

学位論文内容要旨

北里大学大学院 薬学研究科 臨床医学 (医薬開発学)

渡邊 めぐみ

【題目】

Investigation on how to effectively provide pharmacokinetic information to healthcare professionals in light of the current state of population pharmacokinetic research

(母集団薬物動態学研究の現状を踏まえた医療従事者への薬物動態情報の提供のあり方に関する検討)

【背景・目的】

母集団薬物動態 (Population Pharmacokinetics: 以下, PPK) 解析は, 患者における薬物動態 (Pharmacokinetics: 以下, PK) の有用な評価方法であり, 患者を対象とした臨床試験の PK に関する解析手法として普及してきた。PPK 解析は少数の血中濃度データに対し統計学的なモデル解析を実施することで, 母集団での平均値, バラツキ, バラツキの要因および要因の大きさを推定し, 個別の投与設計を可能にする手法である。PPK 解析を用いることで, ①用量-濃度関係の変化が原因となる病態生理学的因子の同定ができること, ②これらの因子の変動が治療指数の臨床的に有意な変動に関連付けられている場合に投与量の変更範囲を探索できることが知られている。

1999 年に PPK に関する FDA ガイダンスが発出されて以降, 国内外での新医薬品の承認に係る PK 評価で PPK 手法の利用件数は増加している。更に市販後においても, 不足する PK 情報を補うために医療機関やアカデミア主導で PPK 解析を用いた臨床研究が盛んに実施されており論文等で公表されていることから, PPK 解析結果に関する情報自体は増加していると考えられる。一方, 医療現場で日常的に広く活用されている添付文書の記載において, 特に「PK に関する項目」では, PK パラメータやその変動要因等の情報不足が指摘されている。

不足している PK パラメータやその変動要因等の情報を補うためには, PPK 解析を用いた解析結果の利用が有用であると考えられる。しかし, 近年の米国の審査報告書および Label, 日本の審査報告書および添付文書において, PPK 解析結果の記載状況について日米間で比較した研究や, 国内における市販後の PPK 解析結果を得るため行われた臨床研究の有用性を評価した研究は行われていない。

そこで本研究では, 日本における PPK 解析結果を用いた PK 情報の提供のあり方について検討することを目的とし, 新薬開発における PPK 解析の実施状況や公表文書への記載内容の調査結果から医療現場への PK 情報の提供について評価するとともに, 市販後における PPK 解析を用いた臨床研究の有用性を評価した。

【方法】

1 公表文書における PPK 解析結果の記載状況に関する研究

2012 年 1 月～2015 年 12 月に米国または日本で承認された新有効成分含有医薬品 (New Molecular Entity: 以下, NME) を研究対象とした。米国の文書として Label 及び審査資料のうち Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review (以下, CPBR), 日本の文書として添付文書, インタビューフォーム (以下, IF), 審査報告書及び申請資料概要 (Common Technical Document: 以下, CTD) における PPK 手法を用いた解析の実施状況を調査した。Label, 添付文書及び IF については文書の記載内容について 6 段階で分類し, 文書ごとの各カテゴリの割合を算出した。

1. モデル式から個々の患者の薬物動態パラメータを計算できる場合
2. 患者背景 (体重や CLcr 等) 別に薬物動態パラメータが記載されている場合
3. 患者背景別ではないが, 薬物動態パラメータが記載されている場合
4. 共変量が同定され, その共変量による投与量調節の必要性が判断できる場合
5. 共変量は同定されているが, その共変量による投与量調節の必要性が判断できない場合
6. カテゴリ 1～5 に該当しない情報が記載されている場合, または PPK 解析を実施した情報のみの場合

2 公表論文における PPK 解析を用いた市販後の臨床研究に関する研究

医中誌 Web のデータベースを用いて, PPK 解析を用いた臨床研究に関する論文を抽出した (検索式: “母集団薬物動態解析” OR “母集団薬物動態” OR “PPK 解析” OR “population pharmacokinetic” AND “原著論文”)。このうち市販後の臨床研究に関する論文を抽出し, 研究の動機, 研究デザインに関する情報 (施設数, 症例数, サンプル数, 研究の種類), 研究で新たに得られた知見を分類し, 申請資料等の PK 情報と比較した。なお, 施設数やサンプル数に関する統計的比較には, 対応のない t 検定 (有意水準 5%) を用いた。

【結果】

1 公表文書における PPK 解析結果の記載状況に関する研究

解析対象として, 米国で 107 品目, 日本で 138 品目の NME が抽出された。

1) PPK 解析結果の記載状況

米国では, Label での記載率, CPBR での記載率共に年々上昇しており, 2015 年においてはそれぞれ 68.9%, 88.9%であった。一方, 日本では, 添付文書での記載率は 15～20%, IF, 審査報告書及び CTD での記載率は 50%程度で横ばいの推移であった。

ATC コード大分類ごとの状況を調査した結果, A (消化管と代謝作用), J (全身用抗感染薬), L (抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬) 及び N (神経系) において承認品目数及び PPK 解析の実施割合も高かった。

2) Label, 添付文書及び IF における PPK 解析結果の記載内容の評価

PPK 解析結果の記載内容を 6 段階で分類した結果を Table 1 に示した。米国の Label ではカ

カテゴリ 4 に最も多く分類され、その割合は 52.3%であった。一方、日本の添付文書では、カテゴリ 5 が最も多く 48.4%、IF ではカテゴリ 3 及び 4 が多くそれぞれ 30.0%、31.1%であった。PPK 解析結果として PK パラメータが記載されている割合は、米国 Label で 89.5% (77/86)、日本の添付文書で 51.6% (16/31)、IF で 68.9% (62/90) であった。米国の CPBR において PPK 解析結果が記載されていたにも関わらず Label へ記載されなかった品目を調査したところ、21 品目が該当した。その理由として、「投与量調節不要であるため」が 17 品目 (54.8%) で最も多く、次いで「PPK モデル・構築過程が不適切であるため」が 10 品目 (32.3%) であった。

