



臨床薬理学 厳選ブログ集

- 臨床開発計画はどのように医薬品開発に役立つのか？
- 規制当局からの照会事項対応
- 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
- 抗悪性腫瘍薬開発プログラムにヒトマスバランス試験が必要な理由



臨床開発計画はどのように医薬品開発に役立つのか？

How does a clinical development plan help drug programs?

※本記事はサターラ執筆のブログ(*How does a clinical development plan help drug programs?*) 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。

たとえば貴社の新規開発候補品の興味深い生物学的な価値が証明され、投資家も同様に期待を寄せており、今後の投資についてもすべて順調に見えます。開発済みのターゲット製品プロフィール (TPP) の草案もすべて用意ができています。

さあ、今こそアイデアを実行に移す時です！確かにこれからいくつもの困難が待ち受けています。貴方の最初の臨床試験に参加すべき患者集団のリクルートは簡単でなく、月に 2~3 人の患者を募集できればラッキーでしょう。ここで、あなたはプログラムについて心配し始めます。理想と現実の期待をどのようにマネジメントするべきか？実行可能な開発シナリオと非現実的な開発シナリオをどのようにバランスを取るべきか？

あなたも今まさに同じ状況に立たされていますか？だとしたらこの記事がお役に立てるかもしれません。

開発に焦点を当てるにはいくつか方法があります。基本的なアプローチとしては、初期開発計画 (CDP) または臨床開発計画 (CDP) の策定です。この開発計画は貴社の規模に応じて洗練されたものになります。CDP は各試験シナリオのメリットとデメリットをまとめた表のようなシンプルなものでもよいでしょう。あるいは、多数のシナリオとそのメリットとデメリットを検証した何百ページにもわたるものになるかもしれません。とはいえ私は前者の考え方を支持します。CDP はシンプルに保ち、生きた文書として活用しましょう。候補品が医薬品開発の過程を経る中で、関連する仮説検証プロセスを進めていきます。

これらの計画は、TPP を裏付けるために必要なデータのロードマップを作成することを目的としています。最低限、計画されているすべての臨床試験の数と予備的なデザインを詳細に記載する必要があります。さらに、候補品の保険収載に必要な科学的、医学的、および規制当局への申請要件を明確に説明する必要があります。対象適応症に影響を与える患者集団を特定することは、CDP を策定する意義の 1 つです。試験と対象集団を特定できれば、CDP は現実性のあるスケジュール、コスト、必要なリソースを示すことができます。

これらの側面は、意思決定者に規制環境の概略を把握させるものです。また、自社の仮説を検証する機会も与えてくれます。貴社が開発ポートフォリオにさらに候補品を追加することを決定した場合、それぞれ CDP を策定することで、貴社のポートフォリオの相対的な投資価値が決まります。このような計画により、貴社のリソースを適切なプロジェクトに割り当てることが可能になります。

どんな CDP にも次の 3 つの主要セクションが含まれますので、それぞれ簡潔に説明していきます。



主たる適応症の登録に必要な臨床試験

当該医薬品の保険収載に必要な臨床試験を抽出して TPP を構築します。試験一覧またはチャート上の矢印付き図表が、以下の達成方法を視覚化するのに役立ちます。

- 臨床的な生物学的な価値を定義し、
- そのヒトにおける効果範囲を特定し、
- 承認申請に必要な臨床試験を開始します。

ここでは試験の予備的な要旨、その質疑事項の回答、および予想される変更の程度を定めておきます。この情報は、予備的なサンプルサイズと、プログラムを継続または中止するのに必要なデータ要件を決定するのに役立ちます。以下の図 1 は、エンドポイントの階層構造を示しています。

