

# ゲノム創薬フォーラム第 29 回談話会

テーマ：創薬におけるモデリング&シミュレーションの活用

— 化合物選択、臨床開発の効率化を目指して —

2011年7月22日（金）13：00～17：50

日本薬学会・長井記念ホール

## 開催趣旨

薬物がヒトにおいて適切な効果を発揮するためには、薬効標的分子との結合親和性を上げるといった濃度対薬効の関係（薬力学）を最適化するのみならず、薬効標的の濃度が適切な時間維持されるといった時間対濃度（薬物動態）も最適化する必要がある。in vitro 試験において標的分子と高親和性で結合する薬物であっても、例えば標的が脳内にある場合、脂溶性により決定される受動拡散の程度や、脳内から血中へ薬物をくみ出す一連の排出トランスポーターの機能により、血液脳関門を透過できない薬物であれば、in vivo では期待する効果を示さない。昨年には国際薬物トランスポーターグループ（ITC）によるいわゆる FDA 白書が Nature Review Drug Discovery 誌に発表され、医薬品開発における薬物トランスポーター研究が注目されている。動物実験では、生体システムにおける薬物の挙動や薬効の時間推移などを直接観察できるメリットがある反面、ヒトと動物の間の分子種や機能の種差が多数報告されており、動物実験の結果だけから、直接ヒト in vivo における薬物の挙動を予測することは困難である。従って、開発のより初期段階でヒトにおける薬物動態を定量的に予測することができれば、前臨床段階で薬物動態プロファイルの良好でない薬物を事前に避けることが出来ると考えられる。また、臨床試験の段階においても、事前に一定集団における薬物動態の予測が可能となれば、集団の特性に適した投与設計が可能となり、臨床試験を無駄なくデザインすることが出来ると考えられる。今後の薬物動態の研究は、ますます臨床を指向し、個別化医療を考慮した個人差の予測、あるいは薬効・安全性の予測を含めた定量薬理学あるいはシステム薬理学との統合へ進展すると考えられる。このように、in silico による様々な予測技術は、前臨床試験から臨床試験にいたる様々なフェーズでの意思決定において活躍が期待される。そこで、本談話会では、薬物動態、PK/PD を中心に、どのような予測法が、どの程度正確に予測でき、結果としてどのように活用可能であるのか？ということを中心に本領域のエキスパートにご講演頂き、薬物動態の予測における現状と将来に関して情報と智慧を共有したいと考えている。

成功確率の高い創薬を行うためには、メディシナルケミスト、薬理学/薬物毒性学、薬物動態学、臨床薬理学の間での継続したフィードバックが必須であり、単なる協力関係だけでは充分でないと感じている。お互いの領域にさらに数歩踏み込んで理解できる総合科学の力をそれぞれの領域の研究者が強化することが必要である。その観点から、本談話会には薬物動態研究者のみならず、他の研究領域の研究者の参加を期待している。

オーガナイザー：杉山 雄一

（東京大学大学院薬学研究科・教授）

## 第 29 回 談話会 プログラム

13:00–13:35

杉山 雄一（東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学・教授）  
「臨床開発にあげる化合物選択におけるマイクロドース臨床試験；  
モデリング&シミュレーションの有用性」

13:35–14:10

古谷 利夫（株式会社ファルマデザイン・代表取締役社長）  
「構造生物学に基づく SNP の評価と創薬分子デザイン」

14:10–14:45

山下 富義（京都大学大学院薬学研究科・准教授）  
「薬物動態特性の *in silico* 予測と情報可視化技術」

14:45–15:00 Coffee break

15:00–15:30

杉山雄一（東京大学大学院薬学系研究科分子薬物動態学・教授）  
「トランスポーターを介した薬物間相互作用の予測； FDA 白書を中心に」

15:30–16:00

前田和哉（東京大学大学院薬学系研究科・助教）  
「遺伝子多型による薬物動態変動の定量的予測」

16:00–16:35

田端 健司（アステラス製薬株式会社 創薬推進研究所・主管研究員）  
「NONMEM 法を活用した効率的な PK-PD モデリングによる非臨床から臨床へのシ  
ミュレーション」

