

# モデルを活用した革新的医薬品の用量探索 と最適化に関する技術ガイドライン

2024年12月

## 目次

|                           |    |
|---------------------------|----|
| 一、前書き .....               | 1  |
| 二、基本原則 .....              | 2  |
| 三、モデルを活用した研究デザイン .....    | 3  |
| (一) 一般的な考慮事項 .....        | 4  |
| (二) 試験デザインの考慮事項 .....     | 5  |
| (三) 用量の設定 .....           | 6  |
| (四) データの必要性和収集 .....      | 7  |
| (五) 投与レジメンの調整に関する情報 ..... | 11 |
| 四、モデリングとシミュレーション .....    | 12 |
| 五、用量の合理性評価 .....          | 15 |
| 六、関連する考慮事項 .....          | 18 |
| 参考文献 .....                | 22 |

# モデルを活用した革新的医薬品の用量探索と最適化に関する技術ガイドライン

## 一、前書き

用量探索と最適化は、革新的医薬品の研究開発における重要な研究内容の一つである。適切な用量探索を実施しないと、上市された医薬品の用量が最適ではない可能性があり、患者は有効性を最大化し、安全性リスクを最小限に抑える治療を受けられない可能性があり、治療が失敗したり、医薬品が市場から撤退したりするリスクがある。薬が上市される前に、患者のベネフィット・リスク比を包括的に考慮し、薬が上市された後に適応集団が最適な治療用量を確実に投与できるように、十分な用量探索研究を実施しなければならない。したがって、十分な用量探索と最適化が、証拠の裏付けと、検証的臨床試験で使用する用量が最適であるという十分な確信を得るために重要である。

用量の探索と最適化は、学際的な知識と方法を含む多段階のプロセスである。試験の各段階では、既存の非臨床データと臨床データを十分に分析し、次の段階での用量探索と最適化をさらにサポートするための十分な証拠チェーンを形成しなければならない。モデルを活用した用量の探索と最適化は、薬と疾患の特性に対する理解に基づき、数学的モデルと統計的手法を利用し、さまざまな研究段階と側面からの情報を統合して定量化し、ヒトへの曝露と安全性および有効性のデータを完全に分析することで、用量選択の科学的証拠として機能するだけでなく、薬剤の有効性と安全性を評価するための補足的な証拠を形成することもできる。これにより、臨床研究プロセスにおける不確実性を軽減する。従来のヒトベース

の「試行錯誤」用量探索試験と比較して、モデルを活用した用量の探索と最適化は、用量選択を効果的にサポートし、臨床試験デザインを最適化し、不必要な臨床試験を削減し、新薬開発プロセスを効率的に進め、臨床研究の意思決定をサポートし、研究開発の成功率を向上させることができる。

本ガイドラインにおける用量の探索と最適化とは、用量（滴定、負荷量、維持用量を含む）、投与間隔、連続/間欠投与、総投与期間などを含む用量レジメンの探索と選択の最適化を指す。

本ガイドラインは、検証的臨床試験における投与レジメンの科学的妥当性を支援するために、対象集団における検証的臨床試験を実施する前の化学医薬品や生物由来製品の探索的臨床試験段階における用量の探索と最適化、試験デザイン、モデル解析の基本原則と一般的な考慮事項について主に記述している。他の臨床試験段階で実施される用量探索や投与レジメンの最適化も、本ガイドラインを参照することができる。放射性医薬品、細胞及び遺伝子治療などの製品は、必要に応じて本ガイダンスを参照することができる。本ガイドラインは、ヒト初回投与試験における開始用量の選択には言及していない。

## 二、基本原則

用量の探索と最適化は、医薬品の研究開発と上市後のプロセス全体を通じて行われるべきである。医薬品の研究開発の進展に伴い、薬物の作用機序は絶えず検証され、薬物作用の特徴が明らかにされつつある。一般に、用量の探索には、疾患の病理学的特徴、薬物標的情報、投与レジメンを支持する非臨床証拠、薬物動態学および薬力学的特性、曝露-反応関係、治療域、安全性および有効性に関連する臨床研究からの証拠、患者集団の特性、併

用療法などの多面的な情報を十分に考慮する必要があり、また、同じ標的や類似薬剤の推奨投与レジメンの参照も必要である。特に、適切な用量-曝露関係や曝露-反応（安全性と有効性/薬力学的）関係を含む、適切な用量/曝露-反応関係の探索は、用量の正当化を裏付ける重要な情報である。

