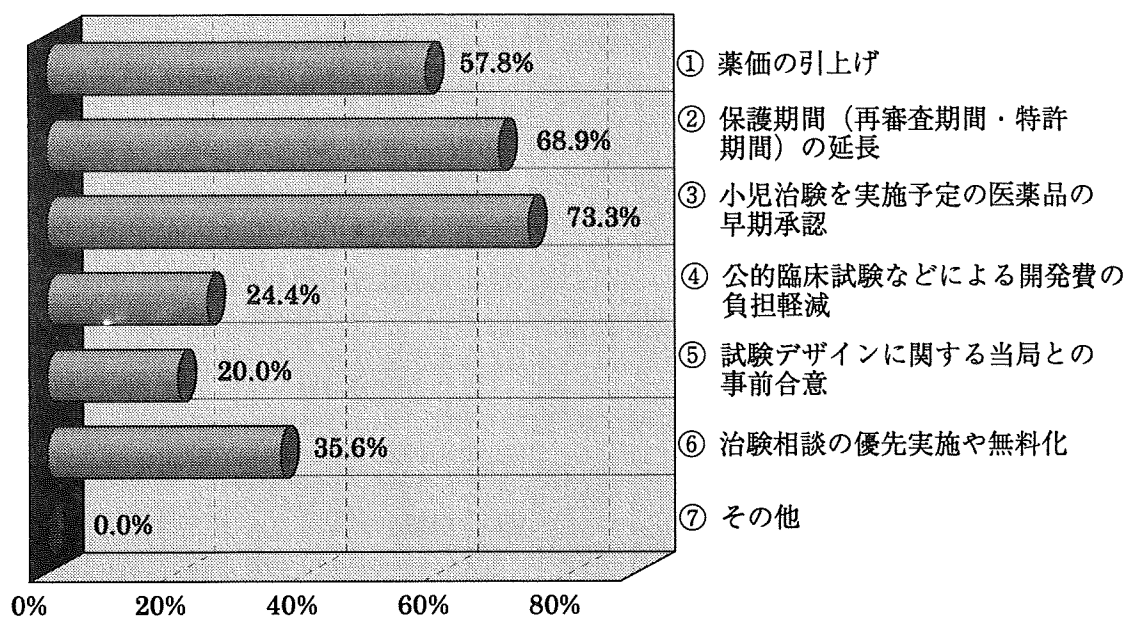


【設問6】

小児治験を実施する上で、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。(①～⑦より3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 公的臨床試験などによる開発費の負担軽減
- ⑤ 試験デザインに関する当局との事前合意
- ⑥ 治験相談の優先実施や無料化
- ⑦ その他



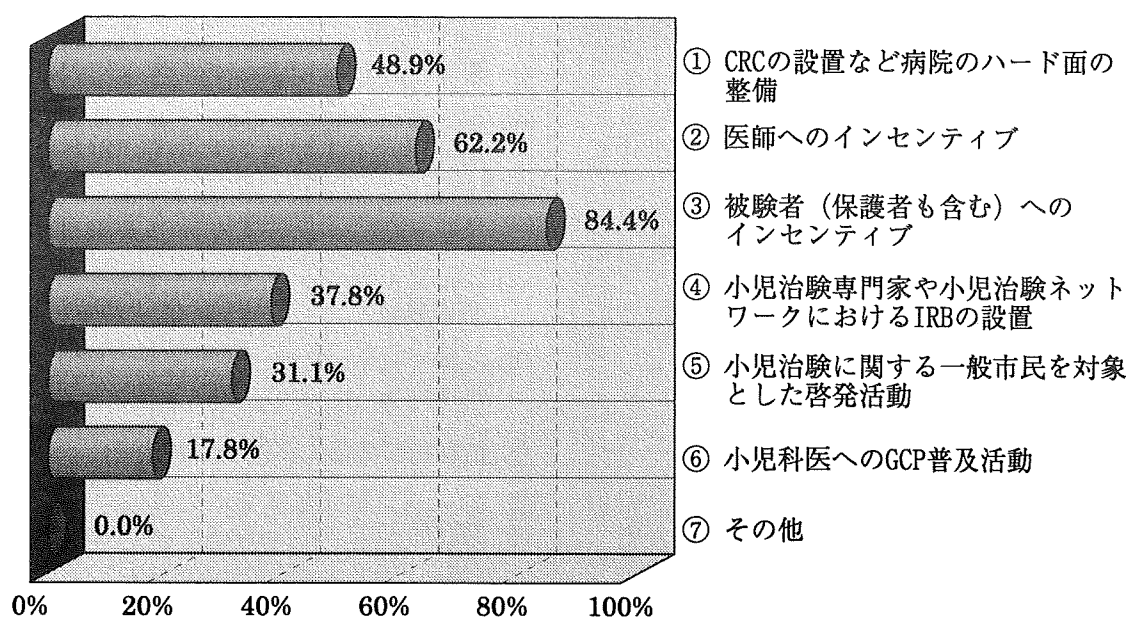
「その他」の回答：

- 未承認薬検討会のように 必要な薬剤をリストアップしてもらい、当局との話し合いもなるべく簡素化する。

【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)

