

# 小児用医薬品開発推進に向けて

公益社団法人日本小児科学会





# 背景

本邦において、小児に処方される医薬品の6-7割が適応外。

(森田ら 2003、藤田ら 2006)

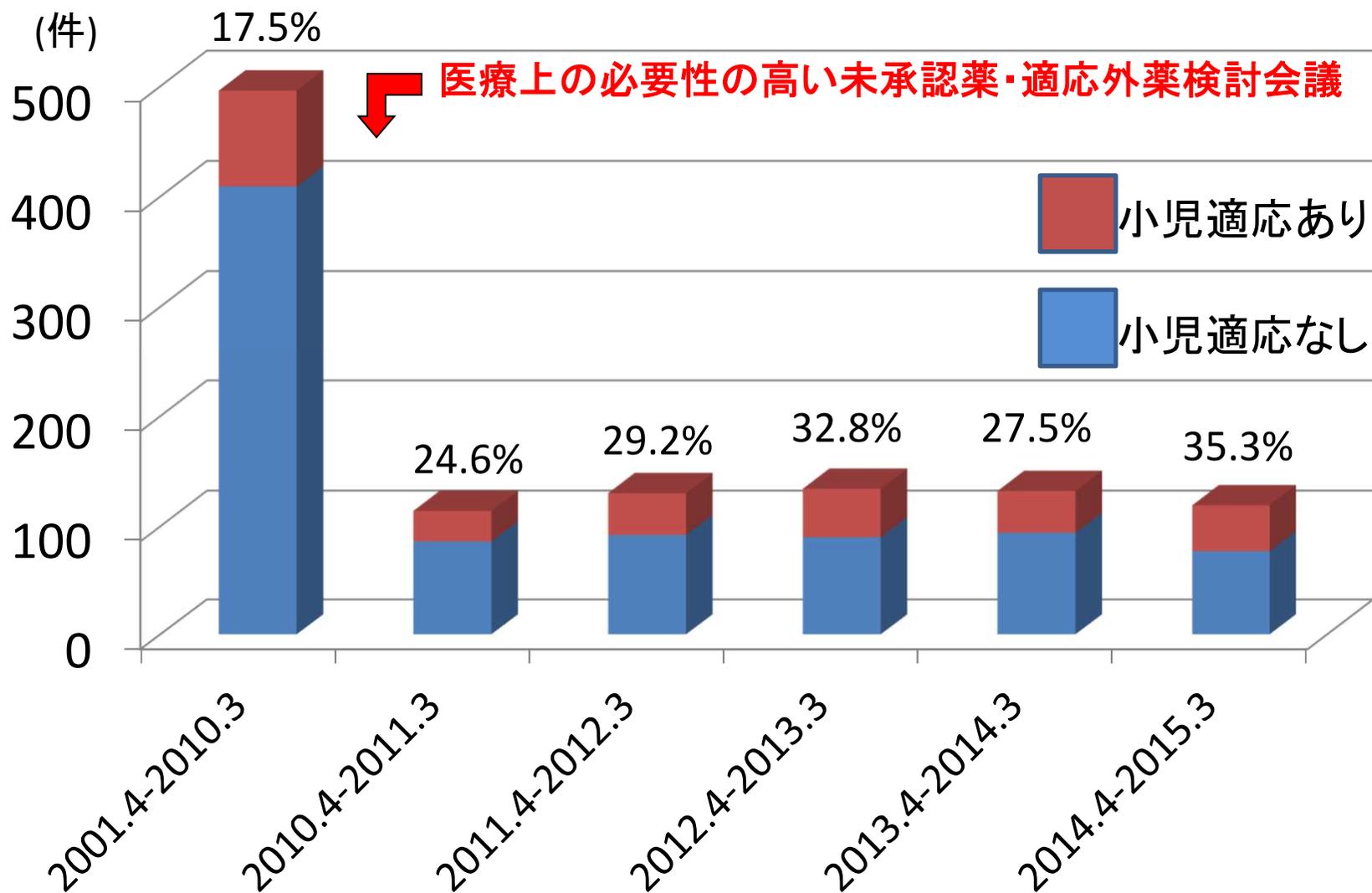
小児科医はこの20年間、適応外使用問題解決に向け取りくんできた。

1. 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議  
⇒ 約60の医薬品の小児適応
2. 医師主導治験の積極的实施
3. 小児科学会をハブとした小児医薬品開発ネットワーク 等

現状では、小児の用法・用量が記載されたものは全体の約30%にすぎない。また、小児剤形のない医薬品が多く存在している(現場の剤形変更⇒安定性、吸収、味などの問題)。



## 小児承認取得件数の推移





# 小児医薬品開発の推進に向けた提言

中川他：日本小児科学会誌120巻10号1453-1461(2016年)

---

AMED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事業(H25-H28)の検討成果として作成

- 1 行政への法制化の提案
- 2 小児への必要性を検討する組織の提案
- 3 PMDAに新たな「小児部門」組織化の要望
- 4 企業にとってのインセンティブの明確化
- 5 新生児を含むすべての年齢層での開発にむけた提案
- 6 レジストリー研究の推進とアーカイブの活用
- 7 治験実施体制の整備
- 8 臨床研究教育と人材育成
- 9 国民への啓発



# 小児医薬品開発の推進に向けた提言

中川雅生(日本小児科学会 前薬事委員長)他:  
日本小児科学会誌120巻10号1453-1461(2016年)

---

## 7 治験実施体制の整備

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、製薬企業のさまざまな治験の要請に対して、ひとつの窓口を通して対応できる体制の構築が必要となる。企業の開発意図が確認できれば、各学会や治験ネットワークで治験実施可能な施設を募り、治験実施体制を企業に提示することが効率のよい方法であろう。また現在は日本医師会治験促進センターが大規模治験ネットワークの事務局を担当しているが、小児を対象とした治験が実施可能なネットワークを中央登録し、日本医師会治験促進センターもしくは小児治験ネットワーク事務局が、これらさまざまなネットワークとの連携体制を強化し、組み込むか関連を深めることで企業が治験の依頼をしやすい環境整備を行い活性化していくことも一つの方策かもしれない。



# AMED 臨床研究・治験推進研究事業(H29-H31) 小児医薬品開発ネットワークの形成



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構  
Japan Agency for Medical Research and Development

本取り組みにより我が国における小児科領域の薬剤開発を促進する！

※1 AMED「医療研究開発革新基盤創成事業」(CICLE)

