

Advanced Pharmacometrics Course

上級編

[上級編の概要]

上級編は Model-Informed Drug Development (MIDD)を体験することを目的とし、実際の臨床データを用いて医薬品開発の局面で経験しうるファーマコメトリクス解析を実習した。講義、ハンズオン演習、グループワーク、プレゼンテーションを通じて専門スキルを学んだ。

到達目標

- Model-Informed Drug Development (MIDD)の概念を理解する。
- 骨粗鬆症治療薬の臨床薬理学を理解する。
- 骨粗鬆症治療薬を題材とし、Modeling & Simulation に関する実践的知識とスキルを習得する。
 1. 母集団薬物動態モデルおよび母集団薬物動態・薬力学モデルの構築
 2. 構築したモデルを用いたシミュレーション
 3. シミュレーションに基づく医薬品開発戦略の立案

はじめに、骨粗鬆症の概論、および同治療薬開発の事例についての講義を行った。

演習は、3日間を通して、ある実際の骨粗鬆症治療薬 (Drug X) のデータを用いて実施した。

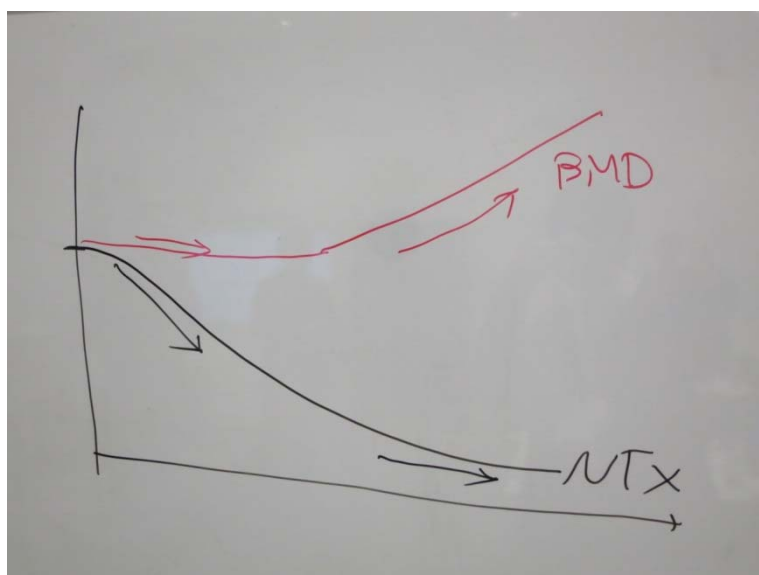
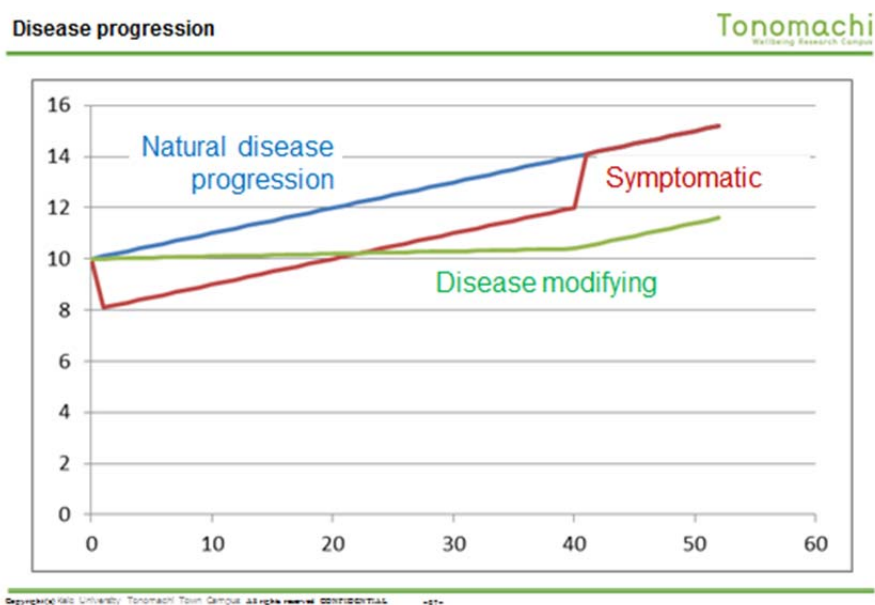
演習に用いた臨床試験およびデータの一覧を以下に示す。

製剤	毎日投与製剤				月1回投与製剤	
	Phase 1	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 1	Phase 3
投与期間	単回	7日間反復	24週	48週	単回、 週1回 x 4週	12か月
対象	健康男性	健康男性	患者	患者	健康閉経後女性	患者
対照薬	—	—	プラセボ	(実薬)	—	毎日投与製剤
PK	○	○	○		○	N.A.
PD				○		
BMD			○	○		予測
骨折				○		予測

N.A. : not available

Drug X の毎日投与製剤はすでに市販されており、今回、月1回投与製剤の開発が進められることとなった。そこで、以下の戦略でモデリング&シミュレーションを行うことで、月一回投与製剤の第Ⅲ相臨床試験成績(Phase 3)の予測を試みた。

1. 毎日投与製剤の薬物動態および薬効マーカー(uNTX)、骨密度測定値(BMD)、骨折率のデータを用いてモデルを構築した。
2. 月1回投与製剤の薬物動態モデルを構築した。
3. 上記のモデルを組み合わせて、月1回投与製剤の第Ⅲ相臨床試験における BMD および骨折率を予測した。



Outline of Advanced Course

The aim of the advanced course was virtual experience on model-informed drug development using real clinical data obtained by clinical trials conformed to GCP. The course students learnt expert skills and tips for performing modeling and simulations in drug development process.

The learning objectives of the advanced course included:

- Concepts of Model-Informed Drug Development (MIDD)
- Clinical pharmacology of osteoporosis drugs
- Hands-on training: Building of population PK/PD model (pharmacology)
- Hands-on training: Building of time-to-event model (fracture)
- Hands-on training: Clinical trial simulation using the developed models
- Planning of optimal drug development strategy from view point of the pharmacometric approach

Hands-on subject: Osteoporosis drug X

Software: Phoenix NLME version 7

Tasks:

Daily formulation of osteoporosis drug X has been in the market. The company planned to develop its long acting formulation taken once a month. The task was to consider how modeling and simulations contributed to predict clinical response of the monthly formulation using the previous data of daily formulation, and to suggest an optimal dose for the new formulation. The clinical datasets of daily formulation (pharmacokinetics, pharmacological biomarker (uNTX), bone mineral density (BMD), fracture rates) were available.

1. Building pharmacokinetic and pharmacodynamic models for daily formulation using available datasets collected in the previous clinical trials
2. Building a pharmacokinetic model for monthly formulation
3. Simulations for changes in bone mineral density (BMD) and fracture rates for a new monthly formulation

	Daily formulation				Monthly formulation	
Phase	Phase 1	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 1	Phase 3
Period	single	7 days	24 week	48 week	Single, weekly x 4 wk	12 months
Subjects	Male HV	Male HV	Patients	Patients	Post-menopausal	Patients
Control	—	—	placebo	Active drug	—	Daily formulation
PK	○	○	○		○	N.A.
PD				○		
BMD			○	○		Prediction
Fracture				○		Prediction

- 打ち切りデータかどうかを表す変数を用意 (e1c0)
 - Event (死亡) : 1
 - Censor (打ち切り) : 0
- ハザード関数、累積ハザード

$$\begin{aligned} \text{ハザード関数} &= h(t) \\ H(t) &= \int_0^t h(u) du \end{aligned}$$

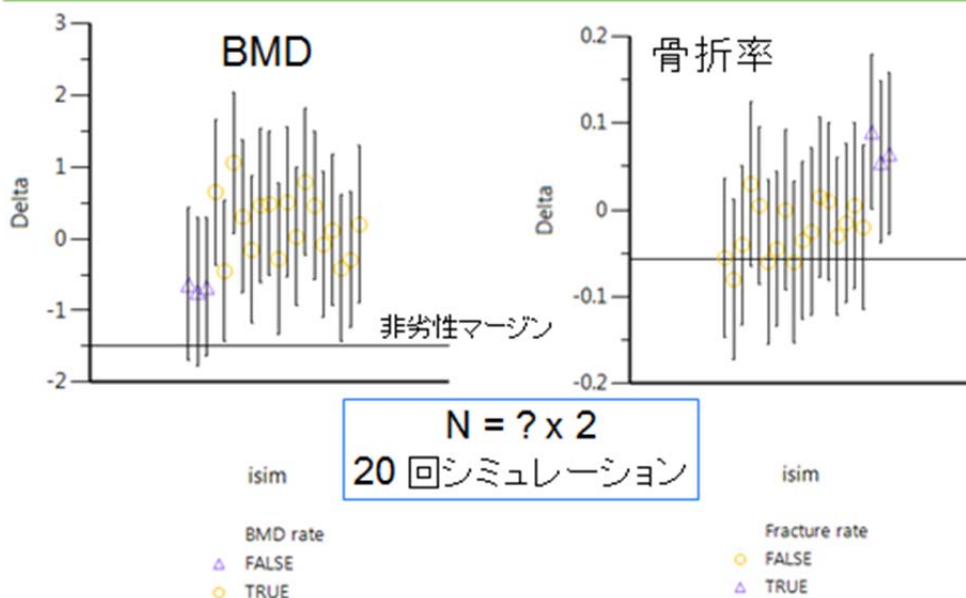
- 生存関数

$$\begin{aligned} S(t) &= \exp\{-H(t)\} = 1 - F(t) \\ \text{密度関数} = f(t) &= \frac{dF(t)}{dt} = S(t)h(t) \end{aligned}$$

- 尤度

$$\text{Likelihood} = \{S(t)h(t)\}^{e1c0} \{S(t)\}^{1-e1c0}$$

Monthly 製剤 Phase 3 臨床試験シミュレーションの(理想)ゴール

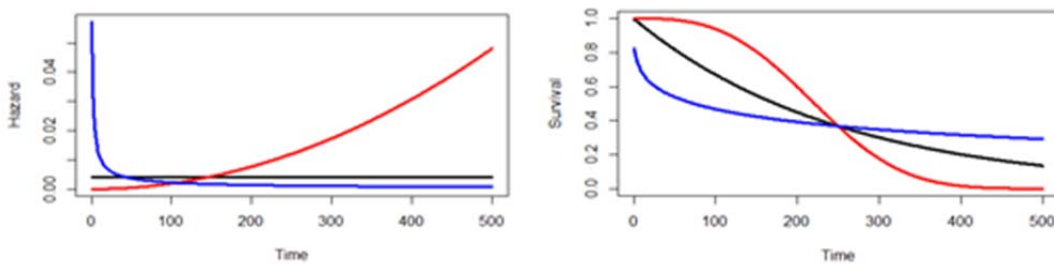


- 指数分布
 - ハザードが時間に依存せず、一定
 - $h(t) = \lambda (= \text{constant})$

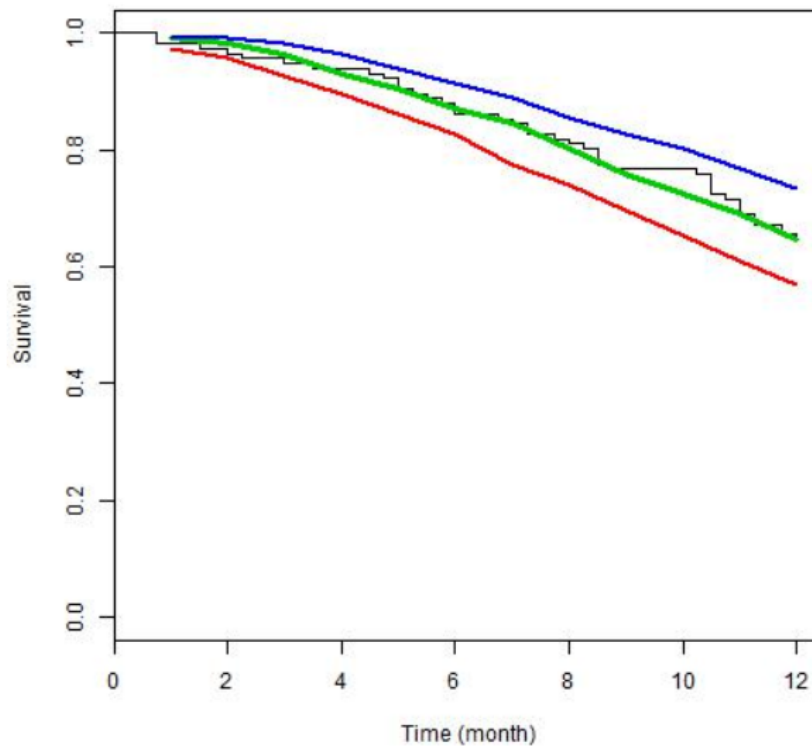
ワイブル分布のハザード関数

$$h(t) = \lambda \gamma t^{\gamma-1}$$

- ワイブル分布
 - 指数分布の一般化。ハザードが時間に依存して変化
 - shape (γ) = 1 で指数分布になる
 - ハザードおよび生存時間のグラフ (shape $>1, = 1, <1$)



Copyright © Kagu University, Tonomachi Town Campus. All rights reserved. CONFIDENTIAL -220-



第1回 上級編 2018年2月14日(水)、15日(木)、16日(金)

テーマ Model-Informed Drug Development (MIDD)

受講者 15名

(内訳) 学部学生・大学院生 3名、 大学教員 1名、医療従事者 0名、 行政機関職員 4名、
製薬企業社員 6名、 その他(受託機関CRO等) 1名

講師 谷川原祐介、笠井英史、及川伊知郎、森 陽子、小川隆則、千村 淳

場所 メトロニックイノベーションセンター セミナールーム

川崎市川崎区殿町3丁目 25



コース・プログラム

1日目

13:00 開講式。チュータ紹介

13:15 講義「骨粗鬆症治療薬の基礎および臨床開発戦略概論」

14:00 演習① データの特徴把握

15:00 休憩。受講者自己紹介

15:30 演習② PPK モデルの構築

17:00 交流会

Day 2

10:00 演習③ 骨吸収マーカーの PPK/PD モデル構築

12:00 昼休み

13:00 演習④ 骨密度の PPK/PD モデル構築

15:00 休憩

15:30 演習⑤ PPK/PD シミュレーション

17:00 2日目終了



Day 3

10:00 講義「Time-to-event 解析の基礎」

11:00 演習⑥ 骨折率に関する time-to-event 解析

12:00 昼休み

13:00 総合演習 グループ討論

14:30 休憩

15:00 総合演習 発表および全体討論



16:30 講評・修了式、今後の案内。集合写真撮影

17:00 コース終了



 慶應義塾大学
Keio University

 Tonomachi
Wellbeing Research Campus

Certificate of Completion

修了証

Advanced Pharmacometrics Course
ファーマコメトリクス・エキスパート育成コース～上級編～

This is to certify that

APC xxxxx

Successfully completed the **Advanced Pharmacometrics Course**
at Tonomachi Wellbeing Innovation School
あなたは殿町ウェルビーイングイノベーションスクールのファーマコメトリクス・
エキスパート育成コース～上級編～を修了したことを証します。

2018年2月16日

Tonomachi Wellbeing Innovation School
Keio Frontier Research & Education Collaborative Square (K-FRECS) at Tonomachi
殿町ウェルビーイングイノベーションスクール
慶應義塾大学殿町先端研究教育連携スクエア

Tojiro Aoyama, K-FRECS at Tonomachi Director, Keio University Vice-President
スクエア長 青山 藤詞郎 慶應義塾常任理事

Yusuke Tanigawara, Course Supervisor, Professor, Keio University School of Medicine
コース責任者 谷川原 祐介 慶應義塾大学医学部教授

本講座は国立研究開発法人科学技術振興機構「リサーチコンプレックス推進プログラム」の
支援を受けて開講されました。



First Advanced Pharmacometrics Course

February 14th Wednesday, 15th Thursday, 16th Friday, 2018

Theme: Model-Informed Drug Development (MIDD)

Number of Course Students: 15

Undergraduate students/Post-graduate students: 3

University faculty staff: 1

Health care providers (Medical doctors, Pharmacists): 0

Governmental Employees or Regulatory Authority: 4

Employees of Pharmaceutical Industries: 6

Others (CRO etc): 1

Tutors: Yusuke Tanigawara, Hidefumi Kasai, Ichiro Oikawa, Yoko Mori, Takanori Ogawa, Jun Chimura

Venue: Johnson & Johnson, Tokyo Science Center

3-25-19 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki City, Kanagawa

Course Program

Day 1

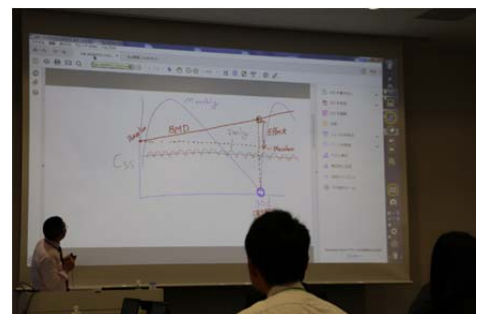
- 13:00 Opening
- 13:15 Lecture "Basics on osteoporosis drugs and its clinical development"
- 14:00 Hands-on 1: Data check and visualization
- 15:00 Break, self-introduction by all attendees
- 15:30 Hands-on 2: PPK model
- 17:00 Networking

Day 2

- 10:00 Hands-on 3: PPK/PD model for bone resorption marker
- 12:00 Lunch
- 13:00 Hands-on 4: PPK/PD model for bone mineral density
- 15:00 Break
- 15:30 Hands-on 5: PPK/PD simulation
- 17:00 End of day 2

Day 3

- 10:00 Lecture "Introduction to Time-to-Event analysis"
- 11:00 Hands-on 6: Time-to-event analysis for fracture data



- 12:00 Lunch
- 13:00 Group work (discussion)
- 14:30 Break
- 15:00 Presentation and discussion
- 16:30 Closing remarks, Certificate, Group photo
- 17:00 Adjourn

