

PMDAワークショップ
「小児及び難病等アンメットニーズ医薬品開発に
おけるファーマコメトリクスの利活用」
2019年7月3日(日本消防会館)

「医薬品の曝露－反応解析ガイドライン(案)」 について (パブリックコメントの実施状況含む)

谷川原 祐介
AMED検討班員
慶應義塾大学医学部

医薬品の曝露-反応解析ガイドライン(案)目次

1. はじめに

1.1. 背景と目的

1.2. 適用範囲

2. 医薬品開発における曝露-反応関係

2.1. 曝露-反応評価

2.1.1. 用量-曝露-反応関係

2.1.2. 試験デザインと曝露-反応関係

2.1.3. 対象となるデータ

2.1.4. 曝露の指標

2.1.5. 反応の指標

2.1.6. 曝露-反応の関連性に及ぼす影響の要因

2.2. 曝露-反応評価手法

2.2.1. 可視化による一次分析

2.2.2. 曝露-反応関係の解析

2-3. 曝露-反応評価の活用

2.3.1. 非臨床段階における活用

2.3.2. 早期臨床開発における活用

2.3.3. 後期臨床開発における活用

2.3.4. 製造販売後及び適応拡大における活用

3. 報告と情報提供

3.1. 解析報告書

3.2. 医薬品の製造販売承認申請に際し添付すべき資料

3.3. 添付文書における情報提供

4. 関連する指針及びガイドライン

5. 用語一覧

6. 付録

6-1. 曝露-反応解析により得られる図の一例

6-2. 曝露-反応解析で用いられるモデルの例

図1 薬物の用量、曝露と反応の関係

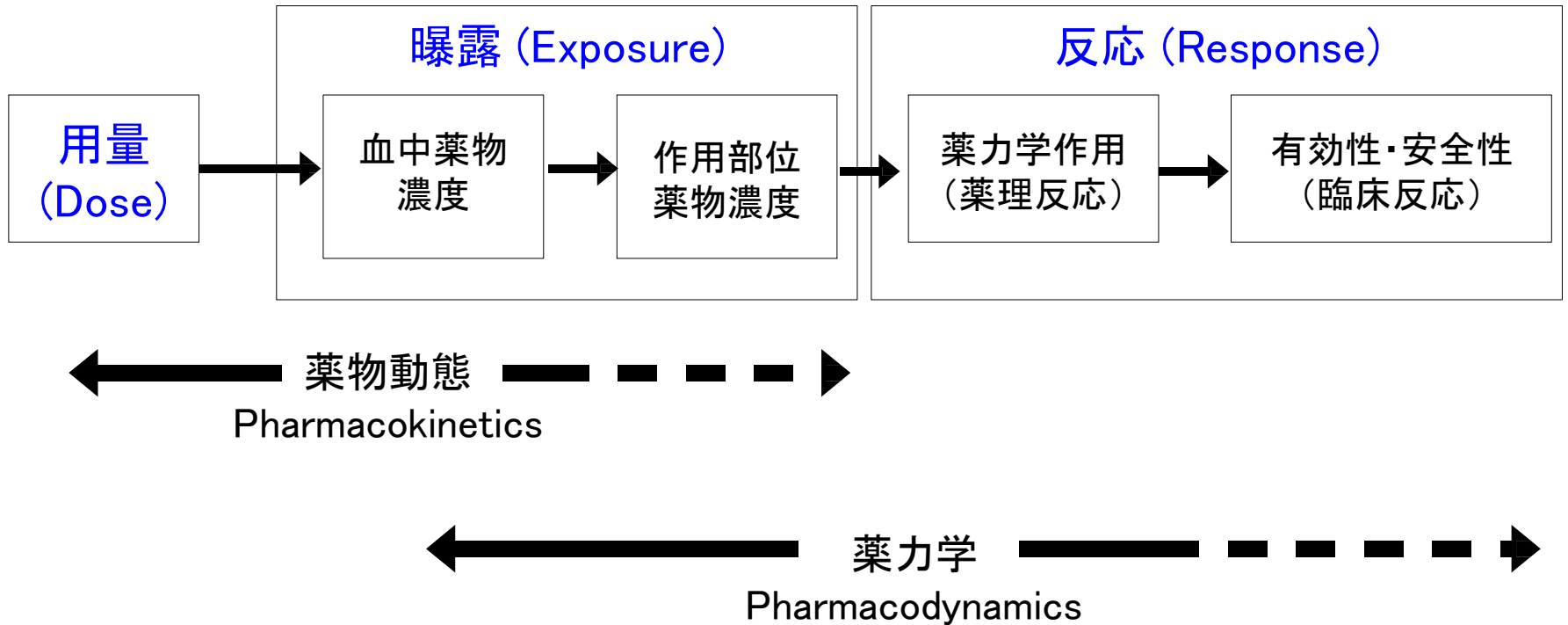
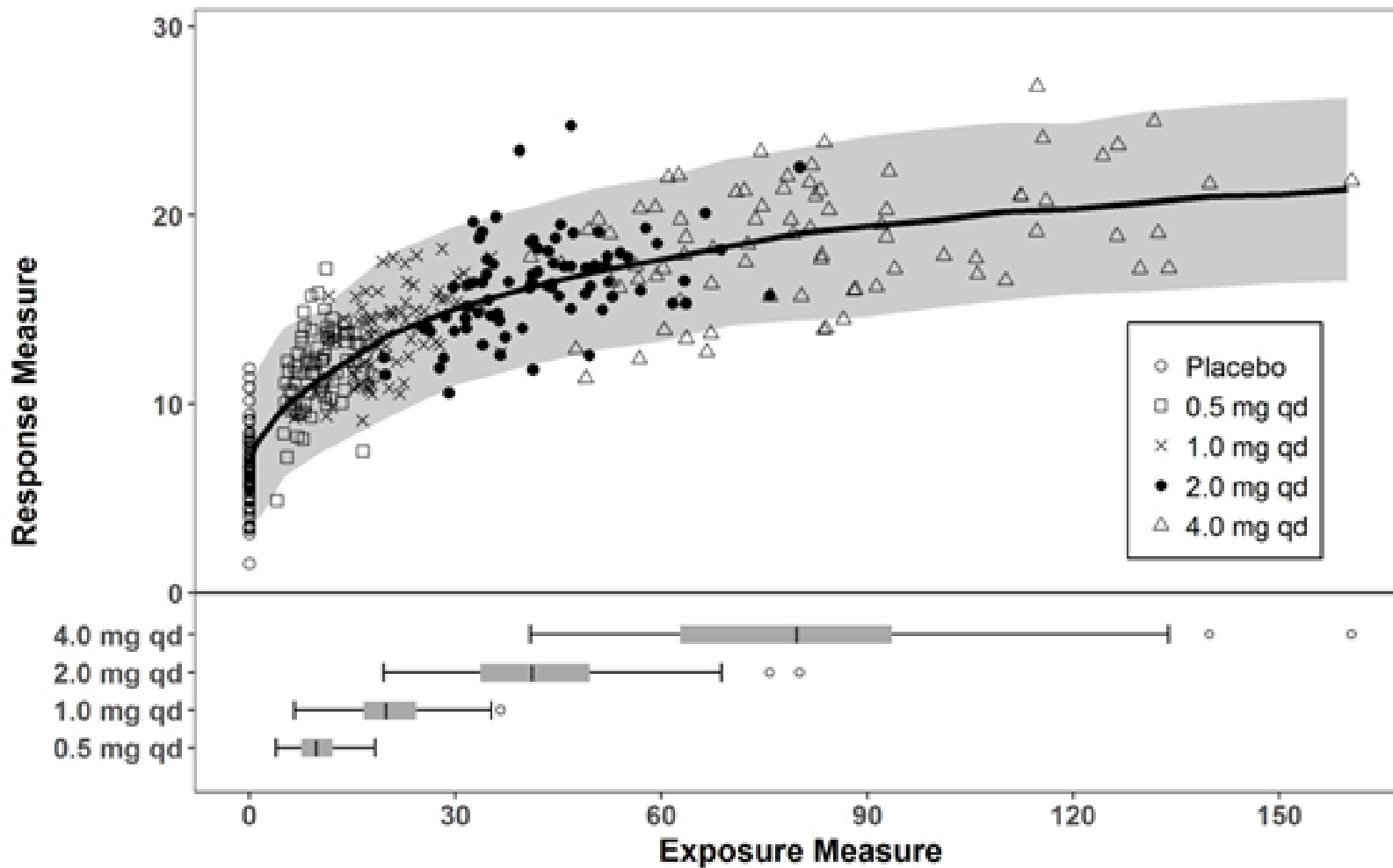


