

成人の医薬品データを小児集団に外挿するための定量的
方法論のガイドライン（試行）

2023年4月

目次

一、	概要	3
二、	外挿戦略及び計画	4
(一)	外挿戦略	4
(二)	外挿計画	6
(三)	外挿戦略及び計画の更新	8
三、	外挿実施における定量的アプローチ	9
(一)	曝露量の予測	9
1.	関連する考慮事項	10
2.	モデルを使用して曝露量をシミュレートするための一般的な方法	11
(二)	曝露-反応関係解析	14
1.	関連する考慮事項	15
2.	曝露-反応関係の解析手法	16
(三)	投与量の選択	18
1.	関連する考慮事項	18
2.	投与量選択のアプローチ	19
(四)	有効性	20
1.	対照群の選択	20
2.	研究エンドポイントの選択	22
3.	推定の対象	23
4.	統計解析手法	23
(五)	安全性	26
四、	その他の考慮事項	28
五、	参考文献	29
六、	別添	32
(一)	外挿のフローチャート	32
(二)	ケース	33
(三)	別表	40

成人の医薬品データを小児集団に外挿するための定量的方法論のガイドライン

一、 概要

小児用医薬品の研究開発では、小児集団における医薬品の有効性と安全性を裏付ける十分な証拠が必要である。ランダム化比較試験は、小児適応症の研究開発のゴールドスタンダードであり続けている。成人適応症の研究開発に比べて、小児用医薬品の臨床研究は、倫理面や臨床研究の実務上の難しさなどの理由から、より困難である。同時に、小児用医薬品の研究開発の初期に利用できる成人データが存在する可能性があるため、優れた臨床研究デザインの原則と関連法規の要求に基づき、既存のデータを最大限に活用し、小児被験者集団と研究ステップの数を最小限に抑え、小児集団向けの医薬品研究開発プロセスを最適化することは、小児医薬品研究開発の戦略と方法の一つである。

外挿は、小児集団と成人が疾患、薬物の薬理学、および薬物に対する期待される治療反応に関して十分に類似しているという条件で、小児集団における医薬品の安全性と有効性の証拠を提供する方法である。このガイドラインは、主に、既存の成人データを小児集団に外挿することに基づく外挿戦略、主な定量的アプローチおよび応用シナリオを説明し、登録目的で成人の医薬品データを小児集団に外挿することに基づく医薬品研究開発のガイダンスを提供するものであり、異なる年齢の小児集団のデータ外挿、及び登録目的以外の小児集団における医薬品研究開発の参考にもなる。

二、 外挿戦略及び計画

外挿による小児用医薬品研究開発を行う場合、小児集団の臨床研究開発戦略及び外挿計画の策定は、主に、疾患、薬物の薬理作用、及び治療反応に関する小児集団と成人との類似性に基づいている。知識の継続的な蓄積により、類似性評価は継続的な更新のプロセスである。小児用医薬品開発中の研究開発戦略は、類似性評価の更新によって頻繁に更新され、異なる程度の類似性に基づいて、対応する小児の臨床研究開発戦略を策定することに注意すべきである。

(一) 外挿戦略

外挿戦略を策定する際には、例えば、前臨床データ、成人データ、その他の小児患者/適応症データ、同じ標的/メカニズム研究データ、及びリアルワールドデータという既存のデータを十分に活用しなければならない。考慮事項には以下が含まれるが、これらに限定されない：疾患、薬物の薬理学、および治療反応における類似性の仮定を説明する。用量-曝露-反応関係に対する異なる成長段階での生理的発達の影響を調べる（このガイドラインの影響には安全性と有効性が含まれる）。既存のデータを統合し、潜在的な知識のギャップを詳述する。利用可能なデータからの外挿の不確実性を評価する。外挿方法及びその合理性を決定する。科学的かつ合理的な外挿戦略の策定は、既存のデータの解析、解決すべき知識のギャップ、不確実性の程度、及び臨床的に許容できる不確実性の程度を総合的に考慮することに依存する。

類似性は外挿の前提条件であり、外挿戦略の策定には小児集団と成人との間の類似性を慎重に評価する必要がある、評価方法は利用可能な既存のデータと密接に関連している。小児用医薬品の研究開発初期では、小児集団および成人における用量-曝露-反応データが不十分な場合がある。疾患と治療反応の類似性評価は、病因、病態生理、疾患の進行、および反応エンドポイントの側面から、定性分析と評価を考慮することができる。例えば、同じ臨床エンドポイントまたはバイオマーカーを使用し、成人と小児集団における薬物の治療反応を評価できるかどうか、及びバイオマーカーと臨床エンドポイント間の関連性が二つの集団で一貫しているかどうか

どである。可能であれば、疾患進行モデルの確立などの定量分析も、成人と小児集団における疾患の類似性を評価するために考慮することができる。データの蓄積により、利用可能な成人と小児集団の曝露-反応データがある場合は、定量的薬理学などの方法を使用して、曝露-反応関係の類似性を評価することを勧める。

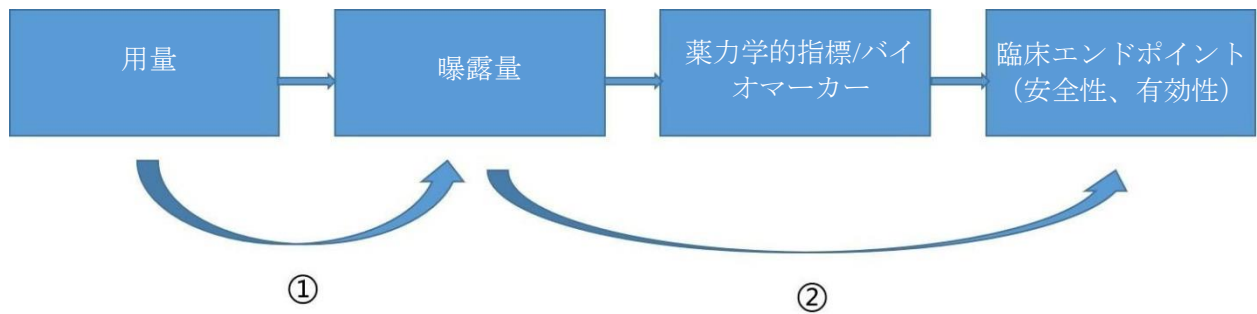


図1.用量-曝露-反応の簡略化された概略図

外挿の不確実性は、主に二つの面から生じる。①小児集団における一定用量投与後の曝露量予測の不確実性。例えば、小児集団では、医薬品の吸収、分布、代謝および排泄には、個体の発達プロセスに關与する未解明な酵素および/またはトランスポーター、医薬品の薬物動態特性などは、小児集団の曝露量予測に影響を与える可能性がある。②同じ曝露量が小児集団で成人と類似の治療効果および安全性をもたらすかどうかに関する不確実性。例えば、疾患の病態生理や年齢とともに標的がどのように変化するかについては不明な点がある。

一部の特殊なケースでは、既存のデータが曝露量から反応までの類似性を十分に裏付けることができる場合、つまり、曝露-反応関係が類似している場合、小児集団での薬物の治療効果をサポートするために成人の曝露量のみを一致させる必要があるかもしれないが、さらなる安全性データが必要になる場合がある。曝露-反応関係に大きな不確実性がある場合、小児集団における用量-曝露-反応関係を探索するための適切な薬物反応への滴定投与または用量設定が考慮される場合がある。ただし、小児集団を安全で効果的な曝露量よりも下または上のレベルに曝露することには、倫理的または安全上の懸念がある場合がある。

(二) 外挿計画

外挿戦略が策定された後、対応する外挿計画をさらに策定し、小児集団における有効性と安全性の評価をサポートすべきである。計画に記載する内容には、収集する情報とデータ、データ収集の目的と方法、及び科学的かつ合理的な臨床研究実施計画書の設計などが含まれるが、これらに限定されない。

外挿計画の策定にあたっては、病因や病理学的過程、薬物の薬理作用、及び治療反応などの類似度を総合的に考慮し、事例ごとに具体的な状況を分析する必要がある。有効性については、①小児集団と成人との間に疾患、治療反応、および曝露-反応関係に大きな違いがあり、成人のデータを小児集団に外挿できない場合、小児集団における臨床安全性と有効性試験は、小児用医薬品のベネフィット/リスク評価のための十分な証拠と情報を提供するために必要である。②小児集団に外挿するために成人のデータをある程度使用できるが、小児集団での治療効果データが依然として必要な場合、成人患者における臨床効果を予測する検証済みバイオマーカーがない場合は、小児集団における有効性試験が考慮される場合がある。成人患者における臨床効果を予測する検証済みのバイオマーカーがある場合は、薬物動態-薬力学研究の外挿有効性のために、小児患者の薬物動態データと同時にバイオマーカーデータを収集することが考慮される場合がある。外挿計画の一部としてバイオマーカーを使用する場合、成人患者および小児集団におけるこのバイオマーカーと臨床効果との関係を明確に理解する必要がある。

