

20031258

厚生労働科学研究研究費補助金  
医薬品等医療技術リスク評価研究事業

小児等の特殊患者群に対する医薬品の  
用法及び用量の確立に関する研究

(H15-リスク-004)

平成 15 年度 研究報告書

平成 16 年 4 月

主任研究者：大 西 鐘 壽

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 年度研究報告書

研究課題名

「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究」

(H15-リスク-004)

主任研究者 大西 鐘壽（香川医科大学小児科学名誉教授、高松短期大学教授）

## 目 次

### 総括研究報告

小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究

大西 鐘壽 ..... (1)

### 分担研究報告

小児治験での倫理問題とその解決に向けての対応—子どもの理解力と権利—

松田 一郎 ..... 1

臨床試験におけるインターネット利用／電子化支援システム・その要件と実装への提案  
— Neonatal Research Network (NRN) における仮想データセンターシステムの開発・運用  
経験をふまえて—

藤村 正哲、青谷 裕文 ..... 7

本邦における小児未承認薬の米国における承認状況調査  
—注射薬について—

森田 修之 ..... 38

適応外使用医薬品に対しての有害事象の発生のサーベイランスと対処方法

伊藤 進 ..... 53

先天性心疾患児における薬剤の適応拡大に向けたエビデンス評価

1. 抗RSウイルス抗体の心疾患保有児における感染予防効果の後方視的実態調査
2. PGE1-CD 製剤の動脈管依存性心疾患に対する有効性と安全性の承認に向けての  
エビデンス研究

佐地 勉 ..... 77

小児多施設臨床試験の方法論についての研究

中村 秀文 ..... 102

## 日本小児科学会分科会の代表専門委員で組織した小児医薬品調査研究班の報告書

1. 日本未熟児新生児学会  
新生児適応外医薬品の用法・用量に関する研究  
伊藤 進、他 ..... 107
  
2. 日本小児循環器学会  
小児循環器用薬剤の臨床応用の拡大にむけた、安全性、有用性の情報収集と評価
  1. 「塩酸 Sildenafil (Viagra) の小児および若年期肺高血圧に対する有用性と安全性に関する研究」
  2. 「急性期川崎病における初回ガンマグロブリン療法の至適投与量の設定と、不応例に対する治療法の選択薬剤における評価基準」
  3. 「川崎病における急性期から回復期、慢性期におけるアスピリンの至適投与量に関する研究」佐地 勉、他 ..... 125
  
3. 日本小児神経学会 (15. 日本小児精神神経学会を参照されたい)  
小児神経学領域における適応外使用薬剤についての検討  
大澤真木子、他 ..... 178
  
4. 日本小児血液学会  
小児血液疾患および関連領域における医薬品の適正使用の問題点把握及び対策に関する研究  
月本 一郎、牧本 敦、他 ..... 225
  
5. 日本小児アレルギー学会  
小児アレルギー疾患における適応外使用医薬品の用法及び用量の確立に関する研究  
河野 陽一、他 ..... 230
  
6. 日本先天代謝異常学会  
必要不可欠の医薬品の優先順位の選定基準の策定とそれによる絞込み、小児臨床治験ネットワーク構築  
青木 継稔、山口 之利、他 ..... 261
  
7. 日本小児腎臓病学会  
小児腎臓病専門医の適応外使用医薬品の検討  
本田 雅敬、他 ..... 293
  
8. 日本小児内分泌学会  
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  
田中 敏章、他 ..... 297

9. 日本小児感染症学会		
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	阿部 敏明	304
10. 日本小児呼吸器疾患学会		
小児呼吸器領域における適応外医薬品に関する研究	井上 壽茂、他	309
11. 日本小児栄養消化器肝臓学会		
小児消化器疾患における適応外使用医薬品の用量・用法の確立に関する研究	豊田 茂、他	315
12. 日本小児心身医学会 (15. 日本小児精神神経学会を参照されたい)		
	田中 英高、他	337
14. 日本小児遺伝医学会		
Prader-Willi 症候群における成長ホルモン治療効果 — 体組成と骨密度の変動について —	永井 敏郎、他	335
15. 日本小児精神神経学会		
小児精神神経領域薬剤について平成 15 年度企業との関わり (3 分科会合同研究)	宮島 祐、大澤真木子、田中 英高	337
16. 日本外来小児科学会		
抗インフルエンザ薬の使用ならびに選択基準に関する研究	田原 卓浩、他	341
17. 日本小児東洋医学会		
五苓散注腸あるいは座薬の臨床応用に関する研究	宮川 三平	343
20. 日本小児リウマチ学会		
小児リウマチ性疾患適応外医薬品の用法・用量に関する研究	横田 俊平、森 雅亮	346

資 料

財団法人 日本公定書協会 研究成果等普及啓発事業 実施報告書 大西 鐘壽 .....	357
研究構成員名簿 .....	365
謝 辞 .....	369

平成 15 年度の分科会別のチェックリスト一覧表

(医薬品名に付した括弧内の数字は平成 15 年度の品目数の通し番号を示す。番号のない品目は平成 14 年度に掲載済みでその後に補足・翻訳等を行ったもの)

