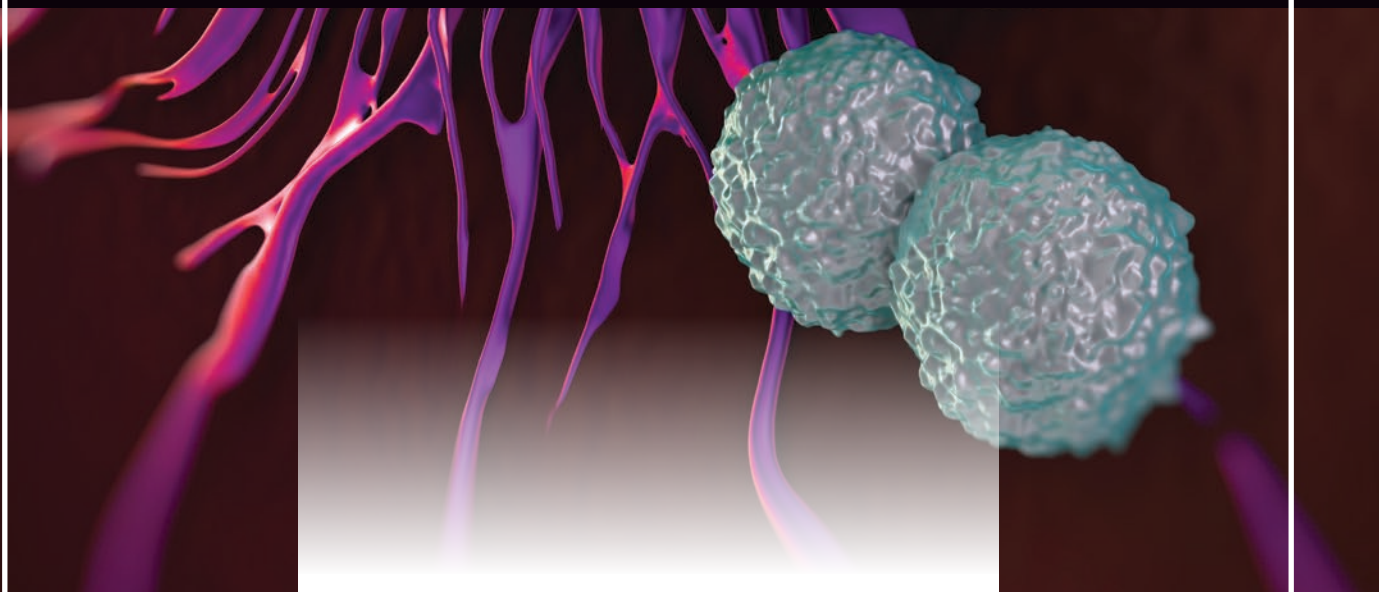
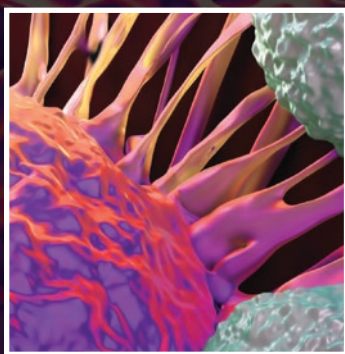


がん領域の研究開発に必須の  
モデルを活かした医薬品開発



CERTARA<sup>®</sup>





## がん領域の研究開発に必須の モデルを活かした医薬品開発

### 要約

モデルを活かした医薬品開発（model-informed drug development: MIDD）は、様々な定量的手法（モデリング&シミュレーションやin silicoツール）の活用を通して、投与計画、安全性や有効性の評価、作用機序の理解、コホート選択や特殊集団の検討も含めた臨床試験デザイン策定といった研究開発における重要な意思決定に貢献するだけでなく、競合品に対する開発品の商業的成功確率の評価を可能とする。MIDDは開発サイクル全体に価値をもたらす。例えば、規制対応や技術的な課題解消の成功確率に基づいた「継続/中止」の判断といった組織内での意思決定や、承認申請や添付文書に関連した意思決定の支援に貢献する。

MIDDはがん治療の領域で大きな成果を挙げており、数多くの事例において開発サイクルの合理化・迅速化や、脆弱性の高いがん患者に対する画期的治療の選択肢提供といった点で非常に優れた価値を示している。MIDDの活用によって、併用療法、薬物相互作用、さらにその他の安全性の課題といった、がん治療法開発に伴う複雑性を解明し、より多くの知見をもたらすエンドポイントの特定が可能となる。ところが、近年の規制当局による積極的な活用と推奨にも関わらず、業界全体におけるMIDDの活用は十分に進んでいるとは言えない。つまり、多くの利害関係者にとって機会損失が発生していることが示唆される。

## 背景

がんは世界全体で2番目に多い死因であり、世界保健機関（WHO）の推定では2018年に960万人ががんで死亡している<sup>1</sup>。また、世界のがん患者数は、2030年までには2200万人に達すると予想されている。しかし、幸いにも近年の診断と検査技術の発展によって、より早期の診断・予防プログラムが実現し、医薬品開発におけるイノベーションも併せて、2004年から2013年における全がん死亡率は13%低下し<sup>2</sup>、長期生存者数は増加を続けていることが米国国立衛生研究所の国立がん研究所（NCI）によって報告されている。

