

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）
（総括）研究報告書

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

研究代表者 鹿野 真弓 東京理科大学薬学部薬学科・教授

研究要旨

本邦における小児用医薬品開発促進に向けて、欧米における関連法制度の情報を収集、整理したところ、いずれの国、地域においても、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うかがわれた。一方で、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、開発が免除あるいは猶予されるケースが増加する傾向にあり、欧米の方式をわが国に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る。

製薬企業を対象としたアンケート調査結果から、小児用医薬品開発が進まない理由として開発コストをカバーする収益が期待できないこと、小児対象治験が実施しにくいこと等が示唆された。小児用医薬品開発に効果的な制度として、薬価加算、特許期間の延長、再審査期間の延長拡大等の要望が多かった。また、効率的な小児対象治験のための基盤整備も望まれる。欧米のような小児用医薬品開発を義務化する制度の導入については、条件付きながら効果的との回答が2/3を占めたが、欧米を含めた規制当局との調整の負荷を懸念する意見も見られた。医療機関対象アンケート調査でも、製薬企業の採算性や治験体制整備不足を含む小児対象治験の困難さが課題として挙げられた。産官学それぞれにおいて、これらの課題への対応が進められることを期待したい。

研究分担者氏名

林 憲一 京都府立医科大学・教授

A. 研究目的

小児用医薬品は、日本だけでなく国際的にも市場規模が小さいことや治験実施の煩雑さ等の理由から一般的に開発が進みにくく、産官学を交えた議論が進められてきた。

米国では2002年にBest Pharmaceuticals for Children Act (BPCA)、2003年にPediatric Research Equity Act (PREA)が成立したことで小児試験計画(PSP)の提出が義務化されるとともに、一定のインセンティブが付与されるようになった。欧州においても同様に、2007年のPaediatric Regulationの施行により小児開発計画(PIP)の義務化とインセンティブ付与の仕組みが作られた。このように、欧米では一定の強制力を持った行政主導の取組により、小児用医薬品の開発が進んできた。

本邦でも希少疾病用医薬品指定制度等を通じて支援を行ってきたが、小児用医薬品の開発に対するニーズは高く、2009年6月28日から2017年12月31日までに「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「医療上の必要性が高い」と判断された364件の要望の約3割は小児に関するものであった(中川ら、日本小児科学会雑誌 120巻 p1453, 2016)。

令和元年の「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(薬機法)」の改正における特定用途医薬品指定制度の新設の他、成人を対象とした製造販売承認申請の審査終了までに小児の用法・用量設定の開発計画が提出され、遅滞なく臨床試験が開始された場合の再審査期間延長等のインセンティブが整備された。しかしながら、特に小児がんや小児希少難治性疾患を中心に、未だ小児用医薬品開発への支援は十分とは言えず、自民党創薬力の強化育成に関するPT(プロジェクトチーム)や成育医療等協議会では「難病等の重症疾患に関するドラッグラグ」の問題が指摘され、また、がん対策推進協議会においてもゲノム医療における「小児がんのドラッグラグ」の指摘や、米国の新たな小児がん治療薬開発の推進政策に関して言及されている。

そこで本研究では、今後の本邦における小児医薬品、特に小児がんや小児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することとした。

B. 研究方法

① 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

公表情報に基づき、米国、欧州、英国における小児用医薬品開発促進に係る法制度の情報を収集し、整理した。また、文献調査では十分にカバーできない点は、米国食品医薬品庁(Food and Drug Administration、以下FDA)および欧州医薬品庁(European Medicines Agency、以下EMA)の各担当者に対して対面またはオンラインによるヒアリングを行った。

② 小児用医薬品開発に係るアンケート調査

製薬業界及び小児の診療・治験に携わるアカデミアを対象として、小児用医薬品開発関連制度に関するアンケート調査を実施した。

(倫理面への配慮)

製薬企業対象アンケート調査では、一部、個人情報扱うため、研究担当者がアクセスできないよう第三者を個人情報管理者として設置した。

C. 研究結果

① 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

米国も欧州も法律で小児医薬品の臨床試験計画の提出を製薬企業に義務付けている。米国はBPCAとPREAが主な根拠法であり、その後、小児がん領域の分子標的薬を対象とするRACE法が加った。一方、欧州ではPaediatric Regulationが小児関連の根拠法となっている。

米国: PREAは、成人を対象に開発または審査中の新有効成分や新効能等に対してPSPの提出を義務づけているが、試験の実施が困難な場合には、試験の免除(waiver)や延期(deferral)を認める規定がある。BPCAは、開発または審査中の新有効成分や新効能等に対して小児試験の実施を求めるPREAのような対象の限定は特になく、FDAが独自にあるいは企業の提案に対して開発要請(Written Request)を出し、要請に応じて自発的に小児試験を完遂した企業に対し6か月の販売独占権の延長を認めている。RACE法は、成人がんに対する分子標的薬が小児がんにも有効と考えられる場合に小児試験の実施を義務づけるもので、この法律により従来PREAの対象外であったオーファン指定薬のうち、小児がんで使用し得る分子標

的薬を PREA の対象とすることができるようになった。

欧州:Paediatric Regulationにより PIP の提出と小児用医薬品を審議する Paediatric Committee(PDCO)での審査を企業に義務付ける一方で、PIPに基づき小児試験を行った企業には、6か月間の特許期間延長等のインセンティブを付与している。

上記の制度と各種インセンティブにより、米国では BPCA と PREA により PSP の件数の増加や、添付文書に 600 を超える小児臨床試験の情報が記載される等の成果が見られている。また欧州でも、小児に係る新薬/新効能の承認数が Paediatric Regulation の施行前後で倍以上になった他、対象に小児を含む臨床試験の割合が増える等の成果が報告されている。しかし、米国も欧州も小児試験の免除や延期の規定が適用されるケースが近年増加する傾向にあり、必ずしも想定通りとは言えない面もあることがうかがわれた。このような状況を改善するために、米国 FDA も EMA も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・延期規定への該当性の審査にリソースの多くを割いていた。また、新生児用医薬品および小児用製剤の開発が、欧米に共通の課題となっていた。

② 小児用医薬品開発に係るアンケート調査

製薬企業対象アンケート調査結果から、小児用医薬品開発が進まない理由として開発コストをカバーする収益が期待できないこと、小児対象治験が実施しにくいこと等が示唆された。小児用医薬品開発に効果的な制度として、薬価加算、特許期間の延長、再審査期間の延長拡大等の要望が多かった。一方で、薬価加算制度については、小児加算は上限 20%にもかかわらず 5%程度が多い、他の加算との重複が認められない等、運用上の問題の指摘も複数あり、小児用医薬品開発の十分なインセンティブ確立の必要性も示唆された。小児対象治験に関しては、施設選定や症例確保に困難さを感じている意見が見られ、効率的な小児対象治験のための基盤整備が望まれる。また、小児対象治験のデザインや小児用製剤開発等について医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medicinal Devices Agency、以下 PMDA) への要望も見られており、小児用医薬品に関する PMDA の審査・相談方針の明確化も必要であろう。

欧米のような小児用医薬品開発を義務化する制度の導入については、対象を必要性が高い医薬品に限定する、あるいは収益及び治験実施体制等の課題解決の条件付きを含めて小児用医薬品開発促進に効果的との回答が 2/3 を占めた。一方、義務化に否定的な意見は 10%だが、欧米では規制当局との免除の議論に多大な労力がかかっているとの意見、現在でも FDA と EMA の意見が異なる場合の調整の負荷が大きく、日本の当局である PMDA の意見が異なる場合を懸念する意見が見られることから、規制当局間の連携 (共同治験相談、共同審査 等) の必要性が考えられる。本邦への小児用医薬品開発義務化の導入の可能性は、海外での制度運用上の課題や、国内の小児用医薬品開発における課題への対応策も踏まえた慎重な検討が必要であろう。

また、小児の診療を行う医療機関を対象としたアンケート調査では、小児がんや希少難治性疾患治療薬の開発が促進されない理由として企業に採算性がないこと、小児患者自体が少ないこと、及び体制整備の不足を含む小児治験の実施の困難さを挙げる意見が多かった。小児用医薬品開発を促進させる施策として、疾患レジストリの構築と運営の促進や国際共同治験への参加を促進させることに対しては肯定的な意見が多く、その他の施策の提案として、企業へのインセンティブを挙げる意見と同時に小児治験の義務化を挙げる意見があった。一方、患者申出療養を強化することに対しては肯定的な意見が 6 割強にとどまり、申込みが煩雑であると同時に手続きの難しさや時間を要することを問題として挙げる意見が多かった。

D. 考察

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から、いずれの国、地域においても、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られた。欧米のそのような取組は、日本の小児用医薬品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、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。

企業対象アンケート調査結果から製薬企業が課題と捉えている事項を確認することができた。今後、自由記載の意見を中心にさらに詳細を確認するとともに、アカデミア対象アンケート調査結果からも、企業の採算性や小児対象治験、特に国際共同治験の実施体制強化の必要性が確認された。

製薬企業の多くは小児用医薬品開発の経験に限られることも、開発を躊躇する一因となっている可能性が考えられ、今後の小児用医薬品開発の参考となるよう、過去に承認された小児がんや小児希少難治性疾患の治

療薬について承認申請時の臨床データパッケージを調査し、整理して示すことを検討している。

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小児用医薬品開発促進について一定の成果を挙げている様子がうかがわれた。一方で、開発が免除あるいは猶予されるケースが増加している傾向が見られた。

製薬企業対象アンケートからは、小児用医薬品開発促進に関して、製薬企業が課題と考える事項や改善に向けて検討すべき要件が確認された。具体的には、薬価制度改定を含む収益に関するインセンティブ付与、小児対象治験の実施体制の強化、欧米規制当局との連携を含むPMDAの審査・相談体制強化及び審査方針の明確化等である。本邦への欧米のような小児対象医薬品の開発義務化の導入に関しては、対象の限定や課題解決の条件付きで前向きな回答が多かった。しかし開発免除に関する規制当局との議論や欧米を含めた規制当局との調整の負荷を懸念する意見も見られ、欧米の法制度調査で見られた開発免除・猶予の増加との関連性が示唆された。

義務化されても国内の小児対象治験に関する課題はすぐには解決されないとの意見もあり、本邦における小児用医薬品開発推進のための制度立案に当たっては、まず国内で小児用医薬品開発が円滑に進められる環境整備が前提となるであろう。その上で、欧米の制度の運用上の課題についてもさらに精査し、慎重に検討する必要があると考える。医療機関対象アンケートにおいても企業の採算性や小児対象治験実施体制の整備不足が主要な課題として挙げられていた。今後、これらの課題への行政的対応に加え、アカデミア主体の小児対象治験の体制整備、製薬業界の対応がそれぞれ進むことを期待したい。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 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— レギュラトリーサイエンス学会誌 14, 5-24 (2024)

2. 学会発表

なし

H. 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