

第64回日本小児血液・がん学会学術集会:
小児がんのための薬剤開発シンポジウム

小児がん医薬品開発のハードルとその対策 ～製薬会社の視点から～

Hurdles for Pediatric Oncology Drug Development and Its Countermeasures
- From Pharmaceutical Companies Viewpoints -

November 27, 2022

ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社／小児がん対策国民会議
植木 一郎

COI Disclaimer - 利益相反開示について:

- 利益相反に関する開示事項はありません
- 本発表は、発表者の個人的見解に基づくものであり、所属企業・部門の見解を示すものではありません

小児がん医薬品開発のハードルとその対策 ～製薬会社の視点から～

• 本日のアジェンダ：

－製薬企業の視点から見たハードル

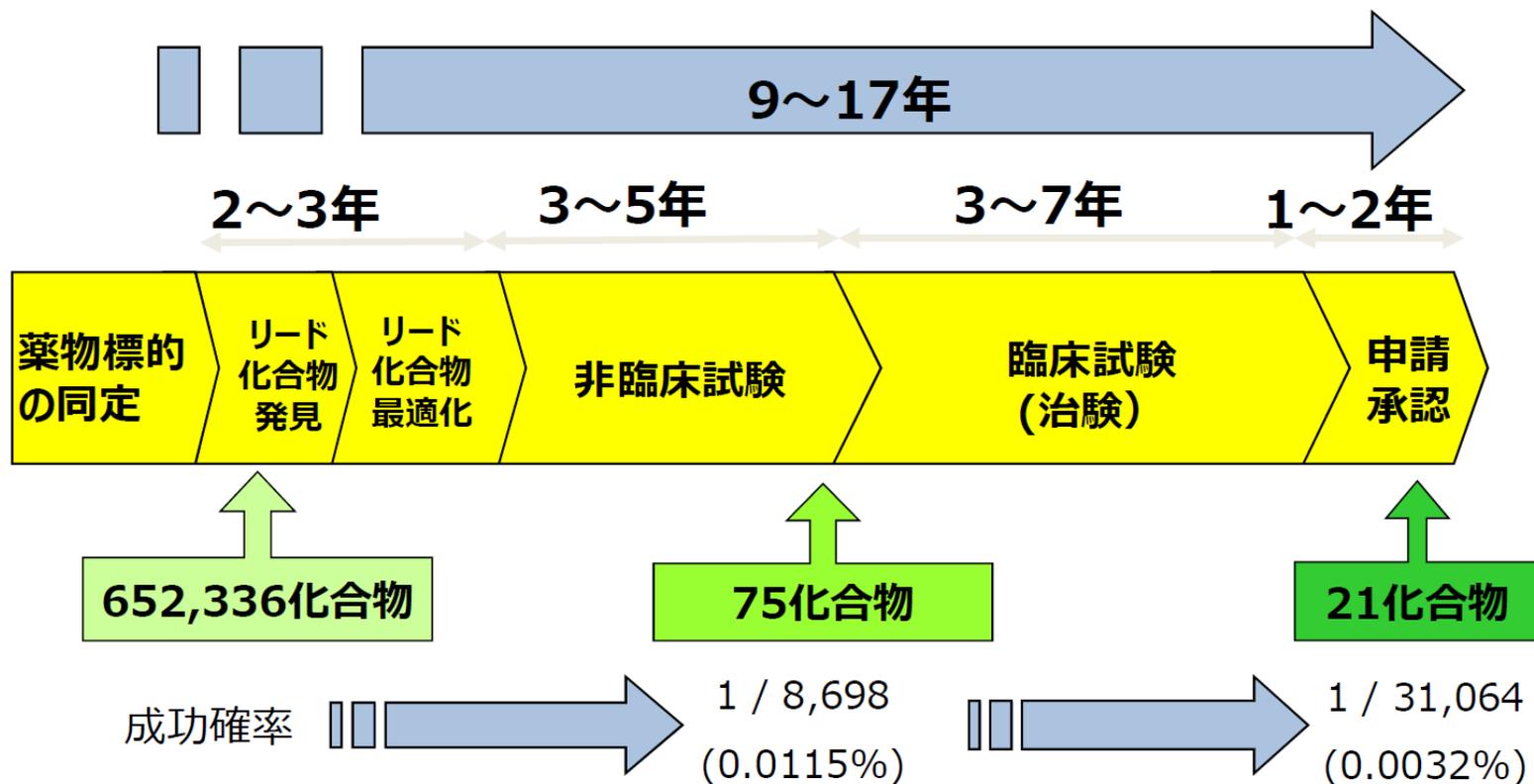
- 製薬企業の視点から見える問題点
- 日本の小児用医薬品開発の優遇制度と課題
- 米国における行政上の取り組みと促進策（特許期間延長・優先審査バウチャー）
- 海外ベンチャー企業の台頭

