

厚生労働科学研究費補助金  
医薬品等医療技術リスク評価研究事業

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 15 年度 研究報告書

平成 16 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	石郷岡均	山口正和
2	国立仙台病院	基幹	小池耕一	吉田和美
3	国立がんセンター中央	協力	國枝 卓	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	榛葉哲男	稲吉美由紀
6	国立国際医療センター	協力	吉野信次	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	森下秀樹	高田雅弘
9	国立病院岡山医療センター	協議会	藤川宅美	山本 宏
10	国立療養所香川小児病院	協議会	西岡照夫	大森靖子
11	国立病院長崎医療センター	基幹	井上清勝	吉富久徳
12	長野県立こども病院	協議会	田本 悟	田本 悟
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	唐沢みち子
15	東京都立清瀬小児病院	協議会	田中由樹子	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	子安一義	飯田敬一
18	埼玉県立小児医療センター	協議会	本橋澄子	本橋澄子
19	静岡県立こども病院	協議会	河原崎貴伯	河原崎貴伯
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	郷地啓子	郷地啓子
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	田中大三	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	林 良子
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	竹ノ内敏孝
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	香川大学医学部附属病院	大学	森田修之	辻 繁子
33	北里大学病院	大学	矢後和夫	本橋 茂

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  
医薬品等医療技術リスク評価研究事業

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15年度 研究報告書

平成16年4月

主任研究者 石川 洋一

目 次

I. 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
-------------------------------	-------	---

II. 分担研究報告書

特定疾患領域をモデルとした施設候補選定と問題点の把握	中村 秀文	11
当該ネットワーク使用による適応外使用医薬品実態調査 (フェンタニール注、塩酸メチルフェニデート錠・散及びマレイン酸フルボキサミン錠に 関する処方実績調査)	加藤 裕久	19
モデル医薬品の使用実態調査データの解析に関する研究 (ワルファリン錠及びミタゾラム注に関する実績調査の解析)	山口 正和	127
近年承認された小児用医薬品の開発プロセス研究 日米における小児医薬品の開発 (審査報告書から見た小児治験)	岩崎 利信	135
小児薬物療法ネットワークを利用した市販後調査の実施に向けて	寺門 浩之	171
専門領域別治験受託希望一覧		177
施設選定一覧		187

III. 資料

小児薬物療法に係わるアンケート結果報告書		223
----------------------	--	-----

# 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 薬剤部 治験主任

### 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および小児科領域の治験・臨床試験の推進を目的として小児薬物療法におけるデータネットワークモデルを構築するための基礎資料を作成し、その有用性と問題点を検証することを目的とする。

このため研究班は国立病院成育医療ネットワーク基幹・協力施設、日本小児総合医療施設協議会施設及び大学病院合計32施設の協力を得てネットワークを組織し、その薬剤部を起点として、医療現場からインターネットを利用して臨床情報を収集できるデータネットワークモデルを構築した。

本研究のネットワークにより小児科領域の適応申請等を希望する製薬企業、医師主導型治験を進めようとする医師は、データ収集が困難な小児科領域における重要な臨床情報を効率良く収集することが可能となる。また、治験及び市販後調査の施設依頼先について、本ネットワークで作成した治験実績・受託希望領域一覧及び専門領域別施設一覧に基づき、的確な施設選定が容易に可能となる。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ことも可能になると期待できる。

さらに、今後、医療機関における詳細な小児治験の受け入れ体制や専門領域別患者数等を調査し、専門領域別にデータネットワーク施設を再編成することにより、特に臨床情報が少ない小児科領域、加えて妊産婦までを対象とした市販後医薬品の有効性・安全性情報を収集できる拠点病院を選定するための基礎データとしても利用可能である。

今年度は、下記研究を実施した。

1. 平成14年度に実施した全国184施設からのアンケート調査結果から、小児治験又は臨床試験を行う場合の施設候補選定に必要な情報を治験実績数及び治験整備体制等に基づきまとめ、ランク付けを試みた。また、製薬企業及び医療機関の医師が治験又は臨床試験を実施する際の施設候補選定に利用できる特定疾患領域別施設一覧を作成した。更に、小児専門病院とその他（総合病院）における、① 治験受託希望領域、② 治験受託件数について、また施設区分別治験受託件数についても比較検討を行った。
2. 小児科領域の適応外使用頻度の高い医薬品の使用実態を明確にするため、3品目の医薬品の処方実績を全国の国立病院等、公立こども病院及び大学病院を対象にインターネットを利用して実施した。その結果、マレイン酸フルボキサミン錠は主にADHD（注意欠陥多動性障害）および自閉症、メチルフェニデート錠・散はADHD、クエン酸フェンタニール注

は主に全身麻酔及びその補助に適応外使用されていた。適応外使用症例数は23施設合計で1,063例であった。また、各薬剤とも適応外使用において有害事象が認められた。そして、3剤とも乳児、児童での1日投与量に大きな幅のあることが確認された。

3. モデル医薬品の使用実態調査データの解析に関する研究として、前年度に調査したミタゾラム注、ワルファリン錠の詳細研究を行った。実際に使用された適応を詳細分析し、製薬会社と添付文書変更に向けての問題点を検討した。

4. 日米において承認された小児用医薬品について、公表された申請資料等から申請に用いられた臨床試験の詳細情報を調査した。今回の調査では、承認された医薬品18品目を選んだ。日本で承認された医薬品については、国内データで承認申請を行った医薬品(参考資料として海外臨床試験成績を添付したものも含む)、ブリッジングを利用し承認申請を行った医薬品、小児専用の医薬品、適応外使用通知を利用し承認申請を行った医薬品より調査品目を選定した。米国において小児への表示が認められた医薬品については、代表的な疾患群で、且つ国内において小児に対し承認を取得していない医薬品を調査対象とした。今後、迅速な小児用医薬品の開発を実現するには、各地域のデータをブリッジングにより繋ぐ利用やグローバル開発の検討も重要と考えられた。

5. 平成14年度に本研究班で実施した全国254医療機関に対する小児治験の実施状況・実施支援体制、治験受託の希望等のアンケート調査結果に基づいて、実際に調査協力施設の選定を試みるために、製薬企業の協力を得て、本研究班ネットワークと製薬企業が共同で調査を実施する市販後調査(以下、共同市販後調査とする。)の準備を行った。医療機関に対しては、調査への協力、対象医薬品の採用状況、対象患者の受診状況についてのアンケート調査も実施した。

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 国立がんセンター中央病院 副薬剤部長
分担研究者	山口 正和 国立成育医療センター 薬務主任
分担研究者	岩崎 利信 日本製薬工業協会(塩野義製薬) 課長

## 本研究の成果と今後の活用について

本研究で小児科学会及び診療現場からの適応外使用改善要望の強い5品目(14年度2品目、15年度3品目)の医薬品について、当該ネットワークを利用した詳細調査(使用年齢、使用薬用量、使用診療科、対象疾患、有効性、副作用等)を実施した結果、診療現場における使用実態を把握することができた。「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成11年2月1日研第4号、医薬審第104号、以下「適応外使用」通知と略す)により適応外使用の改善に向けて規制当局の弾力的な対応が示されてはいるものの、製薬企業が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を

行うための実際の医療現場における使用実態調査はあまり行なわれておらず、またその実態調査のための全国的な多施設調査を行うためのインフラ整備も進んでいない。本研究ではそのような小児医薬品適応外使用の実態調査を行い、またその調査を行うためのネットワークモデルの構築等、基盤整備の事業を試みた。本研究の成果により、学会、製薬企業、規制当局はその現状を的確に把握できるようになり、適応外使用改善の推進に効果を発揮するであろう。

また、全国254施設における小児の疾患別分布・患者数、治験実施状況及び治験受託希望診療科に関する調査を実施した。「適応外使用」通知に従い添付文書の変更申請を行なうためにはエビデンスが不足していると判断され、何らかの臨床試験・治験を行なう必要が出た場合には、その試験を行うための施設を選定するうえで本研究で収集した処方実績データ及びネットワークを利用することが有効である。

15年度後半からは、これまで集積したデータ及び当該ネットワークを利用した市販後調査を行うための製薬企業との役割分担等の調整及び施設選定の予備調査まで準備を進めた。小児科領域における医薬品の臨床試験については「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」（平成12年12月15日医薬審第1334号）が定められ、欧米に歩調を合わせた本格的な小児治験の推進が求められており、本研究は多施設臨床試験を行う際の施設選定等、基盤整備のための予備調査としても重要な研究と考える。

本ネットワークモデルのようなシステムを利用することで、小児に追加適応申請等を希望する製薬企業や、医師主導型治験を進めようとする医師は、データ収集が困難な小児領域における重要な臨床情報が効率良く収集することが可能となる。また、治験及び市販後調査の依頼先について、本研究で作成した専門領域別治験受託希望一覧、治験等依頼施設選定一覧及び

治験基盤整備情報等に基づき、よりの確な施設選定が容易にできるようになる。将来的にこのようなデータベースを基に多施設臨床試験・治験を行なえば、比較的短期間に質の高いデータを収集することも可能になると期待できる。さらに、今後、医療機関における詳細な小児治験の受け入れ体制や専門領域別患者数等を調査し、専門の領域別に施設を再編成することにより、特に臨床情報が少ない小児や妊産婦を対象とした市販後医薬品の有効性・安全性情報を収集できる拠点病院を選定したり、ネットワークを構築するための基礎データを作成することが可能になるであろう。

## A. 研究目的

### 1. 特定疾患領域をモデルとした施設候補選定と問題点の把握 中村 秀文

平成13年4月から15年12月における医薬品承認の現状は審査報告書ベースで全承認数149品目、そのうち小児用医薬品が19品目であり、小児治験及び適応外使用の改善がなかなか進んでいないのが現状である。本研究は、国立病院成育医療ネットワーク基幹施設、日本小児総合医療施設協議会施設、大学病院及び小児科学会推薦医療機関等を対象に小児科領域における治験支援体制・受託状況及び患者数等をネットワーク利用により収集した結果を基に治験実績・受託希望領域一覧及び専門領域別施設一覧を作成し、また更に、小児専門病院とその他(総合病院)における、① 治験受託希望領域、② 治験受託件数について、また施設区分別治験受託件数についても比較検討を行う。

### 2. フェンタニル注、塩酸メロキシカム錠・散及びメロキシカム錠に関する処方実態調査 加藤 裕久

小児薬物療法における適応外使用頻度の高い医薬品の使用実態を明確にするため、クエン酸フェンタニル注、マレイン酸フルボキサミン錠そして塩酸メチルフェニデート錠・散の処方実績を調査する。

### 3. ワルファリン錠及びミタゾラム注に関する実績調査の解析 山口 正和

前年度調査結果をもとに、以下の研究を行った。

1) 製薬企業と意見交換を行うことにより、適応外使用内容の解析と小児における適応拡大あるいは添付文書における使用上の注意の記載変更の可能性について探る。

2) 石川班分担研究者加藤裕久実施の平成15年度処方実態調査「フェンタニル注、塩酸メチルフェニデート錠・散及びマレイン酸フルボキサミン錠に関する処方実績調査」でのWEB入力画面の検討を行う。

### 4. 日米における小児用医薬品の開発・審査報告書から見た小児治験 岩崎 利信

日本の小児用医薬品の開発、申請状況を調査するため、日米において承認された小児用医薬品について、公表された申請資料等から申請に用いられた臨床試験の詳細情報を調査する。

### 5. 小児薬物療法ネットワークを利用した市販後調査の実施に向けて 寺門 浩之

平成14年度に本研究班で実施した全国254医療機関に対する小児治験の実施状況・実施支援体制、治験受託の希望等のアンケート調査に基づいて、協力施設の選定を行い、実際の市販後調査の実施を試みる。

## B. 研究方法

### 1. 特定疾患領域をモデルとした施設候補選定と問題点の把握 中村 秀文

14年度に収集したアンケート調査結果から、製薬企業による治験、臨床試験及び医師主導型治験を行う場合の施設選定に利用しやすいように治験実績数に基づく施設ランキングリスト及び特定疾患領域別に小児治験の施設候補が選定できるように下記一覧等を作成し、また問題点についても検討を行った。

1) 治験受託実績合計及び治験整備体制に基づく施設ランキング

2) 特定疾患領域別施設一覧

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・13年度の専門領域別治験受託実績、4) 治験整備体制（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及び希望領域、6) 小児治験実施の際の障害について、7) 今後のネットワーク参加の有無についてである。

### 2. フェンタニル注、塩酸メチルフェニデート錠・散及びマレイン酸フルボキサミン錠に関する処方実態調査 加藤裕久

全国の国立病院等、公立こども病院及び大学病院を対象にインターネットを利用してマレイン酸フルボキサミン錠、メチルフェニデート錠・散、クエン酸フェンタニル注の3品目の医薬品の処方実績について調査を実施した。データの入力方法はインターネット・ホームページ「小児薬物療法研究」にアクセスし、所定のデータ入力画面の項目に従い入力するものとした。調査期間は平成15年11月1日より平成15年11月30日までの1ヵ月間とした。

### 3. ワルファリン錠及びミタゾラム注に関する



## 実績調査の解析 山口 正和

1) ワルファリン錠に関して、製造元であるエーザイ株式会社の担当者と、適応外使用内容の解析と小児における適応拡大あるいは添付文書における使用上の注意の記載変更の可能性について検討を行う。

2) ミダゾラム注に関して、製造元である山之内製薬株式会社の担当者と、適応外使用内容の解析と小児における適応拡大あるいは添付文書における使用上の注意の記載変更の可能性について検討を行う。

3) 石川班分担研究者加藤裕久実施の平成15年度処方実態調査「フェンタニル注、塩酸メチルフェニデート錠・散及びマレイン酸フルボキサミン錠に関する処方実績調査」でのWEB入力画面の検討を行う。

## 4. 日米における小児用医薬品の開発・審査報告書から見た小児治験 岩崎 利信

今回の調査では、承認された医薬品の18品目を選び、日本においては審査報告書と申請資料から、米国においてはMedical review、Statistical review、Package Insert から実施された試験の内容について詳細調査を実施した。国内で承認された医薬品については、下記の理由により調査品目を選定した。

- ・国内データで承認申請を行った医薬品（参考資料として海外臨床試験成績を添付したものも含む）
- ・ブリッジングを利用し承認申請を行った医薬品
- ・小児専用の医薬品
- ・適応外使用通知を利用し承認申請を行った医薬品

海外（米国）において小児への表示が認められた医薬品については、代表的な疾患群で、且

つ国内において小児に対し承認を取得していない医薬品を調査対象とした。調査項目は以下のとおりである。

医薬品名・対象疾患・実施された非臨床試験・実施された臨床試験試験の形態（被験者の対象年齢・被験者数・評価項目・審査当局のコメント）

## 5. 小児薬物療法ネットワークを利用した市販後調査の実施に向けて 寺門 浩之

市販後調査の実施例として小野薬品工業株式会社の「注射用プロスタグランディン20 $\mu$ g」の適応拡大における市販後調査を選定し、本研究班との共同実施に向けて、平成14年度の本研究班のアンケート調査結果に基づいて選定した医療機関に対して、調査への協力、対象医薬品の採用状況、対象患者の受診状況についてのアンケート調査を実施した。

対象施設としては本研究班のネットワークに参加を希望するか又は参加を検討できるとした施設のうち、治験受託希望領域として「未熟児・新生児」または「循環器領域」を選択した78施設を選定し、電子メールにて調査を実施した。

## C. 研究結果

### 1. 特定疾患領域をモデルとした施設候補選定と問題点の把握 中村 秀文

- 1) 治験受託実績合計及び治験整備体制に基づく施設ランキング
- 2) 特定疾患領域別施設一覧

上記を作成し、各々の分析を試みた。領域別治験受託希望について、小児専門病院とその他の病院との比較を行なった結果、小児専門病院とその他の施設では診療科によって受託希望

に差があることが判った。特に、麻酔、外科、整形外科、耳鼻咽喉科、眼科は小児専門病院の治験受託希望が多く、アレルギーや感染症・ワクチン、呼吸器では総合病院小児科でも対応できるため治験受託希望が多い傾向を示した。

小児専門病院とその他の施設における治験受託件数についてまとめた結果、1施設当たりの治験受託件数において、小児専門病院の方がその他の施設（大学病院等の総合病院）の約2倍と1施設当たりの治験受託件数が多かった。やはり、小児専門病院の方が各科専門別の対象患者数が多いため治験受託件数が多いものと思われる。

## 2. フェンタニル注、塩酸メチルフェニデート錠・散及びマレイン酸フルボキサミン錠に関する処方実態調査 加藤裕久

調査の結果、3剤の適応外使用症例数は23施設合計で1,063例（16歳以下が1,056例）であった。3剤中最も適応外使用の多かった薬剤はフェンタニル（490例）で、続いてメチルフェニデート（341例）、フルボキサミン（232例）の順であった。

適応外使用薬剤を投与されている年齢は2～11歳以下の児童で多く（614例）、これに青年期（12歳～16歳以下、242例）、乳児（28日～2歳未満、171例）、新生児（0歳～27日、29例）が続いた。有害事象については、フェンタニルとメチルフェニデートでそれぞれ3例と11例の報告があった。

## 3. ワルファリン錠及びミダゾラム注に関する実績調査の解析 山口 正和

1) ワルファリン錠に関するエーザイ株式会社担当者との検討結果、平成14年度調査でワルファリンの使用症例として入力された201例のうち、適応外使用123例、血栓塞栓症30例、静

脈血栓症22例、緩徐に進行する脳血栓症等15例、心筋梗塞症10例、肺塞栓症1例であった。

適応外使用の内訳は、術後の血栓予防62例、原発性肺高血圧13例、腎炎13例、川崎病8例、その他27例であった。

2) ミダゾラム注に関する山之内製薬担当者との検討結果、平成14年度調査でミダゾラム注の使用症例として入力された508例のうち、麻酔前投薬306例、適応外使用125例、集中治療室における人工呼吸の沈静47例、全身麻酔の導入および維持30例であった。適応外使用の内訳は、検査のための鎮静48例、鎮静41例、術後の鎮静16例、抗けいれん15例、その他5例であった。鎮静目的での使用例と経口での使用例が多いことが判明した。

3) WEB入力画面をワルファリン錠とミダゾラム注の使用実態調査時における入力状況を検討の結果、以下の改善を施すこととした。  
・調査対象薬剤は、「フェンタニル注」、「塩酸メチルフェニデート錠・散」、「マレイン酸フルボキサミン錠」の3薬剤であるが、塩酸メチルフェニデートについては2銘柄が存在するため、4銘柄から選択できる画面とする。必要に応じて、2銘柄を分離またはまとめたの集計を行なう。

・塩酸メチルフェニデートの錠・散は剤型欄にて区別する。剤型において、錠剤を粉砕して使用した場合等には「その他」を選択できるようにする。

## 4. 日米における小児用医薬品の開発・審査報告書から見た小児治験 岩崎 利信

日米で近年承認された小児医薬品18品目を対象に、承認申請に用いられた臨床試験成績の詳細を公表資料から調査した。本邦における申請データパッケージは、海外で既に承認されている医薬品の場合、その海外試験成績を参考

資料あるいはブリッジングデータとして扱い、国内で実施された試験結果と海外での小児データあるいは成人データとの類似性を評価する外挿を基本としていた。

米国では、プラセボ対照二重盲検試験を実施し有効性安全性を評価する試験形態が主流を占めていた。試験の対象年齢は、通常5歳以上であり、この年齢群での薬効評価が確立した後、安全性評価に重点を置いた低年齢層（通常2-5歳）への適応拡大が降圧剤や抗アレルギー剤で実施されていた。また被験者保護の観点からプラセボ対照悪化予防試験(Withdrawal / Prevention Study)も実施されていた。

#### 5. 小児薬物療法ネットワークを利用した市販後調査の実施に向けて 寺門 浩之

選定した78施設を対象に実施したアンケート調査については、49施設（回答率62.8%）から回答が得られ、うち27施設（アンケート実施施設の34.6%）から共同市販後調査への参加の検討ができるとの回答を得た。27施設の内訳は、大学の附属病院が18施設（66.7%）、国公立病院（大学の付属病院を除く）が5施設（18.5%）、その他が4施設（14.8%）であった。

「注射用プロスタンディン20 $\mu$ g」の採用の有無については、回答を得た49施設のうち、33施設（67.3%）が「採用有り」の回答で、調査該当症例の見込みについては、回答を得た49施設のうち、25施設（51.0%）が「見込み有り」の回答であった。

共同市販後調査への参加が出来ないと回答した施設について、主な理由は①調査該当症例の見込み無し、②他社の製剤（後発品を含む）を使用している、③市販後調査における1症例毎の事後契約が施設の規則上困難である、④施設内の事務局体制の不備、であった。

#### D. 考察

##### 1. 特定疾患領域をモデルとした施設候補選定と問題点の把握 中村 秀文

###### 1) 治験受託実績合計及び治験整備体制に基づく施設ランキング

平成12・13年度における小児治験実績から、感染症・ワクチン領域が29施設、内分泌領域が26施設、血液・腫瘍科領域が21施設、一般小児科領域が16施設、皮膚科領域が15施設、アレルギー領域が12施設、眼科領域が10施設、耳鼻咽喉科領域が9施設と比較的小児科での需要が多い医薬品の治験が行われていることがわかった。それに対して、循環器、精神・心身症、腎臓、呼吸器、栄養消化器肝臓、遺伝、リュウマチ・膠原病、麻酔、整形外科、外科の各領域では全く治験が行われていないか又は非常に少ない数の治験しか行われていない事実が明確になった。

今後、更に詳細な施設の治験受託及び実施状況を確認できるように契約症例数と実施症例数を調査することで治験実施率を算出して、疾患別患者数と合わせるとよりきめ細かな施設選択に有用と思われる。

###### 2) 特定疾患領域別施設一覧

2年間の実績ではあるが各医療機関で得意とする診療科が判明した。今後、14・15年度における小児関連の治験実績及び対象疾患患者数調査を行うことで、更に疾患分布図が明確なものになるものと思われる。

##### 2. フェンタニル注、塩酸メルフェニート錠・散及びメロキシカム錠に関する処方実態調査 加藤裕久

今回の研究では2歳未満の乳児・新生児に投与されていた症例は、全例（200例）がフェン

タニル注の投与であったことから、フェンタニル注に関わる医師主導治験の早期の結論が待たれる。

有害事象については、フェンタニル注で3例の報告があり、ミタゾラムとの併用による手術時の全身麻酔導入・維持の際に呼吸抑制が起こった例(0歳女児)や長期呼吸管理の鎮静時の覚醒不良(0歳男児)のほか、嘔吐などが報告された。また、今回調査では、3剤とも乳児、児童といった年代別の1日投与量に大きな幅のあることも確認された。

### 3. ワルファリン錠及びミタゾラム注に関する実績調査の解析 山口 正和

本研究班で実際に調査した適応外使用の実態を元に製薬企業と意見交換を行い、小児における一変申請などの報告を検討したが、現実的にはこの適応外使用の実績に加え、製薬会社側が添付文書の変更を行うに足るインセンティブの必要性も強く感じられた。現状では、製薬会社が申請を起こさなければ添付文書の変更はできないため、社会へのアピールを含む、諸方面からの後押しが必要である。

### 4. 日米における小児用医薬品の開発・審査報告書から見た小児治験 岩崎 利信

今回の調査で、治験に対しての基本的立場の相違が明らかになった。日本の治験を円滑に進行得るには、国外の治験の状況を良く把握し、活用することが必要である。

### 5. 小児薬物療法ネットワークを利用した市販後調査の実施に向けて 寺門 浩之

この共同市販後調査では、調査該当症例の収集・登録を本研究班のネットワークを利用して行い、その症例登録データに基づいて製薬企

業が詳細な調査およびそのデータの解析を行うことで、今までデータの収集が困難とされてきた小児科領域の市販後調査の実施が従来より容易となり、その結果のフィードバックが期待できる。

参加協力施設選定のためのアンケート調査においては、27施設から参加が検討できるとの回答があり、平成14年度に本研究班で実施した全国254医療機関に対する小児治験の実施状況・実施支援体制、治験受託の希望等のアンケート調査に基づいた調査参加施設の選定が有用であることが示唆された。

## E. 結論

### 1. 特定疾患領域をモデルとした施設候補選定と問題点の把握 中村 秀文

- ・1施設当たりの治験件数は明らかに小児専門病院の方がその他の施設より多いにもかかわらず、治験支援体制が整備されていない実態が明らかになった。
- ・大学病院小児科においても際立った小児治験実績があることから、現行のネットワークを見直し、特定疾患別小児治験の推進及び安全性情報(小児臨床データ収集を含む)を収集することを目的とした拠点病院づくりの検討が必要である。
- ・小児専門病院とその他の施設(大学病院等)では領域別治験受託希望に違いが見られた。

### 2. フェンタニル注、塩酸メチルフェニデート錠・散及びメライン酸フルボキサミン錠に関する処方実態調査 加藤裕久

適応外使用医薬品の報告件数が最も多いのはフェンタニルの490件で、メチルフェニデート、フルボキサミンの順であった。

適応外使用の年齢別では、2歳～11歳の児

童が最も多く使用されていた。

フェンタニルは主に全身麻酔及びその補助、フルボキサミンではADHD（注意欠陥多動性障害）及び自閉症、メチルフェニデートはADHDに適応外使用されていた。

各薬剤の1日投与量は、大きな差が認められた。

各薬剤について、適応外使用においても有害事象が認められた。フェンタニルは、日本麻酔学会の要望により平成16年2月27日付で効能・効果及び用法・用量が変更された。その結果、2歳以上の児童の多くでは本剤の適応外使用が適用内使用に変わる可能性がある。今回の研究では2歳未満の乳児・新生児に投与されていた症例は、全例（200例）がフェンタニルの投与であったことから、フェンタニルに関わる医師主導治験の早期の実施が望まれる。

### 3. ワルファリン錠及びミタゾラム注に関する実績調査の解析 山口 正和

小児で使用されているにも関わらず使用上の注意では、「小児に対する安全性は確立されていない」との記載が、多くの医薬品において見受けられる。現状のシステムでは対応が進まないことから、既存のデータでの申請の可能性を検討すべく、どのような条件がクリアされればよいのか、今回の調査結果をもとに製薬企業と行政当局との間で早急に適応拡大あるいは使用上の注意の変更に向けた相談が望まれる。

また、必要市販後特別調査等による安全性データの集積で記載変更を担保できる方法の検討が望まれる。

### 4. 日米における小児用医薬品の開発・審査報告書から見た小児治験 岩崎 利信

今回の調査で、治験に対しての基本的立場の

相違が明らかになった。今後、迅速な小児用医薬品の開発を実現するには、各地域のデータをブリッジングにより繋ぐ利用やグローバル開発の検討も重要である。

### 5. 小児薬物療法ネットワークを利用した市販後調査の実施に向けて 寺門 浩之

本研究班と製薬企業が共同で実施する市販後調査について、小野薬品工業（株）の協力を得て、「注射用プロスタンディン20 $\mu$ g」の適応拡大における市販後調査の実施の目処がついた。また、その調査参加施設の選定において、平成14年度に本研究班で実施した小児治験の実施状況・実施支援体制、治験受託の希望等のアンケート調査に基づいた調査参加施設の選定が有用であることが示唆された。

今後、平成16年度の調査実施にむけて、更に検討と準備を進めていきたい。

# 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）

平成 15 年度分担研究報告書

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について

（主任研究者）石川 洋一

### 特定疾患領域をモデルとした施設候補選定と問題点の把握

（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）

（研究協力者） 櫛田賢次（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

平成 14 年度に実施した全国 184 施設からのアンケート調査結果から、小児治験又は臨床試験を行う場合の施設候補選定に必要な情報を治験実績数及び治験整備体制等に基づきまとめ、ランク付けを試みた。また、製薬企業及び医療機関の医師が治験又は臨床試験を実施する際の施設候補選定に利用できる特定疾患領域別施設一覧を作成した。更に、小児専門病院とその他（総合病院）における、① 治験受託希望領域、② 治験受託件数について、また施設区分別治験受託件数についても比較検討を行った。

その結果、平成 12・13 年度小児治験実績合計数が 1 件以上実施された施設が 184 施設中 107 施設あった。上位 30 施設を見た場合、小児専門医療機関が 10 施設（全小児専門医療機関の 50%を占める）入っていることから、CRC が配置されていないなどの治験体制整備が遅れているものの厳しい環境の中で小児治験が行われている実態が明らかになった。また、小児専門病院とその他（総合病院）では治験受託希望領域及び治験受託件数そして施設区分別治験受託件数にも違いが見られた。

さらに、今回まとめた領域別施設一覧及びネットワークを利用して、それらの実効性と問題点を確認するため市販後調査を行う事を目的とした予備調査を実施した。

#### A. 研究目的

平成 13 年 4 月から 15 年 12 月における医薬品承認の現状は審査報告書ベースで全承認数 149 品目であり、そのうち小児用医薬品が 19 品目であった。また、19 品目のうち国内で小児用の治験・臨床試験が実施されたのが 9 品目、適応外使用の通知（医

学薬学上の公知、研 4 号、医薬審第 104 号）を利用した申請によって承認されたのが 4 品目、その他によるものが 6 品目であり、小児治験及び適応外使用の改善がなかなか進んでいないのが現状である。

本研究は、国立病院成育医療ネットワーク基幹施設、日本小児総合医療施設協議会

施設、大学病院及び小児科学会推薦医療機関等を対象に小児科領域における治験支援体制・受託状況及び患者数等をネットワーク利用により収集することで、製薬企業又は医師が治験又は臨床試験の実施対象施設選定を効率的に行なうことで、医薬品の適応外使用の改善、小児治験の推進、小児領域の治験を推進することを目的とする。

## B. 研究方法

平成14年12月から15年2月の約3ヶ月を調査期間として、全国254医療機関に対して、薬剤部を窓口として、アンケート調査を実施した（アンケート内容については14年度報告済み）。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、国立病院4）、国立病院成育医療ネットワーク参加施設のうち予備調査により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（厚生労働科学研究）に参加している小児科分化学会代表からの推薦施設（65施設）とした。

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・13年度の専門領域別治験受託実績、4) 治験整備体制（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及び希望領域、6) 小児治験実施の際の障害について、7) 今後のネットワーク参加の有無について、とした。なお、治験実績数は、症例数が1例でも5例でも1件として集計しプロトコール数とした。

今年度は、14年度収集したアンケート調査結果から、製薬企業による治験、臨床試

験及び医師主導型治験を行う場合の施設選定に利用しやすいように治験実績数に基づく施設ランキングリスト及び特定疾患領域別に小児治験の施設候補が選定できるように領域別施設一覧等を作成し、また問題点についても検討を行った。

### 1) 治験受託実績合計及び治験整備体制に基づく施設ランキング

並べ替え条件としては、①平成12・13年の治験受託件数の合計数が多い、②治験事務局体制の有無、③治験審査委員会の開催回数が多い、④CRC在籍の有無により作成した。

### 2) 特定疾患領域別施設一覧

並べ替え条件としては、対象領域における治験希望有りを前提とし、対象領域における実績が多い順とした。実績数が同一の場合は、①全領域における治験実績合計が多い順、②治験事務局体制の有無、③治験審査委員会の開催回数が多い順、④CRCの在籍の有無により判断した。また、患者数については原則的に医療機関からの回答に従って掲載した。但し、泌尿器科は腎臓科に、結核科は呼吸器科に加えた患者数とした。

#### （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、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

254施設中集計可能な回答は184施設



(72.4%)であった。詳細な施設ごとの回答データについては14年度報告を参照のこと。

### 1) 治験実績合計及び治験整備体制に基づく施設ランキング

アンケートの回答があった184施設中12・13年度において平均0.5件以上の治験実績があったのは107施設(58.2%)であった。107施設における施設区分別分布状況は、国立病院・療養所が16.8%(18施設)、大学病院が58.9%(63施設)、公立こども病院が10.3%(11施設)、その他14.0%(15施設)であった。

治験実績平均が2.5件以上のランキングリスト上位30施設を見た場合、小児専門病院20施設中10施設(50%)入っており、CRCが配置されていないなどの治験整備体制が厳しい環境にあるにも関わらず健闘していることがわかった。また、小児専門病院では治験実施件数の多い施設とほとんど実施していない施設に二極分化していた。

なお、電子化した当該データは選択条件を設定することで必要とするデータの絞り込みができるように作成した。(エクセルによる絞り込み処理)

### 2) 特定疾患領域別施設一覧

診療科の標榜については、大学病院を始めとする総合病院164施設中、小児科が124施設(回答があった全施設)、小児外科が52施設(31.7%)、その他、小児専門の診療科を標榜していないが耳鼻咽喉科、未熟児・新生児科、整形外科、眼科からの患者数の報告があった。

一方、小児専門病院では20施設中、小児科19施設(未記入1)、外科17施設(85.0%)、眼科が15施設(75.0%)、整

形外科、耳鼻咽喉科がそれぞれ14施設(70.0%)、神経科が11施設(55.0%)、未熟児・新生児科及び皮膚科がそれぞれ9施設(45.0%)、精神・心身症科が8施設(40.0%)、アレルギー科が7施設(35.0%)などからの患者数報告があった。予め指定した24診療科以外では、心臓血管外科(12施設:60.0%)、脳神経外科及び形成外科(11施設:55.0%)、泌尿器科及び歯科(9施設:45.0%)、リハビリテーション科及び産婦人科(4施設:20.0%)、放射線科及び発達小児科(2施設:10.0%)などがあることが判明した。

### 3) 治験受託希望及び希望領域

治験受託の希望について、小児専門病院(20施設)とその他の施設(大学病院等164施設)の比較を行った結果について図1及び2にまとめた。製薬企業から依頼があれば治験を受託しても良いと回答した施設が病院区分を問わず80%あることが判った。

領域別治験受託希望について、小児専門病院とその他の病院との比較を行なった結果を図3にまとめた。その結果、小児専門病院とその他の施設では診療科によって受託希望に差があることが判った。特に、麻酔、外科、整形外科、耳鼻咽喉科、眼科は小児専門病院の治験受託希望が多く、アレルギーや感染症・ワクチン、呼吸器では総合病院小児科でも対応できるため治験受託希望が多い傾向を示した。

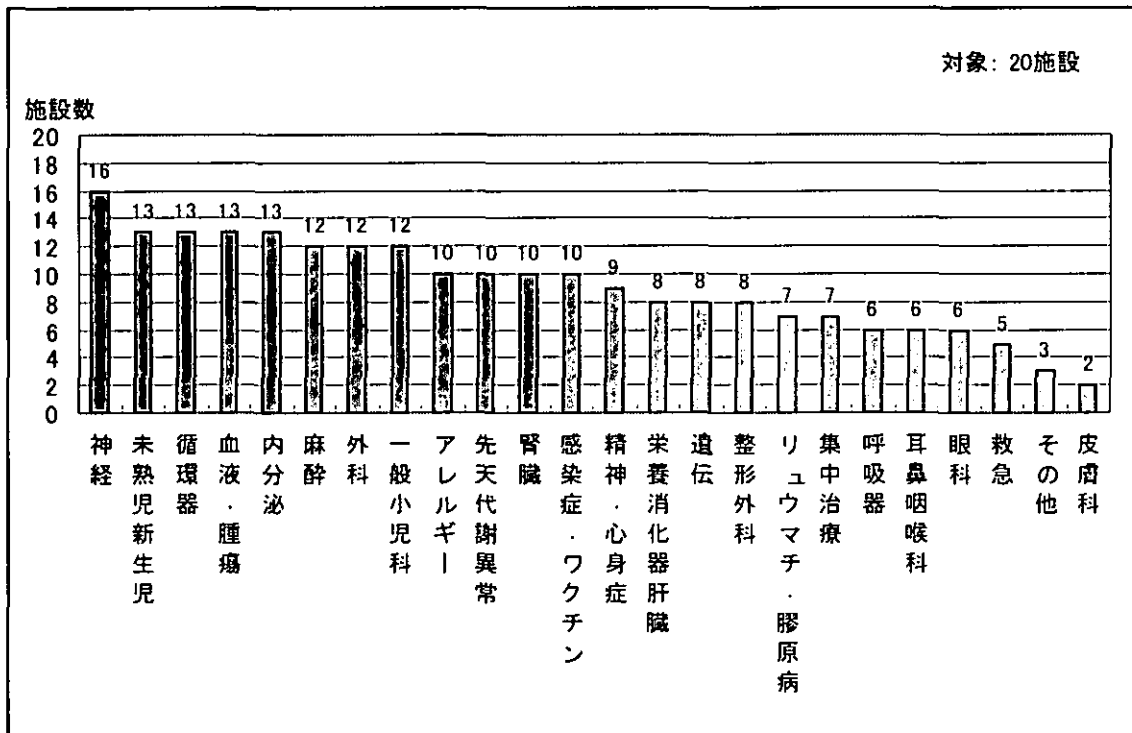


図1 治験受託の希望領域 (小児専門病院)

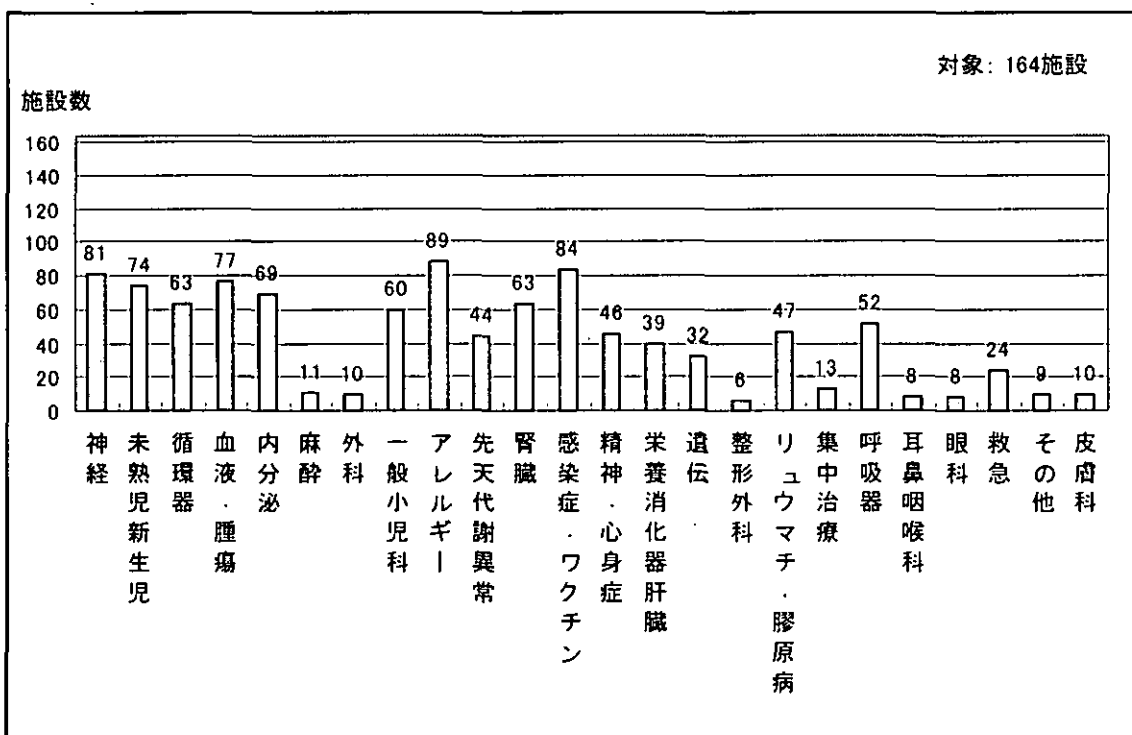


図2 治験受託の希望領域 (その他施設)

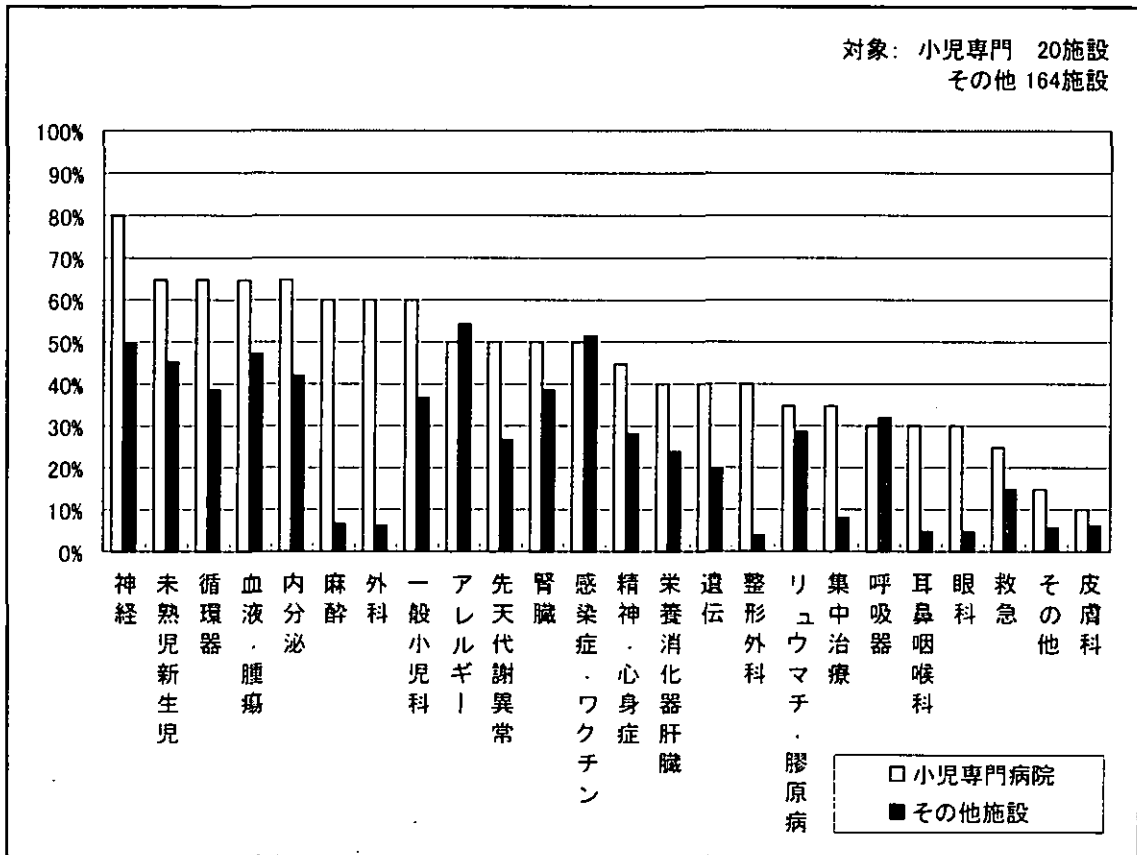


図3 領域別治験受託を希望する施設の割合

4) 小児専門病院とその他の施設における  
治験受託件数

小児専門病院とその他の施設における治験受託件数についてまとめた結果を表1に示した。その結果、1施設当たりの治験受託件数において、小児専門病院の方がその他の施設（大学病院等の総合病院）の約2倍と1施設当たりの治験受託件数が多かった。やはり、小児専門病院の方が各科専門

別の対象患者数が多いため治験受託件数が多いものと思われる。

5) 医療機関区別治験受託件数

1施設当たりの医療機関区別治験受託件数についてまとめ表2に示した。その結果、公立こども病院がマンパワー、治験整備体制が厳しいのにも関わらず約7件と最も多かった。

表 1 小児専門病院とその他の施設におけると治験受託件数

施設区分	回答施設数	治験実績有り施設数	件数合計	件数／施設
小児専門病院	20	13	107	8.2 件
その他の施設	164	94	404	4.3 件

表 2 施設区分別治験受託件数比較

区 分	施設数	受託件数	件数／施設
国立病院・療養所	18	105	5.8
大学病院	63	300	4.8
公立こども病院	11	76	6.9
その他	15	30	2.0

#### D. 考 察

##### 1) 治験受託実績合計及び治験整備体制に基づく施設ランキング

平成 12・13 年度における各施設における小児治験実績件数及び治験整備体制に基づき 施設ランキングリストを作成したが、年平均 5 件以上の実績のある施設が 15 施設であった。そのうち総合病院（大学病院等）が 10 施設、小児専門病院が 5 施設であった。小児専門病院では 5 施設中 4 施設（公立こども病院 3、国立療養所 1）が CRC の在籍なしに治験が進められており、昨年のデータからも特に公立こども病院における治験整備体制が遅れていることが判明している。

平成 12・13 年度における小児治験実績から、感染症・ワクチン領域が 29 施設、内分泌領域が 26 施設、血液・腫瘍科領域が 21 施設、一般小児科領域が 16 施設、皮膚科領域が 15 施設、アレルギー領域が 12

施設、眼科領域が 10 施設、耳鼻咽喉科領域が 9 施設と比較的小児科での需要が多い医薬品の治験が行われていることがわかった。それに対して、循環器、精神・心身症、腎臓、呼吸器、栄養消化器肝臓、遺伝、リュウマチ・膠原病、麻酔、整形外科、外科の各領域では全く治験が行われていないか又は非常に少ない数の治験しか行われていない事実が明確になった。

各施設から報告された 1 件当たりの症例数の内訳を見た場合、多くは 2～4 症例となっているが、感染症・ワクチン関連では特にワクチンの治験 1 件の症例数が 240 症例や 50 症例と極端に多いものも含まれていた。治験の内容によって施設間に症例数のバラツキが見られ、受託する施設環境、例えば、対象となる疾患の患者数、医師を始めとする受け入れ体制等が影響しているものと思われる。今後、更に詳細な施設の治験受託及び実施状況を確認できるように