

小児用医薬品開発促進に向けた最近の取組み

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
國枝章義

- 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関連する事項のおさらい
- 米国及び欧州における取組み
 - 米国の状況
 - 欧州の状況
- 日本のこれまでの取組み
- 最近の取組み
 - 再審査期間延長の見直し
 - 特定用途医薬品
 - 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
 - ICH E11A(小児用医薬品開発における外挿)
- 小児を対象とした再生医療等製品の開発

本日の内容

- 小児用医薬品開発に関連する事項のおさらい
- 米国及び欧州における取組み
 - 米国の状況
 - 欧州の状況
- 日本のこれまでの取組み
- 最近の取組み
 - 再審査期間延長の見直し
 - 特定用途医薬品
 - 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
 - ICH E11A(小児用医薬品開発における外挿)
- 小児を対象とした再生医療等製品の開発

小児用医薬品はTherapeutic Orphans から脱却できた？

Editorial Comment: Therapeutic Orphans

Harry Shirkey, MD

By an odd and unfortunate twist of fate, infants and children are becoming “therapeutic or pharmaceutical orphans.”¹ Since 1962 they have been denied the use of many new drugs. The Drug Laws of 1962 had their inception following a pediatric tragedy—the thalidomide catastrophe. The laws of 1938 followed another which resulted from the use of a pediatric dosage form, “elixir” of sulfa-

may be associated with temporary and permanent reactions unique to the newly born infant; even oxygen falls into this category.

It seems unfair that the use of some drugs will be denied based on relatively infrequent use and small sales potential. For example, should a child with peptic ulcer be denied the advantages of a drug which is proved to be of value to adults because that

2013年第40回
日本小児臨床薬理学会学術
集会
シンポジウム I
講演スライド



Therapeutic Orphan

Shirkey HC, Therapeutic Orphans. *J Pediatr.* 1968; 2: 119-120. Editorial comment

- 小児医薬品には開発に着手されず長らく放置されている Therapeutic Orphanと呼ばれる状況に置かれているものがいまだ多い。
- その結果、小児に対する効能・効果や用法・用量が明記されていないにもかかわらず、小児に投与されている
- ◆なぜ小児医薬品はTherapeutic Orphanなのか？
 - 対象が新生児から思春期まで多様で幅広い
 - 医薬品の剤形、薬物動態等、各年代に応じたきめ細かな対応が要求される
 - 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、1人あたりの投与量も少ない

本邦だけの特別な問題ではなく、世界共通の課題

小児用医薬品の現状

- ✓ 安全性およ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
- ✓ しかし、臨床での必要性に迫られ、使用せざるを得ない
という医薬品は未だ存在している

なぜ小児用医薬品の開発はなかなか進まないのか？

- 新生児から思春期まで多様で幅広い対象
- 医薬品の剤形、用量等、各年代に応じたきめ細かな対応が必要
- 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、1人あたりの投与量も少ない

本邦だけの特別な問題ではなく、世界共通の課題

例えば、開発されず小児の用法・用量が承認されていない
場合の選択肢

- ✓ 承認されていないので、潜在的にその医薬品はベネフィットがあるかもしれないが、使用しない／できない
- ✓ 小児における限られた又は根拠の薄い情報に基づき使用する



有効性及び安全性が適切に評価された医薬品を小児にも届けるべき

ICH E11でも言及されている

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. 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 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. 背景

「現在、医
する適応を
る医薬品
図ることが

ICH E11補遺(R1)の発出

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)

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 E11(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(R1)目次

1. 諸言

1.1. ICH E11補遺(R1)の適用範囲と

ICH E11A として、より詳細なガイダンスを作成中

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

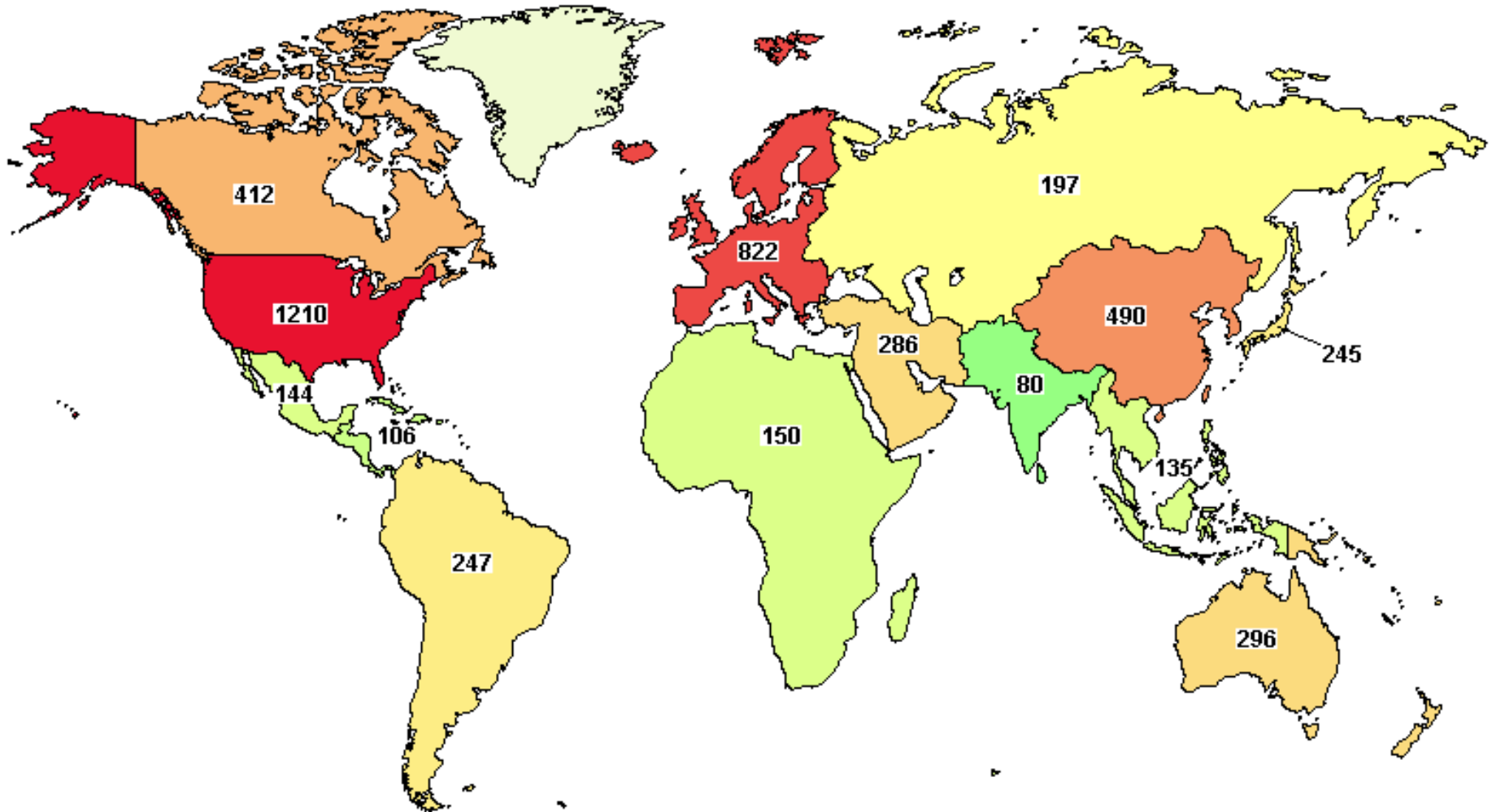
- 小児用医薬品開発に関する科学的及び倫理的な知識の進歩を考慮。
- ICH E11の適用範囲を変えるものではない。
- ICH E11の内容を補完し、かつ、小児医薬品開発に必要な新たな考え方を示すもの。

本日の内容

- 小児用医薬品開発に関連する事項のおさらい
- 米国及び欧州における取組み
 - 米国の状況
 - 欧州の状況
- 日本のこれまでの取組み
- 最近の取組み
 - 再審査期間延長の見直し
 - 特定用途医薬品
 - 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
 - ICH E11A(小児用医薬品開発における外挿)
- 小児を対象とした再生医療等製品の開発

