●特集／医薬品開発における PK-PD 解析と M&S

5. 医薬品開発における PK-PD 解析と Modeling and Simulation —審査の立場から—

独立行政法人医薬品医療機器総合機構新薬審査第四部

永 井 尚 美

Pharmacokinetic-Pharmacodynamic (PK-PD) Modeling and Simulation in Drug Development : Regulatory Point of View

Naomi NAGAI

Office of New Drug IV, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
3-3-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0013, Japan

Pharmacokinetics-Pharmacodynamics (PK-PD) is useful to understand the quantitative relationship between drug exposure and pharmacological outcome. In recent years, results of the pharmacokinetic analysis of Japanese patients have been frequently included in the new drug application dossier. Also, not only pharmacokinetics, there are an increasing number of cases where clarifying the relationships between pharmacokinetics and efficacy/safety data. Furthermore, PK-PD analysis has been applied to a growing range of drug development program, for example designing subsequent clinical studies using the modeling and simulation technique. The value and applied cases of PK-PD modeling and simulation in drug development have been discussing past several years, and the regulatory bodies and ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) have published related documents and guidelines. The integration of information obtained during pre-clinical and early-phase clinical development and application of PK-PD modeling and simulation to a clinical drug development program is thought to be one of the powerful and scientific approaches for planning high-quality, speedy and cost-effective drug development program. However, it is a newly emerging approach especially in clinical drug development, therefore building multi-disciplinary teams, educating/training the professionals, collecting experiences to make database and intensive communication among different professionals are essential. This article reviews the current situation of this approach in Japan and regulatory point of view of the role of PK-PD modeling and simulation in drug development and approval.

Key words : pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD), modeling and simulation, drug development, new drug application

1. はじめに

近年、新医薬品の開発において、次相の試験をデザインする、または検証的試験の実施の可否や成功確率

を予測する、さらには開発の継続の可否を判断する等、医薬品開発の主要な意思決定のための情報として、薬物動態と薬力学の関係 (PK-PD) の検討に基づくモデリング&シミュレーション (M&S) の情報を活用する

註) 本稿は著者の個人的見解であり、医薬品医療機器総合機構および厚生労働省としての見解ではないこと、紹介する事例は、最近のすべての検討内容を網羅しているわけではないことにご留意いただきたい。なお、事例のデータや承認審査での論点は医薬品医療機器総合機構のホームページにて公表されている審査報告書に基づく (http://www.info.pmda.go.jp/info/syounin_index.html)。

〒100-0013 東京都千代田区霞が関 3-3-2 新霞が関ビル

Table 1 医薬品開発における臨床薬物動態情報の活用

臨床薬物動態試験

1. 臨床開発が初期段階での試験
 - ・対象：通常，健康被験者
 - ・良く管理された条件下で実施
 - ・薬物動態の線形性，クリアランス経路，食事の影響等の検討
2. 臨床開発が進んだ段階での患者における試験
 - ・対象：適応疾患患者
 - ・用量と血中濃度，血中濃度と治療効果や副作用の関係の検討
3. 製造販売後臨床試験

臨床薬物動態情報の活用

1. 臨床開発段階におけるデータ収集・より後期の臨床開発のデザイン
 - ① 次相の臨床試験の用法・用量の設定根拠
 - ② 外国臨床データを利用する開発戦略の検討
 - ・ブリッジ戦略
 - ・国際共同治験への参加の妥当性
2. 添付文書等を通じての医療現場への情報提供
 - ① ヒトにおける基本的な薬物動態情報
(食事の影響，用量比例性，クリアランス経路など)
 - ② 適応疾患患者における情報
 - ③ 特別な背景を有する患者（高齢者，小児，腎障害患者，肝障害患者，妊婦など），薬物相互作用の情報

ことが行われるようになってきている。新医薬品の承認を取得するためには，至適な臨床用量を設定し，検証的試験により対象患者でのリスク・ベネフィットを示す必要があるが，化合物の特性や臨床での使用方法を念頭にいたうえて，薬物または疾患領域によっては，PK-PD に基づく M&S の手法を開発プロセスに組み込むことにより一連の基礎研究の成果と前相の臨床成績を活用し，医薬品開発の成功確率を高められる可能性がある。また，M&S を利用した医薬品開発を成功させるためには，臨床，生物統計，臨床薬理，基礎研究分野が協力した組織的な対応が鍵であると考えられる。

