



独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

第49回日本小児臨床薬理学会学術集会

2022/11/5

# PBPK モデル解析を利用した医薬品開発の現状と 関連ガイドラインの動向

医薬品医療機器総合機構  
新薬審査第五部/新薬審査第四部  
准スペシャリスト(薬物動態担当)  
木島 慎一

## | Disclaimer

- 本発表は演者の個人的見解を示すものであり、所属する組織の公式な見解ではないことにご留意ください

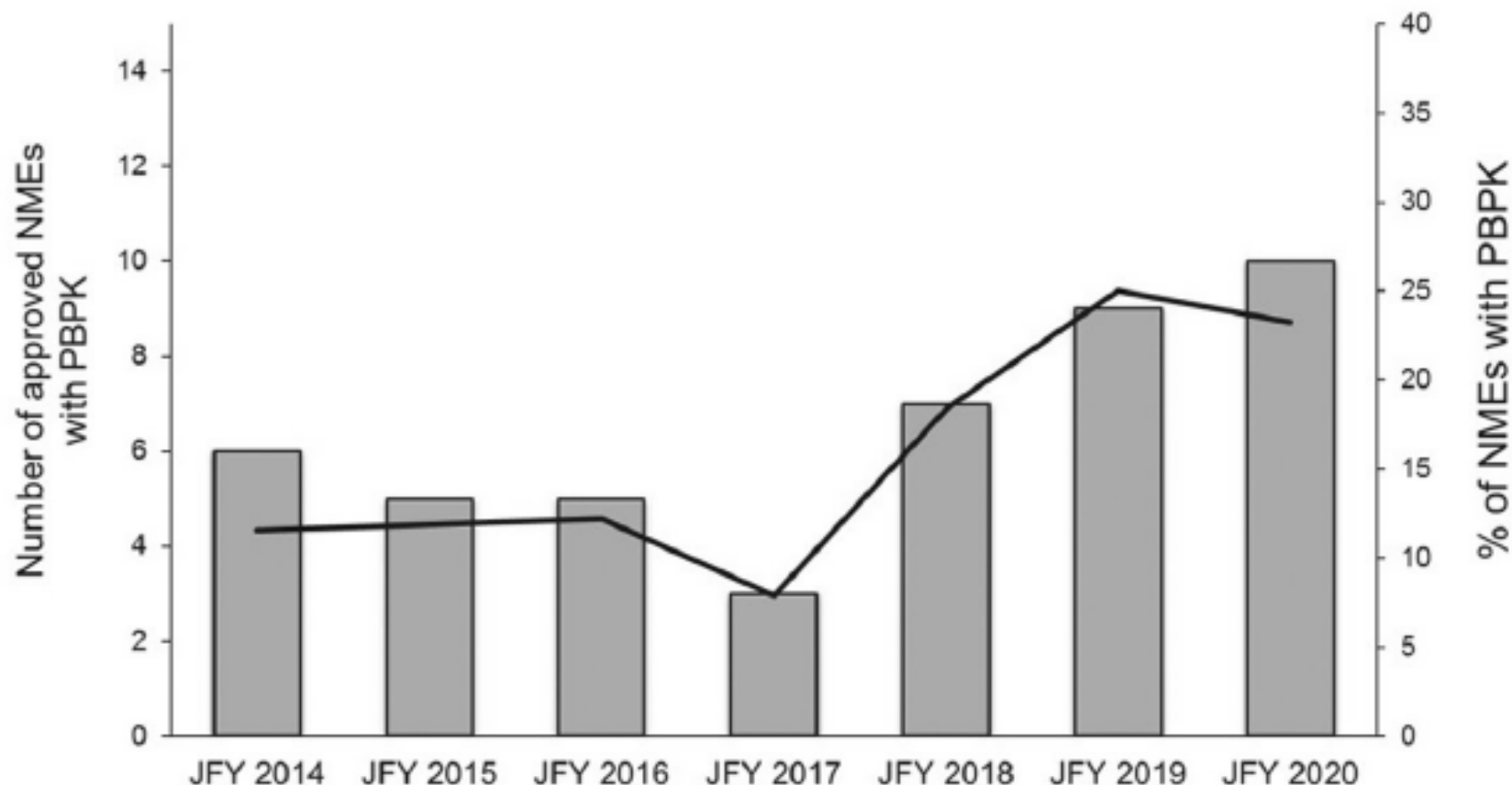
## | Outline

- PBPK モデル解析を利用した医薬品開発の現状
- 関連ガイドラインの動向

## | Outline

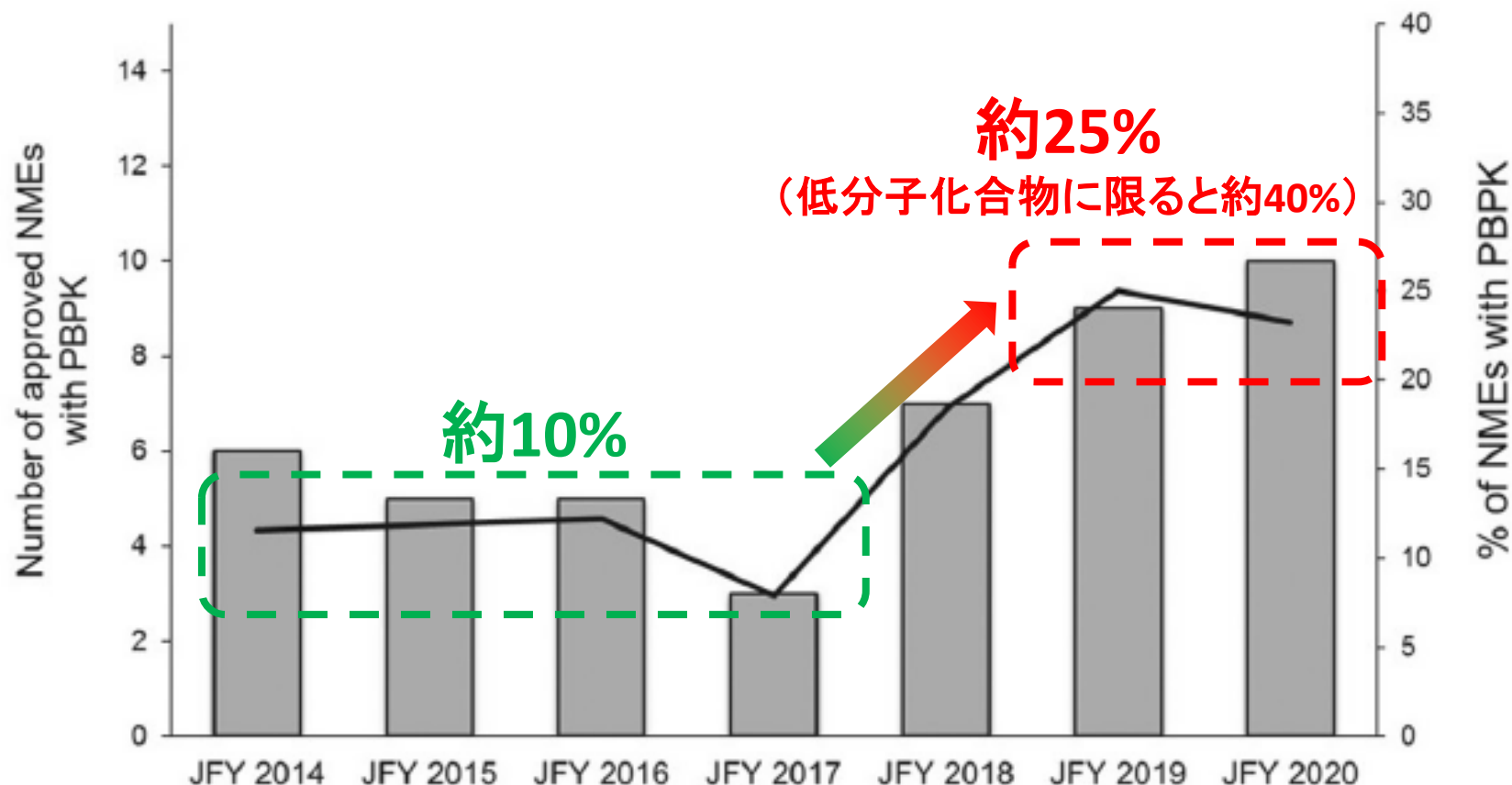
