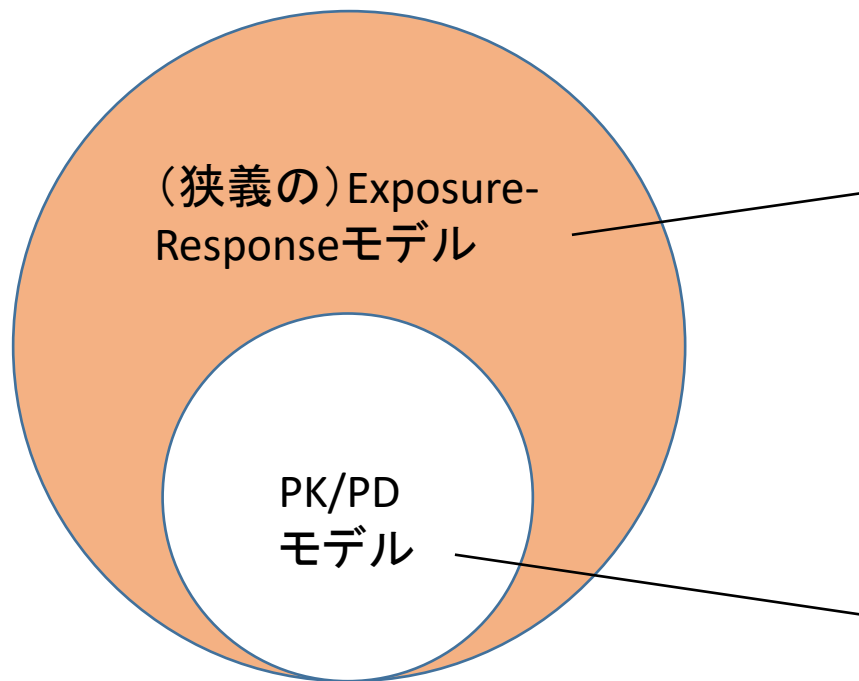


3. Exposure-Response モデル

医薬品開発のためのPPK/PDセミナー2025
上級者コース

本セミナーでの定義： PK/PDモデルとExposure-Responseモデルの違いについて

広義のExposure-Responseモデル



医薬品開発での使用機会は圧倒的に多い

- Exposure = **要約変数** (例: AUC_{ss}、C_{min,ss}等)
- Response = 一時点の値、要約変数 (AUEC等)、または推移
 - 一般に、臨床エンドポイント

- Exposure = **推移** (例: 血中薬物濃度推移)
- Response = **推移**
 - 一般に、バイオマーカー

E-R解析は単純そうで奥深く、簡単そうで難しい

- ほとんどの場合、定常状態における一時点の反応データと曝露指標（AUC_{ss}、C_{min,ss}等）の間の**単純なモデル回帰**だが、
- 曝露指標の算出・選択は**結構大変**
 - 個々の被験者について、減量・投与中断等も考慮して、適切に曝露指標を算出する必要がある
 - イベント発現時点までの平均曝露の場合、反応データごとに算出する必要がある
 - 反応データごとに、最適な曝露指標を選択する必要がある
- **統計学の知識**が要求される
 - 多様な臨床エンドポイントを扱うため、多様な統計モデルの知識が必要
 - 目的に依存したモデル選択が要求される
 - 交絡の問題
- 重要な意思決定に使われることも多く、**厳密さ**が要求される

この講義で扱わないこと

- 全ての統計モデル
 - 比例オッズモデル、Poissonモデル、time-to-eventモデル、item response theoryモデル等
- E-Rモデルの診断
 - 臨床エンドポイントのタイプによって様々
 - 一般指針: Overgaard, et al. CPTPSP (2015) 4, 565-575
 - C-QTc: Garnett, et al. JPKPD (2018) 45(3) 383-397
- Dropout (脱落) への対処
 - Dropoutが多い場合はバイアスを生じうる
 - 一般指針: Overgaard, et al. CPTPSP (2015) 4, 565-575

なぜExposure-Response関係をモデル化するのか？

医薬品の曝露-反応解析ガイドライン(2020)

1 はじめに

1.1 背景と目的

医薬品開発において、用量と反応（主に有効性又は安全性）の関係の検討に加え、曝露と反応の関係を検討することは、より効率的な各開発段階の臨床試験での用法・用量の設定、試験デザインの立案や、医療現場への情報提供を行う際の有用な情報を得るために重要である。開発早期から曝露と反応の関係をモデル化し、開発の各段階で得られる新たなデータや科学的知見を基に更新したモデルを用いた曝露-反応解析の結果は、次相の開発戦略の検討に資する定量的な意思決定に活用できると期待されており、医薬品開発において曝露-反応解析が普及している。近年、曝露-反応関係の解析とその解析結果に基づく臨床反応のシミュレーションを行うことにより、様々な疾患領域において検証的試験の成功確率の向上に寄与することが期待される。また、小児及び希少疾病等に代表される臨床試験の実施可能性が低い対象集団や疾患領域を対象とした医薬品開発においても、不要な臨床試験の実施を回避するとともに、限られた臨床試験成績から適正な用法・用量を推定できる手法の一つとして、曝露-反応解析の更なる利活用が見込まれる。

FDA Exposure-Response Relationships ガイダンス (2003)

II. BACKGROUND

Exposure-response information is at the heart of any determination of the safety and effectiveness of drugs. That is, a drug can be determined to be safe and effective only when the relationship of beneficial and adverse effects to a defined exposure is known. There are some situations, generally involving a very well-tolerated drug with little dose-related toxicity, in which the drug can be used effectively and safely at a single dose well onto the plateau part of its exposure-response curve, with little adjustment for pharmacokinetic (PK) or other influences in individuals. In most situations, however, for more toxic drugs, clinical use is based on weighing the favorable and unfavorable effects at a particular dose. Sometimes with such drugs, the doses can be titrated to effect or tolerability. In most cases, however, it is important to develop information on population exposure-response relationships for favorable and unfavorable effects, and information on how, and whether, exposure can be adjusted for various subsets of the population.

Historically, drug developers have been relatively successful at establishing the relationship of dose to blood concentrations in various populations, thus providing a basis for adjustment of dosage for PK differences among demographic subgroups or subgroups with impaired elimination (e.g., hepatic or renal disease), assuming systemic concentration-response relationships are unaltered. Far less attention has been paid to establishing the relationship between blood concentrations and pharmacodynamic (PD) responses and possible differences among population subsets in these concentration-response (often called PK-PD) relationships. These can be critical, as illustrated by the different responses to angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in both effectiveness and safety between Black and Caucasian populations.

なぜE-R関係をモデル化するのか？

- 用法用量の正当化(dose justification)に必須のツール
- 開発の生産性向上を可能にするツール
 - New target population
 - 小児
 - New use in subpopulation
 - 部分集団での用量調節
 - New doses/dosing regimens, dosage forms, routes of administrations
 - 治験で検討されていない用法用量の内挿
 - PKプロファイルを意図的に変化させる新剤型開発(例:徐放性製剤)
 - PKプロファイルが意図せず異なった新製剤開発のサポート

用法用量に関する疑義は、非承認に至る最大のリスク要因として認識された

Table 2. Deficiencies in the Demonstration of Efficacy During First-Cycle Review^a

| | Efficacy Deficiencies, No. (%) | | |
|--|---------------------------------------|---|--|
| | First-Cycle Review Failures (n = 151) | Delayed Approvals Following Resubmission (n = 71) | Drugs Never Approved During Study (n = 80) |
| Population | | | |
| Population not appropriate to reflect intended use | 11 (7.3) | 3 (4.2) | 8 (10.0) |
| Size of population too small to demonstrate efficacy | 4 (2.6) | 0 | 4 (5.0) |
| Intervention | | | |
| Uncertainty/disagreement about appropriate dose | 24 (15.9) | 9 (12.7) | 15 (18.8) |
| Inability to define noninferiority margin ^b | 9 (6) | 3 (4.2) | 6 (7.5) |
| Confounding by concomitant medication | 8 (5.3) | 2 (2.8) | 6 (7.5) |
| End point | | | |
| Unsatisfactory | 20 (13.2) | 5 (7.0) | 15 (18.8) |
| Study conduct | | | |
| Missing data | 3 (2.0) | 0 | 3 (3.8) |
| Data integrity | 8 (5.3) | 4 (5.6) | 4 (5.2) |
| Study outcome | | | |
| Inconsistent results for multiple end points | 20 (13.2) | 6 (8.5) | 14 (17.5) |
| Inconsistent results in different trials or at different study sites | 17 (11.3) | 3 (4.2) | 14 (17.5) |
| Inadequate efficacy compared with standard of care | 20 (13.2) | 7 (9.9) | 13 (16.3) |

- 2000-2012にFDA申請されたNDA/BLAのサーベイの結果、初回審査で非承認に至った理由として、「**用法用量に関する疑義**」が最多（約1/6）
- Dose justification（用法用量の正当化）の必要性の認識
- 何をすれば正当化できるのか？

E-Rモデルは用法用量の正当化(dose justification)に必須のツール

2002-2016にFDA承認された生物学的製剤BLAのサーベイの結果、2012年以降、E-Rに基づいてDose justificationが行われる傾向が顕著

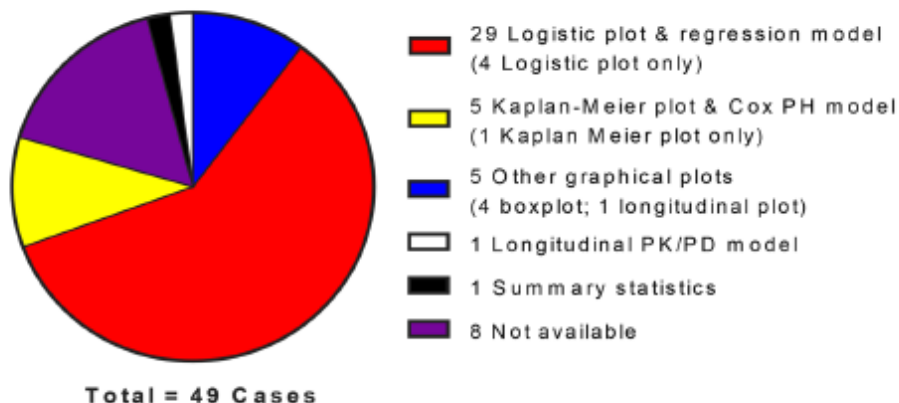
Table IV. Exposure-Response/Dose-Response Analysis for Efficacy and Safety Used to Support Labeled Doses Across Three Periods Based on PDUFA in 80 Biologic License Applications Approved by the FDA.⁶

| Analysis | Total No. | PDUFA III | PDUFA IV | PDUFA V |
|-------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | 2002–2006 | 2007–2011 | 2012–2016 |
| Efficacy | | | | |
| Exposure–response | 42 | 4 | 10 | 28 |
| Dose–response | 17 | 4 | 9 | 4 |
| None | 21 | 4 | 6 | 11 |
| Safety | | | | |
| Exposure–response | 27 | 2 | 5 | 20 |
| Dose–response | 20 | 5 | 8 | 7 |
| None | 33 | 5 | 12 | 16 |

FDA = Food and Drug Administration; PDUFA = Prescription Drug User Fee Act.

