

PMDA 科学委員会 医薬品・バイオ製品合同専門部会 話題提供

薬物間相互作用、個別化医療などに関する
FDAの取り組み、姿勢

理化学研究所 杉山特別研究室 特別招聘研究員
杉山雄一



2013年1月30日(水) 17:00-19:00

PMDA 会議室

欧米のレギュレーション(ガイダンス)においては、薬物間相互作用(DDI)、その他の予測において、in vitro データ、あるいは他の化合物の臨床データに基づく modeling & simulation が取り入れられ、その結果をもとに臨床データなしに添付文書に記載することも、状況によっては可能になっている。

(全ての場合を尽くすDDI試験は不可能)



DDI以外にも、多くの被験者を対象に臨床試験を行うことが難しい場合もあり(小児、臓器機能の変動時(肝障害、腎障害、頻度の低い遺伝子多型 など)、 modeling & simulation の方法が取り入れられようとしている。

規制当局の新薬審査のdecision makingにおける薬物間相互作用の定量的予測の必要性

薬物間相互作用の様式・標的の多様化

- 競合阻害、Mechanism-based inhibition、転写誘導
- 代謝酵素(第I, II相)、取り込み・排出トランスポーター(ABC, SLCTトランスポーターファミリー)

薬物間相互作用による市場からの医薬品撤退事例の増加

- e.g. **cerivastatin** (被相互作用薬 (vs gemfibrozil) : 代謝酵素CYP2C8のMBI+肝取り込みトランスポーターOATPsの阻害)
- sorivudine** (相互作用薬 (vs 5-FU) : 代謝酵素DPDのMBI)

新薬審査において、考慮すべき相互作用の検討の種類、ヒト臨床薬物間相互作用試験の要請の条件設定が必要！

2007年 米国FDAが中心となり、世界中の産官学のauthorityを集めて、**International Transporter Consortium (ITC)**を形成

2010年 ITCが、“**FDAトランスポーター白書**”の位置づけとなる総説をNat Rev Drug Discovに発表 (Nat Rev Drug Discov, 9, 215-36 (2010))

REVIEWS

2012年 2月 米国FDAが、「医薬品開発における薬物間相互作用の検討法」に関する**ドラフトガイダンス**を発表

Guidance for Industry

Drug Interaction Studies —
Study Design, Data Analysis, Implications
for Dosing, and Labeling
Recommendations

DRAFT GUIDANCE

Membrane transporters in drug development

The International Transporter Consortium*

Abstract | Membrane transporters can be major determinants of the pharmacokinetic, safety and efficacy profiles of drugs. This presents several key questions for drug development, including which transporters are clinically important in drug absorption and disposition, and which in vitro methods are suitable for studying drug interactions with these transporters. In addition, what criteria should trigger follow-up clinical studies, and which clinical studies should be conducted if needed. In this article, we provide the recommendations of the International Transporter Consortium on these issues, and present decision trees that are intended to help guide clinical studies on the currently recognized most important drug transporter interactions. The recommendations are generally intended to support clinical development and filing of a new drug application. Overall, it is advised that the timing of transporter investigations should be driven by efficacy, safety and clinical trial enrolment questions (for example, exclusion and inclusion criteria), as well as a need for further understanding of the absorption, distribution, metabolism and excretion properties of the drug molecule, and information required for drug labelling.

トランスポーターを介した相互作用に関する記載が大幅に追加。
In vitro実験の結果に基づく臨床相互作用試験の必要性を判断するdecision treeを多数掲載。

Summary

- Continual discussion on how best to use various models in the prediction of drug interaction potential is critical
 - FDA(OCP)/PhRMA (IQC) groups
 - OCP sabbatical scientists(含、杉山)
 - Consortia such as International transporter Consortium (ITC)
 - Other regulatory agencies (e.g., EMA, MPA)
 - Public workshops
 - Others

Drugs

Google

Drug Development and Drug Interactions

| |
|--|
| Development & Approval Process (Drugs) |
| Development Resources |
| Drug Interactions & Labeling |
| ▶ Drug Development and Drug Interactions |
| Drug Development and Drug Interactions: Possible Models for Decision-Making |
| Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers |
| Drug Development and Drug Interactions: Advisory Committee Meetings |
| Drug Development and Drug Interactions: Meetings |
| Drug Development and Drug Interactions: Meetings |
| Drug Development and Drug Interactions: Meetings |

- Overview
- Background Information
- Tables of Substrates, Inhibitors and Inducers
 - CYP Enzymes
 - In vitro
 - In vivo
 - Examples of in Vivo Substrate, Inhibitor, and Inducer for Specific CYP Enzymes
 - Classification of Inhibitors
 - Classification of Substrates
- P-gp Transporters
- Major Human Transporters
- Possible Models for Decision-Making
 - CYP-Based Drug-Drug Interaction Studies
 - P-gp-Based Drug-Drug Interaction Studies (updated 9/25/2006)