1. 日本未熟児新生児学会 (伊藤進代表専門委員)	
静注用フェノバルビタール (1)	痙攣の大発作と部分発作 ..... 111 小児の熱性痙攣 鎮静 体質性黄疸の治療 慢性の胆汁うっ滞 〔新生児の疾患〕 新生児痙攣 未熟児頭蓋内出血の予防 新生児離脱症候群の鎮静 正期産新生児仮死の予後の改善
ドキサプラム (2)	未熟児無呼吸発作 ..... 119
2. 日本小児循環器学会 (佐地勉代表専門委員)	
クエン酸シルデナフィル (3)	成人勃起不全、肺高血圧症 ..... 127
乾燥スルホ化人免疫グロブリン (4)	低または無 $\gamma$ gI 血症 ..... 147
(チェックリストの形式ではないがここに掲げた)	ITP 川崎病の急性期 GBS
アスピリン (5)	川崎病 ..... 151
パリビズマブ (昨年度掲載の欠落の欧州の項目を補充して再掲)	..... 79
3. 日本小児神経学会 (大澤真木子代表専門委員、林北見研究協力者)	
ミダゾラム (6)	けいれん重積症、けいれん ..... 179 発作群発状態
塩酸リドカイン (7)	けいれん重積症、けいれん ..... 186 頻発状態の改善
フルボキサミン (昨年度の改訂版)	うつ病、うつ状態、強迫性障害 ..... 190
リスペリドン (8)	行為障害 ..... 197 反抗挑戦性障害 自閉性障害 チック障害 トウレット障害
塩酸メチルフェニデート (9)	注意欠陥/多動性障害 ..... 208
A 型ボツリヌス毒素 (10)	脳性麻痺における痙性の改善、 ..... 214 運動機能の改善
ビガバトリン (昨年度掲載の英文箇所を翻訳)	點頭てんかん ..... 217

5. 日本小児アレルギー学会（河野陽一代表専門委員）	
テオフィリン（11）	気管支喘息急性発作 …………… 233
アミノフィリン（12）	気管支喘息急性発作 …………… 237
d1-体イソプロテレノール（13）	気管支喘息重積発作に対する …… 241
	持続吸入療法
エピネフリン（14）	アナフィラキシーの補助療法 …… 244
ブデソニド（15）	気管支喘息における長期管理 …… 256
プロピオン酸フルチカゾン（25）	気管支喘息 …………… 311
6. 日本先天代謝異常学会（青木継稔代表専門委員、山口之利研究協力者）	
アルギニン製剤（16）	ミトコンドリア脳筋症 …………… 265
塩酸サプロプロテリン（17）	高フェニルアラニン血症 …………… 269
Laronidase（18）	各臓器における GAG 蓄積の …… 275
	除去、ムコ多糖体蓄積症 I 型
Recombinant Human Iduronidase-2-sulphatase（19）	各臓器における GAG 蓄積の …… 277
	除去、ムコ多糖体蓄積症 II 型
Recombinant human acid $\alpha$ -glucosidase, Myozyme（20）	筋、肝臓、心筋における糖原 …… 279
	の除去、糖原病 II 型と腎臓等
Agalsidase beta, Fabrazyme（21）	の各臓器における GL-3 蓄積 …… 281
	の除去、ファブリー病
アガルシダーゼアルファ（22）	ファブリー病 …………… 283
酢酸亜鉛（23）	ウイルソン病 …………… 285
塩化レボカルニチン（24）	プロピオン酸血症、 …………… 289
	メチルマロン酸血症
10. 日本小児呼吸器疾患学会（井上壽茂代表専門委員）	
日本小児アレルギー学会（河野陽一代表専門委員）	
プロピオン酸フルチカゾン（25）	吸入用：気管支喘息 …………… 311
	点鼻用：アレルギー性鼻炎
11. 日本小児栄養消化器肝臓学会（豊田茂代表専門委員）	
グリチルリチン（26）	湿疹・皮膚炎、蕁麻疹、皮膚掻 …… 319
	痒症、薬疹・中毒疹、口内炎、
	小児ストロフルス、フリクテン
	慢性肝疾患における肝機能異常
	の改善
メサラジン（27）	潰瘍性大腸炎（重症を除く）、 …… 322
	クローン病

ウルソデオキシコール酸 (28)	胆汁うっ滞慢性肝疾患、……………	325
	慢性肝疾患	
ランソプラゾール (29)	胃潰瘍又は十二指腸潰瘍に ……	332
	おけるヘリコバクター・	
	ピロリの除菌の補助	

20. 日本小児リウマチ学会 (横田俊平代表専門委員、森雅亮専門委員)		
シクロホスファミド (30)	全身性エリテマトーデス、……………	351
	若年性皮膚筋炎、血管炎症候群、	
	全身性強皮症など小児リウマチ性	
	疾患全般	



## 分科会別のチェックリスト一覧表

(左側の医薬品名と右側の効能・効果、病態、適応症との組み合わせ:リサーチクエション)

申請資料作成チェックリスト(中村秀文分担研究者)

記入の際の注意事項等	161
チェックリストの雛形	163

## 1. 日本未熟児新生児学会(伊藤進代表専門委員、戸莉創研究協力者)

クエン酸カフェイン	未熟児無呼吸発作	73
一酸化窒素吸入療法	34週以上の新生児の新生児遷延性肺高血圧(PPHN)を伴う低酸素性呼吸不全	181

## 2. 日本小児循環器学会(佐地勉代表専門委員)

マレイン酸エナラプリル	抗心不全薬	111
パリビズマブ	心疾患児へのRSV肺炎重篤化予防作用薬	123
ベシル酸アムロジピン	抗高血圧薬	127
タンボコール	抗不整脈薬	129

