

法改正を踏まえた小児医薬品開発への 新たな展開

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
小児医薬品WG／新薬審査第一部
市川 雄大

- 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

第19回CRCと臨床試験のあり方を考える会議 2019 in YOKOHAMA

演題：法改正を踏まえた小児医薬品開発への新たな展開

所属：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／新薬審査第一部

発表者：市川雄大

本演題発表に関連して開示すべきCOI関係にある
企業等はありません

本日の内容

- ◆ 小児用医薬品開発を取り巻く環境
 - 小児用医薬品開発の現状
 - 海外での取り組み
 - 日本での取り組み
- ◆ 今後の展望（法改正等）

小児での医薬品使用の現状

- ✓ 安全性及び有効性に関する十分なデータがない。
- ✓ 添付文書に小児の用法・用量が明記されていない。
- ✓ 臨床現場の必要性に迫られ、使用されている。



なぜ小児用医薬品の開発がなかなか進まないのか？

- 新生児から思春期まで多様で、医薬品の剤形や薬物動態等、各年代に応じた対応や検討が要求される。
- 臨床試験の計画や同意取得等に小児特有の配慮を要する。
- 対象患者数が少なく、一人当たりの投与量も少ない。

小児での医薬品使用の現状

なぜ小児用医薬品の開発がなかなか進まないのか？

日本だけの特別な問題で
はなく世界共通の課題

製薬企業にとっては
採算性が低く、開発
の困難性が高い。

- 新生児から思春期まで多様で、医薬品の剤形や薬物動態等、各年代に応じた対応や検討が要求される。
- 臨床試験の計画や同意取得等に小児特有の配慮を要する。
- 対象患者数が少なく、一人当たりの投与量も少ない。

ICH E11 Guideline

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 (2000年12月 医薬審第1334号通知)

1.2 背景

「現在、医薬品の小児患者のために適切に評価され小児患者に対する適応を持つ医薬品は限られている。小児への使用が想定される医薬品については、小児集団における使用経験の情報の集積を図ることが急務であり、成人適応の開発と並行して小児適応の開発を行うことが重要である。また、成人適応の承認申請中又は既承認の品目について、引き続き小児の用量設定等のための適切な臨床試験(治験、市販後臨床試験)の実施が望まれる。」

ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (医薬品規制調和国際会議)

ICH E11 Guideline

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

(2000年12月 医薬審第1334号通知)

1.2 背景

「現在、医薬品の小児患者のために適した臨床試験を実施され小児患者に対

する適応を持つ

ICH E11補遺(R1)の発出

る医薬品につ

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
(2017年12月27日付け 薬生薬審発1227第5号)

関することが急務

を行うことが重要である。また、成人適応の承認申請中又は既承認の品目について、引き続き小児の用量設定等のための適切な臨床試験(治験、市販後臨床試験)の実施が望まれる。」

ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (医薬品規制調和国際会議)

ICH E11補遺(R1)目次

1. 諸言
 - 1.1. ICH E11補遺(R1)の適用範囲と目的
2. 倫理的配慮
3. 小児用医薬品開発プログラムのための科学的アプローチの共通性
4. 年齢区分と小児サブグループ(新生児を含む)
5. 小児用医薬品開発最適化へのアプローチ
 - 5.1. 小児用医薬品開発における既存知識の活用
 - 5.1.1. 小児用医薬品開発における外挿の活用
 - 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
6. 小児臨床試験のデザインと実施についての実践的側面
 - 6.1. 実施可能性
 - 6.2. アウトカム評価
 - 6.3. 長期的臨床側面
7. 小児用製剤
 - 7.1. 投与量と投薬
 - 7.2. 添加剤
 - 7.3. 嗜好性と許容性
 - 7.4. 新生児
8. 用語集

- 小児用医薬品開発に関する科学的及び倫理的な知識の進歩を考慮。
- ICH E11の適用範囲を変えるものではない。
- ICH E11の内容を補完し、かつ、小児医薬品開発に必要な新たな考え方を示すもの。

ICH E11補遺(R1)目次

1. 諸言

1.1. ICH E11補遺(R1)の適用範囲

今後、ICH E11Aとして、
より詳細なガイダンスを作成予定

2. 倫理的配慮

3. 小児用医薬品開発プログラムのための科学

4. 年齢区分と小児サブグループ(新生児を含む)

