

【テーマ1】  
Pediatric Extrapolationを考える  
Pediatric Extrapolationのコンセプト

PMDA 小児医薬品ワーキンググループ

# 小児用医薬品開発プログラムの最適化

- 小児集団は脆弱なサブグループであり、小児被験者の権利を守り、過度の危険から保護する特別な配慮が必要である。 (ICH E11 2.6)
- 原則として、小児の被験者から法的に定められた同意を得ることはできない。 (ICH E11 2.6.3)



開発医薬品による不必要な曝露は最小限とし、既存の知見を最大限に活用した効率的な開発を検討する。

# 欧米におけるExtrapolationに関する考え方

FDA: 2014年12月

General Clinical Pharmacology  
Considerations for Pediatric  
Studies for Drugs and Biological  
Products  
Guidance for Industry

Pediatric Study  
Planning &  
Extrapolation  
Algorithm

EMA: 2016年4月

Extrapolation  
framework table



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 April 2016  
EMA/199678/2016

Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in  
paediatric medicine development  
Draft

# 欧米におけるExtrapolationに関する考え方

FDA:2014年12月

General Clinical Pharmacology  
Considerations for Pediatric  
Studies for Drugs and Biological

Pediatric Study  
Planning

日本では「Pediatric Extrapolation」  
をどう考えて行くか？

Extrapolation  
framework table

1 April 2016  
EMA/199678/2016

Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in  
paediatric medicine development

