

厚生労働科学研究委託費（医薬品等規制調和・評価研究事業）
委託業務成果報告（総括・業務項目）
小児医薬品及び難病等アンメットニーズ医薬品を含む臨床開発等におけるモデリングと
シミュレーションの活用に関連する指針等の作成に関する研究

業務主任者 鹿野 真弓 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 審議役

研究要旨：医薬品開発の各過程における試験デザインの検討や用量設定に係る意思決定の際、モデリングを適用した臨床試験シミュレーションの情報が活用されるようになってきた。このようなモデリングとシミュレーション（M&S）の考え方や評価手法を医薬品開発や承認審査に有効に活用するために、関連する学問や技術の進歩及び国際動向を踏まえ、既存の解説文書「母集団薬物動態試験法」の改訂と指針としての公表、小児医薬品開発等への応用を含む曝露-応答評価に関する新たな指針案の作成並びに品目横断的解析の結果を医薬品開発や承認審査に活用するための基本的な枠組みの提言を目的として研究を行った。今年度は、母集団薬物動態・薬力学解析に関わる検討を重点的に実施し、最新の科学的知見に基づいた指針案を作成、パブリックコメント募集の案としてまとめた。また、小児医薬品や難病等アンメットニーズ医薬品の臨床開発及び製品に共通する情報の解析（品目横断的解析）に関する検討課題の抽出を行った。

研究分担者・研究協力者：

表 1 及び 2 に掲載した。

A. 研究目的：

医薬品の開発やその評価において、母集団薬物動態（Population Pharmacokinetics, Pop PK）及び曝露-応答（Exposure-Response, E-R）関係の解析経験や事例の集積を踏まえ、医薬品開発の各過程における試験デザインの検討や用量設定に係る意思決定の際、モデリングを適用した臨床試験シミュレーションの情報が活用されるようになってきた。小児等の特別な集団の用法・用量の設定、併用薬投与時の用量調節の必要性の検討時のモデリングとシミュレーション（M&S）の適用等が報告され、これら情報に基づいて添付文書で注意喚起や情報提供がなされる医薬品も見られる。これら M&S の考え方や用いられる評価手法は学問的にはファーマコメト릭スとして確立しており、医薬品開発への応用は Model-Based Drug Development (MBDD) と呼ばれ、近年特に注目されている開発戦略である。海外では産官学が共同で検討に着手しており、医薬品審査や開発助言において、M&S データに基づく定量的な情報の利用が進められている。

本研究は、本邦において、医薬品開発や承認審査へのファーマコメト릭スの適用を目指し、M&S の考え方や Pop PK や E-R 解析等の評価手法に関わる複数の指針を作成するとともに薬物動態や薬力学の情報も含め、製品に共通する情

報の解析（品目横断的解析）の結果を医薬品開発や承認審査に有効に活用するための基本的な枠組み、小児や希少疾病等を対象とした医薬品の臨床開発におけるファーマコメト릭スの活用について提言を行う。

今年度は、Pop PK に関わる検討を重点的に実施し、指針案を作成するとともに、小児医薬品開発等への応用を含む E-R 評価及び品目横断的解析に関する検討課題の抽出を行うことを目的とした。

B. 研究方法：

今年度は既存の解説文書「母集団薬物動態試験法」の内容の最新化、指針への改訂及びパブリックコメント募集の案に向けた検討を重点的に実施した。

医薬品医療機器総合機構（PMDA）の次世代審査等推進室に事務局を設置して研究班の運営を行い、全体会議及びサブグループによる検討を実施した。

全体会議では、検討方針の立案、規制関連事項の議論及び指針案の最終確認を行い、研究代表者、研究分担者及び研究協力者である PMDA、国立医薬品食品衛生研究所、日本臨床薬理学会及び日本薬物動態学会等に所属する大学の研究者、日本製薬工業協会に所属する製薬企業の研究者の他、PMDA の薬物動態（ADME）審査員及び製薬企業の臨床薬理等の関係者がオブザーバーとして出席した。（表 1）

