

部会資料

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

2023 年 10 月
Version 1.0

日 本 製 薬 工 業 協 会
医薬品評価委員会 データサイエンス部会

2022 年度タスクフォース 4 / 2023 年度継続タスクフォース 4

目次

目次	2
表一覧	4
図一覧	5
略語一覧	7
1 はじめに	12
2 調査方法	18
2.1 調査対象	18
2.2 調査項目	18
3 調査結果	19
3.1 調査対象データの概要	19
3.1.1 MIDD の実施頻度	19
3.2 開発相全体を通じた MIDD 利用実態	22
3.2.1 第 II 相試験とは異なる用法用量で第 III 相試験を実施した事例	22
3.2.1.1 ベロトラルスタット塩酸塩：第 III 相試験用量設定の事例	26
3.2.2 第 III 相試験の用法用量とは異なる申請用法用量	28
3.2.3 Proof of concept (PoC) 及び用量設定試験を実施せず、モデル解析結果で用量設定の妥当性を説明した事例	34
3.2.3.1 ニルマトレルビル・リトナビル：PoC 又は用法用量設定試験を実施せず、モデル解析結果で用法用量設定の妥当性を説明した事例	36
3.2.4 特殊集団の用量調節	39
3.2.4.1 ゲーフアピキサント：腎機能障害患者における用量調節	46
3.2.5 開発相全体を通じた MIDD の利用実態の考察	47
3.3 薬剤の新規性に着目した MIDD 利用実態	49
3.3.1 薬剤の新規性に着目した MIDD 利用実態の集計結果	49
3.3.2 テルドラキズマブ：他剤の公表データを活用して第 II 相試験の用法用量選択を行った事例	55
3.3.3 薬剤の新規性に着目した MIDD 利用実態の考察	60
3.4 疾患領域の違いに着目した MIDD 利用実態	62
3.4.1 オンコロジー	64
3.4.1.1 オンコロジー領域での MIDD 利用実態の集計結果	65
3.4.1.2 イキサゾミブ：E-R 解析による第 III 相試験用量の選択	68
3.4.1.3 ニボルマブ：体重換算用量から固定用量への変更	70
3.4.1.4 オンコロジー領域での MIDD 利用実態の考察	74
3.4.2 希少疾患	75
3.4.2.1 希少疾患での MIDD 利用実態の集計結果	76
3.4.2.2 イネビリズマブ：第 I 相試験データを用いた PKPD モデルによる検証試験の用法用量設定	78
3.4.2.3 オリブダーゼ アルファ：QSP で成人と小児の病態及び薬剤投与による反応の類似性を説明した事例	83
3.4.2.4 希少疾患での MIDD 利用実態の考察	87
3.5 MIDD における日本人データの利用実態	88
3.5.1 MIDD における日本人データの利用実態の集計結果	88
3.5.1.1 日本人が解析対象に含まれるか	88
3.5.1.2 新規性 (FIC か否か) と日本人データの有無に関連はあるか	93
3.5.1.3 疾患領域と日本人データの有無に関連はあるか	94
3.5.1.4 1 st indication か否かと日本人のデータ有無に関連はあるか	95
3.5.1.5 開発段階と日本人データの有無に関連はあるか	96

3.5.2	セルペルカチニブ：日米欧の間での異なる用量設定の事例	97
3.5.3	MIDD における日本人データの利用実態考察	100
4	まとめ	103
5	【付録】MIDD 実践におけるファーマコメトリシャン，臨床薬理担当者，生物統計担当者並びに医学／臨床担当者の連携	105
5.1	曝露-反応解析における交絡への対処	105
5.2	用量-曝露-反応の関係を複数のモデルで評価する解析手法	108
5.3	PK/PD 解析と estimand	111
6	引用文献	113

表一覧

表 1	MIDD で用いられるモデル解析の例	14
表 2	第 II 相試験とは異なる用量で第 III 相試験を実施した事例	23
表 3	ベロトラルスタット塩酸塩の要約	26
表 4	ベロトラルスタットの臨床データパッケージ	27
表 5	第 III 相試験とは異なる申請用法用量を設定する際に MIDD を利用した事例	29
表 6	PoC 及び用量設定試験を実施せず、モデル解析結果で用量設定の妥当性を説明した事例	35
表 7	ニルマトレルビル・リトナビルの要約	36
表 8	ニルマトレルビル・リトナビルの臨床データパッケージ	37
表 9	特殊集団の用量調節の事例	40
表 10	ゲーファピキサントの要約	46
表 11	モデル解析を用いて用法用量選択・用法用量変更が行われた FIC 品目内で特殊なモデルが使用された事例一覧	52
表 12	モデル解析を用いて用法用量選択・用法用量変更が行われた non-FIC 品目内で特殊なモデルが使用された事例一覧	53
表 13	チルドラキズマブの要約	56
表 14	チルドラキズマブの臨床データパッケージ	57
表 15	他剤の公表論文データ概要	58
表 16	イキサゾミブの要約	68
表 17	ニボルマブの要約	72
表 18	用法用量変更時のニボルマブの PK パラメータ	73
表 19	点滴投与時間変更時のニボルマブの PK パラメータ	73
表 20	イネビリズマブの要約	79
表 21	イネビリズマブの臨床データパッケージ	81
表 22	オリプダーゼ アルファの要約	84
表 23	モデル解析による用法用量選択・用法用量変更により日本人データが含まれなかった品目	90
表 24	用法用量設定目的のモデル解析における日本人データ有無の数 (FIC 別)	93
表 25	用法用量設定目的のモデル解析における日本人データ有無 (疾患領域別)	94
表 26	用法用量設定目的のモデル解析における日本人データ有無 (1 st indication か否か)	95
表 27	用法用量設定目的のモデル解析における日本人データ有無 (開発段階別)	96
表 28	セルペルカチニブ (初回申請) の要約	97
表 29	用量調節に関する申請者と各規制当局のスタンス (違いがみられた点) :	100
表 30	トラスツズマブ投与群患者における曝露量 (C _{min}) 四分位に基づくトラスツズマブ曝露量カテゴリごとの全生存の評価	106

図一覧

図 1	Model Informed Drug Development のコンセプト	13
図 2	調査対象となった品目の治療領域の分布 (品目数, 割合)	19
図 3	モデル解析及びモデルを用いた用量選択・用量変更が行われた割合	20
図 4	開発相ごとにモデルを用いた用量選択・用量変更が行われた割合	20
図 5	パッケージ内の国際共同治験の有無ごとにモデルを用いた用量選択・用量変更が行われた割合	21
図 6	ニルマトレルビルの QSP モデルの概念図	38
図 7	FIC 及び non-FIC 品目内でモデル解析が行われた割合	49
図 8	FIC 及び non-FIC 品目内でモデル解析を用いた用法用量選択・用法用量変更が行われた割合	50
図 9	疾患領域ごとの FIC 及び non-FIC 品目内でモデル解析が行われた割合	55
図 10	シミュレーションにより予測された各用量群における PASI75 反応割合が最大効果の 25%以内 (青色のバー), プラセボの 25%以内 (赤色のバー) 又はその中間 (黄色のバー) である割合	59
図 11	疾患領域別のモデル解析の実施状況 (品目数及び割合)	63
図 12	疾患領域別のモデルを用いた用法用量選択・用法用量変更の実施状況 (品目数及び割合)	64
図 13	オンコロジー・非オンコロジー領域別のモデル解析の実施状況 (赤: 実施あり, 青: 実施なし)	65
図 14	オンコロジー・非オンコロジー領域別モデルを用いた用法用量選択・用法用量変更の実施状況 (赤: 実施あり, 青: 実施なし)	66
図 15	オンコロジー領域品目における MoA 別のモデルを用いた解析の実施状況 (左) 及びモデルを用いた用量選択・用量変更の実施状況 (右) (赤: 実施あり, 青: 実施なし)	67
図 16	オンコロジー領域品目における modality 別のモデルを用いた解析の実施状況 (左) 及びモデルを用いた用法用量選択・用法用量変更の実施状況 (右) (赤: 実施あり, 青: 実施なし)	68
図 17	E-R モデルにおけるシミュレーションで求めた AUC と有効性及び安全性の関係	70
図 18	細胞障害性薬剤と分子標的薬の用量反応関係の違い	75
図 19	希少疾患と非希少疾患でモデル解析が行われた割合	76
図 20	希少疾患と非希少疾患でモデル解析による用法用量設定が行われた割合	77
図 21	希少疾患と非希少疾患でモデル解析が当局に受け入れられた割合	77
図 22	希少疾患と非希少疾患で日本人がモデル解析に含まれた割合	78
図 23	血清中イネビリズマブ濃度及び B 細胞の推移の関係を記述した PKPD モデル	82
図 24	PKPD モデルを用いたシミュレーションにより予測したイネビリズマブ 300 mg を Day 1 及び Day 15, その後は 26 週ごとに投与した際の B 細胞の推移	83
図 25	オリプダーゼ アルファの QSP モデルの概要	86
図 26	日本人が解析対象に含まれるか (品目ごとの集計)	89
図 27	用法用量設定目的のモデル解析における日本人データ有無割合 (FIC 別)	93

図 28	用法用量設定目的のモデル解析における日本人データ有無（疾患領域別）	94
図 29	用法用量設定目的のモデル解析における日本人データ有無（1 st indication か否か）	95
図 30	用法用量設定目的のモデル解析における日本人データ有無（開発段階別）	96
図 31	腫瘍サイズモデルの模式図	99
図 32	トラスツズマブ曝露量 Q1 カテゴリと Q2-4 併合カテゴリにおけるリスク因子の分布	107
図 33	FC 投与患者及び T+FC 投与患者でのリスク因子分布（左：マッチング前，右：マッ チング後）	107
図 34	薬物の用量-曝露と反応の関係	109

略語一覧

略語	用語
ACoP	American conference on pharmacometrics : 米国ファーマコメトリクス会議
ACR	American college of rheumatology : 米国リウマチ学会
ADC	Antibody drug conjugate : 抗体薬物複合体
AI	Artificial intelligence : 人工知能
ALB	Albumin : アルブミン
ALBRATE	Rate of albumin change : 単位時間あたりのアルブミン変化量
ALT	Alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASMD	Acid sphingomyelinase deficiency : 酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症
ASM REA	Acid sphingomyelinase residual activity : 酸性スフィンゴミエリナーゼ残存酵素活性
AST	Aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve : 血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _{tau}	AUC during a dosing interval : 1 投与間隔当たりの AUC
AUC _{24h}	Area under the plasma drug concentration-time curve from time zero to 24 hours after dosing : 投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BA	Bioavailability : バイオアベイラビリティ
BG _{max}	Maximum observed blood glucose concentration : 血漿中グルコース濃度の最大値
BID	Twice daily : 1 日 2 回
BSLD	Baseline sum of the longest diameter of the target lesions : ターゲット部位の長径の和のベースライン値
C _{avgd14}	Average plasma concentration over the first 14 days of treatment : 初回投与後 14 日目までの平均血漿中濃度
C _{avg,ss}	Average plasma concentration at steady state : 定常状態における平均血漿中濃度
CI	Confidence interval : 信頼区間
CL	Clearance : クリアランス
CL/F	Apparent total body clearance : 見かけの全身クリアランス
CM	Chronic migraine : 慢性片頭痛
C _{max}	Maximum plasma concentration : 最高血漿中濃度
C _{max,ss}	Maximum plasma concentration at steady state : 定常状態における最高血漿中濃度
C _{min}	Minimum plasma concentration : 最小血漿中濃度

略語	用語
$C_{\text{mind}14}$	Minimum plasma concentration at day14：初回投与後 14 日目における最低血漿中濃度
$C_{\text{min,ss}}$	Minimum plasma concentration at steady state：定常状態における最低血漿中濃度
CNS	Central nerves system：中枢神経系
COVID-19	Coronavirus disease 2019：新型コロナウイルス感染症
CRP	C-reactive protein：C-反応性タンパク
CTD	Common technical document：申請資料概要
CYP	Cytochrome P450：チトクローム P450
DDI	Drug-drug interaction：薬物相互作用
DLco	Diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide：一酸化炭素肺拡散能
EC ₅₀	Concentration of drug producing 50% of E _{max} ：最大効果の 50% の効果が得られる濃度
EC ₉₀	Concentration of drug producing 90% of E _{max} ：最大効果の 90% の効果が得られる濃度
ECOG	Eastern cooperative oncology group：米国東海岸癌臨床試験グループ
ED50	Effective dose 50%：最大効果の 50% の効果が得られる用量
EFPIA	European federation of pharmaceutical industries and associations：欧州製薬団体連合会
eGFR	Estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過量
EMA	European medicines agency：欧州医薬品庁
E _{max}	Maximum effect：最大効果
E-R	Exposure-response：曝露-反応
Fc	Crystallized fragment：結晶性フラグメント-
FDA	United states food and drug administration：米国食品医薬品局
FIC	First in class：ファーストインクラス
HAE	Hereditary angioedema：遺伝性血管性浮腫
Hb	Hemoglobin：ヘモグロビン
HER2	Human epidermal growth factor receptor type2：ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
HIF	Hypoxia-inducible factor：低酸素誘導因子
IC ₅₀	Half-maximal inhibitory concentration：50%抑制濃度
ICH	International council for harmonization of technical requirements for pharmaceuticals for human use：医薬品規制調和国際会議
IGF-I	Insulin-like growth factor I：インスリン様成長因子 I
IgG	Immunoglobulin G：免疫グロブリン G
IL-5/6/10/23	Interleukin-5/6/10/23：インターロイキン-5/6/10/23

略語	用語
Im	Immunology : 免疫
Inf	Inflectional disease : 感染症
IPPSE	Individual PK parameters with standard errors : -
IPW	Inverse probability weighting : 逆確率重み付け
IV	Intravenous : 静脈投与
JAK	Janus kinase : ヤヌスキナーゼ
JM	Joint Model : -
k_{CD19}	Rate constant representing the maturation of pro-B to CD20+ B cells in the circulation : 前駆 B 細胞から CD20 陽性 B 細胞に成熟する速度定数
k_{inebi}	Accelerated removal of CD19+ pro-B and mature B cells by inebilizumab : イネビリズマブによる CD19 陽性前駆 B 細胞及び成熟 B 細胞の除去
k_m	Concentration to achieve the half of V_{max} : 最大速度の半分が得られる濃度
LDH	Lactate dehydrogenase : 乳酸脱水素酵素
LLOQ	Lower limit of quantitation : 定量下限
lyso-SPM	Lyso-sphingomyelin : リゾ-スフィンゴミエリン
M&S	Modeling and simulation : -
MBMA	Model-based meta analysis : -
Met	Metabolic disease : 代謝性疾患
MET	Mesenchymal epithelial transition factor : 間葉上皮転換因子
MIDD	Model informed drug development : -
MoA	Mode of action : 作用機序
MRI	Magnetic resonance imaging : 磁気共鳴画像
MRCT	Multi-regional clinical trial : 国際共同治験
MS	Multiple sclerosis : 多発性硬化症
MTC	Medullary thyroid cancer : 甲状腺髄様がん
MTD	Maximum tolerated dose : 最大耐量
NCI CTCAE	National cancer institute common terminology criteria for adverse Events : 米国国立がん研究所策定 有害事象共通用語規準
NMOSD	Neuromyelitis optica spectrum disorders : 視神経脊髄炎スペクトラム障害
NSCLC	Non-small cell lung cancer : 非小細胞肺癌
OLP	Open-label period : 非盲検期間
OS	Overall survival : 全生存期間
PASI	Psoriasis area and severity index : 乾癬面積重症度指数
PASI75	PASI スコアのベースラインから 75%以上の改善

略語	用語
PBPK	Physiologically-based pharmacokinetics : 生理学的薬物速度論
PD	Pharmacodynamics : 薬力学
PD-1	Programmed cell death 1 : プログラム細胞死-1
PD-L1	Programmed cell death ligand 1 : プログラム細胞死-リガンド 1
PDUFA	Prescription drug user fee act : 処方薬ユーザーフィー法
PFS	Progression free survival : 無増悪生存期間
PH	Proline hydroxylase : プロリン水酸化酵素
PK	Pharmacokinetics : 薬物動態
PLT	Platelet : 血小板数
PMDA	Pharmaceuticals and medical devices agency : 医薬品医療機器総合機構
PoC	Proof of concept : -
POM	Proof of mechanism : -
PPK, PopPK	Population pharmacokinetics : 母集団薬物動態
PPP&D	Population PK parameters and data : -
Q	Intercompartmental clearance : コンパートメント間クリアランス
QnW	Once every n weeks (or every n weeks) : n 週間に 1 回
QOL	Quality of life : -
QSP	Quantitative systems pharmacology : 定量的システム薬理学
QTc	QT interval corrected for heart rate : 心拍数補正後の QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula : Fridericia 式による心拍数補正後の QT 間隔
RA	Rheumatoid arthritis : 関節リウマチ
RCP	Randomized, controlled period : 無作為化比較期間
REA	Residual activity : 残存酵素活性
RWD	Real world data : -
RWE	Real world evidence : -
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 : 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス
SC	Subcutaneous : 皮下投与
SD	Stable disease : 病勢安定
SEL	セルペルカチニブの曝露量の影響を受ける腫瘍
SM	Sphingomyelin : スフィンゴミエリン
SSc	Systemic sclerosis : 全身性強皮症
ST	セルペルカチニブ投与の有無のみに影響を受ける腫瘍
T-DM1	Trastuzumab emtansine : トラスツズマブ エムタンシン

略語	用語
TGF-b	Transforming growth factor-b : 形質転換増殖因子 b
TNF α	Tumor necrosis factor α : 腫瘍壊死因子
UC	Ulcerative colitis : 潰瘍性大腸炎
US	United states : アメリカ合衆国
USPI	United states prescribing information : 米国添付文書
V_c	Volume of distribution in the central compartment : 中央コンパートメントの分布容積
V_c/F	Apparent volume of distribution in the central compartment : 見かけの中央コンパートメントの分布容積
V/F	Apparent volume of distribution : 見かけの分布容積
V_{max}	Maximum velocity of Michaelis–Menten equation : ミカエリス・メンテン式での最大速度
V_p	Volume of distribution in the peripheral compartment : 末梢コンパートメントの分布容積
WTRATE	On-study time-varying rate of weight change : 試験での体重の変化速度

— : 適切な日本語訳なし

1 はじめに

医薬品開発の成功確率は約 2~3 万分の 1 (承認/合成化合物数の割合) と低く [日本製薬工業協会調べ, 2023], 医薬品開発コスト及び臨床開発期間の中央値はそれぞれ 985.3 百万ドル (2009~2018 年 [Madabushi, et al., 2022]), 8.3 年 (2010~2020 年 [Brown, et al., 2022]) となっており, 開発難易度の上昇, 開発コストの高騰, 開発期間の長期化に伴って, 医薬品開発の効率化・成功確率の向上は急務とされている。これらに対する一つのアプローチとして Model Informed Drug Development (MIDD) が提唱されている [Marshall, et al., 2016]。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, 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に用いるアプローチ (=Model Informed) を利用した開発戦略である。近年では FDA が MIDD 専用の相談枠を設ける [FDA, 2023-3], ICH の M15 として取り上げられるなど [ICH, 2022-1], その活用が推進されている (なお本報告書は数理モデルの専門家のみならず, これを医薬品開発で活用する開発担当者も含めて読者層と設定し, 数式・数理モデルの詳細な説明は省き, MIDD の利用実態の把握・整理に注力して作成した)。

MIDD の意義は, 図 1 に示す 3 つの要素 (Data, Knowledge, Inference) から成る Learning (学習) と Confirming (検証) のステップを非臨床も含めた医薬品開発の各相で繰り返すことで, それまでに得られている多種多様な情報をモデルに集約し, また予測のために不足している情報を特定・収集及びモデルに反映し, 開発のステージ進展に伴ってモデルの予測精度を徐々に向上させることにある。MIDD では, この多種多様な情報が集約されたモデルに基づいた予測を用いることで, その時点で得られている情報を最大限活用し, 可能な限り不確実性まで定量化した上での意思決定を目指す。MIDD で用いるモデル解析¹の例を表 1 にまとめた。

¹ 本報告書ではこれらのモデル解析をファーマコメトリクス解析と呼び, 解析をリードする担当者をファーマコメトリシャンと呼ぶ。

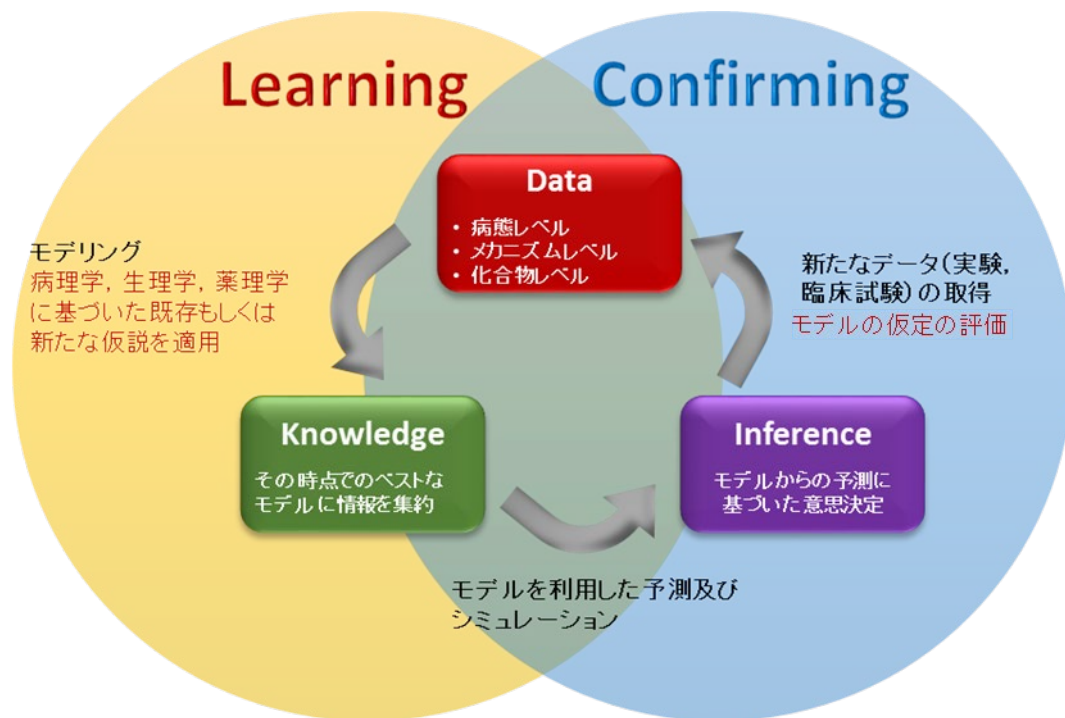


図 1 Model Informed Drug Development のコンセプト

Marshall SF らの論文より一部改変 [Marshall, et al., 2016]。それまでに得られているデータが既存の仮説に基づいてモデル化され、モデルからのシミュレーションに基づいて意思決定（例：次相の試験デザイン）が行われる。その後得られた新たなデータとモデルからの予測を比較することで設定していた仮定の妥当性が評価され、さらに得られたデータが（必要に応じて）新たな仮説に基づいてモデル化される。この繰り返しが MIDD のコンセプトである。

表 1 MIDD で用いられるモデル解析の例

モデル解析名	用いるデータ例	解析の目的例
母集団薬物動態解析 Population Pharmacokinetics PPK 解析	<ul style="list-style-type: none"> 血中薬物濃度 投与情報（用量や投与日時など） 共変量の情報（被験者背景などの内因性要因及び食事状況などの外因性要因） 	<ul style="list-style-type: none"> 薬物動態プロファイルの記述 異なる投与レジメンでの薬物濃度推移の予測 次相での PK 評価用採血ポイントの最適化 薬物動態影響因子の探索 上記因子に基づいた用量調節検討
母集団薬物動態/薬力学解析 Population Pharmacokinetics /Pharmacodynamics PPK/PD 解析 曝露-反応解析 Exposure-Response E-R 解析	<ul style="list-style-type: none"> 血中薬物濃度 投与情報（用量や投与日時など） 共変量の情報 有効性/安全性の指標となるマーカーもしくは有効性/安全性のエンドポイント（概して、前者を扱う場合を PPK/PD 解析, 後者を扱う場合を E-R 解析と呼ぶ） （メカニズムに基づいたモデルを用いる場合）生体内での分子間相互作用パラメータの情報 	<ul style="list-style-type: none"> 血中薬物濃度とマーカー・エンドポイントの関係性記述 至適用量の検討 異なる投与レジメンでのマーカー・エンドポイントの予測 PK/PD, E-R の関係に影響する因子の探索 上記因子に基づいた用量調整検討 より効率的な試験デザイン立案のサポート
生理学的薬物速度論モデル解析 Physiologically-Based Pharmacokinetics PBPK モデル解析	<ul style="list-style-type: none"> 薬物の物性値, In-silico データ 薬物の In-vitro データ 血中薬物濃度 薬物相互作用試験及びマスバランス試験結果 生体パラメータ（血流や組織重量など）の情報 	<ul style="list-style-type: none"> ヒト薬物動態の予測 薬物相互作用の予測 特殊集団（肝・腎障害, 高齢者など）での薬物動態予測
定量的システム薬理学解析 Quantitative Systems Pharmacology QSP 解析	<ul style="list-style-type: none"> 生体内での分子間相互作用パラメータの情報 疾患での分子発現量 薬剤とターゲット分子の相互作用パラメータの情報（IC₅₀など） 	<ul style="list-style-type: none"> ターゲット妥当性の確認 薬剤作用機序（MoA）の検証 MoA に基づいたバイオマーカーの探索 ヒトでの反応性の予測

モデル解析名	用いるデータ例	解析の目的例
	<ul style="list-style-type: none"> • 細胞及び臓器スケールの情報 • 血中薬物濃度 • 予測するマーカーもしくはエンドポイント 	<ul style="list-style-type: none"> • 用法用量の最適化
Model-Based Meta Analysis MBMA	<ul style="list-style-type: none"> • 自社開発化合物及び類薬の投与量 • 自社開発化合物及び類薬の有効性／安全性の指標となるマーカーもしくは有効性／安全性のエンドポイント（類薬は Summary-level data を文献などから取得） • プラセボ又は疾患の自然進行のデータ 	<ul style="list-style-type: none"> • 自社開発化合物と類薬の有効性/安全性の比較 • 有効性／安全性の指標となるマーカーとエンドポイントとの関連性の定量的評価 • 疾患進行の定量的評価

MIDD の利用は特に欧米のメガファーマを中心に 2000 年代から提唱されており [Lalonde, et al., 2007], 昨今ではこれを製薬業界及び規制当局の双方から後押しする試みが進んでいる。ヨーロッパの製薬連合である EFPIA は 2016 年に MIDD (ここでは Model Informed Drug Discovery and Development で MID3 と称されている) のコンセプトならびに利用例を体系的にまとめた White paper を発出し、非臨床から製造販売後に渡る医薬品開発の各相での計 100 例以上の MIDD 活用事例を紹介している [Marshall, et al., 2016]。FDA は Prescription Drug User Fee Act (PDUFA) VI (2018 年~2022 年) の活動として MIDD を採用し、MIDD に特化した当局相談である MIDD paired meeting のパイロットプログラムを実施した。続く PDUFA VII (2023 年~2027 年) でも MIDD paired meeting プログラムを継続しており、開発早期の段階から MIDD の利用に関するスポンサーと当局間の協業を促している [Madabushi, et al., 2022]。国内においても、2019 年~2020 年に母集団薬物動態/薬力学解析、E-R 解析や生理学的薬物速度論モデル解析といった MIDD に関連するガイドラインが相次いで発出され [厚生労働省, 2019], [厚生労働省, 2020-1], [厚生労働省, 2020-2], MIDD の実施環境が整えられており、PMDA 主催の MIDD ワークショップの実施や PMDA による国内承認品目での MIDD 利用傾向の紹介が行われている [Kijima, et al., 2020]。さらに、国際調和の動きも始まっており、前述の通り ICH は 2022 年に MIDD を M15 として取り上げ [ICH, 2022-1], 同年 11 月に Concept paper [ICH, 2022-2] と Business plan [ICH, 2022-3] を採択している [岩田, 2022]。

具体的な MIDD による成果の例は幅広く報告されているが [Marshall, et al., 2016], Wang らは大きく以下の 4 つに分類している [Wang, et al., 2019] :

1. 用法用量の最適化：各相（製造販売後を含む）での用量設定，特殊集団での用量設定
2. 試験デザイン立案のサポート：患者選択，試験期間，試験タイプ（個人ごとの用量漸増又は並行群間比較など）の設定
3. 有効性のサポートエビデンス：申請時の E-R 解析，試験していない集団での有効性予測
4. 開発戦略のサポート：Concentration-QT 解析の実施による Thorough QT 試験の代替，E-R 関係の小児-成人間類似性による小児での有効性ピボタル試験の代替

特に開発戦略のサポートについては、開発の緊急性が高い薬剤（例：COVID-19 治療薬 [Singh, et al., 2022]）や小児 [Bi, et al., 2019] などの実データが取りづらい場合において、既存の仮説を基にモデルを構築し、他剤データでモデルのバリデーションを行うことで、自社開発品の臨床試験のデータの一部を置き換えるなど、インパクトの高い活用が報告されている。また、これらに加えて、近年では Real World Evidence (RWE) や Quantitative Systems Pharmacology (QSP), 機械学習・Artificial Intelligence (AI) などを MIDD に活用した事例も報告されており [Haber, et al., 2021], [Madabushi, et al., 2022], 幅広い領域とのコラボレーションが期待される。

以上、MIDD について、国際的には前段落までに示した状況があるものの、国内承認事例での MIDD の利用実態が系統的にまとめられた報告はなく、国内承認申請での利用時の課題については情報が限られている。これらの背景を踏まえ、本タスクフォースでは、MIDD に関する最新の動向を把握し、MIDD を医薬品開発に適用する際の課題を整理する目的で、直近 2 年間の国内承認事例を対象に、MIDD の利用実態を調査した。本調査では、医薬品開発の各開発相での MIDD の利用実態に加え、薬剤の特徴や疾患領域といった様々な観点からの MIDD の利用実態の仮説に基づいた調査及び特徴的な MIDD 利用事例の抽出を行い、考察した。

さらに本報告書では付録として、MIDD 実践における専門家の協業を取り上げた。MIDD の推進においては、ファーマコメトリシヤンのみならず臨床薬理学、薬物動態学、生物統計学などを専門とする他の“quantitative scientists”及び臨床の専門家 (Clinician) との協業が重要であり [Lalonde, et al., 2007], [Ryznik, et al., 2021], 適切な計画と結果の運用には臨床的及び統計的な考え方が不可欠である。計画段階からこれらの担当者が密に協業を行いそれぞれの専門性を活かすこと、さらにはモデルに対するオーナーシップを共有することで、モデルの質・利用価値を高めることに繋がると期待する。本調査の中で抽出された事例も踏まえ、今後より一層これら専門家の協業が重要になると考えられるトピックについて、付録中で議論した。

2 調査方法

2.1 調査対象

製薬協 臨床評価部会のタスクフォースが作成した承認取得品目データベース [製薬協 臨床評価部会, 2023]を基に、2020年1月～2022年3月の間に国内承認された品目を対象とし、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, 公開されている場合)] を調査した。ただし、PBPK モデル解析を用いた特殊集団に対する用量調節及び薬物相互作用に伴う用量調節の事例は製薬協内の他のタスクフォースで取り扱っており、調査対象外とした。なお、PMDA が公開している承認情報内に十分な情報 (たとえば、モデル解析の概要/詳細) が記載されていない場合、必要に応じて公表論文、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。

2.2 調査項目

調査対象の全品目について、以下の情報を取得した。なお、一つの品目内で複数のモデル解析の実施例 (例: 第 III 相試験の用量選択, 申請用量の用量選択) がある場合、事例ごとに情報を収集した。

- 薬剤の Mode of Action
- First in Class か否か
- 薬効分類名
- 疾患領域
- 効能・効果 (適応症)
- 最初の適応か適応追加か
- 承認上の特記事項 (優先審査, 希少疾患用医薬品など)
- 国際共同治験実施の有無
- 何らかのモデル解析が実施されていたか
- 開発相
- 次相用量の設定根拠
- 設定された用量数

また、何らかのモデル解析 (表 1 参照, PBPK を除く) が実施されていた品目については、追加で以下の内容を所得した。

- モデルを用いた用量選択・用量変更が行われたか
- モデル解析の目的
- モデル解析に用いたデータ
- どのようなモデル解析を行ったか
- モデル解析の結論
- どのようにモデル解析が開発に利用されたか
- 日本人がモデル解析に含まれたか
- モデル解析結果に対して日本人特有で問題になりそうな内容 (例: 日本人で欧米人と比較して曝露が高いなど)
- 日本人がモデル解析に含まれなかった場合、どのような対応/緩和策 (Mitigation) があったか
- 当局からのコメント

3 調査結果

3.1 調査対象データの概要

承認取得品目データベースに収録されている 2020 年 1 月～2022 年 3 月の間に承認された品目は計 321 品目であった。図 2 に調査対象となった品目の治療領域の分布を示した。単一の治療領域ではオンコロジー（固形がん）が多く、続いて免疫疾患，オンコロジー（非固形がん）が多かった。

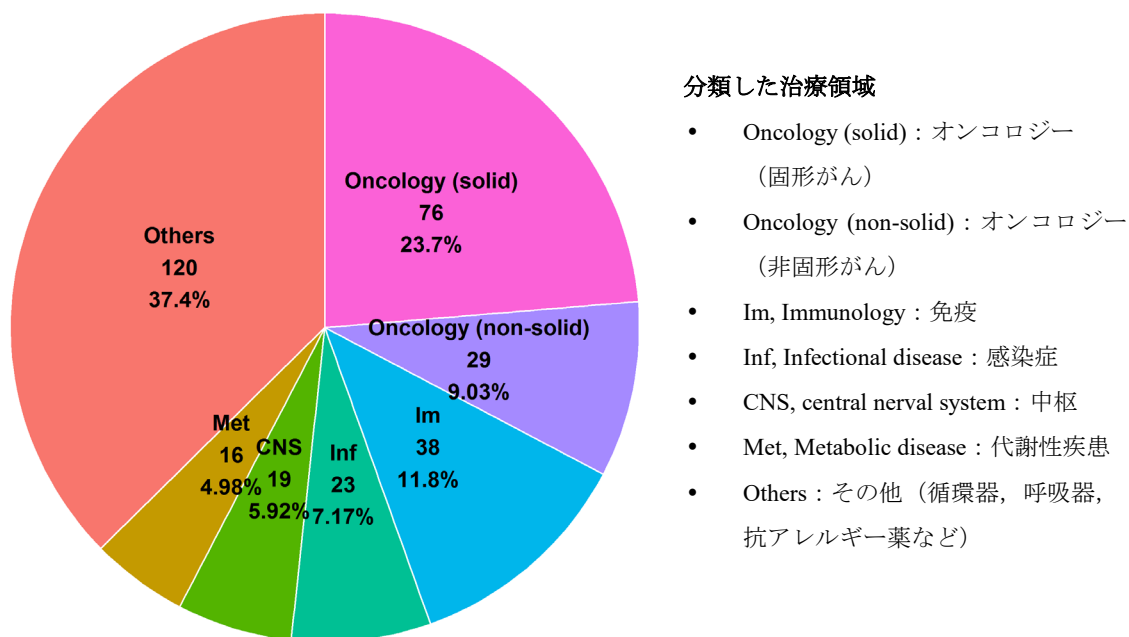


図 2 調査対象となった品目の治療領域の分布（品目数，割合）

3.1.1 MIDD の実施頻度

図 3 に調査対象品目内でモデル解析が実施された割合及びモデルを用いた用法用量選択・用法用量変更が行われた割合を示した。約半数の品目（154 品目，48%）で何らかのモデル解析が実施されており，また約 1/4 の品目（78 品目，24.3%）でモデルによる用法用量選択・用法用量変更が行われていた。何らかのモデル解析が実施された品目のうち，モデルにより用法用量設定が実施された割合は約半分（78/154 品目，50.6%）であった。なお，これらの品目数は，2.1 項に記載の調査対象資料中において確認できた数を示し，審査報告書や CTD に記載されていないモデル解析もあると考えると，ここでの品目数は「少なくとも」と読み替えることも可能である（モデル活用が予想されたが，審査報告書・CTD 内で確認できないものはカウントしていない，以下同様）。調査対象品目には新有効成分のみならず，適応追加の品目も含まれるが，それらの分類による集計結果は 3.3.1 項に示した。

