

201427048A

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
(医薬品等規制調和・評価研究事業)

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

(H25-医薬-指定-013)

平成26年度 研究報告書

平成27年3月

研究代表者: 中村 秀文

「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」
(H25-医薬-指定-013)

研究代表者 中村 秀文

(国立成育医療研究センター 臨床研究開発センター 開発企画部 開発企画主幹)

目 次

総括研究報告

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 秀文、 他	3
---	---

研究分担者

研究分担報告

実施可能性のある開発方法論の検討、専門学会との意見調整 中川 雅生、 他	17
---	----

小児剤形・用量等の検討

石川 洋一、 他	47
----------	----

薬理学的手法の小児臨床試験への応用に関する研究

矢野 育子、 他	69
----------	----

小児におけるバイオ医薬品等の開発

森 雅亮、 他	75
---------	----

特殊集団、特に新生児における治験・適応拡大についての研究

平野 慎也、 他	87
----------	----

小児医薬品開発における倫理的配慮に関する研究

松井 健志、 他	107
----------	-----

製薬企業としての開発推進のための方策の検討

尾崎 雅弘、秋山 裕一、他	125
---------------	-----

全体班会議および小児関連学会代表委員との情報交換の記録	151
-----------------------------	-----

研究成果の刊行に関する一覧表	189
----------------	-----

資料 「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」について	209
--	-----

研究構成員名簿	217
---------	-----

総括研究報告

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
(医薬品等規制調和・評価研究事業)
平成 26 年度研究報告書

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

研究代表者	中村秀文	国立成育医療研究センター 臨床研究開発センター
研究分担者	中川雅生	医療法人啓信会 京都きづ川病院
	石川洋一	国立成育医療研究センター 病院 薬剤部
	矢野育子	京都大学大学院 薬学研究科
	森 雅亮	横浜市立大学市民総合医療センター 小児科
	平野慎也	大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科
	松井健志	国立循環器病研究センター 研究開発基盤センター
	尾崎雅弘	日本製薬工業協会臨床評価部会
	秋山裕一	日本製薬工業協会臨床評価部会
アドバイザー	伊藤 進	香川大学医学部小児科学教室 (名誉教授)
	板橋 家頭夫	昭和大学医学部小児科学教室
	佐地 勉	東邦大学医療センター大森病院小児科学教室
研究協力者	佐藤 淳子	医薬品医療機器総合機構
	福田 剛史	シンシナティ小児病院医療センター
	庄司 健介	カリフォルニア大学サンディエゴ校
	佐古 まゆみ	国立成育医療研究センター 臨床研究開発センター
	宮前 由里恵	国立成育医療研究センター 臨床研究開発センター

研究要旨

実施可能性のある開発方法論の検討、専門学会との意見調整、小児剤形・用量等の検討、薬理学的手法の小児臨床試験への応用に関する研究、特殊集団、特に新生児における治験・適応拡大についての研究、小児医薬品開発における倫理的配慮に関する研究、の其々の検討課題について、研究協力者の協力を得て、研究分担者を中心に国内外の現状についての調査を進めつつ、その結果などを踏まえた課題や提言案の検討を行った。また、製薬企業の代表チームは、日本版 DECISION TREE の妥当性を検討した。さらに、小児関連学会代表委員との情報交換会を開催し、意見交換を行った。来年度には、今年度の検討内容を踏まえて、リフレクションペーパー案を確定し、関連学会代表委員等から意見聴取を踏まえて最終化し公表する予定である。

A. 研究目的

関連学会、日本製薬工業協会、規制当局のこれまで取り組みや、海外における取り組み・

現状などを参考に、小児科領域の医薬品開発・評価研究者と日本製薬工業協会代表を研究分担者とし、PMDA等からも研究協力者・オブ

ザーバーを迎え、厚労省やPMDAの今後の方針決定への提案も念頭に、小児医薬品の早期実用化のためのレギュラトリーサイエンス研究を行い、我が国における方法論・方策の検討を行う。

B. 研究方法

平成 26 年度には、各研究分担ごとに、個々の担当テーマについてその国内外の現状・取り組みについて情報収集を継続し、特に新しい取り組み・方法論とそのメリットや限界などについて検討し、課題や提言案の検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究では、直接、患者情報の収集を行うことはなく、該当しない。

C. 研究結果

1. 実施可能性のある開発方法論の検討、専門学会との意見調整(中川雅生)

中川は、中村、石川と共に2014年3月12日にEMAを訪問し、小児医薬品部門 (Paediatric Medicines Section:PMS) の責任者であるPaolo Tomasi氏はじめ各領域の担当者と面談の上、情報収集を行った。欧州では、2006年12月12日にPaediatric regulation (PR) が公布され、2007年1月26日から施行された。2007年にPR施行5年の報告書が公表された。PRの基本はPDCOによる企業への開発要請権と小児用医薬品開発に対する企業へのインセンティブからなっている。PDCOは欧州連合に加盟する国の中から指名された専門家とEMAの職員以外の委員により構成された委員会であり、その他に3つのワーキンググループが活動を行っている。2012年には70%の医薬品で小児を対象にした臨床試験が実施さ

れるに至っておりかなりの成果を挙げている。小児の臨床試験を要請した395の医薬品のうち、新生児を対象にした試験の実施を要請したものは110品目で、全体の28%を占めている。

一方、本邦では医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の成果として、2010年4月から2014年12月までに承認された医薬品の件数は586で、うち小児適応を有する医薬品の件数は173 (29.5%) と、小児適応を有する医薬品の割合が大きく増加している。これらの内訳をみると、臨床試験 (治験) が実施されたものが78件 (45.1%) であったのに対し、臨床試験がなく承認されたものが95件 (54.9%) あった。小児を対象とした治験が実施され承認にいたった医薬品の数も対象疾患も増えてきているが、小児に対する用法・用量が記載された医薬品は全体の30%前後にとどまっており、また治験が実施されたものは小児適応を取得した医薬品の半数にも達していない。70%の医薬品で小児を対象とした臨床試験が実施されている欧州とは大きな開きがあり、この差を縮小していくには本邦においても小児を対象とした治験実施の法制化を含めた体制の整備が必要であることを示唆している。