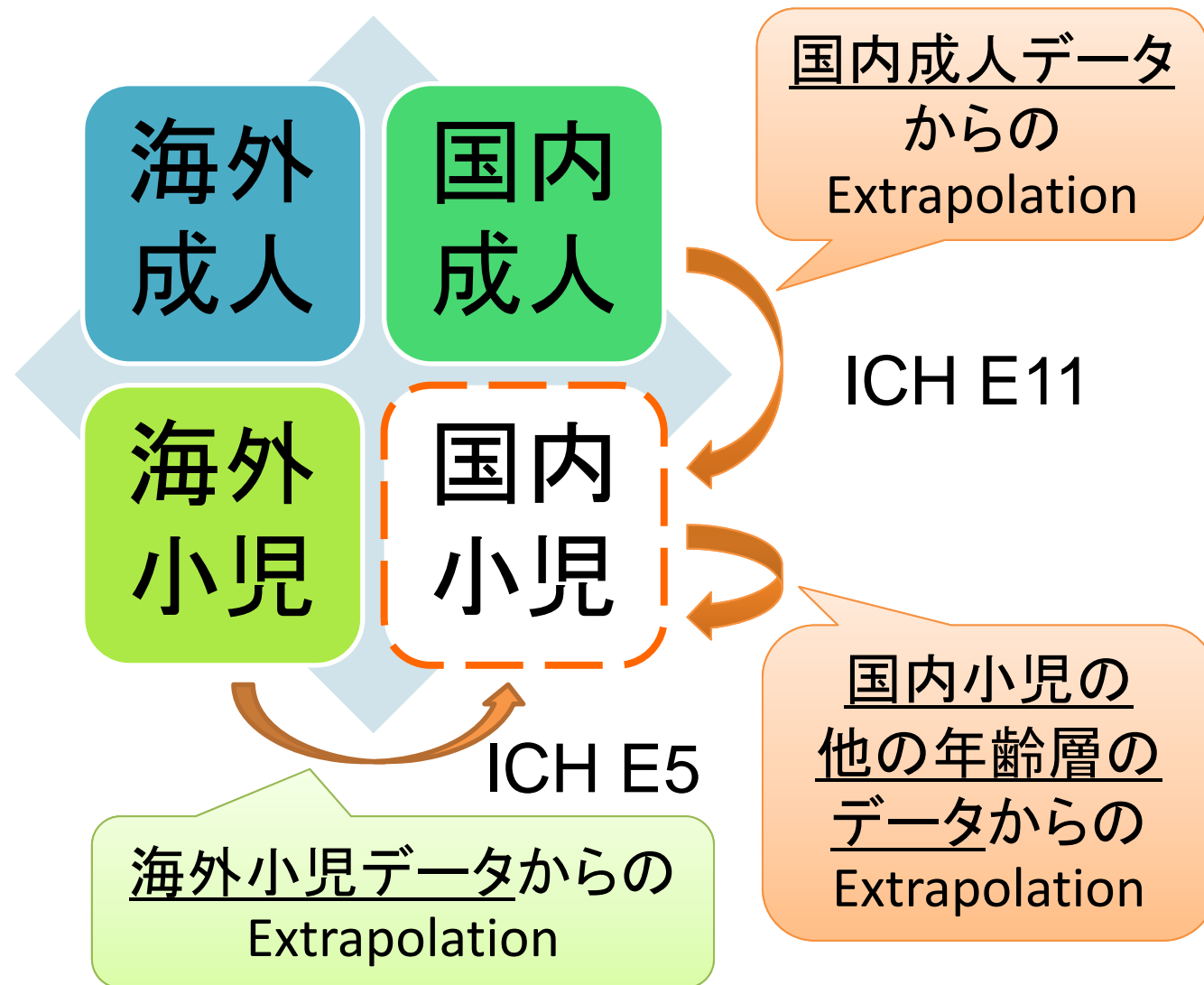
Draft

# 日本では??

欧米：  
成人の医薬品開発時に小児治験計画の検討を行うことが義務化。



国内小児における開発時には、海外小児データが得られていることが多い。



# 検討内容

- 小児用医薬品の開発プログラムを検討する際に参考となる、適切な参照集団※からの Pediatric Extrapolation の概念を視覚化する。

※ 参照集団：国内成人、国内小児の他の年齢層、海外小児

以下のガイダンスを参考に・・・

- ICH E11、ICH E11(R1) (案)
- Exposure-Response Relationships – Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications (FDA, 2003)
- General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological Products (FDA, 2014)
- Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development (EMA, 2016)

# 検討内容

- 小児用医薬品の開発プログラムを検討する際に参考となる、適切な参照集団※からの Pediatric Extrapolation の概念を視覚化する。

※ 参照集団：国内成人、国内小児の他の年齢層、海外小児

以下のガイダンスを参考に・・・

- ICH E11、ICH E11(R1) (案)
- Exposure-Response Relationships – Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications (FDA, 2003)
- General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological Products (FDA, 2014)
- Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development (EMA, 2016)

Pediatric Study Planning & Extrapolation Algorithm

# Pediatric Extrapolationが可能となる前提

- 「小児用医薬品開発における外挿」とは、  
疾患経過と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性及び安全な医薬品使用を支持するエビデンスを示す手段と定義される。  
(ICH E11(R1)(案))

- ・介入に対する反応
- ・曝露-反応関係



# Pediatric Extrapolationが可能となる前提

既存の知見から、国内小児と参照集団を比較して、**疾患経過**は類似していると判断できるか？

疾患経過：

疫学、病態生理、発症機序、診断と分類の基準、臨床症状、重症度、進行の指標等

いいえ

No Extrapolation

はい

介入に対する反応は？

# No Extrapolation

---

小児で完全なデータパッケージを構成

- ① 国内小児における推奨用量の設定
- ② 推奨用量での有効性・安全性の検証試験

# Pediatric Extrapolationが可能となる前提

既存の知見から、国内小児と参照集団を比較して、  
介入に対する反応は類似していると判断できるか？

介入に対する反応：

有効性の臨床的エンドポイントの適用可能性等

いいえ

No Extrapolation

はい

曝露-反応関係は？

# Pediatric Extrapolationが可能となる前提

既存の知見から、国内小児と参照集団で曝露-反応関係が類似していると判断できるか？

- 曝露：  
血中薬物濃度、PKパラメータ（ $C_{max}$ 、 $C_{min}$ 、 $C_{ss}$ 、AUC etc.）
- 反応：  
有効性の臨床的エンドポイント、サロゲートエンドポイント（バイオマーカー）etc.

