

2022年11月27日 第64回日本小児血液・がん学会学術集会
小児がんのための薬剤開発シンポジウム
小児がん領域での薬剤開発促進のために何をすべきか？

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
小児医薬品ワーキンググループ
崎山美知代

COI開示

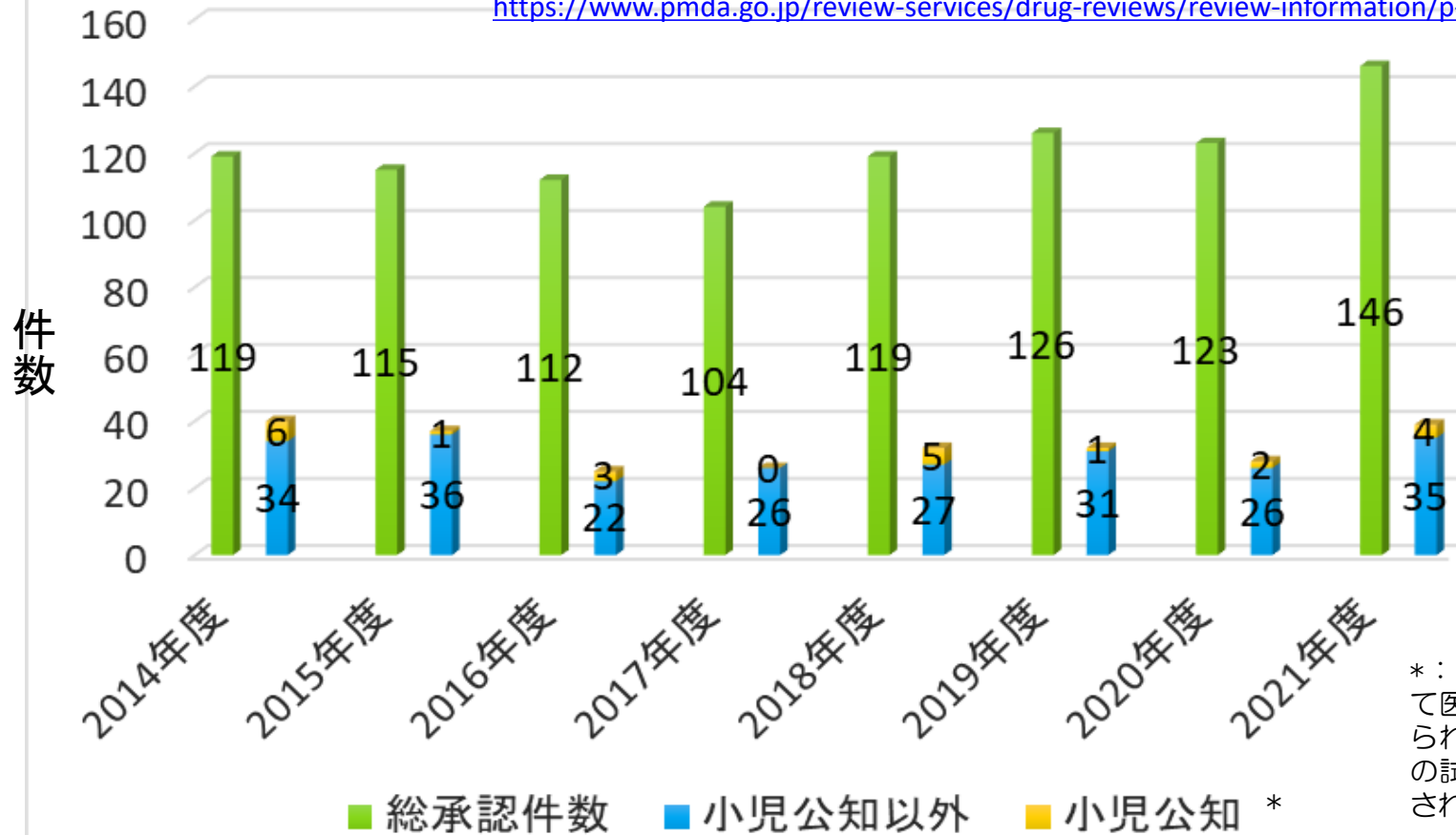
日本小児血液・がん学会の定める利益相反
に関する開示事項はありません

- 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。

小児用法・用量承認取得件数の推移

PMDA小児医薬品WGがPMDAホームページの新医薬品の承認品目一覧より、2014～2021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>

