

# 演題：小児医薬品開発におけるM&S活用促進に向けた行政の取組み

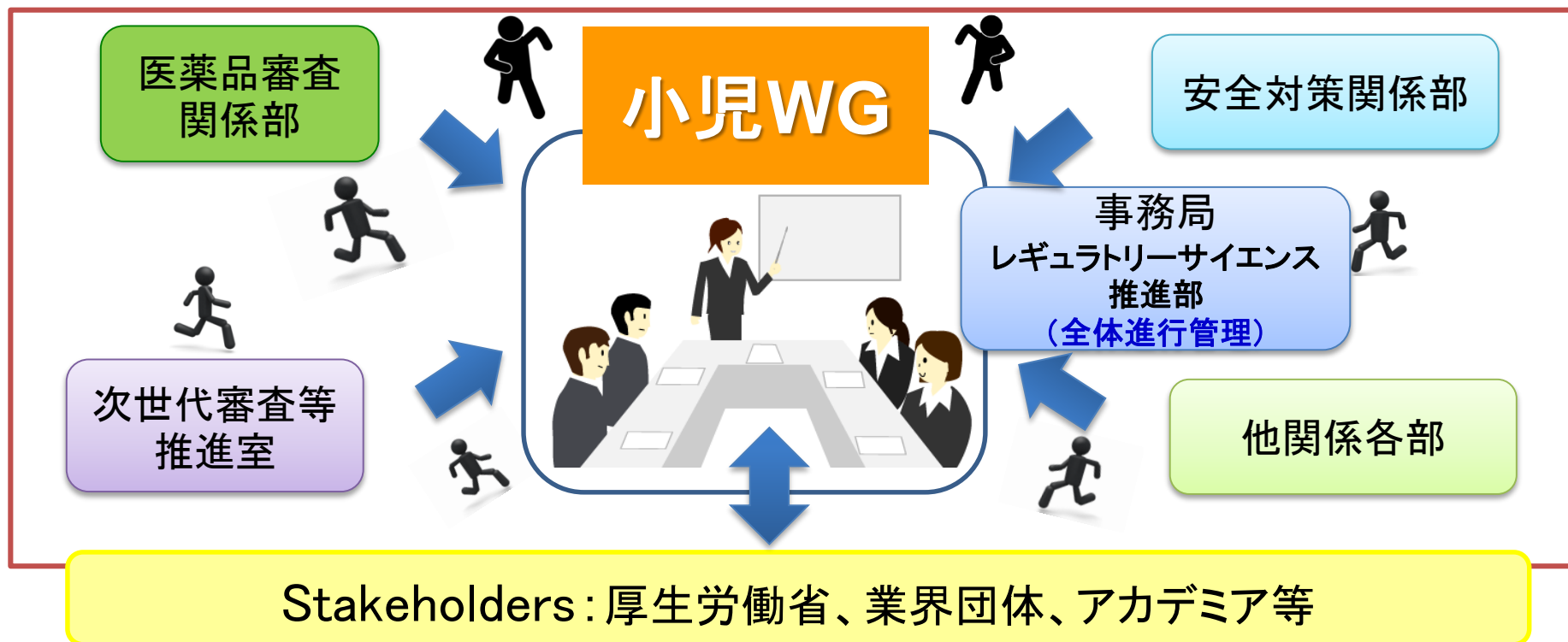
独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
小児医薬品WG／新薬審査第二部  
渡部辰悟

本演題発表に関連して、開示すべきCOI (Conflict of Interest) 関係にある企業等はありません。

- 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。

# PMDA小児医薬品ワーキンググループ

- 小児医薬品をめぐる問題点を整理し、海外との情報交換等を通じて、審査迅速化及び開発促進の方策のための調査等を行う
- 平成23年11月に設置



<http://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/standards-development/cross-sectional-project/0007.html>

