

# 小児がんに対する薬剤開発

独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
ワクチン等審査部・新薬審査第五部／小児医薬品WG  
崎山美知代

# COI開示

利益相反に関する開示事項はありません

- 本発表は、発表者の個人的見解に基づくものであり、PMDAの公式見解を示すものではありません。
- 公開情報をもとに説明しますが、職務上の守秘義務により、ご説明できない場合もあります。

# 本日の内容

- 小児用医薬品開発の状況
- 抗悪性腫瘍薬領域における小児用医薬品開発の状況
- 最近の話題

# 本日の内容

- 小児用医薬品開発の状況
- 抗悪性腫瘍薬領域における小児用医薬品開発の状況
- 最近の話題

# 小児用医薬品の現状

- 安全性および有効性に関する十分なデータがない
- 添付文書に小児の用法・用量が明記されていない
- しかし、臨床での必要性に迫られ、使用せざるを得ない

## なぜ小児用医薬品の開発はなかなか進まないのか？

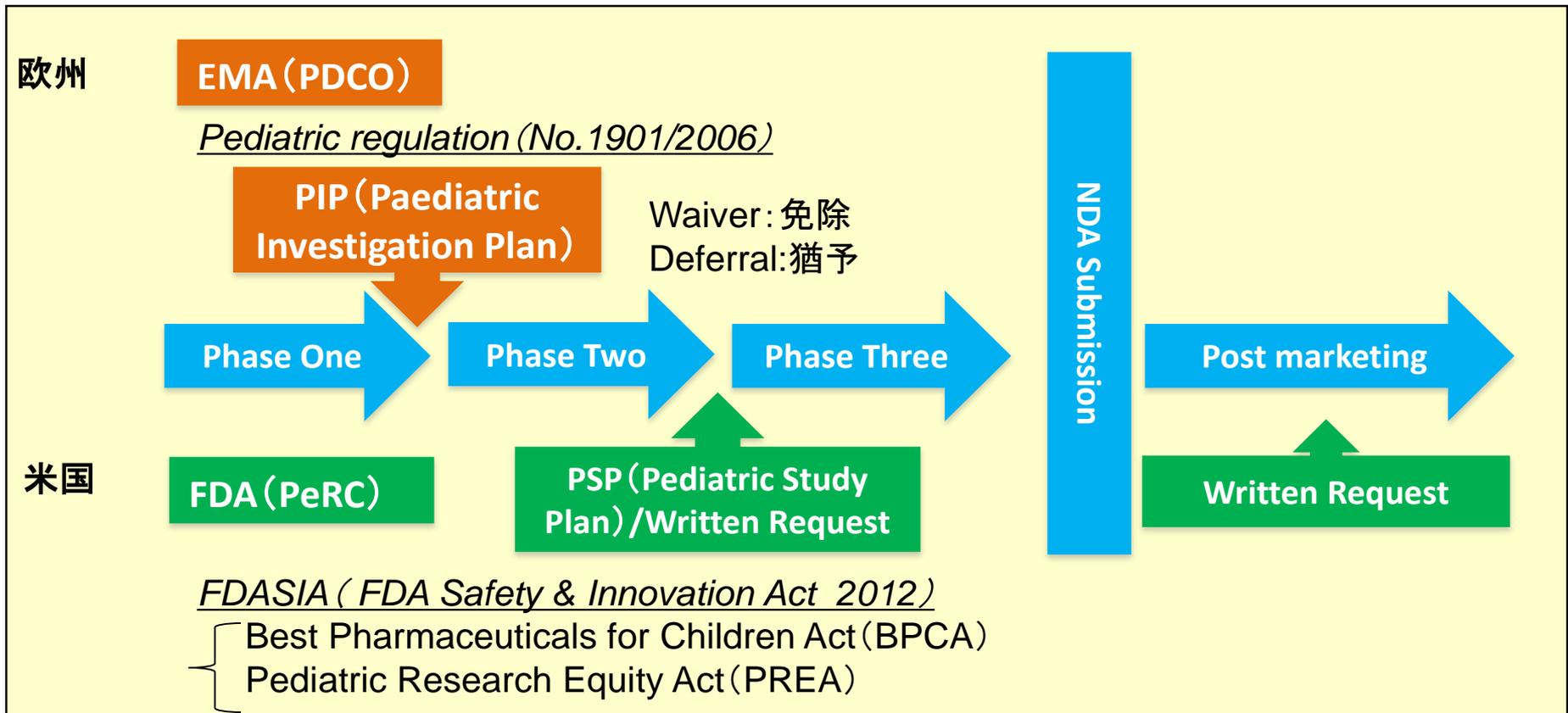
- 新生児から思春期まで多様で幅広い対象にそれぞれ対応する必要がある
- 医薬品の剤形、用量等、各年代に応じたきめ細かな対応が要求される
- 臨床試験の計画や同意取得等に小児特有の配慮を要する
- 対象患者数が少なく、1人あたりの投与量も少ない

本邦だけの特別な問題ではなく、  
世界共通の課題

製薬企業にとっては採算性が低く、  
開発の困難性が高い

# 海外における小児用医薬品の開発

欧米では小児用医薬品の開発が法制化されており、成人の開発過程で小児の開発が検討される。



# ICH E11 Guideline

Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population

## 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 (平成12年12月 医薬審第1334号通知)

### 1. 背景

「現在、医  
する適応  
る医薬品  
図ることか

### ICH E11補遺(R1)の発出

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の補遺  
(平成29年12月27日付け 薬生薬審発1227第5号)

を行うことが重要である。また、成人適応の承認申請中又は既承認の品目について、引き続き小児の用量設定等のための適切な臨床試験(治験、市販後臨床試験)の実施が望まれる。」

# ICH E11(R1)目次

1. 諸言
  - 1.1. ICH E11補遺(R1)の適用範囲と目的
2. 倫理的配慮
3. 小児用医薬品開発プログラムのための科学的アプローチの共通性
4. 年齢区分と小児サブグループ(新生児を含む)
5. 小児用医薬品開発最適化へのアプローチ
  - 5.1. 小児用医薬品開発における既存知識の活用
    - 5.1.1. 小児用医薬品開発における外挿の活用
    - 5.1.2. 小児用医薬品開発におけるモデリングとシミュレーションの活用
6. 小児臨床試験のデザインと実施についての実践的側面
  - 6.1. 実施可能性
  - 6.2. アウトカム評価
  - 6.3. 長期的臨床側面
7. 小児用製剤
  - 7.1. 投与量と投薬
  - 7.2. 添加剤
  - 7.3. 嗜好性と許容性
  - 7.4. 新生児
8. 用語集