適応症別の臨床試験で投与する用量の選択は、十分なデータの裏付けに基づいて行うべきである。同じ薬剤を異なる適応症を持つ集団に適用する場合、原則として、それぞれの適応症に対する用量を十分に探索し、正当化すべきである。場合によっては、薬物動態学、薬力学、作用機序などの関連データを用いて、複数の標的適応集団における用量の探索をサポートすることができる。

モデリングとシミュレーションは、臨床試験における用量の探索と最適化のための重要な技術的手段の一つであり、モデルを活用した用量の探索と最適化は、研究開発プロセスにおける特定の問題を特定し、それに対処しなければならない。例えば、データ収集計画を前向きに設計し、早期に準備し、試験中に必要なデータをタイムリー、正確かつ完全な方法で収集することである。証拠チェーンにおけるモデルを活用した用量探索の意思決定の重みに注意を払い、既存の知識、データ、技術的制限によるモデルのリスクを十分に評価しなければならない。研究の科学的性質を満たすことを前提に、データ分析の完全性とトレーサビリティを確保するために、厳格な品質管理措置も実施されるべきである。

### 三、モデルを活用した研究デザイン

臨床試験のデザインと用量の選択をサポートするために、モデルを活用した用量の探索と最適化は、複数の定量的薬理学的研究手法を使用して全体的な研究戦略を確

立し、用量-反応の関係を、生理学的、病理学的、薬理学的な知識と一致する一連の用量-曝露関係および曝露-反応関係に分解する。

### (一) 一般的な考慮事項

用量の探索と最適化は、医薬品研究開発プロセスにおける重要な関心事であり、研究段階によって異なる用量の問題に直面する。全体的な研究戦略を確立する際には、薬物の特定の特性と、さまざまな研究段階での用量探索と最適化の重要な問題に基づいて、試験実施計画書、データ収集、モデル研究戦略を策定する必要がある。これには、新たな非臨床研究や臨床研究を実施し、用量探索のためにさまざまなモデリング手法を組み合わせる使用することが含まれる。

探索的臨床試験段階は、用量選択に情報を提供する上で最も重要な段階であり、対象患者集団における初期の臨床有効性と安全性の忍容性に焦点を当てる必要があり、それによって検証的臨床試験の用量選択をサポートする。一般的に、この段階では2つ以上の用量レベルを評価することが推奨され、十分な被験者サンプルサイズ、十分な薬物動態学的/薬力学的サンプリング、治療/追跡期間を確保しなければならない。また、薬剤の予想される治療域やモデル構築の設計上の必要性を考慮し、用量探索の妥当な範囲と間隔を設定し、薬物動態学的、薬力学的、バイオマーカー、免疫原性（該当する場合）および関連する共変量、安全性と有効性に関するデータなどを収集する。申請者は、用量探索に関連する問題について規制当局と連絡を取ることが奨励される。

モデルを活用した用量探索と最適化は、安全性など将来直面する可能性のある重要な問題に対して、しばしば前向きに設計される必要がある。場合によっては、モデ

リングに必要なデータを得るために、追加の非臨床試験または臨床研究が実施されることもある。臨床研究の進展に伴い、データ量は増加の一途をたどり、研究対象も変化する可能性がある。「学習と確認」のサイクルを繰り返すことで、パラメータの更新、モデル構造の更新、さらにはモデル研究戦略など、用量探索に関するモデル研究は継続的に更新される。これにより、薬物の用量/曝露-反応の定量的関係をより正確に反映できる。

## (二) 試験デザインの考慮事項

探索的臨床試験には、同時に複数の異なる試験目的が含まれることがある。用量探索に密接に関連する試験デザインの様々な要素を前向きに検討し最適化することで、およびモデルを活用した手法により、関連情報を体系的かつ定量的に統合し、用量選択に関する質問に科学的かつ効率的に答えることができる。非臨床や初期の臨床研究から得られた利用可能なデータに基づき、有効性、安全性、忍容性に関連する用量と曝露の予備的評価に基づき、無作為化並行用量-反応試験デザインなどの異なる試験デザインを用いて、異なる投与レジメンにおける薬剤の有効性と安全性を比較することができる。無作為化により、各用量群の患者のベースラインがバランスよく確保され、用量と曝露-反応関係の解釈可能性がサポートされる。各用量レベルでのサンプルサイズは、安全性及び/又は有効性データを評価するための信頼できるシグナル、及び検証的臨床試験のための最適な投与レジメンを推奨するための強固な用量/曝露-反応関係の傾向を確実に得るために十分なものでなければならない。通常、探索的臨床試験では、提案された投与レジメンの対照群に対する統計学的優越性または非劣性、あるいは異なる用量群間の統計学的比較を証明する必要はない。

