

近年の小児医薬品承認品目における 外挿戦略・既存データの利活用事例

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会

本資料は日本製薬工業協会（製薬協） 医薬品評価委員会 臨床評価部会が作成しました。本資料の内容は製薬協の立場に基づくものです。企業活動とは無関係なものであり、利益相反はありません。

| 名前（所属企業名）* | 継続課題対応チーム7（小児医薬品開発）PEDEX/MIDDサブチーム |
|------------------------|------------------------------------|
| 齊藤正子（アステラス製薬） | 作成メンバー（パネリスト） |
| 庄子聡（ファイザー） | 作成メンバー（サブチームリーダー） |
| 武田純（アステラス製薬） | 作成メンバー |
| 辻本景英（ブリストル マイヤーズ スクイブ） | 作成メンバー（プレゼンター） |
| 中島彰仁（グラクソ・スミスクライン） | 作成メンバー |
| 名執真希子（ヤンセンファーマ） | 作成メンバー |
| 松島信子（ヤンセンファーマ） | 臨床評価部会推進委員 |

*五十音順



本日の内容

製薬協

1. 背景

- 小児医薬品開発を取り巻く環境
- 小児医薬品開発におけるモデリング&シミュレーション及び小児外挿

2. 本タスクフォースでの取り組み／小児申請データパッケージ調査

- 調査の概略
- 調査結果
- 小児外挿／M&Sアプローチによる既存データの活用事例まとめ
- 個別事例
 - 母集団薬物動態（PPK）解析を活用したExposure Matching
 - 生理学的速度論（PBPK）モデル解析を活用したExposure Matching
 - PK/PDモデルを用いたシミュレーションによる用法用量設定のサポート
 - 既存データの活用と統計学的アプローチ

3. まとめ



本日の内容

製薬協

1. 背景

- 小児医薬品開発を取り巻く環境
- 小児医薬品開発におけるモデリング&シミュレーション及び小児外挿

2. 本タスクフォースでの取り組み／小児申請データパッケージ調査

- 調査の概略
- 調査結果
- 小児外挿／M&Sアプローチによる既存データの活用事例まとめ
- 個別事例
 - 母集団薬物動態（PPK）解析を活用したExposure Matching
 - 生理学的速度論（PBPK）モデル解析を活用したExposure Matching
 - PK/PDモデルを用いたシミュレーションによる用法用量設定のサポート
 - 既存データの活用と統計学的アプローチ

3. まとめ



欧米及び日本における小児医薬品開発や医薬品情報

製薬協

- 欧米では、法制化により小児医薬品開発において一定の成果が得られたが、新生児を含む試験の実施や年齢に応じた小児用製剤等に課題が残るとされている。
- 国内では、未承認薬・適応外薬検討会議*による開発要請及び企業治験の進展による小児適応の承認取得から、小児適応を有する医薬品は増加しているが、適正な小児薬物療法を確立するには、品目数や添付文書情報は十分ではない。

米国：BCPA**，PREA***等の法制化で，小児情報を含む薬剤が増加，適切なデータが無い小児使用薬剤も減少。¹

The pediatric studies initiative: after 15 years have we reached the limits of the law?

Milne CP et al. Clin Ther. 2014;36(2):156-62

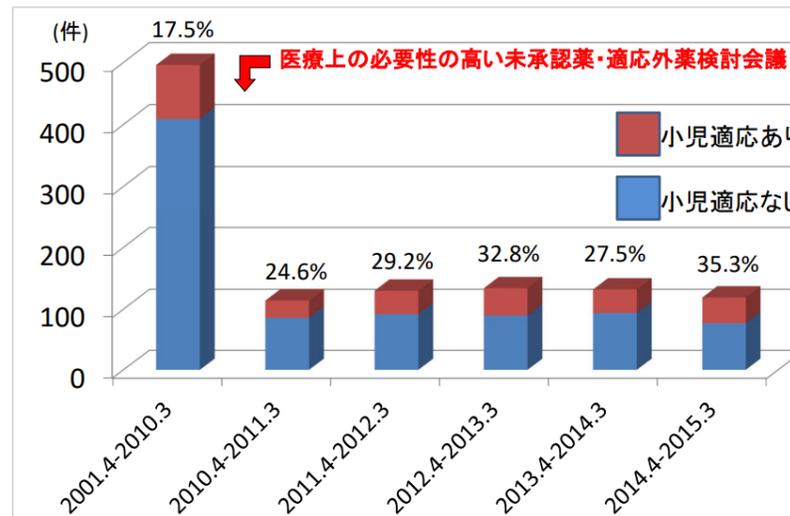
欧州：Pediatric Regulation導入後，260品目を超える小児用医薬品が承認，小児を含む臨床試験の数が50%増加（2007-2016）。²



国内：未承認薬適応外薬の検討や小児治験による適応拡大から，小児に関わる承認品目割合が増加したが，全体の約30%程度，2020年まで同様に推移。^{3,4}

添付文書に小児の用法用量が記載されている割合は13.5%，小児で頻繁に使用される医薬品でも49.2%にとどまる。⁵

小児用医薬品開発推進に向けて 公益社団法人日本小児科学会³



* 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 ** BCPA: Best Pharmaceuticals for Children Act, ** PREA: Pediatric Research Equity Act.

1. Milne CP et al. The Pediatric Studies Initiative: After 15 Years Have We Reached the Limits of the Law? Clin Ther. 2014;36(2):156-62. 2. Report from the Commission to the European Parliament and the Council. State of Paediatric Medicines in the EU 10 years of the EU Paediatric Regulation COM (2017) 626. 3. 小児用医薬品開発推進に向けて（令和元年5月8日第12回厚生科学審議会資料2-2 日本小児科学会 <https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/000506648.pdf>）

4. 堀内大士.小児医薬品開発における行政の取組み. ファルマシア. 2022;58 (3): 201-6. 5. 荒牧ら. 小児頻用医薬品に関する医薬品添付文書における記載状況の調査. 医療情報学. 2018;38(6):337-48.