2. 小児剤形・用量等の検討(石川洋一)

1) 製薬会社の特性を細分化しての小児用剤形開発に係る問題点の抽出

今年度は個別のジェネリック製薬会社から情報収集を進め、以下の例のような状況を把握することができた。詳細は分担報告書を参照されたい。

- ・新薬開発型企業では小児適用取得による再審査期間延長というインセンティブがあるがジェネリック型企業にはない

- ジェネリック型企業も含めての開発活性化を考えるならば、新薬開発型企業に対するインセンティブだけでなく薬価等の検討を含めジェネリック型企業にもメリットがでる方策が必要

また、新薬開発型企業の小児用剤形開発に係る意見調査のため、アンケートを検討した。今回はパイロット調査として、日本製薬工業協会品質委員会に対してアンケート調査を依頼した。アンケートはインターネットを用いて平成26年11月7日～11月13日の期間で品質委員会委員18社に依頼し、14社から回答を得た(回答率78%)。設問および回答は分担報告書参照。

2) 海外の動向を視野に入れての小児用剤形の検討

EUにおける小児用剤形の方向性について、ロンドン大学の視察を行い、またProf. Dr. Jörg Breitreutz氏 (Institute of Pharmaceutics and Biopharmaceutics Heinrich-Heine-University Germany) より情報収集を行った。小児用剤形については、さまざまな候補があるが、EUにおいては小児用剤形として、minitablet (直径2～4mm主に3mm以下のもの) が検討されている。Dr. Breitreutz氏の研究では、Capability to swallowの点でもシロップ剤と比較して遜色がなく乳児から検討できるものと考えられており、Acceptabilityについても妥当との判断を得ている。Orodispersible minitablet (口腔内崩壊ミニタブレット) についても検討されている状況にある。今後の小児用製剤を検討する場合にはミニタブレット製剤は重点が置かれる剤形と考えられた。

3. 薬理学的手法の小児臨床試験への応用に関する研究 (矢野育子)

リフレクションペーパー「ファーマコメトリクスの活用について」(案)を作成した。構成は、
1) はじめに

2) 医薬品開発とファーマコメトリクス

- (1) ファーマコメトリクスとは
- (2) 医薬品開発において用いられるモデル
- (3) 小児医薬品開発の流れとファーマコメトリクス
- (4) Pediatric Study Decision Tree

3) 小児臨床試験計画におけるPKの外挿

- (1) 小児成熟度分類
- (2) アロメトリックモデルと成熟関数
- (3) 生理学的薬物動態モデル

4) 小児開発におけるファーマコメトリクス活用の具体例

- (1) 小児医薬品開発とM&S
- (2) M&Sの活用事例

- ① オルメサルタン
- ② エベロリムス
- ③ ソタロール
- ④ アルガトロバン

- (3) FDAのファーマコメトリクス活用に関する調査

5) ファーマコメトリクスに関する現状

- (1) 日本の状況
- (2) 米国における状況
- (3) EUにおける状況

6) 今後の課題と展望

から成り、巻末に〈関連語句の説明〉、〈ソフトウエア一覧〉、〈参考文献〉を入れる予定である。

4. 小児におけるバイオ医薬品等の開発 (森 雅亮)

これまで本邦で4剤のバイオ医薬品(トシリズマブ, エタネルセプト, アダリムマブ, パリビズマブ)が承認されているため、この4剤の開発・承認までの「国内・海外」あるいは「成人・小児」の時間的差異について検討した。

1) トシリズマブ

本剤は本邦で開発されたバイオ医薬品で、世

界に先駆けて、また成人（関節リウマチ[RA]）と同時に承認を受けた薬剤である。海外（米国/EU）では本邦承認直後から第Ⅲ相試験が開始され3年後に承認を取得した。

2) エタネルセプト

米国においてRAで承認取得後、7年後に本邦で承認。米国での若年性特発性関節炎(JIA)の承認は、RA承認後1年であったが、本邦においては4年6か月を要した。本邦でのJIAの承認は、米国での同疾患の承認から10年後となった。

3) アダリムマブ

米国で世界初のRA承認が取れた後、様々な類縁疾患に同時期に開発が進められたためか、JIA承認まで6年の月日を費やした。しかし、米国承認から本邦承認まではRAが3年、JIAは2年と極めて短期間で取得している。また本邦では、申請から承認まで1年と諸外国と比べて遜色ない短期間での承認であった。

4) パリビズマブ

早産児あるいは心疾患患者への承認取得までは、米国から2ないしは4年遅れて承認となった。この度、2013年に本邦で、世界初の適応追加がなされたが、今後世界でどのような動きを見せるかは注目に値する。

これらの結果に基づいて、全体会議においてバイオ医薬品を使用している関連学会から意見を収集し、来年度の研究目的である「今後のバイオ医薬品開発の推進に必要な行政的な事項(インセンティブ、法改正の提案等を含む)、学会としての枠組み、必要なインフラ(国内ネットワーク、海外ネットワークとの連携体制)などについての提言案をまとめる」ための基礎データの作成に従事した。今後のバイオ医薬品開発の推進に必要な点として、「レジストリー」と「センター化」に重点を置くこととした。

5. 特殊集団、特に新生児における治験・適応拡大についての研究(平野慎也)

海外での新生児領域での開発状況を、Clinical trials.gov

(<https://clinicaltrials.gov/>)のサイトを用いて調査した。その結果327件の臨床研究が絞り込まれた。国別の内訳は、U.S:139, Canada:28, Germany:20, U.K:33, France:20, Australia:11, Japan:1であった。このうちCystic fibrosis(嚢胞性繊維症)の69件を除くと283件であった。

