

20000826

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12年度 研究報告書

平成13年4月

主任研究者：大西 鐘 壽

厚生科学研究費補助金
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 12 年度 研究報告書

主任研究者 大西 鐘 壽

平成 13 年 4 月

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動向の調査 辻本 豪三 …… 19

小児医薬品に関する調査研究 藤村 正哲、他 …… 33

医薬品の添付文書における子どもに関する記載内容についてのアンケート調査
森田 修之、他 …… 38

臨床薬理のデータの小児薬用量の検討 伊藤 進 …… 66

製薬企業に対する小児の医療用医薬品の治験に関する実態調査 大西 鐘壽、他 …… 78

小児用医薬品に関する厚生労働省の施策に対する製薬企業の意見 大西 鐘壽、他 …… 82

小児薬物療法における医薬品の適正使用の研究に対する製薬企業の意見 大西 鐘壽、他 …… 99

小児薬物療法の孤児的状态と製薬企業の社会的使命について 大西 鐘壽 ……113

小児医薬品調査研究班の活動と要望の纏め 大西 鐘壽 ……122

日本小児科学会分科会「小児医薬品調査研究班」の研究報告

- 日本未熟児新生児学会
未熟児・新生児医薬品の問題点把握及び対策に関する研究 藤村 正哲、他 ……127
- 静注用インドメタシン市販後調査成績の解析 藤村正哲、板橋家頭夫 ……140
- 日本小児循環器学会
小児期抗心不全薬の使用状況とその適応拡大 佐地 勉、他 ……143
- 日本小児神経学会
課題1. ジアゼパム（経口剤、注腸製剤）の熱性けいれん再発予防、
およびてんかん発作重積、発作群発状態に対する有用性
課題2. 本邦における Vigabatrin 治験の中止にあたって
—今後の展望について—
課題3. アレビアチン細粒の製造販売中止に関するアンケート 大澤 真木子、他 ……172
- 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 ……180
- 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 ……184
- 日本先天代謝異常学会
至急市販を必要とする医薬品：ミトコンドリア病、ウィルソン病
およびメンケス病治療薬 青木 継稔、他 ……188
- 日本小児腎臓病学会
小児腎臓病専門医の off label 薬品に対する意識調査 村上 睦美 ……193
- 日本小児内分泌学会
小児薬理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、他 ……195
- 日本小児感染症学会
小児感染症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 阿部 敏明、他 ……199
- 日本小児呼吸器疾患学会
重症難治乳幼児喘息治療のためのネブライザー用吸入ステロイド液
の有用性に関する文献的研究 豊島 協一郎、他 ……203
- 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、宮本 信也、宮島 祐 ……208

| | |
|---|--------------|
| 日本小児遺伝学会 Prader-Willi 症候群における成長ホルモン療法の現状と今後の課題 | 永井 敏郎 …… 215 |
| 日本外来小児科学会 小児科医の解熱剤に対する意識調査 | 田原 卓浩 …… 218 |
| 小児東洋医学会 小児に対する漢方薬の有効性と問題点 | 春木 英一 …… 222 |
| 小児運動スポーツ研究会 子どものスポーツとドーピング | 村田 光範 …… 225 |
| 研究構成員名簿 | 229 |

○ 報告書は平成 13 年 4 月の時点の内容であるが、主任研究者による編集の関係で多少遅れて発行したことをお断りする。
(大西鐘壽)

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 本研究課題は複雑多岐にわたりしかも内容が膨大であるので、今年度は各研究課題ごとに箇条書に列記した。(1) 小児科臨床の現場で使用されている非市販医薬品、試薬、院内製剤の使用時の倫理的対応について、その実態を明確にするために調査した結果、自己評価ではあるが 19 項目中 16 項目について言及している施設が最も多いという結果を得た。非市販医薬品の臨床使用に関しては、しかるべき機関、学会などでガイドラインを決定し呈示すれば、ほとんどの施設がそれに準じて実施される可能性が強くと示唆された。(2) ICH 小児臨床試験ガイダンス策定、その翻訳、更には Q&A 作成に携わり、平成 12 年 11 月の米国サンジエゴ ICH5 会議で最終調印された ICH 小児臨床試験ガイダンスについて HP で広く情報公開を開始した。(3) 新生児臨床で汎用される未承認医薬品について、優先的に承認に結びつけるべき医薬品を選定し、外国における承認状況について調査した結果、新生児に priority の高い医薬品の多くが諸外国において以前から承認、市販されており、わが国で新生児に対して未承認で添付文書において新生児に関する必要な情報が記載されていないのは製薬企業が開発申請を行わないことに起因することが明かとなった。(4) 小児等に投与されている医薬品の添付文書の改善を目的として、医師、薬剤師および製薬企業に対し添付文書の記載内容についての意識調査を行った結果、各職種間、各個間における解釈の不統一が見られた。この原因は、添付文書における小児等への使用に関する情報が極めて少なく、それがため記載が曖昧となっていることによると考えられた。(5) 小児期に使用されている医薬品の PK/PD に関する文献検索の一環として、比較的良く研究されている抗生物質関係の 22 編の論文が見出された。新生児に関する用法・用量および薬物動態の population pharmacokinetic parameter をまとめた結果、用法・用量の項に推奨投与量、薬物動態の項に有効血中濃度、クリアランスや分布容積について文献的データが存在することを証明した。人種差の少ない医薬品については、これらを添付文書に記載して使用の参考に供すべきで。(6) 本邦の小児用の医薬品とその試験等に関する実態調査を製薬企業 64 社に依頼し 52 社から回答を得た。小児に使用される可能性のある医薬品は多数存在するが効能・効果、用法・用量の確立は殆ど取り組まれていない事が証明された。(7) 医薬審第 107 号、研第 4 号医薬審研第 104 号、厚生省令第 51 号の 3 施策に対する意見と具体的な取り組みの現状を把握するための調査を行った。率直且つ建設的な意見が多数寄せられたので「生の声」を記載した。通達の内容についてかなりの優遇措置としての受け止め方であった。しかしながら、通達の内容の不備や実態と矛盾する事例も寄せられた。今後、製薬企業、厚生労働省、小児科学会の三者が密接な連携のもとに日本の実情に即した的確な方法で製薬企業が therapeutic orphan の問題解決に向けて積極的に行動を開始すべき機は熟したと結論された。(8) 平成 10、11 年度の研究報告書、研究成果普及啓発事業、小児用医薬品全般の三項目に関する意見の収集を自由記述式で行った。熱心且つ貴重な意見が多数寄せられた。しかし小児薬物療法における医薬品の適正使用の目的を達成するために更なる努力が必要であることが判明した。(9) 製薬企業の社会