## 3. 日本小児神経学会(大澤真木子代表専門委員)

ビガバトリン	點頭てんかん	189
--------	--------	-----

## 4. 日本小児血液学会(月本一郎代表専門委員)

レノグラスチム	先天性・特発性好中球減少症(自己注射)	209
ナルトグラスチム(遺伝子組換え)	先天性・特発性好中球減少症(自己注射)	212
フィルグラスチム	先天性・特発性好中球減少症(自己注射)	216
セファランチン	特発性血小板減少性紫斑病	221

## 7. 日本小児腎臓学会(本田雅敬代表専門委員)

シクロフォスファミド	微小変化ネフローゼ症候群	237
ジピリダモール	慢性糸球体腎炎	240
ミゾルピン	頻回再発型ネフローゼ症候群	245
テルミサルタン	高血圧症	250
ソル・メドロール	ネフローゼ症候群	255

8. 日本小児内分泌学会(田中敏章代表専門委員)		
2型糖尿病    塩酸メトホルミン	.....	269
9. 日本小児感染症学会(阿部敏明代表専門委員)		
塩酸バンコマイシン    ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)	.....	279
塩酸セフトゾクシムアラビボキシル(新しいセフェムとして)	.....	282
メロペム三水和物    小児化膿性髄膜炎	.....	286
15. 小児精神神経学会(宮島祐代表専門委員)・日本小児神経学会(大澤真木子代表専門委員)		
日本小児心身医学会(田中英高代表専門委員)		
フルボキサミン            うつ病・うつ状態及び強迫症状	.....	315
パロキセチン            うつ病・うつ状態及び強迫症状	.....	319
クロミプラミン            うつ病・うつ状態及び強迫症状	.....	327
ハロペリドール            広汎性発達障害(自閉症)及び Gillnes de la Tourette 症候群	.....	323
20. 日本小児リウマチ研究会(横田俊平代表専門委員・森雅亮専門委員)		
メトトレキサート            若年性特発性関節炎	.....	347

**お願い等**

1) 平成14年度大西班：プライオリティリスト品目整理のためのチェック項目に記入され主任研究者に提出されたリストの一覧表を作成してここに掲げました。本来は適応外使用医薬品を分類し解決するために作成されております。しかし、小児薬物療法には適応外使用医薬品以外にも必要不可欠な薬物(物質)として個人輸入医薬品、試薬からの転用・病院薬局製剤、供給停止医薬品、申請中や開発中の医薬品等あり、その速やかな解決が求められております。そのような医薬品(物質)についても記入して解決への最短の道を探りたいと主任研究者は願っております。

2) The Cochrane Library 等から打ち出され主任研究者に提出された資料についての通り扱いは、翻訳されていない資料は掲載を控えましたこととお断りします。必要な場合は当該分科会の代表専門委員に直接に請求してください(主任研究者)。

3) チェックリスト関連資料は見分け易いように黄色い紙に印刷されております。

# 総括研究報告

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)

総括研究報告書

小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究 (H15-リスク-004)

(主任研究者)大西 鐘壽(高松短期大学 保育学科)

### 研究要旨

小児薬物療法における適応外使用医薬品を始めとし、個人輸入医薬品、試薬からの転用、病院薬局製剤などのtherapeutic orphanの問題を解決するために分担研究者及び小児医薬品調査研究班(日本小児科学会20分科会代表専門委員)が中心となって製薬企業の関係各位の協力を得ながら研究を行った。

### 小児治験での倫理問題とその解決に向けての対応 (松田一郎分担研究者)

小児を対象としたオフラベル問題解消、及び新薬の治験などに関する基本的視点は、成人とは別の倫理的な正当性を踏まえたものでなければならないとする思惟である。生命倫理の基本はethical, legal, social implication (ELSI)と要約されるように、各国で共通する倫理原則の他に、各国の社会習慣、文化などを尊重した論理が基本とされている。「子どもの被験者からは法的に同意を取得することができないので、法的親権者からインフォームド・コンセント(パーミッション)を得る。治験に参加する意味を理解できる、知的レベルにある被験者からは法的親権者とは別にコンセント、またはアセントを取得する」、などが決められているが、「アセントを何歳の小児からなら取得するか」という問題は小児の理解力、および日本における小児医療の現状と密接に関係している。これらを視野にいれた場合、日本では12歳以上(もしも理解力があると判断されたならそれ以下でも)、アセントは必用と判断されている。

治験における生命倫理問題として、特に配慮しなければならないのは、プラセボーを用いた無作為二重盲検法の採用の是非であろう。倫理的に容認されるためのいくつかの基準(報告文中にある)をクリアして初めて、それが可能となる。さらには、無治療の状態に置くことで病態が進行、悪化して治療のタイミングを失うなどminimal リスクを越える場合や、成人と同じ疾患、病態で同じ効果、同程度のリスクが推定される場合で、すでに成人での無作為二重盲検法が行なわれて結果がでている場合には非倫理的と判断される。但し、生物統計の立場からすれば、標準薬との比較を行うよりもプラセボーを用いた無作為二重盲検法の方がより少ない参加者数で有意差を得ることができる利点があることも忘れてはならない。アンケート調査では、小児科医の多くは無作為二重盲検法の必要性を認めているものの、可能な限り避けるのが望ましいと考えている。基本的に治験は一般医療の場合と同様に生命倫理の立場から、子どもの権利を守り、子どもに便益を与えるものでなければならない。そして、治験に参加した子どもに対して医療側は真摯な感謝の意思表示をすること、またその積極性を讃えることを忘れてはならない。

