

イイダ ヒロユキ

氏名(本籍)	飯田 浩之 (香川県)
学位の種類	博士 (薬学)
学位記番号	博第 49 号
学位授与年月日	令和 5 年 3 月 7 日
学位授与の条件	学位規程第 4 条第 1 項該当者
学位論文の題名	新規抗がん剤及び先端巨大症治療薬の前臨床研究から 初期臨床開発におけるファーマコメトリクス解析の適用に 関する研究
論文審査委員	主 査 教 授 坂根 稔康 副 査 教 授 江本 憲昭 副 査 教 授 小山 豊 副 査 教 授 大河原 賢一

論文内容の要旨

緒言

新規開発化合物の研究開発における期間と費用は増大する一方である。さらに、上市に至るまでの成功確率は依然として低いままであり、生産性の向上が急務である¹⁾。このような背景の下、米国食品医薬品局 (FDA) より、2004 年にクリティカルパス・ホワイトペーパーが公表された。それ以来、医薬品開発に定量的かつ統計的な評価手法を導入することで、生産性を改善することを目的として、数理モデルに基づいた医薬品開発 (Model-Informed Drug Development, MIDD) が提唱されてきた²⁾。MIDD とは、医薬品の薬物動態、薬力学及び安全性などのプロファイルを数理モデルで解析することで、その時点で得られている知見を定量的に統合するとともに、構築されたモデルから次相試験実施の可否 (Go or No-go) や試験デザインをシミュレーションに基づいて検討する創薬フレームワークを示す。近年では、2016 年に欧州製薬団体連合会のワーキンググループより公表されたホワイトペーパーにその適用が包括的に報告されている (Fig.1)³⁾。MIDD の適用は、開発の後期段階では薬事規制上の意思決定を支援するという目的から承認申請に積極的に活用されている⁴⁾。一方で、初期研究開発段階においては、製薬企業内部での意思決定を支援するという目的のため、依然として、その理解と適用に組織間のギャップが存在する⁵⁾。MIDD の普及は欧米と比較して本邦で遅れているとも言われており、ドラッグ・ラグやドラッグ・ロスを加速させる要因となる恐れがある。MIDD の適用は、標的や疾患領域、候補化合物のモダリティなどの特性の相違によっても異なると考えられ、さらなる事例の蓄積が必要である。そこで本研究では、動物を用いた前臨床研究からヒトでの初期臨床開発において、臨床開発の進め方が大きく異なる抗がん剤領域と非抗がん剤領域それぞれの新規医薬品候補化合物に対して、ファーマコメトリクス解析 (本研究では非線形混合効果モデルによる PK 解析、PK/PD 解析を指す) を適用し、新規医薬品開発の生産性向上のための MIDD の確立の一助となる知見を得ることを目的とした。



Fig.1 医薬品開発とモデルに基づく情報の活用 (参考文献3より、改変・引用)

第1章 ONO-7579 の前臨床研究における PK/PD/Efficacy モデル解析

1. 背景

新規抗がん剤開発の課題として、投与量制限毒性に基づいた最大耐用量が推奨投与量として選択されることが挙げられる。毒性に基づいた投与量設定は、従来の細胞障害性の抗がん剤に適用されてきたが、近年の分子標的薬に関しては、十分な有効性を示す投与量よりも高い投与量が選択され、結果として、有害事象の発現リスクを高めるという懸念がある。この課題に対する方策の1つとして、バイオマーカーを利用して生物学的に有効な投与量を求めるアプローチがある。第1章では、*NTRK* 融合遺伝子を保有するがんに対する有効性が期待される新規 *TRK* 阻害剤 ONO-7579 の臨床開発における投与量推定のために、バイオマーカーを活用した。前臨床研究において、担がんマウスから取得したバイオマーカーに関するデータを数理モデルで解析することにより、腫瘍増殖抑制とバイオマーカー (pTRK) との関係性を定量的に表現することを試みた。