本稿では，医薬品開発における臨床薬物動態情報の活用について述べ，次に PK-PD 解析と M&S を取り巻く国内外の動向および最近承認された医薬品の事例を踏まえて審査の立場から今後の展望および課題について考察する。

2. 医薬品開発における臨床薬物動態情報の活用

臨床薬物動態試験は，ヒトを対象に実施される薬物動態試験であり，厚生労働省の参考通知「医薬品の臨

試験の種類

Fig. 臨床開発の相，試験の種類と薬物動態評価の関係

“臨床試験の一般指針”を改定。○●：個々の試験，●はある開発の相でも一般的に実施され，○はその相で実施されることが比較的まれであることを示す。臨床薬物動態試験は，臨床薬理試験として臨床開発の早期（Ⅰ相）に実施されることが多いが，薬物相互作用試験などをⅡ～Ⅳ相で実施する場合や（楕円実線），探索的試験，検証的試験，治療的使用において副次的に検討する場合，複数の臨床試験を併合した集団において検討する場合もある（楕円点線）。〔「医薬品評価概説」内山充・豊島聡監修，小野俊介，宇山佳明編，東京化学同人，2009年6月発行，112頁，図9・1を許可を得て引用〕

床薬物動態試験¹⁾では，開発のステージおよび被験者の観点から，臨床開発が初期段階での試験，臨床開発が進んだ段階での患者における試験，承認後（製造販売後）臨床試験の3つに分類している。臨床開発が初期段階での試験は，通常，健康志願者を対象とし，ヒトにおける薬物動態の特徴を把握するために，良く管理された条件下で試験を実施する。開発医薬品の薬物動態の線形性に関する情報，クリアランス経路，食事の影響等の検討が通常行われる。臨床開発が進んだ段階での患者における試験は，通常，適応疾患を有する患者を対象とし，用量と血中濃度および血中濃度と治療効果や副作用との関連が検討される。製造販売後にも内因性および外因性因子などが薬物動態に及ぼす影響について検討される場合がある。また，「臨床試験の一般指針²⁾では，臨床薬物動態試験は，臨床薬理試験として臨床開発の早い段階で実施されることが多いが，臨床開発の後期および製造販売後に臨床薬理試験が実施される場合，適応患者を対象とした有効性・安全性の評価を主目的とする試験（探索的試験，検証的試験）や治療的使用において副次的に薬物動態を検討する場合，複数の臨床試験を併合した集団を対象に薬物動態を評価する場合等もあり，臨床薬物動態の検討は，開発のすべての相および試験の種類に関連していることが述べられている。

開発の各段階において収集される臨床薬物動態情報は，次相の試験における用法・用量の設定根拠，ブリッジ戦略や国際共同治験への参加を検討する根拠等，より後期の臨床試験計画を立案するために活用さ

れる。また、開発医薬品の上市後には、添付文書等の資料において、ヒトにおける基本的な吸収・分布・代謝・排泄に関する情報、適応疾患患者での薬物動態情報、食事および併用薬の影響に関する情報、特別な背景因子を有する患者（高齢者、小児、肝障害、腎障害、妊婦等）での用量調節の参考となる情報等、医療現場での適正使用を支援する情報として活用される（Table 1, Fig.）。

3. 医薬品開発における PK-PD 解析、M&S に関連した国内外の動向

非線形混合効果モデルによる NONMEM プログラムの開発を契機として、母集団薬物動態解析法（PPK）による患者での薬物動態の検討が行われるようになった。本邦では、1980 年代から、上市後の臨床現場における治療薬物濃度モニタリング（TDM）に PPK が応用され、バルプロ酸やテオフィリンといった TDM 対象薬剤等について、日本人の母集団薬物動態パラメータの検討がなされた。一方、医薬品開発過程で収集され承認申請において添付される資料は、90 年代後半までは非臨床または第Ⅰ相試験の健康被験者から得られる情報が中心であった。