またサブグループを設置し、官学の分担研究者が全体の統括を行い、製薬企業の臨床薬理担当者とPMDAのADME審査員が分担して、理論及び技術的側面から具体的な検討を行った。サブグループ会合では、最新の学問や科学的知見、医薬品開発や承認審査における情報及び海外の関連指針等の精査に基づき、記載内容の最新化と指針への改訂を行った。(表2)

1-1)解説文書の見直し

母集団薬物動態解析の実施における留意点及び医薬品開発において本手法を活用する際に参考となる事項が「医薬品の臨床薬物動態試験について」(平成13年6月1日医薬審第796号)の通知解説書としてまとめられている。しかしながら、当該文書「母集団薬物動態試験法」は指針ではなく、また作成から10年以上が経過し、最新の科学的知見との不整合も認められている。研究班では、「Population Pharmacokinetics」、「Exposure-Response Relationships – Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications」及び「Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products」等の米国FDAのガイダンスや白書、また関連するICH及び国内ガイドライン、当該領域の研究や医薬品開発での検討に関する論文並びに開発事例等を精査した。また、指針として公表することを念頭に適用範囲について議論した。さらに直近1年間の本邦での承認品目(新有効成分含有医薬品)の添付文書を調査し、母集団解析に関連した情報提供内容について整理した。

以上の検討に基づき、「母集団薬物動態試験法」の内容を基本として、本文書作成以降に集積された母集団解析に関連した科学的知見や規制面での事項を適切に反映して内容の改訂を行った。

1-2)パブリックコメント募集の案及び資料集の作成

評価方法に関わる内容の検討と執筆を製薬企業の臨床薬理担当者、背景、適用範囲及び情報提供に関わる内容の検討と執筆をPMDAのADME審査員が担当した。また関連する指針やガイドライン、用語一覧を整備して母集団解析に関する指針のパブリックコメント募集の案を作成した。

また現時点の学問及び科学的知見を踏まえ、「母集団薬物動態試験法」に掲載されている参考資料を精査して必要な資料のみ抽出するとともに改訂内容に関わる根拠や背景情報となる米国FDAの白書及びガイダンス、医薬品開発や承認審査におけるファーマコメトリクスの応用に関連した研究論文や実態調査のまとめ等の各種文書を追加して資料集を作成した。

1-3)海外との情報交換(英語版の作成)

海外規制当局及び関連団体からの意見聴取を目的にパブリックコメント募集の案の英語版を作成した。

1-4)曝露 応答評価の検討(小児用医薬品開発等への応用を含む)に関する研究、品目横断的解析の検討に関する研究のための情報収集

小児や難病等アンメットニーズ医薬品の臨床開発等へのファーマコメトリクスの応用及び品目横断的解析に関わる課題の抽出や検討方針について、全体会議で議論するとともに関連する米国FDAのガイダンスを参考に、小児医薬品開発等への応用を含むE-R評価の骨子を提案した。また、米国臨床薬理学会(American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics: ASCPT)の年次集會に分担研究者複数名が参加し、M&S、品目横断的解析及びMBDDに関連した米国FDAや製薬団体等による検討及び成功事例等の情報収集を行った。

(倫理面での配慮)

本研究は、本邦を含む各国の関連ガイダンス及び文献等の公開資料のみを基礎に検討した研究であり、個人情報、ヒト臨床試料、動物等は対象でないため、該当しない。

C. 研究結果:

全体会議は合計4回、サブグループ会合は合計3回開催され、下記の検討を行った。

1-1)解説文書の見直し

サブグループのメンバーを中心に「母集団薬物動態試験法」について、理論及び技術的側面から詳細に検討を行い、承認申請を念頭において医薬品開発時に実施されるPop PK又はPop PK/PD解析に関して、特に治験計画策定時、収集されたデータの取り扱いやモデル構築・診断・検証までの一連の解析フロー、解析報告書の作成、承認申請資料や添付文書における情報提供等を中心に大幅に加筆・修正された改訂文書を短期間で作成した。

1-2)パブリックコメント募集の案及び資料集の作成

「母集団薬物動態試験法」解説文書の作成から既に10年以上が経過している。その間に集積された科学的知見、医薬品開発及び承認審査での活用事例に基づき当該解説文書の内容を最新化し、さらに適用範囲、関連する指針やガイドライン、