16:35–17:10

中井 清彦（中外製薬株式会社 臨床企画推進部 臨床薬理動態評価グループ）  
「医薬品の臨床開発におけるモデリング&シミュレーションの活用」

17:10–17:50

まとめ・総合討論

# 臨床開発にあげる化合物選択におけるマイクロドーズ臨床試験； モデリング&シミュレーションの有用性

東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学・教授

杉山 雄一

## 1. マイクロドーズ臨床試験と NEDO プロジェクトの始動

現在、臨床試験の段階まで到達した候補化合物のうち、最終的に医薬品として承認される確率はわずか 8% という、極めて深刻な状況にある。この状況を打開するため、マイクロドーズ (MD) 臨床試験の考えが提案され、我が国においても、MD 臨床試験に関するガイドランスが 2008 年厚労省より出された。2008 年 10 月、NEDO (新エネルギー・産業技術総合開発機構) の基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発プロジェクトの一つとして、「マイクロドーズ臨床試験を活用した革新的創薬技術の開発：薬物動態・薬効の定量的予測技術を基盤として」(プロジェクトリーダー：杉山雄一) が開始され本年の 3 月末で終了した。このプロジェクトは、医薬品の体内動態予測に関する速度論的な解析手法と、PET を用いた分子イメージング技術を含む種々の測定法によるマイクロドーズ (MD) 臨床試験を融合させることによって、MD 臨床試験の有効性、応用性を飛躍的に向上させ、成功確率の高い医薬品開発を可能にするという、創薬を支援するための技術の開発を行うことを目的としている。

## 2. MD 試験の結果に基づく臨床投与量における薬物動態の予測

MD 試験について懸念事項としてよく取り上げられるのが、臨床投与量における試験結果と極微量の投与で検討された MD 試験の結果は異なるのではないか？ という疑問である。実際にこれまで、NEDO や欧州のプロジェクトにおいて、種々の薬物について MD と臨床投与量における薬物動態の線形性に関する検討がなされてきた。線形性に基づく予測が成り立たないケースとして考えるのは、① 消化管における排出トランスポーター (P-gp, BCRP など)、代謝酵素 (CYP3A4 など) については、臨床投与量条件下では、消化管内濃度が非常に高いと考えられることからこれらが飽和しているのに対して、MD 投与量では飽和がみられず、消化管吸収率が MD 投与では低く見積もられる、② 薬効標的の受容体など高親和性かつ低キャパシティーの組織結合が存在する場合、臨床投与量では十分に飽和しているのに対して、MD 投与量では飽和しておらず、分布容積が MD 投与では、高く見積もられる、などの場合が挙げられる。しかし、このような場合でも、非線形性のメカニズムが理解されていれば、*in vitro* 実験で得られた代謝・輸送クリアランスのデータと、MD 投与後のヒト薬物動態のデータを元にして、線形性が成立しているときの全身の薬物動態を説明できる生理学的薬物速度論モデルを構築することにより、 $V_{max}$  値のスケーリングファクターを設定し、そこに *in vitro* 実験から得られた飽和性を表す親和定数 ( $K_m$ ) を組み込むことにより、臨床投与量条件下における薬物動態を予測できると考えられる。ヒトにおける臓器内濃度については、シミュレーションによる予測は可能なものの、通常の動態試験からは実測できないため、現時点ではバリデーションが取れていないが、PET を用いた MD 試験を通じて今後より精緻なモデル構築が可能となると期待している。

## 参考文献

- 1) 杉山雄一 マイクロドーズ臨床試験 革新的創薬技術の開発 ファルマシア 995-1000 (2009)
- 2) 杉山雄一、山下伸二、栗原千絵子 編著 遺伝子医学 MOOK 別冊「創薬技術の革新：マイクロドから PET 分子イメージングへの新展開」メディカルドゥ (2010)

