

建模模拟在外推儿科人群PK中的应用

胡蓓

北京协和医院

大纲

- 背景
- 2017-2020年FDA批准的儿科新药
- 儿科人群临床药代动力学研究方法
 - ✓ PopPK
 - ✓ PBPK
- 建模模拟在儿科PK外推中的应用案例
- PBPK模型的可信度评估
- 小结

背景

- 儿科人群是一个多样化的群体，年龄从1天到18岁，体重从不到1公斤到超过70公斤。随着成长和器官系统的成熟，生理功能的变化会导致整个儿童期PK的改变。不同年龄段许多解剖和生理因素决定了药物的PK特征
- 由于伦理问题和管理问题，儿童用药开发面临很大的挑战，儿科临床中未经充分研究药物的超说明书使用很广泛
- 在许多情况下，在成人和儿科最初的新药批准之间仍然有一个长到令人无法接受的时间间隔(7-8年)。将儿科外推法纳入整体药物开发计划的方法和策略将提高儿科患者获得新药的速度（EMA）

背景

- 在儿科人群中，特别是在年龄很小的时候，由于药效动力学（PD）分析的复杂性，PK研究通常比PD研究更简单、更常用
 - ✓ 例如，测量主观症状（例如疼痛）需要针对不同年龄的患者使用不同的评估工具。与成人相比，儿科患者在麻醉下术中清醒的发生率要高得多，这可能是对小儿常用药物的药代动力学和药效学特征了解不足所致
- 由于对血液样本量的限制以及对儿童因采血引起的疼痛，需最大程度地减少PK采样

背景

- 当在能够提供知情同意的受试者（通常是成人）中进行的临床试验不能达到科学目的时，才应在临床试验中纳入儿童，因此考虑儿科外推法的适当应用也有伦理上的必要性
- 儿科外推法应用得当，可提高儿科药物开发的可行性
 - ✓ 基于群体模型通过增加总体样本量减少个体采样量得到可靠的PK数据
 - ✓ 基于PBPK建模和模拟是预测儿科药物PK、PD和安全性的工具

背景

- 为了填补了儿科药物开发中的空白，提高儿科药物治疗的安全性和有效性，药政管理部门出台了相关政策
 - ✓ 《儿童最佳药品法》，2002年（FDA）
 - ✓ 《儿科研究公平法》，2003年（FDA）
 - ✓ 《欧洲儿科法规》，2006年（EMA）
 - ✓ 《药品管理安全与创新法案》，2012年（FDA）
 - ✓ 《儿科人群药代动力学研究技术指导原则》，2014年（CFDA）
 - ✓ 《儿科人群药物临床试验技术指导原则》，2015（CFDA）

Cheung KWK, van Groen BD, Burckart GJ, Zhang L, de Wildt SN, Huang SM, Incorporating Ontogeny in Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling to Improve Pediatric Drug Development: What We Know About Developmental Changes in Membrane Transporters, J Clin Pharmacol. 2019

背景

- 儿童期许多生理变化会对化合物的PK产生影响
- 儿童期可分为不同的年龄段，每个年龄段均应被视为特殊人群。国际协调会议（ICH）E11将儿科人群分为：
 1. 早产儿
 2. 新生儿（0-28天）
 3. 婴儿（> 28天至12个月）
 4. 幼儿（> 12个月至23个月）
 5. 学龄前儿童（2-5岁）
 6. 学龄儿童（6-11岁）
 7. 青少年（12-18岁）

大纲

- 背景
- 2017-2020年FDA批准的儿科新药
- 儿科人群临床药代动力学研究方法
 - ✓ PopPK
 - ✓ PBPK
- 建模模拟在儿科PK外推中的应用案例
- PBPK模型的可信度评估
- 小结

2017-2020年FDA批准的儿科新药 采用PopPK和PBPK建模的药物数目

- 查询方法

- ✓ 查询并下载2017-2020年FDA批准的新药年度总结报告
- ✓ 利用关键词“pediatric”、“child”等筛选出适应症人群含有儿科人群的药物，并列出清单
- ✓ 依照清单，查询每个药物的Clinical Pharmacology审评文件，找出来用PopPK建模和PBPK建模的药物
- ✓ 审评文件中未提到采用PopPK和PBPK建模的药物，再通过pubmed查询，看否有PopPK建模和PBPK建模的研究文献

- 详细的药物清单

- ✓ [详细的药物清单.docx](#)

2017-2020年FDA批准的儿科新药

2017-2020年FDA批准的儿科新药数目

	FDA批准儿科用药数量	PopPK建模数量	PBPK建模数量
2020年	18（其中9个药物2020年扩大儿科人群）	12	7
2019年	14（其中9个药物2019年扩大儿科人群）	7	0
2018年	11（其中6个药物2018年扩大儿科人群）	5	2
2017年	9（其中5个药物2017年扩大儿科人群）	3	1
总计	52	27	10

大纲

- 背景
- 2017-2020年FDA批准的儿科新药
- 儿科人群临床药代动力学研究方法
 - ✓ PopPKPD
 - ✓ PBPK
- 建模模拟在儿科PK外推中的应用案例
- PBPK模型的可信度评估
- 小结

儿科人群临床药代动力学研究方法

群体药代动力学 (PopPK)

- 基于群体PK模型可以通过增加总体人群规模来减少人群中每个个体所需的样品数量。PopPK在1980年代中期首次被引入儿科临床药理学，由于能够分析稀疏和不平衡PK数据而受到广泛欢迎，尤其适合有伦理和管理限制的典型儿科临床试验
- 目前我国监管指南建议将这种方法用于儿科药代动力学研究
 - ✓ CFDA 《儿科人群药代动力学研究技术指导原则》 2014年7月
 - ✓ 李健、杨进波、王玉珠，中国临床药理学与治疗学，2020
- 与经典的药代动力学研究中经常需要较密集采样，如十几个样本相比，基于群体的药代动力学模型可以将每个人的样本减少到2-3个

儿科人群临床药代动力学研究方法

PopPK

- 群体PK方法的优点

- ✓ 稀疏采样推导PK参数，对减少抽血采样给儿童患者带来的负担特别有用
- ✓ 允许时间灵活且有限的采样：**只要记录了准确的给药后采集时间**，在样品数量和采样时间上都提供了更大的灵活性
- ✓ 可以使用异构数据，例如使用来自不同人群的不同试验的数据，密集和稀疏数据以及灵活的采样时间的组合，可合并来自不同试验，国家和组的数据以增加样本量
- ✓ 量化变异并识别变异来源
- ✓ 基于模型进行模拟
 - 对群体参数进行估计
 - 个性化治疗剂量

儿科人群临床药代动力学研究方法

PopPK

- 群体分析法

- 非线性混合效应（NLME）建模是最常用的方法

- “效应”是指对固定效应和随机效应的估计

- ✓ 固定效应反映了平均群体参数（例如群体CL、V）

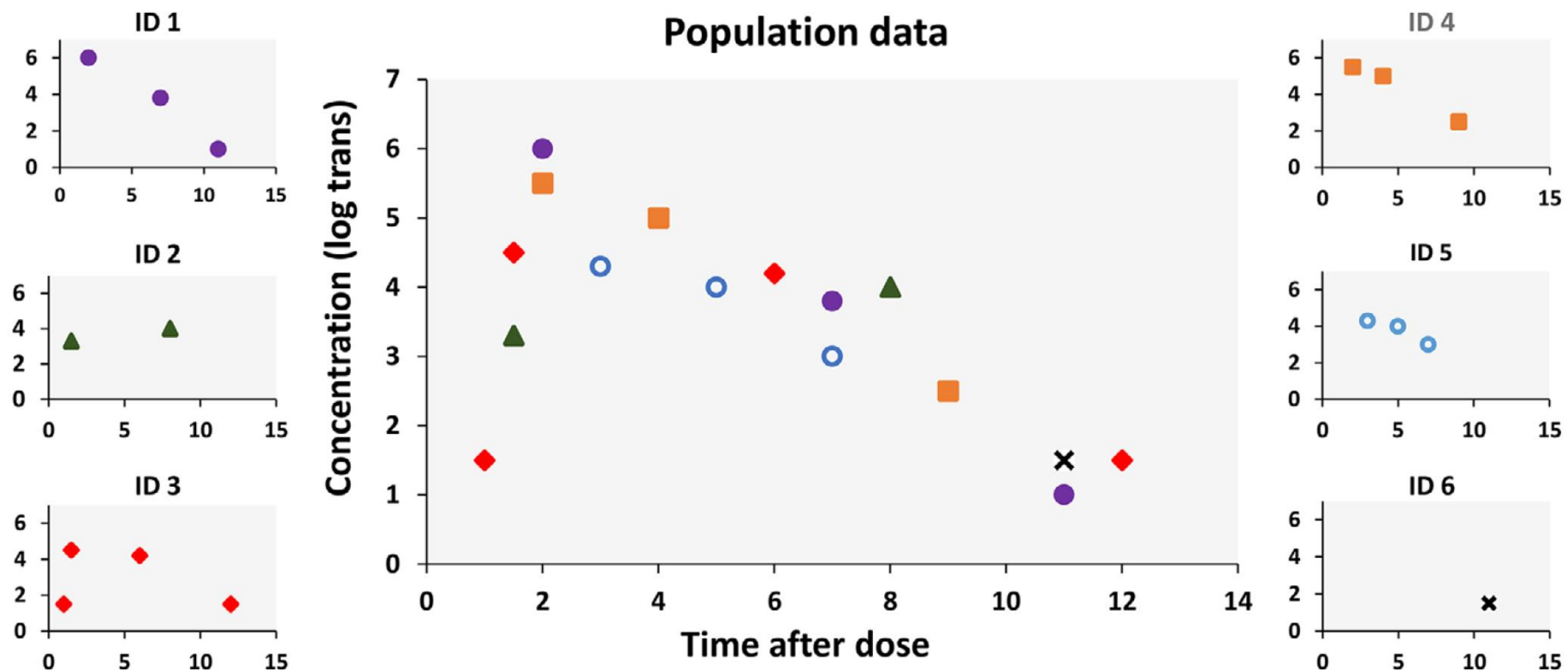
- ✓ 随机效应指群体参数的变异

- 个体间差异：IIV（interindividual variability）

- 患者内的变异性：IOV（interoccasion variability）

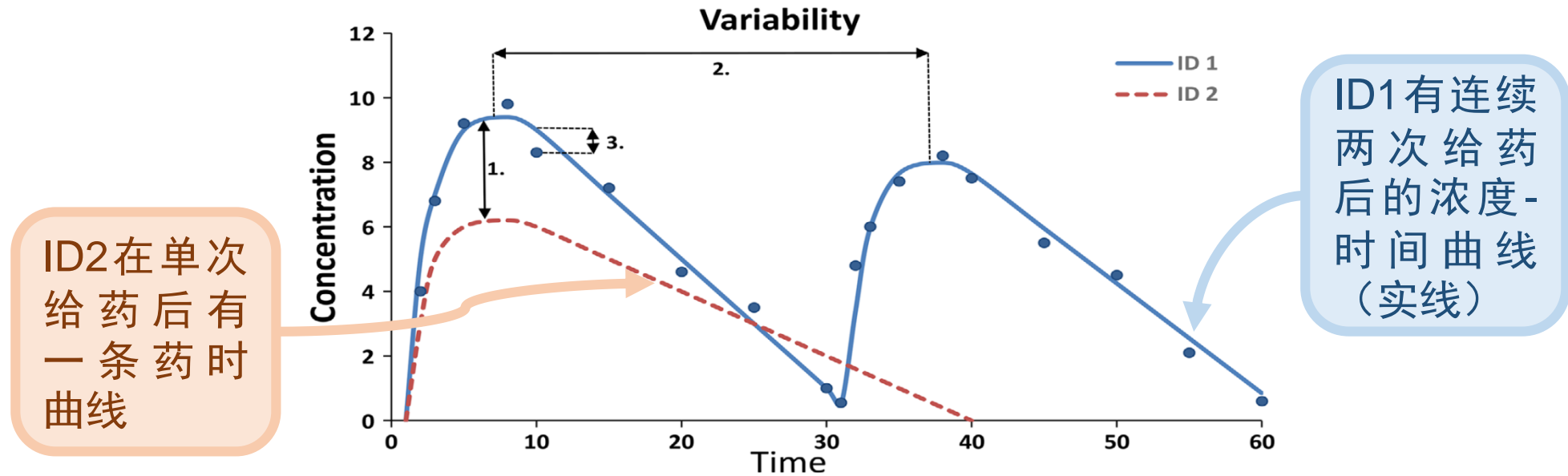
- 残余变异性：由于模型规格不正确、时间错误、化学分析错误等导致的残差（无法解释的）变异性

