



医薬発第 1324 号
平成 12 年 12 月 27 日

各都道府県知事 殿

厚生省医薬安全局長

医薬品の市販後調査の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行
及び医薬品の再審査に係る市販後調査の見直しについて

医薬品の市販後安全対策については、平成 8 年の薬事法の一部を改正する法律（平成 8 年法律第 104 号）等により、その充実を図ってきたところである。

今般、医薬品の市販後調査の基準に関する省令の一部を改正する省令（平成 12 年厚生省令第 151 号）の公布により「市販直後調査」を新設し、また、再審査に係る市販後調査の見直しを行ったところであるが、今回の措置の趣旨等については下記のとおりであるので、貴管下関係業者等に対し周知徹底方よろしく願います。また、「医薬品の市販後調査の基準に関する省令」（平成 9 年厚生省令第 10 号。以下「医薬品 GPMSP」という。）に関する留意事項を別添「医薬品 GPMSP の留意事項」としてとりまとめたので、貴職におかれても十分御了知の上、貴管下関係業者に対し併せて周知徹底方よろしく願います。

記

第一 医薬品 GPMSP の改正について

1 新医薬品の市販直後調査の新設について（第 2 条、第 5 条、第 7 条、第 9 条の 2、第 16 条関係）

- (1) 承認前に治験等から得られる医薬品の安全性情報は、患者数、併用薬、合併症、年齢等の患者背景において限定されたものであり、新医薬品の市販後においては、その使用患者数が短期間に急激に増加し、使用患者の背景も多様化することから、承認前には予測できない重篤な副作用及び感染症（以下「副作用等」という。）

が発現したり、予測できない頻度等で発現するおそれがある。このため、新医薬品については、特に製造業者等において、医療機関に対し確実な情報提供、注意喚起等を行い、適正使用に関する理解を促すとともに、副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施していくことが重要であり、医療機関においてもこれらの情報をもとに副作用等の発生に留意しながら慎重に使用することが重要となる。

(2) これまでも、医薬品の安全性に関する事項その他医薬品の適正な使用のために必要な情報については、薬事法（昭和35年法律第145号。以下「法」という。）第77条の3において、医薬品の製造業者等に対して収集等の努力を求めるとともに、医療関係者に対して収集への協力を求めてきたところであるが、今般、こうした状況を踏まえ、医薬品GPMSPの一部を改正し、「市販直後調査」を新設した。

(3) この「市販直後調査」は、①新医薬品を対象として、②販売開始直後の6か月間において、③当該医薬品の慎重な使用を繰り返し促すとともに、重篤な副作用等が発生した場合、その情報を可能な限り網羅的に把握し、必要な安全対策を講じるというものである。

(4) これを適正かつ円滑に実施するため、市販直後調査の手順を記載した市販後調査業務手順書の作成及び保存、市販直後調査実施計画書の作成及び保存並びに同実施計画書に基づく実施等について規定したところである。

なお、市販直後調査の具体的な実施方法については、別途通知する予定である。

2 使用成績調査の改正について（第2条関係）

医薬品GPMSP第2条第3項に規定する「使用成績調査」については、従来、法第14条の4第4項に規定する再審査のための使用成績に関する資料の作成のための調査とされていたが、再審査期間終了後にも実施される場合があることから、当該目的の限定について削除し、再審査のための調査に限定しないこととした。

3 外国措置情報の収集の強化について（第8条関係）

外国で使用されているものであって当該医薬品と成分が同一性を有すると認められるものに係る製造、輸入又は販売の中止、回収、廃棄その他保健衛生上の危害の発生により講じられ又はその発生を防止するために講じられた外国措置情報については、法第77条の4の2の規定に基づく薬事法施行規則（昭和36年厚生省令第1号）第64条の5の2第1項第1号ハにより報告が義務付けられているところであるが、当該情報の迅速な収集、検討を一層促進するため、医薬品GPMSP第8条に規定する製造業者等が市販後調査業務手順書等に基づき収集すべき適正使用情報に、外国政府や外国法人から入手する措置情報等の情報が含まれることを明確化した。

4 施行日について

以上の医薬品GPMSPの一部改正は、平成13年10月1日に施行する。

第二 再審査に係る市販後調査の見直しについて

1 見直しの趣旨

再審査申請の目的で実施される使用の成績等に関する調査の実施については、医薬品GPMSP等に基づき、使用成績調査、特別調査及び市販後臨床試験が行われてきているところであるが、再審査制度の充実を図るため、特別調査及び市販後臨床試験に重点をおいた仕組みへと変更を行う。

2 特別調査、市販後臨床試験の見直し

(1) 治験等では十分な情報を収集することが困難な患者群（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等）に関する適正使用情報を市販後においてより重点的に収集するため、これらの患者群に関する特別調査及び市販後臨床試験において調査すべき事項を承認の時点で明示することとする。ただし、当該患者群に適用されないことが明らかな場合や当該患者群に関する適正使用情報が治験段階において得られている場合など合理的な理由があると認められる患者群については、この限りでない。

(2) 特に、小児集団における使用経験の情報の集積を図るため、小児への使用が想定される医薬品について承認申請中又は承認後引き続き、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、再審査期間中に行う特別調査等及び臨床試験を勘案し、再審査期間を10年を超えない範囲で一定期間延長することとする。なお、これに伴い、平成5年8月25日薬発第725号厚生省薬務局長通知を第三のとおり改正する。

(3) 小児集団における使用経験の情報の集積に当たっては、平成12年12月15日医薬審第1334号厚生省医薬安全局審査管理課長通知の別添「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」も踏まえて実施することとし、また、国際的な小児の臨床試験データの活用も図ることが望ましい。なお、特殊患者群の適正使用情報の収集及び臨床的な評価方法に関する方法論は、国際的な動向も踏まえ検討していく予定である。

3 使用成績調査の見直しの概要

使用成績調査については、これまで一律に3000例について調査することを原則として運用してきたところであるが、副作用等に関する企業報告制度、安全性定期報告制度、治験規模の増大及び承認審査体制の強化等の安全対策上の諸制度の定着等の状況を踏まえ、一律に症例数を3000例に限定するのではなく、特定の副作用に焦点を当てた安全性の把握、希少疾病用医薬品等治験の症例数の収集が困難な場合の安全性の把握等に重点を置いた仕組みに見直すこととする。

なお、使用成績調査の内容等については、承認審査の結果又は市販後の安全性情報に基づき、医薬品の特性に応じ個別に指示することとする。

第三 通知の改正

平成5年8月25日薬発第725号厚生省薬務局長通知の記の第1の2の(3)中「法第14条の2第2項」を「法第14条の4第2項」に、「使用成績調査実施計画書等」を「市販後調査実施計画書(追加届)等」に改め、(5)を(6)とし、(4)を(5)とし、(3)の次に次のように加える。