ることに注意することが重要である。③一部の特殊なケースでは、小児集団が疾患、薬物の薬理作用、および治療反応に関して成人と十分に類似しているという十分な証拠があり、また、当該薬物の曝露-反応関係が十分に類似している場合、曝露量マッチング法に基づく有効性外挿を考慮することができる。この場合、薬物動態研究は、小児集団における成人の安全で効果的な曝露量を達成し、有効性を外挿するために、小児集団の薬物動態データのみを収集できる。安全性に関しては、成長・発達、又は臓器の成熟度、またはその他のメカニズム不明の安全性リスクが存在する可能性があり、小児集団のサンプルサイズが小さいため、安全性の外挿には特別な注意が必要である。

革新的医薬品の場合、小児用医薬品の研究開発戦略または外挿計画が最初に策定されたとき、成人における安全性と有効性に関するデータが不十分であることが多く（例えば、成人向けの医薬品開発は第II相臨床試験に入ったばかり）、成人での治療域に関するデータも不十分であることが多く、小児集団と成人における曝露-反応関係の類似性を評価することができないため、より多くの不確実性と知識のギャップに直面している。この場合での外挿計画には、通常、より包括的な小児集団データの収集が必要である。可能であれば、成人の第II相および/または第III相臨床試験で特定の小児集団データを収集することを検討できる。

上市された新たな小児適応症を有する医薬品、または小児集団で利用可能な臨床試験データがある医薬品については、これらのデータを十分に活用し、外挿戦略と計画を策定する際に定量分析を行う必要がある。

前臨床動物からのデータおよび/または同じ作用機序を持つ薬物の成人または小児集団からのデータも参照される場合がある。

(三) 外挿戦略及び計画の更新

類似性評価は静的または「一回限り」のタスクではない。知識の蓄積により、さらに成人、小児集団、またはその他のデータを取得した後、新しいデータに従って類似性評価を更新し、更新された類似度に従って外挿戦略を調整し、外挿計画を更新する必要がある。例えば、小児適応症の開発当初に曝露-反応関係の類似性を定量的に分析するためのデータがない場合、薬物、標的、疾患の類似性を考慮した上で、現時点での外挿計画は、小児集団における臨床エンドポイントの有効性試験を考慮してもよい。この計画は、その後のデータが利用可能になるにつれて継続的に更新される傾向がある。例えば、医薬品研究開発プロセスが進むにつれて、小児集団と成人との間の曝露-反応関係の類似性を確立するデータが得られる。データが曝露-反応の類似性を支持する場合、小児有効性試験は成人の情報を借りて、小児有効性試験のサンプルサイズを減らすことができる。また、剤型や投与経路の変更、関連適応症の拡大など、後続の医薬品開発をサポートすることもできる。

臨床効果に関するバイオマーカーのデータが利用可能である場合、外挿戦略と計画は、モデル分析を通じて小児集団と成人との間の曝露-反応関係の類似性を比較することによって調整できる。例えば、小児集団の臨床エンドポイントに関する有効性試験を実施する計画は、小児集団における薬力学的指標としてのバイオマーカーを用いた薬物動態-薬力学的研究に更新される。

三、 外挿実施における定量的アプローチ

外挿計画によると、外挿場合での臨床研究の目的には、曝露量マッチング、小児集団における治療効果および安全性データの生成などが含まれるが、これらに限定されない。この章では、主に、異なる研究目的に関連する定量的アプローチと関連する考慮事項について説明する。

(一) 曝露量の予測

薬物曝露量には、薬物（未変化体および/または活性代謝物）の全身曝露量および/または局所曝露量が含まれる。薬物曝露量を測定するための指標には、単一の時点での曝露量指標（例えば、濃度のピーク値または濃度のトラフ値）及び一定期間にわたる曝露量指標（例えば、薬物濃度-時間曲線下面積または平均薬物濃度）が含まれる。

曝露量は、医薬品研究開発において考慮すべき重要な問題の一つである。小児臨床研究における生物学的サンプルの採取は通常限られているため、薬物濃度に関する情報は非常に限られており、従来のノンコンパートメント解析法を使用して評価可能な曝露量指標を取得することは困難である。この場合、モデルに基づくアプローチを採用し、成人からの薬物動態情報を組み込み、明示的なモデル仮定の下で小児集団の曝露量を取得できる。小児用医薬品研究開発の初期段階では、小児集団における臨床研究データが不足していることが多く、モデルシミュレーション手法を使用して小児集団の薬物曝露量を予測し、成人の薬物曝露量をマッチングして小児集団における初回投与量の選択、薬物動態研究におけるサンプルサイズの推定などをサポートする。小児集団の特定の臨床データが得られた後、小児集団の有効性試験における用量を決定するために、小児薬物曝露量を曝露-反

応関係解析と組み合わせることができる。

1. 関連する考慮事項

小児用医薬品研究開発の初期段階では、小児集団における臨床データが不足しており、知識のギャップが存在する可能性があるため、現時点では、小児集団モデルには大きな不確実性がある可能性があり、異なるモデルを使用して小児集団の曝露量を予測することを勧める。小児集団の特定の臨床データを取得した後、小児集団の曝露量を予測するためのモデルは、小児集団における薬物曝露量を予測するモデルの能力を改善および評価するために、臨床データに基づいてさらに最適化および/または検証する必要がある。モデルに基づくアプローチは「学習-確認」の特性があり、データの蓄積により関連するモデルを継続的に最適化していく。

小児集団での臨床研究を実施する前に、モデリング&シミュレーションによって小児集団の曝露レベルを予測し、同時に、疾患の類似性、医薬品の既知の有効性と安全性、および成人における曝露-反応関係を包括的に検討することによって、小児集団と成人との間の曝露量マッチング基準を事前に設定し、小児集団に期待される安全で効果的な曝露量の範囲を提供することができる。事前設定された基準の設定では、医薬品の治療域と曝露-反応関係を完全に組み合わせ、体重や成長・発達などの要因による小児集団の曝露量の違いを考慮すべきである。通常、小児被験者の予想される曝露量が安全かつ効果的な範囲内であることを確保するため、当該基準は、曝露量の平均値または中央値の類似性を考慮することに加えて、小児集団および成人における曝露量の分布の区間と両端にも注意を払わなければならない。事前設定された基準とその合理性は、研究実施計画書に記載する必要がある。事前設定された基準を満たしていない場合は、その理由を解析することを勧める。

小児集団と成人の曝露量を直接比較することができない場合、小児集団の曝露量は、利用可能な関連する小児研究または特定のデータベースからの小児集団人口統計学的情報を使用してシミュレーションし、モデルに基づくアプローチを使用して成人の曝露量と比較することができる。比較する際に考慮すべき要因としては、薬物の治療域、非線形性の薬物動態学特性を有するかどうか、個体内および/または個体間の変動の程度、薬物動態に対する異なる疾患患者の影響、異なる年齢層および/または異なる体重範囲の集団の曝露量、曝露-反応関係、曝露量研究のサンプルサイズの取得、および同じ作用機序を持つ他の薬、または同一薬の他の適応症に関する成人と小児集団の情報等が含まれるが、これらに限定されない。

曝露量を比較する方法は、異なる状況に応じて解析し、外挿計画で事前に説明する必要がある。図、表などを使用し、異なる集団の曝露量の範囲、及び曝露量に対する年齢および/または体重などの要因の影響を説明できる。例えば、箱ひげ図、濃度-時間曲線の重ね合わせ、対応する指標の解析結果などのグラフを表形式で表示する。

2. モデルを使用して曝露量をシミュレートするための一般的な方法

現在、曝露量をシミュレートするために一般的に使用されている方法には、アロメトリックスケーリングや成長・発達に影響を与える要因を考慮した母集団薬物動態モデル及び生理学的薬物動態モデルが含まれる。小児集団の母集団薬物動態モデルおよび生理学的薬物動態モデルの確立は、通常、既存の成人または他の年齢層の小児集団モデルに基づいており、体重、年齢、臓器の成熟度、疾患の進行、および薬物動態に影響を与える可能性のある他の共変量（主要な酵素、トランスポーター、腎機能など）の違いを十分に考慮した上で、小児の薬物曝露量をシミュレートする。

