

# Utility of Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling in Anti-Osteoporotic Drug Development

長谷川, 千尋

<https://hdl.handle.net/2324/1470548>

---

出版情報：九州大学, 2014, 博士（薬学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）



氏 名 : 長谷川 千尋

学位論文題名 : Utility of Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling  
in Anti-Osteoporotic Drug Development

(骨粗鬆症治療薬の開発における母集団薬物動態/薬力学解析の有用性に関する研究)

論 文 内 容 の 要 旨

骨粗鬆症は、骨強度の低下を特徴とし、骨折リスクの増大を伴う骨格疾患である。閉経後骨粗鬆症では、エストロゲンの欠乏によって骨代謝が促進され、骨吸収と骨形成のアンバランスが認められる。それによって骨量は低下し、骨はより脆くなる。骨粗鬆症由来の骨折は、主要な公衆衛生上の問題として位置付けられているが、骨粗鬆症の予防及び治療を確立するのに必要な臨床試験は長期に渡る。また、骨粗鬆症治療薬の臨床開発では各相において評価項目が異なる（第Ⅰ相：骨代謝マーカー、第Ⅱ相：骨密度、第Ⅲ相：骨折率）ことから、次相の用法用量や治験期間の最適化には困難を極める。

母集団薬物動態/薬力学 (PK-PD) 解析は、ある特定の集団に属する複数の個体 (患者) から得られた用法用量の情報、経時的な薬物濃度データ及び有効性データ (バイオマーカー、サロゲートマーカー及び臨床エンドポイントを含む) の間の関連性を表現するための標準的方法である。これらの関連性は、最適な用法用量や治験期間を予測する際に有用な情報となる。

医薬品開発において PK-PD 解析を適用し、当該化合物の開発支援を試みた事例は複数存在している。骨粗鬆症の領域においても、用法用量、PK、骨代謝マーカー、骨密度及び骨折リスク (臨床エンドポイント) の間の関連性を表現した解析報告がいくつか存在するが、医薬品開発において解析結果を適用した事例は、他の疾患に比べ少ない。そこで、本研究では第Ⅰ相試験で得られた骨代謝マーカー及び第Ⅱ相試験で得られた骨密度のデータを用いて母集団 PK-PD 解析を行い、医薬品開発の各相における意思決定のサポートを試みた。母集団 PK-PD モデルは、カテプシン K 阻害剤である ONO-5334 の臨床開発において構築した。骨粗鬆症の領域において、臨床開発のサポートを目的として PK-PD 解析を適用した事例は少ないことから、本研究における母集団 PK-PD モデル構築の過程や適用戦略は、他の骨粗鬆症治療薬の開発においても参考になるものと考えられる。また、本研究では、骨粗鬆症の領域において PK-PD 解析を適用した事例を精査することにより、骨粗鬆症治療薬の開発において PK-PD 解析及びその解析結果を用いたシミュレーション (M&S: モデリング&シミュレーション) を効果的に適用するための戦略について、一つの見解を示した。

第Ⅰ相試験において、ONO-5334 の即放錠若しくは徐放錠を投与したときの骨代謝マーカーのデータを用いて母集団 PK-PD 解析を行った結果、PK 及び薬剤感受性 (IC<sub>50</sub>) に民族差は認められなかった。本解析結果は、民族間で同一の用法用量を用いることを支持する結果であった。また、構築した母集団 PK-PD モデル (PD: 骨代謝マーカー) を用いて、任意の用法用量で ONO-5334

を投与したときの骨代謝マーカーをシミュレーションした結果、徐放錠ではより低用量で即放錠と同様の効果が認められた。上記解析終了後、第Ⅱ相試験において、ONO-5334の即放錠を投与したときの骨密度（第Ⅱ相試験のエンドポイント）のデータを用いて母集団 PK-PD 解析を行った。構築した母集団 PK-PD モデル（PD：骨密度）及び別途構築した徐放錠の PK モデルを用いて、実データの得られていない、徐放錠を投与したときの骨密度の経時推移をシミュレーションした結果、徐放錠ではより低用量で即放錠と同様の骨密度改善効果が認められた。本結果は、骨代謝マーカーのシミュレーション結果と同様の傾向であり、徐放錠での開発を後押しする結果であった。以上のことから、骨粗鬆症治療薬の開発において母集団 PK-PD 解析を適用することにより、他の疾患と同様、各相における意思決定のサポートを行うことが可能と考えられた。本結果は、母集団 PK-PD 解析の利用を推奨する結果であり、他の骨粗鬆症治療薬の開発においても参考になるものと考えられる。

