

小児医薬品開発ワークショップ

第二部 小児医薬品開発におけるファーマコメトリクスの活用

2022年3月29日 15:20～16:50

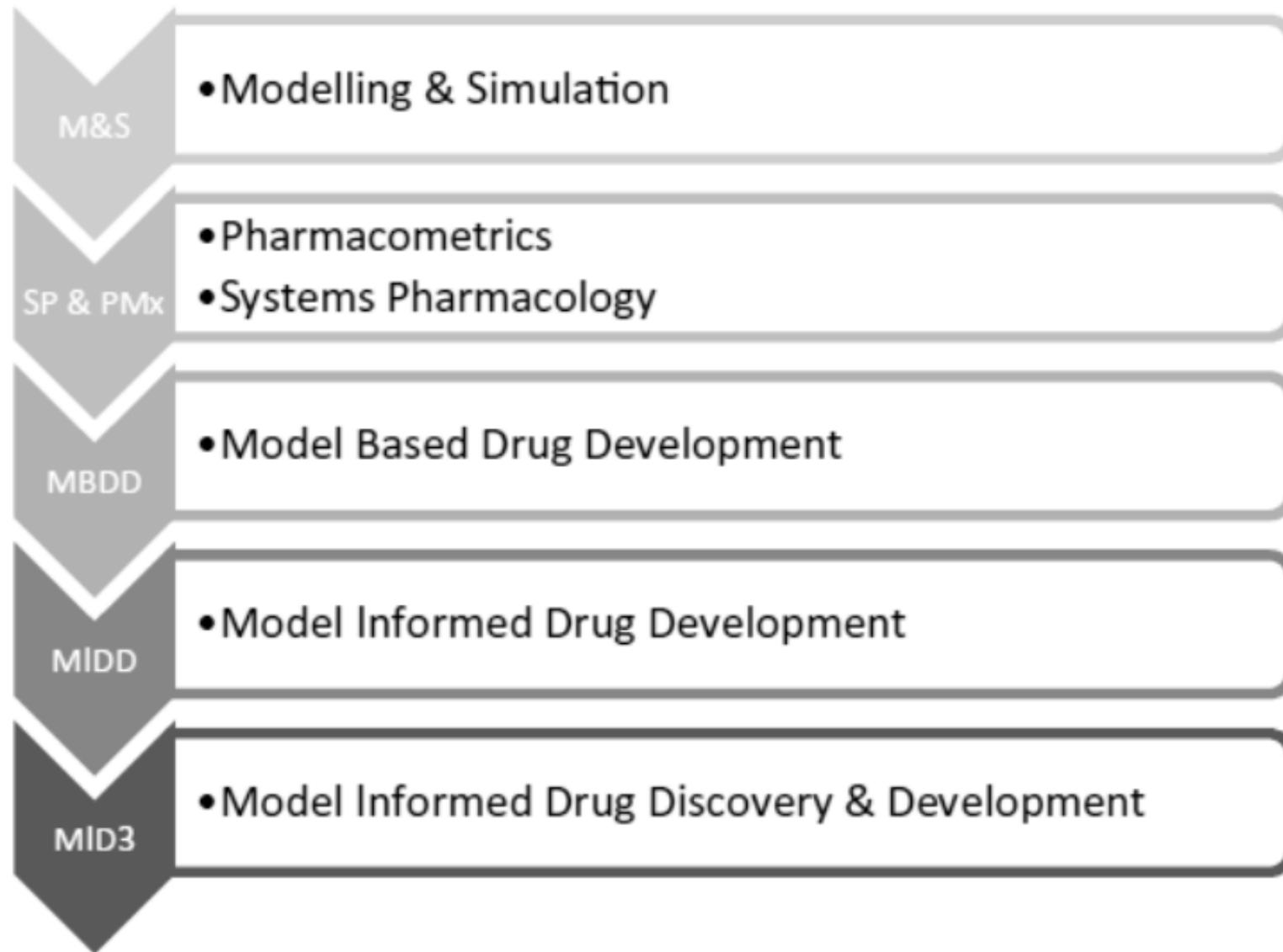
ファーマコメトリクス活用の推進に向けて -アカデミアと臨床現場の連携も視野に-

- ◆ ファーマコメトリクスについて
- ◆ 小児医薬品開発におけるファーマコメトリクス
- ◆ 臨床現場のファーマコメトリクス
- ◆ アカデミアと連携したファーマコメトリクス活用とその可能性
- ◆ 実際の取り組み（先行事例）と、現状の課題

国立成育医療研究センター薬剤部

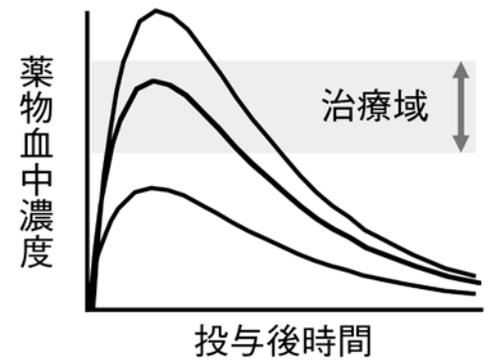
齊藤順平、山谷明正、中村秀文

医薬品開発におけるファーマコメトリクス(PMx)