- 小児用医薬品開発に関する科学的及び倫理的な知識の進歩を考慮。
- ICH E11の適用範囲を変えるものではない。
- ICH E11の内容を補完し、かつ、小児医薬品開発に必要な新たな考え方を示すもの。

# ICH E11(R1)目次

## 1. 諸言

### 1.1. ICH E11補遺(R1)の適用範囲と

今後、**ICH E11A**として、  
より詳細なガイダンスを作成予定

## 2. 倫理的配慮

## 3. 小児用医薬品開発プログラムのための科学的アプローチ

## 4. 年齢区分と小児サブグループ(新生児を含む)

## 5. 小児用医薬品開発最適化へのアプローチ

### 5.1. 小児用医薬品開発における既存知識の活用

#### 5.1.1. 小児用医薬品開発における外挿の活用

#### 5.1.2. 小児用医薬品開発におけるモデリングとシミュレーションの活用

## 6. 小児臨床試験のデザインと実施についての実践的側面

### 6.1. 実施可能性

### 6.2. アウトカム評価

### 6.3. 長期的臨床側面

## 7. 小児用製剤

### 7.1. 投与量と投薬

### 7.2. 添加剤

### 7.3. 嗜好性と許容性

### 7.4. 新生児

## 8. 用語集

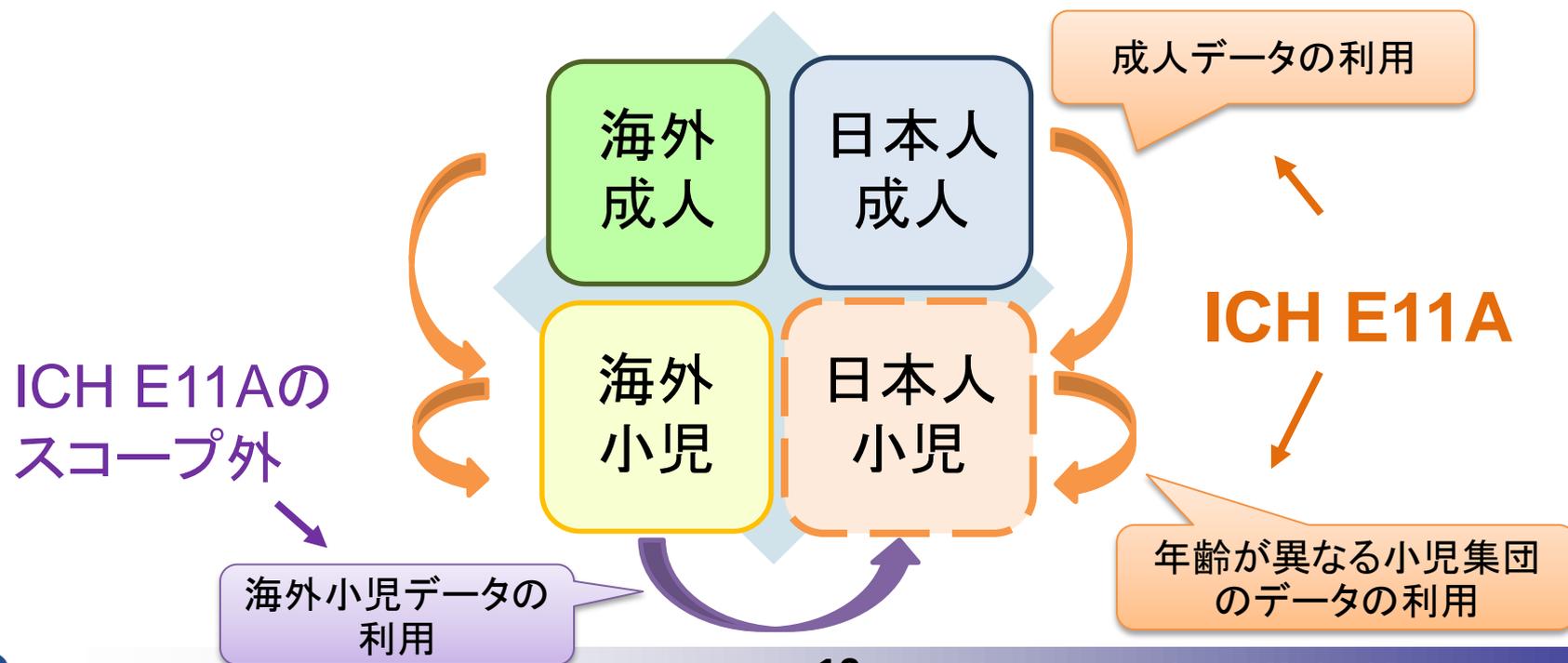
- 小児用医薬品開発に関する科学的及び倫理的な知識の進歩を考慮。
- ICH E11の適用範囲を変えるものではない。
- ICH E11の内容を補完し、かつ、小児医薬品開発に必要な新たな考え方を示すもの。

