

# 世界初の曝露反応ガイダンスが変える医薬品開発

**Atsunori Kaibara, PhD**

**Research Advisor, Biometrics PKPD**

**Eli Lilly Japan K.K.**

**July 3, 2019**

# Disclaimer (Conflict of Interest)

- ◆ 貝原 徳紀は、日本イーライリリー株式会社の社員です。本発表で紹介する意見・見解は、あくまで個人的な意見・見解であり、所属会社の公式見解又は所属会社を代表として行うものではありません。

# MIDD ICH Reflection Paper (2017)

このICHのフォーカスは、臨床試験の代替となり得るM&S解析の持つべき要件のregulatory間での基準設定

- Current Challenges with Existing ICH Guidelines
  - Multiple guidelines reference different applications of MIDD but none that comprehensively address MIDD or coordinate its application
  - No universally accepted definition of MIDD by pharmaceutical companies and regulators
    - Multiple definitions in the literature and no ICH/harmonized definition
  - No ICH/harmonized guidelines on model justification and validation
  - No ICH/harmonized guidelines on how to best use MIDD in drug development
    - Varying guidance across geographies as well as ongoing guideline initiatives in US, EU, Canada, and Japan have the potential to create disparate requirements and MIDD frameworks

# 曝露反応ガイダンスー策定の背景

- ◆ 限られた医薬品開発リソースを効率的に活用するため、ファーマコメトリクスは、臨床試験による検証情報だけではカバーしきれない医薬品適正使用のための補完情報を得る手法として、国内外の申請に活用されてきた。今般本邦にて世界で初めてまとめられようとしている曝露反応ガイダンスは、このような**医薬品開発企業における曝露反応モデルに基づくModeling & Simulation (M&S)の更なる有効活用を後押しする目的で、適切な質・信頼性を確保しつつ適切なタイミングでのタイムリーな適用を促すための指針である。**

# 曝露反応ガイダンスー策定の背景個人的見解

- ◆ M&Sを活用するためのminimum requirementを定めようというのではなく、最大限条件が揃えばここまで使える＝審査対象として扱ってくれるという、産官学の最大公約数を明示して、M&S利活用を拡大・普及させる目的で策定。
  - 2-3節はこの目的に沿って医薬品開発段階ごとの活用方法の可能性に言及。
  - 申請資料は臨床試験で検証した情報だけでは成り立たない。臨床薬理的知見を最大限に反映させたモデルによる、信頼に足るシミュレーション情報とバランスを適切にとって、医療資源あたりの開発効率化を目指し、必要とする患者さんに安全で有効な薬をいち早く届ける努力をするべき。
- ◆ 今後日進月歩でテクニカルな部分の研究が進み陳旧化することを考慮
  - 解析手法やモデルの詳述は避けた。
  - モデリングの参考書・引用文献集ではない。

# 曝露反応ガイダンスー 2.3 曝露ー反応評価の活用

## ◆2.3 曝露-反応評価の活用

- 臨床薬理情報のインテグレーションにより曝露-反応関係を正しく理解することは、適切な臨床試験デザイン、民族差を含む多様な患者集団における至適用法・用量の設定に有用な情報を与え、戦略的効率的な医薬品開発を推進する。
- 曝露-反応モデルは非臨床段階から製造販売後に至る臨床開発の各段階で都度改良及び更新され、医薬品の適正使用に貢献する。

### ◆2.3.1 非臨床段階における活用

- MOAに基づいた臨床で必要な曝露量の推定、更にPBPKとの組み合わせで臨床用量設定、QSP活用

### ◆2.3.2 早期臨床開発(P1後)における活用

- 仮定した薬力学的メカニズムの確認
- ①到達目標とする薬力学強度が得られる曝露と用量決定の一助となる可能性

# 曝露反応ガイドンスー 2.3 曝露ー反応評価の活用

## ◆2.3.2 早期臨床開発(POC以降)における活用

- 有効性又は安全性に影響を及ぼす共変量を考慮した登録基準又は層別因子の設定後期臨床試験の適切なデザインに有用な場合がある。
- 類薬の反応性に関する文献情報等との統合から、Model Based Meta-Analysis により比較評価し、**②開発薬の相対的な位置付けを確認**することも可能。