- PBPK モデル解析を利用した医薬品開発の現状
- 関連ガイドラインの動向

# 医薬品承認申請におけるPBPKモデルの利用



CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol. 2022 Oct.  
doi: 10.1002/psp4.12868. Online ahead of print.

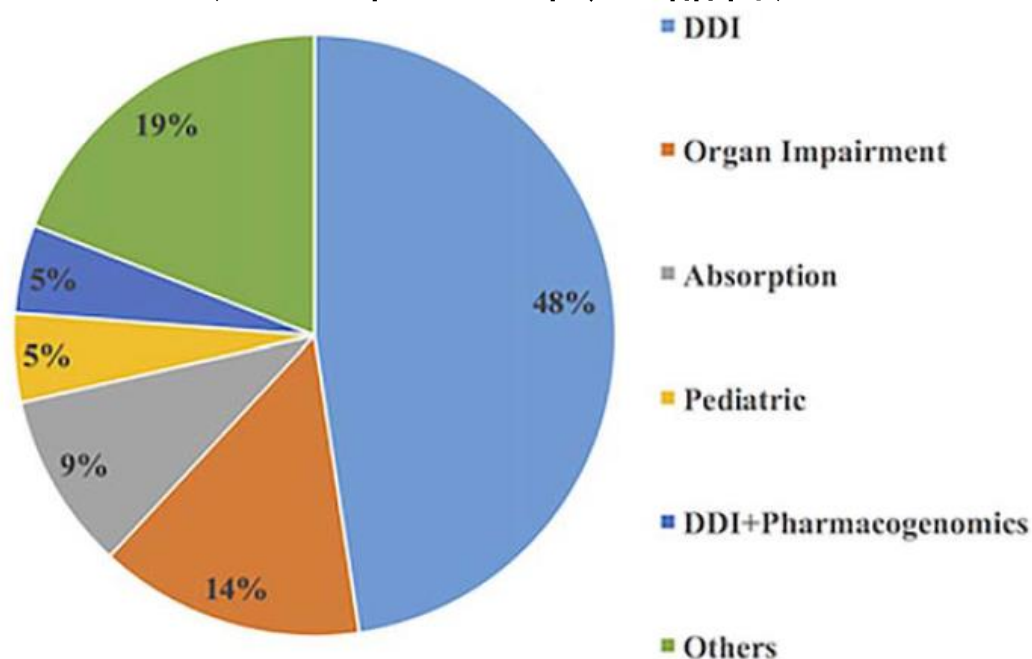
# 医薬品承認申請におけるPBPKモデルの利用



CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol. 2022 Oct.  
 doi: 10.1002/psp4.12868. Online ahead of print.

