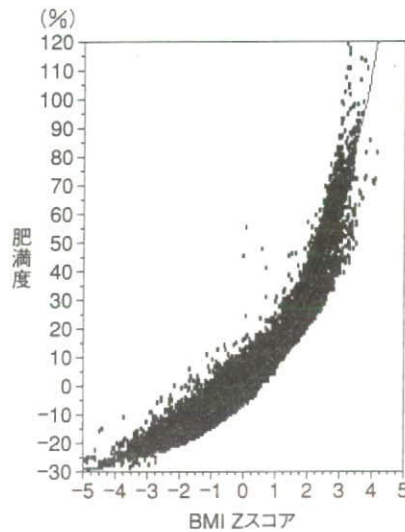


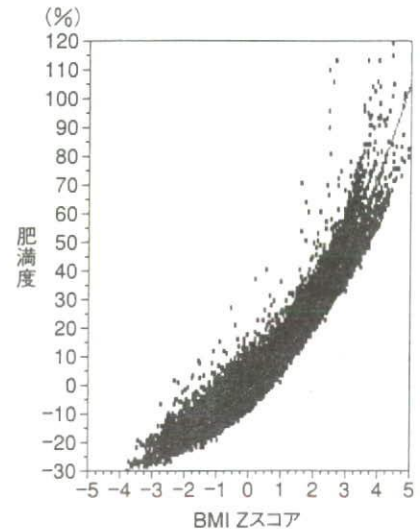
あるとされている²⁾。一方小児肥満判定には、日本では、肥満度が用いられることが多く、BMIはあまり用いられていない³⁾。近年、肥満者の増加とともに、小児肥満の予防の重要性が認識されてきており、成人と小児の肥満判定指標は、整合性が強く求められると考えられる。世界的には、1997年のWHO International Obesity Task Force (IOTF)の会議で、BMIは小児肥満判定に完璧な指標ではないが妥当な指標であるという合意がなされ⁴⁾、さらに、成人との整合性を考慮したBMI小児肥満判定基準が作成された。これは、世界6ヵ国の18歳におけるBMI値25, 30に対応する標準偏差(SD)スコア(Zスコア)の値を全年齢に適用して、それに相当するBMIの平均値を、年齢を横軸にして図に示したものである⁵⁾。

日本では、これまでBMIをZスコアで表示することができなかった。これは、BMIは正規分布しないため、身長のように直接にSDスコア化できないことが原因であった。多くの国では、SDスコア化するために、BMI標準曲線作成の際にLMS法⁶⁾を用い、年齢別に歪度(skewness)を補正し、データを正規分布化させるべき乗変換(Box-Cox変換⁷⁾)を使用している。日本でも2006年にInokuchiらがLMS法を用いてパーセンタイル曲線(≒SD曲線)を作成した⁸⁾。これにより、初めてBMIをパーセンタイルまたはZスコア(年齢ごとに集団の分布が正規化されているため両者は同じ意味である)で表現することが可能になった。

今回我々は、日本人小児を対象として、肥満度と同様の意味でBMIを肥満代替指標として使用できるかどうかを相関関係から検討し、また臨床現場で小児科医がBMIを使用しにくい理由を、Benn Indexの年齢の推移と文献的考察から検討した。



男子:
 肥満度 $= -0.582 + 10.241 \times (\text{Zスコア}) + 2.400 \times (\text{Zスコア} - 0.225)^2 + 0.581 \times (\text{Zスコア} - 0.225)^3 + 0.039 \times (\text{Zスコア} - 0.225)^4 - 0.003 \times (\text{Zスコア} - 0.225)^5$ ($R^2 = 0.957, p < 0.0001$)



女子:
 肥満度 $= -1.912 + 10.674 \times \text{Zスコア} + 1.699 \times (\text{Zスコア} - 0.309)^2 + 0.261 \times (\text{Zスコア} - 0.309)^3 - 0.006 \times (\text{Zスコア} - 0.309)^4 - 0.003 \times (\text{Zスコア} - 0.309)^5$ ($R^2 = 0.949, p < 0.0001$)

図1 BMI Zスコアと肥満度の相関

対象と方法

LMS法では、相加平均、相乗平均、調和平均が組み入れられた公式から、歪度を代表するL値、中央値を代表するM値、変動係数を代表するS値が各年齢層で計算される。Inokuchiらの報告⁸⁾では、通商産業省が1978年～1981年に行った横断的調査により、日本13ヵ所(北海道、岩手、福島、新潟、石川、東京、静岡、愛知、京都、大阪、広島、高知、鹿児島)から得られた1.5歳から18.5歳の男児14,012人、女児13,781人のデータを使用し、各年齢層のL, M, S値を算出している。下記の(1)式にこれらの値と個々人のBMIを代入すると、BMIのSDスコアに相当するZスコアが対象者一人一人について算出される⁹⁾。

$$Z = \frac{(\text{BMI}/M)^L - 1}{L/S} \quad (1)$$

InokuchiらがBMI標準曲線を作成した際の対象集団との間で年代を一致させるために、身長についての詳細な検討が過去に行われたコホートを対象として利用した⁹⁾。つまり、1975年4月

より1976年3月の間に生まれ、6歳から17歳まで毎年1回身長・体重が秋田県で測定され、全ての縦断的なデータのそろっていた男子6,717人、女子6,926人を対象とした。肥満度を算出するために用いる標準体重も、時代をなるべく揃えるために、1977年の学校保健統計調査報告書に基づいたものを用いた¹⁰⁾。BMI Z値を、上述の通り、LMS法から逆算して求め、肥満度との相関関係について検討した。

Benn Indexは、適切な体重が身長により規定されると考えた時に、身長の何乗で割った値が体格指数として適切か(適切な体格指数 = 体重/身長^a)を示すものである。適切な体重が身長と全く関係ないとするとa(べき乗の値) = 0であり、個体が相似の立体であると考えるとa = 3となり、a = 2の時は、BMIに一致する。aの算出には、集団の中で大多数の小児の取る指数が最適であると仮定して、縦軸に体重の対数、横軸に身長の対数をプロットし、直線回帰式を算出し、その傾きを求めたものである¹¹⁾。本検討では、上記対

表1 各年齢における各回帰式に対するR²とp値の推移

年齢	男子			女子		
	測定数	R ²	p値	測定数	R ²	p値
6	6,078	0.985	<0.0001	6,313	0.988	<0.0001
7	6,717	0.982	<0.0001	6,926	0.978	<0.0001
8	6,717	0.974	<0.0001	6,926	0.968	<0.0001
9	6,717	0.968	<0.0001	6,926	0.963	<0.0001
10	6,717	0.968	<0.0001	6,926	0.936	<0.0001
11	6,717	0.958	<0.0001	6,926	0.907	<0.0001
12	6,717	0.956	<0.0001	6,926	0.945	<0.0001
13	6,717	0.946	<0.0001	6,926	0.989	<0.0001
14	6,717	0.972	<0.0001	6,926	0.995	<0.0001
15	6,717	0.992	<0.0001	6,926	0.997	<0.0001
16	6,717	0.996	<0.0001	6,926	0.994	<0.0001
17	6,717	0.998	<0.0001	6,926	0.995	<0.0001
18	639	0.999	<0.0001	613	0.995	<0.0001
全測定値	80,604	0.957	<0.0001	83,112	0.949	<0.0001

象について、Benn Indexの検討を1ヵ月ごとの年齢区分に対して行った。

統計学的解析には、jmp6.0.3(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用いた。多項式の当てはめは、最小2乗回帰を用いて算出し、算出した多項式の検定は分散分析により行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

結果

全測定値及び各年齢での検討のすべてにおいて、BMI Zスコアと肥満度は、男女とも5次式で有意で強い相関を示した。全測定値における相関関係の散布図を図1に示す。全測定値から求めた回帰式は以下の通りであった。回帰式中の、ZはZスコアを示す。

男子；

$$\text{肥満度} = -0.582 + 10.241 \times Z + 2.400 \times (Z - 0.225)^2 + 0.581 \times (Z - 0.225)^3 + 0.039 \times (Z - 0.225)^4 - 0.003 \times (Z - 0.225)^5 \quad (R^2 = 0.957 \quad p < 0.0001)$$

女子；

$$\text{肥満度} = -1.912 + 10.674 \times Z + 1.699 \times (Z - 0.309)^2 + 0.261 \times (Z - 0.309)^3 - 0.006 \times (Z - 0.309)^4 - 0.003 \times (Z - 0.309)^5 \quad (R^2 = 0.949 \quad p < 0.0001)$$

