

ない、小児についての用量が明記されていない等)である場合、現場で剤形変更が行われている場合、試薬の使用、また後述する未承認薬の使用も含めて、広義の「適応外使用」と呼ばれていることが多い。Off-label Drug (適応外薬)は、適応外使用されている医薬品のことをさす。

Unlicensed Drug (未承認薬)は、国内で承認されていない医薬品・医療機器で、海外からの個人輸入で、もしくは試薬や試作品を使用するなどでは、国内で用いることが出来ない医薬品のことを指す。保険診療の枠組みでは用いることが出来ず、個人負担や病院負担で使用されることも多く、この場合混合診療が問題となる。海外での Unlicensed Drug の定義とは異なっているようであり、海外論文を読む際には、定義の違いに気をつける必要がある。

Orphan Drug (希少疾病用医薬品)とは、我が国では症例数5万例未満の疾患に対する医薬品・医療機器であり、医療上特にその必要性が高いものなどの条件に合致する場合には、企業は、厚生労働大臣から希少疾病用医薬品もしくは希少疾病用医療機器の指定を受けることが出来る。企業はこの指定を受けた場合、助成金の支給(開発費の2分の1まで)、税制上の優遇、優先審査、再審査期間の延長等を受けることが出来る。欧州では、審査料を全額免除にしている地域もあり、国によって助成ルールに違いがあるようである。

3. 希少難治疾患が多い小児科領域

世界には約7,000の希少疾病があると言われているが、その約65%が重篤かつ回復の見込みのない疾患であり、その2/3は2歳までに発症すると言われている。1歳までにその35%が死亡し、1~5歳でさらに10%が死亡、そして5~15歳で12%が死亡するとされている。このように希少疾病の多くは小児発症であり、しかも重篤である²⁾。希少疾病の対象患者数は5万人未満と定義されるが、小児希少疾病の多くはその症例数がさらに少なく、多くは患者数が100人程度で、疾患によっては10人未満のものもある。

これら超希少難病(患者数100名未満あるいは1,000名未満と定義されるようである)では病態や症状・その自然歴等が解っていない疾患も多く、全国的な症例数把握も行われていないものが大半であ

る。しかし、これらの疫学データがないと、企業は、開発の可否を決定するマーケット情報の把握が困難である。最近では、これら超希少疾病の医薬品開発は企業だけでなくアカデミアの研究者が中心になって行うことも多いが、病態や症状・その自然歴等が解っていないと、適切な診断・評価法を検討し治験計画を立案することは難しい。近年我が国でも希少疾患患者のレジストリーやデータベース作成の取り組み、あるいは既存のデータベースの活用方法の見直しが始まっている。今後このようなデータベースが充実し、全国規模で集約され活用されるようになれば、小児希少難病における治療開発もより容易になると考えられる。国立成育医療研究センターでも、既存データベースのアーカイブ化を開始している。

超希少疾病を対象とした医薬品開発には、収益性の問題等から国内企業が興味を示さないことも多い。このような中、企業の開発インセンティブが弱い日本では、研究者が医師主導治験もしくは先進医療B(未承認もしくは適応外の医薬品や医療機器を伴う医療技術で、厚生労働省の審査の上で、保険診療との併用を認めるもの)を活用して開発せざるを得ない状況がしばしば起きている。このような研究では、全国的な研究班を組織して開始されることが多いが、プロトコル検討の際に最初に行う作業は、疾患の自然歴、診断基準や、治療の有効性評価をどう行うべきか等の検討である。評価したいと考える医薬品の有効性をどのような指標を用いれば適切に評価できるか、通常はしばしば医師の知識と経験により総合的に判断されている「有効性」を、臨床試験の中でどう証明するか、の検討は、しばしば全国の専門家と共同で行うことになる。臨床試験での有効性評価には、何らかの数値化が必要となるが、現在の科学技術では医師の総合的な「有効性評価」を数値化することは困難なことも多い。最近、全国的な研究班が多く立ち上げられ難治疾患の診断基準の検討が進んでいるが、病態の進行の実態把握と治療の有効性評価指標の検討も、あわせて進められるべきであろう。これら小児希少疾病を対象とした臨床試験の評価方法については、世界的にも検討が進められており、これら新規評価方法の妥当性の検証と国際的な共有が進むことを期待している。