### 臨床試験におけるインターネット利用/電子化支援システム・その要件と実装への提案

— Neonatal Research Network (NRN) における仮想データセンターシステムの開発・運用経験をふまえて— (藤村正哲分担研究者)

電子化臨床試験支援システムの実装に際して求められる要件について、国際的に既に規制あるいはガイドラインとして提示されているものをできる限り網羅的に収集・整理した上で、NRNにおける実装経験をもとにいくつかの提案を行った。

治験以外の一般的な臨床試験に関しては、これまで電子化を採用する際の指針などは示されていない。2002年の薬事法の改正により、2003年7月から医師主導型治験が可能となり、その臨床研究データが医薬品承認申請に活用できるようになった。従来の企業主導の治験が行われにくい小児分野、新生児分野などの臨床研究が医師主導型治験によって積極的に行われていくのが期待されるが、その際に試験の質(倫理性、科学性、実施の正確性)を従来の企業主導の治験に準じて担保することが要求される。今後、電子カルテなどとの連携を含め、電子化手法を用いた臨床試験は推進されていくと考えられ、本稿に述べた要件を満たした上で、より使いやすく質の高い電子化臨床試験支援システムが開発され、臨床試験全体の質の向上に寄与することが望まれる。

#### **小児未承認薬の米国における承認状況調査－注射薬について－(森田修之分担研究者)**

15歳未満の小児に使用された注射薬の処方頻度は約21.5万件、処方患者数は4.5万人、処方注射薬は763品目(392成分)。未承認注射薬の処方頻度は約13万回(62.0%)、処方患者数は約2.6万人(59.3%)、処方注射薬は474品目(62.1%)、240成分(61.2%)であった。小児未承認の240成分の内120成分がUnited States Pharmacopeia Dispensing Information (USP DI)に収載され、87成分は米国において小児適応症、用法・用量が承認されていた。また、3成分は米国においても小児未承認であるが、小児に使用する場合に参考とすべき疾患名とその用法・用量が記載されていた。

一方、本邦で小児に承認されている152成分については、75成分がUSP DIに収載され、その内の64成分は米国においても小児承認であった。中枢神経系用薬、末梢神経系用薬、ホルモン剤、アレルギー用薬および麻薬において、米国に比し承認成分が極めて少なかった。海外で臨床試験を経て承認されており、本邦では未承認でありながら多用されている医薬品については、小児への有用性を示すデータの集積や小児を対象とする臨床試験を実施しやすい環境を整備するとともに承認審査条件を緩和するなどの施策が必要であると考えられた。また、未承認薬の過量投与等による医療事故防止のためにも、小児に多用される医薬品にあつては、その添付文書に小児参考用量の記載を義務付ける必要があると考えられた。

#### **適応外使用医薬品に対する有害事象発生のサーベイランスと対処方法(伊藤進分担研究者)**

適応外使用医薬品の有害事象サーベイランスシステムの構築のために、製薬企業87社の医療用医薬品市販後調査(PMS)担当者に対してアンケート調査を行った。その内容は、(1)「再審査中の医薬品の取り扱いについて」の医薬審第107号通知についてご存知か、(2)その対象となった薬品名、(3)適応外使用医薬品で有害事象が発生した時の対応、(4)有害事象を呈した薬剤の生体内濃度測定の可否、についてであった。回収率は74.7% (65社)であった。医薬審107号通知について、知っているは87.7% (57/65)、知らなかったは12.3% (8/65)であった。市販後調査の対象商品総数は、31種類であった。

有害事象への対応は、企業を介して厚生労働省へ報告する88.9% (56/63)、医療機関であれば直接報告できるのでその旨を伝える1.6% (1/63)、その他9.5% (6/63)であった。薬剤の生体試料内濃度測定については、当該企業で測定するは56.9% (37/65)で商品数は344種類(291薬品)、測定法は教えるは12.3% (8/65)で、対応できない26.2% (17/65)で商品数は55種類(57薬品)、その他の意見4.6% (3/65)であった。

