

アドメノート

レギュラトリーサイエンスにおける
薬物動態研究の役割(第4回)
医薬品開発における PK/PD モデリングの利用

塩野義製薬株式会社・臨床薬理部門
輪嶋恵宏



医薬品開発において pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) 解析等によるモデリングやそれらの結果に基づいたシミュレーション(モデリング & シミュレーション, M&S)の重要性が広く認識されてきており, 効率的な臨床試験計画立案や, 得られている臨床試験成績からより多くの情報を引き出すことに役立てられている。M&S を駆使した効率的な臨床試験の実施は開発費用の低減や開発期間の短縮にも寄与し, 医薬品開発の成功確率を高めることにも貢献する。また, 申請資料や添付文書の充実にも繋がり, より多くの情報を医療現場に提供することができるという点でも重要な役割を果たす。医薬品開発における M&S は, 情報の統合と予測, そしてその確認の繰り返しによりその有用性が発揮されるものであり, これは「learn-and-confirm cycle」として Sheiner により提唱されていた概念である¹⁾。

PK/PD モデリングは, 薬物動態及び有効性・安全性指標の時間的推移を含めたプロファイルを数学的モデルに基づいて関連付けるものであり, 適正な PK/PD モデリングとシミュレーションの利用は, 医薬品開発の成功確率を高めることのみならず, 構築したモデルに基づいて薬効や毒性発現メカニズムを考察する等の応用にも期待できる。また M&S は, 種々の意思決定に際して検討結果に定量的な考察を付加することにより, 候補化合物の選択, 開発開始の Go/No Go decision, 臨床試験デザインの効率化・最適化, 競合薬に対するポジショニングなど, 非臨床開発段階から臨床開発後期までの様々なステージでその役割が期待される。M&S の有用性については多くの論文が公表されており²⁻⁸⁾, FDA (Food and Drug Administration) からはガイダンス「Exposure-Response Relationships—Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications, 2003」⁹⁾が発行されている。また FDA ガイダンス「End-of-Phase 2A Meetings, 2009」¹⁰⁾では, End of Phase 2a meeting を M&S などの探索的な検討により開発早期の段階で用量選択や臨床試験デザインについて詳細な議論をする場と位置づけ, これら検討の重要性について明示してい

る。2011年には EFPIA-EMA Modelling and Simulation Workshop¹¹⁾ が開催され, EMA (European Medicines Agency), EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations), FDA, PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency), 海外製薬企業及びアカデミアの間で M&S の現状や有用性, 課題について議論されている。ドラフト FDA ガイダンス「Drug Interaction Studies—Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations, 2012」¹²⁾ では, 生理学的薬物動態(PBPK)モデルを利用した薬物相互作用の定量的予測の活用にも言及している。このように PK/PD モデリングやシミュレーションの検討結果は, 規制当局との折衝や新薬審査においても重要な資料として認識されており, 製薬企業にとってその重要性は今後さらに増していくものと思われる。

M&S は, 目的の明確化, 情報の集約, モデルの構築, シミュレーション(臨床試験成績の予測, 臨床試験計画の最適化, 臨床試験成績の外挿)の手順で実施される。試験実施後に得られたデータの範囲で探索的に実施することが多く, 目的が不明確なまま行われがちであるが, 目的の明確化は重要であり, 目的に応じて, 収集する情報の選別や使用するモデルの選択は慎重に実施されるべきである。また, 情報集約やモデル選択の際には, 薬理学的・生理学的な背景やモデル構築の際の仮定を明確にすることも必要であろう。

臨床試験開始前のモデリングの利用

臨床試験開始前の M&S は, 候補化合物の選択, 開発開始の Go/No Go decision や FTIH (First-time-in-human) 試験でのデザイン(用量設定, 採血デザイン)の設定に利用され, 非臨床試験成績に基づくヒト薬物動態予測, 非臨床試験による開発化合物の PK/PD の検討, 類薬のヒト及び動物での PK/PD の情報収集, 類薬情報を用いた動物データからヒトへの PK/PD の外挿, 及び上記の情報を統合したヒトにおける薬物治療効果の予測の検討, により実施される。