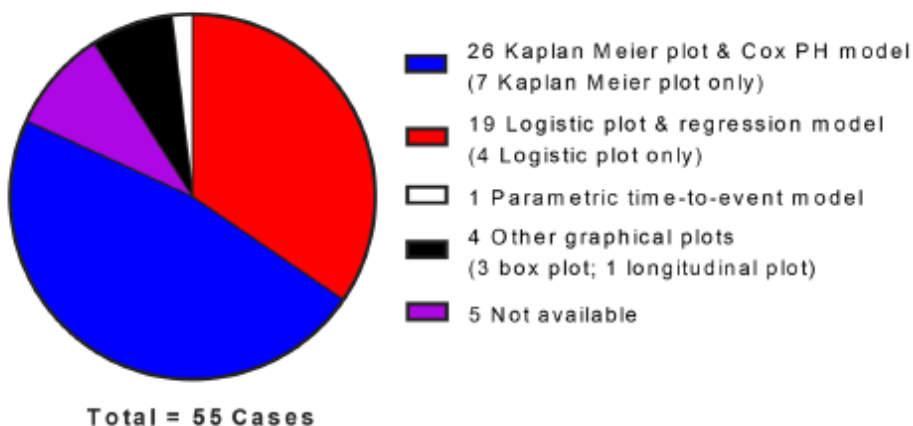
E-Rモデルは用法用量の正当化(dose justification)に必須のツール

E-S analysis



- 2010-2015にFDA承認された抗癌剤のサーベイでは、88%のNDA/BLAにおいてE-Rに基づくDose justificationが行われていた。

E-E analysis



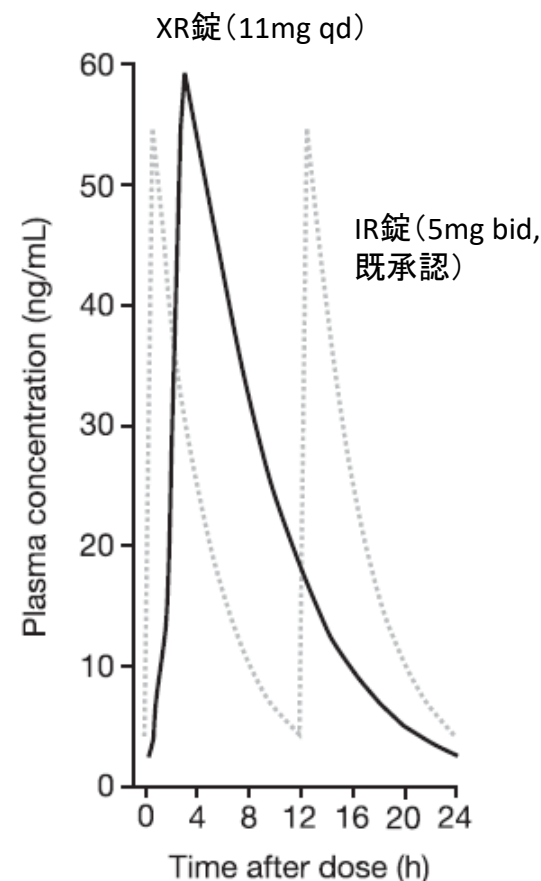
開発の生産性向上を可能にするツール

PKプロファイルを意図的に変化させる新剤型開発(例:徐放性製剤)

- TofacitinibのXR錠(11mg qd)開発において、IR錠(5mg bid, 既承認)のE-Rモデル解析等に基づき、XR錠Ph3試験のスキップが認められた事例

- サマリー

- 比較BA試験の結果、XR錠(11mg qd)とIR錠(5mg bid, 既承認)はAUCとC_{max}はBE基準を満たしたが、C_{min,ss}はXR錠が29%低かった。
- IR錠のPh2試験(及び非臨床試験)のE-Rモデル解析より、平均血中濃度(C_{av})が有効性と最も相関すること、C_{min,ss}の製剤間の差は有効性の差につながらないこと、XR錠(11mg qd)とIR錠(5mg bid, 既承認)は同様な有効性が得られることを示した



開発の生産性向上を可能にするツール

PKプロファイルを意図的に変化させる新剤型開発(例:徐放性製剤)

XR錠Ph3試験のスキップのために実施されたE-R解析

A set of complementary E-R analyses was performed, which consisted of: 1) identification of the PK parameter most predictive of tofacitinib efficacy in a nonclinical model of inflammation; 2) characterization of delay in the dynamics of clinical response and PK time-course; 3) evaluation of the impact of C_{min} differences on clinical efficacy when the IR formulation was administered in q.d. and b.i.d. regimens; and 4) determination of the PK parameter that best described clinical efficacy.

開発の生産性向上を可能にするツール

PKプロファイルを意図的に変化させる新剤型開発(例:徐放性製剤)

Table 1 Summary of E-R models for DAS28 at Week 12

であり、Cmin,ssの差は影響しないことをE-Rで立証

| Model ID ^a | Model parameters | | AIC | OFV | Result |
|------------------------------------|------------------|---|-----------|-----------|--|
| | PK predictor | PK parameter as covariate | | | |
| First stage | | | | | |
| AVG (Model 1) | C _{av} | NA | 1,286.557 | 1,270.557 | Model with C _{av} as the predictor has the lowest AIC |
| MAX (Model 2) | C _{max} | NA | 1,294.381 | 1,278.381 | Relative to Model 1, AIC ~8 point higher |
| MIN (Model 3) | C _{min} | NA | 1,299.139 | 1,283.139 | Relative to Model 1, AIC ~13 point higher |
| Second stage | | | | | |
| AVG-1 (Model 4) | C _{av} | C _{min} as covariate on EC ₅₀ | 1,288.436 | 1,270.436 | Relative to Model 1, OFV was essentially unchanged (ΔOFV = 0.121); addition of C _{min} as EC ₅₀ covariate to a C _{av} -only model did not show improvement. |
| AVG-2 (Model 5) | C _{av} | C _{min} as covariate on E _{max} | 1,288.548 | 1,270.548 | Relative to Model 1, OFV was essentially unchanged (ΔOFV = 0.009); addition of C _{min} as E _{max} covariate to a C _{av} -only model did not show improvement. |
| Third stage (sensitivity analysis) | | | | | |
| MIN-1 (Model 6) | C _{min} | C _{av} as covariate on EC ₅₀ | 1,295.499 | 1,277.499 | Relative to Model 3, ΔOFV = 5.640 decrease; addition of C _{av} as EC ₅₀ covariate to a C _{min} -only model showed improvement. |
| MIN-2 (Model 7) | C _{min} | C _{av} as covariate on E _{max} | 1,299.045 | 1,281.045 | Relative to Model 3, ΔOFV = 2.094 decrease; addition of C _{av} as E _{max} covariate to a C _{min} -only model did not show improvement. |

有効性と最も相関する曝露指標は平均血中濃度(C_{av})であり、 $C_{min,ss}$ の差は影響しないことをE-Rで立証

様々なE-Rモデル(構造モデル)

E-Rモデル解析は二つのアプローチに大別される



- Landmark E-Rモデル
 - 定常状態における一時点のデータ(例えば、投与された最終時点)を用いたE-Rモデル解析
- Longitudinal E-Rモデル(あるいはtime-course E-Rモデル)
 - 治療期間中の全ての経時データを用いたE-Rモデル解析

Landmark E-R vs Longitudinal E-R?

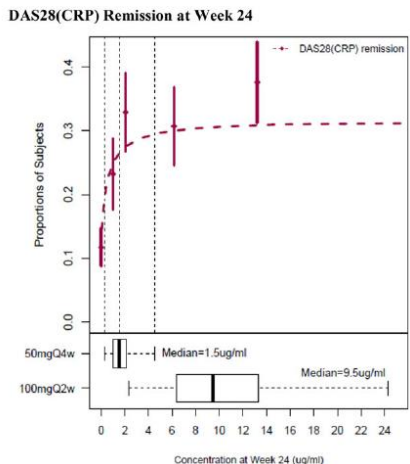
- 諸説あり
- Overgaard, et al. (2015)の考え方
 - Longitudinal E-Rはより多くの知識を得られるが、より多くの仮定を要する
 - 通常、定常状態におけるLandmark E-Rで十分である
 - 以下の場合にはLongitudinal E-Rの実施を推奨

1. The interoccasion variability in response is high.
2. The response at the primary endpoint appears inconsistent with the entire timecourse of the response.
3. In situations with frequent or informative dropouts.

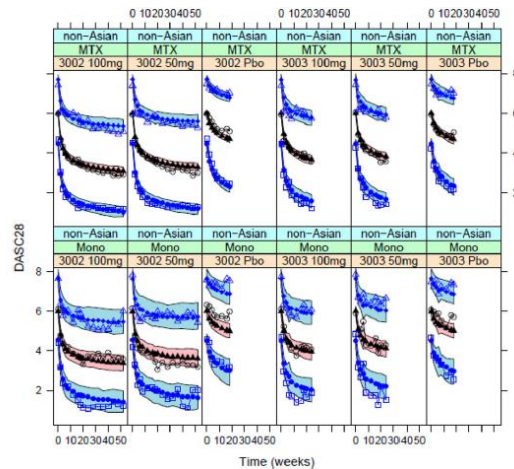
E-Rモデルを構成する要素

- 薬効 (drug effect) のモデル
 - Landmark & Longitudinal E-R
- 薬効が定常状態に至る経時推移 (time-course) を説明するモデル
 - Longitudinal E-Rの場合

薬効のモデル
(landmark E-R)



薬効が定常状態に至る経時
推移 (longitudinal E-R)



薬効 (drug effect) のモデル

- PK/PD関係が曝露変数 (AUC_{ss}等) と臨床エンドポイントの
関係に置き換わるが、使われる構造モデルは同様
 - Emaxモデル
 - Sigmoid Emaxモデル
 - 観測曝露範囲でプラトー領域が見えない場合:
 - Linearモデル
 - Powerモデル
- ただし、統計モデルによっては、Linearモデルしか使いづらいものもある
 - Cox比例ハザードモデル

薬効が定常状態に至る経時推移 (time-course)を説明するモデル

- よく使われるモデル (Overgaard, et al. (2015))
 - 時間とともに定常状態に漸近していくモデル

$$E_{treatment} = \underbrace{\frac{E_{max} \cdot Exposure_{ss}}{Exposure_{ss} + EC_{50}}}_{\text{Drug effect}} \underbrace{(1 - e^{-k_{tr} \cdot time})}_{\text{Time-course (0} \rightarrow \text{1)}}$$

$$E_{placebo} = E_{max,pl} (1 - e^{-k_{pl} \cdot time})$$

- 間接反応 (indirect response) モデル構造もしばしば使われる

曝露指標の算出と選択について

検討する曝露指標

FDA Exposure-Response Relationshipsガイドンス (2003)

2. *Exposure Variables*

Pharmacokinetic concentration time curves for a drug and/or its metabolites can be used to identify exposure metrics such as AUC, Cmax, or Cmin. These simple measurements of exposure ignore the time course of exposure, in contrast to the sequential measurement of concentration over time. The most appropriate representation of exposure will depend on the study objectives, the study design, and the nature of the relationship between exposure and response. If response varies substantially with time within a dosage interval, then the maximum information on exposure-response will normally be retrieved by relating response to concentration within the group and individual subjects. When a single pharmacodynamic response is obtained once on a given sampling day, it may be more appropriate to represent the exposure by more simplified metrics such as AUC, Cmax, or Cmin.

FDA population PKガイドンス (2022)

3. *Deriving Exposure Metrics for Conducting Exposure-Response Analysis*

The importance and application of exposure-response (E-R) relationships for new drugs are outlined in the FDA guidance entitled *Exposure-Response Relationships — Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications* (May 2003).⁵ Population PK analysis can be used to derive patient PK exposure metrics that are appropriate for sequential E-R analyses. When relevant, the derivation of exposure metrics should account for: (1) **dose interruptions or modifications**; and (2) variations in the pharmacokinetics of a drug over time due to intrinsic or extrinsic subject factors (e.g., **time-varying exposure due to disease state** or anti-drug antibodies for some monoclonal antibodies).