1歳ごとに年齢を区分して相関を検

討すると、男女ともに6歳では両者は1対1と考えてよいほどの強い相関(男 $R^2 = 0.985$, 女 $R^2 = 0.988$, 男女ともに $p < 0.0001$)を示した。それより高い年齢では、年齢とともに、軽度のばらつきを認めるようになった。そして、成長率が最も高いと考えられている年齢(男子13歳, 女子11歳)において最もばらつきが大きかった(男 $R^2 = 0.946$, 女 $R^2 = 0.907$, 男女ともに $p < 0.0001$)。その年齢を超えると、再度ばらつきが減少して17歳でも両者は1対1対応と言えるほど強い相関(男 $R^2 = 0.998$, 女 $R^2 = 0.995$, 男女ともに $p < 0.0001$)を認めた。各年齢の検討における回帰式に対する当てはまりを示す決定係数 R^2 の推移と、分散分析による検定により得られたp値の推移を表1に示し、相関関係の散布図の年齢による推移の一部を図2に示す。

LMS法では、年齢ごとに分布が正規化されているため、BMI 95パーセンタイルに対応する肥満度は、正規分布で95パーセンタイルに対応するSDスコア1.65を回帰式のZスコアに代入すれば算出される。全測定値および年齢ごとの回帰式より求めたBMIの95パーセンタイル(+1.65SD)に対応する肥満

度の推移を図3に示す。全測定値より算出されたBMIの95パーセンタイルに対応する肥満度は、男子23.0%、女子19.4%であった。

また、Benn Indexのべき数aの年齢による推移を図4に示す。すべての月において身長対数と体重対数の間に有意な相関を認めた(男子： R^2 0.144~0.626, 女子： R^2 0.109~0.588, 男女ともにすべての月で $p < 0.0001$)。

考案

本検討で明らかになったことは、6歳以上の小児においてBMI Zスコアと肥満度は有意で強い相関を示したということである。現在、日本の臨床現場で肥満度が多用されBMIはあまり使用されていないが、BMIも肥満度と同様の意味で使用可能であると考えられた。またBMI 95パーセンタイル(Zスコア1.65に相当)に対応する肥満度は、年齢によりやや異なるが、男子で16.9%から25.6%、女子で16.1%から20.9%であった。小児肥満判定に使用する体格指数のゴールドスタンダードは世界的にも定まっていないため、国により小児肥満判定基準に用いる体格指数は異なる¹⁾。日本肥満学会小児適正体格検討委員会は、2001年の報告の中で、BMIは肥満度ともに、過体重の評価に有用な指標としながらも、肥満度20%を小児肥満判定の基準として採用している¹²⁾。BMIを基準として採用できなかったのは、当時の日本にはZスコアを計算できるBMIの標準曲線が存在しなかったことが大きく、BMIが小児肥満判定に使用できない体格指標ということではない。今回の秋田県健康児に対する過去のコホートでの検討において、BMI 95パーセンタイルに相当する肥満度は、年齢により多少の違いを認めるものの約20%であった。つまり、本コホート内では、臨床上肥

満の代替指標としてスクリーニングに用いる時に、肥満度20%とBMI 95パーセンタイルの差は、大きな問題の無い程度であると考えられた。

Benn Indexについては、学校保健統計を利用した日本人における既報と同様の結果であった¹³⁾。つまり、「べき数aの値は、6歳で2.5前後から上昇して、思春期には3を超え」、「女子では、12~14歳で急激に低下し、男子では14~16歳で女子よりも緩やかに低下して」、「17歳では男女ともにaは2前後になる」という結果であった。海外においても、 $a=2$ (BMI)となるのは、6歳未満と18歳以上であると報告されており¹⁴⁾、このような結果は、学童の肥満判定においてローレル指数($a=3$)が使用されてきたことの合理性を示すものである。この事実については、IOTFの会議でも議論されているが、最終的にBMIが、肥満判定の完璧ではないが妥当な体格指数であるとされた¹⁵⁾。IOTFの会議以降、小児肥満研究の論文においてBMIが使用される傾向があるが、実際の臨床では、必ずしもBMIを使用しているとは限らないようである。例えば、2002年の米国でのアンケート調査¹⁶⁾によると、肥満の診療にあたる小児科医、小児専門看護師、栄養士が最も使用しているのは「臨床的印象」であり、肥満度も70~80%の人たちが使用していたが、BMIは20%弱の人しか使用していなかった。さらに、BMIと肥満・肥満症とのエビデンスが蓄積されてきているにも関わらず、「小児科医が実際の臨床現場でBMIを計算しない」という報告が、2007年に同じ米国においてされている¹⁷⁾。BMIが推奨されていても、実際の現場では、標準体重表が手元があれば計算がやすく直感的に分かりやすい肥満度の方が受け入れられているためと考えられた。