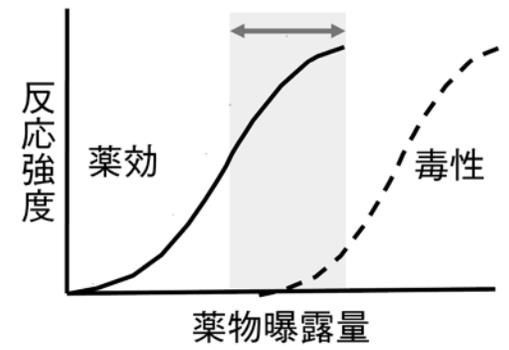


医薬品開発におけるPMx

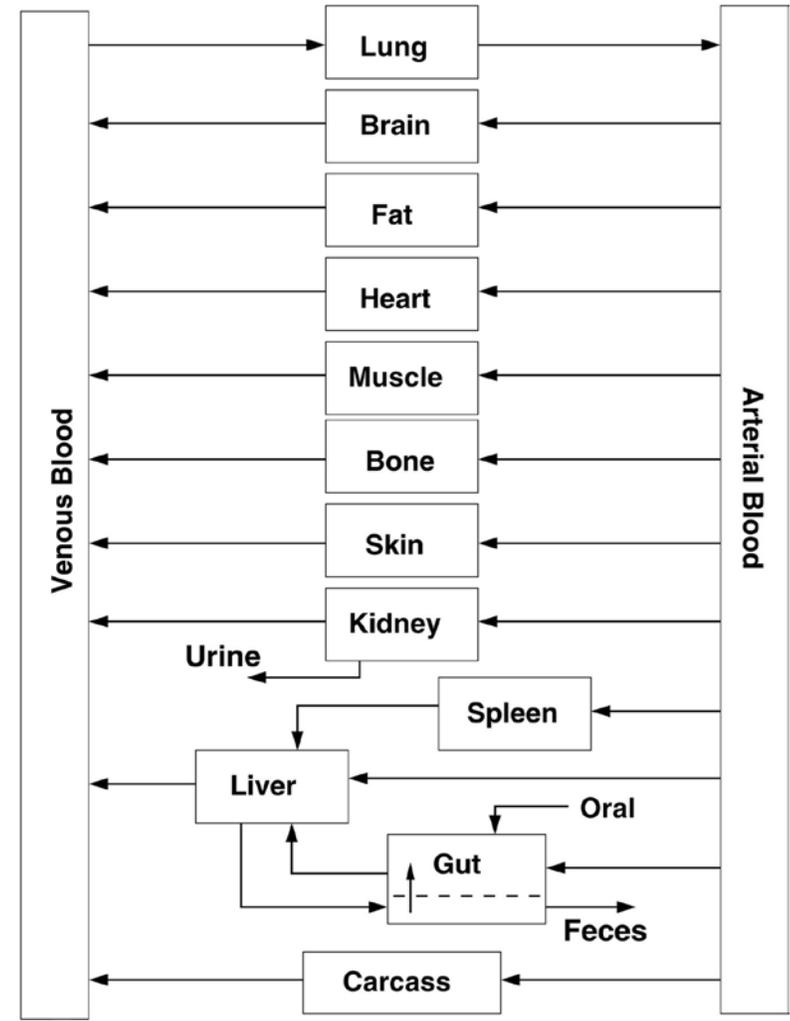
(母集団)薬物動態解析



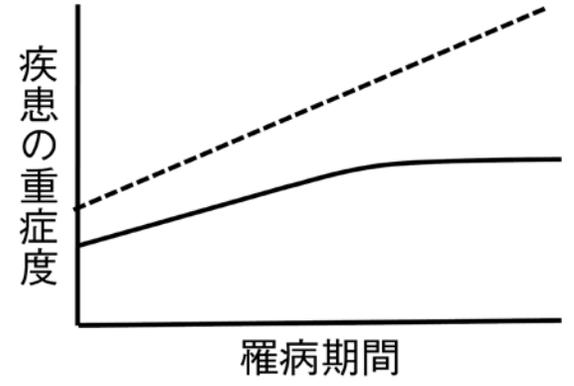
曝露－反応モデル解析



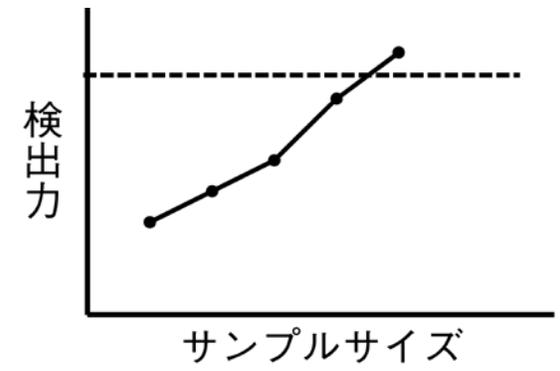
生理学的薬物速度論モデル解析



病態モデル
疾患の自然歴モデル



試験モデル



矢野育子, 他., 臨床薬理, 2016.

Lyons MA et al., Antimicrob Agents Chemother. 2013

医薬品開発におけるMID3の位置づけ



企業内の
意思決定手段



承認段階での
意思決定手段

Target Authorization and Mechanistic Understanding						
Candidate Comparison, Selection, Human PK and Dose Prediction						
Study Design Optimization						
Predicting and Characterizing ADME Including Intrinsic and Extrinsic Factors Impacting PK Variability						
Risk/Benefit Characterization, and Outcome Prediction from Early Clinical Responses						
Dose and Schedule Selection and Label Recommendations (Including Drug Combinations)						
Comparator / Standard-of-Care Differentiation and Commercialization Strategies						
Patient Population Selection and Bridging between Populations (Pediatrics, Elderly, Obese)						

試験デザイン適正化

薬物動態の予測

用量反応性の予測

相互作用の予測

特殊集団での検討

Marshall SF (EFPIA workshop) et al., CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2017.

医薬品開発におけるPMx

国外のPMx活用の現状

- FDAに提出・審査されたPMx活用事例**198件**（2003～2008年）¹⁾
 - 38件：モデリング&シミュレーションによる小児の用法用量提示
 - 5件：モデル解析に基づく評価項目（曝露反応モデルのパラメーター）の小児試験での使用
- 生理学的速度論モデルを用いた結果のデータ提出**110件**（2007～2017年）²⁾
 - 薬物・食事間相互作用：74件
 - 小児の薬物動態解析・成人との比較：12件
- 新規医薬品開発におけるPMx: 少数例での臨床試験計画
 - 希少疾患^{3, 4)}
 - 抗腫瘍薬・バイオ医薬品^{5, 6)}
 - COVID-19治療薬の小児適応開発^{7, 8)}

1) Lee JY et al., *Clin Pharmacokinet* 2011

2) Grimstein M, et al., *J Pharm Sci* 2019

3) Mulberg AE et al., *Curr Ther Res Clin Exp* 2019

4) Kaddi CD et al, *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2018

5) Solans BP et al., *Clin Pharmacokinet* 2020

6) Diao L et al., *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015

7) Maharaj AR et al., *JAMA Pediatr*. 2020.

8) Lutz JD et al., *Clin Pharmacol Ther*. 2021.

臨床現場におけるPMxの現状

実臨床でのさまざまな「小児用量」

実臨床 = 添付文書/ガイドライン

(治験・臨床試験において有効性が確認された用量) に従う

「小児等では有効性・安全性が確立されていない」
小児（早産児・新生児・乳児・幼児等）の薬用量は
不明である場合がほとんど

【小児集団で臨床試験が行われていない】

⇒ 国外の医薬品情報、ガイドライン、症例報告

⇒ 成人量の換算

(体重, 体表面積, Young, von Harnack, Augsberger)