Table 1 Label, 添付文書及び IF における PPK 解析結果の記載内容の分類

文書名		N	n	カテゴリ					
				1	2	3	4	5	6
米 国	Label	152	86	0 (0%)	2 (2.3%)	30 (34.9%)	45 (52.3%)	4 (4.7%)	5 (5.8%)
日 本	添付文書	174	31	0 (0%)	2 (6.4%)	11 (35.5%)	3 (9.7%)	15 (48.4%)	0 (0%)
	IF	166	90	1 (1.1%)	6 (6.7%)	27 (30.0%)	28 (31.1%)	27 (30.0%)	1 (1.1%)

N: 解析対象品目数, n: PPK 解析結果を含む品目数

2 公表論文における PPK 手法を用いた市販後の臨床研究に関する研究

解析対象として、103 の原著論文が抽出された。これら論文で研究されている医薬品の成分数は 47 成分で、抗生物質製剤、循環器官用薬及び代謝性医薬品が多く含まれていた。研究の種類を分類したところ、介入研究が 32 報、観察研究が 64 報、不明が 7 報であった。

1) 研究デザインに関する検討

研究の動機として最も多かったものは、「特殊集団 (小児・高齢者・肝/腎機能障害、患者及び日本人) における PK の不足」で、続いて「PPK 解析がこれまでに行われていない」「現行の PPK モデルに問題がある」が挙げられた。また、サンプリングポイント数の平均は単施設に比べて多施設で有意に多かった (t 検定, $p=0.0028$)。

2) 市販後の PPK 手法を用いた臨床研究から得られた新たな知見に関する検討

申請資料等から PPK 解析に関する情報が得られなかった 29 成分 66 報を対象として検討したところ、得られた新たな知見として多かったものは、実臨床での患者における「PPK モデルの新たな構築 (26 成分 54 報)」「投与量調節が必要な因子の同定 (20 成分 34 報の論文)」であった。一方、申請資料等から PPK 解析に関する情報が得られた 17 成分 36 報を対象として検討したところ、得られた知見として最も多かったものは「PPK モデルの改変」(16 成分 24 報の論文)であり、申請時に既に得られている PPK モデルの共変量の種類とは異なる共変量が得られたという結果が多く報告されていた。

対象論文のうち、臨床研究での PPK 解析結果が該当医薬品の添付文書又は IF に反映されていたのは 1 報のみであった。症例数や試験デザイン、測定法の一貫性、サンプリングポイントの妥当性、モデル構築過程や精度の情報、final model でのモデル式の提示を指標として、各論文での情報が添付文書や IF に反映可能かどうかを検討したところ、該当する論文は 6 報であった。

【考察】

本研究より、米国に比べ日本の添付文書では、医療現場で有用と考えられる PPK 解析結果が記載されている品目は少なく、PPK 解析結果の医療現場への情報提供状況は不十分であること、また、市販後において医療機関やアカデミア主導で PPK 手法を用いた臨床研究を行うことで PK 評価が実施されていたが、多くの報告は単施設の観察研究であることが示された。また、承認申請のために PPK 解析が行われているにも関わらず、これらの結果が添付文書や IF などにおいて記載されていないことが、市販後での PPK 手法を用いた臨床研究実施の動機となっており、承認申請時までの不足情報を医療機関やアカデミア主導で行われる市販後の臨床研究で補おうとしている現状が示唆された。しかし、市販後に実施されていた臨床研究の中には、一般的に研究の質が高いと考えられている介入研究が実施されているケースもあったが、本研究の対象成分においては、その結果が添付文書や IF に反映されているケースは 1 成分 1 件のみであった。

これらの解決するために、製薬企業側は承認申請時に PPK 解析を実施したならば添付文書等にもその結果を掲載することで、情報を広く公表する取り組みが有効であると考えられる。一方、医療機関やアカデミア側は市販後に実施される臨床研究での PPK モデルの質を担保するために、試験計画においては、① 症例数 30 例以上の多施設共同試験とする、② 血中濃度の測定が施設間・調査期間中を統一する、③ Tmax や t_{1/2} 付近でサンプリングポイントを設定することが重要であるとする。更に、実施した臨床研究を論文等で公表する際には、④ base model から final model へのモデル構築過程や精度を示す情報を示す、⑤ final model の式を示すことが重要と考える。このように医療機関やアカデミア主導で PPK モデルの質が確保できる臨床研究が実施されれば、個体間変動を考慮した PPK モデルが新たに構築されること、また種々の背景を有する患者での情報を含む PPK モデルに改良され、その結果が添付文書や IF に記載されることにつながるだろう。これらが進めば多くの医療関係者がより適切に PPK 解析結果を用いた投与設計等に活用できることが期待される。

治験データを用いて作成された PPK モデルは、一定条件を満たす被験者における PPK モデルであり、種々の背景をもった実臨床の患者にそのまま当てはめることができないことが多い。市販後の PPK 手法を用いた臨床研究の質を確保することができれば、治験データ及び市販後データを用いて改良された新たな PPK モデルにアップデートすることができるようになることも期待される。実臨床の患者にも当てはめることができる PPK モデルが構築され、そこから得られた情報を医療現場で日常的に広く活用されている添付文書や IF に記載されることで有用な PK 情報が提供でき、個別化投与設計の推進、薬物療法の適正化に貢献できるだろう。