【テーマ 2】 小児用医薬品開発における MIDD アプローチの活用

【論点】

小児開発における各状況において、モデルに基づくどのような検討（目的、解析手法、用いる既存情報）が有用か。

トピック 1.

臨床試験の計画・デザイン（用法・用量等）の検討

1）小児 PK 検討試験

2）有効性・安全性の主たる根拠となる臨床試験

トピック 2.

異なる年齢集団の有効性に関するエビデンスの外挿（Pediatric Extrapolation）における検討

例： 疾患の病態生理学、自然経過並びに疾患経過の類似性

バイオマーカー又は代替エンドポイント

曝露-反応関係の類似性

【背景】

ICH E11 では、一般原則として「小児患者には、小児のために適切に評価された医薬品が用いられるべきである。小児患者における安全かつ有効な薬物療法には、各年齢層において医薬品を適正に使用するための時期を得た情報、またしばしば当該医薬品の小児用製剤の時期を得た開発が必要である。」とされている。一方で、ICH E11（R1）では、倫理的配慮として「小児用医薬品開発の根本的原則として、小児の臨床試験への組み入れは、小児領域における重要な公衆衛生上の目的を達成するために必要でない限り控えるべき」とされている。

臨床開発の過程における小児臨床試験の開始時期は、医薬品、対象疾患の種類、安全性に関する考慮、そして代替治療の有効性と安全性に基づく。主として小児患者又は小児患者のみを対象とする医薬品の場合、通常初期に成人で安全性及び忍容性の確認を目的とした臨床試験を実施した後、小児集団を対象とした臨床試験が実施される。小児患者に使用される可能性はあるものの開発の緊急性が低い医薬品の場合、小児集団を対象とした臨床試験は成人での開発のより後期に開始されることが多い。また、小児集団のうち、より年齢層の高いサブグループから開発を開始することがある。

小児用医薬品開発最適化へのアプローチにおいては、近年、ファーマコメトリクスやシステム薬理学の手法（母集団薬物動態（PPK）解析、薬物動態/薬力学（PK/PD）解析、生理学的薬物速度論（PBPK）モデル解析、定量システム薬理学（QSP）等）の利用が既存知識を統合的に活用するために検討されており、小児用医薬品開発における Model-informed drug development（MIDD）の利用について、その有用性が議論されている（Barrett et al., 2018, CPT）。また、小児用医薬品開発の戦略として、他集団（成人又は他の小児集団）からのエビデンスの外挿などが挙げられるが、それらの検討において、既

存知識を統合的に活用することは有用と考えられる。特に、年齢層が異なる集団のエビデンスの利用の戦略として「小児用医薬品開発における外挿（Pediatric Extrapolation）」が挙げられ、ICH E11（R1）では、「「小児用医薬品開発における外挿」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」と定義されている。Pediatric Extrapolation については、2014 年に U.S.FDA がドラフトガイダンスを、2018 年に EMA がリフレクションペーパーを公開しており、2017 年 7 月にはより具体的な利用方法や関連する手法の技術的な内容を整理及び文書化する目的で Pediatric Extrapolation が ICH の新規トピック E11A として発足している。

ICH E11(R1)では、小児用医薬品の開発戦略として Pediatric Extrapolation を検討する場合、以下の 6 つの論点について評価すべきとされている。

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を取得すべきか？

Pediatric Extrapolation における上記の論点の検討において、Modeling & Simulation は重要な役目を果たすと考えられる。

このようにモデルに基づいた解析によって、小児集団を対象とした臨床試験の実施可能性に課題を有する小児用医薬品開発では、MIDD を活用し開発戦略を綿密に検討することで、不要な臨床試験の実施を回避するとともに、限られた臨床試験成績から適切な用法・用量を設定できる可能性が高まることが期待される。

【議論の内容】

本ラウンドテーブル会議第一部テーマ 2 では、トピック 1 として、小児用医薬品開発においてモデルに基づいた検討機会が特に多いと考えられる、小児 PK 試験、及び有効性・安全性の主たる根拠となる臨床試験の計画・デザイン（用法・用量等）の検討における MIDD の活用について、一連の小児用医薬品開発戦略の中で想定される様々な状況を考慮しながら幅広く議論する。その上で、トピック 2 では、Pediatric Extrapolation を検討するために評価すべき論点のうち、主に、「疾患の病態生理学、自然経過並びに疾患経過」、「バイオマーカー又は代替エンドポイント」及び「曝露-反応関係」に関する各集団間の類似性のエビデンスを示すために、モデルに基づいたどのようなアプローチを選択することが有用か、解析に利用可能な既存情報の利用法も含め議論する。

【参考資料】

- 平成 12 年 12 月 15 日付　医薬審第 1334 号　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について（ICH E11 ガイドライン）
- 平成 29 年 12 月 27 日付　薬生薬審発 1227 第 5 号　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（ICH　E11（R1）ガイドライン）
- Barrett JS, Bishai R, Bucci-Rechtweg C, Cheung A, Corriol-Rohou S, Haertter S, James A, Kovacs SJ, Liu J, Potempa D, Strougo A, Vanevski K; IQ consortium - CPLG Pediatric Working Group: Challenges and Opportunities in the Development of Medical Therapies for Pediatric Populations and the Role of Extrapolation. Clin Pharmacol Ther. 2018; 103:419-433.
- FDA: Guidance for Industry: General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological Products (Draft, 2014. 12)
- EMA: Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for pediatrics (2018. 10)