



**モデルに基づくメタ解析：革新的手法が
実用段階へ**

モデルに基づくメタ解析：革新的手法が 実用段階へ

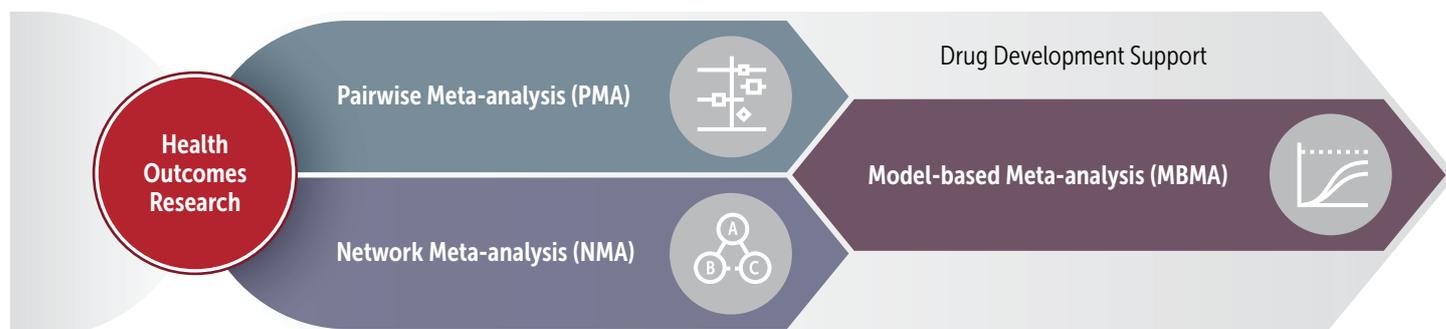
医薬品開発における商業的な成功確率の向上に向けた MBMA の活用

モデルに基づくメタ解析：MBMA とは何か？ なぜ MBMA が今必要とされるのか？

医薬品開発では、正しい意思決定を下すことが開発計画の成否に直結することが一般的である。従来の直観のみに頼った考え方から一歩前進するには、エビデンスに基づく方針策定が不可欠である。エビデンスに基づく医療（Evidence-Based Medicine）の提唱者であるデビッド・サケット（David Sackett）氏とゴードン・グヤット（Gordon Guyatt）氏は、「医療および臨床上的意思決定は、定量的・系統的な実証研究の結果（エビデンス）に基づくものでなくてはならない」と述べている。医薬品開発における意思決定は、新薬候補に関する社内データの徹底した定量的解析と、公開データや他の新薬候補のデータを用いた包括的ではある一方で定量性には劣るレビューの結果に基づいて下される。社内で収集されたデータの重要性は揺るがない一方、重要な意思決定が社内データのみに基づいて判断されることは稀である。

今日においては、既承認もしくは開発中の薬物に関する情報が非常に多く公開されている。治験依頼者は臨床試験結果をどのようにして開発品の臨床開発の方針策定に有用な知見に変換することができるだろうか？ また、医薬品開発の試験の大半がプラセボ対照や標準治療（SOC）に対する比較として実施されている現状において、治験依頼者は過度の時間と費用をかけることなく、どのように同一の適応症で承認された競合薬との直接比較を実施できるだろうか？ この10年の間に、臨床試験の有効性、忍容性および安全性情報を定量化することで、医薬品開発に関する戦略的な意思決定を実現する手法として、モデルに基づくメタ解析（MBMA）が台頭してきた。さらにMBMAは迅速かつ対費用効果の高い手法として重要な見識をもたらすという利点も有する。

Types of Meta-analysis in Drug Development



医薬品開発に活用されるメタ解析手法

メタ解析は、特定の薬物を対象とした複数の臨床試験の結果を併合することで所見の一般化または補強を可能とする。医薬品開発では、一対比較のメタ解析 (PMA)、ネットワークメタ解析 (NMA)、MBMA の3種類のメタ解析がそれぞれ実践されている。PMA では2つの治療法間の直接比較を実施する。この手法は比較的迅速かつ簡便であるというメリットがある。しかし、PMA の短所として直接比較から得られるエビデンスしか考慮できない点が挙げられる。したがって、PMA では臨床試験において比較対象に含まれない薬物の間接比較には対応していない。NMA では、複数の治療法や比較対照薬を用いた試験を単一のフレームワークとして統合する。したがって、NMA では直接比較と間接比較を同時に考慮することを可能とする。最後に、MBMA はパラメトリックな薬理モデル (例:用量, 投与期間) を組み込んだメタ解析である。この手法では特定の疾患領域において競合関係にある治療法に関する前臨床データ、バイオマーカーのデータ、臨床の安全性・有効性データなど、関連性を持つデータを統合することによって新しい見識がもたらされる。MBMA はあらゆる治療領域の意思決定を支援する。また、前臨床から承認後まで医薬品開発のいかなる段階においても適用可能である。