骨粗鬆症の領域において PK-PD 解析を適用した事例を精査した結果、骨粗鬆症治療薬の開発における PK-PD M&S の適用戦略として、まずは第Ⅰ相試験のデータから PK と骨代謝マーカーの関係をモデル化したのち、適宜、既に報告されている BTM-BMD モデル（BTM：骨代謝マーカーと BMD：骨密度の関連性を表現した数学モデル）等を適用することで、第Ⅱ相試験デザインの最適化に PK-PD M&S を活かすことが可能と考えられた（図 1）。第Ⅱ相試験終了後は、第Ⅱ相試験で得られた PK、骨代謝マーカー及び骨密度のデータを用いて BMD 予測モデルを更新することにより、第Ⅲ相試験デザインの最適化に繋げることが可能と考えられた。今後、様々な骨粗鬆症治療薬の開発において母集団 PK-PD 解析の適用事例が増えることで、より確実性及び汎用性の高い戦略の確立が期待される。

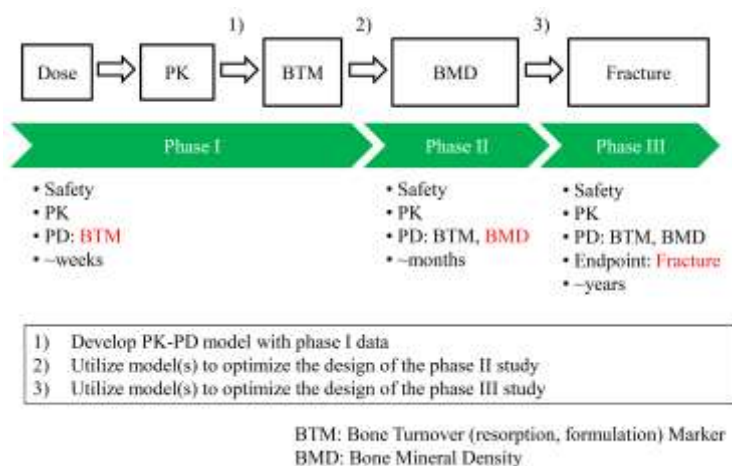


図 1：骨粗鬆症治療薬の開発における PK-PD モデリング & シミュレーションの適用戦略

## 論文審査の結果の要旨

医薬品開発において PK-PD 解析を適用し、当該化合物の開発支援を試みた事例は複数存在している。骨粗鬆症の領域においても、用法用量、PK、骨代謝マーカー、骨密度及び骨折リスク（臨床エンドポイント）の間の関連性を表現した解析報告がいくつか存在するが、医薬品開発において解析結果を適用した事例は、他の疾患に比べ少ない。そこで、本研究では第 I 相試験で得られた骨代謝マーカー及び第 II 相試験で得られた骨密度のデータを用いて母集団 PK-PD 解析を行い、医薬品開発の各相における意思決定のサポートが試みられている（第一章、第二章）。母集団 PK-PD モデルは、カテプシン K 阻害剤である ONO-5334 の臨床開発において構築された。骨粗鬆症の領域において、臨床開発のサポートを目的として PK-PD 解析を適用した事例は少ないことから、本研究における母集団 PK-PD モデル構築の過程や適用戦略は、他の骨粗鬆症治療薬の開発においても参考になるものと考えられた。また、本研究では、骨粗鬆症の領域において PK-PD 解析を適用した事例（第一章及び第二章の結果を含む）を精査することにより、骨粗鬆症治療薬の開発において PK-PD モデリング & シミュレーション（M&S）を効果的に適用するための戦略について、一つの見解が示された（第三章：骨粗鬆症治療薬の開発における PK-PD M&S の一般化）。

