



独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

第39回pharmacometrics研究会
2023/11/17

小児用医薬品開発におけるファーマコメトリクスの活用と 関連ガイドラインの動向

医薬品医療機器総合機構
新薬審査第二部
渡部 辰悟

| Disclaimer

- 本発表は演者の個人的見解を示すものであり、所属する組織の公式な見解ではないことにご留意ください

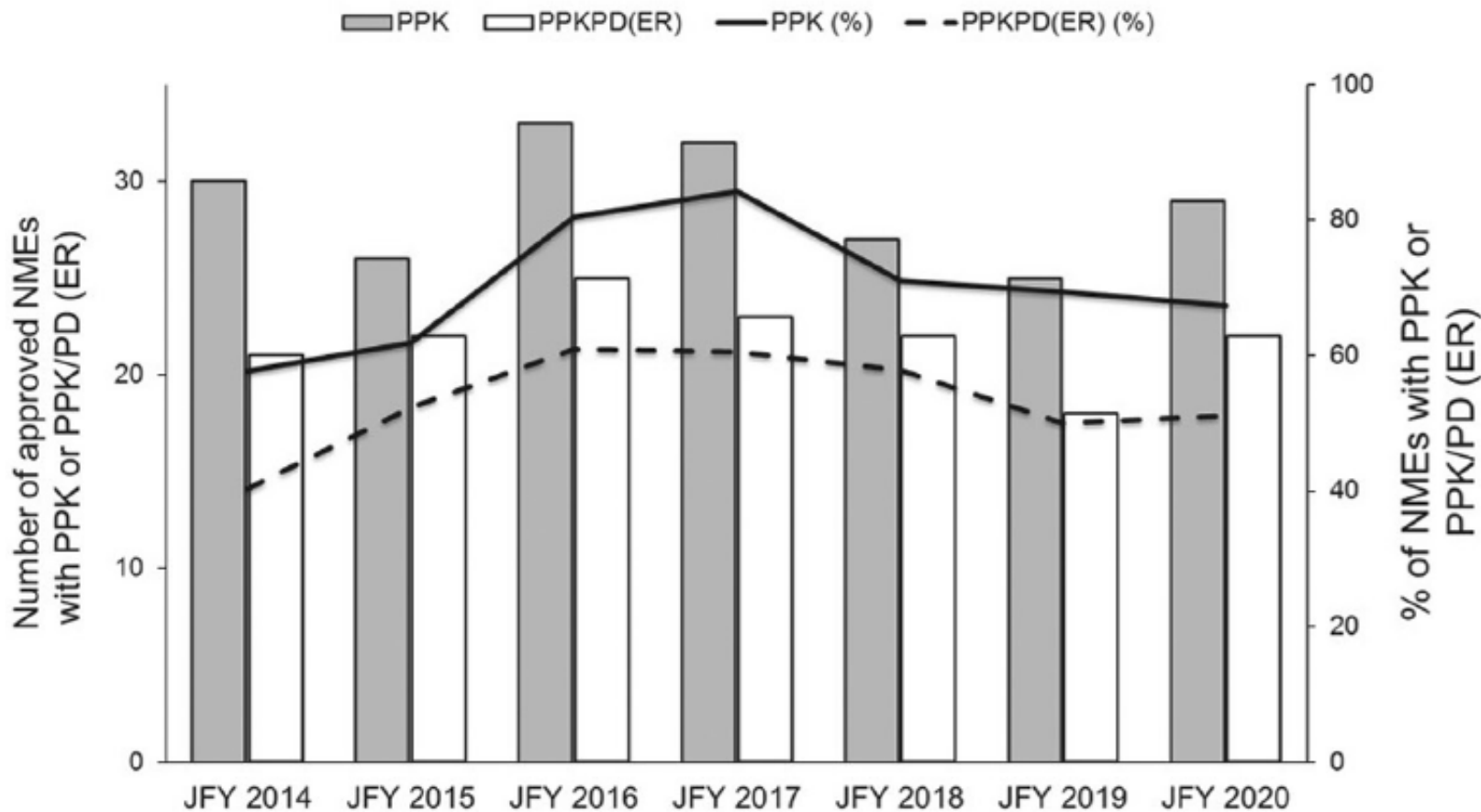
| Outline

- 小児用医薬品開発におけるPMxの活用の現状
- 関連ガイドラインの動向

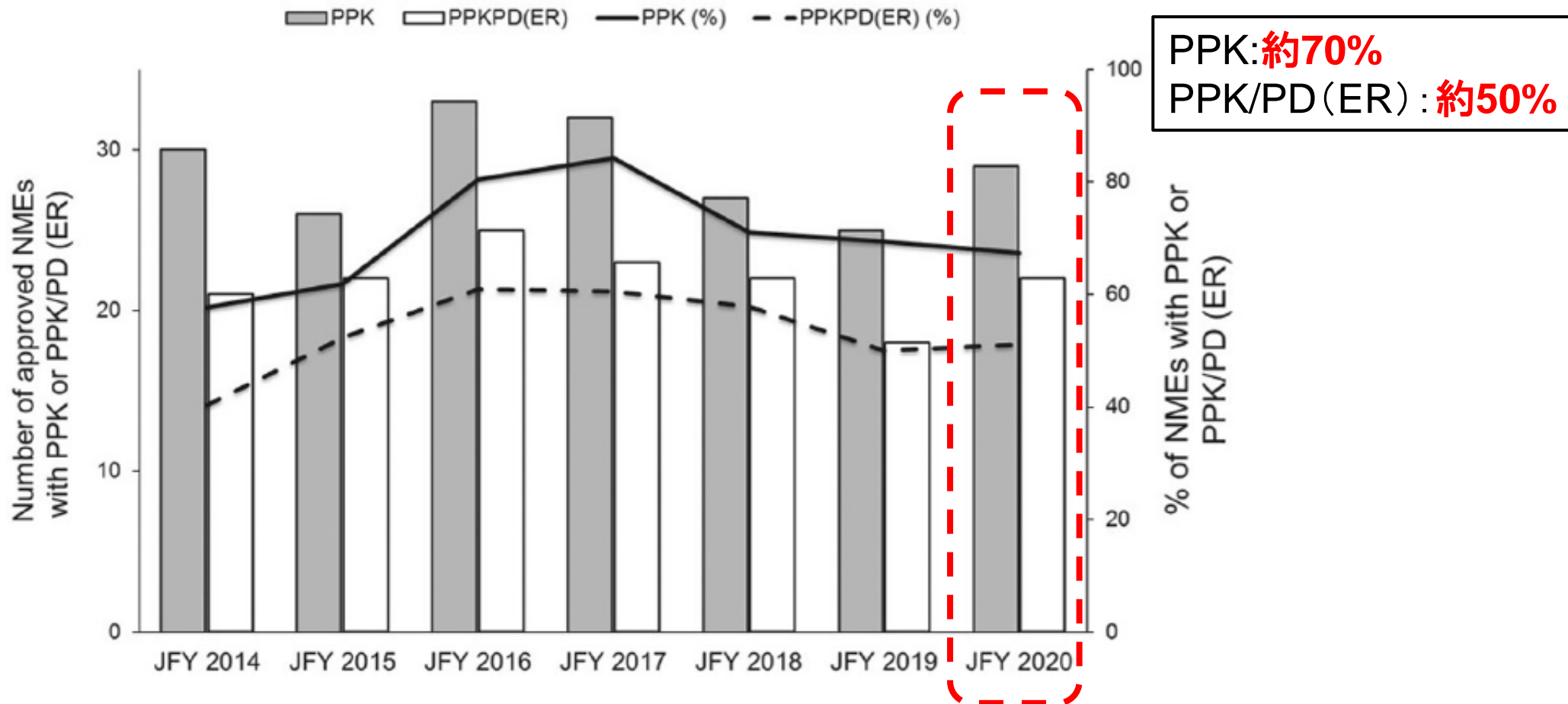
| Outline

- 小児用医薬品開発におけるPMxの活用の現状
