

「医療関係者への小児用医薬品に関する情報提供のあり方に関する研究」

分担研究者 網塚 貴介

青森県立中央病院総合周産期母子医療センター新生児集中治療管理部

研究要旨

小児を診療する医師等へ小児医薬品に関する有害事象・リスクの高い事項を効率的かつ迅速に情報提供し、二次被害を最小限にとどめることを目標とする。このためにまず、日本小児科学会の各分科会へ各学会所有の情報網の現状を調査した。学会として有害事象を吸い上げる窓口が明確になっており、また情報提供方法が確立している分科会は少数であった。次に一分科会である日本未熟児新生児学会における運用上の問題点を検討した。日本未熟児新生児学会では学会の他に新生児医療連絡会という我が国の新生児医療機関のほとんどを網羅する団体が存在し、有害事象報告および情報提供は実質上、新生児医療連絡会を介して行われている。また有害事象報告を迅速に行うために報告を簡素化する目的でNICUにおける部門システムから簡易に報告できるシステムの可能性についても検討した。電子媒体で各分科会へ報告する際、患者のプライバシーへの配慮が問題となるので、データの暗号化などの対策が必要と考えられた。今後はまず日本未熟児新生児学会での実際の運用を通しての問題点を検討して行く予定である。

A. 研究目的

医療関係者に小児医薬品の有効性や安全性のデータについて情報提供のあり方を研究する。

一般小児科医、各分野の小児専門医や他科の医師等への情報提供として、小児医薬品に関する有害事象ならびにリスクの高い事項に関する情報を分類して効率的にできる限りスムーズに提供し、医療事故、有害事象の2次被害を最小限にとどめることを目標とする。またネットワークを参照できない医療機関や医師への情報提供の方法についても検討する。

B. 研究方法

- 1) 各分科会の所有の情報伝達網を調査する。
- 2) 一分科会で運用を行いその問題点を明確にする。
- 3) 各医療機関から簡便に副作用情報を提出させるためのシステムに関して検討する。

C. 研究結果

- 1) 各分科会における小児医薬品の副作用情報に関

わる情報伝達網に関する調査結果

日本小児科学会の25分科会へ郵送によるアンケート調査を行ったところ22分科会から回答を得た（回答率：88%）。医薬品の副作用が発生した場合の学会としての窓口に関しては、学会としての窓口が存在する分科会が7、存在しない分科会が15であり、存在する分科会の窓口では、薬事委員会が7分科会、以下、新生児医療連絡会1分科会（日本未熟児新生児学会）、医療倫理委員会1分科会であった。

医薬品の副作用が発生した場合の通知方法に関しては、学会雑誌への掲載が4分科会、学会ホームページへの掲載が3分科会、郵送・メール等により会員へ直接知らせるが5分科会、特に行っていないが16分科会であった。

2) 日本未熟児新生児学会における現状

日本未熟児新生児学会における有害事象発生時の窓口は学会の薬事委員会と新生児医療連絡会の二つ存在する。新生児医療連絡会は日本の新生児医療施設における施設責任者を中心に構成され、

会員数約400名、NICU 代表183施設と、日本の主要新生児医療施設をほぼ網羅する医学会である。日本未熟児新生児学会においては窓口として学会の薬事委員会は存在するものの、実際の有害事象報告および会員への情報提供は新生児医療連絡会によって行われており、学会の薬事委員会は有害事象報告を検討する役割を実質上担っている(図1)。

新生児医療連絡会のネットワークは、主にメーリングリストによる連絡網が利用されており、メーリングリストには以下の3種類のメーリングリストが存在する。①施設代表メーリングリスト：159名、②地区代表メーリングリスト：63名(各都道府県代表に加えて幹事・役員が加わる)、③幹事・役員メーリングリスト：32名。新生児医療連絡会における各種連絡はこのメーリングリストと郵送の両方で行われている。

3) NICU部門システムによる有害事象報告の簡素化の試み

有害事象報告は迅速に行われなければならないが、実際の報告に際しては報告内容をまとめる作業が繁雑であるため迅速な報告が困難である。本研究ではNICU内での有害事象の報告を迅速かつ簡便に行うことができるよう、NICUの部門システム内のデータを電子データとして取り出すことで報告を簡便化するためのシステム作りについても検討した。

現在は部門システムからの印刷機能を利用し(図2)、ここからPDFファイルを作成し、更に個人情報保護対策として暗号化等のセキュリティを設けるなどを検討中である(図3)。

報告される内容が電子化されることにより薬事委員会等での検討も電子メール上で行えるようにするなど、報告だけではなく、検討段階での迅速化も図ることができる可能性がある。

D. 考案

本年は主に日本小児科学会の分科会の実態調査と、一分科会である日本未熟児新生児学会における運用上

の問題点を検討するのみに留まったが、次年度からは一分科会(未熟児新生児学会)における実際の運用を試み、また安全な薬物投与法に関しても併せて今後の問題点を検討する予定である。各分科会で毎年われる学術集会における薬物療法関連のすべての演題についても今後平行して検討する。

E. 結論

小児医薬品に関する有害事象を迅速に情報提供し、二次被害を最小限にとどめることをめざし、日本小児科学会の各分科会へ各学会所有の情報網の現状を調査した。有害事象報告・情報提供方法が確立している分科会は少数であり、今後、一分科会である日本未熟児新生児学会において実際に運用した上で問題点を検討したい。

