

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業  
(英語) **Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices**

研究開発課題名： (日本語) 小児医薬品の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 for better access to pediatric drugs in Japan**

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター  
臨床研究開発センター 開発企画部 開発企画主幹 中村秀文

所属 役職 氏名： (英語) **Hidefumi Nakamura**  
**Director for Clinical R & D**  
**Department of Development Strategy**  
**Center for Clinical Research and Development**  
**National Center for Child Health and Development**

実施期間： 平成28年8月22日～平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 研究統括、国際連携・関連学会の調整、研究分担開発課題の検討支援と  
課題間の調整

開発課題名： (英語) **Coordination of the projects on regulatory science for better access to  
pediatric drugs in Japan**

研究開発代表者 (日本語) 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター  
臨床研究開発センター 開発企画部 開発企画主幹 中村秀文

所属 役職 氏名： (英語) **Hidefumi Nakamura**  
**Director for Clinical R & D**  
**Department of Development Strategy**  
**Center for Clinical Research and Development**  
**National Center for Child Health and Development**

---

分担研究 (日本語) **International Neonatal Consortium** 等における国際連携・検討と我が国  
としての留意点の取り纏め

開発課題名： (英語) **International collaboration between Japanese neonatologists  
and INC (International Neonatal Consortium) through**

tele-conferences and mutual visit

研究開発分担者 (日本語) 学校法人東京女子医科大学 母子総合医療センター 教授 楠田聡  
所属 役職 氏名 : (英語) Satoshi Kusuda  
Director and Professor, Maternal and Perinatal Center,  
Tokyo Women's Medical University

---

分担研究 (日本語) 医療現場における好ましい小児剤形の検討  
開発課題名 : (英語) Research on appropriate pediatric formulation for clinical use

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター  
病院 薬剤部 薬剤部長 石川洋一  
所属 役職 氏名 : (英語) Yoichi Ishikawa  
Director, department of pharmacy,  
National Center for Child Health and Development

---

分担研究 (日本語) 小児用製剤開発のための産学コンソーシアムの構築と基盤技術の整備  
開発課題名 : (英語) Development of fundamental technologies for pediatric formulation by  
building an industry-academic consortium

研究開発分担者 (日本語) 学校法人 常翔学園 摂南大学  
薬学部 教授 山下伸二  
所属 役職 氏名 : (英語) Shinji Yamashita  
Professor,  
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University,

---

分担研究 (日本語) 小児医薬品開発と剤形検討への子どもと親の参画推進のための方策の検討  
開発課題名 : (英語) Promoting Participation of Children and Parents  
in the Development of Pediatric Formulation and Medicine.

研究開発分担者 (日本語) 学校法人 昭和大学  
薬学部 薬剤情報学講座 薬剤学部門 原田努  
所属 役職 氏名 : (英語) Tsutomu Harada,  
Laboratory of Pharmaceutical Sciences, Department of Drug  
Information, School of Pharmacy, Showa University  
Associate Professor

---

分担研究 (日本語) 国際連携のためのプラットフォーム拡充に向けた検討、及び外挿の

方法論の検討

開発課題名： (英 語) **Research to expand pediatric drug development platform for international cooperation. Research on methodology of pediatric extrapolation.**

研究開発分担者 (日本語) グラクソ・スミスクライン株式会社  
開発本部 マネージャー 佐藤且章

所属 役職 氏名： (英 語) **Katsuaki Sato,**  
**Manager, Japan Development and Medical Affairs,**  
**GSK Japan.**

## II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者の統括と調整の元、各分担開発課題の作業を進めた。平成 28 年 12 月 20 日に第一回の全体班会議を開催し、作業の方向性、進捗と連携内容について討議し、課題間の調整を行った。平成 28 年 2 月 3 日には第二回全体班会議と小児関連学会代表委員との情報交換会を開催し、進捗を確認するとともに、参加した代表委員からの意見聴取と意見交換を行った。

