

医薬品医療機器法改正と 小児用医薬品開発促進への期待

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

- 日本のこれまでの取り組みについて

- 日本の最近の新たな取り組みについて
 - 特定用途医薬品
 - 再審査期間延長の見直し
 - 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

本日の内容

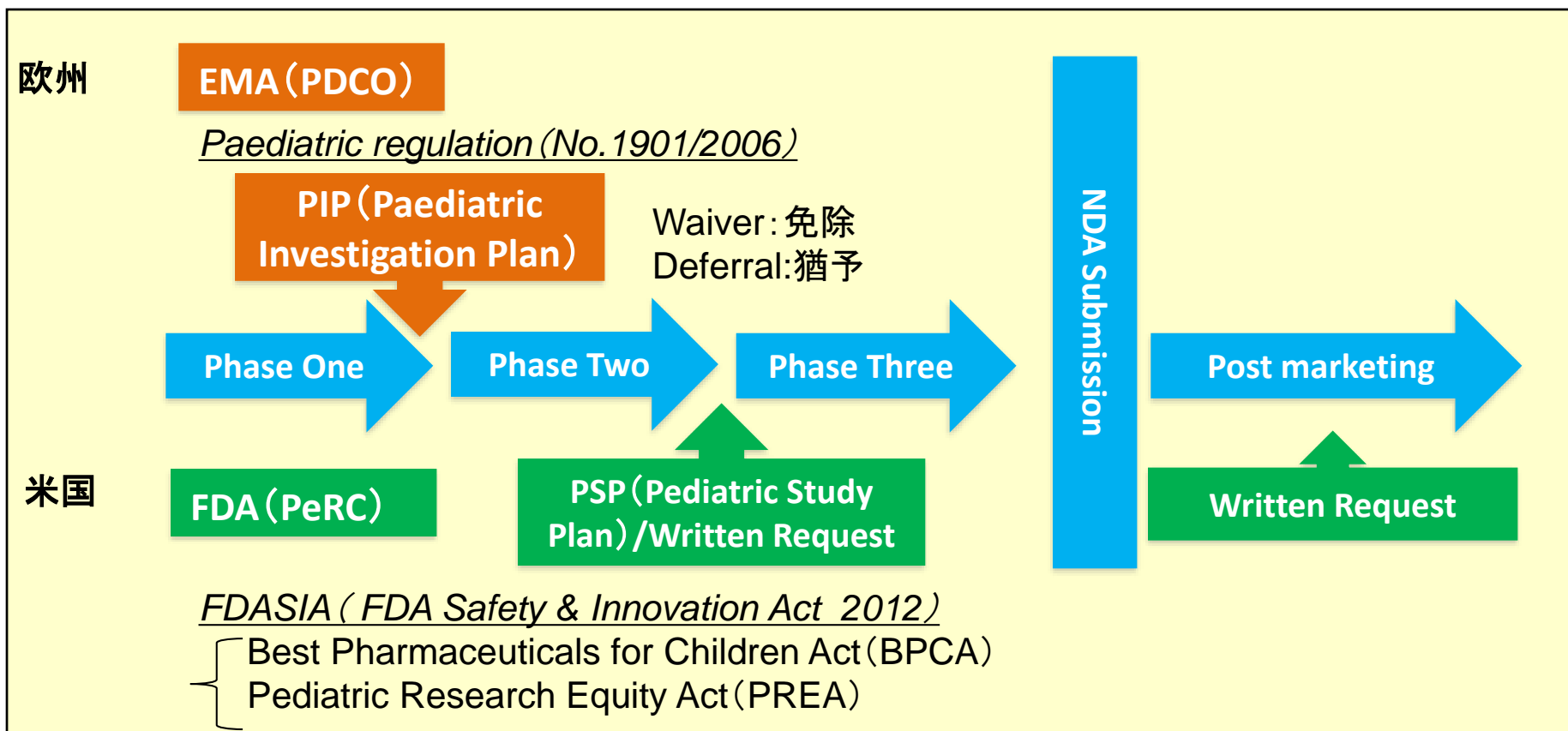
- 海外の取り組みについて
 - 米国の取り組み
 - 欧州の取り組み

- 日本のこれまでの取り組みについて

- 日本の最近の新たな取り組みについて
 - 特定用途医薬品
 - 再審査期間延長の見直し
 - 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

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

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)

