

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

研究開発課題名：(日本語) 小児医薬品及び難病等アンメットニーズ医薬品を含む臨床開発等におけるモデリングとシミュレーションの活用に関連する指針等の作成に関する研究
(英語) Research on utilization of modeling and simulation in clinical development including pediatric drugs and unmet medical needs

研究開発担当者 (日本語) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 審議役 鹿野真弓
所属 役職 氏名：(英語) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency(PMDA), Associate Center Director, Mayumi Shikano, Ph.D.

実施期間：平成28年04月01日 ～ 平成29年03月31日

分担研究 (日本語) 母集団薬物動態試験法に関する研究
開発課題名：(英語) Research on Population Pharmacokinetics Analysis
(日本語) 曝露-応答評価の検討(小児用医薬品開発等への応用を含む)に関する研究
(英語) Research on Exposure-Response Analysis
(日本語) 品目横断的解析の検討に関する研究
(英語) Research on Cross-Product Analysis

研究開発分担者 (日本語) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 上級スペシャリスト(薬物動態) 永井 尚美
所属 役職 氏名：(英語) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency(PMDA), Principal Senior Scientist (Pharmacokinetics), Naomi Nagai, Ph.D.

研究開発分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員 緒方 宏泰
所属 役職 氏名：(英語) National Institute of Health Sciences (NIHS), Visiting Scientist, Hiroyasu Ogata Ph.D.

研究開発分担者 (日本語) 私立慶應義塾大学医学部臨床薬剤学 教授 谷川原 祐介

所属 役職 氏名：（英 語） Keio University, Professor, Yusuke Tanigawara Ph.D.

研究開発分担者 （日本語） 私立明治薬科大学薬学部薬物治療学 副学長・教授 越前 宏俊

所属 役職 氏名：（英 語） Meiji Pharmaceutical University, Professor, Hirotochi Echizen, MD, Ph.D.

研究開発分担者 （日本語） 国立大学法人千葉大学大学院薬学研究院臨床薬理学 教授 樋坂 章博

所属 役職 氏名：（英 語） Graduate School and Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chiba University,
Professor, Akihiro Hisaka Ph.D.

II. 成果の概要（総括研究報告）

● 平成 28 年度総括研究報告書

本研究では、モデリングとシミュレーション（M&S）の考え方と評価手法、M&S データに基づく定量的な情報を医薬品審査や開発助言において有効に活用することを目指し、既存の関連文書の整備と指針としての公表及び新たな指針等の作成を目的とした。具体的な研究課題は、①母集団薬物動態試験法に関する研究、②曝露-応答評価の検討（小児用医薬品開発等への応用を含む）に関する研究、③品目横断的解析の検討に関する研究である。上記 3 研究課題に対して必要に応じサブグループ班を設置し、検討会の実施等を通じて研究課題を遂行した。

母集団薬物動態試験法に関する研究については、本年度は前年度に実施した「母集団薬物動態/薬力学解析ガイドライン（案）」に関するパブリックコメントへの対応を中心に行った。国内から約 300 件の意見が寄せられた他、海外規制当局関係者にも英訳した案を提供したところ、約 80 件の意見が寄せられ、これらの意見の内容を確認しつつ、ガイドライン案の修正を行った。特に 2 章の「モデル構築と診断」の項と「モデルの適格性評価」の項における内容の重複を整理し、項立ての変更とともに関連する用語の整備を重点的に行った。修正後の「母集団薬物動態/薬力学解析ガイドライン（案）」については、平成 29 年 3 月に開催した班会議にて合意に至り、最終案とすることができた。