4. 小児科領域における剤形変更と小児剤形

小児に頻用される医薬品の中には、必要な小児用剤形が市販されておらず、成人用の製剤を剤形変更して、小児に使用しているものも多い。加藤らの報告³⁾によると、小児病院等の全国32の医療機関で平成17年10月17日から11月13日に行われた剤形変更の実施数は1,666件で、そのうち1,227件(74%)が粉砕・脱カプセルであった。静注用製剤を単シロップに溶解して投与しているもの等も報告されている。今でも現場での剤形変更の実態は概ね変わっていないようである。

適切な剤形変更の方法や、剤形変更した際の有効成分の均一性・安定性、さらに乳糖等の賦形剤を加えた「倍散」を調製した際の均一性・安定性、剤形変更後の保管条件等、承認時に想定されていない使用方法についての情報は限られている。このため現場での剤形変更は、現場薬剤師の経験とさじ加減に頼って行われているのが現状である。このような問題を解決するためには、企業による適切な小児用製剤の開発が大原則であるが、すべての薬について小児用剤形開発を実施することは現実的ではない。臨床現場での適切な剤形変更や予製の方法と、その標準化された情報の適切な共有方法について、今後検討を進めていく必要がある。また、剤形変更は現場薬剤師にかなりの負担を強いるが、現状ではその作業について十分な保険診療上の加算が行われているとは言い難く、薬剤師のプロフェッショナルリズムとボランティア精神で剤形変更が行われているのが現状である。臨床現場で適切な剤形変更をすることを求めるのであれば、適切な保険上の加算や薬剤師配置などについても検討が行われるべきであろう。

5. 国内における小児医薬品・医療機器の開発推進の取り組み

5.1 関連学会関係者による取り組み

日本小児科学会では、薬事委員会が平成14年以降アクションプランを作成し、適応外使用解決と小児治験推進を学会のミッションとして、各方面への働きかけや治験・使用実態調査実施等の活動を進めてきた⁴⁾。その活動のプラットフォームとなってきたのが、厚生労働科学研究 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の「小児等の特

殊患者に対する医薬品の適正使用に関する研究」(研究代表者：香川大学小児科学教室教授 伊藤 進、平成19～22年度)である¹⁾。本研究班(以下、伊藤班)は、大西鐘壽先生(平成10～15年度)、松田一郎先生(平成16～18年度)の研究班を引き継ぐ形で組織され、日本小児科学会薬事委員会のメンバーの一部と、日本小児科学会の分科会や外科系の関連学会の代表専門委員をメンバーとし、小児科領域の医薬品の適応外使用解決、臨床試験・治験実施の取り組みや、医薬品の安全性上の問題対応などについて情報共有・意見交換を行い、取り組みの検討も行ってきた。また最近では、厚生労働省による「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」等への要望提出などについても情報共有し、この会議を積極的に活用して、临床上重要な医薬品や一部医療機器の我が国への早期導入への働きかけを進めている。関連の学会は、代表専門委員を窓口として、必要に応じて治験や使用実態調査の実施に協力する体制になっている。このように伊藤班は研究活動を行うと同時に、実質的には、関連学会横断的な取り組みを行う、いわば拡大薬事委員会として機能してきた。伊藤班の活動は、平成23年度からは筆者を研究代表者とする「小児医薬品の早期実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究」(中村班)に引き継がれており、現在、重要テーマについて、法改正等も念頭に置いたリフレクションペーパーを作成中である。

