

【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

第2回 臨床薬理ラウンドテーブル会議

2021年12月20日

【Question 1】

- 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？

<議論テーマ>

- 曝露-反応解析を用法・用量設定のために活用する場合に考慮すべき点（各状況において曝露-反応解析を活用し、目的を達成するために考慮すべき点等）
- 用法・用量設定における曝露-反応解析活用時の留意点（曝露-反応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）

✓ 議論する曝露-反応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
- 2) 体重換算用量から固定用量に変更する場合
- 3) 投与間隔を変更する場合
- 4) 投与経路を変更する場合

【Question 2】

- 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？

<議論テーマ>

- Q1で議論する内容以外で、曝露-反応解析が有効活用できる場면을検討してください。
- その場面で曝露-反応解析を利用する際の課題やその解決方法を議論してください。

【Question 1】 <議論の概要>

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

- 検証的試験の用法・用量に経験のない用法・用量を設定することのハードルが比較的低い状況として、以下が挙げられた。
 - 設定する用法・用量が、既存のデータの用法・用量の内挿である。
 - 既存データで幅広い用法・用量が検討され、有効性・安全性のデータが取得されている。
 - 曝露-反応関係が適切に記述され、構築したモデルの妥当性、信頼性が確認されている。
 - 薬物動態の線形性が確認されている。
 - 高用量の安全性が十分な例数で評価され、安全域が広いことが確認されている。
 - 有効性・安全性に寄与する曝露の指標が明確になっている。
 - 有効性・安全性とも曝露-反応関係が平坦である。

【Question 1】＜議論の概要＞

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

- 検証的試験の用法・用量に経験のない用法・用量を設定することのハードルが高くなる状況及び留意点として、以下が挙げられた。
 - 設定する用法・用量が検討された用法・用量の外挿となる場合。
 - ✓ 曝露-反応解析の予測精度が落ちることを十分考慮する必要がある。
 - ✓ 目的や疾患、薬剤(作用機序等)の特徴も踏まえ、仮定の妥当性を検討し、関係者に説明する必要がある。
 - ✓ 次に実施する試験において、推定曝露量が著しく高くないように設定し、安全性等を注意深く確認しながら実施する必要がある。
 - 投与間隔の変更は投与間隔を変更したデータがない場合。
 - 薬物動態が非線形の場合。
 - 非線形性をモデルで記述する必要がある。
 - 曝露-反応関係が平坦ではない場合。
 - 低曝露になる場合の有効性データ、高曝露になる場合の安全性データを活用して曝露-反応関係を適切に記述する必要がある。
- 用法・用量を設定することのハードルが高い状況において、以下のような観点で検討を行い、曝露-反応解析の結果を補足することも考えられる。
 - バイオマーカーも併せて検討する(事前に十分な検討が必要)。
 - 非臨床データを追加で取得する。
 - 他の薬剤の情報を活用する。

【Question 1】 <議論の概要>

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

- その他、用法・用量の設定に曝露-反応解析を利用する上で考慮すべき事項として、以下が挙げられた。
 - 病態が薬物動態と反応の両方に影響する可能性(交絡の可能性)や、治療効果が薬物動態に影響する可能性を考慮する必要がある。
 - 定常状態のパラメータか、初回投与後のパラメータを利用するか。
 - 曝露指標に対する試験中止や中断の影響をどう考慮するか。
 - 患者集団により薬物動態や曝露-反応関係が異なる場合、違いの理由を考察し、モデルに記述する必要がある。
 - 臨床開発チームと事前にコミュニケーションをとり、解析に必要な期間を確保するとともに、曝露-反応解析の利用価値の理解を深めることも重要である。

【Question 1】 <議論の概要>

2) 体重換算用量から固定用量に変更する場合

- 体重換算用量で開発開始される場合もあるが、固定用量は臨床利用や製剤開発の観点から利点がある。そのため、開発早期から、例えば以下の点も考慮し、曝露-反応解析等も利用して、固定用量での設定が可能か検討し、体重換算用量の必要性を慎重に検討する開発方針になるのではないか。
 - 開発後期の用量検討の可能性を高めるため、第I相試験や第II試験で幅広い用法・用量の範囲での情報収集する。
 - 体重の影響を受けるのか、その程度はどのくらいかを検討する。
 - 薬剤特性(代謝経路・分布、安全域)、疾患特性を考慮する必要がある。特に固定用量を設定するためにはある程度の安全域が必要になる。
 - 開発薬剤のデータに限らず、他剤データも最大限活用する。
- 体重換算用量承認後に、固定用量を追加する場合、それまでに蓄積した臨床試験データを用いて、曝露-反応解析等も利用した検討が可能かもしれない。一方で、一般に体重換算用量が設定される薬剤では治療域が狭い薬剤が多いため、固定用量で曝露量が増大すると考えられる低体重患者の安全性等、固定用量の設定ができるか慎重に検討する必要がある。

