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

氏名・(本籍・国籍)	うえ なか かず のり **植　仲　和　典**（兵庫県）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	薬博甲第５１５号
学位授与の日付	平成25年9月24日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当　薬学府　医療薬科学専攻
学位論文題目	**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**
論文調査委員	（主　査）教　授　家　入　一　郎 （副　査）教　授　大　戸　茂　弘　　准教授　小　柳　　悟 准教授　江　頭　伸　昭

論　文　内　容　の　要　旨

ソラネズマブは、アルツハイマー型認知症の主要な原因と考えられているアミロイドβ（Aβ）に対するモノクローナル抗体製剤であり、現在イーライリリー・アンド・カンパニー及び日本イーライリリー株式会社において新薬開発が進められている。臨床開発において、通常であれば患者を対象とした臨床第2相試験で有効性の確認と用量設定をし、臨床第3相試験で有効性を検証する。しかし、アルツハイマー型認知症は有効性の評価が難しく、さらに有効性の発現までに長い期間を要するため、臨床第2相試験の限られた症例数、限られた期間内では有効性を確認することは困難である。そこで、本研究では臨床第 1 相試験及び第 2 相試験から得られた薬物動態（PK）のデータ及び薬力学（PD）マーカーとして用いた血漿中 Aβ 濃度を用いて、メカニズムに基づく PK/PD モデルを構築し、シミュレーションを実施することにより、ソラネズマブの効果が期待できる用法・用量の設定を行った。臨床開発においてモデリング＆シミュレーションを用いた用法・用量設定はこれまでにあまり実施されておらず、本研究で得られた結果は、臨床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唆する結果であった。

アルツハイマー型認知症の原因として多くの説が考えられているが、その中でも脳内に Aβ プラークが蓄積することがアルツハイマー型認知症発症の主要な要因の一つであると考えられており（アミロイド仮説）、Aβ をターゲットとした新薬の開発が数多く進められている。ソラネズ

マブが血漿中で Aβ と結合することにより、脳内と血液中の遊離型 Aβ 濃度の平衡バランスが崩れ、それにより脳内の Aβ を排出させると考えられている。本研究では、PD マーカーとして血漿中 Aβ 濃度を用い、アミロイド仮説に基づき脳内の Aβ を低下させることを目的として PK/PD モデルを構築し、様々な用法・用量でソラネズマブを投与したときのシミュレーションを実施した。

まず、臨床第 1 相試験で得られた単回投与時の血漿中ソラネズマブ及び Aβ 濃度データを用いて、PK 及び PD に関する基本的な情報を得た。次に、臨床第 2 相試験で得られた反復投与時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 モデルを構築し、PK/PD パラメータの推定を行った。ソラネズマブの PK は他のモノクローナル抗体製剤や内因性 IgG1 と同様、消失半減期が長かった。ソラネズマブ投与後、血漿中 Aβ 濃度は劇的に上昇した。これはソラネズマブにより脳内と血液中の遊離型 Aβ の平衡状態が崩れ、Aβ が脳内から血液中に排泄されたためであると考えられた。

ソラネズマブの作用機序に基づくと、ソラネズマブ投与前（ベースライン）と比較して血液中の遊離型 Aβ 濃度を低下させることが必要である。そこで、構築した PK/PD モデルを用いて、ベースラインからの遊離型血漿中 Aβ 濃度の低下率をシミュレーションし、用法・用量設定を行った。なお、効果が期待できる用法・用量の基準として、マウスで認知機能効果の改善が認められたときの遊離型血漿中 Aβ 濃度の低下率を用い、ヒトにおける遊離型血漿中 Aβ 濃度の低下率がこの基準値を超える場合にソラネズマブの有効性が期待できるとした。ソラネズマブは点滴静注により投与するため、頻回の投与は患者に対する負担が大きい。本研究におけるシミュレーションでは、ソラネズマブの投与量を変えた場合だけでなく、投与間隔を長くした場合についても遊離型血漿中 Aβ 濃度の低下率を算出し、効果と臨床上の利便性の両方の観点から用法・用量設定を行った。様々な投与量及び投与間隔でソラネズマブを投与した場合のシミュレーションを行うことにより、ソラネズマブ 400 mg を 4 週間間隔で投与するのが最適な用法・用量であると推定された。

アルツハイマー型認知症のように有効性の評価が難しい疾患において、PK 及び PD の情報を用いたモデリング＆シミュレーションは非常に有用な方法であり、臨床第 2 相試験の限られた症例数、限られた期間の臨床試験から効果が期待できる用法・用量の設定を行うことができた。この結果は、医薬品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利用を推奨する結果であり、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。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究では、PK/PD モデリング&シミュレーションの手法を医薬品の臨床開発に応用することを目的に、アルツハイマー型認知症治療薬として開発中のソラネズマブの臨床第 1 相及び第 2 相試験のデータを用いた PK/PD モデルの構築、及び有効性を予測するためのシミュレーションを実施し、限られたデータから必要な情報を得ることにより、医薬品の臨床開発を効果的に進めることに着目した検討が行われ、以下の成績が得られている。

【第一章】

日本及び海外において実施されたソラネズマブの単回投与試験のデータを用い、単回投与時のPKに関する基本的な情報を収集し、更にPDの指標として血漿中アミロイドβ（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。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Aβ濃度が大きく上昇した。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、ソラネズマブで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。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をPeripheral sink仮説と言い、この機序によりソラネズマブが効果を表すと考えられている。

【第二章】

日本及び海外において実施されたソラネズマブの反復投与試験のデータを用い、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。外国人を対象とした試験では体重がクリアランスと中央コンパートメントの分布容積に対して、また性別が末梢コンパートメントの分布容積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。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。

【第三章】

第二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濃度の経時的な推移を予測した。更に、ソラネズマブの用法・用量を変えたときの遊離型Aβ濃度推移を予測することで、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、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、PK/PDのシミュレーションからも投与間隔

を長くする根拠を示すことができた。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。アルツハイマー型認知症のように有効性が認められるまでに長期間を必要とし、効果の個人差が大きい疾患では、通常の臨床開発で行われているような第2相試験で得られた有効性の結果を用いた用法・用量設定が困難であり、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。

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、アルツハイマー型認知症患者において検証することができた。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た。これは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、博士（薬学）論文として十分に価値ある研究内容であると評価された。