小児の臨床試験実施状況

2023年3月22日現在
Clinical trials.govより

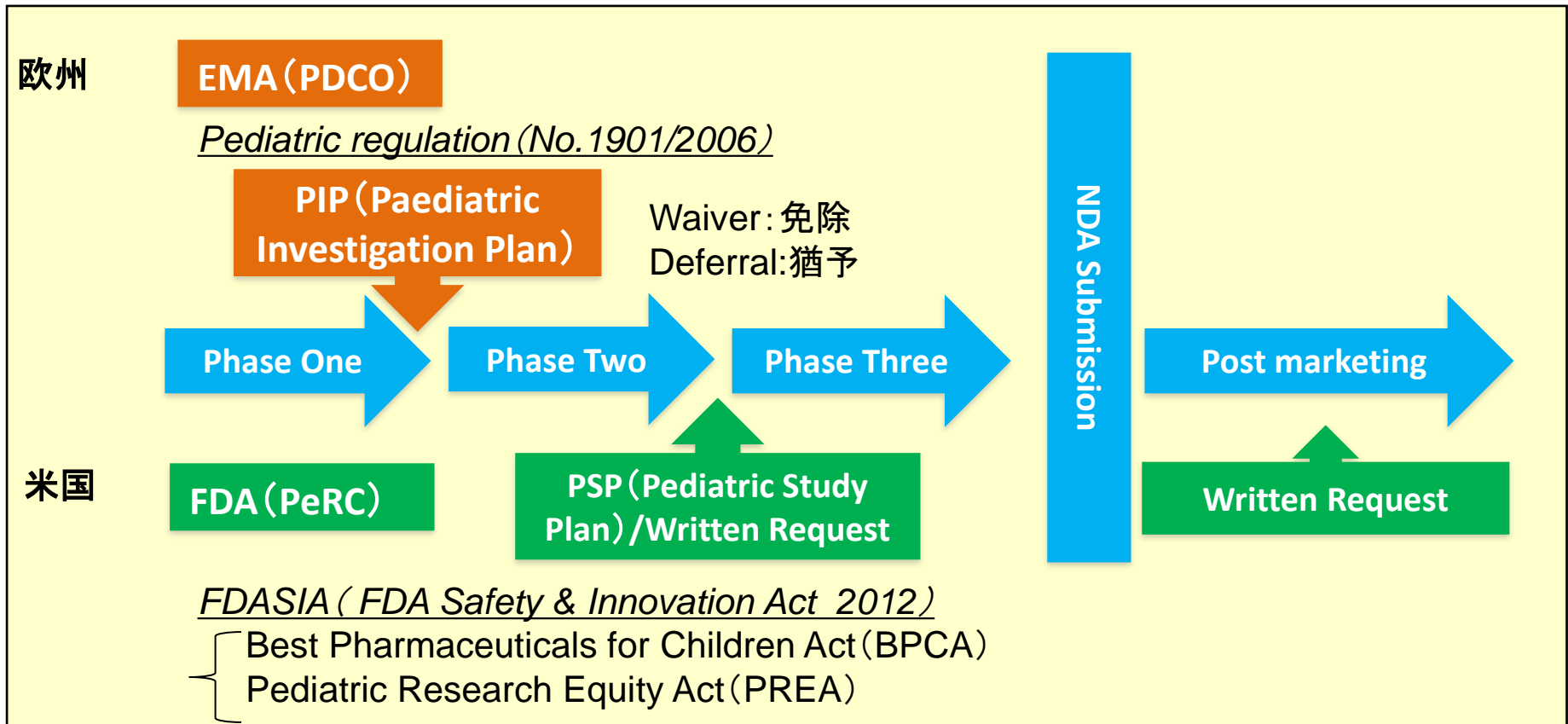


<Source> <https://clinicaltrials.gov>

<Search Details:> Study type : Interventional Studies (Clinical Trials), Status: Recruiting, Enrolling by invitation, Active not recruiting, Age Group: Child (birth-17), Phase: 1,2 and 3, Funder Type: Industry

海外における小児用医薬品の開発

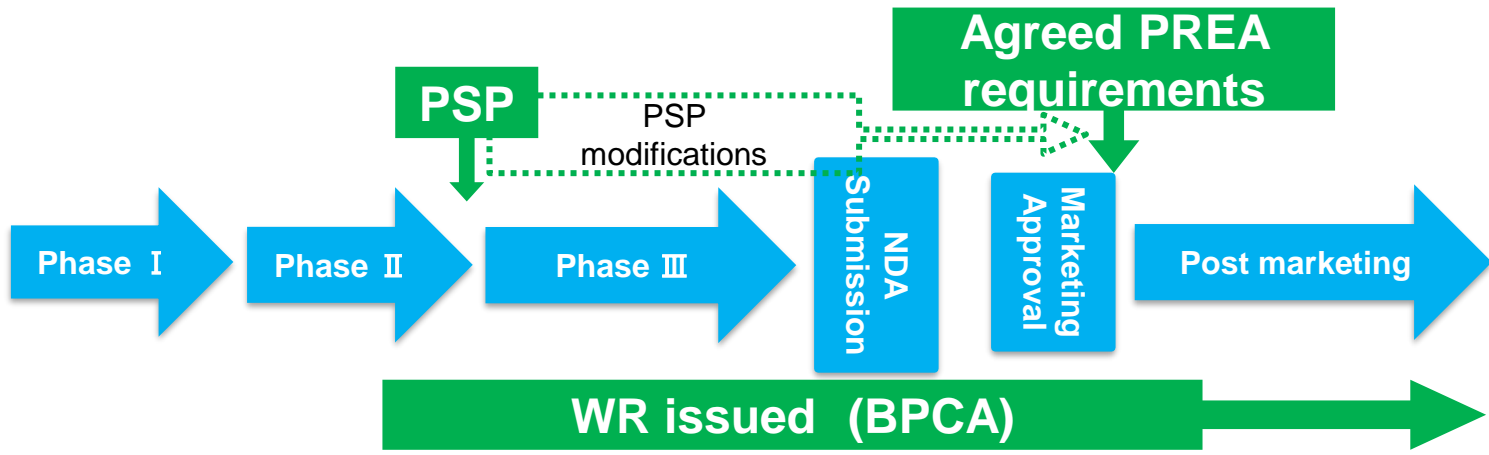
欧米では小児用医薬品の開発が法制化されており、成人の開発過程で小児開発が検討される。



米国の取り組み

BPCA	PREA
<ul style="list-style-type: none"> ■ 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 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 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
<ul style="list-style-type: none"> ■ Written Requests (WR) <ul style="list-style-type: none"> - 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 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pediatric Study Plan (PSP) <ul style="list-style-type: none"> - 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

小児がん領域の分子標的薬は除く



米国の成果①

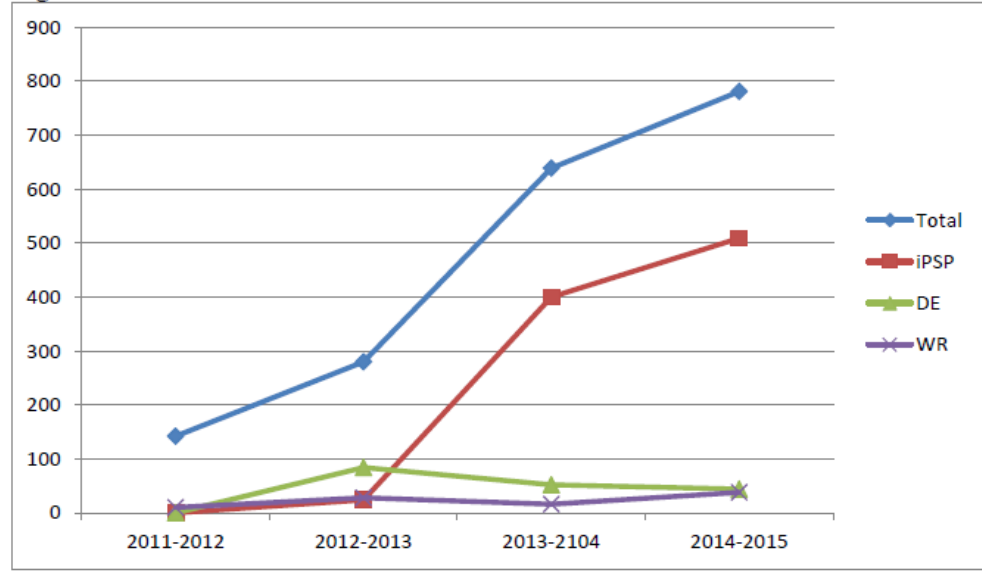
Best Pharmaceuticals for Children Act and Pediatric Research Equity Act