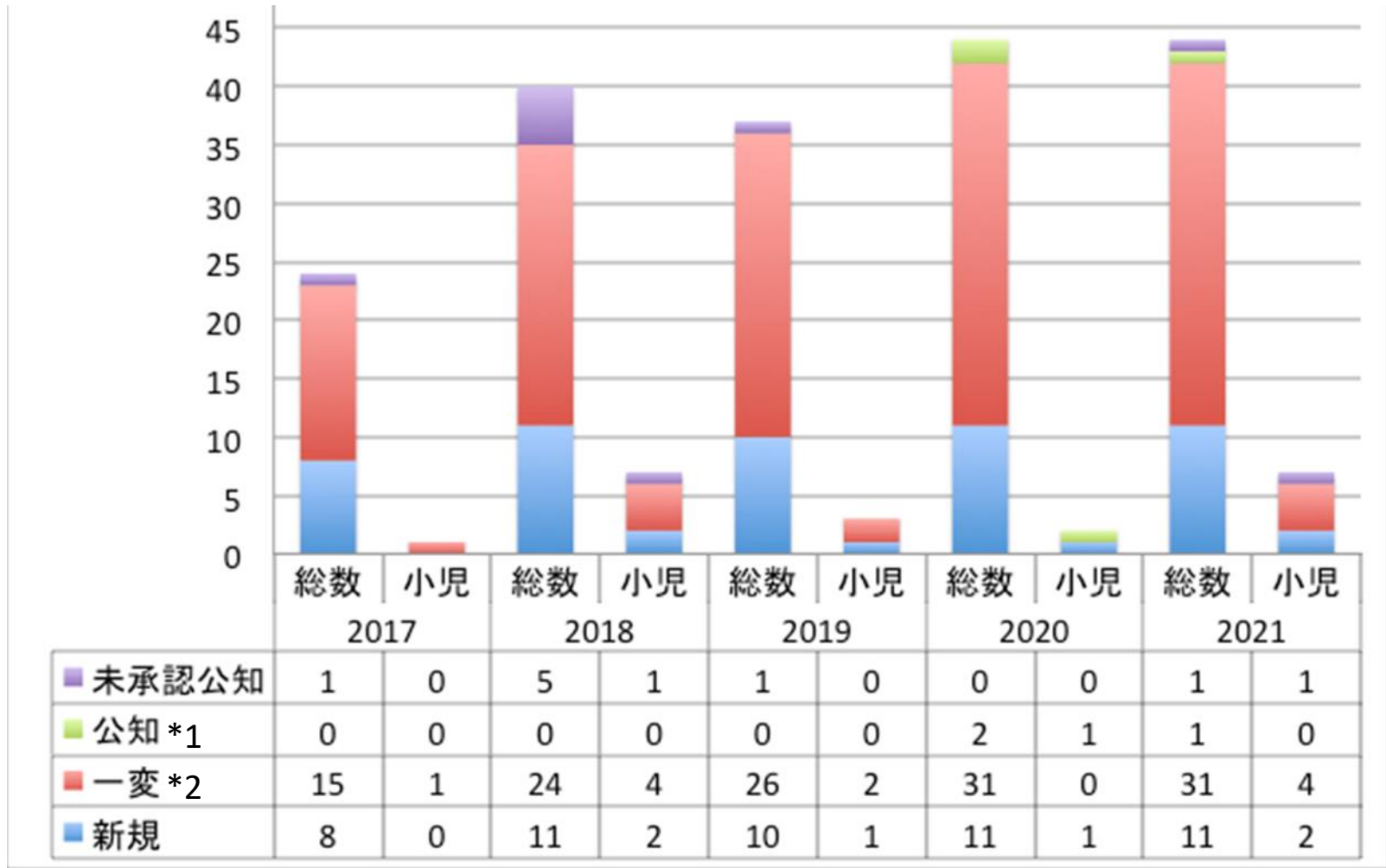


*：科学的根拠に基づいて医学薬学上公知と認められ、全部もしくは一部の試験が省略されて申請されたもの

「小児用法・用量を取得した」の定義は以下のとおりとした

- 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

抗悪性腫瘍薬の承認取得品目数の推移



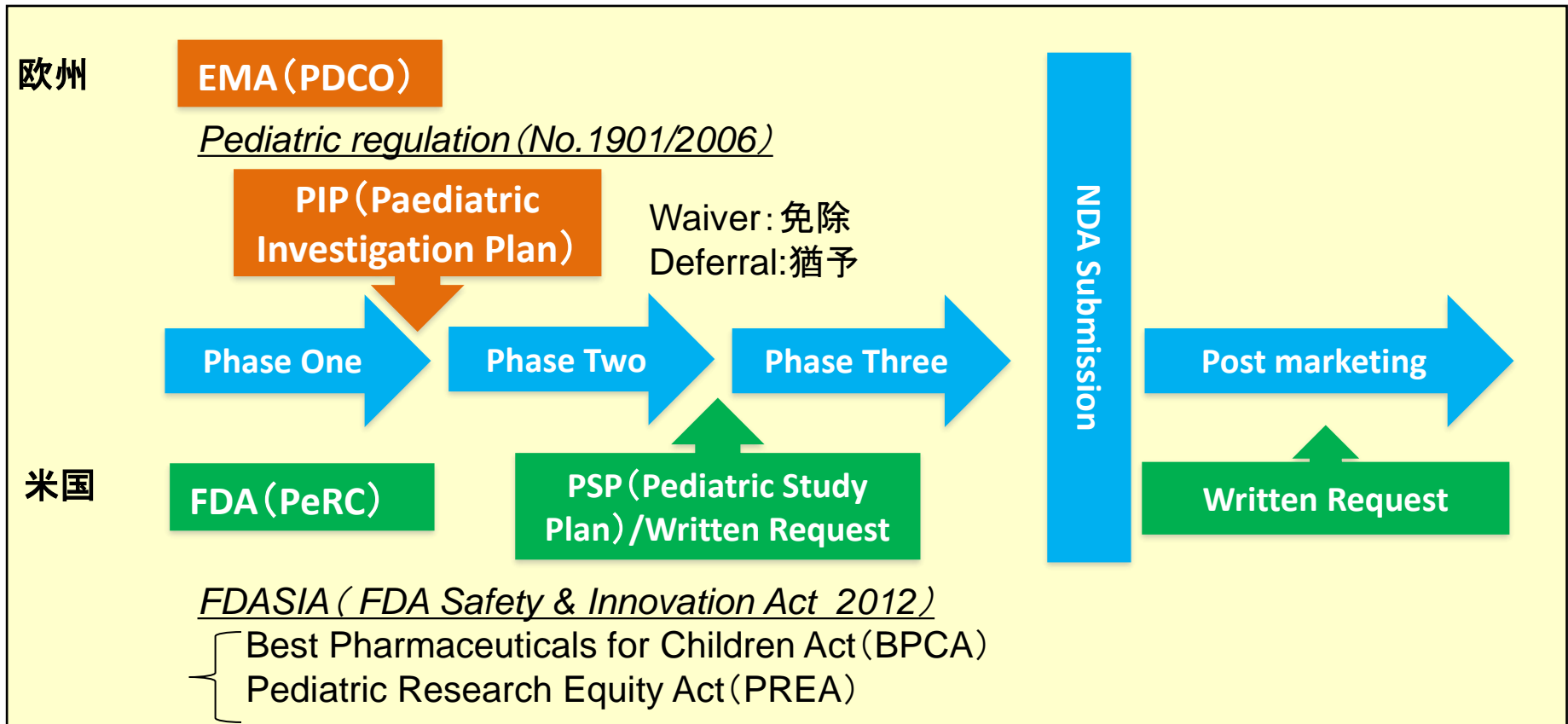
PMDAホームページで公開されている新医薬品の承認品目一覧より、2017年度から2021年度について、「抗悪性腫瘍薬」の承認品目を抽出

