

2. アンケート調査

1) 日本製薬工業協会

日本の製薬企業の売上高上位 15 社に対して、米国の上位 10 社の経常利益率、研究開発費、特許専売権等の実態に対応する日本の状況について回答を依頼した。その結果、日本製薬工業協会広報部が代表して上位 10 社の状況に関する回答と資料の提供を受けた。また普及啓発事業において製薬企業から見た小児臨床試験の現状と問題点—ICH E-11 施行にあたり—の講演資料が配布された。これらの内容を分析し、主要な事項ごとに結果をまとめその考察を加えた。

2) 米国製薬工業協会

米国系の製薬企業及び米国製薬工業協会に上述と同様の調査結果の要約について確認を求めた結果、米国製薬産業プロフィール（抜粋）第 2 章研究開発—革新への鍵の提供を受けた³²⁾。

C. 研究結果と D. 考察

1. 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

1) 製薬企業の経済活動について

本邦では外資系殊に米国の製薬企業の占める割合が多いので、以下に米国と日本の製薬企業の現状分析に基づく小児用医薬品開発に対する製薬企業の社会的使命について論じた。

米国製薬企業の上位 10 社は、売上高は表 1 の如く総て 1 兆円（1 ドル=125 円換算）以上であった。その経常利益が売上高の実に約 30%を占めている。米国の製薬企業の上位 10 社の売上高の約 20%が研究開発費に充てられている²⁶⁾。この率は他業種に比べて高い。かような巨大製薬企業は開発中の多くの医薬品を保有しつつ、常に新薬を上市し続けている^{26, 27)}。製薬企業の豊かさは上位 10 社に止まらず、総ての製薬企業としても

表 1 本邦企業医薬品売上高（1999）

平成12年3月期決算（連結）一覽

（単位：百万円）

順位	企業名	売上高	経常利益	利益率 (%)
1	武田薬品	923, 132	222, 738	24.1
2	三共	589, 732	143, 359	24.3
3	山之内製薬	433, 653	98, 246	22.7
4	塩野義製薬	400, 280	26, 581	6.6
5	エーザイ	302, 470	36, 858	12.2
6	第一製薬	300, 538	60, 026	20.0
7	藤沢薬品	289, 142	35, 682	12.3
8	大正製薬	275, 250	89, 845	32.6
9	ウェルファイド	199, 156	16, 130	8.1
10	中外製薬	195, 506	28, 936	14.8

日刊薬業 平成12年5月29日 第10492号

平均利益率が他の業種と比べて1位と最も高く、1999年は平均でも18.6%に達したと報告されている。2位の商業銀行が15.8%で、その他の業種は0.5%から12.1%の範囲にあるという^{25) 28)}。

日本の医療費において総点数に占める投薬・注射の割合を示す薬剤比率は24.9%で7兆円余りである。本邦における上位10社の売上高は表2の如くでその経常利益率は23.1%である²³⁾。また製薬企業の売上高は9,231億円を筆頭に1,000億円以上は21社に及ぶ。上位10社の研究開発費が全売上高に占める割合は13.1%で、経常利益の総額の65.7%相当するという。研究開発費に100億円以上を投入している企業が16社を数える。これらの資料から明らかなようにNTTドコモやトヨタ自動車等に匹敵する恵まれた業種であることが理解される。

2) 製薬企業の研究開発について

その個々の要因については、先ず政府による手厚い保護と助成を享受していることが挙げられる。即ち、米国の製薬企業の医薬品開発に到る迄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(NIH)に代表的される公的資金により支えられ²⁹⁾、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。従って有望な薬効が認められている化合物を評価するために主として使用されている。一方、本邦では研究開発費の中で外部委託研究費の多くは臨床試験(治験)に要するもので、したがって、外部委託費に占める基礎研究費の割合は極わずかであるとの日本製薬工業協会の見解である。しかし、医薬品開発の初段階における基礎的研究に関する見解及び国情の差が大きいと解釈される。

3) 製薬企業の税制上の優遇措置について

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米国では1993~1996年間に他の業種では税率が経常利益の27.3%に対して製薬企業は16.2%に過ぎなかったという³⁰⁾。

特筆すべきこととして特許による専売権が17年から20年間も保障と記載されていることである³¹⁾。しかしその詳細は米国では、1995.6.8以前は出願日から20年または登録日から17年のいずれか長い期間、それ以降の出願は出願日から20

表2 海外企業医薬品売上高(1999)

(単位:百万ドル)

順位	企業名	売上高
1	メルク(米)	17,500
2	ファイザー(米)	14,859
3	アストラゼネカ(英)	14,834
4	ブリストル・マイヤーズスクイブ(米)	14,300
5	グラクソ・ウエルカム(英)	14,170
6	アベンティス(仏)	12,688
7	ジョンソン&ジョンソン(米)	10,700
8	ロシュ(スイス)	10,626
9	ノバルティス(スイス)	10,051
10	アメリカン・ホーム・プロダクツ(米)	9,505

[月刊ミクス増刊号2000年版調べ]

年の期間が特許保護される。特許期間延長制度については本来の特許期間に加えて、(臨床試験開始届から承認申請迄の期間) x 0.5 + (承認申請から承認迄の期間) を 5 年を限度に延長するとなっている³⁴⁾。日本では、出願日から 20 年間は特許保護期間で、延長については特許登録もしくは治験開始日の遅いほうから、承認日まで 5 年を限度に延長する。次元は異なるが事実上同等な優遇措置として、平成 12 年 12 月 27 日付では再審査期間に係る市販後調査の見直しが行なわれ、改正された通達は再審査期間を 10 年を越えない範囲で一定期間延長することになった。

2. 製薬企業の経営実態について

1) 薬価の公定価格

米国の製薬企業は上述のように公的資金により得られた基礎的研究成果を無償で利用し、政府により保障された特許制度下で保護され、税制上の大きな優遇を受けている。薬価は需要が多ければそれに応じて高くなるという³⁵⁾。我国の製薬企業も健康保険制度下における約 7 兆円余(全薬剤比率 24%)の医療用医薬品の莫大な売り上げのみならず²³⁾、一般薬により国民から直接に利益を挙げている。本邦では不当に安い薬価の医薬品が存在するのも事実であるが、一方では外国に比べ高い薬価で据え置かれており、薬価は公定価格で値崩れがなく、しかも販売した医薬品の代金は焦げ付き皆無の国家保障により支払われ、医薬品問屋の倒産以外にリスクは全く無い³⁶⁾。かように過保護と言っても過言でない状況にあると云われている。

