

「なにから始めればいいのかろう？」 ファースト・イン・ヒューマン試験の投与量選択戦略



Dr. Darren Bentley, Senior Director, Integrated Drug Development

手探りから始まる重い課題

“
投与量選択では常に
被験者の健康を
守ることが念頭に
置かれるべきである。
”

取るべき最初の一手を理解することは常に困難を伴う課題であり、ファースト・イン・ヒューマン試験における開発品の投与量選択もその例外ではない。誤った初回投与量の選択によって、開発計画全体に狂いが生じて長年の取り組みが水泡に帰すだけでなく、試験に参加した被験者の生命が危険に晒される恐れがある。投与量選択では常に被験者の健康を守ることが念頭に置かれるべきであるため、「安全」な初回投与量の選択ともしばしば形容される。ただし、この「安全」とはゼロリスクと解釈されるのではなく、「リスクレベルが適切であり、全体的なリスク・ベネフィットのバランスが取られている状態」と解釈されるべきである。そのため、強固な投与量選択戦略には定量的アプローチが必須となる。

大原則

望ましくない副作用や毒性のリスクは、あらゆる薬物の投与に付随する。期待される作用の過剰発現（標的部位の標的分子に対する過剰作用）にせよ、副次的な作用（非標的部位の標的分子に対する作用や非標的部位の非標的分子に対する作用）にせよ、全ての毒性は薬理作用の結果として発現する。標的分子や部位は既知の場合も未知の場合もあるが、いずれの場合でも薬理は薬物の標的への作用に関連している。作用の程度には標的部位における薬物濃度が寄与する（「受容体理論」や「標的濃度戦略」とも呼ばれる。Rang（2006年）およびHolford（1995年）参照）。これらの理論は当初は低分子化合物を想定して提唱されたが、高分子化合物にも拡張され、抗体薬物複合体や核酸といった新興のモダリティにも基本的には応用可能である。そのため用量・曝露・反応間の関係性を定量化することで、用量に基づく薬理作用の予測が可能となる。

概念的枠組み

初回投与量の選択には多くの要素を考慮する必要がある。医薬品開発過程には規制が深く関与し、各地域、もしくはICH（医薬品規制調和国際会議）が発出するガイドラインには、ファースト・イン・ヒューマン試験に関する助言が含まれる（図1）。ガイドラインでは総じて初回投与量選択の基礎となる概念的枠組みを提示している。この枠組みは、in vitroや動物実験による薬理作用の特性評価、ヒトにおける曝露の予測、ヒトにおける反応の予測、未知の要素や不確実性から生じる潜在的リスクの軽減という、4種類の要素で構成されている（図2）。

