

乳幼児を対象とした臨床試験でのファーマコメトリクスによる試験デザインの最適化

著者	折戸 雄時
学位名	博士（薬科学）
学位授与機関	武蔵野大学
学位授与年度	2021年度
学位授与番号	32680甲第64号
URL	http://id.nii.ac.jp/1419/00001808/

博士学位論文

乳幼児を対象とした臨床試験での
ファーマコメトリクスによる試験デザインの最適化

2022 年 3 月

武蔵野大学大学院 薬科学研究科

折戸 雄時

目次

	頁
1 要旨.....	6
2 序論.....	9
2.1 小児用医薬品開発における課題.....	9
2.2 海外での小児用医薬品開発に対する取り組み.....	10
2.3 本邦での小児用医薬品開発に対する取り組み.....	11
2.4 小児医薬品開発におけるファーマコメトリクスの活用.....	13
2.5 本邦での小児用医薬品の開発戦略及び PMx に関する規制文書.....	15
2.6 本邦の小児用医薬品開発での PMx の活用状況.....	16
2.7 小児用抗菌薬の開発状況及びガイドライン.....	17
2.8 乳幼児を含む小児臨床試験での試験デザインの最適化.....	18
3 方法.....	20
3.1 モデル薬物及び対象集団.....	20
3.2 海外小児患者での臨床試験及び PPK モデル.....	23
3.3 採血回数及び採血時点の最適化.....	29
3.4 最適化を検討した海外小児試験の患者背景.....	29
3.5 採血シナリオの検討.....	30
3.6 薬物濃度データのシミュレーション.....	30
3.7 PK パラメータの推定精度の評価.....	31
3.8 目標達成確率の評価.....	32
3.9 治療成功確率の評価.....	33
4 結果.....	34
4.1 採血回数及び採血時点の最適化.....	34
4.2 PK パラメータの推定精度.....	37
4.3 目標達成確率の評価.....	40
4.4 治療成功確率の評価.....	42
5 考察.....	44
5.1 モデル薬物を用いた試験デザインの最適化の検討.....	44
5.2 日本人小児を対象とした臨床試験デザインへの適用.....	45
6 結論.....	47
7 総括.....	49
8 引用文献.....	50
9 謝辞.....	57

表一覧

		頁
表 2-1	日欧米の小児用新医薬品又は小児適応追加品の品目数（2007～2015年）	12
表 3-1	本邦で承認された CFPM の適応と用法・用量.....	21
表 3-2	本邦で承認された CPFX の適応と用法・用量.....	22
表 3-3	CFPM の海外小児を対象とした臨床試験一覧.....	23
表 3-4	CFPM の小児 PPK モデル	24
表 3-5	CPFX の海外小児を対象とした臨床試験一覧.....	26
表 3-6	CPFX の小児 PPK モデル	28
表 3-7	CFPM 及び CPFX の海外乳幼児を対象とした試験のデザイン及び患者背景	30
表 4-1	CFPM 及び CPFX の臨床試験での採血回数及び採血時点の最適化	35
表 4-2	CFPM 及び CPFX の臨床試験での最適化シナリオの PK パラメータ	39

図一覧

		頁
図 2-1	小児臨床試験での M&S の利用方法.....	14
図 2-2	小児用医薬品の開発戦略及び PMx に関するガイダンス等.....	16
図 2-3	本邦又は米国で承認された医薬品の PMx の活用 (2015年1月~2019年8月)	17
図 3-1	CFPM の2コンパートメントモデル.....	24
図 3-2	CPFX の2コンパートメントモデル.....	27
図 4-1	CFPM Study 1の薬物濃度のシミュレーション及び各シナリオの採血時点.....	36
図 4-2	CPFX Study 1の薬物濃度のシミュレーション及び各シナリオの採血時点.....	36
図 4-3	CPFX Study 2の薬物濃度のシミュレーション及び各シナリオの採血時点.....	37
図 4-4	CFPM 及び CPFX の臨床試験での最適化シナリオの AUC の%Bias.....	38
図 4-5	CFPM Study 1での Original 及び最適化シナリオの目標達成確率.....	40
図 4-6	CPFX Study 1での Original 及び最適化シナリオの目標達成確率.....	41
図 4-7	CPFX Study 2での Original 及び最適化シナリオの目標達成確率.....	41
図 4-8	CPFX Study 1での Original 及び最適化シナリオの治療成功確率.....	43
図 4-9	CPFX Study 2での Original 及び最適化シナリオの治療成功確率.....	43

論文リスト

1. Orito Y, Kakara M, Okada A, Nagai N. Model-based approach to sampling optimization in studies of antibacterial drugs for infants and young children. Clin Transl Sci. 2021;14(4):1543-53.

略語表

略語又は略称	名称（英語）	名称（日本語）
AMED	Japan Agency for Medical Research and Development	国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病管理予防センター
CFPM	Cefepime	セフェピム
C _{max}	—	最高血中濃度
CPFX	Ciprofloxacin	シプロフロキサシン
DAP	Daptomycin	ダプトマイシン
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
E-R	Exposure-Response	曝露-反応
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FIM	Fisher Information Matrix	フィッシャー情報行列
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
MIC	Minimum Inhibitory Concentration	最小発育阻止濃度
MRSA	Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
M&S	Modeling and Simulation	モデリング&シミュレーション
PBPK	Physiologically Based Pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PMA	Postmenstrual age	最終月経後週齢
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
PMx	Pharmacometrics	ファーマコメトリクス
POC	Probability of Cure	治療成功確率
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PTA	Probability of Target Attainment	目標達成確率
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1 要旨

【背景及び目的】

本邦の小児に汎用される医療用医薬品の6~7割では、小児の適応又は用法・用量が添付文書に記載されず、一部は適応外使用されてきた。そのため、近年の小児用医薬品開発では、各疾患領域の小児患者の年齢層及び開発戦略に対応した複数の規制文書が整備されつつあり、これらの文書中では、小児用医薬品開発におけるファーマコメトリクス（PMx：数理モデルとシミュレーション技術により定量的な解析・予測を行う手法）の意義と利活用について言及している。

感染症領域では、緊急性の高い薬剤耐性菌に対する新規抗菌薬の開発が急務であるが、疾患毎の臨床試験の検討と並行し、乳幼児を含む幅広い年齢層を開発対象に見据える必要がある。乳幼児では、総血液量を勘案のうえ、採血ポイントを可能な限り減じる等、臨床試験を実施するうえでの制限が生じるため、これらの集団での試験デザインの設計にはPMxの活用が有効である。

本研究では、新規抗菌薬の約半数を占める腎排泄型抗菌薬をモデル薬物に、海外小児のデータを国内小児に外挿することを想定し、海外試験データを用いて構築した母集団薬物動態（PPK）モデルに基づき、乳幼児を対象とした臨床試験での採血回数及び採血時点の最適化を検討した。また、最適化した採血時点がPKパラメータ及び臨床上の治療効果の推定に与える影響を評価した。

【方法】

本研究では、海外の乳幼児（生後3.6カ月~3.1年）を対象に実施された腎排泄型抗菌薬のセフェピム（CFPM）又はシプロフロキサシン（CPFx）の臨床試験の情報を活用して、乳幼児における採血時の負荷を最小限にするための最適な採血回数及び採血時点を検討した。

CFPM及びCPFxでは、乳幼児を含む小児を対象とした既報の海外臨床試験2試験及び5試験から、いずれも2コンパートメントのPPKモデルが構築されていた。CFPMの共変量は、クリアランスに対して体重、最終月経後週齢及び血清クレアチニン、分布容積に対して体重と在胎期間であり、CPFxの共変量は、クリアランスに対して体重及び年齢、分布容積に対して体重であった。

これら7試験のうち、乳幼児を対象とした3試験において、PPKモデルのフィッシャー情報行列

(FIM) の行列式を最大化することで、パラメータの推定誤差が小さくなる採血時点を選択した。

選択した採血時点の妥当性を評価するため、海外試験と同じ患者数での仮想の臨床試験を1,000回行い、少数の採血時点から、構築した PPK モデルに基づく患者毎の PK パラメータを評価した。4、3又は2時点で採血するシナリオ (S4、S3又はS2) に加え、各患者で S3の採血時点のいずれか1時点でランダムに採血するシナリオ (S1G3) について検討し、既報の試験デザイン (Original) との比較を行った。PPK モデルに基づきモンテカルロ法で発生させた各シナリオでの採血時点の血中濃度を用いて、ベイズ推定した PK パラメータ (AUC) の推定精度 (%Bias) を評価した。また、CFPM では $fT > MIC$ が60%超をターゲットとした目標達成確率 (PTA : Probability of target attainment)、及び CPFEX では $fAUC/MIC$ 値が86超をターゲットとした PTA を算出した。さらに、CPFEX では治療成功確率 (POC : Probability of Cure) を PD モデルの式から算出した。

【結果及び考察】

FIM を用いて最適化した採血時点は、試験間で異なった。また、いずれの試験においても、最適化したシナリオのうち、S2の採血時点の大部分は S4と重複していた。

CFPM 及び CPFEX の仮想の臨床試験において、S4、S3及びS2で、Original の採血時点に対する AUC の%Bias は同程度で、各シナリオのばらつきに大きな違いはなく、少ない採血時点から AUC の推定が可能であった。S1G3でも AUC を推定することは可能であったが、推定精度のばらつきが大きく、患者個々の AUC の推定値の解釈には注意が必要であると考えられた。また、CFPM 及び CPFEX において、Original 及び4つの最適化のシナリオでの PTA は同程度であった。さらに、CPFEX では、Original 及び4つの最適化のシナリオで、PD モデルに基づく POC は同程度であった。

本研究において、海外小児データを利用可能な既知の情報とし、PMx を利用した結果、乳幼児の臨床試験での採血回数を最小限にした場合でも、抗菌薬の有効性及び安全性に関連する AUC を推定できること、さらに PTA 及び POC に大きな違いがないことを確認した。また、本研究の結果から、2コンパートメントモデルの腎排泄型抗菌薬の小児臨床試験を計画する際には、3又は4ポイントの採血時点を設定し、優先すべき1又は2ポイントの採血時点を特定した試験デザインの提案が可能であることが明らかとなった。注目する PK パラメータが C_{max} 又は C_{max}/MIC など吸収相に

関連している場合では、採血回数を増やすことも検討する必要があると考えられた。

MRSA 感染症治療薬の中で唯一、本邦で小児適応を有していない腎排泄型抗菌薬であるダプトマイシンの小児開発に本研究でのアプローチを適用し、1歳以上17歳以下の日本人小児患者を対象とした臨床試験（ClinicalTrial.gov：NCT03643952）では、すべての年齢層の小児に投与後4ポイント（1歳以上6歳以下では、少なくとも3ポイント）の採血時点を設定し、実施することができた。

【結語】

本研究では、乳幼児を対象とした腎排泄型抗菌薬の臨床試験における採血回数及び採血時点の最適化について PMx を活用して検討し、本邦における臨床開発に応用することができた。本研究で用いたアプローチは、その他の抗菌薬又は早産児などの集団での臨床試験デザインの最適化にも応用可能であり、小児用医薬品の臨床開発の効率化に寄与すると考える。さらに、治療薬物モニタリングで特に優先すべき1又は2ポイントの採血時点を特定するなど、実臨床での抗菌薬の投与設計においても本研究の成果を応用可能であり、小児での抗菌薬の適正使用への貢献が期待できる。

2 序論

2.1 小児用医薬品開発における課題

新医薬品の開発では、基礎研究として候補物質を探索した後、物理化学的特性や製剤化のための検討、動物を対象とした非臨床試験で候補物質の薬物動態、毒性又は薬効を評価し、その後、ヒトを対象とした臨床試験（治験）で薬物動態、有効性及び安全性を評価する。これらの試験で得られたデータは、承認申請のための資料として取りまとめられ、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）における承認審査での品質、有効性及び安全性の確認の後、厚生労働大臣が医薬品としての製造販売の承認を与える。小児用新医薬品の承認申請、又は既承認の医薬品に対して小児の効能・効果又は用法・用量を追加する場合においても、一般的にその根拠となる臨床試験での有効性及び安全性のデータを提出する必要がある。

本邦の小児科領域で汎用される医療用医薬品のうち、臨床試験で小児での有効性及び安全性のデータが得られておらず、添付文書に小児の用法・用量が明確に記載されていない医薬品は全体の60%~70%を占めているとの報告もある^[1, 2]。臨床現場では必要性に迫られ、これらの医薬品の一部は小児患者に適応外使用（医薬品の承認事項の範囲外で使用）されている。医薬品を適応外使用した際のリスクとして、有効性、安全性等の評価が不十分であるため、治療失敗又は想定外の副作用の可能性があること、保険診療の対象とならない可能性があること、医薬品副作用被害救済制度の対象とならない可能性があることなどが挙げられる。

ICH-E11の「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について」（平成12年12月15日 医薬審第1334号）^[3]では、小児への使用が想定される医薬品については、小児集団における使用経験の情報の集積を図ることを急務としている。特に、成人適応の開発と並行して小児適応の開発を行うことが重要であり、成人適応の承認申請中又は既承認の品目について、小児の用量設定等のための適切な臨床試験の実施が望ましいと述べられている。しかし、本邦では、小児への適応が想定される医薬品の開発に際して、製薬企業などに対し小児用医薬品開発の義務を課す等の制度はなく、小児用医薬品開発は停滞し、医療現場での適応外使用の低減に繋がっていない。

小児用医薬品開発が停滞する主な理由として、小児を対象とした臨床試験の実施が難しい点がある。特に、成人に比べて小児の患者数が少なく、臨床試験参加への保護者の同意取得が困難であること、発達状況や年齢により薬物動態や臨床用量が異なること、採血量に制限があることが挙げられる^[4-6]。採血量の制限に関して、本邦の小児科診断・治療指針では、1回の採血で新生児1～2 mL、乳児2～3 mL、幼児3～5 mLが目安とされており^[7]、欧州医薬品庁（EMA）のガイダンスでは、早産児又は新生児を対象とした研究において、1回の採血で総血液量（体重1kgあたりの推定血液量は約80～90 mL）の1%、4週間での総採血で総血液量の3%が上限とされている^[8]。

また、製薬企業が抱える小児用医薬品開発のハードルとして、小児用製剤の開発及び生産に投資が必要であること、現行の薬価制度では、投与量当たりの価格設定となるため、小児用医薬品の収益性が低いことがある。さらに、新規または小児適応追加取得のために2007～2014年に米国食品医薬品局（FDA）に申請された44品目の小児臨床試験のうち、42%の試験が主に有効性の欠如により失敗したことが報告されており^[9]、臨床試験の成功確率の観点からも、小児用医薬品開発には大きな課題がある。

