

新規モダリティ開発における臨床薬理的評価  
－現状、課題、今後の展望－

2024年4月

日本製薬工業協会  
医薬品評価委員会 臨床評価部会

継続課題対応于一ム8

# 目次

1	はじめに.....	1
2	新規モダリティの現状.....	3
2.1	新規モダリティを取り巻く環境.....	3
2.2	新規モダリティに関する現状調査.....	3
2.2.1	基本情報及び臨床データパッケージ.....	3
2.2.2	バイオアナリシス.....	8
2.2.3	バイオマーカー.....	9
2.2.4	M&S 及びピボタル試験の用量設定.....	11
3	新規モダリティ開発における臨床薬理的課題.....	14
3.1	観察対象の特定.....	14
3.1.1	投与された薬物又は薬物由来物質.....	14
3.1.2	有効性・安全性の評価及び予測に必要な定量的なバイオマーカー.....	15
3.2	新規モダリティ開発における新たな臨床薬理的評価への取り組み.....	15
3.3	ピボタル試験の用量設定.....	16
4	今後の展望：新規モダリティ開発に対する臨床薬理の貢献.....	19
5	参考文献.....	21

【略語及び用語の定義・説明】

AAV	Adeno-associated virus、アデノ随伴ウイルス
ALA	Amino levulinic acid、尿中 $\delta$ -アミノレブリン酸
ALL	Acute lymphoblastic leukemia、急性リンパ芽球性白血病
BCMA	B cell maturation antigen、B細胞成熟抗原
CAR	Chimeric antigen receptor、キメラ抗原受容体
cDNA	Complementary DNA、相補的デオキシリボ核酸
CRP	C-reactive protein、C反応性タンパク
CRS	Cytokine release syndrome、サイトカイン放出症候群
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫
ER	Exposure-Response、曝露-反応
ex vivo	生体外で
FIH	First in Human
Hyb-ELISA	Hybrid Enzyme-linked immunosorbent assay、ハイブリッド酵素結合免疫吸着法
LC-MS/MS	Liquid chromatograph-mass spectrometry、液体クロマトグラフ質量分析計
LC-TOF-MS	Time-of-flight mass spectrometer、飛行時間型質量分析装置
mRNA	Messenger ribonucleic acid、メッセンジャーリボ核酸
M&S	Modeling & Simulation
PBG	Porphobilinogen、ポルホビリノゲン
PD	Pharmacodynamics、薬力学
PK	Pharmacokinetics、薬物動態
PPK	Population PK、母集団薬物動態
qPCR	Quantitative polymerase chain reaction、定量PCR
QSP	Quantitative systems pharmacology、定量的システム薬理学
RNAi	RNA interference、RNA干渉
SMN	Survival motor neuron、運動神経細胞生存

## 1 はじめに

近年、医薬品開発の分野で医薬品の分類又は治療手段を表す単語として「モダリティ」が用いられている。代表的なモダリティとして次のようなものが挙げられる。

- ・低分子医薬
- ・中分子医薬
- ・核酸医薬
- ・抗体医薬
- ・抗体薬物複合体
- ・組み換えタンパク
- ・標的タンパク分解誘導体
- ・遺伝子治療
- ・遺伝子細胞治療
- ・メッセンジャーリボ核酸（Messenger ribonucleic acid : mRNA）ワクチン

医薬品として開発されているモダリティは、現在、非常に多岐にわたっている。従前は低分子医薬が主たるモダリティであったが、1990年代から抗体医薬が開発、承認されている<sup>1)</sup>。また近年では、核酸医薬、遺伝子治療や遺伝子細胞治療の開発が進み、これまでは治療が困難であった領域で新規モダリティが実用化され始めている。モダリティは現在も多様化が進んでおり、今後も新規モダリティの種類が増えていくと予想される。

本稿では、従来型モダリティ（低分子医薬及び抗体医薬等）と新規モダリティを分けて考え、2010年代から開発・承認の事例が徐々に蓄積してきた以下の3つを新規モダリティと定義した。

- ・核酸医薬
- ・遺伝子治療
- ・遺伝子細胞治療

医薬品開発において、臨床薬理的評価は、様々な情報を収集・統合し、個々の患者に投与すべき有効かつ安全な用法用量を決定し、最終的な臨床アウトカムを定量的に予測する上で重要であり、この点はモダリティの種類によらず不変である。従来型モダリティについては、臨床アウトカム予測に関する知見が集積されてきており、薬物動態をベースにした非臨床から臨床へのトランスレーション、用法用量の最適化、観察すべき対象物の特定、及び承認申請にあたり必要な臨床薬理試験パッケージがほぼ確立していると言える。一方、従来型モダリティに当てはまらない新規モダリティでは、それら知見が十分に集積されているとは言い難い。

実際、従来型モダリティで実施されていた臨床薬理的評価のうち、内因性・外因性要因が医薬品のリスク／ベネフィットバランスに及ぼす影響評価（例えば、腎・肝機能障害患者対象試験、薬物相互作用試験、thorough QT 試験、薬物動態の民族差の評価等）は、一部の核酸医薬の開発を除いて評価不要と判断されていることが多く、製薬企業の臨床薬理担当者が担う役割は転換期を迎えている。

臨床薬理担当者は、薬物動態及び薬力学的作用（標的分子やバイオマーカーへの影響）、並びに

それらと臨床的有効性及び安全性との関連性を定量的に評価することに関しては非常に長けているが、その一方で、このような枠に留まらない新規モダリティ開発に、どのように関わるべきか再考する必要がある。そこで、臨床薬理担当者がこれまでの医薬品開発でベースとしてきた薬物動態（Pharmacokinetics : PK）/薬力学（Pharmacodynamics : PD）（PK/PD）を中心とした手法を発展させる可能性を探るべく、新規モダリティの臨床薬理的評価について調査し考察した。本稿では、新規モダリティの核酸医薬、遺伝子治療、遺伝子細胞治療 [gene-modified cell therapy ; 細胞治療のうち ex vivo で遺伝子を改変したものを指す、例：自己 T 細胞にレンチウイルスベクターによってキメラ抗原受容体（Chimeric antigen receptor : CAR）を導入したもの（CAR-T）] を取り扱った。なお、遺伝子治療及び遺伝子細胞治療は日本では再生医療等製品に分類されるが、本稿では便宜上「医薬品」とした。

## 2 新規モダリティの現状

### 2.1 新規モダリティを取り巻く環境

2000年から2021年8月までの期間に日米で新たに承認された医薬品について、モダリティごとの割合を分析した報告<sup>2)</sup>によると、日米ともに最多は低分子医薬であり、米国は常時60%前後を占め、日本では2000年代初めは80%前後、調査期間の終盤5年間は米国と同様に60%前後であった。米国で2番目に多いモダリティは、2000年代初めは組み換えタンパク、2015年頃からは抗体医薬であった。日本は、バイオ医薬品のドラッグラグが顕在化していた2000年代初頭は米国とモダリティの構成比が異なっていたものの、ドラッグラグ解消が進んだ調査期間の終盤5年間で見ると米国とほぼ同様の構成比であり、抗体医薬が低分子医薬に続く第2のモダリティに成長している。また、核酸医薬、遺伝子治療、遺伝子細胞治療等の新規モダリティの承認品目数は増加傾向にあり、日米ともに終盤5年は5~10%程度を占めている。このように、現在は低分子医薬及びそれに続く抗体医薬が中心的なモダリティではあるが、新規モダリティの開発・承認事例は着実に増加していると考えられる。加えて、2020年に発生した新型コロナウイルス感染症(COVID-19)パンデミックで公衆衛生に多大な貢献を果たしたmRNAワクチン、2022年11月に初めて承認を取得したマイクロバイオームのように、新たなモダリティは次々と登場し続けている。

一般的に新規モダリティでは、低分子医薬に比べ、製造コストが高いことに加え、特に遺伝子治療及び遺伝子細胞治療では対象疾患の患者数が極めて少ないといった医薬品開発上の困難がある。対象疾患の患者数が少ないことによって、臨床データの収集及び評価に関する困難が生じると考えられ、例えば評価指標の確立に時間を要する、又は臨床試験において十分な検出力で有効性を検証するために必要な被験者数の組み入れが難しくなる。このため、新規モダリティでも、臨床アウトカムの定量的予測や医薬品のリスク／ベネフィットバランスの最適化を志向する臨床薬理の観点は重要と考えられる。しかし、新規モダリティでは、生体試料分析の手法や測定対象物質、早期臨床開発段階では臨床薬理的評価、後期臨床開発段階ではピボタル試験（医薬品の有効性及びリスク／ベネフィットの証拠を提供する「重要な試験」、例：検証的試験）における最適な用量の設定方法、及び臨床開発全体を通じた Modeling & Simulation (M&S) の標準的な活用方針といった種々の点が確立していない場合が多く、臨床薬理担当者が臨床開発全体にどのように関与していくべきか各社手探りであると推測される。

