

## 小児臨床治験のガイドラインと 小児臨床薬理研究ネットワーク

小児の医療、特に薬物開発が、現在全世界的に大きく変わろうとしております。このような機会に、国際共同研究で調査研究を可能にさせていただきました財団法人ファイザーヘルスリサーチ振興財団に、まずもって深く御礼申し上げます。

### 【スライド1】

私が問題点として強調したいのは、皆様ご存知かどうか分かりませんが、添付文書を見られた方は多いかと思いますが、大人では正当な治験がなされて用量、投与設計等が指示されているにもかかわらず、小児におきましては、用量を「注意深く」とか、非常に曖昧な文章で指示されている、いわゆる科学的根拠に基づかない薬物治療がよくなされております。又、そのような状況ですので、小児医薬品が添付文書に基づかない、今日のテーマでありますいわゆる“off-label use”というのが常でありまして、その責任を小児科医が一手に引き受けているというような、異常な状態が続いております。

この問題点に関しましては、一つは、小児が非常に弱者であり、倫理的に臨床的治験の対象になり得ないという倫理的な考えと、もう一つは、経済的に使用量が非常に少なく、開発側がインセンティブがわからないというようなこともあるかと思っております。また、本日まで紹介するように、今まで国際的な治験・ガイドラインを欠いているという、いわゆるシステム上の問題といったような、複雑な機構があったわけです。これは日本だけではなく、欧米諸国も同じような問題を抱えております。特に米国では、皆さんご存知のエイズの問題が起っております。新生児、小児のエイズの患者が急増しておりまして、その患者の方々は、新生児の場合ですと生まれてきて、すぐ亡くなっていく。このような状況で、新しい薬の臨床治験を、小児であるからなされないでいいのか、むしろそれはunethicalではないかというような考えが、強く起こってきました。

米国では、クリントン大統領が、科学的根拠に基づいた薬物治療を小児でも行うべきであるという、いわゆるPediatric Planという、今までのethicalな考えを大きく転換するような方針を打ち出し、それが本日まで紹介するようなICHの動きと連動しまして、既に米国ではPPRU (Pediatric Pharmacology Research Unit Network) というような形で、先ほど申し上げましたoff-label useを無くしていこうという運動があります。

そのような前置きで、以下スライドをもつてご紹介したいと思います。

### 【スライド2】

まず、米国等との比較を行いました。

日本におきましては、86年にこのような



国立小児病院・  
小児医療研究センター  
小児薬理研究部・部長  
辻本 豪三

### スライド1

財団法人ファイザーヘルスリサーチ振興財団

### 小児科薬物治療におけるオフラベル 使用に関する日米の比較

医薬品の小児臨床研究に関する国際ガイドライン

国立小児医療研究センター

小児薬理研究部

辻本 豪三

ガイドライン、98年には、限られた種類ですが、抗菌薬に関するガイドラインが出されている。非常に包括的、概論的、哲学的なガイドラインはあるのですが、実施・施行におきまして、使えないといったようなガイドラインが存在しております。

【スライド3】

一方、海外の状況としましては

【スライド4】

先ほど申しましたPediatric Planに基づきまして、米国FDAが、まずはRequiring Regulation、即ち規則としてまずやらなければいけないということを、全面的に出した。冒頭で申しましたように、経済的なインセンティブを高めるという意味で、大人で既に認められている薬物を小児で治験をやった場合には、先ほどの潮海先生のご発表の特許の問題ではありませんが、半年間の先発優先権の延長といったような、いわゆる（表現は良くありませんが）「飴とムチ」という両輪で、このことを実際にやっていこうということです。現在、実際にリストを挙げて、具体的な政策を進めている状況であります。

【スライド5】

この状況は米国だけではなく、米国と隣接するカナダ、あるいはオーストラリア、そしてヨーロッパでも非常に大きな問題ということで、ドラフト段階ではありますが、既にガイドラインが作成されているという状況でありました。

【スライド6】

昨今の“Globalization”を背景に、ICHのE-11というトピックで、この問題をより世界的に解消しようということで、ここ2～3年、

スライド5

(2) EU

Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in Children  
1997 : CPMP

(3) Other

- Canadian guideline (draft) : 1997
- Australian report on the registration of drugs for use in children (draft) : 1997

スライド2

日・米・欧のGuideline

(1) 日本

- ① 小児医薬品開発のためのガイドライン (1986)
- ② 抗菌薬臨床評価のガイドライン (1998)

