

表2(5). トブラマイシン

人数	対象		投与方法	解析法		推奨投与量	有効血中濃度 (mg/L)
	在胎(w)	出生体重(g)		生後週数	解析ソフト		
470	31.5(23-42)	1530(485-5245)	1週以内 ≤32, 4mg/kg, 48hr 32~37, 4mg/kg, 36hr (version 4) 37<, 4mg/kg, 24hr (iv, 30min)	NONMEM	One-	≤32, 4mg/kg, 48hr 32~37, 4mg/kg, 36hr 37<, 4mg/kg, 24hr (iv, 30min)	ピーク、5-10 トランプ、<2

de Hoog M et al. Tobramycin population pharmacokinetics in neonates. Clin Pharmacol Ther 1997; 62: 392-9.

表2(6). 塩酸セフトゾプラシ

人数	対象		投与方法	解析法		ポピュレーション・パラメータ		条件	
	在胎(w)	生後日数		体重(kg)	解析ソフト	モデル	クリアランス(L/hr)		分布容積(L)
42	38.5 ± 2.83	7.3 ± 7.88	3.09 ± 0.733	20mg/kg	NONMEM	One-	0.623*0.0452*WT ^(1,75)	0.455*WT	生後日数1日以下
正期:34、低体重:8			静注:29、点滴静注(330min):13				0.0452*WT ^(1,75)	0.455*WT	生後日数2日以上

()は乗数
Sakurai Y et al. Pharmacokinetic analysis of ceftazidime in neonatal infection: population pharmacokinetics using NONMEM. Jpn J Antibiot 1999; 52: 16-23.

表2(7). セフトゾキシムナトリウム

人数	対象		投与方法	解析法		ポピュレーション・パラメータ		有効血中濃度
	在胎(w)	出生体重(kg)		生後日数	使用ソフト	モデル	クリアランス (mL/kg/hr)	
22(<1.6kg)	30.1 ± 0.6	1.25 ± 0.05	0.86 ± 0.23	25mg/kg, 12hr NONMEM	One-	38.1 ± 4.43	534 ± 41.3	8 μg/mL 以上
28(>1.6kg)	34.2 ± 0.32	2.18 ± 0.07	0.93 ± 0.32	(iv 30min) (version 2)		27.1 ± 2.04	333 ± 16.2	

Mean ± SE Mean ± SE

Karna P et al. Population pharmacokinetics of ceftizoxime in premature newborns. Dev Pharmacol Ther 1993; 20: 135-43.

表2(8). アモキシシリン

人数	対象		投与方法	解析法		ポピュレーション・パラメータ		併用薬
	在胎(w)	出生体重(g)		生後日数	使用ソフト	モデル	クリアランス(L/hr)	
40	32未満	1500未満	1	50mg/kg (iv, NONMEM One- and push, 2-3min) (version 4.2)	two-	0.000610*WT(g)	0.678	GM (+)
						0.000805*WT(g)	0.678	GM (-)

Charles BG et al. Population pharmacokinetics of intravenous amoxicillin in very low birth weight infants. J Pharm Sci 1997; 86: 1288-92.

表3. 塩酸バンコマイシンの薬物動態パラメータの欧米と本邦の比較

Estimates of vancomycin pharmacokinetic parameters from previous studies in neonates and young infants

Reference	No	PCA (weeks)	PNA (days)	CL (l/h/kg)	Volume (l/kg)	Factors affecting CL	Factors affecting V	Data analysis
8	44	27-44	2-63	*0.06-0.08	0.56	Weight, PCA	Weight	Multiple linear regression
9	16	27-36	7-43	0.073 l/h	0.53	Weight, BSA, PCA	Weight, BSA, PCA	Linear regression
10	11	29-48	7-70	0.032-0.48 l/h	0.44-2.5 (l)	PCA, weight, creatinine	Weight	Multiple linear regression
11	17	34-61	8-198	0.055-0.21	0.33-0.81	PCA	None	Linear regression
12	23	26-46	6-102	0.019-0.19	0.41-0.73	PCA, weight, GA, PNA	Weight, PCA, BSA	Linear regression
13	20	25-41	NS	NS	0.69	PCA, weight, creatinine	None	Non-linear regression
14	13	30-56	13-183	0.018-0.21	0.25-0.81	PCA, weight, PNA	None	Linear regression
17	13	26-36	4-17	0.022-0.067	0.46-0.55	Creatinine	None	Linear regression
18	192	NS	1-73	0.063 (x 0.455 dop) (x 0.656 GA<32)	0.50	Weight, GA, dopamine	Weight	Population (NONMEM)
19	21	NS	NS	0.9-1.8 (l/h/1.73m ²)	0.69-0.74	NS	NS	

*Mean results from three patient groups.

PCA = postconceptual age; PNA = postnatal age; CL = clearance; V = volume of distribution; BSA = body surface area; NS = not stated; dop = concurrent use of dopamine; GA<32 = gestational age <32 weeks.

本邦塩酸バンコマイシンの添付文書記載データのまとめ

No	PCA (weeks)	PNA (days)	CL (L/kg/hr)	V (l/kg)
10	25-43	10-40	0.0456 (0.0169-0.0617)	0.52 (0.212-0.0908)

(石関しのぶほか. 日児誌 1996; 100: 633)

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）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

（分担研究者）大西鐘壽（香川医科大学小児科 教授）

研究要旨 本邦の製薬企業 64 社に小児の医療用医薬品とその治験等に関する実態調査を依頼し 52 社から回答を得た。承認されている医薬品の品目数は 3477、小児疾患に使用する可能性のある品目数は 2410、小児疾患に対する適応承認を受けるために治験を実施した品目数は 217、小児疾患に対する用法・用量を確立するために治験を実施した品目数は 151、小児疾患に適応（効能・効果）承認のための治験中及び実施予定の医薬品はそれぞれ 23 と 18、小児疾患の稀少疾病用医薬品の承認を受けた医薬品の品目数は 14、小児疾患の希少疾病用医薬品の治験中の品目数は 4 であった。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。

研究協力者

伊藤 進 香川医科大学小児科・講師
磯部健一 香川医科大学母子センター・講師
今井正, 難波正則, 河田興, 岡田仁, 柴崎三郎
香川医科大学小児科・助手
日下 隆 香川医科大学母子センター・助手
大久保賢介, 長野恵子, 大西喜久子
香川医科大学小児科

