

# ようこそ小児の世界へ



臨床評価部会 小児医薬品開発タスクフォース  
(継続タスクフォース7)

佐藤 且章

守りたく  
なる

心  
打たれる

もがき苦  
しむ

1人でなく

1社でなく

日本だけ  
でなく

突然ですが！



子供たちの未来のためにあなたは今何ができていますか？

医薬品開発で子供たちの未来を守りませんか？

そのための場所がここにはありますよ



# 日本で小児臨床試験が進まない原因と解決策

問題点	考え得る解決策
プラセボ対照試験への理解が得られない（実施医療機関、保護者とも）	プラセボ対照試験の必要性の啓発、プラセボ曝露を最低限にする臨床試験計画の立案、疾患レジストリーの活用、e-Consentの導入
小児を対象とした評価が困難	客観的評価の導入（ビデオEEG等）、バイオマーカーの利用
来院頻度の多さ	Digital deviceや遠隔医療の活用、被験者/保護者へのサポートツールの充実、プロトコールへの患者見解の導入（patient centricity）
採血回数/採血量の多さ	micro-assay、ろ紙採血法等の活用、母集団解析の積極的利用
小児臨床試験施行時の評価指標が確立されていない	疫学データの活用による評価指標の確立
市場が小さい等の理由より、製薬企業にとってインセンティブが乏しい	臨床試験コスト削減のための実施上、計画上の工夫（外挿による試験数・目標症例数の減少、リアルワールドデータを利用した施設選定・選択除外基準の設定、成人試験への組入れなど）

# リアルワールドデータ（RWD）の利用

## 1) 医薬品開発においてRWDが活用できる場面

- アンメットニーズの探索
- エンドポイントの妥当性検討や患者層の特定など臨床試験のデザイン
- 試験を実施する国や地域、施設の選定
- 組入れ計画などの実施可能性の検討
- PK/PDモデルの共変量の推定
- 対照群としての利用

## 2) 小児での活用事例

RSMP vol.7 no.3, 225—236, Sep 2017

商品名（一般名）	対象疾患	ヒストリカルデータの利用方法
ストレンジック皮下注 (アスホターゼアルファ)	周産期型及び乳児型 低ホスファターゼ症	対象疾患患者の自然経過に関するレトロスペクティブな非介入疫学研究を実施し、そのデータを <b>非同時対照群として使用</b>
マイオザイム点滴静注用 (アルグルコシダーゼアルファ)	乳児型糖原病II型	対象疾患患者の自然経過に関するレトロスペクティブな非介入疫学研究を実施し、そのデータを <b>既存対照群として使用</b>

平成28-平成30年度AMED研究より

# アンブレラとバスケット

---



# ロズリートレクカプセル（エヌトレクチニブ） （新有効成分）



承認年度	2019年
効能又は効果	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌
臨床薬理試験	海外第 I 相試験: <i>NTRK</i> , <i>ALK</i> 又は <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性等の進行・再発の固形癌患者76例（PK解析対象は75例） 海外第 I 相試験: 健康成人6例（PK解析対象は6例） 薬物相互作用試験
PPK解析	<p>国際共同第 II 相試験（<i>STARTRK-2</i>試験）、海外第 I 相試験（<i>STARTRK-1</i>試験）及び海外第 I / I b相試験（<i>STARTRK-NG</i>試験）で得られた本薬及びM5のPKデータ（276例*、7,642測定時点）に基づき、本薬及びM5について、非線形混合効果モデルによるPPK解析が実施された。</p> <p>*<i>STARTRK-1</i>試験、<i>STARTRK-2</i>試験及び<i>STARTRK-NG</i>試験**における解析対象集団の年齢（歳）の平均値（範囲）は55.1（18.0, 80.0）54.1（15.0, 86.0）及び10.5（4.0, 20.0）であった。</p> <p>**第 I 相パート：進行・再発の固形癌患者（2～22歳未満）、第 I b相パート：<i>NTRK</i> <i>ALK</i>又は <i>ROS1</i>融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者（新生児～22歳未満）。登録例数は第 I 相パート16例、第 I b相パート0例（申請時）。</p> <p>申請者は、小児患者においては、発達過程における体格の変動が本薬のPKに臨床上問題となる影響を及ぼす可能性はあると考える。海外 I / I b相試験（<i>STARTRK-NG</i>試験）において、小児患者を対象に、体重との相関が認められる体表面積で補正した用量・用法で本薬を投与した際に奏功例が認められ、かつ本薬は忍容可能であったことを考慮すると、小児患者に対する本薬の用量・用量を体表面積に応じて設定することが適切と考える、旨を説明。</p>
有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧	有効性及び安全性に関する評価資料として、国際共同第 II 相試験1試験、海外第 I 相試験13試験及び海外第 I / I b相試験1試験の計15試験が提出された。