スライド3

海外の状況

スライド4

(1) USA

① Regulations Requiring Manufacturers to Assess the Safety and Effectiveness of New Drugs and Biological Products in Pediatric Patients : 21 CFR Parts 210, 312, 314 and 601, Docket No.97N-0165 : HHS

② Guidance for Industry "Qualifying for Pediatric Exclusivity Under Section 505A of the Federal Food, Drug and Cosmetic Act" 1998 : FDA

③ List of Approved Drugs for which Additional Pediatric Information may Produce Health Benefits in the Pediatric Population Docket No.98-N0056, 1998.5 : FDA

スライド6

ICH:E11

医薬品の小児臨床研究実施に関するガイドライン

私自身も厚生省の専門委員として、ガイドランスの作成に参加する機会を得ました。

【スライド7】

ここに経時的なことが書いてありますが、ICHのトピックとしては非常に迅速で、98年に取り上げられ、冒頭で申しましたように、各国で背景が切迫して同じような状況であるということから、非常にコンセンサスがとりやすく、99年の10月にはほとんど決定がなされました。そして、この11月に最終決定ということで、ガイドランスの形にまでなっております。

【スライド8】

ICHの参加者としては、今回のこの国際共同研究でこちらに来ていただいて、ガイドランスあるいは米国のPPRU等の啓蒙・説明をしていただきましたSpielberg先生がRapporteur（いわゆるChairman）を行っております。それ以外に、PPRUの主体でありますオハイオ大学のブラマー先生等の協力も得ましたが、厚生省、あるいはFDA、ヨーロッパのRegulatoryのPartと、それから各局の製薬協の代表者で、このガイドランスを作成いたしました。

【スライド9】

実際の風景なのですが、このように、小児科専門医あるいは製薬関係の方々が集まりまして、

【スライド10】

ずっと缶詰で、このようにガイドランスを作っているということでもあります。

【スライド11】

実際にでき上がりましたRegulationに、若干触れさせていただきます。

スライド7



スライド8



スライド9



スライド10



スライド11



【スライド 12】

ガイダンスの目的です。

冒頭で申し上げました通り、小児に対する適応をもつ医薬品の数は限られております。タイムリーな医薬品の開発を国際的に促進・支援するというための基本的なガイドラインということ、を、まず唱っております。そして、これに基づいて実際の治験を各国でやりましようということでもあります。

【スライド 13】

その内容ですが、小児の場合、どのような時期に開発を進めるべきか、あるいはどのような種類の試験をやるべきか、あるいは臨床試験の対象となる年齢区分。特にこれがもめました。各局で法律的な背景も違いますので、どこからが大人でどこからが子供なのか、あるいはどういうふうに分けるべきかというようなことが、非常に議論されました。それと、我が国でも最も問題になるかと思いますが、倫理性の問題。そして Informed Consent、あるいは後でご紹介します Assent の問題等のことが、各局の文化的背景の違いも反映されて、議論的となったわけです。

【スライド 14】

一般原則として、小児患者には、その使用に際し十分に評価された医薬品が用いられるべきである。ethical に科学的根拠に基づいた治験をやらなければ、むしろ unethical であるということが、各局で確認されたわけです。

【スライド 15】

色々技術的なことを取り決めましたが、最も重要なことは、有効な治療方法が無い、お子さんの重症な疾患の場合（先ほど申しましたエイズのような場合）、より緊急及び早期に小児臨床治験を開始することが勧められるということです。タイミングとして、今まで大人の安全性等の確認の後と言われていたものが、そうではなくて、非常に重要な疾患に関しましては、早期から小児でや

スライド 12

ガイドラインの目的

現在、小児に対する適応をもつ医薬品の数は限られている。時機を得た小児用医薬品の開発を国際的に支援し、促進することが本ガイドラインの目標である。本ガイドラインは、小児用医薬品の開発における重要な事項及び小児集団に対し安全かつ有効で、倫理的な臨床試験を行う方法の概略を示すものである

スライド 13

1.3 ガイドラインの適用範囲

小児用医薬品の開発プログラムを開始する際に考慮すべき事項

- ・ 医薬品開発の過程で小児用医薬品の臨床試験を開始する時期
- ・ 試験の種類（PK、PK/PD、有効性、安全性）
- ・ 臨床試験の対象となる年齢区分
- ・ 倫理性

スライド 14

1.4 一般原則

小児患者には、その使用に際し十分に評価された医薬品が用いられるべきである。小児患者における安全かつ有効な薬物療法には、各年齢層において医薬品を適正に使用するための時機を得た情報、また、しばしば当該薬物の小児製剤の時機を得た開発が求められる。製剤技術や小児試験デザインの進歩が、このガイドラインの目的の達成を確実にする。

