

国内外規制当局の小児医薬品開発への 取り組み

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
小児医薬品WG／ワクチン等審査部
崎山美知代

- 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。

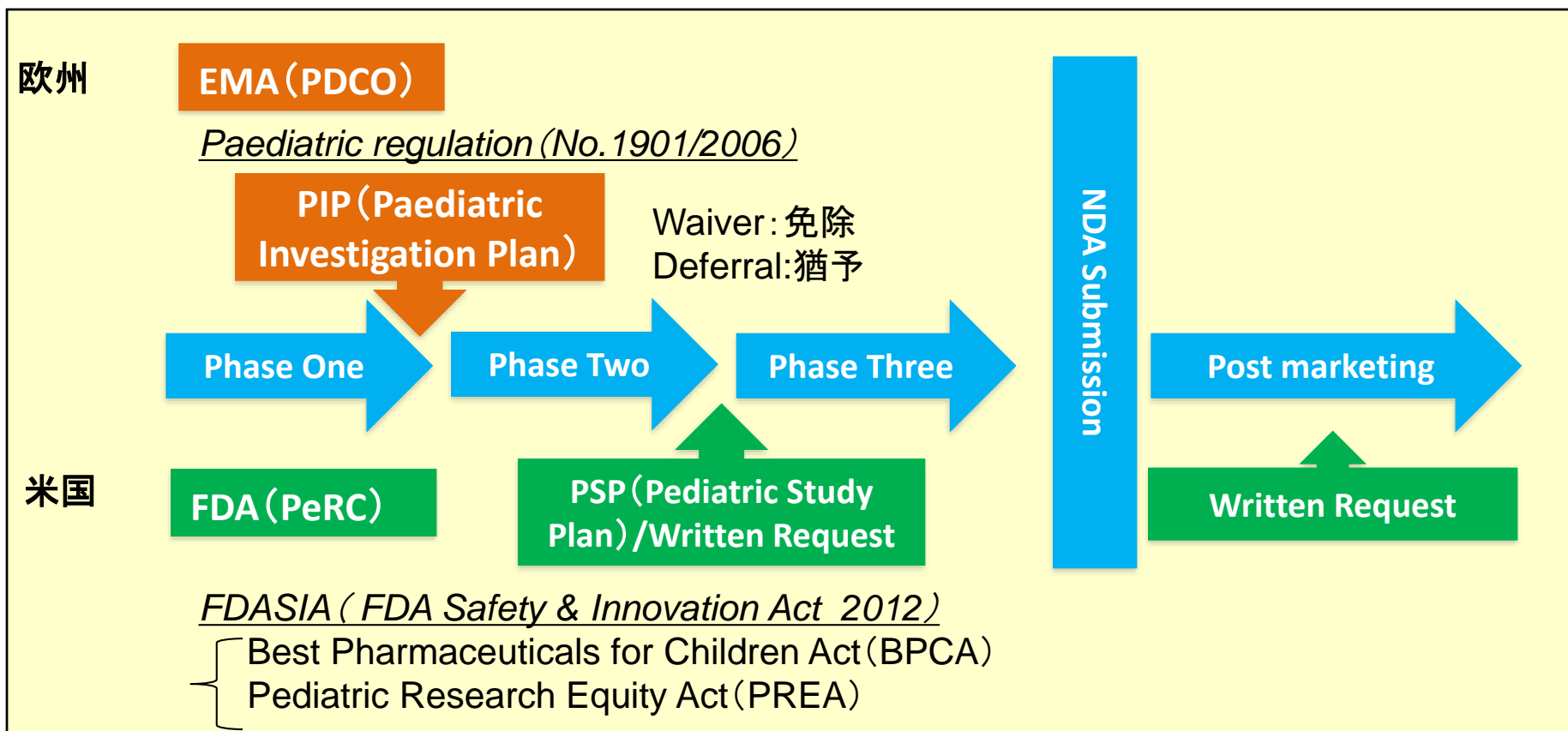
本日の内容

- 海外の取り組みについて
 - 米国の取り組み
 - 欧州の取り組み

- 日本の取り組みについて

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。



米国の取り組み

年	規制	内容
1997	Food & Drug Administration Modernization Act (FDAMA)	– 任意の小児開発に対してインセンティブ(6ヶ月の販売独占権)を規定
1998	Pediatric Rule	– 新薬における小児開発の義務化(特定条件下)
2002	Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA)	– 優先審査の規定 – Office of Pediatric Therapeutics (OPT) 設立 – Pediatric Advisory Committee 設立
2003	Pediatric Research Equity Act (PREA)	– 新薬における小児開発(評価)義務を規定
2007	FDA Amendments Act (FDAAA)	– BPCAおよびPREAの延長 – Pediatric Review Committee (PeRC)設立 – 添付文書への小児試験結果記載義務化
2012	FDA Safety and Innovation Act (FDASIA)	– BPCAおよびPREAの恒久化 – Pediatric Priority Review Voucherの導入

