

# 本邦における小児用医薬品の開発戦略 及び小児外挿事例の調査報告

---

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会  
小児用医薬品開発タスクフォース（KT-7）

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（KT-7, 小児用医薬品開発）小児外挿/MIDD+申請パッケージ/規制サブチーム
木下 恭子（グラクソ・スミスクライン株式会社）	作成メンバー
香西 麻里子（ファイザーR&D合同会社）	作成メンバー（KT-7リーダー）
佐野 紘子（MSD株式会社）	作成メンバー
庄子 聡（ファイザーR&D合同会社）	作成メンバー（小児外挿/MIDDサブチームリーダー, ICH E11A EWG）
武田 純（アステラス製薬株式会社）	作成メンバー（ICH E11A SME）
辻本 景英（プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社）	作成メンバー
中島 彰仁（第一三共株式会社）	作成メンバー
中山 友希（バイエル薬品株式会社）	作成メンバー（申請パッケージ/規制サブチームリーダー）
間下 大樹志（ノバルティスファーマ株式会社）	作成メンバー
松島 信子（ヤンセンファーマ株式会社）	臨床評価部会副部長（KT-7担当）
村木 翔太（大塚製薬株式会社）	作成メンバー（プレゼンター）
吉成 望（ヤンセンファーマ株式会社）	作成メンバー
渡部 ゆき子（中外製薬株式会社）	臨床評価部会副部長（KT-7担当）

\*五十音順

# Agenda

1. 継続課題対応チーム7（小児用医薬品開発）の活動
2. ICH E11Aガイドライン及び小児外挿の主な論点とフレームワーク
3. 本邦における小児用医薬品の開発戦略及び小児外挿事例
  - ケーススタディ
    - エンレスト®（サクビトリルバルサルタン）
    - エヴキーザ®（エビナクマブ）
  - 有効性及び安全性の外挿における留意事項
4. まとめ

# 継続課題対応チーム7（小児用医薬品開発）の活動

## 本邦での小児用医薬品開発を促進するために

- ステークホルダー（規制当局・アカデミア・実施医療機関・患者及び患者家族等）との意見交換
- 小児用医薬品開発の課題解決に向けた取り組み及び情報発信

## ■ サブチーム活動

小児治験推進



“柔軟な承認申請パッケージ”についての検討及び情報発信を活動の軸の一つとする

\* Model-Informed Drug Development

# 小児用医薬品承認品目の申請パッケージ調査：全体傾向

## 調査の目的

本邦で小児適応を取得した品目について、開発から承認申請、製造販売後調査までの実態を包括的に調査し、小児用医薬品の開発戦略立案、承認申請に向けた検討の一助となる知見を広く発信する

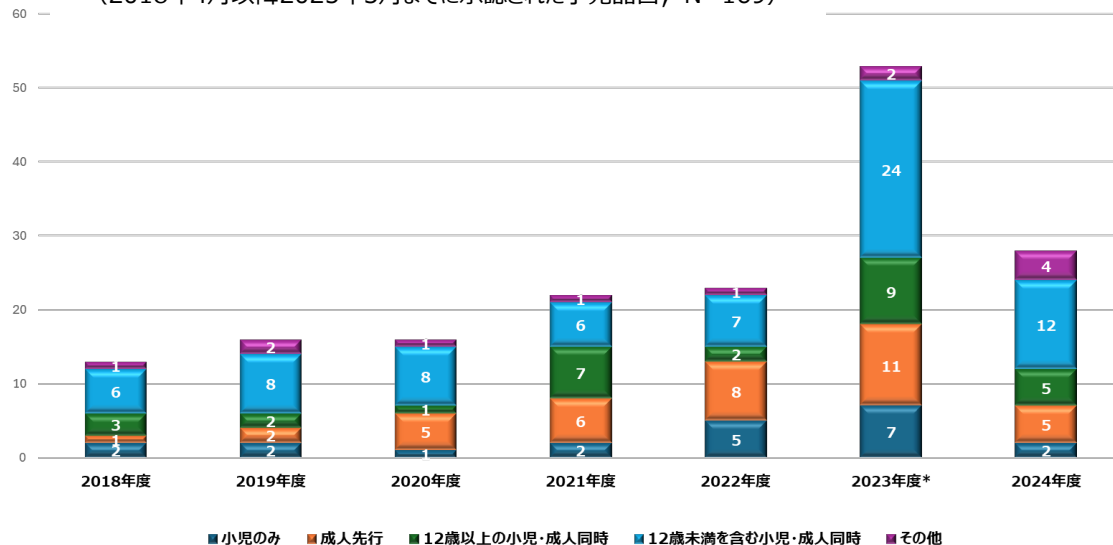
## 対象

### 2018年4月以降2025年3月までに承認された小児品目（169品目）

- ただし、後発品、バイオ後続品、公知申請品目、COVID-19適応品目は除外した。小児外挿の調査ではCOVID-19適応品目は含めた。

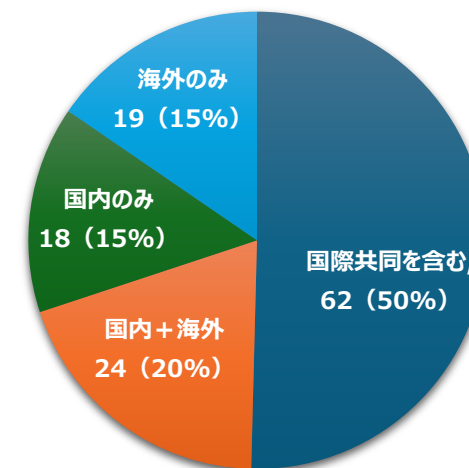
### 小児適応の年度別承認品目数および開発戦略

(2018年4月以降2025年3月までに承認された小児品目, N=169)



### 臨床データパッケージ構成

(2018年4月以降2024年9月までに承認された小児品目, N=123\*)

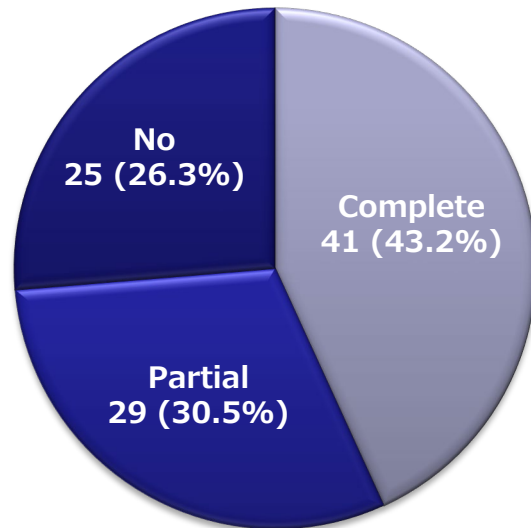


\*: 本邦のみでの承認品目を除く

# 小児用医薬品承認品目の申請パッケージ調査：小児外挿

## 小児外挿分類

(2019年1月以降2023年3月までに承認された小児品目, N=95)



小児外挿分類	該当例
<b>Complete Extrapolation</b>	曝露量マッチング, 成人対象臨床試験への組入れ
<b>Partial Extrapolation</b>	バイオマーカーを用いたブリッジング, ベイズ流アプローチ, 頻度論的な試験の成功基準の変更・調整, 単群 (非対照) PK/PD/安全性試験
<b>No Extrapolation</b>	無作為化比較試験