さらに、MBMA は試験間のブリッジングにも対応する。これによって、単一の臨床試験では検討されることのなかった治療間の比較を実現する。これに対して従来のメタ解析の手法では、単一の試験において検証された治療法と、薬物ごとに設定された特定の用量の比較に限定される。

MBMA の利点

MBMA は多くの観点から意思決定を支援する。この手法は、薬物の用量反応性に関する理解を深め¹、市場における競争優位性を高めるだけでなく、評価項目間の関係性を明確にし、臨床試験の成功確率を向上させる。

新薬の商業的成功には、標準治療との差別化が不可欠である。MBMA は現在の標準治療や他の競合薬に対する新薬の相対的な安全性・有効性プロファイルを予測する²。MBMA による解析の結果、候補化合物が患者のベネフィットの改善に寄与する可能性が低いことが示唆される場合もある。その結果、採算性の問題から、当該開発品の開発計画の中止 (no-go) が決定されることもあり得る。その場合、治験依頼者は成功確率がより高い開発計画に投資を再配分することが可能となる。

さらに、MBMA はバイオマーカーから臨床評価項目、そして短期的な評価項目から長期的な評価項目をそれぞれ予測する目的でも利用される。また、この手法はさまざまな適応症に対して横断的に適用可能であるだけでなく、開発後

期または異なる適応症に対する薬物の性能予測にも有用である。最後に、MBMA で使用される用量反応モデルによって、患者集団や試験デザインの違いが薬物の応答性に与える影響に関する見識が治験依頼者にもたらされる。本白書では、医薬品開発計画に MBMA を組み込むことで得られる利点を以下の3つの事例研究を通して示す。

乾癬治療薬のベスト・イン・クラス戦略を支援する競合環境の評価

乾癬は皮膚の異常な斑点を特徴とする自己免疫疾患である。治験依頼者は新たな乾癬治療薬の第Ib相試験データを用いて、第II相試験において用いる用量範囲を検討していた。第Ib相試験データからは薬物の有効性に関する強力なプルーフ・オブ・コンセプトが立証されており、すべての実薬群において試験終了までに最大治療効果が示されていた。症例数が少なからず第Ib相試験データは限定的であり、頑健性の高い PK/PD モデルを構築できなかった。当初、治験依頼者は用量範囲 (定められた時点における25~200 mg皮下投与) を決定したものの、この用量範囲から当該薬物の用量反応性を明確にすることができるか、そして最大効果を示す最小用量を決定できるかについて懸念していた。

競合薬に関する公開データの活用を目的として、MBMA が提案され、モデルに基づく第II相試験の用量選択を目的とする比較対照解析が実施された^{3,4}。このベスト・イン・クラス戦略は、第II相試験から得られる知見を最大限し、第III相試験における用量の要件を治験依頼者が理解する手助けとなると考えられた。

比較対照解析では、一般に普及する乾癬治療薬5剤 (アダリムマブ、エタネルセプト、インフリキシマブ、ウスティヌマブ、ブリアキヌマブ) をそれぞれ用いた各試験群の平均データを利用した (Figure 1)。併合データセットには10,000例を超える患者情報が含まれていた。比較対照解析の実施前に、4つの重要な仮定を設定した。まず、自社開発化合物の最大効果は類似の作用機序を有する他の化合物と同程度であると仮定された。次に、効果発現の経時的推移に化合物間で大きな差異は無いと仮定された。さらに、自社化合物の第Ib相試験で適用された投与レジメンによる有効性は第II相試験での投与レジメンの有効性と同程度であると想定された。最後に、第Ib相および第II相試験の患者集団は類似していると仮定された。