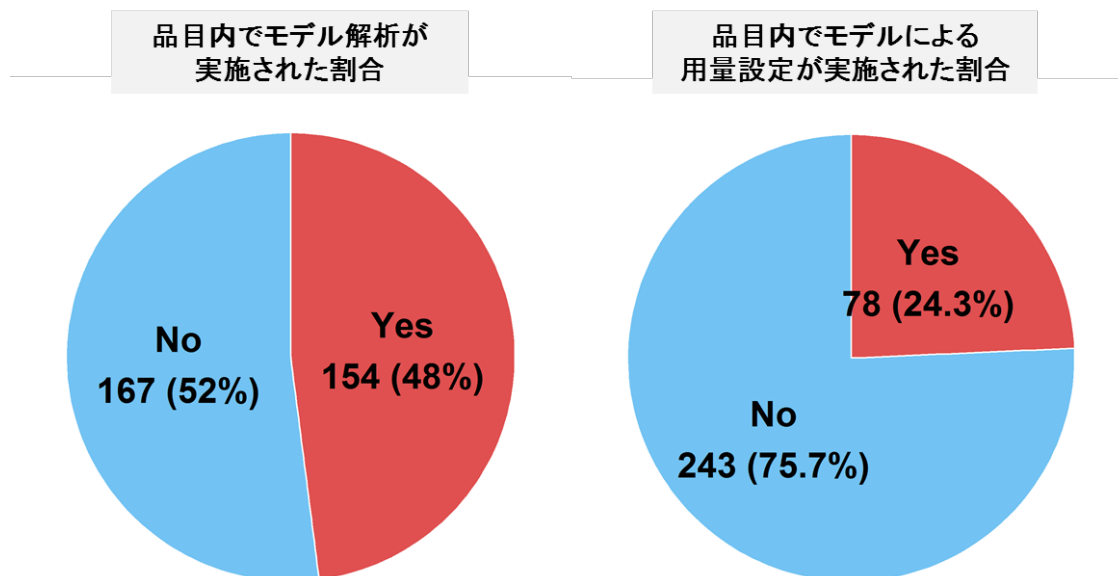


図 3 モデル解析及びモデルを用いた用量選択・用量変更が行われた割合

モデルによる用量選択・用量変更について、開発相別に集計した結果を図 4 に示した。第 III 相試験での用量設定 (=End of Ph2) に比べ、申請時の用量設定 (=End of Ph3) で MIDD が利用されている傾向があった。ただし、第 III 相試験での用量設定根拠については申請用量の説明に包含されることが多く、CTD・審査報告書で議論されていないモデル解析の利用がある可能性も考えられ、End of Ph2 のモデル解析の利用頻度は過小評価されている可能性がある。

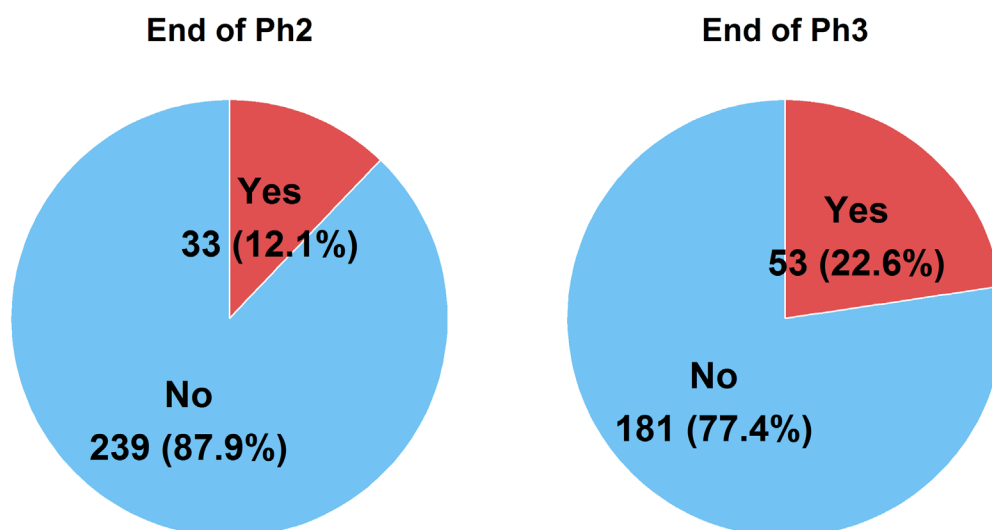


図 4 開発相ごとにモデルを用いた用量選択・用量変更が行われた割合

第 II 相試験までのデータで承認申請された品目があり、End of Ph2 (N=272) と End of Ph3 (N=234) の総品目数は異なる。また、集計の際には新たな臨床試験を行わずに承認された品目（公知申請など）を除外した。

さらに、モデルによる用量選択・用量変更について、臨床データパッケージの違い（国際共同治験の有無）で層別した結果を図 5 に示した。国際共同治験がパッケージに含まれる品目において、モデルを用いた用量設定が行われる割合が顕著に高かった。これは国際共同治験を用いた開発プログラムにおいては、同一の臨床データパッケージに基づいて複数の地域での承認申請を行うことが多く、用量選択にあたって複数の背景因子の影響を考慮する必要があるため、MIDD が積極的に用いられていた可能性がある。

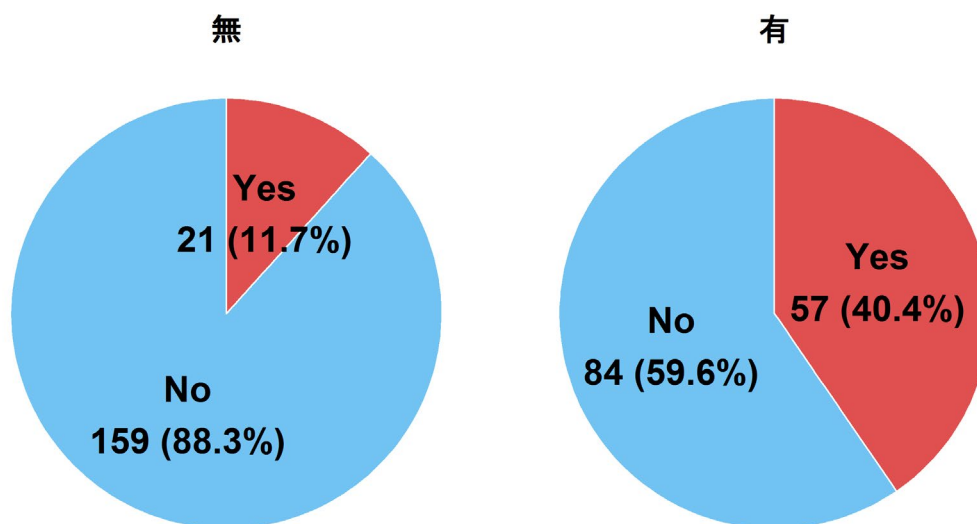


図 5 パッケージ内の国際共同治験の有無ごとにモデルを用いた用量選択・用量変更が行われた割合

3.2 開発相全体を通じた MIDD 利用実態

開発相全体を通じた用量選択・用量変更における MIDD の利用実態を把握するため、第 III 相試験前及び承認申請前で MIDD を利用した用量選択・用量変更の事例を調査した。近年では、定量的手法に基づいて用法用量の変更を可能とする MIDD の普及もあって、開発後期においても前相とは異なる用法用量で次試験を実施する例がある [Muccino, et al., 2020]。本調査ではまず、このようなケースに着目して調査を実施した（以下①）。また、このようなケースは承認申請時でも存在しうる [Madabushi, et al., 2022]。すなわち、第 III 相試験とは異なる申請用法用量を設定するケースがこれに該当し、日本国内の承認申請での当該実態を把握することも興味の対象である（以下②）。上記は前相の結果に基づく用法用量の設定が対象となるが、前相に相当する Proof of concept (PoC) 及び用量設定試験を何らかの理由で実施せず、モデル解析結果で用量設定の妥当性を説明した事例もあったため、その代表例について纏めることとした（以下③）。最後に、定量的なモデル解析は特殊集団の用量調節にも有用であることから [Bi, et al., 2021], [Hoch, et al., 2022], 特殊集団における用量設定のための MIDD の利用事例も調査した（以下④）。これらの調査から得られた特徴的な事例を 3 つピックアップし、より詳細を示した（ペロトラルスタット塩酸塩、ニルマトレルビル・リトナビル及びゲーファピキサント）。

- ① 第 II 相試験とは異なる用法用量で第 III 相試験を実施した事例
- ② 第 III 相試験の用法用量とは異なる申請用法用量を設定した事例
- ③ Proof of concept (PoC) 及び用量設定試験を実施せず、モデル解析結果で用量設定の妥当性を説明した事例
- ④ 特殊集団の用量調節にモデル解析を利用した事例

3.2.1 第 II 相試験とは異なる用法用量で第 III 相試験を実施した事例

第 II 相試験とは異なる用法用量で第 III 相試験を実施した事例は、6 件であった。いずれも当局に受け入れられている。各事例の MIDD の概略を含めた情報を表 2 に示す。また、本表のペロトラルスタット塩酸塩の紹介は 3.2.1.1 項で記載しているので参考にされたい。

表 2 第 II 相試験とは異なる用量で第 III 相試験を実施した事例

一般名	疾患領域	第 II 相の用量	第 III 相の用量	MIDD のポイント
セマグルチド	代謝性疾患	2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg	3 mg, 7 mg, 14 mg	経口セマグルチドの 5 用量 (2.5, 5, 10, 20 及び 40 mg) とプラセボを検討した第 II 試験のデータに基づき, PPK モデル及び E-R モデルを用いて 3, 7, 14 mg の 3 用量の経口セマグルチドの平均濃度 (Cavg) 及び HbA1c の変化量を予測するシミュレーションを実施した。その結果, E-R 曲線の適切な範囲に, 選択した 3 用量が含まれると予測され, 第 III 相試験で設定することとした。
ラブリズマブ	その他 (発作性夜間へモグロビン尿症, 非典型溶血性尿毒症症候群)	400 mg, 600 mg, 800 mg, 900 mg, 1400 mg, 1600 mg, 1800 mg, 3000 mg	体重 40 kg 以上 60 kg 未満/初回用量 2400 mg/維持用量 3000 mg 体重 60 kg 以上 100 kg 未満/初回用量 2700 mg/維持用量 3300 mg 体重 100 kg 以上/初回用量 3000 mg/維持用量 3600 mg	PPK を実施した結果, 体重がラブリズマブの PK に影響を及ぼし, 体重の軽い患者の方が, 体重の重い患者より曝露量が高かったことから, 体重に基づく用量設定の必要性が示唆された。また, 終末補体に対する阻害反応 (臨床的に意義のある最大の LDH 反応として測定) に関する PK-LDH モデルを確立し, シミュレーションにより全ての患者で目標閾値を上回ると予想される体重に基づく用法用量 (Weight band dose) を第 III 相試験で設定することとした。

一般名	疾患領域	第 II 相の用量	第 III 相の用量	MIDD のポイント
ガルカネズマブ	CNS	5 mg, 50 mg, 120 mg, 300 mg (開始用量の設定なし)	120 mg (初回のみ 240 mg), 240 mg	PPK モデルを用いたシミュレーションにより, loading dose として倍量の本薬 240 mg を設定することで速やかに血清中の本薬濃度が定常状態に到達することが期待されたことから, 第 III 相試験では本薬 120 mg 群 (初回のみ 240 mg) と 240 mg 群の 2 群を設定した。
ベロトラルスタット塩酸塩 (3.2.1.1 項参照)	その他 (遺伝性血管性浮腫)	55 mg, 110 mg, 218 mg, 300 mg	110 mg, 150 mg	125~250 mg の各用量レベルでシミュレーションを実施し, これらと同じ EC ₅₀ 目標濃度を満たす被験者の割合を推定した。推定用量に対するトラフ推定値を補完するため, 線形回帰パラメータ推定値を用いた。シミュレーションの結果から, 150 mg の選択が支持された。
ゲーファピキサントクエン酸塩	その他 (慢性咳嗽)	7.5 mg, 20 mg, 50 mg	15 mg, 45 mg	E-R 解析 (有効性及び安全性) によりシミュレーションした結果, 15 mg では臨床的に意味のある効果がみられ, かつ約 80% の患者で有害事象が発現しないと予想された。45 mg では患者の中止率を低く保つことができる用量範囲であり, かつ概して最大の効果が得られると予測された。

一般名	疾患領域	第 II 相の用量	第 III 相の用量	MIDD のポイント
ネモリズマブ	その他 (アトピー 性皮膚炎)	0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 2.0mg/kg	60 mg	PK/PD モデルを用いたシミュレーションを実施。 曝露量は 60 mg/body の用量であれば、0.5～2.0 mg/kg 投与時と同一の範囲内にあることが予想され、体重 30～120 kg の患者では 0.5～2.0 mg/kg と同程度以上の効果が期待できたことから、第 III 相では利便性も考慮して固定用量を選択した。

3.2.1.1 ベロトラルスタット塩酸塩：第 III 相試験用量設定の事例

- 概要：**ベロトラルスタット塩酸塩は低分子の血漿カリクレイン阻害薬である。本剤は遺伝性血管性浮腫 (HAE) 発作の発症抑制を期待して開発が進められた。本剤の開発において、第 II 相試験とは異なる用量が第 III 相試験で選択された。第 II 相試験 (203 試験) では投与量 55, 110, 218, 300 mg, 及びプラセボが設定され、第 III 相試験では 110, 150 mg, 及びプラセボが設定された。高用量として 150 mg を選択した理由は、シミュレーションの結果、本剤 150 mg 投与によりさらなる有効性が期待できると考えられたためである。150 mg を選択した際の本用量での安全性に対する考察は記載されていなかった。本剤 218 mg 及び 300 mg では、消化器系の有害事象及び HAE 発作の発現頻度が本剤 110 mg に比べ高く、リスク・ベネフィットの観点から臨床推奨用量とはならないと判断した。第 III 相試験の用法用量は 203 試験のデータに基づく E-R 解析 (反応の指標は、PD マーカーである *ex vivo* カリクレイン阻害活性)、第 II 相試験の成績、及び海外で市販されている HAE 発作抑制薬の報告 [Longhurst, et al., 2017] に基づいて行われた。表 3 に本事例の要約を示した。

表 3 ベロトラルスタット塩酸塩の要約

項目	内容
薬剤名	ベロトラルスタット塩酸塩 (オラデオカプセル)
Mode of Action	血漿カリクレイン阻害
First in Class	Yes
適応症	遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制
承認取得者	オーファンパシフィック
承認用法用量	通常、成人及び 12 歳以上の小児には、ベロトラルスタットとして 150 mg (1 カプセル) を 1 日 1 回経口投与する。
MIDD の利用ポイント	第 II 相試験とは異なる第 III 試験の用法用量を設定 ✓ 第 II 相試験の用量 (本剤 55, 110, 218, 及び 300 mg) とは異なる用量 (110 及び 150 mg) で第 III 試験を実施 ✓ E-R 関係解析を行い、得られた EC ₅₀ を基に 150 mg を設定
ソース	審査報告書 [PMDA, 2020-10] CTD (M2.7.2) [オーファンパシフィック, 2020]

- 臨床データパッケージ：**ベロトラルスタットの国内申請時の臨床データパッケージは、表 4 に示すように、第 I 相臨床薬理試験 12 試験、HAE 患者を対象とした第 II 相試験 2 試験、及び第 III 相試験 2 試験から構成された。海外において、HAE 患者を対象とした第 II 相試験が 2 試験 [203 試験 (APeX-1) 及び 204 試験 (APeX-S)], HAE 患者を対象とした主要な海外第 III 相試験 [302 試験 (APeX-2)] が実施された。本邦においては HAE 患者を対象とした第 III 相試験 [301 試験 (APeX-J)] が実施された。

表 4 ベロトラルスタットの臨床データパッケージ

試験	試験の種類	本薬の投与量
101 試験	第 I 相試験	26, 87, 218, 436, 871 mg 又は プラセボ単回投与 110, 218, 300, 436 mg 又は プラセボ 1 日 1 回
104 試験	マスバランス試験	本薬 ¹⁴ C 標識体 300 mg 単回投与
102 試験, 105 試験, 112 試験, 115 試験	薬物相互作用試験	300 mg 単回投与, 150, 300 mg 1 日 1 回投与
103 試験	相対的バイオアベイラビリティ試験	300 mg 単回投与
106 試験	Thorough QT/QTc 試験	150, 436 mg 又は プラセボ 1 日 1 回投与
113 試験	生物学的同等性試験	110, 150 mg 単回投与
107 試験	腎機能障害被験者を対象とした試験	200 mg 単回投与
108 試験	肝機能障害被験者を対象とした試験	150 mg 単回投与
109 試験	患者単回投与試験	350, 750 mg 単回投与
203 (APeX-1) 試験	海外第 II 相試験	55, 110, 218, 300 mg 又は プラセボ 1 日 1 回
204 (APeX-S) 試験	海外長期投与試験	110, 150 mg, 1 日 1 回投与
301 (APeX-J) 試験	国内第 III 相試験	110, 150 mg 又はプラセボ 1 日 1 回
302 (APeX-2) 試験	海外第 III 相試験	110, 150 mg 又はプラセボ 1 日 1 回

- モデル解析の概要**：203 試験で得られた ex vivo カリクレイン阻害活性と血漿中本薬濃度データを用いて、E-R 関係が検討された。ex vivo カリクレイン阻害活性と血漿中本薬濃度との関連性はシグモイド E_{max} モデルによって表され、カリクレイン阻害に対する EC₅₀ は 11 ng/mL と推定された。203 試験の本薬 110 mg 投与群において、血漿中本薬トラフ濃度が当該 EC₅₀ 値の 4 倍を超えた割合は 64%、6 倍を超えた割合は 43%であった。また、203 試験及び 101 試験結果に基づくシミュレーションの結果、本薬 150 mg 投与时では、血漿中本薬トラフ濃度が EC₅₀ の 4 倍を超える割合が 93%、6 倍を超える割合が 80%に達すると予測されたことから、本剤 150 mg 投与によりさらなる有効性が期待できると考えられた。
- 解析結果の活用方法**：上記のシミュレーション結果及び第 II 相試験（203 試験）の成績に加え、HAE 発作抑制薬として海外で市販されているヒト血漿由来 C1 エステラーゼインヒビターの皮下注射剤の投与量と HAE 発作頻度減少との関連性において、カリクレイン阻害に対する EC₅₀ の 5.3~6.3 倍の曝露が臨床的に意義のある HAE 発作発現頻度の減少効果に必要なことが示唆されていた [Longhurst, et al., 2017]。これらの結果に基づいて、第 III 相試験における用法用量は 110 及び 150 mg を設定した。150 mg は、203 試験で設定しなかった用量である。
- 本事例の考察**：本事例で、第 III 相試験で第 II 相試験と異なる用量設定を可能にした理由と

して、①PD マーカー（カリクレイン阻害活性）が利用可能であったこと、②ex vivo カリクレイン阻害活性に対して本剤の明確な PK/PD 関係が得られたこと、③海外で市販されている HAE 発作抑制薬のデータに基づいて、PK-PD-臨床効果の関係が考察できたこと、が考えられる。また、第 III 相試験の実薬の用量（110 及び 150 mg）が第 II 相試験で実施された用量の範囲内（55～300 mg）であったことも第 II 相試験とは異なる用量を第 III 相試験で設定できた理由かもしれない。

3.2.2 第 III 相試験の用法用量とは異なる申請用法用量

第 III 相試験の用法用量とは異なる用法用量で申請され、その申請用法用量の設定に MIDD が利用された事例を調査した。その結果、11 件の事例を確認することができた。各薬剤の事例を表 5 に示す。全 11 件のうち、7 件の用法用量変更は PMDA に受け入れられ、残りの 4 件は受け入れられなかった。当局に受け入れられた用法用量変更の 7 件の内 6 件は exposure-matching に基づく変更であり、用法用量が変更されたとしても有効性及び安全性に違いがないことを比較的説明しやすい事例であった。また、5 件はがん領域の薬剤であった。当局に受け入れられなかった 4 件の用法用量変更において共通する要因を特定することはできなかった。この 4 件には、exposure-matching の事例も含まれていた。

表 5 第 III 相試験とは異なる申請用法用量を設定する際に MIDD を利用した事例

(a) PMDA に受け入れられた事例

一般名	疾患領域	第 III 相試験用量 ¹	第 III 相試験とは異なる申請用法用量	MIDD 利用ポイント	USPI での当該申請用法用量の採用状況
フレマネズマブ	中枢神経系	本薬 225 mg を 4 週間に 1 回投与する際、675 mg を初回投与	本薬 225 mg を 4 週間に 1 回投与する際、675 mg の初回投与は不要	欧米での審査の際に実施された PPK 解析及び E-R 解析について、日韓共同試験（406-102-00001 試験及び 406-102-00002 試験）のデータを追加し、再度解析を行った結果、日本人慢性片頭痛（chronic migraine : CM）患者でも本薬 225 mg を 4 週間に 1 回投与時の 675 mg の初回投与有り・無しで有効性は同様であることが示唆された。	○
デュルバルマブ	がん	第 III 相試験（用量：1500 mg Q3W/Q4W）において、体重 30 kg 以下の患者の組入れは行われなかった	体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg	体重 30 kg の患者に本薬 20 mg/kg を Q3W 又は Q4W で投与した際の曝露量は、体重 30 kg 超の患者に本薬 1,500 mg を Q3W 又は Q4W で投与した際と比較して低値を示したものの、範囲は一部重なることが示された。1,500 mg 投与時の曝露範囲において、本薬の曝露量と OS 又は有害事象の発現との間に明確な関連は認められなかった。	○
ペムブロリズマブ	がん	200 mg Q3W	400 mg Q6W	E-R 関係より、有効性及び安全性は、がんの種類によらず、2 mg/kg Q3W から 10 mg/kg Q2W の 5 倍超の用量及び曝露量（AUC）の範囲において一定であることが示された。また、200 mg Q3W 投与時の曝露量は、有効性及び安全性がほぼ一定である曝露量の範囲に含まれることを確認した。本剤を 400 mg Q6W で投与した際の予測曝露量（AUC）	○

一般名	疾患領域	第 III 相試験用量 ¹	第 III 相試験とは異なる申請用法用量	MIDD 利用ポイント	USPI での当該申請用法用量の採用状況
				は、200 mg Q3W の用法及び用量と同程度の有効性及び安全性を有すると予測された。	
ニボルマブ	がん	ニボルマブ 3 mg/kg 及びイピリムマブ 1 mg/kg	ニボルマブ 240 mg 及びイピリムマブ 1 mg/kg	ニボルマブ 240 mg を投与した際の曝露量は、ニボルマブ 3 mg/kg を投与した際の曝露量と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法用量（10 mg/kg を Q2W で投与）でニボルマブを投与した際の曝露量と比較して低値を示すと予測された（3.4.1.3）。	○
ニボルマブ	がん	240 mg Q2W	240 mg Q2W 又は 480 mg Q4W	PPK モデル及び E-R モデルを用いたシミュレーションの結果を考慮すると、ニボルマブ 480 mg Q4W 投与とニボルマブの既承認用法用量である 240 mg Q2W 投与との間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。ニボルマブ 3 mg/kg を Q2W、240 mg を Q2W 又は 480 mg を Q4W で投与した際の OS 及び奏効率に、明確な差はないと予測された。検討した有害事象に関しても同様に、レジメン間の明確な差異は無いと予測された。	○
アダリムマブ	免疫	中等症から重症の 4 歳以上 17 歳以下の UC 患者を対象とした第 III 相試験では 0.6~2.4 mg/kg	小児患者で 20 ~ 160 mg を体重区分で設定	体重区分別固定用量を投与した場合と、第 III 相試験で用いられた体重換算用量を投与した場合についてシミュレーションの結果、両者の薬物動態プロファイルは類似していた。	○ ²

一般名	疾患領域	第 III 相試験用量 ¹	第 III 相試験とは異なる申請用法用量	MIDD 利用ポイント	USPI での当該申請用法用量の採用状況
セルペルカチニブ	がん	17001 試験における 12 歳以上の小児患者の用法用量を 160 mg BID と設定	12 歳以上の小児には体表面積区分に合わせて以下の投与量を設定 (1 回が約 92 mg/m ²) 1.2 m ² 未満は 80 mg BID, 1.2 m ² 以上 1.6 m ² 未満は 120 mg BID, 1.6 m ² 以上は 160 mg BID	PPK 解析によるシミュレーションにおいて体表面積の区分ごとに用量を設定した場合、各体表面積区分における本薬の曝露量は同程度であった。また、生後 6 カ月以上 21 歳以下の RET 遺伝子異常を有する進行固形がん患者等を対象とした国際共同第 I/II 相試験の予備的な結果として本薬 92 mg/m ² を BID 投与した甲状腺がん患者（甲状腺髄様がん患者を含む）に奏効例が認められたこと、及び本薬 92 mg/m ² を BID 投与した小児患者における本薬の曝露量は成人患者に本薬 160 mg を BID 投与した場合と同程度であったことは、体表面積区分ごとの用量設定の適切性を裏付けるものであった。	△ ³

1 第 III 相試験で設定された用法用量のうち、承認申請時に変更もしくは追加された用法用量に関連する用法用量のみを記載。

2 USPI の体重区分が国内添付文書の体重区分は異なる。

3 USPI では体表面積ではなく体重区分に合わせて投与量を設定

(b) 当局に受け入れられなかった事例

一般名	疾患領域	第 III 相試験用法用量 ¹	申請用法用量	MIDD 利用ポイント	当局の見解	USPI での当該申請用法用量の採用状況
パリペリドンパルミチン酸エステル	中枢神経	12 週間隔	3 ヶ月に 1 回	Q13W 投与による曝露量は Q12W 投与と同程度であった。	PK パラメータの予測値は同程度であるものの、第 III 相試験 2 試験では投与間隔を 12 週間で実施しており、12 週間隔以外の投与間隔を継続して行った場合の有効性と安全性は検討されていない。また、適正使用推進の観点から投与間隔を遵守することが重要であることから、12 週間隔とすることが適切である。	○
ソマプシタン	ホルモン	開始用量を 60 歳以下の被験者で 1.5 mg, 60 歳超の被験者で 1.0 mg, 経口エストロゲンを投与している女性被験者で 2.0 mg と設定	ヒト成長ホルモン製剤から本剤へ切り替える場合、開始用量を 60 歳以下の被験者で 2.0 mg, 60 歳超の被験者で 1.5 mg, 経口エストロゲン製剤を投与している女性被験者で 4.0 mg	PPK/PD 解析に基づき検討した結果を踏まえ、第 III 相試験で用いられた開始用量よりも高い用量を設定した。	第 III 相試験の有効性及び安全性の観点から、第 III 相試験で用いられた用量を開始用量とすることが適切である。	×

一般名	疾患領域	第 III 相試験用 法用量 ¹	申請用法用量	MIDD 利用ポイント	当局の見解	USPI での当 該申請用法 用量の採用 状況
モリデュスタット ナトリウム	代謝	食後投与	食事による制限 を設けない	絶食下投与では食後と比 べて BA が 30%増加する と想定し、Hb 値のシミュ レーションを実施。BA の 変動は Hb 値に大きな影響 を及ぼさないことが示唆 された。用法に食事に関す るタイミングの規定を設 けないこととした。	第 I 相試験の PK で食事の影響がみら れ、曝露の変動が Hb 値にどの程度の 影響を及ぼすか明確でないこと、国 内第 III 相試験で、食後投与が規定さ れていることから、食後に投与する ことが適切と考える。	— ²
アダリムマブ	免疫	4 歳以上 17 歳以 下の中等症から 重症の UC 患者 に、導入期(投与 8 週時まで)にお いては投与 0, 1, 2, 4, 及び 6 週 時に投与	小児患者で投与 開始 1 週時の投 与を設定せず。 初回投与 2 週間 後以降は 2 週に 1 回投与。4 及び 6 週時には 2 週 時と同一の用量 を投与	PPK の結果、1 週時の投与 がなくても曝露は大きく 変わらないと考えた。ま た、E-R 解析の結果、1 週 時の投与の有無によらず、 体重区分別固定用量によ る用法用量を投与するこ とで、同程度の有効性が得 られると考えた。	活動期の潰瘍性大腸炎においては、 早期に寛解導入することが重要であ り、寛解の可能性を高めるためには、 本薬の治療開始後早期は高い血清中 濃度を維持することが重要と考え、1 週目の投与を設定することが適切と 考える。	×

¹ 第 III 相試験で設定された用法用量のうち、承認申請時に変更もしくは追加された用法用量に関連する用法用量のみを記載。

² US では承認されていない。

BA = バイオアベイラビリティ, Hb = ヘモグロビン

3.2.3 Proof of concept (PoC) 及び用量設定試験を実施せず、モデル解析結果で用量設定の妥当性を説明した事例

Proof of concept (PoC) 及び用量設定試験を実施しない場合に、モデル解析結果で用量設定の妥当性を説明した事例は 2 件であった。各事例の MIDD 利用ポイントを含めた情報を表 6 に示す。

PoC 及び用量設定試験がない MIDD の利用事例は希少疾病用医薬品及び特例承認に係る品目で確認され、いずれも当局に受け入れられていた。一方、通常審査品目では確認されなかった。これらの結果より、開発の状況（希少な疾患でデータ取得が困難、特例承認が適用されるような迅速な開発が求められる状況）によっては、モデル解析が用量設定試験の代替の根拠として受け入れられることが示唆された。これらの事例では比較的確立された PD マーカー（B 細胞やウイルス量）があり、このこともモデル解析結果による用量設定の妥当性が受け入れられた理由の一つだったと考えられる。

表 6 PoC 及び用量設定試験を実施せず，モデル解析結果で用量設定の妥当性を説明した事例

一般名	疾患領域	MIDD 利用ポイント	特記事項
イネビリズマブ	その他 (視神経脊髄炎スペクトラム障害)	PoM/PoC の評価となりうる対象患者での第 I 相試験を実施せず，別適応の患者を対象とした第 I 相試験 (0.1~10 mg/kg 単回静脈内投与) の結果に基づいて PK/PD モデルを構築し，次試験の用法用量設定に適用した。詳細は 3.4.2.2 項参照。	希少疾病用医薬品
ニルマトレルビル・リトナビル	感染症	用量設定試験を実施していないが，モデル解析結果で用量設定の妥当性を説明した。 第 II/III 相試験の用量：PK が in vitro での SARS-CoV-2 に対する EC ₉₀ に到達する用量を，シミュレーションにより設定 第 II/III 相試験の投与期間：QSP モデルにより設定。詳細は次項参照。	特例承認に係る品目

3.2.3.1 ニルマトレルビル・リトナビル：PoC 又は用法用量設定試験を実施せず，モデル解析結果で用法用量設定の妥当性を説明した事例

- 概要：**健康成人を対象とした臨床試験データを用いて構築した PPK モデルをベースとしつつ，クリアランスの個体間変動が健康成人と比較して患者では大きくなることを想定し約 60%として，本薬 300 mg 及びリトナビル 100 mg を 1 日 2 回併用投与した場合の本薬のタンパク非結合型の血漿中トラフ濃度をシミュレートした。その結果，95%超の被験者において in vitro での SARS-CoV-2 に対する EC₉₀ (90.4 ng/mL) を上回っていた。このことを踏まえ，国際共同第 II/III 相試験の用法用量は設定された。また，第 II/III 相試験での投与期間を選択するために，経時的なウイルス動態を記述できる QSP モデルを用いて，有効性の PD マーカーであるウイルス量の減少を予測した。表 7 に本事例の要約を示した。

表 7 ニルマトレルビル・リトナビルの要約

項目	内容
薬剤名	ニルマトレルビル・リトナビル
Mode of Action	SARS-CoV-2 のメインプロテアーゼ阻害剤
First in Class	Yes
適応症	SARS-CoV-2 による感染症
承認取得者	ファイザー株式会社
承認用法用量	通常，成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には，ニルマトレルビルとして 1 回 300 mg 及びリトナビルとして 1 回 100 mg を同時に 1 日 2 回，5 日間経口投与する
MIDD の利用ポイント	PoC 又は用法用量設定試験を実施せず，モデル解析結果で用法用量設定の妥当性を説明した。
ソース	審査報告書 [PMDA, 2022] CTD [ファイザー, 2022] 公表論文 [Singh, et al., 2022]

- 臨床データパッケージ：**本品目の臨床データパッケージを表 8 に示した。米国 FDA による Emergency Use Authorization が得られていること及び国際共同第 II/III 相試験 (C4671005 試験) 成績等に基づき，本品目は医薬品医療機器等法第 1 条の 3 第 1 項に基づく第 14 条第 1 項の承認に該当するとして，特例承認に係る承認申請を行った。本申請に際して，米国 FDA に対する Emergency Use Authorization に係る申請時提出資料，米国 FDA の Emergency Use Authorization を受けた際に作成された FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS 6)，治験薬概要書及び国際共同第 II/III 相試験 (C4671005 試験) 成績が提出された。

表 8 ニルマトレルビル・リトナビルの臨床データパッケージ

試験項目	実施国	試験内容	2019	2020	2021	2022	
臨床薬理試験	外国	第 1 相試験	C4671001: 健康被験者を対象とする臨床薬理試験			(2-9)	
			C4671011: 腎機能障害を有する成人治験参加者および正常な腎機能を有する健康治験参加者を対象とする臨床薬理試験			(6-10)	
			C4671010: 中等度の肝機能障害を有する成人治験参加者および正常な肝機能を有する健康治験参加者を対象とする臨床薬理試験			(8-12)	
			C4671014: カルバマゼピンが本剤の PK に及ぼす影響を評価する臨床薬理試験			(7-10)	
			C4671015: イトラコナゾールが本剤の PK に及ぼす影響を評価する臨床薬理試験			(7-9)	
			C4671012: 本剤がダビガトランの PK に及ぼす影響を評価する臨床薬理試験			(9-12)	
			C4671013: 本剤がミダゾラムの PK に及ぼす影響を評価する臨床薬理試験			(9-12)	
			C4671019: 本剤の相対的バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を評価する臨床薬理試験			(11)	(1)
有効性及び安全性試験 報告書	国内外	第 2/3 相試験	C4671005: 有効性および安全性をプラセボと比較検討する二重盲検比較試験			(7)	(4)
			C4671002: 有効性および安全性をプラセボと比較検討する二重盲検比較試験			(8)	(4)
			C4671006: 有効性および安全性をプラセボと比較検討する二重盲検比較試験			(9)	継続中

()内の数字：月を表す

ニルマトレルビル・リトナビル CTD M1.5 Table 1 より作成

- モデル解析の概要**：維持すべき目標最小血漿中濃度 (C_{min}) は、SARS-CoV-2 ウイルスの複製を 90% 阻害する *in vitro* 薬物濃度 (EC_{90} , タンパク結合率で補正) に設定した。第 I 相試験から得られた健康成人の予備的な薬物濃度データに基づいて、ニルマトレルビルとリトナビルの PPK モデルを構築し、異なる用量及びレジメンにおけるニルマトレルビルの薬物濃度を予測した。予測結果に基づいて、90% 以上の被験者で EC_{90} を上回る C_{min} が得られる用法用量を第 II/III 相試験の用法用量として選択した。

第 II/III 相試験での投与期間を選択するために、経時的なウイルス動態を記述できる定量的システム薬理学 (QSP) モデルを用いて、有効性の PD マーカーであるウイルス量の減少を予測した。このモデルは、他用途で作成されたモデル (ウイルス量, 自然及び獲得免疫のメカニズムを記述) を基にして、ニルマトレルビルの PD データ (ウイルス量のデータ以外にも

含む) 及び SARS-CoV2 モデルマウスでの薬効データを用いて作成された。また、モデルの予測精度について他剤での SARS-CoV2 無作為化比較試験からのウイルス量データを用いてキャリブレーションした。QSP モデルの概要を図 6 に示した。このモデルを用いて、5 日間及び10日間の投与レジメンでのウイルス量の時間推移を予測した結果、レジメン間で、ウイルス量の時間推移に違いは認められず、5 日間投与の妥当性が示唆された。