5.2 厚生労働省による取り組み

厚生労働省は、平成21年6月18日から8月17日の間、未承認薬・適応外薬に係る開発の要望の第1回募集を行い、374件の要望が提出された。さらに第2回募集を平成23年8月2日から9月30日に行い290件の要望が提出され、平成25年8月1日以降は、継続して募集を受け付けており、平成26年6月末までに80件の要望が出された。この検討のために厚生労働省は、平成22年2月より「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」を定期的に開催し、これら要望が提出された医薬品の、医療上の必要性及び、必要な試験の妥当性もしくは公知申請の該当性の評価を進めている⁵⁾。

この検討会議のスキームが成功している理由は、製薬企業のインセンティブとしての新薬創出・適応外薬解消促進加算と抱き合わせになっている点であ

ろう。このように一定の成果はあげているものの、この検討会議は、あくまですでに適応がある、あるいは海外で承認された医薬品について、後追いで我が国での承認を検討するものであり、これでは海外とのドラッグラグは短くはなっても、なくなることはあり得ない。真にドラッグラグを解消するためには、成人での開発中、あるいは海外での小児開発検討中の段階で、我が国での開発を検討する枠組みを構築することが必要である。また特に剤形についてみると、小児剤形開発まで踏み込んで我が国における医療上の必要性が検討された医薬品は、まだ要望が出された医薬品のごく一部であり、我が国における小児剤形開発推進をどう進めていくかは、今後の検討課題となる。上述のリフレクシオンペーパーでは、この点についても出来る限り踏み込んだ提言をしたいと考えている。

5.3 医薬品医療機器総合機構による取り組み

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の審査関係チームは、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の各専門作業班の作業に参画している。また、本邦における小児を対象とした医薬品の審査迅速化及び開発促進の方策を検討する目的で、平成23年11月に組織横断的に小児医薬品ワーキンググループを設立した。このワーキンググループの長期的タスクは、過去の審査・相談事例を調査・整理し、小児を対象とした臨床開発に関する基準を提案するというもので、EMA-FDA間の小児薬物療法に関する定期的な電話会議（月1回）に参加し、小児用医薬品の開発・安全対策に関する情報交換を行うと共に、PMDA-厚生労働省間、及びPMDA内での情報共有体制を構築している。またEMA、FDA、WHO等、海外規制当局の取り組みや連携状況について積極的に調査・情報収集を行い、国内での対応方針の検討等を進めており、中村班の活動にも一部のメンバーが参加している。

5.4 日本製薬工業協会の取り組み

日本製薬工業協会は、一般社団法人未承認薬等開発支援センターを設立し、製薬企業における未承認薬開発企業等に対する専門的支援や、開発企業の行う承認取得に関する各種業務等への支援を実施することにより、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で開発要望の出された未承認薬について、開発に着手した企業の支援を

行っている。

また日本製薬工業協会医薬品評価委員会の臨床評価部会には、小児治験推進グループが組織され、小児用医薬品開発に必要な申請データパッケージの効率化の検討、「臨床研究・治験活性化5か年計画2012」で謳われている「小児疾患、希少・難治性疾患等へのインセンティブ」の検討等を実施している。このグループメンバー及びこのグループを通して協力依頼された他の部会メンバーは、厚生労働科学研究中村班の研究にも参加している。

5.5 小児治験ネットワークと専門領域ネットワーク

「新たな治験活性化5か年計画」（平成19～23年）に基づき、厚生労働省は治験の中核病院と拠点医療機関の整備を進めたが、「治験中核病院」として国立成育医療研究センター（平成19～23年度）が、また拠点医療機関として、東京都立小児総合医療センター、神奈川県立こども医療センター、大阪府立母子保健総合医療センターが指定され、連携した整備が進められた。