(4) 既に製造又は、輸入の承認を受けている医薬品が、承認後において、当該医薬品の特別調査又は市販後臨床試験の結果より小児に対する用法・用量設定に関する検証のための市販後臨床試験又は治験を行う必要があると認められるに至った場合は、法第14条の4第2項の規定により、調査期間を10年を超えない範囲で延長できること。なお、調査期間の延長の必要性については、承認を受けた者から提出される市販後調査実施計画書(追加届)等に基づき判断するものであること。

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

（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 社に以下の調査を依頼し 52 社から回答を得た。本研究課題「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」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）研究成果普及啓発事業、（3）小児用医薬品全般、以上の三項目に関する意見の収集を自由記述式で行った。各項目に対して熱心且つ貴重な意見が多数寄せられた。しかし製薬企業の一部ではあるが極めて無関心な回答が寄せられた。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。

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

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、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製薬企業の小児用医薬品に対する注意を喚起すると共に今後の小児の適応外使用医薬品等の問題解決に資するために調査を行なった。

本邦の主要な製薬企業 64 社に対して、本研究

B. 研究方法

下記のアンケート用紙を作成し、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 年度研究報告書と一緒に、本邦の主要な製薬企業 66 社に送付し回答を依頼した。

（1）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、11 年度研究報告書¹⁾ についてご意見をお教え下さい。

（2）平成 12 年 12 月 8 日開催の普及啓発事業の

講演会（資料1）のご意見をお教え下さい。

（3）小児用医薬品全般に関するご意見をお教え下さい。

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。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。記載のない場合は削除した。

（1）平成 10、11 年度の研究報告書についてご意見をお教え下さい。

製薬企業-4：非常に詳細かつ貴重な調査結果であり、小児への適応外使用の現状について勉強させていただきました。今後、適応外使用に関する調査を行われる際には使用している各薬剤の小児適用量や望まれる剤形なども重要なデータになるのではないかと考え、提案させていただきます。

製薬企業-6：先生方のご苦勞を考えると、製薬企業と致しましても意見を述べられるような立場ではございませんが、企業におきましても小児に対する情報収集をどの様にするべきか苦慮している次第です。やはり医療機関、行政、製薬企業が一体となって取り組んで行くべき事ではないかと考えます。

製薬企業-11：医療現場のニーズが把握出来ました。

製薬企業-12：多くの薬剤が小児への適応が承認されていないまま安全性等の情報が不足しているにも拘わらず、医療現場ではこれら薬剤が使用されており、今後小児医療現場での実態に合わせ保険制度の抜本的改訂及び日本での治験、許認可の推進を官民一体で取り組む必要性を理解しました。

製薬企業-13：先生はじめ作成に関わった方々のご尽力に敬意を表します。ただし、この報告書も、医薬品の新規追加、特許期間満了等による市場撤退など、市場はたえず流動的なため、将来におけるメンテナンスの必要性を感じます。

製薬企業-14：厚生科学研究や学会におけるご熱心な小児に対する薬物療法の研究やご発表には敬意を表します。徐々にではありますが、小児使用に対する関心も高まってきて、小児を対象とした治験も増えてきているようにも伺っております。しかし以前にも言いましたが、小児に対するインフォームドコンセントの難しさは依然として根強く存在しているようにも感じております。

製薬企業-15：企業の添付文書の記載状況の分析と問題点をご指摘のとおりです。小児の適応と用法用量の検討について、開発当初の段階から計画に入れておく必要があると存じます。

製薬企業-18：小児用医薬品に関する行政への働きかけがあることを知った点では参考になりましたが、見通しは難しいと感じました。今のところ、少子化の点もあり、積極的に小児に対する市販後臨床試験を実施する考えはありません。

製薬企業-19：詳細な統計資料等は参考になるので、関係部署に回覧させていただきました。

製薬企業-20：報告書の個別の研究結果は良く分かるが、多岐に渡りすぎており、ポイントを明確に凝縮したレポートがないので、現状の把握には良いと思われるが、本質については焦点が定っておらず、レポートの羅列という感がある。

製薬企業-22：弊社製品をはじめまして、特に、「小児における医薬品の適応外使用の現状」をまとめた形で収集でき、大変活用させて頂いております。また、社内における他部門への連絡にもうまく活用出来ています。「多くの医薬品が、適応外使用されている」という言葉に対して、個々の「疾患と医薬品」の提示、また、例えば、実態調査での数値化等により、個々の問題が、明確化され、その重要度や必要性、および動向が分かり、非常に有用です。今後ともご教示の程宜しくお願

い申し上げます。

製薬企業-26：小児科学会の各分科会の先生方が、それぞれの領域で小児医薬品の適正使用について非常なご努力をされていることが分かり、敬意を表したいと思います。

製薬企業-28：全体として各社からの適応外使用に関わる問題点と取り組みについてのアンケート結果をまとめる形で構成されており、業界全体と医療現場の実態が把握でき非常に参考になりました。

製薬企業-29：大変貴重な報告書であり、小児用医薬品の現状が理解できるとともに、報告書をまとめられたご苦労が推察されました。しかし、企業の立場と致しましては、社会的な貢献は当然のことではあります。小児用医薬品の開発に要する経費とその困難性を考えたとき、一企業と致しましては非常に微力であるとの思いでいっぱいです。報告書にも記載されておりますが、小児における治験環境の整備及び小児用医薬品に対しての薬価の面での優遇措置が必須であると思われま

す。

製薬企業-30：適応外使用の実態と当該医薬品の有効性・安全性のエビデンスについて大変参考になりました。

製薬企業-31：未熟児新生児学会では、学会主導で多施設共同治験を実施中とのことに関心致しました。成果を期待しております。

製薬企業-32：小児に対する医療について、行政、医療機関、企業等が一体となって取り組める環境整備の重要性を痛感致します。

製薬企業-37：わが国における小児薬物療法の問題点について包括的に検討しており、製薬企業としてもこの報告書で指摘されている種々の問題点に関し真摯に対応策を検討する必要性を痛感致しております。今後、学会・行政・製薬企業団体が連携して、小児医療に不可欠な医薬品の使用が円滑に行なわれるよう期待致しております。

製薬企業-38：小児用医薬品の場合、医薬品の開発段階から、種々の障壁があると考えられ、こ

の点について報告書では、製薬企業の立場からの問題点を明確にさせていただけたと考えます。

製薬企業-39：小児科領域において要望されている新薬及び適応外使用の解消に向けて効能追加申請が望まれる既存薬が多数あることを認識させられました。しかし、これらの問題解決には多くの問題点を含むことも判明しました。但し、この点については一製薬メーカーの努力だけではクリアできる問題ではなく、規制当局、学会、製薬企業等の関係部署がそれぞれの立場で業務を分担する協同作業が必須条件であり、その体制が取れなければ現状が続くことになると思われます。これらの問題点の解決に向けては、製薬企業の単なる依頼などではなく、学会がイニシアティブを取って、具体的に取組みを進めていくことが重要と考えられます。

