

- 小児治験ガイドラインについての研究 -

研究分担者：中村 秀文（国立成育医療研究センター）

研究協力者：宮前由里恵（国立成育医療研究センター）

佐古まゆみ（国立成育医療研究センター）

野村 智実（国立成育医療研究センター）

渡部 静（国立成育医療研究センター）

高橋 仁美（国立成育医療研究センター）

研究要旨

将来的な本邦におけるガイドライン等の策定も念頭に、ICH E-11の見直しに向けた情報収集、検討を進める。インフォームド・アセント時に使用しているパンフレットについて、質問紙法と半構成的面接法による面接を併用した調査を8組の親子に対して行い、その結果を今後の見直しに活用することとした。

ICH E-11ガイドラインの再検討が行われるとされていることから、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「小児医薬品の早期実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究」研究班等と連携し、現状把握を行うとともに対応準備を行った。再検討の方針はまだ明らかにされていないが、我が国においても重要で、かつICH E-11ガイドライン見直しの際の検討テーマになる可能性が高いと考えられる、小児剤形・用量等の検討、M&Sなどの薬理学的手法の小児臨床試験への応用、新生児における治験・適応拡大、小児医薬品開発における倫理的配慮、等についての情報収集と検討が進んでいる。今後のガイドライン見直しに向けての進捗状況を踏まえて、さらに検討を進める。

キーワード：小児、ICH E-11、アセント、治験

A．研究目的

ICH E-11は「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」(医薬審第1334号)として平成12年12月15日に発出され、平成13年4月1日以後に開始される治験に対して適用されている、本研究ではこのガイダンスに関連し、インフォームドアセントやその他の重要と考えられる要検討課題について、将来的な本邦におけるガイドライン等の策定も念頭に、ICH E-11の見直しに向けた情報収集、検討を進める。

B．研究方法

インフォームド・アセント時に使用しているパンフレットについて、質問紙法と半構成的面接法による面接を併用して調査を行い、治験説明について評価を行った。

ICH E-11ガイドラインの再検討が行われるとされていることから、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「小児医薬品の早期実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究」研究班等と連携し、現状把握

を行うとともに対応準備を行った。

（倫理面への配慮）

直接、患者情報の収集を行うことはなく、その点では倫理的配慮は必要ない。ただし、小児という脆弱な患者グループに対する取り組みであることから、医薬品の用量、有効性、安全性に関する小児の特殊性に対しては、十分に配慮した。

C．研究結果

インフォームド・アセント時に使用しているパンフレットの評価

学童期後期にパンフレットを用いて治験説明を受けた慢性疾患を有する小児とその保護者を対象に、質問紙法と半構成的面接法による面接を併用して調査を行った。面接時は質問紙の回答を見ながら、回答の理由や回答から発展した内容を中心に面接した。

学童期にパンフレットを用いて治験説明を受け、かつ治験に参加した小児とその保護者8組について結果集計・解析を実施し、取り纏めを行っている。

小児医療施設CRCとの意見・情報交換

2013年9月16日に実施予定であったが、台風により中止となった。以下について意見・情報交換を行う予定であった。

1．臨床研究・先進医療の支援について

臨床研究中核病院について

各施設における臨床研究・先進医療の支援の現状について

2．新人教育について

3．アセント取得に際する検討事例について

ICH E-11ガイドライン改定を念頭に置いた、連携と情報収集

現在、ICH E-11ガイドラインの再検討のための議論が進行中とされていることから、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「小児医薬品の早期実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究」研究班等と連携し、対応準備を行った。

再検討の方針はまだ明らかにされていないが、我が国においても重要と考えられる以下についての情

報収集と検討が進んでいる。

1．小児剤形・用量等の検討

2．M&Sなどの薬理学的手法の小児臨床試験への応用

3．新生児における治験・適応拡大

4．小児医薬品開発における倫理的配慮

また欧州では別に、国際的な小児臨床研究のための研究班Global Research in Paediatrics (GRiP)においてもこれらを含む検討が進められており、今年度はその状況把握と、国内関係者との情報共有が行われた。いずれも今後小児治験を進めるために重要なテーマであり、来年度は、ICH関係の進捗状況も踏まえさらなる検討を進める予定である。

D．考 察

インフォームド・アセント時に使用しているパンフレットの評価

パンフレットは低学年の小学生を対象として作成されているが、実際にはより大きい子どもにも使用しており、簡単すぎるという指摘が出ている。その他の内容についても現在詳細を確認しており、今後の見直しに活用したい。その他にも、入院治験実施におけるCRCのサポート体制のあり方に関する検討のための病棟看護師に対する意識調査、臨床研究参加時の意思決定要因と満足度調査の研究なども開始しており、その結果を踏まえて、今後の説明内容や、あるべき体制など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

