

影響を考慮する必要があり、予想外の相互作用が認められた場合、補助的な試験の実施が必要となるかもしれない可能性を指摘している。

推奨投与量の開発に関しては、定常状態血中濃度が測定されていない場合、予測暴露量のシミュレーションを行うことを勧めている。シミュレーションでは、経時的な濃度推移および集団のばらつきを考慮せねばならず、また定常状態暴露パラメータの実測値または予測値と、年齢、体重、または他の適した共変量とを比較したグラフも提示することを求めている。半減期の長い新生児では負荷投与も考慮せねばならないし、肥満児における過剰暴露のリスクや患者集団における肥満児の頻度も考慮せねばならないとしている。

EUのガイドライン「小児集団を対象に実施される医薬品の臨床試験における倫理的配慮について」

本ガイドラインは、EUのGCP履行に関するDirective 2001/20/ECの実施のためのガイドライン作成を目的としたアドホックグループにより作成されたものである。

例えば、インフォームドコンセント・アセントについても説明がなされている。また、IRBには小児専門家（アドホックでも可）が必須としており、小児専門家の例として、小児科医、小児専門の倫理学者・薬理学者、小児専門の看護師や心理学者が挙げられている。デザインについては、対照群（プラセボを含む）についても記載されており、プラセボは科学的理由により必要とされることが多いとしている一方、成人での使用よりも制限されるとされている。特に重篤な、生命を脅かす病態に対してはプラセボの使用により有効な治療が控えられる場合、プラセボを使用しないこと、と明記されている。エビデンスに裏付けられた標準治療であれば、「販売承認を受けていない医薬品」も、対照薬として適切であるとみなされる、と明記されている点も特徴的である。

疼痛・苦痛・恐怖の最小化など、特に小児において留意が必要な点についても記載があり、またリスク・ベネフィットの評価とそのバランスについて、

また直接的ベネフィットがない場合についての言及も、米国のガイダンス同様に記載されている。試料採取・解析・採血量についての記載もあり、採血量については、エビデンスに基づいていないとしながら、1回当たり全血液量の1%（複数の試験に参加の場合3%）を超えない、また4週間で全血液量の3%を超えないとしている。1%は体重当たりで換算すると0.8ml/kgとなる。

同じく小児での配慮が必要な、適切な小児用製剤の選択の必要性についても言及しており、年齢に適した製剤があればそれを使用すべきであること、また即時調整剤を用いる場合、その調整する条件および用量を示すことも明記している。

末尾には、各国の規制の違いについての一覧表があり、例えば、青少年が単独で同意できると定めた法律があるのは、デンマーク、フィンランド、ドイツなどで、フランスやチェコにはない等、興味深い差異について明らかとされている。

D. 考 察

小児治験におけるアセント文書の内容についての検討

アセント文書統一フォームについては、それをもとにすでに各施設で各治験に応じたアセント文書作成が行われている。4施設共同で作成・改訂作業を行ったことにより、単施設の見解に偏ったものではなく、広く認識してもらえる統一フォームの検討が行えたと考えている。さらに、利用者からのフィードバックを受けて、記載整備や付随資料の検討を進めていきたい。

小児医療施設CRCとの意見・情報交換

「小児CRCの会」の参加者の施設数は年々増加しており、小児治験ネットワーク等の活動によりCRCの間での小児治験に対する認知度が高まっていることがうかがわれる。今後も継続的に実施し、現場での問題点や取り組みなどを、ガイドライン検討に反映させていきたい。

FDA、EMAの関係者との意見交換・情報交換により、医薬品医療機器総合機構が積極的に国際的な情

報を収集し、必要用件等についての国内外の格差をなくし、さらに適切なアドバイスを行う等をして、我が国における小児治験をやりやすくする必要があると考えられた。実際に、欧州などの小企業の開発関係者が、日本での小児医薬品開発は極めて難しく、適切なアドバイスが受けられない、と漏らしているのを聞いたことがあるが、このようなイメージを払しょくしていく必要がある。また、規制当局のみならず、企業や学会関係者も、欧米で発出されている様々な小児関連ガイドライン等を踏まえて、適切な治験プロトコルの作成の努力をすることも重要と考えられた。

EMAの「小児集団における医薬品開発での薬物動態の役割に関するガイドライン」

このガイドラインは、あくまでアドバイス（推奨）の扱いとされている。しかしこれまでに作られた、例えば、米国の小児PKドラフトガイダンスGeneral considerations for pediatric pharmacokinetic studies for drugs and biological products. Draft Guidance November 1998等と比べてもpopulationPKやPK/PD simulationについて、より踏み込んだ記載がみられた。シミュレーションまたは理論的最適デザインアプローチ等を、EMAが積極的に取り入れていることがうかがわれる。さらに今後の動向を注視したい。