用語一覧及び付録を整備して「母集団薬物動態・薬力学解析ガイドライン(案)」を作成した。

パブリックコメント募集の案の項目は以下の通りである。

1. はじめに
 - 1-1.背景と目的
 - 1-2.適用範囲
2. 試験方法
 - 2-1.治験の計画及び実施
 - 2-1-1.治験計画時の留意事項
 - 2-1-2.治験実施計画書に記載すべき事項
 - 2-1-3.解析計画書に記載すべき事項
 - 2-1-4.治験実施上の留意事項
 - 2-2.データの取扱い
 - 2-2-1.データの管理
 - 2-2-2.欠測値
 - 2-2-3.定量限界未満濃度値の取扱い
 - 2-2-4.外れ値
 - 2-3.データ解析
 - 2-3-1.母集団薬物動態及び薬力学モデルの構築
 - 2-3-2.モデルの診断
 - 2-4.モデルの検証
 - 2-4-1.外部検証法
 - 2-4-2.ブートストラップ
 - 2-4-3.視覚的事後予測性能評価 (Visual Prediction Check, VPC)
3. 母集団モデルの活用
 - 3-1.特定のサブグループにおける薬物動態学的又は薬力学的特徴の推定
 - 3-2.クリニカルトライアル・シミュレーション
4. 報告と情報提供
 - 4-1.母集団解析報告書
 - 4-2.承認申請資料
 - 4-3.添付文書における情報提供
5. 関連する指針及びガイドライン
6. 用語一覧
7. 付録

また、来年度以降の指針作成時及び研究者や審査員がより高度な解析実務を行う際に役立てることを目的に情報収集した文献等を統一的に整理して資料集として編集した。

1-3)海外との情報交換(英語版の作成)

指針の国際調和の観点から、海外規制当局や関連団体との情報交換及び意見聴取を目的に、パブリックコメント募集の案の英語版を作成した。

今後、国内パブリックコメント募集と同時期に米国 FDA 及び欧州 EMA の臨床薬理担当官並びに関連団体に意見を依頼する予定である。

1-4)曝露 応答評価の検討(小児用医薬品開発等への応用を含む)に関する研究、品目横断的解析の検討に関する研究のための情報収集

次年度以降の重点研究課題としている、小児や難病等アンメットニーズ医薬品の臨床開発等へのファーマコメトリクスへの応用及び品目横断的解析に関わる課題について全体会議で議論し、研究体制や検討方針、スケジュール等の概要を決定した。また ASCPT において収集した情報、「Exposure-Response Relationships – Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications」及び「General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological Products(draft)」等の関連ガイダンスを参考に、小児医薬品開発等への応用を含む E-R 評価の骨子を提案した。本骨子を元に来年度は指針素案を作成する予定である。

D. 考察:

本研究はレギュラトリーサイエンスに関わる組織が中心となり、産学の研究者の協力のもとで複数年に亘り継続されることを予定している。研究成果は、厚生労働行政の施策等に活用され、本邦における医薬品開発、承認審査及び医療現場での適正使用に資すると考えられた。

今年度は母集団解析に関わる指針案を作成した。今後、パブリックコメント募集を実施するとともに国際的なハーモナイゼーションに留意しつつ指針を最終化して通知する。また小児医薬品開発等への応用を含むE-R評価の指針素案を作成するとともに本邦における医薬品開発や承認審査へのファーマコメトリクスの適用や品目横断的解析について議論を深める予定である。

平成25年6月14日に閣議決定された「健康・医療戦略」を実現するために、PMDA自らが臨床データをういた審査における解析の実施及び医薬品開発に貢献する研究の実施においてM&Sを活用する等により、合理的で効率的な評価・判断プロセスを構築することとされている。また、PMDAでは横断的プロジェクトチームの活動を通じて、国立研究機関や大学等と連携して小児や希少疾病等を対象とした医薬品の臨床開発を支援している。ファーマコメトリクスは、そのコンセプトや技術的側面からも、これら対象集団や疾病領域の臨床開発等への応用が期待されている。本研究により、欧米と比肩する実効性の高い複数の指針が策定されること、医薬品開発や承認審査へのファーマコメトリクスの適用及びMBDDに関する日本の規制当局の考え方を公表することは、特に小児や希

