●特集／医薬品開発における PK-PD 解析と M&S

1. 医薬品開発に利用する M&S の有用性と海外における現状

メルクセロノ株式会社 クリニカル・デベロップメント

林 直 人

Usefulness of Modeling and Simulation Techniques in Clinical Development Process, and the Background and Current Situation in Overseas Countries

Naoto HAYASHI

Clinical Development, Merck Serono Co., Ltd.
2-13-17 Kamiosaki, Shinagawa-ku, Tokyo 141-0021, Japan

To demonstrate the usefulness of the techniques used in PK/PD analysis as well as Modeling and Simulation with clinical data (pharmacometrics), the following 3 examples are described : 1) modeling based on the data from healthy volunteers administered erythropoietin, and simulation to predict both route/dosage/effect relationship and maintenance dose distribution in renal anemia patients ; 2) simultaneous population PK/PD analysis of the anti-IgE antibody drug, omalizumab, using plasma concentrations of the drug, free IgE and drug-IgE complex, and model validation using simulation ; 3) population PK and PK/PD analyses of sildenafil using peak oxygen consumption in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension, and simulation using both models to predict the optimal dosage in pediatric patient population. In addition, the background and current situation of pharmacometrics in overseas countries are introduced.

Key words : pharmacometrics, PK/PD, M&S, clinical development

1. はじめに

Sheiner と Beal が非線形混合効果モデル解析プログラム, NONMEM を 1980 年に発表したことにより母集団 PK および PK/PD 解析の歴史が始まり, モデリング&シミュレーション (M&S) と呼ばれた. そして 30 年間, 日本を除く諸外国においては基礎的な研究と臨床開発への応用が大きく進み, 現在ではファーマコメトリクスという学問分野として確立されるに至っている. 本稿においては著者が関与した M&S の事例 3 つを紹介しその有用性を示すとともに, 諸外国における本分野の背景・現状も紹介したい.

2. 例 1 「遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン (EPO) の PK/PD 解析」

スイスの Hoffman-La Roche 社のグループが発表した M&S の結果¹⁾は以下のとおりである.

EPO は骨髄での赤血球の産生を刺激する糖タンパク質である. 効果の用量反応性は良好ではあるが, 効果と生物学的利用率の相関は不明瞭と考えられており²⁾, 単純な暴露量と効果の解析 (ER 解析) では本薬の PK と PD の関係性は理解できない. そこでこのような薬物では Fig.1 に示すようなメカニズムベースモデルが薬剤の特性を理解するには必須となる.

内因性のエリスロポエチンは腎臓で常に産生されており, 酸素分圧に応じて産生量が調節されている. 外因性 EPO を静脈内投与 (IV) もしくは皮下投与 (SC)

で投与した場合には骨髓における赤血球の産生を増加させ、その結果赤血球が増加し、血液中酸素分圧が上昇すれば内因性産生量は減少するというネガティブフィードバックが存在する。赤血球産生速度のモデルとして、外因性 EPO 濃度の $E_{\max}$ モデルと、内因性由来として赤血球濃度の指数関数モデルを組み合わせたものをを用いた。

赤血球の消失過程は 0 次であると想定される。これは赤血球の寿命はヒトでは 120 日であり³⁾、ある日の

Fig. 1 エリスロポエチンの PK/PD モデルの概念図¹⁾

赤血球の消失速度はその日の 120 日前の産生速度と同等である。臨床試験の期間が 120 日以内である場合には、1 日の消失速度は EPO 投与前値の 120 分の 1 と想定した。

幼弱な赤血球である網状赤血球 (RET) は赤血球産生速度の指標として古くから利用されてきたが、産生速度が増加するとより幼弱な RET が循環血中に放出されるようになり⁴⁾、標準的には 1 日間である循環血中の滞在時間が延長する。したがって、RET 数の増加率は赤血球産生速度の増加率とは比例しない。

そこで RET には 1 次消失モデルを用いたが消失速度定数 k_{out} は産生速度上昇に応じて小さくなると仮定した。また、健康成人男子試験においては採血における赤血球数の減少も考慮に入れられた。

Fig. 2 に示されるような SC 投与量群に健康成人男子計 46 例が 3 群に割り付けられ、前もって解析しておいた被験者ごとの PK パラメータを用いて、被験者ごとの赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値および RET 数を NONMEM によって同時にモデルへ当てはめ、各 PK/PD パラメータに対する最適な母集団平均と分散を算出した。

Fig. 2 健康成人エリスロポエチン皮下投与試験における各血液学的検査値の推移の実測値とモデルによる予測値¹⁾

80% PI for simulation (lines) & observed values (circles)