EUのガイドライン「小児集団を対象に実施される医薬品の臨床試験における倫理的配慮について」

本ガイドラインは、EUのGCP履行に関するDirective 2001/20/ECの実施のためのガイドライン作成を目的としたアドホックグループにより作成されており、規制当局としてどのような取扱いをしているのかが気になるところである。内容的には、FDAの規制内容と類似している点も多い。採血量等については「エビデンスがない」ことを付記して記載されており、今後さらに見直しが必要であることがうかがわれる。一般論的な記載が多く、今後EMAの小児委員会（Paediatric Committee）等による、具体的な臨床試験デザインの検討を踏まえて、実際の配慮点などが明らかになるであろうと推測された。

FDAのスピルバーグ副長官は、場合によってはICH E-11の改訂も考えるべきであろうとの考えをお持ちであり、もし実際に改訂作業が行われる場合は、これらガイドラインの内容等も踏まえた検討を進めたいと考えている。

E. 結 論

小児治験におけるアセント文書の内容について再検討し、プラセボや説明デザインの説明の修正、文書の構成の再検討、漢字・用語の使用方法やルビの振り方などについての見直し等を行い各施設のウェブサイトで公開することとした。関係者との意見・情報交換を通して、医薬品医療機器総合機構が積極的に国際的な情報を収集し、必要用件等についての国内外の格差をなくし、さらに適切なアドバイスを行う等をする必要があると考えられた。また、海外ガイドライン等を踏まえて、企業や我々もより適切な治験プロトコルの作成に努める必要がある。EMAの「小児集団における医薬品開発での薬物動態の役割に関するガイドライン」及びEUのガイドライン「小児集団を対象に実施される医薬品の臨床試験における倫理的配慮について」の内容について調査・検討を行った。

F. 研究危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表等

- H. Nakamura : Current situation and critical points for pediatric research in Japan. Innovative Medicine: The Science and the Regulatory Framework. Pharmaceuticals Policy and Law Volume 12, pp 117-124. 2010
- 米子真記, 栗山猛, 八代智子, 土田尚, 中村秀文, 小嶋純: 小児医療現場で起こっている危険 錠剤の粉碎. 薬局61巻7号 2729-2735 (2010.06)
- 米子真記, 上田明子, 土田尚, 中村秀文, 小嶋純, 宮坂勝之: 小児医療現場で起こっている危険 本当は子どもに使えない薬の話. 薬局61巻8号

2895-2901 (2010.07)

- ・ 黒川美佐男, 中村和希, 細井一弘, 水間秀行, 上出良一, 小野寺博志, 吉田武美, 下村和裕, 中村秀文, 笛木修, 木村敬, 成松鎮雄, 永山隆, 大野泰雄, 景山明彦, Charles Humfrey, 本間正充, 岸本康弘, 三分一所 厚司, 庄司龍雲, 津田雅之, 原田寧, 前田昭夫, 望月正隆, 西嶋正弘: 第5回医薬品評価フォーラム—国際的に未解決な毒性試験の諸問題—。医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス (財団法人 日本公定書協会) Vol.41, No.11 878-890, 2010
- ・ M Mori, H Kawashima, H Nakamura, M Nakagawa, S Kusuda, T Saji, H Tsutsumi, S Yokota, S Itoh. Nationwide survey of severe respiratory syncytial virus infection in children who do not meet indications for palivizumab in Japan. *J Infect Chemother.*, 2011, Apr; 17(2): Page 254-63.
- ・ K Hoppu, G Anabwani, F Garcia-Bournissen, M Gazarian, GL Kearns, H Nakamura, RG Peterson, S Sri Ranganathan, SN de Wildt. The status of paediatric medicines initiatives around the world—what has happened and what has not?. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68:1-10
- ・ 中村秀文: 薬物投与の基本的考え方. 小児科学改訂第10版 編集 五十嵐 隆, 2011, Page1067-1080, 文光堂, 東京
- ・ 飯島一誠, 佐古まゆみ, 木村利美, 服部元史, 亀井宏一, 野津寛大, 宍戸清一郎, 相川厚, 森田研, 後藤芳充, 和田尚弘, 大塚泰史, 長田道夫, 斉藤真梨, 本田雅敬, 土田尚, 中村秀文, : 小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの多施設共同オープンラベル臨床試験—有効性・安全性, 薬物動態の評価—. *日本小児腎臓病学会雑誌*. 第24巻第1号, 2011年4月, Page36-46
- ・ 中村秀文: 小児薬物療法治療薬におけるアンメット・メディカル・ニーズ. *医薬ジャーナル*2011年8月号, Page63-66, 医薬ジャーナル社, 東京
- 2. 学会発表等
 - ・ H. Nakamura : Ethical and Social Challenges Facing Pharmacogenomic Research and Implementation of Personalized Medicine in Children: A Japanese Perspective. 2010 Pediatric Pharmacogenomics and Personalized Medicine Conference. April 29, 2010. Kansas city
 - ・ H. Nakamura : Pediatric TDM and clinical pharmacology in Japan. First IATDMCT Regional Meeting 2010 in China. September 24, 2010. Beijing
 - ・ H. Nakamura : Current status of pediatric clinical trials and drug development in Japan: activities of regulatory authorities, academia and industries. KFDC (The Korea Society of Food, Drug and Cosmetics Regulatory Sciences). October 14, 2010. Seoul
 - ・ 中村秀文 : 小児・妊婦等における医薬品の適正使用上の課題. 日本製薬団体連合会安全性委員会情報提供検討部会平成22年度ネットワーク会議. 2010年11月19日. 東京
 - ・ 中村秀文 : 国内外の小児科領域の現状と提言. 第88回薬事エキスパート研修会—オーファンドラッグ開発促進に向けた国際的潮流をさぐる—欧米の現状と日本の課題—. 2010年12月9日. 東京
 - ・ 中村秀文 : 小児・授乳中・妊娠中の薬物投与と腎. 第2回愛媛腎と薬剤研究会. 2010年12月11日. 愛媛
 - ・ H. Nakamura : Participation in Asia in Global Pediatric Programs, Including Cultural Barriers to Conduct Pediatric Clinical Trials. Asia Regulatory Conference : Asia's Role in Global Drug Development. April 27, 2011. Seoul
 - ・ 中村秀文 : 小児を用いた研究における倫理的問題: 実践の立場から. 第10回医学研究のための倫理に関する国際研修コース. 2011年7月8日. 長崎
 - ・ 中村秀文 : ユーザビリティと創薬. 日本薬剤学会第36回製剤セミナー. 2011年7月20日. 静岡
 - ・ 中村秀文 : 小児用薬の臨床試験とその問題点—感染症治療薬を中心に—. 第4回抗感染症薬開発フォーラム. 2011年10月22日. 東京