*1: 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

*2: 承認事項一部変更承認申請による承認

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開発が検討される。



欧州の取り組み

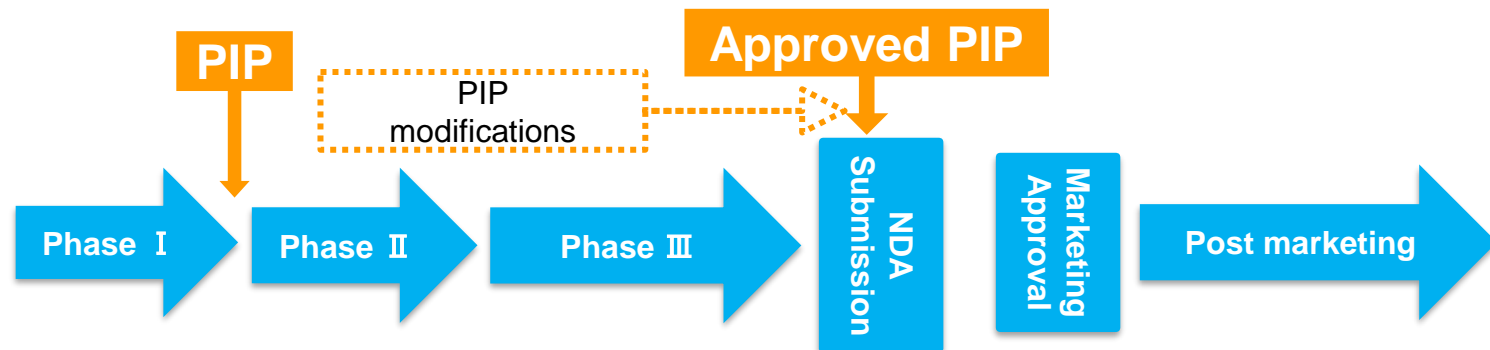
年	規制	内容
2007	Paediatric Regulation (Regulation (EC) No.1901/2006)	<ul style="list-style-type: none"> - Paediatric Committee (PDCO)設立 - 新薬における小児開発(PIP提出)の義務化 - インセンティブ*の規定

■ Paediatric Investigational Plan (PIP)

- 企業が作成し、EMAと合意する小児開発計画
- 第 I 相試験終了後に提出
- 承認申請時(成人)の添付資料にEMAと合意したPIPを含める
- 『剤形』の項あり
- Waiver(免除)、Deferral(猶予)あり

※インセンティブ

- 新薬/特許期間中の医薬品:6ヶ月の特許補完証明(Supplementary Protection Certificate:SPC)期間延長
- オーフアン指定医薬品:2年の市場独占期間追加
- 特許切れの既承認医薬品:Paediatric Use Marketing Authorization(PUMA)による8年の小児開発データ保護と10年の販売独占権



米国の取り組み

BPCA

- 任意
- 未承認薬も含む全ての活性成分に適用され、成人の効能(疾患)に限定されない
- オーフアン医薬品にも適用
- インセンティブ: 6ヶ月の販売独占権
- 優先審査

■ Written Requests (WR)

- FDAが提案する小児試験概要
- FDAは企業からのProposed Pediatric Study Request (PPSR)提出に基づき、或いは自主的にWRを発行する

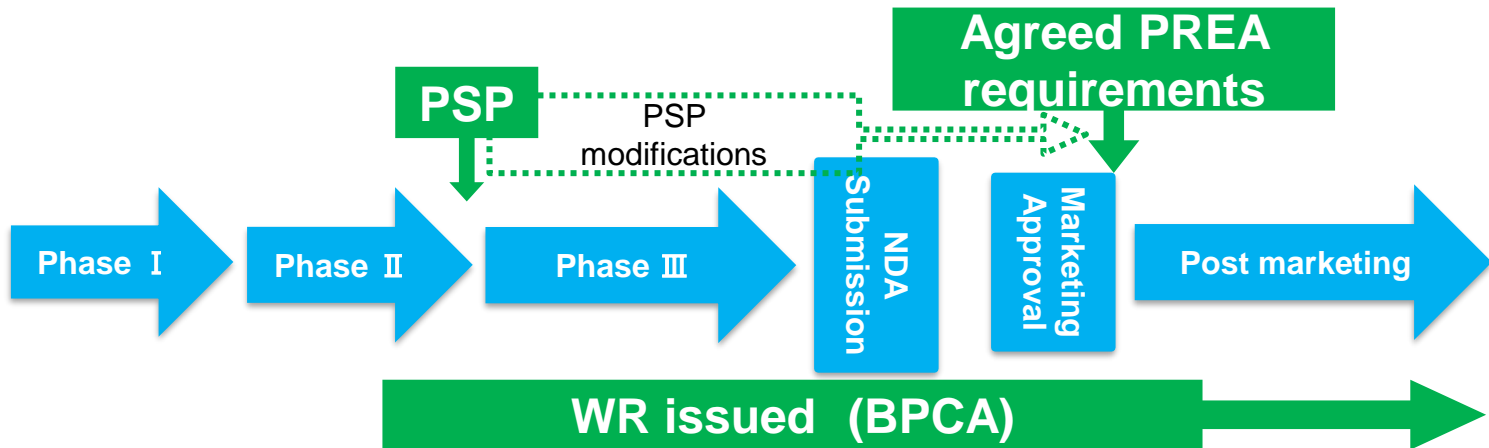
PREA

- 義務
- 新有効成分、新効能、新剤形、新投与経路で開発/審査中の成人の効能(疾患)のみが対象
- オーフアン医薬品は除外
- インセンティブ: なし
- 通常審査

小児がん領域の分子標的薬は除く

■ Pediatric Study Plan (PSP)

- 企業が作成し、FDAと合意する小児試験概要
- 原則として第II相試験後に提出
- 『小児用剤形の開発計画』の項あり
- Waiver(免除)、Deferral(猶予)あり



Automatic Full Waiver List

Adult-Related Conditions that qualify for a waiver because they rarely or never occur in pediatrics*

These conditions qualify for waiver because studies would be impossible or highly impractical.