の実態を明らかにし、製薬企業の小児用医薬品に対する意識を高めると同時に今後の小児用の適応外使用医薬品の問題解決に資するために調査を行った。

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、小児疾患に対する適応承認を受けるために治験を実施した品目数、小児疾患に対する用法・用量を確立するために治験を実施した品目数、また、小児の適応外使用医薬品の問題解決に必要な資料を収集する目的で、小児疾患に適応（効能・効果）承認のための治験中の医薬品及び実施予定の医薬品、小児疾患の希少疾病用医薬品の承認を受けた医薬品、治験中の小児疾患の希少疾病用医薬品について調査を実施した。

以上の調査により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った。

A. 研究目的

4 国公立大学附属病院、1 総合病院、1 小児病院において 1 年間に小児等〔未熟児、新生児（0～28 日）、乳児（29 日～2 歳未満）、幼児（2～6 歳）小児（6～15 歳未満）と定義し、これらを一括する場合は小児等という〕に使用された医療用医薬品（以下医薬品と記す）について、添付文書における小児等への使用に関する記載を調査した結果、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。そこで医薬品を製造販売している各製薬企業側から見た小児医薬品の治験

B. 研究方法

下記のアンケート用紙を作成し本邦の主要な製薬企業 66 社に送付し回答を依頼した。

貴社の医療用医薬品についてお教え下さい

1) 貴社の医療用医薬品の種類

総計 品目

2) 小児に使用する可能性のある貴社の医薬品の種類

総計 品目

○医薬品名を列記して下さい ()

3) 小児疾患に適応 (効能・効果) の治験を実施された医薬品

総計 品目

○医薬品名を列記して下さい ()

4) 小児の用法・用量の治験を実施された医薬品

総計 品目

○医薬品名を列記して下さい ()

5) 現在治験中の小児疾患に適応 (効能・効果) の医薬品

総計 品目

○医薬品名を列記して下さい ()

6) 将来治験の実施を行う予定の医薬品の種類

総計 品目

○医薬品名を列記して下さい ()

7) 小児疾患の orphan drug の承認を受けた医薬品

総計 品目

○医薬品名を列記して下さい ()

8) 小児疾患の orphan drug の治験中の医薬品

総計 品目

○医薬品名を列記して下さい ()

C. 研究結果と D. 考察

本邦の主要な製薬企業 66 社に送付し、今回の調査対象として該当しない企業を除外し、最終的に研究対象を製薬企業 64 社に決定した。その内、回答を寄せられた企業は 52 社 (回収率 81%) であった。回収率が低かった理由は依頼から締め切り迄 2 週間と短期間であったことと、支店等を経由して依頼したため製薬企業によっては連絡が円滑に行われなかったと推察される。

「貴社の医療用医薬品についてお教え下さい」に対する回答は表の如くであった。医薬品数 (品

目数) は表の左端から 2 番目の欄に列記した。その総数は 3,477 品目であった。その中で小児疾患へ使用される可能性のある医薬品数は 2,371 品目で 68.2% を占めていた。最初の回答でこの欄に記載がなかった企業が 3 社あった。直接に担当者と連絡を取り情報の提供をうけた。殆どの医薬品が小児に使用される可能性があることが証明された。これは既に 4 国公立大学附属病院と 1 総合病院、1 小児病院における処方の実態調査結果¹⁾ と一致するものである。しかしながら、小児疾患への適応取得のための治験が実施された医薬品は 217 品目で、実際に使用されている医薬品の 9.1% に過ぎないことが判明した。更に、小児疾患への適応は取得されていても、小児への用法・用量の治験が実施されたものは 149 品目で 68.7% に過ぎなかった。

小児疾患に対し代替可能な医薬品が存在しなければ、添付文書に記載されるべき小児等に関する情報が欠落した状況下で、小児科医のみならず小児を対象とする総ての診療科の医師は止むなく適応外使用せざるを得ないのである。しかも、適応外使用の売上げといえども製薬企業の収益となっているのも紛れもない事実である。その上、適応外使用であるため市販後調査の対象とならず、効能・効果や用法・用量の確立に役立っていないのである。本邦におけるこのような小児への適応外使用の資料をこの問題解決に活用する確かな施策が望まれる。製薬企業のアンケート調査で、審査基準が徒に煩雑でしかも一貫性のない厳さと諸外国に比べ審査に長時間を要し、その上保険制度上の薬価の設定や治験体制の不備に対する不満等が寄せられている。これ等の改善が望まれる^{2, 3)}。

以上の結果より、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。

E. 結論

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。今後製薬企業による小児用医薬品の therapeutic orphan の問題に対する積極的な取り組みと為政者並びに行政による小児用医薬品の治験システムの構築を可能にする小児医療の改善が切望される。

謝辞：ご多忙にも拘らず貴重なご意見や資料の提供を賜った製薬企業の担当者各位に深甚なる謝意を申し上げます。

文献

1) 森田修之：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 厚生科学研究「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）pp. 52-99.

2) 大西鐘壽：総括研究報告書 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）pp. 1-7.

3) 大西鐘壽：総括研究報告書 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）pp. 1-6.

アンケート調査にご協力を賜った下記の製薬企業の担当者各位に対して深謝申し上げます。

アベンティスファーマ株式会社, ウェルファイド, エーザイ株式会社, エスエス製薬株式会社, (株)大塚製薬工場, 小野薬品工業株式会社, カネボウ株式会社, キッセイ薬品工業株式会社, 杏林製薬株式会社, 協和発酵工業株式会社, キリンビール, グラクソ・スミスクライン, 三共株式会社, 参天製薬株式会社, 塩野義製薬(株), シェリング・プラウ株式会社, 住友製薬株式会社, ゼリア新薬工業, セローノ・ジャパン(株), 第一製薬株式会社, 大正製薬株式会社, 大日本製薬株式会社, ダイナボット株式会社, 大鵬薬品工業株式会社, 田辺製薬株式会社, 武田薬品工業(株), 中外製薬株式会社, 株式会社ツムラ, 帝国臓器製薬株式会社, 帝人株式会社, 富山化学工業株式会社, 鳥居薬品株式会社, 日本化薬株式会社, 日本ケミファ株式会社, 日本シェーリング株式会社, 日本新薬株式会社, 日本ベーリンガーインゲルハイム(株), 日本ワイスレダリー株式会社, 日研化学株式会社, バイエル薬品株式会社, 万有製薬, ファイザー製薬株式会社, ファルマシア株式会社, 藤沢薬品, 扶桑薬品工業株式会社, ブリストル製薬株式会社, 三菱東京製薬株式会社, 明治製菓株式会社, 持田製薬株式会社, 山之内製薬株式会社, ヤンキョ協和株式会社, 和光堂株式会社.