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
平成22年度～平成23年度分担研究報告書

医薬品規制情報の国際規格化に関する研究

研究分担者：岡田美保子（川崎医療福祉大学教授）

研究協力者：飯島 稔（医薬品医療機器総合機構審査専門員）

研究要旨

ICHでは、近年の医療情報標準化の動向や欧米規制当局における電子仕様標準の要件を背景として、医薬品規制情報の電子仕様を標準開発団体（Standard Development Organization：SDO）と連携して開発し、ICH実装ガイドを策定するSDOプロジェクトを進めている。平成22年度はSDOプロジェクトにおける国際規格開発の経過、及び電子文書書式の規格化の動向を調査し、医薬品規制情報の国際規格化に関わる課題について考察した。SDOプロジェクトのパイロットとして、「医薬品個別症例安全性報告（Individual Case Safety Report：ICSR）」と「医薬品辞書のためのデータ項目及び基準（Identification of Medicinal Product：IDMP）」が進行しており、eCTD（electronic CTD）改訂のSDOプロジェクトが始まっている。SDOプロセスでは、開発主体であるSDOと、国際規格制定団体であるISO、及び要件定義を行い、実装ガイドを策定するICHの3つの組織のプロセスが同時に進行する。ICHの要件に合う国際規格を円滑に開発するには、規格草案の時宜を得たテストとSDOへのフィードバックが決定的に重要となる。また、ICHでは基盤的な電子標準の一つとして電子文書書式について検討がなされていることから、本研究では文書管理に関する国内外の規格について調査した。文書のライフサイクル、メタデータに関しては、国際規格等で整理されている記録、文書マネジメントの概念を踏まえて要件を整理する必要がある。また、文書領域におけるXML応用の一例を示し、意味的相互運用性の標準化の方向と、実装技術としてのXMLの位置づけ・役割について考察した。

平成23年度は、引き続き国際規格化に関わる課題について調査し考察した。医薬品規制情報の電子的標準の一領域として電子文書がある。ICHでは電子文書書式の要件を定義し、一例としてPDFをあげていたが、2008年にPDF1.7がISO 32000-1として制定されたことを受け、2011年にはISO 32000-1を電子文書書式として推奨した。国際規格は、エンドユーザーにとって身近なソフトウェア製品の機能と必ずしも一対一に対応しないため、推奨する規格と製品の対応について明確化する必要がある。SDOプロジェクトのうち、ICSRについてはISO DIS投票を2回実施した後、2011年11月にISO規格が制定された。ICH実装ガイドはStep 2に達し、Step 3パブリックコンサルテーションが実施されている。IDMPについては、2012年3月1日現在、ISO FDIS投票を実施中であり、ICH実施ガイドは2012年11月にStep 2到達の予定である。eCTDについては、SDOプロセスを通じてICHの現行の電子仕様であるeCTD v3.2.2から、eCTD v4.0への改訂が進められている。プロジェクト開始時点でHL7ではeCTDに対応する規格RPS（Regulated Product Submission）を開発中であり、ICHからHL7に要件を提出して規格草案をテストし、フィードバックしながら開発が進められている。SDO

プロジェクトで策定されるICH実装ガイドには、実際の使い方の説明の他、コードリスト、XMLスキーマ、XML参照インスタンス等が関係してくる。これらのメンテナンスは今後将来に渡る重要課題であり、ベストプラクティスを見出していかなければならない。SDOプロセスについては各プロジェクトを事後的に評価し、得られた知識・経験を蓄積し、次のプロジェクトに反映・改善していく仕組みが必要である。

キーワード：SDOプロセス、医薬品規制情報の電子標準、ISO、HL7、ICSR、IDMP、RPS