# 提出されたPBPKモデルの利用目的

PMDAに対して承認申請時に提出されたPBPKモデル  
(2014年-2016年、17品目)



**Figure 1** PBPK application in the 17 submissions in NDAs of NMEs received by the PMDA from 2014 to 2016. In some cases, multiple PBPK M&S reports were included in one submission.

# 添付文書へのPBPKモデル解析結果の記載

一般名	販売名	製造販売業者等	販売開始	内容
パノビノスタット乳酸塩	ファリーダックカプセル	ノバルティス ファーマ	2015年	DDI
エリグルスタット酒石酸塩	サデルガカプセル	サノフィ	2015年	DDI, PGx, Special pop.
イブルチニブ	イムブルピカカプセル	ヤンセンファーマ	2016年	DDI
オラパリブ	リムパーザ錠	アストラゼネカ	2018年	DDI
アパルタミド	アーリーダ錠	ヤンセンファーマ	2019年	DDI
キザルチニブ塩酸塩	ヴァンフリタ錠	第一三共	2019年	DDI
ベネトクラクス	ベネクレクス錠	アッヴィ	2019年	DDI
シポニモド フマル酸	メーゼント錠	ノバルティス ファーマ	2020年	DDI, PGx
チラブルチニブ	ベレキシブル錠	小野薬品工業	2020年	DDI
レムデシビル	ベクルリー点滴静注液/点滴静注用	ギリアド・サイエンシズ	2020年	Pediatrics
カプマチニブ塩酸塩水和物	タブレクタ錠	ノバルティス ファーマ	2020年	DDI
アカラブルチニブ	カルケンスカプセル	アストラゼネカ	2021年	DDI
アナモレリン塩酸塩	エドルミズ錠	小野薬品工業	2021年	DDI, Special pop.
エンホルツマブ ベドチン	バドセブ点滴静注用	アステラス製薬	2021年	DDI
セルベルカチニブ	レットヴィモカプセル	日本イーライリリー	2021年	DDI
ブリグチニブ	アルンブリグ錠	武田薬品工業	2021年	DDI
ペミガチニブ	ペマジール錠	インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン	2021年	DDI
ラロトレクチニブ硫酸塩	ヴァイトラックピカプセル/内用液	バイエル薬品	2021年	DDI
ポラツズマブ ベドチン (遺伝子組換え)	ポライビー点滴静注用	中外製薬	2021年	DDI
ブスルファン	ブスルフェクス点滴静注用	大塚製薬株	2021年(2009年) *	Pediatrics
ロルラチニブ	ローブレナ錠	ファイザー	2021年(2018年) *	DDI
バレメトスタットトシル酸塩	エザルミア錠	第一三共	2022年	DDI
ピミテスピブ	ジェセリ錠	大鵬薬品工業	2022年	DDI
フィネレノン	ケレンディア錠	バイエル薬品	2022年	DDI
バルベナジントシル酸塩	ジスバルカプセル	田辺三菱製薬	2022年	DDI
バレメトスタットトシル酸塩	エザルミア錠	第一三共	2022年	DDI
セルメチニブ硫酸塩	コセルゴカプセル	アレクシオンファーマ	2022年	DDI
マシテンタン	オプスミット錠	ヤンセンファーマ	2022年(2015年) *	DDI

\* 添付文書記載年(販売開始年)

PMDA 医療用医薬品 情報検索 により、演者が検索 (2022年10月末時点)

