

小児科診療 UP-to-DATE

2022年11月29日放送

小児医薬品開発ネットワークの活動

兵庫県立こども病院
院長 飯島 一誠

日本小児科学会とその関連学会が連携し、小児の医薬品開発に関する企業治験の実施をオールジャパン体制で支援する「小児医薬品開発ネットワーク」の概要をご紹介します。

小児に処方される医薬品の状況

わが国で、小児に処方される医薬品の6割～7割は適応外使用されています。別の言い方をしますと、小児を対象とした治験が行われなかったために、有効性や安全性が確認されず、添付文書に小児に対する用法・用量等が記載されないまま、小児に処方されている薬剤が6割～7割もあるということです。

これは、小児医療にとって、決して望ましいことではないので、わが国の小児科医は、この20年間、適応外使用問題の解決に取り組んできました。

具体的には、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で、これまで約60の医薬品の小児適応が認められましたし、医師主導治験等を積極的に実施することで、小児適応の拡大に努めてきました。

しかし、残念ながら、依然として、小児の用法・用量が添付文書に記載された医薬品は全体の約30%に過ぎません。また、小児剤形のない医薬品も多く存在しています。

小児医薬品開発の問題点

わが国において、小児に処方される医薬品の6-7割が適応外
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実施

依然として、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）

このような状況を鑑み、日本小児科学会薬事委員会委員長であった京都きづ川病院の中川雅生先生が中心となって「本邦における小児医薬品開発推進のための提言」が作成され、2016年に公表されました。その提言の大きな柱として、欧米と同様に、小児の医薬品開発を推奨し、開発要請とインセンティブの法制化を行うことと、小児医薬品開発を推進するための組織改革を行うことがあげられます。

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）

- ◆ 米国のBCPAやPREA、欧州のPRのような法制化が望ましい。
 - ※BCPA（Best Pharmaceuticals for Children Act）：2002年
→製薬企業は小児領域のデータを調査し、添付文書に記載する
 - ※PREA（Pediatric Research Equity Act）：2003年
→製薬企業に医薬品の小児領域での有効性・安全性の評価を義務化
 - ※PR（Paediatric Regulation）：2007年
- ▶ 欧米では、成人の医薬品開発をする際に同医薬品の小児での開発計画提出を義務化
 - 米国：Pediatric Study Plan（PSP）
 - 欧州：Paediatric Investigational Plan（PIP）
- ◆ 医薬品製造販売における規制が欧米と異なる日本において、欧米の制度におけるインセンティブが本当に企業の必要とするインセンティブとなり得るかどうか検討が必要
- ◆ 仮に欧米のように法制化されたとしても、小児治験を効率よく行える体制整備が必要

小児用医薬品の開発

米国では、2002年に、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りました。また、2003年には、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を認める法律であるPediatric Research Equity Act of 2003が成立し、米国における小児用医薬品開発は大きく推進されました。欧州でも2007年にPediatric Regulation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、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りました。これらの抜本的な改革により、欧米での小児に対する薬剤の適応外使用は大幅に減少しました。

このような事実から、わが国でも、小児の医薬品開発を推奨し、開発要請とインセンティブの法制化を行うことが重要であると思われます。ただ、医薬品製造販売における規制が欧米と異なる日本において、欧米の制度におけるインセンティブが本当に企業の必要とするインセンティブとなり得るかどうかは十分検討されるべきでしょう。また、仮に欧米のように法制化されたとしても、小児治験を効率よく行える体制整備が必要です。

本日、お話をさせていただく「小児医薬品開発ネットワーク」は、その組織改革の一環として、小児治験を効率よく行える体制を整備する目的で構築されたもので、日本小児科学会と小児科関連学会が連携し、小児の医薬品開発に関する企業治験の実施をオールジャパンで支援するものです。

2017年に、日本小児科学会は、当時の会長である高橋孝雄先生を研究開発代表者として、日本医療研究開発機構（AMED）の臨床研究・治験推進研究事業の公募課題「小児領域に

