

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

平成10年度 研究報告書

平成11年4月

主任研究者：大西 鐘 壽

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
平成10年度 研究報告書

平成11年4月

主任研究者 大西 鐘壽

目 次

総括研究報告

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	大西 鐘壽	1
-------------------------------------	-------	---

分担及び協力研究報告

小児医薬品の適応外使用の実態を把握するためのアンケート調査			
本邦の小児科領域における新薬に関する研究	大西 鐘壽	伊藤 進	9
小児用医薬品の開発に対する製薬会社の意識調査	大西 鐘壽	伊藤 進	14
小児科領域における非市販薬に関する調査と倫理的対応		松田 一郎	19
小児医薬品の適応外使用の解決に向けた諸外国の取り組みと本邦の対応			
小児のオーファンドラッグに関する海外臨床研究調査		辻本 豪三	26
小児へ投与された医薬品の処方頻度の検索とその添付文書の解析			
小児病院における小児に処方された医薬品に関する研究		藤村 正哲	29
大学附属病院と総合病院における小児へ処方された医薬品に関する研究			
	森田 修之	大西 純一	35
適応承認のための必要なエビデンスに関する研究			
The Cochran Library-1998 未熟児における無呼吸発作に対するメチルキサンチン (Henderson-Smar DJ, Steer P)の評価法に関する研究		石崎 高志	68
小児医薬品調査研究班の委員による適応外使用医薬品の医薬品の優先順位表(priority list)作成			
日本小児科学会分科会別の適応外医薬品の優先順位表に関する研究		大西 鐘壽	72

研究構成員名簿	77
---------	----

議 事 録	81
-------	----

付 録	
日本小児科学会分科会における小児医薬品調査研究班の委員の報告書	91

総括研究報告

厚生科学研究費補助金（厚生省医薬安全総合研究事業）

総括研究報告書

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

主任研究者 大西鐘壽（香川医科大学）

研究要旨 小児臨床においては医薬品の添付文書に基づかない適応外使用（off-label use）が従来より問題視されてきた。しかしこの問題は領域が非常に広範囲にわたる割に各医薬品の対象症例数は少なく、インフォームド・コンセントを得ることが困難で、使用される用量も少量のため実務面からも採算面からも問題解決が困難でこれまで放置されてきた。今回、厚生科学研究の主要テーマとしてこの問題が提示され、本研究が採択された。本研究は分担研究者のみならず、日本小児科学会の17分科会から推薦された委員で構成される「小児医薬品調査研究班」と薬事委員にも研究協力を受けて行った。小児科領域における新薬に関するアンケート調査を行い「海外で市販されているかまたはその直前で至急日本で市販されるべき医薬品」と「日本で開発中で至急治験ないし承認を応援したほうがよい医薬品」がそれぞれ30、31品目が挙げられた。これに関連して行った製薬会社67社へのアンケート調査では、全社から回答が寄せられたが、（そのうち24社から自由記述式）、本邦の現行の医薬品承認・許可制度では、小児医薬品の自発的な開発を期待することは極めて困難な状況であることが判明した。一方、全国大学附属病院および小児病院138施設を対象にした非市販医薬品のアンケート調査からは、現在開発中の医薬品（23品目）、輸入医薬品（32品目）、試薬（41品目）、施設内で合成および剤形変更（26品目）が多数あることが判明し、その使用にあたって審議会を経ていない施設が約40%にもものほり責任の所在、費用の問題、およびインフォームド・コンセントについて検討する必要があることが判明した。他に大規模小児病院および2大学病院・一般病院における一年間の小児への処方箋の解析をおこなった。この結果、実際臨床医は使用規制のある医薬品を規制を知らながらも医師個人の責任下において使用しなくてはならない実態が明らかとなった。この問題は速やかに解決されなくてはならないと考える。また、いずれの病院においても薬物療法は小児外科等の小児関連診療科でも行われていることが判明した。つまりこれは小児（内）科医だけの問題ではないことを示している。これらの問題点の解決について米国では、The National Institute of Child Health and Human Development が小児の適切な薬物治療の目的のためにThe Pediatric Pharmacology Reserach Unit Network を構築し活動しているが、日本においてもこのようなネットワークの構築が急務である。そこで今後の対応方法のモデルケースの一つとして、未熟児新生児学会より早急に対応を望まれている未熟児無呼吸発作に対するメチルキサンチン療法について、The Cochrane Libraryのsystematic review をもとに、治療の有効性を確認し適応承認申請を行うために必要なエビデンスについて検討した。

「小児医薬品調査研究班」から提出された適応外医薬品と新薬の優先順位表の上位の医薬品については今後早急に同様の対応が求められる。

A. 研究目的

この課題は領域が非常に広範で、極めて難解

で錯綜した問題を包含している。本邦のみならず、先進欧米諸国においても、製薬会社、医療行政、

小児関連学会が三位一体となってこれに取り組み、莫大な資金のみならず、倫理的配慮さらに患児ないし両親の献身的な理解、これら無しには解決は不可能である。いずれも保険制度上の差はあるが、長年に亘って本邦と先進欧米諸国が共通に抱えてきた課題である。最近、米国では国策として小児医療の改善を大きな柱として取り上げ、1997年11月21日クリントン大統領が1997年のFDA近代化法に署名し、法律（Pub. L. 105-115）の成立が契機となって以来、これまで、FDA、NIH、米國小児科学会、米国製薬工業協会（PhRMA）等が総力を結集してこの問題に真正面から取り組む行動が開始されている。

我が国の医療現場に目をむけると、そこまでの認識があるとは言い難い現状である。この実情を系統的且つ具体的に把握するために、本研究は本邦における小児のoff-label 医薬品の実態や4つの病院内の処方の実態と添付文書の解析を行い、医薬品等とその使用される疾患との関係を明確にして、その解決のための対策を立てることを目的した。

B. 研究方法

小児医薬品の適応外使用の実態を把握するためのアンケート調査、小児医薬品の適応外使用の解決に向けた諸外国の取り組み、小児医薬品の適応外使用頻度を見出すための小児病院、総合病院、大学附属病院における小児への処方の実態調査とその添付文書の解析、適応承認申請のためのエビデンスについての研究、および日本小児科学会の17分科会から推薦された小児医薬品調査研究班の委員により優先順位表（priority list）作成に取り組んだ。

1. 小児医薬品の適応外使用の実態を把握するためのアンケート調査

1) 本邦の小児科領域における新薬に関する研究

小児科領域における新薬に関する予備的調査結果を素案として医薬品を「海外で市販されているかその直前で、至急日本で市販されるべき医薬品」を第一のカテゴリーとし、「日本で開発中（一部は外国で市販）で至急治験ないし承認を応援した方が良い医薬品」を第二のカテゴリーとしてアンケート調査表を作成した。この調査は小児医薬品調査研究班の17委員および日本小児科学会の薬事委員全員に行い、回答が得られた試薬を含めた広義の医薬品につき68製薬会社の学術部へ国内及び海外の開発状況等を問い合わせた。

2) 小児医薬品の開発に対する製薬会社の意識調査

製薬会社64社へ、本研究に役立つ資料の提供を求めると共に、小児用医薬品の承認・許可制度について行政や小児科医への要望を自由記述式でアンケート調査した。

3) 小児科領域における非市販薬に関する調査と倫理的対応

非市販医薬品は、(1) 現在開発中の医薬品、(2) 各施設で輸入し使用している医薬品、(3) 医薬品として使用している試薬、(4) 各施設で合成または小児用剤形に変更している医薬品の4種類に分類される。この非市販医薬品についてのアンケート用紙を138小児科医療施設に送付し実態調査を行ない、同時にそれらを患者に使用するときの各医療機関のインフォームドコンセントを含んだ倫理的対応方法についても調査した。