# 「小児用医薬品開発における外挿」とは？

## Pediatric Extrapolation

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。

ICH E11(R1): 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





# 本日の内容

- 小児用医薬品開発の状況
- 抗悪性腫瘍薬領域における小児用医薬品開発の状況
- 最近の話題

# 治験計画届出件数の推移（薬効別分類）平成14～25年度

薬効分類名	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度	平成20年度	平成21年度	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度
1. 中枢神経用薬(2.を除く)[精神神経用剤]	33 [9]	38 [16]	42 [18]	44[15]	65[16]	56[17]	54[17]	72[22]	71[26]	71[35]	60[25]	52[14]
2. 解熱鎮痛消炎薬	16	14	9	9	9	7	0	7	4	7	7	2
3. 末梢神経用薬 [局所麻酔剤]	15 [7]	9 [5]	3 [3]	7[2]	3[1]	6[5]	10[8]	4[2]	2[0]	5[3]	3[0]	12[7]
4. 眼科・耳鼻科用薬	33	22	24	22	19	27	27	20	21	20	11	15
5. 抗アレルギー薬	27	19	16	14	8	14	8	11	21	11	18	18
6. 循環器官用薬 [血圧降下剤]	31 [11]	29 [8]	34 [10]	39[16]	59[23]	47[13]	45[16]	55[10]	68[29]	48[20]	45[11]	52[9]
7. 呼吸器官用薬	17	8	11	6	8	9	18	23	27	24	11	17
8. 消化器官用薬(9.を除く)	6	8	4	6	20	8	13	14	18	17	20	17
9. 消化性潰瘍用薬	8	13	20	23	3	12	6	7	3	18	4	3
10. ホルモン剤(抗ホルモン剤を含む)	22	22	25	11	21	11	17	16	24	27	21	21
11. 泌尿生殖器官及び肛門用薬	16	26	13	13	12	12	13	15	11	9	4	8
12. 外用薬	15	22	11	11	7	8	15	11	22	21	14	11
13. ビタミン・血液・体液用薬等代謝性医薬品	45	53	51	67	90	74	59	70	70	81	63	62
14. 抗悪性腫瘍薬	46	29	42	133	54	82	105	107	121	156	135	169
15. 放射性医薬品	0	0	1	0	2	0	2	3	6	5	4	7
16. 抗生物質	9	9	9	25	17	9	10	2	5	15	8	8
17. 化学療法剤(16.を除く) [合成抗菌剤]	21 [8]	10 [3]	18 [13]	14[7]	22[13]	19[3]	34[2]	23[1]	9[1]	37[6]	36[9]	29[7]
18. 生物学的製剤 [ワクチン類]	18 [4]	16 [1]	17 [3]	27[6]	18[7]	33[10]	27[6]	36[16]	40[14]	43[13]	40[17]	52[20]
19. 駆虫薬	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0	0
20. X線造影剤・その他診断薬	7	2	3	1	1	3	4	1	3	4	4	5
21. その他 [糖尿病用剤]	37 [20]	33 [16]	53 [33]	60[34]	61[49]	71[45]	57[41]	61[45]	85[59]	69[48]	48[30]	41[18]
計	422	382	406	534	499	508	524	560	632	689	556	601

(注1)

「平成14年度」及び「平成15年度」については医薬品医療機器総合機構 創設を機に年度単位で再集計している。今後は年度単位での件数を集計・公表していく。

(注2)

[ ]内の数字は、代表的な薬剤の届出数を示している(例えば、平成16年度の糖尿病用剤に分類される届出数は33)。

PMDAホームページ> 審査関連業務> 治験関連業務> 治験計画届出制度> 医薬品(薬物)> 医薬品(薬物)の治験計画届出件数

# 治験計画届出件数の推移（薬効別分類）平成26～29年度

薬効分類名	平成26年度	平成27年度	平成28年度	平成29年度
1. 中枢神経用薬(2.を除く)[精神神経用剤]	68[14]	49[7]	48[6]	64[15]
2. 解熱鎮痛消炎薬	7	4	5	4
3. 抗がん剤	4[1]	9[0]	6[0]	6[1]
4. 抗アレルギー薬	11	30	14	17
5. 抗糖尿病薬	21	12	4	7
6. 降圧薬	18[9]	46[3]	49[12]	21[5]
7. 降脂薬	16	25	14	12
8. 抗酸薬	18	11	25	14
9. 抗不安薬	2	1	1	1
10. ホルモン剤(加)	18	27	35	29
11. 泌尿生殖器官及び肛門用薬	5	11	10	8
12. 外皮用薬	9	15	10	9
13. ビタミン・血液・体液用薬等代謝性医薬品	83	86	84	97
14. 抗悪性腫瘍薬	159	226	230	313
15. 放射性医薬品	4	5	7	5
16. 抗生物質	7	9	11	8
17. 化学療法剤(16.を除く)[合成抗菌剤]	27[9]	22[9]	21[1]	16[1]
18. 生物学的製剤[ワクチン類]	39[15]	24[10]	28[9]	28[5]
19. 駆虫薬	0	2	1	0
20. X線造影剤・その他診断薬				3
21. その他[糖尿病用剤]				1
計				