有効性比較モデルを用いて、薬物応答の経時的推移を決定した。このモデルでは、自社化合物の最大効果は同一の作用機序を有する競合薬と同程度であると仮定されており、効果発現の経時的推移は化合物間で類似していると仮定された。これらのモデルでは、薬物効果は時間とともに徐々に増加し、定常状態に到達する推移を表現した。

Figure 1. 比較対照解析における各化合物の平均データの概要

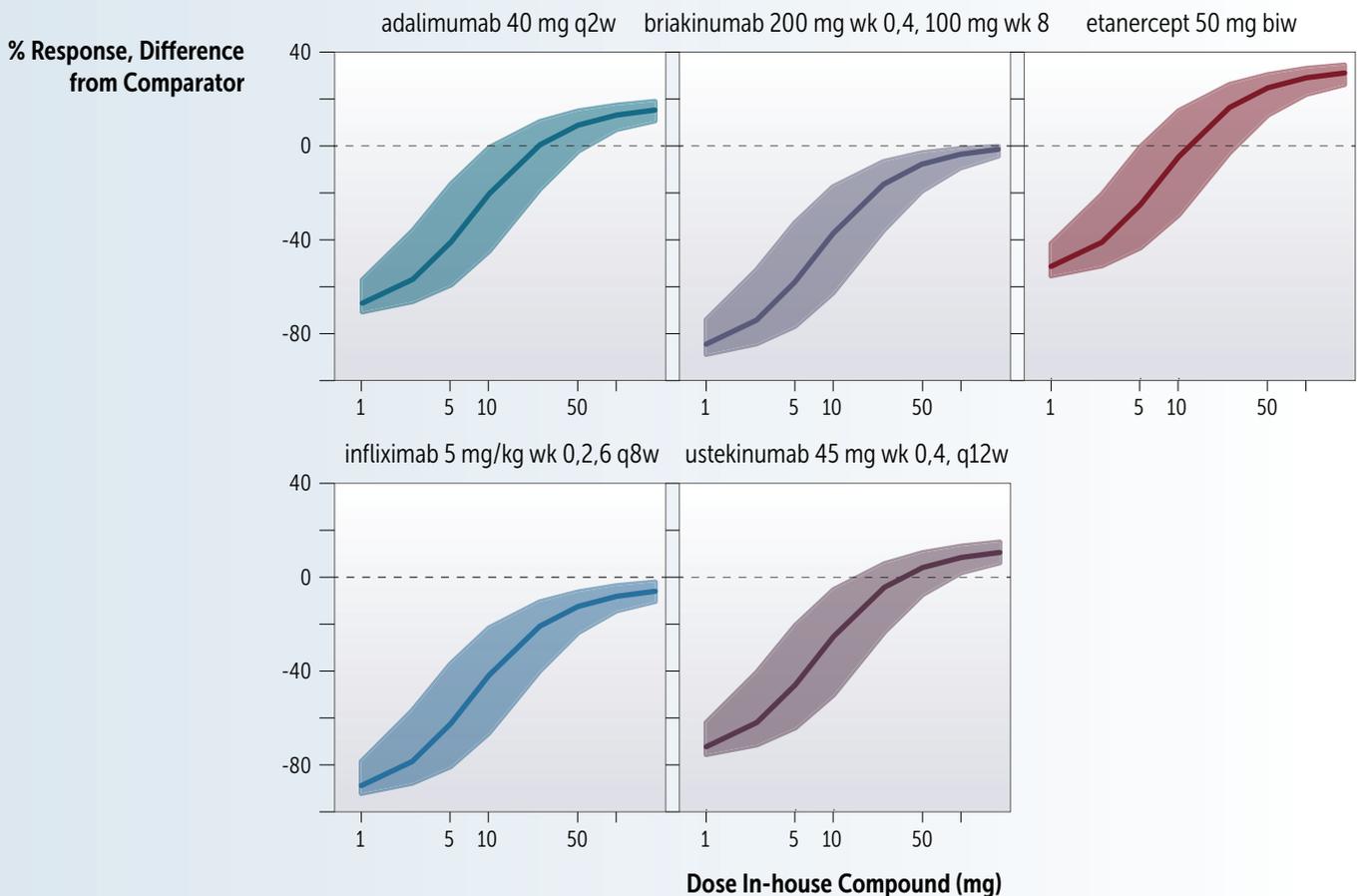
Compound	MoA	# Trials	# Study arms incl. plac	# Patients
Adalimumab (Humira)	Type 1	4	9	1658
Etanercept (Enbrel)	Type 1	9	20	2868
Infliximab (Remicade)	Type 1	6	15	1695
Ustekinumab (Stelara)	Type 2	5	13	2868
Briakinumab (ABT-874)	Type2	2	6	1585
In-house compound		1	5	24