【Question 1】＜議論の概要＞

3) 投与間隔を変更する場合

- 曝露-反応解析を利用する上で、開発早期に、投与間隔が異なるデータを含む幅広い用法・用量のデータを取得し、曝露と有効性・安全性の関係を明らかにすることが前提ではないか。
- 追加の臨床試験を実施せず投与間隔変更を検討する場合、少なくとも、薬物動態が線形であり、時間依存性がないこと、変更する用法の曝露範囲が投与経験の範囲内であること、曝露-反応関係が平坦であり、安全域が広いことが必要となるのではないか。
- 曝露量の指標として、 C_{max} 、AUC、トラフ濃度、血中濃度推移等から、どの指標を選択するかも重要である。経験のない投与間隔を設定する場合、 C_{max} 、AUC、トラフ濃度等が経験のある範囲内になるように設定する必要があるのではないか。
- 反応の指標にバイオマーカーを利用する場合、頑健性のあるバイオマーカーを選択する必要があり、薬剤や疾患の特徴を考慮して早期の試験から適切なバイオマーカーを選択し、検証していくことが重要となる。
- 曝露-反応関係に人種差がないことがこれまでの解析で明らかになっていれば、海外試験データも参考に国内開発が進められる場合もあるのではないか。

【Question 1】＜議論の概要＞

4) 投与経路を変更する場合

- 以下の点から、曝露-反応解析を臨床試験の代替として利用することは、ハードルが高いと考えられる。
 - 投与経路の違いにより、吸収過程、血中濃度推移、標的組織の濃度推移が変動する。
 - 投与経路変更前後で個体間変動が変わる可能性もある。
 - 投与部位が変更になる場合は、投与部位特異的な有害事象の検討が必要となる。
- 既存の曝露-反応解析が利用できるかを、以下の観点も含めて確認する必要がある。
 - 薬物動態の変動(吸収過程、全身循環、標的組織、2次的生成物質)
 - 個体間変動の程度の違い
 - 曝露量指標の利用可能性
- 投与経路変更については上記のような困難さはあるが、以下も踏まえることで、曝露-反応解析を根拠に利用した、より効率的な開発につなげることは可能ではないか。
 - 既存のデータを最大限に活用
 - 投与経路変更前後のPKPDデータを取得

【Question 2】＜議論の概要＞ 曝露-反応解析の更なる利用

• 小児開発や適用拡大での利用

- 承認されている成人や疾患の曝露-反応関係が小児や開発する疾患で適用可能かを検討する必要がある。
- 小児集団や希少疾病では、取得できるデータ限られ、十分な評価が難しいことも課題である。

• 開発を進める際の意思決定に利用

- 非臨床データを用いて曝露-反応解析を行い、臨床試験における用量や最高用量の決定のサポート、探索的な指標の選択や妥当性のサポートに利用したり、臨床開発の段階において非臨床データを追加で取得してより適切で精度の良いものにして意思決定に利用することが考えられる。なお、指標や反応の挙動等に種差がある可能性を考慮する必要がある。
- 健康被験者で取得したバイオマーカーデータで構築した曝露-反応解析を用いて、次の試験計画に利用する。なお、バイオマーカーの挙動が患者に適用可能か考慮する必要がある。
- 候補化合物の有効性、安全性の曝露-反応解析を実施して、有効性と安全性のマーヅンを検討し、よりプロファイルの良い化合物を選択していく。
- 曝露-反応解析の推定から、試験デザインの提案にも利用できる可能性がある。疾患進行モデル等の開発が進むと、より精度の良い予測が可能になる可能性がある。

【Question 2】＜議論の概要＞

曝露-反応解析の更なる利用

- 民族差の検討での利用

- 曝露-反応関係を民族間で検討する。
- 曝露-反応関係に民族差が認められた場合、有効性・安全性への影響の大きさを考慮して、次の試験計画を検討する。その際、信頼区間を用いて、定量的に差を考慮することが必要。

- 安全性に関係する利用

- QT延長のリスク評価への利用。臨床利用を想定した十分な曝露量の範囲を検討することが難しい。
- 複数薬剤の安全性に関する曝露-反応解析を利用して、併用時や配合時の安全性を予測して開発を進めることができないか。

- 曝露-反応解析の利用を進めるにあたっては、知識・経験の積み重ねによって活用の機会を高めることも重要である。