有害事象が発生した場合、その報告のみならず生体試料を採取・凍結保存して分析し因果関係を明確にする体制の構築が求められる。

### 先天性心疾患児における薬剤の適応拡大に向けたエビデンス評価（佐地勉分担研究者）

小児循環器病領域では、以下に示す研究課題の検討を行った。

- (1) H15からの医師主導型大規模治療ネットワークの公募準備：医薬品名：抗不整脈薬（タンボコール, Flaicainide）、効果：小児期不整脈への有用性、H15年度の小児循環器学会学術委員会で研究委員会「不整脈の治療」にて調査研究を開始した。
- (2) H14から開始された効果的医療技術の確立推進臨床研究：準備
- (3) 製薬企業による取り組みを促す目的として：医薬品名：PGE1-CD、効果：動脈管依存性先天性心疾患、医薬品名：ACE阻害薬（レニベース, Enalapril）、効果：抗心不全作用
- (4) オープン制度に基づいて製薬企業による取り組みを促す：医薬品名：抗RSVモノクローナル抗体（シナジス, Palivizumab）、効果：心疾患児へのRSV肺炎重篤化予防作用については、RSVモノクローナル抗体シナジスによるend pointをRSV感染に伴う入院率とすると、実に45%近い相対減少率が得られ、しかもRSV感染後のReactive airway disease (RAD) の発症も1～2年後においても20～30%と高く、中長期予後にもシナジスの効果が期待される成績が米国において報告されている。我が国においても日本小児循環器学会が調査を実施し、米国と同様な有効性が明らかとなった。
- (5) 適応外使用医薬品の問題解決に到った事例として、PGE1-CD製剤の動脈管依存性心疾患に対する有効性と安全性の承認に向けてのエビデンス研究により、小児循環器学会からは有用性、安全性、また必要性が高く、承認が不可欠であると判断し、平成12年3月要望書を提出し、また平成14年度には使用実態調査を全国の主要な小児循環器専門病院で行い、小野薬品工業株式会社は、平成14年1月、厚生労働省へ効能追加等の申請を行い、審査センターによる調査、照会、面接、審査を重ねた結果、平成15年10月17日付けで承認（保険適応）されるに到った経緯の報告がなされた。

### 小児多施設臨床試験の方法論についての研究（中村秀文分担研究者）

医師主導型治験については、日本医師会に治験促進センターをおく大規模治験ネットワークが稼働しているが、それ以外で行う医師主導型治験については、1) 補償の問題、2) 支援体制の整備不足、3) 特定療養費関連の扱い（検査等の支払いの問題）、4) 施設との契約の問題、など多くの問題があることが明らかとなり、今後の解決についてのさらなる議論が必要と考えられる。

臨床試験については、データマネジメント、モニタリング、監査等の多くの機能整備がその質の向上に必要であるが、一部の研究領域で、データマネジメントや施設間査察を行う体制が作られつつある。学会等での講演活動、いくつかの研究班における啓発活動等を行った。

大西班によるプライオリティリストと昨年度から引き続きチェックリストを用いた評価が行われているが、一部医薬品については適応外通知に則って承認が取得され、徐々に成果を上げている。またプライオリティリストの医薬品などを参考に、来年度の候補薬選定にむけて各分科会で活用されている。今後、より多くの医薬品について添付文書の内容改訂を行うために、さらに市販後調査などを活用する等の方策を考える必要がある。

### 日本小児科学会20分科会代表専門委員（小児医薬品調査研究班）による取り組み

各分科会の代表専門委員は分科会固有ないし幾つかの分科会に共通の問題解決に向けて、研究に取り組みその研究結果を記載するとともに、平成13年度研究報告書に記載した優先順位表に掲げられた品目（その後追加された品目を含む）について当該製薬企業の協力の下にチェ

ックリストの記入を行なった。

平成15年度に完成された「チェックリストの分科会別の一覧表と掲載頁」は目次の次の頁に掲げ、個々のチェックリストは各分科会の研究報告書に綴じこまれているので参照されたい。平成14年度研究報告書と同様にチェックリスト関連の資料は総て黄色い用紙に統一して印刷した。

### 主任研究者としての見解と要望

従来、小児医薬品の問題解決に向けて規制当局の当該部署による多大な努力が傾注されて諸々の通達や施策が練られ実施されて今日に到っている。しかしながら、以下に列記するような、本邦に特有の事情、即ち、医薬品の承認申請は医師主導型治験という道が開かれたとはいえ、現時点では依然として製薬企業の自由意志に委ねられた「申請主義」であり、効果的医療技術の確立推進臨床研究や大規模治験ネットワークの確固たる長期的経済基盤については「不透明」で、規制当局による医薬品の承認は「原則禁止」であるが、一旦成人に承認されると同じ疾患や病態の小児では適応外に追いやられ「有効性や安全性」は保障されず、資本主義の根本原理になじまない「不採算」の小児用医薬品開発は製薬企業から敬遠され、治験の現場では「小児に特有の倫理の他に本邦に特有の諸事情」が存在し、治験を支えるべき小児医療は「慢性的赤字」で「脆弱な体制」であり、小児医療水準は主として個々の医師の自助努力で「米国並を目指し」、それを支える小児医療体制は「経済的貧困」のみならず系列別の乱立と偏在に起因するworkforceの分散による「構造的貧困」である。その上、承認に漕ぎ着けても薬価算定基準は「成人の方式の適用」とされ小児用医薬品の開発に対するインセンティブが極めて乏しい。かように小児医薬品の問題は、当然のことながら、小児医療と同一の基盤に立ち、国家の将来を担う小児の教育と同じように投資の対象として、大所高所から、病める子供とその子供を抱える親の視点で光が当てられることを切望するものである。

## A. 研究目的

### 小児治験での倫理問題とその解決に向けての対応—子どもの理解力と権利— (松田一郎 分担研究者)

小児医療の中でオフラベル医薬品問題の解決は最も今日的な課題であり、特にアメリカでは先の大統領クリントンの署名による問題解決に向けた法規が可決されたことで大きな進展を見せた。日本でも厚生労働省医薬安全局の努力により問題解決に向けた大きな動きがみられているが、基本的な視点は、小児を対象とする場合、成人とは別の倫理的な正当性を踏まえた内容でなければならないとする考えである。過去 3 年間の治験と生命倫理の問題についての調査研究の総括を行うことを目的とした。