非臨床試験成績に基づくヒト薬物動態予測は, アロメトリック法や PBPK モデルなど様々な手法を用いて広く研究がなされており, その研究は薬物治療効果や毒性の予測と比較すると大きく進んではいるものの, なお改善の余地のある研究領域と思われる¹³⁻¹⁷⁾。臨床試験開始前における薬物治療効果までを視野に入れた M&S の有用性及び信頼性は, 非臨床試験及び類薬(競合薬)の情報の質と量に依存する。非臨床での有効性評価を用いたヒトへの外挿が比較的容易と考えられる抗菌薬では, *in vitro* を含めた非臨床研究や臨床試験成績を用いた PK/PD に関する研究が広く実施されており, 抗菌薬のクラスに応じて有効性発現に

重要なパラメータ(AUC/MIC, Cmax/MIC, Time above MIC)が特定され、その必要値についても提案されている¹⁸⁾。したがって、抗菌薬の領域では、*in vitro* で得られた各病原菌に対する MIC 分布や臨床における各病原菌の分離頻度、*in vitro* pharmacodynamic model を用いた非臨床における PK/PD 試験成績、類薬の PK/PD 情報及びヒトにおける薬物動態予測などを統合して、臨床における薬物治療効果予測が行われている。同様に、既に同種同効の先行薬があり、その臨床での PK/PD 関係が明らかになっている化合物については、臨床試験開始前の段階で M&S の有用性が期待できる。一方で、first-in-class の開発候補化合物の場合は、非臨床試験成績から臨床への外挿に大きな仮定が必要となることから、その信頼性及び有用性が限られるのが現状である。非臨床試験成績に基づく臨床での薬物治療効果の予測については、ヒトへの外挿の困難さや情報秘匿性の観点から各企業における検討結果の公表が限られており¹⁹⁻²¹⁾、文献から得られる情報が限定的であるのが現状であるが、今後更に注目される研究分野と思われる。

臨床開発ステージでのモデリングの利用

臨床開発ステージにおける M&S の利用は、臨床試験における投与量や投与スケジュールの設定、投与群設定、患者集団の選択、試験期間の設定、サンプルサイズ、有効性・安全性指標及び薬物動態の観測数と観測タイミングの設定などに利用され、臨床試験デザインの最適化に貢献する⁶⁻⁸⁾。臨床試験データの解析において、患者が対象であり得られる情報が限られる第 2 相試験以降では特にモデリングは有用な手段であり、腎機能障害、肝機能障害、年齢、体格、性別や遺伝子多型などの患者背景因子や併用薬が薬物動態や有効性・安全性に与える影響を評価する際にも重要な役割を果たす。また、PK/PD が明確な場合には、薬物動態が異なることが予想される別の患者集団または別の用法・用量への適用や製剤変更に際しても重要な情報を与える。

小児開発におけるモデリングの利用

小児開発においても、成人と同様に開発化合物の有効性及び安全性を示すことが求められる。一方で、小児開発では特に、倫理的な観点や試験実施上の困難さから、試験規模を小さくし、患者の負荷を最小限にする努力が求められており、成人臨床試験成績の小児への外挿が望まれる。M&S の利用はこれを可能にする手段の一つと考えられ、小児開発においてはより重要な役割を担うと言える²²⁾。

FDA や EMA から発行されているガイダンス・ガイドライン^{23,24)}では、成人における臨床試験成績の小児への外挿について明記されており、2012年3月の FDA advisory

committee meeting²⁵⁾では、小児開発における M&S の利用について包括的な議論を実施している。小児開発についての decision tree では、疾患や薬物治療効果が成人と小児で類似し、また、同様の薬物濃度—反応関係が期待される場合には、同程度の血中曝露が得られることを確認する薬物動態試験と安全性確認の臨床試験を実施することで、成人における有効性に関する成績を小児に外挿することを推奨している。抗菌薬の多くは上記に該当すると考えられ、薬物血中曝露の類似性により成人における臨床試験成績を小児に外挿することが可能であると考えられる。Decision tree における疾患や薬物治療効果の類似性の判断には、疾患モデルを用いることによる疾患進行の時間的推移及びそれに対する薬物治療効果の定量的評価の利用が期待され、濃度と有効性の関係、バイオマーカーと真の臨床エンドポイントとの関係を評価する際にもモデリングは有用である。

