

日本臨床薬理学会年会 2023年12月14日
日本臨床薬理学会・日本小児臨床薬理学会共催シンポジウム

小児薬物治療を支える小児臨床薬理情報の充実への方策と展望
～小児医薬品開発・小児追加承認および育薬に対する産・官・学・病院の役割～

日本の規制当局からの支援と協力

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

小児医薬品開発に関連する最近の動き

厚労科研特別研究（2022年度）

小児がん及び小児希少難治性疾患の医薬品開発の推進制度に資する調査研究

東京理科大学 鹿野先生、京都府立医科歯科大学 林先生

厚労科研指定研究（2023年度～）

小児がんおよび小児希少難治性疾患の医薬品の早期実用化を目指した新たな審査基準提言のための研究

成育医療研究センター 中村先生、国立がん研究センター 小川先生

小児医薬品開発に関連する最近の動き

創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会

- ✓ 「小児用医薬品の開発促進に資する薬事審査等のあり方について」検討(第1回会合2023年7月10日開催)
- ✓ 企業が成人開発時に小児の開発計画を任意で策定し、PMDAが計画の妥当性を確認する仕組みを設け、企業の開発計画策定を促すインセンティブを別途検討するという内容が盛り込まれている
- ✓ 検討会資料は厚労省HPに掲載されています
 - 第1回 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000198856_00028.html
 - 第2回 <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/001131778.pdf>

小児医薬品開発に関連する最近の動き

小児用医薬品の開発を促進する仕組みについて

主な課題

■ 小児用医薬品の開発を促す方策

- 欧米同様に小児用の開発を義務付けるべきではないかという意見がある一方、義務化することで成人を含めて我が国での医薬品開発が滞る可能性も考えられる。
- もともと少ない小児患者に対して、義務づけにより、治験参加者の募集や上市後において、競合による非効率が生じるのではないか。
- 義務化されている欧米においても、実際には、免除や猶予の規定があり、その適用を求めて企業と審査当局との間で多くの折衝が行われており、また、小児剤形について同時開発は必ずしも達成できていない、という意見もある。

対応の方向性（案）

■ 成人と同時に小児用の開発計画策定を促す仕組みの導入

- 新有効成分、新効能の医薬品については、成人用の開発時に、企業判断で小児用の開発計画を策定し、PMDAが確認する仕組みを設けてはどうか。
- 確認された計画について、必要な準備を進めた上で、治験届を提出することとしてはどうか。
 - ※ 必ずしも成人と小児において適応症が同一とは限らない。例えば、がんを対象とした分子標的薬の場合、成人と小児でがんの種類が異なっているとしても、その分子標的または作用機序に共通性があれば対象となり得るのではないか。
 - ※ 企業による開発計画策定を促すインセンティブについても別途検討
- 既承認医薬品については、特定用途医薬品指定制度を引き続き活用しつつ、更なる活用に向けた制度のあり方を検討することとしてはどうか。

■ 開発優先度の明確化

- 小児用の開発の優先度については、企業の判断によるほか、専門学会等の要望や評価を踏まえ、優先度に関する検討を行い、結果を公表してはどうか。
- これにより、企業の開発計画に示唆を与えたり、優先度の高い品目の開発に関して産官学で協力がしやすくなるのではないか。

