

からの情報を参考とし、また平成15年11月に行われたEFGCP Forum Discussion on International Collaboration in Paediatrics (London)、平成16年1月に行われた2nd Annual Regulatory, Legislative and Practical Aspects of Global Paediatric Drug Development (London)において収集した情報を元に行った。

結果と考察；小児臨床試験における生命倫理については、米国においても施設間、地域間で考え方におおきな違いがある。ICH E-11のQ&Aにあるように、おおむね小学校就学児童以上に対してはインフォームドアセントをとらねばならないと考えられている。その内容については、保護者や成人への説明と異なり、実際に臨床試験に参加した場合にどのようなことが起きるか、例えば投薬の仕方、採血が何回くらいある、どのような処置があるなど、こどもに理解できる範囲で説明を行う、というのが一般的な考え方であろう。平成14年の日本臨床薬理学会総会では、アセントに関連する発表が、シンポジウムで1題、ポスター発表で1題あった。アセントの取得率は80%以上ときわめて高く、またポスターでは、保護者に対するアンケート調査を行っているが、アセント取得については約80%が、好意的に受け止めているという結果であり、当初危惧されたアセントにより小児治験が困難になるということはなさそうであると考えられた。インフォームドアセントの説明文書の難形作成の準備として、まず年齢ごとにどのような漢字を学習しているか等の情報収集を行い、年齢相応の理解できる言葉を使うことに配慮した。説明内容については生命倫理の専門家とも相談の上で、小学校低学年については児童に直接関係する事柄を児童に解る範囲で説明することとし、出来る限り短い内容とすることを心がけた。また、中学生程度になると、「治験で何?」、「病気について」、「治験に参加すると」、「治験スケジュール」、「治験薬の良いこと・良くないこと」等の項目立てをすることとした。実際に治験が実施された経口抗生物質と喘息治療薬のアセント説明文書を作成し、国立成育医療センター治験審査委員会で評価、修正をいただいた。内容的には理解しやすい内容であるとの評価をいただいている。この修正版にマスキングをかけたものを製薬企業の許可を得て、平成15年9月の日本小児臨床薬理学会、CRCと臨

床試験のあり方を考える会議、11月の日本生命倫理学会等で紹介し、参加者との討論を行った。アセントについて理解していない学会参加者も多く見受けられ、また多くの施設の治験審査委員会ではその内容などについて検討されていないこと等が明らかとなった。小児臨床試験における生命倫理、特にアセントについては、これまで具体的にどのようにやればよいか、どのような点に現場で気をつけるべきであるかという実践的な議論を行うことがあまりなかった。ICH E-11の議論の際には、日本ではアセントを取ることは難しい、アセントの導入により小児治験はますます進まなくなるという意見も聞かれた。しかし、実際にはアセントの取得率はかなり高く、また保護者からも好意的に受け入れられていることが明らかとなった。作成した説明文書の試案は、日本製薬工業協会の臨床評価部会の関係者などにも提示し、今後さらにインフォームドアセントのあり方についての議論を進めていきたいと考えている。説明文書の情報量・質をどうすべきか、こどもへの説明に医師・治験コーディネーター・親がどのように関われば最も被験者保護の観点から適切であるか、いつ・どのように説明すべきか、等検討課題は多く残されている。本邦の研究者はインフォームドアセントについての理解度はまだ不十分であり、治験審査委員会においてもこどもにどう説明されるべきかというインフォームドアセント文書の審議もなされていない施設が大部分のようであり、さらに今後インフォームドアセントについての普及啓発が重要であると考えられた。米国において、法体系の整備により小児治験が強力に推進されており、EUもそれに追従する形で、非常に似た法令を策定しようとしている。本邦においてはICH E-11後小児治験への製薬企業の取り組む姿勢に変化はみられつつあるものの、インセンティブの欠如から開発されていない医薬品の数はかなりの数にのぼると考えられる。さらに本邦では個人輸入で用いられているジアゾキサイドのような医薬品や、実験用試薬が患者に投与されている例などもあり、これらの医薬品の承認をも念頭に置いた包括的な法体系と小児治験体制の整備が必要であると考えられる。具体的には、1) 製薬企業へのインセンティブ、2) 小児治験の要請権の規制当局への付与(小児治験の義務化)、