さらに、国立成育医療研究センターは特定領域治験基盤整備事業（平成23年1月～平成25年3月）に採択され、前述の3医療機関を含む全国の主要小児医療施設からなる日本小児総合医療施設協議会の加盟施設を中心に、参加施設31施設の小児治験ネットワークを構築し、その中央事務局と中央治験審査委員会事務局が当センターに設置されている。ネットワークとして受託する治験については、治験手続きの統一化を行い、加盟施設の治験実施体制、実績等の情報は、「小児治験ネットワークポータルサイト」（<https://pctn-portal.ctdms.ncchd.go.jp/portal/html/main/top/top.htm>）に一括掲載している。小児治験ネットワーク加盟施設には、専用閉鎖網回線を敷設しており、本回線を利用したe-learningシステム、web会議システム、治験に係る必須文書等の一括作成・管理を可能とする治験文書管理システムも稼働している。また、電子カルテ等の情報から、治験の対象患者を自動的かつ網羅的に抽出可能とする被験者候補検索システムの基本設計を完了させ、導入を進めているところである。本ネットワークでは中央事務局を窓口として、参加施設における新規治験の実施可能性及び被験者候補症例数調査も実施しており、また、平成24年6月より中央治験審査委員会が稼働しており、企業治験・医師主導治験の審

査を行っている。

小児科領域では、医師主導治験も活発に行われており、その成果の一つとして、平成 26 年 8 月にはリツキシマブの「小児期発症の難治性ネフローゼ症候群」に対する効能が世界に先んじて承認された。また、この試験結果が Lancet に掲載される⁶⁾等、我が国のこの領域の医薬品開発のレベルは、世界に遜色ないといえよう。また、このリツキシマブの研究グループ参加研究者も所属する日本小児腎臨床研究グループ (JSKDC) では、これまでに 8 件の臨床試験を実施、もしくは開始準備中であり、世界のガイドラインに反映されるような、新たなエビデンスの創出に貢献している。この研究グループは公的研究費を継続的に獲得し 2002 年から活動を続けており、ほぼ ICH-GCP に準拠した臨床試験を実施し続けている。もちろん、企業治験の受け皿としても機能することが可能であり、立案段階からのアドバイスも行っている。その他の領域でも、多施設臨床試験・多施設医師主導治験は実施されているが、試験が終了するとその後のネットワークの維持が難しい。この状況は世界的に見ても同じであり、どのように小児医薬品開発のインフラを維持していくかの議論が、アメリカ小児科学会等でも始められている。

国立成育医療研究センターは平成 25 年から、臨床研究整備事業により厚生労働省より日本発の革新的な医薬品・医療機器の創出等を目的とした「臨床研究中核病院」に指定されており、更なる医薬品・医療機器開発体制整備を進めている。また JSKDC の研究事務局業務は、佐古臨床試験推進室長代理が中心となって行ってきた。今後、他の専門領域の研究者ネットワークとの連携体制強化などについても取り組みを進めていくこととなろう。

5.6 国策としての医薬品・医療機器開発のインフラ整備の推進

国レベルで見ると、ここ数年でさまざまな開発体制強化の施策が行われている。

上述の小児治験ネットワークの整備も、厚生労働省の施策の一つとして行われたものである。また、平成 26 年度から開始された「革新的医療技術創出拠点プロジェクト」では、文部科学省による橋渡し研究加速ネットワークプログラムと厚生労働省の臨床研究中核病院事業を再編し、基礎から実用化まで一貫した支援体制を構築する、としている。国立成

育医療研究センターはこの革新的医療技術創出拠点として、小児科領域における国際水準の質の高い臨床研究・治験実施のための体制整備を進めている。外部研究者からの開発相談への対応を開始し、日本全体の小児医薬品・医療機器開発の底上げにも寄与することが期待される。さらに、平成 27 年 4 月以降は医療法上、質の高い臨床研究を実施する病院を「臨床研究中核病院」と指定することも公表されており、国を挙げての医薬品・医療機器開発は、今後ますます推進されるものと考えられる。