2. 方法

KM12 細胞 (がん増殖ドライバーである *NTRK* 融合遺伝子を保有するヒト大腸がん細胞株) を皮下移植したヌードマウスに ONO-7579 を単回又は反復経口投与した。ONO-7579 の単回投与試験では、血漿中及び腫瘍中 ONO-7579 濃度 (PK)、腫瘍中 pTRK レベルの変化 (PD) を経時的に評価した。反復投与試験では、腫瘍体積の変化 (Efficacy) を経時的に評価し、投与最終日には血漿中及び腫瘍中 ONO-7579 濃度、腫瘍中 pTRK レベルを評価した。両試験で得られたデータを統合し、ONO-7579 の投与から抗腫瘍効果発現までの一連の体内動態及び薬理効果を表現する PK/PD/Efficacy モデルを構築した (Fig.2)。

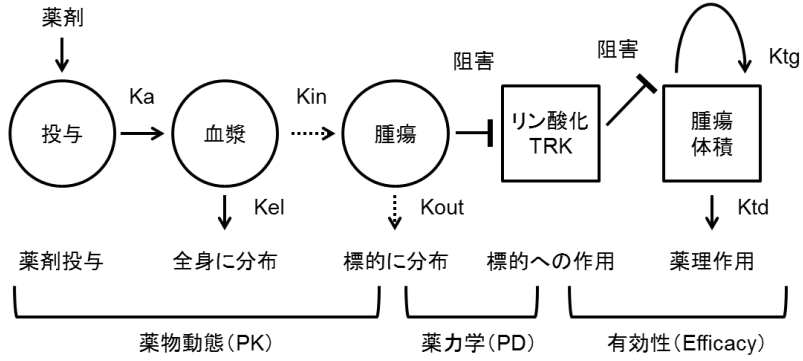


Fig.2 PK/PD/Efficacy モデルの概念図

3. 結果

PK モデル解析 血漿中 ONO-7579 を経口 1-コンパートメントモデルで、腫瘍中 ONO-7579 を追加のコンパートメントで記述した結果、予測値は実測値を良好に反映した (Fig.3)。ONO-7579 は血漿中と比較して腫瘍内に蓄積する特性を示したことから、血漿中濃度は有効性の指標にはならず、腫瘍内での PK/PD の理解が重要と考えられた。

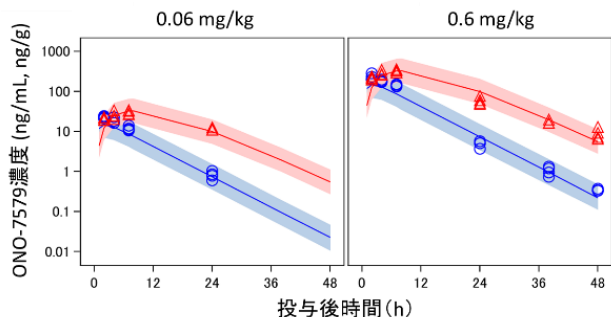


Fig.3 ONO-7579 の血漿中及び腫瘍中の濃度推移
○；血漿中濃度（下）、△；腫瘍中濃度（上）
シンボル；実測値、実線；予測値、
幅；90%予測区間

PK/PD モデル解析 腫瘍中 pTRK レベルは、腫瘍中 ONO-7579 濃度に応じて阻害された。腫瘍中 ONO-7579 濃度と pTRK レベルの関係には直接的な相関があり、阻害型 Emax モデルで精度よく描写できた (Fig.4)。

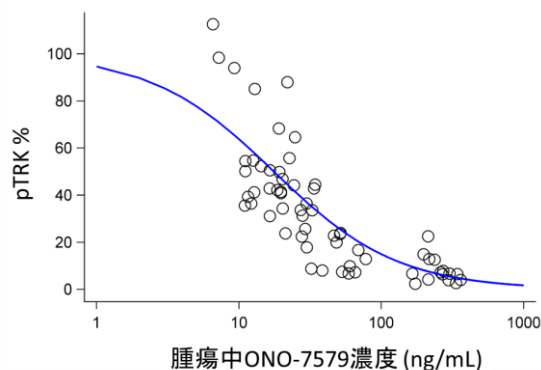
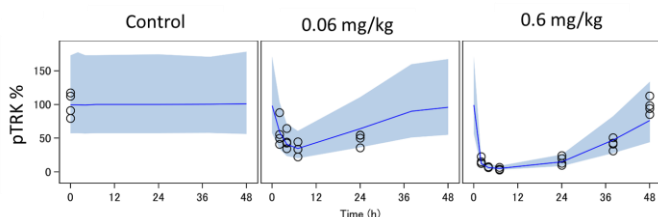


