

# 学位論文内容要旨

北里大学大学院 薬学研究科 臨床医学（医薬開発学）  
花田敬三 印

## 【題目】

### Characteristics of Clinical Data Packages of Pediatric Medical Products Approved in the US and Comparison of the Approved Dosages between Pediatric and Adult Populations

（小児医薬品の開発における臨床試験の特徴および小児と成人の承認用量の比較検討に関する研究）

## 【背景・目的】

小児の疾患治療に有効性及び安全性に優れた医薬品が求められている。しかし、小児医薬品の開発は、小児患者が少ないこと、患者（児）の試験参加に際して親（法的保護者）の同意取得が求められること等により臨床試験の実施が難しく、また、製薬企業の事業採算性が確保しにくい等の理由とも相俟ってなかなか進まない状況にある。

小児医薬品の開発促進のために、米国では、2002年に **Best Pharmaceuticals for Children Act**、2003年に **Pediatric Research Equity Act** が制定された。また、2000年には ICH（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）において「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」（ICH-E11）が合意され、小児用医薬品の開発における重要な留意事項および小児集団において安全かつ有効で倫理的な臨床試験を行う方法の概略が示された。

製薬企業には、限られた小児患者を大事に扱いながら効率的な開発を進める創意工夫が求められている。ICH-E11 では、小児の有効性試験における小児特有の問題が考慮され、また、小児用医薬品の開発を効率的に行うために、成人から小児患者へ、あるいは年長の小児患者から年少の小児患者への有効性データの外挿の可能性も示されている。小児医薬品の開発においては、ICH-E11 に示された概略をもとに詳細な戦略を策定する必要がある。そこで、承認された小児医薬品の臨床データパッケージを分析し、実施された試験の具体的な特徴を見出すことは、効率的な開発に有用と考えた。

先行研究では、小児医薬品の開発において、成人から小児への有効性データの外挿の有用性が検討され、外挿が行われた事例では臨床試験数が 34%低減したこと等が報告されている。しかし、小児医薬品の開発計画において考慮が必要な試験デザイン、症例数や試験数および用量に関する検討は行われていない。

本研究は、米国の小児医薬品のラベリング情報（効能効果、用法用量、使用上の注意、臨床試験データなどの情報を記した文書）等を分析することにより、小児医薬品の承認申請を

行うための臨床データパッケージの構築を含む効率的な開発計画に活かせる特徴を見出すことを目的とした。

#### 研究 1（小児医薬品の臨床試験の特徴分析）

##### 【方法】

FDA のホームページ（New Pediatric Labeling Information Database）に掲載されている 1998 年 2 月から 2013 年 6 月に承認された小児医薬品（417 製品）のラベリング情報をデータソースとした。なお、小児適応のみの医薬品、局所適用（眼科、皮膚科、耳鼻科）医薬品、ワクチン、配合剤、診断薬および承認年齢が青少年以上のみの製品は除外した。また、試験単位での検討の際は、PK 試験は分析対象から除いた。

分析対象とした小児医薬品を、薬効分類（ATC）、試験対象とされた／承認された小児年齢（範囲）、投与経路および承認時期等によって分類し、小児適応を取得するために実施された臨床試験のデザイン（無作為化比較試験（以下、RCT）実施の有無、対照薬など）、試験数、症例数、成人からの有効性データの外挿の有無等との関連性を検討した。各因子の関連性は、Fisher の正確検定および Kruskal-Wallis 検定により評価した（有意水準 1%）。解析は、Microsoft Excel 2010 および R を用いた。

##### 【結果】

手順に従って 417 製品から 101 製品を分析対象とした。101 製品における臨床試験数は 217 試験で、適応症は 121 件であった。試験単位の検討では、試験対象小児年齢と試験デザイン（盲検化および対照薬）に統計学的に有意な関連性が認められ、低年齢の症例で盲検化やプラセボ使用が少なかった（Table 1）。

適応症単位の検討では、薬効分類と症例数、試験数および RCT 実施の有無並びに投与経路と症例数に統計学的に有意な関連性がみられた（Table 2）。

#### 研究 2（小児と成人の承認用量の比較検討）

##### 【方法】

研究 1 に示した手順で抽出したラベリング情報を分析対象とし、小児の 6 ヶ月歳、2 歳、6 歳、11 歳、16 歳時の用量について、個体あたり並びに体重および体表面積あたりの用量にそれぞれ標準化した上で、成人用量に対する小児用量の比を算出した。また、6 ヶ月歳の対成人用量比と 2 歳、6 歳および 11 歳の同用量比の相関を検討した。

