

主要対象5品目使用実績調査

No.	施設名	性別	入院	投与終了
271	公立K	男	入院	投与終了
272	公立K	女	入院	投与終了
273	公立K	女	入院	投与終了
274	公立K	男	入院	投与終了
275	公立K	女	外来	継続中
276	公立K	女	外来	継続中
277	公立K	男	外来	継続中
278	公立K	女	外来	継続中
279	公立K	女	外来	継続中
280	公立K	女	外来	継続中
281	公立K	女	外来	継続中
282	公立K	女	外来	継続中
283	公立K	女	外来	継続中
284	公立K	女	外来	継続中
285	国立A	女	入院	継続中
286	国立A	女	入院	継続中
287	国立C	女	外来	継続中
288	国立C	女	外来	継続中
289	国立C	男	外来	継続中
290	国立C	男	外来	継続中
291	国立C	女	外来	継続中
292	国立C	女	外来	継続中
293	国立C	女	外来	継続中
294	国立C	女	外来	継続中
295	国立C	男	外来	継続中
296	国立C	女	外来	継続中
297	国立C	女	外来	継続中
298	国立C	女	外来	継続中
299	国立C	男	外来	継続中
300	国立C	男	外来	継続中
301	国立C	男	外来	継続中
302	国立C	女	外来	継続中
303	国立C	男	外来	継続中
304	国立C	女	外来	継続中
305	国立C	男	外来	継続中
306	国立C	女	外来	継続中
307	国立C	女	外来	継続中
308	国立C	男	外来	継続中
309	国立C	男	外来	継続中
310	国立C	男	外来	継続中
311	国立D	女	外来	継続中
312	国立D	女	外来	継続中
313	国立D	女	外来	継続中
314	国立D	女	外来	継続中
315	国立D	女	入院	継続中
316	国立D	男	入院	継続中
317	国立D	女	外来	継続中
318	国立D	女	外来	継続中
319	国立D	女	外来	投与終了
320	国立D	男	外来	投与終了
321	国立D	男	外来	投与終了
322	国立D	男	外来	投与終了
323	国立D	男	外来	投与終了
324	国立D	男	外来	投与終了

主要対象5品目使用実績調査

325	国立D	男	外来	投与終了
326	国立D	男	外来	投与終了
327	国立D	男	外来	投与終了
328	国立D	男	外来	投与終了
329	国立D	男	外来	投与終了
330	国立D	男	外来	投与終了
331	国立D	男	外来	投与終了
332	国立D	男	外来	投与終了
333	国立D	男	外来	投与終了
334	国立D	男	外来	投与終了
335	国立D	男	外来	投与終了
336	国立D	男	外来	投与終了
337	国立D	男	外来	投与終了
338	国立D	男	入院	投与終了
339	国立D	男	外来	投与終了
340	国立D	男	外来	投与終了
341	国立D	男	外来	投与終了
342	国立D	男	外来	投与終了
343	国立D	男	外来	投与終了
344	国立H	男	入院	継続中
345	国立H	男	入院	継続中
346	国立I	女	外来	継続中
347	国立I	女	外来	継続中
348	国立I	女	外来	継続中
349	国立I	男	外来	継続中
350	国立I	女	外来	継続中
351	国立I	男	外来	継続中
352	国立I	男	外来	継続中
353	国立I	男	外来	継続中
354	国立I	男	2001年04月09日 外来	投与終了
355	国立I	女	外来	継続中
356	国立I	女	外来	継続中
357	国立I	女	外来	継続中
358	国立I	男	外来	継続中
359	国立I	女	2001年03月05日 入院	投与終了
360	国立I	男	入院	継続中
361	国立I	男	外来	継続中
362	国立I	男	2001年07月23日 外来	投与終了
363	国立J	男	外来	継続中
364	国立J	男	入院	継続中
365	国立J	男	2001年09月14日 外来	投与終了

## 厚生科学研究費補助金(厚生労働省医薬安全総合研究事業)

### 分担研究報告書

小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について

(分担研究課題) 小児治験を取り巻く問題点と解決策に関するアンケート調査報告書

(分担研究者) 日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会

岩崎 利信 (塩野義製薬)・蔦村 俊朗 (三菱ウエルファーマ)

(研究協力者) 日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会特別プロジェクトII

秋山裕一 (キリンビール)、尾崎雅弘 (UCB ジャパン)、加藤研一 (藤沢薬品)、

木下朋子 (日本イーライリリー)、桑原雅明 (武田薬品工業)、上月庸生 (住友製薬)、

島田喜矩 (バイエル薬品)、一杉秀樹 (グラクソスミスクライン)

### I. はじめに

2001年度厚生科学研究「小児薬物療法におけるデータネットワークモデル研究」の分担研究として、小児治験の実態と問題点を把握し解決策を検討することを目的に「小児治験を取り巻く問題点と解決策に関するアンケート」を実施した。