ルーティンで検討される曝露指標

- AUC_{ss}
- C_{min,ss}
- C_{max,ss}

以下の場合、適切に曝露指標を算出・選択する必要がある

- 投与中断・用量増減がある場合:
治療開始からイベント発現時点または中止時点までの平均濃度 (C_{avgT})
- 治療開始後、病態の改善に伴うtime-varyingなPKを示す場合:
サイクル1での曝露指標
(定常状態の曝露を用いるとE-R関係が正しく評価できない。交絡の問題(後述))

治療開始後、病態改善に伴う時間依存的なPK変動が見られる事例

Association of Time-Varying Clearance of Nivolumab With Disease Dynamics and Its Implications on Exposure Response Analysis

C Liu¹, J Yu¹, H Li¹, J Liu¹, Y Xu¹, P Song¹, Q Liu¹, H Zhao¹, J Xu¹, VE Maher¹, BP Booth¹, G Kim¹, A Rahman¹ and Y Wang¹

Semimechanistically Based Modeling of Pembrolizumab Time-Varying Clearance Using 4 Longitudinal Covariates in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer

Hongshan Li, Yaning Sun, Jingyu Yu, Chao Liu, Jiang Liu, Yaning Wang

U.S. Food and Drug Administration, Silver Spring, Maryland 20993

Time-dependent population PK models of single-agent atezolizumab in patients with cancer

Mathilde Marchand¹, Rong Zhang², Phyllis Chan², Valerie Quarmby³, Marcus Ballinger⁴, Nitzan Sternheim⁴, Benjamin Wu², Jin Y. Jin², René Bruno⁵

Population Pharmacokinetics of Durvalumab in Cancer Patients and Association With Longitudinal Biomarkers of Disease Status

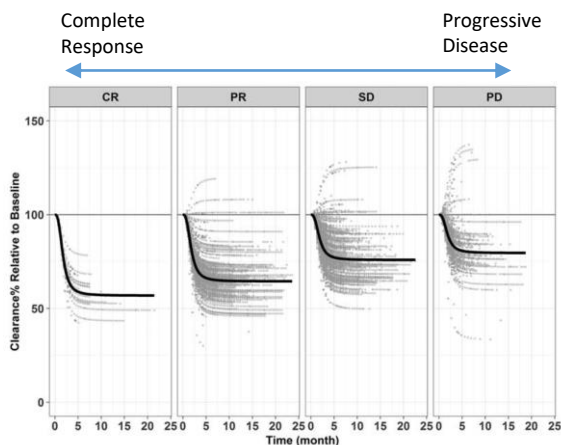
Paul G. Baverel¹, Vincent F.S. Dubois¹, Chao Yu Jin², Yanan Zheng², Xuyang Song³, Xiaoping Jin³, Pralay Mukhopadhyay⁴, Ashok Gupta⁵, Phillip A. Dennis⁶, Yong Ben¹, Paolo Vicini¹, Lorin Roskos³, and Rajesh Narwal¹

Time-Varying Clearance and Impact of Disease State on the Pharmacokinetics of Avelumab in Merkel Cell Carcinoma and Urothelial Carcinoma

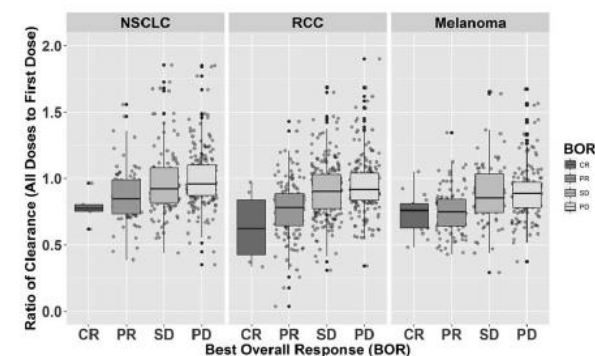
Justin J. Wilkins¹, Brigitte Brockhaus², Haiping Dai³, Yulia Vugmeyster³, Joleen T. White³, Satjit Brar⁴, Carlo L. Bello⁴, Berend Neuteboom⁵, Janet R. Wade¹, Pascal Girard⁶ and Akash Khandelwal^{2*}

Population pharmacokinetic modelling of tremelimumab in patients with advanced solid tumours and the impact of disease status on time-varying clearance

Michael Hwang¹ | Yen Lin Chia^{1†} | Yanan Zheng^{1†} | Cecil Chi-Keung Chen¹
Jimmy He² | Xuyang Song² | Diansong Zhou³ | Sarah B. Goldberg⁴ |
Lillian L. Siu⁵ | David Planchard⁶ | Solange Peters⁷ | Helen Mann⁸ |
Lee Krug⁹ | Caroline Even¹⁰



Liu, et al. (2017)



Time-varying CL associated with post-treatment effect, i.e. patients with better response showed greater reduction of CL

- 殆ど全ての免疫チェックポイント阻害剤(mAb)でtime-varying CLの現象が報告されている
 - 病態改善に伴うtime-varying CL低下のメカニズム仮説:
 - ①炎症状態の改善とそれに続くタンパク質のcatabolism(異化作用)の低下
 - ②腫瘍縮小に伴うantigen burdenの低下
- 以下の二つが一般的なtime-varying CLのモデル構造(母集団PK):
 - Empirical time-varying Emax model
 - 経験的な時間の関数($T_{max} \cdot t^y / (T_{50} + t^y)$)をCLに組み入れる
 - Time-varying covariate model (semi-mechanistic model):
 - 病態に関連するマーカーを時間依存的共変量としてCLに組み入れる (tumor size, LDH, ALB, etc)

病態改善に伴う時間依存的なPK変動が見られる 場合のE-R: 抗PD-1抗体ニボルマブの事例

Association of Time-Varying Clearance of Nivolumab With Disease Dynamics and Its Implications on Exposure Response Analysis

C Liu¹, J Yu¹, H Li¹, J Liu¹, Y Xu¹, P Song¹, Q Liu¹, H Zhao¹, J Xu¹, VE Maher¹, BP Booth¹, G Kim¹, A Rahman¹ and Y Wang¹

Liu, et al. (2017)

真のdose-exposure-response関係

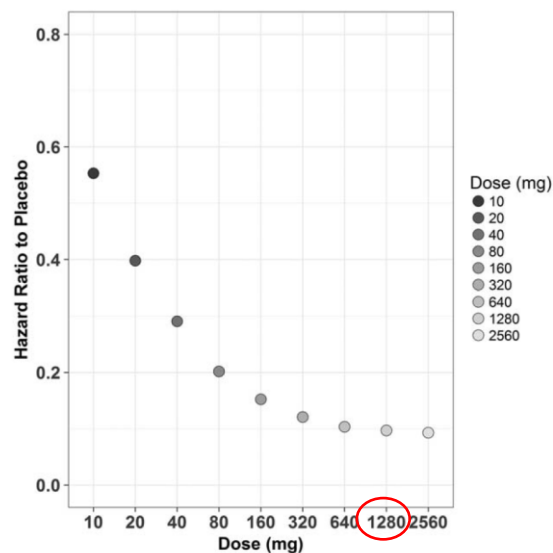
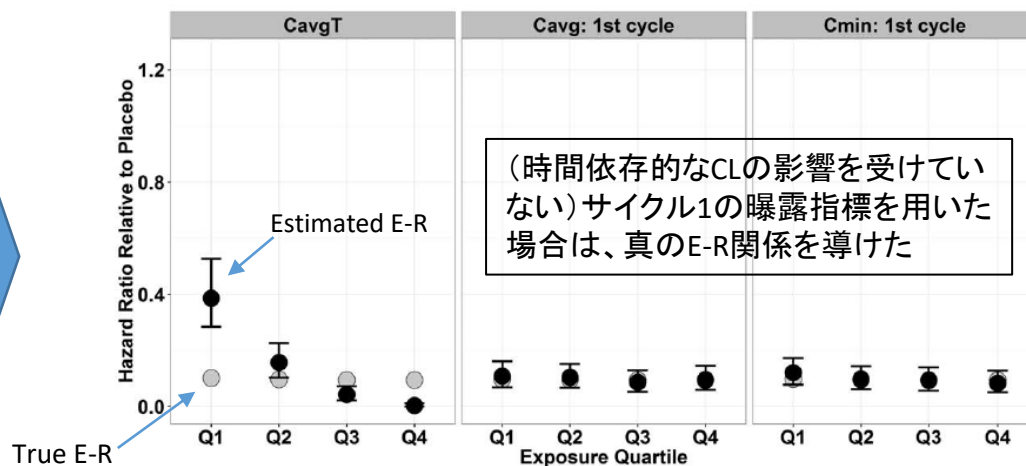


Figure 3 Dose-survival relationship in the simulated dataset. The round dots are the point estimate of the HR to the placebo at each dose level.

Table 3 PK metrics for E-R analysis with simulated data

| Exposure metrics | Definition |
|------------------|---|
| CavgT | Average concentration from first dose to the time of event or dropout |
| Cavg1 | Average concentration at the 1st cycle (1st-13th day) |
| Cmin1 | Trough concentration at the 1st cycle (13th day) |

Dose: 1280 mg Q2W



CavgTを用いると、本来E-R関係が平坦なはずの曝露領域でも、急峻なE-R関係を誤って導いてしまう(交絡)

曝露指標の算出の方法

- 通常は、段階的アプローチ(IPP)。各被験者の経験ベイズ推定値・個別予測値(IPRED)を用いて算出する。
 - 観測値(Cmin,ss等)を用いているE-R事例も見かけるが稀
- AUCss、Cmin,ss、Cmax,ssの算出：
 - 各被験者のPKパラメータEBEを用いて、定常状態のIPRED推移を被験者ごとにシミュレーションして求める
- CavgTの算出：結構大変
 - 各被験者の実際の投与中断・用量増減の状況を正しく考慮して、解析対象ごと(有効性A、有効性B、・・・、有害事象A、有害事象B、・・・)にCavgTを算出する必要がある。
 - 算出方法のアイディア：
 1. オリジナルpopPKデータセットに、各イベントの発現日時に相当するダミー行(EVID=2, MDV=1, DV=0)を挿入する
 2. popPKコントロールファイルを\$DES形式に修正し、累積AUCを求めるためのコンパートメントを追加する。\$TABLEに各時点までの累積AUCを出力させる。
 3. 母集団PKパラメータを推定値に固定し、POSTHOCステップのみ回す(MAXEVAL=0)。
 4. \$TABLEアウトプットからダミー行(各イベントの発現日時)を探し、累積AUCを取り出す。その累積AUCをそこまでの経過時間(TIME)で割ってやればCavgTが得られる。

```
; 累積AUCの算出
$DES
CONC=A(1)/V
DADT(x) = CONC
AUC= A(x)
```

曝露指標の選択の方法

- 複数の曝露指標 (AUC_{ss}、C_{min,ss}、C_{max,ss}、C_{avgT}等) を単変量で網羅的に検討し、“Best predictor”を選択する
- “Best predictor”の判断規準：
 - AIC最小が基本
 - 曝露項の係数のp値、Goodness-of-fit plotsも考慮
- “Best predictor”であることの立証が重要な場合
 - Tofacitinib XR錠 (Lamba, et al. (2017))でのやり方
 - まず、単変量でAICが最小となる曝露指標を決める (例えばC_{av})
 - C_{av}モデルに、他の曝露指標 (例えばC_{min}) を共変量として追加しても、OFVが有意に低下しないことを確認する。
 - さらに、他の曝露指標 (例えばC_{min}) の単変量モデルにC_{av}を共変量として追加すると、OFVが有意に低下することを確認する

どの曝露指標と最も相関するか、理論的に決められるか？

- Turnover rateが速いまたは遅い場合は決まるが、多くの場合(その中間)、決められない

真のPK/PDを以下の間接反応モデルとしたとき：

I. INHIBITION - k_{in}



$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \left(1 - \frac{C_p}{IC_{50} + C_p} \right) - k_{out} \cdot R$$

- Turnover rateが速い場合
 - 反応を観測した時点の濃度と相関
 - よって、有効性はCmin (投与前観測の場合)、安全性はCmax と相関しやすい
- Turnover rateが遅い場合
 - 右式に比例する $\int_0^{\tau} \frac{c(t)}{c(t) + IC_{50}} dt$
 - 低濃度域ではAUCss/IC50に比例
 - よって、AUCssと相関しやすい
- Turnover rateが中間の場合
 - どれに相関するか分からない
 - 多くの薬剤はこれに該当する

多様な臨床エンドポイントを扱う ためのE-Rモデル

多様なデータタイプに対応できる多様な統計モデルの知識が必要

| データタイプ | 臨床エンドポイントの例 | 使用する統計モデルの例 |
|-------------------------|--------------------------------|--|
| 連続値 | 血圧の変化量 血清カリウム濃度の変化量 | E _{max} モデル、Sigmoid E _{max} モデル、Linearモデル、Powerモデル |
| 二値データ | 有効／無効 有害事象あり／なし | Logistic回帰モデル |
| 順序付きカテゴリカルデータ | Painスコア(0-10) 有害事象グレード(0-5) | 比例オッズモデル |
| カウントデータ | 1ヶ月間の発作回数 | Poissonモデル |
| Time-to-event (TTE) データ | 生存時間 有害事象発現までの期間 | 指数分布／ワイブル分布 Cox比例ハザードモデル |
| 患者報告アウトカム (PRO)データ | 乳癌患者用QOL尺度 (FACT-B) | Item response theory (IRT) モデル |

二値データのE-Rモデリング

- 何らかの現象の発生の有無
 - 有効性: 有効(1)／無効(0)
 - 安全性: 有害事象あり(1)／なし(0)
- 0/1しかとらないデータに対して、LinearモデルやEmaxモデルは直接使えない
- そこで、0/1というデータはベルヌーイ分布(あるいは二項分布)に従うと考え、確率 p を予測するモデルを構築する

