

小児医薬品開発シンポジウム ～小児医薬品開発の新時代に向けて～

令和4年度厚生労働科学特別研究事業

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
— 小児医薬品開発の現状と課題 —

東京理科大学薬学部

鹿野真弓

本日の内容

1. 小児用医薬品開発の課題と研究の目的
2. 欧米の小児用医薬品開発促進制度の現状調査
3. 製薬企業を対象としたアンケート調査
4. 医療機関を対象としたアンケート調査
5. まとめ

小児用医薬品開発の課題と本研究の目的

- 国際的に開発が進みにくい
市場規模が小さい、小児対象治験実施の煩雑、小児用製剤開発が必要
- 本邦でも開発促進の方策が執られてきたが、未だ不十分



本邦における小児医薬品、特に小児がんや小児の希少難治性疾患に対する治療薬開発推進の参考となる情報を収集し、取り得る方策の案を検討

- 欧米の小児用医薬品の開発促進制度の現状調査
京都府立医科大学 林 憲一 先生
- 製薬企業及び医療機関対象アンケート調査
東京理科大学 鹿野 真弓

本日の内容

1. 小児用医薬品開発の課題と研究の目的
2. 欧米の小児用医薬品開発促進制度の現状調査
3. 製薬企業を対象としたアンケート調査
4. 医療機関を対象としたアンケート調査
5. まとめ

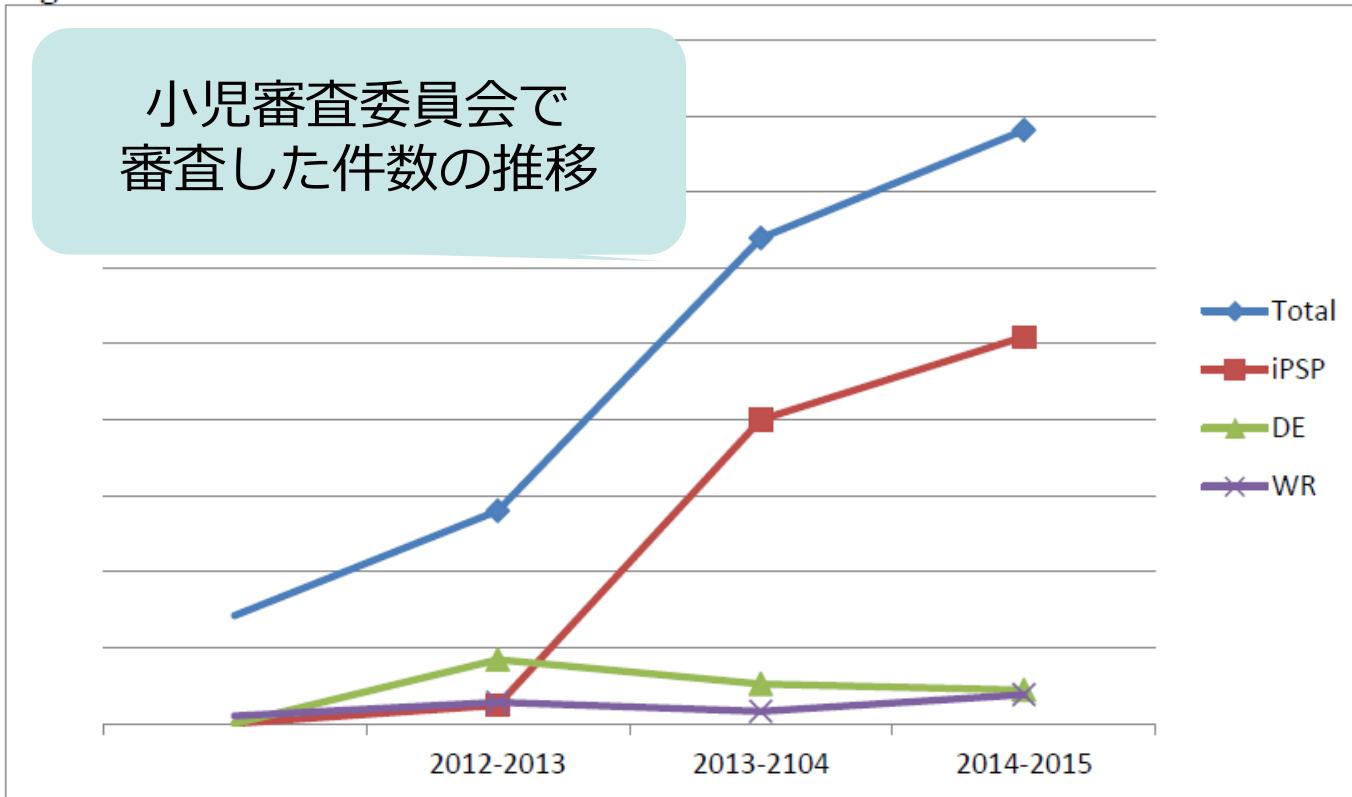
小児用医薬品開発制度の日米EU比較

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 ActPREA (2003) : Pediatric Research Equity ActFDASIA (2012) : FDA Safety & Innovation ActRACE 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">義務 : 成人第Ⅱ相試験終了までに小児試験計画 (PSP) を提出 (PREA、オーファン除外)任意 : FDAの試験実施要請に応じた小児用医薬品開発 (BPCA)小児がんの治療可能性のある分子標的薬もPSP提出を求める (RACE)	<ul style="list-style-type: none">義務 : 成人第Ⅰ相試験終了までに小児開発計画 (PIP) の提出
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延長 (BPCA)優先審査バウチャー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

