



Viewpoint

在日米国商工会議所意見書

医学的防衛策およびパンデミック対策計画の鍵となる先進モデリング&シミュレーション戦略の活用

Advanced Modeling and Simulation Strategies Key to Medical Countermeasures and Pandemic Planning

ヘルスケア委員会
Healthcare Committee
2019年10月まで有効
Valid Through October 2019

英語正文

在日米国商工会議所 / **The American Chamber of Commerce in Japan**

〒106-0041, 東京都港区麻布台 2-4-5, メソニック39MTビル10階
Masonic 39 MT Bldg. 10F, 2-4-5 Azabudai, Minato-ku, Tokyo 106-0041

Tel +81 3 3433 7358
Fax +81 3 3433 8454
external@accj.or.jp

<http://www.accj.or.jp/viewpoints>

ACCJ Viewpoint

RECOMMENDATIONS

We propose that the Government of Japan (GOJ) adopts more advanced modeling and simulation strategies, including value-focused model-informed drug discovery and development (MID3), in the creation of Medical Countermeasures (MCMs) and revision of public health strategies related to pandemic planning. In doing so, the GOJ can provide maximum protection for its citizens during naturally-occurring or manmade public health emergencies.

Advancement in modeling and simulation techniques, including Model Informed Drug Discovery and Development (MID3), has made it possible to better inform public health strategies across multiple aspects of emergency preparedness, including:

- Preparation of MCMs
- Determination of the Most Appropriate MCM Dosing
- Support for Pandemic Planning

Adopting such techniques would help provide a more quantitative framework in which to evaluate, develop and cost-effectively deploy MCMs during a healthcare crisis.

ISSUES

Japan is the third largest economy in the world, with a high standard of living and well-established healthcare system. However, Japan is experiencing rapid ageing of its population and low birth rates. More than 26% of the Japanese population is older than 65 years of age, and that percentage is expected to rise to 45% by 2050. As people age, the effectiveness of their immune system decline, putting them at greater risk from infectious diseases.

There are two compelling reasons why Japan wants to refine its MCM program now – it has a growing elderly population and it has experienced an unprecedented increase in its number of foreign visitors. Furthermore, that number will soar when Japan hosts the Rugby World Cup in 2019 and the Olympic and Paralympic Games in 2020.

Partly to accommodate this massive influx of foreign visitors, Japan has opened additional international ports of entry along the length of its archipelago. There are now more than 20 seaports and 30 airports accepting international travelers. That is

提言

在日米国商工会議所(ACCJ)は、日本政府に対して、医薬品をはじめとするMedical Countermeasure(MCM、医学的防衛策)の策定およびパンデミック対策計画に関連する公衆衛生戦略の見直しにおいて、価値を重視し数理モデルを活かした創薬および医薬品開発フレームワーク(Model-Informed Drug Discovery and Development: MID3)を含む、より先進的なモデリングとシミュレーション技術を活用した戦略を採用することを提言する。この戦略の採用により、日本政府は自然発生的、あるいは人為的に引き起こされる公衆衛生上の緊急事態において、国民を最大限に保護することが可能となる。

MID3などのモデリング&シミュレーション技術の進歩により、次の複数の項目を含む緊急事態への備えについて、より詳しい公衆衛生戦略情報を提供することが可能となった。

- ・ MCM製品の備蓄
- ・ MCM医薬品の最適な用量の決定
- ・ パンデミック対策計画の支援

先進的モデリング&シミュレーション技術の採用により、ヘルスケア上の危機的状況においても、MCM製品の評価や開発および費用効率性の良い配備をするための、より定量的な枠組みの構築が可能となる。

問題点

日本は世界第三位の経済大国であり、高い生活水準と安定した医療制度を有する。しかし、人口の高齢化が急速に進む一方で、出生率の低下に直面している。日本の総人口に占める65歳以上の高齢者の割合は総人口の26%を超え、2050年には45%まで上昇すると予想される。加齢に伴い高齢者の免疫系機能は低下し、感染症への罹患リスクは増大する。

現在日本は、拡大を続ける高齢者人口とかつてない訪日外国人人数の増加という2つの喫緊の課題を背景に、MCM計画の改善を迫られている。訪日外国人の数は、2019年のラグビーワールドカップ日本大会や2020年の東京オリンピック・パラリンピック競技大会の際にさらに急増することが見込まれている。

このような膨大な数の外国人の流入に対応するために、日本ではインバウンドの玄関口となる空港や港湾での入国者受け入れ体制を強化している。現在、日本では20以上の港湾と30以上の空港で海外からの入国に対応している。30年前に

ACCJ Viewpoint

an astounding increase considering Japan had only a handful of international ports of entry that could facilitate inbound foreign tourists just 30 years ago.

Japan is on track to exceed 40 million tourists annually by the Tokyo Olympics and Paralympics in 2020, which is more than a five-fold increase from its 2010 total. Japan has the goal of reaching 60 million visitors annually by 2030. That is a huge influx of visitors, potentially bringing with them infectious diseases to which this increasingly vulnerable local population may not have been exposed and may be poorly equipped to respond.

Beyond the potential exposure risks from foreign visitors, countries around the world face a range of serious threats to health security from the unintentional release or deliberate use of chemical, biological, radiological, and nuclear (CBRN) agents, and naturally-occurring emerging infectious diseases, including pandemic influenza. A failure to anticipate the impact of these threats – or a lack of capacity to respond effectively to them – could result in substantial illness burden and death among affected populations. Nations must have a coordinated, nimble, flexible capability to produce, and effectively use, MCMs in the face of any attack or threat, whether novel or reemerging, natural or intentional. Governments must communicate these capabilities effectively to the public before and during an emergency. Accomplishing these goals requires efficient coordination of MCM-related activities.

Preparing Medical Countermeasures

MID3 integrates computational modeling and simulation with deep drug development expertise and real-world data.

MID3 strategies have been employed effectively in the assessment, development and deployment of MCMs in countries around the world.

MCMs are regulated products that can be used to prevent, diagnose or treat naturally-occurring or manmade public health emergencies. They can include biologics, such as vaccines, blood products and antibodies, drugs, diagnostic tests, and personal protective equipment.

Globally, MCM programs, which consist of domestic and international collaborations between national health and defense departments, industry and academic partners, are used to efficiently and cost-effectively develop advanced technologies to support

訪日外国人の入国に対応できたのは僅かな数の国際空港・港湾のみであったことを考えると、この数字は大幅な増加である。

東京オリンピック・パラリンピック競技大会が開催される2020年までには、日本を訪れる年間旅行者数は4000万人を超えることが予想される。これは、2010年の年間訪日旅行者数の5倍を超える数である。さらに日本政府は、2030年までに訪日外国人数を6000万人とする目標を掲げている。この膨大な数の入国者によって、感染リスクの高い高齢者人口が増加する日本に、いまだ国内で発生したことがなく対応策も十分に整っていない感染症が持ち込まれることが懸念される。

世界各国は、外国人旅行者由来の潜在的な曝露リスクだけでなく、化学・生物・放射性物質・核 (Chemical, Biological, Radiological, and Nuclear: CBRN) 物質の予期せぬ放出や意図的な使用、インフルエンザ・パンデミックを含む自然発生の新興感染症による広範で重大な健康安全保障上の脅威に直面している。こうした脅威の影響の予測を謝ったり、もしくは脅威に効果的に対処する能力を欠くことにより、健康被害を受けた国民に著しい疾病の負担や死をもたらすこともあり得る。国家は、新型・再興型あるいは自然発生・人為的発生を問わず、直面するヘルスケア上の攻撃や脅威に対応しうるMCM製品を製造し効果的に使用し、調整され、機敏かつ柔軟性のある機能を有するべきである。また、各国政府は、緊急事態の発生前および発生時に、国民に対してこうした機能の情報を効果的に伝達することが不可欠である。これらの目標の遂行には、MCM製品に関連する取組みを効率的に調整することが必要である。

MCM製品の備蓄

MID3では、コンピュータ上のモデリング&シミュレーション技術を、医薬品開発に関する深い専門知識およびリアルワールド・データと統合する。

MID3戦略とは、世界各国においてMCM製品の評価、開発および配備に効果的に活用されている。

MCM製品は、自然発生的または人為的な公衆衛生上の緊急事態の予防と診断、そして治療に用いられる規制対象製品を指す。MCM製品には、ワクチン、血液製剤および抗体などの生物学的製剤や、薬剤、診断検査、そして個人用保護具が含まれる。

MCM計画は保健機関と国防機関、産業界と学術機関の間

ACCJ Viewpoint

a nation's disaster preparedness strategy.

