

小児がん及び小児希少難治性疾患に係る 医薬品開発の推進制度に資する調査研究

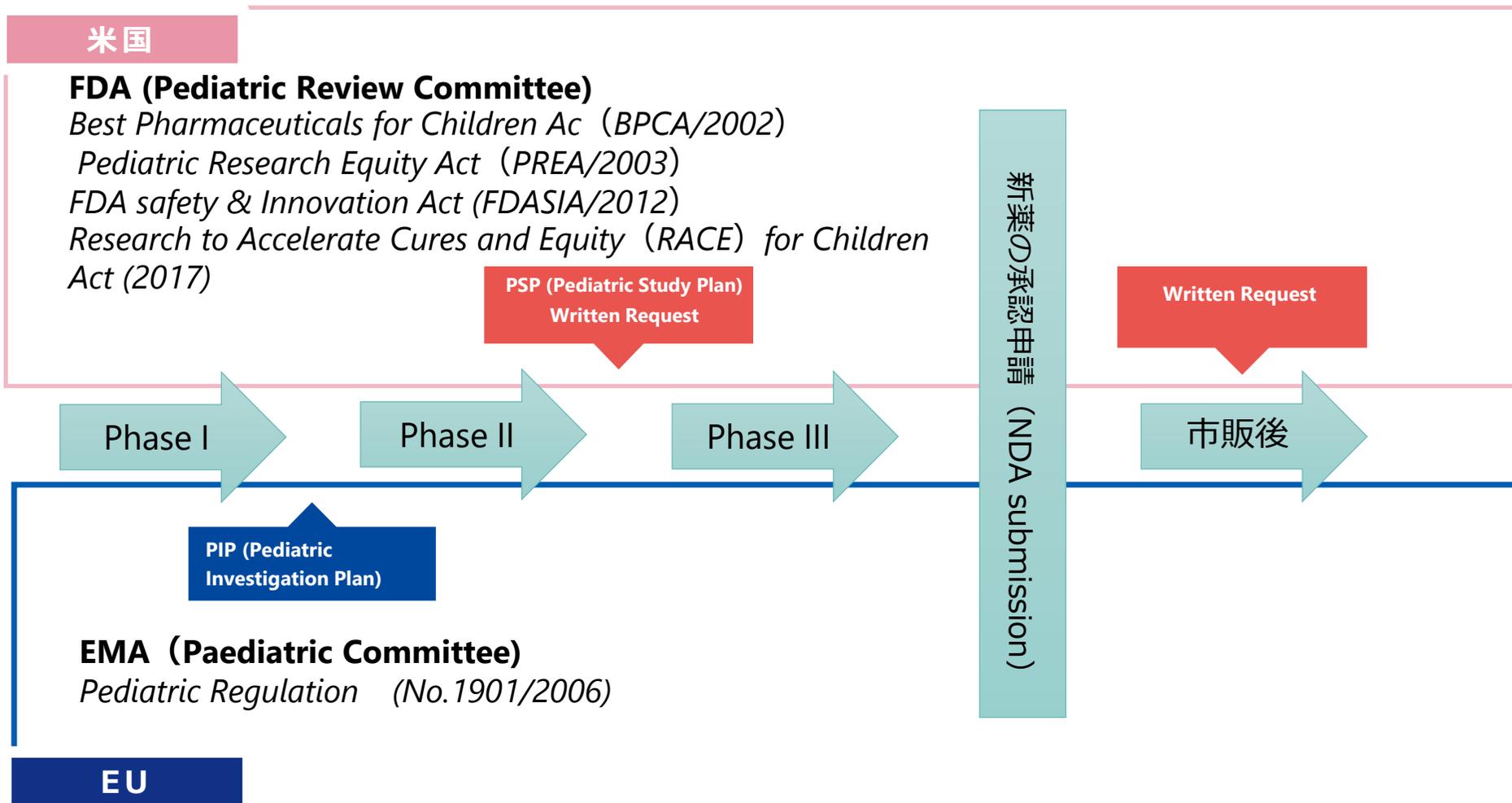
～小児医薬品開発の更なる促進策について～

研究代表 鹿野真弓

分担研究 林憲一

米EUにおける小児医薬品開発

米EUでは小児用医薬品の開発計画策定が法律で義務化されている



米国の取組み

BPCA

(Best Pharmaceuticals for Children Act)

- **任意**
- 未承認を含むすべての成分に適用
- 成人効能に限定されない
- オーフアン医薬品にも適用
- インセンティブ：6ヶ月の販売独占権の延長
- 優先審査

○Written Requests (WR)

- FDAが提案する小児試験の概要
- FDAは独自に、あるいは企業からのProposed Pediatric Study Request (PPSR)提出に基づき、WRを発行して試験実施を要請

PREA

(Pediatric Research Equity Act)