日米 EU 規制調和国際会議（ICH）での合意に基づく「新医薬品の承認に必要な用量-反応関係の検討のための指針」³⁾において、用量-反応関係の検討における PK-PD の意義が示され、さらに背景因子を有する部分集団の評価に関連した ICH 指針^{4~6)}では、部分集団の用量調節を考えるうえで PK-PD の検討は有用であると述べている。

1999 年に米国 FDA から公表された PPK に関するガイダンス⁷⁾により、医薬品開発に PPK を応用し、患者における薬物動態を評価することの意義に加え方法論についても基本的枠組みが提示された。国内では、「医薬品の臨床薬物動態試験」および通知解説書⁸⁾により、PPK や PK-PD を用いた臨床薬物動態評価を適正に行うための考え方や方法論が公表された。さらに申請資料の編集に関する「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」⁹⁾においても PPK や PK-PD 解析が独立した項目として取り上げられている。

2003 年に Exposure-Response (E-R) Relationships ガイダンス¹⁰⁾が公表され、2004 年の Critical Path 白書¹¹⁾において、米国 FDA は、医療現場への新薬の効率的な供給を促進する旨を公表、パイロットプログラムを開始した。その成果をまとめた 2008 年の End of

Phase 2A Meetings ドラフトガイダンス¹²⁾において、開発早期に得られる E-R 関係に基づき、より精緻で定量的な関係を構築するための試験デザイン、モデリングおよび臨床試験シミュレーションの議論に基づき、後期第ⅡまたはⅢ相臨床試験の用量設定を最適化することを目的とするミーティング（EOP2A Meeting）の詳細について説明している。上述のように海外では、米国 FDA が一連の文書を公表し、モデルを用いた定量的・統計的な評価方法を取り入れる医薬品開発を提案している。

本邦では、現在のところ、このような手法の活用状況を調査するための領域横断的・組織的な検討や個々の医薬品開発プログラムに本手法を応用するための文書等の作成には至っていないが、最近の承認審査や治験相談を通じて、薬効領域別の各審査チームにおける経験・事例が蓄積されつつある。

4. 本邦承認審査における検討事例

本邦承認審査等において PK-PD 解析や M&S の活用が議論された事例として、小児の適応追加、腎障害患者における用量調節、いくつかの薬効群（抗悪性腫瘍、免疫抑制・リウマチ、抗菌薬）の医薬品の用法・用量の設定等があり、Table 2 および 3 に示す事例を紹介する。

1) 小児の適応追加に関する検討（Table 2：アレルギー性疾患治療薬）^{13~16)}

成人における既承認医薬品の適応を小児に付与する開発の場合、有効性はすでに成人で確認されており、有効性が示される小児用量の設定が開発における最も重要な課題である。「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」⁶⁾では、有効性の外挿が可能な小児用量を決定するために必要な臨床試験として、小児と成人の疾患経過や治療結果の比較可能性の検討を行ったうえで、既存のエビデンスの内容によっては、有効性の検証や用量設定を目的とした臨床試験が省略でき、安全性と PK または PK-PD を検討する試験の実施で十分な場合があることを述べている。また、PK 試験実施にあたって採血量や穿刺回数を最小とする等の倫理的配慮がとくに強調されており、PPK 手法を活用したスパースデータ評価を提案している。

アレルギー性疾患治療薬の小児適応の国内開発においては、成人での国内開発および成人・小児での海外開発で集積された PK-PD 解析情報等の既承認エビデンスに基づいて検証的試験の用量が設定されている。また、国内臨床試験において小児患者での PPK 解析