F. 参考論文

特になし

G. 研究発表

特になし

「小児等医薬品に関する諸外国の薬事制度に関する研究」

分担研究者 中村 秀文 国立成育医療センター病院治験管理室長

研究要旨

FDA および EMEA から公開されている法令やその成果等について、ホームページから情報収集し、また欧米の専門家から情報収集し、その内容・ポイントを整理し、情報発信する。今年度は特に、欧州の法令の和訳とその内容の確認を行い、その法令に則った EU での取り組みの状況について情報収集した。また米国の最新状況を確認したが、米国では Best Pharmaceuticals for Children Act 及び Pediatric Research Equity Act が 2007 年 10 月に 5 年間更新され、すさまじい成果を上げている。欧米ともに、小児治験を行えば、成人・小児適応ともに特許期間の延長を 6 ヶ月行うということが、共通のインセンティブであり、類似のインセンティブの検討が我が国でも必要なことが示唆された。今後、米国の法令の和訳版を完成し、更新の際の変更内容の情報収集を、また欧米の最新の取り組みの内容などの情報収集を行い、さらに具体的枠組みについても可能な限り情報収集し、その内容を発信していきたい。

キーワード：小児治験、インセンティブ、要請権、特許期間

研究協力者

長谷部 也寸志	日本製薬工業協会国際委員会
仲野 貴子	日本製薬工業協会国際委員会
石川 洋一	国立成育医療センター病院薬剤部 薬歴管理主任
土田 尚	国立成育医療センター病院総合診療部
小村 誠	国立成育医療センター病院薬剤部 医薬品情報管理主任
櫛田 賢次	国立成育医療センター病院薬剤部長
米子 真記	国立成育医療センター臨床研究センター
矢作 尚久	国立成育医療センター臨床研究センター

A. 研究目的

小児等の医薬品の製剤改良や、有効性および安全性の確保を効率的に進めていくには、小児医薬品開発の推進策や支援策が必要となる。現在、米国および欧州で効果を上げている、小児治験推進のための法令の内容等について調査を行う。

B. 研究方法

FDA および EMEA から公開されている法令やその成果等について、ホームページ等から情報収集し、また欧米の専門家から情報収集し、その内容・ポイントについて、整理し、情報発信する。

（倫理面への配慮）

直接、患者情報の収集を行うことはなく、その点では倫理的配慮は必要ない。ただし、小児という脆弱な患者グループに対する医薬品の適正使用に向けての取り組みであることから、医薬品の用量、有効性、安全性に関する小児の特殊性に対しては ICH E-11 等も参考に、十分に配慮した。

C. 研究結果

欧州の法令については、日本製薬工業協会国際委員会メンバーの協力により、和訳と内容チェックを終了した（資料 1：原文も添付する）。欧州では、小児医薬品の開発プランである Paediatric Investigation Plan (PIP) の EMEA への提出が義務づけられ、その作業が急ピッチで行われている。EMEA スタッフ、学会代表、患者

代表などとなる委員会 (Paediatric Committee) が EMEA 内に設置され、評価作業が進んでいる。また、EMEA の小児関係者の増員が進んでおり、平成 19 年末までにプロジェクトマネージャー 10 名体制を目指している。

米国と類似の 6 ヶ月間の特許期間の延長が、インセンティブの中心的役割を果たしており、結果的に承認されなくても成人適応に対するインセンティブの適応がある点も同様である。治験相談、EMEA からのアドバイスは無料で、すでに特許切れの薬はデータプロテクション (オーファンドラッグでは 10 年を 12 年に延長) がインセンティブとされている。また、各国において小児臨床試験ネットワーク構築の取り組みが進められていて、平成 20 年 3 月までに EU に対して、その内容が報告されると聞いている。

米国の法令、Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) 及びに Pediatric Research Equity Act (PREA) についても、現在、ラフな和訳は完成しており、現在、内容チェックを実施中である。これらの法令の効果として、2007 年 10 月 9 日時点で、企業への治験内容の要望である 297 の Written Request が FDA から発出され、2007 年 12 月 9 日現在で、139 成分、144 製剤、158 適応に専売権延長が付与されている。

これらの成果をふまえて、またアメリカ小児科学会や関連する政治家の努力もあり、この 2 法令はさらに修正を加えられて、2012 年まで延長された。変更点については、1) Written Request を公開すること、2) FDA のレビュー結果を公開すること、3) FDA ホームページに研究の数、実施施設、患者数等を公開すること、4) Written Request や PREA の研究プランについてレビューをする新しい内部委員会の設置、5) 小児治験の情報を確実に添付文書に反映させる、等とされているが、詳細は資料 2 の対照表 (英文: 来年度に和訳予定) を参照されたい。資料 2 には旧版の英文の BPCA と PREA も添付する。

D. 考察

今年度は主に欧州の法令の和訳と内容の確認作業を行った。また米国の法令については平成 19 年 10 月に更新されているが、その概要について情報収集を行った。さらに、来年度に和訳や内容のサマリー作成な

どを行い、その結果を公開していきたい。

欧米では、小児治験の推進策が法令として定められ、小児治験の推進が進められている。一方、我が国におけるインセンティブとされる再審査期間の延長は、インセンティブではあるが、むしろ海外承認からのドラッグラグを延長させていることすら危惧されている (資料 4)。小児薬価の検討は進んでいるが、EFPIA のブリュッセル本部での話し合いの際にも、小児だけの薬価では、インセンティブとしては不十分との指摘を受けており、より踏み込んだ小児治験推進策の検討が必須であると考えられた。さらに、来年度、情報収集及び和訳作業を進め、情報発信・各方面への働きかけを進めていきたい。

E. 参考論文

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

- ・ 中村秀文. 国際共同治験の現状と問題点. 追加発言 (1): 小児科領域の現状と取り組み. 臨床評価 35: 237-246, 2007.