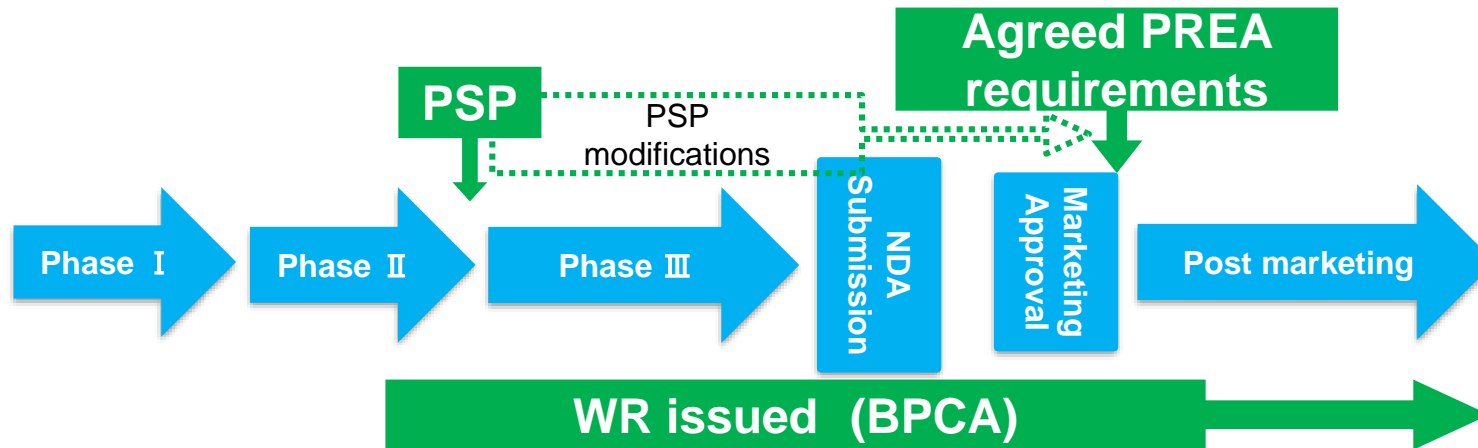
- FDAが提案する小児試験概要
- FDAは企業からのProposed Pediatric Study Request (PPSR)提出に基づき、或いは自主的にWRを発行する

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

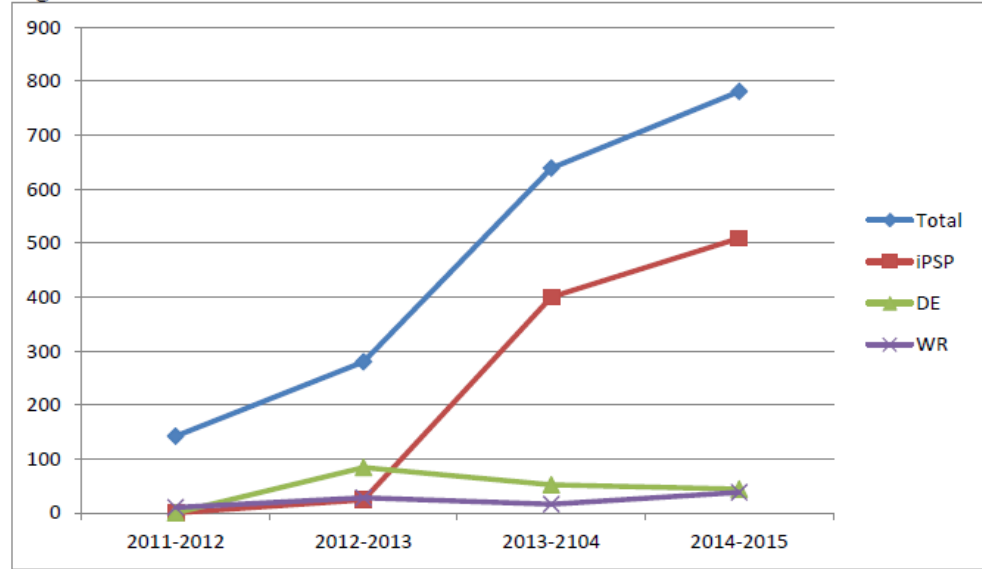
Best Pharmaceuticals for Children Act and Pediatric Research Equity Act

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>

欧州の取り組み

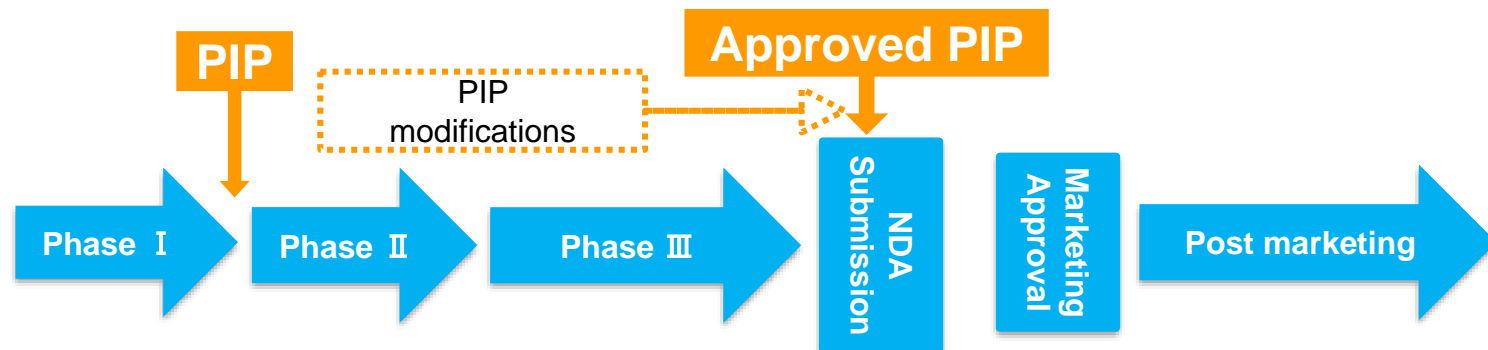
年	規制	内容
2007	Paediatric Regulation (Regulation (EC) No.1901/2006)	<ul style="list-style-type: none"> - Paediatric Committee (PDCO)設立 - 新薬における小児開発(PIP提出)の義務化 - インセンティブ*の規定

