

令和 4 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
（分担）研究報告書

欧米における小児用医薬品開発促進のための法制度の調査

研究分担者 林 憲一 京都府立医科大学・教授

研究要旨

わが国の小児用医薬品開発促進策を検討する際の基礎資料を得ることを目的に、米国、欧州、英国における小児用医薬品の開発促進のための法制度について公表情報を調査し、整理した。また、文献調査では十分にカバーできない点は、米国 FDA、EMA の各担当者に対し対面またはオンラインによるヒアリングを行った。その結果、欧米では、小児用医薬品の試験を企業に義務付けることにより一定の成果を挙げている様子が見えてきた。しかしながら、小児試験の実施の困難さや小児における安全性の問題などから、近年、開発が免除あるいは猶予されるケースが増加傾向にあり、欧米の方式をそのまま導入して機能するかについては慎重な検討が必要であろう。また、欧米が共通して課題に挙げている新生児用医薬品と小児用製剤の開発については、日本も加わった国際協力による解決への取組が効果的と考えられた。

A. 研究目的

欧米における小児用医薬品の開発促進のための法制度について、インターネットを含む文献情報の調査および米国FDA、EMAの各担当者へのヒアリングを行い、わが国の小児用医薬品開発促進策を検討する際の基礎資料を得ることを目的とする。

B. 研究方法

公表情報に基づき、以下の対象国（地域）について小児用医薬品開発促進のための法制度に関する情報を収集、整理した。

＜対象国（地域）および対象機関＞

米国：食品医薬品局（Food and Drug Administration、以下 FDA）、EU：欧州医薬品庁（European Medicines Agency、以下 EMA）/欧州委員会、英国：医薬品医療製品規制庁（Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency、以下 MHRA）

＜調査項目＞

各国（地域）の小児がん、小児希少疾病に対する医薬品開発を促進するための薬事規制、小児用医薬品に対する承認審査上の取扱い、開発企業へのインセンティブ等に関する事項

（倫理面への配慮）

特になし。

C. 研究結果

米国

米国では 1997 年に小児用医薬品の開発を奨励

することを定めた最初の法律である Food & Drug Administration Modernization Act（以下、「FDA 近代化法」）を制定した。FDA 近代化法は、小児用医薬品（小児希少疾病用医薬品も含む）の開発において製薬企業が自発的に小児臨床試験を行うことを奨励し、インセンティブとして特許期間の消失後 6 か月間の販売独占権の延長を付与している。その後 2002 年には、小児臨床試験を促進するため Best Pharmaceuticals for Children Act（以下、「BCPA」）を制定し、その中で FDA の組織内に Office of Pediatric Therapeutics を設置して小児臨床試験の相談や支援などの機能を果たすことを定めている。BCPA では、FDA 近代化法で導入されたインセンティブは引き続き有効とされ、FDA の Written Request に記載された小児臨床試験（小児の希少疾病用医薬品を含む）を自発的に完了した製薬企業には、特許期間消失後 6 か月間の販売独占権の延長が付与される。

2003 年には Pediatric Research Equity Act（以下、「PREA」）を制定し、医薬品の承認申請段階での小児データの提出が義務付けられた（ただし、希少疾病用医薬品は小児データ提出義務の対象外）。BCPA 及び PREA に基づく小児医薬品の開発は Pediatric Advisory Committee で検討されるが、小児試験が困難な場合の免除（Waiver）条項や安全性等の理由で試験の実施を遅らせる猶予（Deferral）条項が設けられている。

2007 年に米国議会は FDA Amendments Act（以下、「FDAAA」）において BCPA 及び PREA の 5 年間延長を承認した。この年には、小児の副作用報告の評価を行う Pediatric Review Committee（PeRC）も設置されている。

続いて 2012 年には Food and Drug Administration Safety and Innovation Act（以下、「FDASIA」）を制定し、小児における医薬品、生物学的製剤、医療機器の安全性と有効性に不可欠な 3 つの法律—BPCA、PREA、Pediatric Medical Device Safety and Improvement Act—が改正された。小児用医薬品における FDASIA の改正の主な内容は次のとおりである。

- ✓ BPCA 及び PREA を恒久法として定め、以降は米国議会の再承認を不要とする
- ✓ 新生児領域が専門の FDA 職員を Pediatric Review Committee の委員に配置する
- ✓ 改正後 5 年間は Office of Pediatric Therapeutics に新生児領域の専門家を配置する
- ✓ 小児用医薬品の臨床試験で新生児を対象としない場合は、その根拠を求める