次に、用量反応モデルを用いて自社化合物を競合薬と比較した結果、各化合物の効力が異なることが推定された。第I相試験データが限定的であったため、自社化合物の用量反応性が予測された。

用量反応モデルから今後の試験の用量に関する見識が得られた。自社化合物は50 mgの用量でほぼ最大の薬物効果を示すと予測された。50~200 mgの用量における最大効果到達時間には大きな差異はないと予測された。つまり、200 mgの用量において最大効果が最短で示されるとは予測されなかった。また、最大効果の50%を示す用量 (ED50) が約8.4 mgと推定されたことから、用量反応性をさらに深く理解するためには5 mgと25 mgの用量の選択が最適であることが示唆された。

また、モデルによって自社化合物の競争優位性も向上された (Figure 2)。MBMA によって競合環境を考慮した第IIb相試験における用量選択を検討した。50 mg超の用量ではエタネルセプト、アダリムマブ及びウステキヌマブよりも優れた効果を示すことが予測された。一方で、効力及び作用機序の類似性から ウステキヌマブに関しては有意な競争優位性は認められなかった (Figure 2)。

Figure 2. 競合環境における自社化合物の競争優位性



次に、第II相試験における用量最適化を支援するため、臨床試験シミュレーションが実施された。医薬品の用量反応性の確立にはプラセボと最大効果(またはプラトー)間の効果を示す用量を選択する必要がある。第II相試験の用量を「ほぼプラセボ相当」、「ほぼ最大効果」およびその中間の効果を示す用量で評価した。さらに、最大効果を示す最小用量を特定するため、第II相試験の ED50値に近い用量を臨床試験シミュレーションに追加した。

シミュレーションの結果、通常のスケジュールに従って投与される100 mgや200 mgといった用量は、用量反応性のプラトーに対応することが予測された (Figure 3)。

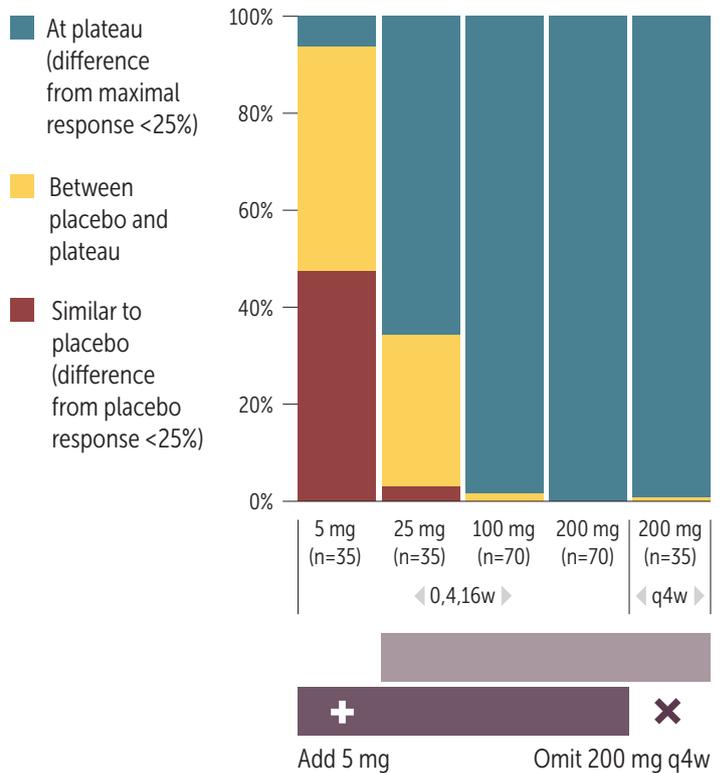
200 mg月1回投与群からは有益な情報が得られないと予測されたため、この用量は試験から除外された。用量5 mgは「ほぼプラトー」および「ほぼプラセボ相当」の中間的な効果を示すことが十分に示唆されたため、この用量群が試験に追加された。MBMA の活用によって、治験依頼者は第III相試験で用いる至適用量を特定できる見込みが高い用量範囲を明らかにしたうえで、第II相試験に進むことが可能となった。

