

医薬品開発における Model Credibility 評価

2025 年 04 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

2024 年度継続タスクフォース 4

目次

目次	2
表一覧	3
図一覧	4
略語一覧	6
1 はじめに	9
2 V&V40 の概念説明	12
2.1 ASME V&V の概要	12
2.2 ASME V&V40 及び FDA/EMA の White paper の概要	13
2.2.1 QOI, COU 及びリスク評価	14
2.2.2 Verification と validation	15
2.2.3 Credibility 評価の判定	17
2.3 Credibility assessment framework に関する用語	17
2.4 FDA の White paper での credibility 評価事例の紹介	18
3 事例調査	23
3.1 事例調査の概要	23
3.2 個別事例-1 Fruquintinib	26
3.3 個別事例-2 Elranatamab	32
3.4 事例調査を通じた考察	43
3.4.1 PBPK モデル	43
3.4.2 QSP モデル	46
3.4.3 Model influence が High の事例における外部バリデーションと Labeling の記載状況	49
3.4.4 まとめ	50
4 最後に	51
5 【付録】FDA での Model Credibility 評価, 個別事例	52
5.1 個別事例-3 Nirmatrelvir; Ritonavir	52
5.2 個別事例-4 Olipudase alfa	63
5.3 個別事例-5 Omaveloxolone	77
5.4 個別事例-6 Palopegteriparatide	84
5.5 個別事例-7 Talquetamab	91
5.6 個別事例-8 Tirzepatide	94
6 参考文献	103

表一覧

表 1 MIDD で用いられるモデルの例	10
表 2 Credibility Assessment Framework で用いる用語一覧	17
表 3 PBPK モデルへの適用①：DDI 予測	19
表 4 PBPK モデルの適用②：小児 PK 予測	20
表 5 Model credibility 評価の検討項目に対する特記事項	21
表 6 調査事例の一覧	24
表 7 Fruquintinib の品目概要	26
表 8 Credibility 評価の概要：中程度又は弱い CYP3A 誘導剤との薬物相互作用	30
表 9 Credibility 評価の概要：P-gp 又は BCRP 基質との薬物相互作用	30
表 10 Elranatamab の品目概要	33
表 11 エルラナタマブの QSP モデル評価に重要な臨床試験	34
表 12 エルラナタマブの QSP モデルの Credibility 評価の概要	40
表 13 個別事例の Model influence 及び Decision consequence のマトリックス	43
表 14 PBPK モデルに対する Credibility 評価（COU：被相互作用薬としての DDI 評価）	44
表 15 PBPK モデルに対する Credibility 評価（COU：相互作用薬としての DDI 評価）	45
表 16 QSP モデルに対する Credibility 評価	47
表 17 Model influence が High の事例における外部バリデーションと Labeling の記載状況	50
表 18 Nirmatrelvir; Ritonavir の品目概要	52
表 19 QSP モデルの calibration に用いた試験一覧	53
表 20 Nirmatrelvir; Ritonavir Credibility 評価の概要	61
表 21 Olipudase alfa の品目概要	63
表 22 臨床試験の一覧	64
表 23 A/B 型及び B 型の ASMD 患者集団におけるオリブダーゼ アルファの QSP モデルの Credibility 評価の概要	67
表 24 モデルあてはめの評価指標	75
表 25 Omaveloxolone の品目概要	77
表 26 Omaveloxolone PBPK モデルの Credibility 評価の概要	81
表 27 Omaveloxolone の添付文書上の相互作用の注意喚起	82
表 28 Palopegteriparatide の品目概要	84
表 29 臨床試験概要	85
表 30 Credibility 評価の概要	89
表 31 Talquetamab の品目概要	91
表 32 Talquetamab の Credibility 評価の概要	92
表 33 Tirzepatide の品目概要	94
表 34 Credibility 評価の概要	100

図一覧

図 1 ASME V&V10 でのモデル評価のプロセス	13
図 2 V&V40 での Model Credibility 評価のフローチャート	13
図 3 Model Risk の評価マトリックス	14
図 4 fruquintinib の PBPK モデルの模式図	28
図 5 エルラナタマブの QSP モデルの簡易模式図	35
図 6 エルラナタマブの投与量／投与方法別の BRR (QSP モデルによるシミュレーション)	36
図 7 仮想のレスポンダーにおける腫瘍細胞数の経時推移 (エルラナタマブ QSP モデル)	37
図 8 エルラナタマブ, BCMA, CD3 の二量体／三量体の濃度推移 (エルラナタマブ QSP モデル)	38
図 9 T 細胞濃度および sBCMA 濃度の経時推移 (エルラナタマブ QSP モデル)	39
図 10 QSP モデルの概要	54
図 11 仮想患者でのウイルス動態の実測値とモデルからの予測値の比較	55
図 12 仮想患者でのパラメータの分布	56
図 13 仮想集団と無作為化対照試験 (COV-2067 試験, MK-4422 試験) からの実データでのウイルス動態の比較	57
図 14 QSP モデルから予測した COVID-19 患者でのウイルス動態	58
図 15 QSP モデルから予測した 2 つの免疫不全仮想集団におけるウイルス動態	59
図 16 QSP モデルから予測した 2 つの免疫不全仮想集団における投与期間に対する投与終了時のリバウンドのリスク	60
図 17 モデル解析のスキーム	65
図 18 QSP モデルを構成するサブモデル	65
図 19 各コホートの代表的な患者での予測結果	70
図 20 小児と成人との最適化したパラメータの比較	71
図 21 血漿 kdeg において成人の平均値と小児の平均値を用いたときの Ph1b DFI13412 試験における患者の平均予測推移	72
図 22 異なる REA をもつ患者におけるオリプダーゼ アルファ治療の有無での脾臓容積の比較	73
図 23 ベースライン及びオリプダーゼ アルファ治療 52 週での血漿中 lyso-SPM 濃度に対するパラメータの感度を示すヒートマップ	74
図 24 Goodness-of-Fit プロット	75
図 25 薬物相互作用試験試験 Part 1 の結果の要約	79
図 26 薬物相互作用試験試験 Part 2, 3 及び 4 の結果の要約	80
図 27 Ca 恒常性を記述した Peterson らの QSP モデルの模式図	86
図 28 QSP モデルから推定した血清中 PTH と尿細管最大カルシウム濃度 (TMCaGFR) の関係	87
図 29 QSP モデルから推定した休薬による血清中 PTH, 血清 Ca 濃度及び尿中 Ca 排泄率の推移	88
図 30 Semi-mechanistic gastric emptying acetaminophen PK モデルの概要	95

図 31 Dulaglutide または tirzepatide による胃内容排出時間の変化.....	96
図 32 Tirzepatide 単回または複数回投与前後の acetaminophen の PK パラメータの観測値とシミュレーション値の比較.....	97
図 33 Tirzepatide 単回または複数回投与後の GE 遅延が併用薬の PK パラメータに及ぼす影響のシミュレーション結果.....	98
図 34 Tirzepatide 5 mg との併用時 (Day 5) の食前と食後の AUC と Cmax の比の予測値.....	99
図 35 Atrovastatin PK に対する吸収関連のパラメータの感度分析.....	99
図 36 Lisinopril PK に対する吸収関連のパラメータの感度分析.....	100

略語一覧

略語	用語
AE	Adverse event：副作用
ASM	Acid sphingomyelinase：酸性スフィンゴミエリナーゼ
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
ASMD	Acid sphingomyelinase deficiency：酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症
ASME	American Society of Mechanical Engineers：米国機械学会
AUC	Area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度 - 時間曲線下面積
BCMA	B-cell maturation antigen：B 細胞成熟抗原
BCRP	Breast cancer resistance protein：乳癌耐性蛋白
BRR	Biological response rate：生化学的奏効率
BsAb	Bispecific Antibody：二重特異性抗体
Ca	Calcium：カルシウム
CD3	Cluster of differentiation 3：－
C _{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
COU	Context of Use：適用範囲
CRS	Cytokine release syndrome：サイトカイン放出症候群
DDI	Drug-drug interaction：薬物間相互作用
DLco	Diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide：一酸化炭素肺拡散能
EMA	European medicines agency：欧州医薬品庁
E-R	Exposure-Response：曝露反応
FDA	United states food and drug administration：米国食品医薬品局
fm	Fraction metabolized：代謝比率
GE	Gastric emptying：胃内容排泄
GIP	Glucose-dependent insulintropic polypeptide：グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド
GLP-1	Glucagon-like peptide 1
GPRC5D	G protein-coupled receptor, class C, group 5, member D：G 蛋白質共役受容体ファミリーC，グループ 5，メンバーD
IC ₅₀	Half-maximal inhibitory concentration：50%抑制濃度
ICANS	Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome：免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群
ICH	International council for harmonization of technical requirements for pharmaceuticals for human use：医薬品規制調和国際会議
IFN- γ	Interferon- γ ：インターフェロンガンマ
IL-2R	Interleukin-2 receptor：インターロイキン-2 受容体

略語	用語
IL-6/10	Interleukin-6：インターロイキン-6/10
Indmax	Maximum induction effect：最大誘導効果
Ki	Inhibitory coefficient：阻害定数
KT4	継続タスクフォース 4
LAR	Adverse infusion-associated reaction：－
lyso-SPM	Lyso-sphingomyelin：リゾ-スフィンゴミエリン
M&S	Modeling and Simulation：－
MATE	Multidrug and toxic compound extrusion transporter
MIDD	Model Informed Drug Development：－
MIST-C	C through the Multiple Interfaces Solver Toolkit：－
MM	Multiple Myeloma：多発性骨髄腫
MoA	Mode of action：作用機序
MRI	Magnetic resonance imaging：磁気共鳴画像
MRT	Mean residence time：平均滞留時間
NCV	Numerical code verification：－
NIR	Nirmatrelvir：ニルマトレルビル
Nrf2	Nuclear factor erythroid 2-related factor 2
OCT	Organic cation transporter：有機カチオントランスポーター
ODE	Ordinary differential equation：常微分方程式
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells：ヒト末梢血単核細胞
PBPK	Physiologically-Based Pharmacokinetics：生理学的薬物速度論
PD	Pharmacodynamics：薬力学
P-gp	P-glycoprotein：P-糖タンパク質
PK	Pharmacokinetics：薬物動態
PPK	Population Pharmacokinetics：母集団薬物動態
PPK/PD	Population Pharmacokinetics/Pharmacodynamics：母集団薬物動態/薬力学
PR	Partial response：部分奏功
PTH	Parathyroid hormone：副甲状腺ホルモン
Q2W	Once every two weeks：2週に1回
QOI	Question of Interest：検討する問題
QW	Once a week：週1回
RA	Receptor agonist：受容体作動薬
REA	Residual activity：残存酵素活性
rhASM	Recombinant human acid sphingomyelinase：組換えヒト酸性スフィンゴミエリンアーゼ

略語	用語
RNA	Ribonucleic acid：リボ核酸
RRMM	Relapsed refractory multiple myeloma：再発又は難治性の多発性骨髄腫
RTV	Ritonavir：リトナビル
SA	Sensitivity analysis：感度分析
SAC	Single adjusting compartment：－
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
sBCMA	Soluble B-cell maturation antigen：可溶性 B 細胞成熟抗原
SQA	Software quality assurance：－
Tmax	Time at maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
TMCaGFR	Tubular maximum of calcium reabsorption：尿細管最大カルシウム濃度
TNF- α	Tumor necrosis factor- α ：腫瘍壊死因子 α
V&V	Verification & validation
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor：血管内皮細胞増殖因子受容体

－：適切な日本語訳なし

1 はじめに

医薬品の研究開発は不確実性が高く、開発成功確率の低下と開発コストの高騰が大きな課題となっており、その課題解決のための一助として研究開発の様々な場面で数理モデルを用いたシミュレーション (Modeling and Simulation : M&S) が活用されている。Model Informed Drug Development (MIDD) は薬物動態 (Pharmacokinetics : PK)、薬物や生体内物質の作用メカニズムに基づいた薬力学 (Pharmacodynamics : PD)、さらには有効性・安全性のエンドポイントに対して M&S を適用し、開発過程での定量的な意思決定に用いる開発戦略であり、製薬企業及び規制当局双方の意思決定を支援するために活用されている¹。MIDD では、mechanistic モデルや empirical モデルなど目的に応じて様々なモデルやソースデータ (臨床、非臨床、パブリックデータなど) が使用され、計算機的能力向上やデータサイエンスの進歩に伴ってそれらの種類も多様化している。MIDD で用いられるモデルの例を表 1 にまとめた。日本製薬工業協会 医薬品評価委員会のデータサイエンス部会 継続タスクフォース 4 (KT4) では、直近 2 年間 (2020 年 1 月～2022 年 3 月) の国内承認品目を対象に調査を行い、国内においても用法用量の選択・変更などに MIDD が活用されていることを報告した²。調査した事例の中には、モデルによる予測結果で臨床データを置き換えた (予測結果が臨床データの代替となった) 事例など、モデルが承認審査の意思決定に大きなインパクトを与えた事例も存在した。

George Box 氏の有名なフレーズ” All models are wrong, but some are useful” にあるように、モデルを有効活用するためには、その目的と限界を明確にする必要がある。そのため、そのモデルによる予測にどれだけ信憑性があるかについて評価することは、医薬品開発及び承認審査で MIDD を活用する際の重要なプロセスの一つと考えられる。また、モデルをどういった目的、用途で使用するかによって要求される信憑性の度合いは異なる。例えば、上述のようにモデルによる予測結果で臨床データを置き換えた場合、つまりモデルによる予測のみが興味の対象となる臨床的疑問のエビデンスとなる場合を考えると、もしそのモデルによる予測が誤ったことで患者の不利益につながりうるのであれば、モデルには高い信憑性が要求されうる。一方、探索的段階でモデルを利用する場合、例えば第 II 相試験の用量設定でモデルを利用した場合を考えると、仮に予測が誤っていたとしても第 II 相試験から得られる実際のデータも含めて、次相以降の用量を決定できるため、モデルの信憑性が低かったとしても市販後の患者の不利益に直接つながる可能性は低いと考えられる。特定の使用目的に応じたモデルの予測性能に対する信憑性を指す用語として、後述する欧米の White paper などでは「credibility」という用語が使用されている。MIDD では様々な数理モデルや統計モデル、薬剤固有の物性パラメータや生体に関連した生理学的パラメータ、臨床・非臨床データなどが用いられる。これらのパラメータ及びデータなどには不確実性が存在するため、これらの不確実性も含めてモデルの信憑性、すなわち credibility を目的に応じて評価する必要がある。特に昨今の計算機的能力の急速な向上に伴って、MIDD で使用されるモデルの規模と複雑さが増していること、及び高度なモデルの使用により医薬品開発及び承認審査での MIDD の活用機会がさらに増えるであろうことを考えると、モデルの credibility 評価は今後ますます重要となると考えられる。

表 1 MIDD で用いられるモデルの例

モデルの種類	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	- 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）	- 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 - 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 PPK/PD 解析 曝露-反応解析 Exposure-Response E-R 解析	- 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）	- 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節の検討 - 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	- 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	- 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	- 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） - 細胞及び臓器スケールの情報 - 予測するマーカーもしくはエンドポイント	- 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 - 用法用量の最適化

モデルの **credibility** 評価は、そのモデルを提出した企業とそれを審査する規制当局とのコミュニケーションにおいて特に重要であり、**credibility** 評価に関する双方の考え方が一致していないと、モデル活用に対する認識の乖離が起こる可能性がある。そのため、**credibility** 評価のフレームワークを整備し規制当局と製薬企業間の共通言語として活用することにより、規制上の意思決定の相互理解の向上などの効果が期待される。モデルの **credibility** 評価のフレームワークについては、医療機器の分野において先行して議論、整備されてきた。米国機械学会（American Society of Mechanical Engineers：ASME）は、医療機器の開発に使用される計算モデルの **credibility** を評価するために業界や規制当局が使用できる標準フレームワークを整備し、Assessing the Credibility of Computational Modeling through Verification and Validation: Application to Medical Devices（V&V40）として2018年に発行した³。また、FDAはこのV&V40をベースとした医療機器のガイダンス：Assessing the Credibility of Computational Modeling and Simulation in Medical Device Submissionsを2023年に発行した⁴。

医療機器に追随する形で、これらのフレームワークを医薬品のMIDDにも適用しようとする動きが活発化している。FDAは2020年にPBPKモデルの**credibility** 評価に関するWhite paperを発行し⁵、モデルの**credibility** 評価を既に当局相談や審査に取り入れている⁶。EMAは2021年にmechanisticモデルとempiricalモデルの**credibility** 評価に関するWhite paperをそれぞれ発行し^{7,8}、V&V40の考え方を医薬品のMIDDに当てはめた**credibility** 評価のフレームワークを提示している。国内においても、2021年に開催されたPMDA主催の臨床薬理ラウンドテーブル会議で、PBPKモデルの**credibility** 評価がテーマの一つとして議論された。さらに、MIDDの国際調和を目的としたICH M15のトピックとして、モデルの**credibility** 評価が議論されており、2024年11月にはステップ2としてドラフトガイダンスが発出されている⁹。今後は各地域における医薬品の承認審査や当局相談にモデルの**credibility** 評価のフレームワークが組み込まれ、モデル活用の際の規制当局と製薬企業間の意思疎通がより良いものとなることが期待される。

本報告書では、上述したV&V40、FDA及びEMAのWhite paperにて提案されている**credibility** 評価のフレームワーク及びその中で使用される用語について解説した上で、これまでにFDAで**credibility** 評価が実施された品目の事例調査を通じて、**credibility** 評価の考え方について紹介・考察する。なお、本報告書の読者は広い意味でモデル解析を実施している担当者（臨床薬理担当者、統計解析担当者など）を想定している。

2 V&V40 の概念説明

本項ではモデルの **credibility** 評価の概念について、その元となる考え方である ASME の **verification & validation (V&V)** の標準化についての活動及び FDA 及び EMA から発出されている White Paper に基づいて解説する。なお V&V の概念を理解するにあたって、他分野ではあまり扱われない用語が多数出現する。本項の理解を助けるために、それらの用語について 2.3 項にまとめているので、適宜参照されたい。

2.1 ASME V&V の概要

数値シミュレーションに対する最初の V&V の学会規格は米国航空宇宙学会が 1998 年に発刊している一方で、ASME は数値シミュレーションに対する V&V の標準化活動を継続的に行っており、2006 年の固体力学分野における V&V 規格 (V&V10) の発刊を皮切りに、様々な分野への拡大を伴いながら、現在までに V&V10~70 までの 7 つの分野での規格を発刊している。

最初に発刊された ASME V&V10 ではその後に続くシリーズに共通する基本的な概念が提唱され¹⁰、図 1 の評価プロセスが紹介されている。このプロセスでは、数理モデルからのシミュレーション結果を実験で得られた結果と比較することで、対象とする現象を数理モデルで記述可能かを評価する。この評価には、客観的な信頼性を指す **reliability** ではなく、信憑性 (**credibility**) という表現が用いられている。この評価の対象となるのは、当該シミュレーションの重要度に応じた主観的な判断（多くの場合客観的な根拠に基づかない）を含むものであることから、客観的な信頼性を指す **reliability** ではなく、信憑性 (**credibility**) という表現が用いられた。そのため、ASME V&V は **credibility** を評価することを主眼にしている。

シミュレーションの **credibility** 評価は、**verification** と **validation** の 2 つのプロセスに分けて行うこととしており、この 2 つのプロセスを合わせて V&V と呼ぶ。**Verification** は数値シミュレーションに用いる数値計算モデルが、背景にある数理モデルを適切に表現し、解を導いているかを確認するプロセスである。一方、**validation** はモデルまたはシミュレーションがどの程度適切に **real world** を表現しているかを確認するプロセスと定義されている。つまり、**verification** は「数理モデル（方程式）を正しく解いているか」の数学的又はプログラミングの観点での検証であり、**validation** は「正しい数理モデル（方程式）を解いているか」、すなわち計算結果（モデル化）の妥当性を評価するものである。

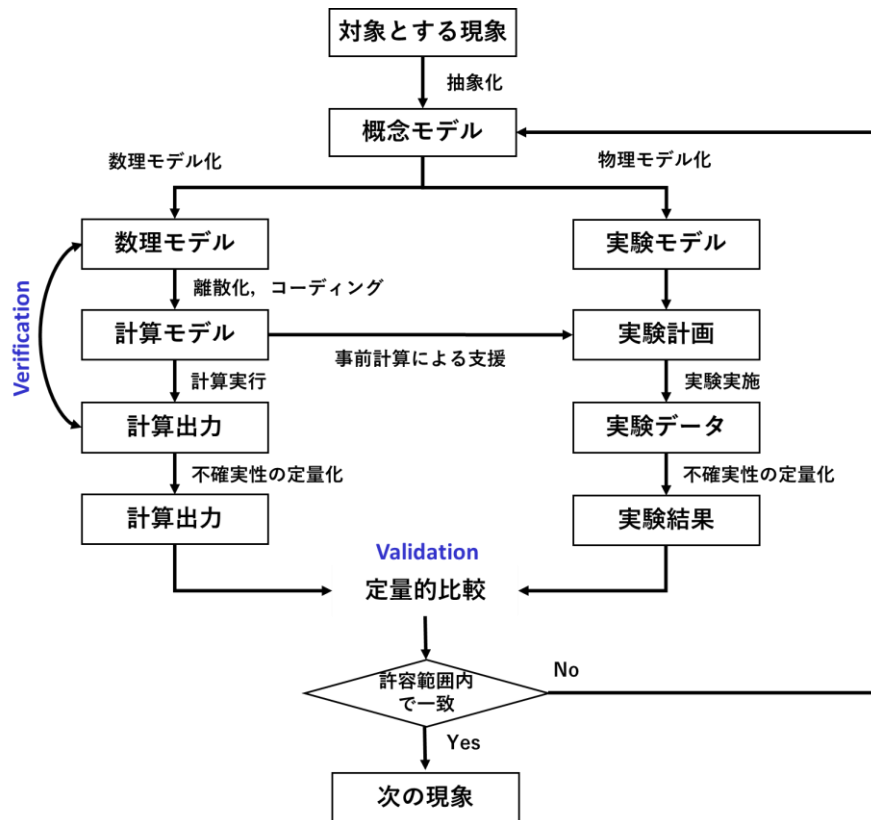


図 1 ASME V&V10 でのモデル評価のプロセス

文献¹¹を元に作成

2.2 ASME V&V40 及び FDA/EMA の White paper の概要

ASME V&V の中で、医療機器分野における数値シミュレーションのための規格（V&V 40 - Assessing Credibility of Computational Modeling through Verification and Validation: Application to Medical Devices）が 2018 年に発出されている³。更にこの考えを医薬品開発に適用させた White Paper が FDA（PBPK モデルでの考え方⁵）及び EMA（In silico/Mechanistic モデルでの考え方⁸，さらには Empirical モデルでの考え方⁷）から発出されている。

V&V40 では、V&V 活動を組み込んだ「モデルを用いた意思決定プロセス」が提示されており、リスクを考慮してモデルの credibility 評価をおこなう図 2 のフローチャートを提唱している。

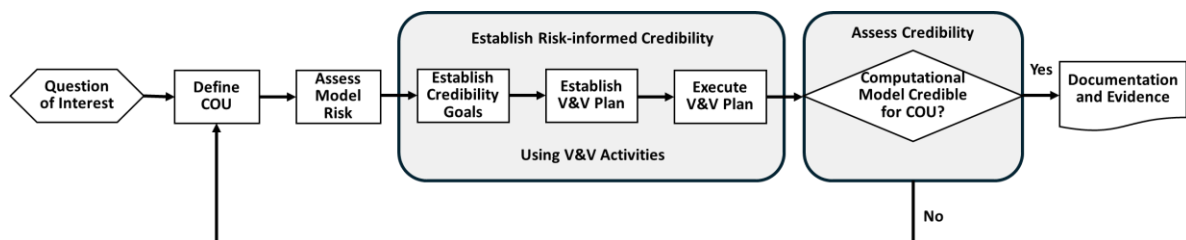


図 2 V&V40 での Model Credibility 評価のフローチャート

文献⁵を元に作成

FDA/EMA の White Paper でも基本となる考え方は ASME V&V40 に基づいており、多くのプロセスが共通しているため、以下では ASME V&V40 及び FDA/EMA の White Paper を基に、各ステップについてまとめて詳述する。なお概念の説明だけでは分かりにくい点も多いため、具体的な評価について仮想化合物を用いた事例を 2.4 項に示しており、併せて参照されたい。

2.2.1 QOI, COU 及びリスク評価

モデルの credibility 評価フローの中で、初めのステップはモデルを用いて検討する問題 (Question of Interest, 以下 QOI) を記述することである。QOI は (臨床・非臨床) 試験や開発プログラムで key となる疑問、懸念、または意思決定を含むもので、モデルの用途や適用範囲 (Context of Use, 以下 COU) よりも広く定義される。例えば、「開発品 X による薬物代謝酵素 Z の阻害はどの程度か?」、「目標とする治療効果を得るためには開発品 X はどれだけ投与される必要があるか?」等である。複数の QOI がある場合は、別個に記載する必要がある。EMA の White paper では具体的な 10 の QOI 例を取り挙げている。

次に、モデルの用途と COU を定義する。COU では QOI に回答するために、何をどのようにモデル化し、どのようなアウトプットが用いられるかを簡潔かつ明確に説明する必要がある。EMA の White paper では具体的な 6 の COU 例を取り挙げている。FDA の White Paper では QOI や COU の設定が曖昧であると、該当の M&S が受け入れられにくくなることや、無駄なやり取りを引き起こすことの懸念が示されている。

さらに、モデルの credibility は、QOI の意思決定にモデルを使用するリスクに見合うものでなければならないため、Model risk の評価が必要となる。Model risk は図 3 に示すように意思決定に対するモデルの影響 (Model influence) と意思決定の結果 (Decision consequence) の二つの軸で評価することが推奨されている。ここでマトリックスの 1~2 では Model risk は Low, 3 では Medium, 4~5 では High と判定される。

Decision Consequence	High	3	4	5
	Medium	2	3	4
	Low	1	2	3
		Low	Medium	High
		Model Influence		

図 3 Model Risk の評価マトリックス

文献⁵を元に作成

Model influence とは、QOI の意思決定を行う上で、他の要因と比較したモデルの寄与度であり、モデルを用いたシミュレーションのみに基づいて意思決定を行う場合は影響が大きく、他に実際の臨床試験結果があるなど、シミュレーションの結果を補足的に使う場合には影響は小さくなる。

Decision consequence とは、QOI に対して誤った意思決定を行った結果として生じる有害な結果

の重大性である。意思決定の結果が重大（致命的）な事象を起こすのか、あるいは軽微な事象しか起こさないのか、有害な事象の重大性と発生する可能性の両方を考慮して、Decision consequence を評価する。

モデルの credibility 評価に対する目標値は、Model risk に応じたレベルで設定され、高リスク（上記マトリックスの4~5）となる場合は、より credibility の高い数値シミュレーションであることを、以下に詳述する V&V により示すことが必要となるかもしれない。

また EMA の White Paper では“Regulatory impact”という V&V40 では扱われていない評価指標が組み込まれており、FDA の一部の品目の review report でもこの評価指標が用いられている。Regulatory impact はモデルが規制当局の意思決定に与える影響の評価であり、以下の様に説明されている：

- Regulatory impact=low：モデルが記述的な役割のみを果たすと考えられる場合
- Regulatory impact=medium：他のソース（データ）から得られた結果をモデルが補完する場合
- Regulatory impact=high：モデルからの結果が主要な根拠となる場合

これは先述の Model influence に近い考え方であるが、 $\text{Model risk} = \text{Model influence} \times \text{Decision consequence}$ では捉えられない意思決定への影響を評価するために組み込まれている。例えば、クロスオーバーデザインの生物学的同等性試験を、より少ないデータで構築したモデルに基づいたアプローチで置き換えることが提案された場合、Regulatory Impact は High となる可能性が高い一方で、Model Risk で評価した場合は Decision consequence の大小（薬剤の治療域の広さ等）で Medium ~ High となる。EMA の White Paper 内の Credibility matrix のテンプレート及び事例紹介では Regulatory impact が Model influence の代わりに評価結果に記載されている。

2.2.2 Verification と validation

上述の通り、シミュレーションの Credibility 評価は、verification と validation の2つのプロセスに分けて行う。それぞれについて、FDA white paper⁵、EMA white paper^{7,8}での記載内容を元に詳述する。

Verification

Verification は「数理モデル（方程式）を正しく解いているか」の数学的又はプログラミングの観点での検証であり、ソフトウェアのプラットフォーム、code、calculation の観点から、M&S に用いるソフトウェアが正しく実装され、モデルやシミュレーションが正しく解を導出していることを確認するプロセスである⁵。Verification は、モデルの信頼性を確立するための最初のステップであり、code と calculation の正確性と信頼性を確保することが重要である。EMA の White Paper⁸では、verification を software quality assurance (SQA), numerical code verification (NCV), そして calculation verification の観点から述べている。SQA は、ソフトウェアが正しく機能し、再現可能な結果を生成することを保証するプロセスであり、ソフトウェアの仕様を理解することや、バグやエラーが適切に解決されていること等が含まれる。NCV は、計算結果の正確性や誤差の評価等を通じて M&S ソフトウェアとモデルの正しい実装と機能を保証するものであり、通常ソフトウェアの開発者やユーザーによって実施される。Calculation verification は、離散化誤差、数値解法の誤差、および人為的なエラー等がモデル解析の結果に及ぼす影響の評価である。

Validation

Validation は「正しい数理モデル（方程式）を解いているか」についての確認であり、M&S に用いるモデルが興味の対象を正しく予測・シミュレーションできるかを評価するとともに、モデルの感度と不確実性の程度を明らかにすることである。モデルの構造や仮定が妥当であることの説明や、外部 comparator データを用いた予測性能の評価等が含まれる。V&V40 では validation をモデル自体の妥当性評価と予測性能評価に用いる comparator データの適切性評価の観点に分けている。ASME の数値シミュレーションのスコープは基本的に工学が現在扱える物理的な法則（力学、電磁気学、熱力学、流体力学等）に支配される現象が中心であるが、医療系の分野において取り扱う現象は純粋な物理現象のみで挙動が完結するわけではなく、生命現象のモデル化が必要となり、確立した法則によらない、または定式化された関係が確立されていない状況を扱う場合や実データを入手することが困難な場合も多い（医薬機器ソフトウェア審査の考え方）ことから、仮定や不確実性の点から credibility を評価することも重要である。

モデルの妥当性評価は、form（モデルの構造、仮定、初期条件等）と input（モデルのパラメータ値）の観点で評価される。Model form は、モデル構造の観点であり、そこに置いた仮定の妥当性を評価することが挙げられる。MIDD で用いるモデルには生理学的なプロセスを記述するものが含まれ、特に生体システムを数理モデルに基づき記述する QSP モデルでは、性質上モデルの構造が複雑で構築には膨大な情報が必要となる。新規性の高い薬効標的のモデルを構築する場合など、既知の情報が少なく、モデル中に多くの仮定や不確かさを含まざるを得ない状況も多い。また、通常全ての必要なヒト in vivo のデータが得られることはなく、モデル構築において in vitro や動物 in vivo のデータも併せて用いられる。よって、モデルからの予測の credibility を評価する上で、これらのモデル構造で置かれた仮定の妥当性、不確定性の程度、またそれらが与える予測結果への影響について明確にする必要がある。また、Model input の感度と不確実性の評価も妥当性確認において重要であり、パラメータの値が生理学的に妥当なものであるかを確認する必要がある。感度分析を実施し、モデルの output に影響を与えるパラメータを特定することも重要である。モデル構築の上で前提とした概念や仮定が生理学的に妥当なものであるか、モデルの構造やパラメータの値を正当化できるか、それらの不確実性の程度が御されているか否か、そのモデルのパラメータの値の感度等、適切に考慮する必要がある。PBPK モデルや QSP モデルはその時点で得られている知識に基づき生理学的プロセスをモデル化しており、必ずしも正確ではなく、更なる不確実性を含むことに留意されたい。