曝露-応答評価の検討に関する研究については、産学官の代表者からなるサブグループ班を設置して指針の作成方針を検討した。本指針の作成方針として、2003 年に発出された米国 FDA のガイダンスを参考にしつつ最新の科学的知見を含めること、医薬品開発を主たる適用範囲とすること、および開発各ステージでの曝露-応答評価の活用について記載することとなった。本邦では曝露-応答評価に関する単独の指針としては初めての検討であること、および母集団薬物動態/薬力学ガイドラインの作成状況を踏まえ、ガイドラインの骨子を作成し、パブリックコメント用の文章に発展させることとした。骨子案については、平成 29 年 3 月 3 日に開催された班会議にて合意に至った。また、第 37 回日本臨床薬理学会学術総会では、当該研究班のメンバーが中心となり、「医薬品開発における曝露-反応（Exposure-Response）関係の活用」をテーマにシンポジウムを企画し、本邦における曝露-反応解析に関する最新の知見の共有及び今後の展望についての議論の機会を持った。

品目横断的解析の検討に関する研究については、「小児や難病などのアンメットメディカルニーズ医薬品に関するファーマコメトリクス活用」をテーマとした PMDA ワークショップを平成 29 年 1 月 27 日に実施した。本年度が研究班の最終年度であることから、本ワークショップにおいて、上記 2 研究課題に関わる成果を報告するとともに、品目横断的解析に関する議論を産学官で行った。小児や難病への医薬品開発へのファーマコメトリクスの活用事例が日本製薬工業協会より紹介され、米国における小児医薬品の適正使用を目的とした M&S の活用として、曝露-反応解析及び生理学的薬物速度論モデル解析の事例やファーマコメトリクスに関わる人材育成プログラムを示しながら、米国シンシナティ小児病院医療センターの研究者より講演がなされた。パネルディスカッションでは、今後の小児や難病等に対する医薬品開発にファーマコメトリクスを利用する上での課題を共有し、課題解決のためには産学官で何をすべきかについて議論した。ワークショップでの議論の概要は、PMDA の HP を通じて公開する予定である。

This research group aims to utilize the concept and evaluation of Modeling and Simulation (M&S) as well as the quantitative information based on the M&S results for the regulatory reviews of new drug applications and the consultations for drug developments. We also aimed to revise the existing related documents to publish as a guideline and develop new guidelines. The research topics are “Research on Population Pharmacokinetics analysis” , “Research on Exposure-Response analysis” and “Research on Cross-product analysis” . We established a sub-research group for each research topic as necessary, and carried out the research.

Regarding the research on Population Pharmacokinetics analysis, we have finalized the guideline on Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics analysis based on the public comments on the draft guideline collected last fiscal year. We received about 300 comments from nationwide. Furthermore, we shared the English version of the draft document with the overseas regulatory authorities and experts in academia, from whom we received about 85 comments. We revised the draft document based on those comments, in particular, because the contents of the chapters “Model building and diagnosing” and “Model qualification” overlapped, we revised the description properly. The finalized document of Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics analysis guideline was agreed by our research group at the end of the fiscal year.

Regarding Research on Exposure-Response analysis, we established a sub-research group which was made up of representatives from industry, academia and government last year sub-research to discuss the policy for the development of the guideline. The group proposed to include the latest knowledge while referring to the corresponding guidance of the US FDA, to focus on drug development, and to describe how to utilize the analyses in each stage of drug development. Though the initial goal was the development of a draft guideline for the public comment, we have changed it to the development of the outline of the document considering that this would be the first guideline on this topic in Japan and the progress of the Population Pharmacokinetics/Pharmacodynamics analysis guideline. The outline was finalized by the research group at the end of the fiscal year. Members of the group gave some lectures on exposure-response analysis based on the latest information and knowledge in the 37th Annual Meeting of the Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics.

Regarding research on cross-product analysis, we held a PMDA workshop titled “Utilization of Pharmacometrics in Clinical Development including pediatric drugs and unmet medical needs” In January 2017. In this workshop, we reported achievements in the three years of this research group, and discussed cross-product analysis with stakeholders. Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA) introduced the utilization of pharmacometrics in clinical development including drugs for pediatrics and unmet medical needs. Researchers from Cincinnati Children’s Hospital lectured the utilization of M&S for pediatric in the US showing examples of utilization of exposure-response analysis and physiological based pharmacokinetics analysis, and human resource development program. We also discussed to identify present issues in the use of

pharmacometrics in the development of drugs for pediatrics and rare diseases as well as what should the industry, academia and government do to overcome these issues. The contents of the panel discussion were summarized in the discussion overview which will be uploaded on the PMDA's website.