製薬企業-40：製薬会社67社のへ小児用医薬品の開発の現状と意識調査のアンケート調査の結果として、「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た教育関係に莫大な財源を投じて来た発想と同じように、国と将来の礎となる小児の健康保持促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。」、というご意見に賛同致します。「海外で既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あることが問題点として挙げられる。」、というご指摘ももっともだと思います。それらの薬剤の小児への安全性を確保しながらも、より簡便で、早く承認されるシステムの構築が必要だと考えます。

製薬企業-41：報告書では、小児薬物療法において医薬品の適正使用を推進する必要性を指摘しています。そのために、臨床効果や安全性に関する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、製造承認審査の迅速化が望まれると結論づけており、今後この方向に沿って規制当局の小児用医薬品に対

する理解が深まる事を期待したいと思います。特に、エビデンスが集積されたものについては、できるだけ臨床試験を省略する方向で対応してもらいたいと考えています。

製薬企業-43：小児に対する安全性の確認や適正使用量の決定など、本来製薬会社がすべきことであるにもかかわらず、現実には先生方のご使用経験に頼っているという状況に関し、製薬会社に勤務する一人として大変疑問に感じております。しかしながら社内を見ますと、有効な新薬であるにもかかわらず、承認までの時間と手間が膨大であるため、優先順位をつけて開発せざるを得ないような状況にあるため、まず市場に出して先生方にお使いいただけるようにすることを優先しているような状態です。かといって小児に対する医薬品の適正使用がないがしろにされて良い筈はなく、今後関係者が真剣に対策を考えなければならない課題であると思います。大変重要なテーマであるにもかかわらず、困難極まりない課題に関して取り組んでおられる先生方のご努力に対して敬服いたします。おかげさまで私どもの医薬品〔1〕も2001年3月をもって気管支喘息の効能が追加されました。先生のご活動が大きく実りつつある現状を見て、大変喜んでおります。

製薬企業-48：小児薬物療法における医薬品の適正使用に関する研究を、各テーマの分担研究や日本小児科学会分科会の班研究での研究成果を「報告書」としてまとめられており、大変参考となった。今後更に本研究事業が継続され「小児薬物療法における医薬品の適正使用」が推進されることを期待します。

製薬企業-50：膨大な数の医薬品について調査され、日本における小児の薬物療法に関する現状と問題点が浮き彫りになり、貴重な報告書であると思います。

製薬企業-52：小児科領域で必要な薬という観点から、見せていただいております。貴重な報告書と認識しております。

(2) 平成12年12月8日の研究普及啓発事業の講演会のご意見をお教え下さい。

製薬企業-2：小児薬物療法における医療現場の実情、適正使用の問題点、添付文書における記載内容の問題点を把握でき、参考になりました。今後の医薬品開発にも活かしていきたいと思っております。

製薬企業-3：小児医療における問題点を知ることができ大変有意義な会と感じました。ただし、要望事項がたくさんあることは認識できましたが、その中で何を最優先して取り組まなければいけないのかといったことが明確に把握できないことが焦点をぼけさせたと考えます。

製薬企業-6：企業としていたらない点があることは認識しておりますが、現実と致しましては、小児において有効性・安全性を明確にし、きちんと明文化することはかなり困難ではないかと考えております。

製薬企業-9：当日は、2名参加させていただきました。大西先生はじめ、小児科の先生方の熱意には感動しました。同時に、小児医療の現場における実態を知るに及んで、製薬企業の一員としての責任も痛感しました。そんな中にありでした。新薬開発とオフラベル問題が混在した形で整理されていなかった点や日本小児科学会の18分科学会からの各専門分野での問題点とその対策の報告ながら、現実には何ら、先生方のお力添えに出来ないことにも限界を感じています。ただ、講演会に参加し、体験したこと（小児医療をめぐる現状）については周りに伝えていこうと思っています。

製薬企業-11：海外等の現状が把握でき、米国等を参考に産官学等でのネットワーク構築の必要性を認識しました。

製薬企業-13：小児科学会、その分科会での発表全体を拝聴し、現在小児に対してどのような薬剤適用がなされているか、よく理解できました。しかるに厚生労働省からの出席があったにもかかわらず、たまたま発言がなかった（座長の先生からの求めがあったとき会場に不在でしたが）のは残念です。さらに今後にわたり、このような官民

学、三者の対話の場が継続的に設けられることがこれからの小児医薬品開発の改善の一步として非常に有効なのではないかと、感じた次第です。メーカー側からはあくまで、承認を得る、獲得する立場としてはなかなか提案はあり得そうにないと思われまふ。何一つコメント等の発言がなかったのもごく自然かと思じた次第です。

製薬企業-14：厚生科学研究や学会におけるご熱心な小児に対する薬物療法の研究やご発表には敬意を表します。徐々にではあります、小児使用に対する関心も高まってきて、小児を対象とした治験も増えてきているようにも伺っております。しかし以前にも言いましたが、小児に対するインフォームドコンセントの難しさは依然として根強く存在しているようにも感じております。

製薬企業-15：ほとんど全ての診療科、多くの領域で、小児の薬物治療に様々な問題があることがよく理解できました。今すぐ行動すべき方策は出てこないものの、出席者全員が大きなモチベーションを受けました。

製薬企業-17：(1)主任研究者による基調講演において、本邦小児医療の危機的現状、therapeutic orphan 状態、製薬企業・行政の無責任体制並びに本邦と米国の対応の大きな差が明確に理解できました。(2)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）が通知されたものの、研究開発振興課、審査管理課の対応は時間が要するうえ、最終的には「申請は製薬企業の判断」とされてしまう、という現状が紹介されただけに、規制当局側の然るべき人間が出席していなかったことは至極残念でした。(3)日本小児科学会傘下の 18 分科会での本研究班における取り組みが報告されましたが、殆どの分科会において取り組みの方針は同様であると思われました。従って、各分科会からの発表時間が限られていたことも踏まえ、特に成果の上がった分科会による「成功例」に絞ってご発表いただくこともよいように思えました。(4)製薬企業の立場からすれば、利益の問題も大きいとは考えますが、それだけではなく、

治験実施体制の不備・無理解（小児治療のガイドライン、薬効評価ガイドラインの不整備、実施医療機関側の治験受け入れ体制の不整備、行政側の審査体制の不透明さ、等々）も大きな要因であると思われまふ。そうした意味で、国立小児病院 中村秀文先生による米国での therapeutic orphan から脱却の動きの紹介は、非常に興味が持てました。