### 臨床試験におけるインターネット利用／電子化支援システム・その要件と実装への提案 — Neonatal Research Network (NRN) における仮想データセンターシステムの開発・運用経験をふまえて— (藤村正哲 分担研究者)

臨床試験におけるデータセンター Neonatal Research Network：新生児臨床研究ネットワーク（以下、NRN）は、1998 年に新生児領域における多施設共同臨床研究を恒常的に推進するために設立された。NRN では、臨床試験を推進する方法論のひとつとして、インターネット上に症例登録・振り分けシステムを中心とする臨床試験支援システムを独自に構築した。これは、インターネットに接続されたサーバーコンピュータ上のプログラム群、ホー

ムページ群およびデータベース群からなる仮想データセンターである。この特徴について紹介した

#### **本邦における小児未承認薬の米国における承認状況調査-注射薬について-（森田修之分担研究者）**

小児医療における医薬品の適応外使用の実態については、平成 10～12 年度厚生科学研究「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）において実施された処方実態調査によって、小児に使用された医薬品の約 75%が未承認であることが明らかとなった。そこで平成 13 年度の本研究において、小児未承認薬がいかなる薬用量で処方されているかを内服薬について調査し、小児に多用されている医薬品の多くが成人承認用量を基に Augsberger の式で換算した薬用量で処方されていることを報告した。昨年度は、本邦小児未承認内服薬の米国における承認状況を調査するとともに、本邦で多用されている小児未承認内服薬の処方量を米国の承認用量と比較した。その結果、米国における小児承認成分数は本邦に比して多いこと、また本邦での体重当たりの処方量は総じて米国承認用量より少量であることを報告した。本年度は、小児に使用された注射薬に含有する成分について USP DI への収載状況および小児への承認状況を調査することによって、本邦と米国の小児医療における注射薬の承認状況の相違を明らかにすることを目的とした。

#### **適応外使用医薬品に対しての有害事象の発生のサーベイランスと対処方法（伊藤進分担研究者）**

適応外使用医薬品の問題の一つは、厚生労働省の医薬品情報システムにも組み込まれず、患者は医薬品副作用救済制度も適用されない可能性があることである。そのため、厚生省医薬安全局審査管理課も医薬審第 107 号通知「再審査期間中の医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日）を発出し、その対策が図られてきた。しかし、その医薬審通知が有効に機能しているとは考え難い。そのため、現状では適応外使用医薬品の有害事象のサーベイランスシステムを構築することが大切である。今回は、製薬企業のこの問題に対する意識調査を含めてアンケート調査を行い、その基礎データ作成を目的とした。

#### **先天性心疾患児における薬剤の適応拡大に向けたエビデンス評価（佐地勉分担研究者）**

RSV モノクロナール抗体であるシナジスは既に、我国においても新生児の慢性呼吸障害において RSV 感染の予防投与が承認されている。先天性心疾患においても RSV 感染に対する予防効果がある事が、米國小児科学会 AAP の多施設共同研究により立証され、2003 年 10 月 Pediatrics に報告された。我国においても、同様の研究の後方視的検討がされ、欧米の結果と同じく RSV 感染に対する相対危険率の低下が認められて、安全性についても充分臨床使用に値する結果が得られている。

#### **小児多施設臨床試験の方法論についての研究（中村秀文分担研究者）**

小児医薬品の適応外使用を根本的に解決するためには、質の高い臨床試験・治験を、迅速に行える体制整備が必要である。本研究では、小児科領域において小児多施設臨床試験をいかにすすめるべきかの方法論について検討を行った。また、プライオリティリスト医薬品等から医師主導治験の候補薬を選考する目安の検討を行った。



## B. 研究方法

### 小児治験での倫理問題とその解決に向けての対応 (松田一郎分担研究者)

1978年から2002年までに発表された、(1)インフォームド・コンセント、インフォームド・アセント、および(2)プラセボを用いた治験に関する文献をMedlineで検索し、その内容をまとめた。さらに、(3)米国NIHのDr.Linda Wrightにより、紹介された米国の子どもを対象にした治験機構(PPRU:Pediatric Pharmacology Research Units)についてを検討した。

### 臨床試験におけるインターネット利用／電子化支援システム・その要件と実装への提案—Neonatal Research Network(NRN)における仮想データセンターシステムの開発・運用経験をふまえて—(藤村正哲分担研究者)

NRN仮想データセンターシステムの稼働実績については、NRNで開発したシステムは、ソフトウェアによってユーザー、ホームページ、データベース、および電子メール・ファクシミリの動的連携を行い、無人運転ならびに自動情報発信、あるいは研究者／専門家相互の情報交換支援の機能を持つ。これらの機能によって、現在NRNのシステムは症例登録・振り分けのほか、有害事象・ドロップアウト症例などの登録と管理者へのリアルタイム報告、有害事象のリアルタイム中間集計、登録症例の一覧、登録状況や基本統計、試験薬残数及び調査用紙回収状況などの表示、研究プロトコルその他の関連文書公開、担当者情報・施設情報の閲覧・管理、試験コーディネータや統計担当者を含むメンバー間の相互通信などのサービスを行っている。