ベルヌーイ分布(1回試行) $\Pr(X = 1) = p, \Pr(X = 0) = 1 - p$

二項分布(n回試行、k回成功) $\Pr(X = k) = nC_k \cdot p^k \cdot (1 - p)^{n-k}$

Logistic回帰モデル

- 確率 p は0～1の範囲の値しかとらないので、まだLinearモデルやEmaxモデルは使いづらい
- そこで、確率 p に以下の**Logit変換**を行い、 $-\infty \sim +\infty$ の範囲の値をとれるようにする
 - これがLogistic回帰モデル

Linearモデル
$$\text{logit}(p_i) = \log\left(\frac{p_i}{1 - p_i}\right) = \text{Base}_i + \text{Slope} \cdot \text{AUC}_{\text{SS}_i}$$

Emaxモデル
$$\text{logit}(p_i) = \log\left(\frac{p_i}{1 - p_i}\right) = \text{Base}_i + \frac{\text{Emax} \cdot \text{AUC}_{\text{SS}_i}}{\text{AUC}_{50} + \text{AUC}_{\text{SS}_i}}$$

Logit変換の逆変換

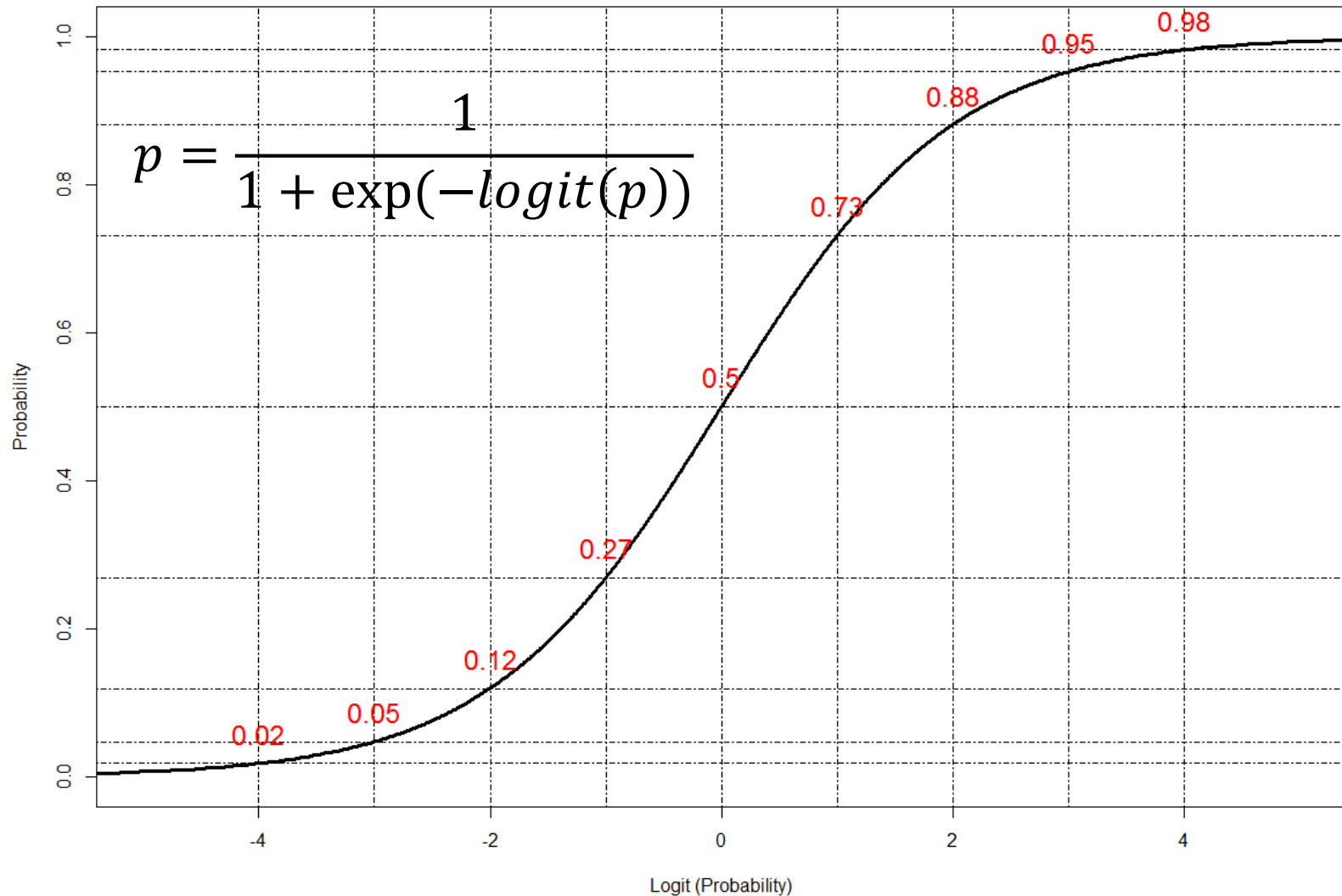
- $\text{Logit}(p) (-\infty \sim +\infty)$ は、以下のように**逆変換**すれば、元の確率 $p (0 \sim 1)$ に戻せる

$$p_i = \frac{\exp(\text{logit}(p_i))}{1 + \exp(\text{logit}(p_i))} = \frac{\exp(\text{Base}_i + \text{Slope} \cdot \text{AUCss}_i)}{1 + \exp(\text{Base}_i + \text{Slope} \cdot \text{AUCss}_i)}$$

または

$$p_i = \frac{1}{1 + \exp(-\text{logit}(p_i))} = \frac{1}{1 + \exp(-(\text{Base}_i + \text{Slope} \cdot \text{AUCss}_i))}$$

LogitとProbabilityの関係



Logistic回帰モデルのためのNONMEM及びR (lme4)のコーディング



```
$DATA data.csv
$INPUT ID DV AUC
; DV: 0=no event, 1=event
$PRED
  BSL = THETA(1)
  SLP = THETA(2)
  LOGIT = (BSL + ETA(1)) + SLP*AUC ; logit(p)
  PROB = 1/(1 + EXP(-LOGIT)) ; probability
  IF (DV.EQ.0) Y = 1-PROB ; likelihood (DV=0)
  IF (DV.EQ.1) Y = PROB ; likelihood (DV=1)
$THETA 0.1 0.1
$OMEGA 1
$EST LIKE METHOD=COND LAPLACE
```



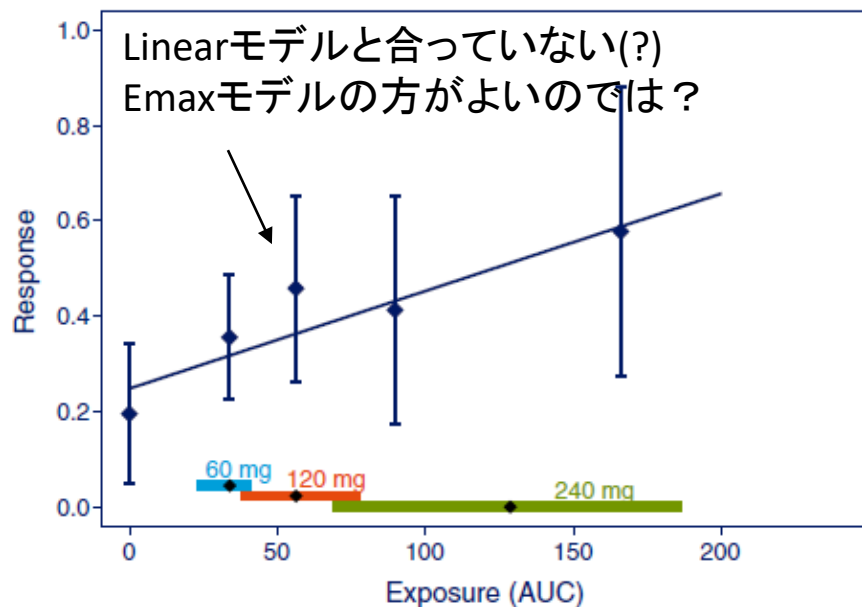
```
require(lme4)
data <- read.csv("data.csv")
m <- glmer(DV ~ AUC + (1 | ID),
           family = binomial,
           data = data)

summary(m)
```

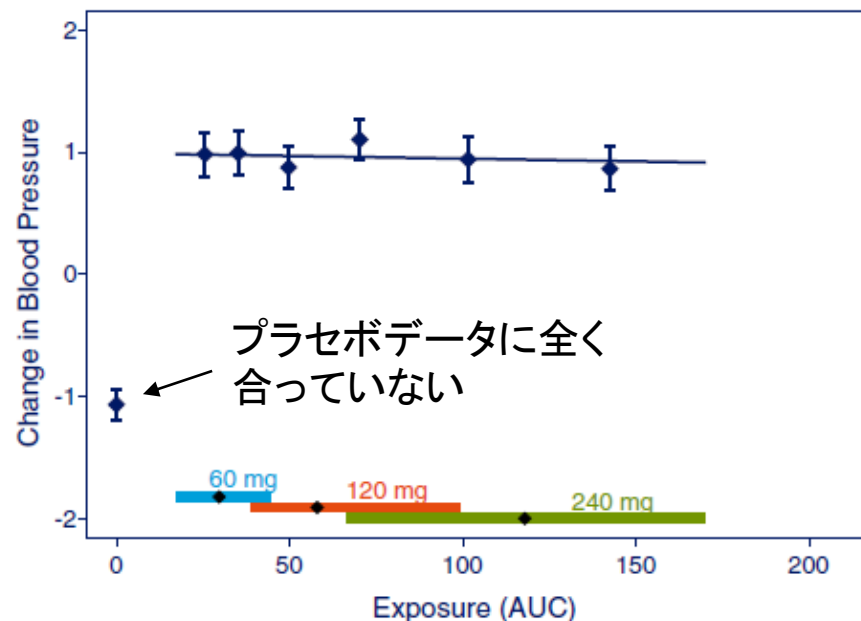
E-Rモデル構造は目的に応じて
選択する

これらのE-Rモデルは「正しい」でしょうか？

Linearモデル(実薬群+プラセボ群)

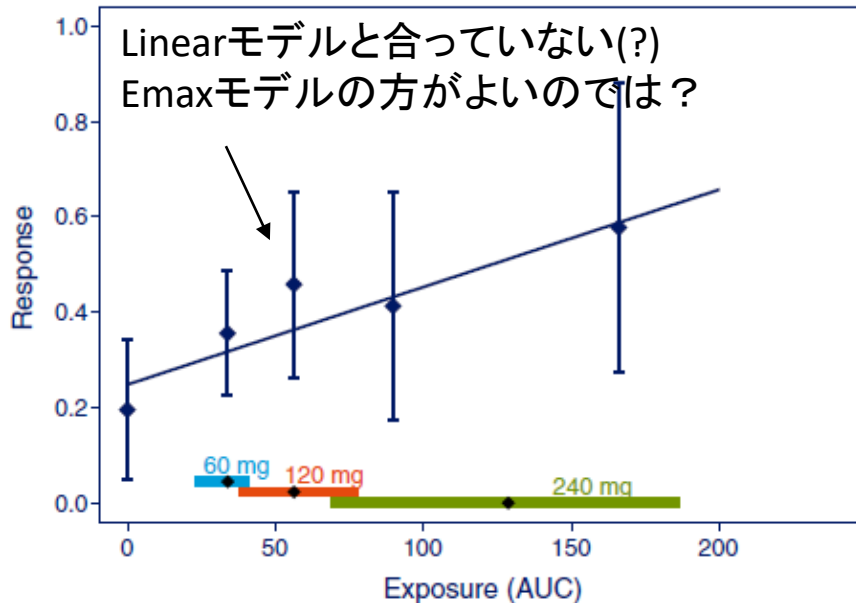


Linearモデル(実薬群のみ)