がんの重大性と、がん治療に対する差し迫ったアンメット・メディカル・ニーズの存在を背景として、これまで新規がん治療法開発の分野はパイプラインを豊富に抱え、申請承認のペースも速かった。例えば2011年から2016年にかけて68件の新規がん治療法が承認され、白血病、肺がん、多発性骨髄腫、メラノーマ、リンパ腫といった22種を超えるがん治療に活用されている<sup>3</sup>。

現在でもなお世界の新規がん治療法のパイプラインは堅調を維持している。開発後期に進んでいる化合物数は600を超え、その内90%はがん免疫薬といった標的療法を対象としている<sup>3</sup>。

それでも、がん領域の医薬品開発は本質的に計画通りに進みにくく複雑性も高いため、現在でも開発失敗の件数が最も多い治療領域であり、新薬開発の80%近くが第2相で開発が中止され、莫大な労力と費用が失われている。

がん領域の新薬パイプラインが堅調であることは、がん患者にとって明らかに良いニュースである。その一方で、合理性と効率性、さらに費用対効果に優れた最善の方法で有望な新薬の発見や検証、上市を競合他社に先んじて達成することに腐心する新薬開発企業にとって、この堅調さがかつてないほど激しい競争や危機感を生み出している。



## がん領域の医薬品開発における課題

新規がん治療法の開発に取り組む企業はその他の治療領域ではみられない、がん領域特有の課題に取り組まなければならない。がん領域の治療薬は一般的に非常に強い毒性を有するため、健常ボランティアを対象とした臨床試験が実施できない。また、がん患者は健患者背景や生理学の面で健常人とは異なる特性を有する。

こうした要因に起因して、がん患者集団は健常ボランティアとは大きく異なる治療薬の薬物動態プロファイルを示す。さらにがん患者は、がんに加えて併存疾患や治療に伴う副作用の治療が必要となるため、複数の薬物を併用することが一般的である。その結果、既に大量の投薬を受けているこの極めて脆弱な患者集団は、薬物相互作用（DDI）のリスク増大といった新たな安全性上の問題にも直面することになる。

従来のがん治療では、強い細胞毒性を有する化学療法薬を用いるアプローチに大きく依存してきた。そのため、これらの薬剤の最大耐用量を特定し、薬剤による有害反応を前提とした治療レジメンを探索する取り組みが業務上の慣例であった。それに対して、現在実践される多くの先端医療では、こうした細胞毒性の強い化学療法薬に加えて、標的療法も導入している。低分子化合物やモノクローナル抗体、さらに近年急速に開発が進む生体免疫システムを利用してがん細胞を破壊するがん免疫療法、さらに、これらを組み合わせた無数の治療法が存在する。

これらの治療法に用いられる新薬開発手法は、有害反応を前提とした用量設定や最大耐用量の特定といった細胞毒性を前提とした従来型の枠組みとは異なる。がん標的療法開発の枠組みは治療法候補の標的活性を基礎としている（図1）<sup>4</sup>。

従来のがん領域における医薬品開発手法は、経験的・記述的研究手法に大きく依存していた。

この従来型のアプローチに従って実施される後期臨床試験は、用法用量の適切性を確認し、有効性と毒性間に見られる複雑な関係性を特定することを目的としていた。現実的観点から、小規模な患者集団や一部の投与スキームの評価のみを目的とした臨床試験を複数に分けて実施するのが一般的であった。

現代のがん領域における医薬品開発では、最先端のモデリング&シミュレーション手法を用いたメカニズムを考慮した予測性に優れるアプローチを活用する事例が増加を続けている。コンピューターの計算性能の発展とユーザーフレンドリーなソフトウェアプラットフォームの開発、さらに薬物が生体に与える影響に関連した生物学的メカニズムや様々な薬物療法に対する生体反応に関する理解が進んだことで、MIDDの近年急速に発展を遂げた。

現在MIDDは、医薬品開発や承認申請の迅速化に貢献する一方で、開発品のリスクベネフィットプロファイルをより優れた精度で評価することで、がん標的療法の開発および承認申請を支えている。



図1：がん治療薬の投与レジメンに影響を与える因子の例



## リアル・ワールドと仮想試験の併用

開発品のドラッグ・デリバリーや安全性、有効性評価を目的とした従来型アプローチでは、薬物動態（PK）や薬力学（PD）の評価は、in vivoやin vitro試験、動物を用いた毒性試験、臨床試験に強く依存せざるを得なかった。しかし、治療薬候補の評価において、どのような候補であってもリアル・ワールドの条件下に置かれたときにその治療薬が使用され得る全てのシナリオを臨床試験だけで単純に評価することはできない。この傾向はがん領域において特に顕著である。がん領域では、開発過程において健常ボランティアを対象とした試験が実施できない一方で、アンメット・メディカル・ニーズと迅速承認制度の存在は、臨床開発に開発期間短縮のプレッシャーとして重くのしかかっている。

現在MIDDはin vivo臨床試験の計画策定や試験の獲得、データ解析だけでなく、仮想的な臨床試験の実施にも活用されている。多様な患者集団に対する治療効果を評価するために臨床試験を際限なく実施することはコストや被験者登録の観点からみても現実的ではない。その一方で、MIDDの活用によって開発計画のギャップを埋め、より多くの検討課題に解答を提示することが可能となる。