小児医薬品開発ネットワーク

製薬企業から情報提供（開発支援依頼）のあった医薬品について、

- ▶ 当該領域の専門家からなるWGを設置し臨床における重要度・開発優先度を評価
- ▶ 日本小児科学会より企業への開発要望
- ▶ 治験実施（治験実施施設の選定など）の支援

WG設立に同意した分科会・関連学会

| | |
|----|-----------------|
| 1 | 日本新生児救急医学会 |
| 2 | 日本小児神経学会 |
| 3 | 日本小児科医学会 |
| 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 | 日本小児皮膚科・小児皮膚科学会 |
| 12 | 日本小児心臓病学会 |
| 13 | 日本小児精神科医学会 |
| 14 | 日本小児産科医学会 |
| 15 | 日本小児リウマチ学会 |
| 16 | 日本小児科学会 |
| 17 | 日本小児外科学会 |
| 18 | 日本小児麻酔学会 |

AMED研究事業及び厚労省支援事業において、19品目の医薬品に係る開発支援要請（令和4年3月末現在）
要請からWG開催までおおむね1-2カ月（令和2年～3年）
開発準備・計画中～治験実施中のものまで、実践的な支援

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」に申請し、採択され「小児医薬品開発ネットワーク」を組織しました。この活動が一定の成果をもたらしたことが評価され、2020年度からは厚生労働省の支援事業となり、活動を展開しています。

この事業では、日本小児科学会が中心となり、その分科会や関連学会と協同でネットワークを組織し、製薬企業が開発を目指す、あるいは既に治験を実施中の医薬品について、その領域の専門家が、わが国での小児の診療における重要度等を検討し開発優先度を評価し、企業へ開発を要望するとともに、企業の治験実施の支援・協力を行う体制を構築することで、小児医薬品開発を推進することを目的としています。

小児医薬品開発ネットワークの活動の中心となるのは、日本小児科学会の薬事委員会ですが、学会事務局には医薬品開発・開発薬事の実務を支援する機能はないことから、この事業の事務局支援業務を国立成育医療研究センターに委託し、学会事務局と成育支援事務局間で情報共有しながら事業を進めています。

日本小児科学会薬事委員会は、関連学会と連携して小児医薬品開発を効率的かつ迅速に支援するために、全国からベストメンバーと考えられる、治験に理解のある小児科専門医と医療現場での実務支援の経験豊富な小児臨床研究コーディネーター（CRC）に参加していただき、専門領域ごとのワーキンググループを組織し、支援を行っています。

ワーキンググループによる評価・支援

1. 製薬企業から提供のあった小児医薬品開発計画により日本小児科学会薬事委員会が担当ワーキンググループ（WG）を決定
2. 得られた情報を基に各WGで医薬品の臨床上の優先度を評価。
3. WG開催時には、製薬企業開発担当者からの説明を受け、施設追加やプロトコル内容など適宜相談に応じることも可能。
4. 要望に応じて、複数回開催も可能

開発の優先度の表記法：
優先(優先的に支援)
通常(通常とされた場合も、可能な限り支援)

製薬企業の要望があれば、医学専門家や治験実施可能施設を紹介することも可能ですし、ワーキンググループのメンバー等が医薬品医療機器総合機構（PMDA）との相談に同席することも可能です。医学的な助言だけでなく、経験豊富なCRCが治験実施に関わる具体的なアドバイスを行うこともできます。さらに、開発初期から相談していただくことにより、わが国での実施が容易な、よりよい治験デザインとすることができると考えており、治験のコンセプトや骨子を定める段階から気軽に相談していただきたいと考えています。

専門領域によっては、過去に治験の進捗が思わしくなかった領域や、治験の経験がほとんどない領域もありますが、そのような領域に対しては、他の領域の治験経験豊富な小児科医がワーキンググループに参画したり、全国の主要な小児医療施設からなる小児治験ネットワークの事務局である国立成育医療研

