

シンポジウム S5 F会場 (723 教室) 13:10~15:10

日本における MIDD の現状と課題

座長：塩見 真理 (MSD 株式会社)、中村 龍太 (日本薬大)

S5-1 Model Informed Drug Development (MIDD) の概要

小松 完爾 (アステラス製薬)

S5-2 国内承認品目での調査を通じた Model-Informed Drug Development の実状調査

佐々木 智啓 (製薬協)

S5-3 医薬品開発における Model Credibility 評価について

長谷川 千尋 (製薬協)

S5-4 現場の薬剤師は MIDD をいかに診療支援に生かしていくか

牧野 好倫 (埼玉医科大学国際医療センター)

Model Informed Drug Development (MIDD)の概要

小松 完爾

アステラス製薬 早期臨床開発・トランスレーショナルサイエンス

モデリング&シミュレーション 機械学習・PBPK グループ

近年、新薬開発は増々高度化している。開発に要する費用と期間は莫大であり、開発の成功確率を上昇させるためには、科学の進歩を取り入れたイノベティブなアプローチが不可欠であると考えられる。新薬開発の成功確率低下は 21 世紀の初めには問題視されており、2006 年の FDA がリリースした白書をきっかけに、臨床試験のデータについて数理モデルを用いて解析し次相試験の科学的設計をシミュレーションを用いて行うモデリング&シミュレーション(M&S)が重要視された。そしてそれを開発プログラムを通して戦略的に立案・実行する Model Informed Drug Development(MIDD、当時は Model-based と呼ばれ MBDD であった)という開発戦略が企業、当局ともに注目されるようになった。MIDD は FDA など欧米を中心として広く受け入れられ実行されるようになったが、日本においても多くの検討がなされた結果、関係者の努力によって「医薬品の母集団薬物動態／薬力学解析ガイドライン」、「医薬品の曝露反応関係解析ガイドライン」、「生理学的薬物速度論モデルの解析報告書に関するガイドライン」なる中心的なガイドラインが 2019 年から 2020 年にかけて発布された。これにより、グローバル開発の中で日本も含めた MIDD の推進がなされるようになった。

MIDD を適切に遂行するためには数理モデルの適切な構築とその応用が欠かせない。個体差の大きい臨床データを扱うための母集団解析・統計モデリングはもちろん、薬物動態の詳細なメカニズムをモデル化した PBPK モデルを利用する。近年はメカニズムモデルはシステム生物学的なアプローチを取り入れた、Quantitative Systems Pharmacology (QSP) モデルの応用がなされるようになってきている。また、機会学習や AI も急速に取り入れられるようになってきた。

MIDD を適切に立案し運用するには、このように広い範囲の M&S 技術を個々に習得するだけでなく、開発段階における重要な意思決定段階において、MIDD で解決しえる適切な関心事項 (Question of Interest) を設定し、適切な方法論を選択することが重要である。これは個々の M&S 技術の理解と、医薬品開発への戦略眼の双方を必要とするものであり、習熟するのは難しい。

本発表においては、MIDD とは何かということを基礎的なところから理解することを目標とする。この後の演者の先生方の発表を理解しやすくするために、まずは総論としていくつかある代表的な M&S の方法論について説明するとともに、それらの開発段階での応用と戦略構築の考え方について解説する予定である。

国内承認品目での調査を通じた Model-Informed Drug Development の実状調査

佐々木 智啓

製薬協 データサイエンス部会

2024・2025 年度継続タスクフォース 4 (MIDD タスクフォース)

【背景・目的】 Model Informed Drug Development (MIDD) は薬物動態 (Pharmacokinetics: PK), 薬物や生体内物質の作用メカニズムに基づいた薬力学 (Pharmacodynamics: PD), さらに有効性・安全性のエンドポイントに対して, 数理モデルを用いてこれらの推移, 関係性を数式化し, 医薬品開発の意思決定 (=Model Informed) に用いる開発戦略である。製薬協の本タスクフォースでは, 国内における医薬品承認申請時の MIDD 利用に関する動向を把握し, その課題を整理する目的で, 国内で承認された医薬品を対象に MIDD の活用実態を調査した。