上記の観点での妥当性を明らかにした上で、comparator データを用いた検証が重要となる。V&V40 において、validation はモデルやシミュレーションがどの程度 real world を正確に表しているかを決定するプロセスとされており、モデル予測値と comparator となる実際の観測値の比較による検証で、comparator データは validation において重要な位置を占める³。FDA が発出している医療機器に対する M&S の credibility 評価のガイダンスでは、validation に用いる comparator データはモデル構築に用いたデータとは独立した実際の観測データであることの必要性が明記されており、モデル構築に用いたデータに基づくモデルのあてはまりの評価や他のモデル予測値との比較は validation とは切り分けて記載されている⁴。MIDD に用いるモデルの validation に用いられる comparator データとしては、in vitro/ex vivo/in vivo の validation 実験、過去の非臨床・臨床試験、あ

るいは実臨床の観測データなど、さまざまなソースから得ることができる。モデル開発に使用された同じ試験又は実験から得ることもできるが、その場合は異なる（モデル構築に未使用の）サブセットであると望ましい。ソースに関係なく、validation に使用されるデータは信頼できるものであり、また test sample（例：動物疾患モデル）および test condition（例：薬物投与）の観点で COU とどの程度関連した validation となっているかを評価することが重要である。サンプルサイズ、特性、測定方法等に起因する測定の不確実性などの comparator データに関する情報は、モデルの使用用途や Model influence を考慮したモデルの validation の適切性や充足性を評価する上での有用性に影響を与え、これらの詳細を整理する必要がある。

2.2.3 Credibility 評価の判定

COU, Model risk, および Model risk に基づいて設定された Credibility 評価の目標に基づいて、Model credibility を確立するために V&V の両方が十分かつ許容できると考えられる場合、結果を文書化し、Credibility を実証するために当該文書を使用することができる。許容可能と考えられない場合は、COU 自体またはモデルを変更、または追加の V&V 活動を行ったり、意思決定に対するモデルの影響を減らしたりする必要がある（図 2）。

2.3 Credibility assessment framework に関係する用語

表 2 に credibility assessment framework において重要な用語をまとめる。

表 2 Credibility Assessment Framework で用いる用語一覧

用語	定義
Applicability	<i>Relevance of the validation activities to support use the computational model for a specific context of use</i> 特定の context of use でモデルを使用することを支持するための validation の内容の適切性
Comparator	<i>Test data that are used for validation; may be data from in vitro or in vivo studies. Selection should be based on context of use</i> Validation に用いるための test data（in vitro や animal in vivo study から得られることもある）。Context of use に基づき選択する必要がある。
Context of use	<i>Statement that defines the specific role and scope of the computational model used to address the question of interest</i> Question of interest の検討におけるモデルの役割とスコープを明らかにする記載
Credibility	<i>Trust, established through the collection of evidence, in the predictive capability of a computational model for a context of use</i> Context of use のためのモデルの予測性能に関するエビデンスの収集に基づいて確立された信憑性
Credibility factors	<i>Elements of the verification and validation process, including applicability, used to establish credibility</i> Credibility を確立するために用いる verification, validation, applicability の

	要素
Decision consequence	<i>Significance of an adverse outcome resulting from an incorrect decision</i> 誤った決定により引き起こされる有害な結果の重大性
Model influence	<i>Contribution of the computational model relative to other contributing evidence in making a decision</i> 意思決定における他のエビデンスとの相対的なモデルの寄与
Model risk	<i>Possibility that the computational model and the simulation results may lead to an incorrect decision and adverse outcome</i> モデルおよびシミュレーションの結果が誤った結論と有害な結果を引き起こす可能性
Question of interest	<i>The specific question, decision, or concern that is being addressed</i> 検討する question や意思決定, 懸念事項
Validation	<i>Process of determining the degree to which a model or simulation is an accurate representation of the real world</i> モデルまたはシミュレーションが, 現実の状況をどの程度正確に反映するかを決定するプロセス
Verification	<i>Process of determining a model or simulation represents the underlying mathematical model and its solution from the perspective of the intended uses of modeling and simulation</i> モデルまたはシミュレーションが, 意図した使用目的の観点から, 根底にある数学的モデルおよびその解を表していることを明確にするプロセス

文献⁵を元に作成

2.4 FDA の White paper での credibility 評価事例の紹介

ここまでの credibility 評価の概念を踏まえて, 以下では評価のフレームワークを仮想化合物に適用した事例を FDA の white paper から紹介する。この事例は Model credibility 評価のフレームワークが仮想化合物の PBPK に適用された事例である。仮想化合物の特徴を以下に示す:

- 低分子
- 慢性疾患で致死性でない疾患の治療を目的に開発されている
- CYP3A4 で主に代謝される
- 広い治療域をもつ
- 臨床 DDI 試験で強い CYP3A4 モジュレータ (阻害剤及び誘導剤) の影響を受けることが確認されており, 強い CYP3A4 モジュレータである薬剤と併用するときには用量調節が必要である

この事例では, 仮想化合物の PBPK モデルを利用して, 対象とする 2 つの問題 (QOI) に対し, COU や Model risk などを設定した。それぞれの問題に対する credibility 評価の概要を表 3 及び表 4 に示す。

表 3 PBPK モデルへの適用①：DDI 予測

項目	内容
モデルを用いて検討する問題 (QOI)	CYP3A4 モジュレータである薬剤と併用投与するときに開発品をどのように投与すべきか？
COU (モデルの用途と適用範囲)	- シミュレーションで弱い及び中等度の CYP3A4 モジュレータが開発品の PK に及ぼす影響を予測する - 予測結果を添付文書での用量設定に用いる - 弱い及び中等度の CYP3A4 モジュレータを用いた DDI 試験は実施せず、強い CYP3A4 モジュレータの臨床試験データのみが利用可能である
モデルリスク (Model risk)	High
モデルの影響 (Model influence)	High (モデルは主要なエビデンスを与える；決定をサポートするための同じようなシナリオを反映した臨床データが限られている)
誤った決定が引き起こす結果 (Decision consequence)	Medium (誤った決定はマイナーから中等度の有害な事象を引き起こす可能性がある) 設定根拠： - 対象患者集団で CYP3A4 モジュレータが通常使用されている。 - 用量調節が適切ではなかったときにモジュレータと併用された場合、強い CYP3A4 モジュレータを併用した実際の臨床 DDI 試験結果に基づくと、重度の有害事象は起こりにくいと考えられる。 - 中等度のモジュレータによる曝露変化は強いモジュレータによる曝露変化よりも小さいことが予想される。 - 中等度のモジュレータとの併用時の用量調節は強いモジュレータとの併用時の用量調節の範囲内で行われる。 - CYP3A4 モジュレータと併用する際の用量調節は初回投与で適用され、治療中は個々の患者の反応性に基づいて医師の判断で用量調節される。
Validation plan	- 健康成人での複数の用量の PK データをモデルが再現する - 強い CYP3A4 モジュレータ併用投与時の PK データをモデルが再現する - 他の CYP3A4 基質と弱い/中程度の CYP3A4 モジュレータで観察された DDI をモデルが再現する

文献⁵を元に作成

表 4 PBPK モデルの適用②：小児 PK 予測

項目	内容
モデルを用いて検討する問題 (QOI)	小児患者の適切な申請用量は？
COU (モデルの用途と適用範囲)	- シミュレーションで小児 (6～11 歳及び 12～17 歳) における開発品の PK を予測する - 予測は小児臨床試験の開始時の用量設定に利用される - 最終的な申請用量は小児臨床試験の成績に基づき設定される
モデルリスク (Model risk)	Low
モデルの影響 (Model influence)	Low (モデルはマイナーなエビデンスを与える；モデルは実際の小児臨床試験の結果を補足するものであり、申請用量の主要なエビデンスは臨床試験成績である)
誤った決定が引き起こす結果 (Decision consequence)	Low (誤った決定は患者の有効性や安全性の面で有害な事象を引き起こさないと考えられる) 設定根拠：臨床試験のデータにより、申請用量が小児患者で安全かつ有効であることがサポートされる。
Validation plan	- 健康成人での複数の用量の PK データをモデルが再現する - 成人から小児のモデルを構築する際に変更された生理学的パラメータが対象とする年齢群の予測に適切であることを、同様な経路 (CYP3A) で代謝される他の薬剤の臨床データを用いて確認する。

文献⁵を元に作成

仮想化合物の PBPK の例で、Model credibility 評価の検討項目に対する特記事項を表 5 に示す。

表 5 Model credibility 評価の検討項目に対する特記事項

項目	仮想化合物の例での実施内容
Verification	コードの検証とソフトウェアの品質保証 (SQA) ● PBPK モデル構築のため市販のソフトウェアを利用する。ユーザーは十分な SQA がベンダーによって実施されたことを確認する ● ユーザーは自身のコンピュータで結果を再現できることを、ベンダーが提供するテストケースでシミュレーションを繰り返し実行し確認する。 ● 事例①でモデルリスクが high であるため、解決されていないソフトウェアの異常 (バグ) が引き起こしうる影響をユーザーは把握する。
Validation	モデルインプットのバリデーションと感度の定量化 ● 両事例について、不確実な生理学的パラメータと薬物パラメータに対し、ローカル (1 度の一つ) 及びグローバル感度分析を実施する。 ● 事例①は high risk であることを考慮し、モデルのアウトプットの変動に大きく寄与するパラメータ (及び実行したプロセス) に対し、追加で感度分析を実施する。 Comparator を用いたバリデーション ● 両事例に対し、成人モデルを用いた複数用量での予測結果を、健康成人を対象とした臨床試験の結果と比較する。 ● 事例①では、本剤と強い CYP3A4 モジュレータとの臨床 DDI 試験データを comparator として用いることができる。弱い及び中等度のモジュレータの影響の予測は、本剤以外の CYP3A4 基質を用いた予測を行い、その基質の DDI 試験データ (ヒストリカルデータ) と比較する。 ● 事例②では、生理学的パラメータ (CYP3A4 の ontogeny, 組織/器官の構成, 血流速度など) の変化を考慮することで成人モデルを変更する。 ● 小児予測のための生理学的なパラメータの変更は同様の経路 (CYP3A) で代謝される他の薬剤にも適用し、対象の年齢群ごとにその薬剤の臨床試験データとモデル予測結果を比較する。
Applicability	● 健康成人を対象に複数の用量で得られた臨床 PK データと PBPK モデルの予測結果を比較することは、両事例に関連する (この比較によって基本モデルがバリデートされるため)。 ● 事例①において、開発品と強い CYP3A4 モジュレータとの臨床 DDI 試験は comparator になりうる。なぜなら、これらのデータは CYP3A 経路の寄与をバリデートし、ワーストケースの DDI シナリオと考えられるからである。加えて、典型的な CYP3A 基質と弱い/中等度のモジュレータとの DDI 試験も、comparator として臨床 DDI ポテンシャルの validation に役立つ。 ● 事例②において、CYP3A4 によって代謝される他の薬剤の小児臨床試験データは、comparator として対象とする年齢群での生理学的パラメータをバリデートすることに役立つ。

なお、EMA の white paper でも 1) Agent-based モデルを用いた結核菌感染に対する免疫応答の予測、2) 薬剤の催不整脈作用を予測するソフトウェア、3) QSP モデルを用いた検討（ターゲット阻害により有効性が期待される集団の特定）、といった様々な mechanism-based モデルを用いた事例が紹介されている。

3 事例調査

本項では FDA 承認品目から、Model credibility 評価が実施された事例を調査し、評価内容の紹介及び事例横断的な考察を行った。

3.1 事例調査の概要

- 調査方法（ソースドキュメント，対象年，キーワード）
PharmaPendium を用いて，2019 年～2024 年 8 月までに FDA で承認された薬剤から以下のキーワードで検索を行い，計 30 品目を抽出した。
 - model risk
 - model credibility
 - model AND credibility
 - model influence
 - context of use AND model AND credibility
 - model AND risk assessment AND validation AND context of use

抽出した 30 品目について，FDA review report（Clinical pharmacology review，Integrated review，Multi-Discipline review）を個別に確認し，実際に credibility 評価が含まれた 8 品目を調査対象とした。調査事例の一覧を表 6 に示した。Decision consequence 及び Model influence がいずれも High であった Fruquintinib（3.2 項），いずれも Low であった Elranatamab（3.3 項）の事例をそれぞれ本文で取り上げた。また，その他の事例は付録に記載した。なお，本報告書の 2 章では V&V40 における概念や用語をまとめたが，一部の品目の FDA review report における記載では感度分析が validation ではなく verification に含まれるなど，2 章における用語の使い分けと異なるケースが存在した。本報告書では，原則として個別事例の記載は FDA review report に準じた。3.4 項では調査対象とした 8 品目について，品目横断的に考察した内容をまとめた。

表 6 調査事例の一覧

一般名／販売名	作用機序	米国承認年／審査上の特記事項（優先審査等）	適応症	申請者	Credibility 評価の対象となったモデルの種類	ソース
Elranatamab／ Elrexio	抗 BCMA／ CD3 二重特異性抗体	2023 年／Orphan, Priority, Accelerated Approval	再発又は難治性の多発性骨髄腫	Pfizer	QSP	FDA Multi-Discipline Review : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/761345Orig1s000MultidisciplineR.pdf 申請資料概要 : https://www.pmda.go.jp/drugs/2024/P20240527001/index.html
Fruquintinib／ Fruzaqla	VEGFR 阻害	2023 年／Priority	進行・再発の結腸・直腸癌	Takeda	PBPK	FDA Multi-discipline Review : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/217564Orig1s000MultidisciplineR.pdf 審査報告書 : https://www.pmda.go.jp/drugs/2024/P20240924001/400256000_30600AMX00245_A100_1.pdf
Nirmatrelvir; Ritonavir／ Paxlovid	プロテアーゼ阻害	2023 年／Priority	SARS-CoV-2 による感染症	Pfizer	QSP	FDA Integrated Review : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/217188Orig1s000IntegratedR.pdf
Olipudase Alfa／ Xenpozyme	遺伝子組換えヒト酸性スフィンゴミエリナーゼ	2022 年／Orphan, Priority	小児及び成人の ASMD 患者を対象とした中枢神経系以外の症状の治療	Genzyme	QSP	FDA Integrated Review : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/761261Orig1s000IntegratedR.pdf USPI : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761261s000lbl.pdf

一般名／販売名	作用機序	米国承認年／審査上の特記事項（優先審査等）	適応症	申請者	Credibility 評価の対象となったモデルの種類	ソース
						CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol. (2018) 7, 442-452 : https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/psp4.12304
Omaveloxolone／Skyclarys	Nrf2 活性化	2023 年／Orphan, Priority	フリードライヒ運動失調症	Reata Pharmaceuticals	PBPK	FDA Clinical Pharmacology Review : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/216718Orig1s000ClinPharmR.pdf
Palopegteriparatide／Yorvipath	副甲状腺ホルモンアナログ	2024 年／Priority	副甲状腺機能低下症	Ascendis Pharma	QSP	FDA Multi-discipline Review : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/216490Orig1s000MultidisciplineR.pdf
Talquetamab／Talvey	抗 GPRC5D／CD3 二重特異性抗体	2023 年／Orphan, Priority, Accelerated Approval	再発又は難治性の多発性骨髄腫	Janssen biotech	PBPK	FDA Multi-discipline Review : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/761342Orig1s000MultidisciplineR.pdf
Tirzepatide／Mounjaro	GIP／GLP-1 受容体アゴニスト	2022 年／Priority	2 型糖尿病	Eli Lilly	PBPK	FDA Clinical Pharmacology Review : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/215866Orig1s000ClinPharmR.pdf

3.2 個別事例-1 Fruquintinib

- 概要：表 7 に本事例の品目概要を示した。Fruquintinib は、低分子の経口チロシンキナーゼ阻害剤であり、血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）-1, -2 及び-3 に対して阻害作用を有する。Fruquintinib は大腸がんの治療薬として、米国では 2023 年 11 月、欧州では 2024 年 6 月、日本では 2024 年 9 月に承認されている。

本事例では、本剤が CYP3A の基質であること、及び薬物相互作用試験においてリファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）の併用投与が本剤の曝露量に影響を及ぼしたことから、PBPK モデルを用いて中程度又は弱い CYP3A 誘導剤が本剤の曝露量に及ぼす影響について予測した。本モデルの Model risk は High と FDA から評価されたものの、モデルの予測性能については妥当と判断され、label において中程度 CYP3A 誘導剤併用時の本剤の曝露量の予測結果及び併用する場合の本剤の投与量について情報提供がされている。

また、in vitro 試験において本剤の P-糖タンパク質（P-gp）及び breast cancer resistance protein（BCRP）に対する阻害作用が確認されたことから、PBPK モデルを用いて P-gp 基質及び BCRP 基質と本剤を併用した際の基質の曝露量への影響を予測した。これについては P-gp 基質及び BCRP 基質と本剤を併用した薬物相互作用試験が実施されているため、シミュレーション結果は臨床成績をサポートする位置づけであり、Model risk は Low と評価された。

表 7 Fruquintinib の品目概要

項目	内容
一般名／販売名	Fruquintinib／Fruzaqla
作用機序	VEGFR 阻害
米国承認年／審査上の特記事項（優先審査等）	2023 年／優先審査
適応症	進行・再発の結腸・直腸癌
申請者	Takeda Pharmaceuticals
Credibility 評価の対象となったモデルの種類	PBPK
ソース	Fruzaqla FDA Multi-disciplinary Review: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/217564Orig1s000MultidisciplineR.pdf フリュザクラ 審査報告書： https://www.pmda.go.jp/drugs/2024/P20240924001/400256000_30600AMX00245_A100_1.pdf

- モデル解析に使用した臨床試験又は Credibility 評価上重要な臨床試験の要約：
 薬物動態：Fruquintinib の主な消失経路は代謝であり、主に CYP3A で代謝される（in vitro）。CYP3A の他に CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 とグルクロン酸抱合及び硫酸抱合が関与する。血漿中における主要な代謝物として N-脱メチル体（M11）が同定されており、M11 の血漿中曝露量は未変化体の約 30%程度であった。M11 の生成には主に CYP3A が関与していると考

えられる。M11 の薬理活性は未変化体の 1/10 以下であり、M11 は活性代謝物ではない。
in vitro 試験において、fruquintinib の P-gp 及び BCRP に対する阻害、及び M11 の BCRP に対する阻害作用が確認された。

承認用量は 5 mg 1 日 1 回投与であり、6 mg までの用量範囲で薬物動態の線形性及び忍容性が確認されている。本剤を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における血漿中曝露量の蓄積係数 (Day14/Day1) は fruquintinib で約 4.1 倍、M11 で約 31 倍であった。

臨床試験の要約：

薬物相互作用を検討した主要な臨床試験として以下の 2 試験について概要を記載した。

①CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物相互作用試験 (試験番号：2020-013-00US2)：

イトラコナゾール (強い CYP3A 阻害剤) の影響

健康成人 14 例にイトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回反復経口投与し、本剤 5 mg を単回経口投与したとき、本剤単独投与に対するイトラコナゾール併用投与時の fruquintinib の C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比はそれぞれ 0.94 倍及び 1.10 倍であった。

リファンピシン (強い CYP3A 誘導剤) の影響

健康成人 14 例において、本剤 5 mg 単回経口投与とリファンピシン 600 mg 1 日 1 回反復経口投与との併用により、本剤単独投与と比較して fruquintinib の C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比はそれぞれ 0.88 倍及び 0.35 倍に低下した。

②P-gp 及び BCRP 基質との薬物相互作用試験 (試験番号：2020-013-00US3)：

ダビガトラン (P-gp 基質) への影響

健康成人 20 例に本剤 5 mg とダビガトランエテキシラート 150 mg を単回経口投与したとき、ダビガトランエテキシラート単独投与時に対する本剤併用投与時のダビガトランの C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比はそれぞれ 0.90 倍及び 0.91 倍であった。

ロスバスタチン (BCRP 基質) への影響

健康成人 12 例に本剤 5 mg とロスバスタチン 10 mg を単回経口投与したとき、ロスバスタチン単独投与時に対する本剤併用投与時のロスバスタチンの C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比はそれぞれ 0.84 倍及び 0.81 倍であった。

また、上記以外の臨床試験のうち、モデル構築又は validation に使用した臨床試験の概要を以下に記載した。

③マスバランス試験 (試験番号：2015-013-00CH2)：

健康成人 6 例を対象としたマスバランス試験において総放射能の尿中排泄率は 60.31%であった。また、未変化体の投与量に対する比率は、尿中で 0.50%及び糞便中で 5.34%であった。

④製剤間の生物学的同等性試験 (試験番号：2014-013-00CH5)：健康成人 24 例

⑤食事効果試験 (試験番号：2012-013-00CH2)：健康成人 29 例

⑥製剤間の生物学的同等性試験 (試験番号：2013-013-00CH2)：健康成人 28 例

⑦食事効果、ラベプラゾールとの薬物相互作用試験 (試験番号：2020-013-00US1)：健康成人 14 例、食事効果及びラベプラゾール併用の影響はいずれも無し。

⑧がん患者 (中国) 対象第 1 相試験 (試験番号：2009-013-00CH1)：固形がん患者 40 例

⑨がん患者 (米国) 対象第 1 相試験 (試験番号：2015-013-00US1)：固形がん患者 138 例

- モデル解析の概要：

申請者は fruquintinib 及び M11 の PBPK モデルを構築し、本剤と中程度又は弱い CYP3A 誘導剤を併用した際の薬物相互作用及び、本剤と P-gp 又は BCRP 基質を併用した際の薬物相互作用の予測を行った。解析ソフトウェアは SimCYP version 20 を使用した。

fruquintinib の最終 PBPK モデルは 1 次吸収と single adjusting compartment (SAC) を有する minimal PBPK モデル (図 4) を用い、パラメータは in vitro 試験及び臨床試験のデータから推定した。Fruquintinib の代謝における CYP3A の寄与率 (fmCYP3A) は、イトラコナゾールとの DDI 試験の結果と比較した感度分析から 20% と設定し、CYP2C9 の寄与率 (fmCYP2C9) は in vitro 試験の結果を基に 10% と設定した。

M11 の PBPK モデルは fruquintinib のモデルと同様の minimal PBPK モデルであった。M11 の代謝における CYP3A 及び CYP2C9 の寄与率は、両者は同程度の寄与があると in vitro 試験から推定されていたこと、及びリファンピシンの DDI 試験の結果と比較した感度分析からいずれの寄与率も 20% と設定した。

また、fruquintinib の P-gp 及び BCRP に対する阻害及び M11 の BCRP に対する阻害に関するパラメータは、in vitro 試験で得られた阻害定数 (K_i) の値を使用した。

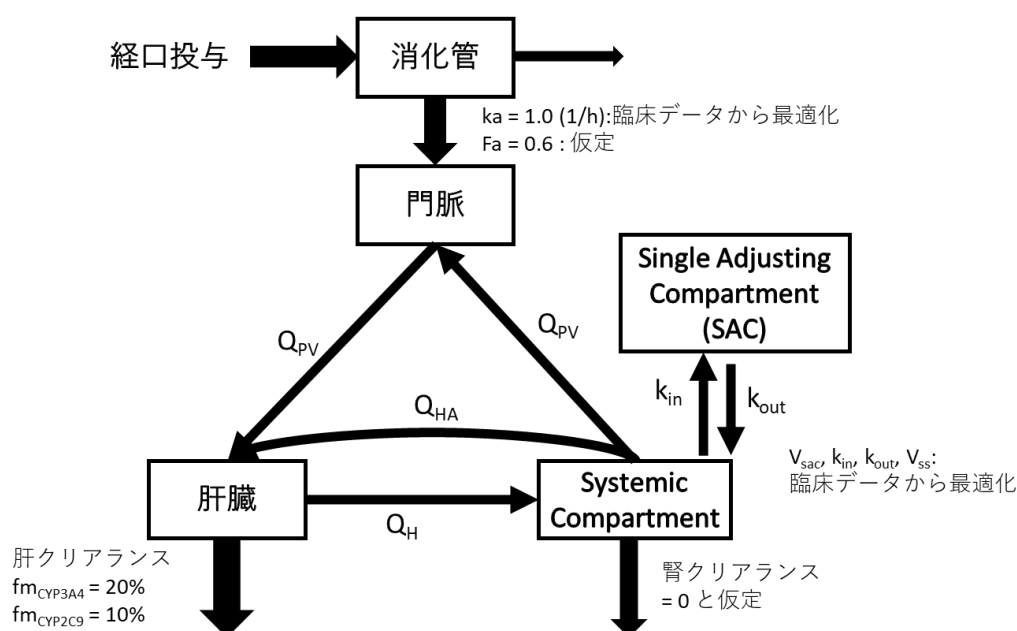


図 4 fruquintinib の PBPK モデルの模式図

Q_H : 肝静脈血流量, Q_{PV} : 門脈血流量, Q_{HA} : 肝動脈血流量, k_{in} : systemic compartment から SAC へ移行する時の一次速度定数, k_{out} : SAC から systemic compartment へ移行する時の一次速度定数, V_{ssac} : SAC の分布容積, V_{ss} : 定常状態の分布容積, k_a : 一次の吸収速度定数, F_a : 吸収率

Multi-Discipline Review report (FDA), Table 74, SimCYP ver20 を基に作成

申請者は fruquintinib の PBPK モデルと SimCYP compound library 内のリファンピシンの PBPK モデルを用いて、リファンピシン併用時の相互作用をシミュレーションし、2020-013-00US2 試験の実測値 (モデル構築には使用していないデータ) とほぼ一致することを確認した。ただし、申請者は SimCYP のリファンピシンの PBPK モデル内の誘導の強さのパラ

メータ (Indmax) の値を、デフォルトの 16 から 37 に変更してシミュレーションを実施した。

また、本モデルからシミュレーションした fruquintinib の血漿中濃度推移が、健康成人又は固形がん患者を対象とした臨床試験のうちモデル構築に使用していない6つの臨床試験(試験番号： 20210013-00US3, 2012-013-00CH2, 2013-013-00CH2, 2020-013-00US1, 2009-013-00CH1, 2015-013-00US1) で得られた実測値とほぼ一致することを確認した。

申請者は M11 の PBPK モデルと SimCYP compound library 内のイトラコナゾールの PBPK モデルを用いて、イトラコナゾール併用時の相互作用をシミュレーションし、2020-013-00US2 試験の実測値(モデル構築には使用していないデータ) とほぼ一致することを確認した。また、本モデルからシミュレーションした M11 の血漿中濃度推移が、健康成人又は固形がん患者を対象とした臨床試験で得られた実測値(試験番号：2020-013-00US1, 2020-013-00US2, 2015-013-00US1) とほぼ一致することを確認した。

Application

申請者は fruquintinib の PBPK モデルと SimCYP compound library 内のエファビレンツ(中程度の CYP3A 誘導剤)及びデキサメサゾン(弱い CYP3A 誘導剤)の PBPK モデルを用いて、エファビレンツ及びデキサメサゾンを併用した際の fruquintinib の曝露量への影響を予測した。エファビレンツ併用時に fruquintinib の AUC は 32%減少すると予測された。fruquintinib の曝露量へのデキサメサゾン併用の影響はほとんどないと予測された。

また、申請者は fruquintinib 及び M11 の PBPK モデルと SimCYP compound library 内のダビガトラン(P-gp 基質)及びロスバスタチン(BCRP 基質)の PBPK モデルを用いて、本剤単回投与とダビガトラン又はロスバスタチンを併用した際のダビガトラン又はロスバスタチンの曝露量への影響を予測した。Fruquintinib 併用によるダビガトラン又はロスバスタチンの曝露量への影響はほとんどないと予測された。

- Credibility 評価の概要：中程度又は弱い CYP3A 誘導剤との薬物相互作用及び P-gp 又は BCRP 基質との薬物相互作用についての FDA の Credibility 評価を表 8 及び表 9 にそれぞれまとめた。

表 8 Credibility 評価の概要：中程度又は弱い CYP3A 誘導剤との薬物相互作用

Question of Interest	中程度又は弱い CYP3A 誘導剤との薬物相互作用リスク評価	
Context of use	中程度又は弱い CYP3A 誘導剤と併用した際の fruquintinib の PK に及ぼす影響を予測し、label で併用時の推奨用量の情報を提供する。	
	申請者の評価	FDA の評価
Model influence	(記載なし)	High: 中程度又は弱い CYP3A 誘導剤と併用した臨床試験が実施されていないため、PBPK による予測が主要なエビデンスとなる。
Decision consequence	(記載なし)	High: 予測が誤っていて中程度の誘導剤の影響を過小評価していた場合、併用時の曝露が想定より低くなる可能性がある。ただし、その影響はリファンピシン併用時の 65% 曝露量低下よりは少ないと考えられる。
Model risk	(記載なし)	High
Verification/ Validation	Verification: 解析ソフトウェアは SimCYP ver20 を使用した。FDA でモデルの内容を確認し、照会事項もしくは FDA の解析を基に妥当性を確認。 Validation: ①fruquintinib：本剤とリファンピシン併用時の fruquintinib の PK 予測と実測を比較。M11：本剤とイトラコナゾール併用時の M11 の PK 予測と実測を比較。 ②健康成人及び患者に本剤単独投与した際の fruquintinib と M11 の PK 予測と実測を比較	

表 9 Credibility 評価の概要：P-gp 又は BCRP 基質との薬物相互作用

Question of Interest	P-gp 又は BCRP 基質との薬物相互作用リスク評価	
Context of use	P-gp 又は BCRP 基質と併用した際に fruquintinib が相手方の薬剤の PK に及ぼす影響を予測し、label で併用時の推奨用量の情報を提供する。	
	申請者の評価	FDA の評価
Model influence	(記載なし)	Low: ダビガトラン (P-gp 基質), ロスバスタチン (BCRP 基質) との DDI 試験の結果が主要なエビデンスとなる。
Decision consequence	(記載なし)	Low: P-gp/BCRP 阻害の影響を過小評価していた場合、基質の曝露が想定より高くなる可能性があるが、用量決定は実際の臨床試験結果と PBPK の双方から判断されている。
Model risk	(記載なし)	Low
Verification/ Validation	Verification: 解析ソフトウェアは SimCYP ver20 を使用した。FDA でモデルの内容を確認し、照会事項もしくは FDA の解析を基に妥当性を確認。 Validation: ①ダビガトランとロスバスタチンについて、本剤と併用した際のそれぞれの PK 予測と実測を比較 ②健康成人及び患者に本剤を投与した際の fruquintinib と M11 の PK 予測と実測を比較	

- 申請者の主張と FDA の見解：

申請者が提出した PBPK モデルについて FDA は下記の感度分析を実施した。

申請者はマスバランス試験の総放射能の尿中排泄率は約 60%であったことから、吸収率 (Fa) は少なくとも 60%以上だと推定し Fa を 0.6 と仮定していたが、FDA は Fa=1 と仮定したシミュレーションを実施し、Fa を変更した場合でも結論に影響しないことを確認した。これに基づいて申請者は Fa=1 を仮定したモデルで最終的なシミュレーション結果を提出した。

また、申請者は SimCYP のリファンピシンの PBPK モデル内の誘導の強さのパラメータ (Indmax) の値を、デフォルトの 16 から 37 に変更してシミュレーションを実施していた。

FDA は、デフォルトの indmax=16 を使用して感度分析を実施したところ、リファンピシンの影響を過小評価 (予測：48%減、実測：65%減) していることを確認した。加えて、イトラコナゾール併用時の曝露量増加の程度を考慮すると fmCYP3A は 30%が最大である (30% より高い寄与率の設定は適切ではない) と考えられたが、fmCYP3A を 20%から 30%に変更しても、リファンピシンの影響を過小評価 (予測：56%減、実測：65%減) していた。これらの感度分析結果において indmax=16 及び fmCYP3A 30%を仮定した場合では予測と実測が乖離していること、及び indmax について 16 より高い値を使用したことの妥当性を示す申請者の説明 (論文報告など) から、FDA は申請者の PBPK モデルを妥当と判断した。

P-gp 又は BCRP 基質との薬物相互作用について、FDA は in vitro 試験の Ki 値の感度分析を実施し、Ki 値の不確実性の影響を評価した。これらの Ki 値を 1/10 程度まで下げても (10 倍活性を強くしても)、影響はないと予測された。また、FDA は肝臓での BCRP の阻害のリスクについて worst scenario の条件で評価するため、反復投与の条件 (反復投与の蓄積係数：fruquintinib は約 4.1 倍、M11 は約 31 倍) かつ肝臓での BCRP 発現量をデフォルトの 10 倍、かつ低い Ki 値を想定した場合でシミュレーションを実施した結果、影響は認められなかった。

- FDA の最終評価：申請者による PBPK 解析の結果は概ね受け入れられ、中程度の CYP3A 誘導剤との薬物相互作用のシミュレーション結果については、label 上で下記の通り情報提供されている。

FRUZAQLA (Fruquintinib) Label,

Section 7 DRUG INTERACTIONS

Moderate CYP3A Inducers

If possible, avoid concomitant use of drugs that are moderate CYP3A inducers with FRUZAQLA. If it is not possible to avoid concomitant use of a moderate CYP3A inducer and fruquintinib, continue to administer FRUZAQLA at the recommended dosage.