To ensure that Japan is well-equipped to manage its upcoming healthcare risks, we recommend that the GOJ perform a capability audit to evaluate the country's current state of MCM readiness both in terms of products that are on the market and those that are under development.

MID3 modeling can be used to evaluate the impact of potential pandemic scenarios, review stockpiling strategies for relevant vaccines and medications, and inform supply logistics decisions for the deployment of MCMs.

Existing systems should be pressure tested to ensure that Japan has the most efficient MCM distribution plan in place and that medical personnel are prepared to administer all stockpiled products, and to develop emergency use protocols for experimental drugs that are yet to receive regulatory approval.

Underscoring the utility of this approach, the Australian health and defense departments have employed MID3 and deep drug development expertise to conduct MCM capability audits, develop an evaluation process for including new and experimental drugs in the national stockpile, and create MCM product co-development strategies to combat specific biologic threats. Australia has already established an MCM initiative that is administered by the Defence Materials Technology Centre (DMTC-MCMi), which includes stakeholders from the Australian Departments of Defence, Health, Foreign Affairs & Trade, Industry, the Prime Minister and Cabinet.

We propose that the GOJ consider

- Conducting an audit to assess Japan's current MCM advanced product development capability and capacity using the quantitative Technology Readiness Level framework used by the United States Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA). This framework was also used by the Australian Defence Science and Technology Group to evaluate Australia's capacity and readiness to develop MCMs for Australia and the region.
- Employing MID3 to evaluate/develop response plans for MCMs to counter both pandemic and other major public health infectious disease threats.

における国内外の協力体制の下に構成されるものであり、国家の災害対策戦略を支援する先進技術を効率的かつ優れた費用対効果で開発するために世界的に活用されている。

今後訪れる日本のヘルスケア上のリスクを管理する十分な体制を確実に整備するため、ACCJは日本政府に対し、市販および開発中のMCM製品の準備状況の現況を評価する機能監査を実施することを提言する。

MID3におけるモデリングは、想定されるパンデミックシナリオの影響評価や、関連するワクチンおよび医薬品の備蓄計画の再検討、そしてMCM製品の配備に向けた供給ロジスティックスの意思決定に関する情報提供に利用できる。

既存のシステムにはプレッシャーテストを実施することで、日本に最も効率的なMCM製品配備計画が構築済みであること、また医療従事者がすべての備蓄医薬品の取扱いと承認治験薬の緊急時使用計画の構築に対応できる体制が整っていることを確認する必要がある。

オーストラリアの保健省および国防省がMID3と医薬品開発における高度な専門性を活用してMCM製品の機能監査を実施し、新薬および治験薬を含む国家備蓄の評価プロセスを構築し、さらに特定の生物兵器による脅威に対抗するためのMCM製品共同開発戦略の作成をしたことは、このアプローチの有用性を明確に示している。オーストラリアでは、MCMイニシアチブがすでに創設され、国防省、保健省、外務貿易省、産業省、内閣そして首相から構成されるDefence Materials Technology Centre (DMTC-MCMi)によって管理されている。

ACCJは、日本政府に以下の検討を提言する。

- 米国生物医学先端研究開発局 (BARDA) が使用している定量的な技術成熟度レベルの枠組みを使った、現在の日本の先進MCM製品開発能力および生産量を評価する監査の実施。この枠組みは、オーストラリアの国内および周辺地域向けのMCM製品開発能力と成熟度を評価するために、オーストラリアの防衛科学技術グループにも運用された。
- パンデミックおよびその他の重大な公衆衛生上の感染症の脅威に対抗する、MCM製品の対応計画の評価・策定を目的としたMID3の採用。
- 備蓄戦略の確認、および承認薬のない状況下の緊急時使用シナリオで配備される可能性のある開発中の

ACCJ Viewpoint

- Reviewing stockpiling strategies and develop MID3 approaches to conduct advanced drug asset due diligence assessments on drugs in development that could be deployed in an emergency-use scenario when there is no approved drug available.
- Partnering with companies experienced in creating the necessary international public-private partnership structures to support advanced MCM product development for Japan.

Determining the Most Appropriate Drug Doses

Elderly citizens experience an increasing number of chronic healthcare needs, resulting in mounting healthcare costs, and growing pressure on Japan's healthcare system. Health expenditure costs for people over the age of 65 are estimated to be 4.3 times higher than for other age groups.

Recognizing this impending issue, the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) commissioned a report in 2015 entitled "The Japan Vision: Healthcare 2035" with the goal of empowering all its citizens to reach their full wellness potential.

The GOJ is already making significant strides in this direction. In addition to reviewing drug prices every two years, it introduced the Cyclic Innovation for Clinical Empowerment (CICLE) last year to fund research and development into rare diseases and antimicrobial resistance.

The Japan Agency for Medical Research and Development has established two CICLE initiatives: "Development of a Drug Discovery Informatics System" and "Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases" to meet those goals. Part of this effort by the GOJ has included its willingness to adopt value-focused MID3 to optimize decision making throughout its drug discovery and development programs.

MID3 is used at every stage of drug development from preclinical and clinical research through to market access strategy and post-marketing activities.

MID3 is already accepted by all major health authorities, including Japan's Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, the U.S. Food and Drug Administration (FDA), Australian Therapeutic Goods Administration, European Medicines Agency, and the

医薬品について先進医薬品資産デューデリジェンス評価を実施するためのMID3アプローチの開発。

- 日本の先進MCM製品開発の支援に有益な、国際的官民パートナーシップ体制構築の経験の有する企業との提携。

最適な薬剤用量の決定

高齢者は慢性的な医療ニーズが増えるため、医療費が増加し、日本の医療制度を圧迫する結果となっている。65歳以上の人口の医療費は、他の年齢層の4.3倍と推定されている。

厚生労働省はこの切迫した課題を認識し、すべての国民が健康を維持・増進できることを目標とし、2015年に「保健医療2035」と題した提言書を策定した。

日本政府は、この方針に沿ってすでに大きな前進を始めている。2年ごとの薬価改定に加え、2017年には希少疾病と薬剤耐性に関する研究・開発への資金提供を目的とした医療研究開発革新基盤創成事業(Cyclic Innovation for Clinical Empowerment: CiCLE)を開始した。

国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)は、前述の目標を達成するため、「創薬支援インフォマティクスシステム構築」と「新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業」の2つのCiCLEイニシアチブを推進している。日本政府はこの取組みにより、価値を重視したMID3を採用して創薬および医薬品開発計画全体を通して意思決定を最適化することも目指している。

MID3は、非臨床および臨床研究から市場アクセス戦略および市販後調査までの医薬品開発の各段階で活用される。

MID3は、日本の医薬品医療機器総合機構、米国食品医薬品局(FDA)、オーストラリア薬品・医薬品行政局、欧州医薬品庁、中国国家医薬品监督管理局を含む世界の主要な保健規制当局によってすでに受け入れられている。実際に、過去3年間に米国FDAによって承認された新薬の90%がMID3によって得られたデータを承認申請に利用している。また、この手法から、新しい規制上の先例が生まれるとともに、規制政策の策定にも繋がっている。

ヘルスケア上の危機的状況下において、高齢患者への適正な投薬量を決定することは複雑な作業である。高齢患者は合併症の発症率が高く、多剤併用していることも多いため、薬物間相互作用(Drug-Drug Interaction: DDI)の発生リ

ACCJ Viewpoint

China National Drug Administration. In fact, 90% of all novel drugs approved by the U.S. FDA in the past three years included MID3 data. This approach also resulted in new regulatory precedents and policies being defined.

Determining the correct drug dose for elderly patients during a healthcare crisis is a complex task. Elderly patients tend to have a higher incidence of comorbidities, often involving polypharmacy, which results in an increased risk of drug-drug interactions (DDIs), and can lead to adverse reactions.

MID3, and specifically physiologically-based pharmacokinetics, permits drug combinations to be investigated and their potential for causing DDIs to be assessed in virtual patient populations. Those data can then be used to inform the most appropriate drug doses for particular patient types such as the elderly, pediatric, renally-impaired and hepatically-impaired patients.

Further embracing MID3 and contemporary precision public health strategies, and incorporating these frameworks into Japan's MCM planning, should help the GOJ meet several of its 2035 objectives early.

MID3 can play a significant beneficial role in Japan by:

- Optimizing MCMs and guiding public health planning and threat response;
- Improving the development of cost-effective therapies for a broad range of diseases; and
- Enabling precision drug dosing for elderly, pediatric patients, and those with chronic diseases.