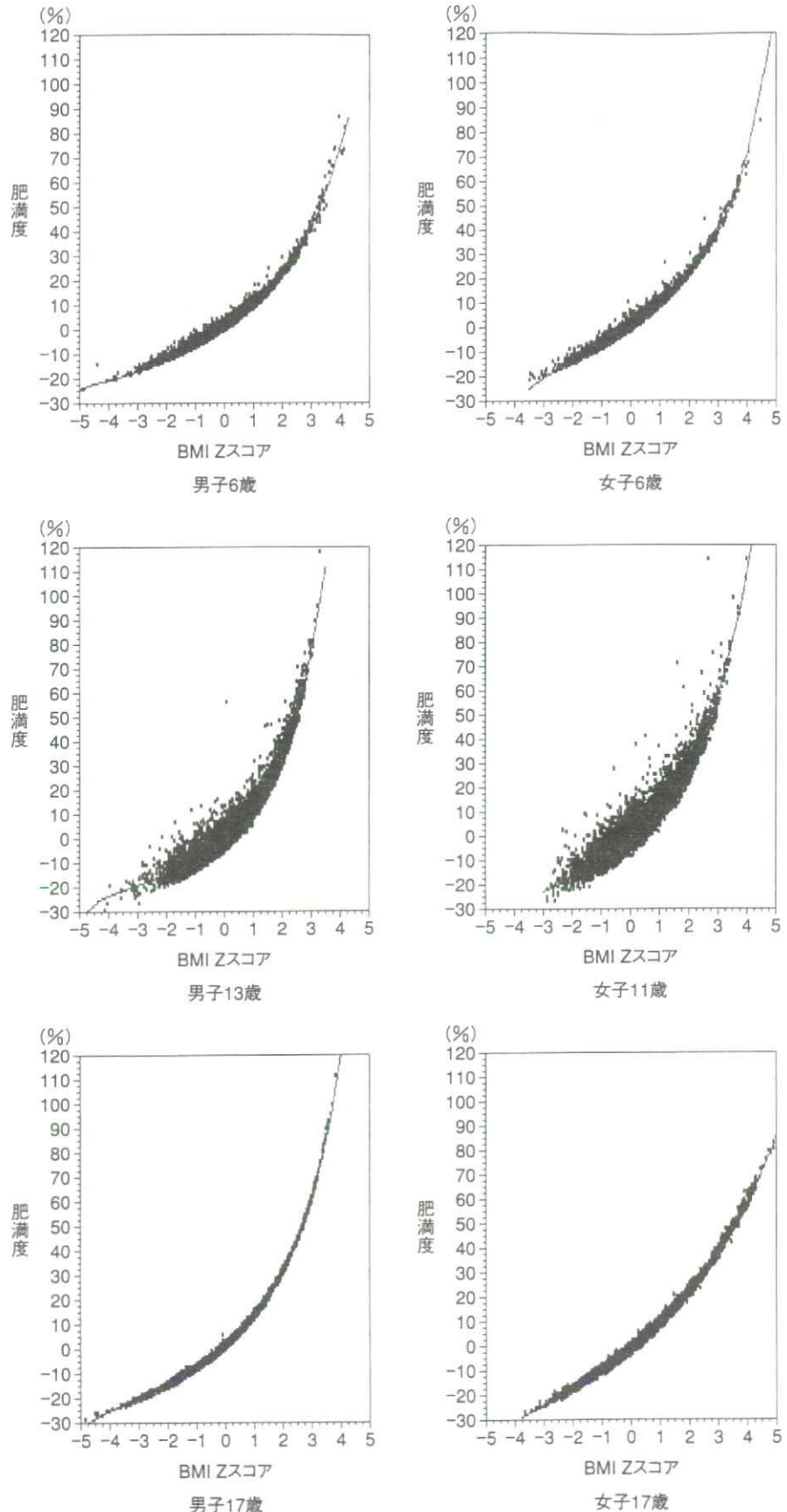


図2 BMI Zスコアと肥満度の相関の年齢推移

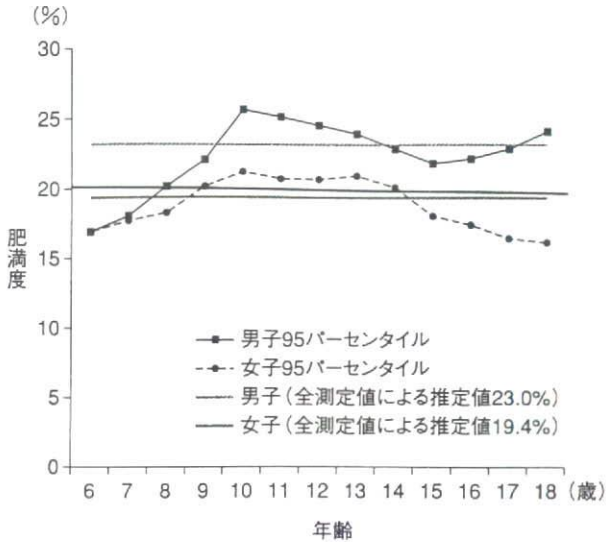


図3 BMI 95パーセンタイルに相当する肥満度の年齢による推移

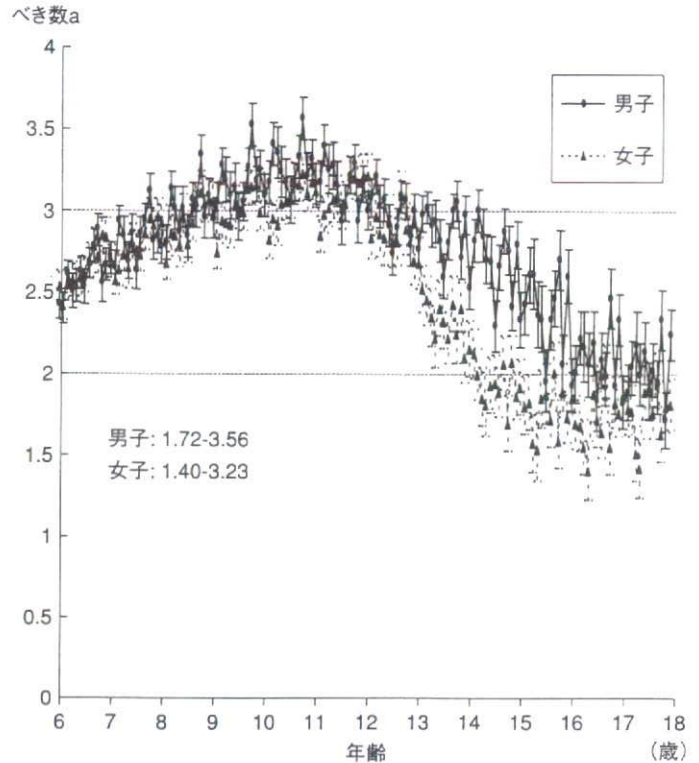


図4 Benn Index ベキ数aの年齢による変化
1ヵ月ごとにベキ数aの推定値±標準誤差を示す

肥満判定の基準の作り方で、成人と小児での最も大きな違いは、成人は疾患発症との関連性から基準値を決定するのに対して、小児では、集団の多くは正常であり、病的な状況に至っていないという認識に基づいて決定することである。実際に、現在普及している成人の理想のBMIは、疾患との関連性から22と定められ、肥満の基準BMIは健康障害合併の相対危険度の上昇から25と定められている²⁾。一方で、小児では、肥満の児が直接健康障害を有する肥満症とは限らないため、肥満症との関連から基準値を作ることは困難である。小児における肥満判定の大きな目的は、将来の肥満症及びその合併症を予防することである。そのためには、肥満症以前の肥満の段階で効率よくスクリーニングすることが大切である。実際の医療現場では、成長段階で、集団から外れて肥満傾向にある者を肥満

と判定して介入の対象とすることが多い。近年の小児肥満の増加傾向^{18, 19)}を考えると、将来的には、成人期での肥満症の人の中に、小児期からの肥満との関連性について検討することで、小児期の介入すべき肥満の基準が作成されることが考えられる。海外では、小児期のBMI Zスコアが増加すると、成人での心血管疾患を起こす危険度が有意に増加するといった報告も出てきている²⁰⁾。このような検討の際に、小児期のデータとして肥満度だけでなく、BMIによっても評価されている方が望ましいことは想像に難くない。その意味で、日本においても海外と同じように、少なくとも臨床研究や疫学研究においては、肥満度だけでなくBMIを積極的に使用すべきであると考えられた。

本検討の問題点は、3つ挙げることができる。1つは、肥満度もBMIも小

児肥満判定のゴールドスタンダードと証明されておらず、意義の不確かな指数どうしの相関関係の比較を行っていることである。2つの体格指数のどちらが、小児肥満判定に適しているかを考えるには、二重エネルギーX線吸収法(DEXA法)のようなゴールドスタンダードとされるものを判定基準として、肥満かどうかを診断された結果に対して、それぞれの体格指数の感度や特異度がどの程度であるかを検討するのが一般的である。今回の検討で導かれたことは、小児肥満判定にBMIが「肥満度と同様の意味に使用できる」ということだけである。つまり、今回の検討では、小児肥満判定の推奨は肥満度なのかBMIなのかは不明のままである。しかし、少なくともBMIが小児肥満判定の際に、肥満度と大きく外れることなく使用可能であることが示されたと言える。2つめの問題点は、肥満

度は標準体重から算出されたものであり、本来ならば、BMIと比較されるべき体格指数は標準体重を用いたパーセンタイル値またはSDスコアであるということである。日本の標準体重は、50パーセンタイルの値しか存在しないため、標準体重をパーセンタイルで表示することはできなかった。もしもBMIと肥満度を比較するのであれば、BMIの各年齢の50パーセンタイルに対して何パーセント過大なのかを示す「パーセントBMI」と比較の方が望ましいと考えられる。しかし、「パーセントBMI」は一般的ではないため、肥満度との相関関係を検討して有意な相関関係を得たとしても、臨床的意義は少ない。そこで、今回はBMI Zスコアと肥満度の相関を検討した。このような問題が起きた背景には、日本では標準体重が50パーセンタイルしか設定できない統計学的手法を用いて作成されていることが挙げられる。世界の多くの国における研究では、標準体重は、身長に対して正規化しているため、標準体重もパーセンタイルやZスコアで表現できる。日本の標準体重は、その後公表されたものも含め²¹⁾、身長(Height for age)、体重(Weight for age)、BMI(BMI for age)、腹囲(Waist for age)などの体格指数と違い標準とされる集団との位置関係が不明であることが、BMIと肥満度の体格指数の比較の問題を複雑にしていると考えられた。これは、BMIと肥満度のどちらが、小児肥満判定に使用する優れた体格指数という問題とは別に、日本の体格指数の問題点であると考えられた。その解決方法として、身長と体重が2000年に、LMS法により、それぞれ年齢に対して正規化されて成長曲線(Height for age, Weight for age)が作成されたように²²⁾、体重が身長に対しても正規化されて標準体重(Weight

for height)が作成されるのが望ましいと考えられた。3番目の問題点は、選択バイアスである。本研究に用いられたコホート⁹⁾は過去に日本人の身長について詳細な検討の行われた多数の健康児を対象としているが、肥満について時代や地域を越えて一般化できる集団ではないという問題である。今回の検討では肥満度20%とBMI 95パーセンタイルが対応していたが、それは、時代や地域が変われば、2つの体格指数が相関したとしても、それぞれが対応する数値の違いが生じる可能性があるということである。日本の標準体重は最頻値をもとに作成されているため¹⁰⁾、その後、時代の変化とともに標準体重が作り直されているが、小児肥満基準の肥満度20%の値は大きくずれないと考えられる。一方で、BMI 95パーセンタイルの値は外れ値に大きく依存するために、時代の変化とともに大きく変化すると考えられる。今回肥満度と良好な相関を示したBMI標準曲線⁸⁾を小児肥満の基準と考えて95パーセンタイルとカットオフと考えると、現代では、BMI 95パーセンタイル値を越える小児の割合は5%をはるかに越えるということが生じる。カットオフの95パーセンタイルとは、BMI標準曲線が作成された集団の中での話しであるが、パーセンタイルの持つ本来の意味からは、少し矛盾を生じてしまう結果となる。この問題を解決するためには、身長、体重に関係する全ての体格指数に、標準となる年代の集団を決定して、そのデータを用いた標準曲線を作成し、それを今後も使用し続ける必要があると考えられる。イギリスでは、1990年に、体格のsecular trendが問題になった時に、Height for age, Weight for age, BMI for ageのすべてが、同じデータを用いて、LMS法という同じ統計学的手法で作成され²³⁾、以

後もその標準曲線が使用され続けている。現在の日本では、BMI for ageの標準曲線は、身長のsecular trendがプラトーに達する前の過去のデータから解析されたものしか存在せず、Height for age, Weight for ageの標準曲線は、身長のsecular trendがプラトーに達した後のデータから解析されたものが使用されている。小児メタボリック症候群について世界的な検討課題であり、日本においても様々な体格指数が議論されている現在だからこそ、今後標準となる体格指数は同じ環境因子に統一されたデータから、同じ統計学的手法で作成されることが切に望まれる。

まとめ

BMI Zスコアは肥満度と有意で強い相関を認めたことから、6歳以上の小児において、臨床肥満度と同様の意味で肥満判定に使用可能であると考えられた。また、将来の成人における肥満症との関連が重要になってきているため、成人との整合性の上で、BMIによる肥満判定がより積極的に用いられるべきものと考えられた。