－検討すべき対応策

- 国際共同試験への参画推進
- 医師主導治験実施に対し公的資金の投下
- 実施産官学連携のマッチング・プロセスの検討が必要
- 小児希少がん医薬品に対する薬事申請・承認に関する特別措置

医薬品開発に要する期間と成功確率

- 医薬品の開発には10年以上の時間と数百億～数千億円規模の費用が必要。
- 成功確率は年々低下（15年前:1/2.0万→現在:1/3.1万）し、難易度が上昇。



出典：日本製薬工業協会調べ

小児がん医薬品開発：製薬企業の視点から見える問題点

- **開発投資の回収が困難：**
 - － 患者数が少ない
 - － 少子化のため、さらなる患者数の減少が見込まれる
 - － 投資に見合う薬価取得、その薬価の維持が困難
 - － 上市後の企業負担：
 - 常に十分量の製品を製造・供給・流通を維持する義務
 - 副作用収集・全例調査の実施義務（使用全例の長期フォローアップデータも収集）
- **開発・治験実施上の問題点：**
 - － ほとんどの場合、日本人患者での治験実施が必要
 - － 症例数が限られていることから、治験計画のデザイン・被験者登録が困難
 - － 小児治験に精通した医療施設、医師、治験コーディネーターが少ない

日本の小児用医薬品開発の優遇制度と課題 (1)

- 再審査期間最大10年間（新薬は、原則8年）

- 課題：

- 再審査期間が最大10年設定されるものの、成人適応がなければGE医薬品が参入してくることは少ない
- また、特許戦略により、再審査期間よりも長いデータ保護期間が確保されていることも多い

- 特定用途医薬品 優先審査

- 課題：

- 既に承認されている薬剤の効能追加、剤型追加のみが対象
- 売り上げが少ない小児がん領域では、審査期間3ヵ月短縮（通常12ヵ月⇒9ヵ月）のアドバンテージはインパクトが弱い

日本の小児用医薬品開発の優遇制度と課題 (2)

- 薬価（小児用加算・有用性加算）

- 課題：

- 5～20%と定義されているが、ほとんどが10%以下、オーファン市場性加算も5～20%あるが、両方の合算は出来ない
- 小児がんは日本では、Ph3試験の様な検証的試験は実施不可能、そのため審査報告書上「一定の有効性がある」という記載に留り、有用性加算は付くことが稀

- オーファン指定：優先審査、市場性加算、再審査期間10年、助成、税制優遇

- 課題：

- 申請ができる段階（開発後期）になって初めて指定される傾向にある
- 助成期間も申請までの3年間が最大、かつ間接費用のみしか認められない

米国における行政上の取り組みと促進策

米国では、小児開発に対する検討義務も規定されているが、ユニークなインセンティブも設定されている

- 規制

- BPCA (2002年): Best Pharmaceuticals for Children Act
- PREA (2003年): Pediatric Research Equity Act Pediatric Priority
- FDASIA (2012年): FDA Safety and Innovation Act

- 小児開発の検討

- 成人対象の第Ⅱ相試験終了までに小児臨床試験計画(Pediatric Study Plan: PSP)提出 - 義務
- FDAの臨床試験実施要請 (Written Request: WR) に応じた小児用医薬品開発 - 任意