少疾病等を対象とした医薬品の臨床開発の推進に資するとともに、平成28年度から新薬承認申請時に提出される臨床電子データを活用した承認審査及び品目横断的解析を実施する際の基礎となると考えられた。また間接的な波及効果として、本邦でもファーマコメトリクスやMBDDの正しい理解と啓発、関連する知識や技術の習得、人材育成が進むことが期待された。

E. 結論

今年度は、母集団解析に関わる検討を重点的に実施し、最新の科学的知見に基づき、既存の解説文書「母集団薬物動態試験法」を大幅に加筆・修正した「母集団薬物動態・薬力学解析ガイドライン(案)」を作成することに成功した。また次年度以降の重点研究課題としている、小児や難病等アンメットニーズ医薬品の臨床開発等へのファーマコメトリクスの応用及び品目横断的解析に関わる課題について議論し、研究体制や検討方針、スケジュール等の概要を決定した。本研究は三年の研究期間を予定しているが、一年目は概ね計画通りの成果を短期間で達成できた。

今後、パブリックコメント募集を実施するとともに国際的なハーモナイゼーションに留意しつつ母集団解析に関する指針を最終化して通知する予定である。また E-R 評価指針素案の作成、品目横断的解析の基本的考え方を整理するための情報収集と専門家による議論を進める。

添付資料

1. 母集団薬物動態・薬力学解析ガイドライン(案)
2. 平成 26 年度小児医薬品及び難病等アンメットニーズ医薬品を含む臨床開発等におけるモデリングとシミュレーションの活用に関連する指針等の作成に関する研究班全体会議議事録類
3. 平成 26 年度小児医薬品及び難病等アンメットニーズ医薬品を含む臨床開発等におけるモデリングとシミュレーションの活用に関連する指針等の作成に関する研究班サブグループ会議議事録類

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表:

1. 論文発表

- 1) Tanoshima R, Bournissen EG, Tanigawara Y, Kristensen JH, Taddio A, Ilett KF, Begg I, Wallach S., Ito S. Population PK modeling

and simulation based on fluoxetine and norfluoxetine concentrations in milk: a milk concentration-based prediction model. *Bri J Clin Pharmacol* 78(4):918-928(2014).

- 2) Suzuki S, Tanigawara Y. Forced expression of S100A10 reduces sensitivity to oxaliplatin in colorectal cancer cells. *Proteome Science* 12:26(2014).
- 3) Miura Y, Imamura K, Fukunaga K, Katsuyama Y, Suyama K, Okaneya T, Mushiroda T, Ando Y, Takano T, Tanigawara Y. Sunitinib-induced severe toxicities in a Japanese patient with the ABCG2 421 AA genotype. *BMC Cancer* 14:964(2014).
- 4) Shirota K, Kaneko M, Suzuki M, Minato K, Fujikata A, Ohta S, Hisaka A, Suzuki H. Analysis of the disposition of a novel p38 MAPK inhibitor, AKP-001 and its metabolites in rats with a simple physiologically based pharmacokinetic model. *Drug Metab Dispos*(2014) in press.

2. 学会発表

- 1) Shikano M: Future Plans for Advanced Review with Electronic Data in Japan. 日本 DIA 年会, 東京 2014 年 11 月 17 日
- 2) Shikano M: Overview of CDISC Implementation at Japan PMDA. CDISC International Interchange, 2014 年 12 月 11 日
- 3) Yabana N and Nagai N: Regulatory evaluation and perspectives on dose-exposure-response information in new drug applications (EMA EFPIA Workshop on the methods and impact of dose ranging/finding and dose-exposure-response information on licensure, labelling and post-approval studies, 2014 年 12 月 4-5 日)
- 4) 木島慎一(夏井和子): 臨床薬理学としてのファーマコメトリクス、医薬品開発におけるファーマコメトリクスアプローチへの期待~PMDA の新たな取組みを踏まえて~(第 35 回日本臨床薬理学会、2014 年 12 月 4 日-6 日)
- 5) 平井利典, 木村利美, 越前宏俊: 慢性腎臓病(CKD)患者におけるフェブキソスタットの尿酸低下効果のモデル解析(第 35 回日本臨床薬理学会、2014 年 12 月 4 日-6 日)
- 6) 樋坂章博: 薬物相互作用予測のための静的モデルと動的モデルの活用(第 35 回日本臨床薬理学会、2014 年 12 月 4 日-6 日)
- 7) 樋坂章博: 臓器の機能をモデリングする(第

35 回日本臨床薬理学会、2014 年 12 月 4 日-6 日)

- 8) 樋坂章博：臨床を予測するためのモデリングの挑戦(第 4 回 理化学研究所杉山特別研究室公開シンポジウム、2014 年 9 月 25 日)
- 9) 樋坂章博：創薬および医療におけるモデリング・シミュレーションの活用(千葉大学未来医療教育研究機構シンポジウム、2014 年 7 月 26 日)

3. ガイドライン等

なし

4. 単行本

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況：

1. 特許出願

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 小児医薬品及び難病等アンメットニーズ医薬品を含む臨床開発等におけるモデリングとシミュレーションの活用に関連する指針等の作成に関する研究班のメンバー（全体会議）

名前	所属機関	備考
鹿野真弓	医薬品医療機器総合機構 審議役（次世代審査等推進・科学委員会等担当）	研究代表者
永井尚美	医薬品医療機器総合機構 上級スペシャリスト（薬物動態）	分担研究者
夏井和子	医薬品医療機器総合機構 審査専門員	分担研究者
緒方宏泰	国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員	分担研究者
谷川原祐介	慶応義塾大学医学部 教授	分担研究者
越前宏俊	明治薬科大学薬学部 副学長 薬物治療学 教授	分担研究者
樋坂章博	千葉大学大学院薬学研究院 高齢者薬剤学研究室 教授	分担研究者
貝原徳紀	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 アステラス製薬	研究協力者
三好聡	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 ファイザー株式会社	研究協力者
落合義徳	医薬品医療機器総合機構 審査専門員	研究協力者
新田晃子	医薬品医療機器総合機構 審査専門員	研究協力者
植村展生	厚生労働省医薬食品局審査管理課	オブザーバー
安田早苗	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 エーザイ株式会社	オブザーバー
早戸誠一	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 エーザイ株式会社	オブザーバー
谷河賞彦	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 バイエル薬品株式会社	オブザーバー
木島慎一	医薬品医療機器総合機構 審査専門員	オブザーバー
川名純一	医薬品医療機器総合機構 審査専門員	オブザーバー
奥平真一	医薬品医療機器総合機構 審査専門員	オブザーバー
渡部辰悟	医薬品医療機器総合機構 審査専門員	オブザーバー
安藤祐実	医薬品医療機器総合機構 審査専門員	オブザーバー
前田雄太	医薬品医療機器総合機構 審査専門員	オブザーバー
野崎麻友香	医薬品医療機器総合機構 審査専門員	オブザーバー

表2 小児医薬品及び難病等アンメットニーズ医薬品を含む臨床開発等におけるモデリングとシミュレーションの活用に関連する指針等の作成に関する研究班のメンバー（サブグループ）

名前	所属機関	備考
緒方宏泰（サブグループ長）	国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員	分担研究者
谷川原祐介（サブグループ長代理）	慶応義塾大学医学部 教授	分担研究者
永井尚美	医薬品医療機器総合機構 上級スペシャリスト（薬物動態）	分担研究者
貝原徳紀	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 アステラス製薬	研究協力者
三好聡	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 ファイザー株式会社	研究協力者
落合義徳	医薬品医療機器総合機構 審査専門員	研究協力者
新田晃子	医薬品医療機器総合機構 審査専門員	研究協力者
安田早苗	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 エーザイ株式会社	オブザーバー
早戸誠一	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 エーザイ株式会社	オブザーバー
谷河賞彦	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 バイエル薬品株式会社	オブザーバー
木島慎一	医薬品医療機器総合機構 審査専門員	オブザーバー
渡部辰悟	医薬品医療機器総合機構 審査専門員	オブザーバー
安藤祐実	医薬品医療機器総合機構 審査専門員	オブザーバー
前田雄太	医薬品医療機器総合機構 審査専門員	オブザーバー
野崎麻友香	医薬品医療機器総合機構 審査専門員	オブザーバー