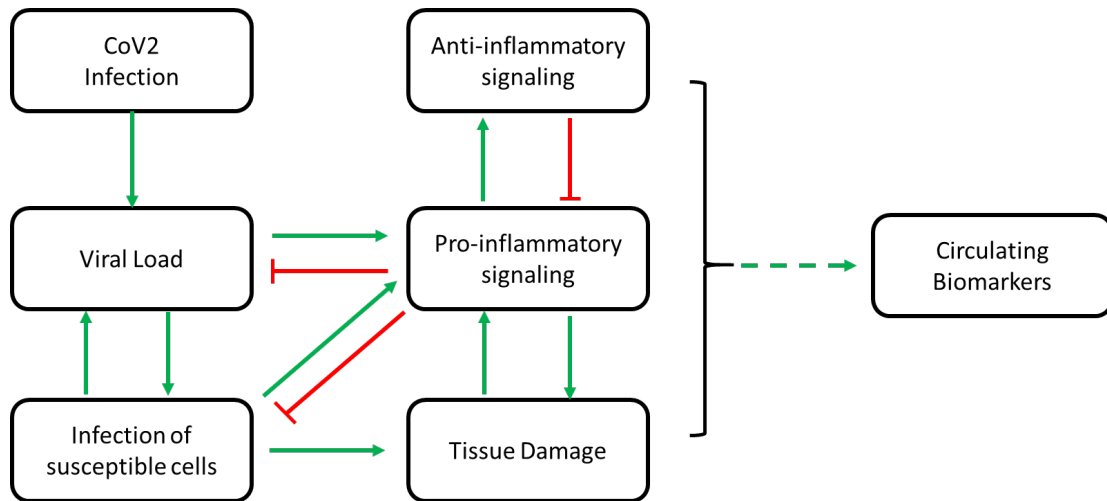


図 6 ニルマトレルビルの QSP モデルの概念図

[Rao, et al., 2023]の図を基に作成。赤：inhibition, 緑：activation

肺胞細胞へのウイルス感染を記述するモデルで、感染細胞 (Infection of susceptible cells) はウイルス (Viral Load) を介して、自然免疫系と適応免疫系の炎症メディエーター (Pro-inflammatory signaling, 主に I 型インターフェロンと CD8⁺T 細胞) を活性化し、感染細胞を排除する。この炎症反応の活性化は、Treg 細胞などの抗炎症メディエーター (Anti-inflammatory signaling, IL-10, TGF- β など) によって抑制される。また、炎症性反応は組織損傷 (Tissue Damage) の蓄積を引き起こす。これらの過程は IL-6, CRP, フェリチン, サーフアクタンタンパク質-D などの循環バイオマーカー (Circulating Biomarkers) の動きと関連している。

- **解析結果の活用方法**：検証的な位置づけである第 II/III 相試験の用量・投与期間を非臨床試験結果、第 I 相試験のデータで構築した PPK モデル及び QSP 解析結果を用いることにより設定し、PoC 試験や用法用量設定試験を実施することなく申請に至った。
- **本事例の考察**：他のプロテアーゼ阻害剤において *in vitro* の EC₉₀ を用いた薬効予測は既に行われていたため、本薬においても同様のアプローチを取って用法用量設定することは妥当と考えられた。投与期間の設定に用いられた QSP モデルは既報のモデルを動物モデルの結果、PK データ及び他剤のウイルス量データにより更新したものであり、モデルは複雑であるものの、一定の質は担保されていたと考えられる。一方で、米国 FDA の Emergency Use Authorization が得られていることや特例承認申請であることなど限られた条件における事例ではあった。

3.2.4 特殊集団の用量調節

特殊集団の用量調節に、PPK 解析及び E-R 解析を利用した MIDD の事例は 9 件であり、小児患者の体重に基づく用量調節に利用されているケースが 4 件と最も多かった。各事例の概要を表 9 に示す。

表 9 特殊集団の用量調節の事例

一般名	疾患領域	用量調節因子	MIDD 利用ポイント	解析方法	解析結果	当局の見解
アレクチ ニブ塩酸 塩	がん	小児及び体重	小児第 II 相試験の用量設定を、成人第 I 相試験結果及びシミュレーション結果でサポート	小児の PK 予測は小児の実測データは利用せずに行った。 成人の PK パラメータに対して体重の関係を数式化したアロメトリーの式 ² を用いて、小児の PK 予測を行った。	6 歳児に相当する体重 20 kg の被験者のトラフ濃度は体重 60 kg の被験者に比べ、約 2.3 倍の高値を示すと推定された。6 歳児に 150 mg 1 日 2 回投与したときのトラフ濃度は、体重 60 kg の患者に 300 mg 1 日 2 回投与した場合とほぼ同レベルになり、体重増加に伴い減少していくと推定された。E-R 関係及び in vitro 細胞増殖阻害活性の結果から、150 mg 1 日 2 回で投与され、トラフ濃度が比較的低値を示す可能性がある患者においても、有効性を示す可能性があると推定した。	不明：第 II 相試験の用法用量設定に対する当局の見解は、CTD・審査報告書に記載されていない。
グルカゴン	代謝	日本人小児	日本人小児患者の用量妥当性をモデル解析で説明（外国人小児患者のデータを利用。国内臨床試験は実施していない）。 日本人成人、外国人成人及び外国人小児の PPK モデル及び E-R モデルを用いて、日本人小児を外	日本人成人患者及び外国人小児患者（4 歳以上）を含む患者集団のデータが解析に利用された。PPK では、体重を共変量として、アロメトリックスケーリングを使用した。E-R 解析では、血中のグルカゴン濃度とグルコース上昇の関係を間接反応モデ	各年齢層の小児及び青年患者にグルカゴン点鼻剤 3 mg を点鼻投与したときに予測される BGmax は、体重に基づくグルカゴン注射剤を筋肉内投与したときの予測値と同程度であった。またシミュレーションから、3 つの年齢層の小児及び青年患者では、グルカゴン点鼻剤 3 mg 投与後の治療成功割合は 99%以上と予測され、グルカゴン点鼻剤 3 mg 投与後の治療成功割合はグルカゴン注射剤投与後と同様であった。	日本人小児患者を対象とした臨床試験は実施されていないが、シミュレーション結果に基づく日本人小児患者に本剤 3 mg を経鼻投与した際に治療成功が期待できることが説明されている。 また、シミュレーションから推測された日本人小児患者に対する本剤 3 mg 経鼻投与時の曝露量の推定値は成人患者で認められた曝露量と比較して高値を

² 生物の機能と大きさとの関係を示す生物学的な法則で、 $Y = a \times W^b$ の式で表される（Y：生物の機能を表す変数，W：生物の大きさを表す変数，a, b：定数）。薬物動態の予測では、Y をクリアランスや分布容積といった PK パラメータ，W を体重として、既存のデータでの PK パラメータと体重の関係から a, b の定数を求め（b はクリアランスでは 0.75，分布容積では 1.0 が用いられることが多い [Anderson & Holford, 2008]），求めたい体重での PK パラメータを予測する。

一般名	疾患領域	用量調節因子	MIDD 利用ポイント	解析方法	解析結果	当局の見解
			挿できた事例	ルで記述した。シミュレーションでは、異なる3つの年齢層（4歳以上8歳未満，8歳以上12歳未満，及び12歳以上18歳未満）を仮定し，各年齢層で経鼻3mg投与又は体重に基づくグルカゴン筋肉内投与（体重25kg以上は1mg投与，体重25kg未満は0.5mg投与）後のグルカゴン曝露量及びグルコース反応をシミュレートした。		示しているが，米国での最大承認用量であるグルカゴン注射剤2mg静脈内投与時のC _{max} を十分に下回っている。さらに，成人での検討ではあるが本剤3mg経鼻投与時の安全性プロファイルは国内外で大きな違いは認められていないことも踏まえると，本邦においても海外と同様に，提示されている試験成績等を踏まえて，小児患者に対する本剤経鼻投与の用量として3mgを設定することは可能と判断する。ただし，日本人小児糖尿病患者に本剤3mgを経鼻投与した経験はないことから，製造販売後には当該患者に対する本剤投与時の安全性及び有効性等に関する情報を収集する必要があると考える。
メボリズマブ	免疫	小児及び体重	PPK結果に基づく小児申請用法用量の設定 <ul style="list-style-type: none"> 6～11歳の小児患者を対象に実施した国際共同第II相試験では，用量は体重40kg未満は40mg，体重40kg以上は100mgを4 	PPKでは，PKに対する体重の影響をアロメトリーで組み込んだ。PK/PD（血中好酸球数）では，好酸球の産生抑制速度定数を含む間接反応モデルを利用した。	PPK解析の結果，6～11歳の小児重症喘息患者において12歳以上の重症喘息患者と同程度の曝露量が期待される用法用量は，体重によらず本剤40mgの4週間隔投与であると推定された。臨床試験において，体重40kg未満の小児重症喘息患者に本剤40mgを4週間隔で皮下投与したときの曝露量，血中好酸球数の減少率は，成人及び12歳以上の重症喘息患者に本剤100mgを皮下投与したときの成績と大きな違いは認められな	1回40mgを4週間隔で皮下投与することと設定することは可能と判断した。なお，体重40kg以上の小児重症喘息患者に本剤40mgを4週間隔で皮下投与したときの成績は得られていないことから，製造販売後の調査等において本剤投与時の安全性及び有効性の情報を収集する必要があると考える。

一般名	疾患領域	用量調節因子	MIDD 利用ポイント	解析方法	解析結果	当局の見解
			週間隔で皮下投与であった。その後の PPK をもとに、6～11 歳の小児重症喘息患者において体重によらず本剤 40 mg の 4 週間隔投与を設定した。		った。血中薬物濃度と血中好酸球数の用量反応関係のシミュレーション結果から、体重 40 kg 以上の小児重症喘息患者に本剤 40 mg を 4 週間隔で皮下投与したときの本薬の曝露量及び血中好酸球数の減少率は、成人及び 12 歳以上の重症喘息患者に本剤 100 mg を皮下投与したときと同程度であると推察された。	
アジルサルタン	代謝	小児及び体重	第 III 相試験 (OCT-101 試験) の用法用量設定	6 歳以上 16 歳未満の日本人高血圧症患者及び日本人健康成人の血漿中本薬濃度データを用いて PPK 解析を実施。CL/F 及び Vc/F に及ぼす体重の影響をアロメトリック式で組み込んだ。	PPK 解析の結果、体重 50～80 kg の小児に本薬 2.5～40 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量は、成人に同一用量を投与したときの曝露量と同程度であり、体重 20～49 kg の小児に本薬 2.5～40 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量は、成人に同一用量を投与したときの曝露量の 2 倍をやや下回る程度であると推定された。以上の結果、及び被験者の安全性を担保するために、OCT-101 試験の開始用量は、体重 50 kg 以上では本薬の通常成人用量の半量である 10 mg のさらに半量である 5 mg を 1 日 1 回、体重 50 kg 未満ではさらにその半量である 2.5 mg を 1 日 1 回と設定した。最大用量は、上記 PPK 解析による推定に基づき、本薬の成人における最大の承認用量である 40 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量を超えない用量として、体重 50 kg 以上では 40 mg、50 kg 未満	OCT-101 試験で設定された本薬の用法用量は、6 歳以上の日本人小児において日本人成人に本薬の承認用法用量を投与したときと同程度又はそれ以下の曝露量を得るという観点では妥当と判断する。

一般名	疾患領域	用量調節因子	MIDD 利用ポイント	解析方法	解析結果	当局の見解
					では 20 mg を 1 日 1 回と設定した。	
ゲーファ ピキサン トクエン 酸塩	その他 (慢性咳 嗽)	腎機能	PPK 解析の結果から腎機能に基づく用法用量を設定	PPK 解析	PPK 解析の結果、正常な腎機能を有する慢性咳嗽患者と比べ、中等度腎機能障害患者では 1.46 倍、重度腎機能障害患者では 1.89 倍高くなると推定された。さらに、重度腎機能障害患者に 45 mg を 1 日 1 回投与した際の定常状態時の C_{max} 及び AUC の予測値は、正常な腎機能を有する慢性咳嗽患者に 45 mg を 1 日 2 回投与した時と同程度と推定された。この結果に基づき、重度の腎機能障害を有する患者における本剤の用法用量を 45 mg 1 日 1 回を申請用量として設定した。	説明を了承した。
トルバブ タンリン 酸エステ ルナトリ ウム	その他 (心不全 における 体液貯留)	経口水分摂取 が困難な患者	申請時用量の特殊集団での開始用量を PPK からシミュレーションで説明。	PPK 解析	本剤静脈内投与時とトルバブタン経口剤 7.5 及び 15 mg 投与時のトルバブタン曝露量を推定した結果から、トルバブタン経口剤 7.5 mg と同程度、かつ本剤の臨床推奨用量投与時の 1/2 となる用量は本剤 8 mg であった。本剤投与開始直後の過剰な水利尿作用によるリスクを低減するために経口摂取が困難な患者においては本剤の通常用量の半量 (8 mg) から投与開始することが望ましい旨を注意喚起することとした。	本剤の通常用量の半量 (8 mg) から投与開始することが望ましい旨を注意喚起するとの申請者の方針は妥当と判断
ニルマト レルピ ル・リト ナビル	感染症	小児及び体重	成人 PPK モデルからの予測に基づき小児用法用量を設定。 成人の母集団薬物動態モ	PPK 解析で体重による曝露の違いを予測	本薬 300 mg 及びリトナビル 100 mg 併用を 1 日 2 回投与したときの血漿中本薬曝露量は、体重 40 kg 以上の小児と成人で概ね同程度になることが予測された。12 歳以上かつ体重 40kg 以上の小児	12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児における用法用量を成人と同一の用法用量に設定することは理解可能。ただし、小児における有効性及び安全性につい

一般名	疾患領域	用量調節因子	MIDD 利用ポイント	解析方法	解析結果	当局の見解
			デル及び小児の体重分布を用いて、12歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児患者を外挿できた事例		における用法用量を成人と同一の用法用量に設定した。	て、計画中の小児を対象とした臨床試験結果を含め製造販売後も引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要がある。
バルベナジントシル酸塩	中枢神経系	CYP2D6 活性欠損	第 III 相試験の用量選択と、曝露量が上昇する要因を有する患者における用量調節の必要性を説明	PPK 解析	CYP2D6 poor metabolizer では、本剤投与時の代謝物 NBI-98782 の曝露量は約 2 倍に上昇すると考えられた。E-R 解析の結果、曝露量の増加に伴い異常不随意運動評価尺度合計スコアのベースラインからの変化割合及びベースラインからの変化量並びに遅発性ジスキネジアの全般的な印象改善度スコアはいずれも改善する傾向であった。傾眠関連の有害事象、パーキンソニズム関連の有害事象及びアカンジア関連の有害事象の発現割合について、未変化体及び NBI-98782 の曝露量 (C_{max} 及び AUC) と関連した。	遺伝的に CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者においては、本剤 40 mg を投与することとし、80 mg への増量は行わない旨の注意喚起を行うとの申請者の考えに問題はない。曝露量上昇の要因のある患者においては、本剤 40 mg を投与することとし、80 mg への増量は行わない旨の注意喚起を行うとの申請者の考えに問題はない。
フィルゴチニブマレイン酸塩	免疫	腎機能	腎機能に基づく申請用量の設定	PPK 解析	以下の理由から、軽度及び中等度の腎機能障害を有する UC 患者に対する本薬の用量調節は不要と考えた。 PPK の結果、本薬未変化体及び主要代謝物 GS-829845 の曝露量 (C_{max} 及び AUC _{tau}) について； <ul style="list-style-type: none"> 軽度の腎機能障害を有する潰瘍性大腸炎 (UC) 患者と腎機能が正常な患者で同程度であった。 中等度の腎機能障害を有する UC 患者と腎 	以下の理由から、中等度の腎機能障害を有する場合の本薬の用量は半量とするよう注意喚起すること。 ¹ <ul style="list-style-type: none"> 既承認適応 (RA) と申請適応 (UC) の患者間で薬物動態に違いがない UC 患者での腎機能障害時の予測結果は RA での腎機能障害時の予測結果と同じと考えられる

一般名	疾患領域	用量調節因子	MIDD 利用ポイント	解析方法	解析結果	当局の見解
					機能が正常な患者で > 本薬未変化体の曝露量は同程度 > GS-829845 の曝露量は 20~30% 差異がみられた (中等度の腎機能障害を有する患者で高かった)	<ul style="list-style-type: none"> 腎機能の影響を評価した dedicated study の結果, 中等度腎障害者での GS-829845 の曝露量が 2 倍超上昇する可能性が示唆された

BGmax = 血漿中グルコース濃度の最大値, AIMS = 異常不随意運動評価尺度, CGI-TD = 遅発性ジスキネジアの全般的な印象改善度

1 中等度の腎機能障害を有する UC 患者に対する本薬の用量調節は不要とする提案は当局に受け入れられなかった

3.2.4.1 ゲーファピキサント：腎機能障害患者における用量調節

- 概要：**ゲーファピキサントクエン酸塩は、選択的 P2X3 受容体拮抗薬であり、新規作用機序を有する非麻薬性で末梢に作用する経口投与可能な咳嗽治療薬である。第 I～III 相試験のデータを用いた PPK 解析の結果、正常な腎機能を有する慢性咳嗽患者と比べ、中等度腎機能障害患者では 1.46 倍、重度腎機能障害患者では 1.89 倍曝露が高くなると予測された。また、重度腎機能障害患者に 45 mg を 1 日 1 回投与した際の定常状態時の C_{max} 及び AUC の予測値は、正常な腎機能を有する慢性咳嗽患者に 45 mg を 1 日 2 回投与した時と同程度であった。この結果に基づき、重度の腎機能障害を有する患者における本剤の用法用量を 45 mg 1 日 1 回を申請用量として設定した。表 10 に本事例の要約を示した。

表 10 ゲーファピキサントの要約

項目	内容
薬剤名	ゲーファピキサント (リフヌア錠)
Mode of Action	選択的 P2X3 受容体拮抗薬
First in Class	Yes
適応症	難治性又は原因不明の慢性咳嗽
承認取得者	MSD
承認用法用量	通常、成人にはゲーファピキサントとして 1 回 45 mg を 1 日 2 回経口投与する。 重度腎機能障害 (eGFR 30 mL/min/1.73m ² 未満) で透析を必要としない患者には、本剤 45 mg を 1 日 1 回投与すること。
MIDD の利用ポイント	第 I～III 相試験のデータを用いた PPK 解析に基づいて、重度腎機能患者の用法用量設定が行われた。
ソース	審査報告書 [PMDA, 2022-2] CTD (M1.5, M2.5, M2.7.2) [MSD, 2022] 公表論文 [Muccino, et al., 2020]

- 臨床データパッケージ：**本製造販売承認申請資料には、合計 34 の臨床試験（第 I 相試験が 18 試験、第 II 相試験が 13 試験、第 III 相試験が 3 試験）において、合計 2,582 例にゲーファピキサントを投与したデータが含まれた。臨床薬理試験として、中等度及び重度の腎機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験 (026 試験) を含む複数の第 I 相試験が実施された。
- モデル解析の概要：**第 I～III 相試験のデータを用いた PPK 解析の結果、正常な腎機能を有する慢性咳嗽患者と比べ、中等度腎機能障害患者では 1.46 倍、重度腎機能障害患者では 1.89 倍曝露が高くなると予測された。また、重度腎機能障害患者に 45 mg を 1 日 1 回投与した際の定常状態時の C_{max} 及び AUC の予測値は、正常な腎機能を有する慢性咳嗽患者に 45 mg を 1 日 2 回投与した時と同程度であった。

- **解析結果がどう活用されたか？**：PPK 解析の結果に基づいて、重度の腎機能障害を有する患者における投与頻度は1日2回ではなく1日1回と設定した（45 mg 1日1回）。当局は本用法用量の説明を了承した。
- **本事例の考察**：本剤の開発において、腎機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験（026 試験）が実施され、その結果では、正常な腎機能を有する被験者と比べ、中等度腎機能障害患者では2.74倍、重度腎機能障害患者では3.68倍高かった。026 試験と PPK 解析の間で本剤の薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響が異なった理由として、026 試験の正常な腎機能を有する健康被験者群では腎機能が亢進した被験者も多く含まれ、健康被験者を対象とした他の試験と比べて曝露量が低かったことがあげられた。CTD には、慢性咳嗽患者 1555 例及び健康被験者 122 例を用いた PPK 解析で、腎機能障害が曝露量に及ぼす影響をより正確に説明していることが述べられていた。そのため、PPK 解析の予測結果を用いて腎機能に基づく用量調節が設定された。

3.2.5 開発相全体を通じた MIDD の利用実態の考察

本項では、開発相全体を通じた用法用量選択・用法用量変更における MIDD の利用実態を把握するため、第 III 相試験前及び承認申請前で MIDD を利用した用法用量選択・用法用量変更の事例について、主に以下の 4 つの点から調査を実施した。①については COVID-19 治療薬と希少疾病用医薬品の 2 件に留まったが、その他については 6～11 件ほど確認され、モデル解析を有効活用した用法用量設定の現状がみられた。2020 年 1 月～2022 年 3 月の間に承認された品目（計 321 品目）が調査の対象であったが、その後に承認された品目や PPK 解析・E-R 解析のガイダンス（[厚生労働省, 2019], [厚生労働省, 2020-1]）発行後に開発が開始され、現状開発中の品目も含めると、さらに多くの事例がピックアップされると考えられる。

- ① 第 II 相試験とは異なる用法用量で第 III 相試験を実施した事例
- ② 第 III 相試験の用法用量とは異なる申請用法用量を設定した事例
- ③ Proof of concept (PoC) 又は用量設定試験を実施せず、モデル解析結果で用量設定の妥当性を説明した事例
- ④ 特殊集団の用量調節に関する事例

ペロトラルスタット塩酸塩の事例では、第 II 相までに評価した用量範囲の中で、臨床データのない用量も含めた用法用量の設定が第 III 相試験でなされた。第 II 相試験と第 III 相試験ではエンドポイントが異なるケースも多く（たとえばオンコロジーの第 II 相試験及び第 III 相試験における奏効割合及び全生存期間）、ペロトラルスタット塩酸塩の事例でも第 III 相試験の臨床エンドポイントではなく PD マーカーに基づいた用量設定がなされた。そのような状況ではあったが、PD マーカーと臨床エンドポイントとの関連が先行類薬の情報からある程度分かっていたことで、用量設定の妥当性はより強固なものになったと考えられる。このような事例から、第 II 相試験と第 III 相試験の用量を同じにする必要は必ずしもなく、モデル解析を適切に活用することで柔軟な用法用量の設定が可能になると考えられる。

ニルマトレルビル・リトナビル事例では、PoC 又は用量設定試験を実施せず、モデル解析結

果で用量設定の妥当性が説明された。具体的には、*in vitro* の SARS-CoV-2 に対する EC_{90} を上回る PK プロファイルの得られる用法用量が至適用法用量として選択されていた。抗ウイルス薬はウイルスに直接作用するため、*in vitro* で薬効が得られる濃度がヒト *in vivo* での有効濃度をおおむね反映するものになると考えられる。ニルマトレルビル・リトナビルの事例は特例承認という特別な事例ではあったものの、上記のことが科学的な用量設定根拠を強固なものにしたと考えられる。また、本事例では生体内物質の相互作用やウイルス動態まで考慮した QSP モデルを活用することにより、投与期間の妥当性が説明されていた。経験的なモデルでは血中濃度（曝露量）とウイルス量などの有効性指標が直接的な関係（曝露量が減少すればウイルス量も増え始める）で表現されてしまうため、10 日間の投与は不要であり 5 日間の投与で問題ないといった投与期間の妥当性まで説明することは難しい。生体内物質の相互作用まで考慮した複雑なモデル（QSP モデル）の活用により、経験的なモデルでは対応できない事象を予測するような事例が今後はより増えていくと考えられる。

ゲーファピキサントの事例では、PPK 解析に基づいて腎機能障害患者の用法用量設定が行われた。この背景として、何からの原因で腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験での腎機能正常者の曝露量が、他の試験よりも低かったことが挙げられていた。今後は本事例のような PPK 解析に基づいた説明に加え、PBPK モデル解析や AI、さらにはこれらに基づいた Virtual twin の適用により、臨床薬理試験の規模を小さくしたとしても適切な評価を試みるような動きが出てくるかもしれない [Polasek, et al., 2018]。

3.3 薬剤の新規性に着目した MIDD 利用実態

本項では、薬剤の新規性、すなわち First in class (FIC) か non-FIC かという点に着目して MIDD の利用実態を調査した。MIDD は病態や薬剤の MoA を含む多種多様な情報をモデルに集約し、その定量化された情報を医薬品開発の意思決定に用いるアプローチであるため、同じメカニズムを持つ他剤の情報など利用可能な情報が多い non-FIC の薬剤の方が MIDD を活用し易いと考えられる。一方で、新規性の高い薬剤、例えば FIC の薬剤を開発する場合、他剤等参考となる情報や既存のモデルも少ない。そのため、どのようなモデルを用いるべきかの判断やプロスペクティブな MIDD の適用が難しくなり、MIDD を活用した事例は少なくなることが仮説として考えられた。そこで、薬剤の新規性に着目した集計を実施した。

3.3.1 薬剤の新規性に着目した MIDD 利用実態の集計結果

承認取得品目データベースに収録されている 2020 年 1 月～2022 年 3 月の間に承認された品目のうち、FIC に該当したのは 80 品目、non-FIC に該当したのは 242 品目であった。品目内でモデル解析が実施された割合は、想定とは異なり、FIC 品目で 59% (47/80 品目)、non-FIC 品目で 44% (107/242 品目) と FIC 品目の方が高かった (図 7)。モデル解析を用いた用法用量選択・用法用量変更が行われた割合についても、FIC 品目で 31% (25/80 品目)、non-FIC 品目で 22% (53/242 品目) と FIC 品目の方が高かった (図 8)。

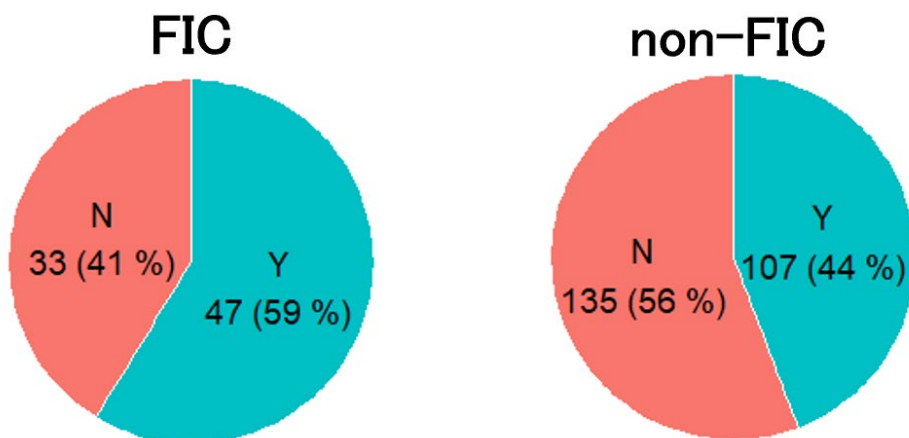


図 7 FIC 及び non-FIC 品目内でモデル解析が行われた割合

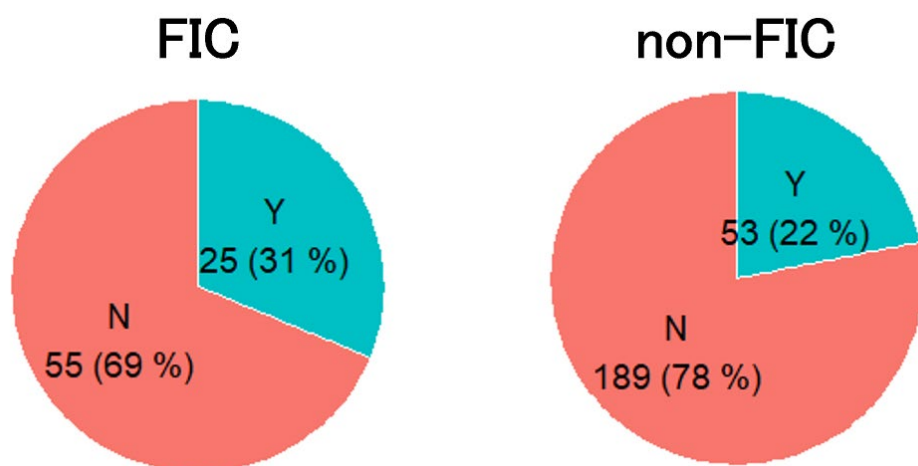


図 8 FIC 及び non-FIC 品目内でモデル解析を用いた用法用量選択・用法用量変更が行われた割合

次に、最初の適応取得の品目（1st indication）のみに絞った解析を実施した。これは、適応追加（non-1st indication）の場合、特に non-FIC 品目内に長期収載品の適応追加や公知申請などモデル解析を活用する可能性が低いと思われる品目が多く含まれるためである。その結果、1st indication の品目は 126 品目あり、FIC に該当したのは 50 品目、non-FIC に該当したのは 76 品目であった。品目内でモデル解析が実施された割合は、FIC で 66% (33/50 品目)、non-FIC で 61% (46/76 品目) であり、non-FIC 品目におけるモデル解析の実施割合が全品目での集計時（44%、107/241 品目）と比べて高くなったが、FIC 品目と比較すると依然として non-FIC 品目での実施割合が低かった。モデル解析を用いた用法用量選択・用法用量変更が行われた割合についても、FIC 品目で 36% (18/50 品目)、non-FIC 品目で 26% (20/76 品目) と FIC 品目の方が高かった。

以上の集計では、当初の想定（non-FIC 品目の方がモデル解析の実施割合が高くなる）とは逆の結果となった。この理由としては、FIC 品目及び non-FIC 品目に関わらず、一定の割合の品目において承認申請のためのモデル解析（PPK 解析、E-R 解析）は実施されていたことから、一般的なモデル解析については薬剤の新規性（FIC/non-FIC）に関係なく実施されていたことが考えられる。さらに FIC では他に利用できる情報が少ないことから、既存の情報は少ないながらもモデル解析を利用して承認申請時の用法用量などの妥当性の補完を行っているため、モデル解析の実施割合が高くなったのではないかと考えられた。

この結果についてさらに理解を深めるため、モデル解析を用いて用法用量選択・用法用量変更が行われた品目について、FIC 又は non-FIC で使用されたモデルの種類について調査を行った。モデルの種類を一意に分類することは難しいが、本調査では以下のように定義した。

- PPK モデル：PPK のみ
- 経験的 E-R モデル：線形モデル、E_{max}モデル、ロジスティックモデル、Cox 比例ハザードモデル
- 特殊な E-R モデル：間接反応モデルや QSP モデルなどの薬剤の作用機序を考慮した経時的モデル、マルコフ連鎖モデル、MBMA

モデル解析を用いて用法用量選択・用法用量変更が行われた FIC 品目 25 品目で使用されたモデ

ルの種類の内訳は、PPK モデルが 8 品目 (32%)、経験的 E-R モデルが 12 品目 (48%) であり、大部分は一般的なモデル解析であったが、特殊な E-R モデルも 5 品目 (20%) 含まれていた。特殊な E-R モデルのうち、2 品目は生体内システムに関わるパラメータや非臨床データなどを活用した QSP モデルであり、他は間接反応モデルなどの比較的簡便なモデルであった (表 11)。QSP モデルを活用したオリプダーゼ アルファ及びニルマトレルビル・リトナビルの事例については、特徴的な事例として 3.4.2.3 項及び 3.2.3.1 項でそれぞれ詳述する。

一方、non-FIC 品目 53 品目で使用されたモデルの種類の内訳は、PPK モデルが 27 品目 (51%)、経験的 E-R モデルが 14 品目 (26%) であり、こちらも大部分は一般的なモデル解析であったが、特殊な E-R モデルも 12 品目 (23%) 含まれ、特殊な E-R モデルの活用割合は FIC と同程度であった。特殊な E-R モデルのうち、1 品目は先行開発されている他剤の公表データを活用した MBMA の事例であり、他は間接反応モデルやマルコフ連鎖で推移確率を描いたモデルなどであった (表 12)。MBMA を活用したチルドラキズマブの事例については、特徴的な事例として 3.3.2 項で後述する。

表 11 モデル解析を用いて用法用量選択・用法用量変更が行われた FIC 品目内で特殊なモデルが使用された事例一覧

一般名	Mode of Action	疾患領域	1 st indication	用法用量設定時期	使用されたモデル
メポリズマブ	IL-5 に対するヒト化モノクローナル抗体	免疫	N	End of Ph2	血漿中本薬濃度と好酸球数との関係を記述するために好酸球の産生抑制速度定数を含む間接反応モデル
アンデキサネット	Factor Xa の遺伝子組換え改変デオイタンパク質	その他：直接作用型第 Xa 因子阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物）投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和	Y	End of Ph2	中心コンパートメントで本薬と各種 Factor Xa 阻害剤の結合による中和作用を描写した PK/PD モデル
エフガルチギモド	IgG 1 の Fc フラグメントの改変体	免疫	Y	End of Ph2	エフガルチギモドによる IgG 分解速度の促進を記述する間接反応モデル
オリプダーゼアルファ ¹	遺伝子組換えヒト酸性スフィンゴミエリナーゼ	その他：酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症	Y	End of Ph2	酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症の重要な病態生理学及び本薬の作用機序を記述する QSP モデル（成人と小児の疾患及び薬剤投与による反応の類似性の説明に活用）
ニルマトレルビル・リトナビル ²	SARS-CoV-2 のメインプロテアーゼ阻害剤	感染症	Y	End of Ph1	時間を通してウイルスの動態を記述し、仮想集団における異なる用量間隔での効果を予想するための QSP モデル

¹ 詳細は 3.4.2.3 項に記載

² 詳細は 3.2.3.1 項に記載

表 12 モデル解析を用いて用法用量選択・用法用量変更が行われた non-FIC 品目内で特殊なモデルが使用された事例一覧

一般名	Mode of Action	疾患領域	1 st indication	用法用量設定時期	使用されたモデル
ウパダシチニブ水和物	JAK inhibitor	免疫	Y	End of Ph2	ACR20, ACR50, ACR70 反応及び脱落の関係性をマルコフ連鎖で描いたモデル
グルカゴン	ペプチドホルモン	代謝性疾患	N	End of Ph3	血中グルコース産生速度の促進を記述する間接反応モデル
テポチニブ塩酸塩水和物	MET 阻害	オンコロジー (固形がん)	Y	End of Ph1	ヒト固形がんでのリン酸化 MET レベルの経時的推移を記述するために非臨床 MET リン酸化阻害データから決定した最大阻害効果を導入し構築したターンオーバーモデル
チルドラキズマブ ₁	IL-23 に対するヒト化モノクローナル抗体	免疫	Y	End of Ph1	他剤のデータも活用し Dose と PASI の関係を E _{max} 関数で記述したロジスティックモデルを用いた MBMA
ダプロデュスタット	低酸素誘導因子 (HIF) - プロリン水酸化酵素 (PH) 阻害作用	その他：腎性貧血	Y	End of Ph2	ヘモグロビンの経時変化を記述するために造血過程を考慮した longitudinal 非線形混合効果モデル
ソマプシタン	遺伝子組換えヒト成長ホルモン類縁体	その他：成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）	Y	End of Ph3	本薬濃度と IGF-I 濃度 の関係を記述する間接反応モデル
モリデュスタットナトリウム	低酸素誘導性因子プロリン酵素阻害薬	代謝性疾患	Y	End of Ph3	エリスロポエチンとヘモグロビンの関係を記述するためのセミメカニズムベースの赤血球産生モデル