- インセンティブ

- 6カ月間の販売独占権 (BPCA)
- バウチャー・プログラムの実施

Creating HOPE ACT Priority Review Voucher (PRV) Program

- 2012年 米国議会は小児がんをはじめ希少疾患を持つ小児に特化して医薬品を開発する企業に対する金銭的インセンティブとして、小児希少疾患治療薬優先審査バウチャー・プログラム（小児PRVプログラム）を可決
- 小児PRVプログラムに基づき、小児希少疾患向けの医薬品を開発し、FDAの承認を取得した企業には、FDAからバウチャーが付与される
- 将来開発される医薬品に対するFDAの承認審査が迅速化される権利が付帯しており、バウチャーを持つ企業はFDAの「標準審査」に代えて「優先審査」を受けることができ、また、このバウチャーは譲渡可能となっている
- 小児疾患治療薬のバウチャーは過去に3億5,000万ドルで販売され、現在では1億ドルで売買される事例もある
- 議会による再認可が下りなければ、2020年9月に小児PRVは終了となる(2020年9月、4年間の延長が決定※)

※ すべての米国の法律は有効期限が定められており、有効期間満了時に米国議会による再承認が必要

Rare Pediatric Disease Priority Review Vouchers Guidance for Industry

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 60 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit electronic comments to <https://www.regulations.gov>. Submit written comments to the Dockets Management Staff (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

For questions regarding this draft document, contact (OOPD) Aaron Friedman at 301-796-2989, or (CBER) Stephen Ripley at 240-402-7911, or (CDER) Althea Cuff at 301-796-4061, or (OPT) Terrie Crescenzi at 301-796-8646.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Office of Orphan Products Development (OOPD)
Office of Pediatric Therapeutics (OPT)

July 2019

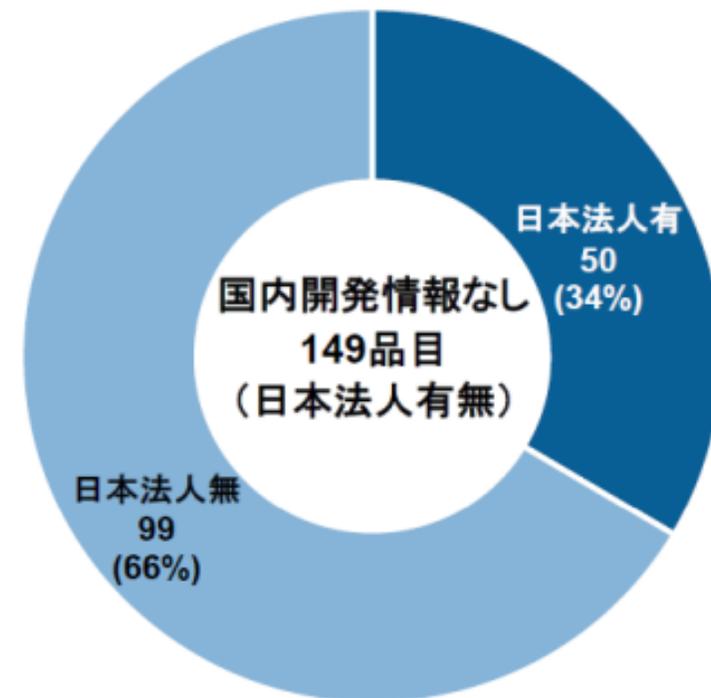
Revision 1

小児PRVプログラム：利用実績

RARE PEDIATRIC DISEASE	DRUG NAME	COMPANY	VOUCHER AWARD YEAR AND SALE AMOUNT	BUYER
Morquio A syndrome	Vimizim	BioMarin	2014, \$67.5M	Regeneron Pharmaceuticals Inc. and Sanofi SA, redeemed for Praluent
High-risk neuroblastoma *Cancer	Unituxin	United Therapeutics	2015, \$350M	AbbVie
Rare bile acid synthesis disorders	Cholbam	Asklepion	2015, \$245M	Sanofi SA, redeemed for LixiLan
Hereditary orotic aciduria	Xuriden	Wellstat	2015	AstraZeneca
Hypophosphatasia	Strensiq	Alexion	2015	Redeemed for ravulizumab
Lysosomal acid lipase deficiency	Kanuma	Alexion	2015	
Duchenne muscular dystrophy	Exondys 51	Sarepta Therapeutics	2016, \$125M	Gilead, redeemed for combination of bictegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide for treatment of HIV
Spinal muscular atrophy	Spinraza	Biogen (Ionis Pharmaceuticals)	2016	
Duchenne muscular dystrophy	Emflaza	Marathon	2017	
Batten disease	Brineura	BioMarin	2017, \$125M	Undisclosed
B-cell acute lymphoblastic leukemia *Cancer	Kymriah	Novartis		
Mucopolysacchari-dosis (MPS) VII	Mepsevii	Ultragenyx	2017, \$130M	Novartis
Biallelic RPE65 mutation-associated retinal dystrophy	Luxturna	Spark Therapeutics	2018, \$110M	Jazz Pharmaceuticals
X-linked hypophosphatemia (XLH)	Crysvita (burosumab-twza)	Ultragenyx	2018, \$80.6M	Undisclosed
Seizures associated with Dravet Syndrome or Lennox-Gastaut Syndrome	Epidiolex (cannabidiol oral solution)	GW Research	2018	
Adenosine deaminase-severe combined immunodeficiency (ADA-SCID)	Revcovi (elapegademase-lvlr) injection	Leadiant Bioscience	2018	

海外ベンチャー企業の台頭：ドラッグ・ラグ ⇒ ドラッグ・ロス

- 日本で開発されていない国内未承認薬149品目のうち、66%は日本法人を有していない
 - 治験の成功確率は、そもそも低い (20000-30000分の1)
 - 日本固有の要件がある
 - 日本人でのPh1試験が必要 ⇒ 国際共同治験参加が難しい
 - 日本に住所を有する治験依頼者・国内管理人が必要
 - 日本語文書が必要
 - 開発については、米国にフォーカスしたほうが、効率・効果的
 - 最終的に、会社法人ごと、製薬企業に売却する戦略をとるベンチャー企業も多い
- 小児がん医薬品についても、海外ベンチャー企業が開発している場合もあり、ドラッグ・ロスの原因となる可能性もある



国内未承認薬265品目中149品目 (56%) が国内開発情報のない状況

引用：JPMA NEWS LETTER 2021 No.205

小児がん医薬品開発：検討すべき対応策

- 国際共同試験への参画推進
- 医師主導治験実施に対する公的資金の投下
- 産官学連携のマッチング・プロセスの強化
- 薬事審査・承認に関する特別措置

国際共同試験への参画推進

- PSP(Pediatric Study Plan)及びPIP(Pediatric Investigation Plan)で計画された小児適応の国際共同試験に日本から参画することは、治験実施コストの点からも海外とのドラッグラグを避ける点からももっとも望ましい。
- グローバル企業に対し、日本から小児適応の国際共同治験に参加を推進する方策は、小児がん医薬品の開発を進めるうえでも有効と考えられる。
- Adolescents については、ガイダンス※に従い、可能な限り成人の臨床試験に含める

これらを推進するための方策として：

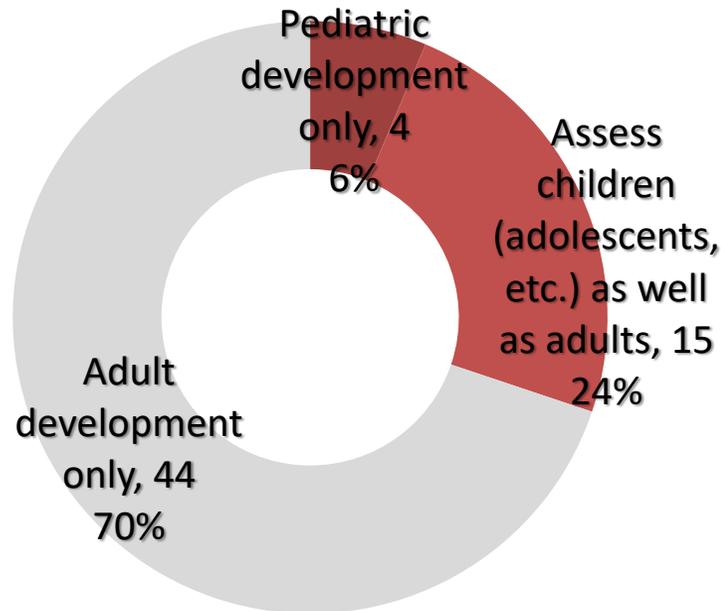
- 小児国際共同治験に参加するIncentiveの更なる付与（小児加算・再審査期間延長）
- 規制当局間での共同審査・認証する制度の制定

