

図2 小児適応症取得品目数とその割合

ない」、「面倒臭そう」、「色々大変そう」と連想してしまう医療スタッフも少なくないと思う。確かに治験を実施する際は、厚生労働省令として公布されている「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（いわゆるGCP省令：Good Clinical Practice）」や関連法規、治験実施計画書などを遵守する必要があるが、このGCP省令も先述したICHでの合意に基づいた法規制であり、個々の国により若干内容は異なるものの我が国のみの規制事項ではない。規制されているということは、言い換えれば、やるべきことが明確化されていることでもある。この省令の中で、治験担当医師がなすべきことが多く規定されているが、これらすべてを医師が行うべきものでは必ずしもなく、治験管理部門や治験コーディネーター（Clinical Research Coordinator：CRC）が協力者として、被験者対応のサポート、企業との調整など治験実施を全面的に支援し、医師の負担を軽減することが可能である。

小児領域での治験（開発）数を増加させる

ためには国の政策も必要であるが、製薬企業からの治験の依頼に迅速に対応し、かつ適正に実施することができる環境として、各医療機関の体制整備が進められる必要がある。

我が国の小児治験体制整備の最近の状況について簡単に述べる。

1. 医師主導治験

治験はかつて企業がスポンサーとなって行うものであった。このため、採算の取れない小児医薬品などの開発はしばしば後回しにされていた。平成15年の薬事法改正により、厚生労働科学研究費補助金などで医師が主体となり治験を実施することが可能になり、これにより現場の医師が、自ら見出した治療や我が国で承認されていない適応について、治験を主体的に実施することが可能となった。

医師主導治験を実施するためには、その計画立案・治験実施に膨大な作業が発生するが、以下の点からも有用な施策である。

- ・ 医薬品（医療機器）承認取得への新しい道筋
- ・ 治験を含む臨床試験に対するインフラ整

備にも大きく貢献

・医師（小児科医）が自ら主体となって、根拠に基づいた医療（EBM）を確立させる

小児領域は医師主導治験に積極的に取り組んでおり、その成果として、フェンタニルクエン酸塩（対象：新生児および小児の全身麻酔の補助）、フェノバルビタールナトリウム（対象：新生児けいれん）が承認され、イリノテカン塩酸塩水和物（難治性小児悪性固形腫瘍）、沈降不活化インフルエンザワクチン（新型インフルエンザ [H5N1株]）は、治験が終了している。その他、アルギニン製剤（MELAS [脳卒中様症状を主体とするミトコンドリア病の病型]）、リツキシマブ（小児難治性ネフローゼ症候群）については、現在治験が実施中である。なお、アルギニン製剤の医師主導治験については、久留米大学古賀教授が別稿で触れられるので、そちらをご参照いただきたい。

2. 新たな治験活性化5カ年計画

「全国治験活性化3カ年計画」（平成15年4月文部科学省・厚生労働省策定）に続く政策として、「新たな治験活性化5カ年計画」が平成19年3月に策定された⁸⁾。

本計画の中で、①高度な治験・臨床研究を実施できる「中核病院」の育成、②中核病院や地域医療機関とも連携して治験・臨床研究を円滑に実施できる「拠点医療機関」の整備、が明文化されている。小児領域では、国立成育医療センターを中核病院とし、東京都立清瀬小児病院、神奈川県立こども医療センター、地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立母子保健総合医療センターが拠点医療機関として採択され、我が国では困難とされている小児薬物動態試験⁹⁾の共同実施等に取り

り組んでいる。また、医師主導治験に積極的に参加し体制整備を進め、製薬企業治験の共同受託にも取り組み、小児治験のノウハウについても他施設の小児CRCと情報共有しつつ、取りまとめて情報発信もしており、我が国全体の小児治験推進に尽力している。さらに、海外専門家との連携も図り、小児での国際共同治験の実施や小児医薬品開発の国際協調に向けての働きかけも開始している。これら中核病院・拠点医療機関での活動をさらに国内の他の小児医療施設、専門病院、クリニック等に広げていくことが我が国の小児治験活性化に繋がると考えている。