Courtesy from S.M-Huang

規制当局の審査におけるPBPKモデリング & シミュレーションの適用

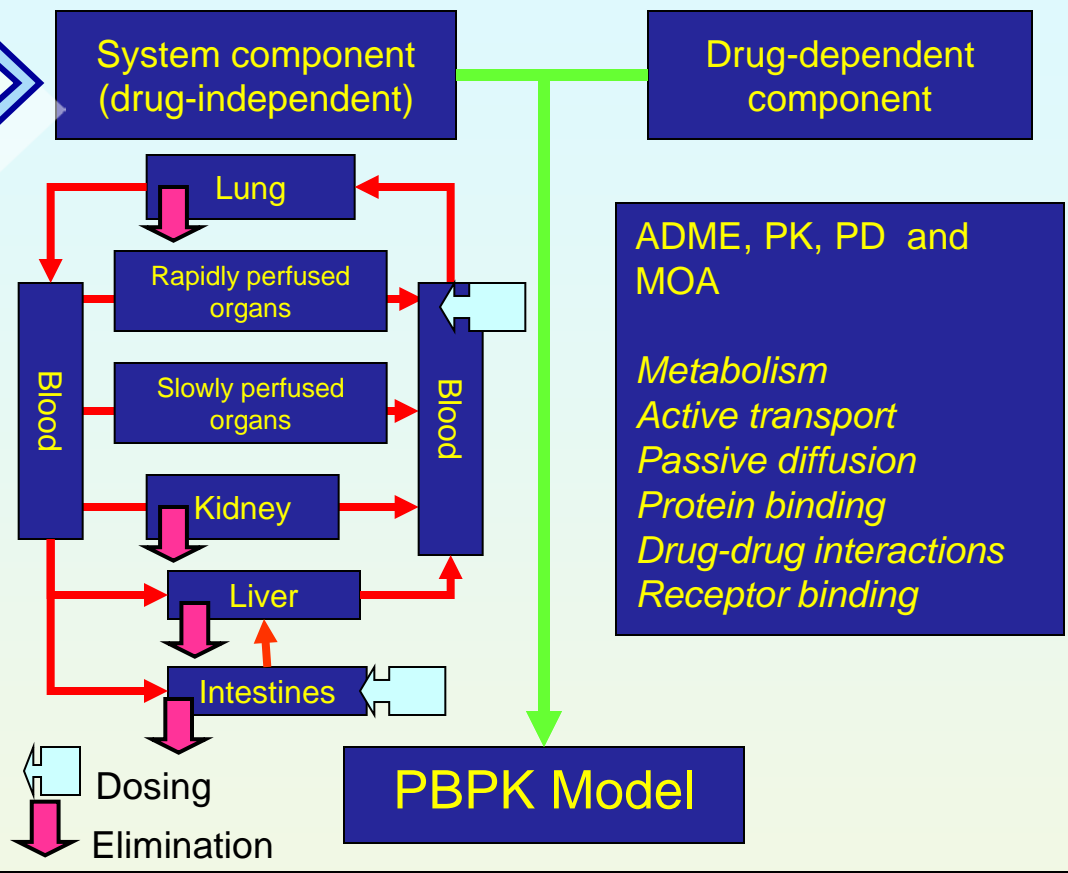
A. Intrinsic/extrinsic Factors



Huang and Temple, 2008

Individual or combined effects on human physiology

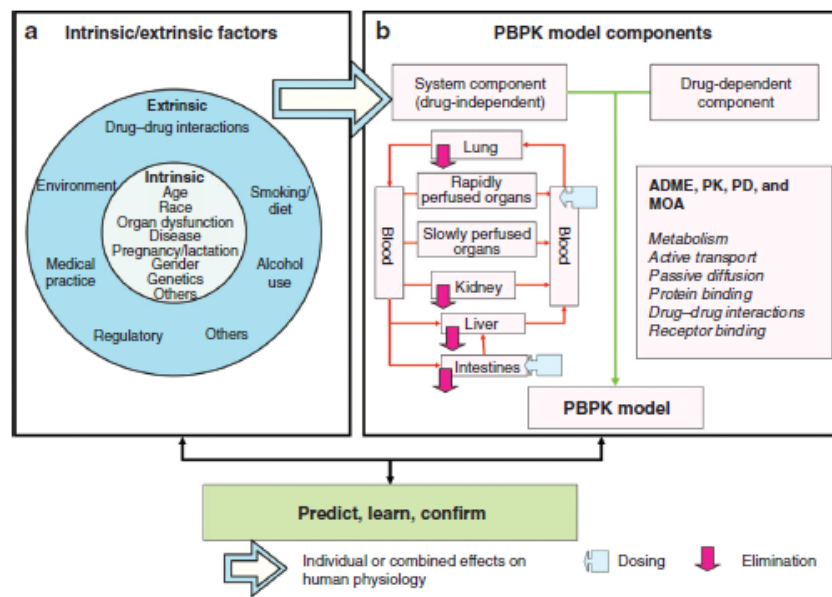
B. PBPK Model components



Predict, Learn, Confirm

