

小児用医薬品開発促進に向けた行政の取り組み

医薬品医療機器総合機構
新薬審査第四部/小児医薬品WG
山岸 義晃

COI開示

日本小児臨床薬理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。

本日の内容

- 小児用医薬品開発における国内外の法制度の概況

- 開発困難性を乗り越えるための取組について
 - 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議/希少疾病医薬品制度
 - 国内外の関係者との連携
 - リアル・ワールドデータの活用
 - モデルリング & シミュレーション

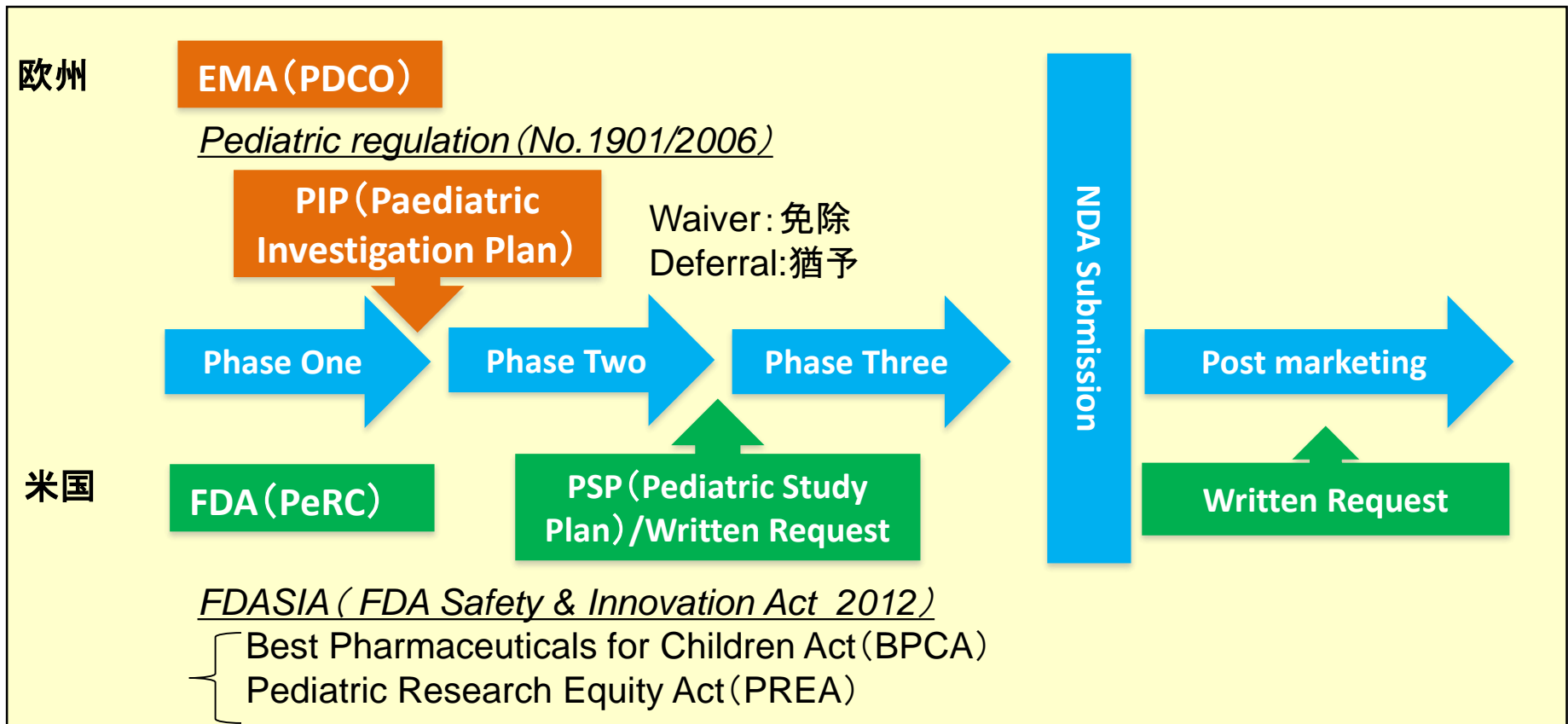
- まとめ

本日の内容

- 小児用医薬品開発における国内外の法制度の概況
- 開発困難性を乗り越えるための取組について
 - 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議/希少疾病医薬品制度
 - 国内外の関係者との連携
 - リアル・ワールドデータの活用
 - モデルリング & シミュレーション
- まとめ