(5)村田光範先生より、疑義解釈委員会を活用する方法も紹介されておりました。現状は理解できるものの、そのように複数のルートが存在すること自体、本邦における therapeutic orphan 状態であると感じました。

製薬企業-19：アンケート調査等、貴重な資料となる。継続的な活動と今回ような広報的な活動の双方を今後も期待してあります。

製薬企業-20：現状の小児医療を取り巻く環境と、企業が提供する情報の不整合性部分等の問題点が良く分かった。各々には、素晴らしい研究だとは思われるが、今後のタイムスケールとビジョンおよび具体的なやり方の処方箋が不明確であった。短時間に多くのことを凝集しすぎていたため、メッセージの焦点が分散されている感があった。

製薬企業-22：米国では小児医療改善を国策の柱として国立衛生研究所（NIH）、FDA、米国小児科学会、製薬企業が中心となって行動を開始しているが、日本での取り組みが非常に不十分な状態にあることが良く認識できる講演会であったと思います。課題として、①小児の臨床試験の実態調査の実施、②国を挙げて小児の臨床試験に取り組むこと、③ガイドラインの作成、④メーカーに責任を持たせる代わりにメーカー側に何らかのインセンティブを持たせる、ことがあげられ徐々に改善の方向に向いていると思ひます。また、日本の小児医療における有効性や安全性に関する検討状況、添付文書における記載の現状、行政、医療機関、製薬企業における問題点、さらに小児の治験における日米の考え方の相違についても知ることが出来たと思ひます。医療に携わる先生方、行政、業界の方々が、自由に討論を行う。それが、

「はじまりであり、解決への道」だと思います。だから今回の講演会は非常に意義のあるものでした。今後もそれぞれの立場をお互いが尊重し、理解するように努め、結果として前進していく事が、問題解決だと思います。確かに難題です。しかし、先生がおっしゃってるよう、誰も「こども達に対する思い」を実現したいという気持ちは持っていることは確かな事です。今後ともご指導・ご鞭撻の程宜しくお願いいたします。今回は、分科会の現状および当社の医薬品につきまして、お教え頂きました。

製薬企業-24：小児科の先生方が承認された薬剤の少ない中、非常に苦勞されている状況がよくわかりました。また、先生方が研究のネットワークを作られて研究をされていることに感銘をうけました。

製薬企業-25：小児のネットワーク治験に驚きと今後の小児治験や、市販後調査に夢が広がりました。また、先生方は小児に対する薬剤開発にどれほど期待されているのか、肌で感じる事ができました。なお、弊社のDI部門におきましては、現有製品について小児用量に関する情報の充実を図り、諸先生方からの照会にお応え出来る様、備えたいと考えております。

製薬企業-26：網羅的な内容であった為、全体の現状を理解するには大変有意義であったと思います。ただ各分野の演者の方の時間が短く、突っ込んだ議論が出来なかったのではと思います。今後は、領域・論点・目的等を絞った講演会が継続されればと思います。

製薬企業-27：当日は所用の為、前半のみ拝聴させていただきました。小児科学会での各グループにおける真摯な取り組みに敬服いたしました。これら取り組みのご成功をお祈り申し上げます。

製薬企業-28：当講演会においても医薬品 [2] を取り上げられ、当社としても新薬開発において小児医療に貢献できたものと考えますが、講演会への参加により小児用医薬品の発展には今後ますますメーカーとしての意識や協力が重要であると

の認識を新たに致しました。弊社としても医療用漢方製剤のリーディングカンパニーとして、製剤としても特徴があり多くの小児疾患への応用も可能と考えられる医薬品の効能追加や剤形追加は将来に向けての使命でもあり、その為の臨床試験の実施は大いに検討すべき課題であると思われま

製薬企業-29：小児用医薬品についての現状を何とか改善したいとの先生方の意気込みが強く感じられました。しかし、前項にも記載しましたが一企業と致しましては非常に微力であるとの思いでいっぱいです。

製薬企業-31：FDA 近代化法について分かり易く解説されていましたので、さっそく社内で報告し、世界の進歩・FDA の考え方について理解することができました。まともな解説書がないために困惑しておりました。大変有り難うございました。講演会の中で専門医と一部の大手製薬協会社の取り組み・意識が大きく異なっていることに驚いております。小児科製剤は製剤上のメリットが大いにあるとおもいます。小児ガイドラインの通知により、当社は実施可能性があればトライしたいと考えています。

製薬企業-34：上記以外で市販後調査（特別調査又は市販後臨床試験）において、小児適応疾患の承認取得をにらんだ小児データ収集を必要とする適切な該当医薬品は現在のところなく、具体的な取り組みは行っておりません。また、現在臨床試験中の品目の中には将来的に小児への適応を考えている品目も有りますが、まだ具体的な段階には至っておりません。

製薬企業-39：現在置かれている小児科学の実情、わが国における小児医薬品開発の貧困と体制の不備等、通常、製薬企業が問題として認識していない事項を改めて考えさせられる内容であり、このような調査・研究・報告の重要性を知らされました。このような問題点の系統的な認識と解決へ向けての広報活動は大切と思われま

実施していくかを次のステップとして報告することが望まれます。

製薬企業-41：「製薬企業から見た小児臨床試験の現状と問題点」と題した日本製薬工業協会・ICH プロジェクトの担当者からの発表は、小児用医薬品を開発する上での依頼者側及び医療機関側の問題点がよく整理されており、示唆に富む内容であったと思います。ICH-E11 の施行後も、日本における小児医薬品の臨床開発が促進される可能性は高いとは言えませんが、その理由のひとつは疾患別の臨床評価法に関するガイドラインにおいて、小児に対する十分な考慮がなされていないことが挙げられます。海外データの利用（小児におけるブリッジング試験方法）に対する理解を深める事と併せて、小児疾患別のガイドラインを策定していく事が求められると考えます。

製薬企業-43：小児用量についていくつもの学会で取り組まれていることがわかり、大変勉強になりました。ICH-E11 の施行により小児への用法用量について国内でも試験を行う必要性を痛感しましたが、武田薬品桑原さんの発表にもありましたように、メーカーとしては国内で小児臨床試験を実施するには困難な部分が多いのも現状でございます。今回、学会からの要望で弊社ソル・メドロールの適応取得が出来、今後も今学会の成果に期待しております。

製薬企業-44：小児用医療用医薬品の問題点について、改めて理解を深める事が出来ました。今後はさらに産学共同で行政に対して小児用医療用医薬品のあり方、特に法整備について強く要請していく必要性を痛感しました。

製薬企業-48：研究発表会のテーマ「子どものための安全で有効な薬の使用」で各研究班からの発表がなされ、また活発な討論がなされ製薬企業にとっても大変参考となる内容であった。小児の薬物療法において、適正使用が今後一層推進される方策を製薬企業の立場から協力・努力していきたい。