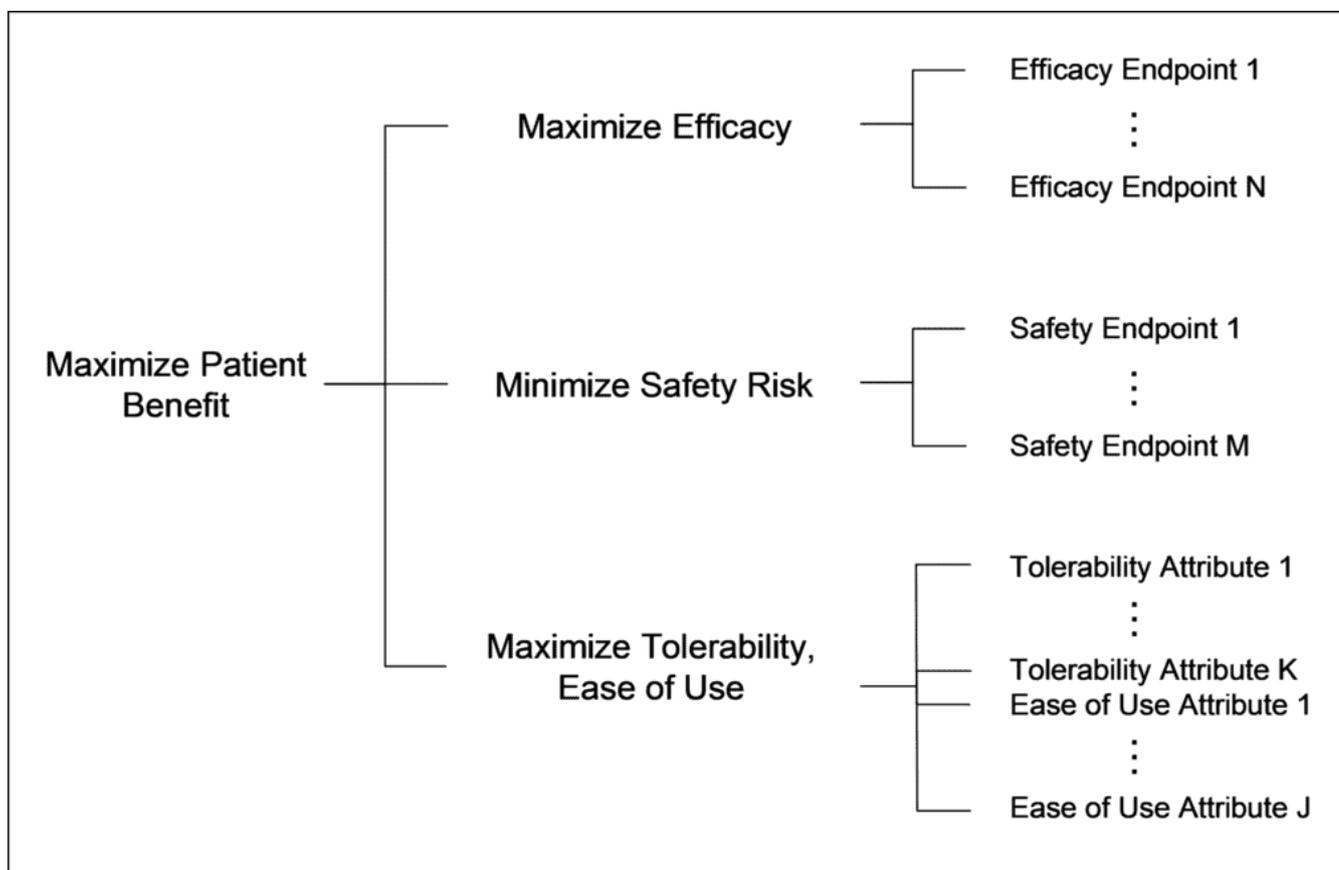


図 1：安全性および有効性の評価項目の階層

ここに下記 3 つの追加要素も記載しておきます。

- バイオマーカーおよび代替エンドポイント戦略
- 小児開発戦略
- 臨床開発の意思決定を支援、あるいはその青写真となる開発構想（適応型デザインや用量選択および患者層別化のための新しい方法など）を練るために、モデルを活かした医薬品開発（MIDD）戦略を活用



プログラムの成功可能性または成功要因

このセクションでは、貴社のプログラムにおけるリスクや失敗要因を洗い出し・予測し、事前に解決策を立案できるようにします。既存の治療法がない新たな治療ターゲットを開発する際につまずいてしまうこともあります。これは CDP の理想像を描く段階では素晴らしいものですが、実行計画には複雑性を加えることになります。例えば、新規の薬理学的標的を持つ膠芽腫治療薬を開発しているとします。この新規性により、単剤療法と標準治療との併用療法では、CDP にどの程度の変更が必要となるのでしょうか？

新規の薬理学的標的に関して、臨床的意義のあるバイオマーカーを見いだせないかもしれません。その高リスクは、代替案策定の可能性を促すこととなります。これにより、貴社の開発品に関する KOL の参画を促すかもしれません。特定のリスクを理解することで、その問題に対する潜在的な解決策を議論することができます。

モデリング & シミュレーションツールを適用することで、開発上の重要な疑問点をより明確に把握し潜在的なシナリオをテストすることができます。フェーズごとに遭遇する可能性のある開発上の疑問点一覧については、**図 2** を参照してください。

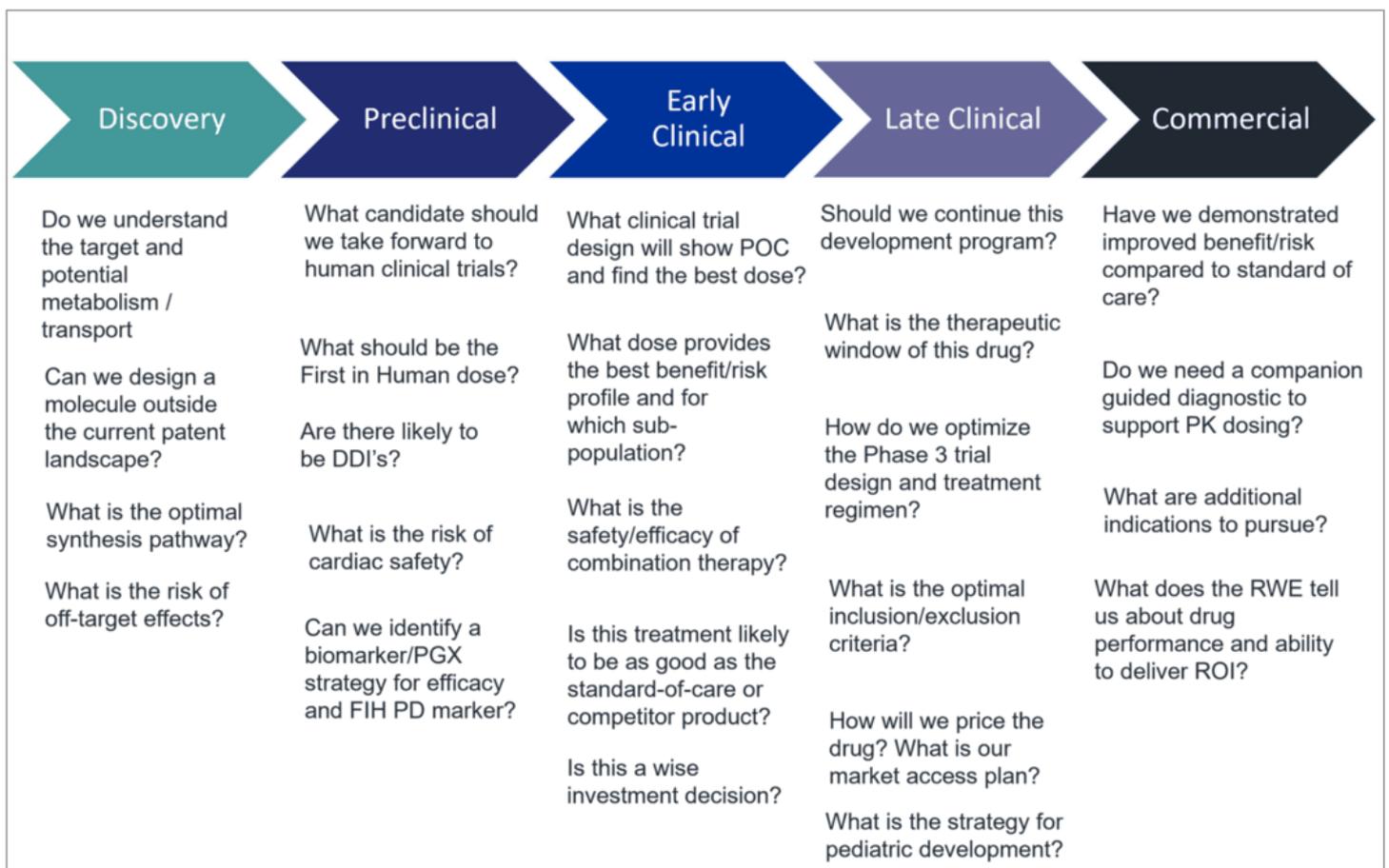


図 2 : 創薬および開発プロセスにおける主な障害発生ポイント

規制要件のロードマップを最大限に活用し、インプットを統合

承認収載の対象地域における貴社候補品に関する地域特異的な規制環境を理解することは極めて重要です。多くの場合、スポンサーは米国以外の国で最初のヒトを対象とする試験を迅速かつ容易に開始する方法を見つけます。しかし、対象となる患者集団が関心のある国に存在しないことに気づくと、計画は頓挫してしまいます。最初のヒトを対象とする試験を迅速に開始することを目指す一方で、その後の試験が遅延すると開発スケジュールが長期化する可能性があります。