米国の取り組み

BPCA

- 任意
- 未承認薬も含む全ての活性成分に適用され、成人の効能(疾患)に限定されない
- オーフアン医薬品にも適用
- インセンティブ: 6ヶ月の販売独占権
- 優先審査

■ Written Requests (WR)

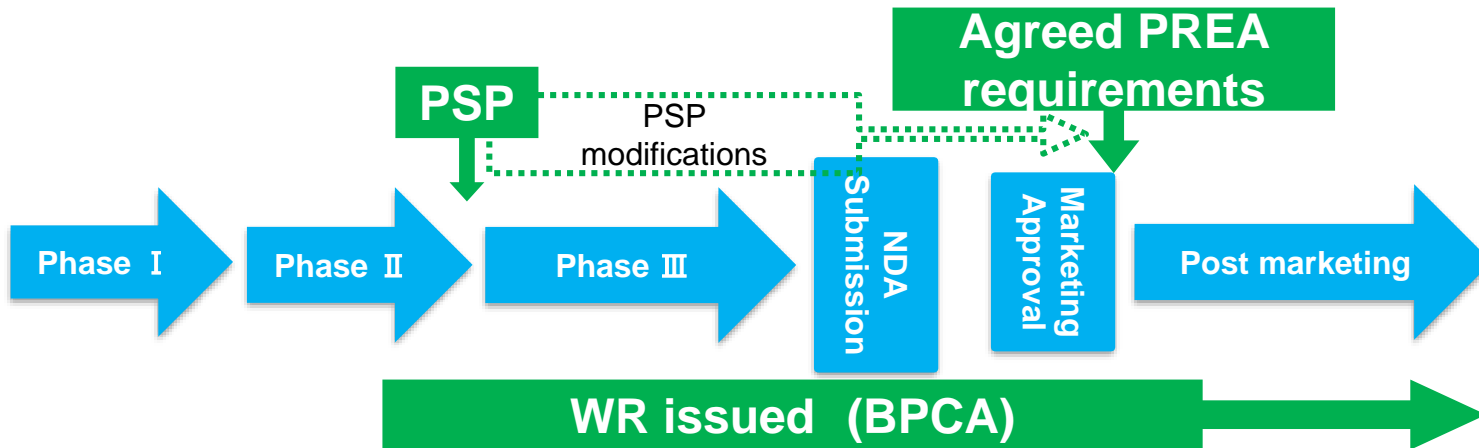
- FDAが提案する小児試験概要
- FDAは企業からのProposed Pediatric Study Request (PPSR)提出に基づき、或いは自主的にWRを発行する

PREA

- 義務
- 新有効成分、新効能、新剤形、新投与経路で開発/審査中の成人の効能(疾患)のみが対象
- オーフアン医薬品は除外
- インセンティブ: なし
- 通常審査

■ Pediatric Study Plan (PSP)

- 企業が作成し、FDAと合意する小児試験概要
- 原則として第II相試験後に提出
- 『小児用剤形の開発計画』の項あり
- Waiver(免除)、Deferral(猶予)あり