2. 学会発表

- ・ 中村秀文. 日本における小児臨床研究の現状. シンポジウム「Evidenceとなる臨床研究を行うために」. 第42回日本小児腎臓病学会学術集会 横浜 平成19年6月29日.
- ・ 中村秀文. 小児適応外使用解決の進捗状況と今後の課題-薬剤師との共同作業として-. 第26回城南地区薬剤師セミナー 東京 平成19年7月7日.
- ・ Hidefumi Nakamura. Research on children or vulnerable populations. International course on research ethics. Nagasaki. July 10, 2007.
- ・ 中村秀文. 小児臨床試験の今後の展望と取り組み. ワークショップ「できることから始めよう! 治験の活性化のために」. 第7回CRCと臨床試験の在り方を考える会議 横浜 平成19年9月16日
- ・ Hidefumi Nakamura. Strategic thoughts on global paediatric research. Stimulation of paediatric research in Japan. The EFGCP

Children's Medicines Working Party 3rd Annual Conference. EU Paediatric Regulation: First European Experiences & Strategic Outlook. Brussels. Oct. 6, 2007.

- ・ 中村秀文. 小児医薬品開発の現状と臨床研究審査第4回臨床研究審査を考える会議 静岡 平成19年11月9日
- ・ 中村秀文. 小児腎疾患領域における臨床試験の現状と留意点. 第31回小児腎疾患懇話会 名古屋 平成19年12月1日
- ・ 中村秀文. 小児量域の治験・臨床試験の活性化に向けて. 平成19年度治験推進地域連絡会議 東京 平成20年2月16日

資料 1. 欧州における小児治験推進のための法令
(和訳及び原文)

I

(公表が義務づけられる法律)

2006年12月12日付

小児用医薬品に関する欧州議会ならびに閣僚理事会規制(EC) No 1901/2006

(規制 (EEC) No 1768/92、指令 2001/20/EC、指令 2001/83/EC、

および規制 (EC) No 726/2004 の修正)

(EEA 関連文書)

欧州議会および閣僚理事会は、
欧州共同体設立条約、特にその第95条、
欧州委員会提案、
ならびに欧州経済社会協議会の意見を考慮し¹、
地域委員会に諮問の後、
条約第251条に定める手続に従い²、

以下を前提として、
本規制 (regulation) を採択した。

- (1) ヒトに使用される医薬品は、高い安全性と品質を有し、その対象となる患者集団で効果的に使用できることを目的に、一カ国以上の加盟国の市場で販売される前に、前臨床および臨床試験等の広範な試験調査が実施されなければならない。
- (2) 小児集団での使用に関しそのような試験調査が行われていない場合もあり、小児の治療に現在使用されている医薬品の中にも、小児使用に関する試験調査が実施されたことがなく、小児使用の承認も取得されていないものが多い。小児用医薬品の研究開発および承認を推進するには、「市場の力」のみでは不足である。
- (3) 小児使用に適切な医薬品が存在しないことにより、数々の問題が生じている。品質が劣る可能性のある処方箋薬もしくは局方薬が小児に使用されることの他にも、例えば、用量に関して適切な情報が無いために、死亡を含む有害反応のリスクが増加する、用量不足により薬効が不十分となる、先端的な治療法の恩恵を受けられない、小児に適切な処方や投与方法を利用できない、などの問題が生じる。
- (4) 本規制 (regulation) は、小児用医薬品の開発とアクセスを容易にすること、小児の治療に使用される医薬品に関して、質の高い、倫理的な研究が実施され、小児用として適切に承認されること、ならびに、さまざまな小児集団における医薬品の使用に関する情報の改善を図ることを目的としている。これらの目的は、小

¹ 2005年10月27日 EU官報 C 267, 1頁。

² 2005年9月7日付 欧州議会の意見(2006年8月17日 EU官報 C 193 E, 225頁)、2006年3月10日付 理事会共通見解(2006年6月7日 EU官報 C 132 E, 1頁)および2006年6月1日付 欧州議会の見解(EU官報未掲載)。2006年10月23日付 理事会決定。

児が不必要な臨床試験に参加することがなく、また、小児以外の年齢層を対象とした医薬品の承認を遅らせることなく達成されるべきである。

- (5) 基本的に医薬品規制の目的は公衆衛生を守ることであり、この目的を達成する手段は、欧州共同体内で安全な医薬品が自由に流通することを阻害しないものでなければならない。医薬品に関する各加盟国内の立法、規制、および行政における規定の違いは欧州共同体内部の取引の妨げとなり、内部市場の機能に直接影響を及ぼす傾向がある。小児用医薬品の開発および承認を促進する措置はすべて、このような障壁を防止あるいは排除するという目的において正当化されるものである。従って、条約第 95 条は正当な法的根拠となる。
- (6) 「義務」と「報酬およびインセンティブ」の両方からなるシステムを確立することが、上記の目的の達成に必要である。これらの義務と報酬・インセンティブは、個々の医薬品特有の状況に応じたものであるべきである。本規制は全ての小児用医薬品に適用されるべきものであり、その範囲は、開発中で販売承認が未だ得られていない製品、知的所有権を有する既承認製品、さらにはもはや知的所有権を有しない既承認製品にも及ぶべきである。
- (7) 小児集団における臨床試験実施に伴う懸念については、これまで適切に評価されたことがない集団に医薬品を投与することに関する倫理的懸念に照らして考慮すべきである。臨床試験が実施されていない医薬品を小児に使用することから生じる、公衆衛生上の脅威に対しては、小児集団での臨床試験の実施により安全に対応することができるが、EU 指令(directive) 2001/20/EC (ヒト医薬品臨床試験実施基準を執行する各 EU 加盟国法令に関する 2001 年 4 月 4 日付 欧州議会・理事会指令 2001/20/EC) が定める特定の要件(臨床試験に参加する小児の保護)により、小児集団における臨床試験は注意深く管理・監視されるべきである³。
- (8) 欧州医薬品庁 (European Medicines Agency: EMEA) (以下 EMEA とする) 内に、小児用医薬品の開発と評価に関する専門的知識と能力を備えた科学的委員会 (小児委員会: Paediatric Committee (PDCO)) (以下 PDCO とする)を設立することが適切である。規制 (regulation) (EC) No 726/2004 (訳注: EMEA, 中央審査制度等に関し規定した規制) で定めた、EMEA の各委員会に関する規則 (rules)⁴が、PDCO に適用される。これに従い、PDCO の委員はその公平性に影響を与える可能性のある、金銭その他の利害関係を製薬企業との間に持つてはならず、公共の利益のために独立して行動することを約束し、経済的利害に関し年次報告を行うべきである。主に PDCO は、小児用医薬品開発計画 (Paediatric Investigation Plan (PIP)) (以下 PIP とする) の科学的評価と合意、ならびに、小児向け医薬品開発の免除 (waiver) および延期 (deferral) のシステムについて責任を有する。さらには、PDCO は本規制で述べる様々な支援措置においても中心的役割を果たすべきである。PDCO はその業務にあたり、不必要な試験を避ける必要性も含め、試験に関与する小児患者及び小児一般にとって重要な、潜在的な治療上のベネフィットを考慮すべきである。PDCO は、小児用医薬品の開発に関する ICH(日米 EU 医薬品規制調和国際会議)ガイドライン E11 のほか、指令 2001/20/EC を含む現行の欧州共同体の要件に従うべきである。さらには、小児における試験実施の要件が原因で、小児以外の集団における承