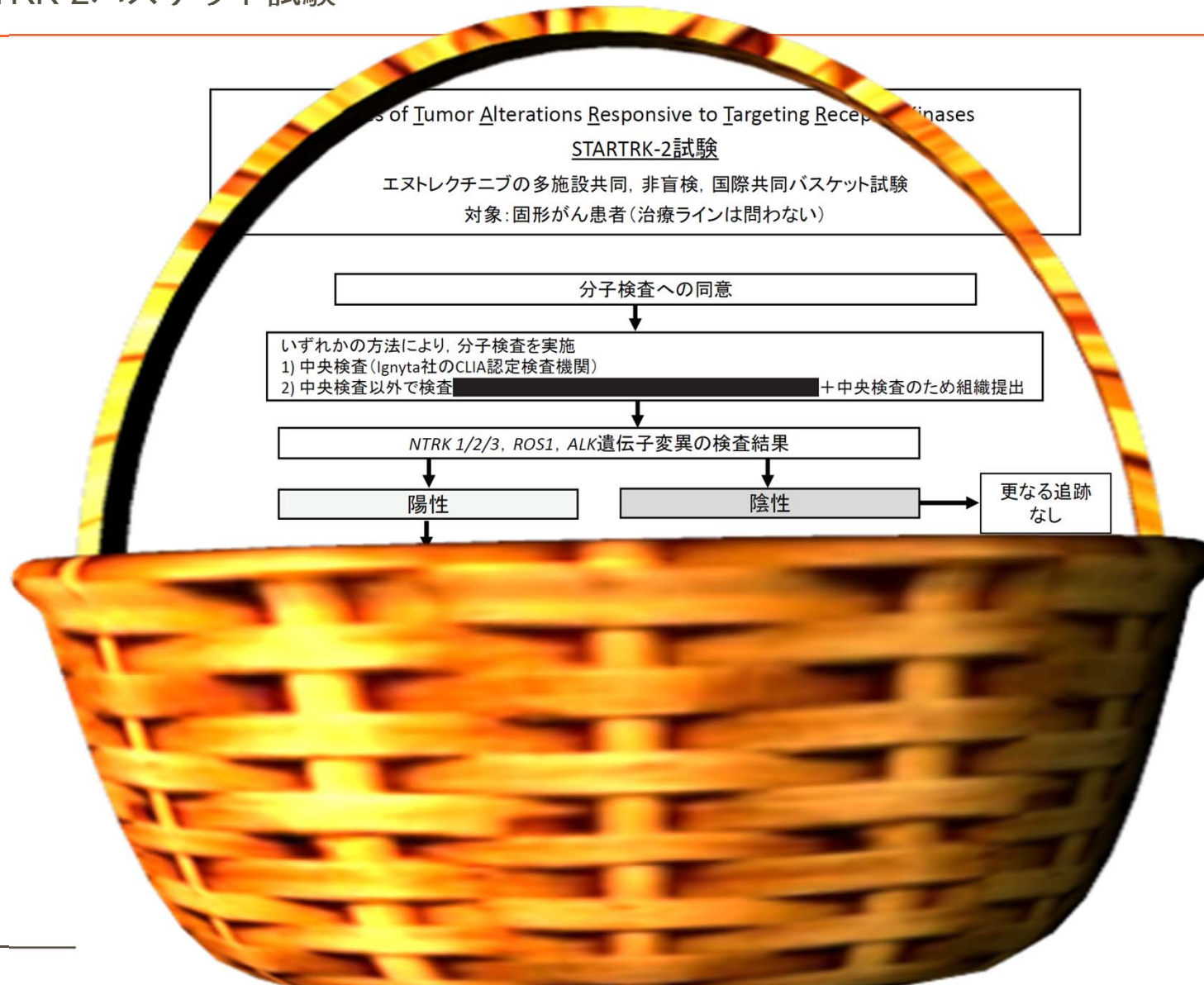
# ロズリートレクカプセル（エヌトレクチニブ） （新有効成分）



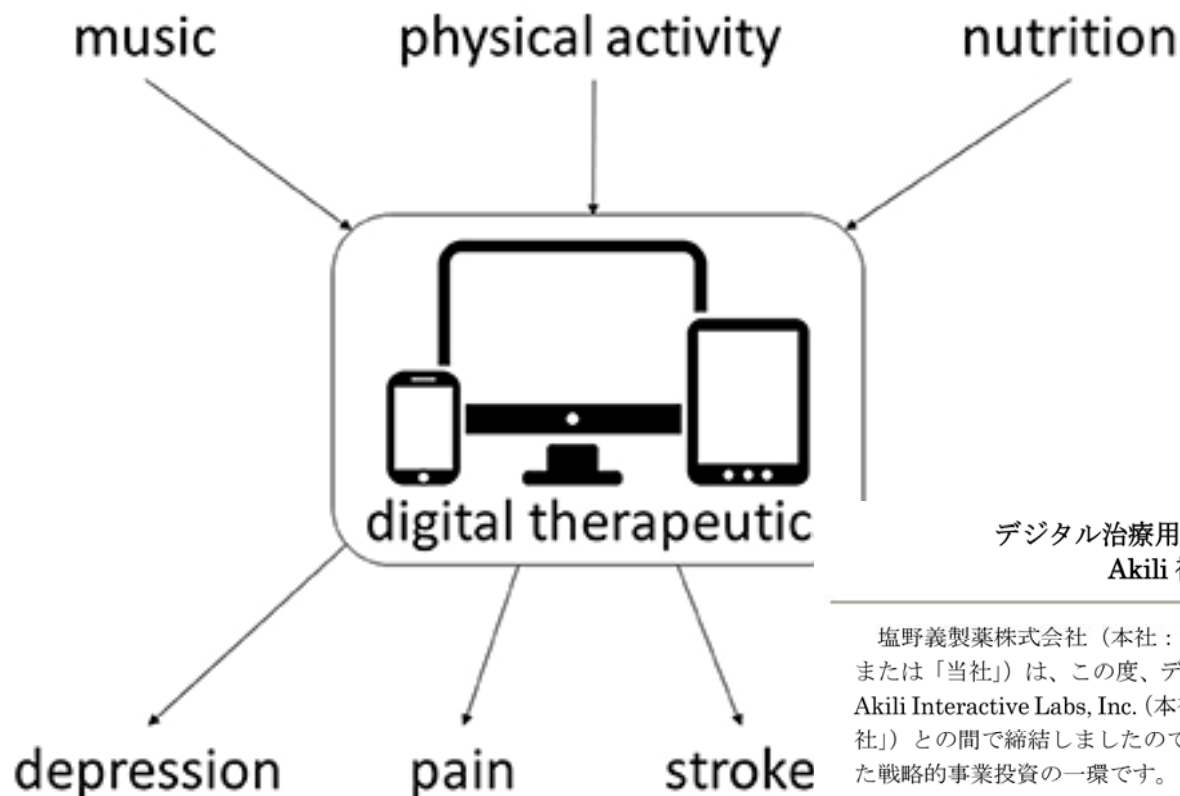
審査方針について	小児患者に対する用量・用法は主にPPKモデル及びPBPKモデルを用いた解析により設定されていることを踏まえ、小児患者における有効性及び安全性、小児患者に対する用量・用法を合わせて記載された。
注目ポイント	<ul style="list-style-type: none"><li>• 成人（18歳以上）を対象とする国際共同治験に国内からも参加し、海外に先行し、国内成人NTRL融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対して承認された新医薬品である。</li><li>• 海外に先行し、国内成人と同時に、国内小児用量・用法を取得した。</li><li>• 有効性及び安全性に関する評価資料として計15試験が提出され、そのうち小児を対象とする試験は海外第 I / I b相試験1試験であった。</li><li>• 海外第 I / I b相試験（STARTRK-NG試験）の選択基準は2歳～22歳未満の患者と設定され、4～20歳の患者が組入れられた。