場合によっては、適応症、用量/曝露-反応関係や薬剤の治療域、明確な作用機序の有無、全体的な証拠チェーンの完全性等と合わせて、シームレス第I/II相試験や第II/III相試験の2段階デザイン等、他の異なる試験デザインを用いることもある。事前に規制当局と連絡を取ることが推奨される。

### (三) 用量の設定

検証的臨床試験を実施する前に、用量/曝露-反応関係を検討し、検証的臨床試験で利用できる投与レジメンをサポートするために、十分に広い用量/曝露範囲で用量探索臨床試験を実施すべきである。

探索的臨床試験における投与レジメンの設定は、投与量、投与間隔、投与期間（点滴静注の投与期間など）、投与コース、投与経路など、多くの要因を考慮しなければならない。用量探索臨床試験における投与レジメンは、2つ以上の試験用量レベルを有するべきであり、曝露は安全かつ有効であると予想される用量の範囲をカバーすべきである。低用量は、予想される最も低い有効量を下回らないようにし、高用量は、有効性のプラトーで安全が予想される用量または最大安全量を超えないようにする。同時に、用量間の曝露が過度に重複しないように、薬物動態パラメータの個体間変動や早期に獲得された臨床的曝露-反応関係に基づいて、用量間の曝露のレベルと変動性を総合的に検討すべきである。さらに、食事、薬物間相互作用、特別な集団、人種などの要因による曝露レベルの変動の程度を考慮する必要がある、これにより効果が変化し、それに応じて投与量の調整が必要になる可能性がある。

投与レジメンは、薬剤のin vivoプロセス特性、予想される安全かつ有効な曝露レベル、および薬剤の作用機序な

ど他の多くの要因に関連している。場合によっては、薬剤の作用機序や標的タンパク質のターンオーバー速度、安全性指標の回復サイクルに基づいて、間欠投与や連続投与の期間を検討する必要がある。ある種の薬剤は、疾患の進行を抑制するために有効な曝露レベルをできるだけ早く達成するために、負荷量投与後に維持量を投与することを考慮する必要があるかもしれない。神経疾患の治療に使われるような特定の薬剤は、まず低用量で滴定投与し、その後、患者の耐性を十分に考慮しながら、目標用量に達するまで徐々に増量する必要がある。確立された定量的薬理学モデルを最大限に活用し、さまざまな投与レジメンにおける薬物動態/薬力学、有効性及び/又は安全性の特性をシミュレートする。シミュレーション結果には、非臨床データに基づく臨床データの予測や、健常集団のデータに基づく患者データの予測などが含まれる場合がある。データソース、患者のコンプライアンス、臨床実践、さまざまな臨床応用シナリオの違い（異なる種または集団間の違いなど）がシミュレーション結果に与える影響を十分に評価する必要がある。

#### （四）データの必要性和収集

モデリングとシミュレーション手法を使用して用量の探索と最適化を導く。必要なデータは研究の目的によって異なり、薬物の作用機序と対応する適応症の特性を組み合わせ、情報ニーズと証拠チェーンのサポート役割の観点からデータ収集を検討して、用量/曝露-反応の関係を調査および理解することができる。収集する必要があるデータは通常、多次元かつ多様である。反応に敏感な薬物動態パラメータ（例えば、定常状態における $C_{\max}$ 、 $C_{\min}$ 又は $C_{\text{trough}}$ 、AUCなど）を選択する場合、用量/曝露-反応関係に対する時間変数の影響も考慮しなければならない。

さらに、有効性と安全性のデータ記録の完全性と正確性も同様に重要である。

## 1. 用量-曝露関係関連データ

用量-曝露関係を裏付けるには、未変化体とその主要活性代謝物（もしあれば）を異なる用量レベルで投与した後の薬物動態データを収集し、用量と時間に伴うin vivoでの薬物曝露レベルのパターンを理解する必要がある。健康被験者と適応集団間の薬物動態学的特性の類似点と相違点に注意を払う必要があり、選択された薬物動態パラメータは薬物動態特性を十分に反映できる必要がある。具体的な試験デザインとデータ要件については、「革新的医薬品の臨床薬理学研究に関するガイドライン」、「母集団薬物動態研究に関する技術ガイドライン」などの関連ガイドラインを参照してください。

## 2. 曝露-有効性関係に関するデータ

in vivoでの薬物曝露レベルと有効性の関係を明らかにするためには、対象疾患の特徴や経過、薬物の作用機序、初期の臨床試験から得られた薬物動態学的及び薬力学的特性などにに基づき、対象適応集団において、異なる時点/用量で密または疎にサンプリングされた薬物動態データを収集する必要がある。例えば、初回/複数回投与後、および/または定常状態に達した後の薬物動態データなど、必要に応じて薬力学データも収集する必要がある。集団薬物動態および薬力学的研究方法の助けを借りて、異なる条件下での薬物動態および薬力学的パラメータを計算することができ、これにより、注目する必要がある、または曝露-有効性の関係に最も敏感な薬物動態指標を得ることができる。有効性指標とともに分析する。薬物動態学的-薬力学的関係を探索する際に、標的占有率のような薬力学的データを収集する場合、薬物動態学的-薬力学的