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

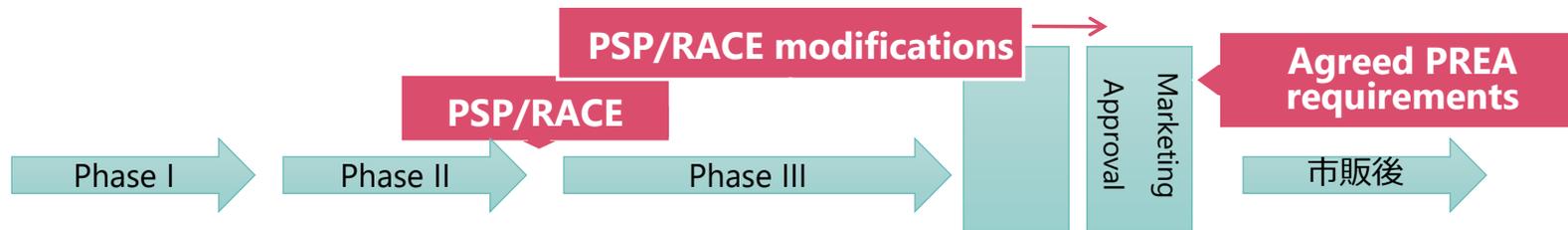
○Pediatric Study Plan (PSP)

- 企業が作成し、FDAと合意する小児試験計画
- 原則、第II相試験後に提出
- 剤型に関する項目がある
- Waiver（免除）、Deferral（猶予）規定あり

Research to Accelerate Cures and Equity (RACE) for Children Act

- 2017年成立（2020年より提出ルール変更）
- オーファン医薬品にも適用
- これまでWaiverされていたがん分野に対する開発を促進
対象：成人がんの治療を目的とした分子標的薬

※対象となる医薬品については、Listを作成し公開



EUの取組み

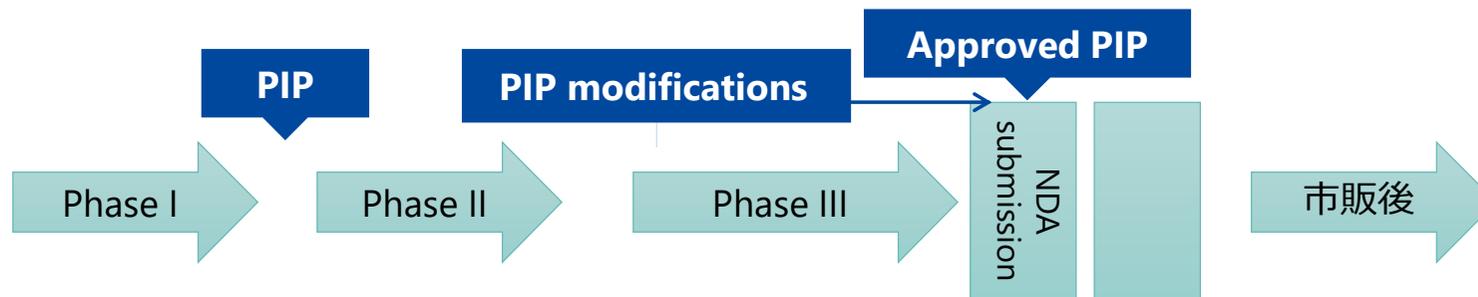
年	規制	内容
2007	Paediatric Regulation (EU) No 1901/2006	<ul style="list-style-type: none"> - Paediatric Committee (PDCO) 設立 - 新薬における小児開発の義務化 (PIP提出) - <u>インセンティブ</u>規定

Paediatric Investigation Plan (PIP)

- ・ 企業が作成し、EMAと合意した小児開発計画
- ・ 第I相試験後に提出
- ・ 成人の承認申請時の添付資料にEMAと合意したPIPを含める
- ・ 剤型に関する項目がある
- ・ Waiver (免除)、Deferral (猶予) 規定あり

インセンティブ

- ✓ 新薬/特許期間中の医薬品：6ヶ月の特許期間延長
- ✓ オープン指定医薬品：2年の市場独占期間追加
- ✓ 特許切れ既承認医薬品：Paediatric Use Marketing Authorization (PUMA) に申請し承認されれば、小児開発データ保護 (8年)、販売独占権 (10年)



小児用医薬品制度の日米EU比較

欧米では、成人の開発過程における小児開発の検討は法律で義務化されている
(Waiver (免除)・Deferral (猶予)の規定あり)

	日本	米国	EU
制度	<ul style="list-style-type: none"> 薬機法及び再審査期間の取扱いについての審査管理課長通知 (令和2年8月31日) 	<ul style="list-style-type: none"> BPCA (2002) : Best Pharmaceuticals for Children Act PREA (2003) : Pediatric Research Equity Act FDASIA (2012) : FDA Safety & Innovation Act RACE for Children Act (2017) 	<ul style="list-style-type: none"> Paediatric Regulation (EC) No 1901/2006 (2007)
小児開発の検討	<ul style="list-style-type: none"> 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議による開発要請 	<ul style="list-style-type: none"> 成人対象の第II相試験終了までに小児試験計画 (PSP) を提出 (義務) (PREA) FDAの試験実施要請 (WR) に応じた小児用医薬品開発 (任意) (BPCA) 小児がんの治療可能性のある分子標的薬にもPSPの提出を求める (RACE) 	<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 (PIP) の提出 (義務)
インセンティブ等	<ul style="list-style-type: none"> 再審査期間の延長 薬価加算 (5~20%) オーファン医薬品の開発助成 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 特定用途医薬品等指定制度 	<ul style="list-style-type: none"> 6か月間の販売独占権の延長 (BPCA) 優先審査バウチャー (Rare Pediatric Disease Priority Review Voucher Program) NICHDを通じた小児試験への研究助成、小児試験ネットワーク 	<ul style="list-style-type: none"> 新薬/特許期間中の医薬品：6か月の特許補完証明期間延長 オーファン医薬品：2年間の市場独占期間追加 特許切れ既承認医薬品：PUMA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