● 全研究開発期間における活動総括概要

医薬品開発の各過程における試験デザインの検討や用量設定に係る意思決定の際、モデリングを適用した臨床試験シミュレーションの情報が活用されるようになってきた。本研究班はこのようなモデリングとシミュレーション (M&S) の考え方と評価手法を医薬品開発や承認審査に有効に活用するために、関連する学問や技術の進歩及び国際動向を踏まえ、M&S に関する新たな指針案の作成及び品目横断的解析の結果を医薬品開発や承認審査に活用するための基本的な枠組みの提言を目的として研究を行った。

平成 26 年度は既存の解説文書「母集団薬物動態試験法」の内容の最新化、指針への改訂及びパブリックコメント募集の案に向けた検討を重点的に実施した。まず、米国 FDA のガイダンスや白書、また関連する ICH 及び国内ガイドライン、当該領域の研究や医薬品開発での検討に関する論文並びに開発事例等を精査した。さらに直近 1 年間の本邦での承認品目 (新有効成分含有医薬品) の添付文書を調査し、母集団解析に関連した情報提供内容について整理した。以上の検討に基づき、「母集団薬物動態試験法」の内容を基本として、本文書作成以降に集積された母集団解析に関連した科学的知見や規制面での事項を適切に反映して内容の改訂を行った。

平成 27 年度は最新化された解説文書を元に、パブリックコメントに資するガイドライン案を作成した。ガイドライン案については平成 27 年 12 月 9 日より 1 月 8 日までパブリックコメントを募集した。また、第 36 回日本臨床薬理学会において、母集団解析に関するシンポジウムを実施し、新しいガイドライン案のポイントについて発表するとともにパネルディスカッションにおいて産官学での意見交換を行った。また、本ガイドラインを英訳し、海外規制当局等からも意見を募集した。さらに、曝露・応答評価の検討については、サブグループ班を設置し、指針素案の作成に向けた作業を実施した。また、海外でのアカデミア及び規制当局の最新動向の把握が必要であることから、平成 27 年度は PMDA-Keio Joint Symposium on Pharmacometrics を開催し、米国における当該領域の第一人者より、小児領域や癌、糖尿病等の疾患領域における解析についての講演、および産官学での連携をテーマにパネルディスカッションを実施し、日本における横断的解析研究の実現に向けた課題の抽出と検討方法等を中心に意見交換を実施した。

平成 28 年度は、母集団薬物動態試験法に関する研究については、寄せられた意見を踏まえ、「母集団薬物動態/薬力学解析ガイドライン (案)」の合意に至り、最終案とすることができた。曝露・応答評価の検討に関する研究は、サブグループ班にて記載方針を検討して骨子案を作成、班会議で当該確認して骨子案を完成させた。品目横断的解析の検討に関する研究については、小児や難病などのアンメットメディカルニーズ医薬品に関するファーマコメトリクスを活用をテーマに平成 29 年 1 月 27 日に PMDA ワークショップを実施した。日本製薬工業協会や米国シンシナティ小児病院医療センターの研究者を招聘し、小児への M&S の活用として、曝露・応答反応や生理学的薬物速度論モデル解析の事例やファーマコメトリクスに関わる人材育成プログラムについての講演がなされた。パネルディスカッションでは、医薬品開発や医薬品適正使用に向けたファーマコメトリクスの利活用についての課題を共有し、課題解決のための産学官の協力・連携体制について議論した。ワークショップでの議論の概要をまとめ、PMDA の HP を通じて公開する予定である。

In the decision making on study design and/or dosage setting in each drug development, pharmaceutical companies has taken more advantage on the information of clinical trial simulation applying modeling techniques. In order to effectively utilize the concept and the evaluation of modeling and simulation (M & S) in the drug development and the review of new drug application, this research was conducted aiming to develop new guidance documents regarding M&S and to provide a basic framework for utilizing the results of cross-product analysis to the drug development and the review of review of new drug application taking consideration of the scientific and technological progress and global trends.