Applications of Physiologically-Based Pharmacokinetic modeling and simulation during regulatory review

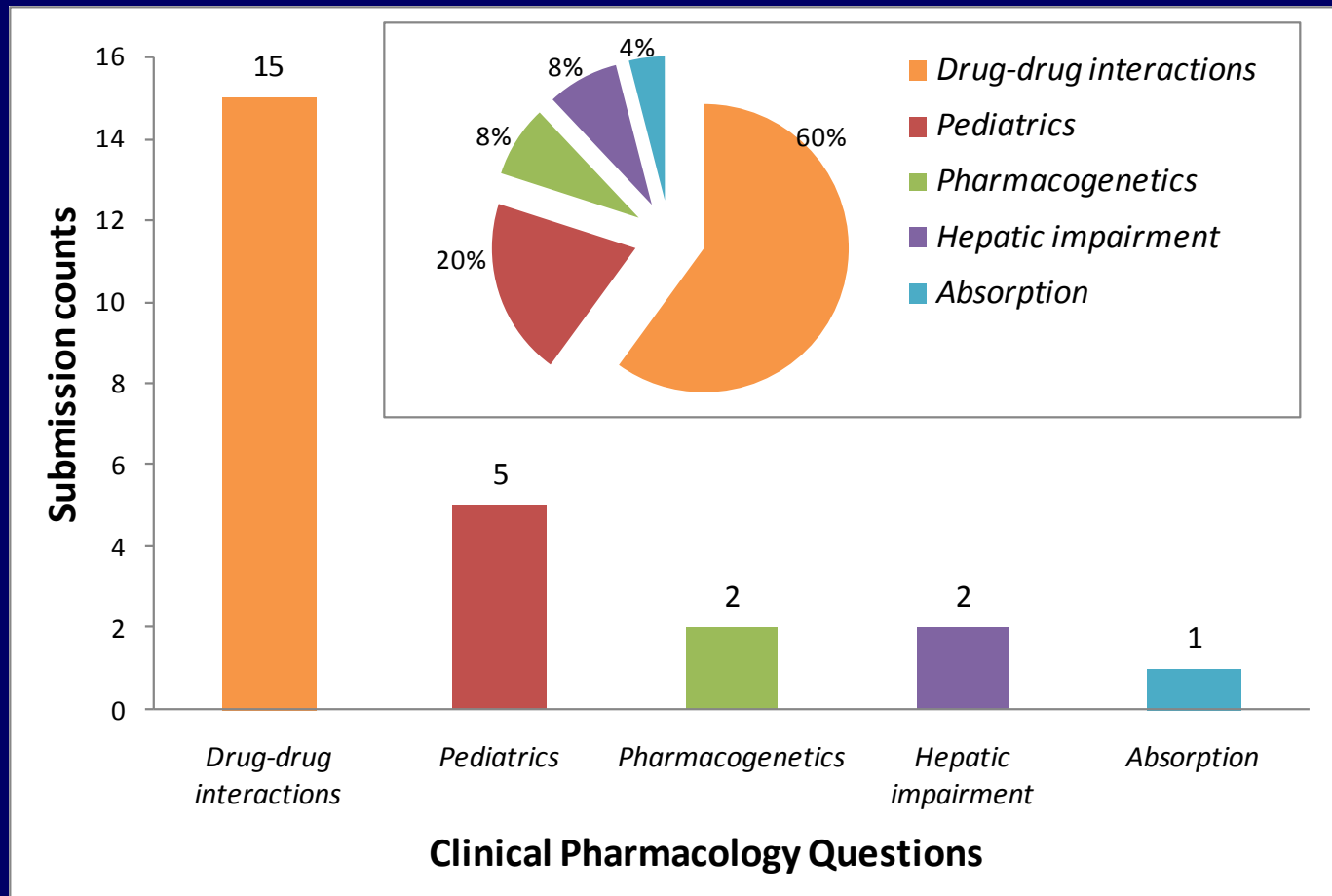
2008.7~2010.6 FDAがreviewした薬物のうち、
*7 INDsと6 NDAsにおいて、PBPK modeling & simulation
*4 NDAsにおいて、FDA内部でPBPK modeling
(Cf. 2005~2008 2件のみPBPK M&S)



The degree of complexity of the PBPK model can vary according to the need.