1998年から1999年にかけてプロトタイプによる数回の実地稼働試験、1999年10月から“静注用インドメタシンの早期投与による脳室内出血予防効果の研究”の症例登録・振り分け、2000年11月からは“超早期授乳による罹病率と発達予後の改善に関する研究”の症例登録を開始、2002年11月より“低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの臨床薬理学的研究”の症例登録を開始し、そのほか委託を受けて2003年6月より“West症候群の初期治療におけるゾニサミドとACTH療法のランダム化比較検討試験”の症例登録・振り分けを開始している。これらの運用経験を通して、インターネット上に構築された24時間稼働の無人運転によるデータセンターシステム(インターネット利用／電子化臨床試験支援システム)が、各臨床サイトのインターネット接続環境やコンピュータシステムの多様性にもかかわらず実用可能であることが実証された。

### 本邦における小児未承認薬の米国における承認状況調査—注射薬について—(森田修之分担研究者)

本邦で小児に使用された注射薬に関するデータは、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)平成11年度研究報告書に記載した方法で収集したものを用いた。(1)このデータベースから15歳未満の小児に使用された注射薬のケースを抽出し、商品名を成分名に変更した新たなデータベースを作成した。成分名は添付文書の【有効成分に関する理化学的知見】の項に記載されている一般名(和名および英名)とした。なお、混合製剤の成分名としては、日本医薬品集に同類の製剤をまとめて記載している一般名称(和名及び英名)を用いた。(2)各成分について、USP DIへの収載状況を調査した。有効成分が同一の場合は同一成分とした。(3)USP DIに収載されている成分について、米国における小児承認の有無を調査した。(4)本邦において一部の品目に小児に対する用法・用量が承認されている場合は小児に承認と

して取り扱った。(5)本邦では小児未承認であるが米国では承認されている成分の適応症、用法・用量を調査した。

#### **適応外使用医薬品に対しての有害事象の発生のサーベイランスと対処方法（伊藤進分担研究者）**

製薬企業 87 社の医療用医薬品市販後調査 (PMS) 担当者に、アンケート調査を依頼した。アンケート内容は、(1)「再審査中の医薬品の取り扱いについて」の医薬審 107 号通知についてご存知かどうか、(2)その対象となった商品名、(3)適応外使用医薬品で有害事象が発生した時の対応、(4)その有害事象を呈した薬剤の生体内濃度測定の可否についてであった。なお、医薬審第 107 号通知の内容は表示した。

#### **先天性心疾患児における薬剤の適応拡大に向けたエビデンス評価（佐地勉分担研究者）**

H13 年から H14 年度に全国で心疾患を有する小児に使用された症例の実態調査を行った。我が国において既に承認されている新生児、乳児への投与の症例調査に加え、さらに先天性心疾患を合併した対象症例の投与調査の準備を開始した。昨年 9 月からは安全性評価を中心とした治験が開始されており、本年末にはその結果が解析される予定である。

#### **小児多施設臨床試験の方法論についての研究（中村秀文分担研究者）**

多施設臨床試験の方法論については、今年度は特に医師主導型治験のための体制整備と、臨床試験の支援体制の整備について検討した。

医師主導型治験については、関連する省令、通知等の内容、日本医師会治験促進センターの活動内容、医師主導型治験関係の各種会合等から得られた情報を元に、医師主導型治験の実施にむけて解決すべき点の把握を行った。臨床試験については、効果的医療技術の確立推進臨床研究事業の各研究班での取り組み状況等を参考に、体制整備について検討を行った。

### **C. 研究結果**

#### **小児治験での倫理問題とその解決に向けての対応—子どもの理解力と権利—（松田一郎分担研究者）**

1. 「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」の生命倫理に関する要点を纏めると、(1)法的親権者からインフォームド・コンセント (パーミッション) を得る。(2)治験に参加する意味を理解できる、知的レベルにある被験者からコンセント、またはアセントを取得する。(3)治験に参加を拒否、または辞退できる。(4)但し、重篤あるいは生命を脅かす疾患を対象とした治験で、子どもの福祉を危うくするような状態にある場合は、両親からのインフォームド・コンセントを得れば治験を実施できる。(5)親権者から解放された未成年者、または成熟した未成年者からは自主的なインフォームド・コンセントを得て治験を行う。以上で、微妙な点については解説が付されている。

アセントとはアメリカでは、「研究対象者として参加する場合、未成年者として与える積極的な同意 (active agreement)、但しコンセントとは同格ではなく法的な意味は持たない。一般に 7 歳またはそれ以上に達した子どもが対象になる」と定義されている。一方、コンセントは「自分自身の意思で研究に参加することを表明する前向きな同意 (prospective agreement) である。同意を与えるものは法的、機能的に権能をもち、独立して研究への参加のコンセントを与えることができる。本人のコンセントには他者の承認は必要としない」

と定義されている。

アメリカでは1998年にNIHから「ヒトを参加させた研究において小児を参加者にする場合の政策とガイドライン」が出され、治験については法規45CFR46（1991年発布、2001年改正）に従うこととされている。(2)アメリカ政府が指導し、支援する治験には原則として子どもを参加させる。そのことにより子どもに適した治療法が確立される。(2)子どもを参加させない場合は一定の基準(justification for exclusion)を満たしていなければならない、とする考えである。