いいえ

Partial Extrapolation

はい

Full Extrapolation

# Full Extrapolation

---

曝露に基づく有効性のExtrapolation

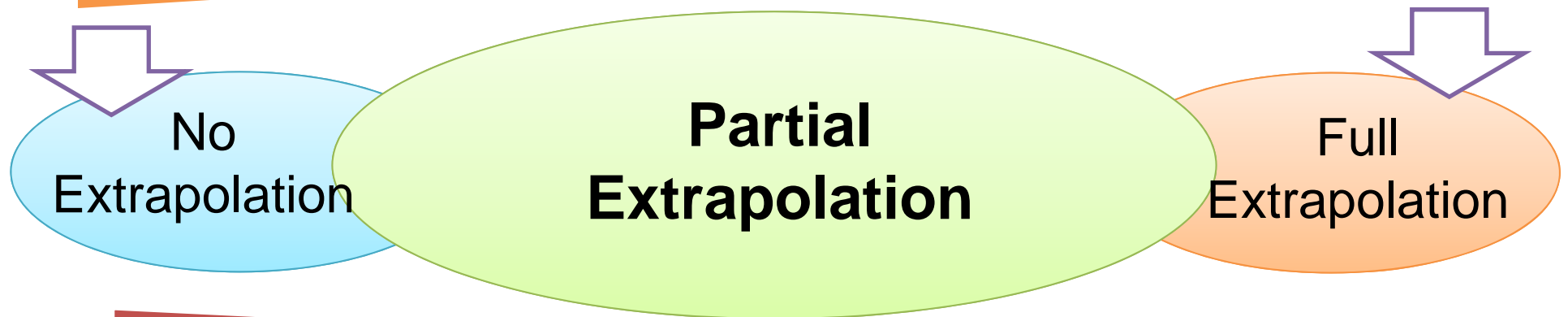
臨床試験を実施し、以下の点を確認

- ① 参照集団と同様の曝露が得られる推奨用量を決定
- ② 推奨用量での安全性データ

# Pediatric Extrapolationの概念(案)

集団間の類似性の程度

根拠の不確実性(データの量、エビデンスの強さetc.)



国内小児に必要なデータ

臨床試験の種類、数、試験デザイン、患者数 etc.

