



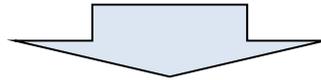
バイオ医薬品のヒト初回投与量設定の考え方

多田稔 石井明子 川崎ナナ
国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部

抗体医薬品 TGN1412 臨床試験における事故

TGN1412 : 抗CD28抗体
CD28 を発現する免疫担当細胞を活性化するアゴニスト抗体
関節リウマチ、白血病の治療薬として期待

動物やヒト細胞を用いた実験から、有害作用は予測されなかった



第1回目の臨床試験(ヒト初回投与試験)

2006年3月13日 ロンドン Northwick Park 病院 6人の被験者に実薬を投与

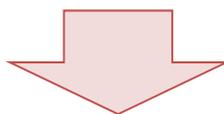
TGN1412 を投与された6人全員がサイトカイン放出症候群により重篤な多臓器不全に



TGN1412 事故の検証・教訓

臨床試験の実施方法の問題

- 投与量が高すぎた可能性
 - 動物モデルで薬理作用・安全性を予測できなかった
 - 動物モデルでの無毒性量から投与量を設定した
 - 生物学的影響を考慮して設定することが重要
- 投与方法が適切でなかった可能性
 - サル: ~50mg/kg 1時間以上かけて 点滴静注
 - ヒト: 0.1mg/kg 60kgのヒトの場合、0.6~3分間で静脈内投与



ヒト初回投与試験の実施方法の見直し

バイオ医薬品のヒト初回投与量設定に関する議論

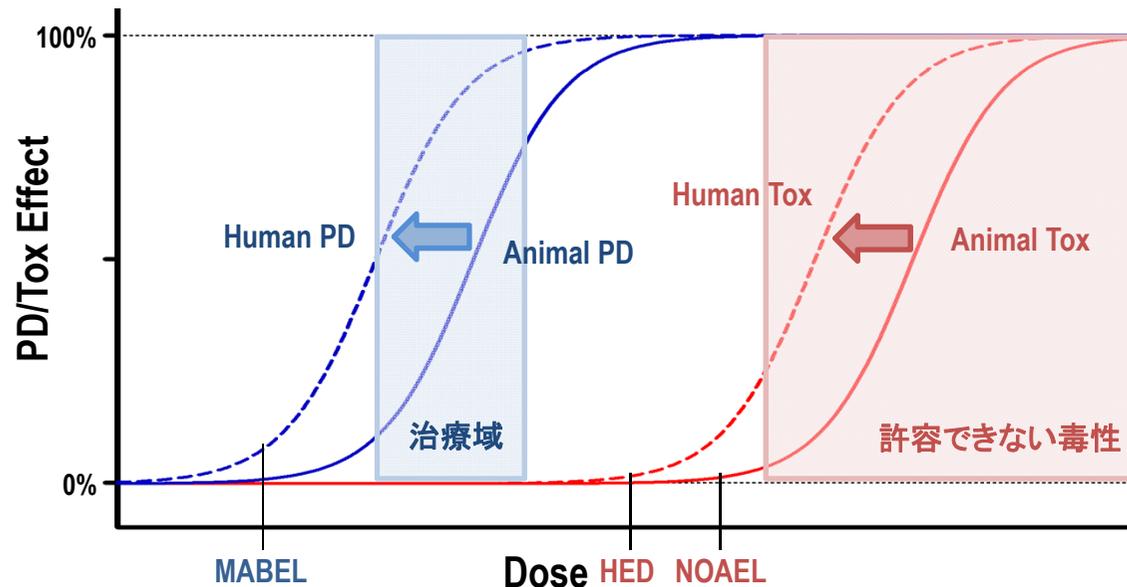
ヒト初回投与量の設定方法

無毒性量 (NOAEL ; No Observed Adverse Effect Level) に基づくアプローチ

非臨床毒性試験から動物における無毒性量を決定し、安全係数で除して初回投与量を設定

推定最小薬理作用量 (MABEL ; Minimum Anticipated Biological Effect Level) に基づくアプローチ

薬剤の作用機序を反映した非臨床薬理試験 (*in vivo*, *in vitro*) から最小の薬理作用を発現する用量を推定し、必要に応じて安全係数を考慮して初回投与量を設定