図2 用量-曝露-反応関係を図示した例



実線及びグレー部分はモデルからシミュレーションした中央値及び90%予測区間

1. はじめに

1.1. 背景と目的

- 基本コンセプト：
曝露と反応の関係を検討することは、より効率的な各開発段階の臨床試験での用法・用量の設定、試験デザインの立案や、医療現場への情報提供を行う際の有用な情報を得るために重要である。
- 普及：
医薬品開発において曝露-反応解析が普及している。
- 実績：
様々な疾患領域において検証的試験の成功確率が向上しているとの報告もある。
- 応用可能性：
小児及び希少疾病等を対象とした医薬品開発においても、曝露-反応解析の更なる利活用が見込まれる。

1. はじめに

1.1. 背景と目的

- 医薬品開発において曝露-反応解析とその利用が適切に実施されるように、
- 科学的に妥当な一般的な指針を示す。
- 承認申請時に提出する承認申請資料における、曝露-反応解析に関連する記載の留意事項
- 医薬品開発者、治験に携わる医療関係者、規制当局関係者等の間での共通理解を促進
- 医薬品開発における曝露-反応解析の適切な実施を推奨する。

1.2 適用範囲

- 本ガイドラインは、医薬品開発において実施される個々の臨床試験結果又は複数の臨床試験で得られた試験成績を統合した結果を基に実施する曝露-反応解析に適用する。

2.1 曝露-反応評価

2.1.1 用量-曝露-反応関係

- 用量-曝露-反応の一連の関係について、モデルを構築して明らかにすることは、曝露に基づいた反応の定量的な評価及び予測に有用である。
- 個人間差による曝露の差により引き起こされた反応に違いがある場合や、曝露が同じであっても反応に違いがある場合等の原因を説明する。
- 既存の臨床成績から用量-曝露-反応の関係が明らかになっている場合には、新たな適応症を対象にした用法及び用量の推定、又は別の患者集団における反応を推測する際に、より合理的な開発戦略となるように有用な情報を提供できる
- 曝露-反応関係に関するデータを収集する際には、目的に応じた幅広い曝露範囲での反応性データを用いることが重要

2.1.3 対象となるデータ

- 信頼性の担保されたデータ
- 主要な解析対象集団と一致していることが望ましい
- 特定の被験者集団を選択し解析を行うこともある
- プラセボが投与された被験者のデータは、(中略)有用である。
- 複数の臨床試験成績を統合して曝露-反応関係をモデル化する場合には、試験間の比較可能性及び統合可能性、個々の試験の対象集団、評価指標の相違を精査し、統合することの妥当性

2.1.4 曝露の指標

- 平均的な曝露と反応の関係を評価する場合：
定常状態の濃度曲線下面積 (AUC_{ss})、平均濃度 (C_{ave,ss}) 又はトラフ濃度 (C_{trough,ss})
- 経時的に変化する反応と関連する曝露の指標：
 - 経時的に推移する薬物濃度
 - 実測値だけでなく、母集団解析の手法を用いて推定された値も用いられる

2.1.5 反応の指標

- 測定値等の量的なデータ
- 有効・無効等の2値データや順序カテゴリカルデータ
- 有効性又は安全性の評価：
臨床的エンドポイント又は代替エンドポイント
- 臨床開発早期の探索的段階：
バイオマーカーを反応の指標
- 安全性に関する反応指標：
有害事象発現の有無(2値データ)

2.1.6 曝露-反応の関連性に及ぼす影響の要因

- 共変量を探索
- 母集団薬物動態モデルの共変量
- 曝露-反応モデルの共変量
- 影響の大きさや臨床での観測可能性等も考慮

2.2 曝露-反応評価手法

2.2.1 可視化による一次分析

- 解析を実施する前にデータの特徴を把握
- 観測データの概観
- 共変量の候補
- 探索的なグラフ解析
- 仮説の構築

2.2.2 曝露-反応関係の解析

- 経験的モデル
- メカニズムに基づくモデル
- 薬物曝露と臨床反応に時間的ずれが生じる場合は、間接反応モデルのような薬物動態／薬力学の経時推移モデル
- 疾患の自然進行も考慮したモデル
- 病態に関わる内因性物質の体内動態を含めたモデル化
- システム薬理学モデル

2.2.2.1 共変量の組込み

- 探索的なグラフ解析から得られたデータの傾向
- 臨床的・生理学的意義を考慮
- 検討すべき共変量の候補を選択する。
- 詳細は「母集団薬物動態／薬力学解析ガイドライン」を参照されたい。