BPCA及びPREAの小児用医薬品開発における成果（米国）

- FDASIAによるBPCAとPREAの恒久法化以降、小児審査委で審査した小児試験計画（iPSP）の数が大幅に増加
- BPCA及びPREA施行後、600を超える添付文書に小児臨床試験の情報が掲載（2016年報告書）
- 2016年の報告以降も、281製品で小児に対する使用情報がアップデート（2020年報告書）

Best Pharmaceuticals for Children Act
and
Pediatric Research Equity Act

July 2016
Status Report to Congress



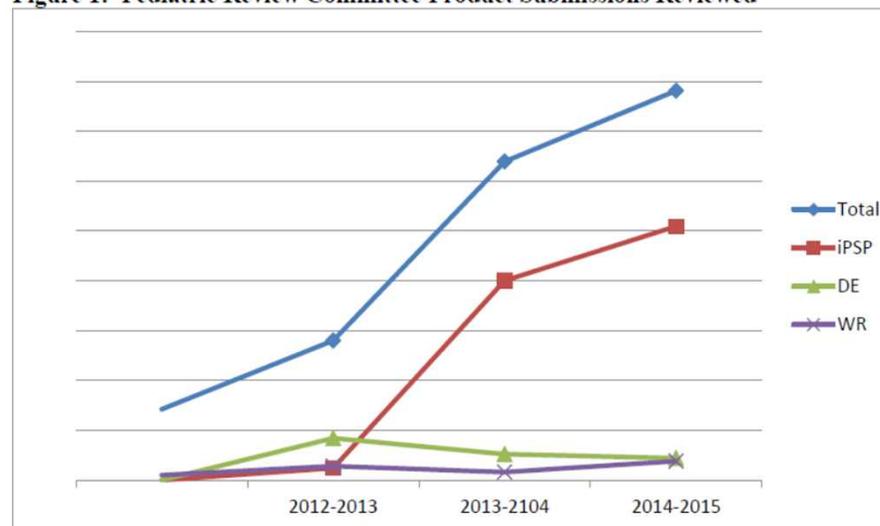
Best Pharmaceuticals for Children Act
and
Pediatric Research Equity Act

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

FDASIA : FDA Safety and Innovation Act
BPCA : Best Pharmaceuticals for Children Act
PREA : Pediatric Research Equity Act

小児審査委員会で審査
した件数の推移

Figure 1: Pediatric Review Committee Product Submissions Reviewed

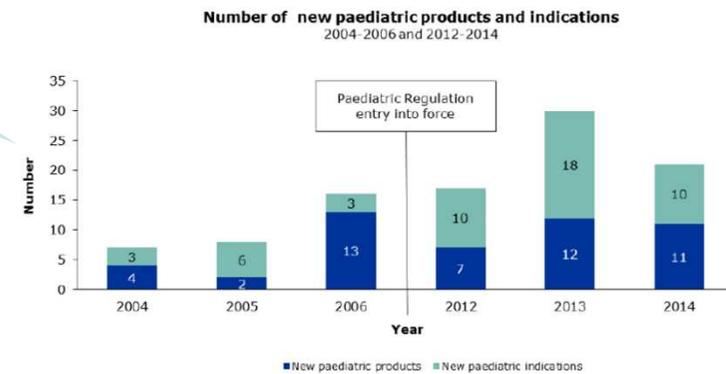


Paediatric Regulationの小児用医薬品開発における成果 (EU)

- 小児用の新薬/新効能の承認数は、Paediatric Regulationの施行前後で倍以上に増加 (31→68)
- 小児を対象に含む臨床試験の割合も、2006年の9.3%から2016年には12.4%に増加

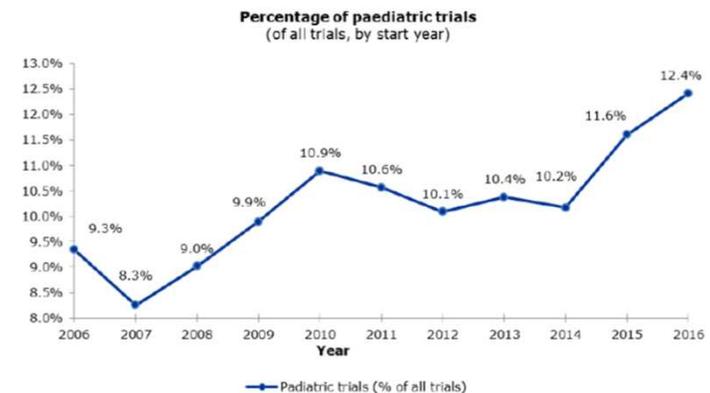
小児用の新薬及び新効能の承認数の推移

Figure 1. Number of centrally authorised medicines for children in 2004-2006 and 2012-2014 (new initial marketing authorisations, new paediatric indications)



Source: EMA databases (SIAMED, DREAM).

Figure 2. Proportion of clinical trials that include children



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



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15 August 2017
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

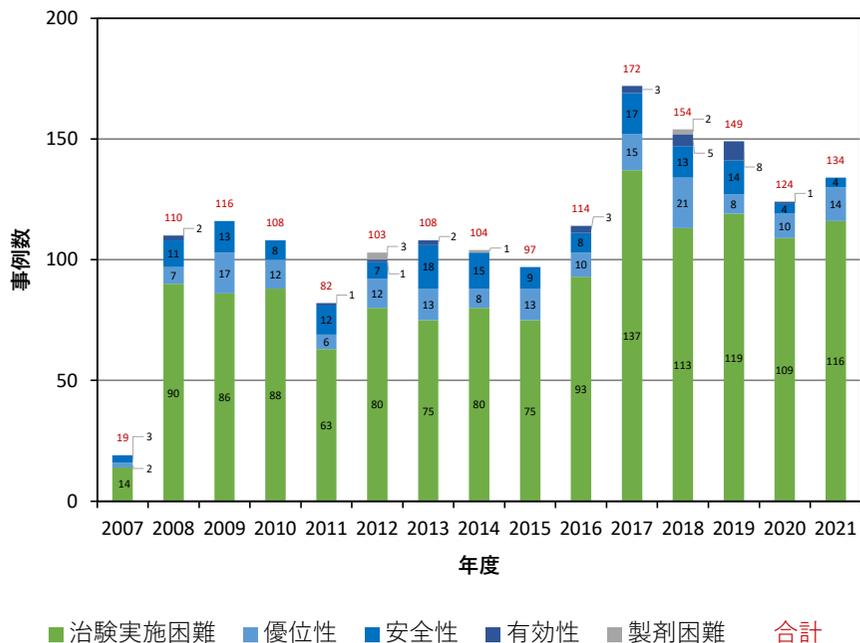
Prepared by the European Medicines Agency and its Paediatric Committee

Note: The report covers in principle the period from January 2007 to December 2015. This version of the report is an update to the one provided to the European Commission in 2016. The scope of the update was to include data from 2016 into key analyses such as the number of paediatric medicine authorisations and paediatric clinical trials; the reporting periods are indicated in the respective analyses.

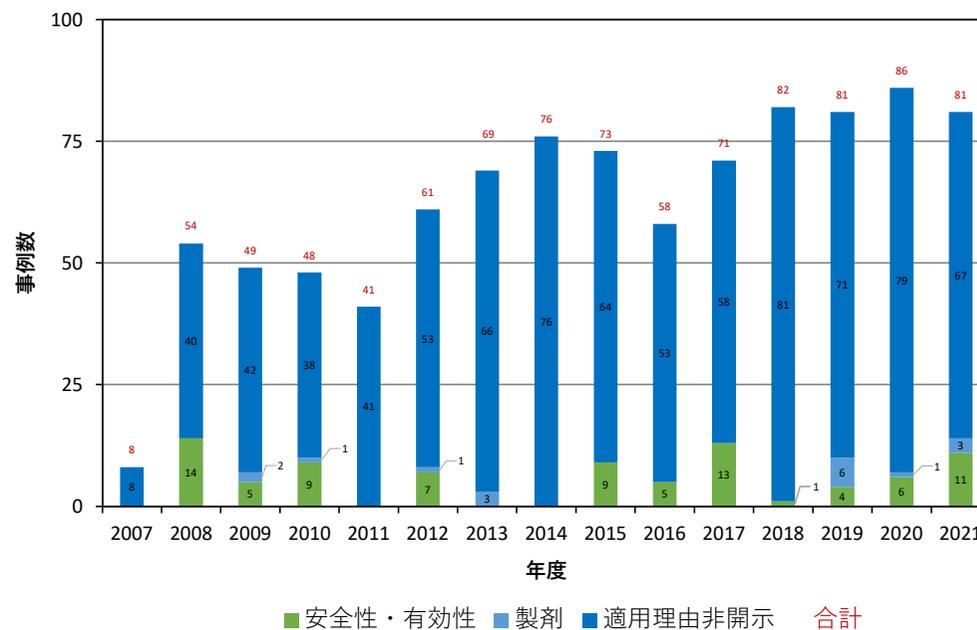
WaiverとDeferralの適用件数（米国）

- Waiver条項の適用事例：2017年以降に増加し、以後150件前後で推移。適用理由として「小児患者が少なく治験実施が困難」が全体の8割程度を占める
- Deferral条項の適用事例：2017年以降に増加し、以後80件前後で推移。大半の事例で適用理由は非開示だが、「安全性・有効性に対する懸念」、「小児用製剤開発の必要性」を理由とする事例が確認できる