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>

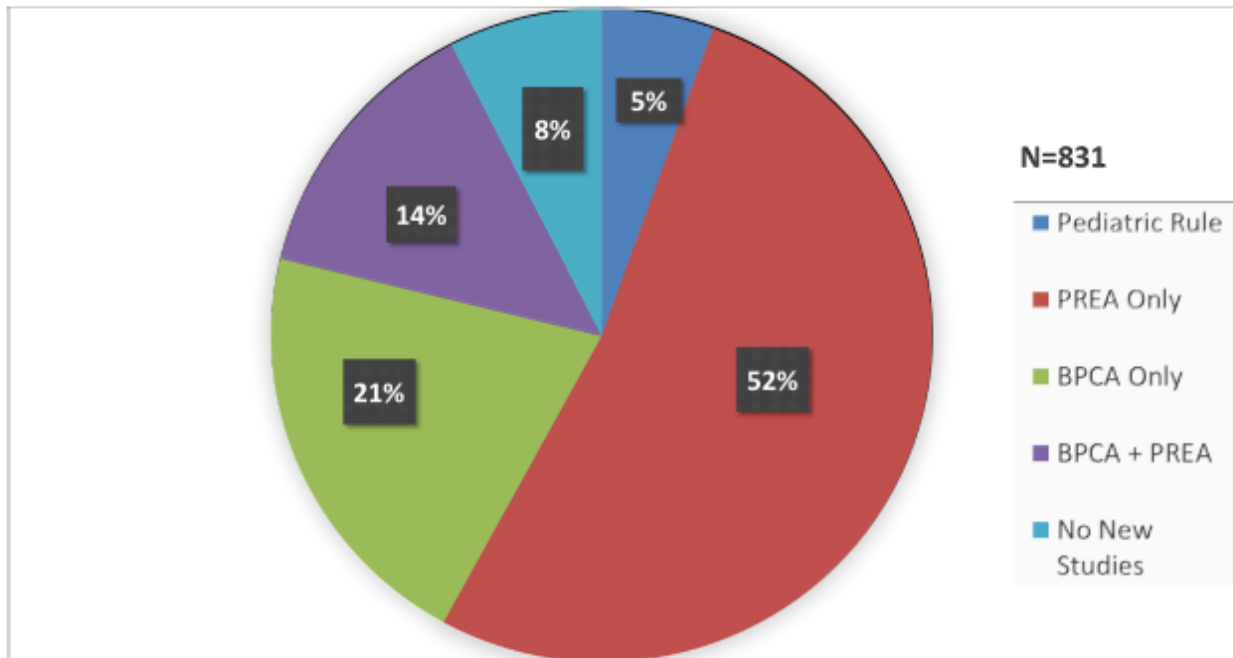
Best Pharmaceuticals for Children Act and Pediatric Research Equity Act

Status Report to Congress
July 1, 2015 – June 30, 2020

米国の成果②

831の添付文書の改定が行われた。
多くはPREA下を実施された臨床試験の結果に基づくものであった。

Figure 3: Pediatric Labeling Changes From 1998-2019



RACE for Children Act

Research to Accelerate Cures and Equity for Children Act

- ✓ 2017年8月制定、2020年8月 施行
- ✓ 成人の癌の治療を目的とした分子標的薬のうち、その標的となる分子が小児がんの増殖又は進行に実質的に関連があると判断された分子標的薬を対象に、小児の開発計画を提出させるもの
- ✓ 「The Relevant Molecular Target List」及び「The Non-Relevant Molecular Target Leading to Waiver List」を作成し、公開、更新している

<https://www.fda.gov/media/133440/download>

FDARA Implementation Guidance for Pediatric Studies of Molecularly Targeted Oncology Drugs: Amendments to Sec. 505B of the FD&C Act Guidance for Industry

欧州の取り組み

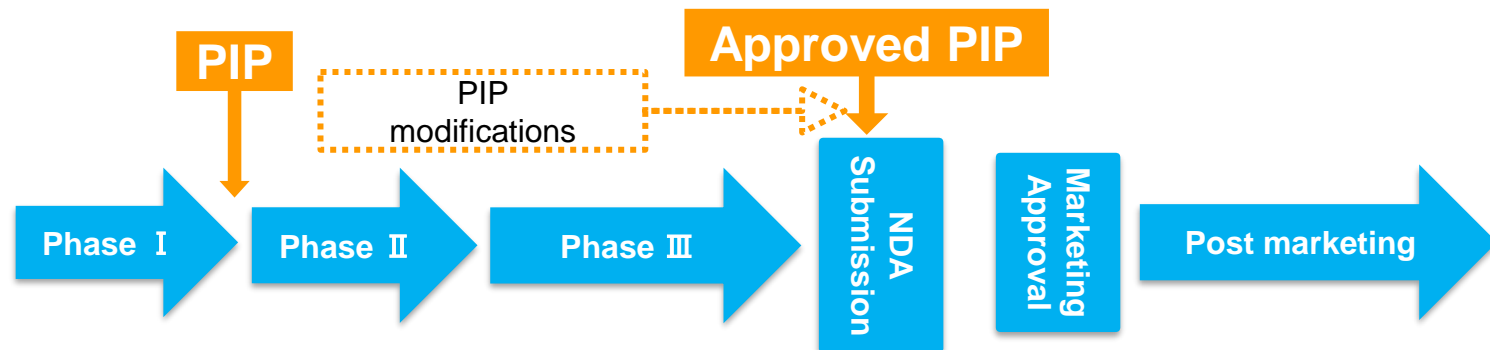
年	規制	内容
2007	Paediatric Regulation (Regulation (EC) No.1901/2006)	<ul style="list-style-type: none"> - Paediatric Committee (PDCO)設立 - 新薬における小児開発(PIP提出)の義務化 - インセンティブ*の規定

■ 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①

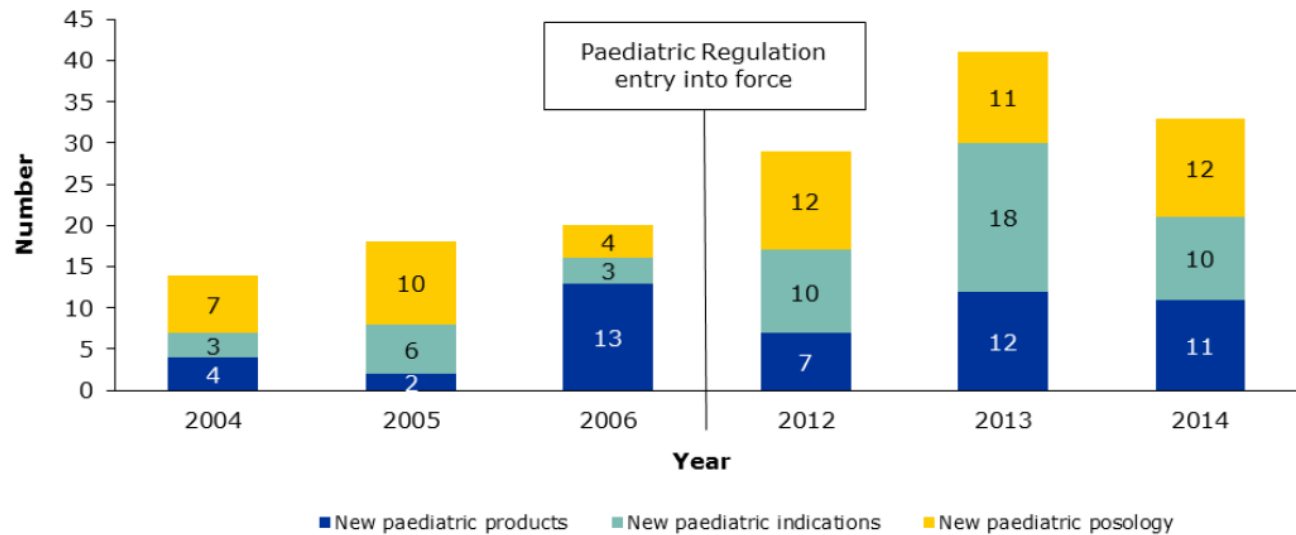


EUROPEAN MEDICINES AGENCY

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).