2.2.2.2 モデルの診断及び適格性評価

- 解析結果の安定性
- 頑健性
- 得られたパラメータ推定値の妥当性
- 予測性能
- 詳細は「母集団薬物動態／薬力学解析ガイドライン」を参照されたい。

「母集団薬物動態／薬力学解析ガイドライン」 は、対になる文書 (Companion Document)

薬生薬審発 0515 第 1 号
令和元年 5 月 15 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（公印省略）

「母集団薬物動態／薬力学解析ガイドライン」について

臨床薬物動態を評価するために母集団薬物動態解析及び薬物動態／薬力学解析を実施する際の留意点については、「医薬品の臨床薬物動態試験について」（平成 13 年 6 月 1 日付け医薬審第 796 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知。以下「薬物動態通知」という。）により基本的な考えを示しているところです。

近年、医薬品開発において薬物動態、薬力学及び暴露と応答関係を検討する際に母集団薬物動態／薬力学解析を適用する例が増えるとともに、医薬品開発の国際化が急速に進展しています。こうした中、患者の薬物動態プロファイルの評価、民族間比較及び適切な用法・用量の検討を行う上で、母集団解析は有用性の高い解析手法となっています。このため、薬物動態通知の発出以降に海外で作成されたガイドラインや集積された科学的知見を踏まえ、別紙のとおり、薬物動態通知を補完する「母集団解析／薬力学解析ガイドライン」を作成しました。つきましては、貴管下関係業者等に対し周知方願います。

なお、本ガイドラインでは、本文で示しているとおり、医薬品の開発時における母集団薬物動態／薬力学解析の実施に当たり、現時点において科学的に妥当である一般的な方法を提示しています。そのため、本ガイドラインで示す方法を参考にしつつ、対象となる医薬品の特性を踏まえ、学問や科学技術の進展に基づいて開発された新しい解析手法等も積極的に評価した上で、適切な方法を採用していただきますよう、御留意願います。

... については、「母集団薬物動態／薬力学解析ガイドライン」の該当する項を参照されたい。

2.3 曝露-反応評価の活用

- 適切な臨床試験デザインの立案
- 臨床試験結果の科学的解釈
- 多様な患者集団における至適用法・用量の設定
- 戦略的かつ効率的な医薬品開発を推進
- 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ることにより、次の段階における開発や医療現場における医薬品の適正使用に貢献

2.3.1 非臨床段階における活用

- 安全性や有効性に関する反応の曝露依存性の確認
- 曝露の指標の選定
- 生理活性物質の産生促進又は阻害
→臨床試験で測定するバイオマーカー選択の検討
- 臨床で必要な曝露の推定
- 臨床試験で検討されるべき用法・用量についての示唆

2.3.2 早期臨床開発における活用

- 健康成人を対象としたFirst in Human (FIH) 試験
- Proof of Concept (POC) 試験で得られたデータにより、対象患者集団における曝露-薬力学作用-臨床反応の関係
- 対象患者集団における薬力学や臨床反応のシミュレーション
- 後期臨床試験の実施前までに収集されたデータを元に適切に構築された曝露-反応モデルは、後期臨床試験における適切な用法・用量、対象患者集団、症例数、試験期間、評価時点等を検討する上で有用
- 類薬の反応性に関する文献情報やPOC試験で得られるデータ等を統合し、Model Based Meta-Analysisの手法により比較評価

2.3.3 後期臨床開発における活用

- より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が可能
- 科学的な用法・用量の設定
- 無作為化及び盲検化により、よく管理された比較対照試験において曝露-反応関係に関するデータを得ることで、モデルからの予測結果を検証的試験の用法・用量の設定の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、検討された用量の範囲内においてモデルからの予測結果に基づき検証的試験の用法・用量とする可能性
- 共変量で分類された部分集団における臨床反応を定量的に予測し、用法・用量の調節の必要性について科学的な根拠
- 異なる人種又は地域、国際共同治験

2.3.4 製造販売後及び適応拡大における活用

- 曝露-反応モデルを医療従事者に情報提供・共有
- 医療現場における適正使用や個別化医療の推進
- 剤形追加や適応拡大のための医薬品開発に応用
 - 用法・用量の調整が必要となる曝露の変動幅を設定
 - 新規製剤(小児用製剤や徐放性製剤等)及び新規用法・用量開発時の臨床反応を予測
 - 小児用医薬品開発や異なる疾患への適応拡大時の臨床反応を予測

