

我が国における医薬品開発に関する提言 探索的早期臨床試験と PK/PD 試験の推進

－ 日本薬物動態学会・薬物動態試験推進委員会－

緒言

薬物動態試験推進委員会委員長 大野泰雄
課題小委員会委員長 大野泰雄, 池田敏彦, 杉山雄一

2004年1月より金沢大学薬学部の辻 彰先生が日本薬物動態学会の会長に就任され、会長特命の委員会として薬物動態試験推進委員会を設置された(委員長: 国立医薬品食品衛生研究所・大野泰雄, 委員: ファイザー・朝野芳郎, 三共・池田敏彦, 熊本大学・小田切優樹, ノバルティスファーマ・川合良成, 協和発酵工業(株)・小林 智, 東京大学・杉山雄一, 昭和大学・高仲 正, タテシコンコンサルティング・立石満, 千葉大学・千葉 寛, オフィス野口・野口英世, 東京大学・樋坂章博, 北海道大学・宮崎勝巳, 新潟薬科大学・宮崎浩, 東北大学・山添 康, 敬称略)。本委員会には3つの課題に対して小委員会が設けられ、1) ヒト RI 試験の推進と実施のための具体的方法の策定(委員長: 池田敏彦), 2) マイクロドーズ試験を含む探索的早期臨床試験の推進(委員長: 大野泰雄)および3) バイオマーカーを活用した PK/PD 試験の推進(委員長: 杉山雄一)について議論され、まとめられた内容を薬物動態学会として意見書の形で社会に提言を行うこととなった。いずれの項目も欧米諸国と比較して本邦においては実施が大幅に遅れている臨床薬物動態試験である。1998年から新 GCP が完全実施されて以来、いわゆる治験の空洞化現象が起こり、我が国においては先端的な概

念を取り込んだ臨床薬物動態試験の実施が遅滞していることは周知の事実である。なんらかの社会的・制度的問題が障壁となっているわけであるが、このような遅れの真の原因を見極め、逐一取り除いていくことは我が国における創薬産業の育成や維持に必須であるばかりでなく、最終的には病気に苦しむ患者の手に有効かつ安全な医薬品を一刻も早く届けるために極めて重要であることから、薬物動態学会に与えられた社会的使命の一つであると考えられる。一方、薬物動態学会・会則第2条の目的および事業に関する条項には「薬物動態学の進歩発展を図る」ことが本会の目的として記載されている。この目的の延長線上には、このことにより人類の福祉に貢献することが含まれる筈であるが、会則に記載されている薬物動態学会の本来の目的は学問的発展と言う一義的に科学的な内容になっている。このことから本来の目的の延長上にはあるものの、社会的使命については学会の意図を反映した別の団体が果たすべきものであろうと考えられる。このような団体として有限責任中間法人医薬品開発支援機構の構想がまとめられ、2005年12月9日には正式にその設立が認められた。本稿では医薬品開発支援機構設立の目的や経緯ならびに課題小委員会でもまとめられた探索的早期臨床試験推進および PK/PD 試験推進のための2つの提言を薬物動態学会の正式な意見書として掲載し、我が国における薬物動態試験推進に資することを願うものである。

早期臨床試験による医薬品開発促進に 関する意見書

日本薬物動態学会

医薬品開発における世界的なレベルでの競争の拡大と費用の増大から合理的かつ効率的な開発が我が国でも必須となっている。しかし、日本には欧米と比較し、RI 臨床試験実施の困難さ、ヒト組織入手の困難さ、さらには臨床試験実施そのものの困難さ等、医薬品開発を遅滞させている社会的・制度的問題点が存在する。これらの障壁を精査し、不適切な障壁を取り除き、欧米の企業とフェアな競争が可能な状況を作り出すことは、わが国における創薬産業の育成と維持のために必須であるばかりでなく、病気に苦しむ患者に有効かつ安全な医薬品を一日も早く届けるために、また、生命科学分野への基礎研究投資を生かすために、極めて重要である。

一方、動物実験で安全性や有効性の認められた候補薬物が臨床試験段階で臨床的有用性が認められず、高い確率で drop out してきたことは良く知られている。それ故、ヒト組織、ヒト由来標本、あるいはヒト型標本を用いた薬物動態研究や薬物反応性評価を行うことが必須となっており、ヒューマンサイエンス振興財団によりヒト組織バンクが設立されたところである。しかし、薬物の作用に関わる全ての過程をこれらの標本で再構成することは不可能である。臨床試験によらなければ反応性の個体差も含めて、医薬品の総合的な評価を行うことはできない。最新の薬物動態学的見地から検証しても、依然として動物実験からは、たとえヒトに近いサルを利用したとしても、特に経口投与後のヒト体内動態の予測は極めて困難であり、ヒトの体内動態はヒトに適用しない限り予測できない。したがって、疾病治療上ヒトで有用な候補物質を適切に選択し、効率的に医薬品開発を進めるためには、ヒトでの作用を医薬品開発の早い段階で明らかにすることが極めて重要である。

米国は実験動物を用いた詳細な病理組織学的検索を含む単回投与毒性試験(拡大型単回投与毒性試験)の結果に基づいて、単回投与での臨床試験を実施しても良いとの提案を ICH で行ったが、3 極の合意が得られないまま、米国の考えが ICH の「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン」に記載され、今後の合意に向けての努力が約束された¹⁾。

その後、EU はこの問題を深く検討し、ヒトでの薬物動態特性を開発初期に明らかにし、医薬品開発を促進するために、投与量が薬理用量の100分の1以下で、かつ100 μg 以下の場合には拡大型単回投与毒性試験の結果に基づいてヒトでの単回投与試験を計画しても良い、とのいわゆる「マイクロドーズ試験」の考えを示し、2003年に EU 域内で

の実施を承認した²⁾。米国においても早期臨床試験の実施方法について、引き続き検討され、2005年には米国はごく少数の志願者において、特定の作用機構と疾患治療との関係を理解し、また、候補薬物の薬物動態学的特性を明らかにするための探索型 IND (Exploratory Investigational New Drug) に関するガイダンス案を作成した³⁾。この中には「マイクロドーズ試験」の考えも導入されている。現在、早期臨床試験を国内で行えないわが国の製薬企業では、欧米に試験を委託せざるを得ない状況となっている。