Fig. 3 健康成人エリスロポエチン投与試験における各血液学的検査値の推移の実測値とモデルによる予測値 (個体別推移)¹⁾ (PI: prediction intervals)

Fig. 2 に示されるように本モデルによるシミュレーション結果は RET について良く平均値の推移を説明した。赤血球数やヘモグロビン濃度については被験者が健康成人であるために大きな上昇を臨床試験では望めないため、RET ほどには確度は良くなかった。また Fig. 3 では被験者ごとの測定値と、モデルによる 80% 予測区間を比較した。

次に腎性貧血患者に対する 3 つの臨床試験の結果を用い、本モデルによって患者における効果を予測できるか検証した。なお、腎性貧血患者においては赤血球数の投与前値を患者の値へと修正し、PK パラメータも腎性貧血患者におけるクリアランスに修正してシミュレーションを行った (2 つのパラメータ値の平均値のみを変更した)。

試験 1 は週 1 回 SC、試験 2 は毎日 SC、試験 3 は週 3 回 IV の試験であった。EPO は IV より SC のほうが

同投与量で効果が高いことが知られており、暴露量と効果の関係は投与経路間で逆転している。

Fig. 4 は試験 1 におけるヘモグロビン濃度の推移の平均値と予測区間を比較している。各投与量における上昇速度が本モデルによって良く予測されている。Fig. 5 においては試験 2 と試験 3 における週当たりのヘマトクリット値の上昇速度の分布を示しているが、シミュレーションは実際の分布を良く説明している。本モデルは SC の試験を元に構築されたが、IV の効果も説明できることが示された。

Fig. 6 は EPO によって貧血が改善された患者に対する維持用量の分布⁵⁾とモデルで予測された分布の比較である。EPO の維持量は大きな幅で分布し、多くの患者は 100 IU/kg 以下で維持できるのに対して、500 IU/kg 以上の高投与量を要する患者も存在する。腎性貧血患者における鉄代謝異常や尿毒素の存在等にその

Line : median & 90% PI for simulation ; Circle : mean of observed values ; base line of Hb : 7.7 g/dL

Fig. 4 試験 1 におけるヘモグロビン濃度増加量の実測値とモデルによる予測値¹⁾

broken line : median of simulated values ; real line : median of observed values ; curve : distribution of simulated values

Fig. 5 試験 2 (SC) 及び試験 3 (IV) におけるヘマトクリット値週あたり増加量の分布の実測値とモデルによる予測値¹⁾

理由が長年求められたが、本研究からは健康成人における骨髄の反応性とクリアランスのパラッキを基に、この広い維持用量の分布が説明された。Fig.3 に示された RET の被験者ごとの推移を見ても、EPO を投与されても RET が上昇しない健康成人が散見されるこ

とから、この結果は予想に反しない。

本研究は単純な ER 解析が適用できない薬物についても、メカニズムベースモデルを構築することができれば健康成人の結果から患者における投与量・経路(製剤)ごとの結果や維持投与量の分布等を予測すること

が可能である一例を示している。

3. 例2「オマリズマブのPK/PD解析」

スイスのノバルティス社のグループが発表したM&Sの結果⁶⁾は以下のとおりである。

オマリズマブはIgEをリガンドとするヒト化IgG抗体で遊離IgEを減少させ、アレルギー反応による疾患の治療薬である。

日本人健康成人に単回投与した試験結果 (Fig. 7) と日本人花粉症患者に連続投与した試験結果を元に、Fig. 8に示すような機序に基づいてモデルを構築した。本薬、本薬とIgEの複合体および遊離IgEの血漿中濃度をNONMEMによって同時に当てはめを行い、各PK/PDパラメータに対する最適な母集団平均と分散を算出した。Fig. 7にそれぞれの測定値の推移の平均値と予測区間を比較したが、本モデルの予測性は良

折れ線: IV × 3/week としたシミュレーションの結果: ヒストグラム: 実測値⁵⁾

Fig. 6 透析患者におけるエリスロポエチン維持量の分布の実測値とモデルによる予測値¹⁾

Fig. 7 日本人に対するオマリズマブ単回投与試験の結果 (上からオマリズマブ濃度, 総 IgE 濃度, 遊離 IgE 濃度)⁶⁾

好であることが示された。

本剤の投与量・間隔は体重および投与前 IgE 濃度に基づいて決定されるが、ここで構築されたモデルは体重および投与前 IgE 濃度がどのように本剤の PK および PK/PD に影響を与えるかを定量的に示すことができる。