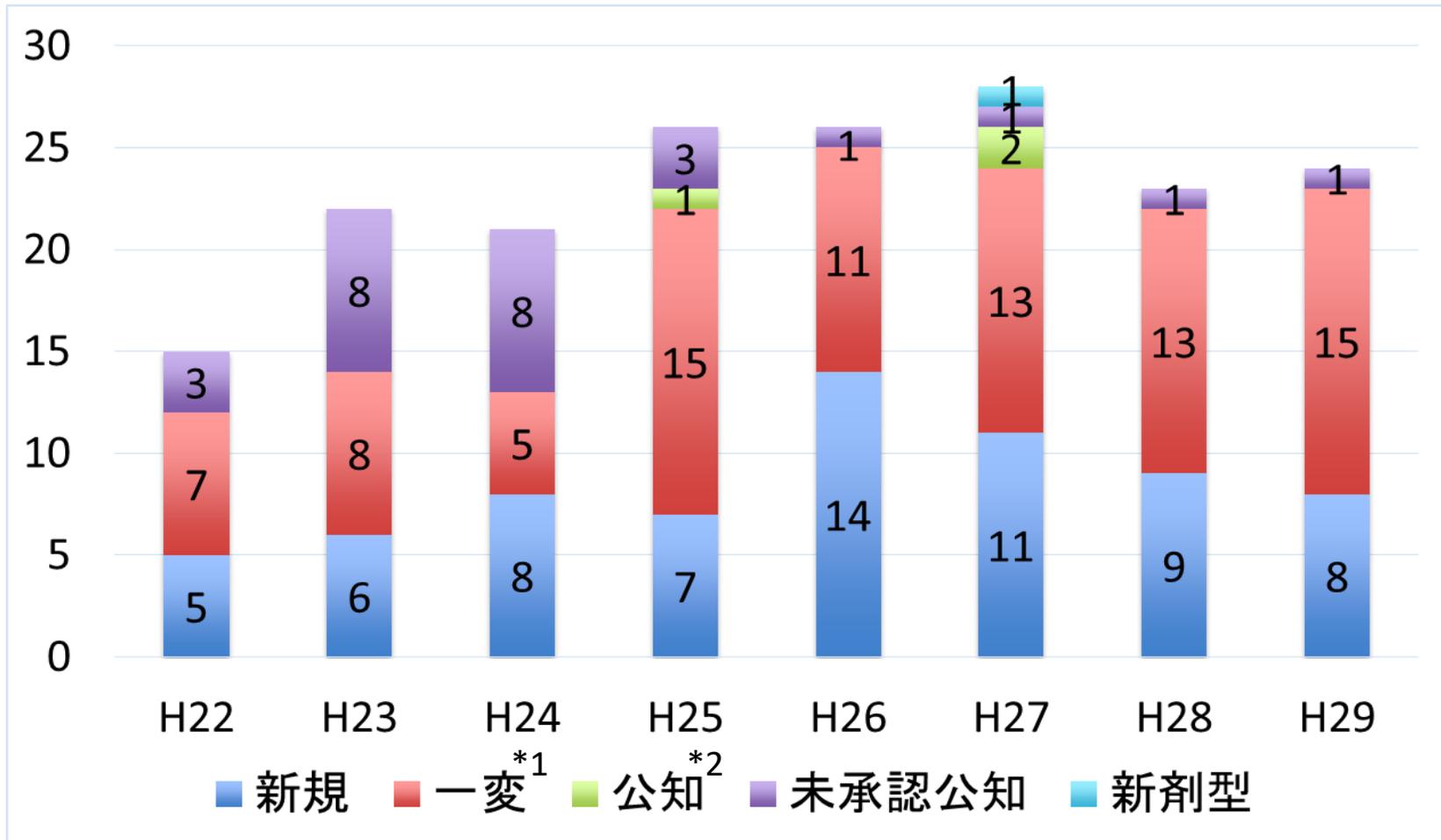
抗悪性腫瘍薬は、ここ数年は他分野に比べ圧倒的に多い

でも小児は少ない...

(注1)[ ]内の数字は、代表的な薬剤の届出数

PMDAホームページ> 審査関連業務> 治験関連業務> 治験計画届出制度> 医薬品(薬物)> 医薬品(薬物)の治験計画届出件数

# 抗悪性腫瘍薬の承認取得品目数の推移



PMDAホームページで公開されている新医薬品の承認品目一覧より、平成22年度から平成29年度について、抗悪性腫瘍薬における承認品目を抽出(185品目)

\*1: 承認事項一部変更承認申請による承認

\*2: 科学的根拠に基づいて医学薬学上公知と認められ、全部もしくは一部の試験が省略されて申請されたもの

# 抗悪性腫瘍薬の小児用法・用量承認取得品目 (平成22～29年度)

承認年度	販売名	承認形態等	効能・効果
平成23年	イホマイド*	新効能・新用量	悪性リンパ腫
平成24年	アフィニトール	新効能・新用量	結節性硬化症に伴う腎血管性筋脂肪腫及び結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫
平成24年	アフィニトール分散錠	新効能・新用量、剤形追加	結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫
平成24年	エボルトラ	新有効成分	再発又は難治性の急性リンパ性白血病
平成24年	ロイナーゼ*	新投与経路(筋注)	急性白血病、悪性リンパ腫
平成24年	カンプト、トポテシン、イリノテカン*	新効能・新用量	小児悪性固形腫瘍
平成25年	ハイカムチン*	新効能・新用量	小児悪性固形腫瘍
平成25年	リツキサン*	新効能・新用量	免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患
平成26年	キロサイド	新投与経路(髄注)	急性白血病
平成28年	アーウィナーゼ	新有効成分	急性白血病(慢性白血病の急性転化例を含む)、悪性リンパ腫 ただし、L-アスパラギナーゼ製剤に過敏症を示した場合に限る
平成29年	タシグナ	新用量	慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病

- 小児での承認取得品目は185品目中11品目
- 5品目\*は未承認薬適応外薬検討会議において要望され、医療上の必要性あり、かつ公知に該当するとされた品目

# タシグナカプセル(CML-CP)

イマチニブに抵抗性又は不耐容のCML-CP患者

A2101

海外  
成人

A1101Ph2

日本人  
成人

小児の用法・用量追加  
申請時にはCML-CPに  
対する成人の用法・用  
量が承認済み  
(なお、CML-APについても承認  
済み)

成人

初発のCML-CP患者

国際共同  
治験

A2303

海外  
成人

日本人  
成人

イマチニブ又はダサチニブに抵抗性又は不耐容の  
CML-CP及び初発のCML-CP患者)

国際共同  
治験

A2203

(非盲検非対照試験)

海外  
小児

日本人  
小児

小児

# 平成22～29年度に米国で小児に承認された抗悪性腫瘍薬①

成分名	効能・効果	米国承認日	国内小児
Evelolimus	patients with subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis who require therapy but are not candidates for surgical resection	2010.10.29	2012.11月承認
Asparaginase <i>Erwinia chrysanthemi</i>	a component of a multi-agent chemotherapeutic regimen for the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) who have developed hypersensitivity to <i>E. coli</i> -derived asparaginase	2011.11.18	2016.12月承認
Glucarpidase	the treatment of toxic plasma methotrexate concentrations (> 1 μmol/L) in patients with delayed methotrexate clearance due to impaired renal function	2012.1.17	開発中 (医師主導治験)
Dinutuximab	in combination with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), interleukin-2 (IL-2), and 13-cis-retinoic acid (RA), for the treatment of pediatric patients with high-risk neuroblastoma who achieve at least a partial response to prior first-line multiagent, multimodality therapy	2015.3.10	開発中 (医師主導治験)
Pembrolizumab	adult and pediatric patients with refractory cHL, or who have relapsed after 3 or more prior lines of therapy.	2017.3.15	開発計画なし* (2017.11月成人用法・用量で承認)

\* : 審査報告書より

FDA web site Approved Drugs > Hematology/Oncology (Cancer) Approvals & Safety Notificationsより