Section 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

Moderate CYP3A inducers: Fruquintinib C_{max} is predicted to decrease by 4% and AUC_{inf} by 32% following concomitant use with efavirenz (moderate CYP3A inducer).

- 本事例の考察：

本事例では、2 つの目的 (COU) で PBPK モデルが活用された：①中程度又は弱い CYP3A

誘導剤が本剤の曝露量に及ぼす影響を予測，②P-gp 基質又は BCRP 基質と本剤を併用した際の基質の曝露量への影響を予測。

一つ目の Credibility 評価については，Model influence：High（シミュレーション結果が主要なエビデンスとなるため），Decision consequence：High（予測が誤っている場合に併用時の曝露が想定より低くなる可能性があるため）と判定され，それに伴い Model risk は High と判定された。本事例の Decision consequence の判定は，曝露の上昇に伴う安全性上の懸念を示唆するものではないにもかかわらず High であった。曝露の低下とはいえ，想定以上の低下を懸念したものであることから，FDA は疾患領域によっては有効性の低下も重大なリスクとして捉えていることが窺える。また，Model risk は High と判定されたが，予測結果に関連する記載が label 上で情報提供されている。FDA が最終的にそう判断した理由は不明であるが，モデルの validation について FDA 側も感度分析などでパラメータの不確実性の影響を確認しており，また，本事例はリファンピシン（強い誘導剤）との DDI 試験結果がある中での内挿的な予測であったことから，予測性能がそれなりに妥当と判断されたと考えられる。有効性の E-R 解析において明確な E-R 関係がないという議論がされており，その点も考慮されている可能性がある。なお，米国 label 及び日本の添付文書では中程度 CYP3A 誘導剤の影響の予測結果が情報提供されているが，欧州 SmPC ではその情報提供はされておらず，当局によって受け入れ状況が異なっていた。

二つ目の Credibility 評価については，Model influence：Low（DDI 試験の臨床成績が主要なエビデンスとなるため），Decision consequence：Low（基質薬の曝露が想定より高くなる可能性があるものの，安全性は実際の臨床試験結果と PBPK の双方から判断可能であるため）と判定され，それに伴い Model risk は Low と判定された。

これら 2 つの Credibility 評価では Model risk は異なるものの，V&V activity はどちらも同程度実施されており，本事例においては Model risk による V&V activity の差は見られなかった。

3.3 個別事例-2 Elranatamab

概要：表 10 に本事例の品目概要を示した。

B 細胞成熟抗原（BCMA）は，成熟した B 細胞の表面に発現しており，多発性骨髄腫（MM）の患者において高発現および活性化が認められる。そのため，BCMA は MM の新しい治療ターゲットとして注目されている^{12,13}。エルラナタマブは，BCMA および T 細胞の CD3 に結合するヘテロ二量体ヒト化完全長二重特異性抗体であり，MM 細胞に発現した BCMA と T 細胞に発現した CD3 を直接架橋することで薬効を発現する。

本事例における QSP モデルでは，MM 細胞，エルラナタマブおよび T 細胞の 3 者間の結合／解離を含む動態，サイトカインの生成／消失や，中心／骨髄コンパートメント間の細胞および薬剤の移動などがモデル化された。構築した QSP モデルを用いて，ベースラインの可溶性 BCMA（sBCMA）の濃度による生化学的奏効率（BRR）の違い，および奏効例における週 1 回（QW）投与から 2 週に 1 回（Q2W）投与への投与間隔変更の影響が評価された。これらについてはいずれも臨床試験データが本 QSP モデルによる検討とは別途存在し，シミュレーション結果は臨床試験データを補足する情報として利用された。Credibility 評価は，Model influence，Decision consequence および Model risk のいずれにおいても，申請者，FDA とともに Low で一致していた。

表 10 Elranatamab の品目概要

項目	内容
一般名／販売名	Elranatamab／Elrexvio
作用機序	抗 BCMA／CD3 二重特異性抗体
米国承認年／審査上の特記事項（優先審査等）	2023 年／Orphan
適応症	再発又は難治性の多発性骨髄腫
申請者	Pfizer
Credibility 評価の対象となったモデルの種類	QSP
ソース	FDA Multi-Discipline Review エルレフィオ皮下注 申請資料概要

- モデル評価に重要な臨床試験の要約：

エルラナタマブの全般的な有効性は、プロテアソーム阻害薬、免疫調節薬および抗 CD38 抗体のそれぞれ少なくとも 1 剤に対して治療抵抗性の MM 患者を対象にエルラナタマブを単剤 SC 投与した C1071003 試験（1 日目に 12 mg，4 日目に 32 mg の 2 段階プライミング投与後に 8 日目から 76 mg QW 投与，n=187 [コホート A {治療歴に BCMA 標的治療がない治験参加者} n=123，コホート B {治療歴に BCMA 標的治療がある治験参加者} n=64] ），C1071001 試験のパート 2A（44 mg のプライミング投与後に 76 mg QW 投与，n=15）及び C1071009 試験のパート 1（1 日目に 4 mg，4 日目に 20 mg の 2 段階プライミング投与後に 8 日目から 76 mg QW 投与 [サイクル 6 まで]，PR 以上の奏効が 2 サイクル以上継続している被験者はサイクル 7 以降で 76 mg Q2W 投与，n=33）の結果をもとに示された。C1071003 試験コホート A は有効性解析の主要なコホートであり，再発／難治の MM 患者を対象にエルラナタマブの単剤投与および免疫調節薬との併用投与を検討した C1071001 試験パート 2A，および再発／難治の MM 患者を対象にエルラナタマブ単剤の 2 段階プライミング投与 (QW) およびロングインターバル投与 (Q2W) を検討した C1071009 試験パート 1，ならびに C1071003 試験コホート B の有効性の結果が，C1071003 試験コホート A の有効性の結果を支持した。

表 11 エルラナタマブの QSP モデル評価に重要な臨床試験

試験番号／パート	投与方法	患者数	評価項目
C1071003	12 mg (Day 1), 32 mg (Day 4), 76 mg QW (Day 8～)	コホート A (BCMA 標的治療歴なし) : 123 例 コホート B (BCMA 標的治療歴あり) : 64 例	有効性 安全性 PK
C1071001 / パート 2A	44 mg (Day 1), 76 mg QW (Day 8～)	15 例	安全性 PK 有効性
C1071009 / パート 1	4 mg (Day 1), 20 mg (Day 4), 76 mg QW (Day 8～サイクル 6 [Week 24]), 76 mg Q2W (サイクル 7～, 直近 2 サイクルで PR 以上のみ)	33 例 (2022/7/29 カットオフ時点)	安全性 PK 有効性

• モデル解析の概要：

本 QSP モデルは、エルラナタマブの主な作用部位である骨髄における MM 細胞の経時変化を記述する。エルラナタマブは、T 細胞の CD3 受容体および MM 細胞の BCMA 受容体を凝集して CD3-エルラナタマブ-BCMA の三量体を形成し、MM 細胞の死滅を促進する。MM 細胞は、M 蛋白や遊離 L 鎖といった異常蛋白を生成する。これらは循環血液から測定可能なバイオマーカーであり、仮想患者における薬効評価に利用できる。CD3-エルラナタマブ-BCMA の三量体は、結合した T 細胞を活性化することで、骨髄外への T 細胞の移動を抑制する炎症性サイトカインの生成を促進し、また炎症反応を促進する。MM 細胞は、骨髄および循環血液の両方で BCMA 受容体から sBCMA を生成する。エルラナタマブは、循環血液において sBCMA と T 細胞の両方と結合する。

図 5 に本 QSP モデルの簡易的な模式図を示す。

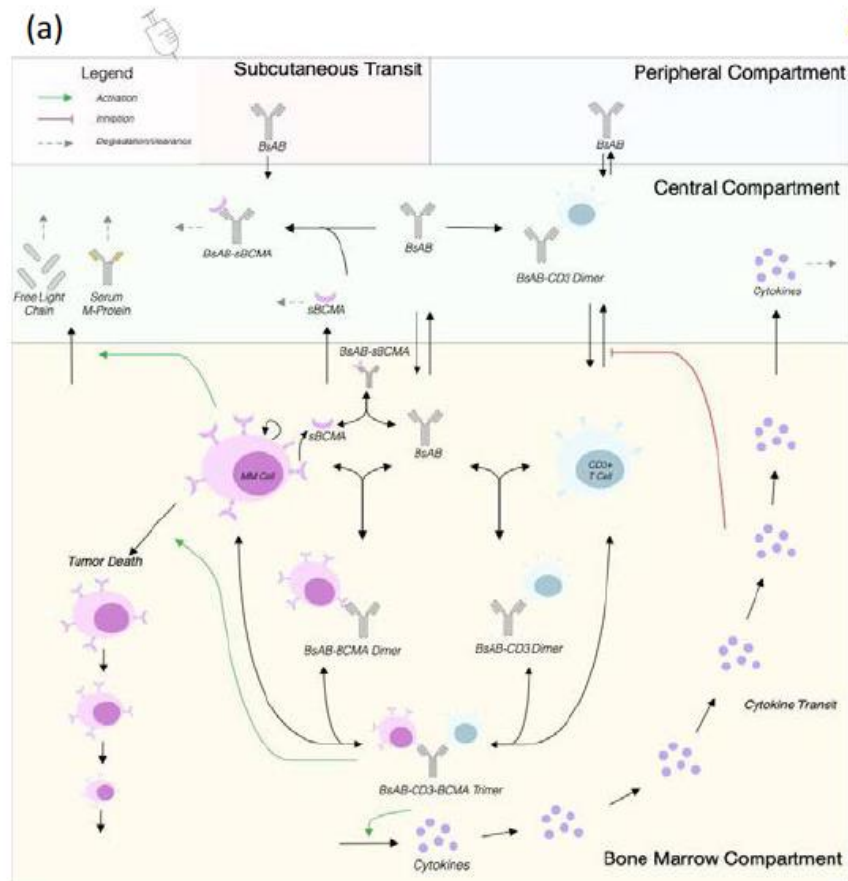


図 5 エルラナタマブの QSP モデルの簡易模式図

Multi-Discipline Review report (FDA), Figure 53 より引用

モデルの構成要素および仮説は以下のとおりである。

MM 細胞

- MM 細胞は骨髄内で増殖し、CD3-エルラナタマブ-BCMA の三量体によって死滅する
- MM 細胞は患者特異的な BCMA 密度を有する
- sBCMA は腫瘍量（MM 細胞量）に比例して増殖する
- 異常蛋白（遊離 L 鎖および M 蛋白）の生成は腫瘍量に比例する

二重特異性抗体（エルラナタマブ）の結合

- BCMA, CD3+ T 細胞または sBCMA とエルラナタマブとの間に二量体を形成する
- CD3-エルラナタマブ-BCMA の三量体は腫瘍細胞死を促進するとともに、サイトカイン生成を伴う T 細胞の活性化を促進する
- 高レベルのサイトカインは非結合の T 細胞が骨髄内に保持されるのを促す

モデルのキャリブレーションおよびバリデーションのためのデータ

- 血清 M 蛋白および遊離 L 鎖（キャリブレーション）
- 非結合／総計の sBCMA（バリデーション）

仮想患者集団の初期値

- 統合した被験者集団におけるベースラインの sBCMA, 血清 M 蛋白および遊離 L 鎖

- 文献に基づく CD3+ T 細胞数および骨髄内の血漿細胞の比率 (%)

i. 推奨用法・用量（プライミング投与を伴う 76 mg QW SC 投与）の支持

複数の用量を QW 投与および Q2W 投与でシミュレーション後、ベースラインの sBCMA 濃度が低いおよび高い 10 の仮想患者集団から得られる BRR の平均値をそれぞれ算出した。シミュレーションに用いたレジメンは、C1071001 試験で評価した有効用量範囲内の用量に相当する固定用量（16 mg QW, 28 mg QW, 44 mg QW, 76 mg QW および 76 mg Q2W）であった。

モデルによるシミュレーション（図 6）によると、ベースラインの sBCMA 濃度が低い（100 ng/mL 未満）仮想患者の部分集団では、44 mg QW 投与、76 mg QW 投与および 76 mg Q2W 投与の BRR はは約 77%~78%と同程度であった。一方、ベースラインの sBCMA 濃度が高い（100 ng/mL 以上）仮想患者の部分集団では、44 mg QW 投与および 76 mg Q2W 投与の BRR はいずれも 43.4%と同程度であったものの、76 mg QW 投与において BRR は当該部分集団において最大の約 70%となった。結論として、QSP モデルを用いた解析は、ベースラインの sBCMA 濃度が比較的高い RRMM 患者を含めて、大部分の RRMM 患者に意味のある臨床的ベネフィットをもたらすと考えられる 76 mg QW 投与を支持している。

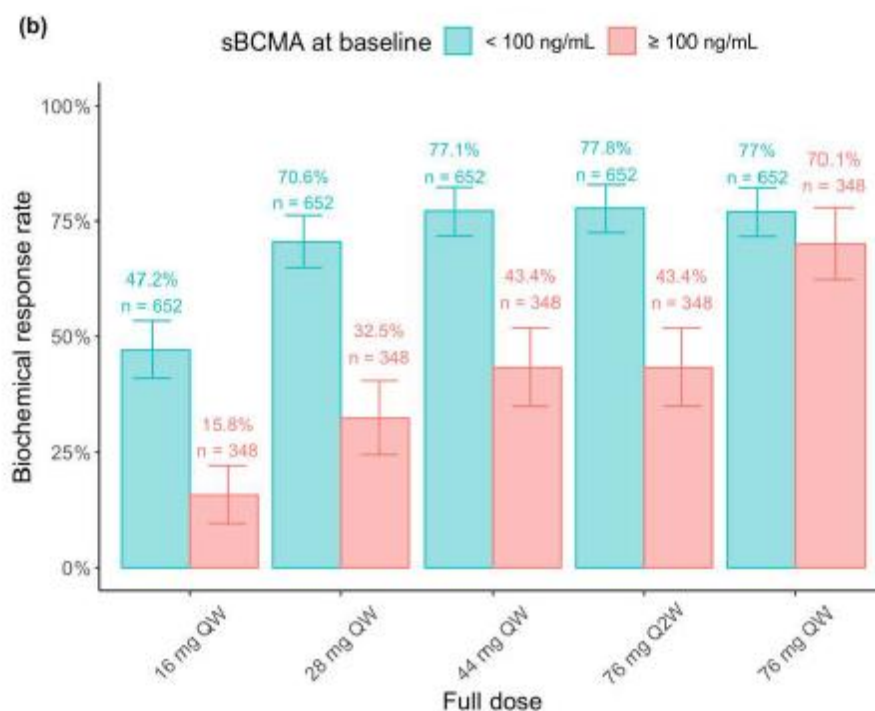


図 6 エルラナタマブの投与量／投与方法別の BRR（QSP モデルによるシミュレーション）

Multi-Discipline Review report (FDA), Figure 62 より引用

ii. QW から Q2W 投与への変更後の奏効の維持

FDA の推奨に基づき、サイクル 6 以降の QW から Q2W への投与間隔変更の効果を評価するために、申請者は仮想のレスポnderにおけるシミュレーションを行った。図 7 に示したとおり、QW から Q2W に投与間隔を変更することでシミュレートした残存腫瘍細胞濃度はさらに低下した。しかし、両者の 90%予測区間は本質的に重なっており、臨床的に意味のある

差はないと考えられた。

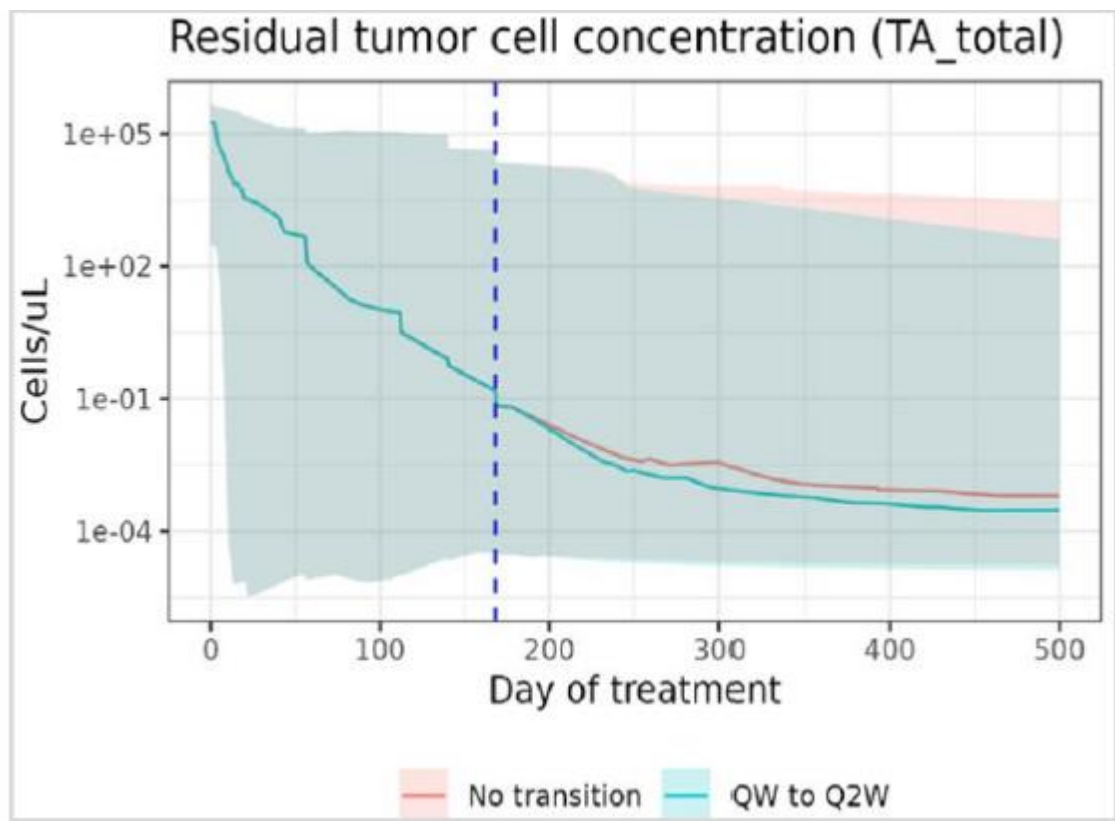


図 7 仮想のレスポナーにおける腫瘍細胞数の経時推移（エルラナタマブ QSP モデル）

Multi-Discipline Review report (FDA), Figure 63 より引用

標準化されたエルラナタマブ-BCMA の二量体の濃度（腫瘍細胞濃度に対する比）は、両投与間隔で重複していた（図 8a）。それに対して、標準化されたエルラナタマブ-CD3 の二量体の濃度（T 細胞濃度に対する比）は、サイクル 6 以降、QW から Q2W への投与方法変更で低下した（図 8b [骨髄コンパートメント] および c [中心コンパートメント]）。このエルラナタマブ-CD3 の二量体の濃度低下は、フリーの CD3 とエルラナタマブ-BCMA の二量体との結合（三量体形成）を促進した可能性がある。特に、CD3-エルラナタマブ-BCMA の三量体濃度は、投与間隔を変更しない方法と比べて QW から Q2W に変更する方法でわずかに高かった（図 8d）。三量体濃度が明らかに高い傾向を示したことは、投与間隔を QW から Q2W に変更することで、QSP モデルによる予測でわずかに残存腫瘍細胞濃度が低下したことを支持している。

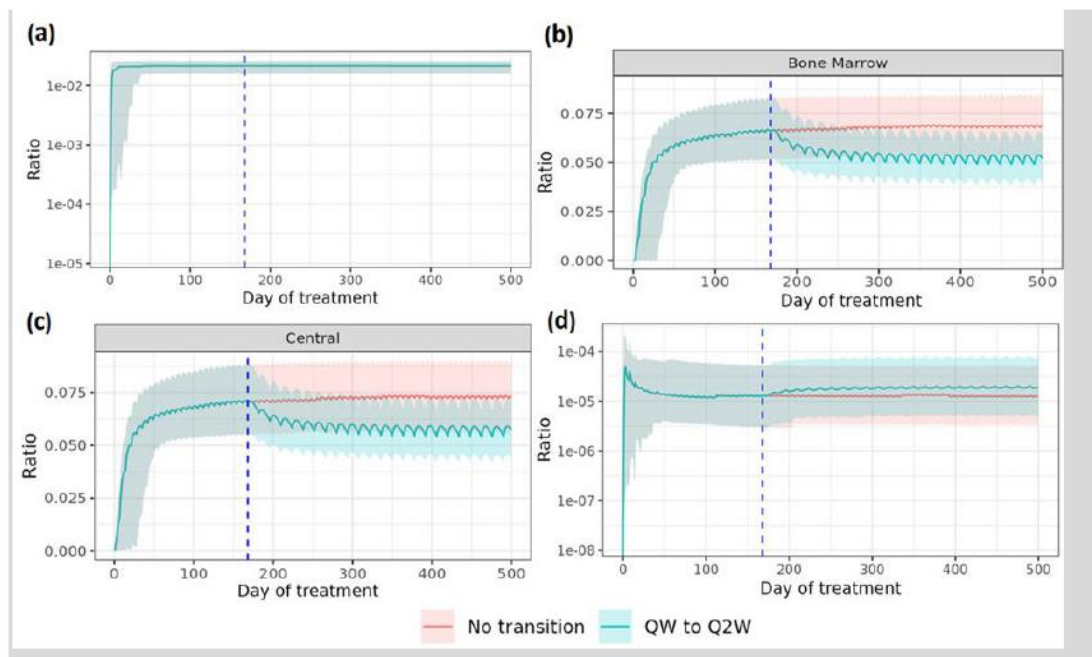


図 8 エルラナタマブ，BCMA，CD3 の二量体／三量体の濃度推移（エルラナタマブ QSP モデル）

(a) 腫瘍細胞濃度で標準化したエルラナタマブ-BCMA の二量体の濃度推移，(b: 骨髄コンパートメント，c: 中心コンパートメント) 腫瘍細胞濃度で標準化したエルラナタマブ-CD3 の二量体の濃度推移，(d) 腫瘍細胞濃度で標準化した BCMA-エルラナタマブ-CD3 の三量体の濃度推移

Multi-Discipline Review report (FDA), Figure 64 より引用

T 細胞濃度は速やかに定常状態に達し（図 9 a），sBCMA 濃度は仮想のレスポnderにおいて徐々に低下し（図 9 b），残存腫瘍細胞濃度が低下することを示した。

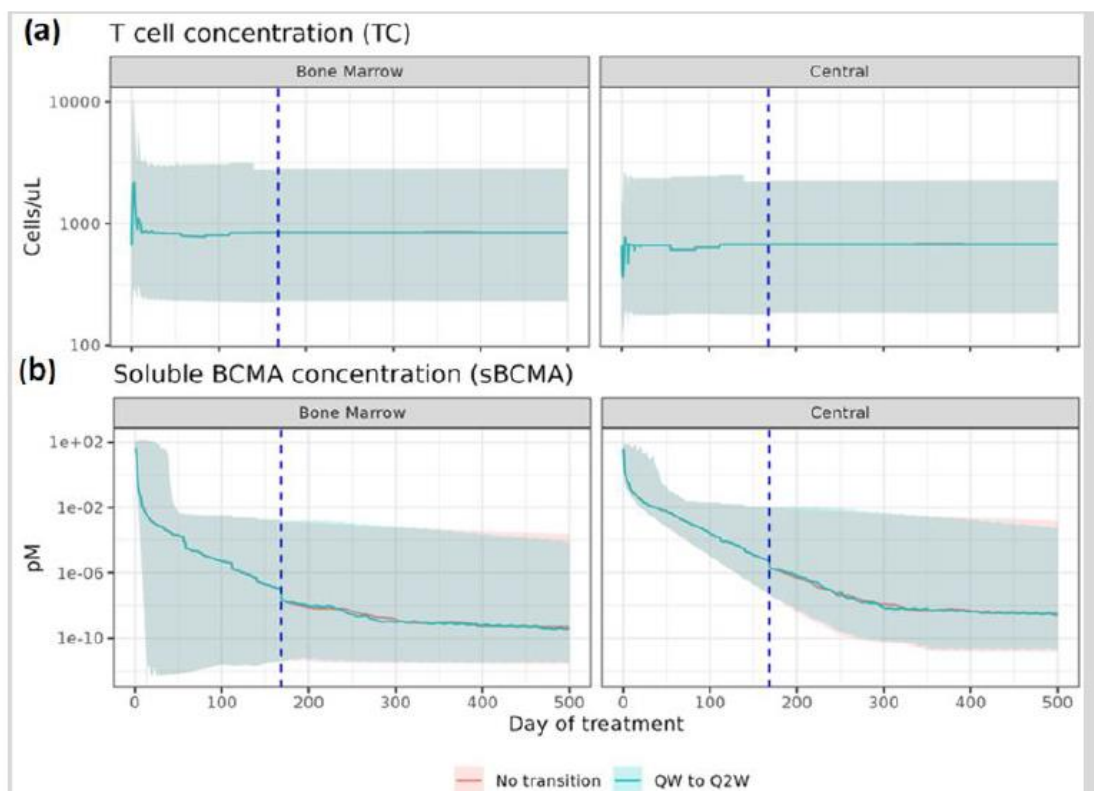


図 9 T 細胞濃度および sBCMA 濃度の経時推移 (エルラナタマブ QSP モデル)

Multi-Discipline Review report (FDA), Figure 65 より引用

- Credibility 評価の概要：申請者及び FDA の Credibility 評価を表 12 にまとめた。

表 12 エルラナタマブの QSP モデルの Credibility 評価の概要

Question of Interest	A. sBCMA 濃度の高低，および異なる投与方法間における生化学的奏効率の検討 B. Q2W 投与への変更有無での疾患進行を示す割合の検討	
Context of use	A. 推奨される 76 mg QW 投与の妥当性をサポート B. 奏効例におけるサイクル 7 以降の Q2W 投与への変更をサポート	
	申請者の評価	FDA の評価
Model influence	Low	Low（1003 試験における有効性及び安全性，1001 及び 1009 試験のサポートデータおよび E-R 解析〔有効性及び安全性〕を含む複数の根拠が推奨されているエルラナタマブ 76 mg QW 投与を支持する。同様に，複数の根拠が提案されている投与間隔変更による奏効の維持を支持する。1003 試験のコホート A [n=48]，コホート B [n=14] および 1001 試験 [n=13] において，奏効が維持した被験者の投与量が QW から Q2W に変更された。このデータは Q2W 投与への変更後のベネフィット継続を示唆し，また奏効の深さが継続したことを示している。）
Decision consequence	Low	Low（提案されている用法・用量でのエルラナタマブによる治療の安全性および有効性は臨床試験結果および ER 解析によって支持される）
Model risk	Low	Low
Verification/Validation	Verification: QSP 解析は各試験の統合データに基づき MATLAB R2019b（The MathWorks, Natick, MA）を用いて行われた。データの集計及び視覚化は R version 4.1.3（The R Foundation, Vienna, Austria）を用いて行われた。FDA のレビュアーが数式及び方法論を参照コードに対して確認し，QSP 報告書の結果を再現した。 Validation: 1 つの仮想患者集団からシミュレートされた sBCMA 濃度の経時推移を 1003 試験コホート A の中間解析における症例の実測値と比較することで検証した。1001 試験及び 1003 試験コホート A の中間解析における症例の sBCMA 濃度の経時データはモデルの検証用に確保され，仮想患者集団を構築する目的では使用されなかった。	

- 申請者の主張と FDA の見解：
申請者は，本 QSP モデルは，ベースラインの sBCMA 濃度の高いまたは低い別に異なる投与方法を用いたときの有効性予測を機能的側面から探索すること，および持続的な奏効が認め

られた被験者に対して 24 週以降に QW 投与から Q2W 投与に変更する／しない場合の奏効維持を評価することに用いることを提案した。また、本 QSP モデルはエルラナタマブの推奨用法・用量に関して臨床試験結果及び曝露反応解析を補足するサポータティブな根拠を提供した。

FDA は、申請者の主張に合意した。推奨用法・用量であるエルラナタマブ 76 mg QW 投与、および奏効維持における投与間隔の QW から Q2W への変更をサポートする臨床試験データが存在する。本薬の承認における QSP モデル解析のインパクトは低いものの、QSP 解析は推奨される投与法（すなわち維持療法期における QW から Q2W への投与間隔変更）をサポートする本質的な機能的合理性を提供する。FDA のレビューチームは、提出された QSP モデルを再実行するとともに、提出された QSP モデルの開発、改変、バリデーションに用いたデータセットを評価した。モデルに関する文書やスクリプトの欠損およびシミュレーションの仮説に関するレビューアの懸念については、申請者に情報を要求した。申請者はレビューアの懸念に対処する追加のシミュレーション解析を実施した。

レビューチームは、提出された QSP モデルが MM の機序および成人患者におけるエルラナタマブによる治療の効果に知見を与えると結論付けた。本 QSP 解析は、推奨された投与方法及び投与間隔変更をサポートすることが可能である。

- FDA の最終評価：

提出された QSP モデル及び解析は、MM の機序および成人患者におけるエルラナタマブによる治療の効果に知見を与える。本 QSP 解析は、エルラナタマブの推奨用法・用量に関して、臨床試験結果及び曝露反応解析を補足するサポータティブな根拠を提供することが可能である。

本 QSP モデルは、エルラナタマブの PK プロファイル、バイオマーカー（すなわち、異常蛋白、sBCMA）の動態、およびエルラナタマブによる治療後の BRR を記述することができる。さらに、本 QSP 解析は、推奨用法・用量であるプライミング投与を伴う 76 mg QW SC 投与、および奏効例（6 サイクルの QW 投与で、少なくとも 2 サイクル、骨髄腫ワーキンググループ [International Myeloma Working Group : IMWG] の診断基準に基づく判定で部分奏効以上を示した患者）における投与間隔の QW から Q2W への変更をサポートすることが可能である。

- 本事例の考察：

本 QSP モデルの利用目的（COU）は、「1. 推奨される 76 mg QW 投与の妥当性をサポートすること」、および「2. 奏効例におけるサイクル 7 以降の QW 投与から Q2W 投与への変更をサポートすること」であった。いずれの利用目的に対しても、主張を裏付ける臨床試験データおよび曝露-反応解析結果が本 QSP モデルによる検討とは別に存在したことは、Credibility 評価における Model influence, Decision consequence および Model risk のいずれの項目においても、申請者、FDA がともに Low と評価したことに寄与したと考えられる。

また、二重特異性抗体では高濃度になることでターゲットとの結合様式が変化して薬効減弱を示す、いわゆるベル型の濃度-反応関係を示すことが知られており^{14, 15}、奏効例での投与間隔延長に関する検討において、本 QSP モデルがこれを支持する科学的知見を与えている¹⁶。このように、提案される用法・用量について臨床データが存在する状況で、QSP モデルによるシミュレーションがメカニズムの側面からこれをサポートする形であったことも、本

QSP モデルの利用がスムーズに受け入れられた理由の 1 つと考えられる。

3.4 事例調査を通じた考察

本事例調査では、3.1 に記載したように 2019 年以降の FDA の承認品目を調査対象とした。一方で、個別調査の対象とした 8 品目の承認年はいずれも 2022 年以降であり、2019～2021 年の承認品目は含まれなかった（表 6）。このことから、Model credibility の評価が新薬審査に用いられ始めたのがごく最近であることがわかる。

個別事例の Model influence 及び Decision consequence のマトリックス（FDA の判断）を表 13 に示した。Model influence 及び Decision consequence のいずれについても、調査結果は Low から High まで概ね網羅していた。