【方法】 製薬協が作成した承認取得品目データベースを基に, 2020 年 1 月から 2022 年 3 月の間に国内で承認された品目を対象とし, 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) が公開している承認情報 [審査報告書及び申請資料概要 (CTD)] を調査し, MIDD の活用に関する情報を確認した。承認情報内に十分な情報が記載されていない場合, 公表論文, 海外規制当局への申請資料 (Health Canada) 及び海外規制当局による Assessment report (EMA 及び FDA) を参照した。

【結果・考察】 調査対象期間に国内で承認された医薬品は計 321 品目であり, その約 1/2 で何らかのモデル解析が活用され, また約 1/4 でモデル解析を用いた用法用量の選択・変更が行われていた。MIDD 活用事例を複数の観点から分析した結果, 以下の知見を得た:

- **主な用途:** 開発相間 (特に次相で前相と異なる用量を用いる場合) や特殊集団の用量最適化に寄与している。一方で, 申請用法用量を第 III 相試験用法用量から変更する場合は当局に受け入れられない事例もあった。希少疾患や特例承認などの特殊な条件下では, モデルからの予測結果が臨床データの代替として用いられた事例があった。
- **疾患領域による違い:** 中枢神経系 (CNS) 領域での利用頻度が高い。また, オンコロジー領域では特に分子標的薬で MIDD の利用頻度が高い。加えて, 希少疾患において MIDD の利用頻度が高く, 当局に受け入れられた割合も高い。
- **日本人データ利用:** 多くの解析で日本人データが含まれていたが, 特に次相試験の用法用量策定時の解析に日本人データが含まれていないケースが散見された。

本調査対象は約 2 年間に国内で承認された品目を対象としており, 得られた結論も限定的ではあるが, 特に MIDD が有効に活用できる場面について, 整理した情報を提供できたと考える。個別の事例では, 品目固有の臨床データだけでは不十分な情報を他剤や非臨床, 公表データを活用したモデル解析によって補完し, MIDD が意思決定において重要な役割を果たした事例も確認された。また, 今回の調査には含まれなかったが, 今後は機械学習・AI や Real world evidence を組み込んだ MIDD の登場も予想され, MIDD 活用の更なる進展が期待される。

医薬品開発における Model Credibility 評価について

長谷川 千尋

製薬協 データサイエンス部会

2024・2025 年度継続タスクフォース 4 (MIDD タスクフォース)

医薬品の研究開発は不確実性が高く、開発成功確率の低下や開発コストの高騰が大きな課題となっている。これらの課題を解決するための一助として研究開発の様々な場面で数理モデルを用いたシミュレーション (Modeling and Simulation: M&S) が活用されている。Model Informed Drug Development (MIDD) は、薬物動態 (Pharmacokinetics: PK)、薬物や生体内物質の作用メカニズムに基づいた薬力学 (Pharmacodynamics: PD)、さらには有効性・安全性のエンドポイントに対して M&S を適用し、開発過程での定量的な意思決定に用いる開発戦略であり、製薬企業及び規制当局双方の意思決定を支援するために活用されている。MIDD では、mechanistic モデルや empirical モデルなど目的に応じて様々なモデルやソースデータ (臨床、非臨床、パブリックデータなど) が使用され、計算機性能やデータサイエンスの進展に伴い、それらの種類も多様化している。近年、FDA (米国) や EMA (欧州) などの海外規制当局に加え、日本においても MIDD に関連するガイドラインが発出されており、さらに国際調和のための ICH において M15 としてパブリックコメント募集の段階に至っており、本格的に産官学による MIDD の議論が活発化することが予想される。