</li><li>• 海外成人、国内成人と海外小児に本薬を投与し奏効が確認され、いずれの集団に対しても安全性は許容範囲内であった。海外小児と国内成人の結果を効果的に利用し、国内小児に対する本薬の有効性と安全性、用量・用法が説明されたPBPKモデル解析を活用し、国内小児に対する用量・用法が検討された。PBPKモデル解析の利活用範囲の拡大について、継続した検討が必要であると考えられる。</li><li>• PBPKモデル解析を活用し、国内小児に対する用量・用法が検討された。PBPKモデル解析の利活用範囲の拡大について、継続した検討が必要であると考えられる。</li><li>• 国内申請時点で継続中のSTARTRK-NG試験に、申請時データカットオフ時点までに組み入れられた患者年齢の下限は4歳であったが、本データカットオフ時点後に組み入れられた患者（生後4.5か月）のデータも含め国内小児に対する有効性、安全性と用量・用法が検討された。</li><li>• 申請時に不足する重要な情報について、4歳未満の小児患者に対して本薬（F06製剤）の投与可否に関しては慎重に検討する必要性について注意喚起が規定された。</li><li>• 小児を対象とする特定使用成績調査は、販売後7年間の登録と販売開始後8年の観察と比較的長期の登録及び観察期間が設定された。</li></ul>