特定のパラメーター（クリアランス、分布容積など）のアロメトリックスケーリングは、小児集団における暴露をシミュレートするために、母集団薬物動態モデルと組み合わせて使用されることがよくある。小児集団の場合、アロメトリック式は次のように変換される：小児集団における薬物クリアランス=成人におけるクリアランス×（小児集団の体重/成人集団の体重）^{k1}。小児集団における分布容積=成人における分布容積×（小児集団の体重/成人集団の体重）^{k2}。体内の基本的な代謝理論によれば、クリアランスと分布容積のアロメトリック指数k1とk2は、通常、それぞれ0.75と1と見なすことができる。研究薬がアロメトリック指数の合理的な予測をサポートするデータを既に持っている場合、母集団薬物動態モデルによるアロメトリック指数の最適化を使用できる。必要に応じて、母集団薬物動態モデルは、生理的発達変化のメカニズムの関連する側面を組み込むことによって調整することもできる。

青少年の個体の発達は基本的に成熟しており、一般に、母集団薬物動態モデルと組み合わせた体重補正アロメトリックスケーリングは、青少年集団における薬物曝露量をシミュレートすると見なすことができる。幼児集団（特に2歳未満）では、個体の発達プロセスを単純な体重や体表面積で完全に特徴付けることができず、年齢に伴ういくつかの生理学的パラメーターの個体の発達には不確実性があるため、これら集団におけるアロメトリックを考慮した母集団薬物動態モデルまたは生理学的薬物動態モデルの使用には、一定の不確実性が存在する可能性がある。このとき、不確実性を低減するために、複数の方法を併用することが考えられる。

低分子医薬品のモデリング方法と関連する考慮事項は次のとおりである。

低分子医薬品の場合、小児集団における曝露を予測するために、生理学的薬物動態モデルの方法が考慮される場合がある。モデリングの前に、成人の臨床データを通じて成人の生理学的薬物動態モデルを検証することを勧める。モデリングの際に、個体発達のプロセスにおける酵素、トランスポーター、腎機能等の影響を十分に考慮すべきである。生理学的特性は、吸収、分布、代謝および排泄経路などに影響を与える可能性があり、生理学的薬物動態モデルのみを使用して小児集団の曝露量を予測することには不確実性があるため、一部の小児集団の薬物動態データを取得する場合、アロメトリックスケーリングを考慮した母集団薬物動態モデルと生理学的薬物動態モデルの併用を検討すべきである。異なるモデルで得られた曝露量のシミュレーション結果に大きな差がある場合、母集団薬物動態モデルを使用し、考えられる理由をさらに解析するために、年齢または他の成長パラメーターと薬物動態パラメーターとの関係を得ることができる。

生物由来製品（抗体医薬品を含む）については、医薬品のクリアランスメカニズムに従って小児集団の曝露量をシミュレートするために、アロメトリックの母集団薬物動態モデルを考慮することができる。生理学的薬物動態モデル法を使用する場合、生物由来製品の代謝に関連するいくつかの年齢依存の生理学的パラメーターの潜在的な大きな不確実性に注意を払う必要がある（FcRnおよび標的の発現量など）。

主に糸球体濾過によって排泄される薬物については、eGFRの年齢依存性半メカニズムモデルも考慮できる。腎尿細管トランスポーターによって活発に分泌および排泄される薬物については、トランスポーターの個体発達メカニズムモデルも考慮できる。

一部の薬物では、複雑な吸収プロセスと吸収に影響を与える要因が関与している可能性がある。吸収プロセスに関与する生理学的パラメーターは小児集団では不確実性があるため、小児集団における曝露量シミュレーションの不確実性が高まり、小児集団における薬物動態研究が外部検証のために必要になる場合がある。

(二) 曝露-反応関係解析

曝露-反応関係は、小児用医薬品の研究開発において考慮すべき重要な問題の一つである。小児用医薬品の研究開発では、曝露-反応関係は主に三つの面で使用される。①小児用医薬品の研究開発に外挿を使用する場合、小児集団における有効性および/または安全性の外挿を裏付ける証拠として、成人と小児集団の間の曝露-反応関係を比較し、治療に対する反応の類似性を評価する。小児集団における曝露-反応解析に関する関連データを継続的に蓄積することにより、異なる薬物、または作用機序は異なるが同じ適応症の薬物の組み合わせ解析を行い、特定の適応症における小児集団と成人の間の治療反応の類似性を確立するのに役立ち、最終的には、薬物曝露量マッチングに基づく外挿の重要な基礎として役立つ。成人と小児集団との間の曝露-反応の類似性評価は、成人における曝露-反応関係に基づいて、小児集団が成人の推奨治療用量での薬物曝露量に達したときに、成人と同様の治療反応が得られるかどうかにより焦点を当てていることに注目すべきである。②小児臨床研究のデザインでは、投与量選択の基礎として使用される。③異なる剤形、投与計画および/または投与経路が小児適応のために変更された場合、変更前後の臨床反応の変化の定量的評価根拠を提供する。

1. 関連する考慮事項

成人の曝露-反応解析結果は、外挿によって小児用医薬品の研究開発を行う際の小児曝露-反応解析の重要なサポートであり、十分に検証された成人の曝露-反応関係は、曝露-反応関係を比較することによって治療反応の類似性を評価するための基礎となる。小児集団における目標曝露量指数を選択する場合、成人の治療反応との相関が最も強い、または最も敏感な薬物曝露量指数を参照する必要がある。外挿の場合、小児集団における曝露-反応解析では、同じ適応症の成人データに加えて、同じ作用機序かつ同じ適応症の医薬品、同じ適応症でも作用機序の異なる医薬品、及び同じ作用機序を持つ関連する適応症を持つ医薬品の成人および/または小児集団の曝露-反応解析など、入手可能な情報を可能な限り利用する必要がある。非外挿の場合では、小児集団の曝露-反応解析は比較的独立している。

小児集団と成人との間の曝露-反応関係の類似性に関する証拠のレベルは、曝露-反応解析で使用される反応指標に依存し、最高レベルは臨床エンドポイント（有効性と安全性）の使用であり、その後に検証済みの代替エンドポイントが続く。さらに、バイオマーカーが臨床的に関連している場合、小児集団と成人との間の曝露量-バイオマーカーの類似性は、成人で確立された曝露量-バイオマーカー-反応の定量的関係及び小児集団における初期研究の結果に基づいて評価できる。この結果は、曝露-反応関係を評価するための類似性評価に一定の促進効果をもたらす。曝露量-バイオマーカーに関して小児集団と成人の間で違いが見つかった場合、その後の研究開発戦略、特にその後の臨床研究デザインと投与量の選択を調整するかどうかを検討する必要がある。

2. 曝露-反応関係の解析手法

外挿シナリオでの曝露-反応関係解析には、小児集団のみの解析、及び小児集団を成人と比較する解析が含まれている。

(1) 小児集団のみに対する曝露-反応関係解析の場合、モデル化の方法を使用できる。大きく分けて次の2種類がある：①データ指向の解析手法。この手法は、解析するデータの種類に応じて科学的かつ合理的なモデルを事前に選択し、目標用量または投与計画を予測する。モデルの選択は、解析された変数のタイプ（つまり、反応指標）に基づく必要がある。離散型変数の確率モデル解析には、**logistic**モデルなどが含まれる。事件発生時間の生存解析には、**Cox**回帰モデルや**Weibull**分布モデルなどが含まれる。連続変数の経験的またはメカニズムに基づく薬物動態-薬力学モデル解析には、**E_{max}**モデルまたは間接反応モデルなどが含まれる。②メカニズム指向の解析手法。この手法は、主に、以前の知識または**in vivo**、**in vitro**、前臨床研究の結果などからモデルパラメーターを取得し、反応を予測するための生理学的機序を記述する定量的システム薬理学モデルを構築することを目的としている。モデルは、機序の理解と、前臨床および臨床研究からのデータの信頼性と完全性に依存するため、臨床研究からのデータを使用してモデルを検証することを勧める。結果を解釈する際には、不確実性が大きいパラメーター及び検証されていない仮定の影響に注意を払わなければならない。

データがモデル化解析をサポートしていない場合は、グラフィカルな方法を使用して探索できる。この場合では、評価方法の信頼性を考慮すべきである。

(2) 成人と小児集団における曝露-反応関係を比較して類似性を評価する場合、比較閾値が事前に決まっているかどうかによって、グラフィカル記述法と閾値法に分けられる。

外挿では、小児集団と成人との間の曝露-反応関係を比較する場合、曝露-反応曲線に基づくグラフは、小児集団と成人の間の曝露-反応関係の違いを視覚的に示すことができる。小児集団と成人との間の完全な曝露-反応曲線の比較が利用できない場合、完全な成人の曝露-反応曲線の上に小児集団の結果を重ね合わせ、対応する曝露量レベルでの小児集団と成人の治療反応を比較することが考えられる。