海外における小児医薬品の開発

欧米では小児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。



日本の取り組み



■ 再審査期間の延長

- 開発時の臨床試験においては小児に関する情報は限られていることから、従前より、再審査期間中に適切な市販後調査を実施し、これらの患者に医薬品をより適正に使用するための情報を収集すること（1999年2月4日医薬発第107号）

小児用医薬品開発を 法的に義務付ける規制はない

は、再審査期間中に行う特別調査等及び臨床試験を勘案し、再審査期間を10年を超えない範囲で一定期間延長する（2000年12月27日医薬発第1324号）

■ 薬価加算（5～20%）

- 小児に係る効能効果／用法・用量が含まれ、比較薬が小児加算適用されていない新規収載品（国内で小児効能・効果に係る臨床試験を実施していない場合を除く）（2016年2月10日保発0210第1号）

小児用医薬品開発プログラムの最適化

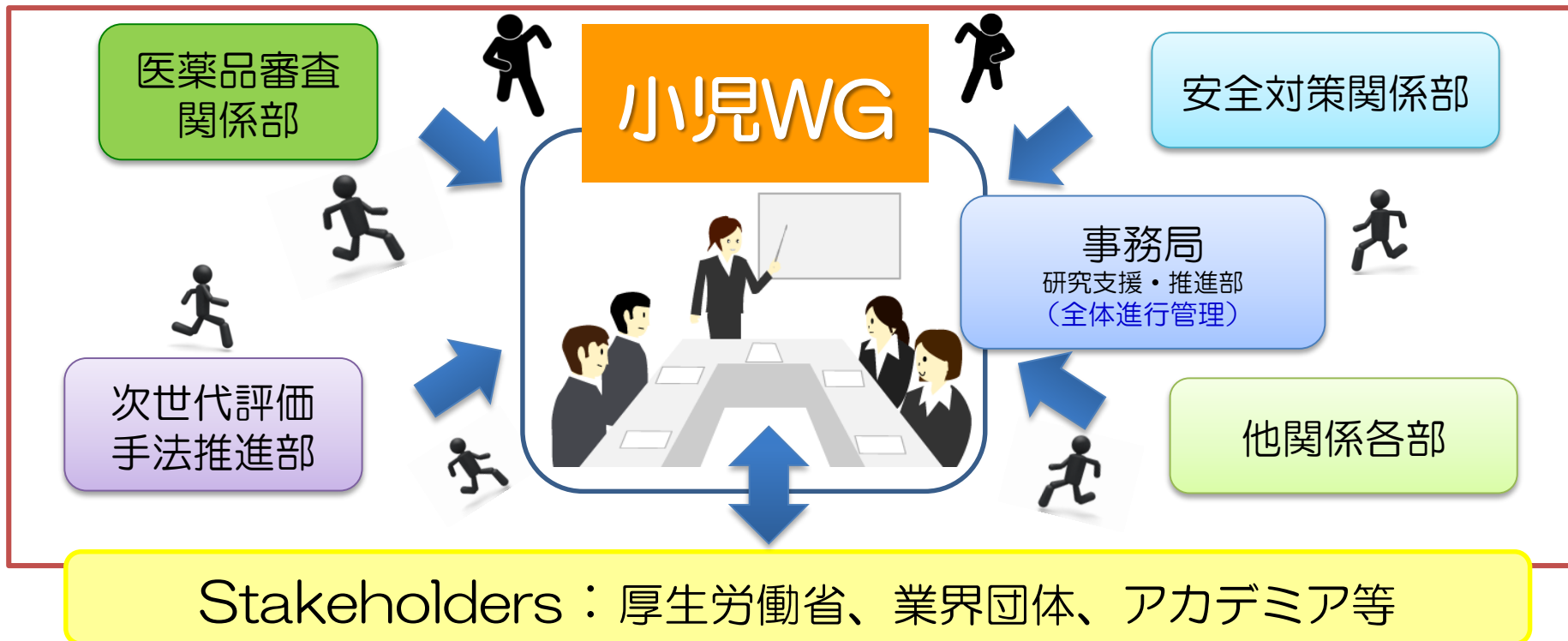
- 小児集団は脆弱なサブグループであり、小児被験者の権利を守り、過度の危険から保護する特別な配慮が必要である。 (ICH E11 2.6)
- 原則として、小児の被験者から法的に定められた同意を得ることはできない。(ICH E11 2.6.3)