Table 2 事例：小児の適応追加に関する検討（アレルギー性疾患治療薬）

販売名（一般名）	承認年度	小児適応追加に係る検討内容	PPK 解析結果の活用
アレジオンドライシロップ 1% （塩酸エピナスチン）	成人 1994 年：錠剤 2002 年：内服液 小児 2005 年	健康成人、小児アトピー性皮膚炎患者対象の国内臨床試験データの PPK 解析	添付文書・薬物動態欄での情報提供
アレグラ錠 30 mg 同 60 mg （塩酸フェキソフェナジン）	成人 2000 年：アレルギー性鼻炎、蕁麻疹 2002 年：皮膚疾患 小児 2006 年	海外第Ⅲ相試験 PPK 解析、国内第Ⅲ相試験データに基づく日本人患児のバイズ推定	同上
クラリチン錠 10 mg 同レディタブ錠 10 mg 同ドライシロップ 1% （ロラタジン）	成人 2002 年：錠剤 2004 年：口腔内速溶錠 小児 2007 年	複数の国内第Ⅲ相試験データを併合した薬物動態評価 海外臨床試験の評価（高年齢層、低年齢層）	製造販売後臨床試験での PPK 解析
ジルテック錠 5 同ドライシロップ 1.25% （セチリジン塩酸塩）	成人 1998 年：錠剤 2005 年：ドライシロップ 小児 2009 年	小児アレルギー性鼻炎患者、皮膚疾患患者を対象とした複数の国内臨床試験データを併合した PPK 解析	添付文書・薬物動態欄での情報提供

効能・効果：アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患等

Table 3 M&S 活用事例

販売名（一般名）	適応（薬理、機序） 特記事項	検討対象とされた申請資料中の臨床試験 PK-PD の評価指標	M&S の目的・結果の活用
クレキサン皮下注キット 2000 IU （エノキサパリンナトリウム）	静脈血栓塞栓症の発症予防 （抗 Xa 活性） 優先審査	国内第Ⅲ相試験 海外臨床試験* 抗 Xa 活性曝露量 (AUC) - VTE 発生率、 出血事象発生率	腎障害患者の用量調節 製造販売後調査計画立案
レミケード点滴静注用 100 （インフリキシマブ遺伝子組換え）	関節リウマチ （抗 TNF 活性） 迅速審査	国内第Ⅲ相増量試験 海外臨床試験** 血清トラフ濃度—ACR 基準 20%改善	用法・用量設定 製造販売後調査計画立案

*腎機能に関する投与量調節シミュレーションを含む、**欧米での承認（増量投与）の根拠となった 2 試験

が実施され、申請パッケージとして提出された。既承認エビデンスにて有効性が検証されている血中濃度範囲の情報に基づき、血中濃度も用量調節のための指標として活用し、国内での小児の承認用量の妥当性が説明された。このような方針にて、2005 年以降、成人で承認を取得した 4 医薬品の小児適応が承認を取得している。解析結果は日本人小児のデータとして添付文書で情報提供あるいは製造販売後に活用されている。

2) 腎障害患者における用量調節の検討 (Table 3: エノキサパリンナトリウム)^{17,18)}

静脈血栓塞栓症 (VTE) 発症予防に用いられるエノ

キサパリンナトリウムは、国内臨床試験に基づき 1 回 20 mg, 1 日 2 回との用法・用量で申請がなされた。海外において、腎機能正常者と比較してクレアチニンクリアランス (Ccr) 30 mL/min 以下の患者では活性化血液凝固第 X 因子阻害活性 (抗 Xa 活性) の AUC が 65% 増加すること、フランスでは重篤な出血事象報告例に基づき Ccr 30 mL/min 未満の患者は禁忌とされたこと、米国では腎機能低下が及ぼす影響のシミュレーションに基づき、通常用量 1 回 30 mg の 1 日 2 回投与を Ccr 30 mL/min 未満の患者へは 1 日 1 回とすることにより投与は可能とされたことも踏まえ、審査

の過程において、腎機能低下患者での用量調節について議論された。本邦では Ccr 30 mL/min 未満の患者に対しては、国内臨床試験での投与経験がないこと、およびフランスでの状況も踏まえて禁忌と判断されたが、30 mL/min 以上 50 mL/min 未満かつ出血リスクが高いと考えられる患者には、米国で実施された腎機能低下が及ぼす影響のシミュレーションの詳細を確認したうえで、1 日 1 回 20 mg を推奨する旨の用法・用量に関連する注意喚起がなされた。また、参考情報として、国内臨床試験 4 試験の有効性および安全性の指標（VTE 発生率および出血事象発生率）の Ccr 別の結果が情報提供された。

