

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 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
(英語) Regulatory Science Research to Facilitate Pediatric Drug Development

研究開発実施期間: 平成31年4月1日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 中村 秀文
(英語) Hidefumi Nakamura

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター・研究開発監理部・開発企画主幹
(英語) Director for Clinical Research and Development
Department of Research and Development Supervision
National Center for Child Health and Development

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文:

- (1) 「INC と連携した新生児診断基準・評価基準の標準化」については、国内の新生児専門家が担当を分担し、米国の Critical Path Institute が事務局を務める国際的な小児医薬品開発コンソーシウムである International Neonatal Consortium と連携し、以下の活動を行った。
- 1) 慢性肺疾患 (CLD) の重症度評価と長期予後との関連項目調査
INC で決定された早産児の呼吸予後予測の評価方法である PIRS(Premature Infant Respiratory Status)と、従来からわが国でも使われている修正 36 週における重症度分類 CLD36 の重症度評価について比較、また退院後の呼吸症状や投薬・入院などの加療歴によりスコア化した長期予後評価方法である PRD(Persistent respiratory disease)との関連性について検討した。
- 2) 脳室内出血 (IVH: Intra Ventricular hemorrhage) と脳室周囲白質軟化症 (PVL: Periventricular Leukomalacia) の診断基準・評価指標の標準化
児の臨床データと頭部超音波および頭部 MRI 画像を用いて、特に PVL については Grade1 (点状病変) の見逃しなどの再評価、IVH については小脳出血の見逃しなど再評価を行い、重症度評価を行った。また在胎 34 週未満の早産児で、出生後～退院時まで 2 週毎に新生児脳波検査をおこない、頭部 MRI 画像と発達予後との関連をみた。

3) 新生児の検査値の標準値の検討

NICU で検査される最も一般的な検査値の正常値（基準範囲）の作成のために、わが国の 3 施設においてパイロット的に調査を行い、データは抽出可能が状態で格納されていることが確認できた。2020 年より INC-Data WG は大型研究費獲得に伴い国際的な Real World Data (RWD) の収集へとシフトしたため、2020 年から 2021 年度に国内 5 施設からデータを INC に提供する体制を整え、データ提供を開始した。標準化決定方法については引き続き INC による検討が進められる。

4) 新生児標準血圧値の検討

国内でおこなわれた多施設共同前方視的研究のデータベースを利用して、生後週数毎の血圧変化を検討した。2020 年度はこの研究結果を INC-WG と共有し、また既存論文をもとに、新生児/早産児における適切な血圧測定方法、各在胎週数別の標準血圧についても検討し、研究担当者が共著者となり論文発表した。また 2021 年度に 3) の作業の一部として、血圧を含む国内 5 施設からのデータを INC に提供する体制を整え、提供の作業を始めた。

5) 壊死性腸炎（NEC）診断基準の標準化、発症予防・バイオマーカー・予後予測因子の検討

2021 年度に INC-WG による診断基準に基づき国内での NEC の発症頻度を検討した。日本小児科学会による「2015 年出生児を対象としたハイリスク新生児医療調査」登録症例を対象とし、新診断基準による NEC の発症頻度を検討した。

6) 新生児有害事象のグレーディングの作成、日本語版の作成と妥当性の検討

2019 年度-2020 年度に先行研究で行われた新生児の有害事象グレーディングの最終化と論文化を行い、論文発表した新生児有害事象重症度スケール（NAESS: Neonatal Adverse Event severity scale）を日本語に訳し、日本語版として INC のホームページに英語版と共に掲載した。さらに、このグレーディングの有用性評価のため、研究協力者の所属施設である聖マリアンナ医科大学 NICU を含み 4 施設にて 2020 年度 - 2021 年度にかけて検証を進めた。

7) 教育・トレーニング材料としても提供できるガイド（Toolkit）開発。

新たに組織された INC コミュニケーション Toolkit WG と連携し、ステークホルダー（両親、看護師、新生児科医、製薬企業、規制当局等）が共通認識を持って薬物開発に参加することができるような、また薬物開発に携わる者への教育およびトレーニング材料としても提供できる Toolkit 開発に取り組み、2021 年度に一部日本で活用できるものについて日本語版を作成した。