³ 2001 年 5 月 1 日 EU 官報 L 121, 34 頁。

⁴ ヒトおよび動物用医薬品の承認・監視に関する欧州共同体手続ならびに EMEA 設立に関する 2004 年 3 月 31 日付 欧州議会・理事会規制 (EC) No 726/2004 (2004 年 4 月 30 日 EU 官報 L 136, 1 頁)。

認が遅れることは回避されなければならない。

- (9) EMEA は、小児用医薬品の開発および承認の根拠となる PIP の合意、ならびにこれを変更する手続きを定める。PIP には、医薬品の小児における品質、安全性、および有効性を証明する試験の実施時期とその方法の詳細が記される。小児集団とは実際には多くのサブグループより構成されるものであるため、小児集団のどのサブグループに関して検討すべきであるか、どのような手段で、いつまでに実施すべきかについて PIP で定める。
- (10) ヒト医薬品に関する法的枠組みに PIP を導入する目的は、小児で使用される可能性のある医薬品について、小児開発を成人向け開発プログラムに（あらかじめ）組み込む、あるいは医薬品開発の不可欠な一要素とすることである。よって、PIP は開発の初期に提出されるべきであり、小児集団における臨床試験の実施に間に合うよう、販売承認申請 (marketing authorisation application: MAA)前に提出されなければならない。スポンサーと PDCO の間で早期に話し合いを行わせることを目的に、PIP の提出締切日を定めるのが適切である。さらには、PIP と共に小児開発の延期 (deferral)申請を早期に提出することによって、小児以外の集団における承認の遅れを回避できるであろう。医薬品開発は動的なプロセスであり、現在進行中の試験の結果にも依存するものであるため、必要な場合には、既に同意された PIP を修正する規定も設けられる。
- (11) 新医薬品、あるいは既承認医薬品でも特許あるいは特許補完証明書 (supplementary protection certificate: SPC) (以下 SPC とする) により保護を受けている医薬品に関しては、販売承認申請あるいは新規適応症、新製剤、あるいは新規投与経路の申請の時点で、あらかじめ合意された PIP に基づき実施された小児臨床試験の結果の提出、あるいは小児開発の延期 (deferral)または免除 (waiver)の証明書を要件として導入することが必要である。この要件への遵守は PIP に基づいて判断する。一方、後発医薬品もしくはバイオシミラー医薬品、「使用が十分に確立された(well-established use)医薬品」向け審査プロセスを経て承認された医薬品、または簡略申請プロセス (2001年11月6日付け ヒト医薬品の欧州共同体規範に関する欧州議会・理事会指令 2001/83/EC で規定) を経て承認されたホメオパシック医薬品、伝統的なハーブ医薬品については、この要件は適用されない⁵。
- (12) 特許あるいは SPC で保護されていない医薬品に関しても、欧州共同体の研究プログラムより資金を受ける小児使用研究の規定が設けられる。
- (13) 小児治療の必要性を満たすことのみを目的にして小児臨床試験が実施されるように、特定の製品、特定のクラスの医薬品もしくはその一部について、EMEA が(11)で述べた要件を免除し、免除について公表する手続きを定めることが必要である。科学や医学に関する知見は時とともに発展するものであるため、免除リスト修正の規定も設けられる。しかしながら、免除が取消された場合には、PIP が合意され販売承認申請前に小児臨床試験を開始するには、最低限の期間が必要であるため、同要件は一定期間適用されない。

⁵ 2001年11月28日 EU 官報 L311、67頁。指令 2004/27/EC により修正された最新指令 (2004年4月30日 EU 官報 L136、34頁)。