日本でもICHでの合意に基づき、2000年12月15日厚生省通知(医薬審1334号)「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」が発表された。同ガイダンスでは、「当該医薬品が小児集団で使用されると推定される場合には、通常、小児集団を医薬品の開発計画に組み入れるべきである」として小児治験の推進を謳っている。

米国ではFDAMA (FDA近代化法)とPediatric Ruleに代表される小児治験に関する規制により臨床試験実施の義務化や企業へのインセンティブを認め、同時に小児治験実施の受け皿としてPPRU (Pediatric Pharmacology Research Network)と呼ばれる治験ネットワークを設置することで小児治験を効率的に推進している。国内においても成育医療センター(旧国立小児病院)を中心としたネットワーク構想が進んでおり、近い将来、このネットワークにより質の高い小児の臨床試験が迅速に実施されると期待されている。

また2000年12月27日付の厚生省通知(医薬発1324号)「医薬品の市販後調査の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行及び再審査に係わる市販後調査の見直しについて」の中でも、「小児の用法用量設定等のための臨床試験」について言及され、小児用量を設定した場合には再審査期間の延長を認めることもあるとしている。

そこで、アンケートには小児治験ネットワークに期待することや前述のような行政措置に対する医薬品メーカーの反応も聞くことにした。さらにICH合意に基づくガイダンス(医薬審1334号)で、アセントの概念が日本に導入されたこともあり、この点についても、アンケートに加えた。

アンケートは、日本製薬工業協会の協力を得て行った。アンケートの収集期間は2001年11月19日から12月7日までであった。製薬協加盟会社82社のうち68社から回答を得たことから、今回の集計結果は、日本の医薬品開発に携わるほとんどの会社の意識を集約したものと考えられる。

## II. アンケート結果

調査期間： 2001年11月19日 ～ 2001年12月7日

製薬協加盟会社 82社

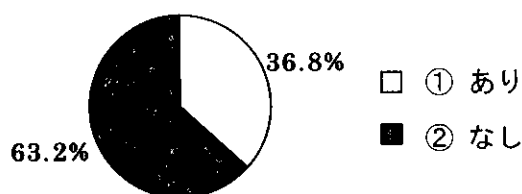
回答社数 68社 (回収率 83%)

### II-1：小児治験の問題点と解決策について

#### 【設問1】

過去5年間で小児治験の経験はありますか（治験実施中を含む）。（①または②を選択）

① あり ② なし

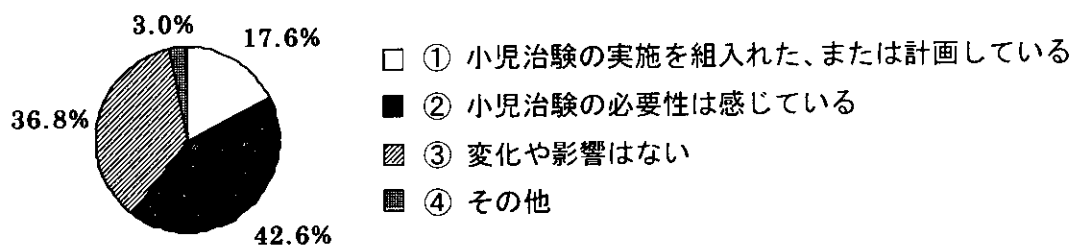


・「あり」との回答における実施品目数：30品目（うち新GCP施行に基づくもの：26品目）

#### 【設問2】

昨年12月15日に医薬審1334号通知「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」が、同27日には医薬発1324号通知が出されました。これらの通知では今後、開発を計画している医薬品については、小児用医薬品の開発も考慮するよう謳われています。こうした一連の通知を受け、貴社における小児治験についての対応に変化や影響はありますか。（①～④より1つ選択）

