



## グローバル承認申請を見据えたモデリング&シミュレーションの 現状理解

*Surveying the Lay of the Land for Modeling & Simulation for Global Regulatory Submissions*

地質学者は、地下に石油が眠っているかどうかを判断するために「土地の様子」を調査する一方で、投資アドバイザーは乱高下する市場下の投資戦略を判断するために彼ら自身にとっての「土地の様子」を理解しようと努めます。それと同様に、スポンサーや規制当局も、「土地の様子」、つまり業界の現状を理解することで新薬申請の一環としてモデリング&シミュレーション（M&S）の結果をどのように活用し報告するのが最適か判断していく必要があります。安全性と有効性に優れた新薬の開発において、M&S が果たす役割の重要性はますます高まっています。母集団 PK モデル（PopPK）、母集団 PK/PD モデル、生理学的薬物動態モデル（PBPK）といった定量的 M&S ツールは医薬品開発計画を通して活用され、安全性、有効性、投与量、特殊集団、薬物間相互作用（DDI）の予測などに関連した重要な意思決定を最適化する手法として、その価値が広く認められてきました。実際、米国食品医薬品局（FDA）、欧州医薬品庁（EMA）、日本の独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）など、世界の主要な規制当局が M&S の活用を推奨しています。

医薬品開発において、重要な意思決定をサポートするために多くの解析が実施されています。M&S の解析報告の承認資料への追加に関するガイドラインを規制当局が策定するまで、どのようなデータを含めるべきか、また申請資料の一部としてどのように提出すべきかが不明瞭で、結果的に不完全な資料になってしまう懸念がありました。M&S を活用した承認申請の件数と、報告データに含めるべき項目を明確にする必要性が増すにつれて、規制当局は承認申請における M&S の解析報告に関するガイドラインを作成することの重要性を認識するようになりました。<sup>\*1, \*2</sup> これは、モデリング専用のソフトウェア・プラットフォームを使用する場合に特に重要です。例えば、FDA への IND 申請では、投与量や投与レジメン、対象集団や試験デザイン、安全性シグナルや懸念事項、その他項目を実証するうえで十分な情報と合理性が要求されています。<sup>\*3</sup>



## M&S の解析報告に関する規制調和

規制当局の承認申請における M&S の有用性を理解し、また実務との調和を目指して、FDA、EMA、PMDA、カナダ保健省は定期的にオンライン会議を開催し、ガイドライン、ワークショップ、公開文献を活用しながら M&S 手法に関する情報や見解を共有しています。特に、ここ数年は、承認申請（NDA、BLA、ANDA）や規制当局による審査、市販後の各段階で、臨床試験で未検証のシナリオにおける薬物動態を予測する PBPK モデルを活用する取り組みが拡大しています。これを受けて、2018 年に FDA と EMA は PBPK の解析報告に関するガイドラインを発出しました\*4,\*5。このガイドラインは、審査官が薬剤モデルの予測性能を適切に評価できるように、PBPK モデリングの解析報告書に含めるべき項目をスポンサー企業に提示しています。EMA のガイドライン「Guideline on the reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation」に概説されているように、PBPK モデリングが規制上の意思決定のサポートを目的としている場合、採用した PBPK プラットフォームが「意図された使用に対する適格性を備えているとともに、対象の薬剤モデルの予測性能が評価される」ことを要求しています。また、2019 年 PMDA は、PBPK 解析報告書に関するガイドラインを発出しています\*6。このガイドラインは、「規制当局に提示される資料の一貫性の維持、治験相談、承認審査等における適時の意思決定の促進、及び適切な情報提供のための PBPK モデルの解析報告書の内容の標準化」を目的としています。