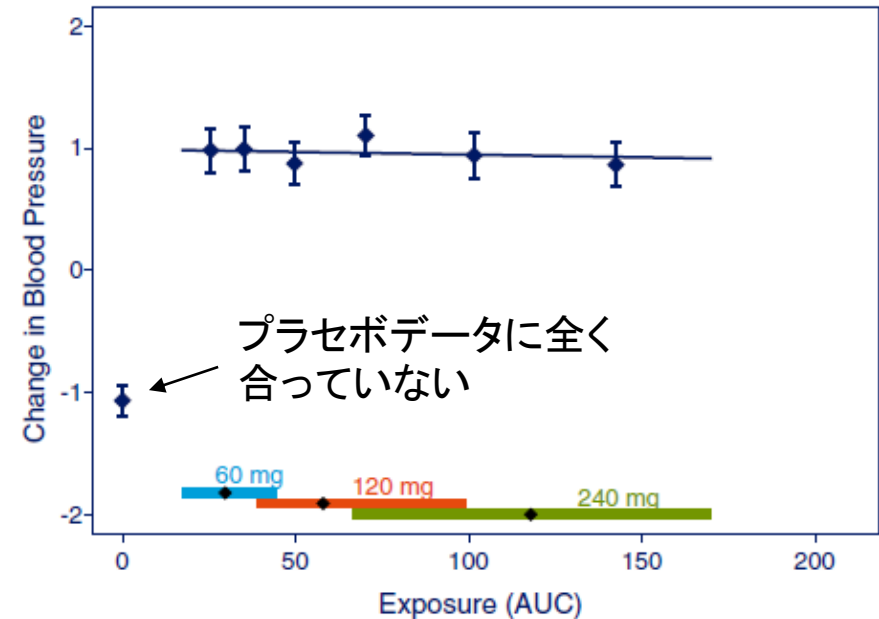
これらのE-Rモデルはどちらも「正しく」使われています

Linearモデル(実薬群+プラセボ群)



E-Rの目的:「薬効はあるか？」
答え: Yes

Linearモデル(実薬群のみ)



E-Rの目的:「用量の増加とともに薬効は増大するか？」
答え: No

E-Rモデル構造の選択は目的に依存する

E-Rモデルの目的とは、どんな質問に答えたいか？

- 薬効はあるか？ (Type A)
- 用量の増加とともに薬効は増大するか？ (Type B)
- E-R関係はどうなっているか？ (Type C)
- 用量を変えると効果はどれくらいになるか？ (Type C)

Table 2 Generic key questions with suggested models used for addressing the questions

| Type | Question | Analysis* |
|------|--|--|
| A | Does data indicate a treatment effect? | $E_{CFB} \sim E_{BASE} + COVs + Slope \cdot Exposure + Intercept$ (analysis based on all data) |
| B | Does treatment effect increase with dose? | $E_{CFB} \sim E_{BASE} + COVs + Slope \cdot Exposure + Intercept$ (data from placebo excluded) |
| C | What are the characteristics of the E-R relationship? What is the predicted effect of dose changes? | $E_{CFB} \sim E_{BASE} + COVs + \frac{E_{max} \cdot Exposure}{EC_{50} + Exposure} + Intercept$, (analysis based on all data) |

* E_{CFB} indicates the change from baseline of the primary endpoint, E_{BASE} is the baseline value of the effect variable. Exposure is an exposure variable such as the area under the concentration-time curve in a dosing interval at steady-state. COV is the contribution from covariates for the effect. Slope is the estimated slope of the E-R relationship on a linear scale. The E_{max} model (Type C) is parameterized by E_{max} , the maximal effect obtained at infinite exposure and EC_{50} , the exposure at half-maximal effect. For any of the analysis, an intercept, representing the response at zero exposure (i.e., placebo) is included. The equations are written with E_{CFB} as the dependent variable, assuming a continuous endpoint. Similar analyses may be applied for categorical binary endpoints, following logit transformation, and using the response rate as the dependent variable.

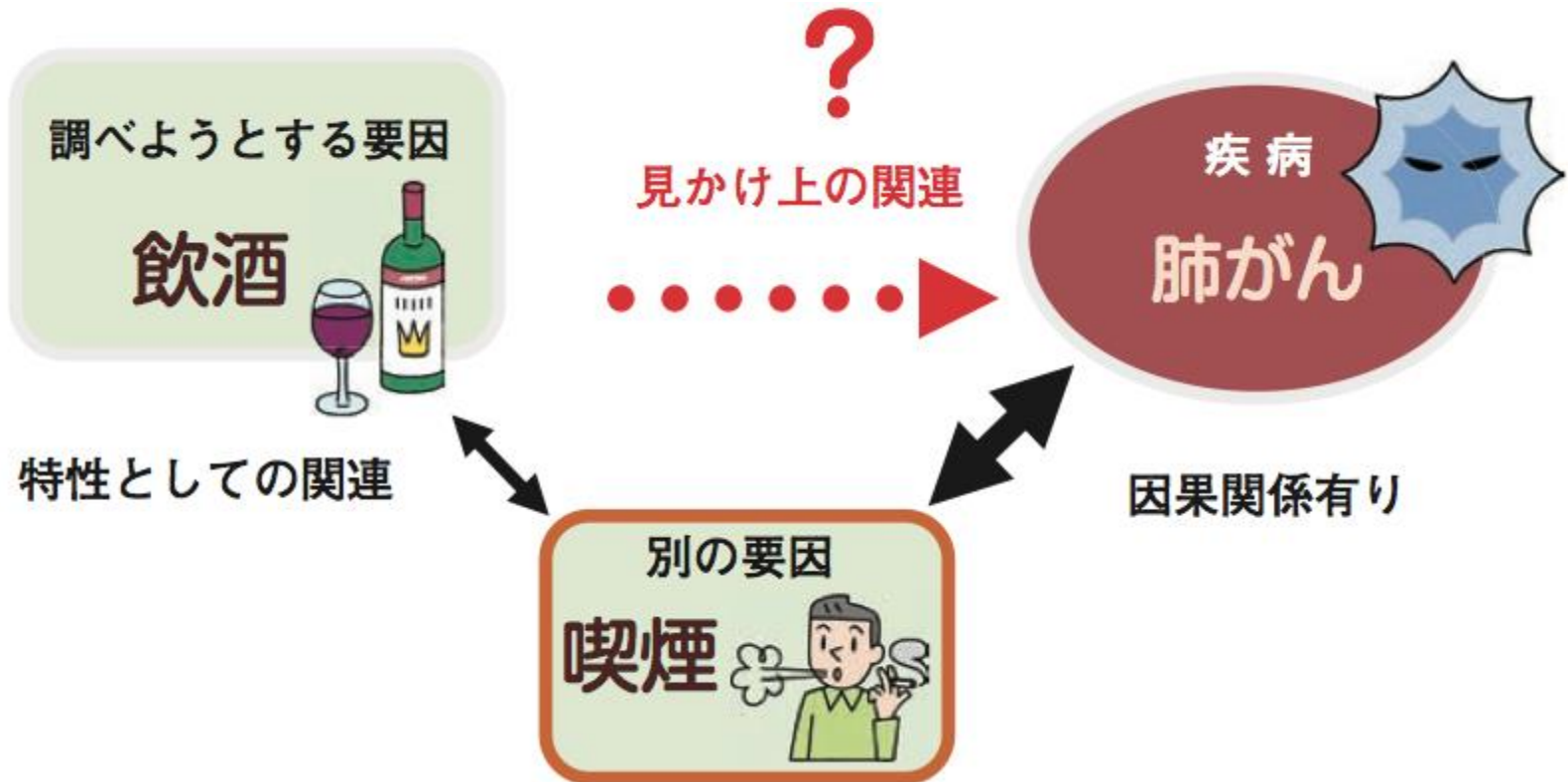
E-Rモデルのピットフォール

交絡 (confounding) の問題

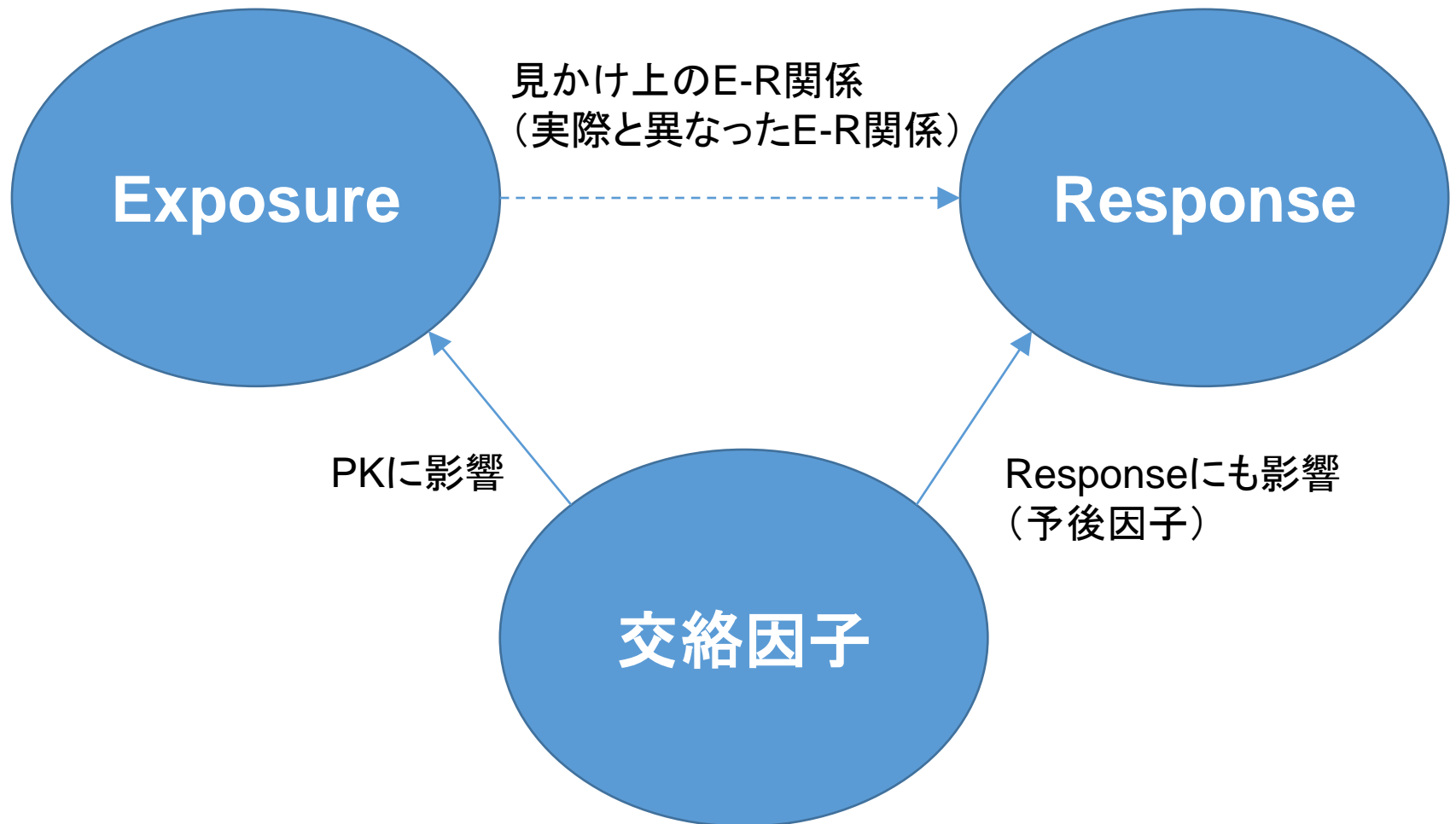
交絡(因子)は、E-R解析を間違える、最も重要で唯一の原因である

*“Known and unknown confounding factors may compromise the analysis if not properly accounted for, and **this is probably the single most important source of error in E-R analyses.**”* (Overgaard, et al. (2015))