文献

- 1) Lobstein T, Baur L, Uauy R : IASO International Obesity TaskForce. Obesity in children and young people : crisis in public health. *Obes Rev* 2004, 5 Suppl 1 : 4-104.
- 2) 松澤佑次, 井上修二, 池田義雄ほか. 新しい肥満の判定と肥満症の診断基準. *肥満研究* 2000, 6 : 18-28.
- 3) 伊藤けい子, 村田光範 : BMIを用いた小児肥満判定. *肥満研究* 2002, 8 : 268-272.
- 4) Bellizzi MC, Dietz WH : Workshop on childhood obesity : summary of the discussion. *Am J Clin Nutr* 1999, 70(suppl) : 173S-175S.
- 5) Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, et al. : Establishing a standard definition for overweight and obesity

- worldwide : international survey. *Br Med J* 2000, **320** : 1240-1243.
- 6) Cole TJ : The LMS method for constructing normalized growth standards. *Eur J Clin Nutr* 1990, **44** : 45-60.
- 7) Box GEP, Cox DR : An analysis of transformations. *J R Statist Soc B* 1964, **26** : 385-418.
- 8) Inokuchi M, Hasegawa T, Anzo M, et al : Standardized centile curves of body mass index for Japanese children and adolescents based on the 1978-1981 national survey data. *Ann Hum Biol* 2006, **33** : 444-453.
- 9) 小松政男, 岡村敏弘, 田中敏章ほか : 前思春期低身長児または最終身長低身長者の縦断的成長の解析 第1編 秋田県健常小児における検討. *日児誌* 1997, **101** : 610-616.
- 10) 村田光範, 山崎公恵, 伊谷昭幸ほか : 5歳から17歳までの年齢身長別標準体重について小児保健研 1980, **39** : 93-96.
- 11) Benn RT : Some mathematical properties of weight-for-height used as measures of adiposity. *Brit J prev soc Med* 1971, **25** : 42-50.
- 12) 大関武彦 : 小児期の肥満・過体重の判定-本邦および各国の現状と今後の展望-. *肥満研究* 2001, **7** : 21-26.
- 13) Hattori K, Hirohara T : Age change of power in weight/height^p indices used as indicators of adiposity in Japanese. *Am J Hum Biol* 2002, **14** : 275-279.
- 14) Cole TJ : Weight/height^p compared to weight/height² for assessing adiposity in childhood : influence of age and bone age on p during puberty. *Ann Hum Biol* 1986 ; **13** : 433-451.
- 15) Frankin MF : Comparison of weight and height relations in boys from 4 countries. *Am J Clin Nutr* 1999, **70** (suppl) : 157S-162S.
- 16) Barlow SE, Dietz WH, Klish WJ, et al : Medical evaluation of overweight children and adolescents : Reports from pediatricians, pediatric nurse practitioners and registered dietitians. *Pediatrics* 2002, **110** : 222-228.
- 17) Voelker R : Improved use of BMI needed to screen children for overweight. *JAMA* 2007, **297** : 2684-2685.
- 18) Wang Y, Lobstein T : Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes* 2006 ; **1** : 11-25.
- 19) 大関武彦, 中川祐一, 中西俊樹ほか : 我が国における小児肥満の現状と対策. *日本臨牀* 2006 ; **64** Suppl 9 : 723-728.
- 20) Baker JL, Oslen LW, Sorensen TIA : Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med* 2007, **357** : 2329-2337.
- 21) 伊藤善也, 藤枝憲二 : 肥満. *小児科診療* 2003, **66** : 1913-1919.
- 22) 加藤則子, 村田光範, 河野美穂ほか : 0歳から18歳までの身体発育基準について—「食を通じた子どもの健全育成(—いわゆる「食育」の視点から—)のあり方に関する検討会」報告書より—. *小児保健研* 2004, **63** : 345-348.
- 23) Cole TJ, Freeman JV, Preece MA : British 1990 growth reference centiles for weight, height, body mass index and head circumference fitted by maximum penalized likelihood. *Stat Med* 1998, **17** : 407-429.

(受付日 : 2008年1月28日)
(採択日 : 2008年5月26日)

特集

臨床研究論文を読む・書くための基礎知識

II. 臨床疫学

小児領域の医薬品開発や標準的治療法
確立のための臨床試験

王 田 尚 国立成育医療センター総合診療部

Key Words

臨床試験
小児領域
医薬品開発
標準的治療法要
旨

小児領域の医薬品・医療機器などの開発や標準的治療法を確立する際に必要となる研究仮説を、効率よく検討していくための臨床試験の試験デザインにはどのような工夫がなされているのか考えたい。さらに、(小児領域の)臨床試験を主体的に計画・実施するときには、どのような点に留意しながら進めていかなければならないのかについて追記した。

はじめに

本稿では、小児領域の医薬品・医療機器などの開発や標準的治療法を確立する際に必要となる、最適な臨床試験の試験デザインを考えるという観点から、医学生物統計学をまったく専門としない、一小児科臨床医が話をするというスタンスをとることをお断りしておく。

観察的な研究などの末、ある治療手段(=介入、本稿ではおもに医薬品を想定している)の有効性や安全性が示唆されると、もっと確かなエビデンスを求めようという次の段階になる。

ある治療手段を研究者側が前向きに制御して行う、ヒトを対象とした実験的研究を臨床試験という¹⁾。医薬品などの開発や標準的治療法の確立のためには、一般的(抗腫瘍薬以外)には、①第Ⅰ相：健常人で安全性や薬物動態を検討する、②第Ⅱ相：患者で有効性や安全性につ

いて、とくに用法・用量を検討する、③第Ⅲ相：患者で有効性や安全性について、プラセボやこれまで標準とされてきた治療法を対照として比較検討する、といった臨床試験が計画・実施される。もちろん、医薬品の臨床試験の計画・実施は、Good Clinical Practice (GCP：医薬品の臨床試験の実施の基準)という国際的な基準²⁾により、科学性、倫理性や信頼性がきちんと保たれるよう配慮されており、とくに承認申請を目的とした臨床試験(すなわち治験)の場合には、日本でも薬事法の中で法的位置づけがなされている³⁾⁴⁾。また、臨床試験の前には、いわゆる探索研究および非臨床試験が存在するが、本稿ではGCP、探索研究や非臨床試験については省略する。

最適な臨床試験の試験デザインを考えるということは、現実におこっていることの因果関係を推論できる試験デザインを、リーズナブルに

考えていくということである。研究者が考えるテーマを仮説にし、そのhypothesis (研究仮説) を効率よく検討していくために、考えなければならぬことや工夫できることが多々ある。

臨床試験と治験

臨床試験と治験とはよく混同されるようであるので、説明を加えておく。

臨床研究には、広く、患者の診断や治療経過などをまとめた症例報告やケースシリーズから、調査研究や観察研究などを含む疫学研究や臨床試験などがある。前述したとおり、臨床試験とは臨床研究の一部であるが、ある医薬品（や医療機器）などの治療手段を研究者側が前向きに制御して行う、ヒトを対象とした実験的研究である。その中でも、医薬品などの承認申請を目的とした臨床試験は治験とよばれている。治験はもともと製薬企業が医薬品などの承認申請をするために行うものであったが、2004年以降、研究者主導型のものが実施できることとなり、これらはおもに医師主導治験とよばれている。

面白いことには、本項に記したような、臨床試験と治験の単語の別は海外には存在せず、英語ではclinical trial一語のみしかないという話も聞いている。

臨床試験の試験デザインと医学生物統計家

臨床医が、ある医薬品や治療法が意味のあることである（ラショナルレ）ことを証明したいと思ったとする。その場合には、はじめの時点から、医学生物統計学の専門家と十分に相談することが絶対的に必要であるのは、すでに常識となっている。

臨床試験によって導き出された結果が真実により近い形であることを保証するために、①得られたデータを解析することで検討できるような研究仮説をしっかりと立てること、②研究はど

のような集団をもって行われるのか決定すること（ターゲット集団の決定）、③どのような対象を選択するのか決定すること（選択基準や除外基準の決定）、④臨床試験の研究仮説が証明できる最小の対象症例数（サンプルサイズの決定）を設定すること、⑤何をもって有効性を判断するのか決定すること（エンドポイントの決定）、⑥研究対象者内でバイアスを減らすためにランダム化や盲検化（困難であれば割り付けで工夫するなど）を考慮すること、⑦どのようなものを中止や脱落・違反として扱うのか決定すること、⑧適切な解析計画をたてて結果を解釈すること、⑨安全性・有効性の観点から臨床試験をモニタリングすること、などが大切なこととなってくる。

臨床医と医学生物学統計家とが協働してこれらを考えていくことは、臨床試験のはじめの段階から必要で、かつ大切であることはいまでもない。医薬品・医療機器の開発や標準的治療の確立のためには、どのような臨床試験の試験デザインを計画・実施すべきなのかが重要であるということである。

本項では、そのごく一部について簡単に解説したい。

1. randomization (ランダム化)