5. 小児用医薬品開発最適化へのアプローチ

5.1. 小児用医薬品開発における既存知識の活用

5.1.1. 小児用医薬品開発における外挿の活用

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

6. 小児臨床試験のデザインと実施についての実践的側面

6.1. 実施可能性

6.2. アウトカム評価

6.3. 長期的臨床側面

7. 小児用製剤

7.1. 投与量と投薬

7.2. 添加剤

7.3. 嗜好性と許容性

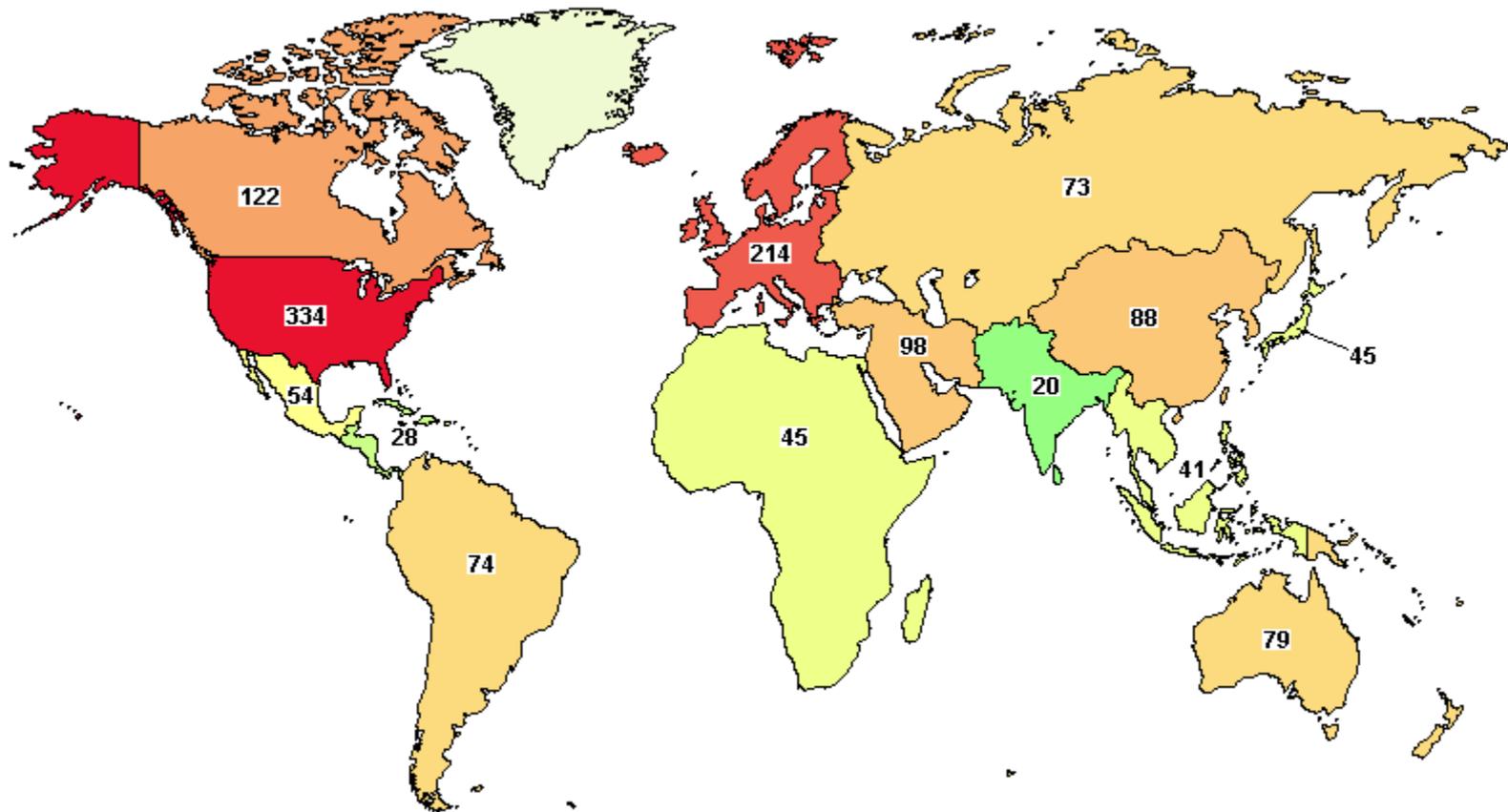
7.4. 新生児

- 小児用医薬品開発に関する科学的及び倫理的な知識の進歩を考慮。
- ICH E11の適用範囲を変えるものではない。
- ICH E11の内容を補完し、かつ、小児医薬品開発に必要な新たな考え方を示すもの。

8. 用語集

小児対象の臨床試験の実施状況

進行中の小児対象の臨床試験（2019年7月14日時点）



Source: <https://ClinicalTrials.gov>

403 Studies found for: pediatric | Recruiting Studies | Interventional Studies | Phase Early Phase 1, 1, 2, 3 | Industry
2019/7/14

