

### 3) 具体的なセキュリティ上の対策

#### a) 会員からの有害事象登録

会員からの有害事象の登録は、各会員からの専用ページへのアクセスは通常のパASSWORD設定により入ることとするが、有害事象の登録に際してはその内容をSSLにより暗号化してサーバへ登録する(図1)。またその登録内容自体はメールでは送信せず、薬事委員へはその有害事象報告がなされた事実のみを自動的にメールにて送信する(図2)。

#### b) 薬事委員のサーバへのアクセスと討論のためのファイル転送の扱い

各委員は上述の自動通知によってサーバへアクセスし、その際にもSSLまたはVPNを介して有害事象を閲覧する。この場合、個人情報を含んだデータは可能な限りそのファイル自体の転送ではなく、安全性を考慮し閲覧に留めることとする。討論用のファイルも同様にSSLまたはVPNを介してアップロード・ダウンロードを行うこととする(図2)。

#### c) 薬事委員のユーザー認証方法

各薬事委員のサーバへのアクセスに際しての個人認証は予め手渡されたUSBメモリによるハードウェア認証の方式をとることで、第三者からの不正アクセスを防止する。また同様の方法でネットワークにVPNを導入することも可能である。

### D. 考案

薬剤の有害事象報告に際しては、患者個人名等の直接の個人情報は含まないことが原則となる。しかしそこでは極めて稀な事象が扱われることから、そこで発生した事象そのもの自体に個人を特定しうる情報を含む可能性が高い。このため、こうした薬剤の有害事象報告に際しては、直接の患者情報ほどとは行かないまでも何らかの個人情報保護の対策は必要と考えられる。

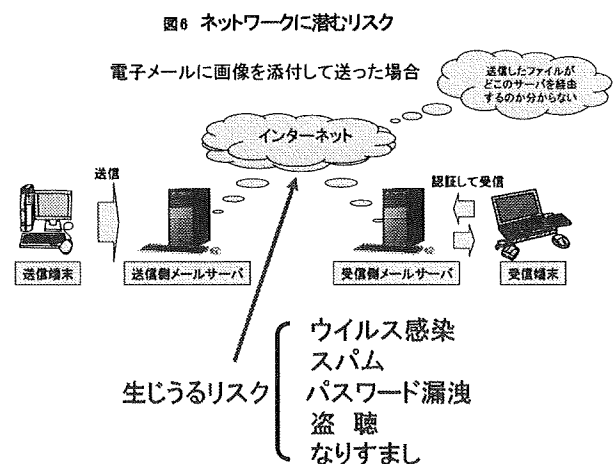
一方、薬剤の有害事象に対する学会薬事委員等の関係者の対処には、場合によってはその有害事象を拡大させないために可能な限りの迅速性が求められる場合が想定され、そのためにはIT技術は極めて有用なツールとなり得る。よって、薬剤の有害事象に対する報告・検討と言った過程の効率化は必要であ

るが、一方で安全性も両立させる必要がある。特に電子メールでは不特定のサーバを経由して送信されるため、第三者による内容傍受やなりすまし、PASSWORD漏洩など、セキュリティ上の問題が生じる(図6)。また薬事委員間の討論用ファイルにも個人情報が含まれる可能性もあり、アップロード・ダウンロードの際にも何らかのセキュリティが必要である。

本研究では当初、日本小児科学会の一分科会である日本未熟児新生児学会における運用を行うことによる問題点の抽出を予定していたが、本年度検討した個人情報保護に関する課題解決と、また有害事象の報告窓口として想定していた新生児医療連絡会のホームページ更新と重なってしまったために年度内には間に合わなかった。しかし、情報収集・検討・情報提供の方法についての具体的な方向性は定まったので、次年度からは実際に新生児医療連絡会ホームページを窓口とした実運用に取りかかりたいと考えている。

### E. 結論

本研究では小児医薬品に関する有害事象を迅速に情報収集・検討・情報提供することにより、二次被害を最小限にとどめることをめざしている。薬剤の有害事象には個人を特定できる情報を含んでいる可能性が高いため、情報が迅速に処理可能である前に、外部に漏れ出ることのない堅牢なシステムであることが前提となる。本年度の研究により今後の方向性と、具体的に実行可能な体制構築までは到達したの



で、次年度からは実運用を開始し、今後は実運用上の問題点を検討していく必要があると考えられる。

#### F. 参考論文

竹下 隆史、他：マスタリングTCP/IP 入門編  
第3版、オーム社、東京、2004.

「小児等医薬品に関する諸外国の薬事制度に関する研究」

研究分担者 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、ホームページ及び欧米の専門家から情報収集を行い、その内容・ポイントを整備し、情報発信を行った。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国でも必要なことが示唆された。また、英国における未承認薬提供の枠組みについて情報収集を行った。英国には、「個々の患者のために、医師、歯科医又は補助的処方者の注文に対して特別に調整した、あるいは輸入した未承認当該ヒト用医薬品（一般に「特定医薬品（specials）と称される」の製造、輸入、販売及び供給）」についてのガイダンスが存在し、このガイダンスにより「製剤学的に同等な医薬品」が存在しない場合には GMP に準拠した市販薬と同様の製造及び卸売業規制を受けている。未承認薬がこのような規制のもとで医薬品許可機構より特定医薬品製造許可を得ていれば、製造することができる。しかし、我国では、剤形変更の際の均一性・安定性などを管理する体制がなく、今後の検討が必要であると考えられた。

**研究協力者**

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
小高 賢一	国立成育医療センター病院 薬剤部長
櫛田 賢次	国立成育医療センター病院 薬剤部長
小嶋 純	国立成育医療センター病院 治験管理室
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
佐古 まゆみ	国立成育医療センター 臨床研究センター

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
尾崎 雅弘	日本製薬工業協会臨床評価部会 小児治験対応チーム
秋山 裕一	日本製薬工業協会臨床評価部会 小児治験対応チーム
佐藤 且章	日本製薬工業協会臨床評価部会 小児治験対応チーム
上月 庸生	日本製薬工業協会臨床評価部会 小児治験対応チーム
交久瀬善隆	日本製薬工業協会臨床評価部会 小児治験対応チーム

**A. 研究目的**

新たな小児適応外使用医薬品が生み出されないために、成人における医薬品開発時での小児開発の諸外国の薬事制度を調査することにより、日本でのその適応を検討する。また、現存する小児の未承認薬・適応外使用医薬品に対する解決法を諸外国の薬事制度より見出す。

