

R Shinyで考える
Pediatric Extrapolation,
小児医薬品開発における課題と期待

小児医薬品開発ワークショップ

2022年3月29日

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会
臨床評価部会 小児医薬品開発タスクフォース

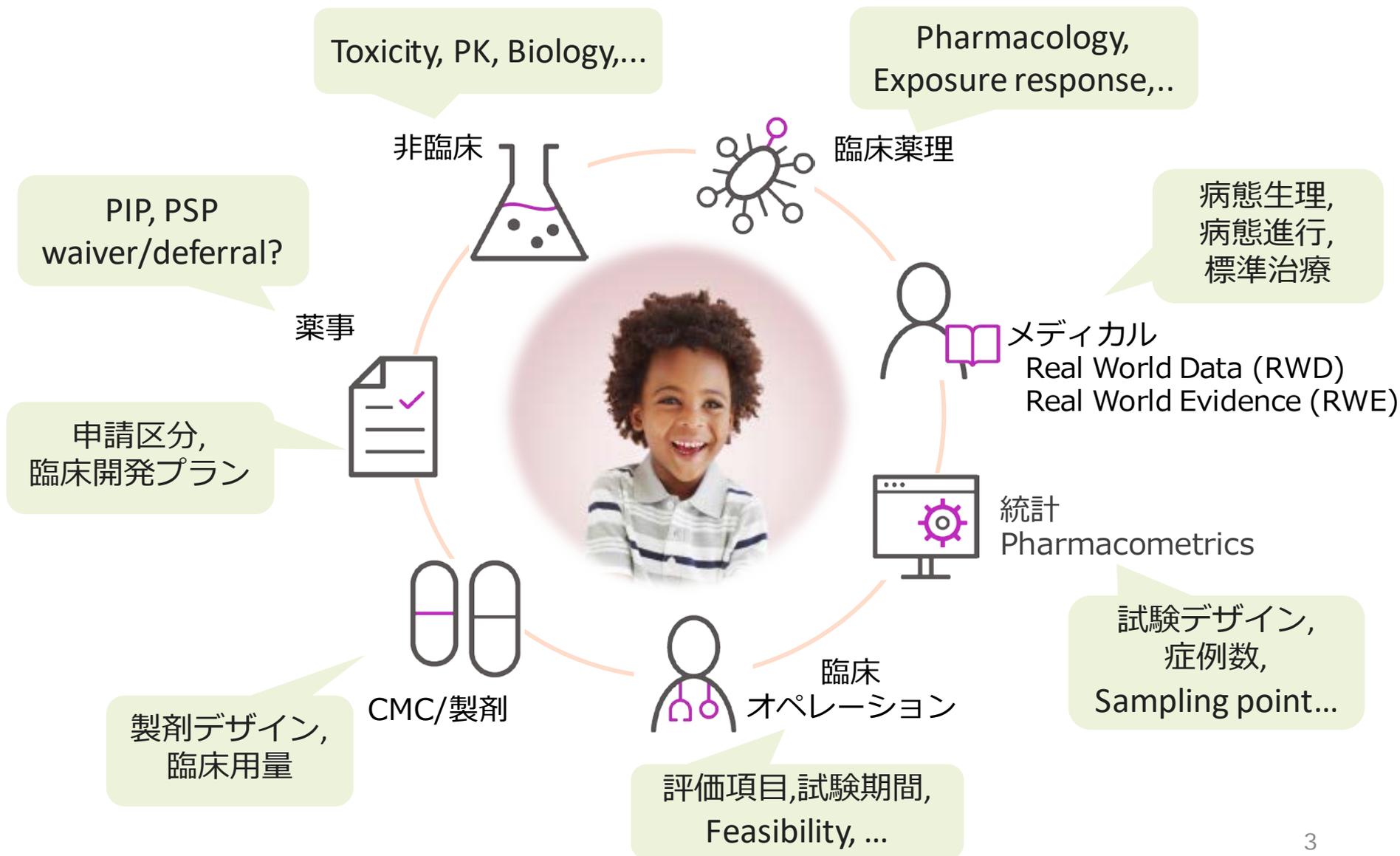
(アステラス製薬株式会社)

齊藤 正子

演題と演者に関する開示事項

- ◆ 日本製薬工業協会（製薬協）医薬品評価委員会 臨床評価部会 小児医薬品開発タスクフォース（KT-7）では、疾患に苦しむ日本及び世界中の小児患者に対して有用な医薬品の小児適応や小児用製剤を、本邦でも欧米と歩調を合わせて開発を進めることを目標に、製薬企業の立場で、様々な視点から小児用医薬品開発推進策を検討しています。
- ◆ 本発表内容は、一部演者の個人見解も含まれている可能性があります。
- ◆ 演者はアステラス製薬株式会社の社員ですが、本演題は製薬協小児医薬品開発タスクフォースの立場で発表しており、企業活動とは無関係なものであり、利益相反もありません。