表 13 個別事例の Model influence 及び Decision consequence のマトリックス

Decision consequence	High			Fruquintinib (CYP3A) Omaveloxolone
	Medium		<u>Olipudase Alfa (A 型)</u>	Talquetamab
	Low	Fruquintinib (P-gp, BCRP) <u>Elranatamab</u> <u>Olipudase Alfa (B 型, A/B 型)</u>	Tirzepatide <u>Nirmatrelvir; Ritonavir</u> <u>Palopegteriparatide</u>	
		Low	Medium	High
		Model influence		

下線は QSP モデル

3.4.1 PBPK モデル

PBPK モデルの利用はいずれも薬物相互作用（DDI）評価を目的としており、Fruquintinib 及び Omaveloxolone では被相互作用薬（併用薬により自身の PK が影響を受ける）としての評価に、また Fruquintinib, Talquetamab 及び Tirzepatide では相互作用薬（自身が併用薬の PK に影響を与える）としての評価にそれぞれ用いられた。各用途における PBPK モデルの Credibility 評価結果を表 14 及び表 15 に示した。なお、申請者による Credibility 評価結果は、FDA review report に記載されていない又は FDA による最終評価と一致していた。

表 14 PBPK モデルに対する Credibility 評価 (COU：被相互作用薬としての DDI 評価)

薬剤名	Model influence*	Decision consequence*	Model risk*	FDA による評価の概要
Fruquintinib (CYP3A)	High / 未記載	High / 未記載	High / 未記載	中程度又は弱い CYP3A 誘導剤と併用した臨床試験が実施されておらず PBPK による予測が主要なエビデンスとなる。(強い誘導剤であるリファンピシンとの併用試験は行われている) 中程度の誘導剤の影響を過小評価し、併用時の曝露が想定より低くなった場合に有効性が減弱する可能性がある。
Omaveloxolone	High / 未記載	High / 未記載	High / 未記載	強い及び中程度の CYP3A4 阻害剤との薬物相互作用試験結果があるものの、モデルからの予測結果と明らかに一致していない。モデルが DDI の影響を過大評価していた場合、以下のリスクがある。 ① 併用回避を選択：患者集団の治療オプションを制限する。 ② Omaveloxolone の用量調節を選択：治療代替手段のない重篤な疾患集団において、低曝露による治療失敗を引き起こす。

* FDA による評価／申請者による評価

表 15 PBPK モデルに対する Credibility 評価 (COU：相互作用薬としての DDI 評価)

薬剤名	Model influence*	Decision consequence*	Model risk*	FDA による評価の概要
Fruquintinib (P-gp, BCRP)	Low / 未記載	Low / 未記載	Low / 未記載	ダビガトラン (P-gp 基質) , ロスバスタチン (BCRP 基質) との DDI 試験の結果が主要なエビデンスとなる。 P-gp/BCRP 阻害の影響を過小評価していた場合, 基質の曝露が想定より高くなる可能性があるが, 用量決定は実際の臨床試験結果と PBPK の双方から判断されている。
Talquetamab	High / 未記載	Medium / 未記載	Medium / 未記載	M&S が臨床試験データの代替となる。 サイトカイン放出症候群時に IL-6 等が増加することで CYP が抑制され, 治療域の狭い CYP 基質薬で曝露が増加し, 併用薬の有害事象のリスクが増加する可能性がある。
Tirzepatide	Medium / Medium	Low / Low	Low / Low	他の GLP-RA での使用経験がある。 胃内容排出速度の低下の影響が及ぶのは主に C _{max} である (多くの薬剤では有効性に重要なのは AUC)。 添付文書中でのリスクマネジメントが可能である。

*FDA による評価 / 申請者による評価

Fruquintinib 及び Omaveloxolone はいずれも CYP3A による代謝を受ける。Fruquintinib については, 強い誘導剤であるリファンピシンとの併用試験結果は存在したものの, 中程度又は弱い CYP3A 誘導剤と併用した臨床試験が実施されず, この部分を PBPK モデルによる予測結果で説明した。Credibility 評価はいずれの項目も High であったが, モデルの利用自体は受け入れられ, PBPK モデルによる予測結果が Label に記載された。Omaveloxolone については, 強い及び中程度の CYP3A 阻害剤との併用試験結果が存在し, その他の阻害剤及び誘導剤との併用時の DDI 予測に PBPK モデルが用いられた。Credibility 評価はいずれの項目も High であった。本事例では, PBPK モデルが Omaveloxolone の PK を再現していないと判断され, label での注意喚起には PBPK モデルによる予測結果は用いられず, 臨床 DDI 試験の結果のみに基づいた注意喚起が記載された。また, Post-Marketing Requirement として, 中等度の CYP3A4 誘導剤との薬物相互作用試験の実施が要求された。

Fruquintinib は P-gp 及び BCRP の阻害能を有するが, ダビガトラン (P-gp 基質) 及びロスバスタチン (BCRP 基質) との臨床 DDI 試験が行われており, これらの試験結果が主要なエビデンスとなることから, Credibility 評価はいずれも Low とされたと考えられる。Talquetamab は抗 GPRC5D / CD3 二重特異性抗体であり, T 細胞を介した免疫応答により IL-6 等のサイトカインレベルが上昇した場合に CYP を抑制し, CYP で代謝される併用薬の PK に影響を与えるリスクがある。当該 DDI を評価する臨床試験は行われていないことから Model influence は High, CYP で代謝される治

療域が狭い併用薬の有害事象リスクに影響することから Decision consequence は Medium とされた（両者より Model risk は Medium）。Decision consequence が High ではなく Medium とされた理由は報告書からは読み取れなかったものの、表 14 に示した 2 事例とは異なり当該薬剤による治療失敗につながるものではない（併用薬の AE リスクに関するものであり、Talquetamab の効果そのものに影響があるわけではない）点が考慮された可能性が考えられた。Tirzepatide のケースでは、臨床 DDI 試験が行われていないことから Model influence に関する初期の FDA の評価は High であったが、審査の過程で、dulaglutide や他の GLP-1 受容体アゴニストによる臨床経験が Tirzepatide を含む GLP-1 受容体アゴニストの胃内容排出への影響の定性的な根拠を与えるという申請者の主張を受け入れ、最終評価は Medium となった。

3.4.2 QSP モデル

QSP モデルに対する Credibility 評価を表 16 に示した。各事例の詳細は添付資料を参照。多くの項目で申請者の評価と FDA の評価は一致していたが、一部、評価が記載されていない、又は申請者の評価が Low に対し FDA の評価が Medium という事例が認められた。下記の事例においては、QSP モデルを用いた主張の裏付けとなる臨床試験結果が存在し、Model influence 及び Decision consequence のいずれも Low に近い評価結果が多かった。Olipudase Alfa で B 型の ASMD 患者のデータから構築した QSP モデルを A 型の ASMD 患者に適用した事例（A 型の ASMD 患者の臨床データは取得されなかった）のみ、Model influence 及び Decision consequence は Medium と評価された。QSP モデルが当局対応に用いられ始めたのは比較的最近であることを踏まえると、今後、事例の蓄積及び検討が進むことで、本報告書における PBPK モデルの事例のように、Model influence や Decision consequence が Medium や High に分類されるケースが出てくるかもしれない。

表 16 QSP モデルに対する Credibility 評価

薬剤名	Context of Use	Model influence*	Decision consequence*	Model risk*	FDA による評価の概要
Elranatamab	A. 推奨される用法・用量の妥当性をサポート B. 奏効例におけるサイクル 7 以降の Q2W 投与への変更をサポート	Low / Low	Low/Low	Low / Low	申請パッケージに含まれる複数の臨床試験データが、推奨されているエルラナタマブ 76 mg QW 投与並びに奏効例における投与間隔変更による奏効の維持を支持する。
Nirmatrelvir; Ritonavir	免疫不全患者を対象とした臨床試験 (EPIC-IC 試験) で検討されている免疫不全患者の至適投与期間を評価	Medium / 未記載	Low/未記載	未記載	免疫不全患者を対象とした臨床試験 (EPIC-IC 試験) の投与期間の設定を裏付けるため、シミュレーションの結果を用いた。重症化リスクが高い患者を対象とした臨床試験 (EPIC-HR 試験) では同じ投与期間が用いられた。COVID-19 の非入院症候性成人患者を対象とした臨床試験を含む 3 試験により有効性・安全性が確立しており、本剤は広く実臨床で使用されていることから、実施中の EPIC-IC 試験の最新及び今後の情報に基づいて本剤を投与された免疫不全患者における治療不成功又は未知の有害作用が認められるリスクは低いと考えられる。
Olipudase Alfa	A/B 型及び B 型の ASMD 患者集団における小児と成人での疾患と薬剤に対する反応の類似性を評価	Low / Low	Low/Low	Low / Low	申請用法用量を用いた本剤の安全性及び有効性は臨床試験データからサポートされる。
	A 型の ASMD 患者集団における小児と成人での疾患と薬剤に対する反応の類似性を評価	Medium / Medium	Medium / Low	Low / Low	モデリングで使われたデータは B 型患者からのデータである。適切なバリデーションをせずに B 型患者から A 型患者へ外挿することは探索的と考えられる。 メカニズムの観点から、病因 (ASM 欠乏) は A 型と B 型で同じで

薬剤名	Context of Use	Model influence*	Decision consequence*	Model risk*	FDA による評価の概要
					あるように思われる。 QSP 解析で予測される定量的な情報は意思決定プロセスの支援には利用されていない（Model risk が Low の理由）。
Palopegteriparatide	本剤がどのように Ca 恒常性に影響を及ぼし、血清 Ca 濃度及び尿中 Ca 排泄を変化させるか、曝露反応関係を補足 本剤を休薬した時の PK と、血清 Ca 濃度及び尿中 Ca 排泄を予測し、休薬の影響を評価	Medium / Low	Low / Low	Low / Low	モデルは審査上の補足情報であり、審査の意思決定及び label での情報提供には使われていない。

*FDA による評価／申請者による評価

3.4.3 Model influence が High の事例における外部バリデーションと Labeling の記載状況

Model influence が High の事例（いずれも PBPK モデル）について、外部バリデーション（モデル構築に使用していないデータを用いたバリデーション）及び Labeling の記載状況（注意喚起等に PBPK モデルによる予測結果が記載されたか否か）を表 17 に示した。いずれの事例においても、臨床試験で評価していない DDI について PBPK モデルに基づく予測結果を主要な根拠として用いることから Model influence が High となったと考えられる。3.2 及び表 17 に示した通り、Fruquintinib (CYP3A) に関する PBPK モデルによる予測結果は US の Labeling や日本の添付文書での注意喚起等に記載されたのに対し、Omaveloxolone 及び Talquetamab に関する PBPK モデルによる予測結果は Labeling での注意喚起に使用されなかった。これらの違いが見られた理由の一つとしては、構築した PBPK モデルによる予測結果が臨床データ及びモデル構築に用いていないデータを適切に説明したか否かが考えられる。すなわち、Fruquintinib の事例ではモデルによる予測結果が臨床データ及びモデル構築に使用していないデータを再現したのに対し、Omaveloxolone 及び Talquetamab の事例では PBPK モデルによる予測結果が臨床データ及びモデル構築に使用していないデータを十分に再現しなかった。これら 3 つの事例における Decision consequence は High 又は Medium であり、PBPK モデルによる予測結果が実際と乖離している場合に有効性の欠如や安全性のリスクといった患者への不利益につながる可能性がある。そのため、実際のデータを再現することが確認されていないモデルによる予測結果は Labeling に使用されなかったと考えられる。

なお、Model influence が Medium 又は Low の事例では、Labeling にモデルによる予測結果が含まれるケースはなかった。主な理由は、主張を裏付けるモデル以外の主要な根拠（臨床試験結果など）が存在し、Labeling での情報提供にも臨床試験結果等が優先されたためと考えられる。これらの事例では、いずれも Model risk は Low であり、FDA による評価結果にも、モデルが審査の意思決定に使用されていない、安全性及び有効性は臨床試験結果によってサポートされる、といった記載が見られた。

表 17 Model influence が High の事例における外部バリデーションと Labeling の記載状況

薬剤名	外部バリデーションの状況	モデルによる予測結果に基づく Labeling の記載
Fruquintinib (CYP3A)	本モデルからシミュレーションした fruquintinib の血漿中濃度推移が、健康成人又は固形がん患者を対象とした臨床試験のうちモデル構築に使用していない6つの臨床試験で得られた実測値とほぼ一致することを確認した。また、主要な代謝物である M11 についても、予測結果がモデル構築に使用していない3つの臨床試験で得られた実測値とほぼ一致することを確認した。	薬物相互作用 efavirenz (中程度の CYP3A 誘導薬)との併用時に、Fruquintinib の $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} はそれぞれ 4%及び 32%低下すると予測された。
Omaveloxolone	詳細不明 (FDA からは、PBPK モデルが健康成人及び患者の PK プロファイル、またベラパミル (CYP3A 阻害薬) 併用時の影響が再現できていないことを指摘されている)	なし
Talquetamab	詳細不明 (FDA からは、IL-6 濃度と CYP 活性の変化との間の E-R 関係は確立されていないことや、Talquetamab 投与後に観察された IL-6 濃度の CYP 基質薬に対する相互作用効果の観察データがないことなどが指摘されている)	なし

3.4.4 まとめ

PBPK モデル、QSP モデルのいずれにおいても、臨床試験結果など、M&S の他に主張を裏付ける主要なエビデンスが存在する場合は Model influence, Decision consequence 及び Model risk のいずれも Low に近い傾向が認められた。反対に、臨床試験結果などの主張を裏付けるエビデンスが存在せず、M&S が主張を裏付ける主要な根拠となる場合は、Model influence が High に近くなる傾向が認められた。Decision consequence が High であった 2 つの事例 (Fruquintinib 及び Omaveloxolone) は、いずれも PBPK モデルにより被相互作用薬としての自身の曝露量変化を予測した事例であり、予測が正しくなかった場合に治療失敗につながる可能性があるケースであった。また、少数事例での考察ではあるが、Model risk が High に近いほど Credibility 評価に対する要求も高くなり、FDA によるモデルの受入れのハードルも高くなる傾向がみられた。特に、Model influence が High の事例では、受入れにおける外部バリデーションの重要性が読み取れた。

Verification については Model risk に応じた明らかな違いは認められなかった。Model risk に関わらず、FDA がモデル解析を再現できることを確認している主旨の記載が認められた。

4 最後に

1章で述べた通り、モデルの **credibility** 評価の国際調和の議論が今まさに進行中であり、ICH M15 ガイドラインはステップ2に到達している。ICH M15 ガイドラインの内容は、今後パブリックコメントなどに基づいて大きく変更される可能性もあるため、本報告書では詳細に取り上げていないが、ICH M15 の基本的な考え方は V&V40、FDA 及び EMA の **White paper** にて提案されている **credibility** 評価のフレームワークをベースとしているため、本報告書で解説した内容は将来的に最終化された ICH M15 ガイドラインを理解する上で役立つはずである。一方、これらの文書は、**credibility** 評価において評価すべき項目と推奨されるプロセスについて、主に規制側の立場から提示されているものであるが、COU 及び **Model risk** に応じてどの程度の V&V 活動が必要かという点や、V&V 活動の具体的方法については言及されていないため、それらについてはモデルの開発者側が状況に応じて考える必要がある。また、事前に規制当局と **credibility** 評価について議論することにより、企業と規制当局間の認識の乖離を防ぐことができるだろう。

本報告書では FDA が実際に **credibility** 評価を実施した 8 品目の事例調査について紹介した。これらの事例は **Model influence** 及び **Decision consequence** のいずれについても Low から High まで網羅されており、今後読者の方々が自身の担当業務でこれらの項目の **rating** をする際及び **Model risk** に応じた V&V 活動を実施する際に、本報告書で紹介した事例が参考にできると思われる。本報告書作成時点で抽出可能であった事例は 8 品目のみであったが、今後 ICH M15 ガイドラインのステップアップに伴って **credibility** 評価のフレームワークが浸透し、事例は徐々に増えていくものと考えられる。なお、FDA が直近に発行した医薬品開発への人工知能の利用に関するガイダンスの中でも **credibility** 評価について言及されており¹⁷、**credibility** 評価は今後医薬品開発の中で M&S や人工知能などの新技術を活用する際に注目されるトピックになるかもしれない。本報告書がモデルの **credibility** 評価を理解するための一助となれば幸いである。

5 【付録】FDA での Model Credibility 評価, 個別事例

5.1 個別事例-3 Nirmatrelvir; Ritonavir

- 概要：表 18 に本事例の品目概要を示した。

Paxlovid は Nirmatrelvir と Ritonavir の配合剤で SARS-CoV-2 による感染症の治療薬である。臨床試験における本薬の投与期間は QSP モデルに基づいて 5 日間と設定され、臨床試験で有効性が確認された。免疫不全患者における本薬の投与期間は免疫正常患者よりも長い投与期間が必要と考えられたことから、QSP モデルを用いて検討され、10 日間投与が免疫不全患者で必要と考えられた。この QSP モデルのリスクを FDA の評価者が評価し、追加検討を行った。

表 18 Nirmatrelvir; Ritonavir の品目概要

項目	内容
一般名／販売名	Nirmatrelvir; Ritonavir／Paxlovid
作用機序	Nirmatrelvir は SARS-CoV-2 のメインプロテアーゼ（Mpro : 3CL プロテアーゼ又は nsp5 と呼ばれる）を阻害し（IC50=19.2 nmol/L）、ポリタンパク質の切断を阻止することで、ウイルス複製を抑制する。 Ritonavir は検討した最高濃度（3 μ mol/L）まで SARS-CoV-2 に対して抗ウイルス活性を示さなかった。Ritonavir は Nirmatrelvir の CYP3A による代謝を阻害し、血漿中濃度を増加させる。
米国承認年／審査上の特記事項（優先審査等）	2023 年／Priority
適応症	SARS-CoV-2 による感染症
申請者	Pfizer
Credibility 評価の対象となったモデルの種類	QSP
ソース	<u>FDA Integrated Review</u>

- モデル解析に使用した臨床試験又は Credibility 評価上重要な臨床試験の要約：

表 19 QSP モデルの calibration に用いた試験一覧

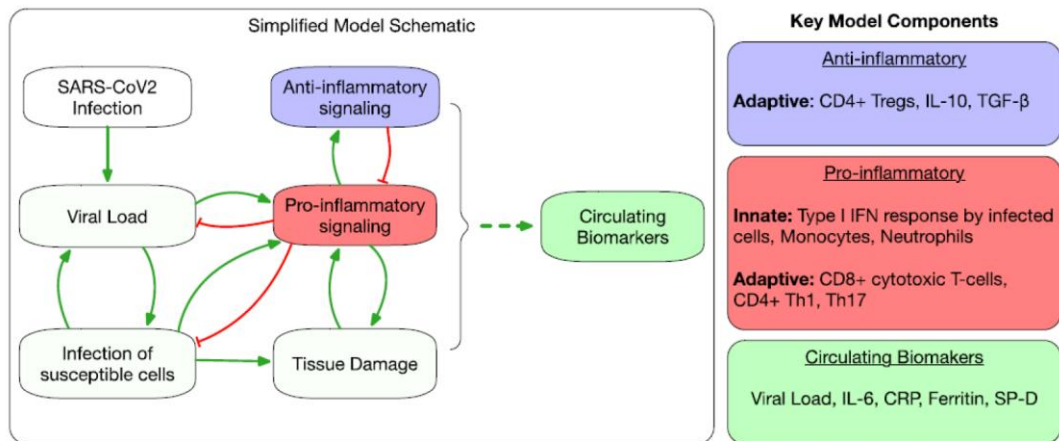
Study	Description	Drug and Data Used
文献情報 ¹⁸⁻²¹	COVID-19 の中等症から重症の患者を対象とした観察研究	薬剤：なし データ：主に入院患者における個々のウイルス RNA 排出, サイトカイン及びケモカイン, 並びに PBMC データ
Blaze-1	中等度肝機能障害を有する成人被験者及び肝機能が正常な健康被験者を対象として NIR/RTV の PK, 安全性及び忍容性を評価する第 3 相試験	薬 剤 : Bamlanivimab and etesevimab データ: 平均ウイルス RNA 排出データ及び疾患重症度
COV-2067	COVID-19 の成人及び小児外来患者の治療を目的とした抗スパイク SARS-CoV-2 モノクローナル抗体の安全性, 忍容性及び有効性を評価する第 1~3 相試験 (第 2/3 相データのみを使用)	薬剤: Casirivimab and imdevimab データ: 平均ウイルス RNA 排出データ及び疾患重症度
MK-4422	第 2 相試験: COVID-19 患者における感染性ウイルス検出の排除を目的とした Molnupiravir の安全性, 忍容性及び有効性を評価する。	薬剤: Molnupiravir データ: 平均ウイルス RNA 排出データ
EPIC-HR	COVID-19 の非入院症候性成人患者の治療における Paxlovid の安全性及び有効性を評価する第 2/3 相試験。	薬剤: Nirmatrelvir; Ritonavir データ: 平均ウイルス RNA 排出データ

Integrated Review report (FDA), Table 104 より引用

- モデル解析の概要：

モデル構築及びシミュレーションは MATLAB2019b を用いて実施した。

QSP モデルは、既存のメカニズムに関する知識を活用して、肺胞及び血漿コンパートメントにおける一連の常微分方程式 (ODE) を用いてウイルス動態の疾患病態生理並びに自然及び適応免疫応答を記述し、抗ウイルス薬の薬力学的作用を作用機序に従って記述した。文献、非臨床試験及び臨床試験のデータに基づいて QSP モデルのパラメータを設定した。



Source: Applicant's EPIC-IC QSP model summary, Figure 1.

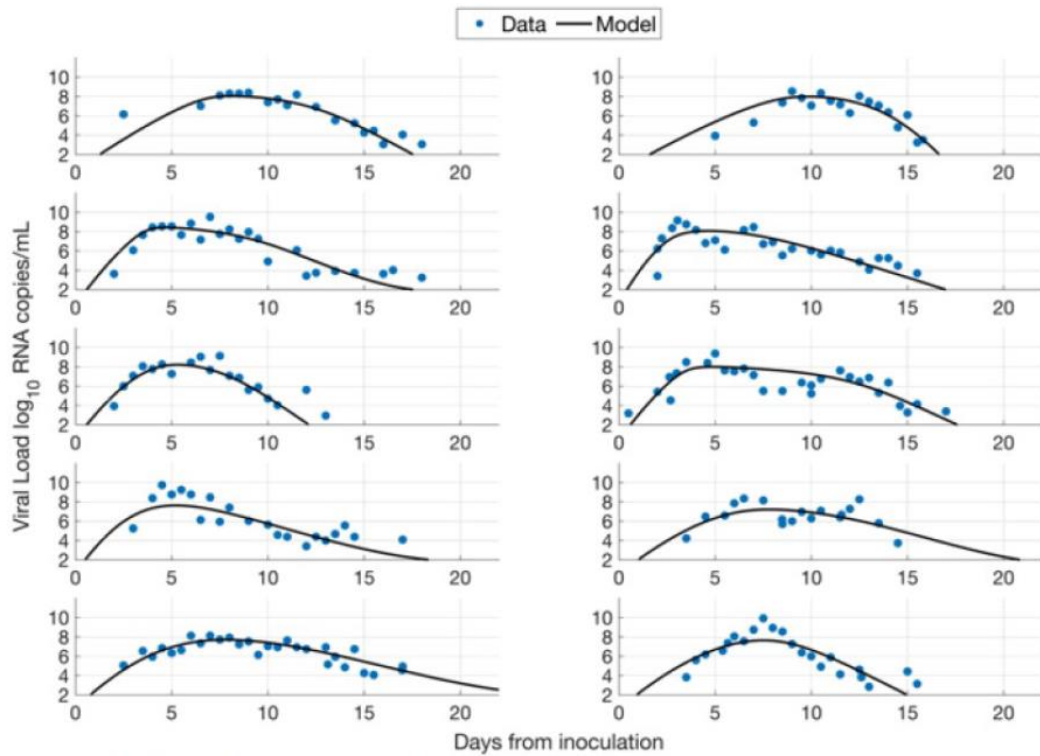
Abbreviations: CD, cluster of differentiation; CRP, C-reactive protein; IFN, interferon; IL, interleukin; SP-D, surfactant protein D; SARS-CoV2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; TGF, transforming growth factor; Th, T helper cell

図 10 QSP モデルの概要

Integrated Review report (FDA), Figure 37 より引用

仮想患者の生成は以下の 2 段階で実施した：

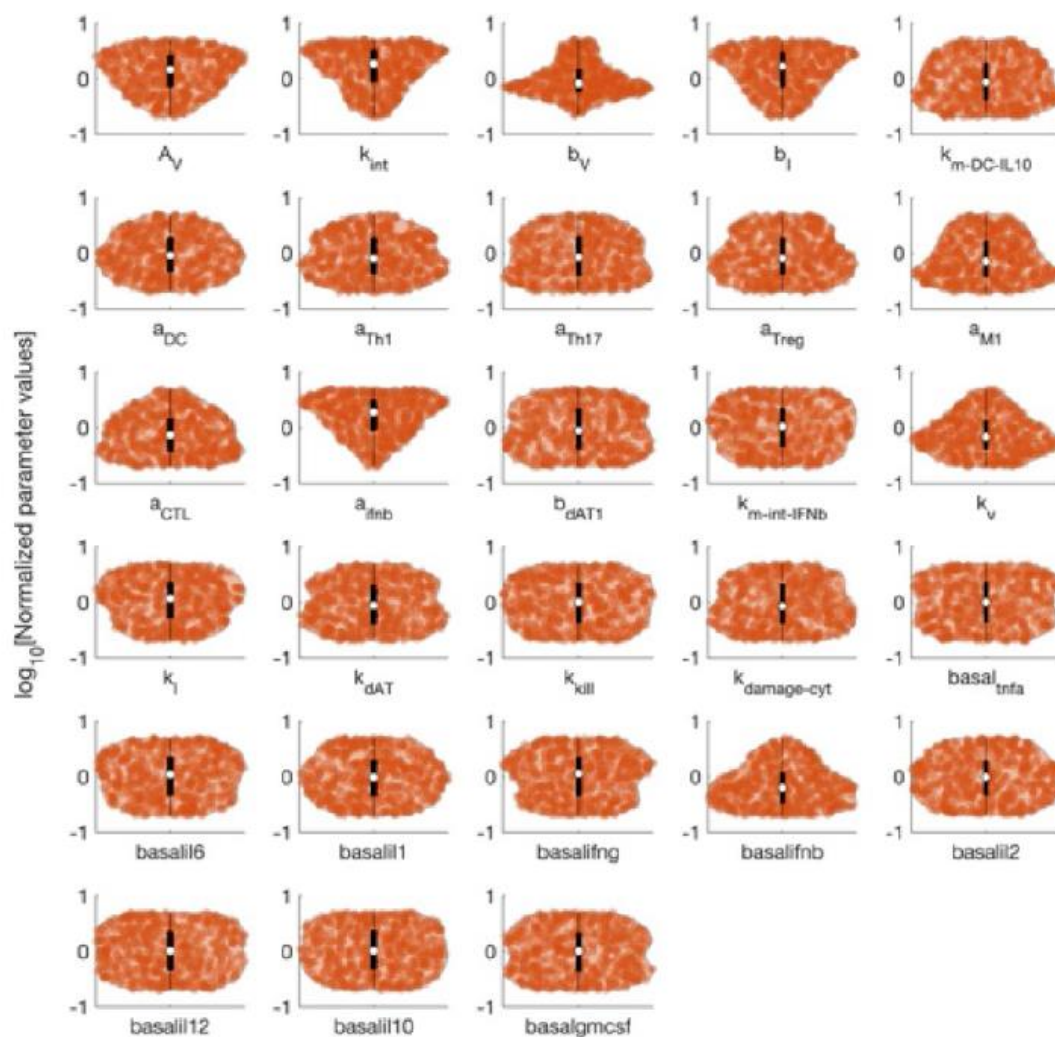
- 1) COVID-19 の観察研究から得られた様々な観察マーカー（例: ウイルス RNA の排出，血中サイトカイン）を用いてパラメータセットの分布を限定し，妥当な集団を得る。
- 2) COVID-19 外来患者集団（n=502）を代表する仮想集団を形成するために，シミュレーションした反応が公表されている無作為化対照試験（Blaze 1 試験）の介入データと一致する妥当な被験者のサブセットを選択する。



Source: Applicant's EPIC-IC QSP model summary, Figure 3.
 Note: Data is extracted for subjects with confirmed symptomatic SARS-CoV-2 Infection with above LOQ PCR assay measurements upon viral inoculation from Killingley et al ([Killingley et al. 2022](#)).
 Abbreviations: log, logarithm; LOQ, limit of quantification; PCR, polymerase chain reaction; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; QSP, quantitative systems pharmacology; RNA, ribonucleic acid

図 11 仮想患者でのウイルス動態の実測値とモデルからの予測値の比較

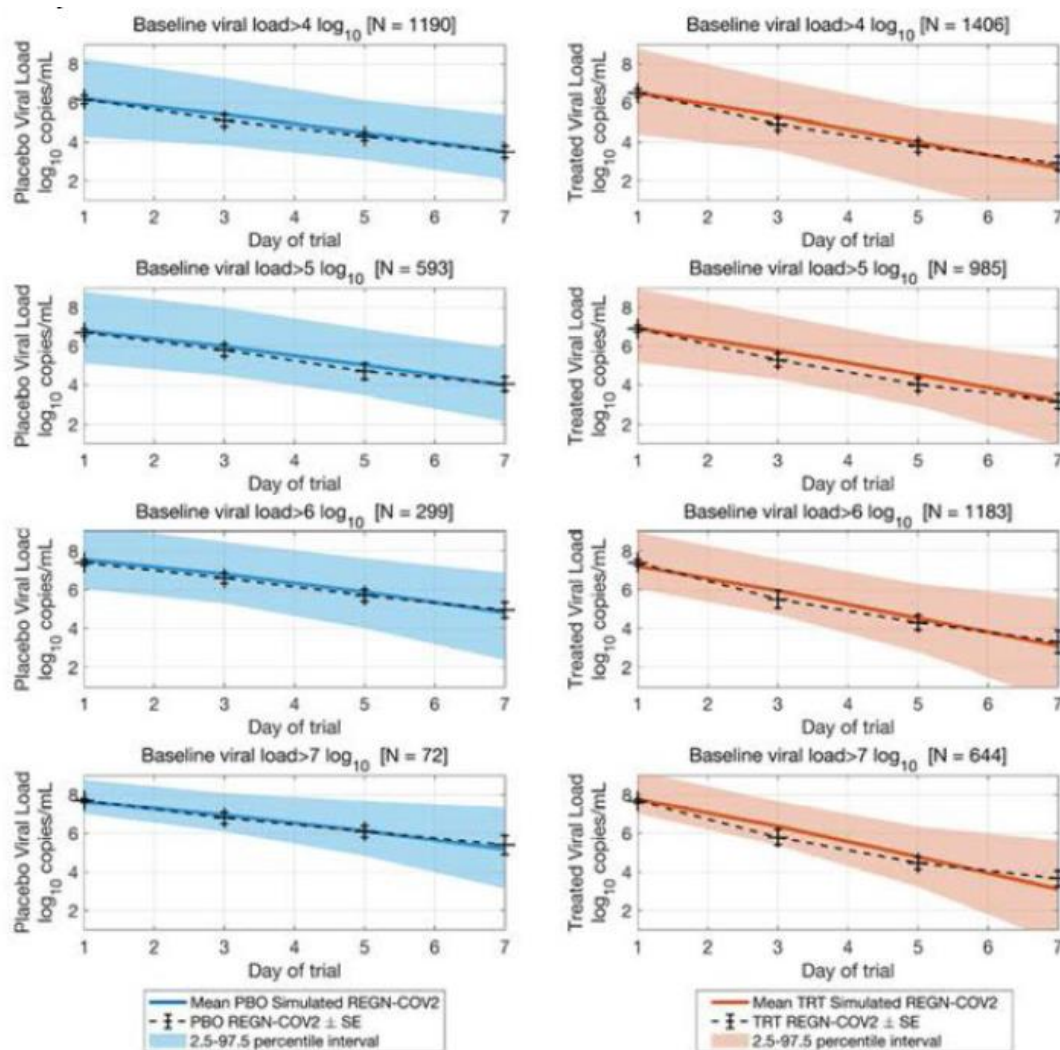
Integrated Review report (FDA), Figure 38 より引用



Source: Applicant's EPIC-IC QSP model summary, Figure 2.
 Note: Parameters normalized by the nominal value of each parameter.
 Abbreviations: log, logarithm; QSP, qualitative systems pharmacology

図 12 仮想患者でのパラメータの分布

Integrated Review report (FDA), Figure 39 より引用



Source: Applicant's EPIC-IC QSP model summary, Figure 4.