小児臨床試験計画では、試験で用いる用量の選択や薬効評価観測点・薬物動態採血のタイミングの設定をより適切に行うことで、小児患者への負担を軽減することに重要な役割を果たす。用量選択に際しては、体重と代謝・消失臓器のアロメトリック関係や臓器の成熟度を考慮した手法²⁶⁾や PBPK モデルを適用した手法²⁷⁾が提案されているが、今後更なる研究と知見の積み重ねが必要と思われる。

更に、得られるデータが限られる小児試験成績の解析時には、母集団薬物動態解析の利用は必須である。成人と小児との薬物動態の違いや小児における各年齢層での薬物動態の違いをモデル解析に組み込みその関係の説明を試みることは小児開発において重要なステップであり、小児における薬物動態を機能的に把握するためにも重要な意味を持つ。

今後の展望

近年、肥満症、パーキンソン病、アルツハイマー病、糖尿病等の代表的な疾患に対して疾患解析モデルが提案されており²⁸⁻³³⁾、PK/PD 解析に用いられると共に病態メカニズムや薬効発現メカニズムへの考察にも利用されている。これらのモデルはプラセボ群を含んだ複数の臨床試験成績を統合した大規模データを元に構築されており、モデルの汎用性が高いことが期待される。FDA が関与して構築した疾患モデルが多くあることから、これら疾患に対する医薬品を開発する上で、モデリングを用いた検討は重要なものになると考えられる。

また、複雑な要因が関与する疾患領域について、メカニズムに基づいたシステムモデルが提案されている³⁴⁻³⁶⁾。疾患や薬物治療メカニズムをより忠実にモデル化することにより、究極的には、動物からヒトへの外挿や特定の患者集団から別の患者集団への外挿を容易にすることが期待さ

れる。一方で、システムモデルは観測項目に制限のある臨床試験データの解析に用いるには複雑すぎる場合が多い。したがって、解析に適用する際には、モデリングの目的、開発化合物の作用メカニズムや各パラメータの感度分析に基づいてモデルを簡略化する必要があると思われるが、今後、種々の疾患領域で研究が発展すると考えられるテーマである。

解析に用いるモデルを試験前に定義することは難しく、試験成績に基づいて構築、更新することが必要であり、非臨床試験時や開発初期のモデルは、その後で得られる臨床試験成績や新たな知見に基づいて更新されるものである。一方で、モデリングの結果をより信頼性の高いものにするためには、臨床試験開始前、解析開始前に解析目的や用いるモデル、解析手法について明確にしておくことが求められる。今後、医薬品開発におけるモデリングの概念や適用と共にその一般的な手順について更なる議論が行われることを期待したい。

臨床試験においてモデリングに必要な情報を収集するためには多大なコスト及び労力を要し、患者が対象となる第2相以降の臨床試験では、薬物動態評価用の採血でさえ症例登録の障害になる場合がある。また、その検討手法の複雑さや検討内容の見え難さ、そして開発プロジェクトにおける実施経験の少なさから、特に開発早期ではM&Sの有用性やその信頼性がしばしば疑問視され、情報収集の障害の一因になっているものと思われる。製薬企業ではその実施例を積み重ね、有用性と共にその制限を積極的に示していくことで、モデリングの適正使用を推進していくことも解析担当者に期待される役割であろう。また、医薬品開発におけるM&Sの適正使用には、規制当局と製薬企業との詳細なコミュニケーションも重要であり、モデリングを開発戦略や申請資料に利用する場合には、出来る限り早い段階で審査側と情報を共有し議論しておくことも今後重要になるであろう。

医薬品開発におけるM&Sを用いたアプローチは、病態、薬物治療効果、患者特性、個体間変動などの情報を統合し、情報の確からしさを考慮に入れ、考えられ得る結果を範囲として予測することで、意思決定に際して有用な情報を与えるものである。今後、本領域の研究・議論が進み、医薬品開発に更に貢献することを期待する。