Waiver条項の適用事例数



Deferral条項の適用事例数



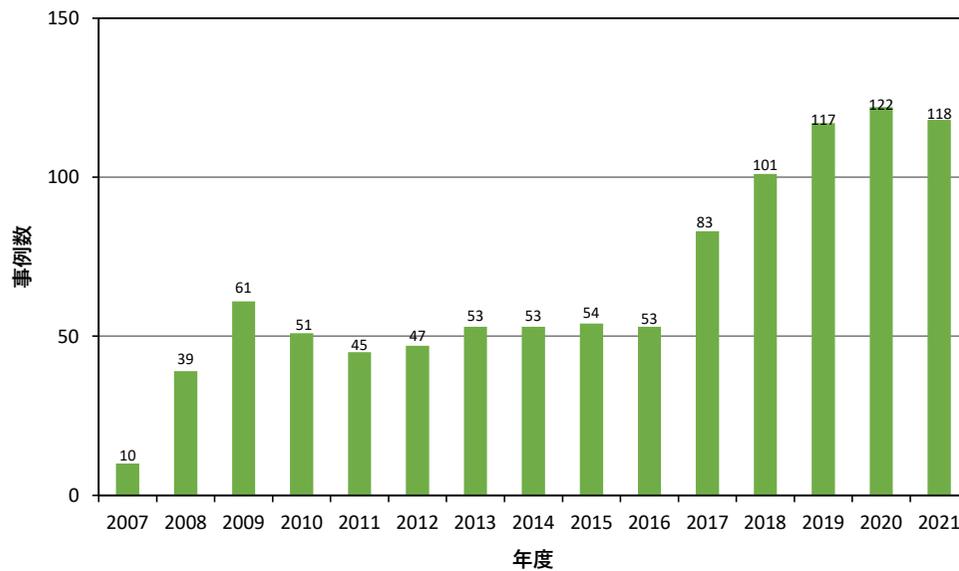
（“CDER Waivers of Pediatric Studies Granted Table”を元に作成）

（“CDER Waivers of Pediatric Studies Granted Table”を元に作成）

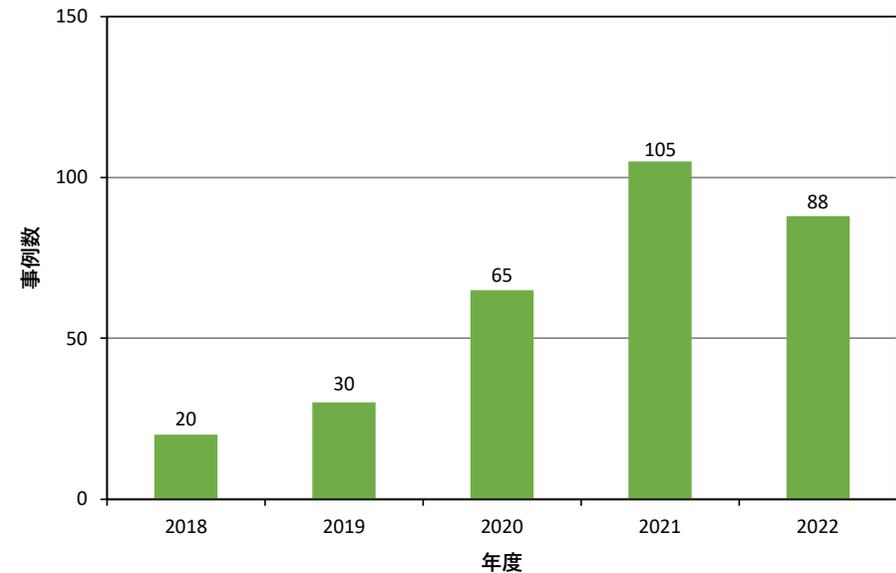
WaiverとDeferralの適用件数（EU）

- Waiver条項の適用事例：2016～2021年にかけて Waiver条項適用事例が約50件/年から約120件/年と倍以上に増加
- Deferral条項の適用事例：2018～2022年にかけてDeferral条項適用事例が20件/年から約90件/年に増加
- Waiver、Deferralいずれも個別事例の適用理由については非開示

Waiver条項の適用事例数



Deferral条項の適用事例数



“Annual Report of the European Medicines Agency”を元に作成

製薬企業等を対象としたアンケート調査（概要）

対象

日本製薬工業協会、
PhRMA Japan（米国研究製薬工業協会）、
EFPIA Japan（欧州製薬団体連合）の重複を除く86社
バイオインダストリー協会創薬ベンチャー会員47社