# 小児WGの主な活動

- 過去の審査・相談事例の調査・整理
- 学会等における講演、学術雑誌への寄稿を通じて行政としての取り組みの紹介やアカデミアとの意見交換
- PMDA内での小児医薬品開発に関する意見聴取、問題意識の共有
- 小児医薬品関連ワークショップの開催(2016年11月)・後援(2019年7月)
- 国内のステークホルダーとの連携・意見交換
  - 小児医薬品開発に関連する厚労科研／AMED研究班への協力
  - 医療機関や業界団体との意見交換
- 海外規制当局との連携
  - EMA、FDA、HC、TGAとの小児薬物療法に関する電話会議への参加
  - EMA、FDA主催のワークショップ等への参加
- 国際協力
  - FDAとアジア医薬品・医療機器トレーニングセンターとの合同で小児医薬品の審査に関するセミナーを開催(2018年6月・2019年7月):  
→ 各国当局(アジア以外の諸国も含む)とPMDA/FDAの個別ミーティングも実施
- 医薬品規制調和国際会議(ICH)に関する対応

# 本日の内容

---

- 小児医薬品開発におけるファーマコメトリクス
- PMDAの取組みについて
- 今後への期待

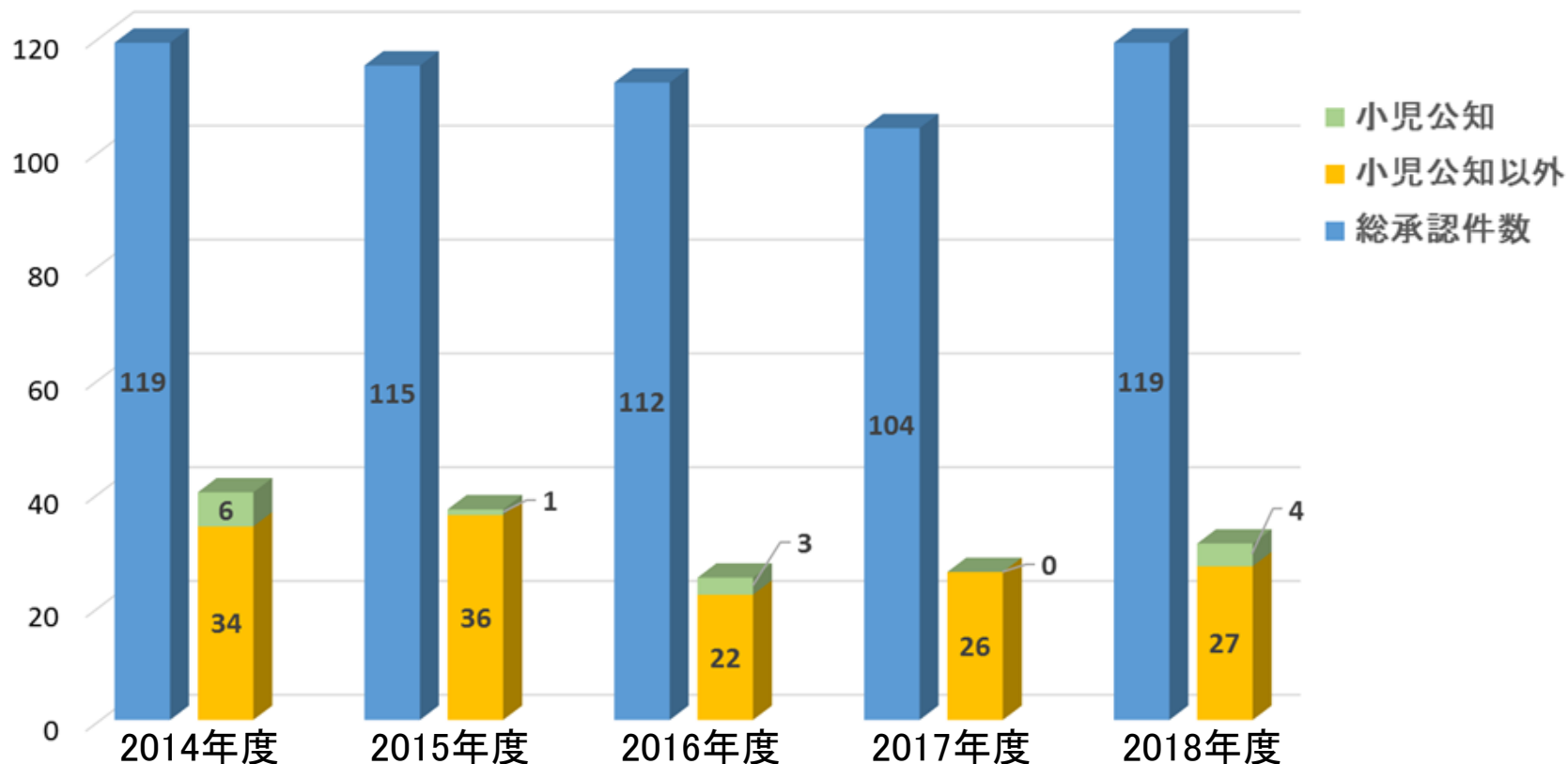
# 本日の内容

- 小児医薬品開発におけるファーマコメトリクス
- PMDAの取組みについて
- 今後への期待

# 小児用法・用量承認取得件数の推移

PMDAホームページの新医薬品の承認品目一覧より、2014～2018年度に小児用法・用量を取得した医療用医薬品を調査した。

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0010.html>



「小児用法・用量を取得した」の定義は以下のとおり。

- 用法・用量に「通常、小児には…」等の記載があり、明らかに小児の用法・用量が設定されてることがわかるもの
- 用法・用量に「通常、小児には…」等の記載はないが、審査報告書等から小児を含む臨床試験が確認できるもの、あるいは小児への投与を想定した議論がなされ小児での投与が許容されていることがわかるもの

# Pharmacometrics

FDAによると・・・

Pharmacometrics is an emerging science defined as the science that quantifies drug, disease and trial information to aid efficient drug development and/or regulatory decisions.

薬物、疾患及び治験の情報を定量化し、効率的な医薬品開発や規制上の決定を支援する科学として定義される、新興の科学である

<https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/division-pharmacometrics>

- ◆モデリング&シミュレーション(M&S: Modeling and Simulation) はファーマコメトリクスを臨床評価等に応用するための方法論
- ◆近年の医薬品開発及び承認審査では、M&Sを活用した開発戦略及び定量的意思決定が、より科学的で合理的な医薬品評価及び開発促進の観点から注目されている。

# ICH E11(R1)

Addendum: 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の補遺 (平成29年12月27日付け 薬生薬審発1227第5号)