### 2.2 新規モダリティに関する現状調査

新規モダリティの臨床開発全体を通じた臨床薬理的評価の現状を把握することを目的として、日米欧3極のいずれかで承認された新規モダリティについて、公開資料<sup>3), 4), 5), 6), 7)</sup>から各医薬品の基本情報及び臨床データパッケージ(2.2.1項)、臨床試験で使用されたバイオアナリシス(2.2.2項)及びバイオマーカー(2.2.3項)、並びに申請資料に記載されたM&Sの有無及びピボタル試験の用量設定根拠(2.2.4項)を調査した。調査対象は、原則として2017年以降、2023年3月までに日米欧3極のいずれかで承認された29品目とした。調査結果を以下に示す。なお、本稿では原則として各極の初回承認時の資料をもとに記載した。

#### 2.2.1 基本情報及び臨床データパッケージ

本稿で調査した基本情報及び臨床データパッケージを表1にまとめた。ほぼ全ての新規モダリ

ティが日米欧のいずれか一極以上で希少疾病用医薬品（オーファン）指定を受けていた（Beperminogene perplasmid を除く）。核酸医薬や遺伝子治療の対象は遺伝性疾患が多かった。核酸医薬には、リボヌクレアーゼや RNA 干渉（RNA interference : RNAi）の機序により mRNA を分解するもの、又は pre-mRNA に結合してスプライシングを調節し特定のエクソンをスキップしたり保持したりするものがあった。いずれもタンパク質に翻訳される前段階に作用し、特定のタンパク質の発現量を調節することで薬理作用を発揮することが特徴である。遺伝子治療には、アデノ随伴ウイルス（Adeno-associated virus : AAV）ベクターを用いてヒト生体内の細胞に遺伝子を導入し、目的のタンパク質の産生能を付与するものが多かった。例えば、この特徴を活かし、Survival motor neuron (SMN) 遺伝子の欠失や変異を有する脊髄性筋萎縮症や、血液凝固因子の第 VIII 因子や第 IX 因子を持たない血友病に対する根本的な治療法として開発されていた。また、遺伝子細胞治療は CAR-T、自己 CD34+造血幹細胞に目的遺伝子の相補的デオキシリボ核酸（Complementary DNA : cDNA）を搭載したレンチウイルスベクターを導入したものが多かった。前者の CAR-T は、B 細胞性の血液がんを対象に CD19 を特異的に認識する CAR を導入したものと、多発性骨髄腫を対象に B 細胞成熟抗原（BCMA）を特異的に認識する CAR を導入したものが承認されており、オンコロジー領域での開発が活発であった。後者のレンチウイルスベクター導入自己 CD34+造血幹細胞は、タンパク質の産生能を新たに付与する作用機序を有することから、主に遺伝性疾患に対して承認されていた。

臨床データパッケージは少数の試験から構成されることが多く、核酸医薬、遺伝子治療、遺伝子細胞治療のいずれでも 1~2 試験のみで承認されている医薬品が存在した。これは、希少疾病では広範な臨床試験の実施が困難であること、遺伝子治療及び遺伝子細胞治療については低分子医薬では必要な臨床薬理試験が不要であることが主な理由と考えられた。調査対象の第 1 相試験の大半は、First in Human (FIH) 試験を含め、対象患者における治験薬の安全性又は忍容性の検討を目的として実施されていた。健康被験者での評価が実施可能な一部の核酸医薬では、thorough QT 試験、腎・肝機能障害患者での試験、薬物相互作用試験等が実施されていた（Mipomersen、Volanesorsen、Golodirsen、Inclisiran）。また、日本で承認されている医薬品では有効性や安全性等の何らかの日本人データを取得していた（表 1 には未記載）。

表 1 基本情報及び臨床データパッケージ

カテゴリー	一般名 (販売名)	対象疾患	作用機序	希少疾病用医薬品 (オーファン) 指定年 (国)	臨床データパッケージの試験数 <sup>a)</sup> Ph1, Ph2, Ph3, その他	承認年 (国)
核酸医薬	Mipomersen (Kynamro)	ホモ接合型家族性高コレステロール血症	ApoB-100 mRNA 分解	2006 (米)	8, 7, 5, 0	2013 (米)
	Eteplirsen (Exondys 51)	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	ジストロフィン pre-mRNA スプライシング時のエクソン 51 スキップ	2007 (米) 2008 (欧)	1, 5*, 1, 0 * Ph1/2 を 1 試験含む	2016 (米)
	Patisiran (Onpattro/オンパットロ点滴静注)	トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー	TTR mRNA 分解	2012 (米) 2016 (欧) 2017 (日)	2, 2, 2, 0	2018 (米) 2018 (欧) 2019 (日)
	Inotersen (Tegsedi)	トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー	TTR mRNA 分解	2012 (米) 2014 (欧)	1, 0, 2*, 0 * Ph2/3 を 1 試験含む	2018 (米) 2018 (欧)
	Nusinersen (Spinraza/スピナラザ髄注)	脊髄性筋萎縮症	SMN2 pre-mRNA スプライシング時のエクソン 7 保持	2011 (米) 2012 (欧) 2016 (日)	3, 4*, 3, 0 * Ph1/2 を 1 試験含む	2016 (米) 2017 (欧) 2017 (日)
	Volanesorsen (Waylivra)	家族性高カイロミクロン血症	CIII mRNA 分解	2014 (米) 2015 (欧)	2, 2, 3, 0	2019 (欧)
	Viltolarsen (Viltepso/ビルテプソ点滴静注)	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	ジストロフィン pre-mRNA スプライシング時のエクソン 53 スキップ	2017 (米) 2019 (欧) 2020 (日)	1, 3*, 0, 0 * Ph1/2 を 1 試験含む	2020 (米) 2020 (日)
	Golodirsen (Vyondys 53)	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	ジストロフィン pre-mRNA スプライシング時のエクソン 53 スキップ	2018 (米)	2, 1, 0, 1* * Safety only 試験	2019 (米)
	Givosiran (Givlaari/ギブラーリ皮下注)	急性肝性ポルフィリン症	アミノレプリン酸合成酵素 1 mRNA 分解	2016 (米) 2016 (欧) 2020 (日)	2, 1*, 1, 0 * Ph1/2	2019 (米) 2020 (欧) 2021 (日)
	Lumasiran (Oxlumo)	原発性高シュウ酸尿症 I 型	ヒドロキシ酸オキシダーゼ 1 mRNA 分解	2016 (米) 2016 (欧)	0, 2*, 2, 0 * 2 試験とも Ph1/2	2020 (米) 2020 (欧)
	Inclisiran (Leqvio)	高コレステロール血症	PCSK9 mRNA 分解	2018 (米)	4, 3, 6, 0	2020 (米)
	Casimersen (Amondys 45)	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	ジストロフィン pre-mRNA スプライシング時のエクソン 45 スキップ	2019 (米)	2, 1*, 2, 0 * Ph1/2	2021 (米)
	Vutrisiran (Amvuttra/アムヴトラ皮下注)	遺伝性 ATTR アミロイドーシス	TTR mRNA 分解	2018 (米) 2018 (欧) 2021 (日)	1, 0, 1, 0	2022 (米) 2022 (欧) 2022 (日)