2) 医薬品の開発の申請主義について

希少疾病用医薬品(オーファンドラッグ)制度はあるが³⁵⁾、利潤が見込める医薬品に対してのみ開発治験に取り組み、臨床の現場で効能・効果が確立され必須の化学物質でも、利益を上げる見込みのないものは放置する自由を保持している。そのような状況は小児の希少疾病という特殊な領域に限定されず、大学附属病院や総合病院のみならず一般小児科診療で日常的に小児に汎用されてい

る医療用医薬品でさえ、効能・効果のみならず用法・用量や安全性さえも殆んど検討されないまま販売され、添付文書に必要な小児への適応情報を記載する努力をせず、長年にわたって therapeutic orphan の状況で放置して来た。それにも拘わらず、小児に用いられた適応外医薬品の売り上げは製薬企業に帰する構図になっているのである。

3. 製薬企業の要望について³⁸⁾

1) 小児医療機関の問題点について

小児治験のシステムの整備不足として小児の対象患児は新 GPC が適合した大病院でなく、地域ごとの小児病院や開業医レベルに多く、しかも新 GPC に適合した医療機関が少ないとう指摘されている。この主因は小児医療体制の貧困が挙げられている¹³⁾。小児臨床試験に精通した医師が少ないことに関連して、小児治験の対象となる患者数が少なく、治験の経験のある医師数が少なく、疾患別ガイドラインは小児を考慮したものが少ないことが挙げられている。これらは従来、単に製薬企業が小児医薬品の開発をまともに手掛けて来なかったことに原因しているに過ぎない。治験に対する小児科医の温度差が大きい点は、端的に言えば、製薬企業のお気に入りの閉ざされたグループで治験が行われてきたことが大きな原因として指摘される。今後は是非とも学会レベルで協議の上、治験の企画・実施を願いたいものである。

2) 小児科学会への要望について。

(1) 小児臨床試験システムの確立について、来年度の厚生科学研究事業として小児臨床試験システムの課題が取り上げられる予定である²¹⁾。

(2) 小児臨床試験医師の養成について、昨年度、久留米で開催された第 27 回日本小児臨床薬理学会から開始している³⁹⁾。今後は製薬企業からの大いなる支援が期待される所である。

(3) 小児疾患別ガイドラインの作成について、抗菌薬⁴⁰⁾、抗アレルギー薬⁴¹⁾については作成されている。平成 10 年度から厚生省医薬局審査管理課の委託研究で小児治験ガイドラインの原案作成事業も 2 年の予定で終了し手いる^{16)、17)}。

今後は小児疾患別が委託されることが期待されている。

3) 規制当局への要望

(1) 特許期間の延長について、実質的な優遇措置として、平成 12 年 12 月 27 日付け厚生省令で再審査機関の延長がなされている^{4 2)}。

(2) 小児科領域薬剤開発のオーファン扱い
この問題については、主任研究者は平成 8 年 11 月 8 日の会合で当時の厚生省薬務局研究開発振興課に見解を質した所、臨床に必要欠くべからざるものに絞り込めば、小児科領域薬剤開発のオーファン扱いで解決されるとの見解を示された^{3 7)}。

(3) 治験相談について、無料化の件は、減額位が妥当と考える。また顧問の先生に小児専門医を置く件については、既に審査センターにおいて実施されている。非常に複雑多岐に亘っている領域であるので更なる充実が望まれる。

(4) 小児用薬剤の薬価の適正化について、この問題については別に論じたので^{4 3)}、ここでは割愛する。

4. 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

アイオワ州立大学医学部の木村健小児外科主任教授からの提供を受けた資料によれば、1997 年の小児科の研究費が 22 億 2 千万円で、1994 年の日本の 58 大学の小児科の研究費が 1~3 千万円が 26 校、3~5 千万が 10 校で平均は 2 千万にも満たず、単純計算では約 1%弱であった^{1 3)}。この状況は現在も殆んど改善される兆しは認められていない。また医学部研究予算と契約研究予算（これは医学部研究予算と別個に契約企業から受けた開発治験が主体と思われる）が 1999 年では、それぞれ 209 億 3980 万円と 18 億 6900 万円であり、2000 年は 197 億 2338 万円と 23 億 7369 万円（1 ドル = 125 円で換算）である。一方、我が国では契約研究予算に相当する受託研究費は^{4 4)}に公表されている資料から平均で約 1/10~1/20 位と推定され、日本の製薬企業は前述の如く、経常利益の大部分は自社の研究開発費に当てているようである。

日本小児科学は創立会百周年記念して新世紀の小児科学の研究を推進し小児医療のレベルアップを図るべく小児医学研究振興財団（仮称）の設立に向けて通り組んでいるが、募金が難航しているようである。新 GCP の適用や新医薬品に対する審査基準が一段と厳しくなり、また審査に長時間を要し、その上極めて不備な治験体制等の理由で本邦での開発治験を回避し、小児のその経費は殆んど米国の小児病院に流れ、極端な治験の空洞化が起こっていると日本を代表する製薬企業側の発言である^{3 8)}。かように、残念ながら、悪循環が成立している。この方面に詳しい識者はかような製薬企業の行動を「惰眠を貪って来た」と表現されている^{4 5)}。これは国民性の差か指導者不在による国家戦略の有無の差であろうか。

E. 結論

米国の製薬企業の恵まれてた状況について具体的に主要な事実を集約し列記した。日本も大体同様である。日本製薬工業協会は「新薬の開発による社会への貢献をめざす」ことをキャッチフレーズに掲げているが、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、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。

文献

- 1) 大西鐘壽、飯倉洋治、牛山允、他：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.
- 2) 小川雄之亮、石塚裕吾、井村総一、他：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.
- 3) 藤村正哲：小児薬物療法の開発—日本における現状—。日本小児臨床薬理学会雑誌 11: 21-30, 1998.
- 4) Onishi S, Iikura Y, Ushiyama M et al.: Japan Today: Survey of the current state of pediatric drug use in