Number of new paediatric products, indications and posology

2004-2006 and 2012-2014



Source: EMA database (SIAMED)

27 October 2016
EMA/231225/2015
Human Medicines Research

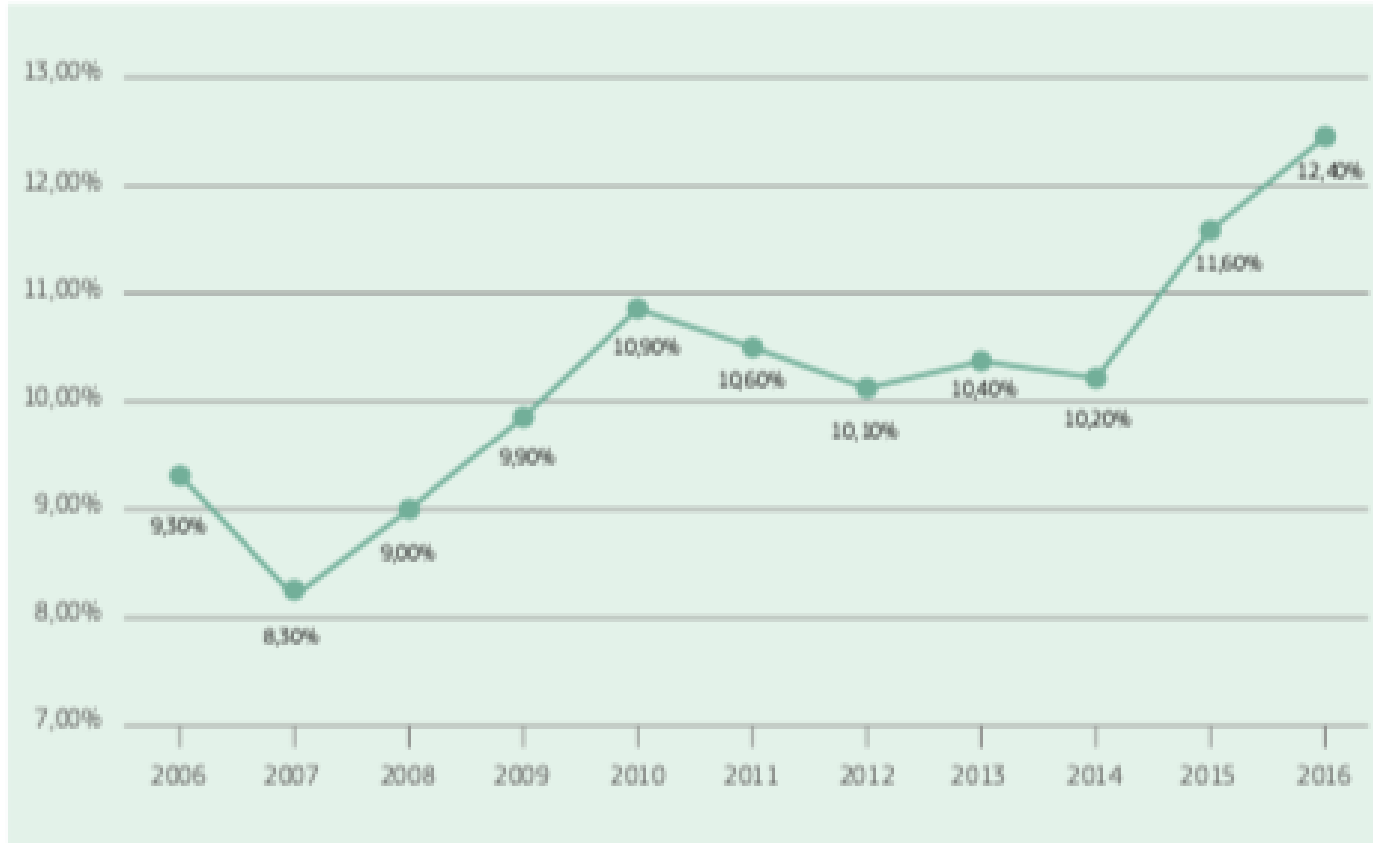
10-year Report
General report on
the Paediatric Regu