<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>



# 添付文書へのPBPKモデル解析結果の記載

一般名	販売名	製造販売業者等	販売開始	内容
パノビノスタット乳酸塩	ファリーダックカプセル	ノバルティス ファーマ	2015年	DDI
エリグルスタット酒石酸塩	サデルガカプセル	サノフィ	2015年	DDI, PGx, Special pop.
イブルチニブ	イムブルピカカプセル	ヤンセンファーマ	2016年	DDI
オラパリブ	リムパーザ錠	アストラゼネカ	2018年	DDI
アパルタミド	アーリーダ錠	ヤンセンファーマ	2019年	DDI
キザルチニブ塩酸塩	ヴァンフリタ錠	第一三共	2019年	DDI
ベネトクラクス	ベネクレクス錠	アッヴィ	2019年	DDI
シポニモド フマル酸	メーゼント錠	ノバルティス ファーマ	2020年	DDI, PGx
チラブルチニブ	ベレキシブル錠	小野薬品工業	2020年	DDI
レムデシビル	ベクルリー点滴静注液/点滴静注用	ギリアド・サイエンシズ	2020年	Pediatrics
カプマチニブ塩酸塩水和物	タブレクタ錠	ノバルティス ファーマ	2020年	DDI
アカラブルチニブ	カルケンスカプセル	アストラゼネカ	2021年	DDI
アナモレリン塩酸塩	エドルミズ錠	小野薬品工業	2021年	DDI, Special pop.
エンホルツマブ ベドチン	バドセブ点滴静注用	アステラス製薬	2021年	DDI
セルベルカチニブ	レットヴィモカプセル	日本イーライリリー	2021年	DDI
ブリグチニブ	アルンブリグ錠	武田薬品工業	2021年	DDI
ペミガチニブ	ペマジール錠	インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン	2021年	DDI
ラロトレクチニブ硫酸塩	ヴァイトラックピカプセル/内用液	バイエル薬品	2021年	DDI
ポラツズマブ ベドチン (遺伝子組換え)	ポライビー点滴静注用	中外製薬	2021年	DDI
ブスルファン	ブスルフェクス点滴静注用	大塚製薬株	2021年(2009年) *	Pediatrics
ロールラチニブ	ローブレナ錠	ファイザー	2021年(2018年) *	DDI
バレメトスタットトシル酸塩	エザルミア錠	第一三共	2022年	DDI
ピミテスピブ	ジェセリ錠	大鵬薬品工業	2022年	DDI
フィネレノン	ケレンディア錠	バイエル薬品	2022年	DDI
バルベナジントシル酸塩	ジスバルカプセル	田辺三菱製薬	2022年	DDI
バレメトスタットトシル酸塩	エザルミア錠	第一三共	2022年	DDI
セルメチニブ硫酸塩	コセルゴカプセル	アレクシオンファーマ	2022年	DDI
マシテンタン	オプスミット錠	ヤンセンファーマ	2022年(2015年) *	DDI

2021年

2022年

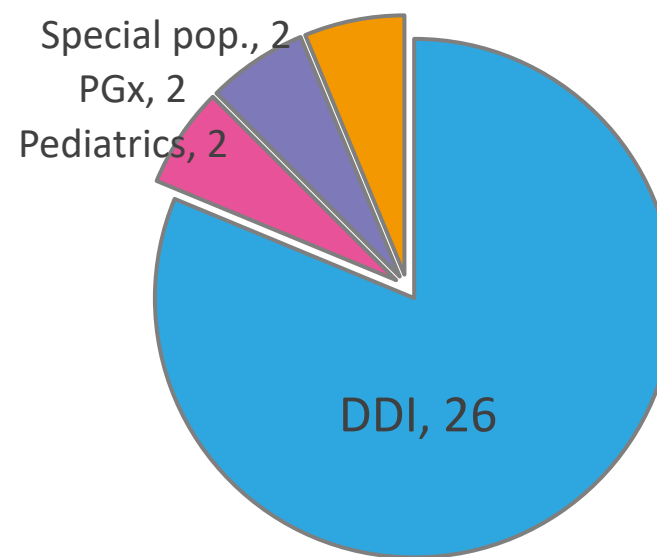
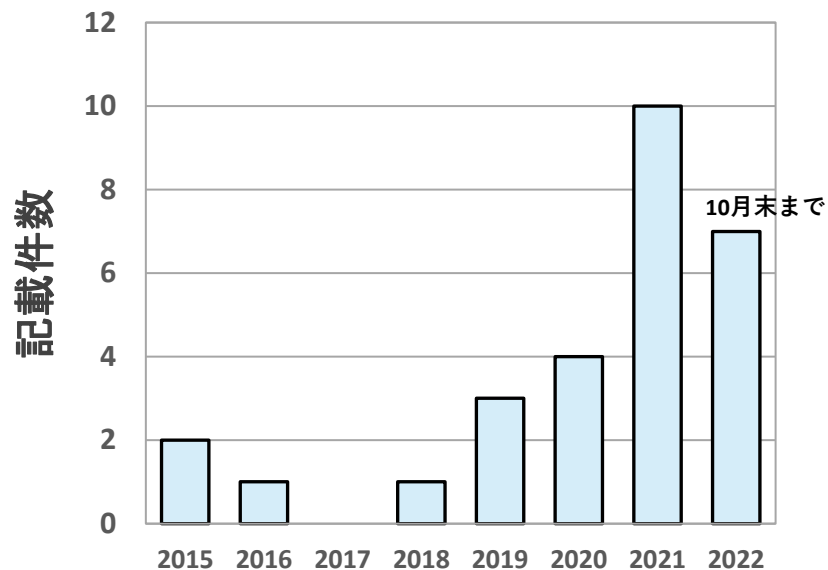
\* 添付文書記載年(販売開始年)

PMDA 医療用医薬品 情報検索 により、演者が検索 (2022年10月末時点)