さらに、腫瘍の遺伝子型や分子分類は適応症によって異なる可能性があるため、ある適応症に対する開発過程で収集されたがん治療薬の投与データや有効性データは、別の適応症に単純に適用することはできない。その代替として、MIDDを戦略的に用いることで、スポンサーは臨床所見を拡充させながらより広い知見を獲得することができる。最終的には、有効性や安全性のメカニズムを解明し、用法用量戦略や自社開発品の添付文書記載事項を最適化することが可能になる。

さらにMIDDを活用することで、ビジネス上の戦略策定や、開発計画の継続・中止の意思決定、競合品との治療効果の比較、検討すべき薬価の代替戦略の評価、承認申請プロセスの支援と合理化、さらには保険支払者に対する上市後の投資収益率（ROI）の提示、などが実現される。

## 用量探索における課題

がん領域に標的治療という新たな選択肢がもたらされたことで、最大耐用量や用量制限毒性のみに基づいて投与戦略が判断されることはなくなった。その一方で、こうした新たながん治療法の最適投与を判断するためには、以下のような複数の要素を深く理解することが重要となる。

- 悪性腫瘍の生物学的理解
- 薬物固有の作用機序（MOA）
- 治療法に対する患者の一般的なPK/PD

一般的にがん領域の治療薬は治療域（TI）が比較的狭いため、毒性を最小化しつつ治療効果の発現に十分な曝露量を確保する精密投与が求められる。これらの薬剤には複雑な薬理を有するものが多いため、併用療法において発現する効果や相互作用が投与スケジュールによって異なる可能性がある。頑健な投与戦略の策定には、併用薬の影響や遺伝子型・臓器機能といった患者因子を考慮した用量調整も視野に入れなければならない。がん治療薬の開発計画では、最適な投与戦略の策定を目的として、PKモデル、疾病進行モデル、曝露反応モデルといった様々なモデルを構築することが一般的である。

併用療法における安全な初回投与量を特定する際に、臨床試験によって想定される治療薬や用量の全ての組み合わせを検証することは不可能であるため、MIDDが有効活用される。例えば、生理学に基づく薬物動態（PBPK）モデルはDDIの検証に活用されており、推奨用量や剤形の探索を支援する。

従来、腎機能や肝機能障害といった健康上の問題を有する患者集団を対象として治療薬の性能評価を行う臨床試験は必須であったため、開発計画を数年延長させる要因となり得た。しかし現在では、規制当局は臓器障害を有する患者集団を対象とした仮想的な臨床試験の結果に基づく用量設定のアプローチを認めている。

さらには、MIDDの新しい貢献として、薬剤投与による腫瘍増殖阻害効果を腫瘍サイズの経時変化データから構築されたモデルに基づいて推定することで、治療薬の用量反応関係を明らかにした事例が挙げられる。このモデルでは、過去に収集されたデータを用いて薬剤投与による腫瘍増殖阻害効果と全生存率を関連付けて評価している。

その後、この解析結果は、併用療法を含む新規治療法開発において臨床試験早期（第1相もしくは第2相）の結果に基づくアウトカムの予測に活用された。また、こうしたモデルがもたらす知見は、開発品が臨床早期から後期へと進む際に投与量を見直す根拠ともなり得る。

こうした知見は、開発品の有効性プロファイルの評価や投与戦略の最適化、別のモダリティとの併用療法を他の併用療法と比較したときの治療薬の性能評価といった場面で非常に重要となってくる。

MIDDは臨床試験の頻度を低減させる一方で、新たな知見や予測結果をモデルから獲得することで臨床に対するより深い理解を推進する。これによって、強固で合理性に優れた医薬品開発過程を実現するだけでなく、開発品の承認申請において説得力のある根拠を提示することにも貢献する。

## がん領域におけるMIDDの活用

がん治療薬開発のサイクル全体にMIDDを活用して重要性の高い課題に対する答えを導き出す機会が、がん治療薬の開発サイクル全体に渡って存在する。

- 前臨床から早期臨床への移行段階では、ファースト・イン・ヒューマン（FIH）試験における最適な投与量探索や併用療法、投与スケジュールの選択に有用な薬力学的（PD）エンドポイントの評価に重点が置かれる。
- 早期臨床開発ではMIDDの活用によって、投与量や投与スケジュールのより高い精度での評価や剤形の検討、潜在的なDDI評価、さらに、コホートもしくは患者個人に特徴的な因子の検討が進められる。
- 後期臨床試験ではMIDDの活用によって、ピボタル試験においてリスク・ベネフィットを最適化する投与量の選択やブリッジング試験の実施、有害事象（AE）の可能性評価が支援される。

## 前臨床から臨床段階への移行における

### 1

**PK予測および特性評価：**簡易的な生理学的アプローチを用いることで、臨床試験に実際に参加した患者集団以外も含めたより大規模な患者集団において作用部位のPKを予測することができる。

PBPKモデリングによって、作用部位（腫瘍）の曝露量評価が可能となる。根底を成すメカニズムを包括的に理解することで、生物種間（マウスからヒト等）や患者集団間（成人と小児患者集団等）の外挿が可能になる。

### 4

**内的および外的要因に起因する薬物曝露の変動評価：**こうした評価を目的とした臨床薬理試験が計画されていない場合、患者のスパースデータを用いた母集団PK解析によってギャップを埋めることができる。

近年実施されたがん治療薬の承認申請の多くにおいて、薬物動態や患者背景や病態の影響の評価には、専用の第1相試験ではなく収集された全患者データを統合させた母集団PK解析が活用されている。その結果、これら承認された医薬品の添付文書における薬物動態関連の記載は、純粋にモデル解析結果に基づいて作成されている。

