

臨床試験実施前の試験デザイン，すなわち用量設定，採血時間，症例数，剤型等の決定や，承認審査や用法・用量の決定においてもファーマコメトリクスが特に小児領域で活用されている現状が明らかとなった．また，2014年に発出された E11 (R1) コンセプトペーパーでは，Model-Informed Drug Discovery Development (MID3) の概念が紹介されており，医薬品開発における数理的あるいは統計学的手法を用いたモデル解析の重要性が示されている．

そこで今年度は，ファーマコメトリクスに関する産官学の認識の共有化を目的に，リフレクションペーパー「小児領域の医薬品開発におけるファーマコメトリクスの活用について」の原案を作成することとした．

## B. 研究方法

分担班会議及びメール会議により，研究協力者からの意見を抽出した後，研究協力者間で分担して文献等の調査を行い，リフレクションペーパーの構成及び内容を決定した．また，米国における研究者主導の小児臨床試験ネットワーク (Pediatric Trial Network) の現状について調査するため，カリフォルニア大学サンディエゴ校及びデューク大学の視察を2014年10月に行った．

作成したリフレクションペーパー原案は，第35回日本臨床薬理学会学術総会におけるシンポジウムで学会発表を行うとともに，研究班会議及び小児科関連全体班会議において発表し，広く意見を収集した．

### (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，公表されたデータの評価であるため，該当しない．

## C. 研究結果

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〉，〈ソフトウェア一覧〉，〈参考文献〉を入れる予定である．

## D. 考察

小児領域の医薬品開発におけるファーマコメトリクスは，少数のサンプリングデータを定量的評価に用いることを可能にし，PK/PD 特性の把握と予測，成人から小児への外挿，様々な小児年齢層での予測，科学的文献や *in vitro*

／前臨床データの適切な利用等を可能とする。

小児医薬品開発におけるファーマコメトリクスの役割は、試験計画段階と試験結果の評価に大別できる。すなわち試験計画段階では、(a) 成人や外国人データからの外挿や、先行する臨床情報がない場合における PBPK の利用による小児用法用量の設定、(b) 症例数、最適採血時点、剤型等に関する試験デザインの決定が考えられる。さらに、臨床試験の実施時には必要に応じて、個々の患者における薬物血中濃度測定値に基づく投与量の最適化が行われる場合もある。試験実施後には、試験結果を科学的に評価する手段としてファーマコメトリクスが利用され、(c) 母集団 PK/PD を用いた平均的な薬物動態や応答性とその変動要因の探索、曝露応答解析を用いた有効性・安全性の証明に用いることができる。さらには、(d) 小児の承認用法用量を決定するための M&S が行われることが理想的で、日本においても臨床試験が行われていない用法用量での承認も将来的には可能になることが期待される。

日本ではファーマコメトリクスに対する認識・理解が欧米よりも遅れており、人材も不足している状況を鑑み、小児医薬品開発におけるファーマコメトリクスの今後の展望と課題について考察する。すなわち、全ての小児医薬品にファーマコメトリクスを積極的に活用することで、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、(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蒙と人材の育成が重要である。また、そのためにはワークショップの開催等による相互理解と問題意識／課題の共有化が必要である。さらに、(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、さらには(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を目指すべきである。さらに、(4) 適応外使用データ等既存

データの利用や、(5) 特許切れ医薬品に対しては、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)も重要と考える。また、(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・評価が必要と考えられる。一方で、(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も必要と考えられる。

本リフレクションペーパーが、小児医薬品開発に関わる企業、小児臨床医、規制当局、大学関係者間でのファーマコメトリクスの適正使用に関する認識の共有化に役立ち、今後の方向性を考える上で役立つことを期待する。

## E. 結論

リフレクションペーパー「小児領域におけるファーマコメトリクスの活用について」の原案を作成した。ファーマコメトリクスが、米国や EU では積極的に取り入れられ、有効に活用されている現状が明らかとなり、今後の日本における課題と展望を明らかにすることができた。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1) 論文発表

本研究に直接関連するものはなし

## 2) 学会発表等

- ・ 今井康彦, 長谷川真裕美, 江本千恵, 福田剛史, 矢野育子, 中村秀文: 小児領域の医薬品開発におけるファーマコメトリックスの活用に関するリフレクションペーパー (案). 第 35 回日本臨床薬理学会学術総会シンポジウム 17「小児臨床試験に関する最新のトピック-医薬品評価推進のために-」, 松山市. 平成 26 年 12 月 5 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

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  
平成 26 年度分担研究報告書

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

分担研究課題：小児におけるバイオ医薬品等の開発

研究分担者：森 雅亮（横浜市立大学附属市民総合医療センター・小児科）

研究協力者：武井修治（鹿児島大学・保健学科）

岩田直美（あいち小児保健医療総合センター・感染免疫科）

金子詩子（新潟大学・小児科）

佐藤淳子（医薬品医療機器総合機構国際部）

研究内容の要旨

本年度の研究目標は、「小児において開発承認されたバイオ医薬品の国内外での情報収集」を行うことで、本邦でのバイオ医薬品の開発は世界に先駆けて、あるいは世界とほぼ同時に進められているかを検証することであった。分担研究者が専門とする小児リウマチ領域では、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。

その結果に基づいて、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。

A. 研究目的

本年度の研究目標は、「小児において開発承認されたバイオ医薬品の国内外での情報収集」を行うことで、本邦でのバイオ医薬品の開発は世界に先駆けて、あるいは世界とほぼ同時に進められているかを検証することである。

B. 研究方法

分担研究者が専門とする小児リウマチ領域では、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。今回、これら 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、いわゆる「ドラッグ・ラグ」について検討した。

### C. 研究結果

#### 1) トシリズマブ (図 1, 2)

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 (図 3, 4)

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 (図 5-7)

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 (図 8-10)

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。

### D. 考察

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 年という短期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をもった。

