４．新たな開発戦略の工夫
（国際共同試験、小児開発など）

―臨床現場からの意見：小児科―

国立成育医療研究センター
器官病態系内科部　消化器科
新井勝大

早期発症IBD患者の処方薬

3歳男児　分類不能型腸炎

1. プレドニゾロン散　12mg分3
2. イムラン（粉砕）　25mg分1
3. メサラジン顆粒　750m
4. ビオラクチス散　2
5. ミヤBM細粒
6. マーズ
7. セ
8.
1. 服液10%　2ml分2
12. 服液　1ml分2
13. ンタール　1200Kcal
14. イントラリポス　50ml（2週毎）

サリドマイド

3歳男児　クローン病

1. プレドニゾロン散
2. ムラン（粉砕）
3. ナラジン顆粒
4. ルベックス細
5. ビオラクチス散
6. ビオフェルミン配合散
7. 大建中湯エキス顆粒　4g分3
8. 十全大補湯エキス顆粒　1.5g分3
9. 六君子湯エキス顆粒　2.5g分3
10. アルファロール散　0.5μg分1
11. セレン内服液　50μg分1
12. バクタ配合顆粒0.8g分2　（月水金）
13. レミケード注　60mg　8週毎
14. エレンタール　600Kcal/日
15. 中心静脈栄養

糞便移植

5歳男児 自己免疫性腸症

1. プレドニゾロン散　2.5mg分1
2. イムラン(粉砕）　15mg分1
3. プログラフ顆粒　1.2mg分2
4. ビオラクチス散　1000mg分2
5. フェルミン配合散　1g分2
6. 15mg分1（週1回）
7. 5g分1（月火水）
8.
9. al/日

新たな治療薬の必要性を感じる日々・・・

小児IBD患者での処方

ご飯を食べずに
成分栄養剤と薬
だけを飲んでいる
子どももいる

◆複数の処方薬
◆粉砕・脱カプセル
◆院内製剤の必要性
◆複雑な味わい
◆嗜好との葛藤

IBD治療薬の大半は、小児患者への使用が承認されていない・・・
⇒適応外使用となる

病気に効く薬が欲しい！

効くけど、子どもの
安全は保証しません
なんて言わないで！

子どもが飲みやすい
薬が欲しい！

飲めない薬なんて
おかしい

小児製剤の現状と課題

- 日本では、小児に使用される医薬品の60-70%が、添付文書に小児の用法・用量が記載されていないことから、医師の裁量でやむを得ず適応外使用されている

- 小児患者自身に剤形や味・におい、製剤の粉砕など剤形変更を選択できる余地がほとんどない

小児への適応・承認取得、剤形変更の問題点

- 販売後の利益が見込めない
  - 少ない患者数
  - 高い原価率
  - 病院の一増一減ルールの壁
  - 承認された時には特許が切れていた。。。

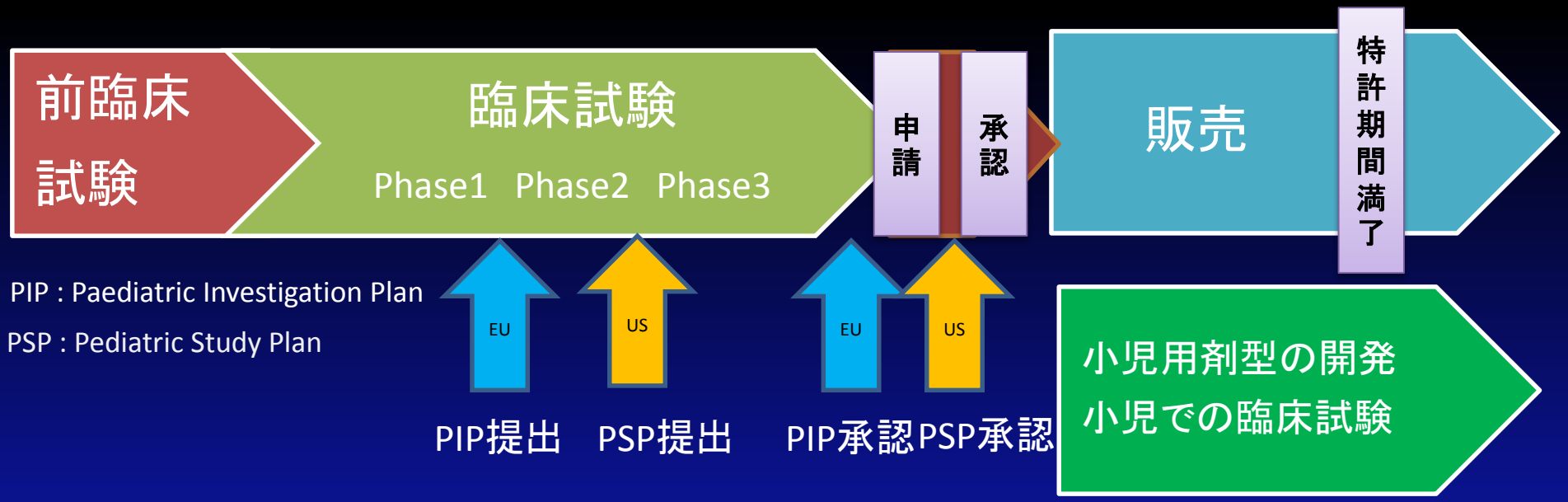
- 開発への医師の協力が得づらい
  - 治験になれてない小児科医？
  - 対象患者の少なさ
  - 治験デザインの妥当性
  - 忙しい小児科医？