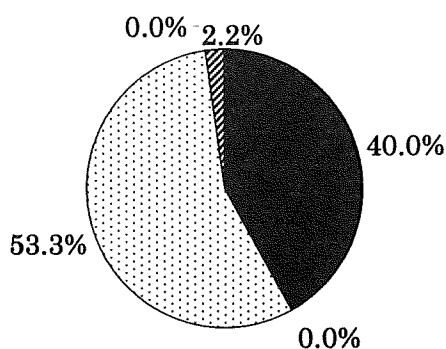
- ① CRCの設置など病院のハード面の整備 (IRBを除く)
- ② 医師へのインセンティブ (治験責任・分担医師に対する金銭・研究費の分配や業績・処遇への反映、一般診療負担の軽減など)
- ③ 被験者 (保護者も含む) へのインセンティブ (治験外来など)
- ④ 小児治験専門家を含めたIRBや小児治験ネットワークにおけるIRBの設置
- ⑤ 小児治験に関する一般市民を対象とした啓発活動
- ⑥ 小児科医へのGCP普及活動
- ⑦ その他



【設問 8】

小児の診療費は自治体により負担されるため、被験者（保護者）の金銭的負担がない、若しくは少ないことを考慮して、小児治験を実施する上で、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 負担軽減費以外に交通費や謝礼を含めた金銭、金券など
- ② おもちゃや文具などの物品
- ③ 治験外来や休日外来などのサービス
- ④ 特別なインセンティブは必要ない
- ⑤ その他



- ① 負担軽減費以外に交通費や謝礼を含めた金銭、金券など
- ② おもちゃや文具などの物品
- ▣ ③ 治験外来や休日外来などのサービス
- ▤ ④ 特別なインセンティブは必要ない
- ▥ ⑤ その他

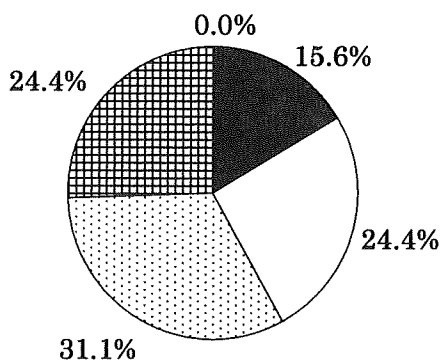
「その他」の回答：

- 治験参加により、かえって被験者負担が多くなるケースがあるのであれば、そちらをカバーすることも必要
- 小児への新しい治療の提供
- 訪問回数が多い場合があるため、待ち時間短縮

【設問9】

小児治験を実施する上で、技術的な観点から必要と考えられるものは何ですか。(①～⑤より1つ選択)

- ① 小児用の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 医療機関や臨床検査測定施設における小児用臨床検査基準値の設定
- ④ 小児治験計画立案の参考となるような、適応外使用も含めた診療データベースの構築
- ⑤ その他



■ ①小児用の疾患別ガイドラインの作成

□ ②PPK試験ガイドライン/Optimal sampling methodガイドラインの作成

▣ ③医療機関や臨床検査測定施設における小児用臨床検査基準値の設定

田 ④小児治験計画立案の参考となるような、適応外使用も含めた診療データベースの構築

▤ ⑤その他

「その他」の回答：

- 本来は①～④の全てが必要

【設問9の関連質問】

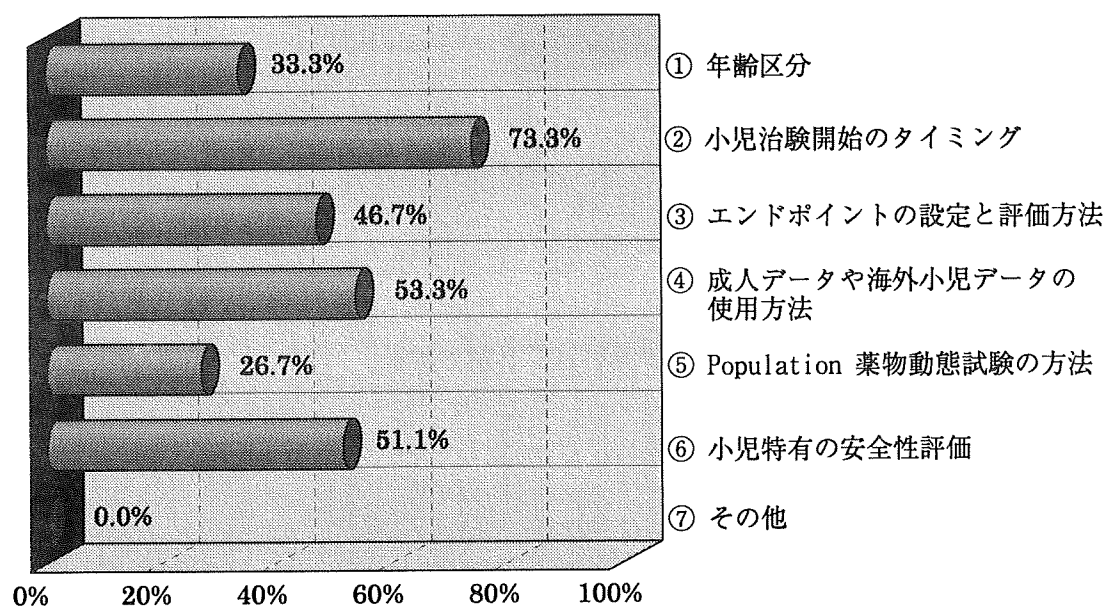
①の場合、特に必要と思われる疾患ガイドラインは何ですか。

- アトピー性皮膚炎、気管支喘息
- アレルギー疾患
- 感染症領域・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
- 小児が罹患する可能性が高い疾患は全て必要
- 治療が、画一化されていない全ての疾患