Prepared by the Europea

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

欧州の成果②

More paediatric trials

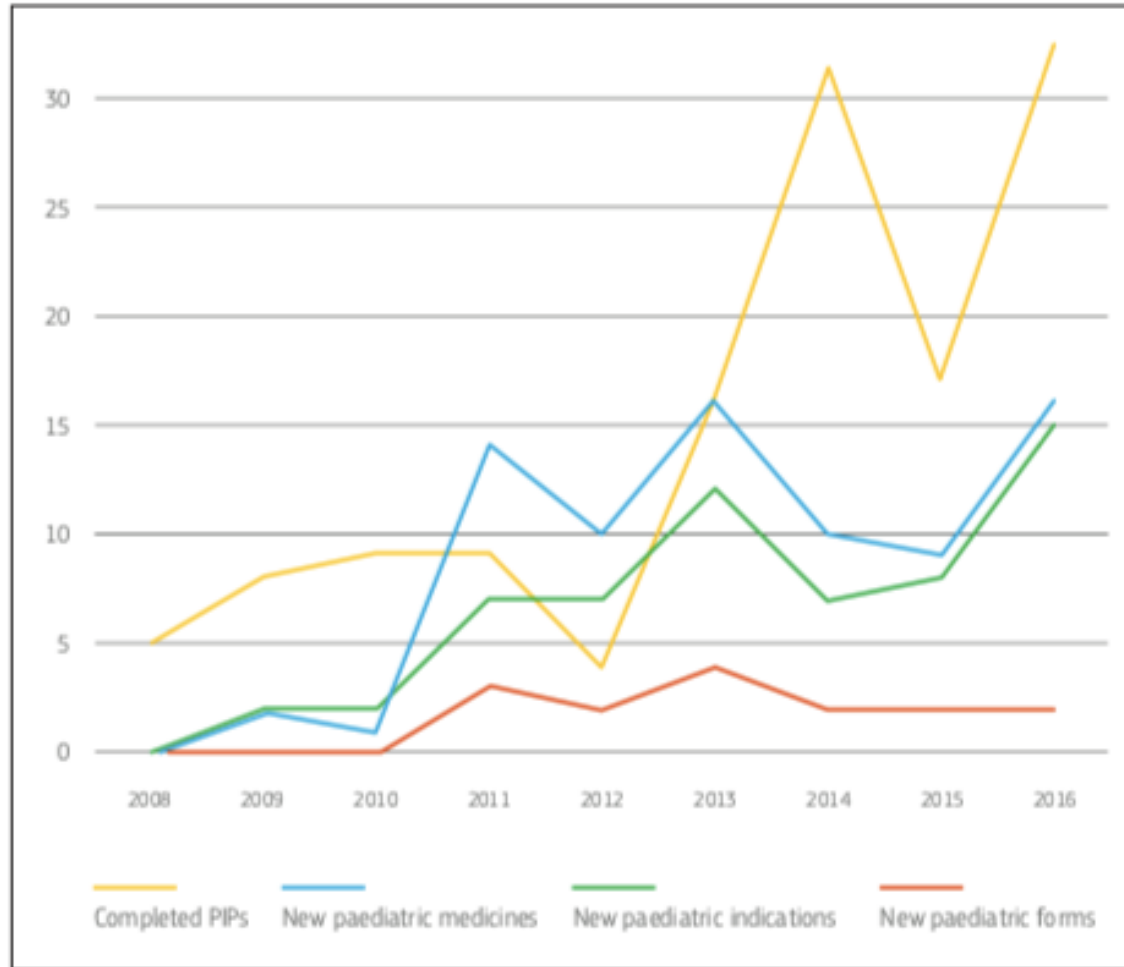


Source: EudraCT database

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

欧州の成果③

More authorised medicines



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

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

本日の内容

- 小児用医薬品開発に関連する事項のおさらい
- 米国及び欧州における取組み
 - 米国の状況
 - 欧州の状況
- 日本のこれまでの取組み
- 最近の取組み
 - 再審査期間延長の見直し
 - 特定用途医薬品
 - 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
 - ICH E11A(小児用医薬品開発における外挿)
- 小児を対象とした再生医療等製品の開発

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

公知申請

適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて 研第4号 医薬審第104号 平成11年2月1日

記2より

次に掲げる場合であって、臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく、当該資料により適応外使用に係る効能又は効果等が医学薬学上公知であると認められる場合には、それらを基に当該効能又は効果等の承認の可否の判断が可能であることがある

- 1) 外国（本邦と同等の水準にあると認められる承認の制度又はこれにおいて相当する制度を有している国（例えば、米国）をいう。以下同じ。）において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、その審査当局に対する承認申請に添付されている資料が入手できる場合
- 2) 外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文又は国際機関で評価された総説等がある場合
- 3) 公的な研究事業の委託研究等により実施されるなどその実施に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績がある場合

小児医薬品開発ネットワーク事業



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

国際共同研究・国際共同治験

依頼品目の開発に協力

事業終了後に原則年賦返済(無利子)

※1

PIP
PSP

開発依頼

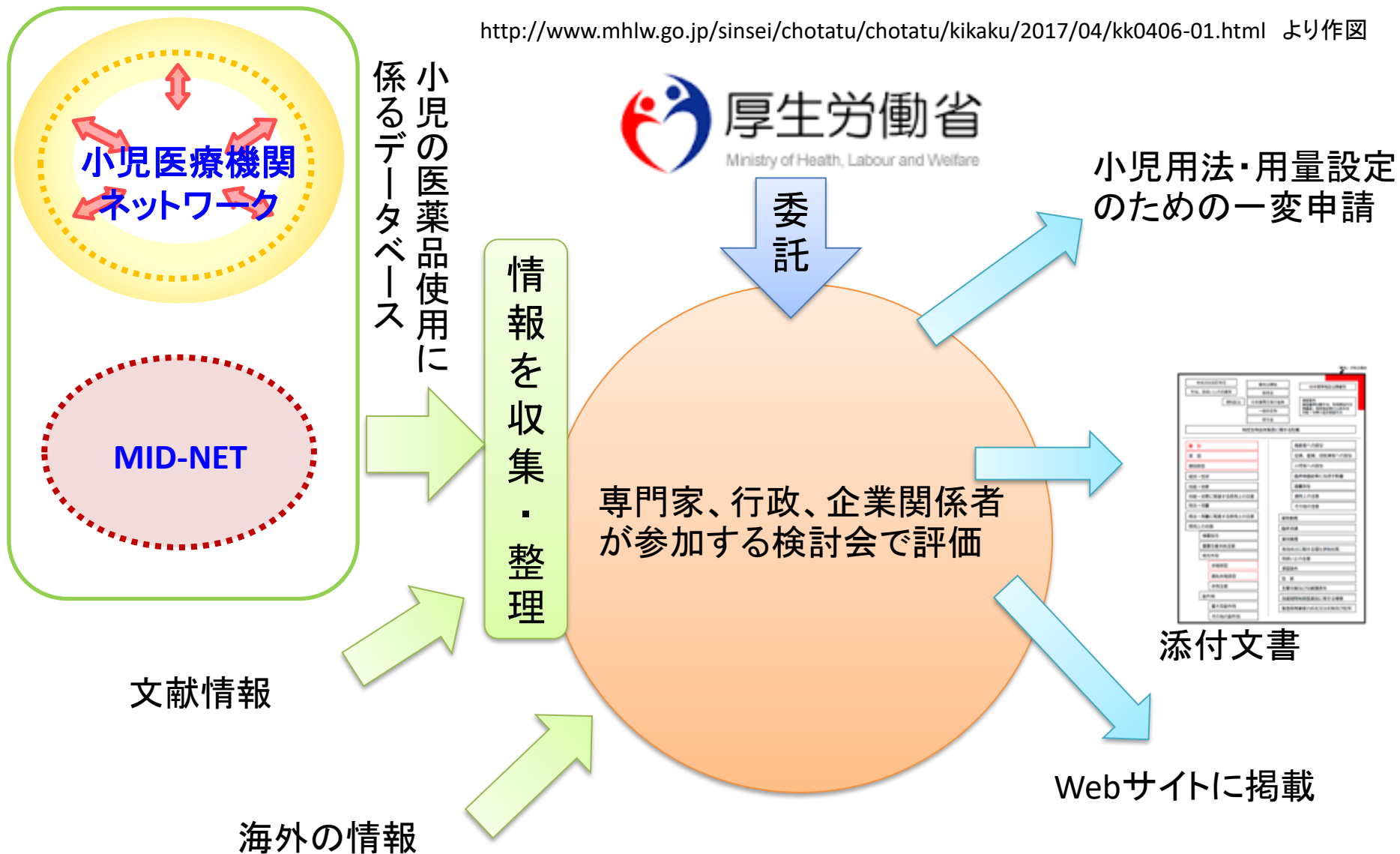
各企業

承認取得

※2 国立成育医療研究センター

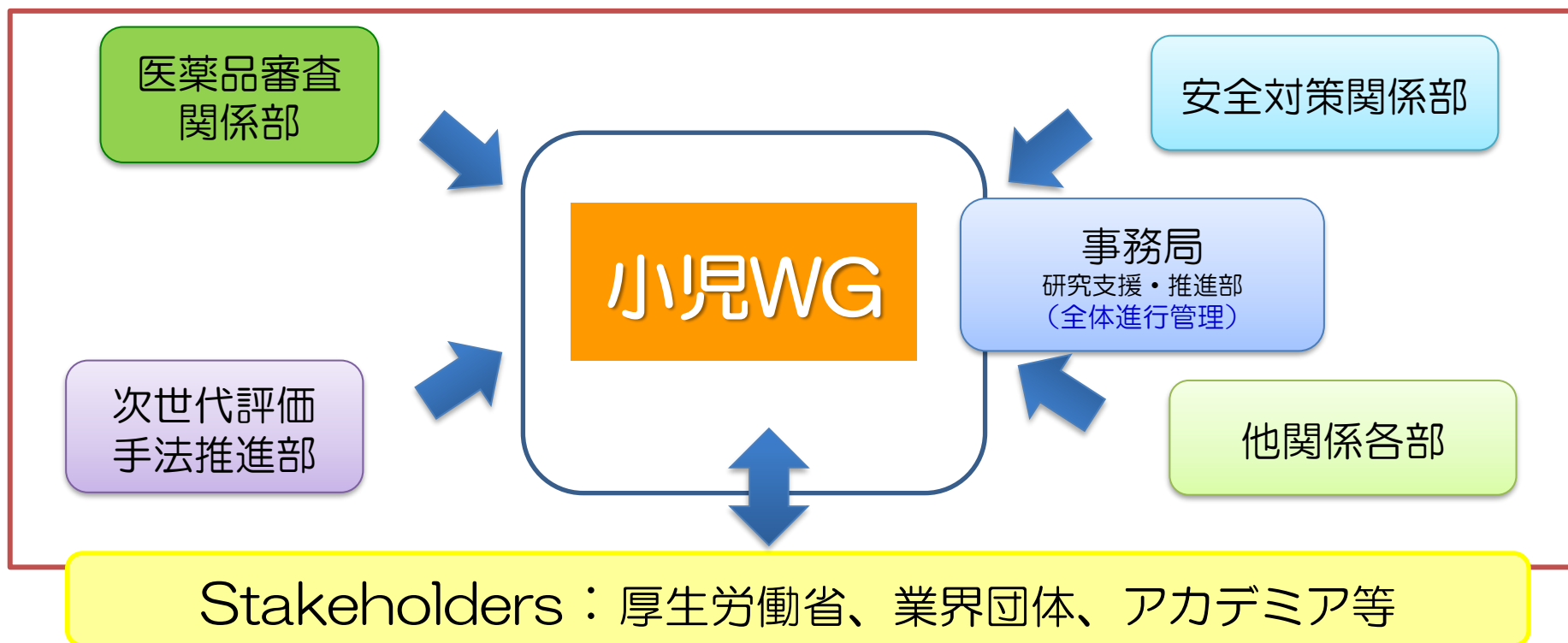
小児を対象とした医薬品の使用環境改善事業

<http://www.mhlw.go.jp/sinsei/chotatu/chotatu/kikaku/2017/04/kk0406-01.html> より作図



PMDA小児医薬品ワーキンググループ（WG）

- 小児用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>

小児医薬品WGの主な活動

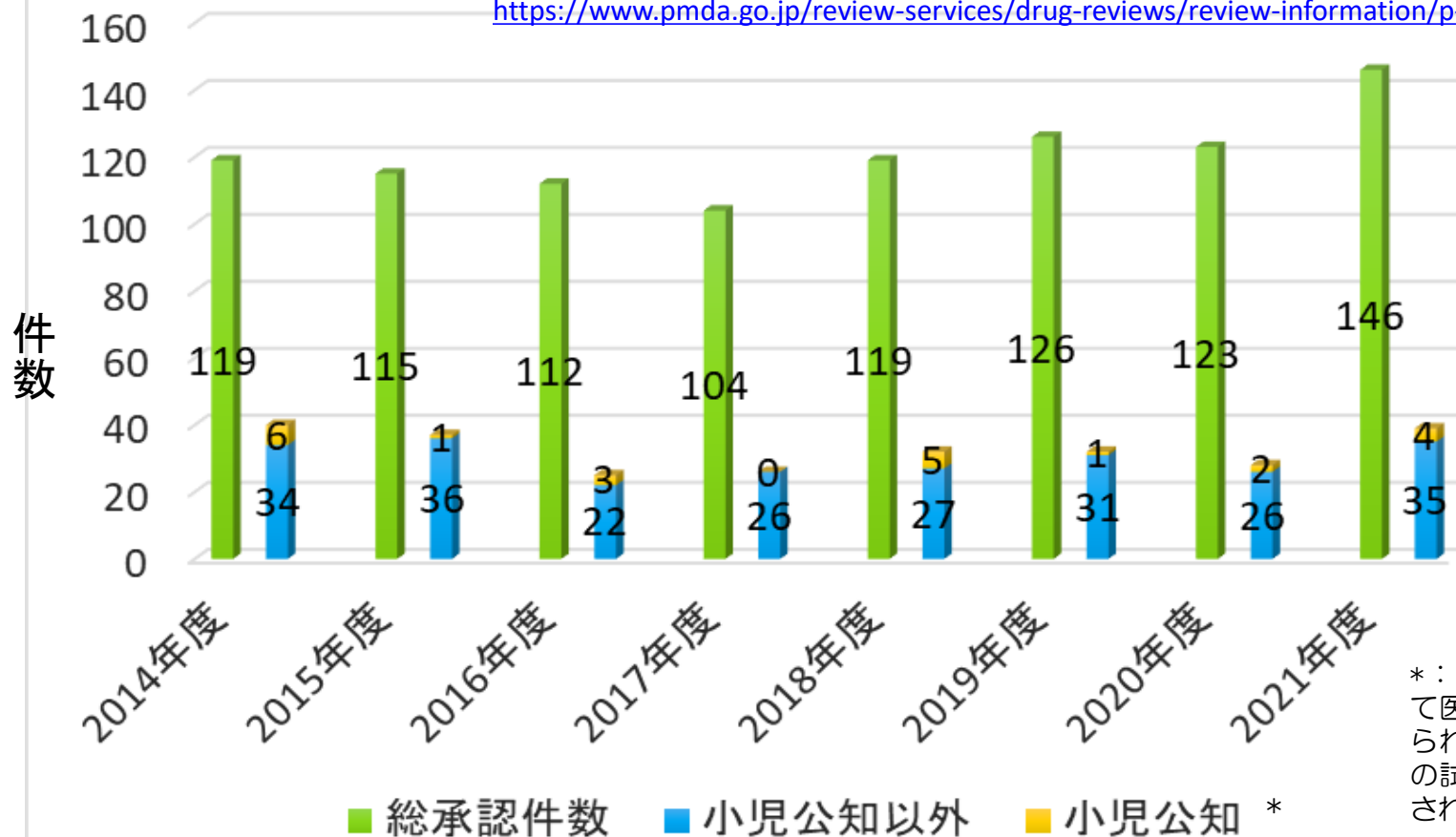


- 過去の審査・相談事例の調査・整理 →学会等で発表
- 学会等における講演、学術雑誌への寄稿を通じて行政としての取組みの紹介やアカデミアとの意見交換
- PMDA内での小児医薬品開発に関する意見聴取、問題意識の共有
 - 「小児医薬品について考える会」の開催、考え方の標準化
- PMDAワークショップの開催（2016年11月）
- 国内のステークホルダーとの連携・意見交換
 - 小児用医薬品開発に関連する厚労科研／AMED研究班への協力
 - 医療機関や業界団体との意見交換
- 海外規制当局との連携
 - EMA(欧)、FDA(米)、HC(加)、TGA(豪)との小児薬物療法に関する電話会議への参加(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 等
- PMDA Asia Training Center-FDA Pediatric Seminarの開催
- ICH対応

小児用法・用量承認取得件数の推移

PMDA小児医薬品WGがPMDAホームページの新医薬品の承認品目一覧より、2014～2021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>



*：科学的根拠に基づいて医学薬学上公知と認められ、全部もしくは一部の試験が省略されて申請されたもの

「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

国際連携 / Pediatric Cluster

- EMA, U.S.FDA, PMDA, Health Canada, TGA
- 目的
 - 開発中、審査中の製品の情報・意見交換
 - 市販後のベネフィットリスクバランス情報の交換
- 論点
 - 倫理、安全性、小児での臨床試験の実施可能性、プロトコールデザイン等
- 形式と頻度
 - ウェブ会議
 - 月1回+α

Common Commentary - EMA/FDA

Common issues requested for discussion by the respective agency (EMA/PDCO and FDA) concerning paediatric oncology development plans (Paediatric Investigation Plans [PIPs] and initial Pediatric Study Plans [iPSPs])

Background

Cluster calls have provided an opportunity for regulatory agencies to engage in high-level scientific discussions of paediatric development plans of new drugs and are able to inform regulatory decision making of each agency. Regulatory agency alignment on paediatric development plans is especially critical given the demand for international clinical trial collaboration necessitated by small study populations in rare diseases such as childhood cancer. Acceleration of paediatric development plans for novel anti-cancer agents can be greatly facilitated by transparency of industry sponsors on their individual plans to fulfil EU and US requirements and by simultaneous submission of iPSPs and PIPs to the FDA and EMA, respectively (Reaman G et al; JCO 2020). Attention to global product development requires consideration of additional regulatory agencies outside of the U.S. and EU.