Multidisciplinary Approach



ICH E11 小児臨床試験に関するガイダンス



2000年12月通知

ICH 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」

小児臨床試験，小児用製剤，試験開始時期，年齢区分，倫理等，全般的な事項について説明

2017年12月通知

ICH E11 (R1)

「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の補遺」

小児用医薬品開発における新たな考え方の一つとして小児外挿の概念が記載された。

2017年6月-

ICH E11A 「**Pediatric Extrapolation**」^[1] ※2022年内：パブリックコメント募集予定

ICH E11 (R1)で概説された小児外挿についてのより詳細なガイダンスの検討

- 1) 小児外挿に関する用語の整備
- 2) 小児外挿を適用する際のアプローチの解説
- 3) 小児外挿アプローチの体系化
- 4) 試験デザイン，M&S，統計解析とその手法
 - 適切なデータ・情報を収集するための試験デザインの検討
 - 試験計画及解析時におけるM&Sの利用
 - ベイジアン法やその他の適切な統計解析手法の利用

Extrapolation

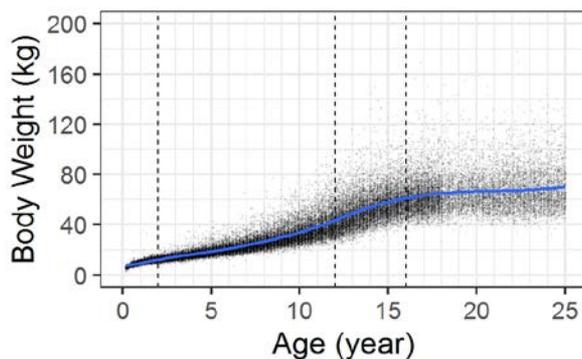


体格・生理機能の発達

- 体重
- 腎機能
- 肝機能
- ...



Age →



エビデンスに基づく Extrapolation Conceptとその確認が必要

- 疾患や臨床反応の類似性
- 薬理作用に基づく仮説
- PK特性に基づく用法用量設定
(年齢や体重でのcutoff pointの設定)

National Health and Nutrition Examination Survey
NHANES III (1988-1994)

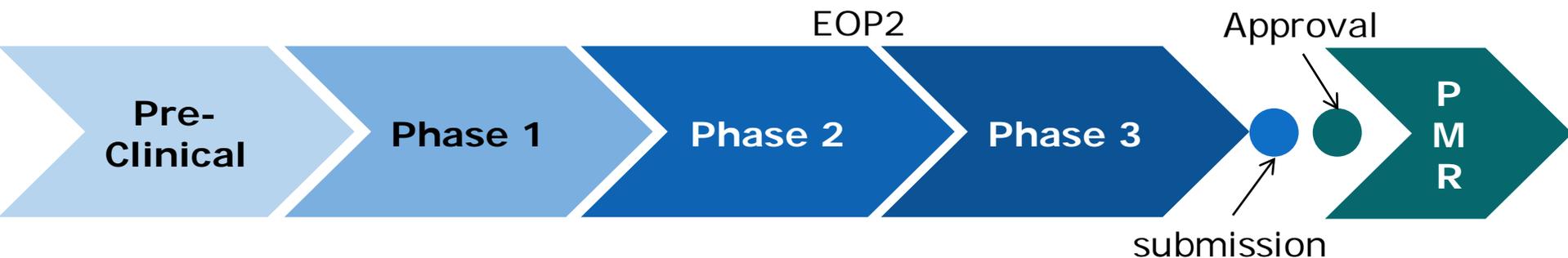
医薬品開発におけるPediatric Planning

US
FDA (PeRC)

Pediatric Study Plan (PSP)

submission

Post Marketing
Requirements
(PMR)



Pediatric Investigation Plan (PIP)

1st PIP submission

EU
EMA (PDCCO)

Extrapolation Framework

Extrapolation Concept

- ✓ Mechanism (ADME, Tox)
- ✓ Quantitative evidence (PBPK, PK/PD models)
- ✓ Prediction