2. 小児医薬品の適応外使用の解決に向けた諸外国の取り組みと本邦における対応

1) 小児のオーファンドラッグに関する海外臨床研究調査

1997年FDA近代化法(Pub.L.105-115)並びに、FDA「小児情報の追加が小児患者に対して保健上の有益性をもたらすと思われる。また既承認医薬品のリスト」（ドケット番号98N-0056）を検討すると共に、米国に於ける小児薬理研究ユニットのネットワークに注目し、調査並びにそれに対応する我が国に於ける組織作りを行った。

3. 小児へ投与された医薬品の処方頻度の検索とその添付文書の解析

1) 小児病院における小児に処方された医薬品に関する研究

1997年1月1日から12月31日の一年間に大阪府立母子保健総合医療センター（総病床数263）で、18科における0～17歳の入院（3,470）及び外来患者（83,086）に処方された医薬品別（経口・外用薬と注射薬）について、特に早産児に関しては在胎期間を考慮し、ICHの年齢分類に準拠してその処方頻度と年齢別処方薬品別の患者数を調査した。

2) 総合病院と大学附属病院において小児へ処方された医薬品と、その添付文書の解析に関する研究

最近1年間に18歳未満の患者に対し処方された医薬品について、(1) 患者コード、(2) 性別、(3) 生年月日、(4) 診療科、(5) 投与開始日（内用・外用剤については投与開始日または処方日、注射剤は投与日）、(6) 薬品名称、(7) 用量、(8) 用法の8項目を

1レコードとし収集した。0～28日〔新生児期〕、29日～2歳未満〔乳児期〕、2～6歳未満〔幼児期〕、6～12歳未満〔学童期〕、12～15歳未満〔思春前期〕、15～18歳未満〔思春後期〕と年齢別に細分類し、診療科別・医薬品別の処方人数ならびに処方頻度について集計処理した。採用薬品の多様性により、各病院から提出された医薬品名は、一度薬価基準収載医薬品コードに置き換えて処理した。該当レコード数は何れも10万件を越える膨大なデータであった。香川医科大学附属病院（総病床数613）と他の大学附属病院（総病床数600）と総合病院（総病床数1176）で処方された医薬品（内用・外用・注射薬）の使用頻度について小児をICHの年齢分類に準拠し調査した。同様にその小児に関する添付文書の記載についても解析し、その問題点を具体的に例を挙げて明らかにした。

4. 適応承認申請のための必要なエビデンスに関する研究

1) The Cochran Library-1998の未熟児における無呼吸発作に対するメチルキサンチン（Henderson-Smar DJ, Steer P）の評価法に関する検討

無呼吸発作に対するメチルキサンチン療法に係るThe Cochran Library 1998, Issue 4で得られたレビューおよびMEDLINEから得られた論文を用いてこの治療法の評価を行なった。

5. 小児医薬品調査研究班の委員による適応外使用医薬品の優先順位表（priority list）作成

1) 日本小児科学会分科会別の適応外医薬品の優先順位表に関する研究

日本小児科学会の各分科会別の適応外医薬品の優先順位と、必須の医薬品について文献的考察を含めた報告書の作成を1998年11月24日に、第1回拡大厚生科学研究班会議を開き依頼した。その後、1999年2月5日に、第2回拡大厚生科学研究班会議を開き、その報告書を回収した。それにより、各分科会別優先順位表を作成した。

C. 結果

1. 小児医薬品の適応外使用の実態を把握するためのアンケート調査

1) 本邦の小児科領域における新薬に関する研究

第一の категорияに入る医薬品は30種類存在し、その承認国数は不明のものから73カ国までバラツキが大きかった。また、日本の製薬会社が本邦で開発した医薬品の治験を外国で行っている実態も

判明した。第二の categoryに入る医薬品は31種類であり、それらの薬剤の承認国数は不明から107カ国と同様にバラツキが大きかった。

2) 小児医薬品の開発に対する製薬会社の意識調査

製薬会社67社のうち24社が本研究課題に関する意見を寄せられ、残りは記載がなかった。主な意見を取り上げれば以下のようなものである。同意書が得難い（10件）、患者数が少ない（8件）、薬物動態を確立するための採血が困難である、小児医薬品の適応承認が得られても開発費が回収不能である、などの理由で、海外の資料を積極的に活用をし成人とは異なった評価方法を採用されたい。小児の薬物動態のデータがなくても適切な小児の用法・用量の設定を科学的に推測出来る場合があるので一律に承認要件として挙げることは是非を検討されたい。小児の治験の困難性から承認申請に必要な資料の大幅な緩和措置が望まれる。例えば、外国で承認・発売され一定期間年以上の実績があれば有効性と安全性はほぼ確認済みとして国内では市販後調査で確認する体制が望まれる。用法・用量の設定が各年齢区分で異なるが体表面積か体重か何れかで換算できる共通の規則性を提示されたい。再審査期間中に予定の症例数に達すれば使用上の注意の削除をされたい。

3) 小児科領域における非市販薬に関する調査と倫理的対応

138施設のうち、109施設（79.0%）から回答が得られた。その73施設で（1）現在開発中の医薬品の臨床治験に参加している施設は19施設（26.0%）で、その医薬品は23品目であった。（2）輸入医薬品を使用している施設は50施設（68.5%）で、その医薬品は32品目であった。（3）試薬を使用しているのは45施設（61.6%）で、41品目であった。（4）各施設で合成または小児用剤形に変更し使用している医薬品は26品目で28施設（38.4%）で行っていた。

それらの医薬品等の使用に際しての、各医療機関の対応方法を調査した。責任の所在、費用の負担についての質問に対して答えはまちまちで、一定の傾向のある答えは得られなかった。後見的にインフォームド・コンセントのコピーの添付の可否を調査したところ、可能と答えたのが33施設（45.2%）、不可能と答えたのが37施設（50.7%）であったがその内説明内容の残してある施設が18施設（24.7%）あり、回答なしが3施設（4.1%）であった。所属の審議委員会を経て使用している施設は52.6%で他は経ていないか、無回答であった。

治験を実施するに当たり、新GCPでは治験の説明義務、文章による同意等患者に対し手厚く保護する体制をとっている。非市販薬の使用はさらに製造物責任法（PL法）にも抵触することになり治験薬以上に慎重な取り扱いが必要となってくる。試薬の使用、病院薬局製剤の使用は慣例にてその責任の所在が不明瞭のまま行われており、非常に曖昧な存在であるものと言わざるを得ない状況であった。

2. 小児医薬品の適応外使用の解決に向けた諸外国の取り組みと本邦における対応

1) 小児のオーファンドラッグに関する海外臨床研究調査

米国衛生研究所における“The Pediatric Pharmacology Research Unit Network (PPRU)”は小児の適切な薬物治療の目的のため、The National Institute of Child Health and Human Development

(NICHD)が構築したものである。PPRUは新薬、もしくは既に（大人で）承認済みの薬物の小児における安全かつ効果的な使用を開発、促進することを目的としている。そのため、基礎、臨床両面から情報を収集、統合化し、evidence-basedな小児臨床薬理を確立することにある。そして、このシステムを利用して1997年に約1000人の小児が60のプロトコルに参加し、既に54品目の異なる薬物について検討された。

3. 小児へ投与された医薬品の処方頻度の検索とその添付文書の解析

1) 小児病院における小児に処方された医薬品に関する研究

一年間の調査期間に対象となった小児患者に処方された医薬品は、経口・外用薬が534品目、注射薬が320品目であった。それらの医薬品について薬効別処方薬品の品目数と処方頻度の上位50番を年齢別に表示した。