米国の成果

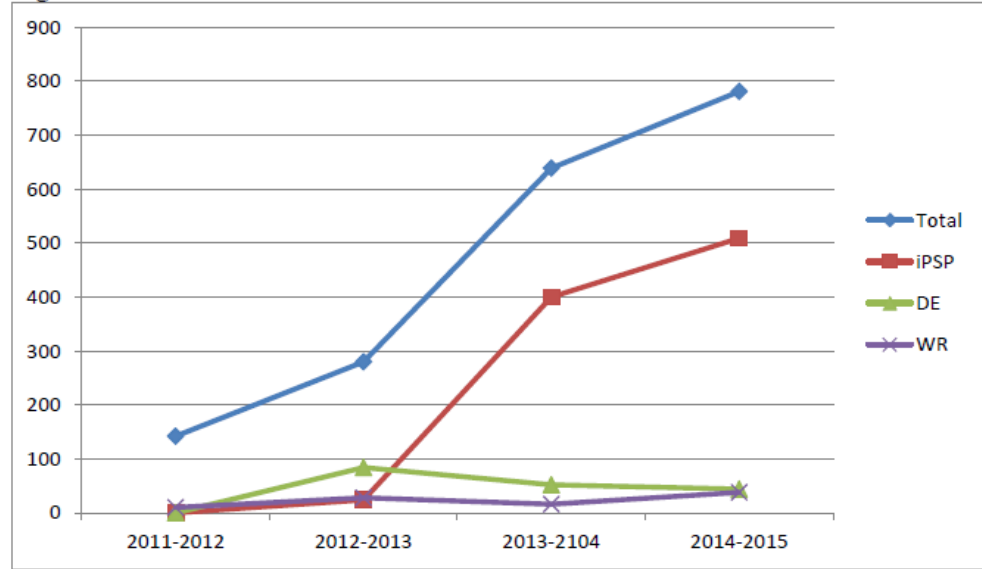
Best Pharmaceuticals for Children Act and Pediatric Research Equity Act

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/science-research/pediatrics/best-pharmaceuticals-children-act-and-pediatric-research-equity-act>

米国の成果

	Total number of products studied under BPCA	Total number of products studied under PREA	Total number of products studies under both
2012.7.9 ~ present	55	289	9
2007.9~ 2012.7	28	105	31
~ 2008.1.15		87	

<https://www.fda.gov/drugs/development-resources/reviews-pediatric-studies-conducted-under-bpca-and-prea-2012-present>

<https://www.fda.gov/drugs/development-resources/reviews-pediatric-studies-conducted-under-bpca-and-prea-2007-2012>

<https://wayback.archive-it.org/7993/20170111081709/http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm161894.htm>

欧州の取り組み

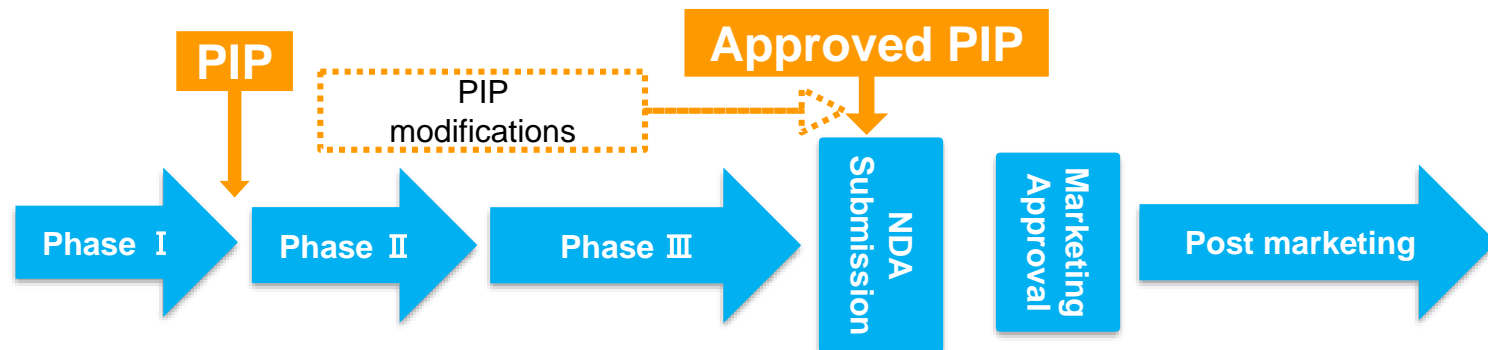
年	規制	内容
2007	Paediatric Regulation (Regulation (EC) No.1901/2006)	<ul style="list-style-type: none"> - Paediatric Committee (PDCO)設立 - 新薬における小児開発(PIP提出)の義務化 - インセンティブ*の規定

■ Paediatric Investigational Plan (PIP)

- 企業が作成し、EMAと合意する小児開発計画
- 第 I 相試験終了後に提出
- 承認申請時(成人)の添付資料にEMAと合意したPIPを含める
- 『剤形』の項あり
- Waiver(免除)、Deferral(猶予)あり

※インセンティブ

- 新薬/特許期間中の医薬品:6ヶ月の特許補完証明(Supplementary Protection Certificate:SPC)期間延長
- オーフアン指定医薬品:2年の市場独占期間追加
- 特許切れの既承認医薬品:Paediatric Use Marketing Authorization(PUMA)による8年の小児開発データ保護と10年の販売独占権