図1 – 概念的枠組みを提示する規制ガイドライン

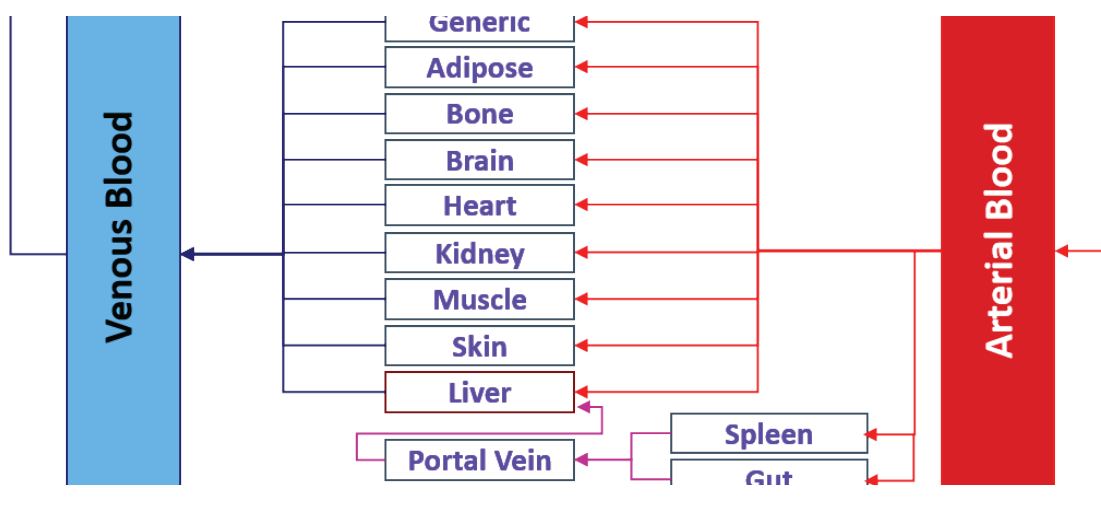
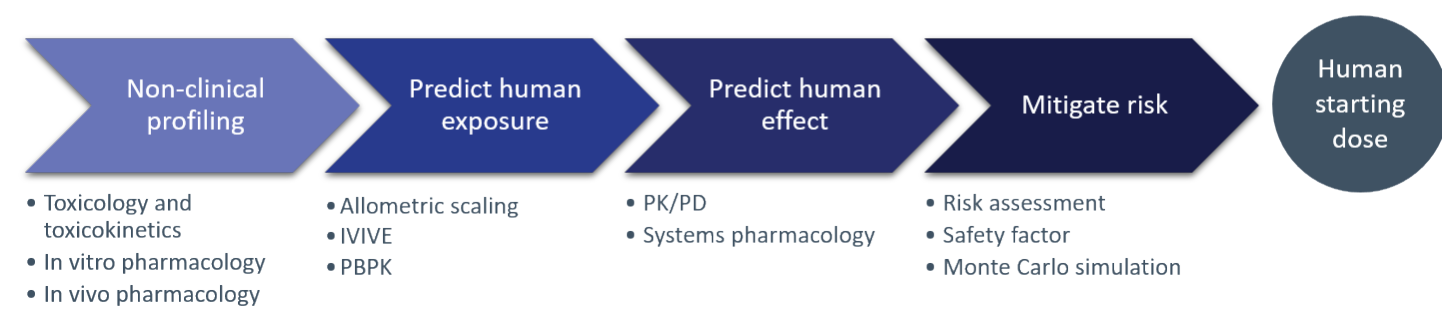