一方、日本薬物動態学会では薬物動態試験推進委員会を設置し、日本における医薬品開発環境を改善するための作業の一環として、このマイクロドーズ試験をワークショップで取り上げ、その意義を検討してきた⁴⁾。その結果、医薬品開発の初期段階でヒトでの薬物動態を明らかにすることは、多くの医薬品候補物質の中から最適と思われる物質の選択を容易にし、創薬過程を加速するものであり、低暴露量の放射性同位元素 (RI) 標識化合物を用いた Accelerator Mass Spectrometry (AMS) や Positron Emission Tomography (PET)、また、RI 標識化合物を用いない LC/MS/MS などの高感度分析技術の導入により、被験者のリスクが極めて小さいと思われる100 μg 以下の低用量でヒト薬物動態や体内分布特性の検討が可能であり、また、マイクロドーズ試験により医薬品開発速度を速められるだけでなく、微量の被験物質でスクリーニングできることは効率的な医薬品開発に資するとの考えに至った。

なお、臨床用量の1/100以下という低用量での薬物の体内動態が、臨床用量での動態をどれだけ反映しているかという疑問もある。マイクロドーズ試験が意味あるものであるためには、広い用量範囲で、体内動態の線形性が保たなければならないが、そのための保証は無いという意見である。しかし、動物実験からの外挿では、特に患者 QOL の観点から開発の主流となる経口剤のヒト投与後における動態の予測は、現在の薬物動態学の知識と技術を最大限に駆使したとしても、十分にできないという現実に直面したとき、たとえ臨床用量でのデータが得られなくても、マイクロドーズ試験によって得られるヒト体内動態情報は、開発候補薬を臨床試験に持ち込むべきかどうかの意思決定に欠かすことのできないものであり、その後の医薬品開発戦略を有効にする、との意見が多い。

このような論点を踏まえた上で、日本薬物動態学会では、ファーマコキネティクス理論によると、「薬物濃度が代謝酵素、トランスポーターなどへの Km 値に比べて十分に低いところでは、線形性が保たれる」ことは当然であり、それを否定する根拠はないと考えている。また、今日治療に用いられている医薬品の多くにおいて、臨床投与量では、溶解度が原因である以外を除けば薬物動態が原因で非線形性を生じる例は少ない。また、第一相試験の前に候補

薬を絞りこむことが効率的医薬品開発に必要であり、そのためにこそ薬物動態面でヒトと非臨床試験との間の乖離を補う試験であるマイクロドーズ試験が必要である。これらのことから、開発のための意思決定データを得るためにマイクロドーズ試験には意味があると考えている。また、非臨床試験結果に基づく臨床用量の推定法や拡大型単回投与毒性試験の必要性については、今後更に検討が行われるものと考えている。

以上のように、日本薬物動態学会では、早期臨床試験による薬物動態試験の実施が、創薬過程において極めて重要であると考えている。日本の創薬企業の海外流出を防止するためにも、わが国においてもマイクロドーズ試験を含む早期臨床試験の必要性とそのために必要な非臨床試験の内容について、早急に幅広い検討を行い、被験者の安全性確保と国際的調和を計り、指針を作成することを強く希望するものである。

- 1) ICH guidelines, Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals, 16 July 1997 16.15, Proposal for revision, 8 November 2000.
- 2) The European Agency for the evaluation of Medicinal products evaluation of medicines for human use (EMA), Position paper on non-clinical safety studies to support clinical trials with a single microdose, CPMP/SWP/2599/02, 23 January 2003.
- 3) U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers, Exploratory IND Studies (*DRAFT GUIDANCE*), April 2005
- 4) 日本薬物動態学会フォーラム「早期ヒト試験に向けて：薬物動態から考える」平成16年11月19日(金沢)

有限責任中間法人医薬品開発支援機構について

三共(株)薬剤動態研究所 池田敏彦

日本薬物動態学会年会のフォーラムでは、欧米で公認されているヒトに少量の放射性標識薬物を適用する試験(ヒト RI 試験)を我が国で実施可能にすることの意義について、10年以上も前から重ねて議論が行われてきた。その結果、ヒト RI 試験を実施するに当たっての法律的問題はないとされたが、試験実施にあたり、特に被爆国である我が国の社会に対して理解を得るための方策について十分な議論がなされて来なかったために、今日まで実施できないままの状態が続いていた。このことを憂慮して、本学会名誉会員の宮崎 浩および高仲 正の両先生が2002年のフォーラム終了後に、ヒト RI 試験実施を実現化するための仕組みを構築していくことを提唱された。この両先生の呼びかけにより、大野泰雄、小林 智、立石 満および野口英世の諸先生方ならびに筆者を加えたボランティア委員会が結成され、2年間ほどの間に NPO 法人設立などの具体的方法論について集中的な議論が行われた。しかし、NPO 法人では不特定多数を相手とするため、法人の活動目的に反する考えを有する個人が入会してくることを拒むことができないという致命的とも思える難点があった。幸いにも辻 彰先生が、2004年に開催された第19回日本薬物動態学会年会の会長講演で、具体的な構想として有限責任中間法人を提案され、この法人を設立することで問題解決の目途がついた(Fig. 1)。

2004年以降は辻 彰および大塚峯三の両先生も議論に加わって、ヒト RI 試験に加えて薬物動態試験そのものを推進する考え方が追加され、最終的に中央倫理審査委員会と放射線内部被曝評価委員会の2つの委員会を下部組織として

擁する、有限責任中間法人医薬品開発支援機構の構想がまとめられた。放射線内部被曝評価委員会については、個々のヒト RI 試験を実施する際、内部被曝線量を科学的に評価し、許容線量から比較しても安全であることのお墨付きを与える役割を持った公的機関に順ずる第三者機関が必要であるとの結論に基づいている。ヒト RI 試験のみでなく、定款にはヒト薬物動態試験を様々な形で支援する目的も加えられた(添付定款参照)。2005年夏にはこの構想が日本薬物動態学会理事会および薬物動態談話会幹事に説明され、両団体において本中間法人設立の意義が公認された。この時点以降、大橋京一、杉山雄一、田中 実および藤原博明の諸先生方にも本法人設立に積極的に協力賜ることとなった。その後、日本薬物動態学会と薬物動態談話会から、有限責任中間法人設立に必要とされる基金の出資を受けて、2005年11月17日には最終化した定款を公証人役場に提出し、公証人による定款の認証を受けた。2005年12月9日、種々書類を整備して法務局へ提出した結果、後ほど書類の訂正を求められたものの12月9日付けにて当法人の設立が正式に認められた。今後、中央倫理審査委員会と放射線内部被曝評価委員会の各メンバーを最終選考した後、本格的な活動に入る運びとなっている。有限責任中間法人は2002年4月1日に施行された中間法人法に基づくもので、会員を社員と呼び、社員に共通する利益を図ることを目的としているが、余剰金を配分することは目的としていない社団である。本法人の社員としては定款に「当法人の主旨に賛同する学術団体が選出した代表者各数名以内」、「上記(1)で選ばれた社員により選出された学識経験者数名以内」および「当法人の主旨に賛同し、社員総会で承認された個人で、別に定める会費を納入した者」と定められており、現実には日本薬物動態学会および薬物動態談話会が当法人の基盤となっている。従って社員に共通する利益とは薬物動態試験の推進および支援そのものとなるのが理解頂けるかと思う。なお、当法人設立時の理事および社員は定款に記載のとおりである。前述のごとく、有限責任中間法人では NPO 法人と異なり不適格な人物は拒絶することが可能であり、特にヒト RI 試験など微妙な問題を含む試験を対象としているために有限責任中間法人を選定した経緯がある。

