

医 薬 審 査 第 0707 第 1 号
令 和 8 年 7 月 7 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

小児用医薬品開発における外挿に関するガイドラインについて

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関する指針については、「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」（平成 12 年 12 月 15 日付け医薬審第 1334 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）及び「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」（平成 29 年 12 月 27 日付け薬生薬審第 1227 第 5 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）において示しているところです。

今般、医薬品規制調和国際会議（ICH）における合意に基づき、別添のとおり「小児用医薬品開発における外挿に関するガイドライン」が取りまとめられましたのでお知らせします。つきましては、貴管下関係業者等に対して周知をお願いします。

なお、本通知の写しについて、別記の団体等宛てに事務連絡しますので、念のため申し添えます。

(別記)

日 本 製 薬 団 体 連 合 会
日 本 製 薬 工 業 協 会
米国研究製薬工業協会在日執行委員会
一般社団法人欧州製薬団体連合会
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

ICH E11A

小児用医薬品開発における外挿

ガイドライン

ICH E11A

小児用医薬品開発における外挿

目次

1.	はじめに.....	4
1.1	ガイドラインの目的.....	4
1.2	背景.....	4
1.3	適用範囲.....	5
1.4	一般的考慮事項.....	5
2.	小児用医薬品開発における外挿の枠組み.....	6
3.	小児用医薬品開発における外挿の概念.....	7
3.1	疾患.....	8
3.2	薬理学的特徴.....	9
3.3	治療効果.....	10
3.4	安全性に関する考慮事項.....	11
3.4.1	安全性の外挿.....	11
3.4.2	その他の安全性に関する考慮事項.....	12
3.5	既存データの収集源及び種類.....	13
3.6	エビデンスの統合及び小児用医薬品開発における外挿の概念の構築.....	14
3.7	小児用医薬品開発における外挿の概念の確立.....	16
4.	小児用医薬品開発における外挿の計画.....	16
4.1	一般的考慮事項.....	17
4.1.1	成人試験への青少年の組入れ.....	17
4.1.2	モデリング&シミュレーションアプローチ.....	18
4.1.3	用量選択.....	19
4.1.4	用量探索データの活用.....	20
4.1.5	バイオマーカーの活用.....	20
4.1.6	参照集団と対象集団とで異なる評価項目との関係を確立する.....	21
4.1.7	安全性の外挿の計画.....	21
4.2	小児用医薬品開発における外挿の計画に用いる試験デザインのアプローチ.....	22
4.2.1	Exposure-matching アプローチ.....	22
4.2.2	薬物動態／薬力学アプローチ.....	24
4.2.3	有効性試験.....	25
4.2.3.1	単群有効性試験.....	25
4.2.3.2	外部対照試験.....	26

4.2.3.3	同時対照有効性試験.....	26
4.2.3.4	外部データの組込み.....	27
4.2.3.5	参照データを用いることによる影響の定量化.....	27
4.2.4	小児試験に関する提示及び妥当性の説明.....	28
4.2.5	解析、報告及び解釈.....	29
4.2.6	小児試験の解析における参照データの活用方法.....	30

1. はじめに

1.1 ガイドラインの目的

本ガイドラインの目的は、小児用医薬品開発における外挿を活用する際の推奨事項を示し、国際的な調和を図ることにより、小児用医薬品の開発及び承認を支援することである。小児用医薬品開発における外挿を活用する際のアプローチを調和させることにより、地域間で大きな差が生じる可能性が低減されるはずである。また、重要な点は、こうした調和は、小児集団が不必要に臨床試験に曝露されることを減らし、世界的に小児用医薬品へのより適時なアクセスを促進することである。本ガイドラインにおいて、「すべき」という表現は、世界各地域の規制当局による見解において特定の規制又は法令上の要求として提示される場合を除き、何かを提案又は推奨するが、必須事項ではないことを意味する。

1.2 背景

小児用医薬品開発における外挿について論じた地域ごとのガイドラインは、これまでに様々な規制当局から発出されている。小児用医薬品開発における外挿は、ICH E11 (R1) ガイドラインで「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。参照集団には、他の年齢の小児で構成されるサブグループを含めることができる。小児用医薬品開発における外挿では、参照集団と対象集団との間で疾患¹、薬理学的特徴及び治療効果の類似性の評価に基づいて、参照集団に関する既知の情報〔薬物動態（PK）／用量、有効性、安全性など〕を対象集団に拡大することができる。

従来、安全性の外挿は一般的に許容できないと考えられていた。しかし、参照集団と対象集団との安全性の類似点及び相違点に対する理解は進展してきた。ICH E11 (R1) ガイドラインに記載されているように、参照集団で得られたデータを用いて、対象集団で収集すべきデータの範囲及び程度を定義するという原則は、安全性データの利用にも適用できる（3.4 項参照）。

本ガイドラインは、ICH E11 (R1) を補完及び拡大することにより、小児用医薬品開発を最適化するための小児用医薬品開発における外挿の活用について、より包括的な枠組みを示すことを意図したものである。ICH E11 (2000 年) 及び E11 (R1) (2017 年) の各ガイドラインは、本ガイドラインと併せて参照すべきである。これらのガイドラインでは、小児用医薬品の安全かつ効率的で倫理的な開発に対するアプローチの指針として、(1) 小児用医薬品開発プログラムの開始時期、(2) 試験の種類、(3) 年齢区分、(4) 年齢に応じた製剤及び (5) 倫理的原則が含まれている。また、ICH E11 (R1) では、小児用医薬品開発における外挿やモデリング&シミュレーション（M&S）の活用などを含む小児用医薬品開発を最適化するためのアプローチについて、治験依頼者が開発プロセスの早期に規制当局と協議することを奨励している。ICH E11A は、小児用医薬品開発における外挿がどの程度適用できるか、及び小児集団における医薬品の安全で効果的な使用を支えるために、知識に残された不確実性や知識の不足に対処するために収集すべき情報について、治験依頼者及び規制当局を支援することを目的としている。

¹本文書中において「疾患」には、「疾患」と「状態」の両方が含まれる。「状態」には、疾患そのものだけでなく、疾患のリスクがある状態も含まれ得る。

1.3 適用範囲

本ガイドラインは、小児用医薬品開発を支援するための手段として外挿を活用するための枠組みを示す。この枠組みは、利用可能な既存情報、開発を成り立たせるために必要な情報の不足、及び必要に応じて追加情報を得る方法を理解するための反復的プロセスについて説明する。本ガイドラインでは、参照集団と対象小児集団との疾患、薬理学的特徴及び治療効果の類似性を判断する際に影響を与える因子を評価するためのアプローチを推奨する。また、疾患の特性、薬理学的特徴、治療効果がこの判断にどのように影響するかについても論じている。

本ガイドラインでは、M&S やその他の統計的アプローチなどの定量的手法をどのように活用して、知識の不足を埋め、不確実性を低減し得るかについても論じている。本ガイドラインは、小児用医薬品開発における外挿が重要な役割を果たす可能性がある疾患及び／又は状況のすべてを網羅的に示すことを目的としたものではなく、小児集団における医薬品の安全性及び有効性を裏付けるために、外挿を実際にどのように適用できるかを説明するものである。本ガイドラインでは、他の種類の「外挿」、例えば、ある地域から得られた外国臨床データを他の地域の集団に外挿して医薬品の承認の根拠とすること（ICH E5 参照）については述べない。本ガイドライン内でいくつかの定量的手法が言及又は説明されているが、定量的手法について網羅的に言及又は説明することを意図していない。臨床開発に用いられる定量的アプローチの役割について、ある程度の基本的な理解があることを前提としている。

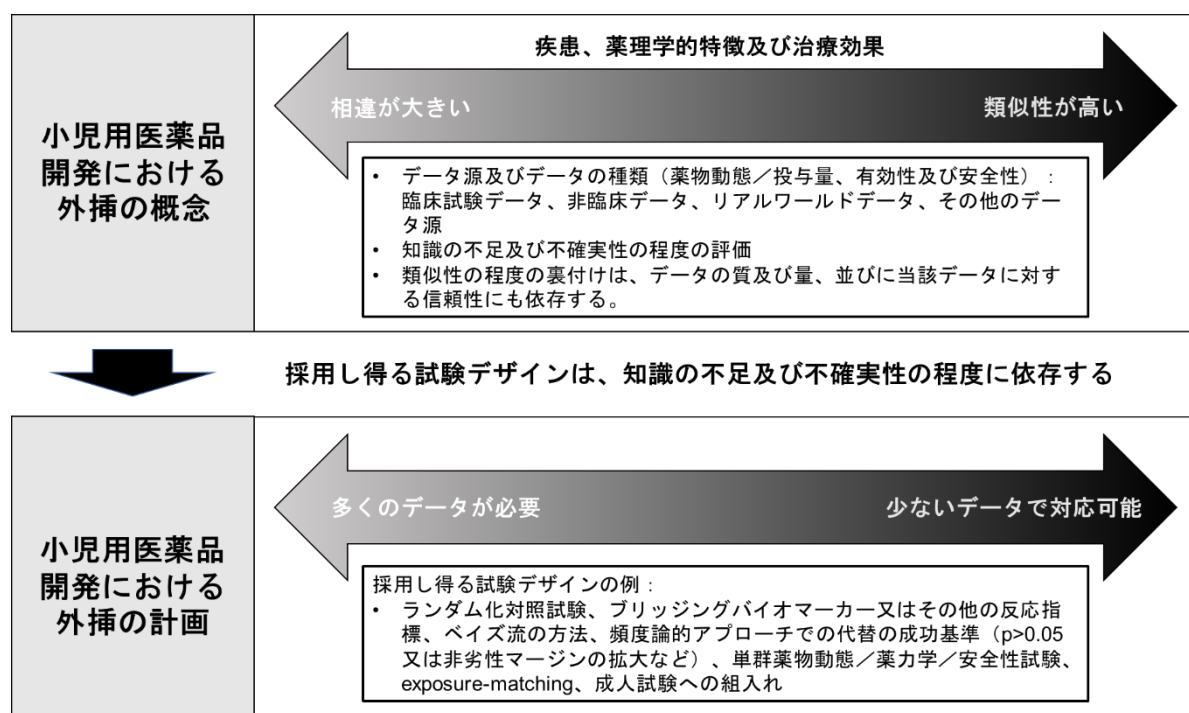
1.4 一般的考慮事項

小児用医薬品開発における外挿を活用することで、小児集団が臨床試験に参加するのは、小児への医薬品の投与に関する科学的理解を深めるために必要な場合に限られることが保証される。ICH E11 (R1) では、小児集団が治験薬に曝露されるリスクを正当化するためには、十分な臨床的有益性の見込みが必要であるとしている。成人主体の医薬品開発の一環として小児を対象とした臨床試験が実施される場合（規制当局によりこれらの試験が要求される場合を含む）、実施の根拠として、参照集団と対象集団との間で疾患がある程度類似していることが暗黙のうちに前提とされていることが少なくない。したがって、成人疾患に関連する小児患者向けのプログラムに小児用医薬品開発における外挿をある程度取り入れることは妥当と考えられる。より年齢の低い小児集団、特に新生児への外挿は、急激な生理学的変化及び臓器成熟のために困難な場合も考えられるものの、小児用医薬品開発における外挿の枠組みにおける一般原則は適用される。