- せっかく作ったのに、子どもが飲んでくれない
  - 小児用の剤形の必要性
  - 薬の味と、添加物の制限

少子化社会は子供の生命を大事にする社会

- 小児適応取得のための法制化
- 小児治験の推進（医師主導・企業主導）
- 小児剤型開発の推進
- 製薬企業へのインセンティブ

新薬開発における小児用医薬品の開発の法制化
欧米での小児医薬品の治験や製剤開発の義務化



EUでは、法令に、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

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か月を与える

What’s going on in Japan?

法制化は？

医師の取り組みは？

企業のインセンティブは？

小児用剤形の開発は？

超希少疾病のを対象とした医薬品開発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あり

日本での取り組み

関連学会関係者

- 日本小児科学会薬事委員会（H14～）：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
- 「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（伊藤班：H19-22年度）
- 「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：H23～年度）

厚生労働省

- 「未承認薬・適応外薬に関わる開発の要望」募集（H21～）：H26.6までに700件以上の要望が提出された
- 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の定期的開催（H22～）
  - 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の抱き合わせ
  - 既に適応のあるもの、海外で承認されたものの我が国での後追い承認
  - 海外とのドラッグラグは短くなるがなくならない
  - 我が国での開発の枠組み形成・小児剤形開発推進が必要

日本での取り組み

医薬品医療機器総合機構

- 「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
- 小児医薬品ワーキンググループ設置（H23.11)
  - 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
  - EMA-FDA間の小児薬物療法に関する定期電話会議への参加
  - PMDA-厚生労働省との情報共有体制の構築

日本製薬工業協会

- 一般社団法人未承認薬等開発支援センターを設立
- 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・開発企業の行う承認取得に関する各種業務等への支援
- 小児治験推進グループを組織し小児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、稀少・難治性疾患等へのインセンティブ」の検討等の実施

日本での取り組み

小児治験ネットワークと専門領域ネットワーク

- 小児治験ネットワーク

参加31施設、治験手続きの統一化、e-learningシステム、治験に関わる必須文書等の一括作成・管理、被験者候補検索システム、企業主導治験・医師主導治験の審査

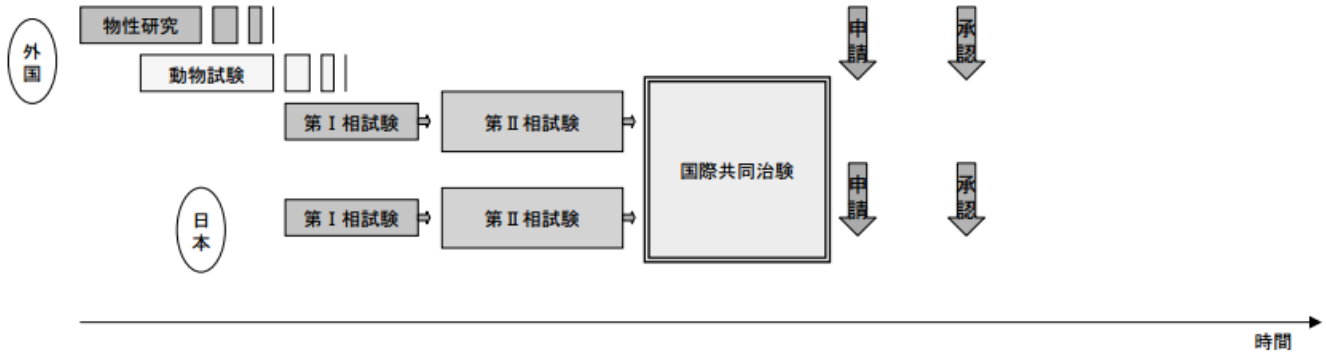
https://pctn-portal.ctdms.ncchd.go.jp/portal/html/main/top/top.htm

- 日本小児腎臨床研究グループ
  - 医師主導治験
  - 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。この臨床試験はLancetに掲載！
  - 専門領域ネットワークの維持

