

小児用医薬品の開発促進

小児用医薬品については、現在においてもその開発がなかなか行われず、成人用に承認された医薬品を適応外使用せざるを得ないことが、わが国のみならず、欧米でも大きな問題となっている。各国とも、成人用の新薬開発時には小児用の用法や適応を開発することを製薬企業に義務付ける等の制度的な工夫を行っているが、なかなか効果が上がらないのが実情である。

■ 小児医療現場から求められる小児用の適応や用量設定

厚生労働省が小児用医薬品の開発促進策を本格的に講じ始めたのは、2000年代に入ってからである。小児への適応がない医薬品が多数存在するため、小児医療の現場から改善の強い要望が上がり、厚生労働省は2000年12月、小児用医薬品の開発を促進するための方策を明らかにした。

当時、医薬品のうち、小児の用法用量が確立しているものは約2割程度に過ぎず、また、実際に小児で使用されている医薬品のうち、約4割には「小児使用の安全性は確立されていない」との記載がなされているといわれていた。また、小児の疾患も対象となり得る効能を有する医薬品のうち、用法用量や、小児向けの効能効果、小児用剤型などが確立していないものが多いことが、小児医療関係者の調査などで明らかにされていた。

小児適応については、2000年12月に出された厚生省医薬安全局長通知(平成12年12月27日付、医薬発第1324号)において、治験などで十分な情報を収集することが一般的に困難な、いわゆる特殊な患者群についての使用情報は、実際の治療の場において極めて重要な情報であり、市販後

において重点的に収集されることが求められる。これらの患者群に関する特別調査や市販後臨床試験において調査すべき事項については、承認の時点で指示することとされた。

また、小児集団における使用経験の情報の集積を図るため、小児への使用が想定される医薬品については、小児適応も成人適応と同時に開発されることが理想的である。そのような場合の他、成人適応の承認申請中または承認後引き続き小児の用量設定などのための臨床試験を計画する場合には、再審査期間中に行う特別調査や臨床試験などを勘案して、成人適応の再審査期間を10年を超えない範囲で一定期間延長するとしていた。

■ 製薬企業にとっては開発のインセンティブに

当時は、新薬の保護期間ともいえる再審査期間は通常6年であり、オーファンドラッグでは10年とされて、開発の努力はある程度報われるようになっていた。小児用医薬品についても再審査期間が延長されることは、先発権の保護としては大きな魅力になることが期待されていた。しかしながら現在は、再審査期間が通常8年に延長されたため、先発権保護の意味合いは低下している。

小児用医薬品の開発や、小児用の効能効果や用法用量の開発は、小児を対象とした臨床試験の困難さ、投与量が少ないため成人用よりは相対的に薬価が低いこと、少子化が進展している中で、成人用よりはマーケットサイズがはるかに小さいことなど、製薬企業のインセンティブは小さく、医療の現場からは根本的な対策を求める声が上がっていた。

■ 添付文書における表記の問題

小児への適応については、用法用量や効能効果で触れられていないだけでなく、開発段階で小児を対象とした臨床試験成績が得られていない場合、添付文書に「小児使用の安全性は確立されていない」との記載が承認段階で要求されている。そのため、医療の現場での判断に基づく使用を一層困難にしているといわれていた。このような記載は、小児医療の現場に医薬品使用の責任を転嫁するものとして、以前から小児医療関係者は改善を求めている。

小児だけではなく肝機能や腎機能に障害のある患者、高齢者、妊産婦などのいわゆる特殊な患者群については、開発段階での臨床試験成績が得られていないことが多い。小児以外については通常、このような記載は要求されていないことから見ても、小児への表示規制が特に厳しいといえる。

■ 臨床試験ガイダンスなど開発に向けた施策を実施

厚生労働省ではこのような現場の声に対して、先に述べたように、①小児の疾患も対象となり得る新医薬品については、承認時に小児を対象とした市販後臨床試験などの実施を承認条件として付すこと、②新医薬品の承認に際し小児の用量設定などのための臨床試験を計画する場合、再審査期間を10年を超えない範囲内で延長すること、③再審査期間中であっても、小児に係る用法用量、効能効果などについての臨床成績が整った場合には、一部変更承認を行うことを明確化したこと、④臨床試験を推進するため「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」を作成したこと、などにより、小児用医薬品拡大のための施策を講じてきている。

更に、厚生労働省は、小児を対象とした適応外使用データの集積を図るため、2001年度の厚生科学研究により、主要な小児病院のレセプトから、適応内、適応外を問わず、小児に対する投与実績を収集できるシステムの構築を始めている。将来的にはこのシステムにより、小児への使用実

績情報が収集され、それを解析することにより、小児への使用のための用法用量や効能効果についてのデータが得られ、一部変更承認申請や添付文書の改訂が可能となるものと期待されている。

また、成人用の製剤しか承認されていない場合に、製薬企業が小児向けの製剤を開発して医療機関に提供することは、製薬企業が主体的に行う治験の場合以外は薬事法により禁止されていた。しかし、小児用医薬品の開発を促進するためには、医療機関が独自に行う臨床研究を支援することが必要であるため、厚生労働省は、倫理性と科学性が確保されることを条件に医薬品の提供を可能とするための措置の検討を始めていた。

しかしながら、このような開発促進策にもかかわらず、小児用医薬品の開発や、小児用の効能効果や用法用量の開発は、小児を対象とした臨床試験の困難さなどのため、小児用医薬品開発への製薬企業のインセンティブはなお小さく、当初期待されていた劇的な進展は得られず、医療の現場からはさらなる根本的な対策を求める声が上がっている。

■ 海外における開発の道筋

小児用医薬品の開発が困難であるのはわが国固有の問題ではなく、欧米も同様な困難さを抱えている。2001年にはICHにおいて、小児臨床試験ガイドラインが作成され、小児を対象として臨床試験の環境整備を国際的にも行ってきた。

米国においては、従来から小児用医薬品の開発を促進するため、小児用医薬品を開発する場合には、成人用薬の特許期間を6か月間延長するという開発促進策が講じられていた。現在では新薬開発に際し、原則として小児用の効能についても同時に開発することを製薬企業に義務付ける等の方策を講じて、小児用医薬品の開発促進を図っている。

わが国においても、小児用医薬品の開発に向け新たな施策が必要と思われる。

(土井 脩・医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団理事長)