

## 特集：臨床試験・治験の最近の動向

## ＜総説＞

薬物動態・薬力学におけるモデリングと  
臨床試験シミュレーションの利用

西川正子

国立保健医療科学院技術評価部

Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and  
clinical trial simulation

Masako NISHIKAWA

Department of Technology Assessment and Biostatistics, National Institute of Public Health

## 抄録

1993年から2003年の間、米国では、新医薬品の開発における必要な経費は毎年増加し、一方、新医薬品候補化合物が新医薬品として承認を得た数は年々減少傾向にあり、2002年にはピークの頃1996年の約1/2に減少した。新医薬品の候補化合物の成功確率を上げ、また、開発中止によるコストの浪費も減少させるために、最近の10年の間に、規模の大きい製薬メーカーの間では薬物動態（PK）・薬力学（PD）におけるモデリングと臨床試験シミュレーションの利用が広がっており、欧米の規制当局でもこの手法の重要性が認識されている。

モデル構築のためには、PK、PD、のほかに病態の進行、バイオマーカーと臨床アウトカムの関係、プラセボ効果、被験者特性の影響、被験者の臨床試験からの離脱、服薬遵守状況などの情報が必要でこれらを統合してモデル化を行う（モデリング）。モデル化ができれば、予定している臨床試験に組み込まれる被験者特性や臨床試験からの離脱、服薬遵守状況などの分布を想定してコンピューターで擬似的に、予定している臨床試験から得られるであろうと考えられるデータを発生させ、結果を予測することができる。この過程を繰り返すことで仮想的に臨床試験を何度でも繰り返して行える（臨床試験シミュレーション、CTS）。CTSにより実際の試験を行わずに、効果と副作用によるリスクを勘案したうえでの成功確率を定量的に予測することができる。この方法は、Model Based Drug Development (MBDD)と呼ばれている。モデル化には、通常、個体間変動と個体内変動を分離して解析できる母集団解析の手法が取り入れられる。統計的には、非線形混合効果モデルを扱う。

欧米ではCTSを基にした試験のデザインや用法用量の最適化により新薬の臨床開発が効率良く行えるようなガイドライン等が出されている。日本ではガイドライン等ははまだ出されていないが、PK-PD解析やモデリングとCTSの活用が新薬の承認審査等において議論された事例が報告されている。国内のドラッグラグを早期に解決する方法としてもPK-PD解析やモデリングとCTSは有望な手法であると考えられる。それをなしえるためには薬物動態、臨床薬理学、生物統計、医学、臨床開発などの専門家の協力体制や、人材の育成が必要である。

キーワード：PK-PD解析, Model Based Drug Development (MBDD), 母集団解析, バイオマーカーと臨床アウトカムの関係, プラセボ効果, 被験者の臨床試験からの離脱

連絡先：西川正子

〒351-0197 埼玉県和光市南2-3-6

2-3-6 Minami, Wako-shi, Saitama, 351-0197 Japan.

Tel:048-458-6224 Fax:048-469-3875

E-mail:mnishikawa@niph.go.jp

[平成23年1月17日受理]

**Abstract**

Low productivity and escalating costs in drug development have been observed over the past decade. In 2003 the number of new molecular entities (drugs with a novel chemical structure) submitted to the FDA was only about half the maximum number submitted over a 10-year period (1993-2003). Modeling and clinical trial simulation (M&S) have been recognized by the larger pharmaceutical companies and regulatory agencies as important tools for improving the efficiency of the drug development process.

M&S enable an increased probability of a new compound succeeding and a reduction in the cost of an unsuccessful compound through the termination of development.

In model building, in addition to pharmacokinetic and pharmacodynamic information, information on disease progression, the relationship between the biomarker and clinical outcome, the placebo effect, clinical trial execution including the compliance of the compound and dropout rate, and the covariate effect on the compound are also necessary (modeling).