競合薬の情報を活用した新規製剤の有効性の予測

エゼチミブとアトルバスタチンはともに低密度リポタンパクコレステロール (LDL-C) 値を低下させることから、脂質異常症(血中脂質の異常高値)の治療に用いられる。治験依頼者は2つの既承認薬であるエゼチミブとアトルバスタチンの固定用量配合剤 (FDC) の開発を計画した⁵。エゼチミブとアトルバスタチンの複数の用量を組み合わせて実施された生物学的同等性 (BE) 試験では、アトルバスタチンの2つの中間用量に対する Cmax を除いて、すべてのパラメータが BE の標準的な許容域に含まれた (Figure 4)。FDA は医薬品の品質、有効性および安全性に関する他の類似 FDC との臨床的ブリッジングに関する規制上の意思決定に BE データをゴールドスタンダードとして用いている。そこで FDA は BE を満たさなかったアトルバスタチンの2用量の評価に臨床的同等性 (CE) 試験のデータを要求した。

LDL-C 値に対する投与レジメンおよび製剤の影響を理解したうえで、有効性に対するエゼチミブ+アトルバスタチン FDC の曝露量の変化の影響を予測し、CE 試験のデザインに関する知見を得るため MBMA が実施された。公開されている試験データに基づいた、スタチン系医薬品の単剤投与またはエゼチミブとの併用投与に対する LDL-C 低下作用を記述する用量反応モデルが報告されている⁶。このモデルを200以上のスタチン系医薬品の試験(患者数100,000例超)に関する公開臨床データを用いて更新した。

Figure 3. MBMA に基づく第IIb相試験の用量選択



モデルに基づくメタ解析の結果、エゼチミブ+アトルバスタチン FDC と両医薬品の併用投与時の Cmax の差は LDL-C 低下に関して臨床的に有意でない差であることが予測された (Figure 5)。実際、アトルバスタチン投与による LDL-C 低下はアトルバスタチンの最大曝露量よりもアトルバスタチンの1日の総投与量と高い相関が認められた。この結果は LDL-C の変化を制御する生物学的プロセスと一致する。このプロセスは数週間から数か月単位で生じるのに対し、アトルバスタチンの血漿中濃度は投与後1時間以内に最大値に達する。

BE 試験と用量曝露モデルを用いたシミュレーションによるモデル予測値から、治療効果の差のより正確な推定が可能となった。これらの見識を活用して、CE 試験デザインを検討した結果、90%の成功確率を保ちつつ、CE 試験の症例数を17%抑制することに成功し、その結果として試験に要する時間と費用が大きく削減された。CE 試験において両用量は臨床的同等性を示した。2つの CE 試験の成績が FDA に提出され、FDC は2013年に FDA 承認を取得した⁷。将来的には、適切な競合薬情報を活用した MBMA によって BE がほぼ示された後の追加の CE 試験は免除され、治験依頼者は新薬開発を加速できると期待される。