規制対応戦略は事業戦略と密接に関連しています。その分野で唯一のプレーヤーであれば、開発の道筋は単純ですが、リスクも高くなります。標準治療に対抗しなければならない場合、標準治療に対する比較を意識して開発を進めることになります。図3は、競合品との比較を考慮する概念的枠組みを示しています。

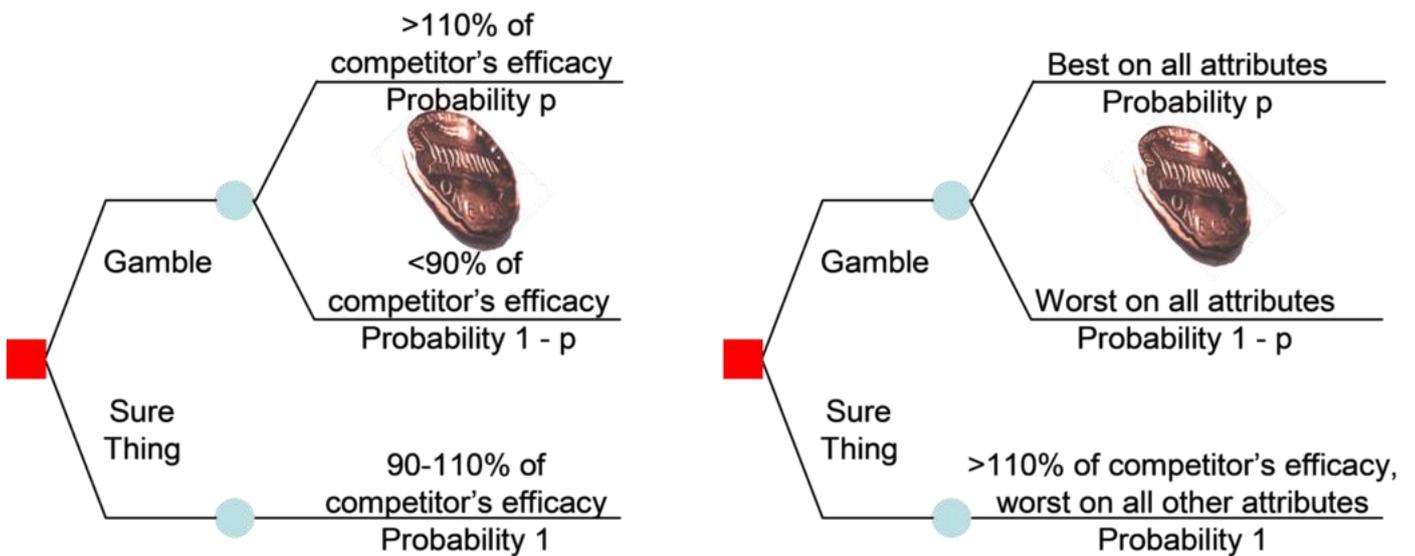


図3：意思決定分析を用いた競合状況の把握（Poland et al., 2009 より改変）

この考察が、貴社の複数の候補品に関するアイデア開発のヒントとなれば幸いです。貴社の開発候補品はここまでたどり着きました。その潜在能力を最大限に引き出すために、その品目について対話を重ね、規制当局の要求を満たすことができるかどうかを検討してください。

バイオマーカーの使用は薬剤の作用機序を理解する上で鍵となります。また、CDPにおいても重要な要素です。サターラには本件に関する専門家も数多く在籍しております。ご不明な点、相談したいプロジェクトがございましたらお気軽にお問合せください。

臨床開発計画の立案サポートが必要ですか？

サターラのコンサルティングチームが、各規制当局への照会事項対応を支援いたします。

支援内容や費用に関する詳細は、japan.sales@certara.com までお気軽にお問合せください。



参照

- Poland et al. The Clinical Utility Index as a Practical Multiattribute Approach to Drug Development Decisions. Clin Pharmacol Ther. 2009 Jul;86(1):105-8.

著者

Rajesh Krishna, PhD, Certara



規制当局からの照会事項対応

How To Respond to Health Authority Questions

※本記事はサターラ執筆のブログ(How To Respond to Health Authority Questions)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。

貴社が初めて新規医薬品の薬事申請を完了しました。長年の努力の末にようやく達成した瞬間です。しかし、数週間以内に規制当局からたくさんの照会事項が届くことになります。さて、どうしますか？

規制当局からの照会事項への回答は、新薬承認プロセスにおける最大の難関となる可能性があります。申請企業は通常、限られた時間内に各照会事項に対する適切な回答を用意しなければなりません。グローバル同時申請の場合、複数地域の規制当局への回答は並行して行なわざるをえません。このプロセスはいずれの製薬会社にとっても簡単ではなく、照会事項を受ける前に適切な計画を立てる必要があります。

照会事項は国や地域によって異なることも多く、当該申請資料提出後、規制当局からの照会事項発出～回答提出のタイミングも国や地域によって異なる場合があります（表 1 を参照）。このような地域差を理解しておくことも規制当局からの照会事項に対する回答作成を計画する際に重要です。

表 1. 当局からの照会事項に対する回答時期の地域差（レビュー中）

タイミング	EMA (EU)	FDA (US)
規制当局からの照会事項の受付	dossier 提出後、120 日目および 180 日目	dossier 提出後、審査期間終了までいつでも
申請者による回答提出	120 日目まで 3 ヶ月、 180 日目まで 1 ヶ月	照会事項の複雑さに応じて、数日または数週間かかる場合あり