表 本邦の主要な製薬企業の医療用医薬品の分析

(数字は医薬品数を示す)

製薬企業	貴社の医療用 医薬品の総数	小児疾患への 使用可能	小児疾患適応 取得治験実施	小児の用法・ 用量治験実施	小児疾患への 適応の治験中	小児疾患への 治験予定	小児疾患への orphan drug	小児疾患のorphan drug治験中
1	45	14	1	1	0	2	0	0
2	67	62	3	1	0	未定	0	0
3	65	30	5	3	0	0	0	0
4	42	12	4	0	0	0	0	0
5	122	122	8	4	0	0	0	0
6	20	9	1	1	1	0	0	0
7	83	83	0	0	0	0	0	0
8	44	2	1	1	0	0	0	0
9	60	18	2	3	1	0	0	0
10	34	16	7	7	1	未定	0	0
11	3	3	3	1	0	未定	0	0
12	39	32	20	11	5	0	0	0
13	109	104	6	3	0	1	0	0
14	55	48	1	0	1	未定	1	1
15	137	89	19	19	2	2	1	1
16	27	17	1	1	0	0	0	0
17	112	8	4	0	1	1	1	0
18	11	5	0	0	0	1	0	0
19	8	1	1	1	0	0	0	0
20	110	91	4	0	2	0	0	1
21	19	19	3	3	0	未定	0	0
22	117	95	4	4	0	未定	0	0
23	6	6	3	3	1	1	1	0
24	38	27	0	2	0	0	0	0
25	114	69	25	11	0	1	0	0
26	96	71	1	6	0	0	0	0
27	44	22	9	7	1	未定	1	0
28	133	11	1	0	0	0	1	0
29	66	40	0	0	0	0	0	0
30	11	9	8	4	0	0	0	0
31	38	19	4	4	0	1	0	0
32	419	412	4	0	0	0	0	0
33	51	48	0	1	0	0	0	0
34	19	19	1	1	0	0	0	0
35	54	13	0	0	0	0	0	0
36	63	30	0	1	0	1	1	0
37	56	47	2	2	1	0	0	0
38	58	34	0	1	0	1	0	1
39	76	66	12	2	1	5	2	0
40	26	14	2	0	1	0	0	0
41	72	33	2	1	1	未定	1	0
42	40	29	3	3	0	0	0	0
43	52	51	3	3	0	1	1	0
44	47	42	7	7	2	0	1	0
45	188	182	1	0	0	0	0	0
46	44	24	6	6	0	0	1	0
47	51	43	7	7	0	0	0	0
48	70	63	0	1	0	0	0	0
49	55	20	1	0	0	0	1	0
50	144	73	11	10	1	0	0	0
51	10	6	3	1	0	0	0	0
52	7	7	3	3	0	0	0	0
総計	3477	2410	217	151	23	18	14	4

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）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
（分担研究者）大西鐘壽（香川医科大学小児科 教授）

研究要旨 本邦の製薬企業 64 社に対し、厚生労働省から小児用の適応外使用医薬品の解決に向けて打ち出された、1) 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」、2) 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」、3) 平成 12 年 12 月 27 日付け厚生省令第 51 号「再審査に係る市販後調査の見直し」、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依頼し 52 社から回答を得た。これらの施策に対して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積極的に行動を開始すべき時期である。

研究協力者

伊藤 進 香川医科大学小児科・講師
磯部健一 香川医科大学母子センター・講師
今井正, 河田興, 難波正則, 柴崎三郎
香川医科大学小児科・助手
日下 隆 香川医科大学母子センター・助手
大西喜久子, 大久保賢介, 長野恵子
香川医科大学小児科

107 号「再審査期間中の医薬品の取扱いについて（資料 1）」、2) 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（資料 2）」、3) 平成 12 年 12 月 27 日付け厚生省令第 51 号「再審査に係る市販後調査の見直し（資料 3）」、の 3 施策に対する医薬品を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ため、本邦の主要な製薬企業 64 社に対して、調査を依頼した。

以上、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。

A. 研究目的

4 国公立大学附属病院と 1 総合病院において 1 年間に 15 歳未満の小児等に使用された医療用医薬品（以下医薬品と記す）について、添付文書における小児等への使用に関する記載を調査解析した結果、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。そこで、厚生労働省から小児用の適応外使用医薬品の解決に向けて打ち出された、1) 平成 11 年 2 月 1 日付け医薬審第

B. 研究方法

下記のアンケート用紙を作成し本邦の主要な製薬企業 66 社に送付し回答を依頼した。

厚生労働省による小児用医薬品の適応外医薬品解

決に向けての施策等に対してご意見と、貴社の具体的な取り組みについてお教え下さい。

- 1) 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」においての強化指導に対するご意見と具体的な取り組み。
- 2) 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り組み方法に対するご意見と具体的な取り組み。
- 3) 厚生省医薬安全局安全対策課と審査管理課は平成12年12月27日付で医薬品の市販後安全対策の改善のため、医薬品の市販後調査の基準に関する省令の一部改正する省令（平成12年厚生省令第51号）を公布した。それとともに、関連通知の一部の改正等を行なった。その「再審査に係る市販後調査の見直し」において特に情報収集の困難な小児集団について、『小児の用量設定等のための臨床試験（治験又は市販後臨床試験）を計画する場合にあっては、再審査期間中に行なう調査等を勘案し、再審査期間を10年を越えない範囲で一定期間延長すること』に対するご意見と具体的な取り組み。

C. 研究結果

本邦の主要な製薬企業66社に送付し、今回の調査内容に該当しない企業を除外し、最終的に研究対象とする製薬企業を64社に決定した。その内、回答を寄せられた企業は52社（回収率81%）であった。寄せられたご意見等について今回は製薬企業別に列記した。製薬企業名は総て番号で表示し、ご意見等の内容はそのまま記載した。具体的な医薬品名（商品名）は総て「医薬品[番号]」として記載し、数字は番号順に付記した。