欧州の成果



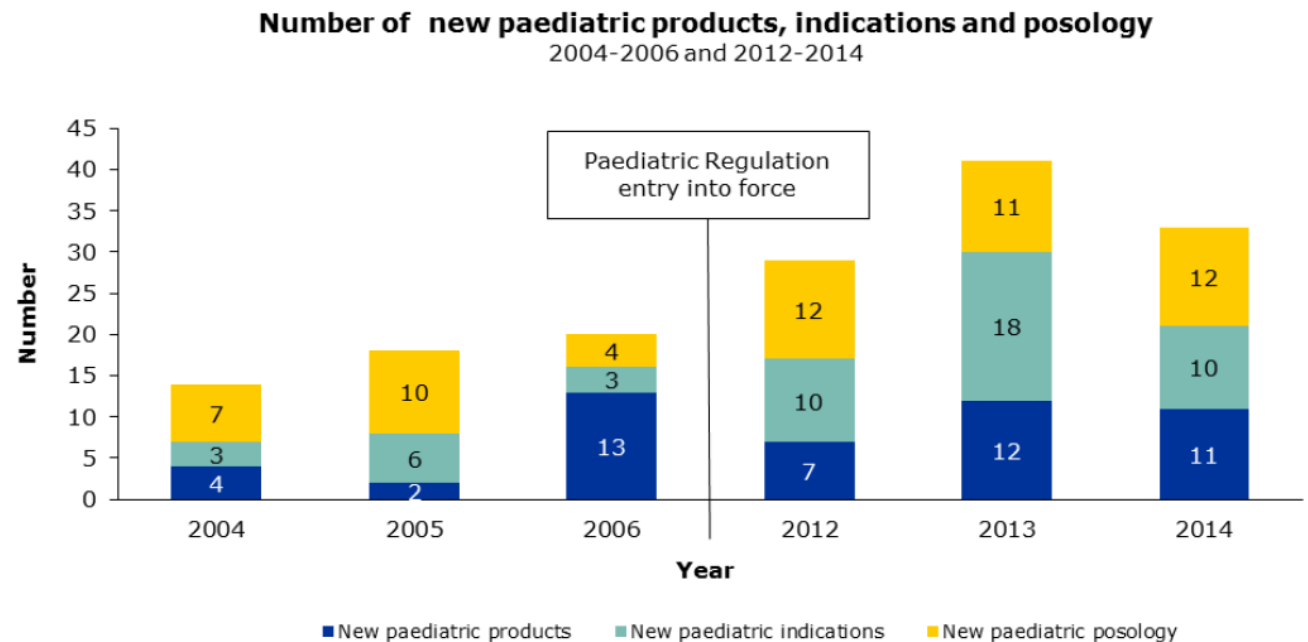
EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

10-year Report to the European Commission
General report on the effectiveness of
the Paediatric Regulation

Prepared by the European Medicines Agency

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).



Source: EMA database (SIAMED)