関係をより正確に記述するために、対応する妥当な時点における薬物動態学的データと標的指標データの収集に注意を払う。

臨床エンドポイントの指標に加え、臨床エンドポイント、疾患プロセス、薬剤の作用機序に直接/間接的に関連する薬力学的指標、バイオマーカーなどから有効性の指標を選択することができる。曝露-有効性関係の分析に用いるデータ分析法は、有効性データの種類（例えば、連続データ、分類データ、順序データ）を考慮に入れるべきである。異なるデータタイプは、異なるモデルを用いて分析されるべきである。モデルを構築するときは、時間の経過とともに変化するデータの収集を考慮する必要がある。臨床的有效性に関連するバイオマーカーの探索は、用量の探索と最適化をサポートする証拠チェーンを形成する上でしばしば重要であり、綿密なデータ解析とバイオマーカーと臨床エンドポイントとの関係の考察が必要となる。抗腫瘍薬の場合、疾患の複雑性、患者の不均一性、安全性、その他の要因により、初期の有効性データが必ずしも長期的な臨床ベネフィットや生存ベネフィットに一貫して反映されるとは限らないことに注意することが重要である。

### 3. 曝露-安全性関係に関するデータ

薬物曝露レベルと安全性の関係を決定するためには、薬物の作用機序や安全性事象の特徴や頻度に応じて、適切なデータを収集したり、モデルによって最大ピーク濃度や特定の安全性指標などのパラメータを推定したりする必要がある。安全性指標には、有害事象の発生率、発生時期、重篤度などが含まれる。注目すべき有害事象、安全性の重篤度を特徴づけるマーカーの値の変化、早期警告シグナルの臨界値など、疾患や薬剤の作用機序に関

連する安全性情報やマーカー指標には特に注意を払う必要がある。患者のコンプライアンスや生活の質に影響を与える有害事象、および投与量に影響を与える有害事象にも注意を払う必要がある。長期投薬の耐性には特に注意を払う必要がある。患者の生活の質やコンプライアンスに影響を及ぼす副作用の中には、頻繁な用量調節や投薬の中止を余儀なくされ、患者が治療を継続できなかったり、最適な治療結果が得られなかったりするものもある。したがって、患者が最善の治療を受けられるように、用量の探索と最適化に重点を置き、薬剤のベネフィット・リスク評価を厳密に行う必要がある。いくつかの安全指標にはタイムラグがあることに留意し、分析に適切な暴露指標を選択することを推奨する。

#### 4. その他の関連データ

薬剤の用量選択をサポートするデータは、複数の臨床試験から得ることができ、薬剤の非臨床研究などの関連データと組み合わせて分析したり、他の関連研究からのデータなどを使用したりすることができる。複数の臨床試験データに基づいてモデルを構築し、分析する際には、異なる臨床試験データの適用可能性を考慮すべきである。例えば、臨床試験の過程で製剤の処方工程が変更される可能性があるため、異なるバイオアベイラビリティが曝露に与える影響を考慮する必要がある。

生物由来製品投与のための用量探索は、免疫原性、および曝露、薬力学、有効性、安全性との関連性も考慮する必要がある。免疫原性データは薬物研究開発プロセス中に継続的に蓄積する必要があり、その潜在的な生成メカニズムに基づいて、免疫原性が薬物の曝露、薬力学、有効性、安全性に与える影響を考慮する必要がある。

臨床的有效性や安全性に関連するバイオマーカーは、

証拠チェーンの完全性を形成し、用量探索をサポートする上で重要な補完的な役割を果たす。非臨床研究段階および臨床開発初期にバイオマーカーデータをできるだけ早期に収集する。薬理的および病理学的メカニズムモデルにおけるバイオマーカーの役割は継続的に調査および検証する必要がある、既存の非臨床/臨床データや、同様の作用機序を持つ他の薬剤のデータも活用できる。モデルベースのメタ分析などのデータ分析方法を利用して適切なバイオマーカーをスクリーニングすると、メカニズムモデルを確立し、曝露-反応の関係についての理解を深めることができる。