調査研究補助

※1

開発費を貸付補助

伴走型支援

小児領域における新薬開発促進のための  
医薬品選定等に関する研究班  
(研究開発代表者:高橋 孝雄(日本小児科学会会長))



日本小児科学会

研究事業事務局 ※2

必要に応じ連携

海外小児治験ネットワーク

事業終了後に原則年賦返済(無利子)

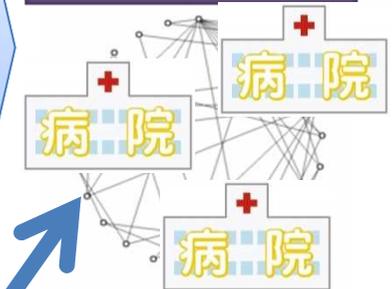
※1

各診療分野での小児効能・小児用量等の開発が必要な優先順位リスト(Priority list)の作成

製薬企業より10品目の支援依頼あり

小児治験ネットワーク

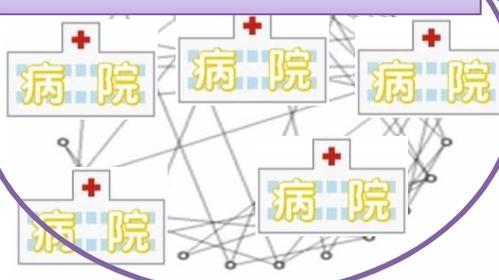
依頼品目の開発に協力



国際共同研究・国際共同治験

製薬企業

開発依頼



承認取得

※2 国立成育医療研究センターが支援



# 小児医薬品開発ネットワークの形成 ワーキンググループ参加分科会/関連学会

分科会／関連学会		WG代表所属	WG代表
1	日本新生児成育医学会	ほぼすべての疾患 領域をカバー	
2	日本小児循環器学会		
3	日本小児神経学会		
4	日本小児血液・がん学会		
5	日本小児アレルギー学会		
6	日本先天代謝異常学会		
7	日本小児腎臓病学会		
8	日本小児内分泌学会		
9	日本小児感染症学会		
10	日本小児呼吸器学会		
11	日本小児栄養消化器肝臓学会		
12	日本小児心身医学会		
13	日本小児精神神経学会		
14	日本小児東洋医学会		
15	日本小児リウマチ学会		
16	日本小児歯科学会		
17	日本小児外科学会		



## 小児医薬品開発ネットワーク 支援事務局(国立成育医療研究センター)

### 国立成育医療研究センター臨床研究センターに支援事務局を設置

- 日本小児科学会による開発医薬品の情報収集の実務を支援
- WGにおける医薬品の重要度等検討、リスト作成を支援
- 各WGによる実施可能性の予備的調査、治験の円滑な準備、開始及び実施への協力の作業に、専門的立場からアドバイス。必要であれば参画する。
- 企業と連携した進捗状況の把握：日本小児科学会に情報提供
- 企業からの委託により、小児治験ネットワーク（全国の小児病院等41施設加盟）事務局の経験とノウハウを活用した支援を実施
  - － 統一書式等を活用した手続きの支援
  - － ウェブ会議による治験説明会等のインフラ提供
  - － 中央治験審査委員会審議
  - － 進捗管理支援
  - － 治験進捗が思わしくない場合（企業からの要望があれば）、WGによる治験を促進するための具体的な方策の検討を専門的立場から支援し参加施設への周知徹底・治験参加施設を増やす等の対策を支援する。



AMED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事業(H25-H28)

## 特殊集団、特に新生児における治験・適応拡大について

研究開発分担者 大阪府立母子医療センター 平野慎也(現、学会薬事委員)

---

新生児を対象とした臨床試験が実施可能、もしくはやりやすくなるための医療機関として強化されるべき体制は何か(総合周産期母子医療センター100施設を対象としたアンケート調査結果:回収率52%)

- 臨床現場のスタッフの増員(現状では院内CRCが配置された施設は27/52)。
- 治験・臨床試験専門の人材確保。
- 治験に精通した人材確保の必要性。
- 説明と同意取得。データの管理・入力。患者支援、新生児の患者フォローのコーディネート業務や部門。
- 薬剤師のNICU配置や検査技師・臨床心理士なども数的時間的に充実させて欲しい。
- NICUでの多忙な診療から切り離して、治験・臨床試験が可能な体制(支援)の確保。
- 経済的なメリット。
- 治験進捗状況についての第3者機関による監視や、症例を統一(集積)しやすくするために治験のセンター化(集約化)を望む。



新生児のみならず、小児希少疾病開発においても、単施設の拠点化だけでは、インフラ強化としては不十分と考えられる。拠点での人材育成も重要であろう。



## 小児科領域という特定領域の拠点に期待すること(1)

---

- 臨床研究中核病院ですら小児希少疾病の開発の経験は必ずしも多くない ⇒ 特定領域拠点へのノウハウの集中と全国への提供
  - 現状では、小児専門施設へノウハウの提供と開発薬事アドバイス等の支援を依頼しているケースも多い
- 専門領域によっては、治験の経験がほとんどない領域や、過去に治験の進捗が思わしくなかった領域もある。
  - 特定領域拠点と経験のある医師のノウハウを提供することにより、治験成功可能性を上げる必要がある。
  - 特に、進捗が思わしくない場合には、その解決に向けての助言と協力を行える支援体制が必須。



## 小児科領域という特定領域の拠点に期待すること(2)

- ノウハウと経験の有る医療機関の更なる体制強化として
  - 対象疾患の多くは希少疾患であり、各領域の治験ネットワークとの連携による全国多施設での治験とならざるを得ず、拠点で治験に参加する患者数は多くないので、既存の臨床研究中核病院と同様の施設要件を求める必要はないのではないか。
  - 特定領域の拠点には、開発薬事、プロジェクト管理、プロトコル作成、研究支援等においても、小児領域特有の知識や経験をもつ人材が必要。さらに、各疾病領域の治験ネットワークの強化や取りまとめ機能、疾患レジストリーやバイオバンクを統合的に活用する体制が必要となるため、付加的な要件(これらの課題を考慮した要件)が必要ではないか。
  - 多施設での共同研究が必須であるため、中核となる施設以外に数施設の連携拠点が必要ではないか。
  - 拠点において、小児に特化した開発薬事、プロジェクト管理、プロトコル作成等の支援能力を有する人材や医師主導治験に精通した人材を育成することが重要。