### 7

**早期臨床試験におけるバイオマーカーの評価：**生物学的観点に基づく有効な投与量の定義や将来的な臨床試験における投与量の範囲決定を支援する。

早期臨床の有効性バイオマーカーが利用可能である場合には、そのバイオマーカーのPK/PDモデルによって標的への関与の特性解明が可能になり、薬理活性に関連する投与レジメンを構築するための手助けが得られる。



2

**前臨床データの活用：**腫瘍移植マウスのデータを活用することで、臨床での投与レジメンの探索がさらに支援される。

早期臨床の投与量探索を目的として臨床バイオマーカーの代替もしくは補助となり得るアプローチとして、前臨床の有効性データの活用が挙げられる。例えば抗PD1抗体ペンブロリズマブの臨床開発において、最低用量や最終的な承認用量の選択はトランスレーショナルモデルの枠組みを積極的に活用していた。この枠組みでは、腫瘍移植マウスのデータを活用することで臨床的に有効な投与レジメンが予測された。

5

**治療に対する腫瘍サイズ縮小効果の評価：**このような評価から最適な投与レジメン探索や治療域の判断が推進され、それらの関係性を早期の生存マーカーとして使用することで臨床試験デザインや治療計画の策定における患者層別化などが支援される。

いくつかの有望ながん治療薬は、生存アウトカムではなく、治療に対する腫瘍サイズの縮小効果（客観性のある反応データ）に基づいて最初の承認を獲得していた。そのため、腫瘍サイズのダイナミクスや開発品が腫瘍の増殖や縮小に与える影響の徹底的な理解を進めることがますます重要視されている。その結果、腫瘍サイズをモデリングする新たなアプローチが開発され、現在では医薬品開発計画と承認申請における意思決定の両方に活用されている。

8

**試験デザインの最適化：**投与レジメンの選択や患者選択や患者登録の合理化、さらに最適な評価スキームを決定することができる。

がん領域で実施されるモデリングの多くは薬物反応を評価し、開発における意思決定を支援することを重要視する一方で、臨床試験デザインの最適化に対するMIDDの潜在能力は未だ過小評価されている。MIDDを通して患者のPK/PDを最適化することによって試験に参加する患者への負担を最小化できる。

3

**標的や経路の変化が下流の生化学や細胞に及ぼす影響の評価：**定量的システム薬理学（QSP）は、ファーマコメトリクスモデリング&シミュレーション手法とシステム生物学を融合させた新興のテクノロジーである。

QSPは複数の治療的介入を組み合わせた影響を予測できる。QSPによって様々なメカニズムの相互作用の定量的な理解が促進され、こうした併用療法の組み合わせを臨床試験の前に評価する枠組みが提供される。

6

**安全性プロファイルの評価：**曝露と安全性の関係性を確立し、安全性の観点から投与レジメンを最適化し、治療域の確立を支援することができる。

あらゆる医薬品において、治療域は有効性と安全性のバランスに基づいて決定される。規制当局への承認申請パッケージにおいて、安全性データ（有害事象や好中球減少症といった安全性に関連した特定の所見等）の曝露反応関係の評価は有効性評価のために実施された解析結果を補足する重要な要素である。また、PBPKの活用によって潜在的なDDIのリスク管理戦略を策定することができる。前臨床や早期臨床開発段階で構築されたPBPKモデルは、臨床データの収集が進むにつれて繰り返し改良される。

9

**競合市場の理解：**同一の適応症を対象とする競合治療法の臨床試験公開データを用いたモデルに基づくメタ解析が活用される。

特にがん免疫研究の分野において、開発品は幅広い腫瘍タイプに渡って検証される。モデルに基づくメタ解析は様々な適応症の競合市場を最新の情報に基づいて定量化するだけでなく、適応症間での有効性や安全性情報の関連付けることで、新たな適応症を対象とした臨床試験を実施する前にその投与量を設定することを可能とする。

## ケーススタディ：開発から承認まで活用されるMIDDの有用性

MIDDを活用することで曝露量反応解析を費用対効果に優れた方法で実行し、薬物曝露と臨床反応の関係を探索することが可能となる。こうした関係は、PK解析や有効性や毒性の臨床マーカーを個別に解析しても評価できない。

例えば、イブルチニブ（事例1を参照）はCYP3A4の基質である。強力なCYP3A4阻害剤（ケトコナゾール）や強力なCYP3A4誘導剤（リファムピン）を用いた臨床薬物相互作用試験と並行してPBPKモデリングを実施することで、中程度や弱いCYP3A4阻害剤や誘導剤の存在下でイブルチニブを投与した場合の曝露量の変化が予測された。試験結果とモデリング結果を統合することで最適な用量変更を提案し、臨床医がイブルチニブとCYP3A4の阻害剤や誘導剤を同時に処方する際に役立てられた。

用量設定の適切性を評価するためにPK/PDおよび曝露反応のモデリング&シミュレーション手法を活用した別の代表的な事例として、ペンブロリズマブの事例が挙げられる（事例2を参照）。第1b相試験では、患者は3週間ごとにペンブロリズマブ2mg/kgもしくは10mg/kgを投与された。安全性と有効性の曝露反応解析がそれぞれ実行され<sup>5</sup>、2mg/kgから10mg/kgの範囲における薬物曝露に対する有効性や安全性の変化は確認されなかった。米国FDAの審査記録によると、これらの探索的解析は進行性非小細胞肺癌患者におけるペンブロリズマブの投与レジメンを3週間ごとに2mg/kgに設定することを目的として実施された。