### 【第一章】

日本及び海外において実施された ONO-5334 の第 I 相試験のデータを用いて母集団 PK-PD モデルを構築した上で、白人と日本人の PK-PD の比較並びに即放錠と徐放錠の PK-PD プロファイルの比較を行った。PD の指標として、バイオマーカーである骨代謝マーカー（血清 CTX 及び NTX）を用いた。これらのマーカーは骨吸収マーカーと呼ばれ、低値を示せば示すほど、より骨吸収が抑えられていることを示唆するが、個体間差が大きいことから、視覚的評価のみでは上記比較を行うことが難しいマーカーである。解析及び構築したモデルを用いたシミュレーションの結果、白人と日本人の間に PK 及び PD ( $IC_{50}$ ) の統計的差異は認められなかったことから、今後の開発において、人種間の用法用量を統一することの妥当性が示された。また、即放錠投与時に比べ、徐放錠投与時ではより低用量で血清 CTX 及び NTX の低下が認められ、より低用量での有効性が期待できると考えられた。

### 【第二章】

日本及び海外において実施された ONO-5334 の第 I 相試験の PK データ（即放錠、徐放錠）並びに海外において実施された ONO-5334 の第 II 相試験の PK/PD データ（即放錠）を用いて、母集団 PK-PD モデルを構築した。PD の指標として、サロゲートエンドポイントである骨密度を用いた。また、PK の指標として AUC、トラフ濃度及び  $C_{max}$  について検討した結果、ONO-5334 投与後の骨密度データを最も反映する指標はトラフ濃度であったことから、PD の予測因子としてトラフ濃度を用いた。骨密度のデータは即放錠投与時においてのみ得られていたが、上記のモデルを用いて、即放錠投与時の骨密度データのみならず、実データの得られていない、徐放錠投与時

の骨密度データを予測した。本予測結果をもとに検討した結果、即放錠投与時に比べ、徐放錠投与時ではより低用量で骨密度改善効果が認められ、より低用量での有効性が期待できると考えられた。本結果は、骨代謝マーカーのシミュレーション結果（第一章）と同様の傾向であり、徐放錠での開発を後押しする結果であった。

### 【第三章】

骨粗鬆症の領域において PK-PD 解析を適用した事例（第一章及び第二章の結果を含む）を精査した結果、骨粗鬆症治療薬の開発における PK-PD M&S の適用戦略として、まずは第 I 相試験のデータから PK と骨代謝マーカーの関係をモデル化したのち、適宜、既に報告されている BTM-BMD モデル（BTM：骨代謝マーカーと BMD：骨密度の関連性を表現した数学モデル）等を適用することで、第 II 相試験デザインの最適化に PK-PD M&S を活かすことが可能と考えられた。第 II 相試験終了後は、第 II 相試験で得られた PK、骨代謝マーカー及び骨密度のデータを用いて BMD 予測モデルを更新することにより、第 III 相試験デザインの最適化に繋げることが可能と考えられた。

本研究では、骨粗鬆症治療薬の開発において母集団 PK-PD 解析を適用することにより、他の疾患と同様、各相における意思決定のサポートを行うことが可能と考えられた。本結果は、母集団 PK-PD 解析の利用を推奨する結果であり、他の骨粗鬆症治療薬の開発においても参考になるものと考えられる。また、骨粗鬆症の領域において PK-PD 解析を適用した事例を精査した結果、各相で得られる骨代謝マーカー、骨密度及び骨折リスク（臨床エンドポイント）のデータをモデリングすることは十分可能と考えられた。よって、骨粗鬆症治療薬の開発において母集団 PK-PD 解析を連続的に適用することは、異なる評価項目により生み出される各相のギャップを埋めることへ繋がり得ると考えられた。上記結果は、今後の骨粗鬆症治療薬の臨床開発において参考となりうる事例・見解と考えられ、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。