## 近年の小児用医薬品開発の傾向

- 小児用医薬品開発の促進を意図した国内外の各種薬事規制の整備及び環境変化により, 小児用医薬品承認品目数が増加し, その開発戦略 (臨床データパッケージ, 臨床試験デザイン, エビデンスの種類等) も多様化してきている
- 小児用医薬品開発を促進させるには, 海外と同時期から開発計画を策定し国際共同試験に参加すること, 既存データ (国内外の成人臨床試験, リアルワールドデータなど) やモデリング & シミュレーション, 小児外挿アプローチなどを最大限活用し, 柔軟にデータパッケージを検討することが有用であることが示唆される

## 小児臨床試験に関するICHガイドライン

### ICH E11 (2000年): 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, 試験の種類, 年齢区分, 倫理的問題等, 全般的な事項について解説

### ICH E11(R1) (2017年): 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

開発プログラムのための科学的アプローチ・最適化, 試験デザインと実施についての実践的側面, 小児外挿とモデリング&シミュレーションの活用に関して新たに言及

### ICH E11A (2024年): 小児外挿

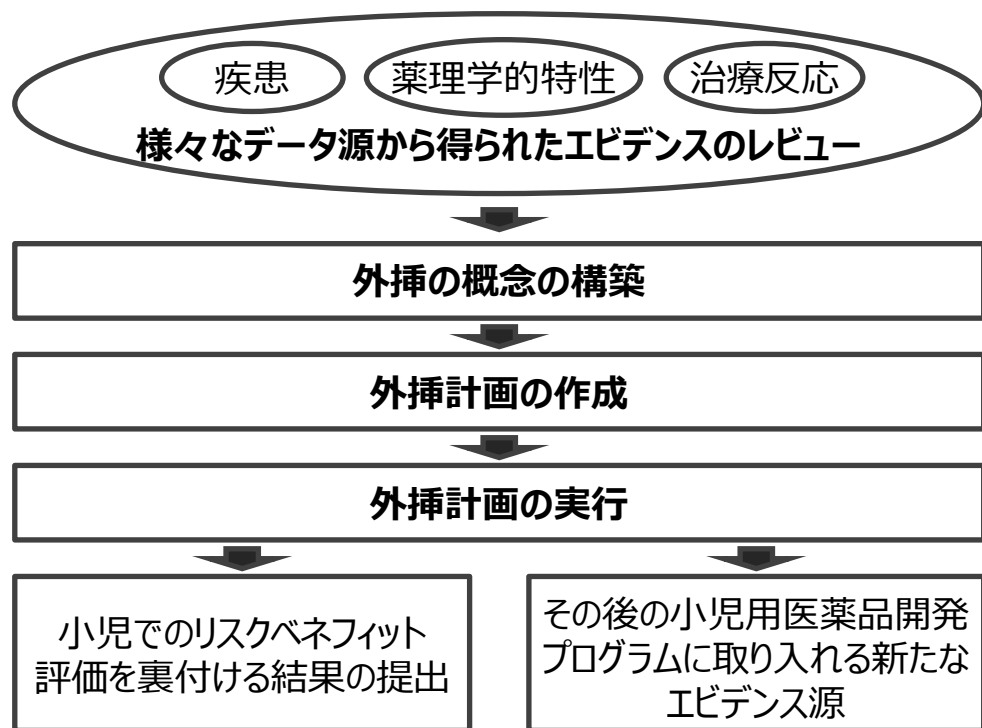
小児外挿アプローチの体系化, 試験デザイン, モデリング&シミュレーション, 統計解析手法等の解説

- **小児用医薬品開発における外挿（以下、小児外挿）とは？**
  - 「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」
- **ICH E11Aガイドラインの意図**
  - 小児外挿を活用することについて、より包括的な枠組みを示すために、E11（R1）を補完及び拡大する
  - 小児外挿が適用できる範囲、及び小児集団における医薬品の安全で効果的な使用の裏付けとなる知識の不確実性や不足に対処するために収集すべき情報について支援する
  - 安全性及び有効性を裏付けるためには外挿を実際にどのように適用すべきかを説明する

# 小児外挿 (ICH E11A) のフレームワーク

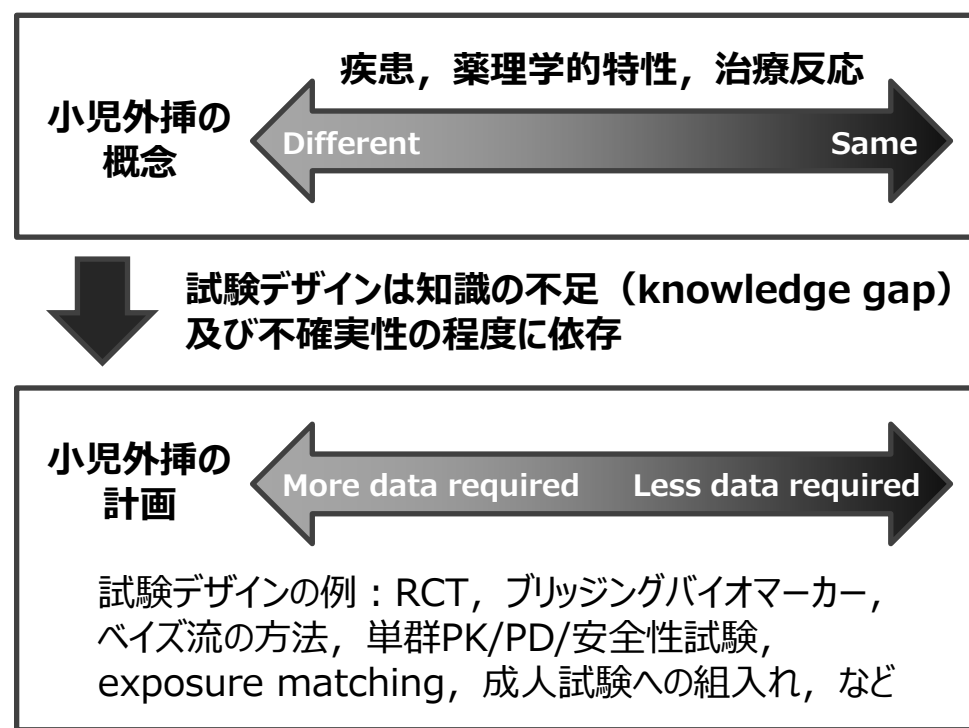
- 小児及び参照集団の間における**疾患・薬理・治療反応の類似性**の評価, 及び安全性に関する留意事項を踏まえ外挿の可能性を検討し, **既存情報や仮定の不確実性に応じた開発計画**を作成し実行する

