

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11年度 研究報告書

平成12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11年度 研究報告書

平成12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

分担研究報告

非市販医薬品の使用に関する倫理的諸問題 松田 一郎----- 7

小児薬物治験ガイドライン設定に関する国際的動向の調査 辻本 豪三----- 13

新生児臨床薬理ネットワークの設立と新生児臨床試験に関する研究 藤村 正哲、他----- 27

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 森田 修之----- 52

臨床薬理学のデータからの小児薬用量の検討 伊藤 進----- 100

小児用医薬品の開発に対する製薬企業の意向調査 大西 鐘壽、伊藤 進、他----- 114

本邦における製薬企業による開発の現状から見た小児医薬品の将来  
大西 鐘壽、伊藤 進、他----- 120

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研究報告

日本小児循環器学会

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  
佐地 勉、他----- 137

日本小児神経学会

再申請を要する薬剤：塩酸フルナリジンの小児交互性片麻痺に対する効果  
大澤 真木子----- 145

日本小児血液学会

小児悪性疾患治療上必須で適応拡大を要望する医薬品  
大平 睦郎、他----- 148

日本小児アレルギー学会 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	岩田 力	163
日本先天代謝異常学会 先天代謝異常症および関連領域における医薬品の適正使用の問題点把握及び 対策に関する研究	青木 継稔、吉田一郎	171
日本小児腎臓病学会 Off-label 医薬品等及び新薬に関する日本小児腎臓病学会の priority list	村上 陸美	175
日本小児内分泌学会 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	田中 敏章	176
日本小児感染症学会 小児の感染症へのオフラベル薬、治験薬使用の現状と対策	阿部 敏明	182
日本小児呼吸器疾患学会 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	豊島協一郎	186
日本小児栄養消化器病学会 Off-label 医薬品等に関する日本小児栄養消化器病学会の priority list	原田 徳蔵	190
日本小児心身医学会及び日本小児精神神経学会 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	星加 明德、宮島 祐、宮本信也	192
日本小児遺伝医学会 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	黒木 良和	198
日本外来小児科学研究会 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	田原 卓浩	199
日本小児東洋医学研究会 漢方薬の小児に対する適正使用について	春木 英一	201
研究構成員名簿		205

# 總括研究報告

# 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（香川医科大学小児科教授）

#### 研究要旨

医療用医薬品の添付文書に記載されている小児疾患に対する効能・効果（適応）や用法・用量などに基づいて使用できる小児用医薬品は小児の日常診療において限定されており、添付文書に記載されている小児の疾患の治療に対して警告、禁忌、安全性が確立されていない等の制約下で小児薬物療法は行われている。この事実が国公立大学の4附属病院、総合病院と小児病院の各1病院計6病院における1年間を通しての健康保険審査レセプト資料中の内用・外用・注射等で処方された医薬品を年齢別に集計して分類し、添付文書の記載に照らして解析した結果から証明された。その上、この調査では把握できない健康保険で支払の対象とならない適応外使用医薬品を始めとする健康保険審査で査定を受ける医薬品、個人輸入医薬品、試薬から転用の医薬品、病院薬局製剤として包括される種々様々な医薬品、外国で市販されている医薬品、治験中の医薬品等が小児疾病の治療に用いられている。しかも先天代謝異常症に代表されるように、個々の疾患の患者総数は全国レベルで数例から数十例ないし数百例と、その総数が極めて少ないが種類が多く、治療に当たる小児科医は困窮した状況下で小児薬物療法を行っていることが実証された。

これらの適応外や未承認の医薬品の使用に当たって小児科医の倫理的対応は不十分であることが全国の医学部附属病院や小児病院、総合病院のアンケート調査で判明した。そこで具体的に倫理的に妥当でしかも遺漏のない書式の作成が試みられた。

この therapeutic orphan の状況下で小児の日常診療を行わざるを得ない代表的な例として新生児集中治療が挙げられる。ここで用いられる添付文書に記載のない医薬品について、適応拡大や禁忌条項の削除を目指して臨床試験（治験）を実施するネットワークの構築を行い、その実施に当たってのプロトコールの作成が行われた。

そこで実施される薬物動態の検討に当たって未熟児新生児学会の薬事委員会で作成された臨床上不不可欠で最小限に絞り込んだ医薬品の優先順位表に列記されている医薬品について文献的検討を行い、現在入手可能なエビデンスを系統的に収集し適応外使用医薬品の解決に資することを目標として資料の作成が行われた。

一方、小児用医薬品の開発に対する製薬企業の意向調査と本邦における製薬企業の小児用医薬品開発の現状について製薬企業から生の声を聞き、それを集計して系統的に問題点を明らかにした。

尚、小児用医薬品の治験の実施に当たってアメリカ、ヨーロッパ、日本の三極共通のガイドラインの作成に向け、数年来努力が重ねられて来た。昨年来本邦でもそのガイドラインの最終原案を日本語に翻訳し原文と訳文に対する意見を日本小児科学会に求められた。これを小児科学会の理事、全国の小児科の主任教授を含める代議員、日本小児臨床薬理学会薬事委員、本研究班を組織する分担研究者、小児関連学会など約1000名に送付し意見をまとめ、日本小児科学会から厚生省医薬安全局審査管理課へ要望書として提出する予定である。

臨床的問題から制度上の問題へ議論を進めたのでこの要旨は以下の本文と内容の順序が異なることをお断りしたい。

#### A. 研究目的

この研究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違いはあるが、長年

に亘って本邦と先進欧米諸国が共通に抱えてきた難解な課題である。米国では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、法律となり(Pub L. 105-115)、国策として小児医療の改善(Pediatric Plan)を大きな柱として取り上げ、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。また、1999年10月4-7日のワシントン会議で署名されたステップ2「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイドライン(案)」が作成され早速、日本語に翻訳され平成11年12月17日付で厚生省医薬安全局審査管理課から広く意見を収集する段階に迄なり、新医薬品から小児での適応外使用医薬品を無くする努力がされている。しかし、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到底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対象疾患との関係を明確にして、その解決のために多方面からの対策を立てることを目的とした。

## 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に以下の方法で取り組んだ。

### 1. 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

この研究を行う目的で、全国医学部附属病院、医科大学附属病院、小児病院など138医療機関にアンケート調査した。今回は、そのインフォームド・コンセントの内容を調査することを目指した。実際に使用されたインフォームド・コンセントの患者名を隠したコピーを収集し解析した。協力された医療機関は34医療機関であった。

### 2. 新生児臨床ネットワークの設立と新生児臨床試験に関する研究

新生児医療専門家と臨床薬理専門家の共同研究組織として「新生児臨床薬理ネットワーク」を組織し、臨床試験を遂行する。全国の新生児医療機関の協力体制を得るため、日本未熟児新生児学会理事会において本ネットワークを学会活動として推進することに関する承認を得る。

### 3. 小児薬物療法治験ガイドラインに関する国際動向の調査

RapporteurはPhRMAのSpielberg氏で、その他、日

本側は医薬品機構、厚生省、日本製薬協、EUはMedicines Control Agency、EFPIA、その他カナダ当局、世界大衆薬協会等のオブザーバーが参加し討議を重ね、小児の治験のための国際的治験ガイドラインを作成する。