ヒト RI 試験だけではなく、我国においてはマイクロドージング試験を含む探索的な臨床試験実施に関するガイドラインが現時点では未整備であり、かつ Phase I から始まる従来型の臨床試験の実施も迅速にはできない状況にある。有限責任中間法人医薬品開発支援機構がリーダーシップを持ってこのような状況を打破できるよう各種の提言や諸々の支援を行っていくことが定款に記載された目的に合うものと考えられる。

以下に2005年11月17日、公証人により認証された本法人の定款の一部を添付する。

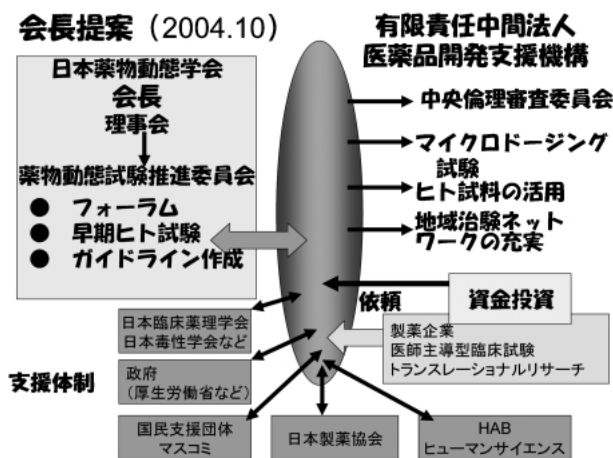


Fig. 1. 第19回日本薬物動態学会・会長講演
http://www.jssx.org/jp/nenkai/mauireport/pdf/maui_tsuji.pdf

有限責任中間法人医薬品開発支援機構 定款(一部抜粋：第1章 総則，第2章 社員，第3章 社員総会，第4章 役員，第5章 計算，第6章 定款の変更・解散，第7章 事務局，第8章 雑則，第9章 附則，全44条の内の14条)

第1章 総則

(名称)

第1条 当法人は，有限責任中間法人医薬品開発支援機構と称する。

(目的)

第2条 当法人は，医薬品開発を効率的に実施するための仕組みや方法について国内外の調査研究を行い，社員相互の利益を図るとともに，臨床試験の安全で円滑な実施を支援することを目的とする。

(事業)

第3条 当法人は，前条の目的を達成するために，次の事業を行う。

- (1) 医薬品開発の仕組みや方法に関する国内外の調査，研究および評価
- (2) 審議を付託された臨床試験の倫理審査
- (3) 放射性標識物質を用いた臨床試験における被験者の内部被曝線量の評価
- (4) 臨床試験実施のための倫理基準の整備および評価
- (5) 各臨床試験施設倫理委員会委員の教育および研修
- (6) 臨床試験計画の支援事業
- (7) その他，当法人の目的を達成するために必要な事業
- (8) 上記，(2)-(7)に示された事業に必要な調査および研究

(組織)

第4条 前条の事業を行うために当法人に下記の組織を置く。

- (1) 中央倫理審査委員会
- (2) 放射線内部被曝評価委員会

2 これら組織の構成および運営に関する規則は別に定める。

(基金の総額)

第6条 当法人の基金の総額は金300万円とする。

第2章 社員

(社員の資格)

第10条 当法人の社員は次の各項に該当する者とする。

- (1) 当法人の主旨に賛同する学術団体が選出した代表者各数名以内
- (2) 上記(1)で選ばれた社員により選出された学

識経験者数名以内

(3) 当法人の主旨に賛同し，社員総会で承認された個人で，別に定める会費を納入した者

2 当法人設立時の社員の氏名，住所(省略)は次のとおりとする。

池田敏彦，大橋京一，小林 智，杉山雄一，高仲正，立石 満，田中 実，辻 彰，野口英世，藤原博明，宮崎 浩

(賛助会員)

第11条 当法人には，当法人の主旨に賛同し別に定める会費を納入した団体を，社員とは別に議決権を有さない賛助会員とすることができる。

(入社)

第13条 当法人への入社は，理事会に申請し社員総会の承認を得なければならない。

(除名)

第17条 社員であって社員たる義務を履行せず，当法人の定款に違反したものは社員総会の決を経て除名することができる。

2 前項の除名の議決には 全社員の3分の2以上が出席している社員総会で出席社員の4分の3以上の賛成を要する。

3 第1項の場合において，当法人は 当該社員総会の会日の1週間前までに当該社員にその旨を通知し，かつ，当該社員総会において弁明する機会を与えなければならない。

4 当法人は 除名の議決があったときは 除名された社員に除名の理由を明らかにし，その旨を通知する。

第3章 社員総会

(社員総会)

第19条 当法人は，毎年定時社員総会を開催する。また，必要に応じて臨時社員総会を開催する。

(召集・議長)

第22条 社員総会は代表理事が召集し，その議長となる。

2 社員総会を召集するには，会日より1週間前までに，各社員に対して，議案の要領を示して，その通知を発送しなければならない。

第4章 役員

(役員を選任)

第26条 当法人に，理事及び監事を置く。

2 理事は，15名以内とし社員総会において社員の中から選出する。

3 監事は，2名以内とし社員総会において社員の中から選任する。

4 理事のうち1名を代表理事，1名を副代表理事，2名以内を常務理事とし，理事会で互選する。

第6章 定款の変更・解散
(定款の変更)

第36条 この定款を変更するには、社員総会の議決をもつてする。

- 2 前項の決議は総社員の4分の3以上の賛成を要する。

第9章 附則
(設立時の役員)

第42条 当法人の設立時の役員は、次の通りとする。ただし、その任期は本定款第26条による最初の役員が選任されるまでとする。

代表理事 高仲 正，副代表理事 宮崎 浩，
理事 大橋 京一，理事 杉山 雄一，
理事 辻 彰，監事 立石 満

医薬品開発における PK/PD 試験推進の必要性

¹杉山雄一, ²川合良成, ³朝野芳郎, ⁴樋坂章博

¹東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室,

²ノバルティスファーマ(株)薬物動態研究部,

³ファイザー(株)クリニカル・ファーマコロジー部,

⁴東京大学医学部附属病院 薬剤部

2004年に辻 彰教授が日本薬物動態学会の会長となられ、会長の強いリーダーシップのもとで、大野泰雄 博士(国立医薬品食品衛生研究所)を委員長とする薬物動態試験推進委員会を設けることになった。本委員会は以下の3課題よりなる。課題1: ヒト RI 試験推進& ボランタリー委員会(委員長 池田敏彦 博士(三共)); 課題2: Microdosing 試験の推進(委員長 大野泰雄 博士); 課題3: PK/PD 試験の推進(委員長 杉山雄一)。これら3課題に対する本委員会からの答申を受けて、本学会および動態談話会(会長 加藤隆一)の支援のもと、有限責任中間法人「医薬品開発支援機構」(理事長 高仲 正)が本年12月末に設立されることになった。

