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

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

薬物動態学分野　　3PS10022T　　植仲 和典

【序論】

近年、PK/PD モデリングを用いた有効性や安全性のシミュレーションが多く行われてきている。本研究では、医薬品の臨床開発過程においてモデリング＆シミュレーションを利用し、臨床試験では得られない情報を推定することにより、より多くの情報を用いた用法・用量の設定を行うことができた。そこで、本研究において検討したモデル＆シミュレーションの結果、並びにその有用性について報告する。

抗アミロイド β モノクローナル抗体ソラネズマブはアルツハイマー型認知症（AD）治療薬として開発が進められている。通常の臨床開発においては、臨床第 1 相試験で安全性及び薬物動態を確認し、臨床第 2 相試験では有効性の確認と用法・用量の設定を行う。そして設定された用法・用量での有効性を臨床第 3 相試験で検証する。しかし、臨床第 2 相試験の限られた試験期間、限られた症例数では AD の有効性の評価は難しく、用法・用量の設定が困難である。そこで、通常の臨床第 2 相試験での用法･用量の設定に代わる方法として、ソラネズマブの薬物動態（PK）及び薬力学（PD）に基づくモデリング＆シミュレーションの手法を用いて、用法・用量の設定を行った。

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 [1]、Aβ をターゲットとした薬剤が開発されている。ソラネズマブは Aβ に対する抗体であり、血漿中で Aβ と複合体を形成することにより、脳から血漿への Aβ クリアランスを増大させ（peripheral sink 仮説）[2]、脳内の Aβ を減少させると考えられている。

本研究では、モデリング＆シミュレーションの基になるソラネズマブの PK の検討、及び PD に関する情報として、ソラネズマブ投与後の血漿中 Aβ の体内での変化について検討した。また、ソラネズマブの作用機序を考慮して PK/PD モデルを構築し、母集団 PK/PD 解析の手法を用いて解析を行うことにより、ソラネズマブの用法・用量の設定を行った。

【方法】

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検討を行った。

まず、臨床第 1 相試験の血漿中ソラネズマブ及び Aβ 濃度データを用いて、軽度及び中等度の AD を有する日本人患者及び外国人患者にソラネズマブを単回投与したときの PK 及び PD を検討し、PK 及び PD に関する基本的な情報を得た。解析にはノンコンパートメント法を用いた。

次に、臨床第 2 相試験の血漿中ソラネズマブ及び Aβ 濃度データを用いて、母集団解析の手法により､PK/PD モデルの構築を行った。ソラネズマブの PK は 2-コンパートメントモデルにあてはめた。脳内から血液中に排出される Aβ は血漿中においてソラネズマブと結合するものと、遊離型として

血液中に存在するものがあり、それぞれが別の消失速度で血液中から消失すると仮定してモデルを構築した（図 1）。

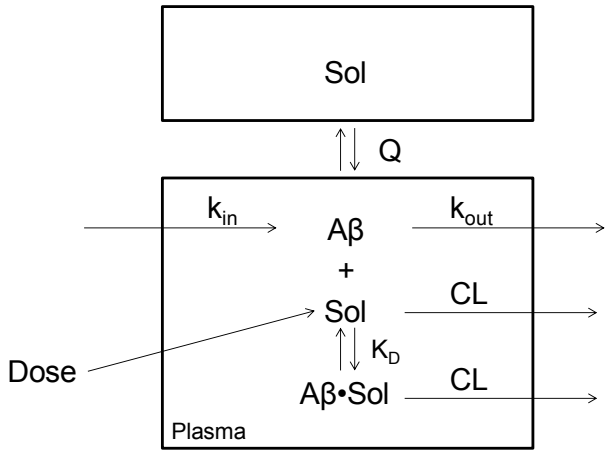

図 1.　PK/PD モデル

最後に、PK/PD モデルから得られた PK/PD パラメータを用いて、様々な投与量、様々な投与間隔でソラネズマブを投与したときの遊離型 Aβ 濃度のベースラインからの低下率を算出し、有効性が期待できるソラネズマブの用法・用量の設定を行った。
また、設定した用法・用量が日本人及び外国人のいずれにおいても適切であることを確認するため、PK、PD 及びシミュレーションにより推定した遊離型 Aβ 濃度のベースラインからの低下率についても日本人と外国人での比較を行った。

【結果】
臨床第 1 相試験で得られた PK データを用いて解析を行った結果、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[3,4]。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なかった（図 2）。また、ソラネズマブを投与することにより、血漿中 Aβ 濃度は大きく上昇した。