# 平成22～29年度に米国で小児に承認された抗悪性腫瘍薬②

成分名	効能・効果	米国承認日	国内小児
Avelumab	patients 12 years and older with metastatic Merkel cell carcinoma	2017.3.23	？ (2017.9月 成人用法・用量 で承認)
Pembrolizumab	adult and pediatric patients with unresectable or metastatic, microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) solid tumors that have progressed following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options or with MSI-H or dMMR colorectal cancer that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan	2017.5.23	？ (2017.12月 成人用法・用量 で承認)
Blinatumomab	relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) in adults and children	2017.7.11	2018.9月承認
Nivolumab	patients 12 years and older with mismatch repair deficient (dMMR) and microsatellite instability high (MSI-H) metastatic colorectal cancer that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan	2017.8.1	？
Tisagenlecleucel	patients up to age 25 years with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) that is refractory or in second or later relapse	2017.8.30	承認申請中

FDA web site Approved Drugs > Hematology/Oncology (Cancer) Approvals & Safety Notificationsより

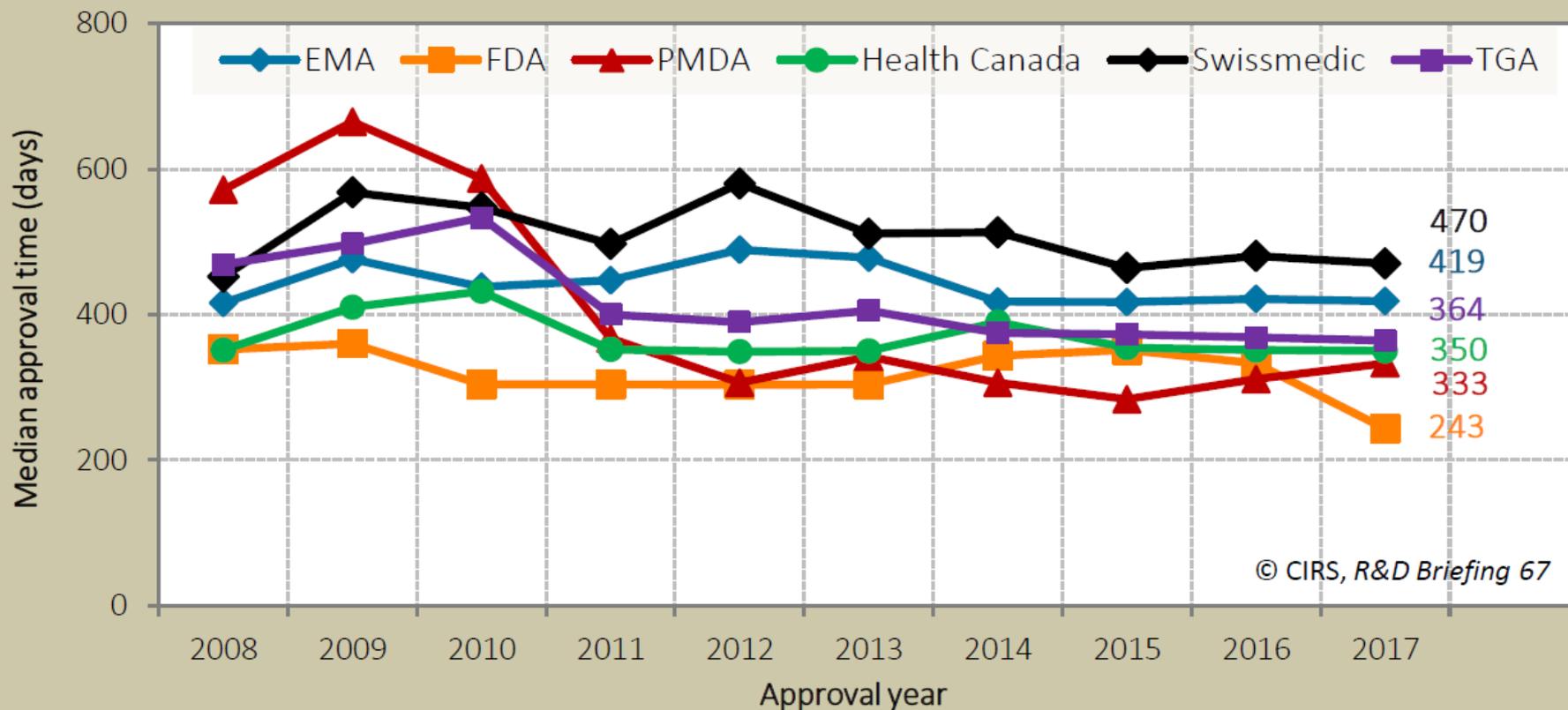
# 平成22～29年度に米国で小児に承認された抗悪性腫瘍薬③

成分名	効能・効果	米国承認日	国内小児
Gemtuzumab ozogamicin	newly-diagnosed CD33-positive acute myeloid leukemia (AML) in adults and for treatment of relapsed or refractory CD33-positive AML in adults and in pediatric patients 2 years and older	2017.9.1	？ (未治療AMLは成人も未承認)
Dasatinib	pediatric patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) chronic myeloid leukemia (CML) in the chronic phase	2017.11.9	？
Nilotinib	pediatric patients 1 year of age or older with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia in chronic phase (Ph+ CML-CP) or Ph+ CML-CP resistant or intolerant to prior tyrosine-kinase inhibitor (TKI) therapy	2018.3.22	2017.12月承認
Blinatumomab	adult and pediatric patients with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) in first or second complete remission with minimal residual disease (MRD) greater than or equal to 0.1%	2018.3.29	？

FDA web site Approved Drugs>Hematology/Oncology (Cancer) Approvals & Safety Notificationsより

# ICH主要6ヶ国における新有効成分の審査期間（中央値）の比較

New active substance (NAS) median approval time for six regulatory authorities in 2008-2017