3) 用法・用量の設定 (Table 3: インフリキシマブ遺伝子組換え)¹⁹⁾

関節リウマチの治療に用いられるインフリキシマブの一部変更承認申請においては、国内第Ⅲ相試験（増量試験）に基づき 1 回 3 mg/kg を初回、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間隔、症状により 6 週投与後は、段階的に 10 mg/kg、4 週間までの投与間隔が可能であるとの用法・用量で申請がなされた。本試験のほか、海外臨床試験 2 試験が提出された。審査の過程において、投与量の増量とともに国内臨床試験では検討されていない投与間隔短縮時の用法・用量の検討として、国内第Ⅲ相試験で測定された投与後 1 時間および 4 週間後の血清トラフ濃度に基づくシミュレーションが実施された。4 週間隔の 6 mg/kg および 10 mg/kg 投与時の米国リウマチ学会（ACR）基準 20% 改善および安全性データが、増量試験の最大用量（10 mg/kg、8 週間隔）時と比較検討され、投与間隔短縮時の用法・用量として、段階的に 6 mg/kg、4 週間までの短縮が可能とされた。

関節リウマチ治療薬の開発では、近年、抗体医薬品について、症状の改善のみならず疾患の進展を抑制するとの評価が定着しつつあり、多くの同種同効薬の開発がグローバル規模で進んでいる。本領域においては、定常状態時の血清トラフ濃度と有効性（ACR 基準）との PK-PD 解析の経験が民族差に関する情報も含めて多く蓄積されつつあり、これら情報に基づく M&S を活用してピボタル試験（pivotal trial）の用量を設定する臨床開発が多くみられる。このように、同種同効薬の開発に係る情報や化合物の特性を考慮し、M&S を活用した臨床開発がよく行われる領域もある。

5. おわりに

医薬品開発段階で収集すべき情報は、個々の医薬品

のリスク・ベネフィットの評価に応じて異なる。基礎研究の結果からは医療に貢献すると考えられる化合物にもかかわらず、適切な用量による患者での臨床試験が実施されなかった結果、期待される効果が得られなかった、あるいは得られるベネフィットに比べて高いリスクが得られたために、開発が中止されて患者が有望な新薬の恩恵を受けることができないといった開発戦略上の問題を解決する方法論のひとつとして、医薬品開発プロセスにおける M&S の活用を考えていくべきであろう。医薬品開発の効率化に資するアプローチとしての M&S の意義やポテンシャルについては広く認識されるようになってきているが、上述した国内外の動向や最近の事例を踏まえて、本邦において、M&S を活用した医薬品開発を実現していくために必要な検討内容として以下の 3 点を挙げたい。

(1) 教育・人材育成

PK-PD 解析や M&S の実践に必要な薬物動態学、臨床薬理学、生物統計学および医薬品評価学等の知識とともに代表的な解析ツールの実地経験や新薬開発の経験等の実務の機会を体系的に提供する必要があると考える。

(2) M&S に必要な情報の蓄積と共有

PK-PD 解析や M&S に基づき、実際に得られる成績を予測可能とする臨床試験をデザインするためには、モデルを作成して定量的な評価を行うために必要な事前情報の質や量を吟味し、起こりうる事象に合致したモデルを構築することが重要であると考えられる。国内では、医薬品開発で収集される患者での血中濃度評価の大部分は薬物動態解析までであり、PK-PD の検討については、現在のところ、PK-PD モデルに基づき日本人データについてプロスペクティブに定量的な解析を行う事例は少なく、海外開発の経験や成人での既承認時データに基づき PK-PD 解析を実施する場合や有効性が検証された試験における PK 情報を活用して治療効果や副作用の検討を行うといったケースが大部分である。また、E5 ガイドライン以後のさまざまな開発経験の蓄積により、PK および PD における民族差の問題への回答となるデータについても蓄積されつつあると考えるが、欧米主導で M&S が進展しているがゆえに、たとえば、治験相談等において、民族差に関する説明抜きに欧米で用いたモデル等に基づいて日本人の用量設定や国際共同治験への参加の妥当性を検討する提案などもみられる。比較可能な民族差に関する情報をモデル構築においてどのように活用し、グローバル開発戦略に活かしていくのかといった議論が必要では