Fig.4 腫瘍中 pTRK レベルの推移及び腫瘍中 ONO-7579

濃度と pTRK の関係
シンボル；実測値、実線；予測値、幅；90%予測区間

PD/Efficacy モデル解析 担がんマウスの腫瘍体積は ONO-7579 の投与量に応じて縮小し、1 次速度式にしたがう腫瘍増殖及び腫瘍縮小を仮定した腫瘍増殖抑制モデルで精度よく描写できた。構築したモデルにより推定した pTRK 阻害率とみかけの腫瘍増殖速度の関係から、60%以下の腫瘍内 pTRK 阻害率では腫瘍増殖抑制に寄与しないが、それ以上の阻害率で顕著な効果を示し、腫瘍増殖を完全に抑制するためには 91.5%以上の阻害率を維持することが必要であると予測された (Fig.5)。

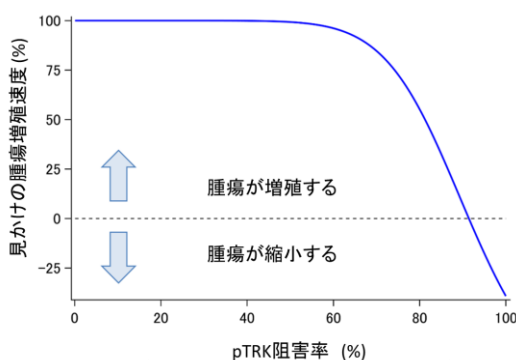
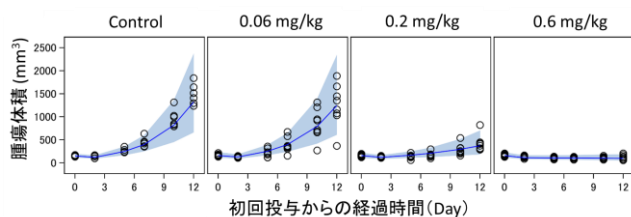


Fig.5 腫瘍体積の推移及び pTRK 阻害率と腫瘍増殖
速度の関係

シンボル；実測値、線；予測値、幅；90%予測区間

4. 小括

担がんマウスに ONO-7579 を投与した際の薬物動態、腫瘍中 pTRK レベル、抗腫瘍効果の関係を定量的に示す PK/PD/Efficacy モデルを構築し、腫瘍中 pTRK レベルが初期臨床試験における抗腫瘍効果の指標となる有用なバイオマーカーであることを明らかにした。また、pTRK レベルが抗腫瘍効果を発揮するためのスイッチ様の特性を明らかにし、臨床推奨投与量設定の根拠となる pTRK 阻害率を示した。得られた知見は ONO-7579 の第 1 相試験のプロトコール策定に役立ち、臨床試験において、腫瘍中 ONO-7579 濃度及び腫瘍中 pTRK レベルの測定を提案する根拠となった。

第 2 章 先端巨大症患者における薬剤効果を予測する研究開発プラットフォームの構築

1. 背景

健常成人を対象とした第 1 相試験では、主に開発化合物の安全性及び忍容性、並びに薬物動態が検討される。しかしながら、病態を持たないことから、化合物の有効性を確認することは困難である。一方で、標的や対象とする疾患のエンドポイントによっては、薬力学的な反応を健常被験者で評価できる場合がある⁶⁾。この場合、PK/PD 解析と臨床効果のシミュレーションを併せて実施することにより、次相試験への移行の意思決定、試験デザインの検討など、効率的な医薬品開発に寄与することが期待される。そこで、非制がん剤領域の中で、先端巨大症に対する新規治療薬の開発にファーマコメト릭ス解析を適用するため、まずは動物及び健常成人から患者における薬剤効果を予測するための研究開発プラットフォームの構築を試みた。