一般名	Mode of Action	疾患領域	1 st indication	用法用量設定時期	使用されたモデル
ム					
イネビリズマブ ²	CD19 に対するヒト化モノクローナル抗体	その他：視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防	Y	End of Ph1	B 細胞の推移を記述するための造血過程を考慮したトランジットモデル
オフアツムマブ	副腎皮質合成ホルモン阻害剤	中枢	N	End of Ph2	血漿中本薬濃度により亢進する B 細胞動態を記述した関係反応モデル
アダリムマブ	TNF- α に対するヒトモノクローナル抗体	免疫	N	End of Ph3	本薬濃度 - 時間推移と臨床成績（臨床反応及び寛解）との関係性を記述したマルコフ連鎖モデル
セルペルカチニブ ³	RET キナーゼ阻害による腫瘍増殖抑制	オンコロジー（固形がん）	N	End of Ph2	本薬を経口投与時の腫瘍サイズ-時間プロファイルを記述するために感受性が異なる 2 種類の腫瘍を仮定した腫瘍増殖モデル
ソムアトロゴン	成長ホルモン製剤	その他：骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症	Y	End of Ph3	ベースライン時の IGF-1 に対する身長の影響，ベースライン時の E _{max} に対する時間の影響，ベースライン時の EC ₅₀ に対する時間の影響のパラメータを追加した間接反応モデル（PD マーカーは IGF-1）

¹ 詳細は 3.3.2 項に記載

² 詳細は 3.4.2.2 項に記載

³ 詳細は 3.5.2 項に記載

さらに、疾患領域ごとの FIC/non-FIC によるモデル解析の実施割合を比較した結果、大半の領域で、FIC 品目の方がモデル解析の実施割合が高かった (図 9)。この傾向は 1st indication の品目に絞った場合でも同様であった。各領域に該当する品目数は少ないことから結果は慎重に解釈する必要があるが、この結果から、疾患領域によって FIC/non-FIC 品目のモデル解析の適用し易さに差はないと考えられた。

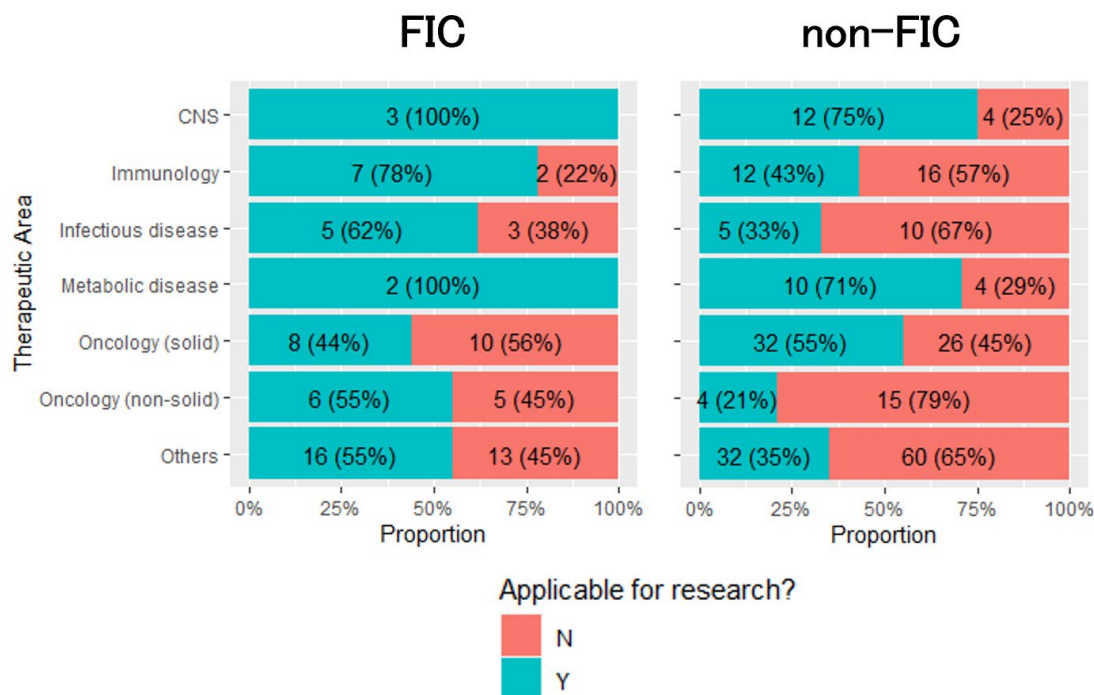


図 9 疾患領域ごとの FIC 及び non-FIC 品目内でモデル解析が行われた割合

3.3.2 チルドラキズマブ：他剤の公表データを活用して第 II 相試験の用法用量選択を行った事例

本項では、non-FIC の薬剤の MIDD 活用例として、他剤の公表データを活用して第 II 相試験の用法用量選択を行ったチルドラキズマブ（イルミア皮下注）の事例を紹介する。

- 概要：**チルドラキズマブはヒト IL-23 に対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、乾癬に対する治療効果を期待して開発が進められた。中等症から重症の乾癬患者を対象とした第 I 相試験（P05382 試験）では、プラセボ及びチルドラキズマブ 0.05, 0.1, 0.5, 3, 及び 10 mg/kg 静脈内投与にて用量反応が検討された。その後の第 II 相試験（P05495 試験）で選択された用量はプラセボ及びチルドラキズマブ 5, 25, 100 及び 200 mg 皮下投与であったが、これらの用量は MBMA において他の抗 IL-12/23 抗体及び抗 TNF α 抗体薬剤の用量反応データ及び本剤の第 I 相試験（P05382 試験）データを併合したモデルに基づくシミュレーションにより選択された。表 13 に本事例の要約を示した。

表 13 チルドラキズマブの要約

項目	内容
薬剤名	チルドラキズマブ (イルミア皮下注)
Mode of Action	IL-23 に対するモノクローナル抗体 (IL-23 は乾癬を含む免疫疾患の発症に関与する炎症性サイトカインである)
First in Class	No (承認時, 同作用機序の薬剤は本剤で 4 剤目)
適応症	既存治療で効果不十分な尋常性乾癬
承認取得者	サンファーマ株式会社
承認用法用量	100 mg を初回, 4 週後, 以降 12 週間間隔で皮下投与
MIDD の利用ポイント	他剤のデータも含めた model-based meta-analysis により第 II 相試験 用法用量選択の意思決定をサポート <ul style="list-style-type: none"> ✓ 第 II 相試験の検討用量は第 I 相試験では実施されていない ✓ 同じ MoA の他剤が複数上市もしくは先行開発されている状況
ソース	審査報告書 [PMDA, 2020-2] CTD (M1.5, M2.7.2) [サンファーマ, 2020] Health Canada CTD (M5.3.5.3) [Health Canada, 2021] 公表資料 [Kerbusch, 2011]

- **臨床データパッケージ:** 表 14 にチルドラキズマブの国内申請時の臨床データパッケージを示した。臨床試験は計 8 試験であった。第 I 相試験は、健康被験者を対象とした 3 試験、乾癬患者を対象とした 2 試験からなり、そのうち乾癬患者を対象とした P05382 試験は漸増反復投与試験であり、静脈内投与により複数用量 (プラセボ, チルドラキズマブ 0.05, 0.1, 0.5, 3 及び 10 mg/kg) の安全性, 忍容性, PK, 免疫原性, 及び乾癬に対する効果が評価された。チルドラキズマブは 0, 8 及び 12 週時に静脈内投与された。国際共同第 II 相試験 (P05495) では乾癬患者を対象に本剤皮下投与時 (プラセボ, チルドラキズマブ 5, 25, 100, 及び 200 mg) の有効性, 安全性及び忍容性が評価された。チルドラキズマブは 0, 4 及び 16 週時に皮下投与された。国際共同第 III 相試験 (P010) 及び海外第 III 相試験 (P011) では乾癬患者を対象に有効性及び安全性が包括的に評価された。チルドラキズマブは 0, 4 週時に投与され, 以降 12 週間隔で皮下投与された。日本人が参加した試験は, 第 I 相試験 (P06306), 国際共同第 II 相試験 (P05495) 及び国際共同第 III 相試験 (P010) であった。

表 14 チルドラキズマブの臨床データパッケージ

試験名	相	対象	投与経路	N	群	資料区分	実施地域
P05661	I	健康成人	IV	29	Placebo, 0.1, 0.5, 3, 10 mg/kg IV	参考	海外
P05776	I	健康成人	SC	37	Placebo, 50, 200 mg SC	参考	海外
P06306	I	健康成人	SC/IV	59	Placebo, 50, 200, 400 mg SC, 10 mg/kg IV	評価	Global
P05382	I	患者	IV	77	Placebo, 0.05, 0.1, 0.5, 3, 10 mg/kg IV	参考	海外
P009	I	患者	SC	20	200 mg SC	参考	海外
P05495	II	患者	SC	355	Placebo, 5, 25, 100, 200 mg SC	評価	Global
P010	III	患者	SC	772	Placebo, 100, 200 mg SC	評価	Global
P011	III	患者	SC	1090	Placebo, 100, 200 mg SC, エタネルセプト	評価	海外

チルドラキズマブ CTD M2.5.1.5 より転載

IV = intravenous, SC = subcutaneous.

- モデル解析の概要**：チルドラキズマブの乾癬患者を対象とした静脈内反復投与第 I 相試験である P05382 試験から得られたデータ（プラセボ含む 24 例）と、本剤と類似した作用機序である抗 TNF α 抗体（アダリムマブ、エタネルセプト、インフリキシマブ）及び抗 IL-12/23 抗体（ウステキヌマブ、ブリアキヌマブ）の乾癬治療に関する公表論文データ（ランダム化比較試験 26 試験、10674 例）を統合して用いた。表 15 に他剤の公表論文データ概要を示す。

有効性評価項目は PASI75³反応割合及び PASI スコアのベースラインからの変化割合とし、用量-反応関係の経時推移がモデル化された。チルドラキズマブの国内外の申請資料及び公表資料から本事例で用いられたモデルの詳細情報は得られなかったが、用量-反応関係は E_{max} と ED50 を含む E_{max} モデルで記述され、E_{max} は作用機序ごと（抗 TNF α 抗体もしくは抗 IL-12/23 抗体の 2 種類）、ED50 は薬剤ごとに推定されている。

第 II 相試験の用法用量選択のために、モデルに基づいて各種用法用量でチルドラキズマブを皮下投与した際の 16 週時の PASI75 反応割合のシミュレーションが実施された。図 10 にチルドラキズマブ 5, 25, 100, 及び 200 mg を 0, 4 及び 16 週時に皮下投与、又は 200 mg を 4 週間隔で皮下投与した際に、PASI75 反応割合が最大効果の 25%以内（図中の青色のバー）、プラセボの 25%以内（赤色のバー）又はその中間（黄色のバー）である割合を示した。シミュレーションにより、5~200 mg の用量範囲で皮下投与すれば適切な治療効果の期待

³ PASI (Psoriasis Area and Severity Index)：乾癬面積重症度指数，PASI75：PASI スコアのベースラインから 75%以上の改善

できる曝露量が得られ、PASI75 反応割合による用量-反応関係を検討できると示唆された。

表 15 他剤の公表論文データ概要

化合物	作用機序	試験数	治療群数（プラセボ群を含む）	例数
アダリムマブ	TNF α	4	9	1658
エタネルセプト	TNF α	9	20	2868
インフリキシマブ	TNF α	6	15	1695
ウスチキヌマブ	IL-12/IL-23	5	13	2868
ブリアキヌマブ	IL-12/IL-23	2	6	1585

公表資料（Kerbusch T, et al. EMA-EFPIA Modelling and Simulation Workshop (2011)）より転載

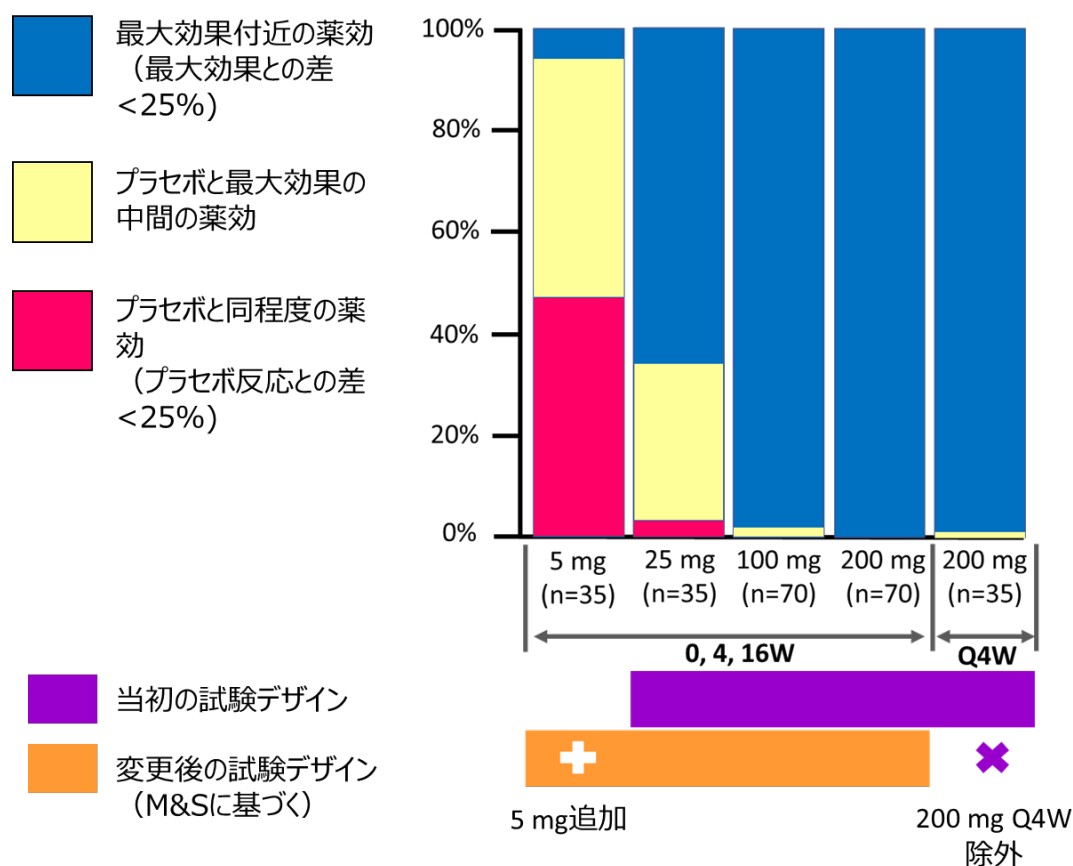


図 10 シミュレーションにより予測された各用量群における PASI75 反応割合が最大効果の 25%以内 (青色のバー), プラセボの 25%以内 (赤色のバー) 又はその中間 (黄色のバー) である割合

公表資料 (Kerbusch T, et al. EMA-EFPIA Modelling and Simulation Workshop (2011)) より一部改変して作成

括弧内の数字は例数

x 軸の紫色バーで示した用量は、当初の試験デザインで提案された検討用量 (チルドラキズマブ 25, 100, 及び 200 mg を 0, 4 及び 16 週時に皮下投与, 又は 200 mg を 4 週間隔皮下投与) であり, オレンジ色バーで示した用量はシミュレーションにより新たに提案された検討用量 (チルドラキズマブ 5, 25, 100, 及び 200 mg を 0, 4 及び 16 週時に皮下投与) である。

- 解析結果の活用方法:**チルドラキズマブの乾癬患者を対象とした第 I 相試験 (P05382 試験) では, 複数用量 (プラセボ, チルドラキズマブ 0.05, 0.1, 0.5, 3 及び 10 mg/kg) により乾癬に対する有効性を探索的に評価した。しかしながら, 第 I 相試験という例数が限られた状況下 (実薬が投与された例数: 3~6 例/群) で用量-反応関係は明確ではなく, 次相の用量選択が困難な状況であった。当初計画された試験デザインにおける実薬の検討用量は, チルドラキズマブ 25, 100, 及び 200 mg を 0, 4 及び 16 週時に皮下投与, 又は 200 mg を 4 週間隔皮下投与の 4 群であった。図 10 に示したシミュレーションにより, より明確な用量-反応関係を得るために下限の用量として 5 mg 群を加えることが有用であり, 一方で 100, 200 mg を 0, 4 及び 16 週時に皮下投与することで最大効果が得られるため, 200 mg の 4 週間隔皮下投与は検討用量として不要であると考えられた。また, MBMA によって本剤の PASI75 反応割合を他剤と比較した場合, 本剤 50 mg (0, 4 及び 16 週時に皮下投与) 以上の

用量において、エタネルセプト（海外第 III 相試験の対照薬）、アダリムマブ及びウスステキヌマブの承認用量における治療効果よりも優れた効果が期待できると考えられた。以上の検討結果により、国際共同第 II 相試験（P05495 試験）の実薬群の用法用量として、チルドラキズマブ 5, 25, 100, 及び 200 mg の 0, 4 及び 16 週時の皮下投与が選択された。

- **審査報告書での議論：**第 II 相試験の用法用量選択という開発早期段階での MIDD 活用であり、審査報告書において議論はされていない。
- **本事例の考察：**開発早期段階では、例数不足等の理由により明確な用量-反応関係が得られず、次相の用量設定に悩まされるというケースは少なからず起こり得ることと思われる。また、第 I 相試験という例数が限られた状況下では自社化合物のデータのみではモデル化が困難な場合もある。本事例は、そういった状況下で自社化合物のデータと他剤の文献データを統合して MBMA を実施し、第 II 相試験の用量反応をシミュレーションし、その結果に基づき第 II 相試験の用量設定の意思決定を行った事例である。また、MBMA を用いて自社化合物と他剤の有効性を比較し、競合の激しい乾癬治療の領域での自社化合物のポジショニングの認識に役立てたものと考えられる。実施された国際共同第 II 相試験（P05495）における PASI 75 反応割合のプラセボとの差は、チルドラキズマブ 5, 25, 100, 及び 200 mg 群でそれぞれ 28.9%, 60.0%, 61.9%及び 70.0%であり、シミュレーションによる予測を概ね再現する結果であった。

一方、本事例で用いた MBMA では、作用機序が同じであれば最大効果は同程度、全ての薬剤で薬効の時間推移は同じである、など多くの仮定が存在し、それらはいずれも解析結果の妥当性を左右すると考えられる。MBMA の活用には、論文の選定や仮定の妥当性など多くの面で臨床担当者、生物統計担当者、臨床薬理担当者などのチームメンバー内での議論が肝要である。特に仮定の妥当性については、感度分析を通じて深く吟味することが重要と考えられる。

3.3.3 薬剤の新規性に着目した MIDD 利用実態の考察

今回の調査の結果、品目内でモデル解析が実施された割合は、FIC 品目で 59%、non-FIC 品目で 44%、品目内でモデル解析を用いた用法用量選択・用法用量変更が行われた割合も、FIC 品目で 31%、non-FIC 品目で 22%といずれも FIC 品目の方が高く、この傾向は 1st indication の品目に絞った場合、疾患領域別で見た場合も同様であった。これらの結果から MIDD の活用のし易さに薬剤の新規性（FIC, non-FIC）はあまり影響しないことが考えられた。この背景として、今回調査対象となった事例の中では承認申請時に一般的な PPK 解析や E-R 解析が利用されている事例が多かったことが挙げられる。これは PPK 解析や E-R 解析のガイダンス（[厚生労働省, 2019], [厚生労働省, 2020-1]）が発行され普及したことで、品目を問わず申請時に一般的な MIDD を活用した解析が実施されているためではないかと考えられた。

今回調査した範囲で、モデルを用いて用法用量選択・用法用量変更が行われた FIC の薬剤のうち、2 品目において QSP が活用されていた（non-FIC の薬剤では QSP の活用事例は無かった）。これは、QSP が臨床試験の用法用量設定のみならず、その薬剤のターゲットの妥当性及び作用機序の確認やバイオマーカーの探索が可能であり、また、臨床試験のデータが不足する場合も *in vitro*

のデータなどをパラメータ値の設定に直接活かすことが可能であり、新規作用機序を持つ FIC の薬剤の開発でも親和性が高いためと考えられる。また、non-FIC の薬剤の MIDD 活用例として、他剤の公表データを活用して第 II 相試験の用法用量選択を行ったチルドラキズマブの事例を紹介した。non-FIC の薬剤では他剤の情報を活用できる機会が多いように思うが、今回の承認申請資料を基にした調査では他剤のデータを活用した事例は限定的であった。

3.4 疾患領域の違いに着目した MIDD 利用実態

今回の調査対象には図 2 に示す疾患領域が含まれたが、各疾患領域において MIDD の利用実態に偏りがあるかを調査した。例えば PK/PD 関係が比較的確立されており、ステークホルダーのモデル解析に対する認知度も高いと考えられる領域（例：感染症）や MoA が明確である領域（例：オンコロジーや免疫疾患）、類薬が多く MBMA や病態モデル、疾患進行モデルなどの platform モデルの構築が実施しやすい領域（例：代謝疾患、感染症など）で MIDD の利用頻度が高い傾向があるのではないかと考え、このような仮説に基づき、疾患領域ごとの MIDD 利用実態について集計した。

疾患領域ごとのモデル解析の実施状況について図 11 に、モデルを用いた用法用量選択・用法用量変更の実施状況について図 12 に示した。予想通り代謝疾患のモデル解析の実施割合が高かった一方で、高くなるのではないかと予想された感染症や免疫疾患、オンコロジー領域では全体（モデル解析の実施割合：48%、モデル解析による用法用量選択・用法用量変更の実施割合：24.3%）に対して、顕著な違いは認められなかった。また、品目数は少なかつたもの（=19 品目）、予想に反して CNS 領域でモデル解析の実施割合、モデル解析による用法用量選択・用法用量変更の割合が顕著に高かった。CNS 領域でモデル解析の実施割合が高い疾患領域特異的な背景は今回の事例からは不明であったものの、以下の要因が考えられた：

モデルを用いた用法用量選択・用法用量変更の実施された 12 品目のうち、

- 7 品目は抗てんかん薬・精神神経用剤（統合失調症，うつ病）であり，多剤併用治療されることが多く，薬物相互作用が臨床上的の問題となり，その評価のために PPK 解析が実施されている。
- 4 品目は希少疾病用医薬品であり，後述（3.4.2 項）の様に希少疾患ではモデル解析が利用されやすい傾向がある。

以下では品目数が多く，データパッケージが他と異なることが多いオンコロジー領域と実データが取りにくいという観点から MIDD の積極的な利用が予想・期待される希少疾患の 2 つに着目し，詳細を調査した。

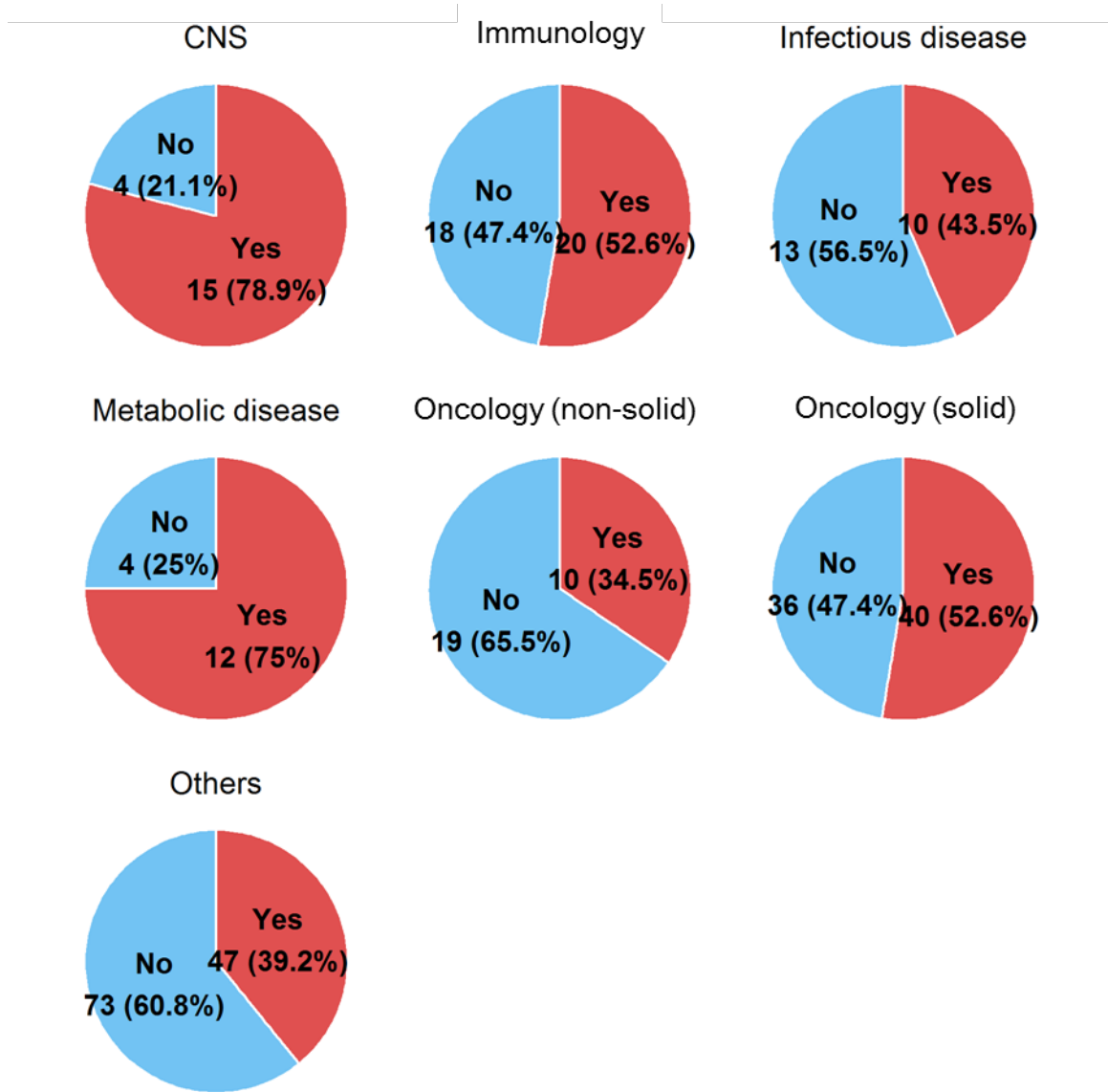


図 11 疾患領域別のモデル解析の実施状況（品目数及び割合）

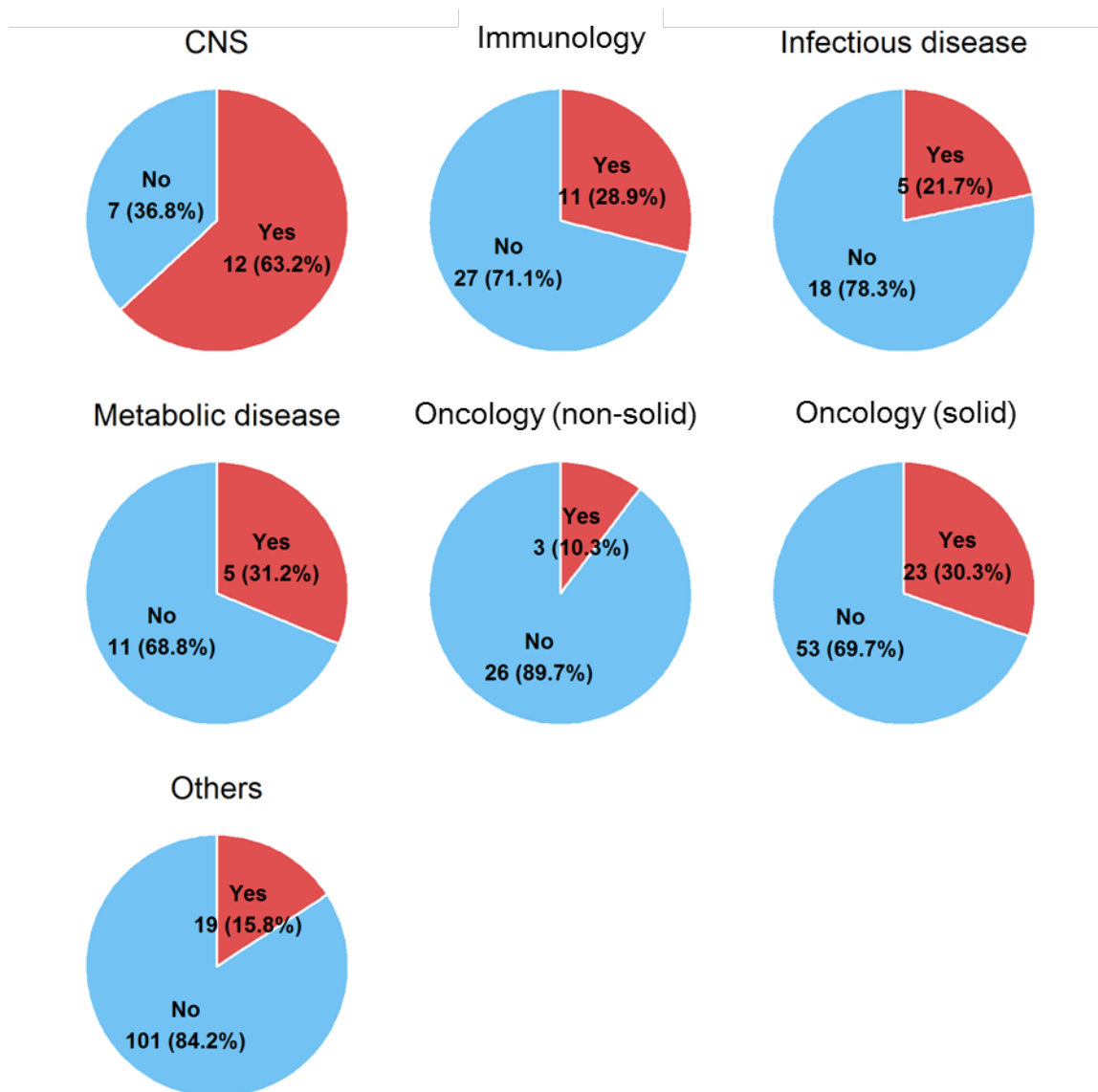


図 12 疾患領域別のモデルを用いた用法用量選択・用法用量変更の実施状況（品目数及び割合）

3.4.1 オンコロジー

ほとんどの進行がんは依然として治癒不能であり、有効かつ忍容可能な治療法に対して高いアンメットメディカルニーズが存在している。オンコロジー領域における用法用量選択は、これまで忍容可能な範囲で最大限の有効性を示すことを目的として、細胞毒性のある化学療法で培われた最大耐量（MTD）を決定するためのデザインに基づいて行われてきた。一方で、最近の抗がん剤のほとんどは、がん特有の分子を標的とした分子標的薬であり、化学療法とは異なる用量反応関係を示し、必ずしも MTD あるいは計画された最高用量が最適な用法用量ではない可能性がある。そのため、FDA でもオンコロジー領域における投与量の最適化、投与量の選択手法について検討するための Project Optimus [FDA, 2023-2]が提唱され、2023 年 1 月には、オンコロジー領域の治療におけるヒトの処方薬及び生物学的製剤の用法用量の最適化のためのガイダンス [FDA,

2023-1]の草案が作成された。

多くのオンコロジー領域の品目が非オンコロジー領域で通常行われる後期第 II 相，いわゆる用量設定試験を実施せずに承認申請まで至っており，このような状況の中，限られたデータで最大限の有効性と安全性を示す用法用量を検討するための MIDD の役割は大きいと考える。

このような背景から，以下ではオンコロジー領域に着目し，オンコロジー領域・非オンコロジー領域別に MIDD の利用傾向に違いがあるか調査対象の集計を行った。また，オンコロジー領域での特徴的な MIDD の利用事例について取り上げた。

3.4.1.1 オンコロジー領域での MIDD 利用実態の集計結果

品目内でモデル解析が実施された割合（図 13）及びモデルを用いた用法用量選択・用法用量変更が行われた割合（図 14）をオンコロジー領域・非オンコロジー領域別に示した。オンコロジー領域，非オンコロジー領域間で活用された品目の割合に大きな違いは認められず，共に約 50%程度の品目でモデル解析が実施されており，約 25%程度の品目でモデルを用いた用法用量選択・用法用量変更が行われていた。また，図 11 及び図 12 からは，同じオンコロジー領域でも固形がんの品目の方が，非固形がんに比べてモデル解析の実施割合，モデルを用いた用法用量選択・用法用量変更が行われた割合共に高い傾向が認められた。

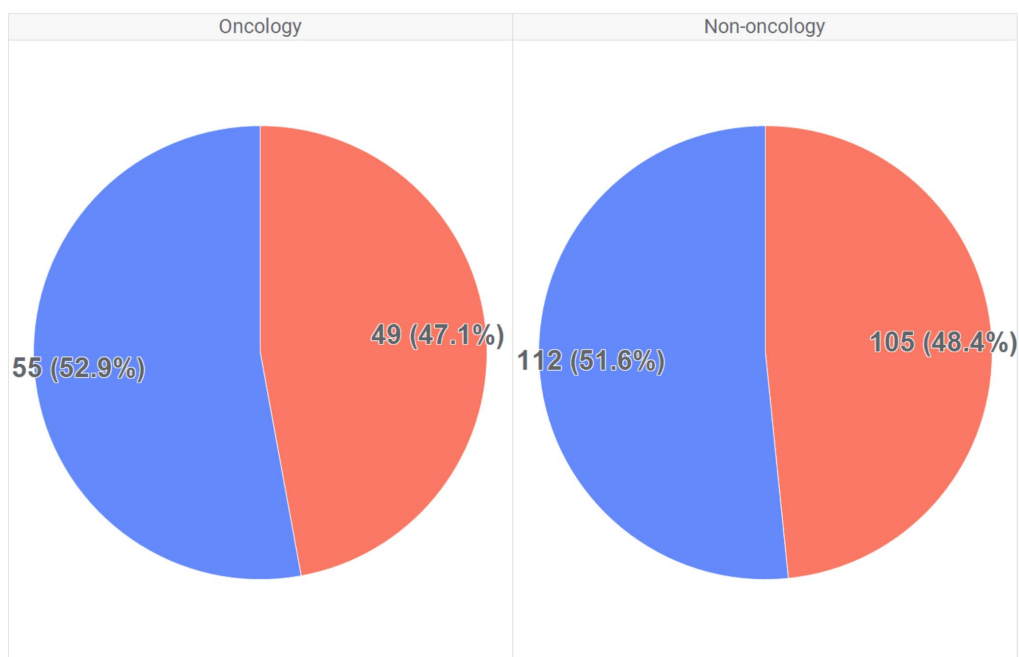


図 13 オンコロジー・非オンコロジー領域別のモデル解析の実施状況（赤：実施あり，青：実施なし）

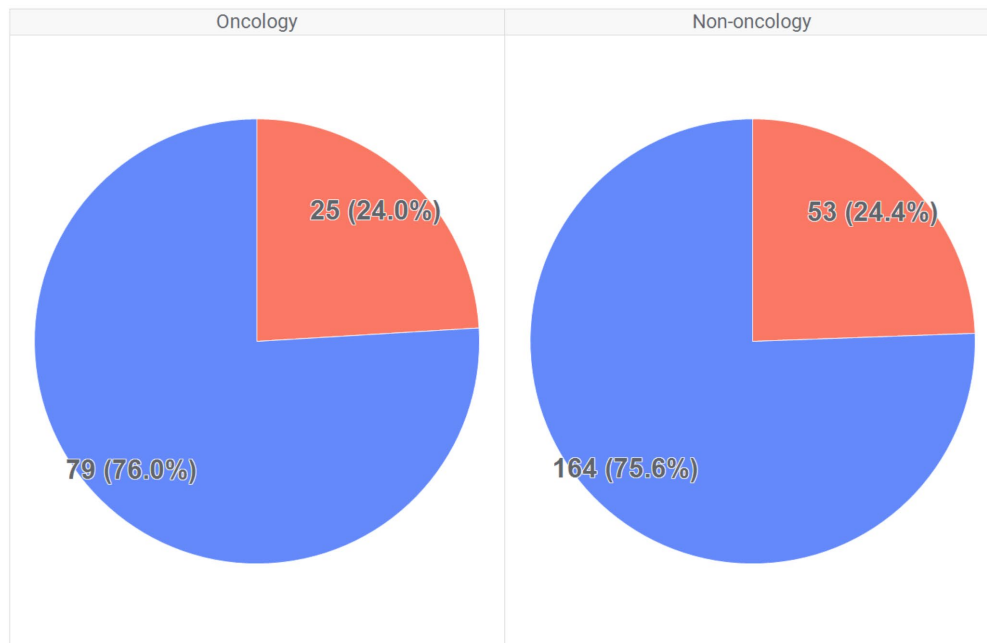


図 14 オンコロジー・非オンコロジー領域別モデルを用いた用法用量選択・用法用量変更の実施状況（赤：実施あり，青：実施なし）

オンコロジー品目に関して、MoA 別（分子標的，細胞障害性，放射性医薬品，その他）に MIDD 活用状況の評価した。図 15 に MoA 別でのモデル解析が実施された品目の割合及びモデルを用いた用法用量選択・用法用量変更が行われた品目の割合を示す。調査対象品目内では「分子標的」が最も多く，モデル解析が実施された品目の割合は分子標的薬で顕著に高かった。「細胞障害性」，「放射性医薬品」及び「その他」の品目ではモデル解析が実施されている割合は低かった。