- (14) 小児集団における臨床試験が確実に安全かつ倫理的に実施され、小児臨床試験データの要件によって小児以外の集団における医薬品の承認を妨げる、あるいは遅れさせてはいけないという観点より、EMA は PIP で規定された対応の一部あるいは全ての開始または完了を延期させることがある。
- (15) 小児用医薬品を開発するスポンサーへのインセンティブとして、EMA は無料の開発相談 (scientific advice) を提供しなければならない。科学的な一貫性を確保するために、EMA は、PDCO とヒト医薬品委員会 (Committee for Medicinal Products for Human Use: CHMP) (以下 CHMP とする) の開発相談作業部会 (Scientific Advice Working Party) との間、ならびに PDCO と医薬品に関するその他の欧州共同体委員会・作業グループの間の橋渡しを図る。
- (16) ヒト医薬品の販売承認に関する既存の手続は変更されるべきではない。しかしながら、規制当局 (competent authority) は販売承認申請資料の確認 (validation) 段階において、(11) で述べた要件に則り、合意された PIP あるいは小児開発の延期・免除への遵守について確認しなければならない。小児用医薬品の品質・安全性・有効性の評価、ならびに販売承認の発行は、従来どおり規制当局の管轄下におかれるべきである。法令遵守、ならびに小児用医薬品の品質・安全性・有効性に関する PDCO の意見を問われる際の規定が設けられる。
- (17) 保健医療の専門家および患者に対し、小児医薬品の安全で有効な使用に関する情報提供を実施し、透明性を確保するために、小児臨床試験の結果に関する情報は、PIP、小児開発免除・延期の状況に関する情報と併せて、製品情報に記載される。PIP で規定したすべての措置が遵守された場合には、このことが販売承認に記録され、その後スポンサーが遵守に対する報酬を得るための根拠となる。
- (18) 小児での使用が承認された医薬品が識別され、処方されるために、小児適応が承認された医薬品のラベルには、PDCO の勧告に基づき欧州委員会が選択したシンボルが表示される規定が設けられる。
- (19) 知的所有権の対象外となった既承認製品に対するインセンティブを確立するために、新たなクラスの販売承認、すなわち、「小児用薬としての販売承認 (paediatric use marketing authorisation (PUMA))」(以下 PUMA とする) を定めることが必要である。PUMA は現行の販売承認手続を通して付与されるが、小児用に開発される医薬品に対して適用されるものである。販売承認により与えられるデータ保護期間より恩恵を得られると同時に、現行のブランドの認知度を利用するために、成人用に承認されたブランド名を、PUMA を取得した医薬品の名称として使用することが可能となる。
- (20) PUMA の申請には、合意された PIP に従い収集された、小児集団における使用に関するデータ (公表文献あるいは新規の試験研究より得られたもの) が含まなければならない。PUMA 申請では、欧州共同体で承認されている、あるいは承認されたことのある医薬品の申請資料のデータを引用することも可能である。これは、後発医薬品企業等の中小企業が、特許切れの医薬品を小児用に開発することを奨励するための、追加のインセンティブとすることを意図したものである。
- (21) 本規制では、小児使用に関して試験が実施され、承認された新医薬品へのアクセスを欧州共同体の市民が

最大限に利用できるようにすると共に、欧州共同体の小児のベネフィットとならないような新医薬品に対しては、報酬やインセンティブが提供される機会が欧州共同体全体で最小限になるような方策についても規定されなければならない。PIP に従い実施された試験結果を含む販売承認申請 (PUMA を含む) は、規制 (EC) No 726/2004 の第 5~15 条で定められた、欧州共同体中央審査 (centralised procedure) に適したものでなければならない。

- (22) 合意された PIP が実行され、既に他の臨床適応で販売されている医薬品に関して小児適応が承認された場合は、販売承認保持者 (marketing authorisation holder) は小児使用情報を考慮し、小児適応の承認取得より 2 年以内に当該製品を発売する義務を有する。この要件が適用されるのは既承認の製品に対してのみであり、PUMA を取得している医薬品については適用されない。
- (23) 合意された PIP に従い集められた小児開発データが販売承認申請に使われる場合には、EU 加盟国レベルで承認された医薬品について、欧州共同体全体で単一の意見が得られるような任意手続が定められる。これを実現するために、指令 2001/83/EC の第 32 条, 33 条, 34 条で定められた手続 (訳注: “Community referral” の手続) が使われる。この手続を介して、小児における医薬品の使用とすべての EU 加盟国の製品情報への情報記載に関し、欧州共同体全体で一致した決定が採択できるであろう。
- (24) 長期の影響など、小児での医薬品安全性に関するデータ収集には特有の課題があるが、そのためにファーマコビジランス (pharmacovigilance: 医薬品安全性監視) のメカニズムを確立する。小児集団における有効性について、承認後に追加試験の実施が必要な場合もある。故に、販売承認取得に際して、追加の要件、例えば、合意された PIP に従い実施された試験結果より、小児集団で可能性がある有害事象や有効性について長期間のフォローアップ調査を提案する義務が申請者に課される。さらに、特に懸念されることがある場合には、申請者はリスク管理システムを提出し実施する、あるいは (もしくはそれに加えて) 販売承認取得の条件として、特定の市販後調査を実施する。
- (25) 本規制の成果として、小児適応が承認された安全で有効な医薬品がその後も継続して入手可能にすることが、公衆衛生の観点より必要である。販売承認保持者が、当該製品について市場より撤退する意図がある場合には、その後も小児がその医薬品の利用を継続できるような対応が必要である。これを実現させるためには、EMA は適切な時期に市場撤退の意図について報告を受け、そのことが公表される。
- (26) 小児データを提出する要件を有する製品で、合意された PIP で規定された全ての対応が遵守され、全ての EU 加盟国で承認され、(小児) 試験の結果に関し適切な情報が製品情報に記載された場合は、報酬として、欧州理事会規制 (regulation) (EEC) No. 1768/92 (訳注: SPC に関する規制) で規定されている、6 ヶ月の SPC 延長が与えられなければならない。各 EU 加盟国当局による医薬品の価格設定、あるいは国民健康保険制度の対象の決定については、いかなるものもこの報酬付与とは無関係である。
- (27) 本規制に基づく SPC 延長申請は、SPC が規制 (EEC) No 1768/92 に基づき与えられる場合にのみ認められる。