2. 方法

先端巨大症患者の臨床エンドポイントは成長ホルモン（GH）の血中濃度の正常化であり、動物及び健康成人において、評価可能なバイオマーカーである。一方で、GH の分泌は不規則な日内変動が知られている⁷⁾。日内変動の影響を排除するために、成長ホルモン放出ホルモン（GHRH）及びアルギニンの投与により一過性に血中 GH 濃度を上昇させ、その時の化合物の血中 GH 濃度抑制効果を評価した。モデル薬物として先端巨大症治療の第一選択薬であるオクトレオチドを用い、ラット、サル、健常成人におけるオクトレオチドの GH 抑制効果の PK/PD 関係を、以下に示す阻害型シグモイド Emax モデルに当てはめて求めた。さらに FDA から報告されている先端巨大症患者の PK/PD 関係⁸⁾と比較した。

$$GH = E_0 \cdot \left(1 - \frac{E_{max} \cdot C_p^{Hill}}{EC_{50}^{Hill} + C_p^{Hill}} \right)$$

GH ; GHRH 刺激後の GH

E0 ; プラセボ投与時の GH

Emax ; 最大抑制効果

Hill ; Hill 係数

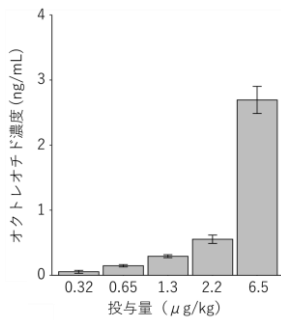
Cp ; GHRH 刺激後のオクトレオチド濃度

EC50 ; Emax の 1/2 の抑制効果を与える
オクトレオチド濃度

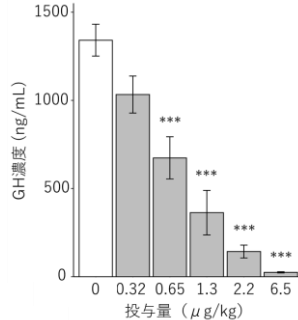
3. 結果

ラット試験 0.32~6.5 µg/kg のオクトレオチドを皮下投与した結果、GHRH 刺激後の GH 分泌を投与量依存的に有意に抑制した。PK/PD 解析の結果、推定された EC50 は 0.196 ng/mL であり、実測値と予測値は良好に一致した (Fig. 6)。

➤ PK (オクトレオチド濃度)



➤ PD (GH 濃度)



➤ PK/PD 解析

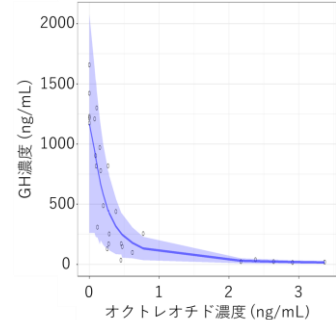
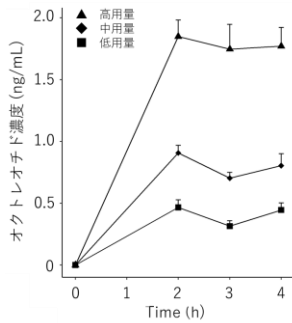


Fig.6 ラット試験におけるオクトレオチドの PK/PD 関係

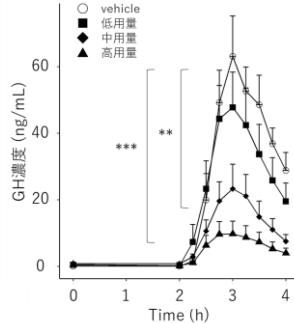
サル試験

8頭のサルにプラセボ又はオクトレオチドの低投与量、中投与量、高投与量を4期のクロスオーバー試験で静脈内持続投与した結果、オクトレオチドはGHRH+アルギニン刺激後のGH分泌を投与量依存的に有意に抑制した。PK/PD解析の結果、推定されたEC50は0.416 ng/mLであり、実測値と予測値は良好に一致した (Fig. 7)。

➤ PK (オクトレオチド濃度)



➤ PD (GH 濃度)



➤ PK/PD 解析

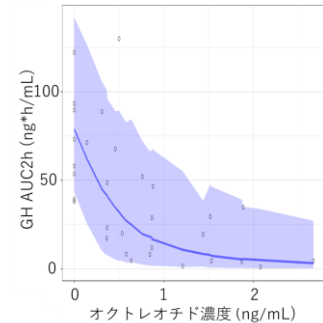
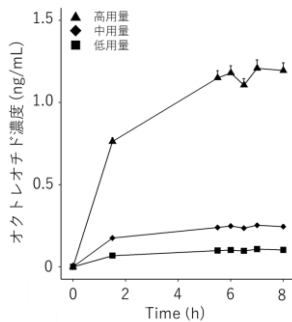


