小児用医薬品開発における
MIDDアプローチの活用

第1回　臨床薬理ラウンドテーブル会議

2020年2月17日

トピック1

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。

- 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

成人での開発が先行している場合

成人と同程度の曝露量が得られるような用法・用量を検討

- 対象とする小児の年齢が、例えば、12歳以上の場合には、成人のPKとほとんど変わらないという仮定のもとで検討を行うことができる可能性もある
  - ✓ 成人を対象にした第Ⅱ相試験等で安全性が確認されている曝露量の範囲を超えないことを根拠に、12～20歳の患者を第Ⅲ相試験から組入れる開発戦略も採りうるのではないか
  - ✓ 段階的に対象の年齢を下げて開発を進める戦略も採られる
- 母集団薬物動態（PPK）解析等により成人のPKパラメータが得られている場合には、成人で得られたPKパラメータにアロメトリックスケーリングを適用し、小児のPKを予測する手法が採られる場合も多い
- 2歳未満や早産児の場合には、代謝酵素量や臓器の発達等の成長に伴う変化を考慮した、生理学的薬物速度論（PBPK）モデルに基づく予測を行う方が有用と考えられる

成人での開発が行われていない場合（例：小児特有の疾患）

- 健康成人又はAYA世代でPKや安全性特性を確認（薬物動態学的特性であれば、非臨床データを活用）
  - ✓ 開発対象の小児への外挿性を確認しつつ、ひとまず少数例を組み入れ、得られた実データに基づき、PKや有効性・安全性を見ながら柔軟(アダプティブ)に用法・用量を決定していくことが現実的
  - ✓ 成人のデータからPBPKモデルを構築した後、小児の生理学的パラメータを利用して小児用のPBPKモデルを作成し、成人の曝露を超えない範囲で用量を設定
  - ✓ 有効性が期待できる曝露量は非臨床試験のデータから推定する場合がある
  - ✓ 経験的なモデルを用いたアプローチ（PPK）とPBPKモデル解析を組み合わることも有用
- 小児の安全性を考慮した用法・用量の設定
  - ✓ 安全性を考慮し、有効性が期待できる投与量よりも低用量からの投与を開始し、患者の状態を確認しながら検討するといった対応も必要

トピック2

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。

- 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）

1) 疾患の病態生理学、自然経過並びに疾患経過の類似性

2) バイオマーカー又は代替エンドポイント

3) 曝露−反応関係の類似性

疾患の病態生理学、自然経過並びに疾患経過の類似性

- 疾患経過の類似性の検討のために、疾患モデルの利用可能性
- 定量的システム薬理学（QSP）モデルの利用可能性

バイオマーカー又はエンドポイント

- QSPモデルの利用可能性

✓ 疾患や作用機序の理解・解明が重要

✓ QSPモデルを利用して疾患のメカニズムから類似性を検討できる可能性がある

✓ 年齢ごとにモデルを構築することが必要となる可能性もあるが、特に小児ではモデル（QSPモデル、疾患モデル等）を確立できるだけのデータの蓄積が難しく、モデルの検証が困難

✓ 疾患モデルやバイオマーカーの確立のためには、データやモデルをシェアしたうえで、類薬での情報等を活用した包括的な解析が期待される