中ソラネズマブ濃度の実測値のほとんどが 5 パーセンタイルから 95 パーセンタイルの間に入り、薬物動態パラメータの推定が適切であったことが示唆された。

400 mg Q4W 投与群の血漿中ソラネズマブ濃度のうち何点かがシミュレーションよりも低い値を示した。このデータはある 1 症例から得られた測定値であり、薬物動態モデルの構築の過程ではこの症例のデータを除いて解析を行った。しかし、最終モデルに再びこの症例のデータを含めて解析し、除いた場合の結果と比較したところ、結果に大きな影響は見られなかったため、最終モデルにはこの症例のデータを含めることとした。



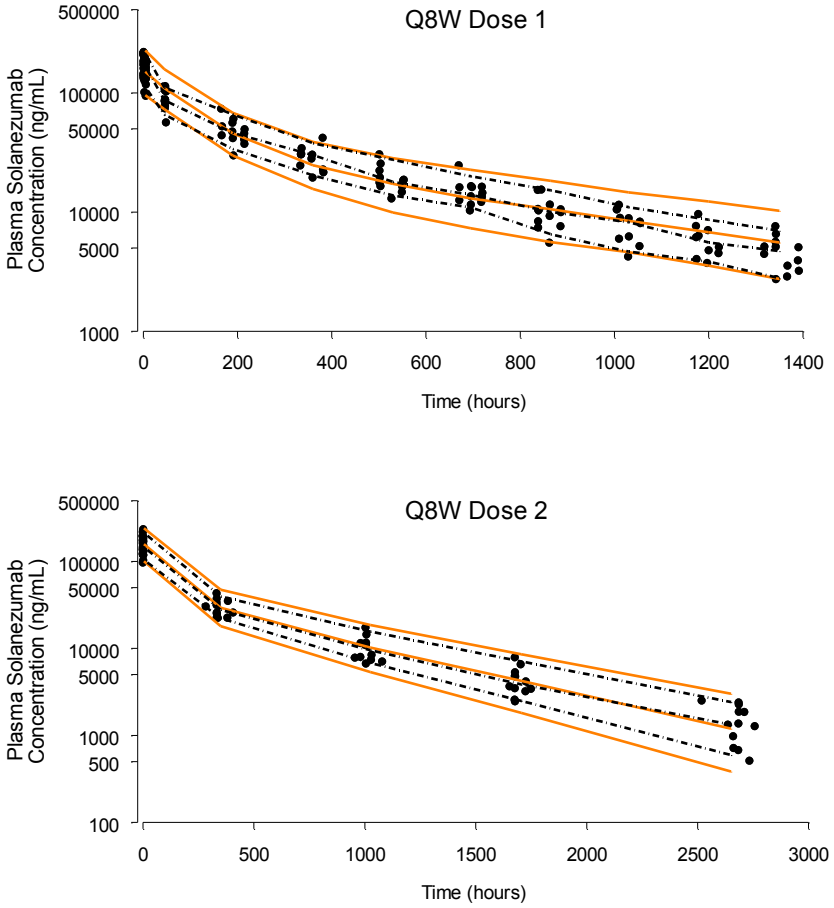
黒色の破線は実測値から求めた中央値、5 及び 95 パーセンタイル値を示す。橙色の実線は 200 回繰り返しのシミュレーションにより求めた中央値、5 及び 95 パーセンタイル値を示す。

図 2-10. ソラネズマブ 400 mg QW 投与時の Visual predictive check



黒色の破線は実測値から求めた中央値、5 及び 95 パーセンタイル値を示す。橙色の実線は 200 回繰り返しのシミュレーションにより求めた中央値、5 及び 95 パーセンタイル値を示す。

図 2-11. ソラネズマブ 400 mg Q4W 投与時の Visual predictive check



黒色の破線は実測値から求めた中央値、5 及び 95 パーセンタイル値を示す。橙色の実線は 200 回繰り返しのシミュレーションにより求めた中央値、5 及び 95 パーセンタイル値を示す。

図 2-12. ソラネズマブ 400 mg Q8W 投与時の Visual predictive check

2.4.3 ソラネズマブを反復投与したときの薬力学

外国人被験者にソラネズマブ 100 mg を単回投与、並びに 100 mg 及び 400 mg を 1 週間ごと、4 週間ごとに反復投与したときの平均血漿中 $A\beta_{1\text{-}40}$ 及び $A\beta_{1\text{-}42}$ 濃度推移をそれぞれ図 2-13 及び図 2-14 に示す。