3. 日本小児総合医療施設協議会を通じた取り組み

日本小児総合医療施設協議会⁹⁾（平成20年4月現在で加盟29施設）にて、平成19年に会員施設を対象として、治験に対するアンケート調査を実施し24施設から回答を得た。その結果、95%の施設で治験事務局（治験管理部門）が整備され、83%の施設でCRCが配置されていることが明らかになった。平成17年に実施した調査では、治験事務局（治験管理部門）を整備している施設が80%、CRCを配置している施設が52%であったことから、着実に治験実施体制の整備が進められていることが分かる。

現在、治験を積極的に実施しているクリニックも多いようだが、これら施設はSMO（Site Management Organizations）と呼ばれる支援者がサポートしていることも多い。やはり支援体制は欠かせないと考えられる。

また、今回のアンケート調査で小児患者を対象とした治験を依頼があれば実施可能で、

⁸⁾すでに欧米では、小児を対象とした第I相試験が実施されているが、我が国では、小児領域における第I相試験（薬物動態試験）の実施体制が構築されておらず、我が国で創薬された医薬品であっても小児領域における詳細な薬物動態を検証する場合、海外で試験を実施することが多く、結果的に我が国での小児医薬品の早期開発に支障を来している。

かつ積極的に行いたいと考えている領域（複数回答可）については、以下のような回答であった。（ ）内は施設数

未熟児・新生児領域（8）、循環器（8）、神経（11）、精神・心身症（8）、血液・腫瘍（12）、アレルギー（11）、先天異常（9）、腎臓（10）、内分泌（13）、感染症・ワクチン（12）、呼吸器（9）、栄養消化器肝臓（6）、遺伝（7）、リウマチ・膠原病（9）、麻酔（8）、集中治療（16）、救急（6）、整形外科（8）、外科（7）、耳鼻咽喉科（6）、眼科（6）、皮膚科（2）、一般小児科（9）

医療機関により治験受託希望診療科は異なるものの、ほとんどの領域の小児治験にネットワークとして対応できることが明らかとなった。

国立成育医療センターでは、治験実施体制や受託可能性のデータベースを基に、協議会の参加施設に対する症例数や実施可能性等の調査を製薬企業の希望に応じて行っており、さらにネットワークの窓口機能強化を検討している。小児治験の実施体制を整備し、より迅速に治験を実施することができれば、ドラッグラグの解消にも繋がり、欧米と歩調を合わせた同時開発（承認取得）も可能となろう。

おわりに

筆者はかつて、(独)医薬品医療機器総合機構に在職し、開業されている医院も含み数多くの小児科医の先生方の施設を訪問した。開業されている先生方には、「治験の患者は時間をかける必要があるから、休診日や時間外に来院してもらっている」と言われ、その熱意に頭の下がる思いであった。また、治験を実施している薬剤の臨床上の有用性・必要性を熱く語っていただいたこともある。今、我々が使用している医薬品は、このような先生方の尽力があったからこそ使えるのであ

る。

小児領域の医薬品開発は、欧米に比べると整備が遅れている感は否めない。しかし、様々な施策を通して、我が国でも適正な小児薬物療法に向けての取り組みが活発化している。国（行政側）の政策ももちろん重要であるが、我々医療機関でも小児医薬品開発に向けた基盤づくりなどをさらに進めていかなければならない。さらに学会の活動として、日本小児科学会の薬事委員会は、「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」を作成し、関係分科会と連携して適応外使用解決と小児治験推進に向けて幅広く活動している。

小児医薬品開発推進は、国（行政機関）—企業—学会—医療機関が一体となり、取り組まなければ達成されない。未来の子どもたちのためにも「医薬品開発の後進国」というレッテルは残さないよう協力していかなければならない。