MIDDの手法は承認審査の段階でも活用される。例えば、2017年5月、米国FDAはがんの原発巣に依存しない、腫瘍のバイオマーカーに基づいたがん治療法を初承認した。ペンブロリズマブは成人や小児の切除不能もしくは転移性固形腫瘍患者の治療を適応としているが、この疾患に対して高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）もしくはDNAミスマッチ修復機能欠損（dMMR）として知られるバイオマーカーが特定されている。このバイオマーカーは細胞内での適切なDNA修復機能が低下している状態を示唆する。疾患部位ごとに開発計画を必要とせず、様々な腫瘍タイプの患者に対する単一の治療アプローチを確立したことで、治療効果の観測結果を多様な腫瘍に外挿することが可能になった<sup>6</sup>。

## 事例1



### PBPKモデリング&シミュレーションの活用によるイブルチニブ（インブルビカ）の用法用量に関する知見獲得やDDIリスクの評価

現在イブルチニブは、マンツル細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病、ワルデンストレームマクログロブリン血症（非ホジキンリンパ腫の一形式）といったB細胞がんの治療を適応としている。イブルチニブはチロシキナーゼ阻害剤であると同時にCYP3A基質でもある。イブルチニブはクリアランスの高さに起因して、薬物間相互作用の影響を強く受けやすい。イブルチニブの開発において、Simcyp Simulator™を用いたPBPKモデリングを活用することでDDIの影響に関する重要な知見が得られた。

PBPKモデルを *in vitro* データや臨床データに基づいて構築した後、既知のCYP3A阻害剤・誘導剤やインブルビカの基質を用いてその性能が検証された。構築されたPBPKモデルは臨床試験で検証されていないDDIシナリオの評価に活用された。さらに、PBPKモデリングの活用によって薬物代謝メカニズムの理解を深め、様々な患者集団におけるDDIの影響に関して重要な知見を獲得した。

モデリングの結果は、最適な投与レジメンの設定や規制当局の承認過程を合理化するために活用された。モデリングから得られた知見は医薬品添付文書の記載事項に反映され、CYP3A基質であるこのがん治療薬を他のCYP3A阻害剤と併用する際の用量最適化戦略の検討に貢献している。この戦略では、有害事象を引き起こし得る水準まで血漿中薬物濃度を上昇させない最適用量を特定することを目的としている<sup>7</sup>。

次に、PBPKモデルは弱い、中程度、さらに強いCYP3A4誘導剤・阻害剤によるそれぞれのDDI効果の評価に用いられ、適切な用量反応関係を含む投与ガイダンスを医薬品添付文書に記載するために活用された。最終的に、医薬品添付文書には、試験未実施のDDIシナリオに関する記載が24件追加され、様々な代謝プロファイルを有する患者個人に合わせた用量最適化戦略が記載された。 ■



## MIDDに対する規制当局の積極的な姿勢

2018年当時の米国FDA長官のスコット・ゴットリーブ（Scott Gottlieb, MD）はMIDDの技術に対する規制当局の姿勢について様々な意見を述べている<sup>8</sup>。

「FDAがInnovation Initiativeの一環として投資を継続し、今後のさらなる発展を期待する分野を一つ紹介したい。それは医薬品開発の改善や規制の効率性後方を目的とした臨床試験におけるin silicoツールの活用だ。

現在、FDAの医薬品評価センター（CDER）は臨床アウトカム予測、臨床試験デザインに関する知見獲得、有効性エビデンスの裏付け、用量最適化、安全性予測、想定される有害事象のメカニズム評価といった用途でモデリング&シミュレーション技術を活用している。我々はこうしたin silicoツール活用の発展と医薬品開発の他領域への応用に言及した、新規、もしくは更新版のガイダンス発出に取り組む計画だ。」

図2は米国FDAがMIDDの手法を迅速に受け入れてきたことを示す<sup>9</sup>。MIDDの活用は、21st Century Cures Act（21世紀治療法）、現行のPDUFAやGDUFAといった重要性の高い命令書やガイダンス文書の多くにおいて言及されてきた。EMAやPMDAといった他国の規制当局でも同様の取り組みが進められている。

がん領域に関しては、FDAはPDUFA VIへの取り組みの一環として、MIDDの活用をテーマとしたワークショップを2018年2月1日に開催し<sup>10</sup>、次のように述べている。

「過去数十年に渡り、がん領域の創薬や医薬品開発に対して大規模な投資が続いている。疾患生物学や医薬品の作用機序に対する理解は深まった一方で、モデルを活かした医薬品開発戦略のさらなる推進ががん治療薬開発の継続的な発展にとって不可欠である。

がん治療においてより効果的かつ複雑な併用療法戦略や新規標的の特定が進む中で、より多くの知見をもたらす、予測性に優れる治療反応評価用エンドポイント探索の研究が活発となった。長期の観測を必要とせず、治療効果を高い精度で評価する新しいエンドポイントを特定することができれば、