回答対応チーム

新薬承認申請は長くて困難なプロセスの終わりに思えますが、それは規制当局の対応プロセスのはじまりに過ぎません。製薬企業のほとんどが、申請書類の提出前より規制当局からの照会事項への対応を計画し準備を開始します。計画の第一歩は回答対応チーム（レスポンスチーム）を結成することです。十分なリソースを確保できるか確認し、チームの役割と責任も明確に定義しなくてはなりません。理想的には、申請書類に関する規制当局からの照会事項に回答するレスポンスチームのメンバーには、申請書類の準備を担ったのと同じチームがなるべきです。申請書類の準備チームが申請書類の作成に疲れ果て、すぐに他のプロジェクトに意識が向いてしまうことがよくあります。申請書類を提出したからといって申請書類の準備チームを解散してはいけません。各部門の主要人物の対応業務に優先順位を付けます。定期的な会議を開催することで、レスポンスチームが申請後の活動に集中しやすくなります。申請書の提出前ですが、申請書の提出活動のピークが過ぎた後からこの会議を開始すると効果的です。



照会事項回答までのタイムライン

レスポンスチームは回答の草案作成と最終化までのスケジュールについて合意する必要があります。しかし、回答のスケジュールを計画することはなかなか困難です。これは特に FDA の申請にいえることですが、FDA のレビュアーは申請後から 6～10 か月の審査期間の終了まで、いつでも照会事項を投げかけてくる可能性があります（図 1 を参照）。

回答期限も照会事項の複雑さに応じて異なります。数日から数週間の範囲です。そのため照会事項には迅速に対応する必要があり、極めて急な対応も求められます。照会事項を受け取ってから 24 時間以内に薬事チームは照会事項を検討し、回答担当者と共有する必要があります。あらゆるスケジュール重複の可能性を考慮し、すべての担当メンバーについてバックアップ要員を決めておきましょう。チームメンバーの予定(休暇、休日、および学会の参加等)も考慮することを忘れないでください。

EMA への申請では、dossier 提出後の照会事項のタイミングはより予測可能です（図 2 を参照）。通常、120 日目に照会事項を受けた場合は 3 か月、180 日目に照会事項を受けた場合は 1 か月です。しかし、EMA への照会事項対応がピークに達しているフェーズで FDA からの照会事項を受けた場合など、対応計画段階ではそのような状況も考慮する必要があります。

回答状況のトラッキング

申請書類を作成する際には、レビュアーから照会事項を受ける可能性のあるギャップや認識されている懸念事項をすべて文書化しましょう。トピック分野（例えば、前臨床、品質、臨床的有効性、臨床的安全性）ごとに整理されたトラッキング用スプレッドシートは、照会事項発出の可能性を把握するのに役立つツールといえます。

正式な照会事項が届き始めたらトラッキングシートに追加します。このトラッキングシートを使用して、各照会事項の受領から草案作成、完成、提出までの状況を可視化します。各照会事項の進捗状況をトラッキングして把握することは重要です。メディカルライターは短期間に多数の回答を並行して草案作成することになるでしょう。

このトラッキングシートは今後他の国々への申請を行う際にも重要な参照情報となります。また、最初の規制当局（例えば EMA や FDA）との継続的なやり取りにも使用します。そのためトラッキングシートは常に更新し、利用可能な状態にしておいてください。

回答戦略

著者の経験では、想定される照会事項に対する回答を用意することはあまり役に立ちません。照会事項の内容が少し変わるだけでも、これまでの準備は意味のないものになってしまいます。その代わりに、提出書類からアクセスする必要がある可能性のあるすべてのソースをすぐに参照できるよう最善を尽くしてください。

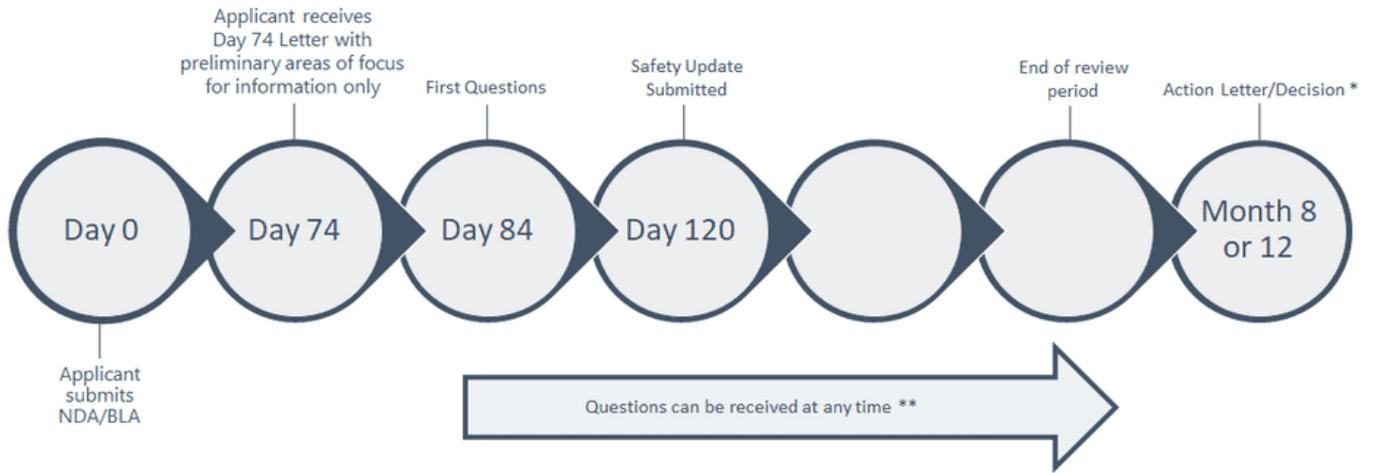
他の地域における規制当局の回答など、再利用可能な既存の関連回答情報を特定して収集します。レスポンスチームは想定される回答に対する戦略についてブレインストーミングを行い、箇条書きのメモを作成します。追加の解析作業が必要となる可能性のある照会事項は、この段階で特定しておくべきです

EMA への申請の場合、初期評価報告書（80 日目に受領）にて 120 日目に予想される照会事項が示唆されます。157 日目に受領する合同評価報告書は、180 日目に CHMP が採択する可能性の高い未解決の問題のプレビューとなります。

米国では、FDA の 74 日目レターも予想される照会事項の種類を予測する材料となります。これにより、貴社のチームは最も可能性の高い照会事項に回答戦略を集中させることができます。このレターはまた、回答に必要な作業量を予測する上でも役立ちます。