MABEL 設定において考慮すべき点

非臨床試験	初回投与量設定に必要な情報	実験結果からの外挿
<p>PK解析 (動物)</p> <p>→血中濃度の予測</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 投与経路 ✓ バイオアベイラビリティ ✓ (クリアランス) ✓ 分布容積 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 動物とヒトの違い 動物→ヒト
<p>PD解析 (ヒト細胞、動物)</p> <p>→得られた血中濃度における薬理作用の予測</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 標的分子の生体内分布・量 可溶性分子:濃度 膜結合型分子:細胞あたり発現量 細胞密度 ✓ 標的分子占有率 ✓ 標的分子を介した反応 (細胞分化、細胞増殖、細胞死、 サイトカイン分泌等) ✓ 用量反応性 ✓ 血中濃度推移 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ In vitroとin vivoの違い ヒト細胞→ヒト ✓ 動物とヒトの違い 動物→ヒト

MABEL 算出方法の例

① PK – 受容体占有率 (RO ; Receptor Occupancy)

薬理作用の予測に受容体占有率が有用な場合

例: 血球系細胞に発現するタンパク質を標的とするアゴニスト抗体等

② PK – PD (*in vitro*)

適切な *in vivo* のPD マーカーが存在しない場合

例: ADCC 活性を主な作用機序とする抗体など

③ PK – PD (*in vivo*)

適切な *in vivo* のPD マーカーが存在する場合

例: エリスロポエチン <ヘモグロビンレベル>
インスリン <血糖値>

参考文献

多田稔, 石井明子, 川崎ナナ 「ヒト初回投与量設定方法ーバイオ医薬品ー」

新薬開発にむけた臨床試験(第 I ~ III 相臨床試験)での適切な投与量設定と有効性/安全性評価 第4章 第2節
サイエンス&テクノロジー (2013)

MABEL 算出方法の例

① PK – 受容体占有率 (RO ; Receptor Occupancy)

抗体A が標的タンパク質 B と 1:1 で結合し複合体 AB を形成する場合

$$[A_{free}] + [B_{free}] \rightleftharpoons [AB] \quad K_D = \frac{[A_{free}][B_{free}]}{[AB]} \quad [A_{total}] = [A_{free}] + [AB]$$

$$[B_{total}] = [B_{free}] + [AB]$$

$$RO = \frac{[AB]}{[B_{total}]} = \frac{[AB]}{[B_{free}] + [AB]} = \frac{1}{\frac{[B_{free}]}{[AB]} + 1} = \frac{1}{\frac{K_D}{[A_{free}]} + 1} = \frac{[A_{free}]}{K_D + [A_{free}]}$$

抗体 A が標的タンパク質 B に対して大過剰である場合、

$$[A_{free}] \gg [AB] \rightarrow [A_{total}] \cong [A_{free}]$$

$$RO = \frac{[A_{total}]}{K_D + [A_{total}]}$$

$[A_{total}]$: 投与量(mg/kg)、分布容積(L)、Bioavailability (BA, %)、分子量から算出 (←薬物動態試験)

$[B_{total}]$: 標的タンパク質の発現量から算出

(例: T細胞1個あたりの標的タンパク質発現量(mol/個) × T細胞数(個/L))

K_D : *in vitro* の結合実験等から算出

これらから例えば RO = 10 (受容体占有率 10%)となる血中濃度を与える投与量を算出し初回投与量とする

血球系細胞に発現するタンパク質を標的とするアゴニスト抗体等への適応が考えられる

*この考え方を TGN1412 に適応すると初回投与量 0.1 mg/kg での受容体占有率は約90%となり極めて過剰な投与量であったと推測できる。

MABEL 算出方法の例

② PK – PD (*in vitro*)