【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 成人データや海外小児データの使用法
- ⑤ Population 薬物動態試験の方法
- ⑥ 小児特有の安全性評価
- ⑦ その他



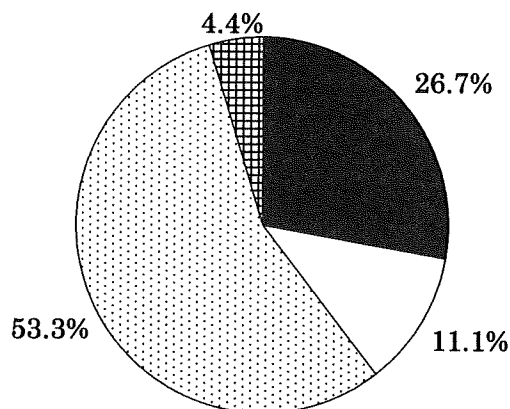
「その他」の回答：

- 特に⑥

【設問11】

小児治験を推進するために、欧米同様に法制化が必要であると考えますか。(①～④より1つ選択)

- ① 法制化は必要である
- ② 必要ではない
- ③ 企業へのインセンティブがあれば、必要である
- ④ その他



- ①法制化は必要である
- ②必要ではない
- ▨③企業へのインセンティブがあれば、必要である
- ▩④その他

回答【①ある】

- 企業のメリットの第一は保護期間・独占期間の延長であるため
- 後発品の申請が遅れるため
- 利益回収の可能性があるため
- 少しでも長いほうが良いため

回答【②薬剤によってはある】

- 利益が確保できる薬剤もあるため
- ライフサイクルマネジメント上、重要な場合もあるため
- 開発の難しさがあるため、メリットの有無は薬剤によるため
- 売上げとの兼ね合いで、市場規模のある薬剤・領域ならメリットがあるため
- 後発品の参入を防ぐことができるが、開発の手間もかかるため
- 特に慎重に行うべき薬剤にとっては期間延長はメリットとなり得るから
- 新薬や新しい治療法がない領域においてはメリットとなるから

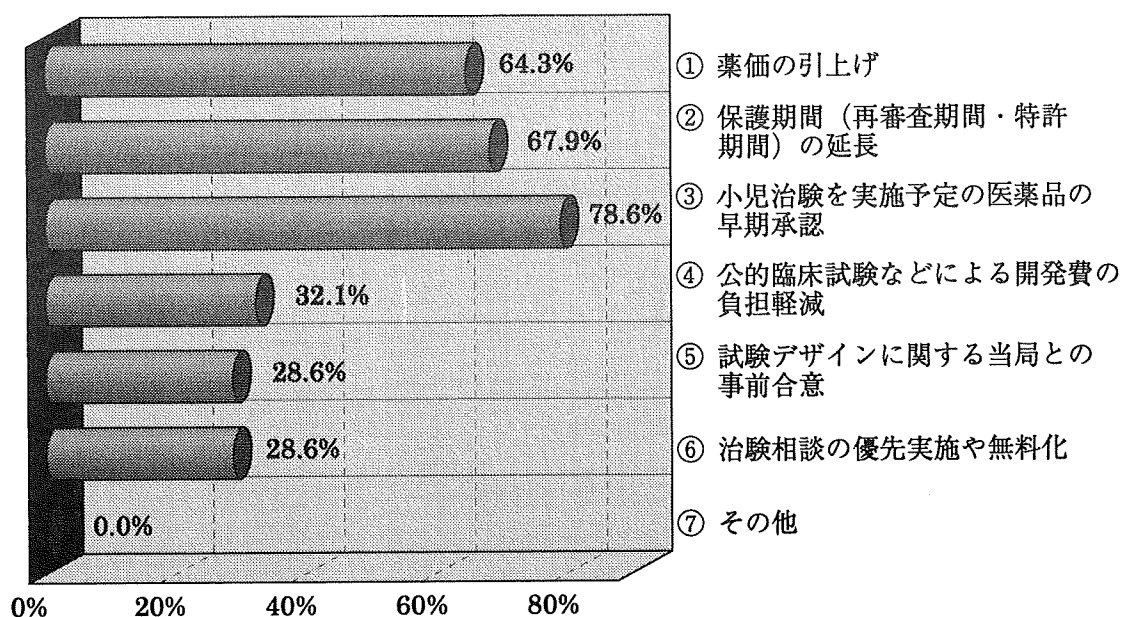
回答【④なし】

- 経験がないから

【設問11の関連質問】

③の場合、法制化の前提として必要と考えられる企業へのインセンティブは何ですか。(①～⑦より3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 公的臨床試験などによる開発費の負担軽減
- ⑤ 試験デザインに関する当局との事前合意
- ⑥ 治験相談の優先実施や無料化
- ⑦ その他



【設問12】

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) 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
 - ・ Population PKの実施方法についての具体的な指針やガイドライン
 - ・ 診断基準や治療ガイドライン、エンドポイント（疾患特異的）の整備
 - ・ 小児用臨床検査基準値の設定
- 2) 企業と学会が協同で小児適用が必要な医薬品のリスト化
- 3) 小児治験の必要性の啓発活動