小児集団におけるデータ収集には限界があることから、小児用医薬品開発においては、知識の不足に対応するための手段が必要である。

M&Sは、不要な小児臨床試験の実施を回避するとともに、最小限の小児患者から適切なデータを取得できる可能性を高めることができるようにする手段のひとつである。

「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」



# ICH E11(R1)

Addendum: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population

## 小児医薬品開発におけるM&Sの有用性

- 臨床試験のシミュレーション
- 投与量の選択
- 試験デザインの選択及び最適化
- エンドポイントの選択
- 小児医薬品開発における外挿

今後、ICH E11Aとして、  
より詳細なガイダンスを作成  
予定

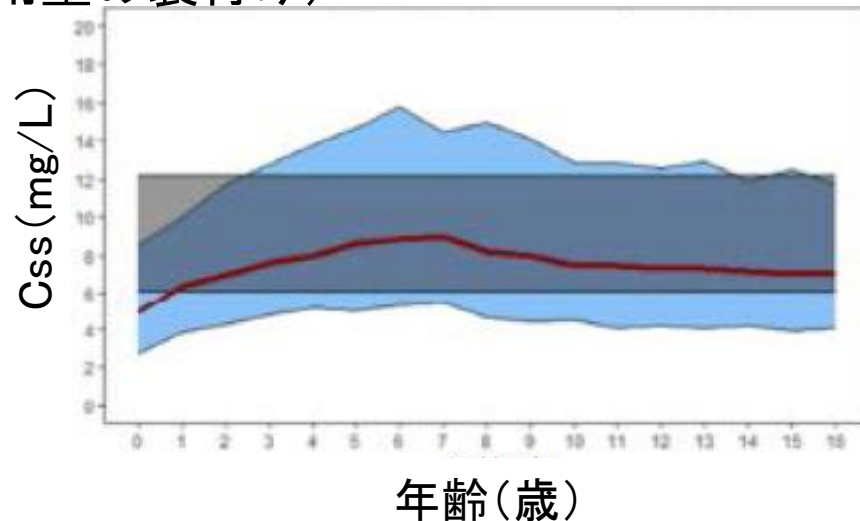
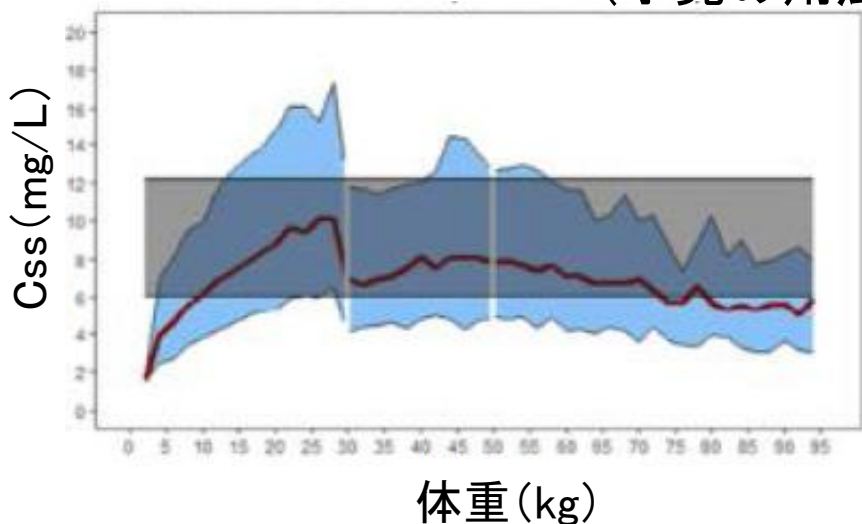
等

# ICH E11A Concept paper

- Pediatric Extrapolationに関する用語を整理し定義すること
- Pediatric Extrapolationを用いることをサポートするのに有用な様々な方法について情報提供すること
- Pediatric Extrapolationを用いるための体系的な方法について議論すること
- 試験デザイン、統計解析、Modeling & Simulation及びそれぞれの方法論について議論すること

# 小児医薬品開発におけるM&S活用の一例

成人と同程度の血中濃度が得られることを母集団薬物動態解析により確認  
(小児の用法・用量の裏付け)



**赤線:** 小児のC<sub>ss</sub>(定常状態での平均血中濃度)

**青の網掛け:** 小児のC<sub>ss</sub>の90%信頼区間

**灰色の網掛け:** 成人のC<sub>ss</sub>の90%信頼区間

「ビムパットドライシロップ10%他」申請資料概要 2.7.2 p27  
<http://www.pmda.go.jp/drugs/2019/P20190122002/index.html>