国内の臨床試験登録サイトであるUMIN-CTRでは以下に示すような臨床試験が新生児領域で登録されていた。

早産児の初期蘇生におけるHeliox吸入療法
低フォスファターゼ症(HPP)患者を対象としたAsfotase Alfaの安全性、有効性の検討
未熟児網膜症に対するベバシズマブ療法
新生児低酸素性虚血性脳症に対するエリスロポエチン大量投与療法

このように我が国は欧米と比べて新生児臨床試験数に大きな差があることは明らかである。

海外承認・日本未承認である医薬品について医薬品医療機器総合機構の未承認薬データベース(2015.1.30 update)を用いて調査した。FDAの承認・日本未承認薬は101品目、EMA承認・日本未承認薬は81品目あり、新生児関連の薬物に関しては新生児呼吸窮迫症候群のSURFAXINのみであった。

今までに国内で行われた治験、特に以下の5つの薬物の治験について、治験実施の際の問題点や改善案等の質問調査を行った。

「アイノフロー吸入用800ppm」：新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全

「ノベルジン」：ウイルソン病

「ノーベルバル」：新生児けいれん

「ホストイン」：てんかん

「レスピア」：未熟児無呼吸発作

その詳細結果については分担報告書を参照されたい。

我が国の総合周産期母子医療センター100施設を対象に1月～2月中旬にかけて治験体制の現状についてのアンケート調査を行った。現時点ではまだ集積中であるが現在のところ48施設よりの回答が得られた。現時点での体制整備状況についての結果の一部は以下のようであった。（該当数/回答数）

- ・ 院内CRCがいる 33/48
- ・ 夜間緊急対応が可能である 14/31
- ・ CRCがない場合はSMOのサポートがある 13/26
- ・ 小児科・新生児科で治験（臨床研究）に時間を避ける医師の確保が可能 21/45
- ・ 小児科・新生児科で治験（臨床研究）に時間を避ける看護師の確保が可能 15/46
- ・ 過去5年間（2009–2013年）にNICUが関わった企業治験がある 8/46
- ・ 企業治験を行う上でのSOPがある 30/38
- ・ 医師主導治験を行う上でのSOPがある 19/36 等

その他の結果や、小児の新規の薬剤開発、適応外使用の問題、新生児の特殊な点、製薬企業・行政に期待すること等についての意見などについては分担報告書を参照されたい。

6. 小児医薬品開発における倫理的配慮に関する研究（松井健志）

本年度は本研究における検討において重要な意味を持つ、小児にも係わる「弱者性（vulnerability）」の問題についての理論的検証、アメリカ小児科学会（AAP）の2010年版ガイドラインの邦訳、及び、倫理をはじめとする規範一般の位置付け及び倫理ガイドラインの基本骨格に関連する事項についての検討を行った。

弱者を弱者たらしめている性質、すなわち「弱者性」は、必ずしも自律性の不十分さに限られるものではない。例えば、低所得層の者、

不熟練労働者、あるいは零細な農漁民なども、一般的に、社会的に弱い立場にある者として「弱者」に位置づけられている（大辞林〔第三版〕）。しかし、これらの人々を「弱者」たらしめているものは、彼らの自律性が不十分であるからではなく、それ以外の、経済的あるいは社会的な文脈における何らかの不十分さ・脆弱さであると考えなければならない。

国際医科団体協議会（Council for International Organizations of Medical Sciences: CIOMS）の「人を対象とする生物医学研究の国際倫理指針」（2002年）は、弱者とは「相対的に（又は絶対的に）自分自身の利益を保護する能力の無い者をいう。より正式に言うならば、自分自身の利益を保護するための十分な権限や、知性、教育、資源、力、あるいは他の必要な特性を持たない者」と定義する。すなわち、例えば低所得層の者であれば主に資源において、また、不熟練労働者であれば主に教育において、また、零細な農漁民においては主に力において、それらに関する自らの利益を自分自身で保護し難い特性を有するがために、社会の中での弱者に置かれていると考えることができる。

従って、これらの例が示すように、「弱者性」は、その弱者とされる者の置かれた経済的・社会的な様々な文脈における、自律性以外の多種多様な特性によって重層的に構成される概念であるということが出来る。

このように弱者性は、研究倫理における自律性尊重原則にのみ関わる倫理的概念ではなく、被験者の置かれた経済・社会的文脈におけるその他多種多様な特性から成る重層的な概念であることがわかった。

次にガイドラインの基本骨格についてである。一般的に倫理などの規範には幾つかのレベルがあるとされる。その中で、「Policy」は最も上位の概念であり、一般的な運営上の言明であるとされる。

一方、この Policy の下位概念として「Standards」、「Guidelines」、「Procedures」がある。Standards は Policy の施行を支える、特定の強制性を有した規制手段・策から成るが、一方、Guidelines は推奨されるべき非強制的規制手段・策としてのベストプラクティスを示すものであって、Standards が存在しない場合の規範の隙間を埋めるものであるとされる。また、Procedures は、これら上位規範を実行し具体的な作業を行うための具体的な手順を示すものであり、わが国の研究倫理指針のほとんどはこの Procedures に分類されるものといえる。

また、規範は、その作成過程によって「Rapid advice」「Standard」「Full」の3種に分類される（WHO Handbook for Guideline Development, 2010）。Rapid advice は、数か月の短期間で迅速に作成されるものであり、体系的なレビューを伴わず、また、少数の専門家だけによって作成されるものとされる。Standard は、Rapid advice よりも比較的時間をかけて、ある程度の体系的なレビューを経て作成されるが、対象とするテーマ全体をカバーするには至らないものである。一方、Full は、数年をかけて十分な体系的レビューに基づいて作成されるものであり、対象テーマ全体に亘る規範を示すものである。