- 3) Sugiyama Y. Effective use of microdosing and Positron Emission Tomography (PET) studies on new drug discovery and development. *Drug Metab Pharmacokinet* 2009; 24(2): 127-29.
- 4) Sugiyama Y and Yamashita S: Impact of microdosing clinical study - Why necessary and how useful? *Adv Drug Deliv Rev.* 2010 in press

## 構造生物学に基づく SNP の評価と創薬分子デザイン

株式会社ファルマデザイン・代表取締役社長

古谷 利夫

高血圧症や糖尿病をはじめとするいわゆる common disease は浸透率の低い複数の発症関連遺伝子の異常と複数の環境因子との相互作用によって発症に至るが、そのうちのひとつ以上では効果が弱く発症に至らないことが特徴で、多因子性疾患ともいわれている。このような発症関連遺伝子異常は、多型性変異として正常人においても存在し、その頻度が高いほど患者における保有率も高く、発症にかかわる度合いはより大きい。この発症関連遺伝子の多型の中でも SNP は遺伝子発現に影響を及ぼす場合はリスクの診断に、また、遺伝子産物としてのタンパク質のアミノ酸に変異が起こる場合は疾患との関連は勿論のこと、薬剤との応答性が異なるため、レスポnder、ノンレスポnderの問題が生じる。タンパク質の発現量に影響を与えるプロモーター領域の SNP やタンパク質の構造を部分的に大きく変える可能性のある cSNP は表現型に影響を与えることになる。したがって、合理的な治療法や薬剤を開発するためには、発症関連遺伝子の SNP が疾患の原因や薬剤応答性の違いを齎すメカニズムを知ることが重要である。このための一つの回答として、タンパク質の立体構造に基づいて構造生物学的にメカニズムを解明することが有力な方法である。構造ゲノミクスが進展した今日、cSNP データを構造生物学的に理解することがテーラメイド医療や画期的な創薬分子のデザインにつながるものと期待している。

# 薬物動態特性の in silico 予測と情報可視化技術

京都大学大学院薬学研究科・准教授

山下 富義

薬物動態は、薬物の有効性、安全性を決定する重要な因子であり、薬物動態特性を早期に予測し探索研究・開発研究を正しく方向づけることが求められる。近年では in vitro 法を用いた ADME/Tox スクリーニングがルーチンに行われ、多面的な情報が収集されるようになってきた。そこで、大量に収集されるこれらのデータを如何に活用するかが大きな課題となっている。構造活性相関は、化合物の化学構造と活性との間の統計的関係を見出す方法であり、古くから薬物動態特性の予測モデルの開発に応用されてきた。現在、薬物代謝酵素の結晶構造が同定され計算化学的アプローチも試みられているが、その基質認識や結合様式の多様性により予測が困難であり、予測モデルの開発に関するは依然として統計的アプローチが主流となっている。演者らは、遺伝的アルゴリズムやニューラルネットワークなどの情報科学的方法を構造活性相関研究に応用し、薬物のバイオアベイラビリティに関係する溶解度、膜透過、薬物代謝に関する予測モデルを構築してきた。クロスバリデーションや外部バリデーションによってモデルの予測精度に関する妥当性が示されるものの、こうした経験的方法から誘導されるモデル式は複雑であり、その妥当性を直感的に理解することは困難である。ヒトは日常における必要な情報の約 8 割以上を視覚的に得ていると言われており、情報可視化は、現在、最も注目される情報科学研究分野の一つとなっている。情報を視覚的に表現することによって、対象からの知識獲得を容易にしたり、情報を他人と共有したりすることが可能となる。演者は、伊藤貴之氏（現お茶の水女子大学教授）らとともに、大規模な化合物情報を可視化する技術として「平安京ビュー」を提案した。平安京ビューは、階層データ全体を一画面に配置する情報可視化方法であり、葉ノードを色アイコン、枝ノードを方形枠として表示する。葉ノード、枝ノードの直交配置を意識したアルゴリズムで、平安京の地図に似ていることから、このように命名された。平安京ビューは、他の手法と比べ、階層型データを構成するすべての葉ノードを、一画面に、同じ大きさで、重なることなく表現できるという特徴がある。本発表では、化合物溶解度や CYP 代謝データを例として本法の活用を紹介しつつ、薬物動態研究における情報可視化の重要性も併せて議論したいと思う。