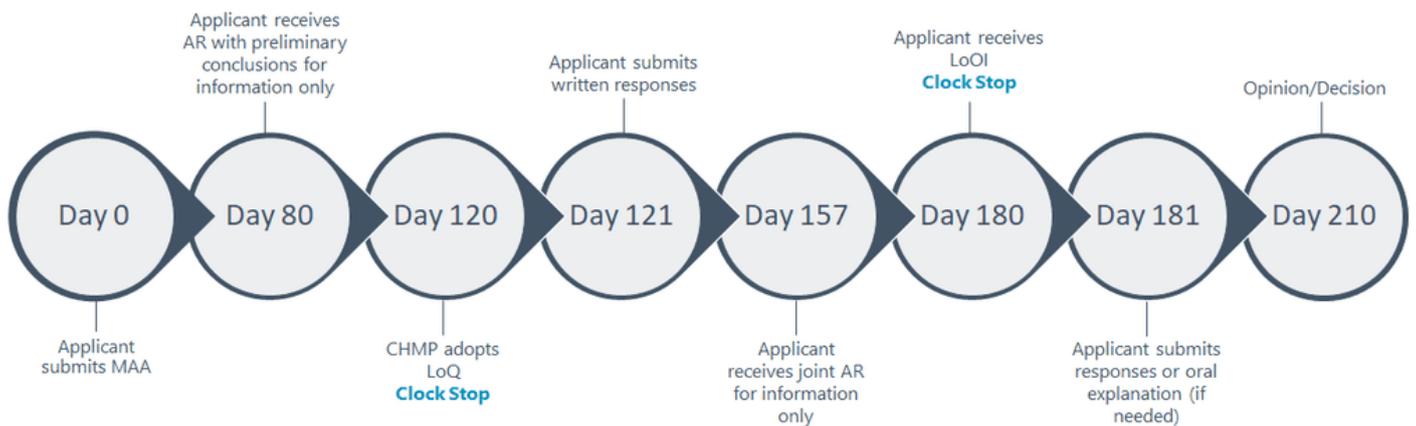
図 1. FDA (NDA/BLA) 審査のタイムラインの概要



*Action date for Priority Review is 6 months after NDA/BLA acceptance (8 months after submission). Action date for Standard Review is 10 months after NDA/BLA acceptance (12 months after submission).
 **Questions regarding inspections can start within days after submission.

BLA – Biologics License Application
 NDA – New Drug Application

図 2. EMA (MAA) 審査のタイムラインの概要



AR – Assessment Report
 CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use
 LoQ – List of Questions
 LoOI – List of outstanding issues
 MAA – Marketing Authorisation Application



回答のロジスティクス

照会事項を受け取る前に、回答フォーマットのテンプレートを用意しておきます。EU での申請の場合は、[EMA 指定のテンプレート](#)と一致している必要があります。FDA には正式なテンプレートはありません。したがって、医薬品申請書類のフォーマットに一致させることをお勧めします。

特に、複数の地域が同じ回答内容の一部を受け入れる可能性があります。そのため回答者は個々の回答を一度作成し、それを異なる規制当局への回答にまとめることができます。申請に使用される規制文書スタイルガイドおよび用語集に従ってください。出典への相互参照には、同じ命名規則を使用してください。

照会事項が届く前に回答文書作成のための文書管理システムを確立します。すべての必要なチームメンバーが文書作成および保存エリアにアクセスできるようにします。回答文書についても、最初の申請と同様の作成、レビュー、承認、公開プロセスを使用することで、チームは回答文書に集中でき、すべてがスムーズに進行します。

結論：早めの準備が重要です！

医薬品製販承認に関する審査中に規制当局から受ける照会事項が、医薬品の承認において最大の難関となる可能性があります。申請後の照会事項およびその回答提出プロセスには地域差があり、当局は迅速な回答を期待しているため、さらにプレッシャーが高まります。適切な計画を立てれば、貴社のチームは高品質な回答を期限内に提出することができます。

当局からの照会事項への回答でお困りの場合は、サターラの薬事申請コンサルティングチームがお手伝いいたします。

PMDA、FDA、EMA への照会事項対応サポートが必要ですか？

サターラのコンサルティングチームが、各規制当局への照会事項対応を支援いたします。

支援内容や費用に関する詳細は、japan.sales@certara.com までお気軽にお問合せください。

著者

Dr. Natalie Brine, Certara

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）

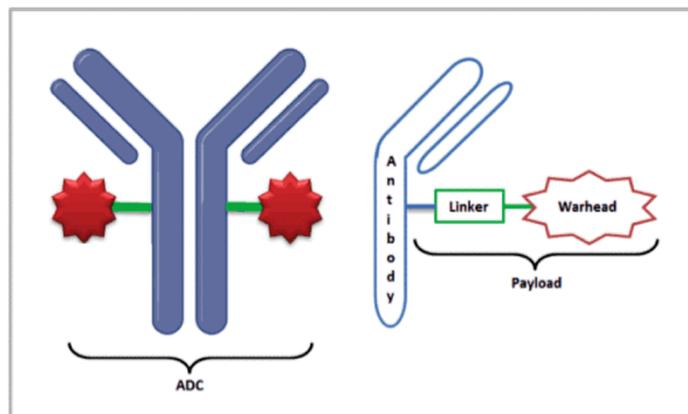


図 1. 抗体薬物複合体の図解。参照：Sikorski, S.R.I.Q.R. The Clinical Landscape of Antibody-drug Conjugates. 2014

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_{1/2} 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。