これらを踏まえて、当分担研究で目指すリフレクションペーパーは Standard な Guideline を目指すべきではないかという議論が行われた。

7. 製薬企業としての開発推進のための方策の検討（尾崎雅弘，秋山裕一）

今年度は、直近の平成 24 年及び平成 25 年に小児用の効能・効果又は用法・用量を取得した医薬品について、医薬品医療機器総合機構（PMDA）が公開している承認審査情報より臨床データパッケージを調査し、日本版 DECISION TREE に基づきどのパターンに該当するかを検

討した。

今回の検討の結果、平成 24 年及び平成 25 年に小児用医薬品として承認された医薬品は、未承認薬・適応外薬検討会議で医学薬学上公知であるものとして承認された医薬品を除くと 33 品目あった。これら 33 品目は概ね日本版 DECISION TREE のパターン A～C のいずれかに該当しており、パターン A に該当した品目が 12 品目、パターン B に該当した品目が 8 品目、パターン C に該当した品目が 9 品目、いずれにも該当しない品目が 2 品目であった。いずれにも該当しない品目は、2 品目ともに希少疾患を対象とした薬剤であった。以上のことから、日本版 DECISION TREE は、小児用医薬品の開発計画立案時に有効に活用できる可能性があることが確認された。

8. 小児関連学会代表委員との情報交換、その他情報収集（中村秀文，中川雅生，森 雅亮）

平成 27 年 2 月 13 日に、全体班会議および小児関連学会代表委員との情報交換会を開催した。これまでも毎年 1 回開催し情報交換を行ってきたものであるが、今回は以下について報告いただき、意見交換を行った。

- 1) 小児医薬品および医療機器を対象とした臨床試験・治験への取り組みと立案・実施等での障害や疑問
- 2) コンパッションネートユース（国内で市販されていないで独自に輸入している）医薬品および医療機器のリスト、これらの国内導入の取り組みの進捗と障害・問題点
- 3) 各分科会が関連するガイドラインに記載のある適応外医薬品および医療機器のリスト及び、適応外使用解決に向けての取り組み
- 4) 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に提出した医薬品のその後の経緯と、その後の要望提出状況

その内容の詳細については、分科会からの報告を添付したので参照されたい。また、本研究の内容について各研究分担者から紹介し、来年度の情報交換会実施前には、リフレクションペーパー案を確定し、具体的なコメントをいただく予定としている。

海外情報収集については、2014年3月11日～13日に、中川及び石川と、欧州医薬品庁、ロンドン大学薬学部およびイギリス小児臨床試験ネットワークの視察を行った。この結果は、石川及び中川の分担報告書に記載されている。また、イギリス小児臨床試験ネットワークの情報は、来年度取りまとめる小児医薬品開発に必要なインフラについての提言の参考とする。また、2015年3月9日～11日に、米国国立健康研究所の国立小児健康発達研究所、米国医薬品庁及びタフツ大学小児病院の視察を平野と共に行う予定である。この内容については平成27年度の報告書に取りまとめる予定である。

D. 考察

1. 実施可能性のある開発方法論の検討，専門学会との意見調整

今回の調査結果を踏まえ、本邦でも欧米のような小児用医薬品の開発の法制化を含む体制整備が不可欠であると考えられた。このためには以下の項目を含め、具体的に検討していく必要がある。

- ・ 小児用医薬品開発のための法制化に向けた取り組み
- ・ 小児用医薬品としての開発の必要性を検討するための枠組み作り・専門委員会の設置
- ・ 小児を対象とした臨床試験の実施あるいは開発の義務化について
- ・ PMDA内の小児部門の正式組織化
- ・ 企業が必要とするインセンティブの検討

- ・ 学会やアカデミアの役割の明確化
- ・ レジストリー（研究）の推進と臨床研究へのフィードバック
- ・ 臨床試験実施のインフラ整備と人材育成
- ・ 企業との連携

これらの詳細については、分担報告書を参照されたい。

2. 小児剤形・用量等の検討

1) 製薬会社の特性を細分化しての小児用剤形開発に係る問題点の抽出

前年度の調査で、製薬会社に小児用剤形の開発を依頼する場合、製薬会社ごとにその対応が大きく異なることが明らかとなった。そのため、今年度は当該小児用剤形がどのような状況に置かれているかによって対応を依頼すべき企業が異なることについて検討を行った。その中で、新薬開発型の企業と同時にジェネリック型の企業の動向についても確認する必要を改めて認識した。ジェネリック型企业においては、製剤技術に優れ、小児用剤形の開発を得意とする企業も見られた。しかしながら、独自に小児用剤形を開発する場合はその後の安定生産に向けての採算性が問題となり、小児用剤形に対しての低薬価の問題が負担となっている模様である。新薬開発型企业が新薬の小児適応を取得し、小児用剤形をジェネリック型企业が開発し生産するという共同型開発の方法、また、小児用剤形に係る補助開発費、補助費という形で、国から行政的な援助ができる流れ等についての検討の必要性が示唆された。

製薬会社開発部門へのアンケート調査の結果から、小児用剤形開発を決定する際に最も重要なポイントは適応疾患の小児患者規模であることは明らかであったが、それに加え特に日本国内向けの製剤を検討する際にはインセンティブが必要なこと、またグローバル展開を考えた場合には、各国の規制当局による規制での

判断も含まれる状況が見られた。小児用剤形として考えられている剤形は、日本国内向け、欧米向けともに用時調整液剤（ドライシロップ）や散剤が中心とみられるが、ミニタブレットについても検討されている模様である。今回の回答をもとに次年度の詳細アンケートを検討しリフレクションペーパーに反映したい。