## 小児外挿の枠組み



ICH E11A step 4 Figure 2より改変

## 連続体("continuum")としての小児外挿



ICH E11A step 4 Figure 1より改変

# 小児外挿 (ICH E11A) の主な論点

類似性の評価			安全性の留意事項
疾患	薬理学的特性	治療反応	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>疾患の病態生理</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 生化学, 遺伝/エピジェネティック, 細胞/組織/臓器系情報, 及び疫学的情報</li> <li>• 疾患の臨床症状が年齢に依存するか</li> <li>• 病態生理に共通するバイオマーカー</li> <li>• 未治療での転帰</li> </ul> </li> <li>• <b>疾患の定義</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 症状, 診断, 測定法, 疾患サブタイプ</li> <li>• 予後/予測因子, 遺伝的/エピジェネティック因子, 心理社会的因子等の考慮要素</li> </ul> </li> <li>• <b>疾患経過</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 疾患進行測定の評価項目/バイオマーカー</li> <li>• 短期/長期の臨床転帰</li> <li>• 利用可能な治療</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>被験薬の吸収・分布・代謝・排泄 (ADME) 特性</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 内因性/外因性因子がPKに及ぼす影響</li> </ul> </li> <li>• <b>薬力学及び作用機序</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 標的分子の発現, 感受性, 下流エフェクターの関与</li> <li>• オフターゲット作用</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>用量-曝露-反応 (D-E-R) 関係</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 発育や成熟, 疾患重症度, 前治療, 併用薬, 併発疾患, 臓器機能, 遺伝子構造等がD-E-R関係に及ぼす影響</li> <li>• 反応の評価に用いる評価項目</li> <li>• 評価項目間の関係性 (集団間で評価項目が異なる場合)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 対象集団の年齢</li> <li>• 参照集団の安全性データの量と質</li> <li>• オン/オフターゲット作用の可能性</li> <li>• 小児特有の短期/長期安全性データの必要性</li> <li>• 治療期間/治療効果の違い</li> <li>• 曝露量/安全域の違い</li> <li>• 活用できる非臨床情報</li> </ul>

## 既存情報のタイプ (外挿における確からしさ・不確実性)

非臨床データ	リアルワールドデータ	その他のソースデータ	臨床試験データ (その他の疾患)	臨床試験データ (同じ疾患)
--------	------------	------------	------------------	----------------

# Knowledge gapに対応した外挿計画の作成

- 外挿の概念について利用可能なエビデンスを統合後，対処すべき**knowledge gap**を特定し，それに対応した外挿計画を作成する

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

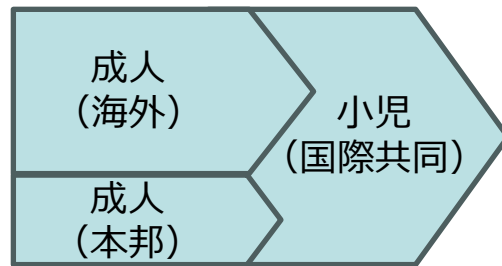
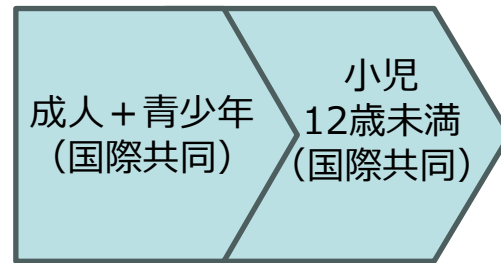
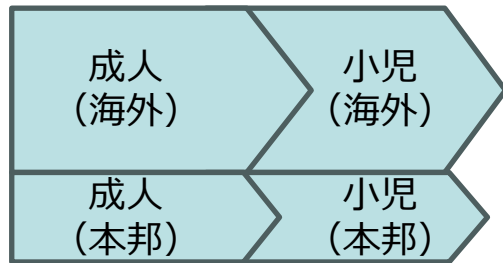
	Disease	Drug Pharmacology	Response to Treatment	Safety
Identified gaps in knowledge	No	Yes (Dosing in pediatric patients)	No	Yes [Long-term safety concerns in class, e.g. malignancy, new autoimmune disease]
Do these gaps require additional data generation to finalize Extrapolation Concept	N/A	No	N/A	No
How will gaps be addressed in the Extrapolation Plan	N/A	PK data to support pediatric dosing	N/A	1. Leverage existing data in TNF- $\alpha$ 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)

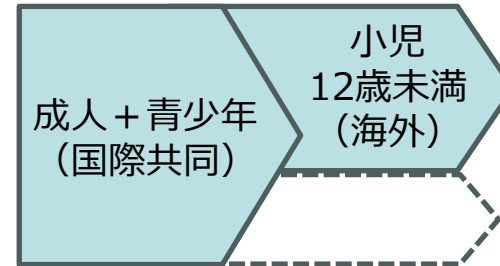
- ✓ 特定されたknowledge gapは何か
- ✓ 外挿の概念を完成させるうえで追加のデータが必要か
- ✓ 外挿の計画において，どのようにgapが対処されるか

# 本邦における小児用医薬品の開発戦略

- 小児用医薬品の臨床開発データパッケージの構成や試験デザイン（対象患者，エンドポイントの設定，対照群の有無，例数，等）は様々
- 小児患者を対象とした臨床試験を開始する時点，承認申請を行う時点での既知情報及び外挿における不確実性を踏まえ，最適な開発戦略・外挿戦略が検討される
- 小児用医薬品開発の効率化をめざし，国際共同試験の実施，成人・小児同時開発事例が増えている



エンレスト（後述事例）のパターン

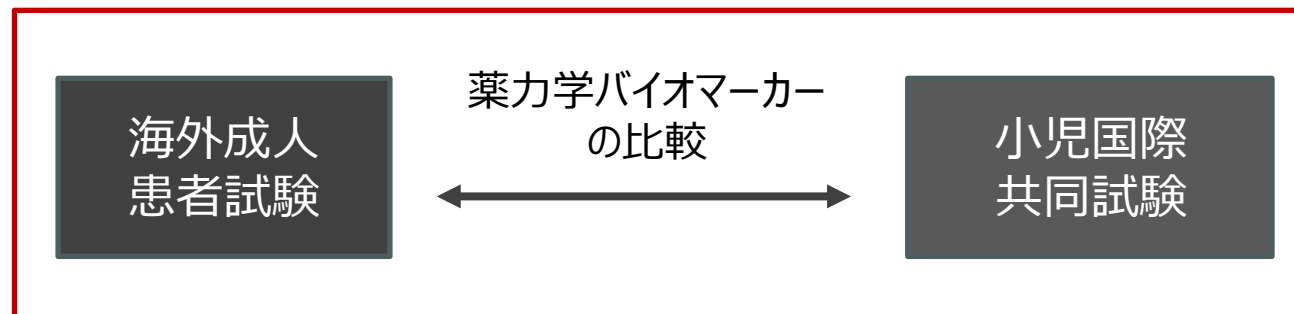


エブキーザ（後述事例）のパターン

etc.