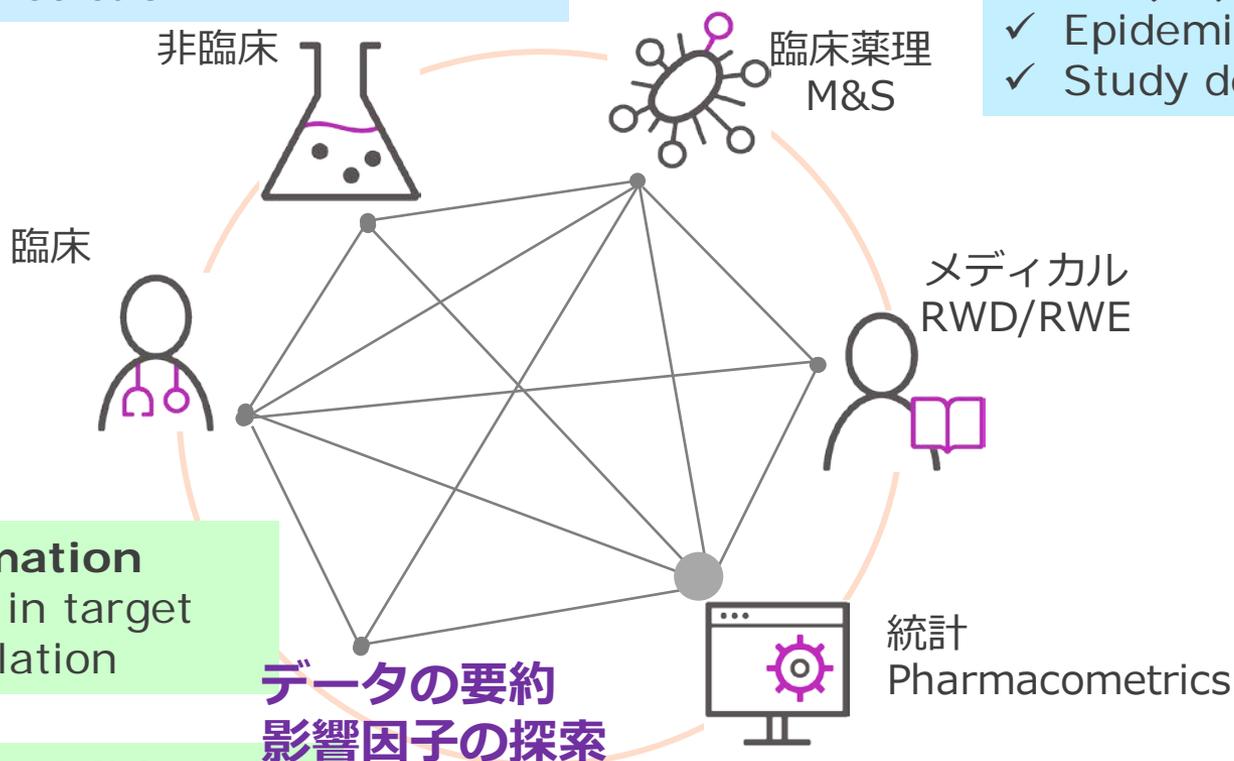
仮定・予測

Extrapolation plan

mitigation of uncertainties in target population

- ✓ PK/(PD) studies
- ✓ Epidemiological data
- ✓ Study design

開発計画
試験デザイン



Confirmation

- ✓ Data in target population

Further Validation

- ✓ Phase III study
- ✓ Post MA study

EMA Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics [2]

Similarity & Exposure Matching

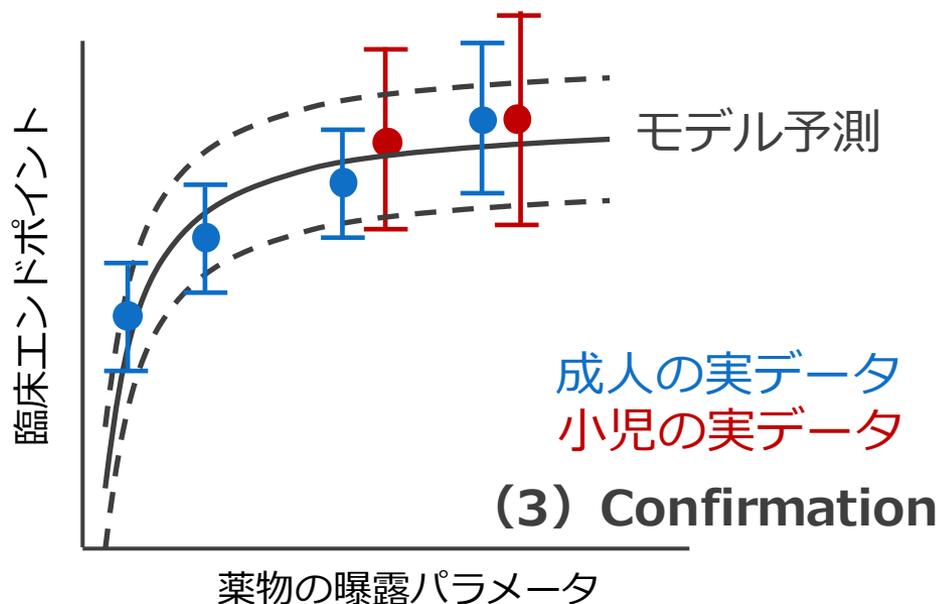
(1) Extrapolation Concept:

参照集団と対象集団(小児)での類似性
Exposure-Response (E-R)関係の予測



(2) Extrapolation Plan:

参照集団のE-Rモデル
小児のPK(/PD)データ
小児の用量設定: **Exposure Matching**



(3) Confirmation

小児用量の妥当性に関するM&S outputはどのように示すべきか？

>> EMA: Modelling and simulation: questions and answers [3]