This document describes key issues which are commonly requested by the respective regulatory agency to be further discussed by the sponsor. Adequately addressing these issues upfront will permit focused discussions during cluster calls, allowing for coordination of global development plans.

Administrative and Product information

Please add all interactions you have had with the FDA and with EU regulatory agencies concerning the paediatric development; indicate if you wish to request a common commentary.

Consider approaching other international regulatory agencies, such as PMDA, HC, and TGA in recognition of the necessary global development program approach to new treatments for children with cancer.

<https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/pediatric-oncology>

国際共同治験の推進

- 国際共同治験に関する基本的考え方について
(2007年9月)
- 国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」について
(2012年9月)
- 国際共同治験開始前の日本人での第 I 相試験の実施に関する基本的考え方について
(2014年10月)
- ICH-E17 国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則(2018年6月)

本日の内容

- 小児用医薬品開発に関連する事項のおさらい
- 米国及び欧州における取組み
 - 米国の状況
 - 欧州の状況
- 日本のこれまでの取組み
- 最近の取組み
 - 再審査期間延長の見直し
 - 特定用途医薬品
 - 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
 - ICH E11A(小児用医薬品開発における外挿)
- 小児を対象とした再生医療等製品の開発

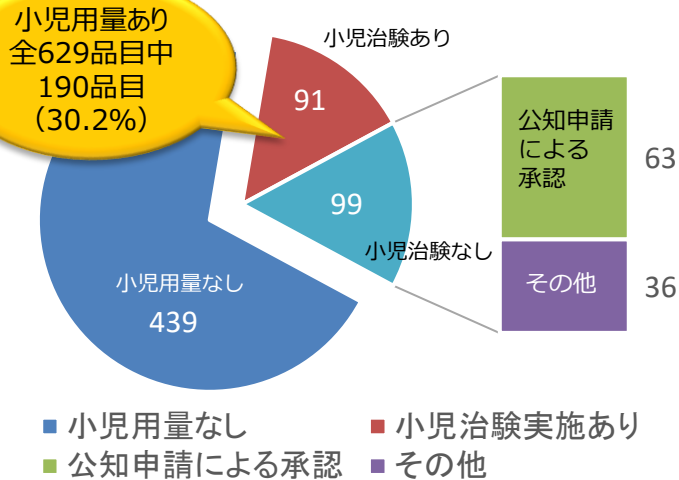
小児用医薬品の開発に関するニーズについて

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。

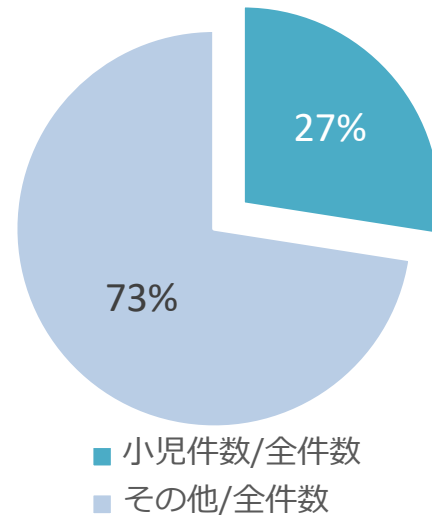
日本での適応拡大を含む新薬として承認された^{※4}医薬品数のうち、小児用法・用量が含まれる数

※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

再審査について

- 新薬について、承認後一定期間が経過した後に、企業が実際に医療機関で使用されたデータを集め、承認された効能・効果、安全性について、再度確認する制度
 - 再審査の結果、①承認の取り消し②効能効果の削除又は修正③特に措置なしのいずれかの措置がとられる
 - 後発医薬品の承認申請要件として、先発医薬品の再審査期間が終了している必要がある
- ➡ 事実上、再審査期間＝先発医薬品の市場独占期間

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。**

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。

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

特定用途医薬品に指定されることによるメリット

- ・ 優先審査の対象
- ・ 研究開発税制と助成の対象
- ・ 再審査期間の付与

<https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000671999.pdf> (mhlw.go.jp)

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）

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)

つづき

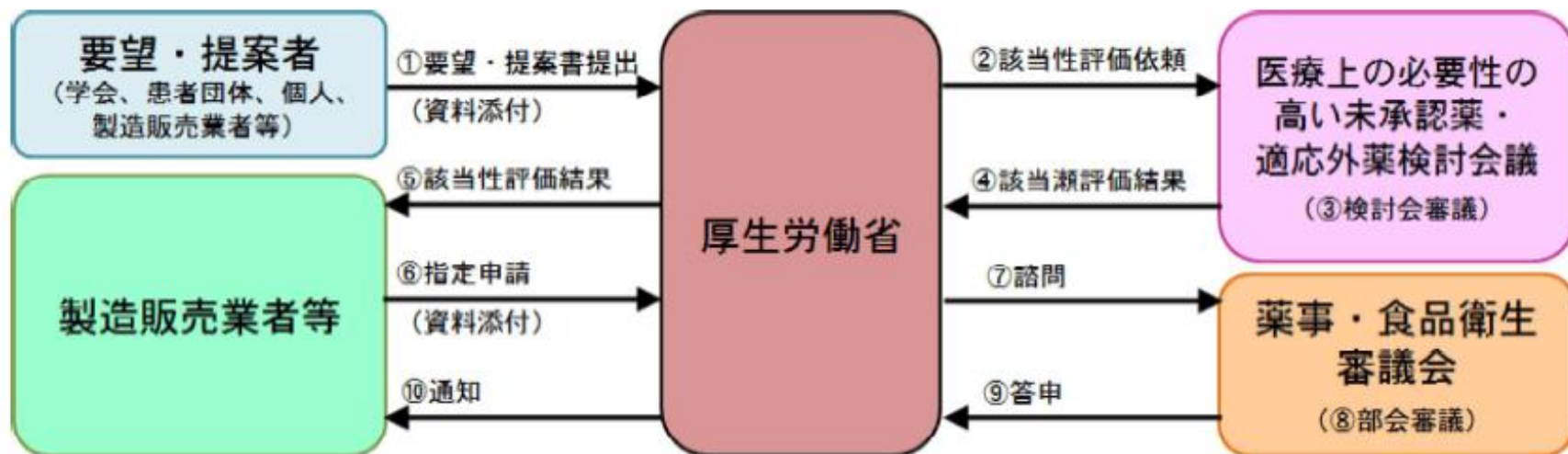
② 小児にとっての有効性、安全性若しくは肉体的・精神的な患者又は介護者負担の観点から、既存の治療法等より医療上の有用性の高い治療法、予防法又は診断法が必要とされているもの

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

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>

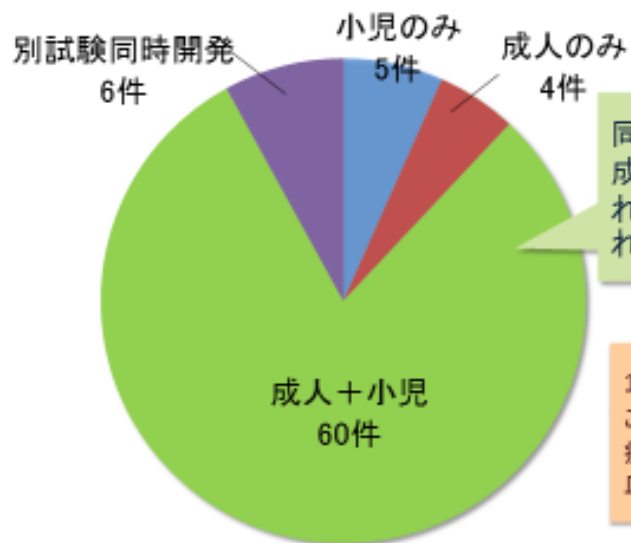
小児を対象とした臨床試験に基づき用法・用量が設定された医薬品では、12歳以上の小児などに対し、成人と同一の用法・用量が設定されている事例が見られる