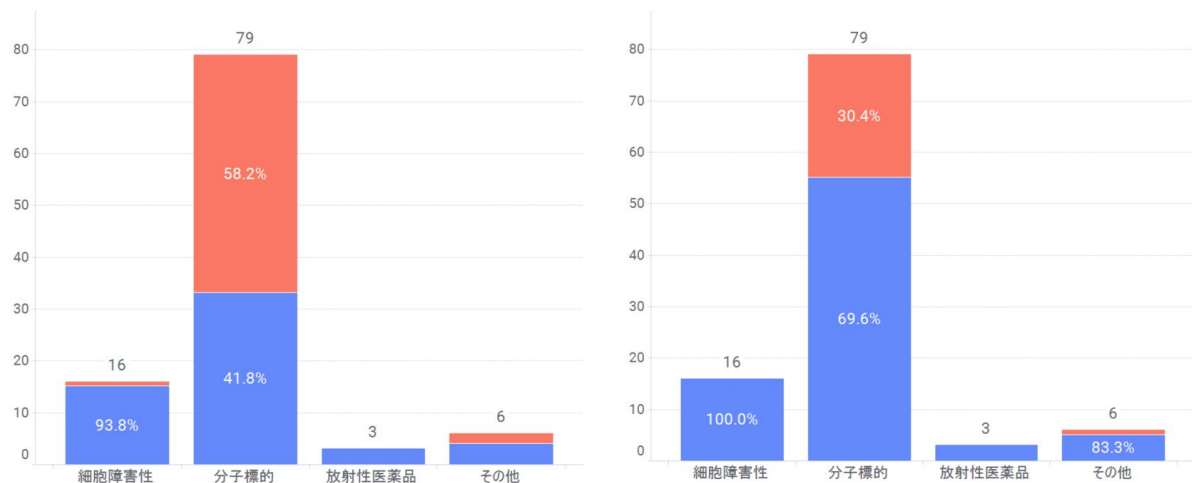


図 15 オンコロジー領域品目における MoA 別のモデルを用いた解析の実施状況 (左) 及びモデルを用いた用量選択・用量変更の実施状況 (右) (赤：実施あり，青：実施なし)

モデルを用いた解析の実施状況 (左)：放射性医薬品 (実施なし：100%)，その他 (実施あり：33.3%，実施なし：66.7%)，
 モデルを用いた用量選択・用量変更の実施状況 (右)：放射性医薬品 (実施なし：100%)

次にオンコロジー品目に関して，modality 別 (低分子，抗体，抗体薬物複合体，放射性医薬品，その他) に MIDD 活用状況を評価した。図 16 に modality 別でのモデル解析が実施された品目の割合及びモデルを用いた用法用量選択・用法用量変更が行われた品目の割合を示す。調査対象品目の中では，低分子の品目が最も多く (53 品目)，次いで抗体の品目が多かった (35 品目)。モデル解析が実施された割合は，低分子 (47.2%)，抗体 (51.4%)，及び抗体薬物複合体 (62.5%) で概ね同程度であったが，モデルを用いた用法用量選択・用法用量変更が行われた割合は抗体でやや高かった (図 16)。

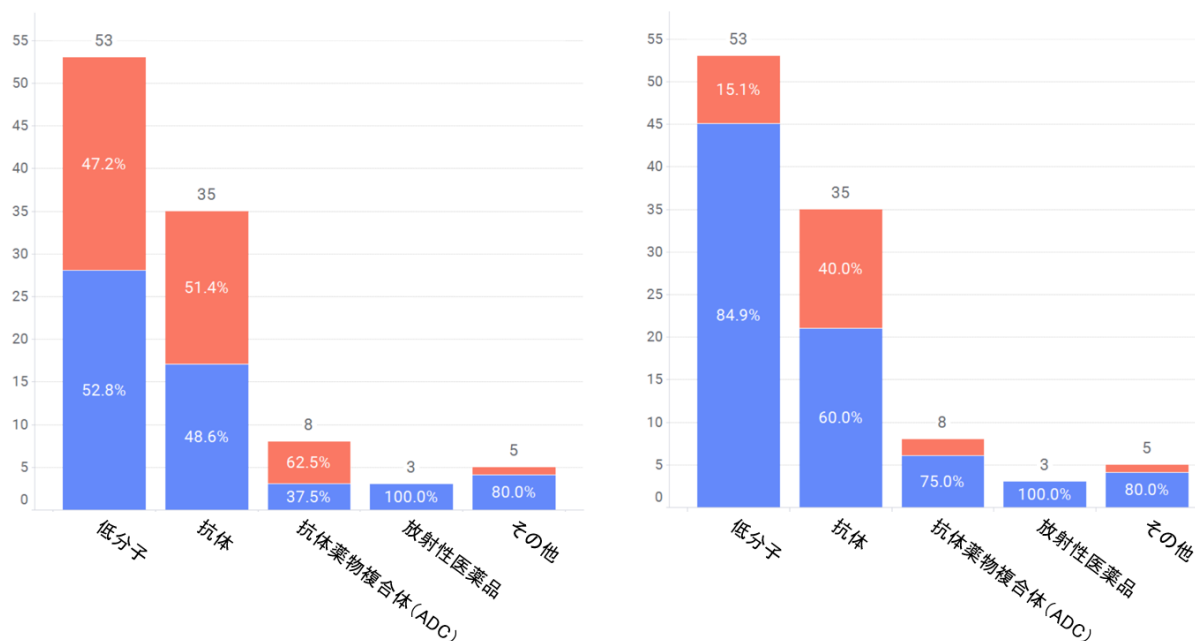


図 16 オンコロジー領域品目における modality 別のモデルを用いた解析の実施状況 (左) 及びモデルを用いた用法用量選択・用法用量変更の実施状況 (右) (赤：実施あり，青：実施なし)

3.4.1.2 イキサゾミブ：E-R 解析による第 III 相試験用量の選択

- 概要：**イキサゾミブはプロテアソーム阻害剤であり，腫瘍細胞の 20S プロテアソーム活性を阻害することで腫瘍のアポトーシスを誘導する。国内では 2017 年 3 月に「再発又は難治性の多発性骨髄腫」に対して承認され，2020 年 3 月に「多発性骨髄腫における自家造血幹細胞移植後の維持療法」に対する適応追加が承認された。本申請にあたっては自家造血幹細胞移植後の初発の多発性骨髄腫患者を対象とした第 III 相試験の成績が提出されたが，本第 III 相試験の用法用量は主に E-R 解析から選択された。表 16 に本事例の要約を示した。

表 16 イキサゾミブの要約

項目	内容
薬剤名	Ixazomib (イキサゾミブ，ニンラーロカプセル)
Mode of Action	ユビキチン-プロテアソーム系の 20S プロテアソームのキモトリプシン様活性部位に結合し，20S プロテアソーム活性を阻害し，腫瘍細胞のアポトーシスを誘導する
First in Class	Yes
適応症	再発又は難治性の多発性骨髄腫 多発性骨髄腫における自家造血幹細胞移植後の維持療法
承認取得者	武田薬品工業株式会社
承認用法用量	経口投与，空腹時

	<ul style="list-style-type: none"> • (～4 サイクル) 3 mg 週 1 回 3 週間 (1, 8 及び 15 日目) 投与した後, 13 日間休薬 (16～28 日目) • (5 サイクル以降) 4 mg 週 1 回 3 週間 (1, 8 及び 15 日目) 投与した後, 13 日間休薬 (16～28 日目)
MIDD の利用ポイント	PIII 試験の用量を既承認適応第 I 試験の E-R 解析から選択 ✓ 有効性と安全性のベネフィット・リスク比を基に, MTD (5.5 mg), 初回承認時の用量 (開始用量 4 mg 週 1 回) とは異なる第 III 相試験開始用量を設定
ソース	審査報告書 [PMDA, 2020-1] 公表論文 [Gupta, et al., 2016]

- **臨床データパッケージ**：適応追加であり，自家造血幹細胞移植後の初発の多発性骨髄腫患者 656 例を対象とした国際共同治験である第 III 相試験の結果のみが追加で提出された。
- **モデル解析の概要**：初回申請時に実施された再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした第 I 相試験データ (N=44) を用いて, PPK 解析, E-R 解析 (Exposure-Efficacy, Exposure-Safety 解析) が実施された。E-R 解析では PPK 解析から求めた個別の 1 日あたりの AUC が曝露量として用いられ, Exposure-Efficacy 解析では Response Rate (SD 以上を反応例と計測), Exposure-Safety 解析では NCI CTCAE ver 4.03 で Grade 3 以上の血液学的な副作用 (血球系の減少) 及び Grade 2 以上の非血液学的な副作用 (発疹, 倦怠感, 下痢など) の発現頻度を応答変数としたロジスティック回帰が行われた。解析の結果, Response Rate 及び副作用の発現頻度は曝露量と有意に相関しており, PPK 及びロジスティック回帰モデルからのシミュレーションから [図 17](#) に示す E-R 関係が予測された。

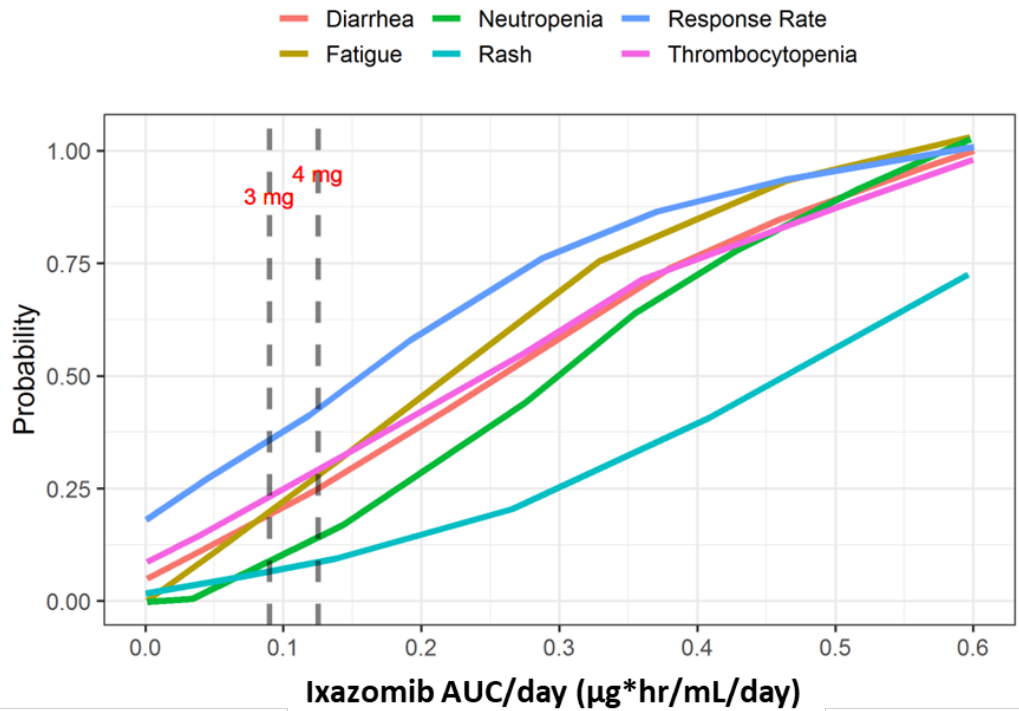


図 17 E-R モデルにおけるシミュレーションで求めた AUC と有効性及び安全性の関係

Gupta N らの論文 [Gupta, et al., 2016]より作成

- 解析結果の活用方法:シミュレーションの結果から、3 mg/week (MTD の 55%) 及び 4 mg/week (MTD の 73%) で望ましいベネフィット/リスク比が得られることが示唆され、第 III 相試験の開始用量として 3 mg/week が選択された。また、同じ第 III 相試験内で抗腫瘍効果を最大化するために、個々の忍容性に基づいて、サイクル 5 以降に 4 mg/week に増量する用量調節も本 E-R 解析結果に基づいて設定された。
- 本事例の考察: オンコロジー領域では一般に MTD を次相推奨用量とすることが多いが、本事例では第 I 相のデータを用いた PPK, E-R 解析を行い、ベネフィット/リスク比を基にして MTD よりも低い次相用量を決定しており、Project Optimus (3.4.1 項参照) の考えに沿った事例と言える。また E-R 解析では第 I 相試験のデータを利用しているが、当該試験では体表面積当たりの用量が投与されており、固定用量への切り替えについても、モデル解析が寄与している。

3.4.1.3 ニボルマブ：体重換算用量から固定用量への変更

- 概要: ニボルマブはヒト PD-1 に対する抗体であり、PD-1 とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を阻害し、がん抗原特異的な T 細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強等により、腫瘍増殖を抑制すると考えられる。

既承認の用法用量及び用法用量に関連する使用上の注意である

- ◇ 「化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合、1 回 3 mg/kg (体重) を 2 週間間隔又は 1 回 2 mg/kg (体重) を 3 週間間隔で点滴静注する。その他の適

応症の場合、1回 3 mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する」

◇ 「1時間以上かけて点滴静注すること」

をそれぞれ

◇ 「1回 240 mg を2週間間隔で点滴静注する」

◇ 「30分以上かけて点滴静注すること」

に変更することを目的として、一変申請を行った。表 17 に本事例の要約を示した。

表 17 ニボルマブの要約

項目	内容
薬剤名	Nivolumab (ニボルマブ, オプジーボ点滴静注)
Mode of Action	ヒト PD-1 に対する IgG4 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体
First in Class	No
適応症	悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 癌化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃がん 癌化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
承認取得者	小野薬品工業株式会社
承認用法用量	1. 悪性黒色腫 通常, 成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として, 1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する。ただし, 悪性黒色腫における術後補助療法の場合は, 投与期間は 12 カ月間までとする。根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は, 通常, 成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として, 1 回 80 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後, ニボルマブ (遺伝子組換え) として, 1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する。 2. 根治切除不能又は転移性の腎細胞がん 通常, 成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として, 1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する。 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞がんに対してイピリムマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は, 通常, 成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として, 1 回 240 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後, ニボルマブ (遺伝子組換え) として, 1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する。 3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌, 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫, 再発又は遠隔転移を有する頭頸部がん, がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃がん, がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 通常, 成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として, 1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する。
MIDD の利用ポイント	新たな用法用量に基づいた臨床試験を同じ患者集団で前向きに実施することなく, モデルに基づくシミュレーションを用いて, 従来とは異なる用法用量が設定された
ソース	審査報告書 [PMDA, 2018] CTD (M2.2, M2.5, M2.7.2) [小野薬品工業, 2018]

- 臨床データパッケージ：なし
- モデル解析の概要：国内外で実施した複数の臨床試験成績データを基に、ニボルマブの PPK モデルが構築された。また、ニボルマブの曝露量と OS 及び奏効率との関連を検討する有効性の E-R モデル、ニボルマブの曝露量と投与中止又は死亡に至った有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び Grade 2 以上の免疫関連有害事象の発現率との関連を検討する安全性の E-R モデルが構築された。

日本人被験者にニボルマブを 3 mg/kg Q2W 及び 240 mg Q2W で投与したときの血清中濃度シミュレーションを実施し、用法用量の変更による薬物動態への影響が評価された。また、ニボルマブ 3 mg/kg 又は 240 mg を Q2W で 30 分又は 60 分かけて静脈内投与した際の血清中濃度シミュレーションを実施した。

ニボルマブ 240 mg を投与した際の曝露量は、ニボルマブ 3 mg/kg を投与した際の曝露量と比較して高値を示すものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法用量（10 mg/kg Q2W）でニボルマブを投与した際の曝露量と比較して低値を示すと予測された（表 18）。また、点滴時間が 30 分と 60 分ではニボルマブの曝露量に違いはないと予測された（表 19）。さらに、ニボルマブ 3 mg/kg 又は 240 mg で OS、奏効率及び有害事象の発現率に違いはないと予測された。

表 18 用法用量変更時のニボルマブの PK パラメータ

用法・用量	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{mind14} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{avgd14} ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{min,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{avg,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)
3 mg/kg Q2W*1	50.9 (21.3)	16.4 (24.7)	24.2 (20.5)	113 (26.4)	59.6 (38.9)	76.3 (33.2)
	51.6 (35.2, 70.8)	16.6 (10.7, 24.5)	24.3 (17.1, 33.9)	113 (75.0, 171)	62.1 (27.1, 107)	77.6 (42.1, 127)
240 mg Q2W*1	72.6 (21.9)	23.3 (24.6)	34.4 (19.2)	161 (27.5)	84.7 (40.9)	108 (34.7)
	72.7 (51.1, 103)	23.5 (15.2, 34.6)	34.1 (25.1, 47.8)	159 (102, 254)	87.8 (41.5, 158)	109 (62.1, 187)
10 mg/kg Q2W*2	191 (147, 219)	61.3 (51.2, 79.2)	90.8 (79.0, 114)	398 (331, 532)	217 (184, 313)	278 (237, 386)

ニボルマブ 審査報告書より作成

*1：上段は幾何平均値（変動係数%），下段は中央値（5%点,95%点），*2：国内第 I 相試験（01 試験）の PK データから推定された中央値（5%点,95%点）

表 19 点滴投与時間変更時のニボルマブの PK パラメータ

用法・用量	投与時間	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	用法・用量	投与時間	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)
3 mg/kg Q2W	30 分	51.1 (21.3)	113 (26.4)	240 mg Q2W	30 分	72.6 (21.9)	161 (27.5)
	60 分	50.9 (21.3)	113 (26.4)		60 分	72.3 (21.8)	160 (27.5)

ニボルマブ 審査報告書より作成

幾何平均値（変動係数%）

- 解析結果の活用方法**：解析の結果、3 mg/kg Q2W 及び 240 mg Q2W で投与したときの血清中濃度、有効性、安全性に違いがないことが示された。また、点滴時間が 30 分と 60 分ではニボルマブの曝露量に違いはないことが示された。化学療法歴のある切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象とした試験では、この PPK 解析の結果等を考慮し、ニボルマブの用量として体重換算用量ではなく固定用量である 240 mg Q2W 投与を選択した。その結果、臨床的に意義のある奏効率が示され、かつ安全性についても許容可能であった。この結果をもとに、申請者は既承認適応症である悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞がん、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部がん、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃がん、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫の用法用量の変更を申請し日本国内での承認を取得した。
- 本事例の考察**：本事例の特徴は、用法用量の変更に際して、新たな用法用量に基づいた臨床試験を同じ患者集団で前向きに実施することなく、モデルに基づくシミュレーションを根拠情報の 1 つとして、従来とは異なる用法用量が設定されたことである。

3.4.1.4 オンコロジー領域での MIDD 利用実態の考察

オンコロジー領域を対象に MIDD の利用事例の集計を行った結果、モデル解析の利用頻度、モデルを用いた用法用量設定の頻度には非オンコロジー領域との違いは認められなかった一方で、オンコロジー領域内での MoA に着目すると、分子標的薬において細胞障害性等の他の薬剤に比べてモデル解析の利用頻度が高かった。分子標的薬でモデル解析が実施された品目の割合が高かった理由として、分子標的薬ではバイオマーカー等定量的な指標で評価できるケースが他の MoA の品目と比べて多いことが想定され、PK/PD 解析や E-R 解析によりエビデンスを構築しやすい傾向にあった可能性が考えられる。また、用量漸増試験で MTD に到達しない、あるいは有効性と毒性の用量反応、E-R 関係が平行ではなく、有効性の方が早い段階で飽和することも要因として考えられる (図 18)。一方、細胞障害性の品目では MTD を主根拠として用法用量が選択される傾向にあり、モデル解析の活用頻度が低い可能性が考えられる。また、Modality に着目すると、抗体医薬品で低分子医薬品に比べてモデル解析の利用頻度が高く、分子標的薬と同様に抗体医薬品では低分子医薬品と比較すると MTD に到達しない薬剤が多いと考えられ、MTD に到達しない場合にモデル解析を積極的に活用して用法用量設定を行った可能性が考えられる。

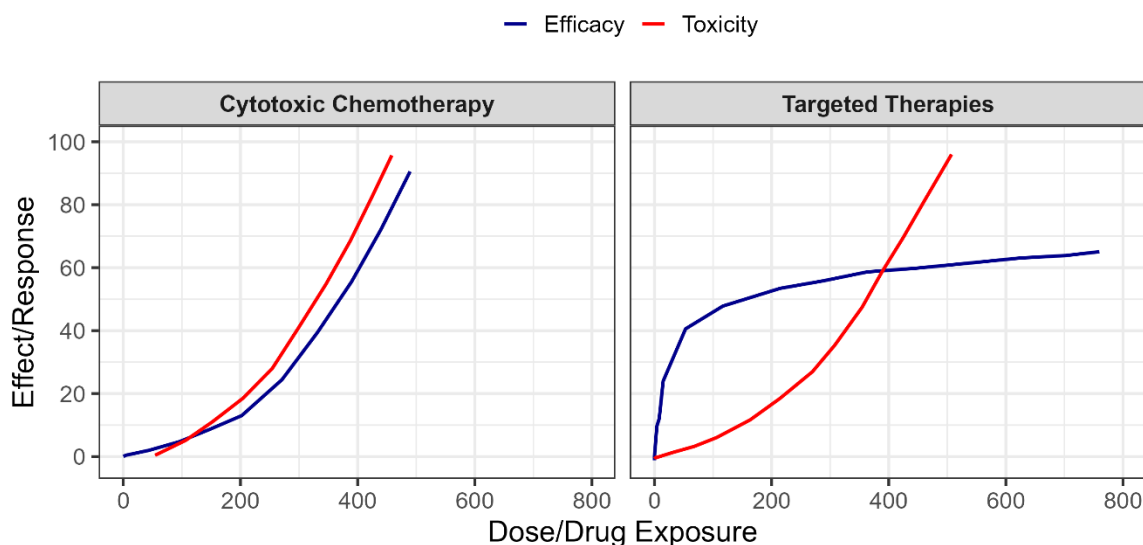


図 18 細胞障害性薬剤と分子標的薬の用量反応関係の違い

Oncologic Drug Advisory Committee (ODAC) meeting 資料 [FDA, 2022-2]より作成

事例として、E-R 解析を用いて第 III 相試験用量を設定した事例（イキサゾミブ）、追加の臨床試験を実施せず体重換算用量から固定用量に切り替えた例（ニボルマブ）を紹介した。前者は E-R 解析からのシミュレーションでベネフィット/リスク比を考えて次相推奨用量を設定，後者は PPK モデルさらには曝露量と有効性，及び安全性のモデルに基づいたシミュレーションから，用法用量の変更の妥当性の説明を行っている点で，MIDD の積極的な活用が認められた事例である。

前者については，MTD とは異なる次相推奨用量を科学的に決めたという点で，Project Optimus や 2022 年に FDA から発出されたオンコロジー領域での新たな用法用量の設定についてのガイダンス [FDA, 2022-3]に沿った事例と考えられ，今後用法用量設定に関する同じような事例が蓄積され，議論が成熟されていくことを期待したい。

後者については，ニボルマブに加えてペムブロリズマブ（投与間隔を変更）及びラムシルマブ（点滴時間を変更）でも，追加の臨床試験を実施せず用法用量の変更が承認されている。これらはオンコロジー品目に限った話ではないと考えられ（例：免疫疾患を対象としたアダリムマブの開発，表 5 参照），点滴静注製剤の用法用量の変更に関する承認申請に際して，モデルに基づくシミュレーションが活用できることをサポートするものである。一方で，一部のがん種では新たな用法・用量での臨床データが得られている（ニボルマブ），既に新たな用法用量が海外で承認されている（ペムブロリズマブ），又は医師主導試験で安全性が確認されている（ラムシルマブ）など，シミュレーションの結果のみに基づいた承認ではないことには注意が必要である。今後，新たな事例が蓄積されていくことによりシミュレーションの精度がさらに向上すれば，Regulatory Standard も変わっていくかもしれない。

3.4.2 希少疾患

希少疾患は対象患者が極めて少ない疾患を指し，本邦においては対象患者数が 5 万人未満，米国では 20 万人未満とされる疾患が希少疾病用医薬品指定の対象となる。遺伝子技術の進展や新たなモダリティの登場により，希少疾病用医薬品の承認は増加している一方で（米国での承認品

目数 [Li, et al., 2022], 2000年：14品目, 2021年：93品目), 希少疾患の種類は約7000種類と多く, その内の10%未満にしか治療法・治療薬が存在せず, 依然として大きなアンメットニーズが存在する [FDA, 2022-1]。

希少疾患では, その患者数の少なさ, また大半が遺伝的な疾患で, 患者の多くが小児であることから, 臨床試験を通して患者からデータを取得するハードルが高い [Ahmed, et al., 2019]。従って, 非臨床データを含めた入手可能なデータを可能な限り用いることが特に重要であり, MIDDの利用が特に望まれている領域と考えた。

このような背景から, 以下では希少疾患に着目し, 希少疾患とそれ以外の疾患でMIDDの利用傾向に違いがあるか調査対象の集計を行った。また, 希少疾患での特徴的なMIDDの利用事例について取り上げた。

3.4.2.1 希少疾患でのMIDD利用実態の集計結果

調査対象には計72品目(全321品目の22.4%)の希少疾病用医薬品が含まれた。図19及び図20に品目内でモデル解析が実施された割合及びモデルを用いた用法用量選択・用法用量変更が行われた割合を示した。希少疾患では非希少疾患と比べて, モデル解析の実施割合・モデル解析による用法用量設定の割合が高く, 想定した通り, 希少疾患でMIDDが利用されている頻度が一貫して高かった。

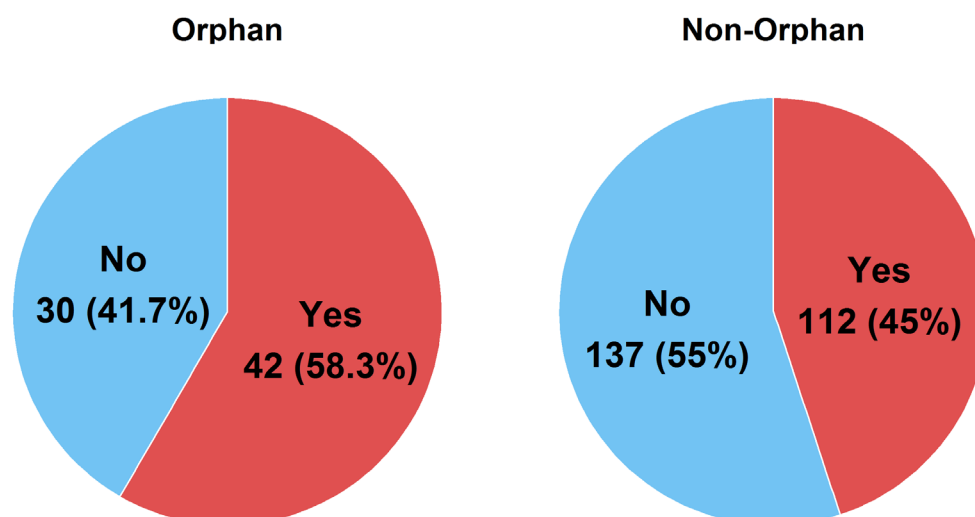


図 19 希少疾患と非希少疾患でモデル解析が行われた割合

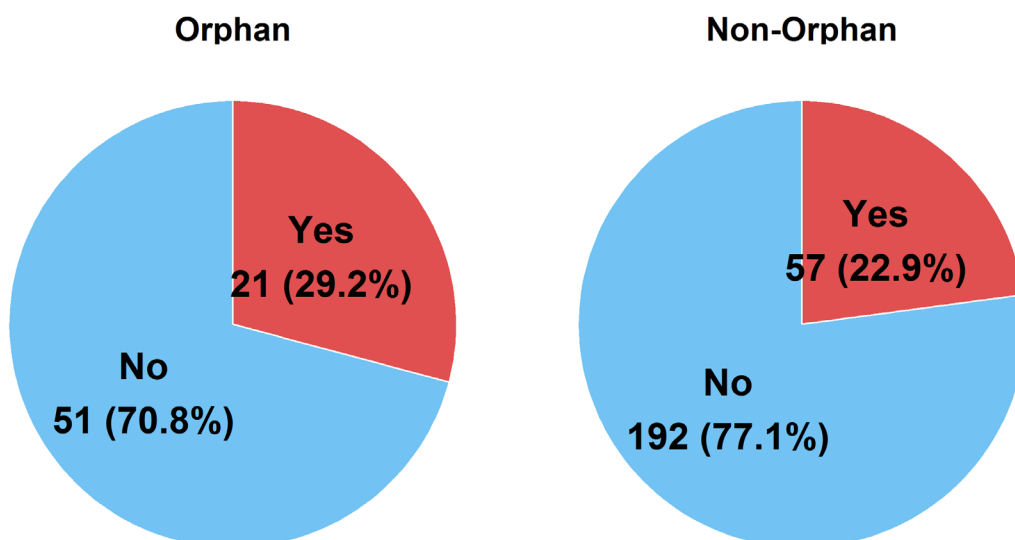


図 20 希少疾患と非希少疾患でモデル解析による用法用量設定が行われた割合

またモデルを用いた用法用量設定の国内当局の受け入れ可否について図 21 に示した。モデルを用いた用法用量設定が全面的に認められた割合は希少疾患では非希少疾患に対して若干高く（希少疾患：55.6%，非希少疾患：47.4%），部分的に認められた割合を含めると，希少疾患で 74.1% に対して非希少疾患で 55.3%と希少疾患で高い割合を示し，希少疾患では収集できるデータの限界を加味して，現実的な落としどころを見つけている可能性が考えられた。

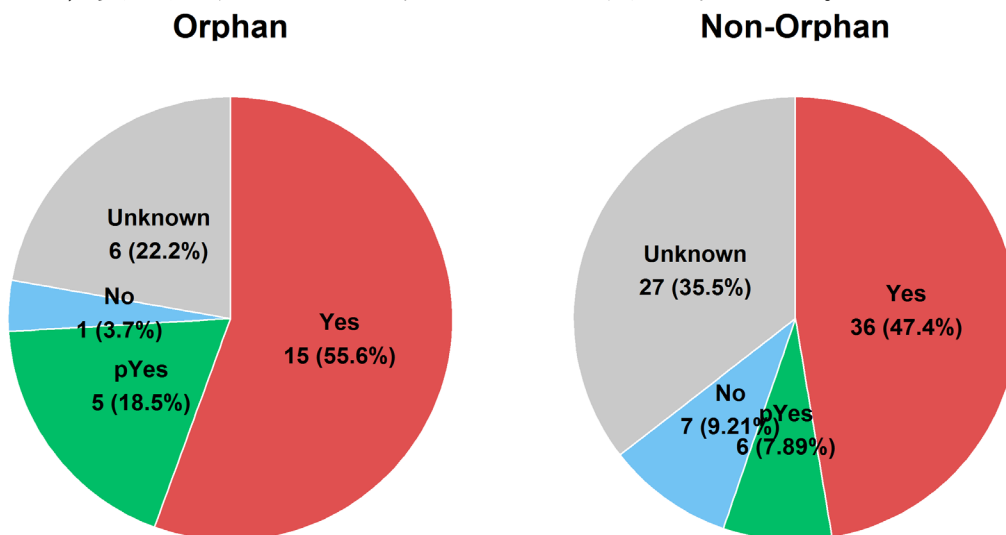


図 21 希少疾患と非希少疾患でモデル解析が当局に受け入れられた割合

審査報告書内の当局からのコメントで，“了承した”等の記載がある場合 Yes，了承されたものの“引き続き当該情報を収集”等追加の確認が求められた場合を pYes = partially Yes，結果を否定された場合を No，審査報告書に記載がない場合を Unknown とした。

最後に希少疾患ではデータの取得ハードルの高さから，日本人が解析に含まれずに承認されて

いるケースが多いのではないかと考え、日本人データがモデル解析に含まれた割合について、希少疾患と非希少疾患で比較し、[図 22](#) に示した。希少疾患と非希少疾患の間で、解析に日本人が含まれた割合に違いはなかった。

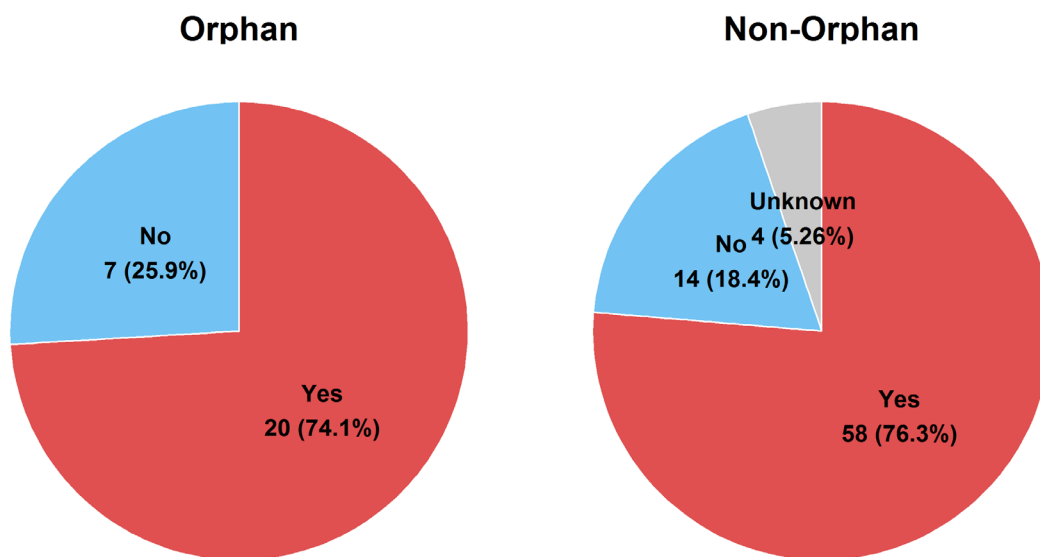


図 22 希少疾患と非希少疾患で日本人がモデル解析に含まれた割合

3.4.2.2 イネビリズマブ：第 I 相試験データを用いた PKPD モデルによる検証試験の用法用量設定

- 概要：**イネビリズマブは B 細胞特異的な表面抗原である CD19 に対するモノクローナル抗体であり、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防を適応症として、承認されている。主な臨床データパッケージは承認された適応症とは別の 2 つの適応症患者を対象とした第 I 相試験 2 試験と、検証試験である第 II/III 相試験 1 試験であり、第 II/III 相試験の用法用量を第 I 相試験のデータから構築した PKPD モデルからのシミュレーションにより行っている。[表 20](#) に本事例の要約を示した。

表 20 イネビリズマブの要約

項目	内容
薬剤名	Inebilizumab (イネビリズマブ, ユプリズナ点滴静注)
Mode of Action	B 細胞特異的抗原 (CD19) に対するモノクローナル抗体 (視神経脊髄炎関連疾患では B 細胞が自己抗体の産生, 炎症誘発因子の分泌, 抗原提示などを行っている)
First in Class	Yes
適応症	視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD, 視神経脊髄炎を含む) の再発予防 (日本で約 6,500 人の患者, 有病率は人口 10 万人あたり 5.3 人)
承認取得者	田辺三菱製薬株式会社
承認用法用量	300 mg を初回, 2 週後に点滴静注し, 初回投与から 6 ヶ月後に, 以降 6 ヶ月に 1 回の間隔で点滴静注
MIDD の利用ポイント	PII/III 試験の用法用量を別適応の PI 試験の PKPD 解析から選択 <ul style="list-style-type: none"> ✓ PII/III 試験の用法用量は PI 試験で評価されていない ✓ 日本人は上記解析には含まれていないが, PK 及び PKPD の国内外比較により妥当性を説明
ソース	審査報告書 [PMDA, 2021-1] CTD (M2.2, M2.5, M2.7.2) [田辺三菱製薬, 2021] FDA Clinical Review [FDA, 2020] 公表論文 [Yan, et al., 2022]