Once an appropriate model is built, input data for simulation can be generated assuming a distribution of the individuals characteristics involved and clinical trial execution in planned studies. A set of future results is generated by the model and the generated input data are obtained and they should match those of the planned studies. This process can be regarded as a hypothetical clinical trial and can be repeated as many times as necessary (clinical trial simulation). M&S enables a scientific and quantitative prediction of success, taking efficacy and safety into account without the need for a real clinical trial. This is the concept of model-based drug development (MBDD).

Population analysis is usually applied to reflect inter-individual variability and intra-individual variability separately in modeling. A nonlinear mixed-effect model is applied as a statistical model.

US/EU regulatory agencies have all published respective guidance to promote CTS and quantitative modeling of prior knowledge in designing trials, dose selection, and other related issues to improve the efficiency of the drug development process. There is no such Guidance in Japan yet; however, several applications of PK-PD modeling and CTS in new drug submissions have been discussed and published in Japan.

PK-PD analysis and M&S are promising tools to resolve the drug-lag in Japan. Collaboration among pharmacokineticists, biostatisticians, clinical pharmacologists and other related experts is necessary for the implementation of the CTS process. It is also necessary to educate and train the professionals.

**Keywords** : PK-PD analysis, Model Based Drug Development (MBDD), population analysis, relationship between biomarker and clinical outcome, placebo effect, dropout rate

**I. はじめに**

米国では、1993年から2003年までの新医薬品の開発における必要な経費は毎年増加し、2002年には1993年の2倍以上の経費がかかっている [1]。一方、新医薬品候補化合物が新医薬品として承認を得た数は年々減少傾向にあり、2002年にはピークの頃1996年の約1/2に減少している。2000-2002年の新医薬品の承認取得に成功した候補化合物の開発経費は1995-2000年の55%増大となり、その中で特に、臨床開発の段階における割合が1995-2000年におけるその2倍以上になっている [1]。約90%の候補化合物は臨床開発のいずれかの段階で開発中止になっている。開発中止の理由の60%以上は候補化合物の吸収、分布、排泄 (ADME) や安全性の問題による [2]。もし、候補化合物にふさわしい対象、用法、用量などを精度良く予測することができれば、候補化合物の効果と安全性 (副作用) について精度の良い予測が可能になり、開発中止になる割合は減少するであろうし、たとえ開発中止になったとしてもそれはもっと早期の段階で決定できるであろう。それによって候補化合物の成功確率が上がり、また、

開発中止によるコストの浪費も減少させることができる。このような背景のもと、最近の10年の間に、規模の大きい製薬メーカーの間では薬物動態・薬力学におけるモデリングと臨床試験シミュレーション (Pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) modeling and clinical trial simulation (CTS)) の利用が広がっている [3]。関連学会でも注目されるようになり、臨床薬理学会でもCTSの特集が掲載された [4]。本稿はこの特集の話題を中心に、まず第2章で薬物動態・薬力学モデリングと臨床試験シミュレーションについて概述し、第3章ではこのようなモデル化における問題点について述べる。さらに、第4章ではCTSを基にした新薬の臨床開発の現状と、その具体例としてPK-PDモデリングとCTS適応例について第5章で紹介し、第6章でまとめを述べる。