- (28) 「報酬」は、製品が小児集団において安全で有効であることが証明されたことに対してではなく、小児集団における試験実施に対して与えられるものであるため、小児における適応が承認されない場合にも付与される。しかしながら、小児集団における医薬品の使用に関する情報をより充実させるためにも、承認された製品情報には小児使用に関連する情報が記載されなければならない。
- (29) 稀少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）に関する1999年12月16日付け 欧州議会・理事会規制（EC）No 141/2000⁶に基づき、稀少疾病用医薬品の指定を受けた医薬品は、稀少疾病適応で販売承認を取得する際に10年間の市場独占権を得る。このような医薬品の多くは特許の保護を受けていないので、SPC 延長の報酬を適用することができない。まだ特許の保護を受けている場合には、（小児開発による）SPC 延長は二重のインセンティブとなる。従って、稀少疾病用医薬品については、小児使用に関するデータ要件を完全に満たした場合には、SPC 延長に代わり、通常10年間与えられる市場独占権が12年に延長される。
- (30) 本規制に定める対応策は、他のインセンティブあるいは報酬の運用の妨げとなってはならない。欧州共同体レベル、ならびにEU加盟国レベルで利用可能な様々な対応に関して透明性を確保するために、欧州委員会は、EU加盟国が提供する情報に基づき、利用可能な全てのインセンティブに関し詳細なリストを作成する。PIPの同意など、本規制に定める対応策は、研究のサポートを目的とした、欧州共同体のその他のインセンティブ（例えば、「研究・技術開発・実証活動のための、欧州共同体フレームワーク・プログラム（Community Framework Programmes for Research, Technological Development and Demonstration Activities）」）下での研究プロジェクトへの資金提供を得るための根拠としてはならない。
- (31) 小児集団における医薬品の使用に関する情報利用を増大させるために、そして知見の蓄積とならない小児臨床試験を不必要に繰り返すことを避けるためにも、指令2001/20/ECの第11条で定められた欧州データベースには、小児用医薬品の臨床試験の欧州登録（registry）（欧州共同体、ならびに第三国で実施されたもの、進行中、早期中止、終了した全ての臨床試験が含まれる）が含まれる。データベースに入力された小児臨床試験に関する情報の一部、ならびに規制当局に提出された全ての小児臨床試験結果の詳細については、EMAにより公開される。
- (32) PDCOは、欧州委員会、各EU加盟国、および関係者への諮問の後に、小児における治療ニーズの一覧（inventory）を作成し、これを定期的に更新する。治療ニーズ一覧によって、小児集団で使用されている既存の医薬品が明らかになり、小児における治療ニーズや研究開発の優先順位が明確になる。このように、企業はビジネスチャンスについて容易に知ることができ、PDCOはPIP・小児開発延期・免除案の審査の際に医薬品のニーズに関しより良い判断を下し、医療関係者や患者は医薬品の選択の決定の助けとなるような情報源を得ることが可能となる。
- (33) 小児集団における臨床試験では、特別な専門知識、方法論、場合によっては特定の施設を必要とすることがあり、適切に訓練された研究者によって臨床試験が実施されなければならない。欧州共同体レベルで必要な能力を高めるために、EU加盟国レベル、ならびに欧州共同体レベルでの既存のイニシアティブと研究セ

⁶ 2000年1月22日 EU官報L18、1頁。

ンターを結び、欧州共同体ならびに第三国のデータの両方を考慮するネットワークがあれば、協力が推進され、不必要な試験の重複が避けられるであろう。このネットワークは、「研究・技術開発・実証活動のための、欧州共同体フレームワーク・プログラム」における「欧州研究圏 (European Research Area)」の基盤を強固とする上で貢献し、小児患者にベネフィットをもたらす、製薬業界には情報源と専門知識を提供することになる。

- (34) 既承認製品の一部については、製薬企業が既に小児集団における安全性あるいは有効性に関するデータを保持している可能性がある。小児集団における医薬品の使用に関して利用可能な情報をより充実させるために、小児データを持つ製薬企業に対して、当該製品を承認した全ての規制当局にデータを提出する要件が課される。このように小児データが評価され、該当する場合には医療関係者や患者向けの製品情報に反映される。
- (35) 本規制の実行のために必要な、PDCO ならびに EMEA の業務 (PIP・小児開発免除・延期申請の審査、開発相談料の免除、小児臨床試験データベースやネットワークなどの、情報共有と透明性に向けた対応など) の全ての面を網羅するよう、欧州共同体より資金が提供される。
- (36) 本規制の実施に必要な措置は、1999年6月28日付 欧州理事会決定 1999/468/EC⁷ (欧州委員会に与えられた実施権限の行使手続) に従い採択される。
- (37) 故に規制 (EEC) No 1768/92、指令 2001/20/EC、指令 2001/83/EC、および規制 (EC) No 726/2004 は、(当規制に則って) 修正される。
- (38) 本規制の目的、特に小児使用のために試験が実施された医薬品へのアクセスを改善することについては、EU 加盟国レベルでは十分に達成できないが、欧州共同体レベルでは達成の可能性が高くなることより、可能な限り広域な市場を利用し、限られたリソースの分散を避ければ、欧州共同体は、条約第5条で定めた「従属性の原則」に従い措置を採択することができる。同条に定める「目的と手段の比例性の原則」に従い、本規制がこの目的の達成に必要なものを超えることはない。

第I編

冒頭規定

第1章

主題および定義

第1条

本規制は、小児を不必要な臨床試験、あるいはその他の試験に曝すことなく、指令 2001/20/EC に従い、小児集団

⁷ 1999年7月17日 EU 官報 L 184、23 頁。決定 2006/512/EC (2006年7月22日 EU 官報 L 200、11 頁) により修正された決定。