■ 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



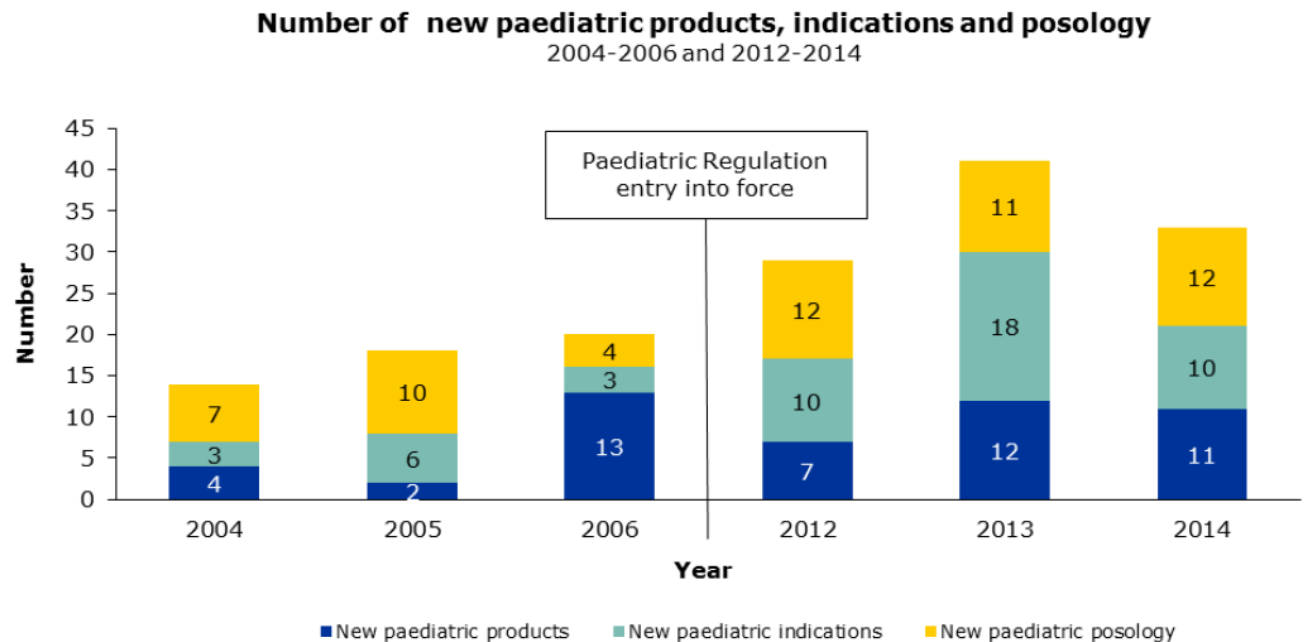
EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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)

