

【テーマ2】:曝露-反応解析のより良い医薬品開発・情報提供での利活用

Q1

医薬品の開発過程において、臨床試験の用法・用量や申請用法・用量の設定に曝露-反応解析を利用する機会が増えています。曝露-反応解析を利用して用法・用量を設定する際に、考慮すべきことは何ですか？

【概要】

近年、医薬品の開発過程において、曝露-反応解析（以下、E-R 解析）を利用する機会が増えており、検証的試験の用法・用量の設定に用いられる他、承認取得後に用法や用量を変更、あるいは効能追加等にも活用されている。一方で、用法・用量の設定や変更にあたっては、E-R 解析結果のみではなく、複数の要素を考慮に入れる必要があると考えられる。Q1 では、以下に示した 4 つの状況のうち各グループで事前に指定された 2 つの状況のそれぞれについて、E-R 解析を用法・用量の設定や変更の根拠とする際に考えるべき点について議論する。

<E-R 解析が活用され得る状況>

- 1) 過去の試験で検討されていない用法・用量を検証的試験の用法・用量に設定する場合（全グループ共通）
- 2) 体重換算用量から固定用量に変更する場合（グループ 6）
- 3) 投与間隔を変更する場合（グループ 7、9）
- 4) 投与経路を変更する場合（グループ 8、10）

【事前準備】

事前に指定された各状況において E-R 解析を活用する場合を想定し、以下に示すような観点について当日までに各自で検討し、ご自身の考えをまとめた上で、当日の議論にご参加ください。また、上記の状況 2)~4)については、開発途中の変更の場合（次相の試験計画への活用）、承認取得後の変更の場合（同一の効能・効果での承認用法・用量の変更又は新たな用法・用量の追加）の両方があり得るため、それぞれについて検討してください。

- E-R 解析を活用する場合に考慮すべき点（各状況において E-R 解析を活用し、目的を達成するために考慮すべき点、等）
- E-R 解析活用時の留意点（E-R 解析を利用した場合の限界、生じうる問題点（リスク）、臨床試験の代替とする場合に考えるべき点、等）

以下に、各状況における E-R 解析の活用がイメージできるよう、活用事例、参照資料及びその他の参考文献を挙げています。各活用事例は、上記観点を検討する際の参考情報としてご利用いただき、各事例の詳細を議論すること自体が主な目的ではないことにご留意ください。

<E-R 解析の活用事例>

1) 過去の試験で検討されていない用法・用量を検証的試験の用法・用量に設定する場合

第 II 相試験までに得られたデータに基づく E-R 解析結果を活用して、適切な用法・用量を選択し、検証的試験である第 III 相試験を実施することにより、ベネフィット・リスクバランスの最適化、検証的試験の成功確率向上が可能になると考えられる。更に、E-R 解析結果により、第 II 相試験までに検討された用法・用量以外の用法・用量が検証的試験に設定される場合がある。

このような状況の事例の 1 つとして gefapixant が挙げられる (参照資料 1)。本剤は難治性又は原因不明の慢性咳嗽の治療薬として開発されている P2X3 受容体アンタゴニストである。第 II 相試験は 3 試験行われ (合計症例数 336 例)、幅広い用量 (7.5mg~600mg、1 日 2 回、投与期間は 4 日間~12 週間) のデータが得られた。これらの試験の結果において、有効性 (咳嗽回数の減少) は 30mg 以上でプラトーに達するとの結果が得られ、一方で本剤の主な副作用である味覚障害は 30mg 以上で用量依存的に発現頻度が増加するとの結果が得られた。そこで、その 3 つの第 II 相試験のデータを用いた母集団薬物動態解析 (以下、PPK 解析) 及び E-R 解析並びにシミュレーション (有効性 (咳嗽回数減少率)、味覚障害 (副作用)、有害事象による脱落率) を実施し、有効性と安全性のバランスを総合的に判断して、第 II 相試験では検討していない用量 (45mg、1 日 2 回) を第 III 相試験の用量として設定することとした。

参照資料 1

Muccino D et al. Design and rationale of two phase 3 randomised controlled trials (COUGH-1 and COUGH-2) of gefapixant, a P2X3 receptor antagonist, in refractory or unexplained chronic cough. ERJ Open Res. 2020; 6: 00284-2020.