的使命について、米国及び日本のそれぞれ上位 10 社の売上高、経常利益、研究開発費、税制上の優遇措置、特許等について文献検索を行い、次いで米国及び日本製薬工業協会の資料等から収集し、日本製薬工業協会から直接に 10 項目について回答を受けた。他の業種との対比を行ない、製薬企業は社会的使命を果していないと結論した。(10) 小児医薬品調査研究班（日本小児科学会の 18 分科会の代表専門委員で組織）の 3 年の活動及び製薬企業と行政に対する要望を収集して纏めて記載した。

A. 研究目的

1. 非市販医薬品の使用に関する倫理的諸問題（松田一郎 分担研究者）

わが国の小児科臨床の現場で使用されている非市販医薬品、試薬、院内製剤について、その使用時の倫理的対応についてその実態を明確にするために調査した。

2. 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（辻本豪三 分担研究者）

ICH における小児臨床治験ガイダンス策定と連動して連動して、各国におけるガイドラインの作成、実際の治験フレームワークの構築が現実的な問題となってきた。本年は特に我が国に於ける今後の小児臨床治験開始に向けての体制構築の礎になるような情報収集を目的として研究を行った。

3. 小児医薬品に関する調査研究（藤村正哲 分担研究者）

本邦において新生児臨床で汎用されている未承認医薬品の内、優先的承認に結び付けるべき医薬品を選定し、外国における承認状況を調査し解決のための問題点を明確にすることを目的として研究を行った。

4. 医薬品の添付文書における子どもに関する記載内容についてのアンケート調査（森田修之 分担研究者）

小児等に投与されている医薬品の添付文書には、小児等に関し何らの情報も記載されていないもの、記載されていても表現が極めて曖昧なもの、あるいは厚生労働省の定めた記載要領に準拠していないものが多く、医療従事者は使用の判断に苦慮することが屢々である。そこで、添付文書の改善を

目的として、医師、薬剤師および製薬企業に対し添付文書における記載内容についての意識調査を行った。

5. 臨床薬理のデータの小児薬用量の検討（伊藤進 分担研究者）

薬物投与において、用法・用量の設定は新生児期においては対象児の在胎時期、出生体重や生後日齢の違いにより、薬物の用法・用量を決定する必要があるのが最も困難である。この問題を解決するために文献的調査を行った。

6. 製薬企業に対する小児の医療用医薬品の治験等に関する実態調査（大西鐘壽 主任研究者）

本邦の主要な製薬企業 64 社に対して、承認されている医薬品の品目数、小児疾患に使用する可能性のある品目数、治験を実施した品目数について調査を実施した。本邦における小児用の適応外使用医薬品の用法・用量の確立等を実現するための基礎資料を得ることを目的として研究を行なった。

7. 小児用医薬品に関する厚生労働省の施策に対する製薬企業の意見（大西鐘壽 主任研究者）

小児薬物療法が如何に等閑視されているかその実態が解明された。3 施策に対する製造販売している製薬企業側の意見と具体的な取り組みの現状を把握する。本邦における小児用の適応外使用医薬品の用法・用量の確立等を実現するための基礎資料を得ることを目的として研究を行なった。

8. 小児薬物療法における医薬品の適正使用の研究に対する製薬企業意見（大西鐘壽 主任研究者）

本邦の主要な製薬企業 64 社に対して、本研究課題に関する研究を一層推進するために（1）平成 10 と 11 年度の研究報告書、（2）平成 12 年 12

月 8 日の研究普及啓発事業（資料：本報告書の終
の頁参照、（3）小児用医薬品全般の三項目に関
する意見の収集を行い、

9. 製薬企業の社会的使命（大西鐘壽 主任研究者）

最近 3 年間で厚生省から種々の施策が打ち出され、現下の医薬品開発における申請主義の律速段階となっている最終的な解決の鍵を握っている製薬企業による積極的な取り組みに委ねられるようになった経緯から主任研究者の立場から製薬企業の社会的使命を明確にすることを目的として本研究課題に取り組んだ。

10. 小児医薬品調査研究班の活動と要望（大西鐘壽 主任研究者）

日本小児科学会の分科会から推薦された 18 名の専門代表委員で組織された小児医薬品調査研究班が取り組んだ研究を総括することを目的として調査を行なった。

B. 研究方法

1. 非市販医薬品の使用に関する倫理的諸問題

調査対象は小児病院、大学附属病院など 138 医療機関に調査用紙を送付し、IRB（施設内レビュー機関）、インフォームド・コンセント取得に際しての 19 項目の説明、および確認事項について、何処まで言及したかにつて、自己申告に基づいてその達成度（言及率）を評価した。

2. 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

ICH 小児臨床治験ガイダンス策定、その翻訳、更には Q & A 作成に協力すると共に、米国 PPRU との比較を行った。

3. 小児医薬品に関する調査研究

既に選定した優先順位の高い 12 種類の医薬品及び外国で発売され本邦で未発売で新生児医療に不可欠な医薬品について、外国文献等により調査した。

4. 医薬品の添付文書における子どもに関する記載内容についてのアンケート調査

全国の大学病院の小児科勤務医、香川・愛媛・岡山県の病院薬剤師および全国の主要製薬企業に対し、平成 12 年 11 月～12 月、記載内容が異なるそれぞれの医薬品について小児等に使用することへの考え、注目する添付文書記載項目、小児等への使用に関する記載のあり方、小児等への医薬品の適正使用を進めるための要望や意見等についてアンケート調査を行った。