3 報告と情報提供

3.1 解析報告書

- 解析報告書に記載すべき項目を列記
- 医薬品製造販売承認申請に際し添付すべき資料
- 曝露-反応モデルの構造を記述したモデルファイル及び出力結果、解析に使用したデータセット(一部の被験者を抽出した部分的なデータセットでも可)を添付

3.2 医薬品の製造販売承認申請に際し 添付すべき資料

- コモン・テクニカル・ドキュメント(CTD)として用いる場合
- 解析報告書
- CTD2.7 臨床概要
- CTDの関連箇所に適切に反映
- 提出対象となる曝露-反応解析については、承認申請時に電子データを提出

3.3 添付文書における情報提供

- 曝露-反応解析結果は「薬物動態」の項に記載する。
→ 要検討
- 特定の対象集団における用量調節指針の根拠となる情報を提供
→ 添付文書記載要領(2019年4月1日適用)
「特定の背景を有する患者に関する注意」
- 医療従事者に対する直接的な指針は本ガイドラインには含めない。医薬品開発における曝露-反応解析に関する指針という位置づけである。

4 関連するガイドライン及び指針

- ICHガイドライン
- 国内の指針等
- 海外のガイドライン／ガイダンス等

5 用語一覧

6 付録

- ファーマコメトリクス領域の解析において使われる曝露-反応解析に関するモデルの一例
- 解析に用いるデータの特性に応じた各モデルの留意事項



申請・届出

法令

パブリックコメント

文書管理

個人情報保護

予算・決算

刊行物・公表資料

組織

お知らせ

ホーム > [パブリックコメント](#) > [パブリックコメント\(意見募集中案件\)](#) > 意見募集中案件詳細

パブリックコメント

✓ [意見募集中案件](#)

➤ [意見募集終了案件](#)

➤ [結果公示案件](#)

➤ [全ての案件](#)

❓ [パブリックコメント\(制度\)について](#)

❓ [このページの見方について](#)

パブリックコメント:意見募集中案件詳細

厚生 / 薬事

■ 「医薬品の曝露-反応解析ガイドライン(案)」に関する御意見の募集について

案件番号	495190050
定めようとする命令等の題名	「医薬品の曝露-反応解析ガイドライン(案)」
根拠法令項	-
行政手続法に基づく手続であるか否か	任意の意見募集
問合せ先 (所管府省・部局名等)	厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 電話:03-5253-1111(内線2745)

案の公示日	2019年05月16日	意見・情報受付開始日	2019年05月16日	意見・情報受付締切日	2019年06月14日
意見提出が30日未満の場合その理由					

関連情報

意見公募要領(提出先を含む)、命令等の案	<ul style="list-style-type: none"> 意見公募要領(PDF) 別添(曝露-反応解析ガイドライン(案))(PDF)
関連資料、その他	
資料の入手方法	-
備考	