## ◆2.3.3 後期臨床開発(P2b~)における活用

- **③民族差を含む多様な患者集団における信頼性の高い曝露-反応モデルへの更新と共変量探索**
- 有効性及び安全性双方のバランスの取れた科学的な用法・用量の設定
- 適格性が確認された、精度の高いモデル予測が得られる場合には、検証的試験の用法・用量設定根拠とできる場合がある。例えば、用量反応試験で検討されなかった用法・用量を、モデルからの予測結果に基づき**④検証的試験の用法・用量を設定**に用いる可能性が考えられる。検討された用法・用量の範囲外の予測に基づく場合、予測の信頼性は低くなること留意→ダメとは言っていない。

# 曝露反応ガイドンスー 2.3 曝露ー反応評価の活用

## ◆2.3.4 製造販売後及び適応拡大における活用

- 信頼性の高い曝露-反応モデルが、適切な形で医療従事者に情報提供及び共有されることにより、医療現場における適正使用や個別化医療の推進に大きく貢献する。
- 製造販売後の剤形追加や適応拡大のための医薬品開発に貢献。
- 用法・用量の調整が必要となる曝露の変動幅を設定。
- ⑤新規製剤(小児用製剤や徐放性製剤等)及び新規用法・用量の開発における臨床反応予測。
- 医薬品臨床反応の類似性の主張。



# 曝露反応モデリングの活用実態調査ー方法①

◆ 医薬品機構(PMDA)のサイトに公開された直近10年間(2019~2010年、計1115品目)の承認医薬品に対する調査可能\*なCTDについて、以下のkey wordを含む品目を曝露反応モデリングが活用された品目として抽出し、CTD中にM&Sの結果が直接・間接的に判断材料とされた場合、曝露反応解析の活用事例としてその活用内容(項目別は1996年分まで)とともに経年集計した。

- 曝露反応モデル
- 曝露反応解析
- 曝露反応関係
- モデリングアンドシミュレーション(modeling & simulation)
- モデルに基づくシミュレーション

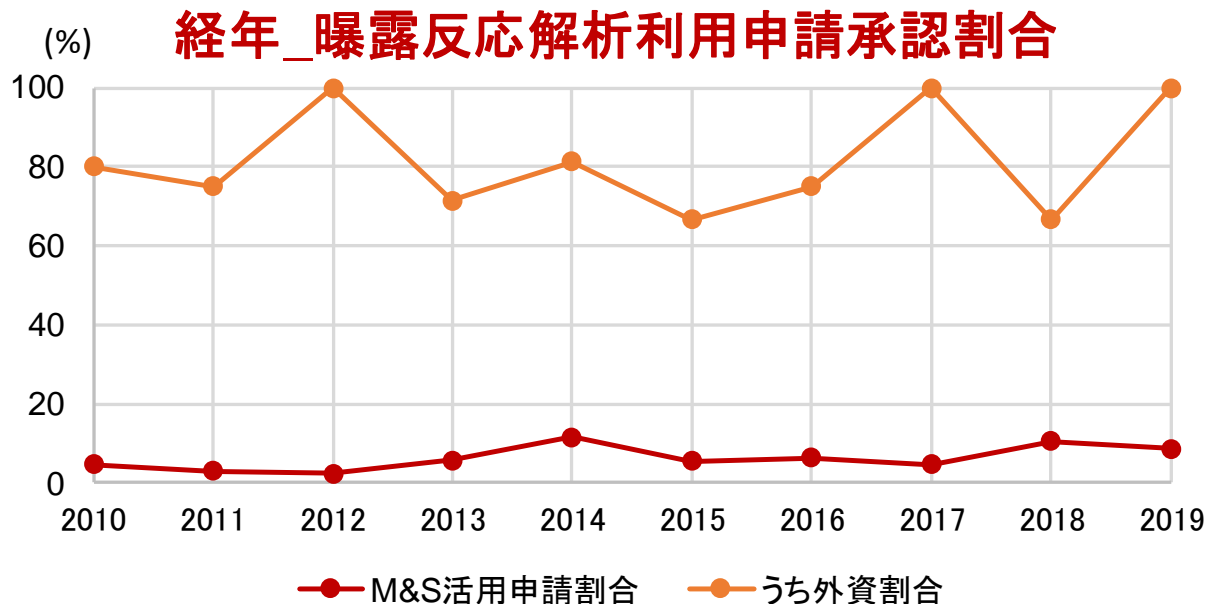
\*電子的な検索が困難な形のPDFファイル、「メンテナンス中」のため審査報告書が見れない品目は除外。