Fig. 9 は海外喘息患者に対する連続投与試験の各投与群における本薬、本薬と IgE の複合体および遊離 IgE の血漿中濃度のトラフレベルの分布の実測値と予測値を示す。共変量は実際の各群患者背景からリサンプリングしてシミュレーションを行った。全く異なる患者背景および試験デザインを持つデータセットに対

Fig. 8 オマリズマブの PK/PD モデルの概念図⁶⁾

しても、メカニズムベースモデルを用いれば予測・比較が可能であり、本剤の遊離 IgE に対する PK/PD 関係には人種間差が存在しないことが示された。また、モデルに利用される PK/PD パラメータは一般的なものであり、他剤においても非臨床試験結果とヒトにおけるリガンドの性質を知ることにより、ヒトにおける薬剤の PK/PD を定量的に推測することができると考えられる。

4. 例3「シルデナフィルの小児用量に関する PK/PD 解析」

シルデナフィルは肺動脈高血圧症 (PAH) に対する経口剤として広く利用されているが、小児に対する至適用量がファイザー社の英国のグループによって考察され、その結果が発表された⁷⁾。

本剤投与後の血漿中濃度推移は 1 次吸収 1 次消失 1 コンパートメントモデルで説明することができるが、成人患者における試験ではクリアランスと体重には相関が全く認められなかった。そこで 1 歳・体重 8 kg 以上の小児試験の結果と組み合わせ、切片のあるシグモイドモデルで体重とクリアランスの関係を説明した。本薬の IV におけるクリアランスは誕生後 7 日間で 3 倍に増加し、体重と強い相関関係を示すことが報告されている⁸⁾ことから、体重を共変量として切片を設定することとした。

また、小児試験においては自転車を漕ぐことによって測定されるピーク酸素摂取量 (pVO₂) の本剤 16 週

Fig. 9 海外オマリズマブ連続投与試験におけるトラフレベルの分布の実測値とモデルによる予測値 (左から遊離 IgE 濃度, 総 IgE 濃度, オマリズマブ濃度)⁶⁾

Fig. 10 体重 20 kg を境にシルデナフィルの投与量を半減させる投与方法 (左) と体重あたりの投与量 (mg/kg) を固定する投与方法 (右) において、pVO₂が 10% 以上前値より上昇する患者の割合の予測⁷⁾

間投与による増加と、定常状態平均血中濃度との関係をシグモイドモデルによって解析した。なお、成人においては標準エンドポイント、6 分間歩行距離の結果を基に 20mg 1 日 3 回投与が至適用量として承認されている。

以上の母集団 PK 解析と PK/PD 解析の結果を組み合わせ、シミュレーションを行うことにより、pVO₂が投与前より 10% 以上上昇する小児患者の割合と体重の関係を求め、Fig. 10 に示した。ここで、体重 20 kg 以上の小児患者は成人と同じ 20 mg とし、20 kg 未満では半量の 10 mg とすれば左図に示すように 10% 以上の pVO₂の上昇を示す患者の割合をある程度一定に保つことができる。しかし、右図に示すように体重あたりの投与量を固定すると、効果を示す患者の割合を一定に保つことができない。したがって、本剤については小児において多用されるような体重あたりの投与量 (/kg) は適切でないことが示された。また本薬の代謝経路は CYP3A4 であることから、多くの薬剤の小児における至適用量は /kg として決定することが適切でないことが推察される。

5. 3 つの実例のまとめ

以上では、EPO、オマリズマブおよびシルデナフィルの患者における動態と作用を定量的に予測できることを示した。これは、患者背景に応じた作用を平均値だけでなく患者間のバラツキも定量的に予測し、各患者群における至適な製剤・用法・用量を決定するための情報をファーマコメトリクスが提供できることを示す。

日本臨床薬理学会では臨床薬理学の定義を「薬物の人体における作用と動態を研究し、合理的薬物治療を確立するための科学」としている。ファーマコメトリクスは「合理的薬物治療を確立するため」に非常に有用な技術であり、日本においても臨床薬理学の核となる学問分野に成りえると考えられる。

6. 諸外国における現状

諸外国ではファーマコメトリクスの成果が大量に積み重ねられ、その信頼性・有用性はすでに確立されている。

FDA は 2004 年のクリティカルパス白書によってモデルベースドラッグデベロップメント (MBDD) を確立するために FDA がリーダーシップを発揮することを明言している。ファーマコメトリクスは MBDD の重要な柱の 1 つである。FDA は学会等で「研究者のレベルに働きかけることはしない。メガファーマなどの会社の指導者へ MBDD を推進しないと恐竜のように滅びることになると直接説得を行う」と表明していた。これは 1987~93 年まで FDA の CDER のディレクターだった Peck が Sheiner の考えを強く受けた人物であったことが大きく影響していると考えられる。FDA のコミッショナーでさえファーマコメトリクスを重要視する旨を直接シンポジウムで表明していた。また FDA は新薬の承認申請には検証試験が通常は 2 つ必要であるが、ファーマコメトリクスの結果次第では 1 つでもよいことを認め、ファーマコメトリクスが産業界にとっても即時に利益となる構造を作り上げた。