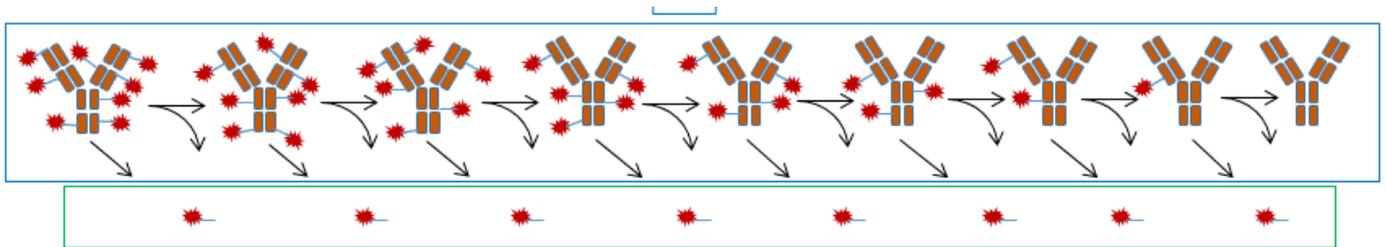


図 2. ADC は分子の不均一な混合物。モノクローナル抗体に結合する低分子薬の数はさまざま。

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。

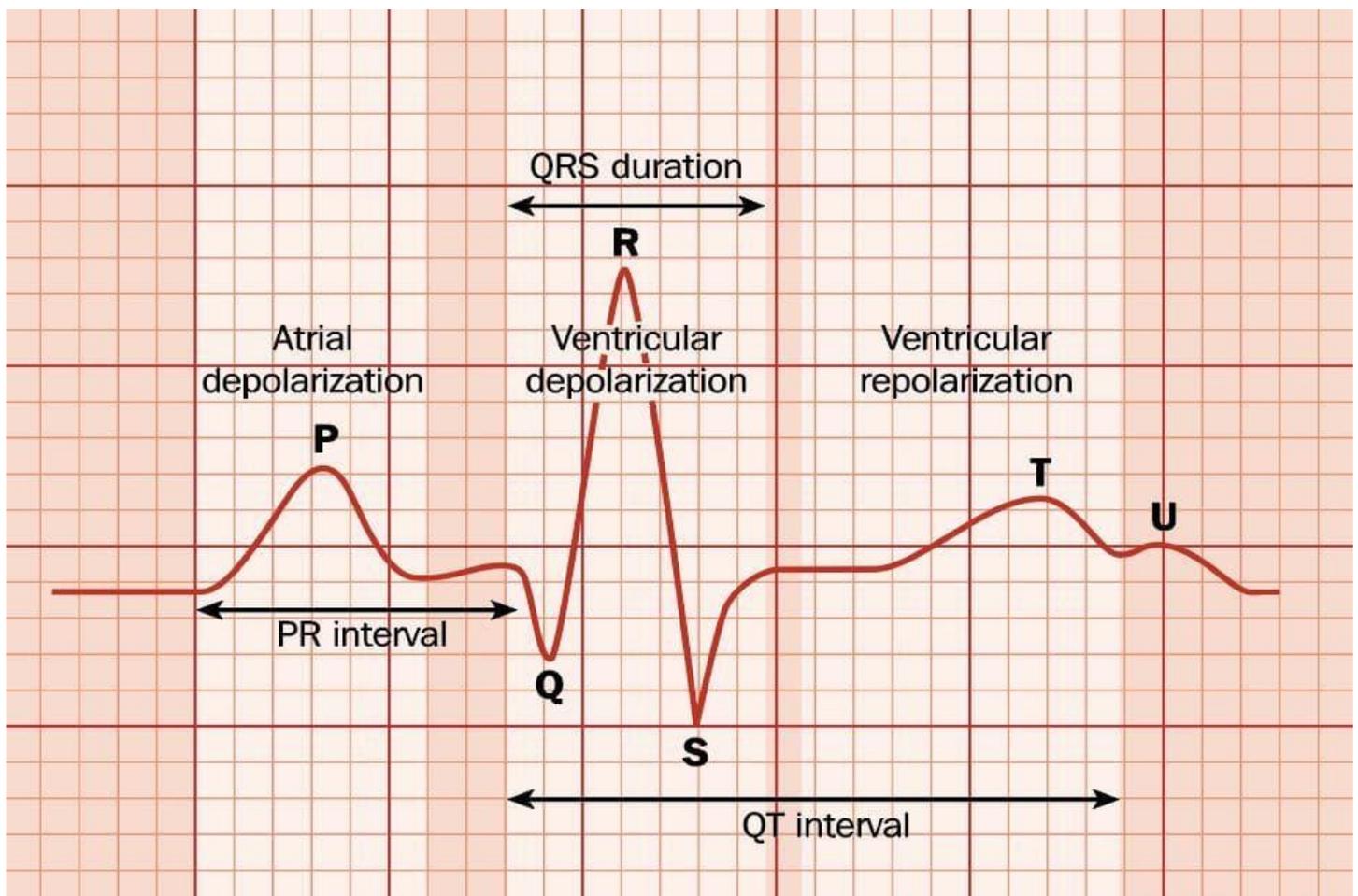


図 3. 通常の心電図の構成要素

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 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

抗悪性腫瘍薬開発プログラムにヒトマスバランス試験が必要な理由

Why cancer drug programs need human mass balance studies

※本記事はサターラ執筆のブログ翻訳版です。

歴史的に悪性腫瘍やその他の急性致死性疾患に対する薬剤開発プログラムには、臨床薬理学パッケージにマスバランス試験は含まれていませんでした。この省略は抗がん剤の非臨床評価に関する ICH S9 ガイドライン (S9 ich.org) に由来しています。このガイダンスでは、このようなケースに対してより簡潔な前臨床パッケージが紹介され、活性代謝物の非臨床評価についても柔軟な対応が認められています。

この期間に承認された抗悪性腫瘍薬のラベリングは、スパース採血による薬物消失情報に基づいていたり、その代謝酵素の寄与率が単に *in vitro* の情報に基づいていたりしました。そのため、それらの医薬品のラベリング内容はときに誤解を招くものでした。また、抗悪性腫瘍薬の臨床用量曝露の過不足を充分には予測することはできませんでした。