開発医薬品による不必要な曝露は最小限とし、既存の知見を最大限に活用した効率的な開発を検討する。

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



<http://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/standards-development/cross-sectional-project/0007.html>

本日の内容

- 小児用医薬品開発における国内外の法制度の概況
- 開発困難性を乗り越えるための取組について
 - 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議/希少疾病医薬品制度
 - リアル・ワールドデータの活用
 - 国内外の関係者との連携
 - モデルリング & シミュレーション
- まとめ

本日の内容

- 小児用医薬品開発における国内外の法制度の概況
- 開発困難性を乗り越えるための取組について
 - 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議/希少疾病医薬品制度
 - リアル・ワールドデータの活用
 - 国内外の関係者との連携
 - モデルリング & シミュレーション
- まとめ

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

医療上必要な医薬品や適応(未承認薬等)を解消するため、医療上の必要性の評価、承認のために必要な試験の有無・種類の検討などを行う。未承認薬・適応外薬に係る要望を公募。募集期間は第Ⅰ回は2009年6月18日から8月17日まで、第Ⅱ回は2011年8月2日から9月30日まで、第Ⅲ回は随時募集で、第一期を2013年8月1日から12月27日まで、第二期を2014年6月30日まで、第三期を2014年12月31日まで、第四期を2015年6月30日までとしてとりまとめた。現在は第Ⅳ回として、随時募集で要望を募集中(2015年7月1日から2017年11月30日までをとりまとめた)。

○未承認薬

欧米等6ヶ国(米、英、独、仏、加、豪)のいずれかの国で承認されていること。

○適応外薬

欧米等6ヶ国(米、英、独、仏、加、豪)のいずれかの国で承認(一定のエビデンスに基づき特定の用法・用量で広く使用されている場合を含む)されていること。

○未承認薬迅速実用化スキーム対象品目

欧米等6ヶ国(米、英、独、仏、加、豪)のいずれの国でも未承認薬であるが、一定の要件を満たしていること。

次の(1)及び(2)の両方に該当し、「医療上の必要性が高い」

(1)適応疾病の重篤性が次のいずれかの場合

- ア 生命の重大な影響がある疾患(致死的な疾患)
- イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