表 1 基本情報及び臨床データパッケージ

カテゴリー	一般名 (販売名)	対象疾患	作用機序	希少疾病用医薬品 (オーファン) 指定年 (国)	臨床データパッケージの試験数 <sup>a)</sup> Ph1, Ph2, Ph3, その他	承認年 (国)
遺伝子治療	Bepermingene perplasmid (コラテジェン筋注用)	慢性動脈閉塞症 (閉塞性動脈硬化症及びバージャー病) における潰瘍の改善	プラスミド DNA HGF	—	1, 3, 2, 3* * 3 試験とも臨床研究	2019 (日)
	Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma/ゾルゲンスマ点滴静注)	脊髄性筋萎縮症	AAV9 SMN	2014 (米) 2015 (欧) 2018 (日)	2, 0, 2, 1* * LTFU	2019 (米) 2020 (欧) 2020 (日)
	Nadofaragene firadenovec (Adstiladrin)	筋層非浸潤性膀胱癌	AAV5 IFN $\alpha$ -2b	2020 (米)	2, 1, 1, 0	2022 (米)
	Etranacogene dezaparvovec (Hemgenix)	血友病 B	AAV5 FIX	2018 (欧) 2019 (米)	0, 1*, 1, 0 * Ph1/2	2022 (米) 2022 (欧) (承認推奨)
	Valoctocogene roxaparvovec (Roctavian)	血友病 A	AAV5 FVIII	2016 (欧) 2019 (米)	0, 1*, 1, 0 * Ph1/2	2023 (米) 2022 (欧) (条件付)
	Eladocagene xuparvovec (Upstaza)	AADC 欠損症	AAV2 AADC	2016 (欧)	1, 1, 0, 1	2022 (欧)
	Teserpaturev (デリタクト注)	悪性神経膠腫	腫瘍溶解性 HSV1 ( $\alpha$ 47, $\gamma$ 34.5 欠失、大腸菌由来 lacZ 遺伝子の挿入により ICP6 不活化)	2017 (日)	0, 1, 0, 1	2021 (日) (条件期限付)
遺伝子細胞治療	Tisagenlecleucel (Kymriah/キムリア点滴静注)	CD19+B 細胞性急性リンパ芽球性白血病、CD19+びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫	自己 CAR-T 細胞 (レンチウイルス) CD19 -CAR	2014 (米) 2014 (欧) 2016 (日)	0, 4*, 0, 0 * Ph1/2 を 1 試験含む	2017 (米) 2018 (欧) 2019 (日)
	Brexucabtagene autoleucel (Tecartus)	マントル細胞リンパ腫	自己 CAR-T 細胞 (レンチウイルス) CD19 -CAR	2016 (米) 2019 (欧)	0, 4*, 0, 0 * Ph1/2 を 3 試験含む	2020 (米) 2020 (欧)
	Axicabtagene ciloleucel (Yescarta/イエスカルタ点滴静注)	大細胞型 B 細胞リンパ腫	自己 CAR-T 細胞 (レンチウイルス) CD19 -CAR	2014 (米) 2014 (欧) 2018 (日)	1, 2*, 0, 0 * Ph1/2 を 1 試験含む	2017 (米) 2018 (欧) 2021 (日)
	Ciltacabtagene autoleucel (Carvykti/カービクティ点滴静注)	多発性骨髄腫	自己 CAR-T 細胞 (レンチウイルス) BCMA-CAR	2019 (米) 2020 (欧) 2020 (日)	0, 1*, 0, 0 * Ph1/2	2022 (米) 2022 (欧) 2022 (日)
	Elivaldogene autotemcel (Skysona)	早期大脳型副腎白質ジストロフィー	自己 CD34+細胞 (レンチウイルス) ABCD1	2012 (米) 2012 (欧)	0, 0, 2*, 3** * Ph2/3 を 1 試験含む ** LTFU $\times$ 1、Natural History $\times$ 2	2021 (欧) (販売終了) 2022 (米)

表 1 基本情報及び臨床データパッケージ

カテゴリー	一般名（販売名）	対象疾患	作用機序	希少疾病用医薬品（オーファン）指定年（国）	臨床データパッケージの試験数 <sup>a)</sup> Ph1, Ph2, Ph3, その他	承認年（国）
遺伝子細胞治療（続き）	Idecabtagenevicleucel (Abecma/アベクマ点滴静注)	多発性骨髄腫	自己 CAR-T 細胞（レンチウイルス） BCMA-CAR	2016（米） 2017（欧） 2019（日）	1, 1, 0, 0	2021（米） 2021（欧）（条件付） 2022（日）
	Lisocabtagenemaraleucel (Breyanzi/ブレヤンジ静注)	大細胞型 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫	自己 CAR-T 細胞（レンチウイルス） CD19 -CAR	2018（日）	1, 1, 0, 0	2021（米） 2021（日） 2022（欧）
	Atidarsagene autotemcel (Libmeldy)	異染性白質ジストロフィー	自己 CD34+細胞（レンチウイルス） ARSA	2007（欧）	0, 1*, 0, 4** * Ph1/2 ** 市販後製剤への切り替え試験×1、EAP×3	2020（欧）
	Betibeglogene autotemcel (Zynteglo)	βサラセミア	自己 CD34+細胞（レンチウイルス） βA-T87Q-globin	2013（欧）（販売終了） 2013（米）	0, 2*, 2, 1 * 2 試験とも Ph1/2	2019（欧）（販売終了） 2022（米）

a) 同一の試験実施計画書で複数の相に該当する試験は、より後期の試験として集計（例：Ph1/2 は Ph2 として集計）した。Ph1、Ph2、Ph3：第1相試験、第2相試験、第3相試験。

AADC：Aromatic L-amino acid decarboxylase、ABCD1：ATP-binding cassette sub-family D member 1、ApoB：Apolipoprotein B、ARSA：Arylsulfatase A、ATTR：Amyloid transthyretin、

DNA：Deoxyribonucleic acid、EAP：Expanded access program、FIX：Factor IX、FVIII：Factor VIII、HGF：Hepatocyte growth factor、HSV：Herpes simplex virus、ICP：Infected cell protein、

IFN：Interferon、LTFU：Long-term follow up、PCSK9：Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9、TTR：Transthyretin

## 2.2.2 バイオアナリシス

本稿で調査したバイオアナリシスに関する情報を表 2 にまとめた。調査対象では、ほぼ全てで投与物質あるいは投与物質に由来する vector DNA 等の血中濃度を測定し、体内動態が評価されていた (Atidarsagene autotemcel 及び Betibeglogene autotemcel を除く)。核酸医薬の多くでは尿中濃度、遺伝子治療及び遺伝子細胞治療の多くでは血液以外のマトリックス中濃度も測定されていた。核酸医薬の多くではハイブリッド酵素結合免疫吸着法 (Hybrid Enzyme-linked immunosorbent assay : Hyb-ELISA)、液体クロマトグラフ質量分析計 (Liquid Chromatograph-Mass Spectrometry : LC-MS/MS)、飛行時間型質量分析装置 (Time-of-flight mass spectrometer : LC-TOF-MS) が、遺伝子治療及び遺伝子細胞治療では主に定量 PCR (quantitative PCR : qPCR) が用いられていた。

表 2 バイオアナリシス

カテゴリー	一般名 (販売名)	投与物質に関連する測定対象	測定マトリックス	分析技術
核酸医薬	Mipomersen (Kynamro)	Mipomersen	血液、尿	ELISA (血液)、CGE-UV (尿)
	Eteplirsen (Exondys 51)	Eteplirsen	血液、尿	HPLC
	Patisiran (Onpattro/オンパットロ点滴静注)	Patisiran	血液、尿	Atto-Probe with HPLC/FD
	Inotersen (Tegsedi)	Inotersen	血液、尿	Hyb-ELISA
	Nusinersen (Spinraza/スピナラザ髄注)	Nusinersen	血液、脳脊髄液	Hyb-ELISA、Hyb-ECL
	Volanesorsen (Waylivra)	Volanesorsen	血液、尿	Hyb-ELISA
	Viltolarsen (Viltepso/ビルテプソ点滴静注)	Viltolarsen	血液、尿	LC-MS/MS
	Golodirsen (Vyondys 53)	Golodirsen	血液、尿	LC-MS/MS
	Givosiran (Givlaari/ギブラーリ皮下注)	Givosiran	血液、尿	LC-MS/MS、LC-MS/HRAM
	Lumasiran (Oxlumo)	Lumasiran	血液、尿	LC-TOF-MS
	Inclisiran (Leqvio)	Inclisiran	血液、尿	LC-TOF-MS
	Casimersen (Amondys 45)	Casimersen	血液、尿	LC-MS/MS
	Vutrisiran (Amvuttra/アムヴトラ皮下注)	Vutrisiran	血液、尿	LC-MS/HRAM
遺伝子治療	Beperminogene perplasmid (コラテジエン筋注用)	Beperminogene perplasmid	血液	qPCR
	Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma/ゾルゲンスマ点滴静注)	ゲノム DNA	血液、尿、唾液、糞便	ddPCR™
	Nadofaragene firadenovec (Adstiladrin)	vector DNA	血液、尿	qPCR
	Etranacogene dezaparvovec (Hemgenix)	vector DNA Viral shedding	血液、精液	qPCR
	Valoctocogene roxaparvovec (Roctavian)	vector DNA	血液、唾液、精液、糞便、尿	qPCR
	Eladocagene xuparvovec (Upstaza)	AAV2-hAADC ウイルスベクター	血液、尿、血清	qPCR、ELISA
	Teserparev (デリタクト注)	本品の DNA	血液、唾液、尿	qPCR
遺伝子細胞治療	Tisagenlecleucel (Kymriah/キムリア点滴静注)	CAR 導入遺伝子レベル	血液、骨髄	qPCR
	Brexucabtagene autoleucel (Tecartus)	抗 CD19CAR T 細胞	血液	qPCR
	Axicabtagene ciloleucel (Yescarta/イエスカクタ点滴静注)	抗 CD19CAR T 細胞	血液	qPCR

