

GCP レター

今回のテーマ

【小児用医薬品の開発について】

第 46 号 2018 年 10 月 31 日発行

発行者

アドバイザリーボード

弦間昭彦¹⁾、小林広幸²⁾

長谷川直樹³⁾、鈴木千恵子⁴⁾

1) 日本医科大学

2) 東海大学医学部

3) 慶應義塾大学医学部 感染制御センター

4) 浜松医科大学医学部附属病院

臨床研究管理センター

小児患者には、小児のために適切に評価された医薬品が用いられるべきです。しかしながら、小児を対象とした治験を経て、小児に対して適応を取得した医薬品は限られています。今回は、小児用医薬品開発の現状について見てゆきましょう。

小児用医薬品の現状

小児での効能効果や用量用法が添付文書に記載されていないにもかかわらず、臨床での必要性に迫られ、当該医薬品を小児に使用している場合があります。このような添付文書と異なる使用を「適応外使用」といい、残念ながら、小児に使用されている医薬品の多くが、この適応外使用となっています。なぜ、適応外使用が多いのでしょうか。その理由として、小児を対象とする臨床試験の実施が難しく、日本では小児医薬品開発を法的に義務付ける規制がないことなどから、欧米に比べてより少ないことが考えられます。

なぜ、小児を対象とする臨床試験の実施が難しいのでしょうか。次のような理由が考えられます。

- 新生児から思春期まで多様で幅広い対象にそれぞれ対応する必要がある
- 医薬品の剤形、用量など、各年代に応じたきめ細かな対応が要求される
- 臨床試験の実施計画及び同意取得等に小児特有の配慮を要する
- 対象患者数が少なく、1人あたりの投与量も少ない

製薬企業にとっては採算性が低く、開発が難しい

日本だけの特別な問題ではなく、世界共通の課題

【引用】坂口宏志「小児医薬品開発を推進するための取り組み」、独立行政法人医薬品医療機器総合機構

2010年4月から2015年3月に認められた新たな医薬品（629品目）のうち、小児に使用できるものは約30%（190品目）に過ぎませんでした（図1）。また、過去のデータでは、小児の治療に使用されている医薬品のうち、約70%以上が適応外使用であるとの報告もあります（図2）。（小児治験ネットワークのホームページより引用（一部改変））



図 1 小児に対する適応取得状況

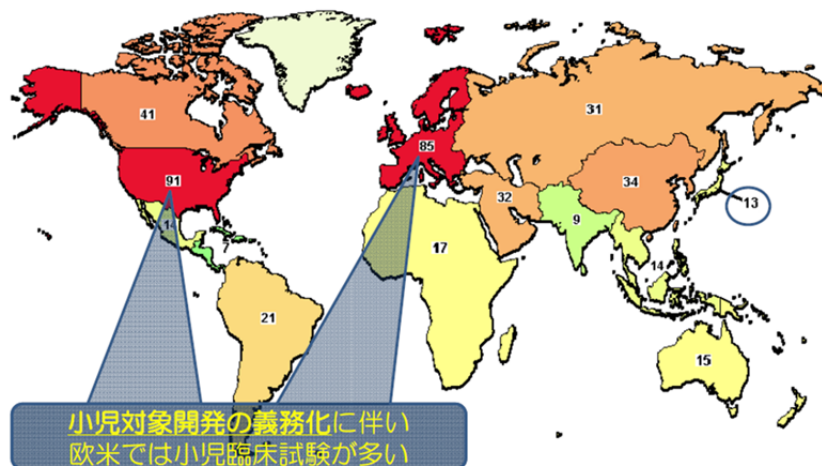


図 2 小児医薬品(調剤薬)適応外使用の状況

海外では小児医薬品開発が義務化

欧米では小児医薬品の開発が法制化されており、成人の医薬品開発をする際、同医薬品を小児用に使用することが見込まれる場合には、小児での開発計画も提出することが義務づけられています。

《世界で実施中の小児臨床試験数》



www.clinicaltrials.gov 掲載情報

Search Terms : pediatrics, Funder type : Industry

Include only open studies and exclude studies with unknown status (平成27年8月27日時点)

(国内治験については全てを網羅していない可能性があります。) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス（ICH-E11）

本ガイダンスは、2000年12月に通知された小児用医薬品開発のための臨床試験の基本的考え方について記載したものです。本ガイダンスにおける一般原則は以下のような内容です。なお、2017年12月には、本ガイダンスの内容を補完し、小児医薬品開発に必要な新たな考え方（倫理的配慮、試験デザインなど）を解説した補遺（ICH-E11 R1）が通知されました。