Supporting Pandemic Planning

Pandemic influenza represents a significant seasonal threat globally and optimizing the procurement and deployment of antivirals such as oseltamivir (Tamiflu) is difficult.

An agent-based model has been developed to address the complexity of pandemic planning and help health authorities guide precision public health decisions regarding response planning in real time. The first model of this kind which includes health economics outcomes was developed for pandemic influenza response planning.

スクが上昇し、有害事象につながる可能性がある。

MID3、特に生理学的薬物速度運動論の手法を用いれば、仮想患者集団に対して特定の薬剤の組み合わせを検証し、DDIの発生リスクを評価することができる。これらのデータは、高齢患者、小児患者、腎障害患者、肝障害患者などの特定の患者集団への最適な薬剤投与量の情報を提供する際に活用できる。

MID3や最新の精度の高い公衆衛生戦略をさらに活用し、これらの枠組みを日本のMCM計画に導入することによって、「保健医療2035」に掲げられた目標をより早期に達成することができることが期待される。

MID3は以下の分野で活用することで、日本で非常に有益な役割を果たすことができる。

- MCM製品の最適化と公衆衛生計画および脅威への対抗策の指針策定
- 多様な疾患に対する費用対効果に優れた治療法開発の推進
- 高齢患者、小児患者および慢性疾患患者に対する高精度薬剤投与

パンデミック対策計画の支援

インフルエンザ・パンデミックは季節要因による顕著な世界的脅威の代表例であり、オセルタミビル(タミフル)などの抗ウイルス薬の調達と配備の最適化は困難である。

パンデミック対策計画の複雑性に対処し、保健当局がリアルタイムで対応計画に関する精度の高い公衆衛生上の意思決定をすることを支援するために、エージェントベースモデルが開発されている。健康および経済的アウトカムを含む最初に開発されたモデルは、インフルエンザ・パンデミック対応計画に向けて構築されたものである。

インフルエンザ・パンデミックには危機管理上の多くの課題がある。インフルエンザ罹患者が他者と接触するとインフルエンザ・ウイルスが拡散する。ウイルス拡散の程度は、ウイルスの感染力と毒性の程度、患者の抵抗力、抗ウイルス薬の種類・投薬量・使用時期、そして学級閉鎖やフェイスマスク着用など、その他の講じられた予防措置に左右される。

パンデミック数理モデルは、インフルエンザ・ウイルスがどのように地域および国全体へ伝播するかを示すのに有用である。また、関係するすべての専門機関の関係者が規制当局お

ACCJ Viewpoint

Pandemic influenza represents many management challenges. Infected people spread the influenza virus when they contact others. The extent of viral spread depends upon its degree of infectivity and virulence; patient resistance; the antiviral, dose and timing used; and other preventative measures taken such as closing schools or wearing face masks.

Pandemic modeling helps to show how an influenza virus infection can propagate through a community and nation. It also provides a quantitative framework that enables all the professional disciplines involved to engage in meaningful dialogue with industry regulators and payers.

- We propose that the GOJ consider using pandemic modeling to guide its planning and response to future pandemics, including of pandemic influenza.

Conclusion

MID3 and precision public health strategies provide a potent solution to a major challenge that Japan is facing – how to cost-effectively and efficiently protect its citizens from potential pandemic scenarios and public health threats. By adopting the recommendations set forth in this Viewpoint, the GOJ will ensure a healthier and more secure Japan through the implementation of more well-informed and effective policies and legislation.

よび財政保険支払者との有意義な協議を進めることを可能とする定量的枠組みをもたらす。

- ・ ACCJは、日本政府が今後懸念されるインフルエンザ・パンデミックを含む各パンデミックに備える計画と対応策の指針を策定することを目的としてパンデミック数理モデルの活用を検討することを提言する。

結論

MID3と高精度の公衆衛生戦略は、想定されるパンデミックシナリオおよび公衆衛生上の脅威から、優れた費用対効果の下で国民を効率的に保護するという日本が直面する重要な課題に対する効果的な解決策となり得る。本意見書の提言を採用することで、日本政府が、より豊富な情報を根拠とした効果的な政策および法律を施行し、日本をより健康でより安全な国家に導くことを期待する。