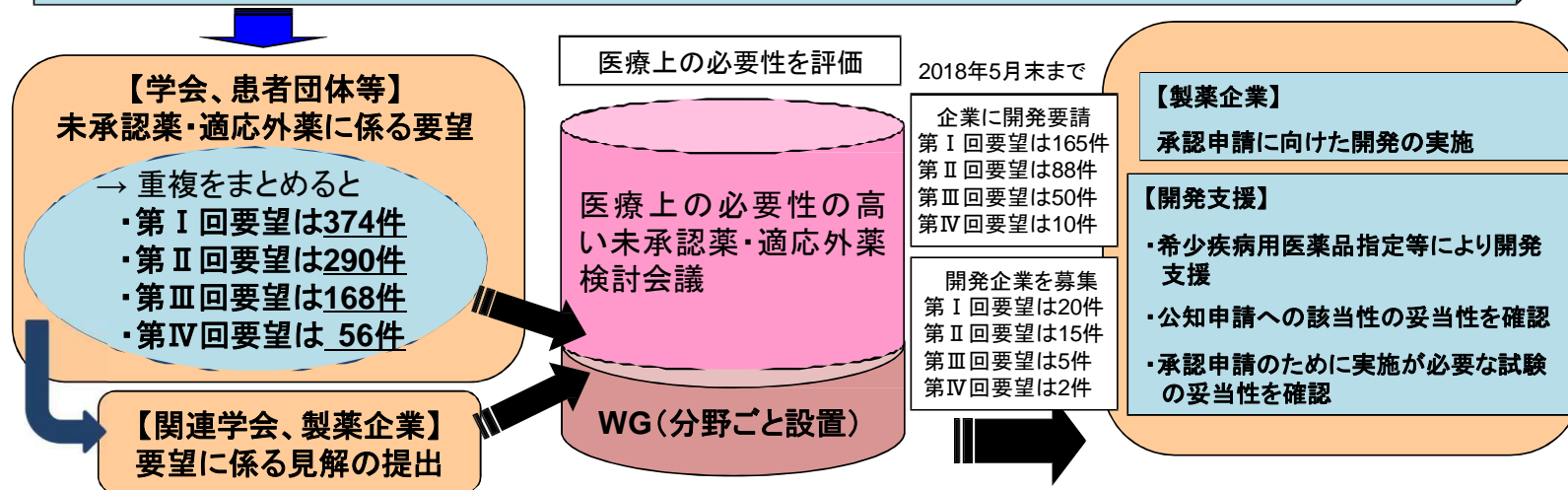
(2)医療上の有用性が次のいずれかの場合

<未承認薬、適応外薬>

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

<未承認薬迅速実用化スキーム対象品目>

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 国内外の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている



日・米・欧の稀少疾病医薬品制度

	日本	米国	欧州
関連法規	薬機法第77条の2	Orphan Drug Act	Regulation EC No.141
施行年	1993	1983	2000
指定要件	患者数5万人未満 (1万人あたり3.9人)	患者数20万人以下 (1万人あたり6.5人)	人口1万人あたり5人
	医療上の必要性	開発コストを米国で回収 できない	生命を脅かす、非常に 重篤
	開発の可能性		医療上の必要性
指定数 (施行開始より2012年まで)	269件	2614件	1000件
市場独占期間	10年	7年	10年
迅速承認制度	あり	あり	あり
申請費用の優遇	あり	あり	あり
助言・指導の優遇	あり	あり	あり
税制措置	あり	あり	あり

Franco P. Drug Discov Today.;18: 163-72,2013

本邦の希少疾病用医薬品・医療機器への開発支援

- 希少疾病用医薬品・医療機器への開発支援として、希少疾病用医薬品等を指定し、優先的な治験相談及び優先審査、試験研究費への助成金交付、税制措置上の優遇などの優遇措置を行っている。

※ ①対象患者数が5万人に達しないこと又はその用途が指定難病であること、②医療上の必要性が高いこと、③開発の可能性が高いこと、の3つの要件を満たす医薬品等

希少疾病用医薬品等の指定要件

対象患者

- 国内の対象患者数が5万人に達しない疾患※

※ 平成27年4月1日から、用途が「指定難病」の場合、5万人以上の疾患であっても本要件を満たすものとする

医療上の必要性

- 代替する適切な医薬品等又は治療方法がないこと、又は既存の医薬品と比較して著しく高い有効性又は安全性が期待されること

開発の可能性

- 対象疾病に対して、当該医薬品等を使用する根拠があり、開発計画が妥当であること

これらの条件を満たす医薬品等を指定
(医薬品医療機器法第77条の2)