群体数据



- ✓ 稀疏的个人数据可能不足以进行个人PK分析，但群体数据可以
- ✓ 从合并数据（例如，CL和V）计算出的PK参数是总体平均值
- ✓ 个体信息可提供均值的个体变异

变异的类型



三种变异形式

1. 受试者之间的变异 (BSV)，即两名患者之间的差异 (例如，峰值浓度)
2. 给药间隔间差异 (IOV)，给药时间点之间的差异
3. 残留变异，由于很多不确定的原因所致，例如模型不正确

儿科人群临床药代动力学研究方法

PopPK

- 协变量分析

- ✓ 总变异

- 如果CL中存在较大的患者间差异，则可能在单个患者中发现意想不到的高或低药物浓度，这可能会导致药物水平低于治疗或达到中毒的范围。因此，对变异进行量化，确定患者之间的药物浓度预期范围非常重要

- ✓ 评估协变量，识别变异来源

- 协变量包括患者或群体特征，例如年龄、体重、肾脏功能、疾病状态、伴随用药或任何其他可以合理解释患者变异的变量。协变量可以与一个或多个PK参数相关。协变量的识别可用于识别与发育变化有关的变异性。此外，协变量分析还可以研究不同合并用药、疾病组、治疗中心等之间的PK差异。可根据模型中有临床意义的协变量进行剂量推荐
 - 在进行群体分析后，可以使用导出的模型进行药物的TDM。通过PopPK参数与单个浓度估计值的贝叶斯组合分析，可以获得单个PK参数。这些估计可以用于调整剂量（贝叶斯预测）

- ✓ 随机变异

- 统计模型量化随机变异，但不提供变异的来源

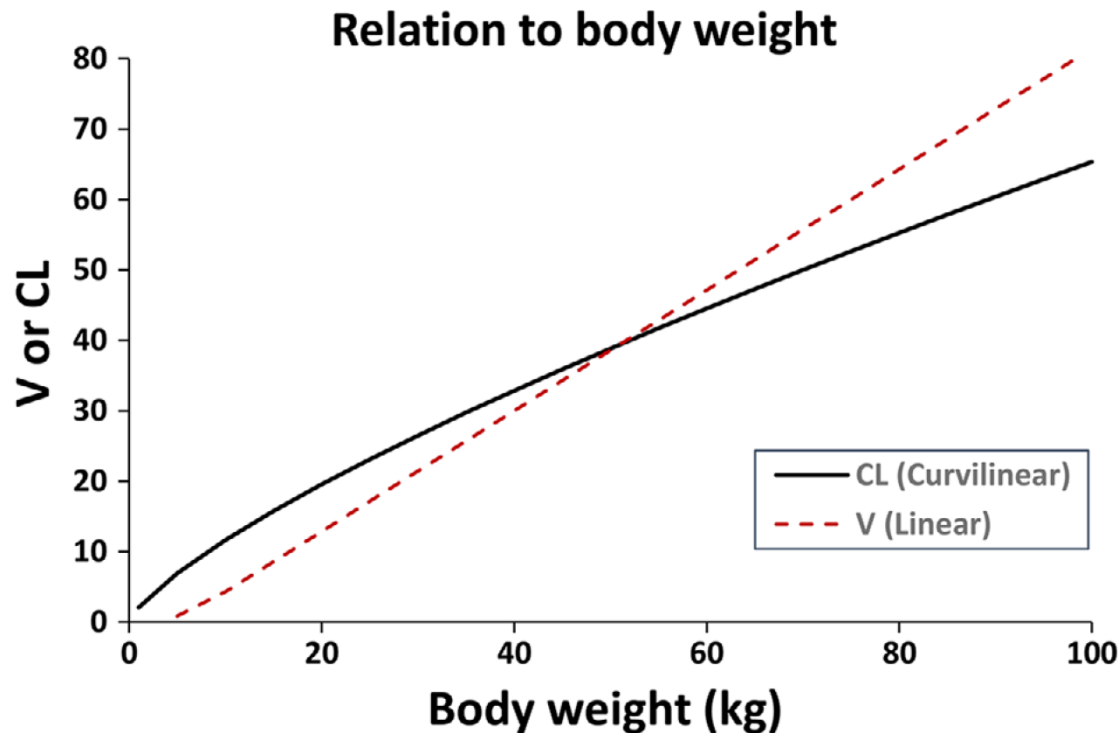
儿科人群临床药代动力学研究方法

PopPK

- 异速生长放大法

- ✓ 儿科有不同发育阶段的患者。体重被认为是CL和V的最重要预测因子
 - V通常随体重线性增加
 - 清除率通常非线性增加。这就解释了为什么2至4岁的儿童具有更大的清除率和所需剂量（以千克体重为基准）
- ✓ 为了更好地描述儿童中CL的这种非线性，可使用异速生长放大法。 $3/4$ 幂模型是最常用的方法，其中CL乘以归一化权重（单个权重/标准权重），再乘以0.75的幂
- ✓ CL和V通常针对70公斤体重进行标准化，这有助于不同研究之间的比较

清除率、分布容积与体重的关系



- ✓ 当药物的吸收和处置过程很复杂时，这种简单的异速生长放大法不能准确地预测儿科患者的药物暴露，尤其是新生儿
- ✓ 基于体重、年龄和体表面积剂量调整没有考虑到的儿童期在器官成熟率、血流、身体成分以及药物消除和转运机制正在发生的快速变化，且与体重和/或体表面积变化不同步，导致对儿童患者药物暴露的预测不准确

CL (L/h) 与体重 (实线) 之间的曲线关系以及V (L) 与体重 (虚线) 之间的直线关系。CL使用异速生长放大法的指数归一化 (0.75)

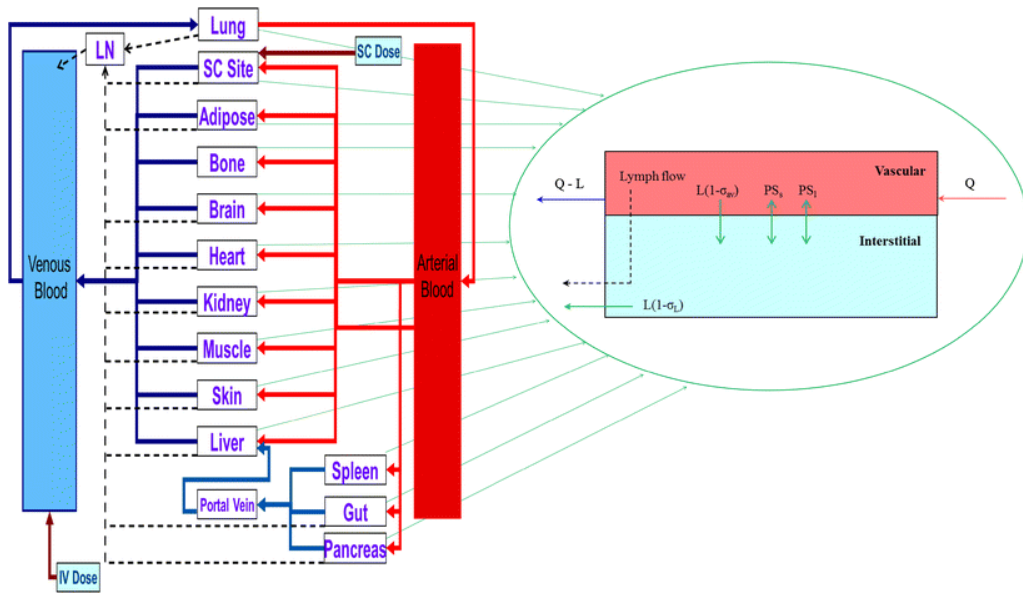
儿科人群临床药代动力学研究方法

PopPK

- 模型验证的两种常用诊断工具分别是视觉预测检查（VPC；模拟）和自举法（重采样）
 - ✓ 使用VPC来评估PK模型所做的预测描述实际观测数据（包括变异性）的程度
 - ✓ 自举法是一种基于计算机的重采样技术（利用原始数据集创建新数据集），可用于评估模型结果的准确性和稳定性。使用重新采样的数据集估计的PK参数的结果应与原始数据集的结果一致

儿科人群临床药代动力学研究方法

基于生理的药代动力学模型



- PBPK结合了儿童发育生理学，可以根据成人的现有临床数据预测儿童的药物暴露情况
- PBPK模型的优点
 - ✓ 利用模型参数的生理特性意味着可以整合年龄相关的生物成分差异来模拟所有年龄组的儿童药代动力学。这些模型被证明优于包括清除率在内的许多药代动力学参数的异速生长放大法
 - ✓ 模型结合了与化合物有关的信息和生理信息，这些信息可以帮助预测产品的制剂性能或生物等效性以及产生效应的剂量或途径
 - ✓ PBPK工具可用于儿科临床研究的设计中，特别是在采样时间和所需受试者数目等方面
 - ✓ PBPK越来越受监管机构欢迎。FDA的愿景是，将来将完全通过模拟来进行儿科研究的设计
- PBPK模型的局限性
 - ✓ 模型开发依赖于来自相关人群的准确生理数据的输入，这类信息在新生儿和婴儿中非常有限
 - ✓ 此类模型的适当验证很难