- Japan (1994-6). *Pediatrics International* 42: 109-113, 2000.
- 5) Blumer JL (Editor): *The Therapeutic Orphan—30 Years Later. A joint conference of the Pediatric Pharmacology Research Unit Network, the European Society of Developmental Pharmacology and the National Institute of Child Health and Human Development held in Washington, D.C., May 2, 1997, Pediatrics Supplement to Pediatrics* 104 (part 2 of 3): pp. 581-645, 1999.
 - 6) Yaffe SJ: *The Pediatric Pharmacology Research Unit Net Work (PPRU) of the NICHD—Possible solution to the therapeutic orphan.* 日本小児臨床薬理学会雑誌 12: 1-2, 1999.
 - 7) Conroy S, Choonara, I Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, Knoeppel C, Seyberth H, Pandolfini C, Raffaelli MP, Rocchi F, Bonati M, Jong G, de Hoog M, van den Anker J: *Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries.* *BMJ* 320: 79-82, 2000.
 - 8) 辻本豪三：小児のオーファンドラッグに関する海外臨床研究の調査。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」主任研究者 大西鐘壽 研究報告書 平成10年4月 pp. 26-28.
 - 9) 中村秀文、Reed MD：小児薬物開発”小児薬物療法の社会、行政的問題”アメリカにおける現状。日本小児臨床薬理学会雑誌 11: 31-34, 1998.
 - 10) NIH Guide, Volume 38, November 21, 1997. Network of Pediatric Pharmacology Research Units. RFA: HD-98-002.
 - 11) 藤村正哲、梶原真人、板橋家頭夫、中村秀文、伊藤裕一、伊藤進、山崎俊夫：未熟児・新生児医薬品の問題点の把握及び対策に関する研究。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」主任研究者 大西鐘壽 研究報告書 平成13年4月.
 - 12) PhRMA: 2000 Survey New Medicines in Development for Children 開発中の小児用新薬.
 - 13) 大西鐘壽：我が国の小児科の現状と問題点—大学医学部小児科の立場から—ミニシンポジウム「これからの小児科医のあり方」第100回日本小児科学会総会（当日会場で配布した資料）日本小児臨床薬理学会雑誌 12:151-157, 1999.
 - 14) 辻本豪三：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（資料）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。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」主任研究者 大西鐘壽 研究報告書 平成13年4月
 - 15) 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.
 - 16) 松田一郎、藤村正哲、吉田一郎、中村秀文、伊藤進、辻本豪三、大澤真木子、大西鐘壽：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）厚生労働省医薬局審査管理課.
 - 17) 松田一郎、藤村正哲、吉田一郎、中村秀文、伊藤進、辻本豪三、大澤真木子、大西鐘壽：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）（平成12年度報告書）厚生労働省医薬局審査管理課.
 - 18) 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.

- 19) 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.
- 20) 大西鐘壽: 別紙 1 及び別紙 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 10 年度 研究報告書 平成 11 年 4 月 主任研究者(大西鐘壽) pp. 87 - 89.
- 21) 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.
- 22) 製薬産業の手引き 2000~2001: 日本製薬工業協会 (JPMA)、日本製薬工業協会広報委員会企画・編集.
- 23) 月刊ミクス増刊号医薬イヤーブック 2000 版、p. 62、社会医療診療行為別調査、厚生省大臣官房統計情.
- 24) 日刊薬業: (9) 平成 12 年 3 月期決算集計 (単体) 平成 12 年 5 月 30 日 (火) 第 10493 号
- 25) Tanouye E: Drug dependency: U.S. has developed an expensive habit: now, how to pay for it? Wall Street Journal. November 16, 1998: 1.
- 26) Bernstein S: Drug makers face evolving marketplace. Los Angeles Times. January 31, 1999: A1 and A30-A31.
- 27) The pharmaceutical industry. the Economist, February 21, 1998.
- 28) How the industries stack up. Fortune, April 17, 2000.
- 29) Gerth J Stolberg SG: Drug makers reap profits on tax-backed research. New York Times, April 23, 2000: 1.
- 30) Anderson C: Drug firms said to pay less in taxes. Boston Globe, December 26, 1999.
- 31) Angell M: The Pharmaceutical industry—to whom is it accountable? N Engl J Med 342: 1902-1904, 2000.
- 32) PhRMA Industry Profile 1999: 米国製薬産業プロフィール (抜粋) 第 2 章研究開発—革新への鍵
- 33) 大西鐘壽: 日本小児臨床薬理学会の調査と活動. 臨床薬理 12:1762-1772,1791-1998 (討論), 2000.
- 34) 竹田和彦: 特許の知識—その理論と実際—、ダイヤモンド社、1994. 5. 24. 10 版、p.498
- 35) 柴田岳: 米大統領選政策最終チェック社会保障 (上) 1. 高い薬代老後を圧迫. 読売新聞朝刊 (7) 国際、平成 13 年 10 月 8 日.
- 36) 大西鐘壽: Theapeutic orphan に対する取り組み—求められている小児用医薬品の安全性—. 小児科臨床 54: 445-453, 2001.
- 37) 大西鐘壽, 伊藤進: 小児薬物療法の現状と問題点. 日本病院薬剤師会雑誌 33:405-416, 1997.
- 38) 桑原雅明: 製薬企業から見た小児臨床試験の現状と問題点—ICH-E11 施行にあたり—普及啓発事業当日配布資料、平成 12 年 12 月 8 日開催
- 39) 第 1 回小児臨床薬理学研修会 (日本小児臨床薬理学会主催): 吉田一郎 (司会)、松田一郎、大西鐘壽、中村秀文、Reed MD、伊藤進 (以上講師) 平成 12 年 9 月 7 日久留米市
- 40) 医薬安全局審査管理課長: 「抗菌薬臨床評価のガイドライン」について. 別添 2 小児科領域の臨床試験 pp.小児 1~小児 4
- 41) 飯倉洋治 (委員長)、秋山一男、足立満: 厚生省抗アレルギー薬開発ガイドライン作成研究班—小児気管支喘息の抗アレルギー薬臨床評価法に関して— 平成 9 年報告書 平成 10 年 3 月 31 日 医薬審 第 743 号 平成 10 年 8 月 25 日 厚生省
- 42) 厚生省医薬安全局長: 医薬発第 1324 号平成 12 年 12 月 27 日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.

- 43) 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 12 年度 研究報告書 平成 13 年 4 月 主任研究者(大西鐘壽)。
- 44) 香川医科大学概要(平成 12 年度)、平成 12 年 6 月 1 日発行、香川医科大学総務部庶務課編集
- 45) 沼田稔:医薬ジャーナル 論壇 適応外使用、転機迫られる製薬側の消極性—日本臨床薬理学会シンポジウムより— 医薬ジャーナル 36: 361-363、2000.