# 本邦における小児外挿事例：エンレスト®

- サクビトリルバルサルタン（アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬）
- 適応症：慢性心不全（成人・小児），高血圧症（成人）
- 本邦では成人の慢性心不全について2020年に承認，小児の慢性心不全について2024年に承認
  - 米国では2019年，欧州では2023年に小児適応が承認
- 小児申請時に提出された主な試験：国際共同第II/III相試験
  - 成人患者集団で日本人と外国人で国内外差は見られていないため，日本人を含む小児患者（生後1か月以上18歳未満）を対象とした国際共同試験を実施した
- **薬力学バイオマーカーを用いて成人の有効性を小児に外挿した事例**として紹介



# エンレスト®：小児外挿の主な論点

## ● 疾患の類似性：

- 小児検証試験の対象である左室収縮機能障害による小児慢性心不全患者は、拡張型心筋症（DCM）を伴う成人HFrEF\*患者と病態生理、臨床経過及び心不全管理が類似している
- 補足：DCMを伴う心不全は、**成人と小児で十分に類似し小児外挿が成立しうる例としてICH E11Aに記載されている疾患である**

\*HFrEF：Heart Failure with reduced Ejection Fraction

## ● 薬理学的類似性：

- 生理学的薬物速度論（PBPK）モデル及びアロメトリックスケーリングにより、成人患者集団と小児患者集団（1～18歳未満）で同程度の曝露量となる用法・用量を推定し、**小児検証試験のPK/PDパートで評価し類似性を確認**

## ● 治療反応の類似性：

- 小児検証試験で、バイオマーカーである**NT-proBNPの低下割合**がDCMを有する成人患者と類似していることを確認

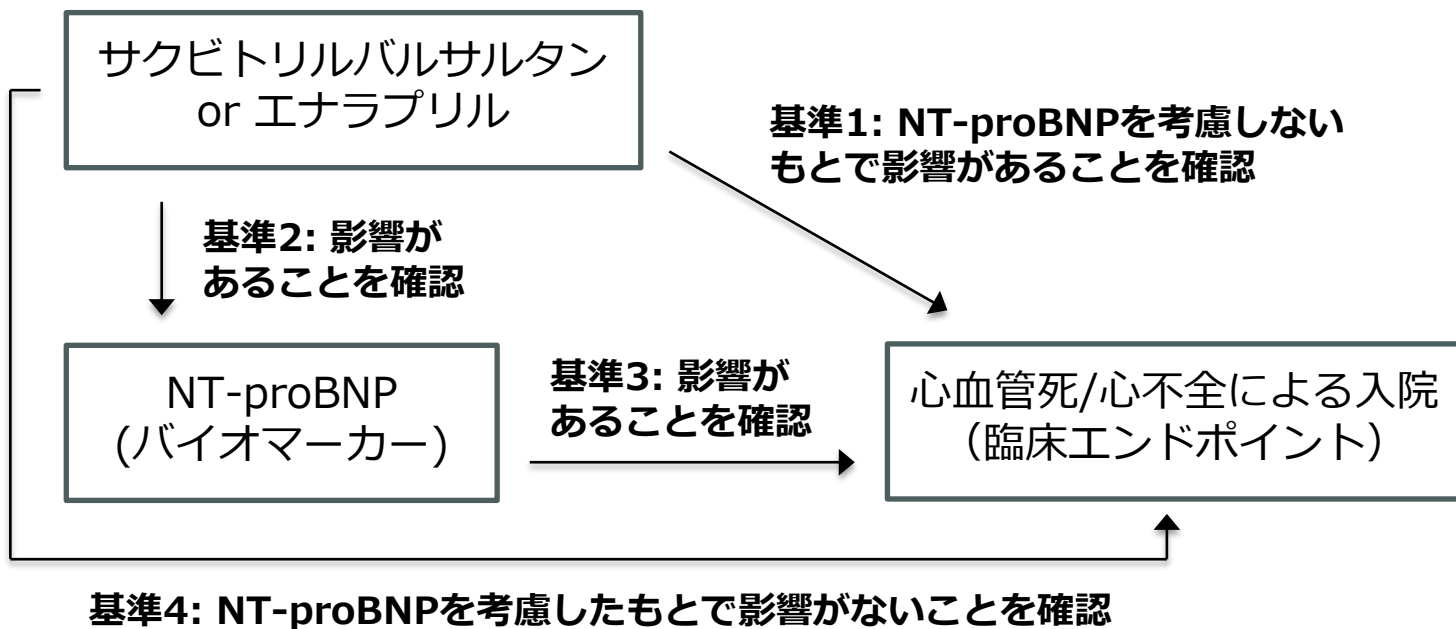


# エンレスト®：バイオマーカーNT-proBNPの適切性評価

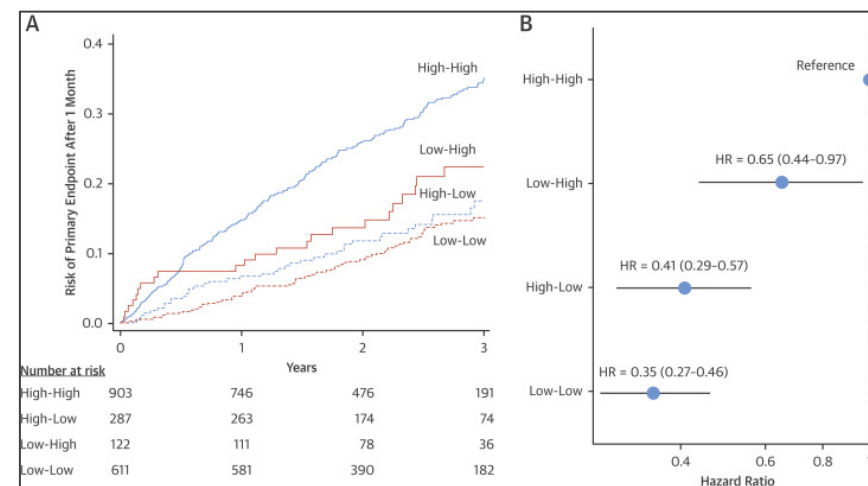
- 代替エンドポイントの適切性評価の統計的枠組みである**Prentice基準**に従い，成人臨床試験\*データを用いて**予後予測バイオマーカーとしてのNT-proBNPの適切性**が評価された

\*PARADIGM-HF試験（サクビトリルバルサルタンとエナラプリルの比較）

## Prenticeの4基準



## 成人試験データを用いた基準3の評価



NT-proBNP変化と臨床イベント発現  
リスクの関連

# エンレスト® : NT-proBNPによる成人/小児試験の比較

- 小児慢性心不全の患者数は少なく、**成人同様に心不全の悪化（死亡又は心不全による入院）を指標とした大規模試験を実施することは困難**→実施可能な症例数で評価可能な新たな指標として開発されたglobal rank endpoint\*を主要評価項目とし、小児を対象としたランダム化試験を実施
  - \*心不全の悪化に加え、症状及び身体機能に関する評価指標を含めた新たな指標
- 探索的評価項目である**NT-proBNPの比較**に基づき成人及び小児試験の有効性の類似性を示すことで、**心不全の悪化を指標とした成人検証試験の成績を、小児患者における有効性の説明に利用した**