<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

# 添付文書へのPBPKモデル解析結果の記載

一般名	販売名	製造販売業者等	販売開始	内容
パノビノスタット乳酸塩	ファリーダックカプセル	ノバルティス ファーマ	2015年	DDI
エリグルスタット酒石酸塩	サデルガカプセル	サノフィ	2015年	DDI, PGx, Special pop.
イブルチニブ	イムブルピカカプセル	ヤンセンファーマ	2016年	DDI
オラ				
アノ				
キサ				
ベネ				
シオ				
チラ				
レム				
カフ				
アカ				
アナ				
エン				
セル				
ブリ				
ペミ				
ラロ				
ポラ				
ブブ				
ロル				
バレ				
ピミ				
フィ				
バルベナジントシル酸塩	ジスバルカプセル	田辺三菱製薬	2022年	DDI
バレメトスタットシル酸塩	エザルミア錠	第一三共	2022年	DDI
セルメチニブ硫酸塩	コセルゴカプセル	アレクシオンファーマ	2022年	DDI
マシテンタン	オプスミット錠	ヤンセンファーマ	2022年(2015年) *	DDI



\* 添付文書記載年(販売開始年)

PMDA 医療用医薬品 情報検索 により、演者が検索 (2022年10月末時点)

<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

## | Outline

- PBPK モデル解析を利用した医薬品開発の現状
- 関連ガイドラインの動向

# | 関連ガイドラインの動向

- PBPKモデリングに関するガイドライン
- 薬物相互作用
- 小児用医薬品開発
- PBBM (Physiologically-Based Biopharmaceutics Modeling)
- MIDD (Model-Informed Drug Development)

# | 関連ガイドラインの動向

- PBPKモデリングに関するガイドライン
- 薬物相互作用
- 小児用医薬品開発
- PBBM (Physiologically-Based Biopharmaceutics Modeling)
- MIDD (Model-Informed Drug Development)

# PBPKモデリングに関するガイドライン

**MHLW** (12/21/2020)

薬生薬審発1221第1号  
令和2年12月21日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長  
（公印省略）

「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

近年、医薬品の投与後の薬物動態、薬理反応、有効性又は安全性データの一連の関係について、構築した数理的なモデルを基に、それらの関係を推定する試みとしてモデリング&シミュレーション（M&S）を活用した開発戦略が注目されています。M&Sの手法の一つとして、ヒトの生理学的な情報、医薬品の生化学的、物理化学的な情報等を利用してモデルを組み上げ解析する生理学的薬物速度論（Physiologically based pharmacokinetic: PBPK）モデルを用いた解析があり、薬物相互作用の検討や小児等の特定の背景を有する集団における薬物動態の推定、用法・用量の設定等を行う上で有用な手法の一つです。

厚生労働省では、近年、製造販売承認申請時にPBPKモデルを用いた解析を活用した例が増加していることを踏まえ、PBPKモデルを用いた解析を用いた評価結果が適切に報告されるよう、別添のとおり「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」を作成しました。つきましては、貴管下関係業者等に対し周知方を願います。

なお、本ガイドラインでは、本文で示しているとおり、医薬品の開発時におけるPBPKモデルを用いた解析結果を提出するための解析報告書を作成する際の留意事項及び基本的考え方を提示しています。本ガイドラインは現時点での科学的知見に基づいて検討されたものですので、本ガイドラインを参考にしつつ、学問や科学技術の進展に伴い新たな知見が得られた場合は、科学的な判断に基づき柔軟な対応を考慮していただきますよう、御留意願います。

<https://www.pmda.go.jp/files/000238192.pdf>

**FDA** (09/03/2018)

Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses — Format and Content Guidance for Industry

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

August 2018  
Clinical Pharmacology

*Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses — Format and Content*  
09/03/18

<https://www.fda.gov/media/101469/download>

**EMA** (12/13/2018)

EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13 December 2018  
EMA/CHMP/458101/2016  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Guideline on the reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation

Draft agreed by Modelling and Simulation Working Group	April 2016
Draft agreed by Pharmacokinetics Working Party	May 2016
Adopted by CHMP for release for consultation	21 July 2016
Start of public consultation	29 July 2016
End of consultation (deadline for comments)	31 January 2017
Agreed by Modelling and Simulation Working Group	October 2018
Agreed by Pharmacokinetics Working Party	October 2018
Adopted by CHMP	13 December 2018
Date of coming into effect	1 July 2019

Keywords: pharmacokinetics, modelling, simulation, qualification, predictive performance

30 Churchill Place • Canary Wharf • London E14 5EU • United Kingdom  
Telephone: +44 (0)20 3686 6000 Fax: +44 (0)20 3686 5055  
Send a question via our website [www.ema.europa.eu/question](http://www.ema.europa.eu/question)  
An agency of the European Union  
© European Medicines Agency, 2018. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-reporting-physiologically-based-pharmacokinetic-pbpk-modelling-simulation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-reporting-physiologically-based-pharmacokinetic-pbpk-modelling-simulation_en.pdf)

# 「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」

写

2020年12月21日 発出

tion of Japanese Guideline is intended to be a reference material to provide  
event of inconsistency between the Japanese original and the translation, the

薬生薬審発1221第1号  
令和2年12月21日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長  
（公印省略）

「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

近年、医薬品の投与後の薬物動態、薬理反応、有効性又は安全性データの一連の関係について、構築した数理的なモデルを基に、それらの関係を推定する試みとしてモデリング&シミュレーション（M&S）を活用した開発戦略が注目されています。M&Sの手法の一つとして、ヒトの生理学的な情報、医薬品の生化学的、物理化学的な情報等を利用してモデルを組み上げ解析する生理学的薬物速度論（Physiologically based pharmacokinetic:PBPK）モデルを用いた解析があり、薬物相互作用の検討や小児等の特定の背景を有する集団における薬物動態の推定、用法・用量の設定等を行う上で有用な手法の一つです。