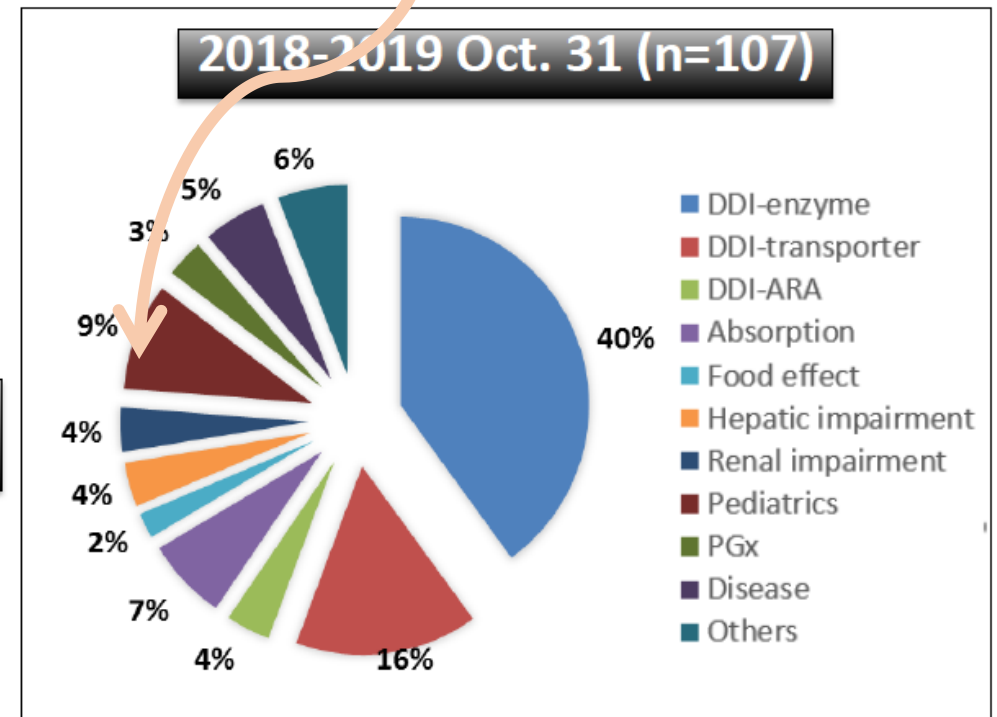
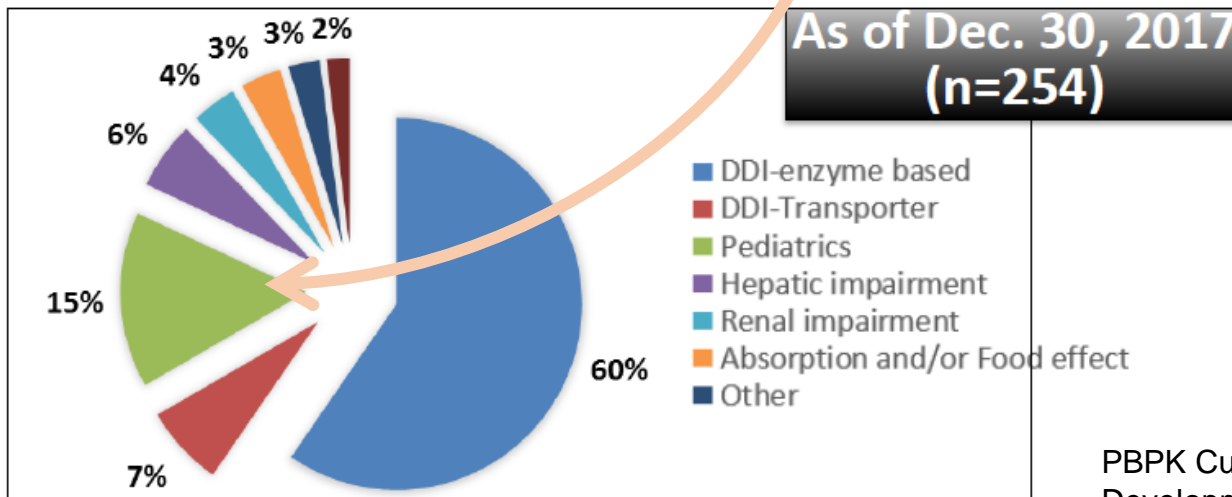
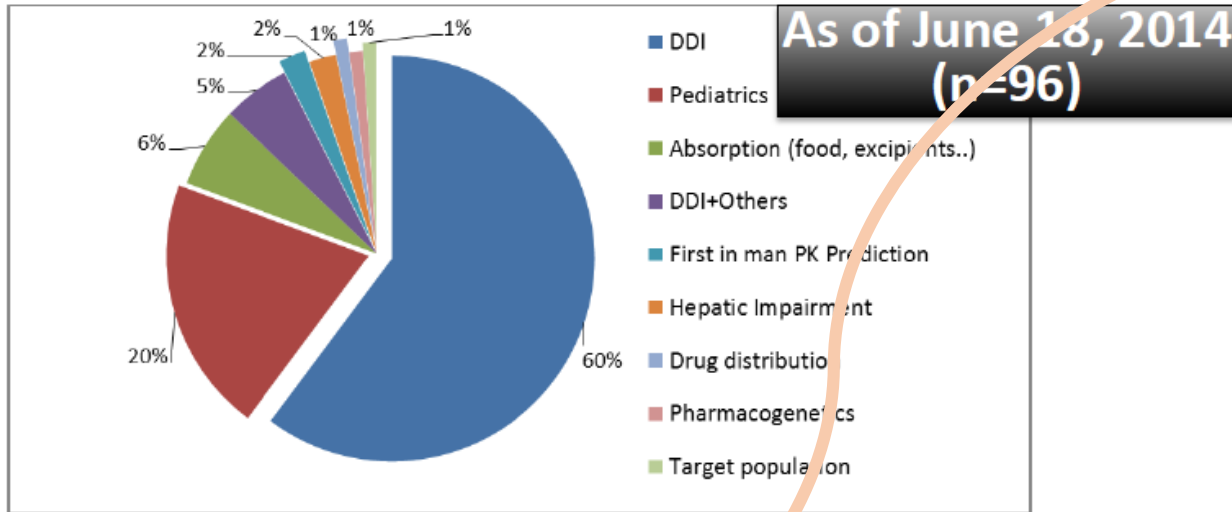
儿科人群临床药代动力学研究方法

基于生理的药代动力学模型

- PBPK模型在儿科药物开发应用范围
 - ✓ first time-in-pediatric剂量选择
 - ✓ 基于模拟的试验设计
 - ✓ 与靶器官毒性相关性
 - ✓ 风险评估
 - ✓ 可能的药物间相互作用
 - ✓ 实时PK –安全性关系评估
 - ✓ 评估non-systemic biodistribution
- 目前基于PBPK的儿科PK模型在预测血浆浓度和PK参数方面的局限性和未来方向
 - ✓ 怀疑和担忧基于PBPK的儿科外推模型的可靠性
 - ✓ PBPK儿科外推模型的稳健性和可靠性需要得到很好的确立
 - ✓ 大量的证据表明，PBPK模型已成功地用于预测成人和儿童药物PK差异。用PBPK儿科外推模型支持各个阶段儿科药物开发非常有吸引力，应用将迅速增加

提交给OCP的PBPK

PBPK建模在儿科药物开发的应用是继DDIs之后第二常见的应用，这表明了PBPK建模在儿科药物开发中的重要性



PBPK Current Status and Challenges: A Regulatory Perspective, Yaning Wang, FDA, , Development of Best Practices in Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling to Support Clinical Pharmacology Regulatory Decision-Making FDA Public Workshop, 2019

大纲

- 背景
- 2017-2020年FDA批准的儿科新药
- 儿科人群临床药代动力学研究方法
 - ✓ PopPKPD
 - ✓ PBPK
- 建模模拟在儿科PK外推中的应用案例
- PBPK模型的可信度评估
- 小结

建模模拟在儿科PK外推中的应用案例

PPK
案例

案例1 布罗索尤单抗 (Crysvita)

- X-连锁低磷血症(XLH)是一种罕见的遗传性软骨病, 患者的血液中的磷含量较低, 导致儿童和青少年的骨骼生长和发育受损, 以及造成患者一生中骨骼矿化的问题
- X连锁低磷血症 (XLH)也在我国国家卫健委等5部门于2018年公布的第一批包含121种罕见病的目录中
- 布罗索尤单抗是一种纤维母细胞生长因子23 (FGF23)阻断抗体,用于成年及1岁和以上儿童XLH患者的治疗 (皮下注射)
- **2018年4月17日**, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准了 Ultragenyx Pharmaceutical Inc. 开发的Crysvita (burosumab-twza), 这是首个被批准的, 治疗成人和1岁及以上儿童的X连锁低磷血症 (XLH) 的药物
 - ✓ 1-4岁XLH患者的建议剂量由UX023-CL205研究的结果支持
 - ✓ 5-12岁XLH患者的建议剂量由研究UX023-CL201的结果支持
 - ✓ 成人XLH患者的建议剂量由UX023-CL303研究的结果支持
- 适应症为**肿瘤相关骨软化症**

建模模拟在儿科PK外推中的应用案例

PPK
案例

案例1 布罗索尤单抗 (Crysvita)

- **PopPK分析**

- ✓ 申请人没有对13岁至<18岁青少年受试者进行有效性和安全性研究。该年龄段受试者的建议剂量由群体PK/PD建模和模拟结果支持
- ✓ 7项临床研究被用于群体PK/PD分析，包括
 - △ 4项1 / 2期研究(KRN23-US-02、KRN23-int-001、KRN23-INT-002和UX023 CL203)
 - △ 1项成人患者的3期研究(UX023、CL303)
 - △ 2项1-4岁和5-12岁患者的2期研究(UX023、CL201)

- **建立PopPK/PD模型**

- ✓ 采用1-12岁儿童的数据建立PK/PD模型，预测青少年XLH患者的血磷浓度

- **确定给药方案**

- ✓ 模拟青少年（13-18岁）PK/PD

建模模拟在儿科PK外推中的应用案例

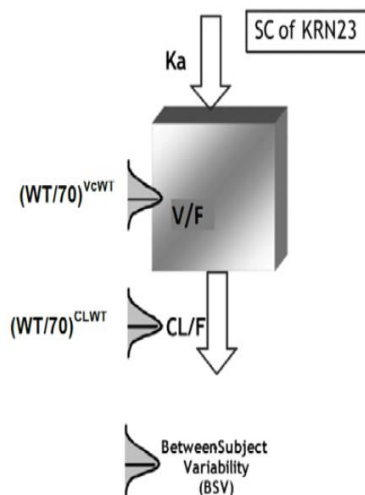
案例1 布罗索尤单抗 (Crysvita)

PPK
案例

模型： PK结构模型为SC注射部位一级吸收的一室模型

PK数据集包含**180**名XLH患者的**2262**份血药浓度，包括**65**名**儿童患者**（年龄在1-12岁之间，中位体重为**26.4 kg**）和**115**名**成人患者**（年龄在19-68岁之间，中位体重为**70.2 kg**）。在PK数据中，包括**644**个来自儿童患者和**1618**个来自成人患者的burosumab血清浓度

Figure 28. Schematic Representation of Structural PK Model for Burosumab



KRN23= Burosumab; SC= Subcutaneous; WT=Body weight

Source of data: applicant's Population PK and PK/PD Report ULTR-CSC-105, Figure 4

Table 40. Parameter Estimates for the Final Population PK Model

	Parameters	Typical Values (RSE%)	BSV	IOV
PK Parameters	Ka (day ⁻¹)	0.380 (7.18)	0 (fixed)	
	V/F (L)	8.027 (2.81)	25.3%	23.3%
	CL/F (L/day)	0.290 (3.23)	29.5%	12.7%
Covariate on CL/F	(WT/70) ^{effect}	0.893 (4.43)		
Covariate on V/F	(WT/70) ^{effect}	1 FIX		
Residual errors	Proportional error (%)	20.2 (3.60)		

BSV= Between-subject variability; IOV= Inter-occasion variability; RSE = Relative standard error; WT= Body weight (kg)

Shrinkage: CL/F: 22.0%; V/F: 39.5%

Correlation between CL/F and V/F was 0.445.

