

ICH E11(R1) Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population (Addendum)

< Lisbon EWG会議のご報告 >

製薬協 トピックリーダー
ユーシービージャパン株式会社
尾崎 雅弘

注意事項

- 本資料に記載されている情報は、期間中の議論内容の抜粋であり、また、一部演者個人の見解が含まれており最終決定された内容ではありません。

Rapporteur: Joanne Palmisano MD (PhRMA)

Regulatory Chair: Masakazu Hirata, MD, PhD (MHLW/PMDA)

<EWGの構成団体>

- Main member: MHLW/PMDA, JPMA, FDA, PhRMA, EMA, EFPIA, Health Canada, **Swiss-Medic**
- Observers: DRA of Brazil, **RHI of EAC**, DRA of Australia, **WHO**

EWG 日本側メンバー

- MHLW/PMDA
平田雅一 (PMDA), 崎山美知代 (PMDA)
- JPMA
尾崎雅弘 (ユーシービー・ジャパン(株)), 佐藤且章 (グラクソ・スミスクライン(株)), 河合延子 (MSD(株))

参考

DRA: Drug Regulatory Agency

RHI: Regional Harmonisation Initiatives

EAC: East African Community

- これまでの経緯と成果
- リスボン会議での主な討議
- Endorsements of SC
- 今後の見通し

これまでの経緯と成果

- 2014年1月～9月： Informal EWG Web会議
 - Concept Paper: Steering Committee (SC:9月9日) 承認
→正式EWG発足
- 2014年9月～10月： EWG Web会議
- 2014年11月10日～13日(4日間)： 第1回EWG会議(リスボン)
 - 現行のE11ガイドラインは改訂せず、7項目について補遺(Addendum)を作成する方針を決定。
 - Commonality of Content (NEW)
 - Ethical Issues in Pediatric Studies (Update)
 - Age Classification and Pediatric Subsets (Update)
 - Clinical Trial Methodology (Update)
 - Extrapolation of Data (NEW)
 - MID3/Modelling & Simulation (NEW)
 - Pediatric Formulations (Update)

■ 全体について

- リスボン会議のゴール、E11(R1)作成方針の再確認・合意した。
- 小児用医薬品開発で新たに得られた科学的・技術的な知見をE11ガイドラインに反映するために、全改訂は必要ないことを再確認しました。
- 小児用医薬品開発には多くの専門分野が係わっており、E11ガイドラインでは、その全ての分野を完全に網羅することはできないことから、Addendumでは、ハイレベルな内容をまとめることで合意しています。
 - 幾つかのtermのclarificationの必要性が指摘され、glossaryを作成することで合意した。

■ Commonality of Content (NEW)

- 小児医薬開発はグローバル開発で行うことを推奨し、各地域共通で知見を活用するために考慮されるべき基本事項を示す。
- 地域間のレギュラトリープロセスの違いの存在を改めて認識し、内容が適切であれば柔軟に対応すべきことを強調する。
- 小児用医薬品開発計画の全てに共通の考慮すべき要素を記載する。

■ Ethical Issues in Pediatric Studies (Update)

- より小児の意思を尊重すること (Parental Permission) を追記する。
- 小児での Direct clinical benefit の定義を明確にすべきとの合意に達した。
- 小児が First in Human の様なケースをどうするか。

■ Age Classification and Pediatric Subsets (Update)

- 現在のガイドラインは小児区分を考慮する理由を適切に示しているという認識で一致した。
- Neonate についての記載が現行では不足しているので、追記が必要である。
- 年齢のみが小児試験において発達段階における適切なサブ集団の区分けの要因とはならないことを改めて示すべきと思われる。
- 小児のサブ集団を考える上で、以下のことを考慮すべきであることを明記：
臓器の成熟度、病態生理学、生理学的な発達、薬物作用機序 (適応)、薬物代謝、病態、思春期の開始等。

■ Clinical Trial Methodology (Update)

- 年齢層毎のdose responseなどに違いがないことが多いので、成人の開発計画の中で小児開発に有用な情報を積極的に得られるように、全体の開発戦略に小児開発を織り込むことが重要である(バイオマーカーやextrapolationなどのツールを活かすことが可能となる)。
- Neonatesについては、生理学的に、あるいは製剤の面などで、他の年齢層とは開発が別になる場合が多く、例数も少ないことが多いことからglobalな開発を行うことにより、開発が促進される。
- 長期安全性データの収集方法、Placeboの必要性についての議論があり、引き続き検討することになった。

■ Extrapolation of Data (NEW)

- 外挿は、不足するデータを補うgap fillerとしてではなく、全体の開発戦略の中で、小児開発に必要な情報を予め他の集団で得られるツールとなるように計画すべきである。
- 適切に利用するためには、バイオマーカーなど小児でバリデートされたツールも必要となる。
- 外挿のフローチャート(FDA Pediatric Decision Tree)と外挿可能性のレベル(full extrapolation, partial extrapolation, no extrapolation)という考え方は、合理的でEU及びJapanでも受け入れられるものである。

■ MID3/Modelling & Simulation (NEW)

- 目的は、既存成績からのPK/PDパラメータの予測、用法・用量の決定、症例数、サンプリング計画にM&S活用を推進し不要な小児試験を実施せず、小児開発を促進することである。
- M&Sによるデータの外挿で、前臨床及び臨床試験で得られた知見を、その後の臨床試験をサポートするために用いることができる。
- M&Sを利用することにより、内部保有の試験データのみならず、文献などから得たデータを用いてモデリングを補強できる。

■ Pediatric Formulations (Update)

- 検討すべき適切な年齢集団を考慮すると同時に小児製剤についても考えなければならない。開発の初期段階で年齢に適した剤型を考える必要がある(開発初期の製剤を市販製剤にブリッジングする)。
- 添加物については、毒性等についての考慮が、対象小児集団ごとに異なる場合もあることに注意が必要である。
- 必要であれば食事(母乳を含む)の影響を検討する。

- 現行のE11ガイドラインは変更しないで、7項目について補遺 (Addendum)を作成する。
- 以下の3項目の分野については、必要により専門家を加える:
 - Pediatric Extrapolation
 - Pediatric Formulations
 - MID3/Modelling & Simulation
- ICHガイドラインの新規作成又は改定の際には、小児に関する記載の追記の必要性について考慮する。
- SC' s comment: Revise the work plan for SC in Dec.

- 2014年12月
 - Revise the work plan for SC.
 - Obtain consensus from absent parties (Swiss-med, WHO).
- 2014年12月～ Web会議
- 2015年6月: ICH会議(福岡)

ご清聴、ありがとうございました