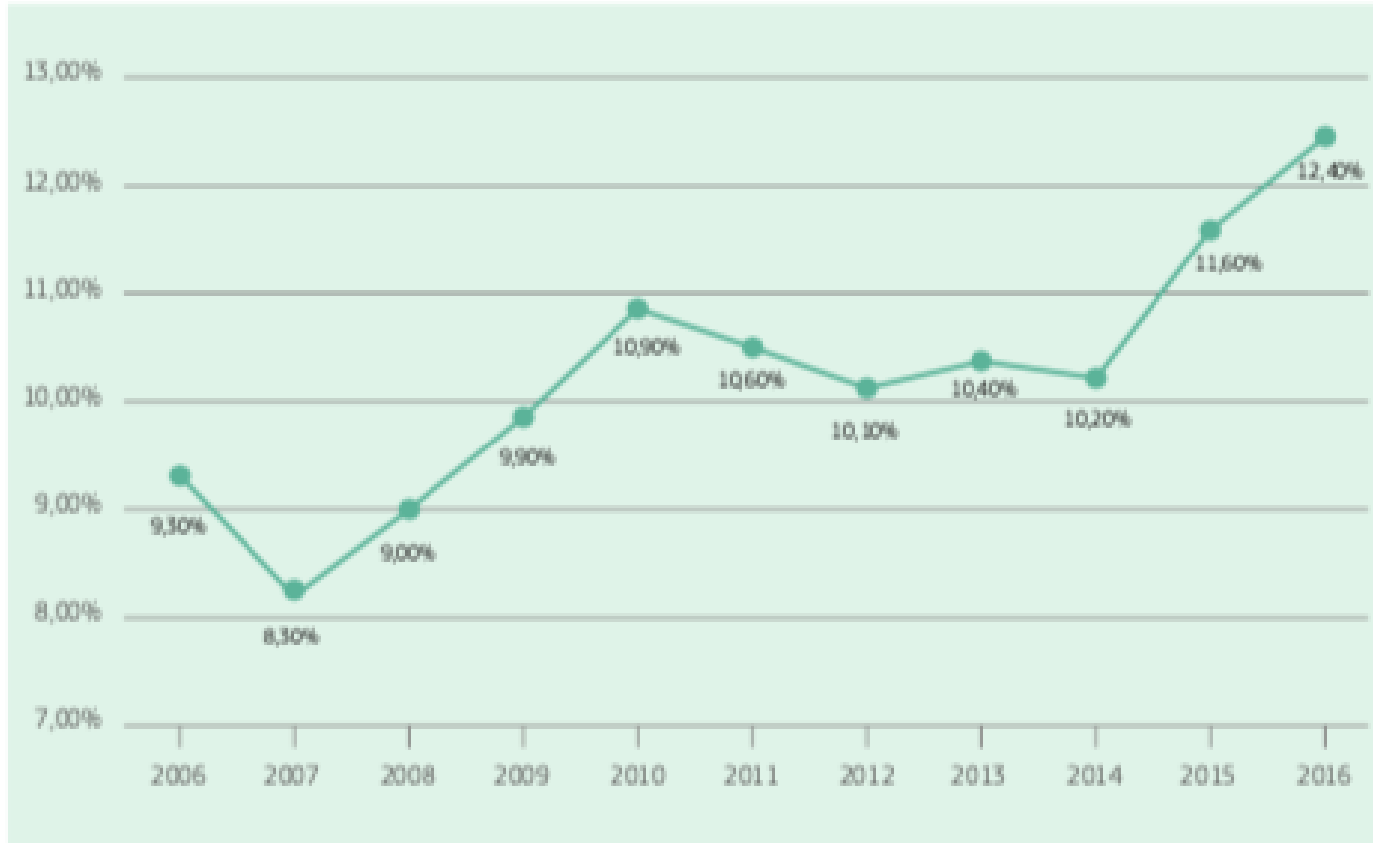
EMA/231225/2015: 10-year Report to the European Commission

http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/2016_pc_report_2017/ema_10_year_report_for_consultation.pdf

(Cited in Sept. 2020)