グラフィカル記述法には限界がある。例えば、目視検査に基づく評価方法は主観的であるため、閾値法との組み合わせが考えられる。例えば、小児集団と成人の治療効果の違いをモデル法によって定量的に分析し、並びに非劣性手法に基づいて曝露-反応の類似性評価を実施する。小児集団と成人との間の曝露-反応の類似性を評価する場合、成人の曝露反応結果を事前情報として使用し、小児の曝露-反応データをベイジアン法で分析する。

閾値法を使用する場合、具体的な評価指標、評価基準、モデルの仮定、モデルのパラメーター、およびモデルの合理性をプロトコルまたは統計解析計画書に説明する必要がある。評価指標と基準は、医薬品および/または疾患によって異なる場合がある。

小児集団と成人との間の用量-曝露-反応関係を比較する場合、年齢、体重、およびその関連要因（体表面積など）、また、臓器の成熟度、タンパク質結合率、主要な酵素の活性と発現量、トランスポーター、腎機能、特定の併用薬、疾患の重症度、特定の標的の発現量、及び薬物に対する感受性などを含む潜在的な影響要因を考慮する必要がある。必要に応じて、対照薬（例えば、プラセボ又は実薬）の影響、及び成人と小児集団との間の違いを調べることも必要になる場合がある。用量-曝露-反応関係に対するこれらの要因の影響を理解することで、小児集団と成人との間の曝露-反応または治療反応の違いの理由をよりよく調査し、モデル・シミュレーション手法で解決策を見つけ、その後の研究開発戦略の基礎を提供することができる。さらに、曝露-反応に影響を与える要因の特定は、用量を最適化し、投与計画を適切に調整するための基礎を提供できる。

（三） 投与量の選択

1. 関連する考慮事項

用量-曝露-反応関係は、投与量の選択の鍵である。本ガイドラインにおける用量選択とは、投与量および投与頻度の選択を含む投与計画の選択を指す。定量的アプローチを使用し、最適な投与量を選択するための用量-曝露-効果関係解析を行うことができる。外挿では、通常、成人における医薬品の用量-曝露-反応関係についてある程度の知識があるため、小児集団の投与量を選択する際には、異なる成長段階での生理学的発達が用量-曝露-反応関係に与える影響に注目する必要がある。小児集団における薬物のベネフィット・リスクのバランスを考慮した用量選択が必要がある。薬物の特性に応じて適切な方法を選択し、小児集団自体も非常に多様な集団（未熟児から青少年まで）であるため、科学的かつ合理的な投与量を選択する際には、ほとんどの薬物を複数の方法と併用する必要があることに注意することが重要である。

2. 投与量選択のアプローチ

小児集団における投与量選択は、小児用医薬品の開発を通じて行われる。本ガイドラインでは、初回投与量の選択及びピボタル試験における投与量の選択について、以下を推奨している。

(1) 小児集団研究で初回投与量を選択する場合、成人の目標曝露量をマッチングさせることで、小児集団の科学的に合理的な初回投与量を選択するための基礎を提供できる。

広い治療域または線形薬物動態特性を持つ薬物については、被験者の安全性が完全に保証されている場合、初回投与量を選択するために予測された曝露量を直接使用することも考えられ、その後の研究では、スパースサンプリング（またはチャンスサンプリング）戦略を使用して薬物の曝露量データを収集し、小児集団の薬物動態特性を取得し、小児集団の投与量を検証できる。狭い治療域、非線形の薬物動態特性、または小児集団と成人との間の薬物動態特性に大きな違いがある医薬品の場合、まず小児集団で探索的薬物動態試験を実施して、小児集団における用量と曝露との関係を取得し、投与量選択を行うことを勧める。

(2) ピボタル試験における投与量選択には多くのアプローチがあり、よく使われるアプローチには、曝露量マッチング及び適切な薬物反応への滴定投与が含まれる。その他の投与量選択アプローチには、適切な薬物濃度への滴定投与、薬物動態-薬力学的分析、薬力学的反応、または成人投与量との一致法が含まれる。小児患者を曝露量以下の治療用量にさらすことは倫理的ではない可能性があり、既存の安全性データはより高い用量/曝露量の選択をサポートしない可能性があるため、ベネフィット・リスクのバランスを取った後、特定の状況に応じて適切な方法を選択することを勧める。

場合によっては、小児集団の曝露-反応関係に基づいて、小児集団の承認用量をさらに最適化する必要がある、小児集団の承認用量が有効性試験の用量ではない可能性があることは注意すべきである。

(四) 有効性

外挿計画が、医薬品のベネフィット・リスク評価の十分な証拠と情報を提供するために、科学的かつ合理的な外挿をサポートするための臨床エンドポイントの有効性データを収集するために小児集団における臨床研究が必要であることを示している場合、対応する研究デザインは比較的柔軟である。サンプルサイズが限られている場合は、偽陽性と偽陰性の結果の相対的な重要性を慎重に検討すべきである。試験依頼者は、用量比較、遅延開始、ランダム化治療中止、クロスオーバーデザイン、中間解析を伴うアダプティブデザイン、及び外部データを利用する合成対照群など、合理的な試験デザインを採用できる。これらのデザインは、比較試験の利点を維持し、試験的治療を使用する可能性を高める。研究デザイン段階では、対照群の選択、研究エンドポイントの選択、サンプルサイズの推定、解析手法などの重要な要素を考慮すべきである。

1. 対照群の選択

対照群の選択は、最も重要なデザイン上の決定の一つであり、その選択は、小児外挿計画で決定された科学的課題の影響を受ける。

(1) ランダム化比較試験

可能であれば、偏りのない治療効果の推定値を提供するランダム化比較試験を優先する必要がある。外挿戦略が、ベネフィット・リスクの結論を導き出すためにランダム化比較試験が必要であることを示している場合、そのランダム化比較試験を外挿計画の一部として含めるものとする。

(2) シングルアーム試験

ランダム化比較試験が実行できない場合は、シングルアーム試験が代替戦略の一つである。研究依頼者は、シングルアーム試験の科学性と合理性を説明し、その対照形式には外部対照と目標値対照が含まれる。

外部対照：対照のソースには、成人の対照群、他のランダム化比較試験の関連する対照群、または小児集団からのリアルワールドエビデンスが含まれる。外部対照の研究を使用した因果推論は、ランダム化対照を使用した研究と比較して非常に困難である。研究データは外部ソースからのデータと直接比較されるため、母集団間の違いを説明するために適切な統計手法を使用する必要がある。デザインと解析の際に、因果推定及び対象推定に対する潜在的なバイアスの影響を制御するために、合理的な手段と方法を講じるものとする。潜在的なバイアスには、選択バイアス、情報バイアス（例えば、欠測データ、測定誤差、または誤分類による情報のバイアス）、交絡バイアス、および時間関連バイアス（例えば、永久時間バイアス）が含まれる。既知または測定された交絡因子と未知または測定されていない交絡因子、及びモデルの仮定が解析結果に与える影響を評価するために、傾向スコアや仮想マッチング対照などの合理的な統計解析手法を採用し、適切な感度分析とバイアスの定量分析を実施する必要がある。

目標値対照：場合によっては、例えば、成人における証拠の基準が目標値対照を伴うシングルアーム試験である場合など、目標値対照の使用が正当化される場合がある。主要な有効性指標を評価するための目標値は、事前に指定すべきである。目標の治療効果が決定された場合、サンプルサイズの推定により、研究の検出力が高く、推定値が十分な精度を持っていることを確認するものとする。

2. 研究エンドポイントの選択

小児集団研究のエンドポイントは、できるだけ早く決定する必要がある。特定の年齢および発達サブグループについては、成人とは異なるエンドポイントを研究開発、検証、および使用する場合がある。小児用医薬品研究開発を最適化するために、基準化された測定、収集、解析、および報告を勧める。

可能であれば、小児集団で提案されているエンドポイントと成人の有効性試験における主要な有効性エンドポイントとの関係を成人の間で評価すべきである。

可能であれば、小児開発計画に含める前に、成人集団の開発計画の一環として潜在的な小児エンドポイントを評価するか、または成人研究に小児集団のサブセットを含めることを検討できる。

場合によっては、バイオマーカー、代替エンドポイント、または成人を対象としたピボタル試験の主要エンドポイントと異なる指標に基づいて外挿計画を策定する必要がある場合がある。例えば、小児集団で測定されたエンドポイントは、成人のエンドポイントとは異なる場合や、異なる時点で測定された場合がある。一般に、バイオマーカーのエンドポイントの選択は、成人と小児集団で利用可能なデータによってサポートされ、外挿計画で正当化されるものとする。成人では測定できないバイオマーカーが、小児集団における臨床研究の主要エンドポイントとして使用される場合、小児集団における関連する臨床転帰の測定は、このバイオマーカーと小児集団における関連する臨床転帰との関係を理解するのに役立つことが推奨される。