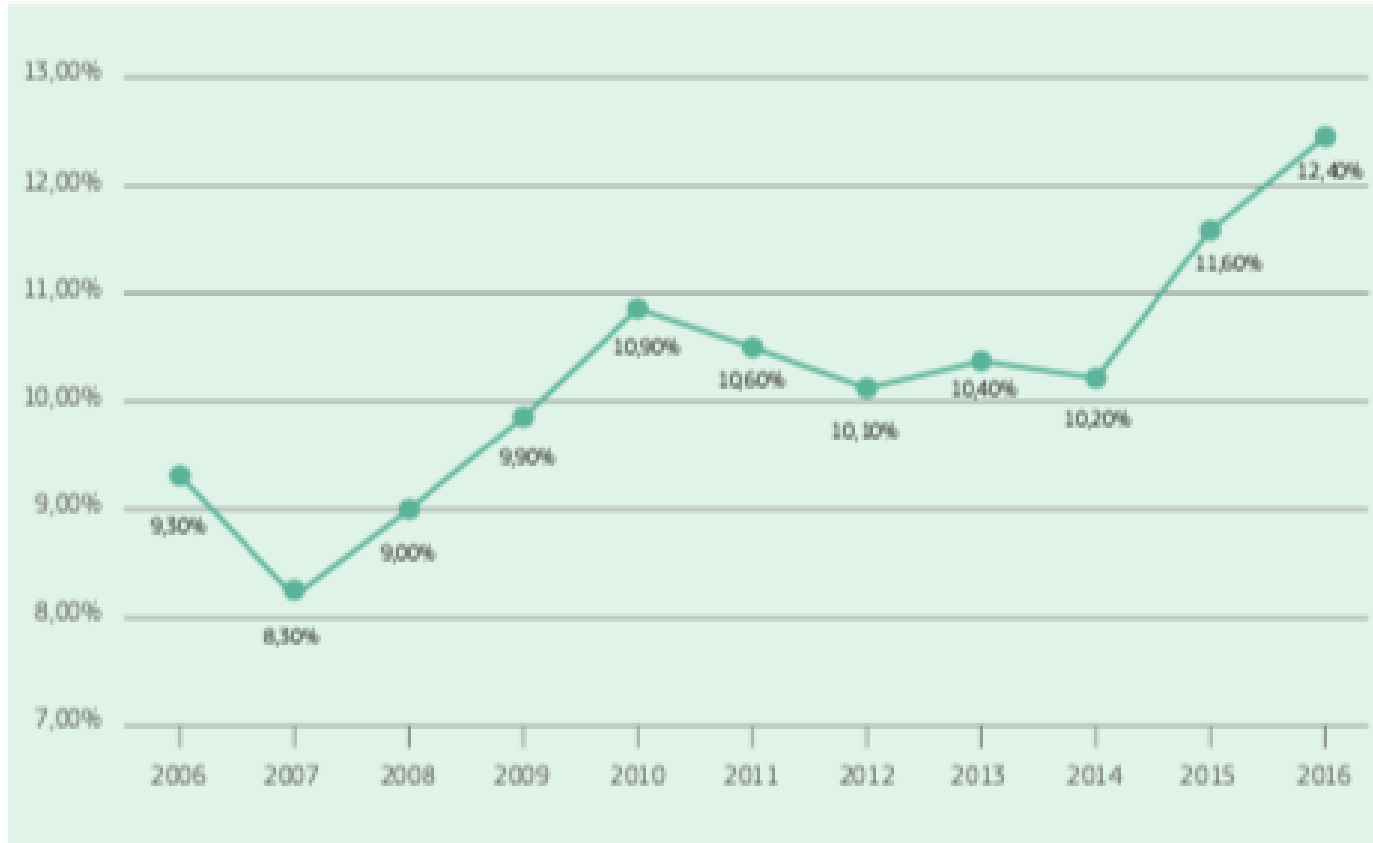
EMA/231225/2015: 10-year Report to the European Commission

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

(Cited in Oct. 2021)