# 日本小児臨床薬理学会推薦総説

## 本邦における小児医薬品開発推進のための提言

医療法人啓信会京都きづ川病院小児科<sup>1)</sup>, 国立病院機構本部総合研究センター治験研究部治験推進室<sup>2)</sup>, 国立病院機構京都医療センター小児科<sup>3)</sup>, 独立行政法人医薬品医療機器総合機構国際部国際規制情報調整課<sup>4)</sup>, 同 ワクチン等審査部<sup>5)</sup>, 大阪府立母子保健総合医療センター新生児科<sup>6)</sup>, 東京医科歯科大学薬害監視学講座<sup>7)</sup>, 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<sup>8)</sup>

中川 雅生<sup>1)</sup> 土田 尚<sup>2)</sup> 河田 興<sup>3)</sup> 佐藤 淳子<sup>4)</sup>  
崎山美知代<sup>5)</sup> 平野 慎也<sup>6)</sup> 森 雅亮<sup>7)</sup> 中村 秀文<sup>8)</sup>

キーワード：小児医薬品開発推進, (開発要請とインセンティブの) 法制化, 小児部門, 専門委員会, 臨床試験実施体制整備

### はじめに

この数年, 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社会的に極めて意義深い.

欧米でも, かつては医薬品の添付文書に小児に対する用法・用量が記載されていない医薬品が多く存在し, 小児の適応外使用に関する問題は, 「小児は「治療上の孤児 (therapeutic orphan)」<sup>1)</sup>にある」と称され, いち早くから社会問題として取り上げられていた. 米国では2002年にBest Pharmaceuticals for Children Act (BPCA)<sup>2)</sup>が成立したことで, 小児用の医薬品開発を行った製薬企業には180日間の特許権の延長が認められるようになり, 製薬企業にとって小児用医薬品を開発することで得られる大きなインセンティブとなった. 一方, 2003年にはPediatric Research Equity Act of 2003 (PREA)<sup>3)</sup>が成立し, Food and Drug Administration (FDA) が製薬企業に対し小児を対象とした医薬品開発に向けた治験の要請権を持つことが認められた. BPCA, PREAにより米国における小児用医薬品開

発は大きく推進されることになり, これらは2007年のFDA Amendments Act of 2007 (FDAAA)<sup>4)</sup>及び2012年のFDA Safety and Innovation Act of 2012 (FDASIA)<sup>5)</sup>として引き継がれている. 1997年以降2011年2月までの間にこれらの小児法令に則って評価が行われ小児適応が拡大された医薬品数は399を数え, 小児の適応外使用を80%から50%まで減少させている<sup>6)</sup>.

欧州でも2007年にPaediatric Regulation (PR)<sup>7)</sup>が施行され, 製薬企業へ小児を対照とした医薬品開発の奨励と治験の要請権が認められたと同時に小児用医薬品の開発に対するインセンティブも保証されるようになった. これにより, 年間350から400件の小児を含む臨床試験実施計画書提出の要請がなされ, 5年間で395件の臨床試験が実施されている<sup>8)</sup>.

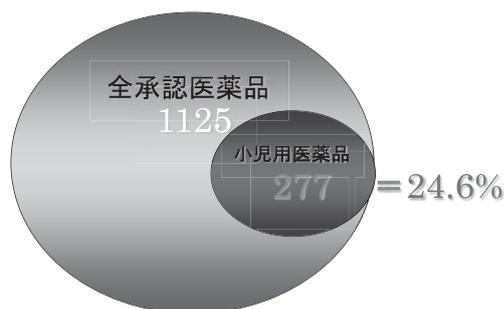
本リフレクションペーパーでは, 本邦の小児医薬品開発の現状を分析し, 欧米での小児医薬品開発促進のための法制化による効果を評価しながら本邦における小児医薬品開発推進の体制をいかに整備していくかを検討する. この中から, 行政や企業, 学会・アカデミアの役割を明確にし, 具体的な枠組み作りに向けた方策について提案したい. これらの提案が実現化され, 小児医薬品開発が推進されることを期待する.

### 本邦における小児医薬品開発と適応外使用の現状

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) のホームページに公開されている医療用医薬品の承認審査情報<sup>9)</sup>より, 2001年4月から2015年3月までの14

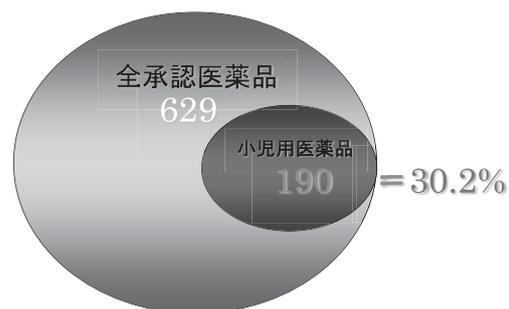
連絡先住所：〒610-0101 城陽市平川西六反26-1  
医療法人啓信会京都きづ川病院小児科

中川 雅生



医薬品医療機器総合機構HP審査報告書より

図1 医薬品承認の状況。医薬品医療機器総合機構のホームページに掲載されている医療用医薬品の承認情報によると、2001年4月から2015年3月までに適応拡大を含め新薬として承認された全医薬品数は1,125品目でそのうち小児への用法・用量が記載されているのは277品目(24.6%)であった。



医薬品医療機器総合機構HP審査報告書より

図2 医薬品承認の状況。2010年4月から2015年3月までの5年間に適応拡大を含め新薬として承認された全医薬品数は629品目でそのうち小児への用法・用量が記載されているのは190品目(30.2%)であった。

年間に承認された医薬品を調査し、審査報告書をもとに年齢等に制限があっても小児に対する用法・用量が明記された医薬品(以下、小児適応を有する医薬品とする)数と、それらが承認を得るにあたり提示されたエビデンス(承認申請資料)について検討した。

2001年4月から2015年3月までに「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」(薬機法、旧薬事法)上の承認がなされた医薬品の件数は1,125で、うち小児適応を有する医薬品の件数は277(24.6%)であった(図1)。これを直近の5年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2015年3月までに承認がなされた医薬品の件数は629で、うち小児適応を有する医薬品の件数は190(30.2%)と、小児適応を有する医薬品の割合が増加していた(図2)。この直近の5年間に承認された医薬品件数とそのうち小児適応を有する医薬品の割合の推移を各年度ごとにみると、承認件数は年々増加の傾向があり、小児適応を有する割合も2010年度24.6%、2011年度29.2%、2012年度32.8%、2013年度27.5%、2014年度35.3%と年々増加する傾向がみられた(図3)。