本稿は、課題3につき、委員会で議論された内容をまとめたものである。

1. 序文

2004年3月にFDAより提出されたホワイトペーパー(Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products; 以下WPと略)¹⁾が述べるように、新規医薬品の開発に費やす人的、物的資源は全世界的にますます膨大となる一方、それらが承認され患者に届く確率はむしろ低下している。また、非臨床試験(*in vitro/in vivo*)及び初期の臨床データの評価手法については過去数十年にわたり根本的な進展に乏しい。FDAはWPの中でこの現状を打破すべく、開発過程の根幹(Critical Path)に関わる3つの方向性についての改善を提案している。まず、1)安全性の予測をより確実なものにし、安全性上開発可能な候補品を絞り込むこと。そのためには、proteomics, toxicogenomics等のバイオマーカーの検討や*in silico* (computer modeling) analysesを取り入れた新たなアプローチが望まれる。また、2)医療上での有用性を開発早期に、しかも明確に位置付けること。動物モデルや*in vitro*試験で認められる薬理作用が、ターゲットである患者においてどれだけの臨床的有用性(臨床効果及び安全性)が得られるかを生理学、薬理学及び臨床薬理の見地から可能な限り正確に見積もる必要がある。さらに3)患者個人毎での適正使用を可能とする医師・患者への情報提供、製剤設計、品質管理等の重要性を挙げた

上で、それぞれの方向性において定量的・統計的な評価手法が必要であること、以上である。

これらFDAが提言する項目全ては、本課題チームが日常の開発業務において痛感するものであり、その具体的な対応策として所謂PK/PD (Pharmacokinetics/Pharmacodynamics)試験の一層の普及が急務であると考えている。また、日本国内での開発・申請業務では、国外にて得られた臨床試験成績を参考にすると、または成績そのものを外挿(ブリッジング)することも重要であるが、ブリッジング試験は一般的には用量-反応性試験であり、典型的なPK/PD試験が適用されるべき分野と言える。なお、一般的にPDとは薬理的作用に関連した定量値の時間変化を表すと思われるが、PK/PDの概念をより一般的に理解し、開発初期から申請に涉りPK/PDを有効活用するためには、バイオマーカーの概念に基づき、PDの定義を拡大すると共にその収集のタイミング、有用性、利用範囲についても考察する必要がある。そこで本提言ではPK/PD試験と種々の解析手法を整理し、それらの開発業務における有用性とバイオマーカー(BM)の扱い方、考え方を中心にした提案をしたい。

2. 種々のPK/PD解析手法

PK/PDモデルという用語は1980年代から様々な分野で聞かれるが、大きな流れとして1) Jusko, Danhofらを中心に検討されてきた生化学・薬理的な因子をモデル上に表現し、非臨床試験の測定値を忠実に反映したMechanism-based PK/PDモデル、および2) Sheiner, Bealによって先駆的に研究された母集団薬物動態(Population Pharmacokinetics, PPK)解析法を基本にし、薬理作用・臨床効果と血中濃度推移との関係を統計的に評価し、患者個々の環境・背景因子からそれぞれの臨床効果を予測する母集団PK/PDモデル、という2つが主流といえる。開発業務における安全性及び臨床上的有用性の予測という観点から、両者はいずれも必要なアプローチであるが、それぞれ異なる開発段階で強みを発揮すると考えられる。図1²⁾に示されるように、Mechanism-based PK/PDモデルは*in vitro*試験から得られる標的部位での反応性まで組み入れるため(data-constructive approach)、臨床試験の開始前からヒト・患者における薬理作用を予測できるのに対し、母集団PK/PDモデルは臨床試験成績の論理的な記述(data-descriptive approach)により構築されるため開発初期には適応せず、患者毎の適正使用や部分集団間でのPK/PDの差異を評価するのに適している。従って、どのようなモデル・手法を用いるかは、まずそれぞれの特性を熟知し、適用される開発段階での検討目的に合致する手法を選択することが肝要である。

2.1 生理学的薬物速度論に基づく解析

非臨床PK/PD成績からヒトへの予測を可能にする手法

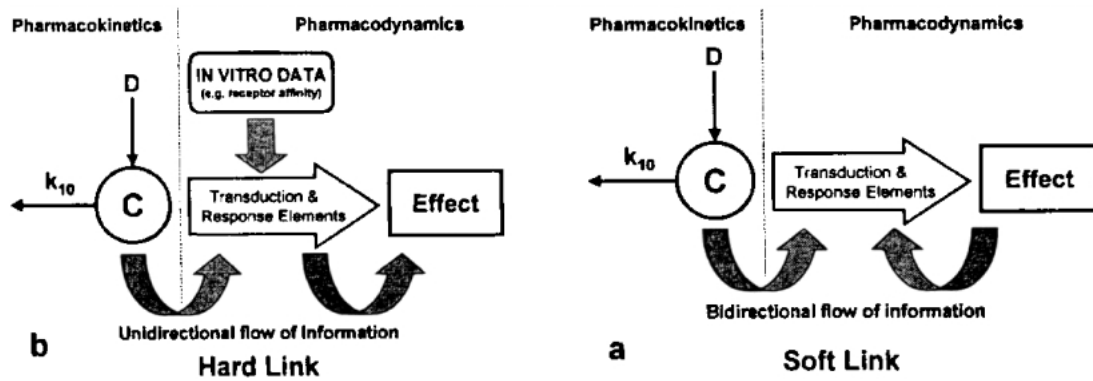


図1 PK/PDモデルを構築するための2つの概念的アプローチ²⁾

(b. Hard Link ; 非臨床成績や独立したデータベースから *in vivo* の薬理作用・薬効を予測する
 a. Soft Link ; 薬物動態[血中濃度推移]及び薬理作用・薬効が測定されており、それぞれを記述的に表現する)