- ① 小児治験の実施を組み入れた、または計画している
- ② 小児治験の必要性を感じている
- ③ 変化や影響はない
- ④ その他



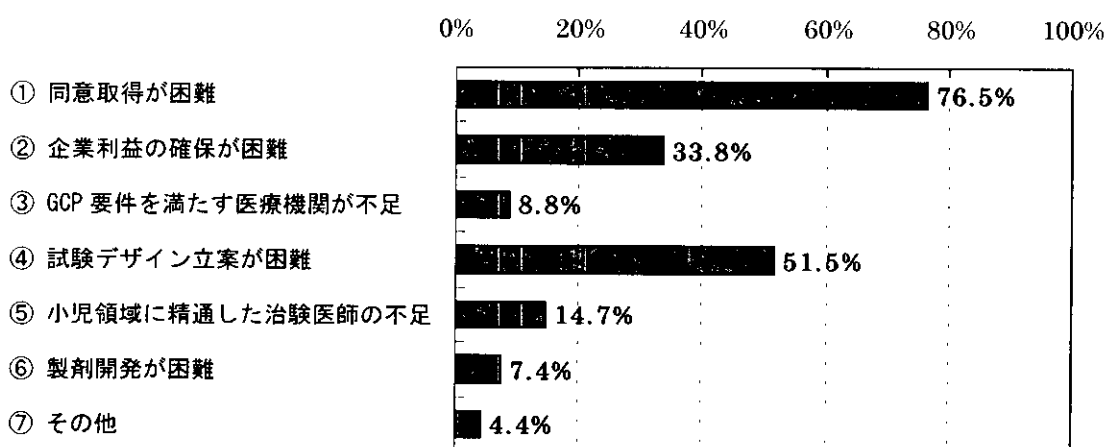
「その他」の回答：

- ・小児領域の開発テーマがない
- ・治験対象品なし

【設問 3】

小児治験を実施する上で何が問題ですか。(①～⑦より 2 つ選択)

- ① 同意取得が困難
- ② 企業利益の確保が困難
- ③ GCP 要件を満たす医療機関が不足
- ④ 試験デザイン立案が困難
- ⑤ 小児領域に精通した治験医師の不足
- ⑥ 製剤開発が困難
- ⑦ その他



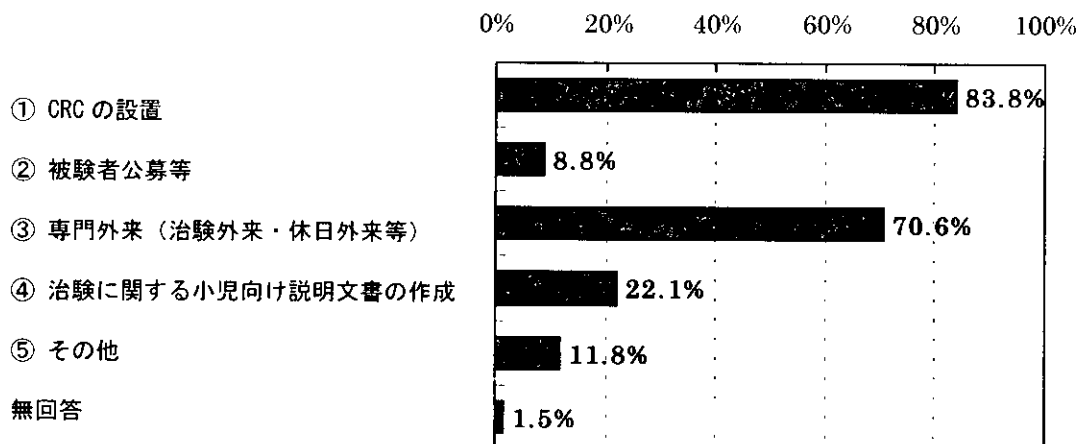
「その他」の回答：

- ・適切な効果判定が難しい
- ・現在の品目構成では小児には十分な Population がない
- ・倫理面への配慮のウェートを高くすると科学性が低下し、計画の立案と実施が困難となる

【設問4】

同意取得を進めるため効果的な方策をお答えください。(①～⑤より2つ選択)

- ① CRC の設置
- ② 被験者公募等
- ③ 専門外来（治験外来・休日外来等）
- ④ 治験に関する小児向け説明文書の作成
- ⑤ その他



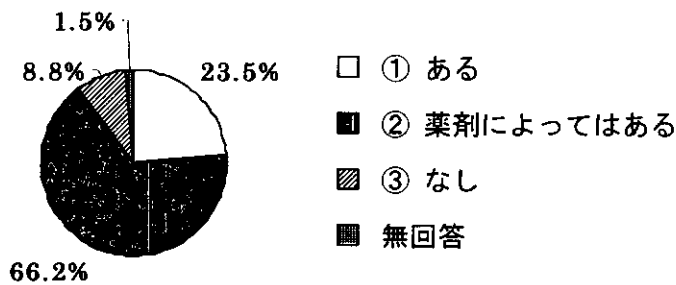
「その他」の回答：

- ・ 法的裏付けを伴った親権者への説明方法の確立と行政・学会（医学や法学等）の承認
- ・ 小児治験の必要性についての社会的認知活動、啓発活動
- ・ 治験に関する一般的啓蒙／治験の重要性に関する啓発
- ・ 被験者の治療上のインセンティブの確保
- ・ 保護者に対する、小児用医薬品開発の必要性に関する啓発活動
- ・ 治験責任医師・治験分担医師・治験協力者の理解・協力、親権者の理解
- ・ 親の治験への理解の向上
- ・ 小児が治験に組み入れられることの子供に対する責任を自覚した、医師、依頼者、スタッフが十分育っていない