## B. 研究方法

米国およびEUにおける薬事制度をホームページ及び欧米の専門家から情報収集を行う。

## C. 研究結果

欧州の法令、Best Pharmaceuticals for Children Act (BCPA: 2001年版) および Pediatric Research Equity Act of 2003 (PREA) の和訳を行い、日本製薬工業協会国際委員会メンバーの協力により、内容チェックを終了した。英国のMHRA (英国医薬品医療製品規制庁) のガイドラインの一つである MHRA (英国医薬品医療製品規制庁) ガイドライン「個々の患者に対する未承認等外医薬品の提供 (The Supply of Unlicensed Relevant Medicinal Products for Individual Patients) の和訳を行った。

## D. 考案

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、インセンティブと呼べなくはないが、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。小児薬価の検討は進んでいるが、EFPIA の小児医薬品開発関係者からも、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。FDA と EMEA とともに、小児医薬品開発の推進策を策定したのみならず、審査・評価体制も強化しており、開発戦略についても定期的に意見交換を進めている。我が国も小児医薬品開発について欧米に追いつけるよう、様々な方策を至急検討する必要がある。今後さらに、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。

我が国では、各病院薬剤部における剤形変更について、特に規制もルールもないようである。我が国における、小児剤形の問題を解決するためには、製薬企業により小児用剤形開発がおこなわれ

ることが理想であるが、そのためには開発のためのインセンティブが必要と考えられる。また、すべての小児用剤形に製薬企業が対応できるとは考えられないことから、現場での剤形変更についてのルール・手順作り、品質管理等も行われる必要があると考えられる。今後何らかの枠組み作りを行っていく必要がある。まずは、今回の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で小児用剤形に深く踏み込んだ議論が行われることを期待している。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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) H. Nakamura and S. Ono: Japanese Prospective. In: Pediatric Drug Development: Concepts and Applications (Eds: A.E. Mulberg, S.A. Silber and J. N. van den Anker). John Wiley & Sons, Inc. pp 153-164, 2009
- 3) 中村秀文: 小児麻酔の新たな視点-成長と発達を視野に. 薬物動態と薬力学. 日本臨床麻酔学会誌 29(7): 789-796, 2009.
- 4) 中村秀文: 小児医薬品適正使用と治験. 序にかえて. 小児科臨床 62(7) 1613-1614, 2009.
- 5) 中村秀文: 小児の薬の使い方-用量の基本的な考え方. In: 頻用薬・常用薬 上手に使っていますか? 日常診療でよく使う薬の使い方とそのポイント (伊藤澄信編) 日本医事新報社. pp 280-282, 2009

### 2. 学会発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Hidefumi Nakamura. Research on children or vulnerable populations. International course on research ethics. Nagasaki. July 10, 2007.
  - 4) 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
  - 5) Hidefumi Nakamura. Strategic thoughts on global paediatric research. Stimulation of paediatric research in Japan. The EFGCP Children's Medicines Working Party 3<sup>rd</sup> Annual Conference. EU Paediatric Regulation: First European Experiences & Strategic Outlook. Brussels. Oct. 6, 2007.
  - 6) 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
  - 7) 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
  - 8) 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
  - 9) 中村秀文: 小児医薬品適正使用のための世界的な動きと我が国の現状 - 日本発のエビデンス創出のために -. 香川県小児科医会 春季学術集会. 高松. 2008年4月12日
  - 10) 中村秀文: 小児治験について. ワークショップ (2) 小児医薬品開発における課題. 第35回日本トキシコロジー学会学術年会. 東京. 2008年6月25日
  - 11) H. Nakamura: Research on children or vulnerable populations. International Course on Research Ethics. Nagasaki Univ. 2008.7.1.
  - 12) H. Nakamura: Japanese Initiatives in Pediatric Pharmacology. IUPHAR CPT 2008. The Toronto Satellite in Pediatric Pharmacology "International Networking", Toronto. July 25-26, 2008
  - 13) H. Nakamura: The Needs of a Billion Asian Children. Pediatric Clinical Pharmacology at the Dawn of New Era. The IXth World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics. Quebec City. July 28, 2008
  - 14) 中村秀文: 妊娠・授乳・こどもとクスリ - 安心してクスリを使うために -. 香川病院市民公開講座「子育てと医療」. 高松. 2008年10月19日.
  - 15) 中村秀文: 薬物動態と薬力学. シンポジウム (5) 「小児麻酔の新たな視点 - 成長と発達を視野に」. 日本臨床麻酔学会第28回大会. 京都平成20年11月21日
  - 16) 中村秀文: 適応外使用解決に向けての学会・行政の取り組みと治験・臨床試験. 第45回日本小児アレルギー学会シンポジウム6「アレルギー治療薬の小児適正使用に向けて」. 横浜. 2008年12月13日.
  - 17) 中村秀文: 小児治験の問題点. 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究推進事業
  - 18) 伊藤進班研究成果等普及啓発事業. 東京. 2009年1月23日
  - 19) 中村秀文: 小児臨床薬理試験の現況・必要性. 第11回臨床薬理試験研究会パネルディスカッションII「小児臨床薬理試験の現状と課題」. 東京. 2009年6月6日.
  - 20) H. Nakamura: Research on children or vulnerable populations. International Course on Research Ethics. Nagasaki. June 30, 2009.
  - 21) H. Nakamura: Current situation and critical points for paediatric research in Japan. II Foresight Training Course "Advanced Therapies and Orphan Drugs" Pavia, Italy. September 4, 2009.
  - 22) 中村秀文: 小児医薬品開発の現状・問題点と

将来展望 -臨床の立場から-, 第5回医薬品評価フォーラム, 東京, 2009年9月18日.