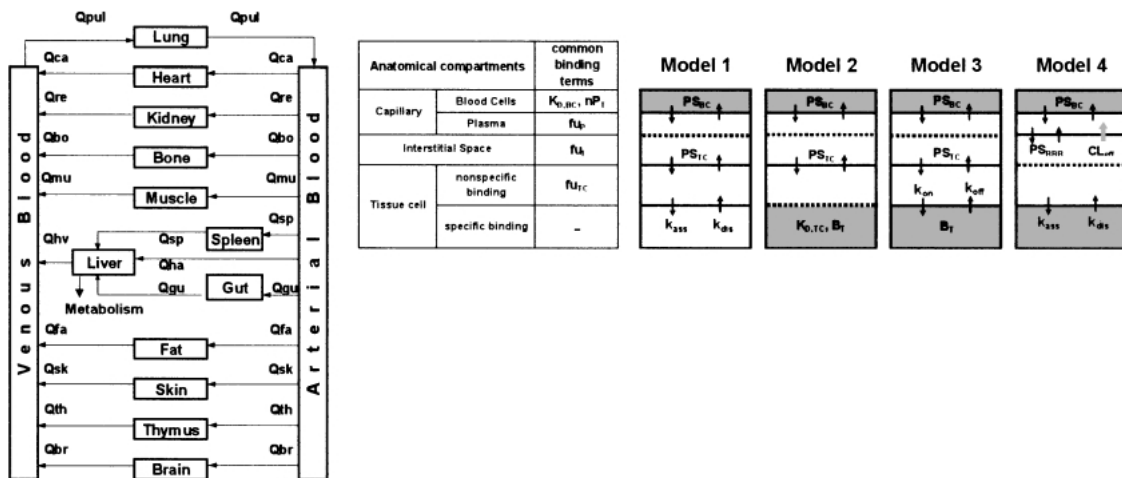


図2 生理学的薬物速度論に基づく動態モデル³⁾

左：全身モデル，上：臓器毎の分布過程を考慮した臓器モデル (Model 1, 線形分布；Model 2 & 3, 組織内飽和結合[瞬時&非瞬時結合仮定]；Model 4, 血管上に排出トランスポーター仮定)

としては生理学的薬物速度論 (Physiologically based pharmacokinetics, PB-PK) に基づく解析が挙げられる。PB-PKモデルは概念的なコンパートメントモデルを仮定せず、薬物が経口あるいは非経口で投与された後に起きる吸収、分布、代謝及び排泄を、薬物の分子特性 (蛋白結合、膜透過性、酵素親和性等) と生理学的・解剖学的データベース (組織容量、血流速度等) により表現した物理学的な薬物動態モデルである。したがって薬力学作用点 (リセプター、酵素等) は特定され、そこに運ばれる薬物量 (あるいは濃度) が定量的に表現されることから、*in vitro* の薬理試験成績から患者での薬理効果を直接予測できる。また、毒性試験や薬理モデル動物で測定された投与量-体内薬物濃度-反応性 (薬理効果・毒性) をヒトへと外挿することも可能である。図2にはシクロスポリンに対して構築したPB-PKモデルを例示し

た。引用した論文³⁾では組織分布について細胞内に局在するサイクロフィリン (薬理ターゲット) を考慮して構築し、臓器毎の免疫抑制作用を予測する一方、脳分布には血管上の排出トランスポーター (脳における P-gp) を組み入れて、中枢毒性の発現と用量・非線形脳移行メカニズムとの関係について考察している。

従来 PB-PKモデルはモデル構築に必要なデータベースの取得に手間がかかることや、膨大な連立微分方程式の数値積分が必要となることから、開発業務に一般的に用いられるに至らなかった。一方1990年後半から Rowland らを中心に大手国際企業が数社参加して Center of Applied PK Research (CAPKR: <http://www.capkr.man.ac.uk/home>) にてデータベースの整備や解析手法の開発が進められ、単にヒト PK/PD の代表値を予測するだけでなく、モンテカル

ロシミュレーションを用いて、患者間の個体差の論理的分析・予測⁴⁾⁵⁾が可能なレベルまで発展した。また、Scheffield 大学の SIMCYP (<http://www.simcyp.com/>), 商業ベースで配給されている GastroPlus (<http://www.simulations-plus.com/>)などのソフトウェアでも PB-PK モデル解析のオプションが加えられ、開発業務における汎用性は広がっている。我が国においても、杉山が主宰している PK/PD セミナーの活動を基盤にして、加藤基浩博士(中外)を中心に患者間の個体差の予測(病態の違い, 年齢差, 人種)を可能にするデータベース付きのソフトウェアの開発を行っている(加藤基浩; 薬物動態のコンピュータシミュレーションによるバーチャル研究-ゲノム情報から個体差の予測へ-; 臨床薬理学会 大分 2005年12月)。

2-2 母集団薬物速度論に基づく解析

母集団薬物動態解析法(PPK)は、後述の各種 ICH 関連ガイドライン中には患者における薬物動態の評価方法として紹介されており、また FDA の Population Pharmacokinetics ガイダンス⁶⁾, 本邦の医薬品の臨床薬物動態試験に関する通知解説⁷⁾なども公表され、患者を用いた臨床試験では必須の手法として普及してきた。一方、ICH-E11: 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス⁷⁾において、薬物動態を実施しやすくする上での実際的な考察の中に、各小児患者からのサンプリングを最小にする手法や最適サンプリング理論(Optimal Sampling Theory)に基づいた少数サンプリングの利用、との記載がある。即ち、PK あるいは PD モデルが決定したならば、そのモデルに対して個体間・個体内変動をも考慮した最も効果的なサンプリング時間が算出でき、その時間を中心に実施可能な範囲でサンプリングする方法論がほぼ確立されている⁸⁾。また、PD の評価指標としては、連続値ばかりでなく、ノンパラメトリック解析指標である有効・無効のような 2 値データや、順序カテゴリカルデータでも対応可能である^{9,10)}。このように母集団解析の柔軟な適用によって患者を対象とした臨床試験は最適化され、標準的な患者における PK と PD 推移が特徴付けられると同時に、それぞれの個体間・個体内変動などの情報も効率よく得られる。

一方、用量-反応性試験における PK/PD 情報の活用意義は ICH-E4: 新医薬品の承認に必要な用量-反応関係の検討のための指針(1994年)¹¹⁾に記述されているが、さらに ICH-E5¹²⁾, E7¹³⁾, E8¹⁴⁾, E11¹⁵⁾では、臨床開発の各段階を通じて収集した PK 情報と PD(臨床効果)情報との関連性を検討することが、民族、高齢者あるいは小児などの部分集団における用量選択に有用であるとしている。集団間での PK の差がどの程度臨床的な有効性や安全性に影響するかを、以下に Sigmoid-Emax 関数を仮定した用量-反応モデルを用いて模式的に示す(図 3)。例えば集団間での PK が 20% 違う場合、 EPK_{50} (最大効果の 50% の効果を示す PK 値)付近