<https://www.fda.gov/media/101440/download>

- 小児ではまれ又は発生しない疾患について、小児での開発が免除される
- がん領域では、以下が対象(2022年8月16日付リスト)
 - 皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌
 - 膀胱癌、乳癌、結腸直腸癌、食道癌、胃癌、膵臓癌
 - 胆管癌、肝細胞癌、肺癌、腎細胞癌
 - 子宮頸癌、子宮内膜癌、前立腺癌
 - 濾胞性リンパ腫、多発性骨髄腫、慢性リンパ性白血病 など

RACE for Children Act

Research to Accelerate Cures and Equity for Children Act

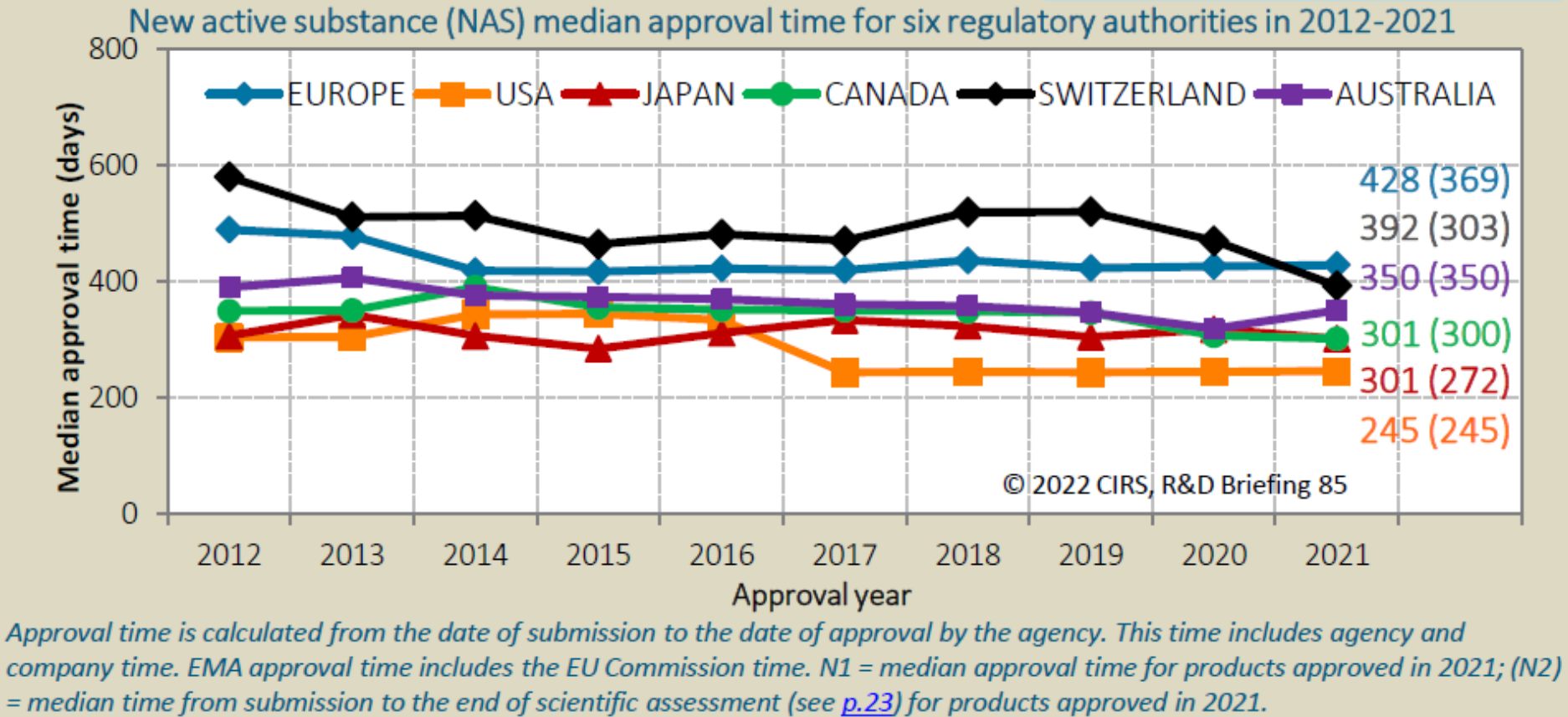
がん種関係なし

- ✓ 2017年8月制定、2020年8月 施行
- ✓ 成人のがんの治療を目的とした分子標的薬のうち、その標的となる分子が小児がんの増殖又は進行に実質的に関連あると判断された分子標的薬を対象に、小児の開発計画を提出させるもの
- ✓ 「The Relevant Molecular Target List」及び「The Non-Relevant Molecular Target Leading to Waiver List」を作成し、公開、更新している

<https://www.fda.gov/media/133440/download>

FDARA Implementation Guidance for Pediatric Studies of Molecularly Targeted Oncology Drugs: Amendments to Sec. 505B of the FD&C Act Guidance for Industry