INC 等における国際連携・検討については、各月一回程度開催されている coordinating committee 及び workgroup の電話会議に、研究開発代表者と研究開発分担者は可能な限り参加し、また一部メンバーが平成 28 年 9 月 12 日-13 日及び平成 29 年 3 月 27 日-29 日に開催された INC のワークショップ及び関連ワークグループ会議に参加し、検討テーマについて議論した。日本での検査データ標準化の実施可能性について 2 小児医療施設での実施可能性の詳細データを提示し、それを踏まえたパイロット調査の可能性についての意見を述べ、今後の共同検討に資すると共に調査内容の検討を行った。INC の中心メンバーの Jonathan Davis 氏が日本新生児成育医学会に参加するために来日した際 11 月 29 日に INC との連携についての情報交換・意見交換と、今後の具体的検討内容についての相談を行った。特に日本に重要な 5 疾患について、担当の研究協力者を選定し、合併症の頻度及び予後の国際比較を行った。

医療現場における好ましい小児剤形の検討については、平成 28 年 8 月及び 12 月に製薬協小児製剤プロジェクトチームとの意見交換と調査内容の検討を行った後、日本小児総合医療施設協議会薬剤部長会の協力を得て薬剤師アンケート及び看護師アンケートが実施されたが、その薬剤師アンケートのパイロット調査結果を踏まえて、特に小児剤形の市販が必要と考えられるものについて海外での小児剤形の有無を調査し、とりまとめた。

小児用製剤開発のための産学コンソーシアムの構築については、公益社団法人日本薬剤学会個別化製剤フォーカスグループ内に設置することとし、12 団体からの参加申し込みがあり、それら団体と協定書を締結することによって、コンソーシアムを正式に発足するに至った。小児を対象とした試験の準備を進めるとともに、パイロットとして成人を対象に、飲みやすい剤型を検討するための官能試験を実施した。試験実施場所は摂南大学薬学部、試験参加者は摂南大学薬学部在籍中の学生 131 名である。試験対象として、直径 4mm のミニタブレット(普通錠)、ミニ口腔内崩壊錠(ミニ OD 錠)、散剤、シロップ剤の 4 つの剤型を選択し、それぞれプラセボ薬として用いた。これら 4 製剤を参加学生各々に順次服用してもらい、服用のし易さに関して VAS (visual analogue scale) 方式で 0-10 段階で点数化した。

小児医薬品開発と剤形検討への子どもと親の参画推進のための方策の検討については、米国で先進的に小児のアドバイザーグループの活動を展開している以下の団体を訪問し、関係者と面談し情報収集を行った：米国 Kids and Families Impacting Disease through Science (KIDS)、International Children's Advisory Network (iCAN)、シンシナティ子供病院・患者アドバイザーグループ。また、チャイルド・ライフ・スペシャリスト (CLS) 協会に本研究への協力を依頼し承認された。パイロットグループ設立準備として、米国のアドバイザーグループの規約や定款などを入手し、翻訳した。さらに、英国の National Institute for Health Research (NIHR) 国立健康研究所による小児患者が臨床研究に関与することを評価した研究報告書を翻訳し、英国の取り組みを学んだ。

国内でのパイロットグループ設置に向けての意見交換と大まかな方向性の決定のために以下を行った。

- ・ 全国CLSとの意見集約会を開催し、アドバイザーグループのメンバーに候補の人材を推薦しただく方向性を確認した。
- ・ 米国 Neonatal Nurse Practitioner の Wakako M. Eklund 氏、認定NPO法人難病のこども支援全国ネットワークの代表、患医ねっと代表鈴木氏、神経芽腫の会などでがん啓発活動に参加してい

る小児サバイバー等との意見交換を行った。

- ・ iCAN のグローバルリーダーとの定例会に電話会議で参加した。

国際連携のためのプラットフォーム拡充に向けた検討、及び外挿の方法論の検討については、小児治験が進まない原因を調査したところ、臨床試験デザインに改善できる可能性があったものが、日本でも幾つか確認された。製薬企業が取り組むべき問題として、臨床試験デザインの検討が不十分であることが挙げられた。

小児外挿での調査を行いその結果を踏まえて、1. 大前提として疾患やエンドポイントの類似性が必要であり、規制当局との前向きな合意が必要である、2. 無益な薬剤曝露を最小限とするためアダプティブ・デザインや成人データに対するベイズ解析等革新的な方法論を積極的に活用していく必要がある、3. Modeling & Simulation は臨床データを活用することで目標集団における用量選択に有用なツールとなり得る、ということが考察された。11月28日のPMDAワークショップ「小児用医薬品の開発促進を目指して～子供の未来のために今できること～」ではこの検討結果も含め発表された。

Each sub-project was led by the assigned project leader, and cross-projects meetings were held on December 20<sup>th</sup>, 2018 and February 3<sup>rd</sup>, 2019. At these cross-projects meetings, progress of each project was confirmed, information was shared and the necessary collaboration was discussed to facilitate the projects.