In FY2015, we focused on updating the existing reference document "Population Pharmacokinetic Study" to develop a draft guideline for public comment. Firstly, we reviewed corresponding guidance and white paper of the US FDA, related ICH and domestic guidelines, study papers in this research area including studies on pharmaceutical development, case examples of the drug development and so forth. In addition, information relating to population analysis described in the labels of approved drugs in Japan during the latest year were summarized. Based on the collected information, we developed a draft guideline reflecting the latest knowledge of science and regulation.

In FY2016, we prepared a draft guideline for public comments. Public comments were collected from December 9, 2016 to January 8, 2017. We also held a symposium on population analysis at the 36th Japan Clinical Pharmacology Association to present the points of the draft guideline, and to discuss with stakeholders. We also translated the draft guideline in English and ask comments from overseas regulatory authorities. Regarding Research on Exposure-Response analysis, we established a subgroup to discuss the policy to develop the guideline. In addition, since it was necessary for this group to understand the latest trends of overseas academia and regulatory agencies, we held a PMDA-Keio Joint Symposium on Pharmacometrics, and invited the leading scientists in Pharmacometrics area in the United States as speakers who gave lectures on utilization of M&S in pediatric, cancer and diabetes. In the panel discussion at the symposium we discussed on the collaboration between industry, government and academia focusing on the identification and consideration of issues for realizing cross-product analysis in Japan.

In FY2017, regarding the research on Population Pharmacokinetics analysis, we agreed the finalized guideline which was revised based on the public comments. P Regarding Research on Exposure-Response analysis, the small sub-group discussed the policy for the development of the guideline and drafted an outline of the document which was finalized by the research group at the end of the fiscal year. Regarding research on cross-product analysis, we held a PMDA workshop the titled Utilization of Pharmacometrics in Clinical Development including drugs for pediatric and unmet medical needs. The researchers from Cincinnati Children's Hospital showed the utilization of M&S for pediatric in the US showing examples using exposure-response analysis and physiological based pharmacokinetics analysis and human resource development program. We also discussed to identify present issues in the use of pharmacometrics for pediatrics and rare diseases.

The contents of the panel discussion are summarized in the discussion overview.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 13 件、国際誌 14 件）