その他の参考文献

- Yoneyama K et al. A pharmacometric approach to substitute for a conventional dose-finding study in rare diseases: Example of phase III dose selection for emicizumab in hemophilia A. Clin Pharmacokinet. 2018; 57: 1123-1134.
- Gupta N et al. Exposure-safety-efficacy analysis of single-agent ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in relapsed/refractory multiple myeloma: dose selection for a phase 3 maintenance study. Invest New Drugs. 2016; 34: 338-346

2) 体重換算用量から固定用量に変更する場合

注射剤等では、固形製剤とは異なり用量調整が容易にできることから、薬物動態のばらつ

きを小さくできることを期待して、体重換算用量が用いられることも多い。一方、臨床現場における利便性及び医療経済性の観点では、体重換算用量より固定用量の方が優れているとの報告がある (Hendrikx JJMA et al. Oncologist. 2017)。体重換算用量で開発を開始したのち、開発途中や承認後に固定用量への変更が検討されることがあり、その際に E-R 解析が活用される場合がある。

そのような状況の事例の 1 つとして nivolumab の 3mg/kg 2 週に 1 回投与 (以下、Q2W) から 240mg Q2W への変更が挙げられる (参照資料 2)。nivolumab は、現在、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、胃癌、悪性胸膜中皮腫、結腸・直腸癌、食道癌を対象として本邦で承認されているヒト型抗 PD-1 モノクローナル抗体の抗悪性腫瘍剤である。本邦における nivolumab の用量は、初回承認時は 2mg/kg の 3 週に 1 回投与 (以下、Q3W) であり、その後、実施された臨床試験成績の結果に基づき 3mg/kg Q2W が追加された。本事例においては、それまでに結果が得られていた 15 試験のデータを用いた PPK 解析及び E-R 解析により、有効性 (overall survival: OS 及び objective response rate: ORR) 及び安全性指標 (中止・死亡、グレード 3 以上の有害事象、グレード 2 以上の免疫関連有害事象) のシミュレーションを行い、3mg/kg Q2W と 240mg Q2W でいずれも大きな差は見られなかったことが示された。これらの結果が、3mg/kg Q2W から 240mg Q2W への変更の根拠の一部として用いられた。

参照資料 2

Bei D et al. Benefit-risk assessment of nivolumab 240 mg flat dose relative to 3 mg/kg Q2W regimen in Japanese patients with advanced cancers. Cancer Sci. 202; 111: 528-535.

その他の参考文献

- Freshwater T et al. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. J Immunother Cancer. 2017; 5: 43.
- Hendrikx JJMA et al. Fixed Dosing of Monoclonal Antibodies in Oncology. Oncologist. 2017; 22: 1212-1221.

3) 投与間隔を変更する場合

静脈内投与される薬剤は、投与の際、原則通院が必要となるため、投与間隔が短い薬剤は患者の負担がより大きくなる可能性がある。そのため、投与間隔を広げるための用法・用量変更 (又は追加) が検討されることがある。また、経口投与をされる薬剤においても、ベネフィット・リスクバランス最適化の観点から投与頻度の変更 (例: 1 日 2 回投与から 1 日 1 回投与への変更) が検討されることがある。これらの場合に、E-R 解析を活用される場合がある。

そのような状況の事例の 1 つとして、pembrolizumab の 400mg 6 週に 1 回投与 (以下、

Q6W) の用法・用量追加が挙げられる (参照資料 3)。pembrolizumab は、現在、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、古典的ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌、高頻度マイクロサテライト不安定性を有する固形癌、腎細胞癌、頭頸部癌、食道扁平上皮癌、結腸・直腸癌、乳癌を対象として本邦で承認されているヒト化抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体の抗悪性腫瘍剤である。400mg Q6W の用法・用量追加前の本剤の承認用法・用量は 200mg Q3W であった。その後、既に実施されていた複数の臨床試験データを用いた PPK 解析の解析結果を用いて、2mg/kg Q3W、200mg Q3W、400mg Q6W 等の曝露量のシミュレーションが行われ、大きく異なることが示された。また、悪性黒色腫又は非小細胞肺癌を対象とした 3 試験の結果を統合して行った安全性 (特に注目すべき有害事象) の E-R 解析の結果も 2mg/kg Q3W、200mg Q3W、400mg Q6W の用法・用量の違いによる曝露量の違いによって特に注目すべき有害事象の発現率が大きく異なるという結果であった。加えて、異なる用法・用量が設定された各臨床試験での有効性評価及び安全性評価の結果にも大きな違いがないことも示された。参照資料 3 では、これらの結果から、400mg Q6W は 200mg Q3W と同様の有効性及び安全性が期待されると結論された。

参照資料 3

Lala M et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. Eur J Cancer. 2020; 131: 68-75.

その他の参考文献

- ・ Bi Y et al. Model-informed drug development approach supporting approval of the 4-week (Q4W) dosing schedule for nivolumab (Opdivo) across multiple indications: a regulatory perspective. Ann Oncol. 2019; 30: 644-651.