図2 – 概念的枠組み



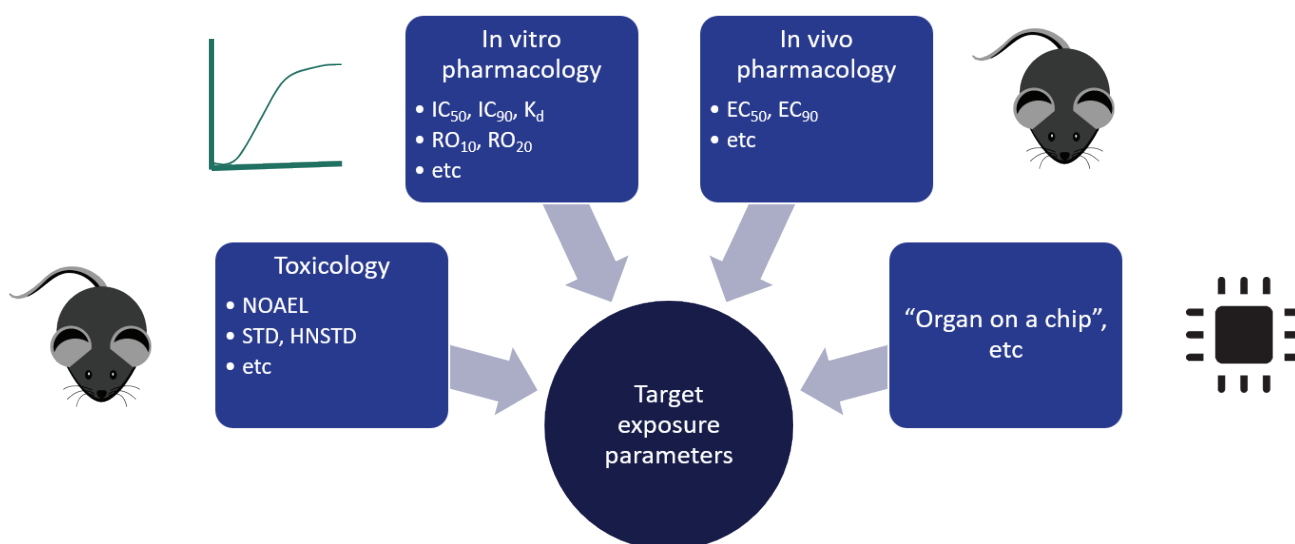
非臨床における毒性および薬理評価

現代であっても、非臨床毒性試験の実施はあらゆる医薬品開発計画の初回投与量選択に不可欠である。開発品をヒトに投与する前に、薬理学的関連性を有する（即ち標的分子を保持し、かつ開発品が結合できる）少なくとも1種の動物に対する in vivo 毒性プロファイルの確立が必須である。毒性試験の利点は、仮定を必要としない点、つまり期待される薬理作用と想定外の薬理作用の両方に対応できる点である。その一方で、対象とする分子や経路を特定し、それに対する作用に着目した in vitro や in vivo の薬理試験も併せて実施されるのが望ましい。標的分子そのものが対象となる場合もあるが、安全性薬理試験の場合には、主要な生物学的過程で重要な役割を果たす受容体や酵素の標準的なセットが試験対象となる場合もある。

また、ある臓器全体の生理機能を in vitro に再現した「生体機能チップ」のような新しい手法や技術も出現している。将来的には、こうした代替技術の使用は増加する可能性が高い。これらの手法は、標準の毒性試験や薬理試験と共に同一の枠組みに容易に組み込むことができる。利用可能なデータは全て考慮されるべきであるものの、作用機序との関連性が最も高いと考えられる試験に重きが置かれることもありうる。

あらゆる試験において、薬物濃度を測定することで、薬物曝露と発現する薬理作用のレベルを関連付けられるようにすべきである。試験の種類によって得られるパラメーターは異なるが（例：AUC、 IC_{50} 、 EC_{50} 等）、各パラメーターを対応する薬物動態の曝露パラメーター（例：AUC、 C_{max} 、 C_{min} 等）に変換して、ヒト投与の参考値を算出することができる。

非臨床の毒性および薬理



非臨床の動物データを用いたヒトへの外挿では、従来は投与量に重点が置かれていた。実際に、2005年の米国FDAガイダンスでは、相対的な体表面積に基づいた投与量の動物からヒトへのアロメトリックスケーリングの手法が解説されている（CDER、2005年）。このアプローチの利点は単純かつ実装が容易なことである（例：Nairら、2016年）。しかし、現在では、より複雑だが予測性能に優れた別の手法が広く採用されている。しかし、悪性腫瘍の細胞毒性薬の開発においては体表面積による用量スケーリングが現在でも好んで実践されている点は特筆すべきである（例：Hansenら、2015年）。毒性試験や薬理試験における薬物濃度の測定が極めて重要となるのは、その測定によって投与量ではなく曝露量に基づいて試験間もしくは動物種間の比較を行うことが可能となるためである。

ヒト曝露量の予測

アロメトリックスケーリング

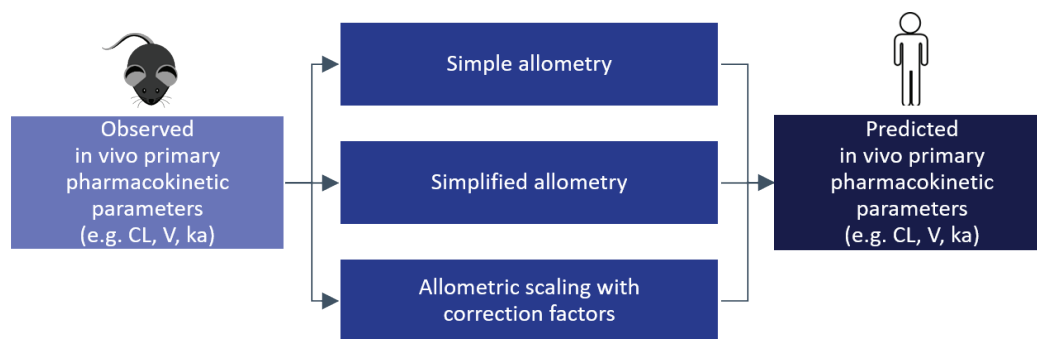
アロメトリーでは生体のサイズと解剖学や生理学の関係性を研究対象とし、アロメトリックスケーリングとは生体のサイズに従って生物学的過程のスケールリングを行う手法である。以下に例を示す。