(2) 「小児用製剤の国際調和に向けた医療現場の課題整備に関する検討」では、以下を行った。

1) 国際連携体制の検討

製剤設計、小児製剤の添加剤について連携を進めた。2020 年に公益社団法人日本薬剤学会に「小児製剤フォーカスグループ」を設立し、本研究班と連携して欧州製剤検討コンソーシウム（EuPFI）のカウンターパートとしての活動を開始した。企業からの参加者の多くが海外の状況や小児剤形の現場での問題に詳しくなく、まずはその共通認識を深める作業を行い、2021 年 2 月及び 2022 年 2 月には、公開で小児製剤研究会も共催した。「小児製剤フォーカスグループ」のメンバーの一部は EuPFI にも参加し、今後の具体的連携に向けて知見を深めることが出来た。2021 年の第 13 回 EuPFI カンファレンスではアジアの現状についてのワークショップを EuPFI と共同で開催し、日本の現状について情報発信し議論を行った。

2) 製剤設計

2~8 歳児におけるミニタブレット、細粒、および液剤の受容性・服用性の比較臨床試験結果について解析を行い、2020 年の第 12 回 EuPFI カンファレンスで報告し、論文を投稿した。次いで 6 か月以上 2 歳未満の乳幼児における細粒剤およびシロップ剤を対照としたミニタブレットの服用性と受容性に関する臨床試験を行い、2021 年の第 13 回 EuPFI カンファレンスにて報告し、論文を投稿した。本試験結果は従来

の欧州の研究報告と異なり、受容性については製剤間で有意な差がなかった。服用性については、ミニタブレットは2～8歳児において細粒剤およびシロップ剤より有意に低く、月齢6～11か月児において高かった。乳幼児期においてはミニタブレットの服用性が特異的に高く、液剤に比べて服用しやすい製剤であることが示唆された。

3) 苦味のある製剤に対する小児受容性の評価

2019年度に味認識措置を用いて医薬品の苦味に近いアミノ酸を配合した臨床試験サンプルの検討を行った。さらに小児受容性に関する臨床試験のプロトコルを検討したが、苦味を有する製剤を小児が服用した場合、「薬は苦いもの」という体験がトラウマを生む可能性を除くことができず、倫理委員会での承認が得られる見通しが得られなかったため臨床試験は行えなかった。苦味の定量的評価方法の検討を行ったところ、ヒトの苦味感知のメカニズムの遺伝子多型により苦味の感知の程度が変わることから、苦味の受容性や閾値を評価するには、被験者の遺伝子多型による感受性の違いを同時に調べるなど、評価方法に関する基礎的検討を行う必要があることが明らかになった。

4) 添加剤リスト化の検討

添加剤使用の実態調査を実施し、新生児343例2360処方の情報を収集し、調査結果を公表した。EuPFIを介してインドにおいて、約100症例の新生児に対する処方情報を収集し、添加剤曝露について解析が行われた。各国の情報について2021年12月にオンライン会議において情報を共有した。日本医薬品添加剤協会には添加剤リストについて打診したものの、2019年時点で小児における添加剤の使用量の既存リストは整備されておらず、網羅的に公表されている情報元もないことから、リスト化の困難性が明白となった。EuPFIに確認したところ、国外においても情報公開の困難性は同様の状況であった。日本、英国、インドの他、米国、欧州、カナダ、アフリカ（ナイジェリアおよび南アフリカ共和国）、中国、オーストラリアの添加剤情報公開の現状についてレビューするとともに、安全性担保に関する最近の取り組みと小児医薬品における添加剤使用のガイドラインやデータベースの必要性について、問題提起のための論文を公表した。