- 関連ガイドラインの動向

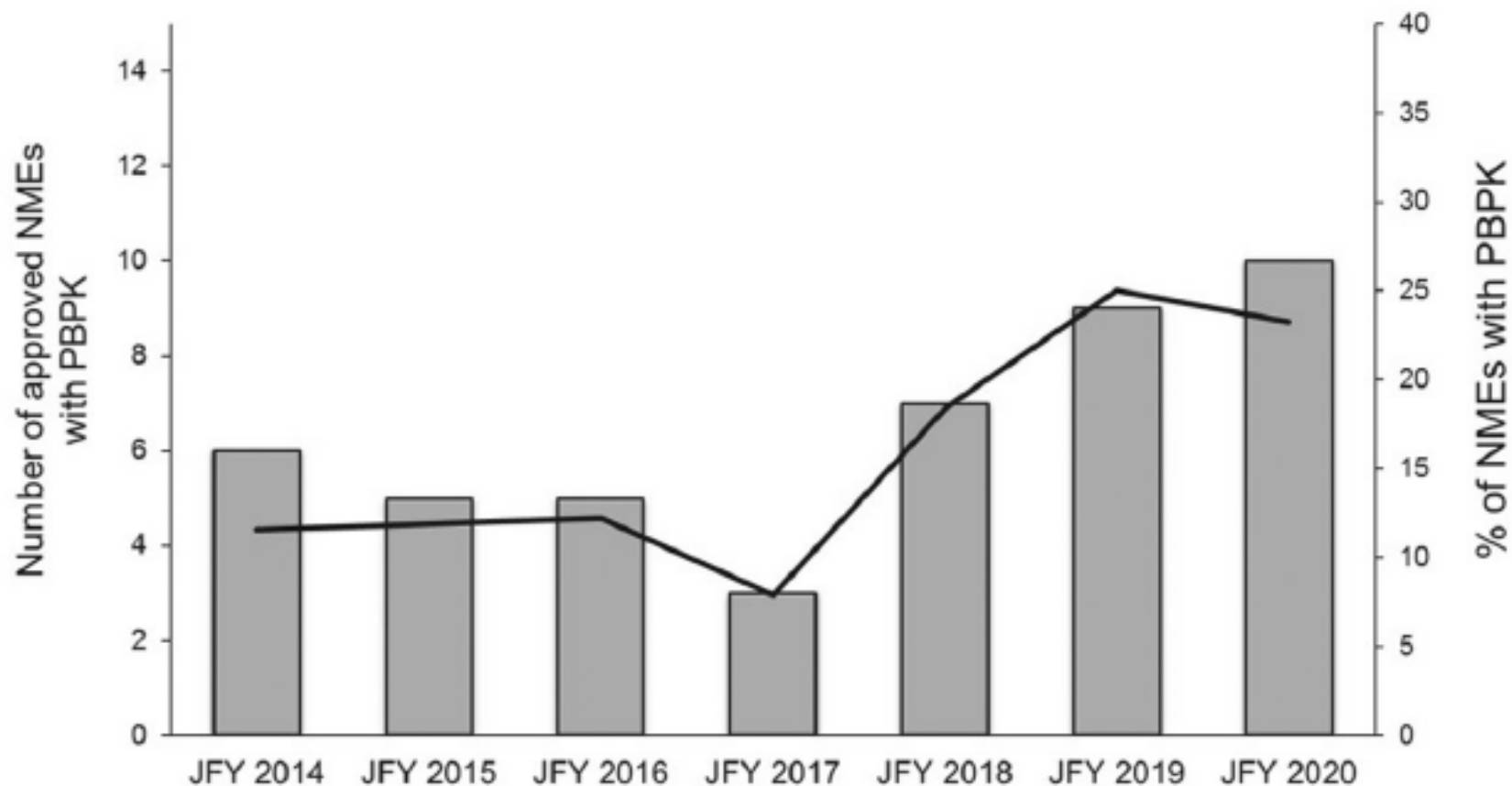
医薬品承認申請におけるPPK、PPK/PD(ER)の利用



医薬品承認申請におけるPPK、PPK/PD(ER)の利用

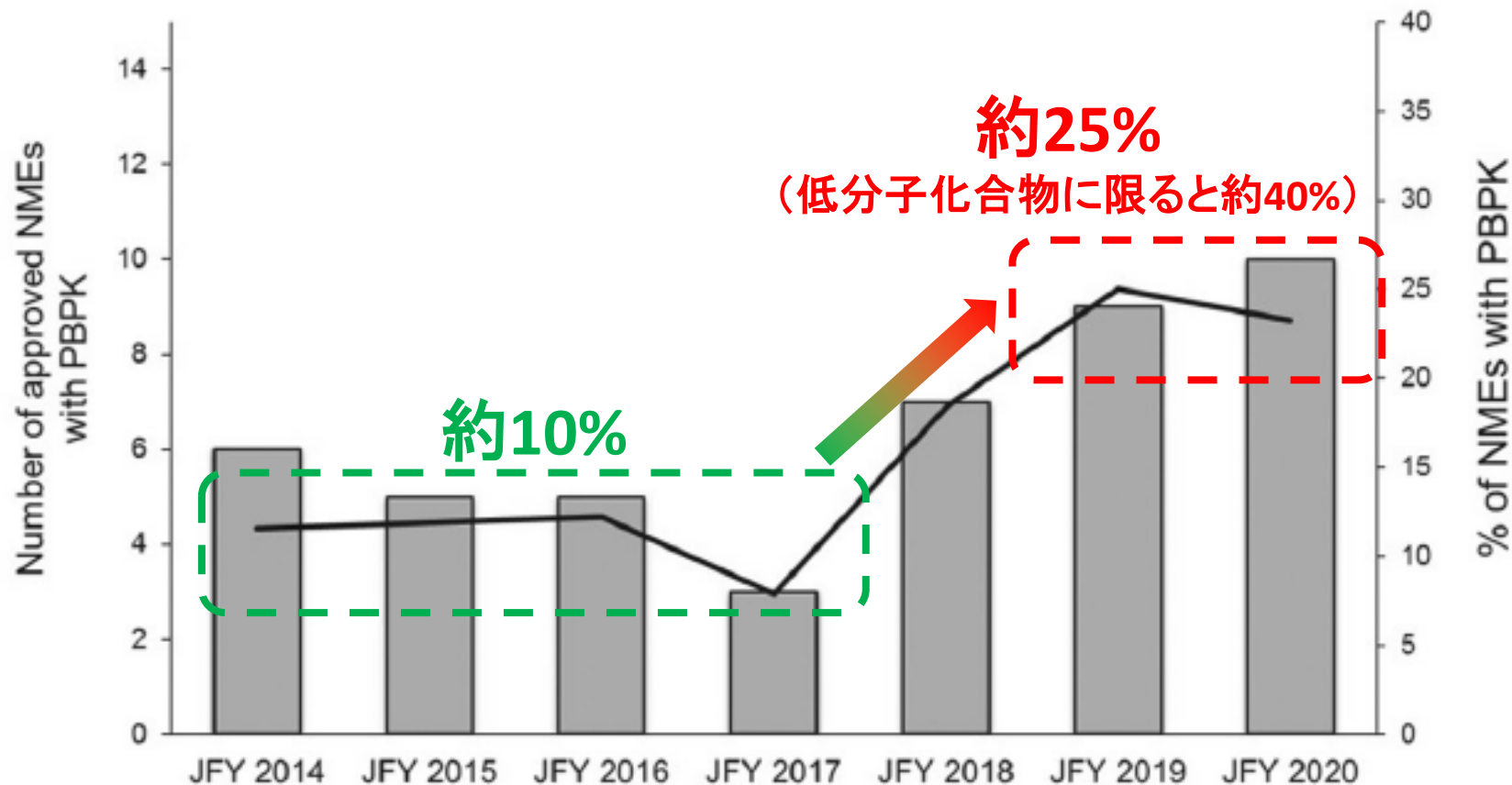


医薬品承認申請におけるPBPKモデルの利用



CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol. 2022; 11; 1552-5

医薬品承認申請におけるPBPKモデルの利用



CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol. 2022; 11; 1552-5

小児用医薬品の添付文書へのM&Sに関する記載

**2023年6月改訂(第5版、用法用量変更)
*2023年1月改訂(第4版)

非プリン型選択的キサンチンオキシダーゼ阻害剤
高尿酸血症治療剤
フェブキソスタット製剤

日本標準商品分類番号
873949

貯法：室温保存
有効期間：3年

フェブリク®錠 10mg
フェブリク®錠 20mg
フェブリク®錠 40mg
Feburic® Tablets 10mg, 20mg, 40mg

処方箋医薬品^甲

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

	10mg	22300AMX00419000
承認番号	20mg	22300AMX00421000
	40mg	22300AMX00420000
販売開始	2011年5月	

**6. 用法及び用量

〈痛風、高尿酸血症〉

成人

通常、成人にはフェブキソスタットとして1日10mgより開始し、1日1回経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常1日1回40mgで、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1日1回60mgとする。

小児

通常、小児には体重に応じてフェブキソスタットとして下記の投与量を1日1回経口投与する。

体重40kg未満：通常、1日5mgより開始し、1日1回経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常1日1回20mgで、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1日1回30mgとする。

