

【要約】

Successful children drug development based on
ICH E11 guidance in Japan

(ICH E11 に基づく我が国の小児医薬品開発について)

千葉大学医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任：宇山 佳明 教授)

青柳 玲子

背景

小児領域の医療では、治療全体に対するいわゆるドラッグラグが大きな問題として存在する。小児の医薬品開発が困難な理由として、患者数、疾患の特異性、試験デザイン、組入・除外基準、薬物動態の違いなどが存在する。

これらの問題を解決するために、日本では以下の3つの政策が実施されている。1999年、厚生省は「適用外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」を通知し、公知承認が可能となった。その後2000年には、「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について（ICH：日米EU医薬品規制調和国際会議）E11」が通知され、国際的な小児医薬品開発に関するガイドラインが示された。さらに、2010年には「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」が厚生労働省により設置された。

本研究では、これら3つの政策について、小児領域の医薬品開発にもたらした変化を評価し、小児領域の医薬品開発の新たな戦略を提案することを目的とした。

さらに、小児医薬品の開発戦略に基づいた、川崎病に対する適応追加申請のための試験実施計画書の作成をすることを目的とした。

方法

データベースは、PMDA（医薬品医療機器総合機構）のホームページ上の公開データベースを用い、審査報告書をダウンロードし内容を精査した。調査期間は2002～2004年（期間1）と2012～2014年（期間2）とした。調査項目は、医薬品承認申請の区分（公知、未承認薬検討会議、通常申請など）とした。また、期間2においては医薬品の当該承認申請事項の承認時期を成人承認時期との関係において調査するとともに、これらの中で、通常申請された医薬品の詳細を調査した。

また、小児疾患である川崎病を対象とした比較試験を計画立案した。

結果

調査期間1と2を比較すると、承認された小児に適応を持つ医薬品の件数は増加していた。増加の要因は、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討

会議が大きく関与していた。期間2の承認件数を成人承認時期との関係に基づき、グループA：同時開発（成人と同時期に小児治験が実施され、同時承認された医薬品）、グループB：成人先行（成人を対象とした承認後、小児のみの治験が実施された医薬品）、グループC：小児のみ（小児特有の疾患に治験が実施され、承認された医薬品）に分類し比較した。さらに、それぞれのグループで行われた試験の内容について比較した。グループA、Bでは第3相試験を中心に実施されていたが、グループCでは、第2相、第3相試験、薬物動態試験をすべて実施している医薬品が多くあった。

また、小児医薬品開発のための科学的アプローチの方法に基づいた、小児に特異的な疾患である川崎病に対する、シクロスポリンの適応拡大申請のための非盲検並行群間ランダム化比較試験の試験計画を作成した。シクロスポリンは、既承認の医薬品であるが、川崎病は小児特有な疾患であるため、小児のみのデータを用いた開発が必要である。このため既に実施されている探索的試験をもとに試験計画を立案した。

考察

小児における医薬品開発は、医療における大きな課題である。日本における小児適応を必要とする医薬品の開発遅延の解消は、ICH E11に基づいた開発戦略によって、方向性が見出されて来ている。また、小児領域では、小児における有用な開発戦略を早期段階から適切に考慮する必要がある。

調査期間1では、公知申請の制度はあったが、製薬会社の自主的な申請制度であり、あまり機能していなかった。一方、期間2では小児に適応を持つ医薬品の承認件数が増加したことから、2010年からの医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の政策が機能したと考えられる。また、本政策は、オーファン・迅速審査の指定を受けた医薬品の承認に、大きく関与したと考えられる。

期間1と2の10年間の比較により、小児医薬品の開発領域が大きく広がっていたことから、日本での小児領域の試験環境が整備されて来ていることが示唆される。

小児医薬品開発においては、「小児領域の治療全体がオーファン」とならないための方策が必要である。本研究により、公知申請や医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議による政策が果たした効果は明らかとなったが、これら公知等の政策は緊急の対策であり、この方策に頼ることは本来望ましくない。このため、小児医薬品開発のための科学的アプローチに基づく医薬品開

発が、開発の早期段階から適切に考慮され、ドラッグラグが解消されることが望まれる。

また、シクロスポリンの川崎病に対する試験が終了し、重症川崎病に対する適応が早期に承認されることが望まれる。

副論文課題名

Study protocol for a phase III multicentre, randomised, open-label, blinded-end point trial to evaluate the efficacy and safety of immunoglobulin plus cyclosporin A in patients with severe Kawasaki disease (KAICA Trial)

BMJ Open 5,e009562 1-8(2015)

公表済