

新規化合物の初期臨床開発におけるModel Informed Drug Discovery & Developmentの実践に関する研究

馬場, 裕子

<https://hdl.handle.net/2324/2236165>

出版情報 : Kyushu University, 2018, 博士（創薬科学）, 課程博士
バージョン :
権利関係 :



氏 名 : 馬場 裕子

論文題名 : 新規化合物の初期臨床開発における Model Informed Drug Discovery & Development の実践に関する研究

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

医療ニーズが充足されない理由として、コストや時間といった多大なリソースが成果に結びつかない医薬品開発が挙げられて久しい。Model Informed Drug Discovery & Development (MID3) はこれを解決する方法論である。本研究では、動物や *in vitro* を対象とする非臨床から、ヒトを対象とする臨床に移行する相に MID3 を適用し、非臨床から得られる情報を Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) モデルとして要約し、定量的な視点から医薬品開発戦略の立案に貢献することで、MID3 における一つの手法を確立することを目的とした。E6011 は世界で最初のヒト化抗フラクタルカイン (FKN) モノクローナル抗体 (mAb) である。第 1 章では、非臨床データを PK/PD モデルに統合し、E6011 のヒト初回投与量として minimum anticipated biological effect level (MABEL) を推定し、First in Human (FIH) 試験を計画立案した。第 2 章では、E6011 の FIH 試験結果を 1 章の PK/PD モデルによる推定と比較した。さらに、続く後期臨床試験に向けて有効血中薬物濃度について考察した。

第 1 章の目的は、血清中 E6011 及び総 FKN 濃度を用いて、それぞれカニクイザルの PK 及び PK/PD モデルを構築し、ヒトに外挿して FIH 試験のヒトの PK/PD を推定することで、E6011 の MABEL 及び PK/PD 推移を推定することである。

カニクイザルに E6011 を単回投与した時の血清中 E6011 濃度推移は、 α 相、 β 相及び γ 相の 3 相性のプロファイルを示した。単回静脈内投与終了後、最高血中濃度から急速に減少する初期の分布相 (α 相) が存在し、その後、高濃度では緩やかな消失相 (β 相)、低濃度では急峻な最終消失相 (γ 相) が観察された。 γ 相と β 相の境界点は 10 $\mu\text{g/mL}$ 付近であった。E6011 投与後、血清中総 FKN 濃度の上昇が観察され、対応する血清中 E6011 濃度推移が β 相のとき消失は緩徐であり、 γ 相では急峻な消失がみられ、濃度推移に E6011 との相関がみられた。カニクイザルの血清中 E6011 及び総 FKN 濃度は、それぞれセントラルコンパートメントから線形及び Michaelis-Menten 型の非線形の消失過程を有する 2 コンパートメントモデル及び quasi-steady-state 近似を仮定した target-mediated drug disposition モデルで良好に記述できた。カニクイザルの PK 及び PK/PD モデルを、アロメトリックスケーリング等を用いてヒトに外挿し、ヒトの PK 及び PK/PD モデルを構築した。ヒトの PK 及び PK/PD モデルを用いて、ヒトに E6011 を投与した時の E6011 と結合していない FKN 濃度を推定し、それを最大 10%抑制する E6011 の量として MABEL を推定し 0.007 mg/kg と算出された。また、ヒトの PK/PD 推移を推定し試験計画立案を行った。非臨床データを PK/PD モデルに統合し、ヒトに外挿してシミュレーションすることで、MID3 を初回投与量設定や試験デザインに利用した本検討により、FIH 試験に際し解を得るための一つの方法を提供できたと考える。

第 2 章では、日本人健康成人男性を対象に E6011 (0.0006, 0.006, 0.04, 0.2, 1, 3, 6 及び 10 mg/kg) を単回投与する単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験を計画・実

施し, 1 章で推定したヒト PK/PD プロファイルと, ヒト試験から得られた実際の結果を比較した。

カニクイザルの血清中 E6011 濃度推移と同様に, ヒトに E6011 を単回投与した時の血清中 E6011 濃度推移は 3 相性のプロファイルを示した。 γ 相と β 相の境界点は $10\ \mu\text{g/mL}$ 付近であった。E6011 投与後, 血清中総 FKN 濃度の上昇が観察され, 血清中 E6011 濃度との相関がみられた。ヒトで観測された血清中 E6011 濃度推移は, 推定値と比較して消失が早かった。ヒトで観測された血清中総 FKN 濃度推移は推定値と比較して高かった。非臨床データを用いた推定とヒトの実際のデータでは乖離があり, 不確実性が高い臨床初期におけるシミュレーションの精度については一定の限界が認められた。

本治験実施前において, ヒトの PK/PD モデルにより推定した血清中 E6011 濃度推移から, 血清中 E6011 濃度として $10\ \mu\text{g/mL}$ が β 相への到達, 即ち標的介在性非線形消失過程の飽和に必要と考えられた。臨床導入されているいくつかの mAb では, 標的介在性非線形消失過程が飽和する用量が臨床用量であると報告されている。ヒトで観測された血清中 E6011 濃度推移から, β 相と γ 相の境界は $10\ \mu\text{g/mL}$ 付近と考えられた。患者と健康成人で PK 及び PD プロファイルが同様であるならば, 少なくとも $10\ \mu\text{g/mL}$ の血清中 E6011 濃度を維持するような投与レジメンが患者試験において必要と考えられた。本検討を元に, 臨床有効濃度の仮定をおき, 患者試験において, E6011 の抗炎症作用と PK/PD プロファイルを確認することが今後の課題である。