厚生労働省による上記1)、2)、3)の3施策に対するご意見と、貴社の具体的な取り組みについて、

製薬企業-1: 1) 今年申請を予定していおります医薬品[1]の小児用法・用量の申請は、医薬審107号通知を全面的に利用し、審査当局とも十分な相談を行って開発を行っている品目です。この107号通知は、小児用医薬品として特に専用剤形（ドライシロップや細粒）を開発しないケースには最も適切な通知です。医薬品[1]も注射用あり、小児用の剤形を開発する必要がなかったため市販後のレトロスペクティブな情報収集で承認申請が行えるようになっております。この通知については、通知の本質を製薬企業が良く理解し、行政の十分なback upを頂ければ企業にそれほど負担をかけずに開発がおこなえるメリットがあると思います。2) 厚生労働省研究開発振興課が適応外使用に係わる医薬品の開発に関する指導を行ったため、幾つかの適応外使用については改善がみられております。今後定期的な行政関与が重要ではないかと思えます。3) 弊社の具体的な取り組みはまだ明確にはなっておりませんが、小児用医薬品の開発に対するインパクトはあると思っております。但し、今回の通知においては再審査期間中に小児用の開発を行った場合にのみ再審査期間の延長が認められており、承認申請時に小児用の効能・効果を申請した医薬品については延長措置などの優遇措置が取られていないなどの欠点が見受けられます。更なる充実が必要ではないかと思われれます。

製薬企業-3: 1) 特にありません。2) この通知により、適応外医薬品の正式適応取得に対する規制が緩和されたと理解していますが、以前から疑問に思っていることとして、実際、テオフィリンの未熟児無呼吸発作に対する適応追加が該当しますが、「適応外使用のエビデンスに関する調査研究」（平成11年1月8日）においてIaにランクされた医薬品が何故臨床試験が必要なのか、文献調査報告で駄目なのかと言うことです。3) 小

児の適応については新薬の開発段階では、中々治験が取り組めなく、承認後に適応追加の臨床試験を準備・開始すると言う状況でしたが、今回の市販後調査方法の改定で、承認申請の段階から承認後に必要な試験を早期に計画準備し、速やかに実施する方向に向うことで、歓迎されるものと理解します。

製薬企業-4：1) これらの取組みに対しまして賛成いたしております。より開発業務の簡素化を要望させていただきます。2) 適応外使用医薬品を開発する際のガイドラインの作成を要望させていただきます。3) 小児用医薬品の開発全般に関する具体的なガイドラインの作成を要望させていただきます。

製薬企業-6：1) 現在、再審査期間中の品目は医薬品 [2]、医薬品 [3] の 2 品目が該当いたしますが、医薬品 [2] につきましてはドライシロップ製剤として「アレルギー性鼻炎」の治験を実施しております。又、医薬品 [3] につきましては、承認時にも小児に対する使用例もございませし、使用成績調査においても小児に対する使用例も収集されておりますので、有効性・安全性に対する解析を計画中でございます。改めて特別調査は実施しておりません。2) 現在、医薬品 [4] につきまして審査管理課と検討中でございます。3) 先にも回答させていただいておりますように、特別調査としては実施しておりませんが、使用成績調査の結果等を解析する予定でございます。

製薬企業-7：1) 当社は現在再審査期間中の品目はありません。通知の主旨は良いと考えます。ただし、医薬品によってはその市場性、企業の体制、医療機関の事情等から実施が難しい場合もあるように思われます。2) 通知の精神は良いと思います。ただし、具体的に当局に相談した場合にかなりの資料・データが要求されるのではないのでしょうか。漢方製剤については、国内外での「適外使用」の科学的根拠となり得る文献、試験はほとんどないように思われます。3) 通知の精神は良いと思います。ただし、現在の国内での治験、

市販後臨床試験の実施状況を考えると難しいものがあるように思われます。

製薬企業-8：1) 再審査期間中の弊社医薬品について小児適応取得が考えられるかどうかを見直しする作業をしております。2) 適応外使用医薬品として

使われている品目があるか、リストアップしているところです。また、原発性胆汁性肝硬変に関する厚生科学研究に情報提供等の協力を行っております。

3) 再審査期間の延長については妥当な方策と考えられます。

製薬企業-10：1) 具体的な実施対象の薬剤は現在のところなし。2) 学会等の要請をうけ、ダカルバジンの悪性リンパ腫に対する適応拡大申請準備中（小児については国内の症例が少ない上に文献がほとんどないため、海外の文献を根拠に準備を進めている）。

製薬企業-11：1) 弊社医薬品では小児が投与対象となる領域では、既に小児適応（用法・用量）が承認されています。使用成績調査より小児使用例を抽出し再審査申請資料としてしています。2) 弊社医薬品では適応外使用への対応として一部変更承認を取得し対応を図っています。（医薬品 [5]）3) 弊社医薬品では、既に小児の適応（用法・用量）が承認されています。現時点において具体的な取組みの予定はありません。

製薬企業-12：2) 及び3) につきまして、以下を両方の回答とさせていただきます。平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号、医薬審第 104 号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」は、海外で十分な使用実績とデータを有する医薬品の場合、適応外使用の解決に向けて有効に活用しようとしているところであります。しかしながら、過去に公的な研究事業の委託研究に基づき申請を行った際に、臨床試験の実施を指示されたこともあり、必ずしも厚生労働省の各局が一致した指導であるとは思えません。一方、昨年 12 月に通知された小児の用量設定等のための臨床試験を計画

する場合に再審査期間を 10 年を超えない範囲で一定期間延長するとの施策につきましては、適用すべき医薬品がないことから具体的に取り組む予定は現在ございません。

製薬企業-13：弊社の小児用医薬品の適応外医薬品解決、貴社の具体的な取り組みは特に明記できるものはない。

製薬企業-14：1) (A) 1) にも記しましたように弊社の主な製品は点眼薬であるため、成人と小児用量を分けていません。抗菌点眼薬では小児使用もかなり多くありますが、該当品目がないため、現在は計画されていません。2) 適応外の使用実態が企業として捕らえにくい状況です。弊社では適応外使用情報の集積の結果として、医薬品 [5] のシスチン尿症に関する効能の承認取得を進めているところです。3) 該当品目がないため現在は計画されていませんが、平成 12 年 12 月 18 日に出された「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」の内容を十分に検討していきます。特に点眼薬といえども適用に可能性があれば、低出生体重児や新生児・乳幼児に対する使用法の確立は重要なものと認識しています。

製薬企業-15：1) 使用実態に近い特別調査の成績を申請資料として提出した場合に、薬効評価の質、信頼性保証のレベルの点で、実質的には当局に受け入れられないのではないかと危惧があります。現在、小児の用法用量を設定している医薬品 (2 品目) について、特別調査、市販後臨床試験を実施しています。弊社の再審査対象品目には、上記以外に小児適応となる医薬品はないと考えています。2) 小児適応ではありませんが、当該通知の適用を受けて効能追加と用量追加の申請を行った品目があります。国内国外での評価が明確で、医療上の必要性が高く、反面あらためての治験の実施が難しい薬剤にとっては、非常に合理的な制度ができたと考えています。3) 弊社の再審査対象医薬品には該当品がなく、現在のところ、具体的な計画はありません。