表 2 バイオアナリシス

カテゴリー	一般名（販売名）	投与物質に関連する測定対象	測定マトリックス	分析技術
遺伝子細胞治療（続き）	Ciltacabtagene autoleucel (Carvykti/カービクティ点滴静注)	CAR 導入遺伝子レベル,	血液、骨髄	qPCR
	Elivaldogene autotemcel (Skysona)	PBL VCN, CD14+ VCN	血液	qPCR
	Idecabtagenevicleucel (Abecma/アベクマ点滴静注)	CAR 導入遺伝子レベル	血液	qPCR
	Lisocabtagenemaraleucel (Breyanzi/ブレヤンジ点滴静注)	CAR 導入遺伝子レベル CAR T 細胞	血液、血漿成分を取り除いた血液由来細胞	qPCR、FC
	Atidarsagene autotemcel (Libmeldy)	—	—	—
	Betibeglogene autotemcel (Zynteglo)	—	—	—

AADC : Aromatic L-amino acid decarboxylase、CGE-UV : Capillary gel electrophoresis with ultraviolet detection、ECL : Electrochemiluminescence、ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay、FC : Flow cytometry、FD : Fluorescence Detection、Hyb- : Hybrid-、HPLC : High performance liquid chromatography、LC-MS/HRAM : Liquid chromatograph-high resolution accurate mass spectrometry、LC-MS/MS : Liquid chromatograph-mass spectrometry、LC-TOF-MS : Time-of-flight mass spectrometer、PBL : Peripheral blood lymphocyte、PCR : Polymerase chain reaction、ddPCR : Droplet digital PCR、qPCR : Quantitative PCR、VCN : Vector copy number

### 2.2.3 バイオマーカー

本稿で調査したバイオマーカーに関する情報を表 3 にまとめた。ほぼ全ての調査対象で、薬理学バイオマーカーが評価されていた。Lumasiran では、薬理学バイオマーカーが測定されていなかったが、ピボタル試験の主要評価項目として代替バイオマーカーが利用されていた。安全性/毒性/免疫原性バイオマーカーも、半数以上の調査対象で評価されていた。調査対象数が限られているものの、遺伝子治療では Teserpaturev を除く全て、遺伝子細胞治療では全ての CAR-T で安全性/毒性/免疫原性バイオマーカーが測定されていた。

薬理学バイオマーカーでは、医薬品のモダリティ・作用機序ごとに共通の傾向が認められた。タンパク質の発現量を調節する機序を持つ核酸医薬及び遺伝子治療では、目的タンパク質の発現量や活性が評価されていた。核酸医薬のうち mRNA 前駆体に作用してスプライシングを調節するものは、タンパク質に加えてエクソンスキッピングも評価していた。遺伝子細胞治療では CAR-T と CD34+造血幹細胞とで傾向が異なり、CAR-T では T 細胞の活性化に関連する指標としてサイトカインが、CD34+造血幹細胞ではその作用機序に基づき目的タンパク質の活性、又は疾患に関連するマーカーが評価されていた。

安全性/毒性/免疫原性バイオマーカーでも同様に、医薬品のモダリティ・作用機序ごとに共通の傾向が認められた。ジストロフィンのスプライシングを調節する核酸医薬では抗ジストロフィン抗体を評価しており、当該医薬品の投与により生成するジストロフィンがデュシェンヌ型筋ジストロフィーの患者の生体内には元々存在していないためと考えられた。AAV を用いた遺伝子治療薬では免疫原性として抗 AAV 抗体を評価しており、こちらも AAV は生体異物であるためと考えられた。CAR-T 共通のリスクにはサイトカイン放出症候群及び神経毒性があり、サイトカイン類、C-reactive protein (CRP)、フェリチンが評価されていた。

表 3 バイオマーカー

カテゴリー	一般名 (販売名)	薬力学バイオマーカー	安全性/毒性/免疫原性 バイオマーカー	ビボタル試験の 主要評価項目 * 代替バイオマーカー
核酸医薬	Mipomersen (Kynamro)	Apo B	—	LDL-C*
	Eteplirsén (Exondys 51)	ジストロフィン、エクソン 51 スキッピング効率	筋細胞における CD3、 CD4、CD8、抗ジストロ フィン抗体	ジストロフィン陽性の 筋繊維
	Patisiran (Onpattro/オンパットロ点滴 静注)	TTR、RBP、ビタミン A	ビタミン A	mNIS+7
	Inotersen (Tegsedi)	TTR、RBP	ビタミン A、血小板	mNIS+7、Norfolk QoL- DN score
	Nusinersen (Spinraza/スピナラザ髄注)	SMN2 (mRNA、タンパク)、 CMAP	血小板、ナトリウム	運動機能、生存、成長
	Volanesorsen (Waylivra)	ApoC-III	—	TG
	Viltolarsen (Viltepro/ビルテプロ点滴静 注)	ジストロフィン、エクソン 53 スキッピング効率	抗ジストロフィン抗体	ジストロフィンタンパ ク
	Golodirsén (Vyondys 53)	ジストロフィン、エクソン 53 スキッピング効率	抗ジストロフィン抗体	ジストロフィンタンパ ク
	Givosiran (Givlaari/ギブラーリ皮下注)	尿中 ALA/PBG 比、尿中 ALA	—	ポルフィリン症発作の 状況
	Lumasiran (Oxlumo)	—	—	尿中シュウ酸塩濃度*
	Inclisiran (Leqvio)	PCSK9	—	LDL-C*
	Casimersen (Amondys 45)	ジストロフィン、エクソン 45 スキップ mRNA	抗ジストロフィン抗体、 cystatin C、Kim-1	筋組織中のジストロフ インタンパク質レベル の変化量 (中間解析の 主要評価項目)、6 分間 歩行距離 (試験の主要 評価項目)
Vutrisiran (Amvuttra/アムヴトラ皮下 注)	TTR、ビタミン A	—	mNIS+7	
遺伝子治療	Bepmerinogene perplasmid (コラテジエン筋注用)	HGF	HGF、抗 HGF・抗 DNA・ 抗大腸菌タンパク質各 抗体	潰瘍の大きさ、疼痛の スケール等
	Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma/ゾルゲンスマ点 滴静注)	CMAP、MUNE	SMN 及び AAV9 に対す る抗体、免疫応答	生存率、支えないで座 ることができる割合
	Nadofaragene firadenovec (Adstiladrin)	尿中 INF $\alpha$	抗アデノウイルス抗体、 抗 IFN $\alpha$ 2b 抗体	complete response rate
	Etranacogene dezaparvovec (Hemgenix)	FIX 活性、FIX タンパク量	免疫原性	Annualised bleeding rate Secondary/Exploratory: FIX activity, FIX protein
	Valoctocogene roxaparvovec (Roctavian)	FVIII 活性	免疫原性 (Anti-AAV5、 FVIII)	hFVIII activity
	Eladocagene xuparvovec (Upstaza)	18F-DOPA PET、脳脊髄液中 の HVA、5-HIAA	抗 AAV 抗体	運動機能評価
	Teserpaturev (デリタクト)	—	—	1 年生存割合
遺伝子細胞 治療	Tisagenlecleucel (Kymriah/キムリア点滴静 注)	サイトカイン類	サイトカイン類、CRP、 フェリチン、血液学的検 査	Overall response rate (DLBCL) or Overall remission rate (小児 ALL)
	Brexucabtagene autoleucel (Tecartus)	サイトカイン類	サイトカイン類、CRP、 フェリチン	Objective response rate
	Axicabtagene ciloleucel (Yescarta/イエスカルタ点滴 静注)	サイトカイン類	サイトカイン類、CRP、 フェリチン	Objective response rate
	Ciltacabtagene autoleucel (Carvykti/カービクティ点滴 静注)	血清中 sBCMA、サイトカイン 類	サイトカイン類 (IL-6、 IL-10、IFN-gamma、IL- 2Ra)、血液生化学検査 (CRP、フェリチン)	Overall response rate

表 3 バイオマーカー

カテゴリー	一般名 (販売名)	薬力学バイオマーカー	安全性/毒性/免疫原性 バイオマーカー	ピボタル試験の 主要評価項目 * 代替バイオマーカー
遺伝子細胞 治療 (続き)	Elivaldogene autotemcel (Skysona)	ALDP+ PBL、ALDP+ CD14+、 VLCFA	RCL	Month 24 MFD-free survival
	Idecabtagenevicleucel (Abecma/アベクマ点滴静注)	血清中 sBCMA、サイトカイン 類	血清中 sBCMA、サイト カイン類、CRP、フェリ チン	Overall response rate
	Lisocabtagenemaraleucel (Breyanzi/ブレヤンジ静注)	B 細胞無形成 (CD19 陽性 B 細胞が末梢血リンパ球の 3% 未満)、サイトカイン類	サイトカイン類、CRP、 フェリチン	Overall response rate
	Atidarsagene autotemcel (Libmeldy)	導入細胞の生着率、ARSA 活 性	—	治療約2年後の GMFM スコアの合計、ARSA 活性 (PBMC)
	Betibeglogene autotemcel (Zynteglo)	HbA <sup>T87Q</sup> (病態の指標となる ヘモグロビン)	—	輸血が不要となった被 験者の割合