(注) 日本国内における治験については全てを網羅していない可能性があります

本日の内容

◆ 小児用医薬品開発を取り巻く環境

- 小児用医薬品開発の現状
- 海外での取り組み
- 日本での取り組み

◆ 今後の展望（法改正等）

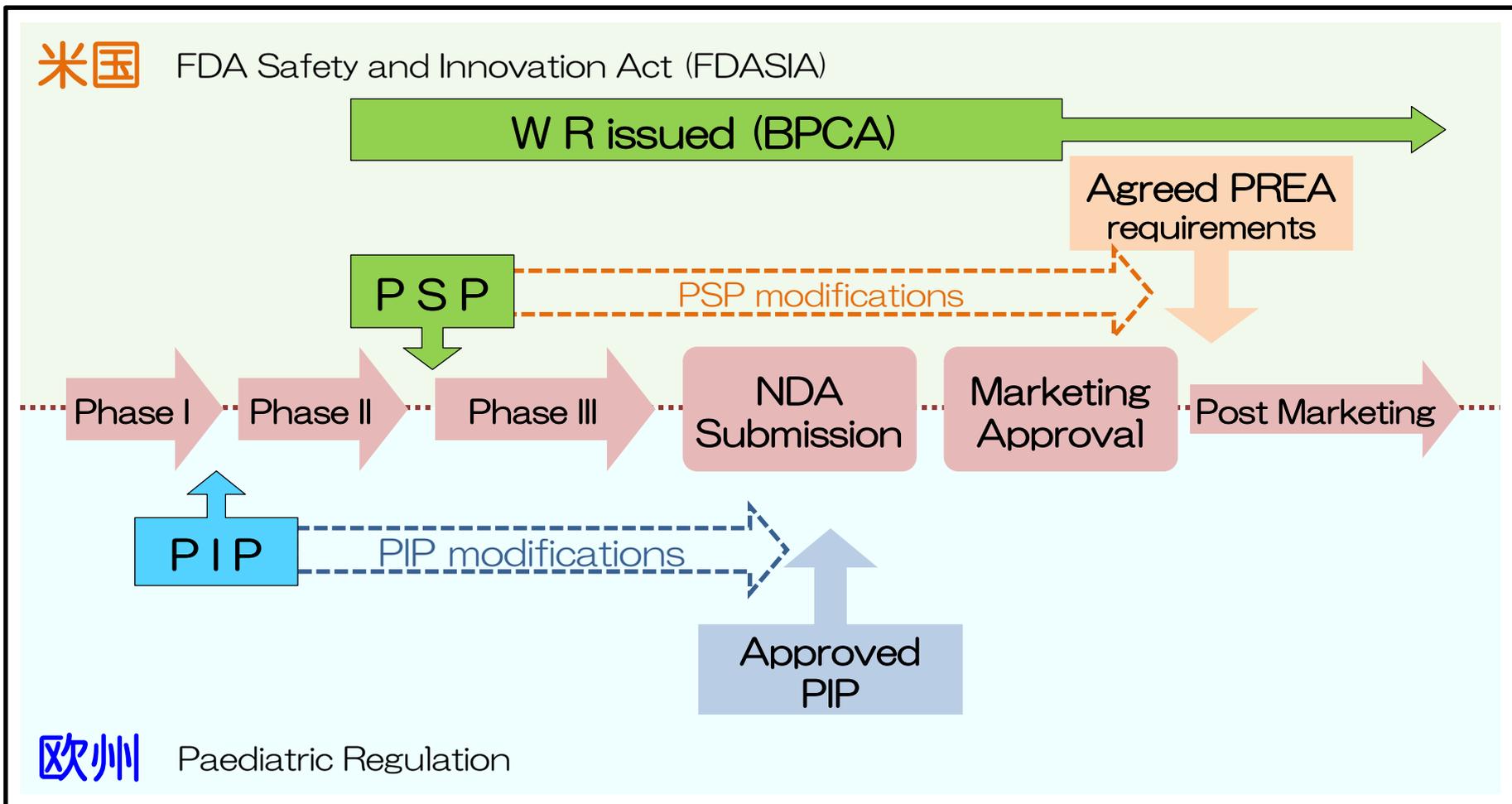
欧米における取り組み

欧米では、成人対象の開発過程における小児開発に関する検討は**義務**（免除・猶予の規定あり）

欧米における小児用医薬品開発に係る規制

	米 国	欧 州
規制	<p>BPCA（2002年）：Best Pharmaceuticals for Children Act</p> <p>PREA（2003年）：Pediatric Research Equity Act</p> <p>FDASIA（2012年）：FDA Safety and Innovation Act</p>	<p>Paediatric Regulation（2007年）(Regulation (EC) 1901/2006)</p>
小児開発の検討	<ul style="list-style-type: none"> 成人対象の第Ⅱ相試験終了までに小児臨床試験計画（Pediatric Study Plan：PSP）提出（義務）（PREA） FDAの臨床試験実施要請（Written Request：WR）に応じた小児用医薬品開発（任意）（BPCA） 	<ul style="list-style-type: none"> 成人対象の第Ⅰ相試験終了までに小児開発計画（Paediatric Investigation Plan：PIP）の提出（義務）
インセンティブ	<ul style="list-style-type: none"> 6カ月間の販売独占権（BPCA） 	<ul style="list-style-type: none"> 新薬／特許期間中の医薬品：6カ月の特許補完証明期間延長 オーファン指定医薬品：2年間の市場独占期間追加 特許切れの既承認医薬品：Paediatric Use Marketing Authorizationによる8年間の小児開発データ保護及び10年間の販売独占権