3. 推定の対象

外挿には合理的な根拠が必要であり、外挿の不確実性には明確な科学的理解が必要であり、これは主な推定の対象の根拠と定義に反映されるべきである。臨床研究開発の段階ごとに異なる科学的関心事項があり、試験依頼者は実際の状況に応じて対応する臨床研究を設計し、関心のある科学的課題に答えるものとする。科学的課題が明確になればなるほど、定義された主な推定の対象はより明確で具体的になる。試験依頼者は、ICH E9 (R1)に従って、推定の対象を定義することにより、試験の目的が研究デザイン、データ収集および解析と一致していることを確認する。研究デザインとサンプルサイズの推定は、主な推定の対象を明確に反映するものとする。

4. 統計解析手法

(1) ベイジアン法

外挿では、ベイジアン法を使用して、予測検証アプローチによって成人と小児集団との間の治療効果の類似性を評価し、小児集団からの情報と成人からの証拠を組み合わせて証拠を統合することができる。予測検証アプローチの目的は、小児試験で観察されたデータと、小児試験で期待される結果の分布との一貫性を調べることである。成人で既存のデータから予測分布を確立する際には、アウトカムに関連する疾患状態などの重要な共変量を含めるものとする。

証拠統合の目的は、小児集団における試験からの情報（例えば、対照群と比較した治療群の治療効果）をこの試験以外の情報源からの情報（例えば、成人または小児集団の過去試験における治療群および/または対照群の治療効果に関する情報）と組み合わせることである。他の情報源からのデータから得られた情報は、階層モデル（MAPアプローチなど）による小児集団試験のベイジアン分析の有益な事前情報として使用できる。小児集団試験データと他の情報源からのデータから派生した事前情報との間の競合のリスクを軽減するために、頑健事前分布のさらなる構築が推奨される。頑健事前分布は、階層モデルを通じて他の情報源からのデータから導出された事前情報と弱事前情報の混合である。頑健MAP事前情報では、小児集団試験のデータと矛盾する場合、基本的にMAP事前情報は使用されない。

情報源が複数（例えば、成人を対象とした複数の過去試験）ある場合は、階層モデル（MAPアプローチなど）の使用が比較的適切な場合がある。情報源が一つしかない場合は、べき乗事前分布（power prior）または相応の事前分布（commensurate prior）など、他の方法を検討することもできる。べき乗事前分布では、ソースデータから借用した情報の量が事前に指定され、固定されている。小児集団で試験する前に具体的な借用パラメータを選択することは困難であり、予期しない程度の不均一性に対する許容度が低くなる可能性がある。階層モデルと同様に、相応の事前分布は、情報の借用が動的であること、つまり、ソースデータと目標データ間の一貫性に依存することである。情報源が一つしかない場合、相応の事前分布と階層モデルは、ソースデータと小児集団データの類似性に関する有益な事前情報を提供するという同じ課題に直面する可能性がある。

ベイジアン法を使用する場合、詳細なシミュレーションパラメータ、シミュレーションプロセス、およびシミュレーション結果をプロトコルまたは統計解析計画書で提供し、パラメーターの合理性を説明すべきである。十分な統計的証拠を取得し、研究の質、有効性、完全性を確保するため、試験依頼者は、事前情報の合理性と、統計的結論および最終結論への影響の可能性を十分に評価し、ベイジアン法の頑健性と適用性を評価するには、異なる事前分布を使用した十分な感度分析を実行する必要がある。臨界点分析の事前情報は体系的に変化させることができ、事前分布のさまざまな選択に対する分析結果の感度を評価する方法である。小児集団試験からデータを取得する前に、ベイジアン分析を事前に計画し、規制当局が使用する事前分布と解析手法について早い段階で合意することを勧める。

情報を借りずに小児集団の分析結果を提供すべきである。分析結果とベイジアン分析の結果の両方が臨床的利益を示すことができる場合、それらは肯定的な外挿分析結果と相互に確認できる。情報を借りずに分析結果が臨床的利益を示さない場合、肯定的な外挿分析結果のみに基づいて臨床的決定を下すことはできない。

サンプルサイズの考慮事項：小児の試験結果の解釈をサポートするために、デザインと解析に組み込まれた事前情報を事前に知っておく必要がある。特に、成人で生成されたどのデータを小児集団に外挿できるか、及び小児集団に対する成人で生成されたデータの量を理解すべきである。利用可能な情報（成人データ、またはモデリング&シミュレーション結果に基づく）が統計的分布として要約されている場合、有効サンプルサイズは、使用される情報の程度を表す一つの方法である。事前有効サンプルサイズ（ESS）は、この事前情報が小児集団に相当するサンプル数を指す。試験の外部情報を使わない場合、小児集団試験のサンプルサイズはN件である。証拠統合を使用する場合、（頑健）MAPなどのベイジアン事前手法を通じて外部情報を借用することにより、およそN-ESSのサンプルサイズを考慮することができる。サンプルサイズの減少の確実な程度は、シミュレーションによって評価すべきである。

(2) 頻度アプローチ

外挿の場合の有効性試験のデザインは、従来の方法とは異なる可能性があり、サンプルサイズの考慮は比較的柔軟で、外挿に基づくサンプルサイズは、非外挿の場合のサンプルサイズより小さくなる傾向がある。サンプルサイズの推定における第一種過誤、第二種過誤、効果量、変動性などのパラメーターの設定については、その合理性を説明し、外挿戦略をサポートするために、対応する検定水準で頻度アプローチの比較分析を実施して、外挿戦略をサポートする必要がある。小児集団のエンドポイントが成人と同じである場合、小児集団でも成人と同じ解析手法を使用することを勧める。成人データと小児集団データを組み合わせた頻度論的メタ分析法は、データの統合が合理的な場合に使用できる。

(五) 安全性

同じ作用機序の医薬品の安全性情報を参照として使用したり、他の適応症を持つ小児集団における当該医薬品の安全性情報を使用したり、短期的な安全性リスクを推定できる。しかし、成長・発達や成熟度に関連する長期的な安全性、またはメカニズム不明の他の安全性リスクは、成人から直接外挿することはできない。小児研究開発の初期では、非臨床データ（薬理的メカニズム、前臨床毒性学、*in vitro*及び*in vivo*データ）、同じ標的薬の安全性情報、他の適応症のある患者における当該被験薬の安全性情報などは、外挿計画を策定する段階での重要な参照情報となる。さらに、副作用は、成長と発達の動的なプロセス中の短期間には現れないかもしれないが、成長と成熟の後期に起こる可能性がある。患者の治療中または治療後に、骨、行動、認知、生殖、免疫の成熟および発達に対する影響の可能性を判断するには、長期的な研究またはモニタリングが必要になる場合がある。

実行可能であれば、可能な限り対照群を設定し、被験薬と対照薬の安全性を比較することで、被験薬が対照薬と比較して安全性リスクを高める可能性があるかどうかを判断し、結果の解釈可能性が向上させることができる。成人集団で特定された特別な注意を必要とする有害事象、および曝露-安全性の解析/モデル等の特定の状況の具体的な解析を確立できるかどうかを組み合わせることにより、小児集団における安全性情報を収集する。具体的な方法は以下が含まれるが、これらに限定されない。

(1) 傾向分析。観察された成人研究データに基づいて、小児集団における対応する用量、疾患、有効性、および臨床検査値の正常範囲などを組み合わせることによって、成人および小児集団における安全性の傾向、特に成人研究で一般的で特別な注意が必要な小児集団における有害事象の発生率、新しい安全性事象とリスクの有無などを総合的に評価する。小児研究の規模と追跡期間に関しては、有害事象の発生率の推定の精度をサポートし、傾向の解釈の合理性を確保するための合理的な根拠を提供すべきである。

(2) 独立した安全性研究。前期のデータに基づいて、小児集団と成人患者の間で安全性に大きな違いがある可能性がある場合は、独立した安全性臨床研究を検討することができる。例えば、発生率の低い有害事象について、有害事象を観察するのに十分なサンプルサイズがあったかどうかなど、十分な安全性情報を提供できることを保証するために、サンプルサイズ推定の正当な理由を提供すべきである。

(3) 長期追跡調査。市販後の調査を含む長期追跡調査は、小児集団における患者の成長と発達に対する医薬品の効果を判断するために重要である。小児集団患者の長期的な安全性または有効性に関する情報を提供するために、長期追跡調査が推奨される。

四、 その他の考慮事項

外挿の具体的な状況と方法は、小児集団、治療領域、および医薬品の性質の違いを考慮し、多様的である。すべて外挿に基づく結論には制限があり、臨床試験および/または臨床実践を通じて科学的に検証することが必要である。小児集団と成人との間で疾患および治療反応が類似しているという証拠が十分かどうかに関わらず、医薬品の作用機序、薬物動態情報、および標的臓器、臓器毒性などの生理学的成熟度に関する情報を十分に考慮することは注目すべきである。