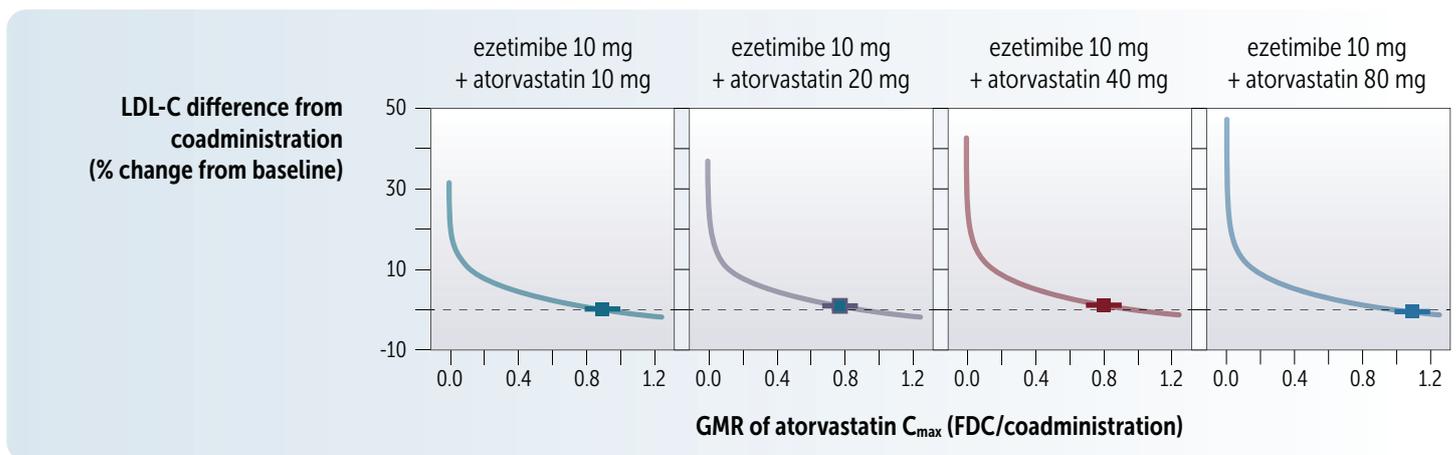
Figure 4. 健康被験者を対象としたアトルバスタチンとエゼチミブの固定用量配合剤の複数用量の組み合わせを各薬物の併用投与時と比較した BE 試験の結果

Part (dose, mg/mg)	N	Estimated geometric mean ratio (FDC/coadministration) (90% confidence interval)			
		Atorvastatin AUC _{0-∞}	Atorvastatin C _{max}	Unconjugated ezetimibe AUC _{0-last}	Unconjugated ezetimibe C _{max}
10/10	92	0.93 (0.86, 1.01)	0.90 (0.81, 0.99)	1.03 (0.99, 1.07)	1.13 (1.05, 1.22)
10/20	95	0.89 (0.83, 0.96)	0.77 (0.68, 0.87)	0.97 (0.90, 1.04)	1.00 (0.90, 1.10)
10/40	96	0.96 (0.94, 1.00)	0.81 (0.73, 0.90)	0.98 (0.93, 1.03)	1.03 (0.96, 1.10)
10/80	95	1.11 (1.06, 1.17)	1.09 (0.99, 1.20)	0.97 (0.93, 1.02)	0.99 (0.92, 1.06)

AUC, area under the concentration-time curve; BE, bioequivalence; C_{max}, peak plasma concentration; FDC, fixed-dose concentration

Clinical Pharmacology & Therapeutics, Volume 96, Issue 1, pages 101-109, 28 MAR 2014 DOI: 10.1038/clpt.2014.66, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/clpt.2014.66/full#clpt201466-fig-0003>

Figure 5. アトルバスタチンとエゼチミブの FDC と各薬物の錠剤を併用投与したときの C_{max}の差の有効性に対する影響



Clinical Pharmacology & Therapeutics, Volume 96, Issue 1, pages 101-109, 28 MAR 2014 DOI: 10.1038/clpt.2014.66, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/clpt.2014.66/full#clpt201466-fig-0003>

MBMA を用いた骨粗鬆症薬の競合品に対する仮想的な直接比較試験の実施

骨粗鬆症は閉経後女性で多くみられる健康問題である。骨粗鬆症の長期的な後遺症として骨折（特に大腿骨近位部骨折、椎体骨折）が挙げられる。腰椎（LS）および全大腿骨近位部（TH）の骨密度（BMD）は骨粗鬆症薬の有効性を評価する標準的なバイオマーカーである。