欧米における小児医薬品開発のタイミング



PSP : Pediatric Study Plan

WR : Written Request

PIP : Paediatric Investigation Plan

米国での小児医薬品開発状況

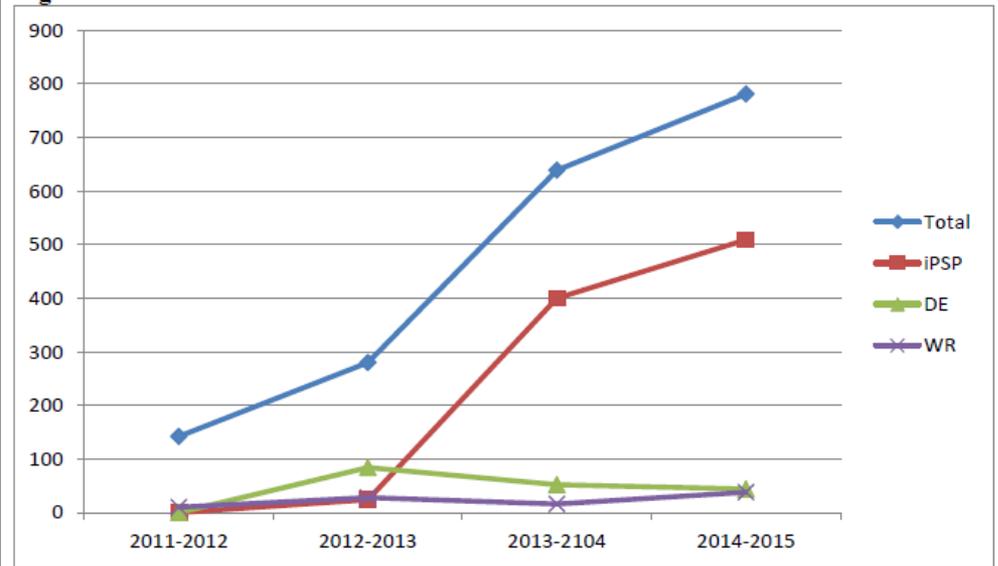
Best Pharmaceuticals for Children Act and Pediatric Research Equity Act

July 2016
Status Report to Congress

Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration

BPCA及びPREA施行後、600以上の添付文書に小児情報が記載され、FDASIAにより149の添付文書の改定が行われた。

Figure 1: Pediatric Review Committee Product Submissions Reviewed



<https://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/PediatricTherapeuticsResearch/ucm509707.htm>

欧州での小児医薬品開発状況

27 October 2016
EMA/231225/2015
Human Medicines Research and Development Support Division

10-year Report to the European Commission

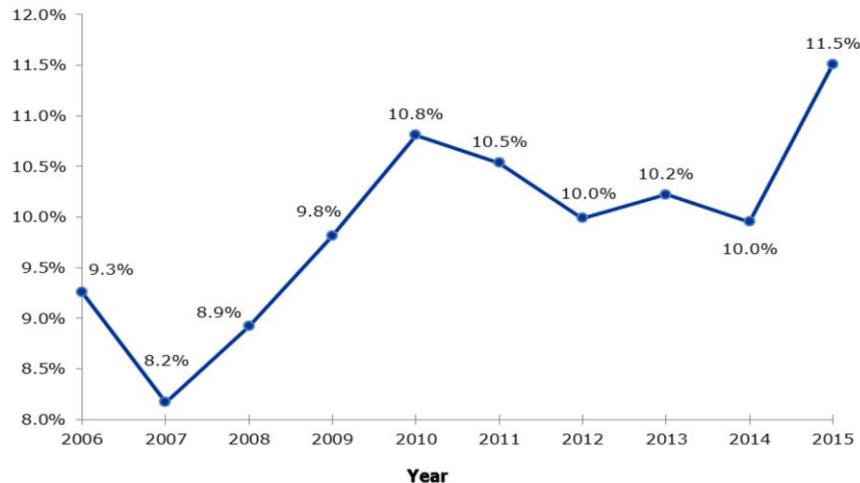
General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation¹

Prepared by the European Medicines Agency and its Paediatric Committee



Figure 2. Proportion of clinical trials that include children

Percentage of paediatric trials
(of all trials, by start year)



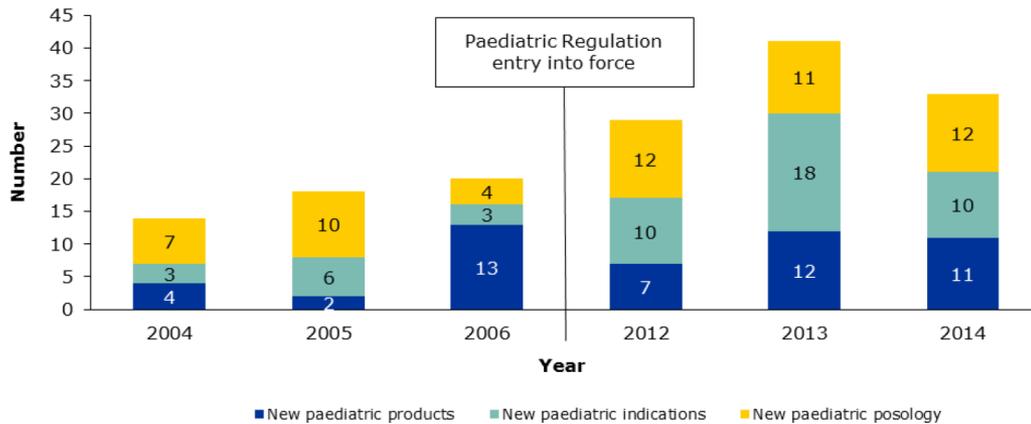
Note: A paediatric trial is a trial that includes at least one participant below 18 years of age.