製薬企業-50：行政、医療関係者および企業が

課題を共有し、直接意見を交換する機会として有意義であったと思われます。

製薬企業-52：小児科領域のさまざまな視点からの発表があり、勉強させていただきました。

（3）小児用医薬品全般に関するご意見をお教え下さい。

製薬企業-1：小児用医薬品については未だ十分に整備されているとは云えない状況であると思います。製薬企業の考えでは小児の臨床開発については治験の同意が得られにくい、承認を取得しても経済的なインパクトが少ないなどの意見によって、活発に行われていない実情があると思います。医薬審第 1334 号「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」の通知によってより具体的な開発計画が立案できることになりましたが、製薬企業の開発意欲を高揚させるための何らかのインセンティブの更なる充実が今後必要ではないかと考えます。

製薬企業-2：特にございませ加が該当しますが、「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仰うことです。

製薬企業-4：医薬品を開発しております立場から勝手な意見を述べさせていただきます。安全性が確立されていない医薬品を小児へ投与しなければならぬ状況の一端は製薬会社にあると実感しております。しかしながら、平成 11 年度の報告書「小児薬物療法における医薬品の適性使用の問題点の把握及び対策に関する研究」にありますように採算性や小児を対象とした臨床試験の実施などの問題があり、小児用医薬品の開発は非常に困難であります。小児用医薬品の開発に対する優遇措置を推進していただき、製薬会社、医療行政及び小児関連学会が三位一体となって積極的に小児用医薬品を開発できるような環境作りを要望させていただきます。

製薬企業-6：先生方が、治療される際には、成

人用の薬剤を投与量を調節されながら投薬を行っておられるご苦労も認識しているつもりでございますが、まだまだいたらない点が多いと思います。小児に対して汎用される薬剤については、成人での治験終了後に行う小児の PK/PD を実施する際の時期と方法についてのルール化が必要ではないか、又、成人のデータからの外挿を最大限に行うこと、国外のデータを充分活用出来ることが必要と考えます。又、小児においては治験時及び市販後臨床試験実施時に同意を得ることが非常に困難であるため、市販後に行われる特別調査によって用法・用量が認められるようになることが望ましいと考えております。しかし、医療機関・企業におきましても GCP に基づいて行うべきかどうか等コンセンサスが得られていない状態であり、これらの点もルール化に向けて医療機関、行政、製薬企業が一体となって取り組んで行くべきと考えております。最後となりましたが、現在行われておりますネットワークによる評価システムにつきまして発展を期待しております。

製薬企業-7：記載なし。医薬品によっては小児適応の承認の取得は企業にとり、費用等大きな負担になるので、上記（B）2）記載の通知の適用、治験、市販後臨床試験の税制上の優遇措置、国からの助成等を行えば実施しやすくなるのではないのでしょうか。また現在無理かも知れませんが、一歩進めて、調査（特別調査等）の範囲で小児の用法・用量が設定できれば実施しやすくなると思われ（成人を対象とした再審査・再評価の結果、用法・用量が変更になることもあると考えられるので）。

製薬企業-8：小児について安全性を証明する必要性は十分理解しているつもりだが、同意書の取得、生体試料の採取の困難さを考えると、小児に対して一律の承認・許可要件を義務付けること自体に無理があると考えます。行政に対しては、このたび再審査期間の延長という制度が取り入れられました。小児領域にぜひとも開発が望まれる医薬品については、希少医薬品制度並みの優遇措

置の策定をしていただきたいと思います。また、小児に医薬品を投与する際は投与量等、有効性と危険性のさじ加減が微妙なところにあるのも事実であり、仮に小児の適応をとったとしても、常に製造物責任の問題もあり、企業として積極的になれない面もあるかと考えます。

製薬企業-11：製薬企業としては開発等のインセンティブを含め、産官学共同体制が必須となります。市販後データ及び外国での使用経験等のエビデンスを有効活用し、小児医療への活用を可能とすべきと考えます。また、昨年 12 月 27 日付け「再審査期間延長」のための小児用量設定の臨床試験の在り方については、GCP 緩和等も考慮し実施可能な体制が求められると感じます。

製薬企業-12：医療に必要な小児向け薬剤が適正に使用されるには企業だけの力では解決できず、行政、医療界一体となって解決策を探す必要があると考えます。成人ではハーモナイゼーションで海外データのかなりの部分を利用して承認申請できるようになっています。小児に使用される薬剤についてもブリッジングが認められれば、海外で小児適応が承認されているものは国内データの必要度を再検討し、フルの臨床試験を必要としないような処置が取れますので、国内での小児への薬剤使用の問題が軽減されるのではないかと考えられます。

製薬企業-13：また、学会等から厚生労働省への働きかけ等、敢えて言わせていただければ、治験段階では「小児」はやはり適応、治験対象としてはマイナーとなるため、適応外使用による報告等、薬剤によってはその緊急時の必要性から優先的に認可すべきものがあり、その必要性は薬剤によってランク付けされると思われ。必要性が高いとランクづけられる薬剤については、学会主導による厚生労働省への働きかけを以前にもまして行っていただきたいと思います。

製薬企業-14：厚生科学研究や学会におけるご熱心な小児に対する薬物療法の研究やご発表には敬意を表します。徐々にではありますが、小児使

用に対する関心も高まってきて、小児を対象とした治験も増えてきているようにも伺っております。しかし以前にも言いましたが、小児に対するインフォームドコンセントの難しさは依然として根強く存在しているようにも感じております。

製薬企業-15：承認取得には GCP 遵守の厳密な治験が要求されますが、小児を対象とした新医薬品の治験は、被験者及びその親権者の同意が得にくいと聞き及んでいます。また、既に適応外使用として治療にお使いになっている医薬品については、効果がないかもしれない用量を含めた厳密な用量設定試験の実施には倫理的な問題が発生します。開発費用もさることながら、承認取得までの臨床試験の実施の難しさも大きな障害となっていると思います。官産学が一体となってこれらの解決すべき問題に取り組んで行くことが大切だと思っています。

製薬企業-19：小児用として使われる医薬品を扱うものの一人として、より多くの医薬品が安全に使われるようになることを、期待しています。

製薬企業-20：小児に関する情報を整備したいという希望はあるものの、現実的には「倫理面の壁」に阻まれ、積極的に小児を対象とした臨床試験を計画することはできず、市販後調査や副作用自発報告集症例がたまたま小児であった」ということでしか、情報を得られないのが実状である。「科学性を担保」できなければ、添付文書に記載できないようだと、治験で症例数が集りにくい小児に関する情報が掲載されるには、気の遠くなるような時間が必要であり、情報が収集できるのも極僅かの医薬品に限られるのではないかと。全ての医薬品が明確な小児用法・用量を必要としているわけではないので、まず、規制当局・小児関連学会・製薬協等で協力し、小児医療に必須な医薬品をリストアップし、小児臨床試験施設ネットワークなどを活用し、優先順位に応じてデータをとっていく等の特殊な方法を行わない限り、症例数の少ない分野だけに、現実的な進展は難しいのではないかと。