5) 小児の剤形開発・医薬品開発に関する小児アドバイザリーグループのパイロット的検討

小・中・高・大学生のパイロットアドバイザリーグループを計10回開催した。全国のチャイルドライフスペシャリストの協力も得て、関東圏以外の子どもとチャイルドライフスペシャリストも参加した複数のパイロットアドバイザリーグループ等での意見交換も開催した。小児製剤ならびに小児医療の現状と課題について、より踏み込んだ議論を進めた。2021年度には日本製薬工業協会臨床評価部会小児医薬品開発タスクフォースのメンバーや医師主導治験の事務局経験者とも意見交換を行った。より踏み込んだ検討を進めることはでき、参加可能な小児の発掘も一定程度進み協力者も増えたが、持続的に運営できる体制の構築までは行うことができなかった。

6) 院内製剤の品質管理の統一化のための情報整備

2019年度に欧州および日本の状況を調査し、欧州に見られる院内製剤品質管理のための方策が国内において無いことが明らかとなった。薬剤学会臨床製剤フォーカスグループと協議し、院内製剤品質管理統一化のための検討として、モデル薬剤を3品目選定し（3品目で国内の小児施設で行われている剤形変更変数の約20%を占める）、品質管理の評価として、安定性試験および各種物性試験を2020～2021年度に行った。

7) 海外より導入された剤形および包装形態の使用実態調査

海外で開発されている各種小児用剤形（1回分ごとに分包された散剤、ボトルに充填された散剤、全量がボトルに充填された散剤、ミニタブレット）について調査し、338名から回答を得た。また海外で承認された用量調節可能な医薬品のうち、懸濁用および溶解用散剤については、「採用状況」「同成分の剤形変更が必要な処方箋を受領した場合の対応」「採用可否の根拠」について調査し29施設から回答を得た。さ

らに「採用理由の詳細」「運用方法」について追加調査を行い、18 施設から回答を得て、合わせて、結果を公表した。これらの結果から、臨床現場においては、海外より導入された剤形および包装形態が、使いやすさや医薬品管理のしやすさとしての受容性や採用基準の観点から、容易に受け入れられない可能性が明らかになった。また別に、各施設における一増一減ルールが新規導入医薬品などに与える影響について全 196 施設を対象に調査し、137 施設より回答を得て、調査結果を公表した。行った上記の調査結果を厚生労働省関係者と共有し、また提言としてまとめた。これら調査結果を、日本製薬工業協会加盟の製薬業者と、意見交換およびワークショップを通じて共有した。

8) ミニタブレットの製薬メーカー・調剤メーカーにおける問題抽出

調剤機器メーカー4 社の調査から現存機器での対応の困難性が明らかとなったが、開発ニーズが高まれば、前向きに検討可能である回答も得られた。ミニタブレットについては調剤機器メーカーのみならず、調剤現場での調剤方法を含む医療従事者の受容性にかかる課題も 7)の調査で明らかとなっており、薬価算定にかかる関係法規・調剤システムの整備も含めて対策を講じる必要性が明確となった。

9) 開発現場と医療現場の連携したファーマコメトリクス活用の在り方検討。

連携チームを組織し、PMx 活用体制の構築に必要と考えられる基盤等について検討した。また PMx 活用の実例および先行事例について調査、情報の収集を行った。本調査結果を基に、国内におけるアカデミアと連携した PMx を活用した小児医薬品開発の可能性について、日本製薬工業協会（小児医薬品開発タスクフォースメンバー）20 社への調査を行った。さらに臨床現場とアカデミアが連携した PMx 活用による医薬品開発について医薬品医療機器総合機構（PMDA）に意見を諮るとともに、PMDA から得られた意見および国内添付文書情報（承認情報）における PMx 活用の現状を参照して見出された現状の課題についてまとめた。また臨床現場と企業の PMx 活用連携体制のモデルケースとして、1 企業とデータ共有のための共同研究のための秘密保持契約を締結し、当該企業の 1 医薬品についてアカデミア臨床試験の薬物動態データを纏め企業内のデータと統合解析する具体的準備を行った。