ICH E11 (R1) での小児用医薬品開発における外挿の定義において「十分に類似している」とは、規制上の検討において小児用医薬品開発における外挿が許容されるためには超えなければならない閾値が存在することを示唆していると考えられる。しかし、対象集団と参照集団との間で疾患及び予想される治療効果が十分に類似していると考えられるかどうかは、単純に「はい」か「いいえ」で答えられる問題ではない。したがって、本ガイドラインでは、小児用医薬品開発における外挿に対する様々なアプローチを説明する際、離散的なカテゴリー（例えば、完全、部分的、なし）は用いず、既存データの評価に基づき、残された知識の不足及び不確実性に対処できる試験デザインを特定することに重点を置いている。本ガイドラインで議論されている外挿の利用は、参照集団と対象集団との間での疾患、薬理学的特徴及び治療効果における類似性と非類似性には連続性が存在する可能性があることを反映している（図 1）。類似性がどの程度認められるかは、エビデンスの強さ、審査されたデータの信頼性、及び残された知識

の不足に関する多分野にわたる横断的評価に一部依存する。重要な点として、図1に示す参照集団と対象集団の類似性の程度は、離散的な「類似性の尺度」を示すことを意図したものではなく、この枠組みを概念的に理解することを助けるためのものである。参照集団と対象集団との類似点が検討され、残された知識の不足及び不確実性が特定されれば、多分野にわたるメンバーから構成されるチームによって小児用医薬品開発における外挿の計画を作成することができる。試験デザイン、試験方法及び解析手法の選択肢は、解消すべき知識の不足及び不確実性の程度に依存する。外挿計画では、受け入れ可能な不確実性の程度を臨床的判断により設定し、これらの不確実性に対処すべきである。小児用医薬品開発における外挿の計画で提案され得るデータ及び試験デザインの種類は、Exposure-matching（曝露量に基づくマッチング）からランダム化対照試験まで多岐にわたる（図1及び4.2項参照）。限られた状況（頑健な臨床情報が利用可能な場合など）では、対象集団における追加の薬物動態／投与量、有効性及び／又は安全性のデータを収集する必要がない場合もある。

図1： 連続体としての小児用医薬品開発における外挿



2. 小児用医薬品開発における外挿の枠組み

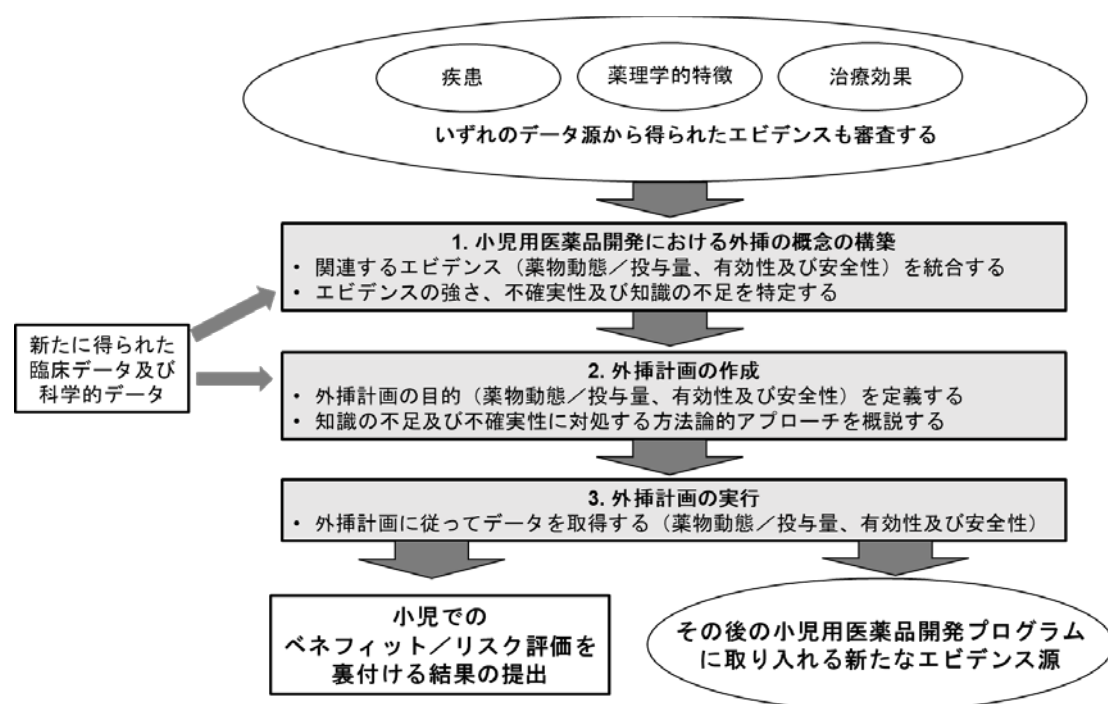
ICH E11（R1）で初めて紹介された外挿の枠組みは、本ガイドラインにおいてより詳述されている。この枠組みは、小児用医薬品開発における外挿の概念の構築並びに小児用医薬品開発における外挿の計画の作成及びその実行という3つの部分から構成される（図2参照）。

第一段階は、小児用医薬品開発における外挿の概念の構築であり、この概念が小児用医薬品開発における外挿の計画の根拠となる。小児用医薬品開発における外挿の概念は、参照集団と対象集団との疾患、薬理学的特徴及び治療効果の類似点及び相違点について、既知の事項と未知の事項を評価するものである。この概念は、参照集団及び対象集団全体において、疾患、薬理学的特徴及び臨床治療効果を定義する様々な因子に関する既存情報を包括的かつ詳細に検討することによって構築される。参照集団及び対象集団における治療の作用に影響を及ぼす因子

を特定し、評価すべきである。既存知識の検討後、小児用医薬品開発における外挿の概念を構築するためにデータを統合すべきである。これらのデータを検討及び統合する方法には、M&Sなどの定量的アプローチ及び統計学的手法が含まれる（3.6 項参照）。データの統合は、エビデンスの強さを理解するとともに、どのような追加データが必要となり得るかを知る手がかりとなる重要な知識の不足を特定するために実施すべきである。

小児用医薬品開発における外挿の概念を構築した後、小児用医薬品開発における外挿の計画を作成すべきである。この計画には、設定された仮定を確認、不確実性及び知識の不足への対処、並びに規制上の意思決定を目的とした対象集団でのベネフィット／リスク評価の支援をするために必要なデータについて、収集目的と方法論的アプローチを含めるべきである。また、新たに得られた臨床データや科学的データに基づき、小児用医薬品開発における外挿の概念が発展する可能性もある。この場合、既に構築した外挿の概念に基づいて作成した外挿計画を破棄するのではなく、新たに得られた科学的知見及び臨床的知見を反映するために小児用医薬品開発における外挿の計画自体を変更することができる。

図 2： 小児用医薬品開発における外挿の枠組み



計画の実行には取得したデータの評価も含まれるべきであり、これにより、設定された仮定を確認し、小児用医薬品開発における外挿の概念で特定された不確実性に対処すべきである。

これらの結果は小児におけるリスク／ベネフィット評価を裏付けるために提出されるべきである。また、これらの結果は、その後の小児用医薬品開発プログラムに取り入れる新たなエビデンス源としても考慮されるべきである。

3. 小児用医薬品開発における外挿の概念

小児用医薬品開発における外挿の概念を構築するには、参照集団と対象集団の両方におい

て、疾患、薬理学的特徴、治療効果及び安全性に影響を及ぼす可能性のある因子を理解する必要がある。

3.1 疾患

参照集団と対象集団との疾患の類似点及び相違点を評価することは、小児用医薬品開発における外挿の概念を構築する上で重要な要素である。従来、小児用医薬品開発における外挿は疾患の類似性に関する二択での判定（つまり、「はい」又は「いいえ」）に基づくことが多かったが、参照集団と対象集団との疾患の類似点及び相違点の理解は、よりきめ細かいものとなってきた（1.4 項参照）。疾患の類似性の評価は、参照集団と対象集団とで疾患が「全く同じである」かどうかを判断することではなく、疾患の類似性及び／又は相違の程度を判断することを目的としている。疾患に相違点があっても、小児用医薬品開発における外挿を可能にする類似点が存在する場合もある。

また、全体集団の疾患が十分に類似していなくても、参照集団と対象集団の双方において、小児用医薬品開発における外挿の利用を裏付けるのに十分な類似性を持つ疾患サブグループを特定できる場合もある。例えば、成人の心不全の原因の多くは小児の心不全と類似していないが、拡張型心筋症による心不全は成人集団と小児集団とで類似しているため、拡張型心筋症を有する成人患者から小児患者への外挿が可能である。

集団間の疾患の類似性に対する理解の信頼性を強めるため、疾患の類似性を評価するときには、検討したエビデンスに存在する知識の不足及び不確実性を明らかにし、どのようなエビデンスの追加が必要かを特定することも試みるべきである。重要な点は、疾患の類似性の評価は静的な作業、又は「1 回限りの」作業ではないということである。新たに知識が得られ次第、それを小児用医薬品開発における外挿の概念内での疾患の類似性の評価に組み込むべきである（図 2 参照）。この評価により、以前の仮定が確認される場合もあれば、変更される場合もある。その結果として、外挿計画に影響がない場合もあれば、何らかの影響が生じる場合もある。

疾患の類似性の評価において考慮すべき因子

参照集団と対象集団との疾患の類似性の評価には、以下の因子の検討を含めるべきである。

疾患の病態生理

参照集団と対象集団における疾患の病態生理及び病因の評価を実施すべきである。関連情報の収集には、参照集団と対象集団との類似点及び相違点を説明する生化学的、遺伝学的／エビジェネティック及び疫学的な情報、並びに細胞、組織、器官系に関する情報が含まれ得る。また、評価には、疾患の臨床症状の相違が発症年齢、年齢依存的な表現型の発現、又はその他の年齢に関連する相違に依存するかどうかの判断を含めることもできる。疾患の病態生理（疾患進行を含む）を把握するためによく用いられるバイオマーカーが利用可能な場合には、それらを実証することは、参照集団と対象集団との疾患の類似点を確認する上で役立つことが多い。可能であれば、疾患を治療しなかった場合の転帰における類似点も評価すべきである。

疾患の定義

参照集団と対象集団における疾患の定義及び診断基準の評価を実施すべきである。参照集団と対象集団との類似点及び相違点を評価する際は、以下の点を考慮すべきである。

- 疾患を定義する徴候又は診断基準は何か？
- 参照集団と対象集団との間で徴候はどの程度類似しているか？
- 徴候はどのように測定されるか？
- 参照集団と対象集団において、疾患の徴候を定義するために用いられる指標は類似したものが用いられているか？
- 参照集団又は対象集団で生じる疾患のサブタイプ（例：重症度、遺伝的要因、分子マーカーなどに基づく）はあるか？
- 参照集団と対象集団における疾患のサブタイプの類似点及び相違点は何か？
- 疾患を定義するために考慮すべきその他の因子（例：予後因子、予測因子、遺伝的／エピジェネティック因子、心理社会的因子など）はあるか？