海外の小児集団における医薬品の臨床試験データは、国内の小児用医薬品の研究開発をサポートする上で非常に重要である。医薬品が海外での成人集団と小児集団における使用され、国内の成人集団における安全性と有効性が確認されている場合、海外の小児集団における臨床試験データを統合し、成人集団と小児集団における用量-曝露-反応関係を確立する際の類似性と種族の相違を重点的に考察し、国内の小児集団における医薬品の安全性と有効性をサポートすることを推奨する。

小児用医薬品の研究開発にあたっては、小児集団における医薬品の安全性と有効性を確保するため、治験依頼者は、既存のデータを最大限に活用し、類似性評価に基づき、科学的かつ合理的な研究開発戦略と計画を策定し、完全な証拠チェーンを提示し、高品質の研究データを収集し、臨床的価値を統合することを推奨する。

成人集団と小児集団の併存疾患を対象とした医薬品については、成人における予備的な安全性と潜在的なベネフィットの臨床試験データを取得した後、青少年患者の安全性を確保する前提で、小児用医薬品の研究開発を加速するために、一部の青少年患者を含めることができる。

定量的方法に含まれるモデル方法は、モデル評価と検証することが必要であり、小児用医薬品研究開発の全プロセスを通じて実行すべきである。

成人用医薬品の研究開発プロセスの中で、試験依頼者は、小児集団における医薬品研究開発戦略と計画（小児用剤形の開発等を含む）をできるだけ早く検討し、データが増加し続けることにつれて、対応する戦略と計画も調整するものとする。試験依頼者は、小児用医薬品の研究開発の戦略と計画、計画の調整、新技術の採用、および新しい方法(バイオインフォマティクス、機械学習など)について規制当局と意思疎通を行い、意思疎通を行う際に研究開発計画、プロトコル、およびその他の関連情報の提供を推奨する。

五、 参考文献

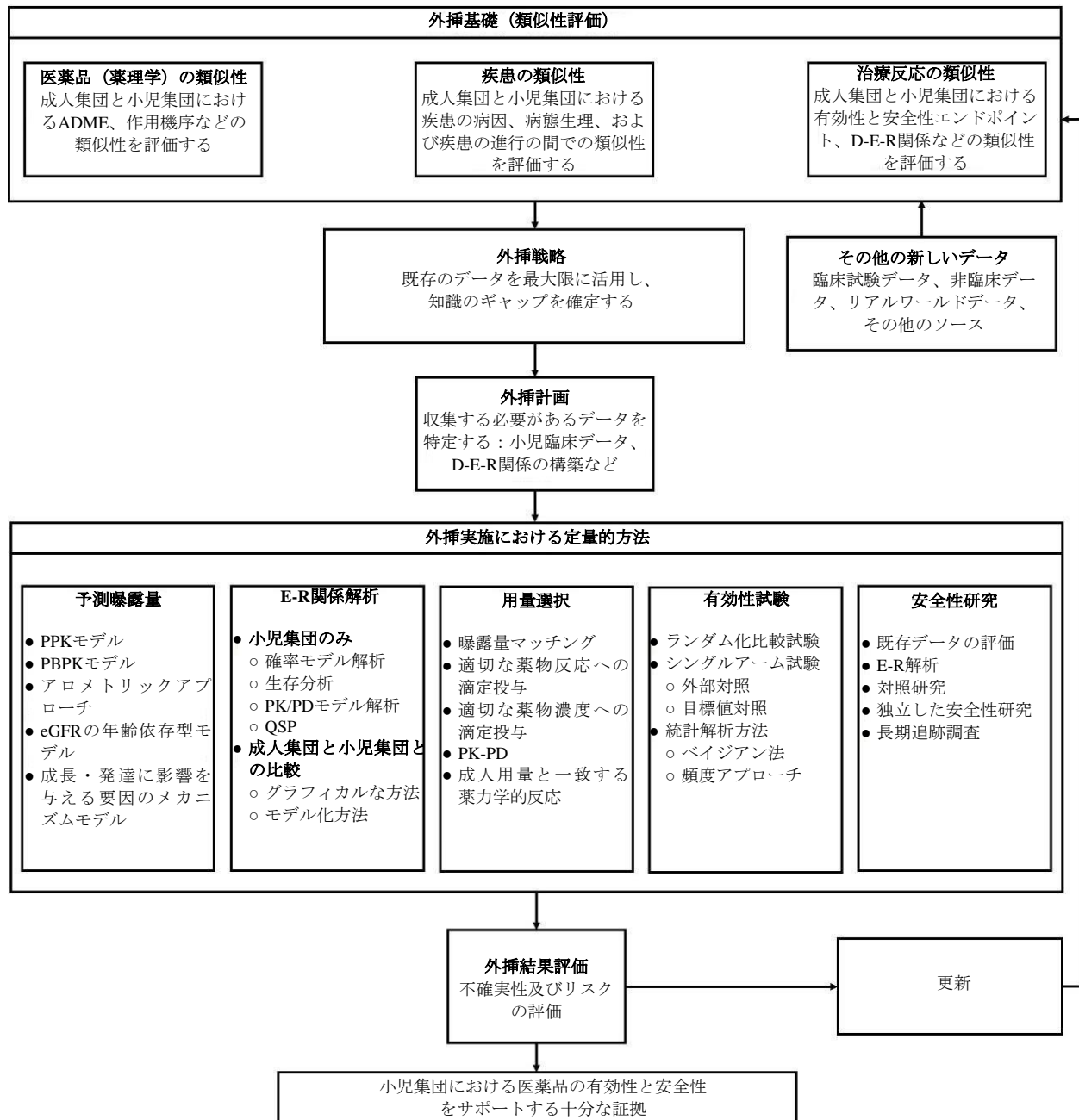
1. ICH. E11A：小児用医薬品開発における外挿（案）.2022.
2. ICH. E11（R1）：小児集団における医薬品開発の臨床試験.2017.
3. ICH. E9(R1)：臨床試験における推定の対象と感度分析（E9ガイドライン補足文書）.2019.
4. ICH. E10：臨床試験における対照群の選択.2000.
5. （元）国家食品医薬品监督管理局.成人用医薬品のデータを小児集団に外挿するための技術ガイドライン.2017年.
6. 国家医薬品监督管理局医薬品審査センター. 医薬品開発と審査をサポートするリアルワールドエビデンスに関するガイドライン（試行）. 2020.
7. 国家医薬品监督管理局医薬品審査センター. リアルワールドエビデンスを生成するためのリアルワールドデータに関するガイドライン（試行）. 2021

8. 国家医薬品監督管理局医薬品審査センター. 医薬品リアルワールドリサーチデザインとプロトコルフレームワークに関するガイドライン (試行) . 2022.
9. Ollivier Cécile, Sun Haihao, Amchin Wayne et al. New Strategies for the Conduct of Clinical Trials in Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension: Outcome of a Multistakeholder Meeting With Patients, Academia, Industry, and Regulators, Held at the European Medicines Agency on Monday, June 12, 2017. [J] .J Am Heart Assoc, 2019, 8: e011306.
10. FDA Drugs for Treatment of Partial Onset Seizures Full Extrapolation of Efficacy from Adults to Pediatric Patients 2 Years of Age and Older, 2019.
11. Singh Renu, Ivaturi Vijay D, Penzenstadler Justin et al. Response Similarity Assessment Between Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis and Adult Rheumatoid Arthritis for Biologics. [J] .Clin Pharmacol Ther, 2021, 110: 98-107.
12. Zhang Qunshu, Travis James, Rothwell Rebecca et al. Applying the Noninferiority Paradigm to Assess Exposure-Response Similarity and Dose Between Pediatric and Adult Patients. [J] .J Clin Pharmacol, 2021, null: S165-S174.
13. Gamalo-Siebers Margaret, Savic Jasmina, Basu Cynthia et al. Statistical modeling for Bayesian extrapolation of adult clinical trial information in pediatric drug evaluation. [J] .Pharm Stat, 2017, 16: 232-249.
14. Kaddi Chanchala D, Niesner Bradley, Baek Rena et al. Quantitative Systems Pharmacology Modeling of Acid Sphingomyelinase Deficiency and the Enzyme Replacement Therapy Olipudase Alfa Is an Innovative Tool for Linking Pathophysiology and Pharmacology. [J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2018, 7: 442-452.
15. Peterson M C, Riggs M M, FDA Advisory Meeting Clinical Pharmacology Review Utilizes a Quantitative Systems Pharmacology (QSP) Model: A Watershed Moment? [J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2015, 4: e00020.
16. Mahmood Iftekhhar, Theoretical versus empirical allometry: Facts behind theories and application to pharmacokinetics. [J] .J Pharm Sci, 2010, 99: 2927-33.
17. Dong Min, Fukuda Tsuyoshi, Selim Sally et al. Clinical Trial Simulations and Pharmacometric Analysis in Pediatrics: Application to Inhaled Loxapine in Children and Adolescents. [J] .Clin Pharmacokinet, 2017, 56: 1207-1217.
18. van den Anker J, Reed MD, Allegaert K, Kearns GL. Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. J Clin Pharmacol. 2018 Oct;58 Suppl 10: S10-S25.
19. Burger, H., Gerlinger, C., Harbron, C., Koch, A., Posch, M., Rochon, J., & Schiel, A. (2021, 11). The use of external controls: To what extent can it currently be recommended? Pharmaceutical Statistics, 20(6), 1002-1016.