2) 海外の動向を視野に入れての小児用剤形の検討

今回の現状調査でミニタブレットに係る検討の必要性が示唆された。Orodispersible minitablet（口腔内崩壊ミニタブレット）についても検討すべきものと考えられた。口腔内崩壊型のミニタブレットは、原薬が強い苦みを持つなどの場合は製造が困難な場合があるが、用事に水で溶解させて液剤として投薬できるようにすれば低年齢まで有効な剤形と考えられる。特に、グローバルに向けた小児用剤形検討を検討する場合は、ミニタブレットについての研究も必要と考える。また、早期にミニタブレットの基準を日本が創造すれば大きな価値をもたらすものとする。現在海外でもミニタブレットの実際の調剤方法について検討されているが、調剤方法は日本と異なる部分がある。今後日本でもミニタブレットを検討する場合は、その調剤方法についても日本の調剤業務に適した方法を並行して検討する必要がある。

3. 薬理学的手法の小児臨床試験への応用に関する研究

全ての小児医薬品にファーマコメトリクスを積極的活用することで、臨床試験の効率化と科学性/安全性の担保が可能となる。今後の課題として以下が挙げられる。

- (1) 教育研究機関、開発企業、行政におけるファーマコメトリクスに対する啓発と人材の育成。また、ワークショップの開催等による相互理解と問題意識/課題の共有化
- (2) ファーマコメトリクスに用いるモデルや

データを共有化し、学習できる体制の整備

(3) 日本におけるファーマコメトリクスを用いた開発手順の標準化、ガイドラインの策定等

(4) 適応外使用データ等既存データの利用

(5) 特許切れ医薬品に対しては、ファーマコメトリクスも活用した研究者主導の臨床試験システムの整備（米国における Pediatric Trial Network 等）

(6) PK 試験実施上の工夫として、侵襲性を低減させるための余剰検体や Dried blood spot 法の利用、採血量を減らすための LC-MS/MS 法等の高感度かつ複数薬剤同時分析方法の利用、ファーマコゲノミクスの利用、各患者からのサンプリングを最小限かつ最適化するための Fisher 情報行列の利用等に関する新規技術やファーマコメトリクスの方法論に関する継続的な検討・評価

(7) 希少医薬品等小児データが少ないながら、ファーマコメトリクスを用いた外挿により承認された医薬品に関するリスクマネジメントプランの利用等による市販後の監視体制の強化と、副作用データベースを用いた定量的評価

4. 小児におけるバイオ医薬品等の開発

本邦で開発されたバイオ医薬品であるトシリズマブは、世界に先駆けて、また成人と同時に承認を受けた稀な薬剤の一つである。海外（米国/EU）では本邦承認直後から第Ⅲ相試験が開始されたが、承認までの期間3年という短時間で承認を取得している。臨床の場で必要性が高い薬剤は、海外では承認までの期間が極めて短い印象であった。

エタネルセプトとアダリムマブはいずれも海外で開発・承認され、後追いで本邦の臨床試験により承認に漕ぎ着けたバイオ医薬品であるが、海外との承認までの期間、あるいは申請から承認までの期間に大きな差異がみられた。この違いについての考察であるが、2011 年は「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年

戦略」の最終年度にあたり、当初設定されていた審査期間の目標値（中央値）の通常審査品目12か月（行政側9か月，申請者側3か月），優先審査品目9か月（行政側6か月，申請者側3か月）を達成するため、様々な取り組みがされた年であり、今回検討した二薬剤の開発がこの時期に相当したか否かが、承認までの「ドラッグ・ラグ」の差に影響したと考えられる。

5. 特殊集団，特に新生児における治験・適応拡大についての研究

今回の調査では、新生児関連での治験・臨床研究の実施数は我が国と海外（米国）でかなりの差があることが改めて明らかになった。この背景は、そもそもの新生児医療現場の人的体制の違い、新生児（小児）領域での治験の必要性の認識の違い、治験・臨床試験実施のインフラストラクチャー及び財政面での支援などの違いが考えられるが、今回の調査で得られた製薬企業側の意見、施設側の治験実施に関する意見を基に、平成27年3月に入手する米国の情報とも比較検討し、人的資源も含めたインフラストラクチャーの問題点について、リフレクションペーパーに反映させたい。

総合周産期母子医療センターは各都道府県が認定するものであるが、治験・臨床研究となると、その円滑な実施に不可欠な臨床研究コーディネーターを院内に配置している施設は70%に満たない。また実際にNICUで治験を経験したことのある施設も約20%という結果であった。

臨床に従事する医師は、新生児のみならず小児の治験については、多忙な臨床の中で行うには余裕がなく、専任の人的サポートと財政的な支援およびインセンティブがあれば、小児（新生児）領域の治験が成人領域に比べ遅滞している現状の解決に近づけると感じているようである。解答施設の治験・臨床研究実施のためのインフラ整備状況も回答いただいた医師の考

え方についてもさまざまである。ある程度インフラが整っている施設を選出して積極的に支援し、実施の程度に応じてインセンティブをつけるというような政策の提言も必要かと思われる。

6. 小児医薬品開発における倫理的配慮に関する研究

弱者性には、「弱者」とされる者の置かれた経済的・社会的な様々な文脈に応じた、自律性以外の多種多様な特性によって構成される重層性のあることが確認された。

本分担研究において最終的な作成をめざす小児を対象とする臨床研究に関する倫理ガイドラインのたたき台案に、どのような意味を与え、また、どのような構成にするか、ということを決するためには、今回検討した弱者性の重層性、また目的とするガイドラインの位置付け等を考慮する必要があると考えられた。また、規範には、その目的の如何によって、帯び得る役割、並びに、取り得る様態があることも確認された。倫理ガイドライン案は概ね出来ているが、これを最終化していくにあたっては、これらのことを踏まえて基本骨格を組み立てる予定である。