5. 臨床薬理のデータの小児用量の検討

小児薬物療法において用法・用量を決定するために、平成 11 年度の中で絞り込まれた医薬品の新生児期に汎用されている医薬品の population pharmacokinetics の文献的資料を検討した。

6. 製薬企業に対する小児の医療用医薬品の治験等に関する実態調査

アンケート用紙を作成し製薬企業の医療用医薬品実態調査を行った。

7. 小児用医薬品に関する厚生労働省の施策に対する製薬企業の意見

医薬審第 107 号、研第 4 号医薬審研第 104 号、厚生省令第 51 号に対する意見と具体的な取り組みに関する収集と分析を行った。

8. 小児薬物療法における医薬品の適正使用の研究に対する製薬企業意見

平成 10、11 年度研究報告書、普及啓発事業の講演会、小児用医薬品全般に関する意見の収集と分析を行った。

9. 製薬企業の社会的使命

米国及び日本のそれぞれ上位 10 社の売上高、経常利益、研究開発費、税制上の優遇措置、特許等について文献及び米国・日本製薬工業協会の資料等から収集した。また日本製薬工業協会から直接に回答を受けた。

10. 小児医薬品調査研究班の活動と要望

製薬企業、為政者に対する要望、成就した事項、進行中の事項、今後取り組むべき事項、治験システム、松田メモについて意見を収集した。

C. 研究結果と D. 考案

1. 非市販医薬品の使用に関する倫理的諸問題

非市販医薬品の臨床使用に際して、それを審議する IRB、もしくはそれに相当する機関を有していると解答した 88 施設で、現在非市販医薬品を使用している総ての施設にそれが設置されているわけではないことが判明した。また、実際に審査機関の審査を受けて、使用している機関は 68 施設であり、30 施設はそうした審査を経ないで、小児科、もしくは担当医の判断のみで、非市販医薬品を使用している実体が浮かび上がってきた。しかし、2 年前の調査では、審査を受けていると答えた施設数が 41 施設しかなかったこと、僅か 2 年後の調査であることを考慮すると、約 50% の増加は評価できよう。インフォームド・コンセント取得時における説明事項、確認事項などについても、自己評価ではあるが、かなりの改善がみられた。2 年前の調査では 19 項目中 10 項目について言及している施設が最も多かったのに対し、今回は 16 項目について言及している施設が最も多いという結果を得た。また、19 項目中、50% 以上の言及率は 16 項目で、これも前回の 12 項目より増加していた。今回、説明に際して、文書を使用している施設は、81.6% に上ることが明らかになった。

2. 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

ICH 小児臨床治験ガイダンス (Clinical investigation of medicinal product in pediatric population) は平成 12 年 11 月の米国サンジエゴ ICH5 会議で最終調印された。報告者は HP (<http://pharmac.nch.go.jp/child.html>) を開設し、広く情報公開を行っている。

3. 小児医薬品に関する調査研究

外国で発売され本邦で未発売で新生児医療に不可欠な医薬品は 4 種類が挙げられた。これらについてその適応や用法・用量、添付文書の内容を表示した。我が国で未発売ないし未承認の原因は単に製薬企業が開発を手掛けないことによることが

明らかになった。

4. 医薬品の添付文書における子どもに関する記載内容についてのアンケート調査

小児等への医薬品の使用に対する考えは、医師・薬剤師・製薬企業間で違いが見られた。また、添付文書を作成する製薬企業間においても解釈に相違が見られ、統一されていなかった。「小児等に対する安全性は確立していない」の記載は医師の使用判断に殆ど影響せず、また、製薬企業は「用法・用量」の承認の有無を最も重要視していると推察された。このような各職種間、各個間における解釈の不統一は、添付文書における小児等への使用に関する情報が極めて少なく、それがため記載が曖昧となっていることによると考えられた。小児等への使用に関する多くのエビデンスを収集・解析し、その結果にもとづいて添付文書の記載内容を充実させていくことが、小児薬物療法における医薬品の適正使用の推進にとって極めて重要であり、そのためには、製薬企業、医療従事者および厚生労働省が一致協力して行う体制の構築が必要であると考えられた。

5. 臨床薬理のデータの小児薬用量の検討

小児期の PK/PD に関する文献検索の結果比較的良く研究されている抗生物質関係の論文が 23 編見出され、その後の検討で 22 編に絞られた。その内訳は、硫酸ゲンタマイシン (gentamicin sulfate) 10 編、塩酸バンコマイシン (vancomycin hydrochloride) 4 編、硫酸アミカシン (amikacin sulfate) 3 編、硫酸ネチルマイシン (netilmicin sulfate) 1 編、トブラマイシン (tobramycin) 1 編、塩酸セファゾプラム (cefazopran hydrochloride) 1 編、セフチゾキシムナトリウム (ceftizoxime sodium) 1 編、アモキシシリン (amoxicillin) 1 編であった。それらの医薬品について、第 23 版日本医薬品集 (2000) に記載されている新生児を含む小児に関する用法・用量および薬物動態の事項を検討するとともに、文献上の population pharmacokinetic parameter をまとめた。

6. 製薬企業に対する小児の医療用医薬品の治験

等に関する実態調査

国立大学附属病院と1総合病院、1小児病院における処方の実態調査結果と一致するものである。小児用医薬品の *therapeutic orphan* の問題に対する製薬企業の積極的な取り組みが切に望まれる。一方小児医療体制の貧困に起因する治験体制の極め付きの不備が挙げられる。病める小児のために治験システムの構築を可能にする小児医療の改善に向けて実のある施策の実施が切望される。

7. 小児用医薬品に関する厚生労働省の施策に対する製薬企業の意見

通達内容に対して現実には起こっている矛盾した事例指摘がされている。このような事例に対して早急に解決するために通達の内容と整合性のある具体的な手順を当該企業に示すべきである。必ずしも厚生労働省の担当部署が通達に基づいて一貫した指導がなされていないという事例が寄せられている。記述されている内容は極めて具体的且つ権威のある根拠を求めているので、条件が満たされていれば、今後このような指導は極力回避されるよう当局に強く要望したい。通達の内容に対する製薬企業の受け止めかたは概ね優遇措置として歓迎されている。