行政に対する要望

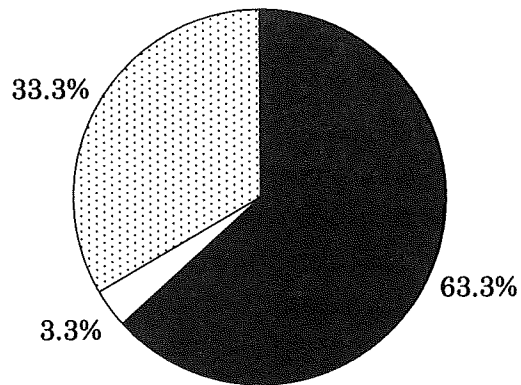
- 1) GCP啓発活動を含めた環境整備
- 2) オーフアンと同様の小児医薬品開発に対する促進策
 - ・ 助成金交付、税制措置、指導・助言、優先審査等の支援措置
 - ・ 薬価設定もオーファンと同様に薬剤によっては原価計算方式
- 3) 企業の採算性を考慮したインセンティブの設定
 - ・ 保護期間（独占期間・特許期間）の延長
 - ・ 成人と小児を同時開発の場合にも適用
 - ・ 再審査期間が切れた薬剤にも適用
- 4) 小児科専門の審査官の増員
 - ・ 小児医療の専門家（願わくば該当分野における小児科医）
- 5) 小児集団における薬効評価方法の考え方のガイダンスを提示
 - ・ Population PK ガイドラインの作成
 - ・ 薬物動体試験（PK/PD 試験）を用いた有効性評価の指針

Ⅱ-2：小児治験経験事例に対するアンケート結果
回答会社数 22社 30品目

【設問1-1】

当該品目の適応についてお答えください。(①～③より1つ選択)

- ① 成人、小児ともに同一の適応
- ② 成人の部分的な適応
- ③ 小児のみの適応

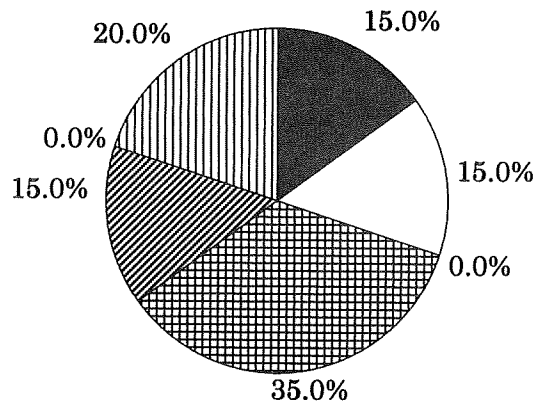


- ①成人、小児ともに同一の適応
- ②成人の部分的な適応
- ③小児のみの適応

【設問1-2】

小児治験に関して初回の治験相談はいつごろ実施しましたか。(①～⑦より1つ選択)

- ① 成人の治験のフェーズ1終了後
- ② 成人の治験の初期フェーズ2終了後
- ③ 成人の治験の後期フェーズ2終了後
- ④ 成人の治験のフェーズ3終了後
- ⑤ 成人の承認取得後
- ⑥ 成人の再審査終了後
- ⑦ 治験相談は実施していない

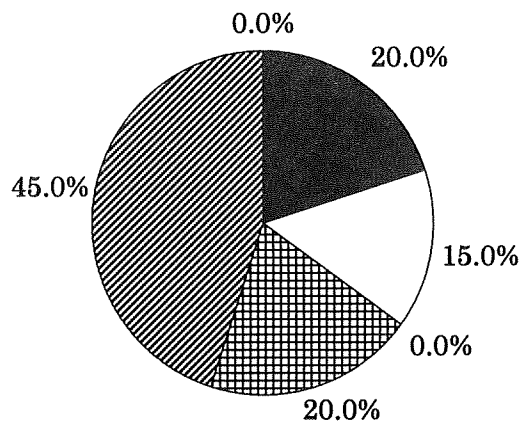


- ①成人Ph1終了後
- ②成人初期Ph2終了後
- ▣ ③成人後期Ph2終了後
- ▤ ④成人Ph3終了後
- ▥ ⑤成人承認取得後
- ▦ ⑥成人の再審査終了後
- ▧ ⑦治験相談なし

【設問1-3】

小児治験はいつから開始しましたか。(①～⑥より1つ選択)

- ① 成人の治験のフェーズ1終了後
- ② 成人の治験の初期フェーズ2終了後
- ③ 成人の治験の後期フェーズ2終了後
- ④ 成人の治験のフェーズ3終了後
- ⑤ 成人の承認取得後
- ⑥ 成人の再審査終了後

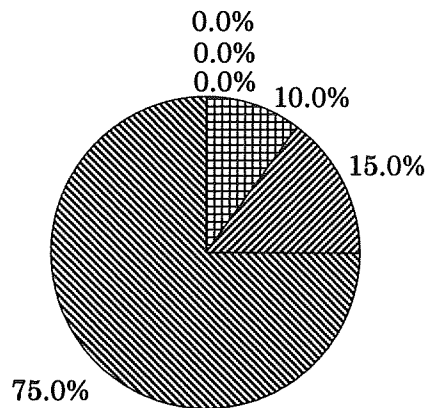


- ①成人Ph1終了後
- ②成人初期Ph2終了後
- ▣ ③成人後期Ph2終了後
- ▤ ④成人Ph3終了後
- ▥ ⑤成人承認取得後
- ▦ ⑥成人の再審査終了後