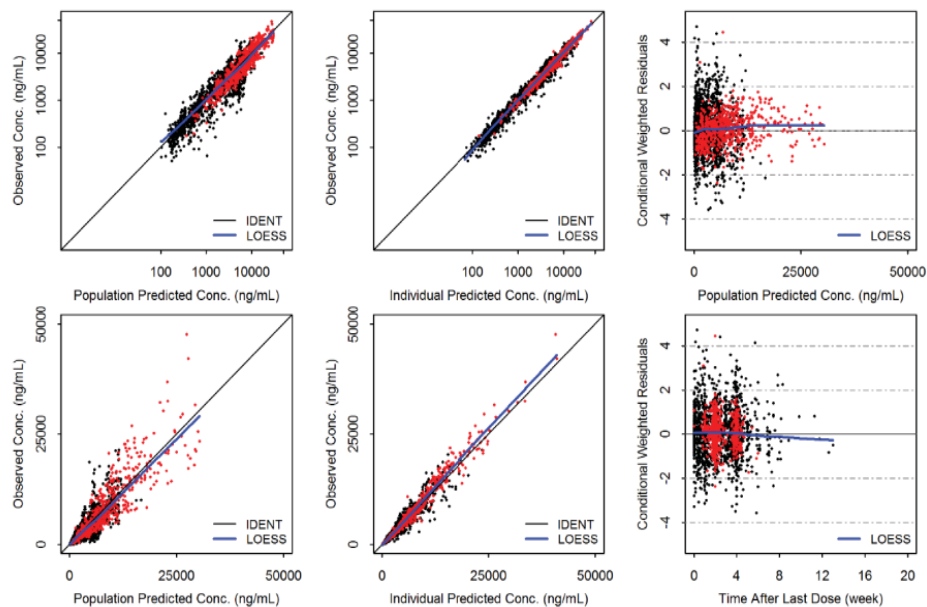
Note: Inter-occasion term based on enrolled study was added in the model to be able to estimate a separate set of PK parameters within each study.

Source of data: applicant's Population PK and PK/PD Report ULTR-CSC-105, Table 8.

案例1 布罗索尤单抗 (Crysvita)

PPK
案例

Figure 29. Goodness of Fit Plot for the Final Population PK Model



Red dots: Pediatric data; Black dots: Adult data

IDENT= Line of identity; LOESS = Locally weighted scatter plot smoothing

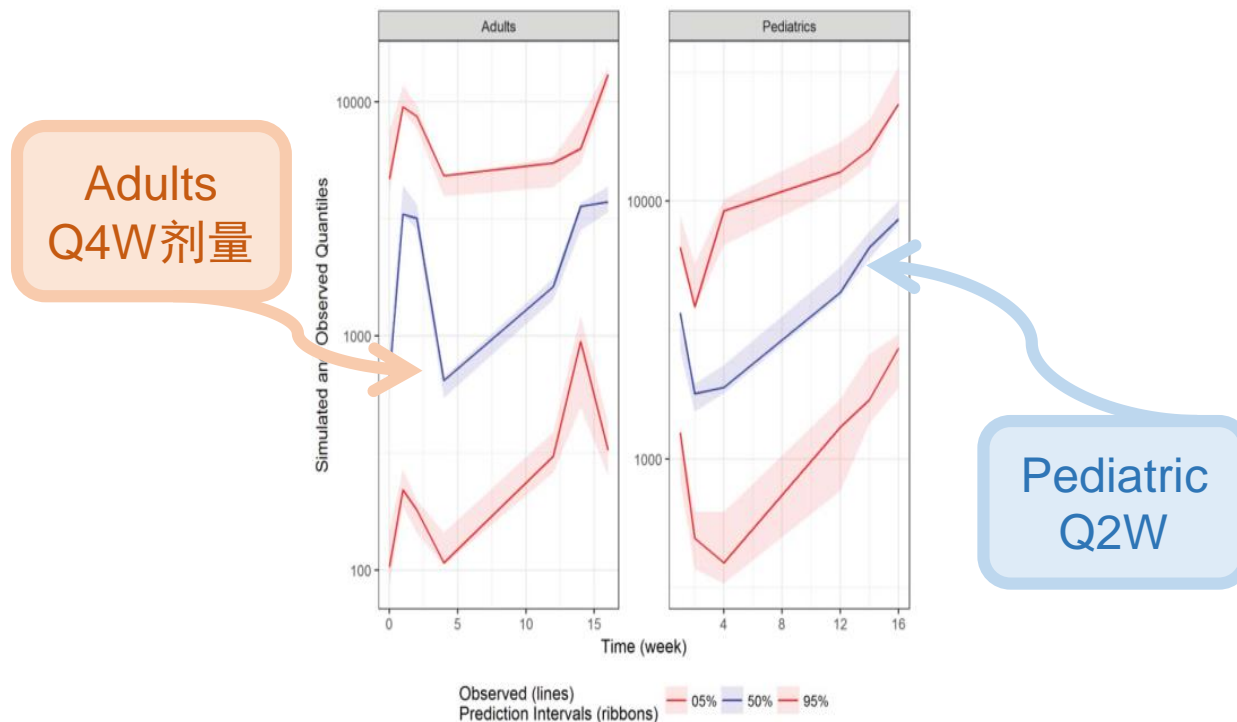
Source of data: applicant's Population PK and PK/PD Report ULTR-CSC-105, Figure 7

最终模型的拟合优度图

(红点：儿科患者数据；黑点：成人患者数据)

最终模型的VPC图 (左侧成人, 右侧儿童)

Figure 30. Visual Predictive Check for the Final Population PK Model for Adults and Pediatric Patients



Note: Full lines represent percentiles of observed burosumab concentrations within each bin (50th percentiles are in blue and 5th and 95th percentiles in red); shaded areas represent 95% percentile interval of percentiles of predicted concentrations (50th percentiles are in blue and 5th and 95th percentiles in red).

建模模拟在儿科PK外推中的应用案例

案例1 布罗索尤单抗 (Crysvita)

PPK
案例

• 协变量包括

- ✓ 人口统计学参数：年龄、性别、身高、基线体重、体重指数、种族、国家（日本与其他国家）
- ✓ 研究
- ✓ 人群（儿科与成年患者），
- ✓ 规格（2、10和30 mg / mL）
- ✓ 实验室参数：基线和随时间变化的完整FGF23、基线白蛋白、基线碱性磷酸酶、基线骨碱性磷酸酶、基线丙氨酸氨基转移酶、基线肌酐清除率、布罗索尤单抗剂量水平、抗布罗索尤抗体、磷酸盐调节基因的类型以及与内肽酶的同源性 X染色体 (PHEX) 突变、高磷酸盐血症

• PD: Emax模型

The PK/PD relationship was explored using an E_{max} model, as shown below.

血清磷

$$\text{Phosp} = E_0 + (\text{sim}C_{\text{burosumab}}^{\gamma} \cdot E_{\text{max}}) / (EC_{50}^{\gamma} + \text{sim}C_{\text{burosumab}}^{\gamma})$$

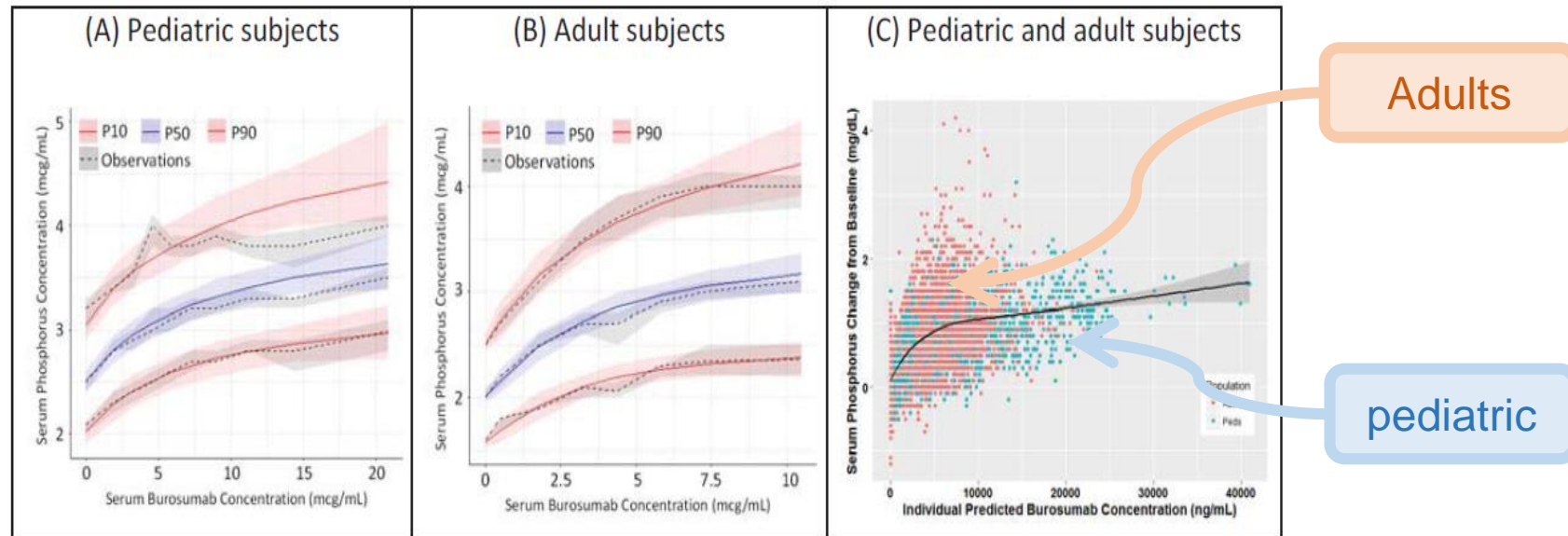
Where Phosp is the serum phosphorus levels; $\text{sim}C_{\text{burosumab } 23}$ is the individual predicted burosumab concentrations; EC_{50} is the serum burosumab concentration to reach 50% of maximal effect; E_{max} is the maximum effect and γ is the Hill coefficient.

建模模拟在儿科PK外推中的应用案例

案例1 布罗索尤单抗 (Crysvita)



Figure 19. Exposure-response relationship for serum phosphorus concentrations based on individual predicted serum burosumab concentrations in subjects with XLH



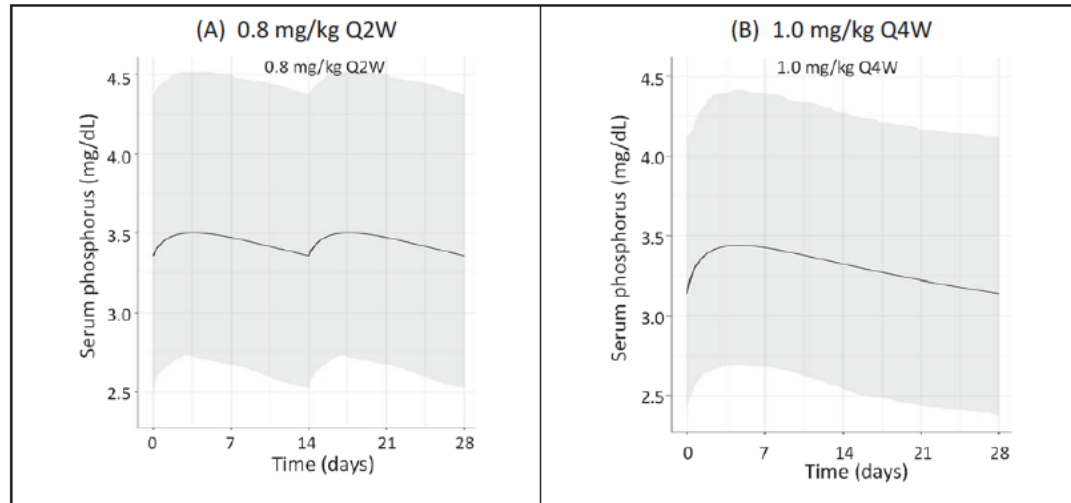
ER分析结果表明：同样的暴露在儿科患者和成人中有相似的血磷浓度

建模模拟在儿科PK外推中的应用案例

案例1 布罗索尤单抗 (Crysvita)