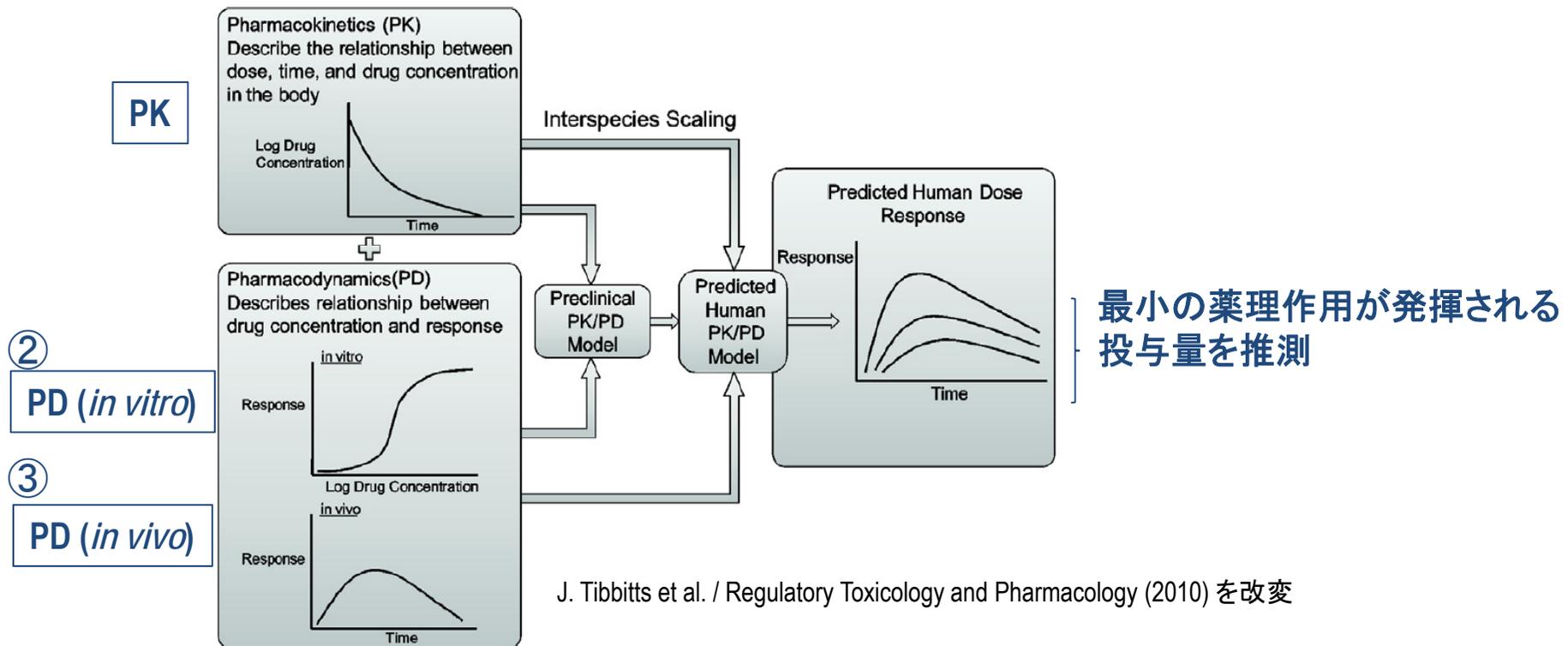
薬物動態試験から得られたPKに関する情報と、ヒト細胞等を用いた *in vitro* の薬理試験から得られた用量反応曲線から、最小の薬理作用が発揮される血中濃度を与える投与量を推測

③ PK – PD (*in vivo*)

in vivo の有用なPD マーカーが存在する場合、動物を用いた薬物動態試験および薬力学試験から *in vivo* で最小の薬理作用を発揮する投与量を推測する。

適切な *in vivo* のPD マーカーが存在しない場合 (ADCC 活性を主な作用機序とする抗体など) に有用

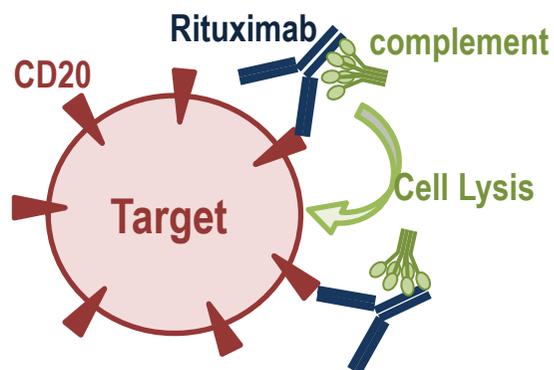
目的とする薬理作用と相関の高い *in vivo* のPD マーカーが存在する場合 (エリスロポエチン投与時のヘモグロビンレベル等) に有用