【設問1-4】

小児用製剤を開発しましたか。開発した場合は、開発検討はいつから開始しましたか。(①～⑥より1つ選択)

- ① 成人の治験のフェーズ1終了後
- ② 成人の治験の初期フェーズ2終了後
- ③ 成人の治験の後期フェーズ2終了後
- ④ 成人の治験のフェーズ3終了後
- ⑤ 成人の承認取得後
- ⑥ 成人と共通の製剤を使用したため、小児用製剤は開発しなかった

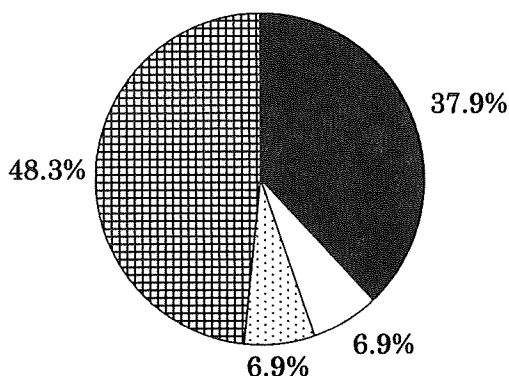


- ①成人Ph1終了後
- ②成人初期Ph2終了後
- ▣ ③成人後期Ph2終了後
- ▤ ④成人Ph3終了後
- ▥ ⑤成人承認取得後
- ▦ ⑥成人と共通の製剤を使用したため、小児用製剤は開発しなかった

【設問1-5】

小児被験者本人からの同意取得（アセント文書への署名）はどのようにしましたか。年齢区分により異なる場合は「④その他」に年齢区分ごとに記載してください。（①～④より1つ選択）

- ① 小児被験者に説明し、小児被験者からの署名を取得した。
- ② 小児被験者に説明したが、小児被験者からの署名は取得しなかった。
- ③ 親権者のみに説明し、親権者のみ署名を取得した。
- ④ その他



- ①小児被験者に説明し、小児被験者からの署名を取得した
- ②小児被験者に説明したが、小児被験者からの署名は取得しなかった
- ③親権者のみに説明し、親権者のみ署名を取得した
- 田 ④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。
- 同意取得が可能な間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1-6】

疾患分野は何ですか。(以下の①～⑬の疾患分野から選択)

当該品目の適応は以下のどの分野ですか。

① 病原微生物用剤	14品目
② 抗悪性腫瘍薬、免疫抑制薬	2品目
③ 炎症、アレルギー用薬剤	4品目
④ 糖尿病治療薬、高脂血症治療薬、痛風・高尿酸血症治療薬	なし
⑤ ホルモン剤、骨・カルシウム代謝薬	なし
⑥ ビタミン製剤、輸液・栄養製剤	なし
⑦ 血液製剤、血液用剤	なし
⑧ 循環器系用剤	なし
⑨ 呼吸器系用剤	3品目
⑩ 消化器系用剤	1品目
⑪ 神経系用剤	3品目
⑫ 感覚器官用剤	1品目
⑬ その他	2品目

【設問1-7】

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。
 例：（実施した試験が以下の場合）

薬物動態試験2試験 [年齢3歳から6歳・7歳から14歳]
 （年齢を上記の2つに区分し、各々で試験を実施）

用量設定試験2試験 [年齢3歳から6歳・7歳から14歳]
 （年齢を上記の2つ区分し、各々で試験を実施）

比較対照試験1試験 [実薬対照で年齢3歳から14歳]
 （年齢区分をせず、1つの試験を実施）

長期投与試験1試験 [年齢3歳から14歳]
 （年齢区分をせず、1つの試験を実施）

実施試験	品目	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	19	20
①のみ	3品目	●-----●																				
		●-----●																				
②のみ	1品目	●-----●																				
③のみ	3品目	●-----●																				
		●-----●																				
④のみ	10品目	●-----● (PK含む)																				
		●-----●																				
		●-----●																				
		●-----●																				
		●-----●																				
		●-----●																				
		●-----●																				
		●-----●																				
		●-----●																				
		●-----●																				
①と④	1品目	●-----●																				
②と③	1品目	●-----●																				
		●-----●																				
③と④	1品目	●-----●																				
		●-----●																				
③と⑤	2品目	●-----● (プラセボ対照1試験含む)																				
		●-----●																				
④と⑤	2品目	●-----● (PK含む)																				
		●-----● (PK含む)																				
		●-----●																				
①と②と③	1品目	●-----●																				
		●-----●																				
		●-----●																				
①と③と④	2品目	●-----●																				
		●-----●																				
		●-----●																				
		●-----●																				
		●-----●																				
		●-----●																				
①と③と⑤	1品目	●-----●																				
		●-----●																				
③と④と⑤	2品目	●-----●																				
		●-----●																				
		●-----●																				
		●-----●																				