投与レジメンの実施中に、投与中断、投与量の増加/減少、投与中止などの投与量に関連する情報を収集することは非常に重要である。投与量レベルや投与時間などの投与量データが、投与量情報を曝露量、反応、その他のデータと組み合わせて分析する場合、不正確なデータによって定量分析に偏差が生じる可能性があり、正確かつ完全であり、誤差を最小限に抑える必要がある。

さらに、臨床所見に基づき補足が必要な非臨床試験のデータ、類似または類似の作用機序を有する医薬品の外部データ、あるいは治験薬の臨床評価に大きく関連するリアルワールドデータなど、新たなデータを継続的に収集する必要がある。証拠チェーンにおける新しいデータの支援的かつ補足的な役割は、タイムリーに検討されるべきであり、回答が必要な科学的疑問に基づき、それらを科学的に統合し、既存のモデルデータ分析に適用して用量選択をさらに支援する。

#### (五) 投与レジメンの調整に関する情報

その後の検証的臨床研究における患者集団の複雑さと多様性に基づき、探索的臨床研究段階においても、対象

患者を出発点として、異なる集団に対する用量調節の可能性を検討するための特別な注意が必要となる。

従って、用量/曝露-反応関係に影響を及ぼす可能性のある関連因子に関するデータを探索的試験で収集し、検証的臨床試験における異なる集団又は集団全体における投与レジメン調整の必要性に関する十分なデータを提供する必要がある。例えば、薬剤の薬物動態学的特性に影響を及ぼす可能性のある共通因子として、体重、性別、年齢、病態生理など、また、ベースライン時の疾患の状態や疾患の進行などの関連指標に関するデータは、薬剤の有効性と薬物動態学的特性に関連する可能性がある。さらに、特定の遺伝子多型、併存疾患、薬剤の同時投与などは、とりわけ薬剤の有効性に影響を及ぼす可能性がある。また、投与後時間が経過して影響因子のいくつかが大きく変化した場合には、適時に更新データを収集すべきである。必要であれば、被験者の安全性を確保することを前提に、関連する患者集団を検証的臨床試験に適切に組み入れ、完全な科学的証拠チェーンを提示し、質の高い研究データを収集し、医薬品の臨床的価値を総合して、異なる集団における安全性と有効性を確保することができる。さらに、薬剤の用量調節に影響を及ぼす内因性、外因性要因に加えて、必要に応じて副作用による用量調節も考慮する必要がある。

#### 四、モデリングとシミュレーション

新薬の研究開発プロセスでは、研究対象集団の人口統計学的特徴、生理病理学、疾患の進行、曝露、有効性、安全性に関するデータを前向きに収集し、入手可能な情報とモデリング解析の結果を統合し、モデルを継続的に更新することにより、さまざまなシナリオにおける用量/曝露-反応関係を定量化・予測し、薬剤用量の探索と最適

化を導くことができる。

モデリングやシミュレーションの手法を用量探索の最適化に適用する場合には、薬剤の特性や対応する段階での試験の目的などに基づいて、関係する問題の科学的合理性を正当化すべきである。データが十分で、臨床エンドポイントに関連する明確な薬力学的指標がある場合には、データに基づく用量/曝露-反応モデル分析を直接実行して、用量の探索と最適化をサポートすることができる。一方、研究開発の初期段階で、利用可能なデータが少ない場合には、メカニズムに基づくモデルは、その後の試験における投与レジメンのデザインと最適化の指針となる重要な証拠を提供することができる。この2つの方法は、用量の探索と最適化研究に補完的に使用することができる。

一般的に用いられるモデルには、母集団薬物動態モデル、生理学的薬物動態モデル、薬物動態/薬力学モデルなどがあり、その他に定量的システム薬理学モデル、疾患進行モデル、モデルベースのメタ分析などがある。現在、人工知能/機械学習などの新しい技術や手法も一定の応用がされている。母集団薬物動態/薬力学モデリングは、密にサンプリングされたデータを分析することができ、また、複数の試験（密にサンプリングされたデータと疎にサンプリングされたデータの両方）から得られたデータを組み合わせることで、臨床開発後期において疎にサンプリングされたデータを十分に活用し、薬物用量/曝露-反応の関係を定量的に記述し、薬物動態および薬力学に影響を及ぼす重要な因子をスクリーニングし、それらに基づいて薬物レジメンを策定し、最適化することができる。同じ適応症、種類、標的の薬剤の臨床曝露-反応に関する十分で参照可能な先行データがある場合には、同じ作用

機序の薬剤から借用した薬物動態/薬力学モデルを用いて、臨床用量/曝露-反応関係を予測することもできる。

機序に基づいたモデルには、通常、疾患の病態生理学と薬物の作用機序に関する情報が含まれており、大量のマルチモーダルかつ多次元の疾患-薬物関連データを統合し、薬物の薬物動態、有効性、安全性を機序の観点から解釈可能な定量化することに重点を置いて評価する。例えば、生理学的薬物動態モデルは、生理学的因子と薬物特性を機序的に組み合わせて、人体における薬物曝露に対する外部および内部因子の影響を検討し、特殊な集団、併用投与、その他の状況に対する用量調節の推奨をサポートする。より複雑な作用機序を持つ薬剤については、定量的システム薬理学モデルを用いて、投与後の標的干渉の程度、疾患シグナル伝達経路関連バイオマーカーおよび治療効果指標の変化などを評価し、全体的な機序の観点から用量探索の最適化をサポートすることができる。

疾患進行モデルは、臨床エンドポイントやバイオマーカーなど、複数の種類とソースのデータを統合し、疾患進行プロセスの理解、薬物療法の臨床アウトカムの予測、用量の探索と最適化をサポートすることができる。モデルベースのメタ分析は、文献の複数のソースと次元からの薬物関連情報を完全に統合し、薬物の用量-反応、時間効果、影響要因を定量化し、用量の探索と最適化を裏付ける証拠を提供する。機械学習などのビッグデータ解析手法は、多数の患者から得られたゲノム、プロテオーム、臨床データなどの多次元オミックスデータを解析することで、所定の薬物治療に対する患者の効果を分析・予測することができる。

科学的に信頼できる定量的薬理学モデルは、用量の探索と最適化のための重要な証拠となる。モデルは、十分

に評価または検証されれば、異なる投与レジメンや異なる内因性・外因性因子の影響下において、生体内における薬物の薬物動態、薬力学的特性、暴露-反応関係をシミュレーションし、予測することができる。薬剤の臨床用量及び潜在的な薬理作用（薬物動態、薬力学、毒性などを含む）に関連する因子に基づき、モデルを用いて様々な臨床投与シナリオにおける用量と反応の関係をシミュレートし、予想される暴露又は反応を達成するための投与レジメン（投与量/投与間隔など）を検討し、その後の臨床試験においてさらに検証する。モデル化された解析に基づいて提案された投与レジメンの場合、臨床試験における適用可能性と受容性については、品目ごとに個別に検討する必要がある。

## 五、用量の合理性評価

検証的臨床試験を実施する前に、十分な用量選択解析を行うべきであり、現在知られている証拠情報を見直し、統合し、評価することにより、提案された用量を裏付ける全体的な証拠チェーンの合理性を、以下の側面から総合的に評価できる。

提案された用量/曝露量における有効性安全性の臨床的に意味のある証拠、ならびに異なる用量/曝露レベルでの複数回の投与サイクルから得られた有効性、安全性、および忍容性のデータが、用量選択の基礎となる。対応するデータは、患者のコンプライアンスと用量調節プロトコルを考慮した上で、提案された用量における患者の良好な有効性と許容できる安全性プロファイルを裏付けるものでなければならない。探索的研究の観察期間は通常、検証的研究の観察期間よりも短いため、蓄積毒性または遅延性毒性のいくつかの特徴が得られない可能性があり、従って、初期段階で得られた安全性データは、長

期投与における安全性の忍容性を十分に特徴付けるものではない可能性があることに留意することが重要である。同様に、より短い期間に観察された有効性の指標の中には、より長い期間に観察された有効性の指標の適切な予測因子とならないものもある。

モデルに基づく適切な用量/曝露-反応関係解析は、用量選択と薬物の治療域の評価を裏付ける重要な証拠となる。臨床エンドポイントと一致する、あるいは相関性の高い有効性の指標は、用量選択のためのより適切なサポートを提供できる。選択される有効性の指標は臨床的に許容されるものでなければならず、複数の有効性エンドポイントを曝露-有効性解析に用いることができる。異なる指標がすべて同じ用量を示している場合、より説得力がある。異なる用量が適応となる場合には、選択された指標と臨床エンドポイントとの相関関係、および臨床ベネフィットなどの側面を総合的に考慮することができる。十分なデータから、ある薬剤の曝露量-有効性の関係がより平坦であることが示された場合、その時点では、曝露量を増やすことによる臨床ベネフィットは小さくなるかもしれないが、潜在的な安全性リスクは増加するかもしれない。したがって、有効性を満たすことを基準に、より低い用量を選択する方が合理的である。十分なデータから、ある薬剤がより急峻な曝露-有効性の関係を示す場合、曝露-安全性の関係や患者の臨床治療ニーズなどを組み合わせ十分に評価する必要がある、患者の忍容性の範囲内でより高用量を選択することが合理的である可能性がある。その他の特殊な曝露-反応関係の状況については、事前に規制当局と連絡を取ることが推奨される。

機序に基づく標的/代替組織における標的占有率またはバイオマーカーの薬物動態学的-薬力学的関係は、基礎と

なる証拠の重要な一部となりうる。循環器系への曝露と反応との相関が強くない場合には、用量の探索と最適化において、バイオマーカーと機序に基づく定量的薬理学モデルの価値を十分に活用することが推奨される。臨床に関連するバイオマーカーは、それが標的占有マーカーであれ、疾患や作用機序に関連するシグナル伝達経路の上流および下流のバイオマーカーであれ、あるいは安全性と有効性に関連するバイオマーカーであれ、用量の探索と最適化を支援する重要なツールとなり得る。他の情報と組み合わせて「全体的な証拠チェーン」を形成するためにも使用できる。

頑健で信頼性の高いモデルは、用量の合理性評価を強力に支援することができる。モデルが検証的臨床研究のための用量選択を支援する場合、モデル解析に使用するデータの代表性と妥当性、モデル解析プロセスの科学性と信頼性、モデル化の仮定と共変量の選択の合理性、及び結果の解釈可能性など、関連する問題の科学的合理性を十分に証明し、リスクの制御可能性評価結果に基づいて研究開発戦略をさらに導くことが推奨される。モデルの信頼性を確保するために、想定バイアスやデータの限界などがモデル予測に与える潜在的な影響を十分に評価する必要がある。視覚的な予測チェックなどの内部検証手法や、モデル構築に使用したデータ以外のデータを使用した外部検証手法が一般的に使用されている。

臨床試験で使用する用量は、研究の各段階に対応するデータによって適切に裏付けられる必要があることに注意することが重要である。十分な正当化や関連データの検討なしに直接用量を選択することは、不確実性が高くなり、患者をより大きなリスクにさらすことになりかねない。証拠チェーン全体から得られる利用可能なデー

タは、選択された用量が優れたベネフィット/リスク比を持つことを裏付ける必要がある。さらに、場合によっては、曝露-反応の關係に影響を及ぼす内在的・外在的要因に基づく集団のサブグループにおける用量の選択に注意を払う必要がある。

## 六、関連する考慮事項

### (一) 国際多施設共同研究

複数の国・地域での承認申請をサポートするために、複数の地域での臨床試験結果を計画する場合、検証的な国際多施設臨床試験を計画・実施する前に、人種/地域要因の潜在的影響を可能な限り早期に検討すべきである。可能であれば、人種的要因の潜在的な影響を評価するために、探索的な国際多施設臨床試験を使用することもできる。異なる人種グループ間に存在する可能性のある遺伝的特徴、食習慣、医療慣行の地域的差異を事前に考慮し、モデリングとシミュレーションの方法を通じて既存の情報を効果的に統合し、薬物動態及び（又は）薬力学の内因的及び外因的要因を分析し、検証的国際多施設臨床試験において異なる地域集団に対する用量選択と臨床試験デザインを支援することができる。人種の違いが薬物動態、薬力学、および曝露-反応關係に与える影響をさらに評価するために、検証的国際多施設臨床試験中に、関連情報を継続的に収集し、関連データを組み入れ、以前のモデルを（必要に応じて）更新することが推奨される。その他の考慮点については、関連する技術ガイドラインを参照し、製品自体の特性との関連で具体的に検討することが推奨される。

### (二) 併用療法

他の薬剤との併用が必要な場合、通常、薬剤の複合作

用機序に基づいて、併用レジメン中の1つ以上の薬剤の用量の検索と最適化が必要である。市販薬と併用する場合、通常、併用条件下での用量の検索は治験薬に対してのみ必要とされるが、これは、新たな併用レジメン下での妥当な用量について市販薬を再度試験することを妨げるものではない。併用レジメンが開発中の新薬、すなわち2種類以上の新薬の組み合わせである場合、併用療法下での用量の検索と最適化は、必要に応じてそれぞれの新薬に対して必要とされる。しかし、場合によっては、併用レジメンの下での特定の新薬に関する十分なデータと根拠があり、固定可能な投与レジメンの下での併用療法の用量探索を支持することができる。

併用療法における投与レジメンは、薬物の標的、作用機序、個々の薬物の曝露-反応関係、薬物間相互作用のリスク、投与順序と併用期間、毒性の重畳の有無、臨床実践に基づいて最適化され、評価される必要がある。データの裏付けがあれば、モデルアプローチを前期の単剤試験のデータと合わせて検討することで、適応集団における各薬剤の薬物動態学的特性と曝露-反応関係に対する併用療法の影響を評価し、安全性と臨床効果に対する併用レジメンの影響を予測し、併用投与レジメンの合理性を評価し、用量選択の根拠を提供することができる。