欧州の成果

More paediatric trials

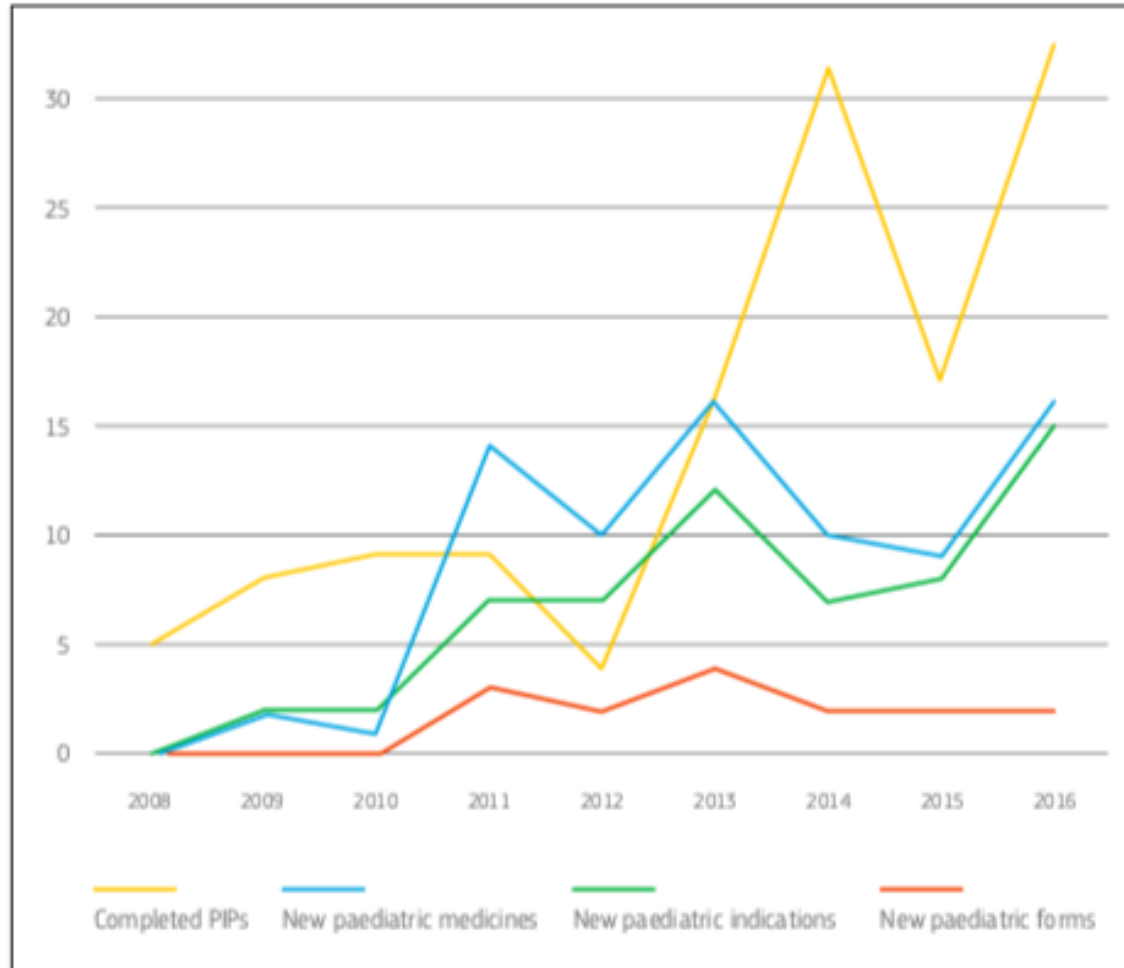


Source: EudraCT database

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

欧州の成果

More authorised medicines



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

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

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

- 日本のこれまでの取り組みについて

- 日本の最近の新たな取り組みについて
 - 特定用途医薬品
 - 再審査期間延長の見直し
 - 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

日本のこれまでの主な取り組み



- 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

PMDA小児WGの主な取り組み



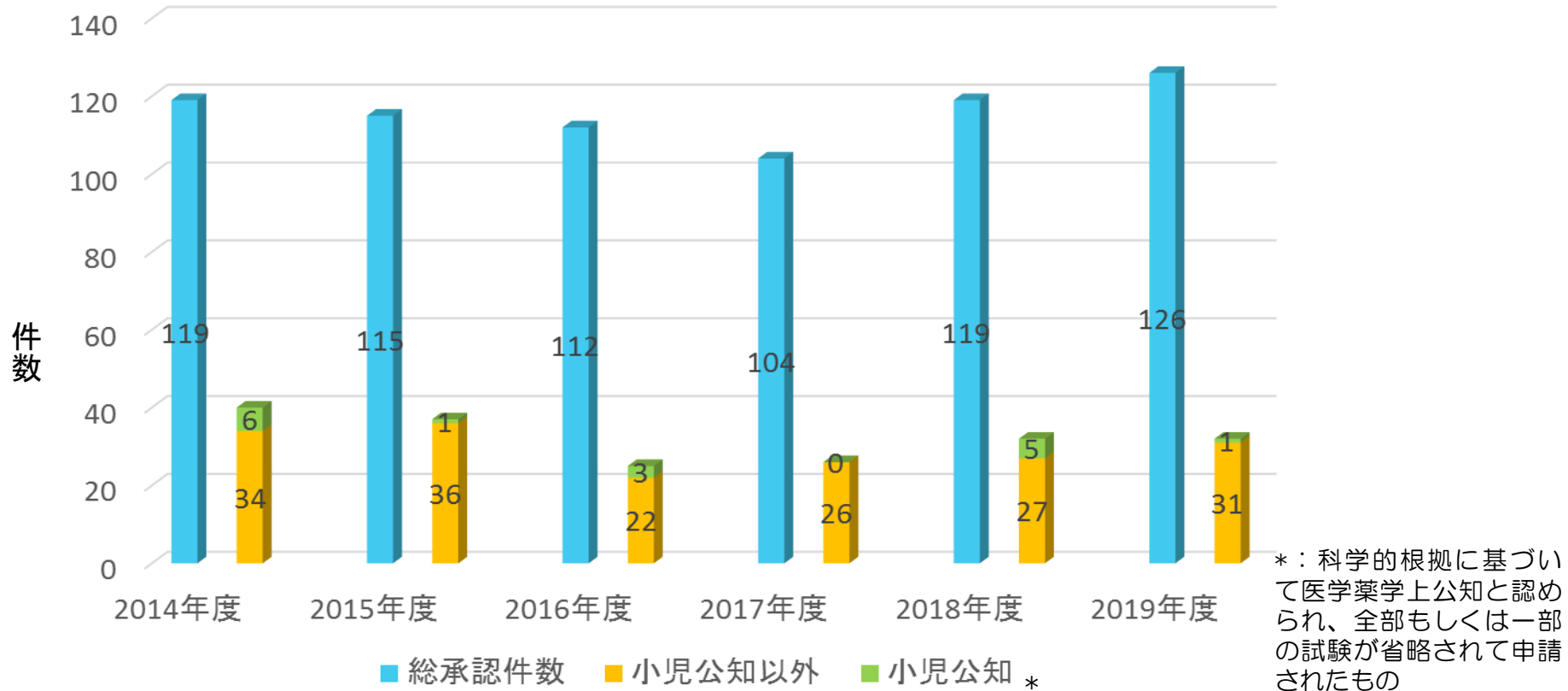
- 過去の審査・相談事例の調査・整理
- 学会等における講演、学術雑誌への寄稿を通じて行政としての取り組みの紹介やアカデミアとの意見交換
- PMDA内での小児医薬品開発に関する意見聴取、問題意識の共有
- PMDAワークショップの開催
- 国内のステークホルダーとの連携・意見交換
 - 小児医薬品開発に関連する厚労科研／AMED研究班への協力
 - 医療機関や業界団体との意見交換
- 海外規制当局との連携
 - EMA、FDA、HC、TGAとの小児薬物療法に関する電話会議への参加
 - EMA、FDA主催のワークショップ、サイドミーティングへの参加 等
- 国際協力
 - FDAとアジア医薬品・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
- ICH* (医薬品規制調査国際会議)に関する対応

* International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

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

- 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

- 日本のこれまでの取り組みについて

- 日本の最近の新たな取り組みについて
 - 特定用途医薬品
 - 再審査期間延長の見直し
 - 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

「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。

現行

改正後

指定の要件

薬機法

薬機法

医療上特に必要性が高い医薬品等

医療上特に必要性が高い医薬品等

希少疾病用
医薬品等※

希少疾病用
医薬品等※

その他

先駆け指定
医薬品等

先駆的
医薬品等

優先審査等の
対象となる旨
法律上明確化

特定用途
医薬品等

その他

その他

運用で優先審査等の
対象として取扱い
(審査期間：12か月→6か月)

先駆的
医薬品等

- 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
- 現在の「先駆け審査指定制度」と同様の対象を想定。

特定用途
医薬品等

- ①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もの
・薬剤耐性菌等による感染症 等〕
- 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

（※）本邦における対象患者が5万人未満又は指定難病

特定用途医薬品の指定制度について

- 薬機法第77条の2第3項に基づき、対象とする用途の需要が著しく充足していないことや医療上特にその必要性が高いものなどの条件に合致するものとして、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて厚生労働大臣が指定するもの
- 小児に対する用法又は用量が設定されていないなど、医療上のニーズが著しく充足されていない医薬品の研究開発の促進に寄与することを目的とするもの

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_12717.html

(改正薬機法の特定用途医薬品に関する記述(第77条の2第3項))

- 一 その用途が厚生労働大臣が疾病の特性その他を勘案して定める区分に属する疾病の診断、治療又は予防であって、当該用途に係る医薬品、医療機器又は再生医療等製品に対する需要が著しく充足されていないと認められる物であること。
- 二 申請に係る医薬品、医療機器又は再生医療等製品につき、製造販売の承認が与えられるとしたならば、その用途に関し、特に優れた使用価値を有することとなる物であること。

(規則第251条の3第3項第1号(特定用途医薬品の要件))

- イ 既に法第14条又は第19条の2の承認を受けている医薬品(既承認医薬品)のうち
 - (1) その用法又は用量を変更して次条1号イの用途に用いることとなるものであること
 - (2) その効能、効果、用法又は用量を変更して次条第1号ロの用途に用いることとなること
- ロ 既承認の医薬品と有効成分、分量、用法、用量、効能、効果等が同一性を有すると認められる医薬品の内、その剤形を当該既承認の医薬品と異ならせることにより、次条第1号イの用途に用いることとなるものであること

(規則第251条の4)

法77条の2第3項の区分は次の各号に掲げる申請の対象品目に応じてそれぞれ当該各号に掲げるものとする。

- 一 医薬品又は再生医療等製品 次のイ又はロのいずれかに該当するもの
 - イ 小児の疾病の診断、治療又は予防
 - ロ 薬剤耐性を有する病原体による疾病の診断、治療又は予防