疾患の経過

参照集団と対象集団における疾患の経過の類似点及び相違点の評価を実施すべきである。評価する際は、以下の点を考慮すべきである。

- 参照集団と対象集団における疾患の臨床経過の類似点及び相違点は何か？疾患の経過に発症年齢などの因子に基づく相違点はあるか？
- 参照集団及び対象集団の両方において、疾患進行の測定に役立つ類似した評価項目及び／又はバイオマーカーはあるか？
- 参照集団と対象集団における疾患の短期的又は長期的転帰は類似しているか？また、これらの転帰は同様の方法で測定できるか？
- 参照集団及び対象集団の両方で利用可能な治療法は何か？
- これらの治療法は、参照集団及び対象集団における疾患の経過にどのような影響を及ぼすか（例：疾患の発症時点及び患者の年齢を基準とした治療のタイミング、治療の頻度、治療期間）？

疾患の頻度、重症度又は進行時期が参照集団と対象集団とで異なる場合であっても、疾患の経過に共通点があれば、小児用医薬品開発における外挿を利用できる場合もある。参照集団で疾患の経過を変化させる治療法が利用可能になった一方で、その治療法が対象集団で承認されていない場合であっても、小児用医薬品開発における外挿という目的において両集団間の疾患の経過が異なると必ずしも結論づけるべきではない。

3.2 薬理学的特徴

小児用医薬品開発における外挿を目的とした薬理学的特徴の評価には、被験薬の吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）の特性、薬力学（PD）（3.3 項参照）並びに作用機序（MOA）が含まれる。

体重、体表面積、年齢、臓器の成熟度、併用薬及びその他の関連要因（例：蛋白結合、代謝酵素、トランスポーター、腎機能、剤形選択）など、ADME に影響する可能性のある内因性要因及び外因性要因を考慮すべきである。ADME の特性の違いは、薬物動態パラメータ（例：クリアランス、分布容積）の違いにつながり、結果として薬物曝露量の違いを生じる可能性がある。曝露量という概念は広範にわたり、単一時点での薬物（未変化体及び／又は代謝物）の全身又は他の生体部位における曝露を測定したもの（例：最高濃度、トラフ濃度）から、一定の期間にわたって測定したもの（例：AUC_{0-t}、平均濃度）まで含む。

薬物の薬力学及び作用機序を評価する際は、成熟に伴う差異、例えば、薬物標的の発現レベル及び感受性、並びに該当する場合は下流エフェクターの相違が影響する可能性を考慮すべきである。これらの差異は、参照集団と対象集団との間で有効性及び安全性に関する曝露－反応関係に違いをもたらす可能性がある。さらに、薬物の副次的薬力学特性（オフターゲット作用）の相違は、参照集団と対象集団との間で毒性プロファイルの相違をもたらす可能性がある。

3.3 治療効果

治療効果の類似点及び相違点を評価するために、参照集団及び対象集団において得られている知識を十分に検討すべきである。これには、治験薬、治験薬と同一薬効群の他の薬物及び他の薬効群の薬物を同一疾患の治療に使用した場合の効果が含まれる。同様に、当該薬物剤又は同一薬効群の薬物について他の疾患で得られたデータも、治療効果の類似点又は相違点を評価する際に、関連する知識源となり得る。この評価には、参照集団及び対象集団における用量／曝露量及び治療効果に関するデータの評価を含めるべきである（4.1.3 項参照）。

治療効果の類似性の評価において考慮すべき因子

参照集団と対象集団における治療効果の類似性の程度は、疾患の類似性の程度を裏付けるものにもなり得る。参照集団及び対象集団のいずれにおいても疾患と本質的に関連し、同様の治療効果につながる標的（タンパク質、受容体、mRNA など）は、疾患の類似性を裏付ける根拠となり得る。

参照集団と対象集団における治療効果の類似性を評価する際は、用量／曝露量及び治療効果に関する関連データを検討すべきである。発達及び成熟に伴う変化が用量／曝露量及び臨床効果に及ぼす潜在的な影響は、この評価の一部に含めるべきである。薬物標的と正常な発達、疾患の病理及び期待される治療効果におけるその役割についての理解を評価すべきである。例えば、生後 6 カ月以内では受容体が存在しない場合、この年齢群ではこの受容体のみを標的とした薬物の治療効果は期待できない。参照集団と対象集団とで治療効果に相違を生じさせる可能性がある因子（例：前治療、併用薬、併存疾患、臓器機能、遺伝的背景）を評価し、小児用医薬品開発における外挿を適用できる範囲に影響があるかどうかを評価すべきである。また、治療効果の評価に用いる評価項目の類似点及び相違点の理解度は、治療効果の類似性に関する全体的な評価に影響を及ぼす可能性がある。

治療効果の類似性を評価する際は、以下の点を考慮すべきである。

- 参照集団及び対象集団の両方で用いる評価項目（例：臨床評価項目、バイオマーカー関連評価項目、複合評価項目）の測定には、類似した指標が用いられているか？

- 参照集団と対象集団とで治療効果の評価項目又は評価項目の測定方法が異なる場合、評価項目間の関連性はどのようなものか（例：参照集団における臨床評価項目と対象集団におけるバイオマーカー関連評価項目との関係）？
- 曝露量と治療効果の両方に影響を及ぼす可能性のある因子（例：ベースライン時の疾患重症度、前治療）はあるか？

治療効果の類似性を評価する際は、対象集団と参照集団とで測定された治療効果に相違を生じさせる可能性のある年齢／成熟度に関連する因子（3.1項及び3.2項参照）があるかどうかを考慮すべきである。多くの小児用医薬品開発プログラムでは、対象小児集団と参照集団とで主要評価項目が異なる。このような場合、主要評価項目及び／又は副次的もしくは探索的評価項目の1つ以上の項目を比較することで、異なる評価項目間の関連性を理解することができる。例えば、参照集団において、確立された臨床的有効性の評価項目と相関するバイオマーカーがあり、そのバイオマーカーが対象小児集団においても臨床的有効性と相関する場合、そのような「ブリッジングバイオマーカー」は治療効果の類似性を支持し得る（4.1.5項及び4.1.6項参照）。

3.4 安全性に関する考慮事項

全般的な安全性データ収集及び有害事象報告計画の作成に関する基本的考慮事項は、他のICHガイドライン[E2、E6、E9、E11、E11（R1）など]で詳述されている。本項では、外挿の概念の全体的な作成の一部として、安全性の外挿に関する具体的な考慮事項を説明する。

3.4.1 安全性の外挿

参照集団で得られたデータを適切に用いて、対象集団から収集する必要がある有効性データの範囲及び程度を定義する際に基礎となる原則は、安全性データを得るためにも適用できる（4.1.7項参照）。安全性データの外挿は、対象小児集団に関連する、参照集団における既知及び／又は潜在的な安全性の問題に関する既存の知識に基づいて検討することができる。この分析の一環として、その他の関連する情報源も考慮すべきである（3.5項参照）。これらのデータは、特定の小児集団において予想される薬物の安全性プロファイルに関する確実性を高め、小児用医薬品開発プログラムにおいて補うべき知識の不足が他にあるかどうかを判断するのに役立つはずである。安全性をどの程度外挿することができるかとその適切性の評価は、安全性の外挿の概念及び計画に含めるべきである。

参照集団と対象集団とにおける安全性プロファイルの類似点と相違点は、連続体として理解すべきである。医薬品開発及び計画の早い段階で、安全性データを対象集団に外挿することの裏付けとなる安全性データの収集源及び量を検討すべきである。参照集団には、同じ薬物又は同一薬効群の薬物に曝露された小児集団及び／又は成人集団を含めることができる。また、異なる用法・用量、及び／又は異なる疾患もしくは適応症で投与を受けた参照集団から得られたデータを活用することもできる。例えば、ICH E11 及び E11（R1）に定義されているように、青少年における安全性データの収集は、より低年齢の患者における薬物の安全な使用を支持する新たなエビデンス源となり得る。成人試験に青少年を組み入れるか、又は成人試験と並行して青少年試験を実施することで、青少年集団における安全性をより早期に評価することが可能になる（4.1.1項参照）。

安全性の外挿の概念を構築する際は、以下の点を考慮すべきである。

- 安全性の外挿の一環として検討する対象小児集団の年齢範囲は？
- 参照集団から得られる安全性データの量と質は？
- 被験薬には、小児における安全性に関連する既知のオンターゲット作用又はオフターゲット作用があるか？
- 参照集団を対象とした試験では特定されていない可能性がある、対象小児集団における年齢特異的な短期及び長期の有害作用を説明するためにデータが必要か？
- 参照集団で予想される治療期間及び治療効果の大きさは、対象小児集団と比較してどうか？
- 参照集団と対象小児集団で予想される薬物曝露量は、比較するとどうか？対象小児集団において、特定の薬力学作用又は臨床反応を得るために必要な曝露量から特定の毒性が予測されるか？
- 対象集団に対して活用できる非臨床データ（表 1 参照）から、既に分かっている情報は何か？
- 参照集団と対象集団との間に、安全性の外挿を制限し得る相違点は他にあるか（例：対象集団で使用されるが参照集団では使用されない、安全性シグナルを強める可能性がある基礎療法や、参照集団向けの製剤中の添加剤）？

3.4.2 その他の安全性に関する考慮事項

外挿の概念を構築の一環として安全性の外挿を評価した後、既に収集されたデータに加えて、追加の安全性データを収集する必要がある場合がある。これは、対象集団に知識の不足、及び／又は年齢特異的な安全性の懸念（例：骨端成長板が開いている思春期前の小児における成長速度低下に対するコルチコステロイドの影響）が残る場合に当てはまる。したがって、承認後に対象小児集団でより長期的な安全性データを収集すべき場合がある。

小児用医薬品開発における外挿の概念の一部として、特定の状況下では小児の安全性データの収集について追加的な検討をすべきである。例として、以下のような場合が挙げられる。

- 被験薬が新規薬効群の新有効成分の場合
- 既知のオンターゲット又はオフターゲットの年齢に関連する安全性の懸念がある場合
- 参照集団において、小児にとって特に重要と考えられる重大な安全性所見が認められた場合
- 被験薬の治療域が狭い場合

最終的に、収集すべき安全性データの種類、量及び収集時期は、対象集団における安全性に関して小児用医薬品開発における外挿の概念の一部として特定された知識の不足に依存する。また、安全性データセットの規模の設定は、関連する利用可能なデータに基づく臨床的妥当性を根拠とするべきであり、安全性データセットの規模を恣意的に設定するべきではない。規制当局との早期の協議が推奨される。

