

ICH M15: Model-Informed Drug Developmentに 関する一般原則(案)

ICH M15の経緯

- 2021年11月 トピック採択
- 2022年11月 Concept Paper承認
- 2024年10月 Step 1サインオフ
- 2024年11月 Step 2サインオフ



INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED GUIDELINE

**GENERAL PRINCIPLES FOR MODEL-INFORMED DRUG
DEVELOPMENT**

M15

Draft version

Endorsed on 06 November 2024

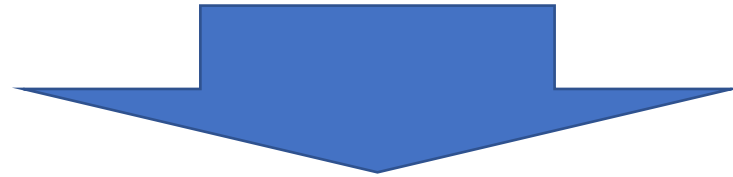
Currently under public consultation

留意点

- 本資料は、ICH M15日本語訳を一部抜粋、変更して作成しています。詳細は日本語訳本文を確認してください。
- ICH M15日本語訳については、英語本文の意図が維持されるよう、できる限り意訳を避けています。日本語としてやや読みにくい文章がある点をご承知おきください。

ガイドラインの主なポイント

- Model-Informed Drug Development (MIDD)とは、「非臨床及び臨床データ、事前情報並びに知見(例:薬物及び疾患特性)を統合してエビデンスを創出する、計算を行うモデリング&シミュレーション(M&S)の戦略的利用」と定義する。
- M&Sからエビデンスを得る際の計画、モデルの評価及び文書化に関する、一般的な推奨事項を示す。
- M&Sから得られるエビデンスを利用する際の共通の評価フレームワーク(関連用語を含む)を示す。



- MIDDに関して、医薬品開発者内、又は医薬品開発者及び規制当局との間で、チーム全体の多角的なコミュニケーションを促進する。
- 医薬品開発の意思決定への利用を含む、MIDDに関する理解を促進する。

M15ガイドライン案 目次

1. 緒言
 - 1.1. ガイドラインの目的
 - 1.2. 背景
 - 1.3. ガイダンスの適用範囲
 - 1.4. ガイドラインの概要
2. MIDDエビデンス評価のためのフレームワーク
 - 2.1. 主要な評価要素
 - 2.2. 規制当局との協議及び意思決定の支援のための更なる検討事項
3. モデル評価
4. MIDDの報告書の作成及び提出内容
 - 4.1. モデル解析計画書(MAP)
 - 4.2. モデル解析報告書(MAR)
 - 4.3. 規制当局との協議及び提出内容の文書化
- 付録1 MIDDエビデンスのアセスメント表
- 付録2 モデル解析報告書の内容
- 付録3 用語集

目的

- MIDDから得られるエビデンス(MIDDエビデンス)の計画、モデルの評価及び文書化に関する、一般的な推奨事項を示す。
 - MIDDエビデンスとは、「関心事項」に対する回答を示すための適切なモデル評価を含め、MIDDエビデンス評価のフレームワークを適用することで決定されるモデル・アウトカムと定義される。
- MIDDエビデンスに関する共通の評価フレームワーク(関連用語を含む)を確立する。

対象となるM&S

M&Sには以下が含まれるが、これらに限定するものではない。

- 母集団薬物動態
- 生理学的薬物速度論(PBPK)及び生物薬剤学(PBBM)
- 用量-曝露-反応
- Model-based meta-analysis(MBMA)
- 定量的システム薬理学及び毒性学
- Agent-based model
- 病態進行モデル
- 人工知能／機械学習

適用範囲

- 既存のM&Sと最新のM&Sの両方、並びにそれらの利用に適用される。
- MIDDエビデンスに関する評価に焦点を当て、関連する規制当局との協議、報告書の作成及び提出内容に関する推奨事項を示す。
- 本ガイドラインは、MIDDの多角的理解を深め、関連するエビデンスの創出を促進することを目的としている。
- 本ガイドラインは、関連するトピック別ICHガイドライン[例：E4、E5、E6、E7、S7B、E11(R1)/E11A、E14、M12、E17及びE9/E9(R1)]と併せて利用すべきである。
- モデル構築の技術的側面に関する詳細は示さない。モデル構築は、現在受け入れられているM&Sの標準及び／又は科学的な経験則と併せて、本ガイドラインに概説する一般的な推奨事項に準拠すべきである。

ガイドラインの概要

- 医薬品開発は連続かつ反復的なプロセスであり、そこでMIDDは戦略的に重要な役割を果たすことができる。
- MIDDエビデンスが「関心事項」への回答に寄与する可能性がある場合、早期の計画により、創出すべきデータについて全体的な医薬品開発計画に組み込むことができる。
- 新たな「関心事項」が生まれることが想定され、データ及び知見の集積が進むに連れてそれに関連する計画を改訂する可能性がある。

ガイドラインの概要

表1: ガイドラインの概要: 一連のMIDDの流れと、関連するガイドラインのセクションとの関係

段階	計画及び規制当局との協議		実施、報告書の作成及び提出		
一連のプロセスの流れ	主要な評価要素	規制当局との協議及び意思決定の支援のための更なる検討事項	モデル評価	モデル解析の報告	規制当局との協議及び提出内容の文書化
	● 関心事項 ● 利用目的 ● モデル・インフルエンس ● 誤った決定によって生じる結果 ● モデル・リスク ● モデル・インパクト	● 提案する MIDD の適切性 ● モデルの評価及びモデル・アウトカム¹に関する技術的基準 これらは文書化すべきである（例：モデル解析計画書（MAP））。	● 適合性確認 ● モデルの検証 ● 適用可能性の評価	● モデル解析報告書（MAR）	● 以下を含む規制当局への提出文書 + MIDD エビデンス評価の結果 + 関連する全ての MAP 及び MAR の参考資料
関連するガイドラインのセクション	第 2.1 項及び付録 1	第 2.2 項、第 4.1 項及び付録 1	第 3 項	第 4.2 項及び付録 2	第 2 項、第 4.3 項及び付録 1

意思決定の支援

注：本表に使用する用語は、ガイドラインの関連するセクションに定義されている。

¹ 通常、「関心事項」に沿った、M&S（すなわち、モデルに基づく予測又はシミュレーション）から得られた結果及び関連する結論。

MIDDエビデンス評価のためのフレームワーク

- 意思決定を支援するためのMIDDエビデンス評価の主要な概念について記載する。
- 医薬品開発者は、医薬品開発者内、又は医薬品開発者及び規制当局との間で多角的なチーム全体におけるコミュニケーションツールとしてこのアセスメント表を使用し、計画段階での透明性を高めるとともに、その理解を促進すべきである。
- この概念は、大きく、以下の2つに分けられる。
 - ✓ 主要な評価要素(2.1項)
 - ✓ 規制当局との協議及び意思決定の支援のための更なる検討事項(2.2項)

主要な評価要素の定義

- **関心事項**: MIDDにより回答しようとしている疑問。
- **利用目的**: モデルとその具体的な役割、及び「関心事項」に対する回答の範囲。
- **モデル・インフルエンス**: その他の関連情報の寄与を考慮した上で、意思決定に占めるモデル・アウトカムの想定される重み。
- **誤った決定によって生じる結果**: 入手可能な全ての情報に基づき、誤った決定によって生じる結果(例: 患者の安全性及び／又は有効性に関して)。
- **モデル・リスク**: 誤った決定、及びその後に生じる可能性がある望ましくない結果に対するモデル・アウトカムの寄与。
- **モデル・インパクト**: 「関心事項」に回答する上で、現在の規制における要求事項又は基準との関連で、モデル・アウトカムがもつ寄与。

主要な評価要素の評価

- 「モデル・リスク」及び「モデル・インパクト」の評価のプロセス：
 - ✓「関心事項」の規定：はじめに、MIDDにより回答が得られるであろう「関心事項」を明確に示す。
 - ✓「利用目的」の定義：モデル、モデル構築に使用するデータ、モデル・アウトカムの具体的な役割、及び「関心事項」への回答に寄与するその他のデータ又はエビデンスを示す。
 - ✓「モデル・リスク」評価の実施：「関心事項」及び「利用目的」の規定の下で、「モデル・インフルエンス」と「誤った決定によって生じる結果」の両方を記述し、それぞれ低、中又は高と評価し、その評価の妥当性を示す。その後、得られた「モデル・リスク」を記述し、低、中又は高と評価し、その評価の妥当性を示す。
 - ✓「モデル・インパクト」評価の実施：規制への影響レベルを記述し、低、中又は高と評価し、その評価の妥当性を示す。
- 低、中又は高の評価は状況に応じて異なる可能性があることから、評価の妥当性を示すことが重要である。

更なる検討事項

MIDDの計画段階

- **提案するMIDDの適切性**: 提案するMIDDが、なぜ「関心事項」への回答に適しているかの根拠であり、関連する重要な仮定及び必要なデータを含む。
- **技術的基準**: モデルの受入れ可否を判断するための、モデル評価及びモデル・アウトカムに関する重要な基準の要約とその根拠。

MIDDエビデンスの提出段階

- **モデル評価**: モデルの技術的評価に関する主要な結果及び結論に関する簡潔な考察。
- **MIDDエビデンス評価の結果**: 「関心事項」に回答するための、多角的なMIDDエビデンス評価。

更なる検討事項の留意点

- 「モデル・リスク」のレベルに配慮して、提案するMIDDの適切性について根拠を示すべきである。
- 技術的基準の詳細を文書化すべきである。
- 技術的基準の変更に至る新たな情報又はデータが得られた場合、規制当局との更なる協議を求めることが推奨される。
- MIDDエビデンスの提出段階では、モデルの技術的評価の主要な結果の要約に加え、「モデル・リスク」及び「モデル・インフルエンス」の評価の結果を含めるべきである。
- 特にM&Sが新規、あるいは「モデル・リスク」及び／又は「モデル・インパクト」が「高」と予想される場合には、早期に多角的な規制当局の意見を求めることが推奨される。

付録1 MIDDエビデンスのアセスメント表

項目	定義	指示	記入欄
主要な評価要素			
関心事項 ¹	MIDDにより回答しようとしている疑問。	「関心事項」を示す。	
利用目的	モデルとその具体的な役割、及び「関心事項」に対する回答の範囲。	モデル、モデル構築に使用するデータ、モデル・アウトカムの具体的な役割、及び「関心事項」への回答に寄与するその他のデータ又はエビデンスを、簡潔、明瞭かつ明確な記述として示す。	
モデル・インフルエンス	その他の関連情報の寄与を考慮した上で、意思決定に占めるモデル・アウトカムの想定される重み。	「モデル・インフルエンス」を記述する。意思決定を支援するためのその他の関連情報（例：非臨床及び臨床）を考慮し、低、中又は高と評価する。さらに、その評価の妥当性を示す。	
誤った決定によって生じる結果	入手可能な全ての情報に基づき、誤った決定によって生じる結果（例：患者の安全性及び／又は有効性に関して）。	誤った決定がされたときに生じる結果を示す。誤った決定がされた場合の結果が、患者の安全性及び有効性に及ぼす重大さに基づき、低、中又は高と評価する。さらに、その評価の妥当性を示す。	
モデル・リスク ²	誤った決定、及びその後生じる可能性がある望ましくない結果に対するモデル・アウトカムの寄与。	リスクを記述する。「モデル・インフルエンス」及び「誤った決定によって生じる結果」の評価に基づき、低、中又は高と評価する。さらに、その評価の妥当性を示す。	
モデル・インパクト	「関心事項」に回答する上で、現在の規制における要求事項又は基準との関連で、モデル・アウトカムがもつ寄与。	インパクトを記述する。現在の当局における要求事項又は基準を考慮し、低、中又は高と評価する。さらに、その評価の妥当性を示す。	

付録1 MIDDエビデンスのアセスメント表

MIDD の計画段階³ MIDD の計画段階では、以下の項目／行に記入する。			
提案する MIDD の適切性	提案する MIDD が、なぜ「関心事項」への回答に適しているかの根拠であり、関連する重要な仮定及び必要なデータを含む。	「関心事項」への回答に対する、提案する MIDD の適切性について、規制当局との協議を円滑にするために十分な説明と妥当性を含める。	
技術的基準	モデルの受入れ可否を判断するための、モデル評価及びモデル・アウトカムに関する重要な基準の要約とその根拠（例：生物学的同等性の許容限界）。	モデル評価及びモデル・アウトカムの評価のための技術的基準の記述を含める。これには、関連する指標に関する十分な詳細を含めるべきである。	
MIDD エビデンスの提出段階 MIDD エビデンスの提出段階では、データを収集しモデルを実行した後に、以下の項目／行に記入する。			
モデル評価	モデルの技術的評価 ⁴ に関する主要な結果及び結論に関する簡潔な考察。	主要な結果を記述し、技術的基準とどのように、比較し基準を満たしているか、また、モデルの性能及びモデル・アウトカムの受入れ可否を結論付けたかについて、適切な規制当局への提出文書に詳細と合わせて記述する（第 4 項参照）。	
MIDD エビデンス評価の結果 ⁵	「関心事項」に回答するための、多角的な MIDD エビデンス評価の簡潔な要約。	「関心事項」に回答に寄与するための MIDD エビデンスの受入れ可否に関する、多角的で総合的な評価及び結論について、MIDD 評価のフレームワークの要素を参照しながら提示する。	
¹ MIDD が複数の「関心事項」に回答することが計画されている場合は、各「関心事項」について個別の表を使用することが推奨される。 ² 「モデル・リスク」は、特定の「関心事項」への回答と関連付けて解釈すべきであり、MIDD 又は M&S に本来備わるリスクとして認識されるべきものではない。 ³ これらの項目は、MIDD エビデンスの提出段階においても提供すべきである。 ⁴ 技術的基準に特に重点を置き、第 3 項に示したモデル評価の原則を用いる。 ⁵ この場合の「評価」とは、規制当局による審査業務又は手続きを指すものではない。			

モデル評価

- 本項では、モデル評価の各要素の概要、並びに関連する一般的な推奨事項を示す。これらの要素は「関心事項」に回答するモデルの受入れ可否を評価するために使用する。
- これらの推奨事項を採用することで、意思決定を支援するための適切な対応を確実にする。
- モデル評価は「モデル・リスク」に見合うものとし、モデル・リスクが高くなるに連れてモデル評価は強化されるべきである。

モデル評価の各要素

- **適合性確認**: データ処理及び解析実施のためのユーザー生成コードにエラーが含まれず、式がモデルの仮定を反映しており、プログラミング言語又はソフトウェアでの表記に間違いがなく、かつ計算が正確であることを保証すること。
- **モデルの検証**: モデルの頑健性及び性能の適切性を評価すること。
 - ✓モデルの検証プロセスには、以下の重要性及び適切性の評価が含まれる。
データ、モデルの概念形式、モデルの仮定、モデル構築のためのアプローチ、モデルの性能及び外部バリデーションのための視覚的及び数値的アプローチ。
- **モデルの適用可能性**: データの妥当性及び適切性、並びに「関心事項」への回答に対するモデルの寄与を特徴付ける。

適合性確認の評価に関する推奨事項

- 主要なユーザー生成コード、式、及び計算の適合性確認は文書化すべきである。
- M&Sに関連するデータの管理及び解析に使用するコンピュータソフトウェアの品質保証を記録すべきである。

モデルの検証及び適用可能性の評価に関する推奨事項(1)

- 「関心事項」に回答するためのデータの重要性及び適切性について、その妥当性を示す必要がある。
- データを除外する場合は根拠を示し、さらにバイアスの可能性を評価する。
- モデルの構造及びパラメータは、薬物特性、薬理作用、生理機能及び疾患の病態生理に関して得られている知見と一貫させる。
- M&Sの重要な仮定を明確に特定し、モデルの適用可否に係する場合は、これを記述して妥当性を示す。
- 各M&Sの方法に関する固有の問題を検討する。
- モデルの頑健性を評価し、データ、パラメータ、仮定及び関連する不確実性への依存性を検討する。

モデルの検証及び適用可能性の評価に関する推奨事項(2)

- モデルの性能(例: 精度及びバイアス)は、特定のM&Sの方法に関連する技術的一般基準に合致すべきであり、視覚的及び数値的指標を用いて評価する。
- モデルの性能の適切性を評価する目的で、独立したデータを用いた外部バリデーションが推奨される。
- シミュレーションの方法及びシナリオは、それらの合理性及びモデルの適用可能性に対する妥当性の評価のために、記述する。
- モデル評価プロセス及び技術的基準を含むモデル解析計画書(MAP)を、事前に規定することが推奨される。計画していた解析の変更については、その妥当性を示し、モデル解析報告書(MAR)に文書化する。

MIDDの報告書の作成及び提出内容

- モデル解析計画書(MAP)、モデル解析報告書(MAR)、並びに規制当局との協議及び提出内容に関する文書化(アセスメント表を含む)に関する推奨事項を示す。
- モデル解析計画書(MAP)(4.1項)
 - ✓各モデル解析は、MAPに事前に規定し文書化することが推奨される。
 - ✓規制当局との協議におけるMAPの提示は、意見交換を円滑にする。
- モデル解析報告書(MAR)(4.2項)
 - ✓規制当局に提出される各モデル解析の結果は、MARに文書化する。
 - ✓「関心事項」への回答を支援する、単一のMAR又は複数のMARに記述されている主要なモデル・アウトカムは、個々のアセスメント表を用いて要約する。
 - ✓MARの各項の説明を付録2に示す。

付録2 モデル解析報告書の内容

項	内容
概要	- 解析の妥当性の概要 - データ及び手法のまとめ - 結果及び結論のまとめ
諸言	- 解析の妥当性 - 関連する背景情報及び知見 - 該当する場合は、既存の解析（過去に提出した報告書を参照する）
目的	解析の目的
データ及び手法	説明を以下に示す： - データソース - 原データの組み入れ／除外に関する基準及び根拠 - 試験及び／又は実験の関連するデザインの特徴 - M&Sの方法、モデル構築及び戦略的アプローチ（例：一連の構築の流れ、数値的手法、技術的基準、第2項及び第3項参照） - モデル評価のためのアプローチ（すなわち、適合性確認、モデルの検証及び適用可能性、第3項参照） - 予測及びシミュレーションの方法とシナリオ（該当する場合）
結果	- データの記述（適宜、図及び／又は表形式の表示を含む）。解析中に除外されたデータは、適切な根拠と合わせて記述すべきである。 - モデル構築及びモデル評価の結果（図及び／又は表形式の表示を含む）。該当する場合は予測及びシミュレーションの結果。 - MAPからの逸脱があれば、それを記述して妥当性を示すべきである。
考察	結果の解釈。これには、適切性、データ及びM&Sの潜在的な限界、並びに臨床的及び／又はその他の意義について、以下を考慮して含める： - MAPからの逸脱 - モデル評価（技術的基準及びモデルの適用可能性） - 関連する非臨床及び臨床の情報と知見（該当する場合）
結論	解析の結論
参考文献	解析に使用したデータソースを含む参考資料の一覧（例：生体試料中薬物濃度分析報告書、治験総括報告書、実験報告書又は文献）
付録	MARで相互参照している追加資料。例えば、 - 補足的なデータの説明、並びにモデルの構築と評価の結果（適宜、図及び／又は表形式の表示を含む） - 主要なモデルのユーザー生成コード

規制当局への提出

- 複数のMAR及び／又はその他の原資料からのMIDDエビデンスにより、「関心事項」が支持されるときは、アセスメント表の中に、簡潔に統合した要約を提示する。
- その他の詳細は、相談資料又はコモン・テクニカル・ドキュメントの各項に、原資料の相互参照と合わせて提示する。
- アセスメント表及び関連する全ての文書（例：MAP、MAR及び治験総括報告書）を、それぞれの規制当局への提出文書の最も適切な項に引用する又は含める。

まとめ

- 医薬品開発は連続かつ反復的なプロセスであり、そこでMIDDは戦略的に重要な役割を果たすことができる。
- 本ガイドラインに示したMIDDエビデンス評価、モデル評価、MIDDの報告書の作成及び提出内容の指針は、意思決定を支援するためのMIDDエビデンスの利用促進に資する。
- アセスメント表は、医薬品開発者内、又は医薬品開発者及び規制当局との間で多角的なチーム全体におけるコミュニケーションツールとなり、計画段階での透明性を高めるとともに、開発初期からの規制当局との協議は、その後のMIDDエビデンスの受入れを円滑にする。
- 本ガイドラインを補足するためのトレーニング・マテリアルを作成予定。

パブリックコメントの募集について

御意見募集ページ

<https://public-comment.e-gov.go.jp/pcm/detail?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495240344&Mode=0>

- 国内のパブリックコメント募集期間は、2025年2月7日～3月31日です。
- 御意見は「御意見送付用テンプレート」を用いて、以下のいずれかの方法で提出してください。
 - ✓ 電子政府の総合窓口(e-Gov)の意見提出フォーム
 - ✓ 電子メール:yakushinka15bu※mhlw.go.jp(※を@にしてください。)
- パブリックコメントでは、特に、ICH M15として内容が不足している点への指摘や、文章が不明瞭な部分を明確化するような変更案の提案をお願いします。
- お寄せいただいた御意見について、個別の回答はいたしかねます。