Note: Mean viral RNA shedding trajectories for each subgroup is extracted from Weinreich et al (Weinreich et al. 2021). The shaded regions represent the 95% intervals for the simulated viral RNA shedding. The virtual subject was selected from the plausible population to match the subgroup by baseline viral RNA shedding.

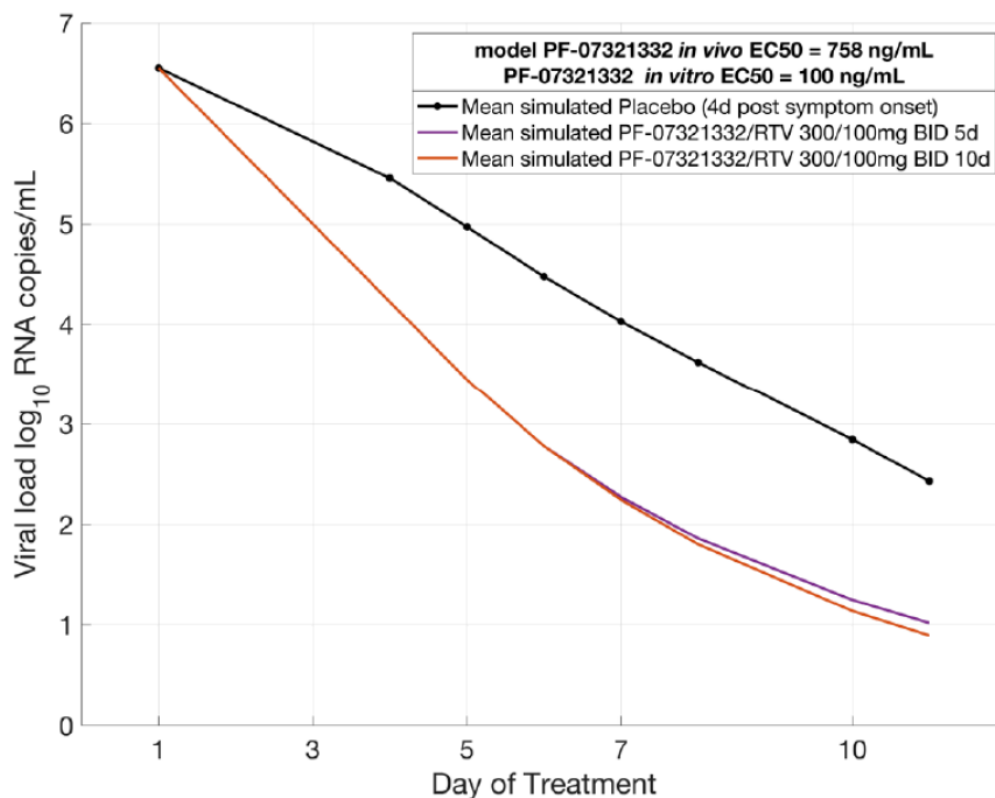
Note: The above virtual populations are obtained by selecting virtual subjects from the plausible population to independently match each subgroup in the placebo and treated conditions, therefore representing different virtual populations from those selected from the virtual population calibrated by Blaze 1 (n=502). The graph of the latter virtual population for the purpose of validation in REGN-COV was reported in Rao R et al.'s paper (Rao et al. 2023).

Abbreviations: log, logarithm; N, total number of subjects; n, number of subjects in sample; QSP, quantitative systems pharmacology; RNA, ribonucleic acid; SE, standard error

図 13 仮想集団と無作為化対照試験（COV-2067 試験，MK-4422 試験）からの実データでのウイルス動態の比較

Integrated Review report (FDA), Figure 40 より引用

QSP モデル及び PPK モデルを用いて EPIC-HR 試験の投与期間を選択した。ウイルス RNA の排出ピーク/症状発現から 4 日後と仮定し、5 日間投与及び 10 日間投与のウイルス動態を評価した。このモデルから、投与レジメンをより長くしても、臨床力価にかかわらず、Day 7 又は Day 10 におけるウイルス RNA 排出低下作用に意味のある差は生じないと予測された。



Source: Applicant's QSP model summary, Figure 2.

Abbreviations: BID, twice daily; COVID-19, disease of 2019 caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; EC₅₀, median effective concentration; QSP, quantitative systems pharmacology; RNA, ribonucleic acid

図 14 QSP モデルから予測した COVID-19 患者でのウイルス動態

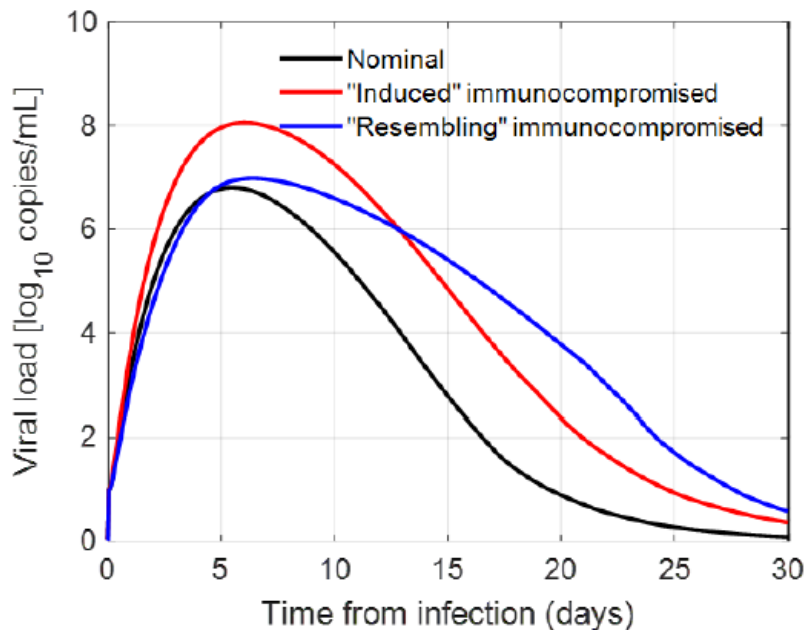
Integrated Review report (FDA), Figure 41 より引用

免疫不全仮想患者集団の作成

2 種類の方法で仮想被験者集団を作成した

ボトムアップアプローチ：抗ウイルス効果に関連する 3 つのパラメータ (km_int_IFNb : I 型 IFN の IC₅₀ 値, k_IFNb_kill : I 型 IFN による感染細胞のクリアランス誘導の速度定数, k_kill : CD8 陽性細胞による感染細胞のクリアランスの速度定数) の値を 1/2 に減少させ、さらにウイルス RNA 排出量の多い患者を除外した。その結果得られた“Induced”免疫不全患者は感染時のウイルス RNA 排出のピークが高く、持続的なウイルス排出を示す。

トップダウンアプローチ：ウイルス RNA 排出期間が仮想患者集団の上位 85 パーセンタイルにある患者を選択した。“Resembling”免疫不全患者は全体の仮想患者よりも持続的なウイルス排出を示す。



Source: Adapted from Applicant's EPIC-IC QSP model summary, Figure 5.

Note: The top-down approach to preferentially select a cohort of virtual subjects [blue line, N=110] with prolonged viral shedding that resembles viral dynamics in immunocompromised patients, and a bottom-up approach [red line, N = 505] that mechanistically induces immunosuppression by diminishing the effect of the immune response in a nominal virtual population [Solid Black Line]

Abbreviations: log, logarithm; N, total number of subjects; QSP, quantitative systems pharmacology

図 15 QSP モデルから予測した 2 つの免疫不全仮想集団におけるウイルス動態

Integrated Review report (FDA), Figure 42 より引用

免疫不全患者における投与期間の評価

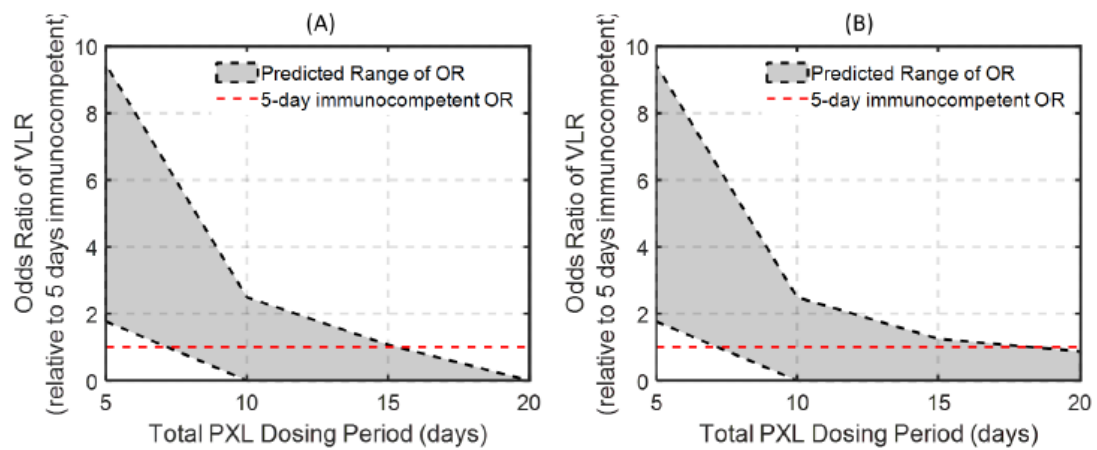
QSP モデルを用いて 2 つの免疫不全仮想集団におけるウイルス動態を予測し、免疫正常集団に対するウイルス RNA リバウンドのオッズ比を以下の式を用いて算出した。

$$\text{Odds ratio} = \frac{\% \text{ VLR of } X \text{ days treatment in immunocompromised}}{\% \text{ VLR of 5 days treatment in immunocompetent}}$$

Source: FDA reviewer.

Abbreviations: VLR, viral load rebound

投与終了時のリバウンドのリスクは 10 日間の投与で大幅に低下し、高リスクの免疫正常集団と同等であると予測される。投与期間を 15 日間に延長しても、ウイルス RNA 排出リバウンドのリスクを軽減する上で更なるベネフィットは得られないと予測された。



Source: Adapted from Applicant's EPIC-IC QSP model summary, Figure 6.

Note: (A) Applicant's analysis, (B) Reviewer's analysis that differs in the time frame for capturing viral RNA rebound event.

Abbreviations: OR, odds ratio; PXL, paxlovid; QSP, quantitative systems pharmacology; RNA, ribonucleic acid; VLR, viral load rebound

図 16 QSP モデルから予測した 2 つの免疫不全仮想集団における投与期間に対する投与終了時のリバウンドのリスク

Integrated Review report (FDA), Figure 46 より引用

- Credibility 評価の概要 : FDA の Credibility 評価を表 20 にまとめた。申請者の Credibility 評価は記載されていなかった。

表 20 Nirmatrelvir; Ritonavir Credibility 評価の概要

Question of Interest	COVID-19 が中等度又は重度の免疫不全患者に投与される場合、軽度から中等度の患者に対する Paxlovid の至適投与期間は?	
Context of use	QSP モデリングアプローチを用いて、EPIC-IC 試験で検討されている免疫不全患者の至適投与期間を評価する。	
	申請者の評価	FDA の評価
Model influence	-	Medium: QSP により、様々な曝露量におけるウイルス動態を予測することができる。 EPIC-IC 試験の投与期間の設定を裏付けるため、シミュレーションの結果を用いた。EPIC-HR の臨床データは EPIC-IC 試験の試験デザインに用いられている。
Decision consequence	-	Low: EPIC-HR 試験、EPIC-SR 試験、EPIC-PEP 試験により有効性・安全性が確立しており、Paxlovid は広く実臨床で使用されている。EPIC-IC 試験の最新及び今後の情報に基づくと、Paxlovid を投与された免疫不全患者における治療不成功又は未知の有害作用のリスクは低いと考えられる。
Model risk	-	-
Verification/Validation	Verification : QSP 解析は MATLAB2019b (The MathWorks, Natick, MA) を用いて行われた。申請者は構築した QSP モデルの結果を臨床試験の結果と比較した。FDA のレビューアーが申請者の解析を基に感度分析を行い、申請者の結論が妥当であることを確認した。 Validation: 観察及び介入臨床試験の様々なデータを用いて修正及び検証された。	

- 申請者の主張と FDA の見解：

申請者の Credibility 評価の結果は読み取れなかった。

申請者の解析ではオッズ比の分子（免疫不全者）と分母（免疫正常者）の間でウイルス RNA リバウンドを捕捉する時間枠が一貫していなかった。ウイルス RNA リバウンドの定義で示したように、当該事象は投与終了後に収集されるため、投与期間中にウイルス RNA リバウンドの事象はほとんど予測されないにもかかわらず、分子で 5 日を超える投与については、ウイルス RNA リバウンドに対する影響は時間経過と投与の複合的な効果が評価されていた。ウイルス RNA 量のリバウンドに対する時間依存的な影響を最小限に抑えるため、FDA による感度分析では、治療後（投与後終了後 5 日間）ではなく一貫した時間枠を用いて、免疫不全仮想患者における異なる治療期間のオッズ比を再計算した。この結果は、免疫不全の仮想集団における 10 日間投与によるウイルス RNA リバウンドのリスクは、免疫正常集団における 5 日間投与と同程度であるという申請者の結果と一致した。

- FDA の最終評価：

提出された QSP モデルは、臨床データの様々なソースを用いて作成された。EPIC-HR 試験における Paxlovid の投与期間に関する情報を得るため、提出された QSP モデルによる予測的シミュレーションを用いた。その後、EPIC-HR 試験において Paxlovid の有効性が示され、そのデータを用いて QSP モデルを改良し、治療の有無にかかわらず対象集団における凝集ウイルス RNA 排出の経時的プロファイルをより適切に捕捉した。したがって、提案した QSP モデリング及び仮想集団でサンプリングしたパラメータは、軽度~中等度の COVID-19 外来患者集団における平均的なウイルス動態プロファイルを示す上で適切である。

QSP モデリングによる検討は Paxlovid 適格集団全体（EPIC-HR 試験）及び免疫不全患者（進行中の EPIC-IC 試験）を対象とした臨床試験の投与期間選択の裏付けとして適切であると結論付けた。

- 本事例の考察：

FDA によるリスク評価は行われていたものの、申請者によるリスク評価は読み取れず、まだ、リスク評価が一般化していないことがこの事例からは伺えた。

5.2 個別事例-4 Olipudase alfa

- 概要：

酸性スフィンゴリエリナーゼ欠損症 (ASMD) 患者の QSP モデルを構築し, 成人と小児 ASMD 患者での病態及びオリブダーゼ アルファの効果の類似性について評価した。モデリングのため, 臨床試験, 非臨床試験, 及び公表論文のデータが用いられた。

モデリングの結果から, 小児及び成人において疾患及びオリブダーゼ アルファの反応の類似性が示唆された。このモデリングは FDA に受け入れられ, 臨床試験の実測値に加え, 小児患者におけるオリブダーゼ アルファの承認を支持するものであった。

表 21 に本事例の品目概要を示した。

表 21 Olipudase alfa の品目概要

項目	内容
一般名／販売名	Olipudase alfa／Xenpozyme
作用機序	遺伝子組換えヒト酸性スフィンゴリエリナーゼ 酸性スフィンゴリエリナーゼ欠損症 (ASMD) 患者では, 酸性スフィンゴリエリナーゼ (ASM) をコードする遺伝子の変異により活性が低下した ASM が発現する。ASM はスフィンゴリエリンのセラミド及びホスホコリンへの加水分解を触媒するが, ASM 活性の低下により, 多くの場合, 主に脾臓, 肝臓, 肺, 骨髄及びリンパ節といった細網内皮系組織に存在する単球マクロファージ系細胞のライソゾーム内にスフィンゴリエリンの蓄積が進行する。 ASMD の症状は, 乳児内臓神経型 (A 型) では, 発育不全, 肝脾腫, 急性進行性の神経変性, 慢性内臓型 (B 型) では, 肝脾腫, 肝機能障害, 肺疾患, チェリーレッド斑, 成長遅延等であり, 慢性内臓神経型 (A/B 型) では, 乳児内臓神経型と慢性内臓型の間中型の病態を示す。
米国承認年／審査上の特記事項 (優先審査等)	2022 年／Orphan
適応症	小児及び成人の ASMD 患者を対象とした中枢神経系以外の症状の治療
申請者	Genzyme
Credibility 評価の対象となったモデルの種類	QSP
ソース	Review (fda.gov) , USPI , CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol. (2018) 7, 442–452 , 国内申請 CTD 2.7.2

- モデル解析に使用した臨床試験又は Credibility 評価上重要な臨床試験の要約：

QSP モデリングには, 以下の臨床試験に組み入れられた ASMD 患者のデータを用いた。

表 22 臨床試験の一覧

試験番号	被験者集団	試験名	投与方法
SPHINGO00605 (Phase 1a)	成人	A phase 1, single-center, single-dose, dose escalation study of recombinant human acid sphingomyelinase (rhASM) in adults with ASMD	Single arm, single dose of 0.03, 0.1, 0.3, 0.6, 1.0 mg/kg, IV infusion
DFI13412 (SPHINGO00812) (Phase 1b)	成人	An open-label, multicenter, ascending dose study of the tolerability and safety of recombinant human acid sphingomyelinase (rhASM) in patients with ASMD	Single arm, within-patient dose escalation of 0.1 mg/kg up to 3.0 mg/kg, IV infusion, Q2W up to 26 weeks
DFI13803 (ASCEND-Peds) (Phase 1/2)	小児	A phase 1/2, multi-center, open-label, ascending dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and exploratory efficacy of olipudase alfa in pediatric patients aged <18 years with ASMD	Single arm, within-patient dose escalation of 0.03 mg/kg up to 3.0 mg/kg, IV infusion, Q2W up to 64 weeks
LTS13632 (Phase 2)	小児及び成人	A long-term study to assess the ongoing safety and efficacy of olipudase alfa in patients with ASMD	Single arm, within-patient dose escalation of 0.03 mg/kg up to 3.0 mg/kg, IV infusion, Q2W up to 9 years or marketing approval
DFI12712 (ASCEND) Phase 2/3	成人	A phase 2/3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled, repeat-dose study to evaluate the efficacy, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of olipudase alfa in patients with ASMD	1:1 Randomization to placebo or olipudase alfa, blinded within-patient dose escalation of 0.1 mg/kg up to 3.0 mg/kg, IV infusion, Q2W up to 4 years and 3 months ETP

これらの試験に組み入れられた酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症 (ASMD) 患者のデータを用いた。データには、静脈内投与後の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) による脾容積、及び一酸化炭素肺拡散能 (DLco) の予測正常値に対する割合 (予測%DLco : 5 歳以上の患者のみから入手可能) が含まれた。また、自然経過観察研究で得られたデータも用いた。スフィンゴミエリン及び ASMD に関連する非臨床データ及び公表論文のデータも用いた。

- モデル解析の概要 : 上記の試験データを用いて ASMD 患者の QSP モデルを構築し、成人と小

児 ASMD 患者での疾患及びオリブダーゼ アルファの効果の類似性について評価した。モデル構築のスキームを図 17 に示す。モデル構築では、臨床試験のデータを用いて一部のパラメータを最適化した。

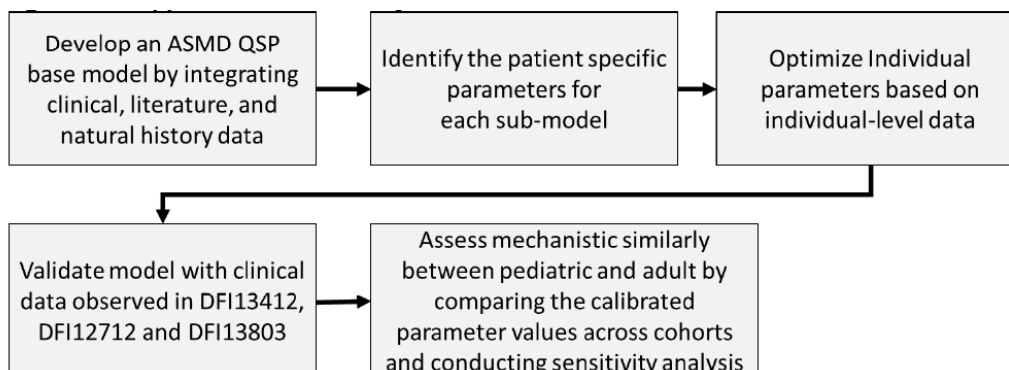


図 17 モデル解析のスキーム

Integrated Review report (FDA), Figure 109 より引用

モデル構造は 4 つのサブモデル（PBPK、分子レベル、細胞レベル、及び臓器レベル）で構成された（図 18）。

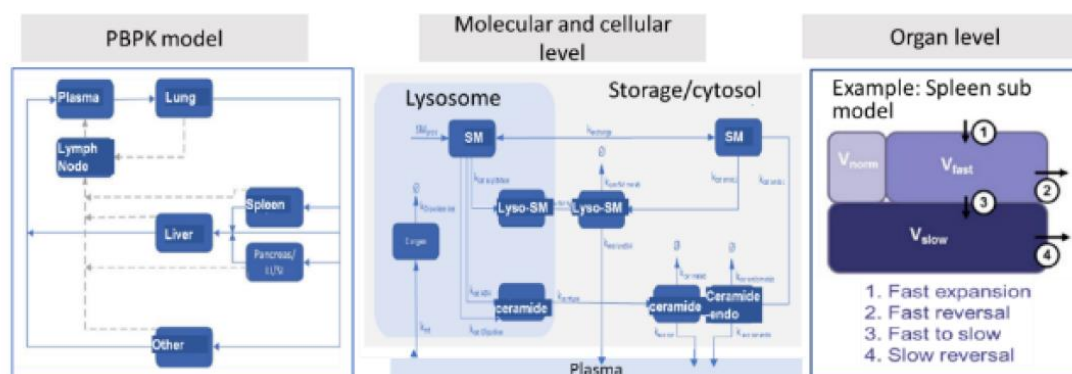


図 18 QSP モデルを構成するサブモデル

Integrated Review report (FDA), Figure 110 より引用

分子レベルのサブモデル：マクロファージ及び肝細胞内のライソゾームあるいはそれ以外のコンパートメントでの SM の生成と分解を説明する。ライソゾームでは、スフィンゴミエリンはセラミドやリゾスフィンゴミエリン (lyso-SPM) に分解される。セラミドは内因性の ASM 残存酵素活性とオリブダーゼ アルファで触媒され、lyso-SPM は酸性セラミダーゼで触媒される。またモデルではセラミド及び lyso-SPM はライソゾームの外側で貯蔵されている SM を基に生成され、別の内因性酵素で分解される。この”two-pool”理論は血漿中バイオマーカーデータを基に設定された。

細胞レベルのサブモデル：脾臓及び肺のマクロファージでのスフィンゴミエリンの蓄積が両器官の機能障害を引き起こす。そこで細胞レベルのサブモデル（マクロファージ及び肝細胞）

は細胞中の SM レベルを機能障害と関連付けるために設定され、マクロファージの機能測定は各器官レベルのサブモデルへのインプットとして用いられた。

器官レベルのサブモデル：2つの器官のバイオマーカー（正常脾臓容積を 1MN unit としたときの脾臓容積及び一酸化炭素肺拡散能 (DLco)）を説明するために構築された。QSP モデルでは総脾臓容積は 3 つのサブモデルの和と考えた。Vnorm：正常な脾臓の容積，Vfast：急速で可逆的で飽和のある増大を示す容積，Vslow：緩やかで可逆的な変化を示す容積。肺のサブモデルは DLco のデータを基に設定することができなかったため脾臓と同じ構造モデルとした。

Model calibration：QSP モデルは 4 つの臨床試験での 38 例の患者（成人 22 例，青少年 4 例，幼児 7 例，及び乳児 5 例）から得られたデータを用いて個人ごとに推定した。推定するパラメータは local sensitivity analysis，生物学的理解，及び文献情報の利用状況を基に選択した。計 12 個のパラメータが選ばれた。

- Credibility 評価の概要：申請者及び FDA の Credibility 評価を表 23 にまとめた。

表 23 A/B 型及び B 型の ASMD 患者集団におけるオリブダーゼ アルファの QSP モデルの Credibility 評価の概要

Question of Interest	小児及び成人 ASMD 患者での疾患とオリブダーゼ アルファに対する反応の類似性を評価する。	
Context of use	● QSP モデルを用いて ASMD に重要な病態生理学及びオリブダーゼ アルファの作用機序を説明する ● QSP モデルを用いて、個々の成人及び小児 ASMD 患者のバイオマーカー及び臨床的エンドポイントを予測する。 ● 小児患者でのオリブダーゼ アルファの有効性データは臨床試験で得られている。 ● QSP モデルはオリブダーゼ アルファの用量設定には用いない。	
	A/B 型及び B 型の ASMD 患者集団における Model risk の評価	
	申請者の評価	FDA の評価
Model influence	Low	Low。主要なエビデンスは小児臨床試験である。
Decision consequence	Low	Low。申請用法用量を用いた本剤の安全性及び有効性は臨床試験データからサポートされる。本剤は漸増投与であり、adverse infusion-associated reaction (IAR) を防ぐために使われる。モニタリングツール (例えば IgE テスト) が adverse IAR を管理するために使われる。
Model risk	Low	Low
	A 型の ASMD 患者集団における Model risk の評価	
	申請者の評価	FDA の評価
Model influence	Medium	Medium。モデリングで使われたデータは B 型患者からのデータである。適切なバリデーションをせずに B 型患者から A 型患者への外挿することは探索的と考えられる。A 型患者において他の治療法がないことから、本剤の作用メカニズムの科学的な理解とメカニスティックなモデルの利用は A 型患者への本剤の承認をサポートすると考えられる。
Decision consequence	Low	Medium。メカニズムの観点から、病因 (ASM 欠乏) は A 型と B 型で

		同じであるように思われる。そのため、B 型患者のオリブダーゼ アルファの安全性のデータは A 型患者に適用できるかもしれない。しかしながら、A 型患者のオリブダーゼ アルファの安全性/有効性を示す臨床データはほとんどない。このことから、Decision consequence は Medium と考える。						
Model risk	Low	Low。QSP モデルの構築と結論は、病因が A 型患者と B 型患者で同じであろうという現在の科学的理解と一致している。QSP 解析で予測される定量的な情報は意思決定プロセスの支援には利用されていない。誤ったモデル予測が患者にもたらす Model risk リスクは low である。						
Verification/Validation	Verification : QSP 解析には MATLAB R2019a 及び C through the Multiple Interfaces Solver Toolkit (MIST-C) を用いた。図表作成には統計解析ソフトウェア R (version 4.0.2) を用いた。 Validation: QSP モデルを用いたシミュレーションの結果をモデル構築に利用していない臨床データと比較した。バリデーションの検討には以下 a～e を含んだ。 a) オリブダーゼ アルファを介した肝臓中 SM 減少 b) 健康成人における血漿中セラミド及び lyso-SPM 濃度 c) 成人仮想患者集団でシミュレートしたバイオマーカー及び臨床エンドポイントのバリデーション d) 小児仮想患者集団でシミュレートしたバイオマーカー及び臨床エンドポイントのバリデーション e) オリブダーゼ アルファ未処置の A 型患者における肝臓中 SM 濃度のバリデーション <i>FDA reviewers' comments :</i> ● 申請者の方法を説明した文書はよくまとまっており参照できる。 ● 数式や方法論が参照コードと照合されており、レビューワーは報告書内の結果を再現することができた。 成人と小児との疾患の類似性は以下の表で示す方法で評価した。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価</th><th>指標</th><th>基準</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>		評価	指標	基準			
評価	指標	基準						
Application								

	平均化した個々のあてはめの正確性指標の比較	Pearson correlation coefficient (R^2), Absolute Average Fold Error (AAFE), Normalized Root Mean Squared Error (nRMSE), 及び実測値の 2σ 以内で予測された割合 (%)	各指標が成人と小児で一致することを確認
	推定したパラメータの分布の比較	成人の平均の 2σ 以内で含まれる小児患者のパラメータの割合 (%)	割合が高いほど類似性が高いことを示す
		5%有意水準を用いた 2 群 Kolmogorov-Smirnov 検定	$p>0.05$, 帰無仮説の棄却の失敗, 集団間の分布は同様
		中央値の差の推定値に対する 95%信頼区間	95%信頼区間が 0 を含む場合, 各群の中央値は類似し, 0 を含まない場合は類似していない。
	感度分析	個々の患者推定結果に対するローカル感度分析; ヒートマップ	感度の類似性の定性的評価; ヒートマップの視覚的評価

- ASMD は常染色体劣性単一遺伝子疾患である。表現型の特徴により, 乳児内臓神経型 (A 型), 慢性内臓型 (B 型) 及び慢性内臓神経型 (A/B 型) に分類される。
- 乳児内臓神経型 (A 型) は, ASMD が若齢で発症する急性神経障害型で, 発育不全, 肝脾腫, 急性進行性の神経変性を引き起こし, 多くの場合, 3 歳までに死に至る。
- 慢性内臓型 (B 型) は通常, 肝脾腫 (ASMD 患者において最もよくみられる所見) の発現により, 2 歳を過ぎて診断される。神経障害は, ほとんど又は全くみられず, 緩やかに進行する。その他に, 肝機能障害, 肺疾患, チェリーレッド斑, 成長遅延などの様々な特徴を示す。患者は成人期まで生存する。
- 慢性内臓神経型 (A/B 型) は, 乳児内臓神経型と慢性内臓型の間接型の病態を示す患者が含まれる。これらの患者は小児期に神経症状が進行する可能性があり, 神経変性及び内臓性の病変の両方又はその一方が優勢となる。生存期間の延長が乳児内臓神経型と異なる点であるが, 多くは肝臓及び呼吸器疾患により早期に死亡する可能性がある。

結果：

図 19 で示されたとおり，同じ構造モデルを用いた各種測定値のシミュレーション値と実測値が一致することから，小児と成人での ASMD の病態及び薬力学の類似性が示唆された。