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治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、2011 年の臨床開発期間の中央値は 42.2 か月（3.5 年）、審査期間の中央値は 10.1 か月（0.8 年）であり、審査期間では 2010 年に比べ 4.7 か月短縮され、2000 年の調査以来最も短い期間であったと報告されている。今回検討した二薬剤の開発にこの時期が相当したか否かの違いに、承認までの「ドラッグ・ラグ」が反映されたと考えられる。その意味では、当局における「開発から承認までの期間」を短縮する試みは確実に「ドラッグ・ラグ」に対して奏を功したと考えてよいだろう。

また、本邦で新しい疾患での適応拡大がなされたパリビズマブについては、今後海外で正式に追加承認の取得に動くのか、保険償還を目指していくのか、注目されることである。

### E. 結論

今年度は、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」に研究の重点を置くこととした。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1) 論文発表

1. Mori M, et al. Risks and prevention of severe RS virus infection among children with immunodeficiency and Down's syndrome. *J Infect Chemother.* 20:455-9,2014
  2. Mori M, et al. Palivizumab use in Japanese infants and children with immunocompromised conditions. *Pediatr Infect Dis J.* 33:1183-5, 2014
  3. 森 雅亮, 他. 免疫不全児およびダウン症候群におけるRSウイルス感染重症化リスクとその感染予防 *日児誌* 118:9-16, 2014
  4. 森 雅亮. 免疫不全およびダウン症候群へのパリビズマブの適応追加. *小児リウマチ* 5:4-8, 2014.
- ##### 2) 学会発表等
1. 森 雅亮. JIA 研修会. 本邦におけるエタネルセプト承認後の軌跡 ～小児・成人の現状と今後の展望～. 第 24 回日本小児リウマチ学会. 10月5日. 仙台

2. Mori M. From medial spot of view. Session 5: Is the risk management plan really effective? 11<sup>th</sup> Annual Meeting DIA Japan 2014. Nov 18<sup>th</sup>. Tokyo

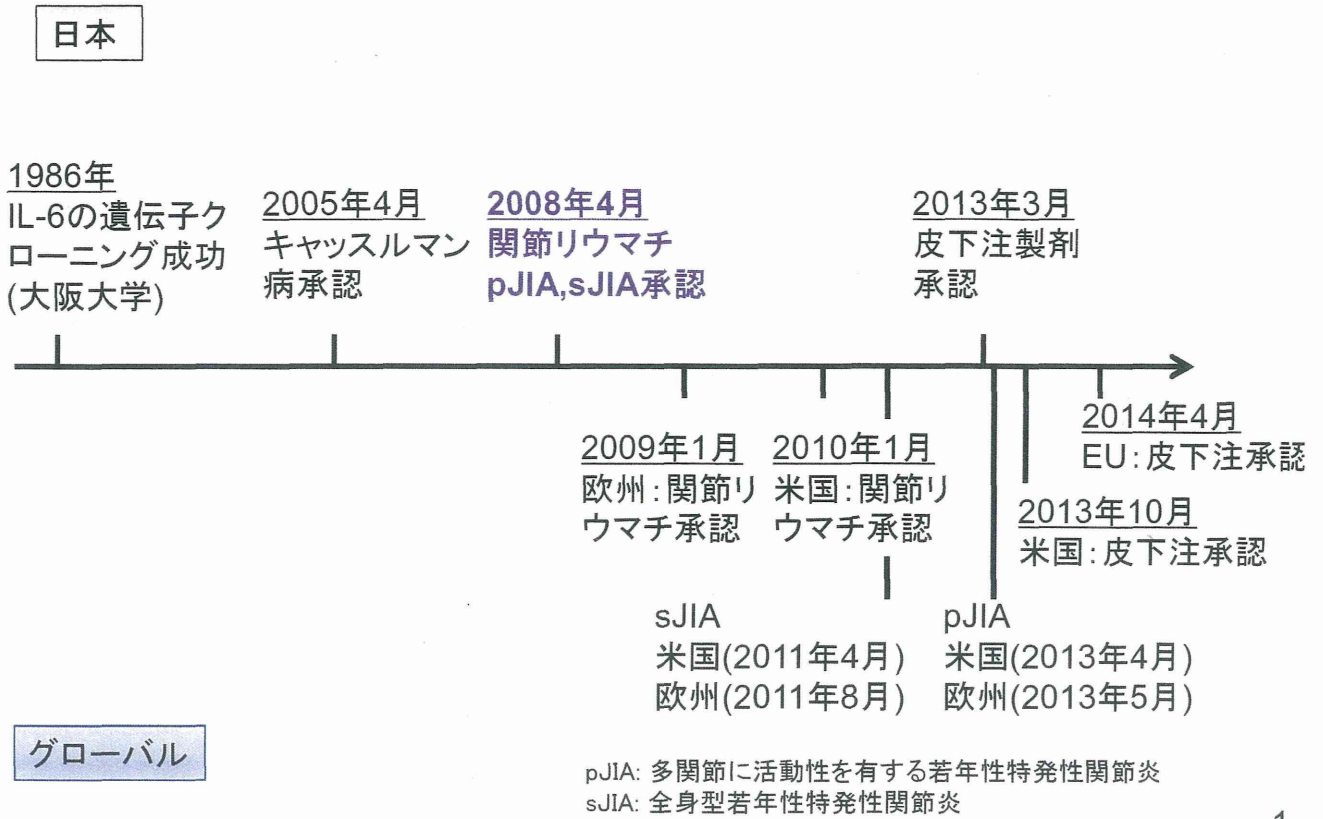
3. 森 雅亮. トランスレーショナルリサーチの臨床応用－先進医療と医師主導治験－. 小児におけるバイオ医薬品等の開発～若年性特発性関節炎に対するトシリズマブを一例として～. 第 24 回日本臨床精神神経薬理学会・第 44 回日本神経精神薬理学会. 10月21日. 名古屋