患者（被験者）をランダムに、プラセボ群（あるいは対照の治療群）と試験治療群に割り付けすることをいう。ランダム化によって、患者を恣意的に、ある特定の治療群に割り付けてしまうといったバイアスを減らすことができる。

ランダム化と無作為化とが同義語とされている教科書なども多いようであるが、実はランダム化というのは、きちんと統計解析ができるよう、統計的な偏りができる限り小さくなるように配慮されたものという意味合いがあり、その意味では、作為的に患者を割り付けることになるという側面があるために、ランダム化と無作為化は同義ではないという解釈をする人たちも

いる。

2. single blinding (単盲検)・double blinding (二重盲検)・triple blinding (三重盲検)

blinding (盲検化) の中でもよく知られているのは、二重盲検である。これは患者も臨床医も、どの治療が割り付けられたかを知らないことを意味している。単盲検は患者のみが知らないこと、三重盲検は患者と臨床医に加えて、結果を分析する分析者もどの治療が割り付けられたか知らないことを意味している。どの治療に割り付けられたかを知ることで先入観が生じてしまい、有効性や安全性の評価にいろいろな形で影響することがあると予想されるが、blindingはそのような事態を排除し、結果がより真実に近い形となるよう配慮された手法である。単盲検より二重盲検、二重盲検より三重盲検のほうがより厳密な手法になるといえる。

小児領域の医師主導試験でも、今回はじめて、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法の多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験という、二重盲検比較試験が計画・実施されている。

なお最近では、blindingと同じ意味合いで、masking (マスキング)²⁾といわれることもある。

3. open-label study (非盲検試験)

患者も臨床医も結果を分析する分析者も、どの治療が割り付けられたかを知っている臨床試験のことである。意識的、あるいは無意識的に評価にバイアスが入ってしまうために、結果が真実に近い形にはなりにくいことが予想される。

抗うつ薬のある臨床試験で、非盲検試験では有効性が証明されたが、その後実施した二重盲検試験では有効性が見いだせなかったという有名な話もある。非盲検試験は、とくに国内の小児領域の医薬品開発の場面などではよく見受けられる手法であるが、そこにはきちんとした枠組みの中で臨床試験を計画・実施するというところに意義があるという解釈がなされていると想

像される。外科領域や致命的な疾患に関する臨床試験も非盲検で実施されるが、これもまた意義のあることである。

これに対して、比較対照をおかない open study (オープン試験, オープンラベル試験ではない) のことを単群試験とする教科書もあるようなので、注意が必要である。

4. prospective randomized open blinded-end-point method (PROBE法)

非盲検で試験治療を実施するが、盲検化して評価するというデザインもあり、これはPROBE法とよばれる。たとえば、安全性などの点から盲検化がむずかしいときに、エンドポイントの評価者のみが割り付けを知らされないままに評価するという方法である。

5. run-in design (試走期間付きデザイン)

臨床試験に参加することを考えているすべての患者に、まずは臨床試験前のある期間、プラセボを投与し、その試走期間中のアドヒアランス (簡単には患者サイドでしっかり治療法を守るといった意味である) のよかった人について、その後、ランダムに盲検でプラセボ群と試験治療群に割り付けて臨床試験を行っていく手法である。この手法には、臨床試験への介入のアドヒアランスやフォローアップ率を高める効果があるとされている³⁾。ただし、run-in後、安全性・有効性を確保できる患者のみ残してランダム化を行うことには倫理的に問題があるばかりでなく、対象集団をも変化させてしまうことになる。有効性の過大評価、副作用の過小評価につながることもあり、注意が必要である。

6. factorial design (要因デザイン)

ランダム化臨床試験でも、複数の、結果に影響する、比較的独立していると考えられる要因 (たとえば試験治療) を同時に評価する方法である。

医学生物統計の教科書には、Physician's Health Studyとして知られる、心筋梗塞に対する

アスピリン（試験治療A）効果とがんに対する β カロチン（試験治療B）の効果を同時に評価した研究例があげられていることが多い⁶⁾。これは対象者を、①試験治療A・試験治療B群、②試験治療A・プラセボB群、③プラセボA・試験治療B群と、④プラセボA・プラセボB群、の4群に分け、試験治療Aの評価は①+②と③+④（ β カロチンに交互作用はないと仮定し層別解析する）、試験治療Bの評価は①+③と②+④（アスピリンに交互作用はないと仮定し層別解析する）で比較したものである。同時に評価される要因と結果の間に相互作用があると予想される場合には、その試験デザインは複雑になり、サンプルサイズも大きくなるため、むしろやらないほうがよい。要因デザインでは、複数の要因が（比較的）独立していることが重要となる。

7. time series design（前後比較デザイン）

ランダム化はしていないが、同じ対象者で試験治療する時期と何もしない（対照）時期を設定して、双方を比較する方法である。群内比較デザインである。この方法での問題は、試験治療で効果があると判断したことが学習効果によるものであること、先に試験治療を行うものの方が後に行うものより効果があるなどの時期効果や、carryover effect（持ち越し効果）がみられることである。

N-of-1試験というものもあって、これは1人を対象としてランダムにいろいろな試験治療を行い、それぞれの試験治療の効果を統計学的に評価する方法である。具体的には、1人の対象者に対して二つの試験治療のどちらかを盲検下にランダムに割り付け・実施・評価し、はじめの試験治療の影響がなくなった後にもう一方の試験治療の効果を評価するということを数回行うといったイメージである。対象疾患が臨床的に比較的安定している、試験治療をやめると比較的早期に元の状態に戻るなどの場合には、こ

の方法を使用しやすい。

なお、single arm study（単群試験）とは、たとえば先行研究、他の有望な治療や標準的治療法と比べるもので、試験内に対照群がないので、既存対照ともいわれる。群内比較デザインも単群試験である。

これに対し、群間比較デザインというのは複数群が存在する試験デザインであり、たとえばプラセボ群（あるいは対照の治療群）と試験治療群に割り付けするなどの、一般的によく行われるものである。

8. crossover design（クロスオーバーデザイン、交差研究）

対象者をランダムに均等に2群に分け、一方には先にプラセボ、後に試験治療を、もう一方には先に試験治療、後にプラセボを割り付けする、群内比較デザインと群間比較デザインの二面性をもつ方法である。この方法はそれぞれの対象者が自身で対照となっているので、交絡（簡単には、結果に影響を与えるリスク因子との理解でもよい）の制御ができていないことなどの利点もあるが、研究期間が2倍より長くなることや持ち越し効果などの問題もある。持ち越し効果を減らすために、washout period（回復期間）が設けられることがある。

9. non-inferiority trials（非劣性試験）

すでに標準的治療が存在する場合、ある試験治療がこの標準的治療に劣っていることを否定（すなわち試験治療が標準的治療に劣っていないことを示す）できれば、その試験治療は受け入れることができるとする。その際、どこまで受け入れることができるかは、有効性以外の点、たとえば安全性などの点に依存することも多い。このどこまで受け入れるか、つまり、標準的治療に劣らないものとして試験治療を受け入れるところをゼロより小さい値（マイナスデルタ： $-\delta$ ）の限界値として設定している。

母集団の平均があると考えられる区間を信頼

表 臨床試験のチェックリスト

【計画段階A】	【実施段階B】	【終了段階C】
<p> <input type="checkbox"/>①研究のラシヨナール ・ラシヨナールは明確か(やる意味はあるか) ・試験の位置付け(臨床データパッケージ含む)は明確か <input type="checkbox"/>②人と費用の工面 ・研究費をどのように確保するのか ・人をどのように確保するのか <input type="checkbox"/>③標準業務手順書(standard operating procedure: SOP)の確立 ・治験実施に必要な手続きと運営に関する手順が定められているか <input type="checkbox"/>④プロトコルの作成 ・実施可能性はあるか(できるか) ・臨床専門家・臨床薬理学専門家・医学生・物統計家・データマネージャー・臨床試験経験者などによる検討が十分にできているか <input type="checkbox"/>⑤症例報告書(clinical report form: CFR)の作成 ・プロトコルに準拠しているか(組織がないか) ・データマネージャー・臨床試験コーディネーター(clinical research coordinator: CRC)などによる検討が十分にできているか <input type="checkbox"/>⑥同意説明文書の作成 ・被験者保護に配慮しているか ・プロトコルに準拠しているか ・CRCなどによる検討が十分にできているか <input type="checkbox"/>⑦治験薬概要書の作成 </p>	<p> <input type="checkbox"/>①治験薬の入手・管理・品質確保 ・実施医療機関薬剤部の協力が十分に得られているか <input type="checkbox"/>②症例登録 ・選定基準は守られているか ・順調に進んでいるか <input type="checkbox"/>③効果安全性評価委員会 ・治験は継続してよいか ・プロトコルの変更は必要ないか ・必要な議論がなされているか <input type="checkbox"/>④安全性情報等の収集・報告 ・安全性情報の収集が網羅的に、遅滞なく、十分にできているか ・製薬企業からの情報収集も十分にできているか ・治験は継続してよいか ・実施医療機関の長や他施設に通知する必要はないか ・厚生労働大臣に報告する必要はないか <input type="checkbox"/>⑤CRF収集・報告 <input type="checkbox"/>⑥モニタリング(各実施医療機関に対して) ・被験者保護に配慮しているか ・治験がGCP, プロトコルやSOPに遵守しているか ・報告されたデータ(CRF)と原資料などの治験関連記録と齟齬がないか <input type="checkbox"/>⑦監査(各実施医療機関、製薬企業やCROなどに対して→治験のシステム(体制)と個々の治験に対して) ・治験がGCP, プロトコルやSOPに遵守しているか ・データなどがきちんと記録、解析、報告されているか ・モニタリングと独立しているか </p>	<p> <input type="checkbox"/>①治験の終了手続き <input type="checkbox"/>②データの取扱い決定・固定・解析 <input type="checkbox"/>③総括報告書 ・ガイドラインにそって作成されているか ・承認申請を目的とした報告書となっているか <input type="checkbox"/>④記録の保存の確認 ・必要な文書が保存されているか <input type="checkbox"/>⑤発表 ・学会発表や論文文化ができるか <input type="checkbox"/>⑥改善点の洗い出し ・次回に生かすべき改善点はないか </p>