Modeling & Simulation

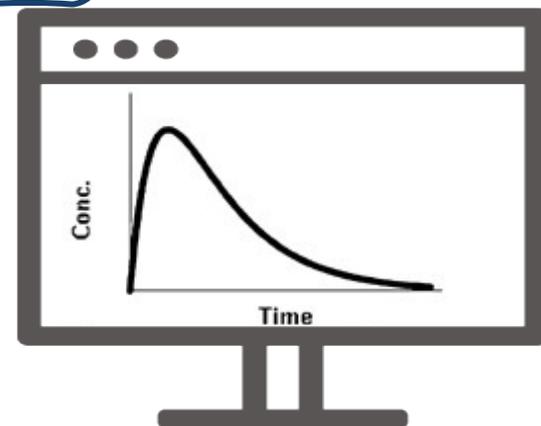
Interactive M&S Toolの活用例



“Interactive Simulation”



Shinyapp.io [4][5]



R Shinyで視覚化してみたら Secukinumabの事例

注) 本事例はSecukinumabの公表資料を参照していますが、開発時の議論や審査過程の実際を示すものではありません。

セクキヌマブ（抗インターロイキン-17A抗体）

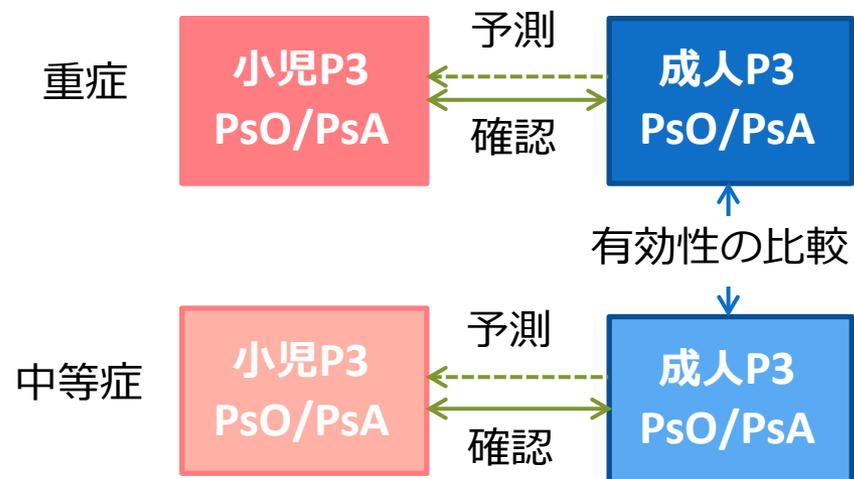
用法及び用量^[6]

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

通常、**成人**にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、**1回300mg**を、初回、1週後、2週後、3週後、4週後に皮下投与し、以降、4週間の間隔で皮下投与する。また、**体重により、1回150mg**を投与することができる。

通常、**6歳以上の小児**にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、**体重50kg未満**の患者には**1回75mg**を、**体重50kg以上の患者**には**1回150mg**を、初回、1週後、2週後、3週後、4週後に皮下投与し、以降、4週間の間隔で皮下投与する。なお、**体重50kg以上の患者**では、**状態に応じて1回300mg**を投与することができる。

小児外挿アプローチの概要



乾癬 (PsO), 乾癬性関節炎 (PsA)

Simulation条件

Exposure Matching Dashboard

Adult Dosing Pediatric Dosing Simulation Setting

PK Model Code

Route of administration

iv sc/oral

Dosing Type

Fixed WT-based BSA-based

Dose Amount for Adults

300

Dosing Interval

7

固定用量

成人用量

投与間隔

Exposure Matching Dashboard

Adult Dosing Pediatric Dosing Simulation Setting

PK Model Code

Route of administration

iv sc/oral

Dosing Type

WT-Tiered Fixed BSA-Tiered Fixed WT-based BSA

Dose Amount for Pediatrics [Option 1. Single dose level, Option 2. Different dose levels for each WT/BSA tier (the number of dose levels should match the number of tiers)]

75 150

Dosing Interval

7

Age Range of Pediatric Population

0 6 18

Age Cutpoint

12

Weight Cutpoint

50

BSA Cutpoint

1.1

小児用量

年齢幅

層別因子 cutpoint

Exposure Matching Dashboard

Adult Dosing Pediatric Dosing Simulation Setting PK Parameters

PK Model Code

Summarise Pediatric Statistics for

Population Mean / Variability Trial Mean / Uncertainty

N of Pediatric Subjects

30

N of Pediatric Trials

20

Summarise Adult Statistics for

Population Mean / Variability (from 1000 Subjects)

集団/試験平均

小児例数

試験数

薬物濃度推移の予測

成人の母集団 薬物動態モデル

Model 0:
Original Model
(fixed adult
parameters)

Name	Parameter	Value	RSE (%)
Objective Function Value	OFV	181653*	-
CL [L/d]	TH1	0.19	2
V2 [L]	TH2	3.61	3
Q [L/d]	TH3	0.39	5
V3 [L]	TH4	2.87	2
KA [1/d]	TH7	0.18	4
TVF1***	TH8	0.99	6
WT on CL	TH10	1.00	3
WT on V2	TH11	0.81	9
WT on Q	TH12	0.68	25
WT on V3	TH13	0.56	10
IIV CL	OM1:1	0.32	2
IIV V2	OM2:2	0.30	5
IIV CL-V2	OM2:1	0.70	4
IIV V3	OM3:3	0.18	9
IIV CL-V3	OM3:1	0.14	34
IIV V2-V3	OM3:2	0.72	7
IIV KA	OM7:7	0.35	7
Proportional error	SI1:1	0.17	0.4
Additive Error (ng/ml)	SI2:2	371	0.2



Exposure Matching Dashboard

Adult Dosing Pediatric Dosing Simulation Setting PK Parameters

PK Model Code Input

Update

Model

1cmt 2cmt

Add non-linear term (Michaelis-Menten)?