製薬企業-23：弊社では、海外との同時開発あるいは海外承認品の導入が新薬開発の主な方法であり、小児の海外データがある場合はブリッジングによる申請資料としての利用を考慮する。小児の海外データがない場合は、国内治験を検討するが、実施にあたっては相当の困難があるものと考えている。米国本社ではドライシロップ、液剤等、小児に適応しやすい剤形の開発も積極的に行っている。

製薬企業-24：製薬企業の社会的責務として、経営環境の許す範囲で小児医薬品の発売に努力する必要があると思います。

製薬企業-26：企業は基本的に利益のあるものでないと開発は致しません。小児医薬品の多くは、比較的規模の小さな企業が販売しているものが多く、適応外で使用されている医薬品もそのような現状です。したがって企業としては小児の医薬品の開発もしくは適応外使用されていることが分かっても、臨床試験等で発生する経費と承認を得ることによる利益を勘案すると、なかなか実施できないのが、現状です。厚生労働省も今後さらなる対応策をご検討中であろうかと思いますが、小児科医の先生方におかれましても、自主研究等でサポートしていただければ、小児医薬品の開発、適応拡大が促進されるであろうと思われます。

製薬企業-28：医薬品メーカーの立場からは、最近の治験実施を取り巻く費用の高騰など小児医薬品の開発にとっては足かせとなる部分が多いのも事実であります。勿論メーカーとしての意識や協力が重要であることは十分認識しておりますが、営利企業としては採算上の限界もあります。やはり最終的には多大なる行政の協力が必要であります。特に小児への使用に関する効能効果等の追加に当たってはさらに十分な承認システムの改善等、メーカーの要望を大いに取り入れていただけるよう希望するところです。

製薬企業-30：小児を対象とした治験は、インフォームドコンセントの取得、安全性の問題、PK/PD の成人との違い等から実施が難しいのが現

状です。しかしながら、小児用医薬品が必要なことも事実で、企業としても小児の適応を取ることに努力していく所存ですので、治験の進め方などについて是非小児科専門の先生方のご指導などをお願い致します。

製薬企業-31：添付文書の記載に矛盾があり、医師の裁量で処方されている現状は変えなくては。

製薬企業-32：小児に対する効能・効果、用法・用量の追加について、症例の少ない場合は企業としての実施は非常に困難と考えます。学会、厚生労働省等でエビデンスを得るための環境整備（症例の登録、データベース化、少数例での評価方法の確立など）をしていただき、製薬業界（企業）が協力する形で実施していくことができれば考えます。

製薬企業-34：学会或いは研究会が求めている小児用医薬品をリストアップ（成分別、剤形別、疾患別）していただければ、非常に参考になります。成人用医薬品の情報を外挿することで小児用量を設定することは危険な場合が有ると思われ、その意味でも小児での市販後のデータなどエビデンスを集めていく必要があると考えます。少子高齢化、小児科医の減少、安全性第一、疾患が多彩、小児患者の絶対数が少ない・・・等を考慮しますと小児用医薬品は今後の開発が容易ではないと懸念しております。

製薬企業-35：医薬品〔3〕は、代謝性アシドーシスを効能・効果の一つとし、腎尿細管性アシドーシス等の疾患において小児を対象に投与する場合があります。しかしながら、本剤の投与量は、患者さんの体重、血液ガス分析結果等から適宜増減されるもので、原則成人投与量が設定されているにすぎません。現在までのところ、実際の臨床の場で本剤小児対象の投与量に関する問題発生はありませんが、医師による投与量決定の裁量に委ねているのが現状です。本来ならば、本剤にかかわらず、医師・医療機関のご協力のもと製薬企業がしっかりと治験データを背景に小児用量を設定しておくべきと考えますが、成人病を主たる

対象とする弊社製品構成から現状に甘んじているところでもあります。弊社といたしましては、治験や市販後の特別調査とは異なりますが、今後個別に発生する小児投与ケースをより積極的に蓄積し、臨床の場でお役に立つ情報提供に努力する所存です。

製薬企業-37：小児への医薬品の適正使用を進めるにあたっては、保護者に対する服薬指導が不可欠であると考えられます。従いまして、医師・薬剤師の先生方には、今後とも保護者に対してのご指導をお願い致します。弊社としても医療現場での指導時に役立つ患者指導箋等の提供等を通じて、適正使用推進のための情報提供を更に推進して参りたいと考えています。

製薬企業-38：(1)小児用医薬品開発の必要性について、学会等の場でもっと積極的に発言していただきたい。それによって社会に臨床試験の重要性を理解させ、臨床試験に積極的に参加できるような社会制度が確立していくことを望む。(2)希少薬のような場合、開発費用の負担が高いため、複数の企業による共同出資等を検討できるように、行政が制度的にバックアップするとか、製薬業界団体の資金援助など、業界全体のバックアップも必要と考える。

製薬企業-39：平成10年度の厚生科学研究報告「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」にふくまれている分担研究報告書（課題：小児医薬品の開発に対する製薬会社の意識調査）で大西鐘壽先生が報告されている内容が弊社の実情のほぼすべてを代弁していると思われます。

製薬企業-40：企業は企業としての立場で、小児用医薬品の適応外使用の問題について、取り組んでいく必要を感じますが、それでも、限界があると思います。むしろ、厚生科学研究等の立場で、実際の小児の医療現場での医薬品の使用実態をデータベース化して、医薬品の有効性、安全性等を第三者の立場で検証し、小児用量等の確立をして頂けたら、小児に対する適正使用はより迅速に推

進されて行くと思われま。

製薬企業-41：小児医薬品（小児への適応拡大を含む）を開発するかどうかは、それぞれの製品特性に基づき個別に判断していきたいと考えています。

製薬企業-44：小児に適用される医薬品の開発も重要であり、薬物代謝・動態等の研究、臨床研究が必須である。しかし、小児を対象に治験等を実施する際には保護者の方を含めた同意を得ることが必要であり、疾患によっては成人との同時開発が困難な場合が通常。成人での有効性、安全性、用法・用量の検討後が多くなる背景がこんなところにあると考える。

製薬企業-48：より有用性の高い、より服用し易い製品、製剤の開発を勧めたいと考えております。

製薬企業-49：小児用医薬品の品目不足並びに、医薬品情報の不足・不備等につきましては認識しているところでございます。今後も、小児薬物療法の一助になり得るような新薬の研究開発、また既存品に対しては使用成績調査等での小児関係情報の収集により、添付文書への反映等に努める所存でございます。