小児医薬品開発におけるM&S活用促進は  
重要な課題

# 本日の内容

---

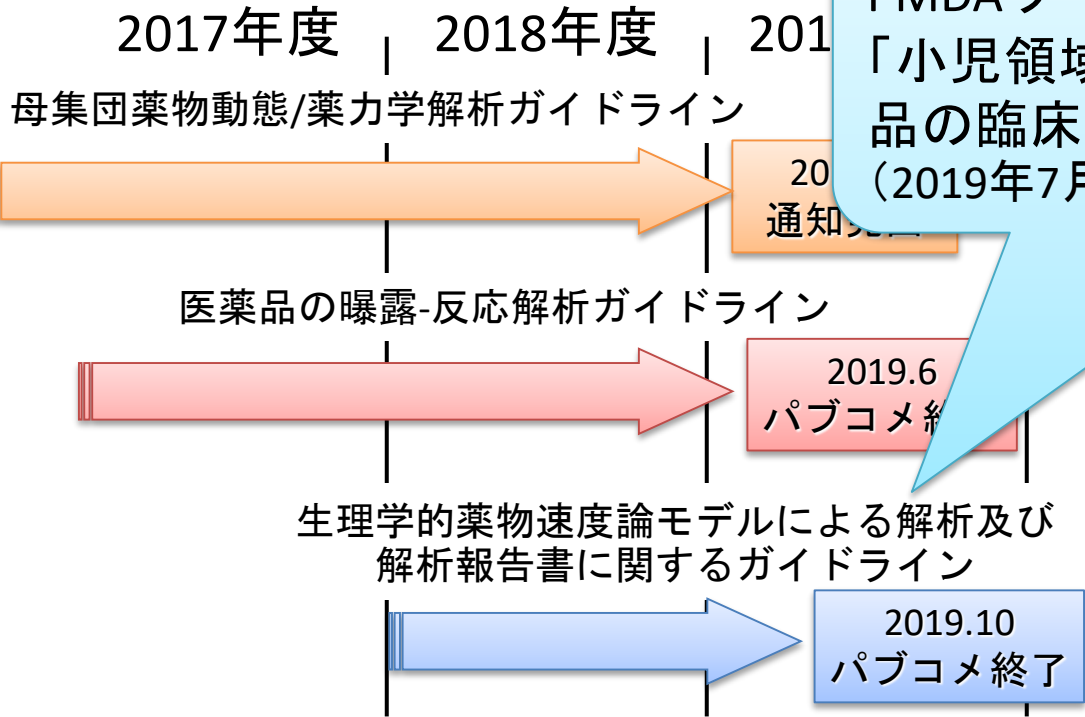
- 小児医薬品開発におけるファーマコメトリクス
- PMDAの取組みについて**
- 今後への期待

# PMDAの取り組み①

- 「小児用法・用量設定のためのPK-PD及びModeling & Simulationの活用に関する検討」
  - ✓ 研究対象薬剤を小児患者に投与したときのPPKモデルを構築
  - ✓ シミュレーションにより、適切な小児用法・用量を推定
- 「小児医薬品及び難病等アンメットニーズ医薬品を含む臨床開発等におけるモデリングとシミュレーションの活用に関連する指針等の作成に関する研究」(AMED委託研究開発事業)
  - ✓ 母集団薬物動態試験法に関する研究
  - ✓ 曝露-応答評価の検討に関する研究
  - ✓ 品目横断的解析の検討に関する研究
- 「小児及び難病等アンメットニーズ医薬品開発におけるファーマコメトリクスの利活用に関する研究」(AMED委託研究開発事業)(平成29年8月1日～)
  - ✓ 曝露-反応解析の検討に関する研究
  - ✓ 生理学的薬物速度論モデル解析の検討に関する研究

# PMDAの取り組み①

## 作成中のM&S関連の行政指針



各解析の小児用医薬品開発における有用性や活用事例に言及

臨床薬物動態を評価するために母集団薬物動態解析及び薬物動態/薬力学解析を実施する際の留意点については、「医薬品の臨床薬物動態試験について」（平成13年6月1日付け医薬審第796号厚生労働省医薬局審査管理課長通知。以下「薬物動態通知」という。）により基本的な考えを示しているところです。

近年、医薬品開発において薬物動態、薬力学及び暴露と応答関係を検討する際に母集団薬物動態/薬力学解析を適用する例が増えるとともに、医薬品開発の国際化が急速に進展しています。こうした中、患者の薬物動態プロファイルの評価、民族間比較及び適切な用法・用量の検討を行う上で、母集団解析は有用性の高い解析手法となっています。このため、薬物動態通知の発出以降に海外で作成されたガイドラインや集積された科学的知見を踏まえ、別紙のとおり、薬物動態通知を補完する「母集団解析/薬力学解析ガイドライン」を作成しました。つきましては、貴管下関係業者等に対し周知方を願います。

なお、本ガイドラインでは、本文で示しているとおおり、医薬品の開発時における母集団薬物動態/薬力学解析の実施に当たり、現時点において科学的に妥当である一般的な方法を提示しています。そのため、本ガイドラインで示す方法を参考にしつつ、対象となる医薬品の特性を踏まえ、学問や科学技術の進展に基づいて開発された新しい解析手法等も積極的に評価した上で、適切な方法を採用していただきますよう、御留意願います。

# PMDAの取り組み②

## □ 次世代審査体制(申請時電子データ提出)

### 承認申請時

#### 電子データの提出

- ◆ 非臨床試験及び臨床試験データの電子データの提出

電子データの専用サーバへの保管とデータベースへの登録

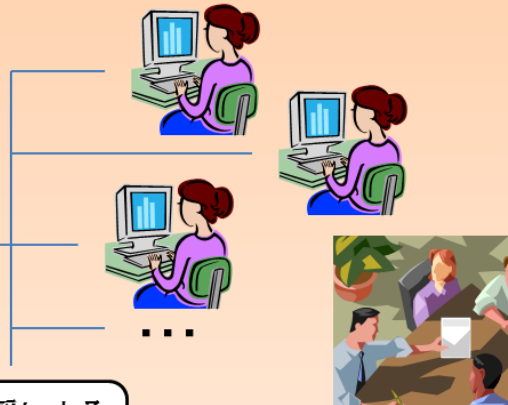


データ閲覧ソフトの支援によるデータの視覚化、解析

### 承認審査

#### 電子データの利用

- ◆ 視覚化された電子データに各審査員がアクセス可能
- ◆ 個別症例データ等の容易な確認、データの掘り下げ
- ◆ 内部解析(\*)の実施  
\* 当面は部分集団解析等の簡易なもの



内部解析結果に基づく科学的議論・意思決定

### 蓄積されたデータの利用

#### 品目横断的な情報の統合

- ◆ 薬効群毎の網羅的な情報の審査・相談への活用
- ◆ 特定テーマの内部での検討  
例) M&Sの積極的利用
  - ー 小児用量の検討
  - ー 疾患モデルの作成
  - ー 評価指標の開発、等
- ◆ ガイドライン作成への利用



全ての品目の情報入手できる審査当局だからできることも

審査・相談、GL作成による開発効率化への貢献  
ドライラボでのさらなる分析

# PMDAの取り組み③

## □ M&S検討プロジェクトチーム

### ■ M&Sに関する知識と経験の利用/共有体制の強化



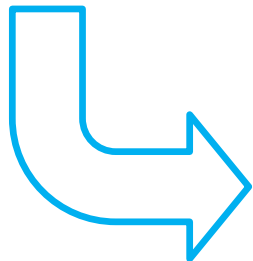
専門分野・審査チームを超えて議論可能な体制の強化

□ 臨床薬理・薬物動態、生物統計、臨床医学、その他

□ 部横断的な共有が可能な体制

□ PMDA内の他のプロジェクトとの協力

(小児医薬品WG、オーファン医薬品WG、心血管リスク評価DG)



- 個別品目のM&S関連事項の科学的評価・方針決定
- 知識と経験の内部共有、外部発信
- 海外当局との協力



# 本日の内容

- 小児医薬品開発におけるファーマコメトリクス
- PMDAの取組みについて
- 今後への期待

# 今後への期待

- 関連するガイドラインが作成されることで
  - 医薬品開発者、医療関係者、規制当局関係者等の間での共通理解を促進
  - 計画及び解析の一定の質の担保
  - 開発戦略への活用方法に関する、医薬品開発者と規制当局関係者との議論の効率化
  - 医療現場への適切な情報提供と、適切な情報利用の促進



小児医薬品開発におけるM&Sの適切な活用の促進の一助となり、小児の薬物治療の最適化に寄与することを期待する。