6. 欧米における小児医薬品開発推進のための取り組み

米国及び EU では、成人における医薬品開発過程で小児における開発が検討される体制が法的に整備されている。米国では 2 つの時限立法、Best Pharmaceuticals for Children Act (平成 14 年発効 製薬企業のインセンティブは特許期間延長あるいはデータプロテクション) 及び Pediatric Research Equity Act (平成 15 年発効 小児治験の義務化) が、さらに平成 24 年 10 月まで延長 (平成 19 年 FDA Amendments Act) され、ついには平成 24 年 1 月に成立した FDA Safety and Innovation Act の一部として、永久承認された⁷⁾。この法律の中で、FDA が企業に対して開発要請を行った研究について、その要請通りに治験が実施された場合、排他的独占期間 6 カ月を与えること等も明記されている。

また EU では、Paediatric Regulation on Better Medicines for Children (Regulation (EC) No. 1901/2006) という法令が平成 19 年 1 月 26 日に発効となっており、小児における必要性が高い医薬品の開発の義務化と企業に対するインセンティブが規定されている。最近、EMA から発表された、この法令制定後 5 年間の成果の報告⁸⁾によると、EMA の小児委員会 (Paediatric Committee) は成人での I 相試験終了後に企業に提出が求められている小児開発プランである Paediatric Investigation Plan (PIP) の科学的評価を行うが、平成 23 年末までに 682 医薬品の PIP について評価したとのことである。

PIP に対して小児委員会は必ずと言ってよいほど何らかの変更を指示しているが、例えば対象年齢については、多くの場合に、試験対象の年齢群の追加を小児委員会は求めており、新生児での試験の実施

が決定されたのは総 PIP395 件のうち 28% の 110 プランであった。

我が国では、新生児を対象に臨床試験が実施されることはあまりないが、欧米では、小児はもとより必要であれば新生児を対象とした開発も求めるようになっており、今後世界的に新生児治験が進むと考えられている。我が国でも新生児を含む小児医薬品開発推進の取り組みをさらに進める必要がある。前述の中村班においても、新生児領域における医薬品開発推進や、現場のインフラ整備のあり方についても検討を進めている。

7. 終わりに

我が国でも小児医薬品開発推進のためのさまざまな取り組みが行われている。しかしながら、小児医薬品開発が法令で義務化されている欧米に比べると、我が国の環境はまだまだ厳しいものがある。今後、小児治験推進のための法令の制定も含む、更なる開発環境の改善を期待したい。

引用文献

- 1) 厚生省及び厚生労働科学研究費補助金による研究報告書：平成 10～15 年（主任研究者 大西鐘壽），平成 16～18 年度（主任研究者 松田一郎），平成 19～22

年度（主任研究者 伊藤 進）

- 2) 阿知波拓爾，グローバル企業の立場から目指すオーファンドラッグ開発. 第 88 回薬事エキスパート研修会（オーファンドラッグ開発促進に向けた国際的潮流をさぐる），2010 年 12 月 9 日.
- 3) 加藤裕久，石川洋一，厚生労働科学研究医薬安全総合研究事業「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」平成 14 年度報告書.
- 4) 伊藤 進，日本小児科学会薬事委員会による小児医薬品適正使用に向けての取り組みと我が国の動向，小児科臨床，**62** (7), 1615–1622 (2009).
- 5) 厚生労働省医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 HP 公表資料. <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-iyaku.html?tid=74>
- 6) K. Iijima, M. Sako, *et al*, Rituximab for the treatment of childhood-onset complicated frequently relapsing nephrotic syndrome/steroid-dependent nephrotic syndrome: A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial, *Lancet*, **384**, 1273–1281 (2014). [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60541-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60541-9)
- 7) The U. S. Food and Drug Administration Pediatric Drug Development website, <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM049867.htm>
- 8) 5-year Report to the European Commission, General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation (8 July 2012 EMA/42817/2012) : http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012-09_pediatric_report-annex1-2_en.pdf

