

【テーマ 1】:PBPK モデル解析の薬物相互作用評価への活用

I. 薬事利用を前提とした DDI 検討のための PBPK モデル解析と妥当性の評価方法について

PBPK モデル解析 (PBPK modeling) において検討・留意すべき点は、開発戦略、事前情報の量及び質、モデルの適用範囲 (COU: Context of Use) に影響を受けると考えられ、PBPK モデル解析のフレームワークと妥当性の評価方法は、そのような多様な状況に対応できる必要があります。また、適切な PBPK モデル解析のフレームワークと妥当性の評価方法は密接な関連があると考えられます。

- DDI 検討のための PBPK モデル解析として適切なフレームワーク及び妥当性の評価方法に必要と考えられる要素は何ですか？
- USFDA が提案している ASME の V&V40 に基づいた MIDD の信頼性評価フレームワーク (CPT PSP. 9, 21-28; doi:10.1002/psp4.12479) は上記の要素を満たしていますか？ 満たしていない場合、その要素は何ですか？

II. 適切なシミュレーションの考え方について

意思決定に利用するシミュレーションについて、考慮すべきシミュレーションの条件はモデルの適用範囲に関連する臨床試験 (臨床 DDI 試験、PGx 試験等) の有無や重要な仮定等に大きく影響を受ける可能性があります。シミュレーションの条件を検討する際に留意が必要と考えられる点は何ですか？

III. PBPK モデル解析結果の医療現場への情報提供について

PBPK モデル解析結果に関して、添付文書、インタビューフォーム、審査関連情報 (CTD、審査報告書) において、どのような情報が提供されると有用であると考えますか？

【背景】

“All models are wrong, but some are useful”、結局完璧なモデルは存在せず、医薬品開発においても、実施された *in silico* モデル解析の内容が迫られた意思決定のために “useful” であるかという解析の「信頼性評価」を実施する必要がある。したがって、モデル解析の結果が意思決定に利用されることを前提としたとき、適切なモデル解析のフレームワークは信頼性評価に利用されるであろう情報を適切に導出できることが求められ、適切なモデル解析のフレームワークと適切な妥当性の評価方法 (信頼性評価フレームワーク) は密接な関連があると考えられる。それらのフレームワークについて、学会及び製薬業界の研究者、規制当局等を含むすべての関係者により支持されるものが確立していることが望ましいが、現時点ではコンセンサスが得られているフレームワークは存在しない。

完璧なモデルは存在しないということを前提とすると、医薬品開発において実施された *in silico* モデル解析の信頼性を評価する際は、そのモデルが「利用目的や適用範囲 (COU: Context of Use) に見合っているか」が重要となると考えられる。メカニスティックモデルによる解析である PBPK モデリングでも同様であり、社内意思決定又は医薬品規制における意思決定であっても、「利用目的や適用範囲に見合っているか」を判断するためには、少なくとも利用目的と適用範囲が明確にされていなければ第 3 者によって実施されたモデリングが直面した疑問の解決のためのツールとして利用可能性の評価、つまり「信頼性評価」をすることは困難と考えられる。適用範囲を明確にした状況下でのモデル解析を利用するための信頼性評価については、USFDA と EMA からそれぞれ AMSE V&V40 から着想を得たフレームワークが提案されている。

本ラウンドテーブルのテーマ 1 のブレイクアウトセッションにおいては、PBPK モデリングのうち、特に利用頻度が高い DDI 検討への利用を想定し、USFDA が提案している ASME の V&V40 に基づいた MIDD の信頼性評価フレームワークを参考に、適切なモデル解析のフレームワーク及び信頼性評価フレームワークに必要と考えられる要素について議論する。

また、意思決定に利用するシミュレーションについては、Validation の状況 (適用範囲に関連する臨床試験の有無)、重要な仮定に起因する不確実性、モデルによる予測が誤っていた場合に患者が受け得るリスク等を考慮して、場合によっては保守的なシミュレーションの結果を意思決定に用いることも必要であり、状況に応じて適切な条件を選択する必要があると考えられる。薬事利用を前提とした DDI 検討のための PBPK モデル解析において、シミュレーションの条件を検討する際に留意が必要と考えられる点を議論し、特定の状況での適切なシミュレーションの条件についても可能であれば議論したい。

最後に、PBPK モデル解析結果は、医療従事者が当該薬剤や併用薬剤における DDI を検討する際などに、有用な情報を提供できる可能性がある。既に一部の薬剤では PBPK モデル解析を利用した検討結果が添付文書において情報提供されているが、DDI 検討のために実施された PBPK モデル解析結果の医療現場への情報提供について、添付文書、インタビューフォーム、審査関連情報 (CTD、審査報告書) において、どのような情報が提供されると医療現場にとって有用であるか考えるか議論したい。

【必読資料】(必ず事前に内容を理解した上でご参加ください)

- Kuemmel C, Yang Y, Zhang X, Florian J, Zhu H, Tegenge M, Huang SM, Wang Y, Morrison T, Zineh I. 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– 28.

【参考資料】

- Musuamba FT, Skottheim Rusten I, Lesage R, Russo G, Bursi R, Emili L, Wangorsch G, Manolis E, Karlsson KE, Kulesza A, Courcelles E, Boissel JP, Rousseau CF, Voisin EM, Alessandrello

R, Curado N, Dall'ara E, Rodriguez B, Pappalardo F, Geris L. Scientific and regulatory evaluation of mechanistic in silico drug and disease models in drug development: Building model credibility. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2021; 10: 804–825.

- 令和 2 年 12 月 21 日付 薬生薬審発 1221 第 1 号「生理学的薬物速度論モデルの解析報告書に関するガイドライン」について
- FDA: Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses – Format and Content Guidance for Industry (2018.8)
- EMA: Guideline on the reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation.(2018.12)
- 平成 30 年 7 月 23 日付 薬生薬審発 0723 第 4 号「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について
- FDA: Clinical Drug Interaction Studies – Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry (2020.1)
- FDA: In Vitro Drug Interaction Studies – Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry (2020.1)
- EMA: Guideline on the Investigation of Drug Interactions (2012.6)