《一般原則（ICH-E11 1.4）》

- 小児患者には、小児のために適切に評価された医薬品が用いられるべき。
- 小児患者における安全かつ有効な薬物療法には、各年齢層において医薬品を適切に使用するための時期を得た情報、また、しばしば当該医薬品の小児用製剤の時期を得た開発が必要。
- 成人の疾患や病態に対する医薬品の開発が行われている段階において、当該医薬品が小児集団で使用されると推定される場合には、通常、小児集団を医薬品の開発計画に組み入れるべき。
- 小児患者における医薬品の効果についての知見を得ることは、重要な目標となる。しかしながら臨床試験に参加する小児患者の全人性を害することなく、この目標を達成すべき。
- この責任は企業、規制当局、医療関係者及び社会全体が分かち合う。

倫理的配慮（インフォームドコンセント・インフォームドアセント：両親／法的保護者及び小児被験者からの同意）

補遺（ICH-E11 R1）の倫理的配慮の項で解説された内容は以下のとおりです（一部抜粋）。

- （略）リスクと期待される臨床的有益性ととのバランスは、利用可能な現行の治療法と同等以上でなくてはならず、臨床試験に組み入れられることで子どもが不利益を受けることがあってはならない。また、当該臨床試験から得られる知見が、将来、小児集団の健康に寄与することが合理的に見込まれる必要がある。
- （略）子どものインフォームドアセントを得る際には、インフォームドコンセントの要素のうちに必要な内容をその子の理解能力に適した形で提示するべきである。子どもがインフォームドアセントを拒否あるいは撤回する意は尊重すべきである。
- （略）臨床試験の実施中に、小児被験者が法的にインフォームドコンセントを与えることが可能な年齢に達した時点で、試験に継続して参加するためにインフォームドコンセントを得る必要がある。

なお、インフォームドコンセント・インフォームドアセントについての倫理的配慮の原則は、ICH-E11 2.6.3項で定められています。

《ICH-E11 2.6.3より抜粋》

原則として、小児の被験者から法的に定められた同意を得ることは出来ない。それゆえ被験者が、臨床試験に参加することに対して両親もしくは法的保護者が責任を負うことを前提にしている。十分なインフォームドコンセントは各国の法律や規則に従って法的な保護者から得られるべきである。全ての被験者は、彼らが理解できる言葉や用語で臨床試験について十分な説明を受けるべきである。もし適切と考えられるのであれば、被験者から臨床試験に参加するための、アセント（法的規制を受けない小児被験者からの同意）を取得すべきである（年齢はIRB/IECや適合する国の法的要求により決定される）。治験への参加を理解できる知的レベルにある被験者においては、両親/法的保護者に対するものとは別に作成されたアセント文書あるいはコンセント文書に本人が署名、年月日を記入すべきである。

《未成年者を対象とする場合のインフォームドコンセントとインフォームドアセント（人を対象とする医学系研究に関する倫理指針）》

例として、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」における未成年者を対象とする場合のインフォームドコンセント（IC）とインフォームドアセント（IA）について以下の表に示します。

	中学校等を未修了かつ 16歳未満の未成年者	中学校等を修了または 16歳以上の未成年者	20歳以上または 婚姻したことがある者
侵襲を伴う研究	親権者等IC + 本人IA	[本人に判断能力あり] 親権者等IC+本人IC [本人に判断能力なし] 親権者等IC+本人IA	原則 本人IC
侵襲を伴わない研究	親権者等IC + 本人IA	[本人に判断能力あり] 本人IC+ 親権者等オプトアウト [本人に判断能力なし] 親権者等IC+本人IA	

小児用医薬品開発の促進に向けて、厚生労働省では、小児治験ネットワークの構築等、治験を実施しやすい環境づくりに取り組んでいます。また、小児治験推進のためには、小児の専門性を兼ね備えたCRCの育成が必要ですね。小児治験ネットワークでは、年1回研修を開催しているので参加してはいかがでしょうか。

アドバイザーボード運営事務局からのお知らせ

今回のGCPLetterはいかがでしたか。
GCPLetterに対するご意見、ご指摘、ご感想などがございましたら、アドバイザーボード運営事務局までお寄せ願います。

アドバイザーボード運営事務局のメールアドレス：
ssi-advisory_board@j-smo.com



GCPLetterのバックナンバー：
<https://www.j-smo.com/advisoryboard/archive/>

【次回の発行予定】

日増しに秋の深まりを感じる季節となりましたが、いかがお過ごしですか。秋の美味しい食べ物を満喫してください。次回のGCPLetterは2018年11月30日発行予定です。楽しみにして下さい。



医薬の進歩に、Human Valueを。

住所：東京都港区芝浦 1-1-1 浜松町ビルディング
TEL：03-6779-8160（代表）
URL：<https://www.j-smo.com/>

CMIC サイトサポート・インスティテュート株式会社
シミツグループ