欧州の成果

More paediatric trials



Source: EudraCT database

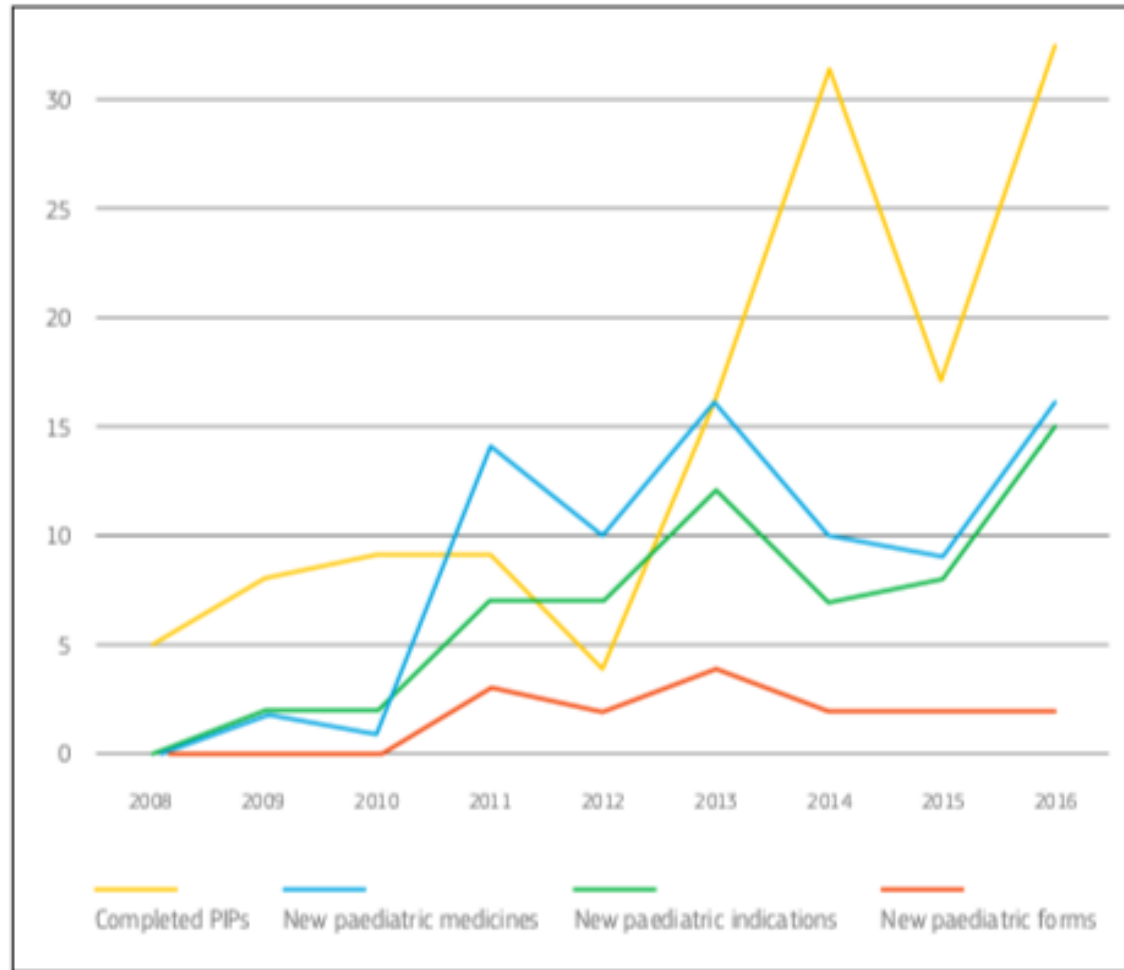
State of Paediatric Medicines in the EU – 10 years of the EU Paediatric Regulation –

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/2017_childrensmedicines_report_en.pdf

(Cited in Sept. 2020)

欧州の成果

More authorised medicines



Source: EMA databases (only centrally authorised medicinal products).

State of Paediatric Medicines in the EU – 10 years of the EU Paediatric Regulation –

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/2017_childrensmedicines_report_en.pdf

(Cited in Sept. 2020)

日本の主な取り組み



- 再審査期間の延長
- 薬価加算(小児加算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
- 小児医薬品開発ネットワーク事業
- 小児を対象とした医薬品の使用環境改善事業

●小児医薬品WG

●RS研究

- 「小児用法・用量設定のためのPK-PD及びModeling & Simulation (M&S)の活用に関する検討(2012～2015年度)
- 「小児医薬品及び難病等アンメットニーズ医薬品を含む臨床研究等におけるM&Sの活用に関連する指針等の作成に関する研究(AMED委託研究開発事業)(2014～2016年度)
- 「小児及び難病等アンメットニーズ医薬品開発におけるファーマコメトリクスの利活用に関する研究」(2017～2019年度)

● 成人と合わせて評価可能な小児(10歳又は12歳以上の小児)の臨床評価の留意点について

●小児医薬品WG

●RS研究

- 「小児用法・用量設定の(M&S)の活用に関する研究」
- 「小児医薬品及び難病等アンメットニーズ医薬品を含む臨床研究等におけるM&Sの活用に関連する指針等の作成に関する研究(AMED委託研究開発事業)(2014～2016年度)」
- 「小児及び難病等アンメットニーズ医薬品開発におけるファーマコメトリクスの利活用に関する研究」(2017～2019年度)