		本薬群	エナラプリル群
<b>小児集団</b>			
B2319 試験			
ベースライン (pg/mL) <sup>a</sup>		3002.37±6400.33 (179)	2163.15±3618.49 (182)
ベースラインに対する比 <sup>b</sup>	4 週後	0.57 [0.50, 0.65] (81)	0.79 [0.68, 0.91] (76)
	12 週後	0.50 [0.45, 0.57] (159)	0.57 [0.49, 0.66] (155)
	52 週後	0.34 [0.27, 0.43] (144)	0.40 [0.31, 0.50] (133)
<b>成人全体集団</b>			
B2314 試験 (全体集団)			
ベースライン (pg/mL) <sup>a</sup>		2656.39±3465.88 (1150)	2499.56±3089.85 (1146)
ベースラインに対する比 <sup>b</sup>	1 カ月後	0.68 [0.65, 0.71] (971)	0.92 [0.89, 0.96] (971)
	8 カ月後	0.65 [0.61, 0.69] (885)	0.87 [0.83, 0.91] (874)
<b>成人DCM部分集団</b>			
B2314 試験 (DCM 部分集団)			
ベースライン (pg/mL) <sup>a</sup>		1907.53±2060.11 (213)	1842.62±1653.38 (192)
ベースラインに対する比 <sup>b</sup>	1 カ月後	0.57 [0.52, 0.62] (196)	0.92 [0.84, 1.00] (188)
	8 カ月後	0.48 [0.42, 0.56] (178)	0.79 [0.68, 0.91] (167)

a : 平均値±標準偏差 (例数)、b : 幾何平均値 [95%CI] (各測定時点の例数)

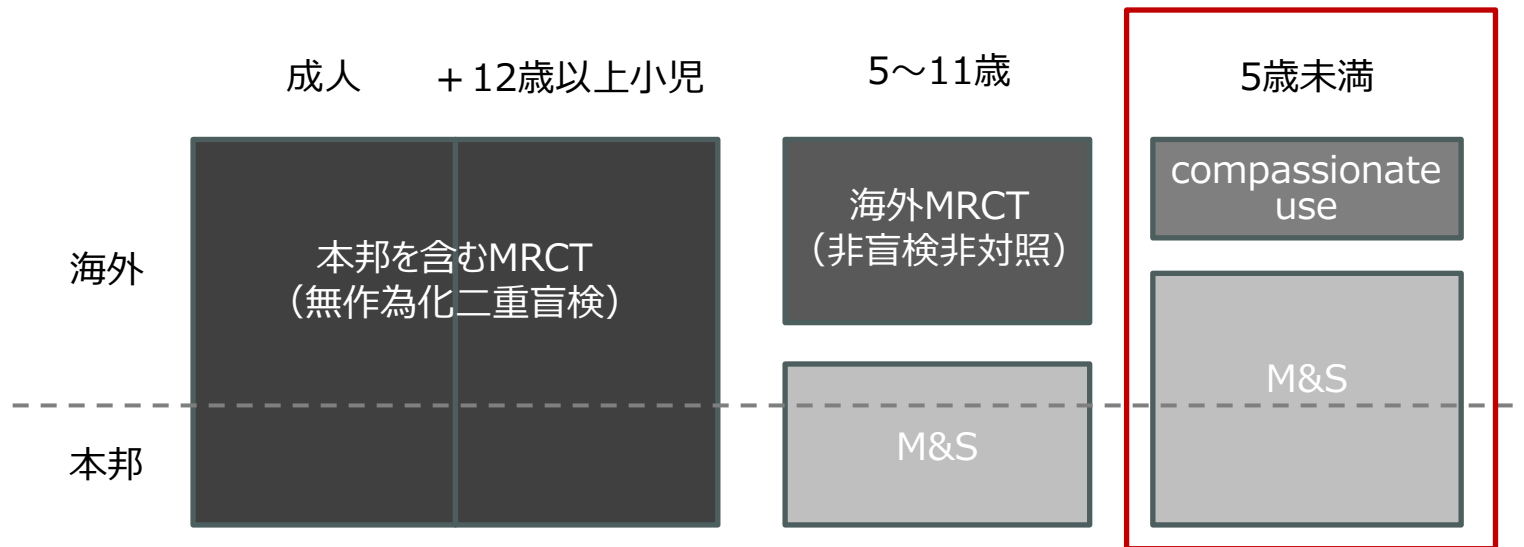
# エンレスト® : まとめとDiscussion

- ICH E11Aに示された小児外挿の原則を活用し、**薬力学バイオマーカーを用いて成人及び小児試験の有効性のブリッジングを説明した好例**であると考えられる
- NT-proBNPの予後予測バイオマーカーとしての適切性をPrentice基準に従って検討しており、小児外挿時のバイオマーカーの活用についての参考となる
  - 小児検証試験の主要評価項目（global rank endpoint）では、対照薬であるエナラプリル群に対するエンレスト群の優越性は示されなかった。しかし、エンレスト群においてNT-proBNPが低下していたことが審査報告書で肯定的に記載されており、小児において成人同様の評価指標の設定が困難な領域では、バイオマーカーが小児外挿に重要な役割を果たしうると考えられた。

	Disease	Drug Pharmacology	Response to Treatment	Safety
特定されたknowledge gaps	No	小児におけるPK/PD情報なし	小児における有効性の情報なし ✓ 成人患者集団と同様の評価項目を設定できない	No
外挿コンセプトを確立するうえで追加データが必要か	N/A	小児試験にPK/PDパートを設けデータ取得	NT-proBNPの予後予測バイオマーカーとしての適切性評価	N/A
外挿の計画においてknowledge gapsはどう対処されたか	N/A	N/A	予後予測バイオマーカーNT-proBNPを活用したブリッジング	N/A

# 本邦における小児外挿事例：エブキーザ®

- エビナクマブ（ヒトANGPTL3に対するヒトモノクローナル抗体）
- 適応症：ホモ接合性家族性高コレステロール血症（HoFH）
  - 2021年に米国及び欧州で，2024年に本邦で初回承認され，その後，5歳未満の小児における投与について，2024年に本邦で添付文書改訂，2025年に米国及び欧州で承認された
- **M&Sを含む既存データの活用により，追加臨床試験を実施せず，5歳未満小児への使用が可能となった事例**として紹介



エビナクマブ（遺伝子組換え）の「効能又は効果に関連する注意」

## 等の改訂について

一般名 販売名	一般名 エビナクマブ（遺伝子組換え）	販売名（承認取得者） エブキーザ点滴静注液 345 mg （Ultragenyx Japan 株式会社）
効能・効果	ホモ接合体家族性高コレステロール血症	
改訂の概要	1. 「効能又は効果に関連する注意」の項における「5歳未満又は体重15kg未満の患者における有効性、安全性は確立していない。」の記載を削除する。 2. 「薬物動態」の項に、母集団薬物動態モデル及び母集団薬物動態／薬力学モデルを用いたシミュレーション結果を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	母集団薬物動態モデル及び母集団薬物動態／薬力学モデルを用いたシミュレーション結果等より、5歳未満の患者における曝露量及びLDL-Cの低下効果は5歳以上の患者と大きく異ならないと推定されたことから、改訂することが適切と判断した。	

# エブキーザ®：小児外挿の主な論点

## ● 疾患の類似性：

- HoFHの原因は成人患者と小児患者で同一，治療目標（LDL-Cの低下及びイベントリスクの低下）も成人及び小児で同じ
- 補足：家族性高コレステロール血症は，本邦通知「**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**」で，成人と小児集団を一つの集団として評価することが可能と言及されている疾患である