$$\text{パラメーター} = a \times \text{体重}^b$$

aはスケールリングファクター、bは指数をそれぞれ表す。

投与量選択の文脈におけるアロメトリックスケーリングでは、数学的な関係式に従って動物パラメーターから対応するヒトの薬物動態パラメーターを予測する。非常に数多くの手法が提唱され、Choiら（2019年）やWangら（2016年）はそれぞれの報告の中で検証を行っている。簡単にまとめれば、アロメトリックスケーリングの手法は3つのカテゴリーに大別される（図3）。ただ1つの「絶対的な」手法が存在するのではなく、選択されるアプローチは解析者の好みで決まることが多い。しかしここで注目すべき利点は、単純化されたアロメトリーは、単一の動物種から得られたデータしか必要としないという点である。

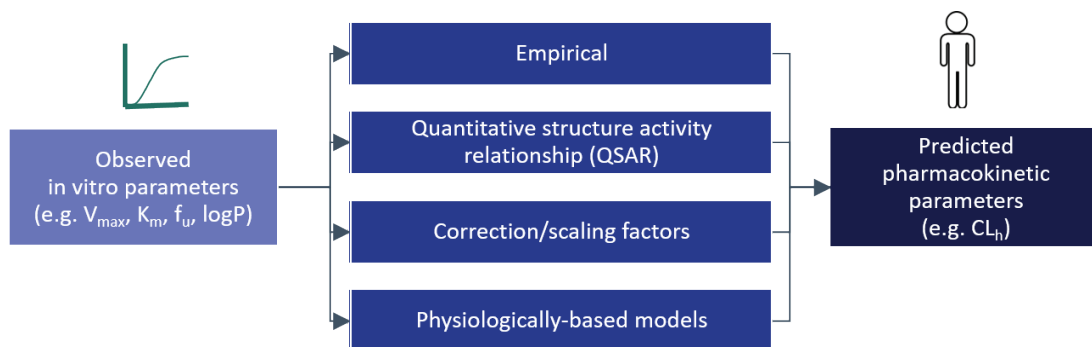
図3 - アロメトリックスケーリング



in vitro-in vivo 外挿

あらゆるアロメトリックスケーリングが *in vivo* データに基づく一方、代替手法の一つである *in vitro-in vivo* 外挿 (IVIVE) では、*in vitro* 試験結果に基づいて *in vivo* パラメーターを予測する。この手法にも複数の手法があり、それらは4つのカテゴリーに大別される（図4）。観測された数学的関係に基づいて *in vitro* と *in vivo* のパラメーターの相関をとる完全に経験的な手法もある。その例の一つとしてよく知られるリビンスキーの「ルールオブファイブ」は、本来、低分子化合物の化学構造や脂溶性に基づく経口バイオアベイラビリティの予測に用いられる経験則である。その他の手法も薬物動態学を支える基本概念に基づいている（総説は Choi ら（2019年）を参照）。その一つである肝クリアランスの Well-stirred モデルでは、固有クリアランス、タンパク結合、血流のパラメーター値に基づいて肝クリアランスを予測する。生理学に基づく薬物動態 (PBPK) モデルの使用が普及したのは、ごく最近になってからである。

図4 - in vitro-in vivo外挿 (IVIVE)