#### 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

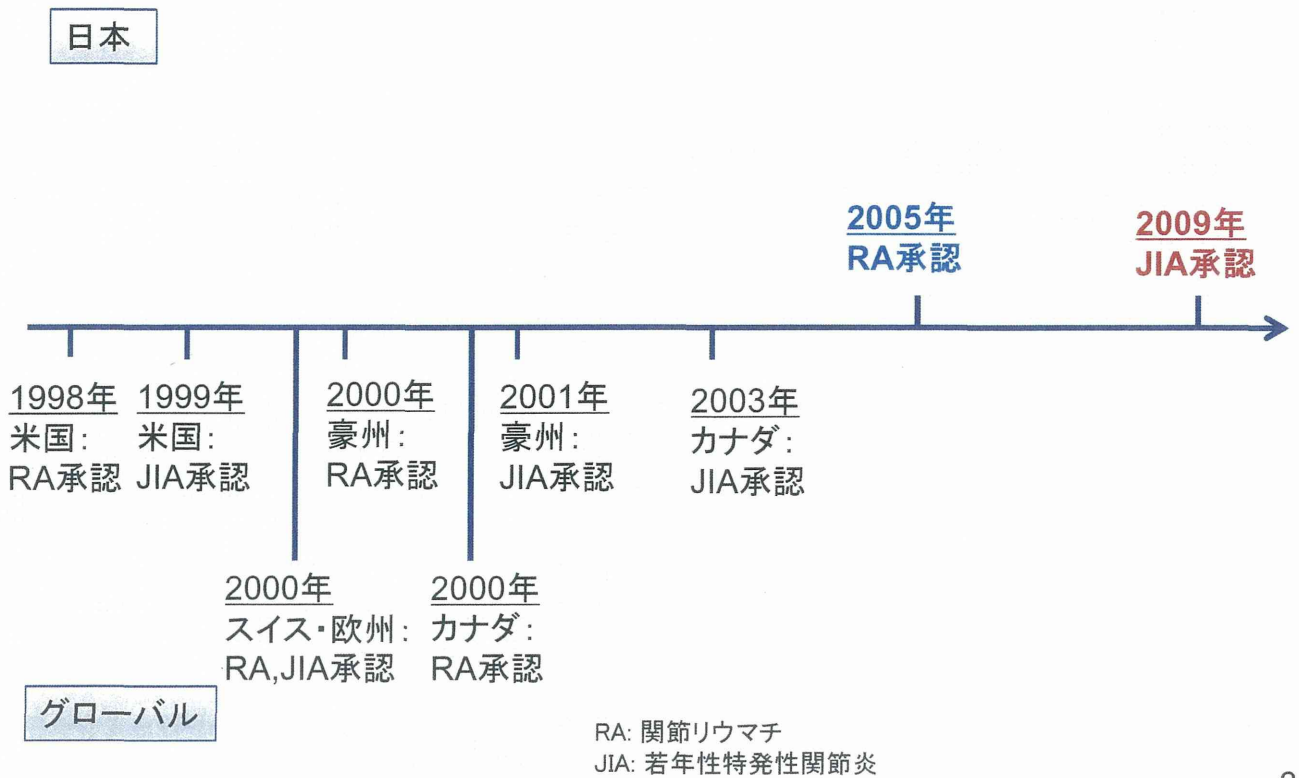
# 図1. トシリズマブの開発年表



# 図2. トシリズマブの承認プロセス

適応症	国内			海外			タイムラグ		
	第Ⅲ相試験開始時期	申請	承認	第Ⅲ相試験開始時期	承認	国	海外PⅢから国内PⅢ	海外承認から国内承認	国内申請から国内承認
キャッスルマン病		2003年4月	2005年4月	開発せず	開発せず	開発せず	日本先行	日本先行	日本先行
関節リウマチ	2003年3月	2006年4月	2008年4月	2005年2月	2010年1月 / 2009年1月	米国 / EU	日本先行	日本先行	日本先行
pJIA	2004年11月	2006年4月	2008年4月	2009年10月	2013年4月 / 2013年5月	米国 / EU	日本先行	日本先行	日本先行
sJIA	2004年5月	2006年4月	2008年4月	2008年3月	2011年4月 / 2011年8月	米国 / EU	日本先行	日本先行	日本先行
皮下注射関節リウマチ	2010年4月	2012年3月	2013年3月	2010年9月	2013年10月 / 2014年4月	米国 / EU	日本先行	日本先行	日本先行