2010年4月から2015年3月までに小児適応を取得した190の医薬品について承認のため提出された申請資料を調査したところ、臨床試験(治験)が実施され、その成績が申請資料の一部に組み込まれたものが91件(47.9%)であったのに対し、臨床試験の成績がなく既存のデータに基づき承認されたものが99件(52.1%)あった(図4)。臨床試験が実施された医薬品は、ワクチンが14品目、アレルギー疾患治療薬17品目、感染症治療薬14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31品目であった。その他の医薬品31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。国際共同治験として実施され承認されたものも存在した。また、脂肪萎縮症は医師主導の治験として実施されていた。一方、臨床試験が実施されず承認された医薬品では、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(研4号、医薬審第104号)<sup>10)</sup>に基づき、いわゆる「医学薬学上の公知」として承認されたのが63件あり、そのうちの59件は「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」)<sup>11)</sup>での検討を経て承認に至っていた。これらの多くは既存のエビデンスにより「医学薬学上の公知」と判断されていたが、「検討会議」で使用実態調査が必要とされ実施されたのが10件あった。「医学薬学上の公知」以外では、国内では超希少疾病のため海外データのみに基づき承認されたのが18件、インフルエンザワクチン等成人データのみで承認されたのが13件、製法の変更のみが2件、有効成分含有量の変更が2件、海外文献のみに基づくもの、配合剤、後発バイオ製剤として各1件であった。これらと比較するため、2004年7月から2007年1月に承認された小児用医薬品の承認の根拠となった資料を調査したところ、小児を対象とした臨床試験(治験)が実施されたものが18品目(72.0%)であったのに対し、新たに臨床試験が実施されず承認されたものは7品目(28.0%)であった。臨床試験が実施されたのは、ワクチン、アレルギー疾患治療薬、抗菌薬であった。臨床試験が実施されなかった7品目のうち、「医学薬学上の公知」は3品目のみで、成人の臨床試験のみ、海外の臨床試験のみで承認されたのが各2品目あった。

以上の結果から、この数年間に小児医薬品の承認件

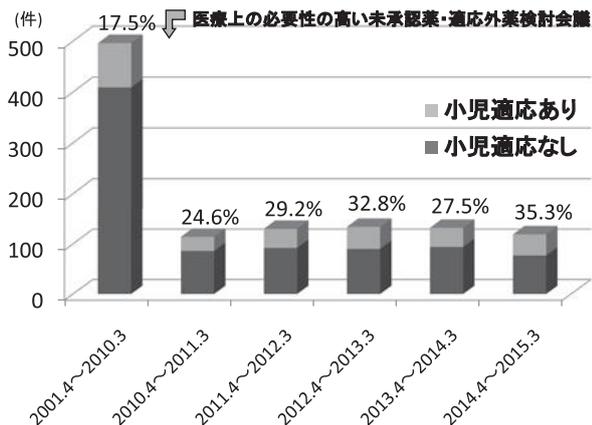


図3 最近の小児用医薬品開発の現状. 図1に示した14年間に承認された医薬品を2001年4月から2010年3月までとそれ以後の各年毎に分けてみたグラフである. 2001年4月から2010年3月までに承認された医薬品数は496品目でうち小児の用法・用量が記載されたものは87品目(17.5%)であったが, 以後, 承認される医薬品数, 小児の用法・用量が記載された医薬品数とも年々増加している. 棒グラフ上の数字は小児医薬品の占める比率.

数は増えていることが明らかになった. 特に2009年から厚生労働省の事業として, 欧米(最初は米, 英, 独, 仏の4か国とされたが, 第2回要望募集時から加, 豪の2か国が追加された)では使用が認められているが, 国内では承認されていない医薬品や適応(未承認薬・適応外薬)について, 医療上の必要性を評価するとともに, 公知申請への該当性を確認すること等により, 製薬企業による未承認薬・適応外薬の開発促進に資することを目的に開始された「検討会議」が小児への適応拡大に大きく貢献していると考えられるが, それだけではなく実際に治験が実施され承認された医薬品も増加している. 国内において, 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, それでも小児適応を有する医薬品は全体の約30%に過ぎず海外で新たに開発が進められている医薬品の国内承認を進めるには「検討会議」を通した要望や一部の既存の医薬品にみられる小児への適応拡大のための治験による小児医薬品開発の方法では限界があることが明らかである.

欧州における小児医薬品開発推進のための法整備の効果

小児用医薬品の開発が法制化され8年が経過した欧州の状況について情報収集するため2014年3月12日に欧州医薬品庁(European Medicines Agency :

<b>臨床試験実施</b>	<b>91品目(47.9%)</b> --- 18.2品目/年
ワクチン	14
アレルギー疾患治療薬	17
感染症治療薬	14
神経疾患(てんかん等)	10
膠原病・悪性腫瘍	5
その他	31(医師主導治験1, 国際共同治験6を含む)
<b>臨床試験なし</b>	<b>99品目(52.1%)</b>
医学薬学上公知	63(使用実態調査実施 10)
海外データのみ	16(国内超稀少疾病等)
成人データのみ	13(インフルエンザHA等)
製法変更	2
有効成分含有量変更	2
海外文献のみ	1
配合剤	1
後発バイオ	1

図4 2010年4月から2015年3月の5年間に承認された小児用医薬品190品目の内訳. 小児を対象とした臨床試験が実施され, 承認申請資料にそのデータが用いられたものは91品目あった. ワクチンや感染症治療薬, アレルギー疾患治療薬など小児に多い疾患だけでなく, 最近では難治性のてんかんや悪性腫瘍にも臨床試験が実施されてきている. 一方, 新たに小児の臨床試験が実施されずに承認されたのは99品目あり, うち63品目が既存のデータや海外での臨床試験結果, あるいは成人を対象とした臨床試験の結果に基づき医学薬学上の公知として承認されていた. このうち59品目が2010年に厚生労働省の事業として始まった「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」での検討を経て承認されていた.

EMA)を訪問し, 小児医薬品部門(Paediatric Medicines Section : PMS)の責任者はじめ各領域の担当者との面談の上, 情報収集を行った.