ないかと考える。今後、臨床的な意義が期待されるバイオマーカー等を指標にした PK-PD 解析を開発早期の段階から実施して、開発プロセスに沿って理論だった方針にてステップワイズに推奨用量が設定された医薬品が登場することが期待される。しかしながらこのような開発戦略を可能とし、最適なモデルを構築するために必要なすべての情報が1つの臨床試験、1つの地域、1つの新医薬品の開発のみで得られることは非常に困難であると思われる。疾患領域の臨床評価に関する基本情報である疾患経過や臨床試験でのプラセボの有効率、民族差に関する情報、同種同効薬の本邦での承認に関する情報等が一元的に整理され、該当する疾患領域の検証的試験立案時に利用できるようにすること等を今後考えていくべきであろう。

(3) 医薬品評価の現場における関係者の協力体制

国内においても、患者での薬物動態評価の意義やスパースデータの評価方法については、治験に関係するプロフェッショナルへの理解が進み、疾患領域によっては解析に必要なデータ収集が十分可能な状況である。今後、上述した(1)および(2)を実践していくためには、開発企業における臨床、生物統計、臨床薬理、基礎研究分野が協力した組織的な対応、また、産官学の専門家による体制整備や文書の作成等、医薬品評価の現場における協力体制の構築が必要であると考ええる。

文 献

- 1) 医薬品の臨床薬物動態試験 (医薬審発第 796 号, 平成 13 年 6 月 1 日)
- 2) 臨床試験の一般指針 (医薬審発第 380 号, 平成 10 年 4 月 21 日, ICH E8)
- 3) 新医薬品の承認に必要な用量-反応関係の検討のための指針 (薬審第 494 号, 平成 6 年 7 月 25 日, ICH E4)
- 4) 外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての検討 (医薬審発第 672 号, 平成 10 年 8 月 11 日, ICH E5)
- 5) 高齢者に使用される医薬品の臨床評価に関するガイドライン (平成 5 年 12 月 2 日, 薬新薬発第 104 号, ICH E7)
- 6) 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス (平成 12 年 12 月 15 日, 医薬審発第 1334 号, ICH E11)
- 7) Guidance for Industry : Population Pharmacokinetics, U. S. FDA, February 1999.
- 8) 臨床薬物動態試験・薬物相互作用ガイドライン検討班 (編). 医薬品の臨床薬物動態試験. じほう, 2003.
- 9) 医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について (医薬審発第 899 号, 平成 13 年 6 月 21 日, ICH CTD ガイドライン)
- 10) Guidance for Industry : Exposure-Response Relationships : Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications, U. S. FDA, March 2003.
- 11) White Paper : Innovation and Stagnation : Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products, U. S. FDA March 2004.
- 12) Guidance for Industry : End-of-Phase 2A Meetings, U. S. FDA, September 2008.
- 13) 医薬品医療機器総合機構：新薬の承認審査に関する情報：アレジオンドライシロップ 1% 審査報告書.
- 14) 医薬品医療機器総合機構：新薬の承認審査に関する情報：アレグラ錠 30 mg, 同 60 mg 審査報告書.
- 15) 医薬品医療機器総合機構：新薬の承認審査に関する情報：クラリチン錠 10 mg, 同レディタブ 10 mg, 同ドライシロップ 1% 審査報告書.
- 16) 医薬品医療機器総合機構：新薬の承認審査に関する情報：ジルテック錠 5, 同ドライシロップ 1.25% 審査報告書.
- 17) 医薬品医療機器総合機構：新薬の承認審査に関する情報：クレキサン皮下注キット 審査報告書.
- 18) 佐藤玲子. 医薬品の承認審査における PK-PD の活用. 月刊薬事. 2010 : 52(4) : 539-43.
- 19) 医薬品医療機器総合機構：新薬の承認審査に関する情報：レミケード点滴静注用 100 審査報告書.