- 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日厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課通知）
- 小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイダンス（平成27年9月 薬食審査発0930第1号）

Pediatric Development

PhRMA + EFPIA (N=58)

Relevance of pediatric development (Is the product developed for pediatric use?)



Clinical Data Package for Pediatric Development (N=19)

Global Study including Japanese	8 (42%)
Global study including Japanese & Japanese PK study	1 (5%)
Global Study including Japanese & Domestic study (other than PK study)	2 (11%)
Domestic study and PK study	0 (0%)
Domestic study (other than PK study)	0 (0%)
Others	8 (42%)

The reason for conducting pediatric development in Japan (N=19; Multiple answers allowed)

It was planned to be developed by Global	15 (79%)
There was an incentive for a re-examination period	1 (5%)
There were incentives for drug prices	1 (5%)
Others	5 (26%)

- Pediatric development was undertaken for 19 products (30%), including pediatric only (4 cases; 6%), and adolescents evaluated with adults (15 cases; 24%)
- Clinical data package for pediatrics come from mainly global studies
- The reasons to conduct pediatric development was “it was planned to be developed by global” (15 cases; 79%), incentive for a re-examination period (1 case, 5%) and incentives for drug prices (1 case, 5%)

小児がん医薬品開発：検討すべき対応策

- 経営基盤の弱い企業や、日本法人をもたない海外ベンチャー企業初の開発品目に対して、どのようにアプローチするか？
 - **医師主導治験実施に対する公的資金の投下**
 - 患者アクセスの確保、日本人患者のデータ蓄積
 - **産官学連携のマッチング・プロセスの強化**
 - 海外ベンチャー企業も含めたマッチングによりドラッグ・ラグ、ドラッグ・ロス回避
 - **薬事審査・承認に関する特別措置：**
 - 海外既承認の小児がん医薬品への更なる早期実用化
 - 海外ベンチャー企業の日本市場参入のハードルを下げる

公的資金 + 医師主導治験の成功事例：

神経芽腫治療薬（抗GD2抗体）

2021年6月承認

- Ph1/2a 試験 医師主導治験
- Ph2b 試験 医師主導治験



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

引用先：AMEDホームページ

メトトレキサート中毒治療薬

2021年9月承認

- Ph1試験 医師主導治験
- Ph2試験 医師主導治験
- Ph2試験（追加試験）企業治験



引用先：日本医師会ホームページ

公的資金の課題

- 公募時期が通年でない
- 公募数も少なく、採択されにくい
- 助成金額が少ない・助成期間も短い
- 1試験に限定された助成であり、申請までに必要な試験は保証されない



- いつでも、必要な資金が、最後まで、助成される制度が必要

産官学連携のマッチング・プロセスの強化

- AMED 革新的医療技術研究開発推進事業：現在、日本発のシーズ実用化にフォーカス
- 海外バイオベンチャー企業と製薬企業とのマッチング促進も重要

革新的医療技術研究開発推進事業（産学官共同型）

■ 事業概要

実現可能性の予測が困難な医療分野の研究開発において、新たなニーズや研究開発機運が生じた場合等に機動的に産学官共同による研究開発を開始することが重要。

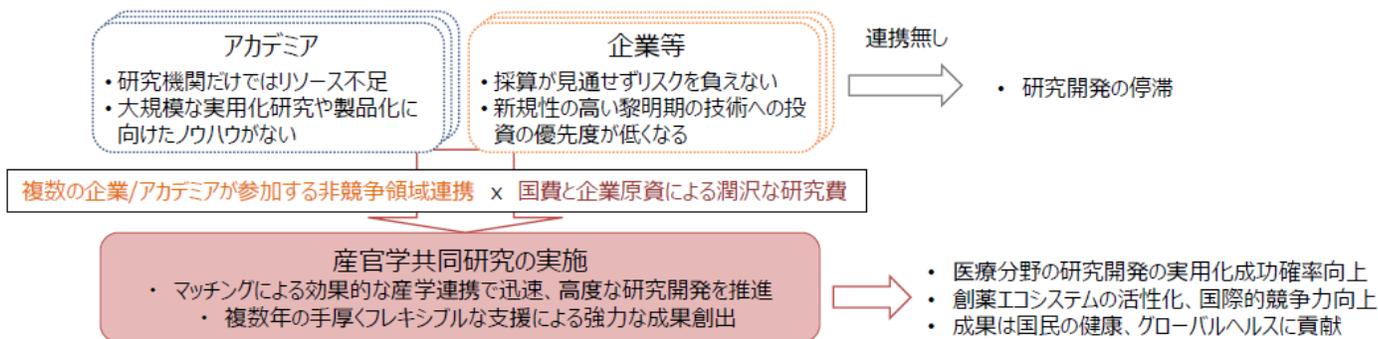
そのため、国費と企業原資の研究費を組み合わせることにより、産学官共同による医療上の必要性が高く特に緊要となった医薬品・医療機器等の研究開発を推進する。

■ 背景

- 医療上の必要性、緊急性が高い場合であっても、事業性等がハードルとなり、単独の企業では取り組めない研究領域が存在する。またアカデミアは保有する技術を迅速に実用化する経験が不足している。
- 近年、アカデミアやベンチャー由来のシーズ・技術が企業との連携で実用化された例は、重要な医療ニーズを満たす医薬品等に繋がっており、産学連携が機動的に運営可能な体制が重要であることが改めて明確となった。

■ 期待される効果

- 単独のアカデミアや企業では取り組みにくい領域（患者数が限られる、異業種の連携が必要である等の理由で、基礎研究や創薬技術が十分な成果につながっていない領域等）に対して、複数年にわたる非競争領域での幅広い産学連携を通じ、世界最高水準の医療提供に向けた革新的なアプローチ（例えば、診断技術と治療薬の同時開発といった一気通貫のマネジメント）を推進し、ニーズに応える医薬品、医療機器等の研究開発を推進できる。



出典：第8回 医薬品開発協議会資料

小児がん医薬品：薬事申請・承認に関する特別措置

現在、実装されている早期承認制度をフレキシブルに活用

－ 海外で既承認の場合は、**海外の臨床試験成績のみ**で薬事承認の妥当性を判断することを検討：

- 小児がん医薬品については、「**特例承認**」の活用を検討してはどうか？
- これに加えて、薬価面（小児加算 + 20% の確約）などの考慮も必要か？

－ 海外で未承認の場合は、各製剤のエビデンスレベルを考慮し、個別に検討・判断する

－ 一方、十分な安全性対策を検討する必要がある

- 海外で実施中の臨床試験があれば、随時その試験成績を報告
- 国内での全例調査の実施、または適切なレジストリへの参加・実施
- 最適使用推進ガイドラインの設定を検討、必要により施設・医師要件を規定（ただし、承認条件がリフトされた場合は、必要性を再考）

－ 審査を迅速に進めるため、信頼性調査基準においても、何らかの特別措置が必要



－ 事例共有することにより開発戦略のガイダンスがクリアに、また、投資判断がしやすくなる

小児がん医薬品開発のハードルとその対策

- 小児がん医薬品開発に対し、製薬企業の視点から見える課題は多く、産官学協力のもと制度・基盤面などの更なる整備が必要
- いくつかのアイデアとして以下のような対応策を提案：
 - 国際共同試験への参画推進
 - 医師主導治験実施に対し公的資金の投下
 - 実施産官学連携のマッチング・プロセスの検討が必要
 - 小児希少がん医薬品に対する薬事申請・承認に関する特別措置
- イノベーティブなアイデア創出・実装のため、産・官・学だけではなく、患者関係者にも理解をいただき、力を合わせ取り組むことが重要

Thank you