

PBPKモデル解析の 薬物相互作用評価への活用

第2回 臨床薬理ラウンドテーブル会議
2021年12月20日

Discussion point

I. 薬事利用を前提とした DDI 検討のための PBPK モデル解析と妥当性の評価方法について

PBPK モデル解析 (PBPK modeling) において検討・留意すべき点は、開発戦略、事前情報の量及び質、モデルの適用範囲 (COU: Context of Use) に影響を受けると考えられ、PBPK モデル解析のフレームワークと妥当性の評価方法は、そのような多様な状況に対応する必要があります。また、適切な PBPK モデル解析のフレームワークと妥当性の評価方法は密接な関連があると考えられます。

- DDI 検討のための PBPK モデル解析として適切なフレームワーク及び妥当性の評価方法に必要と考えられる要素は何ですか？
- USFDA が提案している ASME の V&V40 に基づいた MIDD の信頼性評価フレームワーク (CPT PSP. 9, 21–28; doi:10.1002/psp4.12479) は上記の要素を満たしていますか？ 満たしていない場合、その要素は何ですか？

参加者の意見

<薬事利用を前提としたDDI検討のためのPBPKモデル解析で重要なこと>

- 臨床DDI試験の代替としての利用を想定した場合、
 - ✓ 所持している事前情報・データ
 - ✓ DDIガイドライン等のガイドラインでの要求事項
 - ✓ モデル解析の妥当性
- モデル解析の信頼評価
 - ✓ 本邦における医薬品の承認申請においても、既にASMEのV&V 40に基づいた信頼性評価フレームワークに準じて検討を進めている企業もある
 - ✓ 開発ステージによって利用目的が異なるため、モデルのリスクは変化していくことに留意が必要
- モデル解析のリスク評価及び信頼性評価は誰が実施するか
 - ✓ 解析者などの担当者レベル、臨床薬理グループが実施している企業多い
 - ✓ 外資系企業では、解析計画書や解析報告書のテンプレートに、ASME V&V40と同様のコンセプトが組込まれている企業もある
 - ✓ 内資系企業でも同様のテンプレートの作成が進んでいる企業もある
 - ✓ PMDAではM&S検討Project Teamのサポートがある
 - ✓ モデル解析のリスク及び信頼性が承認申請に足るものであるか、また自社の開発戦略に沿ったものであるか、臨床薬理担当者だけでなく、薬事など、他のステークホルダーのレビューも重要
- モデルにリスクがあると感じるのはどのようなときか
 - ✓ 仮説を検証、確からしさを確認できる実測データがない
 - ✓ In vitroからボトムアップのプロセスにおいてパラメータの最適化を実施したとき
 - ✓ モデルに重要なlimitationが存在するとき
- 反対に、モデルの妥当性を示すために必要なことは何か
 - ✓ 仮説を検証、確からしさを確認できるデータを取得する
 - ✓ どのパラメータを最適化したのかと、その妥当性を明確にする
 - ✓ limitationの内容とその影響を十分に説明する
- その他
 - ✓ DDIの場合、モデル構築過程においてDDIの機序（代謝酵素等）の寄与率の信頼性が重要となる

参加者の意見

<薬事利用を前提としたDDI検討のためのPBPK解析とは？>

- 強いCYP3A阻害薬とのDDIの臨床試験結果があり、そのデータをPBPKモデルから中程度のCYP3A阻害薬とのDDIの予測する
- 複数の代謝経路（例えば、CYP3AやCYP2D6）が考えられる場合に、複数の代謝経路が同時に阻害された場合等の曝露量の増加の程度を予測する
- 本邦のDDIガイドラインで提示されているように、臨床DDI試験の要否を検討する際にPBPKモデルを用いた検討結果を利用する
- 阻害作用だけでなく、誘導作用に関しても利用する
- トランスポーターを介した相互作用についてPBPKモデル解析の活用がどの程度できるのかは検討が必要



PBPKモデル解析を用いるケースとして『強いCYP3A阻害薬とのDDIの臨床試験結果があり、そのデータをPBPKモデルから中程度のCYP3A阻害薬とのDDIの予測する場合』など、内挿的な利用が最も利用頻度が高い

グループとしてのまとめ

<FDAが提案しているMIDDの信頼評価フレームワークについて>

- 強い阻害薬とのDDIの臨床試験結果があり、そのデータをPBPKモデルから中程度の阻害薬とのDDIの予測する場合に必要な要素は？
 - ✓基本的にはFDAにより提案されている信頼性評価フレームワークに同意できるが、リスク評価については議論の余地があると考える
 - ✓リスク評価はPBPK解析の実施以前に、臨床薬理試験（DDI試験）を実施する際にリスク評価しているため、解析報告書にリスク評価を盛り込むことは必須ではないのではないか
 - ✓モデルの妥当性評価として、バリデーションをどのデータによりどのように実施するかは重要だが、薬剤特性を考慮してモデルの妥当性を判断することも必要
 - 感度分析によりバリデーションの不足を補う方法もあるかもしれない
 - バリデーションについてはコンセンサスが得られた方法が未だにないことから、産官学で議論する余地がある