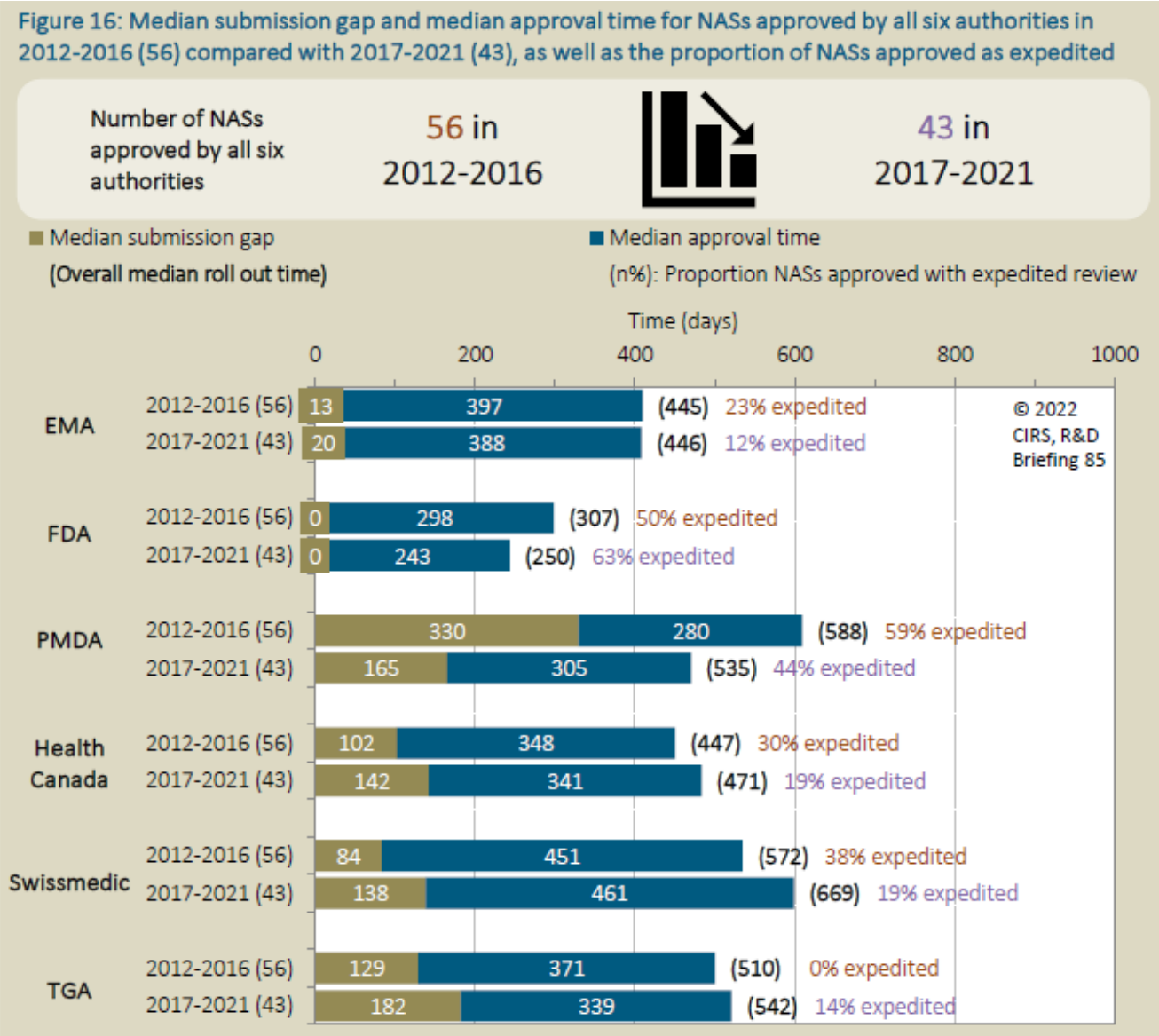
主要6ヶ国/地域における新有効成分の審査期間（中央値）の比較



CIRS RD Briefing 85 – New drug approvals in six major authorities 2012-2021 – CIRS (cirsci.org)

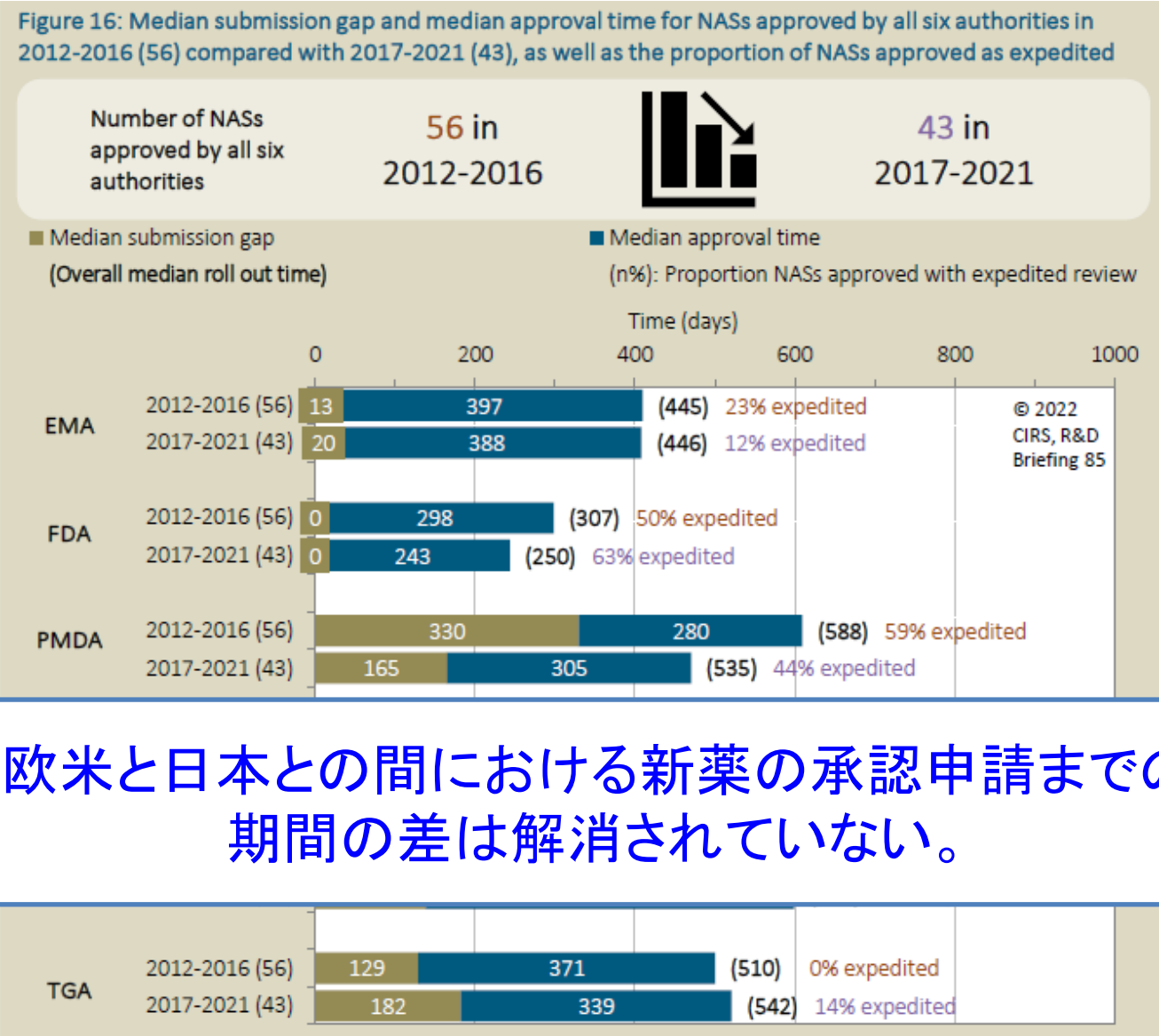
近年では、本邦における新薬の審査期間は
欧米と同等以上になっている。

主要6ヶ国/地域における申請ギャップ（中央値）と審査期間（中央値）の比較



CIRS RD Briefing 85 – New drug approvals in six major authorities 2012-2021 – CIRS (cirsci.org)