8. 小児薬物療法における医薬品の適正使用の研究に対する製薬企業意見

本邦における「小児用医薬品の置かれている理不尽な実情」並びに諸々の問題を解決するために製薬企業に何が求められているかについて、かなり理解が得られたと推察される。全体としては極めて有意義な画期的な会であったと評価されている。今後は、第1回の事業の成果をふまえて更なる進展が望まれる。小児の医療用医薬品の適応外使用に代表される *therapeutic orphan* の状況に陥りやすい理由、小児医薬品の治験体制の未熟性、それを支えるべき小児医療体制の目を覆いたくなるような脆弱性、小児の治験に伴う倫理的問題の困難性、薬価や審査の煩雑さと迅速性を含めた優遇措置の必要性、等についての多数の意見が寄せられた。

9. 製薬企業の社会的使命

製薬企業の経済活動、研究開発、税制上の優遇措置について、製薬企業の経営実態について、製薬企業の要望について、米国と我が国の製薬企業の小児用医薬品に対する根本的な姿勢の差異について、具体的な数値の裏付けのもとに製薬企業が非常に優遇されていることを証明した。

10. 小児医薬品調査研究班の活動と要望

各分科会の現在迄に実施された活動が細部にわたって報告された。各分科会が独自の問題を抱えて困惑している状況や問題点が明確になった。個々の問題については分科会ごとに記載されているので割愛した。

E. 結論

1. 非市販医薬品の使用に関する倫理的諸問題

非市販医薬品の臨床使用に関しては、しかるべき機関、学会などでガイドラインを決定し提示すれば、ほとんどの施設がそれに順して実施される可能性が強く示唆された。それには、IRB（もしくはそれに準ずる機関）を整備すること、その構成メンバーのあり方を定めること、小児科医の関与を論議すること、インフォームド・コンセント取得時の説明・確認内容を論議し、それを実行すること、年少児、年長児への対応を論議し、一定のコンセンサスを得ておくこと、などが今後の課題である。

2. 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

平成12年年11月ICH5において小児臨床治験ガイダンス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つつある。現実的な我が国の小児臨床治験システムの構築、小児臨床薬理の啓蒙普及が切に求められる。

3. 小児医薬品に関する調査研究

本邦において新生児に汎用されている重要でしかも未承認の医薬品になっている問題状態並びに外国において承認済で本邦において未発売でしか

も新生児医療に必須の医薬品が存在する問題を解消するには当該製薬企業に対して強力な啓蒙運動が不可欠であることが判明した。

4. 医薬品の添付文書における子どもに関する記載内容についてのアンケート調査

添付文書における小児等への記載を早急に医療従事者に分かりやすい表現にすることが求められる。さらに、小児等への使用に関する多くのエビデンスを収集し、解析し、その結果を基に添付文書の内容を充実させていくことが、小児薬物療法における医薬品の適正使用の推進のために極めて重要である。そのためには、製薬企業、医療従事者および厚生労働省が一致協力して行う体制の構築が必要であると考えられた。

5. 臨床薬理のデータの小児薬用量の検討

本邦における小児に関する添付文書の記載内容を、日常臨床に合致する記載にするように努力するとともに、生体内代謝に人種差のない医薬品に関しては、用法・用量の項に諸外国の文献から得られた推奨投与量の記載、薬物動態の項に有効血中濃度、クリアランスや分布容積について文献的データを記載することが望ましいと思われた。

6. 製薬企業に対する小児の医療用医薬品の治験等に関する実態調査

日常的に汎用されている一般的な小児用医薬品について効能・効果や用法・用量を確立する努力を怠り、副作用や安全性等の使用上の注意に関する実体を明確にしないまま長年にわたって放置して来た事実が製薬企業の側から寄せられた資料により裏付けられた。

7. 小児用医薬品に関する厚生労働省の施策に対する製薬企業の意見

厚生労働省の通達内容は具体的且つ明確である故、製薬企業からの提出書類がそれらの要件を満たしている場合は可及的速やかに承認されるよう製薬企業から要望があった。

8. 小児薬物療法における医薬品の適正使用の研究に対する製薬企業の意見

小児薬物療法の現状認識を促す目的で研究報告

書の配布、普及啓発事業、当該事項に関する意見を収集を行なった。所期の目的は達成された。

9. 製薬企業の社会的使命

行政による小児用の適応外使用医薬品の問題解決に向けて種々の施策が打ち出された今、他業種と比べ経済的に非常に恵まれた条件にある本邦の製薬企業は小児の適応外使用医薬品等の問題解決に向けて積極的に取り組む社会的使命を果たす機は熟したと結論される。

10. 小児医薬品調査研究班の活動と要望

研究の進捗状況は分科会の間でばらつきが大きく、一方では、日本未熟児新生児学会のように新生児臨床薬理ネットワークを構築して、実際に取り組み始めている分科会や日本小児循環器学会のように要望書（適応追加）ならびに関係資料を提出し現在審査準備中、関係資料提出、要望書（適応追加）提出、学術委員会にて治療薬ガイドライン作成終了ないし治療薬ガイドライン作成中の分科会がある。他方では、分科会の会員に啓蒙の段階の分科会がある。今後さらなる努力が求められる。