- **臨床データパッケージ:** 表 21 にイネビリズマブの臨床データパッケージを示した。第 I 相試験 2 試験 (MI-CP200 及び CD-IA-MEDI-551-1102) と第 II/III 相試験 1 試験 (CD-IA-MEDI-551-1155) 及びその継続投与試験 (CD-IA-MEDI-551-1155 OLE) の計 4 試験から構成されていた。MI-CP200 は全身性強皮症患者を対象とした体重当たりの投与量での静脈内投与の単回投与試験, CD-IA-MEDI-551-1102 は再発型多発性硬化症患者を対象とした固定用量の静脈内投与 (2 回投与), 皮下投与 (単回) 試験であった。CD-IA-MEDI-551-1155 は承認申請された NMOSD 患者を対象として, 300 mg IV の固定用量が Day 1, Day 15 及びその後 26 週間隔で投与された。
- **モデル解析の概要:** 全身性強皮症患者を対象とした静脈内単回投与試験である MI-CP200 試験から得られたデータ (実薬投与 24 例) から, 血清中のイネビリズマブ濃度と B 細胞の関係を記述する PK/PD モデルを構築した。イネビリズマブの PK は消失経路として 1 次消失及び標的介在性の非線形消失を並列に有する 2-コンパートメントモデルで記述し, B 細胞の推移は造血過程を考慮したトランジットモデルを用いて記述された (図 23)。構築したモデルからのシミュレーションにより, 300 mg の 26 週間ごとの投与により, 投与間隔にわたって 90% の B 細胞の減少を維持できることが予測された (図 24)。
- **解析結果の活用方法:** シミュレーションからの予測結果に基づいて, 検証試験での維持用量が 300 mg と設定された。なお, Day 1 及び Day 15 の投与については, 他剤の抗 CD20 モ

ノクローナル抗体の用法用量設定を基に設定され、B 細胞低下のターゲット値は既存情報（多発性硬化症治療ガイドライン [多発性硬化症治療ガイドライン作成委員会, 2010], 多発性硬化症に関する成書 [山村, 2012] 及び公表論文 [今村, et al., 2009]）から、B 細胞除去薬が有効性を示すには B 細胞の完全な枯渇が必要と考えられたため、末梢の B 細胞低下のターゲットを 90% と設定していた。

- **審査報告書での議論**：当局は本剤の用法用量の妥当性について、検証試験での用法用量の設定根拠を踏まえて説明するように申請者に求めている。申請者は、検証試験での用法用量設定について、以下の様に説明している：

- **90%の B 細胞抑制**：B 細胞の低下割合と NMOSD に対する有効性の関係性については明らかではないものの、既報より末梢の B 細胞の枯渇により治療効果が認められており、安全性に問題のない範囲で末梢の B 細胞を枯渇させ、枯渇状態を維持することが重要
- **Day 1 と Day 15 の投与の必要性**：投与開始時はリンパ系組織から新たに循環し始める B 細胞を抑制するために、既存の CD20 モノクローナル抗体（リツキシマブ等）の情報を参考に最初の 2 回は 2 週間隔での負荷投与を設定
- **維持用法用量**：全身性強皮症患者を対象とした第 I 相試験から得られたデータを基にした PKPD モデルによるシミュレーションにより設定

以上の説明に対して、当局は“理解可能”と回答している。

なお海外規制当局の審査報告書も確認したものの、FDA では本品目の Clinical Pharmacology Review が公開されておらず、その他のセクションでも検証試験の用法用量設定に対する議論は見当たらなかった。また、EMA では“用量反応試験が実施されていない”との記載はあったものの、それ以上の指摘・議論は見当たらなかった。

- **本事例の考察**：通常実施される対象疾患患者での臨床エンドポイントに対する用量反応試験をスキップし、他適応でのサロゲートマーカー（B 細胞）を用いたモデル解析により、検証試験の用法用量設定を行っている点が特徴的である。NMOSD の有病率（5.3/10 万人）はウルトラオーファン（有病率が 1/10 万人以下）ほど低くはないものの、オーファンの中でも比較的低い有病率であり、明確な言及はないものの、対象疾患患者での用量反応試験の実施が現実的でないという希少疾患特有の背景があったと考える。その上で、申請者側の主張の通り、末梢の B 細胞の枯渇により治療効果が得られることが、ガイドラインを含む種々の情報により既知であったことが本戦略を実施する上で重要な点であったと考える。選択された検証試験の用法用量（300 mg IV, 固定用量）は、2 つの第 I 相試験では実施されていない用法用量であり、実データの有無にこだわらず、モデルを用いて最適な意思決定を行っている事例と考える。

表 21 イネビリズマブの臨床データパッケージ

Trial Identifier	Design	Dose regimen	Endpoints	Treatment duration	Number treated	Population
Controlled Clinical Studies						
CD-IA-MEDI-551-1155	Placebo-controlled RCT	300 mg IV inebilizumab or placebo on Day 1 and Day 15	<u>Primary</u> : Time (days) from Day 1 to the onset of an AC-determined NMOSD attack on or before the end of RCP	To first relapse or Day 197	MEDI551: 174 Placebo: 56	NMOSD, AQP4 positive and negative
Studies to Support Safety						
CD-IA-MEDI-551-1155 OLE	Open label extension	300 mg IV inebilizumab every 26 weeks	Safety	Variable	225	Relapse or completed RCP
MI-CP200	SAD	See 1	Safety	Single dose	MEDI-551: 28 Placebo: 4	Scleroderma
CD-IA-MEDI-551-1102	SAD	See 2	Safety	Single dose	MEDI-551: 21 Placebo: 7	RMS
Other studies pertinent to the review of efficacy or safety (e.g., clinical pharmacological studies)						
No other clinical studies						

SAD: Single Ascending Dose; RMS: Relapsing forms of Multiple Sclerosis

1: 0.1 mg/kg [n = 1], 0.3 mg/kg [n = 4], 1.0 mg/kg [n = 6], 3.0 mg/kg [n = 6], and 10.0 mg/kg [n = 7]

2: 30 mg IV [n = 6], 60 mg SC [n = 3], 100 mg IV [n = 3], 100 mg SC [n = 3], and 600 mg IV [n = 6]

Inebilizumab FDA Clinical Review 5.1 より転載

AQP4 = aquaporin-4; IV = intravenous, NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders; RCP = randomized, controlled period; SC = subcutaneous.

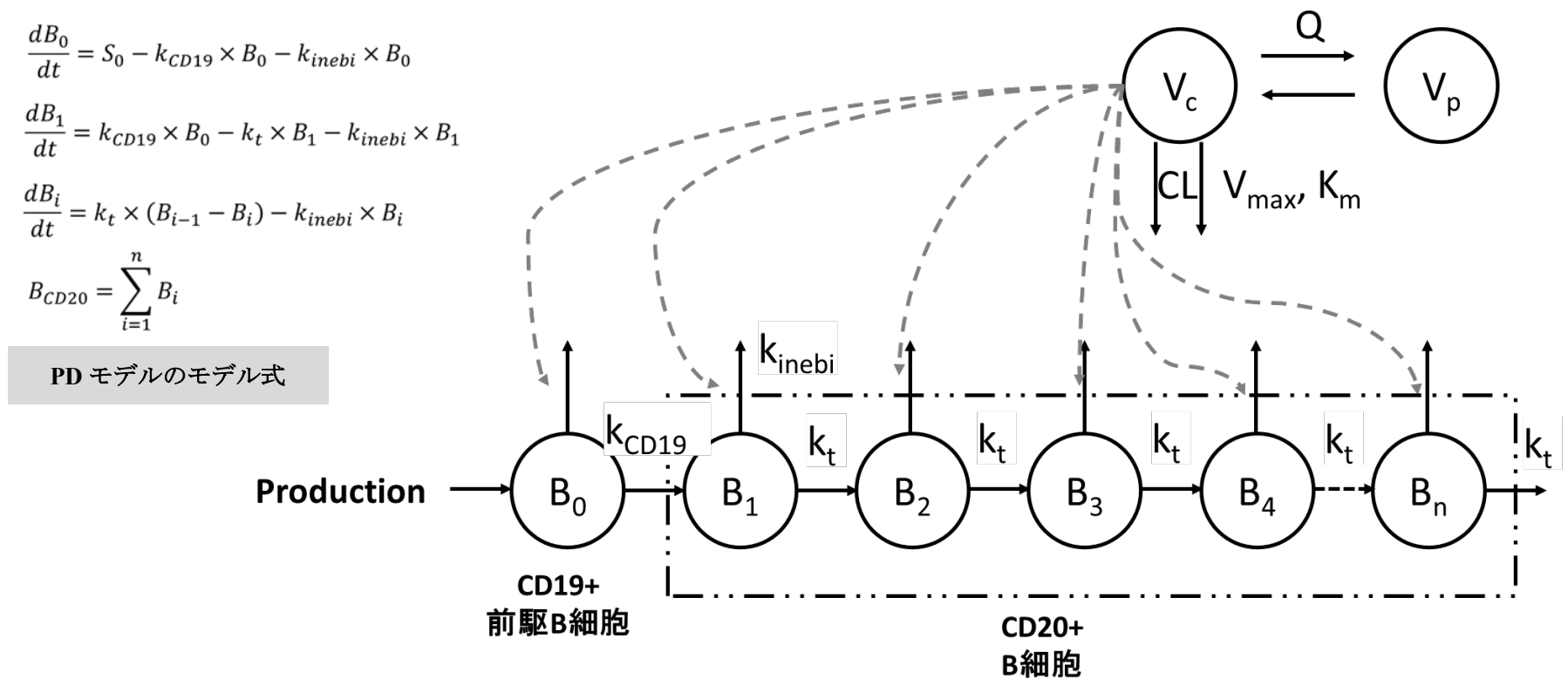


図 23 血清中イネビリズマブ濃度及び B 細胞の推移の関係を記述した PKPD モデル

Yan L らの論文より一部改変して作成 [Yan, et al., 2022], S_0 = production rate of pro-B cell

CL = clearance; IV = intravenous; k_{CD19} = rate constant representing the maturation of pro-B to CD20+ B cells in the circulation; k_{dec} = first-order rate constant describing the decrease of V_{max} over time;

k_{inebi} = accelerated removal of CD19+ pro-B and mature B cells by inebilizumab; K_m = concentration to achieve the half of V_{max} ; V_c = volume of distribution in the central compartment;

n = number of transit compartments; Q = intercompartmental clearance; V_p = volume of distribution in the peripheral compartment; V_{max} = maximum velocity of Michaelis-Menten equation

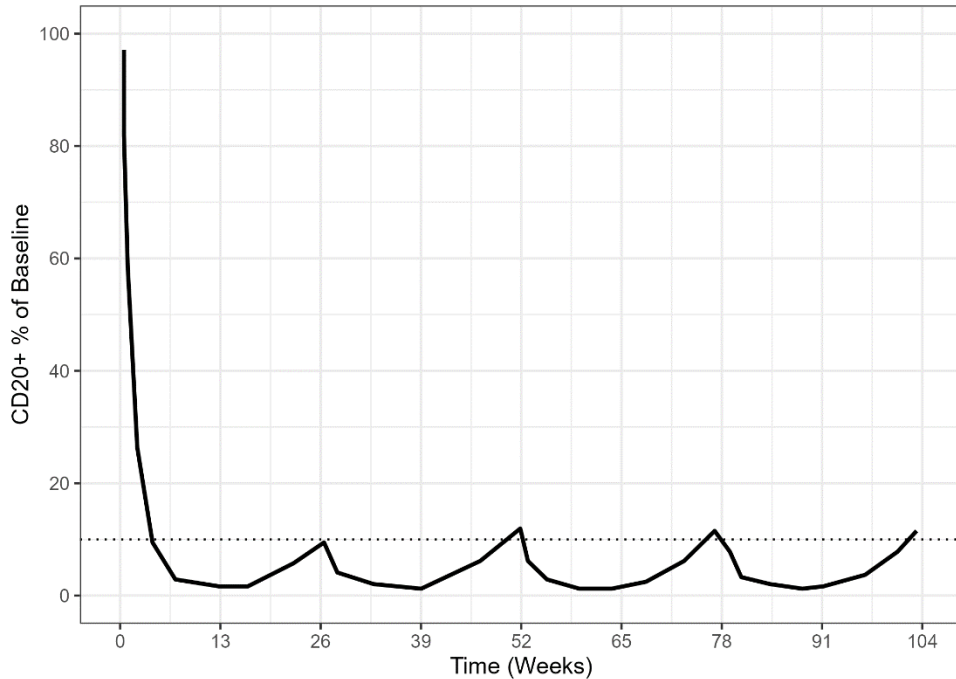


図 24 PKPD モデルを用いたシミュレーションにより予測したイネビリズマブ 300 mg を Day 1 及び Day 15, その後は 26 週ごとに投与した際の B 細胞の推移

イネビリズマブ CTD M2.7.2.3.6.1.2 より作成, 点線は baseline の 10% 値

3.4.2.3 オリプダーゼ アルファ : QSP で成人と小児の病態及び薬剤投与による反応の類似性を説明した事例

- 概要 :** オリプダーゼ アルファは遺伝子組換えヒト酸性スフィンゴミエリナーゼであり, 酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症 (ASMD) に対する治療薬 (酵素補充療法) として承認されている。成人及び小児で承認されているが, 小児での試験は非対照, 非盲検のデザインで実施されており, QSP モデルにより成人・小児間での疾患及び薬剤投与による反応の類似性を説明することで, 小児患者における有効性評価を補足している。表 22 に本事例の要約を示した。

表 22 オリブダーゼ アルファの要約

項目	内容
薬剤名	Olipudase alfa (オリブダーゼ アルファ, ゼンフォザイム点滴静注)
Mode of Action	遺伝子組換えヒト酸性スフィンゴミエリナーゼ
First in Class	Yes
適応症	酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症 (ASMD, 日本では推定患者数は 10 名に満たない, 有病率は人口 10 万人あたり 0.4~0.6 人)
承認取得者	サノフィ株式会社
承認用法用量	維持用量: 3 mg/kg (小児・成人で開始用量, 漸増スケジュールが異なる)
MIDD の利用ポイント	疾患及び薬剤投与による反応の類似性を QSP 解析を用いて説明することで, 小児患者での有効性評価のための補足的なエビデンスを提供
ソース	審査報告書 [PMDA, 2022-1] CTD (M2.2, M2.5, M2.7.2) [サノフィ, 2022] 公表論文 [Kaddi, et al., 2018]

- 臨床データパッケージ:** オリブダーゼ アルファの臨床データパッケージは以下の 5 試験から構成された。日本人は DFI12712 試験に 1 名のみ含まれた。

 - SPHINGO00605 (第 Ia 相試験): 成人 ASMD 患者を対象とした単回投与, 用量漸増試験
 - DFI13412 (第 Ib 相試験): 成人 ASMD 患者を対象とした反復投与, 患者内用量漸増試験
 - DFI13803 (第 I/II 相試験): 小児 ASMD 患者を対象とした反復投与, 患者内用量漸増試験
 - LTS13632 (第 II 相試験): 成人及び小児 ASMD 患者を対象とした長期継続投与試験 (DFI13412 及び DFI13803 試験からの移行)
 - DFI12712 (第 II/III 相試験): 成人 ASMD 患者を対象としたランダム化, 二重盲検, プラセボ対照比較試験
- モデル解析の概要:** スフィンゴミエリン (SM) の生物学及び ASMD に関連する非臨床データ及び公表論文のデータに加えて, 上記の臨床データパッケージに含まれた成人及び小児 ASMD 患者を対象とした臨床試験から得られた血漿中オリブダーゼ アルファ濃度, 血漿中セラミド及びリゾスフィンゴミエリン (lyso-SPM) 濃度, 磁気共鳴画像 (MRI) による脾臓容積, 並びに一酸化炭素肺拡散能 (DLco) の予測正常値に対する割合を用い, ASMD 患者の QSP モデルを構築した。本解析で構築された QSP モデルの概要について, 図 25 に示した。本モデルを用いて, 成人と小児 ASMD 患者での疾患の類似性及びオリブダーゼ アルファの効果の類似性について比較した。臨床試験から得られたデータに基づいて, モデル内のパラメータについて個人ごとに算出された推定値を比較した結果, 重要な疾患過程を記述する大半のパラメータ値について成人患者と小児患者で同様の値を示しており, 異なる年齢層間での疾患の類似性が認められた。成人患者と小児患者の間で臨床的に意味のあ

る差異が認められたパラメータは ASM 残存酵素活性 (ASM REA) のみであった。ASM REA の予測値は小児患者で低い傾向があり、成人患者と小児患者の疾患重症度には差があると考えられた。一方で、モデルからのシミュレーションにより、乳児内蔵神経型 ASMD 患者で観察されるような REA が極めて低い患者でも、オリブダーゼ アルファが組織中スフィンゴミエリンの減少に有効であることが予測された。以上から、成人と小児患者におけるオリブダーゼ アルファ投与による反応の類似性が支持された。

- **解析結果の活用方法**：QSP 解析により、成人と小児 ASMD 患者間でのオリブダーゼ アルファ投与による反応の類似性が支持された。また、本結果は別途行われた成人・小児 ASMD 患者から得られたデータを用いた PPK/PD 及び E-R 解析でも支持された。これらの結果は小児 ASMD 患者における有効性の補足的なエビデンスとなった。
- **審査報告書での議論**：審査報告書内では QSP 解析による成人・小児間の病態及び薬剤投与による反応の類似性について議論されておらず、小児の有効性は申請者・当局共に限られた実データの成人・小児間の比較に基づいて議論されている。一方で、本剤の FDA の Review Report では Division of Pharmacometrics による QSP 解析に対する詳細なレビュー結果が記載されており、以下の様な議論がなされている：

➤ **モデルのキャリブレーション方法について**：モデルのキャリブレーションを逐次的 (PK モデル→分子レベルのモデル→臓器レベルのモデルの肺部分→臓器レベルサブモデルの脾臓部分) に行ったことに関して、異なる最適化順序で行った際の結果の頑健性に対して、FDA より懸念が示されている。これに対して、申請者は異なる最適化順序を行った場合のモデルの頑健性を検討し、検討結果・その解釈 (上流のモデルのパラメータを先に最適化することで、下流のモデルのパラメータ同定性を向上させることが出来る) について FDA に受け入れられている。

➤ **脾臓容積への治療効果の成人・小児間の違い**：提出された QSP モデル・データセットを使って FDA 側で追加のシミュレーションを行った結果、脾臓容積に対するオリブダーゼ アルファの治療効果は REA の値によって異なるものの、同じ REA では小児・成人間で脾臓容積に対する治療効果に違いはみられなかった。

また、FDA の Review Report では本 QSP 解析のインパクト・リスクアセスメントが表形式でまとめられており、Model Credibility の考え方に基づきレビューされている [Kuemmel, et al., 2020], [Rusten & Musuamba, 2021], [Musuamba, et al., 2021]。

- **本事例の考察**：小児の有効性の外挿には、成人と小児の間での疾患進行及び治療に対する反応の類似性を示す必要があり [ICH, 2017]、本品目ではこれらに対するサポート材料として QSP 解析を活用している。ASMD は非常に有病率が低く (人口 10 万人あたり 0.4~0.6 人)、ウルトラオーファンに分類される疾患であり、このような疾患では上記を検討するような実データの取得が困難であったと予想される。そのような場合に、本事例の様にメカニズムに基づいたモデルを構築し、少数例の実データから違いを考察することは有用であると考えられる。また、本事例の特徴として、QSP モデルでの評価をより妥当なものとするため、成人・小児の試験内で少数例ながら、MoA に関連するバイオマーカー (血漿中セラミド及び lyso-SPM 濃度) を密に取得していた点が挙げられる。これらの情報が本アプローチを可能にしたと考える。

PBPK



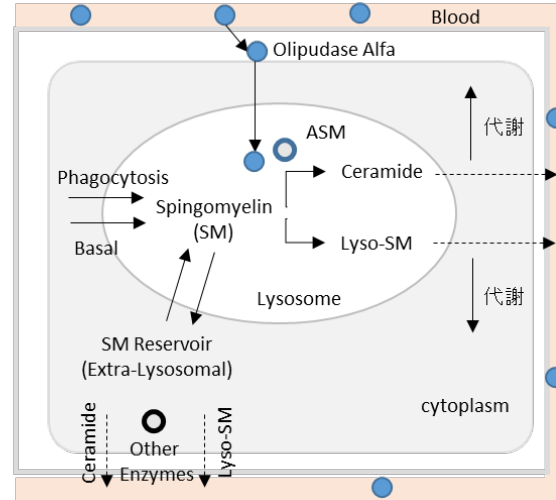
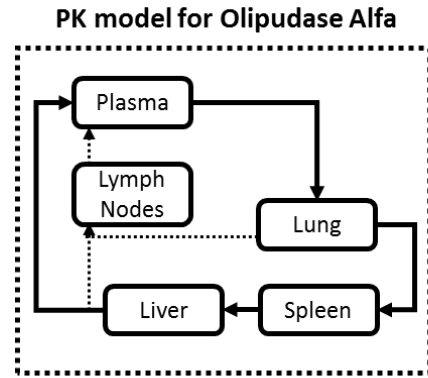
分子レベル



細胞レベル

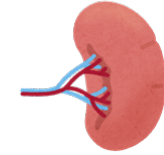


組織レベル



泡沫細胞の形成
肝細胞内でのSMの蓄積

脾臓容積



肺機能 (DL_{CO})



脾臓マクロファージ, 肺泡マクロファージ
肝細胞ごとにモデル化

図 25 オリプダーゼ アルファの QSP モデルの概要

Kaddi CD らの論文より一部改変して作成 [Kaddi, et al., 2018]

3.4.2.4 希少疾患での MIDD 利用実態の考察

調査対象データの集計の結果、希少疾患では、非希少疾患と比べて、MIDD の実施、MIDD による用法用量設定が行われやすい傾向が認められ (図 19 及び図 20)、またその解析が当局により受け入れられている傾向が認められた (図 21)。本結果が得られた背景には様々な要因が考えられるが、希少疾患では酵素補充療法などターゲットと治療薬、疾患の関係性が明確である場合が多く、MoA に基づくバイオマーカーの取得・そのモデリングが比較的可能な疾患が多いことや、実データを取得するハードルが高い点から、より情報を効率的に利用可能な MIDD アプローチが採用され、当局側もより柔軟にその結果を受け入れている可能性が考えられた。日本人のデータが含まれた割合については、希少疾患と非希少疾患で違いは認められず (図 22)、少ない例数でも日本での申請にあたっては日本人データを解析に含めている様であった。

2 つの事例では患者数が少なく治験で情報を得るのが困難な内容について、モデル解析を活用して説明していた。共通する特徴として、個人から得られたバイオマーカー (1 つ目の事例では B 細胞, 2 つ目の事例ではセラミド・Lyso-SPM) を活用し、薬剤投与から治療効果発現までの関係性をつなぐメカニズムに基づいたモデルを構築していた点が挙げられる。多くの被験者からデータを得ることが難しい疾患に対して、個人から得られるデータに加えて、生物学的な知見を含む利用可能な情報を最大限活用する方法として、メカニズムに基づいたモデルが有用であったと考える。同時にこのような解析を可能にするためには、MoA に関連するバイオマーカーの構築といった、非臨床段階も含めた周到な計画が重要と考える。

今回の調査対象には含まれなかったが、海外の承認事例では希少疾患では臨床試験で検討されていない年齢層 (1 歳未満) での用法用量設定をシミュレーションからの外挿により行った例 (Burosumab [FDA, 2018]) や E-R 解析に基づいてバイオマーカーの結果を有効性の検証的な位置づけに用いた例 (Fosdenopteri [FDA, 2021])、文献レベルでは RWD の解析による臨床試験デザインの最適化を試みた例もあり [Haber, et al., 2021], [Perrone, et al., 2017], 実データの取得が現実的でない場合に MIDD が寄与する場面が多い領域と考えられる。

3.5 MIDD における日本人データの利用実態

MIDD は用法用量の最適化や有効性のエビデンスサポートで医薬品開発に適用されている。一方で、医薬品開発は海外が先行する 경우가少なくなく（[頭金 正博, 2016]）、その場合の日本人での用法用量は海外データと民族的要因の評価を基に設定される。また、昨今の医薬品開発はより早期から国際共同治験として進められる場合も多くなり、特に開発品が豊富な海外データを有する場合には、国内承認申請において ICH E5 ガイドライン（民族的要因）や E17 ガイドライン（国際共同治験）の枠組みを活用し、日本人データと海外データを組み合わせて国内での承認申請について検討するケースが多いと考えられる。重要な点として、これらのガイドラインで触れられているような治療効果に影響する内因性・外因性民族的要因（効果修飾因子）の検討は、民族差の評価に繋がるものであるが必ずしも日本人で実施する必要はないことが挙げられる。たとえば非日本人で効果修飾因子（たとえば体重）のデータが広い分布で得られていれば、そのデータに基づいて効果修飾因子の影響の程度を検討することは十分可能である。

以前よりファーマコメトリクス・モデル解析の領域では、E17 ガイドラインで触れられているような効果修飾因子、つまりは民族的要因について評価した上で、民族差の有無について論じてきた。そこで本項では、モデル解析が用法用量設定に用いられた事例について、モデル解析における日本人データの有無（特に日本人データを含まない場合）に着目して集計及び考察した。また、日米欧で承認用法用量に違いが認められたセルペルカチニブを題材に、民族差の評価結果、並びに国内外のモデル解析利用に対する規制当局のスタンスの違いに着目して考察した。

3.5.1 MIDD における日本人データの利用実態の集計結果

以下の観点で集計を行った。なお、集計対象は何らかのモデル解析が実施されており、そのモデルを用いた用法用量選択・用法用量変更が行われた品目及び事例とした（計 78 品目, 103 事例）。

<品目ごとの集計>

- 日本人が解析対象に含まれるか

<事例ごとの集計>

- First in class (FIC) か否かで日本人が解析対象に含まれる割合
- 疾患別に日本人が解析対象に含まれる割合
- 1st indication か否かで日本人が解析対象に含まれる割合
- 開発段階の各 Phase で日本人が解析対象に含まれる割合

3.5.1.1 日本人が解析対象に含まれるか

日本人における用法用量設定では、民族的要因が慎重に検討される。そのため、当初の想定では多くの事例でモデル解析に日本人データが含まれることが仮説として考えられた。しかし、調査を進めると、日本人データが含まれないモデル解析事例も多くみられ、78 品目中 10 品目では用法用量選択・用法用量変更の主要な根拠と考えられるモデル解析でも、日本人のデータを含む解析例が認められなかった（図 26, 表 23）。

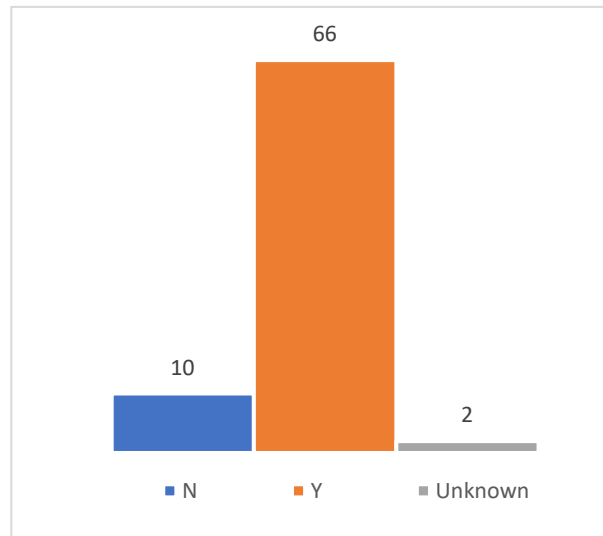


図 26 日本人が解析対象に含まれるか (品目ごとの集計)

日本人データを含むモデル解析による用法用量選択・用法用量変更が1つでもある品目はYとした

表 23 モデル解析による用法用量選択・用法用量変更に関する日本人データが含まれなかった品目

薬剤名 (一般名)	FIC/1st indication	疾患領域	モデル解析による用法用量選択・用法用量変更の時期	Note
ペランパネ ル水和物	Y/N	CNS	End of Ph2	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 単独療法の追加等の申請での事例 ➤ 小児海外第 II 相試験及び成人及び青年期対象第 III 相試験の一部(青年期)データから小児第 III 相試験の用量設定のためのモデル解析を実施した。 ➤ 第 III 相試験(日本も参加)後に実施されたモデル解析は用法用量選択・用法用量変更の主要な根拠として記載されていない。
イキサゾミ ブクエン酸 エステル	Y/N	オンコロジ ー(非固形が ん)	End of Ph1	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 「多発性骨髄腫における自家造血幹細胞移植後の維持療法」としての申請での事例 ➤ 海外第 I/II 相試験のデータから第 III 相試験の用法用量設定のためのモデル解析を実施した。 ➤ 第 III 相試験(日本も参加)後に曝露と有効性, 安全性の検討はされたが, 用法用量設定のためのモデル解析は行われなかった。
アンブリセ ンタン	N/N	代謝疾患	End of Ph1	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 小児の用法用量追加での事例 ➤ 成人を対象とした海外第 II/III 相試験のデータから国際共同小児第 II 相試験の用法用量設定のためのモデル解析を実施した。 ➤ 小児第 II 相試験(日本も参加)後のモデル解析は用法用量選択・用法用量変更の主要な根拠として記載されていない。
イネピリズ マブ(遺伝 子組換え)	N/Y	その他: 視神 経 脊 髄 炎 ス ペ ク ト ラ ム 障 害	End of Ph1	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 海外第 I 相試験のデータから第 II/III 相試験の用法用量設定をサポートするモデル解析を実施した。 ➤ 第 II/III 相試験(日本も参加)後に用法用量設定目的のモデル解析は実施されていない。

薬剤名 (一般名)	FIC/1st indication	疾患領域	モデル解析による用法用量選択・用法用量変更の時期	Note
オシロドロ スタットリ ン酸塩	N/Y	その他：クッ シング症候 群	End of Ph2	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 海外で実施された初期の臨床試験データを用いたPK/PD解析に基づく検討を踏まえ、第III相試験の用法用量が設定された。 ➤ 第III相試験（日本も参加）後のモデル解析は用法用量選択・用法用量変更の主要な根拠として記載されていない。
オファツム マブ（遺伝 子組換え）	N/N	CNS	End of Ph2	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 多発性硬化症での申請の事例 ➤ モデル解析により海外第II相試験の結果から海外第III相試験及び国際共同第II相試験（日本も参加）の用法用量を設定した。 ➤ 同試験後に用法用量設定目的のモデル解析は実施されていない。
ペミガチニ ブ	Y/Y	オンコロジ ー（固形が ん）	End of Ph1	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 海外第I相試験のE-R関係から国際共同第II相試験の用法用量を設定した。 ➤ 国際共同第II相試験（日本も参加）後のモデル解析は用法用量選択・用法用量変更の主要な根拠として記載されていない。
クロミフェ ンクエン酸 塩	N/N	その他：不妊 症，乏精子症	After launch	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 25 mg 連日と50 mg 隔日の曝露比較をシミュレーションで検討した。 ➤ 公知申請であり臨床試験を実施していない。
バルベナジ ントシル酸 塩	N/Y	CNS	End of Ph2, End of Ph3	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 海外第II相試験とE-R解析から海外第III相試験の用法用量を設定した。（国内第II/III相試験の用法用量は海外第III相試験と同じ） ➤ 承認審査で日本人患者における曝露量と安全性の関連について説明が求められ、追加で日本人を含むPPK解析を実施した。
ラスミジタ ンコハク酸 塩	Y/Y	CNS	End of Ph3	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 海外第III相試験（ブリッジング対象試験），国内第II相試験（ブリッジング試験）のいずれもPK採血なし（片頭痛発作時に頓用するため）。

薬剤名 (一般名)	FIC/1st indication	疾患領域	モデル解析による用法用量選択・用法用量変更の時期	Note
				➤ モデル解析は海外で実施された初期の臨床試験データのみを用いて実施

FIC: First in class

第 III 相試験後に実施された用法用量設定のためのモデル解析に日本人データが含まれていなかったのはバルベナジンとラスミジタンの 2 品目であった。ペランパネル、イキサゾミブ、アンブリセンタン、イネビリズマブ、オシロドロスタット、オフアツムマブ及びペミガチニブでは、第 I 相又は第 II 相試験後の用法用量選択・用法用量変更の意思決定の基となったモデル解析に日本人データが含まれていなかった。クロミフェンは公知申請であり、当該申請において新たな臨床試験は行われなかった。なお、公知申請されたクロミフェンを除くいずれの品目でも PK の民族差は、日本人及び外国人を対象とした第 I 相試験結果による比較や、日本人を含む第 III 相試験後の PPK 解析などにより評価されていた。

バルベナジンは遅発性ジスキネジアの治療薬である。申請時には、日本人遅発性ジスキネジア患者を対象とした国内第 II/III 相試験の結果を含むモデル解析による用法用量選択・用法用量変更は行われなかった。承認審査の際に PMDA から、E-R 解析（活性代謝物の曝露量増加に伴い血清プロラクチン濃度が増加した患者の割合が増加する傾向あり）が海外データに基づいていたことを踏まえ、国内第 II/III 相試験成績に基づき日本人遅発性ジスキネジア患者における曝露量と安全性の関連について説明するよう求められた。申請者は、追加で日本人データを含めて PPK 解析を実施し、当該 PPK モデルからベイズ推定した未変化体及び活性代謝物の曝露量と有害事象発現割合との関連に基づいて回答した。

ラスミジタンは片頭痛治療薬である。服薬が片頭痛発作時に病院外で行われたため、主要な臨床試験（国内第 II 相試験 [ブリッジング試験] 及び海外第 III 相試験 [ブリッジング対象試験]）において、 $t_{1/2}$ が短いラスミジタンの PK 評価用検体が採取されなかった。日本人の用法用量設定は海外第 III 相試験及び国内第 II 相試験の結果に基づき行われた。海外試験の結果のみを用いて行われたモデル解析は申請用量（50, 100, 200 mg）の妥当性を支持した。日本人データを含めた追加の PPK 解析は実施されなかった。

3.5.1.2 新規性（FIC か否か）と日本人データの有無に関連はあるか

First in class（FIC）の品目は一般に医療上のニーズが高く、早期の承認が期待されるため、日本人データがなくても許容される場合が多い可能性が考えられた。一方で、FIC でない薬剤は先行品の情報を利用できるのでモデル解析に日本人データが含まれないケースが多い可能性も考えられた。しかし、実際は FIC の品目でモデル解析に日本人データがない割合が若干高い程度で、両者に大きな違いは認められなかった。

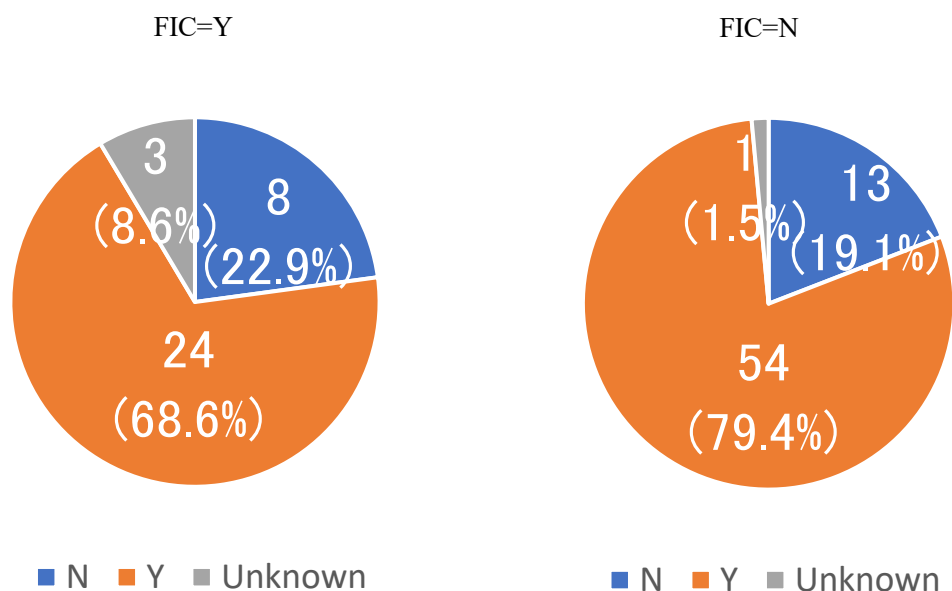


図 27 用法用量設定目的のモデル解析における日本人データ有無割合（FIC 別）

表 24 用法用量設定目的のモデル解析における日本人データ有無の数（FIC 別）

日本人データ有無	FIC=Y	FIC=N
無	8 (22.9)	13 (19.1)
有	24 (68.6)	54 (79.4)
不明	3 (8.6)	1 (1.5)
合計	35	68

