

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) 小児医薬品等の早期実用化と国際連携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 and International Collaboration

研究開発実施期間: 令和 4 年 8 月 1 日～令和 7 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:

International Neonatal Consortium(INC)のリアルワールドデータ収集活動に参加し、国内の主要 NICU3 施設から基本的な血液検査値、血圧データ等を提供し、出生体重別の検査値、新生児標準血圧値、その他標準値の整理・検討を行い、標準血圧に関する Systematic Review の論文を完成させた。新生児領域の薬剤開発などの重要性の啓蒙のための Toolkit (各ステークホルダー (患者家族、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臨床試験に参加することができる、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) を、日本の実情に合わせ作成した。INC 各ワーキンググループを通して、国内外の新生児科医師、NICU 看護師、家族会へのアンケート調査を踏まえ第 60 回日本新生児周産期医学会にてシンポジウムを実施した。また国内で医師、看護師、患者家族へ Research に関連した教育やコミュニケーションに関するアンケート調査を実施し、第 68 回新生児成育医学会(2024) において発表した。わが国の新生児領域を対象とした医師主導治験において、INC にて作成した新生児有害事象スケール (日本語版) を使用しつつ、現場での有害事象評価を継続中である。また遺伝子治療・細胞治療に関する INC のあらたなワーキンググループにおいて、長期予後、リアルワールドデータの利用等のサブテーマについての参加を開始した。

EuPFI と日本薬剤学会間でコンソーシアム契約締結し、日本薬剤学会の国際連携担当理事の下に国際連携の窓口として小児製剤コンソーシアム委員会を設置した。EuPFI の 2 つの Workstreams (Age Appropriateness of Formulations, Pharmaceutical Excipients) に参画した。受容性評価法について University Children's Hospital, Heinrich-Heine-University の Klingmann チームと協議してプロトコールに反映し、ミニタブレットの反復投与における受容性を評価する臨床試験を実施した。日本の小児に対する製剤の受容性、服用性および嗜好性に関するアンケート調査を実施した。製薬企業の患者向け資材に対するアドバイスを小児アドバイザリーボードにより実施した。

小児・新生児に有害とされる 10 の添加剤に関し、定量評価が可能な注射剤を抽出対象として、2 歳未満の小児に対する暴露状況の調査を実施し、2023 年 12 月に結果を公表した (Saito J, et al. TIRS, 58; 316-335, 2024)。成人と同様の注射剤を使用することによって、2 歳未満の小児において相当数の小児・新生児に有害とされる添加剤に曝露されている環境が明らかとなった。

院内製剤標準化に関し、先行研究で品質試験を実施した 3 製剤に対する他施設での妥当性を検証した。他施設で院内製剤化した製剤においても先行研究と同様の結果が得られ、2023 年 6 月に論文公表ならびに成育医療研究センター薬剤部のウェブページに公開した。加えて、循環器領域で院内製剤化される 5 製剤について安定性に関する検討を実施し、結果として 5 製剤はすべて 25°C および 60%RH 相対湿度の包装条件下で 90 日間、初期含量の 90% から 110% の間で維持され、含量均一性も許容範囲内であった。本結果を 2025 年 4 月に論文公表を行った。

2021 年 12 月に発売されたスルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤小型錠の服用性調査を行い、小型錠が小児では通常錠（粉碎含む）及び顆粒に比べに受容性が高いことを明らかにした。本結果について 2022 年 10 月に論文公表した。

先進医療 B として実施された臨床試験の薬物動態試験データと RWD（電子カルテに記録された血中濃度データ、患者背景情報等）を利用した統合解析を行った。少数例であった臨床試験データの妥当性の補完に加え、新たな共変量として、疾患（実際には腎機能の影響）、患者背景、併用薬、剤形等が検討可能になり、各因子の影響の有無について評価が可能であった。本結果について 2024 年 11 月に論文公表を行った。

毎年 1 月には全体班会議、小児関連分科会代表委員との情報交換会で、これら研究内容や最近の規制科学の情報について共有しい意見交換を行った。またこれら検討結果は冊子体の報告書としてまとめ、関係者に配布した。

