

氏名 (生年月日)	原谷 健太 (1983年9月8日)
学位の種類	博士 (薬学)
学位記番号	論博 第211号
学位授与の日付	2017年9月29日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	抗体医薬品の標的抗原選択ならびに <i>in vivo</i> 薬物動態評価における効率化に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 栄田 敏之 (副査) 教授 安井 裕之 (副査) 教授 矢野 義孝

論文内容の要旨

序章

抗体医薬品は優れた薬効、安全性、薬物動態特性を有するため、近年研究開発が活発化している。そのため、同一標的抗原に対する複数の抗体医薬品が臨床段階にあり、競合が激化しており、このような状況で競合優位性を維持するためには研究開発の効率化が求められる。

一般的に抗体医薬品の研究開発ではまず標的とする抗原を決定し、その標的抗原に対する抗体を複数取得する。その後、小動物を用いた Pharmacokinetics (PK) 及び薬効試験により候補抗体を絞り込み、最終的に臨床候補抗体を大動物による PK、薬効及び安全性試験で評価し、臨床試験へと進めていく。この研究開発スキームの第一段階は標的抗原の決定であるが、抗体医薬品で標的としうる抗原は多岐に渡り、すべてを実験で検証する事は難しい。そのため Pharmacokinetic and Pharmacodynamic (PK/PD) 解析等の技術を用いて有望な標的抗原を事前に選抜可能になれば、開発スピードの加速、人的及び物的リソースの削減を通して効率的な非臨床医薬品開発に大きく貢献できると考えられる。第二段階の小動物を用いた試験においては、通常 Wild type (WT) マウスが使用されるが、抗体医薬品の PK に大きく寄与している neonatal Fc receptor (FcRn) の種差の問題により、ヒトでの PK を反映していない可能性が示唆されているため、ヒトでの PK を反映した小動物の使用が望まれる。第三段階の大動物を用いた試験においては、上述している FcRn の種差の面からカニクイザルが頻繁に使用される。しかしカニクイザルの使用は、コスト、動物倫理及び高い必要投与量の面から制限があり、必要頭数を削減できる効率的な評価法が望まれる。

本研究では抗体医薬品の非臨床薬物動態評価の効率化を目的に、研究開発スキームにおける、PK/PD 解析による新規抗体医薬品の効率的な標的抗原選択方法、human FcRn transgenic mouse (hFcRn Tgm) を用いたヒトでの PK を反映した薬物動態スクリーニングの有用性、静脈投与群を設定する事なく皮下吸収性及び静脈内投与後の PK を推定する新規解析方法を明らかにした。

第1章 新規抗体医薬品の標的抗原の選択における効率化のための PK/PD 解析

本章ではまず、研究開発スキームの第一段階である標的抗原選択の効率化を目的に、PK/PD 解析に

より抗原結合性に pH 依存性を有する新規抗体医薬品の有用性を発揮できる標的抗原プロファイルの同定を試みた。hFcRn Tgm を用いた PK 試験結果より PK/PD パラメータを算出し、様々な抗原プロファイル（血漿中濃度、消失クリアランス、抗体との結合プロファイル）に対する投与量低減及び投与期間延長効果を評価した。一般的な抗体と比較して新規抗体医薬品はほとんどの抗原プロファイルにおいて、必要投与量の低減及び投与期間の延長効果を示し、特に血漿中濃度が高い標的抗原の場合、その有用性が顕著である事が示された。また抗原結合性に関しては結合速度定数 (k_{on}) 上昇が重要であることが明らかとなった。このような PK/PD 解析は新規抗体医薬品の標的抗原を選択する際に非常に有用であり、標的抗原選択時間を大幅に短縮でき、効率的な標的抗原選択に大きく貢献できると考えられる。

第2章 抗体医薬品の薬物動態スクリーニング動物としての human FcRn transgenic mouse の有用性評価

研究開発スキームの第二段階である小動物試験の効率化を目的に、WT マウス及び hFcRn Tgm における抗体医薬品の体内動態のヒトとの相関性を評価し、hFcRn Tgm の薬物動態スクリーニング動物としての有用性を評価した。複数の市販抗体医薬品の PK を WT マウス及び hFcRn Tgm で評価したところ、WT マウスとヒトにおける抗体医薬品の半減期は相関性が低い事が本研究により初めて明らかになり、一方、hFcRn Tgm とヒトにおける半減期は高い相関性を示した。この事から hFcRn Tgm を使用することでヒトでの半減期と相関性の高い薬物動態スクリーニングが実施可能である事が明らかとなり、小動物試験における効率的な候補抗体の選抜に大きく貢献できると考えられる。