**II. 薬物動態・薬力学モデリングと臨床試験シミュレーション**

薬物が体内に吸収されて、それに伴う薬理作用の動きがあり、そして効果や副作用が発現する、という関係を定量

的なモデルとして表現できるのであれば、モデルに基づく定量的な結果の予測が可能になる。モデル構築のためには、薬物が体内に吸収されてどのように分布、排泄されるか(薬物動態)、体内の薬物量と薬理作用の動きの関係はどうなっているか(薬物動態-薬力学の関係)、のほかに病態の進行、バイオマーカー(薬力学的パラメーター)と臨床アウトカムの関係、プラセボ効果、被験者特性の影響、被験者の臨床試験からの離脱、服薬遵守状況などの情報が必要でこれらを統合してモデル化を行う(モデリング)。モデル化ができれば、予定している臨床試験に組み込まれる被験者特性や臨床試験からの離脱、服薬遵守状況などの分布を想定してコンピューターで擬似的に(予定している臨床試験から得られるであろうと考えられる)データを発生させ、結果を予測することができる。この過程を繰り返すことで仮想的に臨床試験を何度でも繰り返して行える(臨床試験シミュレーション, CTS)。CTSにより実際の試験を行わずに、効果と副作用によるリスクを勘案したうえでの成功確率を定量的に予測することができる。この方法は、Model Based Drug Development (MBDD) と呼ばれている(図1 [5])。擬似的に発生させるデータの想定が楽観的であれば成功確率は高くなるであろうが、その想定が実際に起こるといふ保証はない。擬似的に発生させるデータについてはいろいろな場合を想定して、何通りもの場合を仮定してCTSを行い、それぞれの成功確率を予測し、これらをもとに候補化合物の開発の継続や中止を決める。ここでは決定方法についての詳細な解説を省略するので、III[6]の解説などを参照してほしい。CTSの手順等の基本原則について公開されたガイドラインは1999年に出されていて[7]、その後、この基本原則を変えるような提案はなされていない[3]。CTSを行うには精度のよいモデリングが必須であ

る。そのためには、薬物動態、臨床薬理学、生物統計、医学、臨床開発の専門知識を統合する必要がある、とうてい一人の担当者がこれらの全部を持ちえることは不可能で、それぞれの専門家が協力してかかわっていく。従来から被験者数の設定をする際には、検出力の検討のためにしばしばシミュレーションが行われてきた。CTSは被験者数の検討よりも、試験期間や至適用量の設定、用量の個別化といった試験デザインや用量範囲を検討することを主な目的とし、被験者数はそれらに付随するものとなる。PK-PDモデリングとCTSについての詳細はKimko and Duffull[8]を参照してほしい。

### III. モデル化とその問題点

CTSに際しては、予測のためのモデル構築を第1の目的としているので、モデル構築においては、モデル構築のためのテストデータと、予測の良さを評価するためにモデル構築に用いられなかったバリデーションデータを用意する。PK-PDのモデル、またはその概念を拡大したExposure-Response [9]のモデルをはじめ、モデル化には、通常、個体間変動と個体内変動を分離して解析できる母集団解析の手法が取り入れられる。統計的には、非線形混合効果モデルを扱う。PK-PDは候補化合物に特有の情報であるが、病態の進行、バイオマーカーと臨床アウトカムの関係などは対象疾患が同じであれば、薬物に依存しない。病態のモデル化には薬剤投与がない状態のデータが必要である。疾患に関するモデルやプラセボ効果、被験者の臨床試験からの離脱、服薬遵守状況などの臨床試験の実施に関するモデルの開発はあまり進んでいないようである[10]。米国では、疾患に関するモデルについては規制当局であるUS Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA) が主導して疾患モデルの構築を進めていて公表されたものもある[11]。欧米と日本で病態の進行や臨床試験からの離脱などのモデルが異なる可能性もあり、海外データのみで構築されたこれらのモデルが日本のCTSでそのまま流用できない可能性もある。また、CTSにおいて擬似的に発生させる被験者のデータの分布を、予定している臨床試験から得られるであろうと考えられる被験者のデータの分布と同じ分布になるようにデータを発生させる(被験者の共変量の分布について妥当な仮定を設定する)ことも容易ではない。笠井[10]はこれらの問題点を指摘し、個々の候補化合物に依存しない部分のモデル化については複数の組織が共同して構築し、共有財産とすることを提唱している。