Source: EudraCT database

小児対象試験の
割合の推移

Figure 3. Number of centrally authorised products (CAPs) becoming available for children in 2004-2006 and 2012-2014 (new initial marketing authorisations, new paediatric indications (SmPC Section 4.1) or new posology information (SmPC Section 4.2) for already authorised products).

Number of new paediatric products, indications and posology
2004-2006 and 2012-2014



Source: EMA database (SIAMED)

小児用法用量の承認数等の推移



2019年7月17日現在
1,866件のPIPが登録されている。

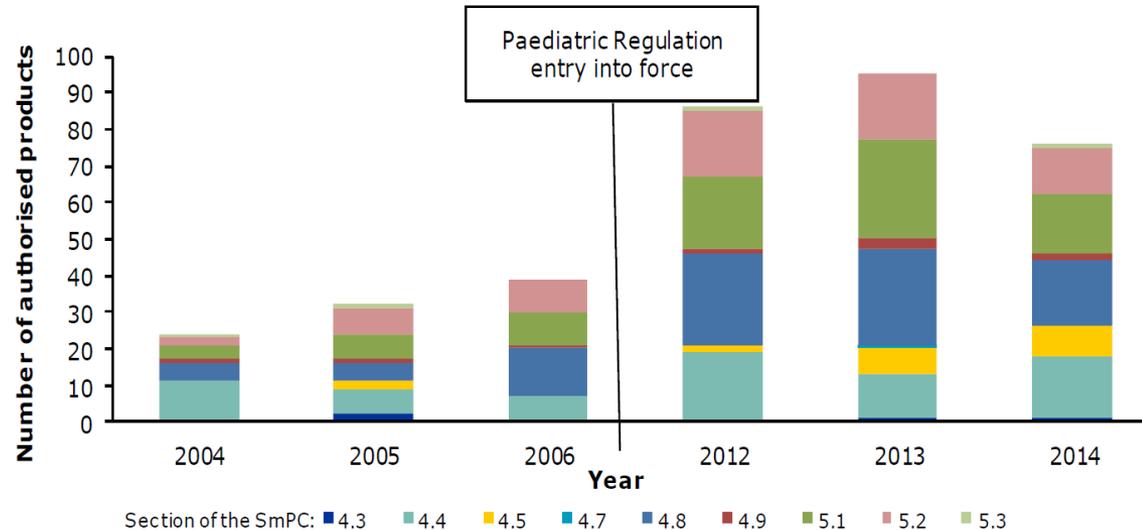
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/ema_group_types/ema_pip

SmPCにおける小児に関する記載状況



Figure 4. Number of centrally authorised products (CAPs) with paediatric information updates in SmPC sections other than new indication or posology in 2004-2006 and 2012-2014

Paediatric changes to SmPC sections for CAPs
(type II variations)