## ● 薬理的類似性：

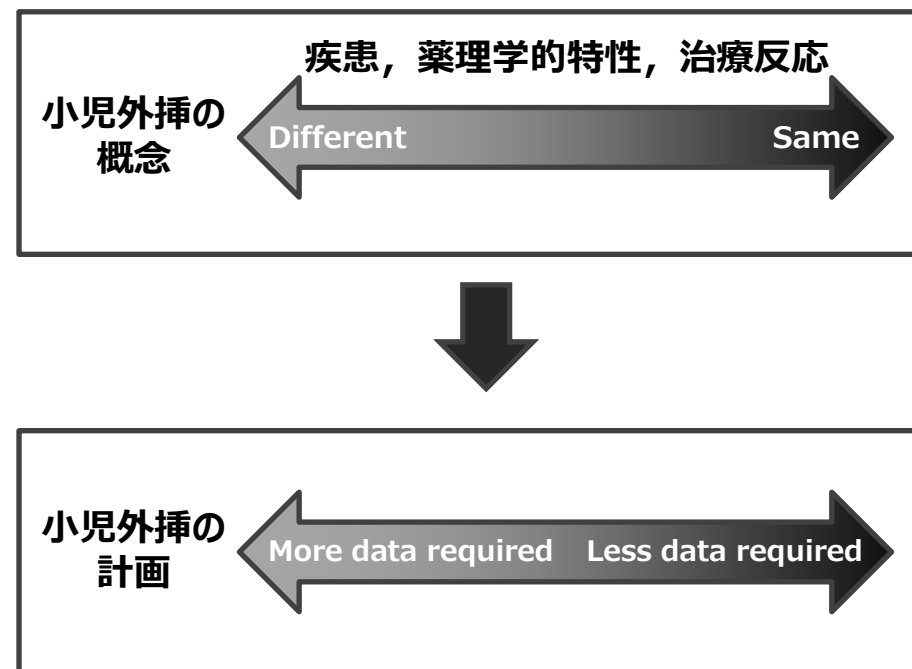
- PK：抗体薬であり，CYPやトランスポーターの関与は想定されない。既存の母集団PK（PopPK）では体重が主な内因性変動因子であり，5- < 12歳の定常状態トラフ濃度は成人・思春期より低い範囲内。
- PD：年齢に依存しない同一メカニズム。動物で，年齢期（adult, juvenile, and newborn）間で一貫した脂質低下。

## ● 治療反応の類似性：

- LDL-C低下が各年齢群で比較され，5- < 12歳で48.3%低下，成人/思春期で47.1%低下と同等で，最大ターゲット占有が示唆



## ● 主な小児外挿アプローチ：曝露量マッチング



# エブキーザ® : 曝露量マッチング

- PopPK/PDシミュレーションにより、**曝露量及びLDL-C低下効果の年齢間での比較が実施された**
  - 低年齢での**成長と成熟に関する不確実性**を考慮するため、PKモデルにおいて8種類のシナリオが想定された
  - 予測された曝露量及びLDL-C低下効果は、評価された年齢間で大きく異ならなかった

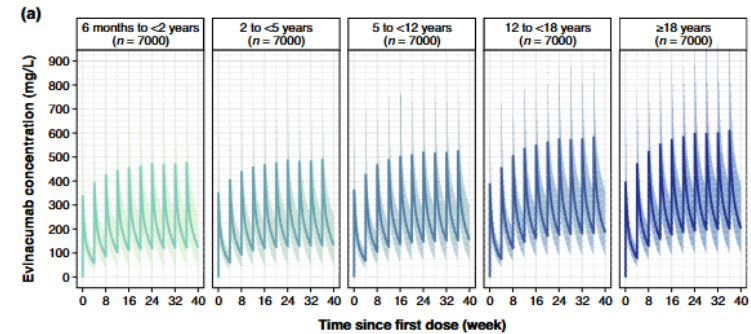
## 年齢間のPKの異なりを主に

PKモデルは成長と成熟を考慮するため、以下の8つの想定事項の評価に基づいて適応させた。

体重で説明	PK1	Conventional fixed allometric exponents を仮定した (Anderson and Holford, 2008)。 $\theta_{\text{weight, CL}}$ と $\theta_{\text{weight, Q}}$ は 0.75、 $\theta_{\text{weight, V}_C}$ と $\theta_{\text{weight, V}_P}$ は 1 とした。 このモデルのパラメータ化では成熟を想定していない。
	PK2	ヒト試験設計における mAbs の allometric scaling のために提案した別の fixed allometric exponents を仮定した (Deng et al., 2011)。 $\theta_{\text{weight, CL}}$ と $\theta_{\text{weight, Q}}$ は 0.85、 $\theta_{\text{weight, V}_C}$ と $\theta_{\text{weight, V}_P}$ は 1 とした。 このモデルのパラメータ化では成熟を想定していない。
	PK3	小児患者における治療用タンパク (mAbs を含む) の投与量設定のために提案した、細胞外 water fraction の体重依存性変化に基づく別の fixed allometric exponents を仮定した (Malik, 2021)。 $\theta_{\text{weight, CL}}$ と $\theta_{\text{weight, Q}}$ は 0.75、 $\theta_{\text{weight, V}_C}$ と $\theta_{\text{weight, V}_P}$ は 0.8 とした。 このモデルのパラメータ化では成熟を想定していない。
体重+年齢で説明	PK4	PK1モデルに類似しているが、CLとして年齢特異的な allometric exponents を使用した (Mahmood, 2020)。 生後3ヵ月以上2歳未満の患者では1.0、2歳以上5歳未満の患者では0.9、5歳以上の患者では0.75とした。
体重で説明	PK5	エビデンスに基づく PK モデルの allometric exponent 推定値に基づいている。 このモデルのパラメータ化では成熟を想定していない。
体重+成熟関数で説明	PK6	PK1モデルで使ったものと同様の allometric scaling を実施したが、Robbieらが提案した maturation function を導入することにより、CLが経時的に変化することを想定した。30歳までにCLが99%成熟すると予測し、成熟の half-life を 62.3ヵ月とした (Robbie et al., 2012)。
	PK7	PK6と同様であったが、5歳までにCL成熟度が99%に達するとして成熟 half-life を設定した。
	PK8	PK6と同様であったが、2歳までにCL成熟度が99%に達するとして成熟 half-life を設定した。

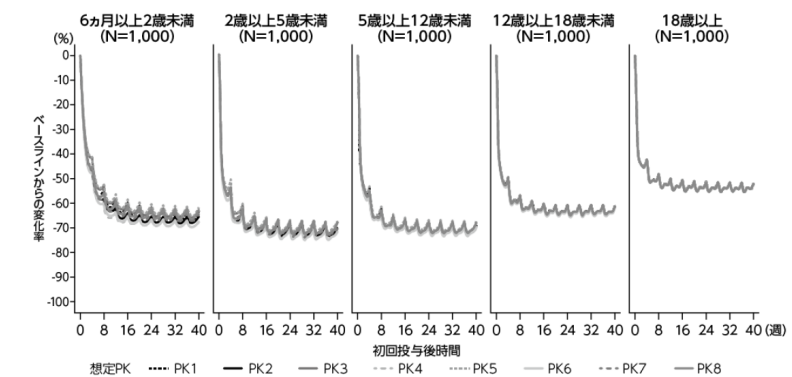
$\theta_{\text{weight, CL}}$ 、 $\theta_{\text{weight, V}_C}$ 、 $\theta_{\text{weight, Q}}$ 、 $\theta_{\text{weight, V}_P}$  : それぞれCL、 $V_C$ 、Q、 $V_P$ に対する体重の影響の allometric scaling 指数の推定値

