

ICH M15

Model-Informed Drug Development に関する
一般原則（案）

ICH プロセスのステップ 2 における意見募集のための公開版

（2024 年 11 月 6 日版）

文書の改訂履歴ページは省略する。

ICH M15

Model-Informed Drug Developmentに関する

一般原則 (案)

1. 諸言	4
1.1. ガイドラインの目的	4
1.2. 背景	4
1.3. ガイダンスの適用範囲	5
1.4. ガイドラインの概要	5
2. MIDD エビデンス評価のためのフレームワーク	8
2.1. 主要な評価要素	8
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	10
3. モデル評価	11
4. MIDD の報告書の作成及び提出内容	14
4.1. モデル解析計画書 (MAP)	14
4.2. モデル解析報告書 (MAR)	15
4.3. 規制当局との協議及び提出内容の文書化	15
付録 1 MIDD エビデンスのアセスメント表	16
付録 2 モデル解析報告書の内容	18
付録 3 用語集	19

1 1. 諸言

2 1.1. ガイドラインの目的

3 本ガイドラインは、Model-Informed Drug Development (MIDD) から得られるエビデ
4 ンス (以下「MIDD エビデンス」とする) の計画、モデルの評価及び文書化に関する、
5 一般的な推奨事項を示している¹。これにより、MIDD エビデンスに関する共通の評
6 価フレームワーク (関連用語を含む) を確立する。

7 1.2. 背景

8 本ガイドラインにおいて、MIDD とは、非臨床及び臨床データ、事前情報並びに知見
9 (例：薬物²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
10 グ&シミュレーション (M&S) ³の戦略的利用と定義する。

11 医薬品開発者、規制当局、及びその他の関係者による医薬品開発とその意思決定を
12 支援するために、MIDD により創出されたエビデンスが利用される。

13 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。

- 14 • 母集団薬物動態
- 15 • 生理学的薬物速度論 (PBPK) 及び生物薬剤学 (PBBM)
- 16 • 用量-曝露-反応
- 17 • Model-based meta-analysis (MBMA)

¹MIDD 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。

²本ガイドラインにおいて、「薬物 (drug)」とは、治験薬 (investigational product)、薬 (medicine)、医薬品 (medicinal product)、生物学的製剤 (biological product) 及び製剤 (pharmaceutical product;) と同義とみなす。これには、製造販売承認を現在求めている薬物も含まれる。

³「モデル」又は「モデリング」は必ずしも「M&S」と同義ではないが、本ガイドラインにおいては、読みやすさを改善し、さらに一般的に使用される用語を反映させるため、「M&S」を表すものとしてしばしば「モデル」及び「モデリング」という用語を使用している。

18 • 定量的システム薬理学及び毒性学

19 • Agent-based model

20 • 病態進行モデル

21 • 人工知能／機械学習

22 1.3. ガイダンスの適用範囲

23 MIDDに関する本 ICH M15 ガイドラインは、既存の M&S と最新の M&S の両方、並
24 びにそれらの利用に適用される。本ガイドラインでは MIDD エビデンスに関する評
25 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
26 推奨事項を示す。本ガイドラインの目的は、MIDD の多角的理解を深め、関連するエ
27 ビデンスの創出を促進することである。本ガイドラインは、関連するトピック別 ICH
28 ガイドライン [例 : E4、E5、E6、E7、S7B、E11 (R1) /E11A、E14、M12、E17 及び
29 E9/E9 (R1)] と併せて利用すべきである。

30 本ガイドラインには、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
31 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
32 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。

33 1.4. ガイドラインの概要

34 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
35 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
36 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
37 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、
38 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。
39 これらの繰り返しの中には、MIDD の計画に関して連携を図るため規制当局との協議
40 を必要とするものもある。

41 本ガイドラインでは、意思決定を支援する MIDD エビデンス評価のためのフレーム
42 ワーク (2 項参照) とともに、一連の「計画及び規制当局との協議」から「実施、報

43 告書の作成及び提出」までを通じてこのフレームワークの利用について定義する。
44 この一連の流れは5つの異なるプロセスに分けられる。これらのプロセス同士の関係、
45 並びに関連するガイドラインのセクション及びサブセクションを、ガイドラインの
46 概要（表 1）に示す。プロセスの中には必ずしも必要がない場合、組み合わせること
47 ができる場合、又は同時に行われる場合がある。同様に、新たに生じたデータ及び
48 知見によりプロセスの繰り返しを必要とする場合があるため、一連のプロセスを必
49 ずしも一方向に進める必要はない。

50 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 <ul style="list-style-type: none"> • 関心事項 • 利用目的 • モデル・インフルエンシ • 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 	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 <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>これらは文書化すべきである (例 : モデル解析計画書 (MAP)) 。</p>	モデル評価 <ul style="list-style-type: none"> • 適合性確認 • モデルの検証 • 適用可能性の評価 	モデル解析の報告 <ul style="list-style-type: none"> • モデル解析報告書 (MAR) 	規制当局との協議及び提出内容の文書化 <ul style="list-style-type: none"> • 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

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。

意思決定の支援

51

52 2. MIDD エビデンス評価のためのフレームワーク

53 本項では、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
54 記載する。規制当局との協議及び規制当局への提出資料を支援するため、MIDD エビ
55 デンス評価のための表（以下、「アセスメント表」とする）を付録 1 に示す。

56 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
57 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
58 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。開発初
59 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。

60 以降のサブセクションでは、四角の枠内に、関連するアセスメント表の項目の定義
61 をまとめている。その後、それらの利用に関する指示とガイダンスを示している。

62 2.1. 主要な評価要素

63 主要な評価要素及びそれらの定義を以下に示す。MIDD エビデンスにおけるリスク及
64 びインパクト評価の結果は、「モデル・リスク」及び「モデル・インパクト」と表
65 記される。「モデル・リスク」は、モデル評価の要件を決定する上で重要である。
66 MIDD の計画、コミュニケーション及びエビデンスの評価には、「モデル・リスク」
67 及び「モデル・インパクト」の両方を使用する。

- 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、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べきである。
- 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、及びその後が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・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。「モデル・リスク」の評価を、モデル評価の計画、モデル評価との関係、モデル評価の要件、及び MIDD エビデンス評価の結果の決定に使用すべきである。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（第3項参照）。
- 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。「モデル・インパクト」の評価は、規制当局とのコミュニケーション及び早期段階の協議の一環として示されるべきであり、またこれは MIDD エビデンス評価の結果の決定に使用される。

68

69 「モデル・リスク」及び「モデル・インパクト」の評価は多段階のプロセスであり、
70 以下のように説明される：

- 71 ● 「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
72 項」を明確に示すことで、多角的な議論に役立つ枠組みが得られる。なお、「関
73 心事項」は、意図されるモデルの利用よりも広くてもよい。
- 74 ● 「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
75 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
76 ビデンスを、簡潔、明瞭かつ明確な記述として示す。
- 77 ● 「モデル・リスク」評価の実施：「モデル・リスク」は、(i) ある意思決定に関
78 する、エビデンス全体に占めるモデル・アウトカムの寄与（すなわち、「モデ
79 ル・インフルエンス」）と (ii) 可能性がある「誤った決定によって生じる結果」
80 を組み合わせることで、決定される。「関心事項」及び「利用目的」の規定の下
81 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
82 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
83 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
84 を示す。

85 ● 「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
86 高と評価し、その評価の妥当性を示す。

87 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
88 示すことが非常に重要である。

89 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

90 MIDD の計画及び／又は MIDD エビデンスの提出に関連した意思決定の支援のため、
91 第 2.1 項に示した主要な要素に加えて、以下の要素を含めるべきであり、さらにこれ
92 らに関連する規制当局との協議の際に提供すべきである。

MIDD の計画段階^{4,5}：

- 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（例：生物学的同等性の許容限界）。

MIDD エビデンスの提出段階^{4,6}：

- モデル評価：モデルの技術的評価⁷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⁸：「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。

⁴通常、MIDD の計画と MIDD エビデンスの提出は順次実施される。実際には、MIDD の計画と MIDD エビデンスの提出に関連するトピックが、同時期の規制当局との協議において検討されることがある。

⁵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。

⁶この場合の「提出」とは、薬物のライフサイクルを通して規制当局に提供される関連情報を指す。

⁷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。

⁸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。

93 規制当局との協議を円滑にするため、医薬品開発者は、「モデル・リスク」が高く
94 なるに連れて強化されるモデル評価（第3項参照）の観点に特に配慮して、提案する
95 MIDDの適切性について根拠を示すべきである。

96 技術的基準の詳細を文書化すべきである（例：モデル解析計画書（MAP）又は相談
97 資料、第4.3項参照）。また、医薬品開発者は、規制当局との協議のためこれらの文
98 書を規制当局と共有することが推奨される。「モデル・リスク」が「高」のとき特
99 に重要である（第4.1項参照）。技術的基準の変更に至る新たな情報又はデータが得
100 られた場合、医薬品開発者には、規制当局との更なる協議を求めることが推奨され
101 る（第2.1項参照）。

102 MIDDエビデンスの提出段階では、医薬品開発者は、モデルの技術的評価の主要な結
103 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
104 果を含めるべきである。医薬品開発者は、MIDDエビデンス評価の結果に関して、そ
105 の時点での結論を示すべきである。

106 MIDDの計画とMIDDエビデンスの提出の両方の段階で、医薬品開発者が規制当局の
107 意見を求める場合は、「利用目的」を踏まえ、規制当局の他の専門家の中で特に
108 MIDDの専門家による評価及び意見を直接求めることが推奨される。同じトピックに
109 関して他の規制当局との協議結果及び受領した意見は要約し、共有することが推奨
110 される。

111 第2項の導入部分で論じたとおり、特にM&Sが新規である、あるいは「モデル・リ
112 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
113 多角的な規制当局の意見を求めることが推奨され、それによって提案するモデルの
114 適用のその後の受入れが円滑になる。

115 3. モデル評価

116 本項では、モデル評価の各要素（すなわち、適合性確認、モデルの検証及び適用可
117 能性の評価）の概要、並びに関連する一般的な推奨事項を示す。これらの要素を
118 「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べきであり、

119 関連する意思決定を支援するための MIDD エビデンス評価の基礎が築かれる (第 2 項
120 参照)。モデル評価は、特定の M&S の方法に関連して現在受け入れられている標準
121 及び/又は科学的な経験則に準拠する必要がある、かつ「モデル・リスク」に見合
122 うものとする (第 2 項参照)。

123 本項におけるモデル評価及び一般的な推奨事項の説明は、あらゆる M&S の方法で適
124 用しやすいよう意図的に概略的な説明としている。これらの推奨事項を採用するこ
125 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。

126 モデル評価の各要素は以下のように定義される：

- 127 ● 適合性確認プロセスの目的は、データ処理及び解析実施のためのユーザー生成
128 コード (すなわち、プログラミング言語又はソフトウェアのユーザーによって記
129 述された指示) 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
130 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
131 ことを保証することである。
- 132 ● モデルの検証プロセスの目的は、モデルの頑健性及び性能の適切性を評価するこ
133 とである。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
134 る：データ、モデルの概念形式 (すなわち、全体構造及び複雑性)、モデルの仮
135 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
136 めの視覚的及び数値的アプローチ。重要な基本原理は、モデルとデータ、事前情
137 報及び知見との比較である。
- 138 ● モデルの適用可能性 (「目的への適合性 (fit for purpose)」とも呼ばれる) は、
139 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
140 を特徴付ける。モデルの検証及び適合性確認を評価した後、それぞれの「関心事
141 項」についてモデルの適用可能性を評価すべきである。

142 モデル評価の各要素に関する一般的な推奨事項を以下に示す：

143 適合性確認

144 ● 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し、規制当局に
145 より評価できるように用意すべきである。

146 ● 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
147 質保証を記録すべきである。これには、インストール及びバージョンの追跡等、
148 適切なソフトウェアの検査手順が含まれる。ソフトウェアバリデーションに関す
149 る詳細は、ICH E6 ガイドラインを参照する。

150 モデルの検証及び適用可能性

151 ● 「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
152 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
153 性を評価すべきである。一般に、データの選択、関連する変換式、及び代入につ
154 いて、MAP 及びモデル解析報告書 (MAR) に規定し、妥当性を示して文書化す
155 べきである。

156 ● 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
157 生理に関して得られている知見と一貫させるべきである (適切な場合)。

158 ● M&S の重要な仮定⁹を明確に特定し、代替となる仮定も検討し、モデルの適用可
159 否に関係する場合は、これを記述して妥当性を示すべきである。

160 ● 各 M&S の方法に関する固有の問題を検討すべきである (例：Model-based meta-
161 analysis に関する選択バイアス、メカニスティック・モデルに関する既存の知見と
162 の乖離、又は人工知能／機械学習モデルへの過剰適合)。

⁹ 仮定には以下が含まれるが、これらに限定されない：データ (例：代入)、モデルの構造及びパラメータ (例：事前情報から算出又は固定)、並びにモデルの数学的及び統計的側面。

- 163 ● 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
164 依存性を検討すべきである (例：感度分析)。
- 165 ● 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
166 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べきであ
167 る。「関心事項」及び関連する解析目的に関わる指標 (付録 2 参照) を、モデル
168 評価において優先すべきである。第 2.2 項に示しているように、医薬品開発者は、
169 アセスメント表を用いた **MIDD** の計画段階の一環として、技術的基準に関して規
170 制当局との連携を図るため規制当局と協議することが推奨される。
- 171 ● 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
172 ションが推奨される。関連する技術的基準が満たされているとき、このような外
173 部バリデーションにより、提案するモデルの適用についての信頼性を高めること
174 ができる。
- 175 ● 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
176 性に対する妥当性の評価を可能にするため、十分に記述されるべきである。また
177 これらは、パラメータ及び仮定の不確実性を考慮すべきである。
- 178 ● モデル評価プロセス及び技術的基準を含む **MAP** を、事前に規定することが推奨
179 される (第 4.1 項参照)。計画していた解析の変更については、その妥当性を示
180 すべきであり、さらにこれらを **MAR** に文書化すべきである。

181 4. **MIDD** の報告書の作成及び提出内容

182 以下の項には、**MAP** (第 4.1 項)、**MAR** (第 4.2 項)、並びに規制当局との協議及び
183 提出内容に関する文書化 (アセスメント表を含む) (第 4.3 項) に関する推奨事項を
184 示す。

185 4.1. モデル解析計画書 (**MAP**)

186 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。**MAP** のしかる
187 べき要素には、原則として以下を含める：緒言、目的 (意図するモデル・アウトカ
188 ムを含む)、データ、及び該当する **MAR** の各項に沿った方法 (例：技術的基準の詳

189 細) (第 4.2 項及び付録 2)。規制当局との協議における MAP の提示は、意見交換を
190 円滑にする (第 2.2 項参照)。これは「モデル・リスク」が「高」のときに特に重要
191 である。

192 4.2. モデル解析報告書 (MAR)

193 規制当局に提出される各モデル解析の結果は、MAR に文書化すべきである。MAR の
194 各項の説明を付録 2 に示す。「関心事項」への回答を支援する、単一の MAR 又は複
195 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
196 用いて要約すべきである (第 4.3 項及び付録 1 参照)。MAP を作成した場合は、関連
197 する MAR と合わせて提供すべきである。

198 4.3. 規制当局との協議及び提出内容の文書化

199 MIDD エビデンスの文書化に関する一般的な推奨事項を以下に示す：

- 200 ● 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
201 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
202 すべきである。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
203 トの各項に、原資料の相互参照と合わせて提示すべきである。
- 204 ● 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)
205 を、それぞれの規制当局への提出文書の最も適切な項 (例：相談資料及びコモン
206 ・テクニカル・ドキュメントの各項) に、「関心事項」に合わせて、引用する
207 又は含めるべきである。
- 208 ● 提出された MIDD エビデンス、M&S 解析に使用したデータ、モデルのコーディン
209 グ・スクリプト (例：母集団薬物動態の基本モデル及び最終モデル)、並びにそ
210 の他に使用した関連する電子ファイル、定義ファイル及びスクリプトは、規制当
211 局による審査及び評価のために提出／用意すべきである。
- 212 ● MIDD に関連する規制当局からの意見の要約を、相談資料及びその他の関連する
213 規制当局への提出文書に組み入れることが推奨される。

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。	
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）。	

ICH M15 ガイドライン (案)

項目	定義	指示	記入欄
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。	
<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>			

216 付録2 モデル解析報告書の内容

217 本付録には、MAR で通常用いられる主な内容を示しているが、実際の内容は採用す
 218 る特定の M&S の方法によって異なることがある。第 4.2 項に示したとおり、「関心
 219 事項」に回答するためのモデル・アウトカムが単一の MAR 又は複数の MAR から提
 220 供されることがある。MAR の各項（特に「目的」）は、特定の「関心事項」に直接
 221 沿ったものでも、又はより幅広い観点であってもよい。

項	内容
概要	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<p>説明を以下に示す：</p> <ul style="list-style-type: none"> データソース <ul style="list-style-type: none"> 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性 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<p>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：</p> <ul style="list-style-type: none"> 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	<p>MAR で相互参照している追加資料。例えば、</p> <ul style="list-style-type: none"> 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

222 付録3 用語集

223 以下に示す主な用語及び定義の一覧の目的は、本ガイドラインの一貫した理解及び
224 適用を促すことである。

225 **モデルの適用可能性 (Applicability of the model(s)) :**

226 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
227 特徴付けるもの。

228 **提案する MIDD の適切性 (Appropriateness of Proposed MIDD) :**

229 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
230 する重要な仮定及び必要なデータを含む。

231 **誤った決定によって生じる結果 (Consequence of Wrong Decision) :**

232 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
233 性及び／又は有効性に関して)。

234 **利用目的 (Context of Use) :**

235 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。

236 **MIDD エビデンス (MIDD evidence) :**

237 「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
238 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。

239 **モデル評価 (Model Evaluation) :**

240 モデル評価とは、適合性確認、モデルの検証及び適用可能性の評価を実施すること
241 を指す。アセスメント表において、モデルの技術的評価に関する主要な結果及び結
242 論の簡潔な考察としてモデル評価が提示されること。

243 **モデル・インパクト (Model Impact) :**

244 「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、
245 モデル・アウトカムがもつ寄与。

246 **モデル・インフルエンス (Model Influence) :**

247 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
248 想定される重み。

249 **Model-Informed Drug Development (MIDD) :**

250 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
251 エビデンスを創出する、計算を行う M&S の戦略的利用。

252 **モデル・アウトカム (Model outcomes) :**

253 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
254 レーション) から得られた結果及び関連する結論。これらは、関連するフレーム
255 ワークを用いて MIDD エビデンスの候補として評価することができる。

256 **モデル・リスク (Model Risk) :**

257 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・
258 アウトカムの寄与。

259 **MIDD エビデンス評価の結果 (Outcome of the MIDD Evidence Assessment) :**

260 「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。こ
261 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。

262 **関心事項 (Question of Interest) :**

263 MIDD により回答しようとしている疑問。

264 **技術的基準 (Technical Criteria) :**

265 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
266 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)。

267 **モデルの検証 (Validation) :**

268 モデルの頑健性及び性能の適切性を評価することを目的とするプロセス。

269 **適合性確認 (Verification) :**

270 データ処理及び解析実施のためのユーザー生成コード (すなわち、プログラミング)

271 言語又はソフトウェアのユーザーによって記述された指示) にエラーが含まれず、
272 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
273 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を目的とするプロセス。