文 献

- 1) Gregory L Keams, Susan M Abdel-Rahman, Sarah W Alandar, Douglas L Blowey et al : The New England Journal of Medicine 349 : 1157~1167, 2003
- 2) 越前宏俊：小児の薬物動態の発達変化。毒性質問箱，サイエンティスト社，p.44~52, 2008
- 3) ICH（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）情報：（独立行政法人医薬品医療機器総合機構 http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html）
- 4) 山崎恒義：小児に対する医薬品の開発-タミフルを例として。毒性質問箱，サイエンティスト社，p.1~19, 2008
- 5) ワーファリン錠 添付文書。
- 6) 箕輪佳子他：ワルファリンカリウム錠粉砕品の安定性と服薬指導。東京都健康安全研究センター研究年報 第58号別冊。p.111~115, 2007
- 7) 日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所：
(<http://www.jpma.or.jp/opir/index.html>)
- 8) 厚生労働省：「治験」ホームページ
(<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/index.html>)
- 9) 日本小児総合医療施設協議会 (<http://www.crn.or.jp/~JaCHRI/index.html>)

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, 治療上の孤児的状況, 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飴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、お話を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、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、比較的短時間に組織立てて、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: EMEA) 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、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ヵ月間延長するとするものです。

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経として、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(と考えてよいと思います)で保護されているもの)については、PIP どおりの小児の臨床試験が実施できて、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

子どもには、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 (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 厚生労働省HPより.
- 24) 土田 尚. 日本小児臨床薬理学会が目指すもの. 日児誌 2007; 111: 959-966.

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

つる 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

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この観点から、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このことは、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、考えなければならない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)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)を考えること、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うまでもない。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) 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⁵⁾。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

区間というが、たとえば95%信頼区間であれば、100回同じ研究を繰り返し100個の信頼区間を推定したとき、95個が真値を含む区間ということである。非劣性試験では、信頼区間がこの一σをまたがなければ、試験治療は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ことになる。

おわりに—追記

以上、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について参考となるであろう、いくつかの事項を説明した。

おわりに、いくつか追記しておきたい。

第一に、臨床研究に関する指針などについて、臨床試験の計画・実施にあたり、GCPという国際的なルールが存在することについてはすでに記した²⁾。GCPはこのうちのICH Topic E6 (R1)にあたるが、小児領域の医薬品の臨床試験に関する事柄はICH Topic E11というガイダンスにまとめられている^{7)~9)}。

この他、臨床研究に関する倫理指針というものも存在する¹⁰⁾。これは、GCPとともにヘルシンキ宣言を基に制定されており、ヒトを対象とする臨床試験の被験者保護など、適正な臨床試験の実施に関する遵守すべき事項、たとえばinformed consent (インフォームド・コンセント: IC) などが盛り込まれている。その他、疫学研究に関する倫理指針、医学研究に関する指針やconflict of interest (利益相反: COI) に関する指針などいくつかあるが、これらは厚生労働省のホームページに詳しい¹¹⁾。

また、医薬品開発や標準的治療法の確立のための臨床試験について、「臨床研究論文を読む・書くための基礎知識」という観点からいえば、一小児科臨床医である筆者には、CONSORT声明 (1996年初版, 2001年改訂, 2004年に非薬剤治療での拡大がなされているが、ここでは2001年の改訂版を提示しておく) という論

文が役立つ。ランダム化比較試験の論文をどのように読むのか、どのように書くのかということについて書かれていると理解してよい¹²⁾。邦訳もなされている¹³⁾。

「臨床研究論文を読む・書くための基礎知識」という観点からは少しずれてしまう感も否めないが、以下追加しておく。実は、臨床研究論文を読むことと書くことにはかなりの隔たりがあると思うが、ここではあえて書く、すなわち、主体者となって臨床研究 (ここでは臨床試験) を実施するという立場で考えておこうと思う。

いくらevidence (証拠) が出たといっても、はじめの段階で承認申請を考えていなかった臨床試験結果をもって、承認申請に持ち込むことはむずかしいと心得ておくべきである。医薬品開発や標準的治療法の確立のための臨床試験の場合は、臨床研究計画書 (プロトコル) を練る段階から、臨床医と医学生物統計家だけでなく、臨床薬理専門家 (薬物動態など)、データマネージャー (データ収集計画が必要十分かなどの検討) や薬事にも精通している人 (臨床データパッケージの検討など) などの参加も考えておくべきものであり、いずれにせよ、ピアレビューされることが必要であると筆者は考えている。