AAV : Adeno-associated virus、ALA : Amino levulinic acid、ALDP : Adrenoleukodystrophy protein、ApoB : Apolipoprotein B、ApoC : Apolipoprotein C、ARSA : Arylsulfatase A、CMAP : Compound muscle action potential、CRP : C-reactive protein、18F-DOPA : 6-Fluoro-(18F)-l-3,4-dihydroxyphenylalanine、FIX : Factor IX、FVIII : Factor VIII、GMFM : Gross motor function measure、HGF : Hepatocyte growth factor、5-HIAA : 5-hydroxyindoleacetic acid、HVA : Homovanillic acid、IFN : Interferon、LDL-C : LDL cholesterol、MFD : Major functional disabilities、mNIS : Modified neuropathy impairment score、MUNE : Motor unit number estimation、PBG : Porphobilinogen、PBL : Peripheral blood lymphocyte、PBMC : Peripheral blood mononuclear cells、PCSK9 : Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9、PET : Positron emission tomography、QoL-DN : Quality of life-Diabetic neuropathy、RBP : Retinol-binding protein、RCL : Replication competent lentivirus、sBCMA : Serum B-cell maturation antigen、SMN : Survival motor neuron、TG : Triglyceride、TTR : Transthyretin、VLCFA : Very long chain fatty acid

## 2.2.4 M&S 及びピボタル試験の用量設定

本稿で調査した M&S 及び用量設定に関する情報を表 4 にまとめた。モダリティの違いで異なる傾向が認められた。核酸医薬では、ピボタル試験の用量は、前相試験の有効性又はバイオマーカー並びに安全性の結果から設定されている医薬品が多かった。M&S は、13 品目中 8 品目において薬物濃度並びにバイオマーカー又は主要評価項目を用いて実施されていたものの、ピボタル試験の用量設定の主軸としてプロスペクティブに使用されるというより、主に用量の妥当性を評価するためにレトロスペクティブに実施されていた。遺伝子治療及び遺伝子細胞治療でも、ピボタル試験の用量は実施済みの試験の有効性や安全性をもとに設定されていた。遺伝子治療は M&S が実施された医薬品が無く、遺伝子細胞治療は 9 品目中 4 品目で M&S が実施されており、いずれも CAR-T であった。

核酸医薬における M&S 活用の一例として、Givosiran では、申請時に提出された M&S はピボタル試験のデータも含めたレトロスペクティブな解析であり、ピボタル試験の用法用量は第 1/2 相試験の薬効 (ALA 値、PBG 値) 及び安全性の結果から設定されていた。申請時のレトロスペクティブな M&S では、薬物動態又は薬力学と安全性の関係の評価、母集団薬物動態 (Population PK : PPK)、PPK/PD 及び PD-有効性モデルの構築、共変量の影響の評価、申請用法用量の設定根拠のサポート等が行われた。

遺伝子細胞治療における M&S 活用の一例として、Tisagenlecleucel も同様に、申請時に提出された M&S はピボタル試験のデータも含めたレトロスペクティブな解析であり、ピボタル試験の用法用量は M&S ではなく初期臨床試験の結果に基づき設定されていた。申請時のレトロスペクティブな M&S では、PPK、PPK/PD、曝露-反応 (Exposure-Response : ER) 解析が実施され、細胞動態の記述及び共変量の評価、用量又は曝露量と各有効性又は安全性指標との関係が評価されて

いた。

表 4 M&S 及び用量設定

カテゴリー	一般名 (販売名)	申請時に実施された M&S	M&S に用いた項目	ピボタル試験の用量設定根拠・経緯
核酸医薬	Mipomersen (Kynamro)	PPK、ER	薬物濃度、LDL-C	Ph2 試験の LDL-C 減少率及び安全性の結果から
	Eteplirsen (Exondys 51)	—	—	Ph2 試験のジストロフィン陽性の筋繊維の変化量及び臨床アウトカムから
	Patisiran (Onpattro /オンパットロ点滴静注)	PPK、PPK/PD、ER、疾患進行解析	薬物濃度、TTR、mNIS+7	Ph1 及び Ph2 試験の最大 TTR 減少率、その維持、及び安全性の結果から
	Inotersen (Tegsedi)	PPK、PPK/PD、ER	薬物濃度、TTR、mNIS+7	健康成人対象試験の TTR 減少率の結果から
	Nusinersen (Spinraza /スピナラザ髄注)	PPK、ER	薬物濃度、CMAP、血小板、ナトリウム、運動機能	Ph2 試験の、運動マイルストーン改善効果の結果から
	Volanesorsen (Waylivra)	PPK、PPK/PD	薬物濃度、ApoC-III、TG	Ph2 試験の ApoC-III 及び TG の低下度合いの結果から
	Viltolarsen (Viltepso /ビルテプソ点滴静注)	—	—	Ph1 試験のジストロフィン発現及び忍容性の結果から
	Golodirsen (Vyondys 53)	—	—	—
	Givosiran (Givlaari /ギブラーリ皮下注)	PPK、PPK/PD、PD-Efficacy、PK/PD-Safety	薬物濃度、尿中 ALA	Ph1/2 試験の薬効 (ALA 値、PBG 値) 及び安全性の結果から
	Lumasiran (Oxlumo)	PPK/PD	薬物濃度、シュウ酸	患者対象の用量設定試験 2 試験の尿中シュウ酸量の変化量の結果から
	Inclisiran (Leqvio)	Population-PD	PCSK9、LDL-C	Ph1 及び Ph2 試験における LDL-C 減少率及び安全性の結果から
	Casimersen (Amondys 45)	—	—	モデル動物におけるジストロフィンの産生データ及び Ph1 試験における PK が既承認のエクソン 50 スキッピング型 ASO である Eteplirsen に類似していることから
	Vutrisiran (Amvuttra /アムヴトラ皮下注)	PPK、PPK/PD、疾患進行解析	薬物濃度、TTR、mNIS+7	Ph1 試験の血清中 TTR 減少率の結果から
遺伝子治療	Beperminogene perplasmid (コラテジェン筋注用)	—	—	非臨床試験成績及び臨床研究の安全性の結果から
	Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma /ゾルゲンスマ点滴静注)	—	—	Ph1 試験の薬効の結果から
	Nadofaragene firadenovec (Adstiladrin)	—	—	非臨床試験成績及び臨床試験の安全性及び有効性の結果から
	Etranacogene dezaparvovec (Hemgenix)	—	—	先行化合物データ、非臨床試験成績
	Valoctocogene roxaparvovec (Roctavian)	—	—	非臨床試験成績
	Eladocagene xuparvovec (Upstaza)	—	—	非臨床モデルにおける強力な非臨床データ及びパーキンソン病患者における臨床データを用いて
	Teserpaturev (デリタクト)	—	—	臨床研究での段階的な用量増加 (各コホート 3 名) で設定された最大耐用量における有効性と安全性の評価
遺伝子細胞治療	Tisagenlecleucel (Kymriah /キムリア点滴静注)	PPK、PPK/PD、ER	細胞濃度、ORR、event free survival、DOR、B-cell recovery、CRS grade、精神神経障害、血球減少症	初期臨床試験の結果から、下限は有効性が期待される用量を設定し、上限は臨床試験での投与経験を考慮し設定

表 4 M&S 及び用量設定

カテゴリー	一般名 (販売名)	申請時に実施された M&S	M&S に用いた項目	ピボタル試験の用量設定根拠・経緯
遺伝子細胞治療 (続き)	Brexucabtagene autoleucel (Tecartus)	—	—	Axicabtagene ciloleucel の用量から
	Axicabtagene ciloleucel (Yescarta / イエスカルタ点滴静注)	—	—	Ph1 パートの薬効及び安全性の結果から
	Ciltacabtagene autoleucel (Carvykti / カービクティ点滴静注)	PPK、ER	血中 CAR 遺伝子レベル ORR, DOR*, PFS*, OS* [*: FDA review], CRS, ICANS、その他の神経毒性、運動及び神経認知機能の有害事象	Ph1b の 24 例以上のデータに基づき Ph2 の用量を設定
	Elivaldogene autotemcel (Skysona)	—	—	HSCT の一般的な用量から
	Idecabtagenevicleucel (Abecma / アベクマ点滴静注)	PK 特性解析 (PK パラメータを応答変数としたモデル解析)、ER	細胞濃度、ORR、VGPR 割合、CR 割合、PFS、CRS (Grade ≥3、要トシリズマブ投与、要ステロイド投与)、神経障害、血球減少症	初期臨床試験の結果から
	Lisocabtagenemarleucel (Breyanzi / ブレヤンジ静注)	PPK	CAR 導入遺伝子レベル	Ph1 試験の有効性及び安全性の結果から
	Atidarsagene autotemcel (Libmeldy)	—	—	文献情報から
Betibeglogene autotemcel (Zynteglo)	—	—	Ph1/2 試験の結果から	