製薬企業-16：2) 厚生労働省による小児医薬品の適応外医薬品解決に向けての施策等に対して適応外使用医薬品を解決するための具体的な取り組み方法は医薬品 [6] (対象：高インスリン血症性低血糖症) は、国立小児病院 内分泌代謝部長田中敏章先生の依頼で 2000 年 8 月から 2001 年 8 月までアンケート調査を実施し、まとめについての報告を行いました。

製薬企業-20：1) 特になし。2) 解決のための具体的な取り組み、国内外の適応外使用情報をまずは整備するため、担当を 1 名置いている。平成 12 年 12 月 27 日付「小児の用量設定等のための臨床試験 (治験または市販後臨床試験) を計画する場合、再審査期間を 10 年を越えない範囲で一定期間延長する」について、期間を延長されても、計画 (プロトコール) どおりの症例数が得られるため等の国内の小児臨床試験のインフラが整備されなければ、計画の未達成で終了する可能性が大きいと考える。インフラには、国民の臨床試験に対する理解、治験参加施設のネットワーク、インフォームドコンセント、公正競争規約の緩和など様々。

製薬企業-21：1) 現在、医薬品 [7]、医薬品 [8]、医薬品 [9] が再審査期間中ですが、何れの品目につきましても、小児を対象とした特別調査は実施しておりません。2) 医薬品 [10] につきまして、平成 10 年 11 月 27 日医薬発第 1025 号「毒劇物対策会議報告書について」における提案内容及び日本救急医学会の要望書 (平成 10 年 11 月) における要望内容の状況より、研第 4 号医薬審第 104 号 平成 11 年 2 月 1 日付「適応外医薬品に係る医療用医薬品の取扱いについて」を踏まえ、成人及び小児の重金属中毒の効能効果追加を申請し、1999 年 12 月に承認を取得致しました。3) 現時点で、特別な取り組みは行っておりません。

製薬企業-22：1) 平成 11 年 2 月 1 日付医薬審第 107 号の通知に関しては、小児の用法・用量を有さない医薬品について、法的に小児を対象とした特別調査は出来ません。従って、先生が記載さ

れておられます『特に、小児を対象とする「特別調査」による解決の道』は、特別調査ではなく、治験に限られるのではないかと思います。平成12年12月27日付け厚生省令第151号、医薬発第1324号を踏まえ、今後どのように対応していくか検討中です。2)平成11年2月1日付け研第4号医、薬審研第104号に関しまして、小児用医薬品の適応外医薬品解決という面では、再審査が終了している既発売品目がこれに相当することになると思われます。学会等からの要望が当局に寄せられたときには、研究開発復興課から製薬会社への連絡があり、その時点で社内検討しております。

製薬企業-23：1)市販後調査においては、小児を含めた特殊患者群における使用例に関する情報も収集しており、適宜、適正使用情報への反映を行っている。2)相当数の適応外使用が行われている医薬品は弊社にはないと認識している。ただし医学的に公知であるにもかかわらず未承認であるという効能効果等があった場合は社内検討の上、適宜当局と相談し、適応追加等の措置対応を検討する。3)小児適応承認を推進するためのひとつの方策と考えられる。自社品目では、現在のところ具体的な検討はされていない。

製薬企業-24：1)、2)、3)弊社の場合、先発品で小児への適用が考えられる薬剤は多くありません。抗アレルギーである医薬品[11]で小児の剤形・用法用量を申請している他は特に具体的な取り組みはありません。

製薬企業-25：厚生労働省の施策については、1)、2)、3)に提示されている通知類から、当局は小児用医薬品についてこれまで企業に対して特別調査の充実を図ること、必要に応じて効能追加のための治験を行うこと、さらには再審査期間の延長も可能とした。また、市販後調査の改定に関する日本製薬団体連合会主催の説明会(平成13年3月6日)において厚生労働省は「厚生科学研究などを通じて、まずはデータのネットワーク化について研究を始めたいと思っている」と、今後の展望を明らかにした。厚生科学研究費補助金の

対象となる「医薬安全総合研究事業」では、2001年度の新規公募研究課題として、小児用量設定の評価方法の研究を盛り込んでいることを紹介した。

企業としての意見については、「再審査期間の延長」は企業側が小児用量の治験(市販後臨床試験)を行うためのincentiveとして評価できる。但し、小児に対する市販後臨床試験(治験)が行いやすくなるように環境整備を行ってほしい。案としては小児治験を行って頂ける医療機関を例えば、「厚生省指定施設」として定めて施設間ネットワークを講じて頂くなど。小児治験等を実施する場合には、学会等を含めた産官学の協力が必須と考える。GPMSP省令及び市販後調査ガイドラインに基づき、小児に対する特別調査を実施した場合、その結果によっては特別調査においても、一部変更承認も認めてもらうことは不可能か。信頼性は適合性調査で評価頂いていることが前提である。添付文書の使用上の注意「小児の項」や臨床成績への記載を認めてほしい。データのネットワークを用いた検討や、小児用量設定の評価方法の研究を盛り込むなど大西先生のこれまでのご活動が反映されてきたものとして理解している。

弊社の具体的な取り組みについては、小児に対する市販後調査は、弊社では2通りの方法で行っている。なお、実施している市販後調査はいずれも小児の効能は取得していない。a)使用成績調査からの層別解析。b)レトロスペクティブな特別調査。

その目的も次の2通りに分類される。a)開発部門が小児の効能追加のための治験を実施する場合には、小児の同意を取得し易くするためにも市販後での小児使用経験を収集すること。b)品目特性上、小児に対する効能追加を考慮しない場合であっても医薬審第107号にて従って実施している。

今後の小児に対する市販後調査の方法として次の案を考えている。

a)医療機関において処方オーダーリングシステムが整っている場合においては、オーダーリングシステムから小児症例を特定していただくなど、現

在の全例調査や連続調査などより信頼性を高めることができ、また、全例調査の担保証明など担当医師のご負担を軽減する方法を考えている。b) 処方オーダーリングシステムから小児症例を特定し、継続されて処方されている小児症例を前向きに調査することは可能かどうかを考えている。企業が小児の特別調査を依頼する前に、医師の裁量で処方されている症例を特定し、その後フォローさせて頂くことは、日常診療範囲内の特別調査で実施できるかが課題と考えている。つまり、継続する場合は医師の裁量の範囲とするのか、企業の依頼であるため特別調査といえども「同意」が必要かなど検討課題である。