交絡(因子)とは？



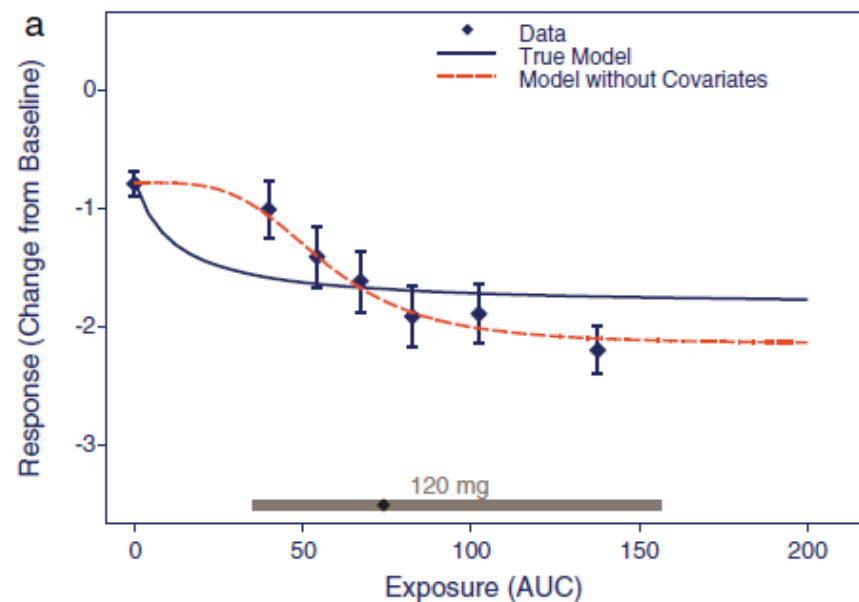
E-Rの文脈における交絡(因子)とは？



曝露と反応の両方に影響を及ぼす共変量のこと

交絡の極端な例

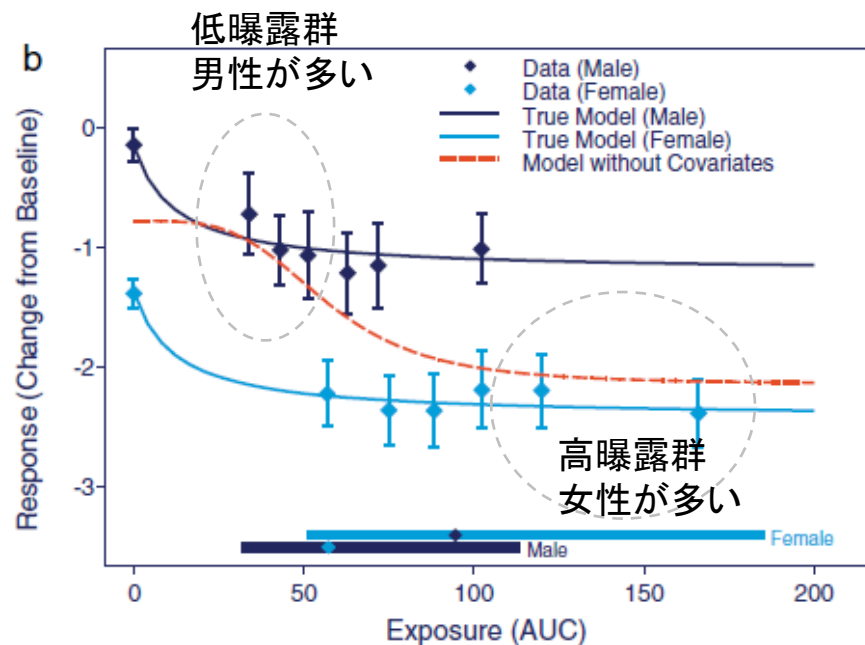
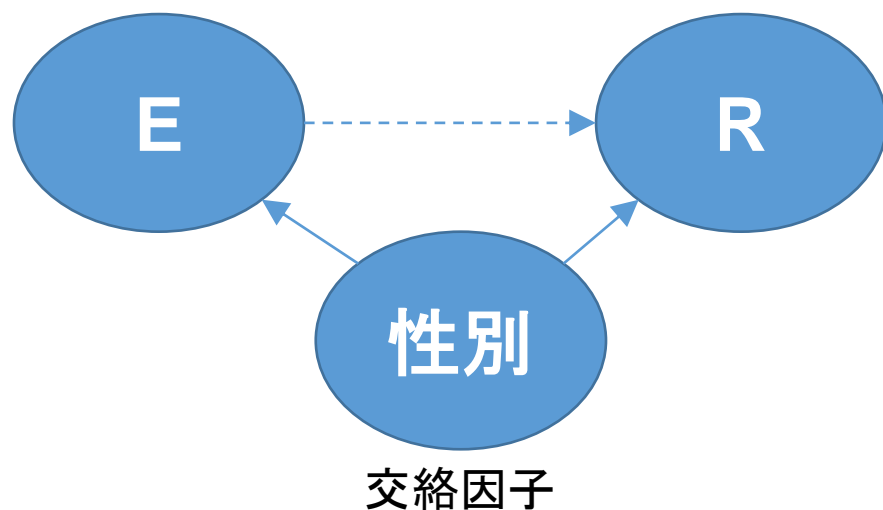
見かけ上は、120mgの曝露範囲で急峻なE-R関係ありそう



結論: 120mgでは足りないかも ?!

交絡の極端な例

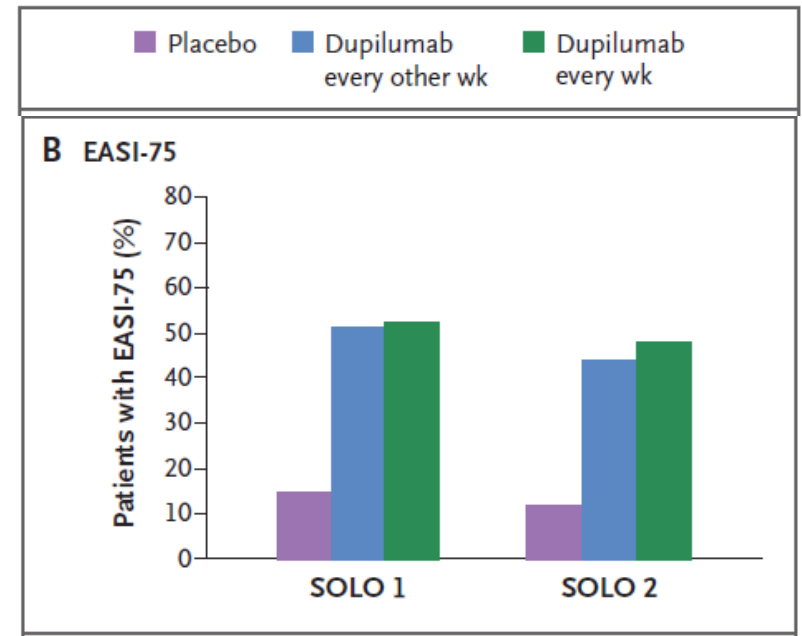
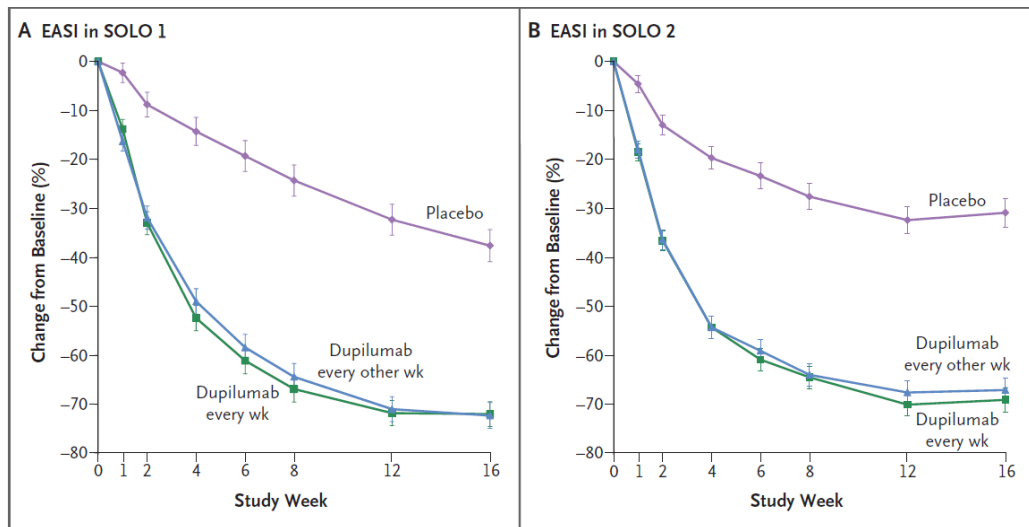
性差を調整すると、120mgの曝露範囲で
E-R関係はほぼプラトー領域



結論: 120mgでちょうどよい

Dupilumabでの交絡の事例

アトピー性皮膚炎 Ph3試験 (SOLO1試験、SOLO2試験)において、有効性 (EASIスコア) の主解析では、ほぼ300mg Q2W = 300mg QW

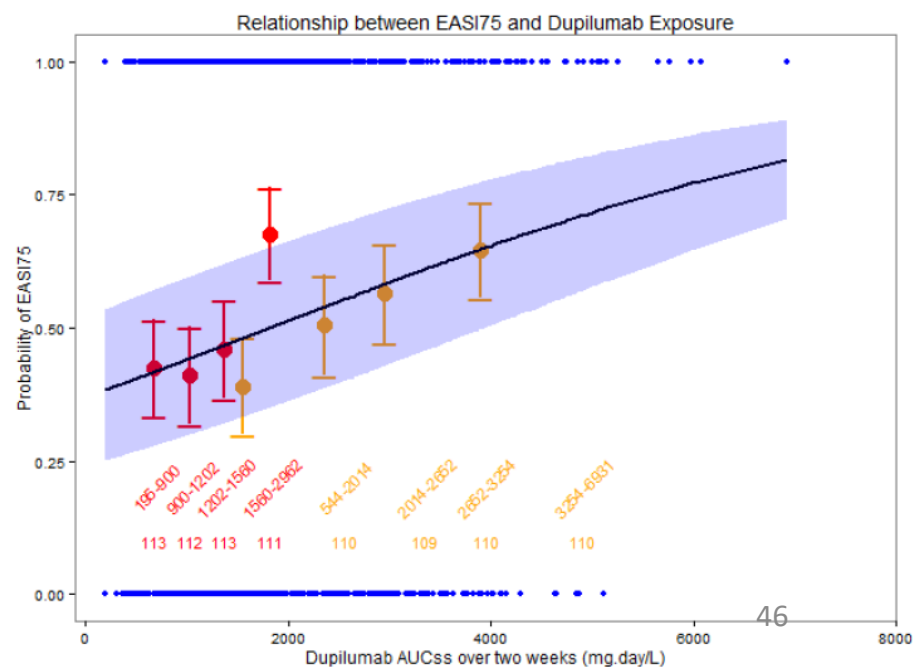


Dupilumabでの交絡の事例

EASI-75のE-R解析の結果、300mg Q2WとQWの曝露範囲でE-R関係ありそう



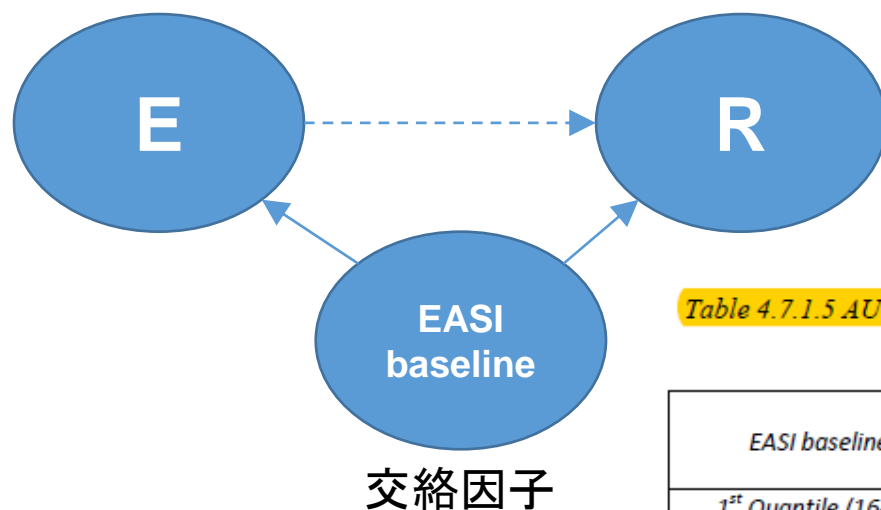
結論(スポンサー): 300mgQ2WからQWへの増量意義がある。
→ 300mgQ2WとQWの2用量を申請



https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761055Orig1s000ClinPharmR.pdf

Dupilumabでの交絡の事例

EASI baselineの影響を調整すると、300mg Q2WとQWの曝露範囲でE-R関係はフラット



結論(FDA): 300mgQ2WからQWへの増量意義はない。
→ 300mgQ2Wのみを承認

Table 4.7.1.5 AUCss over two weeks and response rate of EASI-75 by dosing regimens and EASI baseline quantile

| EASI baseline | 300 mg Q2W | | | 300 mg QW | | |
|-----------------------------------|------------|-------------------------|-----------|-----------|-------------------------|-----------|
| | N | Median AUCss (mg-day/L) | EASI-75 % | N | Median AUCss (mg-day/L) | EASI-75 % |
| 1 st Quantile (16-21) | 111 | 1300 | 0.61 | 98 | 2851 | 0.61 |
| 2 nd Quantile (>21-50) | 284 | 1197 | 0.50 | 290 | 2604 | 0.53 |
| 3 rd Quantile (>50) | 54 | 1001 | 0.20 | 51 | 2125 | 0.31 |
| Overall | 449 | 1439 | 0.53 | 439 | 1236 | 0.49 |

Source: Reviewer's independent analysis on ER dataset (auc-easi-sigmoid.xpt and ADSL.xpt of ISE pool 1)

なぜ、E-R解析では交絡の問題が起きてしまうのか？

- E-R解析は、本質的に、不均衡データ(unbalanced data)に基づいて行われるため
 - 用量に対して無作為化する通常の臨床試験では、曝露に対して背景因子の不均衡を起こす
 - 例えば、低体重の被験者は高体重の被験者よりも曝露が高い
 - だからE-R解析をやる意義があるとも言えるが、統計理論の適用も制限してしまう
- 不均衡データ問題を解決するため、Randomized, concentration-controlled trialというオプションも提案されている(が、Ph2で一般的に採用されるデザインではない)

The second kind of study (# 2 above) is the randomized, concentration-controlled trial (e.g., Sanathanan and Peck 1991). While less common than the first kind of study, it is a credible controlled effectiveness study. Unlike the first approach, this approach is not affected by the potential confounding factors noted above, such as an unrecognized relationship between pharmacokinetics and responsiveness, or by the random imbalance of influential factors in the way patients are chosen to receive higher doses.