Fig.7 サル試験におけるオクトレオチドの PK/PD 関係

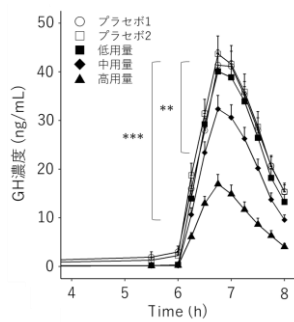
ヒト試験

健康成人男性24名を対象に、5期のクロスオーバー試験を実施した。第1期にプラセボを投与した後、プラセボ、オクトレオチドの低投与量、中投与量、高投与量のいずれかを投与した結果、オクトレオチドはGHRH+アルギニン刺激後のGH分泌を投与量依存的に有意に抑制した。PK/PD解析の結果、推定されたEC50は0.292 ng/mLであり、実測値と予測値は良好に一致した (Fig. 8)。

➤ PK (オクトレオチド濃度)



➤ PD (GH 濃度)



➤ PK/PD 解析

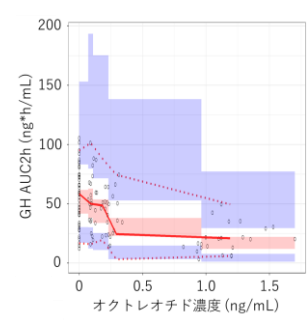


Fig.8 ヒト試験におけるオクトレオチドの PK/PD 関係

4. 小括

各試験で得た PK/PD 解析結果に加え、既知の先端巨大症患者の PK/PD 関係を比較した結果、オクトレオチドの PK/PD 関係は動物種に関わらず良好に一致した (Fig.9)。本研究で構築した評価系及び解析方法を新規開発化合物の評価に用いることで、動物を用いた検討結果から、健常成人を対象とした第 1 相試験、さらに先端巨大症患者を対象とした第 2 相試験における GH 抑制効果を定量的に予測し、臨床試験を合理的に計画することが可能になると考えられた。

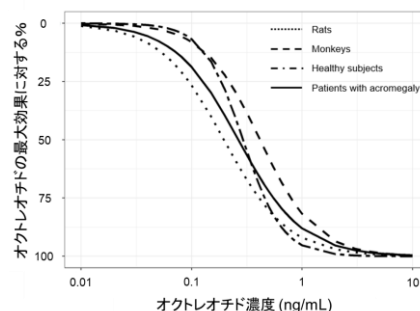


Fig.9 各動物種の PK/PD 関係の比較

第 3 章 ONO-5788 の前臨床研究及び第 1 相試験における母集団 PK 及び PK/PD 解析

1. 背景

先端巨大症の標準的な薬物治療はオクトレオチドに代表されるソマトスタチン誘導体の投与であり、月 1 回の投与で、持続的な効果を発揮する徐放製剤が汎用されている。しかし、これらのソマトスタチン誘導体は筋肉内注射又は深部皮下注射として投与され、生涯にわたる注射は患者の日常生活に多大な負担をかけるとともに、注射部位の疼痛などにより、服薬アドヒアランスの低下が課題である⁹⁾。ONO-5788 はソマトスタチン受容体 2 作動活性を示す新規の経口投与可能な低分子化合物であり、ペプチドである既存のソマトスタチン誘導体とは異なる化学構造を持つ¹⁰⁾。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝実験により、ONO-5788 は CYP3A4 を介した酸化代謝を受けて活性代謝物である ONO-ST1-641 を生じることが明らかとなっている。未変化体及び活性代謝物の両方がソマトスタチン受容体に作用することにより、先端巨大症患者に対する新規経口治療薬となることが期待される。