【対象集団で臨床試験が行われていない】

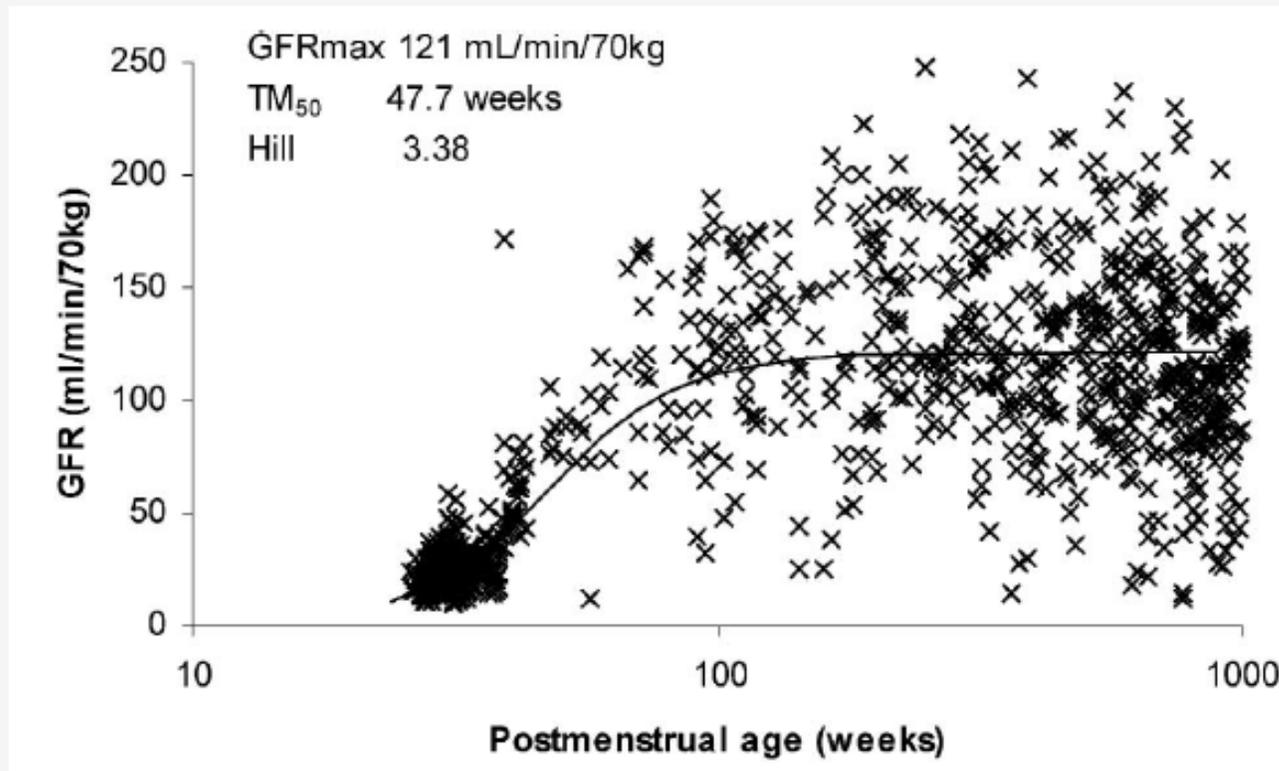
⇒ 理論的な予測、研究症例報告



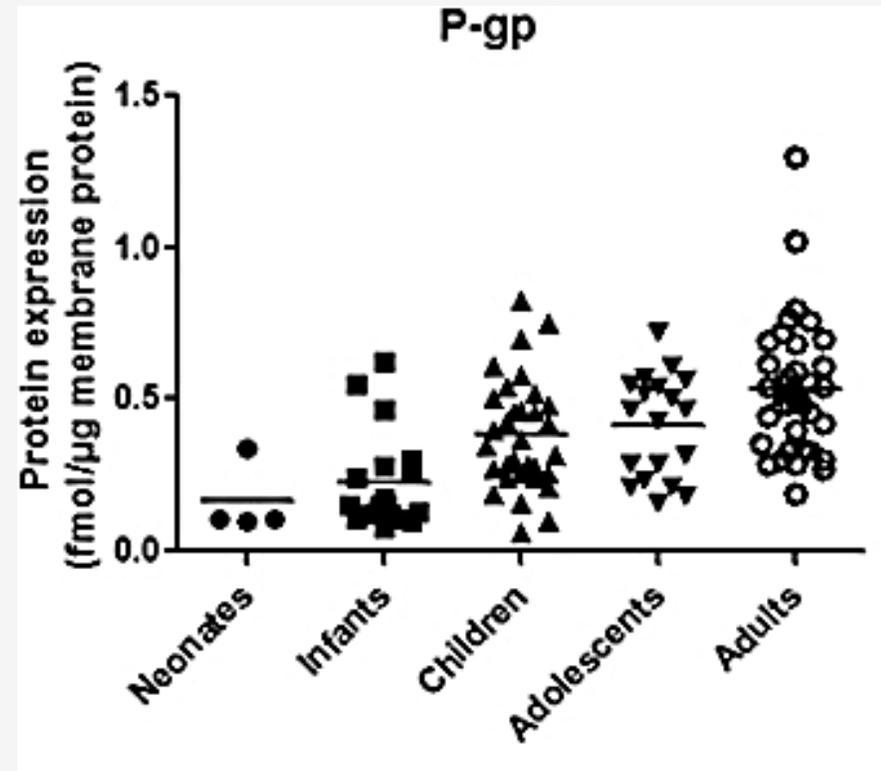
臨床現場におけるPMxの現状

臨床現場で直面する課題 = 「発達・成熟」のPKPDへの影響

<糸球体濾過速度(GFR)の発達度曲線>



<トランスポーターの発現変化>

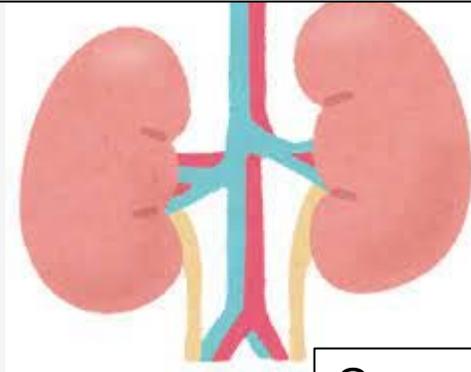


臨床試験で検討されていない年齢集団

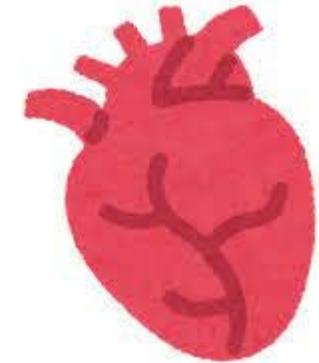
臨床現場におけるPMxの現状

臨床現場で直面する課題 = 「病態」のPKPDへの影響

ARC: Augmented Renal Clearance



Decreased cardiac output



Severe infection



ECMO, HD, HDF, PE(ECLS)



Postoperative phase

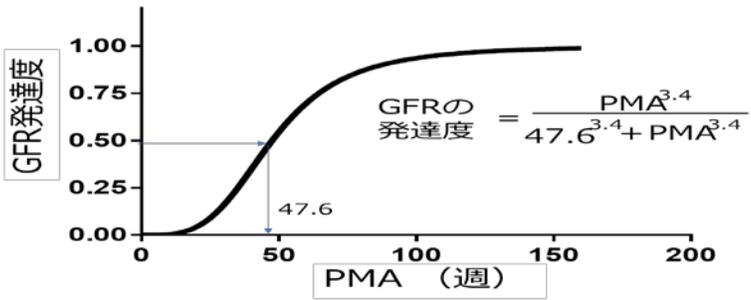


臨床試験で検討されていない疾患・病態集団

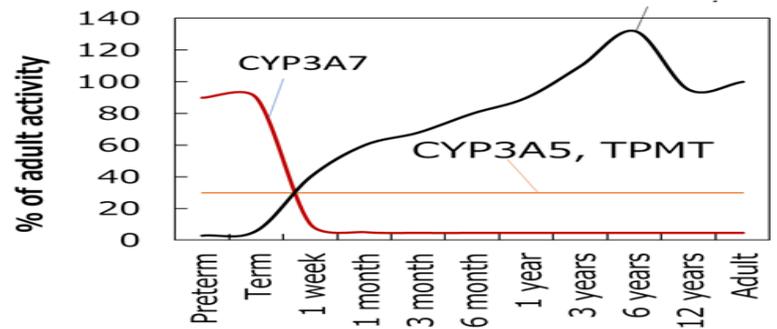
臨床・アカデミアで行う小児薬物療法のPMx研究

発達・成熟・病態変化による薬物動態・薬力学的作用の変化を定量的に理解し、臨床における適切な薬物療法の確立・実践を目指す

排泄機能の発達

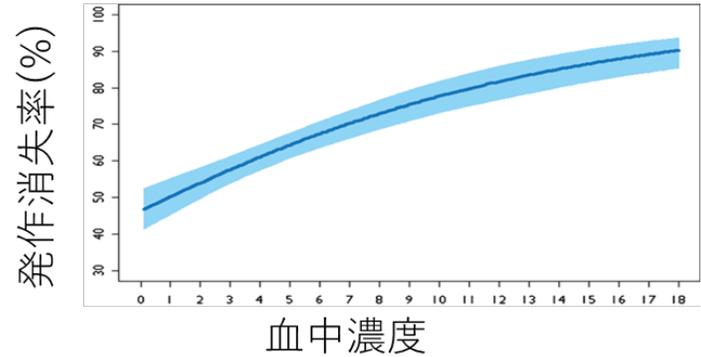


代謝能の成熟

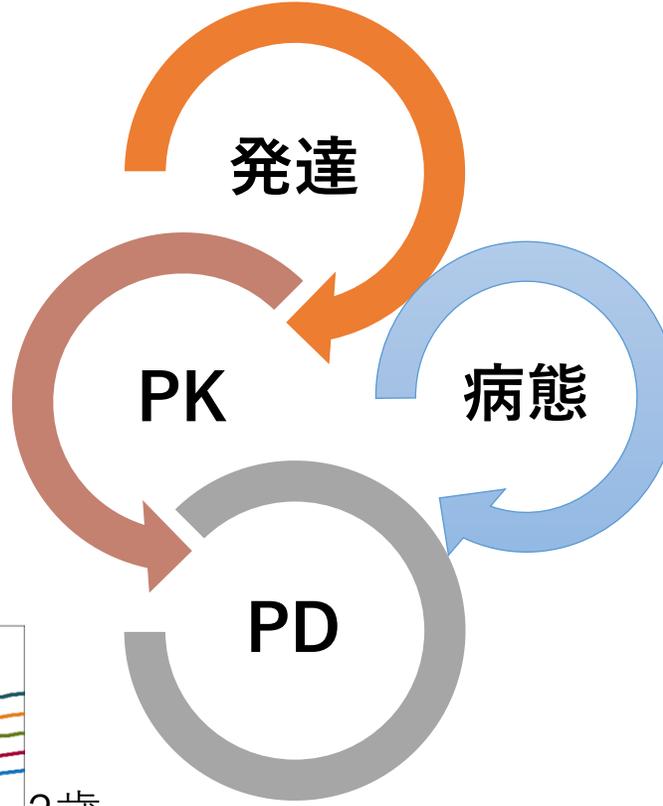
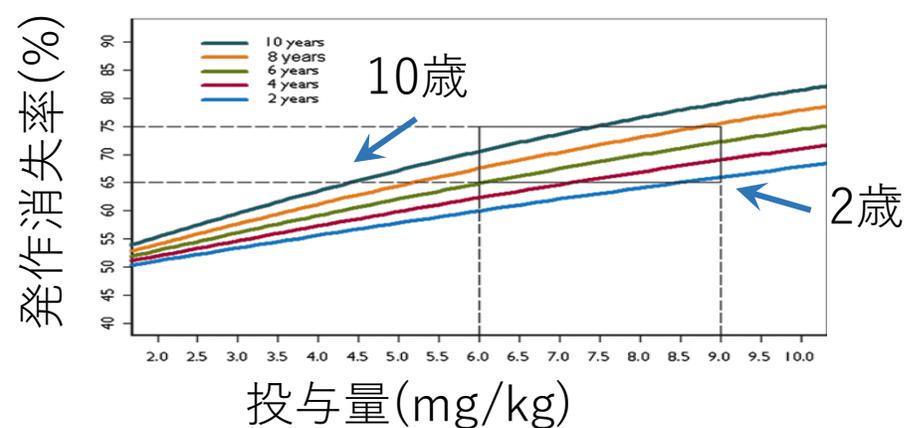