FDA Exposure-
Response
Relationships
ガイダンス (2003)

では、どうすればよいか？

- E-R解析では、共変量解析が特に大事
 - E-R関係の個体差を明らかにする目的だけではなく、交絡因子を適切に調整する目的もある
- 交絡因子となる可能性のある因子は、**全て**共変量としてE-Rモデルに含めることが推奨される(Overgaard, et al. (2015))
 - 曝露と反応の両方に影響を及ぼすことが分かっている共変量 (known confounders)
 - PKの影響因子
 - 反応の影響因子(予後因子)
- Limitation
 - Unknown confounderが存在する可能性は完全に排除はできない。しかし、このlimitationがE-Rの利用価値を制限するものではない

E-Rモデルのピットフォール (2)

Titration paradoxについて

The Drug Titration Paradox: Correlation of More Drug With Less Effect in Clinical Data

Thomas W. Schnider^{1,*}, Charles F. Minto² and Miodrag Filipovic¹

The Titration Paradox Turns Pharmacology Upside Down

Steven L. Shafer¹ and Donald R. Stanski^{1,*}

The Drug Titration Paradox is Simpson's Paradox

Gabriel Schamberg^{1,2,*} and Emery N. Brown^{1,2,3}

レスポンスに基づき用量をタイトレーションした場合、集団でのD-R / E-R関係が逆転する現象

曝露が高いほど効果が低い??

麻酔薬をタイトレーションしたときのE-Rデータ(観察研究)

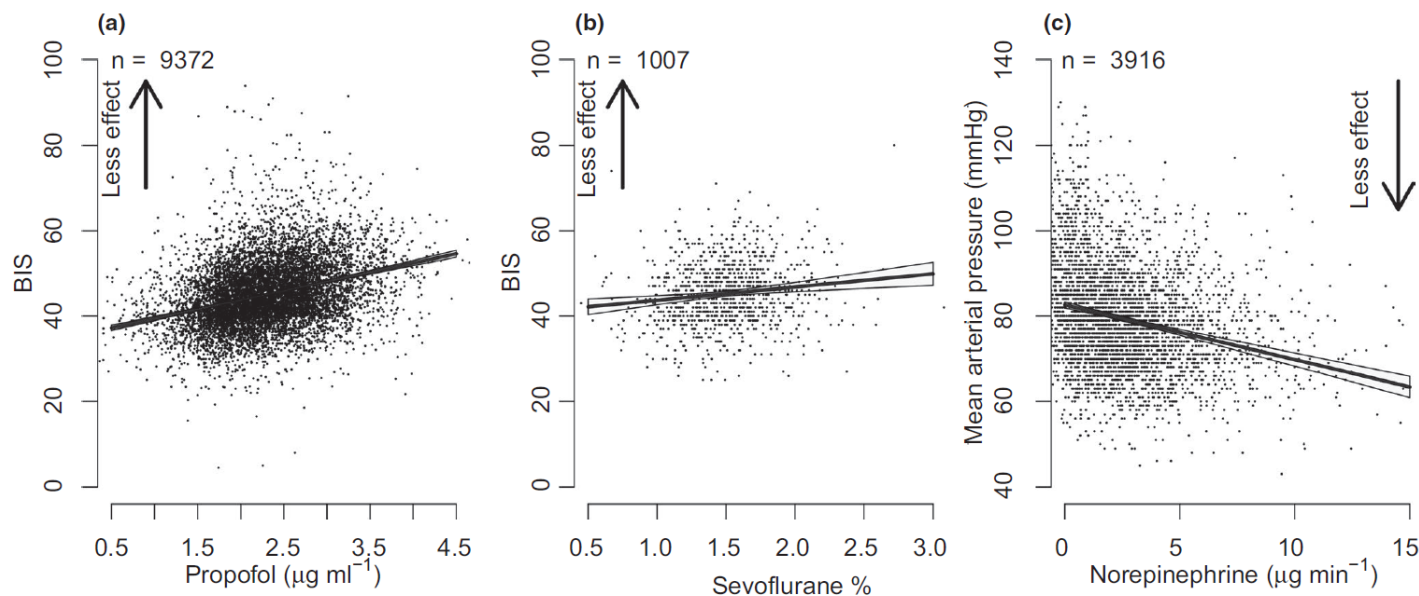


Figure 2 The raw clinical data used for the linear regression analysis for (a) propofol CeT30 and (b) sevoflurane ET30 titration to BIS30 and (c) norepinephrine NE30 titration to MAP30. The data points are “jittered” to avoid overlapping data points. The linear regression line is plotted together with its 99% CI. All regression lines show the titration paradox, i.e., decreasing drug effect with increasing drug dose. BIS, Bispectral Index; BIS30, Bispectral Index at 30 minutes; CeT30, propofol target effect site concentrations at 30 minutes; CI, confidence interval; ET30, sevoflurane end-tidal concentrations at 30 minutes; MAP30, mean arterial blood pressure at 30 minutes; min, minutes; NE30, norepinephrine infusion rates at 30 minutes.

反応性が高い被験者は低用量へ、反応性が低い被験者は高用量へとタイトレーションされた結果、各被験者内では正のE-R関係があっても、集団としては**必ず**負のE-R関係を示す

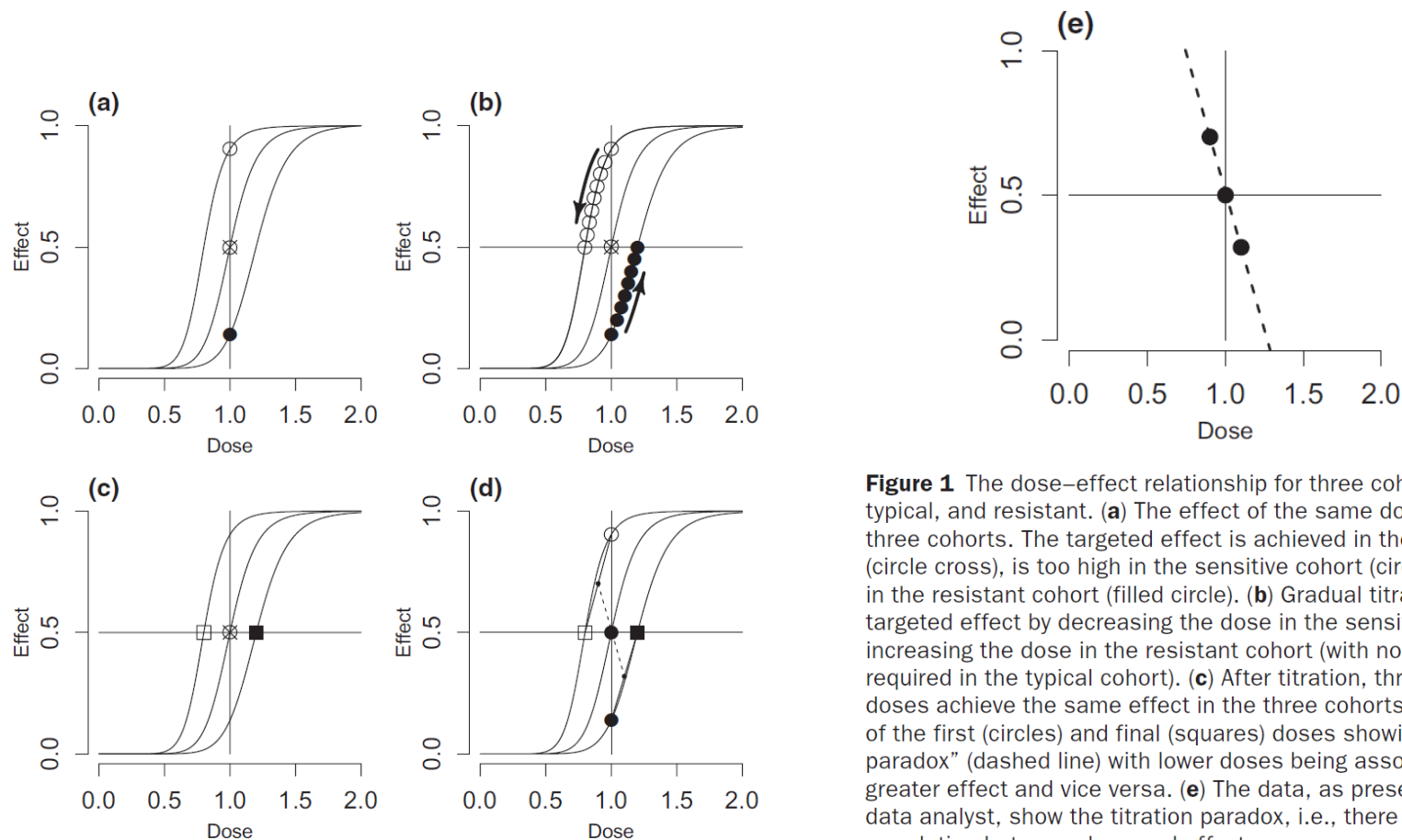
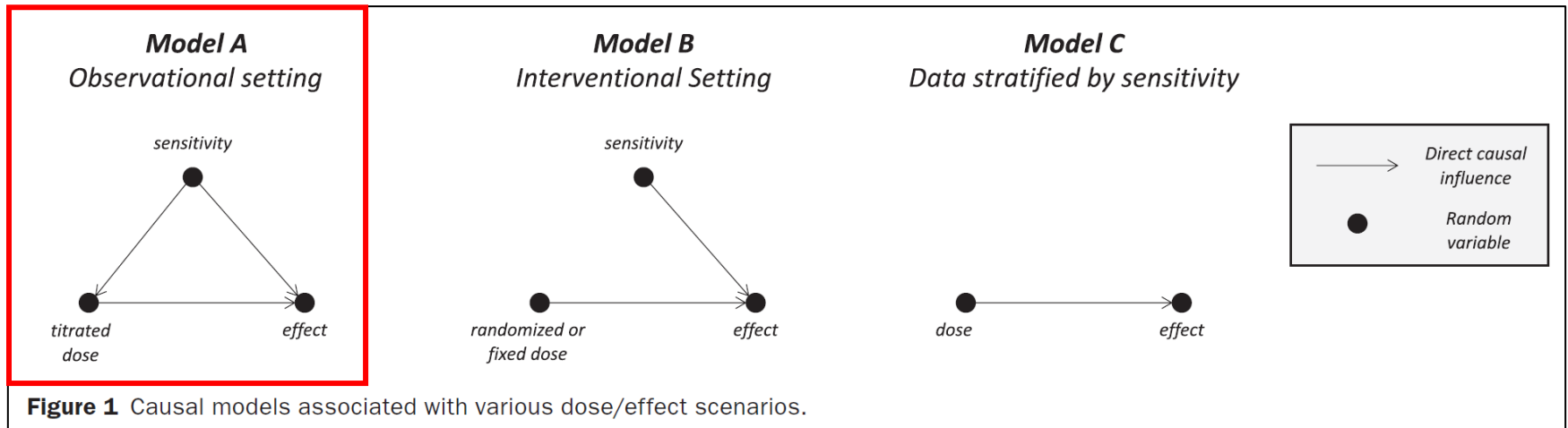


Figure 1 The dose–effect relationship for three cohorts: sensitive, typical, and resistant. **(a)** The effect of the same dose given to the three cohorts. The targeted effect is achieved in the typical cohort (circle cross), is too high in the sensitive cohort (circle), and too low in the resistant cohort (filled circle). **(b)** Gradual titration to same targeted effect by decreasing the dose in the sensitive cohort and increasing the dose in the resistant cohort (with no dose adjustment required in the typical cohort). **(c)** After titration, three different doses achieve the same effect in the three cohorts. **(d)** The average of the first (circles) and final (squares) doses showing the “titration paradox” (dashed line) with lower doses being associated with a greater effect and vice versa. **(e)** The data, as presented to the data analyst, show the titration paradox, i.e., there is a negative correlation between dose and effect.