# 曝露反応モデリングの活用実態調査一方法②

◆曝露反応解析活用事例として抽出された品目のCTD並びに審査報告書の主に6.R節(臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略、1996年以降)部分を確認し、解析がどのような観点で申請或いは審査に寄与したのか、ガイダンス2-3節に示された事例に対応させ(独断で)以下の5つのカテゴリーに分類し、集計した。

- ①必要な薬力学強度を達成する曝露量に基づく用量設定
- ②開発薬の競合他社品目との相対的薬効強度比較
- ③民族差を含む多様な患者集団における共変量(predictor)探索と用量設定
- ④検証試験の用法・用量設定
- ⑤新規製剤或いは新規対象患者群における用法・用量の設定

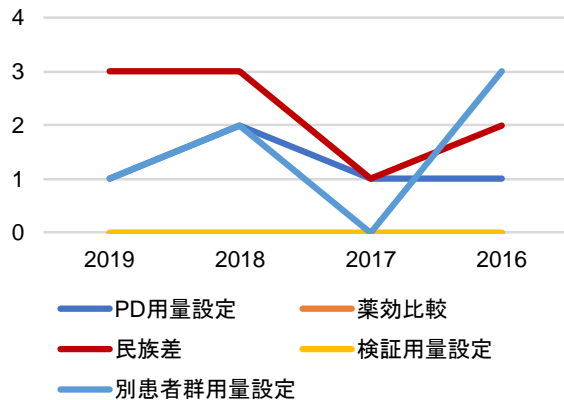
# 曝露反応モデリングの活用実態調査—結果①



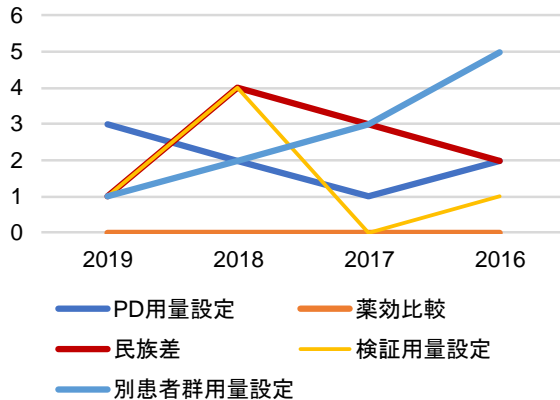
- ◆ (過少評価の可能性はあるが)曝露反応解析、M&S等を利用した申請は上昇傾向にはあるものの全体の10%程度でありまだまだ少ない。
- ◆ 世界同時申請を目指す外資系の割合がほとんどであることをから、海外での申請での利用度に比べて本邦での利用はまだ少ないと言える。

# 曝露反応モデリングの活用実態調査—結果②

## 項目別\_CTD



## 項目別\_審査報告書\_6.R.X



- ◆ CTD中での利用では、世界同時申請の傾向を反映して民族差(類似性)を議論するための利用が押し並べて多い。
- ◆ 曝露反応関係が急峻ではなく、多少の曝露差により反応性や安全性に影響がないことを主張する利用も目立つ。
- ◆ 審査報告書中では、CTD以上に民族差(類似性)の検討に活用されている印象。
- ◆ 一方、検証試験の用量設定の妥当性の判断への利用が目立つ点は、CTDでの利用とは異なる。

# 曝露反応モデリングの活用実態調査まとめ

- ◆ (過少評価の可能性はあるが) 曝露反応解析やM&S等を利用した申請件数は上昇傾向にはあるとはいえ未だ全体の10%程度であり、まだまだ少ないと考えられる。
  - ◆ その少ない申請事例のほとんどが、世界同時申請を目指す外資系企業によるものであることは、世界共通のCTDで申請されることを考慮すると、海外申請での利用度に比べ、本邦での利用度がまだ相対的に少ないことを示唆している。
  - ◆ CTD中での利用では、世界同時申請の傾向を反映して民族差(類似性)を議論するための利用が押し並べて多い。これは審査報告書中でも同様である印象。
  - ◆ 一方、審査報告書中で、検証試験等の用量設定の妥当性判断への利用が目立つ点は、CTDでの利用とは異なる特徴と思われた。
- 曝露反応ガイドラインの発効により、本邦におけるM&Sの医薬品開発への利用が更に活発になり、日本人患者への科学的で適切な用量設定に活かされることで効率的な医薬品開発に資することを期待したい。

# Acknowledgements

- ◆ 古林 正孝 様(日本イーライリリー社派遣、テクノプロ・R&D社) – PMDAサイトから承認品目の集計、M&S関連項目を含むCTD及び審査報告書の抽出を全てご担当いただきました。ありがとうございました。