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）小児医薬品調査研究班の活動と要望の纏め

（分担研究者）大西鐘壽（香川医科大学小児科 教授）

研究要旨 日本小児科学会の分科会の代表専門委員で組織する小児医薬品調査研究班かが 3 年間に亘って取組んだ本研究課題に関する活動と製薬企業及び行政への要望の収集を実施した。小児関連医学会から成る「小児医薬品開発諮問委員会（仮称）」を設置し許認可当局の判断に専門的意見を反映させる機構の設置、不採算や承認取り消し等による供給停止決定前に小児科学会分科会の意見の確認、医薬品の使用の安全性に関わる即時測定機器の維持及び開発、頻度の高い食物アレルギー原因物質の賦形剤としての原則的使用禁止、小児の治験を円滑に実施可能な環境整備の速やかな実現、少子化対策として選挙権を持たない小児を保護し真の福祉体制を確立する施策の実行、等の極めて重要な意見が多数寄せられた。

A. 研究目的

本研究課題の内容が複雑多岐にわたり、しかも膨大な内容を抱合しているため、分担研究者はそれぞれ分担研究課題に取り組み、それでカバーしきれない領域については、日本小児科学会の分科会から推薦された 18 名の代表専門委員で組織された小児医薬品調査研究班が取り組む方針で平成 10 年から 3 年に亘って小児医療現場において使用されている適応外使用医薬品を中心に実施した。それらの研究を総括するために、製薬企業及び為政者への要望、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、松田メモに対するついて意見を収集した。寄せられた回答を分類整理本研究課題の問題解決や今後の取り組みに資することを目的として調査結果を記載し考察を加えた。

B. 研究方法

小児医薬品調査研究班に以下の項目について自由記述式で記載を依頼した。

1. 12 月 8 日時間の関係で発表できなかった補足すべき重要な内容（今年度の報告書に記載されるので重複を避けるため割愛した）。
2. 治験、適応外使用医薬品等の本研究班の研究課題に関する事項について
(a)製薬企業、(b)行政、(c)為政者への要望
3. 治験、適応外使用医薬品等の本研究班の研究課題に関する事項について
(a)成就した事項（喪失した医薬品もこの項に記載した）
(b)現在進行中の事項
(c)治験システムの取り組みについて
(d)今後取り組むべき事項
(e)その他
4. 松田メモに関する意見（メモの詳細は別に冊子として発行される予定であるので、今回は割愛した）

C. 研究結果と D. 考察

アンケートの回答を寄せられた分科会と報告者（敬称は省略）は、日本未熟児新生児学会：藤村

正哲（分担研究者として詳細に記載されたので重複する項は割愛した）日本小児循環器学会：佐地勉、日本小児神経学会：大澤真木子、林北見、日本小児アレルギー学会：岩田力、日本小児内分泌学会：田中敏章、日本小児感染症学会：阿部敏明、日本小児呼吸器疾患学会：豊島協一郎、日本小児精神神経学会：宮本信也、日本小児心身医学会：星加明徳（代理）宮島祐、日本外来小児科学会：田原卓浩、計 10 分科会からの活動状況や要望を日本小児臨床薬理学会の運営委員長（主任研究者）が纏め考察を加えた。

1. 12 月 8 日時間の関係で発表できなかった補足すべき重要な内容については、今年度の報告書に記載されるので、重複を避けるため割愛した。

2. 治験、適応外使用医薬品等の本研究班の研究課題に関する事項について

(a) 製薬企業への要望

日本未熟児新生児学会：社会が子どものための医薬品を必要としている。そこで医薬品の開発に当たって、開発当初から子ども関連医学会の専門的意見が反映されるような機構を整備する。具体的には日本小児科学会代表によって構成される「小児医薬品開発諮問委員会（仮称）」を医薬品開発に許認可権限を有する行政当局担当部局内に設置し、許認可当局の判断に専門的意見を反映させるようにすることが重要である。製薬企業は、小児に処方されている実態のある医薬品に関する承認事項の変更申請などをする際は、事前にその事実を日本小児科学会に通告することが必要である。日本小児科学会は小児用医薬品の開発・承認・監視に関連する政府委員会などに委員を派遣すること、行政は日本小児科学会委員を受け入れること。小児医薬品開発は、学会と企業が参加する公開された試験組織および監視（audit）のもとで実施するよう、具体的協議に入るべきである。

日本小児神経学会：小児の薬剤の治験を積極的に実施して頂きたい。たとえ少数例の問題でも対

応をお願いしたい。薬剤を製造中止する場合学会の意向を確認して頂きたい。

日本小児内分泌学会：(1) diazoxide は高インスリン血症による低血糖症に対して 欧米 13 カ国で承認されている。経済的には報われない医薬品であるが、患者さんの病態としては重篤であるので、データをまとめて早期に厚生労働省との交渉に入っていただきたい。(2) hMG または FSH 製剤の適応疾患として中枢性男性性腺機能低下症が欧米では承認済みであるので、オーファンの指定で、早期の治験の進行を望む。

(b) 行政への要望

日本未熟児新生児学会：製薬企業への要望の項に記述。

日本小児神経学会：製薬企業が小児の薬剤の治験を積極的に実施できるよう支援して頂きたい。薬剤を製造中止する場合学会の意向を確認すよう指導して頂きたい。現実には、適応外使用をせざるを得ない状況が多い。適応外使用で効果を確認している薬剤も有るので、薬剤見直しによる無効判定、製剤中止の際には、小児科領域での現実にも目を向けて頂きたい。

日本小児アレルギー学会：理事長より、医薬安全局担当官へ、治験の開始などの要望を行なった。

日本小児内分泌学会：(1) 20 年前の動物実験の指示がクリアされていないので、現状では承認できないという昨年度の対応であるが、すでに我が国においても diazoxide は 20 年以上もヒトに投与されており、その有効性と安全性を収集するので、早期に承認していただきたい。(2) hMG または FSH 製剤の適応疾患として中枢性男性性腺機能低下症が欧米では承認済みであるので、オーファンの指定で、早期の審査を望む。

日本小児呼吸器疾患学会：ネブライザー用吸入ステロイド懸濁液は一定の進展が見られるようですが、気管支造影剤は極めて限られた使用であり恐らく全く考慮されないでしょう。しかもそのことが代替え検査の開発もないままに結局は年少小児の気道の微細形態診断を無視した状態が定着し

