

ICH E11A

Pediatric Extrapolation

小児用医薬品開発における外挿

医薬品医療機器総合機構(PMDA)

Topic Leader 木島慎一

本日の内容

1. 背景
2. シャーロット会議までの状況
3. シャーロット会議の成果
4. 今後の予定

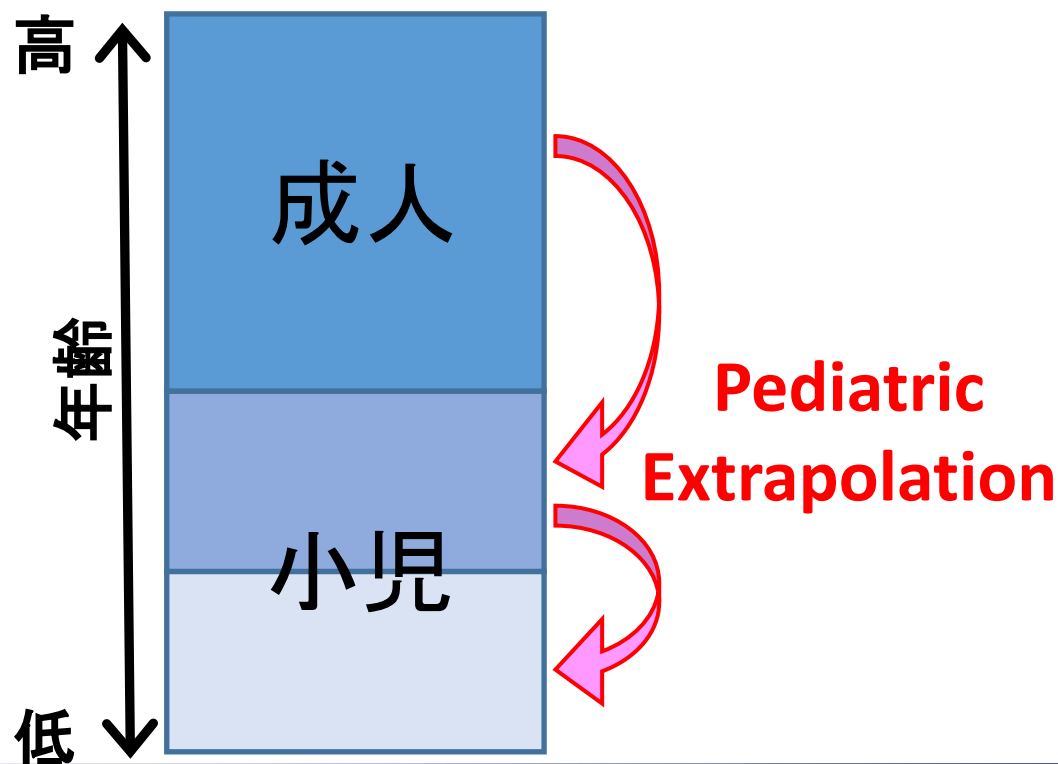
本日の内容

- ▶ 1. 背景
- 2. シャーロット会議までの状況
- 3. シャーロット会議の成果
- 4. 今後の予定

Pediatric Extrapolation: 「小児用医薬品開発における外挿」

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。

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



ICH E11(R1)

小児用医薬品開発における外挿を検討する場合は、以下に構成した論点についての評価を行い、どのような追加の支持データが必要となるかを確認すべきである。

1. 参照集団と小児集団の間に共通する疾患の病態生理学、自然経過並びに疾患経過が類似していることを支持するエビデンスは何か？
2. 参照集団における有効性のエビデンスの強さはどのようなものか？
3. 参照集団において、小児集団でも意義のあるバイオマーカー又は代替エンドポイントがあるか？
4. 参照集団と対象集団の間で曝露-反応関係が類似していることを支持するエビデンスは何か？
5. 既存のデータ(例:臨床試験あるいは観察研究データ、公表文献)に伴う不確実性及び/又は限界は何か、また小児集団に関してどのような不確実性が残っているか？
6. 不確実性が残る場合、外挿のアプローチの許容可能性を判断できるようにするためには、どのような追加情報(例:M&S、動物、成人又は他の小児サブグループにおける試験から得られる情報)を取得すべきか？

E11(R1)とE11A

- E11(R1)のconcept paperでは、「小児用医薬品開発における外挿」の利用を進めるために、より詳細なガイダンスを作成することを推奨
- E11(R1)ガイドラインでは、「小児用医薬品開発における外挿」に関しては概要の記述に留まっている



「小児用医薬品開発における外挿」をどのように利用するのかについて、より具体的なガイダンスを提供することが必要

E11Aガイドラインの目的

- Pediatric Extrapolationに関する用語を整理し定義すること
- Pediatric Extrapolationを用いることをサポートするのに有用な様々な方法について情報提供すること
- Pediatric Extrapolationを用いるための体系的な方法について議論すること
- 試験デザイン、統計解析、Modeling & Simulation及びそれぞれの方法論について議論すること