3.5 既存データの収集源及び種類

既存データは目的に合わせて使用すべきである（すなわち、データを得た状況がそのデータを使用しようとしている状況にあてはまる必要がある）。参照集団と対象集団との類似点及び相違点を評価するためには、データの量と質の両方を考慮することが重要である。外挿の概念を確立し、外挿計画を策定するためには、関連するすべてのデータを使用すべきである。そのような情報には、進行中の成人／小児用医薬品開発プログラムから得られたデータ及び中止されたプログラムからの関連データも含まれ得る。データ源及びデータの種類の例は表 1 に示されており、本項でさらに詳しい説明を加える。本表は網羅的なリストを示すことを意図したものではなく、その他のデータ源及びデータの種類も関連する可能性がある。

表 1 疾患、薬理学的特徴及び治療効果を評価するためのデータ源及びデータの種類の例

データ源	データの種類
臨床試験データ	被験薬又はそれと同一薬効群の薬物について、同一疾患での薬物動態、薬力学、曝露－反応関係及び臨床データ
	被験薬又はそれと同一薬効群の薬物について、他の関連疾患での薬物動態、薬力学、曝露－反応関係及び臨床データ
	被験薬と異なる薬効群の薬物について、同一疾患での薬物動態、薬力学、曝露－反応関係及び臨床データ
非臨床データ	動物モデルから得られた ADME データ
	<i>In silico</i> データ、 <i>in vitro</i> データ及び <i>in vivo</i> 動物データ [例：動物疾患モデル、薬物動態、薬物動態／薬力学（PK/PD）、作用機序]
	成熟動物及び幼若動物の毒性データ
リアルワールドデータ	疾患レジストリ（地域、国及び世界）、電子医療記録、医療費請求データベースなど
その他	システマティックレビュー、メタアナリシス、関連する公表文献など
	専門的な組織によるガイドライン、診療ガイドライン、コンセンサス文書
	公表されているモデル又は／及びシミュレーション（例：薬物動態／薬力学、機構的）
	専門家の意見
	標準治療、標準的診療

臨床試験データ

同一疾患又は関連疾患を有する集団における臨床試験データ（例：比較試験、前向き観察研究、薬物動態、薬物動態／薬力学、バイオマーカー試験から得られたデータ）を評価し、参照集団と対象集団の類似点及び相違点を理解すべきである。臨床試験データは、結果が肯定的であるか否定的であるかにかかわらず、進行中の試験及び完了した試験並びに公表されているもの及び未公表のものを含め、関連するものすべてのデータを評価すべきである。

非臨床データ

In vivo、*in vitro*、*in silico* モデルなどの非臨床データが利用可能であれば、それらを評価すべきである。そのようなデータとしては、薬物動態、薬力学、又は／及び疾患モデルが含まれ得る。一般的に、臨床データが利用可能な場合、動物モデルから得られたデータは関連性が低くなる傾向があるが、常にそうとは限らない。特定の状況、特に臨床データを収集できない場合（例：炭疽病、ペスト）には、非臨床データのみで疾患の類似性を裏付けることができる。

リアルワールドデータ

小児用医薬品開発における外挿（概念と計画）を裏付けるためにリアルワールドデータをどの程度利用できるかは、発展途上にある。したがって、小児用医薬品開発における外挿を裏付けるためのリアルワールドデータの妥当性、関連性及び利用の程度について、必要に応じて規制当局と協議すべきである。小児用医薬品開発における外挿の概念を構築する際は、電子医療記録、医療費請求データベース、疾患レジストリなどを含む（ただしこれらに限定されない）リアルワールドデータ源からのデータを検討することを考慮すべきである。

その他

専門的な組織が作成した診療ガイドラインを含む専門家の意見は、外挿の概念を裏付けるために利用することができる。専門的な組織が公表している診療ガイドラインは、未公表の専門家の意見よりも情動的な価値が高いと考えられる。しかし、公表されているガイドラインや専門家の意見は、標準治療の違いによって地域間で異なる場合がある。エビデンスの強さを評価することなく専門家の意見や標準治療に根拠として依存することは、一般に十分ではない（3.6項参照）。

要約すると、上記の各データ源及びデータの種類にはそれぞれ長所と短所がある。参照集団と対象集団との類似性をデータ源及びデータの種類のどの程度支持するかの確からしさについては、各データ源から得られたデータの量及び質並びにデータが評価される状況の評価を必要とする。小児用医薬品開発における外挿の概念を裏付けるエビデンスの使用を正当化するために、関連するすべてのデータを批評的かつ多分野にわたる横断的な評価を実施すべきである。

3.6 エビデンスの統合及び小児用医薬品開発における外挿の概念の構築

小児用医薬品開発における外挿の概念を構築する目的は、小児用医薬品開発における外挿を使用することの受け入れ可能性を判断することだけでなく、設定された仮定を記述し、知識の

不足を詳細に説明し、利用可能なエビデンスの不確実性の影響を評価することにもある。本項では、小児用医薬品開発における外挿の概念に含めるべき情報の検討、統合及び提示に関する指針を示す。

既存のエビデンスの統合

既存のエビデンスの統合には、参照集団と対象集団との疾患、薬理学的特徴及び治療効果の類似点及び相違点を評価するための包括的な検討が含まれる（図2参照）。エビデンスが検討され統合された後、エビデンスの強さが評価され、エビデンスの不足が特定される。エビデンスを統合する際は、以下の点を考慮すべきである。

- エビデンスの本体は何であり、その臨床的意義は何か？
- エビデンスの長所及び限界は何か？
- データ源及びデータの種別をまたいで、知見はどの程度一貫しているか？
- データにどのような不一致が存在し、それらは類似性の評価にどのように影響するか？

これらの質問への回答は、外挿の概念を確立する前にどのような追加情報が推奨されるかどうか、及び／又は外挿計画でどのような追加データを収集すべきかの手がかりとなるものである。

エビデンスの統合に用いることができる手法

既存データ（表1参照）を統合し、外挿の概念を構築する際には、定量的統合を用いるべきである。多様な種類と情報源のデータを適切に統合するために、複数の定量的アプローチ（経験的アプローチと機構的アプローチ）を用いることができ、これらは文書化されるべきである。統合における主要な予測因子（内因性／外因性因子）並びに変動要因（例：個体間、個体内、時期間）の潜在的な差異を考慮すると、すべてのデータを正確に活用するためには複数のアプローチが必要と考えられる。システム生物学／薬理学モデルは、疾患の生物学、病態生理及び治療効果を評価及び予測に利用することができる。母集団モデル（4.1.2項参照）は、主要パラメータの推定及び変動要因の定量化に利用することができる。メタアナリシス手法は、複数の情報源からの有効性及び安全性データを統合するために利用することができる。

異なる集団の間で疾患及び／又は治療効果の類似性を定量的に評価するために利用可能なアプローチは多様である（4.1.2項参照）。適切な方法の選択は、類似性評価のために検討されるデータに依存する。例えば、頻度論的アプローチを用いる場合、点推定値及びそれに伴う信頼区間の比較することにより、参照集団と対象集団との治療効果の類似性を評価することができる。多くの場合、信頼区間が重なっているというだけで類似性の程度を判断することは不適切である。この評価では、点推定値の精度とその差の大きさも考慮すべきである。階層ベイズモデルも、利用可能なエビデンスを統合・合成するために用いることができる。評価の際に不確実性がどのように定義され、特定され、その他の方法で考慮されたか、並びに疾患及び／又は治療効果の類似性を評価するために用いられたシミュレーションについても文書化すべきである。さらに、不確実性の定義又は説明に関する仮定はすべて明確化すべきである。

類似性を評価するために、利用可能なデータについてその他の探索的解析を検討することもできる。例えば、参照集団を対象に実施された試験が複数の年齢層にわたって被験者を組み入

れている場合、各年齢層における反応の一貫性の評価を検討できる。サブグループ間の治療効果の一貫性を評価するために用いることができるアプローチは、他の ICH ガイドラインに記載されている（ICH E17 参照）。

参照集団と対象集団における疾患及び／又は治療効果の類似性を評価する際、データに内在する不確実性のため、利用可能なデータからは明確な結論を導くことができない場合がある。そのため、治験依頼者には、必要に応じて、提案するアプローチの受け入れ可能性について規制当局とともに検討することが推奨される。

不足している知識の特定

利用可能なエビデンスを統合した後、不足している知識を特定すべきである。新たに得られた臨床データ及び科学的データに基づいて小児用医薬品開発における外挿の計画を作成する前に、一部の知識の不足に対処すべき場合がある（図 2 参照）。しかし、いくつかの知識の不足が存在していても、それが必ずしも小児用医薬品開発における外挿の計画の策定を妨げるわけではない。小児用医薬品開発における外挿の計画では、これらの知識の不足を埋めるために、いつ、どのようなデータを収集すべきかを明確にすべきである。不足している知識を特定する際は、以下の点を検討すべきである。

- 特定された不足している知識は何か？
- それらの知識の不足に対処するために、小児用医薬品開発における外挿の計画を作成する前に、追加のデータを収集する必要があるか？その必要がある場合、それらのデータはいつ、どのように収集するか？
- それらの知識の不足が小児用医薬品開発における外挿の計画の策定を妨げない場合、外挿計画の中で、これらの知識の不足にいつ、どのように対処するか？

3.7 小児用医薬品開発における外挿の概念の確立

小児用医薬品開発における外挿の概念の確立にあたっては、参照集団と対象集団との全体的な類似点及び相違点、直面している知識の不足、不確実性及びデータの限界に関する要約を含めるべきである。これには、以下の点を含めるべきである。

- 参照集団と対象集団の類似点及び相違点（疾患、薬理学的特徴及び治療効果）に関するエビデンス（すなわち、全体的な長所及び短所）の評価。これには、エビデンスの量及び質の評価も含めるべきである。
- 利用可能な安全性情報の評価、及びその安全性情報が外挿の概念にどのように影響するかの評価。
- 知識の不足の評価、及びそれらが外挿の概念における信頼性及び不確実性にどのように影響するかの評価。さらに、この評価では、いつ、どのようにして知識の不足に対処するかを記述すべきである。

4. 小児用医薬品開発における外挿の計画

小児用医薬品開発における外挿の概念が確立された後、提案する試験及び／又はデータ解析

(モデルに基づく解析を含む)並びにそれらの根拠を、外挿計画に詳細に記載すべきである。試験及び／又は解析のデザインには、参照集団と対象集団との間で特定された類似点及び相違点、並びに外挿の概念で特定された知識の不足に対処するために収集する必要がある情報を反映すべきである。

4.1 一般的考慮事項

小児用医薬品開発における外挿の計画の作成にあたっては、選択された試験デザイン(4.2 項参照)に共通して関連し得る一般的考慮事項がいくつかある。重要な一般的考慮事項として、成人試験への青少年の組入れ、モデルに基づくアプローチの使用、用量選択に関する考慮事項、用量探索データの使用、バイオマーカーの使用、参照集団と対象集団とで評価項目が異なる場合の評価項目選択に関する考慮事項、安全性計画の作成などが挙げられる。本項では、これらの考慮事項についてそれぞれ詳述する。これらの事項は、小児用医薬品開発における外挿の計画の作成において、可能な限り早期に検討すべきである。