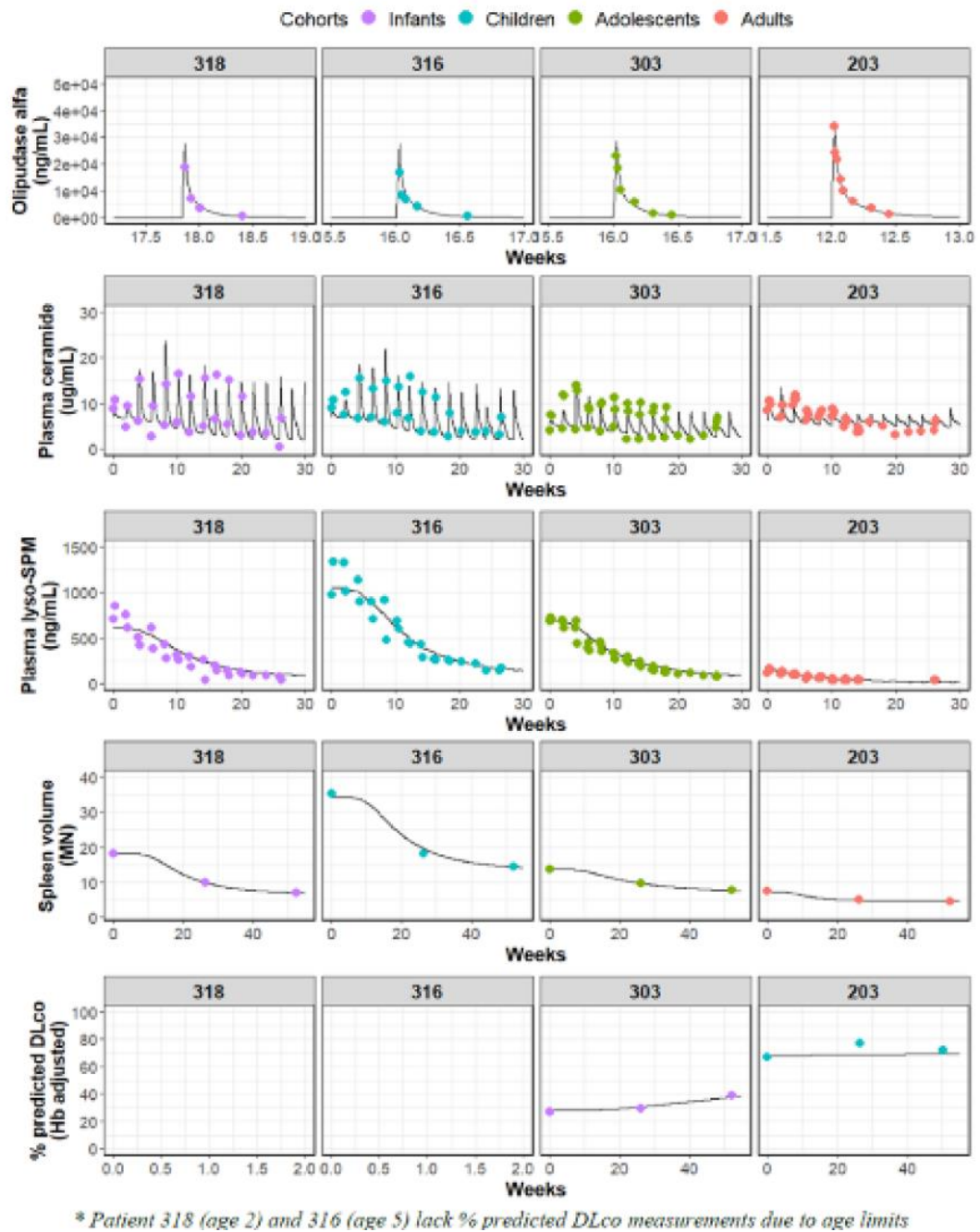
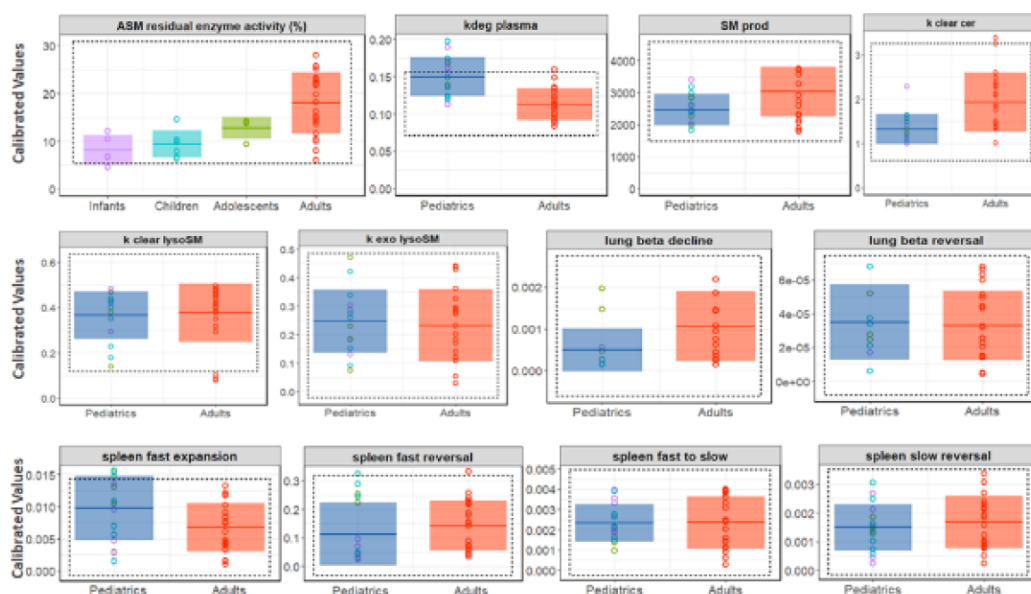


図 19 各コホートの代表的な患者での予測結果

Integrated Review report (FDA), Figure 111 より引用

成人と小児でのメカニズムの類似性は推定したパラメータの比較や感度分析でも評価した。図 20 に示すように、kdeg_plasma, kclear_cer, 及び ASM REA 以外のパラメータでは分布の重なりが確認された。また統計解析の結果でも (Two-sample Kolomogorov-Smirnov test 及び group-wise sample medians の比較), 上記3つのパラメータ以外は有意な差はみられなかった。



Source: QSP analysis report, Figure 38

Open dots are individual optimized parameter values, color coded by cohorts. Solid line: mean optimized parameter value of corresponding cohorts; shaded area: mean $\pm$ σ of optimized parameter value of corresponding cohorts; dashed open rectangular: mean $\pm$ 2σ of average calibrations from adults

図 20 小児と成人との最適化したパラメータの比較

Integrated Review report (FDA), Figure 112 より引用

上記の 3 つのパラメータでみられた差を検討するため、これらのパラメータについて小児又は成人から推定したパラメータの平均値を用いてシミュレートした。その際残りのパラメータは Ph1b の成人患者に由来するパラメータの平均値を用いた。その結果、kdeg_plasma の平均値を用いた検討において、バイオマーカー及び臨床エンドポイントに小児と成人で臨床的に意味ある差は認められなかった (図 21)。Kclear_cer の平均値を用いた検討でも同様な結果であった。

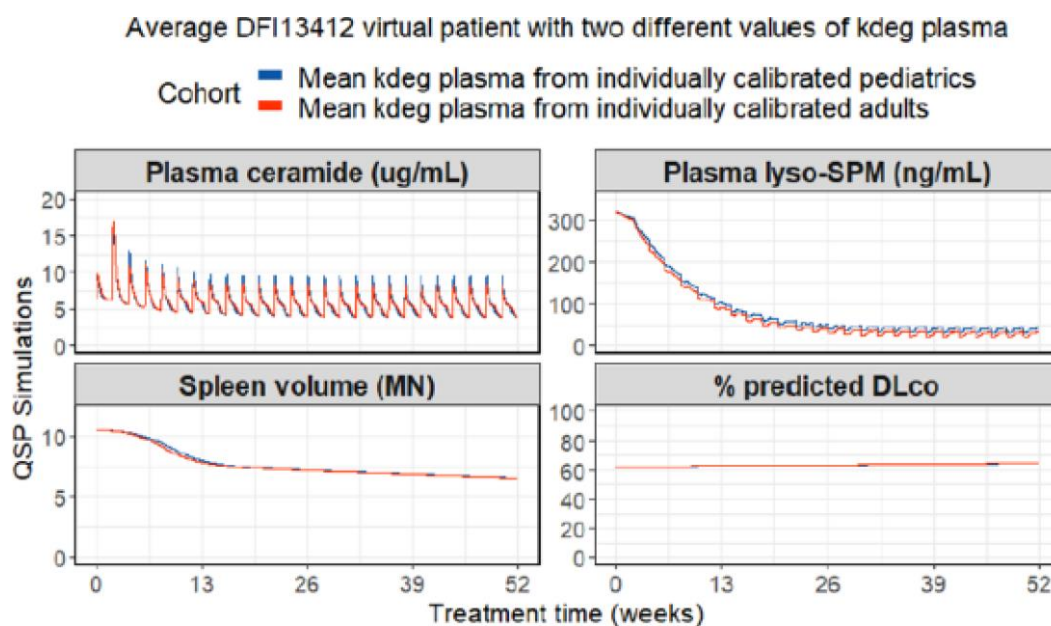
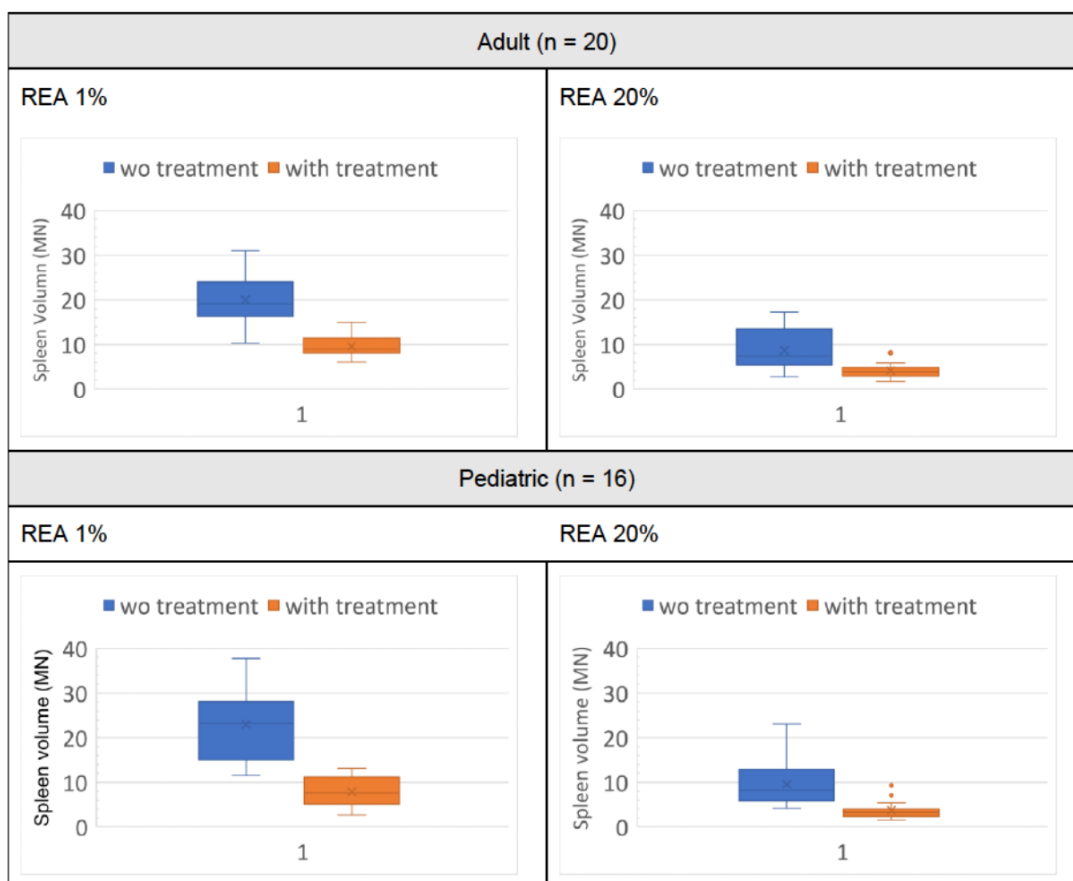


図 21 血漿 kdeg において成人の平均値と小児の平均値を用いたときの Ph1b DFI13412 試験における患者の平均予測推移

Integrated Review report (FDA), Figure 113 より引用

ASM REA について、年齢の増加に従いパラメータ値は増加した。FDA のレビューワーによる追加シミュレーションの結果、REA と脾臓容積の間に明確な関係が認められた（図 22）。ベースライン時の脾臓容積の予測値は REA が低い患者において小児及び成人ともに高かった。一方、治療 52 週時点の脾臓容積の減少の程度は REA に関わらず小児及び成人で同程度であった。

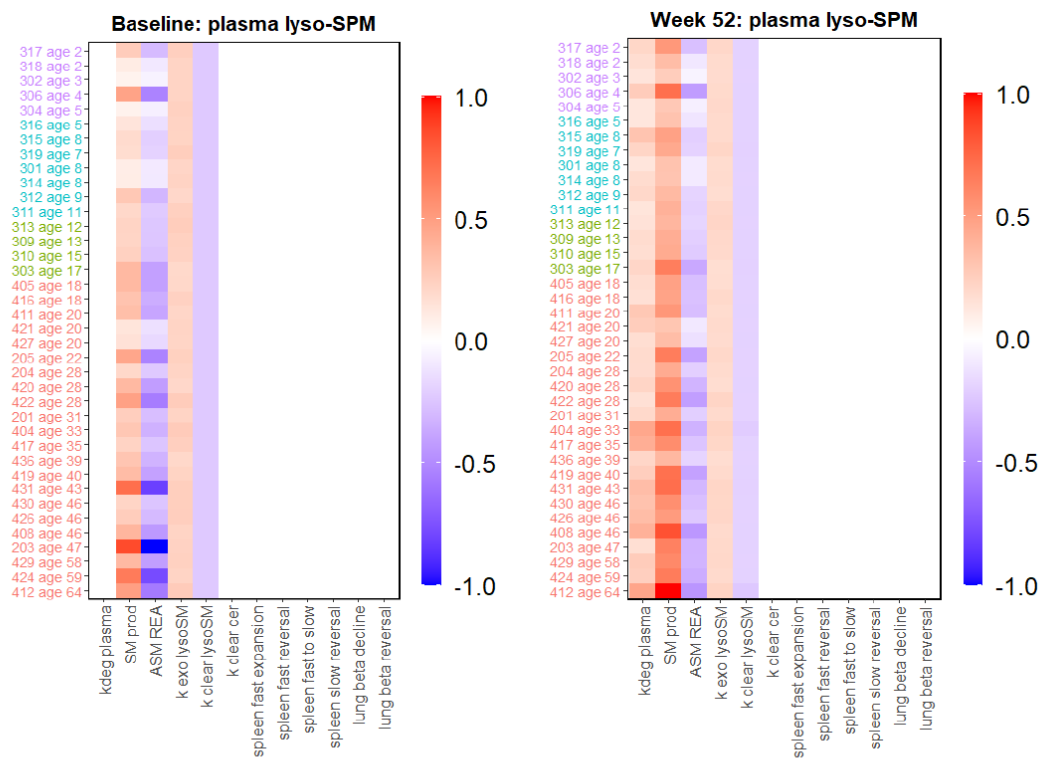


Source: Independent analysis by reviewer

Lines within the boxplot represent the median and the upper and lower quartiles and 'x' is the averaged value.

図 22 異なる REA をもつ患者におけるオリブダーゼ アルファ治療の有無での脾臓容積の比較
Integrated Review report (FDA), Figure 114 より引用

感度分析として、各パラメータを 20%変化させたときのシミュレーションへの影響を検討した。図 23 にベースライン時と治療 52 週時点での血漿中 lyso-SPM 濃度に及ぼす影響をヒートマップで示す。その結果、個々の被験者でパラメータの感度 (色の濃淡) に違いはあるものの、相関関係の傾向 (正の相関か負の相関か) は年齢群に関係なく全ての患者で一致していた。



* Sensitivities of each parameter of each individual calibration were colour coded as red when positive, white when zero or blue when negative.

図 23 ベースライン及びオリプダーゼ アルファ治療 52 週での血漿中 lyso-SPM 濃度に対するパラメータの感度を示すヒートマップ

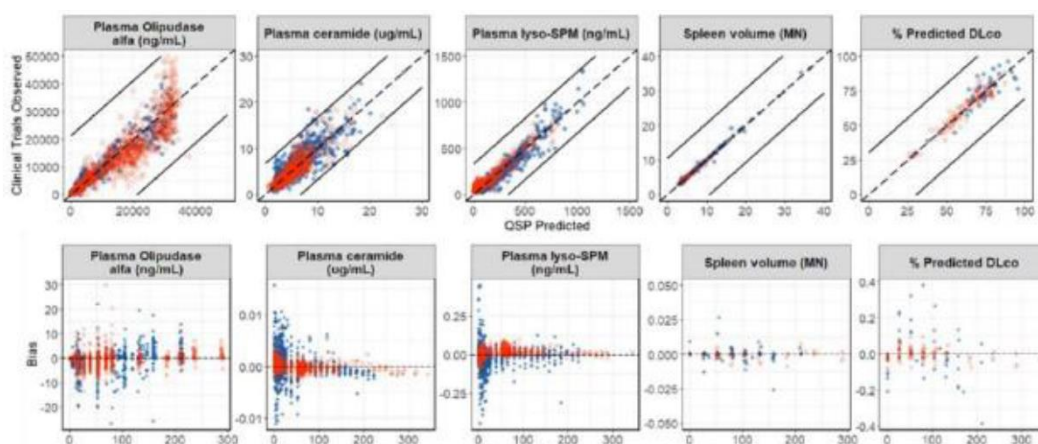
Integrated Review report (FDA), Figure 115 より引用

小児と成人で予測性の指標が比較された。この比較において小児及び成人において QSP モデルはバイオマーカー及び臨床エンドポイントを説明できており、そのあてはめ度合いも小児と成人のデータで同様であった (表 24)。あてはめ度合いとバイアスをプロットで評価しても小児と成人で同様であった (図 24)。これらの結果から、モデル構造は病態とオリブダーゼ アルファへの反応性をよく表しており、小児と成人で同様の正確性でデータを説明できた。

表 24 モデルあてはめの評価指標

	Pearson Correlation Coefficient		Absolute Average Fold Error		Normalized Root Mean Squared Error		Percent predicted within two standard deviations of observed	
	Adult	Pediatric	Adult	Pediatric	Adult	Pediatric	Adult	Pediatric
Plasma oligodase alfa	0.93	0.96	1.47	1.64	0.43	0.34	99.77	100
Plasma Ceramide	0.88	0.86	1.21	1.32	0.28	0.35	99.78	99.08
Plasma LysoSM	0.96	0.96	1.60	1.24	0.30	0.27	100	100
Spleen Volume	1.00	1.00	1.03	1.03	0.04	0.05	100	100
% predicted DLco	0.96	0.90	1.05	1.07	0.06	0.10	100	100

Integrated Review report (FDA), Table 193 より引用



Source: QSP analysis report, Figure 37

Black solid lines are 2σ of clinical data from all patients included in QSP analysis. Blue dots represent pediatrics, red dots represent adults

図 24 Goodness-of-Fit プロット

Integrated Review report (FDA), Figure 116 より引用

- 申請者の主張と FDA の見解：

Credibility 評価において、「A/B 型及び B 型の ASMD 患者集団での予測」及び「A 型の ASMD 患者集団での予測」に対して Model risk の評価が行われた。両予測に対する Model risk は申請者及び FDA とともに low と判断した。一方、A 型の ASMD 患者集団での予測に対する Decision consequence の評価では、申請者と FDA の見解が異なっており、申請者は low, FDA は medium と考えた。FDA が medium と考えた理由は、オリブダーゼ アルファ治療の安全性/有効性の検討に利用できる A 型患者の臨床データはほとんどのなかったためである。

- FDA の最終評価：

本 QSP は当局に受け入れられ、小児及び成人 ASMD 患者における ASMD 進行及びオリブダーゼ アルファへの反応性のメカニズムへの理解を助けるものであった。シミュレーションの結果から小児及び成人において疾患及びオリブダーゼ アルファの反応の類似性が示唆された。これらの結果は、臨床試験の実測値に加え、小児患者におけるオリブダーゼ アルファの承認を支持するものであった。

- 本事例の考察：

本事例は、credibility 評価が比較的厳密に行われている事例であった。QSP ではモデルの仮定や構造が複雑なため、より厳密な credibility 評価が必要と考えられた。

一般に臨床試験データがほとんどない場合では Model risk は高くなると思われる。しかしながら、本事例の A 型 ASMD 患者の予測では、FDA の credibility 評価において、Model influence 及び Decision consequence がともに medium であり、Model risk は low であった。FDA のコメントから、A 型 ASMD 患者の予測の Model risk が low であったのは（審査の過程での）意思決定に影響しないためと考えられた。もし、モデル予測の用途が用量設定であれば、Model risk は高くなると思われる。

5.3 個別事例-5 Omaveloxolone

- 概要：表 25 に本事例の品目概要を示した。Omaveloxolone は希少疾患であるフリードライヒ運動失調症に対する治療薬であり、患者で低下が報告されている転写因子である Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) を活性化する。本事例では、CYP3A4 阻害及び誘導時の薬物相互作用の予測を目的として、PBPK モデルによるシミュレーションが実施された。しかしながら、臨床試験結果との不一致など Validation が不十分であり、予測結果は FDA には受け入れられず、添付文書には薬物相互作用試験の結果のみに基づいた併用時の注意喚起が記載された。加えて、Post-Marketing Requirement として追加の薬物相互作用試験の実施が求められた。

表 25 Omaveloxolone の品目概要

項目	内容
一般名／販売名	Omaveloxolone／Skyclarys
作用機序	Keap1 と可逆的に結合し、フリードライヒ運動失調症患者で低下が報告されている転写因子である Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) を活性化する（Keap1 は Nrf2 に結合し、Nrf2 が核内へ移行して抗酸化転写プログラムを促進することを可能にする）
米国承認年／審査上の特記事項（優先審査等）	2023 年／Orphan／Priority
適応症	フリードライヒ運動失調症
申請者	Reata Pharmaceuticals, Inc.
Credibility 評価の対象となったモデルの種類	PBPK
ソース	FDA Clinical Pharmacology Review https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/216718Orig1s000ClinPharmR.pdf

- 薬物動態的特徴

Omaveloxolone の絶対バイオアベイラビリティは求められていない。Omaveloxolone は経口投与後 7~14 時間後に T_{max} を示す。臨床用量である 150 mg まで AUC は用量線形性を示す一方で、 C_{max} は用量比よりも低い増加を示す。食事の薬物動態への影響が認められ、高脂肪食の摂取により、絶食時と比べて AUC は 15%、 C_{max} は 350%増加した。消失半減期は健康成人で 57 時間であり、単回投与後に対する反復投与後での AUC 及び C_{max} の累積比は 1.7~2.3 であった。

母集団薬物動態解析結果人に基づき、Omaveloxolone の見かけの中心コンパートメントの分布容積は 410 L、末梢コンパートメントの分布容積は 6951 L であった。血漿タンパク結合率は 97%であった。

マスバランス試験の結果、投与量の 92.4%（40%が未変化体）が糞中に排泄され、主要な排泄経路は糞中排泄であった。尿中の排泄率は 0.1%未満であった。

Omaveloxolone は CYP3A4 で主に代謝され、CYP2C8 及び CYP2J2 で部分的に代謝される。マ

スバランス試験の結果から、30種類の代謝物が同定されているが、M22及びM17が主要な代謝物であり、血漿の総放射のそれぞれ18.6%及び10.9%を占めた。その他の代謝物の放射能は血漿の10%未満であった。なお、いずれの代謝物も薬理学的活性を持たない。

OmaveloxoloneはIn vitroではCYP3A4及びCYP2C8に対する阻害能を持ち、CYP1A2、2B6及び3A4に対する弱い誘導能を持つ。

OmaveloxoloneはP-gpにわずかに基質性を示し、OAT1、OCT1、P-gp及びOATP1B3の阻害能を持つものの、IC₅₀値は臨床での曝露域よりもはるかに高い値である。

薬物相互作用試験において、強力なCYP3A4阻害剤であるイトラコナゾールの併用により、OmaveloxoloneのAUCは4.1倍、中等度のCYP3A4及びP-gpの阻害剤であるベラパミルの併用により1.25倍上昇した。

- モデル解析に使用した臨床試験又はCredibility評価上重要な臨床試験の要約：

➤ 408-C-1402 試験

フリードライヒ運動失調症患者を対象とした無作為化、プラセボ対照、二重盲検、用量漸増（Part 1）及び検証（Part 2）試験。Part 1では2.5～300 mg、Part 2では150 mgのOmaveloxoloneが1日1回それぞれ12週間、48週間投与され、有効性・安全性が評価された。

➤ 408-C-1805 試験

健康成人を対象としたマスバランス試験。14C標識した150 mgのOmaveloxoloneを絶食時に単回経口投与し、血漿中濃度及び尿・糞中の薬物排泄量を評価した結果、投与量の92.4%（40%が未変化体）が糞中に排泄された。尿中の排泄率は0.1%未満であった。全血／血漿での濃度比は0.7であった。

➤ 408-C-1804 試験

健康被験者及び軽度、中等度、高度肝機能障害被験者を対象とした肝機能障害の影響評価試験。150 mgのOmaveloxoloneを絶食時に単回経口投与し、各群での薬物動態を比較した。健康被験者に比べて、軽度肝障害患者ではAUCの変化は認められなかったものの、C_{max}は29%増加した。中等度の肝障害患者ではAUCは65%、C_{max}は83%増加し、高度の肝機能障害患者ではAUCは117%増加した一方で、C_{max}は32%低下した。

➤ 408-C-1703 試験

健康被験者を対象とした、食事の影響（Part 1）及び用量比例性（Part 2）評価試験。

Part 1では150 mgのOmaveloxoloneを絶食及び食後（高脂肪食）で単回経口投与し、クロスオーバーデザインで同一個人内で食事の薬物動態への影響を評価した。Part 1では食事の薬物動態への影響が認められ、高脂肪食の摂取により絶食時と比べてAUCは15%、C_{max}は350%増加した。

Part 2では50 mg又は100 mgのOmaveloxoloneを絶食時に単回経口投与し、Part 1での150 mg投与時（絶食時）のデータを含めて薬物動態パラメータの用量比例性を評価した。臨床用量である150 mgまでAUCは用量線形性を示した一方で、C_{max}は用量比よりも低い増加を示した。

➤ 408-C-1806 試験

健康成人を対象とした薬物相互作用試験。4つのパートから成る。

- Part 1：150 mgのOmaveloxoloneを反復経口投与後にカクテル剤：ミダゾラム（CYP3A4基

質)・レパグリニド (CYP2C8 基質)・メトフォルミン (OCT 及び MATE 基質)・ロスバスタチン (BCRP 及び OATP1B1 基質)・ジゴキシシン (P-gp 基質) を投与し、これらの薬剤の薬物動態への Omaveloxolone 併用の影響を評価し、結果を図 25 にまとめた。

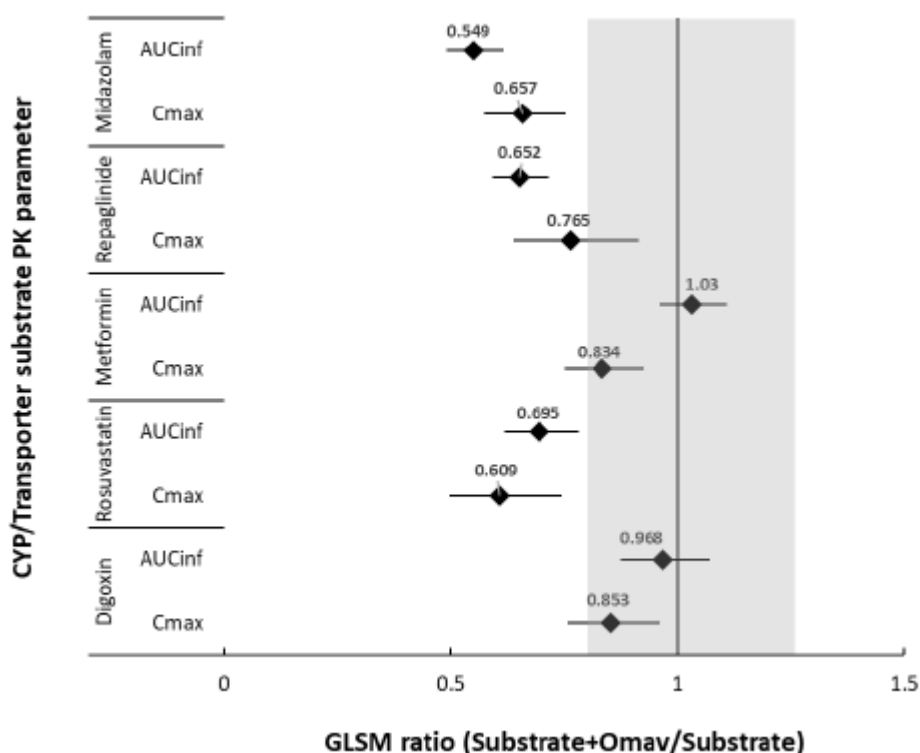


図 25 薬物相互作用試験試験 Part 1 の結果の要約

灰色：0.80～1.25 倍の範囲。GLSM = geometric least square mean. エラーバーは 90%信頼区間を示す。

Clinical Pharmacology Review (FDA), Figure 2 より引用

CYP 基質であるミダゾラム及びレパグリニドの AUC は Omaveloxolone の併用で減少し、併用時/非併用時の AUC 比はそれぞれ 0.55 及び 0.65 であった。 C_{max} についても同様の傾向が認められた。これらの結果から、Omaveloxolone は CYP の阻害剤ではないものの、CYP3A4 及び 2C8 の弱い誘導剤であると考えられた。

トランスポーター基質であるジゴキシシン、メトフォルミンに対しては Omaveloxolone の併用の影響は認められなかった一方で、ロスバスタチンについては曝露の減少（併用時/非併用時の AUC 比で 0.70）が認められた。本結果から、Omaveloxolone が BCRP 及び／又は OATP1B1 を誘導する可能性が考えられた。

- Part 2：600 mg の Gemfibrozil（CYP2C8 の強力な阻害剤）の 1 日 1 回反復経口投与後に 150 mg の Omaveloxolone を単回経口投与し、CYP2C8 阻害時の Omaveloxolone の薬物動態を評価した結果、Omaveloxolone の薬物動態への影響は認められなかった。
- Part 3：200 mg のイトラコナゾール（CYP3A4 の強力な阻害剤）の 1 日 1 回反復経口投与後に 150 mg の Omaveloxolone を単回経口投与し、CYP3A4 阻害時の Omaveloxolone の薬物動態を評価した結果を Part 4 の結果と合わせて図 26 にまとめた。Omaveloxolone の AUC 及び C_{max} はイトラコナゾールの併用によりそれぞれ 4.1 倍及び 2.8 倍上昇した。
- Part 4：120 mg のベラパミル（中等度の CYP3A4 及び P-gp の阻害剤）の 1 日 1 回反復経口

投与後に 150 mg の Omaveloxolone を単回経口投与し、CYP3A4 阻害時の Omaveloxolone の薬物動態を評価した。Omaveloxolone の AUC 及び C_{max} はそれぞれ 1.2 倍及び 1.3 倍と軽微であったが、ベラパミルの用量及び投与タイミングが報告されている薬物相互作用試験と異なる点を FDA のレビュアーから指摘されている。

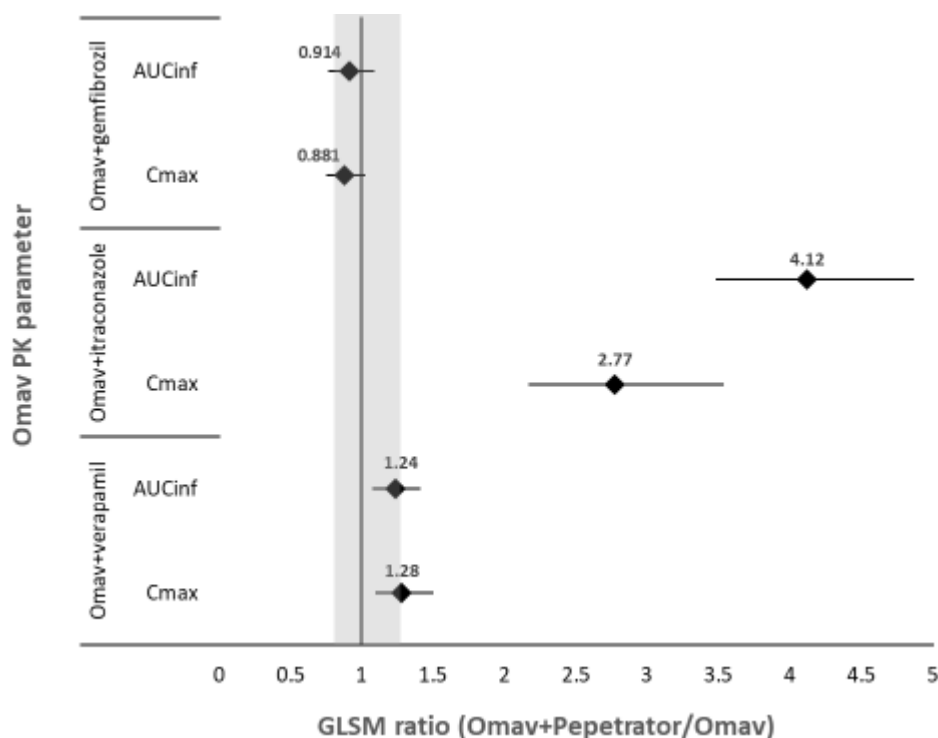


図 26 薬物相互作用試験試験 Part 2, 3 及び 4 の結果の要約

灰色：0.80～1.25 倍の範囲。GLSM = geometric least square mean. エラーバーは 90%信頼区間を示す。

Clinical Pharmacology Review (FDA), Figure 3 より引用

- モデル解析の概要：

Omaveloxolone について、CYP3A4 の阻害・誘導時の薬物相互作用を予測するために PBPK モデルが構築された。解析には SimCYP version 18 release 2 が用いられた。モデル構築については Assessment report 中ではマスクされており、確認できなかった。