For international collaboration between Japanese neonatologists and INC, several Japanese neonatologists attended the INC (international neonatal consortium) meeting in September 2016 and March 2017, and exchanged information about neonatal care, especially possibility of data extraction to standardize lab data. Based on these information, we discussed the details of the protocol synopsis. Each neonatologist was assigned on different disease/topic and worked to clarify the similarity and difference compared to other countries in disease progress, prognosis and other characteristics. Some of the neonatologists also participated in the INC tele-conference in order to build a platform for international drug development for newborn infants in Japan. When Dr. John Davis, Professor of Tufts University and also Director of INC, visited Japan, core members met him in Tokyo on November 29<sup>th</sup>, 2016 and also in Osaka to promote the collaboration between Japanese neonatologists and INC.

To determine preferable pediatric formulations, the project team members discussed with the representatives of the Japan Pharmaceuticals Manufacturers Association in August and December, 2016. Based on the outcome of the discussion, survey on preference of pediatric formulations by pharmacists and nurses are conducted. Results of the pilot survey to the pharmacists were utilized to list drugs those urgently need new pediatric formulations in Japan. Other results are currently under analysis.

To develop fundamental technologies for pediatric formulations and building an industry-academic consortium, the Academy of Pharmaceutical Science and Technology, Japan (APSTJ) invited pharmaceutical industries and academic research institutes to build a new consortium under the Focus Group of ABSTJ. The consortium was formally started with 12 organizations in the end of March, 2017.

To prepare for future study on the acceptability and swallowability of the pediatric formulations,

organoleptic test was first conducted in the healthy adult volunteers at Setsunan University. Four formulations were selected for the test, mini-tablet, mini-orally disintegrating tablet, powder and syrup. Swallowability was evaluated by visual analogue scale.

To promote participation of children and parents in pediatric drug development, some of the project members visited the US and gathered information and discussed how we can set up a pilot patient groups in Japan. The representatives of the following group and/or institutions we visited are as follows: Kids and Families Impacting Disease through Science (KIDS) Connecticut, the International Children's Advisory Network (iCAN) and the organizers and members of the Patient Advisory Council at Cincinnati Children's Hospital Medical Center. The project team also built cooperative relationship with Japanese Association of Certified Child Life Specialists. Investigation of byelaws and constitutions of some of the existing advisory groups in the US was performed, and the evaluation report of the consumer involvement in the National Institute for Health Research (NIHR) Clinical Research Network in the UK was performed. The group also discussed with several key opinion leaders in Japan including the child life specialists, representatives of the neonatal nurse practitioners in the US, representatives from the Japan Advocacy Network for Children Fighting Intractable Diseases, the leader of the Network of Patients and Health Care Professionals, and pediatric patients with cancer and their family. Mr. Harada also joined the leader's tele-conference of iCAN to learn their activity.

To expand pediatric drug development platform for international cooperation, the project team first investigated the possible reasons why pediatric studies failed and/or difficult to be performed in Japan. The result showed that the clinical trial designs of several Japanese studies could have been improved before initiation of the studies. In order to make pediatric studies successful, the study design should be more carefully designed utilizing the previous data obtained. The early collaboration with academia may be a key.

Pediatric extrapolation is a very important tool to facilitate pediatric drug development. Based on the evaluation of previous examples of the utilization of pediatric extrapolation, the team concluded that 1) Similarity of disease and endpoint is important and the agreement on the similarity with regulatory authorities is required, 2) In order to minimize unnecessary drug exposure, it is necessary to actively utilize innovative methodologies such as adaptive design, Bayesian approach and so on, 3) Modelling & Simulation with existing study data could be a useful tool to select dosage in target populations.