支援等の内容について

優先的な治験相談及び優先審査の実施

＜医薬品医療機器総合機構
(平成31年度目標)＞

総審査期間

➔ 新医薬品：優先品目9ヵ月（通常品目12ヵ月）※
新医療機器（優先品目）は10ヵ月（通常品目は14ヵ月）※

申請手数料の減額

※※

試験研究費への助成金交付

＜医薬基盤・健康・栄養研究所＞

指定から承認申請までに必要な試験研究に要する直接経費の2分の1に相当する額を上限。

税制措置上の優遇措置

＜医薬基盤・健康・栄養研究所による認定＞

助成金を除く希少疾病用医薬品等の試験研究費総額の20%が税控除の対象。

研究開発に関する指導・助言

＜医薬基盤・健康・栄養研究所＞

※ 目標値は、優先品目、通常品目共に80%マイル値

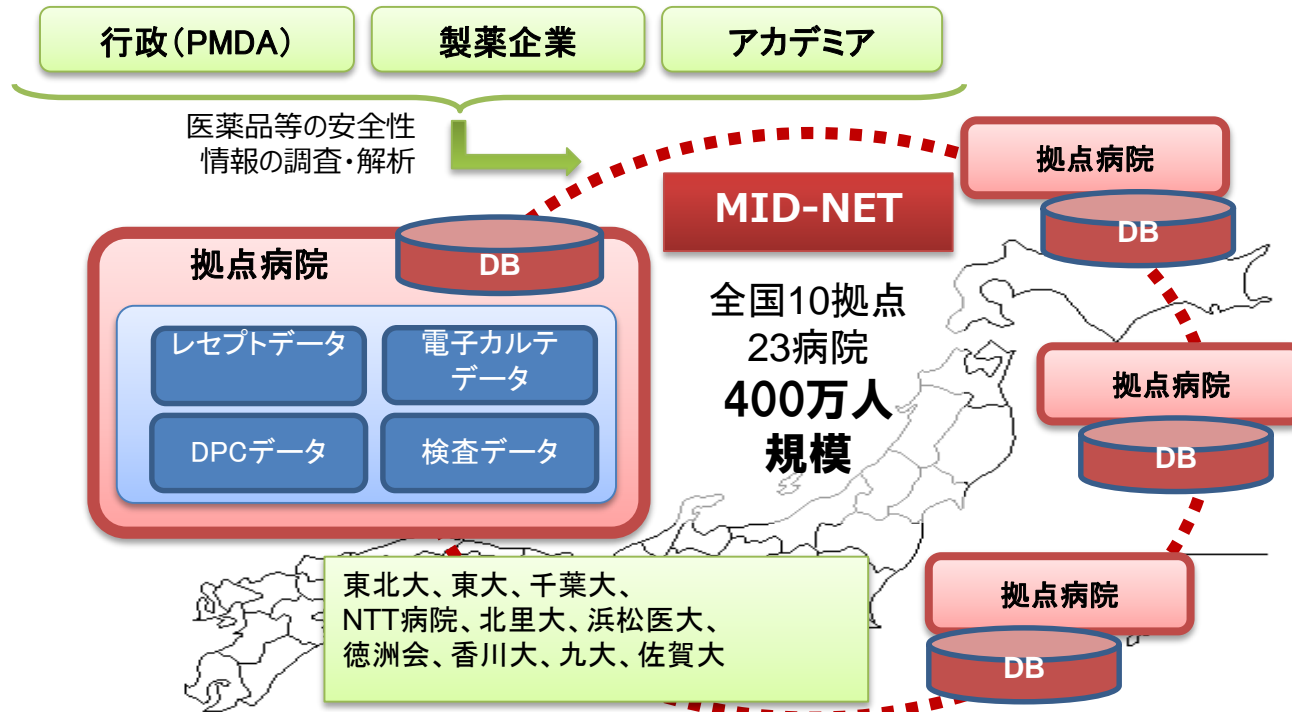
※※ 医療用医薬品の場合のみ

本日の内容

- 小児用医薬品開発における国内外の法制度の概況
- 開発困難性を乗り越えるための取組について
 - 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議/希少疾病医薬品制度
 - リアル・ワールドデータの活用
 - 国内外の関係者との連携
 - モデルリング & シミュレーション
- まとめ

医療情報データベース推進事業の概要

- ◆ 電子カルテ等の医療情報を大規模に収集・解析を行う**医療情報データベース (MID-NET)** を PMDA に構築。ビッグデータの活用により、**医薬品等の安全対策の高度化を推進**する。
- ◆ 平成30年度より**行政・製薬企業・アカデミア**による**利活用**が可能な、MID-NETを本格運用を開始。



- **副作用の発現頻度を把握**し、他剤との比較が可能
 - 副作用情報・投与実態等の**能動的な収集**が可能
- ⇒ **医薬品等の安全対策の高度化が期待**