2.2 海外での小児用医薬品開発に対する取り組み

欧米では成人を対象とした医薬品開発過程において、小児を対象とした開発の検討が義務化されている。米国では、成人対象の第Ⅱ相試験終了までに **Pediatric Study Plan（PSP）** の提出義務を定めた法律が成立しており、製薬企業は小児での有効性及び安全性を評価することが義務付けられている。この法制化により、小児用医薬品開発が促進され、承認された新医薬品全体のうち小児適応の記載がある医薬品の割合は、1999年では22%であったが、2009年では41%まで増加した成果が報告されている^[10]。また、欧州では製薬企業に対し、成人の第Ⅰ相試験終了までに、**Paediatric Investigation Plan（PIP）** の提出義務を定めた小児医薬品規制法が施行されている。EMAは、法成立後10年間の成果をレポートとして公表しており、臨床試験全体に対する小児を対象とした臨床試験が50%増加したと報告されている^[11]。このように欧米では、成人の開発プロセスの段階で小児を対象とした開発計画を規制当局と議論することで、小児用医薬品の開発及び適正使

用を促進している。

2.3 本邦での小児用医薬品開発に対する取り組み

本邦では、小児での適応外使用を是正する取り組みとして、2006年に既承認薬の小児を対象とした臨床試験を実施する際の再審査期間の延長、小児に対する効能・効果や用法・用量が含まれる場合の薬価加算が行われた。また、これらの製薬企業に対するインセンティブの他に、2010年より、小児科医を中心に医師主導型治験の実施、厚生労働省の事業である「小児薬物療法根拠情報収集事業」「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」などで検討対象となる医薬品を抽出し、小児への適応拡大を行ってきた^[12]。これらの施策により、本邦での既承認薬の小児適応追加及び小児を対象とした臨床試験の環境は改善してきたが、2010年4月～2015年3月に承認された医薬品629品目のうち、小児に対する効能・効果や用法・用量が添付文書に記載されているものは190品目（全体の30.2%）にとどまっていた^[13]。

この背景には、再審査期間の延長又は薬価加算が、製薬企業にとって価値のあるインセンティブとして早期の小児適応の承認取得に結びついているかが不明である点が挙げられる。再審査期間が延長されることを逆手にとり、小児の用法・用量設定の議論を再審査期間の後半時期から開始するような状況もみられ、このようなケースは小児の開発を遅らせる原因との指摘もある^[14]。また、薬価加算においても、小児臨床試験の実施や小児用製剤の開発などに追加投資が必要にもかかわらず、用法・用量に基づく使用量が少ないため、収益性とのバランスが取れない課題は依然として変わっていない。さらに、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で検討される小児用医薬品は、海外で既に小児データが蓄積された既存薬の小児適応拡大が主体であり、新たな小児適応を目指す小児用医薬品の開発ではドラッグ・ラグ（他国よりも本邦での新薬承認が遅延すること）が生じる原因にもなり得る。

本邦で承認された新医薬品において、そのデータパッケージの中に小児を対象とした臨床試験が含まれていた割合は、2006～2009年の新医薬品では19.5%で、2010～2014年の新医薬品では15.7%と20%を下回ったままである^[15]。EMAによると、2007～2015年の間に日欧米で承認された小児に

対する適応を有する医薬品と既承認医薬品における小児に対する追加効能数の合計は、本邦の50品目に対し、欧米ではそれぞれ221品目及び249品目と報告されており^[16]、本邦における小児を対象とした適応取得に対する取り組みが、欧米と比較して低調であったことが示された（表 2-1）。EU 及び本邦において2007～2015年に承認された品目に関し、EU では成人の適応から小児の適応を取得するまでの期間は3～6年である一方で、本邦では12年との報告もあった^[17]。また、医薬産業政策研究所では、新薬の小児適応を日米比較し、本邦での臨床開発着手状況の調査を実施し、米国の既承認医療用医薬品（低分子医薬品）で小児用途の臨床試験実施に基づき独占販売期間が延長（Pediatric Exclusivity）された185品目のうち、日本国内で小児の適応を取得した医薬品は39品目のみであったとの結果を報告した^[18]。

表 2-1 日欧米の小児用新医薬品又は小児適応追加品の品目数（2007～2015年）

	日本	EU	米国
小児用新医薬品	12	80	76
小児適応追加品	38	141	173
合計	50	221	249

EMA. 10 year Report to the European Commission^[16] P. 17 Table 4を改変

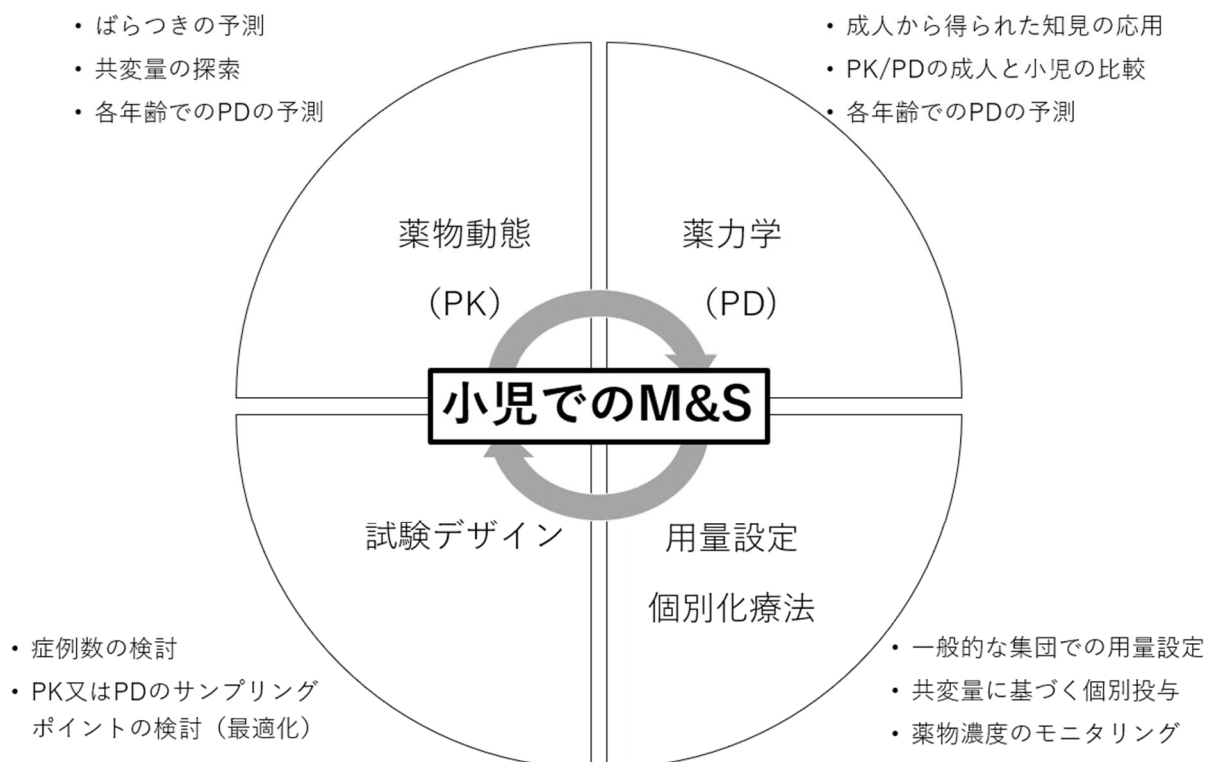
これらの背景を踏まえ、小児医薬品開発に対する新たな取り組みとして、2017年から日本小児科学会を中心とした小児医薬品開発ネットワークが設立され、小児領域における新薬開発促進のため産官学の連携が期待されている^[19]。また、2019年の医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）等の一部を改正する法律により、医療上特にその必要性が高い医薬品として、特定用途医薬品との指定区分が設けられ、小児に対する用法又は用量が設定されていないなど、医療上のニーズが著しく充足されていない医薬品の研究開発の促進が法制

化され、「再審査期間の取扱いについて」（令和2年8月31日 薬生薬審発0831第16号）^[20]では、新薬の開発や承認審査の過程において小児開発の計画がなされた場合に再審査期間が10年を超えない範囲で延長される等の新たなインセンティブが制度化されている。

2.4 小児医薬品開発におけるファーマコメトリクスの活用

海外での小児医薬品開発の法制化、本邦での製薬企業へのインセンティブや産官学の連携などの規制面での取り組みとは別に、関連学問や技術の進展に伴い、小児用医薬品開発におけるファーマコメトリクス（PMx）の活用の重要性が国内外で注目されている。PMxとは、薬物動態、病態進行又は治療効果等を定量的に取り扱う学問領域であり、医薬品開発や行政上の意思決定のサポートになり得るとされている^[21-23]。また、モデリング&シミュレーション（M&S）はPMxを臨床評価に応用するための手技としての呼称であり、よく用いられるモデルとして、母集団薬物動態（Population PK、PPK）モデル^[24]、生理学的薬物速度論（Physiologically Based Pharmacokinetic、PBPK）モデル^[25]、曝露-反応（Exposure-Response、E-R）モデル^[26]及び薬物血中濃度や薬物反応性に関する速度論的（Pharmacokinetics/Pharmacodynamics、PK/PD）モデル^[24, 27]が挙げられる。近年の医薬品開発及び承認審査では、M&Sを活用した開発戦略及び定量的意思決定が、より科学的で合理的な医薬品評価及び開発促進の観点から注目されている。

小児用医薬品開発でのPMxの活用目的として、用法・用量の選択、試験デザインの最適化、有効性検証などのエビデンス強化、承認用法・用量の適正化などが挙げられる。特に、小児を対象とした臨床試験では、採血量の確保の問題、長時間の拘束による頻回採血による身体的負担を回避するためにも、試験のデザイン及び用量設定において、利用可能な既知の情報を定量的に取り扱い、M&Sを用いるアプローチが有効であると考えられる。過去の小児臨床試験の失敗から、革新的な臨床試験デザイン手法の採用やM&Sによる予測シミュレーションが今後の小児臨床試験の成否を決める有用なツールと期待されており（図 2-1）^[9, 28, 29]、海外では小児用医薬品開発において開発早期の段階からPMxの活用が積極的に導入されている^[30]。



Mehrotra et al. Drug Metab Dispos. 2016 ^[29], P. 932, Fig. 6.を改変

図 2-1 小児臨床試験での M&S の利用方法

2017年に発出された ICH-E11(R1)の「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について」(平成29年12月27日 薬生薬審発1227第5号)^[31]では、独立した項として M&S が取り上げられ、「小児集団におけるデータ収集には限界があることを考慮すると、小児用医薬品開発においては、知識の不足に対応するための手段が必要である。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、そのような手段のひとつである。」と述べられている。

また、PMDA の小児ワーキンググループでは、小児用医薬品開発における M&S 活用促進に向けた活動を行っており、小児用医薬品開発に関連するレギュラトリーサイエンスの研究課題として、「小児用法・用量設定のための PK-PD 及び Modeling & Simulation (M&S)の活用に関する検討 (2012～2015年度)」、また厚生労働省や国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED) の事業として、産官学のメンバーによる研究班が「小児医薬品及び難病等アンメットニーズ医薬品を

含む臨床開発等における M&S の活用に関連する指針等の作成に関する研究(2014～2016年度)」、
「小児及び難病等アンメットニーズ医薬品開発におけるファーマコメトリクス の利活用に関する
研究(2017～2020年度)」に取り組んできた^[32]。さらに、行政指針として、「母集団薬物動態・薬
力学解析ガイドライン」(令和元年5月15日 薬生薬審発0515第1号)^[24]、「医薬品の曝露-反応解析
ガイドライン」(令和2年6月8日 薬生薬審発0608第4号)^[26]、「生理学的薬物速度論モデルによる
解析及び解析報告書に関するガイドライン」(令和2年12月21日 薬生薬審発1221第1号)^[25]が発出
され、各解析で小児用医薬品開発における有用性や活用事例に言及している。

以上のように、PMx の活用により、小児用医薬品開発を促進することで、最終的に小児患者に
最適な薬物治療が提供できることが期待されている。

2.5 本邦での小児用医薬品の開発戦略及び PMx に関する規制文書

本邦の小児用医薬品の開発戦略は、「成人と小児の同時開発」、「成人(及び年長小児)のデータ
を低年齢の小児に外挿」、「海外小児のデータを国内小児に外挿」の3パターンに大別される(図 2-
2)。いずれの開発戦略においても、ICH-E11^[3]及びその補遺である ICH-E11(R1)^[31]が参照すべき小
児用医薬品開発のガイダンスであるが、近年ではさらに各疾患領域の小児患者の年齢層及びこれ
らの開発戦略に対応したガイダンス又は原則的な考え方等が整備されつつあり、小児用医薬品開
発における PMx の意義と利活用について言及している。特に、最も新しいトピックに取り上げら
れた小児用医薬品開発における外挿(ICH-E11A)では、不要な小児臨床試験の実施を回避しつつ、
最小限の小児患者から取得したデータを用いた適切な小児用医薬品開発を促進する手段のひとつ
として PMx の利活用が期待されている^[33]。

PMx を有効に活用し、頑健なシミュレーションを行うためには、既存の利用可能な情報の信頼
性及び情報量が重要となる。小児用医薬品開発において、「海外小児のデータを国内小児に外挿」、
「成人(及び年長小児)のデータを低年齢の小児に外挿」、「成人と小児の同時開発」の開発戦略
の順に医薬品に関する小児の事前情報量が多く、PMx の活用が容易になる。さらに、「海外小児の
データを国内小児に外挿」する場合には、ICH-E5^[34]もさらに追加で参照すべきガイダンスとなる。

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
(平成12年12月15日 医薬審第1334号)

ICH-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
の補遺について (平成29年12月27日 薬生薬審発1227第5号)