3) 小児医薬品開発のための専門家委員会の設置、4) 特許切れの医薬品などの治験のための公費投入(大規模治験ネットワークで一部実現された)、5) 小児治験インフラ整備のための投資、6) 個人輸入医薬品や試験薬の開発のための支援、7) 市販後の情報収集の強化とデータの活用、などが全て行われれば、ほとんどの小児適応外使用は解決されるのではないかと考えている。

結論 ; ICH E-11実効後も、小児治験の推進には多くの障害があると考えられる。当初小児治験の大きなブレーキになるのではないかと危惧されたインフォームドアセント取得については、小児臨床試験の実行を難しくしていることはないことを示唆するデータが学会で発表されている。インフォームドアセント取得の際の説明内容、方法などについての具体的議論は殆どなされていないため、インフォームドアセント取得のための説明文書の試案を作成し評価を行った。本邦の研究者や治験審査委員会にはインフォームドアセントに対する理解がまだ不十分であり、今後の普及啓発が必須である。またインフォームドアセントの取得方法などについての具体的な検討が今後さらに必要であると考えられた。小児治験を本邦で推進するためには治験インフラの整備と法体系整備が不可欠である。欧米における小児治験推進のための法体系整備は着実に進行している。日本のこども達をTherapeutic Orphanの状態から救うために、本邦においても薬事法改正を含めた根本的な対策が行われるべきである。

⑤E5の拡大に関する3極間の会議、E5Q&Aの作成、並びにグローバル同時施行大規模臨床試験に対する考察(担当 内藤)

結論と考察 ; 3極間でハーモナイズした「外国臨床データの受け入れに関するE5のガイドライン」が1998年に施行されてからほぼ4年経過したので、各極におけるその実施状況を調査し、その利用の促進を図り、更にこのガイドライン施行後の経験を踏まえて、ガイドラインに加筆、訂正或いは新たにガイドラインを作成する必要性が在るかどうかを検討する為に、3極間に新たに「外国臨床データ受け入れに関する」専門家委員会(EWG)が2002年の2月のブリュッセルにおけるICHの会議の際に作られた。初めは非公式の会合であ

ったが、その後ICH運営委員会から認められて正式の専門家委員会となった。会合は2回(ブリュッセル及びワシントン)持たれた。3極(6グループ)から、各々経験や調査結果が報告され、また「世界同時第III相臨床試験」に関するガイドラインを新たに作成する必要性などが提案された。議論の結果、現行のE5ガイドラインにQ&Aを作成して対応する事になった。3極・6グループから提出された質問をFDAが中心となって10間に集約し、それに対する回答を3極の規制当局が協力して作成した。3極・6グループ間で、e-mailやtelephone conferenceなどの手段を用いて検討し、最終的な合意に達し、2003年11月にE5 Q&Aガイドラインとして公表された。

Q&Aによって3極の規制当局間のE5ガイドラインについての解釈のハーモナイゼーションが得られたことは、3極の製薬企業にとってのみならず、規制当局にとっても有益なことであった。

E5ガイドラインにおける中心的な概念はブリッジング・スタディーによる外国臨床試験データの受け入れ・承認の考え方である。3極の規制当局の間では我国がブリッジング・スタディーに関して最も経験が深い。我国では1998年8月にE5ガイドラインが施行され、医薬品機構治験指導部では1999年よりブリッジング・スタディーについての相談を受け付けているが、ブリッジング・スタディーに基づいて承認された医薬品は年々増加しており、1999年には2品目であったが、2002年には11品目となり、2003年には11月始めまでの時点で9品目が承認されており、これまでに合計30品目がブリッジング・スタディーの成績で承認されている。