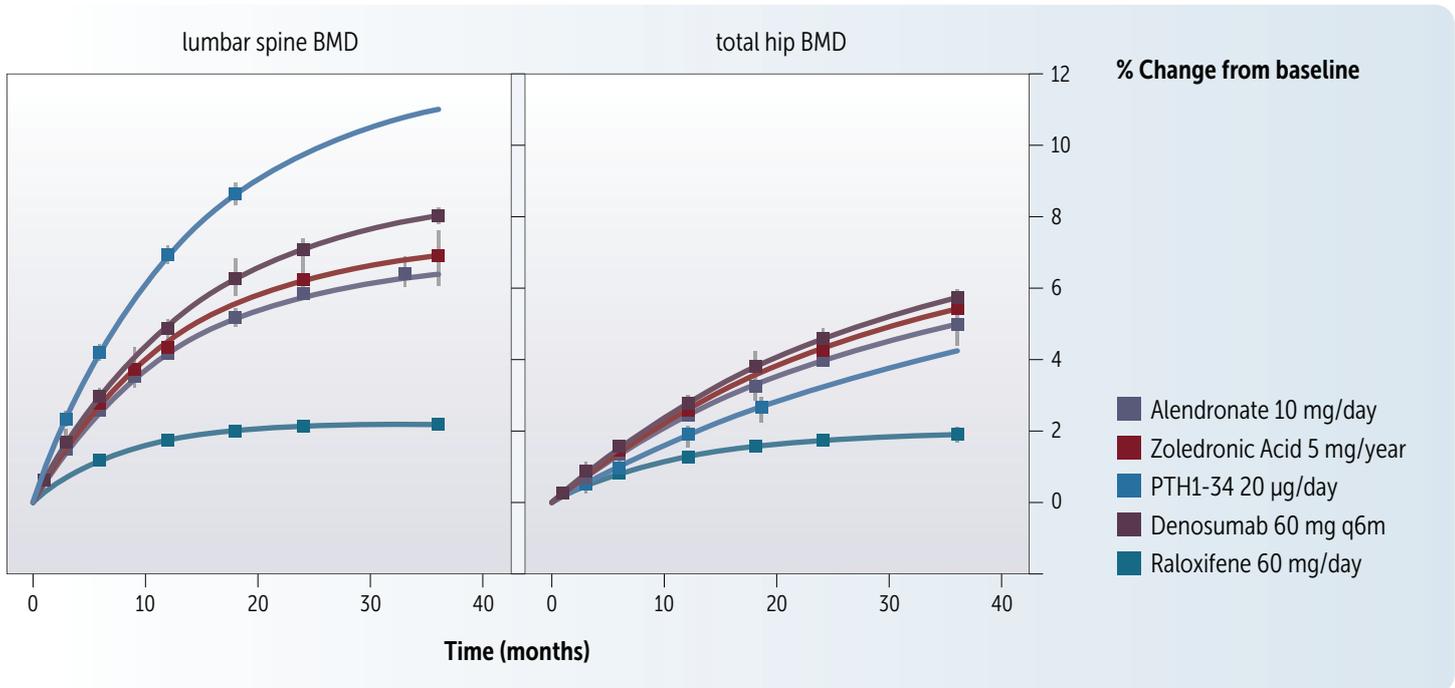
治験依頼者は、いくつかの国々において骨粗鬆症治療薬であるデノスマブの認可を取得してきた。デノスマブはヒト化モノクローナル抗体であり、RANK への NF- κ B 活性化受容体リガンド（RANKL）の結合を阻害することにより破骨細胞の分化、活性化、生存を抑制する。破骨細胞を介した骨吸収の抑制は骨密度、骨量、骨強度の増加につながる⁸。デノスマブ投与は閉経後骨粗鬆症患者の骨折リスクを有意に低下させた⁹。

骨粗鬆症薬市場は異なる作用機序をもつ多数の競合品がひしめき合っている。骨密度が低下した閉経後女性を対象にデノスマブとアレンドロネートを比較した1年間の臨床試験の結果、デノスマブ投与はアレンドロネートよりも LS BMD および TH BMD を有意に増加させることが示唆された¹⁰。デノスマブを他の既承認の骨粗鬆症薬と比較した臨床試験は行われていない。そこでデノスマブを競合薬と比較する最も効率的な手法として MBMA が選択された¹¹。MBMA の主要な目的はデノスマブや他の骨粗鬆症薬による治療期間における LS BMD および TH BMD の経時的変化を比較することにある。BMD の変化を比較することによって用量、投与頻度、投与経路の影響に対する見識が得られた。