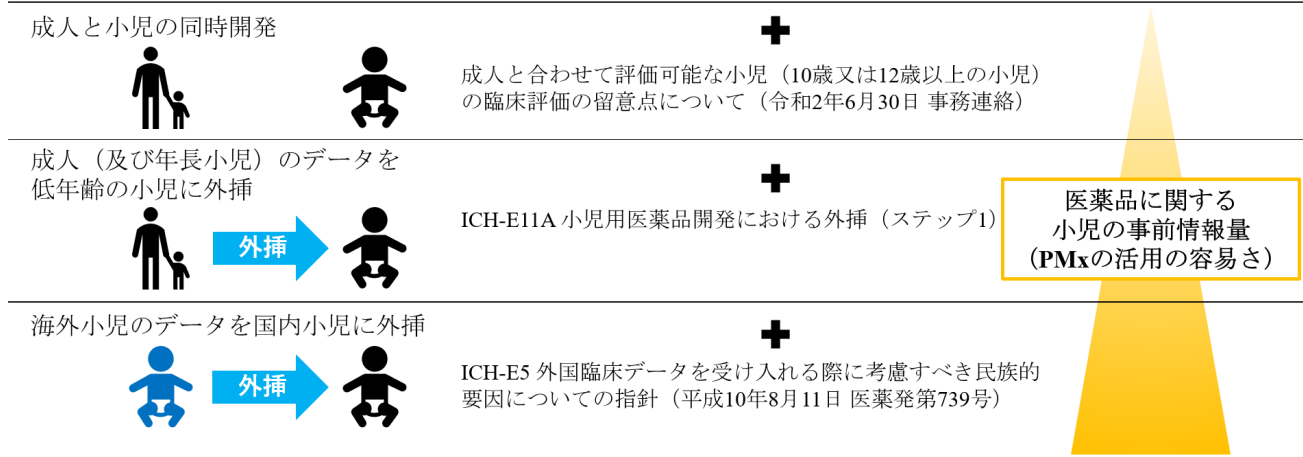


図 2-2 小児用医薬品の開発戦略及び PMx に関するガイダンス等

2.6 本邦の小児用医薬品開発での PMx の活用状況

本邦の PMx の活用状況の先行研究では、2014～2018年に承認された新有効成分含有医薬品のうち、承認申請資料に臨床データを用いた PPK 解析が添付された割合は約70%、PK/PD 解析又は E-R 解析が添付された割合は約60%であった^[32]。本邦及び米国で2015年1月～2019年8月に承認された小児用新医薬品 (本邦：9品目、米国：10品目) 及び小児適応追加品 (本邦：21品目、米国：37品目) での PMx の活用状況を調査し、承認申請資料に臨床データを用いた PPK 解析、PK/PD 解析又は E-R 解析が添付された割合を図 2-3に示した。本邦での小児用医薬品開発での PMx の活用割合は、本邦での成人の承認品目を含む先行研究及び米国よりも低いことが示された。

本邦での小児用医薬品開発において、PPK 解析は主に年齢範囲や体重別の用量設定の必要性、年齢区分別の薬物動態パラメータの予測のために実施されており、E-R 又は PK/PD 解析は主に日本人小児の参照集団として国内成人又は海外小児との比較に基づく有効性又は安全性の予測、若しくは用法・用量の妥当性の評価のために実施されていた。

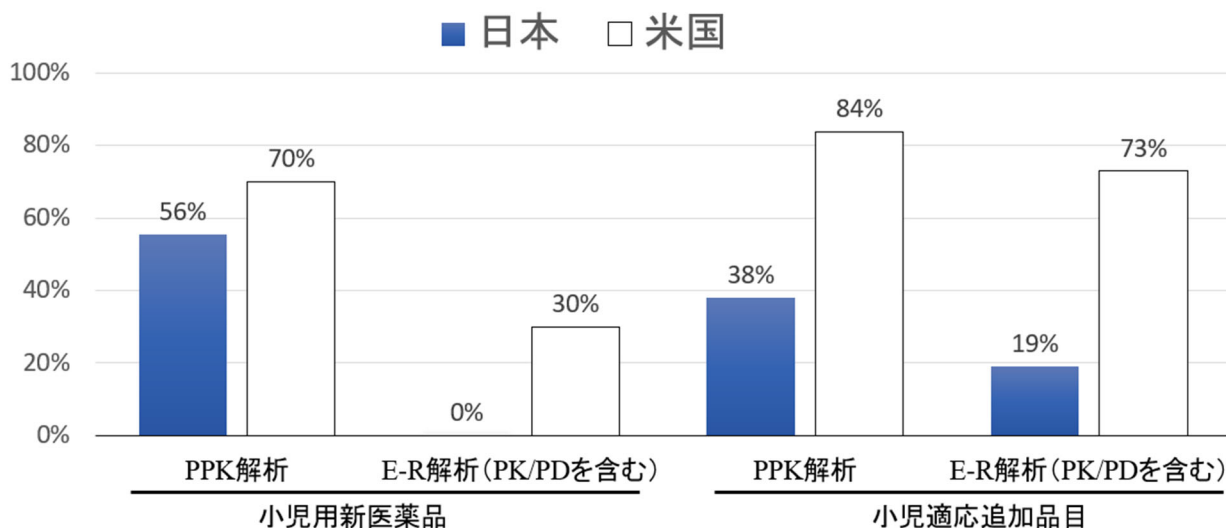


図 2-3 本邦又は米国で承認された医薬品の PMx の活用 (2015 年 1 月～2019 年 8 月)

2.7 小児用抗菌薬の開発状況及びガイドライン

感染症領域では、緊急性の高い薬剤耐性菌に対し新規抗菌薬の開発が急務であり、成人だけでなく、小児においても新規抗菌薬の開発が求められている。2019年9月24日～25日に東京で開催された「抗菌薬開発促進に向けた EMA-FDA-PMDA 対面会合」で、小児での抗菌薬開発は重要であるとして、小児の臨床データ取得を促進する方法や M&S の利用について議論されている^[35]。また、2017年に World Health Organization (WHO) は開発すべき耐性菌の priority list を作成し、小児用の新規抗菌薬の開発の重要性を強調している^[36]。特に、小児において使用できる抗菌薬に限られた選択肢しかないことは、薬剤耐性菌の発現と関連するとの報告もある^[37,38]。

2019年に WHO がまとめたレポートでは、2017年以降で8つの新規抗菌薬が FDA 及び/又は EMA で承認され、51の抗菌薬がパイプラインとして登録されている^[39]。8つの新規抗菌薬の海外添付文書の pediatric use の項には、小児での安全性及び有効性は確立されていないと記載されている。また、8つの新規抗菌薬の半数は、キノロン系、アミノグリコシド系、カルバペネム系又はテトラサイクリン系抗菌薬であり、これらの系統の抗菌薬は主に腎排泄される腎排泄型抗菌薬に分類される。

感染症領域では、細菌感染症に対する抗菌薬療法における PK/PD の重要性を鑑みて、抗菌薬開発における積極的な PK/PD 検討の実施を推進するため、本邦において「抗菌薬の PK/PD ガイドライン」（平成27年12月25日 薬生審査発1225第10号）^[27]が発出されている。その中で、小児での抗菌薬の臨床開発に関し、小児における PK の予測及び小児感染症における原因菌の感受性分布の予測から M&S を用いた有効性の推定、小児患者での PK/PD 解析データの集積から、成人における有効性データの外挿の可能性、PK/PD パラメータのターゲット値を上回る目標達成確率に基づく小児での用法・用量の選択等が述べられており、PMx を用いたアプローチによる小児用医薬品開発の効率化及び小児での抗菌薬の適正使用が期待されている。

2.8 乳幼児を含む小児臨床試験での試験デザインの最適化

日本人小児を対象とした医薬品開発を進めるためには、実施する臨床試験において、小児（乳幼児を含む）に対する最小限の負担で最大限の情報を得ることが重要である。試験を計画するうえでの最も重要な検討事項として、採血回数及び採血時点の設定がある。ICH-E11では、小児（乳幼児を含む）集団での医薬品開発における試験デザインの構築及び実務上及び倫理上での制限を軽減する方策として、採血時点の最適化によるスパースサンプリング、PPK 解析や M&S の活用について述べている^[3, 31]。

また、2.7項で述べたとおり、感染症領域では小児においても新規抗菌薬の開発が急務であることに加えて、疾患毎の臨床試験の検討と並行し、乳幼児を含む幅広い年齢層を開発対象に見据える必要がある。乳幼児では、総血液量を勘案のうえ、採血ポイントを可能な限り減じる等、臨床試験を実施するうえで厳しい制限が生じる^[7, 8]。特に、急性疾患又は慢性疾患を抱える乳幼児の患者を臨床試験の対象とする場合、通常診療での臨床検査の採血に加え、臨床試験の採血が必要となることから^[6, 40]、乳幼児を含む小児臨床試験での試験デザインの設計において、PMx の活用が有効である。

採血回数及び採血時点の最適化には、フィッシャー情報行列（FIM）を利用した情報量理論に基づくアプローチがある^[41, 42]。FIM は、対数尤度（観測値に対する PPK モデルの当てはまりの良さ

を表す統計量)の2階微分の期待値から算出される^[41]。クラメール・ラオの不等式により、不偏推定量の分散共分散行列(PPKモデルのパラメータの推定誤差)はFIMの逆行列より、小さくならないことが知られている^[41]。そのため、PPKモデルのFIMの逆行列を最小化することで、パラメータの推定誤差が小さくなる採血時点を選択することができる^[43]。FIMを用いた小児集団での採血時点の最適化に関する先行研究では、年齢別又は用法・用量別での最適な採血時点、採血時間の許容範囲、代謝物の採血時点の設定を目的としていた^[44-49]。これらの先行研究では、最適化した採血時点がPKパラメータの推定に与える影響を評価していたが、最適化した採血時点が小児患者に対する臨床上的治療効果の推定に与える影響を評価した報告は限られていた。

そこで、本研究では、本邦での小児用医薬品の早期承認取得を最終目的とし、海外小児のデータを国内小児に外挿することを想定し(図 2-2)、日本人小児(乳幼児を含む)を対象とする臨床試験において、PMxを用いた試験デザインの最適化を検討し、最適化した採血時点がPKパラメータ及び臨床上的治療効果の推定に与える影響を評価した。PPKモデルを用いることにより、少数の採血時点から患者毎のPKパラメータを推定できることから、海外小児データで構築されたPPKモデルに基づき、新規抗菌薬の約半数を占める腎排泄型抗菌薬をモデル薬物に乳幼児を対象とした臨床試験での採血回数及び採血時点の最適化のアプローチを検討し、さらに、腎排泄型抗菌薬であるダプトマイシンの小児開発において本アプローチを適用した。

3 方法

3.1 モデル薬物及び対象集団

本研究では、腎排泄型抗菌薬であるセフェピム（CFPM）^[50]及びシプロフロキサシン（CPFX）^[51]をモデル薬物に選択した。なお、これらの薬剤の成人のデータから、薬物動態及び承認用量に対する人種差は報告されていない。

CFPM はセフェム系の抗菌薬であり、ブドウ球菌属からセラチア、緑膿菌まで広い抗菌スペクトルを示す。本邦で承認された CFPM の適応及び用法・用量を表 3-1に示す。本邦では成人の適応が承認されているが、小児の適応はない。しかし、小児での血管内留置カテーテル関連血流感染症や敗血症の第一選択薬又は小児での発熱性好中球減少症の治療として保険適用外で使用されている現状がある。CFPM は主として腎臓より排泄され、未変化体のまま大部分が尿中へ排泄される。添付文書では、投与後24時間までの投与量に対する尿中排泄率は80%~89%と記載されている^[50]。

CPFX はキノロン系の抗菌薬であり、緑膿菌への効果はキノロン系で最も高い。本邦で承認された CPFX の適応と用法・用量を表 3-2に示す。本邦での小児適応はあるが、日本人小児を対象とした臨床試験は実施されておらず、医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で、海外データと国内での使用実態調査結果をもとに、公知申請として承認された。CPFX は主として腎臓から排泄され、未変化体及び代謝物の大部分が尿中へ排泄される。添付文書では、投与後24時間までの投与量に対する尿中排泄率は、未変化体のみで58.1%、未変化体と代謝物をあわせて66.3%と記載されている^[51]。

本研究では、小児の中で特に体格や生理的な観点から採血等の技術的な制限を有し、臨床試験の実施が極めて困難な集団である乳幼児を対象に採血回数及び採血時点の最適化に PMx を活用した仮想の臨床試験の実施を検討した。

表 3-1 本邦で承認された CFPM の適応と用法・用量

1. 一般感染症	
適応菌種	セフェピムに感性のブドウ球菌属，レンサ球菌属，肺炎球菌，モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス，大腸菌，シトロバクター属，クレブシエラ属，エンテロバクター属，セラチア属，プロテウス属，モルガネラ・モルガニー，プロビデンシア属，インフルエンザ菌，シュードモナス属，緑膿菌，バークホルデリア・セパシア，ステノトロホモナス（ザントモナス）・マルトフィリア，アシネトバクター属，ペプトストレプトコッカス属，バクテロイデス属，プレボテラ属（プレボテラ・ビビアを除く）
適応症	敗血症，深在性皮膚感染症，外傷・熱傷及び手術創等の二次感染，肛門周囲膿瘍，扁桃炎（扁桃周囲膿瘍を含む），肺炎，肺膿瘍，慢性呼吸器病変の二次感染，複雑性膀胱炎，腎盂腎炎，前立腺炎（急性症，慢性症），腹膜炎，腹腔内膿瘍，胆嚢炎，胆管炎，子宮内感染，子宮旁結合織炎，中耳炎，副鼻腔炎
用法・用量	通常成人には，症状により1日1～2g（力価）を2回に分割し，静脈内注射又は点滴静注する。なお，難治性又は重症感染症には，症状に応じて1日量を4g（力価）まで増量し分割投与する。
2. 発熱性好中球減少症	
適応症	通常成人には，1日4g（力価）を2回に分割し，静脈内注射又は点滴静注する。

表 3-2 本邦で承認された CFX の適応と用法・用量

成人	
適応菌種	本剤に感性のブドウ球菌属，腸球菌属，炭疽菌，大腸菌，クレブシエラ属，エンテロバクター属，緑膿菌，レジオネラ属
適応症	敗血症，外傷・熱傷及び手術創等の二次感染，肺炎，腹膜炎，胆嚢炎，胆管炎，炭疽
用法・用量	通常，シプロフロキサシンとして，1回400mg を1日2回，1時間かけて点滴静注する．患者の状態に応じて1日3回に増量できる．
小児	
1. 一般感染症	
適応菌種	本剤に感性の炭疽菌，大腸菌，緑膿菌
適応症	複雑性膀胱炎，腎盂腎炎，炭疽
用法・用量	複雑性膀胱炎，腎盂腎炎：通常，シプロフロキサシンとして，1回6～10mg/kg を1日3回，1時間かけて点滴静注する．ただし，成人における1回量400mg を超えないこととする． 炭疽：通常，シプロフロキサシンとして，1回10mg/kg を1日2回，1時間かけて点滴静注する．ただし，成人における1回量400mg を超えないこととする．
2. 嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状の改善	
用法・用量	通常，シプロフロキサシンとして，1回10mg/kg を1日3回，1時間かけて点滴静注する．ただし，成人における1回量400mg を超えないこととする．