Theta (CL)

0.19

Theta (VC)

3.61

Theta (Q)

0.39

Theta (VP)

2.87

Theta (KA)

0.18

Theta (F1) Adult

0.99

Theta (F1) Pediatrics

0.99

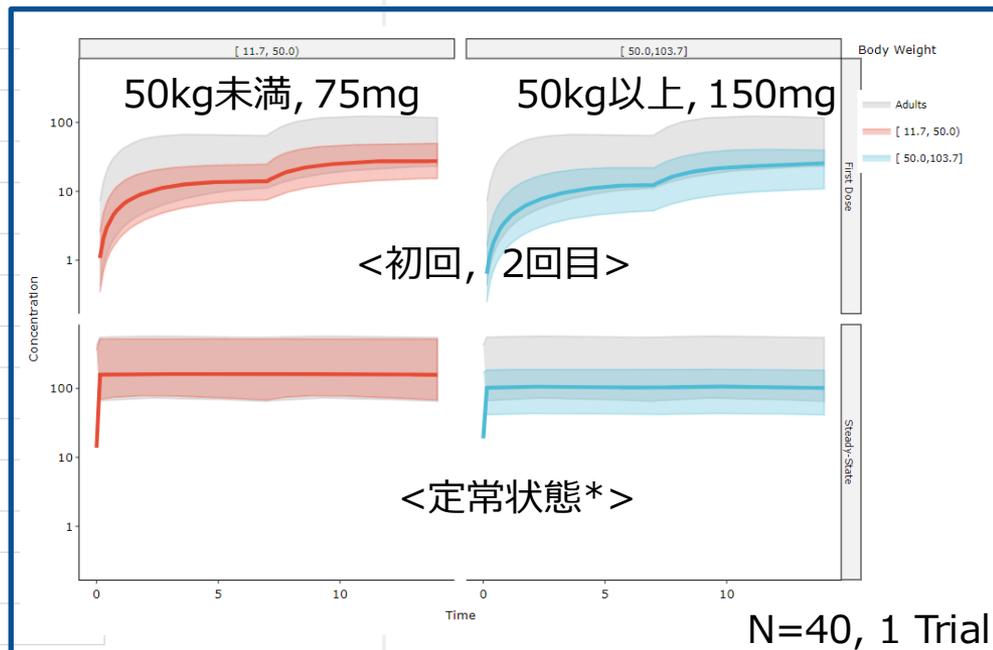
WT on CL (Power Exponent)

1

WT on VC (Power Exponent)