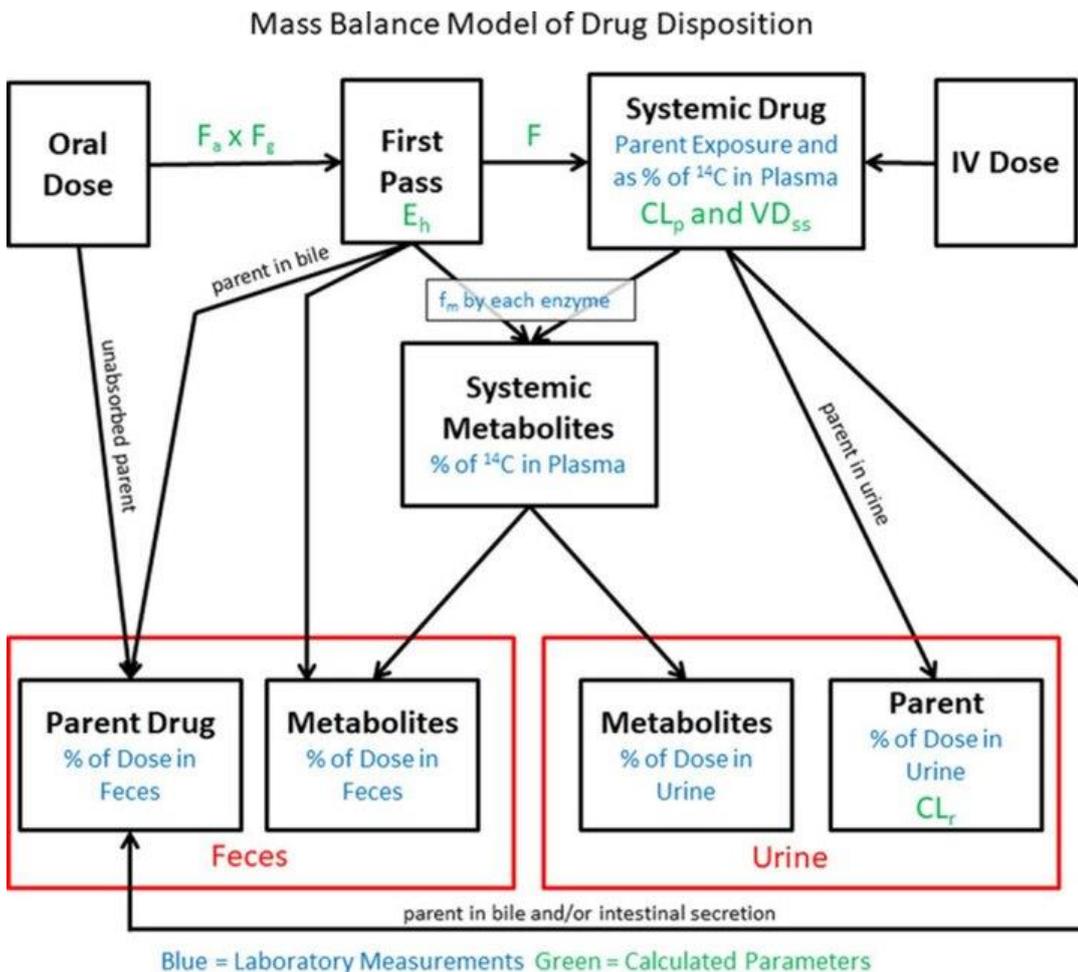


図 1. ヒトにおける薬物動態を説明するために役立つマスバランス試験のデータ

Source: <https://www.ema.europa.eu/en/assessment-templates-guidance#day-80-and-day-120-assessment-report-templates-containing-guidance-8164>



ヒトマスバランス試験とは？なぜ製薬会社はなぜマスバランス試験を実施しなければならないのか？

ヒトにおけるマスバランス試験（hAME 試験）は、医薬品開発プログラムの臨床薬理パッケージの中心となるものです。マスバランス試験では、被験者に治験薬の放射性標識体を投与します。その後、研究者は排泄物（尿、糞便など）から放射性標識体を可能な限り回収します。さらに、全血および血漿中の総放射能と薬物濃度をモニタリングします。排泄物と血漿中の親化合物および同定した代謝物を定量分析します。血漿中の主要な代謝物を特定し、体内における親化合物と活性代謝物の動態を理解することが目的です。

これらの研究は、治験薬に関する下記のような疑問の解決に役立ちます。

- 主要な排泄経路はどれか？
- それらの排泄経路で働く代謝酵素やトランスポーターを特定するため、*in vitro* において生成される代謝物プロファイルを利用して、または利用せずに *in vivo* DDI 試験において実行すべきことは何か？
- 薬物動態/薬力学（PK/PD）に影響が大きいのは腎または肝機能障害のいずれか？

ヒトの主要代謝物とは、投与された薬物由来の曝露総量の AUC（曲線下面積）の 10% 以上を占める代謝物を指します。代謝物の安全性試験（MIST）が適用可能な限られた適応癌腫で、前臨床動物種におけるヒトの主要代謝物の曝露が検討されています。そのゴールは、ヒトに特異的、または組織蓄積性のある代謝物が特定され、それらの毒性評価プログラムが適切に実施されているかどうかを評価することです。

低分子薬の場合、ヒトのマスバランス試験の前に、定量全身オートラジオグラフィ（QWBA）試験が齧歯類で実施されます。QWBA 試験を、ヒトの薬物曝露微量トレーサー試験と並行して実施することも可能です。QWBA 試験では、放射線量の定量評価も可能であり、ヒトに対する放射性標識化合物の安全な投与量の決定に役立ちます。また、齧歯類の放射性標識化合物の組織分布と排泄経路を定量化することもできます。

臨床薬理学の観点から、hAME 試験のデータはメカニズムベースの外挿予測も支持し、この情報より、以下を含む多くの内的小および外的要因の影響を予測することが可能になります

- 薬物相互作用薬
- 腎および肝障害
- 薬理遺伝学上の部分集団
- 民族間ブリッジング
- 小児患者など

また、マスバランス試験では、主要なヒト代謝物の曝露データも特徴づけることができます。この情報により、薬物相互作用上の阻害作用に関する *in vitro* 評価が必要であるかどうかが決まります。



マスバランス試験を実施できない場合の対処方法

まれに、ヒトにおけるマスバランス試験を実施できない場合がありますが、その場合は不足している情報を他の方法で取得する必要があります。排泄経路やその経路における酵素やトランスポーターの関与を特定することは、困難な作業となる場合があります。

この際、薬物の体内消失は、以下によって特徴づけられることがあります。

- 選択的酵素阻害剤を用いた DDI 試験
- 腎クリアランスの推定
- 血漿および排泄物中の非標識体の代謝物プロファイリング（「コールド分析」）
- その他の追加非臨床試験がデータパッケージの補足に役立つ場合もあります。

最近最終版が発表された FDA のガイダンス「ヒトを対象とした放射性標識体を用いたマスバランス試験における臨床薬理学的考察」で、マスバランス試験が免除される場合について言及しています。これには、マスバランス試験の結果を文献や製品ラベルから入手できる薬剤、腎排泄がほぼ完全な低分子薬剤、モノクローナル抗体、内因性物質、全身曝露が認められないか、または無視できる薬剤などが含まれます。

がん治療薬開発プログラムに対する要件の段階的な増加

規制当局は、これら救命効果は高いが強力な薬剤に関する情報不足に、長い間不満を抱いてきました。そのため、EU は「抗がん剤の臨床評価に関する EMA ガイドライン（2012 年）」の改訂第 4 版を策定しました。このガイドラインでは、がん治療薬のマスバランス試験の実施を推奨しています。