製薬企業-50：米国で新薬を承認申請する際、小児用の対応をすることが regulation 上、定められています。従いまして、弊社が米国で新薬を承認申請する場合、この regulation に従う必要があり、それに沿った対応を進めております。医薬局審査管理課赤川課長補佐の講演（平成13年3月7日付日刊薬業記事）³⁾にありますように、厚生科学研究において、「医療用医薬品の小児用量設定の評価方法に関する研究」が開始されるとのことですので、その情報を参考にして国内開発することになると考えております。この際、海外先行の小児臨床試験データが役立つものと思われま。小児用医薬品開発に関してはその必要性を十分認識しておりますが、一方では下記のような懸案、問題点があると考えま。倫理、評価および治験実施の困難さ。小児用医薬品開発の開始時期、方

法等。市場規模。

製薬企業-51：弊社は、まだ製品数が少ないのですが、小児用に適応症または用量を取得している製品は、医薬品 [4]（乳児寄生菌性紅斑）、医薬品 [5]（鞭虫症）、医薬品 [6]（腎移植後の急性拒絶反応の治療）と、可能な限り、弊社製品を小児に使用していただけるよう開発努力してきております。この方針は、弊社親会社の1つである製薬企業の企業活動の基本理念の1つ、「顧客への責任」を貫くものであります。

製薬企業-52：小児用医薬品は、市場規模が小さいので、小児用途のみに治験及び調査を行うのは、製薬企業には負担が大きすぎると考えられます。適応外の適用を取った際の、製薬企業にとっての大きなメリットが無い限り、適応外医薬品の問題解決はなかなか進まないのではと、個人的に感じております。

D. 考案

(1) 平成 10、11 年度の研究報告書については、製薬企業の小児用医薬品の担当者の記述から判断すれば、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。

(2) 普及啓発事業の講演会については、本邦において小児科の日常臨床の現場に携っている医師と、製薬企業の小児用医薬品の担当者との日本公定書協会協賛による、本邦で初めての厚生科学研究成果普及啓発事業であった。大多数の参加者は小児の医療や医学が大人のそれに比べて格段に複雑多岐でしかも国の将来を担う小児の健康という何物にも代えがたい重要な内容を包含していることが理解され、小児医療と医薬品の置かれている実情も理解されたと解釈された。しかし、ICH E-11 のガイダンスを目の当たりし、世界の潮流を直視している一部の大手企業の発言に驚かされたという感想が参加者から寄せられた。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。

(3) 小児用医薬品全般に関する意見として、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。今後の本研究と運動に活用したい。

E. 結論

本邦の製薬企業の小児用医薬品担当者に対する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。回答を寄せられた大部分の各位は熱心に取り組み、所期の目的は達成された。残念ながら、極く一部の製薬企業ではあるが小児用医薬品に対する無関心さが回答から窺われた。

更なる努力が必要である。

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) .
- 3) 医薬局審査管理課赤川課長補佐：市販後調査改訂機に小児用量臨床試験促進へ、日刊薬業 (2) 平成13年3月7日(水) 第10700号.

資料

平成12年度医薬安全総合研究推進事業 「研究成果等普及啓発事業」
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
(課題番号：H10-医薬-064) 主任研究者：大西 鐘 壽

研 究 発 表 会 プ ロ グ ラ ム

テーマ：「子どものための安全で有効な薬の使用」

日時：平成12年12月8日(金) 10:00~17:00

場所：アルカディア市ヶ谷(私学会館)

東京都千代田区九段北4-2-25 TEL 03-3261-9921

午前の部

10:00~10:10 主任研究者挨拶 大西鐘壽(香川医科大学小児科教授)

以下発表者の敬称略

10:10~10:55 シンポジウム 子どもに薬を使用するための現状と問題点

1) 薬を投与される子どもの年齢層の分類と問題点 ー新生児を中心にー

分担研究者 藤村 正哲(大阪府立母子保健総合医療センター病院長) 10:10-25

2) 子どもに薬を投与する際の参考資料

分担研究者 伊藤 進(香川医科大学小児科講師) 10:25-40

3) 子どもに投与されている薬の現状と問題点

分担研究者 森田 修之(香川医科大学医学部附属病院薬剤部教授) 10:40-55

11:10~11:38 パネルディスカッション 現状の問題点を解決するための方策 第一部

1) 日本での取り組み 当研究班での取り組み : 日本小児科学会の18分科会の活動(1)

1. 日本未熟児新生児学会 藤村正哲(大阪府立母子保健総合医療センター病院長) 11:10-17

2. 日本小児循環器学会 佐地 勉(東邦大学医学部第一小児科教授) 11:17-24

3. 日本小児神経学会 大澤真木子(東京女子医科大学小児科教授) 11:24-31

4. 日本小児血液学会 大平睦郎(国立がんセンター中央病院小児科医長) 11:31-38

12:00~13:00 昼食

(薬事委員会は6階 春日)

午後の部

13:00~14:56 パネルディスカッション 現状の問題点を解決するための方策 第二部

2) 国外での取り組み 米国及び欧州での取り組み 13:00-20

中村 秀文(国立小児病院)

3) 日本での取り組み 当研究班での取り組み : 日本小児科学会の18分科会の活動(2)

- | | | |
|------------------|-----------------------------|-------------|
| 5. 日本小児アレルギー学会 | 岩田 力(東京大学医学部附属病院分院小児科助教授) | 13:25-32 |
| 6. 日本先天代謝異常学会 | 青木継稔(東邦大学学長) | 13:32-39 |
| 7. 日本小児腎臓病学会 | 村上睦美(日本医科大学小児科教授) | 13:39-46 |
| 8. 日本小児内分泌学会 | 田中敏章(国立小児病院小児医療研究センター小児科医長) | 13:46-53 |
| 9. 日本小児感染症学会 | 阿部敏明(帝京大学医学部小児科教授) | 13:53-14:00 |
| 10. 日本小児呼吸器疾患学会 | 井上寿茂(住友病院小児科医長) | 14:00-07 |
| 11. 日本小児栄養消化器病学会 | 原田徳蔵(大阪大学医学部保健学科教授) | 14:07-14 |
| 12. 日本小児心身医学会 | 宮島 祐(東京医科大学小児科) | 14:14-21 |
| 14. 日本小児遺伝医学会 | 永井敏郎(獨協医科大学越谷病院小児科教授) | 14:21-28 |
| 15. 日本小児精神神経学会 | 宮本信也(筑波大学心身障害学系教授) | 14:28-35 |
| 16. 日本外来小児科学研究会 | 田原卓浩(国立大蔵病院小児科医長) | 14:35-42 |
| 17. 日本小児東洋医学研究会 | 春木英一(春木医院院長) | 14:42-49 |
| 18. 小児運動スポーツ研究会 | 村田光範(東京女子医科大学名誉教授) | 14:49-56 |