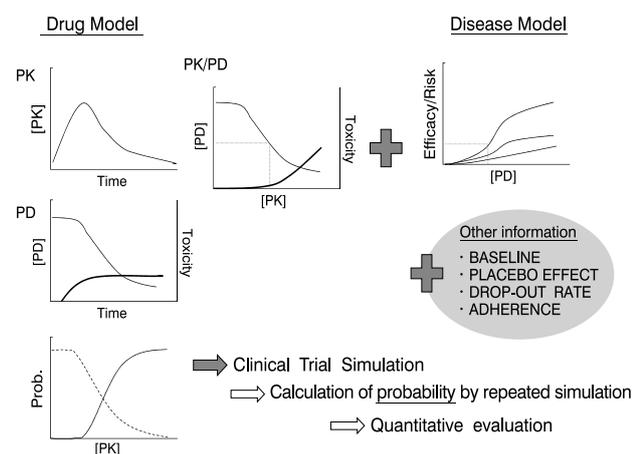


図1 Model Based Drug Development のコンセプト (谷河 [5] の Fig. 2 を一部改変)。

薬物が投与されると薬物は体内に吸収され血中薬物濃度は経時的に変化する(薬物動態、左上)。体内の作用部位での薬物量に依存して薬理作用(薬力学的パラメーターを低下させる場合と増加させる場合がある)が発現する(薬物動態-薬力学の関係、中)。薬力学的パラメーターは病態の進行、または薬物投与により経時的に変化する(左中)。薬力学的パラメーターと臨床アウトカム(効果または毒性)の大きさとの関係(右上)。体内に吸収された薬物量と十分な効果が見られる確率、または有害な反応が見られる確率との関係(左下)。

### IV. CTS を基にした新薬の臨床開発

従来の新薬の臨床開発のステップは、がんや AIDS など非常に毒性の強い薬剤を除いて、非臨床試験から臨床試験にはいる最初の段階では、通常は健康な成人男子を対象として薬物動態と安全性を検討する。健康な成人においても

薬理作用が見られるような場合は薬理作用も検討する。次に、限定的な患者を対象として安全で効果が得られる用量範囲を検索し、後続の臨床試験では、効果や安全性についての情報が蓄積されるに連れ対象患者の制約を緩めていき、候補化合物の適応を実地臨床に近づけていく。患者を対象として用量反応関係を検討し、それまでに得られたデータをもとに最適な用法用量を定め、最適として定めた用法用量を用いてプラセボまたは標準薬との比較をする検証試験を行い、新薬の効能効果の承認申請に必要なデータがそろふことになる。新薬の臨床開発のステップの詳細は、参考文献 [12-16] を参照してほしい。

CTS は非臨床データと、人のデータとしては健康な成人男子を対象とした試験結果が得られた段階で実施できる。FDA は 2009 年に End-of-Phase 2A Meeting のガイダンス [17] を公表し、CTS を取り入れて、候補化合物の効果と安全性（副作用）について精度の良い予測に基づく、候補化合物にふさわしい対象、用法、用量などを FDA と協議しながら開発が進められるような環境を整えた。End-of-Phase 2A Meeting は、健康な成人男子を対象とした試験および患者における試験のデータが得られた後、用量反応関係を検討する試験や検証試験のデザインや用法用量の最適化についての議論を目的とし、試験期間、用量の個別化、遺伝子情報を取り入れた新薬の開発についての問題などを協議する。計画する試験デザインや用量範囲の選択の根拠となったモデリングと CTS の結果も End-of-Phase 2A Meeting 要請時に提示するようにガイダンスに明記されている。End-of-Phase 2A Meeting をパイロット的に行った経験による FDA 側の参加者と製薬企業参加者の End-of-Phase 2A Meeting に対する全体的な評価は「very helpful」で、ほとんどすべての場合で End-of-Phase 2A Meeting によって製薬企業側の開発計画を変更したことが報告されている [18]。

小児、肝機能障害がある患者、腎機能障害がある患者などの特別な集団に対する用法用量の設定においても PK-PD モデリングと CTS の適応が注目されている [3,5,19]。欧州では小児用医薬品の開発において、モデリングと CTS の利用が勧められ [20]、それを可能にする法律も 2007 年に施行された [5]。日本では欧米の規制当局から出されたガイダンスのような CTS を活用して新薬開発が行えるようなガイドライン等ははまだ出されていない。

## V. PK-PD モデリングと CTS 適応例

CTS が利用され始めた初期の頃は、次の試験のデザイン等の社内の決定に用いられ、公表されることはそれほど多くなかった [5]。近年では、Novartis[21]、Pfizer[22]、Eli Lilly[23-24] 社などの大手製薬企業において PK-PD モデリングと CTS が重要な役割を担っていることが伺える [3]。例えば、肺がんや膵臓などの固形がんに対する Gemcitabine の効能効果を母集団薬物動態解析の結果 [23] にもとづいて申請し、FDA に承認された。このときの母