モデリングによる薬物血中濃度の予測

血中濃度と効果の関連解析



効果に必要な投与量の検証



PMxの利活用で目指すところ

臨床現場

特殊集団における最適化
個別化医療
クリニカルクエスチョン解決

アカデミア

薬理的探究
PMxにかかる技術開発
個別化医療に向けた情報発信



PMx

医薬品開発のツール
定量的意思決定手段
開発の効率化

医薬品開発

PMxの利活用で目指すところ

臨床現場

特殊集団における最適化
個別化医療
クリニカルクエスチョン解決

➔ 根拠・理論に基づいた
医療の提供

アカデミア

薬理的探究
PMxにかかる技術開発
個別化医療に向けた情報発信



Bench to Bedside



医薬品開発のツール
定量的意思決定手段
開発の効率化



臨床で求められる情報の創出？

医薬品開発

PMxの利活用で目指すところ

臨床現場

アカデミア

ニーズ・臨床情報の提供

現場で活用可能な情報
(用量設定方法等)の還元

PMxのノウハウ
技術提供・支援

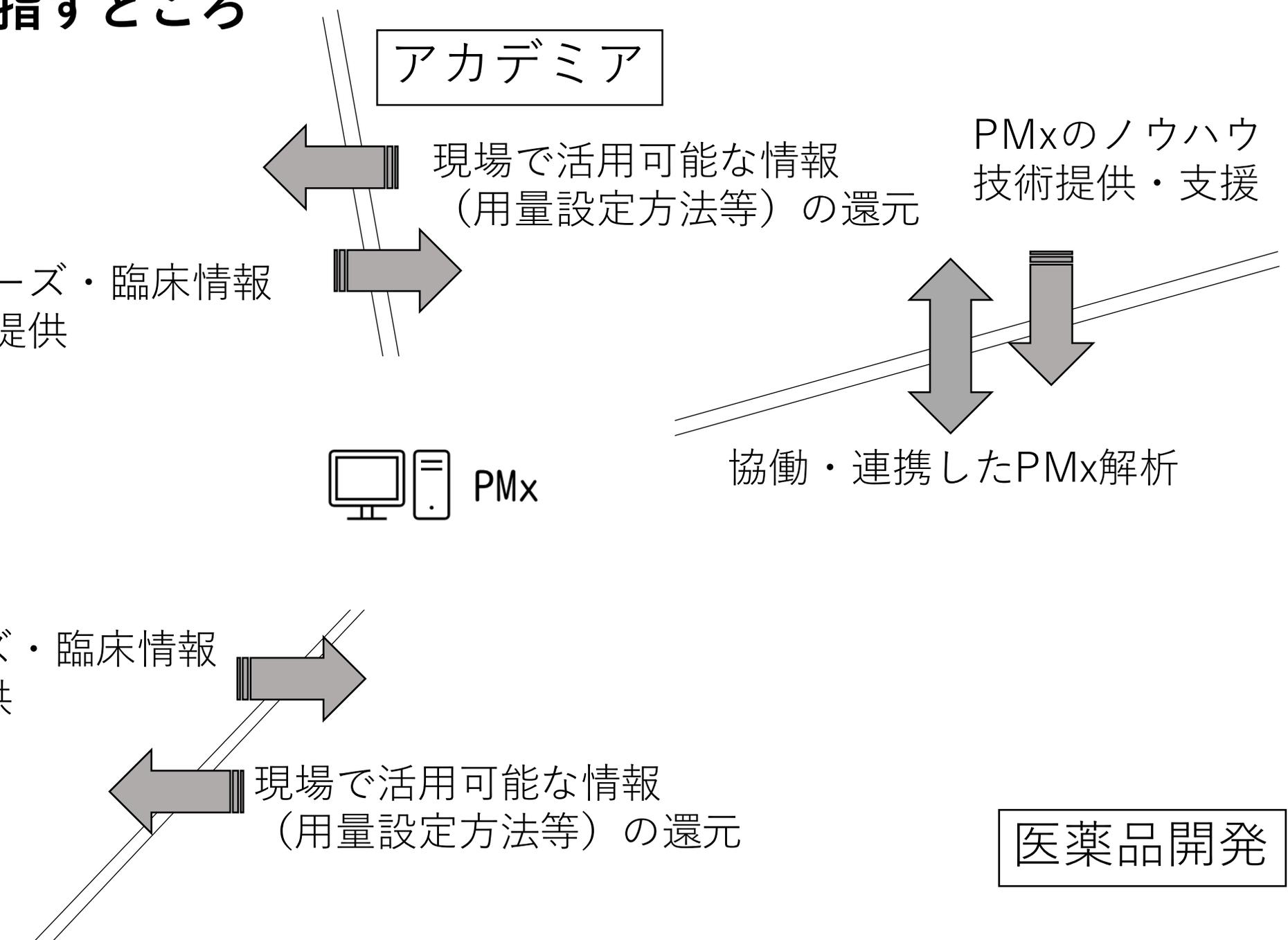


協働・連携したPMx解析

ニーズ・臨床情報の提供

現場で活用可能な情報
(用量設定方法等)の還元

医薬品開発



製薬企業に対するPMxに関するアンケート結果

調査対象：日本製薬工業協会
調査期間：2020年10月～11月
回答企業：20社

Q. 小児医薬品開発にPMxを活用した経験はありますか？ **ある 17 ない 3**

- 小児を対象としたPPK解析、ER解析 17
- 成人PPKデータの外挿 10
- サンプルサイズ、採血点の決定 10
- PBPKモデルによる曝露量予測・共変量検討 9
- 申請資料のデータ補完 2

Q. アカデミア・臨床現場と連携した医薬品開発を考慮するか？
する 20 しない 0

Q. アカデミア・臨床現場の協力が得られる場合、考慮すること

- 患児背景、疾患の自然歴等のRWDの共有 10
- PBPKモデル、QSP解析の基礎となる情報の提供 10
- 臨床現場のニーズの把握 7
- 方法論（代替エンドポイント、疾患モデル等）の開発 5

製薬企業に対するPMxに関するアンケート結果

Q. アカデミア、臨床現場に求めること（自由記載）

- 患児背景情報（RWD）等の収集と活用体制（バイオバンクを含む）の構築
- 小児外挿可能な疾患等の研究
- PMxに携わる人材の育成
- PMx活用に関する規制当局への働きかけ
- 臨床試験における代替エンドポイントの開発
- RWDの質の担保に関する研究
- 臨床現場との情報交換

Q. アカデミア・臨床現場との連携に必要な要件（自由記載）

- 人材（解析技術、開発ストラテジー、疫学・医学的知識）
- 横断的・永続的なPMx専門部署
- 産官学連携可能なプラットフォーム
- 企業の外部連携への柔軟性

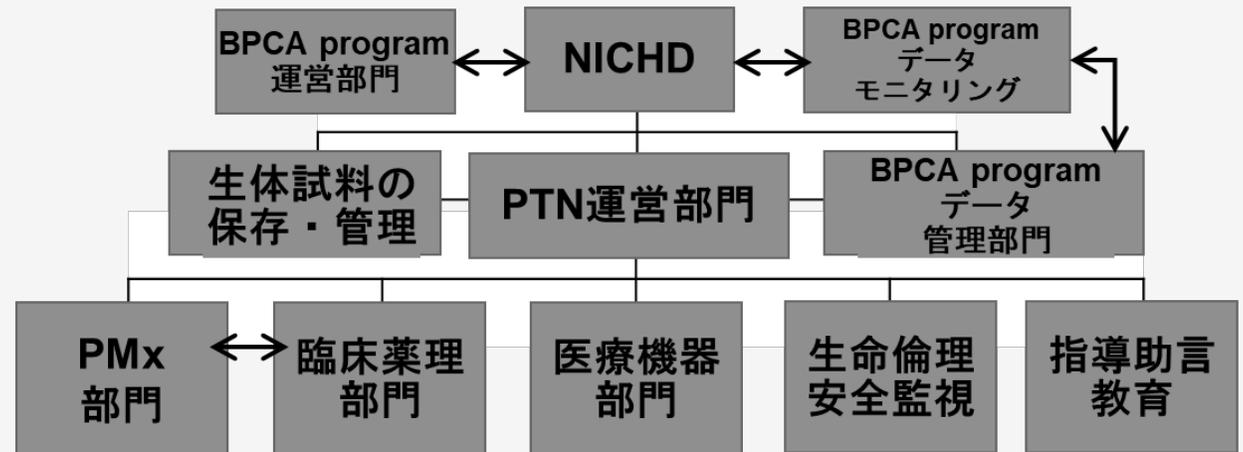
アカデミアと連携したPMx活用の先行事例

Pediatric Trial Network (PTN)

- BPCA programのもと、NICHDが資金提供し、2010年に発足
- 米国における小児治験ネットワーク：小児治験・臨床試験の支援
- アカデミアと協働した小児臨床薬理研究の実施

- 1) 円滑な治験／臨床試験の実施
- 2) 試験デザイン設計支援
- 3) PK/PD解析とM&S
- 4) 試験の監視
- 5) 国際連携の調整
- 6) 人材育成