構築したモデルを用いて、以下の阻害・誘導剤の Omaveloxolone への曝露の影響をシミュレーションした。

- イトラコナゾール 200 mg qd 14 日間（強力な CYP3A4 阻害剤）
- フルコナゾール 600 mg qd 14 日間（中等度の CYP3A4 阻害剤）
- リファンピシン 600 mg qd 14 日間（強力な CYP3A4 誘導剤）
- efavirenz 600 mg qd 14 日間（中等度の CYP3A4 誘導剤）

申請者が行ったシミュレーションの結果についても、Assessment report 中ではマスクされており、確認できなかった

- Credibility 評価の概要： Omaveloxolone の PBPK モデルを CYP3A4 阻害及び誘導時の薬物相互作用の評価に用いる際の FDA の Credibility 評価を表 26 にまとめた。

表 26 Omaveloxolone PBPK モデルの Credibility 評価の概要

Question of Interest	CYP3A4 阻害及び誘導時の薬物相互作用の予測	
Context of use	フルコナゾール、エファビレンツ、およびリファンピンを含む CYP3A 阻害・誘導剤が Omaveloxolone の薬物動態に与える影響を予測し、label 上での併用回避及び/または用量調節の根拠とする	
	申請者の評価	FDA の評価
Model influence	記載なし	High：モデルからの予測結果は label の記載の定量的な根拠となり、投与管理の主要な根拠となる。強力及び中等度の CYP3A4 阻害剤との薬物相互作用試験結果があるものの、モデルからの予測結果と明らかに一致していない。
Decision consequence	記載なし	High：モデルが DDI の影響を過大評価していた場合、以下のリスクがある。 ① CYP3A4 阻害薬の併用回避を選択：患者集団の治療オプションを制限する。 ② Omaveloxolone の用量調節を選択：治療代替手段のない重篤な疾患集団において、低曝露による治療失敗を引き起こす。
Model risk	記載なし	High
Verification/Validation	Verification：解析ソフトウェア（SimCYP version 18 release 2）以外の詳細は確認できなかった。 Validation：マスクされており、明確には確認できなかった。以下は FDA のコメントに基づく推察： ① 健康成人対象試験（408-C-1703，1804，0806 試験）及び患者対象試験（408-C-1402）の PK プロファイル実測値との比較 ② 薬物相互作用試験の CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾール及びベラパミル）併用時の PK プロファイル及び相互作用影響度実測値との比較	

- 申請者の主張と FDA の見解：申請者の主張については大部分がマスクされており、確認できなかった。以下に FDA の指摘事項をまとめた：
 - 実測の PK プロファイルが再現できていない
PBPK モデルは健康成人（408-C-1703，1804，0806 試験）及び患者（408-C-1402）から得られた Omaveloxolone の PK プロファイルを適切に表現できていない。健康成人と比較して患者集団で C_{max} が高かった原因が説明されていない。実測の PK プロファイルには二峰性のピークが認められているものの、申請者のモデルはその原因を説明しておらず、二峰性を再現できていない（FDA 側で腸肝循環や多段階吸収の可能性などを議論していた）。
 - CYP3A4 阻害の影響が適切にバリデートされていない
PBPK モデルによる中等度阻害剤（ベラパミル）の影響が、臨床試験の結果と一致していない

(過大評価している)。

申請者の解析では吸収モデルとして、一次吸収のモデルを用いていたが、FDA 側でメカニズムベースの吸収モデルに置き換え、感度分析を行った結果、 $f_{u, gut}$ (消化管でのフリー体割合)、 F_g (消化管での利用率)、 $f_{m, CYP3A4}$ (CYP3A4 の寄与率) は相互作用の影響に対する感度の高いパラメータであった。また、薬物動態相互作用試験の結果からも CYP3A4 阻害時の半減期の延長は小さかった。これらから、CYP3A4 に関する DDI については消化管代謝の影響を考慮する必要があるが、申請者の解析では十分に検討されていない。

申請者のモデルから予測した CYP3A4 の自己誘導の影響は過大評価されている可能性がある (詳細不明)。

申請者は強力な阻害剤であるイトラコナゾールでモデルの構築、verification を行っていることを主張したが、単一のデータをモデル構築と verification に使うことは、本事例の Model risk (=High) から受け入れられなかった。

- FDA の最終評価 : PBPK モデルによる CYP3A4 阻害及び誘導時の薬物相互作用の予測は受け入れられず、添付文書上では薬物相互作用試験での結果のみに基づいて、併用の注意喚起が記載された (表 27)。なお、弱い CYP3A4 阻害剤に対しては、注意喚起は記載されなかった。また、Post-Marketing Requirement として、中等度の CYP3A4 誘導剤との薬物相互作用試験の実施が要求された。

表 27 Omaveloxolone の添付文書上の相互作用の注意喚起

Concomitant Drug Class	Dosage
Strong CYP3A4 inhibitor	Recommended to avoid concomitant use. If coadministration cannot be avoided: • Reduce the dosage of SKYCLARYS to 50 mg once daily with close monitoring for adverse reactions. • If adverse reactions emerge, coadministration with strong CYP3A4 inhibitors should be discontinued.
Moderate CYP3A4 inhibitor	Recommended to avoid concomitant use. If coadministration cannot be avoided: • Reduce the dosage of SKYCLARYS to 100 mg once daily with close monitoring for adverse reactions. • If adverse reactions emerge, further reduce the dosage of SKYCLARYS to 50 mg once daily.
Strong or Moderate CYP3A4 inducer	Recommended to avoid concomitant use.

Full prescribing information (FDA) より引用

- 本事例の考察 :
本事例は Model risk が High となったものの、Validation が不十分であり、予測結果が受け入れられなかった事例であった。健康成人・患者の PK プロファイルの違い、二峰性のピークの原因、Omaveloxolone の排泄経路 (胆汁中排泄の寄与の有無)、CYP3A4 の消化管代謝の寄与な

ど、申請者側の検討が不十分な点を厳しく指摘しており、リスクに応じて要求を高めている印象を受けた。また、Model risk が High であれば、外部バリデーション（つまり、モデル構築と Validation で別の実データを用いること）が要求される可能性が示唆された。

5.4 個別事例-6 Palopegteriparatide

- 概要：表 28 に本事例の品目概要を示した。副甲状腺ホルモン（Parathyroid Hormone : PTH）は、カルシウム（Ca）代謝を調節するホルモンであり、骨に作用して骨から Ca を動員する（骨吸収）とともに、腎臓に作用して Ca 再吸収を促進する。副甲状腺機能低下症は PTH の分泌低下によって低 Ca 血症を引き起こす疾患であり、さらに高リン血症や高 Ca 尿症を併発する。Palopegteriparatide は PTH アナログであり、副甲状腺機能低下症患者における低 Ca 血症をコントロールする治療薬として 2024 年に FDA で承認された。
申請者は、本剤がどのように Ca 恒常性に影響を及ぼし、血清 Ca 濃度及び尿中 Ca 排泄を変化させるかについてのメカニズムベースの考察を提供することを目的として、Ca 恒常性を記述した QSP モデルを構築した。QSP モデルを、本剤の曝露反応関係の説明及び休薬の影響の評価に活用した。審査において QSP モデルは補足情報として活用され、審査上の意思決定及び label での情報提供には利用されなかった。そのため、Model risk の評価は申請者、FDA とともに Low であった。

表 28 Palopegteriparatide の品目概要

項目	内容
一般名／販売名	Palopegteriparatide／Yorvipath
作用機序	副甲状腺ホルモンアナログ
米国承認年／審査上の特記事項（優先審査等）	2024 年／優先審査
適応症	副甲状腺機能低下症
申請者	Ascendis Pharma
Credibility 評価の対象となったモデルの種類	QSP
ソース	Yorvipath FDA Multi-disciplinary Review: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/216490Orig1s000MultidisciplineR.pdf

- モデル解析に使用した臨床試験又は Credibility 評価上重要な臨床試験の要約：
臨床データパッケージに含まれる臨床試験の概要を表 29 に記載した。このうち、健康成人又は腎障害患者を対象とした 3 つの Phase 1 試験（CT-103, TCP-104, TCP-105）、及び副甲状腺機能低下症患者を対象とした Phase 2 試験（TCP-201）をモデル構築及びバリデーションに利用した。また、モデル構築には先行品（組み換え PTH 製剤、販売名：Natpara）のレビューレポートから読み取ったデジタル化データも利用した。

表 29 臨床試験概要

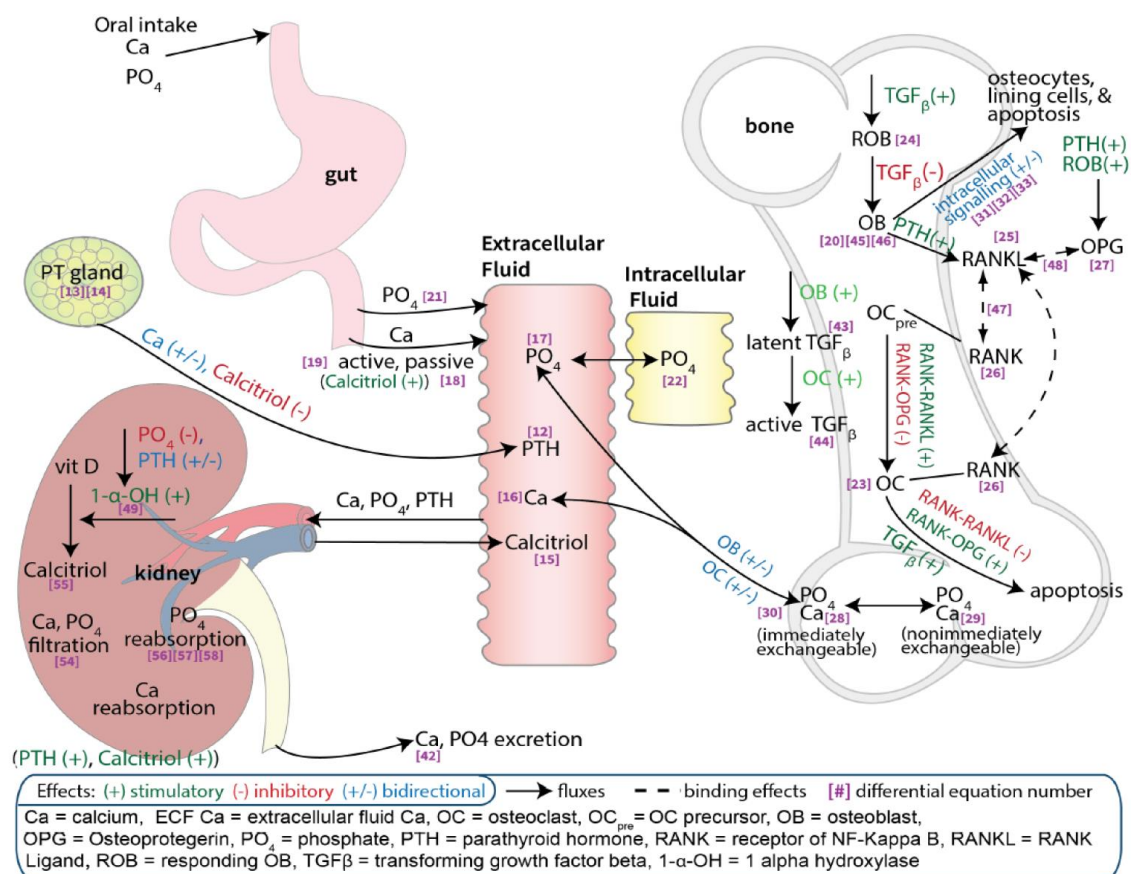
試験番号	相, 対象	N	評価項目	投与方法 (全て皮下注投与)
CT-103	Phase 1, 健康成人	106	PK PD (血清 Ca 等) 安全性	単回投与: プラセボ, 3.5, 12, 32, 48, 72, 100, and 124 µg 反復投与: プラセボ, 3.5, 7, 12, 16, 20, and 24 ug x 10 days
TCP-104	Phase 1, 健康成人及び腎 障害患者	38	PK PD (血清 Ca 等) 安全性	単回投与: 50 µg
TCP-105	Phase 1, 健康成人 (日本人及び非 日本人)	42	PK PD (血清 Ca 等) 安全性	単回投与: 50, 75, 100 µg
TCP-201	Phase 2, 副甲状腺機能低 下症患者	59	有効性 (血清 Ca 等) PK 安全性	盲検期 (4 週間): プラセボ, 15, 18, 21 µg/day オープンラベル期 (~210 週): 状態に応じて 3 µg ずつ 増量し, 最大 60 µg まで増量可
TCP-304	Phase 3, 副甲状腺機能低 下症患者	84	有効性 (血清 Ca 等) PK 安全性	盲検期: プラセボ, 18 µg/day (開始用量) オープンラベル期: 盲検期の 用量, ビタミン D の使用及び 患者の状態に応じて 6~60 µg/day で用量調節する

- モデル解析の概要:

背景情報として, FDA は先行品の Natpara の審査において, Ca 恒常性を記述した既存の QSP モデル (図 27) ²² をベースとした QSP モデルを構築した。FDA はその QSP モデルによるシミュレーション結果を基に, 異なる用法用量を検討する市販後臨床試験を要求し, QSP モデルを審査の意思決定に活用した

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125511Orig1s000ClinPharmR.pdf]

本事例において, 申請者は Peterson らの original の QSP モデルをベースとし, Natpara レビューレポートから読み取ったデジタル化データを利用してモデルを変更し, Natpara の審査で FDA が行ったシミュレーション結果を再現できる QSP モデルを構築した。申請者はさらに, Palopegteriparatide の臨床試験データ (CT-103, TCP-201) を基にモデルを発展させ, FGF23 の体内動態と他のバイオマーカーへの影響を記述する要素などを追加した独自の QSP モデルを構築した。



Source: from QSP analysis report Figure 2.

Abbreviations: QSP, quantitative systems pharmacology

図 27 Ca 恒常性を記述した Peterson らの QSP モデルの模式図

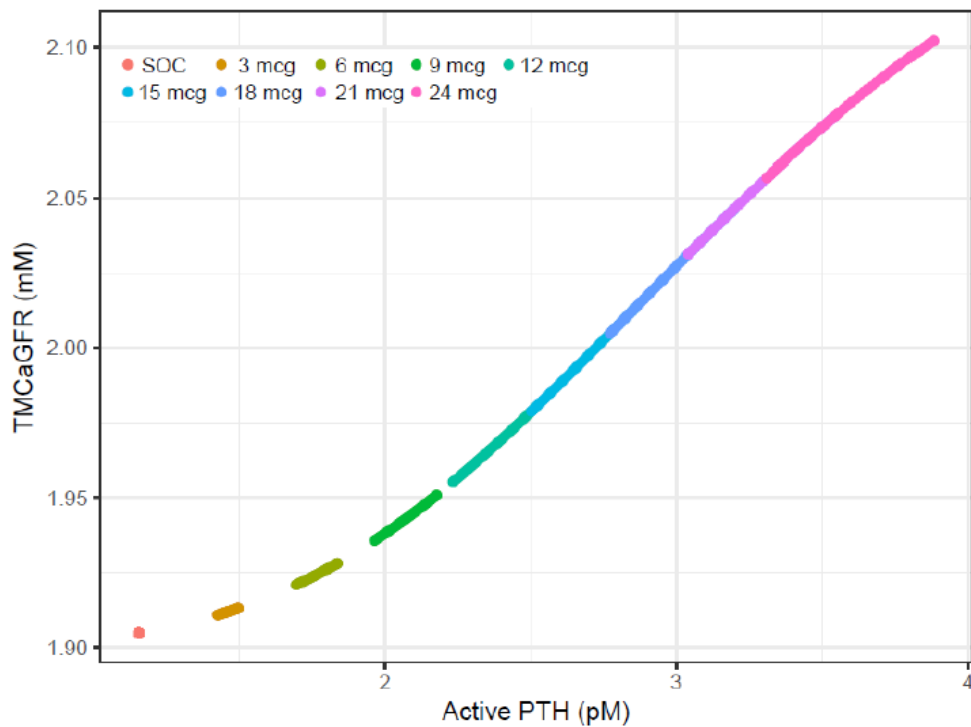
Multi-Discipline Review report (FDA), Figure 45 より引用

Application

申請者は、本剤がどのように Ca 恒常性に影響を及ぼし、血清 Ca 濃度及び尿中 Ca 排泄を変化させるかについて、QSP モデルを用いてメカニズムベースの考察を提供した。

本剤の投与方法が患者の状態に応じた漸増投与であったこと、及び体内にもともと存在する内在性の PTH の影響などから、top-down の曝露反応関係の評価が難しかったため、申請者は本剤の曝露反応関係を説明するために QSP モデルを活用した。曝露反応関係として、血清中 PTH と尿細管最大カルシウム濃度 (TMCaGFR) の関係性をモデルにより推定した (図 28)。

治療を受けていない副甲状腺機能低下症患者では血清中 PTH は極めて低いため TMCaGFR は低い (約 1.9 mM) が、本剤の投与による用量依存的な PTH の増加に伴った TMCaGFR の上昇がシミュレーションによって示された。



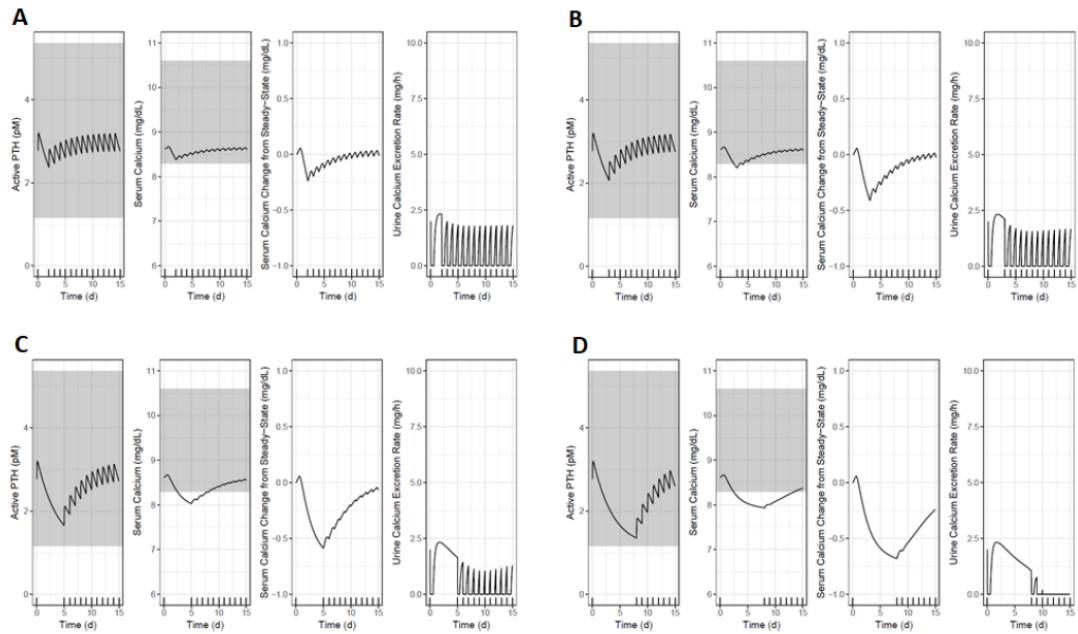
Source: QSP analysis report, Figure S178.

Note: The colored data points indicate whether the simulated patients received the standard of care (SOC) or palopegteriparatide and, if they received palopegteriparatide, the dose group. The active PTH is the sum of endogenous PTH(1-84) and free PTH. Abbreviations: PTH, parathyroid hormone; QSP, quantitative systems pharmacology

図 28 QSP モデルから推定した血清中 PTH と尿細管最大カルシウム濃度 (TmCaGFR) の関係

Multi-Discipline Review report (FDA), Figure 57 より引用

さらに、本剤の 1, 2, 4, 7 日間の休薬が PTH の PK, 血清 Ca 濃度及び尿中 Ca 排泄にどの程度影響するか、シミュレーションを実施した (図 29)。シミュレーションの結果から、1 日又は 2 日間の休薬であれば、血清 Ca 濃度はそれほど低下しないと考えられた。



Source: QSP analysis report, Figure S179-S182

Note: For patients with 18 mcg QD of palopegteriparatide, dietary calcium of approximately 1 g/d, and dose holiday of 1 day (A), 2 days (B), 4 days (C), and 7 days (D), respectively. The grey shaded regions indicate the expected range in healthy subjects for a given analysis variable. The vertical black lines along the x-axis indicate the days palopegteriparatide was taken. The active PTH is the sum of endogenous PTH(1-84) and free PTH.

Abbreviations: PTH, parathyroid hormone; QD, once a day (daily); QSP, quantitative systems pharmacology

図 29 QSP モデルから推定した休薬による血清中 PTH、血清 Ca 濃度及び尿中 Ca 排泄率の推移

Multi-Discipline Review report (FDA), Figure 58 より引用

- Credibility 評価の概要：申請者及び FDA の Credibility 評価を表 30 にまとめた。本事例では、Model influence, Decision consequence, Model risk に加えて Regulatory impact の評価が記載されている。

表 30 Credibility 評価の概要

Question of Interest	本剤から放出される PTH 及び PTH に対する反応を mechanistic に説明する。	
Context of use	・本剤の曝露反応関係を補足する。 ・休薬の影響を評価する。	
	申請者の評価	FDA の評価
Model influence	Low	Medium: 曝露反応解析が実施されていないため、QSP モデルが曝露反応解析の代替として利用されている。
Decision consequence	Low	Low: 有効性は Phase3 試験の臨床成績により説明されている。安全性は血清カルシウムレベルをモニタリングしながら漸増投与することでリスクマネジメントが可能である。
Model risk	Low	Low
Regulatory impact	Supporting evidence : モデルは審査上の補足情報であり、審査の意思決定及び label での情報提供には使われていない。	申請者の主張に同意
Verification/ Validation	Verification: 解析には R とパッケージ; mrgsolve, nloptr (オープンソース) を使用した。申請者が提出した QSP レポートの technical documentation (例: code に関する documentation) が不十分であったため、照会事項により追加資料の提出を求めた。FDA は提出されたモデルの数式とコードをチェックし、提出された結果が再現できることを確認した。また、モデル構築、バリデーションに使用されたデータセットの内容を確認した。 Validation: 最初に CT-103 試験の健康成人のデータを用いてモデルを構築し、健康成人の Ca 恒常性シミュレーション結果とモデル構築に使用していない 2 試験 (TCP-104, TCP-105) の健康成人データの実測値を比較した。その後 TCP-201 試験の患者データを用いてモデルを refine し、患者の Ca 恒常性シミュレーション結果とモデル構築に使用した TCP-201 試験データの実測値を比較した。 FDA は、モデル構築に用いていない患者の試験のデータでの validation がされていないこと、高用量の予測性能が不十分であることについて指摘した。	

• 申請者の主張と FDA の見解 :

Model risk は申請者及び FDA とともに low と判断した。一方, Model influence は申請者と FDA の評価が異なっており, 申請者は low, FDA は medium と考えた。FDA は, QSP モデルが曝露反応解析の代替として利用されていることから, Model influence = medium と評価して

いる。

申請者の QSP モデルは Peterson らの original のモデルに数多くの変更を加えたものであったため、FDA は申請者のモデルによって original モデルのシミュレーション結果が再現できるか説明を求めた。申請者は、いくつかのパラメータ値の変更が必要ではあったものの、本モデルで Peterson らの結果をほぼ再現できることを確認した。

FDA は追加提出されたモデルの数式とコードをチェックし、提出された結果が再現できることを確認した。また、モデル構築、バリデーションに使用されたデータセットの内容を確認した。一方、validation について、モデル構築に用いていない患者の試験のデータでの validation がされていないこと、高用量の予測性能が不十分であることについて指摘した。

- FDA の最終評価：

FDA は、提出された QSP モデルは副甲状腺機能低下症患者における本剤の曝露反応関係をメカニズムの面から考察する上で有用であると評価する一方で、モデル構築に用いていない患者の試験のデータでの validation がされていないこと、臨床試験で使用された広い投与量範囲で完全に validate されていないことから、シミュレーション結果の解釈には注意が必要であると述べている。

- 本事例の考察：

本事例では、QSP モデルは臨床データパッケージを補足する位置づけとして活用されており、本剤の有効性及び安全性は臨床試験のエビデンスにより説明可能であるため、Model risk は申請者及び FDA とともに low と判断された。Model influence については、曝露反応解析の代替として QSP モデルが利用されていることから FDA は medium と判断しており、有効性・安全性の他に曝露反応関係も Model influence の判断要素として加味されている点は興味深い。

V&V activity に関して、本事例は Model risk = low の事例ではあるが、verification (FDA によるコードのチェック、結果の再現など)、validation (外部 validation がされていないことへの指摘) とともに、Model risk が高い事例とほぼ同様な activity のレベルを要求しているように思えた。リスクの程度による要求の違いについては、まだ不透明な点もあることが伺えた。

5.5 個別事例-7 Talquetamab

- 概要：表 31 に本事例の品目概要を示した。

Talquetamab は、G 蛋白質共役受容体ファミリーC、グループ 5、メンバーD (GPRC5D) および T 細胞の CD3 に結合する二重特異性抗体(T 細胞エンゲージャー)である。Talquetamab はその作用機序により T 細胞介在型の免疫応答を誘発する。サイトカイン放出症候群 (CRS) および免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群 (ICANS) は安全性における主要な懸念事項である。また、IL-6 等の炎症性サイトカインは各種 CYP の発現量を低下させることが知られている²³。本事例の主な論点は、Talquetamab 投与に伴いサイトカインレベルが上昇した時の、併用薬としての CYP 基質薬の曝露量上昇に関する患者の安全管理である。

申請者は PBPK モデルを用いて、Talquetamab によるサイトカイン放出が CYP 酵素活性に及ぼす影響と、それに伴う薬物相互作用のリスクを評価し、治療域が狭い CYP 基質薬 (併用薬) の曝露量上昇に関する相互作用リスクのモニタリング期間について、PBPK モデルに基づいてステップアップ投与における初回投与後の一定期間 (詳細不明) とすることを提案した。しかし、FDA は申請者の PBPK モデルについて、Talquetamab 投与後に観察された IL-6 濃度の CYP 基質薬に対する相互作用効果の観察データがなく、十分な Verification がされていないとし、文献情報等に基づいてステップアップ期の初回投与後の少なくとも 2 週間、CRS event の期間中及び CRS event の後にモニタリングを行うことを推奨した。

表 31 Talquetamab の品目概要

項目	内容
一般名／販売名	Talquetamab／Talvey
作用機序	GPRC5D と CD3 に対する二重特異性抗体
米国承認年／審査上の特記事項 (優先審査等)	2023 年／Orphan／Priority／Accelerated Approval
適応症	再発・難治性多発性骨髄腫
申請者	Janssen biotech
Credibility 評価の対象となったモデルの種類	PBPK
ソース	Review (fda.gov)

- モデル解析に使用した臨床試験又は Credibility 評価上重要な臨床試験の要約：

非臨床及び臨床の DDI 試験は実施しておらず、IL-6 濃度が CYP 基質薬の PK へ与える影響のデータはなかった。

Talquetamab 投与後の IL-6 含む各サイトカイン (IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ) 及び IL-2R の濃度については Phase 1 試験で測定しており、IL-6 濃度は Talquetamab 投与後 24-48 時間後にピークに達した。

- モデル解析の概要：

PBPK モデルを用いて、Talquetamab によるサイトカイン放出が CYP 酵素活性に及ぼす影響と、それに伴う薬物相互作用のリスクが評価された。報告書において PBPK モデルに関す

る記述の大半がマスクされており、モデル解析の概要は確認できなかった。

- Credibility 評価の概要：申請者及び FDA の Credibility 評価を表 32 にまとめた。

表 32 Talquetamab の Credibility 評価の概要

Question of Interest	CYP3A4 基質との薬物相互作用リスク評価	
Context of use	Talquetamab のステップアップ投与に伴う血漿中 IL-6 濃度の一過性の上昇が、併用する CYP 基質薬の PK に及ぼす影響を評価するために使用される。モデルからの予測は、サイトカイン放出症候群のイベント発生時に、治療域の狭い CYP 基質薬の臨床モニタリングに関する添付文書推奨の根拠となる。	
	申請者の評価	FDA の評価
Model influence	(記載なし)	High (モデリング&シミュレーションは CYP 基質薬の臨床データの代わりに使用される)
Decision consequence	(記載なし)	Medium (治療域の狭い CYP 基質である併用薬の曝露が増加する可能性があり、それに伴い、有害事象のリスクが増加する可能性がある。)
Model risk	(記載なし)	Medium (Model influence が High, Decision consequence が Medium より)
Verification/Validation	不明	

- 申請者の主張と FDA の見解：

申請者は、PBPK モデルによるシミュレーションより、DDI リスクが最も高くなるのは初回投与時やステップアップ投与開始時、CRS event の期間中および CRS event 後であり、必要に応じて CYP 基質薬の用量を調整すると述べた。また、治療域が狭くわずかな濃度変化が重篤な副作用につながる CYP 基質となる薬剤について、ステップアップ投与における初回投与後の一定期間（マスクされており詳細不明）にモニタリングすることを提案した。

一方、FDA は以下の理由から申請者の PBPK モデルが CYP 活性に及ぼす影響の大きさと期間に関する結論を支持するには不十分と判断した。

- IL-6 濃度と CYP 活性の変化との間の E-R 関係は確立されていない。
- CYP 活性に対する IL-6 の影響の時間経過を予測する PBPK 解析の性能は実証 (demonstrate) されていない。
- 申請者の PBPK 解析の Verification は、Talquetamab 投与後に観察された IL-6 濃度の CYP 基質薬に対する相互作用効果の観察データがないため、限定的である。

また、CYP 基質となる薬剤における DDI リスクのモニタリングは、申請者が提案する期間

では不十分であり、ステップアップ期の初回投与後の少なくとも2週間、CRS eventの期間中及びCSR eventの後の実施が推奨された。

- FDAの最終評価：

血漿中IL-6濃度とCYP活性との間の曝露反応関係がヒトで確立されていないため、レビュアーは申請者のPBPKモデル解析は不十分であると考えた。従って、この解析結果は、併用薬の臨床モニタリングに関する注意喚起を支持する主要な根拠としては使用できないとした。

FDAは文献で入手可能な臨床データ、IL-6によるCYP抑制の想定される機序、およびCYP回復の推定時間に関するレビュアーの評価に基づき、Talquetamabのステップアップ期の初回投与後の少なくとも2週間、CRS eventの期間中及びCSR eventの後にモニタリングを行うことを推奨した。

- 本事例の考察：

本事例では、PBPKモデルの結果解釈において、申請者とFDAの間に見解の相違が見られた。すなわち、治療域が狭いCYP基質薬（併用薬）の曝露量上昇に関する相互作用リスクのモニタリング期間について、申請者はPBPKモデルに基づきステップアップ投与における初回投与後の一定期間（詳細不明）とすることを提案したのに対し、FDAは文献情報等を元にステップアップ期の初回投与後少なくとも2週間、CRS中およびCRS後にモニタリングを行うことを推奨した。FDAは申請者のPBPKモデルについて、Talquetamab投与後に観察されたIL-6濃度のCYP基質薬に対する相互作用効果の観察データがなく、十分なVerificationがされていないとした。また、血漿中IL-6濃度とCYP活性との間の曝露反応関係がヒトで確立されていないことを踏まえて、申請者のPBPKモデルがCYP活性に及ぼす影響の大きさと相互作用リスクのモニタリング期間に関する結論を支持するには不十分と判断した。特に治療域が狭いCYP基質薬の場合、PBPKモデルによる曝露量予測が実際の曝露量を下回っていた場合（予測されたCYP基質薬の曝露量<実際のCYP基質薬の曝露量）、安全性に関するリスクを過小評価するおそれがある。そのためFDAは、申請者のPBPKモデルにおける上記の懸念も踏まえ、文献情報等に基づく評価からより保守的なモニタリング期間を推奨する判断に至ったと考えられる。