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）

平成12年度分担研究報告書

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（北海道医療大学大学院 教授、江津湖療育園 施設長）

研究要旨 平成10年度の調査研究から、僅か2年しか経っていないが、今回の調査で明らかになったことは、非市販医薬品の使用施設数が73から98と増加したこと、倫理的対応についても大きい改善が見られたことである。但し、まだ問題が残っていることも事実である。例えば、非市販医薬品の臨床使用に際して、それを審議するIRBのような機関を有していると解答した88施設で、現在非市販医薬品を使用している総ての施設にそれが設置されているわけではないこと、また実際に審査機関の審査を受けて、使用している機関は68施設であり、30施設はそうした審査を経ないで、小児科、もしくは担当医の判断のみで、非市販医薬品を使用している実体が浮かび上がってきたことである。しかし、前回の調査で審査を受けていると答えた施設数が41施設でしかなかったこと、僅か2年後の調査であることを考慮すると、この約50%の増加は評価できよう。インフォームド・コンセント取得時における説明事項、確認事項などについても、自己評価ではあるが、かなりの改善がみられた。前回は19項目中10項目について言及している施設がもっとも多かったのに対し、今回は16項目について言及している施設がもっとも多いという結果を得た。また、19項目中、50%以上の言及率は16項目で、これも前回の12項目より増加していた。今回、説明に際して、文書を使用している施設は、81.6%に上ることが明らかになった。以上のことから、非市販医薬品の臨床使用に関しては、しかるべき機関、学会などでガイドラインを決め、それに従うことを求めれば、ほとんどの施設がそれに従う可能性が強く示唆された。それには、IRB（もしくはそれに準ずる機関）を整備すること、その構成メンバーのあり方を定めること、小児科医の関与を論議すること、インフォームド・コンセント取得時の説明・確認内容を論議し、それを実行すること、年少児、年長児への対応を論議し、一定のコンセンサスを得ておくこと、などが今後の課題である。

A. 研究目的

小児科医は、頻度はそれほど多くなくても、特別な疾患、例えば遺伝性疾患の治療のために、非市販の医薬品、試薬、院内製剤などを使用せざるを得ない場合に、またはそう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、患者数の多い疾患の治療薬なら、また医薬品として開発することが会社の利益に直結する場合

は、製薬会社も医薬品として開発し、臨床試験を経て、安全性、有効性を確認し、製造申請、販売申請にまで漕ぎ着くことが可能であるが、そうでない場合は、仮に臨床的に不可欠の薬剤でも、非市販薬として医師の責任のもとで使用せざるをえない。他に、方法論としては、orphan drugとして開発する道も開かれており、事実過去数年間に、高アンモニア血症の治療薬であるアルギニン製剤、

Gaucher 病治療薬であるグルコセレブロシダーゼ製剤などが市販医薬品として開発、承認された経過がある。しかし、いずれも製薬を担当した会社が各薬剤の開発、臨床応用に興味をもったからで、そうでなければ、いつまでも非市販薬としての地位に甘んじる以外、有効な手段は見出せないのが現状である。今回の調査対象になった医薬品のなかには、一部、外国で市販薬として開発され、実際臨床に処方されている医薬品も含まれ、主治医の責任で個人輸入し使用している薬品もある。だが、使用されている薬剤の多くは、有効性、安全性に関して、他の市販薬のように、十分な検定・評価を受けていない。したがって、それらの臨床使用に際しては、患者の便益を守り、リスクを避けるために慎重な対応、配慮が求められる。

本研究の最初の調査は平成 10 年で、この時、各大学医療機関小児科、及び小児病院にアンケート用紙を送り、非市販薬使用の実体と、その使用機関での倫理的対応について調査した¹⁾。今回、再度同様のアンケート調査を行い、各医療施設での対応が、短期間にどのように変化したかを調査した。

B. 研究方法

全国の医学部付属病院、及び医科大学付属病院の小児科、小児病院など 138 医療機関を対象に調査用紙を送り、添付した表に示した項目について調査した。またインフォームドコンセント取得に際しての説明事項については、今回は自己申告に従いその言及率（達成度）を評価した。

C. 研究結果

1) 138 医療施設のうち 132 の施設 (97.0%)から回答をえた。このうち非市販医薬品を使用している機関は 98 (74.2%)あった。

1) 施設内部に、治験委員会など非市販薬品の臨床使用を審議する委員会を「もっている」と答えたのは 88 (89.8%)施設、「もっていない」と答えたのは 10 (7.4%)施設、回答が得られな

ったのは 38 (27.9%)施設であった。

1) 審査委員会について

3-1) 審査する委員会の名称について尋ねたところ、治験（審査）委員会が 60.9%、IRB が 21.6%、倫理委員会が 20.5%、他に、薬事委員会、医学研究審査会、臨床研究審査会などの名称があげられた。此処での問題は、非市販薬品の使用をどう位置付けているかということであるが、多くの場合、治験と同格、もしくは臨床研究とした位置付けで対応していることが判明した。

3-2) 委員会の構成メンバー数は、10 から 12 名と答えた施設は 37 (44%) で最も多く、その他、5 名以下のメンバーで構成している施設が 1 (2.2%)、20 名以上のメンバーで構成している施設が 1 (2.2%) であった。

3-3) 委員の中に小児科医がいると答えた施設は、88 施設中 34 (38.6%) 施設、いないと答えた施設は 50 (56.8%) 施設であった。

3-4) 小児科医が欠席時に、小児に使う医薬品の審議を行うことがあるか、という質問にたいして、有効回答は僅かに 32 (36.3%)施設からしか得られなかったが、このうち 21 (65.5%)施設は「審議することはない」と答え、11 (32.4%)施設は「ある」と答えた。

3-5) 特に小児科患者を対象とする場合、小児科医を委員会に加えるか、否かを尋ねたところ、有効回答は 48 (54.5%) 施設から得られ、このうち 16 (33.3%)施設は「はい」と回答し、32 (66.6%)施設は「いいえ」と回答した。以上 2 項目の回答から、小児科で使用する薬剤について、どのように対応すべきかをポリシーとして決めている施設はまだ少ないという印象を強く受けた。