てしまう。このように非常に特殊ではあるが必要な検査薬、検査機器の維持や開発をどうするのか。意味は全く異なりますが、テオフィリンは本来TDMを基礎に使用すべき薬剤であり、しかも即時測定が安全性に関わることが少なくないにも拘わらず、簡便なセラライザー、バイオトラックが企業の採算性から姿を消し、我が国で代替え機種が全くない(高価、大きな機種は現場の即時測定に役に立たない)。また治療域と中毒域の近接した薬剤に常用量を薬品添付文書に記載するのは安全性、有効性の観点からも如何なものか。専門委員の意見として、より有効な医薬品開発は安価、コンプライアンスなど広く解釈するが、一方で開発品の優位性が明らかに優れることが予想される場合に限る。小児用薬剤の剤形や小児に限らないが吸入薬は使用器具の問題がある。特に乳幼児では影響大きい。(賦形剤としてカゼインなど食物アレルギー頻度の多い物質の原則的禁止すべきである。市販後調査は重要で副作用情報の一層の情報開示が必要。小児用薬剤、剤形開発の義務化または優遇措置は極めて重要。

(c) 為政者への要望

日本小児神経学会：選挙権を持たない小児を保護し真の福祉体制を確立して頂きたい。それが少子化防止にも繋がります。

3. 治験、適応外使用医薬品等の本研究班の研究課題に関する事項について

(a) 成就した事項

日本未熟児新生児学会：新生児臨床薬理ネットワーク

日本小児循環器学会：(1) プロスタグランジン E1-CD 要望書(適応追加)ならびに関係資料提出、11/2000、現在審査準備中、対象疾患：チアノーゼ性心疾患、関連組織：日本小児循環器学会、(2) ガンマグロブリン単回療法、11/2000、現在審査準備中、要望書(適応追加)ならびに関係資料提出、対象疾患：川崎病の急性期、関連組織：日本小児循環器学会、日本川崎病研究会、(3) 静注用

プロスタサイクリン(PGI₂) Flolan、1/1999、承認、要望書(外来処方、在宅医療の承認)提出、4/2000、承認、対象疾患：原発性肺高血圧症、(4) 経口プロスタサイクリン(PGI₂) Beraprost、9/1999、承認、要望書(適応追加)提出、対象疾患：原発性肺高血圧症、(5) 抗不整脈薬、要望書(小児への適応追加)ならびに関係資料提出、対象疾患は心疾患、心筋疾患、術後等の難治性不整脈、関連組織：日本小児循環器学会、学術委員会にて治療薬ガイドライン作成終了、提出準備中、(6) 抗心不全薬、要望書(小児への適応追加)ならびに関係資料提出、対象疾患は心疾患に伴う心不全の治療、関連組織：日本小児循環器学会、現状学術委員会にて治療薬ガイドライン作成中。

日本小児神経学：γグロブリンのギラシ・バレ-症候群への適応拡大。フルナリジンについては、薬剤を失う(詳細は報告書を参照)。

日本小児感染症学会：(1) 日本小児感染症学会の運営委員、会員への問題点の敷衍、問題意識を持つことの促進ができた。日本小児感染症学会内に薬事委員会を作り本問題を検討し学会として取り組む場が形成された。(2) 日本小児感染症学会員を対象にオフラベル薬の一つであるアマンタジンの使用状況の調査を実施した。(3) 新たに開発された抗インフルエンザ薬であるノイラミニダーゼ阻害薬の小児治験開始するための要望書を厚生省及び当該製薬会社に提出し、治験開始に協力できた。

日本外来小児科学会：「吐根シロップ」の治験(12/8 報告) 薬価収載：見送り(2001年1月)

(b) 現在進行中の事項

日本小児内分泌学会：リコンビナントのFSH製剤およびhCG製剤併用療法における低ゴナドトロピン性男性性腺機能低下症を対象とした治験の実施計画段階における案の作成中。

日本小児感染症学会：アマンタジンのオフラベル薬ではない様にするために、厚生省の担当者に働きかけたが、学会としての適切な使用量の提示を求められているので検討中。学会として、新しい

開発薬（抗インフルエンザ薬、ノイラミニダーゼ阻害薬）を応援する。

日本小児精神神経学会・日本小児心身医学会：ADHD 診断・治療ガイドラインの作成。当該製薬会社の情報を基に MPH (Ritalin) の全国規模での使用状況と両医学会員のアンケート調査の比較検討。

日本外来小児科学会：小児科医の、解熱剤の使用に関する意識調査

(c) 治験システムの取り組みについて

日本小児神経学会：double blind 以外のものも認めて頂きたい。外国（先進国）で治験が終っているものについては、日本の症例報告などがあれば認めて頂きたい。

日本小児内分泌学会：小児の治験を進めるための環境整備が絶対に必要で、成育医療センターにおいても、今後薬剤科との間で検討していく。

日本小児アレルギー学会：ガイドライン委員会では気管支喘息治療薬、抗アレルギー薬などの小児適応を推進するため学会による治験を計画している。

日本外来小児科学会：全国の実地医家（開業医）が参加できる体制の構築。

(d) 今後取り組むべき事項、

日本小児神経学会： γ グロブリンの他の自己免疫疾患への適応拡大。ミトコンドリア病の治療薬の適応獲得。vibagatorin の治験凍結解除への要望。難治性の痙攣筋ジストロフィへのステロイド治療の保険適応獲得。リタリンの注意欠かん障害への保険適応獲得など。

日本小児感染症学会：オフラベル薬を会員に知らせ、その適正使用の方策を検討する。学会内に治験検討委員会を発足させ、新しく発足する予定に開発薬が有る場合には検討し、適切な治験施設や実施法の案を該当する製薬会社に提示する。この委員会を通して治験経験医を育てる。また、当該薬への適切な施設を検討する。

児を保護し

日本小児精神神経学会・日本小児心身医学会：ADHD 診断・治療ガイドラインの作成。

日本外来小児科学会：フェニルプロパノール（ノルエフェドリン）の使用中止への検討。米国 FDA は発売中止を指令（2000 年秋）。

(e) その他

日本小児感染症学会：アンケートで集めた種々の薬物に関し製薬会社の担当者と話したが、既製薬物に関しては、新たに添付文書の変更を含む作業を行うことには、非常に消極的であった。経費の発生を伴わない作業は考慮する会社もあった。

E. 考察

分科会の間ではばらつきが大きい。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。小児科学会の会員全員全体としてもこの問題に対する温度差は今尚大きいと推察される。

小児科分科会の代表専門委員で組織する小児医薬品調査研究班からの意見収集を実施し、小児関連医学会から成る「小児医薬品開発諮問委員会（仮称）」を設置し許認可当局の判断に専門的意見を反映させる機構の設置、不採算や承認取り消し等による供給停止決定前に小児科学会分科会の意見の確認、医薬品の安全性使用に関わる即時測定機器の維持及び開発、頻度の高い食物アレルギー原因物質の賦形剤としての使用の原則的禁止、小児の治験を円滑に実施可能な環境整備の早急に実現、少子化対策として選挙権を持たない小児を保護し真の福祉体制を確立する施策の実行、等の極めて重要な意見が寄せられた。