本日の内容

◆ 小児用医薬品開発を取り巻く環境

- 小児用医薬品開発の現状
- 海外での取り組み
- 日本での取り組み

◆ 今後の展望（法改正等）

日本における取り組み

欧米とは異なり、小児用医薬品開発を義務付ける法規制はない

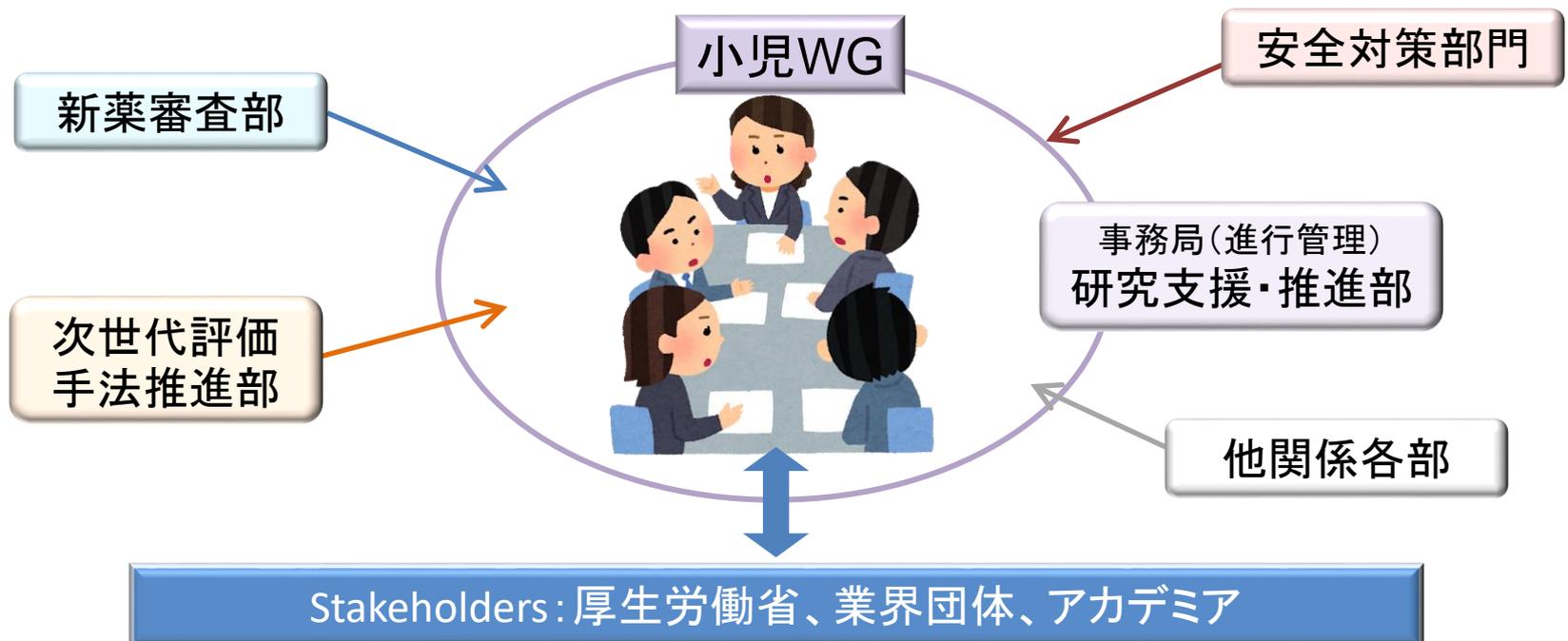
日本における小児用医薬品開発に係る インセンティブ制度や取り組み

- 再審査期間の延長
- 薬価加算（5～20%）
- 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
- 特定領域治験等連携基盤整備事業（小児治験ネットワーク）