国際共同治験

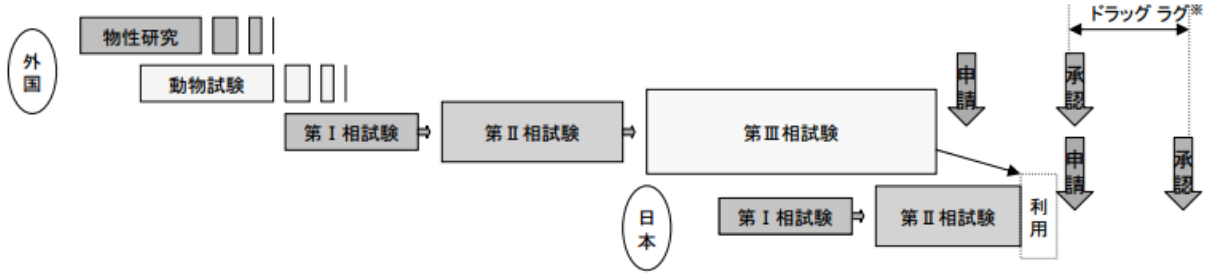
新薬の世界規模での開発・承認を目指して製薬企業が企画する治験であって、一つの治験に複数の国の医療機関が参加し、共通の治験実施計画書に基づき、同時並行的に進行する臨床試験のこと

国際共同治験を活用した新薬開発の流れ



(参考)従来の「ブリッジング・スタディー」を利用した場合

※「ブリッジング・スタディー」を利用しない場合又は利用できない場合、第Ⅲ相試験も日本で実施する必要があり、ドラッグラグが更に長期化



厚生労働省ホームページより

国際共同治験

利点

- ドラッグラグの解消！
- 希少疾患に対する薬剤開発

問題点（私見）

- プロトコールのすり合わせ
  - 診断基準・頻用画像検査の違い
  - 承認併用薬の違い
- 倫理面でのすり合わせ
  - 企業・主任研究者の希望による検体保存の問題など

小児剤形への挑戦

- 医師の希望と薬剤師の努力による院内製剤の活用
  - 効果と安全性の担保はない・・・
  - 安定性、毒性成分への曝露、高コスト、業務負担

- 小児の生理学的相違点
- 嗜好性、包装形態
- 服薬補助剤：ゼリー、とろみ剤、カプセル
- 電子味覚・嗅覚システムの利用

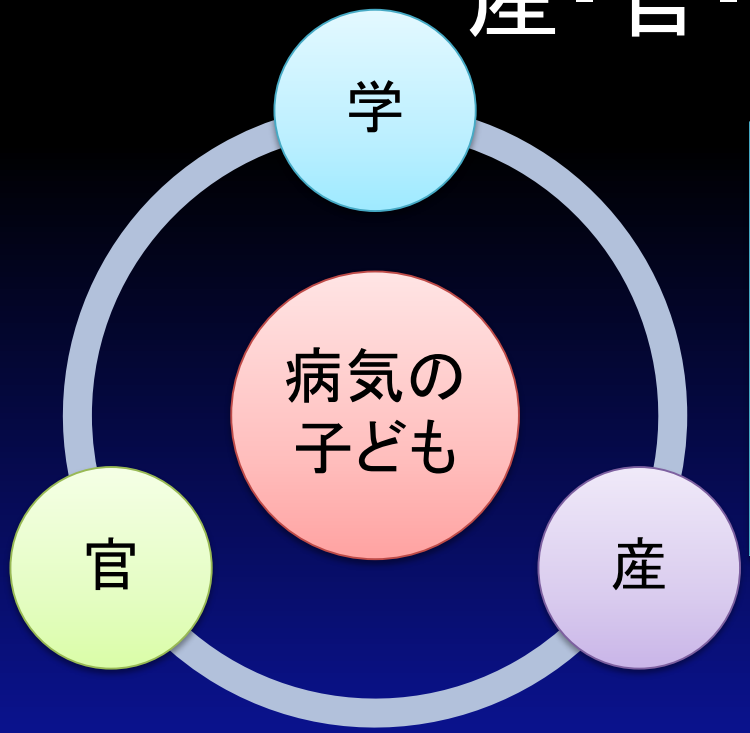
企業間・病院間の技術の共有
技術開発者へのインセンティブ

子どものための薬の開発は、国の未来への投資

- 少子高齢化社会における小児医療
  - 安心して子育てができる社会
  - 小児医療の充実と家計への負担の減少
  - 医療資源の集約化による効率化
  - 小児医療が背負うリスクの軽減
  - Etc....etc....

希少疾患に苦しむ子どもに使える薬を開発する社会的使命の共有

国をあげての体制の整備と産・官・学の連携が重要！



小児製剤が必要な薬の早期選定
小児適応・承認取得のための治験への協力
　治験デザインへのこだわり・・・
　治験サポート体制の充実（官によるサポート）
　成人治験に15~18歳の患者を診る小児科医が協力
承認された薬の積極的な使用の推進
承認後の効果と安全性情報取得への協力
有効性や安全性の指標の数値化

法令の制定！
　小児製剤の開発についての検討の義務化
　小児製剤開発による企業のインセンティブの設定
　小児治験推進へのサポートと簡易化
　小児剤形開発の技術他の共有を推進
　未承認薬・適応外薬の小児患者使用に伴う有害事象対応への法的整備

低コストでの開発と治験の実施
　企業間の技術協力の推進
　官からのサポート
　学との協力・・・
営利団体としての企業としての問題点を明確にして、課題を解決していく小児製剤の開発への積極的な参入！