0.81

週1回投与時の血中薬物濃度推移の予測



*週1回投与を継続した場合の予測であり、承認された用法用量とは異なる

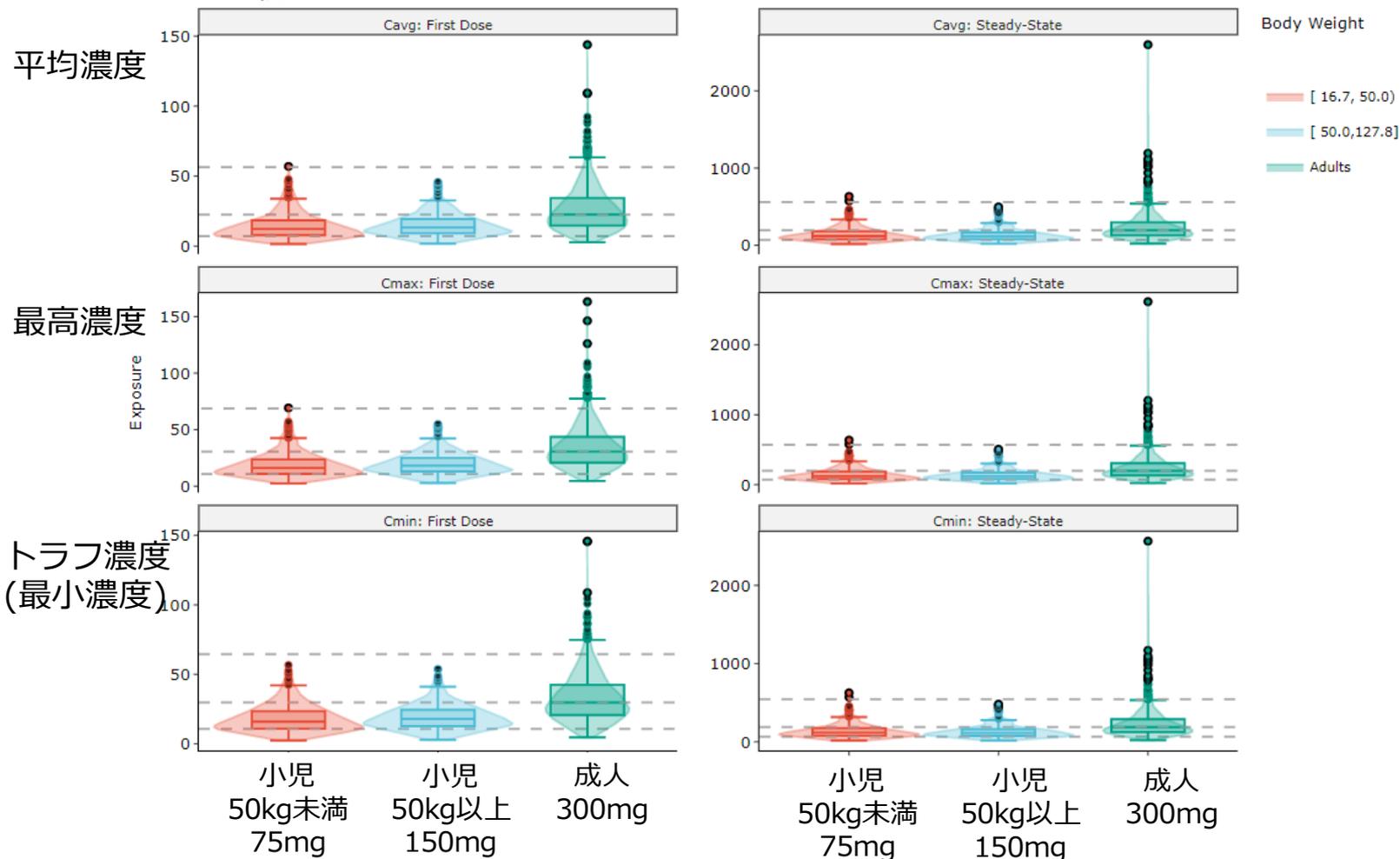
Exposure-Matching

- 有効性・安全性の指標となる曝露パラメータの予測
- 体重またはBSA, 年齢による用量のカットオフポイントの設定