# トランスポーターを介した薬物間相互作用の予測； FDA白書を中心に

東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学・教授  
杉山 雄一

1) 数理モデルによる解析；スタチンの生じる薬効、副作用におけるトランスポーターの機能変化の影響：スタチン類の副作用、薬効の標的部位が、それぞれ筋肉、そして肝臓であること、また、筋肉への薬物暴露は、血中での暴露が良いマーカーになると考えられることから、数理モデルに基づいてプラバスタチンの血中、および肝臓中濃度推移を予測した。In vitro で得られるパラメータ値を微分方程式の中に代入して数値的に解くことにより、in vivo での血中、組織中濃度推移の予測を行うことができる。一方、薬の特性によっては、このような予測が完全には測定結果と一致しない場合には、モデル解析をもとに、in vitro と in vivo 間のスケーリングファクターを算出し、それとヒト in vitro データを組み合わせることによって、ヒトの in vivo 結果を予測するという戦略で研究を進めていった。この方法論に基づき、プラバスタチンを経口、および静脈内に投与後の血中濃度推移をうまく予測することができた。このシミュレーションによると、肝取り込み能力(OATP1B1)の低下は、スタチンの血中濃度を大きく上昇し、その結果、筋肉中濃度の上昇も生じ、横紋筋融解症などの副作用を誘起するが、肝臓中濃度の時間推移にはほとんど影響を与えず、コレステロール低下という薬効には影響の少ないことが予測された。一方で、MRP2、BCRPなどの排出トランスポーターによる胆汁排泄能力の低下は、肝臓中濃度を上昇させ、薬効を増強するが、血漿中濃度の時間推移に与える影響は小さく、従って筋肉への副作用にはほとんど影響しないことが予想された。最近、他のグループの研究によりOATP1B1による肝取り込み能力低下に伴い、副作用、薬効がどのように変化するかに関する臨床データが報告されており、演者らによる予測結果とよく合致している。すなわち、OATP1B1の遺伝子変異による肝取り込み能力の変化は、プラバスタチンのコレステロール低下作用に影響を与えなかった。一方で、類似のスタチンであるシンバスタチンによりもたらされる副作用(筋障害)にはOATP1B1の多型が大きな影響を与えることが、ゲノムワイド関連解析(Genome-Wide Association Study; GWAS)により明らかにされた。

2) Drug Transporters に関する FDA whitepaper: FDA と DIA の共催による FDA Critical Path Transporter Workshop が、2008年10月 Bethesda で開催された。その後も、International Transporter Consortium(ITC)のメンバーにより議論が続けられ、薬物トランスポーターの創薬への応用および in vitro から in vivo への予測などを中心に、WhitePaper(白書)がまとめられ、Nature Review Drug Discovery に出版された。P-糖たんぱく(P-gp)、BCRPの排出トランスポーターのみならず、OAT、OCT、OATPなどの取り込みトランスポーターもとりあげられ、薬物相互作用に関しても、新規化合物がトランスポーターの基質になる場合、阻害剤になる場合に、どのようなことに気をつける必要があるのかなどについても記述されている。さらには、モデリング・シミュレーションの重要性、なども含む大変に comprehensive な白書である。我が国においても、できるだけ早く、現在の薬物相互作用ガイダンスの改訂に取り組む必要があると考えている。

### 3) 終わりに

成功確率の高い創薬を行うためには、メディシナルケミスト、薬理学/薬物毒性学、薬物動態学、臨床薬理学の間での継続したフィードバックが必須であり、単なる協力関係だけでは充分でないと感じている。お互いの領域にさらに数歩踏み込んで理解できる総合科学の力をそれぞれの領域の研究者が強化することが必要である。私の研究室のHPにも是非とも訪問頂きたい。<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~sugiyama/Framepage.html>。

### 参考文献

- 1) Giacomini KM and Sugiyama Y (2010) Membrane transporters and drug response, Chapter 5, in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12<sup>th</sup> Edition

(Brunton LL, Chabner BA, Knollman B eds) McGraw-Hill Companies, New York, New York, USA.