における特定の治療ニーズに応えることを目的に、ヒト医薬品開発に関する規則 (rules) を定める。

第2条

本規則の目的のために、指令 2001/83/EC の第1条に定める定義に加え、以下の定義が適用される。

- 1) 「小児集団 (paediatric population)」とは、誕生から18歳までの年齢集団をいう。
- 2) 「小児用医薬品開発計画 (paediatric investigation plan: PIP)」とは、小児向け医薬品の承認条件の決定に必要なデータを作成することを目的とするプログラムである。
- 3) 「小児適応が承認される医薬品 (medicinal product authorised for a paediatric indication)」とは、小児集団の一部あるいは全てに対して使用が承認される医薬品で、承認適応の詳細が、指令 2001/83/EC 第11条に従い作成される製品特性概要 (summary of product characteristics: SmPC) (訳注: EUにおいて「添付文書」にほぼ相当する) に記載されるものをいう。
- 4) 「小児用薬としての販売承認 (paediatric use marketing authorisation: PUMA)」とは、規制 (EEC) No 1768/92 で規定された特許補完証明書 (supplementary protection certificate: SPC) による保護を受けず、小児集団 (又はそのサブセット群) における使用に関連した臨床適応 (小児に適切な含量、製剤、投与経路を含む) をカバーする SPC を取得できる特許によっても保護されていない医薬品に与えられる販売承認である。

第2章

小児委員会 (Paediatric Committee: PDCO)

第3条

1. 規制 (EC) No 726/2004 に基づき設立された EMEA の中に、2007年7月26日までに小児委員会 (PDCO) が設置される。第4条(1)の(a)および(b)で述べられている委員が任命された時点で、PDCO が設置されたとみなされる。

EMEA は PDCO の事務局の役割を務め、技術的、科学的な支援を提供する。

2. 本規制に別途定められる場合を除き、規制 (EC) No 726/2004 には、委員の独立性と公平性に関する規定が含まれ、PDCO にも適用される。
3. EMEA 長官は、PDCO とヒト医薬品委員会 (CHMP)、稀少疾病用医薬品委員会 (Committee for Orphan Medicinal Products: COMP)、これら委員会の作業班、および他の科学的諮問部会の間、適切な調整を行う。

EMEA は委員会等間で可能性のある協議に関し、特定の手続を定める。

第4条

1. PDCO は、以下に掲げる委員より構成される。
 - (a) 規制 (EC) No 726/2004 第 61 条(1)に従い任命された、5 名の CHMP 委員とその代行。これら 5 名の委員と各々の代行は、CHMP により PDCO に任命される。
 - (b) 各 EU 加盟国の規制当局により任命された委員 1 名、ならびにその代行。ただし、CHMP 委員に任命されていない者とする。
 - (c) 医療専門家の代表として、公募と欧州議会との協議の後、欧州委員会により任命される委員 3 名、ならびにその代行。
 - (d) 患者団体の代表として、公募と欧州議会との協議の後、欧州委員会により任命される委員 3 名、ならびにその代行。

代行委員は、各委員が欠席の際代表を務め、投票を行うものとする。

(a)および(b)の目的より、EU 加盟国は、代行委員を含む PDCO の最終構成員が、製剤開発、小児医学、一般診療、小児薬学、小児薬理学、小児研究、ファーマコビジランス、倫理学、および公衆衛生学など、小児医薬品に関連する科学的分野を網羅するよう、EMA 長官の調整の下で協力するものとする。

(c)および(d)の目的より、欧州委員会は、(a)および(b)に基づき任命される委員により提供される専門知識を考慮するものとする。

2. PDCO の委員は、更新可能な 3 年の任期で任命される。委員は PDCO 会議に専門家を伴い出席することができる。
3. PDCO は、1 回のみ更新可能な 3 年の任期を有する議長を委員より選任する。
4. EMA は各委員の氏名および資格を公表する。

第 5 条

1. PDCO 意見書の作成にあたり、PDCO は科学的コンセンサスに達するよう最大限の努力を払う。コンセンサスが得られない場合には、PDCO は多数決で意見を採択する。異なる意見があれば、その根拠と共に意見書に記載する。第 25 条(5)および(7)に従い、PDCO の意見書は一般に公開可能とする。
2. PDCO は、その任務の実施に関する手続規則 (rules) を作成する。同手続規則は、EMA の管理委員会、続いて欧州委員会よりこれを認める意見書を受領した後に発効する。
3. PDCO の全ての会議には、欧州委員会の代表、EMA 長官もしくはその代理人らも出席できる。

第6条

1. PDCO の任務には以下のものが挙げられる。
 - (a) 本規制に従い PDCO に提出される PIP の内容を評価し、意見書を作成すること。
 - (b) 小児開発の免除および延期申請を評価し、意見書を作成すること。
 - (c) CHMP、規制当局、あるいは申請者の要請により、販売承認申請で合意された PIP が遵守されているかを評価し、意見書を作成すること。
 - (d) CHMP あるいは規制当局の要請により、合意された PIP に従い作成されたデータを評価し、小児集団における医薬品の品質・安全性・有効性に関する意見書を作成すること。
 - (e) (医薬品の小児使用に関する) 調査 (第 42 条参照) で収集されるデータの内容およびフォーマットについて助言すること。
 - (f) 欧州ネットワーク (第 44 条参照) の構築に際して EMEA を支援し、助言を提供すること。
 - (g) 本規制の目的達成に関係する文書の詳細について、科学的な支援を提供すること。
 - (h) EMEA 長官または欧州委員会の要請により、小児用医薬品に関連した疑問に関し助言を与えること。
 - (i) 小児用医薬品のニーズに関する一覧 (inventory) (第 43 条参照) を作成し、これを定期的に更新すること。
 - (j) 小児集団における医薬品用途の研究に利用可能な取決めの通達に関して、EMEA および欧州委員会に助言すること。
 - (k) (小児用医薬品の) シンボル (第 32 条 (2) 参照) に関し、欧州委員会に勧告すること。
2. PDCO はその任務の実行に際して、提案された試験案が小児にとって治療上の大きなベネフィットとなるか、そして (もしくは) 小児集団における治療のニーズに応えられるかを考慮する。PDCO は、第三国の規制当局の意見・決定・助言を含め、利用可能な情報の全てを考慮する。

