

予測に基づく効率的な医薬品開発

寺尾 公男

中外製薬株式会社
トランスレーショナルリサーチ本部 医科学薬理部長



略歴

- 1990年 千葉大学理学部化学科卒業
- 1992年 千葉大学理学研究科卒業
- 同年 中外製薬試験研究センター
- 1998年 同 薬物動態研究所
- 2000年 同 臨床薬理室
国産抗体医薬品第一号のアクテムラの臨床薬理リーダーを経験
- 2015年 同 臨床薬理機能統括マネージャーに就任。
- 2017年 同 臨床薬理部長
- 2021年 同 医科学薬理部長（現在にいたる）
- 2008年～2019年 九州大学大学院薬学府 非常勤講師（兼任）
- 2018年 東京大学大学院 薬学研究科 非常勤講師（兼任）

医薬品開発のコスト増大と成功確率の低下が顕在化している状態化で、効率的な研究開発が求められている。打ち手の一つとして Model Informed Drug Development (MIDD) を用いた仮説—検証型の開発戦略に挑戦に期待値が高まってきている。

分子標的薬の早期臨床試験においては忍容性、安全性、薬物動態に加え、標的分子の疾患での意義 (Target-Engagement) を適切な集団を対象に確認することで開発方針・意思決定に重要な情報を与えることが可能となる。次に、臨床開発を効率的に推進する手段として、Modeling & Simulation (M&S)を用いた投与量予測、薬効予測あるいは患者集団の絞り込みが挙げられる。経験則に基づいた PKPD 解析、PBPK 解析など多くの解析は論文あるいは自前の実験データを用いてその精度を高めることで開発戦略を定量的に表現する手段として活用されてきた。

臨床開発において最初に証明すべき仮説は PoC の取得である。言い換えるとモデル動物あるいは in vitro 実験から示唆された薬効成績をヒトで再現するために、Right Dose to Right Patients at Right Timing という 3 つの RIGHT (適切性) が成立したときに仮説証明に至ると考えている。

投与量予測においては適切な血中バイオマーカーの存在した開発事例においては臨床投与量の予測に成功した事例が報告されている。Right Patients については癌領域におけるがん遺伝子測定による治療選択がよい事例であろう。PoC を確実に取得するためには病態を精緻に理解する必要がある。病態とは遺伝子、タンパク質や細胞集団の変化などが生じた結果として表現型として表現されたものと考えられる。そこで、病態理解にはこれらの生体システムを取り扱う QSP モデルを用いることで開発戦略に定量的仮説を記載することが可能となる。一方で、QSP モデルの確からしさは恒に疑義の及ぶところであり、この課題を補うためにはヒト生体試料を用いた非介入研究、in vivo/vitro 試験の追加による精度確認・向上が求められ、DRY-WET の連携が求められている。医薬品開発における QSP モデルの利活用と期待について紹介を行う。

Translational Quantitative Systems Pharmacology in Drug Development: from Current Landscape to Good Practices, Jane P. F.Bai,JustinC.Earp, Venkateswaran C. Pillai; The AAPS Journal 21, 72., 2019

Reverse Translation in PBPK and QSP: Going Backwards in Order to Go Forward With Confidence: Amin Rostami - Hodjegan, ClinicalPharmacology & Ther.: 103 , 224.,2018

A Prototype QSP Model of the Immune Response to SARS-CoV-2 for Community Development.:Dai W, Rao R, Sher A, Tania N, Musante CJ, Allen R. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 10(1):18. 2021

Reverse Translation in PBPK and QSP: Going Backwards in Order to Go Forward With Confidence.:Rostami-Hodjegan A.Clin Pharmacol Ther. 103(2):224, 2018