い。

しかし、間違いなく時代は臨床研究推進の方向に向かっている。小児領域でも、皆で協力し合って質の高い臨床試験を計画・実施し、その結果からいえることを、今後、日本からも発信していくようになることを心から望んでいる。

▶ 文 献 ◀

- 1) 大橋靖雄, 荒川義弘: 臨床医学とEBM, 臨床試験. 臨床試験の進め方, 南江堂, 2-4, 2006
- 2) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ICH Topic E6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice, 2006
- 3) 厚生労働省: 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令. 平成20年厚生労働省令第24号, 平成20年2月29日
- 4) 厚生労働省: 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の運用について. 薬食審査発第1001001号, 平成20年10月1日
- 5) Grady DG, Cummings SR, Hulley SB: Alternative Trial Designs and Implementation Issues. Designing Clinical Research, 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins, 163-182, 2007
- 6) Hennekens CH, Eberlein K: A randomized trial of aspirin and beta-carotene among U.S. physicians. *Prev Med* 14 (2): 165-168, 1985
- 7) ICH Topic E11 Clinical Investigation of Medical Products in the Pediatric Population, 2001
- 8) 厚生労働省: 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について. 医薬審第1334号, 平成12年12月15日
- 9) 厚生労働省: 臨床研究に関する倫理指針 (平成21年4月1日より施行). 厚生労働省告示第415号 (平成20年7月31日全部改正)
- 10) 厚生労働省: 臨床研究に関する倫理指針質疑応答集 (Q&A) の周知について. 医政研発第1226001号 (平成20年12月26日)
- 11) 厚生労働省ホームページ: 厚生労働科学研究に関する指針
<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/ikenkyu/index.html#seibutu>
- 12) Moher D, Schulz kf, Altman D et al.: The CONSORT Statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials 2001. *JAMA* 285:1987-1991, 2001
- 13) 津谷喜一郎・小島千枝・中山健夫・訳: CONSORT声明: ランダム化並行群間比較試験報告の質向上のための改訂版勧告. *JAMA* 日本語版 6月号: 118-124. 2002
- 14) 厚生労働科学研究費補助金臨床研究基盤整備推進研究事業「小児臨床研究実施・支援・審査体制整備についての研究」(H18-臨研(機関)-若手-003) 平成19年度総括・分担研究報告書(プロジェクトマネジメント体制の整備2.) (主任研究者: 中村秀文, 分担研究者: 土田 尚)

著者連絡先

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1
国立成育医療センター総合診療部
土田 尚

小児領域の臨床試験と医薬品開発を促進するための海外の取り組み

土 田 尚

国立成育医療センター 総合診療部

日本小児アレルギー学会

Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology

小児領域の臨床試験と医薬品開発を促進するための海外の取り組み

土田 尚

国立成育医療センター 総合診療部

Key words : 小児領域の研究, 適応外使用, 治療上の孤児的地位, 医薬品開発, 臨床試験
 略語 : AIDS : Acquired Immune Deficiency Syndrome (エイズ・後天性免疫不全症候群),
 BPCA : Best Pharmaceuticals for Children Act, CHMP : Committee for Medical Products for Human Use,
 COMP : Committee for Orphan Medical Products, EMEA : European Medicines Agency (欧州医薬品庁),
 EU : European Union (欧州連合), FDAAA : FDA Amendments Act of 2007,
 FDAMA : FDA Administration Modernization Act (FDA 近代化法),
 HIV : Human Immunodeficiency Virus (ヒト免疫不全ウイルス),
 ICH : International Conference on Harmonization of Technical Requirements
 for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (日米 EU 医薬品規制調和国際会議),
 NIH : National Institute of Health (米国立衛生研究所), PAC : Pediatric Advisory Committee,
 PDCO : Paediatric Committee, PEG : Paediatric Working Party, PIP : Paediatric Investigation Plan,
 PMDA : Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (医薬品医療機器総合機構),
 PREA : Pediatric Research Equity Act, PUMA : Paediatric Use Marketing Authorisation,
 SPC : Supplementary Protection Certificate (補足保護証明),
 U.S.FDA : U.S. Food and Drug Administration (米国食品医薬品局)

和文抄録

医薬品の適応外使用問題はアレルギー分野に限らず, 世界的な小児領域の問題のひとつとなっている。既に, 1990年代から米国や欧州では, それらの解決に向けて, 特に法制化を含めた取り組みが進んできた。この, 決定的な契機は, 米国での AIDS のこどもに対する抗 HIV 薬の必要性から, 小児の臨床試験の重要性が強調されたということであったという。

いずれも基本的には鉛と鞭という考え方であって, 製薬企業に, 小児領域の医薬品開発を義務付けるとともに, 従った場合にはインセンティブを与えるという方策である。

米国では1997年の FDAMA が2002年の BPCA, 2003年の PREA に再認され, さらに2007年の FDAAA によってより強化された。

EU では2007年に Paediatric Regulation が施行された。

これら方策により, 欧米では確実に, 小児領域の医薬品開発が促進されている。日本にはこのような, 小児の臨床試験を推進していくような法律や規則はまだないが, 小児科医が安心して診療に専心でき, こどもに最良の薬物療法が提供できるような, これら活動を進めていくための何らかの方策が必要であることに, もはや説明は不要である。

はじめに

「アレルギー治療薬の小児適正使用に向けて」の中で, ここでは, アレルギー治療薬も含めて, 広く, 小児領域の医薬品の適応外使用解決に向けて, 海外, 特

に米国・欧州連合 (European Union : EU) ではどのような取り組みがなされているのか, お話させていただきたいと思います。

まず, 総論として, 1. 小児領域の医薬品開発と適応外使用について, 次に, 各論として, 2. 米国の場

合、3. EUの場合を、特により最近の出来事である、EUについては米国より詳しくお話させていただきます。さらに、これらを踏まえて、4. 日本ではどのように考えていったらよいのか(4. は簡単に)ということについて、順を追ってまとめていきたいと思えます。

1. 小児領域の医薬品開発と適応外使用

【小児領域の医薬品適応外使用の実態】

適応外使用とは Off-Label Use のことですが、本来、薬事法に基づき承認された効能・効果以外、あるいは用法・用量以外で使用されることを指します。

小児領域の医薬品は歴史的にも、Therapeutic Orphan (治療上の孤児的状況の意)に置かれていると、1960年代に既に Dr. Shirkey が指摘をしています。¹⁾ 10年近く前のお話ではありますが、日本でも、小児領域の日常臨床で使用されている医薬品で、小児に対する添付文書上の明確な用法・用量の記載のないものが約75%あり²⁾、小児の用法・用量が添付文書に具体的に記載されているのは約20%、小児等における安全性が確立されていないとしているのは約40%であった³⁾とする報告がありました。⁴⁾

最近の正確なデータは持ち合わせていませんが、私たち小児科医が診療の中で、その必要性から、医薬品を適応外使用せざるを得ない状況が今も続いていることは、否定できるものではありません。

おそらく、小児領域は、全体の中で見れば、そのもの希少疾病と言えるものでしょうし、適応疾患の重篤性が高くても患者数が限られています。対象も新生児、乳児、幼児、小児及び思春期年齢と多様で幅広く、医薬品の剤形や薬物動態などでもきめ細かな対応が要求されますし、研究の同意にも十分な配慮を要することも、小児領域で適応外使用が行われている原因と言えましょう。小児領域の医薬品に関する世界的な問題として、この領域で臨床試験が計画・実施・評価され、その適応や用法・用量が確認された医薬品等が少ないと、少し前まで言われ続けてきていた訳ですが、それは前述した理由などによるものが大きかったでしょうし、ここから得られる利益もまた少なかったという現実があったと想像されます。