BPCA 及び PREA の恒久法化に伴い、BPCA と PREA の実施状況や評価等の 5 年ごとの公開を FDA に義務付けた。2016 年と 2020 年に報告書が公開され、2016 年の報告書では、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、2020 年までにさらに 300 以上が追加されたことが報告されている。一方、Waiver 条項適用事例は 2017 年以降増加し、以後 150 件/年前後で推移しており、適用理由は「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。また、Deferral 条項適用事例も 2017 年以降増加し、以後 80 件/年前後で推移している。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。このような状況を改善するため、FDA ではベンチャー企業等に対するきめ細やかな相談応需や免除・延期規程への該当性の審査に多くのリソースを割くことを余儀なくされている。また、今後解決が必要な課題として担当者は、新生児用医薬品および小児用製剤の開発を挙げていた。

図 1 Waiver条項の適用事例数（米国）

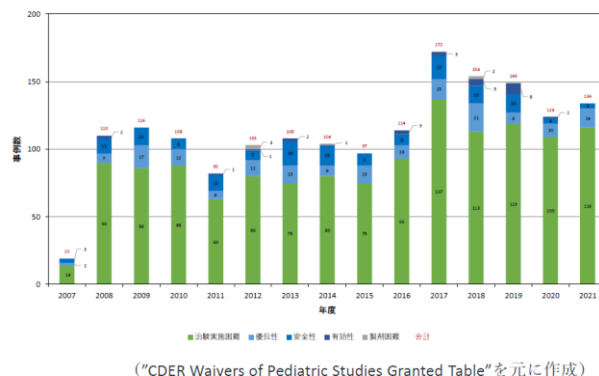
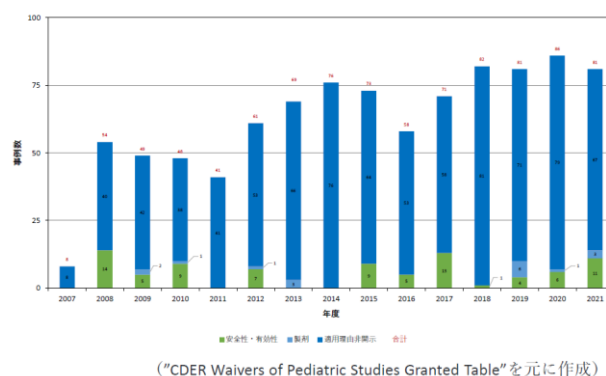


図 2 Deferral条項の適用事例数（米国）



その後、小児がん患者の家族である Nancy Goodman 氏と同氏が立ち上げた非営利組織 Kids v Cancer が、小児がん治療薬の開発が成人がん治療薬の開発と同じ速さで進むよう市場のあり方を是正する法律の制定を目指して活動を行った結果、2011年に Nancy Goodman 氏及び Kids v Cancer が立案者となり、Creating Hope Act of 2011 が制定され、熱帯病及び小児の希少疾病に関連した優先審査のバウチャー・プログラムが導入された。2009-2019年の間に FDA は小児希少疾患に対して 19 件の優先審査バウチャーを発行し、そのうちの一部は別の製薬企業に高額で売却されている（研究者注：バウチャー制度には様々な意見があり、バウチャーが対象となる医薬品の開発に与える影響は明らかでないとする査読付き論文があるほか、FDA も、FDA の業務を増加させ、重要度の高い医薬品の審査の優先順位を下げるなどの批判を行っており、2026 年 9 月 30 日以降、FDA は製薬企業にバウチャーを付与する権限を有さなくなるとされていることも考慮すると、同制度の是非については慎重な検討が必要であろう）。

2012 年には米国議会が Creating Hope Act of 2011 を FDASIA として可決し、2017 年には Food and Drug Administration Reauthorization Act (以

下、「FDARA」)を制定してその中でPREAを改正し、Research to Accelerate Cures and Equity for Children Act (以下、「RACE法」)を制定した(2020年8月18日施行)。RACE法では、小児臨床試験計画(PSP)の対象となる医薬品の範囲が拡大され、製薬企業が承認申請する成人領域の分子標的抗がん薬が小児がんにも治療の可能性がある場合には、製薬企業に対してPSPの提出を指示する権限をFDAに付与している。また、上述のとおりPREAは希少疾病用医薬品に対して小児データの提出義務を免除していたが、RACE法では免除が廃止され、希少疾病用医薬品も対象に含まれることになった。

その後、2022年にGive Kids a Chance Act of 2022が制定され、成人がん治療薬を組み合わせた臨床試験において小児領域への科学的根拠がある場合には、小児領域の臨床試験を要求できる権限がFDAに付与されている。

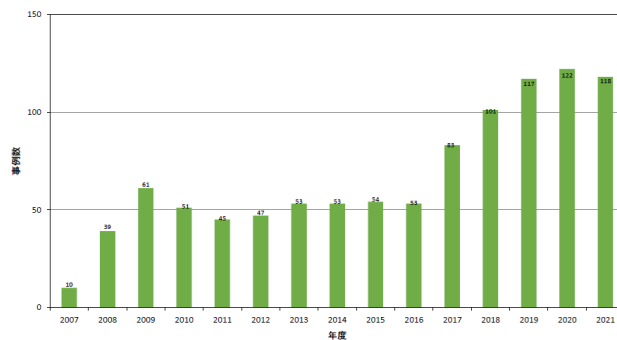
欧州

1997年、欧州委員会はEuropean Medicines Agency (EMA、現EMA)に小児用医薬品について議論するための専門家会議を設置した。その会議の結論の一つとして、小児用医薬品の開発インセンティブ導入の必要性があげられ、小児領域の臨床試験ガイドラインや法整備が進められた。2002年にEUにおける小児用医薬品の開発を奨励・促進するための文書「Note for guidance of medicinal products in the paediatric population (ICH topic E11)」を施行し、その後、2004年には医薬品の臨床試験における基本原則として「Directive (2001/20/EC) on Good Clinical Practice for Clinical Trials」を施行し、その中で小児の保護に関する基準も定めている。同年、欧州委員会は、小児用医薬品の開発とアクセス向上を目指し、欧州の小児(0歳~18歳未満)の健康改善を目的とするPaediatric Regulationの草案を欧州議会に提出した。欧州議会は2006年にPaediatric Regulation(Regulation (EC) 1901/2006)を承認し、2007年1月に施行されている。Paediatric Regulationでは、成人領域における新薬の薬物動態試験の完了までに小児領域の開発計画であるPaediatric Investigational Plan (以下、「PIP」)の提出義務づけの他、PIPに従って得られたデータの評価や小児用医薬品の品質・安全性・有効性に関し

て意見を述べる役割を有するPaediatric Committee (以下、「PDCO」)の設立を定めている。また、EUの小児用医薬品制度にも米国同様、Waiver条項とDeferral条項が設けられており、Waiver条項適用事例は2016年から2021年にかけて約50件/年から約120件/年に増加、Deferral条項適用事例も2018年から2022年にかけて20件/年から約90件/年に増加している(いずれも個別の適用理由については非開示)。

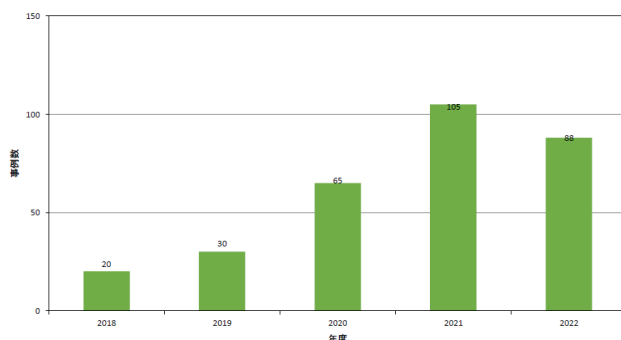
小児臨床試験の免除・延期の増加をうけて、EMAでも米国と同様、ベンチャー企業等に対するきめ細やかな相談応需や免除・延期規程への該当性の審査に力を入れている。また、今後解決が必要な課題として新生児用医薬品と小児用製剤の開発を挙げている点も欧米で共通していた。

図3 Waiver条項の適用事例数 (EU)



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

図4 Deferral条項の適用事例数 (EU)



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

2020年11月25日に欧州委員会が公表したProposal for an EP and Council Regulation on orphan and paediatric medicinal productsでは、Orphan Regulation及びPaediatric Regulationに基づくインセンティブ導入が希少疾病用医薬品や小

児用医薬品の開発を促進したことは認めつつも、該当する医薬品に一律にインセンティブを付与したことで、最もアンメットメディカルニーズの高い領域の医薬品開発が不足したままであることを指摘し、両規則を改正してインセンティブの付与を真にアンメットメディカルニーズを満たす医薬品等に限定する方針を明らかにしている。

欧州委員会はまた、患者が安価な医薬品を入手できるようにするとともに EU の製薬業界の競争力や持続可能性を促進することを目的とした Pharmaceutical Strategy for Europe も同じ時に採択している。本戦略では4つの柱が掲げられ、その一つに希少疾病を含むアンメットメディカルニーズに取り組むことを掲げており、欧州委員会は2023年3月末までに一般薬事法（general pharmaceutical legislation）及び希少疾病用医薬品と小児用医薬品に関する法令の改正案を欧州議会に提出することとしている。この改正案の方向性については、EMA の最新の3か年計画である Final Programming Document 2023-2025 の Legislative revisions の項にも、2022/23年に希少疾病用医薬品と小児用医薬品に関する法令を改正する方針であることが記載されている（両規則を改正した新たな規則は、まだ制定されていない）。

英国

英国では Medicines & Healthcare products Regulatory Agency（以下、「MHRA」）が医薬品の審査や許認可などを所管している。英国における医薬品規制は、EU 離脱以前から The Human Medicines Regulations 2012（以下、「HMR 2012」）に基づき運用されていたが、その内容は主に EU の法規制（European Pharmacopoeia 等）が適用されていた。

EU 離脱後、EU 規制に準拠していた規則を英国内の規則のみで規制できるように、The Human Medicines (Amendment etc.) (EU Exit) Regulations 2019（以下、「HMA Regulation 2019」）を制定し、HMR 2012 を補完している。当法令の制定以降、英国内における医薬品規制は HMA Regulation 2019 により補完された HMR 2012 が適用されている。HMA Regulation 2019 で補完している内容には、小児用医薬品の開発計画や製造販売承認申請に関する規定、また、希少疾病用医薬品の申請についての規定等も含まれる。

2021年に Medicines and Medical Devices Act 2021（以下、「MMD Act」）を制定し、その中で患者安全委員会に医薬品、医療機器に関する法改正その他の権限を付与している。

臨床試験については、The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004に規定されている。2022年1月17日に発表された Proposals for legislative changes for clinical trials では臨床試験に関して当該規定を更新し、EU の Clinical trials - Directive 2001/20/EC を英国の法令に置き換えることを提案している。また、MMD Act の PART 1, CHAPTER 1, 5. に臨床試験については EU Clinical Trials Regulation (Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council) に対応または参照するとの記載があり、欧州の法規制をもとに新たな法規制を策定する方針である（新たな法規制は未制定）。

D. 考察

欧米では、小児用医薬品の試験を企業に義務付けることにより一定の成果を挙げている様子がかがわれ、欧米のそのような取組みは、日本の小児用医薬品の開発を一層推進する観点からも参考となるものである。ただし実際の運用では、上述のように、小児試験の実施の困難さや小児における安全性の問題などから、近年、開発が免除あるいは猶予されるケースが増加傾向にあり、欧米の方式をそのままわが国に導入しても機能するかについては慎重な検討が必要であろう。また、欧米が共通して課題に挙げている新生児用医薬品と小児用製剤の開発については、日本も加わった国際協力による解決への取組が効果的と考えられる。

E. 結論

欧米では、小児用医薬品の試験を企業に義務付けることにより一定の成果を挙げている様子がかがわれ、日本の小児用医薬品の開発を一層推進する上で参考となるものであるが、その一方で、小児用医薬品の開発が免除あるいは猶予されるケースが増加傾向にあり、その対応に苦慮していることを考えると、欧米の方式をそのまま導入して機能するかについては、欧米の制度の運用上の課題についてさらに精査するなど、慎重に検討する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

拝郷久満、松田健司、林憲一、鹿野真弓。小児用医薬品の国内開発における課題と今後の展開

小児用の医薬品開発に関する企業へのアンケート
調査よりー レギュラトリーサイエンス学会誌 1
4, 5-24 (2024)

2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3.その他
なし