PPK
案例

Figure 20. Simulated steady-state concentration-time profiles of serum phosphorus in adolescent XLH patients receiving 0.8 mg/kg Q2W and 1.0 mg/kg Q4W burosumab



Dose levels were rounded to the nearest 10 mg with maximum of 90 mg. Black lines represent the mean values and the gray shaded area represent 90% CI interval. (Source of data: Figure 4, applicant's response to IR on November 10, 2017)

模拟： 分别接受0.8 mg/kg Q2W和1.0 mg/kg Q4W剂量方案的青少年XLH患者在burosumab治疗后的前4周内的模拟稳态血清磷浓度时间曲线。模拟血清磷水平总体表明，0.8mg/kg Q2W和1.0mg/kgq4w方案均能合理地达到青少年XLH患者的正常血清磷水平

- 最终建议青少年XLH患者采用0.8 mg/kg Q2W给药方案，考虑如下：
 - ✓ 对于0.8 mg/kg Q2W和1.0 mg/kg Q4W给药方案，分别有58%和42%的模拟血清磷水平最低值分别高于3.2 mg/dL（正常血清磷酸盐范围下限）。这表明，与1.0 mg/kg Q4W给药方案相比，0.8 mg/kg Q2W给药方案在达到正常血清磷水平方面具有良好的治疗效果
 - ✓ 0.8 mg/kg Q2W和1.0 mg/kg Q4W给药方案分别约有1.6%和1.0%的血清磷水平模拟最大值高于5.0 mg/dL。这表明，与1.0 mg/kg Q4W给药方案相比，0.8 mg/kg Q2W不会显著增加治疗引起的高磷血症的风险
- 0.8mg/kg Q2W给药方案的安全性和有效性在1至12岁的儿童XLH患者中得到证实

建模模拟在儿科PK外推中的应用案例

案例1 布罗索尤单抗 (Crysvita)

PPK
案例

• 给药方案

- ✓ 儿童：0.8mg/kg SC Q2W（起始剂量；根据血清磷，第2周滴定至最大2.0 mg/kg,最小剂量10mg，最大剂量90mg）
- ✓ 成人：1mg/kg SC Q4W（最大剂量90mg）

建模模拟在儿科PK外推中的应用案例

PPK
案例

案例2 苳硝唑 (Benznidazole)

- 查加斯病 (Chagas disease)，又称为美洲锥虫症，是一种热带疾病寄生虫疾病；克由氏锥虫引起的寄生虫感染，可以通过不同途径传播，包括与某些昆虫的粪便，输血或怀孕期间从母亲到孩子。感染多年，这种疾病可引起严重的心脏病，也可以影响吞咽和消化。虽然查加斯病主要影响到拉丁美洲农村地区的人们，但最近的估计是，美国可能有约30万人患有查加斯病
- 2017年8月30日FDA批准了苳硝唑用于患有查加斯病的2-12岁儿童
- PopPK模型
 - ✓ 数据来源：2-12岁查加斯病患者口服苳硝唑5-8mg/kg/day 60天的人群药代动力学(PK)队列研究，**N=37**
 - ✓ 加入了成人数据（来源于**文献N=14**），以获得一个更全面的模型，该模型将涵盖尽可能广泛的年龄范围
 - ✓ 模型：非线性混合效应模型建模。对经典的一室和二室模型进行了评估
 - ✓ 每个预先指定的采样窗口内随机抽取**每个儿童至少3个样，共117个血药浓度**
 - ✓ 协变量包括体重、年龄、剂量、性别以及人群（儿童还是成人，来自本研究人群或文献的数据）

建模模拟在儿科PK外推中的应用案例

案例2 苄硝唑 (Benznidazole)



Table 2. POPPK parameter estimates.

Parameter	Median [95% CI]	Interindividual variability [95% CI]
Final model		
Ka (h^{-1})	0.294 h^{-1} [0.17;0.606]	246% [99;258]
V/F (L) $b_0+b_1 \times WT$	$b_0 = -5.73$ [-8.106; -2.999] $b_1 = 0.707$ [0.632;0.802]	27.05% [5;17%]
CL/F (L/h) $b_0+b_1 \times AGE+ (WT/70)^{b_2}$	$b_0 = 0.418$ [0;1.654] $b_1 = 0.0049$ [0;0.0186] $b_2 = 0.0743$ [0;3.497]	43.35% [34;100%]
Residual error (Proportional)	27% [22.8;32.3%]	

One-compartment model with covariates (weight on volume, and age and weight on clearance).
doi:10.1371/journal.pntd.0002907.t002

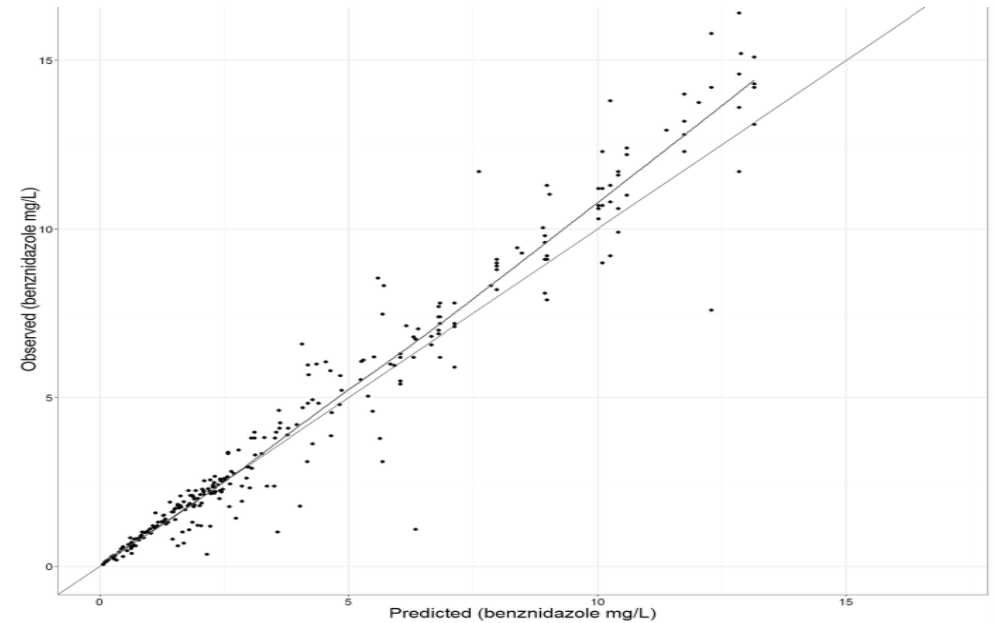


Figure 3. Goodness of fit plot, final model. Individual predictions vs observed data (benznidazole in mg/L).
doi:10.1371/journal.pntd.0002907.g003

拟合优度诊断图

建模模拟在儿科PK外推中的应用案例

案例2 苄硝唑 (Benznidazole)



个体体重校正后的CL/F与年龄的关系

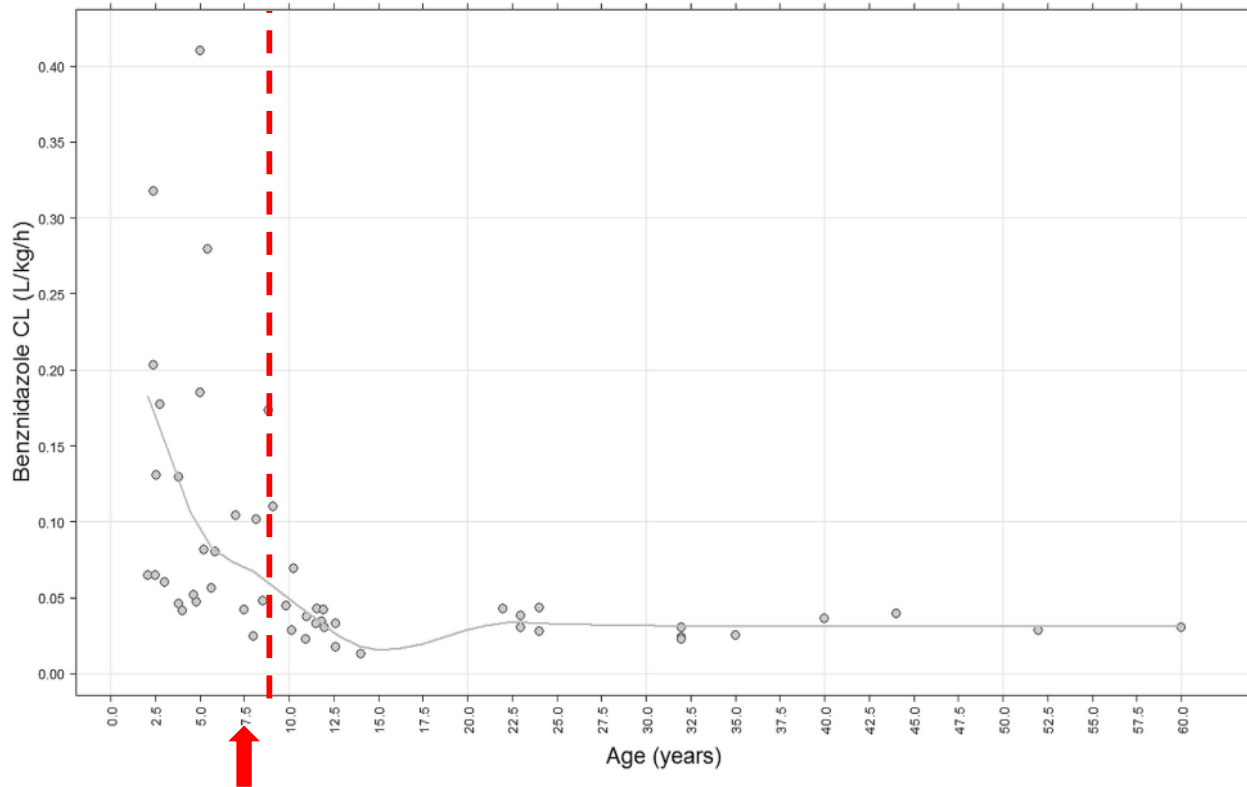


Figure 4. Individual predicted CL/F Data for patients over 12 years old were obtained from the literature. [14,15]
doi:10.1371/journal.pntd.0002907.g004

- 个体体重校正的CL/F
 - ✓ 估计值明显高于成人（中位清除率分别为：
 0.0615L/Kg/h vs 0.0301L/Kg/h ;
 $p < 0.01$)
 - ✓ 与年龄较大的儿童和成人相比，7岁以下儿童的体重校正CL/F最高

建模模拟在儿科PK外推中的应用案例

案例2 苄硝唑 (Benznidazole)



- △ 模拟剂量：7mg/kg/day，生物利用度F设定为100%
- △ 7岁以下儿童的C_{ss}中位数C_{ss}为3.61 mg/L
- △ 7岁以上儿童中位数C_{ss}为6.88 mg/L
- △ 成人的C_{ss}中位数为9.69 mg/L

Table 4. Simulated C_{ss} (1000 simulations; dose 7 mg/kg/day).