【小児領域の適正な薬物療法のために本来あるべき姿】

小児に最良の薬物療法を提供するためには、これは

小児科医が安心して医薬品を使用できることでもあるのですが、使用されるべき医薬品については種々の情報収集がなされていて、予め安全性や有効性の評価がなされていることが絶対に必要です。そして、そうすることによって、小児科医が安心して診療に専心できることになるので、結局、小児科医にとっても、子どもにとっても、家族にとっても、安全な医療を提供・享受していくことに繋がります。

【欧米の小児領域の医薬品開発促進の契機】

これはよく言われていることのようにですが、米国でも、小児領域での医薬品適応外使用状況は1990年代前半まで、現在の日本と大きく変わらない状況にあったということです。米国には、臨床試験等に対する臨床現場での理解があったこと、それまでにもそれぞれの施設で小児の臨床試験等の経験があったこと、小児の臨床試験等を推進することの必要性を学会や親の会から議会へ訴え続けていたことなどがあって、比較的短期間に組織立てて、小児の臨床試験等の推進体制が整ってきたということです。⁵⁾ また、米国ではエイズ (Acquired Immune Deficiency Syndrome: AIDS) の子どもに対する抗ヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency Virus: HIV) 薬などの医薬品の必要性から、小児の臨床試験の重要性が強調されてきたといった事情もあったようです。⁶⁾

【規制当局と医薬品開発】

医薬品開発について、日本は米国やEUと、日米EU医薬品規制調和国際会議 (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ICH) という団体を組織しています。そして、これらの規制当局は、手短かに言うと、それぞれ米国食品医薬品局 (U.S. Food and Drug Administration: U.S.FDA)、欧州医薬品庁 (European Medicines Agency: EMA) 及び日本の厚生労働省 (医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA) を含む) です。

米国やEUでは小児領域の医薬品開発を促進させるために、規制当局が中心になって、小児領域の臨床試験等を実施させるための仕組みをここ数年の間に次々と立法化させました。米国では Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) と Pediatric Research Equity Act (PREA) が⁷⁾、EUでは Paediatric Regulation

がこれに当たります。詳しくは後述しますが、ブロックバスター以外、BPCA 下では自主的に小児の医薬品開発が実施されていくことが少なかったため、PREA を作ることになったということもあって、BPCA と PREA で、飴と鞭 (carrot and stick) というように表現されることも多いようです。

煩雑になることを避けるために、以下では法律の細則には触れずに、概要の説明にとどめます。ご了承下さい。

2. 米国の場合

【小児領域での臨床研試験等推進のための体制整備—米国】

もともと米国では、1990年代から、小児領域の医薬品開発を促進させるための体制整備が進められていました。これらの仕組みの立法化に向けての背景やその内容、問題点などについてお話させていただきたいと思います。

1994 Pediatric Final Rule は、添付文書の小児の項目をより充実させるための FDA の通知でした。⁷⁾ 成人データが小児にも外挿できる場合には、成人データを用いて小児の評価をすることも可能であるとしたものですが、製薬企業にとって義務ではなかったために、この後承認された小児領域の医薬品数の増加はほとんどなかったようです。

米国でも小児領域での医薬品適応外使用が多かったために、1997年の FDA 近代化法 (FDA Administration Modernization Act: FDAMA) で、小児領域の医薬品開発に対する製薬企業へのインセンティブを与えるとされました。⁸⁾ 具体的には FDA の発行する Written Requests への対応を製薬企業が適正に行った場合には、その医薬品の市場独占期間を6ヵ月間延長とするものです。

1998年にも FDA による Pediatric Final Rule という動きがあり、FDA が製薬企業に小児の医薬品開発 (臨床試験) を要求しましたが、これは製薬企業側に提訴され、最終的には無効判決が下り、結果、時限立法であった FDAMA が2002年の BPCA に再認されることになりました。

なお、2002年、ICH の合意に基づき、その医薬品が小児にも使用されることが推定されるのであれば、成人で開発が行われている段階で、小児集団での開発計画を組み入れるべきであることが示されています。

これは日本でも ICH Topic E11 として知られている内容です。^{9,10)}

【米国—BPCA】

2002年の BPCA (飴の方) では、小児でもベネフィットをもたらすものであるのであれば、臨床試験を実施する必要があるということを柱として、製薬企業へのインセンティブとなる、優先審査の上、Written Requests 対応を適正に行った小児の臨床試験に対する、市場独占期間の6ヵ月間延長が与えられることになりました。Written Requests 対応を製薬企業が辞退した場合 (パテントの切れたものや市場独占に当たらないものなど) の追加的な事項として、その場合には米国国立衛生研究所 (National Institute of Health: NIH) に付託されることなども盛り込まれました。

その他、小児に関する事項の添付文書改訂での優先申請、FDA 内に Office of Pediatric Therapeutics (小児科治療学の部署の意。科学的・倫理的助言を与えることや FDA の Pediatric Initiative 促進に関する活動を行う) の設置、FDA に助言を与える Pediatric Advisory Committee (PAC. 小児諮問委員会の意) の確立やインセンティブの付与された医薬品の安全性評価についても盛り込まれました。¹¹⁾

【米国—PREA】

前述しましたが、BPCA (飴の方) 下では自主的に小児の医薬品開発が実施されていくことが少なかったため、PREA (鞭の方) を作ることになったという経緯があったとされています。

2003年の PREA では、成人と小児双方の疾患に対する医薬品の開発の場合、小児の臨床試験 (Pediatric Plan) の実施を製薬企業に要請する権限が FDA に与えられることとなりました。簡単にはそれまでに FDA によって出された、Pediatric Rule の法制化と考えてよいと思います。もちろん、小児の臨床試験が免除 (Waiver) される場合や延期 (Deferral) される場合があることについても触れられていました。¹²⁾

米国では、これらの法律に従わなかった場合、特に罰則規定というものは存在しないようですが、小児の開発データが含まれていない場合の申請は、不正表示という扱いになることがあるとされているようです。

【米国—FDA Amendments Act of 2007 (FDAAA)】

BPCA と PREA もまた、2007年10月1日までの時

限立法でしたが、2007年9月にFDAAAの一部となり、さらに5年間の2012年までの時限立法として再認されることになりました。

ここでは、FDA内部にPediatric Review Committee (小児審査委員会の意) が設立されることとなり、Written Requests 自体の審査、小児の臨床試験計画や実施された小児の臨床試験の審査を行うことになっています。¹³⁾

3. EUの場合

【小児領域での臨床研試験等推進のための体制整備—EU】

EUでも、その対応策は米国を追っていると思われるのですが、米国での轍を踏まぬような配慮がなされているように感じられます。

1997年のEMAのEuropean Commission (欧州委員会) で、小児の医薬品開発については法律強化が必要であるという結論になりました。¹⁴⁾

2001年、EMA内にPaediatric Working Party (PEG. 小児作業部会の意) が設置されました。PEGはCommittee for Medical Products for Human Use (CHMP. 医薬品の科学的評価を担当する医薬品委員会の意) の作業部会として、小児薬理専門家や小児科専門医などから構成されています。CHMPの他の作業部会 (安全対策部や品質保証部など) やCommittee for Orphan Medical Products (COMP. 希少疾病に関する医薬品委員会の意) とも協力して活動することになっていて、後述しますが、Paediatric Regulationの制定にも貢献したということです。なお、PEGの活動は2007年7月より、Paediatric Committee (PDCO. 小児委員会の意) に引き継がれています。

2002年、欧州委員会により、Better Medicines for Children (Proposed Regulatory Actions on Paediatric Medicinal Product) と呼ばれる諮問文書が発表されました。これこそ小児用医薬品規制措置案に他なりません。

2004年3月には、小児の臨床試験推進のための本格的な立法案が作成され、2004年12月、法律案として欧州委員会に諮ることが決定されました。

結局、2006年6月、Paediatric Regulationとして欧州委員会の採択を受け、2006年12月27日公布、翌2007年1月12日プレスリリース、1月26日より施行されています。¹⁵⁾

【EU-Paediatric Regulation】

Paediatric Regulationの目的は、小児に使用される医薬品の研究や開発を奨励すること、小児の治療に使用される医薬品は必ず適正に臨床試験が実施されて承認されるようにすることや医薬品の小児での使用に関する情報を入手しやすくすることにあるとされています。^{16,17)}

Paediatric Regulationもその根底には飴と鞭という考え方があると言えるでしょう。但し、EMAではobligations and rewardsという言い方をしているようです。

【EU-Paediatric Regulation-Paediatric Committee】

まず、Paediatric Regulationによって、EMA内にPDCOが創られました。¹⁸⁾ PDCOは、EU加盟国や欧州経済領域加盟国からの小児科それぞれの分野の専門医20名強、CHMPのメンバー5名と患者やその家族の代表者など数名からなっていて、私が訪れた2008年9月のEMA・PDCOでは、EMAの事務局、これは小児チーム (CHMPにある審査部門とは別にSector of Paediatric and Orphan Drugsという部署があります。このうち、純粋にPDCOに協力する小児チームは、当時、小児科医6名を含む全11名で構成されていました。その他に秘書が5名配属されていました) と言ってよいと思いますが、これらを含めて60名強であったように記憶しています。