# ロズリートレクカプセル

## STRTRK-2バスケット試験



# 新しい技術



## デジタル治療用アプリ AKL-T01、AKL-T02 の導入に関する Akili 社とのライセンス契約締結について

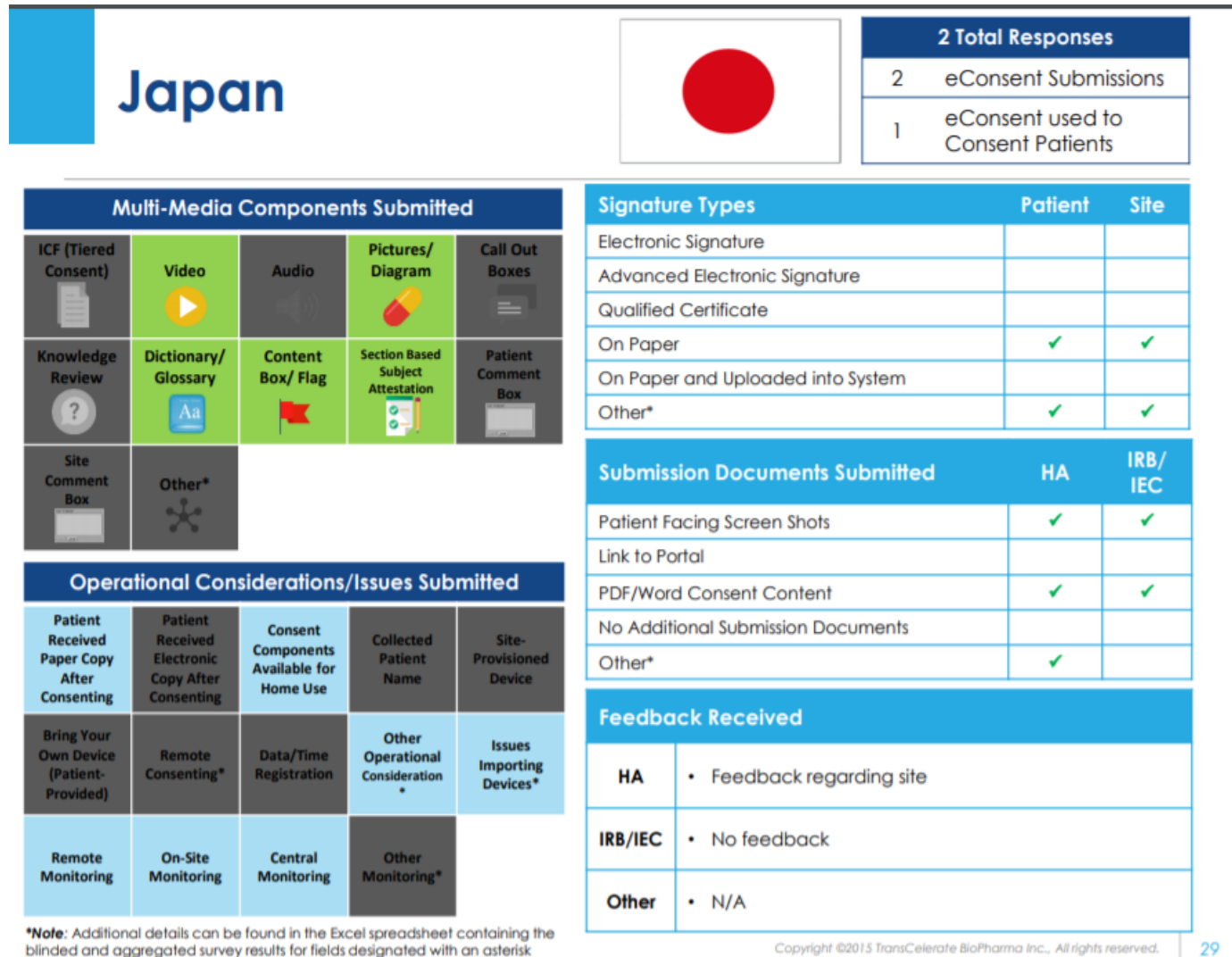
塩野義製薬株式会社（本社：大阪市中央区、代表取締役社長：手代木 功、以下「塩野義製薬」または「当社」）は、この度、デジタル治療用アプリ AKL-T01、AKL-T02 の導入に関する契約を Akili Interactive Labs, Inc.（本社：米国マサチューセッツ州、CEO：Eddie Martucci、以下「Akili 社」）との間で締結しましたので、お知らせいたします。なお、本件は 2018 年 5 月 9 日に発表した戦略的事業投資の一環です。

Akili 社が独自に開発した AKL-T01 は、小児の注意欠陥/多動性障害（以下：小児 ADHD）を対象としたデジタル治療用アプリです。ADHD と診断された 8 歳～12 歳の小児患者 348 例を対象としたピボタル試験\*で、AKL-T01 は対象群と比較して、T.O.V.A.®（Test of Variables of Attention）\*\*の注意機能スコアである Attention Performance Index（API）の有意な改善を示しました<sup>1</sup>。この臨床試験の結果をもとに、Akili 社は AKL-T01 を小児 ADHD のデジタル治療用アプリとして FDA へ承認申請中です。また、AKL-T02 は、自閉スペクトラム症（ASD）を対象とした開発ステージにあるデジタル治療用アプリです。