4) 投与経路を変更する場合

静脈内投与される薬剤の中には、数十分以上の時間をかけて点滴静注が行われるものがあり、また、投与の際、原則通院が必要となるため、患者や医療従事者の負担が大きい面がある。一方、皮下投与では、注射そのものの時間は短時間であるとともに、自己投与製剤の利用が可能な場合もあり、患者及び医療従事者の負担を軽減できることから、静脈内投与製剤として開発された薬剤について、皮下投与の用法の開発が検討される場合がある。その際に、E-R 解析が活用される場合がある。

そのような状況の事例の 1 つとして rituximab が挙げられる (参照資料 4)。rituximab は、現在、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、B 細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎、ネフローゼ症候群、特発性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、移植時拒絶反応の抑制等を本邦の承認効能・効果として有する抗 CD20 モノクローナル抗体である。現在、本邦では、静脈内投与として承認されているが、この事例では、B-Cell Hematological Malignancies (濾

胞性リンパ腫、慢性リンパ性白血病)につき、実施済みの2試験で得られている静脈内投与データを用いて PPK 解析及び E-R 解析を行い、静脈内投与時(濾胞性リンパ腫: 375mg/m² Q3W8 サイクル、慢性リンパ性白血病: 初回 375mg/m² 2 回目以降 Q4W6 サイクル)と同様の有効性 (progression free survival: PFS) 及び安全性 (有害事象、特定の有害事象) が得られる皮下投与時の用法・用量(濾胞性リンパ腫: 初回 375mg/m² 静脈内投与、2 回目以降 1400mg 皮下投与 Q4W 8 サイクル、慢性リンパ性白血病: 初回 500mg/m² 静脈内投与、2 回目以降 1600mg 皮下投与 Q4W 6 サイクル) が推定され、皮下投与の開発における検証的試験での用法・用量の根拠とされた。

参照資料 4

Jamois C et al. Quantitative Clinical Pharmacology Supports the Bridging From i.v. Dosing and Approval of s.c. Rituximab in B-Cell Hematological Malignancies. Clin Pharmacol Ther. 2021; 110: 1261-1272.

Q2

曝露-反応解析は、臨床試験の計画時や申請用法・用量の設定の他にも、医薬品の開発の効率化や適正使用等への貢献が期待されています。医薬品の開発過程及び製造販売承認後の各過程において、曝露-反応解析を更に有効活用できる場面としてどのような状況が考えられますか？また、それぞれの状況において曝露-反応解析を利用する際の課題は何ですか？

【背景】

『「医薬品の曝露-反応解析ガイドライン」について』（令和2年6月8日付け薬生薬審発0608第4号）では、「曝露-反応関係の正しい理解は、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及び多様な患者集団における至適用法・用量の設定のために有用な情報を与え、戦略的かつ効率的な医薬品開発を推進する」とされ、また、「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する」ことが言及されている。さらに、当該ガイドラインではE-R解析の利用可能性の具体例が示されており、医薬品開発での検討や製造販売後の情報提供において、Q1で議論する内容以外にもE-R解析が有効活用できる場面があると考えられる。

【事前準備】

Q2では、Q1で議論する内容以外のE-R解析が有効活用できる場面において、E-R解析を利用する際の課題やその解決方法について議論します。限られた時間の中で円滑に議論を進めるため、ガイドラインに記載された以下の具体例も参考に、ご自身の考えを準備した上で、当日の議論にご参加ください。

< 「医薬品の曝露-反応解析ガイドライン」で示されているE-R解析の利用可能性の具体例 >

➤ 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をする
- ・ 臨床で必要な曝露量を推定する
- ・ 曝露指標やバイオマーカー等の評価指標の選定をする
- ・ 臨床試験で検討されるべき用法・用量についての示唆を得る

➤ 早期臨床開発における活用

- ・ 仮定した薬力学的メカニズムの確認をする
- ・ 到達目標とする薬力学強度が得られる曝露と用量の決定の一助とする
- ・ シミュレーション結果を、次の臨床試験における組入れ基準や用法・用量の設定又は

用量調節の必要性を検討する際の参考とする

- ・ 後期臨床試験における用法・用量、対象患者集団、登録基準、層別因子、症例数、試験期間、評価時点等の検討をする
- ・ 同種同効の類薬との差別化、相対的な位置づけの確認をする

➤ 後期臨床開発における活用

- ・ 検証的試験の用法・用量の設定の根拠とする
- ・ 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の科学的な根拠とする
- ・ 人種又は地域間での臨床反応の類似性に関する示唆を得る
- ・ 国際共同治験における用法・用量の選択等の試験デザインを検討する

➤ 製造販売後及び適応拡大における活用

- ・ 医療現場における適正使用や個別化医療に活用する
- ・ 用法・用量の調節が必要となる曝露の変動幅を設定する
- ・ 新たな製剤及び用法・用量による曝露に基づく臨床反応の予測をする
- ・ 小児用医薬品開発や異なる疾患への適応拡大の場合に、開発対象集団における臨床反応を予測する結果を臨床試験のデザインの検討に活用する

参考資料

- ・ 『「医薬品の曝露-反応解析ガイドライン」について』（令和2年6月8日付け薬生薬審発0608第4号）