ありがとうございました。
62件のご意見を頂戴しました。

意見提出には画像や音声による認証が必要です。

意見提出フォームへ



パブリックコメント抜粋 #1

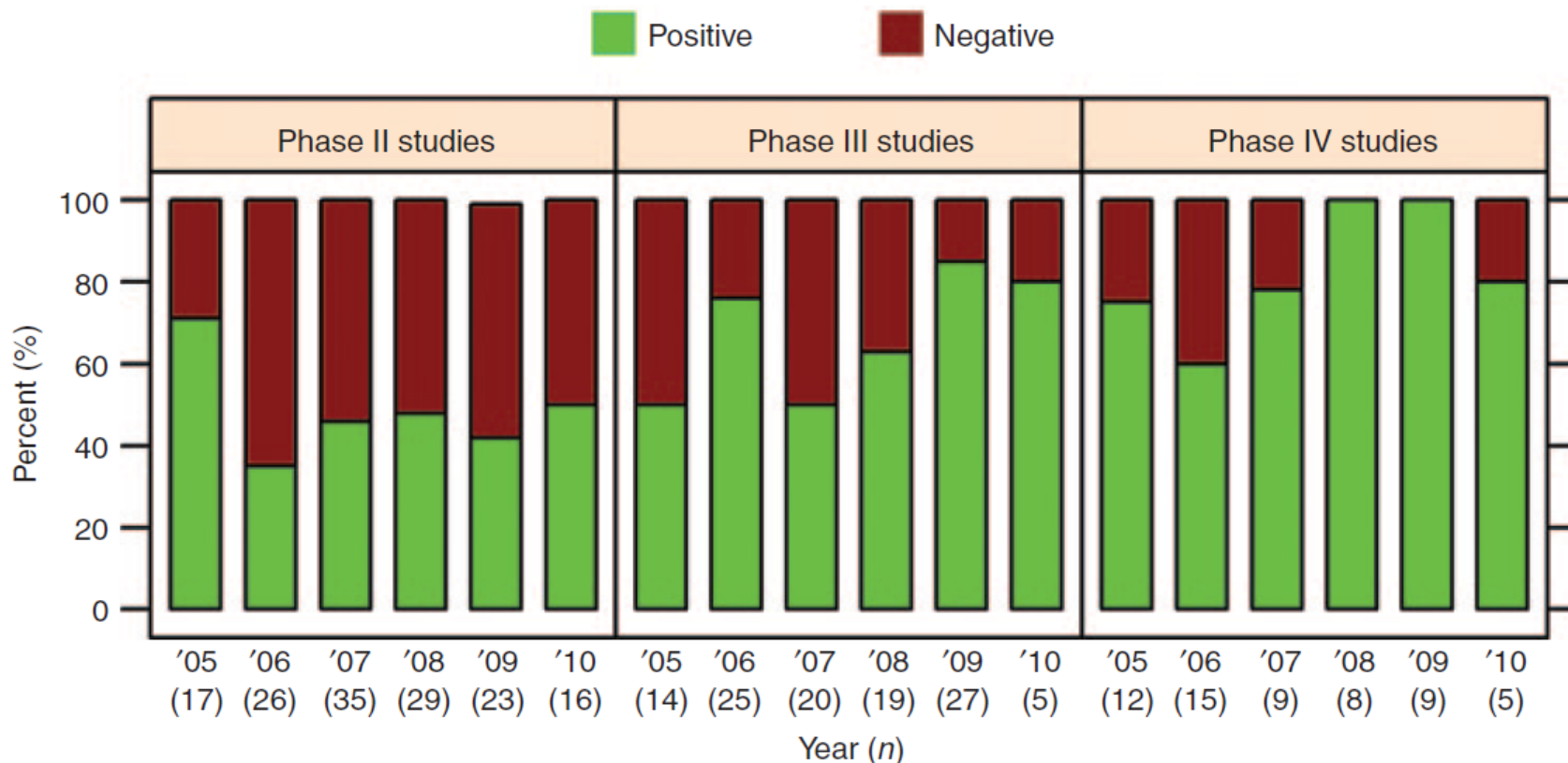
- 本GLでは、併用療法の曝露-反応解析も考慮すべきと考えるので、併用時の情報を橋渡しする上での曝露-反応の役割を追加することを提案します。
- 例えば、単独投与した場合と比較し、併用療法では曝露量が異なる可能性がある場合に、曝露-反応モデリングからそれらが有効性/安全性に対して影響を与える可能性が低いことが示される場合があります。そのような事例において、経験的評価(実臨床試験からの有効性/安全性データの生成)の負担が軽減される可能性があるかどうかを扱うことを考慮すべきと考えます。

パブリックコメント抜粋 #2

- 様々な疾患領域において検証的試験の成功確率が向上しているとの報告もある。」とあるが、報告内容の根拠を確認したいので、報告に関する参考文献も加えていただきたい。

臨床開発へのMBDDの導入により治験の成功確率が向上した事例の報告

Milligan PA et.al. Model-based drug development: A rational approach to efficiently accelerate drug development. *Clin Pharmacol Ther.* 2013 Jun;93(6):502-14. doi: 10.1038/clpt.2013.54.



パブリックコメント抜粋 #3

- 2.1.1 用量－曝露－反応関係
「曝露-反応関係に関するデータを収集する際には、目的に応じた幅広い曝露範囲での反応性データを用いることが重要である。」
- オンコロジーや希少疾患などの領域では、曝露-有効性の解析はP3試験(まれにP2)で用いられるが、これらの試験は、通常1用量で行われることも多いので、必ずしも用量、曝露の範囲は広くない。

検討班での議論

- 数種の用量を比較することに関して、例えば安全性を指標とした解析では単一用量の臨床試験であっても幅広い曝露の情報が得られていることが重要であるので、数種の用量を設定することではなく、幅広い曝露に関する情報を得ることの重要性を記載する。
- 今後の検討：用量－反応と曝露－反応の関係について記載を整備する予定