英文：

Participated in the real-world data collection activities of the International Neonatal Consortium (INC), provided basic blood test values and blood pressure data from three major NICUs in Japan, and organized and reviewed test values by birth weight, neonatal standard blood pressure values, and other standard values. Completed a systematic review paper on standard blood pressure. Developed a toolkit tailored to Japan's circumstances to raise awareness of the importance of neonatal drug development and other areas, including educational and training materials for stakeholders (patient families, nurses, neonatologists, pharmaceutical companies, regulatory authorities, etc.) to enable them to participate in clinical trials with a common understanding, as well as educational and

training materials for those involved in drug development. Based on surveys of neonatologists, NICU nurses, and family associations in Japan and abroad through the INC working groups, a symposium was held at the 60th Japanese Society of Neonatology and Perinatal Medicine. Additionally, a survey on education and communication related to research was conducted among physicians, nurses, and patient families in Japan, and the results were presented at the 68th Japanese Society of Neonatal and Perinatal Medicine (2024). In physician-initiated clinical trials targeting the neonatal field in Japan, the neonatal adverse event scale (Japanese version) developed by INC is being used to continue evaluating adverse events in clinical practice. Furthermore, INC has begun participating in a new working group on gene therapy and cell therapy, focusing on subthemes such as long-term prognosis and the use of real-world data.

A consortium agreement was concluded between EuPFI and the Academy of Pharmaceutical Science and Technology, Japan (APSTJ), and a Pediatric Formulation Consortium Committee was established under the International Collaboration Council of the APSTJ to serve as a liaison for international collaboration. Participation in two EuPFI workstreams (Age Appropriateness of Formulations and Pharmaceutical Excipients) was initiated. We consulted with the Klingmann team at Düsseldorf University Hospital on acceptability evaluation methods, incorporated the results into the protocol, and conducted a clinical trial to evaluate the acceptability of repeated administration of mini-tablets. We conducted a questionnaire survey on the acceptability, palatability, and preference of formulations for children in Japan. We provided advice on patient materials for pharmaceutical companies through the Pediatric Advisory Board. We conducted a survey on exposure to 10 additives considered harmful to children and newborns, focusing on injectable formulations where quantitative evaluation is possible, and published the results in December 2023 (Saito J, et al. TIRS, 58; 316-335, 2024). It was revealed that the use of injectable agents similar to those used for adults exposes a significant number of children under 2 years of age to additives considered harmful to children and newborns.

Regarding hospital-prepared drug standardization, the validity of three formulations that had undergone quality testing in previous studies was verified at other facilities. Similar results to those of the previous studies were obtained for formulations prepared at other facilities, and the findings were published in a paper in June 2023 and made available on the website of the Pharmaceutical Department of the National Center for Child Health and Development. Additionally, stability studies were conducted on five formulations prepared in-house in the cardiovascular field. The results showed that all five formulations maintained 90% to 110% of the initial content under packaging conditions of 25°C and 60% relative humidity for 90 days, and the content uniformity was within the acceptable range. These results were published in April 2025. A survey on the acceptability of sulfamethoxazole-trimethoprim combination tablets was conducted, and it was found that the tablets were more acceptable than the conventional tablets (including crushed tablets) and granules in children. The results were published in October 2022. We conducted a comprehensive analysis using pharmacokinetic data from a clinical trial conducted as Advanced Medical Care B and RWD (blood concentration data recorded in electronic medical records, patient background information, etc.). In addition to supplementing the validity of the clinical trial data, which was limited to a small number of cases, it became possible to examine new covariates such as disease (e.g., influence of renal function), patient background, concomitant medications, and dosage

form, and to evaluate the presence or absence of the influence of each factor. The results were published in November 2024. In January of each year, an overall team meeting and an information exchange meeting with representatives from the pediatric-related subspecialty societies were held to share information on the research content and recent regulatory science developments and to exchange opinions. The results of these discussions were summarized in a booklet and distributed to relevant parties.