\*承認取得における主要な臨床試験

\*\*米国 FDA が承認した注意、抑制制御に関する客観的な評価方法

# 電子同意説明文書の活用



\*Note: Additional details can be found in the Excel spreadsheet containing the blinded and aggregated survey results for fields designated with an asterisk

Copyright ©2015 TransCelerate BioPharma Inc., All rights reserved. 29

69%の医療機関が患者の理解が深まったと回答, 38%の医療機関が被験者の登録意欲を改善したと回答<sup>2)</sup>, 小児の事例の公開情報はなし

1. [http://www.transceleratebiopharmainc.com/wp-content/uploads/2017/08/2016-eConsent-Landscape\\_FINAL.pdf](http://www.transceleratebiopharmainc.com/wp-content/uploads/2017/08/2016-eConsent-Landscape_FINAL.pdf)  
 2. Aug 01, 2016 Hilde Vanaken, PhD Applied Clinical Trials, Volume 25, Issue 8

# Additional Safeguards for Children

## 21 CFR 50 Subpart D



- Research involving children either
  - must be restricted to “minimal” risk or a “minor increase over minimal” risk absent a potential for direct benefit to the enrolled child, or (21 CFR 50.51/53)
  - must present risks that are justified by anticipated direct benefits to the child; the balance of which is at least as favorable as any available alternatives (21 CFR 50.52)
- Permission by parents or guardians and assent by children must be solicited (21 CFR 50.55)

# ICH E11 (R1)

Addendum: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population



## V. APPROACHES TO OPTIMIZE PEDIATRIC DRUG DEVELOPMENT (5)

(略)

When efficacy in the pediatric population can be extrapolated from data obtained in the reference populations, **leveraging of safety data from the reference to the pediatric population may be used; however, additional pediatric safety data should usually be used, as data in adults may only provide some information about potential safety concerns related to the use of a drug in the pediatric population** (ICH E11 (2000) section II.D (2.4)).

## ICH E11A Pediatric Extrapolation

### 1.b. Future anticipated key milestones

Expected future completion date	Milestone
<b>Nov. 2020</b>	<i>Step 1 Consensus Building, Drafting of Technical Document</i>
<b>Nov. 2020</b>	<i>Step 2 ICH Parties Consensus on Technical Document</i>

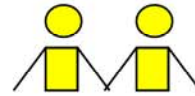
# Operational centre - Coordinating Group