ALA : Amino levulinic acid、ApoC : Apolipoprotein C、ASO : Antisense oligonucleotide、CAR : Chimeric antigen receptor、CMAP : Compound muscle action potential、CR : Complete response、CRS : Cytokine release syndrome、DOR : Duration of response、ER : Exposure-Response、HSCT : Hematopoietic stem cell transplantation、ICANS : Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome、LDL-C : LDL cholesterol、mNIS : Modified neuropathy impairment score、ORR : Overall response rate、OS : Overall survival、PCSK9 : Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9、PD : Pharmacodynamics、PFS : Progression free survival、PPK : Population PK、TG : Triglyceride、TTR : Transthyretin、VGPR : Very good partial response



### 3 新規モダリティ開発における臨床薬理的課題

従来型モダリティは、すでに多くの承認薬が存在し、豊富な開発実績・経験があることで、知見が集積されている。このため、臨床薬理的情報を活用した各種試験での最適な用量の設定方法、観察すべき対象物の特定、必要な臨床薬理試験パッケージ等がほぼ確立していると言える。一方、新規モダリティは、モダリティの特性ごとに分類すると、これまで開発実績・経験が少なく、具体的に確立された方法論や臨床薬理試験パッケージとして最低限必要な試験と考えられる試験等について、十分な知見に基づいて整理されているとは言い難い。また新規モダリティで使用可能な技術・情報は、従来型モダリティと異なる点も考慮しなければならない。

本項では、前項までで示した既承認薬の事例を踏まえ、新規モダリティにおいて臨床薬理の観点から検討すべき「残された課題」として、観察対象の特定（3.1 項）、新たな臨床薬理的評価方法（3.2 項）、ピボタル試験の用量設定（3.3 項）の観点から述べる。

#### 3.1 観察対象の特定

医薬品の臨床開発全体を通じた臨床薬理的評価、並びにそれを踏まえた有効性及び安全性の評価及び予測にあたり、臨床薬理的评价の観察対象を特定することが必須である。従来型モダリティでは、その観察対象として主に生体内薬物濃度を利用してきた。本項では新規モダリティの観察対象を、「投与された薬物又は薬物由来物質（3.1.1 項）」と「有効性・安全性の評価及び予測に必要な定量的なバイオマーカー（3.1.2 項）」に分け、各々に対する課題を述べる。

##### 3.1.1 投与された薬物又は薬物由来物質

核酸医薬、遺伝子治療、遺伝子細胞治療で投与された薬物又は薬物由来物質の測定には、Hyb-ELISA 及び qPCR 等の従来型モダリティでは用いられていない分析技術が用いられている。これらの一部分分析技術は qPCR に関するホワイトペーパー<sup>8)</sup>を除き、日本の生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン<sup>9),10)</sup>や ICH M10<sup>11)</sup>の対象とされており、国としての一律の通知の整備や国際調和が進んでいない中で適切にバリデーションを実施することが課題の一つと考えられる。新規モダリティで使用される分析法についても既存のガイドラインの推奨事項を参照しつつ、各分析法の課題や特徴を理解した上で、各々の試験の目的や評価内容に合致したバリデーションを実施する必要がある。さらに、投与された薬物又は薬物由来物質の局所分布（主に薬効発現部位への分布）を把握するためには、その目的に沿った分析技術の確立が必要である。

遺伝子治療では、効果を発揮する本体である遺伝子のみならず、そのキャリアであるベクターの挙動も追う必要がある。特にウイルス由来ベクターの場合、体外に排出された後の病原性等、環境に対して悪影響を与える可能性にも留意し、適切に挙動を把握する必要がある。そのため、このような観察対象を含む表 2 に挙げた血液及びその他のマトリックスの採取方法・取扱いや、qPCR を中心に観察対象に応じた適切な定量法の確立が必要である。タンパク発現量に加え、薬効部位での局在性を迅速かつ簡便に定量評価できる手法の開発が必要である。

遺伝子細胞治療のバイオアナリシスでは、qPCR とフローサイトメトリーの 2 つの分析技術が用いられており<sup>12)</sup>、主には qPCR が用いられていた。機構的（メカニスティック）モデル解析等

を活用することを視野に入れた場合には、フローサイトメトリーに基づく細胞動態データの取得が望ましい。すなわち、フローサイトメトリーで得られる情報から、表現型が異なる細胞を別々の細胞としてモデル内で特徴付けることが可能となり、これにより個々の患者での細胞動態及び臨床反応のばらつきの要因を説明できる可能性がある。

### 3.1.2 有効性・安全性の評価及び予測に必要な定量的なバイオマーカー

有効性・安全性の評価及び予測に必要な定量的なバイオマーカーの特定及び活用は、新規モダリティの課題というよりは、疾患ごとの課題と考えられる。今回調査した結果では、ほぼ全ての新規モダリティが日米欧のいずれかで希少疾病用医薬品（オーファン）指定を受けており、希少疾病を適応とする場合が多いため、予測バイオマーカー、代替バイオマーカーが十分確立されていない疾患が多く、この点が課題と考えられる。ここでいう「確立」とは、見出されたバイオマーカーが分析技術の堅牢さも含めた様々な検討を経て、有効性や安全性の評価や予測の目的に則し利用可能な状態に達していることを指す。

新規モダリティである核酸医薬、遺伝子治療、遺伝子細胞治療については、「投与された薬物又は薬物由来物質」だけでは有効性や安全性の評価及び予測のための「観察対象」としては十分ではないと考えられる。つまり、投与後に体内で二次的に生成される生体内物質やそれにより引き起こされる作用発現により近い定量的なバイオマーカーを特定し、その分析技術を確立することが重要である。また、一回の投与で治療が完了するモダリティでは、患者自身に投与した後の観察対象の測定結果を用量設定に使用できないため、すでに治療経験のある他の患者で得られた既存知識を活用することが必要となる。これらのことは、適切な用量の決定に資するとともに、患者個別の有効性・安全性の評価及び予測を行うことで用量の個別化等をする上でも意義がある。このような観点から、各々の医薬品の直接的な標的を個別に同定確立することに加え、医薬品の早期開発段階から積極的に定量的な観察対象となる候補を探索研究し、その確立に取り組む必要がある。また、疾患レベルから有効性や安全性に関連するバイオマーカーの医薬品横断的な特定及び確立を行う取り組みも必要と考えられる。

核酸医薬については、定量的な観察対象（例：バイオマーカー）の存在が、用量設定のために行う M&S の活用に貢献するため、バイオマーカーを確立する重要性が高い。

遺伝子細胞治療については、現在行われている細胞動態の評価に加え、細胞動態に影響を与える層別化因子（≒共変量）の特定及びその定量法の確立が必要である。サイトカインに加え、腫瘍細胞の局在やその周辺環境等の要素を定量的に評価できる手法の開発にも取り組む必要がある。また、医薬品投与により励起（惹起）される好ましくない生体反応を検知することも重要で、例えば、サイトカイン定量に必要な時間を短縮することができれば、CAR-T 投与直後に発生するサイトカイン放出症候群（Cytokine release syndrome : CRS）の発生を早期に検出することで、レスキュー薬を用いた早期介入が可能となり患者の安全性確保に役立つ可能性がある。

### 3.2 新規モダリティ開発における新たな臨床薬理的評価への取り組み

従来型モダリティでは、医薬品の適切な用法用量の検討及びリスク／ベネフィットバランスの最適化に向け、必要な臨床薬理的評価項目の特定及び評価方法はほぼ確立されている一方、新規

モダリティでは未だ確立されていない。この点に対して、各モダリティの現状の知見と、そこから考えられる課題を述べる。

核酸医薬は、従来型モダリティと同様に、生体内薬物濃度を測定し、一般的な臨床薬理的評価項目を用いて、臨床薬理的特徴を論述することが可能と考えられる。しかし、調査時点で承認されている13品目の核酸医薬を確認すると、実施された試験数やその目的は各々の核酸医薬で異なっており、臨床薬理試験がほぼ又は全く実施されていなかったものも多いことから、核酸医薬における臨床薬理的特徴を医薬品横断的に評価することは現時点では困難である。今後更に開発及び承認の事例が集積すれば、核酸医薬で必要な臨床薬理的評価について理解が更に深まる可能性がある。核酸医薬の有効性及び安全性に影響のある内因性・外因性要因が特定されることで、今後は必要な臨床薬理的評価を事前に実施し、ピボタル試験や上市後の適切な用法用量の設定に貢献できると考えられる。