2. ONO-5788 のラット GHRH 刺激試験

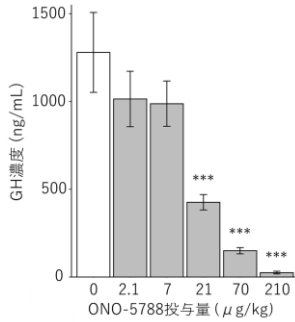
方法 ONO-5788 の前臨床研究として、第 2 章の検討で構築した方法に基づき、ラットを用いた GHRH 刺激試験により、ONO-5788 及び ONO-ST1-641 の GH 抑制効果と化合物濃度の関係を評価した。両化合物の PK/PD 関係を分離評価するため、ONO-5788 又は ONO-ST1-641 をそれぞれラットに静脈内投与した。ONO-ST1-641 の PK/PD パラメータは以下の阻害型の競合的相互作用モデル¹¹⁾を用いて求めた。

$$GH = E0 \times \left\{ 1 - \frac{Emax \times \left[\left(\frac{Cp_{5788}}{EC50_{5788}} \right)^{Hill} + \left(\frac{Cp_{641}}{EC50_{641}} \right)^{Hill} \right]}{1 + \left(\frac{Cp_{5788}}{EC50_{5788}} \right)^{Hill} + \left(\frac{Cp_{641}}{EC50_{641}} \right)^{Hill}} \right\}$$

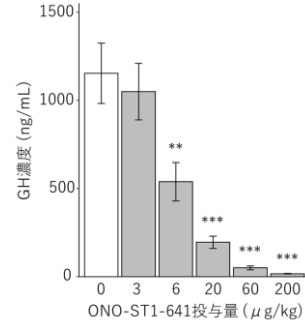
- GH ; GHRH 刺激後の GH
- E0 ; プラセボ投与時の GH
- Emax ; 最大抑制効果
- Hill ; Hill 係数
- Cp ; GHRH 刺激後の化合物濃度
- EC50 ; Emax の 1/2 の抑制効果を与える化合物濃度

結果 ONO-5788 又は ONO-ST1-641 を各投与量で静脈内投与した結果、両化合物ともに GHRH 刺激後の GH 分泌を投与量依存的に有意に抑制した。PK/PD 解析の結果、推定された ONO-5788 の EC50 は 2.96 ng/mL、ONO-ST1-641 の EC50 は 0.179 ng/mL であり、ONO-5788 の GH 阻害活性は ONO-ST1-641 の 1/17 程度、ONO-ST1-641 は第 2 章で検討したオクトレオチドと同等の GH 阻害活性を示すことが明らかとなった (Fig. 10)。

➤ PD (ONO-5788)



➤ PD (ONO-ST1-641)



➤ PK/PD 解析

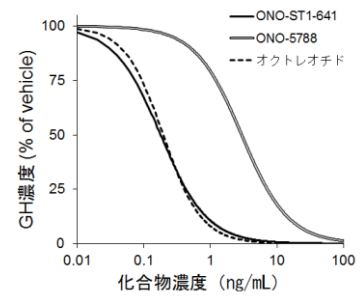


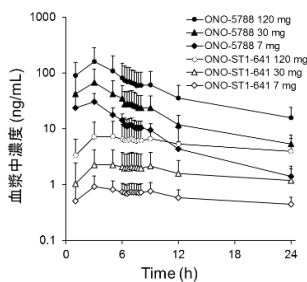
Fig.10 ラット試験における ONO-5788 及び ONO-ST1-641 の PK/PD 関係

3. ONO-5788 のヒト GHRH+アルギニン刺激試験

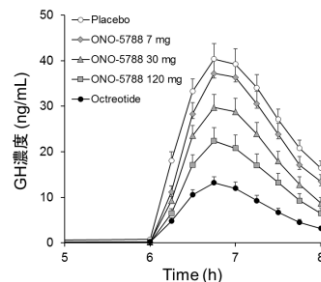
方法 ONO-5788 の第 1 相試験として、第 2 章の検討で構築した方法に基づき、健常成人男性 24 名を対象とした 5 期のクロスオーバー試験により、GHRH+アルギニンにより GH 分泌を刺激した際の ONO-5788 の GH 抑制効果を評価した。最初の 3 期で、ONO-5788 7 mg、プラセボ又はオクトレオチドが投与され、4 期及び 5 期ではすべての被験者に ONO-5788 30 mg 及び 120 mg が経口投与された。