### 図3. エタネルセプトの開発年表

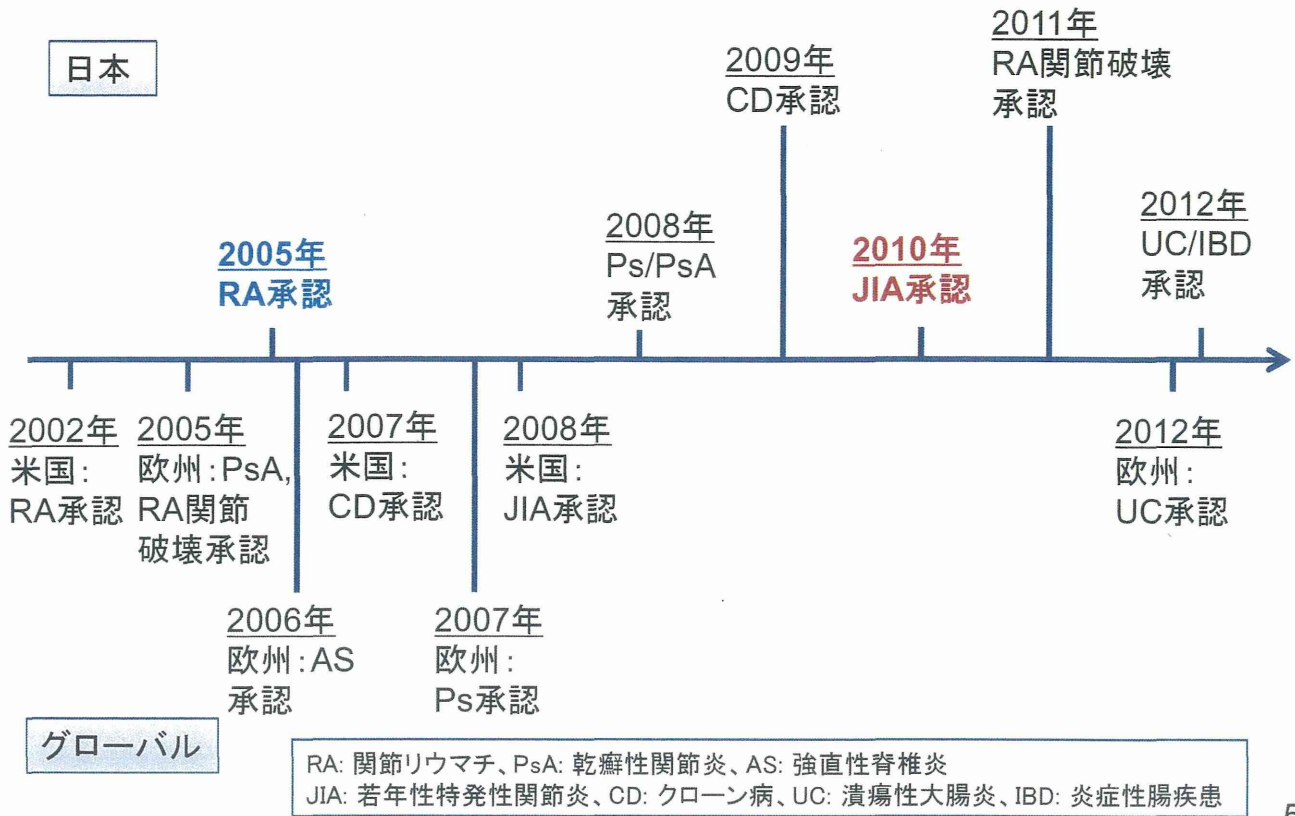


### 図4. 本邦におけるエタネルセプトの承認プロセス

	効能効果	申請年月日	部会年月	承認年月日	タイムラグ
1	関節リウマチ (既存治療で効果不十分な 場合に限る)	2002.11.18	2004.10	2005.01.09	—
2	多関節に活動性を有する 若年性特発性関節炎 (既存治療で効果不十分な 場合に限る)	2006.11.17	2009.04	2009.07.07	4年6か月



# 図5. アダリムマブの開発年表



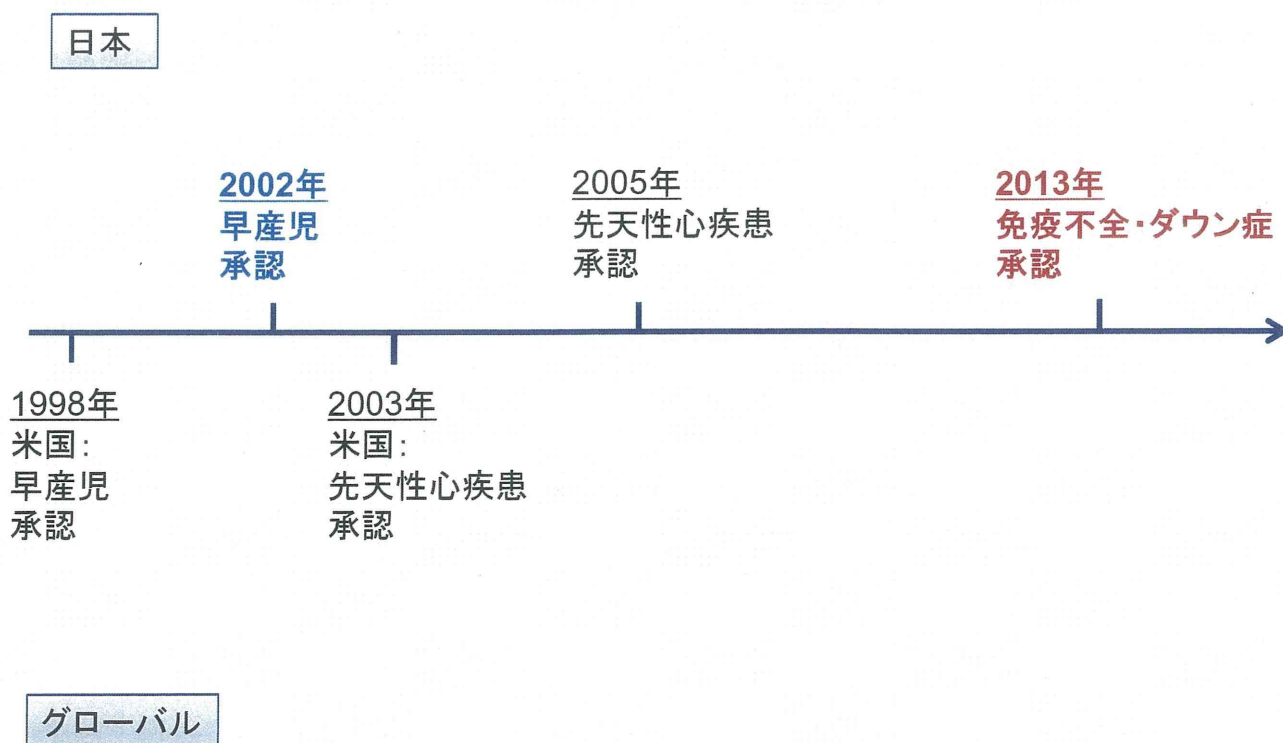
# 図6. アダリムマブの国内外の承認プロセス(1)