- 2) Giacomini KM, Huang SM, Tweedie DJ, Benet LZ, Brouwer KL, Chu X, Dahlin A, Evers R, Fischer V, Hillgren KM, Hoffmaster KA, Ishikawa T, Keppler D, Kim RB, Lee CA, Niemi M, Polli JW, Sugiyama Y, Swaan PW, Ware JA, Wright SH, Yee SW, Zamek-Gliszczynski MJ and Zhang L Membrane transporters in drug development. *Nat Rev Drug Discov* 9:215-236 (2010).



## 遺伝子多型による薬物動態変動の定量的予測

東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室・助教

前田 和哉

薬物動態を制御する因子として、数多くの代謝酵素・トランスポーターが同定・機能解析されているが、これら個々の分子の薬物動態における重要性を直接示す根拠となるヒト臨床データとしては、遺伝子多型で層別化された被験者集団の薬物動態の差異を検討する薬理遺伝学的(pharmacogenetics; PGx)試験が挙げられる。これまで数多くの PGx 試験により、薬物動態の個人差を生み出す原因となる変異に関する情報が整理されてきている。代謝酵素・トランスポーターとも非常に基質認識性が広範であることから、一つの分子の遺伝子変異は、多岐にわたる基質薬物の体内動態に影響を与えうる。時に遺伝子多型は、大きな機能変化をもたらすことから、新薬の開発においても、医薬品の体内動態の大きな個人差の要因として、遺伝子多型による薬物動態変動を未然に予測することは重要視される。但し、これまでの報告にもあるように、遺伝子多型による基質薬物の体内動態の変動割合は、薬物によって異なることが示されており、その原因としては、遺伝子多型による代謝酵素の活性変動の基質依存性、対象となる分子が体内動態に占める寄与率の違いなど複数の要因が絡み合っている。そこで、これらを薬物動態学の理論に基づき分離評価することにより、遺伝子多型による各基質薬物の体内動態の変動とその要因を予測することが可能になると考えた。

我々は、これまで CYP2C9 の遺伝子多型(\*2, \*3)による 9 種類の基質薬物のヒト体内動態変動ならびに *in vitro* 実験による各薬物の変異型 CYP2C9 による代謝の速度論パラメータの変動、変異による発現量変動に関する文献情報を収集するとともに、基質薬物のクリアランスに占める CYP2C9 の定量的な寄与率の情報を基に考察することで、基質や遺伝子型によって異なる体内動態の変動割合を包括的に良好に予測できる方法論を見出した 1)。この中で、もっとも大きく予測に影響を与えた因子が CYP2C9 の寄与率の情報であったことから、正確な予測を進めるためには、各薬物についてクリアランスに占める個々の分子の寄与率の見積もりが必須となることが明らかとなった。

さらに、遺伝子多型の頻度には民族差が見られるものがあり、それ故、民族集団全体として見たときの薬物動態パラメータの平均値が異なることがある。ロスバスタチンは、非代謝性のスタチンであり、OATP1B1 や BCRP などの基質となることが知られている。本薬剤は、同一投与量条件下で、アジア人では白人の約 2 倍の血中濃度を示すことから、米国でのアジア人の初回用量は白人の半量に設定されているが、その原因は未だ明らかではない。一方、肝取り込みにかかわる OATP1B1 の輸送活性を低下させることが既知の遺伝子変異 (521T>C) 及び小腸及び肝の排出トランスポーターBCRP の活性を低下させることが既知の遺伝子変異 (421C>A) を有する被験者では、いずれもロスバスタチンの血中濃度が高いことが報告されている。そこで、各遺伝子型間のロスバスタチンの AUC 比及び遺伝子多型頻度の人種差の解析から、両変異の影響を考慮して AUC の民族差を見積もったところ、日本人と白人で 1.19 倍の人種差をもたらすのみで人種差の全てを説明できないことが分かった。一方、文献調査の結果、こうした人種差はプラバスタチン、アトルバスタチンなど他の OATP1B1 基質でも認められた 2)。そこで、まず OATP1B1 遺伝子型が既知の日本人 57 名のプラバスタチンの AUC 及びプラバスタチンの体内動態に関する情報から、OATP1B1 各遺伝子型での肝取り込み活性比を dispersion モデルを用いて算出し、遺伝子多型の頻度も考慮して、同一遺伝子型での日本人と白人の OATP1B1 活性比、日本人全体での OATP1B1 活性の白人全体に対する比を算出したところ、いずれも日本人では白人の半分近くに低下していることが推察された。また、ロスバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチンについて、人種・OATP1B1 の遺伝子型・体重を考慮した AUC を推定して実測値と比較したところ、体重等のみではできなかった人種差の説明が可能と示唆された。従って、本研究により、人種差の要因として民族間での OATP1B1 の固有活性の差が初めて示唆された。