3-6) 親の代表を、委員会に加えているか、という質問に対しては、有効回答は 48 施設から得られ、うち 1 施設のみが「加えている」と回答した。

- 3-7) 委員会に看護婦が参加しているか、という質問に対して、88 の施設のうち 52 (59.1%) 施設が参加している、と答え、34 (38.6%) が参加していないと、答えた。2 施設からは回答が得られなかった。
- 3-8) 委員会に薬剤師を参加させているか、否かを尋ねたところ、88 施設のうち 84 の施設から有効回答を得ることができた。このうち、74 (88.1%)施設で薬剤師が参加し、10 (11.9%)の施設では参加を認めていなかった。入っていない施設は、その多くが3-1での質問で倫理委員会と答えた施設であり、治験委員会を別に持っている可能性が示唆された。
- 3-9) 委員会に非医療関係者が参加しているか、という質問に、88 施設のうち 85 施設から有効回答が得られ、このうち 75 (88.2%)施設が「参加している」と答え、10 (11.8%)施設が「いいえ」と答えた。この場合も、非市販薬品の使用審査は倫理委員会で行っていると答えた施設が多く、実際の治験審査では非医療従事者が参加している可能性を否定する結果ではないと考えている。また、非医療関係者の参加人数は2から3人が、全体の68.0%を占めていた。
- 3-10) 非市販医薬品を実際に使用している 98 施設に、実際に使用前に施設内審議委員会 (IRB その他) に申請し、審議を受けているかどうかを、尋ねたところ、有効回答がえられたのは 80 (81.6%)施設からで、このうち「はい」と回答した施設は 68 (85.0%)であった。別の表現をすれば、98 施設中 30 施設、つまり約 30%の施設は審議会にかけずに非市販医薬品を臨床使用していることになる。
- 1) 小児への非市販医薬品使用時の同意・承諾について
- 4-1) 小児を対象とした非市販医薬品の使用に際して、親権者からの署名入りの同意書 (インフォームド・コンセント) を得ていますか、という質問に対して、98 施設のうち 90 (91.8%)施設が「得ている」と回答し、3 (3.1%)施設が「得ていない」と回答し、5 (5.1%)施設が回答を保留した。
- 4-2) 対象小児が年長者 (16 歳以上) の場合、非市販医薬品服用者本人からの同意書は署名入りか、否かを尋ねたところ、98 施設のうち 56 (57.1%)施設が署名入りの同意書を得ていると答え、33(33.7%)の施設が得ていないと答えた。9 (9.2%)施設は答えを保留した。
- 4-3) 年少者では親権者の同意に加えて、小児からの同意を得ているかを尋ねたところ、98 施設のうち 31 (31.6%)の施設が同意を得ていると答え、57 (58.2%)施設が同意を得ていないと答え、10 (10.2%)施設が答えを保留した。
- 4-4) 年少者の場合、同意書は本人の署名入りか、否かを質問したところ、98 施設のうち、15 (15.3%)施設が署名入りの同意書を得ている解答し、67 (68.4%)が得ていないと解答した。16 (16.3%)が回答を保留した。
- 4-5) 年長者でも親権者の許可が必要と思うか、という質問には 98 施設中、90 (91.8%)の施設が必要と答え、不必要と答えたのは僅かに 2 (2.0%)施設、答えを保留したのは 6 (6.1%) 施設であった。
- 4-6) 本人の同意のみで治療が可能と思われる年齢について尋ねたところ、15~16 歳以上と答えたのは 8 (8.1%)施設、18 歳以上と答えたのは 48 (49%)施設、20 歳以上と答えたのは 27 (27.6%)施設であった。他に、10 歳、12 歳でも可能と答えた施設がそれぞれ 2、4 施設あった。
- 1) 非市販薬品の投与する前の情報提供及び確認作業
- 5-1) 非市販医薬品の臨床使用に際して、患者に与える情報をあらかじめ項目として設定

- していますか、と尋ねたところ、98 施設中、64 (65.3%)施設が「設定している」と回答し、30 (30.6%)施設が「設定していない」、と回答し、4 (4.1%)施設からは回答が得られなかった。
- 5-2) 前問の答えで、説明項目を決めていないと答えた 30 施設について、誰が説明内容を決めているかを質問したところ、主治医と答えた施設が 17 (56.7%)、科長（教授）と答えた施設が 3 (10.0%)で、その他の方法を採用している、もしくは一定しないと答えたのが 8(26.7%)施設、医局長と答えたのが 1(3.3%)施設、回答が得られなかったのが 3 (3.3%)施設であった。
- 5-3) 5-1 の問いで、説明項目を決めていないと答えた施設に、説明時の内容（項目）を記録しているか、否かを尋ねたところ、30 施設のうち 28 (93.3%)施設が「記録している」と回答し、(0.7%)施設が「いいえ」と回答した。1 施設からは回答が得られなかった。
- 5-4) 患者への情報提供に際し、文書を使用しているか、否かを質問したところ、98 施設中、80 (81.6%)施設が「文書を使用している」と答え、13 (13.3%)施設が「していない」と回答した。5 (5.1%)施設からは回答が得られなかった。
- 5-5) 小児でもわかる言葉で説明することを義務づけているか、との質問に対して、98 施設中、30 (30.6%)施設が「義務付けている」と回答し、48 (49.0%)施設が「いない」と回答し、20 (20.4%)施設からは回答が得られなかった。
- 5-6) 有害事象が起きたときの対応を具体的に決め、それを患者に伝えているか、との問いに対して、98 施設中、58 (59.2%)施設が「伝えている」と答え、36 (36.7%)施設が「いいえ」と答え、4 (4.1%)施設からは回答が得られなかった。
- 5-7) 治療費は誰が負担するか、伝えているか、との質問に対して、98 施設中、41(41.8%)が「伝えている」と回答し、10(10.2%)施設が「いいえ」と答え、47(48%)施設からは回答が得られなかった。
- 5-8) 有害事象が発生した場合に備え、賠償について話し合いをしているか、との質問に対して、98 施設中、29 (29.5%)施設が「はい」と答え、19 (19.8%)が「いいえ」と答え、48 (49.0%)施設からは回答が得られなかった。
- 5-9) 有害事象が起きた場合、誰が、どのような方法で救済するのか、その計画について尋ねる主旨で質問したが、設問の仕方が不備で、解析可能な回答は得られなかった。
- 5-10) 投与量などの情報の入手方法について質問したところ、98 施設中 62 (63.3%)施設が、医学ジャーナルをその情報源として挙げ、16 (16.3%)施設は学会報告、その他を挙げた、20 (20.4%)からは回答が得られなかった。
- 1) 非市販医薬品投与にあたり、患者及びその家族に説明すべき項目、また確認すべき項目を 19 挙げ、それらについての言及率（達成度）について、各 98 施設に自己評価を依頼した。
- 6-1) 19 項目中、5 項目にしか言及していないと答えた施設が 1 (1.0%)、9 項目について言及していると答えた施設が 1 (1%)、10 項目について言及していると答えた施設が 1 (1.0%)、以下、言及している項目数と施設数の関係は、11 項目を挙げているのが 3 (3.1%)施設、12 項目を挙げているのが 4 (4.1%)施設、13 項目を挙げているのが 8 (8.2%)施設、14 項目を挙げているのが 9 (9.2%)施設、15 項目を挙げているのが 13 (13.3%)施設、16 項目を挙げているのが 20 (20.4%)施設、17 項目を挙げているのが 12 (12.2%)施設、18 項目を挙げているのが 14 (14.3%)施設、19 項目を挙げているのが 7 (7.1%)施設、回答が得られなかった施設は僅かに 5 (5.1%)であった。(図 1)

