

# 抗体薬物複合体(ADC)に関する FDA 臨床薬理学のガイダンスに関する考察

## Reflections on the New FDA Clinical Pharmacology Guidance for Antibody-Drug Conjugates

※本記事はサターラ執筆のブログ(Reflections on the New FDA Clinical Pharmacology Guidance for Antibody-Drug Conjugates)の翻訳版です。最新情報や更新内容は英語版が優先されます。

近年、抗がん剤を開発している製薬企業は抗体薬物複合体（ADC）に投資しています。この標的療法は細胞毒性を持つ低分子薬をがん細胞に送達します。細胞毒素を有するペイロードが、リンカーを介して標的と結合するように設計されたモノクローナル抗体に結合し ADC を構成します（図 1）。ADC による治療法の開発を成功させるためには確固とした臨床薬理戦略が不可欠です。米国食品医薬品局（FDA）は 2022 年 2 月に、[Clinical Pharmacology Considerations for Antibody-Drug Conjugates \(ADC\), Guidance for Industry -業界向けガイダンス、抗体薬物複合体（ADC）に関する臨床薬理学的考察-](#) の草案を公開し、2024 年 3 月、このガイダンスを最終決定しました。

最終案で主要部分はほとんど改訂されていませんが、いくつか更新もあります。その一つとして、固定用量および体重に基づく用量設定の両者を評価することが追加され、DDI セクションは簡潔にまとめられました。本ガイダンスは特にペイロードに関して ADC 医薬品開発者向けの枠組みを提供しています。また、臨床薬理学の中心となる多くの領域をカバーしており、以下が含まれます。

- バイオアナリシス
- 用法および用量
- 用量反応および曝露反応解析
- 患者固有の変動要因
- 潜在的な催不整脈性の QTc 評価
- 免疫原性
- 薬理遺伝学、および
- 薬物相互作用（DDIs）

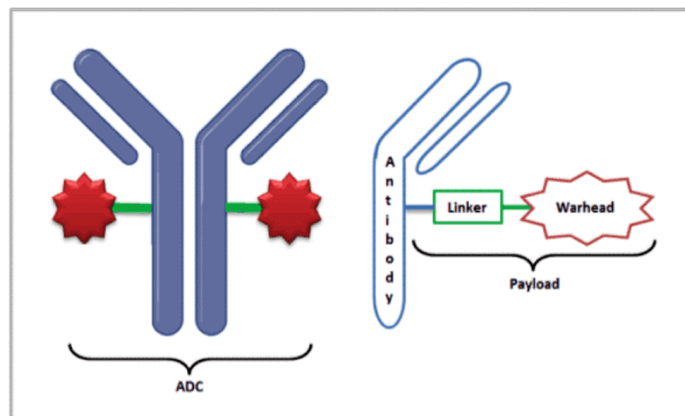


図 1. 抗体薬物複合体の図解。参照：Sikorski, S.R.I.Q.R. The Clinical Landscape of Antibody-drug Conjugates. 2014

本ガイダンスでは、遊離および総抗体、遊離ペイロード、リンカー、薬理活性代謝物など、特定の ADC の構成成分に関する洞察を共有しており、患者の内因性および外因性因子に基づく用量調整に関する課題についても言及しています。多くのトピックは、個々のプログラムおよび/または既存の臨床薬理学ガイダンスに関する当局のフィードバックと一致しています。



## バイオアナリシス

ガイダンスは、医薬品開発の段階に応じてスポンサーが検討すべき分析手法に特化した内容となっています。例えばヒト初回投与（FIH）試験段階においては、ADC、その各構成成分、および薬理活性代謝物を測定しますが、開発後期には、全身循環で定量可能な ADC、その構成成分、および薬理活性代謝物を曝露反応解析に供すべく測定すべきとされています。

このガイダンスでは、開発後期における ADC 成分や薬理活性代謝物の測定を除外する規定も定めています。興味深い点として、このガイダンスでは全身循環中の標的分子から脱落した ADC の存在に関する特定事項もいくつか定めていることです。バイオアナリシスアッセイは標的結合型 ADC と標的非結合型 ADC を区別して定量する必要があります。