(Zhao P et al., Clin Pharmacol Ther, 89: 259-267 (2011))

Regulatory Submissions with PBPK Data



2008-July 2010 (2011 CPT): 7 IND, 6 NDA
July 2010-Dec 2011: 7 IND, 5 NDA

IND (Investigational New Drug Application)
NDA (New Drug Application)

< Zhao P, Rowland M, Huang S-M. Clin Pharmacol Ther, July 2012 >

小児薬用量の現状

大学病院で小児に処方された薬剤で、小児の用法用量の記載有りは16%に過ぎず、小児への安全性は未確立は39%、さらに小児は禁忌であるものが5%にのぼる (大西鐘壽. 小児科臨床 2001;54:445)

いわゆる Off-label use の問題 !

WHOによると、5歳以下の小児が世界では年間900万人以上疾患で死亡

医薬品添付文書の小児薬用量の調査

成人(12歳以上)
2000 薬剤以上



小児 (2-12歳)
326 薬剤



乳児
(1ヶ月-2歳)
109 薬剤



未熟児・新生児
(1ヶ月未満)
16 薬剤





Home

Food

Drugs

Medical Devices

Vaccines, Blood & Biologics

Animal & Veterinary

Cosmetics

Radiation-Emitting Prod

Drugs

Home Drugs Guidance, Compliance & Regulatory Information Guidances (Drugs)

Guidance, Compliance & Regulatory Information

Guidances (Drugs)

Advertising

Bioequivalence
Recommendations for Specific
Products

Biopharmaceutics

Biosimilarity

CMC - Microbiology (Chemistry,
Manufacturing, and Controls)

Chemistry, Manufacturing, and
Controls (CMC)

Clinical /Antimicrobial

Clinical /Medical

Clinical Pharmacology

Combination Products

Concept Papers

Current Good Manufacturing
Practices (CGMPs)/Compliance

Drug Safety

Electronic Submissions

FDAAA (Food and Drug
Administration Amendments Act)

Generics

Good Review Practices

Industry Letters

International Conference on
Harmonisation - Efficacy

International Conference on

Clinical Pharmacology

Below is a sortable listing of Clinical Pharmacology Guidances

| Category | Title | Type | Date |
|-----------------------|---|----------------|----------|
| Clinical Pharmacology | Clinical Lactation Studies--Study Design, Data Analysis, and Recommendations for Labeling (PDF - 363KB) | Draft Guidance | 02/08/05 |
| Clinical Pharmacology | Clinical Pharmacogenomics: Premarketing Evaluation in Early Phase Clinical Studies (PDF - 531KB) | Draft Guidance | 02/17/11 |
| Clinical Pharmacology | Exposure-Response Relationships — Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications (PDF - 221KB) | Final Guidance | 05/05/03 |
| Clinical Pharmacology | Format and Content of the Human Pharmacokinetics and Bioavailability Section of an Application (PDF - 519KB) | Final Guidance | 02/01/87 |
| Clinical Pharmacology | General Considerations for Pediatric Pharmacokinetic Studies for Drugs and Biological Products (PDF - 37KB) | Draft Guidance | 11/01/88 |
| Clinical Pharmacology | Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling (PDF - 319KB) | Draft Guidance | 03/22/10 |
| Clinical Pharmacology | Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling (PDF - 222KB) | Final Guidance | 05/30/03 |
| Clinical Pharmacology | Pharmacokinetics in Pregnancy — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling (PDF - 324KB) | Draft Guidance | 11/01/04 |
| Clinical Pharmacology | Population Pharmacokinetics (PDF - 135KB) | Final Guidance | 02/01/99 |
| Clinical Pharmacology | Drug Interaction Studies--Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations (PDF - 827KB) | Draft Guidance | 02/17/12 |

- Labeling Related Questions -

1. When can we include in the labeling drug interaction info without having human data?











- we are doing it! we have labeling based on
 - *in vitro* studies (negative- label as such or positive -warnings for NTR (narrow therapeutic range) drugs)
 - other *in vivo* human studies (extrapolation of strong inhibitor effect or sensitive substrates)

2. Should we treat data generated from *in silico* differently?

Courtesy from Dr.