- 23) H. Nakamura: Current status in Japan and the possibility in Asian networking. International and Asian Networking in Pediatric Pharmacology and Drug Development. 36th Congress of the Japan Society of Developmental Pharmacology and Therapeutics. Kagawa. September 21, 2009
- 24) H. Nakamura: International Efforts to Improve Pediatric Pharmacology and Medicines for Children. Symposium 3 Pediatric Clinical Pharmacology. Joint Conference of KSCPT - ASCPT 2009 "Personalized Health Care for Global Community". Seoul, Korea. December 2, 2009
- 25) 宮前由里恵, 荻島美奈子, 栗山猛, 横田真澄, 益美, 渡部静, 高橋仁美, 中村秀文: 小児臨床試験におけるインフォームド・アセント文書の検討. 第10回日本臨床薬理学会年会. 横浜. 2009年12月5日.
- 26) 中村秀文: 小児臨床薬理学概論. 成育臨床研究セミナー (基礎編). 東京. 2009年12月18日.
- 27) 中村秀文: 小児医薬品開発の現状-最新情報・連携と今後の展望-. 関信地区国立病院等治験連絡会. 東京. 2010年1月22日

## 「製薬企業の小児医薬品開発推進についての調査研究」

研究分担者 尾崎 雅弘<sup>1,2</sup>, 秋山 裕一<sup>1,3</sup>

日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会<sup>1</sup>

ユーシービージャパン(株)<sup>2</sup>, 協和発酵キリン(株)<sup>3</sup>

### 研究要旨

製薬企業の小児医薬品開発の推進に必要な要件について、海外の小児規制の状況、国内製薬企業の意識、国内小児用医薬品開発形態の状況を調べた。平成 19 年度は、欧州の小児規制と製薬企業の対応状況に関する調査を実施し、国内の医療制度や承認制度に合致した効果的な小児治験推進策について、EU の小児規制を参考にした法制化も視野に入れた検討が必要であると考えられた。平成 20 年度は、国内における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を実施し、国内での小児規制と製薬企業の対応についての意識と問題点について検討し、小児治験を推進するためには、欧米のように企業の採算性を考慮した小児開発に関するレギュレーションの整備（インセンティブ、小児治験の相談・審査体制の充実など）が、不可欠と考えられた。平成 21 年度は、小児医薬品開発における薬用量設定に関する調査を実施し、小児開発形態の現状、小児用医薬品開発のあり方と今後について検討し、今後、科学的エビデンスに基づく迅速な小児薬用量設定を実施していくためにも、欧米のような小児開発環境の整備として、審査体制の充実（治験相談の無償化・優先相談・独立した小児審査チームによる審査等）が、不可欠と考えられた。

### 平成 19 年度「欧州の小児規制と製薬企業の対応状況に関する調査」の要旨

EU 小児規制および当規制の施行に伴う欧州製薬企業の対応状況を調査した。

2007 年 1 月、EU は「Better Medicine for Children」として、小児用医薬品の開発を促進するための規制を施行した。

規則の特徴は大きく分け以下の 4 点である。

- ① 小児への使用が想定される医薬品については、小児を対象とした臨床試験の実施を原則とする。
- ② EMEA（欧州医薬品庁）に小児用医薬品の評価を扱う Paediatric Committee（PDCO）を新たに設置する。
- ③ 小児用医薬品の開発を促進するため製薬企業に経済的インセンティブを付与する。
- ④ 小児に精通した専門家から構成される小児臨床試験ネットワーク構築を支援する。

小児治験の実施については、PIP（Paediatric Investigation Plan：小児用医薬品開発計画書）を成人治験の PH1 終了後に提出することとなっている。成人を対象とした開発の初期段階では、小児治験を計画する際に参考となる情報は非常に少ないため、試験デザインを含む具体的な開発計画の立案は困難である。したがって、最初の PIP には、対象とする疾患など概念的な内容を盛り込むことでよいとの規制当局の見解である。その後、成人の治験データが集積されるに伴い、PIP を具体化していくこととなる。PIP に関する評価は、専門知識も必要となることから新たに設置された PDCO が担うこととなる。小児疾患や小児治験に精通した専門家を擁する PDCO は、小児の特殊性や実施可能性を踏まえた合理的な開発計画を助言できる。また、ネットワークの整備を EU がサポートし小児治験推進を図ることとしている。さらに、科学的観点からの小児治験推進策だけでなく、市場保護期間の延長や Scientific Advice（当局との治験相談）の無料化など経済的インセンティブの付

与を規制の中で認めている。これらインセンティブは、小児の治験を実施した医薬品に付与されるものであり、小児効能の承認取得が条件となっていない。小児治験の義務化を規制により課す一方で、企業の開発動機を高めるインセンティブを盛り込んだ EU 規制は、国内の小児治験推進策を検討する上で参考とすべきシステムである。

#### 平成 20 年度「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」の要旨

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。

小児治験を取巻く環境については、2000 年 12 月 15 日に医薬審 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、同 27 日には医薬発 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医薬品の再審査に係る市販後調査の見直しについて」が発出されており、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る。また、2006 年には薬価に対する小児加算が導入され、2007 年には小児加算率が引き上げられた。さらに、同年に国内では新薬の再審査期間が 8 年に延長され、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、2007 年には欧州連合においても小児治験実施が法制化された。

そこで、欧州連合で小児治験実施が法制化のような行政措置に対する医薬品メーカーの反応、さらに法制化のための臨床試験実施の義務化や企業へのインセンティブ導入の点についても調査した。調査は 2008 年 9 月から 10 月に日本製薬工業協会加盟会社を対象に実施し、アンケートを配布した 70 社のうち、45 社から回答を得た。

1. 「企業利益の確保」に問題があると回答したのは 45 社中 27 社 (60.5%) であった。解決方法としては、再審査期間の延長より公正なインセティブとして「保護期間 (再審査期間・特許期間) の延長」、また「小児治験を実施予定の医薬品の早期承認」や更なる「薬価の引き上げ」を求める回答が多かった。
2. 小児特有の安全性評価についての困難性が問題として挙げられており、小児の臨床検査基準値の設定や小児医薬品評価に関する疾患別ガイドラインの作成を求める回答が多かった。こうした小児開発の問題点を適切に助言・評価できる小児開発の開発相談・審査体制が必要であると考えられる。
3. 法制化について「企業へのインセンティブがあれば、必要である」が 53.3%、「法制化は必要である」が 26.7%、「必要ではない」が 11.1%であり、必要であるとの回答が 80%と多数を占めた。法制化の前提として必要と考えられインセンティブは、「小児治験を実施予定の医薬品の早期承認」が 78.6%、「保護期間 (再審査期間・特許期間) の延長」が 67.9%、「薬価の引き上げ」が 64.3%と上位を占めた。

今回のアンケート調査結果より、小児治験を推進するためには、欧米のように企業の採算性を考慮した小児開発に関するレギュレーションの整備 (インセンティブ、小児治験の相談・審査体制の充実など) が、不可欠と考えられる。

#### 平成 21 年度「小児医薬品開発における薬用量設定に関する調査」の要旨

小児医薬品開発における薬用量設定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「審議結果報告書調査 (2007 年 1 月～2009 年 2 月)」を実施した。