結果 ONO-5788 を経口投与した際の ONO-ST1-641 の血漿中濃度は ONO-5788 の 2~5%程度であった。ONO-ST1-641 の血中濃度の半減期は 48~77 時間であり、ONO-5788 の半減期 (6~17 時間) と比較して長かった。ONO-5788 は GHRH+アルギニン刺激後の GH 分泌を投与量依存的に有意に抑制したものの、その抑制効果はオクトレオチドよりも弱かった (Fig.11)。PK/PD 解析の結果、推定された ONO-5788 の EC50 は 207 ng/mL、ONO-ST1-641 の EC50 は 2.70 ng/mL であった。オクトレオチドと比較して ONO-ST1-641 の GH 阻害活性は約 1/9、ONO-5788 の活性は ONO-ST1-641 の約 1/77 であったことから、GH 抑制効果の本体は ONO-ST1-641 であり、ONO-5788 の寄与はきわめて小さいことが示唆された。

➤ PK



➤ PD



➤ PK/PD 解析

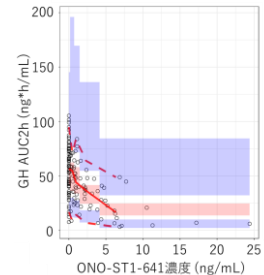


Fig.11 ヒト試験における ONO-5788 投与後の ONO-5788 及び ONO-ST1-641 の PK/PD 関係

4. ONO-5788 の母集団 PK モデル解析及び先端巨大症患者における投与量予測

方法 120 mg までの ONO-5788 を単回投与したときの GH 抑制効果は、オクトレオチドよりも弱かった。一方、GH 抑制効果を担う ONO-ST1-641 の半減期は長く、1 日 1 回の反復投与で血漿中濃度が順次増大し、定常状態濃度まで増大すると考えられた。そこで、母集団 PK モデルを構築し、PK/PD 解析結果と合わせることで、オクトレオチドと同等の GH 抑制効果を示す ONO-5788 の 1 日 1 回反復投与量を推定した。

結果 ONO-5788 及び ONO-ST1-641 の血漿中動態は、いずれも 3-コンパートメントモデルで記述可能で、予測値は実測値を良好に反映した (Fig.12)。さらに構築した PK/PD モデルと母集団 PK モデルを用いて、ONO-5788 を 1 日 1 回反復経口投与した際の GH 抑制効果を予測した結果、7 mg を反復投与した場合の GH 抑制効果はオクトレオチドの臨床投与量の 50%程度、薬理効果が定常状態に到達するまでに 21 日以上を要することが示された。また、ONO-5788 がオクトレオチドの臨床投与量と同等の効果を示すためには、60 mg 以上の反復投与が必要であると推定された (Fig.13)。