Expert Working Group

【規制当局】

US FDA (米国) : Rapporteur
MHLW/PMDA (日本)
EC (欧州)
ANVISA (ブラジル)
NMPA (中国)
Health Canada (カナダ)
Swissmedic (スイス)
MFDS (韓国)
TFDA (台湾)
TGA* (オーストラリア)
National Center* (カザフスタン)
WHO*

【業界団体】

PhRMA
JPMA
EFPIA
BIO
IGBA
WSMI
IFPMA*

*: Observer

活動経緯

2017年6月

モンリオール会議で新規トピックとして採択

2017年10月

Concept paper/Business planの合意

2017年11月

ジュネーブ会議、E11A 設立承認

2018年6月

神戸会議

2018年11月

シャーロット会議

本日の内容

1. 背景
- ▶ 2. シャーロット会議までの状況
3. シャーロット会議の成果
4. 今後の予定

Challenges

- さまざまな領域の専門家（小児科、臨床薬理、統計）が必要な複雑なトピックであること
- Pediatric Extrapolationの定義及び適用には、地域的な相違があること
- EWGのサイズ

シャーロット会議までの状況

- サブグループによる作業
 - 疾患の類似性を評価する方法
 - Modelling & Simulation
 - 統計学的方法論
- シャーロット会合までにすべきサブグループの目標
 - 作業範囲、レビュー方法の検討及び主要なコンセプト原案の作成開始
- サブグループ電話会議及びEWGでの電話会議の実施
 - 神戸会合以降、最大16の電話会議に参加したメンバーも居た
- ガイドライン作成にあたり、技術的な側面からサポートするad hoc expertを各グループに追加する必要性について認識
 - 特にModelling & Simulationと統計学的方法論

本日の内容

1. 背景
2. シャーロット会議までの状況
- ▶ 3. シャーロット会議の成果
4. 今後の予定

シャーロット会議の成果(1)

サブグループへのad hoc expertを選ぶ手順について合意

- 各組織ごとに1~2名のexpertをノミネートすることを検討する
 - Ad hoc expertはサブグループのテレカンに参加し、技術的な面で協力する
- サブグループのリーダーは、ノミネートされたexpertのリストからサブグループに参加するexpertを絞り込む
 - サブグループのリーダーは、各組織からの人員バランスを考慮する
- EWGメンバー全員が、ad hoc expertのリストの承認可否について投票する
- タイムライン
 - ノミネート期間はシャーロット会合後2週間以内
 - サブグループのリーダーはノミネート完了から1週間以内にexpertを選ぶ
 - 2018年12月10日のテレカンでEWGメンバーによる承認投票を行う
- Ad hoc expertを選ぶにあたり、下記のICH SOPに従う
 - Ad hoc expertはEWG対面会合には参加しない
 - Ad hoc expertはStep2文書案作成まで(可能ならより長期)参加する

シャーロット会議の成果(2)

Table of contents／アウトライン原案の作成

- 各サブグループが神戸会合以降の検討状況について報告した
 - Day1: 疾患の類似性を評価する方法
 - Day2: Modelling & Simulation
 - Day3: 統計学的方法論
- Table of contentsに記載する要素について検討した
 - E11(R1)の位置づけの確認
 - E11Aの最終コンセプトペーパーに含まれる事項との整合性
- Table of contents／アウトライン原案を作成した
 - 合理的かつuser-friendlyな構成になるように、サブグループの各トピックを統合することを検討
 - 「縦割り型手法」を回避
 - サブグループに分かれてアウトライン原案を整備

シャーロット会議の成果(3)

次回の対面会合までの作業計画の作成

- 2019年5月までのEWG全体テレカンのスケジュール
- アウトラインの整備作業を継続すること、次回対面会合で協議するために、ガイドライン文書原稿案をサブグループ内で準備すること
- 2019年6月の対面会合の開催を希望

本日の内容

1. 背景
2. シャーロット会議までの状況
3. シャーロット会議の成果
- ▶ 4. 今後の予定

今後の予定

| 予定日時 | 成果物 |
|-----------------------|--|
| 2018年11月～ 2018年12月 | <ul style="list-style-type: none">• Table of contents／アウトライン原案の作成• 各サブグループへのad hoc expertの選択 |
| 2018年11月～ 2019年6月 | <ul style="list-style-type: none">• 各サブグループにおいて、アウトラインの整備作業と、ガイドライン案作成の継続• 次回対面会合の準備• 月1回全体テレカンを開催 |
| 2019年11月 | <ul style="list-style-type: none">• E11Aガイドライン案初稿の完成 |
| 2019年11月～ 2020年11月 | <ul style="list-style-type: none">• E11Aガイドラインの編集作業完了とStep 1 sign-off |
| 2020年11月 | <ul style="list-style-type: none">• Step 2 sign-off |