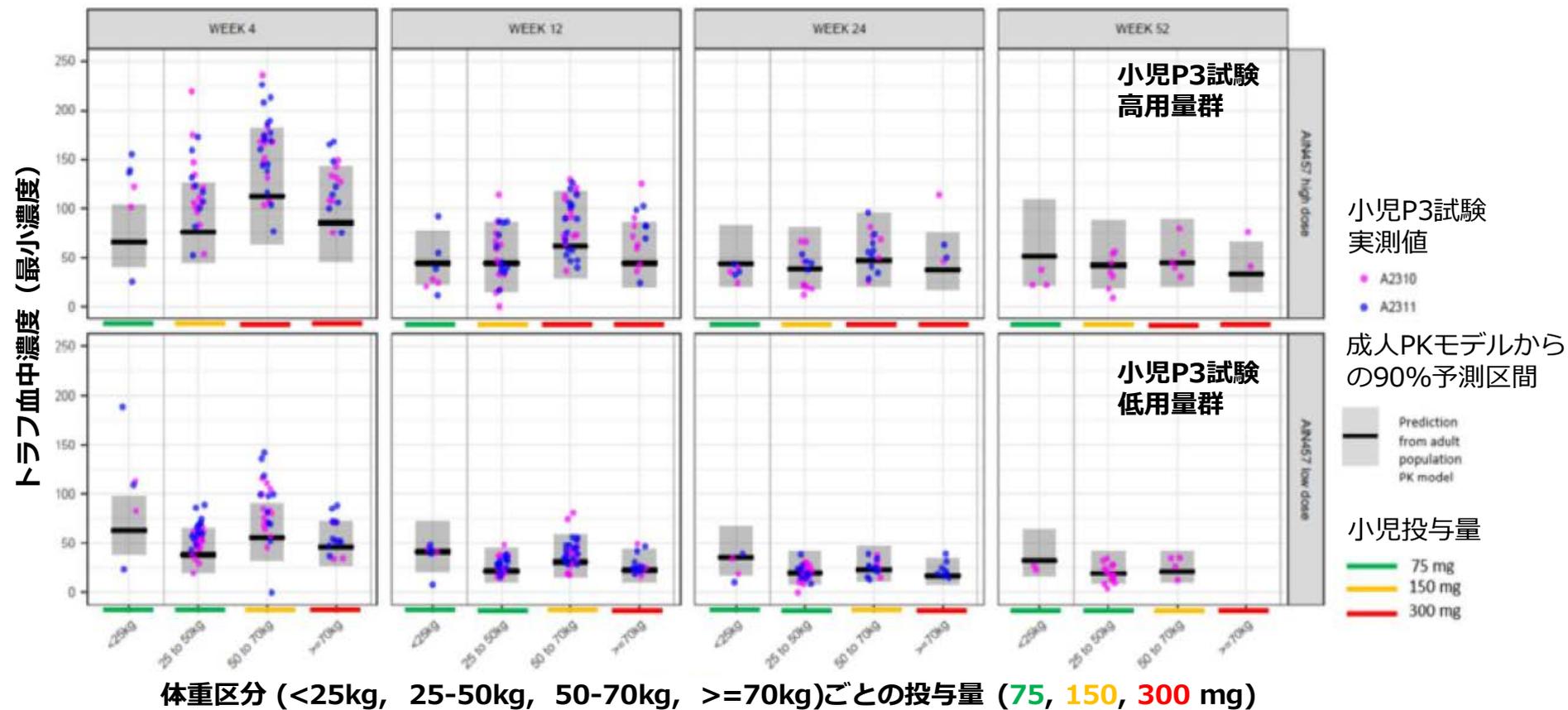
*週1回投与を継続した場合の予測であり,承認された用法用量とは異なる

<初回>

<定常状態*>



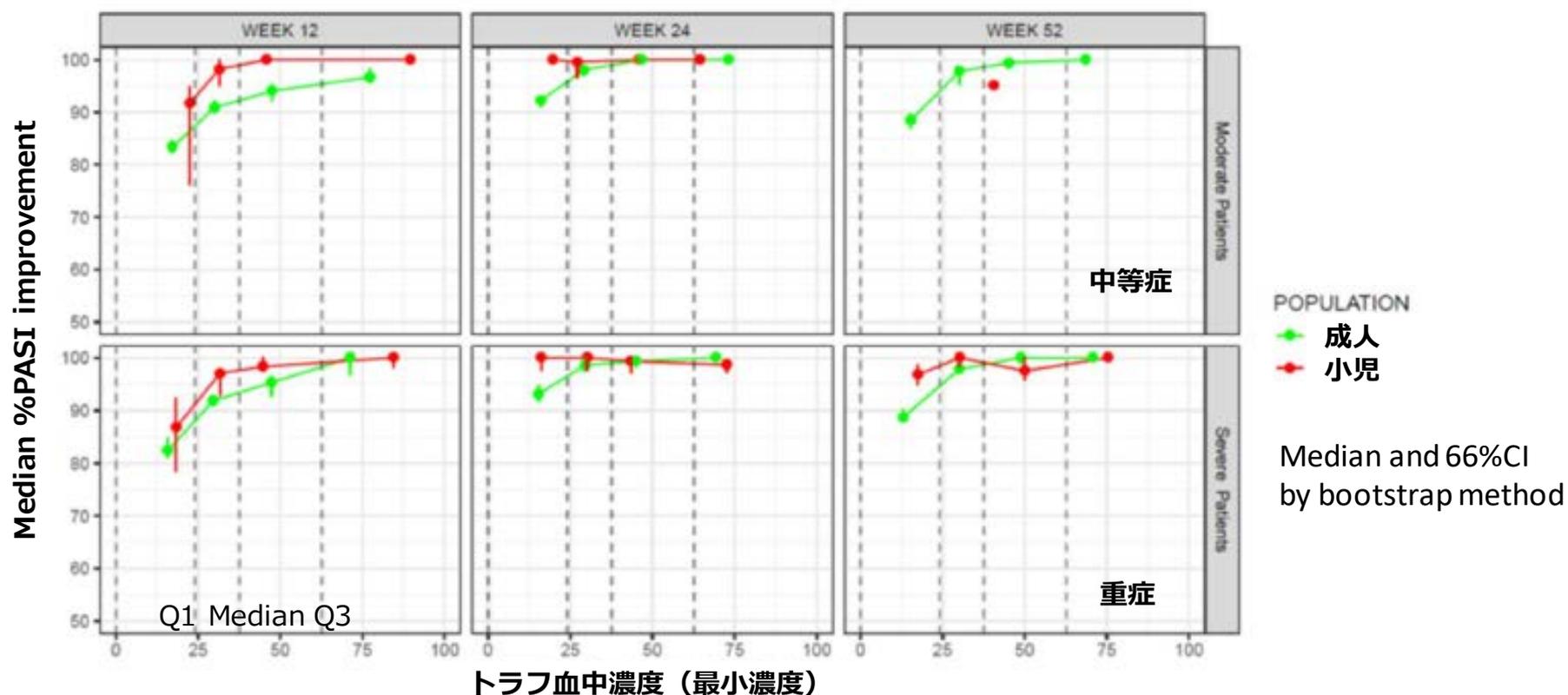
Exposure-Matching (審査報告書の例)