### III. 成果の外部への発表

#### (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1 件、国際誌 7 件）

1. Martin LJ, Sjörs G, Reichman B, Darlow BA, Morisaki N, Modi N, Bassler D, Mirea L, Adams M, Kusuda S, Lui K, Feliciano LS, Håkansson S, Isayama T, Mori R, Vento M, Lee SK, Shah PS; International Network for Evaluating Outcomes (iNeo) of Neonates Investigators. Country-Specific vs. Common Birthweight-for-Gestational Age References to Identify Small for Gestational Age Infants Born at 24-28 weeks: An International Study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2016;30:450-61
2. Shah PS, Lui K, Sjörs G, Mirea L, Reichman B, Adams M, Modi N, Darlow BA, Kusuda S, San Feliciano L, Yang J, Håkansson S, Mori R, Bassler D, Figueras-Aloy J, Lee SK; Neonatal Outcomes of Very Low Birth Weight and Very Preterm Neonates: An International Comparison. *J Pediatr*. 2016;177:144-152.
3. Nakanishi H, Uchiyama A, Kusuda S. Impact of pulmonary hypertension on neurodevelopmental outcome in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: a cohort study. *J Perinatol*. 2016;36:890-6
4. Gemmell L, Martin L, Murphy KE, Modi N, Håkansson S, Reichman B, Lui K, Kusuda S, Sjörs G, Mirea L, Darlow BA, Mori R, Lee SK, Shah PS. Hypertensive disorders of pregnancy and outcomes of preterm infants of 24 to 28 weeks' gestation. *J Perinatol*. 2016;36:1067-1072.
5. 中村秀文. 小児適応外使用の現状と解決に向けての取り組み. *日本病院薬剤師会雑誌*. 2017, 53, 2, 152-4.
6. Hines D, Modi N, Lee SK, Isayama T, Sjörs G, Gagliardi L, Lehtonen L, Vento M, Kusuda S, Bassler D, Mori R, Reichman B, Håkansson S, Darlow BA, Adams M, Rusconi F, San Feliciano L, Lui K, Morisaki N, Musrap N, Shah PS; International Network for Evaluating Outcomes (iNeo) of Neonates. Scoping review shows wide variation in the definitions of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants and calls for a consensus. *Acta Paediatr*. 2017;106:366-374.
7. Darlow BA, Lui K, Kusuda S, Reichman B, Håkansson S, Bassler D, Modi N, Lee SK, Lehtonen L, Vento M, Isayama T, Sjörs G, Helenius KK, Adams M, Rusconi F, Morisaki N, Shah PS; International Network for Evaluating Outcomes of Neonates. International variations and trends in the treatment for retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2017 [Epub ahead of print]
8. Kelly LE, Shah PS, Håkansson S, Kusuda S, Adams M, Lee SK, Sjörs G, Vento M, Rusconi F, Lehtonen L, Reichman B, Darlow BA, Lui K, Feliciano LS, Gagliardi L, Bassler D, Modi N. Perinatal health services organization for preterm births: a multinational comparison. *J Perinatol* 2017[Epub ahead of print]

#### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. イノベーション創出に向けたアカデミアと製薬企業の連携—希少難病克服のために、口頭、中村秀文, ARO 協議会 第4回学術集会, 2016/8/31, 国内.
2. 国際的な小児用製剤開発の最新状況と、我が国における現状・課題・展望, 口頭, 中村秀文, 製

剤機械技術学会第 26 回大会, 2016/10/14, 国内.

3. 薬学部発の研究シーズを臨床開発につなぐには, 口頭, 中村秀文, 東京大学レギュラトリーサイエンス特論, 2016/11/18, 国内.
4. 小児及び妊婦の医薬品臨床開発の最新状況と課題, 口頭, 中村秀文, 第 38 回関西生殖発生毒性フォーラム, 2016/11/19, 国内.
5. 欧州の取組み, 座長, 中村秀文, PMDA ワークショップ「小児用医薬品開発促進を目指して～子供のためのために今できること」, 2016/11/28 国内.
6. 小児の薬物動態と薬物治療, 口頭, 中村秀文, 第 37 回日本臨床薬理学会学術総会 シンポジウム「自閉スペクトラム症や注意欠如・多動症などの治療」, 2016/12/1, 国内.
7. 国内外の小児薬剤開発の最新状況と課題・展望, 口頭, 中村秀文, 製剤開発・創薬研究支援ラボの活用を図るための技術講演会, 2016/12/13, 国内.
8. **Can clinical pharmacometrics fill gaps between drug development and practical use?**, パネリスト, 中村秀文, 第 37 回日本臨床薬理学会学術総会 シンポジウム「臨床薬理学としてのファーマコメトリクス 4」, 2016/12/1, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし