

Pediatric Extrapolation

ICH E11(R1)と現在検討中のICH E11A

医薬品医療機器総合機構
次世代評価手法推進部
木島 慎一

利益相反に関する開示事項はありません

- 本発表は、発表者の個人的見解に基づくものであり、PMDAの公式見解を示すものではありません。

Outline

- ICH E11(R1)でのPediatric Extrapolation
- ICH E11Aにおける検討

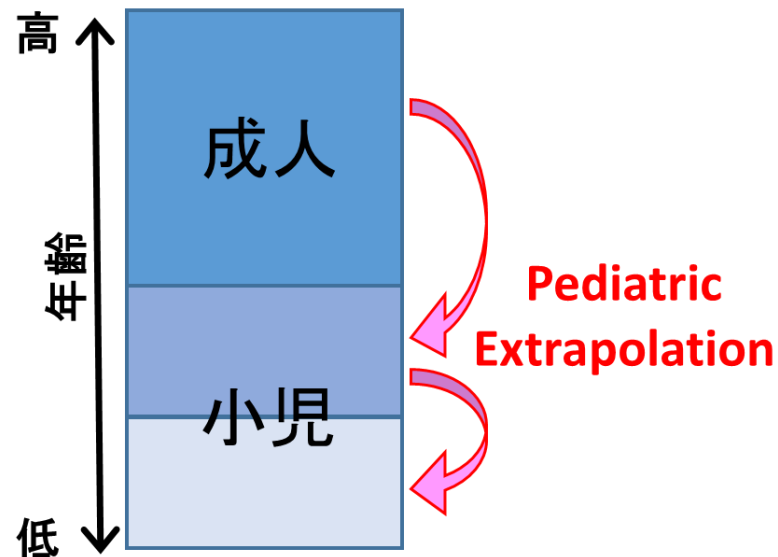
Outline

- ICH E11(R1)でのPediatric Extrapolation
- ICH E11Aにおける検討

ICH E11(R1) 5.1.1

小児用医薬品開発における外挿の活用

疾患の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) 目次

1. 諸言
 - 1.1. ICH E11補遺 (R1) の適用範囲と目的
2. 倫理的配慮
3. 小児用医薬品開発プログラムのための科学的アプローチの共通性
4. 年齢区分と小児サブグループ (新生児を含む)
5. 小児用医薬品開発最適化へのアプローチ
 - 5.1. 小児用医薬品開発における既存知識の活用
 - 5.1.1. 小児用医薬品開発における外挿の活用
 - 5.1.2. 小児用医薬品開発におけるモデリングとシミュレーションの活用
6. 小児臨床試験のデザインと実施についての実践的側面
 - 6.1. 実施可能性
 - 6.2. アウトカム評価
 - 6.3. 長期的臨床側面
7. 小児用製剤
 - 7.1. 投与量と投薬
 - 7.2. 添加剤
 - 7.3. 嗜好性と許容性
 - 7.4. 新生児
8. 用語集

ICH E11(R1)

- 小児用医薬品開発に関する科学的及び倫理的な知識の進歩を考慮
- ICH E11の適用範囲を変えるものではない
- ICH E11の内容を補完し、かつ、小児医薬品開発に必要な新たな考え方を示すもの

疾患と治療への反応が類似しているという仮定を支持する要因

- 外挿のプロセスにおいて、以下のような要因を評価する
 - 疾患発症機序、診断と分類の基準、疾患進行の指標尺度、病態生理学的特徴、組織病理学的特徴及び病理生物学的特徴等
- 以下の点に関して、小児集団と参照集団との異同を入念に理解する必要がある
 - 疾患の病態生理学、利用可能なバイオマーカー／エンドポイント、器官系の生理学（腎、肝、中枢神経、骨格、免疫系）、既存治療の中での臨床的位置づけ及び薬物の作用機序及び薬理学的特徴

「類似しているという仮定」を支持する根拠

- その医薬品の使用に関する既存のデータ
- 公表文献
- 専門委員会の見解
- 専門家のコンセンサス文書
- 同一薬効分類の他製品での経験

から得られるかもしれない

安全性について

参照集団のデータから小児集団における有効性が外挿できる場合

- 参照集団の安全性データは小児集団での安全性情報に関して活用することができるかもしれない
- が、
- 通常、小児集団における追加の安全性データは必要である

そのような既存のデータは、使用される医薬品の小児集団における潜在的な安全性の懸念について、限られた情報を提供するに過ぎない(ICH E11 (2000年)2.4節)

小児用医薬品開発における外挿を検討する場合の6つの論点

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？

小児用医薬品開発における外挿を検討する場合の6つの論点

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？

小児用医薬品開発における外挿を検討する場合

- 小児用医薬品の開発戦略において、6つの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
- エビデンスが構築されるにつれ、外挿のアプローチが許容可能なものであるかを再評価
- 時には、外挿のアプローチを変更することが適切となるかもしれない

Outline

- ICH E11(R1)でのPediatric Extrapolation
- ICH E11Aにおける検討

背景

- E11(R1)のconcept paterでは、「小児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、「小児医薬品開発における外挿」に関してはHigh Levelの記述に留まっている



「小児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



2017年6月：モンリオール会議で新規トピックとして採択

Issues to be Resolved

1. Address and align terminology related to pediatric extrapolation
2. Provide information on various approaches that can be utilized to support the use of pediatric extrapolation
3. Discuss a systematic approach to use of pediatric extrapolation
4. Discuss study designs, statistical analysis, M&S analyses and respective methods

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11A/E11A_ConceptPaper_Final_2017_1017.pdf

1. Address and align terminology related to pediatric extrapolation

Pediatric Extrapolationに関する用語の整理

- Pediatric Extrapolationの方法を、医薬品開発で使用される他の「外挿」の方法と区別するため、Pediatric Extrapolationの定義を提供する

「外挿」という概念は、医薬品開発において様々な場面で使われる

“Pediatric Extrapolation”

「小児用医薬品開発における外挿」

“Pediatric” “Extrapolation”

「小児用医薬品開発における」 「外挿」

“Pediatric Extrapolation”

「小児用医薬品開発における外挿」

“Pediatric” “Extrapolation”

「小児用医薬品開発における」 「外挿」

2. Provide information on various approaches that can be utilized to support the use of pediatric extrapolation

Pediatric Extrapolationに関する情報の提供

- 対象集団（小児）と参照集団（成人、年齢が異なる小児）における疾患の類似性と治療への反応を評価するためのアプローチとツールを含める
- 小児用医薬品開発とPediatric Extrapolationの使用をサポートするために必要なエビデンスの質と量を記述する
- Pediatric Extrapolationのアプローチの根底にある不確実性と仮定のレベルを記述する
 - Pediatric Extrapolationの受入れ可能性を高くするためには、どのような相違点を考慮する必要があるか
 - どのように疾患の類似性を記述するか
 - 疾患の類似性を評価するためのプロセス/パラメータの定義・方法

3. Discuss study designs, statistical analysis, M&S analyses and respective methods

小児試験デザインと統計解析

- Pediatric Extrapolationを小児医用薬品開発計画に組み込む際に使用される試験デザイン及び統計解析方法に関する情報を提供する
 - 両集団での曝露-反応情報の適切な収集
 - 小児臨床試験の計画と解析へのM&Sの使用
 - 少数の小児患者の試験における試験デザインの検討
 - 既存情報に基づく試験デザインの最適化
 - 不足情報を補うためのデータ収集に適した試験デザイン
 - 不確実性及び仮定に対処するための、ベイズ流及びその他の方法論を含む適切な統計的解析手法
 - 計画と実施を成功させるための重要な検討とアプローチに関する例示

4. Discuss a systematic approach to use of pediatric extrapolation

アプローチの体系化

- Pediatric Extrapolationの使用に関する体系的なアプローチを提供する
 - いくつかのレベル(PK/PD、疾患進行、臨床反応)における両集団の関連性を評価するための、M&Sの使用を含む既存データの体系的評価と統合
 - 両集団の類似性の程度に関する定量的な予測
 - 両集団の類似性の程度に基づいて、必要とされる対象集団での臨床試験によるデータ取得を最小化するフレームワークの構築
 - 不確実性及び仮定を見直し及び修正するための、得られたデータの分析

E11Aの経過とスケジュール

| | |
|----------|--------------|
| 2017年11月 | ジュネーブ対面会議 |
| 2018年6月 | 神戸対面会議 |
| 2018年11月 | シャーロット対面会議 |
| 2019年6月 | アムステルダム対面会議 |
| 2019年11月 | シンガポール対面会議予定 |

・
・

2020年11月を目処に技術ドキュメント案の作成
(Step1とStep2のSign off)を目指す

おわりに

- 小児用医薬品開発における外挿は、不要な小児臨床試験の実施を回避しつつ、最小限の小児患者から取得したデータを用いた適切な小児用医薬品開発を促進する手段のひとつです
- E11(R1)及び現在策定中のE11Aが小児用医薬品開発を促進することを期待します

Thank you!



ICH E11A EWG members