S-M Huang

様々なファクターを有する患者サブグループにおける相対的暴露量と推奨される投与量(ロスバスタチンのラベリングより)

| Group | Ethnic factor | Fold change in exposure (AUC) | | Initial dose | Daily dose |
|-------|-------------------------|-------------------------------|--|--------------|------------|
| 1 | Control | One-fold |  | 10–20 mg | 5–40 mg |
| 2 | Hepatic impairment | 1.1-fold (mild) |  | 10–20 mg | 5–40 mg |
| | | 1.2-fold (moderate) |  | 10–20 mg | 5–40 mg |
| 3 | Renal impairment | One-fold (mild) |  | 10–20 mg | 5–40 mg |
| | | One-fold (moderate) |  | 10–20 mg | 5–40 mg |
| | | Three-fold (severe) |  | 5 mg | 5–40 mg |
| 4 | Race | Two-fold (Asians) |  | 5 mg | 5–20 mg |
| 5 | Cyclosporine | Seven-fold |  | | 5 mg |
| 6 | Gemfibrozil | 1.9-fold |  | | 10 mg |
| 7 | Lopinavir/ ritonavir | Five-fold |  | | 10 mg |

遺伝子多型以外の個人間変動の予測は可能か？

(個々の要因の個人間変動、個体内変動を
知ることができれば、可能

Virtual Clinical Trial



遺伝子多型による個人差と、それ以外の要因による個人差の両方を考慮したコンピューター上の
臨床試験も可能！

副作用の確率 (XX万人に一人)

- $F(\text{Tox}) = F_{\text{mdr1}} \times F_{\text{other trans}} \times F_{\text{ces}}$

- 0.001 0.1 0.1 0.1

- 0.00001 0.05 0.01 0.02

- 0.000001 0.01 0.01 0.01

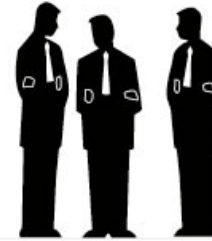
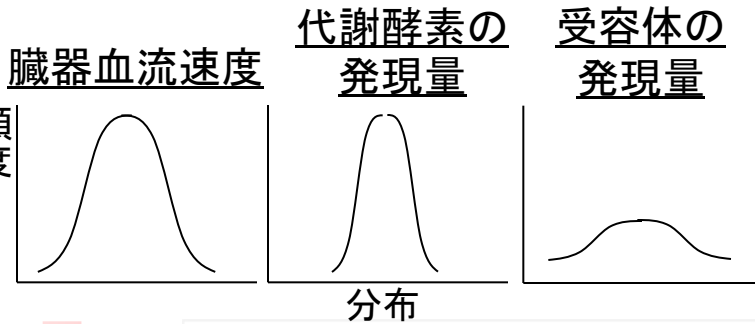
薬効の個人間のばらつきを予測するための方法論 “Virtual Clinical Trial”



“Real person”

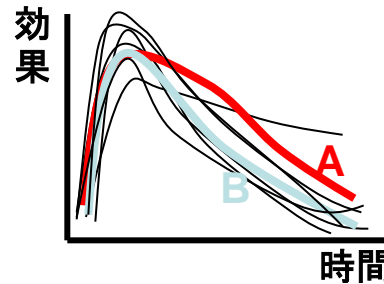
生理学的、生化学的
パラメータの個体差データを収集

(ヒト組織などの利用)



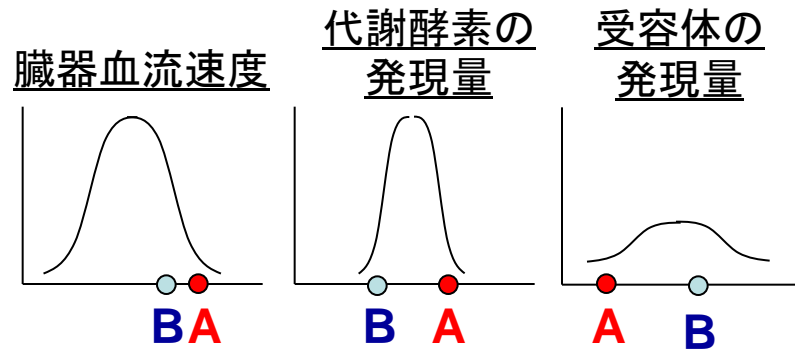
“Virtual person”