George Box 氏の有名な言葉”All models are wrong, but some are useful”にあるように、数理モデルを有効活用するためには、その目的と限界を明確にし、モデルによる予測に対する信憑性を適切に評価することは、医薬品開発及び承認審査で MIDD を活用する際の重要なプロセスの一つと考えられる。上述した ICH M15 においてもこのモデルの信憑性 (credibility) の評価が主要な焦点の一つとなっており、特に昨今の計算機性能の急速な向上に伴い、MIDD で使用されるモデルの規模と複雑さが増していること、及び高度なモデルの使用により医薬品開発及び承認審査での MIDD の活用機会がさらに増えるであろうことが予想される。そのため、モデルの credibility 評価は今後の MIDD の発展において極めて重要となる。

今般、製薬協データサイエンス部会 2024・2025 年度継続タスクフォース 4 (MIDD タスクフォース) では、医薬品開発における Model Credibility 評価に関する報告書を作成した。報告書では、FDA と EMA の White paper にて提案されている credibility 評価のフレームワークと、その中で使用される用語について解説した上で、これまでに FDA により credibility 評価が実施された品目の事例調査を通じて、credibility 評価の考え方について考察した。本発表では、その内容について紹介する予定である。

現場の薬剤師は MIDD をいかに診療支援に生かしていくか

牧野 好倫

埼玉医科大学国際医療センター

がんゲノム医療科／臨床研究適正推進センター

リバーロキサバンが登場した際、その新薬を医療機関で導入するにあたり、薬事委員会で審議するために各種資料を精査する中で、審査結果報告書のある一部分にとっても違和感を覚えたことを記憶している。第Ⅲ相臨床試験における検討用量の設定において、国外第Ⅲ相試験の用法・用量は、通常用量を 20mg/日、中等度腎機能障害患者に対する用量を 15mg と設定したのに対し、国内ではその国際共同試験に参画することを避け、それまでの国内第Ⅱ相試験 3 本と国外第Ⅱ相試験 2 本から得られた母集団薬物動態（PPK）モデルを用い、シミュレーションにより日本人集団と欧米人を主とした非日本人集団におけるこの薬の薬物動態を比較し、通常用量を 15mg/日とし、中等度腎機能障害患者における用量については別途、国内外の第Ⅰ相試験の結果により得られた $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 等から 10mg と設定したのである。最終的に規制当局は、「国内第Ⅲ相試験での有効性に関する情報は限られているため、製造販売後において、本薬の有効性についても情報収集することは必須と考える。」としている。

話は変わるが、ペメトレキセドは副作用である好中球減少を予防するために、葉酸及びビタミン B12 を併用することが重要である。承認のための申請資料には、臨床薬理の概要として、葉酸およびビタミン B12 との併用投与については、母集団薬物動態解析から葉酸またはビタミン B12 はペメトレキセドのクリアランスに影響を与えないことが示された一方で、好中球減少に対するビタミン併用投与の効果を生理学的薬物動態／薬力学モデルを用いて検討した結果、ビタミンの併用投与は好中球減少を軽減することが予測されたと説明している。

近年では、薬物相互作用においては、臨床試験を行わず、モデル&シミュレーションの技法を用いて予想した結果が、そのまま添付文書に反映している。また、免疫チェックポイント阻害薬の固定投与量（フラット・ドーズ）の考え方もモデル&シミュレーションによる用法・用量の設定である。

ゲノム情報の充実や AI の進歩に伴い、医薬品開発の戦略はすさまじい勢いで変化しているように感じる。患者に最も近いところで医薬品を取り扱う薬学者として、MIDD に関する情報を如何に理解し、適切に対応するかが目前の患者の薬物療法の成功に直結するのかもしれない。

最後に、我々臨床家は、MIDD を個別化医療のために応用することができる立場にいても重要である。抗悪性腫瘍薬について MIPD（Model-Informed Precision Dosing）についてもディスカッションできればと思う。