PDCOは1ヵ月に1回 (1年で13回、どこかの月には2回開催されています)、3日間ずつ予定されています。2008年9月は17日から19日までの3日間で、ほぼ朝から夜まで (途中休憩も少々あり)、計20品目弱の審議がなされておりました。

PDCOは以下に示す、小児開発計画 (Paediatric Investigation Plan: PIP) の審査の他にも、PIPの遵守や小児に関するデータの評価にも関与します。

【EU-Paediatric Regulation-Paediatric Investigation Plan】

Paediatric Regulationで製薬企業に課せられることになったPIPやそれらの免除 (Waiver) ・延期 (Deferral) については、PDCOが評価 (審査) と合意に責任を持つことになっています。¹⁹⁾ これはPIPが改訂されることになった場合でも同様です。

PIP提出後30日以内に、サマリーレポートが提出されることとなります。

PDCO の Rapporteur (品目毎に決められます。他に Reviewer も決められます) は、EMA の小児チームの協力を得て、PIP を審査し、PIP の審査開始60日以内に、PDCO としての意見を出します。PIP変更の場合には、改訂案提出後さらに60日以内に審査をすることになります。

PIP では剤形についても論じる必要があります。

PIP はだいたい成人の PK 試験終了までには提出することになっています。

また、PIP に対する助言は無料で受けることができます。

2008年11月頃のお話として、327品目(適応で言うと560適応)のうち、20%が Waiver を要求しているそうです。Waiver の対象リストもあって、肺がんやアルツハイマー病などがこれにあたります。

【EU-Paediatric Regulation-Incentives】

パテントのあるもの(いわゆる特許と欧州に特有の Supplementary Protection Certificate (SPC、補足保護証明)という特許の延長のような意味合いのもの(と考えるとよいと思います)で保護されているもの)については、PIP におおりの小児の臨床試験が実施できていて、その結果が承認申請資料とされていることなどが守られていれば、小児の適応取得ができたかどうかに関わらず、製薬企業に SPC が6ヵ月延長されるというインセンティブが与えられることになります。

パテントの切れたものについては、小児の臨床試験の計画・実施は必須とはされていません。但し、小児の臨床試験の計画・実施をした場合には、Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA) という新しいインセンティブが与えられることになりました。PUMA 申請に使われた小児の開発のためのデータの保護が8年間されることと小児適応が取得されれば販売独占期間2年間が与えられることになります。²⁰⁾

希少疾病薬については、指定されている医薬品であれば10年間の販売独占期間が与えられることとなっていますが、小児の開発の要件が満たされていれば、さらに販売独占期間が2年間追加されることとなります。

Paediatric Regulation では、小児の臨床試験データが含まれていれば、優先審査となります。

その他、Paediatric Regulation では、小児のデータが含まれない承認申請は受理されないこと、Paediatric Regulation に違反した場合には課金される

ことや名称や理由の公表がなされることになっています。

また、Paediatric Regulation では、小児の医薬品開発のための欧州ネットワークを始動・運営していくことが謳われています。

なお、米国の FDA と欧州の EMA の小児チームどうしでの相互協力も既にはじまっていて、1ヵ月に1回、電話会議が開催されているということです。

重ねて申し上げることとなり、たいへん恐縮なのですが、煩雑になることを避けるために、以上、法律の細則には触れていません。必要な場合には、是非、法文そのものをご確認下さい。

4. 日本ではどのように考えていったらよいのか

【日本ではどのように考えるのか】

ご存じのように、以上お話をさせていただきました欧米のような、小児領域の医薬品の適応外使用解決も目的とした、小児の臨床試験を推進していくような法律や規制は日本にはまだありません。再審査期間の延長や薬価の小児加算などは小児の医薬品開発に対する、製薬企業へのインセンティブという側面はあると言ってもよいと思いますが、十分なものとは言えないでしょう。例えば、日本小児科学会薬事委員会も「小児科領域における適応外使用解決と治験推進のためのアクションプラン」²¹⁾を策定し、厚生労働省では小児薬物療法検討会議²²⁾や未承認薬使用問題検討会議²³⁾を立ち上げ現在も活動中ですし、日本小児科学会分科会や厚生労働省の複数の班会議も小児の医薬品開発などに関して鋭意活動中です。²⁴⁾ もちろんこれらもそれぞれ意味を持つ行いであると考えています。詳しい内容についてはそちらをご覧くださいと思います。

日常臨床に携わっている視点からも、あるいはきつと行政の視点からも、特に ICH での関係を考えてみても、おそらくは日本でも小児領域の医薬品開発を促進させるための何らかの取り決めが必要であることに、もはや説明は不要でしょう。但し、いつ、どのような内容のものをどのような形で提言していくのかについては、十分な検討を要するものであって、しかるべき時期に、しかるべき方法を選択することが重要であると考えています。

おわりに

こどもには、安全性や有効性の評価がしっかりとされている医薬品を安心して使いたいと思います。そのためには、小児領域でも適正な臨床試験を推進していくことが大切です。小児科医として、安心して診療に専心できるよう、そして、安全な医療を提供できるよう、努めたいと願っています。

文 献

- 1) Shirkey HC. Editorial Comment. Therapeutic Orphans. *J Pediatr*. 1968; 2: 119-120.
- 2) 厚生科学研究 厚生省医薬安全総合研究事業「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」－「小児薬物療法における処方実態調査と医薬品添付文書解析」平成12年度研究報告書（主任研究者：大西鐘壽，分担研究者：森田修之）
- 3) 厚生科学研究 厚生省医薬安全総合研究事業「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」－「医薬品の添付文書における子どもに関する記載内容についてのアンケート調査」平成11年度研究報告書（主任研究者：大西鐘壽，分担研究者：森田修之）
- 4) 厚生労働省科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業 「「適応外使用」の対応に係る現状と今後のあり方に関する研究」－「「適応外使用」解決のための調査研究：小児科領域」平成16年度総括・分担研究報告書（主任研究者：黒川 清，分担研究者：土田 尚）
- 5) 中村秀文. 日本小児麻酔学会 第7回大会 教育セミナー2 「小児臨床薬理と治験」平成13年10月12日.
- 6) Murphy D. Pediatric trials. The Impact of U.S. Legislative and Regulatory Efforts. *Applied Clinical Trials* 2005; 14: 38-42.
- 7) Comments-Regulations: 1994 Pediatric Final Rule from the FDA Pediatric Drug Development. http://www.fda.gov/cder/pediatric/pediatric_rule1994.htm
- 8) Comments-BPCA/Pediatric Exclusivity: FDA Modernization Act: Section 111 from the FDA Pediatric Drug Development. <http://www.fda.gov/cder/guidance/105-115.htm#SEC.%20111>
- 9) ICH Topic E11 医薬品医療機器総合機構HPより. http://www.pmda.go.jp/ich/e/e11_00_12_15e.pdf
- 10) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知. 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について. (医薬審 第1334号. 平成12年12月15日付)
- 11) Comments-BPCA from the FDA Pediatric Drug Development. <http://www.fda.gov/cder/pediatric/PL107-109.pdf>
- 12) Comments-PREA from the FDA Pediatric Drug Development. <http://www.fda.gov/cder/pediatric/S-650-PREA.pdf>
- 13) Comments-FDA Amendments Act of 2007 (FDAAA) from the FDA Pediatric Drug Development. <http://www.fda.gov/oc/initiatives/HR3580.pdf>
- 14) The European paediatric initiative: History of the Paediatric Regulation from the EMEA Medicines for children. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/1796704en.pdf>
- 15) Medicines for Children from the European Commission Enterprise and Industry. http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/paediatrics/medchild_en.htm
- 16) Regulation (EC) No 1901/2006 from the Official Journal of the European Union. <http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/regulation.htm>
- 17) Regulation (EC) No 1902/2006 from the Official Journal of the European Union. http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg_2006_1902/reg_2006_1902_en.pdf
- 18) Paediatric Committee from the EMEA Medicines for children. <http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/pdco.htm>
- 19) Guidance for applicants-PIPs, waivers and modifications from the EMEA Medicines for children. <http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/pips.htm>
- 20) Guidance for applicants-Paediatric-use marketing authorisations (PUMAs) from the EMEA Medicines for children. <http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/pumas.htm>
- 21) 日本小児科学会薬事委員会. 小児科領域における適応外使用解決と治験推進のためのアクションプラン

- ラン (平成16年度). 日児誌 2004; 109: 76-77. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/other.html#iyaku>
- 22) 小児薬物療法検討会議 厚生労働省HPより. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/other.html#iyaku>
- 23) 未承認薬使用問題検討会議 厚生労働用HPより. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/other.html#iyaku>
- 24) 土田 尚. 日本小児臨床薬理学会が目指すもの. 日児雑 2007; 111: 959-966.