小児医薬品開発に関するガイダンスの充実/国内小児開発促進の仕組みに関する議論

製薬協

- 小児開発全般，小児用医薬品開発における外挿（以下，小児外挿），特定疾患に関する小児外挿等，小児臨床試験に関する各種ガイダンスの整備が進められている。
- 国内では，薬事規制のあり方に関する検討会*において，小児医薬品開発を促進する仕組みとして，柔軟な承認申請パッケージ並びにモデリング&シミュレーション（以下，M&S）及び，既存データの活用が論点として示された。

小児臨床試験に関するICHガイドライン

• 2000年 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

小児臨床試験，小児用製剤，試験開始時期，年齢区分，倫理等，全般的な事項について解説。

• 2017年 E11(R1)

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の補遺

科学的アプローチ，小児外挿とM&Sの活用に関しても言及。

• 2022年 E11A (案)

小児用医薬品開発における外挿

小児外挿アプローチの体系化，試験デザイン，M&S，統計解析手法の解説。

小児開発における外挿に関するガイダンス等

• 2018年 EMAリフレクションペーパー

Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics

• 2018-2019年 EMA/FDA てんかん部分発作・感染症に関するガイダンス/ (案)



• 2020年 厚労省通知 成人と併せて評価可能な小児臨床評価

成人と合わせて評価可能な小児(10歳又は12歳以上の小児)の臨床評価の留意点について

申請パッケージでM&Sや既存データを活用

・創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方検討会（2023年8月）**

小児用医薬品の開発を促進する仕組みについて（続）

対応の方向性（案）

承認申請パッケージの柔軟性

- 以下のような取組により，小児の治験実施の要否に関する考え方を整理し，明確化してはどうか。
 - 国際的に用いられているモデル&シミュレーション（M&S）の活用や，海外データ，文献情報等により有効性・安全性が説明できる場合を整理し，明確化する。
 - 新有効成分や新効能医薬品については，少なくとも10-12歳以上の小児においては，一定の条件を満たせば，成人の承認申請時に併せて評価可能な場合があること（※）を周知する。

※令和2年6月30日事務連絡 成人と合わせて評価可能な小児（10歳又は12歳以上の小児）の臨床評価の留意点について

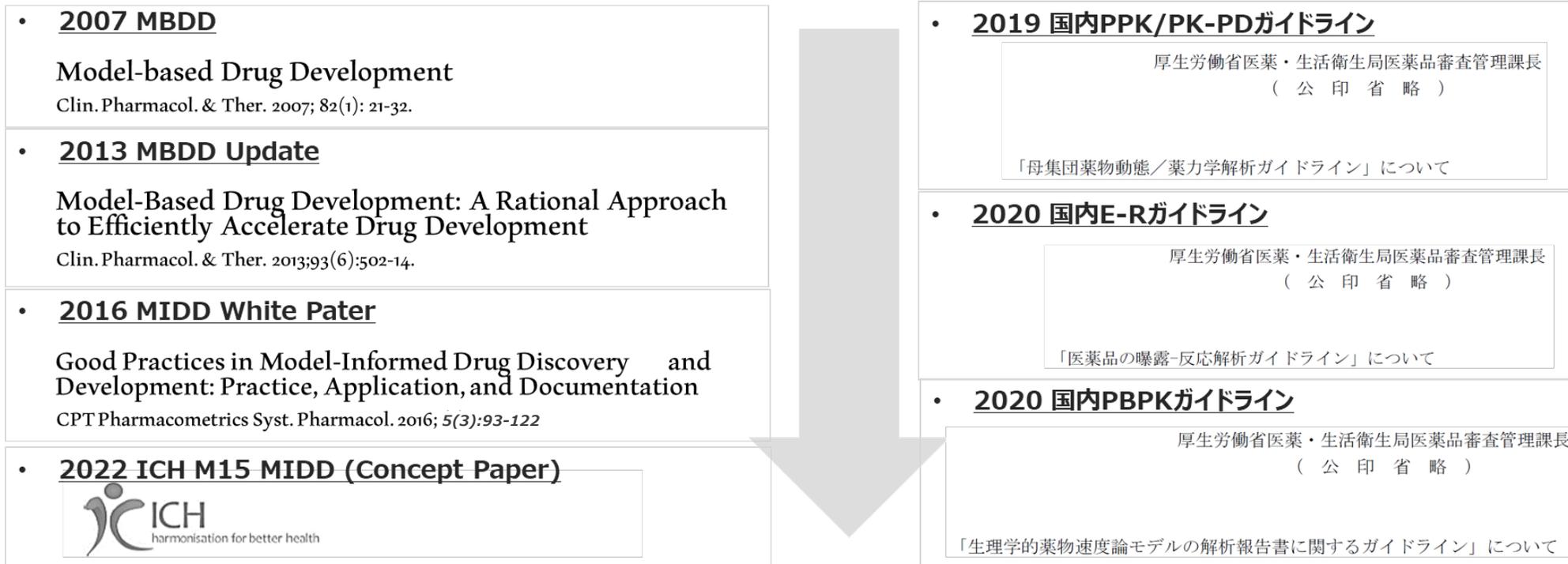
*創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会（https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-iyaku_128701_00006.html）. **<https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/001118959.pdf>



臨床開発においてM&Sの活用は開発戦略の一部となっている

製薬協

- 医薬品開発では、M&Sを用いたModel-Informed Drug Development (以下、MIDD) アプローチが確立され、日本においてもM&Sに関するガイドラインが整備されてきた。
- 成人・小児のいずれにおいても、臨床開発においてM&Sの活用は開発戦略の一部となってきている。



E-R: Exposure-Response; MBDD: Model-Based Drug Development; PBPK: Physiologically-based Pharmacokinetic; PK-PD: Pharmacokinetic-Pharmacodynamic; PPK: Population Pharmacokinetic



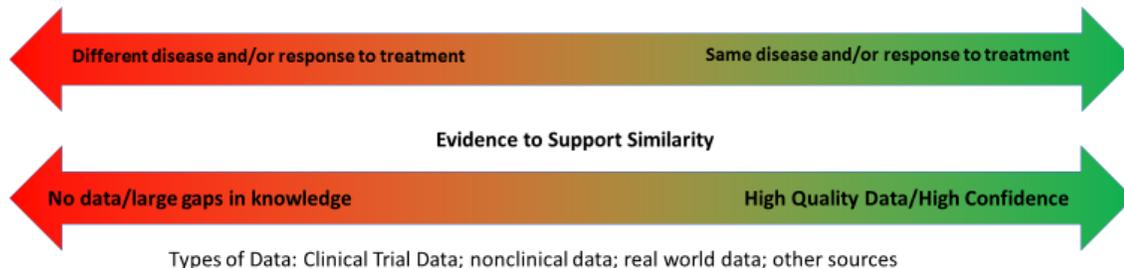
小児医薬品開発ではM&Sによる既存データ活用が強力なツールとなる

製薬協

- **小児外挿** = 「疾患経過及び期待される医薬品への反応が、小児及び参照集団（成人又は他の小児集団）の間で十分に類似していると推定できる場合に、小児集団における医薬品の有効かつ安全な使用を支持するエビデンスを提供する手段」¹
- 小児外挿の考え方はあらゆる小児開発に適用可能であり、二者択一の判断（外挿可or不可）ではなく、疾患類似性・治療反応・薬理学的特性からナレッジの不確実性や不足をふまえた多角的な評価を行い、エビデンスの統合・最大化を図る。
- M&Sは、小児開発・外挿の計画評価において強力なツールと成りうる。

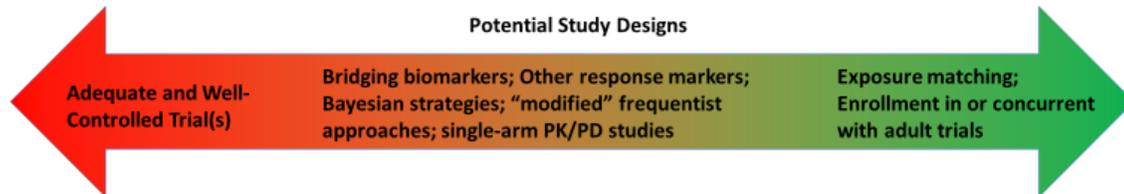
Pediatric Extrapolation Concept

Similarity of Disease and Response to Treatment Between Reference and Target Pediatric Population



Types of Data: Clinical Trial Data; nonclinical data; real world data; other sources

Pediatric Extrapolation Plan



ICH Harmonized Guideline Pediatric Extrapolation E11A Draft version (Apr 2022).

Knowledge Gap Identification for Drug X in pJIA (Section 3.6)

| | Disease | Drug Pharmacology | Response to Treatment | Safety |
|--|---------|-------------------|---|--|
| Identified gaps in knowledge | No | No | Yes [Dosing in pediatric patients] | Yes [Long-term safety concerns in class, e.g. malignancy, new autoimmune disease] |
| Do these gaps require additional data generation to finalize Extrapolation Concept | N/A | N/A | No | No |
| How will gaps be addressed in the Extrapolation Plan | N/A | N/A | 1. PK data in pediatric patients to support exposure matching | 1. Leverage existing data in TNF- α inhibitor class 2. Evaluate need for long-term safety data |

Green = No action required; Red = Action required; N/A = Not applicable because no gaps were identified (may be applicable in other scenarios)

ICH E11A Training Material Case Example (Jun 2022).

1. 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、薬生薬審発1227第5号、平成29年12月27日。



小児外挿アプローチの適用／既存データの活用事例は増加している

製薬協

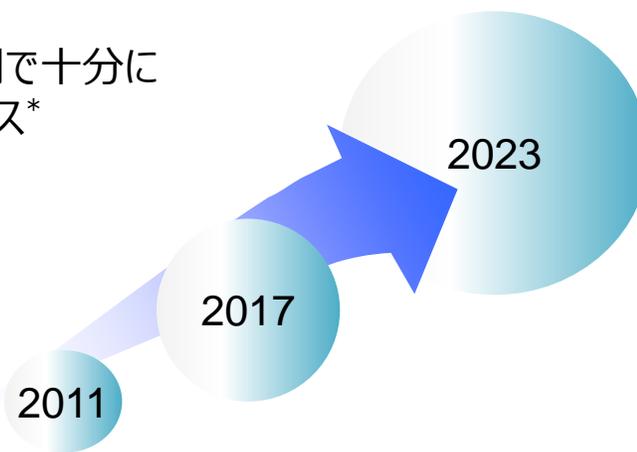
- USでは、既存データを小児に外挿した領域として、抗菌薬・抗ウイルス薬等に加え、新たな領域にもみられている。¹⁻³
- 小児外挿アプローチによる開発は増加傾向にあり、病態生理や治療反応に関する科学の進歩、並びに薬事規制の新たな取り組みが一部寄与しているものと考えられている。
- 特に既存情報（成人データ）の比較的多い小児開発ではM&S/MIDDアプローチは強力なツールと成り、国内の小児医薬品開発においても既に活用されている。

参照集団と対象小児集団の類似性に基づいた小児外挿のアプローチによる小児開発は増加傾向にあると考えられる¹⁻³

Complete Extrapolationの割合（調査期間）

疾患及び期待される治療効果が、参照集団と対象小児集団の間で十分に類似しているという仮定が、科学的なエビデンスから支持されるケース*

2011年報告（1998年-2008年）：14%¹
2017年報告（2009年-2014年）：34%²
2023年報告（2015年-2020年）：51%³



*2011年・2017年報告は、疾患は疾患進行とされ、他の条件として曝露-反応関係の類似性がある。

1. Dunne J et al. Extrapolation of Adult Data and Other Data in Pediatric Drug-development Programs. Pediatrics. 2011;128 (5): e1242-e1249.

2. Sun H et al. Extrapolation of Efficacy in Pediatric Drug Development and Evidence-based Medicine: Progress and Lessons Learned. Therapeutic Innovation & Regulatory Science. 2017;2017:1-7.

3. Samuels S et al. Pediatric Efficacy Extrapolation in Drug Development Submitted to the US Food and Drug Administration 2015-2020. J Clin Pharmacol. 2023;63(3):307-13.



本日の内容

製薬協

1. 背景

- 小児医薬品開発を取り巻く環境
- 小児医薬品開発におけるモデリング&シミュレーション及び小児外挿

2. 本タスクフォースでの取り組み／小児申請データパッケージ調査

- 調査の概略
- 調査結果
- 小児外挿／M&Sアプローチによる既存データの活用事例まとめ
- 個別事例
 - 母集団薬物動態（PPK）解析を活用したExposure Matching
 - 生理学的速度論（PBPK）モデル解析を活用したExposure Matching
 - PK/PDモデルを用いたシミュレーションによる用法用量設定のサポート
 - 既存データの活用と統計学的アプローチ

3. まとめ



本タスクフォースでの取り組み／小児申請データパッケージ調査の概略

目的

国内小児医薬品の申請データパッケージを対象に、小児外挿アプローチによる既存データの活用（M&Sの活用）について現状を調査・整理し、特徴的な事例を共有することにより、小児医薬品開発の促進につなげる。

調査対象

2019年1月～2023年3月に国内で承認された以下に定義する小児医薬品 **93品目**（審査報告書及び申請資料の公開情報に基づく調査）

- PMDAのWebサイトで公開されている審査報告書の「用法及び用量」又は「効能又は効果」に次のキーワード又は条件を含むもの。

ただし、後発品、バイオ後続品、公知申請品目、診断薬は除外した。

<キーワード> 小児，早産児，未熟児，低出生体重児，新生児，乳児，幼児，児童，青年，青少年，患児，未就学児，学童，歳（15歳未満の場合）

<条件> 用法及び用量が体重毎の区分で記載かつ体重40kg以下の区分あり（用量がmg/kg記載かつ最大用量等から体重40kg以下の区分が読み取れる場合も含む）。
なお，体重40kg以下の区分はないが，小児と考えられる品目も含めた。

調査方法

- 審査報告書の情報に基づき、小児外挿アプローチに関する項目を調査し全体的な傾向を検討する（全品目）。
- 審査報告書及び申請資料の情報（公開情報）に基づき、小児外挿アプローチによる既存データの活用事例を深掘りする（特徴的な事例）。
- 以上の結果を踏まえて、既存データのさらなる有効活用や具体的なアプローチについて提案する。



分析調査の結果*

製薬協

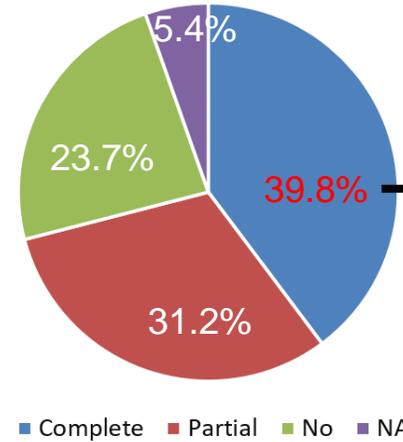
【小児外挿アプローチ】

- 小児外挿アプローチはComplete Extrapolationが最多で約40% (37/93件) であった。
- Complete Extrapolationのうち, 27件 (73%) が小児と成人の同時評価 [そのうち、18件が青少年と成人の同時開発, 9件が低年齢を含む小児と成人の同時開発], 8件 (22%) が特例承認, 2件 (5%) がExposure matchingであった。
- 審査分野毎に小児外挿アプローチの傾向は異なり, 感染症治療薬, 呼吸器・アレルギー用薬, 抗悪性腫瘍用薬ではComplete戦略が半数以上であった。

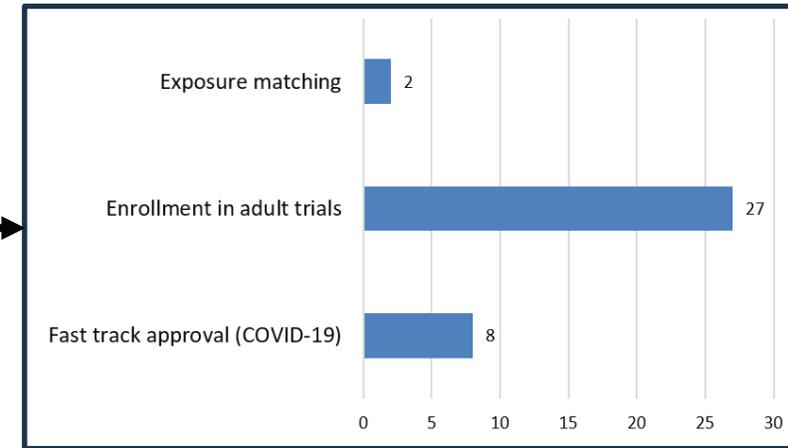
【用量設定におけるM&Sの活用】

- 小児患者での用量探索のデータは54件 (61%) で取得されておらず, 臨床試験用法・用量の設定に広くM&Sが活用されていた。
- 小児患者における承認申請用法・用量の設定根拠 (臨床試験中の曝露量に応じた調整を含む) へのM&Sの活用は42件 (45%) であった。

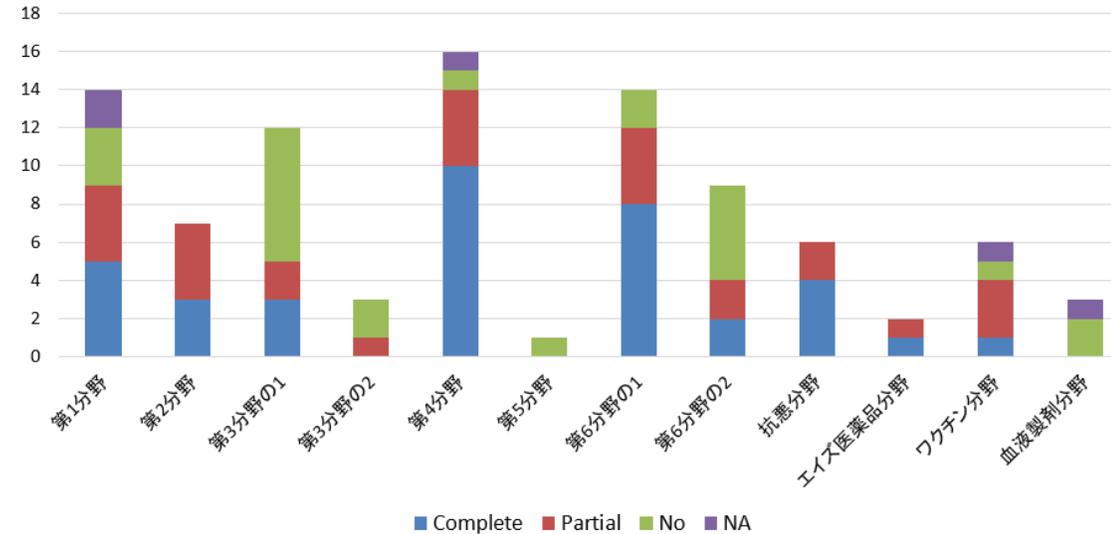
小児外挿分類 (Overall)