ADC の臨床特性評価は、異なる薬物抗体（DAR）種を含む複数の分子種の存在に左右されることがあります。この分析を複雑にするのが生体内での混合物の性質の変化や、さまざまな代謝物/付加体です。異なる DAR 種は分析において異なる挙動を示す可能性があるため、定量的生体分析アッセイの開発は困難です。T<sub>1/2</sub> が ADC の薬理活性代謝物（標的受容体で薬理活性を持つ代謝物）に適用されるかどうかは不明です。

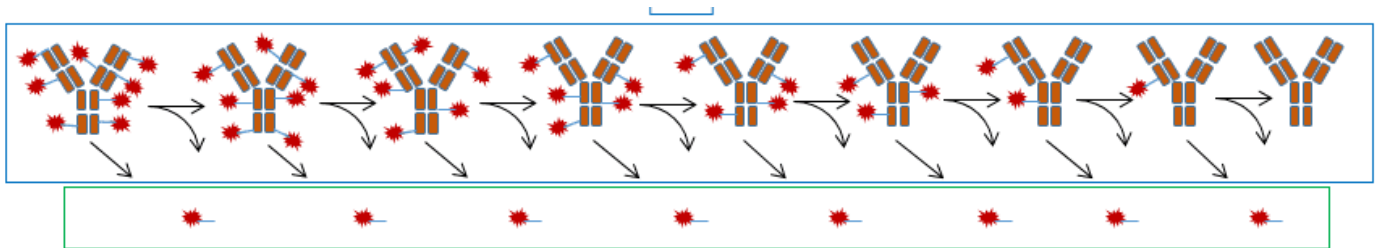


図 2. ADC は分子の不均一な混合物。モノクローナル抗体に結合する低分子薬の数はさまざま。

## 曝露/反応解析

用量選択を裏付けるため、ADC、その構成成分、および薬理活性代謝物について、安全性と有効性に関する曝露反応解析を実施します。開発後期においては、ADC の構成成分または薬理活性代謝物について曝露反応解析を実施しないことの正当性を示すこともできる場合があります。抗体標的が全身循環に著しく遊離される場合、曝露反応解析は、循環遊離標的と結合していない ADC および/または総抗体についてのみ実施すべきです。

ADC の E/R モデルを開発するにはいくつかの課題もあります。その中には、薬物動態に影響を与える可能性がある物理化学的特性を持つ複数の分析対象が存在すること、*in vivo* においては DAR に関する ADC の性質が変化すること、および抗薬物抗体（ADA）の生成を引き起こす可能性がある潜在的な免疫原性などが含まれます。

## 対象となる患者集団に内在する要因

ガイダンスでは、ADC、その構成成分、および薬理学的活性代謝物（存在する場合）の曝露に影響を与える可能性がある本質的要因（例えば、腎障害や肝障害、薬理ゲノミクス、体重、年齢、性別、人種）は、1）母集団薬物動態（PK）解析による臨床試験、または 2）変動要因ごとの PK 試験のいずれかで評価すべきであるとしています。

これは、このテーマに関する他の FDA ガイダンスとも一致しています。特に、肝臓や腎臓などの臓器障害を持つ患者が重要な臨床試験に登録され、患者の薬物動態データと安全性・有効性情報が利用可能な場合、母集団薬物動態学的手法を用いて、非抱合型ペイロード、薬理活性代謝物（存在する場合）、および/または他の ADC 構成成分に対する臓器障害の影響を評価することができます。このようなアプローチは開発プログラムの成功確率を高めます。

## QTc 評価による心臓安全性の評価

非抱合型ペイロードが ADC 中の QT 延長を引き起こす可能性のある唯一の成分です（図 3）。ADC の QT 評価計画では、低分子薬の QT 評価と同様にすべてのリスク要因を考慮する必要があります。