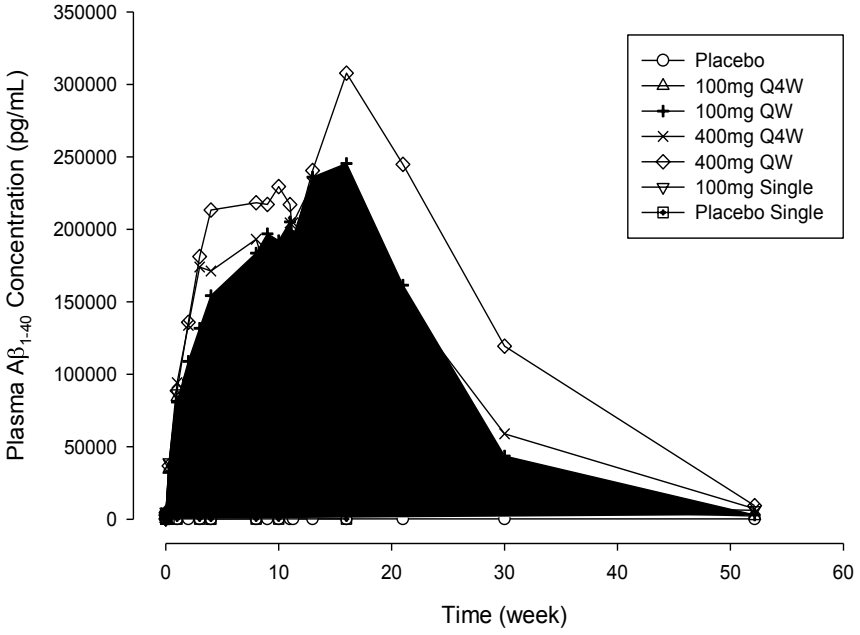


図 2-13. 外国人被験者にソラネズマブ 100 mg を単回投与、並びに 100 ㎎及び 400 ㎎を 1 週間ごと、4 週間ごとに反復投与したときの平均血漿中 Aβ1-40 濃度推移

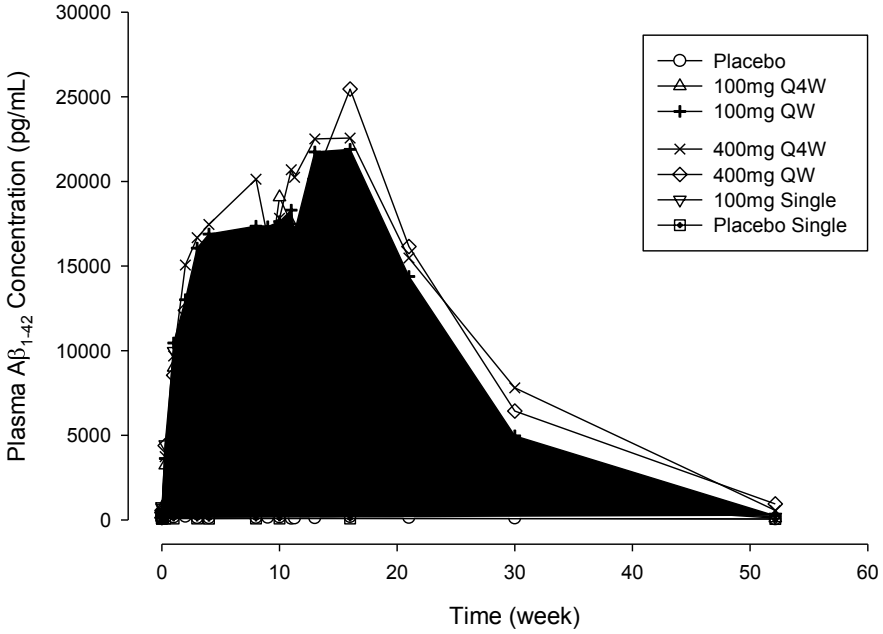


図 2-14. 外国人被験者にソラネズマブ 100 mg を単回投与、並びに 100 ㎎及び 400 ㎎を 1 週間ごと、4 週間ごとに反復投与したときの平均血漿中 Aβ1-42 濃度推移

外国人被験者にソラネズマブ 100 mg 又は 400 mg を QW 又は Q4W で反復投与したときの血漿中 $A\beta_{1-40}$ 及び $A\beta_{1-42}$ 濃度をメカニズムに基づく PK/PD モデルに当てはめて母集団薬力学解析を行った。$A\beta_{1-40}$ 及び $A\beta_{1-42}$ の PD パラメータを表 2-6 及び表 2-7 に示す。解離定数の個体間変動は大きく、$A\beta_{1-40}$ 及び $A\beta_{1-42}$ のいずれにおいても 100%を超えていた。解離定数の個体間変動を除くパラメータについては推定値の%SEE は比較的小さく、パラメータの推定精度は良好だと考えられる。これらの母集団薬力学解析で用いたコントロールファイル及びアウトプットファイルの要約を附録 3 に示す。

表 2-6. 外国人を対象とした試験における $A\beta_{1-40}$ の母集団薬力学的解析の最終パラメータ

パラメータ	パラメータ推定値 （%SEE）	個体間変動 [a] （%SEE）
解離定数		
Parameter for K_D (ng/mL)	3.24 (14.7)	106% (40.6)
Input の速度定数		
Parameter for k_{in} (ng/mL/h)	768 (2.86)	19.7% (30.7)
残差変動（等誤差）	1490 (12.9)	
残差変動（比例誤差）[b]	18.0% (15.0)	

略語：SEE = standard error of the estimate.
a Exponential interpatient variability term; expressed %CV = 100*(exp(omega)-1)$^{1/2}$; %SEE for omega estimate.
b Proportional Residual Error; expressed as %CV = 100*(sigma)$^{1/2}$.

表 2-7. 外国人を対象とした試験における $A\beta_{1-42}$ の母集団薬力学的解析の最終パラメータ

パラメータ	パラメータ推定値 （%SEE）	個体間変動 a （%SEE）
解離定数		
Parameter for K_D (ng/mL)	23.8 (19.4)	156% (39.4)
Input の速度定数		
Parameter for k_{in} (ng/mL/h)	40.7 (7.59)	50.4% (37.5)
残差変動（等誤差）	260 (24.4)	
残差変動（比例誤差）[b]	22.1% (11.5)	

Abbreviations: SEE = standard error of the estimate.
a Exponential interpatient variability term; expressed %CV = 100*(exp(omega)-1)$^{1/2}$; %SEE for omega estimate.
b Proportional Residual Error; expressed as %CV = 100*(sigma)$^{1/2}$.