米国：BPCA及びPREAの小児用医薬品開発における成果

Figure 1: Pediatric Review Committee Product Submissions Reviewed



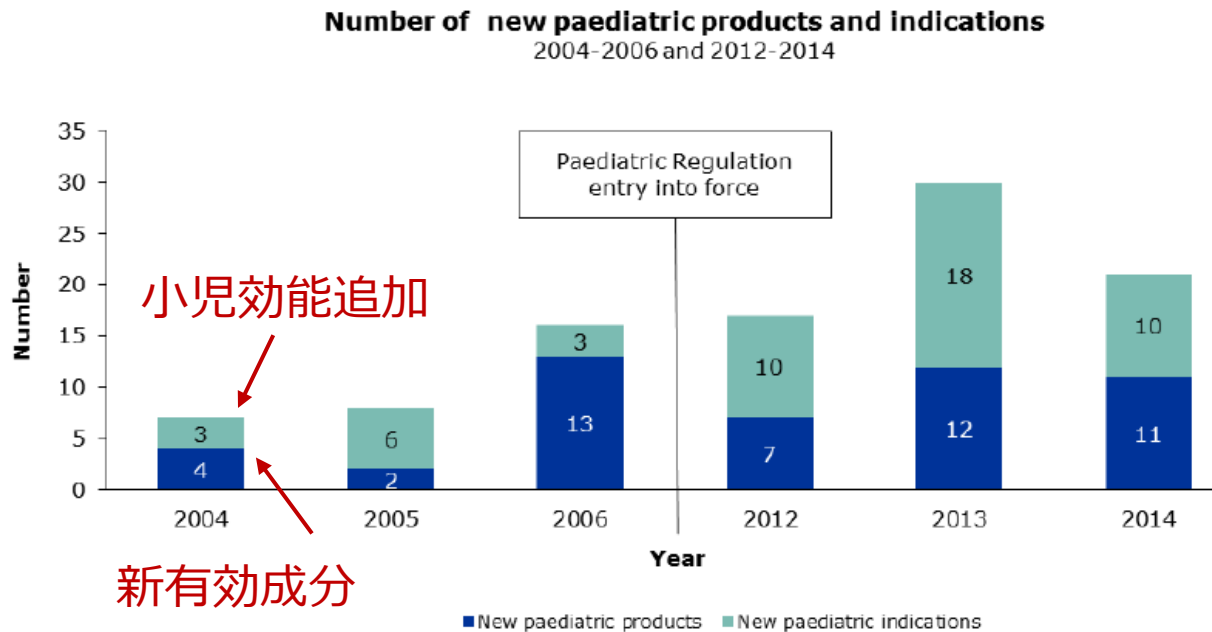
- BPCAとPREAの法制化以降、小児審査委で審査した小児試験計画（iPSP）の数が大幅に増加
- BPCA及びPREA施行後、**600**を超える添付文書に小児臨床試験の情報が掲載（**2016年**報告書）
- 2016年の報告以降も、**281**製品で小児に対する使用情報がアップデート（**2020年**報告書）

BPCA : Best Pharmaceuticals for Children Act
PREA : Pediatric Research Equity Act