様々な“Virtual person”の仮想データをモデルに基づき発生

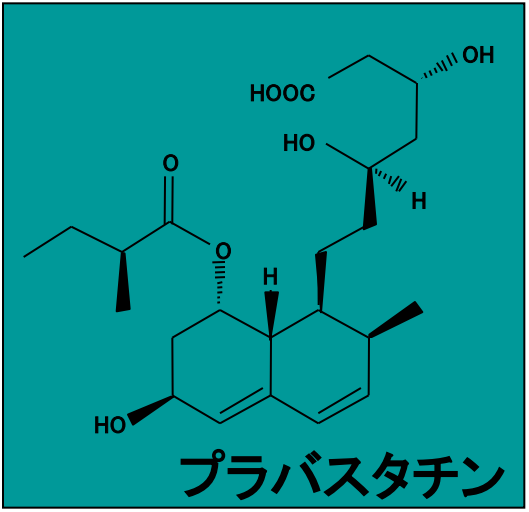
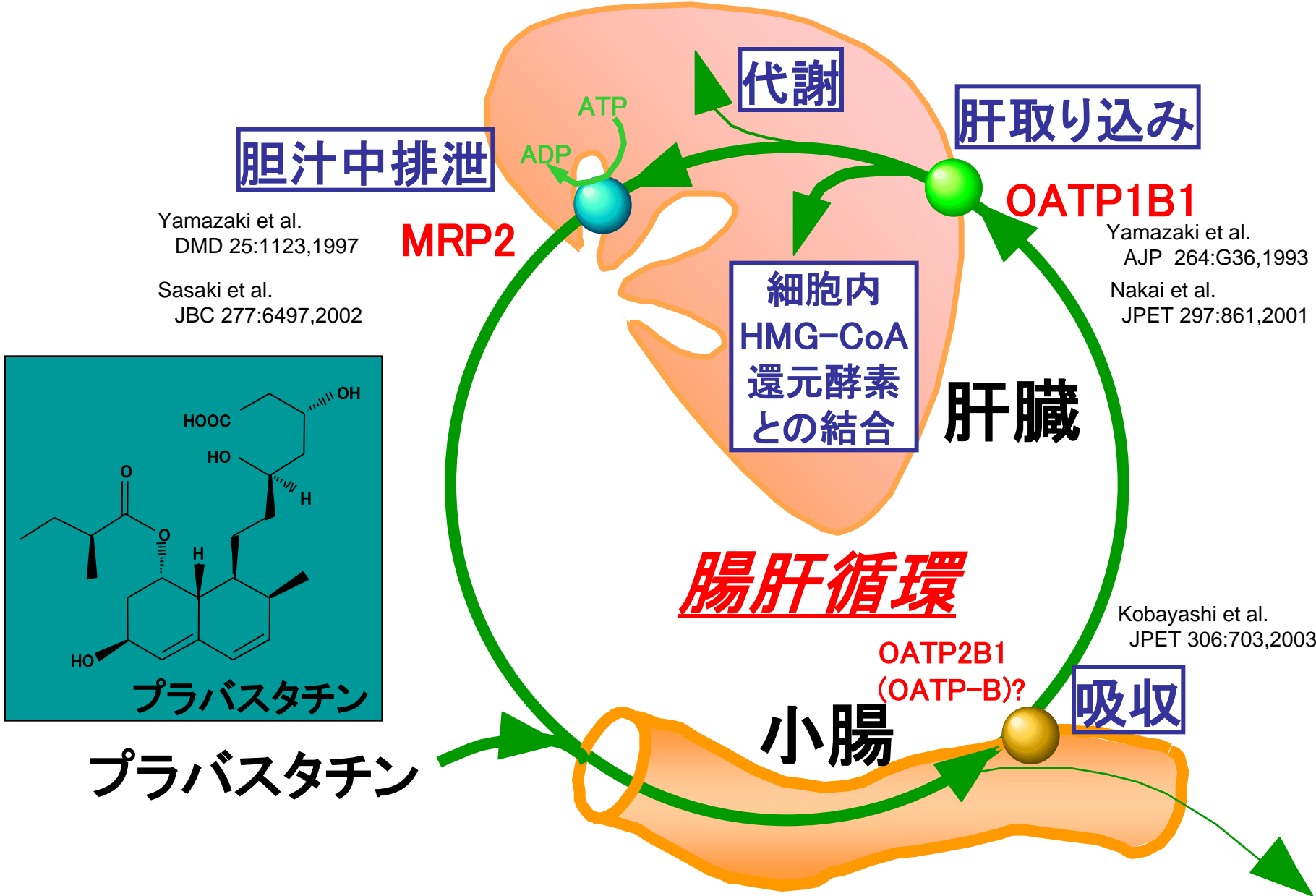


→ヒト集団の薬物動態・薬効のばらつきを臨床試験を経ることなく、*in silico*で予測することが可能

パラメータの分布(mean±SD)を維持して各パラメータをランダムサンプリングする(モンテカルロシミュレーション)



| |
|-------------|
| Cさん |
| Bさん |
| Aさん |
| パラメータ1 = ○○ |
| パラメータ2 = ×× |
| パラメータ3 = △△ |
| |