小児のネットワーク治験を、近い将来市販後調査として企業が行う特別調査等に協力頂けないかなど製薬協で意見したい。

製薬企業-26：いずれの通知も小児の適応外使用に対する当局の措置ですが、企業にとってのメリットは余りないと言わざる得ません。特に再審査期間が6年から10年に延長になりましても、結局は提出の必要があり、企業の経費としては変わりません。企業にとって更にメリットのある施策でない、小児医薬品の適応外使用の現状を解決できないと考えております。弊社の医薬品で、小児に必要な薬剤については、すでに承認を取得していると考えております。したがって、本通知後、特に市販後調査について小児対応の強化はいたしておりません。

製薬企業-27：1) 意見：特になし。具体的取り組み：特別調査として小児を対象として実施しているものはない。なお、医薬品[12]〈リンパ管腫〉の使用成績調査は対象が小児のみであり、6年次(平成13年1月13日)までに217例収集し、副作用は201例(92.6%)である。その他に使用成績調査を実施中の品目については、小児の症例は集積されていない。2) 意見：特になし。具体的取り組み：該当する品目なし。3) 意見：特になし。具体的取り組み：該当する品目なし。

製薬企業-28：1) 特に医療用漢方製剤につい

ては、すべて再審査期間が終了し現在8品目が再評価中であることもあり現在のところ医薬審第107号を受けた取り組みは行っておりません。外用抗真菌剤のアスタットについても、再審査期間中特に対応は行っておりません。2) (A) 2) でお示ししました使用実態・可能性などからも、特に医療用漢方製剤については、「効能又は効果等の追加等の」臨床試験の実施の必要性は十分理解しておりますが、前述の如く再評価中の製剤であることも鑑み、具体的な取り組みに至っていないのが現状です。今後漢方製剤の再評価の動向とともに十分検討すべき課題であると認識しております。3) 1) 2) の如く医療用漢方製剤の事情により、現在のところこれを受けた具体的な取り組みは考えられておりません。

製薬企業-29：小児に用いられる可能性のある医薬品として医薬品[13]が指摘されておりますが、弊社で発売させて頂いております医薬品[13]につきまして、小児に使用されているとの具体的な事例は入手しておりません。また、医薬品[13]注以外で小児に使用されているとの具体的な指摘を受けている製品はございません。よって、現時点では小児を対象とした市販後臨床試験の計画がないことから、厚生労働省による小児用医薬品の適応外医薬品解決に向けての施策等に対して具体的な取り組みは行っておりません。

製薬企業-30：1) 「特別調査」はあくまで医師の裁量による使用実態下での調査となるので、安全性の評価は行えるが、「用法・用量」や「有効性」について科学的、客観的な評価が要求されると「特別調査」では困難であり、やはり、「市販後臨床試験」が必要になると考えております。今後、検討してまいります。2) 当該製薬企業が製造承認を受け、弊社が販売しております医薬品[14]につきましては小児循環器疾患川崎病について200 mg/kg/日 x 5日の用法・用量にて承認を取得しておりますが、近年治療法の進歩とともに2000 mg/kg 単回投与を行うことがより有効であるという情報の集積とともに単回投与で適応

外使用される機会が増えてまいりました。これを受けまして、昨年2月日本小児循環器学会から要望書が研究開発振興課に提出され、同様の要望を受けた3社とともに振興課と相談させていただいた結果、104号通知により川崎病に対する「用法追加または変更」について検討するよう指示を受けました。同年3月、本品につき「2000 mg/kg 単回投与の用法追加にて、製造承認一部変更承認申請する」旨研究開発振興課に報告し、4月厚生省医薬安全局審査管理課との相談を開始しました。現在、審査管理課と相談中です。3) まず「特別調査」で安全性を十分確認し、その後適正な用量設定を「市販後臨床試験」で行うことが妥当と思われるので、「再審査期間の延長」は評価できると考えております。今後、検討してまいります。

製薬企業-31：医薬品[15]の腸チフス・パラチフスの適応拡大に伴い、市販後使用成績調査(1990年1月～1996年1月)で、小児症例は299例集積され、287例で解析されたデータを有していることより、腸チフス・パラチフスは小児に多い疾患であり、適応を有する薬剤が限られているため、既存の薬剤以外の作用機序を有する医薬品[15]が、「腸チフス・パラチフスに限って医師の判断のもと本剤を使用できる」との記載を添付文書の使用上の注意へ記載すべく、回答書を厚生労働省に回答したが、現時点ではニューキノロン剤の小児の腸チフス・パラチフスに対する本剤の投与は禁忌とすべきと判断された。

製薬企業-32：学会、行政、企業が協力して対応できる施策ができればと考えます。当社において現時点では特に取り組みはありません。

製薬企業-33：1) 現在、再審査期間中の製品は4品目ですが、特別調査を実施している(した)ものはありません。しかし、各々の市販後調査基本計画書等には、下記のとおりに記載しています。小児の対象患者はいないので、実施しないが使用成績調査等の結果、使用例があった場合は追跡調査を行う(医薬品[16])。対象疾患として使用されることが考えられるため、使用成績調査の中か

ら該当症例の層別解析を行い、安全性、有効性を検討する。何らかの問題点が認められた場合は、調査を検討する(医薬品[17])。開発時における使用経験はなく、今後も使用されることは極めて少ないと考えられが、使用成績調査で用例を収集し、何らかの問題点、疑問点が生じた場合は、それらを検証するために特別調査を検討する(医薬品[18])。2) 現在、具体的な取り組みはしておりません。3) 現在申請中医薬品は、小児に殆ど使用されない適応(膀胱癌等)であり、現在、具体的な取り組みはしておりません。

製薬企業-34：急性白血病治療薬である医薬品[19]は、平成12年に海外でのデータを元に小児での適応の承認(小児での用法・用量が記載されている)を取得しておりますが、日本でのエビデンスを集積すべく、小児での市販後臨床試験を準備中であります。

製薬企業-36：1) 2) 3) 弊社と致しましても、小児薬物療法における適正使用情報収集のために努力致す所存ですが、現在のところ特に具体的な取り組みは行っておりません。