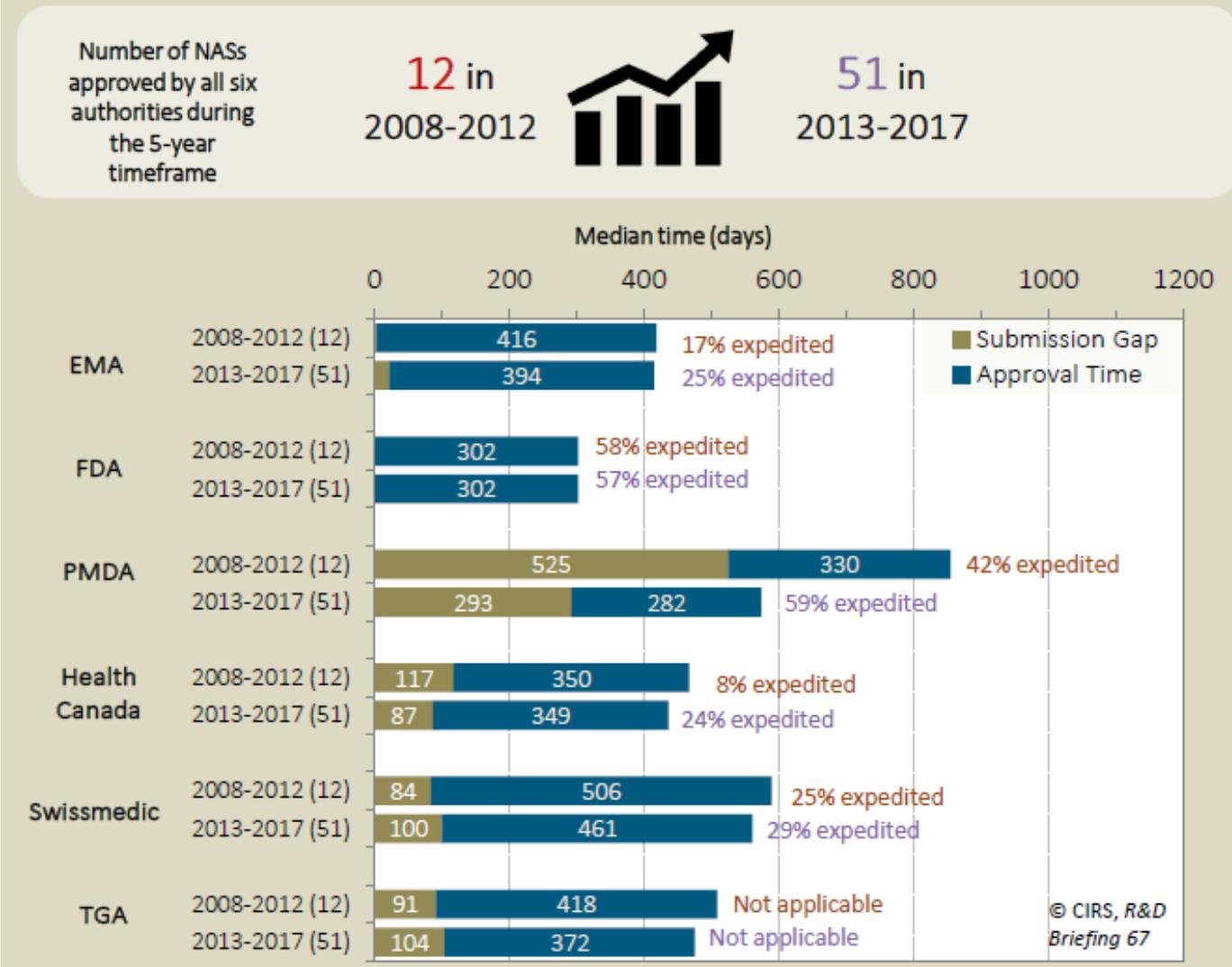


Approval time is calculated from the date of submission to the date of approval by the agency. This time includes agency and company time. EMA approval time includes the EU Commission time.

Centre for Innovation in Regulatory Science (CIRS) , May 2018, R&D Briefing 67

# ICH主要6ヶ国における申請ギャップ（中央値）と審査期間（中央値）の比較

Figure 9: Median submission gap and median approval time for NASs approved in all six authorities in 2008-2012 (12) compared with 2013-2017 (51) as well as the % of NASs approved as expedited