3 year membership

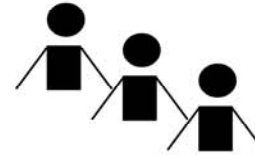
**PDCO members (2)**



Co-chaired by EMA + elected member

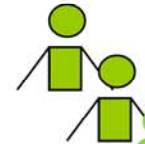


Patient/family representative,  
Ethics committee

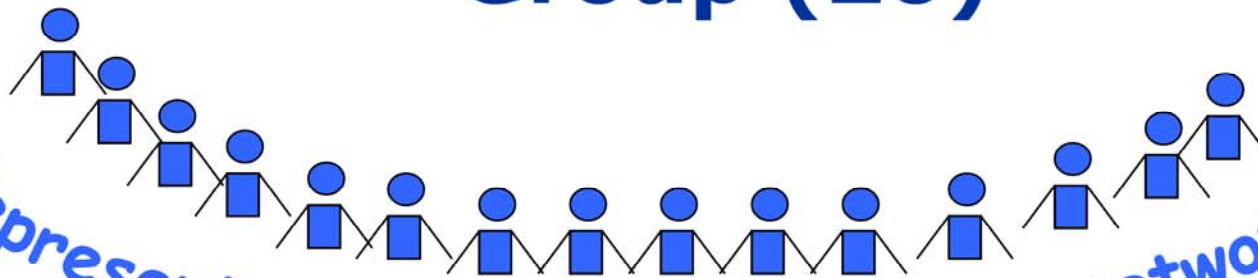


## Coordinating Group (20)

Industry observer  
ad-hoc topics



Representatives of **RECOGNISED** networks



# What Enpr-EMA can offer to industry

---

- Expert advice
  - treatment options (standard of care)
  - paediatric needs
  - feasibility of paediatric clinical trials
- Pool of patients for inclusion - Speeding up recruitment
- Neutral platform for multi-stakeholder meetings with investigators, networks, patient/parents, regulators