参考文献

- 1) Sheiner, L. B.: Learning versus confirming in clinical development. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **61**: 275–291 (1997).
- 2) Wang, Y., Bhattaram, A. V., Jadhav, P. R., Lesko, L. J., Madabushi, R., Powell, J. R., *et al.*: Leveraging prior quantitative knowledge to guide drug development decisions and regulatory science recommendations: impact of FDA phar-

- macometrics during 2004–2006. *J. Clin. Pharmacol.*, **48**: 146–156 (2008).
- 3) Lee, J. Y., Garnett, C. E., Gobburu, J. V., Bhattaram, V. A., Brar, S., Earp, J. C., *et al.*: Impact of pharmacometric analyses on new drug approval and labelling decisions. *Clin. Pharmacokinet.*, **50**: 627–635 (2011).
- 4) Gobburu, J. V. and Marroum, P. J.: Utilisation of pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling and simulation in regulatory decision-making. *Clin. Pharmacokinet.*, **40**: 883–892 (2001).
- 5) Goldberger, M. J., Singh, N., Allerheiligen, S., Gobburu, J. V., Lalonde, R., Smith, B., *et al.*: ASCPT task force for advancing pharmacometrics and integration into drug development. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **88**: 158–161 (2010).
- 6) Chien, J. Y., Friedrich, S., Heathman, M. A., de Alwis, D. P. and Sinha, V.: Pharmacokinetics/pharmacodynamics and the stages of drug development: role of modeling and simulation. *AAPS J.*, **7**: E544–E559 (2005).
- 7) Burman, C.-F., Hamren, B. and Olsson, P.: Modelling and simulation to improve decision-making in clinical development. *Pharm. Stat.*, **4**: 47–58 (2005).
- 8) Rajman, I.: PK/PD modelling and simulations: utility in drug development. *Drug Discov. Today*, **13**: 341–346 (2008).
- 9) FDA guidance for industry: Exposure-response relationships—study design, data analysis, and regulatory applications (2003).
- 10) FDA guidance for industry: End-of-phase 2a meetings (2009).
- 11) EFPIA–EMA modelling and simulation workshop report. (2012)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/05/WC500127118.pdf
- 12) FDA draft guidance for industry: Drug interaction studies—study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations (2012).
- 13) Poulin, P., Jones, H. M., Jones, R. D., Yates, J. W., Gibson, C. R., Chien, J. Y., *et al.*: PhRMA CPCDC initiative on predictive models of human pharmacokinetics, part 1: Goals, properties of the PhRMA dataset, and comparison with literature datasets. *J. Pharm. Sci.*, **10**: 4050–4073 (2011).
- 14) Jones, R. D., Jones, H. M., Rowland, M., Gibson, C. R., Yates, J. W., Chien, J. Y., *et al.*: PhRMA CPCDC initiative on predictive models of human pharmacokinetics, part 2: Comparative assessment of prediction methods of human volume of distribution. *J. Pharm. Sci.*, **10**: 4074–4089 (2011).
- 15) Ring, B. J., Chien, J. Y., Adkison, K. K., Jones, H. M., Rowland, M., Jones, R. D., *et al.*: PhRMA CPCDC initiative on predictive models of human pharmacokinetics, part 3: Comparative assessment of prediction methods of human clearance. *J. Pharm. Sci.*, **10**: 4090–4110 (2011).