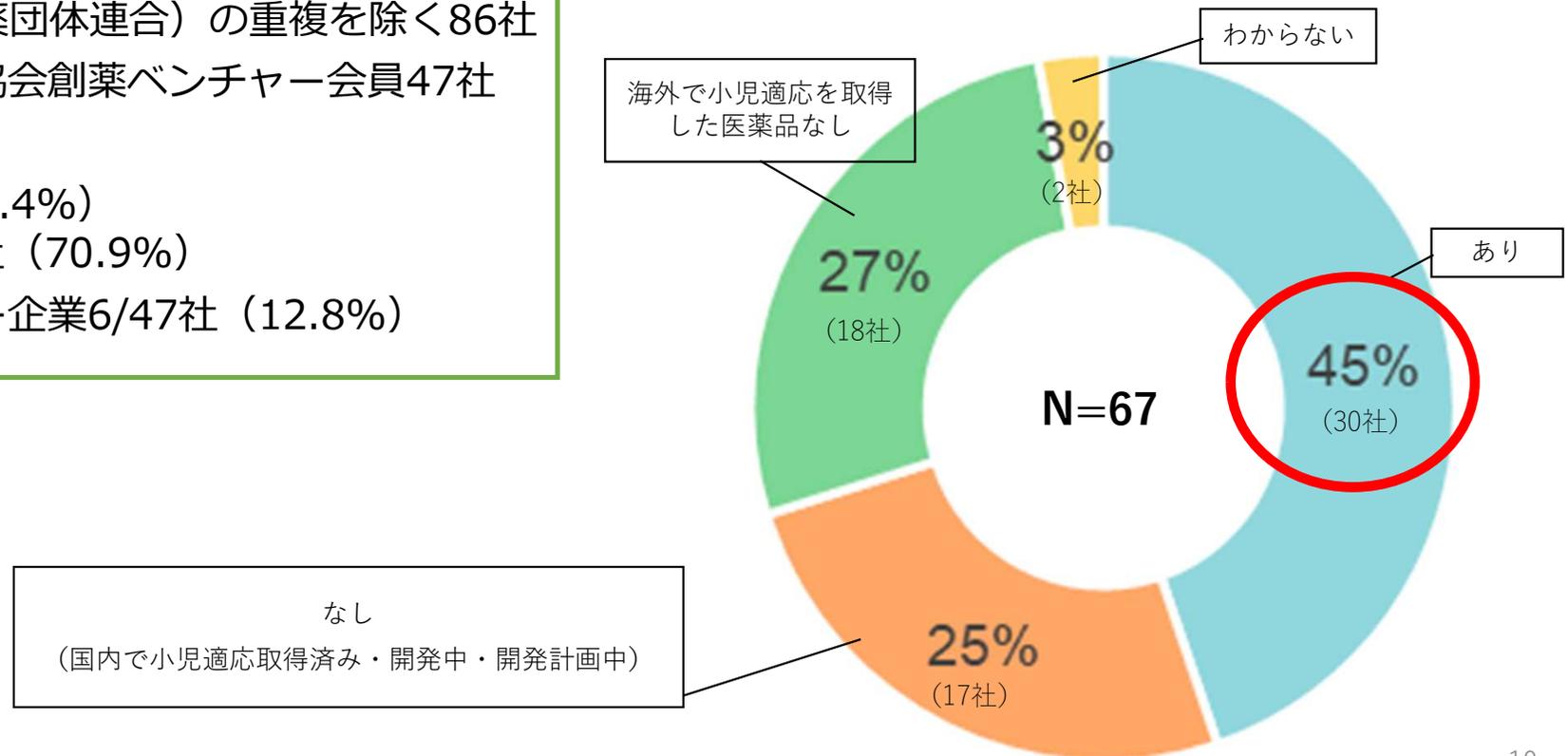
回答された企業背景

回収率：67/133社（50.4%）

内訳：製薬企業61/86社（70.9%）

バイオベンチャー企業6/47社（12.8%）

Q. 御社が保有する医薬品で、2002年以降に欧州又は米国で小児の適応を取得済み・開発中であるが、日本国内での小児の適応取得に向けた具体的な開発計画がない品目はありますか？



製薬企業アンケート調査結果

国内で小児用医薬品を開発しない理由

Q. 「あり」を選択した場合、日本での開発を予定していないおもな理由を3つまで選択してください。

対象：前問で「あり」と回答した30社

- 第1位 採算が取れない (N=17)
- 第2位 日本では治験の実施が困難 (N=14)
- 第3位 国内の小児患者が少ない (N=9)
- 第4位 小児適応取得は日本では義務ではない (N=8)
- 第5位 疾患や患者数などの情報不足で開発計画を立てにくい (N=4)
- 第5位 日本専用の小児用製剤の開発が求められる (N=4)



以下について、検討

- ① 収益性
- ② 治験実施体制
- ③ PMDAの審査・相談
- ④ 欧米のような義務化

製薬企業アンケート調査結果

① 収益性

Q. 15の各種施策案について、小児用医薬品開発促進効果が高いと考えられるものを3つまで選択してください。

収益向上につながる施策が上位を占めた

第1位 小児適応を取得した品目の成人適応にも薬価上のメリットを拡張 (N=37)

第2位 特許期間の延長上限 (5年) の拡張 (N=32)

第3位 成人適応を含めた再審査期間上限 (10年) の拡張 (N=31)

第4位 他品目の薬価へのメリット拡張 (N=19)

現行の薬価制度の小児加算については多くの意見があった。

- 小児加算は上限20%だが、多くの場合5%
- 小児治験の日本人症例数や対象年齢により加算額が下げられる
- 小児加算と市場性加算(1)等の他加算の重複は認められない
- 複数の小児適応を追加しても加算対象は最初の適応のみ

② 治験実施体制

Q.小児対象治験の実施に関して寄せられたおもな意見・要望

➤ 国内治験実施体制の整備

- 患者が多い主要医療機関について、小児対象治験実施体制を整備
- 小児対象治験を実施可能な医療機関の情報の集約・共有による施設選定と症例確保の効率化
- 遠距離通院・入院時の被験者及びその家族への支援や、分散型臨床試験（訪問診療、地方医療機関との連携、デジタルツール利用）の推進による負荷削減

➤ 国際共同治験体制の整備

- 小児対象国際共同治験が実施できる医療機関の整備
- 国際学会主導で実施される医師主導国際共同治験への日本からの参加の支援
- PMDAとFDA や EMA との共同相談
- 国内未承認の併用薬の利用及びそれらの未承認薬の承認を緩和する制度

③ PMDAの審査・相談

Q. PMDAの審査・相談に関して寄せられたおもな意見・要望

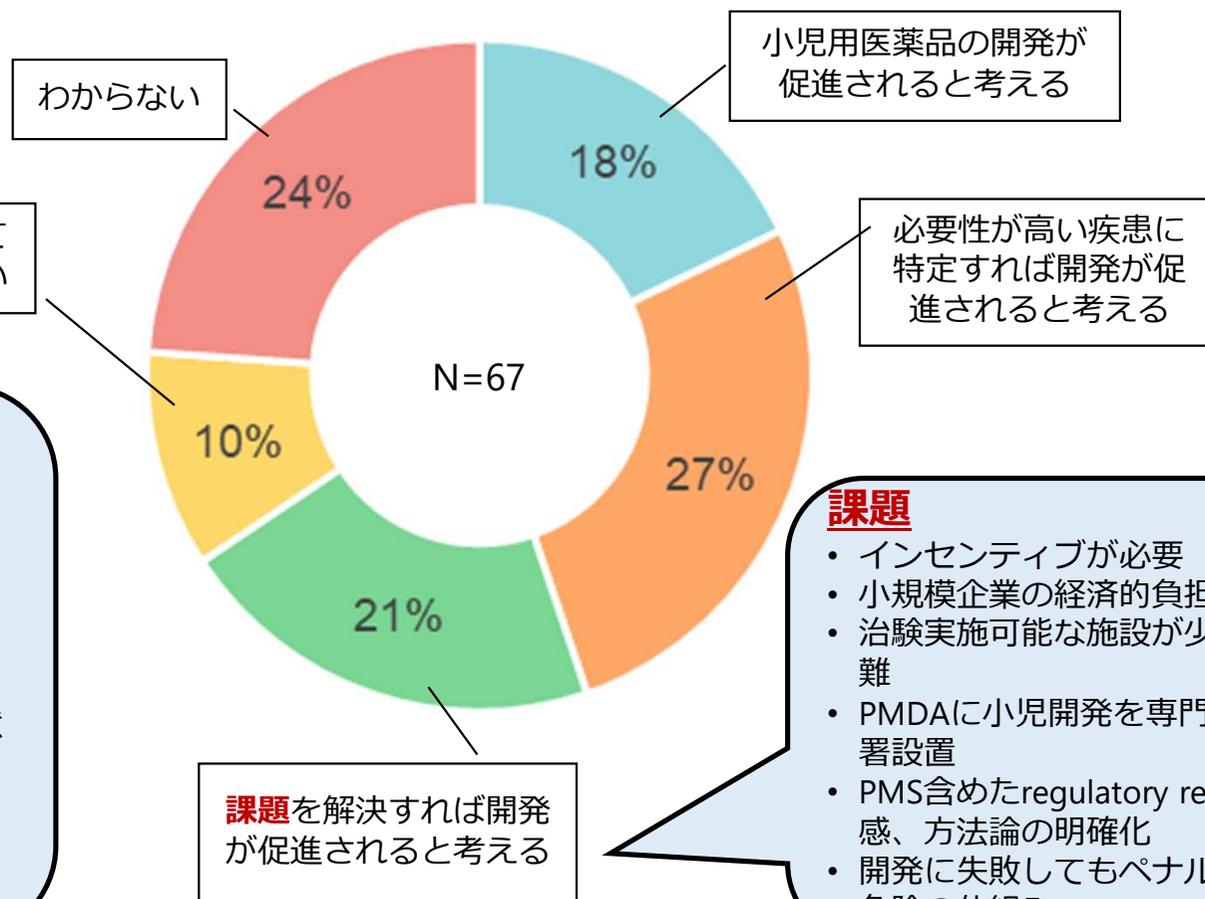
- 成人と同じ開発計画ではないため、小児対象開発に特化した相談枠の新設
- 臨床試験で求めるエビデンスレベルの緩和
- 欧米で求められない小児用製剤の開発要求の見直し
- 承認申請へのRWD活用の推進
- 相談、承認申請時の英語資料の受け入れ
- FDA、EMAとの共同相談・共同審査

小児対象開発に特化した相談枠は有用
開発医薬品の特性、対象疾患、目指す臨床上的位置付け等によって求められる事項は異なるが、可能な範囲で審査方針を整理・明示することは有用
FDA、EMAとの共同相談・審査が実施可能となれば、英語資料の受け入れが必要であろう

製薬企業アンケート調査結果

④ 欧米のような開発義務化制度

Q. 欧米のような制度を日本に導入した場合、機能すると思いますか



理由

- 義務化されても国内小児患者組入れ困難等の問題はすぐに解決されない
- 欧米ではwaiverの議論に多大な労力がかかる
- 一律義務化でなく柔軟な制度が必要
- 小児治験計画について、FDAとEMAの意見の調整に難航するケースがありPMDAの意見が異なる場合が懸念される
- 日本市場の魅力低下、ドラッグロス増大の可能性

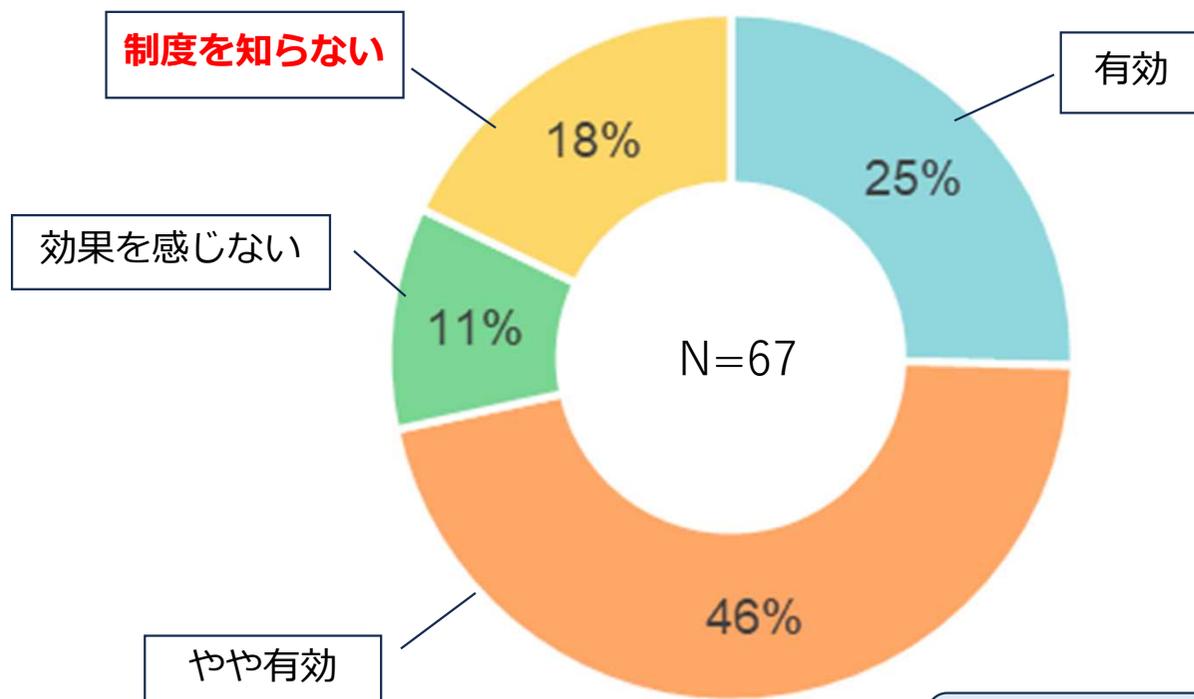
課題

- インセンティブが必要（多数）
- 小規模企業の経済的負担
- 治験実施可能な施設が少なく患者登録困難
- PMDAに小児開発を専門的に評価する部署設置
- PMS含めたregulatory requirementの規模感、方法論の明確化
- 開発に失敗してもペナルティーなし
- 免除の仕組み

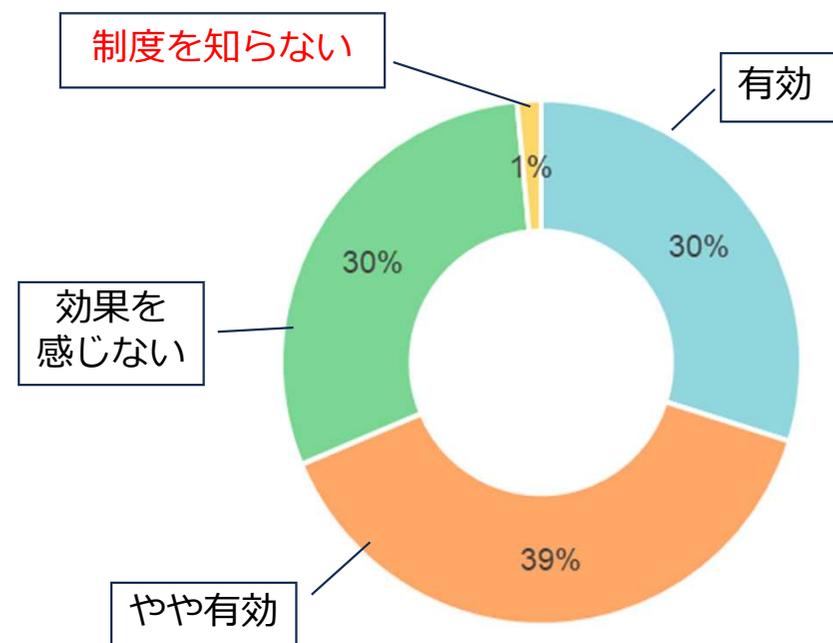
その他：小児用医薬品開発促進に資する制度の情報発信

Q. 現行の各制度は、小児用医薬品の開発を促すために有効だと思いますか

10歳または12歳以上を
成人と併せて評価可能とする制度



特定用途医薬品指定制度



小児用医薬品開発に関連する施策の情報発信の強化が必要

現時点での研究班の検討結果まとめ

欧米の小児用医薬品開発義務化制度の調査、製薬企業等を対象としたアンケート調査結果を踏まえると、

- まずは、国内の小児用医薬品開発に関する課題の解決が必要
 - 小児用医薬品開発コストに見合う製薬企業の収益を確保可能な制度の整備
 - 小児対象治験の実施体制強化
 - PMDAの小児医薬品開発に関する審査・相談方針の整理・明確化、欧米当局との同時開発・同時申請を視野に入れた共同相談・共同審査の検討
 - 小児用医薬品開発促進に関連する制度・施策の情報発信の強化
- 上記と並行して小児用医薬品開発促進のための制度を検討
 - 欧米では近年、waiver、deferralの件数が増加傾向にある。アンケート調査では、欧米当局とwaiverの議論に多大な労力が必要との意見
 - 欧米当局間で小児治験計画への意見が異なる場合の調整の負荷は大きく、PMDAとも意見が異なる場合への懸念などを踏まえた慎重な検討が必要

- 
- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">① 欧米での制度運用上の課題を引き続き情報収集② ①も参考に国内における小児用医薬品開発に関する課題への対応策を検討 |
|---|