参加者の意見

- 目的に対して必要十分なデータを元にモデルが構築されているか
- シミュレーションの目的を明らかにすることは必要（リサーチクエスチョンに関わる事項）
- 目的を明らかにすることは、モデル構築の際には重要（Minimal PBPK modelでよいか、腎や消化管の詳細なモデルを利用するかetc.）
- モデル構築後に限界を理解しながらシミュレーションを行うことが必要であり、第三者にもモデルの限界を理解できるような記載として情報提供することも重要
- 臨床DDI試験での実測値があった場合に、その結果に基づいた内挿的な利用（例えば強い阻害剤データがあったときに中程度・弱い阻害剤とのシミュレーション）の場合はよいが、外挿的な利用（内挿的な利用と逆のパターンなど）には注意が必要
- 解析を実施する段階では不確実な要素を考慮した解析がなされていても（報告書等にも記載）、添付文書などの二次的な資料では解析に関する情報の記載が簡略化されるため、どのように第三者に伝えていくかが難しい
- 目的を考慮して、平均値の予測でよいか、ばらつきも考慮した予測をすべきかを考慮することも大事

Discussion point

II. 適切なシミュレーションの考え方について

意思決定に利用するシミュレーションについて、考慮すべきシミュレーションの条件はモデルの適用範囲に関連する臨床試験（臨床 DDI 試験、PGx 試験等）の有無や重要な仮定等に大きく影響を受ける可能性があります。シミュレーションの条件を検討する際に留意が必要と考えられる点は何ですか？

参加者の意見

<適切なシミュレーションの考え方について>

- バリデーションのためのデータをどのように取得していくか
 - ✓ 強い阻害剤の臨床DDI試験データを取得しバリデーションを実施した後に、中程度・弱い阻害剤でのシミュレーションを内挿的に実施する
 - ✓ 複雑な阻害・誘導経路を持つ薬剤の場合、承認申請での利用ではなく、DDI試験計画や次相のプロトコル（除外基準）等の社内意思決定に用いることが多い
 - ✓ 本邦の担当者が臨床薬理試験を実施する場合、DDIに関する事項も含め、海外データで十分ではない部分を積極的にリサーチクエスションに加え、それを解決する試験を実施していくべき
- バリデーションのためのデータの取得が困難な場合（健康成人に投与できず、患者からでしかデータが取れない場合で、抗がん剤などで患者からのデータ取得が困難なケース）
 - ✓ 感度解析
 - 保守的な感度分析を実施する（例えば、 K_i についてCYPによる代謝：5～10倍、トランスポーター：30～100倍）
 - 臨床試験でコントロールできる範囲の用法・用量を基準に、感度分析の上限・下限を設定する
 - ローカル・センシティビティ・アナリシスだけで良いのかは議論の余地があるのではないかと（特に、時間依存的な阻害の場合、 K_i , K_{inact} など、複数パラメータを同時に動かした場合）

参加者の意見

DDI試験の条件設定の場合：CYP 阻害・誘導

- 臨床試験の代替として利用する場合のシミュレーションは保守的に実施したほうがよい
- In vitroで何らかの懸念が出てきた場合は、臨床試験の代替としての利用は難しいかもしれない
- 単回投与のみでなく反復投与時の予測もできているかを確認できるようにするべき
- 物理化学的性質、肝細胞への取り込み、脂溶性の高低（膜透過されやすいかどうか）
- 肝細胞orミクロソームなど、Ki値がどのような条件で得られたか（肝細胞の方がよいがミクロソームでもよい場合もある）
- 治療濃度域を考慮する
- 定常状態（適切な阻害や誘導が評価できる濃度）になっているか
- 投与条件、投与量は適切かどうか
- 最終的に用法・用量をどうするか等、承認申請を意識してシミュレーションによって関連するデータを取得できるようにするべき

DDI試験の条件設定の場合：トランスポーター 阻害・誘導

- 目的によっては、消化管濃度や溶解性及び膜透過性を考慮することも重要
- CYPによる代謝を介する相互作用よりも、In vitroデータによる予測とIn vivoデータとの乖離が大きい可能性があるため、不確実性の定量化（感度分析）においてKi値を保守的に設定する