## スポンサーはどのように PBPK 解析を活用しているのか

2014 年以降の PBPK 解析の活用状況を分析したところ、PBPK モデリングは主に薬物相互作用 (DDI) の予測に使用されていることがわかりました。このリサーチ結果は、FDA（60%）や PMDA（48%）の報告と一致しています。FDA の承認申請では、小児集団の評価が活用例として 2 番目に多く（16%）、次いで経口吸収、臓器障害、薬理遺伝学、その他と続いていました。ここで最も注目すべきは、悪性腫瘍の新薬開発において PBPK モデリングの普及が急速に進んでいる点です\*7。



## モデルを活かした創薬・医薬品開発(MID3)の推奨「グッドプラクティス」

製薬業界でも、MID3の一貫性のある実践、活用、文書化を推進する推奨「グッドプラクティス」を策定するため、世界の大手製薬企業の研究者で構成されるワーキンググループを設置しました\*8。この提言の目的は、(1)MID3の戦略的統合がどのように研究開発の効率化に寄与するかを企業の意思決定者に示すこと、(2)MID3の解析担当者にMID3活用の計画性、厳密性、一貫性を確保するのに十分な資料を提供すること、(3)規制当局にMID3に関連するガイドラインを策定するための基盤を提供することにあります。

### 将来を見据えて ～規制当局の審査に対応するM&S解析報告のベスト・プラクティス～

医薬品開発プロセスを通して、スポンサーがM&Sの定量的手法の活用を拡大させている現状を踏まえて、スポンサーや規制当局は、承認申請に含めるM&Sの解析結果をより効率的に報告するための推奨事項やガイドラインの策定に取り組んでいます。このように調和のとれた手法を採用することで、意思決定が最適化され、最終的には安全性と有効性の両方に優れた新薬の開発につながり患者アウトカムの改善に貢献することが期待されます。

### 参考文献

[1] US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. (2014, December). Providing Regulatory Submissions In Electronic Format—Standardized Study Data Guidance for Industry. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Silver Spring, MD: Author.

[2] US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. (2017, April). Providing Regulatory Submissions in Electronic Format—Certain Human Pharmaceutical Product Applications and Related Submissions Using the eCTD Specifications Guidance for Industry. Silver Spring, MD: Author.



[3] Florian J. (2017, August 3). Electronic submission of pharmacometrics data sets and reports for regulatory submissions. Presented at the Joint Statistical Meeting, Baltimore, MD.

[4] US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. (2018, September). Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses—Format and Content Guidance for Industry. Silver Spring, MD: Author.

[5] European Medicines Agency. (2018, December 13). Guideline on the Reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation. London, UK: Author.

[6] Ministry of Health, Labor and Welfare. (2019, May 15). Guidelines for Analysis Reports Involving Physiologically based Pharmacokinetic Models

[7] Yoshida K, Budha N, & Jin JY. (2017). Impact of physiologically based pharmacokinetic models on regulatory reviews and product labels: Frequent utilization in the field of oncology. *Cpt-journal.com* 101(5), 597–602.

[8] Marshall SF, et al. (2016). Good practices in model-informed drug discovery and development: Practice, application, and documentation. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 5, 93–122.

## 著者

Maria Saluta

*Original Article* :

<https://www.certara.com/blog/surveying-the-lay-of-the-land-for-modeling-simulation-for-global-regulatory-submissions/>

## サターラについて

サターラは、医薬品開発の最適化や健康転帰の改善に関する意思決定支援技術（バイオシミュレーション）やコンサルティングサービスのリーディングカンパニーです。サターラのソリューションは、医薬品開発から患者治療ライフサイクルの広範囲をカバーしております。最先端科学のモデリング&シミュレーション技術や規制戦略を用いて、規制上や商業上の成功確率向上のサポートをいたします。数百社にわたる世界的なバイオ医薬品企業、一流の学術機関、主要な規制当局が当社のお客様です。詳細は <https://jp.certara.com/>をご覧ください。

サターラ合同会社 〒105-0001 東京都港区虎ノ門 4 丁目 2-12 虎ノ門 4 丁目 MTビル 2 号館 9 階