N (%)

3.5.1.3 疾患領域と日本人データの有無に関連はあるか

オンコロジーは致死的な疾患領域であり、当該品目は早期の承認が期待されることが多いため、当初の想定では用法用量設定のためのモデル解析に日本人データがなくても許容される場合が多いのではないかと考えた。しかし実際は、オンコロジーでは日本人データが含まれない割合は7.4~25%と他の疾患と同程度又はそれ以下であった。

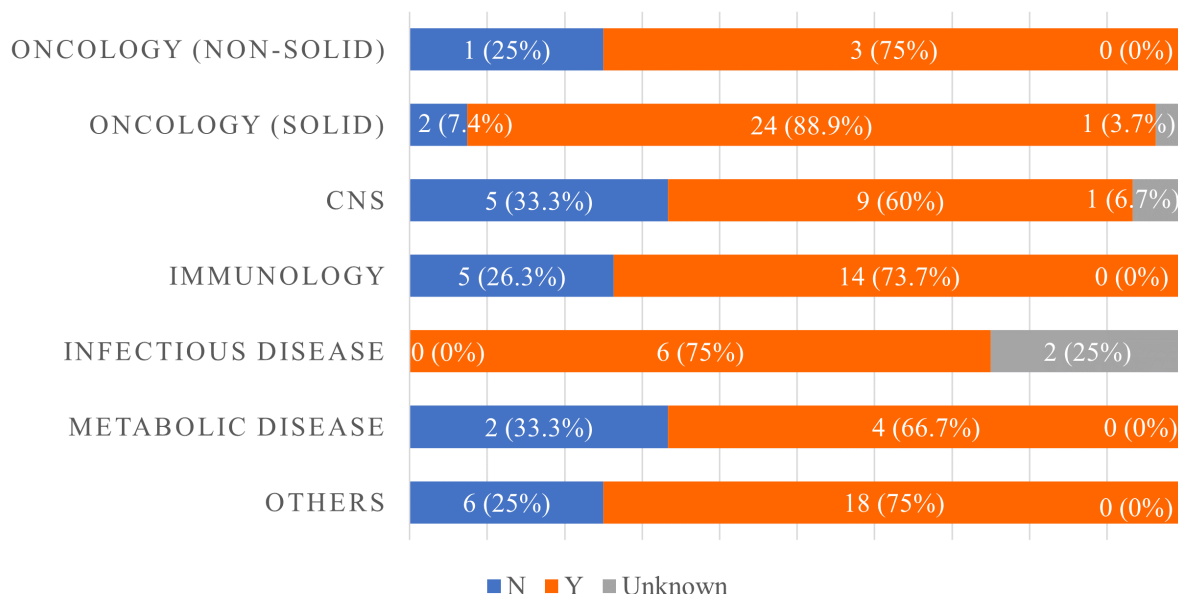


図 28 用法用量設定目的のモデル解析における日本人データ有無 (疾患領域別)

表 25 用法用量設定目的のモデル解析における日本人データ有無 (疾患領域別)

適応疾患	Total	N	Y	Unknown
Oncology (non-solid)	4	1 (25.0)	3 (75.0)	0 (0.0)
Oncology (solid)	27	2 (7.4)	24 (88.9)	1 (3.7)
CNS	15	5 (33.3)	9 (60.0)	1 (6.7)
Immunology	19	5 (26.3)	14 (73.7)	0 (0.0)
Infectious disease	8	0 (0.0)	6 (75.0)	2 (25.0)
Metabolic disease	6	2 (33.3)	4 (66.7)	0 (0.0)
Others	24	6 (25.0)	18 (75.0)	0 (0.0)

N (%)

3.5.1.4 1st indication か否かと日本人のデータ有無に関連はあるか

1st indication の場合は海外が先行するケースが多く、一方で 2nd indication 以降は国際共同第 III 相試験の 1 試験の結果に基づいてグローバルで比較的ラグの小さい承認申請となる可能性があるため、当初の想定では 1st indication での用法用量設定のためのモデル解析に日本人データがない場合が多いのではないかと考えた。調査した結果、想定どおり、1st indication の場合の方がそうでない場合と比べ日本人データがモデル解析に含まれない割合が高かった。

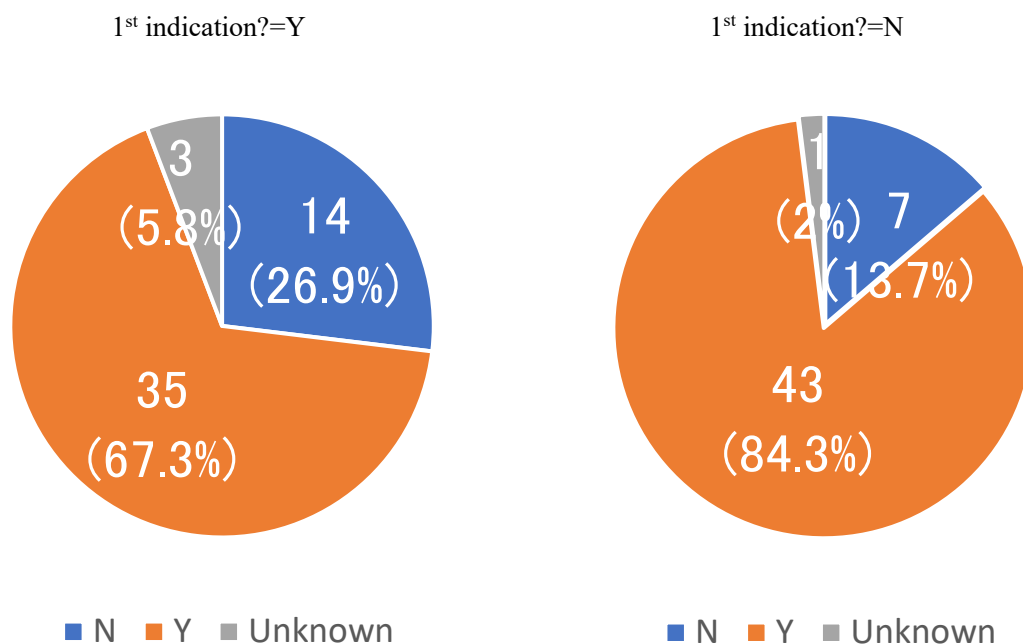


図 29 用法用量設定目的のモデル解析における日本人データ有無 (1st indication か否か)

表 26 用法用量設定目的のモデル解析における日本人データ有無 (1st indication か否か)

日本人データ有無	1 st indication?=Y	1 st indication?=N
無	14 (26.9)	7 (13.7)
有	35 (67.3)	43 (84.3)
不明	3 (5.8)	1 (2.0)
合計	52	51

N (%)

3.5.1.5 開発段階と日本人データの有無に関連はあるか

医薬品開発は海外で先行することが多いため、開発段階の早期では日本人データがモデル解析に含まれる割合が低く、Phaseが進むごとにその割合が高まると想定した。その結果、想定通り、開発早期では日本人データが含まれないケースが多く、End of Ph3では大半の品目で日本人データが含まれていた。End of Ph1では6品目(66.7%)、End of Ph2では11品目(31.4%)で日本人データが含まれなかったのに対し、End of Ph3で日本人データが含まれなかったのは、3.5.1.1で示したバルベナジンとラスミジタンの2品目(3.6%)のみであった。

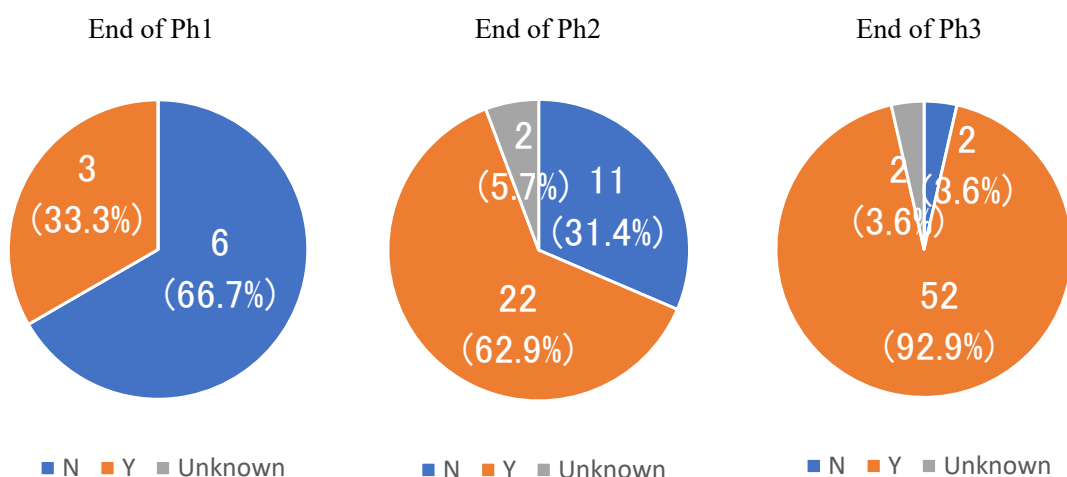


図 30 用法用量設定目的のモデル解析における日本人データ有無（開発段階別）

表 27 用法用量設定目的のモデル解析における日本人データ有無（開発段階別）

日本人データ有無	End of Ph1	End of Ph2	End of Ph3
無	6 (66.7)	11 (31.4)	2 (3.6)
有	3 (33.3)	22 (62.9)	52 (92.9)
不明	0 (0.0)	2 (5.7)	2 (3.6)
合計	9	35	56

N (%), 承認取得後及び試験途中に実施されたモデル解析は集計から除外した

3.5.2 セルペルカチニブ：日米欧の間での異なる用量設定の事例

- 概要：**本項では、モデル解析を活用した用法用量設定に関する申請者及び日米欧の規制当局のスタンスの違いに着目し、セルペルカチニブ（レットヴィモカプセル）の初回申請時（適応症：RET [受容体型チロシンキナーゼ] 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 [NSCLC]）の事例をまとめる。RET をコードする RET 遺伝子が他の遺伝子と融合することにより、mitogen-activated protein kinase 等の下流のシグナル伝達分子を恒常的に活性化する RET 融合タンパクが産生される。当該融合タンパクは、発がん等における主要な原因の一つであり、腫瘍細胞の増殖・生存や正常細胞の腫瘍化に寄与していることが報告されている。セルペルカチニブはRET等のキナーゼを阻害する低分子化合物であり、RETのキナーゼ活性を阻害し、RETを介したシグナル伝達を阻害することにより、RET融合遺伝子を有するNSCLCに対して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。本薬は、米国、欧州及び日本でそれぞれ2020年5月、2021年2月及び9月に承認された。国内では、開始用量が160 mg BIDであり、副作用等に基づいた3段階の減量基準（1段階：120 mg BID、2段階：80 mg BID、3段階：40 mg BID）が設けられている。

表 28 セルペルカチニブ（初回申請）の要約

項目	内容
薬剤名	Selpercatinib（セルペルカチニブ，レットヴィモカプセル）
Mode of Action	RET キナーゼ阻害による腫瘍増殖抑制
First in Class	Yes
適応症	RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
承認取得者	日本イーライリリー株式会社
承認用法用量	通常、成人にはセルペルカチニブとして1回160 mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
MIDDの利用ポイント	曝露量が上昇する要因がある患者での減量基準の設定（米国及び欧州）
ソース	審査報告書 [PMDA, 2021-2] CTD [日本イーライリリー, 2021] FDA assessment report [FDA, 2020-1] EMA assessment report [EMA, 2021]

- 臨床データパッケージ：**セルペルカチニブの臨床データパッケージ（初回申請：RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌）は以下の11試験（LOXO-RET-17001のみ評価資料，他は参考資料）から構成された。
 - LOXO-RET-17001：RET 融合遺伝子陽性の NSCLC，甲状腺髄様がん（medullary thyroid cancer, MTC）及び RET 活性が亢進したその他のがんを含む進行固形がん患者を対象としたセルペルカチニブ経口剤の第 I/II 相試験（日本人患者を含む，開始用量は全例で160 mg BID）
 - LOXO-RET-18014：健康被験者を対象としたイトラコナゾール/リファンピシンの相互作用試験
 - LOXO-RET-18015：健康被験者を対象とした食事及びプロトンポンプ阻害剤（オメプラ

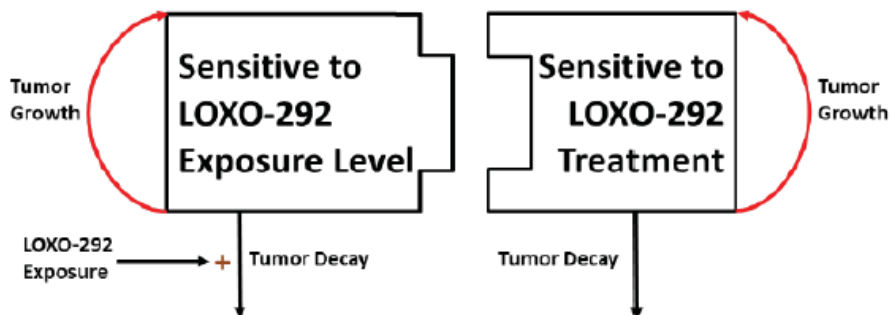
ゾール) の影響試験

- LOXO-RET-18016: 健康被験者を対象としたマスバランス試験
- LOXO-RET-18017: 健康被験者を対象としたミダゾラムとの相互作用試験
- LOXO-RET-18026: 健康被験者を対象としたレパグリニドとの相互作用試験
- LOXO-RET-18032: 健康被験者を対象とした QT/QTc 評価試験
- LOXO-RET-18057: 健康被験者を対象とした安全性・忍容性・薬物動態評価のための単回用量漸増第 I 相試験
- LOXO-RET-18022: 肝機能障害被験者を対象とした試験
- LOXO-RET-18023: 腎機能障害被験者を対象とした試験
- LOXO-RET-19075: 健康被験者を対象としたヒスタミン H2 受容体拮抗剤(ラニチジン)及びプロトンポンプ阻害剤(オメプラゾール)の影響試験

- **モデル解析の概要**: LOXO-RET-17001 試験の結果を用いて, PPK 解析, 腫瘍サイズモデル解析, 安全性を指標とした E-R 解析と生存時間モデル解析が行われた。PPK モデルは 0 次及び 1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルで記述され, 用量及び体重がセルペルカチニブの PK に影響する共変量として選択された。腫瘍サイズの変化を評価するための腫瘍サイズモデルには, セルペルカチニブの曝露量の影響を受ける腫瘍と, 投与の有無のみに影響を受ける腫瘍という, セルペルカチニブへの感受性が異なる 2 種類の腫瘍を理論上想定してモデルに含めた。腫瘍サイズモデルの模式図を [図 31](#) に示す。本薬の曝露量 (AUC_{24h}) の増加に伴い, 腫瘍縮小率が増加する傾向が認められた。また, シミュレーションの結果, 本薬 40, 80, 160 mg を BID 投与した際の腫瘍縮小効果は同程度であると予測された。

安全性を指標とした E-R 解析を, ALT 増加, AST 増加, 過敏症及び高血圧の 4 つの有害事象に対して実施した。セルペルカチニブの用量, 定常状態における AUC_{24h} 及び C_{min}, 年齢, 人種, 体重, 性別及び腫瘍群を予測因子とした。ALT 増加, AST 増加, 又は過敏症に対する統計学的に有意な予測因子は同定されず, 曝露量の有意な影響は認められなかった。年齢が高血圧に対しての唯一の予測因子であった。

生存時間モデル解析から, RET 融合 NSCLC 及び RET 変異 MTC のいずれでも, 腫瘍サイズの縮小によって患者の生存率及び無増悪生存率が上昇することが示された。



Source: loxo-292-dmpk-050, Page 68, Figure 19.

The mathematical equations for the model are as follows:

$$\frac{dSEL}{dt} = KG * SEL - \left(KD + \frac{KDAUCmax * AUC24}{KDAUC50 + AUC24} \right) * SEL$$

$$\frac{dST}{dt} = KG * ST - KD * ST$$

図 31 腫瘍サイズモデルの模式図

Multi-Discipline Review report (FDA), Figure 19.5 より引用

LOXO-292: セルペルカチニブ, SEL: セルペルカチニブの曝露量の影響を受ける腫瘍, ST: セルペルカチニブ投与の有無のみに影響を受ける腫瘍

- セルペルカチニブの臨床薬理学的特徴（本事例に関連するもの）：
 - 低体重の患者で曝露量が増加する（PPK 解析において体重が CL/F 及び V/F の共変量）。
 - PK には臨床上問題となる国内外差は認められない（個体間変動が大きい）
 - CYP3A4 が代謝に寄与する（CYP3A 阻害剤／誘導剤の併用により曝露量が増加／減少する）。
 - 血漿中薬物濃度の増加に伴い QT 間隔が延長する。
 - PPK 解析及び腫瘍サイズモデルを基にしたシミュレーションの結果，本剤 40～160 mg BID 投与時の腫瘍縮小効果は同程度と予測された。

表 29 用量調節に関する申請者と各規制当局のスタンス (違いがみられた点) :

	申請者	日本	米国	欧州
低体重患者 (50 kg 未満)	変更しない	変更しない (副作用発現時は休薬・減量・中止)	<u>1 段階減量</u>	<u>1 段階減量</u>
強い CYP3A 阻害薬併用	<u>半量 (80 mg BID)</u>	可能な限り避ける (臨床試験結果がなく半量とする適切性が不明)	<u>2 段階減量</u>	<u>半量 (80 mg BID) までの範囲で減量</u>
中程度の CYP3A 阻害薬併用			<u>1 段階減量</u>	変更なし (DDI の注意喚起のみ)
重度の肝機能 障害患者	<u>半量 (80 mg BID)</u>	減量を考慮するとともに慎重に観察 (臨床試験結果がなく半量とする適切性が不明)	<u>1~2 段階減量</u>	<u>半量 (80 mg BID)</u>
備考	—	2021 年 9 月承認	2020 年 5 月承認 FDA が実施した シミュレーションで評価	2021 年 2 月承認

下線部はモデル解析に基づく基準

通常用量 : 160 mg BID、1 段階減量 : 120 mg BID、2 段階減量 : 80 mg BID、3 段階減量 : 40 mg BID

欧米における低体重患者 (50 kg 未満) に対する承認用量は、PPK モデルによるシミュレーション結果に基づき欧米の規制当局の判断で設定されたものであった。すなわち、体重が 50 kg 未満の患者に 160 mg BID 投与すると一部の患者で 20 ms 以上の QTcF 延長を来す曝露量を超えると予測されたことを踏まえ、E-R 解析からも同程度の奏効率が得られると推測され、体重が 50 kg 以上の患者への 160 mg BID 投与と同程度の C_{max} が期待される 120 mg BID 投与が、体重 50 kg 未満の患者の通常用量として設定された。一方で、国内では、臨床試験成績に基づき体重 50 kg 未満の患者においても 160 mg BID 投与するという申請者の主張が受け入れられた。

また、曝露量の増加が予測される CYP3A 阻害薬併用時や重度の肝機能障害患者において、申請者はモデル解析に基づき投与量を半量 (80 mg BID) とすることを主張したが、国内では臨床試験結果がなく半量とする適切性が不明と判断され、定量的な減量基準は設定されなかった。一方で、欧米ではモデル解析に基づきこれら患者での減量基準が Label に記載された。

3.5.3 MIDD における日本人データの利用実態考察

本項では、多くの医薬品が国内承認申請において日本人データと海外データを組み合わせて利用すること、また開発品が豊富な海外データを有する場合には、一般に ICH E5 ガイドライン (民族的要因) や E17 ガイドライン (国際共同治験) の枠組みを活用して国内での承認申請を検討することを踏まえ、モデル解析が用法用量設定に用いられた事例について、モデル解析における日本人データの有無に着目した。

日本人データが用法用量設定目的のモデル解析に含まれるかどうかを品目ごとに集計した結果 (3.5.1.1 項) 及び事例ごとに開発段階別で集計した結果 (3.5.1.5 項) から、日本人データを含ま

ないモデル解析の大半は次相の臨床試験の用法用量設定のために実施されたことがわかった。すなわち、日本人データを含まない用法用量設定目的のモデル解析の大半は、海外先行する品目において開発早期に得られた海外データを用い、次相の臨床試験の用法用量を設定しているケースであった。ただし、3.5.1.1 項の集計において抽出された 10 品目のうち 9 品目（公知申請のクロミフェンを除く）では、上記の用法用量設定目的で用いられたモデル解析とは別に、日本人及び外国人を対象とした第 I 相試験結果による比較や、日本人を含む第 III 相試験後の PPK 解析などにより PK の民族差が評価されていた。以上を踏まえると、海外データのみモデル解析で日本人の用法用量を設定する場合は、当該モデル解析とは別に PK の民族差を評価しているのが現状である。

ICH E17（国際共同治験）の枠組みで MRCT を計画する際、事前に効果修飾因子を可能な限り検討することが理想である。PK については、体重や食事、遺伝子多型が PK に及ぼす影響を検討し、観測された民族差を説明することが多く、今回調査した中でも、PPK モデルの共変量に体重や遺伝子多型が組み入れられている品目、又は体重補正した C_{max} や AUC の比較で民族差について説明している品目がみられた。以前から臨床薬理の分野では、医薬品開発の早期から後期にわたり、効果修飾因子の探索・評価を行ってきており、今後の医薬品開発でも可能な限り検討を行うことが重要と考えられる。

薬剤の新規性（FIC か否か）とモデル解析における日本人データの有無に明確な関連は認められなかった（3.5.1.2 項）。FIC の薬剤は一般に医療上のニーズが高く、早期の承認が期待されるため、日本人データを含むモデル解析が実施されていなくても受け入れられるケースが多い可能性と、FIC でない薬剤は先行品の情報を利用できるのでモデル解析に日本人データが含まれないケースが多い可能性の両面の仮説が設定されたが、いずれの仮説も当てはまらなかった。医療上のニーズと用量設定目的のモデル解析における日本人データ有無はあまり関係がないと考えられた。

事例を疾患別に集計した結果、オンコロジー領域では 75-88.9% のモデル解析に日本人データが含まれており、他の疾患領域よりも多かった（3.5.1.3 項）。オンコロジー領域では一般に健康成人ではなく患者で第 I 相試験を実施する。そのため、開発の早い段階で日本人患者における PK, PD, 有効性及び安全性のデータが得られ、次相の臨床試験の用法用量設定のためのモデル解析にもこれらが使用されるものと考えられた。一方で、非オンコロジー領域では通常健康成人で第 I 相試験が実施され、有効性を反映するような PD マーカーが得られないケースもある。グローバル開発品等で第 II 相試験に日本人被験者が参加していない場合は、日本人データを含まないモデル解析（患者データを使用、PK だけでなく PD, 有効性、安全性との関係を含む）と、日本人健康成人から得られた PK データに基づく民族差の考察を総合的に勘案し、第 III 相試験における日本人の用法用量を設定することが多い。そのため、非オンコロジー領域では用法用量設定目的のモデル解析に日本人データが含まれない品目が一定数存在すると考えられた。

事例を 1st indication か否かで集計した結果（3.5.1.4 項）、1st indication で日本人データが含まれない場合が多かった。これは当初の想定通りであり、1st indication は海外が先行するケースが多く、そのため用法用量設定のためのモデル解析に日本人データが含まれない場合が多いと考えられた。

セルペルカチニブの事例検討（3.5.2 項）では、結果としてモデル解析を活用した用法用量設定の反映に各国での違いがみられた。本事例は、曝露量増加に伴い QT 延長リスクの増大が示唆される患者集団において、よりリスクが低くかつ有効性が期待される用法用量をモデル解析が提示したものである。今後、MIDD に対する考え方が ICH M15 等を通じてより整理されれば、このよ

うな違いは軽減されるのかもしれない。それは、最終的にはより適切な用法用量で医薬品を使用できる患者や医療関係者のメリットにつながるものと考えられる。

4 まとめ

本報告書では2020年1月～2022年3月の間に国内承認された計321品目を対象にMIDDの活用の実状調査を行った。全品目の約半数で何らかのモデル解析の活用がなされており、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。

さらに各観点からMIDD活用事例を調査した結果、それぞれで以下の知見を得た：

1. 開発相：
 - 開発相間（特に次相用量に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例も比較的多い
 - 特殊な条件下（例：希少疾患・特例承認）ではモデルからの予測結果で臨床データを置き換えた例がある
2. 薬剤の新規性：
 - FICはnon-FICと比べて、MIDDの利用頻度が高い（申請資料中の提示頻度が多い）
3. 疾患領域：
 - オンコロジー領域：特に分子標的薬でMIDDの利用頻度が高い
 - 希少疾患：非希少疾患に比べてMIDDの利用頻度が高く、当局に受け入れられた割合も高い
4. 日本人データ利用：
 - 大半の解析で日本人データは含まれている一方で、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年間での国内承認品目と限られており、上記の結論も限定的ではあるが、特にMIDDが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、MBMA（チルドラキズマブ）やQSP（ニルマトレルビル・リトナビル、オリブダーゼアルファ）を利用することで、品目固有の臨床データだけでは不足している情報を他剤や非臨床、公表データを活用して補っている例があり、MIDDが重要な役割を果たした例と考える。調査ではそれぞれ設定した仮説に基づいて結果を解釈したが、異なる仮説を設定することで別の解釈が得られることも十分に考えられるため、そのような観点で本報告書を読み進めることも興味深いかもしれない。また、今回の事例の中には含まれなかったが、機械学習・AIやRWE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。

本報告書の付録として、5項にMIDDの実践時にファーマコメトリシャン、臨床薬理担当者、生物統計担当者と医学／臨床担当者の協業が可能な内容について着目し、お互いの強みを活かして相乗効果が期待できる場面（交絡への対応、解析手法の選択、Estimand）を挙げた。MIDDは臨床薬理の枠組みの中で取り扱うことが多い一方で、内容の多くは医学・生物学及び統計学的な考え方と関連していることから、解析計画書の段階からこれらの担当者との協業を行うことが重要と考える。また、相互にモデル及びモデルに対するオーナーシップを共有することが、モデルの質・利用価値をさらに高めることに繋がると期待する。

冒頭に記載の通り、開発難易度の上昇、開発コストの高騰、開発期間の長期化に伴って、医薬品開発の効率化・成功確率の向上は急務である。本報告書での調査を通して、このためのアプローチとしてMIDDが役割を担った事例が随所に認められた。本報告書が多くの方々の手にとられ、

MIDD を活用した医薬品開発の効率化の一助となれば幸いである。

5 【付録】MIDD 実践におけるファーマコメトリシャン、臨床薬理担当者、生物統計担当者並びに医学／臨床担当者の連携

MIDD の推進においては、ファーマコメトリシャン、臨床薬理担当者、生物統計担当者並びに医学／臨床担当者による相互の連携が重要となる。特に MIDD で対象とするモデル解析時では、臨床試験において生物統計担当者が対処するものと同様の課題に直面する状況も考えられ、ファーマコメトリシャンと生物統計担当者の両者が持ち合わせるモデル解析の方法論や統計的視点等を元に議論することは、MIDD の推進において有用であると考えられる。本項では、事例調査を通じ、臨床薬理担当者、ファーマコメトリシャンと生物統計担当者間の連携が有用と考えられたトピックの一例として、E-R 解析における交絡への対処、joint model 及び PK/PD 解析と estimand について紹介する。さらに、各トピックにおける医学／臨床担当者との連携の重要性についても触れる。

5.1 曝露-反応解析における交絡への対処

交絡は因果関係の評価にバイアスを生じさせる大きな問題であり、通常の臨床試験では、群間での患者背景因子の分布を均衡させるため無作為割付をすることで、薬剤投与と有効性（反応）との関係の評価の際の交絡バイアスが制御されている。E-R 関係の評価の際にも交絡に対して適切に対処されない場合には誤った結論を導く可能性があり、医薬品の曝露-反応解析ガイドライン [厚生労働省, 2020-1]や FDA の exposure-response に関するガイダンス [FDA, 2003]中でも E-R 解析の際に交絡を考慮することの必要性が述べられている。E-R 解析における交絡因子の特定や対処方法の検討ならびに結果の解釈の際は、E-R 関係を検討する担当者（臨床薬理担当者、ファーマコメトリシャン等）と生物統計担当者や医学／臨床担当者との相互連携が重要となる。例えば、生物統計担当者は実務において臨床試験や観察研究等での交絡への対処を考える機会も多く、E-R 関係を検討する担当者と生物統計担当者がそれぞれの専門性を持ち寄り、共に検討することは有用であろう。

E-R 関係の評価への交絡の影響及び対処について、2011 年に FDA から報告されたトラスツズマブの転移性胃癌の第 III 相試験での事例を紹介する [Yang, et al., 2013]。本試験では、594 例の転移性胃癌患者がフルオロピリミジン系薬剤＋シスプラチン（FC）群またはトラスツズマブ＋FC（T＋FC）群に無作為割付けされた。トラスツズマブと全生存の E-R 関係を評価するため、トラスツズマブ投与群の患者を曝露量（ C_{min} ）四分位に基づき患者を分けて曝露量カテゴリごとに全生存を評価したところ、曝露量が最も低いカテゴリ（Q1 カテゴリ）での全生存期間中央値は 7.7 か月（95%CI 6.3-10.6 か月）であり、これは他の 3 カテゴリ（Q2-4 併合カテゴリ）よりも約 8 か月短く、低曝露患者で顕著に生存期間が短い結果が得られた（表 30）。しかし、両患者群での患者背景因子の分布を評価したところ、Q1 カテゴリと Q2-4 併合カテゴリ間で ECOG performance score、胃切除術歴の有無、腫瘍部位の数等のリスク因子の分布が異なり、Q1 カテゴリの方に高リスクの患者が多く含まれている傾向であった（図 32）。したがって、曝露量が低い Q1 カテゴリ患者で Q2-4 併合カテゴリ患者に比べて生存が短い結果が得られた要因には、曝露量が低かったことのみならず、リスク因子の交絡も寄与したことが示唆された。このことを踏まえ、トラスツズマブ低曝露患者での T＋FC の有効性を FC と比較評価する際に、case-control 解析を実施することで交絡要因の影響に対処した。すなわち、トラスツズマブ曝露カテゴリ（Q1 カテゴリ、Q2-Q4 カテゴリ）ごとに、前述のリスク因子で比較対象群の FC 群患者とマッチングし、リスク因子の分布を揃えた

上で比較した (図 33)。マッチングには、Cox 回帰モデルを用いてステップワイズ法により特定した OS に影響を及ぼす 5 つの要因 [ECOG PS, 胃切除術歴の有無, 人種 (アジア人か否か), 腫瘍における HER2 の過剰発現 (IHC3+ status), 転移巣の数] を因子として用いた。マッチング方法に関しては傾向スコアマッチングを含む種々方法を検討し, 2 群間で最も良好なマッチングの結果を得た weighted Mahalanobis metric 法を採用した。マッチング前の Q1 カテゴリ患者 (67 例) と FC 群 (296 例) ではリスク因子の分布に不均衡が認められたが, マッチングさせた FC 群患者 (67 例) との間ではリスク因子の分布は類似していた。また, Q2-4 併合カテゴリ患者 (199 例) と FC 群の残りの患者 (229 例) 間でもリスク因子の分布は類似していた。この条件下で全生存期間について比較したところ, Q2-4 併合カテゴリでは FC 群に比して T+FC 群で全生存期間が長かった [全生存期間中央値 (95%CI) : FC 群 12.8 (11.1–14.1) か月, T+FC 群 15.7 (14.1–18.9) か月] が, Q1 カテゴリでは全生存期間は FC 群と T+FC 群で同程度であった [全生存期間中央値 (95%CI) : FC 群 7.5 (6.2–10.5) か月, T+FC 群 7.7 (6.3–10.6) か月]。さらに, Q1 カテゴリとマッチングさせた FC 群患者の全生存期間中央値は FC 群の残りの患者と比較して 5.3 か月短く, リスク因子の分布の違いで約 5 か月程度の生存期間の違いが生じたと考えられた。したがって, 前述の Q1 カテゴリ患者と Q2-4 カテゴリ患者の間に認められた全生存期間中央値の差 (前者が約 8 か月短い) は, トラスツズマブの曝露の影響よりもリスク因子の分布の違いの寄与が大きかった可能性が示唆された。このように, 見かけ上認められた E-R 関係に交絡が影響している場合もあり, E-R 関係の評価の上でも交絡要因による影響を考慮することは極めて重要である。

表 30 トラスツズマブ投与群患者における曝露量 (Cmin) 四分位に基づくトラスツズマブ曝露量カテゴリごとの全生存の評価

トラスツズマブ曝露カテゴリ (µg/mL)	生存期間中央値 (95% CI) [month]
Q1: Cmin < 11.8	7.7 (6.3-10.6)
Q2: Cmin 11.8 – 16.2	14.1 (9.5-19.3)
Q3: Cmin 16.2 – 21.4	15.5 (13.1-24.3)
Q4: Cmin > 21.4	17.9 (14.8-21.2)

[Wang, 2016]より作成

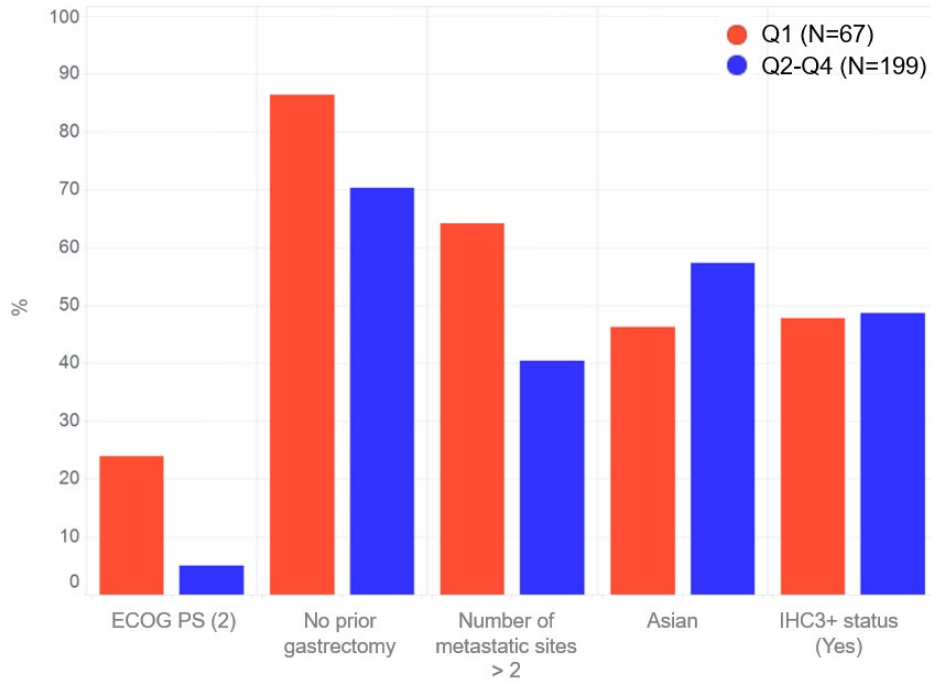


図 32 トラスツズマブ曝露量 Q1 カテゴリと Q2-4 併合カテゴリにおけるリスク因子の分布

[Yang, et al., 2013]より作成

ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score; IHC3 = immunohistochemistry