PMDAの取り組み～小児WG～

■ 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



PMDAの取り組み～小児WG～

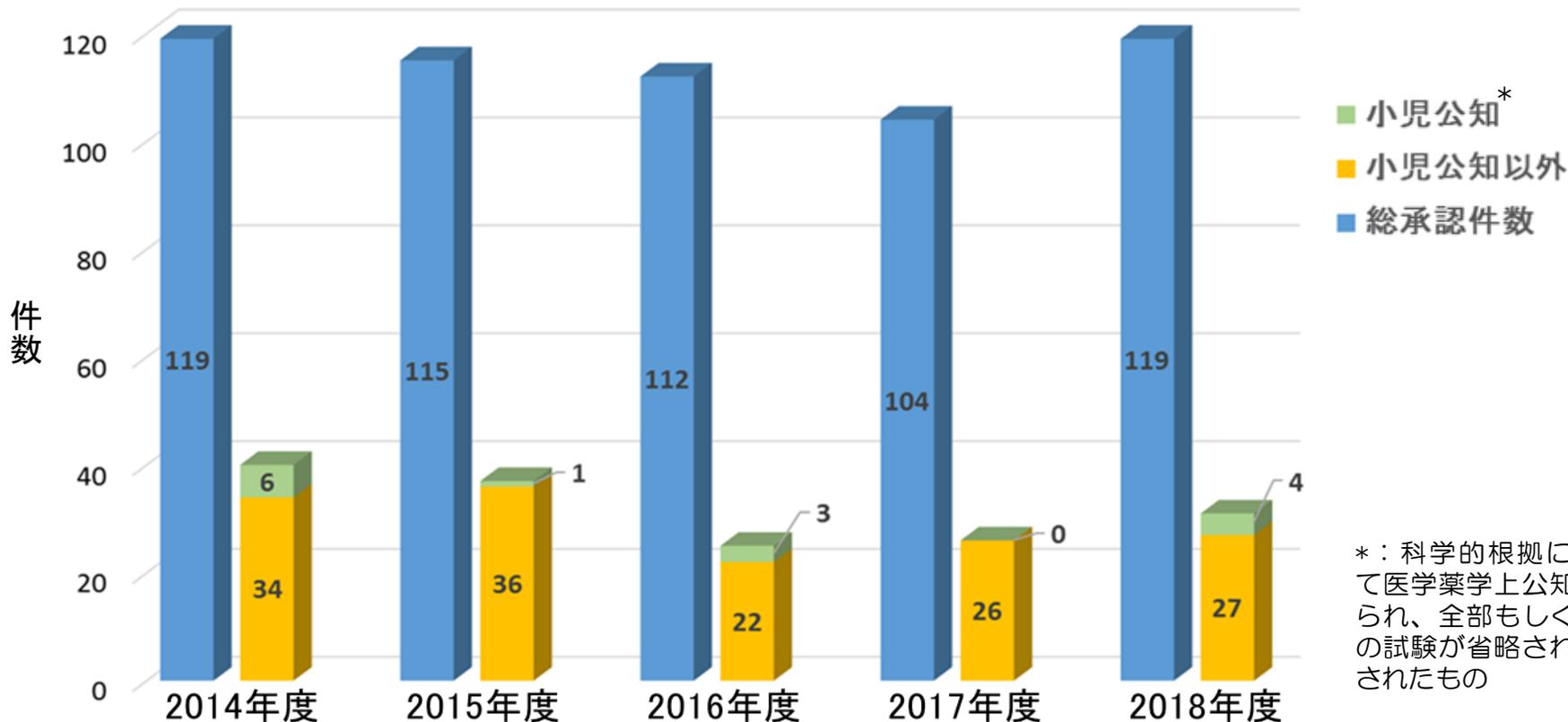
<小児WGの主な活動>

- 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、サイドミーティングへの参加 等
- 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
- ICHに関する対応

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・用量が設定されてい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

本日の内容

- ◆ 小児用医薬品開発を取り巻く環境
 - 小児用医薬品開発の現状
 - 海外での取り組み
 - 日本での取り組み

- ◆ 今後の展望（法改正等）

法改正の概要

<検討中の法改正（現状：閉会中審査）>

■ 特定用途医薬品等の指定

優先審査

研究資金の確保
及び税制上の措置

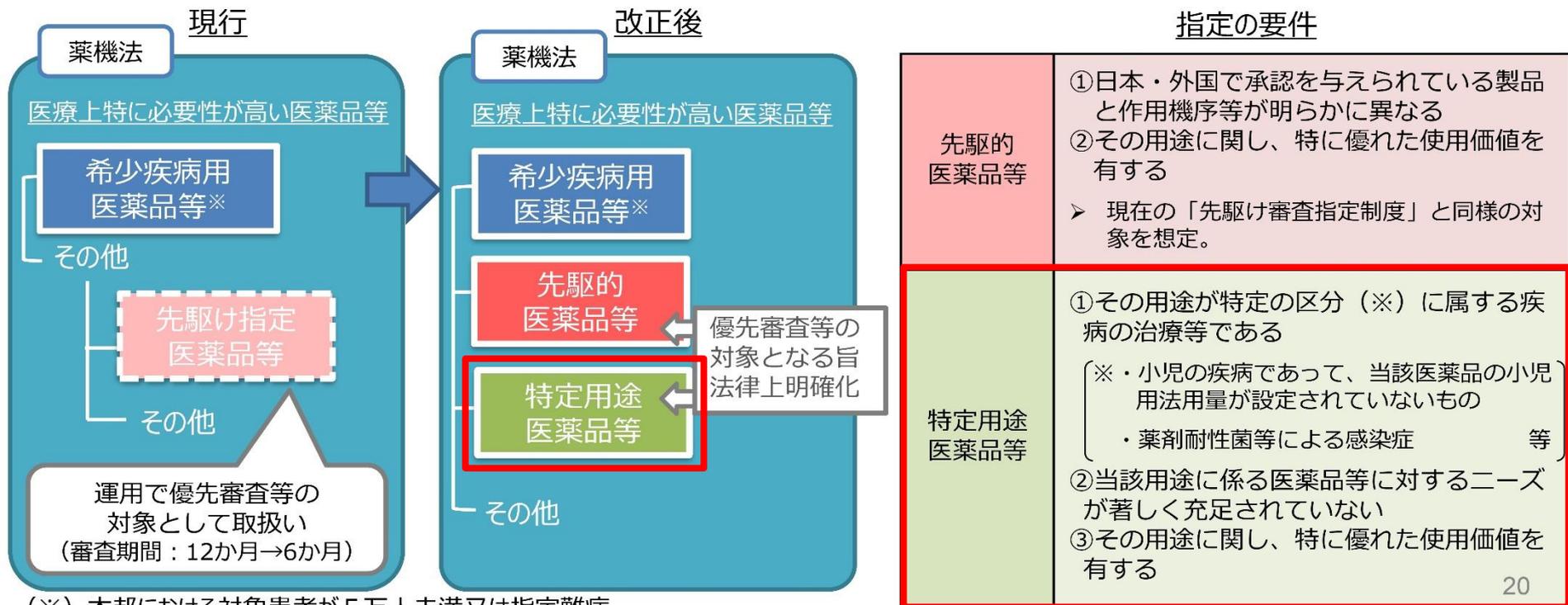
<指定要件>

- その用途が特定の区分に属する疾病の治療等である
 - 小児の疾病であって、当該医薬品の小児用法用量が設定されていない
 - 薬剤耐性菌等による感染症
- 当該用途に係る医薬品等に対するニーズが著しく充足されていない
- その用途に関し、特に優れた使用価値を有する