<組織概略図>



アカデミアの臨床薬理部門が協働して組織

BPCA program <https://www.nichd.nih.gov/research/supported/bpca/accomplishments>

PTN <https://pediatrictrials.org/ptn-studies>

アカデミアと連携したPMx活用の先行事例

米国小児治験ネットワークの状況

<https://pediatrictrials.org/ptn-studies/>

対象薬剤	Population (症例数・データ数)	Study Type	活用方法	Status	改訂内容	データ 管理方法
Acyclovir	2か月未満早産児 (28症例92点)	前向き 用量割付	用法用量決定 発達とPKPD評価	添付文書 改訂	新生児 用法用量追記	臨床試験に準拠
Acyclovir retrospective	乳児 (49症例)	後向き データ二次利用	発達とPKPD評価	データ提出	—	診療情報をPTNデータベース に蓄積し、二次利用妥当性 について検証したうえで利用
Ampicillin	1か月未満 (75症例160点)	後向き データ二次利用	発達とPKPD評価	データ提出	—	診療情報をPTNデータベース に蓄積し、二次利用妥当性 について検証したうえで利用
Lorazepam	3か月-18歳 (145症例439点)	用量割付 事後解析	PKPD評価	添付文書 改訂	新生児 用法用量追記	臨床試験に準拠
Meropenem	3か月未満 (188症例780点)	前向き 用量割付	発達とPK評価	添付文書 改訂	3か月未満児の 用法用量追記	臨床試験に準拠
POPS (36薬剤)	21歳未満	後向き 既存試料	PKPD評価	試験中	Doxycycline: 8歳未満児の PKデータ追加 Caffeine citrate: 28週未満 児の安全性情報追加、 負荷投与・投与期間の変更	診療情報をPTNデータベース に蓄積し、二次利用妥当性 について検証したうえで利用
Clindamycin obesity	4か月未満 (62症例,135点)	後向き データ二次利用	肥満児における PK解析	データ提出	Clindamycin: 体重あたりの 用量追加	臨床試験に準拠 + データベ ース利用

アカデミアと連携したPMx活用の先行事例

米国小児治験ネットワークの状況

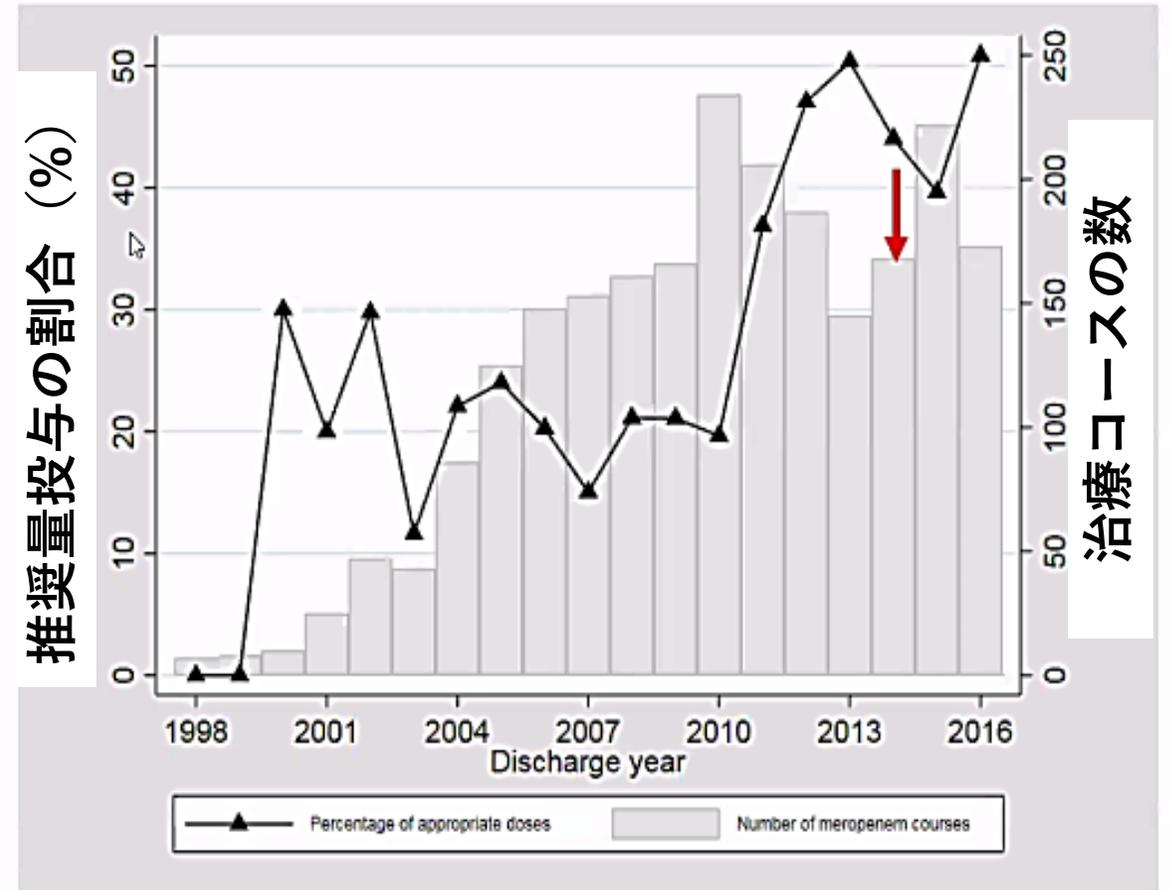
<https://pediatrictrials.org/ptn-studies/>

対象薬剤	Population (症例数・データ数)	Study Type	活用方法	Status	改訂内容	データ 管理方法
Acyclovir	2か月未満早産児 (28症例92点)	前向き 用量割付	用法用量決定 発達とPKPD評価	添付文書 改訂	新生児 用法用量追記	臨床試験に準拠
Acyclovir retrospective	乳児 (49症例)	後向き データ二次利用	発達とPKPD評価			データベース 二次利用
Ampicillin	1か月未満 (75症例160点)	後向き データ二次利用	発達とPKPD評価			データベース 二次利用
Lorazepam	3か月-18歳 (145症例439点)	用量割付 事後解析	PKPD評価	改訂	用法用量追記	臨床試験に準拠
Meropenem	3か月未満 (188症例780点)	前向き 用量割付	発達とPK評価	添付文書 改訂	3か月未満児の 用法用量追記	臨床試験に準拠
POPS (36薬剤)	21歳未満	後向き 既存試料	PKPD評価	試験中	Doxycycline: 8歳未満児の PKデータ追加 Caffeine citrate: 28週未満 児の安全性情報追加、 負荷投与・投与期間の変更	診療情報をPTNデータベース に蓄積し、二次利用妥当性に ついて検証したうえで利用
Clindamycin obesity	4か月未満 (62症例,135点)	後向き データ二次利用	肥満児における PK解析	データ提出	Clindamycin: 体重あたりの 用量追加	臨床試験に準拠 + データベ ース利用

PMxを活用し試験デザイン
(用量割付・症例数設定)
血中濃度は残検体を使用
有効性・安全性は診療録を参照

Uptake of findings

- N=2025 infants receiving meropenem from U.S. NICUs
- “Appropriate” dosing defined as 80%-120% of recommended dosing