欧州では, 2006年12月12日にPR<sup>7)</sup>が公布され, 2012年にPR施行5年の報告書が公表された. PRの基本はPaediatric Committee(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, 希少疾病用医薬品, 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(Paediatric Investigation Plans : PIPs)提出が免除を決定し, 特許期間の延長をインセンティブとして設定している(図5). ただし, 特許切れのものについては, 開発義務は課せられず, 臨床試験を実施し承認(Paediatric use marketing authorization : PUMA)された場合には10年間のデータの保護が保証されることになっている. PDCOは欧州連合に加盟する国の中から指名された専門家で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からの開発要請の内訳は, PIP提出が70%を占め, 免除を認

(2007年1月26日より実働)

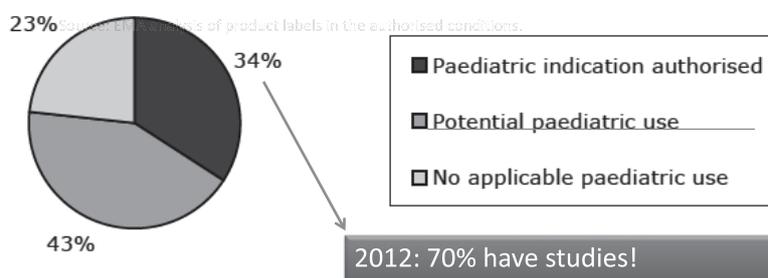
Type of product	Obligation	Incentive	Comments
<b>New# Medicinal product</b>	Paediatric Investigation Plan or Waiver	6 months extension of SPC (patent) *	Necessary for <b>validation</b> of application
<b>On Patent and authorized Medicine</b>	Paediatric Investigation Plan or Waiver	6 months extension of SPC (patent)*	When new indication or new route or new pharmaceutical form: necessary for <b>validation</b>
<b>Orphan Medicine</b>	Paediatric Investigation Plan or Waiver	2 additional years of market exclusivity*	In addition to 10 years
<b>Off patent Medicine</b>	None (voluntary PIP possible for PUMA)	10 years of data protection	Research funds <b>Paed. Use MA (PUMA)</b>

\*if compliance with PIP, information, approval EU-wide  
#according to GMA concept

(文献27)より引用、一部改変)

図5 欧州における小児用医薬品開発の義務化とインセンティブ。欧州では2007年1月から Paediatric Regulation が施行され、企業に対し小児用医薬品開発が義務化された。医薬品を、新薬、特許期間中の既承認医薬品、希少疾病用医薬品、特許期間の切れた医薬品の4タイプに分け、各々で小児の臨床開発計画書の提出か免除が決定されるとともに、6か月、あるいは2年間の特許期間の延長や10年間のデータの保護がインセンティブとして付与される。

Centrally authorised medicines (December 2006, N=317)



(文献12)より引用、一部改変)

図6 欧州における小児用医薬品開発に関する法制化前後の承認状況の変化。欧州において法制化される以前の2006年には小児への適応が認められたものは医薬品の34%にすぎず、43%は小児において適応外使用されていた。Paediatric Regulation 施行後の2012年には小児委員会 (PDCO) の要請に基づき、医薬品の70%に対し小児の臨床試験が実施されるに至った。

めたのは30%ということであった。また、新薬開発に対するものが75%で、既承認の医薬品の小児適応拡大に対するものは25%であった<sup>12)</sup>。しかし、調査時の情報ではすべてが小児への開発に至るわけではなく、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%くらい存在するとのことであった。

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年には承認申請された全医薬品の70%において小児を対象とした臨床試験が実施されるに至った(図6)。一方、PIP 提出期限は第I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、被験者数等の変更まで多岐に及んでいる。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ようである。しかし、臨床試

Table 2: Comparison of proposals versus PDCO requirements in respect of neonates.

Applications and PDCO opinions	Number	Proportion
• Applications proposing to study neonates	60	15%
• Applications proposing to waive neonates, but PDCO opinion requiring to study neonates	50	13%
All PDCO opinions requiring to study neonates	110	28%
Total PDCO opinions agreeing a PIP	395**	100%

Source: EMA applications and opinions. \*\* Excluding allergen products as these are not relevant for neonates.

(文献12)より引用、一部改変)

図7 欧州において小児委員会が新生児を対象とした臨床試験が必要と判断した件数。小児委員会は395の医薬品に対し小児を対象とした臨床試験計画の提出を要請したが、そのうち新生児を対象とした臨床試験計画書の提出を60の医薬品に要請し、免除を認めた50の医薬品と合わせて110(28%)の医薬品に対して新生児の臨床試験が必要と判断した。

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%の試験で了承されていた。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が必要と判断した場合には新生児を対象とした臨床試験の実施も要請している。小児の臨床試験を要請した395の医薬品のうち、新生児を対象とした試験の実施を要請したものは110件あり、全体の28%を占めた。内訳は最初からPIPを指示したものが60件(15%)、開発企業が免除を申し出た品目であってもPDCOが新生児のPIPを指示したものは50件(13%)あった(図7)。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であった。

このように欧州では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こと、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できなかっ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。

#### 本邦における小児医薬品開発推進のための提言

本邦における小児医薬品開発推進のため、以下の項目について具体的に対応案を提案したい。

(1) 小児用医薬品開発の奨励と小児を対象とした臨床試験の要請(義務化)

上記の本邦における小児医薬品開発の現状と欧州におけるPR施行後の調査結果を踏まえ、本邦において小児用医薬品開発のさらなる推進を図るためには欧米

のような法制化を進めることが不可欠になっていると判断される。基本的には、米国(FDA)のBCPA<sup>2)</sup>やPREA<sup>3)</sup>、欧州(EMA)のPR<sup>7)</sup>を参考にした開発の要請権(義務化)と国内の状況にあった製薬企業へのインセンティブ設定を法制化することが必須と考える。

小児用医薬品開発の奨励や要請を行う上で注意すべきことは、小児の開発と成人の開発は必ずしも並行するとは限らないという点である。欧州ではPDCOで合意されたPIPにしたがって小児の臨床試験が実施されていなければ成人の承認もされないということが問題となっているようで、成人と小児は切り離して考え、小児の開発が進まなくても成人の承認は検討されるべきと判断される。