体重40kg以上：通常、1日10mgより開始し、1日1回経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常1日1回40mgで、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1日1回60mgとする。

**16.1.3 母集団薬物動態解析

健康成人、腎機能低下患者及び小児高尿酸血症患者142例から得られた血漿中フェブキソスタット濃度に基づく母集団薬物動態解析を実施した。小児高尿酸血症患者に本剤を食後に1日1回反復経口投与したとき、各体重区分(40kg未満及び40kg以上)での定常状態における薬物動態パラメータの推定値は以下のとおりであった⁸⁾。

体重区分	用量	例数	薬物動態パラメータ	
			C _{max, ss} (ng/mL)	AUC _{τ, ss} (ng·h/mL)
40kg未満	5mg	10	193±54	1199±371
	10mg	10	386±107	2398±743
	20mg	6	797±282	4798±1902
	30mg	2	788, 1432	4251, 11305
40kg以上	10mg	19	301±90	1686±709
	20mg	18	604±184	3426±1439
	40mg	12	1252±343	6724±2343
	60mg	4	1719±495	7582±559

(平均値±標準偏差、2例以下の場合には個別値)

| Outline

- 小児用医薬品開発におけるPMxの活用の現状
- 関連ガイドラインの動向

ICH: (医薬品規制調和国際会議)

International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use



Q

Quality: 品質
(品質に関するガイドライン)

S

Safety: 安全性
(非臨床に関するガイドライン)

E

Efficacy: 有効性
(臨床に関するガイドライン)

M

Multidisciplinary: 複合領域
(複数領域に関わるガイドライン)

【ICHの目的と役割】

ICHの目的は、新医薬品を時宜に即し、また継続的に患者が利用できるようにすること、ヒトにおける不必要な臨床試験の重複を避けること、安全性、有効性及び品質の高い医薬品が効率的に開発、登録及び製造されること、及び安全性及び有効性が損なわれることなく動物試験が軽減されることに資する技術的要件における国際調和を促進することで公衆衛生を促進することです。

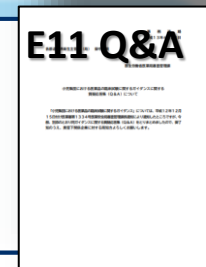
<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0014.html>

ICH E11ガイドライン(E11、E11(R1)、E11A) : 小児用医薬品開発関連ガイドライン

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」

- 2000.12 ICH E11 発出
- 2001.6 ICH E11 Q&A 発出

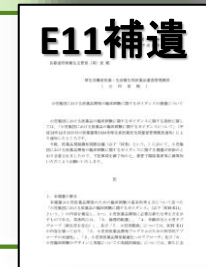


<https://www.pmda.go.jp/files/000156072.pdf> <https://www.pmda.go.jp/files/000156578.pdf>

E11(R1)

「小児集団における医薬品開発の臨床試験に関するガイダンス」の補遺

- 2014.8 Concept paper が運営委員会で承認されExpert Working Group (EWG) 発足
- 2017.12 ICH E11(R1) 発出

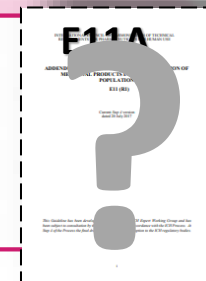


<https://www.pmda.go.jp/files/000222107.pdf>

E11A

「小児用医薬品開発における外挿」(Pediatric Extrapolation)

- 2017.11 Concept paper が運営委員会で承認されExpert Working Group (EWG) 発足
- 2023.11現在 パブリックコメントへの対応を検討