3.2 海外小児患者での臨床試験及びPPKモデル

CFPM 及び CPFY では、海外小児患者を対象とした臨床試験で標準的な頻回採血を実施しており、その試験結果から構築した PPK モデルを検討に用いた。

CFPM では、早産児を含む生後1日から16.4歳までの海外小児患者を対象とした2つの臨床試験が実施された^[52,53] (表 3-3)。これらの試験では CFPM を静脈内投与し、小児患者の平均在胎期間は29週、平均月齢は1.0ヶ月、平均体重は3.1 kg であった^[54]。

表 3-3 CFPM の海外小児を対象とした臨床試験一覧

	CFPM Study 1 ^[52]	CFPM Study 2 ^[53]
患者集団	2～6ヶ月未満：8例 6～24ヶ月未満：13例 2～6歳未満：6例 6～12歳：6例 12～17歳：4例	生後1～62日：54例
用法・用量	50 mg/kg 1日3回反復投与	50 mg/kg 1日2回反復投与
投与方法	0.5時間静脈内投与	0.5時間静脈内投与
採血回数	16回	3回

2試験での91例の薬物動態の結果から構築された小児の PPK モデルは2コンパートメントモデルであり (図 3-1)、クリアランスに対して体重、PMA (Postmenstrual age、最終月経後週齢) 及び血清クレアチニン、分布容積に対して体重と在胎期間が共変量として組み込まれた^[54] (表 3-4)。

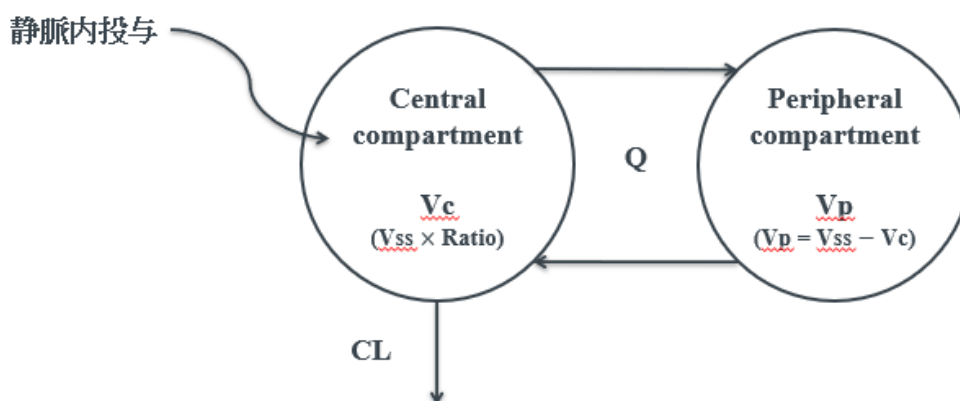


図 3-1 CFPM の 2 コンパートメントモデル

表 3-4 CFPM の小児 PPK モデル

PK パラメータ	Final model ^[54]
CL (L/h)	$WT^{0.75} \times 0.395 \times \{-0.09 + 1.09 \times [1 - \exp(-0.00958 \times PMA)]\} \times (SCR/0.6)^{-0.392}$
Vss (L)	$0.406 \times WT \times (GA/30)^{-0.548}$
Ratio (Vc/Vss)	0.460
Q (L/h/kg ^{0.75})	0.575
CL (%CV)	31.8
Vss (%CV)	22.2
Residual variability (%)	66.3
Fraction of additive and proportional error	0.705

CL: Systemic clearance; Vss: Volume of distribution at steady state; Vc, Volume of distribution for central compartment; Vp, Volume of distribution for peripheral compartment; Q, Intercompartmental clearance; WT: Body weight (kg); PMA: Post-menstrual age (week); SCR: Serum creatinine (mg/dL), GA: Gestational age (week).

CFPM の個体間変動誤差モデルである指数誤差モデルを式1に示した。

$$P_{ij} = P_{ipop} \times \exp(\eta_{ij}) \quad (\text{式1})$$

P_{ij} : 対象 j のパラメータ i

P_{ipop} : パラメータ i の母集団平均値

η_{ij} : パラメータ i に対する対象 j の変量効果

CFPM の残差変動誤差モデルである比例誤差モデルを式2に示した。

$$C_{ij} = C'_{ij} \times (1 + \varepsilon_{ij}) \quad (\text{式2})$$

C_{ij} : 対象 i の j 時点における実測値

C'_{ij} : 対象 i の j 時点における予測値

ε_{ij} : C_{ij} に対する変量効果

CPFX では、海外小児患者を対象とした5つの臨床試験が実施された^[55-59] (表 3-5)。これらの試験では CPFX を静脈内投与又は経口投与し、小児患者の平均年齢は2.5歳、平均体重は13.5 kg であった^[57]。

表 3-5 CPMX の海外小児を対象とした臨床試験一覧

	CPMX Study 1 ^[55]	CPMX Study 2 ^[56]	CPMX Study 3 ^[57]	CPMX Study 4 ^[58]	CPMX Study 5 ^[59]
患者集団	尿路感染、下気道感染又は 皮膚・軟部組織感染患者 1歳未満：4例 1～2歳未満：3例 2～6歳未満：6例 6～8歳未満：3例	重度の敗血症患者 1歳未満：10例 1～5歳未満：10例	感染性下痢患者 6ヶ月～12歳未満：86例	嚢胞性線維症患者 5～16歳未満：10例	嚢胞性線維症患者 5～13歳未満：13例 13～17歳未満：5例
用法・用量	10 mg/kg 1日3回反復投与	10 mg/kg 1日2回反復投与	10 mg/kg 1日2回反復投与	10 mg/kg 1日2回反復投与 15 mg/kg 1日2回反復投与	10 mg/kg 1日3回反復投与 20 mg/kg 1日2回反復投与
投与方法	経口投与	1時間静脈内投与	経口投与	0.5時間静脈内投与 経口投与	1時間静脈内投与 経口投与
採血回数	16回	18回	報告なし	21回	17回

5試験での150例の薬物動態の結果から構築された小児の PPK モデルは2コンパートメントモデルであり (図 3-2)、クリアランスに対して体重及び年齢、分布容積に対して体重が共変量として組み込まれた^[57] (表 3-6)。

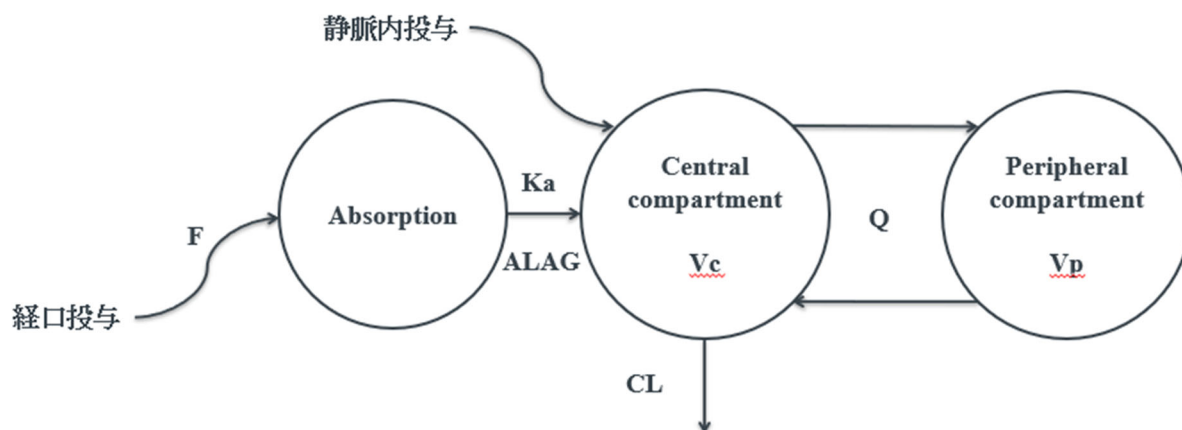


図 3-2 CFX の 2 コンパートメントモデル

表 3-6 CPMX の小児 PPK モデル

PK パラメータ	Final model ^[57]
CL (L/h)	$30.3 \times (WT/70)^{0.75} \times [1 + 0.045 \times (AGE - 2.5)]$
V _c (L)	$56.7 \times (WT/70)^{1.0}$
V _p (L)	$89.8 \times (WT/70)^{1.0}$
Q (L/h)	$37.5 \times (WT/70)^{0.75}$
K _a (1/h)	$1.27 \times [1 + (-0.611 \times CF^\dagger)]$
ALAG (h)	0.353
F (%)	61.1
CL (%CV)	30.0
V _c (%CV)	34.6
V _p (%CV)	31.0
Q (%CV)	40.6
K _a (%CV)	49.8
F (%CV)	22.6
Residual variability for oral (%)	40.7
Residual variability for i.v. (%)	26.7
Error additive for oral and i.v.	0.00169

CL: Systemic clearance; V_{ss}: Volume of distribution at steady state; V_c, Volume of distribution for central compartment; V_p, Volume of distribution for peripheral compartment; Q, Intercompartmental clearance; K_a: Absorption rate constant; ALAG: Absorption lag time; F: Bioavailability fraction; WT: Body weight (kg); AGE: age (year); CF: Cystic fibrosis
[†] CF の値は、CF 患者であれば1、非 CF 患者であれば0となる。

CPMX の個体間変動誤差モデルである指数誤差モデルを式3に示した。

$$P_{ij} = P_{ipop} \times \exp(\eta_{ij}) \quad (\text{式3})$$

P_{ij} : 対象 j のパラメータ i

P_{ipop} : パラメータ i の母集団平均値

η_{ij} : パラメータ i に対する対象 j の変量効果

CPF_X の残差変動誤差モデルである混合誤差モデルを式4に示した。

$$C_{ij} = C'_{ij} \times (1 + \varepsilon_{1ij}) + \varepsilon_{2ij} \quad (\text{式4})$$

C_{ij} : 対象 i の j 時点における実測値

C'_{ij} : 対象 i の j 時点における予測値

ε_{1ij} : C_{ij} に対する変量効果 (比例誤差)

ε_{2ij} : C_{ij} に対する変量効果 (付加誤差)

3.3 採血回数及び採血時点の最適化

採血回数及び採血時点の最適化には、FIM による情報量理論に基づくアプローチを用いた^[41,42]。FIM は、対数尤度 (観測値に対する PPK モデルの当てはまりの良さを表す統計量) の2階微分の期待値から算出される^[41]。クラメール・ラオの不等式により、不偏推定量の分散共分散行列 (PPK モデルのパラメータの推定誤差) は FIM の逆行列より、小さくならないことが知られており^[41]、PPK モデルの FIM の逆行列を最小化することで、パラメータの推定誤差が小さくなる採血時点を選択することができる^[43]。

FIM を利用した採血時点の最適化のためのソフトウェアは複数開発されており^[60, 61]、フリーソフトの R 言語での操作が可能である PFIM ver. 4.0を用いた^[43]。また、採血回数及び採血時点の設定には、臨床的に実施可能な採血時点を選択するため、Fedorov-Wynn アルゴリズムを用いて^[62]、公表された試験での採血時点を候補とした。

3.4 最適化を検討した海外小児試験の患者背景

CFPM 及び CPF_X の公表された7試験のうち、採血回数が多く、乳幼児 (生後3.6カ月~3.1年) を対象とした3つの海外小児試験 CFPM Study 1、CPF_X Study 1及び CPF_X Study 2を用いて採血回数及び採血時点の最適化を検討した。CFPM Study 1では、6カ月未満及び6~24カ月未満の2つ低年齢のグループを対象とした。対象とした試験デザイン及び小児患者の背景を表 3-7に示した。

表 3-7 CFPM 及び CPFEX の海外乳幼児を対象とした試験のデザイン及び患者背景

試験	用法・用量	投与方法	採血		年齢又は月齢	体重	血清クレアチニン
			回数	例数	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
CFPM	50 mg/kg	0.5時間	16	8 [†]	3.6 (1.3) カ月齢	報告なし [‡]	0.4 (0.2) mg/dL
Study 1	1日3回反復	静脈内投与		13 [†]	11 (4.1) カ月齢		
CPFEX	10 mg/kg	経口投与	16	16	3.1 (2.3) 歳	14 (5.6) kg	報告なし
Study 1	1日3回反復						
CPFEX	10 mg/kg	1時間	18	20	1.3 (1.3) 歳	6.9 (2.1) kg	報告なし
Study 2	1日2回反復	静脈内投与					

[†] 6カ月未満及び6～24カ月未満の2つ低年齢のグループを選択した。

[‡] 米国疾病管理予防センター（CDC）で公開している Data table of infant weight-for-age charts を参照した。

3.5 採血シナリオの検討

海外小児試験の CFPM Study 1、CPFEX Study 1及び CPFEX Study 2では、それぞれ患者あたり16～18回の採血回数であった（表 3-7）。ICH-E11では、小児の臨床試験で採血量や穿刺回数を最少にするための手法として、母集団の AUC（Area under the drug concentration-time curve）が求められるように予め設定された時刻で各患者から2～4の採血時点を検討する少数サンプリング法が考察されている^[3]。本研究では、海外小児試験での16又は18の採血時点から4、3又は2の採血時点で採血するシナリオ（S4、S3又はS2）を検討した。また、急性疾患又は慢性疾患を抱える乳幼児の患者を対象とする臨床試験では、通常診療での臨床検査の採血が優先され、事前に設定した臨床試験の採血時点（例えば、3ポイント）のうち、1ポイントの採血時点でしか採取できないことも想定される。想定していたポイントで採血できなかった場合の影響を評価するため、S3の採血時点のいずれか1つの採血時点でランダムに採血するシナリオ（S1G3）を検討した。

3.6 薬物濃度データのシミュレーション

CFPM Study 1、CPFEX Study 1及び CPFEX Study 2での患者背景を基に、小児試験の仮想の患者集

団を作成した。年齢（又は月齢）、体重及び血清クレアチニンを表 3-7に示すデータから対数正規分布によってそれぞれ発生させた。CFPM Study 1では体重及び在胎週数が公表されていないことから、体重は米国疾病管理予防センター（CDC）で公表している標準年齢と体重の growth chart^[63]から分布により発生させ、在胎週数は36週に固定して用いた。