7. 製薬企業としての開発推進のための方策の検討（尾崎雅弘，秋山裕一）

本邦で小児用医薬品の開発を行った薬剤に関しては、希少疾患を対象とした品目を除いた場合、申請データパッケージが日本版DECISION TREEのいずれかのパターンに該当していたことから、日本版DECISION TREEは、本邦での小児用医薬品の開発計画立案時に承認申請に必要なデータパッケージを検討する上で有用と考えられた。また、希少疾患を対象とした品目の場合、入手できる様々な情報を踏まえて検討

がなされているという実態があり、このような品目を開発する場合には、計画の初期からPMDAと相談して、承認申請するためのデータを定める必要があると思われる。

今回の調査結果及びFDAのPEDIATRIC STUDY DECISION TREEより、日本版DECISION TREEのパターンは、海外でデータがありかつ日本での使用実績があるとする、公知申請に該当する日本特有のパターンDを除いた場合はFDAのAlgorithmのパターンと一致している。また、公知申請する場合、求められるデータはPMDAとの相談に応じて決められるケースが多いか、もしくは明らかに公知申請できることが判断できることが予想される。今年度末より、検討チームの再編が行われたことも踏まえて、来年度に更なる検討を進めていただきたい。

8. 小児関連学会代表委員との情報交換、その他情報収集

これまで、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 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 伊藤 進教授）の活動の一環として、小児関連学会代表委員との意見・情報交換会が毎年開催され、その活動を通して、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」における要望品目の検討や、小児医薬品開発・評価における取組、問題点とその解決方法についての意見・情報交換が行われてきた。この意見・情報交換会は、検討内容とリフレクションペーパー内容についての意見聴取、調整の場として情報交換会を活用するのはもちろんのこと、小児医薬品早期開発のための幅広い意見・情報交換のプラットフォームとして活用し、その結果をリフレクションペーパーに反映させたい。

また、海外への視察と、海外からの情報収集は来年度も進めるが、それら情報は、国内の現状と比較の上で評価し、その結果を問題点や推奨としてリフレクションペーパーに纏めたい。

小児医薬品の早期実用化を本格的に進めるために来年度はリフレクションペーパー案を最終化したい。

E. 結論

今年度は、個々の分担課題についてその国内外の現状・取り組みについての情報収集と、特に新しい取り組み・方法論とそのメリットや限界などについての検討を進め、いくつかの分担課題ではリフレクションペーパーの骨子案を作成した。来年度にはリフレクションペーパー案を完成し、関係学会等からの意見聴取も踏まえて、最終化したい。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1) 論文発表

1. 中村秀文：我が国における小児の未承認薬・適応外薬・剤形変更問題解決に向けての取り組み。薬剤学，公益社団法人日本薬剤学会，2014；75：1：15-21
2. 中村秀文：小児医療における医療機器・医薬品開発の現状と推進のための課題。小児科臨床，日本小児医事出版社，2014；67：11：2103-2109

2) 学会発表等

1. 中村秀文：「小児医薬品実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究」の活動について。第41回日本小児臨床薬理学会学術集会，大阪，2014年10月3日

- 2. 中村秀文：臨床研究の現場からみた臨床研究制度の見直し。レギュラトリーサイエンス学会シンポジウム～臨床研究に係る制度の見直し～，東京，2014年12月17日
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
 - 1. 特許取得
該当なし
 - 2. 実用新案登録
該当なし
 - 3. その他

分担研究報告

厚生省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（医薬品等規制調和・評価研究事業）

「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」分担研究報告書

「実施可能性のある開発方法論の検討、専門学会との意見調整」

研究分担者	中川雅生	医療法人啓信会 京都きづ川病院
研究協力者	土田 尚	国立病院機構本部総合研究センター 治験推進室
	河田 興	国立病院機構京都医療センター 小児科

研究要旨

小児に使用できる医薬品開発のための方法論を構築することは社会的に極めて意義深い。昨年の本研究で近年小児用医薬品が増加していることを報告したが、その要因として2009年から始まった「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」を通しての小児適応拡大と小児を対象とした治験実施数の増加があげられた。小児の適応外使用問題に対する社会的関心が高まり、同時に小児治験を実施する上での環境整備が整えられてきていることを示唆するものと考えられる。しかし、それでも小児に対する用法・用量が添付文書に記載された医薬品は30%に過ぎず、小児治験の義務化やインセンティブが法的に確立されている欧米に比べ少ないのが現状である。そこで今年度は、小児用医薬品の開発が法制化され7年が経過する欧州の状況を調査するため欧州医薬品庁（EMA）を訪問し、その資料に基づき国内で実施可能と思われる小児用医薬品開発の方法論について検討した。

小児用医薬品開発が義務化される以前（2006年）の欧州では小児適応を有する医薬品が34%のみであったが、法制化後5年の報告書では、承認申請された医薬品全体の70%で小児を対象とした治験が実施されていた。本邦の現状を鑑みると、欧米同様に小児用医薬品開発のための法制化が必要と考えられ、そのための具体的な検討項目として、①小児用医薬品開発の必要性を検討するための組織構築、②小児を対象とした臨床試験の実施あるいは開発の義務化、③本邦の実情にあったインセンティブの設定などが考えられた。また、臨床試験を実施するためには学会やアカデミアの役割を明確化することが不可欠であり、①レジストリー（研究）の推進と臨床研究へのフィードバック、②臨床試験実施のインフラ整備と人材育成などがあげられた。さらには企業の役割も重要であり、小児用医薬品開発にあたりどういった課題を抱えており、それがなぜ解決に向かわないのか、学会や行政に要求すべきことは何かを具体化していくことが必要と考えられた。

小児用医薬品開発をさらに推進するには法制化が不可欠な状況にあり、これは産学官による体制整備と国民の協力を得て初めてなしうるもので、まさしくオールジャパンで臨むべき課題と思われる。