集団薬物動態解析で目的とされたものは、Gemcitabine の体内動態の特徴を知る、PK の変動の要因を特定する、用量と相関するような効果に関するバイオマーカーを特定する、Gemcitabine とその代謝物と毒性発現との関連性を探ること、であった。また、閉経後女性の骨粗鬆の予防または治療薬として既に承認されている薬剤（製剤）のバイオアベイラビリティが低いという点を改良した新薬（新製剤）の開発において、既承認製剤のデータと同効薬剤のデータを利用して、薬力学的パラメーターとして osteocalcin (OC, 病態進行のバイオマーカー)、骨密度 (BMD, 代替エンドポイント)、骨折の発現 (真のエンドポイント) について薬物の暴露量との関係を経時推移のモデルとして構築し、M&S により試験計画や試験進行中での検討を行った。これにより、早期段階での試験では OC を主要評価項目とし、被験者数を従来法よりも少なくすることができ、確認試験の用量も適切に設定することができた [23]。Lalonde et al. [22] では、抗アルツハイマー薬の開発において PK-PD モデリングと CTS により従来よりも少数の被験者数で短期間で終わることができるとする試験デザインを採用した。試験の結果は候補化合物の開発を促すものではなかったため、それをもって開発中止が決まり、新薬の開発における無駄な投資は従来法におけるものよりもはるかに少なくてすんだ。

小児用医薬品の開発に関しては、Laer et al.[25] が CTS により上室性頻拍症の治療薬について小児の年齢層ごとに用法用量を提示した例や、CTS により若年性関節リウマチ治療薬の小児用の用法用量を設定し [26]、FDA から承認を得た例などがある。

国内の新薬の承認審査等において CTS についてのガイダンスやガイドライン等はまだないものの、PK-PD 解析やモデリングと CTS の活用が議論された事例として、成人における既承認薬（アレルギー性疾患治療薬）の適応を小児に適応拡大する場合の小児の用量の設定や妥当性の検討、関節リウマチ治療薬の国内臨床試験で検討されていない投与間隔での用法用量の検討、静脈血栓塞栓症発症予防薬の腎障害患者に対する用量調整の検討などがある [19]。

## VI. まとめ

PK-PD モデリングと CTS は最近非常に注目され、規模の大きい製薬メーカーの間ではこの手法の利用が活発である。また、この手法を適応するための環境も欧米では整備された。日本国内のドラッグラグを早期に解決する方法としても PK-PD 解析やモデリングと CTS は有望な手法であると考えられる。笠井 [10]、永井 [19] らが指摘しているように、それをなしえるためには薬物動態、臨床薬理学、生物統計、医学、臨床開発などの専門家の協力体制や、人材の育成が必要である。疾患領域によっては欧米と日本では原因や病態の進行が異なる場合があり、欧米のモデルを流用できない可能性がある [10]。日本国内のドラッグラグを早期に解決することは製薬メーカーだけの課題ではない。患者さんへの医療の選択枝を科学的根拠に基づいて充実さ

せることも製薬メーカーだけの課題ではない。新薬の開発方法が大きく変化しようとしているときにFDAがこれを支援しているように、日本でも、複数の組織の協力[10]の中に官学側の組織の協力もあっていいのではないだろうか。