Age	2-7 years old	7-12 years old	Adults
C _{ss} (mg/L)	3.61	6.88	9.69
(Median [95% CI])	[1.61; 4.87]	[3.54; 8.37]	[8.45; 10.42]
Half life (hours)	3.04	9.41	12.77
(Median [95% CI])	[1.89; 3.45]	[6.96; 11.59]	[10.84; 14.28]

doi:10.1371/journal.pntd.0002907.t004

案例3 苄硝唑

绿色带=2-6岁儿童在8 mg/kg的稳态下95%预测区间

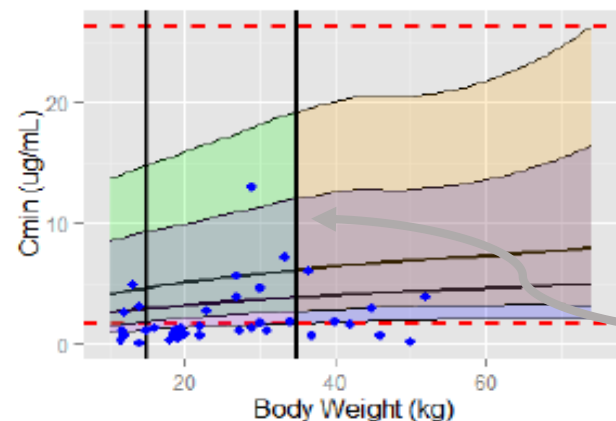
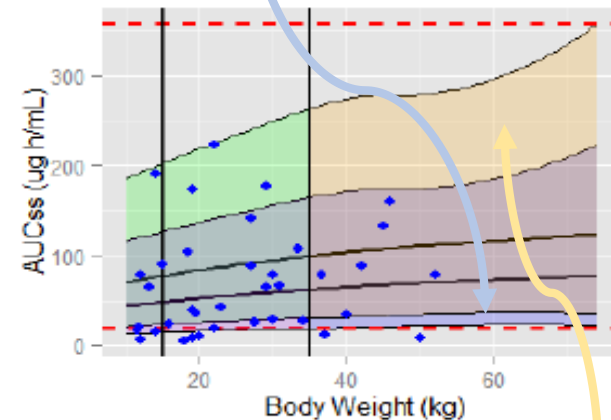
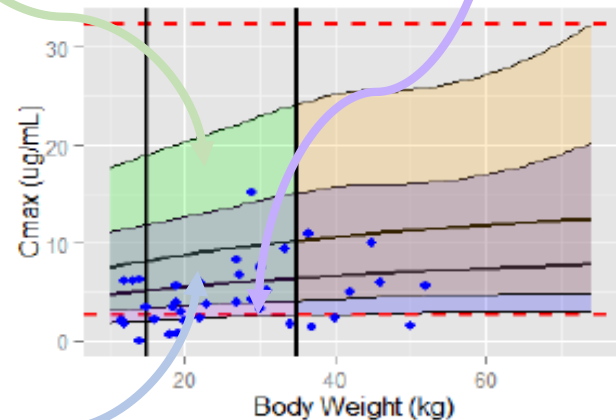
紫色带=2-6岁儿童在5 mg/kg的稳态下95%预测区间

蓝色带=6-12岁儿童在5 mg/kg的稳态下95%预测区间

模拟2-12岁、体重10-75 kg儿童患者的稳态AUC、Cmax和Cmin，剂量为5-8 mg/kg/d，分两次给药，间隔12h。创建了500名受试者的模拟数据集，并运行100次仿真

蓝点=Aitcheh 2014年研究(N=37)中观察到的暴露量(Cmax点使用每个受试者的最大观察浓度，Cmin-dots使用每个受试者的最小观察浓度，AUC图使用剂量除以每个受试者的估计CL/F计算的AUC值)

Figure 1 Simulated exposure vs body weight based on FDA's dosing regimen



黄色带=6-12岁儿童在8 mg/kg的稳态下95%预测区间

黑色垂直线=为6岁儿童体重的95%置信区间

建模模拟在儿科PK外推中的应用案例

案例2 苳硝唑 (Benznidazole)

• 给药方案

- ✓ 2-6岁儿童的模拟暴露量（AUC、C_{max}和C_{min}）低于6-12岁儿童，但其暴露量仍在6-12岁儿童人群的相似范围内
- ✓ 最终建议对2-12岁的儿童患者采用基于体重的给药方案，即**5-8mg/kg/d**

建模模拟在儿科PK外推中的应用案例

PBPK
案例

案例3 Emflaza (deflazacort, 地夫可特)

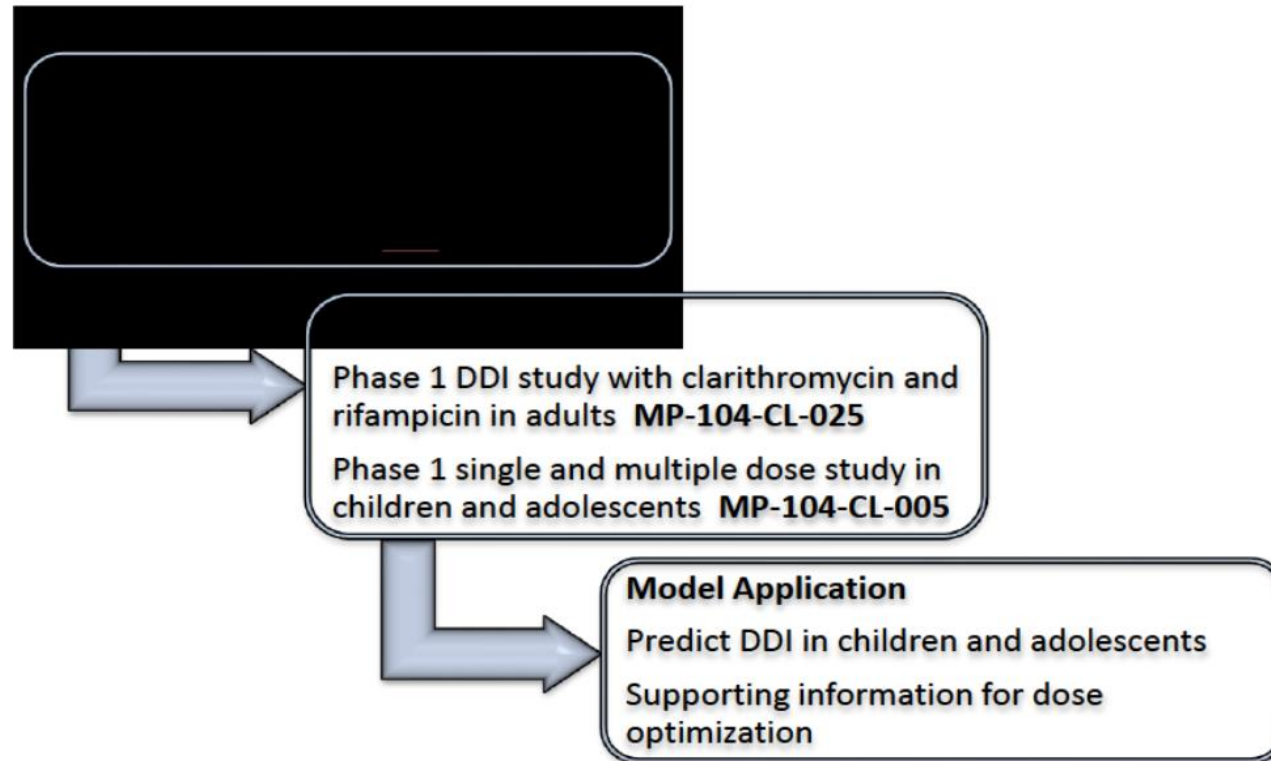
- 2017-02-10 FDA正式批准Marathon制药公司的地夫可特，商品名Emflaza在美国上市。这一与泼尼松类似的激素类药物并非新药，在美国以外的很多国家，如英国、西班牙、巴西、印度、孟加拉国，十余年前就已上市
- **PBPK建模**
 - ✓ Emflaza（地夫可特）可治疗5岁及以上的Duchenne肌营养不良症患者。地夫可特是一种无药理活性的前药，它被血浆酯酶完全迅速地代谢为活性产物21-羟基地夫可特。口服给药后的地夫可特的血浆浓度低于定量限，而21-羟基地夫可特易于检测
 - ✓ PBPK模型
 - ✓ 使用药物-药物相互作用（DDI）数据以及21-羟基地夫可特在健康志愿者中的PK特性建立了21-羟基地夫可特的PBPK模型
 - ✓ PBPK模型用于预测在合用地夫可特和强/中度CYP3A4抑制剂/诱导剂后，儿童（4至11岁）和青少年（12至16岁）21-羟基地夫可特的暴露情况
 - ✓ PBPK对强和中度CYP3A4调节剂在儿童和青少年中DDI的预测被用作剂量推荐的支持信息

建模模拟在儿科PK外推中的应用案例

案例3 Emflaza (deflazacort, 地夫可特)



Figure 5 Development and application of a PBPK model for Deflazacort



建模模拟在儿科PK外推中的应用案例

案例3 Emflaza (deflazacort, 地夫可特)

- PBPK模型预测CYP3A4调节剂对21-羟基地夫可特PK的影响

- ✓建模

- △ 观测数据来源于临床研究报告：MP-104-CL-025，一项1期研究，双臂评估健康受试者中多剂量利福平（CYP3A4诱导剂）和克拉霉素（CYP3A4抑制剂）对DFZ单剂量PK的潜在影响的研究

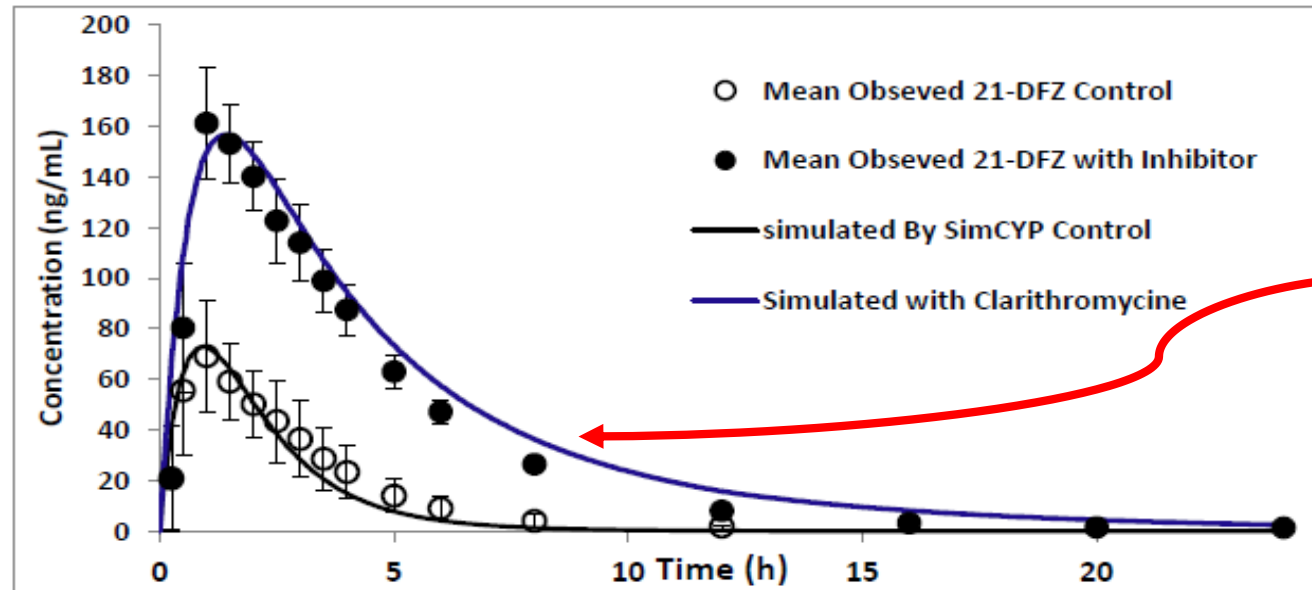
- ✓模拟

- △ 对29名年龄在23至55岁的健康受试者（女性占28%）的10个虚拟试验进行了模拟，剂量为克拉霉素（500 mg, BID）连续给药4天，最后一天接受一次地夫可特口服剂量（18 mg）

建模模拟在儿科PK外推中的应用案例

案例3 Emflaza (deflazacort, 地夫可特)

Figure 7 Simulated and observed mean plasma concentration-time profiles of 21-desDFZ after a single oral dose of 18 mg deflazacort on the last day of 4 days of dosing of clarithromycin (500 mg BID), a strong CYP3A4 inhibitor.



克拉霉素

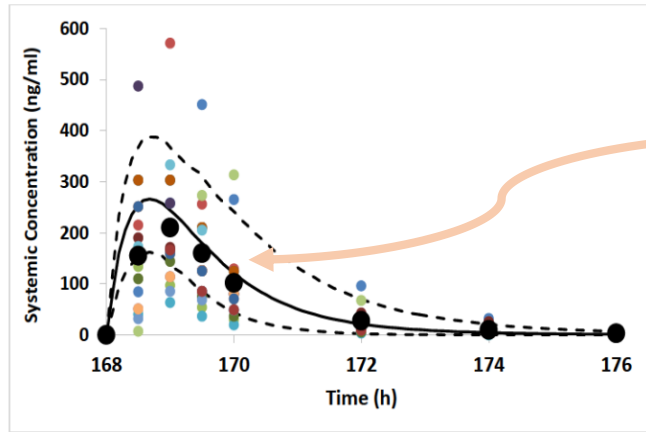
Source: FDA reviewer re-simulated under condition described by applicant (Figure 6 and 7, PBPK report [1]) using submitted PBPK models.

建模模拟在儿科PK外推中的应用案例

案例3 Emflaza (deflazacort, 地夫可特)



Figure 8. Simulated mean (lines) and observed (symbols; n=16; Clinical Study Report: MP-104-CL-005) plasma concentrations of 21-desDFZ on the last day of 8 days of dosing of deflazacort (0.8 mg/kg) in male children (aged 4 to 11 years) with DMD. The solid line is the mean data for the simulated population, and the dashed lines are the 5th and the 95th percentiles. The black circles represent the mean observed data based on all 16 subjects.

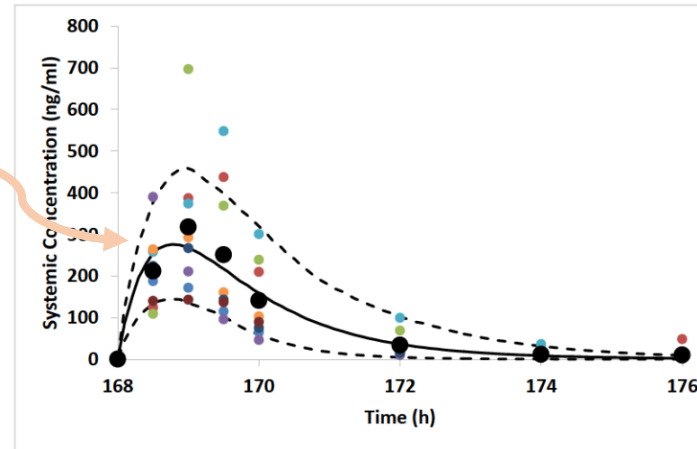


PBPK 模型
预测儿童
及青少年
PK

在4到11岁的儿童中，每日服用地夫可特（每天0.8 mg/kg），连续8天，第8天21-羟基地夫可特的模拟PK曲线和浓度观测值，N=8

MP-104-CL-005是一项phase1的多中心研究，旨在评估向患有DMD的儿童和青少年口服DFZ片剂后21-羟基地夫可特的PK和DFZ的安全性

Figure 9: Simulated mean (lines) and observed (symbols; n=8; Clinical Study Report: MP-104-CL-005) plasma concentrations of 21-desDFZ on the last day of 8 days of dosing of deflazacort (0.9 mg/kg) in male adolescents (aged 12 to 16 years) with DMD. The solid line is the mean data for the simulated population, and the dashed lines are the 5th and the 95th percentiles. The black circles represent the mean observed data based on all 8 subjects.



在12到16岁的男性青少年中，每日服用地夫可特（每天0.9 mg/kg），连续8天，第8天21-羟基地夫可特的模拟PK曲线和浓度观测值

建模模拟在儿科PK外推中的应用案例

案例3 Emflaza (deflazacort, 地夫可特)



Table 4 Simulated and observed geometric mean C_{max} and $AUC_{(0,8)}$ values for 21-desDFZ on the last day of 8 days of dosing of deflazacort in children (4-11 years) and adolescents (12-16 years).

	Children				Adolescents	
	0.8 mg/kg		0.9 mg/kg		0.9 mg/kg	
	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0,8)}$ (ng/mL*h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0,8)}$ (ng/mL*h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0,8)}$ (ng/mL*h)
Simulated	261	499	294	562	268	587
Observed	214	374	214	374	329	567

Source: Table 7 and 8 [1]

申请人认为，根据 tablet strengths and patient weight bands，研究中的地夫可特的中值和平均剂量实际上为0.8 mg/kg，表4列出了比较0.9 mg/kg和0.8 mg/kg剂量的模拟结果

Table 5 Predicted geometric mean C_{max} and AUC ratios of 21-desDFZ following co-administration of CYP3A4 inhibitors with deflazacort (0.9 mg/kg).

	Children		Adolescents	
	C_{max} Ratio	AUC Ratio	C_{max} Ratio	AUC Ratio
Clarithromycin (7.5 mg/kg)	1.97	3.85	2.14	4.31
Fluconazole (6 mg/kg)	1.96	3.61	2.10	3.97

克拉霉素

Table 6 Predicted geometric mean C_{max} and AUC ratios of 21-desDFZ following coadministration of CYP3A4 inducers with deflazacort (0.9 mg/kg)

	Children		Adolescents	
	C_{max} Ratio	AUC Ratio	C_{max} Ratio	AUC Ratio
Rifampicin (10 mg/kg)	0.31	0.22	0.24	0.17
Efavirenz (350/600 mg QD)	0.43	0.29	0.43	0.30

利福平

Source: Table 9 [1]

预测儿童或青少年服用CYP3A4抑制剂和诱导剂时，PBPK支持对地夫可特的剂量调整

建模模拟在儿科PK外推中的应用案例

案例3 Emflaza (deflazacort, 地夫可特)

PBPK
案例

• 给药方案

- ✓ 因为MP-104-CL-005试验药物规格只有0.8 mg/kg，申请人模拟了0.9 mg/kg，表4列出了比较0.9 mg/kg和0.8mg/kg剂量的模拟结果
- ✓ 推荐剂量为**0.9mg/kg**
- ✓ 有CYP3A4调节剂的情况下需对DFZ进行剂量调整
 - △ 当与抑制剂联用时，减少3倍剂量
 - △ 当与诱导剂联用时，应增加3-5.4倍剂量

大纲

- 背景
- 2017-2020年FDA批准的儿科新药
- 儿科人群临床药代动力学研究方法
 - ✓ PopPKPD
 - ✓ PBPK
- 建模模拟在儿科PK外推中的应用案例
- PBPK模型的可信度评估
- 小结

PBPK模型的可信度评估

建立可信性：验证

- ASME 框架

- ✓代码
- ✓计算

- PBPK应用程序

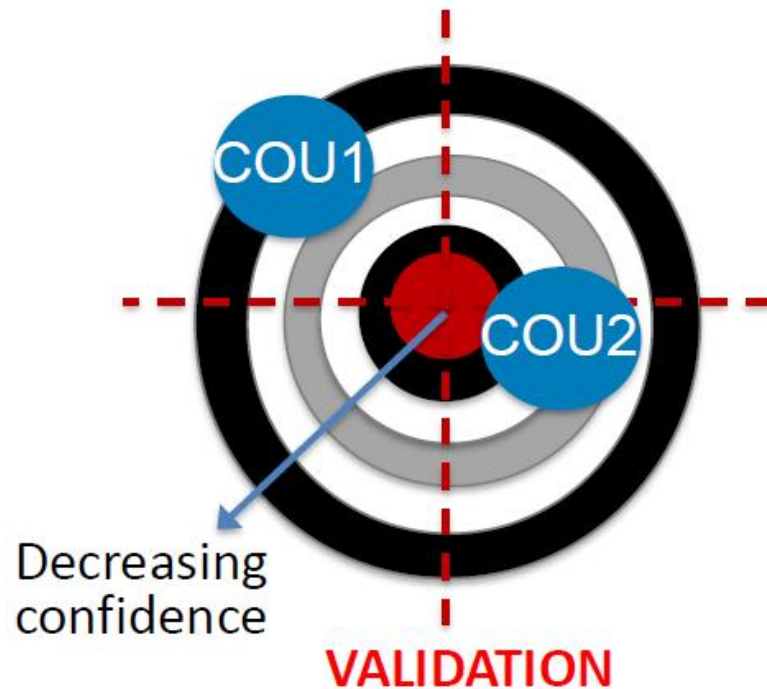
- ✓检查错误，确保可靠性和再现性
- ✓基于COU的验证细节，与模型风险相关的严密性
- ✓FDA指南中未描述软件评估，但质量检查是常规

Colleen Kuemmel, FDA, Development of Best Practices in Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling to Support Clinical Pharmacology Regulatory Decision-Making FDA Public Workshop, 2019

PBPK模型的可信度评估

建立可信性：适用性

- ASME 框架
 - ✓ 适用性

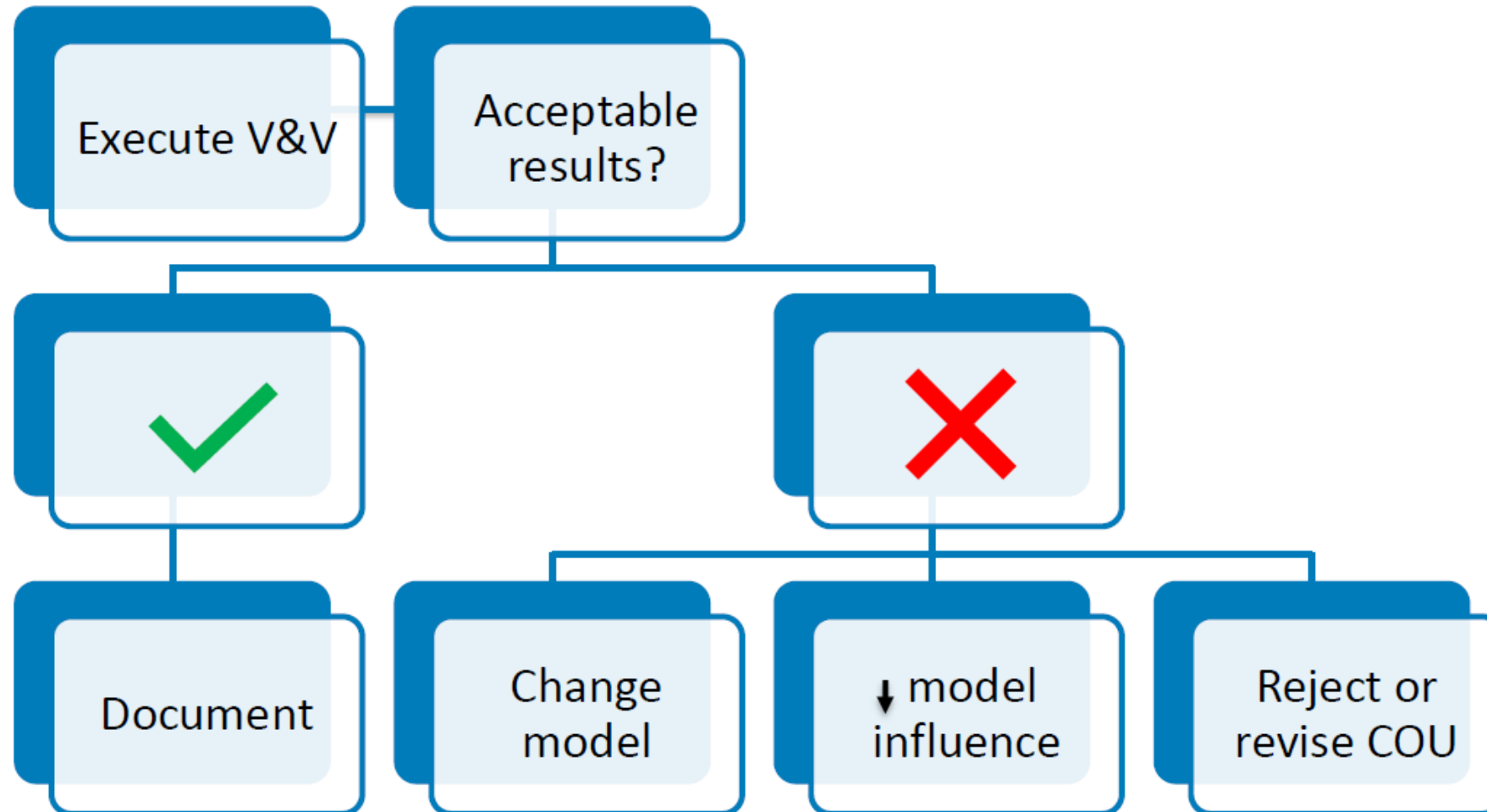


- PBPK应用程序

- ✓ 目前还没有指南
- ✓ 当使用环境COU与验证之间有重叠时，增加可信性
- ✓ 比较器的研究条件并不完全符合模拟，但应该考虑相关性

Colleen Kuemmel, FDA, Development of Best Practices in Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling to Support Clinical Pharmacology Regulatory Decision-Making FDA Public Workshop, 2019

PBPK模型的可信度评估



监管当局应用和预测性能

Yaning Wang, FDA, PBPK Current Status and Challenges: A Regulatory Perspective, Development of Best Practices in Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling to Support Clinical Pharmacology Regulatory Decision-Making FDA Public Workshop, 2019

- 更高的信心, 更丰富的经验, 更少的知识差距, 更有可能接受引导说明书和监管决定
- 有一些经验, 认识到的知识差距, 可接受的可能性引导说明书和监管决定的个案基础上
- 有限的经验, 重大的知识差距, 在此时较低可能接受引导说明书和监管决定

Pediatrics

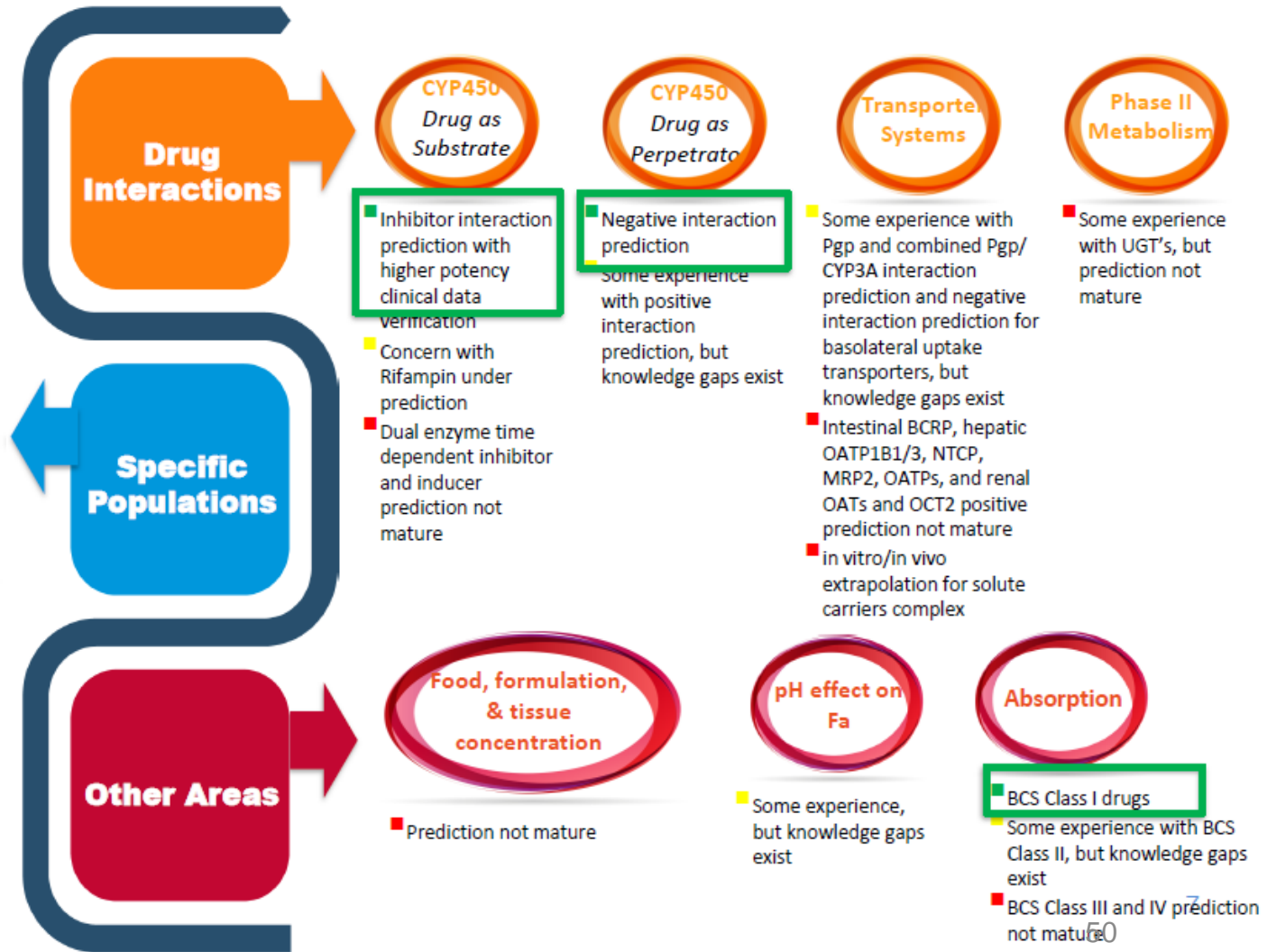
- Some experience, but knowledge gaps exist
- Greater utility likely in age ≤ 2 years

Renal or Hepatic Impairment

- Some experience, but prediction not mature

Pregnancy, ethnicity, geriatrics, obesity, & disease states

- Prediction not mature



Adapted from: Wagner, C. et al. CPT: pharmacometrics & systems pharmacology 2015; 4: 226-230; Grimstein, et al. J Pharm Sci. 2019 Jan; 108(1):21-25
Slide courtesy of J. Grillo

大纲

- 背景
- 2017-2020年FDA批准的儿科新药
- 儿科人群临床药代动力学研究方法
 - ✓ PopPKPD
 - ✓ PBPK
- 建模模拟在儿科PK外推中的应用案例
- PBPK模型的可信度评估
- 小结

小结

- 儿科临床药理学研究有力地支持了儿科剂量方案的选择
- 针对儿童人群的特点，儿科临床药理学研究在新理念、新技术的应用方面做了很好的探索
 - ✓ 医疗机构临床药理学专业队伍
 - ✓ 大企业临床药理学专业队伍
 - ✓ 专业化CRO公司
- 目前国内已经积累了近10年的经验，预计在“十四五”会有长足发展，这就要求申办者、研究者、专业服务商、监管机构对：
 - ✓ 儿科临床药理学研究的过程
 - ✓ 质量控制
 - ✓ 结果解读
 - ✓ 应用场景合理外推
- 需鼓励应用,以积累与模型风险相称的V&V经验，更好地引导建模模拟在外推儿科人群PK中的应用



与新技术应用
相关的关键问题
进行有效沟通

参考文献

1. Batchelor HK & Marriott JF, Paediatric pharmacokinetics: key considerations, *Br J Clin Pharmacol*, 79:3, 395–404, 2013
2. Cheung KWK, van Groen BD, Burckart GJ, Zhang L, de Wildt SN, Huang SM, Incorporating Ontogeny in Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling to Improve Pediatric Drug Development: What We Know About Developmental Changes in Membrane Transporters, *J Clin Pharmacol*. 2019
3. Troutman JA, Sullivan MC, Carr GJ, Fisher J, Development of growth equations from longitudinal studies of body weight and height in the full term and preterm neonate: From birth to four years postnatal age, *Birth Defects Res*, 110(11):916-932, 2018
4. Ruggiero A, Ariano A, Triarico S, Capozza MA, Pietro F, Giorgio A, Neonatal pharmacology and clinical implications, *Drugs in Context* 8: 212608, 2019
5. Matalová P, Urbánek K, Anzenbacher P, Specific features of pharmacokinetics in children, *Drug Metab Rev*, 48(1):70-9, 2016
6. Bartelink IH, Rademaker CM, Schobben AF, van den Anker JN, Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations, *Clin Pharmacokinet*, 45(11):1077-97, 2006
7. Lim SY, Pettit RS, Pharmacokinetic considerations in pediatric pharmacotherapy, *Am J Health Syst Pharm*, 76(19):1472-1480, 2019
8. Cheung KWK, van Groen BD, Burckart GJ, Zhang L, de Wildt SN, Huang SM, Incorporating Ontogeny in Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling to Improve Pediatric Drug Development: What We Know About Developmental Changes in Membrane Transporters, *J Clin Pharmacol*. 2019
9. Bartelink IH, Rademaker CM, Schobben AF, van den Anker JN, Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations, *Clin Pharmacokinet*, 45(11):1077-97, 2006
10. Rashed AN, Jackson C, Gastined S, Hsiace Y, Bielickic J, Standing JF, Tomlin S and Sharland M, Pediatric pharmacokinetics of the antibiotics in the access and watch groups of the 2019 WHO model list of essential medicines for children: a systematic review, *Review of clinical pharmacology*, vol.12, 1099-1106, 2019
11. Sassen SDT, Zwaan CM, Sluis IMV, Mathôt RAA, Pharmacokinetics and population pharmacokinetics in pediatric oncology, *Pediatr Blood Cancer*, 67:e28132, 2020
12. Maheshwari M, Sanwatsarkar S, Katakwar M, Pharmacology related to paediatric anaesthesia, *Indian J Anaesth*. 63(9):698-706, 2019
13. Pavlovic D, Budic I, Stoimenov TJ, Stokanovic D, Marjanovic V, Stevic M, Slavkovic M, Simic D, The Effect of UGT1A9, CYP2B6 and CYP2C9 Genes Polymorphism on Propofol Pharmacokinetics in Children, *Pharmgenomics Pers Med*. 13:13-27, 2020
14. Ji SH, Lee JH, Cho JY, Kim HS, Jang YE, Kim EH, Kim JT, and Kim HS, External Validation of a Pharmacokinetic Model of Propofol for Target-Controlled Infusion in Children under Two Years Old, *J Korean Med Sci*, 23;35(11):e70, 2020
15. EMA. Guideline on the investigation of medicinal products in the term and preterm neonate. European Medicines Agency Committee for medicinal products for human use (CHMP) and paediatric committee (PDCO). 2010
16. EMA. ICH Topic E11. Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population, 2003
17. EMA. Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population, 2006

致谢

- 李倩 博士研究生

谢谢各位，请提宝贵意见