欧州においては 2009 年に EU 政府と産業界の折半でファーマコメトリクスの育成のためだけに 2 千万ユーロ (26 億円) が拠出されることとなった。欧州ではファーマコメトリクスを専攻分野とする博士課程が複数の大学に存在しすでに多数の優秀な人材を輩出しているが、以上の資金はさらに多くの同様の博士過程を新設するためにも用いられるであろう。そして、複数の治療領域ではガイドライン上ファーマコメトリクスによる解析が新薬承認申請に対して必須のものとなっている。

アジアにおいても韓国や中国では大きなファーマコメトリクスの国際シンポジウムが、2006・2007 年に韓国厚生省後援や中国 FDA 主催によって開催されている。

一方日本では、ファーマコメトリクスの大きな国際シンポジウムが行われる可能性はほとんど見いだせない。せいぜい海外からの演者の招待講演を行うのが精一杯であるように思える。

Google による日本語「ファーマコメトリクス」の検索件数は 120 件に過ぎず、英語「Pharmacometrics」の 11 万件の 0.1% に過ぎない。これは日本語「生理学的薬物動態」が 1 万 6 千件もあり、英語「PBPK」の 15 万件と比べて 10% を超えているのと並べると異常である (2009 年 12 月)。両者とも英語の検索件数が同様であることから、海外では両者は認知度に差がない分野と考えられる。日本において非臨床の薬物動態は世界の趨勢に十分追いついているが、ファーマコメトリクスが日本において十分認知されているとは考えにくい。

また 2008 年日本臨床薬理学会年会における口頭発表で PK/PD に関するものは 1.5% (199 件中 3 件) に過ぎず、2008 年米国臨床薬理学会 (ASCPT) における 15.1% (119 件中 18 件) の 10 分の 1 に過ぎない (著者集計)。

そして、2007 年の ASCPT において、FDA のファーマコメトリクスのディレクターだった Powell がこの分野の重要性を講演した際に、フロアから「日本ではどうなんだ」との質問があり「こちらが教えて貰いたいくらいだ」とのやり取りがあった。

以上のように、少なくともファーマコメトリクスの観点から見れば、日本の臨床開発はすでにガラパゴス化を起しているように思われる。

文 献

- 1) Hayashi N, Zuideveld KP, Jordan P, Gieschke R. A Mechanism-Based PK/PD Model Predicts the Time-Course of Hematological responses for Epoetin beta. *PAGE (ISSN 1871-6032)*. 2003; **12**. <<http://www.page-meeting.org/page/page2003/Hayashi.pdf>>
- 2) Cheung WK, Goon BL, Guilfoyle MC, Wacholtz MC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human erythropoietin after single and multiple subcutaneous doses to healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 1998; **64**(4): 412-23.
- 3) Piomelli S, Seaman C. Mechanism of red blood cell aging: relationship of cell density and cell age. *Am J Hematol*. 1993; **42**(1): 46-52.
- 4) Major A, Bauer C, Breymann C, Huch A, Huch R. rh-erythropoietin stimulates immature reticulocyte release in man. *Br J Haematol*. 1994; **87**(3): 605-8.
- 5) Eschbach JW, Varma A, Stivelman JC. Is it time for a paradigm shift? Is erythropoietin deficiency still the main cause of renal anaemia? *Nephrol Dial Transplant*. 2002; **17**(Suppl 5): 2-7.
- 6) Hayashi N, Tsukamoto Y, Sallas WM, Lowe PJ. A mechanism-based binding model for the population pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; **63**(5): 548-61.
- 7) Hayashi N, Harnisch L. Population PK of Sildenafil and PK/PD assessment of Exercise tolerability in children with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). *PAGE (ISSN 1871-6032)*. 2009; **18**. <http://www.page-meeting.org/print_abstract.asp?abstract_id=1523>
- 8) Mukherjee A, Dombi T, Wittke B, Lalonde R. Population pharmacokinetics of sildenafil in term neonates: evidence of rapid maturation of metabolic clearance in the early postnatal period. *Clin Pharmacol Ther*. 2009; **85**(1): 56-63.