製薬企業-37：1) 成人の市販後使用成績調査や臨床試験成績を参考とし、小児の臨床試験のボリュームを小さくして申請できるようにしていただきたい。

2) 国内の成人での成績や海外の小児使用実績、あるいは文献情報等から適正と考えられる場合は国内の小児臨床試験を実施しなくても申請できるようにしていただきたい。3) 小児の臨床試験ではインフォームドコンセントが得られないか、得られにくい場合が多い。3. 小児の臨床試験ではインフォームドコンセントが得られないか、得られにくい場合が多い。より実質的な施策を検討していただきたい。弊社では、小児用医薬品の適応外医薬品解決に向けての施策を考慮した、具体的な対応は現時点では行っていない。

製薬企業-39：1) 現在はこれに対応する医薬品は持っていないが、小児の適応を取っていない医薬品については小児専門医の意見を参考として

取り組みたいと考えています。2) 弊社では現在テオフィリンの未熟児無呼吸発作に対する効能追加のための承認事項一部変更を承認申請すべく資料を準備しております。加えて平成 10 年度創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業、第 4 分野「テオフィリンの未熟児無呼吸発作に対する臨床研究」官民プロジェクトの一員として協力しております。3) 小児への投与に付いては、開発段階でも慎重を期さねばならず、開発期間が延長されることにより、再審査期間が一般的に 4 年の延長はありがたいと考えています。

製薬企業-40：小児用医薬品の適応外使用の問題については、真剣に取り組むべき課題であると、考えます。しかし、以下のような状況でございますので、現時点では具体的な対応策については思考錯誤中で、特にありません。今回の通知の施行は本年の 10 月 1 日からであり、その後承認を受けた新医薬品が対象となります。弊社では、そのような直ぐに対象となる新医薬品がありません。小児に対する市販後臨床試験については、現行の GCP に則って実施しなければならず、患者の同意取得や、採血の問題等があり、実施困難な状況にあります。

製薬企業-41：再審査期間中に小児・高齢者等の特定の患者集団を対象とした試験を実施し、使用上の注意等の記載の変更や用法・用量に関する承認内容の一部を変更する承認申請を行う予定はありません。また、現在のところ、適応外使用に係る承認申請予定はありません。

製薬企業-43：1) 現在のところ、特別な取り組みを行っていない。今後は開発品目ごとに「取り組み方」を検討し、当局と相談しながら実施していくこととなる。2) 関係学会から要望があり、その使用が医療上必要と認められる場合には、通知記の 2 の方法により対応している。3) 現在のところ、特別な取り組みを行っていない。今後は開発品目ごとに「取り組み方」を検討し、当局と相談しながら実施していくこととなる。

製薬企業-44：1) 当該通知の主旨は理解して

いるが、再審査期間中に効能追加を検討すべきと判断された事例は認められていない。2) 当該通知の主旨は理解しており、医薬品 [20] については効能外の臓器に関して、適応追加を検討中である。3) 従来から、小児での用量設定等が必要な医薬品では成人での成績をもとにそれらの検討してきた。今回の通知により再審査期間が延長されるということは一応評価できるが、実際には、市販後臨床試験で小児での用量設定等を臨床試験で行う場合、GCP と GPMSP の二重の制約の中で行うこととなる点、得られた成績をもとにした用法用量変更申請（一変申請）の運用等不明な点があり、現時点では特に取り組みについての変更はない。

製薬企業-46：1) 現在特に該当する製品がないため、取り組んでおりません。2) 弊社におきましては、小児用ということではありませんが、薬審研第 104 号の通知後、昨年平成 12 年に 3 品目（医薬品 [21]：小細胞肺癌、骨肉腫、医薬品 [22] 150mg/医薬品 [23]：非小細胞肺癌）において効能・効果の追加の承認を受けました。今後とも検討していく所存であります。3) 上記 1) と同様であります。

製薬企業-48：1) 原則的には、使用成績調査のなかで該当症例を抽出、解析している。医師の判断により小児に使用されていることが、臨床現場もしくは使用成績調査で報告されていることが判明した場合には、小児の特別調査を企画している。2) 使用成績調査で収集された範囲で解析を実施しており、適応外使用を目的とした特別調査は実施していない。3) 小児を対象とした調査に関しては、一企業の計画実施には困難が伴うと考えられ、第三者機関の介入のなかで対応出来る体制、仕組みが望まれる。また、国外情報の利用範囲の拡大が望まれる。

製薬企業-49：1) 薬剤 A：特別調査を企画し、病院で小児に対して使用していることを MR が知った場合は、PMS 部門に直ちに連絡するよう徹底した。薬剤 B：15 歳未満の小児に投与した症

例については別途薬剤投与終了後3年間にわたり小児の成長に及ぼす影響を調査する目的で追跡調査を行っている。2) 特に具体的な取り組みはしておりません。3) 以前、承認条件に基づき成人と小児に区分してそれぞれ市販後臨床試験を計画した事があったが、小児については投与例がほとんどなく難航を極めた。小児にも多く投与されることが想定される薬剤については、今後も積極的に市販後臨床試験の実施を計画していきませんが、現在は、小児を対象とした市販後臨床試験の予定はありません。

製薬企業-50：小児に関する、特別調査は、現時点では実施しておりません。但し、使用成績調査にて回収された当該症例に対して、有効性・安全性の検討を行っています。その結果を踏まえ、必要があれば小児に対する適正使用を推進しております。今後、市販直後調査の施行に伴い、使用成績調査は原則廃止となり、特別な背景を有する患者（小児、肝・腎機能障害を有する患者等）に対する適正使用の推進は、特別調査を実施することで対応することになると考えております。

製薬企業-51：弊社においては、臨床試験段階より小児への適応症または用量を取得すべく取り組んでおります。

製薬企業-52：弊社は、小児用医薬品に特化し、製造販売を行っております。自社開発としての製品では、1992年発売の医薬品〔24〕が最後のものとなっております。医薬品〔24〕開発の際の治験、発売後の市販後調査も経験し、行政当局の動きも随時情報として収集しておりますが、当面、新しい薬、適応の拡大等を具体的に考えていないのが現状であります。

D. 考察

厚生労働省による小児用医薬品の適応外医薬品の問題解決に向けての3施策に対して寄せられた回答を項目別に考察した。

1) 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」

通達内容に対して現実に起こっている矛盾した事例としては、テオフィリンの未熟児無呼吸発作に対する適応追加が挙げられる、「適応外使用のエビデンスに関する調査研究」（平成11年1月8日）においてIaにランクされた医薬品が何故臨床試験が必要なのか、何故文献調査報告で駄目なのか理解できないとの指摘がされている。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。