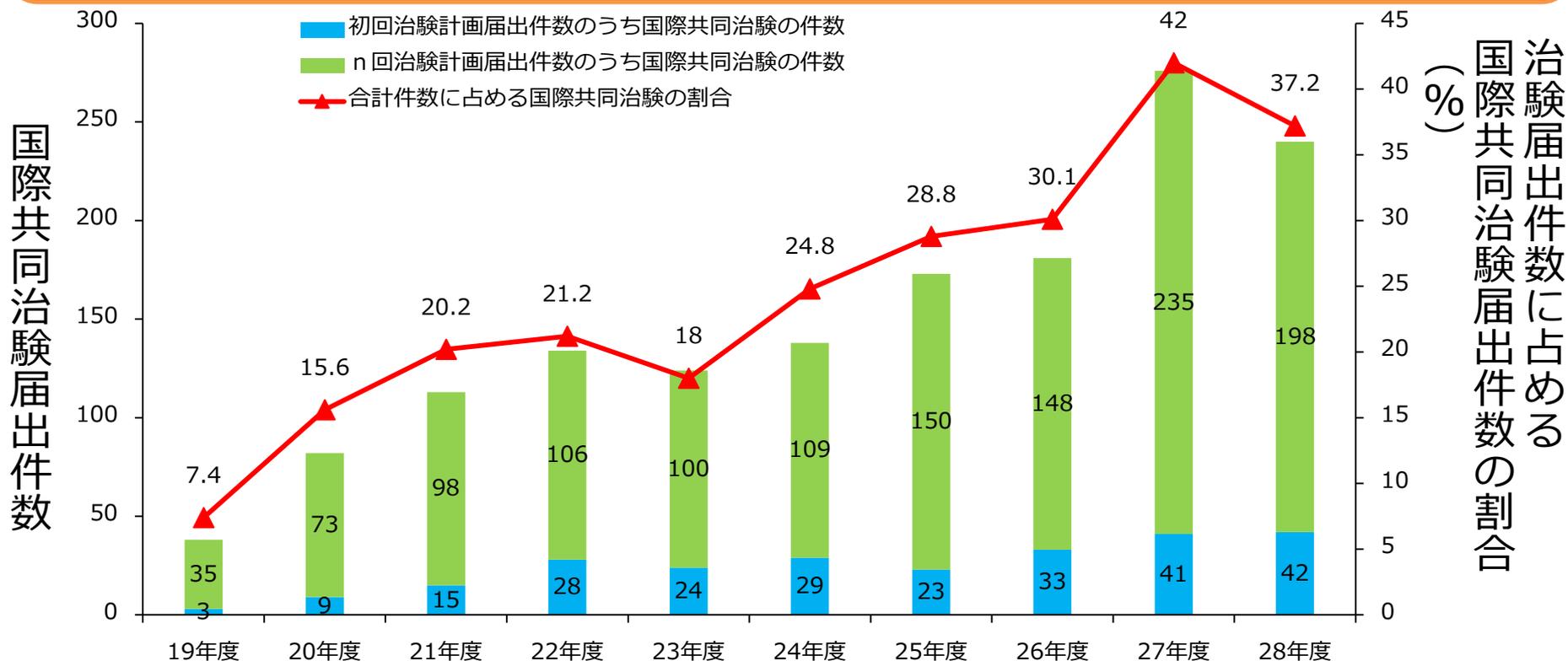
# 国際共同治験の推進

- 国際共同治験に関する基本的考え方について  
(2007年9月)
- 国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」について  
(2012年9月)
- 国際共同治験開始前の日本人での第 I 相試験の実施に関する基本的考え方について  
(2014年10月)
- ICH-E17 国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則(2018年6月)

# 国際共同治験の届出推移

## 現状

- 近年は国際共同治験の実施件数が増加し、治験届出件数に占める国際共同治験届出件数は、平成19年度で10%程度であったものが、平成28年度には40%前後にまで増加した。



※「国際共同治験」とは、新薬の世界的規模での開発・承認を目指して企画される治験であって、1つの治験に複数の国の医療機関が参加し、共通の治験実施計画書に基づき、同時並行的に進行する治験をいう。

# 本日の内容

- 小児用医薬品開発の状況
- 抗悪性腫瘍薬領域における小児用医薬品開発の状況
- **最近の話題**

全ては無理なので、関連しそうなものをいくつか紹介します

# 医薬品の条件付き早期承認制度に係るPMDAの対応について

## 制度の趣旨

重篤で有効な治療方法が乏しい疾患の医薬品で、患者数が少ない等の理由で検証的臨床試験の実施が困難なものや、長期間を要するものについて、承認申請時に検証的臨床試験以外の臨床試験等で一定程度の有効性及び安全性を確認した上で、製販後に有効性・安全性の再確認等のために必要な調査等を実施すること等を承認条件により付与する取扱いを整理・明確化し、重篤な疾患に対して医療上の有用性が高い医薬品を早期に実用化する。

## 通常の承認審査

探索的  
臨床試験※1等

検証的  
臨床試験※2

承認申請  
審査

承認

副作用報告  
製造販売後調査

※1 少数の患者に医薬品を投与し、医薬品の有効性、安全性を検討し、用法・用量等を設定するための試験

※2 多数の患者に医薬品を投与し、設定した用法・用量等での医薬品の有効性・安全性を検証する試験

## 条件付き早期承認制度

探索的  
臨床試験※1等

承認申請  
審査

承認

副作用報告  
製造販売後調査

- ・ 検証的臨床試験以外の臨床試験等で一定程度の有効性及び安全性を確認し、早期申請
- ・ 優先審査品目として総審査期間を短縮

承認条件を付与

- (例)・ 製販後の有効性・安全性の再確認 (リアルワールドデータ活用を含む)
- ・ 適正使用に必要な場合は施設等要件の設定 等

通常の対面助言

制度の適用可能性、申請  
データパッケージの相談

条件付き早期承認品目該当性相談

条件付き早期承認制度の該当性報告書の作成  
(目的：申請後の指定手続を迅速に進める)  
製販後の調査内容についても評価に着手

H29.11.1から  
新設

# リアルワールドデータ(RWD)活用に向けて

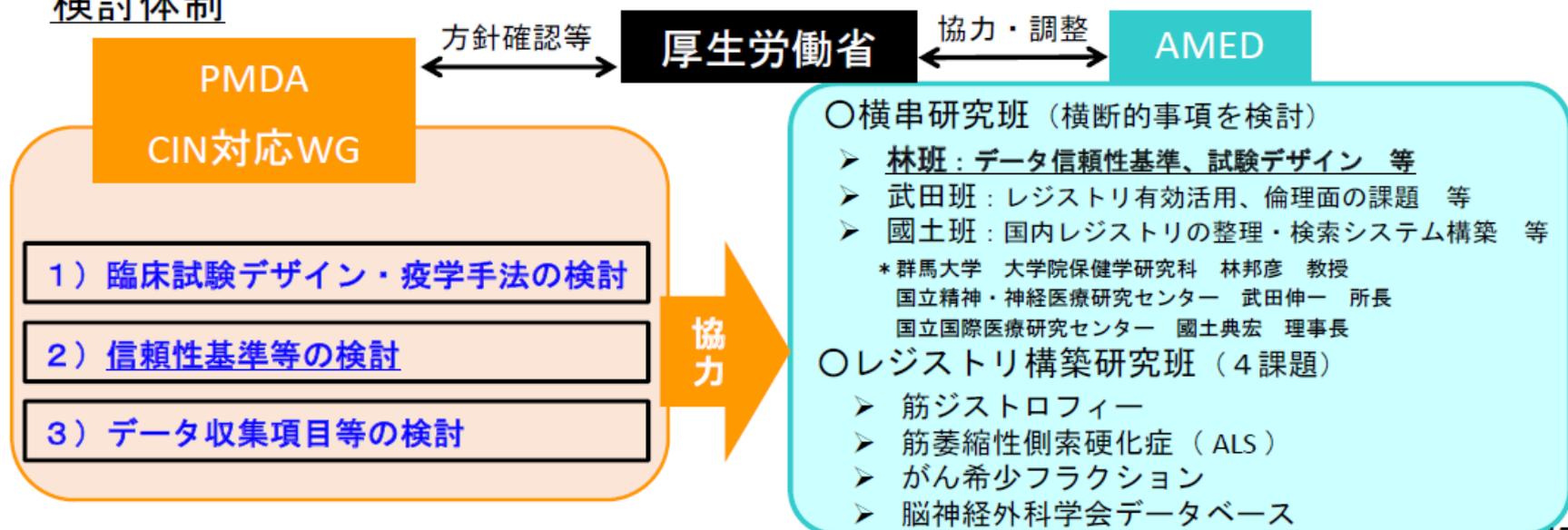
## 国際的な動向 ～規制判断へのRWD活用の方向性～

- 21 st Century Cures Act（米国）
- ICH GCP Renovation
  - E8「臨床試験の一般指針」の近代化
  - E6「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)」の包括的見直し