**【設問5】**

平成12年医薬発第1324号通知「医薬品の市販後調査の基準に関する症例の一部を改正する省令の施行及び医薬品の再審査に係わる市販後調査の見直しについて」の中で、小児の用法用量を設定した場合には再審査期間が最大10年まで延長することが認められましたが、企業にとってメリットはありますか。(①～③より1つ選択)

- ① ある
- ② 薬剤によってはある
- ③ なし



**①を選択した理由：**

- ・保護期間の延長になり、企業利益の確保につながる。

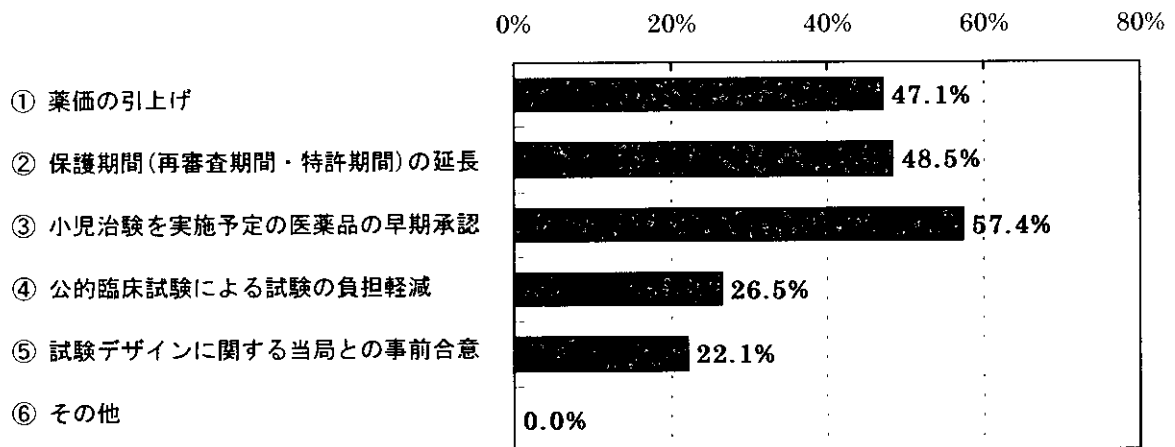
**②を選択した理由：**

- ・特許期間が発売後6～10年で切れるものにはメリットがあるが、10年以上あるものには影響なく、むしろ再審査期間が延びることで手間がかかるというデメリットも生じる。
- ・薬剤の物質特許が有効であり再審査期間の延長にはメリットがない薬剤を保有している。
- ・売り上げの大きいものは再審査期間延長に伴う利益確保により小児用の開発経費をペイできるのでメリットはある。
- ・期間延長により必要な症例を集めることができるかもしれない。

**【設問6】**

企業にとって効果的なインセンティブとして何が考えられますか。(①～⑥より2つ選択)

- ① 薬価の引上げ
- ② 保護期間(再審査期間・特許期間)の延長
- ③ 小児治験を実施予定の医薬品の早期承認
- ④ 公的臨床試験による試験の負担軽減(効能追加時など)
- ⑤ 試験デザインに関する当局との事前合意
- ⑥ その他

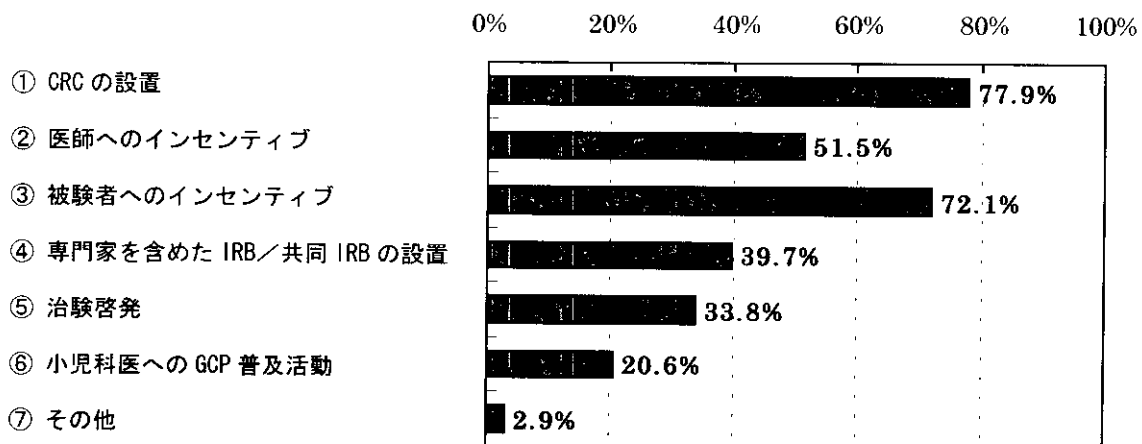




【設問 7】

小児治験を推進するため、治験の環境整備の観点から必要なものは何ですか。(①～⑦より 3 つ選択)