“

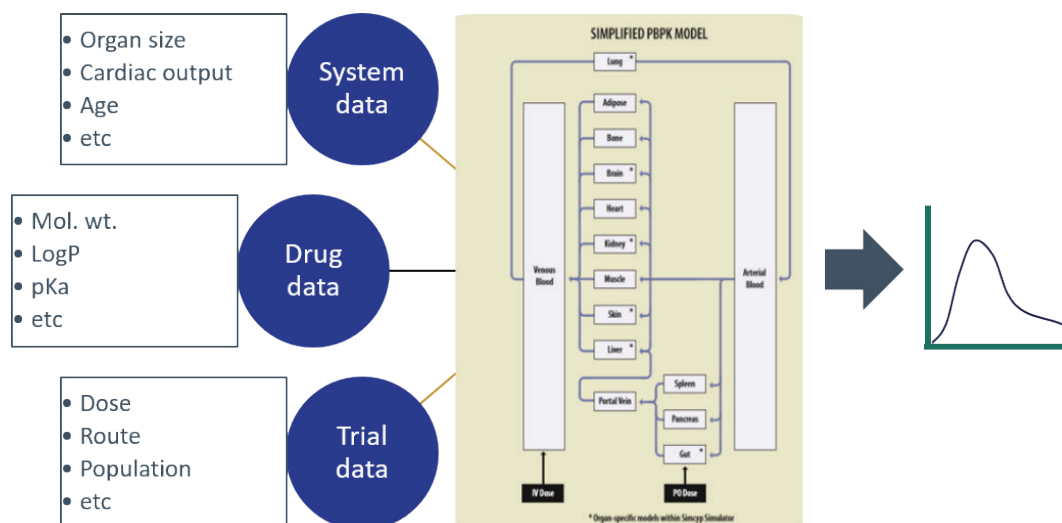
創薬研究の早期段階におけるヒトの薬物動態の予測は標準化 in vitro 試験や PBPK モデリングの活用によって実現した。

”

生理学に基づく薬物動態モデリング

一般的にPBPKモデリングと呼ばれる手法をより正確に表現すると、「メカニズムに基づくIVIVEを関連付けたPBPKモデル」と呼ぶことができる (Jamei (2016年)、Jonesら (2013年)、Millerら (2019年))。PBPKモデルでは、生体は個々の臓器を連結させた集合として表現され、各臓器にはサイズや血流といったパラメーターによって定義される。このモデルを薬物の物理科学的特性に関するデータによって拡張することで、各臓器内の薬物動態を予測する外挿が可能となる。このモデルの最上流には、シミュレーション対象となる試験デザインなどのリアルワールドのシナリオを構成するデータを含む3層目が存在する。こうした様々な要素の統合によって血漿中や組織内の薬物濃度の経時変化をシミュレーションできる。こうした技術は (一定の注意事項や制約はまだあるものの) 出力される予測値の信頼性が適切な水準に達したと言える段階まで高性能化が進んでいる。(Jonesら (2015年)、Millerら (2019年))。初回投与量選択に対するPBPKモデリングの適用は、適切なモデリング&シミュレーションツールが搭載された商用ソフトウェアパッケージ (Simcyp[®] Simulator 等) がリリースされたことで円滑に進んだ。さらに、こういったツールでは、入力パラメーターが明確に定義されているため、標準化 in vitro 試験とPBPKモデリングを組み合わせることで、創薬研究の早期段階から頑健性の高いヒト薬物動態の予測値を出力することが可能となった。

図5 - 生理学に基づく薬物動態モデリング (PBPK)