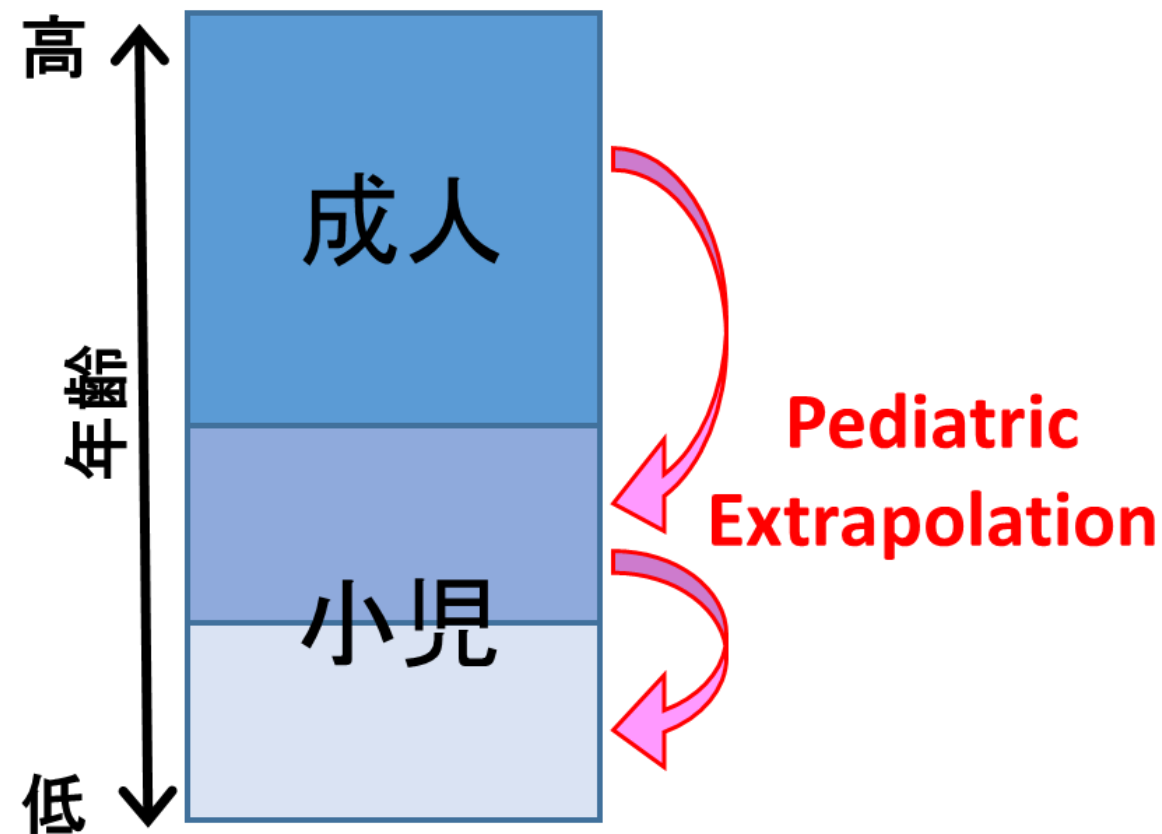
| ICH E11 (R1) : M&Sの活用

- M&Sは、不要な小児臨床試験の実施を回避するとともに、最小限の小児患者から適切なデータを取得できる可能性を高めることができるようにする手段のひとつ
- M&Sの有用性
 - 臨床試験のシミュレーション
 - 投与量の選択
 - 試験デザインの選択と最適化
 - エンドポイントの選択
 - 小児用医薬品開発における外挿での活用 など

ICH E11 (R1) : 小児用医薬品開発における外挿

参考イメージ

「疾患経過及び期待される医薬品への反応が、小児及び参照集団（成人又は他の小児集団）の間で十分に類似していると推定できる場合に、小児集団における医薬品の有効かつ安全な使用を支持するエビデンスを提供する手段。」



| E11(R1)とE11A

- E11(R1)のconcept paperでは、「小児用医薬品開発における外挿」の利用を進めるために、より詳細なガイダンスを作成することを推奨
- E11(R1)ガイドラインでは、「小児用医薬品開発における外挿」に関しては概要の記述に留まっている



「小児用医薬品開発における外挿」をどのように利用するのかについて、より具体的なガイダンスを提供することが必要

E11A

| ICH E11Aの目的

- “小児用医薬品開発における外挿”に関する用語を整理し定義すること
- “小児用医薬品開発における外挿”を用いることをサポートするのに有用な様々な方法について情報提供すること
- “小児用医薬品開発における外挿”を用いるための体系的な方法について議論すること
- 試験デザイン、統計解析、Modeling & Simulation及びそれぞれの方法論について議論すること