小児用量が設定された最新 39 品目における薬用量設定の実態について調査し、薬物動態 (PK) 試験が実施されていない品目、小児を対象とした試験が実施されていない品目、用量反応性試験が実施されていない品目について検討した。PK 試験が実施されていない品目は、海外での使用状況 (推奨用量) の情報、各用量の有



効性および安全性により判断できる薬剤であった。小児を対象とした試験が実施されていない品目は、一部変更申請（一変申請）品目又は海外での使用状況（推奨用量）がわかっており、104号通知が適応された、患者団体や学会からの要望のあった品目であった。用量反応性試験が実施されていない品目は、各単剤が既に承認され使用されている品目（配合剤）、PK データより用量が設定できる品目、または患者数が少ない疾患に対する品目であった。

一般的なプロセスとして、小児の場合、小児特有の疾患を除き、成人での試験成績が蓄積され、安全性が確認された後、小児治験に着手する。このプロセスの中で、ICH E11「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」およびE4「新医薬品の承認に必要な用量-反応関係の検討のための指針」を考慮すると、以下の条件を満たすデータを収集すべきと考えられる。

1. 小児での薬物動態の把握
2. 臨床用量の探索
3. 推定された臨床用量を用いての有効性および安全性の検証

しかしながら、調査の結果、小児は成人と同じように評価することが難しいこと、成人と異なり治験に協力していただける患者さんの数が少ないことなどにより、理想的な薬物動態試験の実施やプラセボ対照比較試験は実施せず、オープンラベルの臨床試験を中心としたような開発形態をとることが多いというのが現状である。今後、科学的エビデンスに基づく迅速な小児薬用量設定を実施していくためにも、欧米のような小児開発環境の整備として、審査体制の充実（治験相談の無償化・優先相談・独立した小児審査チームによる審査等）が、不可欠と考えられる。

#### 研究協力者

笑久瀬善隆 <sup>1.4</sup>	富山化学工業(株) <sup>4</sup>
上月 庸生 <sup>1.5</sup>	大日本住友製薬(株) <sup>5</sup>
佐藤 且章 <sup>1.6</sup>	グラクソ・スミスクライン(株) <sup>6</sup>

小児治験の義務化と企業へのインセンティブを包含した規則を施行し、現在まで約140の小児治験が実施され、成果を挙げている。またEUにおいては、2007年、「Better Medicines for Children」を目的に、小児用医薬品の開発推進策が制度化された。

#### A. 研究目的

##### 平成19年度「欧州の小児規制と製薬企業の対応状況に関する調査」

小児への薬物投与の8割は、効能や用法・用量が未承認のまま使用される、いわゆる「適応外使用」の状況にある。適応外使用の問題は、医薬品のエビデンス評価が不十分なまま薬物治療が施されていることであり、それを解決するには、臨床試験を実施し、有効性、安全性を担保する適切な用法・用量を設定しなければならない。適応外使用の問題については、欧米諸国においても同様の状況であったため、小児治験推進を目的にICH（医薬品開発の国際調和会議）にて小児ガイダンスが2000年に作成された。

このICHガイダンスの公表を機に、各国とも小児治験を推進するための議論が本格化した。米国では、

一方、国内では、2005年に適応外使用の問題解決に向けた「小児薬物療法根拠情報収集事業」が発足し、また「有効で安全な医薬品を迅速に提供する検討会報告書」の中でも、医薬品開発に資するインセンティブや保健衛生上の方策も含め小児用医薬品の開発推進が謳われている。このように、小児用医薬品開発の必要性については十分浸透しており、事実、産官学で様々な検討は進んでいるものの、欧米のように制度化されるまでには至っていない。

そこで、日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会小児グループでは、小児用医薬品の開発推進について、より実効性の高い方策を検討するために、小児治験をテーマにしたEFGCP会議に参加しEUの小児規制を調査することとした。またEFPIA（European Federation of Pharmaceutical Industries’

Association：欧州製薬団体連合会）、PhRMA（Pharmaceutical Research and Manufactures of America：米国研究製薬工業協会）の小児グループとの会議を開催し、日本の状況を説明すると共に、欧米企業の具体的な対応についての情報を入手した。さらに、日本を含む国際規模での小児用医薬品開発を視野に入れ、今後3団体が協調して取り組むべき問題について検討した。

#### 平成 20 年度「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」

企業の小児用医薬品開発の推進のために、平成 19 年度の厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合事業研究事業）分担研究報告書「欧州の小児規制と製薬企業の対応状況に関する調査」の結果を踏まえて、本邦の小児治験を取巻く問題点の把握とその解決策を調査した。

#### 平成 21 年度「小児医薬品開発における薬用量設定に関する調査」

企業における小児用医薬品開発を推進するために、平成 20 年度は、平成 19 年度の厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）分担研究報告書「欧州の小児規制と製薬企業の対応状況に関する調査」の結果を踏まえて、本邦の小児治験を取巻く問題点の把握とその解決策を調査し、その結果、小児治験を推進するためには、欧米のように企業の採算性を考慮した小児開発に関するレギュレーションの整備が必要であると示唆された。

このような状況の中でも企業は小児用医薬品の開発にも取り組んでおり、今年度は、最近の日本における開発状況を明らかにするために、公開されている審議結果報告書を調査し、2006 年に実施した調査結果（調査期間 2001～2006 年）と比較した。また、最近承認された小児医薬品の薬用量設定根拠について調査を行った。

#### B. 研究方法

平成 19 年度「欧州の小児規制と製薬企業の対応状況

#### に関する調査」

規制：Regulation(EC) No1901/2006 of The European Parliament and of the Council of 12 December 2006  
(資料 1)

(<http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/introduction.htm>)

また関連情報は、下記の学会および会議に参加し入手した。

- The EFGCP Children's Medicines Working Party 3<sup>rd</sup> Annual Conference (2006 Oct 8-9 in Brussels)  
EFGCP は、臨床研究に関連する様々な領域について、戦略的な対話を助成するフォーラムであり、Children's Medicines Working Party は、大学の小児科医、規制当局、患者支持団体及び製薬企業団体から構成される。2005 年、2006 年に続く、3 回目の年会議である。
- JPMA\*/EFPIA/PhRMA Joint Meeting (2006 Oct. 10 at EFPIA Office in Brussels)

\*JPMA: Japan Pharmaceutical Manufacturing Association  
(日本製薬工業協会)