4.1.1 成人試験への青少年の組入れ

成人臨床試験に青少年を組み入れることにより、青少年が安全で有効な治療を受けられるようになるまでの期間を短縮し、必要な小児データの収集を加速できる可能性がある。従来、小児試験は、成人を対象とした開発が完了するか、被験薬が成人を対象として承認されるまで開始されないことが多かった。その結果、被験薬が小児に適応外使用されることで小児試験への組み入れが遅れ、ひいては小児及び青少年が有効な治療法を利用できるようになる時期がさらに遅れる可能性がある。成人試験のうち、対象疾患及び／又は標的が青少年にも適した試験があれば、そのような試験に青少年を組み入れることで、この問題に対処できる可能性がある。青少年での結果を、成人の有効性及び／又は安全性を他の小児集団に外挿する際の橋渡しとして用いる場合は、それらの他の小児集団と青少年集団とで疾患、薬理学的特徴及び治療効果の類似性、並びに知識の不足について検討すべきである。

青少年コホートを成人臨床試験に組み入れる判断は、青少年患者と成人患者とで疾患、薬理学的特徴及び治療効果が十分に類似していることを前提としている。したがって、青少年及び成人を1つの試験に組み入れる目的は、外挿の概念の中で位置付けをされるべきである。青少年と成人の薬物動態は一般的に類似していることから、青少年の投与量を決定するための追加データは必ずしも必要ではない。そのような場合、低体重が青少年への投与量に及ぼす影響について、特に慎重に検討すべきである。成人に推奨される固定用量と同じ用量を低体重の青少年に投与した場合は成人より高い曝露量となり得るが、安全域が広い場合にはそのような高い曝露量が許容可能である場合がある。

疾患及び治療効果が十分に類似している場合、青少年集団と成人集団は有効性について単一の解析に統合することができる。青少年サブグループを対象とした独立した解析について、その目的及び統計的手法は、特定された相違点又は不確実性に対処できるよう、慎重に検討する必要がある。そのようなサブグループ解析の解釈には注意を要する。探索的なサブグループ解析の結果のみに基づいて有効性の外挿(又は有効性の欠如)についての結論を導く場合、その結論のエビデンスの強さには限界がある可能性がある(ICH E9 参照)。

成人試験に青少年を組み入れることには、倫理上の課題及び運用上の課題が伴う可能性がある。その例として、(1)許容可能なリスクと潜在的ベネフィットのバランスに関する基準が異

なること、(2) 青少年をプラセボに曝露すべきかどうか（成人試験ではより頻繁に用いられる可能性がある）、(3) 青少年のアセントに加えて保護者の許可も必要であること、(4) 青少年と成人の両集団で同じ主要評価項目及び安全性評価を用いること、及び(5) 小児に特化した治験実施医療機関の必要性が挙げられる。このような課題に直面した場合は、異なる試験デザインを採用したり、独立した青少年試験を成人試験と並行して実施することも検討できる。また、小児科の治験責任医師が青少年を除外した小児のみを対象とする後続の試験に参加の意欲を示すかどうかなど、小児用医薬品開発プログラム全体においては別の課題が存在する可能性がある。しかしながら、青少年参加者と成人参加者において疾患、薬理学的特徴及び治療効果が十分に類似している場合には、青少年を成人臨床試験に組み入れるか、成人試験と並行して青少年を別試験で検討することが強く推奨される。

4.1.2 モデリング&シミュレーションアプローチ

M&S は、倫理上の制約、データの不足及び実施上の課題に対処し、投与量を最適化し、小児に対する安全かつ有効な治療法の開発を加速させるため、小児用医薬品開発において不可欠な手段である。また、M&S はエビデンスに基づく意思決定を支援し、探索的試験に伴うリスクを低減しつつ、小児患者のより良好な転帰につながり得る（ICH E11 R1 参照）。標準的な M&S の手順に従って、モデルは意図した目的に対する妥当性および受け入れ可能性の観点から構築され評価されるべきである。

M&S アプローチは小児用医薬品開発における外挿においても用いられ、例えば、疾患及び治療効果の類似性の評価、試験デザインの検討及びその元となる情報の提供、推奨用量の導出、仮定の検討、対象集団における薬物の効果の予測などに用いられる。関連する関係性（用量－曝露、曝露－反応など）の定量化は、用量選択を支援するシミュレーションを実施するための重要な基盤となる。さらに、小児試験を実施する前に、薬物動態又は薬物動態／薬力学評価項目に関連する治療域のシミュレーションを検討することができる。M&S は、小児試験の完了後に、小児用医薬品開発における外挿の概念の基礎となる仮定を確認するために用いることができる。規制上の意思決定にシミュレーションを用いる場合、モデルがシミュレーションの目的に適合しており、モデルの仮定、入力データの品質及びシミュレーションの設定が明確に報告されているという情報を提供することが重要である。通常、この情報は、治験依頼者が内部文書作成のために作成する M&S 計画書、又は規制当局とのやり取りに適した報告書の形で提供される。

各種データソースの利用可能性は、モデリングの手法を部分的に決定づける。すなわち、より経験的なアプローチ（例：被験者ごとの薬物動態／薬力学、母集団薬物動態、母集団薬物動態／薬力学）は参照集団から得られたデータに依存し、機構的アプローチ〔例：生理学的薬物速度論（PBPK）、定量的システム薬理学（QSP）〕は物理化学的データ、*in vitro* データ、非臨床 *in vivo* データなどの既存の知識に依存する。既存のモデル（例：母集団薬物動態、PBPK、母集団薬物動態／薬力学）を用いる場合は、体格、臓器の成熟度、必要に応じてその他の関連する特性など、対象集団の特性をモデルに組み込むべきである。利用可能なデータとモデリングの目的に応じて、対象集団の解析に参照集団から得られた情報を組み込むために用いることができる手法はいくつかある。例えば、参照集団に基づくモデルの利用、統合データセットを用いた解析、モデルパラメータの事前分布を用いたベイズ流の手法（4.2.3.4 項参照）などが挙げられる。適切な手法を選択する際は、選択しようとする手法の利点、欠点及び限界を慎重に考慮すべきである。例えば、対象集団及び参照集団から得られたデータを統合する場合、対象集団か

らのデータが適切に代表されていることを確保することが重要である。これを怠ると、パラメータの推定値が参照集団の影響を過度に受け、参照集団と対象集団の潜在的な相違を検出できなくなる可能性がある。

モデルに基づく評価を行う際には、モデルの構成要素には複雑な相互関係（例：パラメータ間の相関、及び／又は仮定間の相関）が存在する可能性があり、それらの関係は時間依存性と併せてモデル構造に組み込まれるべきである。モデル式、及びモデル構造又はデータセットの基礎となる仮定は、全体的な戦略、モデル予測及び不確実性の要素との関連性を適切に評価できるように、明確に提示する必要がある。仮定の検討はモデル解析に組み込むべきである。

変動性と不確実性の異なる原因を区別することが重要である。例えば、採取した個々の検体間には内在的な変動（すなわち、個体間変動）が存在する。これは生物学的現象であり、その大きさはデータによって直接裏付けられる。さらに、モデルのパラメータに関する不確実性は、データが不完全であること、又は生物学的若しくは生理学のプロセス（すなわち、モデルの仮定）への理解が不完全であることのいずれかによって生じる可能性がある。これらの不確実性の原因がそれぞれどの程度寄与しているかについて検討し、妥当性を説明すべきである。パラメータの不確実性を推定する手順を示すべきである。より情報量の多いデータを組み込むことで、パラメータの不確実性を低減できることが多い。モデルの仮定及び不確実性の程度を考慮すると、M&Sの結果とその後の意思決定を十分に評価するためには、多分野にわたる横断的な視点からの意見を取り入れるべきである。

4.1.3 用量選択

該当する小児サブグループで検討すべき適切な投与量の評価及び選択は、目標とする曝露量及び反応を達成するために極めて重要である。小児試験を開始する前に、薬物の作用機序、薬物動態（ADME）、薬物及び／又はその活性代謝物に対して予測される曝露量と反応に関与する臓器及び標的の生理学的成熟度の影響、並びにその他の関連する臨床データに関する利用可能な科学的情報を評価すべきである（3.5 項参照）。用量選択の計画の一部として、その他の考慮事項（例：安全性、製剤、用法・用量）を組み込むべきである。

参照集団で収集されたデータから構築された曝露－反応関係は、目標とする曝露量の範囲を正当化するための強力な薬理学的根拠となり得る。関連する知識及び利用可能なモデルを組み込んだ後にシミュレーションを実施することで、用量選択に資する情報を得ることができる（4.1.2 項参照）。参照集団での安全かつ有効な用量を特定することは、必ずしも曝露－反応関係の証明を必要とするものではなく、また必ずしも曝露－反応関係の証明につながるものでもない。したがって、対象小児集団で曝露－反応関係を確立することは必須ではない。参照集団で曝露－反応関係を示せない場合、及び／又は参照集団と対象集団で類似した曝露－反応関係を示せない場合であっても、Exposure-matchingは引き続き用いることができる。小児患者を治療用量未満の用量に無作為割付すること、又はプラセボを用いることが非倫理的となり得る状況、及び／又は利用可能な安全性データからより高い用量／曝露量を評価することが支持されない状況では、対象小児集団で曝露－反応曲線を導出することは適切ではない。このような状況では、Exposure-matchingに基づく用量選択が合理的かつ実用的であり、これは目標とする曝露量で同等の反応が得られる可能性が高いという期待に基づいている。

小児を対象とした用量選択の目標は、多くの場合、参照集団において安全かつ有効であることが分かっている曝露量と同等の曝露量を標的として設定し、小児の有効性／安全性試験でさらに評価することである（4.2.3 項参照）。選択された小児用量を確認するためには、対象集団の薬

薬物動態データが必要になることが多いが、必ずしも独立した薬物動態試験の実施が必要とは限らない。スパースサンプリングによる薬物動態の検討手法を用いて、小児の有効性／安全性試験の一環として薬物動態データを収集することができる。目標とする曝露量を得るために必要な用量に不確実性がある場合（例：発達や成熟に伴う変化が薬物動態に影響を及ぼす可能性がある場合）、臨床試験において、用量の妥当性を評価するために導入期（lead-in パート）での薬物動態評価が必要となる場合がある。特定の状況（例：治療域が狭い、非線形の薬物動態を示す、参照集団と対象集団で疾患が薬物動態に及ぼす影響が異なる可能性がある）では、独立した薬物動態試験を実施することを検討すべきである。

一方で、参照集団のデータが、M&S [例：母集団薬物動態、PBPK、その他の M&S 手法] を用いて対象集団の用量を予測するのに十分である場合もある。例えば、対象となる集団／適応症で想定しているものと同じ年齢層かつ目標とする曝露量範囲での曝露量データが、別の小児集団／適応症で得られている場合、対象小児集団での薬物動態データが不要となる可能性がある。対象集団と同じ疾患を有する成人の参照集団から得られた曝露量データが利用可能であり、目標曝露量が、同年齢の異なる疾患を有する別の小児集団で観察された曝露量の範囲内にある場合、対象集団での追加の薬物動態データは不要となる可能性がある。ただし、これらのアプローチは、疾患が被験薬の薬物動態に及ぼす影響を理解していることを前提としている。十分な根拠が示せる場合には、観察された曝露量が目標範囲外にある場合であっても、適切な小児用量の決定において、M&S のみで十分と判断できるだけの小児薬物動態データが存在し得る。

4.1.4 用量探索データの活用

小児用医薬品開発における外挿の計画の一環として、用量探索データが必要となる場合がある。そのような場合の例として、疾患の類似性及び／又は治療効果に不確実性がある場合、標的発現に年齢に関連した差異が生じる可能性がある場合、全身薬物曝露量と治療効果との間に相関が認められない場合（例：局所作用薬）などがある。曝露－反応関係及び／又は用量－反応関係は、臨床評価項目又はバイオマーカーの反応に依存する可能性がある。バイオマーカー及び疾患の経過に応じて、バイオマーカー／臨床反応の程度が異なるような用量探索を行うこと、又は目標とするバイオマーカーに対する作用を得るまで患者内での用量漸増を検討することができる。

4.1.5 バイオマーカーの活用

バイオマーカーは、状況に応じて、代替評価項目、用量選択、及び／又はブリッジングバイオマーカーなどに用いることができる（4.1.6 項参照）。可能であれば、成人用及び小児用の医薬品開発プログラムのいずれも支持し得るバイオマーカーが望ましい。該当する場合、成人用医薬品開発プログラムの一環として、小児用医薬品開発における外挿の計画に用いる可能性のあるバイオマーカーを評価しておくことが堅実と考えられる。観察されたバイオマーカーの経時推移に加えて、バイオマーカーと疾患進行及び／又は治療効果との関係を生理学的及び／又は機構的に表すことは非常に有益である。M&S の手法は、小児患者におけるバイオマーカー開発戦略及び臨床評価項目の選択に有用である。小児用医薬品開発における外挿の計画の一環としてバイオマーカーを用いる際には、以下の点を考慮すべきである。

- 検証済みのバイオマーカーを代替評価項目として用いることが推奨されるが、必須ではない。ただし、検証済みのバイオマーカーを使用する場合には、正当化の必要性は少なくなる場合がある。
- バイオマーカーに関する評価項目の選択は、参照集団及び対象集団から得られた利用可能なデータによって裏付けられ、外挿計画によって正当化されるべきである。
- 参照集団において臨床的有効性と相関のある因果経路上のバイオマーカーは、多くの場合受け入れ可能である。ただし、対象集団における関連性についても正当化されるべきである。
- モデルを用いることにより、バイオマーカーと臨床的有効性との定量的関係を推定することができる（4.1.6 項参照）。

提案されたバイオマーカーの頑健性及び信頼性に関する方法論的検討事項（例：欠測データの影響、感度分析、仮定からの逸脱）に対処すべきである。

4.1.6 参照集団と対象集団とで異なる評価項目との関係を確立する

小児用医薬品開発における外挿の計画を作成する際、参照集団と対象集団との間で、有効性を裏付けるために用いることができる評価項目の測定に関連する相違がみられる可能性があり、これらに対処すべきである。例えば、参照となる成人集団では臨床的に意味のある評価項目である 6 分間歩行距離は、歩行可能になる前の小児患者には適さない。このような場合、参照集団で用いる評価項目と、対象小児集団において候補となる評価項目との関係を評価すべきである。対象集団で使用し得る評価項目を選定する際に考慮すべき事項は以下のとおりである。

- 参照集団と対象集団で、複合評価項目の構成要素に類似したものはあるか？
- 参照集団の副次評価項目のうち、対象集団の主要評価項目として使用できるものはあるか？
- 参照集団と対象集団で、評価項目の評価尺度に類似したものはあるか？
- 参照集団で臨床反応の評価項目と相関するバイオマーカーのうち、対象集団でも臨床反応と相関するバイオマーカー（すなわち、ブリッジングバイオマーカー）があるか？

対象集団で選択した評価項目が許容可能かどうかは、利用可能なエビデンスの強さに基づいて判断すべきである。対象集団において提案される評価項目が参照集団と異なる場合、規制当局との早期の協議が有用となり得る。

4.1.7 安全性の外挿の計画

3.4.1 項（安全性の外挿）で述べたように、外挿の概念には、対象集団における安全性の外挿に関する考察と、参照集団から得られた安全性情報を対象集団に外挿することの受け入れ可能性に関する結論を裏付けるための十分な根拠を含めるべきである。小児用医薬品開発における外挿の計画に記載する安全性データ収集のアプローチは、対象集団における薬物の安全性を裏付けるために、解決すべき科学的疑問、特定された知識の不足及び対処すべき不確実性を反映したものとすべきである。安全性の外挿の妥当性が示される場合でも、小児における安全性の外挿計画において対処すべき、小児特有の安全性上の問題が存在する可能性がある（ICH E19 参照）。また、安全域が広い場合には、成人より高い曝露量を目標とすることも許容され得る。安

全域が広くない場合は、成人より高い曝露量を目標とすること、及び／又は予測される曝露量の高い不確実性を許容することは、問題となる可能性がある。特定の状況下では、有効性の外挿アプローチの一環として対象小児集団で既に収集されたデータ以外に、追加の安全性データを収集する必要はない。収集されて利用可能となった安全性データが十分であり、関連する安全性の問題に対処していると確信できる場合には、小児用医薬品の承認前の開発プログラムにおいて、追加の安全性データを収集する必要はない。

最終的に、市販前及び市販後の安全性データ収集の潜在的必要性を含む具体的な安全性外挿アプローチについては、安全性に関する外挿の概念に基づいてその妥当性が示されるべきであり、また、必要に応じて規制当局と協議すべきである。

4.2 小児用医薬品開発における外挿の計画に用いる試験デザインのアプローチ

当該アプローチは、例えば、参照集団における有効かつ安全な曝露量に一致させる手法から、対象集団において同時対照の有効性及び安全性データを得ることまで、多岐にわたる。本項では、以下のアプローチについて詳述する。

- Exposure-matching アプローチ (4.2.1 項参照)
- 薬物動態／薬力学アプローチ (4.2.2 項参照)
- 以下のものを含む有効性試験 (4.2.3 項参照)
 - 単群試験
 - 外部対照試験
 - 同時対照試験

さらに、小児用医薬品開発における外挿の計画に含まれる試験及び／又は解析に関して、デザイン、実施時期、解析内容、結果の解釈及び報告について以下で述べる。

外挿の概念は、知識の不足及び不確実性に基づく連続体として考えることができるため、外挿計画の目的を達成するためには複数の試験デザインが適切となる場合がある。例えば、単群薬物動態／薬力学試験と、臨床的有效性の評価項目に基づく単群非対照試験のデザインの間には、一部重複が生じる可能性がある。さらに、外挿計画には、主要目的として対象集団での薬物動態の評価のみを必要とするシナリオを含めることができるが、「薬物動態のみ」のアプローチに対する信頼性を高めるために、追加の副次的な臨床転帰に関する指標を含めることも可能である。最終的に、いかなる外挿計画で用いられる試験の具体的なデザインについても、外挿の概念に基づいてその妥当性が示されるべきであり、また、必要に応じて規制当局と協議すべきである。

4.2.1 Exposure-matching アプローチ

1) 参照集団と対象集団の疾患の類似性を裏付ける強いエビデンスがあり、かつ、2) 参照集団における曝露が対象集団においても同様の反応をもたらすこと（例：感染症、部分発作）を支持する強いエビデンスがある場合、小児用医薬品開発における外挿の根拠として参照集団での有効曝露量を目標とすること（すなわち、Exposure-matching）が合理的であると考えられる。対象集団を対象とする薬物動態試験での開始用量選択を支持するために、M&S を適用すべきである（4.1.2 項参照）。クリアランス及び分布容積の体重に基づく変化を考慮し、様々な年齢／体

重群で一貫した曝露量を維持するために、アロメトリックスケーリングを用いるべきである。モデルでは、成熟など、曝露量の変動に寄与する可能性のある他の因子も考慮すべきである（4.1.2 項参照）。また、モデルに基づいた用量選択には、投与戦略の実行可能性及び実用性の評価を含めるべきである。例えば、固定用量配合剤、投与容量の制限、薬剤と医療機器の併用などは、投与戦略に影響を及ぼす可能性がある。対象集団から薬物動態データが得られた後、提案する用法・用量を M&S の手法を用いて評価すべきである。提案した用法・用量では意図した曝露量が得られない場合、M&S を用いることで、対象集団における追加の薬物動態データの収集を行うことなく、利用可能なデータを用いて Exposure-matching の基準を満たすように小児の投与戦略を修正できる可能性がある。

目標曝露指標及び曝露範囲

小児用医薬品開発における外挿の戦略が参照集団の曝露量と一致させることに依存している場合、目標曝露指標、目標とする曝露範囲及び判定基準を事前に規定すべきであり、疾患、作用機序、用法・用量、投与経路及び製剤に照らして定義すべきである。選択された目標曝露指標は、参照集団での治療反応と関連しているべきであり、安全性と有効性で異なる指標となり得る。例えば、AUC 又は C_{min} が有効性と相関する可能性がある一方、 C_{max} は安全性の観点でより有用である可能性がある。目標とする曝露範囲は、参照集団で確立された曝露－反応関係又は実測データに基づいて算出する。提案する指標及び範囲については、作用機序及び参照集団の曝露－反応関係において既に確立されている指標などに基づいて（ただし、これらに限定はされない）、十分な議論と正当性の説明が示されるべきである。複数の曝露指標を提示することは、有用である場合が多い。全身曝露量と有効性とが相関しない場合（例：多くの局所作用薬）、反応に関する追加の評価が必要となる可能性がある。

被験者数

小児薬物動態試験において提案される被験者数は、試験の目的を達成するのに十分であるべきであり、定量的手法（M&S 及び／又は統計学的アプローチ）に基づいて設定することができる。サブグループを十分に表す特徴（例：体重範囲、年齢範囲）を検討し、その妥当性を示すべきである。対象とする適応症及び年齢コホートにおける被験者数の妥当性及びその実施可能性を検討する際は、以下の点を考慮すべきである。

- 特定の体重／年齢範囲にある患者を確保できるかどうか
- 他の疾患を有する集団から得られる小児薬物動態データが利用可能かどうか
- クリアランス、分布容積など、小児集団における主要な薬物動態パラメータの精度を示すために被験者数が十分であるかどうか
- 被験者数を決定するために用いた方法

最適デザイン及び／又は臨床試験シミュレーションなどの M&S の手法を用いて、薬物動態検体採取の適切なタイミング及び回数を明らかにすべきである。検体採取のタイミング及び回数は、可能な限り臨床診療に整合させるべきである [ICH E11 (R1) 参照]。