（3）「小児を対象とした医師主導治験の実施体制の問題点の抽出と解決策の提案」では、以下を行った。

医師主導治験の実施・支援経験のある国立成育医療研究センターの治験調整医師、治験調整事務局、CRC、プロジェクトマネージャー経験者にて、小児領域での医師主導治験特有の問題及び解決策を検討し、アンケートの選択項目を決定した。この検討を踏まえて、ウェブアンケートを実施した。対象は、日本小児医療施設協議会加盟施設、ARO 協議会加盟施設、小児治験ネットワーク加盟施設施設、小児関連学会代表委員及び中村班の研究分担者・研究協力者で、以下の経験があるものから回答を得た：①医師主導治験の経験のある医師や CRC、モニター、施設事務局担当者（以下、実施者）②治験調整医師・調整事務局経験者。これらの結果から問題点を抽出し、さらに研究開発分担者・研究協力者・アドバイザー、小児関連学会代表委員、小児治験ネットワーク CRC 部会や、医薬品医療機器総合機構（PMDA）小児ワーキンググループ等（以下、有識者）にも意見を求め、問題点と解決策をまとめた。

英文：

- (1) Standardization of diagnosis, evaluation methods and values in neonates in collaboration with the International Neonatal Consortium (INC).

In collaboration with the INC, we conducted the following: 1) established Neonatal Adverse Event Severity Scale (NAESS), made Japanese translation and involved in validation of the NAESS, 2) extracted data for standardization of test values from EMR of 5 institutions, 3) conducted domestic survey on natural history and incidence of chronic lung disease using prognostic evaluation indexes established by INC, 4) examined the utility of the newly defined index for long-term prognosis in neonates with ventricular hemorrhage and/or periventricular leukomalacia in Japanese children, 5) conducted a systematic review of the method of blood pressure measurement in neonates and also conducted systematic review of neonatal blood pressure values, and 6) developed toolkit for stakeholders involved in neonatal care and drug development.

- (2) For pediatric formulation and pharmacometrics, we conducted the following.

- 1) In 2020, a Pediatric Drug Focus Group was established by the Academy of Pharmaceutical Science and Technology Japan, and the group began working as a counterpart of the European Pediatric Formulation Initiative (EuPFI) in collaboration with this research group.
- 2) Acceptability and swallowability study was performed, and the results suggested that infants aged 6 to 11 months have difficulty in accepting suspended or dissolved fine granules, and minitablets appeared to be more acceptable.
- 3) Pilot advisory groups of elementary, middle, high school, and college students were held at a total of 10 times and discussed on preferable pediatric formulations. On some occasions, formulation technologists from pharmaceutical industries also joined the discussion. We could also identify possible candidates to participate in advisory group activities in the future.
- 4) An attempt was made to compile a list of additives in pediatric formulations, but it was found difficult to compile a list in Japan as well as in many countries overseas due to the limitation of information disclosed by companies.
- 5) To standardize compounding at pharmacies, three model drugs (approximately 20% of all compounded medications in pediatrics) were selected and standard operation procedures on these drugs were created.
- 6) We conducted a survey on the actual usage and acceptability of dosage forms introduced from overseas and summarized possible problems. We shared the results with relevant parties in Japan.
- 7) The possibility of collaboration on pharmacometrics between academia and industries, and the possibility of applying the results on regulatory documents are discussed with the representatives of the Pharmaceutical Manufacturers Association of Japan (PMA) and with PMDA officials, using the available data published. As a pilot project, one collaborative project was initiated with a company on analysis of pharmacometrics combining data from academia and the industry.

- (3) Current problems of investigator-initiated clinical trials in children and their possible solutions:

Based on the results of a questionnaire survey, and after seeking opinions from a wide range of stakeholders including pediatricians and CRCs involved in pediatric clinical trials, representative members of pediatric-related academic societies, the Pediatric Clinical Trials NW Pediatric CRC Subcommittee, and the PMDA Pediatric WG, current problems of investigator-initiated clinical trials in children and their possible solutions are summarized and to be published.

The results of this project were shared at the annual group meetings with representatives of pediatrics-related academic societies, and opinions were exchanged. These results have been published or to be published in papers and/or have been disseminated at academic conferences.