CL: 線形クリアランス、 $V_C$ : 中心コンパートメントの分布容積、Q: 分布クリアランス、 $V_P$ : 末梢コンパートメントの分布容積



PK

ベースラインからの LDL-C 変化率シミュレーション中央値 (年齢及び外挿想定内容別)

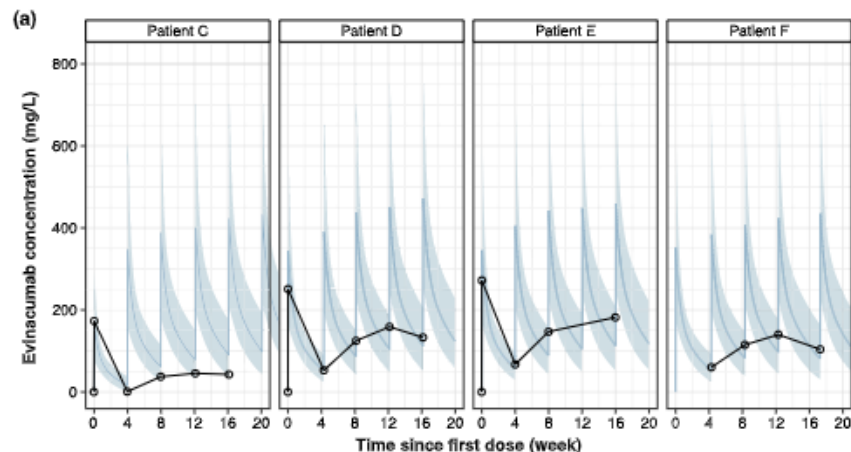


PD (LDL-C)

# エブキーザ® : 既存データの利用

- 海外のcompassionate useプログラムで得られた5歳未満小児におけるPK・PD・安全性データにより、外挿不確実性の低減が図られた

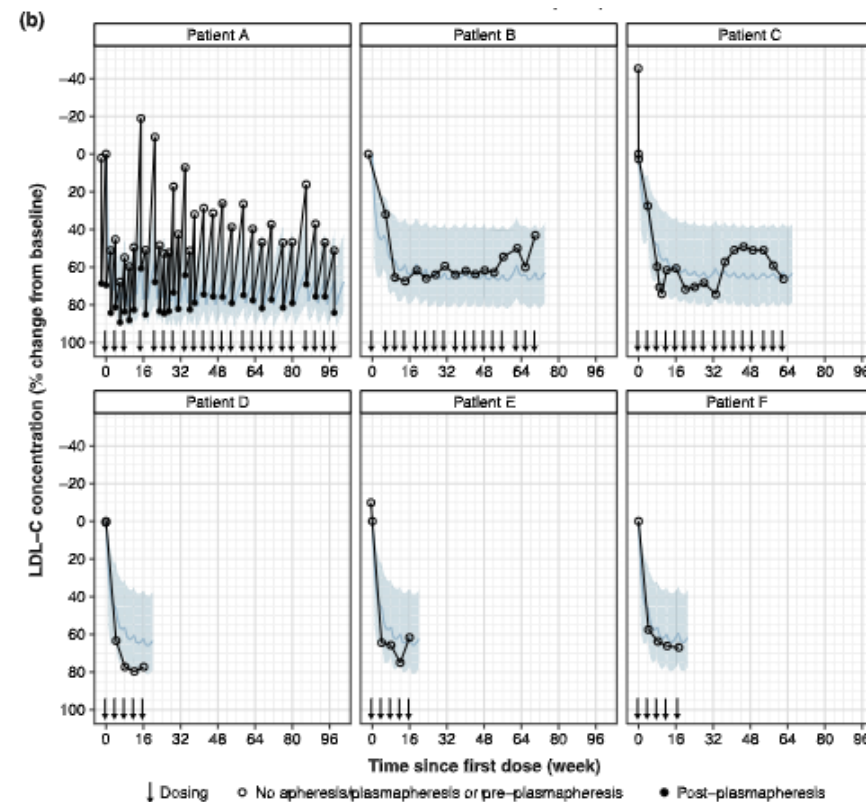
## PK



## 安全性

Compassionate useプログラムにおいて、新たな安全性の懸念は観察されなかった  
(ただし、限られたデータであり不確実性は残る)

## PD (LDL-C)



# エブキーザ® : まとめとDiscussion

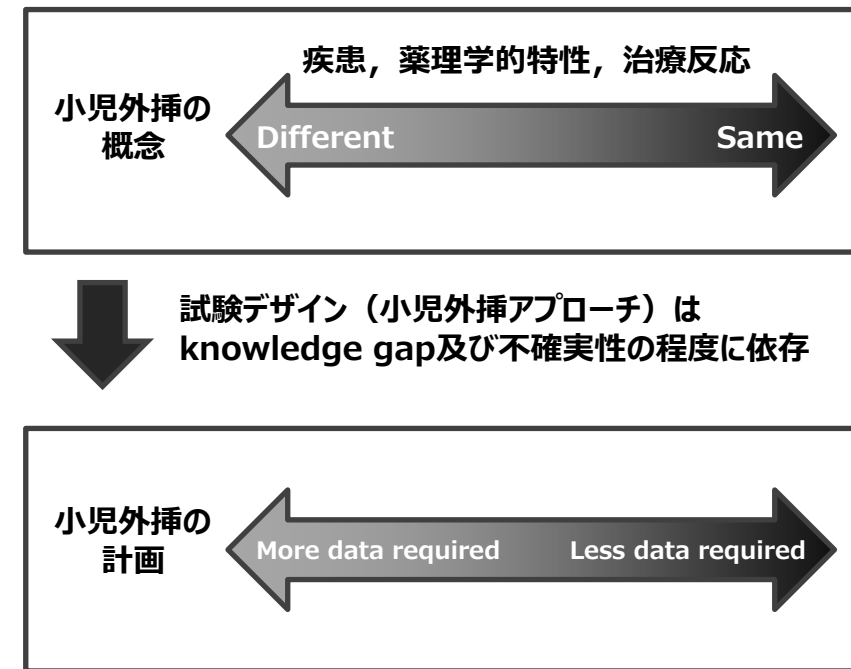
- **M&S及び既存データ (compassionate use) の活用**により, 臨床試験が実施困難な5歳未満小児への適応拡大を効率的に達成できた好例と考えられる
  - 5歳未満小児に対する投与に関して, 海外に先立ち本邦で初めて添付文書改訂が実施されたことも, 興味深い点である
- 外挿計画が受け入れられた背景として, 以下の点が考慮された可能性が示唆された
  - 成人に加え, 青年期及び5~11歳におけるPK/PD/安全性が既存の臨床試験で適切に特徴づけられていたことも踏まえ, 5歳未満の小児外挿計画におけるknowledge gapは比較的大きくなかったと考えられたこと
  - 低年齢の小児における臨床試験実施可能性が低い一方, 医療ニーズは高いと考えられたこと

	Disease	Drug Pharmacology	Response to Treatment	Safety
特定されたknowledge gaps	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>5歳未満小児におけるPK/PD情報なし</li> <li>✓ PKに対する成長と成熟の影響の不確実性を含む</li> </ul>	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>5歳未満小児における安全性情報なし</li> </ul>
外挿コンセプトを確立するうえで追加データが必要か	N/A	No	N/A	No
外挿の計画においてknowledge gapsはどうか対処されたか	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>PK/PDシミュレーション及び感度分析</li> <li>Compassionate useデータによるPK/PDモデル外部検証</li> </ul>	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>Compassionate useデータでの安全性評価</li> <li>Post-approval surveillance</li> </ul>