主要6ヶ国/地域における申請ギャップ（中央値）と審査期間（中央値）の比較



欧米と日本との間における新薬の承認申請までの期間の差は解消されていない。

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)

国際連携 / Pediatric Cluster

- EMA, U.S.FDA, PMDA, Health Canada, TGA
- 目的
 - 開発中、審査中の製品の情報・意見交換
 - 市販後のベネフィットリスクバランス情報の交換
- 論点
 - 倫理、安全性、小児での臨床試験の実施可能性、プロトコールデザイン等
- 形式と頻度
 - ウェブ会議
 - 月1回+α

Common Commentary - EMA/FDA

Common issues requested for discussion by the respective agency (EMA/PDCO and FDA) concerning paediatric oncology development plans (Paediatric Investigation Plans [PIPs] and initial Pediatric Study Plans [iPSPs])

Background

Cluster calls have provided an opportunity for regulatory agencies to engage in high-level scientific discussions of paediatric development plans of new drugs and are able to inform regulatory decision making of each agency. Regulatory agency alignment on paediatric development plans is especially critical given the demand for international clinical trial collaboration necessitated by small study populations in rare diseases such as childhood cancer. Acceleration of paediatric development plans for novel anti-cancer agents can be greatly facilitated by transparency of industry sponsors on their individual plans to fulfil EU and US requirements and by simultaneous submission of iPSPs and PIPs to the FDA and EMA, respectively (Reaman G et al; JCO 2020). Attention to global product development requires consideration of additional regulatory agencies outside of the U.S. and EU.

This document describes key issues which are commonly requested by the respective regulatory agency to be further discussed by the sponsor. Adequately addressing these issues upfront will permit focused discussions during cluster calls, allowing for coordination of global development plans.

Administrative and Product information

Please add all interactions you have had with the FDA and with EU regulatory agencies concerning the paediatric development; indicate if you wish to request a common commentary.

Consider approaching other international regulatory agencies, such as PMDA, HC, and TGA in recognition of the necessary global development program approach to new treatments for children with cancer.

<https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/pediatric-oncology>

ACCELERATE Paediatric Strategy Forum

- ACCELERATEとは、European Consortium for Innovative Therapies for Children Cancer (ITCC)、The European Society for Paediatric Oncology (SIOPe)等の欧州アカデミアや欧州の小児がんの患者会が、合同で2013年12月に立ち上げた産官学民が参加する小児がんに対する薬剤開発のイノベーションについて議論するプラットフォーム
- 1年に1回会議を開催
- FDA、EMAからもSteering Committeeメンバーとして参加
- 年会の他に、特定の疾患又は特定の薬効群 (ALK inhibitor等) に関するStrategy Forumも規制当局主導で開催され、推奨事項について公開

FDAのページ: <https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/pediatric-oncology>

ACCELERATEのページ: <https://www.accelerate-platform.org/paediatric-strategy-forums>

ACCELERATE Paediatric Strategy Forum

□ これまで10回開催

□ The Lancet Oncology

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(22\)00619-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(22)00619-2/fulltext)

“ACCELERATE Paediatric Strategy Forums: an advance for oncological drug development?”

ALK阻害剤

成熟B細胞性腫瘍

免疫チェックポイント
阻害剤

AML

Epigenetic Modifiers

ALK阻害剤

CAR-T

骨肉腫に対する多標的チ
ロシンキナーゼ阻害剤

	Rationale	Conclusion
ALK inhibitors ¹ (Jan 30-31, 2017; EMA, London, UK)	ALK is an important oncogene and target in several paediatric malignancies, such as ALCL and inflammatory myofibroblastic tumours	ALK inhibitors should be accessible to children with ALCL and inflammatory myofibroblastic tumours; there is a dearth of appropriate clinical trials and regulatory submissions; strongly encouraged their subsequent submission allowing children access to these important products
Mature B-cell malignancies ² (Nov 13-14, 2017; EMA, London, UK)	Many products under development for adult malignancies; excellent prognosis in children at initial presentation; patients with relapsed or refractory disease have a very poor outcome; differences in the biology between adults and children exist; very few children globally available for enrolment in early clinical trials each year	Need to prioritise classes of compounds; a consensus based on scientific rationale, by academic experts and industry, of the class of products considered to have the greatest probability of being beneficial in patients with relapsed disease; there is a need to develop a global, industry-supported, academic-sponsored study with compounds from different pharmaceutical companies using a master protocol
Checkpoint inhibitors in combination ³ (Sept 5-6, 2018; EMA, London, UK)	Success of immune checkpoint inhibition in adult malignancies not mirrored in paediatric malignancies	Except Hodgkin lymphoma, hypermutant paediatric tumours, and other specific situations, monotherapy with checkpoint inhibitors had limited efficacy in more common malignancies of childhood and adolescence; no scientific rationale for children to be enrolled in new monotherapy trials of additional checkpoint inhibitors with the same mechanism of action of agents already studied unless additional scientific knowledge becomes available; focus should be on combination therapies; need for an international intercompany registry of paediatric-specific early and late adverse effects of immunotherapies, which is currently being established
AML ⁴ (April 11-12, 2019; Rotterdam, Netherlands)	Major need to accelerate the evaluation of innovative medicines in AML, yet drug development continued to be adult-focused; large number of competing agents in rare patient populations	Coordinated prioritisation within the global regulatory framework and especially cooperative group initiatives needed; consensus of high-priority classes of compounds, based on available scientific evidence; set up a master protocol structure globally to allow drug evaluation of multiple treatment strategies; two prioritisation meetings for FLT3 inhibitors and CD123 antibodies
Epigenetic modifiers ⁵ (Jan 23-24, 2020; Philadelphia, PA, USA)	Relatively early in development in paediatrics; a clear opportunity to shape the landscape of therapies; highly relevant to many paediatric cancers	Menin inhibitors should be moved rapidly into paediatric development; a prioritisation meeting of BET inhibitors concluded that beyond nuclear protein of the testis carcinoma, further clinical development of other pan-BET inhibitors in children should await the results of the first paediatric clinical trial
Second Forum on ALK Inhibitors ¹ (Jan 14-15, 2021; virtual)	Progress over the last 4 years, with more trials of ALK inhibitors opened in paediatrics and more regulatory submissions	For ALCL, the goal is to investigate the inclusion of ALK inhibitors in front-line therapy; for inflammatory myofibroblastic tumours, the focus is to develop a joint prospective trial with one product in children, adolescents, and adults; for neuroblastoma, crizotinib has not shown robust antitumour activity, efficacy and safety of lorlatinib needs to be determined in front-line treatment of patients with ALK aberrations in combination with chemotherapy; for CNS tumours with ALK fusions, there is focused and sequential development of inhibitors with very good CNS penetration
CAR T cells ⁶ (May 25-27, 2021; virtual)	Substantial development of CAR T cells for adults and children with haematological malignancies; scientific, clinical, and logistical challenges for use of CAR T cells in other paediatric malignancies	Identifying patients in whom CAR T-cell therapy might replace haematopoietic stem-cell transplantation in ALL is a crucial goal; development of approaches to improve persistence could potentially further optimise therapy; the role in and approaches relevant to paediatric B-cell non-Hodgkin lymphoma, relapsed and refractory Hodgkin lymphoma, AML, T-ALL, and solid tumours were agreed; early and proactive academic and multicompany engagement are mandatory to advance cellular immunotherapies in paediatric oncology; comparative benefits of autologous versus allogeneic CAR T cells, T cells engineered with T-cell receptors, T cells engineered with T-cell receptor fusion constructs, CAR natural killer cell products, bispecific T-cell engager antibodies, or antibody-drug conjugates requires evaluation
mTKIs in bone sarcomas ⁷ (Nov 30-Dec 1, 2021; virtual)	Development of curative, innovative products in these tumours is a high priority and addresses unmet needs in children, adolescents, and adults; despite mTKIs being under investigation and in clinical practice, their efficacy in patients with bone tumours has not been clearly demonstrated to date	Randomised studies, currently being planned or in progress, in front-line and relapse settings will inform the further development of this class of product; toxicity is tolerable when mTKIs are combined with chemotherapy; increasing understanding of relevant predictive biomarkers and tumour biology is crucial; biomarker samples should be shared and a joint academic-industry consortium created resulting in an integrated collection of serial tumour tissues and a systematic retrospective and prospective analyses of these samples

Summaries of eight forums are presented because the results of the ninth meeting have not yet been published. ALCL=anaplastic large cell lymphoma. ALL=acute lymphoblastic leukaemia. AML=acute myeloid leukaemia. EMA=European Medicines Agency. mTKI= multiple target kinase inhibitor. T-ALL=T-cell acute lymphoblastic leukaemia.

Table: Rationale and conclusions of Paediatric Strategy Forums

成人と合わせて評価可能な小児（10歳又は12歳以上の小児） の臨床評価の留意点について

令和2年6月30日 事務連絡 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

<目的>

- 小児を対象とした医薬品の臨床開発の効率化、適正化を図ることを目的とし、成人と合わせて評価可能な小児の年齢層及び疾患について、臨床評価の留意点を取りまとめた
- 対象とした疾患に用いられる薬剤すべてで成人と小児を合わせて評価することを求めるものではない

<対象疾患>

- 2型糖尿病、家族性高コレステロール血症、アレルギー疾患、抗菌・抗ウイルス薬、造血器悪性腫瘍をとりあげた。
(なお、他の疾患についても必要に応じて今後検討を進める)

<対象となる試験>

- 原則として、探索的試験において、成人に対する有効性、安全性について評価され、用法・用量が確定された後の試験を想定

年齢・理解度に則したインフォームドアセントを実施する必要があることは言うまでもない

ICH E11A

小児用医薬品開発における外挿

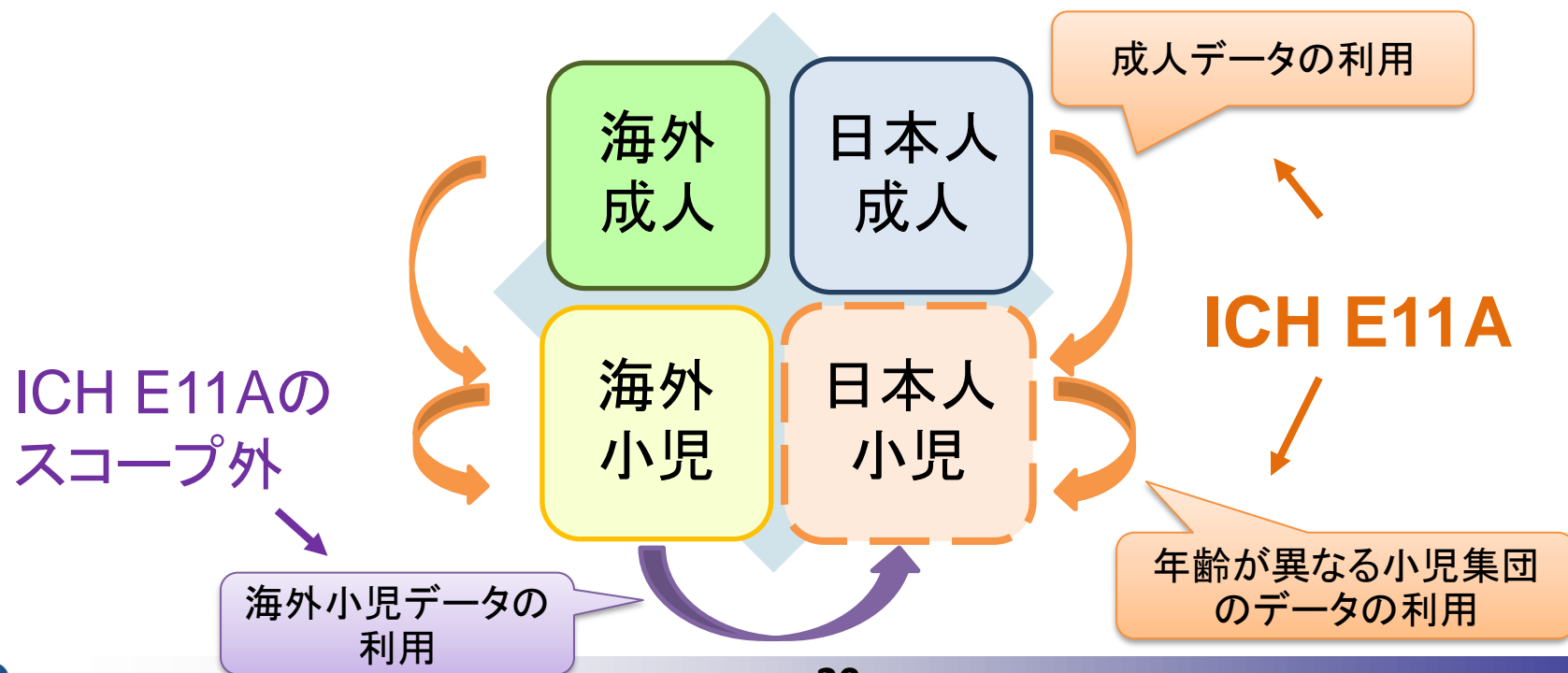
- 2022年5月26日 ガイドライン案について、本邦でのパブリックコメント募集開始
- 2022年7月24日 パブリックコメント募集終了
- 今後、各国・地域のコメントを踏まえ、ガイドライン案を修正
- 2024年Q1 ガイドライン(英語版)の完成を目指す