①薬物動態試験、②薬力学試験(用量設定で試験を含む)、③比較対照試験、④一般臨床試験、⑤長期投与試験

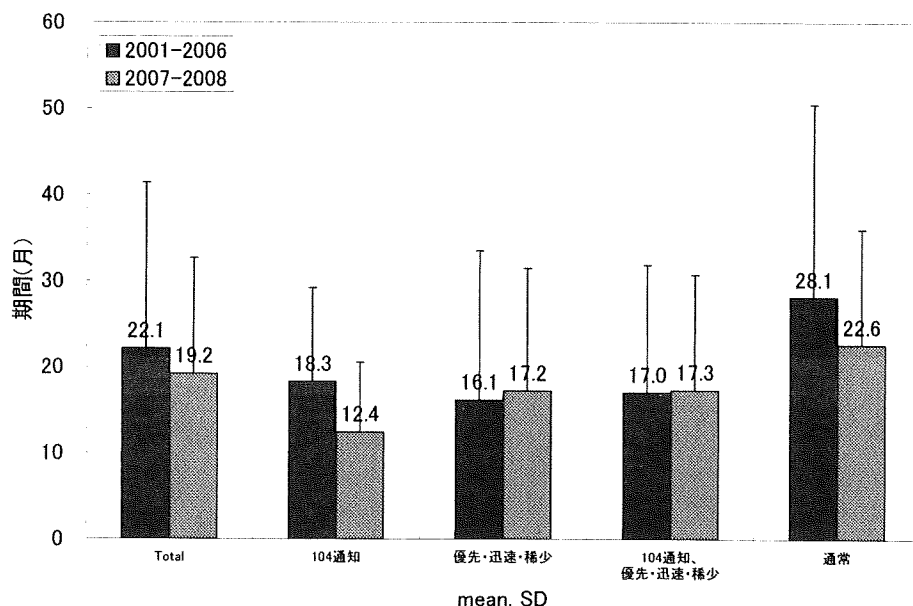
平成 21 年度「小児医薬品開発における薬用量設定に関する調査」

調査対象期間： 2007年1月 ～ 2009年2月

II-1：最近の日本における小児医薬品の開発状況

1) 平均審査期間

審査期間は、2006年に実施した調査結果と比べると、平均値がTotalで22.1ヵ月から19.2ヵ月と僅かに短縮した。承認品目数は8.2品目/年から19.5品目/年と増加した。



mean, SD
図1 平均審査期間の比較

2) 最新39品目における審査期間の分布

審査期間の分布は、通常審査は3～4年以内、優先審査等では2年以内が多かった。37～42ヵ月、61ヵ月以上の期間に迅速審査品目が各1品目、計2品目あったが、これは通常審査から迅速審査指定の時期が審査終了間際に行われたことによるものと推察された。