解析及び報告

解析では、参照集団において事前に規定した目標曝露量の範囲との一致が達成されたかどうかを評価すべきである。参照集団及び対象集団の曝露量のデータについて、複数の視点からの提示を含めるべきである。小児用医薬品開発における外挿を検討する上で、すべての医薬品及び薬効群に対して単一の許容範囲を設定することは、(生物学的同等性試験と比較して) 意味のあるアプローチにはならない。主要な曝露指標(例: AUC、 C_{max} 、 C_{min})の曝露量比及び信頼区間を評価すべきである。曝露量比の境界値及び信頼区間の有意水準は、被験薬の治療域及び対象とする小児適応症におけるリスクベネフィットバランスを反映したものとすべきである。

参照集団と対象小児集団の観察された曝露量について、記述的比較を実施すべきである。しかし、多くの小児用医薬品開発プログラムでは、被験者数が少ない、かつ／又はスパースサンプリングを用いるため、一般的に、記述的比較に加えてモデルに基づくアプローチを用いることが望ましい。さらに、必要に応じて、すべての関連実測データを統合してモデルから導出した曝露量の指標を比較すべきである。また、曝露量の類似性を確立する際には、平均値のみを比較するのではなく、個人間変動を考慮する必要がある。対象集団の異なる年齢／体重範囲において、事前に規定した曝露量の範囲内(又は範囲外)にある被験者の割合をシミュレーションすることで、曝露量の類似性をより有意義に評価できる可能性がある。実測／シミュレーションデータと目標曝露量の範囲との不一致がある場合はそれについて議論すべきである。

一般的に、小児患者の薬物動態に影響を及ぼす最も重要な因子は体重である。体重に加えて、特に最も低年齢の小児患者(例: 新生児、乳児)では、薬物の体内動態に関与する発達及び成熟の因子を考慮すべきである。関連する事前に定義された曝露指標は、体重及び／又は年齢を軸として、連続尺度又は離散尺度のいずれかを用いて図示すべきである。重要な共変量(例: 用量、年齢、体重)を明確に可視化できるように、関連する年齢及び体重の範囲は図中に示すとともに、表形式でも示すべきである。成人集団における参照範囲(例: 実測／シミュレーションデータの分布の中央値及び外側のパーセンタイル)も、図及び表形式で示すべきである。

4.2.2 薬物動態／薬力学アプローチ

Exposure-matchingのみでは有効性を確立するのに不十分な場合、薬力学バイオマーカーを外挿計画の一環としてを用いることができる。

用量／曝露量を調整して所定のバイオマーカーの反応を達成することを有効性の裏付けとして用いる場合には、参照集団でバイオマーカーの反応が臨床的有效性と関連することが示されていることが重要である。モデルは、選択されたバイオマーカーの機能的基盤の検討、バイオマーカーデータの解析の促進、並びに参照集団でのバイオマーカーと臨床的有效性との関連性を裏付け及び／又は確認するために必要なデータ収集の最適化をすることができる(4.1.5 項及び 4.1.6 項参照)。参照集団と対象集団との反応の類似性を意味のある形で評価できるよう、バイオマーカーの反応に基づく治療域を外挿の計画において定義すべきである。

被験者数

一般的に、4.2.1 項に示した被験者数に関する考慮事項が適用される。さらに、薬物動態及び／又はバイオマーカー関連評価項目に必要な被験者数の算出には、定量的手法(M&S 又は統計学的アプローチ)を用いるべきである。試験の被験者数は、薬物動態及びバイオマーカーの変動の程度に応じて異なり得る。薬物動態及びバイオマーカーの両方について、各被験者にお

るデータ取得のタイミングと点数を考慮した上で、適切な検体採取方法を決定する。

解析及び報告

解析に用いたデータは、解析の目的に関連する重要な要素（例えば、対象集団と参照集団とのバイオマーカーの反応の比較など）に焦点を当てて記述すべきである。

結果は、臨床的解釈を補助する説明的な図表など、適切な図表を用いて要約すべきである。感度分析の影響を含め、結果の臨床的意義について考察すべきである。解析及び報告においては、対象集団において意図したバイオマーカーの反応をもたらす用量／曝露量が確認されるべきである。

4.2.3 有効性試験

多くの状況において、有効性データを取得する必要がある。有効性試験は、新規治療法が有効性に関する有益な効果をもたらすかどうかだけでなく、転帰を指標とした治療効果が対象集団と参照集団で類似しているかどうかなど、様々な科学的質問に対処するために実施することができる。どの質問が最も適切かは、外挿の概念、並びに特定された知識の不足及び不確実性に依存する。関心のある質問に応じて、頻度論的手法やベイズ流の手法などの様々な枠組みが適用される可能性がある。

選択したデザインにかかわらず、ICH E9 (R1) に従って、有効性を実証するためにデザインされた臨床試験には、事前に **estimand** を設定すべきである。参照集団と対象集団の潜在的な相違を考慮すると、**estimand** の特定の要素〔例：投与方法、変数（評価項目）、中間事象の種類〕は完全には一致しない可能性がある。要素が異なる場合、**estimand** は常に異なり、中間事象に対して同一の戦略を用いることは現実的ではない場合がある。しかし、集団間で共通する要素については、可能な限り、中間事象に対して同一の戦略を適用すること、及び同一の解析手法を適用することが推奨される。

臨床試験の解析に外部データを組み込む場合、**estimand** の枠組みは、興味のある治療効果の推定にも役立つ可能性がある。比較結果を妥当なものとするため、また、治療効果の推定結果を信頼できるものにするため、組み入れられた小児集団とヒストリカルな対照集団との相違（例：患者背景、疾患進行）に起因する、潜在的バイアス及び交絡因子、並びに中間事象の発現率の差について慎重に検討すべきである。

試験デザインは、外挿の概念の中で特定された知識の不足に依存する。デザインに関する重要な決定事項の1つとして、対照群の選択がある。その選択肢として、データの質及び関連性を示すことができる外部対照群に対して比較を行う単群試験、無作為化同時対照群などがある。その選択は、小児用医薬品開発における外挿の概念の中で特定された科学的質問の影響を受ける。ベイズ流の枠組みを用いてデザインされた試験には、さらにいくつかの選択肢がある。本ガイドラインの目的は、モデル選択について画一的な助言を提供することではなく、小児用医薬品開発における外挿の計画の中で有効性試験をデザインする際に重要な留意事項を提供することである。

4.2.3.1 単群有効性試験

外挿計画の中で小児集団を対象とした単群薬物動態試験を用いることについては、前述した

とおりである（4.2.1項及び4.2.2項参照）。しかし、必要な有効性のエビデンスを得るには、単群有効性試験が最も適切な方法となる場合がある。これに該当する状況としては、対象集団に適切な対照がない場合や、参照集団での承認の根拠となったエビデンスが単群試験から得られていた場合などが考えられる（ただし、これらに限らない）。そのような試験をデザインする際には、有効性の主要目的の評価方法を、事前に規定した基準（成功基準としての閾値、事前に定めた精度など）に基づいて定義すべきである。閾値及び精度は外挿の概念の中で設定すべきであり、また、許容されうる不確実性の程度の設定にあたっては臨床的な判断を用いるべきである。

試験の被験者数は、成功の閾値を確実に満たすために十分な検出力を得られる、又は十分な精度を持つ推定値が得られるように設定すべきである。外部データ〔例：公表文献、利用可能で適切にリアルワールドデータ源（電子医療記録、医療費請求データベース、疾患レジストリなど）〕を用いると、最新の臨床診療の観点から試験結果の意義を説明することができるが、その際に外部データに対する有効性の統計学的な形式的比較を必須とするものではない。

4.2.3.2 外部対照試験

状況によっては、外部データを試験の対照として用いることが可能かつ適切な場合もある。外部データは、参照集団における対照群、対象集団における他のランダム化対照試験の対照群、対象集団のリアルワールドデータ（例：観察研究の結果）などから得られる可能性がある。異なる小児集団、異なる疾患、又は異なる評価項目を用いた外部データを用いる場合、不確実性が増大し、追加の妥当性の説明が必要となる可能性がある。

ランダム化同時対照のない他の試験と同様に、因果関係の推定はより困難となる。データは試験外のデータ源と直接比較されることから、結果に影響を及ぼす可能性のあるバイアスや交絡を最小限に抑えるため、集団間の相違を考慮した適切なデザイン及び統計手法を用いるべきである。これらの試験は非ランダム化対照試験ではあるものの、依然として対照を有する試験であるということに留意することが重要であり、これは単に閾値と比較するアプローチとは異なる。

4.2.3.3 同時対照有効性試験

状況によっては、得られているデータ及び小児用医薬品開発における外挿の概念に照らすと、ベネフィットーリスクに関する結論を導くために、小児用医薬品開発における外挿の計画の一環としてランダム化対照有効性試験が必要となる場合がある。小児用医薬品開発における外挿の概念に基づくと、対照試験の必要性及び外挿の可能性の程度から、通常、試験デザインは参照集団で必要とされるものとは異なる。そのため、許容可能な偽陽性率、偽陰性率及び被験者数の関係が参照集団でのそれとは異なることになる。被験者数が限られている場合、偽陽性率及び偽陰性率の相対的重要性は、慣例（両側 p 値 <0.05 など）や参照集団で適切と考えられていたであろうものとは異なる可能性がある。情報事前分布を用いるベイズ流の手法を用いる場合、第一種の過誤確率を厳密に制御することはできない。これら2つの過誤のリスクの間で許容可能なトレードオフは何かについてケースバイケースで慎重に検討すべきであり、また、必要に応じて規制当局と協議すべきである。治療効果の具体的な精度に基づいて被験者数を決定する場合、過誤確率の重要性は低くなる。

したがって、外挿のアプローチの選択肢には、データを得るために用いることができる様々

なデザインの選択肢が含まれ得るが、それらは必ずしも従来のアプローチ（例：試験の成功を判定するために両側 p 値 <0.05 を必要とする頻度論的手法の中で解析されたランダム化対照試験）には従うものではない。この外挿アプローチから導き出される被験者数は、通常、独立した有効性試験で予想される被験者数よりも少なくなる。有意水準を 0.05 より大きく設定し、緩和した成功基準を満たすように検出力を持たせた試験では、そのような修正した頻度論的手法の妥当性を事前に説明すべきである。

実薬対照試験を計画するための代替アプローチとしては、従来の第一種の過誤確率を維持しながら、新規成人用医薬品開発で通常用いられる非劣性マージンを広げることが考えられる。これは、特に、目的が有効性自体を示すことではなく、外挿の概念に基づく事前の予測と有効性が一致することが目的である場合に該当する。あるいは、より広い信頼区間を用いることも考えられる。

非劣性を示すために用いたアプローチにかかわらず、治療効果の点推定値が劣性に関する懸念を生じないことを担保することが重要である。

4.2.3.4 外部データの組み込み

小児試験の解析に組み込む情報を特定する際には、事前に規定した適切なアプローチ（例：事前に規定した選択基準を用いた系統的文献レビュー）を用いて関連データを特定すべきである。可能であれば、活用する情報源について規制当局と合意しておくべきである。ただし、外部データ自体がまだ利用できない場合がある。例えば、対象集団を対象とした試験と並行して参照集団を対象に実施した試験からデータが得られる場合や、同一試験の年齢層間でデータを借用する場合などである。