「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



小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法 に関するガイダンス（平成27年9月 薬食審査発0930第1号）

「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について」（平成17年11月薬食審査発第1101011号）及び「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月医薬審第1334号）を補完するもの

- 殺細胞性の薬剤のように効果の期待が特定のがん種によらない薬剤や、抗体医薬品のように特定の標的を持つ複数の疾患で効果が期待されるような薬剤では、成人に対する開発の早期段階から小児での検討が行われることが望ましい
- 標的となるタンパクの発現や遺伝子変異が小児悪性腫瘍でも存在することが知られている場合は、当該標的分子の修飾を目的とした薬剤も国内の成人と同時開発、あるいは、海外での小児悪性腫瘍を対象とした開発時に国際共同試験として国内小児も対象とした開発を行うことが望ましい

小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法 に関するガイダンス（平成27年9月 薬食審査発0930第1号）

「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について」（平成17年11月薬食審査発第1101011号）及び「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月医薬審第1334号）を補完するもの

- 殺細胞性の薬剤のように効果が特定のがん種によらない薬剤や、抗体医薬品のように特定の標的を持つ複数の疾患で効果が期待される薬剤の開発の早期段階から小児患者への臨床試験を実施する開発戦略について言及
- 標的となる疾患が存在する小児患者でも、成人患者に比べて分子の修飾を目的とした薬剤も開発される可能性がある。これは、海外での小児悪性腫瘍を対象とした開発時に国際共同試験として国内小児も対象とした開発を行うことが望ましい

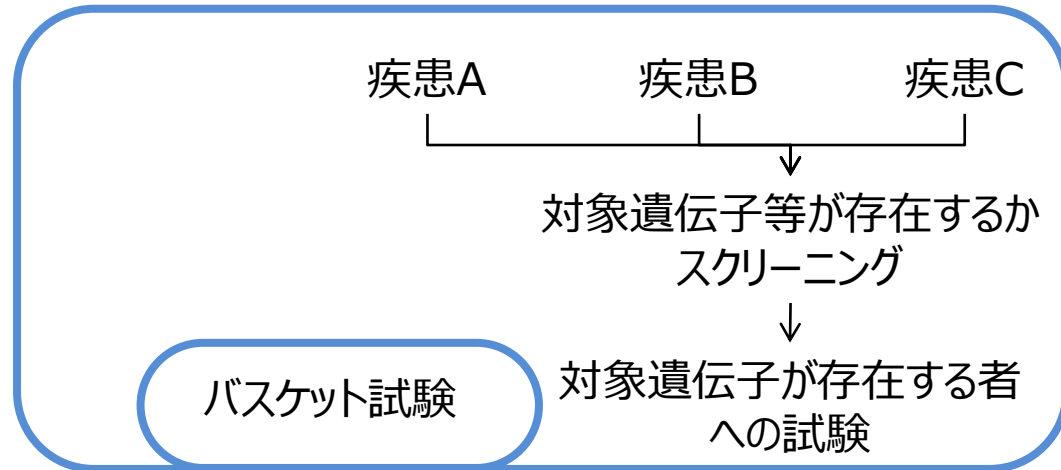
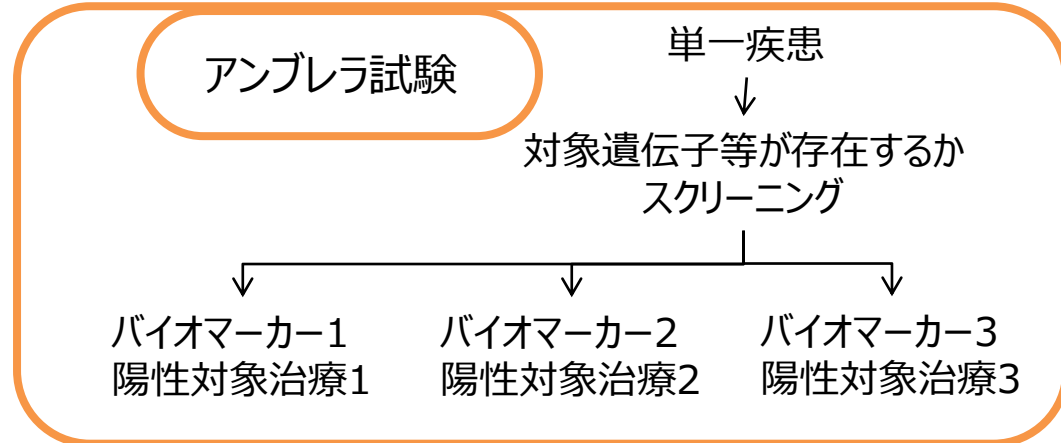
Pediatric
Extrapolationに相当
する開発戦略について
言及

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。

まとめ

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

- 開発手法の工夫
 - マスタープロトコール等

など

現状を打破するためには
小児がん特有の背景を踏まえつつ柔軟な発想が必要かもしれない……

ご清聴ありがとうございました