BPCA stakeholder workshop (Dec 2, 2021) より引用

↓ Indicates FDA label change

アカデミアと連携したPMx活用の先行事例

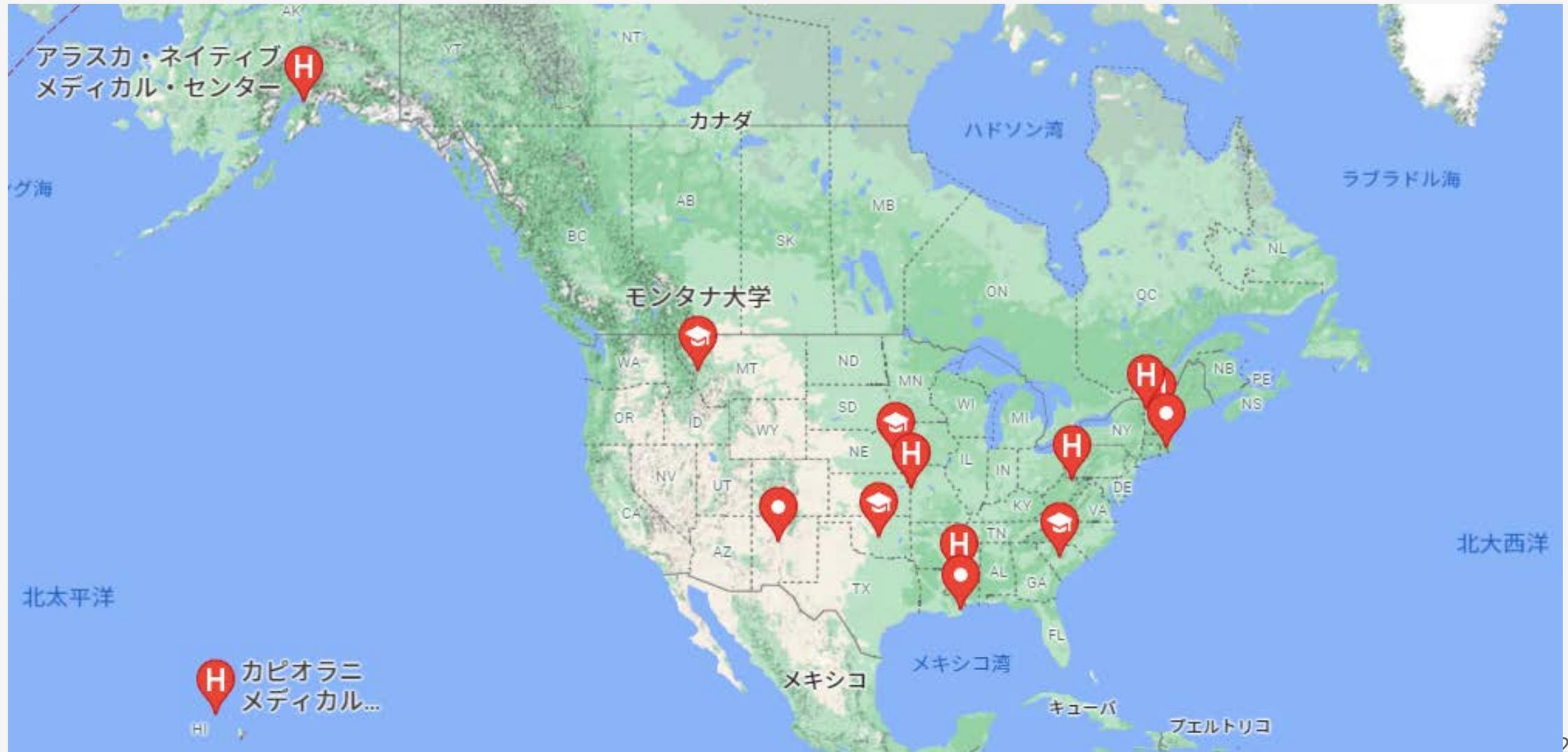
米国小児治験ネットワークの状況

<https://pediatrictrials.org/ptn-studies/>

対象薬剤	Population (症例数・データ数)	Study Type	活用方法	Status	改訂内容	データ 管理方法
Acyclovir	2か月未満早産児 (28症例92点)	前向き 用量割付	用法用量決定 発達とPKPD評価	添付文書 改訂	新生児 用法用量追記	臨床試験に準拠
Acyclovir retrospective	乳児 (49症例)	後向き データ二次利用	発達とPKPD評価	データ提出	—	診療情報をPTNデータベース に蓄積し、二次利用妥当性 について検証したうえで利用
Ampicillin	1か月未満 (75症例160点)	後向き データ二次利用	発達とPKPD評価	データ提出	—	診療情報をPTNデータベース に蓄積し、二次利用妥当性 について検証したうえで利用
Lorazepam	3か月-18歳 (145症例439点)	用量割付 事後解析	PKPD評価	添付文書 改訂	新生児 用法用量追記	臨床試験に準拠
Meropenem	3か月未満 (188症例780点)	前向き 用量割付	発達とPK評価	添付文書 改訂	3か月未満児の 用法用量追記	臨床試験に準拠
POPS (36薬剤)	21歳未満	後向き 既存試料	PKPD評価	試験中	Doxycycline: 8歳未満児の PKデータ追加 Caffeine citrate: 28週未満 児の安全性情報追加、 負荷投与・投与期間の変更	診療情報をPTNデータベース に蓄積し、二次利用妥当性 について検証したうえで利用
Clindamycin obesity	4か月未満 (62症例,135点)	後向き データ二次利用	肥満児における PK解析	データ提出	Clindamycin: 体重あたりの 用量追加	臨床試験に準拠 + データベ ース利用

アカデミアと連携したPMx活用の先行事例

POPs study に参画している医療施設・アカデミア（15施設, 2021年時点）



アカデミアと連携したPMx活用の先行事例

米国小児治験ネットワークの状況調査：まとめ

- 2021年では、15薬剤の添付文書改訂が行われていた
- 日常診療情報から得られた薬物動態に関するデータをもとにした試験計画が行われて、用法用量の追記が行われていた
- 日常診療情報のみから得られた薬物動態・安全性に関するデータについては、添付文書への「参考情報」としての追記が行われていた
※元々小児に適応のあったDoxycyclineでは8歳未満への外挿可能性が確認されて用法用量の追加承認がされている
- 対象となっていた医薬品・対象集団は、主に特許が切れ、臨床現場で広く使われている薬剤、新生児など開発段階において対象とならなかった患者集団だった
- 添文改訂により、薬物療法の適正化が図られていた

2021 Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) Stakeholders Meeting (December 2–3, 2021)

<参加者>

規制当局、アカデミア、医療従事者、患者団体、製薬企業等

<主なトピックス>

1. 発展的な小児臨床試験デザイン構築に向けて
2. 小児医薬品開発における薬力学的バイオマーカー研究
3. モデリング&シミュレーション開発
4. 小児に適した製剤開発
5. 薬剤疫学と小児医薬品開発について
6. 小児医薬品開発における定量的システム薬理学 (QSP)

2021 Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) Stakeholders Meeting (December 2–3, 2021)

Gap/Solution Systems Pharmacology

- Selected Gap:
 - Quantitative systems pharmacology (QSP) is emerging as a core translational science discipline with the potential to address key knowledge gaps in pediatric drug development. **Widespread adoption of QSP in pediatric drug development (PDD) is limited by a shortage of appropriately trained QSP scientists.**
- Proposed Solution:
 - NICHD should encourage and support pre- and post-doctoral training programs in QSP. Given the inter-disciplinary nature of QSP science, it is likely that resources and expertise from a variety of institutions bridging academia, regulatory and industry domains will be needed to establish and sustain these programs. Consequently, partnerships between academic institutions, the pharmaceutical industry, non-profit organizations, and software developers are strongly encouraged.
 - The NICHD should also consider establishing a foundational training program in Model Informed Drug Development (MIDD) that includes QSP and PDD aimed at providing basic knowledge for trainees who may desire to pursue more advanced training in MIDD and QSP.

talk about an area like assistance pharmacology

84

退出

Participants: Greg Kearns, Jumpei Saito (NCCHD), Edmund Capparelli - U..., Mark Turner, karen.thompson, Gilbert Burckart@fda.hhs..., Gerri Baer FDA OPT, Jeremiah Momper, Thomas Miller, Stephen Balevic, Aaron Pawlyk, Er Connor, Sara Quinney, Perdita Taylor-Zapata, Jessica Rehmel, Deborah Stein (Infinity), Paula Marie Hale, Sander Winks, Emily Peters NIH, Emily Peters INFINITY, INFINITY - Ayesha

Disease Progression Modelを活用した医薬品開発

Best Practices for Development and Application of Disease Progression Models

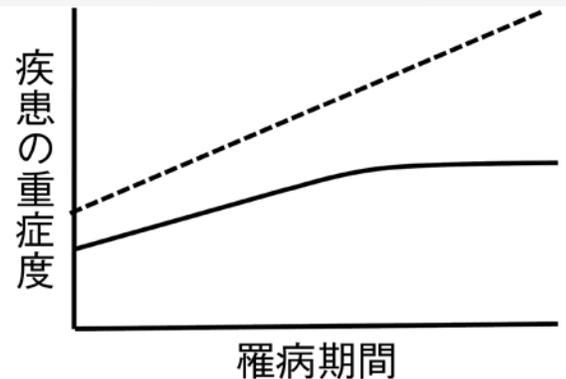
～FDA、アカデミア、製薬会社、臨床でのworkshop～

November 19, 2021

FDA – Virtual Workshop

9:30 AM to 2:30 PM

病態モデル



矢野育子, 他., 臨床薬理, 2016.