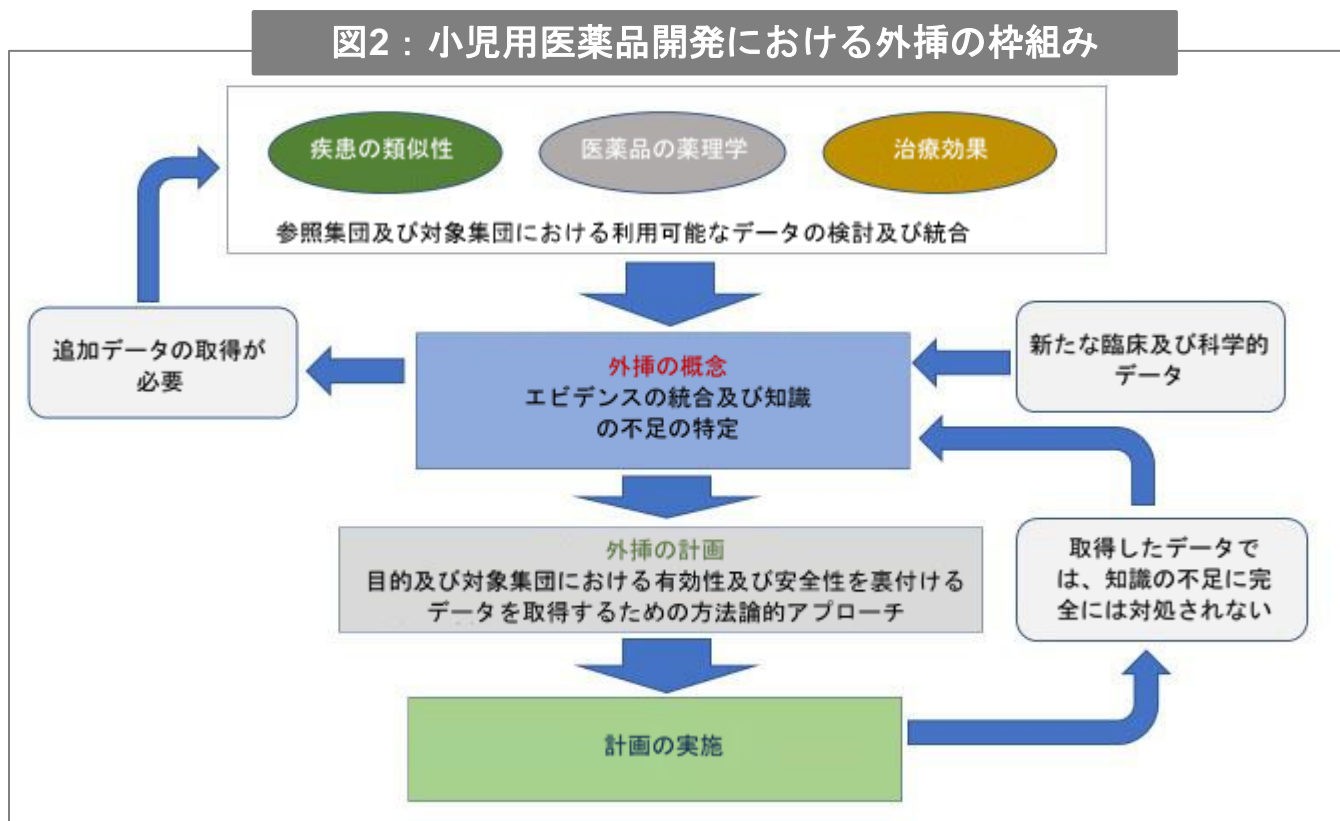
ICH E11A Final Concept Paper

https://database.ich.org/sites/default/files/E11A_EWG_Concept_Paper.pdf

ICH E11Aガイドライン案:

小児用医薬品開発における外挿の枠組み

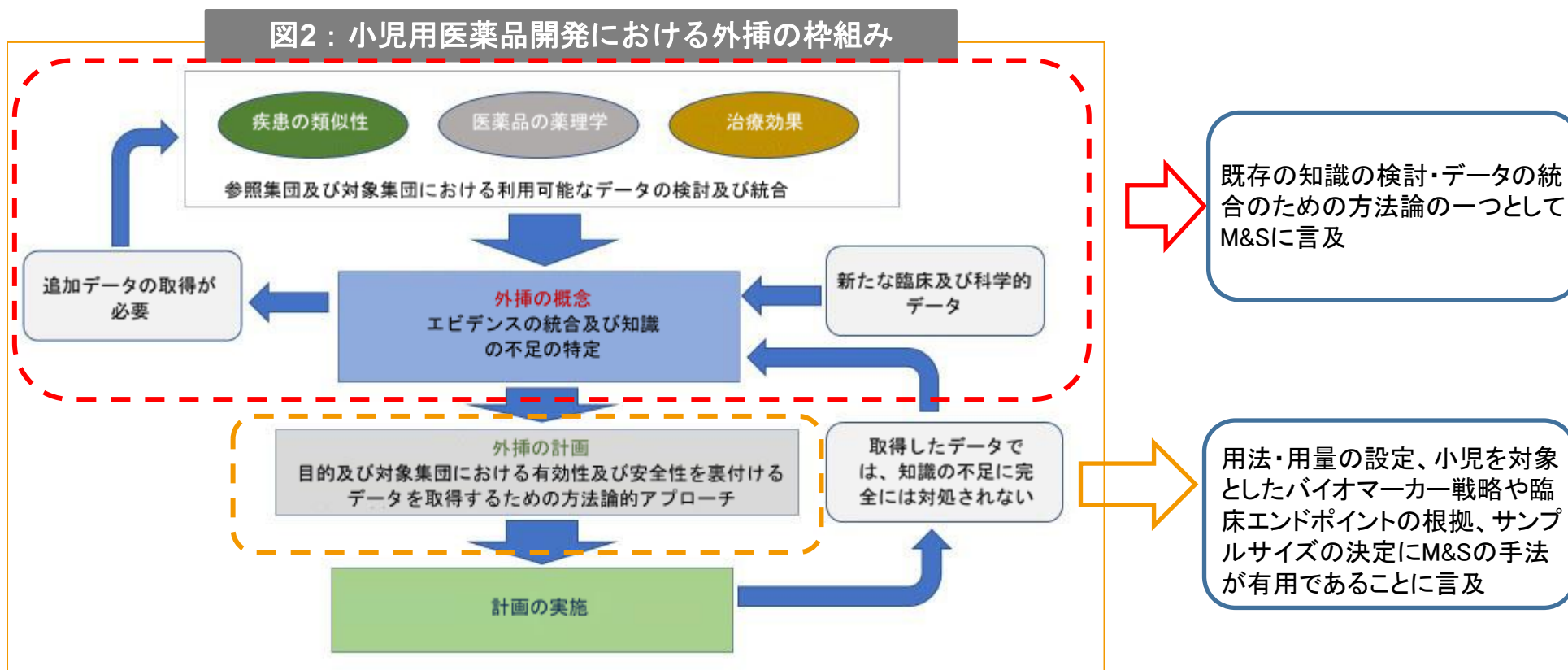
外挿の枠組みは、小児用医薬品開発における外挿の概念の構築、小児用医薬品開発における外挿の計画の作成及び実施の3つのパートから成る。



ICH E11Aガイドライン案:

小児用医薬品開発における外挿の枠組み

外挿の枠組みは、小児用医薬品開発における外挿の概念の構築、小児用医薬品開発における外挿の計画の作成及び実施の3つのパートから成る。



| 今後の予定

時期	今後の予定(見込み)
2022年11月～2024年3月	ガイドラインの修正の実施/完了
2024年Q2	Step3 Sign offとStep4文書の公開
Step4文書公開から6ヶ月後	追加のトレーニングマテリアルの公開

ICH M15: General Principles for Model-Informed Drug Development

Press Release: ICH Assembly Virtual Meeting, November 2021

25 November 2021

New areas of ICH harmonisation

The ICH Assembly supported and endorsed the revised New Topic proposal and associated Concept Paper Outline on General Considerations for Model-Informed Drug Development (MIDD) for establishment of a M15 informal WG.

<https://www.ich.org/pressrelease/press-release-ich-assembly-virtual-meeting-november-2021>



Final Concept Paper

M15: Model-Informed Drug Development General Principles Guideline

2 November 2022

Endorsed by the Management Committee on 10 November 2022

https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_M15_ConceptPaper_Final_2022_1102.pdf

モデル解析の利用に際しての概念や原則、標準的な文書化、モデル解析から得られた情報の評価等に関する国際的な共通理解を目指す。

| Conclusion

- 小児用医薬品を含め、医薬品開発におけるPMxの活用が増加している。
- 小児用医薬品開発における課題に対する方策として、既存知識の活用が不可欠であり、既存知識の検討・統合にM&Sの手法は重要。
- ICHでの国際調和活動も含め、小児用医薬品開発に関連するガイドラインの作成が進んでおり、今後さらなる活用が見込まれる