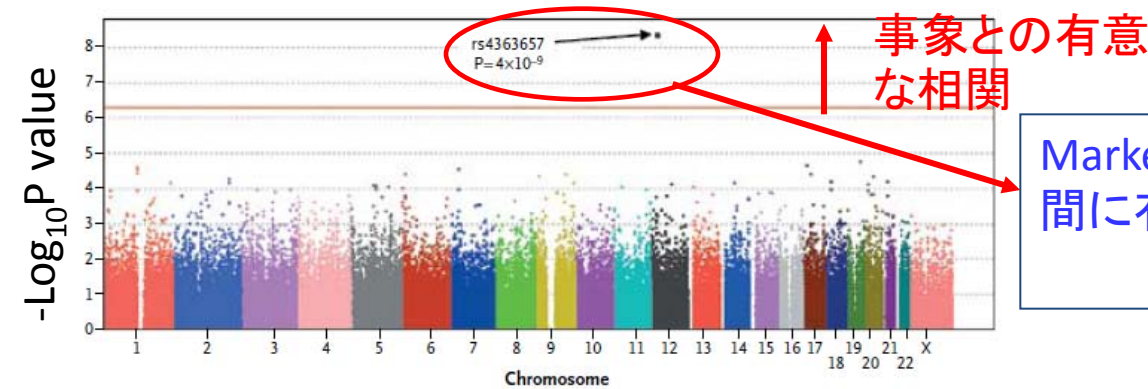


プラバスタチン

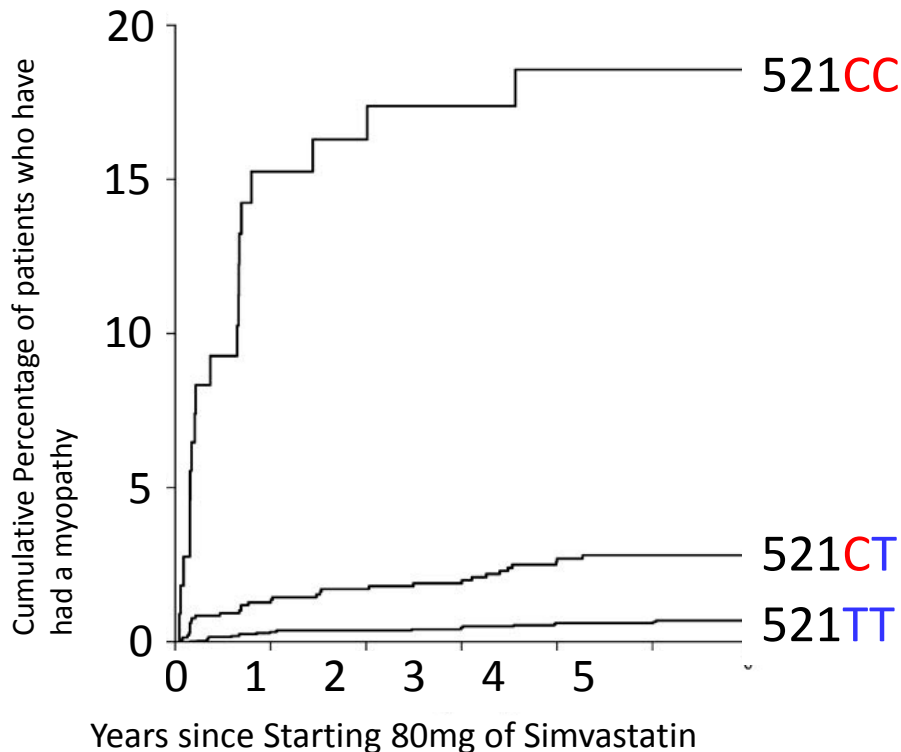
プラバスタチンの腸肝循環に関わるトランスポーター群
 ~効率よい肝移行~

Simvastatinに誘起されるmyopathyの発現とOATP1B1の遺伝子多型の関係

Case=85名 vs control 90名 : 約300,000marker SNPsを探索



Marker SNPsとSLCO1B1 T521C (V174A)の間に有意な連鎖($r^2 > 0.95$)が認められる!