<Workshop内容>

- 疾患モデルに関する研究活動・承認審査状況の紹介
- ニーズ、可能性に関して討論

<検討課題>

- 対象疾患、優先される集団・領域
- RWD活用について
- ガイダンス発布の必要性

日本においてPMx利活用による小児医薬品開発は可能か？

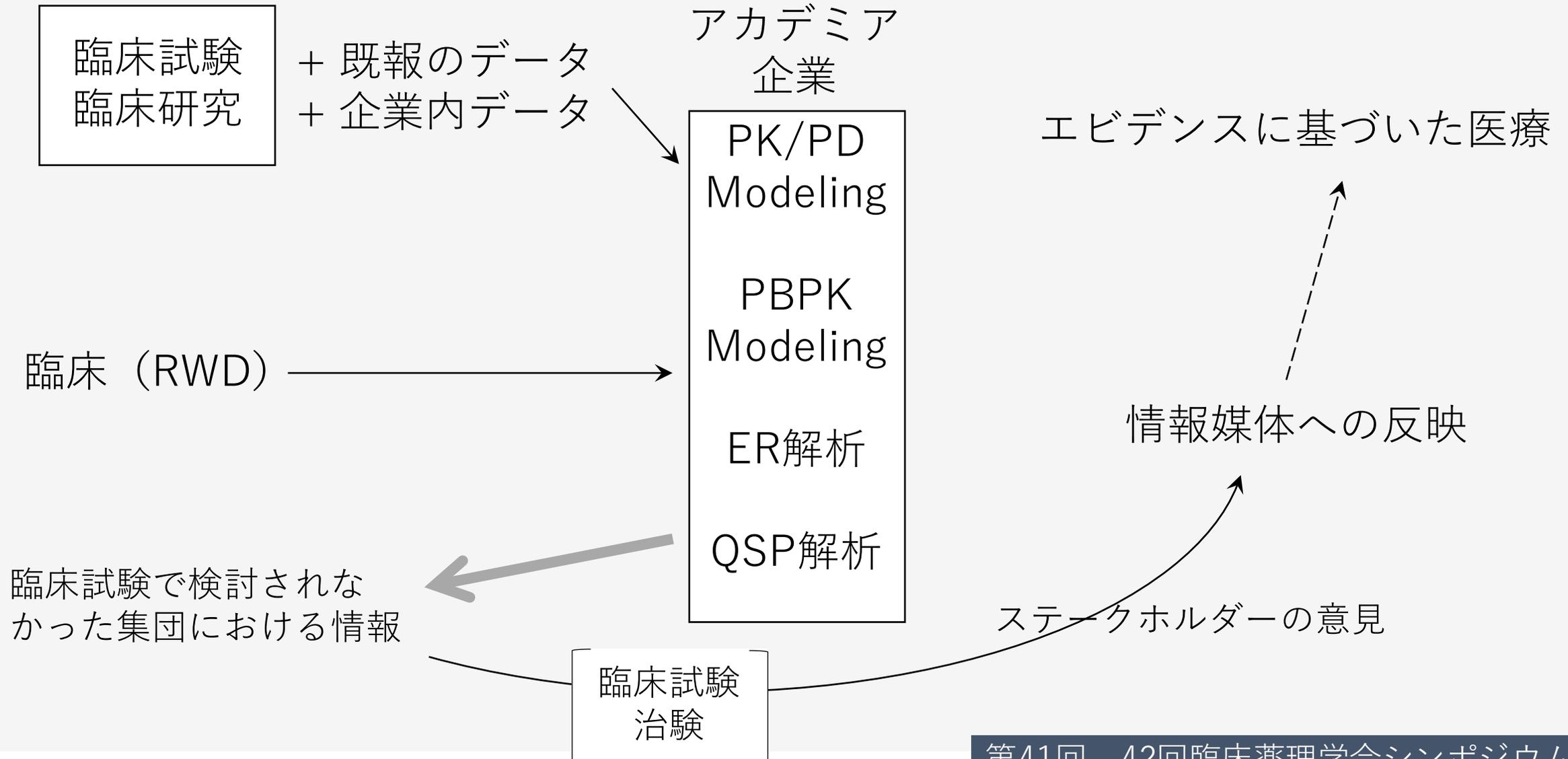
承認情報の日本におけるPMx活用状況調査：小児適応のある470薬剤の添付文書

- 第10項（相互作用）：生理学的モデルを活用
- 第6項（用法）、第9項（特定の背景を有する患者に関する注意）：なし
- 第16項（薬物動態）
 - 小児集団のPMx解析：66薬剤
 - 成人との比較、PPK推定パラメーター、共変量の提示：42薬剤
（動態試験のPKデータのみは除外）
 - PMx解析から用法用量を提示：2薬剤
（アセトアミノフェン：海外小児臨床試験データ、ベクルリー：小児試験なし）
 - 参考情報としての用法用量または有効性安全性に関する記載：0薬剤

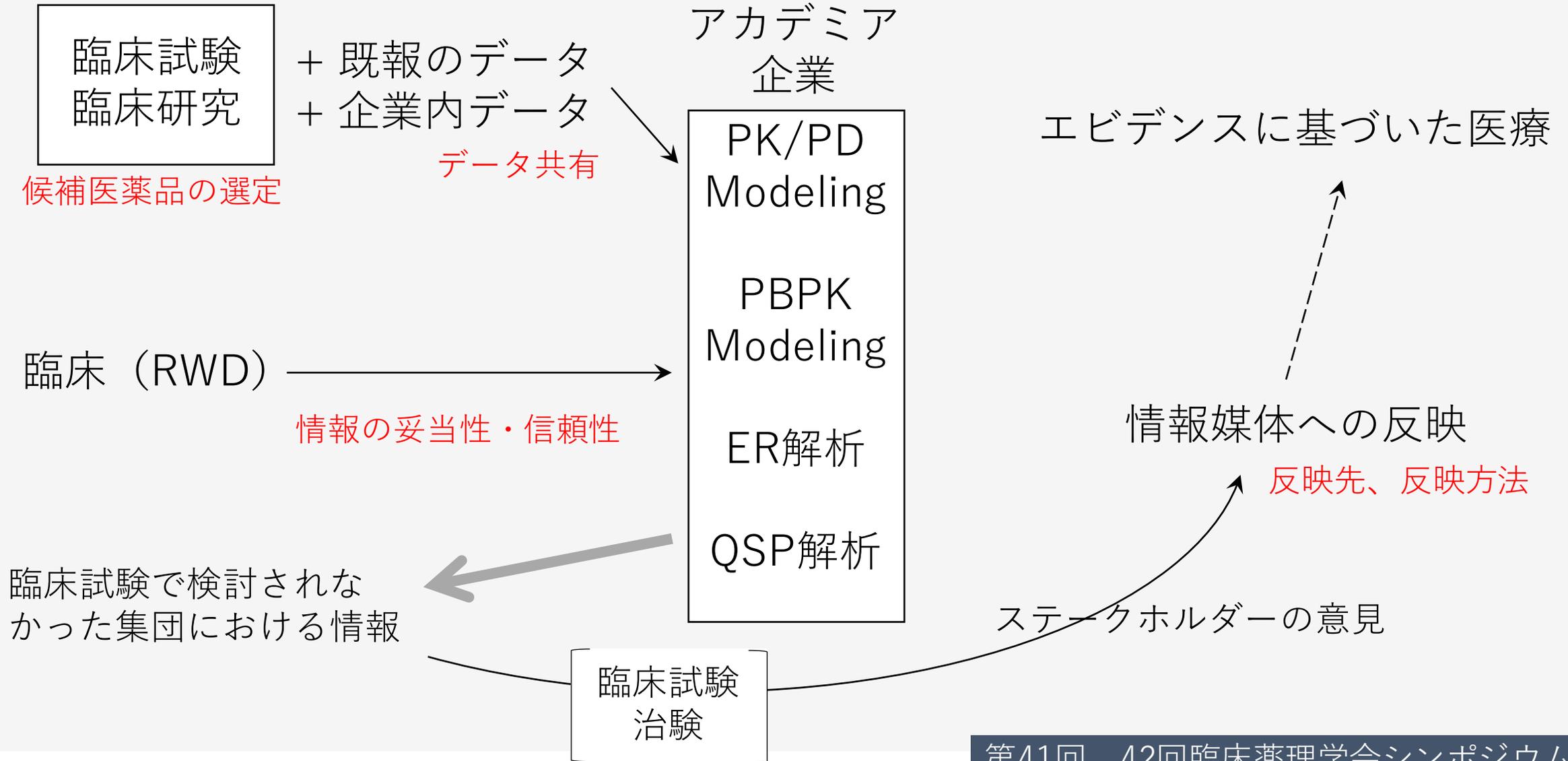
- **現状、小児試験なしで追加変更が行われた事例はない**
- **FDAで参照される「参考情報」としての追記記載はない**
- **PMx活用から得られる情報の信頼性担保が必要**

先行事例にみる

PMxを活用した医薬品開発と情報の創出（イメージ）とチャレンジ



先行事例にみる PMxを活用した医薬品開発と情報の創出（イメージ）とチャレンジ



課題

- 「RWDを用いたデータ」による有効性・安全性判断（RWD→RWE）の可能性と限界¹⁾
- 導出された結果の添付文書・インタビューフォームへの反映（現時点でRWDのみでは不可）
- 産学連携体制基盤の構築
- 開発対象となる医薬品候補の選定
 - ➔ 具体的なモデルケースの実施

1) Liu Q et al., AAPS J. 2021.