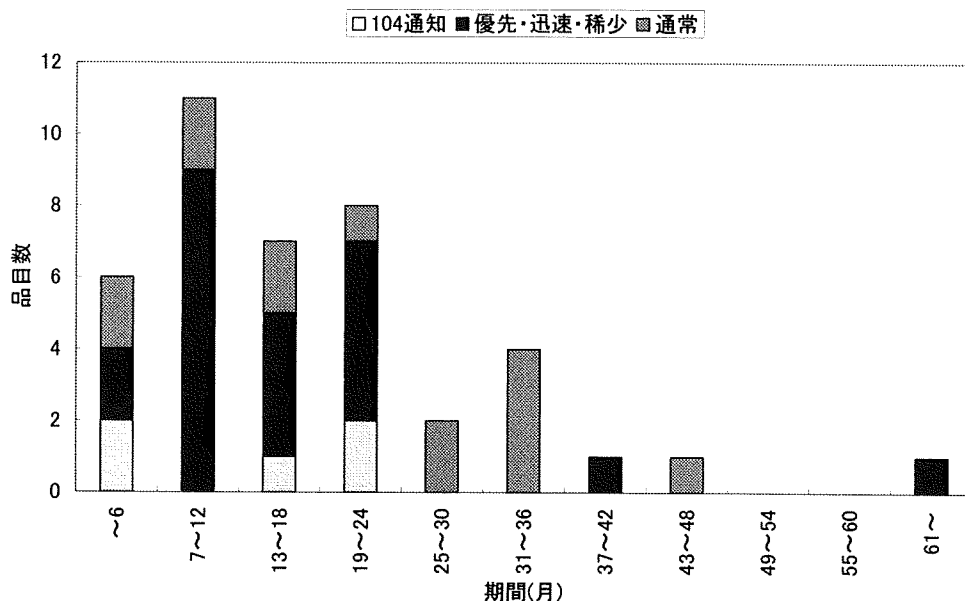


図2 審査期間の分布

3) 最新39品目における疾患タイプ別承認品目数

疾患タイプ別の承認品目数は、2006年に実施した調査結果と比べると、Otherに分類される品目が増加しており、小児医薬品開発が各疾患に拡大していた。

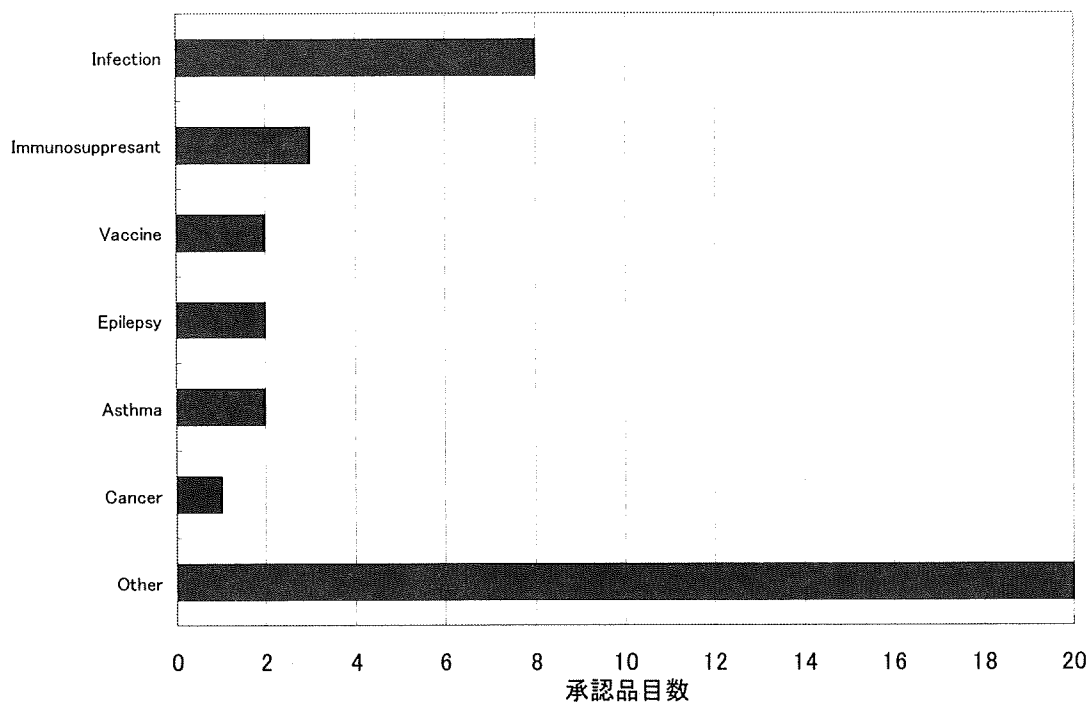


図3 疾患タイプ別承認品目数

Ⅱ-2：小児医薬品開発における薬用量設定の実態

最新39品目における薬用量設定の実態について調査したところ、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分類された。これらについて、具体的に薬剤事例をもとにその背景を調査した。

1) PKが実施されていない品目

39品目中、小児を対象としたPK試験を実施しなかった品目は37%と想像以上に高い割合を示した。

PK試験を小児で実施するのは難しい理由としては、次のことが考えられる。

- 小児は連続採血が難しい
- 小児は薬物動態が異なることが多いため、年齢層・体重層ごとの患者が必要

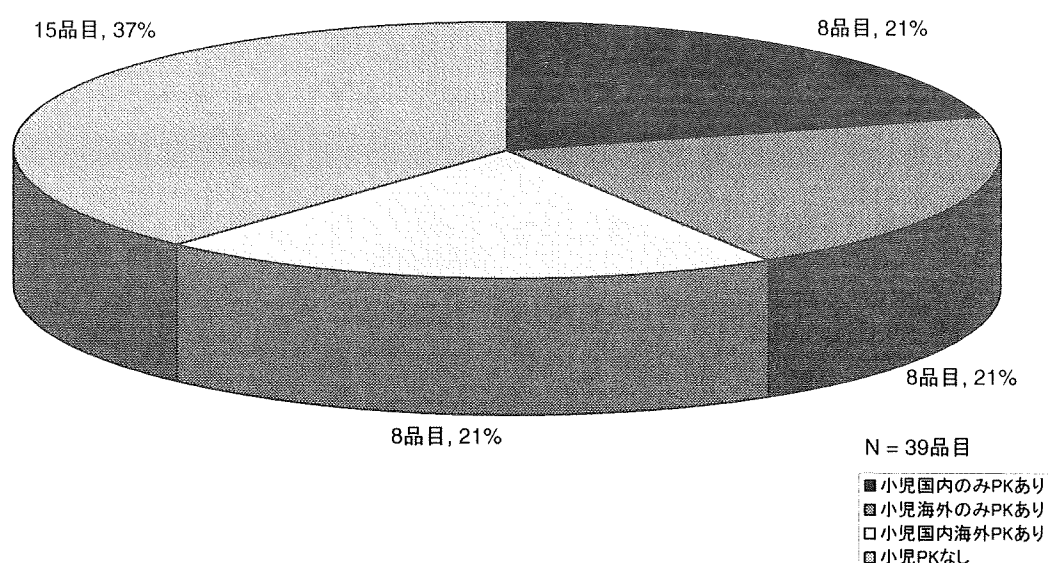


図4 小児においてPKを測定した品目

上記グラフにおいて、「PKあり」という品目の中には、オープンラベルの試験の中で、採血可能な一部の患者さんにご協力いただいて、薬物動態情報を得た品目も含まれている。また、「小児PKなし」という品目は一変申請等により、前回の申請時のデータを利用することで、PK試験を実施しなかったという品目も含まれている。

アクトヒブ

■ 効能効果

- インフルエンザ菌b型による感染症の予防

■ 用法・用量

- 本剤を添付溶剤 0.5mLで溶解し、その全量を1回分とする。
- 初回免疫：通常、3回、いずれも4~8週間の間隔で接種することができる。
- 追加免疫：通常、初回免疫後おおむね1年の間隔において、1回皮下に注射する。

■ 用量の設定根拠

- 基本的に国内第Ⅲ相試験における用法・用量を基に設定した。
- 国内第Ⅲ相試験では企業中核データシート (CCDS) での推奨用法・用量を参考としている。
- PK 試験が不要だった理由
 - 海外での使用状況 (推奨用量) がわかっていたから。
 - PK 試験が必要のない薬剤 (ワクチン) だったから。

ジェービック V

■ 効能効果

- 本剤は、日本脳炎の予防に使用する。

■ 用法・用量

- 本剤を添付の溶剤 (日本薬局方注射用水) 0.7mL で溶解する。
- 初回免疫：通常、0.5mL ずつを 2 回、1~4 週間の間隔で皮下に注射する。ただし、3 歳未満の者には、0.25mL ずつを同様の用法で注射する。追加免疫：通常、初回免疫後おおむね 1 年を経過した時期に、0.5mL を 1 回皮下に注射する。ただし、3 歳未満の者には、0.25mL を同様の用法で注射する。

■ 用量の設定根拠

- 現行ワクチンとの比較試験を実施後、用量反応性試験を実施した。
- 用量反応性試験における有効性および安全性の結果から判断した。

■ PK 試験が不要だった理由

- 各用量の有効性 および安全性 により判断できたから。

2) 小児を対象とした試験が実施されていない品目

39 品目中、一変申請品目又は 104 号通知が適応されたものであり、患者団体や学会からの要望があった品目であった。

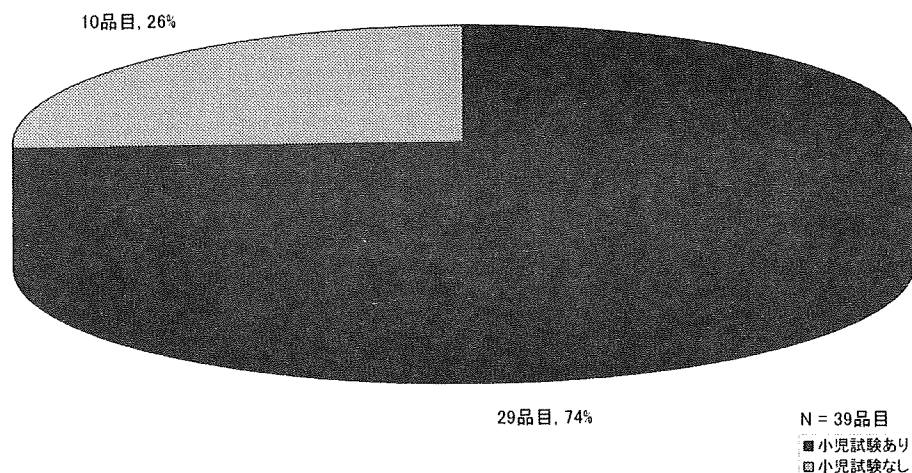


図5 小児治験を実施した品目

表1 小児を対象とした治験が実施されずに承認された10品目

審議/報告	成分名(商品名)	適応	申請区分
審議	ロクロニウム臭化物(エスラックス静注1%)	麻酔時の筋弛緩、気管挿管時の筋弛緩	
報告	クラバン酸カリウム、アモキシシリン水和物(クラバモックス小児用ドライシロップ)	Infection	
報告	アセトアミノフェン(カロナール細粒20%他)	解熱・鎮痛	104
報告	塩酸バラシクロピル(バルトレックス錠500、バルトレックス顆粒50%)	Infection	
報告	セフトリアキソンナトリウム水和物	Infection	104
報告	メサラジン(ペンタサ錠250)	潰瘍性大腸炎(重症を除く)、クローン病	104
報告	アルベカシン硫酸塩	Infection	
報告	ポリエチレングリコール処理抗HBs 人免疫グロブリン(静注用ヘプスブリン-IH)	HBs抗原陽性血液の汚染事故後のB型肝炎発症予防等	104
報告	メトトレキサート(リウマトレックスカプセル2mg 他)	間接症状を伴う若年性特発性関節炎	104
報告	A型ボツリヌス毒素(①ボトックス注100、②ボトックス注50)	2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足	104

■104号通知が適応された申請以外の品目について

- エスラックス：外国において幼児および小児に投与したデータが複数報告されていることから承認された。
- クラバモックス：最初に中耳炎の適応を取得した後、中耳炎以外の感染症の適応を申請したもので、中耳炎申請時のPKデータを参考として申請することで、新たな臨床試験の実施を必要とされなかった。
- バルトレックス：最初に顆粒にて水痘の適応を取得した後、体重40kg以上の小児に対しては錠剤も使用できるようにするために申請したもの。
- アルベカシン硫酸塩：推奨血中濃度を確保するための情報収集を実施することが承認条件となっている

ボトックス

■ 効能効果 (追加分)

- 2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足

■ 用法・用量

- 通常、2歳以上の小児には初回推奨投与量はA型ボツリヌス毒素として4単位/kgとし、罹患している腓腹筋の内側頭・外側頭の各々2カ所に筋肉内注射する。両下肢に投与する場合は、4単位/kgを両肢に分割して投与する。初回投与以後、効果不十分な場合にはヒラメ筋、後脛骨筋、大腿の内転筋又は屈筋等へ投与することができる。なお、症状に応じて適宜増減することができる。ただし、1回の総投与量は200単位を超えないこととし、再投与は前回の効果が消失した場合に可能であるが、3ヵ月以内の再投与は避けること。

■ 用量の設定根拠

- UK、フランス、ドイツにおける用量を参考に少なめで設定した。

■ 小児を対象とした治験が実施されなかった理由は

- 海外での使用状況(推奨用量)がわかっていたから。