1. 緒方宏泰、臨床で薬物動態情報を活用するための基礎知識、月刊薬事 4 月臨時特集号、58、1014-1022、2016
2. 川名純一、緒方宏泰、関節リウマチ治療薬の臨床薬物動態に影響を与える因子の解析、アプライド・セラピューティクス、7、19-31、2016
3. 金井 紀仁、山岡 和幸、中田 和宏、宮本 拓也、吾妻 隼斗、緒方 宏泰、企業から提供されている医薬品プロモーション用印刷物に記載されている有効性・安全性情報の客観性の検討、アプライド・セラピューティクス、7、44-52、2016
4. 緒方宏泰 ジェネリック医薬品品質情報検討会において検討された公表論文を対象としたジェネリック医薬品の有効性・安全性の情報の評価—その 2、ジェネリック研究、10、5-13、2016
5. 宮本康敬、坪井久美、平野公美、遠藤拓未、渡邊進士、緒方宏泰、抗悪性腫瘍剤の臨床薬物動態に影響を与える因子の解析、アプライド・セラピューティクス、8、35-57、2016
6. E. Booka, C.K. Imamura, H. Takeuchi, Y. Hamamoto, D. Gomi, T. Mizukami, T. Ichiyama, K. Tateishi, T. Takahashi, H. Kawakubo, K. Soejima, N. Boku, Y. Tanigawara, Y. Kitagawa, Development of an S-1 dosage formula based on renal function by a prospective pharmacokinetic study, Gastric Cancer, 19:3,876-886 (2016).
7. C.K. Imamura, K. Furihata, S. Okamoto, Y. Tanigawara, Impact of Cytochrome P450 2C19 Polymorphisms on the Pharmacokinetics of Tacrolimus When Coadministered With Voriconazole, The Journal of Clinical Pharmacology, 56:4, 408-413 (2016).
8. 谷川原祐介、PK/PD に基づく薬物療法と新薬開発の最前線：総論～PK/PD の進歩と臨床応用の拡大～、医薬ジャーナル 52(7):1643-1644 (2016).
9. 三浦裕司、今村知世、谷川原祐介、TDM によるアキシチニブの個別化投与を目指した PK/PD 研究、臨床薬理の進歩、Vol.37、179-185 (2016).
10. Echizen H: The First-in-Class Potassium-Competitive Acid Blocker, Vonoprazan Fumarate: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations. Clin Pharmacokinet. 2016;55:109-18.
11. Ohgushi A, Ohtani T, Nakayama N, Asai S, Ishii Y, Namiki A, Akazawa M, Echizen H. Risk of major bleeding at different PT-INR ranges in elderly Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation receiving warfarin: A nested case-control study, J Pharmaceut Health Care Sciences. 2016; 2:2.
12. 竹馬章悟、小川竜一、越前宏俊、Giusti-Hayton 法を用いた腎障害患者に対する腎消失型薬物の用法・用量調節の妥当性に関する系統的文献調査研究、医薬品情報学会誌、2016; 17:175-184.
13. Nakayama H, Usuki K, Echizen H, Ogawa R, Orii T, Eculizumab Dosing Intervals Longer than 17 Days May be Associated with Greater Risk of Breakthrough Hemolysis in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, Biol Pharmaceut Bull, 2016;39:285-8.
14. 調子裕美、高橋雅弘、佐々木祐樹、小川竜一、越前宏俊：ゲンタマイシン 1 日 1 回投与方法による感染症治療を受けた日本人患者の TDM データを用いた母集団薬物動態解析。TDM 研究。2016;33:81-99.
15. Hirai T, Kimura T, Echizen H.: Modeling and Simulation for Estimating the Influence of