2) 大学附属病院と総合病院における小児へ処方された医薬品に関する研究

内用薬・外用薬を中心とした調剤薬並びに注射薬の調査病院における年齢・診療科別の処方の頻度および患者数をみると、いずれの病院においても小児領域における薬物療法は小児科のみならず、小児外科など多くの小児に関連する診療科にて行われていることが判明した。これで現在直面している問題が小児（内）科医だけの問題でないことが明らかになった。尚、医薬品は経口・外用薬が643品目、注射薬が386品目であった。調剤薬については、添付文書の記載事項に安全性が確立され

ていないという理由により新生児・未熟児には投与禁忌となっているペリアクチンシロップが3病院すべてにおいて28日未満の新生児患者29名に投与されていた。また、ニューキノロン系抗菌剤も多数の患児に使用されているが、乳児等に使用禁忌となっている小児用バクシダール錠も新生児・乳児に使用された例が認められた。添付文書中、小児等に対し慎重投与の規制がある医薬品は多数あり、ダイアップ坐剤もその一つで乳児・幼児には慎重投与の規制があるものの、この医薬品も3病院において乳児・幼児に広く使用されているのが現状である。注射薬については、添付文書中新生児及び乳児に慎重投与となっているマスキュラックス静注用は、3病院において高頻度で新生児・乳児に使用されていた。また、アミノフィリン注射薬も常用医薬品のひとつであるが本剤も小児には「慎重投与」の記載がある医薬品である。ドルミカム注に注目すると、本剤も調査したすべての病院において多用されていることが明らかになっている。本調査では使用目的までは明らかになっていないが、小児科医はこのドルミカム注を痙攣重積症に対し用いることが多々ある。しかし、ドルミカム注は小児に対し「慎重投与」であるばかりでなく、痙攣重積症は適応外使用となる薬剤である。さらに、添付文書に使用経験がない、あるいは使用経験が少ないという理由で小児に対する安全性は確立していないとの記載されている医薬品が多数存在するが、この記載のある医薬品についても多用されているのが現状である。

4. 適応承認申請のために必要なエビデンスに関する研究

1) The Cochran Library-1998の未熟児における無呼吸発作に対するメチルキサンチン（Henderson-Smar DJ, Steer P）の評価法に関する検討

The Cochran Library-1998, Issue 4における未熟児無呼吸発作に対するメチルキサンチン療法のエビデンス評価は、Agency for Health Care Policy and Research (AHCR) 1993のIaに相当した。そして、検索した論文を用い未熟児メチルキサンチン療法の薬物動態と安全性に関する資料を作成した。

5. 小児医薬品調査研究班の委員による適応外使用医薬品の優先順位表（priority list）作成

1) 日本小児科学会分科会別の適応外医薬品の優先順位表に関する研究

小児疾患の救命や治療に不可欠でありかつ国際的に適応（効能・効果）が確立しているが、本邦

で小児に対してその適応が認められていない薬物の優先順位表とそのエビデンスとなるものを小児医薬品調査研究班の委員より資料の提出を受けた。その内容は、付録として本誌の最後にまとめて掲載した。

D. 考案

1. 小児医薬品の適応外使用の実態を把握するためのアンケート調査

今回の調査で、海外で広く使用されている医薬品を国内で開発する場合、非臨床試験を含めた試験が課せられており、本邦での医薬品の承認・許可を得る困難さが判明した。実際に小児医薬品の開発に対する製薬会社の意識調査では、従来より、小児への医薬品の開発に製薬会社が積極的でない最大の理由としてはその不採算性が挙げられてきた。しかし、今回の各製薬会社の意見を分析すると、小児を対象とする治験の困難さを問題にしている製薬会社が一番多かった。そして、大人と同様に小児に対して承認・認可を受ける現行の制度ではこの現状を解決するのは困難であるとの意見であった。その理由としては、薬物動態を明確にするために必須である採血のインフォームド・コンセントを得ることや症例数の確保の困難さなどが挙げられていた。そのため、現在の新薬の承認・許可の方法をエビデンスレベルに応じて簡略化する行政側の取り組みも大切であると考えられた。

一方、本邦において非市販薬が日常的に使用されている詳細な実態も浮かびあがった。各医療施設におけるその使用に対するインフォームド・コンセントを含めた対応について、それぞれのカテゴリーで、差異があるのは当然としても、基本的にはGCPに立脚した対応が求められよう。しかし、病院薬局製剤として、その有用性が確立されているものに対して製薬会社が開発に着手し正式認可を取得した医薬品も存在する。オレイン酸モノエタノールアミン注（食道静脈瘤硬化剤）、白糖・ポピドンヨード配合製剤（褥そう、皮膚潰瘍治療剤）、ニトロプルシドナトリウム注射液（血圧降下剤）などがあるが、採算性を考慮したものであり、薬局製剤のほんの一部であると考えられるが、適応拡大の一つの方向として評価に値するものである。輸入薬については、今後ICHとの関係で詰められるとしても、問題は(3)及び(4)のカテゴリーの化学物質である。多くの患者で使用され有効性、安全性が今の段階で保証される化学物質については、オーファン医薬品として開発に踏み切るべき

であるとの印象をうけた。

ただ、残念なのは、こうした非市販医薬品の臨床使用に関して、審議方法を含めて適切なガイドラインがないのが現状である。今後、その作成の必要性は増すことになるとと思われる。

この問題を含めて、諸外国で広く使用されている小児用医薬品が多数存在するにも拘らず製薬企業が本邦においては新薬としての治験に取り組まない実態も明らかとなった。これに関して、厚生省は各都道府県衛生主管（局）長宛の1999年2月1日付で、研第4号・医薬審第104号において「再審期間中の医薬品の取り扱いについて」と107号において「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」により、従来の医薬品開発の手順での承認・許可ではなく新たな方向性を探る動きがあることは朗報である。

2. 小児医薬品の適応外使用の解決に向けた諸外国の取り組みと本邦における対応

1) 結果の項で述べた米国の凄まじい取り組みは、1997年11月21日クリントン大統領が国策として「小児の医療の改善」を大きな柱として取り上げ（Pediatric Plan）、FDA近代化法に署名し法律となった背景が重要な発火点となった。その施策は医療制度の異なる本邦においても参考になるところが多い。ところで、本邦では1997年7月より国立医薬品食品衛生研究所に所属する形で新設された「医薬品医療機器審査センター（略称：審査センター）」が運用を開始している。医薬品安全局審査管理課並びに審査センターが中心となり、製薬会社、小児関連学会が新薬や既承認薬の小児における臨床薬物動態、薬効（薬物感受性）を調査し、小児薬物療法の情報充実を図るよう要望したい。また、現在米国衛生研究所における“The Pediatric Pharmacology Reserch Unit Network (PPRU)”は一つのTherapeutic Orphanの解決法であると考えられ、至急日本でもこのような体制が必要となると予測される。このような背景のもとで、国立小児病院の小児薬理研究部は唯一の国立小児薬理研究部であることの責務より、準備室として今年度はホームページを立ち上げた。現在、主としてICH関係の作業の進捗に関して情報を公開している（小児臨床治験事務センター・準備室 <http://pharmac.nch.go.jp/child.html>）が、このようなネットワークの整備が焦眉の急である。

3. 小児へ投与された医薬品の処方頻度の検索とその添付文書の解析

今日まで一診療施設での使用頻度等の報告はあ

るが、多施設における総合的な統計調査は行われていない。今回、処方箋に基づき医薬品を供給する立場から、香川医科大学附属病院、他の大学附属病院、総合病院と小児専門病院の計4病院の1年間の処方箋解析を行った。処方の実態調査により、小児領域の医薬品は、小児科のみならず多数の診療科にて処方されている実態が判明した。それらの処方薬物と添付文書の内容との比較においても、小児での禁忌薬物や安全性が確立していないと記載されている薬物の使用が多く見いだされた。

1994年10月に発足した厚生科学研究「医療用医薬品添付文書の見直し等に関する研究」班において医療用医薬品添付文書が医師、歯科医師、薬剤師等にとってより理解しやすく、活用しやすいものとするために検討が行われ、1997年4月に添付文書ならびに「使用上の注意」に関する新記載要領が厚生省から通知された。製薬企業各社は1999年12月末までに全ての添付文書を新記載要領に基づき作成改訂する予定とし現在順次改訂作業が行われている。

また、副作用報告に関し、厚生省は医薬品の市販後安全対策として実施してきた「医薬品副作用モニター制度」を全面的に見直し、1997年7月より全ての医療機関や薬局の医薬関係者を対象にした「医薬品安全性情報報告制度」を実施している。この制度の実施により多くの情報を収集することが可能となり、専門家の評価のもとに医薬品等との関連性を予告することが可能となり、同種の副作用等の再発防止に生かされることとなったのは好ましいことである。

しかし反面あまりにも添付文書の改訂が多いことに困惑しているのが現状である。さらに改訂時に「小児等への安全性は確立されていない」の一文が追加されることもあり本来の正確な情報提供から逸脱しているのではと思われる改訂も見受けられる。これは前述のPL法によるメーカーの責任逃れとも考えられるわけであるが、ここでもエビデンスに基づく正しい評価が必要となると思われる。

4. 適応承認申請のために必要なエビデンスに関する研究

これに関しては、成人を含めて「難治疾患・稀少疾患に対する医薬品の適応外使用のエビデンスに関する調査研究」（班長 津谷喜一郎）により平成9年度より取り組まれている。小児の適応外使用については、成人の領域に比べ成長発達の影響や追跡調査の必要性等の非常に複雑な要素を含んで

いる。この研究により今回検討した「未熟児無呼吸発作に対するメチルキサンチン療法」を始めとする解決可能な小児医薬品が多数存在すると考えられる。当研究班でも小児医薬品調査研究班が中心になってそれに該当する医薬品を見出し、厚生省を介して企業側にその適応追加を要望することが切望される所である。

5. 小児医薬品調査研究班の委員による適応外使用医薬品の優先順位表 (priority list) 作成

小児医薬品調査研究班がその専門医の立場より適応外使用医薬品の優先順位表の作成を依頼した。適応外使用の実態は、未熟児・新生児医療において最も顕著であり、その領域で広く使用されている医薬品が100品目余りあり、その80%に用法・用量などが添付文書に記載されてなく、狭義の適応外医薬品が日常的に使用されている。この事実は周知の如くであるが、日本小児循環器病学会、小児神経学会、小児呼吸器学会などからも多くの適応外医薬品のリストが提出された。また、日本小児がん学会が日本小児科学会に帰属していないため、従来小児の悪性腫瘍の適応外医薬品が十分に把握されていなかったが、日本小児血液学会から非常に多くの適応外使用医薬品のリストが提出された。

日本小児科学会の分科会とは別に日本小児外科学会、日本小児皮膚科学会、日本小児耳鼻科学会、等の小児関連学会の会長宛に本研究班が取り組んでいる研究課題と関連するの資料を送付した。

このリストに取り上げられた医薬品の多くは、各小児科分科会の専門医により使用されている医薬品であり、医師は自らの責任で使用し、保険医療で査定を受けることが多く、しかもその医薬品自身は薬事法に定める市販後調査の対象とならない。この現状に対して何らかの対応策が打ち出されることが切望される所である。

E. 結論

小児の医薬品適応外使用について、成人のそれと異なる多くの問題点を見出すことが出来た。一般に、小児の医薬品は対象症例数や用量の少ないことなどの不採算性から製薬会社による開発治験が極めて困難な現状が知られている。今回の調査では、世界で広く使用されている医薬品でも本邦での承認・許可の困難さのため製薬会社が躊躇している状況が判明した。保険医療との関係の詳細は不明であるが、アンケート調査、小児への処方箋の検討および各小児科分科会からの報告より、適

応外使用医薬品が日常的に使用されている実態が明らかになった。この問題に対する欧米の取り組み方および小児薬物療法の歴史的背景を考えると小児薬物療法のtherapeutic orphanの状況は米国と日本と共通であるが、日本が抱えている非常に大きな問題は米国に比べて極めて貧弱としか言い様のない小児医学教育・医療体制が根底に横たわっており、therapeutic orphanはその氷山の一角に過ぎないと把握されて、しかるべきであろう。従って、この課題を解決するため、医薬安全局の審査管理課、健康政策局の研究開発振興課、児童家庭局の母子保健課を始めとする部局で組織される厚生省は勿論、大蔵省、文部省、など全省庁が相互に緊密な連携の下に、小児薬物療法のtherapeutic orphanの状況を十分に理解され、深刻で静かなる少子化に直面しているわが国の小児医療の現場に混乱を起こすことなく、国民に利益をもたらす、円滑に解決される道が開かれることを切に願っている。

分担および協力研究報告

厚生科学研究費補助金（厚生省医薬安全総合研究事業）
分担研究報告書

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

（主任研究者）大西鐘壽（香川医科大学）

分担研究課題 本邦の小児科領域における新薬に関する研究

研究要旨 海外ですでに市販されている医薬品の中で至急日本で市販されるべきと思われるものが30種類、日本で開発されつつあるもので至急治験を応援した方がよいものが31種類挙げられた。海外で最も多い承認国数は前者のなかのマイコフェニレートモフェチルが73か国、後者のなかではサルメテロールが107か国に達することが判明した。

研究協力者 伊藤 進
香川医科大学 小児科学講座講師

A. 研究目的

日本臨床薬理学会より日本小児臨床薬理学会運営委員長宛で、「治験薬の候補として第1のカテゴリー（海外ですでに市販されているかその直前の医薬品の中で至急日本で市販されるべきと思われるもの）と第2のカテゴリー（日本で開発されつつあるもので至急治験を応援した方がよいもの）の調査対象薬の選定の依頼を受けた。その結果については資料「小児科領域における新薬に関する予備的調査結果」¹⁾として記載した¹⁾。この度、「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」の一環として、第1のカテゴリーと第2のカテゴリーのうち、小児薬物療法に必須と思われる医薬品の実態を明らかにすることを目的としてアンケート調査を行った。

B. 研究方法

「小児科領域における新薬に関する予備的調査結果」を素案としてアンケート用紙を作成し、日本小児科学会の17分科会から推薦された委員で組織する小児医薬品調査研究班と日本小児科学会の薬事委員会の全委員を研究協力者として回答を求めた。回答を寄せられた氏名（所属）は下記の如くである（敬称略）。

分科会名と氏名：

藤村正哲（日本未熟児新生児学会）
佐地勉（日本小児循環器学会）
大澤真木子（日本小児神経学会）
大平睦郎（日本小児血液学会）
岩田力（日本小児アレルギー学会）
青木継稔（日本先天代謝異常学会）
村上陸美（日本小児腎臓病学会）
田中敏章（日本小児内分泌学会）
阿部敏明（日本小児感染症学会）
豊島協一郎（日本小児呼吸器疾患学会）
原田徳蔵（日本小児栄養消化器病学会）
星加明德（日本小児心身医学会）
大和田操（日本小児遺伝医学会）
宮本信也（日本小児精神神経）
田原卓浩（日本外来小児科学研究会）
春木英一（日本小児東洋医学研究会）

薬事委員の氏名（所属）：

飯倉洋治（昭和大学医学部）
伊藤進（香川医科大学）
大澤真木子（東京女子医科大学）
松田一郎（江津湖療育園）
吉田一郎（久留米大学医学部）。

その他、米国の Rainbow Babies and Childrens HospitalのBlumer教授のもとで小児臨床薬理を現場で実践中の中村秀文から吉田一郎（久留米大学医学

部)を介して貴重な多くの意見が寄せられた。また、香川医科大学附属病院薬剤部の森田修之部長と主任大西純一医薬品情報室長から種々の貴重な意見や資料の提供を受けた。

第1のカテゴリーと第2のカテゴリーの医薬品の開発に関与している総ての製薬会社の学術課等へ問い合わせ、医薬品名の確認、適応疾患名の確認ないし調査、開発の意向の有無と開発の進捗状況(申請中、治験完了等)等に関する資料の提供を受けてそれ等を解析した。

C. 研究結果

日本臨床薬理学会にカテゴリーの確認をしたところ、第1のカテゴリーは、外国の医薬品で外国で市販されているか、もしくは治験が進んでいるが、日本では治験が進んでいないもので治験を応援すべきものと厳密には定義される。第1のカテゴリーに帰属する医薬品としては、表1に示したように、30種類と多数存在することが明らかになった。その効能効果/適応疾患(薬効分類)、会社名、承認国数を列記した。承認国数は不明のものから73か国までとばらつきは大きかった。何れにしても海外で広く市販されている医薬品がかなり多いにも拘わらず、本邦での開発予定のない医薬品が殆どであることが判明した。トピラメートは協和発酵工業で開発されたが治験は外国で行われているという、所謂医薬品の治験の空洞化が懸念される例であった。

第2のカテゴリーは、厳密に表現すれば、日本の医薬品で治験を応援すべきもので、日本で開発されたが、治験が進んでいないものと定義される。その意味で第2のカテゴリーを分類すれば、小児科では極めて少数しかないか、皆無かもしれない。しかし、殆ど総ての回答者が日本で現在治験中の広義の開発中の医薬品を列挙されたので、それら第2のカテゴリーの医薬品を表2に列挙した。その種類は31で、医薬品、効能効果/適応疾患(薬効分類)、会社名、承認国数を列記した。承認国数については不明のものから107か国までとばらつきは大きい、既に海外で広く市販されている医薬品が国内では治験が難航していることが明らかとなった。また、病院薬局製剤は多数あるが3種類を挙げるに止めた。病院薬局製剤は多くの施設で使用されているのが現状である。

D. 考察

第一のカテゴリーまたは第二のカテゴリーに帰属

する医薬品として回答されたものが、例えば、未熟児動脈管開存症に対する静注用インドメタシンナトリウムのようにorphan drugとして既に承認されている例、抗IL-6レセプター抗体のように未だphase Iの段階で適応疾患自体が小児では未定の例、エンドスタチンや、アンギオスタチンのように未だ動物実験で有効の段階の例²⁾等、は小児科の現状からは今回の調査の主旨に合致しないと解釈し割愛した。

小児臨床では第一のカテゴリーや第二のカテゴリーの何れにも厳密には帰属せず、試薬として市販されている一酸化窒素やメラトニン、ジクロル酢酸ナトリウムを表1、2に挙げた。一酸化窒素の肺動脈高血圧症の臨床応用については本邦でも、戸苅創(名古屋市立大学)は研究会を開催して精力的に研究している。また表2の中に同様に試薬として市販されているもので、製薬会社が開発を手掛けていないが、臨床の現場で必要に迫られて患者に投与されているもの、また試薬を利用したり、既発売の医薬品を加工した病院薬局製剤も取り上げた。今後取り組むべき重要な課題であると思われる³⁾。

尚、予備的調査結果を報告した後、アマンタジンは平成10年11月にA型インフルエンザウイルス感染症の効能・効果が追加された。また、最近プロピオン酸フルチカゾンドライバウダーインヘラーが薬価収載された。

E. 結論

海外ですでに市販されている医薬品の中には本邦の小児臨床の現場で必須とされているが未承認のものがかなり存在することが問題点として挙げられる。また本邦で開発中の必須の医薬品さらに試薬から転用されて臨床使用されているものや病院薬局製剤も早急に何等かの対応が必要と結論される。

文献

- 1) 大西鐘壽、他：小児科領域における新薬に関する予備的調査結果。日本小児臨床薬理学会雑誌 11: 120-124, 1998.
- 2) WCG通信：有望な新抗がん薬。薬事日報 第9026号 平成10年8月26日(水)
- 3) 病院薬局製剤：病院薬局製剤特殊処方とその調整法 日本病院薬剤師会編、第4版、薬事日報社、1997.

表1 第一のカテゴリー（原則として未熟児新生児以外）

海外ですでに市販されているかその直前の医薬品の内で至急日本で市販されるべきと思われる

医薬品名（一般名）	効能効果／適応疾患名（薬効分類）	会社名	承認国数
1. 筋注用フォスフェニトイン	抗てんかん剤	ワナー・ランバート	米、英
2. オックスカルバゼピン	抗てんかん剤	バルクイスマ	3国
3. トピラメート	抗てんかん剤	協和発酵工業	9国
4. タイアガピン	抗てんかん剤	バルクイスマ	16国
5. フェルバメイト	抗てんかん剤/Lennox-Gastaut症候群	Schering Plough	
6. ロラゼパム注射液	てんかん重積	ワイス	20国
7. 静注用フェノバルピタールNa	新生児痙攣	日本ワイスレダリー	
8. メラトニン	睡眠障害、不登校児	Schiff Products	
9. アトロベント吸入液	アレルギー性鼻炎、血管運動性鼻炎	ベリンガーインゲルハイム	7国
10. フェキソフェナジン	抗アレルギー剤	ベスト・マリン・ルル	25国
11. Dexrazoxane	心筋保護剤（アトレマイシンに対する）	ファルジア・アップジョン	6国
12. Montelukast Na (MK-476)	抗喘息薬（アレルギー用薬）	メルク (U.S.A.)	米国
13. マイコフェレートモフェチル	免疫抑制剤	日本ロシユ	73国
14. Palivizumab	重症RSV感染症の予防	Synagis, MedImmune	
15. RSV-IGIV	重症RSV感染症の予防	RespiGam	
16. リバビリン吸入液	RSウイルス感染症	ICN Pharmaceuticals	
17. インフルンザ b 菌複合型ワクチン	ワクチン（インフルエンザ菌）	レダリー	5国以上
18. MMRII	ワクチン	メルク (U.S.A.)	米国
19. DPT+Hib Vaccine	DPT+インフルンザ b 菌複合型ワクチン	レダリー	
20. Rofecoxib (MK-966)	鎮痛消炎剤	メルク (U.S.A.)	米国
21. 静注用アセトアミノフェン	解熱鎮痛	PPRUで治験中	
22. Diazoxide	続発性低血糖症	シェリング・プラウ	4国
23. PEG-ADA (ADA GENTM)	Adenosine deaminase deficiency, SCID	Enzon, Inc.	
24. フェニル酪酸 (Buphenyl powder)	先天性高アンモニア血症	オファン ジャパン, Orphan Europe	
25. 一酸化窒素	肺動脈高血圧症	INO Therapeutics	
26. 静注用プロスタサイクリン	肺高血圧	ウエルカム	
27. Carmustine (BCNU)	脳腫瘍、固型腫瘍	ブリストル・マイヤーズ スクイブ	
28. シクロスポリンMZ錠	移植後の拒否反応阻止	バルクイスマ	
29. 6-Thioguanine	白血病	ウエルカム	
30. Ewinia asparaginase	白血病、リンパ腫	Porton (U.K.)	

脚注1：静注用フェノバルピタールNaは広く使用されていたにも拘わらず1984年に販売中止になった経緯がある。

脚注2：アトロベント吸入液は適応疾患として上記の他に気管支喘息、喘息性気管支炎を追加する。

脚注3：マイコフェレートモフェチルは海外でも小児には承認されていないが第一カテゴリーに列記した。

脚注4：Palivizumab, RSV intramuscular monoclonal antibody; 18. RSV-IGIV, RSV immune globulin intravenous (respiGam)

脚注5：Diazoxideは米国シェリング・プラウ社が開発し1976年5月にFDAにより製造許可を取得し、日本では1978年3月に許可申請を行ったが、非臨床試験の国内実施を課せられたため申請を取り下げた経緯より列記した。

脚注6：PPRU, Pediatric Pharmacology Research Unitの略称。

脚注7：一酸化窒素は新生児遷延性肺高血圧症を適応疾患とする治験の第III相試験をU.S.A.で実施中である。

表2 第二の категория (原則として未熟児新生児以外)

日本で開発中(一部は外国で市販)で至急治験ないし承認を応援した方がよい医薬品

医薬品名	適応症 (薬効分類)	会社名	承認国数
1. アジスロマイシン	中耳炎、市中肺炎、咽頭炎、扁桃炎	ファイザー製薬	57国
2. カバペンティン	抗てんかん剤	ワト・ランバート	30国以上
3. ビガバトリン	抗てんかん剤	ベクト・マリン・ルル	61国
4. クロバザム	抗てんかん剤	大日本製薬	94国
5. ラモトリギン	抗てんかん剤	日本ウエルカム	
6. ピラセタム (Piracetam)	Myoclonus, Dyslexia, 自閉症, 多動	UCB	
7. 注射用メルファラン	造血幹細胞移植時の前処置 (抗がん剤)	日本ウエルカム	
8. Rizatriptan (MK-462)	偏頭痛	メルク (U.S.A.)	
9. フルボキサミン	抗うつ剤、強迫神経障害	カバイ明治、明治製薬	9国
10. 抗IL-6レセプター抗体	sJRA	中外	
11. ホスカルネット	CMV感染症	アストラジャパン	
12. サルメテロール	気管支喘息	日本グラクソ	107国
13. ネドクロミル	抗アレルギー剤	ロズブ・ランロー	40国以上
14. アドト 定量噴霧式吸入剤	抗喘息薬 (抗アレルギー剤)	大日本製薬	3国
15. PGI2 (プロサイクリン)	原発性肺高血圧症	科研製薬	
16. プロスタグランディンE1	動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存	小野薬品	
17. トロンボポエチン	再生不良性貧血、急性骨髄性白血病	キリンビール	米国
18. 6-Mercaptopurine	白血病、リンパ腫	ウエルカム	
19. デスマプレッシン	夜尿症	協和発酵工業	約50国
20. 低フェニルアラニンペプチドミルク	フェニルケトン尿症	雪印乳業	
21. L-カルニチン (Levocarnitine)	Reye症候群、カルニチン欠損症	大塚製薬	
22. ジクロロ酢酸ナトリウム	ミトコンドリア治療薬	東京化成工業, TCI AMERICA	
23. 経口アルギニン	先天性尿素サイクル異常症	ベクト・マリン・ルル	
24. ヒト成長ホルモン	分泌不全のないターナー症候群	日本ケミカルリサーチ	
25. エストラジオール貼付剤	女性性腺機能低下症		
26. テストステロン貼付剤	男性性腺機能低下症		
27. HMG(FSH)製剤	男子性腺機能低下症	セーパパン, 帝国臓器	
28. アセトアミノフェンシロップ	発熱	昭和薬品化学工業	
29. ヒスチジン銅	Menkes病	病院薬局製剤	
30. 経口リン酸剤	未熟児くる病、低リン血清くる病	病院薬局製剤	
31. 安息香酸ナトリウム静注剤	先天性尿素サイクル異常症	病院薬局製剤	

脚注1：ホスカルネットは効能・効果としてAIDS患者におけるCMV網膜炎に既に承認されている。

脚注2：病院薬局製剤は第一及び第二カテゴリーの何れにも帰属する医薬品ではないがここに記載したこの外に多数あげられているが既に単行本として発売されているので省略した。

本研究課題のアンケート調査に対して回答を寄せられた会社名は下記のようなものである。
御協力に深謝申し上げます。

旭化成工業株式会社
アストラジャパン株式会社
バエル薬品株式会社
萬有製薬株式会社
ブリストルマイヤーズスクイブ株式会社
ベリンガーインゲルハイム
中外製薬株式会社
第一製薬株式会社
大日本製薬株式会社
大同ほくさん株式会社
エーザイ株式会社
エスエス製薬株式会社
ファイバー製薬株式会社
ファルマシアップジョン株式会社
扶桑薬品工業株式会社
藤沢薬品工業株式会社
ヘキストマリオンセル株式会社
杏林製薬株式会社
協和発酵工業株式会社
科研製薬株式会社
カネボウ薬品株式会社
キッセイ薬品工業株式会社
キリンビール株式会社
興和株式会社
明治製菓株式会社
持田製薬株式会社
化研生薬株式会社
日研化学株式会社
日本レダリー株式会社
ノバルティスファーマ
日本グラクソ株式会社
日本イーライリリー株式会社
日本ウェルカム株式会社
日本ベリンガーインゲルハイム株式会社

日本化薬株式会社
日本ロシュ株式会社
日本シエリング株式会社
日本新薬株式会社
日本ワイスレグリー株式会社
日本臓器製薬株式会社
ノバルティスファーマ株式会社
小野薬品工業株式会社
(オーファンジャパン)
大塚製薬株式会社
ロムプーランローラ株式会社
三共株式会社
参天製薬株式会社
住友製薬株式会社
スミタインビーター株式会社
塩野義製薬株式会社
シリングプラウ株式会社
武田薬品工業株式会社
TCI AMERICA
帝人株式会社
富山化学工業株式会社
大正製薬株式会社
田辺製薬株式会社
帝国臓器製薬株式会社
東京田辺製薬株式会社
大鵬薬品工業株式会社
株式会社ツムラ
和光堂株式会社
ワーナーランバート株式会社
ヤンセン協和株式会社
山之内製薬株式会社
雪印乳業株式会社
吉富製薬株式会社
ゼリア新薬工業株式会社

厚生科学研究費 厚生省医薬安全総合研究事業
分担研究報告書

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

(主任研究者) 大西鐘壽 (香川医科大学)

分担研究課題 小児用医薬品の開発に対する製薬会社の意識調査

研究要旨

製薬会社67社の学術課等へ小児用医薬品の開発の現状と意識調査を行った。現状については全社から回答を受けた。また自由記述式の意識調査については24社から、小児用医薬品開発のガイドライン原案作成上、非常に有益な回答を受けた。現行の承認・許可制度では小児用医薬品の開発に対する自発的な行動の開始を期待することは極めて困難な状況であることが判明した。

研究協力者 伊藤 進
香川医科大学 小児科学講座講師

A. 研究目的

妊婦の内服したthalidomideが胎児にあざらし状の奇形を発生する悲劇的な出来事が問題となったのは1959年から1962年にかけてのことであった。それが契機となって1962年にはKefauver修正案が成立し、本来安全性と有効性を確実にすることが狙いであったが、事態は全く逆に新薬の開発の際、胎児や小児の試験を省略し使用を制限するようになってしまい、小児薬物療法が添付文書に記載のない医薬品の使用(off-label use)の歴史が始まった。そして日本では、現在その直接の原因として対象となる市場規模が小さく採算性に乏しい、治験を実施する体制が整わず臨床試験が実施しがたい、審査機関に小児専門学会や専門医の意見が反映されない、が挙げられている。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を推進するに当り、小児薬物療法のtherapeutic orphanからの脱却への道を探るために、製薬会社67社の学術課等へ小児用医薬品の開発に対する意識調査のアンケートを行った。

B. 研究方法

1. 製薬会社へのアンケート調査

日本小児臨床薬理学会雑誌に掲載した「小児薬物療法の実態調査結果」、「小児薬物療法のtherapeutic orphanからの脱却への道」、「小児薬物療法のtherapeutic orphanからの脱却への道(1997-1998)」の別冊を参考資料として同封し、アンケート調査を依頼した。また参考となると思われる資料の提供を求めた。今回は小児用医薬品の開発についてのアンケート調査の自由記述式の回答に限定して解析を行った。

C. 研究結果

1) 資料の提供を67の全社から受けた。膨大な資料であるので今回は纏めて記載することは出来なかったが本研究課題の全体の考察等に役立てた。

2) 製薬会社67社のうち24社が本研究課題に関する意見を寄せられ、残りは記載がなかった。主な意見を取り上げれば以下のようなものである。同意書が得難い(10件)、患者数が少ない(8件)、薬物動態を確立するための採血が困難である、小児医薬品の適応承認が得られても開発費が回収不能である、などの理由で、海外の資料を積極的に活用をし成人とは異なった評価方法を採用されたい。小児の薬物動態のデータがなくても適切な小児の用法・用量の設定を科学的に推測出来る場合があるので一律に承認要件として挙げることの是非を検討されたい。小児の

治験の困難性から承認申請に必要な資料の大幅な緩和措置が望まれる。例えば、外国で承認・発売され一定期間年以上の実績があれば有効性と安全性はほぼ確認済みとして国内では市販後調査で確認する体制が望まれる。用法・用量の設定が各年齢区分で異なるが体表面積か体重か何れが当て嵌まるか何等かの共通の規則性を提示されたい。再審査期間中に予定の症例数に達すれば使用上の注意の削除をされたい。

その内容を以下に原文のまま列記した。

(1) 文書による同意取得が必須となり、必要症例数の確保が難しくなった。そのため治験期間の長期化に伴う開発費の増加を余儀なくされている。一方、小児用製剤で大きな売り上げを期待できる薬剤は少なく、その開発がより困難となってきた。

(2) 小児用医薬品の開発は一般的に困難であり、承認のために必要な申請資料について大幅な緩和措置が望まれる。(対厚生省) とくに外国において承認・発売され、一定期間を経過している場合(例えば年以上の実績が有る場合など)は、有効性・安全性についてはほぼ確認済みで有ると考えられ、日本での臨床試験は全くなし、或いは最小限(例えば20-30例)のオープンスタディのデータのみで承認を与えるべきと思われる。その後PMSに於いて、更に有効性・安全性を確認するようにすればよい。

(3) 抗生物質に関しては、既に「小児における臨床試験ガイドライン」があります。

全ての治療領域で、小児、特に新生児、未熟児の特殊な事情、例えば；

1. 患者数が少ない。
2. 同意書は得難い。

3. Pharmacokinetics (以下PK) 試験などで多量の試料は採取できない。

を考慮し、医療の実情にあった治験の指針が策定されるべきと考えます。国内で十分な症例数が得られない薬剤については、海外データを積極的に利用し、未熟児や新生児にとって過度な負担となるPK試験での試料採取は最小限度に留めるなど、成人とは異なる評価方法を採用する必要もあると考えます。

なお、二次発癌が懸念される制癌剤領域では、倫理性の問題がいつもつきまといまいます。これが理解・容認される社会が醸成されなければ、小児を使った治験は困難と判断しています。

(4) 小児、成人とも共通に見られる疾患に対する薬剤開発を行う際の困難性としては、用量設定試験において、小児は特に体重換算が必要と考えられること、また、PK、pharmacodynamicsが成人と同様

であること(或いはいかに異なるか)の立証が必要なこと等があげられる。再生不良性貧血等の希少疾患では、治験における実施症例数が限定されることから、制限(使用上の注意等で)をつけざるをえない。

(5) 海外承認状況については、オリジンがはっきりしている医薬品は簡単かもしれないが、オリジンがないような古い医薬品等では調査が難しい。

(6) 同意書の問題より、最近、特に小児のPKデータを得る試験の実施が大変困難になってきている。一方、当該薬の特質、適応症等によっては、小児のPKデータが無くても適切な小児の用法・用量を科学的に推測できる場合がある。これらのことより、承認要件として一律にPKデータがあげられていることには疑問を抱いている。(できれば小児のPKデータを一律に承認要件としてあげることについての是非の御検討をお願いしたい。)

PMS、例えば市販後臨床試験データの成績で小児への適応拡大が承認されるような取り扱いを希望したい。

実際の臨床現場では、小児での用法・用量及び使用経験が十分でない(確立されていない)状態で止む得なく使用されてしまうケースが少なくないと考えられる。このような症例でのデータが小児の用法・用量の確立に際して役立てられる様な仕組みが構築されることを希望したい。

(7) 成人、小児を問わず、承認された効能効果以外の疾患に対して、今後、企業として新たな治験を組んで適応拡大することは難しい状況であり、また、企業努力だけでは解決できない問題であると考えている。この問題解決には、現在の医療制度の見直しが不可欠であり、企業や学会、先生方が行っている厚生科学研究の研究班などの研究成果をもって行政サイドにはたらきかけ、医師の処方権の拡大という形で解決されることを望みます。但し、むやみに認めるのでは無く、薬剤をorphan的に使用した場合には、症例の経過等の報告を義務づけ、これによって集積された症例を解析し、有用性の判断を行ってはどうかと考える。

(8) 現状では成人のみのデータで申請し、添付文書に「小児の安全性は確立されていない」と記載されることをやむを得ないと考えているメーカーが多いと思われる。最も大きい問題は企業としての採算性であり、実施しても治験計画の困難さ(成人とは別の施設選定、倫理性、症例確保等)が伴う。

開発する領域にもよるが小児の安全性を治験として確保するには何例必要なのか明確な指針がないた

め小児での実施を躊躇させている。

小児では成人のように安全性は「確立されている」と記載できるほど症例を確保できることは一般的に難しいと考えられ、現状では添付文書中には「小児においては○例中○例に副作用が認められ…」等具体的な結果を示すのみとどめるべきでは。

(9) 患者自身の判断が難しい年齢が対象となるため(同意書の取得などの問題を考慮すると)重篤で、使用の緊急性があり、治療法の代替・代替品がないなど対象疾病が限定されることが予想されました。

(10) 成人での安全性が確立されないと小児への適応取得は難しいため、その開発には積極的になれない事情があります。小児への治験は種々の面で難しく思われる。

(11) 治験への小児のエントリーが困難である、また薬物動態を確認するための採血に対する同意が得にくい等の理由により、小児用医薬品の開発は困難です。

(12) 過去に抗リウマチ剤 (DMARD)の研究開発を行った際に感じたことを書かせていただきます。成人の慢性関節リウマチ (RA)に対して若年性リウマチ (JRA)という疾患がありますが、ご存知のようにRA治療に際して多くのDMARDは非ステロイド性抗炎症剤(NSAID)と併用することになっております。ここでJRAへの適応のための開発を考えた場合、JRAに適応のあるNSAIDがないことから、それにともないJRA治療のためのDMARD開発が困難になるという問題が生じます。

(13) 臨床報告(文献等)で小児に対して有効性が認められたからといって必ずしも安全性についても確認されたという訳ではなく小児においては十分に注意する必要があると思われまます。又、用法・用量につきましても小児においては成人と代謝排泄機能が若干違うと考えられますので、臨床報告上の投与方法はあくまでも参考としていただければと思ひます。

(14) 小児の治験は同意書が取りづらく、新GCP下でのスタッフが整った施設においても難航することが予想される。有効性・安全性を評価しうる症例数を成人より少なめにし、それでも評価するに妥当な根拠を考えないといけない。

臨床の外挿するための基礎のモデルの確立が必要。

(15) 治験：親権者からの同意書が得られないので、治験に取り組むことが難しい。

PMS：再審査期間中に小児の使用例が集まれば、そのデータを基に、使用上の注意(小児に対する注意)の削除の要望を行う。

(16) 再審査時に小児、妊産婦等の特殊患者の適応について審議するシステムの確立が望まれる。特に小児について、同意書のハードルを軽減するために「母親啓蒙」を促進する必要あり。(このままでは、同意書はほとんど取れない。)

(17) 治験についていえば、臨床検査データの取り扱いで、小児の基準値が設定されていない施設が多いために、不明確なケースが多い。申請後調査会にかけられるが、調査会委員の先生方に、小児科の各専門医が入っていないケースがあり、回答のやり取りを行う上で理解を得にくいことが多い。

(18) 医療用医薬品の承認の際、その多くは成人用量で承認され、また、年齢、症状により適宜増減する旨の表現により、明確な小児用量がなくても小児に使用されている実態があるかと存じます。市販後、製薬企業は使用成績調査等により、これらの医薬品の使用実態下の調査をしており、再審査申請時の資料作成においては、小児のデータもまとめ再審査申請致します。将来的に、これらのデータを考慮して、小児適応を取れるような方向になることを望んでおります。

(19) 開発候補化合物が、小児領域において、多数の患者さんが存在すると想定される場合は、弊社としては、成人について有効性・安全性が確認された後に、小児を対象とした治験を実施し開発を行っております。(例えば抗生物質など)但し、以下の条件をクリアした化合物に限定されます。

1. 幼若動物を用いた安全性が確認されていること(幼若動物の体内動態の確認を含む)。
2. 経口剤については、小児用製剤の処方が確立できること。
 - a. 吸収性
 - b. 服用性(味、ザラツキ等)
 - c. 溶解性
 - d. 安定性

又、小児を対象とした治験を実施する上で、次の点が難しいと考えております。

1. 臨床用量の推定に必要な吸収・排泄試験の実施が同意取得の観点より非常に困難になっている。

2. 通常の臨床試験も、採血が伴うため(臨床検査値のチェック等)同意取得が難しくなっている。

このことから、小児領域における臨床開発を行うためには、患児、患児の両親の治験に対する理解と協力、及び先生方の熱意とご努力が不可欠と考えております。

小児領域において対象とする疾患が少ない場合：通常の開発候補化合物は、開発を断念しております。但し、開発候補化合物以外に治療法が無い場合、現

在、弊社としては該当化合物は有りませんが、この場合は開発するだろうと思います。

承認外使用の承認取得について：行政側が何らかの救済措置を講じていただかない限り、開発は難しいと考えております。新規化合物並の質を確保した full data set を集積することは、不可能と考えられるからです。

(20) 国内における医薬品の小児用量を取得しているものが、少ないと実感いたします。弊社においては、抗生物質が唯一ほぼ満足できる小児用量を取得したものの、その他の製品では取得していないもののほうが多く、臨床医家の先生方にご不自由をお掛けしているものと存じます。

(21) 現行のGCPに則った治験を小児を対象として実施することは、同意取得、各種臨床検査の実施等の点で困難と思われれます。

(22) 小児の各臨床検査の基準範囲があいまいである。既承認薬剤の小児の適応を取得するための治験は、通常、年齢の高いほうから順にステップをふむかたちで行われているが、以下のような経験が有り、エビデンスのレベルに応じて簡略化すべきと考えられる。

1. 海外や本邦において使用経験の報告が豊富に存在していても、ステップを踏まなくてはならなかった。

2. 6ヶ月齢以上の小児を対象とした治験で、血液脳関門の発育の状況を考慮すべきとの理由から、ステップの区切りを1歳でも設けるべきとの指導を受け、根拠に乏しいが従わざるを得なかった。

(23) 小児科領域の適応や用法・用量につきましては、日本の現在の承認の仕組みでは、治験実施、承認を得るには難しいものが有ります。市販後調査における特別任務や海外の文献、承認状況などを根拠とした小児使用のガイドラインがオーソライズされることが望まれます。

(24) 既存の医薬品について、新たな投与経路や剤型で小児の適応承認を得るためには、成人での安全性を十分に確認してから小児への治験に進むことが求められております。従いまして、既存の医薬品で小児への新たな適応が望まれる場合に、その成分を開発した、いわゆる先発メーカーでないと十分なデータの蓄積がなく、小児用として開発し、承認を得ることが大変難しい状況になっています。このようなことから、小児適応薬剤の開発を推進するためには、先発メーカーが自ら率先して行うか、そのデータの積極的な開示・提供が必要と考えられます。

D. 考察

従来より、製薬会社が小児用医薬品の開発に積極的でない最大の理由としてはその不採算性が挙げられてきた。しかし、今回の各製薬会社の意見のなかで、この問題の解決の困難さは小児を対象する治験の同意書の取得、生体試料の採取の困難さを問題にしている会社が10社で、一番多かった。そして、大人と同様に小児に対して一律に承認・認可を受ける方法では薬物動態を明確にするために必須である採血の同意書を得ることや症例数の確保の困難さなどにより、この現状を解決するのは困難であるとの意見であった。そのため、現在の新薬の承認・許可の方法をエビデンスレベルに応じて簡略化する行政側の取り組みも大切であると考えられた。

小児用医薬品の開発が非常に困難な状況にあることが、具体的な事例を挙げて述べられていた。従って当然のことではあるが、本邦においても小児用医薬品に関する諸問題の解決には公的な諸々の支援や制度の改訂が必要である。最近、研第4号 医薬審第104号平成11年2月1日付で厚生省健康政策局研究開発振興課課長と厚生省医薬安全局審査管理課課長の連名で各都道府県衛生主管部（局）長宛に「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」及び医薬審第107号 平成11年2月1日付で厚生省医薬安全局審査管理課課長から各都道府県衛生主管部（局）長宛に「再審査期間中の医薬品の取り扱いについて」通達を発し、この問題に取り組む姿勢が示された。今後の大いなる成果に期待される場所である。

E. 結論

製薬会社へのアンケート調査から、小児用医薬品のに開発に関する問題解決には公的な諸々の支援や制度の改訂が必要であることが具体的な意見として寄せられた。製薬会社の自発的な行動を期待することは極めて困難な状況にあることが確認された。今日まで、国の将来に目をむけて教育関係に莫大な財源を投じて来た発想と同じように、国の将来の礎となる小児の健康保持増進に関わる小児医療に対しても投資するという根本的な発想の転換が求められていると結論される。

文献

- 1) 大西鐘壽：我が国の小児科の現状と問題点—大学医学部小児科の立場から—ミニシンポジウム「これからの小児科医のあり方」第100回日本小児科学会総会（当日会場で配布した資料）