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

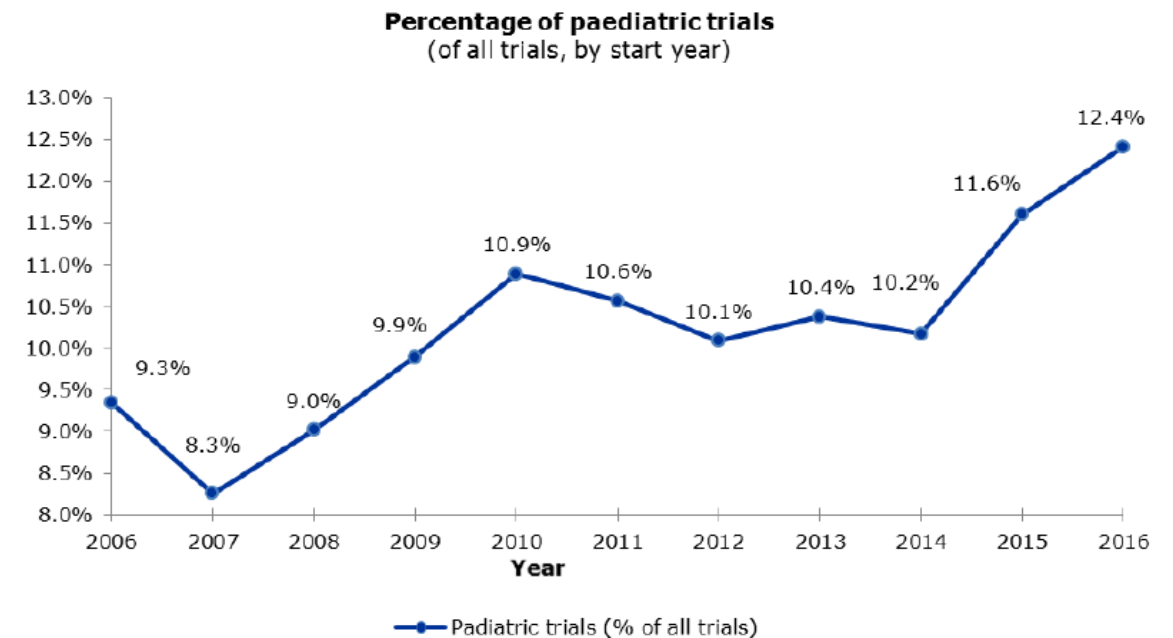
小児用の新薬及び新効能の承認数の推移

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



小児対象試験の割合の推移

Figure 2. Proportion of clinical trials that include children

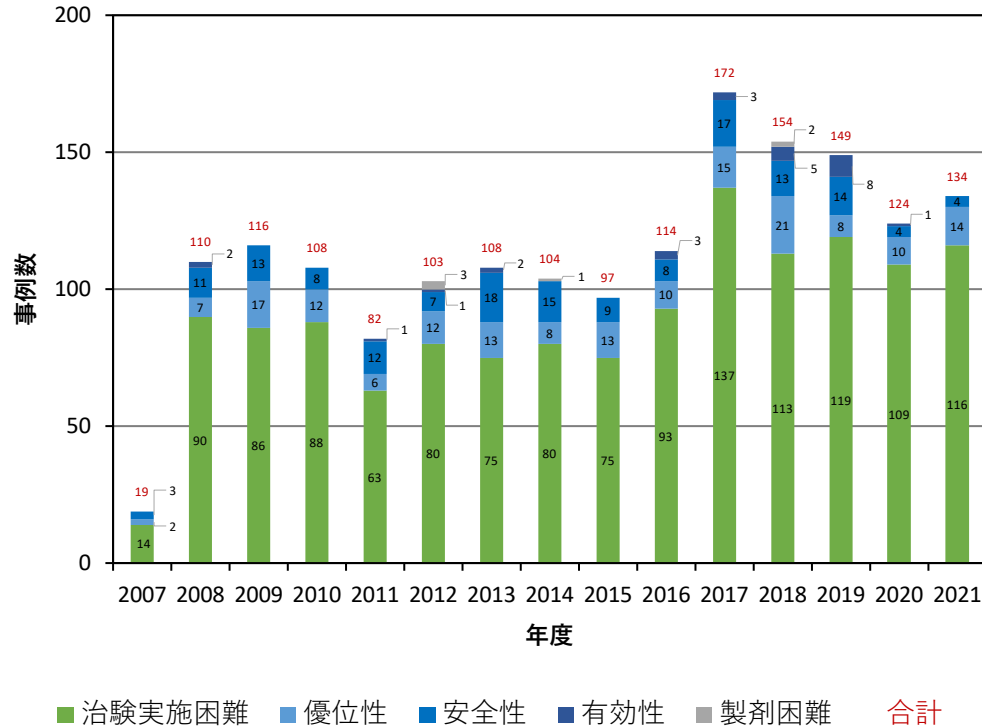


Note: A paediatric trial is a trial that includes at least one participant below 18 years of age.
Source: EudraCT database