以上、*in vitro* 実験から得られた情報に基づく遺伝子多型による薬物動態変動の予測ならびに個人差の要因の解析が可能となる事例を紹介した。予測のためには、各分子の体内動態に占める寄与率の情報が必須であるが、あまり公開情報が少ないことから、今後、重要な情報として提供が求められると考えている。

<文献> 1) Kusama M et al., Pharm Res, 26: 822-35 (2009), 2) 富田純子ほか、臨床評価, 37: 279-296 (2009)

# 創薬段階における NONMEM 法を活用した効率的な PK-PD モデリングによる 非臨床から臨床へのシミュレーション

アステラス製薬株式会社 創薬推進研究所・主管研究員

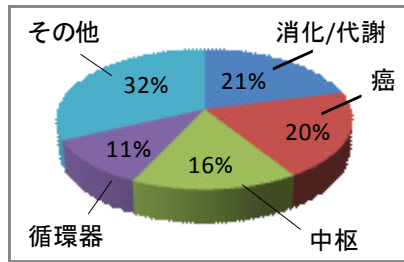
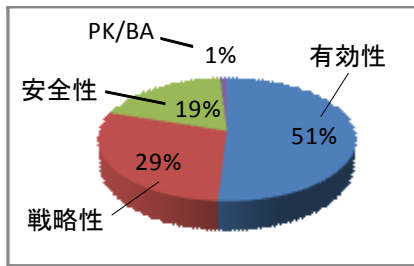
田端 健司

【創薬戦略のパラダイムシフト】Nature Reviews Drug Discovery 5月号によると、開発品のフェーズ II での成功率が、2006~2007年の28%から2008~2009年には18%に減少したとレポートされている<sup>1)</sup>。それらの51%は有効性で中止を余儀なくされた分析されている。こういった背景から、近年の製薬会社の創薬戦略はマスメディシンからプレジジョンメディシンと称される個別化医薬の創出へとシフトしている。すなわち、既存薬のノンレスポonderがアンメットメディカルニーズとなり、より絞られた患者層に効果的に有効性を発揮する薬剤が必要とされている。薬剤耐性を示す患者の遺伝子変異を臨床研究から特定し創薬標的とするのが例としてあげられる。分子標的薬では、標的選択性の優れた化合物をHTSにより見出し、ヒトでの有効性を発揮する用法用量を見積もることが重要な課題である。その創薬研究の最前線で用いられるPK-PDモデリングとヒトPK予測法における製薬企業の研究事例を取り上げたい。

【*In vivo* 活性のバラツキ】一般的にHTSでは、数万のケミカルライブラリーから*in vitro* 活性で選別された数百の化合物を、標的特異性評価でさらに数十個に絞り込まれる。この段階でようやく*in vivo* 活性が調べられ、薬物の血中濃度と効果の関係が得られる。しかし*in vitro* 活性から予想に反して*in vivo* 活性を示さない化合物が認められる。化合物の効果のバラツキの原因としては、主活性とPK特性である標的組織移行性や蛋白結合率等の関係が考えられる。薬効変動要因としてこれら因子を考慮したPK-PDモデルを構築し、化合物のポテンシャルを適切に評価する事が合理的であり、化合物の最適化への重要な情報源となる。ここでは、非線形混合効果モデル (NONMEM) を用いたPK-PDモデリングとシミュレーションによる創薬最適化研究への適応事例について紹介する。