- ① CRC の設置
- ② 医師へのインセンティブ  
(治験責任・分担医師に対する金銭・研究費の分配や業績への反映など)
- ③ 被験者(保護者も含む)へのインセンティブ(交通費の支給・治験外来など)
- ④ 小児治験専門家を含めた IRB や小児治験ネットワークにおける共同 IRB の設置
- ⑤ 治験啓発
- ⑥ 小児科医への GCP 普及活動
- ⑦ その他



「その他」の回答：

- ・同意取得者(本人、親権者、両方)統一
- ・SMO も含めた小児治験の経験を有する医療機関の充足

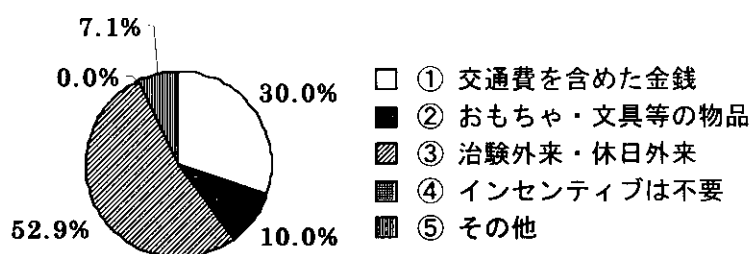
【設問8】

米国では小児被験者（保護者も含む）へのインセンティブも考慮されていることがあります。

国内の小児治験でも被験者（保護者も含む）へはどのようなインセンティブが必要と考えられますか。

（①～⑤より1つ選択）

- ① 交通費を含めた金銭
- ② おもちゃ・文具等の物品
- ③ 治験外来・休日外来
- ④ インセンティブは不要
- ⑤ その他



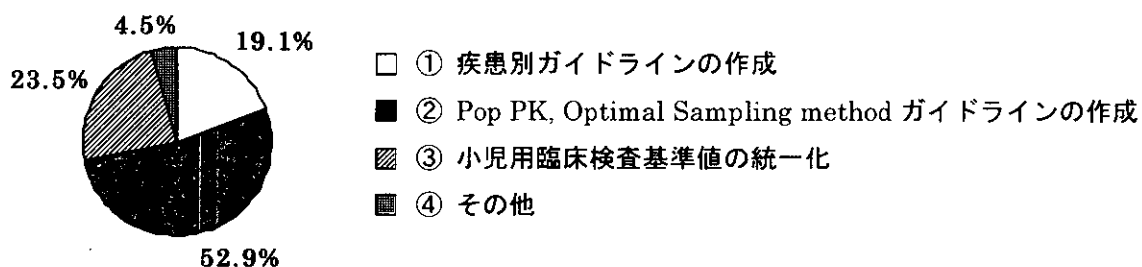
「その他」の回答：

- ・ 治験専任医師の配置
- ・ 手厚い診療、優先診療
- ・ 広い意味でのインセンティブが子ども、家族に必要であると思う
- ・ 治験に参加した小児に対しての将来の医療費軽減
- ・ 患者に負担のかからない治験実施計画の立案

**【設問 9】**

実際に小児治験を実施するとした場合、技術的な観点から何を望みますか。(①～④より1つ選択)

- ① 疾患別ガイドラインの作成
- ② Population 薬物動態試験ガイドライン/Optimal sampling method ガイドラインの作成
- ③ 小児用臨床検査基準値の統一化
- ④ その他



「その他」の回答：

- ・ガイドラインができることで、小児治験の実施が容易になる、あるいは実現可能な最低ラインが示されるならメリットですが、実現困難なものが出るのは困る。
- ・分からない。
- ・オフラベル使用を含む小児での使用成績の公的機関による情報収集によりデータベースを作るなどして、適性用量の把握をはじめとする小児治験のために参考情報が得られるようにして欲しい。
- ・海外で成人、小児の承認があるときで、成人でブリッジングにより日本での承認があるとき日本における小児使用の承認申請にはどんなデータが必要なのかに関する当局の考え方を示してほしい。