### （三）適応症拡大

異なる適応症の病態メカニズムの特徴、患者集団、治療の現状、併用レジメンなどの潜在的な要因の違いにより、同じ薬剤でも異なる適応症の治療には異なる用量が必要になることがある。多くの場合、同一または類似の治療領域における適応症は、抗腫瘍薬の初期の用量漸増や用量拡大段階で検討された異なる腫瘍型のように、臨床プロセスの初期段階で予備的または少量のデータが蓄

積されている場合があります、また、新しい適応症と以前の適応症が全く異なる治療領域である場合もある。まず、新しい適応症で予想される用量範囲が、臨床研究で探索された用量範囲に含まれているかどうかを評価し、含まれていない場合は、新しい適応症の用量範囲を再検討する必要がある。探索された適応症の曝露-反応関係、新規適応症に適用される非臨床、薬物動態、薬力学、バイオマーカー、臨床データを活用し、過去の適応症のデータが新規適応症の曝露-反応関係の評価を裏付けるかどうかを評価する。薬物の作用機序と疾患の生理学的機序の類似点と相違点という観点から、新規適応症の重要な臨床試験における用量選択の指針として、機序モデルまたは半機序モデルの使用を検討することができる。

#### （四）その後の変更について

剤形、処方プロセス、投与経路、投与レジメンなどを最適化する場合、当初の臨床データ、新たな前臨床データなどに基づき、変更後の適応集団における薬剤の薬物動態、薬力学、曝露-反応関係の変化を総合的に評価することが考えられる。生体内における薬物動態学的特性を変更すると予想される新製剤や新投与レジメンの場合、集団薬物動態/薬力学モデルや生理学的薬物動態モデルなど、既知の薬剤のデータに基づいて構築されたモデルを十分に活用することで、変更によって生じるモデルパラメータ及び/又はモデル構造の変化を取り込み、変更後の薬物動態、薬力学、有効性/安全性の特性をシミュレートおよび予測し、変更後の用量の探索と最適化を導くことができる。

#### （五）異なる疾患の種類

重篤な生命に関わる疾患の治療のために臨床現場で緊急に必要とされる医薬品、希少疾患の医薬品、長期使用

が必要な慢性疾患の医薬品に対する用量探索の考慮事項も異なる。最適用量の選択と検証をサポートするために、疾患の特徴によって異なるベネフィット/リスク比を考慮する必要がある。

希少疾患の治療薬の臨床実践は困難であるため、希少患者集団の特徴に基づいて、類似薬の臨床データや過去のデータを参照し、モデルアプローチやベイズ法などの統計的手法を使用し、適応的デザインや合理的な患者層別化を考慮し、バイオマーカーと前臨床研究を組み合わせ、リスク-ベネフィット評価を統合し、関連データを最大限に活用して希少疾患患者集団の用量選択をサポートすることができる。定量的システム薬理学モデル、疾病の自然史研究及び/又はリアルワールドデータなどのデータから構築された疾患進行モデルを曝露-反応モデルと組み合わせることで、疾患の進行に対する異なる投与レジメンの効果を定量化し評価することができ、したがってベネフィットとリスクを評価することができる。信頼性の高いバイオマーカーを臨床試験の代替エンドポイントとして使用して曝露-反応の関係を確立できる場合、定量的薬理学的方法に基づいて適切な投与レジメンを決定できる。

#### (六) 規制当局との意思疎通

用量の探索と最適化を導くためにモデリングとシミュレーションの技術を科学的に利用することで、患者にとってより安全で効果的な治療法を選択することができる。規制当局は、申請者がモデルに基づく用量探索および最適化研究プロセスにおける主要な技術的問題について意思疎通の申請書を提出し、検証的臨床試験の研究開発の効率と成功率を共同で向上させるため、用量探索および最適化プロセスにおいてモデルが直面する課題、および

中国人集団における異なる用量に関する考慮事項について、可能な解決策を検討することを奨励する。

## 参考文献

- [1] 国家医薬品監督管理局.モデルを活用した医薬品の研究開発に関する技術ガイドライン.2020.
- [2] 国家医薬品監督管理局. 革新的医薬品の臨床薬理学研究技術ガイドライン. 2021
- [3] 国家医薬品監督管理局.母集団薬物動態研究に関する技術ガイドライン. 2020.
- [4] U.S. Food and Drug Administration. Optimizing the Dosage of Human Prescription Drugs and Biological Products for the Treatment of Oncologic Diseases. 2024.