2.5　考察

ソラネズマブの PK は他のヒト化モノクローナル抗体や内因性 IgG の PK と同様であり、また、臨床第 1 相試験で得られたソラネズマブ単回投与時の PK とも同様であった。ソラネズマブの PK は 2-コンパートメントモデルを用いて解析することができた。外国人を対象とした試験では体重が CL と V_1 に対して、また性別が V_2 に対して有意な影響を及ぼすと推定された。しかし、これらの影響は統計学的には有意であるものの、これらの因子を最終モデルに組み込むことにより CL、V_1 及び V_2 の個体間変動はわずかにしか小さくならなかった。一方、日本人を対象とした試験では、いずれの因子も統計学的に有意な影響は認められなかった。以上のことから、今回検討した因子がソラネズマブの PK に及ぼす影響は小さいものと考えられる。

日本人における CL の推定値は 10.2 mL/hr であり、外国人の CL（12.9 mL/hr）と大きな違いはなかった。外国人の試験において体重が CL に対する有意な共変量であり、日本人の平均体重（53.9 kg）のときの CL は 10.7 mL/hr と推定される。したがって、日本人と外国人における CL のわずかな差は体重の違いによるものであると考えられた。

日本人及び外国人における V_1 の推定値はそれぞれ 2.53 L、3.53 L であり、外国人の V_1 を日本人の平均体重により補正すると 2.94 L であった。したがって、日本人と外国人の V_1 の違いについても CL と同様に体重により説明可能であり、ソラネズマブの PK に根本的な人種差はないものと考えられた。

ソラネズマブ単回投与時と同様、ソラネズマブを投与することにより、血漿中総 Aβ 濃度（結合型＋遊離型）が急激に上昇した。ソラネズマブと結合していない遊離型 Aβ 濃度を測定することはできないものの、PK/PD モデルで用いた式を用いて計算したところ、血漿中の遊離型 Aβ 濃度はソラネズマブを投与することにより大きく低下すると考えられた。

血漿中総 Aβ 濃度はソラネズマブを 400 mg QW で投与したときが最も高かった。また、100 mg QW で投与したときと 400 mg Q4W で投与したときの血漿中総 Aβ 濃度は同程度であり、総投与量が同じであれば、投与間隔は血漿中総 Aβ 濃度に影響しないことが示唆された。

外国人のデータを用いて、メカニズムに基づく PK/PD モデルにより母集団薬力学解析を行うことにより、血漿中総 Aβ 濃度の推移をよく表現することができた。

2.6 小括

ソラネズマブ反復投与時のデータを用いて、PK 及び PD の特性をモデルを用いて表現することができた。外国人データを用いた解析では、体重と性別がソラネズマブの PK に有意な影響を及ぼす共変量として検出されたが、いずれもソラネズマブの PK に及ぼす影響は小さいものと考えられた。日本人と外国人において PK にわずかの差が認められたが、この差は体重の違いにより説明可能であり、根本的な人種差はないと考えられた。ソラネズマブ単回投与時と同様、ソラネズマブを投与することにより、血漿中総 Aβ 濃度（結合型＋遊離型）が急激に上昇し、Peripheral sink 仮説を支持する結果が得られた。

第3章 遊離型 Aβ 濃度のシミュレーション

3.1 序論

第 1 章及び第 2 章における血漿中総 Aβ濃度推移は、peripheral sink 仮説を支持する結果であり、ソラネズマブが脳内に蓄積した Aβを排出する機序は脳内と血液中の遊離型 Aβ濃度勾配によると考えられた。すなわち、ソラネズマブ投与により血液中の遊離型 Aβ濃度を低下させ、脳内と血液中の遊離型 Aβの濃度勾配を生じさせることができる用法・用量が必要である。非臨床試験から、有効性が認められたマウスにおける定常状態における遊離型 $A\beta_{1\text{-}40}$ 濃度の平均値を推定したところ、ベースライン（ソラネズマブ投与前）に比べて遊離型 $A\beta_{1\text{-}40}$ が 67%低下していると推定された。そこで、ヒトにおいても遊離型 $A\beta_{1\text{-}40}$ 濃度のベースラインからの低下率が 67%以上であることを基準として用いることとした。第 2 章で構築した PK/PD モデルを用いることで、ヒトにおける低下率をシミュレーションした。

3.2 目的

非臨床試験から得られた遊離型 $A\beta_{1\text{-}40}$ の低下率（67%）を基準として、最適なソラネズマブの用法・用量を設定することを目的に、PK/PD モデルを用いた遊離型 $A\beta_{1\text{-}40}$ 濃度のベースラインからの低下率に関するシミュレーションを実施した。

3.3 方法

3.3.1 外国人データを使ったシミュレーション

2.4.2 項で推定した母集団薬物動態パラメータ、及び 2.4.3 項で推定した $A\beta_{1\text{-}40}$ についての母集団 PD パラメータを用いて、外国人を対象とした試験での用法・用量である 100 mg Q4W、100 mg QW、400 mg Q4W、及び 400 mg QW 投与時の血漿中ソラネズマブ濃度推移及び血漿中 $A\beta_{1\text{-}40}$ 濃度推移を推定した。次に、下式により $A\beta_{1\text{-}40}$ のソラネズマブとの結合率を算出した。

$$\frac{[A\beta \cdot Sol]}{[A\beta]_{all}} = \text{fraction } A\beta \text{ bound} = \frac{[Sol]}{[Sol] + K_D}$$

Peripherel Sink 仮説に従うとすると、血液中における遊離型 $A\beta_{1\text{-}40}$ 濃度が低下することで、脳内と血液中の遊離型 $A\beta_{1\text{-}40}$ 濃度に濃度勾配が生じ、脳内の遊離型 $A\beta_{1\text{-}40}$ が血液中に排出される。したがって、血漿中の遊離型 $A\beta_{1\text{-}40}$ 濃度が重要な指標となりうるため、ベースライン（ソラネズマブ投与前）と比較したときの遊離型 $A\beta_{1\text{-}40}$ 濃度の低下率を計算した。遊離型 $A\beta_{1\text{-}40}$ 濃度のベースラインからの低下率を時間に対してプロットし、低下率の推移をシミュレーションした。

同様に、ソラネズマブの投与量を 400 mg で固定し、投与間隔を 4 週間、8 週間、12 週間に変更した場合のシミュレーションを行った。

3.3.2 日本人データを使ったシミュレーション

日本人を対象とした試験から得られた血漿中 $A\beta_{1\text{-}40}$ 濃度データは、外国人を対象とした試験データを用いて構築した PK/PD モデルの検証に用いた。すなわち、実際の測定点に関して遊離型 $A\beta_{1\text{-}40}$ 濃度のベースラインからの低下率を算出し、推定された遊離型 $A\beta_{1\text{-}40}$ 濃度のベースラインからの低下率を外国人を対象とした試験から得られた推移と重ねてプロットした。このプロットにより、日本人と外国人の類似性についても検討した。

3.4 結果

3.4.1 外国人データを使ったシミュレーション

外国人を対象とした第 2 相試験において得られた結果を用いて、遊離型 $A\beta_{1\text{-}40}$ 濃度のベースラインからの低下率をシミュレーションした（図 3-1）。ソラネズマブ 100 mg Q4W、100 mg QW、400 mg Q4W、及び 400 mg QW 投与時の定常状態における遊離型 $A\beta_{1\text{-}40}$ 濃度の低下率の平均値は、それぞれ 78%、94%、93%、99%と推定された。

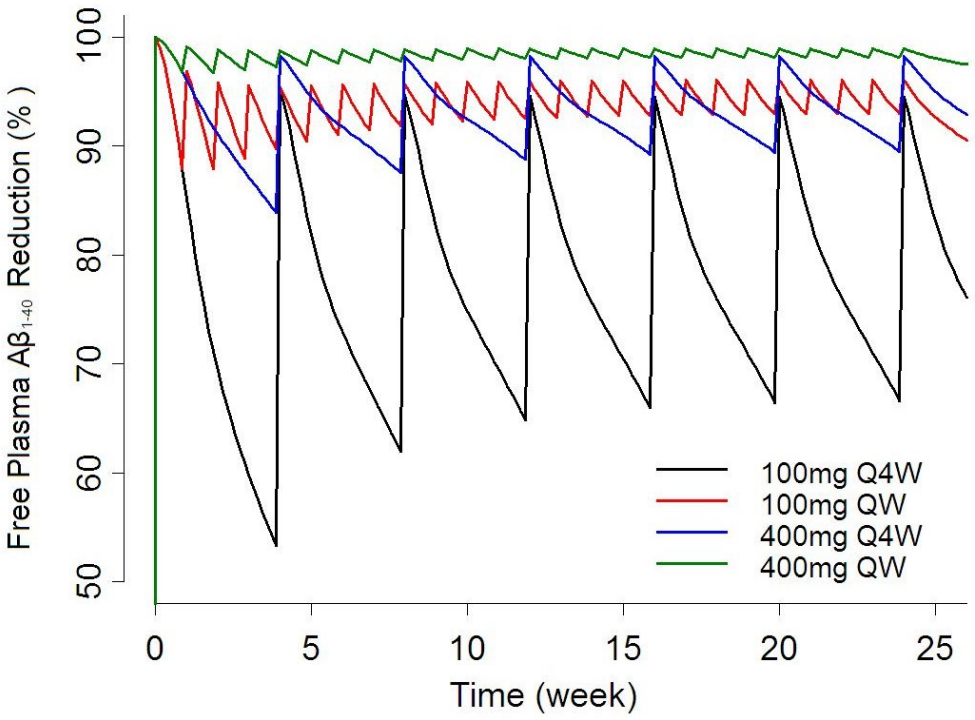


図 3-1.　ソラネズマブ 100 mg Q4W、100 mg QW、400 mg Q4W、及び 400 mg QW 投与時の定常状態における遊離型 Aβ$_{1-40}$ 濃度の低下率

PK/PD 解析で推定されたパラメータを用いてソラネズマブ 400 mg を 4 週間間隔（Q4W）、8 週間間隔（Q8W）、12 週間間隔（Q12W）で投与したときの遊離型 Aβ$_{1-40}$ 濃度のベースラインからの低下率をシミュレーションした（図 3-2）。これらの用法における定常状態における遊離型 Aβ$_{1-40}$ 濃度の低下率の平均値は、それぞれ 93%、85%、75%と推定された。

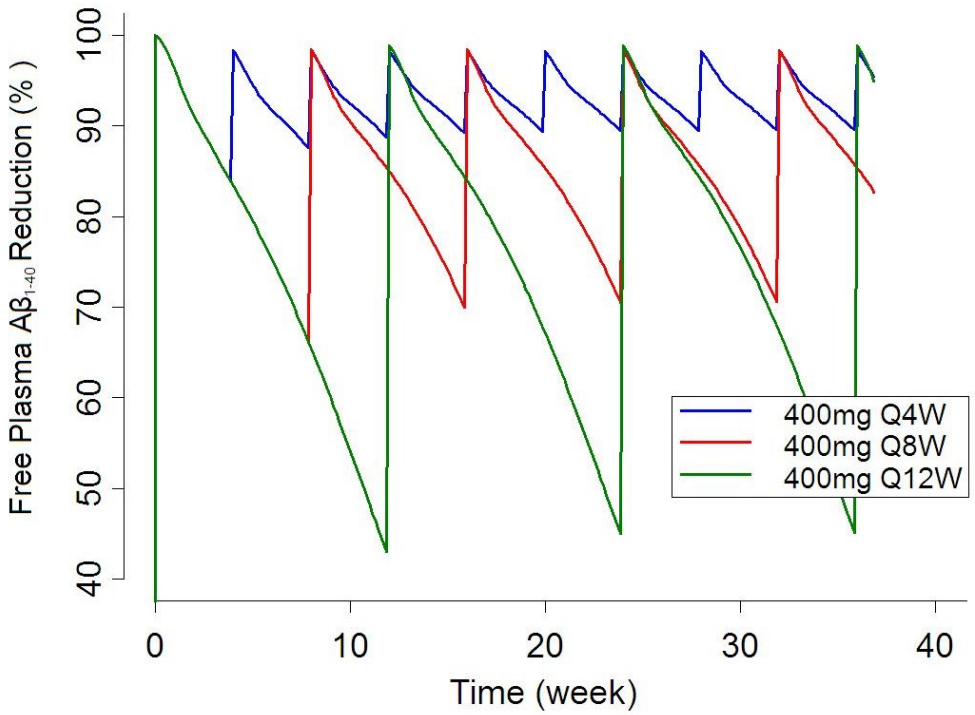


図 3-2.　ソラネズマブ 400 mg Q4W、400 mg Q8W 及び 400 mg QW 投与時の定常状態における遊離型 Aβ$_{1-40}$ 濃度の低下率

3.4.2　日本人データを使ったシミュレーション

外国人のデータを用いたシミュレーションにより得られたソラネズマブの用法・用量である 400 mg Q4W が、日本人患者においても適切であるかどうかを確認するために、日本人のデータを外国人のモデルに当てはめて、遊離型 Aβ$_{1-40}$ 濃度の低下率を計算した（図 3-3）。

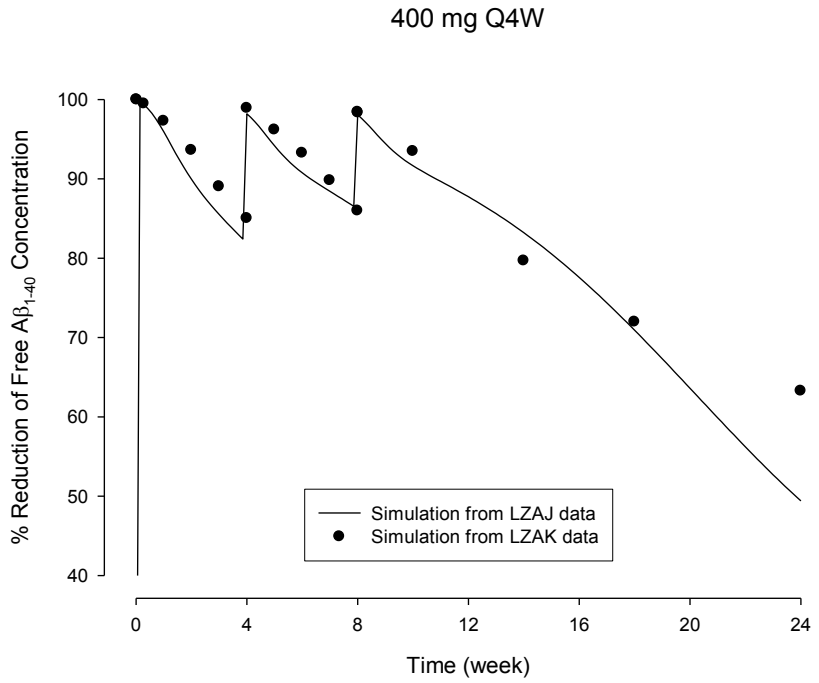


図 3-3.　ソラネズマブ 400 mg Q4W 投与時の定常状態における遊離型 $A\beta_{1\text{-}40}$ 濃度の低下率の日本人と外国人での比較

図 3-3 に示したように、ソラネズマブを 400 mg Q4W で投与したときの遊離型 $A\beta_{1\text{-}40}$ 濃度の低下率は日本人と外国人で同様であり、tg マウスを用いた非臨床試験から得られた低下率である 67%を超えていた。

3.5　考察

遊離型 Aβ 濃度を測定することはできないものの、外国人のデータを用いて行ったシミュレーションにより、ソラネズマブを投与することにより血漿中の遊離型 Aβ 濃度は投与前と比較して大きく低下すると予測された。非臨床試験において、APP^{V717F}tg マウスで脳内アミロイドプラークの有意な減少が認められたときの定常状態における遊離型 $A\beta_{1\text{-}40}$ 濃度がベースライン（ソラネズマブ投与前）に比べて 67%低下していると推定されたことから、低下率が 67%であることを基準に臨床第 3 相試験の用法・用量設定を行った。

外国人を対象とした試験での用法・用量であるソラネズマブ 100 mg Q4W、100 mg QW、400 mg Q4W、及び 400 mg QW 投与時の定常状態における遊離型 $A\beta_{1-40}$ 濃度の低下率は、それぞれ 78%、94%、93%、99%と推定された。いずれの用法・用量でも、平均低下率は基準とした 67%を超えているものの、個体差を考慮すると 100 mg Q4W では 67%を超えない患者が多くなる可能性があるため、不十分であると考えられた。一方、400 mg QW では低下率が最大となるものの、投与量が 1/4 である 100 mg QW、400 mg Q4W と比較して、用量の増加に対して、平均低下率に大きな差はないと考えられた。100 mg QW と 400 mg Q4W では同様の低下率を示すと推定されたが、AD 患者が長期ににわたり毎週欠かさずに医療機関を訪れる必要があるため、患者の利便性を考え、400 mg Q4W の方が適切な用法・用量であると判断した。

次に、投与量を 400 mg で固定し、臨床試験では投与されていない投与間隔でソラネズマブを投与したときの低下率についてシミュレーションした。400 mg Q4W、Q8W、Q12W で投与したときの定常状態における遊離型 $A\beta_{1-40}$ 濃度の低下率は、それぞれ 93%、85%、75%と推定された。いずれの投与間隔でも、平均低下率は基準とした 67%を超えているものの、個体差を考慮すると 400 mg Q8W 及び Q12W では 67%を超えない患者が多くなる可能性があるため、不十分であると考えられた。以上の検討から、臨床第 3 相試験における用法・用量は 400 mg Q4W が最適であると結論付けた。

外国人のデータを用いたシミュレーションにより得られたソラネズマブの用法・用量である 400 mg Q4W が、日本人患者においても適切であるかどうかを確認するために、日本人のデータを外国人のモデルに当てはめて、遊離型 $A\beta_{1-40}$ 濃度の低下率を計算した。その結果、外国人試験と同様の低下率を示すと推定され、日本人においても用法・用量を変更するような人種差がないことが示唆された。

以上の結果から、臨床第 3 相試験において、外国人と日本人のいずれにおいてもソラネズマブ 400 mg を 4 週間に一度投与することにより有効性が期待できると考えられた。

3.6　小括

ソラネズマブ反復投与時の PK 及び PD モデルを用いて、血漿中遊離型 Aβ 濃度の低下率をシミュレーションすることにより効果が期待できる用法・用量の設定を行った。モデルを用いることで、実際に投与された用法・用量だけでなく、投与を行っていない用法・用量についても低下率をシミュレーションすることができた。また、外国人データを用いて推定したモデルに日本人データを当てはめることで、日本人における用法・用量の確認を行うことができた。

総括

これまでに日本及び米国において臨床第 1 相試験としてソラネズマブの単回投与試験、日本及び米国において臨床第 2 相試験としてソラネズマブの反復投与試験の結果が得られている。本研究ではこれら 4 試験の結果を使って、ソラネズマブの PK を明らかにし、PD の指標として血漿中 Aβ 濃度についても検討を行った。更に、これらの結果を用いて PK/PD モデリングを行うことにより、臨床第 3 相試験における用法・用量の設定を行った。

第 1 章ではソラネズマブを単回投与したときの PK を検討し、更に PD の指標として血漿中 Aβ 濃度の推移について検討した。ソラネズマブの PK は内因性 IgG1 や他の IgG1 抗体製剤の PK と同様であり、消失半減期が長く、臨床において投与間隔を長く設定することが可能であると考えられた。また、ソラネズマブの PK に人種差は認められなかった。また、日本人及び外国人のいずれにおいても、ソラネズマブ投与により血漿中総 $A\beta_{1\text{-}40}$ 濃度及び総 $A\beta_{1\text{-}42}$ 濃度が大きく上昇した。血液中でソラネズマブが Aβ と結合することで血液中の遊離型 Aβ を少なくすることにより、脳内と血液中の遊離型 Aβ に濃度平衡のバランスが崩れ、それにより脳内の遊離型 Aβ が血液中に移行し、血液中の Aβ 濃度が上昇するという機序（Peripheral sink 仮説）でソラネズマブが効果を表すと考えられている。ソラネズマブ投与により、血漿中 Aβ 濃度が大きく上昇するという結果は、Peripheral sink 仮説を支持する結果であった。

第 2 章ではソラネズマブを反復投与したときの PK 及び PD（血漿中 Aβ 濃度）について、モデルを用いて母集団解析の手法により解析した。血漿中ソラネズマブ濃度を 2-コンパートメントモデルに当てはめて解析した。外国人を対象とした試験では体重が CL と V_1 に対して、また性別が V_2 に対して有意な影響を及ぼすと推定された。一方、日本人を対象とした試験では、検討したいずれの因子も統計学的に有意な影響は認められなかった。しかし、外国人を対象とした試験で認められた体重や性別の影響は統計学的には有意であるものの、これらの因子を最終モデルに組み込むことにより個体間変動はわずかにしか小さくならなかったことから、これらの因子は臨床的には重要ではないと考えられた。以上のことから、

今回検討した因子がソラネズマブのPKに及ぼす影響は小さいものと考えられた。血漿中Aβ濃度をメカニズムに基づく PK/PD モデルに当てはめて母集団薬力学解析を行った。血漿中におけるソラネズマブ及びAβ濃度、ソラネズマブとAβの結合などを考慮したPK/PDモデルにより、血漿中Aβ濃度の推移を表現することができた。

第 3 章では第 2 章のモデルを用いた解析で得られた結果を用いてシミュレーションを行い、遊離型Aβ濃度を推定した。更に、ソラネズマブの用法・用量を変えたときの遊離型Aβ濃度を推定することで、臨床第3相試験における最適な用法・用量の検討を行った。Peripheral sink仮説によると、血液中においてソラネズマブと結合していないAβが低下し、それにより脳内のAβが血液中に移行すると推定されている。本章で実施したシミュレーションによると、血液中のAβのほとんどがソラネズマブと結合し、遊離型Aβ濃度が低下するため、脳内と血液中での濃度勾配が生じ、血液脳関門における輸送担体あるいは受容体を介して脳内のAβが血液中に移行する。シミュレーションの結果、ソラネズマブ 400 mg を 4 週間に 1 回投与したとき、ソラネズマブ投与前に比べ、遊離型Aβ濃度を約90%低下させると推定され、ソラネズマブ投与による効果が期待できると考えられた。ソラネズマブの消失半減期が長いことから、投与間隔を広くすることが可能であると考えられたが、このように、PK/PDモデリングを用いることにより、投与後の時間の経過により変化する遊離型Aβ濃度の動きを予測することができた。ただし、このシミュレーションは実際には測定できない遊離型Aβ濃度を予測したものであり、シミュレーション結果そのものを検証することはできない。しかし、ソラネズマブの作用機序を考慮して仮定した PK/PD モデルと、実際の血漿中ソラネズマブ及び総Aβ濃度が概ね一致することから、このシミュレーション結果を用法・用量設定に用いることは妥当であると考えられた。ソラネズマブのように、通常の臨床開発で行われている第 2 相試験で得られた有効性の結果を用いた用法・用量設定ができない場合、このような作用機序を考慮したシミュレーションは有用であると考えられる。

また、本文中には含めなかったが、4 つの臨床試験の結果、ソラネズマブ投与による安全上の大きな懸念はこれまで認められていない（附録 4 参照）。また、これらの 4 試験に引き続き実施された臨床第 3 相試験においても特筆すべき有害事象は認められなかった。

以上のように、本研究により、Aβ に対するモノクローナル抗体製剤であるソラネズマブが脳内 Aβ を減らす機序についての仮説について、AD 患者において検証することができたことは大きな成果であったと考えられる。更に、実際に測定することができない血漿中遊離型 Aβ 濃度を PK/PD モデルによりシミュレーションし、第 3 相試験での用法・用量設定に活かすことができたことで、医薬品開発におけるモデリング＆シミュレーションの有用性を示すことができ、今後の医薬品の臨床開発において参考となりうる事例となると考えられる。

謝辞

本研究に際し、ご指導とご鞭撻を賜りました九州大学大学院薬学研究院 家入一郎教授に謹んで感謝申し上げます。

また、本論文作成に際し、有益なご助言とご高閲を賜りました九州大学大学院薬学研究院 大戸茂弘教授、九州大学大学院薬学研究院 小柳悟准教授、九州大学大学院薬学研究院 江頭伸昭准教授に謹んで感謝いたします。

全章を通じての共同研究者である Eli Lilly and Company の Brian A. Willis 博士、Stuart Friedrich 博士に心から感謝申し上げます。第 1 章の公表論文の共著者である Eli Lilly and Company の Lisa Ferguson-Sells 氏、第 2 章の共同研究者である日本イーライリリー株式会社の後藤太郎博士には、それぞれの研究を行うにあたり有意義な助言を賜りました。また Eli Lilly and Company の Robert A. Dean 博士には血漿中濃度測定値の解釈に関する有意義な助言を賜りました。さらに、本研究についての議論に貴重な時間を割いていただいた日本イーライリリー株式会社の並木千尋博士、小上淑子博士に深く感謝いたします。

本研究は日本イーライリリー株式会社、米国の Eli Lilly and Company が実施した臨床試験の成績を元に実施したものであり、臨床部門の社員の皆様のご尽力とご協力なしには成し遂げることはできませんでした。臨床試験に携わられたすべての皆様に感謝いたします。また、本研究を 3 年間にわたり続けていくことを理解し、サポートしてくださった日本イーライリリー株式会社 臨床薬物動態のメンバーに感謝いたします。特に本研究の機会を与えていただき、多くのご指導とご鞭撻を賜りました日本イーライリリー株式会社の藤本賢二郎氏、東﨑英之博士、Eli Lilly and Company の Lan Ni 博士、Russell L. Barton 氏に深く感謝いたします。

最後に、本研究の完遂に対し、常に支え続けてくれた家族に心からお礼を述べたいと思います。

参考文献

[1] 平成 25 年度版 高齢社会白書 http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2013/zenbun/25pdf_index.html

[2] 平成 19 年 厚生労働白書 http://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/kousei/07/

[3] Irizarry MC, Hyman BT. Alzheimer disease therapeutics. *J Neuropathol Experimental Neurol* 2001; 60:923-928.

[4] Schneider LS. Treatment of Alzheimer's disease with cholinesterase inhibitors. *Clinics Geriatric Med* 2001; 17:337-358.

[5] Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002; 297:353-356.