既報の PPK モデルから NONMEM ver. 7.4 (ICON Development Solutions, Ellicott City, MD, USA)を用いて、海外試験と同じ患者数での CFPM 及び CPFY の薬物濃度データをモンテカルロ法で1,000回シミュレーションした。データの処理には、R version 3.5.0を用いた。

3.7 PK パラメータの推定精度の評価

シミュレーションにより得られた CFPM 及び CPFY の薬物濃度データを用いて、実際の海外小児試験 (Original)、並びに最適化した採血回数及び採血時点の S4、S3、S2及び S1G3の各シナリオ (Optimal) における個別の PK パラメータ (CL、V_{ss}、V_c、V_p、Q、Ka 及び F) を既報の PPK モデルからベイズ推定した。抗菌薬での有効性及び安全性の評価では AUC は重要な指標であることから^[64]、患者毎の AUC を CL 又は CL/F 及び投与量から算出し、式5のとおり、Original の AUC に対する各シナリオ (Optimal) の AUC を%Bias により評価した。AUC の推定精度の評価のため、1,000回シミュレーションした各シナリオの%Bias をボックスプロットで表した。

$$\%Bias (AUC) = \left[\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left(\frac{AUC_{i,optimal} - AUC_{i,original}}{AUC_{i,original}} \right) \right] \times 100\% \quad (\text{式 5})$$

$AUC_{i,optimal}$: 採血回数及び採血時点を最適化したシナリオ (S4、S3、S2又は S1G3) での i 番目の患者の AUC

$AUC_{i,original}$: 実際の海外小児試験での i 番目の患者の AUC

N : 海外小児試験 (CFPM Study 1、CPFY Study 1又は CPFY Study 2) での患者数

さらに、式6のとおり、Original の PK パラメータに対する各シナリオ (Optimal) の PK パラメータ (CL など) の推定精度を%Bias により評価した。各シミュレーションでの中央値、10パーセ

ントタイル、90パーセントタイルを計算し、1,000回シミュレーションした各%Biasの中央値を求めた。CFPMでは、引用文献で変動係数が示されたCL及びV_{ss}の推定精度を評価した。

$$\%Bias(\theta_k) = \frac{\theta_{k,optimal} - \theta_{k,original}}{\theta_{k,original}} \times 100\% \quad (\text{式6})$$

$\theta_{k,optimal}$ ：採血回数及び採血時点を最適化したシナリオ（S4、S3、S2又はS1G3）での各PKパラメータ

$\theta_{k,original}$ ：実際の海外小児試験での各PKパラメータ

3.8 目標達成確率の評価

抗菌薬のPK/PDガイドラインでは、抗菌薬の有効性は、AUC/MIC（Minimum inhibitory concentration）、C_{max}/MIC又は定常状態の24時間で薬物濃度がMICを超えている時間の割合（T>MIC）などのPK/PDパラメータと相関性があることが述べられている^[27]。一般的に、血清タンパク（主に、血清アルブミンやα1-酸性糖タンパク）と結合していない薬物が薬効を発揮することから、タンパク非結合形薬物濃度を用いたPK/PDパラメータ値として、タンパク非結合率（f）を考慮したfAUC/MIC及びfT>MICを算出した。

CFPMの有効性と最も関連性のあるPK/PDパラメータは、fT>MICであり、CFPMの有効性の目標値として、%fT>MICが60%を超えるかで判断することが多いことから^[65,66]、有効性の評価には、式7^[67]のとおり、CFPM Study 1（Original）、並びに最適化した採血回数及び採血時点のS4、S3、S2及びS1G3の各シナリオ（Optimal）でベイズ推定したPKパラメータを用いて、それぞれのシナリオでのfT>MICを算出した。タンパク非結合率は80%を用いた^[68]。

$$f_{T > MIC} = \frac{\ln Dose / (V_{\beta} / f) - \ln MIC}{CL / V_{\beta}} \quad (\text{式7})$$

CFPMの%fT>MICが60%を超えた場合を治療の成功とし、CFPMの緑膿菌におけるMICは1～32 µg/mLの報告があることから^[65]、MICが1、2、4、8、16又は32 µg/mLでの各シナリオの目標達成確率（PTA：Probability of target attainment）を算出し、1,000回シミュレーションした際の各シナ

リオでの PTA 値の平均及び SD を求めた。

CPFEX の有効性と最も関連性のある PK/PD パラメータは、fAUC/MIC であり、CPFEX の有効性に関し、fAUC/MIC の目標値は86であるとの報告があることから^[69]、本研究での有効性の評価には、式8のとおり、CPFEX Study 1及び CPFEX Study 2 (Original)、並びに最適化した採血回数及び採血時点の S4、S3、S2及び S1G3の各シナリオ (Optimal) でベイズ推定した PK パラメータを用いて、それぞれの fAUC/MIC を算出した。タンパク非結合率は70%を用いた^[70]。

$$fAUC = f \times \frac{\text{Dose}}{\text{CL (or CL/F)}} \quad (\text{式 8})$$

CPFEX の fAUC/MIC が86を超えた場合を目標達成とし、CPFEX の緑膿菌における MIC のブレイクポイントは1 µg/mL であることから^[69]、MIC が0.125、0.25、0.5又は1.0 µg/mL での各シナリオの PTA を算出し、1,000回シミュレーションした際の各シナリオでの PTA 値の平均及び SD を求めた。

3.9 治療成功確率の評価

CPFEX では、緑膿菌による菌血症感染症の患者から治療成功確率 (POC : Probability of Cure) の PD モデルが構築されている^[69]。CPFEX の標準用量では、MIC が0.5又は1.0 µg/mL での PTA は0～0.11と低い値であるが、POC は0.27～0.59程度との報告があることから^[69]、本研究では CPFEX の有効性に関し、PTA に加えて、臨床効果に密接に関わる POC を用いて評価した。式9のとおり、CPFEX Study 1及び CPFEX Study 2 (Original)、並びに最適化した採血回数及び採血時点の S4、S3、S2及び S1G3の各シナリオ (Optimal) でベイズ推定した PK パラメータを用いて3.8項で算出した fAUC/MIC から、POC を算出した。MIC が0.125、0.25、0.5又は1.0 µg/mL での各シナリオの POC を算出し、1,000回シミュレーションした際の各シナリオでの POC 値の平均及び SD を求めた。

$$POC = \frac{1}{1 + e^{[2.74 - (0.057 \times fAUC/MIC)]}} \quad (\text{式9})$$

4 結果

4.1 採血回数及び採血時点の最適化

海外小児試験（CFPM Study 1、CPFX Study 1及びCPFX Study 2）での16又は18の採血時点、FIMを用いて最適化した4、3又は2時点で採血するシナリオ（S4、S3又はS2）並びに各患者でS3の採血時点のいずれか1時点でランダムに採血するシナリオ（SIG3）を表 4-1に示した。最適化した採血時点は試験間で異なったが、いずれの試験においても、最適化したシナリオのうち、S2の採血時点はS4とほとんど重複していた。

CFPM Study 1、CPFX Study 1及びCPFX Study 2において、仮想の患者集団での薬物濃度データをシミュレーションし、Originalの採血時点での薬物濃度推移を示し、S4、S3及びS2での採血時点を図 4-1、図 4-2及び図 4-3に示した。

CFPM Study 1（0.5時間の静脈内投与）での最適化した採血時点として、分布相から投与後0.5時間及び2時間、消失相から投与後2時間、8時間及び定常状態での投与前（トラフに該当）が選択された（図 4-1）。

CPFX Study 1（経口投与）での最適化した採血時点として、吸収相及び分布相から投与後0.5時間及び4時間、消失相から投与後4時間及び6時間が選択された（図 4-2）。

CPFX Study 2（1時間の静脈内投与）での最適化した採血時点として、分布相から投与後0.5時間及び2時間、消失相から投与後2時間及び12時間が選択された（図 4-3）。

表 4-1 CFPM 及び CPFX の臨床試験での採血回数及び採血時点の最適化

試験	採血日	Original design (海外試験での採血時点)	Optimal sampling scenarios (最適化した採血時点のシナリオ)			
			S4	S3	S2	S1G3 [†]
			(4時点/1例)	(3時点/1例)	(2時点/1例)	(1時点/1例)
CFPM Study 1	Day1	0 [‡] , 0.5, 0.75, 1, 2, 4, 6, 8 h	0.5, 0.75, 2, 8 h	0.5, 2 h	2, 8 h	Day1 0.5 h, 2 h 又は
	定常状態	0 [‡] , 0.5, 0.75, 1, 2, 4, 6, 8 h	–	0 h (トラフ)	–	定常状態 0 h (トラフ)
CPFV Study 1	Day1	0, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 h	0.5 h	0.5, 4 h	0.5, 4 h	Day1 0.5 h, 4 h 又は
	定常状態	0, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 h	0.5, 4, 6 h	4 h	–	定常状態 4 h
CPFV Study 2	Day1	0 [§] , 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 h	0.5, 2, 4, 12 h	1, 3, 12 h	4, 12 h	Day1 1 h, 3 h 又は12 h
	定常状態	0 [§] , 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 h	–	–	–	–

