





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第1601号	氏 名	上 山 英 二	
論文審査担当者	(主査)	北里大学教授	吉山友二	
	(副査)	北里大学教授	岡田信彦	
	(副査)	北里大学教授	松原 肇	
	(副査)	北里大学教授	成川 衛	
〔論文題目〕				
Study on the current status of pediatric drug development and its improvement measures in Japan (日本での小児用医薬品開発の現状分析及びその改善策に関する研究)				
〔論文審査結果の要旨〕				
<p>小児への使用が想定される医薬品は、小児集団における安全性と有効性が適切に検討された上で、医療現場において使用されることが求められる。しかし、小児での薬物治療は、成人用に設計・開発された医薬品を減量して用いる等、十分なエビデンスがないままに行われている実態がある。これまで、日本の小児医薬品開発の状況については、臨床試験数を用いた日米欧間での比較研究の結果が報告されているが、小児適応を取得した薬剤とその特徴から小児医薬品開発の現況及び課題を分析した研究はない。</p> <p>欧米では小児医薬品開発の促進を意図し、各々が小児開発を義務付ける法律を制定した結果、小児適応を有する新薬の承認数が増加する等のプラスの効果を得ることに成功している。一方、日本では小児医薬品の開発を義務付ける法律はないが、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」(以下、「検討会議」)の設立(2010年)など、開発促進のための種々の施策が取られてきた。</p> <p>本研究は、採算性が低く製薬企業が積極的でない小児医薬品開発において、早期開発段階から小児での臨床開発計画の検討が義務づけられている欧州を対照に日本での小児用医薬品開発の現状を分析し、改善策が検討された。研究概要を以下に述べる。</p> <p>研究1は、日本及び欧州における小児適応取得薬剤の比較分析である。</p> <p>2007年から2015年の欧州及び日本それぞれでの小児適応取得薬剤について、治療対象疾病(成人及び小児を対象、小児のみを対象)、承認形態(新有効成分、それ以外)、小児用製剤の開発、薬効領域、相手国(地域)での小児適応取得状況、成人適応取得から小児適応取得に要した期間について調査し、両国(地域)間の比較検討が行われた。</p>				

日本および欧州での小児適応取得薬剤数は欧州の 135 に比較し日本で 208 と多かったが、日本での小児適応取得薬剤の多くは、欧州ですでに小児適応を取得している薬剤であった。

日本での小児適応取得薬剤について検討会議からの開発要請品目を集計したところ、2011 年以降の小児適応取得品全体の約 40% を占めた。日本では 2011 年以降小児適応取得薬剤数が増加しており、小児医薬品開発の促進に検討会議が大きく寄与していることが示唆された。

小児医薬品の開発が法制化されている欧州では、小児適応取得薬剤のうち 79% は小児適応を成人と同時期に取得しており、小児用製剤の開発を伴う割合が日本より高く、より患者に配慮しての小児開発が行われている可能性が示唆された。欧州小児適応取得品における日本での小児適応取得状況は、神経系薬及び全身用抗感染薬、の薬剤で 50% 以下と低く、これらの薬効領域における日本での小児医薬品開発促進の必要性が示唆された。さらに、日本は成人適応取得から小児適応取得に到る期間が長い医薬品が多く、小児へのタイムリーな医薬品の提供という観点から、日本での小児開発には改善の余地がある。

研究 2 は、日本と欧州の間での小児適応取得のタイムラグ及びそれに影響を与える因子の分析である。

2007 年から 2018 年に日本で小児適応を取得した薬剤を対象とし、欧州での小児適応の取得状況を調査し、日本と欧州の間での小児適応取得のタイムラグを算出した上で、タイムラグに影響を与える因子の検討が行われた。

検討会議の設置は小児適応取得薬剤の増加につながっているが、小児適応の取得に係る欧州とのタイムラグの短縮には寄与していなかった。抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬及び血液と造血器官用薬では、近年小児開発がより積極的に進められている可能性が示唆された。タイムラグに影響を与える因子の検討から、臨床試験実施上の種々な制限がある小児医薬品での開発でも、国際共同試験を用いた開発戦略を取ることが、承認タイムラグを短くするうえで最も有効な手段になることが示唆された。血液と造血器官用薬は、いずれも血友病治療のための血液凝固因子製剤であり、民族的要因の薬効評価への影響は小さいことから、国際共同試験を用いた開発が進んでいると考えられた。承認タイムラグが残る薬効領域の薬剤では、成人での臨床開発計画立案の段階から、小児適応取得を念頭に、国際共同試験を活用した臨床開発計画を検討する必要性が示唆された。

本研究より、小児医薬品開発を義務化した法律のない日本でも、小児開発促進のための種々の施策、特に検討会議の設置により、近年小児用医薬品の開発が進んでいることが確認できたが、小児適応の取得に係る欧州とのタイムラグが依然として存在することも明らかにされた。国際共同試験は、小児医薬品開発においても承認タイムラグ短縮のための有効な手段であり、小児についても、欧米と歩調をあわせながら今後より積極的に小児適応取得にむけた開発を行っていく必要がある。本研究成果は、今後の我が国における小児用医薬品開発の改善に向けた課題と改善策を指摘するもので、たいへん意義深い内容である。

本研究内容の主要部分は英文雑誌に原著論文として掲載されている。よって、本研究の論文を提出した上山英二氏に、博士（医薬開発学）の学位を授与することは妥当であると判定した。