ヒュミラ皮下注 シリンジ0.8mL		適応症	海外			国内		
40mg	20mg		第Ⅲ相 試験 開始時期	承認	国	第Ⅲ相 試験 開始時期	申請	承認
○		RA	20XX年 X月	2002年 12月	米国	2004年 2月	2005年 12月	2008年 4月
○		Ps/PsA	不明	2007年 12月/ 2005年 8月	EU	不明	2008年 5月	2010年 1月
○		As	2004年 1月	2006年 6月	EU	2008年 3月	2009年 10月	2010年 10月
○		CD	2002年 7月	2007年 2月	米国	2007年 1月	2009年 9月	2010年 10月
○	○	JIA	2002年 9月	2008年 2月	米国	2008年 5月	2010年 8月	2011年 7月
○		RA 関節破壊	2000年 12月	2005年 8月	EU	2009年 3月	2011年 9月	2012年 7月
○		IBD	-	-	-	2010年 10月	2012年 8月	2013年 5月
○		UC	2006年 11月	2012年 4月	EU	2009年 2月	2012年 3月	2013年 5月

## 図7. アダリムマブの国内外の承認プロセス(2)

適応症	タイムラグ			備考
	海外PⅢから国内PⅢ	海外承認から国内承認	国内申請から国内承認	
RA	不明	5年4か月	2年4か月	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験を、ICH E5ガイドラインに基づくブリッジング試験として実施し、海外臨床試験の外挿が可能と判断して、RAを効能効果とする製造販売承認申請を行った。
Ps/PsA	不明	2年/4年4か月	1年8か月	2008年以前に国内申請をあげていたが、RAでの承認前の為新薬扱いになってしまうので、RAでの承認取得後に再申請を行った。
As	4年2か月	4年4か月	1年	
CD	4年6か月	3年8か月	1年1か月	
<b>JIA</b>	<b>5年8か月</b>	<b>3年5か月</b>	<b>1年</b>	【「非臨床に関する資料」は新たに提出されていない】 JIAに対する適当な動物病態モデルが存在しない。新たな薬理試験は実施されず、成人を対象とする臨床試験、成熟動物を用いた毒性試験の結果から、不要と判断。
RA 関節破壊	8年4か月	6年11か月	10か月	RAの適応症変更 既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ → 関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)
IBD	-	-	9か月	海外での承認なし 2008年6月のペーチェット病友の会の要望書を受け、臨床試験を実施
UC	2年4か月	1年1か月	1年2か月	2012年10月に、日本消化器免疫学会、患者団体より早期承認の要望書が提出されている。 海外試験結果が出る前に計画された為、最終的に海外、国内データを総合的に評価した。

## 図8. パリビズマブの開発年表



## 図9. パリビズマブの国内外の承認プロセス(1)

製品名	適応症	海外			国内			治験タイムラグ		
		第I相試験	第II相試験	第III相試験	第I相試験開始時期	第II相試験開始時期	第III相試験開始時期	第I相試験開始時期	第II相試験開始時期	第III相試験開始時期
シナジス筋注用/筋注射液	早産児	94年12月～97年12月	95年11月～96年12月	96年11月～97年5月 (Impact-study)	99年5月～7月	2000年2月～6月		5年1ヵ月	4年3ヶ月	
	先天性心疾患			98年～02年 (Cardiac-study)			2003年10月～2004年3月			5年
	免疫不全	適応無	-	-	-	-	2011年8月～2012年4月	-	-	-
	ダウン症	適応無	-	-	-	-	2011年8月～2012年4月	-	-	-

## 図10. パリビズマブの国内外の承認プロセス(2)

製品名	適応症	海外承認日	国内承認日	承認タイムラグ
シナジス筋注用/筋注射液	早産児	1998年6月(米国)	2002年1月	3年6ヶ月
	先天性心疾患	2003年9月(米国)	2005年10月	2年1ヶ月
	免疫不全	-	2013年8月	-
	ダウン症	-	2013年8月	-

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現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

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

分担研究者：大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科 平野慎也

研究協力者：国立病院機構京都医療センター 小児科 河田 興

医薬品医療機器総合機構 佐藤 淳子

協和発酵キリン株式会社 秋山 裕一

研究要旨

小児集団、特にそのなかでも特殊な集団である新生児を対象とした治験あるいは臨床試験の活性化に結びつけるために、国内外での治験の実施状況および整備状況について調査をおこなった。海外での新生児を対象とした臨床試験、治験の状況を [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) のサイトを利用して調査した。またこれまでに我が国で行われてきた治験の状況、問題点について企業あるいは医師の視点から整理した。

また一方新生児臨床試験を行う上での施設の状況、特に小児医療施設（新生児集中治療室をもつ総合周産期母子医療センター100施設）を対象にして治験の実施の経験の有無、人材、治験支援体制などを含め現状の実態のアンケート調査をおこなった。

新生児対象の新薬開発、臨床試験は海外では積極的に行われているが、我が国では、実施体制、体制整備はまだまだ不十分であり、欧米との違いを認識するとともに新生児領域の治験・臨床試験の必要性の啓蒙を続けていく必要がある。

A. 研究目的

本研究の目的は、欧米の小児医薬品開発の流れを把握しつつ、小児科学会（分科会）、医薬品医療機器総合機構、日本製薬工業協会でのそれぞれの小児科領域の医薬品への取り組みを連携させ、新生児における治験・臨床試験の方法論や、新生児領域における適応拡大の方策について検討を行うことにある。

小児集団、特にそのなかでも特殊な集団である新生児を対象とした治験あるいは適応拡大に結びつく臨床試験の活性化に結びつけるために国内外の現状調査をおこなった。

B. 研究方法

① 海外での新生児を対象とした臨床研究の状況調査

諸外国、特に欧米での新生児を対象とした臨床研究の状況を調査するために欧州医薬品庁（European Medical Agency）がウェブサイトで公開している「欧州臨床試験データベース」（The European Clinical Trials Database：EudraCT）、ならびに米国 NIH が提供する臨床試験登録サイトである [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) を用いて小児の特に新生児での臨床試験の状況を調査した。

EudraCT にはプロトコルを含む臨床試験の情報が登録、公開されており、小児臨床試験についてもこのデータベースへの登録が義務化されている。Paediatric Investigation Plan (PIP) として合意された臨床試験のみならず、研究者がスポンサーとなるような試験も登録されており、2007年からは年間 350 程度の小児対象の臨床試験の登録がされているが、EudraCT は現在アクセス不能であった。

米国 NIH が提供している臨床試験登録サイトである ClinicalTrials.gov は、2000 年に開始され臨床試験に関するコンテンツを利用することのできるデータベースであり、米国国立公衆衛生研究所 (NIH) と米国医薬食品局 (FDA) が共同で、米国国立医学図書館 (NLM) を通じて、現在行われている治験及び臨床研究に関する情報を提供しているデータベースである。

国内の状況については大学病院医療情報ネットワーク研究センターの UMIN-CTR 上で公開されている臨床試験情報から情報を得た。

また、医薬品医療機器総合機構が公開している未承認薬データベースからも新生児を対象とする薬物について調査した。新生児領域で、海外で承認されているのに日本で使っていない薬の調査を行った。

## ② 国内で今まで行われた新生児（小児）領域での治験での問題点の整理

以下のような内容につき新生児（小児科）領域で薬剤の開発を行った経験のある企業から意見を収集した。

1. 開発薬
2. 開発プロジェクト開始時期
3. 治験期間
4. 申請時期

5. PMDA 対面助言時期
6. 承認時期
7. 販売開始時期
8. 開発初期の開発担当者数（凡そ）
9. 企業の開発費用（凡そ）
10. 薬価
11. 販売実績（対象患者数）
12. 企業から見た申請・審査の問題点・改善の希望
13. 治験実施施設数と被験者数
14. 血中濃度測定の有無
15. 同意取得での問題点（責任医師・分担医師およびCRCからの報告）
16. 治験実施施設での問題点（IRB、治験担当医師、コーディネーター、担当者、文書など）
17. 治験実施そのものの問題点、反省点（実施計画や治験薬、進捗管理などについて）
18. 治験終了後の担当者としての感想

## ③ 我が国での新生児医療施設（NICU）の現状調査

治験の実施の経験の有無、人材、治験支援体制など、臨床試験でなく薬物開発を目的とした実施体制についての現状について明らかにする事を目的に我が国の総合周産期母子医療センター100 施設を対象にアンケート調査を行った。（資料 1）

## ④ 海外での新生児治験（開発）の実態・現状・施設の調査（施設訪問）

2015/3/9-2015/3/12 の期間、米国食品医薬品局 (FDA)、米国国立小児保健衛生研究所 NICHD、および Tufts Univ. を訪問し、我が国の小児を対象とした薬物の開発の現状

を、また米国での小児治験、新生児を対象とした治験のインフラストラクチャーならびに実施状況について情報交換する予定である。

## C. 研究結果

### ① 海外での新生児領域での開発状況

Clinical trials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>) のサイトで以下の検索条件を用いて行った。(2015/01/28)

Search terms: Neonate

Recruitment: All studies

Study results: all studies

Study type: all studies

Intervention: drugs

Gender: all studies

Child (birth -17)

First received from 01/01/2012

Last updated from 01/01/2012

その結果327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 caseを除くと283例であった。研究資金としては以下の4つのタイプが選択肢としてあげられており、

1. National Institutes of Health (NIH)
2. Other U.S. Federal Agency
3. Industry (pharmaceutical and device companies)
4. All others (including individuals, universities, and community-based organizations)

これらのうち1. 2. 3. かつintervention study に限って絞り込んだ。結果50個の臨床研究がヒットした。そのうちphase3以上のスタディは17個であった。(資料2)

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

Clinical trials.govではcystic fibrosisに関する臨床研究が多かったとはいえ、我が国とはその数において差があるようである。

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。未承認薬データベースは2009年4月以降に米国または欧州で承認された医薬品のうちわが国での未承認薬のデータベースであり、米国ではFDA\_HPにあるSearch Drug Approvals by Month Using Drugs@FDAよりNDA Chemical Typesが1 (New molecular entity NME) およびBiologics license application (BLA) として承認されたもので、欧州ではEMA\_HPにあるEuropean public assessment reports等よりNew Active Substance (NAS) として承認

されたものを調査対象としている。(ワクチンを除く)

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。

## ② 国内で今まで行われた新生児（小児）での治験での問題点の整理

今までに行われた治験、特に以下の5つの薬物について情報を得ることができた。

「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

「ノーベルパール」：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

「アイノフロー吸入用」についてはかなり以前の治験であり、直接企業の意見を聴取することはできなかったが、開発への主導を持った臨床施設の意見としては、企業においても治験経験がすくなかった、対象は新生児というマーケットが小さい上で、さらに肺高血圧症という特殊な病態であり症例数が少ないので企業本体のバックアップが少なかった、企業の中での今回の治験に対する優先性が低い、などが指摘されていた。またNICUの臨床の現場が、電子カルテなどを含めて煩雑であること、またその煩雑さゆえに治験参加自体への意欲低下からエントリーできそうな患者がいても見送ってしまうというような現場の消極的な姿勢もあげられていた。このような点での解決策としては、治験専任のナースがいれば、もう少し変わって

いたかもしれないという感想が聞かれた。

以下は、質問項目の中の、特に同意取得での問題点、実施施設での問題点、治験実施そのものの問題点についての記載からの整理抜粋である。

### 1) 同意取得での問題点（責任医師・分担医師・CRCからの意見）

- ・ “治験”という言葉だけで過剰に反応し拒絶するケースが多い（同意取得が困難）
- ・ 緊急処置が必要な疾患では、同意取得は非常に困難。発症頻度の少ない疾患では症例も非常に限られる。
- ・ 採血回数の多さゆえの同意取得困難があった。

### 2) 治験実施施設での問題点

- ・ 出来高払いの施設とそうでない施設があり、費用の割には症例が獲得できない場合があった。
- ・ 出来高払い施設のほうが質も高かった。
- ・ 治験期間中に責任医師が交代してしまった。
- ・ NICUで実施する試験では、医師間の情報伝達が重要である。分担医師として登録されていない医師にもきちんと情報共有されている施設と、そうでない施設では実施内容の質が異なった。（共有されている施設は大きなアクシデントもなく完了例が多かった）
- ・ SDVが予約制で、確保に時間がかかった。症例エントリーのタイミングが難しい疾患である場合は、もう少しタイムリーにSDVを実施できるように場所等の確保に配慮していただきたい。

- ・ CRCは治験担当医師へのコンタクトをもっと強めてほしい。
- ・ 責任医師間で合意した治験実施計画書であっても、特定の施設におけるIRBで当該実施計画書の修正があった場合、他のIRBが終了しているすべての施設のIRB審査のやり直しが発生する。
- ・ 電子カルテと紙カルテが混在している施設もありSDVが難しい施設があった。
- ・ 逸脱等を指摘すると過剰に反応するCRCがいた。

### 3) 治験実施そのものの問題点

- ・ 実施計画書に厳格さが欠ける項目があったこと、モニタリングで使用した EDC システムを十分活用できるような体制を組めなかったことが、反省点としてあげられる。
  - ・ 今後、Sampling SDV を検討していきたい。また、可能な限りモニターは、EDC やメールを介してクエリーや情報提供を進めていき、医療機関、メーカーの治験関係者の効率を高める必要がある。
  - ・ 新生児けいれんの評価は、成人におけるけいれんと異なり、極めて分かりにくい臨床症状を呈することが多い。そのため、脳波を測定することが最も信頼性が高いが、臨床試験で実施するのは困難であった。治験では、発作を動画撮影し、動画判定委員会において評価することで、少しでも偏りのない評価をするように努めた。本件は、実臨床下でも解決されていない。
  - ・ 承認申請のための治験実施ではないが、治験終了後～販売開始までの薬剤継続提供のため、わざわざ製造販売後臨床試験として実施せざるを得なかった。試験薬の再包装、継続的なモニタリング、医療機関への試験費用の支払いなど、実態を反映しないこのシステムを改善していただきたい。
- 4) その他
- 治験終了後の担当者としての感想として以下のような事が述べられていた。
- ・ 実施施設において、治験責任医師と治験事務局の関係が良好で、かつ当該治験を十分理解し積極的に治験に協力する CRC が少なくとも一人いる施設は、プロトコール違反が少なく、安定した試験成績が得られると考える。
  - ・ 成人での有効性が検証（又は確認）されている場合、あるいは海外や信頼性のある公表論文で小児の有効性が確認できる場合などのようなケースでは、ごく少数例の安全性とPKのみで審査してほしい。
  - ・ 新生児けいれんにおいて医師主導治験が実施されたが、治験調整医師及び実施医療機関の治験事務局は、想像以上に苦労された。医療現場において必要な薬剤であり、さらに企業が積極的に臨床試験を実施しない領域である。実施した医師及び医療機関について、十分メリットがあるような体制づくりを検討すべきであると考えます。
  - ・ 学会はともかく、患者友の会の会員の強い要望（早期承認取得）があり、治験においても非常に協力いただいた。先発品にはない小児における詳細な薬物動態データも得られた。患者会の協力がなければ、とてもできなかったと思う。なかには可能な限り小児、乳幼児の治験は避けたいと思うという意見もみられていた。
- ③ 我が国での新生児医療施設（NICU）の現状調査



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について述べる。(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
- ・ SMOを導入することが可能 13/21
- ・ IRBが設置されている 45/46
- ・ IRBに小児・新生児の専門家が含まれている 23/47
- ・ 治験実施の際の検査室の協力体制がある 34/46
- ・ 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
- ・ 薬剤開発の知識のあるスタッフがいる 7/47
- ・ 治験の実施可能性を評価できるスタッフがいる 22/47
- ・ 治験患者のスクリーニングに利用できるようなデータベースがある 24/47
- ・ NICUに病棟の専任薬剤師がいる 19/47
- ・ 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
- ・ 事務機能を有した専門部署(治験管理室など)がある 29/39
- ・ 治験関係書式の統一化がはかられている 29/39
- ・ 新生児の臨床試験でのプラセボに抵抗がある 10/34

○小児の新規の薬剤開発、適応外使用の問題についての意見

- ・ 海外で認可されているもので、実績があれば、定期的に適応の見直しをして使えるようになってほしい
- ・ 海外と比べると日本のハード・ソフトを含めたインフラの整備は遅れている
- ・ 企業にインセンティブを与えて進めるべき
- ・ 国費を使用しての薬剤開発、適応外使用に対する研究を推進すべき
- ・ 小児・新生児がマイノリティである限り、この領域での新薬開発、適応取得が進まないのは止むを得ない
- ・ 小児の用量や適応がなくても薬事の承認が下りる日本の現状は極めて問題が大きい
- ・ 小児用の薬剤の開発を推進すべき
- ・ 承認のステップにあまりにも時間を費やしすぎ
- ・ 文献やガイドライン、マニュアル等参考に使用適応を認めていただくことが最良”
- ・ 適応外使用の問題は海外治験も含めて国際的な取り組みが必要
- ・ 積極的に進めていくべき
- ・ 早急に整備すべき問題である。
- ・ 認可を受けた形で薬剤使用されることが望ましい
- ・ 必要に応じて薬事委員会に申請して承認を得てから使用するような対応を行っている
- ・ 保護者の同意が得られにくい。
- ・ 小児科医が多忙
- ・ もっと小児科が関心をもって対応しないとダメになる
- ・ 薬剤を新たに開発するより、成人のみの適応をまずはひろげてほしい。などがあげられた。

○新生児対象の臨床試験の負担軽減のために製薬企業に期待すること

- ・ 1件当たりの単価を高くする
- ・ CRCのようなデータ収集する人員の確保、データマネジメント部門の提供
- ・ 患者さんへの説明や同意取得に関する業務のサポート
- ・ 院内申請書類作成、データ整理等の治験の事務関係の補助
- ・ 海外の成績をそのまま利用できるようにしてほしい
- ・ 記載事項の（可能範囲）の単純化
- ・ できる限り少量の検体量、採血項目の最小化で評価できるような工夫が必要
- ・ 倫理面での配慮に気を付けてもらえるようなことをお願いしたい。
- ・ 施設→企業ではなく、企業の方から積極的に治験、試験に関わって頂きたい（利益相反の羽目を外さない程度に）
- ・ データ登録の簡便さ
- ・ 手続きの簡略化
- ・ 予算的な面での対応