小児医薬品開発に関連する最近の動き

新規

推進
枠

PMDA「小児・希少疾病用医薬品等薬事相談センター」の設置

令和6年度概算要求額 1.5 億円 (-) ※ ()内は前年度当初予算額

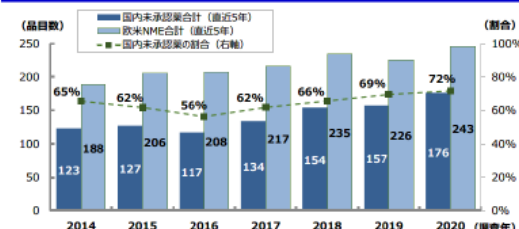
来年度の国費概算要求

1 事業の目的

- 近年、欧米では承認されている医薬品が日本で開発が行われない、いわゆる「**ドラッグ・ロス**」の**拡大**が指摘されている。この背景には、日本の創薬力や市場性の低下のほか、国際的にも小規模な患者群を対象とした医薬品開発の割合が増加していること等の環境変化があり、特に、市場性の小さい希少疾病用・小児用等の医薬品で影響を受けやすい。
- このような環境変化に対応し、我が国にとって医療上必要な医薬品の導入を促進する観点から、下記の薬事上の対応を進めるために必要な **PMDAの体制確保（「小児・希少疾病用医薬品等薬事相談センター」の設置）**と、企業等がPMDAに支払う**手数料の補助**を行う。

- ① 希少疾病用医薬品指定の早期化・拡大
- ② 小児用薬の開発計画の策定を企業に促しPMDAが確認する対応の促進
- ③ 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、未承認薬等検討会議）における評価の加速化
- ④ PMDA相談等手数料の企業等への補助

増加する国内未承認薬



	2016年	2020年
国内未承認薬合計	117品目	176品目
国内未承認薬の割合	56%	72%

2 事業の概要・スキーム



小児・希少疾病用医薬品等薬事相談センター

① **希少疾病用医薬品**
指定・指定見直しの相談・審査

② **小児用医薬品**
開発計画の確認・進捗管理

③ **未承認薬検討会議**
評価の加速（調査、評価書作成等）

※疾患分野横断的な指定・評価基準の確立・運用による効率化を図るため、各審査部とは別のセンターとする。

PMDA相談等手数料の補助

対象：上記①・②に関して企業が支払う相談等手数料。未承認薬等検討会議での開発公募品や医師主導治験による開発品。

3 実施主体等

実施主体：PMDA

費用内訳：

- ・ ①、②の相談等手数料の補助（企業、アカデミア等）
- ・ 体制確保の人員費 補助率100/100
- ・ 備品等

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

小児集団におけるデータ収集には限界があることを考慮すると、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、そのような手段のひとつである。