6-2) 各項目別に、報告のあった 93 施設について言及率（達成度）を、表 1 に示した。最も言及率の低かった項目は、予想されない副作用発生時の対応についての説明項目で

24 (25.8%)施設、次いで未成年者からの承諾書での署名に関する項目で 38 (40.9%)、薬剤使用の責任（被害賠償）の項目で 45 (48.4%)で、他は全て 50%以上の達成度を示した。

図 1. 説明・確認項目の言及率（1998 年, 2000 年）

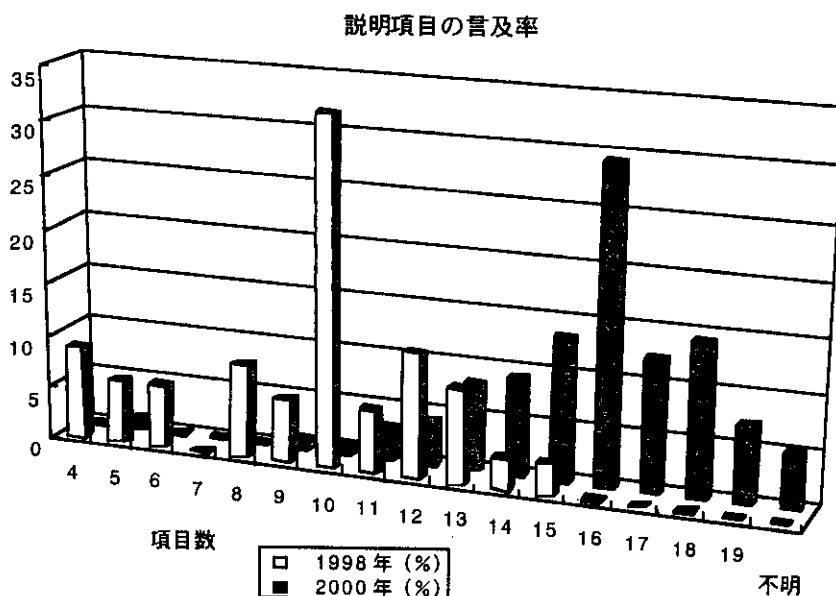


表 1. 医療—患者間で交わされる同意書での説明、確認項目

| | 1998 年 (%) | 2000 年 (%) |
|-----------------------------------|------------|------------|
| 薬剤の種類と品質の説明（未承認薬、輸入薬、院内製剤） | 61.9 | 98.9 |
| 薬剤の使用目的 | 88.2 | 100.0 |
| 薬剤の使用法 | 76.4 | 100.0 |
| 予想される効果 | 97.2 | 100.0 |
| 予想される副作用（有害事象） | 91.2 | 100.0 |
| 予想されない副作用発生時の対応（本人、幼弱な兄弟姉妹の誤飲など） | 32.3 | 25.8 |
| 薬剤の費用 | 8.8 | 80.6 |
| 薬剤使用の責任（被害賠償） | 14.7 | 48.4 |
| 他の治療法の有無や新しい情報 | 41.2 | 86.0 |
| 同意しなくても不利益を受けないこと | 61.8 | 92.5 |
| 同意しても中止を申しでられること | 79.4 | 94.6 |
| 医師の判断による服薬中止の可能性 | 29.4 | 89.2 |
| 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） | 5.9 | 69.9 |
| 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 | 44.1 | 70.5 |
| 自由意思で服薬することの確認 | 26.5 | 72.0 |
| 親権者または後見人の同意署名欄 | 100.0 | 96.8 |
| 未成年者の承諾署名欄 | 23.5 | 40.9 |
| 説明医師の署名欄 | 88.2 | 94.6 |
| 責任医師の確認 | 85.3 | 76.3 |

D. 考察

今回、2000年の回答率97.0%は、前回1998年の回答率79.0%を大きく上回る数値であった。このことは最近、学会を始め様々な活動を通じて多くの小児医の関心が高まってきたためと解釈できよう。また前回は138施設中73(67.0%)の施設が非市販薬を使用していたのに対し、今回は98(74.2%)の施設が使用していると解答した。2年間に25施設増加した。非市販薬品の使用に関して、施設内の審査委員会を持っていると答えた施設は88(89.8%)で、実際に非市販薬品を使用している施設のすべてが審査委員会を有していない実体が明らかになった。そのなかでも審査を受けている施設は68(85.0%)施設であった。この数値は、前回の41(56.2%)を上回っているものの、別の表現をすれば、現在、30(30.6%)施設は院内の審議機関を経ないで使用していることを意味している。治験委員会など非市販薬品の使用を審議する委員会をもっている施設は88施設あるという報告を考慮すると、審議委員会がないので、そうした審議が受けられないというのではなく、他の事情で、場合によっては、その必要性を認識していないために無審査で使用している可能性が高い。院内の審査委の構成メンバーについては、それぞれの施設が独自に決めることであるが、小児科患者に対しての投薬であるのに、小児科医が委員会に関与しないと答えた施設が多かったのは意外であった。それは、審査委員会の中立性を保つ目的があつたのことかと思うが、文書だけで審査するのではなく、小児科医を同席させ、説明する機会を与えるべきであろう。こうした問題は将来小児科患者に使用する医薬品についての審査会はどうあるべきかを述べたガイドライン(ポリシー)が必要であるという印象を強く受けた。看護師、薬剤師が委員会メンバーに加わっている施設も意外と少ない印象を受けた。親を代表するメンバーが加わっている施設はわずかに1施設のみであった。このことは現在の日本の国情を考えると、十分に考えられることで、今後どうするか、アメ