A. 研究目的

近年、小児に対する医薬品の適応外使用問題への関心が高まり、適正な小児の薬物療法を確立することは医療における重要な課題となってきた。小児に使用できる医薬品の開発は製薬企業だけに課せられた問題ではなく、小児医療に従事する医師や薬剤師、学会、行政のすべてが考え取り組まねばならない内容を含んでおり、そのための方法論を構築することは極めて意義深い。

この分担研究では、昨年来、国内の小児用医薬品開発の動向について調査してきた。その結果、既承認の医薬品で小児医療の現場において不可欠とされながら小児に対する用法・用量が明記されていないものや小児に必要な効能・効果の記載がなく適応外使用されてきたものが、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下「検討会議」）の審議を経て、小児に対する適応拡大がなされてきていることを明らかにした。しかし、この検討会議で上げられ審議されるものは、海外で小児の使用が認められているものや健康保険償還の対象とされているものに限定されており、すべての医薬品に適応されるわけではなく、新薬に関しては小児を対象にした治験を実施するしか開発の方法はない。実際、この数年、小児を対象とした治験が実施され、小児適応を取得する医薬品も増えつつあるが、その割合は小児治験の義務化やインセンティブが法的に確立されている欧米に比べ少ないのが現状である。

そこで今年度は、2006年に小児用医薬品開発の法制化がなされ、2012年に施行後5年の報告書が公表された欧州の制度をもとに、国内の小

児用医薬品開発の法制化に向けた具体的な方策について検討した。

B. 研究方法

小児用医薬品の開発が法制化され7年が経過した欧州の状況について情報収集するため欧州医薬品庁（EMA）を訪問し、その際の調査資料をもとに今後国内で実施可能と思われる小児用医薬品開発の方法論を検討した。

C. 研究結果

1. EMA訪問による情報収集

2014年3月12日にEMAを訪問し、小児医薬品部門（Paediatric Medicines Section:PMS）の責任者であるPaolo Tomasi氏はじめ各領域の担当者と面談の上、情報収集を行った（資料1）。

欧州では、2006年12月12日にPaediatric regulation (PR) が公布され、2007年1月26日から施行された。2007年7月4日に第1回の小児委員会（PDCO）が開催され、2012年6月には第50回のPDCOの開催に至っており、同年にPR施行5年の報告書が公表された。PRの基本はPDCOによる企業への開発要請権と小児用医薬品開発に対する企業へのインセンティブからなっている。医薬品を、新薬、既承認の医薬品で特許期限内にあるもの、稀少疾病用医薬品、既承認の医薬品で特許期限切れのもの4つのカテゴリーに分け、各々について小児用臨床試験計画の提出かwaiverの選択の義務化と特許期間の延長をインセンティブとして設定している。ただ、特許切れのものについては、義務は課せられず、10年間のデータの保護が保証されている。PDCOは欧州連合に加盟する国の中から指名された

専門家やEMAの職員以外の委員により構成された委員会、その他に3つのワーキンググループが活動を行っている。PDCOの事務局業務はPMSが担当し、委員会の開催、広報や情報提供などを行う。2012年の公表資料によると、これまでの企業の申請に対するPDCOからの開発要請は臨床試験の計画提出 (Paediatric Investigation Plan: PIP) が70%を占め、waiverを認めたのは30%ということであった。また、新薬に対するものが75%で既承認の医薬品に対しては25%であった。これらのうち小児への開発に至らなかったものは、開発が不要と判断されたもの4%、途中で取り下げられたもの12%を合わせて全体の16%くらい存在すると推定されるということであった。

これらの活動がどういう成果につながったかについて、PR施行前と比較したデータでは、施行前の2006年12月時点で承認されていた317の医薬品のうち小児適応が認められたものが34%、承認なく適応外使用されていたと思われるものが43%あったのに対し、2012年には70%の医薬品で小児を対象にした臨床試験が実施されるに至っていた。一方、PIP提出期限は第1相終了までとされているが、申請の3分の2は2ないし3年遅れることが多く、この点は今後の課題とされていた。

PDCOによるPIP変更の指示はほぼすべてに対し行われ、大きなところでは研究実施計画や、被験者数等多岐に及んでいる。さらに年齢層の追加や剤形の追加、第II相やIII相試験の追加などの要請もなされることがあったということであった。しかし、臨床試験そのものについての変更要請はほとんどなされておらず、主要評価

項目については90%の試験で、試験のデザインにおいては97%の試験で了承していた。また、医薬品の90%が新生児に使用されているにもかかわらず臨床試験が実施されない現状を踏まえ、PDCOは新生児を対象にした臨床試験の実施を当然のこととして要請している。小児の臨床試験を要請した395の医薬品のうち、新生児を対象にした試験の実施を要請したものは110品目で、全体の28%を占めた。内訳は最初からPIPを指示したものが15%あり、開発企業がwaiverを申し出た品目であってもPDCOは新生児のPIPを指示したものが13%であった。試験の目的のほとんどはPK/PDデータ、安全性、有効性等の情報収集のためであった。

このように欧州ではEMAを中心に小児医薬品開発においてかなりの成果をあげていることがデータとして明確に示されている。しかし、実際には企業は試験の進展の遅れ等の様々な理由で試験計画の変更を申し出ることが多いようで、また、規制当局と企業とで合意を得た試験であっても実施されなかったり、かなりの遅れの結果できなかつたりする危険性があるのも事実である。したがって、法制化がなされていても、基本的なところは規制当局や研究者、企業、そして患者のすべての関係者が協力していくことが不可欠であることを示しているといえよう。

2. 本邦の状況と方策

2001年4月から2014年12月までに薬事法上の承認がなされた医薬品の件数は1,082で、うち小児適応を有する医薬品の件数は260 (24.7%)であった。これを直近の4年9か月とそれ以前とで比較すると、2001年4月から2010年3月までに