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）。

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

厚生科学研究補助金（厚生省医薬安全総合研究事業）

平成12年度研究報告書

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学 教授）

小児医薬品調査研究班による研究報告書

1. 日本未熟児新生児学会

研究課題「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」

（小児医薬品調査研究班代表委員）

藤村 正哲 （大阪府立母子保健総合医療センター、病院長）

（研究協力者）

梶原 真人 （大分県立病院、新生児科部長）

板橋家頭夫 （埼玉医大総合周産期母子医療センター、小児科助教授）

中村 秀文 （久留米大、小児科助手）

近藤 裕一 （熊本市市民病院、新生児医療センター部長）

伊藤 進 （香川医大、小児科講師）

山崎 俊夫 （藤田保健衛生大学、小児科助教授）

研究要旨 新生児用医薬品の臨床試験は、わが国においては製薬企業が主管する試験以外は実施されていないし、そのような機構も存在しない。こうしたインフラストラクチャーの不備こそ新生児医薬品開発を阻害してきた大きな要因である。本研究班は新生児医療分野における医薬品の安全性と有効性の確立に不可欠である臨床試験組織「新生児臨床薬理ネットワーク」を作り上げることを目的として研究を進めている。

A. 研究目的

新生児医療分野における医薬品の安全性と有効性の検討を推進する臨床試験組織「新生児臨床薬理ネットワーク」設立のための研究を目的とする。新生児に汎用される医薬品を対象として、その薬物動態を明らかにする。それによって安全な使用方法のガイドラインを設定してゆく。

1. 「新生児臨床薬理ネットワーク」の創設と運営
2. 新生児 off-label 医薬品に関する臨床薬理的な研究の推進
3. 新生児に対する正しい医薬品使用のための臨床薬理学的研究の推進

本年度は特に ICH-E11 の提案に関し、臨床試験を実施する際の新生児臨床の立場から検討を行った。

B. 研究方法

ICH-E11 原文（案）、および邦訳（案）を素材として、委員会を開催して、逐次案文を検討した。通信委員会を数回開催した。

C. 研究結果

1. ICH-E11 原文（案）、および邦訳（案）に関する委員会の検討

ICH-E11 原文（案）、および邦訳（案）に関する委員会の検討結果をまとめ、表1の通り成文化して、日本未熟児新生児学会の見解として理事会に報告した。

また本検討結果を日本小児科学会薬事委員会に提出した。その後同学会理事会に報告され、厚生省への要望書原案として審議された。

同検討結果を広く専門医に紹介・周知して、新生児未承認医薬品問題の認識を深める一助となることを目的として、2000年11月第45回日本未熟児新生児学会において報告した。同発表の内容を表2に示す。

2. 新生児における医薬品の off-label 問題の総括と今後の課題

新生児における医薬品の off-label 問題の考え方とこれからの具体的課題・方向性を示すため、総括的な検討を行った。その結果を表3に示す。

D. 考察

ICH-E11 原文および邦訳文は2000年12月に最終的に規制当局から通知された。案文の段階での検討を通して、小児医薬品開発のためのガイドラインに関する見識を深めることができた。

今後、実際の臨床試験に参画する場において、これらの経験と研究結果が、より優れた臨床試験の計画、実施、解析に役立てられることを期待したい。

E. 研究発表 学会発表

1. 藤村正哲：小児薬物療法の開発—日本における現況。第24回日本小児臨床薬理学会。シンポジウム。1997年9月。東京
2. 藤村正哲：新生児未承認薬の使用実態調査。第42回日本未熟児新生児学会。シンポジウム。1997年11月。沖縄
3. 藤村正哲：未承認薬物療法の現状と問題。第34回日本新生児学会。教育講演。1998年7月。福岡
4. 藤村正哲、梶原真人、板橋家頭夫：小児用医薬品の off-label 問題解決のための課題。第25回日本小児臨床薬理学会。シンポジウム。1998年9月。東京
5. 藤村正哲：off-label use の現状と解決のための課題。第35回日本小児アレルギー学会。シンポジウム。1998年9月。大阪
6. 藤村正哲：小児治療薬の開発：現状と問題点。第5回日本臨床薬理学会講習会。1998年9月。別府
7. 藤村正哲：新生児医療薬品開発のインフラストラクチャー。第26回日本小児臨床薬理学会。シンポジウム。1999年11月。東京
8. Onitsuka T, Shin-o T, Maeda T, Kondo G, Kondo Y, Irie T. Unlicensed and off-label use of drugs in neonatal intensive care unit. Millennial World Congress of Pharmaceutical Sciences. April 16-20, 2000, San Francisco
9. 梶原真人：小児医薬品 234 品目の適応状況。第25回日本小児臨床薬理学会。1998年。東京
10. 梶原真人：未熟児無呼吸発作に対するテオフィリン療法の承認・認可への道。第35回日本新生児学会。ワークショップ。1999年。香川
11. 梶原真人：新生児医療の off-label 医薬品と薬事承認の priority。第26回日本小児臨床薬理学会。シンポジウム。1999。東京
12. 中村秀文、Michael D. Reed：小児薬物治療の社会、行政的問題—アメリカにおける現況。第24回日本小児臨床薬理学会。シンポジウム、“小児薬物開発の変革”。1997年。9月。東京
13. 中村秀文、Michael D. Reed：小児臨床薬理学—北米（クリーブランド）での経験。第24回日本小児臨床薬理学会。1997年9月。東京
14. 中村秀文：日本人の目からみたアメリカの小児臨床治療。21世紀の小児用医薬品の臨床開発に関するワークショップ。がん研究振興財団国際研究交流会館国際会議場。1999年11月。東京
15. 山崎俊夫：シンポジウム 新生児薬物療法をめぐる諸問題 ドキサプラム 第42回日本未熟児新生児学会 1997年。沖縄
16. 山崎俊夫、小泉武宣、宮本聡美、梶原真人、板橋家頭夫、藤村正哲：未熟児無呼吸発作に対する塩酸ドキサプラムの投与指針 第43回日本未熟児新生児学会。1998年。東京
17. 山崎俊夫、小泉武宣、宮本聡美、梶原真人、板橋家頭夫、藤村正哲：未熟児無呼吸発作に対する塩酸ドキサプラム低用量投与方法の検討 第25回日本小児臨床薬理学会。1998。
18. 梶原真人、藤村正哲、伊藤進、板橋家頭夫、近藤裕一、中村秀文：「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)ICH-E11」と小児用医薬品の将来. 第45回日本未熟児新生児学会. 2000年11月. 新潟