第Ⅱ編
販売承認の要件
第1章
一般的要件

第7条

1. ヒト医薬品に関する指令 2001/83/EC 第6条に基づく販売承認申請のうち、本（小児）規制の施行時点で欧州共同体が承認していない販売承認申請は、指令 2001/83/EC 第8条にいう詳細および文書（*訳注：欧州販売承認申請資料のデータ要件について述べている部分*）のほか、以下に掲げるうち一つが含まれる場合にのみ、有効とみなされる。

- (a) 合意された PIP に従い実施された、すべての試験結果、および PIP に従い収集されたすべての情報の詳細
- (b) 当該製品に対して発行された、小児開発免除を認める EMEA の決定書 (decision)
- (c) 第11条に従い、医薬品クラスによる免除 (class waiver) を認める EMEA の決定書
- (d) 小児開発延期を認める EMEA の決定書

(a)については、PIP に合意する EMEA の決定書も申請資料に添付しなければならない。

2. パラグラフ1に従い提出される文書は、小児集団のサブグループの全てをカバーしなければならない。

第8条

規制 (EEC) No 1768/92 に基づき SPC、あるいは SPC を取得可能な特許により保護されている既承認医薬品の場合には、本規制第7条は、新規適応（小児適応を含む）、新規製剤、および新規の投与経路の承認申請に適用される。

上記サブパラグラフが適用される場合は、第7条(1)でいう文書は、既存および新規の適応の両方、製剤、および投与経路を対象とする。

第9条

第7条および8条は、指令 2001/83/EC の第10条、10a条、13~16条あるいは16a~16i条に基づき承認される製品（*訳注：後発医薬品ならびにホメオパシク医薬品*）には適用されない。

第10条

PIP の合意あるいは変更、小児開発の免除・延期の申請に必要な、(申請書の) フォーマットと記載内容、さらには第23条および28条(3)にいう PIP 遵守の確認業務に関して、各 EU 加盟国、EMEA、およびその他関係者と協議のうえ、欧州委員会は詳細な取決めを作成する。

第2章 小児開発免除 (waiver)

第11条

1. 第7条(1)(a)にいう情報の提出は、以下に掲げるうちいずれかのエビデンスがある場合には、その医薬品または医薬品クラスについて免除される。
 - (a) 医薬品または医薬品クラスが、小児集団の一部または全体で効果がみられない、あるいは安全ではない可能性がある。
 - (b) 医薬品または医薬品クラスが対象とする予定の疾病あるいは病状が、成人においてのみ発生するものである。
 - (c) 医薬品が、既存の小児患者向け治療法と比較して治療上有意なメリットを示さない。
2. パラグラフ1に定める小児開発免除は、小児集団のうち1つ以上のサブグループに、あるいは一つ以上の臨床適応（あるいはその組み合わせ）に対して発行が可能である。

第12条

PDCO は第11条(1)に定める根拠に基づき、第11条(1)でいう医薬品クラスあるいは特定の製品について小児開発免除を認めることに関し、意見を採択することができる。

PDCO が意見を採択すると同時に、第25条に定める手続が適用される。医薬品クラスに関する免除の場合には、第25条パラグラフ6および7のみが適用される。

第13条

1. 申請者は第11条(1)に定めた根拠に基づき、特定の製品について小児開発免除を EMEA に申請することができる。
2. 小児開発免除申請書の受領後、PDCO はラポター (rapporteur :「報告者」)を指名し、60日以内に免除の是非に関する意見を採択する。

60日の間に、申請者あるいは PDCO は会議開催を求めることができる。

必要な場合は、PDCO は提出された申請書への追加情報を申請者にいつでも求めることができる。この場合は、PDCO が求めた追加情報が提出されるまでの間、60日の審査期間は延長される。

3. PDCO が意見を採択すると同時に、第25条に定める手続が適用される。

第14条

1. EMEA は小児開発免除のリストを作成する。このリストは定期的に（最低1年に一回）更新され、公開される。
2. PDCO はいかなる時にも、既に認められた小児開発免除の審査を支持する意見を採択することができる。

特定の製品に関する免除に影響する変更がある場合には、第25条に定めた手続きが適用される。

特定の医薬品クラスに関する免除に影響する変更がある場合には、第25条のパラグラフ6および7が適用される。

3. 特定の製品あるいは医薬品クラスに与えられた小児開発免除が撤回される場合には、第7条および8条に定めた要件は、免除リストより削除される日より36ヶ月間は適用されない。

第3章

小児用医薬品開発計画 (Paediatric investigation plan: PIP)

セクション1

PIP 合意申請

第15条

1. 第7条(1)(a)または(b)、第8条または第30条に従い、販売承認申請の意図がある場合には PIP を作成し、(提案する PIP への) 合意申請書と併せて EMEA に提出する。
2. 対象となる小児集団のすべてのサブグループにおける医薬品の品質、安全性、および有効性の評価を目的とした試験の実施時期、ならびに提案する評価手法を、PIP に定める。さらに、小児集団の中の様々なサブグループにおいても医薬品の使用が可能で、かつ簡単、安全で、あるいはより効果的なものにするためにも、PIP にはサブグループ毎に医薬品の処方を変える対応も記載する。

第16条

1. 第7条および8条にいう販売承認申請、または、第11条および12条にいう小児開発免除申請の場合には、販売承認あるいはその他の申請を評価する時点において、確実に当該医薬品の小児使用に関する意見書が発行されるように、指令2001/83/EC 付属書IパートIのセクション5.2.3に定められた、成人における薬物動態試験の完了以前に、PIP あるいは免除申請書を PIP 合意申請書と併せて提出するものとする（適切に正当化される場合を除く）。
2. パラグラフ1および第15条(1)にいう申請書の受領より30日以内に、EMEA は申請書の妥当性を検証（訳注：申請書のフォーマットや記載項目など、審査開始が可能であるかを検証すること）し、PDCO に向け要約報告書を作成する。