15:00~15:15 コーヒーブレイク

15:15~15:50 子どもに有効な新しい薬の開発

1) 製薬企業から見た小児臨床試験の現状と問題点

-ICH-E11(小児臨床試験ガイダンス)施行にあたり-

桑原 雅明(製薬協 武田薬品工業株式会社 医薬開発本部) 15:15-35

2) 世界的な取り組み(E11)

桑原 雅明(製薬協 武田薬品工業株式会社 医薬開発本部) 15:35-50

16:00~16:15 子どもの薬の使用における倫理的問題

分担研究者 松田 一郎(江津湖療育園)

16:20~16:40 主任研究者講演 研究班での検討項目と成果について

主任研究者 大西 鐘壽(香川医科大学小児科教授)

17:00 閉会

主催:平成12年度医薬安全総合研究推進事業「研究成果等普及啓発事業」

(財団法人 日本公定書協会 会長 寺尾 允男)

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)

後援団体:社団法人 日本小児科学会、日本小児臨床薬理学会

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

（分担研究者）大西鐘壽（香川医科大学小児科 教授）

研究要旨 1999 年の米国製薬企業上位 10 社の売上高は総て一兆円を越え、その経常利益は売上高の実に約 30%を占めている。それは上位 10 社に止まらず総ての製薬企業の平均利益率においても他の業種に比べ 1 位と最も高い。その売上高の約 20%が研究開発費に充てられている。また医薬品開発に到る初期段階の基礎的研究に要する費用は主に公的な国立衛生研究所等により支えられ、実用化の目途が立った段階で製薬企業が参入する構図になっている。税制上でも大きな便宜が与えられ、研究開発費が控除の対象となっており他の業種に比べ税率が約 1/2 と低い。また特許による専売権が 17 から 20 年間も保障されている。一方、本邦における上位 10 社の製薬企業も日本製薬工業協会から提供された資料や回答から米国と同じように恵まれた状況にあることが裏付けられた。この状況と製薬企業による小児薬物療法の therapeutic orphan の問題について考察を加えた。以上の諸々の理由から、少なくとも、上位にランクされてい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有するとの結論に達した。

A. 研究目的

小児用医薬品の適応外使用に代表される小児薬物療法の therapeutic orphan の問題は長年に亘って放置されてきた世界共通の難題である¹⁻⁷⁾。しかし米国では 1997 年 11 月 21 日、当時のクリントン大統領が 1997 年の食品薬品局 (Food and Drug Administration, FDA) 近代化法に署名し、法律となり (Pub L.105-115)、小児医療の改善 (Pediatric Plan) が国策の大きな柱の一つに取り上げられた。その一環として FDA、国立衛生研究所 (National Institute of Health, NIH)、米国小児科学会、米国製薬工業協会 (PhRMA) 等が総力を結集してこの therapeutic orphan の問題に真正面から取り組む行動が開始された^{8, 9)}。米国における 13 の大学附属小児病院で組織される Pediatric Pharmacology Research Unit (PPRU) Network に、5 年契約で一施

設当たり約 1 億 5 千万円で総額約 20 億円の研究費を投じて、therapeutic orphan の解決に向けて臨床試験を実施中である^{10, 11)}。米国製薬工業協会の昨年末の資料によれば 217 種類の小児の医療用医薬品とワクチンについて開発中で、小児用の 25 医薬品は FDA で既に承認されており、加えて 52 の小児用医薬品が治験に入る予定であるという¹²⁾。

それに比べて、本邦では受け皿となるべき大学附属病院の小児科や小児病院の医療体制が極めて貧弱で¹³⁾、これらの問題に対する実際の取り組みには格段の遅れが存在する。日米欧の三極により ICH E-11 に基づいて 1998 年 2 月のワシントン会議以来取り組まれて来たガイドライン⁸⁾ が最終的に「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」¹⁴⁾ として平成 12 年 12 月 15

日付で日本語訳が公表された。

本邦における小児薬物療法の処方の実態と医薬品の添付文書の問題点も膨大な資料の解析から明らかになった¹⁵⁾。小児臨床評価ガイドライン作成のための研究資料に関する報告書（平成 12 年度報告書）¹⁶⁾ 及び小児における新医薬品、適応外使用医薬品、非市販医薬品、オーファンドラッグの臨床試験に関するガイドライン作成のための提言（案）¹⁷⁾ また、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（18 分科会）とそれにより生ずる諸問題についても明確になった^{18, 19)}。

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も、平成 11 年 2 月 1 日付医薬審第 107 号「再審査期間中の医薬品の取扱いについて」において強化指導や、同時に研第 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開かれた²⁰⁾。ごく最近、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を改正する省令（平成 12 年厚生省令第 51 号）が公布されるとともに、関連通知の一部の改正等が行われた。「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は、小児の用法・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とした。従来、製薬企業により不十分と指摘されて来た医薬品開発に対する優遇措置が配慮されたと言う意味では画期的で、小児の適応外使用医薬品の解決への道が大きく開かれた。

以上の経緯から本邦における小児医薬品の適応外使用の問題解決は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

ことになった²¹⁾。そのような理由で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。

B. 研究方法

1. 製薬企業と他業種との経済的活動に係る文献的資料の収集

まず、製薬企業の上位 15 社の売上高、経常利益率、研究開発費、特許専売権等に関する文献的資料の収集を行った^{12, 22-32)}。次いで 米国の製薬企業上位 10 社の 1999 年の状況を主要な事項ごとに要約し箇条書きにした一覧表を作成した。尚、製薬企業名は公表されている売上高以外は総て削除し製薬企業番号で表した。

アンケート調査用紙

- 1) 米国の製薬企業上位 10 社の経常利益率は売上高の約 30%を占めている。
- 2) 経常利益の約 20%が研究開発費に充てられている（経常利益でなく売上高であることが判明したので訂正して集計した）。
- 3) 研究開発費に販促費や広告費が含まれている（このような事実は無いとの回答を受けたので結果の項ではこの項目は削除した）。
- 4) 医薬品開発の初期段階の基礎研究に要する費用は主に国立衛生研究所による。
- 5) 研究開発費は税制上で便宜が与えられている。
- 6) 販売促進費に税制上の優遇措置が与えられる（このような事実は無いとの回答を受けたので結果の項ではこの項目は削除した）。
- 7) 医薬品の特許期間は 17 年と記載されているが、その詳細について。
- 8) 医薬品の開発は製薬企業の申請主義によっている。
- 9) オーファンドラッグ制度は申請主義によっている。
- 10) この調査に関するご意見