### 4. 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

4大学附属病院及び1総合病院の5施設(小児病院については昨年度別個報告済み)において、18歳未満の入院及び外来患者について最近1年間の処方データを収集し、医薬品別・年齢群別に処方頻度および処方患者数を集計・処理した。次いで、小児に使用された全ての医薬品について、各添付文書中の小児への適用に関する記載内容を調査し、処方実態の調査結果と比較した。

### 5. 臨床薬理学データからの小児薬用量の検討

小児における薬物動態学を検討する環境、日本未熟児新生児学会のPriority Listで報告された医薬品の薬物動態を検討した文献の検索、及び採血件数を出来る限り減少させることのできる新生児期に使用される医薬品のpopulation pharmacokineticsを用いた文献を検索し、分析と検討を行った。

### 6. 小児医薬品調査研究班(137-204頁参照)

### 7. 主任研究者の研究方法(114-135頁参照)

## C. 結果及びD. 考案

### 1. 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

ICHやアメリカ小児科学会薬事委員会から出された医薬品の臨床試験に関するガイドラインを参考にして、インフォームド・コンセントに際しての、説明事項や確認事項を19項目を選び出し、それらについてどの程度言及されているかを調べた。言及率が高かった項目をみると、親権者または後見人の署名、予想される効果、予想される副作用、使用目的、使用方法、説明医師の署名、同意しても中止を申し出られる事、同意しなくても不利益を受けないこと、などでは62~100%であった。一方、言及率の低いのは、本人または親権者の判断で服薬中止の場合の報告、薬の費用、被害賠償、未成年者本人の承諾の確認、自由意思で服薬することの確認、医師の判断による中止の可能性、責任医師の確認、予想されない副作用への対応、などでは6~32%であった。19項目中、60%以上の項目について言及していた医療機関は10機関であった。中には手術・麻酔の承諾書を代用して使用している所もあった。各機

関での対応にはかなりのバラツキが見られた。

## 2. 新生児臨床ネットワークの設立と新生児臨床試験に関する研究

新生児臨床薬理ネットワークにより、ドキサプラムの臨床薬理学的研究に関する薬物動態研究、インドメタシンの臨床薬理学的研究及び新生児に対する抗生物質（MRSA に対する Teicoplanin の臨床試験）に調整医師として参加する計画を進めた。

## 3. 小児薬物療法治験ガイドラインに関する国際動向の調査

小児に対する国際治験ガイドライン名は Clinical investigation of medicinal product in pediatric population である。内容は Introduction の部分が目的と一般的原則に、ガイドライン本文が臨床試験の開始時期、試験の種類、年齢区分、倫理の各項に分かれている。本ガイドラインの目標は小児の臨床試験の枠組みを調和することによって、国際的な小児の医薬品開発を促進することである。本ガイドラインは倫理的問題を含めて、小児の臨床試験を促進することを目的に作成されたもので、小児臨床試験の開始のタイミング、PK/PD を含めた試験の種類を述べているが、個々の詳細については、各極の当局や学会がさらなるガイドラインを作成するべきであるとしている。

## 4. 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

5施設に於ける小児科の処方頻度は全診療科の約 68% であり、小児への処方医薬品数は採用品目数の 65% に達していた。このことは、小児薬物療法において現在直面している適応外使用の問題が小児科医だけの問題ではないこと、成人と同様に多種多様な医薬品が小児にも必要であることを示している。使用医薬品の 38% が添付文書に、小児に対し「安全性が確立していない」と記載され、多用されているにも拘らず「使用経験がない」「使用経験が少ない」と記載されているものが多数認められた。また、「禁忌」「原則禁忌」「使用しないことが望ましい」と記載されている医薬品が少なからず使用されており、使用規制を知りながら治療上の有益性を優先し処方しているものと推察された。

## 5. 臨床薬理学データから的小児薬用量の検討

小児における薬物動態学を検討する環境については、多くの制約がある。小児を扱う医療関係者、患者やその家族が薬物動態学的検討の意義を理解する必要がある。日本未熟児新生児学会が取り上げた未熟児新生児医療に必要不可欠な医薬品として選出し

た優先順位表の 13 品目について検索し、ニトログリセリンとプロスタグランディン E<sub>1</sub>・CD を除けば薬物動態学のデータは存在した。テオフィリンとカフェインは、そのデータから得られた結果より用法・用量が設定されていた。新生児期の薬物動態解析に population pharmacokinetics を使用した文献が、42 編 15 品目見出された。その解析により、出生在胎、生後日齢や体重を加味した投与量の設定が可能になると考えられた。

## 6. 小児医薬品調査研究班による研究結果と考案

日本小児科学会の 17 分科会（本年度の途中に日本小児運動スポーツ研究会が分科会として承認され計 18 分科会）の代表専門委員で組織した小児医薬品調査研究班の代表委員が各自の専門領域の評議員等の責任者に小児科の日常診療において患児の治療や救命に不可欠で、国際的に適応が確立しているが本邦では種々の理由で認められていない医薬品、不採算や再審査・再評価のため市販後調査で承認の取消し等の原因で供給停止となったが小児科の診療に不可欠な医薬品や検査試薬、外国で市販され至急本邦でも必要な医薬品、本邦で治験中で応援したほうがよい医薬品をそれぞれカテゴリー別にリストアップし緊急度やエビデンスの強さを考慮して絞り込みを行った。最終的にカテゴリーを越えた優先順位表を作成した。本年度は優先順位の高い医薬品について適応拡大の申請手続きを視野に入れて論文形式で続ける作業を開始した。その結果、医薬安全局審査管理課や製薬企業へ要望書を提出することになった医薬品、承認申請書の提出を行った医薬品、希少疾病用医薬品に指定され取組みが開始された医薬品、本研究開始後承認されて問題が解決した医薬品や承認はされたが小児疾患への適応外使用が新たに生じた医薬品等が挙げられる。エビデンスの高い医薬品については小児科学会ないし分科会が積極的に取組を行えば審査管理課はこの問題解決に向けて大変前向きであり解決の道が開かれていると主任研究者は判断しているので広く周知されたい。

## 7. 主任研究者の結果と考案

### 1) 本邦における小児の適応外使用医薬品と未承認の医薬品について

本邦において、小児に使用されている医薬品には、添付文書の記載に基づいて使用している医薬品の他に、適応外使用医薬品と未承認の医薬品に大別される。これらを分類しその問題点を述べる。

- (1) 承認申請書の内容に問題のある小児用医薬品
- (i) 小児疾患に対する適応（効能・効果）および

用法・用量が添付文書に記載のない適応外使用医薬品 (off-label use of drug)

疾患や病態等 (疾患等) の適応を有し国内で市販されているが、企業による薬事行政当局への申請がないため適用量が未承認の状態、添付文書以外の国の内外における有効性・安全性の情報に基づき使用されているものである。しかし添付文書の用法・用量に基づかない使用も包含されることが多い。

- (ii) 小児疾患へ適応する上で添付文書に「小児に対する有効性や安全性が確立していない」等の使用上の制約が記載されている医薬品

医薬品の添付文書において小児へ使用を制限する文言の記載ないし新たに改訂された添付文書に根拠となるエビデンスが無いにも拘わらず使用を制限する記載の追加が行われて、それが放置されている医薬品が少なからず見出される。記載されている文言について根拠となる資料を製薬企業に対して提出を求め不適当な文言は削除するよう強めに指導すべきである。