Exposure-Response Model

Graphical exploration for exposure-efficacy responses

PASI: Psoriasis Area and Severity Index 皮膚範囲をもとに全身の重症度を点数化

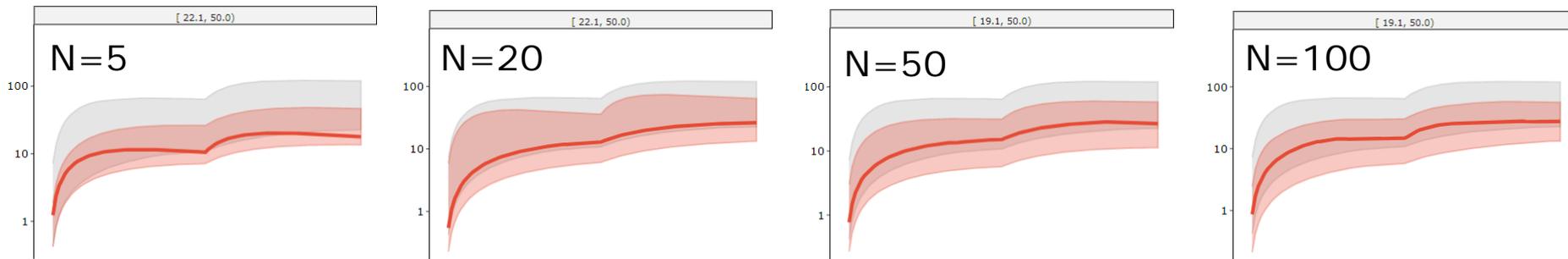


Study Design (Variability/Uncertainty)

評価項目のばらつき

ある試験における症例数と平均±ばらつきの関係

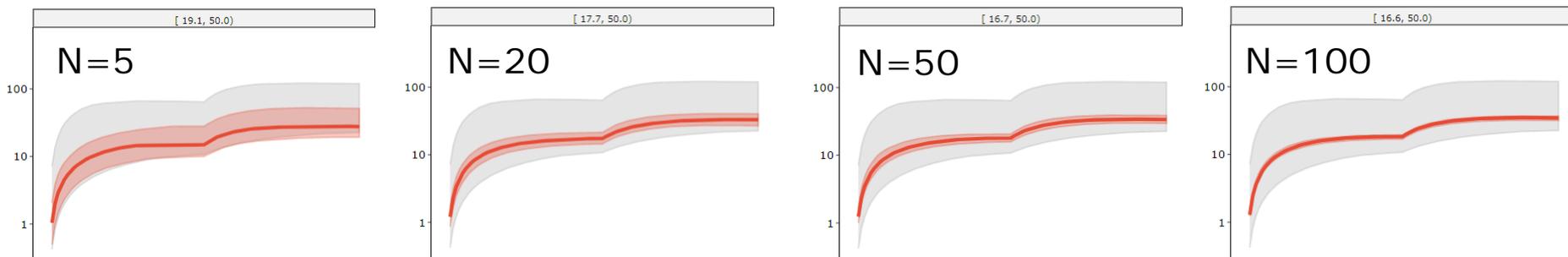
1 Trial



試験デザインの不確実性

Trial Simulationを繰り返して平均の信頼区間を得ることによる試験の質の評価

20 Trials



グレー：成人の血中濃度推移の予測，赤：ある試験デザインにおける小児の血中濃度推移の予測

Interactive tool活用の可能性



Communication & Knowledge Integration

領域や機能軸をこえた連携

- 意思決定の迅速化
- 小児外挿についての理解と教育
- ナレッジの共有と蓄積
- ベッドサイドでの対話

Free & Open Data Share

対象小児患者のリアルな背景データがClinical question解決への第一歩

FY21: KT-7 小児外挿サブグループメンバー

井手 貴文	ブリistol・マイヤーズスクイブ (-2021年6月)
庄子 聡	ファイザーR&D合同会社
辻本 景英	ブリistol・マイヤーズスクイブ
齊藤 正子	アステラス製薬
渡辺 葉子	ノバルティスファーマ
名執 真希子	ヤンセンファーマ
佐藤 且章	グラクソ・スミスクライン (-2022年1月)
武田 純	アステラス製薬
小松 完爾	アステラス製薬
今井 康彦	ブリistol・マイヤーズスクイブ
渡部 ゆき子	中外製薬

- [1] ICH E11A Final Concept Paper Pediatric Extrapolation (Oct 2017).
<http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/clinical-investigation-of-medicinal-products-in-the-pediatric-population-copy-1.html> (accessed 2018-07-24)
- [2] EMA Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics (Oct 2018)
- [3] EMA modelling and simulation: questions and answers (website)
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/clinical-pharmacology-pharmacokinetics/modelling-simulation-questions-answers#paediatrics-section>
- [4] RStudio (website)
<https://www.rstudio.com/products/shiny/>
- [5] Shiny app created by KT-7; Exposure Matching Dashboard.
<https://github.com/tkfmid/pedpmx>
- [6] コセンティクス皮下注75mgインタビューフォーム, 2022年2月改訂 (第14版)
- [7] Cosentyx Assessment Report, 25 June 2020, CHMP:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cosentyx-h-c-3729-ii-0057-epar-assessment-report-variation_en.pdf