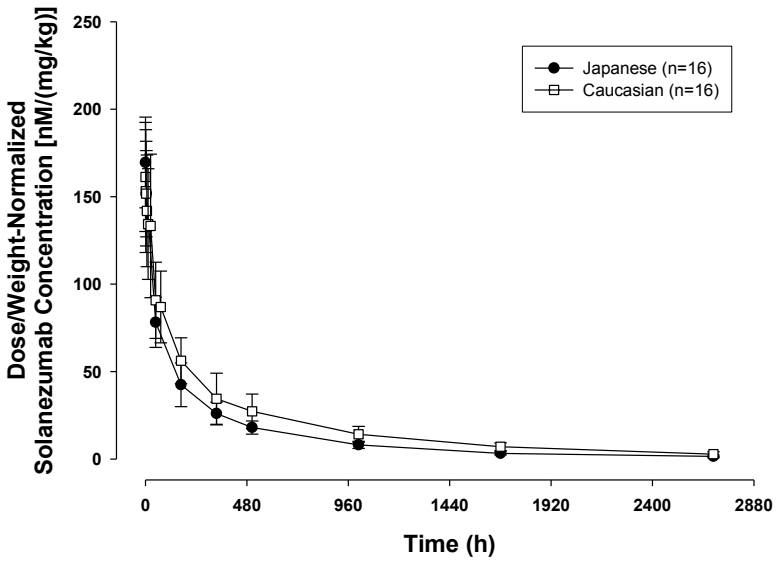

図 2.　体重当たりの投与量により補正した血漿中ソラネズマブ濃度推移

臨床第 2 相試験での解析の結果、血漿中ソラネズマブ濃度は 2-コンパートメントモデルでよく表現することができた。ソラネズマブの PK に日本人と外国人で大きな差は認められなかった（図 3）。また、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 Aβ 濃度が急激に上昇した。

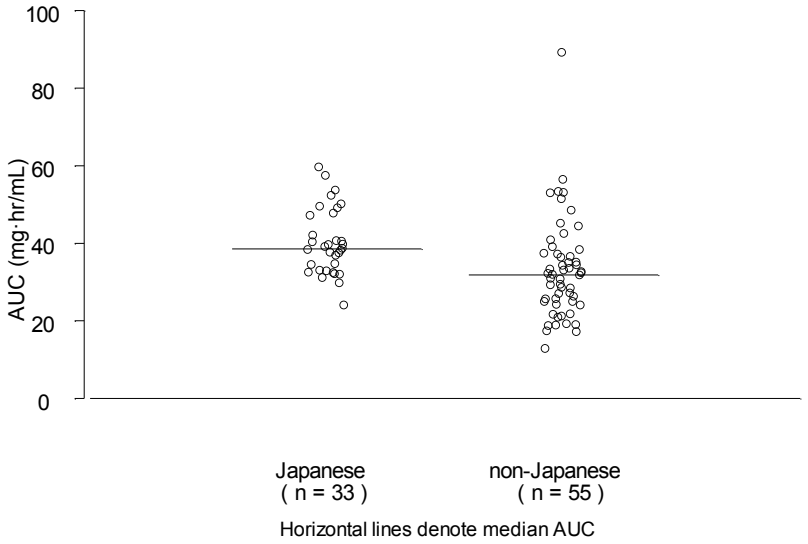

図 3.　日本人及び外国人患者にソラネズマブの 400 mg を単回投与したときの AUC 推定値の比較

構築した PK/PD モデルを用いて、遊離型 Aβ 濃度のベースライン（ソラネズマブ投与前）からの低下率をシミュレーションした（図 4）。ソラネズマブ 100 mg を 4 週間及び 1 週間に 1 回投与、並びに 400 mg を 4 週間及び 1 週間に 1 回投与したときの定常状態における遊離型 Aβ 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。また、ソラネズマブ 400 mg を 4 週間、8 週間及び 12 週間に 1 回投与したときの定常状態における遊離型 Aβ 濃度の低下率の平均値は、それ

ぞれ 93%、85%、75%と推定された。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 Aβ 濃度の平均値を推定したところ、ベースラインに比べて遊離型 Aβ 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 Aβ 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。この基準に加え、個体間差、臨床での投与のしやすさなどを考慮し、400 mg を 4 週間間隔という用法・用量が最も適切であると判断した。

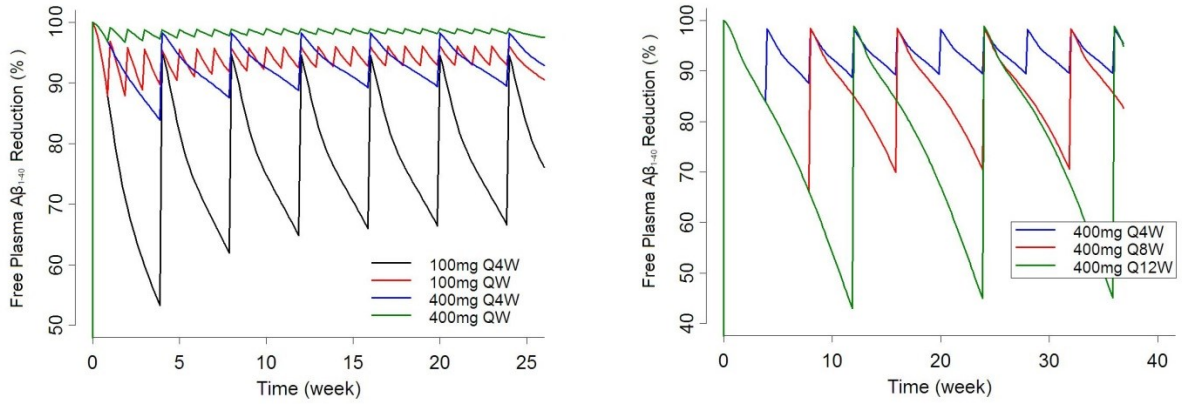

図 4.　ソラネズマブを様々な用法・用量で反復投与したときの遊離型 Aβ 濃度の低下率

【考察】

本研究において、ソラネズマブの PK 及びソラネズマブ投与後の血漿中 Aβ 濃度の動きについて情報を得ることができた。また、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、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。

【引用文献】

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

2 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.

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

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