**【設問 9 の関連質問】**

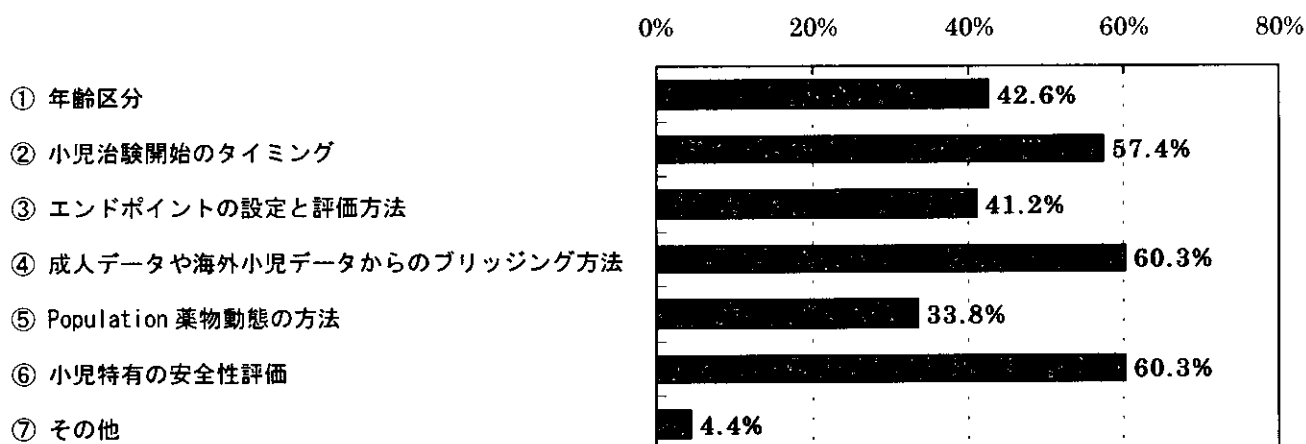
①の場合、特に必要と思われる疾患ガイドラインは何ですか。

- ・可能な限り、小児科領域の全疾患
- ・全領域
- ・アレルギー疾患、感染症等
- ・感染症領域（抗菌ガイドラインより詳しいもの）
- ・若年性関節リウマチ
- ・呼吸器領域
- ・局所領域
- ・痛みの評価に関するもの
- ・アトピー性皮膚炎、気管支喘息
- ・アレルギー疾患（喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎等）
- ・喘息、アトピー性皮膚炎、てんかん

**【設問 10】**

小児の臨床試験を立案する際に何が問題と考えられますか。(①～⑦より3つ選択)

- ① 年齢区分
- ② 小児治験開始のタイミング  
(どの程度の成人データが集積されれば小児治験が開始できるか妥当性の判断)
- ③ エンドポイントの設定と評価方法
- ④ 成人データや海外での小児データからのブリッジング方法
- ⑤ Population 薬物動態の方法
- ⑥ 小児特有の安全性評価
- ⑦ その他



「その他」の回答：

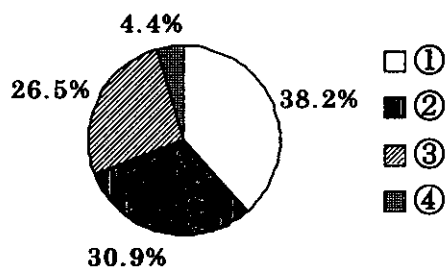
- ・サロゲートエンドポイントの採用
- ・用法・用量の設定

**【設問 11】**

米国では代諾者用の GCP に基づいた同意文書の最後に小児向けに簡単な説明文を記載し、アセント文書として小児被験者が署名する形式が取られているものもあります。

アセントを取る場合どのような形式が望ましいと考えられますか。(①～④より1つ選択)

- ① 小児被験者向けの説明文書を作成し、アセント文書は小児被験者からの署名を記載する形式とする。
- ② 治験実施医師や CRC 向けの説明用の資料を作成し、その説明用資料を参考に被験者に口頭説明をした上で、アセント文書は小児被験者からの署名を記載する形式とする。
- ③ 代諾者用の説明文書を用い、口頭で十分な説明を被験者本人に実施した上、アセント文書は小児被験者からの署名を記載する形式とする。
- ④ その他



「その他」の回答：

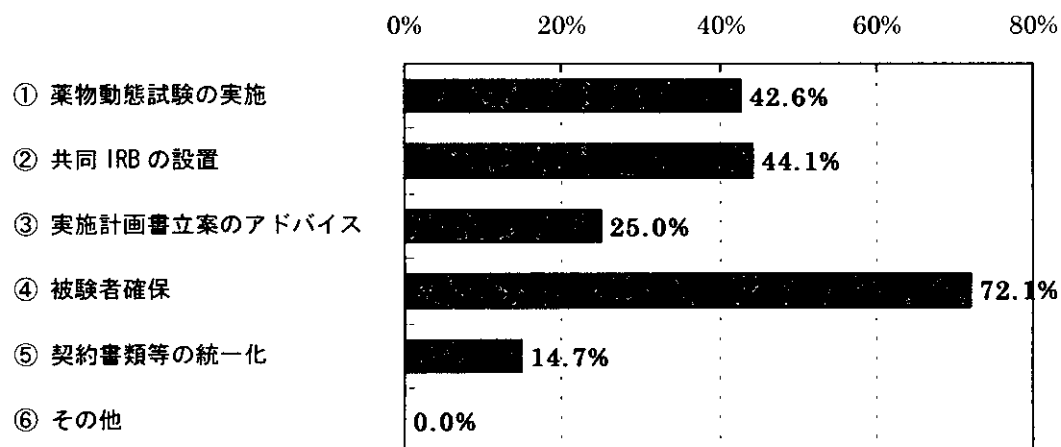
- ・被験者の理解能力に応じてできる限りの資料を用いて説明を行い、文書に名前だけでなくサインを取得すべき。
- ・学齢前のような低年齢層をと対象とする場合と、たとえば 15 歳以上が対象となるような場合とでは、自ずと異なったものとなろう。前者であれば③、後者であれば①が望ましいと思われる。
- ・形式はどうか小児被験者が同意したことを記録できる担保資料があればよい。