## 患者レジストリ・データの活用(目指す将来像)

- ランダム化比較試験が困難な場合の対照群データ等 → 承認申請の評価資料
- 製造販売後調査 → 再審査申請の評価資料

## 検討体制



45

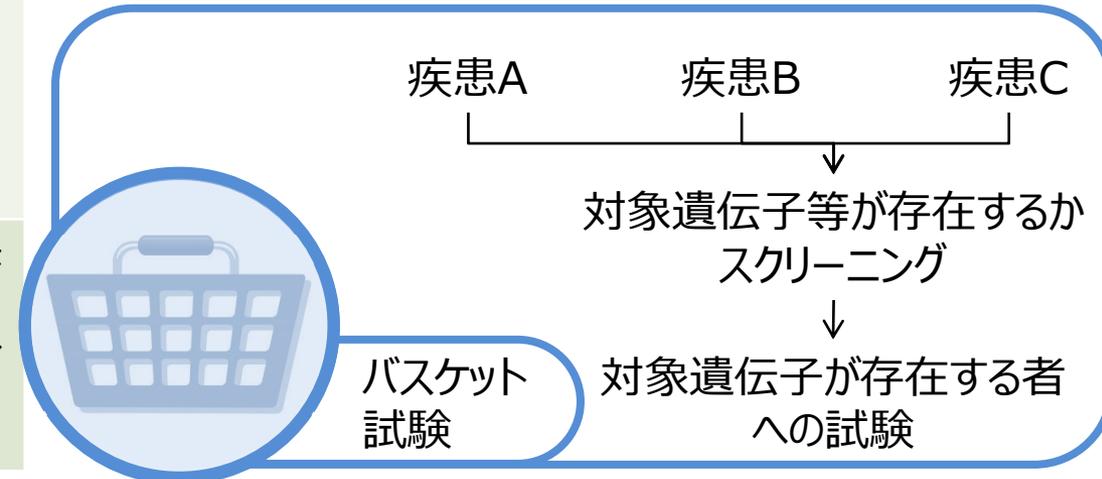
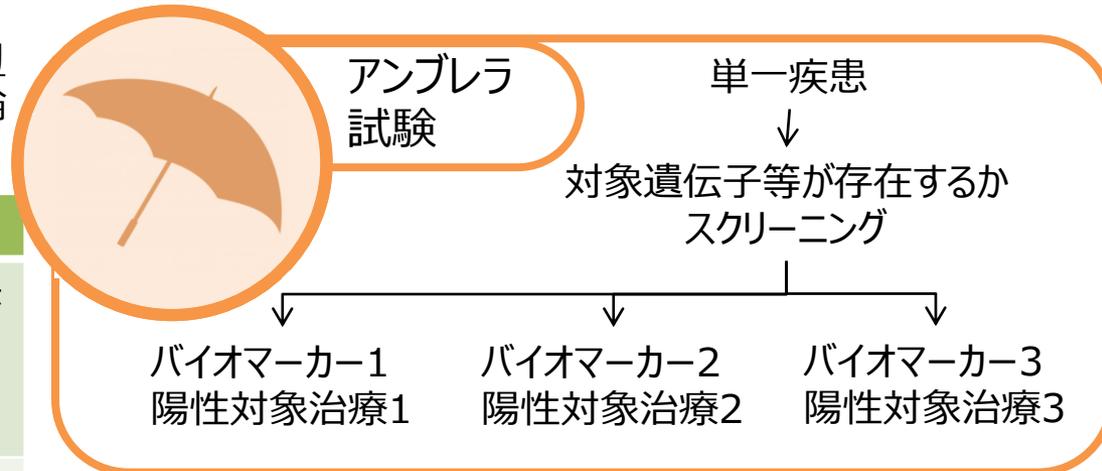
PMDA HP「平成29年度のこれまでの事業実績と今後の取り組みについて」より

# 開発手法の工夫（マスタープロトコルの活用）

- 特に抗がん剤領域における医薬品の効率的な開発のため、複雑な設計で、幅広い患者が参加する治験が提案されており、これまで以上に国際的な患者の組み入れが進むと予想される。

複数の臨床的な質問に回答できる1つの包括的なプロトコル（マスタープロトコル）をFDAが論文誌で紹介。治験の効率化について論じた。

タイプ	目的
アンブレラ	単一の疾患に対する複数の治療法を対象とした試験 (例: 肺癌をバイオマーカー別に治療する治験)
バスケット	単一の治療法を用いた複数の疾患を対象とした試験 (例: ある分子標的型抗がん剤について、臓器横断的な効果を検証する試験)
プラットフォーム	単一の疾患に対する複数の治療法を対象とした継続的な試験で、アルゴリズムに基づき治療法への参加、当該プラットフォームからの退出が決まるもの



Woodcock J et al., Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both, N Engl J Med 2017;377:62-70. より。表はTable 1より日本語訳。当該論文の著者であるWoodcock博士は、FDAの医薬品評価研究センター長。

# Take Home Message

## 小児用医薬品開発を推進していくために

- 既存の知見(海外小児試験結果、成人試験結果等)の効果的な利用
  - Pediatric Extrapolation
  - Modeling & Simulation 等
- 国際共同治験への参加を促進

欧米では小児規制により成人における開発の早期段階から小児での開発が検討される

小児は1カ国のみでエビデンスレベルの高い試験を実施することが困難な場合も多い

欧米の状況も参考にしつつ、日本に適した小児医薬品開発を

- 情報の活用
  - データベース(疾患レジストリ等)の活用によるエビデンスの強化 等
- 開発手法の工夫
  - マスタープロトコール 等

**ご清聴ありがとうございました**