[†] 各患者で S3の採血時点のいずれか1時点でランダムに採血

[‡] 0.5時間の静脈内投与開始時間

[§] 1時間の静脈内投与開始時間

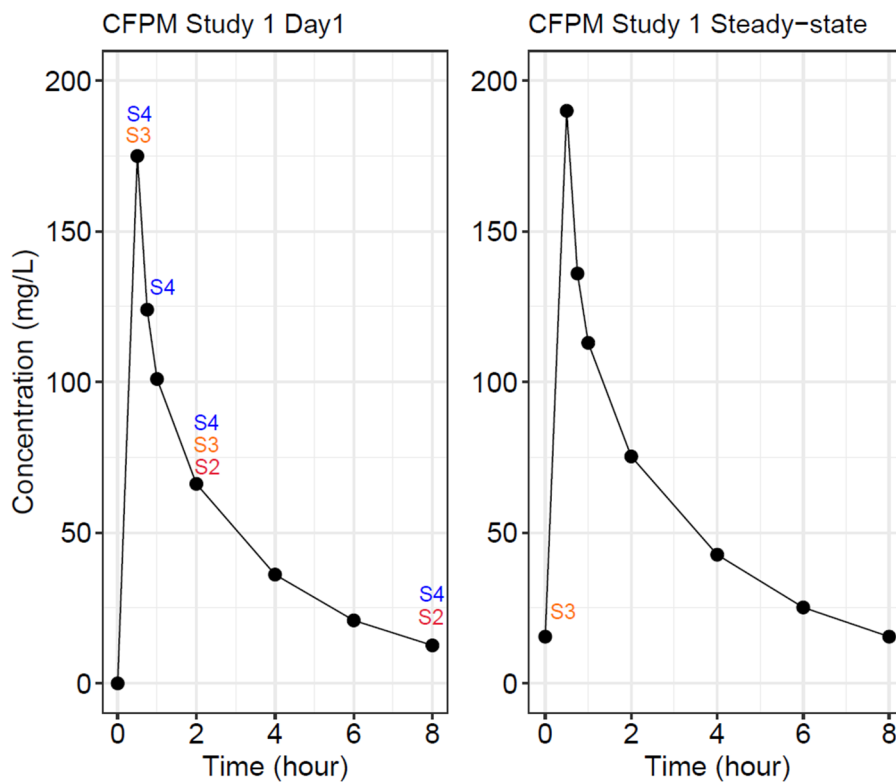


図 4-1 CFPM Study 1 の薬物濃度のシミュレーション及び各シナリオの採血時点

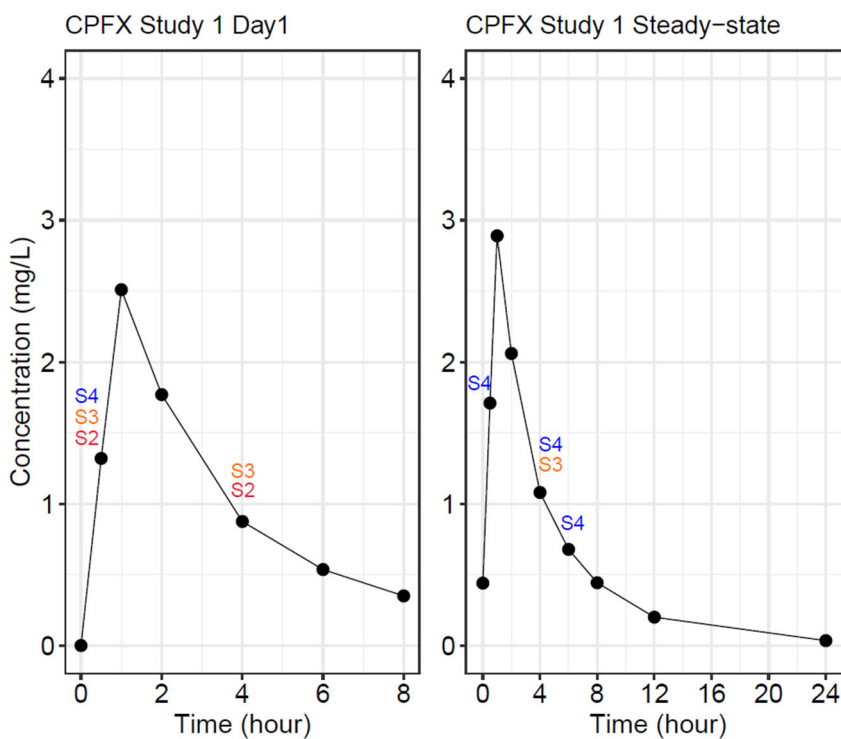


図 4-2 CPFY Study 1 の薬物濃度のシミュレーション及び各シナリオの採血時点

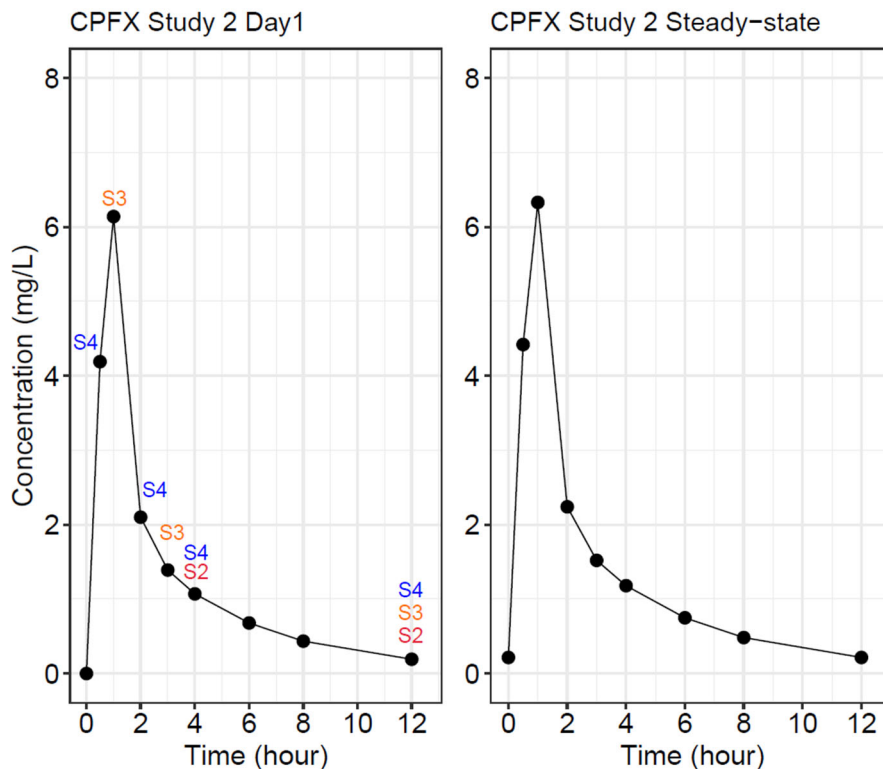


図 4-3 CPFY Study 2 の薬物濃度のシミュレーション及び各シナリオの採血時点

4.2 PK パラメータの推定精度

CFPM Study 1、CPFY Study 1及び CPFY Study 2での各シナリオの AUC の推定精度の評価のため、1,000回シミュレーションした際の%Bias (AUC) をボックスプロットで図 4-4に示した。いずれの海外小児試験においても、S4、S3及び S2の%Bias (AUC) は同程度であり、 $\pm 20\%$ の範囲内であった。S1G3と S3では同じ採血時点であるが、1採血時点である S1G3では $\pm 30\%$ の範囲内であった。

AUC の算出に用いた CL の%Bias の中央値、10パーセントタイル及び90パーセントタイルを表 4-2に示した。CFPM Study 1及び CPFY Study 1では、S4、S3及び S2での CL はわずかに過大評価された (2.36%~3.29%)。S1G3での CL の%Bias は、CFPM Study 1で-0.712%、CPFY Study 1で1.89%であった。CPFY Study 2では、S4、S3、S2及び S1G3での CL の%Bias は-0.115%から1.28%の間であった。

その他の PK パラメータ (V_{ss} 、 V_c 、 V_p 、 Q 、 K_a 及び F) を参考として算出し、表 4-2に示した。

その結果、少数の採血時点でいくつかの PK パラメータは%Bias に大きなばらつきがみられた。

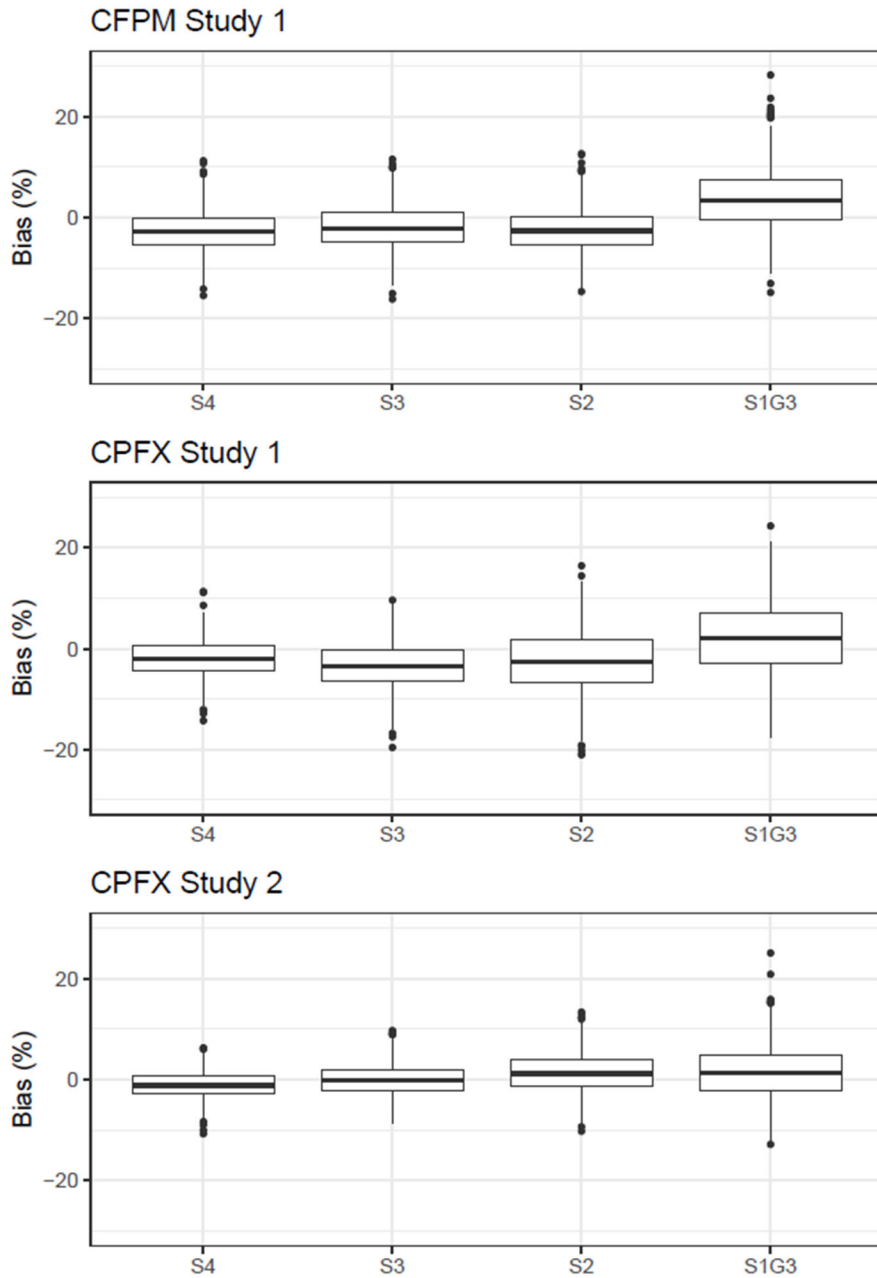


図 4-4 CFPM 及び CPMX の臨床試験での最適化シナリオの AUC の%Bias

表 4-2 CFPM 及び CPFY の臨床試験での最適化シナリオの PK パラメータ

試験	パラメータ	S4			S3			S2			S1G3		
		Bias (%)			Bias (%)			Bias (%)			Bias (%)		
		Median	P10	P90	Median	P10	P90	Median	P10	P90	Median	P10	P90
CFPM Study 1	CL	3.20	-14.0	29.8	2.53	-14.0	27.8	3.22	-14.5	31.0	-0.712	-24.8	32.9
	V _{ss}	-1.94	-14.0	12.5	-1.96	-13.3	14.0	-2.13	-14.4	14.4	-0.456	-14.4	20.0
CPFY Study 1	CL	2.36	-8.68	18.2	3.29	-12.3	24.9	3.05	-15.8	30.7	1.89	-18.9	29.6
	V _c	-0.275	-11.6	13.1	0.678	-10.4	16.8	1.35	-11.2	19.0	-0.780	-18.5	22.9
	V _p	-3.28	-21.9	17.4	-2.00	-22.2	21.9	-1.30	-22.3	23.3	-2.52	-23.8	24.2
	Q	-2.33	-20.5	19.9	-1.19	-19.4	23.2	-0.560	-18.7	24.1	-2.73	-23.4	26.8
	K _a	-1.33	-18.8	20.4	-1.48	-22.3	20.4	-1.78	-23.4	23.8	1.06	-31.1	49.8
F	0.550	-8.73	10.2	-0.602	-9.07	7.42	-0.688	-11.2	9.11	0.788	-12.1	13.6	
CPFY Study 2	CL	1.28	-10.8	16.7	0.811	-13.2	17.9	-0.115	-17.3	21.8	0.810	-21.6	31.7
	V _c	0.681	-15.5	25.5	0.777	-17.9	28.2	-1.52	-30.1	38.9	-0.238	-26.5	37.2
	V _p	0.207	-16.7	22.2	0.599	-17.3	25.8	-1.84	-25.5	29.6	-0.937	-26.9	33.0
	Q	0.843	-19.9	32.9	1.61	-20.8	36.3	-2.12	-34.6	47.8	-0.671	-31.0	45.9

P10, 10th percentile; P90, 90th percentile; CL, Systemic clearance; V_{ss}, Volume of distribution at steady state; V_c, Volume of distribution for central compartment; V_p, Volume of distribution for peripheral compartment; Q, Intercompartmental clearance; K_a, Absorption rate constant; F, Bioavailability fraction

4.3 目標達成確率の評価

CFPM Study 1 (50 mg/kg を8時間毎に静脈内投与) での Original 及び最適化のシナリオの PTA を図 4-5に示した。各 MIC での Original 及び4つの最適化のシナリオでの PTA は同程度であった。MIC が1~4 µg/mL でのすべての PTA の平均値は1.00に近い値を示した。また、MIC が8、16及び32 µg/mL でのすべての PTA の平均値は、それぞれ0.91~0.97、0.65~0.78及び0.09~0.19であった。

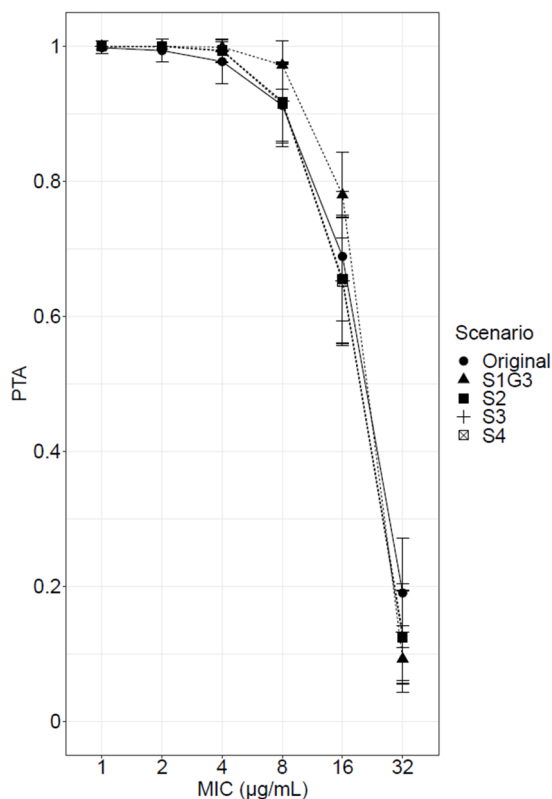


図 4-5 CFPM Study 1 での Original 及び最適化シナリオの目標達成確率

CPFX Study 1 (10 mg/kg を8時間毎に経口投与) 及び CPFX Study 2 (10 mg/kg を12時間毎に静脈内投与) での Original 及び最適化のシナリオの PTA を図 4-6及び図 4-7に示した。CPFX Study 1及び CPFX Study 2において、各 MIC での Original 及び4つの最適化のシナリオでの PTA は同程度であった。MIC が0.125 µg/mL でのすべての PTA の平均値は1.00に近い値を示した。また、CPFX Study 1及び CPFX Study 2において、MIC が0.25 µg/mL でのすべての PTA の平均値は、それぞれ0.22~0.35及び0.33~0.42であった。

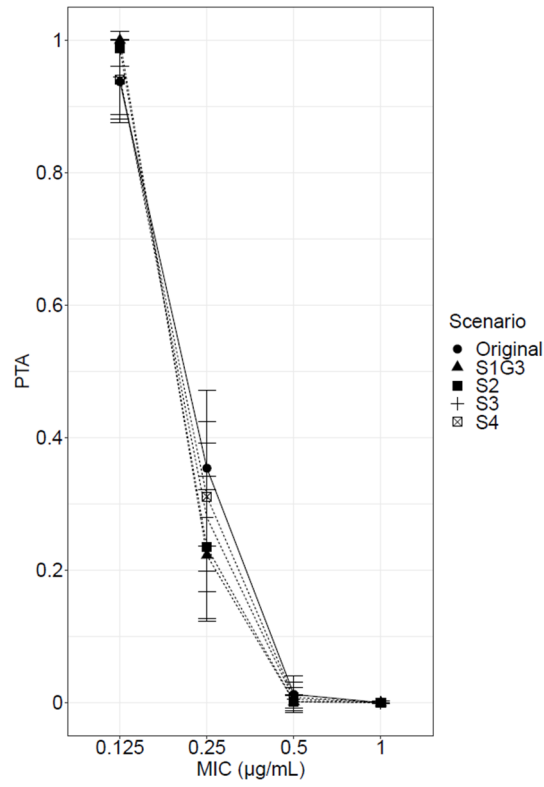


図 4-6 CPFX Study 1 での Original 及び最適化シナリオの目標達成確率

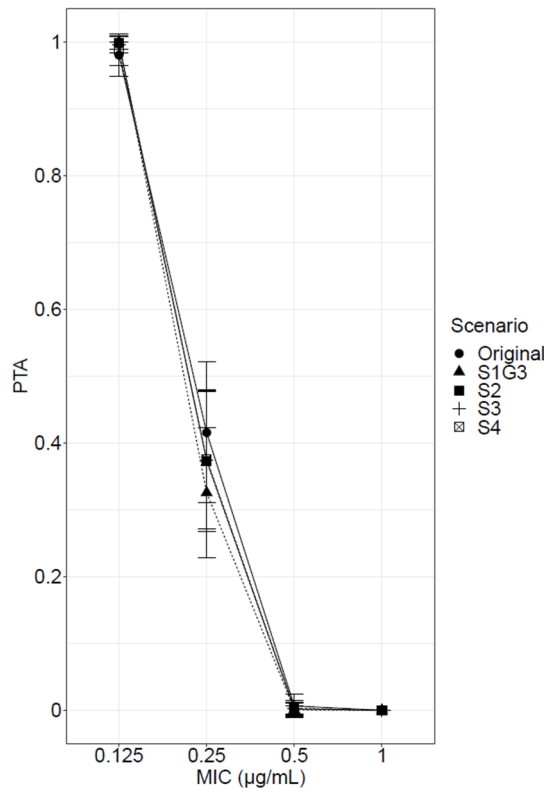


図 4-7 CPFX Study 2 での Original 及び最適化シナリオの目標達成確率

さらに、追加の解析として、CPF_X Study 1及び CPF_X Study 2での CPF_X の用法・用量を小児の治療ガイドラインで推奨されている（15 mg/kg を8時間毎に経口投与及び10 mg/kg を8時間毎に静脈内投与）に変更した場合の Original 及び4つの最適化のシナリオでの PTA を算出した。その結果、CPF_X Study 1及び CPF_X Study 2において、MIC が0.25 µg/mL での PTA の平均値は、それぞれ 0.74～0.89及び0.87～0.97であった。

4.4 治療成功確率の評価

CPF_X Study 1及び CPF_X Study 2での Original 及び最適化のシナリオの POC を図 4-8及び図 4-9 に示した。CPF_X Study 1及び CPF_X Study 2において、各 MIC での Original 及び4つの最適化のシナリオでの POC は同程度であった。また、MIC が0.125 µg/mL でのすべての POC の平均値は1.00に近い値を示した。

CPF_X Study 1において、MIC が0.25、0.5及び1 µg/mL でのすべての POC の平均値は、それぞれ 0.75～0.79、0.35～0.40及び0.16～0.18であった。

CPF_X Study 2において、MIC が0.25、0.5及び1 µg/mL でのすべての POC の平均値は、それぞれ 0.82～0.84、0.40～0.42及び0.17～0.18であった。

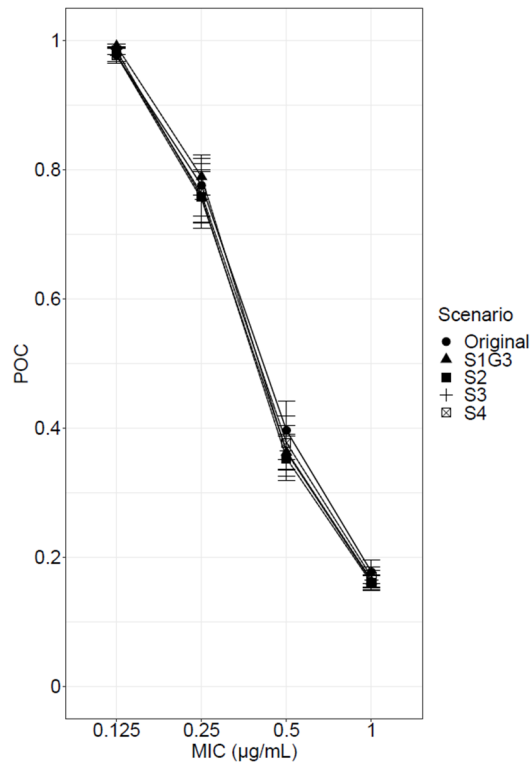


図 4-8 CPFX Study 1 での Original 及び最適化シナリオの治療成功確率

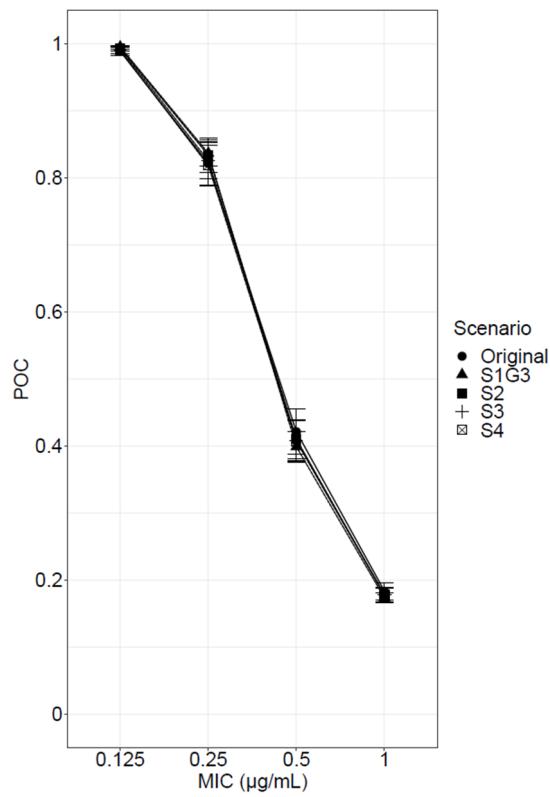


図 4-9 CPFX Study 2 での Original 及び最適化シナリオの治療成功確率

5 考察

5.1 モデル薬物を用いた試験デザインの最適化の検討

海外小児データで構築された PPK モデルに基づき、乳幼児を対象とした腎排泄型抗菌薬の臨床試験で採血回数及び採血時点の最適化を検討した結果、少ない採血時点から抗菌薬の有効性及び安全性に関連する主要な PK パラメータである AUC の推定が可能な採血シナリオを見出すことができた。患者1例あたりの採血回数が1回のシナリオ (S1G3) で AUC を推定することも可能であったが、推定精度のばらつきが大きく、患者個々の AUC の推定値の解釈には注意が必要であると考えられた。

静脈内投与による臨床試験である CFPM Study 1及び CPFY Study 2において、患者1例あたり2時点の採血時間を FIM を用いて最適化した結果、いずれも消失相から採血時点が選択された。経口投与による臨床試験である CPFY Study 1で、患者1例あたり2時点の採血時間を FIM を用いて最適化した結果、吸収相及び分布相から採血時点が選択された。したがって、経口投与など吸収相の評価が重要である場合、吸収相での採血時点を検討する必要があると考えられた。

有効性の評価を PTA 又は POC を用いて行った結果、CFPM 及び CPFY の臨床試験において、Original と最適化のシナリオで予測される有効性は同程度であった。CFPM を8時間毎に50 mg/kg の用法・用量で静脈内投与した際の MIC 8 μ g/mL での PTA は約0.90に到達しており、これは生後30日以上乳幼児に同じ用法・用量を投与した際に報告された PTA である0.69^[54]と一貫性のある値であった。また、CPFY を推奨用法・用量 (8時間毎に15 mg/kg 経口投与又は8時間毎に10 mg/kg 静脈内投与) で投与した際の、MIC 0.25 μ g/mL での PTA は約0.70に到達しており、これは成人に標準用法・用量 (12時間毎に400 mg 静脈内投与) を投与した際に報告された PTA である0.69^[69]と同程度であった。

最適化のシナリオのうち、4時点 (S4) と2時点 (S2) で選択された採血時点がほとんど重複していたことから、採血回数及び採血時点を2時点に減らした場合でも、主要な PK パラメータの経験的ベイズ推定値及び予測される有効性に与える影響は限定的であることが示唆された。さらに、

患者1例あたりの採血回数及び採血時点を3時点 (S3) から、1時点 (S1G3) に減らした場合において、S4、S3及びS2と比較して、%Bias (AUC) に変動はあったが、PTA 及び POC に影響はなかった。

以上のことから、海外小児データを利用可能な既知の情報とし、PMx を利用した結果、乳幼児の臨床試験での採血回数を少なくとも2時点にした場合でも、抗菌薬の有効性及び安全性に関連する AUC を推定できること、さらに PTA 及び POC に大きな違いがないことを確認した。

モデル薬物のような2コンパートメントモデルの腎排泄型抗菌薬の小児臨床試験の計画では、3又は4ポイントの採血時点を設定することが適切であると考えられる。さらに、設定した採血時点での採取ができない場合を想定し、計画時には優先すべき1又は2ポイントの採血時点を特定しておくことも重要であると考えられる。ただし、注目すべき PK 又は PK/PD パラメータが C_{max} 又は C_{max}/MIC に関連している場合は、吸収相に関わる情報が必要であり、採血回数及び採血時点を増やすことも検討する必要がある。

5.2 日本人小児を対象とした臨床試験デザインへの適用

腎排泄型抗菌薬のモデル薬物で検討した採血時点の最適化のアプローチを腎排泄型抗菌薬であるダプトマイシン (DAP) [71]の小児開発に適用した。DAP はリポペプチド系の抗菌薬であり、バンコマイシン耐性腸球菌及び一部のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の感染症で使用される。海外では小児を対象とした臨床試験で DAP の安全性及び有効性が評価されており、既に DAP の小児適応があるが、2021年12月時点で、本邦では MRSA 感染症治療薬の中で唯一、小児適応を有していない[72]。

DAP では、生後3ヶ月から17歳までの海外小児患者を対象とした4つの臨床試験が実施されており[73-76]、これらの4試験の薬物動態の結果から構築された小児の PPK モデル (2コンパートメントモデル、クリアランス及び分布容積に対して体重及び PMA が共変量) が報告されている[77]。これらの報告に加えて、DAP では年齢毎に投与量及び投与方法が異なること[74,76]、薬物濃度を測定で

きる定量下限値^[77]を考慮し、1歳以上17歳以下の日本人小児患者を対象とした DAP の臨床試験 (ClinicalTrial.gov での登録番号:NCT03643952)^[72]での定常状態における最適な採血時点として、投与後0.25、1、4及び12時間が設定され、1歳以上6歳以下の被験者では、少なくとも3時点 (投与後0.25時間、投与後1又は4時間のいずれか、投与後12時間) が設定された。

市販後又は開発中の医薬品において、モデル薬物で検討した採血時点の最適化のアプローチを用いることで、製薬企業が有する又は公表された海外の定量データから本邦の小児用医薬品開発における日本人小児を対象とした効率的な試験デザインの検討が可能である。また、このような最適化を行うことで日本人小児の適切な PK 情報が得られ、日本人と海外小児の E-R 関係を含む試験成績から外挿可能性を議論することが可能となる。

6 結論

本研究では、本邦での小児用医薬品の早期承認取得を最終目的とし、腎排泄型抗菌薬を用いて乳幼児を対象とした臨床試験における採血時点の最適化を検討した。抗菌薬では治療効果成績を総合的に解析することで、治療効果に密接に関わる PK/PD パラメータ（AUC/MIC、 C_{max}/MIC 、 $T>MIC$ 等）の特定が可能であることから、本研究で用いた採血時点の最適化のアプローチは、その他の抗菌薬での臨床試験デザインの計画に際しても応用可能であり、小児用医薬品の臨床開発の効率化に寄与すると考える。さらに、治療薬物モニタリングで特に優先すべき1又は2ポイントの採血時点を特定する等、実臨床での抗菌薬の投与設計においても応用可能であり、小児での抗菌薬の適正使用への貢献が期待できる。

本邦では、従来、日本人小児のデータがない中で、未承認薬又は既存薬の小児での適応外使用の現状及びその適応拡大について、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議等の場で議論してきた。今後は小児用医薬品開発を進める施策として挙げられているように、産官学連携の小児医薬品開発ネットワーク及び医師主導型治験により、日本人小児を対象とした臨床試験の実施が促進されることが期待される。本研究で用いた採血時点の最適化のアプローチは、日本人小児を対象とした試験のデザインの検討において、データの科学的信頼性を担保しつつ採血による患者の負担軽減に役立つことが期待される。

本研究では、海外小児試験のデータから採血回数及び採血時点の最適化を検討したが、成人試験のデータからの検討も可能と考えられる。SARS-CoV-2などの新興感染症に対する予防又は治療薬など幅広い年齢層で喫緊に臨床開発が必要な医薬品では、成人と小児の同時開発の計画が想定される。その場合、成人から得られるデータ及びPPKモデルから、小児での採血時点の最適化を行い、試験デザインを検討することも可能と考えられる。また、本研究ではPKの観点から採血時点の最適化を検討したが、PFIM ver. 4.0ではPDの観点からも採血時点の最適化が可能である。治療効果とPDが相関することが明確である場合、本研究で用いた採血時点の最適化のアプローチは、抗菌薬以外の小児用医薬品開発にも適用可能と考えられる。

本研究の限界として、小児集団のうち新生児及び早産児を対象とした試験デザインを検討できていない。新生児のクリアランスは、腎機能の発達により大きく変動する。特に、早産児においては腎臓の形成がされておらず、腎機能が未熟であるため、腎排泄型の薬剤の場合、一般的な小児薬用量では過量又は排泄の遅延となることが多く、在胎週数や生後日数を考慮した用量の検討が必要である。そのため、新生児及び早産児を対象とした試験の前には、本研究の対象とした乳幼児などの低年齢の小児から、薬物動態及び安全性データを集積していくことが重要となると考えられる。また、早産児のように採血が困難である集団での検体採取及び薬物動態解析では、本研究で提案したアプローチ以外にも臨床で使用した残渣を利用するサンプリング方法がある。ただし、このサンプリング方法では被験者の採血回数にばらつきがあるなどの問題も指摘されており、本研究でのアプローチとの組み合わせによる試験デザインの最適化も今後の検討課題であり、本研究の成果は、注目すべき採血時点を検討する際の指針になると考える。

7 総括

採血回数及び採血時点の最適化により、小児患者の負担を最小限に抑え、医学的・科学的妥当性や信頼性を担保したうえで最大限の情報が得られることが示唆された。従来、本邦では実施可能性及び成功確率の観点から困難と判断されていた小児領域の医薬品開発への着手が容易となり、効率的な開発を進めることができると考える。

本研究では、薬物動態の予測が比較的容易である腎排泄型の薬剤を用いて検討を行ったが、今後、本研究でのアプローチにより日本人小児でのデータが蓄積され、小児における薬物動態モデルや生理的情報、さらには遺伝子多型等のファーマコゲノミクスに関するライブラリーが充実し、臨床現場のニーズに応じた多種多様なモデル予測が可能になると思われる。これにより、国内小児試験を進める過程で、医薬品開発での海外データの利活用及び外挿などの議論も進むと期待される。