Titration paradoxは感受性 (sensitivity) がD-R / E-R関係の交絡因子となっている状況



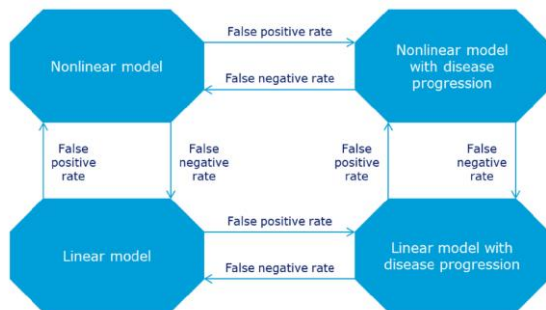
集団としてTitration paradoxを示す場合でも、解析によって真のE-R関係を導くことは可能か？

Dose/exposure–response modeling in dose titration trials: Overcoming the titration paradox

Niels Rode Kristensen | Henrik Agersø

以下の条件が成り立つ状況であれば、母集団アプローチを用いることで評価可能 (Kristensen, et al. (2022))

- 各被験者で経時データ(複数時点)が取得されている
- 各時点において、用量/曝露とレスポンスとの間に明確な因果関係がある



E-R関係の形状(線形 vs 非線形)及び時間依存性(disease progression)の有無を正しく特定できたか？(シミュレーション検討)

TABLE 2 Type 1 and Type 2 error rates for model discrimination tests in the rich-data scenario with 100 subjects for 26 weeks

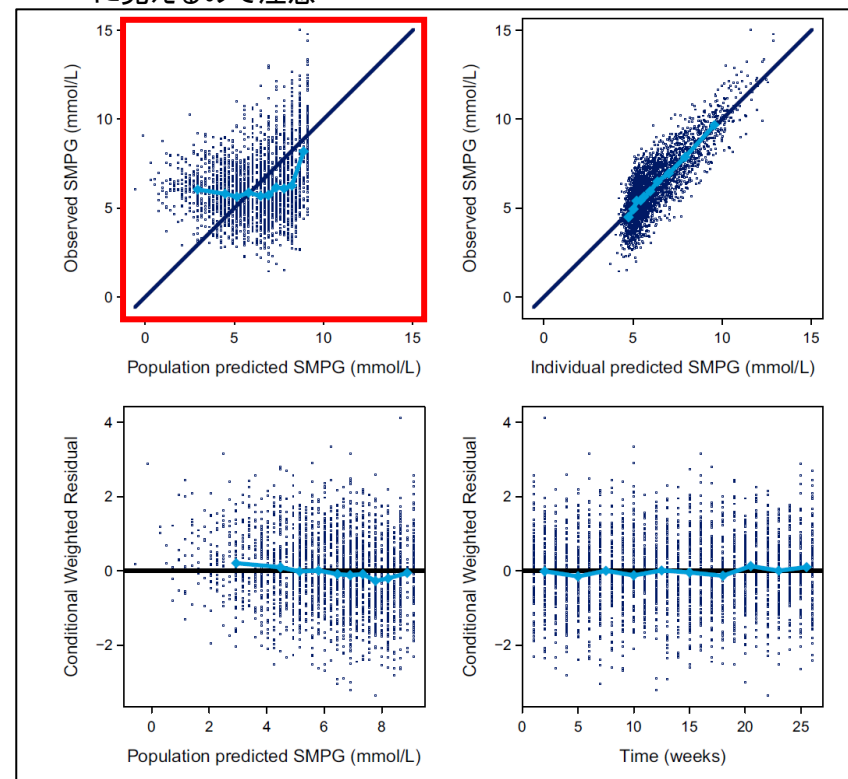
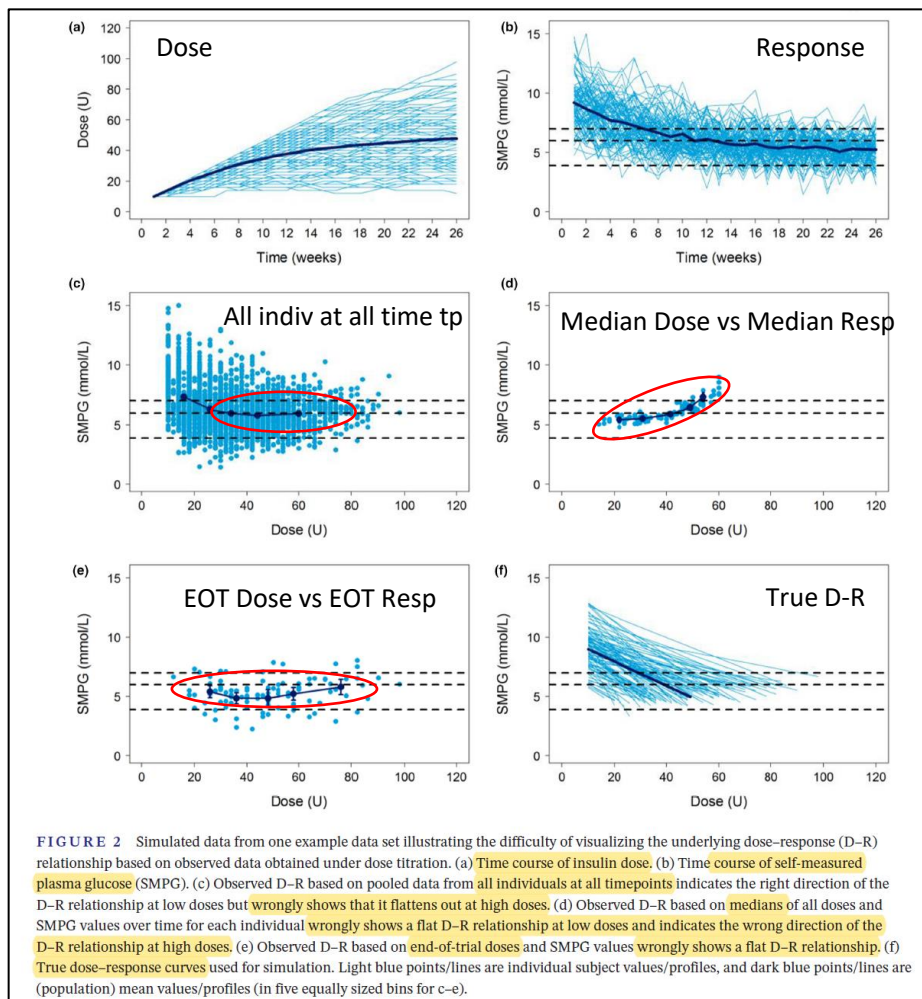
| Missing data scenario | Model discrimination test | Type 1 (false positive) error rate (%) | Type 2 (false negative) error rate (%) |
|-----------------------|--|--|--|
| No dropout | Linear vs. nonlinear | 2.1 | 0.0 |
| | Linear vs. linear + progression | 4.0 | 0.0 |
| | Nonlinear vs. nonlinear + progression | 4.2 | 0.0 |
| | Linear + progression vs. nonlinear + progression | 1.2 | 0.0 |
| 15% random dropout | Linear vs. nonlinear | 2.6 | 0.0 |
| | Linear vs. linear + progression | 4.6 | 0.0 |
| | Nonlinear vs. nonlinear + progression | 4.8 | 0.0 |
| | Linear + progression vs. nonlinear + progression | 1.5 | 0.0 |
| 30% random dropout | Linear vs. nonlinear | 2.2 | 0.0 |
| | Linear vs. linear + progression | 4.3 | 0.0 |
| | Nonlinear vs. nonlinear + progression | 4.4 | 0.0 |
| | Linear + progression vs. nonlinear + progression | 1.7 | 0.0 |
| 15% nonrandom dropout | Linear vs. nonlinear | 0.6 | 0.0 |
| | Linear vs. linear + progression | 1.7 | 0.0 |
| | Nonlinear vs. nonlinear + progression | 3.7 | 0.0 |
| | Linear + progression vs. nonlinear + progression | 0.1 | 0.0 |
| 30% nonrandom dropout | Linear vs. nonlinear | 0.3 | 0.2 |
| | Linear vs. linear + progression | 1.6 | 0.0 |
| | Nonlinear vs. nonlinear + progression | 3.7 | 0.0 |
| | Linear + progression vs. nonlinear + progression | 0.0 | 0.0 |

Parameter a represents the SMPG without insulin treatment, parameter b represents the glucose-lowering effect of one unit of insulin in the linear variants of the model ($c = 0$) and is equivalent to E_{max}/ED_{50} in the classic Emax model in the nonlinear variants of the model ($c > 0$). Parameter c describes the degree of deviation from a linear dose-response relationship and is for the nonlinear variants of the model equivalent to $1/ED_{50}$, parameter d describes disease progression over time.

Kristensen, et al. (2022)

おまけ: Titration paradoxを示すデータのE-Rをグラフ 評価する際の留意点

モデルが正しくても、PRED vs
DVのGOFは間違っているよう
に見えるので注意



まとめ

- なぜExposure-Response関係をモデル化するのか？
- 様々なE-Rモデル(構造モデル)
 - Landmark E-R vs Longitudinal E-R
 - 薬効(drug effect)のモデル、薬効が定常状態に至る経時推移(time-course)を説明するモデル
- 曝露指標の算出と選択について
- 多様な臨床エンドポイントを扱うためのE-Rモデル
 - Logistic回帰モデル
- E-Rモデル構造は目的に応じて選択する
- E-Rモデルのピットフォール
 - 交絡(confounding)の問題
 - Titration paradox

参考文献

- Overgaard RV, et al. Establishing Good Practices for Exposure-Response Analysis of Clinical Endpoints in Drug Development. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2015 Oct;4(10):565-75.
- Garnett C, et al. Scientific white paper on concentration-QTc modeling. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2018 Jun;45(3):383-397.
- Sacks LV, et al. Scientific and regulatory reasons for delay and denial of FDA approval of initial applications for new drugs, 2000-2012. *JAMA*. 2014 Jan;311(4):378-84.
- Ogasawara K, et al. Exposure- and Dose-response Analyses in Dose Selection and Labeling of FDA-approved Biologics. *Clin Ther*. 2018 Jan;40(1):95-102.e2.
- Lu D, et al. A survey of new oncology drug approvals in the USA from 2010 to 2015: a focus on optimal dose and related postmarketing activities. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016 Mar;77(3):459-76.
- Lamba M, et al. Model-Informed Development and Registration of a Once-Daily Regimen of Extended-Release Tofacitinib. *Clin Pharmacol Ther*. 2017 Jun;101(6):745-753.
- Hu C, et al. Landmark and longitudinal exposure-response analyses in drug development. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2017 Oct;44(5):503-507.
- Xu Y, et al. Exposure-Response Modeling Analyses for Sirukumab, a Human Monoclonal Antibody Targeting Interleukin 6, in Patients With Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis. *J Clin Pharmacol*. 2018 Nov;58(11):1501-1515.
- Liu C, et al. Association of time-varying clearance of nivolumab with disease dynamics and its implications on exposure response analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2017 May;101(5):657-666.
- Simpson EL, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016 Dec 15;375(24):2335-2348.
- Schnider TW, et al. The Drug Titration Paradox: Correlation of More Drug With Less Effect in Clinical Data. *Clin Pharmacol Ther*. 2021 Aug;110(2):401-408.
- Schamberg G, et al. The Drug Titration Paradox is Simpson's Paradox. *Clin Pharmacol Ther*. 2021 Dec;110(6):1424-1425.
- Kristensen NR, et al. Dose/exposure-response modeling in dose titration trials: Overcoming the titration paradox. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2022 Dec;11(12):1592-1603.