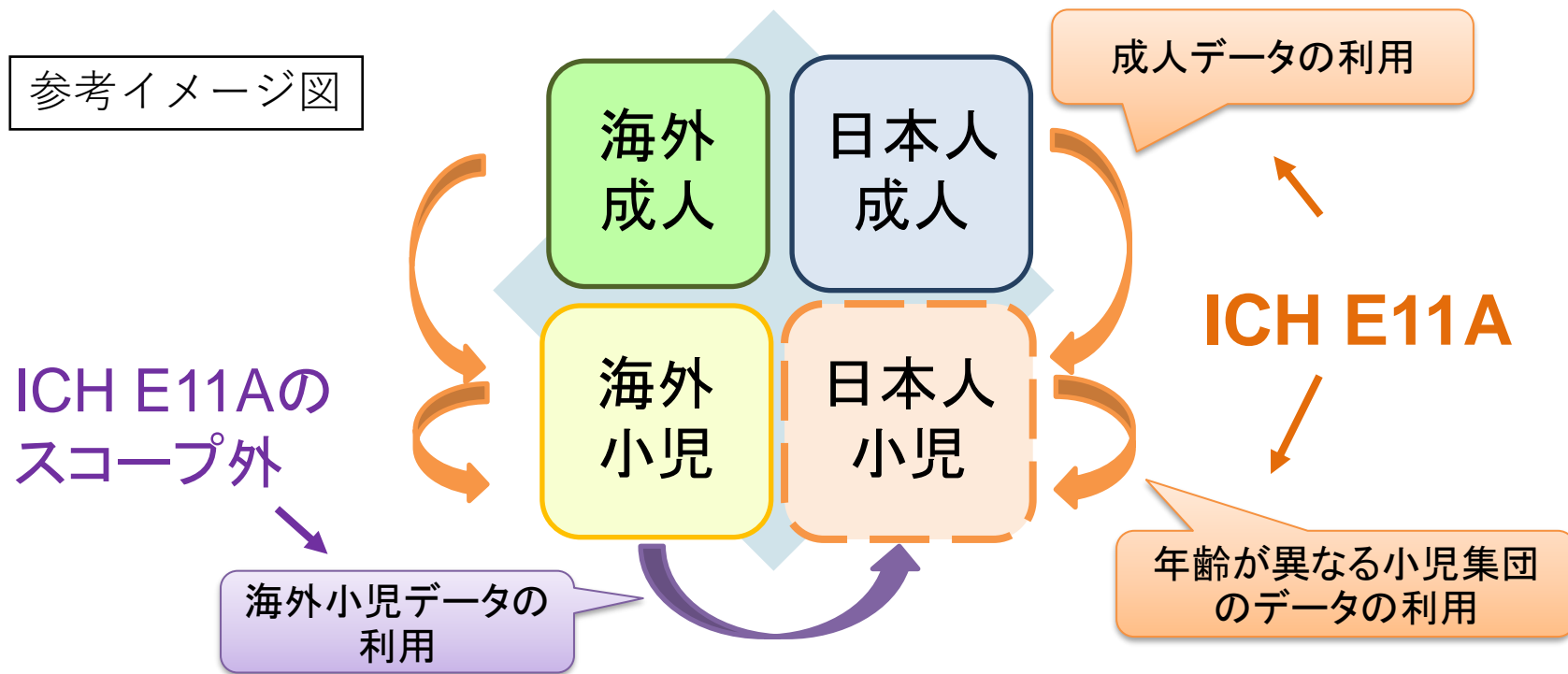
小児医薬品開発においてファーマコメトリクスの活用は重要

Pediatric Extrapolation : 小児用医薬品開発における外挿

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

参考イメージ図



ICH E11A

Pediatric Extrapolation : 小児用医薬品開発における外挿



ICH E11A: Pediatric Extrapolation Step 2

Guideline Objectives

- Address and align terminology related to pediatric extrapolation
- Provide information on various approaches that can be utilized to support the use of pediatric extrapolation
- Discuss a systematic approach on the use of pediatric extrapolation
- Discuss study designs, statistical analysis, modeling and simulation analyses and respective methods

https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E11A_Step_2_Presentation_2022_0404_0.pdf

3 グループ

{ Similarity of Disease
Modelling & Simulation
Statistics

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

PMDAの取り組み

M&S検討プロジェクトチーム(M&S検討PT)

- 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・疾患領域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



- 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PMDA内部共有、外部発信
- 海外当局との協力

小児医薬品開発におけるファーマコメトリクスの活用

臨床試験計画時のM&S

- 小児の用法用量の選択

(例：成人や外国人小児データの利用、PBPKの利用)

- 試験デザインの最適化

(例：症例数、採血時間、疾患進行等に関するシミュレーション)



臨床試験の実施

承認申請時のM&S

- 申請資料のエビデンスの強化

(例：PPK/PD解析による共変量の探索、ER解析による有効性・安全性の検討)

- 小児の用法・用量の決定

(例：有効性・安全性の評価、用法・用量の最適化)

臨床現場へ続くファーマコメトリクス

- 小児薬物治療の最適化における意思決定への利用
 - 個々の患者に対する用法・用量の最適化や副作用マネジメント



- 治験では除外されていた（例えば合併症を持つ等）患者、併用薬使用下等の実際の臨床現場でのデータの蓄積、解析、評価



得られた情報は適切に情報共有・有効活用

手段は様々（添付文書に反映、製薬企業の資材による情報提供、学会等による情報提供（Web site、メーリングリスト等）など）

Take Home Message

- ✓ 小児医薬品の開発段階から市販後の臨床使用まで、臨床薬理情報を活用・共有することにより、小児での薬物治療の最適化が期待できる
- ✓ そのためには、医療関係者、患者さん、製薬企業、規制当局等関係者の理解と連携が不可欠
- ✓ より良い小児の薬物治療に向けてどのような貢献ができるか、それぞれの立場でできることを一緒に考えていきましょう