8 引用文献

- [1] 中川雅生. アカデミアからみた日本における小児用医薬品開発について. 臨床医薬. 2018;34(3):143-6.
- [2] 厚生労働省医薬・生活衛生局. データベースを利用した小児用医薬品の情報収集と提供の取り組み. 医薬品・医療機器等 安全性情報. 2018(353):3-5.
- [3] 厚生省医薬安全局審査管理課長通知. 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイドランスについて. 平成 12 年 12 月 15 日 医薬審第 1334 号.
- [4] Caldwell PH, Murphy SB, Butow PN, Craig JC. Clinical trials in children. Lancet. 2004;364(9436):803-11.
- [5] Cella M, Knibbe C, Danhof M, Della Pasqua O. What is the right dose for children? Br J Clin Pharmacol. 2010;70(4):597-603.
- [6] Sammons HM, Starkey ES. Ethical issues of clinical trials in children. Paediatrics and Child Health. 2012;22(2):47-50.
- [7] 遠藤文夫. 最新ガイドライン準拠 小児科診断・治療指針 改訂第 2 版. 中山書店. 2017.
- [8] EMA. GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE TERM AND PRETERM NEONATE. 2009.
- [9] Momper JD, Mulugeta Y, Burckart GJ. Failed Pediatric Drug Development Trials. Clin Pharmacol Ther. 2015;98(3):245-51.
- [10] Sachs AN, Avant D, Lee CS, Rodriguez W, Murphy MD. Pediatric information in drug product labeling. JAMA. 2012;307(18):1914-5.
- [11] State of Paediatric Medicines in the EU-10 years of the EU Paediatric Regulation https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/paediatrics/docs/2017_childrensmedicines_report_en.pdf Accessed January 15, 2022.
- [12] 厚生労働省. 厚生労働省関係審議会議事録等 その他（検討会、研究会等） <https://www.mhlw.go.jp/shingi/other.html#iyaku> Accessed January 15, 2022.
- [13] 中川雅生, 土田尚, 川田興, 佐藤淳子, 崎山美知代, 平野慎也. 本邦における小児医薬品開発

- 推進のための提言. 日本小児科学会雑誌. 2016;120(10):1453-61.
- [14] 関根祥子, 佐藤淳子. 新生児の薬物治療を取り巻く状況. 小児科. 2019;60(9):1295-302.
- [15] Tsukamoto K, Carroll KA, Onishi T, Matsumaru N, Brasseur D, Nakamura H. Improvement of Pediatric Drug Development: Regulatory and Practical Frameworks. Clin Ther. 2016;38(3):574-81.
- [16] EMA. 10-year Report to the European Commission, General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/medicines-children/2017-commission-report-paediatric-regulation_en Accessed January 15, 2022.
- [17] Ueyama E, Kaneko M, Narukawa M. Pediatric Drug Development in Japan: A Comparison of the Current Situation and Characteristics Between Japan and Europe. Ther Innov Regul Sci. 2020;54(5):1152-8.
- [18] 村上直人, 栗村眞一郎, 橋本絵里子, 澁口朋之. 新薬の小児適応に関する日米比較. 政策研ニューズ. 2020;59:30-2.
- [19] Baum VC, Bax R, Heon D, Yang Z, Sakiyama M. Pediatric drug regulation: International perspectives. Paediatr Anaesth. 2019;29(6):572-82.
- [20] 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長. 「再審査期間の取扱いについて」. 令和2年8月31日 薬生薬審発 0831 第16号.
- [21] FDA. Division of Pharmacometrics <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/division-pharmacometrics> Accessed January 15, 2022.
- [22] 矢野育子, 福田剛史, 佐藤淳子, 尾崎雅弘, 長谷川真裕美, 塩崎友美, et al. 小児領域の医薬品開発におけるファーマコメトリクスの活用について. 臨床薬理. 2016;47(3):89-104.
- [23] 木島慎一, 落合義徳, 佐藤正延, 永井尚美. 医薬品承認審査におけるファーマコメトリクス. 医薬ジャーナル. 2017;53(5):1275-81.
- [24] 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長. 「母集団薬物動態/薬力学解析ガイドライン」について. 令和元年5月15日 薬生薬審発 0515 第1号.
- [25] 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知. 「生理学的薬物速度論モデルの解析

- 報告書に関するガイドライン」について。令和2年12月21日 薬生薬審発 1221 第1号。
- [26] 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長。「医薬品の曝露—反応解析ガイドライン」について。令和2年6月8日 薬生薬審発 0608 第4号。
- [27] 厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長。「抗菌薬のPK/PDガイドライン」について。平成27年12月25日 薬生審査発 1225 第10号。
- [28] Bellanti F, Della Pasqua O. Modelling and simulation as research tools in paediatric drug development. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67 Suppl 1:75-86.
- [29] Mehrotra N, Bhattaram A, Earp JC, Florian J, Krudys K, Lee JE, et al. Role of Quantitative Clinical Pharmacology in Pediatric Approval and Labeling. *Drug Metab Dispos.* 2016;44(7):924-33.
- [30] Marier JF, Mangum B, Reid B, Barrett JS. A Modeling and Simulations Framework to Support Global Regulatory Strategies for Pediatric Drug Development Programs. *Ther Innov Regul Sci.* 2013;47(5):550-6.
- [31] 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長。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について。平成29年12月27日 薬生薬審発 1227 第5号。
- [32] Kijima S, Ochiai Y, Ishiguro A. Meeting Report: PMDA Public Workshop on Pharmacometrics at Japan. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2020;9(10):550-2.
- [33] ICH. Final Concept Paper Pediatric Extrapolation
https://database.ich.org/sites/default/files/E11A_EWG_Concept_Paper.pdf Accessed January 15, 2022.
- [34] 厚生省医薬安全局長。外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて。平成10年8月11日 医薬発第739号。
- [35] 抗菌薬開発促進に向けたEMA-FDA-PMDA対面会合について
<https://www.pmda.go.jp/files/000232029.pdf>. Accessed January 15, 2022.
- [36] WHO. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf Accessed January 15, 2022.
- [37] Miyashita N, Kawai Y, Akaike H, Ouchi K, Hayashi T, Kurihara T, et al. Macrolide-resistant

- Mycoplasma pneumoniae* in adolescents with community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis.* 2012;12:126.
- [38] Okada T, Sato Y, Toyonaga Y, Hanaki H, Sunakawa K. Nationwide survey of *Streptococcus pneumoniae* drug resistance in the pediatric field in Japan. *Pediatr Int.* 2016;58(3):192-201.
- [39] WHO. 2019 antibacterial agents in clinical development: an analysis of the antibacterial clinical development pipeline <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000193> Accessed January 15, 2022.
- [40] Howie SR. Blood sample volumes in child health research: review of safe limits. *Bull World Health Organ.* 2011;89(1):46-53.
- [41] Retout S, Duffull S, Mentre F. Development and implementation of the population Fisher information matrix for the evaluation of population pharmacokinetic designs. *Comput Methods Programs Biomed.* 2001;65(2):141-51.
- [42] Stromberg EA, Nyberg J, Hooker AC. The effect of Fisher information matrix approximation methods in population optimal design calculations. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2016;43(6):609-19.
- [43] Dumont C, Lestini G, Le Nagard H, Mentre F, Comets E, Nguyen TT, et al. PFIM 4.0, an extended R program for design evaluation and optimization in nonlinear mixed-effect models. *Comput Methods Programs Biomed.* 2018;156:217-29.
- [44] Sherwin CM, Ding L, Kaplan J, Spigarelli MG, Vinks AA. Optimal study design for pioglitazone in septic pediatric patients. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2011;38(4):433-47.
- [45] Dumont C, Mentre F, Gaynor C, Brendel K, Gesson C, Chenel M. Optimal sampling times for a drug and its metabolite using SIMCYP((R)) simulations as prior information. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52(1):43-57.
- [46] Bellanti F, Di Iorio VL, Danhof M, Della Pasqua O. Sampling Optimization in Pharmacokinetic Bridging Studies: Example of the Use of Deferiprone in Children With beta-Thalassemia. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(9):1094-103.
- [47] Santamaria E, Estevez JA, Riba J, Izquierdo I, Valle M. Population pharmacokinetic modelling of rupatadine solution in 6-11 year olds and optimisation of the experimental design in younger children. *PLoS One.* 2017;12(4):e0176091.

- [48] Petit C, Jullien V, Samson A, Guedj J, Kiechel JR, Zohar S, et al. Designing a Pediatric Study for an Antimalarial Drug by Using Information from Adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;60(3):1481-91.
- [49] Vozmediano V, Sologuren A, Lukas JC, Leal N, Rodriguez M. Model Informed Pediatric Development Applied to Bilastine: Ontogenic PK Model Development, Dose Selection for First Time in Children and PK Study Design. *Pharm Res.* 2017;34(12):2720-34.
- [50] 添付文書. 注射用マキシピーム 0.5g、注射用マキシピーム 1g. 2021年7月改訂（第20版）.
- [51] 添付文書. シプロキササン注 200mg、シプロキササン注 400mg. 2021年6月改訂（第35版）.
- [52] Reed MD, Yamashita TS, Knupp CK, Veazey JM, Jr., Blumer JL. Pharmacokinetics of intravenously and intramuscularly administered cefepime in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41(8):1783-7.
- [53] Capparelli E, Hochwald C, Rasmussen M, Parham A, Bradley J, Moya F. Population pharmacokinetics of cefepime in the neonate. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(7):2760-6.
- [54] Shoji K, Bradley JS, Reed MD, van den Anker JN, Domonoske C, Capparelli EV. Population Pharmacokinetic Assessment and Pharmacodynamic Implications of Pediatric Cefepime Dosing for Susceptible-Dose-Dependent Organisms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(4):2150-6.
- [55] Peltola H, Ukkonen P, Saxen H, Stass H. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of a new oral suspension of ciprofloxacin in children. *Pediatrics.* 1998;101:658-62.
- [56] Lipman J, Gous AG, Mathivha LR, Tshukutsoane S, Scribante J, Hon H, et al. Ciprofloxacin pharmacokinetic profiles in paediatric sepsis: how much ciprofloxacin is enough? *Intensive Care Med.* 2002;28(4):493-500.
- [57] Rajagopalan P, Gastonguay MR. Population pharmacokinetics of ciprofloxacin in pediatric patients. *J Clin Pharmacol.* 2003;43(7):698-710.
- [58] Schaefer H, Stass H, Wedgwood J, Hampel B, Fischer C, Kuhlmann J. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in pediatric cystic fibrosis patients. 40(1). 1996:29-34.
- [59] Rubio T, Miles M, Lettieri J, Kuhn R, Echols R, Church D. Pharmacokinetic disposition of sequential intravenous/oral ciprofloxacin in pediatric cystic fibrosis patients with acute pulmonary exacerbation. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16:112-7.

- [60] Nyberg J, Bazzoli C, Ogungbenro K, Aliev A, Leonov S, Duffull S, et al. Methods and software tools for design evaluation in population pharmacokinetics-pharmacodynamics studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(1):6-17.
- [61] Mentre F, Chenel M, Comets E, Grevel J, Hooker A, Karlsson MO, et al. Current Use and Developments Needed for Optimal Design in Pharmacometrics: A Study Performed Among DDMoRe's European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations Members. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2013;2:e46.
- [62] Retout S, Comets E, Samson A, Mentre F. Design in nonlinear mixed effects models: optimization using the Fedorov-Wynn algorithm and power of the Wald test for binary covariates. *Stat Med*. 2007;26(28):5162-79.
- [63] Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. Data table of infant weight-for-age charts. https://www.cdc.gov/growthcharts/html_charts/wtageinf.htm. Accessed January 15, 2022.
- [64] Downes KJ, Hahn A, Wiles J, Courter JD, Vinks AA. Dose optimisation of antibiotics in children: application of pharmacokinetics/pharmacodynamics in paediatrics. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43(3):223-30.
- [65] Bauer KA, West JE, O'Brien JM, Goff DA. Extended-infusion cefepime reduces mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(7):2907-12.
- [66] Kassel LE, Van Matre ET, Foster CJ, Fish DN, Mueller SW, Sherman DS, et al. A Randomized Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of Every 8-Hour and 12-Hour Dosing Strategies of Vancomycin and Cefepime in Neurocritically ill Patients. *Pharmacotherapy*. 2018;38(9):921-34.
- [67] Ambrose PG, Bhavnani SM, Jones RN. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of cefepime and piperacillin-tazobactam against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains producing extended-spectrum beta-lactamases: report from the ARREST program. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(5):1643-6.
- [68] Prescribing Information. Maxipime for injection, for intravenous or intramuscular use. Revised: 8/2021.
- [69] Zelenitsky S, Ariano R, Harding G, Forrest A. Evaluating ciprofloxacin dosing for *Pseudomonas*

- aeruginosa infection by using clinical outcome-based Monte Carlo simulations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(10):4009-14.
- [70] Bergogne-Berezin E. Clinical role of protein binding of quinolones. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(10):741-50.
- [71] 添付文書. キュビシン静注用 350mg. 2020 年 12 月改訂 (第 1 版)
- [72] Iwata S, Koyama H, Murata Y. Efficacy and safety of daptomycin in Japanese pediatric participants with complicated skin and soft tissue infections or bacteremia caused by gram-positive cocci. *J Infect Chemother.* 2022;28(3):406-12.
- [73] Abdel-Rahman SM, Benziger DP, Jacobs RF, Jafri HS, Hong EF, Kearns GL. Single-dose pharmacokinetics of daptomycin in children with suspected or proved gram-positive infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(4):330-4.
- [74] Abdel-Rahman SM, Chandorkar G, Akins RL, Bradley JS, Jacobs RF, Donovan J, et al. Single-dose pharmacokinetics and tolerability of daptomycin 8 to 10 mg/kg in children aged 2 to 6 years with suspected or proved Gram-positive infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(8):712-4.
- [75] Bradley JS, Benziger D, Bokesch P, Jacobs R. Single-dose pharmacokinetics of daptomycin in pediatric patients 3-24 months of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(9):936-9.
- [76] Bradley J, Glasser C, Patino H, Arnold SR, Arrieta A, Congeni B, et al. Daptomycin for Complicated Skin Infections: A Randomized Trial. *Pediatrics.* 2017;139(3).
- [77] FDA. CLINICAL PHARMACOLOGY REVIEW 21-572 (SDN#654)
<https://www.fda.gov/media/104169/download> Accessed January 15, 2022.

9 謝辞

本研究の実施にあたり、御指導、御助言ならびに御鞭撻を賜りました武蔵野大学大学院薬科学研究科レギュラトリーサイエンス研究室 永井 尚美教授に、深く感謝致し、心より御礼申し上げます。

また、本論文をご精読ならびに審査頂きました武蔵野大学大学院薬科学研究科 三原 潔教授、伊藤 清美教授に、深く感謝致します。

そして、本論文及び学術論文の執筆に際し、多くの有益な御助言及び御討論を頂きました武蔵野大学大学院薬科学研究科レギュラトリーサイエンス研究室 岡田 章助教、MSD 株式会社 加唐 誠剛東氏、吉次 広如氏ならびに塩見 真理氏に深く感謝致します。