MBMA では閉経後骨粗鬆症の予防や治療を目的とした142の臨床試験(女性患者数113,000例超)のデータが用いられた。作用機序に基づき、各薬物はビスホスホネート、選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM)、副甲状腺ホルモン (PTH), RANKL (デノスマブ)、カルシトニンに分類された。非線形最小二乗ランダム効果メタ回帰分析を用いて BMD のベースラインからの変化率を解析した。Emax モデルを用いて各薬物に対する LS BMD および TH BMD の変化率が示された。LS BMD および TH BMD の変化率は医薬品クラス間で有意に異なっていた。各 BMD の経時変化は指数関数的な効果発現を特徴とし、医薬品クラスごとに LS と TH ごとに異なる変化率が示された。デノスマブの用量反応性から承認された用法・用量により BMD の最大改善効果が得られることが示された。

MBMA の結果、デノスマブの3年間投与による LS BMD および TH BMD の変化率は、米国で承認されている骨粗鬆症薬の競合品を同一期間投与した場合より優れることが示された(Figure 6)。LS BMD 変化率は PTH 投与がデノスマブより大きな改善を示す一方、TH BMD 変化率はデノスマブ投与がより大きな改善を示した。以上の検討から、MBMA により直接比較試験の実施に多くの時間と費用を費やすことなく、この適応症で承認された他の医薬品とデノスマブの比較時に予想される結果についての見識がもたらされた。

Figure 6. デノスマブの3年間投与による腰椎 (LS) および全大腿骨近位部 (TH) 骨密度 (BMD) の変化率。LS BMD 変化率は PTH 投与がデノスマブより大きな改善を示す一方、TH BMD 変化率はデノスマブ投与がより大きな改善を示した



Jaap W. Mandema, Jenny Zheng, Cesar Libanati, Juan Jose Perez Ruixo; The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2014, 99, 3746-3755. DOI: 10.1210/jc.2013-3795, Copyright © 2014

MBMA: 公開データに基づく見識をもたらす先進的手法

MBMA は自社製品の商業および研究開発上の意思決定に関わる見識を得ることを目的として、社内および社外の医薬品開発データを統合する。MBMA がもたらす見識によって開発化合物とポートフォリオ全体の両方の商業的成功に向けたコストを最小化した高精度な試験のデザイン策定が支援される。

参考文献

1. EFPIA MID3 Workgroup, et al. Good Practices in Model-Informed Drug Discovery and Development (MID3): Practice, Application and Documentation. CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology, (2015).
2. Boucher, M. & Bennetts, M. The many flavours of model based meta-analysis: Part I - Introduction and Landmark data. CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology, (2015).
3. Kerbusch, T. Phase 2b dose selection, leveraging comparator data through multidisciplinary modeling & simulation. EMA-EFPIA Modelling and Simulation Workshop (2011).
4. Kerbusch, T., et al. Phase 2b dose selection for the treatment of autoimmune disorders leveraging comparator data. PAGE-meeting (2011).
5. Vargo, R., Adewale, A., Behm, M.O., Mandema, J. & Kerbusch, T. Prediction of clinical irrelevance of PK differences in atorvastatin using PK/PD models derived from literature-based meta-analyses. Clin. Pharmacol. Ther. 96, 101-109 (2014).
6. Mandema, J.W., et al. Model-based development of gemcabene, a new lipid-altering agent. AAPS J. 7, E513-22 (2005).
7. Merck & Co. FDA approves Merck's LIPTRUZET™ (ezetimibe and atorvastatin), a new product that can help powerfully lower LDL cholesterol. <http://www.mercknewsroom.com/press-release/research-and-development-news/fdaapproves-mercks-liptruzet-ezetimibe-and-atorvastatin> (2013).
8. Kostenuik, P.J., et al. Denosumab, a fully human monoclonal antibody to RANKL, inhibits bone resorption and increases BMD in knock-in mice that express chimeric (murine/human) RANKL. J. Bone Miner. Res. 24, 182-195 (2009).
9. Cummings, S.R., et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N. Engl. J. Med. 361, 756-765 (2009).
10. Brown, J.P., et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. J. Bone Miner. Res. 24, 153-161 (2009).
11. Mandema, J.W., Zheng, J., Libanati, C. & Perez Ruixo, J.J. Time course of bone mineral density changes with denosumab compared with other drugs in postmenopausal osteoporosis: a dose-response-based meta-analysis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 99, 3746-3755 (2014).

サターラ社について

サターラ社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理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。

詳細は当社ウェブサイト (<https://jp.certara.com>) を参照もしくは japan.sales@certara.com までお問い合わせ下さい。