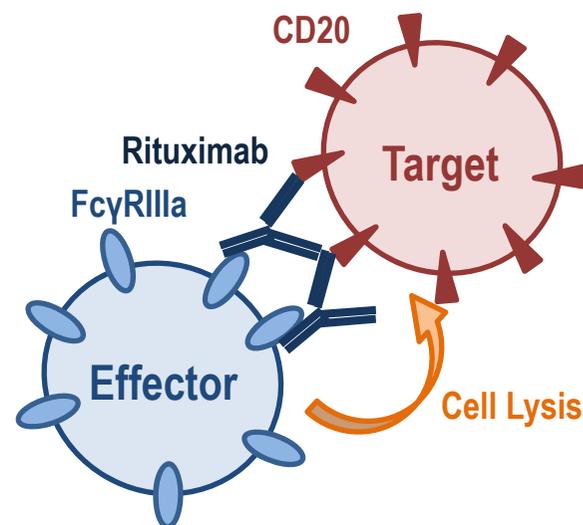
抗 CD20 抗体リツキシマブをモデルとした *in vitro* 薬理試験の例

抗 CD20 抗体リツキシマブ : 細胞傷害活性が主要な薬理メカニズムであり、受容体占有率や *in vivo* の PD マーカーを用いた MABEL の算出は困難と考えられる。
(免疫エフェクター細胞の種特異性)

補体依存性細胞傷害活性 (CDC)



抗体依存性細胞傷害活性 (ADCC)



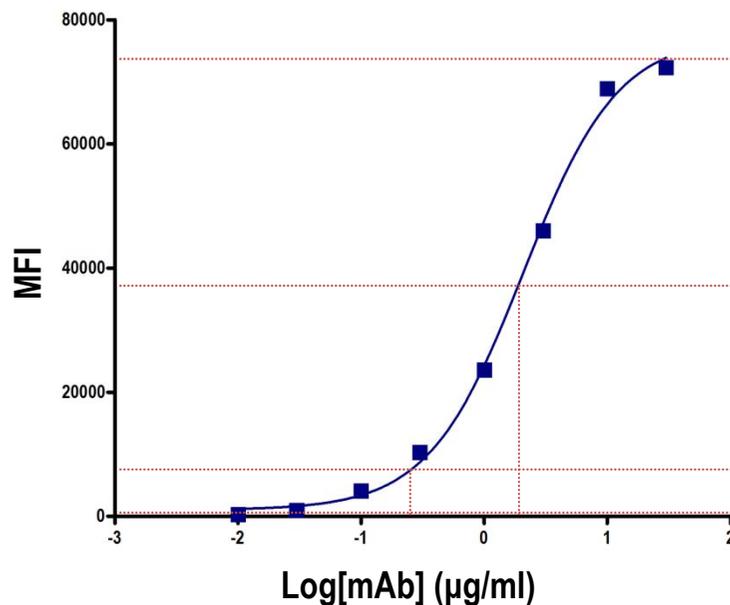
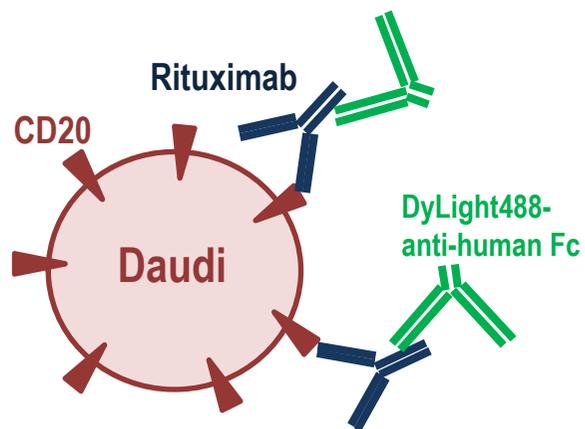
CD20 高発現ヒトバーキットリンパ腫細胞株 Daudi 細胞を標的として、

- ① Cell-based CD20 binding assay
- ② CDC assay
- ③ Bridging assay (標的細胞とエフェクター細胞の架橋)
- ④ ADCC assay

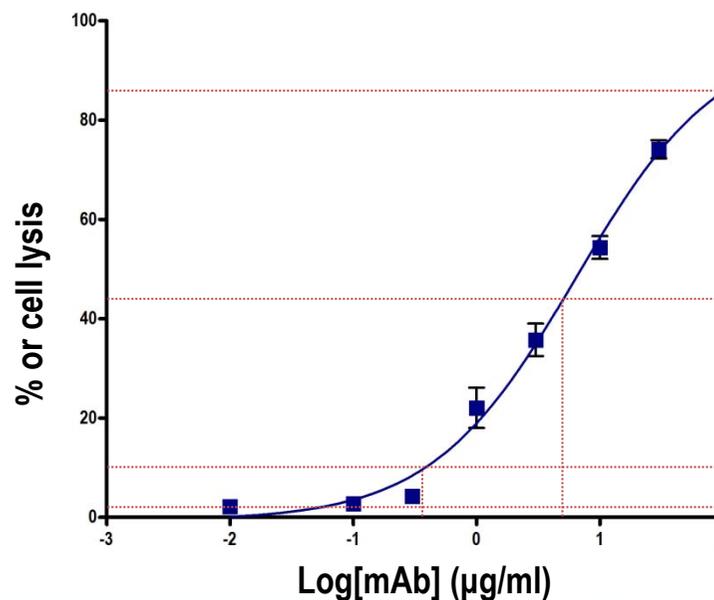
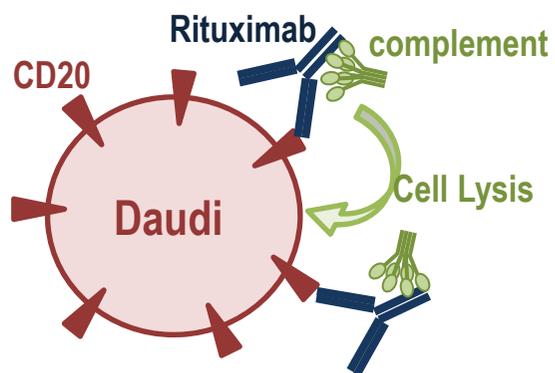
を実施し、各々の実験から EC_{50} および EC_{10} を算出

抗 CD20 抗体リツキシマブの *in vitro* 薬理試験

CD20 binding

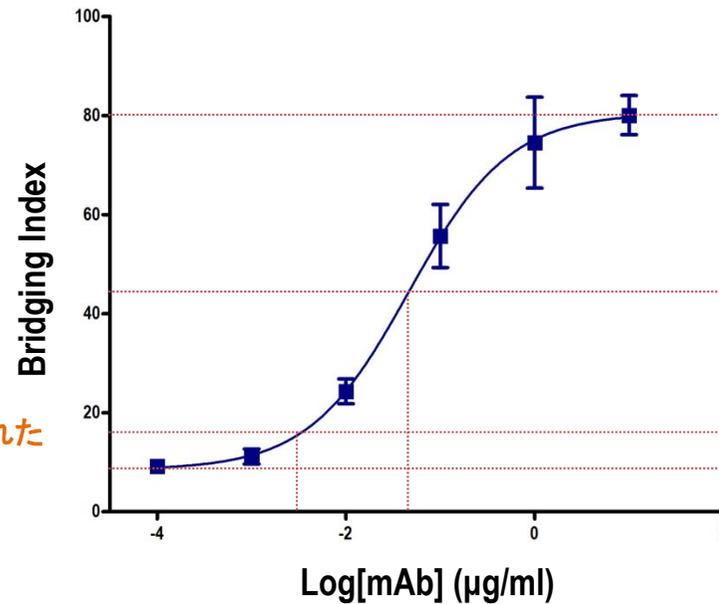
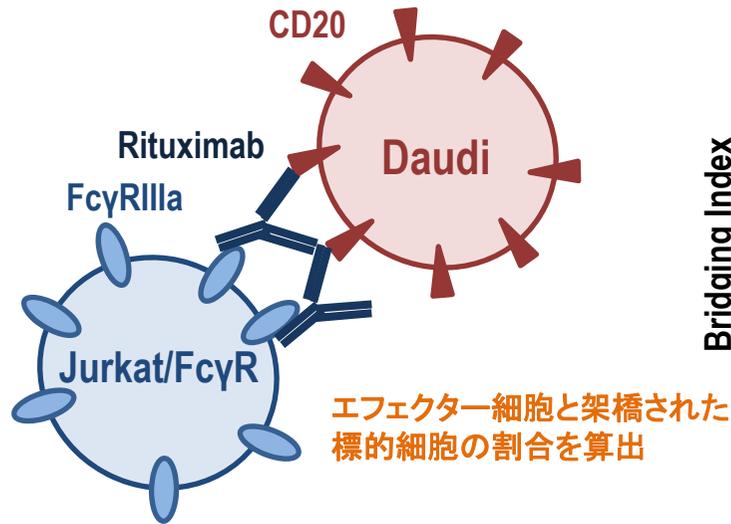


CDC assay



抗 CD20 抗体リツキシマブの *in vitro* 薬理試験

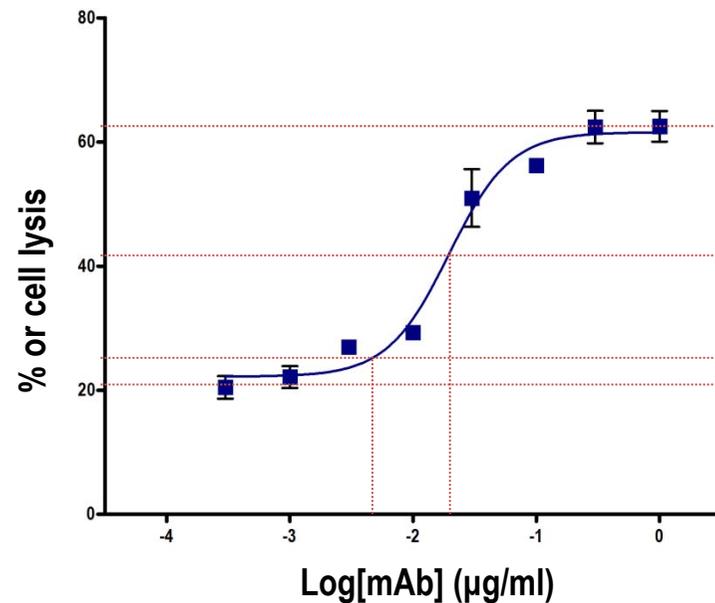
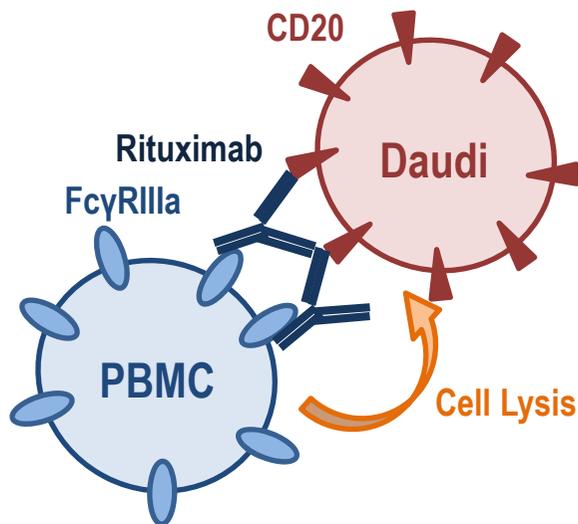
Bridging assay



EC_{50} : 0.047 μg/ml

EC_{10} : 0.003 μg/ml

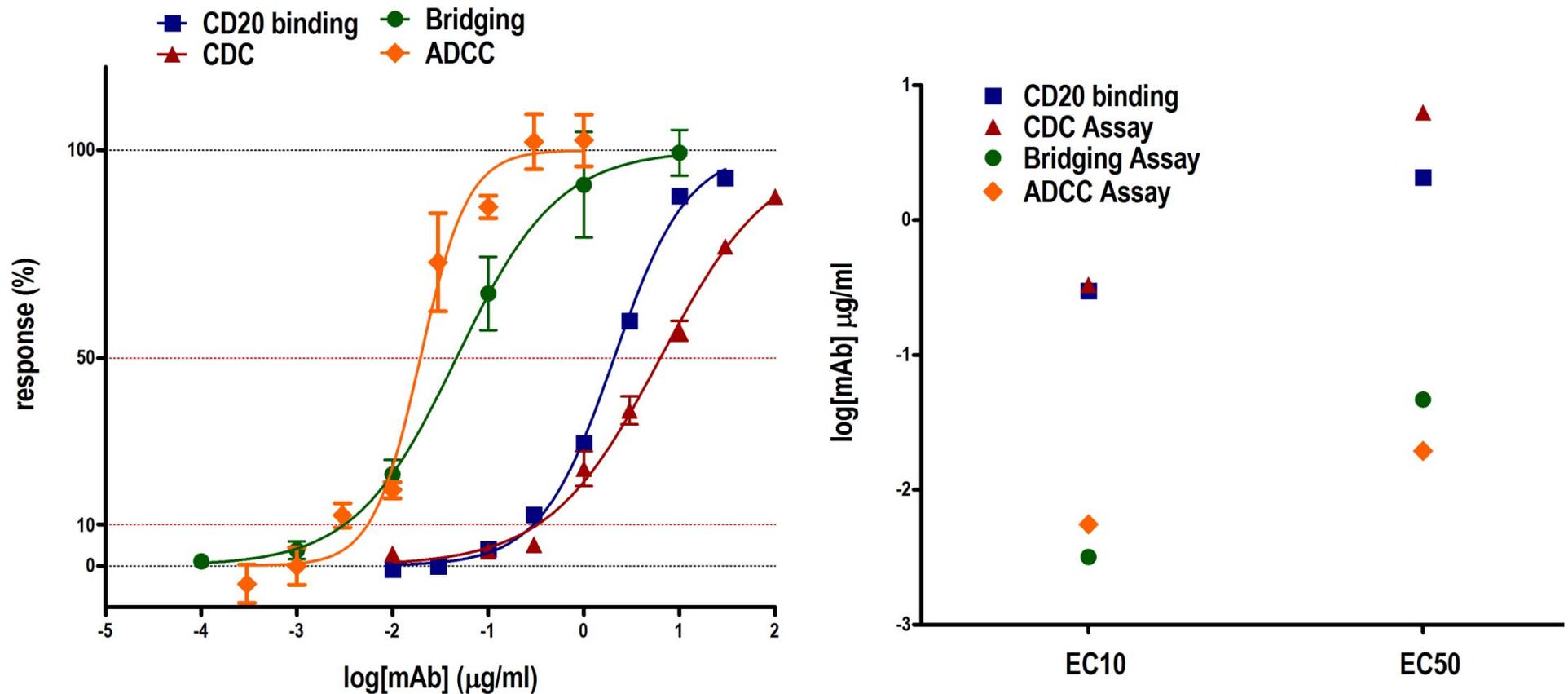
ADCC assay



EC_{50} : 0.019 μg/ml

EC_{10} : 0.006 μg/ml

抗 CD20 抗体リツキシマブの *in vitro* 薬理試験



抗原結合能や CDC 活性に比べて免疫エフェクター細胞を介した ADCC 活性の方が低用量で作用の発現が認められる傾向

複数の作用メカニズムを有する抗体医薬品について *in vitro* 薬理試験を根拠とした初回投与量の設定をする際には、複数のアッセイ系を用いて比較検討する必要があると考えられる