- Renal Dysfunction on Hypouricemic Effect of Febuxostat in Hyperuricemic Patients due to Overproduction or Underexcretion of Uric Acid, *Biol Pharm Bull*, 2016;39:1013-21.
16. 大石昌代、今井康彦、越前宏俊：日本語公開資料に基づく新規経口抗凝固薬(NOAC)の薬物動態特性の比較と解説. *TDM 研究*、2016;33:75-85.
 17. Funahashi K, Koyano S, Echizen H, Matsubara T.: Whole genome analysis on the genetic backgrounds associated with the secondary failure to etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2017;27:271-277.
 18. Tatsuzawa M, Ogawa R, Ohkubo A, Shimojima K, Maeda K, Echizen H, Miyazaki A: Influence of proton pump inhibitors and histamine H2 receptor antagonists on the serum phosphorus control by calcium carbonate in patients undergoing hemodialysis: a retrospective medical chart review, *J Pharmaceut Health Care Sciences*. 2016;22:2:34.
 19. Takahashi H, Ohara M, Shibata S, Lee MT, Cavallari LH, Nutescu EA, Scordo MG, Pengo V, Padriani R, Atsuda K, Matsubara H, Chen YT, Echizen H: Correlations between the enantio- and regio-selective metabolisms of warfarin. *Pharmacogenomics*. 2017, 18:133-142.
 20. Shibata S, Takahashi H, Bata A, Takeshita K, Atsuda K, Matsubara H, Echizen H: Delayed de-induction of CYP2C9 compared to CYP3A after discontinuation of rifampicin: Report of two cases. *Int J Clin Pharmacol Therapeutics*, 2017 Feb 3. [Epub ahead of print]
 21. Shimizu T, Momose Y, Ogawa R, Takahashi M, Echizen H. Impact of Pharmacists' audit on improving the quality of prescription of dabigatran etexilate methanesulfonate: a retrospective study. *J Pharm Health Care Sci*. 2017;3:4.
 22. Nakayama H, Echizen H, Ogawa R, Akabane A, Kato T and Orii T Induration at Injection or Infusion Site May Reduce Bioavailability of Parenteral Phenobarbital Administration, *TDM 2017*. [Epub ahead of print]
 23. Aonuma K, Shiga T, Atarashi H, Doki K, Echizen H, Hagiwara N, Hasegawa J, Hayashi H, Hirao K, Ichida F, Ikeda T, Maeda Y, Matsumoto N, Sakaeda T, Shimizu W, Sugawara M, Totsuka K, Tsuchishita Y, Ueno K, Watanabe E, Hashiguchi M, Hirata S, Kasai H, Matsumoto Y, Nogami A, Sekiguchi Y, Shinohara T, Sugiyama A, Sumitomo N, Suzuki A, Takahashi N, Yukawa E, Homma M, Horie M, Inoue H, Ito H, Miura T, Ohe T, Shinozaki K, Tanaka K; Japanese Circulation Society and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring Joint Working Group. Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Cardiovascular Drugs Clinical Use of Blood Drug Concentration Monitoring (JCS 2015) - Digest Version., *Circ J*. 2017;81(4):581-612.
 24. 樋坂章博. Pharmacokinetic Interaction Significance Classification System (PISCS)による網羅的 DDI 予測とマネジメント. *薬局*、 Vol 67 (8)、 66-74、 2016.
 25. 樋坂章博. PISCS の代謝酵素誘導や CYP3A4 以外の代謝酵素への適用 -遺伝子多型などさまざまな状況への拡張. *薬局*、 Vol 67 (8)、 77-86、 2016.
 26. 樋坂章博. 治療薬ハンドブック じほう. 相互作用する薬物について監修 2016.
 27. Takaki J, Ohno Y, Yamada M, Yamaguchi R, Hisaka A, Suzuki H. Assessment of drug-drug interaction between warfarin and aprepitant and its effects on PT-INR of patients receiving anticancer chemotherapy. *Biol Pharm Bull*. 39(5):863-8, 2016.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. J-CFAST Updates, 口頭, Mayumi Shikano, CDISC Europe Interchange 2016, 2016/04/27, 国外
2. Implementation of Advanced Review with Electronic Study Data in PMDA, 口頭, Mayumi Shikano, 13th DIA JAPAN Annual Meeting 2016, 2016/11/15, 国内
3. CDISC 標準の利用による治験・臨床研究の質の向上に向けて、口頭、鹿野真弓、AMED 革新的医療技術創出拠点 PT 連携シンポジウム、2016/12/14、国内
4. 日本における CDISC 標準利用の現状、口頭、鹿野真弓、AMED CDISC シンポジウム、2017/03/24、国内
5. Pharmacometrics Activities at PMDA, 口頭, Naomi Nagai, University of Florida Center for Pharmacometrics and Systems Pharmacology, Lake Nona Leadership Council Meeting VI, 2017/3/13, 国外.
6. Population PK/PD and TDM for personalized cancer care , 口頭, Y. Tanigawara, IATDMCT Asia & Pacific Regional Meeting, 2016, China, August 2016. 海外
7. Individualized Pharmacotherapy based on Therapeutic Drug Monitoring, 口頭, Y. Tanigawara, The China-Japan Friendship Hospital ' s First International Forum on Individualized Pharmacotherapy, China, September 2016. 海外
8. Implementation of pharmacogenomics-informed personalized dosing, Y. Tanigawara, The 6th National Annual Conference on Therapeutic Drug Monitoring, China, September 2016. 海外
9. 薬科大学と病院薬剤部の共同による TDM 研究のススメ、口頭、谷川原祐介、日本 TDM 学会第 47 回セミナー、2016 年 7 月 23 日、国内
10. 医薬品開発における曝露一反応 (Exposure-Response) 関係の活用 : 国際動向を踏まえた曝露一反応解析の現状と方向性、口頭、谷川原祐介、第 37 回日本臨床薬理学会学術集会、2016 年 12 月 3 日、国内
11. 肺がん治療薬の臨床薬理 : がん治療における薬物体内動態の意義、口頭、谷川原祐介、第 57 回日本肺癌学会学術集会、2016 年 12 月 20 日、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし