

厚生労働科学研究費補助金
厚生労働省医薬安全総合研究事業

小児薬物療法におけるデータネットワークの
モデル研究について

平成 14 年度 研究報告書

平成 15 年 4 月

主任研究者：石川 洋 一

厚生労働科学研究 研究協力者・施設一覧

NO.	施設名	種別	協力者	担当者
1	国立成育医療センター	協議会、基幹	石川洋一	山口正和
2	国立仙台病院	基幹	小池耕一	関谷勇喜
3	国立療養所西群馬病院	協力	倉持英雄	加藤裕久
4	国立栃木病院	基幹	加藤儀昭	八代智子
5	国立病院東京医療センター	協力	関口久紀	渋谷昌彦
6	国立国際医療センター	協力	三島正彦	寺門浩之
7	国立三重中央病院	基幹	加藤建司 山本初実	鈴木 晃
8	国立京都病院	基幹	小野則夫	高田雅弘
9	国立病院岡山医療センター	協議会	藤川宅美	寺谷一信
10	国立療養所香川小児病院	協議会	西岡照夫	西岡照夫
11	国立病院長崎医療センター	基幹	野間口利夫	吉昌久徳
12	長野県立こども病院	協議会	塩澤憲一	塩澤憲一
13	群馬県立小児医療センター	協議会	樋田真理子	星野豊子
14	茨城県立こども病院	協議会	唐沢みち子	興野将一
15	東京都立清瀬小児病院	協議会	池田雅子	水野敏子
16	東京都立八王子小児病院	協議会	山田秀明	山田秀明
17	千葉県こども病院	協議会	井上 懿邦	飯田敬一
18	埼玉県立小児医療センター	協議会	細谷和良	園部幸生
19	静岡県立こども病院	協議会	増田吉雄	増田吉雄
20	大阪府立母子保健総合医療センター	協議会	宮下 保子	大山典子
21	兵庫県立こども病院	協議会	加納久子	塩田 恵
22	福岡市立こども病院 感染症センター	協議会	市花 晃	市花 晃
23	北海道立小児総合保健センター	協議会	佐々木三郎	村林希衣子
24	あいち小児保健医療総合センター	協議会	竹内一仁	稲熊一英
25	神奈川県立こども医療センター	協議会	菅谷 毅	菅谷 毅
26	東北大学医学部附属病院	大学	後藤順一	村井ユリ子
27	東京慈恵会医科大学附属病院	大学	菊野史豊	北村正樹
28	昭和大学病院	大学	村山純一郎	栗原竜也
29	東邦大学医学部附属大森病院	大学	黒川 實	鈴木えり子
30	慶應義塾大学病院	大学	谷川原祐介	三山義博
31	金沢大学医学部附属病院	大学	宮本謙一	古川裕之
32	香川医科大学医学部附属病院	大学	森田修之	辻 繁子

協議会: 日本小児総合医療施設協議会

協 力: 研究班協力施設

基 幹: 国立病院療養所成育医療ネットワーク基幹施設

大 学: 大学病院

厚生労働科学研究費補助金
厚生労働省医薬安全総合研究事業

小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について

平成14年度 研究報告書

平成15年4月

主任研究者 石川 洋一

目 次

総括研究報告書

小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について 石川 洋一 …………… 1

分担研究報告書

全国施設における疾患別分布・患者数およびに治療実施状況の調査 中村 秀文 …………… 7

小児薬物療法における適応外使用医薬品に関する実態調査 加藤 裕久 …………… 15

ワルファリン錠及びミダゾラム注に関する処方実績調査 山口 正和 …………… 39

小児用医薬品の国内における承認状況と、今後の小児治験推進に向けた
小児治験ネットワークの機能について 岩崎 利信 …………… 87

小児治験の施設選定の基礎資料作成のためのアンケート調査 …………… 1/381

インデックス

凡例

本文

総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（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 データネットワークのモデル研究について

（主任研究者） 石川洋一 （国立成育医療センター 主任薬剤師）

研究要旨

本研究は、小児科領域における医薬品適応外使用の改善及び小児科領域の治験・臨床試験の推進を目的とする。そのために、小児薬物療法におけるデータネットワークモデルを組織し、医薬品適応外使用の処方実績に基づく実態調査、治験・臨床試験の基盤整備状況調査を行う。これに基づきネットワーク構築のための基礎資料を作成し、ネットワークの有用性、問題点を検証する。

本研究を基にして、小児適応申請等を希望する製薬企業、学会は、データ収集が困難な小児科領域における使用実態調査を効率良く行える様になり、適応外使用医薬品の承認に向けて重要な情報を収集できる。また治験及び市販後調査の依頼先を、本研究のネットワークで収集された使用実績データ（年齢対象別、疾患別患者数等）により容易に選択できる様になる。将来的にこのデータベースを基に多施設臨床試験・治験を行えば、比較的短期間に質の高いデータを収集する事も可能になると期待される。

最終年度には本データネットワークを利用して小児医薬品適応外使用における用法用量等の一部変更承認申請に向けての使用実績調査、小児領域における症例収集が困難な医薬品の市販後調査等の実施及び、他施設治験・臨床試験に向けての施設選定モデル作成を目指す。

今年度は下記研究を実施した。

1、全国施設における疾患別分布・患者数及びに治験実施状況の調査を行い、それを基に臨床現場の治験体制の整備状況を評価し現状と問題点の把握した。また大規模治験・大規模臨床試験の施設選定に本調査結果を使用できるかを検討し、選定への使用は十分可能であると考えられた。

2、平成13年度調査において大西班 Priority List に基づき処方実績データを収集したが、小児専門病院と、総合病院小児科とでは使用頻度に大きな差がみられたため、協力施設で適応外使用医薬品等に関する実態調査を実施し、限定された施設内ではあるが適応外使用医薬品等の使用頻度を把握した。また、各品目の適応外使用理由が明らかになり、使用実態が判明した。

3、平成13年度調査において、症例報告件数が多かったワルファリン錠及びミタゾラム注に関する処方実績の詳細調査を実施し、これらが多くの施設、診療科で、かつ幅広い年齢層で使用されている実態、その投与経路の問題を把握することができた。また本ネットワークにより、他の適応外使用医薬品についても承認事項一部変更承認申請に向けて、処方実績を収集することが可能であると考えられた。

4、国内における医薬品の小児適応開発状況と今後の小児治験ネットワークの活用について調査を行い、依頼者からどのような内容を期待されているかを調査し、患者パネル（患者情報の提供）の要望、電子的ネットワークの構築等、今後の小児薬物療法におけるデータネットワークの方向性が示唆された。

分担研究者 中村秀文
国立成育医療センター
治験管理室長
分担研究者 加藤裕久
国立療養所西群馬病院
副薬剤科長
分担研究者 山口正和
国立成育医療センター
主任薬剤師
分担研究者 岩崎利信
日本製薬工業協会
(塩野義製薬)
課長

前年度までに構築した小児薬物療法におけるデータネットワークモデル研究協力施設に本年度からの参加施設を加えた32施設（国立病院療養所9施設、都道府県立こども病院14施設、国公立私立大学病院9施設）を中心に下記研究を行った。

A. 研究目的

1、全国施設における疾患別分布・患者数及びに治験実施状況の調査 中村秀文

全国の254医療施設の薬剤部門を窓口、施設各部門と連携したデータ収集を依頼し、各施設の小児患者数、小児治験の実施状況・実施支援体制、治験受託の希望等を調査する。

それを基に臨床現場の治験体制の整備状況を評価し現状と問題点の把握を行い、また大規模治験・大規模臨床試験の施設選定

に本調査結果を使用できるかを検討する。

2、適応外使用医薬品等に関する実態調査 加藤裕久

小児薬物療法における医薬品等の適応外使用の臨床現場での実態を調査する。

平成13年度に行った研究結果より、大西班（平成10年度厚生科学研究）の報告「適応外使用の優先順に関する研究」に基づき選択した対象薬10品目について処方実績調査を行った結果、小児専門病院と総合病院小児科におけるデータ数に大きなバラツキがあることなどから、協力施設における各診療科別適応外使用の実態及び処方薬品の使用目的について調査・検討する。

3、ワルファリン錠及びミタゾラム注に関する処方実績調査 山口正和

昨年度厚生科学研究大西班の適応外使用改善に関する優先順位表に基づき本研究班で使用実態調査を行った10品目の医薬品のなかで、特に処方実績報告件数の多かったワルファリン錠及びミタゾラム注について再度重点的に使用詳細調査を行う。

4、小児用医薬品の国内における開発状況と今後の治験に向けた小児治験ネットワークの活用について 岩崎利信

依頼者（製薬企業）からみて、小児薬物療法におけるデータネットワークに対してどのような内容を期待するか、また過去5年間の本邦及び米国における小児医薬品の

承認状況から今後の小児医薬品適応外使用改善に向けての方向性を検討する。

B. 研究方法

1、全国施設における疾患別分布・患者数及びに治験実施状況の調査 中村秀文

平成 14 年 12 月 2 日から 12 月 25 日の期間に、大学病院 135 施設を含む全国 254 医療施設に対し施設の薬剤部を窓口アンケート調査を実施した。

調査内容は病院規模概要、小児科領域の診療科・医師数・患者数、専門領域別治験受託実績、治験受入態勢整備状況、臨床試験受託希望とその領域、小児治験実施時の障害についてとした。

2、適応外使用医薬品等に関する実態調査 加藤裕久

平成 14 年 4 月から 10 月までの期間で調査協力施設 32 施設（国立病院療養所 9 施設、都道府県立こども病院 14 施設、国公立私立大学病院 9 施設）において、小児科領域で適応外使用された上位 10 品目の医薬品等の使用実績データを収集した。

調査項目は小児科領域における適応外使用医薬品上位 10 品目、用法、適応外使用疾患、症例数、適応外使用分類とし、調査票配布回収には e-mail を使用した。

3、ワルファリン錠及びミタゾラム注に関する処方実績調査 山口正和

平成 14 年 11 月 1 日から 11 月 30 日の 1 ヶ月において、調査協力施設 32 施設（国立病院療養所 9 施設、都道府県立こども病院 14 施設、国公立私立大学病院 9 施設）の全診療科における 16 歳以下の患者のワルファリン錠及びミタゾラム注の使用実績について調査した。データ入力には本研究班インターネットネットワークを使用した。

（倫理面への配慮）

データには患者を特定できるものを用い

ず、非個人化した情報を用いた。

4、小児用医薬品の国内における開発状況と今後の治験に向けた小児治験ネットワークの活用について 岩崎利信

平成 10 年から平成 14 年の過去 5 年間に、新薬品として承認された国内医薬品のうち、小児について承認を取得した医薬品、小児に対しては未承認ではあるが小児への投与に関する情報を添付文書で供している医薬品を添付文書に基づき検索分類した。米国の医薬品については F D M A の Written Request に基づき調査を行った。

小児治験ネットワークについては、米国 P P R U および国内における各種ネットワークを参考に依頼者の観点から期待される機能を考察した。

C. 研究結果

1、全国施設における疾患別分布・患者数及びに治験実施状況の調査 中村秀文

254 施設中 212 施設 (83.5%) から回答を得られた。そのうちアンケート調査として集計可能な回答は 184 施設から得られ、回収率は 72.4%であった。

C R C 配置状況では大学病院が 79%、国立病院 54%、その他の施設 37%であったが、小児専門病院では 11%しか C R C が配置されておらず、体制整備の遅れが目立った。

治験実績と治験受託希望調査では、内分泌、アレルギー、感染症・ワクチン等、実績も希望も多い領域もある一方、循環器、未熟児新生児、腎臓等、実績は無いが希望の高い領域も見られた。

治験実施時の障害については、医師の負担増が上げられた。

2、適応外使用医薬品等に関する実態調査 加藤裕久

調査回収率は 78.2%であった。適応外使用医薬品等の報告数は 236 件、品目数は 87

品目であった。症例数が最も多かったのは鎮静、けいれん重責発作、前麻酔に使用されたミダゾラムで、1,381 症例以上となった。適応外剤型別品目数は、経口製剤が 54%、注射剤が 35%、外用剤が 11%となった。

施設報告数最多の医薬品はアミノフィリンの無呼吸発作への使用で 17 報告、ミダゾラムの鎮静、痙攣重責発作等への使用が 15 報告、ジクロロ酢酸ナトリウムのミトコンドリア異常症への使用が 11 報告見られた。

3、ワルファリン錠及びミダゾラム注に関する処方実績調査 山口正和

31 施設中 25 施設 (80.6%) の回答を得た。ワルファリン錠では 201 症例、ミダゾラム注では 508 症例の報告があった。

年齢的にはミダゾラム注が新生児 15 症例、乳児 160 症例と多数の症例が報告された。適応外使用の疾患名としては、ワルファリン錠では術後の血栓予防 62 症例、原発性肺高血圧症 13 症例、腎炎 13 症例、ミダゾラム注では、検査のための鎮静 48 症例、鎮静 41 症例等が見られた。また、ミダゾラム注では、経口投与例が多いことが明らかとなった。

4、小児用医薬品の国内における開発状況と今後の治験に向けた小児治験ネットワークの活用について 岩崎利信

平成 10 年から平成 14 年の過去 5 年間に於いて、新薬品として承認された国内医薬品は 284 品目あり、そのうち小児について承認を取得した医薬品は 23 品目、小児に対しては未承認ではあるが小児への投与に関する情報を添付文書で供している医薬品は 5 品目であった。米国においては FDA から企業に対して 601 品目の試験が要求され、その結果 40 品目について小児に関する表示が認められた。

小児治験ネットワークについては、患者

パネル（患者情報の提供）の確保、基幹センターにおける専門性の高い I R B の設置、小児治験デザインや開発計画に対するアドバイス機能、IT 化による電子的ネットワークの構築等があげられた。

D. 考察

1、全国施設における疾患別分布・患者数及びに治験実施状況の調査 中村秀文

小児専門病院では、CRC 設置率が低く、I R B も不定期に開催されていることが明らかになり、今後の治験体制整備が小児治験推進のために必要と考えられた。

治験実施について、循環器、未熟児新生児、腎臓等、の領域では実績は無いが実施希望が高く、今後の調査で領域別の治験実施施設の選定が可能と考えられた。

2、適応外使用医薬品等に関する実態調査 加藤裕久

大西班（日本小児科学会）が作成した Priority List は、本調査で報告された品目の 70.3%を網羅していた。

主な適応外使用例としては次の物があげられる。メトトレキサート (MTX) は小児急性リンパ性白血病や若年性関節リウマチに適応外使用されている。MTX はリウマチに対する世界的な標準治療薬として知られているが、日本では成人のみに適応が認められている。アメリカでの統計によれば、リウマチ患者の 5%程度が小児期に発症するとされ、その需要は大きいと考えられる。また、ADHD の患者数は小児の 3~5%と高く、塩酸メチルフェニデートへの期待は大きい。

3、ワルファリン錠及びミダゾラム注に関する処方実績調査 山口正和

本研究で、ワルファリン錠及びミダゾラム注が多く施設の中の多くの診療科で、

かつ幅広い年齢層で使用されている実態を把握できた。ワルファリン錠、ミタゾラム注共に成人にも適応の無い多くの症例で使用されていた。特にミタゾラム注では、新生児、乳児等の若年齢層でも使用例が多いこと、投与方法として経口投与が行われていることが判明した。

4、小児用医薬品の国内における開発状況と今後の治験に向けた小児治験ネットワークの活用について 岩崎利信

本研究により本邦及び米国の、小児について承認を獲得した医薬品の状況が明らかになった。また、小児治験ネットワークについて、依頼者からどのような内容を期待されているかが明らかになった。

E. 結論

1、全国施設における疾患別分布・患者数及びに治験実施状況の調査 中村秀文

本研究で小児治験の支援体制の現状が明らかとなり、現状では小児専門病院の支援体制が不十分であることが推測された。

治験実績と治験受託希望調査では、治験実績が多くはない領域でも、受託希望の高い領域などが明らかになった。本研究データを基に治験実施候補施設の選定は十分可能と考えられ、来年度研究の一環として他施設治験・臨床試験の施設選定を試みたい。

2、適応外使用医薬品等に関する実態調査 加藤裕久

今回の調査においては、日本小児科学会作成のpriority listは、約70%の適応外使用薬品を網羅していた。また、適応外医薬品の使用頻度が、限られた施設ではあるが把握できた。実際に頻度が高く使用されているのは、キサラン系誘導体、ミダゾラムなどであった。そして、適応外使用理由が明らかにされ、使用実態が判明した。

承認を受けている効能・効果及び用法・用量以外の目的で使用する場合が圧倒的に多数を占め、今後の適応外使用の焦点になると考えられた。

3、ワルファリン錠及びミタゾラム注に関する処方実績調査 山口正和

添付文書において「小児における安全性が確立されていない」とされるワルファリン錠及びミタゾラム注の処方実績、適応外使用の実態が確認できた。

本ネットワークにより、適応外使用が行われている他の医薬品についても用法用量の承認事項一部変更承認申請に向けて、処方実績を収集することが可能であると考えられる。

4、小児用医薬品の国内における開発状況と今後の治験に向けた小児治験ネットワークの活用について 岩崎利信

小児治験ネットワークについて、依頼者からどのような内容を期待されているかを調査したことにより、患者パネル（患者情報の提供）、基幹センターにおける専門性の高いIRBの設置、小児治験デザインや開発計画に対するアドバイス機能、IT化による電子的ネットワークの構築等があげられ、今後の本研究の方向性が示唆された。

分担研究報告書

平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

分担研究報告書

小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究

（主任研究者） 石川洋一（国立成育医療センター薬剤部治験主任）

（分担研究課題） 全国施設における疾患別分布・患者数およびに治験実施状況の調査

（分担研究者） 中村秀文（国立成育医療センター治験管理室長）

研究要旨

全国 254 施設に対して、小児治験の実施状況・実施支援体制、治験受託の希望などのアンケート調査を行い、うち 184 施設からの回答を集計して解析を行った。治験体制整備の目安と考えられる CRC の配備と定期的な開催は、かなりの施設で行われているものの、小児専門病院では、大学病院・国立病院などと比べて整備が遅れていることが明らかになった。小児治験の実施状況については、内分泌や感染症・ワクチンなど、特定の領域ではかなりの施設で行われていることが明らかになった。また現在ほとんど治験が行われていないものの、循環器領域や未熟児新生児領域などでは治験受託を希望する施設数は多く、これら施設では体制さえ整備されれば治験実施が可能であろうと考えられた。今回のアンケート調査のデータを活用して、多施設治験や多施設臨床試験の施設選定を行うことは十分可能であると考えられ、来年度は実際に施設選定を行うことを計画している。

A. 研究目的

小児科領域の適応外使用を根本的に解決するためには、治験及びに質の高い臨床試験をサポートするためのインフラの整備が必須である。これについては現在、医薬安全総合研究事業の大西班や、効果的医療技術の確立推進臨床研究事業の 6（がん領域を入れると 7）の研究班でもその作業が行われているところである。

本分担研究においては、全国の 254 施設の薬剤部門を窓口、各部門と連携したデータ収集を依頼することにより、各施設の小児患者数、小児治験の実施状況・実施支援体制、治験受託の希望などを調査した。

これらのデータをもとに本年度は、臨床現場の治験体制の整備状況を評価し、現状と問題点の把握を行い、また大規模治験・大規模臨床試験の施設選定に本調査結果を使用可能であるかの検討を行った。

B. 研究方法

平成 14 年 12 月 2 日から 12 月 25 日の期間（日本小児総合医療施設協議会については、平

成 15 年 1 月 17 日から 2 月 7 日）に、全国 254 医療施設に対して、薬剤部を窓口として、別添のアンケート用紙を用いたアンケート調査を行った。

対象施設は、全国の大学病院（135 施設）、日本小児総合医療施設協議会参加施設（24 施設：うち大学 1、国立 4）、国立病院のネットワークである成育医療ネットワーク参加施設のうち予備調査によって小児治験実施に興味があると回答した施設（35 施設）、大西班に参加している小児科各分科会代表からの推薦施設（65 施設）であった。

調査内容の概要は、1）病院規模概要、2）小児科領域の診療科、診療科別医師数、患者数、3）平成 12 年及び 13 年度の専門領域別治験受託実績、4）治験受け入れ態勢の整備状況（治験事務局、CRC 体制、IRB 実施状況）、5）小児領域の臨床試験の受託希望と希望領域、6）小児治験実施の際の障害について、とした。

（倫理面への配慮）

アンケートの内容は患者情報に直接関係するものではないために、その点では、倫理面で

の配慮は必要なかった。各施設の情報については、医師名などを除いて原則公開することを了解いただいた上でアンケート調査を行った。

C. 研究結果

212 施設 (83.5%) からなんらかの回答が得られたが、中には小児患者を取り扱わない施設、小児治験に関する回答が難しいとする施設なども含まれていた。アンケート調査として集計可能な回答は 184 施設から得られ、その回収率は 72.4%であった。

1) CRC の配備状況

Clinical Research Coordinator (CRC) の設置状況については、大学病院で 79%、国立病院で 54%、その他の施設では 37%であった。(図 1 参照) また規模別でみると 500 床以上の大規模病院での CRC 設置率は 88%と高率であったが、100 床以上 500 床未満の施設では 32%、100 床未満の施設では 0%と、規模が大きい病院ほど CRC の設置率が高いということが明らかになった。(図 2 参照) さまざまな小児疾患の患者が来院すると考えられる小児専門病院 19 施設中わずか 2 施設 (11%) にしか CRC は配置されておらず、体制整備の遅れが目立った。(図 3 参照) しかしこれら小児専門病院のうち CRC が居ないと回答した 15 施設中 9 施設では何らかの治験が行われており、治験の実施率そのものについてはその他の施設と大きな差はなかった (63% vs 58%)。

図 1 CRC の有無

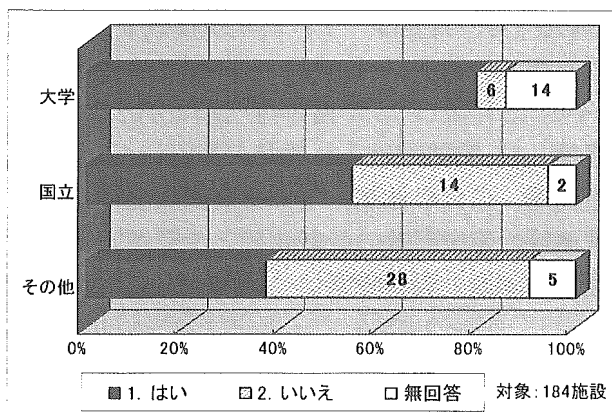


図 2 CRC の有無：規模別

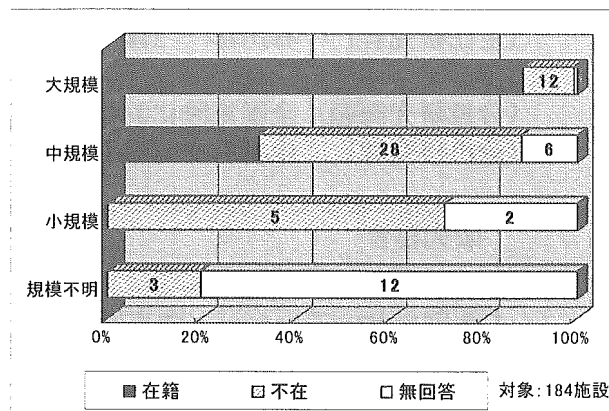
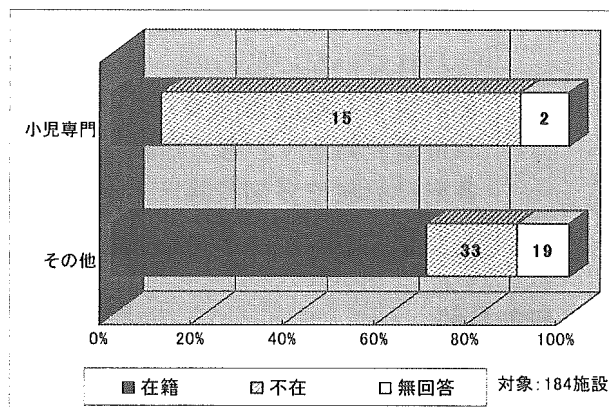


図 3 CRC の有無：専門別



2) IRB (治験審査委員会) の開催

IRB が定期的に行われていると回答した施設は、大学病院関連で 75%、国立病院で 54%、その他で 48%と、やはり大学病院関連が、最も整備が進んでいた。規模別でみると 500 床以上の大規模病院では 89%が定期開催と回答しているが、100 床以上 500 床未満の施設では 32%、100 床未満の施設では 14%であった。(図 4 参照)

小児専門病院の中で IRB を定期開催していると回答した施設は、19 施設中 5 施設 (26%) であり、それ以外における 68%に比べて低く、やはり体制整備の遅れが目立った。(図 5 参照)

図4 IRB開催 定期・不定期：規模別

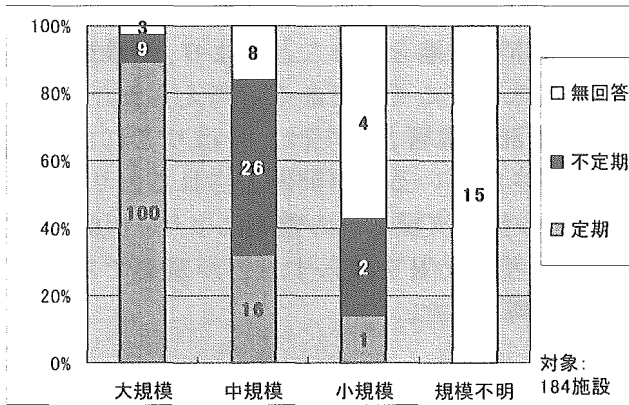
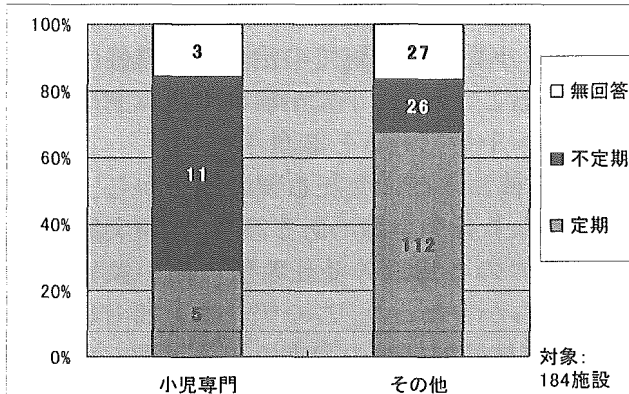


図5 IRB開催の定期・不定期：専門別



3) 治験実績と治験受託希望

治験実績については平成12、13年度の平均を見ると、感染症・ワクチン（22施設）、内分泌（18.5施設）、血液腫瘍（13施設）、皮膚科（13施設）、続いて一般小児科（12.5施設）神経（11.5施設）、アレルギー（10施設）、といった順番であった。（図6参照）

一方受託希望が圧倒的に多い疾患領域は平成12、13年度の治験実績平均が1施設であった循環器（148施設）であり、続いてアレルギー（96施設）、神経（95施設）、感染症・ワクチン（92施設）、血液・腫瘍（88施設）、未熟児新生児（84施設）、内分泌（79施設）、腎臓（70施設）、一般小児科（70施設）といった順番であった。（図7参照）

図6 平均治験実績数と受託希望

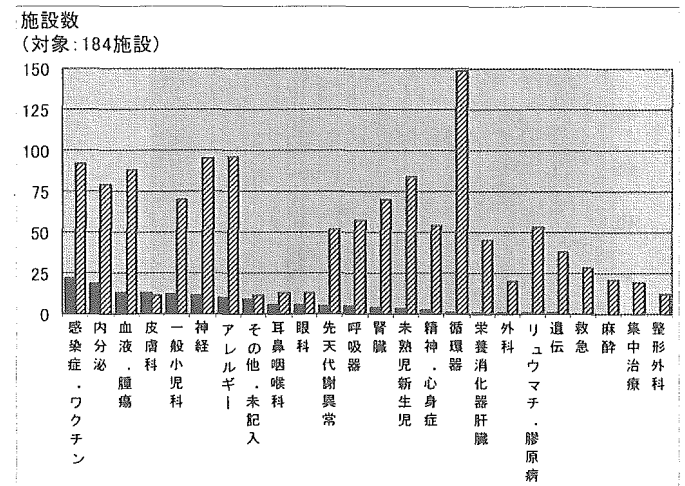
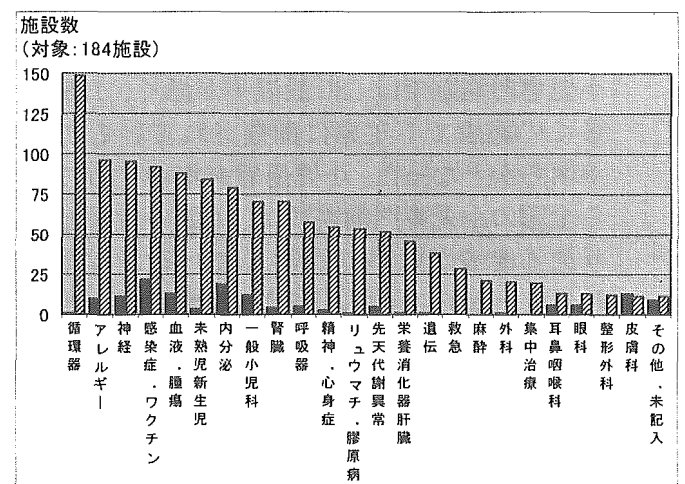


図7 治験受託希と平均治験実績

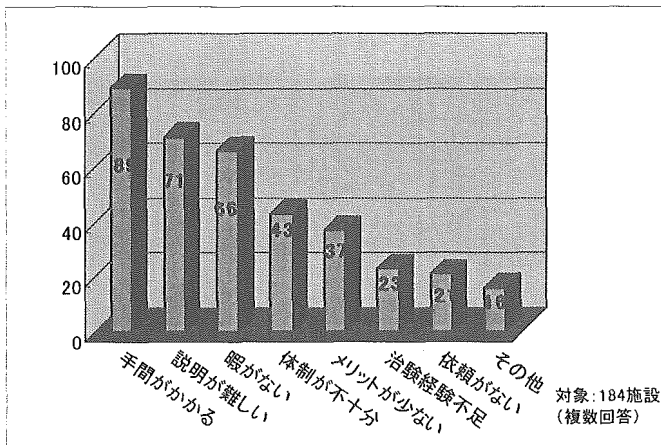


内分泌、アレルギー、感染症・ワクチン、血液腫瘍などのように、治験実績も治験受託希望施設数も多い分野もある一方、循環器、未熟児新生児、腎臓、リウマチ・膠原病などのように、ほとんど治験実績のない領域で、治験受託希望の高い領域も目立った。

4) 治験受託の障害

治験受託の障害としては、手間がかかる、説明が難しい、暇がない、体制が不十分、メリットが少ないなどの意見が多かった。（図8参照）

図8 治験受託の障害



D. 考察

CRC の設置状況と IRB の開催状況ともに、大学病院関連が国立病院やその他の施設よりも進んでいることが明らかになった。また小児専門病院では CRC 設置率が低く、IRB も多くの施設で不定期に開催されていることが明らかとなった。小児患者が集中するこれら全国の小児専門病院には、治験の対象となりえる患者が数多く受診していると考えられることから、今後の治験体制整備が小児治験の推進のために必要ではないかと考えられた。この点については平成 14 年度の日本小児総合医療施設協議会総会についても取り上げられている。地方自治体の理解を求めながら、体制整備を進めていく必要があるのではないかと考えられる。

平成 13 年度治験実績では、内分泌、感染症・ワクチン、皮膚科、神経、血液・腫瘍、一般小児科などではかなりの施設で治験の経験があることから、これから治験・臨床試験を行う際にも実施可能施設はかなりの数があり、施設選定は容易であろうと推測された。

一方平成 13 年度の治験実績が少なく、また実際に治験がほとんど行われていない、循環器、未熟児・新生児、腎臓、リュウマチ・膠原病などのような領域では、多くの施設で、治験受託を希望しており、今回のアンケート

調査結果をさらに詳細に検討し、治験実施が可能そうである施設への確認作業を行い、また必要な体制整備を行うことにより、治験施設の選定は十分に可能であると考えられた。

治験受託の障害としては、やはりこれまでに報告されている点が問題とされており、CRC などの治験支援体制の整備により、医師の負担を可能な限り減らすことが重要であろうと推測された。

E. 結論

本研究により、小児治験の支援体制の現状が明らかとなった。全体的、すなわち成人領域も含めると、治験支援体制は整備されつつあるが、小児専門病院での治験体制整備は遅れていることから、小児治験の支援体制は現状では不十分であると推測された。

治験実績およびに受託希望の調査から、すでにかなり治験実績のある領域、治験実績はないものの各施設の受託希望の高い領域などが明らかとなった。このデータを利用して、治験実施候補施設の選定は十分可能であると考えられ、来年度の研究の一環として、今後開始される多施設臨床試験や多施設治験の施設選定に活用する予定である。

F. 研究危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

- ・ 石川洋一、中村秀文：電子カルテを活用した治験業務。月刊薬事。2002 44(11):2099-2105
- ・ 中村秀文：治験責任医師から薬剤師への期待。月刊薬事。2002 44(6):1055-1058
- ・ 中村秀文：小児用医薬品開発の留意点。医薬品研究 2002 33:248-255
- ・ 中村秀文：治療の原則。私はこう考える：適応外医薬品の使用。小児科診療。2002 65 (suppl.):24-26.

学会発表

- ・ 中村秀文：ICH E-11と小児臨床試験の現状。「小児臨床試験のあり方」。第4回臨床薬理試験研究会。アクトシティ浜松コンgresセンター、2002年6月22日
- ・ 中村秀文：小児臨床試験の現況。「エビデンス収集のための小児多施設共同臨床試験の推進」。第29回日本小児臨床薬理学会。東京慈恵会医科大学、2002年9月19日
- ・ 中村秀文：治験責任医師の立場から。「治験責任医師の立場からみたグローバルプロトコールの問題点」。第7回医薬品開発基礎研究会学術集会。昭和大学上條講堂、2002年11月1日
- ・ 中村秀文：小児臨床試験の現況と国立成育医療センターを中心とした取り組み。「小児臨床試験の現況とこれから - 総論から各論へ -」。第23回日本臨床薬理学会年会。大阪国際会議場。2002年12月10日
- ・ 中村秀文：臨床試験の基盤整備をどうするか。第2回小児がん学術講演会。ホテル虎ノ門パストラル。2002年12月21日
- ・ 中村秀文：臨床試験における小児の特性。小児がん学術講演会 - 小児がん臨床試験 -。笹川記念会館。2002年6月29日
- ・ 中村秀文：小児における適応外使用解決の方法論。第29回日本小児臨床薬理学会。東京慈恵会医科大学、2002年9月19日
- ・ 中村秀文：新薬誕生を促進する治験コーディネーター：薬剤師としての職能を生かして。日本薬学会関東支部シンポジウム。2002年12月14日
- ・ 中村秀文：小児用医薬品適応外使用の現状と未来。第22回 Hongo Health Economic Forum 東京大学薬学図書館。2003年1月15日
- ・ 相良眞一、飯島道生、石川洋一、山口正和、吉野信次、中村秀文、櫛田賢次、本村恭一：処方オーダーと治験管理システム。日本病院薬剤師会関東ブロック学術大会。2002年8月17日。
- ・ 石川洋一、中村秀文、清水裕子、相良眞一、本村恭一：国立成育医療センターにおける小児治験の電子化への取り組み。第29回日本小児臨床薬理学会。東京慈恵会医科大学、2002年9月20日
- ・ 山口正和、石川洋一、中村秀文、加藤裕久、寺門宏之、渋谷昌彦、櫛田賢次、岩崎利信：小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について。第29回日本小児臨床薬理学会。東京慈恵会医科大学、2002年9月20日
- ・ 石川洋一、清水裕子、相良眞一、本村恭一、吉野信次、中村秀文：完全電子カルテシステム上における電子媒体による治験情報管理の問題点の検討。第24回日本臨床薬理学会年会。大阪国際会議場。2002年12月11日

H. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

小児治験の実態把握のためのアンケート調査票

小児治験の施設選定の基礎資料作成のためのアンケート調査

平成14年度厚生労働科学研究
「小児薬物療法におけるデータネットワークの
モデル研究について」研究班

以下のアンケートに付きご協力をお願いいたします。設問に指示がなければ、平成14年10月1日現在の状況をご記入ください。

本研究は厚生労働科学研究であり、調査結果は公開を原則としております。

提出期限：平成14年12月25日(水)

提出期限：アンケート結果につきましては、各部門からの回答を薬剤部でお取りまとめいただき、同封のFDに添付しましたファイルを用いて電子メールで下記に送信下さい。

提出先：e-mail suzuki-h@ncchd.go.jp

厚生労働科学研究班 事務局
国立成育医療センター 治験管理室 鈴木裕代
TEL: 03-3416-0181
FAX: 03-3417-5691

※ 設問1は、医事課等に依頼してください ※

1. 病院概要をご記入ください。

病院名：			都道府県：	
病院長名：	小児科教授(部長・医長)			
住所：〒	住所：			
TEL：	FAX：			
経営母体：				

- (1. 国(厚労省・労福) 2. 国(文科省) 3. 国(その他) 4. 都道府県 5. 市町村
6. 日赤・済生会 7. 厚生連 8. 社会保険関係 9. 学校法人
10. 医療法人・会社・個人 11. その他)

病床数(総合病院の場合)：総数 床 (うち小児科： 床)

病床数(小児専門病院の場合)：総数 床

診療科別医師数(研修医を含む)、患者数：(平成14年9月における1ヶ月の延べ患者数)
(小児専門病院は診療科別に、総合病院は小児科及び、小児科関連診療科をそれぞれご記入ください。)

診療科名	定員医師数	他医師数	外来小児患者数	入院小児患者数
1. 科：	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人
2. 科：	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人
3. 科：	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人
4. 科：	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人
5. 科：	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人
6. 科：	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人
7. 科：	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人
8. 科：	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人
9. 科：	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人
10. 科：	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人
11. 科：	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人
12. 科：	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人
13. 科：	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人
14. 科：	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人
15. 科：	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人
16. 科：	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人
17. 科：	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人
18. 科：	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人
19. 科：	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人
20. 科：	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人	<input type="text"/> 人

※ 設問2・3 は治験事務担当部門等に依頼してください ※

2. 平成12年度以降に貴施設で行われた、小児患者を対象とした治験と市販後臨床試験(使用成績調査と特別調査は除く)について、Phase数、医薬品の種類(例:成長ホルモン、経口抗生物質)、対象疾患(例:IUGR、急性中耳炎)、専門領域(後述の※より番号を選択)、医師名、症例数を年度別に記載してください。なお、小児科領域の治験以外でも、小児の年齢層を対象に含んだ治験を実施されていましたらご記入ください。

(注:Phase数は、I相、II相、III相、IV相(市販後臨床試験)の区別を記載して下さい。また、上記の治験の中で薬物動態試験のための血中薬物濃度測定を実施している場合は、Phase数の後にPとご記入下さい。)

【平成12年度】

Phase数	Phase数	医薬品の種類	対象疾患	専門領域	その他内容	責任医師名	症例数
1.							件
2.							件
3.							件
4.							件
5.							件
6.							件
7.							件
8.							件
9.							件
10.							件
11.							件
12.							件
13.							件
14.							件
15.							件

【平成13年度】

Phase数	P	医薬品の種類	対象疾患	専門領域	その他内容	責任医師名	症例数
1.							件
2.							件
3.							件
4.							件
5.							件
6.							件
7.							件
8.							件
9.							件
10.							件
11.							件
12.							件
13.							件
14.							件
15.							件

※専門領域と番号

1. 未熟児新生児 2. 循環器 3. 神経 4. 精神・心身症 5. 血液・腫瘍 6. アレルギー
 7. 先天代謝異常 8. 腎臓 9. 内分泌 10. 感染症・ワクチン 11. 呼吸器
 12. 栄養消化器肝臓 13. 遺伝 14. リウマチ・膠原病 15. 麻酔 16. 集中治療
 17. 救急 18. 整形外科 19. 外科 20. 耳鼻咽喉科 21. 眼科 22. 皮膚科
 23. 一般小児科 24. その他(具体的領域を記載して下さい)

3. 治験等の受け入れ体制

(1) 治験事務局体制はありますか。

(1. はい 2. いいえ)

(2) 治験事務局体制がある場合、治験事務局の構成を教えてください。

事務局長の職名と名称

職名: 氏名:

e-mailアドレス:

専任スタッフの職名・人数

薬剤師: (正職員: 名 / 非常勤・賃金等: 名)

看護師: (正職員: 名 / 非常勤・賃金等: 名)

事務員: (正職員: 名 / 非常勤・賃金等: 名)

その他: (職名: 名)

併任スタッフの職名・人数(非常勤も含む)

薬剤師: 名

看護師: 名

事務員: 名

その他: (職名: 名)

(3) CRC(Clinical Research Coordinator)は在籍していますか。

(1. はい 2. いいえ)

(4) CRCが在籍している場合、スタッフの構成を教えてください。

専任スタッフの職名・人数

薬剤師: (正職員: 名 / 非常勤・賃金等: 名)

看護師: (正職員: 名 / 非常勤・賃金等: 名)

事務員: (正職員: 名 / 非常勤・賃金等: 名)

その他: (職名: 名)

SMOについて: 課題により (1. 契約する 2. 契約しない)

併任スタッフの職名・人数(非常勤も含む)

薬剤師: 名

看護師: 名

事務員: 名

その他: (職名: 名)

(5) 治験審査委員会に関する事項

① 委員会開催回数: 回/年 開催は (1. 不定期 2. 定期 ヶ月おき)

② 構成人数: 人

③ 小児科医は構成メンバーに入っていますか?(必要時臨時専門委員も可とする。)

(1. メンバーになっている 2. メンバーになっていない)

※ 設問4 は小児科医長(教授・部長)に依頼してください ※

4. 小児の臨床治験又は多施設臨床試験受託について

(1) 今後、小児の臨床試験又は多施設臨床試験を受託する希望はありますか?

(1. ある 2. なし)

(2) 小児患者を対象とした治験を積極的に行いたいと考えている領域をすべて選択してください(複数回答可)

- | | | | |
|------------------------------------|--|------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 1. 未熟児新生児 | <input type="checkbox"/> 2. 循環器 | <input type="checkbox"/> 3. 神経 | <input type="checkbox"/> 4. 精神・心身症 |
| <input type="checkbox"/> 5. 血液・腫瘍 | <input type="checkbox"/> 6. アレルギー | <input type="checkbox"/> 7. 先天代謝異常 | <input type="checkbox"/> 8. 腎臓 |
| <input type="checkbox"/> 9. 内分泌 | <input type="checkbox"/> 10. 感染症・ワクチン | <input type="checkbox"/> 11. 呼吸器 | <input type="checkbox"/> 12. 栄養消化器肝臓 |
| <input type="checkbox"/> 13. 遺伝 | <input type="checkbox"/> 14. リュウマチ・膠原病 | <input type="checkbox"/> 15. 麻酔 | <input type="checkbox"/> 16. 集中治療 |
| <input type="checkbox"/> 17. 救急 | <input type="checkbox"/> 18. 整形外科 | <input type="checkbox"/> 19. 外科 | <input type="checkbox"/> 20. 耳鼻咽喉科 |
| <input type="checkbox"/> 21. 眼科 | <input type="checkbox"/> 22. 皮膚科 | <input type="checkbox"/> 23. 一般小児科 | |
| <input type="checkbox"/> 24. その他 | → 内容: <input type="text"/> | | |

(3) 貴施設で小児領域での治験を行う際に、障害と考えられる問題を教えてください(複数回答可)

- ア) 希望するが、治験依頼者と連絡がとれない
- イ) 小児の治験の経験がない・少ない
- ウ) 医師が忙しく、治験をする暇がない
- エ) 手間がかかる
- オ) 医師にとってのメリットが少ない
- カ) 保護者・患者への説明が難しい
- キ) 治験の支援体制(事務局、CRC)が不十分
- ク) その他 内容:

厚生労働科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

分担研究報告書

小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究

（主任研究者）石川 洋一（国立成育医療センター 薬剤部治験主任）

（分担研究課題）小児薬物療法における適応外使用医薬品に関する実態調査

（分担研究者）加藤 裕久（国立療養所西群馬病院 薬剤科副薬剤科長）

（研究協力者）山口 正和（国立成育医療センター 薬剤部 主任）

榎田 賢次（医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構
調査指導部医療安全調査役）

研究要旨

国立病院療養所9施設、都道府県立こども病院14施設、国立私立大学病院9施設の32施設で実際に使用されている適応外医薬品の実態を調査、検討した。その結果、日本小児科学会作成のpriority list（優先順位表）は、約70%の適応外使用薬品を網羅していた。また、適応外医薬品の使用頻度が、限られた施設ではあるが確認できた。実際に頻度が高く使用されているのは、キサンチン系誘導体やミダゾラムなどであった。そして、その適応外使用理由が明らかにされ、使用実態が判明した。承認を受けている効能・効果及び用法・用量以外の目的で使用する場合は圧倒的に多数を占め、今後の適応外使用改善の焦点になると考えられた。

A. 研究目的

小児薬物療法における医薬品の適正使用に関する大きな問題の1つに適応外使用がある。大西班の研究¹⁾によれば、小児科領域で使用されている調剤薬の38.5%の添付文書には「小児（等）への投与に関する安全性は確立されていない」と記載され、33.3%の添付文書には小児への適応についての情報が記載されていなかった。そして、「禁忌」などの調剤薬が2.8%認められたと報告している。

このような現状の中で、厚生労働省も関連通知〔適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて²⁾、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³⁾〕を発出し、小児への適応承認の推進に努めている。これは、医薬品としては承認されているが、実際の臨床現場では適応外使用が広く行われている医薬

品のうち、学会などから強い希望があり、その使用が治療上必要で、有効性・安全性についても十分認められ、評価が可能と判断される医薬品が対象となる。このような医薬品では、新たな臨床試験を実施しなくとも承認の取得が可能となる。日本小児科学会では、優先順位表 (priority list) を作成し、承認への準備を進めている。

われわれは、小児科領域における適応外使用医薬品の改善要望としての大西班および日本小児科学会からの priority list に基づいて 10 品目の医薬品を対象に、協力施設における処方実績データ数を調査した⁴⁾。その結果、施設間により調査医薬品の使用頻度に大きなばらつきが認められた。そこで、各施設で実際に使用されている適応外医薬品の実態を調査、検討した。

B. 研究方法

調査協力施設において小児科領域で適応外使用されている上位 10 品目の医薬品の症例実績データを収集した。

1) 適応外使用医薬品分類

本調査における適応外使用医薬品の定義は、表 1 に示すように①～④とした。

表 1 適応外使用医薬品分類

分類	定義
①	承認を受けている効能・効果及び用法・用量以外の目的での使用をする場合
②	小児に対する使用が禁忌となっている医薬品を使用する場合
③	医療用医薬品として認められていない院内製剤、個人輸入医薬品、試薬等を使用する場合
④	厳密には適応外使用には当てはまらないが、添付文書中の「使用上の注意」に「小児に対する安全性が確立されていない」等の記載がされている医薬品 (ただし、有効性・安全性上疑問が残る)

2) 調査依頼施設

調査依頼施設は表 2 に示すように、国立病院療養所 9 施設、都道府県立こども病院 14 施設、国立私立大学病院 9 施設、合計 32 施設に調査を依頼した。調査依頼施設には国立病院療養所成育医療ネットワーク基幹施設及び日本小児総合医療施設協議会施設が含まれる。