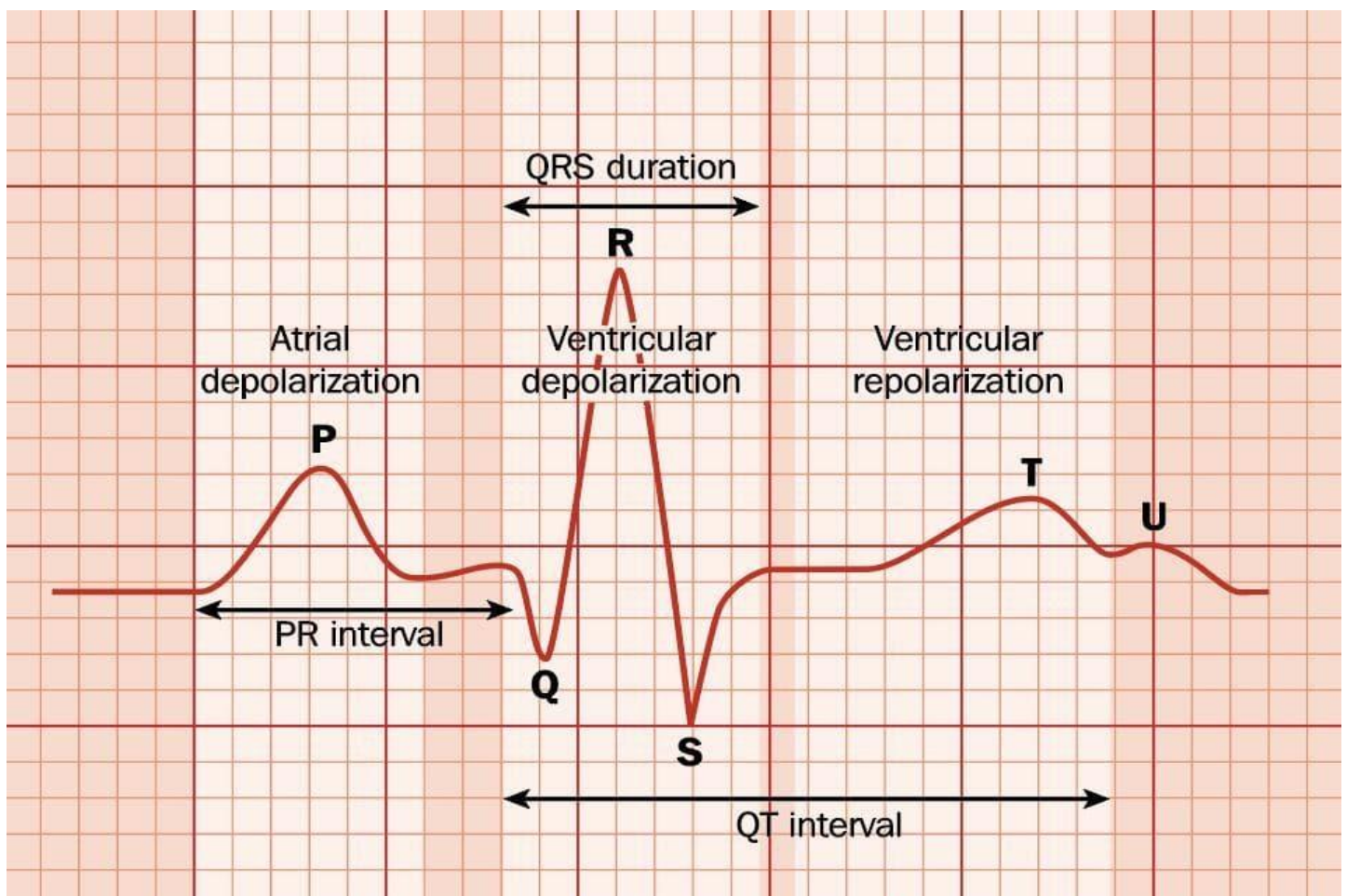


図 3. 通常の心電図の構成要素

ADC 投与後の循環血中ペイロードの濃度が低いため、ADC は hERG (human Ether-à-go-go-Related Gene) チャネルと相互作用する可能性は低いと考えられます。一般的に、QTc 解析で有意な影響が認められなければ、TQT 試験の免除が支持されるはずですが、タイムマッチドな PK および QT データが収集されていない場合、ICH E14 ガイドラインではモデルに基づく予測濃度を使用することが認められています。

この点を軽視してはいけません。当局は QT 延長リスクの臨床評価を要求することができます。CD30 陽性の血液悪性腫瘍患者（Brentuximab vedontin）および HER2 陽性の転移性乳がん患者（Trastuzumab emtansine）を対象に、QTc 延長リスクを評価する試験が実施されました。



## 薬物間相互作用リスク評価

ADC 開発プログラムでは、CYP 酵素およびトランスポーター関連アッセイの両方を使用して、それらの基質および阻害薬としての非抱合型ペイロードとその薬理活性代謝物の *in vitro* DDI リスクを評価する必要があります。FDA は、非抱合型のペイロード薬物を基質とした *in vivo* DDI 評価を実施し、相互作用の可能性を探索するために生理学的薬物動態（PBPK）モデリングを利用することをスポンサーに推奨しています。また、抗体成分の DDI の可能性を評価することも推奨しています。

一般的に、広範な *in vitro* DDI リスク評価は、特定の臨床 DDI 試験省略の合理性を高めます。FDA は、エビデンスを強化するために PBPK モデリングの使用を支持しています。FDA は、他の承認済み ADC から薬物相互作用情報を外挿しています。このアプローチを取るスポンサーは、参照権限のある状況に限定される可能性があります。

## 治療指標を最大化する用量設定

FDA のプロジェクト・オプティマスの展開と新しいガイダンスにより、用量最適化の原則が ADC にも適用されることになりました。ADC には生物学的成分と低分子成分の両方が含まれるため、この点が厄介になる可能性があります。

最近の例としては、抗 c-Met ヒト化モノクローナル抗体 ABT-700 に細胞毒性モノメチルアウリスチン E（MMAE）をバリン-シトルリンリンカー（ABT-700-vcMMAE）で結合させた ADC、Teliso-V（elisotuzumab vedotin）が挙げられます。ちなみに FDA が承認した ADC の Brentuximab vedotin も同じリンカー-ペイロードを使用しています。

Teliso-V は c-Met を発現する腫瘍細胞に MMAE を特異的に送達します。Teliso-V が c-Met と結合すると、リンカーのタンパク質分解後に ADC が細胞内に取り込まれ、MMAE が細胞内に放出されます。MMAE はその後チューブリンと結合し、それによって有糸分裂が阻害され、腫瘍細胞が死滅します。

AbbVie 社は最近、telisotuzumab vedotin の用量を RP2D（推奨第 2 相用量）として 2.7mg/kg Q3W から 1.9mg/kg Q2W に調整しました（Camidge et al., 2021）。この用量調整は、適切な実験を設計し、曝露/反応関係を適用して最適用量を決定した結果です。

## まとめ

総じて、最新の ADC 臨床薬理学ガイダンスには ADC に特有の目新しいものはあまりありません。しかし、このガイダンスはスポンサーが以下の事項について留意するのに役立つはずで

- 前臨床開発における *in vitro* および *in vivo* での ADME 特性評価（代謝物の同定および薬理活性の決定を含む）
- 臨床評価前のバイオアナリシスの開発戦略
- 薬物およびリンカー成分のトランスレーショナル PK/PD 戦略
- 初期臨床開発における用量および投与計画の選択（曝露/反応）
- 初回投与試験（FIH）における血中濃度/QTc 評価
- 母集団薬物動態（PPK）、薬物動態/薬力学（PK/PD）、および生理学的薬物速度論（PBPK）モデルの開発を含むモデリング & シミュレーション戦略

ADC 開発プログラムをサポートしたモデリング & シミュレーションの事例等についてご興味のある方は、お気軽に [japan.sales@certara.com](mailto:japan.sales@certara.com) までお問合せください。

## 参照

1. Camidge DR et al. Phase I Study of 2- or 3-Week Dosing of Telisotuzumab Vedotin, an Antibody–Drug Conjugate Targeting c-Met, Monotherapy in Patients with Advanced Non–Small Cell Lung Carcinoma. Clin Cancer Res; 27(21) November 1, 2021
2. Krishna, R., 2021. Key Considerations to Ensure Maximal Probability of Antibody Drug Conjugate Development Success. [Blog] Certara [Accessed 18 April 2022].
3. Sikorski, S.R.I.Q.R. The Clinical Landscape of Antibody-drug Conjugates. 2014 [cited 2021 30 September];

このブログ(英語版)は 2022 年 4 月 21 日に公開され、その後 2024 年 5 月 10 日に更新されました。

## 著者

Certara

Rajesh Krishna, PhD

### サターラについて

サターラは、モデリング & シミュレーション・ソフトウェアと技術を用いて、従来の創薬・開発を変革し、医薬品をよりスピーディーに患者さんに届けることをミッションとしています。世界 66 カ国にわたる 2,400 社のバイオ医薬品企業、主要学術機関、主要な規制当局がサターラのソフトウェアやコンサルティングサービスを利用しています。

詳細は <https://jp.certara.com/> をご覧ください。