- Access to academic partners through collaboration with EMA's SME office

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners\\_and\\_networks/general/general\\_content\\_000303.jsp&mid=WC0b01ac05801df74a#Enpr-EMA activities](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners_and_networks/general/general_content_000303.jsp&mid=WC0b01ac05801df74a#Enpr-EMA_activities)



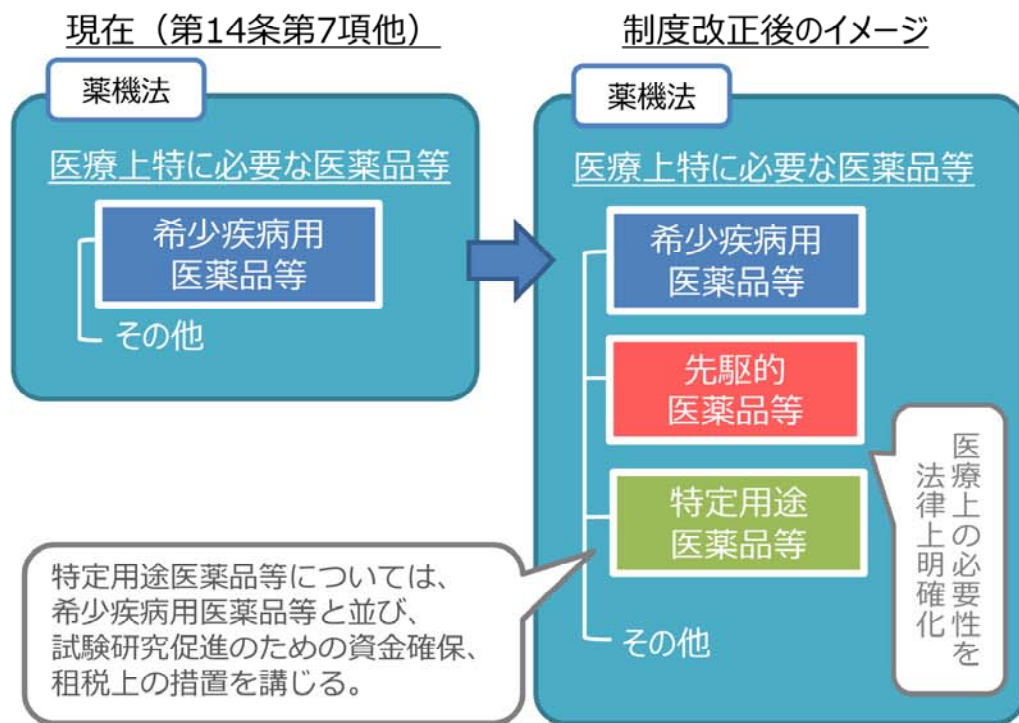


# AMED 臨床研究・治験推進研究事業(H29-H31) 小児医薬品開発ネットワークの形成



# 先駆的医薬品等、特定用途医薬品等の創設

- 新たな作用機序に基づき先駆的に開発された革新的な医薬品等について、「先駆的医薬品等」と薬機法上明確に位置づけ、医療上特に必要な医薬品として取扱い、優先審査、適切な再審査期間の設定などの制度整備を行う。
- 小児用法用量設定など、医療上充足されていないニーズを満たす医薬品等について、「特定用途医薬品等」と薬機法上明確に位置づけ、医療上特に必要な医薬品として取扱い、優先審査、適切な再審査期間の設定などの制度整備を行う。
- 特定用途医薬品等については、試験研究を促進するための必要な資金の確保及び租税上の措置を講じる。