- (2) 未承認の医薬品

- (i) 国内で開発治験中の医薬品

- (a) 小児と成人の両者に適応承認を受けるために開発中の医薬品  
(b) 成人のみに適応承認を受けるために開発中の医薬品 (適応外使用医薬品の予備軍)。  
(c) 承認を受けるも薬価等での折り合いがつかず放置されている医薬品。

以上三群に分類される。

- (ii) 個人輸入の医薬品

- (a) 外国で承認され市販されているが国内の製薬企業による開発の予定がない医薬品 (平成 10 年度研究報告書の第一カテゴリーの一部に該当)  
(b) 外国で承認され市販されているが日本国内にそれを市販する製薬企業が存在しない医薬品 (平成 10 年度研究報告書の第一カテゴリーの一部に該当)  
(c) 外国で承認され市販されているが現在国内で開発中の医薬品 (平成 10 年度研究報告書の第二カテゴリーの一部に該当) 以上三群に分類される。

- (iii) 試薬 (化学物質) の医薬品への転用

製薬企業に見捨てられ開発予定のない試薬が患者に投与されている現状がある。病院薬局製剤の範疇にも分類されている化学物質が多い。試薬の純度、

安定性、毒物の混入、保管方法、等の管理が行政的監視機構下になく、薬剤師の責任と善意で行なわれている。人体へ有害な物質の試薬への混入を阻止する公的な監視機構が必要である。これは病院薬局製剤に使用される化学物質についても同様である。

- (iv) 供給停止医薬品

不採算や承認の取り消し等の理由で本邦においては過去に代替品がなく必要不可欠であると指摘しているにも拘わらず供給停止になり、現在外国では市販されている例として以下の医薬品が挙げられる。

- (a) 1971 年塩類喪失型の先天性副腎皮質の酵素欠損症 (21-水酸化酵素等) 等に必須の治療薬であった desoxycorticosterone acetate (DOCA) は dexamethazone が承認されたことに伴い売り上げが減少し供給停止となった。その後 florinef が承認され問題は解消した。

- (b) 1983 年新生児痙攣性疾患等の治療薬として新生児医療では日常的に汎用されていた静注用 フェノバルビタール Na (リナーセン) が供給停止となった。現在は個人輸入の形で供給されている。

- (c) 1949 年和田淳によって考案された、アミタールテストとして言語機能の側性化の判定等に世界的に確立された検査用のアモバルビタール Na が最近供給停止になり問題となっている。

- (d) 1999 年小児に特有の稀な疾患である小児交互性片麻痺の最良の治療薬として長年使用されて来た塩酸フルナリジンは、再審査・再評価のための市販後調査により承認が取消され供給停止となった。この場合小児交互性片麻痺に対して適応外使用医薬品として使用されて来た経緯から、不可欠であると主張する根拠さえいままに使用不能となり、葬りさらされた事例である。

- (v) 病院薬局製剤

日本病院薬剤師会編の病院薬局製剤—第4版—特殊処方とその調製法が発行されている。これは医療上重要でありながら入手困難な医薬品として位置づけられる。日本全国の病院薬剤師により内容の検討が加えられ改版が重ねられている。安全性や有効性について医薬品の行政的監視機構下になく多大な自助努力がなされ、日本の医療に貢献している。

- 2) 小児医学領域における医薬品適応外使用に関する事項について

上述のように、小児に使用されている医薬品の内、現在国際的に最も問題になっているのは医薬品の適応外使用であり、また本邦では健康保健制度下



で最も困窮している医薬品適応外使用の現状と問題点について述べる。

(1) 医薬品適応外使用とは、薬事法による承認は受けているが、承認を受けていない効能・効果ないし用法・用量による医薬品の使用をいう。医薬品の off-label use と同義語のように用いられている。小児医療では医薬品の適応外使用が日常的に行われているのは世界共通であるが、米国では添付文書の記載に関わらず患者（児）に対して最適の医療が求められ、さもないと医事訴訟で責任を問われるが、本邦では承認を受けている医薬品の種類が欧米に比べてかなり少なく、かつその使用も下記の項目4に記載したように健康保健法の大きな制約の下で小児医療を行わざるを得ない状況にある。

(2) 添付文書に「小児に対する安全性が確立していない等」の使用上の種々の制約が記載されている医薬品については医師法上、医師の権限と責任で、特定の個人（不特定多数ではなくて）が病態を確立している患者に対して、その有用性が危険性を上回ると判断を下した場合に使用することが出来る。改正医療法によれば、医療においてインフォームド・コンセントを取ることが努力目標となっている。また、用量の適宜増減については、薬事法上は医師の裁量権として認められている。しかし、本邦に特有の下記の項目4の制度下で小児医療は行われている。

(3) 小児、就中新生児集中治療は、大西鐘壽他（日本小児科学会薬事委員会）「小児薬物療法の実態調査結果」（日本小児臨床薬理学会雑誌 9：95-99, 1996）、小川雄之亮他（日本小児科学会新生児委員会）「新生児未承認薬使用調査結果」（日本小児臨床薬理学会雑誌 9：100, 1996）の調査によりその殆んどが適応外使用医薬品や添付文書に使用上の制限条項が付記されている医薬品によって支えられ、極めて理不尽な therapeutic orphan の状況に置かれていることが立証された。この therapeutic orphan の状況からの脱却を目指して種々の活動を行って来たが、詳細は拙書で繰り返し記載したので割愛する。一例として、第42回日本未熟児新生児学会の安次嶺薫会長によりシンポジウム「新生児薬物療法をめぐる諸問題」として取り上げられ、日本未熟児新生児学会の薬事委員会見解が打ち出された。日本の未熟児新生児医療の水準を示す世界共通の指標である「新生児死亡率は世界一低い」実績が得られて既に久しいが、それを支えている基盤は適応外使用医薬品であることが医療・薬事行政から見落とされているのではなかろうか。

(4) 小児への医薬品適応外使用をせざるをえない理不尽な状況下で生ずる諸問題。

(i) 医療保険制度下では保険審査で査定の対象となり審査支払機関から診療報酬が支払われないことがある。その上、一旦支払われた後、各種健康保険組合からも査定を受けて返還を求められることがある。

(ii) 副作用が生じても医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構法（医薬品機構法、1979年法律第55号）による救済の対象外となる可能性がある。

(iii) 極めて貧しい状況に放置されている小児医療が特定共同指導の対象となって、逆のぼって一定期間の医療費の返還を請求されることがある。

(iv) 医事訴訟で、添付文書や今日の治療指針の記載等に基づき現下の医療の実態を反映しない現実離れした理不尽な厳しい裁定が下されることがある。

(v) 薬事法上から製造物責任（PL）法も関係すると思われるが、具体的な事例は現時点では生じていない。

(vi) 医薬品適応外使用は1979年12月の改正医療法に関わる施行通知（健政発第98号）において、医薬品の治験の取り扱いに準ずるとしている。しかし平成11年2月1日付の通達で医薬品の適正使用に向けた施策が打ち出されたが、製薬企業の自主性に任されているため、不採算等を理由に放置され、目下のところ小児医療の領域では殆ど改善はなされていない。