FDAは、本PBPKモデルに基づくシミュレーションが、TalquetamabがCYP基質薬に与える薬物相互作用に関する臨床試験データの代わりに使用されることを踏まえてModel influenceはHigh、CYP基質である併用薬への曝露が増加することで有害事象のリスクが増加することを踏まえてDecision consequenceをMediumと判断した。2.4項で紹介したFDAのwhite paperやEMAのwhite paperの事例でも、申請パッケージにおいて臨床試験データが存在しない部分をモデルに基づくシミュレーションで説明する場合、Model influenceはHighとされており、本事例もそれと一致していた。

5.6 個別事例-8 Tirzepatide

- 概要：表 33 に本事例の品目概要を示した。

表 33 Tirzepatide の品目概要

項目	内容
一般名／販売名	Tirzepatide/Mounjaro
作用機序	グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（GIP）受容体及びグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬
米国承認年／審査上の特記事項（優先審査等）	2022 年／Priority
適応症	2 型糖尿病
申請者	Eli Lilly
Credibility 評価の対象となったモデルの種類	PBPK モデル
ソース	FDA Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review Review (fda.gov)

- ✓ GLP-1 受容体作動薬（以下 GLP-1 RA）は胃内容排出速度を遅延させる。
- ✓ PBPK モデルにより，tirzepatide による胃内容排出遅延の acetaminophen, atorvastatin, digoxin, lisinopril, metformin, metoprolol, sitagliptin, S-warfarin の PK に及ぼす影響を評価。本 PBPK モデルにより，tirzepatide による胃内容排出遅延の上記薬剤 PK への影響は臨床的に問題になるものではないことが示唆され，FDA は PBPK モデルに基づく主張を受け入れた。
- ✓ Tirzepatide の推奨用量：週に 1 回 2.5 mg SC 投与を開始用量とし，4 週間後以降に週に 1 回 2.5 mg ずつ増量可能。さらに血糖コントロールが必要な場合は 4 週間ごとに 2.5 mg ずつ増量が可能で，最大用量は週に 1 回 15 mg SC 投与とする。

- モデル解析に使用した臨床試験又は Credibility 評価上重要な臨床試験の要約：

試験名	概要
GPGA	- Tirzepatide 単回または反復投与の安全性，忍容性，PK/PD を評価した Phase 1 試験（健康被験者または 2 型糖尿病患者） 3 つの part で構成 <u>Part A: Tirzepatide 単回 SC 投与</u> - 健康被験者 42 例 - 用量：0.25, 0.5, 1, 2.5, 5.0, and 8 mg <u>Part B: Tirzepatide 反復 SC 投与（QW で 4 週間）</u> - 健康被験者 25 例 [Cohort 1] 0.5 mg ; [Cohort 2] 1.5 mg ; [Cohort 3] 4.5 mg ; [Cohort 4] 5/5/8/10 mg (each dose for 1 week) <u>Part C: Tirzepatide 反復 SC 投与（QW で 4 週間）</u> 2 型糖尿病患者 42 例

	• [Cohort 1] 0.5 mg ; [Cohort 2] 5 mg ; [Cohort 3] 5/5/10/10 mg (each dose for 1 week) [Cohort 4] 5/5/10/15 mg (each dose for 1 week) ● Part B および C において胃内容排出のサロゲートマーカーであるアセトアミノフェンを投与し、アセトアミノフェンの PK 評価により、tirzepatide の胃内容排出への影響を評価。
--	--

- モデル解析の概要：

[Method]

GPGA 試験の健康被検者および 2 型糖尿病患者のデータを用いた semi-mechanistic PK モデルにより、tirzepatide による胃内容排出（Gastric emptying; GE）のアセトアミノフェンの PK に及ぼす影響を評価した。

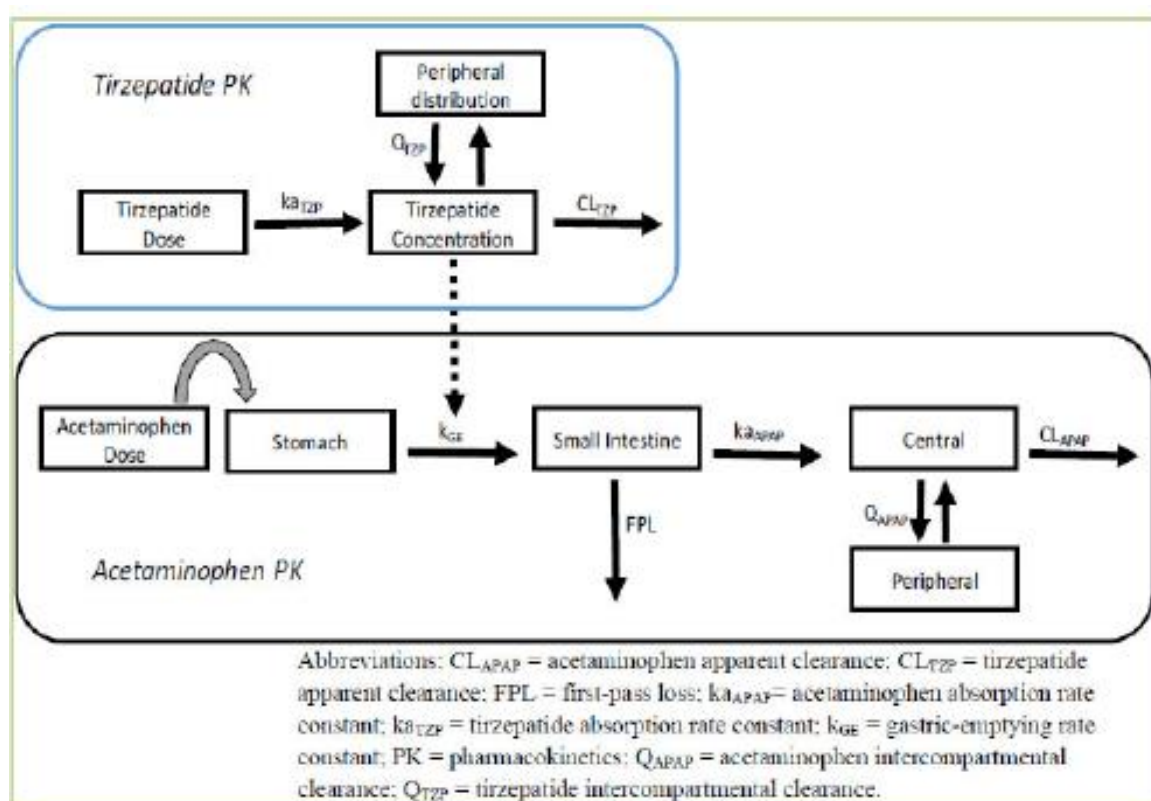


図 30 Semi-mechanistic gastric emptying acetaminophen PK モデルの概要

Clinical Pharmacology Review report (FDA), Figure 19 より引用

Test drug (atorvastatin, digoxin, ethinyl estradiol, lisinopril, metformin, metoprolol, norgestimate, sitagliptin, S-warfarin) に対する PBPK モデルを、SimCYP を用い構築した。Acetaminophen, atorvastatin, lisinopril, sitagliptin の PBPK モデルは申請者が構築した。透過定数 P_{app} には、in vitro assay で測定された見かけの透過定数を用いた。その他の薬剤に対しては、Simcyp の default compound file を用いて PBPK モデルが構築された。

各 test drug の PBPK モデルにおける GE 効果には、acetaminophen 投与のデータを用いて推定された GE 時間の変化 (fold change) を適用し、GE の変化を SimCYP の virtual health population の GI physiology section のモデルパラメータの胃内平均滞留時間 (mean residence time; MRT) に反映した。申請者は tirzepatide の MRT に及ぼす変化 (fold change) は、空腹時と食後で同じと仮定した。

[Results]

Acetaminophen の 50% GE までの時間の tirzepatide 投与の有無間での比を GE 遅延の指標とし、semi-mechanistic PK モデルで予測した。

Study GBCD T2DM subjects		Study GPGA Part B- Healthy subjects		Study GPGA Part C- T2DM subjects	
Dulaglutide (mg)	GE50 ratio (90% CI)	Tirzepatide (mg)	GE50 ratio (90% CI)	Tirzepatide (mg)	GE50 ratio (90% CI)
1 ^a	2.6 (2.4, 2.8)	0.5 ^a	1.06 (1.05, 1.07)	0.5 ^a	1.01 (1.00, 1.01)
1.5 ^a	3.1 (2.9, 3.3)	1.5 ^a	1.30 (1.25, 1.38)	2.5 ^a	1.43 (1.28, 1.77)
4.5 ^a	4.8 (4.6, 5.0)	2.5 ^a	1.66 (1.54, 1.82)	5 ^a	3.78 (2.92, 5.58)
^a Data collected on Day 2 after a single dose of dulaglutide		4.5 ^a	2.58 (2.29, 2.99)	0.5 [Day 23] ^b	1.00 (1.00, 1.00)
		5.0 ^a	2.86 (2.48, 3.29)	5 [Day 23] ^b	1.09 (1.06, 1.16)
		0.5 [Day 23] ^b	1.01 (1.01, 1.01)	5/5/10/10 [Day 23] ^b	1.60 (1.40, 2.01)
		1.5 [Day 23] ^b	1.04 (1.04, 1.06)	5/5/10/15 [Day 23] ^d	2.67 (2.08, 3.77)
		4.5 [Day 23] ^b	1.23 (1.19, 1.29)		
		5/5/8/10 [Day 23] ^c	1.77 (1.62, 1.94)		
^a Collected on Day 2 after a single dose of tirzepatide					
^b Collected on Day 23 after fourth dose of tirzepatide administered QW for 4 weeks					
^c Collected on Day 23 after dosing 5 mg once a week on the first and second weeks, 8 mg on the third week, and 10 mg on the fourth week					
^d Collected on Day 23 after dosing 5 mg once a week on the first and second weeks, 10 mg on the third week, and 15 mg on the fourth week					

図 31 Dulaglutide または tirzepatide による胃内容排出時間の変化

Clinical Pharmacology Review report (FDA), Table 16 より引用

MRT への fold change を PPK モデルに組み込み、Tirzepatide の単回投与 (Day 2) と反復投与 (Day 23) 時のアセトアミノフェンの PK パラメータ (tirzepatide の投与有無間の比) を予測したところ、実測値と概ね類似しており、MRT の fold change を用いたアプローチでアセトアミノフェンの PK に及ぼす GE 遅延の影響を予測できると考えられた。

		Observed PK ratio w/wo tirzepatide			Predicted PK ratio w/wo tirzepatide		
Dose	Sub.	C _{max}	T _{max} difference (hour)	AUC	C _{max}	T _{max} difference (hour)	AUC
0.5 QW [Day 2]	HV	0.95	0.17	0.97	0.98	0.08	1
0.5 QW [Day 23]	HV	1.11	-0.17	1.07	1	0.02	1
1.5 QW [Day 2]	HV	0.95	0	0.92	0.92	0.38	1
4.5 QW [Day 2]	HV	0.5	1	0.87	0.7	1.55	0.97
4.5 QW [Day 23]	HV	1.04	0.5	1.2	0.94	0.3	1
5/5/8/10 [Day 23]	HV	0.99	1	1.21	0.82	0.88	0.99
0.5 QW [Day 2]	T2M	1.1	0	1.11	1	0.02	1
0.5 QW [Day 23]	T2M	1.15	-0.17	1.09	1	1	1
5 QW [Day 2]	T2M	0.5	1	0.75	0.59	2.35	0.95
5 QW [Day 23]	T2M	0.92	0.83	1.05	0.97	0.15	1
5/5/10/15 [Day 23]	T2M	0.6	1	1.07	0.69	1.62	0.97

図 32 Tirzepatide 単回または複数回投与前後の acetaminophen の PK パラメータの観測値とシミュレーション値の比較

Clinical Pharmacology Review report (FDA), Table 20 より引用

Test drug の tirzepatide 投与に伴う GE 遅延を PBPK モデルで評価した。C_{max} と AUC の tirzepatide 投与有無間 (a: 5 mg 単回投与時, b: 5/5/10/15 mg の反復投与時) での比を予測した。透過性や溶解性が高い薬剤 (acetaminophen, digoxin, sitagliptin, s-warfarin) は吸収率が胃内容排出により制限されることから tirzepatide の投与により C_{max} や T_{max} に影響が及び、逆に胃内容排出が吸収の律速でない薬剤 (lisinopril, metformin) は影響が少ないことが示唆された。本 PBPK モデルでは GE 遅延の test drug の PK への影響の定量的な予測が十分に確立できたとはみなせないが、tirzepatide の GE 遅延が acetaminophen, atorvastatin, digoxin, lisinopril, metformin, metoprolol, sitagliptin, s-warfarin の PK に及ぼす影響は、臨床的に問題となるものではないことが示唆された。

a Predicted AUC and C_{max} Ratios for Drugs with and without a single dose of 5 mg Tirzepatide		
Compound	Geometric Mean AUC Ratio (90% CI)	Geometric Mean C _{max} Ratio (90% CI)
Atorvastatin (0-inf)	0.69 (0.67 to 0.72)	0.14 (0.13 to 0.16)
o-Hydroxyatorvastatin (0-inf)	0.92 (0.89 to 0.95)	0.31 (0.28 to 0.34)
Total atorvastatin-related active species (0-inf)	0.83 (0.80 to 0.85)	0.23 (0.21 to 0.25)
Digoxin (0-24 h)	1.00 (0.91 to 1.09)	0.78 (0.73 to 0.83)
Lisinopril (0-24 h)	1.00 (0.92 to 1.07)	0.98 (0.92 to 1.04)
Metformin (0-24 h)	1.00 (0.94 to 1.07)	0.91 (0.86 to 0.96)
Metoprolol (0-24 h)	1.29 (1.12 to 1.48)	1.34 (1.18 to 1.52)
Sitagliptin (0-24 h)	1.00 (0.95 to 1.05)	0.89 (0.86 to 0.93)
S-warfarin (0-inf)	1.00 (0.85 to 1.17)	0.82 (0.78 to 0.86)

b Predicted AUC and C_{max} Ratios for Drugs with and without 5, 5, 10, and 15 mg of Tirzepatide (Day 23)		
Compound	Geometric Mean AUC Ratio (90% CI)	Geometric Mean C _{max} Ratio (90% CI)
Atorvastatin (0-inf)	0.78 (0.76 to 0.80)	0.28 (0.27 to 0.29)
o-Hydroxyatorvastatin (0-inf)	0.95 (0.93 to 0.97)	0.41 (0.38 to 0.43)
Total atorvastatin-related active species (0-inf)	0.88 (0.86 to 0.90)	0.34 (0.32 to 0.35)
Digoxin (0-24 h)	1.00 (0.91 to 1.09)	0.85 (0.79 to 0.9)
Lisinopril (0-24h)	1.00 (0.93 to 1.08)	0.99 (0.93 to 1.06)
Metformin (0-24h)	1.00 (0.93 to 1.07)	0.95 (0.89 to 1.00)
Metoprolol (0-24h)	1.18 (1.03 to 1.36)	1.22 (1.08 to 1.39)
Sitagliptin (0-24h)	1.00 (0.95 to 1.05)	0.94 (0.9 to 0.98)
S-Warfarin (0-inf)	1.00 (0.85 to 1.17)	0.88 (0.84 to 0.92)

図 33 Tirzepatide 単回または複数回投与後の GE 遅延が併用薬の PK パラメータに及ぼす影響のシミュレーション結果

Clinical Pharmacology Review report (FDA), Table 21 より引用

[FDA との議論]

- Tirzepatide による GE 遅延への食事の影響の不確実性
 - ✓ FDA : Dulaglutide (他の GLP-1 RA ; Tirzepatide と同様 Eli Lilly) による atorvastatin や digoxin 等への GE 遅延の評価にも同様のモデル解析が実施されていたが, tirzepatide による GE 遅延の程度は食事の有無の影響を受けないという仮定は正当化が不十分であり, 空腹時と食後の両方で GE 遅延の PK パラメータへの影響を評価するよう指示した。
 - ✓ 空腹時の Tirzepatide による GE 遅延は評価されていなかったが, 申請者は, GLP-1 と食事が胃内容排出に影響を与える機序は異なり, 互いに独立と考えられると主張。食事と tirzepatide による GE への影響は独立であることを仮定し, 食事の有無別に tirzepatide の各 test drug の PK に与える影響を追加でシミュレーションしたところ, 空腹時と食事後で PK パラメータ (C_{max}) がやや変わることが示唆された。

	Fasted		Fed		Fed/Fasted AUC ratio	Fed/Fasted C _{max} ratio
	AUC ratio	C _{max} ratio	AUC ratio	C _{max} ratio		
Atorvastatin (total active species)	0.89	0.40	0.92	0.40	1.03	1.00
Digoxin	1.00	0.87	0.99	0.66	0.99	0.76
Lisinopril	1.00	0.99	1.00	0.93	1.00	0.94
Metformin	1.00	0.96	1.00	0.82	1.00	0.85
Metoprolol	1.02	1.07	1.00	1.01	0.98	0.94
Sitagliptin	1.00	0.95	1.00	0.83	1.00	0.87
S-warfarin	1.00	0.98	1.00	0.90	1.00	0.92

図 34 Tirzepatide 5 mg との併用時 (Day 5) の食前と食後の AUC と C_{max} の比の予測値

Clinical Pharmacology Review report (FDA), Table 24 より引用

- ✓ FDA は両者の GE への影響が独立である根拠は十分に確立されておらず、また当該シミュレーションも食事の baseline 時 MRT への影響のみしか考慮されておらず、胆汁酸分泌の変化等他の要因は考慮されていない、との見解。Tirzepatide による GE 遅延への食事の影響には不確実性があるとの論調。
- PBPK モデル解析の感度分析
 - 胃内容排出のモデルには、mechanistic な吸収モデルが必要だが、吸収に関連するパラメータ (透過性、溶解性、拡散係数、粒子径 等) が in vitro data や in-silico での予測に基づいており、sensitivity analysis の実施が必要。
 - 申請者は溶解性、粒子径、透過性等のパラメータの sensitivity analysis を実施したところ、一部のパラメータでは影響が認められた。例えば atorvastatin の PK に対する sensitivity analysis では、溶解性と透過性の値が C_{max} に影響を及ぼす等。

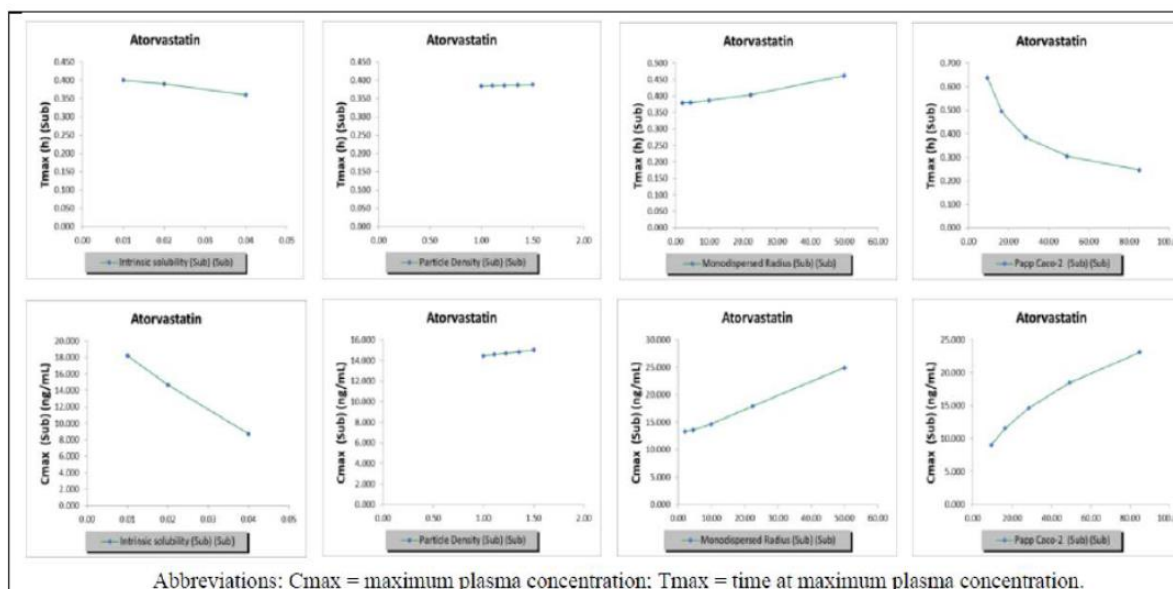


図 35 Atrovastatin PK に対する吸収関連のパラメータの感度分析

- ✓ FDA でも追加で sensitivity analysis を実施。Lisinopril の C_{max} , T_{max} 予測値は、モデル中の透過性パラメータの値の影響を受けた。

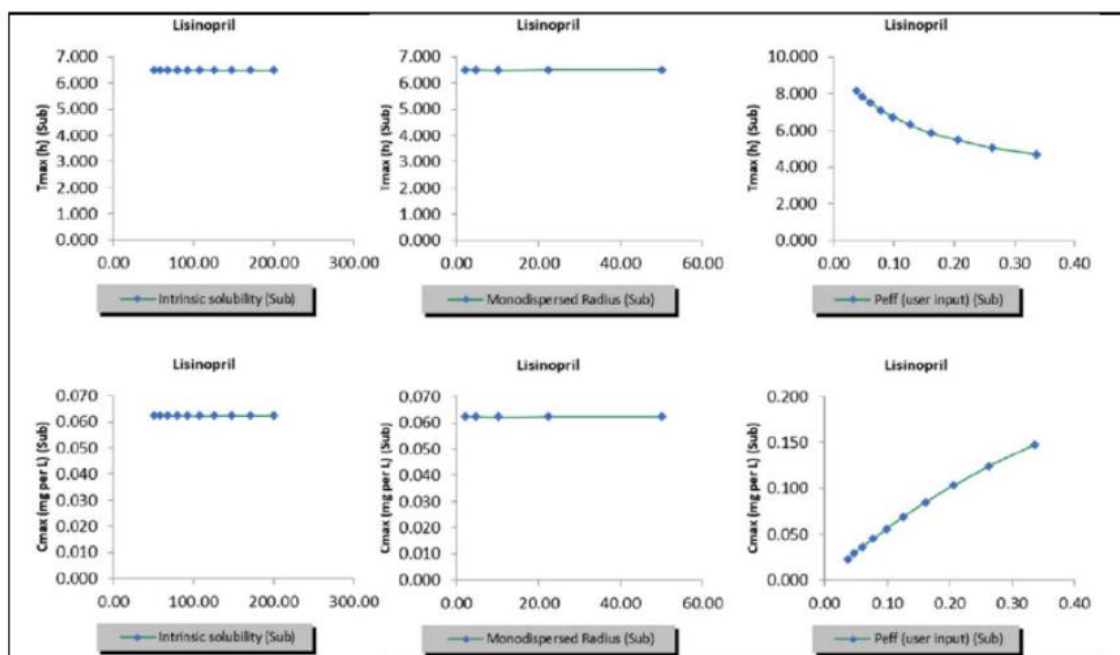


図 36 Lisinopril PK に対する吸収関連のパラメータの感度分析

Clinical Pharmacology Review report (FDA), Figure 24 より引用

- GLP-1 RA として 6 剤, 既に US で承認されており, 同機序薬剤の実臨床での使用経験があり, 情報が蓄積している。
 - ✓ 有効性が AUC-mediated の薬剤については, 臨床的に懸念されるような曝露量の変化ではない。
 - ✓ 一定の血中濃度が必要な薬剤や治療域が狭い薬剤は添付文書中の注意喚起 (labeling recommendation) でリスクマネジメントできる。
- Credibility 評価の概要：申請者及び FDA の Credibility 評価を表 34 にまとめた。

表 34 Credibility 評価の概要

Question of Interest	Tirzepatide による胃内容排出遅延が acetaminophen, atorvastatin, digoxin, ethinyl estradiol, lisinopril, metformin, metoprolol, norgestimate, sitagliptin, S-warfarin の PK に影響を及ぼすか	
Context of use	併用薬の用量調整や添付文書上での注意喚起が必要かを判断する	
	申請者の評価	FDA の評価
Model influence	Medium	最初の段階では High。PBPK による予測を臨床試験の代替としているため。

		最終評価では Medium となった。審査の過程で, dulaglutide や他の GLP-1 受容体アゴニストによる臨床経験が, Tirzepatide を含む GLP-1 受容体アゴニストの胃内容排出への影響の定性的な根拠を与えるという申請者の主張を受け入れた。
Decision consequence	Low	Low - 臨床試験の結果, 胃内容排出速度低下の併用薬への影響は, C_{max} を下げる方向であった。多くの薬剤では有効性に重要なのは AUC で, consequence は low と考えられる。 - 一定の血中濃度が必要な薬剤や治療域が狭い薬剤は添付文書中の注意喚起 (labeling recommendation) でリスクマネジメントする。
Model risk	Low - GLP-1RA の他剤での evidence が豊富にある - 相互作用で併用薬の胃内容排出速度を低下させるが, C_{max} を減少させる方向で, また overall AUC には大きな影響はない - Tirzepatide の胃内容排出速度への影響は, 時間の経過とともに減少する	Low - 他の GLP-RA での使用経験がある - 胃内容排出速度の低下の影響が及ぶのは主に C_{max} である - 添付文書中でのリスクマネジメントが可能である
Verification/ Validation	<u>Verification:</u> - PBPK 解析には SimCYP を使用。Verification については review report 中に詳細の言及無。 <u>Validation:</u> - 各併用薬剤について, モデル予測値と PK の観測値 (単回/複数回投与後, および異なる用量) を比較 - 胃内容排出への影響評価のための PBPK 解析については, Tirzepatide 投与時のアセトアミノフェンの血中濃度の予測値と実測値を比較	

- 申請者の主張と FDA の見解:

上記表のとおり。Model risk に対する FDA の初期評価は high であったが, 審査の過程で申請者の主張を受け入れ, 最終的には low となった。

- FDA の最終評価：

FDA は申請者の PBPK 解析を受け入れた。

- ✓ Tirzepatide による GE 遅延の mechanistic な解釈を可能にした。
- ✓ 本 PBPK 解析による併用薬の PK への GE delay の影響の定量的な予測を可能とするモデルが完全に確立されたとは言えないが、GLP-1 RA の他剤での臨床経験、GE delay のメカニズムと併用薬の PK への影響に関する現時点での知見も考慮に入れると、本 PBPK 解析により定性的な評価をすることは可能。

現時点でのエビデンスを総合すると、臨床的に重要な影響は無く、tirzepatide 投与時の併用薬の用量調節は不要と判断された。Risk mitigation として、添付文書において、胃内容排出速度を低下させることによる相互作用の注意喚起を記載することとされた。PBPK モデルによる検討内容については、USPI 中では言及無。

- 本事例の考察：

FDA の最終判断では、Model influence が medium, Decision consequence が low, Model risk が low であった。Model influence の rating が初期評価は high で最終的に medium であり、evidence 全体における本 PBPK モデルの占める割合が比較的高いと評価された印象を持ったが、他のエビデンスが比較的多くあったこと（同機序薬も多く承認されており、GLP-1 RA による胃内容排出速度の低下が他剤に及ぼす影響の程度がある程度確立している等）、また Decision consequence としても懸念が低いことから Model risk は low と評価されたのではないかと感じた。PBPK モデル解析に対して、食事の影響等に対する不確実性や感度分析の観点等、FDA からの指摘はあったが、Model risk が低く、実臨床での同機序薬剤の使用経験等も踏まえたエビデンスを総合し、tirzepatide 投与時の併用薬の用量調節不要との判断になった印象であった。

6 引用文献

1. Marshall, SF, Burghaus R, Cosson V et al. Good Practices in Model-Informed Drug Discovery and Development: Practice, Application, and Documentation. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2016;5:93-122.
2. 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会のデータサイエンス部会 2022 年度／2023 年度継続タスクフォース 4 「国内承認品目での調査を通じた Model-Informed Drug Development の実状調査」. https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/DS_2022_midd.html [アクセス日: 33 Mar 2025].
3. ASME V&V40-2018, Assessing the Credibility of Computational Modeling through Verification and Validation: Application to Medical Devices, ASME, 2018.
4. FDA, 2023. Assessing the Credibility of Computational Modeling and Simulation in Medical Device Submissions. <https://www.fda.gov/media/154985/download>. [アクセス日: 20 Jan 2025].
5. Kuemmel C, Yang Y, Zhang X et al. Consideration of a credibility assessment framework in model-informed drug development: potential application to physiologically-based pharmacokinetic modeling and simulation. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2020;9:21-8
6. Galluppi GR, Ahamadi M, Bhattacharya S et al. Considerations for industry—preparing for the FDA model-informed drug development (MIDD) paired meeting program. Clin Pharmacol Ther. 2024;116:282–88.
7. Rusten IS, Musuamba FT. Scientific and regulatory evaluation of empirical pharmacometric models: an application of the risk informed credibility assessment framework. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2021;10:1281-96.
8. Musuamba FT, Rusten IS, Lesage R et al. Scientific and regulatory evaluation of mechanistic in silico drug and disease models in drug development: Building model credibility. CPT Pharmacometr Syst Pharmacol. 2021;10:804–25.
9. ICH, General Principles for Model-Informed Drug Development M15. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_M15_EWG_Step2_DraftGuideline_2024_1031.pdf [アクセス日: 20 Jan 2025].
10. ASME V&V10-2006, Guide for Verification and Validation in Computational Solid Mechanics.
11. 山田貴博. 米国機械学会医療機器向けシミュレーション規格 V&V40 の考え方. 医機学 2021;91:363–6.
12. Yu B, Jiang T and Liu D. BCMA-targeted immunotherapy for multiple myeloma. J Hematol Oncol. 2020;13:125.
13. Shah N, Chari A, Scott E, Mezzi K and Usmani SZ. B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: rationale for targeting and current therapeutic approaches. Leukemia. 2020;34:985-1005.
14. Betts A, Haddish-Berhane N, Shah DK et al. A Translational Quantitative Systems Pharmacology Model for CD3 Bispecific Molecules: Application to Quantify T Cell-Mediated Tumor Cell Killing by P-Cadherin LP DART®. AAPS J. 2019;21:66.
15. Dunlap T, Cao Y. Physiological Considerations for Modeling in vivo Antibody-Target Interactions. Front Pharmacol. 2022;13:856961.
16. Betts A, van der Graaf PH. Mechanistic Quantitative Pharmacology Strategies for the Early Clinical

Development of Bispecific Antibodies in Oncology. Clin Pharmacol Ther. 2020;108:528–41.

17. FDA, 2025. Considerations for the Use of Artificial Intelligence To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products. <https://www.fda.gov/media/184830/download>. [アクセス日: 20 Jan 2025].
18. Lucas C, Wong P, Klein J et al. 2020 Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. Nature. 2020;584:463–9.
19. Mann ER, Menon M, Knight SB et al. Longitudinal immune profiling reveals key myeloid signatures associated with COVID-19. Sci Immunol. 2020;5:eabd6197.
20. Mudd PA, Crawford JC, Turner JS et al. 2020, Distinct inflammatory profiles distinguish COVID-19 from influenza with limited contributions from cytokine storm. Sci Adv. 2020;6:eabe3024.
21. Gastine S, Pang J, Boshier FAT, et al. Systematic Review and Patient-Level Meta-Analysis of SARS-CoV-2 Viral Dynamics to Model Response to Antiviral Therapies. Clin Pharmacol Ther. 2021;110:321-33.
22. Peterson MC, Riggs MM. A Physiologically Based Mathematical Model of Integrated Calcium Homeostasis and Bone Remodeling. Bone. 2010;46:49-63.
23. Abdallah YEH, Chahal S, Jamali F, Mahmoud SH. Drug-disease interaction: Clinical consequences of inflammation on drugs action and disposition. J Pharm Pharm Sci. 2023;26:11137.

データサイエンス部会 2024 年度継続タスクフォース 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	
(2024 年 4 月～2024 年 9 月)		
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	
住友ファーマ株式会社	根本 大輔	
サノフィ株式会社	渡瀬 広崇	
大塚製薬株式会社	佐々木 智啓	リーダー

監修

担当副部会長 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。