今年度は残念ながら中止となったが、継続的な取り組みが必要であることから、来年度はぜひ実施したいと考えている。

ICH E-11ガイドライン改定も念頭に置いた、連携と情報収集

正式にはICH E-11ガイドラインの見直しは始まっているが、世界の最新動向を把握する作業が国内でも進んでおり、関係者との情報・意識共有が行われた。昨年度の報告書にも一部記載したが、以下が重要なテーマになると考えている。

1．新生児を含む適切な年齢群への臨床試験の実施：EMAでは新生児の臨床試験ガイドライン案

も作成されており、新生児を対象とした治験数は欧米で相当数増えている。

2. 薬用量設定・薬物動態評価の方法論：Population pharmacokinetics、Modeling & Simulation、Physiology-based PKなど、古典的な薬物動態試験と異なるアプローチが世界的に検討されており、今後の小児医薬品評価に必須と考えられる。
3. 小児剤形：世界保健機関や欧州のEuropean Paediatric Formulation Initiative等、世界的に検討の機運が高まっている。
4. 新規方法論

上記2を含む新しい方法論については、GRiPでも検討が進んでいる。

また倫理的配慮は社会的弱者に必須であることから、我が国からも臨床研究倫理専門家の参画が必須であると考えている。今後さらに、国内外の情報を収集し、また関連専門家と、必要事項の整理を行っていきたい。

E. 結 論

インフォームドアセント時の説明パンフレットについては8組で評価が行われ、今後のパンフレット見直しに反映される。ICH E-11ガイドライン改定も念頭に置いた、連携と情報収集が行われ、重点課題と考えられるテーマについての国内外の現状と我が国での取り組みについて情報共有された。今後の、見直しの動きを踏まえて、さらなる検討を進める。

F. 研究危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Iijima K, Sako M, Saito Oba M, Ito S, Hataya H, Tanaka R, Ohwada Y, Kamei K, Ishikura K, Yata N, Nozu K, Honda M, Nakamura H, Nagata M, Ohashi Y, Nakanishi K, and Yoshikawa N, Japanese Study Group of Kidney Disease in Children: Cyclosporine C2 Monitoring for the Treatment of Frequently

Relapsing Nephrotic Syndrome in Children: A Multicenter Randomized Phase II Trial. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2014;9(2):1-8

2. Tahara T, Asano Y, Mitamura K, Nakamura H, Itoh S: Safety of oseltamivir in infants less than one year old: Prospective surveillance during the 2004-2005 influenza season in Japan. Journal of Pediatric Infectious Diseases 2013;8(2):71-81
3. 中村秀文, 大澤真木子, 横山輝路, 吉田克己, 鈴木淳: 日本人小児部分てんかんに対するレベチラセタム併用療法の有効性と安全性の検討 多施設共同非盲検試験 (N01223) 14週間での評価. BRAIN and NERVE, 医学書院, 2013; 65: 9: 1083-1092
4. 中村秀文: 小児用薬開発を巡る国際的現状とわが国の課題. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 一般社団法人 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団, 2013;44:5:400-403
5. 中村秀文: 小児の特徴と現場における小児用量の考え方. 調剤と情報, じほう, 2014; 20: 2: 12-17

2. 学会発表等

1. Nakamura H: Current status of pediatric drug development in the EU, the US and Japan: Expanding the horizon to global collaboration. International Conference at Seoul National University Hospital, Seoul, 2013.4.5
2. Nakamura H: How do Japanese children take their medicines?. Formulating better medicines for children 5th conference of the European Paediatric Formulation Initiative, Barcelona, 2013.9.19
3. Nakamura H: Efforts to Foster Pediatric Drug Development in Japan. The 63rd Korean Pediatric Society Annual Congress, Seoul, 2013.10.18
4. 中村秀文: 希少疾患治療開発における欧米の動向. 第11回日本臨床腫瘍学会学術集会, 仙台, 2013年8月31日
5. 中村秀文: こどもの薬物動態・薬力学: 授乳と薬を考えるために. 大分県医師会母乳と薬研修

会，大分，2013年10月5日

DIA Japan，東京，2013年11月7日

6. 中村秀文：ARO発医薬品開発と今後の展望「成
育医療センターの試み」，10th Annual Meeting

7. 中村秀文：小児臨床試験の特性．研究倫理研修
セミナー，東京，2013年12月2日