## 参考文献

- [1] US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Innovation or stagnation? Challenge and opportunity on the critical path to new medical products. 2004. <http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/whitepaper.pdf> (Accessed 18 November 2010)
- [2] Webster P. Escalating costs and lengthy clinical trials are major concerns for researchers in the field of drug discovery. <http://www.news-media.net/news/2004/12/07/6730.aspx>. The Medical News. 2004.(Accessed 16 November 2010)
- [3] Holford N, Ma SC, Ploeger BA. Clinical trial simulation: a review. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2010;88(2):166-82.
- [4] 越前宏俊. 特集 / 医薬品開発における PK-PD 解析と M&S 巻頭言. *臨床薬理* 2010;41(5):189.
- [5] 谷河賞彦. 新医薬品の臨床開発における M&S の利用. *臨床薬理* 2010;41:199-203.
- [6] II Y. Quantitative decision making using modeling and simulation. *臨床薬理* 2010;41(5):205-10.
- [7] Holford NHG, Hale M, Ko HC, Steimer J-L, Sheiner LB, Peck CC. SIMULATION in Drug development: Good practices. <http://bts.ucsf.edu/cdds/research/sddgpreport.php>. 1999. (Accessed 30 September 2010)
- [8] Kimko HC, Duffull SB, eds. Simulation for designing clinical trials. New York:Marcel Dekker;2003.
- [9] US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for industry : Exposure-response relationships :study design, data analysis, and regulatory applications. 2004.
- [10] 笠井英史. 本邦における modeling & simulation の展開. *臨床薬理* 2010;41(5):211-15.
- [11] Wang Y, Sung C, Dartois C, Ramchandani R, et al. Elucidation of relationship between tumor size and survival in non-small-cell lung cancer patients can aid early decision making in clinical drug development. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2009;86:167-74.
- [12] 西川正子, 橋本敏夫. 開発段階に応じた臨床試験の種類 3.1 第 I 相 (初期の臨床薬理試験段階). 丹後俊郎, 上坂浩之, 編集. *臨床試験ハンドブック*. 東京: 朝倉書店; 2006. p.27-38.
- [13] 平山正史, 森川俊彦. 開発段階に応じた臨床試験の種類 3.2 第 II 相 (探索試験の段階). 丹後俊郎, 上坂浩之, 編集. *臨床試験ハンドブック*. 東京: 朝倉書店; 2006. p.39-49.
- [14] 森川俊彦, 平山正史. 開発段階に応じた臨床試験の種類 3.3 第 III 相 (検証試験の段階). 丹後俊郎, 上坂浩之, 編集. *臨床試験ハンドブック*. 東京: 朝倉書店; 2006. p.49-64.
- [15] 藤田利治. 開発段階に応じた臨床試験の種類 3.4 第 IV 相 (市販後サーベイランス, 市販後臨床試験). 丹後俊郎, 上坂浩之, 編集. *臨床試験ハンドブック*. 東京: 朝倉書店; 2006. p.64-79.
- [16] 中村富雄, 鈴木英明. 開発段階に応じた臨床試験の種類 3.5 がんの分野における臨床試験の種類. 丹後俊郎, 上坂浩之, 編集. *臨床試験ハンドブック*. 東京: 朝倉書店; 2006. p.80-90.
- [17] US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for industry : End-of-Phase 2A Meetings. September 2009.
- [18] Wang YA, et al. Leveraging prior quantitative knowledge to guide drug development decisions and regulatory science recommendations. *J Clin Pharmacol* 2008;48:146-56.
- [19] 永井尚美. 医薬品開発における PK-PD 解析と modeling and simulation. *臨床薬理* 2010;41(5):217-22.
- [20] European Medicines Agency Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use (EMA). Guidance on the role of Pharmacokinetics in the development of medical products in the paediatric population. 2006. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/14701304en.pdf>.
- [21] Rajman I. PK/PD modelling and simulations: utility in drug development. *Today* 2008;13:341-6.
- [22] Lalonde RL et al. Model-based drug development. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2007;82:21-32.
- [23] Zhang L, et al. Model-based drug development: the road to quantitative pharmacology. *J Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 2006;33: 369-93.
- [24] Chien JY, et al. Pharmacokinetics / pharmacodynamics and the stages of drug development: Role of modeling and simulation. *AAPS Journal* 2005;7(3):E544-59.
- [25] Läer S, et al. Development of a safe and effective pediatric dosing regimen for sotalol based on population pharmacokinetics and pharmacodynamics in children with supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(7):1322-30.
- [26] Yim DS, et al. Population pharmacokinetic analysis and simulation of time-concentration profile of etanercept in pediatric patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Clinical Pharmacology* 2005;45:246-56.