特定用途医薬品（小児）の指定要件

「特定用途医薬品の指定に関する取扱いについて」

（令和2年8月31日薬生薬審発0831第5号）

(1) 小児の疾病の診断、治療又は予防を用途とするものであって、以下のアからウの要件をすべて満たすもの

ア 対象とする用途に関して以下のいずれかの開発を行うものであること

- ① 用法又は用量の変更
- ② 剤形の追加

イ 対象とする用途の需要が著しく充足していないこと

以下のいずれかに該当するものであること

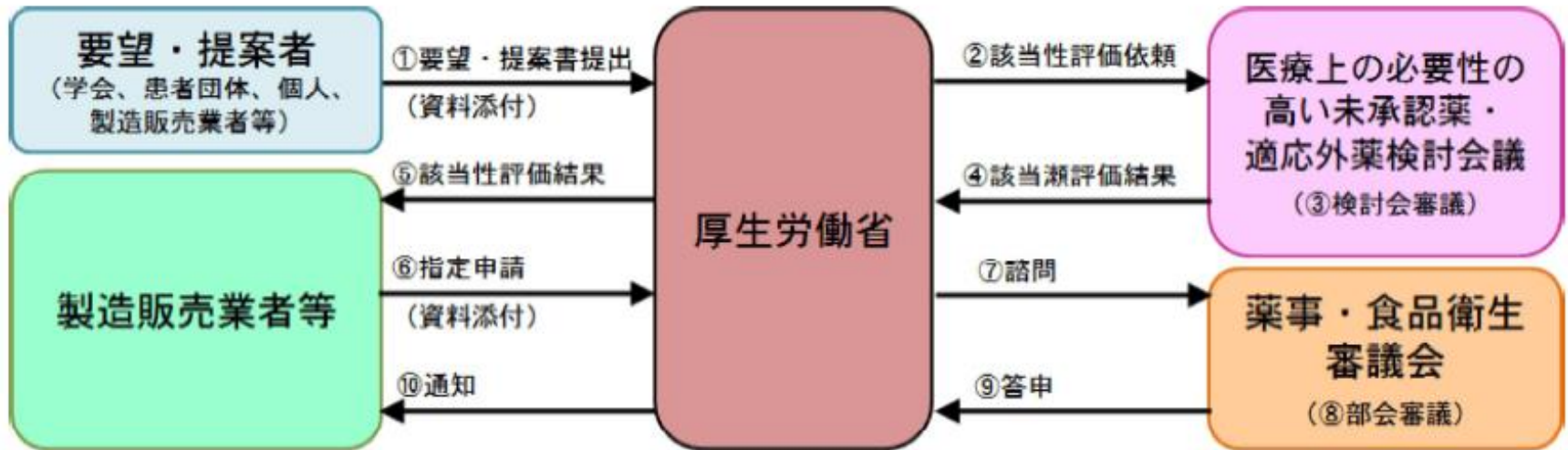
- ① 既存の治療法、予防法又は診断法がないもの（既存の治療法、予防法又は診断法が医薬品を用いるものみの場合であって、治療法、予防法又は診断法に用いる医薬品として対象とする小児に対する用法及び用量が設定された医薬品がない場合を含む）
- ② 小児にとっての有効性、安全性若しくは肉体的・精神的な患者又は介護者負担の観点から、既存の治療法等より医療上の有用性の高い治療法、予防法又は診断法が必要とされているもの

ウ 対象とする用途に対して特に優れた使用価値を有すること

以下の①及び②の両方を満たすものであること

- ① 適応疾患が重篤である、又は重篤な疾患に対して支持的に用いるもの
- ② 国際的なガイドライン等で標準的な治療法として確立しているもの、又はランダム化比較試験の結果等で高いエビデンスが得られているもの

特定用途医薬品の指定手続き



- 厚生労働省は、特定用途医薬品の候補について、開発要望・提案を募集し、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、応募された要望・提案の特定用途医薬品への該当性評価を行う。
- 厚生労働省は、検討会議の該当性評価結果を、要望・提案された医薬品の製造販売業者へ通知し、当該製造販売業者が特定用途医薬品の指定を希望する場合、当該製造販売業者は特定用途医薬品への指定を申請する。
- 特定用途医薬品の指定については、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて行う。

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_12717.htmlより

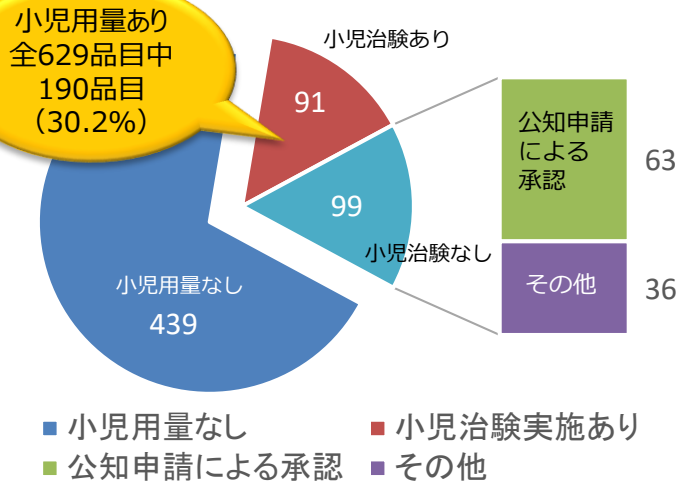
小児用医薬品の開発に関するニーズについて

現状

「医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に寄せられた要望のうち、医療上の必要性が高いと判断された364件について集計したところ、小児に関する要望^{※1}は、全ての要望の約3割を占め、小児の用法・用量の設定を求めるものも半数を占めた。小児への薬物療法の確立は医療上重要な課題である。

日本での適応拡大を含む新薬として承認された^{※4}医薬品数のうち、小児用法・用量が含まれる数

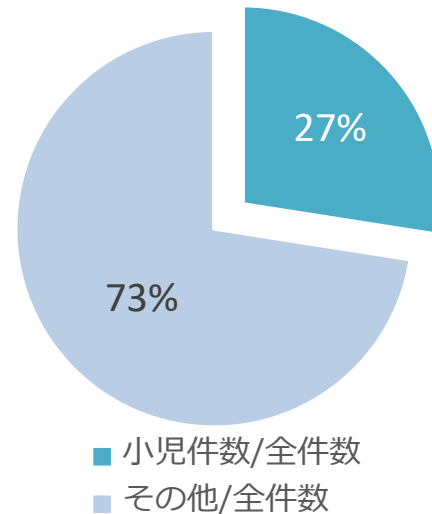
※4 2010年4月～2015年3月



(日本小児科学会雑誌 120(10), 1453-1461, 2016のデータから図を作成)

小児に関する要望の割合

(2009年6月～2017年12月)



医療上の必要性が高いと判断された件数：364件
うち小児関連要望件数：99件
うち用法・用量追加関係：48件

小児の用法・用量については、承認後も設定されていない医薬品が多く残っており、未承認薬検討会議でも要望が多く寄せられている。

※1 小児に対する医薬品の効能・効果、用法・用量の設定、先天性疾患に関する効能・効果に関する要望、小児に主に使用すると考えられる剤形(吸入用製剤や液剤等)の追加に関する要望を集計した。
※2 Shirkey H. Therapeutic orphans (Editorial comment). J Pediatr 11968; 2: 119-120 ※3 Milne C-P, Davis J., Clin Ther 2014; 36: 156-162

小児用法・用量等の開発促進に向けて

想定される論点

対応案

医薬品の新薬承認の段階で、多くの医薬品が日本における小児開発の目処が付いていない。

我が国でも欧米制度を参考に、なお新薬の開発や承認審査の過程において、小児開発の計画を提出を求めているかどうか。

新薬承認後に小児開発を行う場合の再審査期間の延長は、早期に小児開発を行うインセンティブが乏しい。

早期の小児開発にインセンティブが働くよう、再審査期間設定の考え方を見直してはどうか。

※ 現在は、小児開発のために再審査期間の延長が必要な場合に限り、延長を行っている。

承認申請時の対応
(通知等)

想定される論点

対応案

小児開発がなされていない多くの既承認の医薬品が存在する。

開発が必要な既承認の医薬品を指定し、それらに対する再審査期間を設定して、小児開発を促進してはどうか。

欧米は小児開発を目的とした臨床試験ネットワークが充実、政府・企業が支援する小児開発が進められている。

希少疾病用医薬品等と同様、小児開発を研究開発の促進が必要なものとして薬機法上位置づけてはどうか。

特定用途
医薬品

再審査期間の見直しについて

「医療用医薬品の再審査期間について」

(令和2年8月31日薬生発0831第16号)

- 4 小児に対する用法・用量設定に関する臨床試験を行う必要があると承認時において明らかに認められた医薬品について、**製造販売承認の審査終了までに小児に対する用法・用量設定の開発計画が提出され、かつ、遅滞なく計画された臨床試験が開始された際には、法第14条の4第3項の規定により、調査期間を10年を超えない範囲で延長できること。**

経過措置(概要)

- 1 通知の施行後、令和3年3月末までに承認を受けた新医薬品については、承認後、遅滞なく計画された臨床試験が開始された場合には、上記第1の4に該当すると見なすことがある。
- 2 令和2年8月31日までに承認を受けた新医薬品のうち、小児の試験を行うにあたり、再審査期間の延長が必要なものについては、なお従前の例により取り扱う。(速やかに当該臨床試験又は治験の実施を検討することが望ましい。)

再審査期間の見直しについて

小児に対する用法・用量の開発に伴う再審査期間の延長に関する質疑応答集(Q&A)について(事務連絡 令和2年11月26日)

Q1:「製造販売承認の審査終了までに小児に対する用法・用量設定の開発計画が提出され」とあるが、どのような対応を行えばよいか。

A1:承認申請資料のコモン・テクニカル・ドキュメントのモジュール1.5において、小児開発が必要と判断した理由及び開発計画の概略(臨床試験の実施予定時期を含む)を記載すること。

Q2:「遅滞なく計画された臨床試験が開始」は、どのような場合が該当するのか。

A2:承認後2年以内に計画された臨床試験の治験計画届が提出された場合が該当する。ただし、適宜、見直しを行うこととする。

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

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>

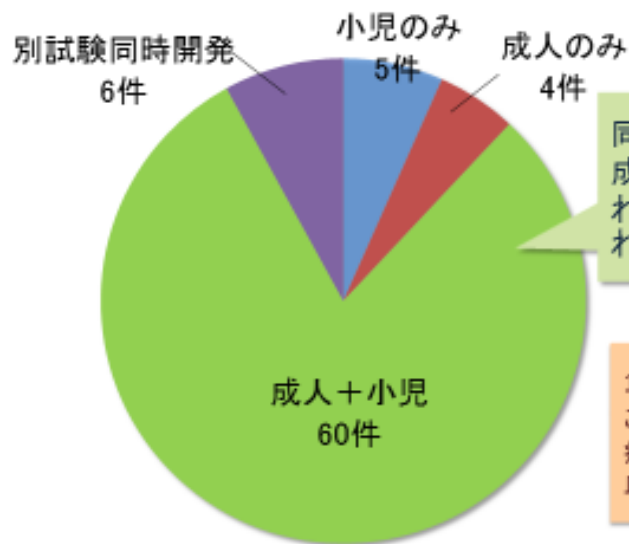
小児を対象とした臨床試験に基づき用法・用量が設定された医薬品では、12歳以上の小児などに対し、成人と同一の用法・用量が設定されている事例が見られる

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)、再審査期間の見直し、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