小児外挿分類 – Completeの内訳



審査分野別の小児外挿分類



Complete: Exposure matching; Enrollment in adult trials
Partial: Bridging biomarkers; Other response markers; Bayesian strategies; "Modified" frequentist approaches; Single-arm PK/PD studies, etc.
No: Controlled trial(s)

* 2024年3月時点の調査結果に基づく



小児外挿／M&Sアプローチによる既存データの活用事例

製薬協

| アプローチ・方法論 | 小児外挿／M&Sアプローチによる既存データの活用事例 | 該当する承認品目（例） |
|-------------------------|--|---|
| 母集団薬物動態（PPK）解析 | <ul style="list-style-type: none"> 小児臨床試験の用量設定や臨床試験と異なる用法用量を含む推奨用法用量の設定（Exposure Matching, Full Extrapolation） <ul style="list-style-type: none"> 多くの薬剤の小児臨床試験の用量設定 抗菌薬，抗ウイルス薬，分子標的薬などにおける，PKに基づく有効性の外挿 実データの不足をシミュレーションによりサポート | チキサゲビマブ・シルガビマブ，ニルマトレルビル・リトナビル，エヌトレクチニブ，ラコサミド，サトラリズムマブなど多数 |
| 生理学的薬物速度論（PBPK）モデル解析 | <ul style="list-style-type: none"> 発達過程の代謝酵素発現量を組み込んだ年齢別用量設定（特に低年齢の小児患者） | エヌトレクチニブ，リバーロキサバンなど |
| 曝露-反応（E-R）解析 | <ul style="list-style-type: none"> 成人の有効性の情報を小児の有効性の解釈に活用 小児の有効性バイオマーカーと曝露量の関係から用量設定をサポート | アンブリセンタン，フェソテロジン，アダリムマブなど |
| 薬物動態/薬力学（PK/PD）解析・QSP*等 | <ul style="list-style-type: none"> バイオマーカーの変化量と小児体重分布を考慮したPK/PD解析から臨床成績の得られていない集団の用量設定をサポート バイオマーカー等の生体反応の予測・感度分析により有効性や用量設定をサポート | ブロスマブ，カプラシズマブ，メポリズマブ， コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチンなど |
| 既存データの活用 | <ul style="list-style-type: none"> ベイズ流の解析により成人の有効性を小児に外挿し，小児の有効性の解釈をサポート 非盲検臨床試験成績と外部観察研究との比較 ヒストリカルコントロール群，成人含む外部対照の使用 | アンブリセンタン，セクキヌマブ，オリプダーゼアルファ，デフィブロチドナトリウム，アダリムマブなど |

*Quantitative Systems Pharmacology

Exposure Matchingによる用量設定

1. 母集団薬物動態（PPK）解析を活用したExposure Matching

- ✓ 視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防薬：**サトラリズマブ**
- ✓ 小児用法・用量設定：疾患／薬理学／治療効果の類似性（成人vs小児）評価とPPK解析により予測した曝露量の比較に基づく。
- ✓ 補足：小児と成人で病態に差異がないことから、体重に差異がなければ成人と同様の有効性が期待出来ると判断された。

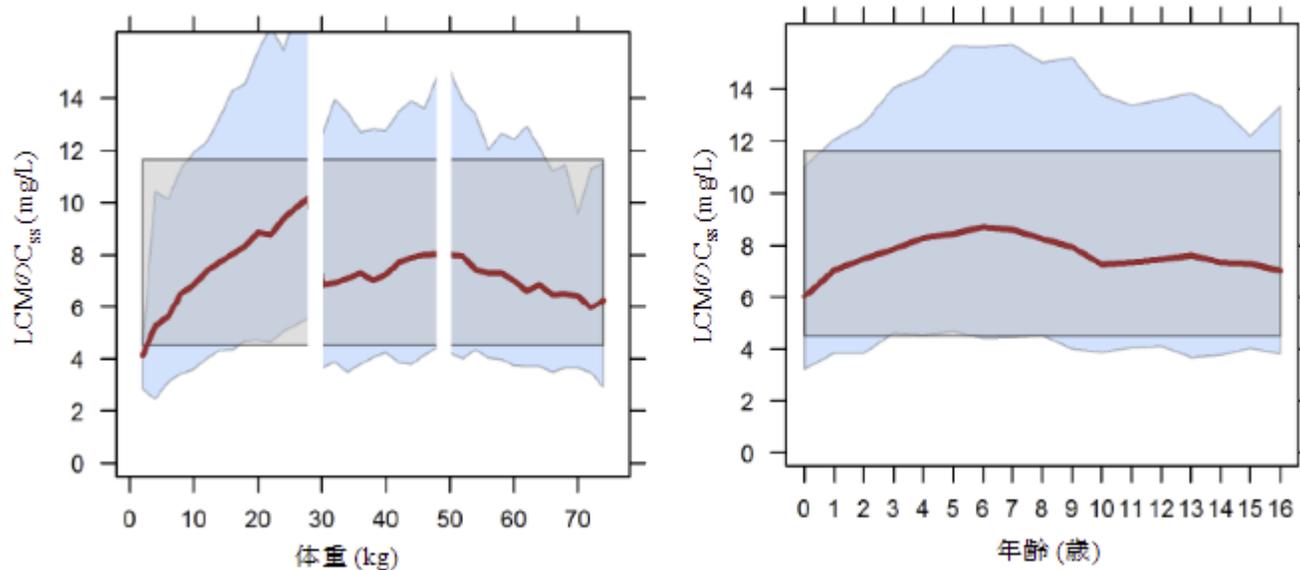


Exposure Matchingによる用量設定

製薬協

2. 母集団薬物動態 (PPK) 解析を活用したExposure Matching

- ✓ てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）：**ラコサミド**
- ✓ 小児用法・用量設定：アロメトリック式を用いてモデル構築をし、PPK解析により体重・年齢毎の曝露量との関係を検討した。
- ✓ 補足：成人の推奨用量（400 mg）投与時の曝露量を指標に、全小児集団を対象にした体重・年齢毎の分布を考慮した曝露量のシミュレーション結果を基に、体重区分ごとの投与量を設計した。



申請資料概要 (2019年, 2.7.2.2.3.3) 図2-2より引用
<https://www.pmda.go.jp/drugs/2019/P20190122002/index.html>

C_{ss} : 定常状態の平均血漿中濃度、LCM: ラコサミド

注1: LCMの用量は、体重30 kg未満の小児では12 mg/kg/日、体重30~50 kg未満の小児では8 mg/kg/日、体重50 kg以上の小児では400 mg/日として体重(左図)及び年齢(右図)ごとにシミュレーションした

注2: 赤線は C_{ss} の中央値を、青の網掛けは90%推測区間を示す。灰の網掛けは成人にLCM 400 mg/日を投与した時の90%推測区間を示す

CL0177 解析報告書 (5.3.3.5.3) extension Figure 1, Figure 2

Exposure Matchingによる用量設定

3. 生理学的薬物速度論 (PBPK) モデル解析を活用したExposure Matching

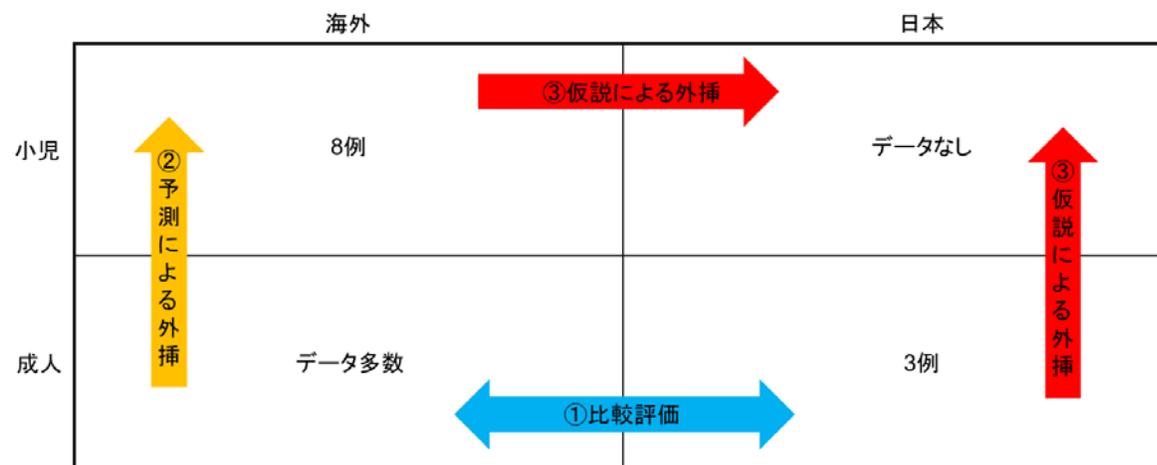
- ✓ NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌治療薬：エヌトレクチニブ
- ✓ 小児用法・用量設定：小児対象の海外第I相試験における安全性／有効性，発達過程の体格変動を加味したPPK解析による体重別の曝露量予測及びCYP3A4の発現量変動を加味したPBPK解析による年齢別の曝露量予測に基づく。

表 46 本薬の推定曝露量

| | | 用法・用量 | AUC _{ss} (nmol・h/L) |
|-------|---------------|--------------------------|---------------------------------|
| (I) | 誕生直後から生後1カ月未満 | 100 mg/m ² QD | 38,400 (15,700, 85,700) |
| | | 150 mg/m ² QD | 56,300 (22,800, 126,000) |
| (II) | 生後1カ月～6カ月 | 250 mg/m ² QD | 50,900 (21,500, 88,400) |
| (III) | 生後6カ月～1歳 | 300 mg/m ² QD | 62,700 (23,200, 89,200) |
| | 1歳～1歳6カ月 | 300 mg/m ² QD | 60,300 (22,800, 92,600) |
| | 1歳6カ月～2歳 | 300 mg/m ² QD | 49,100 (22,600, 90,500) |
| | 2歳～2歳6カ月 | 300 mg/m ² QD | 53,600 (22,500, 97,600) |
| | 2歳6カ月～3歳 | 300 mg/m ² QD | 62,700 (22,100, 93,500) |
| | 3歳～3歳6カ月 | 300 mg/m ² QD | 61,200 (22,400, 94,200) |
| | 3歳6カ月～4歳 | 300 mg/m ² QD | 58,200 (22,600, 94,900) |
| | 成人 | 600 mg QD | 57,300 (27,900, 111,000) |

幾何平均値 (5%点, 95%点)

審査報告書 (2019年) https://www.pmda.go.jp/drugs/2019/P20190716001/450045000_30100AMX00015_A100_2.pdf





PK/PDモデルを用いたシミュレーションによる用量設定のサポート

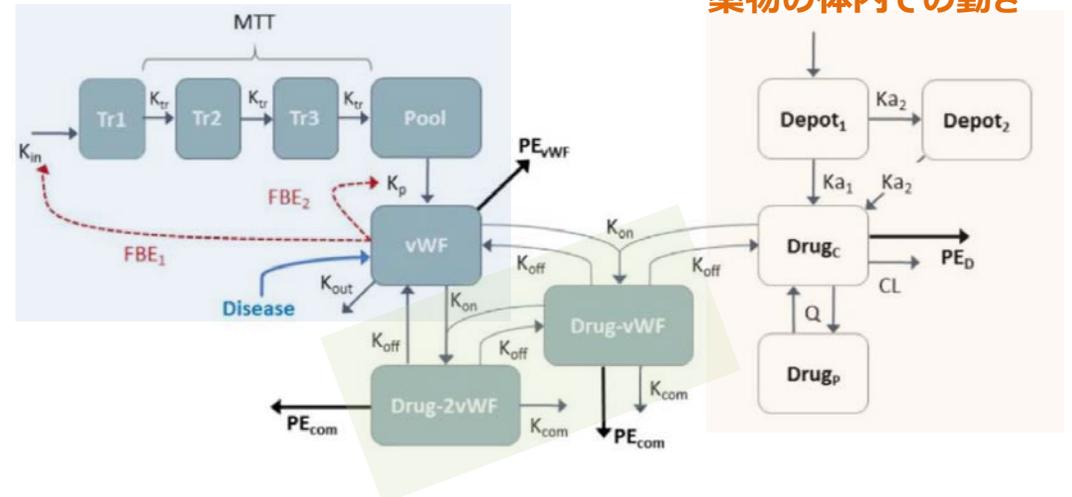
4. PK/PDモデル解析を活用した薬理メカニズムの定量的理解

- ✓ 後天性血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 治療薬：
- ✓ 小児用法・用量設定：
 - 後天性TTPの発症機序，病態生理学的特徴，診断，疾患経過及び疾患進行の指標尺度が12歳以上の小児と成人で明らかな違いはないと判断できる（レジストリデータ等に基づく）。
 - 12歳以上であれば凝固系は成熟しているとみなすことができることから，薬物治療に対する反応が成人と小児で大きく異なる可能性は低い。
 - カプラシマブのPKに影響を及ぼす因子の一つである vWF: Ag濃度は成人と小児で同程度であり，**PK/PDシミュレーションにより18歳未満かつ体重40 kg以上の後天性TTP患者の集団では成人の後天性TTP患者と同程度の曝露量が得られることが示唆され，凝固系が成熟した小児と成人で曝露-反応関係が大きく異なる可能性が低い。**
 - 非臨床試験及び成人での既存の知見から小児に特有の安全性の懸念は示唆されていない。
 - これらの理由により，**実際の臨床試験に18歳未満の小児患者の組み入れ実績はなかったが，12歳以上かつ体重40 kg以上の小児について成人と同じ用法・用量での承認が認められた***。

カプラシマブ

PDマーカーの生成とフィードバック

病態生理が小児と成人、又は症状別で異なる？



薬物の体内での動き

薬剤とPDマーカーの結合関係

PKに影響を及ぼす因子は何か？
体重？ PDマーカーの量？

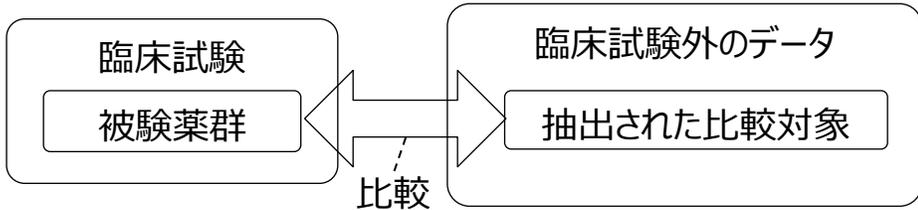
* 製造販売後に小児への本剤投与時の有効性，安全性，PK等に関する情報を収集することを前提として



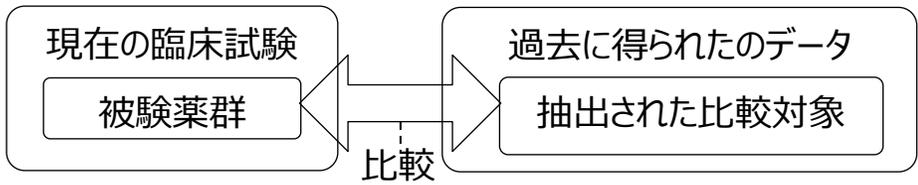
統計的に注目すべき試験デザイン及び解析 (1: 概念略図)

製薬協 5. 既存データの活用 (1)

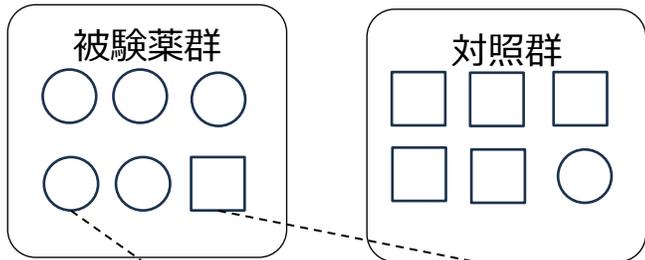
外部対照: 臨床試験の外側に置かれた対照群



ヒストリカルコントロール*: 過去のデータによる対照群



傾向スコア: 群以外の背景情報から求めた、それぞれの症例が被験薬群に入っていたであろう確率。

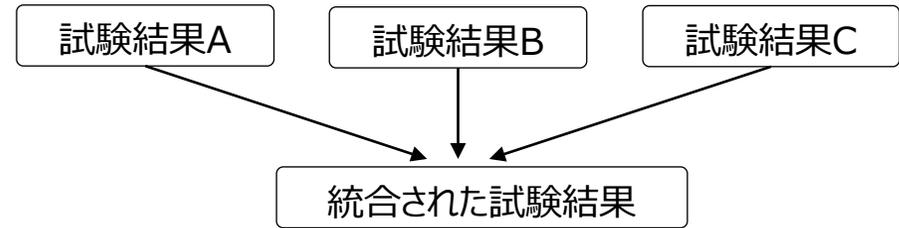


被験薬群に入る確率が高いであろう症例

被験薬群に入る確率が低いであろう症例

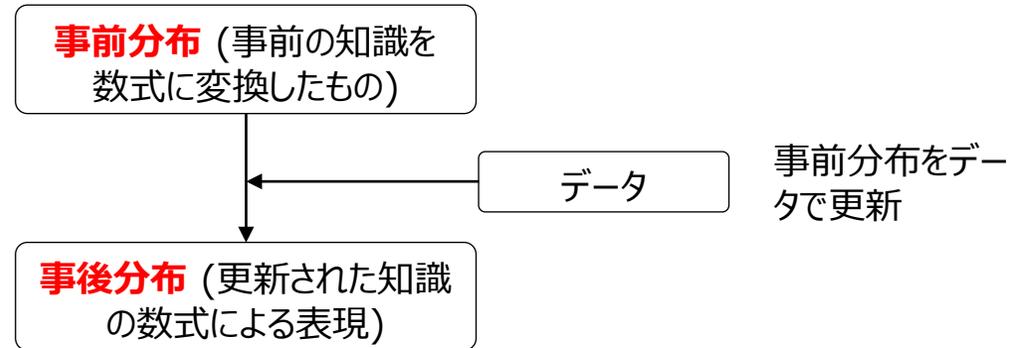
傾向スコアにより背景情報の偏りを調整したもとの被験薬群と対照群の比較を試みる。

メタアナリシス: 複数試験の結果を統合する



統合された試験結果は閾値や仮想的な対照などとして用いられる。

ベイズ統計学: 事前の知識をデータで更新する



事後分布は事前分布とデータを統合した結果 (「成人データから構成された事前分布」+「小児試験で得られたデータ」) とも解釈できる。さらに、小児試験結果に成人試験の結果を取り込んだとも解釈できる。

*外部対照でない (現在の試験内で設定する) ケースも含まれるため、外部対照と分けて整理している。



統計的に注目すべき試験デザイン及び解析 (2: 事例一覧)

製薬協 5. 既存データの活用 (2)

| ①品目, ②適応, ③統計手法 | 概略 |
|--|---|
| ①オリプダーゼアルファ ②酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症 ③外部対照 | <ul style="list-style-type: none"> ➤ 被験薬群: 小児臨床試験 ➤ 対照群: 小児及び成人の自然観察研究から抽出 |
| ①セルメチニブ硫酸塩 ②神経線維腫症1型における叢状神経線維腫 ③外部対照, 傾向スコア | <ul style="list-style-type: none"> ➤ 被験薬群: 小児臨床試験 ➤ 対照群1: 自然観察研究から抽出 ➤ 対照群2: 他品目で行われたクロスオーバ試験第1期のプラセボ群 ➤ 傾向スコアによるマッチング及び逆確率重み付け (対照群1) |
| ①デフィブロチドナトリウム ②肝中心静脈閉塞症 ③ヒストリカルコントロール, 傾向スコア | <ul style="list-style-type: none"> ➤ 被験薬群: 現在の試験参加症例 (デフィブロチドコホート) ➤ 対照群: 試験参加施設が保有する過去のカルテデータから抽出 (ヒストリカルコントロールコホート) ➤ 傾向スコアを用いた層化による群間比較 |
| ①アダリムマブ ②潰瘍性大腸炎 ③成人試験のメタアナリシスによる閾値設定 | <ul style="list-style-type: none"> ➤ 小児試験のメインコホートと閾値との比較 ➤ 閾値は既存成人試験のプラセボ群のメタアナリシスの信頼区間の上限 ➤ メタアナリシスは, 同一薬剤の過去の試験, あるいは他社実施の過去の試験に対して実施 |
| ①アンブリゼンタン ②肺動脈性肺高血圧症 ③成人試験による小児試験の事前分布の構成 | <ul style="list-style-type: none"> ➤ 既存成人試験の結果を事前分布に変換 ➤ 事前分布をベイズ統計学の方法論により小児試験の結果に組み込み, 小児の有効性を算出 |
| ①セクキヌマブ ②乾癬 ③ベイズ流のヒストリカルプラセボの構築 | <ul style="list-style-type: none"> ➤ 実薬群のみの試験結果とヒストリカルプラセボとの比較 ➤ ヒストリカルプラセボはベイズ流メタアナリシスに基づく方法により構成 ➤ メタアナリシスは同一薬剤の既存成人試験及び小児試験, 他社実施の既存小児試験のプラセボに対して実施 |
| ①セクキヌマブ ②乾癬 ③成人データも活用した, ベイズ統計学を用いた小児の異なる重症度への外挿 | <ul style="list-style-type: none"> ➤ 小児重症例のプラセボ対照試験, 成人重症及び中等症のプラセボ対照試験から, 小児中等症のプラセボとの相対的有効性を算出 ➤ ベイズ流の方法を駆使し, 4段階の手順で相対的有効性を算出 |



本日の内容

製薬協

1. 背景

- 小児医薬品開発を取り巻く環境
- 小児医薬品開発におけるモデリング&シミュレーション及び小児外挿

2. 本タスクフォースでの取り組み／小児申請データパッケージ調査

- 調査の概略
- 調査結果
- 小児外挿／M&Sアプローチによる既存データの活用事例まとめ
- 個別事例
 - 母集団薬物動態（PPK）解析を活用したExposure Matching
 - 生理学的速度論（PBPK）モデル解析を活用したExposure Matching
 - PK/PDモデルを用いたシミュレーションによる用法用量設定のサポート
 - 既存データの活用と統計学的アプローチ

3. まとめ



まとめ

製薬協

- 国内では、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議による開発要請及び企業治験の進展による小児適応の承認取得から、小児適応を有する医薬品は増加しているが、適正な小児薬物療法を確立するには、品目数や添付文書情報は十分ではない。
- M&S/MIDD実装の進展、外挿アプローチに関するガイダンスの整備、科学的エビデンスの集積等から、**既存データを活用した小児開発へ向けた環境整備は進んでいる**。
- 小児医薬品開発を促進するためには、①**小児外挿及びM&S/MIDDのアプローチによる既存データの活用**及び②**小児集団と成人集団を併せた評価**などが有用であり、M&S/MIDDはナレッジの不足に対処する／エビデンスを補強する強力なツールと成りうる。
- 検討中の調査では、臨床試験や承認時の小児の用量設定では、疾患領域を問わず、成人の母集団モデル等による**M&Sアプローチの活用事例は増えてきている**ことが示された。
- **小児患者におけるPK/PD及びE-R解析**から有効性・安全性に関するエビデンスが補強されるようになってきている。
- 有効性の評価における**レジストリデータ、リアルワールドデータの活用、メタアナリシス/ベイズ統計学**などの統計学的方法論を活用した既存データの活用事例も増えてきている。これらの既存データの蓄積・充足に**産官学の連携**も重要になると考えられる。
- 国内外の成人データと海外の小児データが存在する場合など、M&S/MIDDをより積極的に利用することで、**日本人小児のデータの必要性（必要がないではなく、どの段階でどの程度のエビデンスが必要か）**について、科学的な議論を行う余地はある。
- 国内においても成人の開発段階から小児開発戦略を視野に入れ、科学的・定量的根拠に基づいたデータパッケージの充足性について、**企業・当局双方で議論**していく必要があると考える。