##### 【結果】

用量の分析対象として選択した 108 製品における体重あたりの用量は、年齢が低くなるにつれて成人に対する用量比が高くなる傾向が見られたが、体表面積あたりの用量比は、年齢に関わらずほぼ同様であった（Figure 1）。6 ヶ月歳の対成人用量比と 2 歳の同用量比の相関は、6 歳、11 歳より強く、年齢に近いほど相関が強い傾向がみられた（Figure 2, 3, 4）。

【考察】

FDAにより1998年から2013年に承認された小児医薬品を分析した結果、承認を得た

Table 1. Correlation of patient age and study design by clinical trial unit

Agent/Indication Characteristic (Clinical Trials)	No. (%) [95% CI]					
	Randomized	Blind	Comparator			
			Placebo	Active	Different dose	None
All (n=217)	158 (72.8) [66.4-78.6]	142 (65.4) [58.7-71.7]	108 (49.8) [42.9-56.6]	30 (13.8) [9.5-19.1]	45 (20.7) [15.5-26.7]	34 (15.7) [11.1-21.2]
<2years (n=72)	43 (59.7) [47.5-71.1]	35 (48.6) [36.7-60.7]	16 (22.2) [13.3-33.6]	18 (25.0) [15.5-36.6]	23 (31.9) [21.4-44.0]	15 (20.8) [12.2-32.0]
>=2years (n=116)	89 (76.7) [68.0-84.1]	81 (69.8) [60.6-78.0]	69 (59.5) [50.0-68.5]	10 (8.6) [4.2-15.3]	21 (18.1) [11.6-26.3]	16 (13.8) [8.1-21.4]
>=7years (n=11)	10 (90.9) [58.7-99.8]	10 (90.9) [58.7-99.8]	8 (72.7) [39.0-94.0]	2 (18.2) [2.3-51.8]	0	1 (9.1) [0.2-41.3]
>=12years (n=18)	16 (88.9) [65.3-98.6]	16 (88.9) [65.3-98.6]	15 (83.3) [58.6-96.4]	0	1 (5.6) [0.1-27.3]	2 (11.1) [1.4-34.7]
P value	0.013	<0.001			<0.001	

Table 2. Association of number of patients, number of clinical trials, RCT and extrapolation for therapeutic area, administration routes and approval age.

Agent/Indication Characteristic	No.	Number of patients Median (IQR)	Number of trials Median	No. (%) [95%CI]	
				Trial Design	Extrapolation
				RCT	
All indications	121	205 (101-471)		87 (71.9) [63.0-79.7]	44 (36.4) [27.8-45.6]
<b>Therapeutic Area</b>					
A	17	90 (49-249)	2	10 (58.8) [32.9-81.6]	6 (35.3) [14.2-61.7]
B	3	131 (66-143)	1	3 (100) [29.2-100]	1 (33.3) [0.8-90.6]
C	8	160.5 (111.0-297.0)	1	7 (87.5) [47.3-99.7]	0
H	3	60 (29-149)	1	3 (100) [29.2-100]	0
J	40	278.5 (108.5-655.5)	1	26 (65.0) [48.3-79.4]	18 (45.0) [29.3-61.5]
L	8	47.5 (20.0-103.5)	1	2 (25.0) [3.2-65.1]	1 (12.5) [0.3-52.7]
M	2	620.5 (401.0-840.0)	5	1 (50.0) [1.3-98.7]	1 (50.0) [1.3-98.7]
N	17	392 (164-682)	2	15 (88.2) [63.6-98.5]	4 (23.5) [6.8-49.9]
R	21	316 (211-1722)	2	20 (95.2) [76.2-99.9]	12 (57.1) [34.0-78.2]
V	2	70.5 (11.0-130.0)	1	0	1 (50.0) [1.3-98.7]
P value		<0.001	<0.001	<0.001	0.052
<b>Administration Route</b>					
Oral	78	236 (105-499)	1	56 (71.8) [60.5-81.4]	27 (34.6) [24.2-46.2]
Injection	30	113.5 (50.0-326.0)	1	18 (60.0) [40.6-77.3]	13 (43.3) [25.5-62.6]
Inhalation	11	316 (187-630)	1	11 (100) [71.5-100]	4 (36.4) [10.9-69.2]
Nasal spray	2	2008 (1874-2142)	4	2 (100) [15.8-100]	0
P value		0.004	0.138	0.048	0.681
<b>Approved age</b>					
<2months	54	222 (85-499)	2	36 (66.7) [52.5-78.9]	24 (44.4) [30.9-58.6]
>=2years	63	199 (107-448)	1	47 (74.6) [62.1-84.7]	19 (30.2) [19.2-43.0]
>=7years	4	238.5 (108.5-627.5)	1	4 (100) [39.8-100]	1 (25.0) [0.6-80.6]
P value		0.998	0.611	0.340	0.225