臨床試験の期間を短縮し、患者の登録数もより低減できる可能性がある。モデルを活かした開発アプローチは、患者の投与レジメンを最適化させるニーズを満たす手助けとなることが期待される。投与レジメンの改良を目的とした検討は、新薬承認後に実施されることが多く、場合によってはファーマコメトリクスモデリングの手法を用いて進められる。投与レジメンの最適化によってがん治療薬のリスク・ベネフィットのバランスをとるモデルを活かしたアプローチに対する関心が高まっており、このトピックに多くの利害関係者が関与し、議論を進めることは有益であろう。」

### 図2：米国FDAの臨床薬理部門（OCP）におけるMIDDの活用

出典：Zineh & Woodcock, CPT 2013; PMID: 23571772

#### 1990～2000 黎明期

- IVIVC
- PK/PD
- PopPK
- ファーマコメトリクスコミュニティ

#### 2000～2010年 急速な発展

- PopPK、D/R、E/R
- ガイダンス
- CTSや疾病モデル
- PBPK研究や応用の黎明期
- ファーマコメトリクス部門（DPM）

#### 2010～2017年 主流化

- DDIにおけるファーマコメトリクスやPBPKの標準使用
- 審査や研究におけるセミメカニスティックもしくはメカニスティックモデリング応用の黎明期
- 機に乗じた標準化
- 規制当局による医薬品開発ツールとしての採用
- 組織の成長と同化、優先順位付け

#### 2017年～ 標準手法として定着

- データ・解析・処理過程に関する標準の策定
- 規制当局による関与の枠組み
- 医薬品開発全体に渡る様々なM&S活用の統合
- 情報や知識の管理—疾病モデリング、PBPK 2.0
- 最先端アプローチや技術の導入—QSP、ベイジアン等
- リアル・ワールド・データの活用

# 事例2



## ペンブロリズマブ（キイトルーダ）の開発におけるMIDDの役割

乳がん、肺がん、白血病というように、がんは伝統的に解剖学的ながん原発部位に従って分類されてきた。そして、その解剖学的な原発部位に応じて治療アプローチが決定されることが一般的であった。

しかしながら、この枠組みは近年変化してきている。2017年6月にScience誌にて発表された論文では、ミスマッチ修復経路に機能喪失型突然変異を示す様々ながん種がPD-1阻害免疫療法に対して好ましい反応を示すことが報告されている<sup>11</sup>。米国FDAは、こうした遺伝子異常を有するがん患者に対する抗PD-1がん免疫療法薬ペンブロリズマブ（キイトルーダ）を承認した。適応症となるがん種には、メラノーマ、非小細胞肺がん（NSCLC）、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部がん、尿路上皮がんが含まれる。

ペンブロリズマブ（キイトルーダ、Merck & Co.）は強力なヒト化モノクローナル抗体である。この免疫チェックポイント阻害剤の標的はプログラム細胞死1（PD-1）受容体であり、PD-1受容体はリガンド（PD-L1およびPD-L2）と結合することで免疫系に認識されなくなる。PD-1リガンドを発現する腫瘍細胞は、生体内のT細胞の攻撃を回避できる。ペンブロリズマブはT細胞上のPD-1受容体に結合することによりこの「隠れ蓑」を取り去ることで、免疫系によるがん細胞の消滅作用を促進する<sup>12</sup>。

T細胞上のPD-1受容体への結合というペンブロリズマブの作用機序は、治療薬の腫瘍細胞に対する直接作用を必要としない。そのため、がん種による曝露反応もしくは用量反応に大きな差はないことが予想される。そのためペンブロリズマブは、多くのがん種にとって有望な免疫がん療法の選択肢となっている。

ペンブロリズマブは最初にマウスを用いた前臨床実験によって評価された。その後、臨床試験におけるヒト初回投与に用いるべき投与量の範囲を特定するために、トランスレーショナルPK/PDモデリングアプローチが用いられた。構築されたモデルは、コンパートメントモデルと過去に報告済みの生理学に基づく組織コンパートメントを組み合わせた構造を有する。

さらに、このモデルはPD-1受容体に結合したペンブロリズマブによる腫瘍増殖阻害を表現した受容体占有モデルに統合された。構築されたモデルに基づいたシミュレーションを実行することで、マウスにおけるペンブロリズマブの作用機序を定量化し、ヒト投与量を外挿することが可能になった。

この治療薬が臨床開発に進んだ後、進行性メラノーマやNSCLCの患者から得られたデータを用いて以下に概要を示す母集団PKモデル解析（PopPK）や曝露反応解析を実施することで、有効性を最大化し、安全性を許容可能な水準に収める曝露量を維持するペンブロリズマブの固定用量の投与レジメンが評価された。患者ごとの曝露量の予測値は目標範囲内であった。

PopPKはモデルに基づくアプローチの一つとして、薬物曝露の分布を決定するPKパラメーター（クリアランス、分布容積等）の母集団平均値と個体間変動を含む変動要因の両方を同時に推定することで、対象患者集団における薬物曝露の経時変化を記述する。薬物濃度のスパースデータを解析する場合に望ましい手法とされている<sup>13</sup>。

Freshwaterらの検討では、選択された固定用量によって、メラノーマやNSCLCの治療のために既に確立されていた安全性と有効性の目標範囲を達成する曝露量を維持可能であるか検証することを目的としていた。解析の結果、200mgと2mg/kgの投与による曝露量の分布は類似しており、PKの変動を制御する観点でいずれの投与レジメンにも優位性が認められないことが示唆された。モデリング&シミュレーションの活用を通して獲得されたこの知見は、体重に基づいた投与レジメンと固定用量の投与レジメンの両方がペンブロリズマブに適していることを支持する点で重要である。





## がん治療薬の添付資料記載におけるMIDDの貢献

近年MIDDは新薬開発計画や承認申請における標準的な取り組みとしての地位を確立し、医薬品添付文書の記載に活用されている。

がん治療薬開発におけるPKモデリングを扱った査読付き公表論文をモデリングの手法に従って分類した結果（図3）、大多数の研究（75%）において母集団モデリングを解析手法として採用していたことが明らかになった<sup>14</sup>。

PKモデリングの適用分野を分類したところ（図4）、PKの変動に影響を及ぼす内的もしくは外的要因の研究が突出して多かった<sup>14</sup>。次に、医薬品開発における用量設定や臨床現場における用量検討を含む用量に関する研究（22%）が続いた。最も多く研究対象となっていた特殊集団は小児患者集団であった。

図3：がん領域におけるPKモデリングのアプローチ

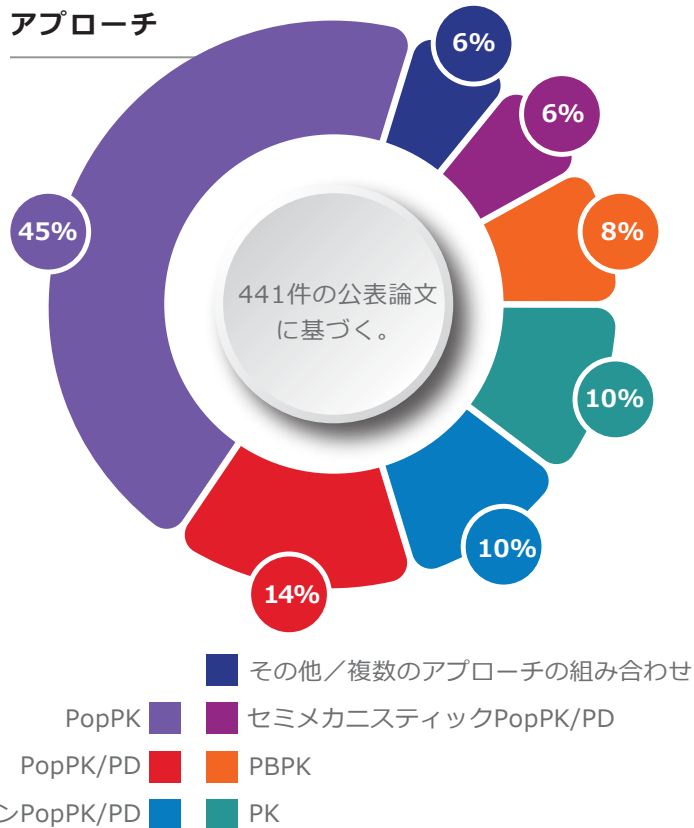
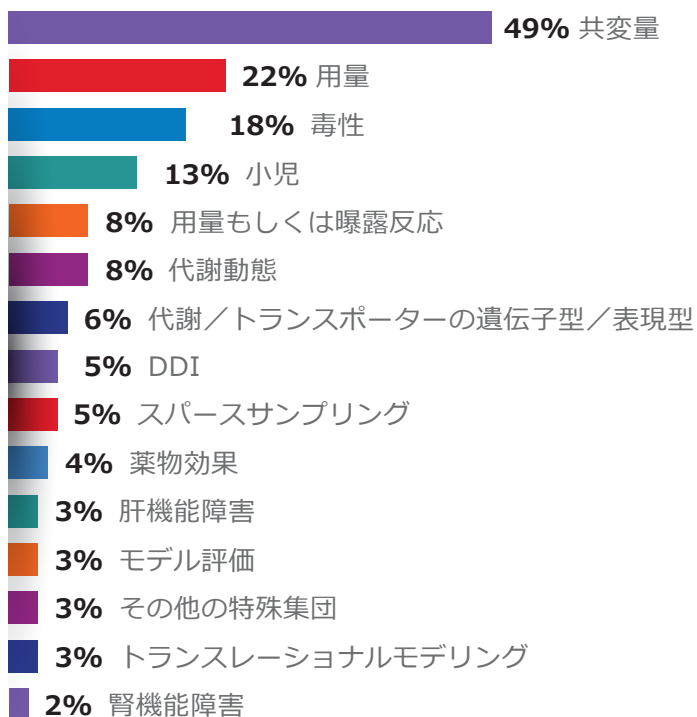