小児の適応外使用医薬品は便宜上、(1)成人疾患に適応が承認されているが、成人と同一疾患であるが小児疾患に対して承認されていない医薬品、(2)成人疾患に適応が承認されているが、小児特有の疾患に対して承認されていない医薬品、(3)成人と小児で同一疾患に適応が承認されているが、小児だけ用法・用量が承認されていない医薬品、(4)成人疾患に効能・効果を有し、同一疾患ではあるが小児疾患には適応も用法・用量も承認されていない医薬品、(5)小児疾患に効能効果を有するが或る年齢群に用法・用量が確立されていない医薬品、等に分類される。小児の適応外使用医薬品について、外国で承認され、医療における相当の使用実績があり、(1)審査資料が入手できる、(2)国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文又は国際機関で評価された総説等がある場合、(3)公的な研究事業及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績がある場合、に分類され、企業と学会が当局と密接に連絡をとりながら、可及的に速やかに且つ経費を節約して適正使用が可能となるような道筋の確立が切に望まれる。

2) 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」に対するいご意見と具体的な取組み方法。

「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に関わる問題として、結果の項で記載したように、製薬企業から「過去に公的な研究事業の

委託研究に基づき申請を行った際に、臨床試験の実施を指示された」との指摘を受けたという。このように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。詳細は不明であるので、これ以上立ち入った議論は出来ないが、実際の通達の記述は「承認の可否の判断が可能であることがある」と曖昧な表現がされていることに問題があるように思われる。1)、2)、3)の項目に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。

3) 平成 12 年厚生省令第 51 号に対するいご意見と具体的な取組み方法。

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。しかし、承認申請時に小児用の効能・効果を申請した医薬品については延長措置などの優遇措置が取られていないなどの欠点が指摘されている。尤もな要望であるので、是非このような組織の構築が実現するよう要望したい。更に、通達の中に明記されているにも拘らず「国外情報の利用範囲の拡大が望まれる」という要望が寄せられているので、この点に関する更なる配慮が望まれる。

E. 結論

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要望したい。小児用医薬品の開発は多大の労力と

費用を要し、対象となる小児疾患罹患児の数が通常非常に少ない故、その薬剤費は全体から見れば微々たる額である。薬価設定方式は成人用医薬品を念頭に作成されたと考えられ、特に市場性加算 (I)、市場性加算 (II) の率が余りにも小さく小児に対して配慮の余地が殆んど無いように思われる。小児用医薬品に取り組む製薬企業の励みになるような薬価の設定方式に改善されるよう望みたい。

小児を対象とした調査に関しては、一企業の計画実施には困難が伴うと考えられ、第三者機関の介入のなかで対応出来る体制、仕組みが必要である。

謝辞：ご多忙にも拘らず貴重なご意見や資料の提供を賜った施薬企業の担当者各位に深甚なる謝意を申し上げます。

文献

- 1) 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) .
- 2) 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) .

資料 1、資料 2、資料 3



医薬審第 107号
平成11年2月1日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生省医薬安全局審査管理課長

再審査期間中の医薬品の取扱いについて

医薬品の承認申請時に添付される臨床試験に関する資料においては、一般に、小児、高齢者、妊産婦等の特定の患者集団を対象とした試験成績は限られたものとなっている。このため従来より、当該医薬品の再審査期間中に適切な市販後調査を実施し、これらの患者に医薬品をより適正に使用するための情報を収集することを指導しているところである。また、承認申請の対象にはならなかったものの、当該医薬品の薬理作用等からみて承認を取得しておくべきと考えられる効能又は効果等がある場合には、医療に貢献するため、その速やかな承認取得が望まれる。

したがって、再審査期間中の医薬品の取扱いについて、貴管下関係業者に対し下記のとおり指導方御配慮願いたい。

記

- 1 再審査期間中の医薬品については、必要に応じ小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者、医薬品を長期に使用する患者等における有効性、安全性並びに適切な用法及び用量等に関する情報を収集するための市販後調査計画を立案し、十分な調査を実施すること。
- 2 1により得られた調査結果等を基に、遅滞なく当該患者群に対する使用上の注意等の記載の充実を図るとともに、必要に応じ用法及び用量等の承認事項一部変更承認申請を行うこと。
- 3 当初承認申請の対象にはならなかったものの、当該医薬品の薬理作用、諸外国における使用状況等からみて、また、当該医薬品の適正使用の観点から承認を取得しておくべきと考えられる効能又は効果等がある医薬品については、再審査期間中に当該効能又は効果等を追加するための臨床試験の実施（治験）等を考慮すること。



研 第 4号
医薬審第 104号
平成11年2月1日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生省健康政策局研究開発振興課長

厚生省医薬安全局審査管理課長

適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて

薬事法による製造又は輸入の承認を受けている医薬品であって、当該医薬品が承認を受けている効能若しくは効果以外の効能若しくは効果を目的とした又は承認を受けている用法若しくは用量以外の用法若しくは用量を用いた医療における使用（以下「適応外使用」という。）が行われているものについては、最近の厚生科学研究においてその科学的根拠の評価が実施されているところである。

これら適応外使用に係る医療用医薬品であって当該適応外使用に十分な科学的根拠のあるものについて、医療の中でより適切に使用されるためには、当該適応外使用に係る効能若しくは効果又は用法若しくは用量（以下「効能又は効果等」という。）について薬事法による製造又は輸入の承認を受けるべきであることなどから、貴管下関係業者に対し下記のとおり指導方御配慮願いたい。

記

- 1 医療用医薬品について、承認された効能又は効果等以外の効能又は効果等による使用について関係学会等から要望がありその使用が医療上必要と認められ、健康政策局研究開発振興課より当該効能又は効果等の追加等について検討するよう要請があった場合には、臨床試験等の実施及びその試験成績等に基づく必要な効能又は効果等の承認事項一部変更承認申請を考慮すること。
- 2 次に掲げる場合であって、臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく、当該資料により適応外使用に係る効能又は効果等が医学薬学上公知であると認められる場合には、それらを基に当該効能又は効果等の承認の可否

の判断が可能であることがあるので、事前に医薬安全局審査管理課に相談されたいこと。

- (1) 外国（本邦と同等の水準にあると認められる承認の制度又はこれに相当する制度を有している国（例えば、米国）をいう。以下同じ。）において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、その審査当局に対する承認申請に添付されている資料が入手できる場合
- (2) 外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文又は国際機関で評価された総説等がある場合
- (3) 公的な研究事業の委託研究等により実施されるなどその実施に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績がある場合