JPMA、EFPIA、PhRMA は、各々日本、欧州、米国の開発志向製薬企業から構成される団体である。

#### 平成 20 年度「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」

2008 年 9 月から 10 月に日本製薬工業協会加盟会社を対象にアンケート調査を実施した。

調査期間： 2008年9月19日 ~ 2008年10月31日  
製薬協加盟会社 70社

回答社数 45社 (回収率64%)

#### 平成 21 年度「小児医薬品開発における薬用量設定に関する調査」

2007～2008 年 (2007 年 1 月～2009 年 2 月まで) の約 2 年間において、小児に対し承認された医薬品 39 品目の審議結果報告書及びCTD 公開情報について調査を実施した。

##### ■ソースデータ

審議結果報告書及びCTD 公開情報

( [http://www.info.pmda.go.jp/info/syounin\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/info/syounin_index.html) )

## C. 結果

### 平成 19 年度「欧州の小児規制と製薬企業の対応状況に関する調査」

I : EU の小児規制について

#### 1. 経緯

##### ・ 1997 年

EU においては、1997 年より EMEA (European Medicines Agency : 欧州医薬品庁) を中心に小児用医薬品開発についての検討が開始された。小児の臨床試験を推進するためには、制度の強化が必要であるとの見解が出され、特にインセンティブのあり方が重要な論点の一つとして取り扱われた。

##### ・ 1998 年

小児を対象とした臨床試験の推進については、国際的な取り組みが必要との認識から、ICH で議論したいとの要望が EU 規制当局から出された。この要望を受け、ICH 有効性分野の 11 番目のトピックとして、小児臨床試験が採択され、EU では 2002 年 6 月にガイダンスとして通知された。また関連して、2006 年 EC (European Commission) は、  
'Ethical consideration for clinical trials performed in children' の草案を公表している。

##### ・ 2002 年

EC は「'Better Medicines for children-proposed regulatory actions in paediatric medical product'」として、小児治験推進のための規制化を提案した。この小児規制の案に対しては、経済的・社会的影響や他の規制への影響など更なる評価が必要との見解が外部から寄せられ、引き続き、法制化の必要性について包括的な評価がなされることになった。最終的には小児臨床試験の推進を目的とした法制化が認められ、2004 年から具体的な作成作業に入った。

##### ・ 2004 年

小児用医薬品に関する規制初案が議会で提出された。

##### ・ 2006 年

EU 議会は、当規制の制定に合意した。

この規制は、2007 年 1 月 26 日から施行されることになった。

Regulation (EC) No1901/2006、amending

Regulation(EC) No1902/2006

#### 2. 小児規制の骨子

Regulation (EC) No1901/2006 の骨子は以下のとおりである。

- 1) EMEA 内に、専門家から構成される小児委員会 (Paediatric Committee :PDCO) を設置する。
- 2) 企業は、PIP (Paediatric Investigation Plan:小児用医薬品開発計画書) を、医薬品開発の初期に提出すること。
- 3) PIP は後発品もしくはこれに類似する医薬品 (Biosimilar、Herbal、Homeopathic 品等) には適用されない。
- 4) 合理的な理由により早期に小児治験を開始することが望ましくない場合は、開始時期の延期 (Deferral) を認める。
- 5) 合理的な理由により、小児を対象とした臨床試験の実施が望ましくない場合は、試験実施を免除する (Waiver)。
- 6) 小児臨床試験に関する Scientific Advice (治験相談) は無料とする。
- 7) 小児臨床試験に関する情報 (試験結果、PIP、免除および延期に関する記録) を製品情報に含むこと。
- 8) 特許が失効した医薬品については、PUMA (Paediatric Use Marketing Authorization) を新たに設定し、小児のデータを対象に 8-10 年の保護期間を与える。
- 9) 特許権を有する医薬品については、SPC (Supplementary Protection certification) に 6 ヶ月間の延長を認める。
- 10) 稀少疾病医薬品の指定を受けた医薬品については、10 年間の先発権を 12 年間まで延長する。
- 11) PIP に従い実施した臨床試験の成績は、試験の完了・未完を問わず、EU において試験の登録をすべきである。

12) 小児における臨床試験には、専門的な知識が必要とされる場合もあるため、ネットワークの構築を推進する。

### 3. Paediatric Committee(PDCO)について

#### 1) 役割

- ・ PIP の評価
- ・ PIP に従い実施された小児治験の結果の評価  
ただし、PDCO は、小児用医薬品開発に係わる科学的評価は行うが、承認の可否を判断する権限は有していない。
- ・ 既存薬で適応外として小児に使用されている医薬品について、集積すべきデータを規制当局へ助言する。
- ・ 小児治験ネットワーク構築のための助言
- ・ 小児への適用が必要な医薬品リストの作成および見直し
- ・ 会議は月に1回開催される

#### 2) 構成

- ・ CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) メンバー 5名
  - ・ 各加盟国からの委員 22名
  - ・ 医学専門家 (Health Professionals) 3名
  - ・ 患者団体代表 3名
- #### 3) 現在の活動状況
- ・ 組織体制の整備
  - ・ PIP/Waiver の SmReport に関する様式の検討
  - ・ EMEA Committee、CHMP との調整

### 4. PIP について

#### 1) 様式

PIP を含む小児臨床試験の申請に係わる申請様式および内容は以下のパート A～F で構成される。

PIP に関しては、Part D に記載されている。

- ・ Part A: Administrative and Format
- ・ Part B: Overall development of the medicinal product including information on the target diseases/conditions
- ・ Part C : Applications for product specific waivers
- ・ Part D: Paediatric Investigation Plan(PIP)

D1 : Overall Strategy Proposed by Applicant for the Paediatric Development

1. 対象とする疾患
2. 対象とする年齢と年齢区分
3. 品質、非臨床/臨床データの骨子  
成人での臨床試験の骨子を IB (治験薬概要書) 形式で提出する。また非臨床データ/臨床データも必要であれば提示する。
4. 成人と小児間の外挿可能性についての評価
5. 既に入手している小児関連情報  
文献、適用外で使用されている場合には関連情報、クラスエフェクトとして認識されている突発的な薬物暴露情報
6. 治療上の便益  
以下の事項が明らかな場合、「便益を有する」と考えられる。
  - a) 既存の治療に比べ有効性で優っている
  - b) 既存の治療と比べ安全性の面で改善が見られる
  - c) 有効性、安全性、服用性の改善が期待できる新たな用法・用量や投与経路の設定
  - d) 年齢群に応じた新規製剤の開発
  - e) 新たな臨床的知見や情報を提供できる
  - f) 有効性や安全性の改善が期待できる新たな作用機序を有する

D2 : Strategy in Relation to Quality Aspects

投与方法に関する科学的・薬学的・薬理学的特性を記載する。具体的には

- ・ 特定の年齢群を対象とした新規製剤の必要性
- ・ 製剤開発のための開発スケジュール
- ・ 添加剤などの情報
- ・ 投与方法に関連する情報 (特殊な機器の使用、食物との配合性、容器について)

D3 : Strategy in Relation to Non-clinical Aspects

既存の非臨床データに加え、幼若動物等を用いた薬理学的情報、薬物動態情報、毒性情報を記載する。

#### D4 : Strategy in Relation to Clinical Aspects

既存の医薬品開発から得られる情報に加え、小児の特性に配慮した開発戦略の概要を述べる。

- ・ 成人と小児間の薬物動態/薬力学の差異
- ・ 必要な臨床データ

用量反応試験の必要性、年齢区分に応じた試験計画の必要性、試験に用いる評価指標の妥当性やサロゲートマーカーの必要性、市販後臨床試験や長期試験の必要性など。

#### D5 : Planned Measures for the Paediatric Development

##### Development

##### D.5.1 非臨床試験成績一覧の概要

##### D.5.2 計画している各試験の概要

##### D.5.3 計画あるいは完了した非臨床試験計画書のシノプシス/概要

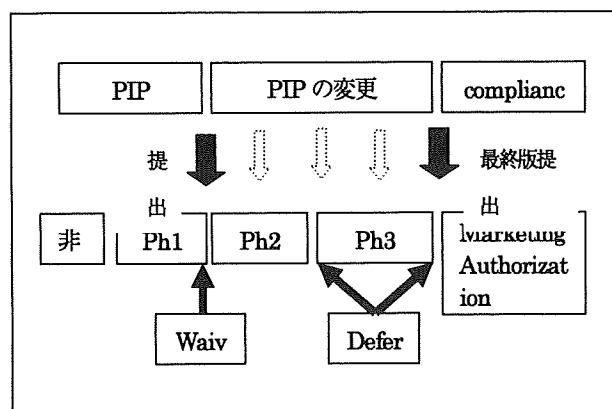
- ・ 試験のタイプ、目的、試験に用いた動物種、投与方法、投与期間

##### D.5.4 計画あるいは完了した臨床試験計画書のシノプシス/概要

- ・ 試験デザイン
- ・ 対照群（プラセボ、実薬）
- ・ 試験実施地域
- ・ 治験薬の用法・用量、投与経路
- ・ 試験の目的
- ・ 被験者数（男女比率）、年齢、ICH 小児ガイダンスに従った年齢区分毎の被験者数
- ・ 治療期間
- ・ 選択/除外基準
- ・ 主要（副次）評価項目
- ・ サンプルサイズ
- ・ 検出力（エフェクトサイズ）
- ・ 被験者の組み込み、中間解析、Stopping Rule
- ・ 解析方法

##### D.6 PIP のスケジュール

ICH 小児ガイダンスに記載されている試験開始の時期の考えに従い、詳細な試験計画のスケジュールを記載する。



##### ・ Part E: Applications for Deferrals

小児臨床試験の開始を遅らせることが可能かどうかは、対象疾患、投与経路、製剤から判断されるべきである。例えば、安全性等の懸念から成人の治験が完了した後に実施することが適切な場合、成人より試験期間が長くなる場合、非臨床データの追加が必要な場合など。

- ・ 小児臨床試験は必要であるが、そのために成人の治験が遅れるようなことがあってはならない。

##### ・ Part F: Modification of an Agreed Paediatric Investigation Plan

#### 2) PIP の手順

PIP は成人の Ph1 終了後に提出する。PIP に記載する情報は上記に記したとおりである。成人の Ph1 終了時点では、PIP に記載すべき情報は非常に少ないため、具体性のある試験計画書は作成できない。実際、今回の学会等でも、PIP には何を記載すべきかについての質問が当局に多く寄せられていた。これに対し EMEA は「小児用医薬品の開発コンセプト」を記載すればよいとの回答であった。この時点で具体的に記載すべき情報は定義づけられていないが、薬剤が小児にも使用されるかどうかなど、まずは開発の意志表示をするということである。その後、成人の治験データの集積に従い、PIP を修正していき完成させるというプロセスをとることになる。（上図参照）

ただし、PIP は早期に提出しなければならないが、試験の実施時期については、必ずしも早期の開始を求めるものではない。

## 5. インセンティブについて

EU 規制では、新薬および特許切れの医薬品について、市場独占期間の延長等を認め、小児治験推進に資するインセンティブを認めている。

### ・小児治験を実施した新薬

SPC (Supplementary Protection Certification) で認められているデータ保護期間を 6 ヶ月延長する。この延長は、有効成分を対象とするため成人用製剤にも適用される。

・小児治験を実施した特許が失効している医薬品については、PUMA (Paediatric Use Marketing Authorization) を新たに設置し、小児データを 8-10 年保護する。つまり、後発品は、成人を対象とした承認申請は可能であるが、小児の効能は保護期間中は取得できないことになる。(添付資料: off patent drug list)

### ・オーファン医薬品

・通常 10 年の保護期間を 12 年に延長する。

EU 議会でも、新薬の市場保護期間を延長するインセンティブの付与については、後発品の参入を妨げ、医療費の増加につながるとの批判があった。これに対し小児委員会は、1 試験あたりの開発費用を相殺するために必要な保護期間は 6 ヶ月であること、後発品の参入が遅れることで後発品メーカーが受ける損失は 1 品目あたり €800,000~€900,000 であり、EU における薬剤費の上昇率は 0.06~0.25% であると推定した (RAND Study)。後発品参入を遅らせることで生じる薬剤費の上昇率は僅かであり、インセンティブを付与することで小児治験が拡大し、その結果、適切な薬物療法を小児に施せるメリットを考えれば、インセンティブを規制の中に認めることは妥当であるとの結論に至った。

## 6. 小児治験推進のための基盤整備

小児治験の推進には、実際に治験を実施する施設やネットワークの体制整備が必要である。そこで MICE (Medicine Investigation for the Children of Europe) が設置され、治験推進のための資金提供を行うとしている。また、臨床研究情報の提供や小児保護の観点から研究グループ間で類似した試験の重複を避けるため、治験の実施状況を公開することを意図した「小児治験の登

録」を EU 小児規制で義務化した。

また、海外データ (FDA) からの受け入れにも積極的に取り組もうとしている。

## II. EU 規制に対する製薬企業の取り組み状況

- ・ The EFGCP Children's Medicines Working Party 3<sup>rd</sup> Annual Conference (2006 Oct 8-9 in Brussels)
- ・ JPMA/EFPIA/PhRMA Joint Meeting (2006 Oct. 10 at EFPIA Office in Brussels)

上記の学会、会議に参加し、各企業の対応状況についての調査および情報交換を行った。

### 1. PIP について

- ・ PIP を Ph1 後に提出することになるが、この時点では、具体的な開発計画書は提示できない。「コンセプト」の記載でよいとのことであるが、どのような記載内容とするかは明らかではなく、個別に対応していくことになる。
- ・ PIP は、成人データの集積に伴い、修正をかけていくことになるが、製薬企業としては FDA の規制要件も考慮しなければならない。米国でも小児治験を義務化しており、実施すべき試験を記載した「Written Request」が成人の Ph2 以降に FDA から企業へ送付される。EMA と早い段階から検討している PIP の内容と FDA から要求される試験内容が異なれば、別々の小児治験を実施する状況となる。試験の重複を避けるためにも、実施すべき必要な試験については、EMA と FDA の間で調和を図るよう企業として要求している。

これについては、FDA と EMA とで、月に 1 回小児治験についての会議を開催している。できる限り 1 つの試験で両当局の要件を満たせるように配慮するとの EMA のコメントであった。

### 2. インセンティブについて

- ・ 米国も小児治験を実施した場合、6 ヶ月の先発期間の延長を規制にて認めている。2007 年の法改正では、ブロックバスター (年間売り上げ 10 億ドル以上) については、対象外とすることになった。欧米とも先発権延長によるメリットについて

は、当該製品の市場の大きさによるため、すべての医薬品が小児治験に要する開発費用を相殺できるということはない。総合的に見て、どの程度のメリットになるかは、今後、評価していくことになる。

で合意した。

### 3. 製剤開発について

EU 内でも国により、好まれる小児剤形は異なっている。治験段階で、商用製剤を用いることは時間的にも経済的にも負担が大きいので、治験薬を溶解したり、懸濁させたものを治験で使用している。その治験薬と各国の嗜好にあわせた商用製剤の同等性を確認することで上市が認められる。

### 4. 非臨床試験の必要性について

幼若動物を用いた毒性試験等は、必ずしも実施する必要はない。米国、EU とも同じ状況である。日本においても、必ずしも実施しなければならないとの規制要件は出されていないが、殆どの場合、小児治験開始前に実施するのが慣習化している。幼若動物試験が必要な場合など、例えば ICH E3 ガイダンス（医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期について）で詰めることを提案してはどうかとの意見が出された。

### 5. 日本を含めたグローバル開発について

EFPIA、PhRMA から日本も含めた小児の国際共同開発の可能性を問われた。

EU と米国への申請が、同一試験に基づく同一申請資料で可能となるよう EFPIA、PhRMA で検討している。小児治験の推進は各国共通の課題であるため、その効率的な解決策の一つである小児領域での国際共同開発についての検討が提案された。

治験の実施が難しい小児治験をグローバルレベルで展開できれば、治験推進につながるが、小児治験の開始時期は、成人のデータ集積後が基本となるため、日本がこれに参画するには、成人領域で同時開発ができる状況であることが前提となる。

小児治験の国際協調を目指し、今後も日米欧の産業界間、学会間レベルでも定期的な検討を重ねること

平成 20 年度「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」

Ⅱ-1：小児治験の問題点と解決策について

調査期間： 2008年9月19日 ～ 2008年10月31日

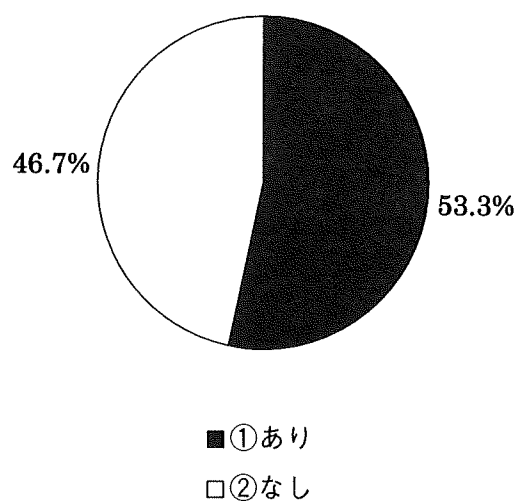
製薬協加盟会社 70社

回答社数 45社 (回収率64%)

【設問 1】

「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」の通知（2000年12月15日）以降で国内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

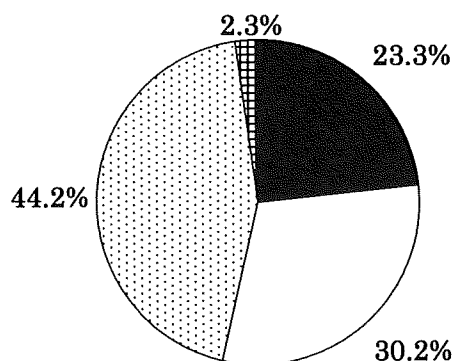




【設問2】

2000年12月15日に医薬審1334「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。また、2006年には薬価に対する小児加算が導入され、昨年小児加算率が引き上げられました。さらに、2007年には国内では新薬の再審査期間が8年へ延長され、欧州連合では小児治験実施が法制化されました。こうした一連の通知や海外での法制化の動きを受け、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したか。(①～④より1つ選択)

- ① 小児治験を実施した、実施中である又は計画している
- 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



- ①小児治験を実施した、実施中である又は計画している
- 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

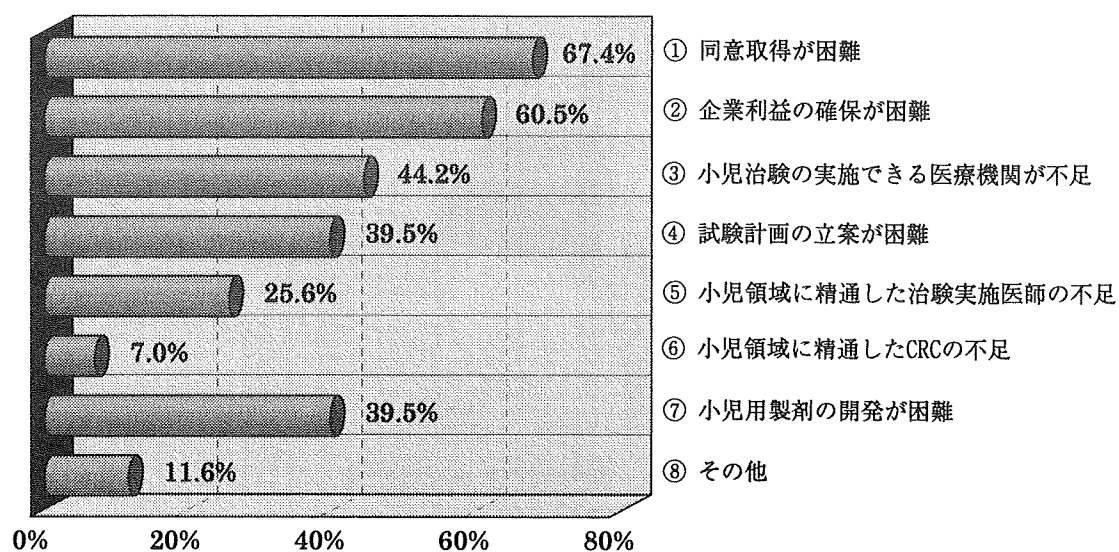
「その他」の回答：

- 必要性を感じているが、具体的にどの品目をどのように開発していくかについては、社内で未検討
- ヨーロッパの本社でのディスカッションは行われているが、原則子会社である弊社では、日本で小児治験を実施していく
- 議論は進んでいません
- 小児治験の予定がないため未検討
- 高齢者を対象とした薬剤を開発中のため

【設問3】

小児治験を実施する上で何が問題ですか。(①～⑧より3つ選択)

- ① 同意取得が困難
- ② 企業利益の確保が困難
- ③ 小児治験を実施できる医療機関が不足
- ④ 試験計画の立案(試験デザインや評価項目の検討を含む)が困難
- ⑤ 小児領域に精通した治験実施医師の不足
- ⑥ 小児領域に精通したCRCの不足
- ⑦ 小児用製剤の開発が困難
- ⑧ その他



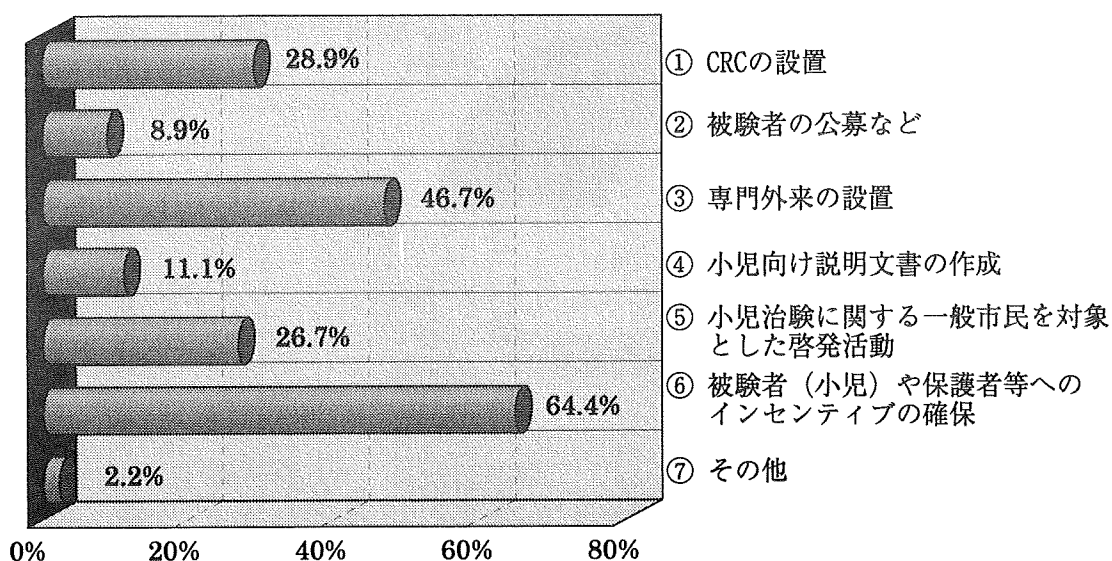
「その他」の回答：

- 症例数の確保が困難
- 小児患者の確保が困難
- 小児特有の評価基準等が未整備
- 小児科医は多忙な医師が多く、治験まで余裕がなく、魅力のある薬剤でないと非協力的な印象がある
- 特に試験デザインが難しい

【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。(①～⑦より2つ選択)

- ① CRCの設置
- ② 被験者の公募など
- ③ 専門外来（治験外来・休日外来など）の設置
- ④ 小児向け説明文書の作成
- ⑤ 小児治験に関する一般市民を対象とした啓発活動
- ⑥ 被験者（小児）や保護者等へのインセンティブの確保
- ⑦ その他



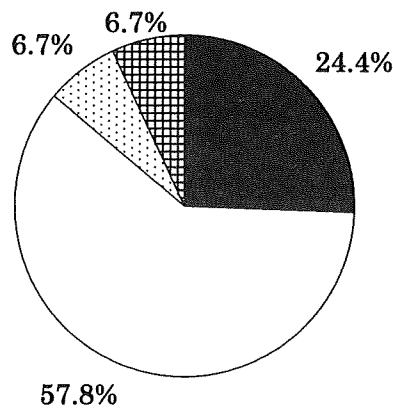
「その他」の回答：

- 日本においては、効果的な方策は特定の疾患意外難しいのではないかと
- 特にCRCが不十分である
- 小児患者の確保が困難であるため対策は必要と考える
- ⑥については、自治体の補助でそもそも小児は治療費がかからないのでなかなかインセンティブを出し難いので、それ以上のもの考える必要がある

【設問5】

2000年医薬発第1324号「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」の通知が発出され、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年まで延長されることが明記されていますが、企業にとってメリットはあると考えられますか。理由とともにお答えください。(①～④より1つ選択)

- ① ある
- ② 薬剤によってはある
- ③ 新薬の再審査期間が8年になり、メリットが無くなった
- ④ なし



- ①ある
- ②薬剤によってはある
- ▣ ③新薬の再審査期間が8年になり、メリットが無くなった
- 田 ④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。
- 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。