図4：がん領域におけるPKモデリングの適用



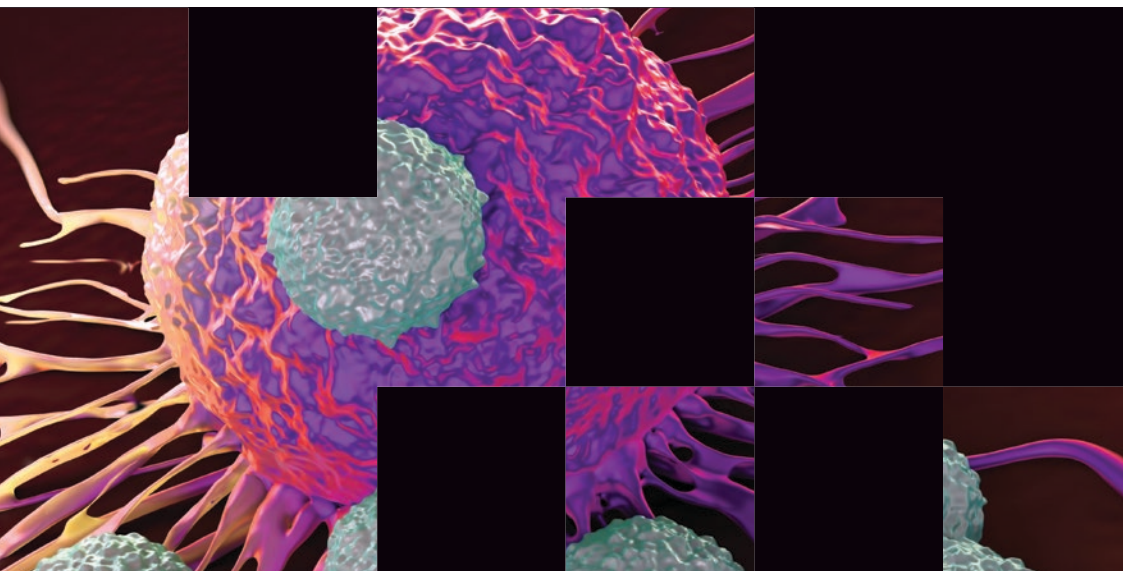
## まとめ

現在、急速に発展を続けるMIDD手法は、薬物の作用機序に関する複雑かつ詳細な知見とがん細胞の増殖や様々ながん治療法に対する患者反応の基礎となる生物学に対する理解の統合を実現する点を価値の源泉としている。現代における生体の生理学および薬理学的理解の進展によって、非常に頑健かつ信頼性の高いモデルが構築され、試験を通して検証が可能な有用かつ新たな仮説につながる予測を実現している。世界の規制当局はこうした知見を積極的に受け入れる傾向を強めており、承認申請の過程においてモデリングに基づく結果や臨床的知見を検討することや、モデリングに基づく臨床的知見を承認された医薬品の添付文書記載に反映させることに非常に前向きである。

創薬や医薬品開発におけるMIDDの活用はますます活発になっており、特にがん領域において、開発期間の短縮やコスト削減だけでなく、開発企業の意味決定を最適化し、患者のリスクを最小化しながら臨床的および商業的利益を最大化させる治療法の検討に集中することを可能とするなど、多くの実績を上げている。

## 参考資料

- World Health Organization. (2018, February). Cancer Fact Sheet. Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
- National Cancer Institute. (2017). Cancer Statistics. Retrieved from <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics>
- QuintilesIMS Institute. (2017, June). Global Oncology Trends 2017. Parsippany: Author.
- Bullock J, Lin T, & Bilic S. (2017). Clinical pharmacology tools and evaluations to facilitate comprehensive dose finding in oncology: A continuous risk-benefit approach. *Journal of Clinical Pharmacology*, 57(10), 105–115.
- US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. (2014). Keytruda (pembrolizumab) Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review(s) (BLA Application No. 125514Orig1s000). Retrieved from [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/125514Orig1s000ClinPharmR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125514Orig1s000ClinPharmR.pdf)
- Pazdur R. (2018, January 19). The one-year anniversary of the Oncology Center of Excellence. [Blog post]. Retrieved from <https://blogs.fda.gov/fdavoices/index.php/2018/01/the-one-year-anniversary-of-the-oncology-center-of-excellence/>
- Certara. (2016). Using PBPK to Support the Approval of Imbruvica®, a Breakthrough Cancer Drug. Princeton: Author.
- Gottlieb S. (2017, July 7). How FDA plans to help consumers capitalize on advances in science. [Blog post]. Retrieved from <https://blogs.fda.gov/fdavoices/index.php/2017/07/how-fda-plans-to-help-consumers-capitalize-on-advances-in-science/>
- Madabushi R. (nd). Guidelines and good practices for advancing model informed drug development: Gaps and opportunities.
- US Food and Drug Administration. (2018). FDA-ISoP Public Workshop: Model Informed Drug Development (MIDD) for Oncology Products. Retrieved from <https://www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm589449.htm>
- Le DT, et al. (2017, July 28). Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*, 357(6349), 409–413.
- Li H, Yu J, et al. (2017, October). Time dependent pharmacokinetics of pembrolizumab in patients with solid tumor and its correlation with best overall response. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*, 44(5), 403–414.
- Freshwater T, Kondic A, Ahamadi M, Li CH, deGreef R, de Alwis D, & Stone JA. (2017, May 16). Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *J Immunoter Cancer*, 5, 43.
- Darwich A, Ogungbenro K, Hatley O, & Rostami-Hodjegan A. (2017, December). Role of pharmacokinetic modeling and simulation in precision dosing of anticancer drugs. *Translational Cancer Research*, 6(S10).



## サターラについて

サターラは医薬品開発の最適化および患者治療の改善を目的として意思決定支援のテクノロジーとコンサルティングサービスを提供する世界有数のサービスプロバイダーです。当社のソリューションは、医薬品開発から患者治療までのライフサイクル全体に及び、最先端のモデリング&シミュレーション手法と規制対応戦略の知見を活用することで承認申請や上市後の商業的成功に貢献します。当社のお客様には、数百の大手製薬企業やCROを始め、世界的に著名なアカデミック研究機関や各国の規制当局が含まれます。

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