Case study

先進医療

製薬企業

症例数・検出力不足
創出される情報の
妥当性

アカデミア・臨床現場

臨床情報（ニーズ、ヒストリカル
データ等）の提供
（学会、臨床現場）

試験デザイン構築
臨床試験実施

早期～後期臨床試験データの統合解析
PKPD解析外部バリデーション
QSP解析情報の補足
共変量探索等に耐えうるPKデータの補足
第III相試験で検討されなかった集団情報の補足

PKPD情報の提供
PMx(統合)解析支援

新たな情報創出

Case study

臨床試験の対象とならなかった集団

製薬企業

新生児、肥満児、
重症患児の薬物動態
を知りたい

アカデミア・臨床現場

臨床研究の実施

用法用量設定等の
情報提案

- ① インタビューフォーム等への
情報反映
- ② 企業保有のデータを合わせた
統合解析
- ③ 臨床試験の実施

PKPD情報の提供
PMx(統合)解析支援

新たな情報創出

Case study

PMx解析部門を持たない企業

製薬企業



アカデミア・臨床現場

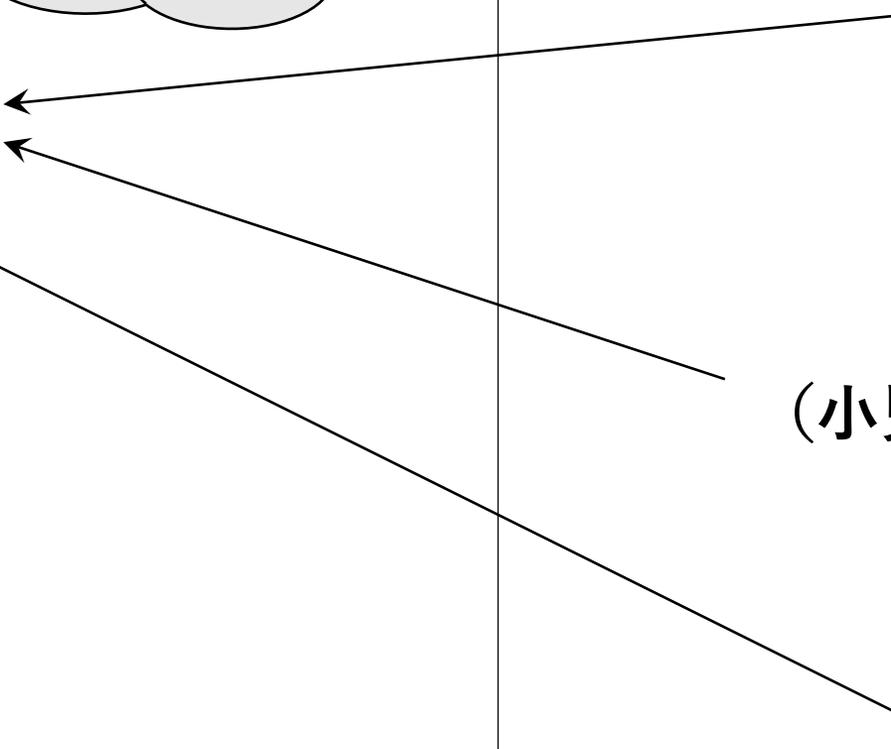
臨床情報（ニーズ、ヒストリカルデータ等）の提供
（学会、臨床現場）

試験デザイン構築
臨床試験実施

開発支援
（小児医薬品開発ネットワーク）

PKPD情報の提供
PMx(統合)解析支援

承認申請



Case study

Off-patent old drugの小児医薬品開発

製薬企業

アカデミア・臨床現場

企業では開発対象にならない
試験実施が困難

臨床情報（ニーズ、ヒストリカルデータ等）の提供
（学会、臨床現場）

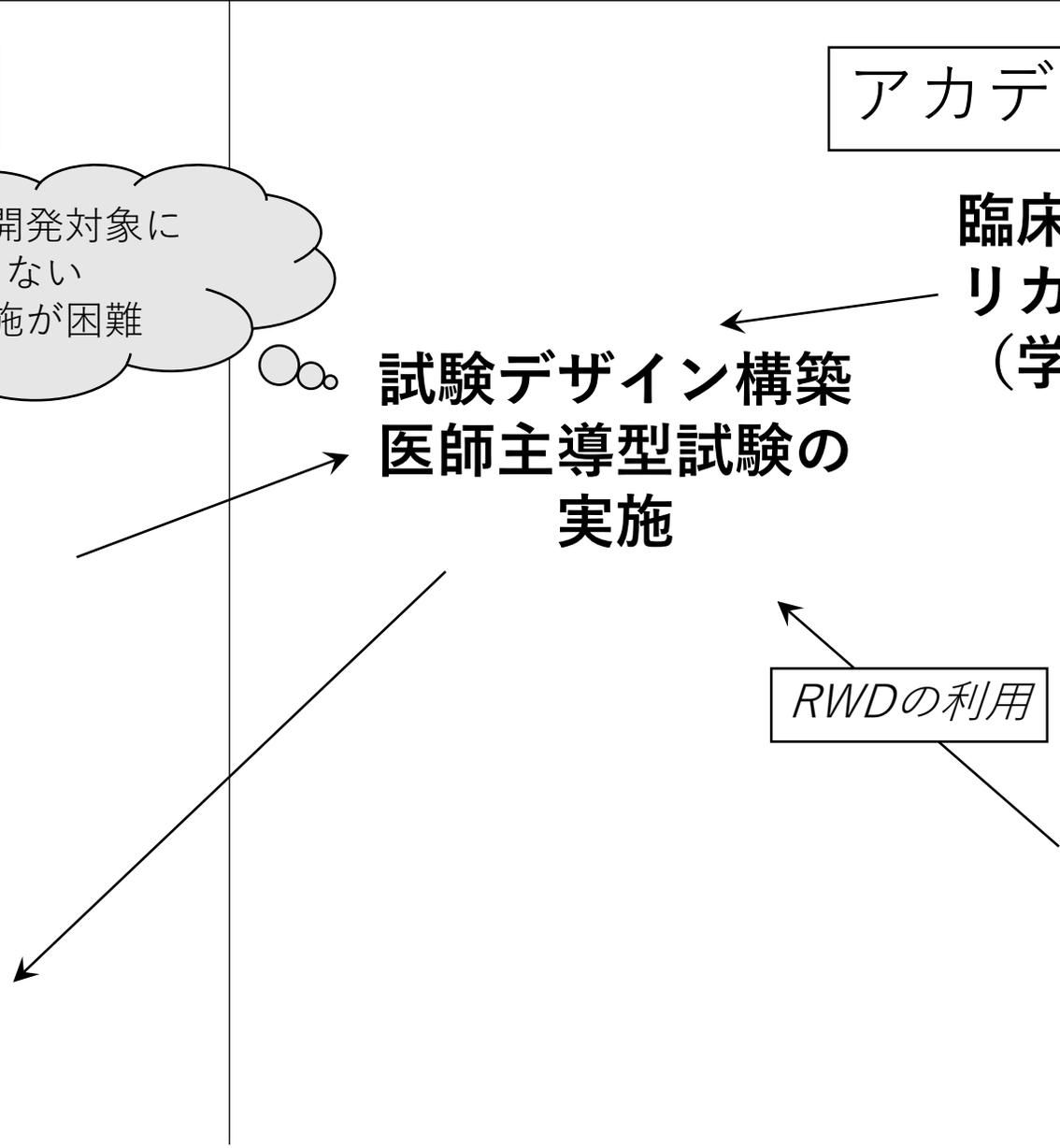
試験デザイン構築
医師主導型試験の実施

治験薬
非臨床データ
安全性データ

RWDの利用

PMx解析支援
PKPD情報の提供

承認申請



Take Home Message

ぜひ一緒にアカデミア・企業と連携したPMx利活用を行い、
小児医療適正化のための情報創出を行っていきましょう

小児医薬品開発ワークショップ

第二部 小児医薬品開発におけるファーマコメトリクスの活用

2022年3月29日 15:20～16:50

ファーマコメトリクス活用の推進に向けて -アカデミアと臨床現場の連携も視野に-

- ◆ ファーマコメトリクスについて
- ◆ 小児医薬品開発におけるファーマコメトリクス
- ◆ 臨床現場のファーマコメトリクス
- ◆ アカデミアと連携したファーマコメトリクス活用とその可能性
- ◆ 実際の取り組み（先行事例）と、現状の課題

国立成育医療研究センター薬剤部

齊藤順平、山谷明正、中村秀文