リカやヨーロッパでの、審査委員会のあり方なども参考にして判断すべきことのように思われる。非医療職のメンバーの参加については88.2%の施設が、それを実施しており、好感がもてた。

年齢が何歳になったら、本人自身からのインフォームド・コンセントのみで、医療行為(治験、非市販医薬品使用など)が可能と考えるかを、質問した結果、18歳以上と答えたのがもっとも多く、49%、20歳以上と答えたのが次で、27%であった。また、年長者でも親権者の承諾が必要と答えたのは91.8%であった。これらの結果を総合すると、アメリカ、ヨーロッパのように、7歳から16歳まではインフォームド・アセントをとり、さらに親権者からはインフォームド・コンセント(パーミッション)、16歳以上からは本人からのインフォームド・コンセントのみで医療行為が可能という図式は生まれてこない^{2, 3)}。日本では、18歳もしくは20歳にならないと、医療に関して、本人の自己決定権は認めないということになるが、この問題については広くパブリックコメントを求めなくてよいのかという疑問が残る。幸い、今回のICH E11では、この問題に関して、特に年齢については言及していないし、各国での見解を尊重する姿勢をとっている⁴⁾。今後、論議すべき問題であることは間違いない⁵⁾。年少者からのインフォームド・アセントをとるべきである、それもICH E11に強く関与したスピルバーグ教授が主張する「署名入りであるべきという見解」に対しても、今後、検討する必要がある。今回の調査で見る限り、最後に示すように、この問題は日本ではまだ一般的な見解とはいえないかもしれない。

実際、インフォームド・コンセントを取得する場合、65.2%の施設がその説明事項、確認事項を設定して実行していると答えているのに対して、30.0%は設定していないと答えたが、その30施設のうち、28施設が説明内容を記録していると答え、全体としてかなりの施設(82/98)が望ましい対応をしていることがわかった。また、98

施設中、81.6%の施設が文書による説明を併用していることが明らかになった。どこまで十分に施行しているかという問題に対して、1) 各施設で19項目中何%達成しているか、という計算と、2) 各項目中、達成度の高い、もしくは低い項目は何か、について集計し、さらに前回の調査結果と比較した。前回は、実際に患者との間で取り交わしたインフォームド・コンセントについて、一つ一つ分析したが、今回は各自の施設での自己解析に委ねたので、必ずしも正確な比較調査とはいえないが、傾向を知ることは可能と判断した。

その結果、図1に見るように、前回の調査では19項目中10項目について説明・確認していた施設が最も多かったのに対して、今回の調査では、19項目中16項目について言及していると答えた施設が最も多く、全体として明らかに項目数が増加していることが認められた。中には19項目総てについて説明または確認していると答えた施設が、7施設あった。前回は皆無であったことを考えると信じられないほどの好成績であった。また、19項目中、どの項目について説明・確認がされているか、をみたところ、表1に示したように、総ての項目で前回の調査結果を上回る解答を得た。50%に満たない項目は3項目で、予想されない副作用発生の場合の対応、未成年者からの署名入りの同意書、被害賠償などの項目についてであった。

今後の対応として、非市販医薬品の投薬に関し

ても、治験と同様の審査体制をとること、また市販後調査と同じく、フォローアップ体制をとるべきことなどを、ガイドラインの形での制定するべきであろう。

参考文献

- 1) 松田一郎：小児科領域における非市販医薬品に関する調査と倫理的対応、厚生省科学研究。厚生省医薬安全総合事業、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 pp.19—25、1999、平成11年度報告 pp.7—12、2000。
- 2) APA. Guideline for ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatrics. *Pediatrics* 60: 91-101, 1977.
- 3) 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)
- 4) ICH E11 :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について。医薬審 第1334号、平成12年12月15日。
- 5) 松田一郎：思春期の価値観と医療問題。小児科診療 64: 1-6, 2000。

非市販薬の臨床使用に際しての倫理的対応についての調査

(平成12年7月1日現在の状況でご回答ください)

病 院 名： _____ 科 名： _____

記載者名： _____

当てはまる回答を○で囲んで下さい

1. あなたの医療施設では非市販医薬品を臨床に使用していますか？

- a) はい b) いいえ

“a) はい”とお答えの方は 2 へ、
“b) いいえ”とお答えの方は 有難うございました。同封の返信用封筒に
この調査票を入れて投函してください。ご協力有難うございました。

2. あなたの医療施設内に IRB (Institutional Review Board), または治験委員会などの非市販医薬品の臨床使用を審議する委員会がありますか

- a) はい b) いいえ

“a) はい”とお答えの方は 3 へ、
“b) いいえ”とお答えの方は 4 へお進みください。

3. それでは、あなたの医療施設内の非市販医薬品の臨床使用を審議する委員会

(IRB(Institutional Review Board), または治験委員会等) についてお伺いたします

3-1. その名称はなんですか？

- a) IRB (Institutional Review Board) b) 治験委員会
c) その他 (_____)

3-2. IRB 等の構成メンバーは全部で何名ですか？

- a) 2名 f) 7名 k) 12名 p) 17名 u) 22名
b) 3名 g) 8名 l) 13名 q) 18名 v) 23名
c) 4名 h) 9名 m) 14名 r) 19名 w) 24名
d) 5名 i) 10名 n) 15名 s) 20名 x) 25名
e) 6名 j) 11名 o) 16名 t) 21名 y) その他 (名)

3-3. その構成メンバーには、小児科医が入っていますか？

- a) はい b) いいえ

“a) はい”とお答えの方は 3-3-1 → 3-4 へとお進み下さい。
“b) いいえ”とお答えの方は 3-3-2 → 3-3-3 → 3-4 へお進みください。

3-3-1. 時には、小児科医がメンバー入らないで(欠席等)、小児を対象とした医薬品使用に関する審議をすることがありますか？ a) はい b) いいえ

3-3-2. “小児”を審査する場合には 小児科医がメンバーに加わりますか？

- a) はい b) いいえ

3-3-3. “小児”を審査する場合には 親の会の代表者がメンバーに加わりますか？

- a) はい b) いいえ