指定の要件に関するイメージ

分類	考え方
希少疾病用医薬品等	本邦における対象患者が5万人未満又は指定難病
先駆的医薬品等	①画期性あり ②対症薬等 ③極めて高い有効性 ④世界に先駆けて申請するもの ⑤「指定制度」と
特定用途医薬品等	医療上の使用価値を有し、既承認のものとは異なる効能・効果/用法・用量に関する開発が必要なもの (例) 小児用法・用量、AMR対策の用法変更

## AMED研究班への協力

AMED委託研究開発費 医薬品等規制調和・評価研究事業

### 「小児医薬品の早期実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究」

研究開発代表者：国立研究開発法人国立成育医療研究センター 中村秀文



### 2019年度 全体班会議及び小児関連学会代表委員との情報交換会 議事

日時：令和2年2月14日（金）10時30分～16時30分（最大17時30分）

場所：ベルサール八重洲 2F ルームD・E

〒103-0028 中央区八重洲 1-3-7 八重洲ファーストフィナンシャルビル

(URL：[https://www.bellesalle.co.jp/shisetsu/tokyo/bs\\_yaesu/access/](https://www.bellesalle.co.jp/shisetsu/tokyo/bs_yaesu/access/))

**小児がんのための  
薬剤開発を考える**

司 会	国立成育医療研究センター小児がんセンター 診療部長	富澤 大輔
	国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科長	小川 千登世

厚生労働科学研究費補助金 がん対策推進総合研究事業

小児がん拠点病院等の連携による移行期を含めた小児がん医療提供体制整備に関する研究班（研究代表者：松本公一）

分担研究：早期相試験実施体制の整備（研究分担者：小川千登世）

# 成人と合わせて評価可能な小児の臨床評価の留意点について (案)



Browser address bar: <https://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495190352&M> Ministry of Internal Affairs and Commu... 小児の臨床評価の留意点について

Navigation: ホーム > パブリックコメント > パブリックコメント (意見募集中案件) > 意見募集中案件詳細

**パブリックコメント**

- ✓ 意見募集中案件
- 意見募集終了案件
- 結果公示案件
- 全ての案件
- ？ パブリックコメント(制度)について
- ？ このページの見方について

**パブリックコメント:意見募集中案件詳細**

厚生 / 薬事

■ 「成人と合わせて評価可能な小児の臨床評価の留意点について(案)」に関する御意見の募集について

案件番号	495190352				
定めようとする命令等の題名	成人と合わせて評価可能な小児の臨床評価の留意点について(案)				
根拠法令項	-				
行政手続法に基づく手続であるか否か	任意の意見募集				
問合せ先 (所管府省・部局名等)	厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 電話:03-5253-1111(内線4236)				
案の公示日	2020年01月16日	意見・情報受付開始日	2020年01月16日	意見・情報受付締切日	2020年02月15日
意見提出が30日未満の場合その理由					

関連情報

意見公募要領(提出先を含む)、命令等の案	<ul style="list-style-type: none"> <li>意見募集要領 PDF</li> <li>成人と合わせて評価可能な小児の臨床評価の留意点について(案) PDF</li> </ul>
----------------------	--



小児の世界から戻ってきて・・・



子供たちの未来のためにできること  
が見つかりましたね？

医薬品開発であなたの専門性を生か  
すことができますよ

もうあなたの心はすっかり小児の世界  
に入りこんでいます



企業/医療機関/規制当局が気持ちを1つに協力しています



臨床メンバーだけでなく、様々なExpertの力が必要です



あなたの力が子供の未来を変えます



# Thank you!

すべては子供たちの未来のために