19. 伊藤進、藤村正哲、梶原真人、板橋家頭夫、中村秀文、近藤裕一、山崎俊夫、青谷裕文、平野慎也：未熟児新生児学会からの小児適応外使用医薬品のエビデンスに関する研究. 第45回日本未熟児新生児学会. 2000年11月. 新潟

論文

1. 藤村正哲、梶原真人、板橋家頭夫：子どものための医薬品—現状と課題. 日本医事新報 No 3860; 73-77, 1998.
2. 藤村正哲：米国にみる小児医薬品 off-label use のこれから. Neonatal Care 11: 66-68, 1998.
3. 藤村正哲：Off-label use (未承認薬) の諸問題. 周産期医学 28: 1287-1290, 1998.
4. 藤村正哲. 小児薬物療法の開発—日本における現況. 日本小児臨床薬理学会雑誌 11: 21-30, 1998.
5. 藤村正哲：未承認薬物療法の現状と問題. 日本新生児学会雑誌 34: 700-704, 1998.
6. 梶原真人、藤村正哲：新生児薬物療法をめぐる諸問題. 日本未熟児新生児学会雑誌 10: 174-183, 1998.
7. 藤村正哲：小児治療薬の開発：現状と問題点. 臨床薬理 30: 633-640, 1999.
8. 藤村正哲：小児医薬品の off-label 問題—米国調査紀行—. 臨床薬理の進歩 99: 160-161, 1999.
9. 中村秀文、Michael D. Reed：小児薬物開発の变革."小児薬物治療の社会、行政的問題"—アメリカにおける現況. 日本小児臨床薬理学会雑誌 11: 31-34, 1998.
10. 中村秀文、Michael D. Reed：小児臨床薬理学—北米(クリーブランド)での経験—. 日本小児臨床薬理学会雑誌 11: 72-75, 1998.
11. 山崎俊夫、小泉武宣、宮本聡美、梶原真人、板橋家頭夫、藤村正哲：未熟児無呼吸発作に対する塩酸ドキサプラム(ドプラム®)の投与指針. 日本未熟児新生児学会雑誌 10:105-109, 1998.

12. 山崎俊夫、小泉武宣、宮本聡美、梶原真人、板橋家頭夫、藤村正哲：未熟児無呼吸発作に対する塩酸ドキサプラム低用量投与法の検討. 日本小児臨床薬理学会雑誌 12:105-108,1999.

13. 中村秀文：新生児の発達薬理学。1：序論：発達薬理学とは。Neonatal Care、メディカ出版. 大阪. 13 (1): 78-80, 2000.

14. 中村秀文：新生児の発達薬理学 2：総論：薬の投与量を決定する因子。吸収と初回通過効果。Neonatal Care、メディカ出版、大阪、13 (2): 84-87, 2000)。

15. 中村秀文：新生児の発達薬理学 3：総論：薬の投与量を決定する因子 体内への分布。Neonatal Care メディカ出版. 大阪. 13 (3): 80-83, 2000.

16. 中村秀文：新生児の発達薬理学 4：総論：薬の投与量を決定する因子 代謝と排泄(1)。Neonatal Care、メディカ出版. 大阪. 13 (5): 78-81, 2000.

17. 中村秀文：新生児の発達薬理学 5：総論：薬の投与量を決定する因子 代謝と排泄(2)。Neonatal Care、メディカ出版、大阪、13 (6): 80-83, 2000.

18. 中村秀文：新生児の発達薬理学 6：総論：薬の投与量を決定する因子 血中濃度モニタリングと肝・腎機能障害時の薬物投与(1)。Neonatal Care、メディカ出版、大阪、13 (7): 78-81, 2000.

19. 中村秀文：新生児の発達薬理学 7：総論：薬の投与量を決定する因子 血中濃度モニタリングと肝・腎機能障害時の薬物投与(2)。Neonatal Care、メディカ出版. 大阪. 13 (8): 78-81, 2000.

20. 中村秀文：新生児の発達薬理学 8：各論1：アミノ配糖体抗生物質. Neonatal Care、メディカ出版. 大阪. 13 (9): 79-83, 2000.

21. 中村秀文：新生児の発達薬理学 9：各論2：バンコマイシン. Neonatal Care、メディカ出版. 大阪. 13 (10): 77-79, 2000.

22. 中村秀文：新生児の発達薬理学 10：各論3：テオフィリンとドキサプラム. Neonatal Care、メディカ出版. 大阪. 13 (11): 75-79, 2000.

23. 中村秀文：新生児の発達薬理学 11：各論4：

離脱症候群 (Withdrawal Syndrome) Neonatal Care、メディカ出版、大阪、13 (13): 81-84, 2000.

24. 中村秀文: 新生児の発達薬理学 12: 各論 5 : モルヒネなどのオピオイド Neonatal Care、メディカ出版、大阪、13 (14): 78-80, 2000.

澤正義、山口規容子、大関武彦編、今日の小児治療指針 第12版、医学書院、東京、pp. 76-77, 2000.

2. 中村秀文: 新生児の薬物療法: 基本的考え方と実際 池ノ上 克編、新女性医学体系、周産期部門、31. 新生児とその異常、中山書店、東京、pp 409-42, 2000.

著書

1. 中村秀文: 新生児の薬物療法 矢田純一、柳

表 1. 日本未熟児新生児学会の見解

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 ICH-E11 についての意見書

平成 12 年 4 月 28 日
日本未熟児新生児学会薬事委員会

はじめに

具体的項目に先立ちまして、初めに ICH-E11 に関する本学会の基本的な考え方を述べさせていただきます。

周知の通り小児に処方されています市販医薬品の中で臨床試験を経て薬事承認を得ているものは半数未満というのが実態です。臨床試験を経ない未承認医薬品が毎日どの医療機関でも小児に処方されておりながら、これが常態として放置されているのがわが国の医療の厳然たる側面です。毎年新しい医薬品が開発されて来ますが、小児を対象とする臨床試験は、小児に必要な医薬品の 1 割にも実施されておりません。早急に格段の薬事行政上の措置がなされない限り、今後も医薬品の小児用量・用法は設定されることなく発売されてゆくことが危惧されています。これでは成人と同じように子どもに処方できる環境、すなわち小児用医薬品の安全機構は確保されていません。