Simvastatinの長期投与患者におけるミオパシー発症のオッズ比

521CT vs TT → 4.5倍

521CC vs TT → 16.9倍

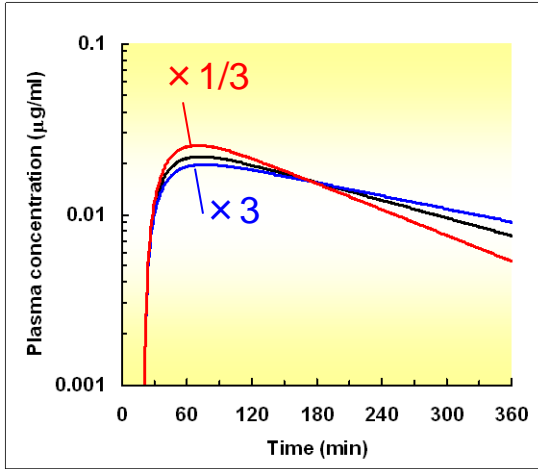
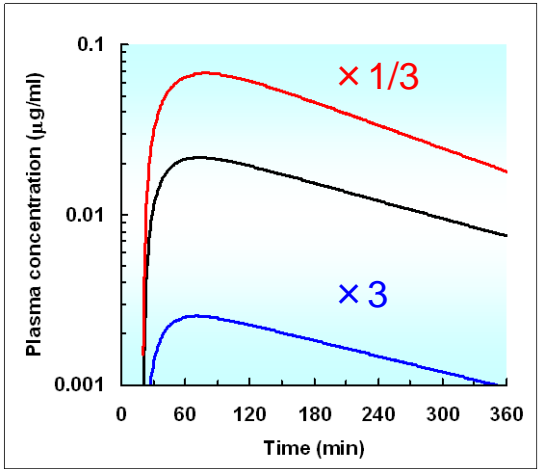
筋肉への移行～血中暴露に依存すると考えられる

(SEARCH Collaborative Group et al., New Engl J Med, 359, 789-99 (2008))

PS_{inf}(OATP1B1)

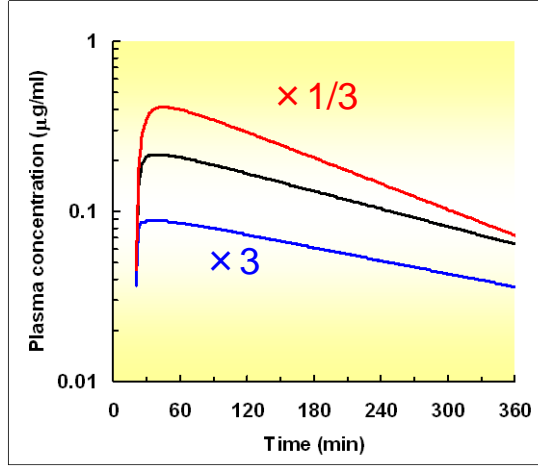
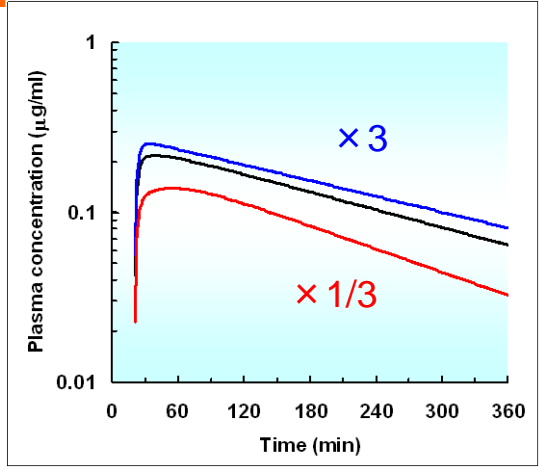
PS_{bile} (MRP2、BCRP)

Plasma



肝取り込み能力 (OATP1B1, PS_{inf})の変動は、血中濃度に (有害作用)大きな影響を与えるが、組織中濃度 (薬効)の時間推移はほとんど影響を受けない。

Liver



胆汁排泄能力 (MRP2, BCRP, PS_{bile})の変動は、肝臓中濃度 (薬効)に影響を与えるが、血漿中濃度の時間推移に与える影響は小さい。

トランスポーターの輸送能力の変動が医薬品の血漿中・組織中濃度の時間推移に与える影響 **内輪は火の車 (Calm on the surface, but big fire in the core)**

まとめ

- 1) 生理学的薬物速度論モデル(PBPK model)は、実体(酵素、トランスポーター、結合蛋白、血流、GFR,腎機能、肝機能、年齢)を組み入れることのできるモデルである。
- 2) その長所を活かし、米国FDAがPK, PK-PDの予測にモデリング & シミュレーションを利用しようという大きな流れがある
(DDI, Disease, Pediatric, Ethnic difference)
- 3) FDAが学会とうまく連携して(主導して)種々のガイダンスの作成、改訂を行っている。FDA内部での研究、アカデミアとの共同研究、そして論文発表が盛んに行われている。
- 4) FDA同様、PMDAの中にも研究(ドライ)を主体に動かす研究者がそれぞれの領域に数名はいることが好ましい。ガイダンス作成などについても、PMDAの中に、後追いではなくFDA、EMAと同時に議論して進めていける代表者が、それぞれの領域で欲しい。