製薬企業において関心の高いグローバルな同時遂行第III相臨床試験については、世界的規模での開発の一環として、時間的に、同時に複数の地域で必要な臨床試験データを収集するか、順次に行うかの違いであって、原則的には両方法の間に違いはなく、E5ガイドラインを適用できることを今回のQ&Aガイドラインで記述している。

しかし我国の規制当局は、白人と日本人とについて、薬物の用量とその薬物の血中濃度の関係、即ちPKのみからでは薬物の用量と有効性・反応性の関係の推定は困難な場合があることをしばしば経験しており、この

観点から、グローバル同時遂行第III相臨床試験よりは、グローバル同時遂行第II相用量反応試験を行うことの方がむしろ理に適っていると考えられた。

4) 臨床安全性部門

①分医薬品の市販後安全対策に関する国際協調（担当 谷川原）

研究目的；ICHによる国際協調下での市販後安全対策の在り方について研究した。それを踏まえて、新しいICHガイドライン案を策定した。

研究方法；新薬の重大な副作用や薬物相互作用に関する情報が治験中に得られず、市販後に顕在化したために、副作用被害が拡大した最近の事例を研究し、現在の制度的問題点を整理した。具体的には、横紋筋融解症のため全世界で販売中止となった高脂血症用薬セリバスタチンの事例、並びに日本が世界に先駆けて承認したゲフィチニブ（イレッサ）が発売直後から急性肺障害・間質性肺炎の副作用報告が急増した事例の研究を通じて、新薬の市販後早期の安全対策を講じる上で考慮すべき要因を考察した。

次に、日米欧三極の規制当局並びに製薬企業関係者により、医薬品の市販後安全対策を進める上での諸問題を議論し、国際的ハーモナイゼーションの必要性について検討した。

結果と考察；市販後に医薬品の副作用被害が拡大した事例研究や日米欧三極の専門家による議論を通じて、①市販後早期に未知の安全性リスクを監視する pharmacovigilance と迅速な安全対策が重要であること、②承認時点では、未知の重大な副作用、因果関係が確立されていない副作用、治験で試験対象としなかった患者集団における安全性など、未知のリスクを全て洗い出し、それぞれのリスクに対する pharmacovigilance 計画を策定しておくことが必要との結論に至った。

それを受け、ICHによる国際協調下での市販後安全対策に関する新たなガイドライン策定を合意した。

結論；本研究成果を背景に、“E2E: Pharmacovigilance Planning” という新たなICHガイドライン素案を策定し三極での合意に至った。これにより、国際協調下で重大な副作用を早期に発見し安全対策を講ずることができれば、副作用被害を最小限に抑えられ、よって国民の医療と福祉に貢献できると期待される。