厚生労働省では、近年、製造販売承認申請時にPBPKモデルを用いた解析を活用した例が増加していることを踏まえ、PBPKモデルを用いた解析を用いた評価結果が適切に報告されるよう、別添のとおり「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」を作成しました。つきましては、貴管下関係業者等に対し周知方願います。

なお、本ガイドラインでは、本文で示しているとおり、医薬品の開発時におけるPBPKモデルを用いた解析結果を提出するための解析報告書を作成する際の留意事項及び基本的考え方を提示しています。本ガイドラインは現時点での科学的知見に基づいて検討されたものですので、本ガイドラインを参考にしつつ、学問や科学技術の進展に伴い新たな知見が得られた場合は、科学的な判断に基づき柔軟な対応を考慮していただきますよう、御留意願います。

Provisional Translation  
PSEHB/PED Notification No. 1221-1  
December 21, 2020

Guidelines for Analysis Reports Involving Physiologically based Pharmacokinetic Models

Table of contents

1. Introduction	2
1.1. Background and objectives	2
1.2. Scope	3
2. Content of an analysis report	3
2.1. Summary	3
2.2. Objective	3
2.3. Background information	3
2.4. Methods of analysis	4
2.4.1. Assumptions	4
2.4.2. Information of system specific parameters	5
2.4.3. Drug information related to model building	5
2.4.4. Simulation	6
2.4.5. Methods for model qualification	6
2.5. Results	7
2.5.1. Results of model qualification	7
2.5.2. Application of models	8
2.6. Discussion	8
3. PBPK platforms	9
4. Electronic data submission	9
5. Relevant guidance and guidelines	10
6. Glossary	10

**日本語版(オリジナル)**

<https://www.pmda.go.jp/files/000238191.pdf>

**英訳版(参考用)**

<https://www.pmda.go.jp/files/000238192.pdf>

## 目的

- 評価結果が適切に規制当局に報告されるように、結果を報告する際の留意事項及び基本的考え方についてとりまとめたもの

- 資料の一貫性の維持
- 意思決定の促進
- 報告書の内容の標準化

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

14

# | 関連ガイドラインの動向

- PBPBモデリングに関するガイドライン
- **薬物相互作用**
- 小児用医薬品開発
- PBBM (Physiologically-Based Biopharmaceutics Modeling)
- MIDD (Model-Informed Drug Development)



# | PBPKモデル解析と各地域の薬物相互作用ガイドライン

## 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(2018/7)

### 4.3.3 生理学的薬物速度論 (PBPK) モデル\*留意事項 (12)

PBPK モデルでは、時間推移を考慮した薬物濃度の変化が記述でき、相互作用薬が被相互作用薬の薬物動態プロファイル全体に及ぼす作用の評価に加え、トランスポーターや代謝物の寄与など、複雑な相互作用の評価が理論的に可能とされる(図 4-2, 図 4-3 参照)。PBPK モデルにはヒトの生理機能に基づくパラメータと薬物毎に特有なパラメータを組み込む。

PMDA

## Clinical Drug Interaction Studies — Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions (2020/1)

### 4. *In Silico DDI Studies*

Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) models can be used in lieu of some prospective DDI studies. For example, PBPK models have predicted the impact of weak and moderate inhibitors on the substrates of some CYP isoforms (e.g., CYP2D6, CYP3A) as well as the impact of weak and moderate inducers on CYP3A substrates.<sup>7,8,9</sup> These predictions were made after prospective clinical trials showed a significant DDI between the investigational drug and strong

FDA

## Guideline on the investigation of drug interactions (2012/6)

### 5.5. PBPK modelling and simulation

PBPK modelling and simulations may be used at different stages of drug development. Early in drug development, PBPK modelling and simulations serve two main purposes in the interactions assessment. PBPK simulations may support the absence of *in vivo* drug-drug interaction potential, as stated in section 5.3.3.1A. If adequately qualified, it may also support the statements regarding restrictions in concomitant medications in clinical trials while planned *in vivo* drug-drug interaction studies have not been performed. During late stages of drug development, when more *in vivo* data are available,

EMA

# ICH: (医薬品規制調和国際会議)

International Council for Harmonization of Technical Requirements for  
Pharmaceuticals for Human Use

Q

Quality: 品質  
(品質に関するガイドライン)

S

Safety: 安全性  
(非臨床に関するガイドライン)

E

Efficacy: 有効性  
(臨床に関するガイドライン)

M

Multidisciplinary: 複合領域  
(複数領域に関わるガイドライン)

## 【ICHの目的と役割】

ICHの目的は、新医薬品を時宜に即し、また継続的に患者が利用できるようにすること、ヒトにおける不必要な臨床試験の重複を避けること、安全性、有効性及び品質の高い医薬品が効率的に開発、登録及び製造されること、及び安全性及び有効性が損なわれることなく動物試験が軽減されることに資する技術的要件における国際調和を促進することで公衆衛生を促進することです。

<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0014.html>

# ICH M12: Drug Interaction Studies

ICH HARMONISED GUIDELINE

**DRUG INTERACTION STUDIES**  
**M12**

Draft version  
Endorsed on 24 May 2022

*Currently under public consultation*

- 薬物相互作用の検討方法に関するICHガイドライン
- 本年夏にパブリックコメントの募集期間を終了(2022/8/5~10/4)
- “PBPK”は文書全体で46カ所に登場

7.3. Predictive Modeling.....	47
7.3.1 Using Mechanistic Static Models for DDI Predictions .....	48
7.3.2 Using PBPK Models to Predict Enzyme or Transporter-Based DDIs .....	50

[https://database.ich.org/sites/default/files/M12\\_Step1\\_draft\\_Guideline\\_2022\\_0524.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/M12_Step1_draft_Guideline_2022_0524.pdf)

# | 関連ガイドラインの動向

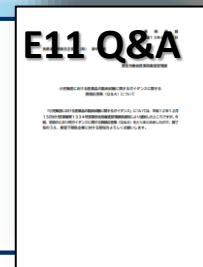
- PBPBモデリングに関するガイドライン
- 薬物相互作用
- **小児用医薬品開発**
- PBBM (Physiologically-Based Biopharmaceutics Modeling)
- MIDD (Model-Informed Drug Development)

# ICH E11ガイドライン(E11、E11(R1)、E11A) : 小児用医薬品開発関連ガイドライン

E11

「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」

- 2000.12 ICH E11 発出
- 2001.6 ICH E11 Q&A 発出

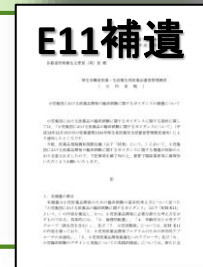


<https://www.pmda.go.jp/files/000156072.pdf> <https://www.pmda.go.jp/files/000156578.pdf>

E11(R1)

「小児集団における医薬品開発の臨床試験に関するガイダンス」の補遺

- 2014.8 Concept paper が運営委員会で承認されExpert Working Group (EWG) 発足
- 2017.12 ICH E11(R1) 発出

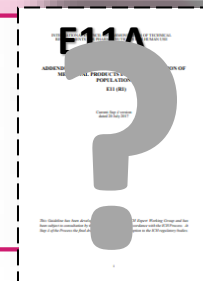


<https://www.pmda.go.jp/files/000222107.pdf>

E11A

「小児用医薬品開発における外挿」(Pediatric Extrapolation)

- 2017.11 Concept paper が運営委員会で承認されExpert Working Group (EWG) 発足
- 2022.11現在 日本でのパブリックコメント募集期間終了



## | ICH E11Aの目的

- “小児用医薬品開発における外挿”に関する用語を整理し定義すること
- “小児用医薬品開発における外挿”を用いることをサポートするのに有用な様々な方法について情報提供すること
- “小児用医薬品開発における外挿”を用いるための体系的な方法について議論すること
- 試験デザイン、統計解析、Modeling & Simulation及びそれぞれの方法論について議論すること

ICH E11A Final Concept Paper

[https://database.ich.org/sites/default/files/E11A\\_EWG\\_Concept\\_Paper.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E11A_EWG_Concept_Paper.pdf)

# ICH E11Aガイドライン案

- モデルを用いた開発戦略について言及
  - ✓ 用法用量を含む試験デザインの検討
  - ✓ 曝露量をマッチさせるためのツール
- PBPKモデルを含むメカニズムに基づくモデルの有用性について言及
  - ✓ バイオマーカーを用いた戦略
  - ✓ 臨床エンドポイントの正当化

## 4.1.2 Use of Biomarkers

When available, biomarkers that can be used to support both adult and pediatric development programs are desirable as are biomarkers that specifically track pediatric disease progression and/or treatment effect. As an adjunct to the observed biomarker time course, a physiologic and/or mechanistic representation that describes such data in response to drug therapy is highly beneficial. Modeling and simulation approaches such as physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and quantitative system pharmacology (QSP) models can be useful to support the biomarker strategy and choice of clinical endpoints in children.

## 4.2 Model-Informed Approaches

Modeling and simulation approaches are powerful tools that can be used, for example, to

.....

The availability of the various data sources dictates, in part, the methodologic approach with more top-down approaches (e.g., traditional PK/PD, population-based PK/PD) reliant on adult data and bottom-up approaches (e.g., PBPK, QSP) dependent on physicochemical, *in vitro* and preclinical *in vivo* data. For ADME prediction, data of interest include the physicochemical properties of the drug, *in vitro* data describing individual PK attributes, PK/PD data from preclinical *in vivo* experiments, and any PK/PD data from adults.

When using existing models (e.g., population PK, PBPK, population PK/PD models), the specific characteristics of the target population, such as relevant body size and organ maturation, should be incorporated in the model. Depending on the available data and goals of the modeling, there are several techniques that can be used to incorporate information from the reference population in the analysis of the target population; for example, using models based on the reference population, analysis with pooled datasets, or Bayesian approaches with prior distributions for model parameters.

# | 関連ガイドラインの動向

- PBPBモデリングに関するガイドライン
- 薬物相互作用
- 小児用医薬品開発
- PBBM (Physiologically-Based Biopharmaceutics Modeling)
- MIDD (Model-Informed Drug Development)



# PBBM (Physiologically-Based Biopharmaceutics Modeling)

- 機序に基づく吸収過程をモデル化したPBPKモデルを用いた、生物薬剤の観点からPBPKモデリングをしたもの。Mechanistic absorption PBPKモデリングという用語も近い意味で用いられることもある。
- 品質領域の観点からは、医薬品の品質属性の変動を *in vivo* の結果に関連付けて、臨床的に関連する医薬品仕様 (CRDPS: clinically relevant drug product specifications) の確立を補助するツール。
- 薬物動態領域の観点からは、食事の影響、pH依存の薬物相互作用の検討やVirtual BE試験などの検討に用いられるPBPKモデリングが含まれる。

## FDA Draft Guidance

The Use of Physiologically Based  
Pharmacokinetic Analyses —  
Biopharmaceutics Applications for Oral  
Drug Product Development,  
Manufacturing Changes, and Controls  
Guidance for Industry

### *DRAFT GUIDANCE*

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 60 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit electronic comments to <https://www.regulations.gov>. Submit written comments to the Dockets Management Staff (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

For questions regarding this draft document, contact Paul Seo at 301-796-4874.

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

October 2020  
Pharmaceutical Quality/CMC

19190003dft.docx  
09/28/20

<https://www.fda.gov/media/142500/download>

# 日本におけるPBPMの利用例

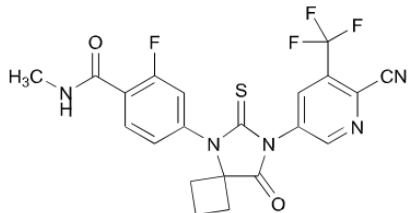
審査報告書

平成31年1月22日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] アーリーダ錠 60mg  
[一般名] アパルタミド  
[申請者] ヤンセンファーマ株式会社  
[申請年月日] 平成30年3月28日  
[剤形・含量] 1錠中にアパルタミド 60.0mg を含有する錠剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[化学構造]



## 2.R.1 〇〇〇〇の規格値の設定について

製剤中の原薬の〇〇〇〇について、ロット分析及び安定性試験では〇〇%未満であったものの、PBPKモデルを用いたBEのシミュレーション結果に基づき、規格値として〇〇%未満と設定されていた。機構は、当該設定の適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記①により構築されたPBPKモデルを用いて、下記②のとおり〇〇〇〇の原薬のみを含む製剤と〇〇%の〇〇〇〇が異なる原薬を含む製剤間のBEのシミュレーションを実施した。その結果、〇〇〇〇の原薬を〇〇%まで含む製剤は〇〇〇〇の原薬のみを含む製剤と生物学的に同等であることが推定された。以上の結果を踏まえ、検討された〇〇〇〇の範囲内で生物学的に同等であることが推定された〇〇〇〇として最も低い〇〇%未満を〇〇〇〇の規格値として設定することは可能と考える。

### ① モデルの構築・バリデーション:

- 1) 薬物の〇〇〇〇、〇〇〇〇、〇〇〇〇、〇〇〇〇、〇〇〇〇及び〇〇〇〇に係るプロセスを組み込んだ〇〇〇〇 (〇〇〇〇) モデルが選択された (使用ソフトウェア: GastroPlus version 9.0.〇〇〇)。
- 2) 以下の試験成績等を利用して、モデルが再構築された。
  - 臨床試験 (07、11、15 及び 17 試験) で使用された、〇〇〇〇の粒子径、製剤処方、製剤形等が異なる製剤について、ヒトの人工胃液及び腸液を用いて実施した溶出試験

アーリーダ錠60mg 審査報告書

[https://www.pmda.go.jp/drugs/2019/P20190419001/800155000\\_23100AMX00311\\_A100\\_2.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2019/P20190419001/800155000_23100AMX00311_A100_2.pdf)

# | 関連ガイドラインの動向

- PBPBモデリングに関するガイドライン
- 薬物相互作用
- 小児用医薬品開発
- PBBM (Physiologically-Based Biopharmaceutics Modeling)
- MIDD (Model-Informed Drug Development)

# ICH M15: General Principles for Model-Informed Drug Development

Press Release: ICH Assembly Virtual Meeting, November 2021

25 November 2021

## New areas of ICH harmonisation

The ICH Assembly supported and endorsed the revised New Topic proposal and associated Concept Paper Outline on General Considerations for Model-Informed Drug Development (MIDD) for establishment of a M15 informal WG.

<https://www.ich.org/pressrelease/press-release-ich-assembly-virtual-meeting-november-2021>



MIDD Discussion Group

31 March 2022

## CONSIDERATIONS WITH RESPECT TO FUTURE MIDD RELATED GUIDELINES

### OUTPUT FROM ICH MODEL-INFORMED DRUG DEVELOPMENT (MIDD) DISCUSSION GROUP (DG) 2021

[https://database.ich.org/sites/default/files/ICH\\_MIDD\\_Roadmap\\_2022\\_0503.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_MIDD_Roadmap_2022_0503.pdf)

## | Conclusion

- 医薬品開発におけるPBPKモデリングの利用数の増加、利用目的の広がり
- PBPKモデリングに関するガイドラインを日米欧が公開
- ICHでの国際調和活動も含め、関連ガイドラインの作成が進んでおり、今後さらなる活用が見込まれる