実施可能性

# Partial Extrapolation

既存の知見から、国内小児と参照集団を比較して、**疾患経過**は類似していると判断できるか？

はい

既存の知見から、国内小児と参照集団を比較して、**介入に対する反応**は類似していると判断できるか？

はい

既存の知見から、国内小児と参照集団で**曝露-反応関係**が類似していると判断できるか？

いいえ

# Partial Extrapolation

国内小児で臨床的エンドポイントを設定できない理由があり、有効性を予測する薬力学的指標が存在するか？

はい

曝露-反応関係に基づく有効性のExtrapolation

臨床試験を実施し、以下の点を確認

- ① 参照集団と国内小児で曝露-反応関係の類似性を比較
- ② 国内小児における薬力学的指標に基づく推奨用量を決定
- ③ 推奨用量での安全性データ

- 有効性を予測する薬力学的指標の妥当性について十分な説明が必要。
- 薬力学的指標について、参照集団における曝露-反応関係のデータが得られているか。



# Partial Extrapolation

国内小児で臨床的エンドポイントを設定できない理由があり、有効性を予測する薬力学的指標が存在するか？

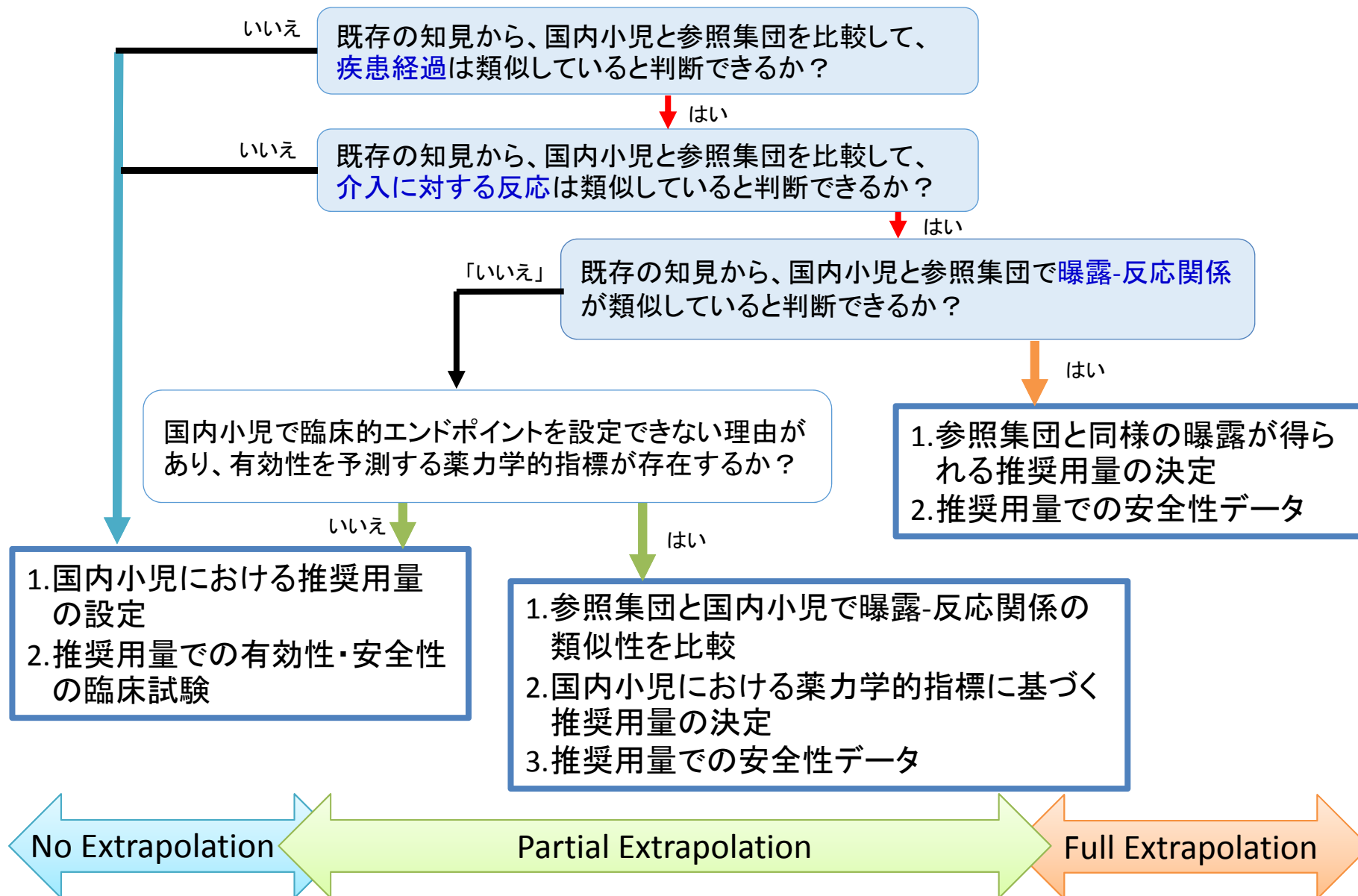
いいえ

(参照集団で検証的な有効性が認められている前提下)  
小児用医薬品開発プログラムにおいて、必要な臨床試験の種類、数、試験デザイン、患者数等をmodifyする。

- 検証試験
- 検出力のない対照試験
- 非対照試験

etc.

# 国内でのPediatric Extrapolationの概念(案)



# 既存の知見

---

- 成人・海外小児等の他の集団における開発医薬品に関する知見
- 小児における効能追加、新投与経路、新剤形の場合、既承認の開発時における知見
- 小児における類薬の経験
- 対象疾患又は類似疾患の疾患経過等
- 専門家委員会・専門家によるconsensus document
- 公表文献 etc.

# 調査対象・方法

- 平成26年度及び平成27年度に小児に関する適応を取得した40件（公知を除く）
  - ▶ 小児の用量を取得した品目  
（「通常、小児には…」との用法・用量を取得した品目）
- 審査報告書の記載を元に、承認時のストラテジーを分類
  - ▶ 成人で同一効能を持っている品目を対象  
（小児特有の疾患、小児適応を先行して開発している品目、成人小児を同一試験で実施している品目については「該当せず」とした。）

# 調査結果

## 【Pediatric Extrapolationの概念 パターン分類】

No Extrapolation	2
Full Extrapolation	2
Partial Extrapolation	6
参照集団：国内成人	3
参照集団：海外小児	3

## ※「該当せず」とされた品目

該当せず（成人小児同一試験）	13
該当せず（小児特有/先行）	8
該当せず（その他）	9

# まとめ

日本では「Pediatric Extrapolation」をどう考えていくか？

- Pediatric Extrapolationの概念の視覚化を試みた。
- Pediatric Extrapolationの概念は、日本でも欧米と同様と考えられる。
  - 集団間の類似性並びにエビデンスの有無及び確からしさによって、必要なデータが異なるため、個別の事例毎に検討が必要である。
  - エビデンスの蓄積に伴いExtrapolationの検討はしやすくなる。
- 参照集団として、海外小児を用いた場合でも適用可能ではないか。
- 医薬品全体の開発プログラムの早期から小児での開発を念頭に必要なデータを取得することで、結果として効率的な開発につながる可能性がある。