臨床試験結果をどのような目的に使用するかについては、計画段階から、あらかじめ、ある程度結果を推定したうえで、きちんと考えておくべきものである。

臨床試験を計画・実施する際には、計画段階・実施段階・終了段階でしなければならないことがあり、はじめからそれらを想定し、緻密に考えていくことが重要である。

昨年度、厚生労働科学研究費補助金をいただき¹⁴⁾、実際に治験調整医師として携わっている医師主導治験 (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) を

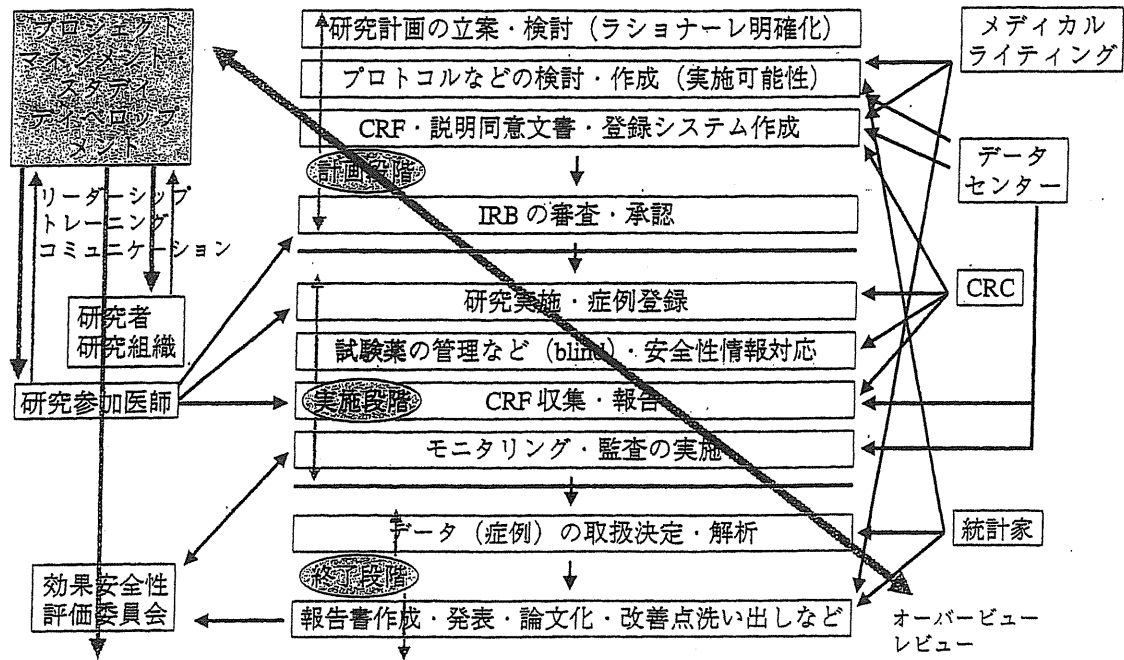


図 臨床試験の流れ

CRC: clinical research coordinator (臨床試験コーディネーター), CRF: case report form (症例報告書), IRB: institutional review board (治験審査委員会)

モデルとして、臨床試験プロジェクトマネジメントをどのように考え、行ったらよいかということについて作成してみた図表があるので、提示する(図、表)。

実際には、医師主導治験の場合にはこのようなことを考え、臨床試験を計画・実施していく(いった)わけであるが、いずれも承認申請を考えている場合の臨床試験としてみているため、細かい内容となっている。実際には、その臨床試験のめざすものに応じて、省略してよい部分が多くある。少しでも何かの参考としていただけるようであれば幸いである。

臨床試験の結果がポジティブデータ(期待どおりの結果)でなかったとしても、なんらかの形で結果は公表され、臨床現場に還元されなければならない。計画段階から結果の意義づけについては十分想定しておくことが大切である。ネガティブデータ(期待する有意差が得られなかった研究成果)であったとしても、それはそれで臨床でたいへん役に立つ情報である。とい