- 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

米国：Waiver（免除）とDeferral（猶予）の適用件数

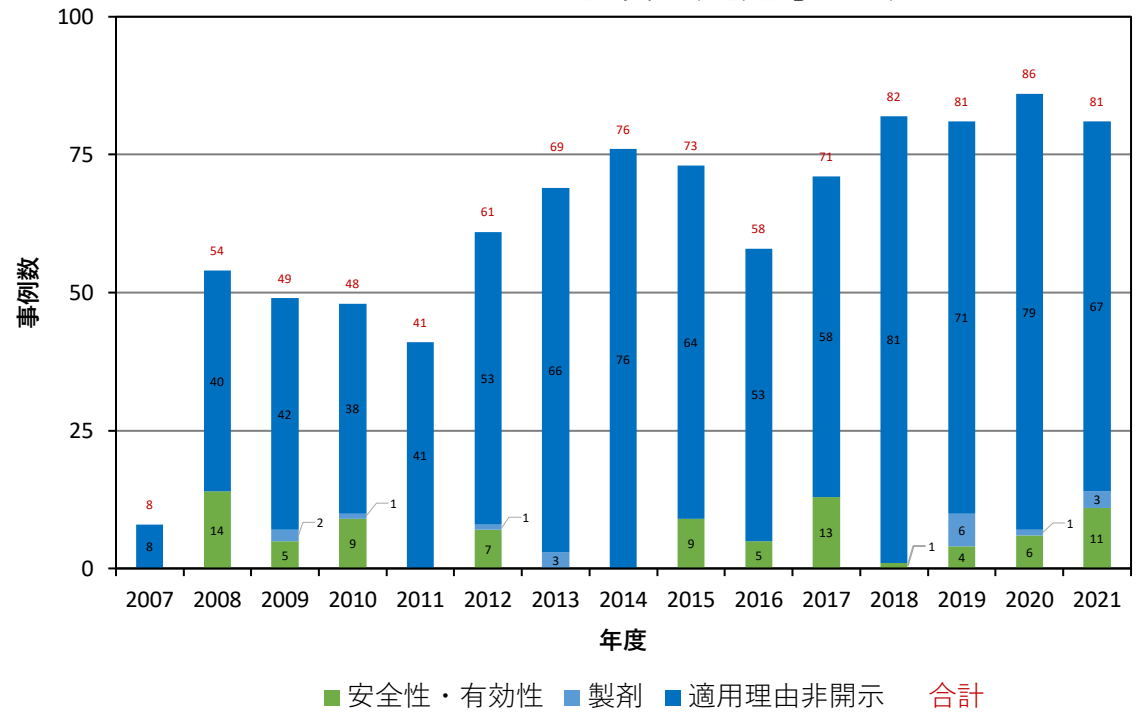
Waiver条項の適用事例数



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

- 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
- 2024/03/25

Deferral条項の適用事例数



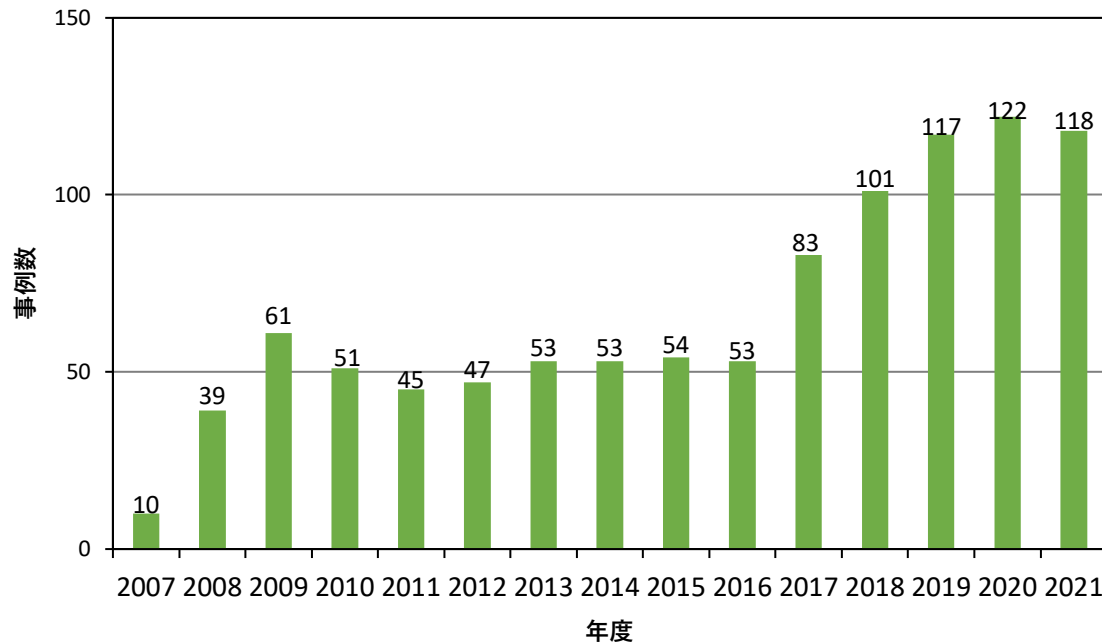
(“CDER Waivers of Pediatric Studies Granted Table”を元に作成)

- 2017年以降に増加し、以後80件前後で推移
- 適用理由は非開示が多いが、「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

EU : Waiver (免除) とDeferral (猶予) の適用件数 (EU)

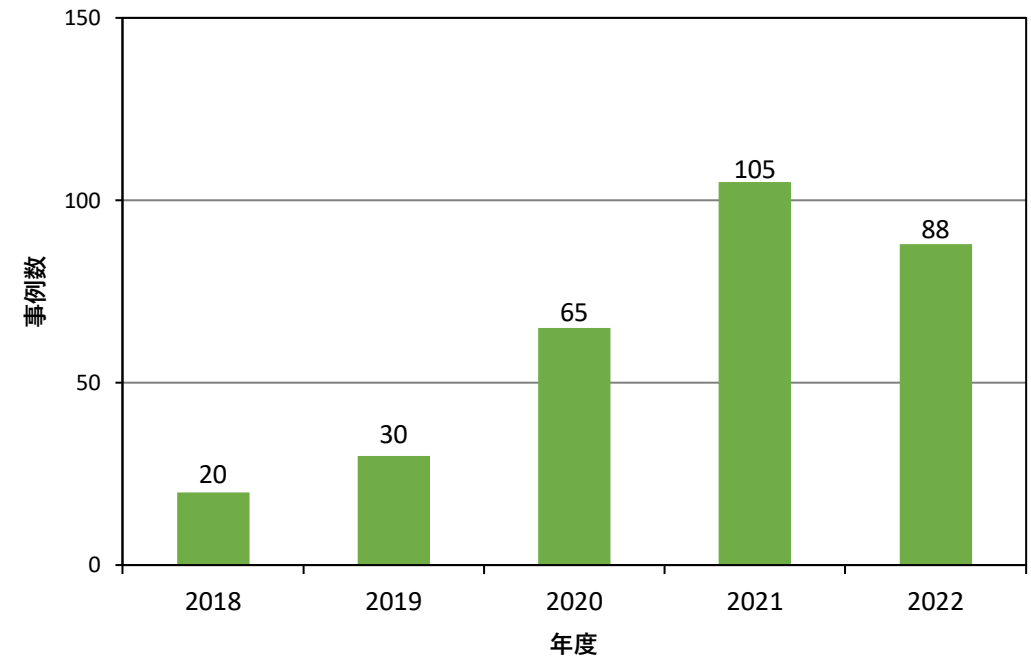
“Annual Report of the European Medicines Agency”を元で作成

Waiver条項の適用事例数



- 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
- 個別事例の適用理由については非開示

Deferral条項の適用事例数



- 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
- 個別事例の適用理由については非開示

本日の内容

1. 小児用医薬品開発の課題と研究の目的
2. 欧米の小児用医薬品開発促進制度の現状調査
3. **製薬企業を対象としたアンケート調査**
レギュラトリーサイエンス学会誌14巻1号、p5-24（2024）
4. 医療機関を対象としたアンケート調査
5. まとめ