スライド 15

医薬品の小児開発計画の実施の決定と計画内容について考慮すべき要因

- ・ 小児集団での治療対象となる症状の頻度
- ・ 治療対象となる症状の重症度
- ・ 代替治療の利用可能性と適切性
- ・ 当該医薬品が新規のものか既存薬の類薬か
- ・ 当該医薬品が小児特有の適応を有しているか
- ・ 投与されるであろう患者の年齢範囲
- ・ 非臨床での安全性を含めた小児特有の（小児の発達に対する）安全上の懸念
- ・ 小児用製剤開発の潜在的な必要性

最も重要なのは、有効な治療方法がない重症の疾患の存在である。より緊急及び早期に小児臨床試験を開始することが勧められる。

るべきである。その為には、技術的な問題ですけれども、製剤の問題でありますとか、特殊な小児の問題を克服していかなければいけない。

ということで、若干内容に触れます。

#### 【スライド 16】

タイミングとして、いつからやるべきかということ。

#### 【スライド 17】

どのようなstudyをやるべきか。既に同じような科学的根拠に基づく薬物であれば、小児におけるPharmacokinetics（薬物動態）だけでよろしいのではないかとか、あるいは、そういうことも実証されていない場合や小児独特の疾患の場合には、最初から有効性、安全性もやはり小児でやるべきであるというような試験の種類。

#### 【スライド 18】

それから、先ほど申しました年齢区分。“一応”であり、“地域による”という限定ですが、12歳から16歳又は18歳ということで、特に思春期という、今まで日本のガイドラインでは無かったコンセプトが入ってこようとしております。

#### 【スライド 19】

倫理的な問題ですが、やはり小児集団は非常に脆弱なサブグループであるということの確認。そして、それを最大限に保護しなければいけない。

#### 【スライド 20】

そのためには、従来通りのparents/guardian（保護者）の方々のfully informed consentはもちろんのことながら、お子さん

#### スライド 16

##### 2.3 臨床試験の（開始）時期

臨床開発の過程において小児臨床試験の開始時期は柔軟であるべきであり、また、医薬品、対象疾患の種類、安全性に関する考慮、そして代替治療の有効性と安全性に左右される。小児用剤型の開発は困難で時間を要することがあるので、医薬品開発の早期から小児用製剤の開発を考慮することが重要である。

#### スライド 17

##### 2.4 Types of studies

*Same indication, similar disease process  
PK, safety studies  
extrapolation from adult efficacy data*

*Disease course, outcome is less certain  
PK/PD relationships  
obviate the need for Phase 3*

*Different disease course and out come  
clinical efficacy trials would be  
required*

#### スライド 18

##### 2.5 小児患者の年齢区分

- ・ 早産児 (pre-term newborn infants)
- ・ 正期新生児 (term newborn infants)  
(0 から27日)
- ・ 乳児 (infants and toddlers)  
(28日から23ヶ月)
- ・ 幼児・学童 (children) (2歳から11歳)
- ・ 青年 (adolescents)  
(12歳から16歳又は18歳{地域による})

#### スライド 19

##### 2.6 倫理的問題

小児集団は脆弱なサブグループである。したがって、その権利を守り、不当な危険から保護することが必要。

臨床試験の参加者は、非常に特別の場合を除き、当該試験から何らかの直接的又は間接的な便益が得られることが求められる。

#### スライド 20

##### 2.6.3 Consent

*parents/guardians  
- fully informed consent*

*patients  
- fully informed, they are able to understand  
- asked for formal written assent*

★ *handicapped or institutionalized pediatric populations should be limited*

に分かるような言葉で、お子さんに充分理解していただき、その本人によって書かれた何らかのconcent (concentまで法的なものにはならないのですが) であるassentというものが必要であるというようなことになっております。

【スライド 21】

現在、ICH:E-11は、今月ステップ4となり、全世界が従わなければいけないという（冒頭で申しましたような）状況になっております。

そして、日本でもそれを受けまして、松田一郎先生を中心とする小児科学会の薬事審議委員会の方で、日本の国情に則したガイドライン原案（ICHのガイダンスを大きく逸脱することはできないわけですが）の調査研究を行います。特に指摘したいのは、その前提として、倫理の問題があるということです。今まで小児科学会等でこういう臨床試験に関しての倫理規定が全く無かったという現状があります。

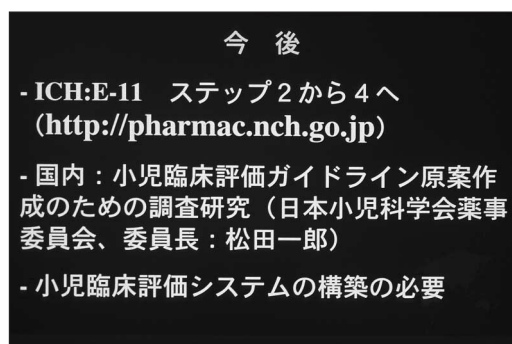
それにつけても、米国では既に100種類以上のstudyがなされて、off-labelの問題を解消しようという動きがありますけれども、そのネットワークが日本には全くありません。私どもの小児病院が、あと2年後には、成育医療センターという機関になりますけれども、そのシステムを使いまして、こういう臨床試験ネットワークを構築しようと考えております。

【スライド 22】

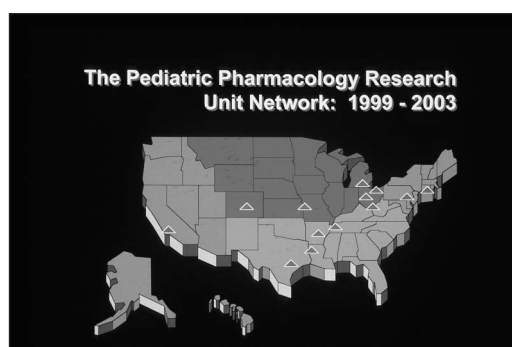
ちなみに、米国では、これら13箇所の小児の薬物治験に熟知した機関で、PPRU (The Pediatric Pharmacology Research Unit Network) というネットワーク（一部私も今回の研究助成金で視察させていただきました）を構築して、実際にoff-labelを無くしていこうという動きが、もう既に始まっております。

日本でもこのようなネットワークの構築が必要と思われれます。先ほど言い忘れましたが、助成金でICHのガイドライン等のホームページを開かせていただきまして、私どもでその情報発信をやっております。皆さんの更なるご協力を賜われればと存じております。

スライド 21



スライド 22



---

## 質疑応答

**Q：** この問題は、香川医科大学の大西先生などが、臨床薬理学会でいつも「小児を使  
っての臨床試験のシステムを作り上げるべきだ」と言っておられたものです。しかし、  
今おっしゃったように、小児に対する臨床試験をどういうふうにしていくかというこ  
とからできなかったわけですが、アメリカのシステムを習って、日本でもそういうこ  
とができれば良いと思っております。そこでお尋ねしたいのですが、今までは大人に  
対しての薬が開発されて、それを日本では、先生方の独自の判断で小児に使っていけ  
ば良いとされてきました。例えばPKPD といったような問題もあろうかと思いますが、  
小児に適応する際に、最も気をお使いになる点はどのような点だったのでしょうか。

**A：** いわゆる科学的final goalが同じような、例えば抗菌剤ですと、比較的問題が大き  
くありません。しかし、例えば大人では鎮痛剤として使われているものが、小児では  
小児独特の先天的な疾患の為に、欧米では臨床効果があって手術をしなくてもいい  
のではないかという、特効薬になり得るような新しい適応が出てきた場合に、欧米の  
報告だけをアテに恐る恐るやるしかなかったわけです。そして、最近ゲノムが脚光を  
浴びていますが、遺伝的な背景が異なるところでのリスクもさらに負わなければなら  
ないというような部分で、非常に患者さんにも迷惑がかかるのではないかというこ  
を考えると、一番その辺りが問題ではないかと思えます。

**Q：** 薬剤部におりまして調剤をしておりますと、小児科のお医者さんの処方日は追っ  
て変わっていくと言いますか、この薬は3日分出したのに今日また違う薬が出ている、  
そして前の2日分の薬はもう捨てているということがよくあります。試行錯誤されな  
がら薬物療法をやっておられるということで、非常にご苦労なさっているというこ  
とを、我々もよく認識しておりますので、そういった意味で、この研究は非常に価値が  
あると思っております。どうか今後も頑張ってくださいと思いますが、会場で配付  
されたレジメでは“therapeutic orphan”ということが記載されていますが、これに  
ついてご説明していただけますか。

**A：** 「子供が大人のミニチュアサイズである」という発想で薬も減らさなければなら  
ないというように、単純に考えられておりますが、子供は全く違う。薬物動態論的にも  
違いますし、成長発達というようなことで日々変わっております。そのような生命体  
に対して、一律“ミニチュアサイズの大人”という発想で治療はできない。そういう意  
味では、ずっと捨て去られていた（治療上至適な治療がなされていなかった）とい  
うような「みなし子」状態であったという意味です。