

PMDA ワークショップ  
「小児医薬品の開発促進を目指して～子供の未来のために今できること～」

**パネルディスカッション概要**

日時：平成 28 年 11 月 28 日（月）16:35～17:30

座長（敬称略）

- ：近藤 充弘（日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会長）
- ：鹿野 真弓（PMDA 審議役（次世代審査等推進・科学委員会等担当））

パネリスト（順不同、敬称略）

- ：森 雅亮（東京医科歯科大学 生涯免疫難病学講座 教授）
- ：Agnes Saint Raymond（Head of Portfolio Board, EMA）
- ：寺田 道徳（日本製薬工業協会 医薬品評価委員会）
- ：今井 康彦（日本製薬工業協会 医薬品評価委員会）
- ：平田 雅一（PMDA 小児医薬品 WG/関西支部/再生医療製品等審査部）
- ：一丸 勝彦（PMDA 小児医薬品 WG/新薬審査第三部）
- ：坂口 宏志（PMDA 小児医薬品 WG/次世代審査等推進室）

**※注意**

本概要は、2016年11月28日に開催されたPMDAワークショップ「小児医薬品の開発促進を目指して～子供の未来のために今できること～」において実施されたパネルディスカッションの内容をまとめたものです。本概要内で示された意見はいずれも座長及びパネリスト個人のものであり、所属する組織を代表するものではありません。

**□ テーマ 1 : Pediatric Extrapolation について**

- 小児用医薬品の開発推進には、既存の知識や情報、また開発時に得られたデータを最大限に活用し効率的に開発を行うことが重要であり、Extrapolation は効率的な臨床データパッケージや試験デザインを検討する方法の一つである。各講演を通じて、パブリックコメント募集中の ICH E11（R1）ガイドラインにおける Extrapolation の考え方や、欧米において既に示されている考え方と同様の概念により、本邦でも Pediatric Extrapolation が活用可能と考えられることが共有できた。
- PMDA からの講演において、Extrapolation の活用には「疾患経過」及び「介入に対する反応」が類似していると判断できるかを検討する必要があるということが提示された。個別具体的な品目に関する判断は、疾患領域やその品目のプロファイルに依存するところが大きい

と考えられる。製薬協からの講演において、小児試験失敗の原因の上位に「小児・成人間での診断・治療上の相違」があったように、この点は慎重な評価が必要である。開発開始時に得られている既存の情報に加えて、開発の過程で得られる情報も考慮した適切な評価を行うことが必要な場合もありうる。

- ICH E11 (R1) において Extrapolation に関する 6 つの留意点の中でも挙げられているように、既知の情報と不確実な情報は明確に区別する必要があり、不確実性が残る場合にどのような追加情報を取得すべきか検討し、必要な情報は前向きに収集するべきである。
- Extrapolation の概念は幅広く、どの年齢層から外挿するかによっても考慮すべき点は変わってくる。成人の開発が終わってから小児の開発方針について考え始めるのではなく、成人の開発と並行して小児についても検討を行い、成人の開発段階において取得可能なデータがあれば、開発初期からデータを積み上げていくことが重要である。
- 小児において Extrapolation を行う際、PPK 解析結果に加え生理学的データを含めた M&S を用いて有効性及び安全性を予測した上で、試験デザイン等の検討を進めていくべきと考える。
- Extrapolation に際して、年齢層別の開発戦略（参照集団（成人、高年齢の小児等）の選択や開発の順序等）については今後議論が必要と考えられる。また、M&S では得られている情報を最大限かつ適切に活用することにより、予測精度が向上し開発の効率化につながることを期待される。

## □ テーマ 2：開発タイミングについて

- PMDA による調査の結果、予想以上に成人と小児で同時に開発あるいは承認されていた品目が多かった。公知申請された品目や先天性疾患・オーファンなど同時に開発・承認されることが想定できる品目以外にも、成人と小児で同時承認された品目が一定数認められていた。
- 一方で、今回の調査対象とした全承認数は約 1200 品目であり、そのうち小児に関する承認を取得していた品目は約 300 品目と限られていた。成人・小児それぞれ特有の疾患があることから、単純な比較はできないものの、今回の調査結果から小児では成人の開発時期からラゲがなく開発が進んでいると結論付けることはできない。
- 今回は 15 歳未満の適応があるか否かで分類しており、同時開発されていたものには「12 歳以上」といったある程度の年齢以上の患児を組み入れたものが多かった。また、このような成人と同時に比較的年齢層が高い小児を対象として承認された品目には、より低年齢層小児を対象に試験を実施し、低年齢層での承認を取得した品目も含まれていたが、少数という印象である。以上より、正確な数字は把握できていないが、低年齢層、特に新生児での開発はまだ進んでいない状況と考えられる。ICH E11 (R1) においても、新生児について、剤形や年齢区分の項で触れられており、国際的にも着目されている領域である。低年齢層や新生児での開発をどのように行っていくかは今後の検討課題である。
- ヨーロッパにおいても低年齢層、新生児に対する医薬品の開発は非常に重要な課題である。

新生児については、PIP (Paediatric Investigational Plan) の免除を申請されることが非常に多い。疾患領域により新生児に対する開発の可能性は異なるものの、新生児での臨床試験のより多い実施が期待されるが、新生児での開発には時間を要しており、期待どおりには開発が進んでいない状況である。

- 早産児、正期産新生児、乳幼児及び2歳以上との区分はICH E11で提示されている年齢区分の一つである。maturationの観点からは2歳前後で大きな変化があること等から2歳が区切りの一つとして用いられると考えられるが、疾患や医薬品ごとに適切な年齢区分があり、年齢だけで一義的に決まるものではない。
- 製薬企業が本邦で小児開発になかなか着手できない理由として、企業戦略によるところが大きい。成人と比較して小児は市場規模が小さく経営面等の問題から、成人が優先して開発される傾向がある。アカデミア主導の開発が広がって行くことを期待している。
- 小児医薬品の開発において、アカデミア主体のレジストリの構築は必要と考える。資金の問題やインセンティブをどのように与えるかは今後検討する上で重要な点である。レジストリ等が充実しないとアカデミア主体での開発は難しいと考える。
- 小児がん領域で使用される抗悪性腫瘍剤のように、小児では、成人で承認・開発されている効能とは異なる疾患に対して使用されるような場合には、成人で開発されている疾患を対象に小児開発を行うのではなく、成人で安全性やPKが確認された段階で、成人での開発対象に限らず、小児で使用される可能性のある他の疾患を対象に小児での第I相試験の開始を検討する視点で、Pediatric Extrapolation や小児臨床試験計画について議論することが必要ではないか。

#### □ 全体まとめ

- 産学官で協力しながら可能な限り速やかに議論を進めていくことが必要ということが認識できた。
- Pediatric Extrapolation を有効活用するためにも、開発早期から日本の小児での使用を想定した開発プログラムを検討し、小児試験デザインの検討やExtrapolationに必要な情報を早期から収集していくことが重要である旨が共有された。
- 本日の議論を踏まえ、産学官の前向きな連携を行っていきたい。

以上