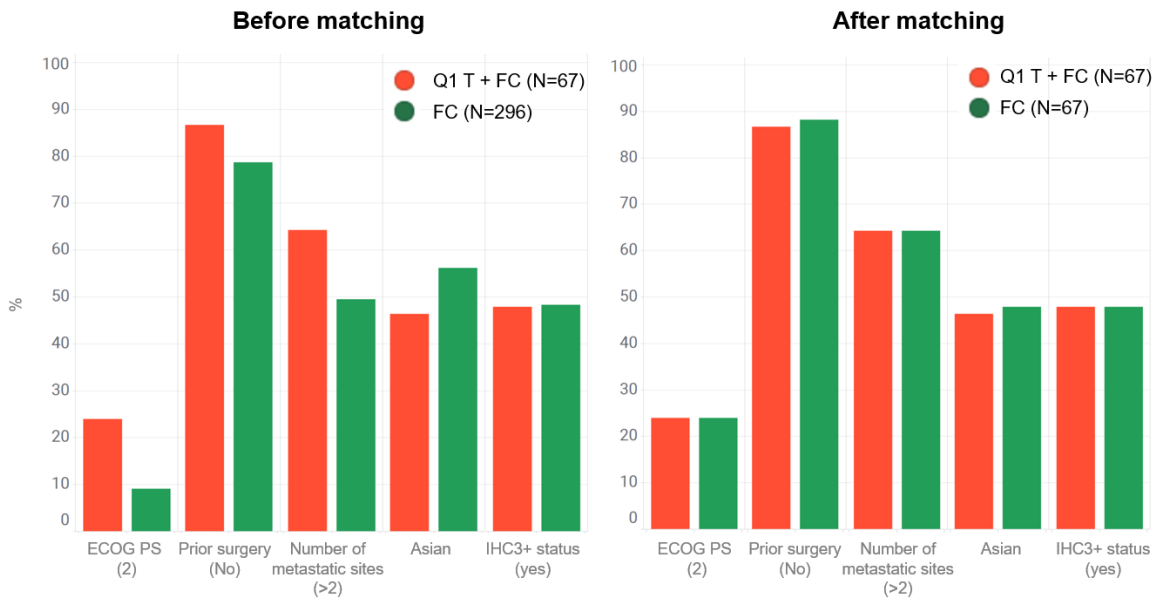


図 33 FC 投与患者及び T+FC 投与患者でのリスク因子分布 (左: マッチング前, 右: マッチング後)

[Yang, et al., 2013]より作成

ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score; IHC3 = immunohistochemistry

交絡への一般的な対処方法として、E-R model の共変量にリスク因子を含めることで調整するアプローチも考えられる。ペムブロリズマブの進行性黒色腫 (N=211) 及び非小細胞肺癌 (N=537) 患者における有効性の曝露反応評価において、初回投与後の曝露量を反映するベースライン時のクリアランスの全生存期間に対する影響が評価された [Turner, et al., 2018]。ベースライン時のクリアランス四分位のカテゴリ別の生存時間解析を行ったところ、Q4 カテゴリ (高クリアランス) 及び Q1 カテゴリ (低クリアランス) 患者群における全生存期間中央値はそれぞれ 8.4 か月及び >23 か月であり、クリアランスにより明らかな全生存期間の違いが観察された。Cox 回帰によりさらに評価を行ったところ、クリアランス単変量での Cox 回帰でのハザード比は進行性黒色腫で 2.56 (95%CI 1.72-3.80, $p<0.001$) 及び非小細胞肺癌で 2.64 (95%CI 1.94-3.57, $p<0.001$) であったが、種々患者背景因子を共変量に組み込み調整した多変量の Cox 回帰⁴では、ハザード比は進行性黒色腫で 1.60 (95%CI 1.04-2.47, $p=0.031$) 及び非小細胞肺癌で 1.53 (95%CI 0.97-2.41, $p=0.068$) であり、クリアランスと全生存において観察された関係は疾患の状態や重症度等の影響を受けていることが示唆された。

上述の例以外にも、様々な状況で E-R 関係評価の際に交絡が入りうる。例えば、安全性に対する E-R 関係評価の際に、腎障害患者で腎機能の低下に伴い血中薬物濃度が上昇し、かつ腎機能の低下自体が有害事象の発現リスクを高くするプロファイルの薬剤の場合、実際には当該血中薬物濃度と有害事象発現リスクの間に関係が無い場合でも、腎機能の低下という因子が交絡することにより、見かけ上両者に関係があるように見えるケースも考えられる。

交絡への対処方法に関しても、前述の case-control 解析や E-R モデルの共変量にリスク因子を含める以外にも、リスク因子を層とした層別解析を行う方法も考えられる。観察研究では傾向スコアを用いた交絡の調整がよく用いられ、上述のトラスツズマブの例のようなマッチングのみならず、傾向スコアの逆数を用いた逆確率重み付け (Inverse Probability Weighting : IPW) 法、傾向スコアによる層別解析や共変量に含める解析等の方法もあり、E-R 解析でも同様に有用かもしれない。また、交絡因子を特定する有益な方法として、DAG (Directed Acyclic Graph) がある。DAG は変数間の因果関係を表現するグラフであり、データの背後にある「因果構造 (データ生成のメカニズム)」を可視化するツールである。DAG を描くことで、「バックドア基準」などを用いて、交絡因子の特定ができる。MIDD で用いるモデルは、生体や化合物のメカニズムに基づいている点で、DAG との親和性が高いと考えられ、E-R 解析においても DAG を用いた議論が有益な場面は多いだろう。また、交絡因子の特定 (潜在的なものも含め) や解析結果の解釈には、医学的・臨床的観点が不可欠である。

以上、E-R 関係の適切な結論を導く際に、結論に影響を及ぼすような交絡の影響が入っていないかに留意すること、また解析上で対処することは非常に重要であり、E-R 関係を検討する担当者 (臨床薬理担当者、ファーマコメトリシャン等) が医学/臨床担当者及び生物統計担当者と交絡に対する対処について相互に連携することが重要である。

5.2 用量-曝露-反応の関係を複数のモデルで評価する解析手法

医薬品開発では、ある用量を投与したときの曝露量ならびに薬剤が薬力学作用を有しているか

⁴ Cox 回帰モデルに含まれた共変量は以下の通り。非小細胞肺癌：baseline albumin (ALB), LDH, histology, gender, baseline sum of the longest diameter of the target lesions (BSLD), ECOG, status, and on-study time-varying rate of weight change (WTRATE), rate of albumin change (ALBRATE), 進行性黒色腫：BSLD, PD-L1 expression positivity, PLT, ALB, BRAF mutation status, ECOG, time-dependent WTRATE。

を評価するためのPD（バイオマーカー等）を経時的に測定した上で、最終的に臨床的ベネフィットを評価するために臨床アウトカム（腫瘍の増悪や心血管イベントなど）の情報を幅広く収集する。これらの情報を最大限活用するために、用量-曝露-反応の一連の関係（図 34）についてのモデルを構築することは、曝露に基づいた反応の定量的な評価及び予測に有用である [厚生労働省, 2020-1]。

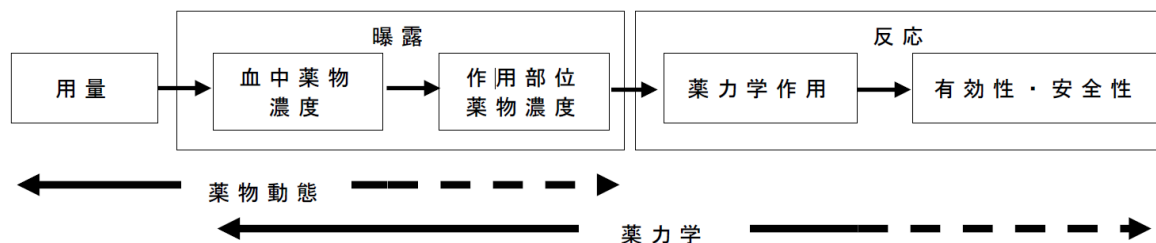


図 34 薬物の用量-曝露と反応の関係

[厚生労働省, 2020-1]の図 1 を引用

モデル化に際しては、用量と曝露、曝露とPDならびにPDと臨床アウトカムの関係のそれぞれについてのモデルを構築し（サブモデル）、一連の関係を複数のサブモデルにより表現することが多い。

例えば、オンコロジーの領域では以下の解析ステップが考えられる。

- ① PPKによりPKモデルを構築し、曝露量の推定
- ② PK/PD解析により腫瘍サイズの経時プロファイルの推定
- ③ 腫瘍サイズと生存時間の関係を確認することにより患者ベネフィットの推定

実際、3.5.2項で紹介しているセルペルカチニブでは、以下のような検討がなされている。

- ① まず、PPKモデルは0次及び1次吸収過程を伴う2-コンパートメントモデルで記述され、用量及び体重がセルペルカチニブのPKに影響する共変量として選択されていた。本モデルを用いて、各被験者の曝露量を推定した。
- ② 次に腫瘍サイズの変化を評価するための構造モデルには、セルペルカチニブの曝露量の影響を受ける腫瘍、及び曝露量ではなくセルペルカチニブの投与の有無のみに影響を受ける腫瘍という、セルペルカチニブへの感受性が異なる2種類の腫瘍を理論上想定したモデルが選択された。本モデルを用いて、各被験者の腫瘍サイズの経時プロファイルを推定した。
- ③ 最後のがん種（NSCLC/MTC）及び全生存期間（OS）/無増悪生存期間（PFS）別に、腫瘍縮小効果を予測因子としたパラメトリック生存モデルでフィッティングしていた。また、ログランク検定により、腫瘍縮小効果（30%以上）が有意なOS/PFSの予測因子であることが示されていた [Health Canada, 2019]。

上述のような複数のサブモデルがリンクする一連の解析において、最もシンプルな方法は、サブモデル毎に段階的にパラメータを推定する（段階推定：Sequential estimation）方法である。しかしながら、段階推定によるアプローチは、前段階のサブモデルで推定された誤差を伴うパラメータ推定値を用いて、次段階のサブモデルの解析を行うことによるバイアスが生じることが指摘さ

れている。例えば、Zhang らは、PK モデルと PK/PD モデルに対し、同時に解析した場合（同時尤度関数を最大化するように両モデルのパラメータを推定）と段階的に解析した場合（PK モデルの尤度関数の最大化により得られた母集団 PK パラメータの推定値で条件付けた上で、PK/PD モデルの尤度関数を最大化するようにパラメータを推定）の性能をシミュレーションにより評価しており、同時解析によるアプローチが最もバイアスが小さかったと報告している [Zhang, et al., 2003]。ただし、段階的に解析する場合でも、PK モデルで推定された母集団 PK パラメータ推定値に加え、実際の PK データの観測値も用いて PK/PD モデルを解析するアプローチ（PPP&D : Population PK Parameters and Data）や、個々例の母集団 PK パラメータのみならずその推定値の精度まで考慮したアプローチ（IPPSE : Individual PK Parameters with Standard Errors [Lacroix, et al., 2012]）では、同時解析と同程度の推定性能を有し、かつ計算時間の短縮が達成できると報告されている。

また、経時的に測定される PD データと最終的な臨床アウトカムの関連を理解するため、用量や曝露と PD データ及び PD データと臨床アウトカムの関係についての各サブモデルを解析する場合においても、段階推定はパラメータ推定値にバイアスが生じることが指摘されている（ [Rizopoulos, 2012] ; [Alam, et al., 2021] ; [Zhudnikov, et al., 2022]）。

興味の対象となる臨床アウトカムが time-to-event 型のデータの場合、Cox 比例ハザードモデルを拡張し、経時的に測定された PD データを時間依存性共変量（time-dependent covariate）として、組み込む方法がある（例えば、Andersen-Gill モデル）。ただし、この方法は、時間依存性共変量としてモデルに組み込む PD データには測定誤差が伴うことによるバイアスが生じることがある（attenuation bias などと呼ばれる）。また、時間依存性共変量には、CD4 細胞数のように患者固有に観測される内的（internal もしくは endogenous）なものと大気汚染の程度のように患者個人の要因が影響しない外的（external もしくは exogenous）なものがあり、それらを区別する必要がある。拡張型の Cox 比例ハザードモデルでは、時間依存性共変量は外的である仮定が必要であるが、一般に経時的に変化する PD データは内的時間依存性共変量であるため、適切な解析とはならない [Rizopoulos, 2012]。これらの問題に対処するため、PD データの経時変化のモデルと PD とイベント発現の関連を表現するモデルの 2 つのサブモデルを同時に解析する方法として”Joint Model (JM)”が提唱されている [Rizopoulos, 2012]。すでに、生物統計の領域では、理論的研究及び事例への適用がみられるが、近年はファーマコメトリクスの領域でも注目され始めている。

2022 年 10 月に開催された第 13 回米国ファーマコメトリクス会議（ACoP13）では、経時測定データと time-to-event データの JM の紹介ならびに概説が発表された。JM の詳細は教科書 [Rizopoulos, 2012]等を確認していただきたいが、概要は以下の通りである。

- A) まず、経時測定データと time-to-event データをアウトカムデータとして扱う。そして、2 つ以上の統計的サブモデルを 1 つのモデルとして推定する。
- B) 各アウトカムは、それぞれサブモデルを用いてモデル化する。ここで、経時測定データに対して線形または非線形の多変量混合効果モデルを用い、イベントのアウトカムに対して Cox 比例ハザードモデルを用いる。
- C) サブモデル間は、共有された個人固有のパラメータによってリンクし、同時尤度関数の下で同時に推定する。

また、Ibrahim らによると経時測定データと time-to-event データの JM とは、経時測定データと time-to-event データの依存性と関連性を推論し、治療効果をより適切に評価できるように、これら

2 種類のデータを（同時に）1 つのモデルに統合するモデルであると述べられている [Ibrahim, et al., 2010]。臨床試験における臨床バイオマーカーや遺伝子バイオマーカーの開発が急速に進んだ結果、治療効果の推定値のバイアスを低減し、治療効果やその他の予後因子の評価を効率化できることから、近年、JM が注目されている。また、QOL（Quality of Life）研究では、患者の QOL とイベント時点のエンドポイントとの関連を調べるために、経時測定データと time-to-event データに対する JM が頻繁に使用されている。

また、JM は（1）イベント発生までの時間に対する治療効果をより効率的に推定できる、（2）経時測定データの治療効果をより効率的に推定できる、（3）総合治療効果、すなわち生存と経時測定データに対する治療効果の推定値に偏りが少ない、などの特性がある。これらの特性は、シミュレーション研究で紹介されている [Ibrahim, et al., 2010]。一方で、JM では経時測定データ（因果のうち原因に相当）のパラメータ推定に time-to-event データ（因果のうち結果に相当）が影響を及ぼすことや、解析自体に負荷がかかり複雑なモデルの場合には推定値が得られないというデメリットも知られている。さらに、通常の Cox 比例ハザードモデルにおける部分尤度に基づく推論とは異なり、パラメータの推定には完全尤度関数が必要となるため、ベースラインハザード関数を適切にモデル化しなければならないという困難さも存在する。したがって、段階的に解析するアプローチと JM により同時に解析するアプローチのそれぞれのメリットやデメリットを考慮した上で、実際の解析の目的に対してより適切と考えられる解析をモデル解析の担当者（臨床薬理担当者、ファーマコメトリシャン等）と生物統計担当で議論をすることは有用と考える。また、JM の特徴として（経時測定データのある 1 時点ではなく）データの時間推移そのものと time-to-event データを直接関連づけられる点が挙げられるが、その臨床的妥当性については医学／臨床担当者との議論が有用と考えられる。

5.3 PK/PD 解析と estimand

2019 年 11 月、ICH E9(R1)「臨床試験のための統計的原則補遺 臨床試験における estimand と感度分析」が ICH 調和ガイドラインの最終合意（ステップ 4）に至った。本補遺では、臨床試験の目的とそれに対応する試験デザインや解析方法をつなぐため、試験で推定すべき治療効果（Estimand ; What to estimate）と解析により推定される治療効果（How to estimate）を整合させるフレームワークが示されている。臨床試験では、治験治療の中止や用量調整、レスキュー薬や併用禁止薬の投与などの治療効果の説明と解釈に影響を与える事象が起こりうるが、本補遺では、このような試験治療開始後に起こる事象を中間事象と定義しており、これら中間事象の取り扱いを試験の目的（推定すべき治療効果）と整合させることの重要性が述べられている。また、これら中間事象に対処するストラテジー（治療方針ストラテジー、仮想ストラテジー等）が明示されている。ICH E9(R1)は統計的原則としての位置づけではあるが、曝露-反応ガイドラインの「試験デザインと曝露-反応関係（2.1.2 項）」においても、曝露-反応関係を明らかにするためのモデル解析を実施する際には、中間事象の取り扱いや欠測データの補完方法を考慮する必要があるとあり、モデル解析の担当者（ファーマコメトリシャン、臨床薬理担当者等）は生物統計担当、医学／臨床担当やその他の試験関係者と議論し、曝露-反応関係に関わる欠測値の取り扱い等のルールについて、解析計画の作成に先立って明確にすることの重要性が述べられている。また、PK/PD 解析においても estimand の概念を導入しようという議論が始まっている [Akacha, et al., 2021]。例えば nonadherence（試験中の用量調整や投与中止）の PK/PD 解析時の取り扱い等、PK/PD 解析時の中

間事象への対処の議論が必要な状況も想定される。設定する **estimand** は臨床的疑問を反映した治療効果として定義されるべきであり、医学／臨床担当者のインプットは不可欠である。また、解析計画の作成ではモデル解析の担当者（臨床薬理担当者、ファーマコメトリシャン等）と生物統計担当者間での相互の連携が有用であると考えられる。臨床試験の主要 **estimand** が治療方針ストラテジーの場合、有効性は中間事象の発現を問わない評価、すなわち治療中止した症例に関しては無治療条件下で収集した有効性データが評価に用いられる。このとき、PK/PD 解析においても臨床試験での有効性評価の方針と整合させるため、治療中止例での中止後の有効性の推移をモデル化することも重要と考えられる。例えば、進行性の疾患については疾患進行モデルで無治療下での有効性の推移を予測するアプローチも有用かもしれない。PK/PD モデル解析やシミュレーションでの脱落の取り扱いに関しては、脱落のモデルを構築することで対処するアプローチも論文において報告されている（ [Björnsson, et al., 2015], [Goyal & Gomeni, 2013]）。臨床試験立案時においても、上記のような中間事象の影響は PK/PD Clinical trial simulation の中で比較的容易に評価することが可能であり、生物統計担当者が臨床試験開始前に感度分析のパターンについて検討する際に、ファーマコメトリシャンが有用な情報を提供するような協業も想定されるだろう。

6 引用文献

Ahmed, M. A., Okour, M., Brundage, R. et-al, 2019. Orphan drug development: the increasing role of clinical pharmacology. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 46[5], pp. 395-409.

Akacha, M., Bartels, C., Bornkamp, B. et-al, 2021. Estimands-What they are and why they are important for pharmacometricians. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 10[4], pp. 279-282.

Alam, K., Maity, A., Sinha, S. K. et-al, 2021. Joint modeling of longitudinal continuous, longitudinal ordinal, and time-to- event outcomes. *Lifetime Data Anal*, 27[1], pp. 64-90.

Anderson, B. J. Holford, N. H., 2008. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 48[NA], pp. 303-32.

Bi, Y., Liu, J., Li, F. et-al, 2021. Model-Informed Drug Development in Pediatric Dose Selection. *J Clin Pharmacol*, 61[Suppl 1], pp. S60-S69.

Bi, Y., Liu, J., Li, L. et-al, 2019. Role of Model-Informed Drug Development in Pediatric Drug Development, Regulatory Evaluation, and Labeling. *J Clin Pharmacol*, 59[S1], pp. S104-S111.

Björnsson, M. A., Friberg, L. E., Simonsson, U. S. et-al, 2015. Performance of nonlinear mixed effects models in the presence of informative dropout. *AAPS J*, 17[1], pp. 245-55.

Brown, D., Wobst, H., Kapoor, A. et-al, 2022. Clinical development times for innovative drugs. *Nat Rev Drug Discov*, 21[11], pp. 793-794.

EMA, 2021. *Assessment report: Retsevmo*. [オンライン]
Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/retsevmo-epar-public-assessment-report_en.pdf
[アクセス日: 7 Sep 2023].

FDA, 2003. *Exposure-Response Relationships – Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications*. [オンライン]
Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/exposure-response-relationships-study-design-data-analysis-and-regulatory-applications>
[アクセス日: 23 June 2023].

FDA, 2018. *Multi-discipline review for 761068Orig1s000*. [オンライン]
Available at:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/761068Orig1s000MultidisciplineR.pdf
[アクセス日: 23 May 2023].

FDA, 2020-1. *Multi-Discipline review report: RETEVMO*. [オンライン]
Available at:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/213246Orig1s000MultidisciplineR.pdf
[アクセス日: 7 Sep 2023].

FDA, 2020. *Clinical Review: UPLIZNA*. [オンライン]
Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/761142Orig1s000MedR.pdf
[アクセス日: 7 Sep 2023].

FDA, 2021. *Integrated review for NDA 214018*. [オンライン]
Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/214018Orig1s000IntegratedR.pdf
[アクセス日: 23 May 2023].

FDA, 2022-1. *Rare Disease Cures Accelerator*. [オンライン]
Available at: <https://www.fda.gov/drugs/regulatory-science-research-and-education/rare-disease-cures-accelerator>

[アクセス日: 24 May 2023].

FDA, 2022-2. *The Cancer Letter, FDA 's Brian Booth: "We need to reconsider our approach to dose selection"*. [オンライン]

Available at: https://cancerletter.com/regulatory-news/20220429_2/

[アクセス日: 19 June 2023].

FDA, 2022-3. *Pharmacokinetic-Based Criteria for Supporting Alternative Dosing Regimens of Programmed Cell Death Receptor-1 (PD-1) or Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) Blocking Antibodies for Treatment of Patients with Cancer Guidance for Industry*. [オンライン]

Available at: <https://www.fda.gov/media/151745/download>

[アクセス日: 25 May 2023].

FDA, 2023-1. *Optimizing the Dosage of Human Prescription Drugs and Biological Products for the Treatment of Oncologic Diseases Guidance for Industry*. [オンライン]

Available at: <https://www.fda.gov/media/164555/download>

[アクセス日: 25 May 2023].

FDA, 2023-2. *Project Optimus*. [オンライン]

Available at: <https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/project-optimus>

[アクセス日: 18 June 2023].

FDA, 2023-3. *Model-Informed Drug Development Paired Meeting Program*. [オンライン]

Available at: <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/model-informed-drug-development-paired-meeting-program>

[アクセス日: 23 Aug 2023].

Goyal, N. Gomeni, R., 2013. A latent variable approach in simultaneous modeling of longitudinal and dropout data in schizophrenia trials. *Eur Neuropsychopharmacol*, 23[11], pp. 1570-6.

Gupta, N., Labotka, R., Liu, G. et-al, 2016. Exposure-safety-efficacy analysis of single-agent ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in relapsed/refractory multiple myeloma: dose selection for a phase 3 maintenance study. *Invest New Drugs*, 34[3], pp. 338-346.

Haber, G., Conway, K. M., Paramsothy, P. et-al, 2021. Association of genetic mutations and loss of ambulation in childhood-onset dystrophinopathy. *Muscle Nerve*, 63[2], pp. 181-191.

Health Canada, 2019. *Available information for RETEVMO - Submission control number 243748*. [オンライン]

Available at: <https://clinical-information.canada.ca/ci-rc/item/243748>

[アクセス日: 19 June 2023].

Health Canada, 2021. *Available information for ILUMYA*. [オンライン]

Available at: <https://clinical-information.canada.ca/ci-rc/item/224036>

[アクセス日: 7 Sep 2023].

Hoch, M., Huth, F., Konstantinidis, I. L. et-al, 2022. Population Pharmacokinetics in Hepatic and Renal Impairment and PBPK Drug-Drug Interaction Simulations of Asciminib, a Novel Tyrosine Kinase Inhibitor

in Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase. *Blood*, 140[Supplement 1], pp. 6771-6773.

Ibrahim, J. G., Chu, H. Chen, L. M., 2010. Basic Concepts and Methods for Joint Models of Longitudinal and Survival Data. *J Clin Oncol*, 28[16], pp. 2796-2801.

ICH, 2017. *Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population*. [オンライン]

Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/E11_R1_Addendum.pdf

[アクセス日: 19 June 2023].

ICH, 2022-1. *CONSIDERATIONS WITH RESPECT TO FUTURE MIDD RELATED GUIDELINES*. [オンライン]

Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_MIDD_Roadmap_2022_0503.pdf

[アクセス日: 17 June 2023].

ICH, 2022-2. *Final Concept Paper M15: Model-Informed Drug Development General Principles Guideline*. [オンライン]

Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_M15_ConceptPaper_Final_2022_1102.pdf

[アクセス日: 17 June 2023].

ICH, 2022-3. *Final Business Plan, Model-Informed Drug Development General Principles Guideline*. [オンライン]

Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_M15_BusinessPlan_Final_2022_1027.pdf

[アクセス日: 12 July 2023].

Kaddi, C. D., Niesner, B., Baek, R. et-al, 2018. Quantitative Systems Pharmacology Modeling of Acid Sphingomyelinase Deficiency and the Enzyme Replacement Therapy Olipudase Alfa Is an Innovative Tool for Linking Pathophysiology and Pharmacology. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 7[7], pp. 442-452.

Kerbusch, T., 2011. *Phase 2b dose selection, leveraging comparator data through multidisciplinary modeling & simulation*. London, EMA-EFPIA Modelling and Simulation Workshop.

Kijima, S., Ochiai, Y. Ishiguro, A., 2020. Meeting Report: PMDA Public Workshop on Pharmacometrics at Japan. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 9[10], pp. 550-552.

Kuemmel, C., Yang, Y., Zhang, X. et-al, 2020. Consideration of a Credibility Assessment Framework in Model-Informed Drug Development: Potential Application to Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling and Simulation. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 9[1], pp. 21-28.

Lacroix, B. D., Friberg, L. E., Karlsson, M. O. et-al, 2012. Evaluation of IPPSE, an alternative method for sequential population PKPD analysis. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*, 39[2], pp. 177-93.

Lalonde, R. L., Kowalski, K. G., Hutmacher, M. M. et-al, 2007. Model-based drug development. *Clin Pharmacol Ther*, 82[1], pp. 21-32.

Li, R.-J., Ma, L., Li, L. et-al, 2022. Model-Informed Approach Supporting Drug Development and Regulatory Evaluation for Rare Diseases. *J Clin Pharmacol*, 62[S2], pp. S27-S37.

Longhurst, H., Cicardi, M., Craig, T. et-al, 2017. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med*, 376[12], pp. 1131-40.

Madabushi, R., Seo, P., Zhao, L. et-al, 2022. Review: Role of Model-Informed Drug Development Approaches in the Lifecycle of Drug Development and Regulatory Decision-Making. *Pharm Res*, p. Epub.

Marshall, S. F., Burghaus, R., Cosson, V. et-al, 2016. Good Practices in Model-Informed Drug Discovery and Development: Practice, Application, and Documentation. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 5[3],

pp. 93-122.

MSD, 2022. 申請資料概要：リフヌア. [オンライン]

Available at: <https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20210107001/index.html>

[アクセス日: 7 Sep 2023].

Muccino, D. R., Morice, A. H., Birring, S. S. et-al, 2020. Design and rationale of two phase 3 randomised controlled trials (COUGH-1 and COUGH-2) of gefapixant, a P2X3 receptor antagonist, in refractory or unexplained chronic cough. *ERJ Open Res*, 6[4].

Musuamba, F. T., Rusten, I. S., Lesage, R. et-al, 2021. Scientific and regulatory evaluation of mechanistic in silico drug and disease models in drug development: Building model credibility. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 10[8], pp. 804-825.

Perrone, R. D., Mouksassi, M.-S., Romero, K. et-al, 2017. A Drug Development Tool for Trial Enrichment in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Kidney Int Rep*, 2[3], pp. 451-460.

PMDA, 2018. 審査報告書：オプジーボ点滴静注. [オンライン]

Available at:

https://www.pmda.go.jp/drugs/2018/P20181112001/180188000_22600AMX00768_A100_1.pdf

[アクセス日: 7 Sep 2023].

PMDA, 2020-10. 審査報告書：オラデオカプセル. [オンライン]

Available at:

https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20201124005/252211000_30300AMX00031_A100_1.pdf

[アクセス日: 7 Sep 2023].

PMDA, 2020-1. 審査報告書：ニンラーロカプセル. [オンライン]

Available at:

https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20200330002/400256000_22900AMX00533_A100_1.pdf

[アクセス日: 7 Sep 2023].

PMDA, 2020-2. 審査報告書：イルミア皮下注. [オンライン]

Available at:

https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20200623001/480866000_30200AMX00498_A100_2.pdf

[アクセス日: 7 Sep 2023].

PMDA, 2021-1. 審査報告書：ユプリズナ点滴静注. [オンライン]

Available at:

https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210412001/400315000_30300AMX00255000_A100_1.pdf

[アクセス日: 7 Sep 2023].

PMDA, 2021-2. 審査報告書：レットヴィモカプセル. [オンライン]

Available at:

https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210917002/530471000_30300AMX00448_A100_1.pdf

[アクセス日: 7 Sep 2023].

PMDA, 2022-1. 審査報告書：ゼンフォザイム点滴静注用. [オンライン]

Available at:

https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20220322002/780069000_30400AMX00191_A100_1.pdf

[アクセス日: 7 Sep 2023].

- PMDA, 2022-2. 審査報告書：リフヌア. [オンライン]
Available at:
https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20210107001/170050000_30400AMX00008_A100_2.pdf
[アクセス日: 7 Sep 2023].
- PMDA, 2022. 審査報告書：パキロビッドパック. [オンライン]
Available at:
https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20220209002/672212000_30400AMX00026_A100_2.pdf
[アクセス日: 7 Sep 2023].
- Polasek, T. M., Tucher, G. M., Sorich, M. J. et-al, 2018. Prediction of olanzapine exposure in individual patients using physiologically based pharmacokinetic modelling and simulation. *Br J Clin Pharmacol*, 84[3], pp. 462-476.
- Rao, R., Musante, C., Allen, R. et-al, 2023. A quantitative systems pharmacology model of the pathophysiology and treatment of COVID-19 predicts optimal timing of pharmacological interventions. *NPJ Syst Biol Appl*, 9[1], p. Epub.
- Rizopoulos, D., 2012. *Joint Models for Longitudinal and Time-to-Event Data*. 出版地不明:Chapman and Hall/CRC.
- Rusten, I. S. Musuamba, F. T., 2021. Scientific and regulatory evaluation of empirical pharmacometric models: An application of the risk informed credibility assessment framework. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 10[11], pp. 1289-1296.
- Ryznik, Y., Sverdllov, O., Svensson, E. M. et-al, 2021. Pharmacometrics meets statistics-A synergy for modern drug development. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 10[10], pp. 1134-1149.
- Singh, R. S., Toussi, S. S., Hackman, F. et-al, 2022. Innovative Randomized Phase I Study and Dosing Regimen Selection to Accelerate and Inform Pivotal COVID-19 Trial of Nirmatrelvir. *Clin Pharmacol Ther*, 112[1], pp. 101-111.
- Turner, D. C., Kondic, A. G., Anderson, K. M. et-al, 2018. Pembrolizumab Exposure-Response Assessments Challenged by Association of Cancer Cachexia and Catabolic Clearance. *Clin Cancer Res*, 24[23], pp. 5841-5849.
- Wang, Y., 2016. *Special Considerations for Modeling Exposure-Response for Biologics and ADCs – Regulatory Perspective*. [オンライン]
Available at:
<https://www.ascpt.org/Portals/28/docs/Annual%20Meetings/Annual%20Meeting%20Archive/2016%20Presentations/Tuesday/ASCPT2016YaningWangBiologicsandADCsFinal.pdf?ver=2018-04-16-151137-910>
[アクセス日: 24 July 2023].
- Wang, Y., Zhu, H., Madabushi, R. et-al, 2019. Model-Informed Drug Development: Current US Regulatory Practice and Future Considerations. *Clin Pharmacol Ther*, 105[4], pp. 899-911.
- Wouters, O., McKee, M., Luyten, J. et-al, 2020. Estimated Research and Development investment needed to bring a new medicine to market, 2009-2018.. *JAMA*, 323[9], pp. 844-53.
- Yang, J., Zhao, H., Garnett, C. et-al, 2013. The combination of exposure-response and case-control analyses in regulatory decision making. *J Clin Pharmacol*, 53[2], pp. 160-6.
- Yan, L., Wang, B., She, D. et-al, 2022. Pharmacodynamic modelling and exposure-response assessment of

inebilizumab in subjects with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Br J Clin Pharmacol*, 88[8], pp. 3803-3812.

Zhang, L., Beal, S. L., Sheiner, L. B., 2003. Simultaneous vs. sequential analysis for population PK/PD data I: best-case performance. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 30[6], pp. 387-404.

Zhudenkov, K. ほか, 2022. A workflow for the joint modeling of longitudinal and event data in the development of therapeutics: Tools, statistical methods, and diagnostics. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 第 11 巻, pp. 425-437.

オーファンパシフィック, 2020. 申請資料概要: オラデオカプセル. [オンライン]
Available at: <https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20201124005/index.html>
[アクセス日: 7 Sep 2023].

サノフィ, 2022. 申請資料概要: ゼンフォザイム点滴静注用. [オンライン]
Available at: <https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20220322002/index.html>
[アクセス日: 7 Sep 2023].

サンファーマ, 2020. 申請資料概要: イルミア皮下注. [オンライン]
Available at: <https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20200623001/index.html>
[アクセス日: 7 Sep 2023].

ファイザー, 2022. 申請資料概要: パキロビッドパック. [オンライン]
Available at: <https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20220209002/index.html>
[アクセス日: 7 Sep 2023].

岩田, 大., 2022. *ICH M15 Model Informed Drug Development* に関する一般原則. [オンライン]
Available at: https://www.jpma.or.jp/english/ich/list/i8n7mn00000003io-att/5_M15.pdf
[アクセス日: 19 June 2023].

厚生労働省, 2019. 母集団薬物動態/薬力学解析ガイドライン. [オンライン]
Available at: <https://www.pmda.go.jp/files/000229625.pdf>
[アクセス日: 26 May 2023].

厚生労働省, 2020-1. 医薬品の曝露-反応解析ガイドライン. [オンライン]
Available at: <https://www.pmda.go.jp/files/000235381.pdf>
[アクセス日: 26 May 2023].

厚生労働省, 2020-2. 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. [オンライン]
Available at: <https://www.pmda.go.jp/files/000238191.pdf>
[アクセス日: 19 June 2023].

今村, 久., 田中, 正. 北川, 尚., 2009. Neuromyelitis optica への Rituximab 治療の試み. *臨床神経学*, 49[8], pp. 457-462.

山村, 隆., 2012. 多発性硬化症(MS)診療のすべて: 診断と治療社.

小野薬品工業, 2018. 申請資料概要: オブジーボ点滴静注. [オンライン]
Available at: <https://www.pmda.go.jp/drugs/2018/P20181112001/index.html>
[アクセス日: 7 Sep 2023].

製薬協 臨床評価部会, 2023. 承認取得品目の臨床データパッケージの調査・分析. [オンライン]
Available at: <https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/shouninhinmoku.html>

[アクセス日: 19 June 2023].

多発性硬化症治療ガイドライン作成委員会, 2010. *多発性硬化症治療ガイドライン2010*. [オンライン]

Available at: <https://www.neurology-jp.org/guidelinem/koukasyo.html>

[アクセス日: 23 May 2023].

田辺三菱製薬, 2021. *申請資料概要: ユプリズナ点滴静注*. [オンライン]

Available at: <https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210412001/index.html>

[アクセス日: 7 Sep 2023].

頭金 正博, 2016. 医薬品のグローバル開発におけるレギュラトリーサイエンスの役割. *日本臨床薬理学雑誌*, pp. 18-21.

日本イーライリリー, 2021. *申請資料概要: レットヴィモカプセル*. [オンライン]

Available at: <https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210917002/index.html>

[アクセス日: 7 Sep 2023].

日本製薬工業協会調べ [2023] 出典: 日本製薬工業協会 DATA BOOK.

データサイエンス部会 タスクフォース 4

タスクフォース推進委員

MSD 株式会社	長谷川 千尋
ファイザーR&D 合同会社	松岡 伸篤

タスクフォースメンバー

エーザイ株式会社	早戸 誠一
グラクソ・スミスクライン株式会社	山口 信悟
ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社	田中 潤
ファイザーR&D 合同会社	吉松 宏樹
塩野義製薬株式会社	勝部 孝行
興和株式会社	中西 豊支
住友ファーマ株式会社	北村 敦
大正製薬株式会社（～2022年12月）	渡瀬 広崇
サノフィ株式会社（2023年1月～）	
大塚製薬株式会社	佐々木 智啓 リーダー

監修

担当副部長 菅波 秀規	興和株式会社
----------------	--------

以上の資料作成にあたり、本資料の査読を実施頂いた査読担当者の諸氏に感謝いたします。