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>

- 米国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

ICH E11A

小児用医薬品開発における外挿

- 2022年5月26日 ガイドライン案について、本邦でのパブリックコメント募集開始
- 2022年7月24日 パブリックコメント募集終了
- 今後、各国・地域のコメントを踏まえ、ガイドライン案を修正
- 2024年Q1 ガイドライン(英語版)の完成を目指す

ICH E11A



ICH E11A 「小児用医薬品開発における外挿」
ガイドライン案説明会
2022/6/9 Virtual Meeting

Pediatric Extrapolation : 「小児用医薬品開発における外挿」

- ICH E11(R1) : 小児集団における医薬品開発の臨床試験に関するガイダンスの補遺

- 「疾患経過及び期待される医薬品への反応が、小児及び参照集団（成人又は他の小児集団）の間で十分に類似していると推定できる場合に、小児集団における医薬品の有効かつ安全な使用を支持するエビデンスを提供する手段。」



ICH E11A



ICH E11A 「小児用医薬品開発における外挿」
ガイドライン案説明会
2022/6/9 Virtual Meeting

Pediatric Extrapolation : 「小児用医薬品開発における外挿」 (continued)

“Pediatric Extrapolation”

「小児用医薬品開発における外挿」

“Pediatric” “Extrapolation”

「小児用医薬品開発における」「外挿」

- 医薬品開発において、「Extrapolation」、和訳「外挿」という用語は様々な場面で使われます
- 他と区別するために、ICH E11(R1)及びE11Aでは「Pediatric Extrapolation」、和訳「小児用医薬品開発における外挿」という用語を用いています

本日の内容

- 小児用医薬品開発に関連する事項のおさらい
- 米国及び欧州における取組み
 - 米国の状況
 - 欧州の状況
- 日本のこれまでの取組み
- 最近の取組み
 - 再審査期間延長の見直し
 - 特定用途医薬品
 - 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
 - ICH E11A(小児用医薬品開発における外挿)
- 小児を対象とした再生医療等製品の開発

小児を対象とした再生医療等製品の開発①

● 承認品目(全19品目、23適応症(令和5年3月23日現在))

* 小児を含む患者を対象とした治験が実施され、小児に適用可能である旨が添付文書に明記されているもの。

承認品目	製品の概要	適応症	製造販売承認
ジェイス	ヒト(自己)表皮由来細胞シート	先天性巨大色素性母斑 表皮水泡症	2016年9月 2018年12月
キムリア点滴静注	CD19CAR-T細胞	再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病(B-ALL)	2019年3月
ゾルゲンスマ点滴静注	ヒト運動神経細胞生存(SMN)タンパク質をコードする遺伝子が組み込まれたアデノ随伴ウイルス9型のカプシドを有する非増殖性遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス(AAV9)	脊髄性筋萎縮症	2020年3月
ジャスミン	メラノサイト含有ヒト(自己)表皮由来細胞シート	非外科的治療が無効又は適応とならない白斑	2023年3月

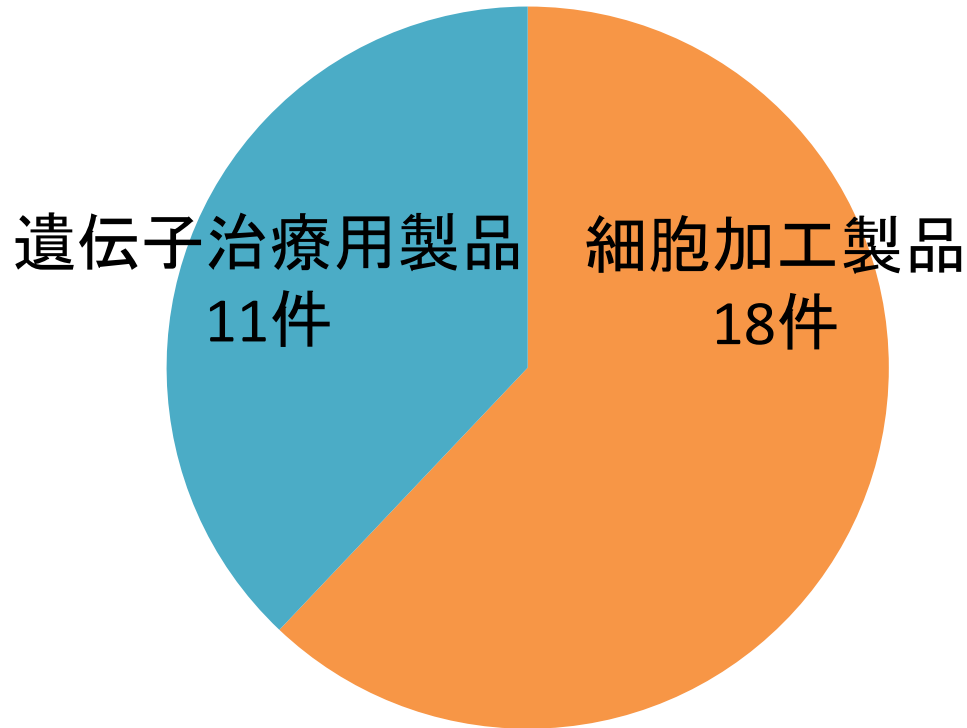
承認品目は少ない中でも、小児に対する情報が収集され、適応を取得している製品はある。市販後に小児にも適用されることが想定される場合は、成人の開発に並行して開発されることが望まれる。

小児を対象とした再生医療等製品の開発②

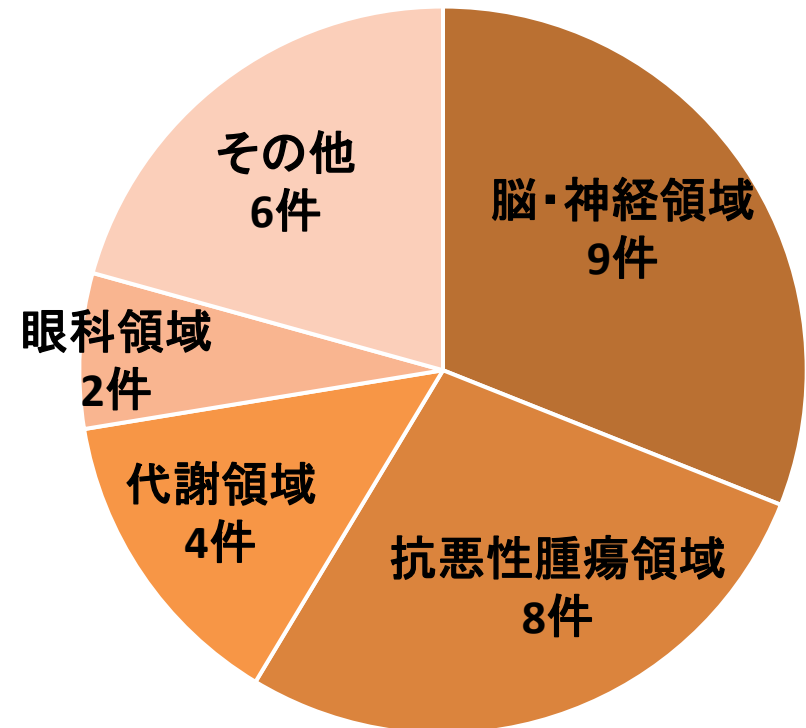
● 開発品目（令和5年3月23日現在）

* 小児を含む患者を対象とした治験が実施されている治験計画届数。

小児を対象とした治験計画届書提出数



疾患領域ごとの分類



- 遺伝子治療用製品と比較して細胞加工製品が多い傾向。
- 疾患領域では脳・神経領域や抗悪性腫瘍領域の開発が多い。
- 再生医療等製品は、機能を代替する細胞、不足しているタンパク質を補充することが可能であり、小児の疾患の治療にも期待される。

ご清聴ありがとうございました