第3章 皮下投与後の薬物動態データを用いた静脈内投与後の薬物動態の予測

研究開発スキームの第三段階である大動物試験の効率化を目的に、カンクイザルにおいて、皮下投与を実施するだけでバイオアベイラビリティ及び静脈内投与後の薬物動態を精度良く予測可能な新規解析方法の確立を試みた。論文で報告されている 21 個の抗体 (Group A) から算出した組織移行間クリアランス、中央コンパートメント分布容積、末梢コンパートメント分布容積の幾何平均値と論文で報告されている Group A とは異なる 19 個の抗体 (Group B) の皮下投与後の血漿/血清中濃度推移を用いて、Group B の皮下投与後のバイオアベイラビリティ及び静脈内投与後のクリアランス及び血漿/血清中濃度推移の予測を実施した。その結果、Group B において 19 個中 18 個の抗体において、皮下投与後のバイオアベイラビリティ及び静脈内投与後のクリアランスを報告値の 30% 以内に予測する事に成功した。さらに、Group B の静脈内投与後の血漿/血清中濃度のほとんどを報告値の 2 倍以内に予測する事に成功した。本研究では、抗体医薬品の大動物試験において、静脈投与を実施することなく皮下投与のみでバイオアベイラビリティ及び静脈内投与後のクリアランス及び血漿/血清中濃度推移を精度良く予測できる方法を初めて明らかにした。本方法論を用いる事でカンクイザルにおける使用頭数を削減し、評価期間の短縮かつコスト削減を達成する事で効率的な大動物試験に大きく貢献できると考えられる。

総括

本研究では、抗体医薬品の非臨床薬物動態評価の効率化を目的とし、研究開発スキームにおける各段階の効率化方法の確立を行った。その結果、PK/PD 解析により新規抗体医薬品の標的抗原を効率的に推定できる事を明らかにし、かつ効果を最大化するパラメータの抽出に成功した。また、hFcRn Tgm

における半減期が WT マウスと比較してヒトでの半減期と高い相関性を示す事で効率的な小動物薬物動態スクリーニングが可能である事を明らかにし、さらに、カニクイザルにおいて皮下投与のみで皮下投与後の吸収性及び静脈内投与後の体内動態を推定でき、使用頭数を削減することで評価期間の短縮かつコスト削減が達成できることを明らかにした。本研究結果は、抗体医薬品の研究開発スピードの加速及びより有望な候補抗体の選択を通して、競合優位性の高い医薬品の創出に大きく貢献できる事が期待される。

論文審査の結果の要旨

抗体医薬品の研究開発においては、一般的に、まず標的とする抗原を決定し、その標的抗原に対する抗体を複数取得する。その後、小動物を用いた薬物動態学的試験及び薬効試験により候補抗体を絞り込み、最終的には、大動物を用いた薬物動態学的試験、薬効及び安全性試験等を介して、臨床試験へ進める。抗体医薬品を効率的に開発する上で、標的抗原の的確で迅速な決定、ヒトにおける体内動態を反映した小動物試験の実施、大動物試験を用いた試験の最小限度の実施が必要であるが、これらに関する知見は乏しいのが現状である。申請者は、抗体医薬品の体内動態を規定する **neonatal Fc receptor (FcRn)** に着目し、また、近年、アミノ酸改変等により抗原結合性に pH 依存性を有する新規抗体医薬品が創製されている現状を考慮して、抗体医薬品の効率的な開発を目的として基礎研究を実施し、これらの研究成果を 3 章に纏めた。

まず、標的抗原の的確で迅速な決定を目的に、**human FcRn transgenic mouse (hFcRn Tgm)** を用いた薬物動態学的な試験を実施し、抗原プロファイル（抗体結合性、等）と、投与量あるいは投与期間との関連性に関して評価を行った。その結果、血漿中濃度が高い抗原を標的とすることが、投与量を低減する、あるいは頻回投与を回避する上で重要であることを明らかにした。また、抗原-抗体間の結合速度定数が重要であることについても明らかにした。これらは定性的には理解しやすいことであるが、本研究により、定量的な条件が明らかとされ、標的抗原の選択が効率的に実施されるものと判断できた。

続いて、ヒトにおける体内動態を反映した小動物試験の実施を目的に、**hFcRn Tgm** の薬物動態スクリーニング動物としての有用性を評価した。ヒトにおける体内動態特性が明らかにされている 13 種類の抗体医薬品を用いて、WT マウスと **hFcRn Tgm** の体内動態を評価し、WT マウスにおける半減期がヒトと比べて長いこと、一方、**hFcRn Tgm** ではヒトと同等の半減期を示すことを明らかにした。本結果は、WT マウスにおける **FcRn** 結合活性がヒトと比べて高いことと矛盾せず、また、本研究により、**hFcRn Tgm** が薬物動態スクリーニング動物として有用であることが示された。

最後に、大動物試験を用いた試験の最小限度の実施を目的に、抗体医薬品の皮下投与後の体内動態データのみから静脈内投与後の体内動態データを推定する方法を確立した。カニクイザルにおける体内動態特性が明らかにされている 21 種類の抗体医薬品について解析を行い、それらの分布特性が近似していることを見出し、本知見に基づいて、新たに解析理論を確立した。静脈内投与後の体内動態データの推定精度は高く、新たに確立した解析理論の有用性が示された。

以上、これらの研究成果は抗体医薬品の開発の効率化に資する非常に重要なものであると考えられる。

学位論文とその基礎となる報文の内容を審査した結果、本論文は博士（薬学）の学位論文としての価値を有するものと判断する。