**【設問 12】**

現在、国立小児病院を基幹医療機関とし、小児病院を中心とした全国の医療機関を結んだネットワーク構想が計画されています。当ネットワークを用いた小児治験を依頼する場合、何を期待しますか。

(①～⑥より2つ選択)

- ① 薬物動態試験の実施
- ② 共同 IRB の設置
- ③ 実施計画書立案のアドバイス
- ④ 被験者確保
- ⑤ 契約書類等の統一化
- ⑥ その他



**【設問 13】**

ICH 小児ガイドランスでは小児治験推進のためには、学会、行政、企業の協調が不可欠と謳われています。今後小児治験を円滑に進めるために、企業の立場から学会や行政に要望等があれば下記へコメントをお願いします。

・学会に対する要望

- 1) 小児治験の必要性の啓発活動
  - ・海外における小児治験の紹介 : 事例解説、海外からの演者の招聘講演
  - ・学会での GCP 啓発活動、GCP 教育
- 2) 効果的な試験方法を立案するための検討
  - ・疾患ごとの薬効評価ガイドラインの作成
  - ・試験方法、エンドポイント、必要症例数、成人データからのブリッジング
  - ・臨床検査値の統一化
- 3) 治験医師へのインセンティブ（認定医制度など）
- 4) 小児適用が必要な医薬品のリスト化 –EBM の作成–

・行政に対する要望

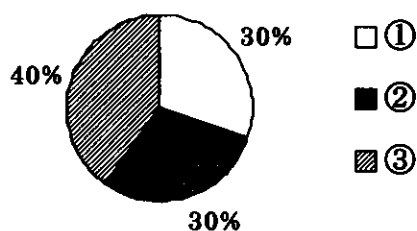
- 1) GCP 啓発活動を含めた環境整備
- 2) 治験相談における小児科医の積極的な関与
- 3) 治験ネットワークの構築
- 4) 小児用医薬品の早期承認制度
- 5) 小児集団における薬効評価方法の考え方の提示
  - ・ **Population PK** ガイドラインの作成
  - ・ 薬物動態試験(PK/PD 試験)を用いた有効性評価の指針
  - ・ 成人データ、海外データからの外挿のアプローチ方法

Ⅱ－２：小児治験経験事例に対するアンケート結果  
 実施会社数 25社 30品目

【設問1】

小児被験者本人からの同意取得はどのようにしましたか。(①～③より1つ選択)

- ① 被験者本人に出来る限り説明し、小児被験者からの署名を記録に残した。
- ② 治験依頼者が医師に対し、被験者への説明を行うよう依頼した。  
 (同意文書や症例票に被験者の署名欄やチェック欄を設けるなど何らかの記録を残した場合も含む)
- ③ その他



「その他」の回答：

- ・ 新生児を対象としたため本人からの同意は不能。
- ・ 乳児のため本人からの同意を取得せず。
- ・ 主な対象被験者が乳幼児であるため本人からは殆ど取得していない。
- ・ 6歳以上では本人及び代諾者に説明し可能な限り本人の署名を残した。6歳未満の小児では対象は代諾者。
- ・ 代諾者の文書による同意。可能な限り本人からも同意取得。
- ・ 可能な限り小児本人に説明したがその記録までは残していない。
- ・ 被験者本人へも説明し、できるだけ署名をもらう。
- ・ 被験者本人にも可能な限り説明を行い、代諾者から同意を得る。
- ・ 被験者本人に同意能力があると医師が判断できる場合は本人からも同意を取得するよう依頼した。
- ・ 同意取得が可能な患者から署名が取れるように説明文を作成し医師に依頼した。
- ・ 計画上は①であったが説明のわかる年齢の被験者はエントリーされなかった。
- ・ 中学生以上の被験者に対しては①。



**【設問2】**

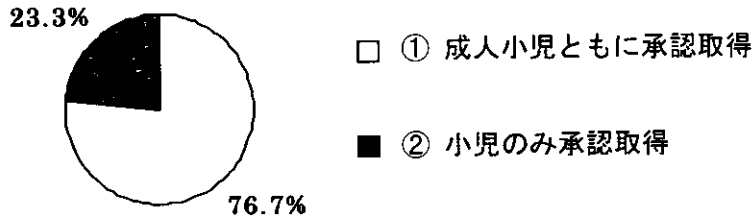
疾患分野は何ですか。(以下の1～23の疾患分野から選択)