薬事法上の承認がなされた医薬品の件数は496で、うち小児適応を有する医薬品の件数は87(17.5%)であったのに対し、2010年4月から2014年12月までに承認がなされた医薬品の件数は586で、うち小児適応を有する医薬品の件数は173(29.5%)と、小児適応を有する医薬品の割合が大きく増加した。2010年度(2010年4月から2011年3月)、2011年度(2011年4月から2012年3月)、2012年度(2012年4月から2013年3月)、2013年度(2013年4月から2014年3月)に承認された医薬品のうち小児適応を有する医薬品の割合は、各々24.6%、29.2%、32.8%、28.9%で、ほぼ順調に増加していた(図1)。しかし、これらの内訳をみると、臨床試験(治験)が実施されたものが78件(45.1%)であったのに対し、臨床試験がなく承認されたものが95件(54.9%)あった。臨床試験が実施された医薬品は、ワクチンが12品目、アレルギー疾患治療薬14品目、感染症治療薬13品目、てんかん等の神経疾患治療薬10品目、膠原病や悪性腫瘍治療薬5品目で、その他の医薬品が24品目であった。その他の医薬品24品目には夜尿症や低身長のような一般的な疾患からニーマンピック病や尿素サイクル異常といった希少疾病が含まれていた。また、脂肪委縮症は医師主導の治験として実施されていた。

以上の結果から、昨年度に報告したように小児を対象とした治験が実施され承認にいたった医薬品の数も対象疾患も増えてきているが、小児に対する用法・用量が記載された医薬品は全体の30%前後にとどまっていることや治験が実施されたものは小児適応を取得した医薬品の半数にも達していないことも明らかになっ

た。70%の医薬品で小児を対象とした臨床試験が実施されている欧州とは大きな開きがあり、この差を縮小していくには本邦においても小児を対象とした治験実施を法制化を含めた体制の整備が必要であることを示唆している。

D. 考察

上記の結果を踏まえ、本邦でも欧米のような小児用医薬品の開発を法制化していくことが不可欠になっていると判断される。このためには以下の項目について具体的に検討していく必要がある。

1) 小児用医薬品開発のための法制化に向けた取り組み(図2)

①小児用医薬品としての開発の必要性を検討するための枠組み作り

基本的にはすべての医薬品に対し、小児への開発を要請するが、その必要性については専門委員会で協議する。専門委員会は、医薬品ごとにその専門領域の委員により構成され、企業への配慮から、非公開で議事録の作成を行わないことを前提に開催される必要がある。現在同様の作業が医薬品の承認審査における専門協議で行われていることを受け、この専門委員会の事務局は行政機関に委託することになると考えられる。

②小児を対象とした臨床試験の実施あるいは開発の義務化について

基本的には、米国のBest Pharmaceuticals for Children Act (BPCA)やPediatric Research Equity Act (PREA)、欧州のPRを手本としたインセンティブ(半年間の特許権の保証、First trackでの審査)や開発の要請権(義務化)を法制化していくように働きかける。

現在PMDAに小児Working Group (WG)が組織されているが、EMAのPMSやFDAのPediatrics (team)と同様に、小児の開発企画から承認後の安全性評価までを横断的に把握し、助言できる機能を有する組織であることが望ましい。具体案として、小児用医薬品の開発相談や治験、承認審査の流れにおいてはこれまで通り審査チームが対応するが、審査チームに小児WGのメンバーが必ず存在することで求められる機能が発揮できると考えられる。

「新たな治験活性化5カ年計画」に難治性疾患や希少疾病、小児等の医薬品開発が盛り込まれており、こういった体制や組織造りの中で、行政に課せられた課題が達成できるものと期待される。特に新生児の領域は臨症薬理的にも治験の実施にあたっては他の年齢の小児とは異なるところが多いので、必要性の検討から臨床試験実施の細部に至るまで、取り残されることがないように十分な配慮と検討が必要である。

③企業が必要とするインセンティブとは

国内の状況にあったインセンティブについても考慮して提案する。この背景には、現在の再審査期間の延長は逆に小児の開発を遅らせる原因になっていたり、小児への開発に対する加算は小児用のみ適応され、市場として大きい成人の医薬品には加算されていない状況があり、小児用医薬品開発を企業に促進させるだけのインセンティブとはなっていない。また、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」から開発要請を受けた医薬品に対しては、薬価維持特例として加算されるにもかかわらず、成人と小児を同時に開発した場合には、

全くインセンティブがないといった矛盾も生じている。

小児用医薬品開発を推進させるためのインセンティブとしては、市場規模等が小さい小児用医薬品開発においても、開発コストを回収することが出来るように設定する等の配慮が必要であろう。具体的には、小児開発計画時に成人の再審査期間延長、小児適応取得時に成人の保護期間延長（後発品が発売されない期間）、小児の承認取得時から再審査期間終了まで成人及び小児の薬価改定免除、年齢による小児臨床試験の難しさや小児用製剤の開発の有無を考慮した成人薬価への加算などの方策が考えられる。

2) 学会やアカデミアの役割の明確化

①レジストリー（研究）の推進と臨床研究へのフィードバック

小児の関連学会でも進みつつある、あるいは企画されているレジストリー（研究）を推進し、その情報を臨床研究にフィードバックし活用できる体制を構築する必要がある。また小児治験ネットワークや学会あるいは地域で組織されている多施設共同研究を目的として現存するネットワークを統括し、マネジメントを行うことで活性化していく。できれば臨床研究支援や実施に関する情報提供、成果の公表等を積極的に行っていきたい。例えば、中川が事務局を務めた滋賀治験ネットワークを利用して行われた小児喘息の吸入ステロイドの治験では、大規模の中核病院よりクリニックの方が症例登録が進み、効率よく治験が実施されたが、一方では中央IRBを利用しなければならない、あるいはCRC等の支援をSMOから受けなければなら