製薬企業等を対象としたアンケート調査（概要）

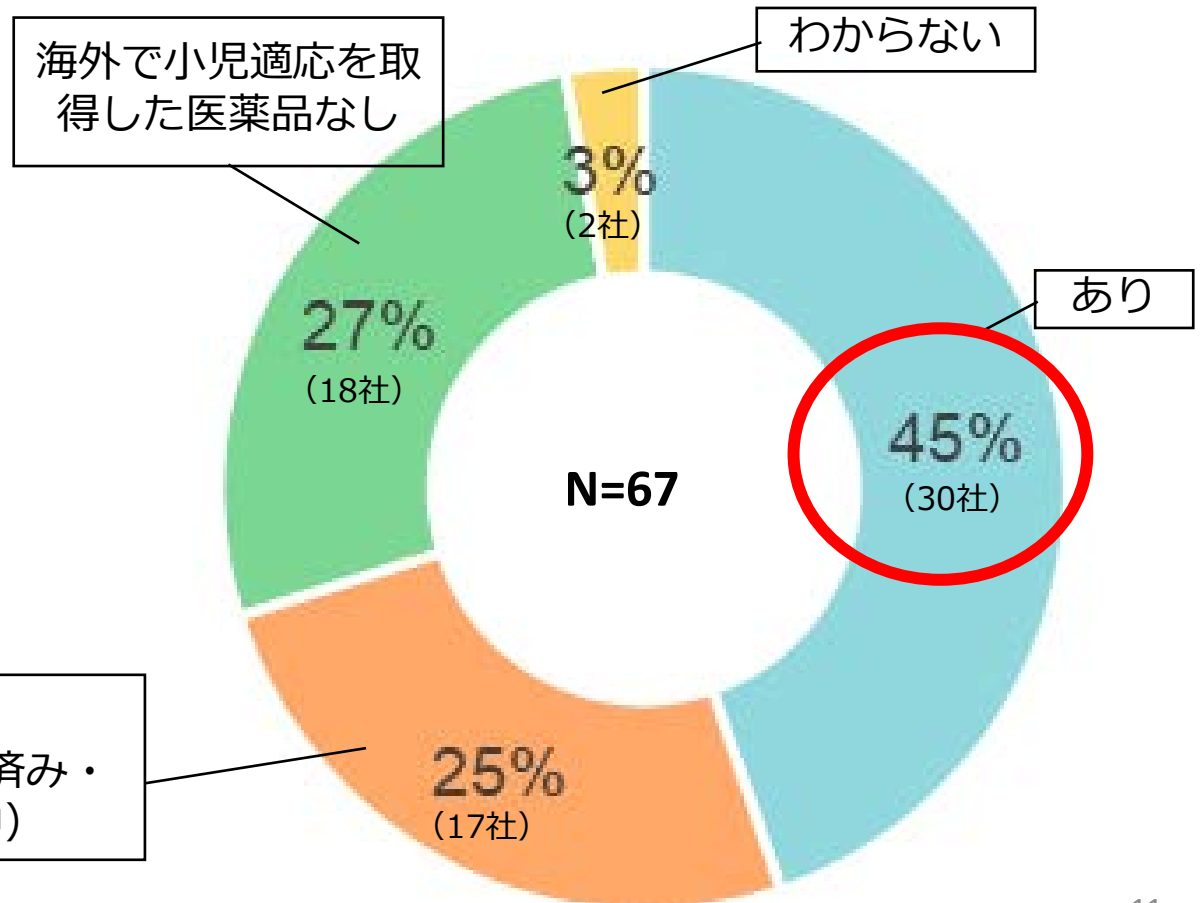
対象

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がありますか？



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

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・入院時の被験者や家族への支援、**分散型臨床試験**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**

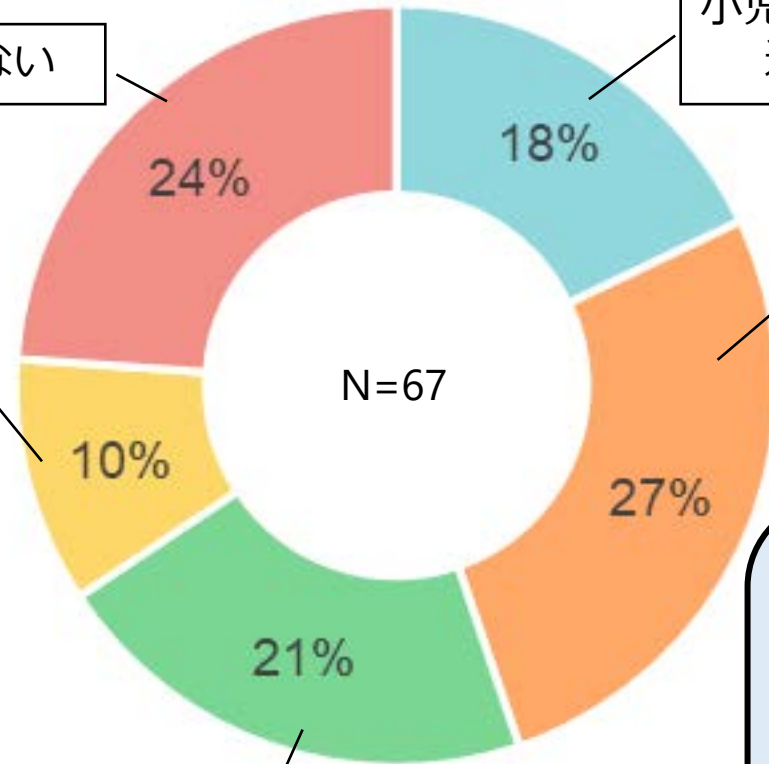
小児対象開発に特化した相談枠は有用

開発医薬品の特性、対象疾患、目指す臨床上の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

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



小児用医薬品の開発が促進されると考える

必要性が高い疾患に特定すれば開発が促進されると考える

課題を解決すれば開発が促進されると考える

日本にこのような制度を導入しても開発促進はあまり期待できない

わからない

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

2024/03/25

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

本日の内容

1. 小児用医薬品開発の課題と研究の目的
2. 欧米の小児用医薬品開発促進制度の現状調査
3. 製薬企業を対象としたアンケート調査
4. 医療機関を対象としたアンケート調査
5. まとめ