クリニカル・イノベーション・ネットワーク 推進プロジェクト

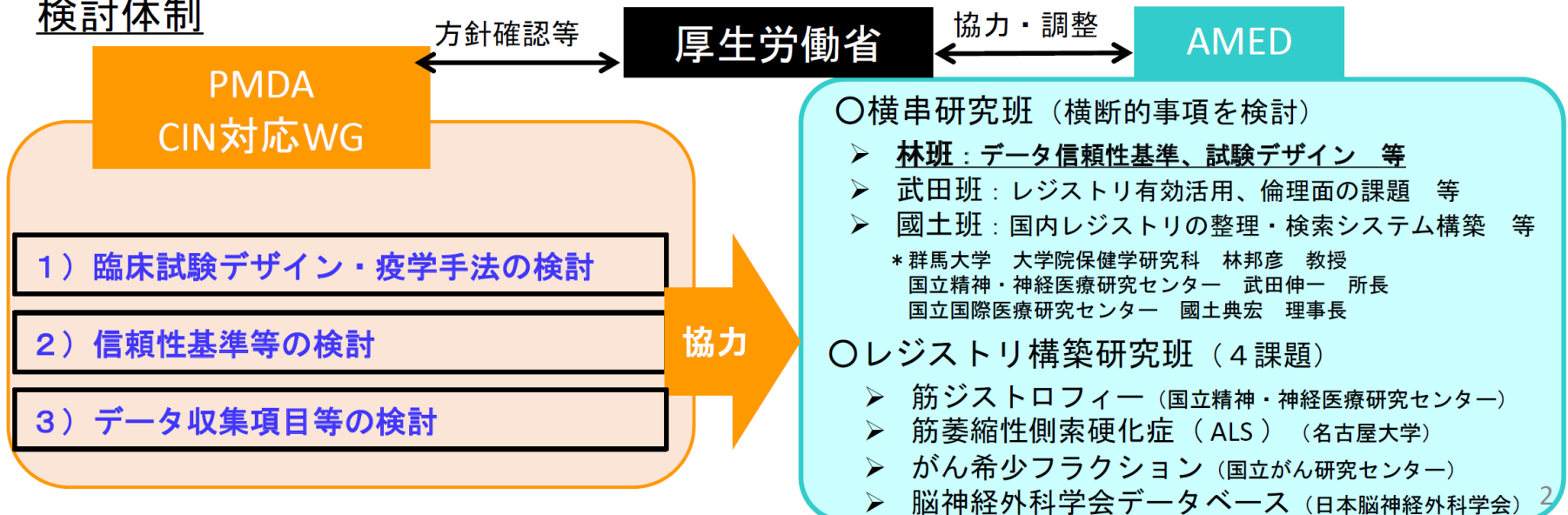
国際的な動向 ～規制判断へのリアルワールドデータ活用の方向性～

- リアルワールドエビデンスプログラム(米国FDA)
- 患者疾患レジストリ利用に関するディスカッションペーパー(欧州EMA)
- ICH GCP Renovation: 臨床試験の一般指針(E8)の近代化、ICH GCP(E6)の包括的見直し
- 患者レジストリから生成されたデータの利用に関する医療機器規制当局向けガイダンス(IMDRF)

患者レジストリ・データの活用(目指す将来像)

- ランダム化比較試験が困難な場合の対照群データ等 → 承認申請評価資料
- 製造販売後調査 → 再審査申請の評価資料

検討体制



本日の内容

- 小児用医薬品開発における国内外の法制度の概況
- 開発困難性を乗り越えるための取組について
 - 未承認薬・適応外薬検討会議/希少疾病医薬品制度
 - リアル・ワールドデータの活用
 - 国内外の関係者との連携
 - モデルリング & シミュレーション
- まとめ

産官学での意見交換

産官学で課題の共有や議論

PMDA主催
小児用医薬品の開発促進を目指して
～子供の未来のために今できること～
2016年11月28日開催

関連学会からの提言



小児医薬品開発の推進に向けた提言

中川他: 日本小児科学会誌120巻10号1453-1461 (2016年)

AMED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事業(H25-H28)の検討成果として作成

- 1 行政への法制化の提案
- 2 小児への必要性を検討する組織の提案
- 3 PMDAに新たな「小児部門」組織化の要望
- 4 企業にとってのインセンティブの明確化
- 5 新生児を含むすべての年齢層での開発にむけた提案
- 6 レジストリー研究の推進とアーカイブの活用
- 7 治験実施体制の整備
- 8 臨床研究教育と人材育成
- 9 国民への啓発

第12回臨床研究部会 (2019年5月6日開催) 資料より

日本製薬工業協会主催 小児医薬品開発ワークショップ 2019年7月12日開催

小児医薬品開発ワークショップ プログラム

総合司会: 日本製薬工業協会 臨床評価部会小児医薬品開発チーム 佐藤且章

1. 開会の言葉 日本小児科学会会長 高橋孝雄先生
2. 基調講演: 小児抗がん剤開発のためのBMSの取り組み
ブリistol・マイヤーズスクイブ株式会社
専務執行役員 日本・韓国・台湾 研究開発部門長 橋上聖
3. 小児がんの医薬品開発 司会: 医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部長 清原宏真
・小児がんでの薬剤開発戦略について 国立がん研究センター 小川千登世
・小児がん領域の最近の薬剤開発について
医薬品医療機器総合機構 ワクチン等審査部/新薬審査第五部併任 崎山美知代
・Adolescentsを成人試験に入れるときの考え方、FDA ガイダンス関連 (仮)
Office of Pediatric Therapeutics, Office of Clinical Policy and Programs, Office of the Commissioner,
Food and Drug Administration
Donna L. Snyder MD
4. Pediatric Extrapolation 司会: 日本製薬工業協会 臨床評価部会副部長 今井康彦
・ICH E11R1の概説及び現在検討中のICH E11Aについて (仮)
PMDA 次世代評価手法推進部 木島慎一
・企業見地による Pediatric Extrapolation (仮)
日本製薬工業協会 臨床評価部会小児医薬品開発チーム 齊藤正子
休憩
5. パネルディスカッション 司会: 日本製薬工業協会 臨床評価部会部長 近藤充弘
医薬品医療機器総合機構 国際部部长 佐藤淳子
6. 閉会の言葉 医薬品医療機器総合機構 新薬審査等担当上席審議役 宇津忍

小児医薬品開発ネットワーク



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development

※1 AMED「医療研究開発革新基盤創成事業」(CICLE)

調査研究補助

本取り組みにより我が国における小児科領域の薬剤開発を促進する！

※1

開発費を貸付補助

伴走型支援

小児医薬品研究開発研究班

Priority list

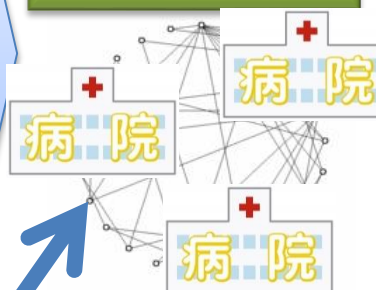
日本小児科学会

※2

国際共同研究支援事務局(仮称)

必要に応じ連携

海外小児治験ネットワーク



各診療分野での小児効能・小児用量等(小児希少疾病も含む)の開発が必要な優先順位リスト(Priority list)の作成

国内小児治験ネットワーク

依頼品目の開発に協力



国際共同研究・国際共同治験

事業終了後に原則年賦返済(無利子)

※1

PIP
PSP

開発依頼

各企業

承認取得

※2 国立成育医療研究センター

PMDA-FDA 合同セミナー

- 2018年度:6月11日～14日開催 12カ国から24名が参加
- 2019年度:7月8日～11日開催 13か国・地域及びWHOから26名が参加
- アカデミア、FDA及びPMDAが講師を務め、以下の内容を共有
 - PMDAの概要と日本における小児医薬品開発の最新情報
 - FDAの概要と米国における小児医薬品開発の最新情報
 - ICH E11
 - データの外挿、倫理問題
など
- 小児医薬品開発時の臨床試験に関するケーススタディの実施



日欧米以外の国と小児開発における知識・経験を共有することにより、国際共同試験の実施の可能性が高くなり、小児医薬品開発の促進が期待される。

本日の内容

- 小児用医薬品開発における国内外の法制度の概況
- 開発困難性を乗り越えるための取組について
 - 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議/希少疾病医薬品制度
 - リアル・ワールドデータの活用
 - 国内外の関係者との連携
 - モデルリング & シュミレーション
- まとめ

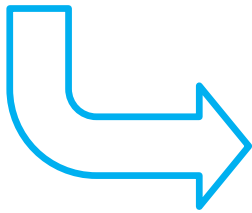
モデル&シミュレーションの活用 に向けたPMDAの取組み

1. モデル&シミュレーション (M&S) 検討プロジェクトチーム



PMDA内のM&Sに関する知識の利用・共有体制の強化

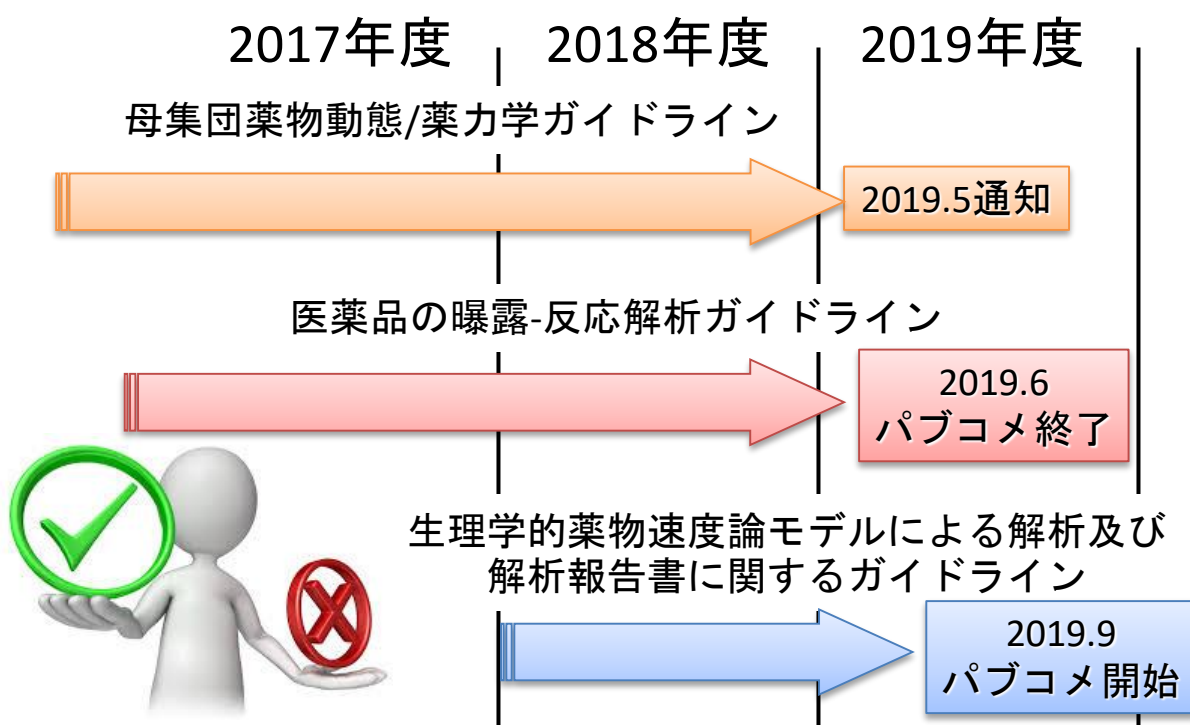
- 薬物動態・臨床薬理、生物統計、臨床医学、その他
- 専門分野、部横断的な共有・議論が可能な体制
- PMDA内の他のPTと協力（小児医薬品WG、オーファン医薬品WG、心血管リスク評価PT）



- 個別品目のM&S関連事項の科学的評価・方針決定
- 知識と経験の内部共有、外部発信

2. 海外規制当局とのクラスター活動（EMA、FDA、PMDA、HC、TGA）

AMED研究事業において 作成中のモデル&シミュレーション関連の行政指針



薬生薬審発 0515 第1号
令和元年5月15日

各都道府県衛生保健部(局)長 様

「医薬品の曝露-反応解析ガイドライン(案)」に関する御意見の募集について

令和元年5月16日
厚生労働省医薬・生活衛生局
医薬品審査管理課

臨床
析を
成13
「薬物
近年
に母集
国際化
価、民
高い解
された
通知を

近年、医薬品開発において適切な用法・用量の検討やより効率的な試験デザインを立案すること等を目的として、用量-反応関係の検討に加えて、薬物動態解析データを用いた曝露-反応関係を検討することが普及しています。曝露-反応関係の検討では母集団薬物動態解析が適応されることが多いことから、「母集団薬物動態/薬力学解析ガイドライン」について(令和元年5月15日付け薬生薬審発0515第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)において、母集団薬物動態解析の実施における留意点等が示されているところです。

厚生労働省では、当該通知の公表に引き続き、現時点における科学的に妥当な一般的な指針として、曝露-反応関係を検討する際の基本的考え方及び留意点を示すためのガイドライン案を別紙のとおり検討しております。

つきましては、広く国民の皆様から御意見を賜るべく、本件に関する御意見を以下の要領で募集いたします。お寄せいただいた御意見については、内容を検討の上、最終的な決定における参考とさせていただきます。

なお、お寄せいただいた御意見に対する個別の回答はいたしかねますので、あらかじめ御了承願います。また、電話での御意見は受け付けかねます。

まとめ

- 小児用医薬品開発は、既存の知見を最大限に活用した効率的な開発をおこなう必要がある。
- 本邦では、これまで、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」における検討や、希少疾病用医薬品制度等を活用し、小児用医薬品開発を推進してきている。
- 今後、RWDの利活用のための基盤整備を進め、アカデミアや国内外の関係者との連携、M&Sのさらなる活用により、小児用医薬品の開発が推進されることが期待される。