また、すでに成人には既承認で小児への適応拡大が必要な医薬品についての対応を講じておくことも必要になる。再審査期間中のものについては、必要性を考慮したプライオリティリストを(2).2)で述べる専門委員会で作成し、企業への開発を要請する等の方策が考えられる。現在、本邦ではドラッグ・ラグや適応外使用問題解決のため「検討会議」が実施されているが、これを利用し発展させていくことも一案かもしれない。そのためには、開発企業へのインセンティブをどのように設定するかが極めて重要なカギとなる。また、再審査期間が終了したものについては、欧州のPUMAに該当するような開発を奨励するような事業が必要で、その推奨にあたって(2).2)で述べる専門委員会のような組織が不可欠となる。

#### (2) 組織改革

##### 1) 小児部門

小児用医薬品開発の要請は(2).2)で述べる専門委員会の指示決定に基づいて行われることが望ましいと考えられる。開発要請がなされると、小児に対する開発を具体的に進めていくため企業に助言できる組織が必要となる。現在PMDAに小児医薬品Working

Group (WG) が組織されているが、EMA の PMS や FDA の Pediatrics (team) と同様に、すべての小児用医薬品の開発企画から承認後の安全性評価までを縦断的に把握し、助言できる機能を有する「小児部門」の存在が不可欠となる。これまでの承認審査の流れにおいては小児用医薬品の開発相談や治験、承認審査を専門領域の審査チームが担当していたが、この業務を「小児部門」が主導し、専門領域の審査チームとは密な連携のもと確認をとりながら進めていくことが望ましい。そのためにはこの「小児部門」のメンバーがすべての専門領域の審査に参加するなど検討されるべきである。「新たな治験活性化5カ年計画」<sup>13)</sup>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。

## 2) 小児に必要な医薬品を検討するための公的組織の設立

基本的には承認申請されるすべての医薬品に対し(1)に基づき小児への開発を要請することが望ましい。しかし、中には小児に無い(あるいは小児に対し治療が行われない)疾患が開発対象とされる医薬品があるので、小児への開発の必要性については欧州の PDCO のようにその領域の学識経験者や薬物動態、製剤及び非臨床の専門家により構成される専門委員会が協議されるべきである。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ように、その決定指示が十分な効力を発揮するためには専門委員会は公的な認証を受けた組織として設立されるべきで、厚生労働省が組織し事務局として運営にあたるのが求められる。さらに、専門委員会は企業の機密事項を扱うことから、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かもしれない。

専門委員会は小児への開発の必要性を協議するが、その結果、開発要請が必要と判断された医薬品については、小児の開発計画を提出することが求められる。欧州において PIP 提出期限を第 I 相終了までとしたことで申請の3分の2が数年の遅れを生じた事を受け、基本的には成人の開発における前期第 II 相終了時に小児の開発の必要性に対する判断が行われることが望ましく、少なくとも第 II 相終了までにはその決定に基づき小児の開発計画が提出されるべきであろう。また専門委員会は開発の必要性や方向性について検討するが、実施計画書の内容については PMDA が吟味し、必要に応じ適宜修正を求めていくことが望ましい。さらには国際共同開発を進めるため、欧米での開発における PIP や Pediatric Study Plan (PSP) との整合性をとることが必要となろう。そのため、PMDA 内では「小児部門」が専門領域の審査チームと密な連携のもと、

海外の情報を把握し、調整の役割を果たしていくことが必要になる。

## (3) 企業にとってのインセンティブについての考察

欧米で小児への開発に対しインセンティブとして付与される特許権の延長は、欧米と状況が異なる本邦においては必ずしも欧米と同じだけのインセンティブとはならないことがある。また、現在の小児への開発にあたって認められる再審査期間の延長<sup>14)</sup>は、企業に対してインセンティブになっているものの、再審査期間後半の時期に小児に対する用法・用量設定の議論を開始するような状況もみられ、逆に小児の開発を遅らせる原因になっていること、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など、現在インセンティブとされているものは早期に小児用医薬品開発を企業に促せるものとはなっていない。「検討会議」から開発要請を受けた医薬品を開発した場合には「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」が与えられ、これは適応拡大を行った製薬企業の新薬の薬価を維持するというインセンティブとなり、各製薬企業の努力に結び付いたことで短期間に大きな成果を上げることができている。しかし、成人と小児で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が生じている。そこで企業にとって小児医薬品を開発するうえでのさらなるインセンティブを考える必要がある。早期に小児用医薬品開発を促すためのインセンティブとしては、小児に対する用法・用量設定に係る開発計画や承認取得時に与えられるだけでなく、成人と小児を同時に開発した場合にも適応され、かつ製薬企業の開発競争力を損なわないために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されるべきであろう。具体的には、

① 開発期間にかかわらず、小児開発計画時に成人の再審査期間の延長が認められる

② 小児適応取得時に成人の保護期間(後発品が発売されない期間)もあわせて延長される

③ 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が免除される

④ 年齢による小児臨床試験の難しさや小児用製剤開発(剤形を含む)の有無を考慮した成人薬価への加算

⑤ (2).2) で開発が必要と判断されたものの開発相談料は無料とし、申請手数料が減免される

などが考えられる。

他にも優先審査権を付与するバウチャー制度の導入などが考えられ、製薬企業からの合意が得られるインセンティブを見出すことが肝要である。

## (4) 新生児を含むすべての年齢層への対応

新生児の領域は臨床薬理学的にも治験の実施にあ

たっても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。昨今、新生児の領域でも臨床試験を積極的にを行い、新生児の疾病の治療や予防に取り組もうという国際的な動きがみられている<sup>15)</sup>。これに遅れをとらないためには、新生児領域での治験・臨床試験を行える施設の整備と治験の必要性の啓発、さらには新生児科医、製薬企業そして行政の相互理解を深めることが急務である。治験の経験のある施設に対し人的財政的整備をさらに進め、患者集積性を高めていくことが現実的であると考えられる。これに関する詳細については、同じ「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」の分担研究として「新生児領域における臨床試験、治験について」(分担研究者：平野慎也)に述べられているので参照されたい。