20. Hobbs, B., Carlin, B., Mandrekar, S., & Sargent, D. (2011, 9). Hierarchical Commensurate and Power Prior Models for Adaptive Incorporation of Historical Information in Clinical Trials. *Biometrics*, 67(3), 1047-1056.
21. Hobbs, B., Sargent, D., & Carlin, B. (2012). Commensurate priors for incorporating historical information in clinical trials using general and generalized linear models. *Bayesian Analysis*, 7(3), 639-674.
22. Ibrahim, J., & Chen, M.-H. (2000). Power Prior Distributions for Regression Models.
23. Neuenschwander, B., Weber, S., Schmidli, H., & O'Hagan, A. (2020, 6). Predictively consistent prior effective sample sizes. *Biometrics*, 76(2), 578-587.
24. Ross L. Prentice. (1989). prentice 1989. *Statistics in Medicine*, 8(4), 431-440.
25. Schmidli, H., Gsteiger, S., Roychoudhury, S., O'Hagan, A., Spiegelhalter, D., & Neuenschwander, B. (2014, 12). Robust meta-analytic-predictive priors in clinical trials with historical control information. *Biometrics*, 70(4), 1023-1032.
26. Schmidli, H., Häring, D., Thomas, M., Cassidy, A., Weber, S., & Bretz, F. (2019, 4). Beyond Randomized Clinical Trials: Use of External Controls. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 107(4), 806-816.
27. EMA. Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for pediatrics, 2018
28. Gamalo-Siebers, Margaret, et al. "Incorporating innovative techniques toward extrapolation and efficient pediatric drug development." *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 53.5 (2019): 567-578.

六、別添

(一) 外挿のフローチャート



(二) ケース

ケース1.医薬品Yの小児集団に対する適応症の開発

1. 背景紹介

医薬品Yは、適応症Aの成人患者を対象とした2つの重要な第III相臨床試験(試験Aと試験B)を実施し、1 mg/kg と10 mg/kg の2つの用量群を設定し、最初の三回は2週間に一回、その後は1か月に一回である。2つの用量群も、本製品の一定の有効性を示唆しているが、10 mg/kg群のみが2つの第III相臨床試験で主要な有効性エンドポイントの統計的仮説を満たしているため、承認された投与プロトコルは10 mg/kgである。

2. 外挿戦略及び外挿計画

成人適応症の開発中に、小児患者集団の発症メカニズム、診断、および治療が成人集団と類似であることが評価され、小児集団と成人の間の曝露-反応関係の類似性に関するデータはない。

5~17歳小児患者集団を対象に、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験(試験C)が計画されている。小児被験者集団における医薬品Y10mg/kg(成人の承認用量)の有効性、安全性および薬物動態を評価することを目的としている。

上記の小児集団における臨床試験は、類似性によって評価されるように、2つの成人におけるピボタル試験(試験Aと試験B)と同じ主要有効性エンドポイントを採用している。小児集団の罹患率が低く、被験者の募集は困難のため、当該試験ではブリッジング戦略を採用しており、すなわち、正式な統計的仮定を設定することなく、有効性及び安全性の面で成人における試験との一貫性を示している。

試験CのPKおよび有効性結果に基づき、成人を対象とした第III相臨床試験Aおよび試験Bの有効性データと統合し、小児集団に外挿する予定である。

3. 用量選択

成人における本製品のPK特性は、体重またはBMIがその曝露量に影響を与える重要な要因であることを示しており、曝露量シミュレーションの結果、12歳以上の青少年集団（成人に近い体重）に10 mg/kgの医薬品Yを投与すると、成人と同等の曝露量が生じることを示している。12歳未満の小児集団では、全体的に体重が低いため、体重に応じて投与される医薬品Yの曝露量は成人よりもわずかに低くなると予測される。本製品の作用ターゲットは治療用量（10 mg/kg）で飽和に近いいため、全身循環におけるターゲットレベルは、小児集団と成人で類似しており、治療用量を投与された成人患者における明確な曝露-反応関係を示していないため、低体重の小児集団及び成人と12歳以上の小児集団との間の曝露量の違いは、臨床的有效性に臨床的に意味のある影響を与えない可能性がある。要約すると、小児患者集団の初回投与量の選択は10 mg/kgである。

4. 外挿計画の実行と調査結果の解析

小児集団における試験（試験C）では、最終的に93名被験者（医薬品Y群50名、プラセボ群43名）を組み入れた。

（1）用量

試験Cにおける小児集団のPKデータに基づき、小児集団における個体的薬物動態パラメータと曝露量を予測および分析する母集団薬物動態モデルを確立する。結果は予測と一致しており、すなわち、10 mg/kgの用量で、12歳未満の小児集団における医薬品Yの曝露量は、12~17歳青少年における曝露量よりもわずかに低いということである。しかし、全体として、小児集団と成人における曝露量は、年齢層によって概ね一致している：小児集団におけるPK曝露量は、成人曝露量の95%予測区間内にほぼ完全に含まれており、2つの集団における曝露量の中央値はほぼ同じである。10 mg/kgの用量で、小児集団と成人患者の間のPK曝露量がマッチングすることを示唆しており、小児患者には用量調整が不要であることをさらに示している。

(2) 有効性

小児集団を対象とした試験Cでは、2つの成人におけるピボタル試験（試験Aと試験B）と同じ主要有効性エンドポイントを採用したため、当該試験の点推定値は成人試験で観察された結果と一致し、その中で、2つの成人試験を統合した後の医薬品Y群とプラセボ群の主要有効性エンドポイントの結果は、それぞれ50.6%と38.8%であり、小児集団における試験の応答率はそれぞれ52.8%と43.6%である。サンプルサイズが限られているため、当該試験では正式な統計的推論を行うのに十分な検出力を設定していない。

疾患の特性と治療反応が、成人集団と小児集団の患者間で類似している場合、感度分析は、成人集団における試験からの関連情報を組み合わせ、堅牢な混合事前確率によるベイジアン動的借用情報アプローチを使用し、小児集団における試験データで実行された。成人における有効性データを使用し、混合事前情報を構築し、治療効果がゼロ（群間に効果の差はない）である「弱い」事前分布と統合する。当該事前確率の混合構造により、事前情報の動的な借用が可能になり、すなわち、小児集団と成人集団におけるデータの一貫性に基づき、成人集団からの事前情報をどの程度借用するか最終的な決定が行われる。

混合事前確率における成人に対する治療効果に関する情報の重み付けは、成人に対する治療効果データが小児集団における治療効果の関連情報を提供するという仮説の科学的合理性を反映するものとする。臨界点分析を採用することにより、小児集団における治療効果の推定値は統計的に有意（陽性結果の事後確率は少なくとも97.5%である）になるため、混合事前確率における成人に対する治療効果情報の最小の重みを最終的に決定する。試験Cの臨界点分析は、成人における治療効果情報が混合事前確率の55%を占めていることを示し、臨床的には、成人の情報と小児患者集団との相関関係は、少なくとも55%の重みを持っているという仮説が合理的であり、医薬品Yが小児患者集団に対して陽性結果をもたらす事後確率が少なくとも97.5%であることを示しており、結論の頑健性を示している。

（3）安全性

試験Cの結果は、当該小児集団の試験期間中、成人試験で関心のある有害事象について、医薬品Yとプラセボの間に有意な不均衡はなく、新しい安全性シグナルもないことを示している。この研究における医薬品Yの安全性と忍容性は、成人患者における既知の安全性と一致する。