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律等の一部を改正する法律案

「先駆け審査指定制度」の法制化等

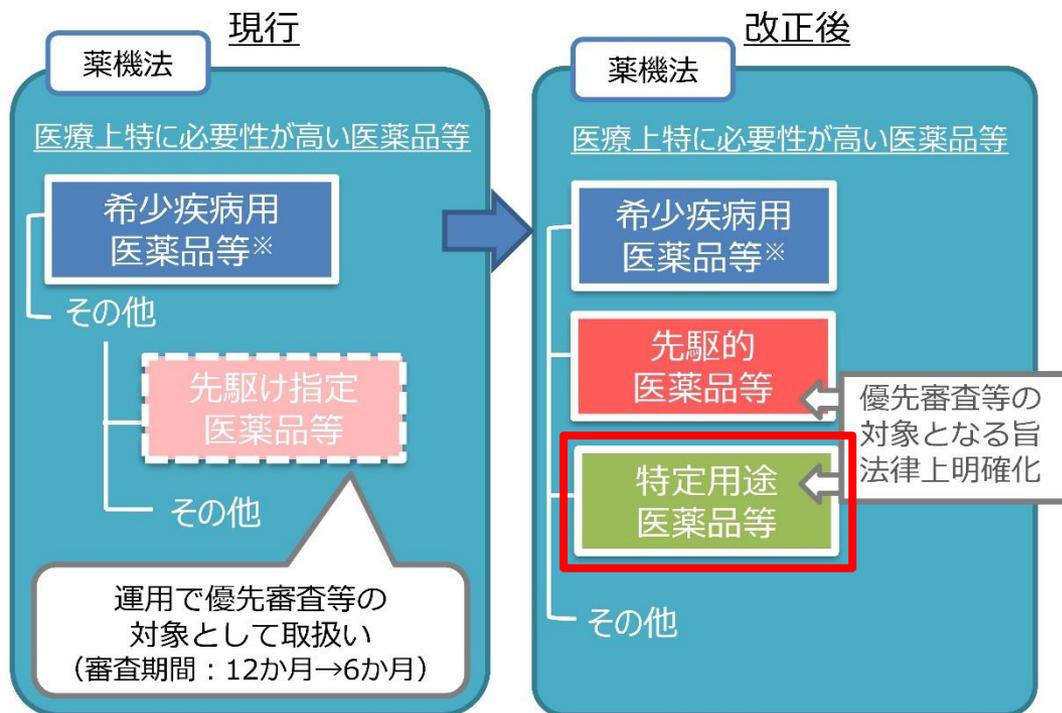
- 日本・外国で承認を与えられている医薬品等と作用機序が明らかに異なる医薬品・医療機器・再生医療等製品を「**先駆的医薬品**」等として指定する制度を法制化する。指定を受けた場合は優先審査等の対象となることを法律上明確化する。
 - 小児用法用量が設定されていない医薬品など、医療上のニーズが著しく充足されていない医薬品等について、「**特定用途医薬品**」等として指定する制度を法制化する。指定を受けた場合は優先審査等の対象となることを法律上明確化する。
 - 特定用途医薬品等については、現行の希少疾病用医薬品等と同様、試験研究を促進するための必要な資金の確保及び税制上の措置を講じる（その特定の用途に係る患者数が少ないものに限る）ことを法律に規定する。
- (※) 税制優遇措置については、平成31年税制改正の大綱に既に位置づけられている。



(※) 本邦における対象患者が5万人未満又は指定難病

<https://www.mhlw.go.jp/content/10807000/000510963.pdf>

小児の用法・用量が設定されていない医薬品等を「特定用途医薬品」として指定し、優先審査等の対象とすることを法律制度により明確化



指定の要件

先駆的医薬品等	<ul style="list-style-type: none"> ①日本・外国で承認を与えられている製品と作用機序等が明らかに異なる ②その用途に関し、特に優れた使用価値を有する <p>➢ 現在の「先駆け審査指定制度」と同様の対象を想定。</p>
特定用途医薬品等	<ul style="list-style-type: none"> ①その用途が特定の区分（※）に属する疾病の治療等である <p>〔※・小児の疾病であって、当該医薬品の小児用法用量が設定されていないもの ・薬剤耐性菌等による感染症 等〕</p> <ul style="list-style-type: none"> ②当該用途に係る医薬品等に対するニーズが著しく充足されていない ③その用途に関し、特に優れた使用価値を有する

20

(※) 本邦における対象患者が5万人未満又は指定難病

まとめ

- 本邦においては、欧米と異なり小児医薬品開発を義務づける法制度はないが、これまで小児医薬品の開発促進のために様々な取組みを行ってきた
- 薬機法において、小児用法用量設定等の医療上充足されていないニーズを満たす医薬品を特定用途医薬品として指定する新たな枠組みを作り、特定用途医薬品は優先審査等の対象となる予定
- 解決すべき問題は多々あるものの、本改正が小児医薬品の更なる開発促進の一助となることを期待する