製薬企業の治験の円滑実施を支援

1. 日本小児科学会事務局は、国立成育医療研究センター事務局と情報共有
2. WGと事務局は様々な企業からの要望に対応
 - ① 医学専門家の推薦
 - ② 施設選定支援
 - ③ PMDA治験相談への対応アドバイス・同席
 - ④ スタートアップ会議への出席
 - ⑤ 治験の進捗に問題があった場合、対応案についてアドバイス・模索 など
3. 小児治験ネットワークの活用も可能

究センターのスタッフ等がノウハウを提供することにより、治験成功の可能性を最大化させることを目指しており、進捗が思わしくない場合にも、その解決について最大限の助言と協力を行います。

小児治験ネットワークとの連携

小児治験ネットワークは、全国の小児病院を中心とした 55 施設、6,800 床からなる巨大な治験実施フィールドであり、その下部組織として小児 CRC の育成を行っている小児 CRC 部会も、厚生労働省の支援事業となった令和 2 年度から、小児医薬品開発ネットワークへの協力を開始しています。

すなわち、小児医薬品開発について専門的助言を行う小児医薬品開発ネットワークと治験実施フィールドである小児治験ネットワーク並びに小児 CRC 部会が協力して産官学連携による小児医薬品開発を促進する体制が構築されつつあります。

小児医薬品開発ネットワーク事業のこれまでの実績ですが、令和 4 年 3 月末までに 19 件の小児医薬品開発の開発優先度評価を行い、うち 18 件は優先と評価され、通常と評価された 1 件も、既に専門領域分科会が優先度が高いと評価し、支援を行っていたものであり、優先と同様に扱われ、すべての相談案件について可能な限りの支援を行ってきました。その結果、すでに承認申請に至った品目も出てきており、着実に成果が得られております。

薬機法の改正により、令和 2 年 9 月から、小児の用法用量設定といった医療上未充足な医療ニーズを満たす医薬品を特定用途医薬品として指定し、優先審査の対象とすること等が盛り込まれており、小児医薬品開発に関わるインセンティブについては、一定の進歩がありました。しかし、製薬企業に対する小児治験の要請権に関しては、依然として手つかずの状況です。近い将来、わが国でも、欧米と同様に、製薬企業に対する小児治験の要請権が法制化されることが期待されますが、その際に、小児医薬品の開発が滞りなく進むようインフラ等の整備を進めていく必要があります。今後も、日本小児科学会、厚生労働省、PMDA や製薬企業関係者による講演・パネルディスカッション等を定期的に開催し、最新情報などの発信・公開を継続することで、小児医薬品開発ネットワーク事業を、さらに発展させるべきだと考えています。

小児医薬品開発ネットワーク支援事業
小児治験ネットワークとの連携


- ▶ **小児治験ネットワーク**は、一般社団法人日本小児総合医療施設協議会加盟施設を中心に全国の小児病院等55施設が加盟し活動。
(加盟施設の小児病床数：6,800床) 本事業の運営に活用。
- ▶ **小児CRC部会**は、小児治験ネットワークの下部組織として設置され、小児CRCの養成・人材育成を実施。(会員数約160名) 令和2年度から本事業への協力を開始。

↓

小児開発について専門的助言を担う**小児医薬品開発ネットワーク**と治験実施フィールドである**小児治験ネットワーク**並びに**小児CRC部会**の連携も進み産官学連携による小児医薬品開発の更なる促進が期待

日本小児科学会 (小児医薬品開発ネットワーク) - 小児治験ネットワーク及び小児CRC部会の共催による
小児医薬品開発推進のためのシンポジウム開催 (2020.2.2)

アカデミア (日本小児科学会)、行政 (厚労省、PMDA) の職員や製薬企業関係者による講演・パネルディスカッションを通して最新情報など発信・公開 (170名が参加)
令和2年度は、COVID-19の影響もあり開催中止
令和3年度は、令和4年2月26日にウエブ開催



「小児科診療 UP-to-DATE」

<https://www.radionikkei.jp/uptodate/>