(5) データベース作成に向けたレジストリー研究の推進とアーカイブの活用

個々の学会で進みつつある、あるいは企画されているレジストリー(研究)を医薬品開発に利用できるような体制を整備していくことが不可欠である。基本的には各学会や研究グループでデータベースの管理を行い、治験等の臨床試験の依頼があればプライバシーに十分配慮しながら年齢や臨床経過等を提供していけることが医薬品開発に有用である。特にリウマチ性疾患等の難治性疾患に関してはこういった情報の収集が医薬品開発の促進を図る上で重要となる。本邦で推進を図るためには、欧米の Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO)<sup>16)</sup>や The Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance(CARRA)<sup>17)</sup>のようにNPO化するか、国あるいは公的な資金により運営されるようなシステム構築が必要であろう。データベース作成やアーカイブ化の実現による将来の活用法を含めこの課題の検討にあたり、情報提供や成果の公表等を積極的に行っていくことも考慮されるべきであろう。普及が進んだ電子カルテを利用したデータベース化を行うことも考慮されていく必要がある。

(6) 治験実施体制の整備

小児治験ネットワーク<sup>18)</sup>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、製薬企業のさまざまな治験の要請に対して、ひとつの窓口を通して対応できる体制の構築が必要となる。企業の開発意図が確認できれば、各学会や治験ネットワークで治験実施可能な施設を募り、治験実施体制を企業に提示することが効率のよい方法であろう。また現在は日本医師会治験促進センター<sup>19)</sup>が大規模治験ネットワークの事務局を担当して

いるが、小児を対象とした治験が実施可能なネットワークを中央登録し、日本医師会治験促進センターもしくは小児治験ネットワーク事務局が、これらさまざまなネットワークとの連携体制を強化し、企業が治験の依頼をしやすい環境整備を行うことも一つの方策かもしれない。

(7) 人材育成

治験をはじめとする臨床試験に精通した医師を育成することはアカデミアの極めて重要な役割である。中川ら<sup>20)</sup>は、790名の小児科医を対象とした調査の結果、「治験に取り組んでいる」と回答した医師は32.0%にすぎなかったが、「治験への参加は小児科医として必要」と回答したのは89.7%であったことを報告し、小児科医に対し治験をはじめとする臨床研究実施のための教育と環境を整えていくことが必要と結論している。最近では、臨床試験に担当医として参加するには研修やe-learningの受講を必須としている施設が増えてきた。これを全国規模で行うことは臨床試験の質を保つ上で不可欠と思われる。医学教育はもちろん、臨床研修や新しい専門医制度の中で臨床研究の教育を必須化し、試験による資格認定を考慮していくことも必要と考えられる。また、感染症やアレルギー疾患などクリニックで日常診療される疾患についても医薬品開発の推進策を考えていかねばならず、そのためには、CRC支援や医師の教育などの場が広く普及されねばならない。治験支援企業への協力要請にとどまらず、上に述べた専門医制度の中で考えていく必要がある。また小児治験ネットワーク等の小児治験・臨床研究の経験が豊富である医療機関において、医薬品開発の実地指導を出来るような体制を構築することも有効であると考えられる。

(8) 国民への啓発及び患者と保護者の参画

小児の医薬品の開発に治験が必要ということが、まだ国民に十分理解されていない現状がある<sup>21)22)</sup>。永縄ら<sup>21)</sup>は、5つの教育機関(小学校2,中学校2,高等学校1)に通学する生徒と保護者合わせて3,183名のうち、「小児を対象とした治験があるのを知っていた」と回答したのは513名(16.1%)であったと報告した。また木下ら<sup>22)</sup>の調査によれば、幼稚園児の保護者のうち、「小児を対象とした治験があるのを知っている」のは22%にすぎず、「治験に参加しない」と回答したのは半数(49.4%)であった。しかし、大野ら<sup>23)</sup>は、治験の認知度と治験参加の意思はよく相関することを報告しており、小児を対象とした治験があること、治療への貢献ができることを啓発していくことが肝要と考えられる。国策としてジェネリック医薬品の使用が新聞やテレビ等のマスコミを通じ広く国民に宣伝され普及したが、同様の方法で治験を国民に認知していただくこと

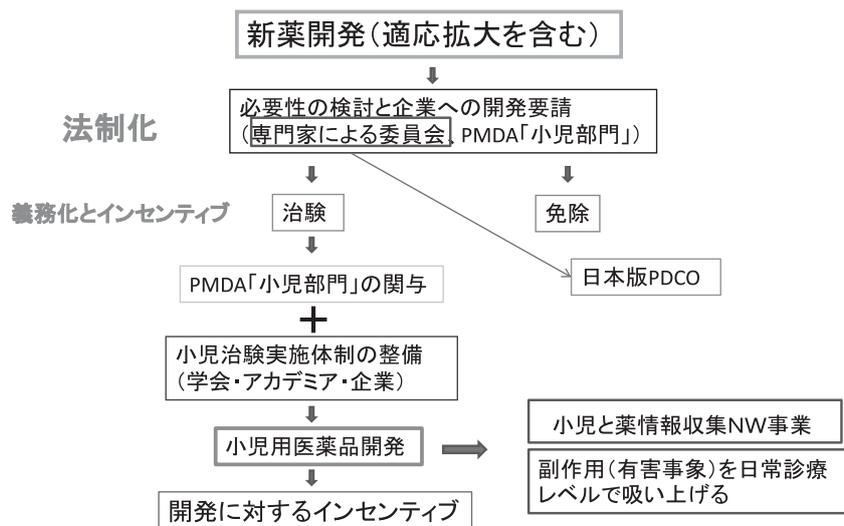


図8 小児用医薬品開発に向けた方法論。本邦において小児用医薬品開発を推進するには欧米と同様の法制化が必要である。そのためには小児への必要性を検討するための公的機関として専門委員会、さらに小児の開発相談から製造販売後の調査まで縦断的に関与する組織として医薬品医療機器総合機構内に小児部門の設置が不可欠である。そのうえで、小児を対象とした臨床試験実施体制の整備や国民への小児臨床試験の必要性についての啓発を行い、製造販売後の安全性までしっかり評価できる組織の構築が不可欠と考えられる。

は可能と考えられる。患者と保護者、または患者会の協力を得て国民への認知を深めること、被験者の登録を進めていくこと、さらによりよい医薬品開発の方策を検討することも必要となろう。欧米では International Children's Advisory Network (ICAN)<sup>24)</sup> や National Institute for Health Research, The Clinical Research Network (NIHR CRN)<sup>25)</sup> の Children Consumer Involvement Activities 等でこのような活動がすでに行われている。本邦においてもこのような取り組みが将来的には国策として位置づけられるよう働きかけていくべきと考える。