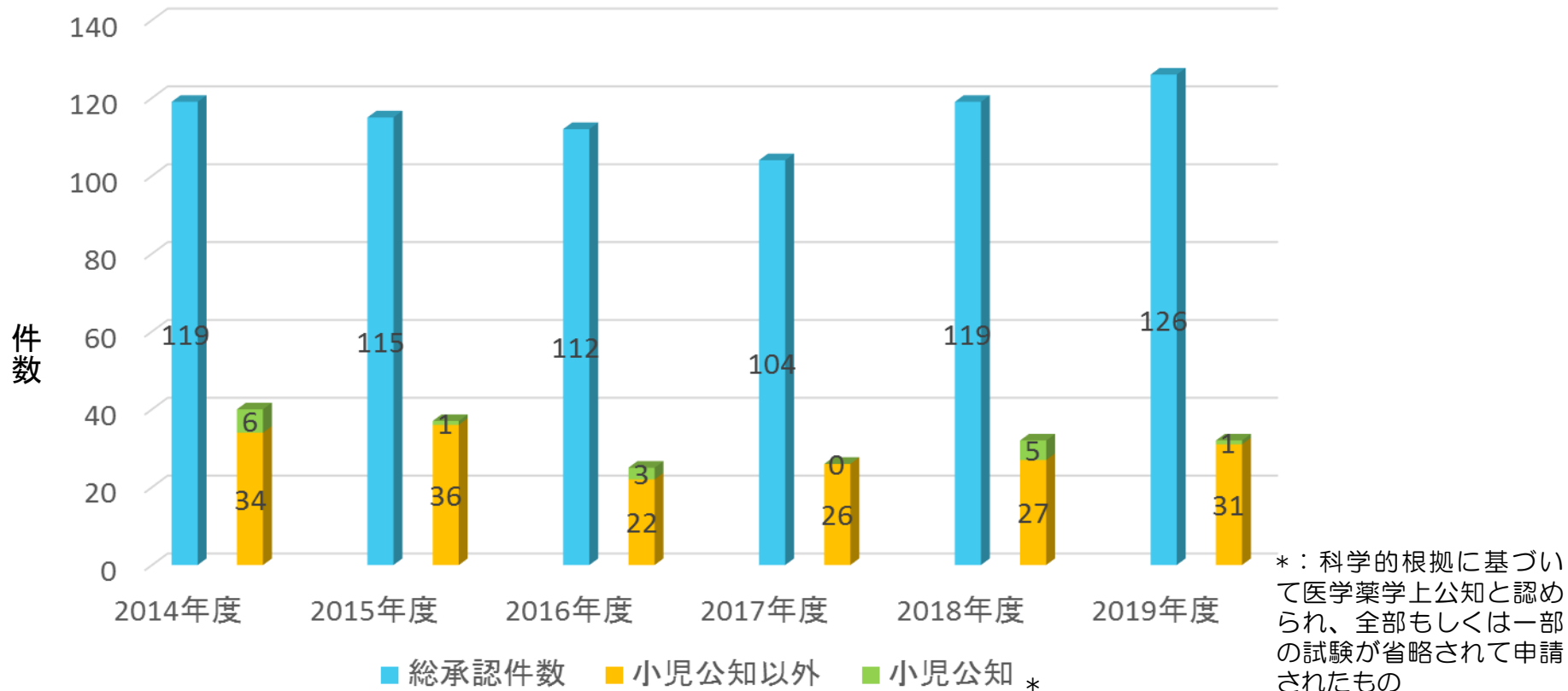
- 母集団薬物動態・薬力学解析ガイドライン
- 曝露-反応解析ガイドライン
- PBPKモデルに関するガイドライン

●成人と合わせて評価可能な小児(10歳又は12歳以上の小児)の臨床評価の留意点について

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、2014～2019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

海外規制当局との連携

(PMDA小児WG)

- EMA、FDA、HC、TGAとの小児薬物療法に関するPediatric Cluster テレカンへの参加(毎月)
- EMA、FDAが主催するワークショップ等への参加、サイドミーティングでの意見交換
- 論文投稿
- PMDAアジアトレーニングセンター・FDA 小児セミナーの開催
- International Neonatal Consortiumへの参加
- ICH対応(ICH E11(R1)、ICH E11A(Pediatric Extrapolation))

など

Pediatric Cluster

- 2007年8月EMAとFDA間で月1回のテレカン開始

The objective of these exchanges are to enhance the science of pediatric trials and to avoid exposing children to unnecessary trials

- 論点は、小児開発計画（個別の試験デザインも含む）、安全性に関する懸念事項等
- 2009年11月にPMDA、2010年9月にHC、2014年1月にTGAが加わった
- 2007年8月から2019年3月までに、517薬剤及び172件のGeneral topicsについて情報交換された
- Common Commentary（EMA/FDA双方に提出された小児の臨床開発計画に対するinformal, non-binding comments）

FDAのページ

<https://www.fda.gov/science-research/pediatrics/international-collaboration-pediatric-cluster>

EMAのページ

<https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/international-activities/cluster-activities#paediatric-medicinal-products-section>