③抗悪性腫瘍の治験および市販後調査で得られた情報の意義

本研究では、抗悪性腫瘍薬の治験および市販後調査を通じて得られた臨床成績について後ろ向き調査を行うことにより海外情報との整合性の有無を検討しわが国での本領域における市販後調査の質的向上を目指している。わが国での治験および市販後調査資料に加えて海外からの膨大な成績が入手可能な薬剤として乳がん治療薬であるヒト化単クローン抗体の Trastuzumab（ハーセプチン）の解析に着手した。1年目は、わが国で行われた治験と海外での治験で得られた成果について後ろ向きの比較解析を行った。2年目には、わが国で行われた Trastuzumab の市販後調査の結果についても検討を加えた。わが国で行われた trastuzumab 単剤の第 I 相試験は、18例の Her2 強陽性乳がん症例を対象に行われ血中薬物動態および抗腫瘍活性・薬物有害反応出現頻度をもとに米国と同様に初回投与量を 4mg/kg に、また 2 回目以降の維持投与量を 2mg/kg と決定した。すなわち 4mg/kg 以上の投与量では、in vitro における最低有効血中濃度である 10 μg/ml 以上の trough 値が得られた。第 I 相試験に登録された 18 例のうち 1 例が CR、他の 1 例が PR を示した。薬物有害反応としては、Grade 2 および Grade 3 の発熱をそれぞれ 5 例と 1 例に、Grade 2 の悪心嘔吐を 2 例に、Grade 2 および Grade 3 の腫瘍部疼痛をそれぞれ 1 例ずつ認めた。さらに 2 回目以降の本剤の投与では、薬物有害反応の頻度およびその程度は激減した。わが国での化学療法剤との併用試験は、Paclitaxel もしくは Docetaxel との併用下それぞれ 13 例を対象として行われた。この治験における薬物有害反応には、白血球減少、好中球減少、脱毛、消耗、発熱、食欲低下、末梢神経毒性、肝障害、貧血、悪心嘔吐が含まれた。しかしながらこれらの事象の多くは、主として Paclitaxel もしくは Docetaxel に由来すると考えられた。以上より、治験として行われた Trastuzumab のわが国と米国との臨床試験の結果を比較したところ、薬物有害反応については、ほぼ一致した所見が得られた。本市販後調査は、厚生労働省の指導に従って中外製薬（旧日本ロッシュ）によって実施された。本剤が市販された平成 13 年 6 月より同年 11 月までの 6 ヶ月間に本剤を投与された 1217 例を調査対象とした。この中で

1142例の調査票の回収が可能であった。Trastuzumabの投与回数は中央値8回であった。また中央値96日にわたり経過観察がなされた。

解析対象とした1142例の中で1131件の薬物有害反応が552例(48.3%)に発現した。この中でNCI-CTCによる薬物有害反応の程度は、Grade 3以上が8.5%を、Grade 2以下が38.3%を占めた。当初最も懸念された心毒性は、26例(2.3%)に認められた。心毒性としては具体的に、心筋障害、心膜浸出液、左室駆出率低下、心不全、心機能低下および不整脈が含まれた。また心・血管毒性として、高血圧、血圧低下もしくは低血圧、が報告された。消化器毒性としては、嘔気、嘔吐、下痢、口内炎、腹痛などが認められた。骨髄毒性については、白血球減少を高頻度に認めたが、血小板減少、貧血を呈した症例も認められた。精神・神経症状は、治験の際には全く認められなかったものの、今回の調査では少数例ながら、不眠、不穏、鬱状態、眠気、幻覚不安を認めた。今回の調査の結果により、治験では明らかにされなかった様々な薬物有害反応が判明した。既知未知を問わず重篤な薬物有害反応(Grade 3/4)を8.5%に認めた。しかしながら、多くの有害反応が化学療法剤との併用下で実施されているため心毒性、骨髄抑制、消化器毒性、呼吸器毒性等については、Trastuzumab由来であるか否かは不明であった。

F. 結論

本研究の3年間にわたる研究活動状況は以上の通り

である。これらの研究の実施に当たり厚生労働省の指導と日本製薬工業協会のご支援のもと、分担研究者ならびに協力研究者の努力により、研究目標とした多くの研究課題を達成することができた。これらの研究の多くはICH関連の課題であり、本研究の業績はICH活動の促進に大きな貢献をなしたと考えられる。ICHにおいては1991年の第1回総会より2003年の第6回総会に至るまでの活動により多くの課題について3極の合意に達していることは、本研究班の研究の成果を反映しているものと考えられる。今後これらの研究成果の活用により日、米、欧の3極のみならず、世界の各地において優れた医薬品が迅速に承認されることが期待される。

G. 研究発表

- 1) 厚生労働科学研究費補助金 医薬安全総合研究事業報告 国際的動向を踏まえた医薬品等の有効性および安全性の評価に関する研究 平成13年総括研究報告書
平成14年3月
- 2) 厚生労働科学研究費補助金 医薬安全総合研究事業報告 国際的動向を踏まえた医薬品等の有効性および安全性の評価に関する研究 平成14年総括研究報告書
平成15年3月