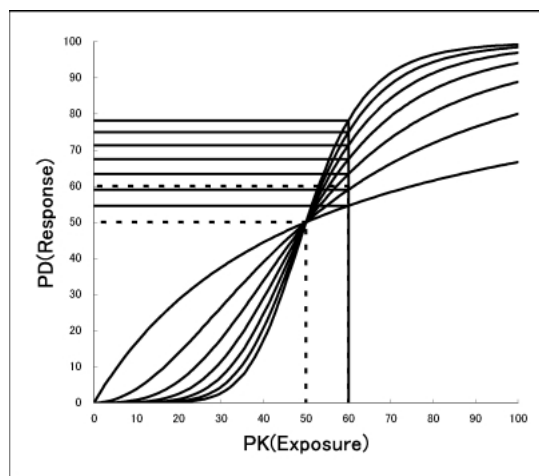


図 3 PK/PD 曲線の急峻さと相互の変化率

$$PD = \frac{E_{max} \cdot (PK)^\gamma}{(EPK_{50})^\gamma + (PK)^\gamma} \quad \text{Eq. 1}$$

PD: 反応

E_{max} : 最大反応

EPK_{50} : E_{max} の 50% を示す PK 値

PK: 暴露 (Exposure)

γ : シグモイド係数(ここでは 1~7 まで変化させた)

では PD の変化の急峻さを示すシグモイド係数(γ)によりその影響は大きく異なる(全身暴露が 50% から 60% まで変化した時、PD は $\gamma=1$ で 10%, $\gamma=7$ で 50% 変動)が、PK が EPK_{50} よりかなり大きい部分では、PK の違いは γ 値に拘らず PD にあまり影響しないことがわかる。したがって、PK/PD プロファイルを定量化して臨床用量範囲における PK 変動要因の影響を検討することにより、集団間での所謂類似性(例えばブリッジングの妥当性)を評価できる。

3. バイオマーカーの考え方

3-1 バイオマーカーの定義と考え方

バイオマーカーとの用語には若干の混乱があったことから、米国 NIH はワーキンググループを組織して次の定義を発表し、現在これが広く受け入れられている: “A characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biologic processes, pathogenic processes, or pharmacologic responses to a therapeutic intervention”, すなわち「正常の生物機能の進行, 病態の進行, あるいは治療介入に対する薬理反応の指標として客観的に測定され評価される属性」としている¹⁶⁾。この定義によれば、BM には各種の血液生化学検査, 機能検査, 心電図, 及び脳波, などのクラシカルな指標に加えて、いわゆる omics の情報(proteomics, metabonomics, transcriptomics, 及び genomics)や MRI, PET などの画像情報が含まれる。特に genomics の

ように、先天的で病態や治療により変化しないものも含まれることに注意されたい。BM は生体が薬物治療に与える影響と薬物治療が生体に与える影響の全ての要因を含み、薬物に対する反応性の鋭敏な予測と薬効や安全性の早期の評価を可能とするものである。そのため、BM は近年ホットなトピックとなっており、多数の総説が発表されている¹⁷⁻²¹⁾。

一方で、BM との用語は臨床試験の評価項目として「真のエンドポイント」(true endpoint, TE), あるいは「代替エンドポイント」(surrogate endpoint, SE)に対比して用いることも多い。TE および SE は評価可能な生体機能の情報であると言う意味では BM に含まれるが、対比して用いる場合には、TE の条件は満たさず、また SE としても検証されていない評価項目を区別して BM と言う。例えば高血圧治療薬ならば、致死率、あるいは生活の質の改善が TE、血圧の低下が SE、各種血液生化学検査の結果、レニン活性などが BM とされる。一般に TE は患者が治療から直接感得できる利益であるのに対し、SE は患者の感得は難しいが定量しやすく、従って診断にも頻繁に用いられる評価項目であることが多い。新医薬品は SE の改善を示せば(対照薬のある場合は非劣性を示せば)承認されるのが一般的である。適切な SE のない領域、あるいは血圧など SE の改善が既存薬で十分に示されている領域では、治験の中で長期間をかけて TE の改善を示す必要を生ずる場合もあるが、時には市販後の長期間の大規模試験で TE が初めて評価できるケースもある。各種疾患の SE としては血圧の他に血漿コレステロール、HbA1c、癌のサイズなどが認められている。現状として BM が新たな SE として認められるには、複数の同効薬による証明と学会や臨床家のコンセンサスが必要であり、これを1つの新薬の開発過程で達成することは極めて困難である。

3-2 バイオマーカーの有用性と課題

医薬品の開発に BM はどのように利用されるべきであろうか。以下に列举を試みる。

1. *In vitro* 試験あるいは非臨床試験における薬効の探索
2. *In vitro* 試験あるいは非臨床試験における安全性の評価
3. 非臨床試験の結果から臨床試験結果を予測し、開発戦略を構築する
4. 初期臨床試験における薬効と安全性の探索、また後期臨床試験のための用法用量および被験者の設定
5. ブリッジング試験における比較項目
6. 後期臨床試験における被験者の選択、薬効の証明、安全性の評価
7. 市販後臨床試験における安全性の再検討、最適用法用量あるいは追加薬効の探索、被験者の選択
8. 臨床における病態あるいは安全性の鍵となる BM の探索

以上、医薬品開発の全てのプロセスに渡り BM の評価は重要であり、それぞれは互いに関連しあっている。すなわち、非臨床試験にて薬効や安全性を評価する BM は、臨床試験で用いる BM と無関係ではなく、臨床現場における診断の BM とも共通するかもしれない。したがって、全てのプロセスを通じ BM に関連する戦略構築および可否判断 (decision making) は基礎、非臨床、臨床の研究者が一同に介して行うべきであり、それらを客観的かつシームレスに議論、評価していくには、まず PK/PD 試験の PD を BM の定義に拡大し、さらに前述の種々 PK/PD 解析手法を適時活用(生理学的薬物速度論は主として1~4、母集団薬物速度論は5~8)することが必要になるであろう。上記の3~7のプロセスでは、既に多くの企業が一般的に認められている BM を扱った PK/PD 試験を実施しているが、今後は創薬(1, 2)や市販後の評価(7, 8)を通じて一貫した検討が行われるべきと考える。

一方、現在のブリッジング試験あるいは第 III 相臨床試験において薬効を評価するためには少なくとも SE レベルの BM が要求されている¹²⁾。このプロセスは新薬の臨床開発の律速段階であり、かつ莫大なりソースを要する。膨大な数・種類の BM が提案されつつある近年、臨床的に誤った判断を避け、かつ最新の科学の進歩を効率的に新薬の評価にとりこむにはこの部分は鍵となる点である。これに関しては後でも論ずる。

上記の4, 6, 7における被験者の設定あるいは選択に BM を用いるとの意味には、pharmacogenetics あるいは pharmacogenomics による患者の選択、すなわち個別化治療 (personalized therapy) の概念が含まれている²²⁾。これは今後の新薬開発を考える上で避けては通れない重要な問題である。PK/PD 試験について述べれば、今後は特に薬物動態に関連する SNPs を考慮した解析が重要となろう。

BM に関連した将来の課題としては、何分にも新しい概念を多く含んでいるところから、様々な局面でコンセンサスや情報の不足している点が挙げられる。どのような BM がどのような評価に有用と認められるか産官学が良く議論する必要があり、学会がそのような場を積極的に提供すべきと考える。また、BM 評価の技術的信頼性をどのように担保するか、申請時にどのレベルの情報をパッケージに含めるか、などの問題も重要である。さらにブリッジング試験への応用については国際的なコンセンサスの醸成を図る必要もあろう。情報の不足に対処するにはデータベースの構築が有用と考えられる。Toxicogenomics の分野では、米国でデータベースの積極的な構築が既に進められている²³⁾。BM を利用した PK/PD 試験についてもデータベースを構築すれば、類似の試験の実施促進に有用と考えられる。

4. 開発期間中の PK/PD 試験・解析手法の提案

4-1 臨床試験の立ち上げ

開発の初期段階で血中濃度と組織中濃度の関連を動物とヒトにおいて関連付けるために、実施する動物での PK 試験では、血中濃度だけではなく未変化体としての尿中・胆汁中への排泄量、及び全身組織への移行性を *in vivo* にて測定する必要がある。毒性試験や薬理モデル動物試験において観察された標的臓器への移行性は特に重要である。その他 *in vitro* 試験として血漿蛋白結合率、代謝活性、標的への親和性(Ki, Kd, IC₅₀, EC₅₀ 等)、必要に応じて細胞膜透過速度をヒトを含む複数の動物種で測定する。これらの非臨床成績を基に前述のような解析ツール及びデータベースを基に PB-PK/PD モデルを作成する。ヒトへのモデルのスケールアップは、非臨床試験で得られた各因子の種間比(代謝活性、蛋白結合、標的親和性等)に加え、ヒトと動物間で知られているあらゆる種差(臓器容量、血流量等)を考慮して行う。この時ヒトと動物間の差について、試験精度上の問題あるいは手技上差が正確に求まらない等の理由から不明確な点がある場合は、いわゆる *false-negative* を防げる論理的範囲を設定する。その結果、ヒトにおいて安全かつ臨床効果が期待できる用量範囲が予測できる。また、海外で既にヒトデータが得られている場合にはその成績を PB-PK/PD に基づき論理的に考察するならば、国内初期臨床試験を合理化できる可能性がある。既に得られている臨床成績が PB-PK/PD モデル予測と合致しない場合は、必要に応じて非臨床試験を追加するなどその原因を出来る限り確認すべきであろう。

臨床試験の立ち上げ段階で評価すべき BM を準備しておくことは、その後の Proof of Concept (PoC) 試験、用量設定、安全性評価に極めて有用と考えられる。そのためには非臨床試験の BM の情報を良く整理し、種差を十分に考慮した上で選択した BM 測定法の準備を図る必要がある。例えば中枢薬の場合、BM として PET を用いて標的脳内レセプターの占有率を測定できる場合がある^{17,21}。特異リガンドの確立や施設の確保には大きな投資が必要であるが、TEのみを用いて PoC を示し、適切な有効用量を推定するのが困難な疾患領域において、得られるメリットは大きい。

4-2 薬効探索(Proof of Concept)のための臨床試験

近年、海外では健康人を用いる通常の Phase I 試験に引き続き、患者あるいは患者に近い健康人を対象とし、BM を積極的に取り入れた PK/PD 試験を、安全性及び薬効を探索的に評価するための比較的小規模な Phase Ib 試験として実施し Proof of Concept を確認することが一般的になりつつある。臨床開発の decision making を行うには患者における PD あるいは BM の評価が鍵となるので、安全性に十分な配慮を行った上で、このような早期の患者の試験を計画することは有用である。Phase IIa までの試験で BM を

十分に検証し、薬効を予測できる BM をここで見出せた場合は、その後の用量設定試験、ブリッジング試験を効率化できる可能性がある。このような初期臨床開発のシナリオは当該薬物の作用機序(Mode of Action)や、以下に触れるような対象疾患や患者群の特性によって異なると思われるが、開発開始当初から可能性の高い BM について十分に検討することを提案したい。この場合、得られた臨床成績に対して生化学、安全性、薬物動態などの非臨床の研究者に加え、臨床試験の担当者、医療従事者を交えた評価が必要である。

4-3 開発中・後期段階における包括的評価

健康成人や対象疾患患者にて薬物動態及び薬理効果、あるいは臨床効果・安全性の成績が得られる開発中盤以降の開発期には、非線形混合効果モデル(NONMEM 等)を用いた母集団 PK/PD モデル解析が有効である。臨床試験の実施にあたっては、個体差を説明するための共変量となり得る患者背景、身体所見、合併症、併用薬、臨床検査値を綿密に収集すると同時に、PB-PK に基づく PK/PD モデルから推定された重要因子についても考慮する。

母集団 PK/PD モデル解析では臨床試験にて測定された薬理効果、あるいは臨床効果・安全性データと、PK データとの統計的な関わりを、個体間差として共変量及びランダム誤差を考慮しながら検出していく。得られた情報は、次相の試験のデザインを最適化する明確な手段となり、特に以下に述べるブリッジング試験デザインや日本が参加する国際共同治験(グローバル試験)の例数設定の根拠を与える。この手法はまた、承認申請資料に盛り込まれる様々な対象群における臨床成績(異なる人種、性別、小児・高齢者群、肝・腎疾患群等を含む)を包括的に評価できるため、臨床データパッケージの妥当性を示すと同時に、上市後の適正な使用に対して多くの情報を提供してくれる。

4-4 効率的なブリッジング試験の提案

E5 によるブリッジングデータパッケージの要求は、申請する新地域を代表する住民集団の PK データと、新地域で実施するブリッジング試験であるが、近年では国際共同治験(グローバル試験)をはじめ世界同時開発を効率的に行う種々のアプローチが考えられている²⁴。

新地域住民集団の PK データの収集には、先行する他の地域での Phase I 試験との重複を避けるため、先行地域で実施されていない臨床薬理試験(相互作用試験、バイオアベイラビリティ試験等)を新地域での Phase I 試験として実施する方法がある。また、前述のような Phase Ib 試験にて用量-反応性や Exposure-Response の関係²⁵を調べれば、medical practice 等の外因的民族差が及ぼす有効性や安全性への影響を早期に評価でき、グローバル試験への参画を検討できる。なお、グローバル試験へ参画する場合の新地域における症例数は、各地域毎の有効性を検証するためでは

なく、他の地域と比較が充分可能な症例数と考える²⁶⁾。一方、内因性あるいは外因性要因による民族差が有効性や安全性に影響する場合にも、母集団 PK/PD モデルはそれぞれの交絡因子を統計的かつ定量的に評価できるため、合理的なデータパッケージを構築するのに有用である。

薬物の効果や安全性の統計的評価を困難にしているのは、得られる成績が雑多な影響因子を含み、かつしばしば不完全であることである。それら因子を柔軟に考慮できる母集団 PK/PD モデル解析と、その概念に基づき適切な観測値が得られるよう試験を最適化することにより、ブリッジ試験は効率化できると考える。ここで TE との相関が期待される BM を主エンドポイントの一つとすることの意義は言うまでもないが、そのための治験環境が整備されるよう、PK/PD 理論に基づく科学的根拠を積極的に提案していきたい。

5. 終わりに

新医薬品の承認を得るには、臨床上意義のあるエンドポイントを基準に、対象患者群における推奨用量を見出し、検証的臨床試験にて治療の妥当性と臨床的位置付けを明確する必要がある。これら主要(pivotal)な臨床試験に母集団 PK/PD 解析を組み合わせることは、薬効・安全性評価の精度を高め、試験成績の信頼性を高めるのに有効である。一方、数多くの候補品についてこのような最終ステップの検証試験まで開発の成否が判断できないようでは、コストの膨大化は避けられない。FDA の WP に指摘されるように、現在の医薬品開発には開発中止のリスクと莫大な臨床開発コストを共に削減することが重要となっており、Mechanism-based(PBPK に基づく)PK/PD モデルを相補的に補うことにより、開発初期段階にて開発候補品を絞り込むための努力も必要不可欠と考えられる。すなわち冒頭で示したように、創薬から申請、さらには市販後臨床試験という各段階において、それぞれに見合った PK/PD 試験による科学的評価のなされることが肝要である。事実、国内承認申請後の審査段階では、非臨床成績を含めた総合的な医薬品の科学的評価が常に求められている。遺伝子解析や情報科学を始めとする多くの技術的イノベーションにより、臨床試験結果を予測、あるいは定量的に評価する技術的基盤はほぼ完成されているものの、これを応用するための戦略構築、あるいは社会的体制に多くの課題が残されているのが現状である。このような改善は、製薬会社毎の独自の努力では効率的ではなく、関連学会のサポート、さらには産官学の協調が必要と考えられる。様々な意味を持つバイオマーカーを利用して体系的な医薬品開発を推進することにより、複数の治療領域に渉り薬物動態と反応性に関わる重要因子が整理、蓄積され、その情報(Knowledge-base)は多くの新規医薬品の開発戦略を与えてくれると期待

される。

6. 引用文献

- 1) WHITE PAPER: Innovation and Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, March 2000
- 2) B. Meibohm and H. Derendorf. Modeling of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Relationship: Concepts and Perspectives. *Pharm Res* 16: 176-185, 1999
- 3) C. Tanaka, R. Kawai and M. Rowland. Physiologically-based pharmacokinetics of cyclosporine A: Reevaluation of dose-nonlinear kinetics in rats. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 27: 597-623, 1999
- 4) I. Nestorov, I. Gueorguieva, H. M. Jones, B. Houston, M. Rowland. Incorporating measures of variability and uncertainty into the prediction of in vivo hepatic clearance from in vitro data. *Drug Metab Dispos.*, 30: 276-82, 2002
- 5) II Gueorguieva, IA Nestorov, M Rowland Fuzzy simulation of pharmacokinetics models: case study of whole body physiologically based model of diazepam. *J Pharmacokin. Pharmacodyn.* 31: 185-213, 2004
- 6) Guidance for Industry: Population Pharmacokinetics, FDA, February 1999.
- 7) 医薬品の臨床薬物動態試験 -通知解説-, 臨床薬物動態試験・薬物相互作用ガイドライン検討班編, じほう (2003)
- 8) Retout, S. and Mentre, F.: Optimization of Individual and Population Designs using Splus. *J. Pharmacokin. Pharmacodyn.*, 30: 417-443, 2003
- 9) Sheiner, L. B.: A new approach to the analysis of analgesic drug trials illustrated with bromfenac data. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 56: 309-322, 1994
- 10) 小池勇一, 朝野芳郎, 田中博, 峰下哲: 薬効評価における新しいアプローチ-ポピュレーション PK/PD 解析法について-. *臨床薬理*, 27: 741-757, 1996
- 11) 新医薬品の承認に必要な用量-反応関係の検討のための指針. 薬審第494号 平成6年7月25日.
- 12) 外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針. 薬審第672号 平成10年8月11日.
- 13) 「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」について. 薬新薬第104号 平成5年12月2日.
- 14) 臨床試験の一般指針. 医薬審第380号 平成10年4月

21日

- 15) 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス. 医薬審第1334号 平成12年2月15日.
- 16) Biomarker definitions working group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. Clin Thera 69: 89-95, 2001
- 17) R. Frank and R. Hargreaves. Clinical biomarkers in drug discovery and development. Nat. Rev. Drug Discov. 2: 566-80, 2003
- 18) W. J. Bailey and R. Ulrich. Molecular profiling approaches for identifying novel biomarkers. Expert Opin. Drug Saf. 3: 137-51, 2004
- 19) L. suter, L. E. Babiss, E. B. Wheeldon. Toxicogenomics in predictive toxicology in drug development. Chem. Biol. 11: 161-71, 2004
- 20) W. A. Colburn and J. W. Lee. Biomarkers, validation and pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling. Clin Pharmacokinet. 42: 997-1022, 2003
- 21) H. H. Pien, A. J. Fischman, J. H. Thrall, A. G. Sorensen. Using imaging biomarkers to accelerate drug development and clinical trials. Drug Discov. Today 15: 259-66, 2005
- 22) J. M. Meyer and G. S. Ginsburg. The path to personalized medicine. Curr. Opin. Chem. Biol. 6: 434-8, 2002
- 23) V. S. Chan, M. D. Theilade. The use of toxicogenomic data and risk assessment: a regulatory perspective. Clin. Toxicol. (Phila) 43: 121-6, 2005
- 24) Takeuchi, M and Lagakos, S. W. (Ed.): Simultaneous, Worldwide Development Strategies. デジタルプレス(東京), 2003
- 25) Guidance for Industry: Exposure-Response Relationships·Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications, FDA, April 1999
- 26) 「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」に関するQ&Aについて. 厚生労働省医薬食品局審査管理課, 平成16年2月25日