### 3) 本邦における現下の小児薬物療法の therapeutic orphan の解決への道について

1963年にHC Shirkey教授が小児薬物療法を therapeutic orphan と比喩的に呼称しその改善を求めたが、全く顧みられることなく、採算が合う医薬品のみ開発が行なわれ40年近くの間、文字通り捨て子のように放置されてきた。現在本邦で小児薬物療法の therapeutic orphan からの脱却への道は著者の理解する限りでは次の5つが存在するが、いずれも険しい荆の道ばかりである。

(1) 小児の適応外使用医薬品の新たな発生源を絶つ道；小児疾患へ効能・効果（適応）のある必要不可欠な優れた新医薬品で小児疾患への適応と用法・用量の資料が完備していない申請書は受理しないシステムに改め、適応外使用医薬品の発生源を絶ち切ることが求められる。しかし現状では製薬企業の自主性に委ねられており、事実上放置されている。根本的な解決策は製薬企業に対して小児用医薬品の開発

に対応できるような優遇措置を設け、中央薬事審議会委員に小児臨床薬理の専門家を加え且つ該部門の小児専門医の意見を十分に反映させるよう、審査機構の改革をするなどが求められる。

(2) 平成9年3月10日付け医薬品の市販後調査の基準に関する省令に基づく製造業者等（製薬企業等）による市販後調査のうち、特に小児を対象とする「特別調査」による解決への道がある。これを促進すべく平成11年2月1日付け医薬審第107号「再審査期間中の医薬品の取扱いについて」における強化指導が行われている。しかし目下のところ製薬企業により殆ど事実上放置されている。

(3) 平成11年2月1日付け研第4号医、薬審研第104号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に明記されている適応外使用医薬品を解決するための具体的な取組み方法による道がある。しかし目下のところこの道も製薬企業により殆ど事実上放置されている。

(4) 平成5年10月から希少疾病用医薬品（orphan drug）法の施行で医薬品機構で行なわれている orphan drug 開発振興業務の活性化による解決への道がある。現在迄はこの orphan drug に対する優遇措置は不十分であり、しかも薬価に対するきめ細かな配慮がなされていないためこの制度は余り生かされていないことが指摘されている。

(5) 平成10年度より制定された厚生科学研究費補助金制度の健康安全確保総合研究分野で担当部局が健康政策局研究開発振興課の「創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業」の第4分野官民共同プロジェクト型による解決への道がある。しかし現在は「テオフィリンの未熟児無呼吸発作に対する臨床的研究」が唯一小児科領域で取り上げられているに過ぎない。これによる解決への道を大いに拡大することが望まれる所である。

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」（主任研究者大西鐘壽）の研究組織である小児医薬品調査研究班（日本小児科学会の18分科会から推薦された代表専門委員で構成）が「適応外使用医薬品及び未承認医薬品」の中から小児専門領域の医療に不可欠な医薬品の絞り込みを行っているのでリサーチクエスション（医薬品・適応疾患等・エンドポイント）を決定し、Cochrane Libraryで解析しエビデンスの程度に応じて分類し資料を作成する作業が精力的に実行されている。これを基にして行政と企業と学会が三位一体となって解決に取

り組む方策を強力に実施することが切に望まれる所である。

従来の行政による掛け声だけの少子化対策でなく真に子供達の幸せに結びつく実のある施策が真摯にしかも早急に取り組まれることが強く望まれる所である。本邦における小児の適応外使用医薬品と未承認の医薬品について、真の解決を目指すならば、厚生省は、(1) 罰則規程を伴う種々の優遇や助成措置を打ち出し、(2) 小児医薬品の適応外使用の問題解決を強力に実行出来る官民共同機関を設置し、(3) 小児科学会は公的資金援助の基に Pediatric Pharmacology Research Unit Network (PPRU) を設置し速やかに行動に移すべきである。

## E. 結論

1) 小児での医薬品を適切に使用するために、非市販薬の使用に於けるそのガイドラインを検討し、その普及を図るべきである。2) 新生児臨床ネットワークの設立し、組織体制と課題、研究計画作成などを検討し、薬物動態研究の体制を補うための臨床薬理学者や薬学者の研究協力を得て、人的資源のネットワークの見通しが得られた。今後、具体的に臨床現場での新生児適応外使用医薬品の解決に向けて活動する。3) ステップ3の小児の国際治験ガイドラインに対する意見を聴取し、更に検討して今年11月のワシントン会議でステップ2にサインアップする。そのステップ3の日本語訳を作成し、ホームページ (<http://pharmac.nch.go.jp/child.html>) で広く情報公開と意見収集を行った。4) 医薬品添付文書には小児への適用に関する情報が極めて少ない現実が明らかとなった。添付文書に「安全性は確立していない」と記載されている医薬品を使用することが「適用外使用」か否かの明確な回答が必要であると思われた。小児薬物療法における医薬品の適正使用を推進するためにも、臨床効果や安全性に関する多くのエビデンスが集積されたものについては、使用規制の緩和、開発治験に対する優遇措置、製造承認審査の簡素化・迅速化などが望まれ、小児に関する添付文書記載内容の見直し、内容の充実を図ることが必要であると考えられた。5) 新生児期の薬物動態データは、各種の薬物において存在する。それらのデータを評価し臨床において活用することが大切である。同時に、現在臨床で使用されている薬物についてもその動態データを増加させる必要があり、それには製薬企業や行政レベルでの財政的支援が極めて重要である。

# 分担研究報告

## 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（香川医科大学小児科 教授）

（分担研究課題） 非市販医薬品の使用に関する倫理的諸問題

（分担研究者） 松田一郎（江津湖療育園 施設長）

**研究要旨** 個人輸入薬、院内製剤、試薬として販売されている化学物質などの非市販薬を患者に実際に使用している34医療機関からの協力を得て、インフォームド・コンセント取得に際しての、説明事項や確認事項などについて調査した。具体的には、ICHやアメリカ小児科学会薬事委員会から出された医薬品臨床試験に関するガイドラインを参考にして、19項目をピックアップし、それら各項目について言及しているか否かについて調べた。言及率が高かったのは、親権者または後見人の同意署名、説明医師の署名欄、予想される効果、予想される副作用、薬剤の使用目的、使用方法、同意しなくても不利益を受けないこと、同意しても中止を申し出られること、などで76～100%であった。一方、言及率の低かったのは、薬剤費、被害賠償、予想されない副作用発生時の対応、本人又は親権者の意志での服薬中止時の報告、未成年者の承諾署名などで6～32%であった。19項目中、60%以上について言及していた医療機関は10機関（29%）であった。言及率の低い項目については今後その必要性も含めて、広く論議を重ねる必要がある。

#### A. 研究目的

医師は、頻度はそれほど多くはなくても、患者の治療のために非市販の医薬品を使用せざるを得ない場合、または使用することが患者の利益につながると推定される場合に遭遇する。一般に、患者数が多く、医薬品として開発することが製薬企業の利益に直結する類の医薬品の場合は、比較的容易に市販にまで漕ぎ着け得るが、そうでない場合、仮に必要な不可欠な医薬品であっても、非市販薬の状況に置かれることが多い。例えば、遺伝性代謝疾患の治療薬もそうした医薬品群の一角を占めている。そして特に、小児科領域ではこうした疾患に遭遇する機会が成人よりも多く、またその疾患の種類も多彩であり、それだけに内科領域よりも深刻な問題になっている。確かに、orphan drugとして開発する道もあるが、採算面からそれに乗る製薬企業の数は少なく、また開発しても薬品価格の面などでの理解が得られず、予想外の低薬価に抑えられ、開発意欲がそがれるような現状にあっては、こうした医薬品に市販薬としての地位を持たせるのはきわめて困難な状況にある。だが、現実問題として、ここで使用される医薬品は、個人輸入薬、病院内製剤、試薬として販売されている薬物（化学物質）などで、中には有効