添付文書への情報提供：参考となる試験のある場合（CYP 阻害・誘導

- 特定の強い阻害薬とのDDIに関する臨床データがある場合、その他の薬剤・強度（中等度等）との相互作用のシミュレーションを実施する
- シミュレーションの条件（利用方法）として、内挿的な利用は可能であると考えるが、外挿は難しいのでは
- シミュレーションの条件の検討の際には、ERの結果も併せて考察するべき
- 臨床で併用される可能性がある剤が存在する場合には、それらの剤への影響が説明できるような条件とするなどの留意が必要

添付文書への情報提供：参考となる試験のない場合（CYP 阻害・誘導）

- シミュレーション結果を情報提供に利用することは難しいのではないか
- 完全に外挿的な利用になり、バリデーションも実施できないため、そのようなケースで添付文書での情報提供への利用は難しいのではないか
- 曝露量が20～30倍に増加してしまうことが予想されて、ヒトに投与できない可能性が示唆された場合、保守的に禁忌とするための情報としては利用できるか

グループとしてのまとめ

<適切なシミュレーションの考え方について>

シミュレーション際の留意事項

- ・ 臨床試験の情報の有無（単回だけなのか、反復もあるのか）
- ・ K_i 値がどのような条件で得られているのか（肝細胞orミクロソーム（肝細胞の方がよいがミクロソームでもよい場合もある））
- ・ in vitro試験の結果からin vivoパラメータを予測するときは保守的に考えるべき
- ・ K_i 値は低めに（保守的に）設定するべき
- ・ 薬剤の物理化学的性質、肝細胞への取り込み、溶解性・膜透過性
- ・ 消化管濃度をどのように考えるか（溶解性が悪い場合、低膜透過性の場合、吸収のパラメータ（特にトランスポーターの場合））

臨床DDI試験を実施しない場合の考慮するポイント

- ・ 開発薬がVictimの場合、着目する代謝経路の寄与率が正確に予測できていれば検討がしやすくなるため、寄与率が重要になる
- ・ 感度分析が重要になるが、感度分析の結果から臨床DDI試験を実施しないという結論には持って行くのは難しい場合もある

添付文書への情報提供を前提とした場合に重要と思われるポイント（参考となる臨床DDI試験が**ある**場合）

- ・ モデルの妥当性（バリデーションをどの程度実施するか）
- ・ 外挿は慎重に行うべき（Strongな薬剤で得られた結果から、それより弱い薬剤には適用かのうだが、その逆は難しい）
- ・ PBPKだけでなく、ER解析による曝露量と有効性/安全性との関係も併せて考察して示した方がよい場合もある

参加者の意見

COU (Context of use)

- 薬剤プロファイル (therapeutic area, 安全性プロファイル)
- シミュレーションの目的 (DDI試験回避、用量設定 (相互作用薬との併用で用量調整の可否)、添付文書での注意 etc.)

COUを満たすようなシミュレーション結果 (AUCR、%、範囲、濃度推移 etc.) を出すためのシミュレーション条件

- Population (がん患者／健常人、試験は欧米人／PBPKは日本人)
- 投与条件
- 単回のDDI試験から反復投与時のDDIをシミュレーション、試験とは異なる用量でのシミュレーション
- 減量用量に関するシミュレーション
- 小児 (新生児期等) の反復投与の予測の際に成長を考慮するか (短期間でも成熟によりCYP/Non-CYPの寄与が逆転する場合もある)
- 例数
- 目的による
- 臨床試験のシミュレーションは臨床試験スケール
- 添付文書だと1000例くらいほしい (ただし、時間的コストによっては数百例で実施する場合もある)

不確かさが大きいパラメータ (臨床試験で検証できていないパラメータ) があったとき

- Sensibility Analysis (Faなど) を実施する

不確かさをシミュレーションの際にどのように盛り込むのか

- 感度分パラメータをどのように取得しているのか (fitting等)
- Therapeutic windowが狭い場合
- 生理学的なパラメータのばらつきもPKパラメータのばらつきにつながるが、薬剤由来パラメータの不確かさ (ばらつき) に着目してPKパラメータの不確かさでsensitiveとなったパラメータについては、それがずれたときにどのように影響するのか情報提供する必要がある
- そのさ (ばらつき) が議論されていることが多いように感じる