医療機関対象アンケート結果 抜粋

❖ アンケート送付先：以下の医療機関

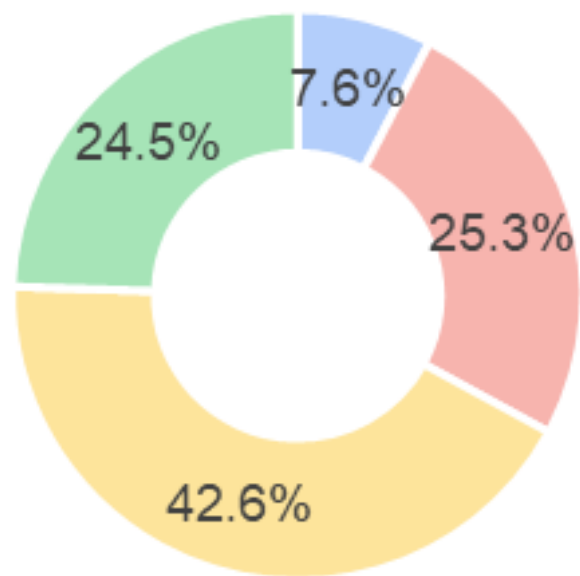
- ▶ 大学病院
- ▶ 国立高度専門医療研究センター
- ▶ 上記以外の国立病院
- ▶ その他