IQR: interquartile range

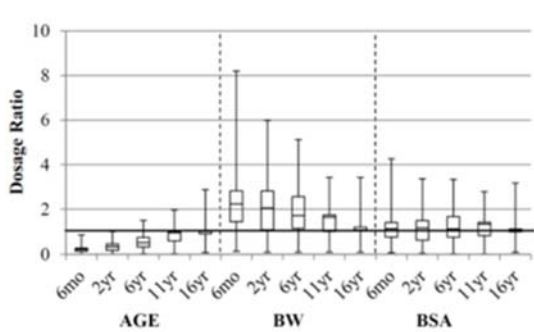


Figure 1. Ratio of pediatric to adult dosage by age. AGE = dosage per body; BW = dosage per body weight; BSA = dosage per body surface area; 6mo = 6 months of age; 2yr = 2 years of age; 6yr = 6 years of age; 11yr = 11 years of age; 16yr = 16 years of age.

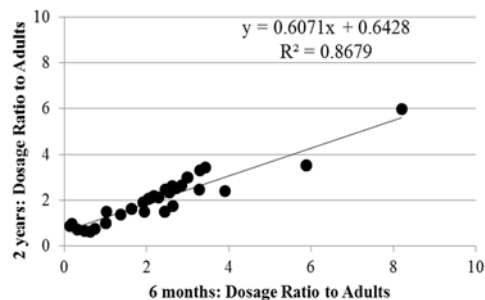


Figure 2. Relationship of dosage based on BW between 6 months of age and 2 years of age.

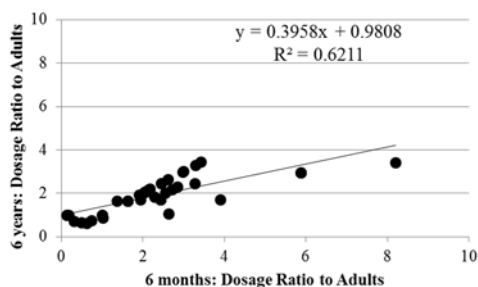


Figure 3. Relationship of dosage based on BW between 6 months of age and 6 years of age.

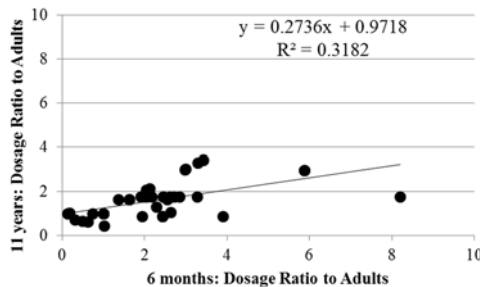


Figure 4. Relationship of dosage based on BW between 6 months of age and 11 years of age.

めの臨床データパッケージは、対象年齢、治療領域により多様であることが示された。試験単位でみた場合、低年齢の小児の臨床試験では盲検化やプラセボの採用が少なく、年齢が高くなるにしたがってこれらの採用比率が高まる傾向が見られた。この現象は、低年齢の小児に関しては、保護者から同意が得にくいこと、対象患者数が少ないこと、未確認の副作用のリスクへの懸念があること等の小児臨床試験特有の背景が特に影響していると考えられた。症例数、試験数、RCT 採用数には治療領域間で統計学的な有意差がみられた。特に、重篤な又は生命を脅かす疾患である L（抗悪性腫瘍）は症例数および RCT 採用率が低く、評価が困難な N（神経系）や小児特有の副作用の懸念がある R（呼吸器）は症例数および RCT 採用率が高かった。対象となる疾患の重篤性、希少性並びに薬効評価および臨床試験の困難性により、試験デザイン、試験数や症例数に差が生じたものと考えられる。

承認用量情報を用いた小児と成人の用量比について、異なる年齢の小児集団間での関係を検討した結果、年齢に近いほど相関が強い傾向がみられた。小児の年齢によって異なる成長過程が用量に反映された結果と考えられた。小児医薬品の用量を適切に設定する方法については過去多くの議論があったが、承認用量を用いた検討は行われてこなかった。小児臨床試験で検討する用量範囲の程度は、開発費用や期間に影響を与えることから、本研究の結果は、効率的な試験実施に寄与するものと考えられる。

本研究で用いたデータベースは、ラベリングの情報を基に構築したもので、承認申請に用

いられた全ての情報が反映されていない。しかし、ラベリングには FDA が安全性と有効性を審査・承認した主要な情報が掲載されており、検討結果は小児医薬品の臨床データパッケージの具体的な傾向を表していると考ええる。

#### 【結論】

FDA が 1989 年から 2013 年に承認した製品の臨床データパッケージには、年齢や治療領域に関して特徴ある傾向が見られた。また、承認用量情報を用いた小児と成人の用量比について、異なる年齢の小児集団間で関係を検討したところ、年齢が近いほど相関が強い傾向がみられた。これらは、小児医薬品の開発を効率的に行うために考慮しておくべき因子と考える。