成人と合わせて評価可能な小児（10歳又は12歳以上の小児） の臨床評価の留意点について

令和2年6月30日 事務連絡 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

<背景>

- ICH E11(2000年)における記載

2.5.5 青少年(12歳から16又は18歳)より抜粋

「コンプライアンスの問題はあるにせよ、成人対象の試験に比較的年齢が高い青少年を含むことは可能であろう。」

- ICH E11(R1)(2017年)における記載

4.年齢区分と小児サブグループ(新生児を含む)より抜粋

「対象とする健康状態、治療、臨床試験デザインによっては、成人の試験に小児の部分集団を、あるいは小児の試験に成人の部分集団を組み入れるのが適切な場合もあるだろう。」

成人と合わせて評価可能な小児（10歳又は12歳以上の小児）の臨床評価の留意点について（つづき）

<背景>

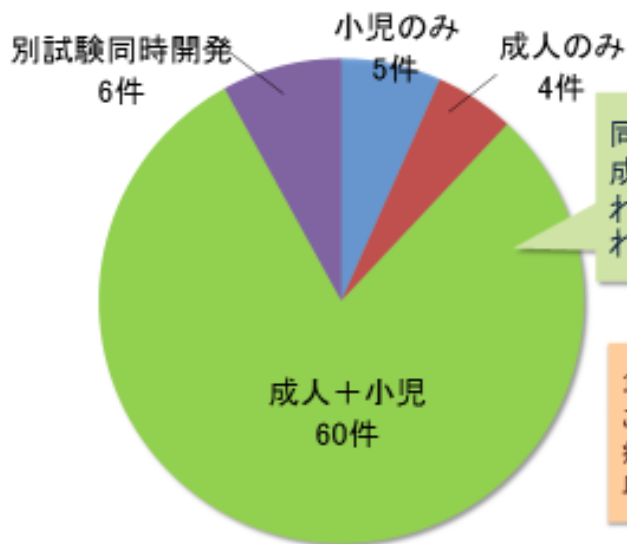
小児を対象とした臨床試験に基づき用法・用量が設定された医薬品では、12歳以上の小児などに対し、成人と同一の用法・用量が設定されている事例が見られる

参考情報



PMDAワークショップ
小児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
講演スライドより

同時承認品目におけるピボタル第Ⅲ相試験の対象患者



同時承認された品目では、成人と小児を共に組み入れた第Ⅲ相試験が実施されているケースが多い

12歳以上という設定が多く、この設定が用いられている疾患領域はアレルギー・喘息、血液凝固因子欠乏症等

- 小児のみ：小児中心の疾患で、小児試験から成人まで読み込んだケース
- 成人のみ：ピボタル第Ⅲ相試験は成人対象であるが、別途日本人小児を対象とした試験が実施されている

成人と合わせて評価可能な小児（10歳又は12歳以上の小児） の臨床評価の留意点について （つづき）

<背景>

- FDAは、抗悪性腫瘍薬の臨床評価に関し、病理学的、生物学的特徴が成人とAdolescentsで類似していると考えられる悪性腫瘍については、Adolescentsを成人の臨床試験に含めるべきとするガイダンス案を公表している

Considerations for the Inclusion of Adolescent Patients in Adult Oncology Clinical Trials Guidance for Industry

2019年3月

成人と合わせて評価可能な小児（10歳又は12歳以上の小児） の臨床評価の留意点について（つづき）

<目的>

- 小児を対象とした医薬品の臨床開発の効率化、適正化を図ることを目的とし、成人と合わせて評価可能な小児の年齢層及び疾患について、臨床評価の留意点を取りまとめた
- 対象とした疾患に用いられる薬剤すべてで成人と小児を合わせて評価することを求めるものではない

<対象疾患>

- 2型糖尿病、家族性高コレステロール血症、アレルギー疾患、抗
菌・抗ウイルス薬、造血器悪性腫瘍をとりあげた。
（なお、他の疾患についても必要に応じて今後検討を進める）

<対象となる試験>

- 原則として、探索的試験において、成人に対する有効性、安全性について評価され、用法・用量が確定された後の試験を想定

年齢・理解度に則したインフォームドアセントを実施する必要があることは言うまでもない

まとめ

- 欧米では小児医薬品の開発が義務化されており、一定の成果が得られている
- 本邦においては小児医薬品開発を義務づける法制度はないが、これまでの様々な取り組みにより、少しずつ小児医薬品の開発が進んでいる
- 法改正(特定用途医薬品の指定)、事務連絡「成人と合わせて評価可能な小児の臨床評価の留意点」の発出等の最近の新たな取り組みにより、今後さらなる小児医薬品開発の促進が期待される