❖ 調査期間：2023年3月

❖ 回答数：249件（同一医療機関からの重複回答あり）

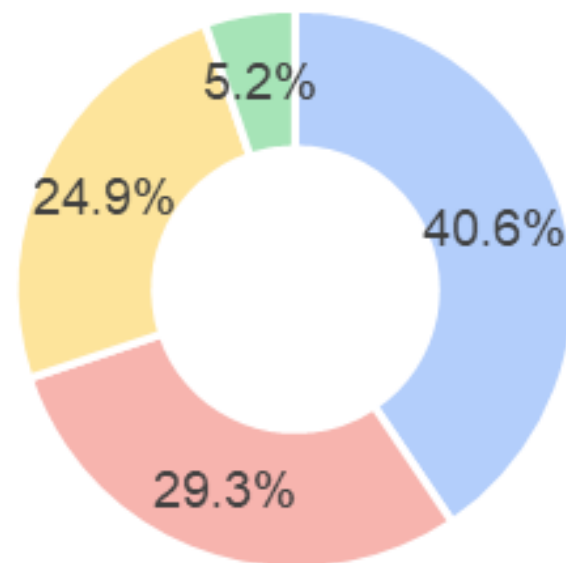
回答者背景

医療機関の種別 N=249



- 国立高度専門医療研究センター
- 上記以外の国立病院
- 大学病院
- その他

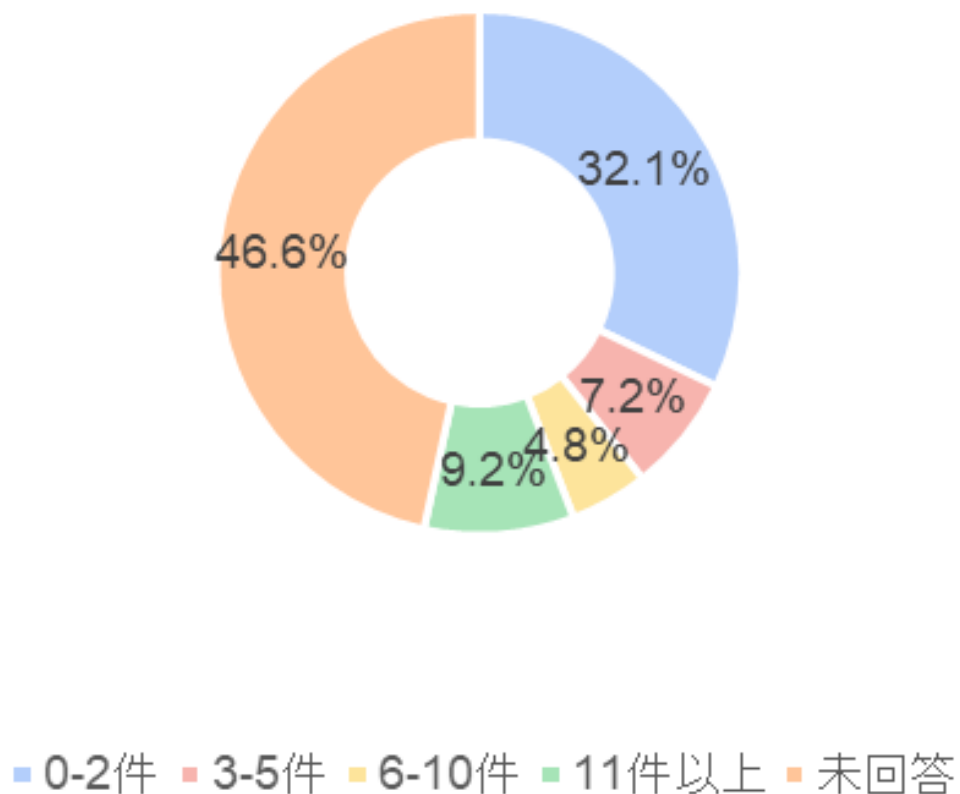
回答者の業務 N=249



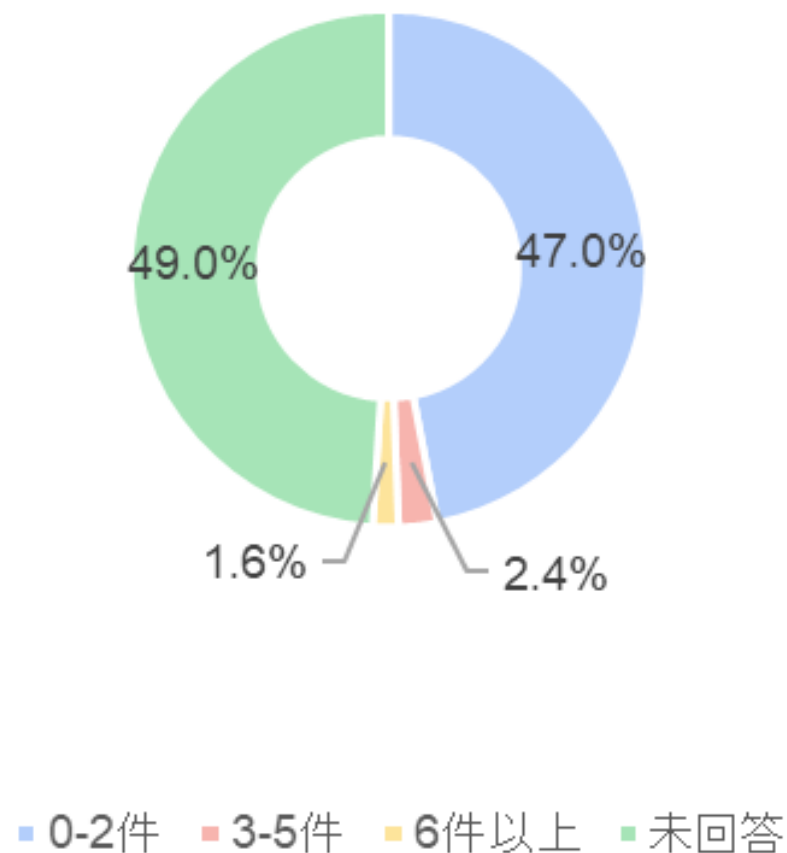
- 小児（16歳未満）の診療を行う医師
- 治験事務局
- CRC
- その他

2022年1～12月における16歳未満の小児を対象とした 治験の実施件数

企業主導治験の実施件数
(2022年1-12月) N=249

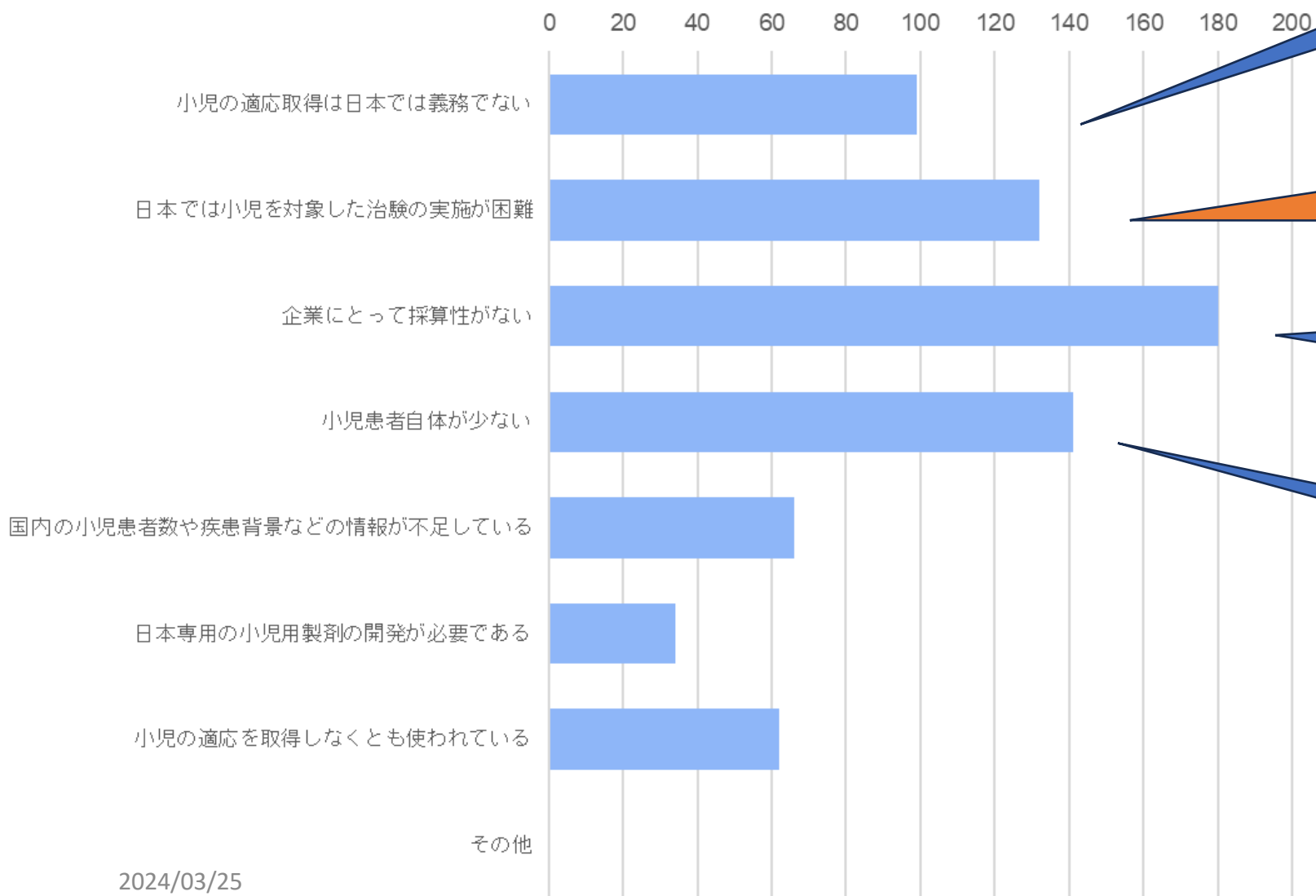


医師主導治験の実施件数
(2022年1-12月) N=249



Q. 小児がんの治療薬の開発が、日本で活発に行われない理由にと考えられるものを選択してください。（複数回答可）

小児がんの治療薬の開発が日本で活発に行われない理由 (N=249)



義務ではない

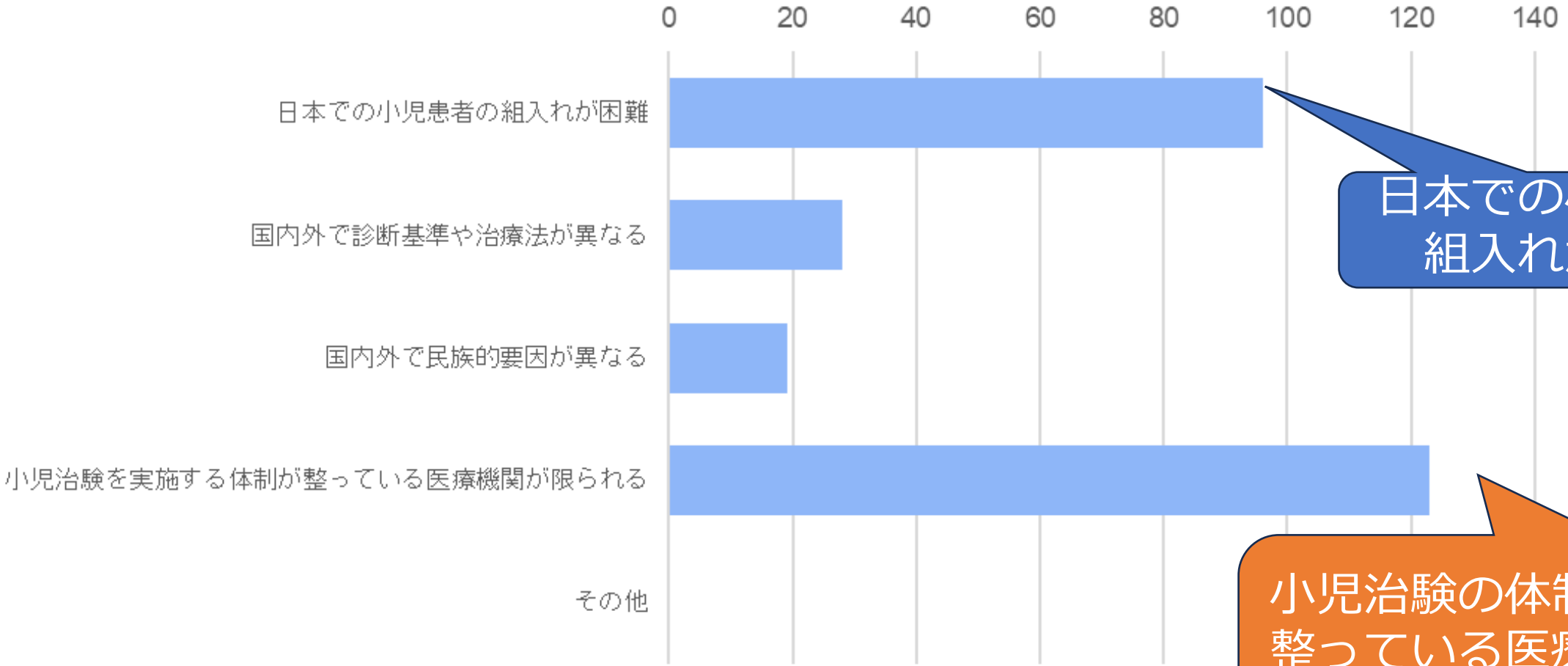
日本では小児対象
治験の実施が困難

企業にとって
採算性がない

小児患者が少ない

Q. 「日本では小児を対象とした治験の実施が困難」を選択した方に質問します。
どのような困難さがあると思われますか？（複数回答可）

小児がんの治験にどのような困難さがあるか (N=148)



日本での小児患者
組入れが困難

小児治験の体制が
整っている医療機
関に限られる

研究班の検討結果まとめ

- 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
 - 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、同時開発・同時申請を視野に入れた**欧米当局との共同相談・共同審査**の検討
- 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waiver、deferralの件数が増加傾向で、企業は当局との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が大きく、PMDAとも意見が異なる場合への懸念も踏まえた慎重な検討が必要



ご清聴ありがとうございました