遺伝子治療及び遺伝子細胞治療は、従来型モダリティとは異なり、投与された医薬品が特徴的な体内動態を示す。このため、従来型モダリティや核酸医薬とは異なり、当該薬物のモダリティや作用機序を考慮し、類薬の情報等も踏まえた上で、必要な臨床薬理的評価項目をケースバイケースで検討する必要がある。今後、これらのモダリティでも、患者個別に最適な用量を設定するために、有効性及び安全性に影響のある内因性・外因性要因を探索評価し、用量設定に活用することが必要と考えられる。なお、疾患やモダリティの特性によっては、腎機能・肝機能障害患者、高齢者、小児等における評価及び検討が望まれる場合があるものの、実際にはこれら特殊集団において従来の様な臨床薬理試験によって評価することが困難な場合も多い。このような課題に今後対処していくため、既存の臨床薬理試験等による評価手法に比べわずかな取得データをより効率的に活用し評価及び予測に役立てる M&S 等の積極的な活用や、医療ビッグデータ及びリアルワールドデータから得られる実臨床データの活用等、医薬品のライフサイクル全体を通して取り組むことが重要である。

新規モダリティが対象とする適応疾患は重篤性が高く、また希少疾病に分類される疾患が多い。このため、民族差を十分に評価できるだけの日本人例数を開発中に確保することは難しいことが容易に想像される。一方で、日本人データが取得できないことのみを理由とし、日本人患者に治療法を提供できないことも厳に避けるべきである。日本人データを取得することが困難な場合、臨床薬理担当者は、前述の特殊集団での臨床薬理的評価に対する取り組みと同様に、M&S 等を適用し不足した情報を補完することで、規制当局との積極的な議論（例えば民族差の評価等）を主導でき、希少疾病用医薬品や緊急性の高い医薬品の迅速な開発に貢献できる。また、「海外で臨床開発が先行した医薬品の国際共同治験開始前の日本人での第 I 相試験の実施に関する基本的考え方について<sup>13)</sup> (2023年12月発出)」のような、規制当局の考え方の動きもあることから、過去の経験にとらわれず、患者ニーズと最新状況を考慮する必要がある。

各モダリティの特徴に応じて、必要な用量個別化因子の積極的探索及び用量設定への反映、並びに必要な臨床薬理的評価の特定と新たな手法の積極的活用が望まれる。

### 3.3 ピボタル試験の用量設定

従来型モダリティ及び新規モダリティともに、ピボタル試験を実施する際に、適切に用量が設

定されていることが重要である。例えば、ピボタル試験において、期待される有効性が得られない、安全性の懸念が払拭できない等の課題が想定され、開発上の大きなリスクや患者に不利益をもたらす弊害が起こり得る。また、適切な用量設定に対する期待の高まりとともに各規制当局の要求事項も年々多くなってきている<sup>14)</sup>。臨床薬理担当者としては、先述のバイオアナリシス、バイオマーカー、M&S等を駆使し、新規モダリティでも開発早期の段階から臨床薬理的情報を活用した最適な用量設定に取り組むことが望ましい。2.2項の各項目に記載の通り、まだ十分な開発実績・経験がなく、それぞれの観察すべき対象物に対して確立された方法論がなく、最適な用量の設定方法の指針がない状態でケースバイケースの対応をせざるを得ないことが新規モダリティの課題と考えられる。

従来型モダリティのピボタル試験の用量設定では、PPK/PDやERを含むM&Sが活用される機会は少なくない。一方で、新規モダリティでは、用量設定におけるM&Sの利用は限定的である。本稿で調査対象とした核酸医薬、遺伝子治療、遺伝子細胞治療のいずれも、希少疾病を対象とした開発が多く、対象患者数が限られている事例が多い。このことから、既存知識を統合し有効活用するM&Sの利点が生きる分野であるため、より精度が高い用量設定のためにM&Sを活用できると期待される。実際、M&Sが活用されている事例が確認され、レトロスペクティブな解析が主に行われていた。一方、プロスペクティブにピボタル試験や申請に対する用量設定に活用した事例が少ない点は課題であると考えられる。

核酸医薬では、血液や尿における曝露評価で、従来型モダリティと同様、投与物質自体を測定することができる。そのため、従来型モダリティと臨床薬理的評価の方法が共通する側面もあり、多くの医薬品でM&Sが行われていた。また、ER解析の反応指標として、バイオマーカー及びピボタル試験の主要評価項目が用いられていた。一方でピボタル試験の用量設定にM&Sが活用された事例はなかった。比較的、従来型モダリティと共通する側面もあることから、今後はより早期の開発段階から患者個別に用量を最適化することが臨床薬理的な貢献の観点で課題となるだろう。例えば、有効性の代替バイオマーカーが確立された疾患では、M&Sをピボタル試験の用量設定に利用できると考えられる。

遺伝子治療及び遺伝子細胞治療では、ピボタル試験実施にあたり非臨床又は第1相試験結果に基づく用量設定が多く採用されていたが、リスク／ベネフィットバランスの更なる最適化が課題である。遺伝子治療では、投与物質自体の曝露量に加え、発現したタンパク質と反応の関係を理解するため、内因性・外因性要因がゲノムDNAやプラスミドの動態、タンパク質発現量、並びにタンパク質発現量と反応の关系到及ぼす影響を探索することが有用である。また一回の投与で治療が終了する医薬品があり、既存知識を最大限に利用して用量を個別最適化するため、M&Sをプロスペクティブに活用することが期待される。遺伝子細胞治療では、用量と曝露量の関係性に一貫性がないが、曝露量（細胞量や増殖）と反応の関係は、有効性、CRS、神経毒性に関して相関又は相関傾向があることが報告されている<sup>15)</sup>。遺伝子細胞治療における曝露量と反応の関係を更に評価・理解するためには、細胞動態に加え、患者に関係する要因も含めた更なる検討が必要と考えられる。また遺伝子細胞治療では、従来型モダリティと異なり細胞の増殖を考慮したモデルを構築する必要がある。加えて遺伝子細胞治療では、不均一な生きた細胞を使用することから、遺伝子工学及び製造における変動が大きいことが想定され、投与製剤の不均一性が個々の患者での

細胞動態や臨床反応の変動要因となる可能性がある。個々の患者での臨床反応の変動を理解するには、M&S の手法の中でも定量的システム薬理学 (Quantitative Systems Pharmacology : QSP) が有用なツールとなる可能性がある。QSP は患者における医薬品の薬物動態や作用、病態変化、及びこれらの個体差などを生理学的・生物学的なメカニズムに基づいて数理的にモデル化し、有効性や副作用を予測する解析手法である。遺伝子細胞治療では、QSP を用いて様々な種類の T 細胞の分化増殖、表現型の変化、アポトーシス及び腫瘍傷害プロセスを包括的にモデル化しシミュレーションすることで、患者の細胞動態や臨床反応の変動を理解できる可能性がある。このような QSP の活用に取り組むには、フローサイトメトリーを用いた T 細胞のデータと、抗原依存性 T 細胞の動態を把握するための腫瘍動態のデータが必要となる (3.1.1 項)。また、細胞動態のみならず、遺伝子細胞治療により変動する生体内物質 (サイトカイン等) を同時に定量評価し、これまでの臨床薬理的取り組みを拡張・適応させることで、個別最適化した用量の設定が可能と考えられ、今後の更なるプロスペクティブな用量設定への活用が期待される。モダリティごと及びモダリティ横断的な M&S の積極的な活用の取り組みとその集積が新規医薬品候補における個々の患者に最適な用量設定の一助になると考えられる。

#### 4 今後の展望：新規モダリティ開発に対する臨床薬理の貢献

医薬品として開発されているモダリティは非常に多岐にわたり、特に新規モダリティ（本稿では、核酸医薬、遺伝子治療及び遺伝子細胞治療）とされる医薬品は従来型モダリティ（低分子医薬及び抗体医薬等）では治療が困難であった領域において実用化が進んでおり、今後さらに新規モダリティ開発が増えていくと考えられる。今回調査した結果では、これら新規モダリティの対象疾患は致死性の疾患が多く、治療域が狭い場合も想定されることから、有効性を確実に得られ、かつ安全な新規モダリティの用法用量を患者ごとに見いだすことには意義がある。また、新規モダリティはその製造方法の特殊性や対象疾患の希少性等に基づき、高薬価となることが想定されることから、患者を含め社会の費用負担の面でもメリットがある。

そして、個々の患者の背景情報と、臨床薬理的評価の指標に影響を与える特定された内因性・外因性要因及びその影響の程度を考慮することで、用量の個別最適化が可能となる。このような詳細な用量を実現するために M&S が有用と考えられる。M&S を活用するためには、モデルの持つ性能や不確実性の理解とともに、モデルの利用目的にかかわる不確実性をより低減することに取り組む必要がある。この観点から、M&S に用いる観測値そのものの品質は重要であり、精度の高い定量法の確立と、それを支えるバイオアナリシス技術の革新が望まれる。