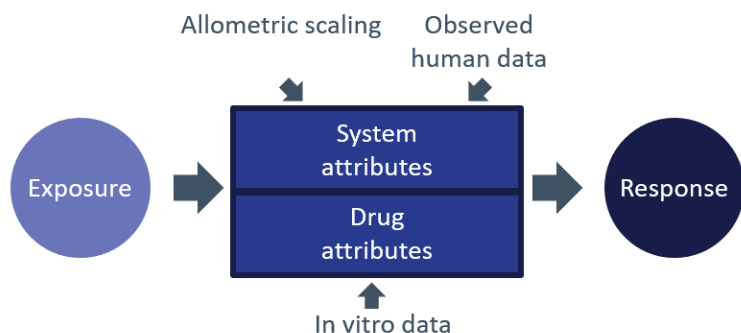


ヒトの薬力学的作用の予測

薬物曝露の予測値のみに基づく投与量選択では、曝露と反応の関係が動物とヒトで同一であることが暗黙の了解とされる。しかし、この仮定が当てはまらないケースも存在するため、ヒトの薬力学的作用の予測まで必要となる場合もある。このとき用いる手法を一般化するのは困難であるため、関心のある標的分子や開発品の作用機序に対応した固有の手法が選択される。しかし、どのアプローチを選択する場合でも、生物学的システムの性質や、薬物や薬理活性を有する代謝物の性質を考慮する必要がある。近年、正確な予測の実現には、生物学的システムに対する深い理解とメカニズムを定量的に表現したモデルの構築が不可欠であるとの認識がますます高まっている。ここで、システム生物学と薬理学を融合した比較的新しい科学分野である定量的システム薬理学 (QSP) の将来性が期待されている (例: Sorger et al. 2011)。

“薬物曝露の予測値のみに基づく投与量選択では、曝露と反応の関係が動物とヒトで同一であることを仮定する。しかし、この仮定が当てはまらないケースはしばしば存在する。”

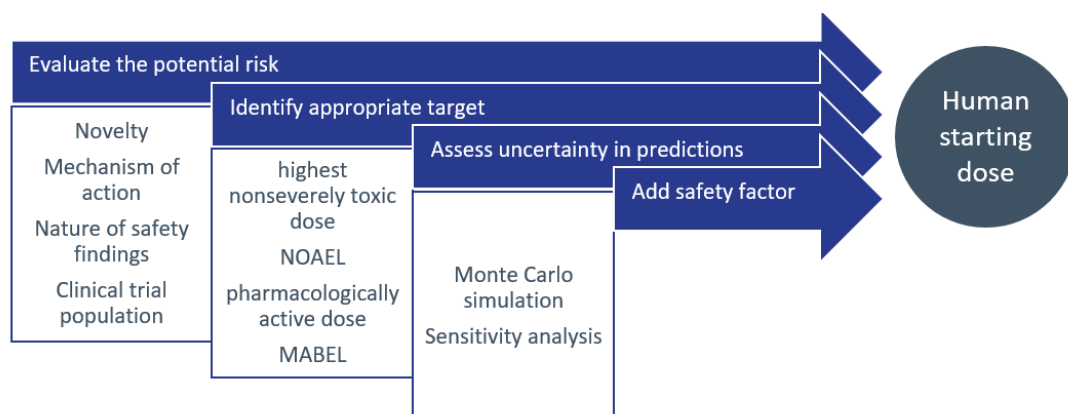
図6 - 薬力学的作用



リスクの軽減

ヒトの曝露や反応を予測する際には、不確実性や未知の要素を考慮して適切な大きさの「余裕」を持たせる必要がある（図7）。そのため、作用機序や想定される副作用の重篤度といった因子を考慮した上で、潜在的リスクの程度を主観的に見積もる必要がある。例えば、新規の標的分子を対象とする開発品は、既存の医薬品クラスよりも高いリスクが想定される（CHMP（2017年）参照）。こうしたリスク評価に基づいて、適切な曝露の目標を設定する。現在では、欧州を中心とした多くのスポンサー企業が、毒性試験から決定される無毒性量（NOAEL）よりも、薬理試験から推定される推定最小薬理作用量（MABEL）に重点を置いている（例：Saberら（2016年））。最後に、「安全係数」を適用する。従来のアプローチでは10倍の安全係数の適用を基準としていたが、現在では、事前のステップで用いられた薬物動態・薬力学モデルに基づいて安全係数を個別に設定することが一般的となっている。各モデルパラメーターに変動を仮定したモンテカルロシミュレーション法、つまり個々のパラメーター値に系統的な変動を考慮させた感度分析によって、予測値の妥当な範囲を決定し、必要な安全係数の値を把握する。