これまでヒトにおけるマスバランス試験（放射性標識した用量の血漿および排泄物の動態を調べる in vivo 試験）は、抗悪性腫瘍薬については他の医薬品ほど実施されてきませんでした。この研究で得られる情報は、被験薬の臨床薬理学的理解において重要であり、薬物相互作用の評価も含まれるため、マスバランス試験の実施が強く推奨されています（CPMP/EWP/560/95/Rev. [Evaluation of anticancer medicinal products in man – Scientific guideline | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)）。EU はまた、マスバランス試験に関する臨床薬理学的承認要件（薬物相互作用ガイドライン CPMP/EWP/560/95/Rev.1）も発表し、抗悪性腫瘍薬の申請においてマスバランス試験を求めるようになりました。

サターラの臨床薬理チームは、規制当局のマスバランス試験に関する期待を明確にするために、FDA および EMA が承認した抗悪性腫瘍薬の審査資料をレビューしました。

2015 年から 2023 年の間に FDA が承認した低分子の抗悪性腫瘍薬のうち、ヒトにおけるマスバランス試験が実施されていないものは 4 つのみでした。このうち Rucaparib¹ と Selinexor² の 2 つは、迅速承認の対象でした。薬物消失を特徴づけるための試験が、市販後の要件を満たすものとして要求されました。これらの試験は、Selinexor については強力な CYP3A4 阻害剤を用いた DDI 試験、Rucaparib についてはマスバランス試験でした。

3 番目の事例は、2015 年に承認された Tipiracil Hydrochloride とその PK ブースターである Trifluridine の併用でした。いずれの物質も CYP 基質ではありませんでしたが、それでも尿と血漿のコールド分析は実施されました。Tipiracil Hydrochloride はチミジンホ

スホリラーゼによって代謝され、Trifluridine は腎から排出されます。

4 番目の事例は、2020 年に FDA が承認した Ripretinib です。Ripretinib の場合は、製剤化の問題により、マスバランス試験の実施が回避されました。そのため、親化合物、活性代謝物、およびその他代謝物である可能性のある排泄物のコールド分析が実施されました。*in vitro* データおよび臨床試験における代謝物プロファイリングに基づき、スポンサーは臨床 DDI 試験を実施しました。この試験により、CYP3A4 および排出トランスポーターP-糖タンパク質が Ripretinib の経口クリアランスの約 50%に相当することが示されました。³

その EMA 評価⁴は、静脈内マイクロドージング試験の実施を推奨はしてはしませんでした。回収率のわずかな不足、そしてそれゆえにマイナーな代謝物が検出されないリスクがあることも、正当化されると考えられたのです。これは、3 種類以上のキナーゼ阻害剤による前治療歴のある進行性消化管間質腫瘍患者を対象とする適応に関する審査に基づくものです。

Rucaparib と Selinexor は、EU で条件付き承認を受けています。EMA の規制当局は、米国の規制当局と同様に、薬物消失に関する評価を求めました。^{5,6} Tipiracil Hydrochloride/Trifluridine の EU 申請には、マスバランス試験成績が含まれていました。

研究に対する規制当局の監視

マスバランス情報の有無に加え、研究の実施方法についても批評の対象となり得ます。2010 年から 2019 年にかけて、EMA の規制当局は、少なくとも 6 件のがん治療薬の申請について、初期の欧州医薬品評価報告書（EPAR）で AME 関連の質問を照会しました。

例えば、2014 年に承認された Ibrutinib では、hAME 試験が実施されていましたが、血漿および排泄物で同定された薬物の回収率はかなり低いものでした。しかし、DDI および薬理遺伝学情報は、Ibrutinib の体内消失をカバーしていました。Neratinib および Ibrutinib については、開発初期に代謝物の同定が不完全であり、その消失経路の理解が不足していたことが問題でした。

Neratinib は 2018 年に承認されましたが、スポンサーは総放射能の尿中および糞中回収率を確認するための追加試験を実施する必要がありました。また、代謝物のプロファイリングと同定のために尿および糞便サンプルも提供されました。EMA CHMP は、Ibrutinib の承認後措置として、薬物代謝における異なる酵素の寄与、肝取り込みにおけるトランスポーターの関与を特定し、潜在的な DDI リスクを評価するための複数の *in vitro* および *in vivo* 試験を要請しました。

マスバランス試験実施のベストプラクティスに関する最新情報

EMA の薬物相互作用ガイドライン（Guideline on the investigation of drug interactions, CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2**）では、EU によるマスバランス試験の実施要件が概説されています。最終的なマスバランス試験ガイドライン（Clinical Pharmacology Considerations for Human Radiolabeled Mass Balance Studies Guidance for Industry, July 2024）では、FDA の要件が説明されています。



抗がん剤プログラムの臨床薬理サポートが必要ですか？

サターラの早期新薬開発および臨床薬理チームが、ヒトマスバランス試験の計画を支援いたします。

審査上の問題につながる可能性がある地域間の臨床薬理関連の規制上のハードルや、それを軽減する戦略についてさらに詳しく知りたい方は、japan.sales@certara.com までお気軽にお問い合わせください。

参照

1. NDA Multi-disciplinary Review for Rucaparib. FDA access database. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/209115Orig1s000MultiDisciplineR.pdf . Accessed September 12, 2024.
2. NDA Multi-disciplinary Review for Selinexor. FDA access database https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212306Orig1s000MultidisciplineR.pdf . Accessed September 12, 2024.
3. NDA Multi-disciplinary Review for Ripretinib. FDA access database. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/213973Orig1s000MultidisciplineR.pdf. Accessed September 12, 2024.
4. Public Assessment Report for Ripretinib. EMA database. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/qinlock-epar-public-assessment-report_en.pdf. Accessed September 12, 2024.
5. Public Assessment Report for Nexpovio. EMA database. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nexpovio-epar-public-assessment-report_en.pdf. Accessed September 12, 2024.
6. Public Assessment Report for Rucaparir. EMA database. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rubraca-epar-public-assessment-report_en.pdf. Accessed September 12, 2024.

著者

Certara

Eva Gil Berglund, PhD, Krista Greenwood, PhD, Paola Coppola, MSc, Blaire Osborn, Ph.D., Nathalie Rioux

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。