以利伐沙班干混悬剂为例分析模型引导的药物研发在儿科药物开发中的应用

潘鹏玉[1]，韩鸿璨[1]，车津晶[2]，王　骏[1]*
（1. 国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100022；2. 军事医学研究院毒物药物研究所，北京 100850）

摘要：利伐沙班干混悬剂于2021年被美国FDA批准用于至18岁以下患者，在至少5 d的初始肠外抗凝治疗后，使用利伐沙班治疗静脉血栓栓塞（VTE）及降低复发性VTE的风险。利伐沙班干混悬剂作为儿科药物开发时是基于成人临床研究数据，采用模型引导的药物研发方式对儿科临床试验中的初始剂量选择、Ⅱ期和Ⅲ期临床试验的剂量调整提供支持。本研究分析了利伐沙班干混悬剂儿科研究的相关内容和FDA的评价考虑，讨论模型引导的药物研发在儿科药物开发中的作用。

关键词：利伐沙班干混悬剂；儿科药物；剂量选择；模型引导的药物研发
中图分类号：R985　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)11-1622-06
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.11.016

Analysis of the Application of Model-informed Drug Development in Pediatric Drug Development Taking Rivaroxaban Granules for Oral Suspension as an Example

PAN Pengyu[1], HAN Hongcan[1], CHE Jinjing[2], WANG Jun[1]*
(*1. Center of Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022;*
2. Beijing Institute of Pharmacology and Toxicology, Beijing 100850)

ABSTRACT: Rivaroxaban granules for oral suspension was approved by FDA in 2021 for the treatment of venous thromboembolism(VTE) and prevention of VTE recurrence in patients under age of 18 years after at least 5 days of initial parenteral anticoagulation treatment. The development of rivaroxaban granules for oral suspension for pediatric indications was based on adult data. Model-informed drug development method was adopted to support the initial dosage selection in pediatric clinical trials, dose adjustment of phase Ⅱ and Ⅲ clinical trials. This paper analyzes the relative pediatric studies and FDA's evaluation considerations of rivaroxaban granules for oral suspension, and discusses the application of model-informed drug development in pediatric drug development.

Key Words: rivaroxaban granules for oral suspension; pediatric drug; dose selection; model-informed drug development

模型引导的药物研发（model-informed drug development，MIDD）通过建模与模拟技术对生理学、药理学及疾病过程等信息进行整合和定量研究，从而指导新药研发和决策，目前已被广泛应用于药物研发的多个阶段，可在多个关键决策点发挥重要作用。我国已于2020年发布了相关技术指导原则[1]，以规范和引导企业合理使用MIDD相关的方法支持药物研发。

利伐沙班（rivaroxaban）是由德国拜耳公司研制的口服Ⅹa因子抑制剂，通过选择性抑制Ⅹa因子而阻断凝血酶生成的级联放大效应，从而发挥抗凝血作用。原研产品Xarelto®（拜瑞妥®）由拜耳公司在美国以外上市，由杨森制药公司在美国上市。原研利伐沙班片于2008、2009和2011年分别在欧盟、

收稿日期：2022-08-29
作者简介：潘鹏玉(1988—)，女，主管药师，从事药品技术审评工作。
通信作者：王　骏(1979—)，男，研究员，从事药品技术审评工作。
E-mail：wangj@cde.org.cn

中国以及美国获准上市。自在全球范围上市以来，利伐沙班片已获批用于血栓栓塞治疗和预防相关的多个适应证，不同国家的适应证有所区别。

原研公司后续开发的适用于儿科患者使用的干混悬剂，于 2021 年 1 月在欧盟获批上市，获批适应证为用于出生至 18 岁以下患者，在至少 5 d 的初始肠外抗凝治疗后，治疗静脉血栓栓塞（venous thromboembolism，VTE）及降低复发性 VTE 的风险。2021 年 12 月，利伐沙班干混悬剂在美国获批上市，适应证除上述外还包括：用于年龄≥ 2 岁、已接受 Fontan 手术的先天性心脏病儿科患者的血栓预防。2022 年 4 月，我国批准了拜耳公司的利伐沙班干混悬剂用于出生至 18 岁以下的儿科患者，在至少 5 d 的初始肠外抗凝治疗后，治疗 VTE 及降低复发性 VTE 的风险。

本研究通过利伐沙班干混悬剂首个儿科适应证开发过程中 MIDD 的应用，阐述 MIDD 在推进儿科药物研发中的作用。

1 利伐沙班干混悬剂的给药方案

我国批准的利伐沙班干混悬剂的用法用量与 FDA 批准的类似 [2]，用于治疗儿科患者的 VTE 和减少 VTE 复发风险的给药方案如表 1 所示。为了增加吸收，所有剂量都应该饭时服药或与食物同服。同时，为了维持治疗剂量，服用过程中应监测儿童的体质量并规律性检查给药剂量，特别是体质量低于 12 kg 的儿童患者。

由于未开展在 6 个月以下患儿中的相关研究，剂量方案尚未确定，因此对出生时不足 37 周、喂养天数低于 10 d、体质量低于 2.6 kg 的患儿不推荐使用本品。

表 1 从出生至 18 岁以下的儿科患者治疗 VTE 和减少 VTE 复发风险的推荐剂量

Tab.1 Recommended Doses for Treating VTE and Reducing Risk of VTE Recurrence in Patients from Birth to under Age 18 Years

剂型	体质量/kg	剂量/mg			日总剂量/mg
		每日 1 次	每日 2 次	每日 3 次	
仅干混悬剂	2.6～2.9			0.8	2.4
	3～3.9			0.9	2.7
	4～4.9			1.4	4.2
	5～6.9			1.6	4.8
	7～7.9			1.8	5.4
	8～8.9			2.4	7.2
	9～9.9			2.8	8.4
	10～11.9			3	9
	12～29.9		5		10
干混悬剂或片剂（1 mg Xarelto® 相当于 1 ml 混悬剂）	30～49.9	15			15
	≥50	20			20

2 开发思路

美国 FDA 审评报告显示 [3]，杨森公司早在 2012 年就递交了该药的儿科研究申请（proposed pediatric study request，PPSR），距其正式上市间隔近 10 年，这也反映出儿科药物开发难度之大。儿科适应证的开发通常基于成人数据，当目标适应证的疾病进程和治疗反应在成人和儿科人群间相似或不同年龄段间相似、已有数据说明药物体内暴露与其效应关系明确、药物（或活性代谢物）浓度可测定并且可预测临床反应时，可基于已有成人研究数据外推至儿科人群或基于已有年龄段的儿科人群研究数据外推至其他年龄段儿科人群 [4]。

考虑到血栓栓塞症（thromboembolism，TE）的病理生理学在成人和儿童群体间具有可比性，美国 FDA 认为利伐沙班治疗成人患者的安全性和有效性数据可以部分外推至儿童。部分外推需要有足够的药动学（PK）和药效学（PD）数据桥接来确定适当的剂量，并应该有足够的安全性和有效性数据来判断成人和儿童之间的差异，这些差异可能是由潜在的凝血系统成熟度或 TE 病理生理学特性引起的。由于包括新生儿在内的所有年龄段的儿童都可能经历 VTE，因此 FDA 最终同意了该药针对从出生到青春期晚期的儿童治疗 VTE 的研究。

利伐沙班儿科适应证开发时，首先进行儿童患者的 PK/PD［PD 凝血参数包括凝血酶原时间（prothrombin time，PT）、活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time，APTT）和抗 Ⅹ a 因子］分析，并与 VTE 成人患者以及健康成人的 PK/PD 关系进行比较，以评估 VTE 的成人与儿童患者在药物暴露 - 效应（exposure-response，E-R）关系方面的相似性。

基于以下3点原因选择稳态下的谷浓度（$c_{trough,ss}$）作为评价儿童与成人患者PK相似性的主要PK参数[3]：E-R关系的分析数据来源于一项成人深静脉血栓（deep vein thrombosis，DVT）/肺栓塞（pulmonary embolism，PE）Ⅲ期研究EINSTEIN-DVT/PE，该研究中成人患者服用利伐沙班的剂量为15 mg、每日2次，服用3周后改为20 mg、每日1次，用于反映利伐沙班暴露的3个参数有$AUC_{0\rightarrow 24\ h,ss}$、$c_{max,ss}$和$c_{trough,ss}$。单一变量逻辑回归分析显示，$c_{trough,ss}$与PD指标的相关性最强。多变量E-R分析中，分别对每日2次和每日1次的给药方案进行分析，复合终点1（DVT和PE复发）与$c_{trough,ss}$的降低有显著相关性，由于$c_{trough,ss}$在VTE儿童患者的年龄和体质量范围内达到的水平与成人相似，预计儿童和成人之间的疗效不存在有临床意义的差异。此外，达比加群酯在VTE儿科患者中的有效性外推也是采用$c_{trough,ss}$作为评价PK相似性的主要PK参数。

基于上述分析，初始儿童剂量通过匹配VTE成人患者20 mg、每日1次方案中利伐沙班的$c_{trough,ss}$范围来确定。Ⅲ期临床试验的给药方案是基于Ⅰ期、Ⅱ期临床试验结合群体药代动力学（population pharmacokinetics，PopPK）以及生理药代动力学（physiologically-based pharmacokinetic，PBPK）模型分析结果来确定的。其他的对低体质量患者增加给药频次的方案（如每日2次和每日3次药）则是基于对PK特征的分析而确定的。

3　模型应用情况

在VTE儿科适应证的开发过程中，主要用到PBPK模型和PopPK模型辅助各研究节点的剂量选择[3,5—6]。初始剂量确定时基于VTE成人适应证的研究基础建立PBPK模型，并通过对年龄相关参数进行调整得到VTE儿科适应证的模型，从而预测VTE儿科患者中的初始给药剂量。在获得儿科人群的数据后对PBPK模型进行优化改进，同时开展PopPK分析，对PopPK模型与PBPK模型的模拟结果进行比较，2个模型的模拟预测结果互为补充，以支持儿科适应证的开发。图1描述了PBPK和PopPK模型在开发过程中的应用情况[5]。

3.1　PBPK模型的应用

PBPK模型的开发遵循了常规流程[7—9]，初始模型通过成人研究数据进行验证。儿科PBPK模型

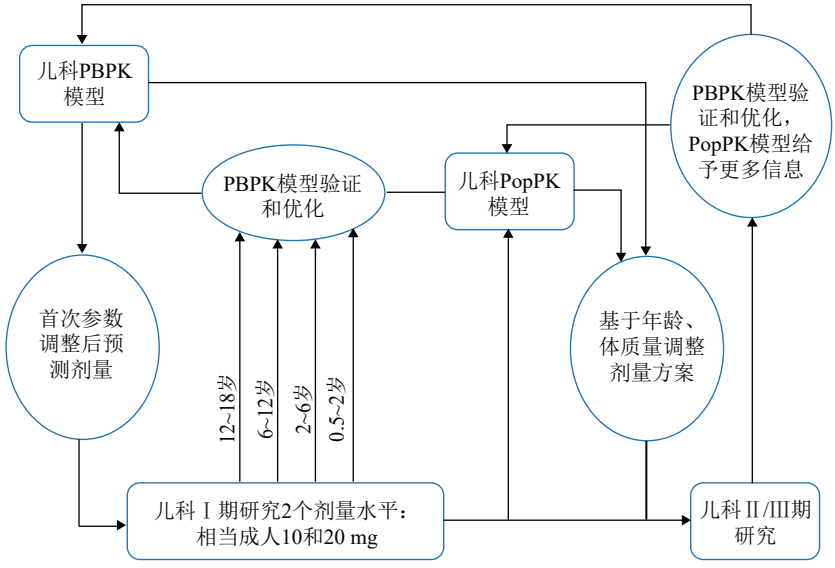


图1　利伐沙班干混悬剂儿科适应证开发过程中的PopPK和PBPK模型应用情况

Fig.1　Applications of PopPK and PBPK Models in the Development of Rivaroxaban Granules for Oral Suspension for Pediatric Indications

在 INCE 等建立的成人模型基础上开发[10]，考虑了人体（身高、体质量）、生理（如血流速度、器官体积、结合蛋白浓度、红细胞压积、心输出量）及 PK 参数（清除）等因素随年龄变化的影响[11]，采用血清白蛋白浓度用来评价儿童体内游离利伐沙班的浓度。

儿科 PBPK 模型建立后，通过预测儿科人群口服利伐沙班后的暴露来指导儿科临床试验初始剂量选择。将年龄和体质量因素都考虑在内，模拟出的所有年龄段儿科人群的暴露均在成人参考数据的范围内，但体质量低于 30 kg 的儿童的暴露低于目标成人暴露（AUC）。考虑到模型的不确定性，在健康儿童中采取谨慎的剂量方案开展单剂量给药研究。

获得首次儿童 PK 数据后，对观测数据和模型预测数据进行比较，据此对 PBPK 模型进行第一次预测能力评估。在观测数据中发现，当儿童体质量低于 40 kg 时利伐沙班在儿童体内的暴露较成人目标暴露有降低的趋势，与预测结果相似。因此建议体质量低于 40 kg 的儿童在使用利伐沙班干混悬剂时增加剂量，以匹配成人 20 mg、每日 1 次给药时的暴露水平。此外，还观察到随着年龄或体质量的降低，$c_{trough,ss}$ 有降低趋势，于是建议在 II 期临床试验中将干混悬剂序列中的相应组别调整为每日 2 次（BID）的给药方案。

在 II 期临床试验中对稳态下的血浆暴露情况（$c_{trough,ss}$）进行监测，观测体质量大于 40 kg 的儿童的 PK 数据，结果 PopPK 模型分析结果与 PBPK 预测结果相一致。对于体质量≥ 30 kg 的儿童，$c_{trough,ss}$ 和 $AUC_{24\ h,ss}$ 的观测结果大多在成人目标暴露范围内，因此对III期临床研究无调整剂量的建议。对于体质量 <30 kg 的儿童，若每天服用 1 次利伐沙班，则 $AUC_{24\ h,ss}$ 值通常低于成人的目标暴露量。因此，对于体质量 30 ～ 40 kg 的儿童，建议将剂量从 10 mg、每日 1 次增加到 15 mg、每日 1 次，以实现匹配成人 20 mg、每日 1 次的目标暴露量。对于体质量 <20 kg 的儿童，尤其是体质量 <12 kg 的儿童，大多数个体的 AUC_{ss}、$c_{max,ss}$ 和 $c_{trough,ss}$ 值处于较低或低于成人参考范围。这一观测结果支持在 BID 给药方案中对体质量 12 ～ 20 kg 的儿童将剂量从 4 mg 增加至 5 mg 的建议。

除了辅助剂量选择外，利伐沙班的儿科 PBPK 模型还对以下评估给予了支持[3]：解释 6 ～ 12 岁儿童服用未经稀释的混悬液存在延迟吸收的现象；确定利伐沙班 BID 给药方案的患儿体质量的界值；解释延迟吸收情况对利伐沙班血药浓度的影响；评估食物的影响。

3.2 PopPK 模型的应用

在 VTE 儿科适应证的开发过程中，以成人 PopPK 模型的分析结果为基础，建立了儿童 PopPK 模型，并采用后续获得的更多儿童数据对模型做进一步优化。

对小于 6 个月的儿科人群的研究表明，其 $AUC_{24\ h,ss}$ 和 $c_{trough,ss}$ 的实际数据较 PBPK 模型的预测值偏低，提示真实的系统性消除速率比儿科 PBPK 模型的预测结果更快。由于体质量低于 12 kg 儿童的 $c_{trough,ss}$ 一直处于预测范围的较低部分，因此认为儿科 PBPK 模型只能可靠地预测体质量大于 12 kg 的儿童的 PK 参数。此后，将所有 2 岁以下以及体质量低于 12 kg 儿童的 PK 数据纳入 PopPK 模型进行分析，根据分析结果推荐了每日 3 次（TID）的给药方案，并将日剂量增加 50%，以增加利伐沙班在此群体中的暴露，达到成人暴露范围的 30%水平，缩短给药间隔的目的是为了增加 $c_{trough,ss}$ 水平。

除上述剂量调整外，III期临床试验结束后对获得的 0 ～ 18 岁儿童的所有 PK 和 PD 数据开展了 PopPK 模型分析，以检验各协变量对利伐沙班干混悬剂 PK 参数的影响，在最终的 PopPK 模型中对 3 种用于描述肾功能且影响利伐沙班 PK 参数的方法进行检验，结果显示肾功能相关协变量对儿童利伐沙班 PK 无显著影响。成人模型中定义了 5 个合并用药类别，在最终的儿科 PopPK 模型中对以上合并用药类别进行检验，结果显示对于接受中度或弱 CYP3A4 抑制剂治疗的受试者，没有明显的增加暴露的趋势；对于同时接受 CYP3A4 诱导剂和利伐沙班治疗的儿童，个体 PK 参数与根据体质量和给药方案预测的总体儿童结果趋势一致。

4 讨论

儿科药物的首次上市通常会滞后于成年人[12]，利伐沙班干混悬剂的批准与利伐沙班片相比滞后达 10 余年，严重影响了儿科人群用药的可及性。MIDD 可以应用在多个方面，如数据外推[13—14]、剂量选择[15—19]、儿科人群药物相互作用[20—21]、剂型开发[22]。通常，模型模拟会贯穿儿科药物开发的整个过程，在获得更新的儿科人群数据后需要对原有模型做进一步验证和优化，这是一个不断的学习 - 预测 - 验证的过程。

儿科药物开发的常用模型有异速生长模型、PopPK 模型和 PBPK 模型等，每个模型都有各自的优势和挑战，如 PBPK 模型在桥接儿童不同剂型、成人和儿童之间的疾病差异、预测治疗性蛋白的清除率等方面有明显优势，实际应用时需要全面充分地了解发育生理学以及在幼儿或新生儿方面存在的认知差距。在儿科人群药物研发过程中应鼓励收集与发育相关的生理数据，以促进中国儿科人群数据的积累与研究。

儿科药物开发过程中通常会建立多个模型，应将不同模型的模拟结果结合实际观测数据进行综合分析和考虑，最终进行临床决策。以上提到的 PBPK 和 PopPK 模型是利伐沙班儿科适应证开发过程中用到的主要模型，PBPK 模型在前期研究中对指导剂量选择起了主要作用，但在预测较低体质量和 2 岁以下儿童的 PK 参数时可靠性降低，后续基于前期积累的数据，并根据 PopPK 模型的预测结果为以上人群的给药方案选择提供了依据。这 2 个模型在研究过程中互相补充，共同为给药方案设计提供支持，提高了试验效率，避免了儿科人群暴露于不恰当剂量的情况。

声明：本文仅代表作者个人观点。

参考文献：

[1] 国家药品监督管理局药品审评中心．关于发布《模型引导的药物研发技术指导原则》的通告(2020 年第59 号)[EB/OL]．(2020-12-31)[2022-07-26]．https://www.cde．org．cn/main/news/viewInfoCommon/23b634adf79ecd4616bb91bcd66815f0.

[2] US Food & Drug Administration．Label of XARELTO (rivaroxaban) for oral suspension [EB/OL] (2021-12-20) [2022-07-26]．https://www．accessdata．fda．gov/drugsatfda_docs/label/2021/215859Orig1s000correctedLBL．pdf.

[3] US Food & Drug Administration．Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s) [EB/OL]．(2021-12-20) [2022-07-26]．https://www．accessdata．fda．gov/drugsatfda_docs/nda/2022/215859Orig1s000ClinPharmR．pdf.

[4] 国家药品监督管理局药品审评中心．关于发布《儿科用药临床药理学研究技术指导原则》的通告(2020年第70号)[EB/OL]．(2020-12-31)[2022-07-26]．https://www．cde．org．cn/main/news/viewInfoCommon/eedbe795dfe1d3ab2694c84e786e446e.

[5] WILLMANN S, THELEN K, KUBITZA D, *et al*. Pharmacokinetics of rivaroxaban in children using physiologically based and population pharmacokinetic modelling: an EINSTEIN-Jr phase I study [J]. *Thromb J*, 2018, **16**: 32.

[6] WILLMANN S, COBOEKEN K, ZHANG Y, *et al*. Population pharmacokinetic analysis of rivaroxaban in children and comparison to prospective physiologically-based pharmacokinetic predictions [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2021, **10**(10): 1195-1207.

[7] MAHARAJ A R, EDGINTON A N. Physiologically based pharmacokinetic modeling and simulation in pediatric drug development [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2014, **3**(11): e150.

[8] LEONG R, VIEIRA M L, ZHAO P, *et al*. Regulatory experience with physiologically based pharmacokinetic modeling for pediatric drug trials [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, **91**(5): 926-931.

[9] JOHNSON T N, SMALL B G, BERGLUND E G, *et al*. A best practice framework for applying physiologically-based pharmacokinetic modeling to pediatric drug development [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2021, **10**(9): 967-972.

[10] INCE I, DALLMANN A, FRECHEN S, *et al*. Predictive performance of physiology-based pharmacokinetic dose estimates for pediatric trials: evaluation with 10 Bayer small-molecule compounds in children [J]. *J Clin Pharmacol*, 2021, **61**(Suppl 1): S70-S82.

[11] EDGINTON A N, SCHMITT W, VOITH B, *et al*. A mechanistic approach for the scaling of clearance in children [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2006, **45**(7): 683-704.

[12] 韩鸿璨, 王 骏, 李 栋, 等. 模型引导的药物研发在儿科人群用药研究中的应用及策略[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, **37**(22): 3193-3198.

[13] STATELOVA M, HOLM R, FOTAKI N, *et al*. Factors affecting successful extrapolation of ibuprofen exposure from adults to pediatric populations after oral administration of a pediatric aqueous suspension [J]. *AAPS J*, 2020, **22**(6): 146.

[14] STATELOVA M, HOLM R, FOTAKI N, *et al*. Successful extrapolation of paracetamol exposure from adults to infants after oral administration of a pediatric aqueous suspension is highly dependent on the study dosing conditions [J]. *AAPS J*, 2020, **22**(6):126.

[15] WANG J, VAN DEN ANKER J N, BURCKART G J. Progress in drug development-pediatric dose selection: workshop summary [J]. *J Clin Pharmacol*, 2021, **61**(Suppl 1): S13-S21.

[16] MAREK E, MOMPER J D, HINES R N, *et al*. Prediction of warfarin dose in pediatric patients: an evaluation of the predictive performance of several models [J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2016, **21**(3): 224-232.

[17] KIM C, PARK K, MCMAHON A W, *et al*. Drug safety in labeling for pediatric drug development and dose selection in submissions to the US Food and Drug Administration [J]. *J Clin Pharmacol*, 2021, **61**(Suppl 1): S133-S140.

[18] GREEN F G, PARK K, BURCKART G J. Methods used for pediatric dose selection in drug development programs submitted to the US FDA 2012−2020 [J]. *J Clin Pharmacol*, 2021, **61**(Suppl 1): S28-S35.

[19] BURCKART G J, VAN DEN ANKER J N. Neonatal and pediatric dose selection: Quo Vadis? [J]. *J Clin Pharmacol*, 2021, **61**(Suppl 1): S7-S8.

[20] CLEARY Y, GERTZ M, GRIMSEY P, *et al*. Model-based drug-drug interaction extrapolation strategy from adults to children: risdiplam in pediatric patients with spinal muscular atrophy [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, **110**(6): 1547-1557.

[21] HUANG W, NAKANO M, SAGER J, *et al*. Physiologically based pharmacokinetic model of the CYP2D6 probe atomoxetine: extrapolation to special populations and drug-drug interactions [J]. *Drug Metab Dispos*, 2017, **45**(11): 1156-1165.

[22] ABDEL-RAHMAN S M, AMIDON G L, KAUL A, *et al*. Summary of the National Institute of Child Health and Human Development-best pharmaceuticals for Children Act Pediatric Formulation Initiatives Workshop-Pediatric Biopharmaceutics Classification System Working Group [J]. *Clin Ther*, 2012, **34**(11): S11-S24.