医薬品における有効性や安全性の臨床薬理的評価では、一般に、用量－反応関係や、ER 関係を考察する。低分子医薬のような従来型モダリティでは、以下図 1 の 1) のように、用量 (Dose)、曝露量 (Exposure) 及び反応 (Response) の 3 要素のみで関係性のモデルを記述できる場合が多かった。しかし、新規モダリティでは図 1 の 1) のような単純な記述が困難な場合が多く、用量、曝露量、反応の関係を記述する際は、従来型モダリティよりも複雑かつよりメカニズムを踏まえたモデルを用いる必要がある。例えば、用量、曝露量、反応の間にある観測対象 (Marker) を介したモデルを検討する必要がある (図 1 の 2))。

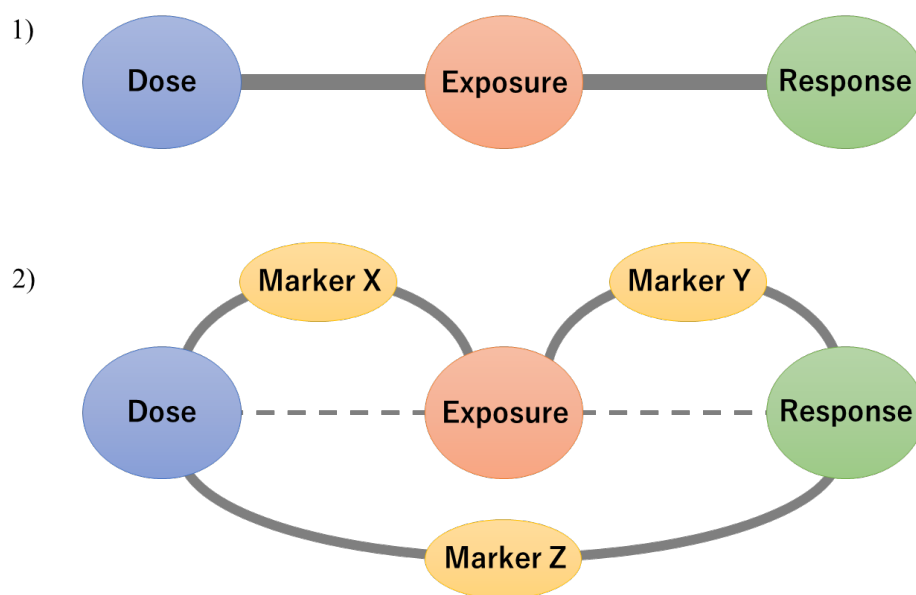


図 1 臨床薬理的評価での用量、曝露量及び反応の関係性

低分子医薬、抗体医薬等の従来型モダリティにおける曝露量の個体差を生み出す要因はこれまでの多くの医薬品開発経験の蓄積で整理されており、低曝露量・高曝露量の可能性が想定される対象集団（特殊集団を含む）に対して臨床薬理試験を実施し、用量調節の必要性が検討されてきた。しかし、新規モダリティでは用量、曝露量及び反応に加え、それらと関係するマーカーの関連を特定し、図1の2)の関係の中でどの段階に個体差が生じるのかを検討する必要がある。さらに、M&Sを積極的に活用し、個体差の原因が及ぼす影響の程度を明らかにすることで、用量調節や注意喚起の必要性の議論に結び付けることが考えられる。

M&Sを積極的に活用していくためには、対象疾患の病態に関する精緻なモデル化がこれまで以上に求められる。そのためには、将来的に用法用量調節に資する（可能性がある）マーカーを臨床試験で得る必要があり、その意義を臨床薬理担当者以外に共有することが重要である。また、臨床薬理担当者は、非臨床試験及び疾患に関する知識を深めることに加え、免疫学、遺伝学、遺伝子工学への関心を高めること、さらには非臨床開発を含む早期開発段階からの関与を増やしていくことが必要となる。

新規モダリティでも、用法用量の設定を通して個々の患者における医薬品のリスク／ベネフィットバランスの最適化に貢献するという、臨床薬理が目指すべき場所は不変である。新規モダリティ開発にあたっては、マーカーそれ自体、並びにマーカーを曝露量の指標としたER解析の活用がより重要になる。臨床薬理が新規モダリティの用法用量の設定を通して患者一人一人の治療の最適化に引き続き貢献していくためには、今後も継続して、より多くのステークホルダーと連携するとともに、新たな手法を積極的に取り込み活用することが必要である。

## 5 参考文献

- 1) 創薬化学の側面から見た低分子医薬の将来像—低分子から中分子への広がり—、医薬産業政策研究所 主任研究員 戸邊雅則、[https://www.jpma.or.jp/opir/research/rs\\_072/article\\_072.html](https://www.jpma.or.jp/opir/research/rs_072/article_072.html)
- 2) 新薬における創薬モダリティのトレンド—多様化／高分子化の流れと、進化する低分子医薬、医薬産業政策研究所 主任研究員 高橋洋介、<https://www.jpma.or.jp/opir/news/064/06.html>
- 3) 日米欧のいずれかで承認された核酸医薬品 第2室（核酸医薬担当室） | 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部（随時更新されるためリンク無し）
- 4) 承認された遺伝子治療製品 第1室（遺伝子治療担当室） | 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部（随時更新されるためリンク無し）
- 5) 令和3年度承認品目一覧（新再生医療等製品） | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 <https://www.pmda.go.jp/files/000246141.pdf>
- 6) 再生医療等製品 添付文書等情報検索 | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/saiseiSearch/>
- 7) U.S. FDA, Approved Cellular and Gene Therapy Products <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>
- 8) Yuchen Sun, Takahiro Nakamura, Yoshiaki Ohtsu, Masaaki Kakehi, Noriyuki Danno, Hiroyuki Shimizu, Yoichi Tanaka, Victoria Serelli-Lee, Seiji Tanaka, Takashige Okayama, Yusuke Suda, Yuu Moriya, Takeshi Hanada and Yoshiro Saito. Development and validation of qPCR methods for nucleic acid biomarkers as a drug development tool: points to consider. *Bioanalysis*. 2023 Sep;15(17):1069-1081. doi: 10.4155/bio-2023-0071.
- 9) 「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」について、薬食審査発 0711 第1号、平成25年7月11日、<https://www.pmda.go.jp/files/000157722.pdf>
- 10) 「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法（リガンド結合法）のバリデーションに関するガイドライン」について、薬食審査発 0401 第1号、平成26年4月1日、<https://www.pmda.go.jp/files/000206206.pdf>
- 11) ICH Harmonised Guideline, Bioanalytical Method Validation And Study Sample Analysis, M10, step 4, Adopted on 24 May 2022, <https://www.pmda.go.jp/files/000246792.pdf>
- 12) Hays, A., Durham, J., Gullick, B., Rudemiller, N., Schneider, T., 2022. Bioanalytical Assay Strategies and Considerations for Measuring Cellular Kinetics. *International Journal of Molecular Sciences* 24, 695. <https://doi.org/10.3390/ijms24010695>
- 13) 「海外で臨床開発が先行した医薬品の国際共同治験開始前の日本人での第1相試験の実施に関する基本的考え方について」薬食審査発 1225 第2号、令和5年12月25日、<https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T231226I0020.pdf>
- 14) Project Optimus, <https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/project-optimus>
- 15) Weize Huang, Junyi Li, Michael Z. Liao, Stephanie N. Liu, Jiajie Yu, Jing, Naoki Kotani, Lynn Kamen, Sebastian Guelman and Dale R. Miles. Clinical Pharmacology Perspectives for Adoptive Cell Therapies in Oncology. *Clin Pharmacol Ther*. 2022 Nov;112(5):968-981. doi: 10.1002/cpt.2509.



## 臨床評価部会 継続課題対応チーム8（臨床薬理）

### 資料作成者

住友ファーマ株式会社	堀内 瑞樹	（リーダー）
ファイザーR&D 合同会社	三好 聡	（サブリーダー）
アストラゼネカ株式会社	新保 拓未	
エーザイ株式会社	仲井 健也	
大塚製薬株式会社	水野 克彦	
協和キリン株式会社	成島 和哉	
第一三共株式会社	古妻 正勝	（2023年4月から）
第一三共株式会社	清水 貴子	（2023年3月まで）
日本新薬株式会社	松井 龍宣	
バイエル薬品株式会社	阿知良 周	（2023年7月から）
バイエル薬品株式会社	小上 淑子	（2023年6月まで）
ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社	奥津 啓明	
持田製薬株式会社	内田 一也	

### 監修

部会長	松澤 寛	アステラス製薬株式会社
担当		
推進委員	松島 信子	ヤンセンファーマ株式会社

以上の資料作成に当たり、医薬品評価委員会 佐野副委員長並びに本資料の査読を実施頂いた査読担当者の諸氏に感謝いたします。