グループとしてのまとめ

1. COU
2. COUを満たすようなシミュレーション結果を出すためのシミュレーション条件
 - Population
 - 投与条件
 - 例数
3. 不確かさの盛り込み

参加者の意見

- シミュレーションの条件（母集団、投与条件等）は、モデルの利用目的に関連する
- 内挿的な利用として対応可能なシミュレーションは実施しやすい（少し予測が外れても意思決定に対する影響・リスクは大きくはない）が、外挿的な利用を想定している場合はシミュレーションの実施（利用）は難しくなる
- 平均値orばらつき考慮するかは、求められている厳密性を考慮する必要がある
- ばらつき：予測精度に関するばらつき、効果・データそのもののばらつき（生理学的パラメータのばらつきについてもその信頼性に注意する必要がある。ばらつきがよく知られている酵素・そうでない酵素etc.、fmのばらつき）。予測精度（曝露の上昇度など）のばらつきについては感度分析を実施することで検討するしかなさそう。
- 開発中の薬剤がvictimになるような場合にはその薬剤の安全域等特性も考慮してシミュレーションの条件を設定する必要がある

Discussion point

III. PBPK モデル解析結果の医療現場への情報提供について

PBPK モデル解析結果に関して、添付文書、インタビューフォーム、審査関連情報（CTD、審査報告書）において、どのような情報が提供されると有用であると考えますか？

参加者の意見

< PBPKモデル解析結果の医療現場への情報提供について >

- CTD／添付文書での経験
 - ✓一般的に、CTDにおいてPBPKモデルの結果は記載されてきているが、バリデーション情報までは記載が無く、使用したアプリケーションの情報程度まで
 - ✓シミュレーション結果の記載は、添付文書には記載されない（記載できない）ケースが多く、インタビューフォームでの情報提供が一般的となっている
 - ✓シミュレーション結果を含むDDIに関する情報の提示の方法として、フォレストプロットは視覚的にも理解しやすい

参加者の意見

＜PBPKモデル解析結果の医療現場への情報提供について＞

- DDIにより、用法・用量調整が必要となるケースの場合で、かつ根拠がPBPKモデル解析によるシミュレーション結果である場合には、医療現場でも該当するPBPKモデル解析の限界や議論経緯が必要な情報となる可能性があるが、添付文書にそれらの詳細を記載することは困難であるため、審査報告書により詳細な情報を記載する必要があるかもしれない
- その他、企業による情報提供資材等で情報提供するという対応も取り得るのではないか

参加者の意見

- 誰に対して提供する情報であるかにより必要な情報は変わってくるのではないかと（添付文書では必要な情報をコンパクトにまとめる、インタビューフォームやCTDでは詳細な情報を含める等）
- 添付文書では、処方医が投与量の調節の必要性を判断する際に必要な情報が提供できるとよい
- DDIに伴い投与量に関する考慮が必要なケースでは、実測データに加えてPBPKモデルによるシミュレーション結果なども併記することが良いかも
- DDIに関しては、想定される全ての併用薬との臨床試験を実施できないため、必要な情報をPBPKモデル解析により補完する
- DDIのリスクがあっても臨床にて併用が必要となるような薬剤の組み合わせについて、実データがない場合にはモデル解析結果が提供されるとよい
- 併用への注意喚起（減量等の具体的な用量の変更はない）の記載であれば、解析の詳細に関する記載は必要ないのではないかと
- 少数例のデータで実施したなど、モデル解析の実測値として記載できるようなレベルでない場合にはモデル解析結果を簡単に添文に記載した経験がある
- CTD、審査報告書については、他社の方が閲覧した場合に参考にできるように方法論的な部分（モデル構造やパラメータ等）や審査の過程も記載されていると将来同様のモデルを利用する方の役に立つのではないかと
- CTD、審査報告書で公表することが難しい情報は、外部発表（論文、学会発表）が積極的にされれば、不確定な要素などの他社事例を学ぶことができ、開発の効率化につながると考える

グループとしてのまとめ

- 添付文書では、医療現場の方に用法・用量を判断する上で必要な情報を提供する必要があるが、本邦の添付文書は要点のみを記載するコンパクトな作りになっているので必要な情報を絞り込む必要がある
- 用法・用量の調整など、投与量に関する対応が必要となるケースでは、実データに加えてPBPKモデル解析によるシミュレーション結果なども記載することがよいのではないか
- DDIに関しては、想定される全ての併用薬との臨床試験を実施できないため、必要な情報をPBPKモデル解析により補完することは重要であり、例えば強い阻害剤・誘導剤でDDI試験を実施した場合に、中程度・弱い阻害剤・誘導剤のシミュレーション結果に基づいて用量調整が行なわれるようなケースでは添付文書への記載が必要なのではないか
- 方法論的な部分（モデル構造やパラメータ等）については、他社事例から学ぶことができ開発の効率化につながる可能性があるため、他社の方が参考にできるように、CTD、審査報告書又は外部発表（論文、学会発表）などにより公表されることが望ましい