図7 - リスクの軽減



まとめ

ファースト・イン・ヒューマン試験の適切な初回投与量を選択するためには、定量的なアプローチを用いたヒトの薬物曝露や反応の予測が不可欠である。本ホワイトペーパーでは、4つの要素から構成される投与量選択の概念的枠組みについて述べ、in vitro データや動物データに基づくヒトへの外挿に使用可能な手法やツールを概説した。個々の事例に適用できるアプローチは多数あり、たった1つの「正しい」アプローチが存在することは無い。方法論は発展し続けており、PBPKモデリングやQSPといった高度なモデリング&シミュレーション手法の活用は今後増加すると考えられる。しかし、いかなる状況でも、戦略の事前検討が投与量選択の不確実性を軽減させる手助けとなることは確実である。

参考資料

- Guidance for Industry - Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. 2005
- Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. 2017
- Choi, G. W., Lee, Y. B. and Cho, H. Y. Interpretation of Non-Clinical Data for Prediction of Human Pharmacokinetic Parameters: In Vitro-In Vivo Extrapolation and Allometric Scaling. *Pharmaceutics* 2019; 11(4).
- Hansen, A. R., Cook, N., Ricci, M. S., Razak, A., Le Tourneau, C., McKeever, K., Roskos, L., Dixit, R., Siu, L. L. and Hinrichs, M. J. Choice of Starting Dose for Biopharmaceuticals in First-in-Human Phase I Cancer Clinical Trials. *Oncologist* 2015; 20(6): 653-659.
- Holford, N. H. The target concentration approach to clinical drug development. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29(5): 287-291.
- Jamei, M. Recent Advances in Development and Application of Physiologically-Based Pharmacokinetic (PBPK) Models: a Transition from Academic Curiosity to Regulatory Acceptance. *Curr Pharmacol Rep* 2016; 2: 161-169.
- Jones, H. and Rowland-Yeo, K. Basic concepts in physiologically based pharmacokinetic modeling in drug discovery and development. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2013; 2: e63.
- Jones, H. M., Chen, Y., Gibson, C., Heimbach, T., Parrott, N., Peters, S. A., Snoeys, J., Upreti, V. V., Zheng, M. and Hall, S. D. Physiologically based pharmacokinetic modeling in drug discovery and development: a pharmaceutical industry perspective. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 97(3): 247-262.
- Miller, N. A., Reddy, M. B., Heikkinen, A. T., Lukacova, V. and Parrott, N. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling for First-In-Human Predictions: An Updated Model Building Strategy Illustrated with Challenging Industry Case Studies. *Clin Pharmacokinet* 2019; 58(6): 727-746.
- Nair, A. B. and Jacob, S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *J Basic Clin Pharm* 2016; 7(2): 27-31.
- Rang, H. P. The receptor concept: pharmacology's big idea. *British journal of pharmacology* 2006; 147 Suppl 1(Suppl 1): S9-S16.
- Saber, H., Gudi, R., Manning, M., Wearne, E. and Leighton, J. K. An FDA oncology analysis of immune activating products and first-in-human dose selection. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016; 81: 448-456.
- Quantitative and Systems Pharmacology in the Post-genomic Era: New Approaches to Discovering Drugs and Understanding Therapeutic Mechanisms. An NIH White Paper by the QSP Workshop Group. 2011
- Wang, J., Iyer, S., Fielder, P. J., Davis, J. D. and Deng, R. Projecting human pharmacokinetics of monoclonal antibodies from nonclinical data: comparative evaluation of prediction approaches in early drug development. *Biopharm Drug Dispos* 2016; 37(2): 51-65.

サターラについて

サターラは、独自のバイオシミュレーションソフトウェア、テクノロジー、コンサルティングサービスを通して、従来の創薬・医薬品開発に変革をもたらすことをミッションとしています。世界62カ国にわたる2,000社の製薬企業、主要学術機関、世界各国の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おります。

詳細は <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。