【ヒトPK予想におけるNONMEMの活用】PK-PDモデルが妥当なものであっても、新規化合物のヒトPKタイムコースが適当に予想されなくては、折角のモデリングも無駄になってしまう。そのため、ヒトPK予測法は重要な課題であり、今なおその予測精度向上のために研究は続けられている。創薬研究では、評価すべき化合物が沢山あり、一つの化合物に時間を掛けている暇もなく限られた情報から、効率的にヒトPKプロファイルを予想することが求められる。化合物情報をPKモデルにintegrateするためにNONMEM法を活用し、固定効果として動物種差をPKパラメータに付加した探索的母集団PKモデル (exploratory Population PK ; ePPK) を開発し、創薬研究に適応している事例を紹介する<sup>2)</sup>。

【まとめ】創薬研究では、薬理・化学・物性・代謝といった研究機能別に多様な数値データが蓄積される。これらのデータを効率的に統合し、ヒトでの効果を予測する薬物動態研究者の役割は大きい。その解析ツールとしてNONMEM法が便利で有用であることを示したい。



2008~2010年にフェーズ II 試験での失敗した 108 化合物の原因（左図）と治療領域（右図）<sup>1)</sup>

【引用文献】

- 1) Nature Reviews Drug Discovery: Vol 10 No 5 (May 2011)
- 2) Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokin: Vol 34, No.2, 117-128 (2009)

# 医薬品開発におけるモデリング&シミュレーションの活用

## —実例を中心に—

中外製薬株式会社 臨床企画推進部 臨床薬理動態評価グループ

中井 清彦

### 【目的】

近年、製薬企業においてモデリング&シミュレーション (M&S) を活用し、効率的に医薬品開発を行うことが提唱されている。具体的には、臨床試験における用法・用量、観察期間、例数及び組入れ基準等のデザインを M&S の結果から決定する動きである。今回、M&S の手法及び実例を調査し、M&S の有効活用について考察する。

### 【方法】

公表されている資料<sup>1),2)</sup>及び我々の経験から 19 例の M&S の実例を情報ソースとして用い、これらの実例を開発相 (第 I 相, 第 II 相, 第 III 相及び適応拡大) ごとに、その解析手法及び目的を分類し、その活用方法を検討した。また、これらの実例において M&S を実施しなかった場合の開発シナリオを予測し、M&S の効果を推定した。

### 【結果】

開発相と解析手法の関連を検討した結果、開発初期 (第 I 相) では主に PK/PD 解析が用いられ、第 II 相, 第 III 相及び適応拡大へと開発相が進むと、曝露量-反応解析へとシフトする傾向が認められ、また、M&S の目的は用量設定が最も多かった。その他の目的として、製剤変更及びバイオマーカーの妥当性検討もあった。これらの M&S を実施することにより、新薬の早期開発中止、サロゲートマーカーによる医薬品開発リスクの軽減、追加臨床試験の回避による開発費のコストダウン及び承認までに要する期間の短縮が達成された。

### 【考察】

開発初期では PK/PD 解析によって PK と PD の関係性を経時的に結びつけて、幅広く情報を得た後、開発相の進行に伴ってデータが蓄積され、開発上の問題点が限定されてくるため、曝露量-反応解析でその関係性を明確化し、問題を解決していると考えられた。また、M&S は用量設定に有効なツールとして活用されていることが明らかとなった。更に、M&S の実施により、医薬品業界が抱えている研究開発上の重大な課題であるリスク軽減、コストダウン及び期間短縮が達成されていた。医薬品開発体制への M&S のさらなる組み込みのためには、M&S に関わる人材の育成及び解析環境の基盤整備、産官学での M&S についてディスカッションできる場の設置が期待される。

1) M. Danhof, 5th International Symposium, Measurement and Kinetics of in vivo drug effects (2006).

2) B. A. Venkatesh et al. The AAPS J., 7, E503-E512 (2005).