# 有効性の外挿における留意事項及びその他事例

- 外挿の概念における**knowledge gap**及び**不確実性**を踏まえ、試験デザイン（外挿アプローチ）を選択する
- **外挿の概念は連続的**なものであることから、2つ以上のアプローチの採用も考慮される
  - 例：PK評価のみを必要とする外挿計画において、そのアプローチの信頼性を高めるために、副次的に臨床アウトカムを評価する

アプローチ	要約	事例
成人臨床試験への組入れ	成人と小児を同一試験で評価	レプリズマブ（アトピー性皮膚炎*）、エンシトレルビル（SARS-CoV-2*）、リトシチニブ（円形脱毛症）、ヒスチジン亜鉛水和物（低亜鉛血症）、他事例多数
曝露量マッチング**	参照集団の曝露量に合わせ小児の用法用量を決定	エビナクマブ（HoFH）：本発表で紹介 エヌトレクチニブ（NTRK融合遺伝子陽性の固形癌）：小児患者に対する用法・用量を主にPopPK及びPBPK解析により設定
単群（非対照）試験	単群試験で有効性を含めた評価	イノツズマブオゾガマイシン（急性リンパ球性白血病）、フェブキソスタット（高尿酸血症）、他事例多数
外部対照	当該臨床試験の外の対照群	セクキヌマブ（乾癬）：既存の成人試験及び小児試験のプラセボ結果をバイズ流メタアナリシスにより結合し、実薬単群試験と比較
頻度論的成功基準の代替	有意水準，非劣性マージンの緩和	今回の調査範囲では明確な事例なし
バイズ統計学的方法	バイズ統計学に基づく方法論	アンプリセンタン（肺動脈性肺高血圧症）：既存成人試験の結果を事前分布として、バイズの定理により小児の有効性推定に利用
バイオマーカー等の有効性指標の使用	有効性のサロゲートエンドポイントの使用	サクビトリルバルサルタン（慢性心不全）：本発表で紹介 スパイクバックス（SARS-CoV-2 RNAワクチン）：免疫原性（抗体価）の評価によるブリッジング手法を使用
無作為化比較試験	小児対象のRCTを実施	ニルセビマブ（RSウイルスワクチン）、レベチラセタム（小児てんかん）、リバーロキサバン（Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制）
その他デザインの工夫	例：無作為化治療中止試験	バリシチニブ（若年性特発性関節炎）：非盲検導入期に実薬を12週投与し、導入期終了時に評価スケールの改善基準を満たした被験者は二重盲検期（実薬 or プラセボ）に移行



ICH E11A step 4 Figure 1より改変

\*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」で例示の疾患

\*\*本スライドでは、有効性の外挿における曝露量マッチング活用の事例として、対象小児集団に対する有効性試験を実施せず、主に曝露量マッチングにより用法・用量を決定した事例を取り上げた

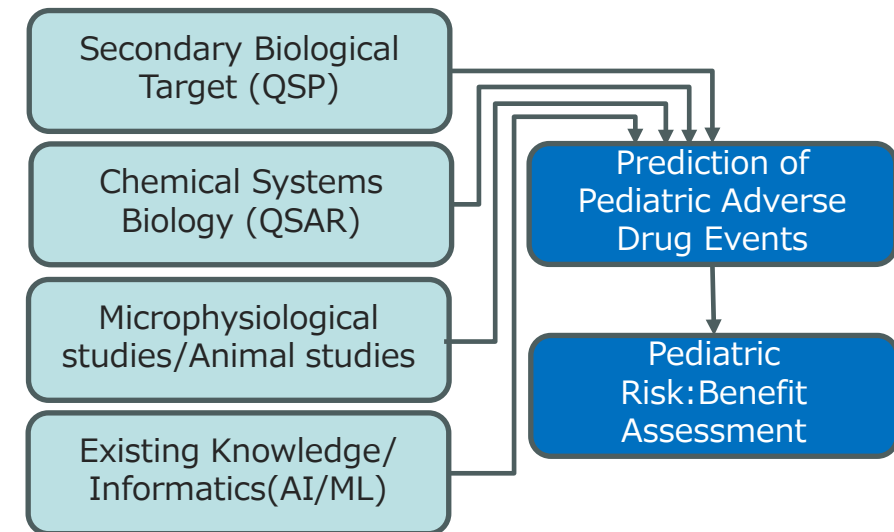
# 安全性の外挿について（現状と今後への期待）

- ICH E11Aでは、有効性の外挿の考え方（対象集団で収集すべきデータの範囲・程度）は**安全性でも適用可能と**記載されている
- 審査報告書の調査では、多くの品目で臨床データ(統合/試験別/個別)の記述的解析から成人・小児が比較されていた
  - 小児の安全性に懸念がある場合では、E11Aと同様の考え方で安全性が計画・評価されてきたと推察される
- 最近、小児の発達に関する安全性評価について、**複数の方法論を統合した新たなアプローチ**が議論されている
  - 新たなアプローチを含め既存データを積極的に活用することで、小児の安全性予測の確実性を高め、安全性の外挿の概念・計画を適切に策定することが期待される

## 小児集団の安全性評価の事例(審査報告書でみられた事例)

小児安全性の懸念事項	事例
非臨床から得られた安全性情報	<b>非臨床データ</b> から安全性懸念を特定。臨床試験で包括的な評価を実施。本影響を製販後に情報収集することとされた。
非臨床から得られた安全性情報（長期投与時の安全性）	幼若動物で成熟動物ではなかった <b>成長関連の影響</b> が認められた。臨床/長期投与試験で成長曲線・関連指標を評価。
On-/Off-Target作用の可能性	成長因子ホルモンと有害事象の関係を検討し、ホルモン上昇に起因すると考えられる有害事象の有無を評価
情報不足（製販後の追加検討）	臨床試験の症例数の限界、中止例があったことから <b>製販後調査</b> 等でリスクベネフィットが成人と同等か評価すべき

## 小児発達に関する安全性評価の新たなアプローチ\*



QSP = Quantitative Systems Pharmacology; QSAR = Quantitative Structure-Activity Relationships; AI = Artificial Intelligence; ML = Machine Learning.

# まとめ

- **小児用医薬品開発を促進させる“柔軟な申請パッケージ”の導入推進**
  - 小児用医薬品開発の促進を意図した各種薬事規制の整備及び環境変化、ICH E11Aガイドラインの発出により小児外挿の論点が示され、多様な小児外挿アプローチにより既存情報の活用がなされるケース及び関連する議論が増えている
  - 小児用医薬品開発において、小児集団における当該医薬品の有効かつ安全な使用を支持するために不足している情報・不確実性はさまざまであり、品目ごとの包括的な評価及び早期からの開発戦略の策定、規制当局や関連するステークホルダーとの積極的な議論及び合意形成が益々重要となっている
- **多様な既存データの有効活用**
  - リアルワールドデータを含むより多様な既存データ（疾患類似性や、より様々な患者背景に基づく実臨床データ等）を効果的に活用するための仕組みづくりも欠かせない