

# 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）



# 長谷川千尋

(様式9-3)

## 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。