うより、以前より臨床試験登録は出版バイアス(そもそもネガティブデータが公開されない傾向にあるため、ネガティブデータが公正に解析に統合されないなど)、倫理的な側面や臨床試験推進などのためから必要であるといわれていた。結果、2004年のInternational Committee of Medical Journal Editors(医学雑誌編集者国際委員会:ICMJE)などが、臨床試験結果の論文の掲載には、その試験がある条件を満たした登録機関にあらかじめ登録されていることを必要条件とすることを表明したことを機に、いまや臨床試験の登録や情報公開はなされることになっていると心得る必要がある。

小児領域の対象は、新生児、乳児、幼児、小児および思春期年齢と幅広い。そのうえ、医薬品では剤形、薬物動態などでのきめ細かな対応が必要であり、研究の同意でも十分な配慮を要するところである。その意味からも、まだまだ小児領域で医薬品開発や標準的治療法確立のための臨床試験が一般に行われているとはいえない難

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研究のラショナルレ</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ラショナルレは明確か (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 <p><input type="checkbox"/>②人と費用の工面</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <p><input type="checkbox"/>③標準業務手順書 (standard operating procedure: SOP) の確認</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <p><input type="checkbox"/>④プロトコルの作成</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施可能性はあるか (できるか) ・臨床専門医・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 ・読みやすいか・理解しやすいか <p><input type="checkbox"/>⑤症例報告書 (clinical report form: CFR) の作成</p> <ul style="list-style-type: none"> ・プロトコルに準拠しているか (齟齬がないか) ・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 ・書きやすいか・理解しやすいか ・後で評価しやすいか <p><input type="checkbox"/>⑥同意説明文書の作成</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 ・読みやすいか・理解しやすいか <p><input type="checkbox"/>⑦治験薬概要書の作成</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・製薬企業の協力が十分に得られているか <p><input type="checkbox"/>⑧登録システムの作成</p> <ul style="list-style-type: none"> ・データマネージャーなどによる検討が十分にできているか <p><input type="checkbox"/>⑨当該治験に特化したSOPについて各施設に確認</p> <p><input type="checkbox"/>⑩業務の委託</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医薬品開発業務受託機関 (Contract Research Organization: CRO) や治験施設支援機関 (Site Management Organization: SMO) などへ委託する業務の範囲が明確か <p><input type="checkbox"/>⑪被験者に対する補償措置</p> <ul style="list-style-type: none"> ・補償等についても配慮しているか <p><input type="checkbox"/>⑫実施医療機関の長への文書の事前提出</p> <p><input type="checkbox"/>⑬治験審査委員会 (institutional review board: IRB) の準備・審査・承認</p> <ul style="list-style-type: none"> ・文書が網羅されているか ・必要な議論がなされているか ・治験実施についての検討が十分にできているか <p><input type="checkbox"/>⑭治験実施の合意</p> <p><input type="checkbox"/>⑮治験計画の届け出</p>	<p><input type="checkbox"/>①治験薬の入手・管理・品質確保</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施医療機関薬剤部の協力が十分に得られているか <p><input type="checkbox"/>②症例登録</p> <ul style="list-style-type: none"> ・選定基準は守られているか ・順調に進んでいるか <p><input type="checkbox"/>③効果安全性評価委員会</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <p><input type="checkbox"/>④安全性情報等の収集・報告</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <p><input type="checkbox"/>⑤CRF収集・報告</p> <p><input type="checkbox"/>⑥モニタリング (各実施医療機関に対して)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <p><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)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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><input type="checkbox"/>①治験の終了手続き</p> <p><input type="checkbox"/>②データの取扱い決定・固定・解析</p> <p><input type="checkbox"/>③総括報告書</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <p><input type="checkbox"/>④記録の保存の確認</p> <ul style="list-style-type: none"> ・必要な文書が保存されているか <p><input type="checkbox"/>⑤発表</p> <ul style="list-style-type: none"> ・学会発表や論文文化ができるか <p><input type="checkbox"/>⑥改善点の洗い出し</p> <ul style="list-style-type: none"> ・次回に生かすべき改善点はないか

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/j-kenkyu/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

Neonatal Care

2009年第22卷8号 (通卷294号)

MC メディカ出版