1. 抗菌剤	5品目
2. 抗がん剤	
3. 循環器用剤	
4. 呼吸器用剤	2品目
5. 消化器用剤	2品目
6. アレルギー用剤	
7. 免疫抑制剤	2品目
8. 解熱・鎮痛・消炎剤	
9. 精神神経用剤	2品目
10. 麻酔・手術用剤	
11. ビタミン	
12. 輸液・栄養剤	
13. 血液用剤	3品目
14. ホルモン	4品目
15. 眼科用剤	1品目
16. 耳鼻咽喉科	2品目
17. 歯科口腔用剤	
18. 皮膚科用剤	2品目
19. 殺菌用剤	
20. 薬物拮抗剤・薬物中毒治療剤	1品目
21. 漢方用剤	
22. ワクチン	2品目
23. その他	2品目

**【設問3】**

成人での適応も取得した疾患ですか。(①または②を選択)

- ① 成人小児ともに承認取得 (小児治験実施中も含む)
- ② 小児のみ承認取得

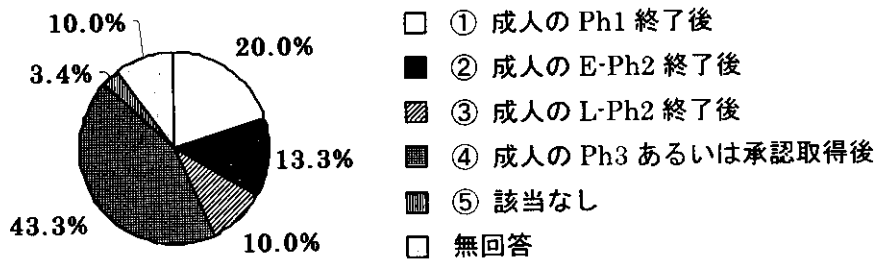


**【設問4】**

成人小児とも適応を取得した場合：

小児の試験開始時期はいつですか。(①～④より1つ選択)

- ① 成人の Ph1 終了後
- ② 成人の E-Ph2 終了後
- ③ 成人の L-Ph2 終了後
- ④ 成人の Ph3 あるいは承認取得後



**【設問5】**

実施した試験（実施中・計画中也含む）は、どのようなタイプですか。また、年齢区分はどのようにしましたか。

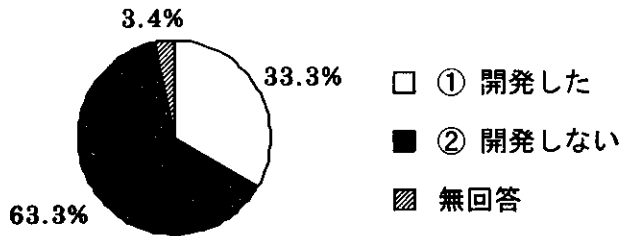
- ・試験のタイプ
- ① 薬物動態試験
  - ② 薬力学試験（用量設定試験）
  - ③ 比較試験
  - ④ 一般臨床試験
  - ⑤ 長期投与試験

実施試験	品目数	対象年齢範囲																		
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
①のみ	1品目	4 ————— 14																		
②のみ	2品目	2ヵ月 ————— 15																		
		2 ————— 9																		
③のみ	5品目	1 ————— 7																		
		5 ————— 14																		
		6 ————— 15																		
		6 ————— 12																		
④のみ	12品目	0 — 1																		
		0 ————— 6,6 ————— 15																		
		0 ————— 15 (4品目)																		
		2ヵ月 — 6ヵ月																		
		0.5 — 1, 1 ————— 12, 12 —————																		
		3 ————— 8																		
		3 ————— 9																		
6 —————																				
無回答																				
①と④	1品目	①	1 ————— 4																	
		④	1 ————— 12																	
②と③	1品目	共通	7 —————																	
②と⑤	1品目	共通	5 ————— 15																	
③と④	1品目	共通	0 ————— 14																	
③と⑤	1品目	共通	2 ————— 15																	
①と②と④	3品目	共通	5 ————— 14																	
		共通	12 —————																	
		①																		20 —
		②	2 ————— 9																	
①と②と⑤	1品目	④	1 ————— 15																	
		①	8 ————— 15																	
		②	2 ————— 5 6 ————— 15																	
無回答	1品目	⑤	2 ————— 5 6 ————— 13																	

【設問6-1】

小児用の製剤を開発しましたか。(①または②を選択)

- ① 開発した ② 開発しない



【設問6-1】

小児用製剤の開発検討開始はいつですか。(①～⑤より1つ選択)

- ① 成人 Ph1 終了後  
② 成人 E-Ph2 終了後  
③ 成人 L-Ph2 終了後  
④ 成人 Ph3 または承認後  
⑤ 海外と共通製剤