性、安全性に関して他の市販薬ほどの十分な検定評価を受けていないものもある。したがって、それらの臨床使用に際しては、患者の便益を守るためにも慎重な対応が要求される。今回の調査研究は、特にこうした非市販薬の使用に関して医療側が倫理的にどのように対応しているか、そこに焦点をあてて行ったものである。

#### B. 研究方法

全国の医学部付属病院、医科大学付属病院、小児病院など138医療機関を対象に調査用紙を送り、非市販薬使用時に院内の倫理委員会、もしくは治験委員会での審議を受けているか否か、またインフォームド・コンセントを得ているか否かを調査した。さらに、インフォームド・コンセントを得ていると回答した機関については、その写しを、患者名を除いて提供してもらい、実際に、どのような情報提供を行っているか、インフォームド・コンセントの書式、及びそこでの記載事項はどのようなものかなどについて調査した。前回の調査では、109の機関から回答が得られ、そのうち、輸入薬を使用している医療機関は50機関（68.5%）、試薬を使用している医療機関は45機関（61.6%）、院内製剤を使用し

ている医療機関は28機関(38.0%)であった。全体としては73の機関がいずれかの非市販薬を使用していた。この使用について、治験審議会での審議を受けていたのは41機関(56.2%)であった。審議を受けていないのは22機関(30.1%)で、残りの10機関(13.7%)からは回答が得られなかった。インフォーム・コンセントについては、52機関(71.4%)が調査可能と回答したが、実際に今回の調査に協力してくれたのは34医療機関(46.6%)であった。そこで、この34機関から送られてきたインフォームド・コンセントの解析にあたり、ICH及びアメリカ小児科学会の医薬品評価の臨床試験実施に関する生命倫理ガイドラインを参考にして<sup>2,3)</sup>、表1のような19の項目を設定し、それに言及しているか否かを調査した。

表1 非市販薬を小児に使用する際に、医療一患者間で交わされる同意書に必要と考えられる説明、確認項目

必要と考えられる説明	1. 薬剤の種類と品質の説明(未承認薬, 輸入薬, 院内製剤)
	2. 薬剤の使用目的
	3. 薬剤の使用法
	4. 予想される効果
	5. 予想される副作用(有害事象)
	6. 予想される副作用発生時の対応(本人, 幼弱な兄弟姉妹の誤飲など)
	7. 薬剤の費用
	8. 薬剤使用の責任(被害賠償)
	9. 他の治療法の有無や新しい情報
	10. 同意しなくても不利益を受けないこと
	11. 同意しても中止を申し出られること
	12. 医師の判断による服薬中止の可能性
	13. 本人または親権者の意志で服薬中止時の報告(患者の不利益を守るため)
	14. 患者のプライバシー及び医療側の守秘義務に関する記載
確認事項	15. 自由意志で服薬することの確認
	16. 親権者または後見人の同意署名欄
	17. 未成年者の承諾署名欄
	18. 説明医師の署名欄
	19. 責任医師の確認

## C. 結果

### a) 書式

書式は小児, 成人共通のものを使用している機関がほとんどであった。小児病院とわずか数カ所の教育医療機関が小児専用の書式を使用していた。

院内製剤に関しては、その使用説明書を別個に作成している医療機関が2機関あった。また手術・検査・麻酔承諾書を代替え使用している機関が3機関あった。この場合、次の“説明項目数”についてみれば、3機関それぞれ、19項目中わずかに6, 5, 4項目とかなり少ない項目にしか触れておらず、倫理的に問題があるという印象を強く受けた。

### b) 説明項目

方法のところで述べたように、この調査では、表1のように、19項目を設定し、34の医療機関が各項目について、どの程度言及しているかを調べ、その結果を表2に示した。

親権者または後見人からの署名欄は100%記載されていたが、患者への説明については、基本となる薬剤使用目的、使用方法、予想される効果、予想される副作用の各項目に触れている医療機関は、それぞれ30医療機関(88%)、26医療機関(76%)、33医療機関(97%)、31医療機関(91%)であった。薬剤の種類、品質に触れていた医療機関は21機関(62%)であった。試薬を使用している機関の中には、発売元、不純物の混入度まで詳細に記入している文書を用意しているところもみられた。

説明項目中、最も少ない言及率を示した項目は“本人または親権者の意志で使用を中止した時の報告”で、これに触れていたのは僅かに1医療機関(3%)であった。そのほか言及率の低い項目は、“薬剤の費用”で、これに触れていたのは3医療機関(9%)、“未成年者本人の承諾”に触れていたのは4医療機関(12%)、薬剤使用時の責任(被害者賠償)に触れていたのは5医療機関(15%)であった。説明時に、自由意志での参加に触れてない医療機関は皆無であった。しかし、同意文書に“私の自由意思で参加します”との記載があるものだけをピックアップした場合これに触れていたのは9医療機関(26%)に過ぎなかった。つまり、“自由意思で服薬することの確認”は十分に行われていないといえる。

健康被害についての記載は5医療機関、15%にみられたが、その1つでは“健康被害賠償のこと;この治療を受けて、もしも重い随伴症状や副作用が起こった場合には病院が責任を持って対処しますので心配いりません”と記載されていた。



守秘義務、プライバシーに関しては具体的に記載している機関と単に“その他”として扱っている機関があった。具体的に書かれていた説明書では、“この治療に際しては、あなたの意志を大切に治療を行います。あなたの名前やあなたが病気であること等についてはわからないようにしますので、外部に漏れることはありません”、“あなたのお名前はもちろんイニシャルなども、記録や公表時には使用されません”、“この治療の内容は学会、学会誌に発表することもあります。どのような場合でもあなたがこの治療の患者であったということがわからないように十分配慮します。あなたに関することは治療に関係すること以外あきらかにしません。”、“治療中の記録は関係者以外には秘密が厳守されます。”といったかなり具体的に説明した記述がみられた。

未成年者への対応、署名捺印に関して、“1、氏名欄には署名または捺印してください。2、親権者、または後見人の欄は、本人が未成年者、意識障害者など直筆が困難なときに限り、その親権者または後見人等が署名または捺印してください。3、未成年者の場合であっても説明を理解できる能力を有するときは、本人の同意も必要になります。”と記載している医療機関、また“患者さんが未成年者のため必ず保護者（代理人）の同意を得ることとします。また、患者さんに同意能力がある場合、可能な限り本人からも同意を得てください。”と記載している医療機関がそれぞれ1機関あった。その他、未成年者について、“患者の欄は本人が署名してください。但し20歳未満又は意識障害などで本人が署名できないときは、その親権者・後見人・扶養義務者が署名してください。”と未成年者の年齢を20歳と明確に記載してある機関が1機関あった。

説明医師の署名欄は30医療機関（88.2%）が設けてあったが、誰が全体責任者であるのかが明らかになっている医療機関は意外に少なく、10医療機関（29%）に過ぎなかった。

全体で、19項目中、80%以上の項目に言及している医療機関は僅かに1機関で、この機関では16項目（84%）に言及していた。70%から79%の項目に言及している医療機関は2機関で、それぞれ14項目（74%）、15項目（79%）であった。60%から69%の項目に言及している医療機関は7機関で、12項目（63%）に言及しているのが3機関、13項目（68%）に言及している機関が4機関であった。全体で、60%以上言及している医療機関は10機関（29.4%）であった。

## D. 考 察

この調査では、表1の項目中、薬剤の使用目的、使用方法、予想される効果、予想される副作用、または有害事象などに関して説明していない医療機関がそれぞれ12%、24%、3%、9%存在することになる。しかし非市販医薬品使用に際してこのことに言及しないことがあるとは考えられない。したがって、結果に示された数値は正しくないのではと批判される可能性はある。だが、問題は添付された、インフォームド・コンセントからは、これらに関して説明されているという事実が把握できないところに問題がある。つまり、形として残されていないことに留意しなければならない。何か問題が起きたときには、証拠として十分とは言い難い。予想されない有害事象については、誤って多量に服薬したとか、幼い兄弟・姉妹が服用したということもあり得よう。また、たまたま予想できない副作用が発生するかもしれない<sup>3)</sup>。そうした予測のつかない事態については、本来の目的とは関係ないので触れる必要がないとするのではなく、その場合には担当医に連絡するとか、病院に連絡するとかの配慮をしておくべきであろう。被害賠償については、その内容の如何に関わらず触れておくべき項目と思われるが<sup>3)</sup>、それに触れているのは5機関で、予想よりも少ない数値であった。これらはいずれも、後に述べる生命倫理原則の“危害防止 (non-maleficence)”に相当する<sup>4,5)</sup>。また、薬剤の費用に関しても、これに言及している機関は3機関で予想以上に少いという印象を受けた。これについては、当然使用前に、説明されていると思うが、それに関しても記載しておくべきであろう。

代替えになる治療法については、仮にそれがあってもなくても、それに言及する必要があるし<sup>3)</sup>、またもし治療期間中に、該当薬以外に新しい、より有効な化学物質（医薬品）に関する情報を入手したのなら、医療側はそれについて患者に説明するべきである。したがって、仮に代替え治療がない場合でも、この項目は残しておく、例えば“今回の治療法以外に適切な治療法は存在しません”というように説明すべきであろう。また、新しい治療情報の項目については、“もしも新しい医薬品情報については、入手した場合には説明します”と言及すべきである。しかし、この点に言及した医療機関は僅かに1機関だけであった。

現実的には、患者本人または親権者の考えで、医療側に無断で突然服薬を中止することはそれほど珍

しいことではない。その場合、そのことが理由で治療に支障を来すことがあるかもしれない、またその場合には緊急に医療側が対応しなければならないかもしれない<sup>3)</sup>。患者の利益を保護する立場からすれば、これは生命倫理原則の“被害防止”にあたるので<sup>4)</sup>、患者または親権者に医療側に報告することを求めるべきである。このことは、“同意しても、中断できるし、そのことで不利益を生じない”，このことを、患者側に伝えるときに、同時に伝えられるべき内容である。

生命倫理の基本原則は、“個人への尊敬 (autonomy; オートノミー)、被害防止 (non-maleficence)、善行 (beneficence)、正義 (justice)” の4原則である<sup>4,5)</sup>。インフォームド・コンセント、自由意志による自己決定、プライバシーの保護などはいずれも、オートノミーについて語られるときの倫理原則である。オートノミーとは、「権能を持つ者は、他人に迷惑をかけない限り自己のヘルスケアに関しては、仮に理論的に不合理な内容であっても、自己決定が可能であり、医療側はそれを尊重しなければならない」とされる原理である。また権能とは、「問題となっているヘルスケアを受けた場合と、受けなかった場合の違いを理解できる、そのような判断能力」を指示しているといわれている。問題は、小児の場合であり、一体、何歳になったら権能を持つと判断されるのか、という疑問である。別な言い方をすれば、ヘルスケアの施行に際して、未成年者であっても成人と同格にあつかわれる条件とは何かという問いである。一般に、アメリカでは15歳以上、イギリスでは16歳以上の小児は権能を持つと判断され、そうした患者からインフォームド・コンセントを得た場合、親権者からの許可 (informed permission; インフォームド・パーミッション) はいらないとされている。また、アメリカでは、法律的に、emancipated minor (両親が親権を放棄した未成年)、とかmatured minor (成熟した未成年) の規定があり、生命倫理ガイドラインでも、この規定を使用することが可能であるという現実がある<sup>5,6)</sup>。ICHでの倫理規定でも、この概念をそのまま使用している<sup>2)</sup>。残念ながら我が国ではこれに相当する規定がない。だが、我が国の臓器移植法では15歳以上になれば署名してドナーになることが可能である<sup>6)</sup>。

次に、それ以下の年齢群の小児について、アメリカの生命倫理ガイドラインでは、7歳以上になれば、本人が受けるヘルスケアに関して、ある程度の理解力はあるので、承諾 (informed assent; インフォー

ムド・アッセント) が必要であると言われてきた<sup>3)</sup>。但し、この場合の署名は法的には効力はないと言われている。ところが、今回のICHの記載ではインフォームド・アッセントの場合でも、“患児から署名を得ることが必要である”と記載されている。ICHを作製した主要メンバーであるSpielbergは、一般医療の場合は、インフォームド・アッセントには署名はいらぬが、臨床実験の場合には必要であり、ICHは治験をこの臨床実験に相当するとの見解をとっているからである、と説明している [私信]。当然ながら、アッセントを得た場合でも、親権者からのインフォームド・パーミッション (許可) は必要である。今回の調査では、わずか2医療機関であったが、それぞれ“未成年者でも理解能力があると判断されれば、本人からの同意が必要になります、または同意を得てください”という表現がとられているのは、注目すべきであろう。

表3は、ある医療機関の同意文書をモデルにして、また我が国の現状を考慮して、一部改良して作成したものである。全体として言えることは、各医療機関で非市販医薬品使用に関しての倫理的対応にかなりのばらつきがあるということで、今後、その改善を目指しての幅広い論議が必要になろう。これは非市販医薬品を服薬する患者の権利を守るためだけでなく、この問題を通じて医療の倫理の全体像を理解するためにも必要なことだからである。

## 参考文献

- 1) 松田一郎. 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, 厚生科学研究, 厚生省医薬安全総合研究事業. 大西鐘壽 (主任研究者); 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年度報告書. pp19-25, 1998.
- 2) ICH TOPIC E11: 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイドライン, STEP 2, 1999.
- 3) APA: Guideline for ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatrics. Pediatrics 60; 91-101, 1977.
- 4) Beauchamp TL, Childress JF: Principles of bioethical ethics, 4th ed, Oxford University Press, New York, 1994.
- 5) Forman EN, Ladd RE. Ethical dilemmas in pediatrics. A case study approach. 1995 (小児医療の生命倫理, 松田一郎訳, 診断と治療社, 1998).
- 6) 松田一郎. 子どもは何時大人になるのか. 小児保健学会誌 (印刷中)



表3 小児で非市販医薬品を使用する際の同意書例文

私は本治療の目的・方法・期待される効果・予想される副作用，ならびに他の治療法の有無と内容，その他治療に関する必要事項について，担当医師から別紙の項目について十分な説明を受けました。また，私のプライバシーが守られること，治療への参加同意をしなくても不利益は受けないこと，同意した後でも，私の申し出によりいつでも中止撤回出来ること，また撤回しても何らの不利益を受けないことについて，同担当医師からの説明を受けました。

私はこの説明を理解し，私の自由意思で治療に参加することに同意します。

説明を受けた年月日：平成 年 月 日

親権者（代理人；続柄 ） 氏名

患者 氏名

同意（許可・同意・承諾）した年月日

同意・許可した親権者 氏名

同意・承諾した患者

住所

私は別紙の説明書にしたがい，治療の目的と方法，期待される効果，安全性，予想される副作用，他の治療法等について説明し，親権者もしくは患者の自由意思で本治療に参加されることを確認しました。

担当医師名

責任医師名

\*説明は親権者に対してのみでなく，患者本人にもその年齢に応じて，できるだけ理解しやすい言葉で行ってください。

\*同意の署名は直筆で行ってください。未成年者でも同意能力があると判断される場合は，署名が必要です。

## 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（香川医科大学小児科 教授）

（分担研究課題） 小児薬物治験ガイドライン設定に関する国際動向の調査

（分担研究者） 辻本豪三（国立小児病院）

**研究要旨** 近年、小児薬物治療において適正使用が問題になっているが、その保険制度の相違はあるものの、この問題は日本だけではなく、米国、欧州においても、存在している。また、国際的に広く小児医療の改善（特に薬物治療）の行政的な対応が大きく変化してきており、世界的に小児における臨床試験の必要性が要望されていた。昨年10月にICHにおいて小児臨床治験ガイドライン最終案がサインアップされた。今後、各国独自のガイドライン策定がなされ、小児でも実際に臨床治験が行われようという段階に至っている。

#### A. 研究目的

小児の治験のための国際的治験ガイドラインのトピックがICHで取り上げられた背景としては、小児の疾患が特殊なものを除いては成人と同じものが多く、成人と同様の薬剤が使用されることが多いにもかかわらず、使用される薬剤の安全性や有効性が検討されない、もしくはそういった情報の無いまま使用されたり、また有効であることが予想されても使用されなかったりしているという状況が、日本の他の2極（米国、欧州）も同様の状況であった。世界的に小児における臨床試験の実施が困難であることは同様の状況で、小児における適応を持たない薬剤が多いため、特に小児科学会と規制当局から要望が出された。1998年2月のICHワシントン会議で初めてEUがSteering Committeeに小児の治験のための国際的治験ガイドラインの作成を提案し、1998年9月の東京会議でConcept Paperが提案された。これを受けて1999年1月にロンドンで第一回EWG会議が開催され、Draft 1aが作成された。更に、1999年3月Brussels会議で非常に集中した検討を行い、各極の状況を加味したDraft 2の作成を行い、更に1999年10月ワシントン会議でStep 2のサインアップを行った。現在日本語訳も作成し意見を聴取している段階である。

#### B. 研究方法

ラポーターはPhRMAのSpielberg氏で、その他、日本側は医薬品機構、厚生省、日本製薬協会が、EUはMedicines Control Agency、EFPIAが、その他カナ

ダ当局、世界大衆薬協会等のオブザーバーが参加し討議を重ね、小児の治験のための国際的治験ガイドラインが作成された（添付資料）。

#### C. 研究結果

ガイドライン名はClinical investigation of medicinal product in pediatric populationである。内容はIntroductionの部分が目的と一般的原則に、ガイドライン本文が臨床試験の開始時期、試験の種類、年齢区分、倫理の各項に分かれている。目的としては、小児で使用できる医薬品が限られている現状において、本ガイドラインのゴールは小児の臨床試験の枠組みを調和することによって、国際的な小児の医薬品開発を促進するものである、というものである。背景には本ガイドラインは他のICHガイドライン、E6のGCPはもとより、M3の非臨床試験のタイミング等と関連したものであることを述べている。Scope of the Guidelineでは本ガイドラインは倫理的な問題を含めて、小児の臨床試験を促進することを目的に作成されたもので、小児臨床試験の開始のタイミング、PK/PDを含めた試験の種類を述べているが、個々のさらに詳細については、各極の当局や学会がさらなるガイドラインを作成するべきであるとしている。これはFDAのように、すべての医薬品について成人の申請の時に小児の試験を求める国と、日本、EUの対応がかなり異なることからこのような文面が入った。General Principlesは小児の安全で効果のある薬物治療には各年齢に対して適正な使用の為の情報が必要で、そのためには小児製剤の開発も

必要である。臨床試験で正確なデータを得ること、倫理的問題はバランスを持つことが大切で、その責任は、スポンサーと当局と学会が三位一体となって、科学的に安全性・有効性をタイムリーに評価する必要があることを述べている。治験開始時期については3分類がなされている。大まか過ぎるとの批判もあるかと考えられるが、化合物によってほぼ無数の選択肢があるため、ガイドラインで記述するには困難と判断している。

次に、臨床試験のタイプを、大きく薬物の種類によって3つに分けている。まず第一は、成人と比較して疾患が類似で、同様の製剤である場合、成人における、有効性データの外挿が可能である。その場合は、小児のPKデータと同時に行われる安全性の検討のみで申請可能と考えている。次に、小児と成人で疾患の過程や治療の結果が異なる場合、成人のPK/PDと小児のPK/PDが比較できれば、第■相での検証的試験は不要と考えている。成人と小児で疾患が異なる、もしくは小児特有の場合、これは当然有効性の証明が必要になる。

薬物動態試験は、小児のPKパラメータを理解するだけでなく、小児製剤の検討にも必要である。成人と大きく異なることは、健康成人ではなく、患者に投与されることで、大きなバラツキを生む原因にもなるが、より臨床に即したデータが得られるメリットにもなっている。PK試験において小児患者の数は最小限にとどめるべきで、薬剤の使用量についても、有効と考えられる量を絞って検討すべきであると、記されている。成人においてPKが線形であれば、小児においては適切と考えられる1容量で十分である。吸収・排泄が線形でない場合は、小児において固定用量での検討が必要になる。これらの小児の検討はいずれの場合も、成人のPKパラメータが、腎臓などのクリアランスを理解したうえで、小児の検討を容易にする。小児のPK studyで特に注意すべきは、採取できる血液の量が限られていることである。これに対処する方法は少量のサンプルで済む、感度の良いMassスペクトル等の機器、処理装置を使用することや、通常の検査にあわせて採取する、Population Pharmacokineticsの手法を用いる等が考えられている。

有効性については、後で述べる小児の区分けのうち、大きな患児から行うことになるが、疾患と治療が同様であれば、この区分けも大きな患児から小さな患児への外挿が可能である。この場合も安全性を含めたPKデータがあれば申請に十分と考えている。

有効性の外挿が困難な場合は、それを証明する試験を実施しなければならない。この時の対照薬についてはE10で検討されているが、小児ではやはりactive controlが中心になると考えられ、ただし倫理的に許される場合、これは現在治療薬が無い場合とかであれば、プラセボの実施が可能になってくると考えられる。この場合でもadd on試験とかの工夫が可能である。

小児の場合安全性の検討が中心となる薬剤が多くなると思われるが、小児患児も成長の過程で、薬剤によって副作用の異なる場合も考えられ、成人以上に慎重な検討が必要になって来る。ホルモン、growth factorや非臨床で成長に影響のあることが懸念される薬剤、中枢に作用するとか、慢性投与の薬剤は特に、短期だけでなく長期投与での慎重な検討が必要である。長期投与では骨格、中枢、性成熟、免疫系の成熟発達に対する配慮が必要である。市販後調査が今後ますます重要になる、というのは共通の認識であるが、小児においては特に重要で、治験段階だけで見いだせなかった正確な安全性の検討を実施することが重要である。

基本的に薬物代謝の変化や薬剤によってはend pointが異なってくるところから、年齢を区分した考えが必要である。ただ多岐にわたる、小児の薬剤について年齢区分を決めることは困難で、また柔軟な対応が必要である。特に思春期は日本でいままで無かった区分であるが、欧米では従来からある区分である。但し、年齢区分の上限は各国の成人の定義が異なるため地域によるとしている。これらの区分は薬剤の種類によってプロトコールによって科学的な妥当なものが必要になる。

最後に、弱者である小児には、特に倫理的な配慮が必要であることが強調されている。基本的には小児の治験参加は患児に何らかのbenefitがあるような観点にたって設計すべきと考えている。IRBに関してはE6に詳述されているが、小児では特にIRBメンバーかコンサルタントか小児臨床の専門家に実施計画書の妥当性について検討を依頼することが望ましいと考えられる。治験募集では、小児に対して高圧的にならない様に注意が必要で、また来院等に必要経費をスポンサーが支払うのは当然であるが、過度の提供は却って不適切と考えられる。同意は両親もしくは保護者にGCPで定められた方法で取得するのは当然であるが、治験の種類や地域差があることから、患児本人からも同意の取得が必要である。また同意説明に小児の中の弱者に配慮すべき

で、特別な場合を除けば、障害者や施設の小児の参加は制限すべきである。

治験のリスクを最小限にするためには治験の開始前に、非臨床や成人の安全性の検討を通じて薬剤の評価ができる、小児臨床試験に精通した治験責任医師に依頼をすべきである。また予期しない副作用等が発生した場合、直ちに治験を終了されるシステムも必要になる。いずれにしろ、小児の権利を最優先に治験の実施をすべきであると明記されている。

#### D. 考察

現在、このガイドラインに対する意見を聴取している (step 3)。更に検討して1999年11月のワシントン会議でstep 2にsign-upし、現在日本語訳も作成し意見を聴取している (step 3)。その目的のため、報告者はHP (<http://pharmac.nch.go.jp/child.html>) を開設し、広く情報公開と意見収集を行っている。

#### E. 結論

1998年2月のワシントン会議で初めてEUがSteering Committeeに提案し、9月の東京会議でConcept Paperが提案された。これを受けて1999年1月にロンドンでEWG会議がもたれ、draft 1aが作成され、Brussels会議で4日間に渡り、非常に集中した検討を行い、draft 2を作成した。本ドラフトを各局で持ち帰り、学会、当局、製薬協の意見聴取の後、1999年10月のワシントン会議でStep 2のsign-upをした。現在日本語訳も作成し意見を聴取している段階である (step 3)。

#### 研究発表

##### 【研究業績】

##### 1. 論文発表

[原著論文 (欧文)]

- 1) Nezu J, Tamai I, Oku A, Ohashi R, Yabuuchi H, Hashimoto N, Nikaido H, Sai Y, Koizumi A, Shoji Y, Takada G, Matsuishi T, Yoshino M, Kato H, Ohura T, Tsujimoto G, Hayakawa J, Shimane M, Tsuji A. Primary systemic carnitine deficiency is caused by mutations in a gene encoding sodium ion-dependent carnitine transporter. *Nature Genet* 21 : 91-94, 1999.
- 2) Moriyama N, Yamaguchi T, Takeuchi T, Sakamoto E, Ueki T, Tsujimoto G, Kawabe K. Semiquantitative evaluation of  $\alpha$ 1a-adrenoceptor subtype mRNA in human hypertrophied prostate and non-hypertrophied prostate : regional comparison. *Life Sci* 64 : 201-210, 1999.
- 3) Takei Y, amamoto K, Tsujimoto G. Identification of the sequence responsible for the nuclear localization of human Cdc6. *FEBS Letters* 447 : 292-296, 1999.
- 4) Takei R, Ikegaki I, Shibata K, Tsujimoto G, Asano T. Naftopidil, a novel  $\alpha$ 1-adrenoceptor antagonist, displays selective inhibition of canine prostatic pressure and high affinity binding to cloned human  $\alpha$ 1-adrenoceptors. *Jpn J Pharmacol* 79 : 447-454, 1999.
- 5) Ohmi K, Shinoura H, Nakayama Y, Goda N, Tsujimoto G. Characterization of  $\alpha$ 1-adrenoceptors expressed in a novel vascular smooth muscle cell line cloned from p53 knock out mice, P53LMAC01 (AC01) cells. *Br J Pharmacol* 127 : 756-762, 1999.
- 6) Xu J, Hirasawa A, Shinoura H, Tsujimoto G. Interaction of  $\alpha$ 1B-adrenergic receptor with gC1q-R, a multifunctional protein. *J Biol Chem* 274 : 21149-21154, 1999.
- 7) Tanabe S, Shimohigashi Y, Nakayama Y, Makino T, Fujita T, Tsujimoto G, Yokokura T, Naito M, Tsuruo T, Terasaki T. In vivo and in vitro evidences of blood-brain barrier transport of a novel cationic arginine-vasopressin fragment 4-9 analogue. *J Pharmacol Exp Ther* 290 : 561-568, 1999.
- 8) Tanabe S, Shishido Y, Nakayama Y, Furushiro M, Hashimoto S, Terasaki T, Tsujimoto G, Yokokura T. Effects of arginine-vasopressin fragment 4-9 on rodent cholinergic systems. *Pharmacol Biochem Behav* 63 : 549-553, 1999.
- 9) Arai K, Tanoue A, Goda N, Takeda M, Takahashi K, Tsujimoto G. Characterization of the mouse  $\alpha$ 1D-adrenergic receptor gene. *Jpn J Pharmacol* 81 : 271-278, 1999.
- 10) Koike M, Awaji T, Kataoka M, Tsujimoto G, Kartasova T, Koike A, Shiomi T. Differential subcellular localization of DNA-dependent protein kinase components Ku and DNA-PKcs during mitosis. *J Cell Sci* 112 (Pt 22) : 4031-4039, 1999.
- 11) Kikuchi S, Tanoue A, Goda N, Matsuo N, Tsujimoto G. Structure and sequence of the mouse V1a and V1b vasopressin receptor genes. *Jpn J Pharmacol* 81 : 388-392, 1999.
- 12) Kataoka M, Kosono S, Tsujimoto G. Spatial and temporal regulation of protein expression by bldA within a *Streptomyces lividans* colony. *FEBS Letters* 462 : 425-429, 1999.