解析において活用し得る情報の種類には、他の情報源から得られる個別患者データや集計データが含まれる。参照集団の個別患者データを利用することで、ベースラインの予後因子の分布を対象集団と比較することが可能となる。参照データの由来となる試験から得られるデータと対象集団で得られるデータとの潜在的な相違については、解析において調整し、適切に考慮すべきである。参照集団及び対象集団から得られたデータを統合するために、ベイズ流及び／又は頻度論的手法を用いることができる。その際、参照集団と対象集団との類似性の評価に基づいて参照データの寄与を調整できる。借用のアプローチは、概ね2つのカテゴリーに分けられる。1 つめのカテゴリーでは、事前に類似性を評価し、借用の程度を事前に規定する。したがって観測データに基づいて借用の程度は変わることはない。もう一方のカテゴリーは、動的借用アプローチであり、事前に規定したモデルを用いて、参照集団と対象集団の間で認められたベースライン特性及び／又は転帰データの一貫性に基づいて、借用の程度を調整する。動的借用アプローチには、ベイズ流及び頻度論的手法が存在する。

4.2.3.5 参照データを用いることによる影響の定量化

頻度論的手法に基づいて試験外の追加データを用いた場合、データの借用の程度を明確に把握できる。一方、ベイズ流の方法を用いた場合は、データの借用の程度が必ずしも明確にはならない場合がある。ベイズ流の方法の情報事前分布を用いる場合、小児試験の解釈をしやすくするために、解析に組み込まれる利用可能な情報の量を事前に把握しておくことが重要である。特に、2 つの別々の情報を把握することが重要である。1 つは、実際に用いることができると考えられる参照集団の情報の量、すなわち、参照データに基づく事前分布の effective sample

size (ESS)、もう1つは、用いる参照データに基づく事前分布のESSに対して、対象集団でどの程度のデータが取得されると考えられるかである。ベイズモデルによっては、ESSを推定するための方法には選択肢がある。ESSは、観測データ及び選択されたモデルに応じて、固定される場合もあれば、変動する場合もある。このような場合、想定されるESSの範囲を示すべきである。利用可能な情報（参照データに基づくもの、又はM&Sを実施した結果に基づくもの）を統計学的分布として要約する場合、ESSは、用いられる情報の量を記述するのに良い方法である。

ベイズ流の手法を用いる場合、事前情報の取扱いが異なると〔例：robust mixture prior（情報事前分布と弱情報事前分布を混合した事前分布など）、power prior〕、事前分布を構築する際に立てた仮定及び用いるパラメータの選択に応じてESSは異なるものとなる。このような方針を採用する場合、これらのパラメータの値が様々な値を取るときのESSを評価する感度分析は、特に事前データと結果が相反する場合、デザインの特性を理解する上でより有用となる。用いる手法にかかわらず、用いる借用方法は事前に規定すべきであり、借入の程度の相違が動作特性に及ぼす影響を理解するための感度分析は、デザインの特性を理解する上でより有用となる。

参照集団と対象集団とで疾患に既知の相違（例：疾患の重症度）がある場合でも、その相違を定量化して調整できれば、外挿の概念が適用できる。このような相違により、参照データをそのまま用いることができない場合、対象集団での有効性をより厳密に予測するため、そのデータをモデル化すべきである。別の状況として、外挿が可能な程度に疾患が類似していると考えられるものの、試験デザインに既知の相違が存在する場合（例：対象集団の評価項目が異なる、評価項目の評価時点が異なる）もある。このような状況での参照データの使用方法については、疾患、薬理学的特徴及び治療効果の類似性の程度に応じてケースバイケースで検討しなければならない。

参照集団における主要評価項目として用いられていない場合であっても、対象集団の主要評価項目として、バイオマーカー、代替評価項目又は臨床評価項目に基づいて小児用医薬品開発における外挿の計画を作成することは可能である〔ICH E11 (R1) 及び 4.1.6 項参照〕。この場合、想定する評価項目と参照集団における主要評価項目の相関性が頑健なものであるかを評価すべきである。該当する場合、小児用医薬品開発計画に組み入れる前に、成人用医薬品開発計画の一環として、小児向けの評価項目候補の評価を開始することが堅実と考えられる。

4.2.4 小児試験に関する提示及び妥当性の説明

計画された試験デザインの全体を表す図は、特にデザインが複雑な場合に有用である。例えば、アダプティブデザインが用いられている場合や、複数のステージがあり、各ステージで臨床開発の様々な側面を評価する試験である場合などがこれに該当する。試験デザインを評価する際には、事前に定義された基準に基づき、どのような結果が得られれば試験が成功したと言えるかを特定することは、試験成功のために必要な治療効果の大きさを理解する上で有用である。適切な閾値の設定に不確実性がある場合は、複数の重要な閾値に基づく表又は図が有用と考えられる。

試験デザインの評価は、事前データと結果が相反する場合など、計画時の仮定と結果が一致しない想定シナリオを含めて実施すべきである。これは、robust mixture prior などのベイズ流の手法を用いる場合に特に重要である。選択したデザイン（及び頻度論的手法を用いるかベイズ流手法を用いるか）にかかわらず、評価においては、デザインの動作特性（例：偽陽性率、偽陰性率）、推定量の特性（バイアス、分散）及び区間の特性（例：頻度論の被覆区間又はベイズ流の信用区間）を明確にすべきである。さらに、対象集団のみから得られたデータの頻度論的

解析の結果は常に示すべきである。

4.2.5 解析、報告及び解釈

信頼性の高い結論が出るように、また、十分な情報に基づく意思決定が行われるようにするためには、事前に規定した **estimand** と整合した正確な解析、詳細な報告及び結果の明確な解釈が極めて重要である。頻度論的手法を用いる場合、標準的な両側有意水準 5% 以外の代替の閾値が適切と考えられるのであれば、その閾値は根拠を示した上で事前に規定すべきである。外挿の概念から、参照集団のデータと対象集団のデータを統合して解析することが適切であることが支持される場合、それらのデータを併合した頻度論に基づくメタアナリシスの手法を実施することも考えられる。

外部データを活用することが明確なベイズ流の手法を用いる場合、解析にはさらに多くの選択肢がある。この解析は事前に規定すべきであるが、追加の外部データの取得に伴い、事前情報は更新される可能性がある。動作特性と、パラメータ及び仮定との関係をよりよく理解するには視覚化が有用である。事後分布の図を用いると、ベイズ流の解析から得られた要約統計量の意義をより適切に理解することができる。試験外のデータを解析に組み込んだ場合、報告の中でこの点を明確に説明した上で、そのデータが元々はいつ、どのように取得されたか、及び解析用データを治験依頼者がどのデータ源から取得したのかを詳述するとともに、そのデータを含めることが適切であると判断した根拠も併せて示すべきである。

外挿計画で提案された範囲でデータを統合できるほどにデータが十分に類似しているかどうかは、ベイズ流の観点及び頻度論的観点のいずれにおいても、対象集団で得られたエビデンスに依存する。理想的には、成功基準を示した上で必要に応じて事前に規制当局と合意することは、試験の解釈に有益となる。用いることができる成功基準として、 p 値が挙げられる。加えて、参照データを借用する場合は、ベイズ流の成功基準として、信用区間が閾値を含まないか否か、一方の治療が他方より事前に規定した程度以上に優れている確率などがある。また、複数の成功基準が適切な場合もある。例えば、成人で許容されるものより広い非劣性マージンを用いる場合、任意の被験者数及び分散で非劣性を示すために必要な治療効果の点推定値を指定することも可能である。これは、期待される治療効果をさらに再確認することで、有効性を示す際に役立つ可能性がある。

試験で得られたデータが、得られた参照データと類似していない場合、小児用医薬品開発における外挿の概念の適用可能性及び借用に合理的と考えられるデータの量が制限される可能性がある。ただし、対象集団で得られた治療効果の点推定値のデータが参照集団のものよりもかなり良好であるが、被験者数が少ないために借用なしの成功基準が満たされなかった場合、肯定的な結論を出す前に、この対象集団のデータにどれだけの重みを付ける必要があるかを把握することが有益となり得る（すなわち、**tipping point analysis** など）。

場合によっては、対象集団で得られたデータの解釈の一つとして、当該データが外挿の概念に基づいて予想されたものと一致していたかどうかを評価することが挙げられる。このような場合、試験の成功基準及び評価方法には、この試験の目的が反映されているべきである。このようなデータの解釈を行う際は、得られた推定値の精度及びその結果としての被験者数の妥当性を事前に説明することが必要である。

統計モデルが複雑であるほど、また、仮定する必要のあるパラメータが多いほど、適切でより広範な感度分析の必要性が高くなる [ICH E9 (R1) 参照]。これらの感度分析について事前に

考察すること、及び主要解析の解釈がこれらのパラメータの変化に対してどれくらい頑健であるかを検討することは有益である。このような分析手法は、主要推定量を用いて立てた仮定及びデータのその他の限界を検討するために慎重に選択すべきである。

4.2.6 小児試験の解析における参照データの活用方法

解析に用いる参照データを選択した妥当性を示す必要がある。用いる手法を決定する際、バイアス、検出力（偽陰性）及び第一種の過誤（偽陽性）確率の間のトレードオフを最適化することを目的とした場合、シミュレーションは解析戦略の選択に役立つ情報を得るための有用な手段となり得る。得られたデータがそれらに関する事前信念と類似していない場合、情報の借用を制限することを目的とした様々な手法が多数存在する。その 1 つの例は **robust mixture prior** であり、これは参照データに基づく情報事前分布と参照データのエビデンスとは無関係の弱情報事前分布の2つの事前分布を混合した混合事前分布である。あまりに大きな分散を指定すると、臨床的にあり得ないパラメータ値に大きな重みを付けることとなり、借用内容に影響を及ぼす可能性があるため、弱情報事前分布は慎重に選択すべきである。**robust mixture prior** において、参照データに基づく情報事前分布に付けた重みは、外挿の概念の妥当性及び許容可能性に関する事前信念と考えられる。値が 1 に近づくほど、より強い事前信念を置くことになる。上述した重みのパラメータのような事前に規定したパラメータのわずかな変化により試験の動作特性が大きく変化する場合、その手法は十分に頑健ではない可能性がある。

感度分析は、仮定した事前分布の強さに対する結論の頑健性を後ろ向きに評価する有用な手段である。その一例が **tipping point analysis** であり、ベイズ流事前分布において規定したパラメータの値の変化を評価し、有効性の結論が変わる点を確認する手法である。

成人を対象としたランダム化対照試験、疫学研究、疾患レジストリのデータなど、複数の異なるデータ源から参照データを入手する場合、様々なデータ源から得られるデータの質が異なること、及び新たな小児試験との関連性も異なることと考えるため、事前分布の構築自体だけでなく、解析にデータを組み込むために用いた手法も慎重に検討すべきである。