（4）結論

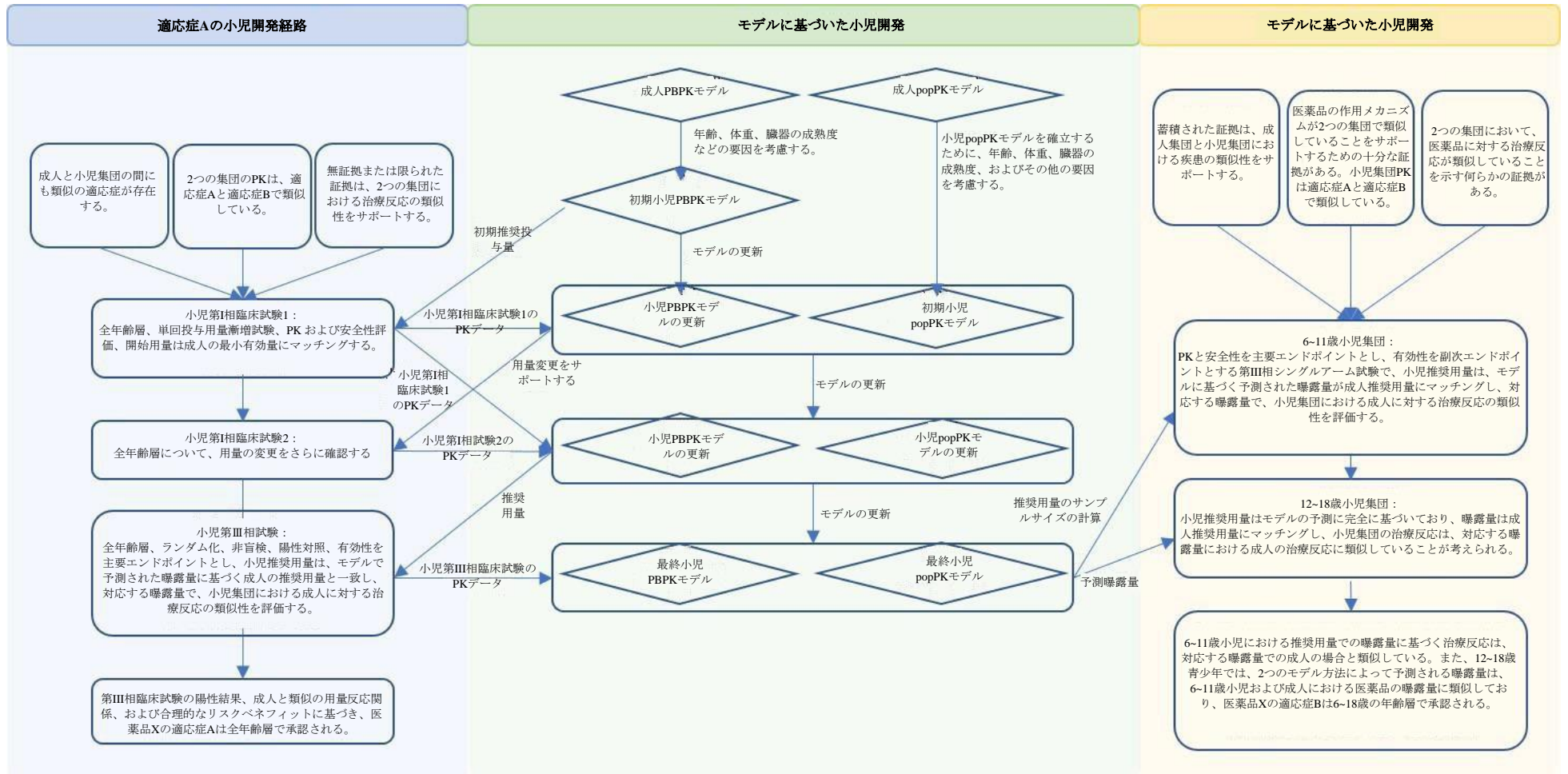
上記の証拠は、適応症Aの成人患者に対する医薬品Yの治療効果が、小児患者集団に外挿できることを示している。

ケース2.小児集団における適応症Aおよび適応症Bの医薬品Xの研究開発

医薬品Xは低分子医薬品であり、モデルに基づく医薬品研究開発戦略が小児適応症Aと適応症Bの両方の臨床研究開発に適用される。

小児適応症Aについては、成人に対する類似の適応症しかなく、成人と小児集団の間で類似の治療反応を支持する証拠がないため、小児適応症Aの臨床開発計画は、小児集団における医薬品XのPKおよび安全性を評価する第I相臨床試験から開始する。第I相臨床試験のデザイン段階で、年齢、体重、臓器の成熟度などの要因を考慮し、医薬品X成人PBPKモデルに基づいて小児PBPKモデルを確立する。小児集団における初回投与量の選択は、当該モデルを活用し、成人における最小有効量での曝露量に一致させて行われる。今回の第I相臨床試験の結果から、初期の小児PBPKモデルの予測結果は実際の観察結果と一定の偏差が生じることを判明したため、別の第I相臨床試験を実施し、小児への投与プロトコルをさらに確認する。同時に、小児PBPKモデルは、2つの第I相臨床試験のPKデータを使用して最適化させ、小児集団PKモデルを確立し、最適化させる。第III相臨床試験では、成人推奨用量での曝露量と一致する合理的な小児用量を推奨する。第III相臨床試験は、目標小児集団を対象に実施するランダム化、非盲検、陽性対照臨床試験であり、有効性を主要エンドポイントとする。第III相臨床試験の結果は、小児適応症Aにおける医薬品Xの有効性と安全性を確認し、成人集団と小児集団の間で医薬品の曝露量と治療反応の類似性を示している。

小児適応症Bについては、成人集団と小児集団の間で疾患および医薬品の作用メカニズムの類似性をサポートする複数の蓄積された証拠があるが、一部の証拠のみが、治療反応の類似性を裏付けている。また、適応症Aと適応症Bの患者集団における医薬品XのPKに有意差はないため、小児適応症Bにおける医薬品Xの曝露量は、小児適応症Aの集団PKモデルおよびPBPKモデルを使用して予測し、6~11歳小児集団における試験の用量選択（成人推奨用量での曝露量にマッチングする）およびサンプルサイズの計算にも使用する。その後、当該年齢層の小児集団を対象にシングルアーム試験を実施し、主要エンドポイントはPKと安全性、副次エンドポイントは有効性である。試験の結果は、6~11歳小児集団への曝露量が、成人推奨用量での曝露量と類似していることを示すと同時に、この曝露量に対する小児集団の治療反応も、成人と同様であることを示している。さらなる、12~18歳小児集団における曝露量は、成人推奨用量での曝露量と一致するように、小児PBPKおよび集団PKモデルによって予測し、当該年齢層の小児集団における推奨用量を決定する。具体的な試験プロセスを下記に示す。



(三) 別表

別表1.外挿における曝露量、用量選択に一般的に使用されるモデル方式

一般的に使用される方式	データソース	一般的な応用シナリオ
アロメトリックアプローチ、母集団薬物動態	成人PKデータ、小児集団におけるスパースサンプリングデータ	小児における用量-曝露量関係の予測。小児集団におけるPKパラメータの予測。
生理学的薬物速度論モデル	医薬品の薬物動態パラメータ、剤型の物理化学的データ、個体発育学、生理病理学的パラメータなど	小児における新しい剤形の評価。医薬品、特に低分子化合物の用量と曝露量に関する予測。
メカニズムモデル	成人PKまたはPK/PDデータ、生理学的パラメーター	医薬品の用量-曝露量関係に関する予測。
定量的システム薬理学	非臨床、臨床、リアルワールドデータなど	標的検証、臨床バイオマーカー及び反応に関する予測など。

別表2.日本語と英語の用語一覧

日本語	英語
年齢依存性糸球体濾過量調整モデルの推定	estimated age-dependency of GFR for adjustment model
アロメトリックアプローチ	allometric scaling
予測検証アプローチ	prediction validation approach
薬物血中濃度-時間曲線下面積	area under concentration-time curve, AUC
生物薬剤学分類システム	biopharmaceutics classification system, BCS
相応の事前分布	commensurate prior
用量-曝露-反応	dose-exposure-response, D-E-R
疾患進行モデル	disease progression model
適切な薬物反応への滴定投与	dose titration to response
適切な薬物濃度への滴定投与	dose titration to concentration
用量範囲決定	dose range finding
曝露量	exposure
曝露-反応	exposure-response
曝露量マッチング	exposure matching

有効サンプルサイズ	effective sample size, ESS
エビデンス統合	evidence synthesis
階層モデル	hierarchical models
事前情報	informative prior
間接反応モデル	indirect response model
不死時間バイアス	immortal time bias
MAP	meta-analytic-predictive
生理学的薬物速度論モデル	physiologically based pharmacokinetic model, PBPK
母集団薬物動態モデル	population pharmacokinetics
傾向スコア	propensity scores, PS
べき乗事前分布	power prior
定量的システム薬理学	quantitative systems pharmacology, QSP
頑健化されたMAP事前分布	robust meta-analytic-predictive prior, RMAP
臨界点分析	tipping point analysis