小児年齢について安全性の確立した医薬品による治療を受けることは、子どもの基本的な権利であり、それは保証される必要があるということが、本学会の基本的視点のひとつです。既に米国では一昨年に法律によって小児医薬品開発のメリット制度が発足し、また薬事審査当局は小児年齢に対しての臨床試験など、有効性と安全性のエビデンスが必要な医薬品を指名しつつあり、これらの措置が車の両輪になって小児医薬品開発は急速に具体化しております。一方で上述のごときわが国の現状を見ると、

今後の小児医薬品開発の根幹に関わる ICH-E11 には、わが国の医薬品開発の構造的欠陥ともいえる小児軽視の流れを変えるため、小児医薬品開発を進めるとの決意だけでなく、それを「実現することの保証」を盛り込むことが必要であると考えられます。

次にこうしたガイドラインは、社会的弱者としての“子ども”の本来の利益を擁護するために作成されています。実際に子どもに処方される医薬品ひとつひとつにこのガイドラインの関門を通過させる仕組みがなければなりません。つまり医薬品の小児臨床試験は不履行という形で実質的拒否を受けてきた歴史的事実を踏まえるならば、本ガイドラインは策定後に無視されるようなことがあってはなりません。ICH-E11 にはそのような社会からの看過あるいは無視を許さない歯止めが必要と考えられます。

以上の視点に立って、標記「案」に関して次の通り意見を申し述べ、要望いたします。

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 ICH-E11 についての意見書

平成 12 年 4 月 28 日
日本未熟児新生児学会薬事委員会

(各項目番号と項目名は ICH-E11 邦訳案に準拠)

1.2 背景及び

1.3 ガイドラインの適用範囲

- (意見) ICH 全体の一貫性の確認。すなわち E-11 とその他の ICH 文書は相互に矛盾せず補完するものであることの確認が必要である。特にその他の ICH 文書が小児についての配慮が不十分なままに整備されてきた恐れがあるので、今後その他の ICH 文書の内容が E-11 と齟齬を来すような事態があったときの E-11 を尊重することの取扱い・解釈規定が必要である。

1.4 一般原則

- 本項はもっとも重要であり、下記の文章を加えるべきである
(追加項目)
「小児年齢における開発計画の必要性が認定された場合の、成人の疾患に対する開発との関係」
すべての開発予定医薬品は、開発に先だって小児患者における医薬品の有効性と安全性に関する知見の必要性について小児医療担当者に諮問されるべきである (2.3 小児医薬品開発諮問委員会)。小児患者における開発計画が必要であると認定された場合、全体開発計画の中に小児開発計画を明記する。しかる後に当該医薬品の開発開始が許可される。
- (本文) ”小児患者における医薬品の有効性に関する知見を得るための倫理的な要求と、臨床試験における個々の小児患者を保護するための倫理的な要求

は、均衡が保たれていなければならない。この責任は企業、規制当局、医療関係者及び社会全体が分かち合うものである。”

(下線部分についての意見)

意味不明確であり、解釈についての解説が必要である。どういう倫理的な要求か例示が必要。例: 「A という薬はある治療 X に不可欠であるが、A の臨床試験実施には倫理上の問題があるので、off-label 状態のまま安全性確認なしに治療 X に用いられ続けている。」

2.1 小児用医薬品の開発計画開始時の問題点

「問題点」解決すべき課題なのか、検討すべき項目のまとめなのか不明瞭。どうも両者混在の意味不明のメッセージになっているよう。

- (本文) ”小児患者での使用が明らかに不適切である特別な医薬品の場合を除き、小児集団における医薬品の適正使用のためのデータが収集されるべきである。成人での臨床試験の実施との関係における小児での臨床試験の開始については 2.3 で述べるが、これは各国の公衆衛生や医学上の必要性によって左右されるであろう。”

(下線部分についての意見)

個々の事情、必要性を特定せずに状況によって左右されることを許容する記述は、一般的にはガイドラインには不適切である。もしこの箇所の記載が是非必要なのであれば、なぜこの記載がここに必要なのかを明記し、拡大解釈ないし乱用を戒める解説が必要である。

2.3 臨床試験の(開始)時期

- (本文) ”臨床開発の過程において小児臨床試験の開始時期は柔軟であるべきであり、また、医薬品、対象疾患の種類、安全性に関する考慮、そして代替治療の有効性と安全性に左右される。小児用剤型の開発は困難で時間を要することがあるので、医薬品開発の早期から小児用剤型の開発を考慮すること

が重要である。”

(追加すべき項目)

- 1 「以下の3分類は妥当である。
- 2 医薬品の開発に当たって、以下の3分類のいずれに該当するかどうかの判定が重要である。そのため開発当初から関連医学会の専門的意見が反映されるような機構を整備する。具体的には小児医療及び専門学会代表によって構成される「小児医薬品開発諮問委員会(仮称)」を医薬品開発に許認可権限を有する行政当局担当部局内に設置し、許認可当局の判断に専門的意見を反映させるようにすることが重要である。
- 3 有効性を小児においても独自に証明すべき医薬品については、小児臨床試験は成人の認可前に終了しておくべきである。(2.6 小児試験の倫理的問題 参照)」

2.4 試験の種類

- (本文)”小児患者における(成人にない)新規適応症を検討している場合、あるいは成人と小児患者で疾患経過と治療結果の異なる可能性がある場合、小児患者での有効性を証明する臨床試験が必要であろう。同様に、局所で作用を示す薬剤のように薬物動態が利用できない場合、臨床的なエンドポイント又は適切な代替指標を含めた試験が必要であろう。”

(追加すべき項目)

「医薬品の承認申請にあたっては、その医薬品が小児に off-label で処方される可能性を排除できない場合のすべてにおいて、医薬品の基礎データすなわち治験薬概要書に記載すべき事項(薬理、毒性、薬物動態および薬物代謝)には、新生仔を含む幼弱動物のデータを含むものとする。その他の ICH 文書

の規定をその趣旨に沿って改正することが必要である。」

2.6 小児試験の倫理的問題

- (追加すべき項目)

「既に成人で臨床試験が終了して発売されている医薬品では、有効性が確立しており、企業はそれを医師・患者に宣伝していると想定できる。そのような環境のもとで小児に新たに臨床試験を計画し、治験対象となる小児に double blind trial を行ってよいとするには、倫理的に重大な疑義がある。すなわちこのような状況のもとで倫理的に許容される臨床試験とは、有効性の確立ではなく、用量・用法の設定試験のみとすべきである。

有効性を小児においても独自に証明すべき医薬品については、小児臨床試験は成人の認可前に終了しておくべきである。(2.3 臨床試験の(開始)時期 参照)」

以上