#### (9) 製薬企業の役割

製薬企業として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る。その中で、現存の製薬企業の組織体制にはどういった機能があり、さらには今後どういった機能が備えられる必要があるか等を検討していくべきと思われる。グローバル企業の中には、組織横断的な小児部門を設立している企業も出始めている。また米国製薬工業協会 (PhRMA) からの出資により NPO である Critical Path Institute に国際的小児臨床試験ネットワーク (Global Pediatric Clinical Trials Network) 設立のためのコンソーシアム<sup>26)</sup> が組織されることが 2015 年 7 月に決定される等、産官学が連携した医薬品開発ネットワーク構築に向けて、製

薬企業も大きな役割を果たそうとしている。我が国の製薬企業もこのような活動に乗り遅れることなく、産官学連携を進めていくべきであろう。

#### 今後の課題と展望

小児医薬品開発を推進するためには、すでに欧米で効果が証明されている法制度を本邦でも可及的速やかに施行することが不可欠な状況にきている。このリフレクションペーパーで提案してきたことを実現化するには、行政が中心となり企業やアカデミア、そして国民すべてで取り組む姿勢がなくてはならない (図 8)。欧米の制度が本邦にすべて利用できるわけではなく、本邦の医薬品開発制度に基づいた組織や枠組み作りが必要となるであろうし、企業にとっての真のインセンティブが何かを十分議論することが成功のカギを握るともいえよう。また、治験を実施するための環境が整備されていなければ実行することはできないので、人材育成と実施体制はアカデミアに課せられた極めて重要な課題である。同時に、小児医薬品開発において発生する倫理的配慮が不可欠となるので、同じ「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」の分担研究「小児医薬品開発における倫理的配慮に関する研究」(分担研究者：松井健志) の中で示されている「小児を対象とする臨床研究において求められる倫理的配慮の原則」に基づいた環境整備を行って

いくことも必要となろう。

これらがすべて整った時に、本邦の小児医薬品開発が欧米並みに進むと期待される。

なお、この提言は平成25、26年度厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業）「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」及び平成27年度日本医療研究開発機構研究費（研究開発代表者：中村秀文）の補助を受け、分担研究開発課題「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」において検討したものである。

#### 利益相反

平野慎也と森雅亮は日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項に則り開示します。平野は千寿製薬より100万円、森はMSD株式会社より1,504,562円。

また、森は東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生涯免疫難病学寄附講座の教授を務めており、この講座は、日本化薬株式会社から200万円、田辺三菱製薬株式会社から500万円、アツヴィ合同会社から250万円、中外製薬株式会社から1,000万円、東和薬品株式会社から300万円、ユーシービージャパン株式会社から500万円、あゆみ製薬株式会社から200万円、小野薬品工業株式会社から1,000万円、CSLベーリング株式会社から500万円、一般社団法人日本血液製剤機構から200万円の寄附金の支援を受けています。

その他の著者に関しては、日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

#### 文 献

- Shirkey H. Therapeutic orphans (Editorial comment). *J Pediatr* 1968 ; 2 : 119—120.
- <http://www.fda.gov/cder/pedistr/PL107-109.pdf>
- <http://www.fda.gov/cder/pedistr/S-650-PREA.pdf>
- <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm050006.htm>
- <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/SignificantAmendmentsstotheFDCA/FDASIA/default.htm>
- Milne C-P, Davis J. The pediatric studies initiative : After 15 years have we reached the limits of the law? *Clin Ther* 2014 ; 36 : 156—162.
- [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2006\\_1901/reg\\_2006\\_1901\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf)
- [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/06/WC500143984.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/06/WC500143984.pdf)
- 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, <http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0019.html>
- 適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて, <http://www.nihs.go.jp/mhlw/tuuchi/1999/990201/990201a.pdf>
- 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」, <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-iyaku.html?tid=128701>
- 5-year Report to the European Commission : [http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012-09\\_pediatric\\_report-annex1-2\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012-09_pediatric_report-annex1-2_en.pdf)
- 新たな治験活性化5カ年計画, <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/dl/s0330-5a.pdf>
- 再審査期間中の医薬品の取り扱いについて, [http://www.japal.org/contents/19990201\\_107.pdf](http://www.japal.org/contents/19990201_107.pdf)
- International Neonatal Consortium [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/events/2015/05/event\\_detail\\_001152.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2015/05/event_detail_001152.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3)
- [https://www.printo.it/filepdf/PRINTO\\_Bylaws\\_2005.pdf](https://www.printo.it/filepdf/PRINTO_Bylaws_2005.pdf)
- <https://carranetwork.org/https://www.carranetwork.org/>
- <https://pctn-portal.ctdms.ncchd.go.jp/portal/html/main/top/top.htm>
- 大規模治験ネットワーク（日本医師会治験促進センター）, <http://www.jmacct.med.or.jp/network/index.html>
- 中川雅生, 原 純子, 小島なみ子, 他. 小児用医薬品開発の現状および小児治験に対する医師の認識. *日本小児臨床薬理学会雑誌* 2009 ; 22 : 77—82.
- 永縄由美子, 中川雅生, 大野雅樹, 他. 小児治験の参加に対する促進要因と阻害要因—子どもと保護者の治験参加モチベーションに関するアンケート調査結果から—, *日本小児臨床薬理学会雑誌* 2009 ; 22 : 67—71.
- 木下博子, 原 純子, 藤本 保, 他. 小児治験の参加に対する促進要因と阻害要因（第2報）—乳幼児の保護者を対象とした特性不安の検査結果から—, *日本小児臨床薬理学会雑誌* 2009 ; 22 : 72—76.
- 大野雅樹. 小児の臨床研究/試験のためのインフォームド・アセント用器材作成に向けた教育プログラム作成—2. 子どもと保護者からみた治験参加のモチベーション—. 厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業 臨床研究基盤整備推進研究「小児の臨床研究推進に必要な人材育成と環境整備のための教育プログラム作成に関する研究」(主任研究者：中川雅生)平成19年度総括・分担研究報告書. 2008 : 135—214.
- <http://www.icanresearch.org>
- <https://www.crn.nihr.ac.uk/resources/evaluation-of-consumer-involvement-in-the-nihr-clinical-research-network-children-2013-2014/?h=9>
- <http://c-path.org/critical-path-institute-establishes-the-global-pediatric-clinical-trials-network-pre-launch-consortium/>
- Tomasi P, Four years of paediatric regulation in the European Union : experience and results, 第38回日本小児臨床薬理学会 2011. 11. 3 (大津)