- 16) Vuppugalla, R., Marathe, P., He, H., Jones, R. D., Yates, J. W., Jones, H. M., *et al.*: PhRMA CPCDC initiative on predictive models of human pharmacokinetics, part 4: Prediction of plasma concentration-time profiles in human from in vivo preclinical data by using the Wajima approach. *J. Pharm. Sci.*, **10**: 4111–4126 (2011).
- 17) Poulin, P., Jones, R. D., Jones, H. M., Gibson, C. R., Rowland, M., Chien, J. Y., *et al.*: PhRMA CPCDC initiative on predictive models of human pharmacokinetics, part 5: Prediction of plasma concentration-time profiles in human by using the physiologically-based pharmacokinetic modeling approach. *J. Pharm. Sci.*, **10**: 4127–4157 (2011).
- 18) Nicolau, D. P.: Optimizing outcomes with antimicrobial therapy through pharmacodynamic profiling. *J. Infect. Chemother.*, **9**: 292–296 (2003).
- 19) Lesko, L. J., Rowland, M., Peck, C. C., and Blaschke, T. F.: Optimizing the science of drug development: opportunities for better candidate selection and accelerated evaluation in humans. *Pharm. Res.*, **17**: 1335–1344 (2000).
- 20) Bueno, L., de Alwis, D. P., Pitou, C., Yingling, J., Lahn, M., Glatt, S., *et al.*: Semi-mechanistic modelling of the tumour growth inhibitory effects of LY2157299, a new type I receptor TGF- β kinase antagonist, in mice. *Eur. J. Cancer*, **44**: 142–150 (2008).
- 21) Gomeni, R., Dangeli, C. and Bye, A.: In silico prediction of optimal in vivo delivery properties using convolution-based model and clinical trial simulation. *Pharm. Res.*, **19**: 99–103 (2002).
- 22) Manolis, E. and Pons, G.: Proposals for model-based paediatric medicinal development within the current European Union regulatory framework. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **68**: 493–501 (2009).
- 23) EMA guideline: Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population (2008).
- 24) FDA guidance for industry: General considerations for pediatric pharmacokinetic studies for drugs and biological products (1998).
- 25) FDA presentations for the March 14, 2012 meeting of the advisory committee for pharmaceutical science and clinical pharmacology.
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AdvisoryCommitteeForPharmaceuticalScienceandClinicalPharmacology/UCM298465.pdf>
- 26) Anderson, B. J. and Holford, N. H.: Mechanistic basis of using body size and maturation to predict clearance in humans. *Drug. Metab. Pharmacokinet.*, **24**: 25–36 (2009).
- 27) Leong, R., Vieira, M. L., Zhao, P., Mulugeta, Y., Lee, C. S., Huang, S. M., *et al.*: Regulatory experience with physiologically based pharmacokinetic modeling for pediatric drug trials. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **91**: 926–931 (2012).
- 28) Romero, K., de Mars, M., Frank, D., Anthony, M., Neville, J., Kirby, L., *et al.*: The coalition against major diseases: developing tools for an integrated drug development process for Alzheimer’s and Parkinson’s diseases. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **86**: 365–367 (2009).
- 29) FDA website: Disease specific model library.
<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm180485.htm>
- 30) Ito, K., Corrigan, B., Zhao, Q., French, J., Miller, R., Soares, H., *et al.*: Disease progression model for cognitive deterioration from Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative database. *Alzheimers Dement.*, **7**: 151–160 (2011).
- 31) Samtani, M. N., Farnum, M., Lobanov, V., Yang, E., Raghavan, N., Dibernardo, A., *et al.*: An improved model for disease progression in patients from the Alzheimer’s disease neuroimaging initiative. *J. Clin. Pharmacol.*, **52**: 629–644 (2012).
- 32) Landersdorfer, C. B. and Jusko, W. J.: Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling in diabetes mellitus. *Clin. Pharmacokinet.*, **47**: 417–448 (2008).
- 33) de Winter, W., DeJongh, J., Post, T., Ploeger, B., Urquhart, R., Moules, I., *et al.*: A mechanism-based disease progression model for comparison of long-term effects of pioglitazone, metformin and gliclazide on disease processes underlying type 2 diabetes mellitus. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.*, **33**: 313–343 (2006).
- 34) Funk, G. A., Fischer, M., Joos, B., Opravil, M., Günthard, H. F., Ledergerber, B., *et al.*: Quantification of in vivo replicative capacity of HIV-1 in different compartments of infected cells. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*, **26**: 397–404 (2001).
- 35) Wajima, T., Isbister, G. K. and Duffull, S. B.: A comprehensive model for the humoral coagulation network in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **86**: 290–298 (2009).
- 36) Peterson, M. C. and Riggs, M. M.: A physiologically based mathematical model of integrated calcium homeostasis and bone remodeling. *Bone*, **46**: 49–63 (2010).