[6] Tamaoka A, Kondo T, Odaka A, Sahara N, Sawamura N, Ozawa K, Suzuki N, Shoji S, Mori H. Biochemical evidence for the lang-tail form (Aβ1-42/43) of amyloid β protein as a seed molocule in cerebral deposits of Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 205: 834-842.

[7] Shibata M, Yamada S, Kumar SR, Calero M, Bading J, Frangione B, Holtzman DM, Miller CA, Strickland DK, Ghiso J, Zlokovic BV. Clearance of Alzheimer's amyloid-ss(1–40) peptide from brain by LDL receptor-related protein-1 at the blood-brain barrier. *J Clin Invest* 2000; 106: 1489-1499.

[8] Yan SD, Chen X, Fu J, Chen M, Zhu H, Roher A, Slattery T, Zhao L, Nagashima M, Morser J, Migheli A, Nawroth P, Stern D, Schmidt AM. RAGE and amyloid-beta peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* 1996; 382: 685–691.

[9] Deane R, Yan SD, Submamaryan RK, LaRue B, Jovanovic S, Hogg E, Welch D, Manness L, Lin C, Yu J, Zhu H, Ghiso J, Frangione B, Stern A, Schmidt AM, Armstrong DL, Arnold B, Liliensiek B, Nawroth P, Hofman F, Kindy M, Stern D, Zlokovic B. RAGE mediates amyloid-beta peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain. *Nat Med* 2003; 9: 907–913.

[10] DeMattos RB, Bales KR, Cummins DJ, Dodart JC, Paul SM, Holtzman DM. Peripheral anti-Aβ antibody alters CNS and plasma Aβ clearance and decreases brain Aβ burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98(15): 8850-8855.

[11] Dodart JC, Bales KR, Gannon KS, Greene SJ, DeMattos RB, Mathis C, DeLong CA, Wu S, Wu X, Holtzman DM, Paul SM. Immunization reverses memory deficits without reducing brain Aβ burden in Alzheimer's disease model. *Nat Neurosci* 2002; 5(5): 452-457.

[12] Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, Hu K, Huang J, Johnson-Wood K, Khan K, Kholodenko D, Lee M, Liao Z, Lieberburg I, Motter R, Mutter L, Soriano F, Shopp G, Vasquez N, Vandevert C, Walker S, Wogulis M, Yednock T, Games D, Seubert P. Immunization with amyloid-β attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999; 400: 173-177.

[13] Okura Y, Matsumoto Y. Development of anti-Aβ vaccination as a promising therapy for Alzheimer's disease. *Drug News Perspect* 2007; 20(6): 379-386.

[14] Games D, Adams D, Alessandrini R, Barbour R, Berthelette P, Blackwell C, Carr T, Clemens J, Donaldson T, Gillespie F, Guido T, Hagopian S, Johnson-Wood K, Khan K, Lee M, Lelbowltz P, Lieberburg I, Little S, Masliah E, McConlogue L, Montoya-Zavala M, Mucke L, Paganini L, Penniman E, Power M, Schenk D, Seubert P, Snyder B, Sorlano F, Tan H, Vitale J, Wadsworth S, Wolozin B, Zhao J. Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F β-amyloid precursor protein. *Nature* 1995; 373(6514): 523-527.

[15] McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer’s disease : report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer’s Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-944.

[16] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state.” A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198.

[17] Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, Du Boulay GH, McAllister VL, Marshall J, Russell RW, Symon L. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975; 32: 632-637.

[18] Brink TA, Yesavage JA, Luth O, et al. Screening tests for geriatric depression. *Clin Gerontol* 1982; 1: 37-44.

[19] Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49(8): 493-507.

[20] Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Sci* 2004; 93(11): 2645-68.

[21] Smith BP, Vandenhende FR, DeSante KA, Farid NA, Welch PA, Callaghan JT, Forgue ST. Confidence Interval Criteria for Assessment of Dose Proportionality. *Pharmaceutical Research* 2000; 17(10): 1278-1283.

[22] Allerheiligen S, Cerimele B, Milosevich S, Johnson R, Nelson R, Tarassoff P. A population pharmacokinetic analysis of gemcitabine following variable length infusions. *Pharmaceutical Res* 1994; 11(10): S-377. Abstract 8178.

[23] O'Brien L, Hewitt R, Allerheiligen S, Heathman M. Validation of pharmacokinetic models in a phase III raloxifene study. *Intermediate Workshop: A Short Course in Population Pharmacokinetics Data Analyses Using the NONMEM System.* 1998; Rockville, Maryland.

[24] Davda, J.P., Hansen, R.J. Properties of a general PK/PD model of antibody-ligand interactions for therapeutic antibodies that bind to soluble endogenous targets. *mAbs* 2010; 2: 576-588.

[25] Siemers ER, Friedrich S, Dean RA, Gonzales CR, Farlow MR, Paul SM, DeMattos RB. Safety and Changes in plasma and cerebrospinal fluid amyloid Aβ after a single administration of an amyloid Aβ monoclonal antibody in subjects with Alzheimer disease. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33: 67-73.

[26] Uenaka K, Nakano M, Willis BA, Friedrich S, Ferguson-Sells L, Dean RA, Ieiri I, Siemers ER. Comparison of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of the Amyloid Aβ Monoclonal Antibody Solanezumab in Japanese and White Patients With Mild to Moderate Alzheimer Disease. *Clin. Neuropharmacol* 2012; 35: 25-29.