○新生児を対象とした臨床試験で他の年齢層の臨床試験と異なる特有の問題点

- ・ 御家族への対応・出生時の状況を考慮して両親への精神的サポートが必要
- ・ 児への愛着形成が未成立の段階で同意取得しなければならないことのリスク
- ・ 緊急対応を要する場合に治験の説明をする時間がない
- ・ 帝王切開の場合、母の麻酔が切れるまで正常判断が困難
- ・ 対象患者の声（話や状況など）を直接聞くことができない点
- ・ 本人の同意が不可能（両親も生後間もない児への負担は嫌なのではないか）
- ・ 血液検査など検体の採取が必要な場合、

採血量に限界がある

- ・ 経験的に、主治医が必要を感じても、くじ引きで投与できないのはおかしい。RCTでなくていいのでは。
- ・ 検体採取（特に採血、血液量など）の困難性
- ・ ご家族にとって生まれた子どものみならず出産という大きな出来事（母の心理、体調等）を抱え、冷静判断できる環境ではない。子どもに対する想いのスタンスが父と母で異なる。
- ・ 出生、蘇生処置等の業務と臨床試験の説明が同時に行わなければならない点
- ・ 将来への影響が不明なので、長期フォローアップが必要
- ・ 新生児では、動態が不明確なこともあり、小児期とは細かい対応が必要と考える。また、保護者への説明にも十分注意がいる。
- ・ 絶対数が少ない中、同時に幾つも治験が並行で行われるため、症例数が得にくい。幾つもの同意書を取得する手間がかかる
- ・ 代諾者が父母であり、babyという特質を考えると同意が得難い。有害事象の基準が不明瞭。
- ・ ハイリスク児に関しては、エビデンスのないことも多く、最初にきちんとお話しすれば試験へのエントリーはしやすいと思う
- ・ 比較対照試験が行いにくい。同意が得られにくい。
- ・ より緊急性が高いことが多く、同意説明・同意確認を行う時間が短くむづかしい

○新生児関連の治験が増えた場合に医療施設として対応できるようにするために行政に期待すること

- ・ 経済的サポート+人的サポート
- ・ 小児への適応追加の年限を法制化すべき

- ・ 一般の方への広報活動
- ・ 医療施設とは独立した臨床研究を支援するセンターの設立と人員配置の整備
- ・ 県単位での治験に対する関わり
- ・ 書類の記入など雑務をしてくれるコーディネーター確保等
- ・ 専門スタッフの確保、人員確保のための予算補助など
- ・ 治験コーディネーターを周産期施設内に配置することに對し施設としてもインセンティブ（加算）を期待する
- ・ 治験専用のドクタークラークの配置
- ・ 治験での補助金
- ・ 治験の参加施設、体制のある施設には保険診療上の点数が加点されるシステムを要する
- ・ 治験を多く行っている施設に対する公的な支援・インセンティブ（たとえば診療報酬の上のせなど）
- ・ 治験を行う医療施設や、参加する被検者（患者）の保障を研究費や保険による保障ではなく、国からの保障としてほしい。医療施設と患者を保護（保障）するように制度立ててほしい
- ・ 補償の部分が、充分確保されていること

#### D. 考察

治験は製薬企業側、治験を受け入れる施設側、そしてその被験者となる患者さんという3つの立場の相互理解、協力体制があって始めてなりたつ。これは小児集団、そのなかでも特殊な集団である新生児を対象とした治験にかぎったことではない。臨床試験・治験が計画されていることはもちろんであるが、その実施と成功には協力施設でのインフラ、マンパワーが大きく影響する。

今回の調査を見ても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わかった。この背景にある

ものは、国としての新生児（小児）領域での治験の必要性の認識・指導、治験・臨床試験実施のインフラストラクチャープラス財政面での支援などの違いがあるのだろうとは推測されるが、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元に、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、米国の状況についての情報も入手しつつ比較検討を続ける必要がある。

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、ハード・ソフト両面において、その施設条件が高いレベルに規定されており、ハイリスク妊婦・新生児を扱うために高度な周産期医療の提供が可能であるとして認められている施設である。しかし治験・臨床研究となると、調査において一部明らかになったように、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。今回の調査の結果は広く新生児（小児）に携わる関係者には伝える必要があると感じた。また、どういった施設が適切なのかについては、今回は総合周産期母子医療センター100施設にアンケート調査をおこなったがその施設の治験・臨床研究実施のためのインフラ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も必要であるかもしれない。

## E. 結論

小児集団、特にそのなかでも特殊な集団である新生児を対象とした治験、あるいは適応拡大に結びつく臨床試験の活性化に結びつけるために、国内外での治験の実施状況および整備状況について調査をおこなった。海外での新生児を対象とした臨床試験、治験の状況をclinical trials.govのサイトを利用して調査した。またこれまでに我が国で行われてきた治験の状況、問題点について企業あるいは医師の視点から整理した。新生児臨床試験を行う上での施設の状況、特に各小児医療施設（新生児集中治療室をもつ総合周産期母子医療センター100施設を対象にして治験の実施の経験の有無、人材、治験支援体制などを含め現状の実態のアンケート調査をおこなった。

新生児対象の新薬開発、臨床試験は海外では積極的に行われているが、我が国では、実施体制、体制整備、人的物的財政的な支援はまだまだ不十分であり、欧米との違いを認識するとともに新生児領域の治験・臨床試験の必要性の啓蒙と国をあげて具体的な問題解決に向けて取り組んでいく必要がある。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1) 論文発表

特になし

### 2) 学会発表等

特になし

## 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