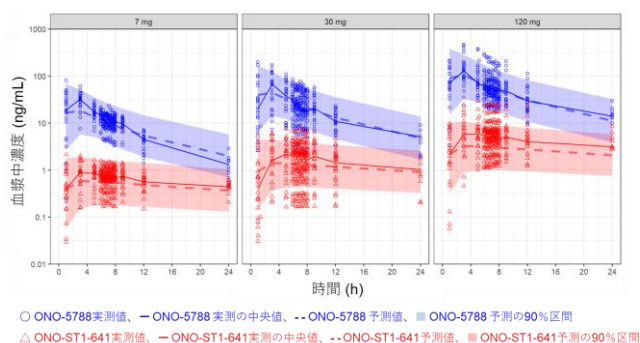


Fig.12 ONO-5788 の母集団 PK モデル解析

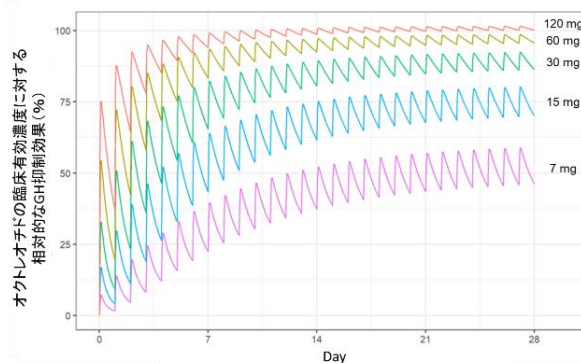


Fig.13 先端巨大症患者における投与量予測

5. 小括

活性代謝物である ONO-ST1-641 は、ラットに対して、オクトレオチドと同等以上の GH 抑制効果を示したものの、ヒトに対する活性は、オクトレオチドの約 1/9、また ONO-5788 は ONO-ST1-641 の約 1/77 の活性しか示さないことが推定された。母集団 PK 解析に基づくシミュレーションの結果、先端巨大症患者に対して、オクトレオチドと同等の GH 抑制効果を示すために必要な ONO-5788 の投与量は、60 mg 以上であると予測された。一方、第 1 相試験で、安全に反復投与可能な最大投与量は 7 mg であることが明らかになっており、ONO-5788 の開発は中止されることとなった。実施した解析は ONO-5788 の開発中止の意思決定に大きく寄与し、成功確率の低い第 3 相患者試験の回避に大きく貢献した。

総括

本研究は臨床開発の進め方が大きく異なる抗がん剤領域、非抗がん剤領域それぞれの開発化合物に対して、前臨床研究から初期臨床開発に対して、ファーマコメト릭ス解析を適用し、その有用性を示した。MIDD は効率的に医薬品開発を推進していくための方法論として、今後、さらに発展を遂げると予想される。本研究で示した知見が MIDD の発展・普及の一助となり、製薬業界の生産性が改善され、病気と苦痛に苦しむ患者にいち早く新薬が提供可能になることが望まれる。

参考文献

- 1) *Nat Rev Drug Discov.* 2010; 9(3): 203-214
- 2) *Clin Pharmacol Ther.* 2013; 93(6): 502-514
- 3) *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2016; 5(3): 93-122
- 4) *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2017; 6(7): 413-415
- 5) *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2019; 8(2): 87-96
- 6) 臨床試験の一般指針 (ICH E8、1998 年 4 月 21 日)
- 7) *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003; 285: E163-170
- 8) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/98/021008a_clinphrm.pdf
- 9) *Eur J Endocrinol.* 2016; 174: 355-362
- 10) *Bioorg Med Chem.* 2021; 49: 116424
- 11) *Br J Pharmacol.* 2008; 153(1): 164-174

論文審査の結果の要旨

近年、新規医薬品開発の低い生産性が問題視される中、数理モデルに基づいた医薬品開発 (MIDD) の利用が提唱されている。本学位論文では、MIDD の普及に向けて、事例の蓄積が必要と考えられる研究開発の初期段階に着目し、抗がん剤及び先端巨大症治療薬それぞれの開発に対してファーマコメトリクス解析 (非線形混合効果モデルによる PK 解析、PK/PD 解析) を適用することにより、MIDD の普及の一助とする知見を得ることを研究目的とした。

抗がん剤の開発では、新規 TRK 阻害剤 ONO-7579 の初期臨床試験で適切な投与量を設定するため、担がんマウスを用いた検討を行った。腫瘍内リン酸化 TRK レベルが抗腫瘍効果を推定する有用なバイオマーカーであることを示すとともに、投与量設定の根拠となるリン酸化 TRK 阻害率を示した。先端巨大症治療薬の開発では、まず、成長ホルモン (GH) 分泌抑制効果を評価する試験系を構築した。動物及び健常成人に、成長ホルモン分泌刺激ホルモンを投与することにより、GH の分泌を刺激し、増大した GH 血中濃度に対する治療薬の抑制効果を評価した。その結果、動物及び健常成人で得られた情報から、患者に対する治療薬の GH 抑制効果を予測可能であることを見出した。さらに、構築した評価系を用いて、新規ソマトスタチン受容体作動薬 ONO-5788 の有効性を評価し、健常成人の試験結果から、先端巨大症患者に対する有効な投与量を予測した。予測の結果、ONO-5788 の有効投与量は、安全性を確保できる投与量の約 10 倍であり、安全性に問題があることを明らかにし、ONO-5788 の早期段階における開発中止の決定に寄与した。

以上、本研究で示したファーマコメトリクス解析は、他の様々な疾患の治療薬開発にも適用できる可能性があり、MIDD の普及さらに医薬品開発の低い生産性の改善に向けて、有益な知見を提供する研究と評価される。

以上、上記の論文は博士 (薬学) 論文として、適当と判定する。