## 2. 生命倫理原則と治験

(1)個人の自律性を尊重する。自律性とは行為がもたらす結果(feature consequence)を理解することを指している。(2)患者に最善をつくる。発達生物学的・心理的考慮をし、生物統計的に有意となる参加人数を決め、子どもに特異な問題点に限定して検討し、それ以外は成人の成績を外挿する。(3)患者を不当なリスクから守る、(4)公正と正義を目指す。プラセボーを用いた無作為二重盲検法が容認される場合については、治療法や標準治療薬が事実上存在しない、他利主義とプラセボーが十分に理解できた場合等の条件が付記されている。子どもの場合、無作為二重盲検法が非倫理的と判断される条件について具体的に述べられている。

### 臨床試験におけるインターネット利用／電子化支援システム・その要件と実装への提案 - Neonatal Research Network(NRN)における仮想データセンターシステムの開発・運用経験をふまえて- (藤村正哲分担研究者)

治験は薬事法によって一定の基準を満たすことが求められており、臨床試験の倫理性と科学性を保証し実施される試験の質を維持することである。1996年5月のICH-GCPを我が国に導入したものが、1997年3月13日の答申-GCPであり、これを我が国の従来の規定に反映したものが平成9年3月27日厚生省令第28号(以下省令-GCP)である。電子データ処理システムに関するICH-GCPの規定は、答申GCPにはほぼそのままの形で反映されているが、省令GCPには該当する記述がほとんどみられない。一方、米国FDAは、1997年3月に21 CFR Part 11によってICH-GCPのガイドラインを敷衍するかたちで詳細な規定を示し、さらに1999年にはGuidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Trialsによってシステムの要件をさらに具体的に提示している。我が国では、FDAの21 CFR Part 11に相当する、“医薬品などの承認又は許可に関する電磁的記録・電子署名利用のための指針(案)”が2003年9月にパブリックコメントの募集を終了し、2003年11月現在検討中であるが、内容はほぼ21 CFR Part 11に準拠するものになると予想される。これらのガイドライン等をふまえて、できる限り網羅的かつ具体的にインターネット利用／電子化臨床試験支援システムの要件について、(1)セキュリティ(データアクセスへの権限管理)、(2)セキュリティ(ウイルス対策)、(3)電子署名、(4)原資料(source document)の保存、(5)監査証跡(audit trails)、(6)ログイン、監査証跡、電子署名の関係、(7)日付・時間の管理(タイムスタンプ)、(8)オープンシステム(インターネット)の使用、(9)データ入力操作のイメージ、(10)データ操作インターフェースの実装、(11)システムの変更時の管理、(12)システム付属文書の管理、(13)データバックアップの確保、(14)障害時対策、(15)システムの信頼性確認(システムバリデーション)、a. 使用目的、使用方法が記述された設計仕様書、b. 構造的及び機能的な分析を含む、設計仕様書に基づくテスト計画書、c. そのテスト結果

と、その評価、(16)教育・訓練、(17)プロトコルへの記載、(18)標準業務手順書(SOPs)、以上の18項目に解説を付記して列記された。

#### **本邦における小児未承認薬の米国における承認状況調査-注射薬について-(森田修之分担研究者)**

15歳未満の小児に使用された注射薬の抽出ケースは215,269ケース(処方頻度)からなり、処方患者数は45,000人、処方された注射薬は763品目、392成分であった。その内、本邦において小児に対し未承認注射薬の処方頻度は133,423回(62.0%)、処方患者数は26,652人(59.3%)であり、処方された注射薬は474品目(62.1%)、240成分(61.2%)であった。

本邦で小児未承認の240成分の内120成分がUSP DIに記載され、120成分の内87成分は米国において小児適応症、用法・用量が承認されていた。また、3成分は米国においても小児未承認であるが、小児に使用する場合に参考とすべき疾患名とその用法・用量が記載されていた。一方、本邦で小児に承認されている152成分については、75成分がUSP DIに記載され、その内の64成分は米国においても小児承認であった。

本邦の承認成分が米国に比べ少ないのは、中枢神経系用薬(本邦4成分、米国13成分)、末梢神経系用薬(本邦1成分、米国13成分)、ホルモン剤(本邦8成分、米国18成分)および、米国においても承認成分は少ないものの、アレルギー用薬(本邦0成分、米国3成分)と麻薬(本邦0成分、米国3成分)であった。一方、本邦において小児承認成分が米国より多いのは、抗生物質製剤(本邦38成分、米国23成分)、生物学的製剤(本邦21成分、米国9成分)、血液・体液用剤(本邦18成分、米国4成分)および滋養強壯薬(本邦9成分、米国3成分)であった。

本邦では小児に対し未承認であるが米国では承認されている87の注射薬成分について、米国における小児適応症、用法・用量の記載状況を示している。「米国における小児用法・用量の記載」欄で、単に○印を付けているものは用法・用量に年齢制限の記載がないことを、また、年齢範囲:○と記しているものはその年齢範囲の用法・用量が記載されていることを示している。ある年齢以下あるいは体重以下の小児に対し「安全性、有効性は確立していない」(表中に「安・有未」と略している)、「用量は確立していない」(同、「量・未」)、「使用は推奨できない」(同、「使・不推」)と記載されているもの、また、「用量は医師の判断で」(同、「量・医師判断」)と記載されているものもある。

米国においても小児未承認であるが、USP DIの“Usual pediatric dose”の項に小児・用法・用量が「参考」として記載されていた3成分の記載内容を示した。

#### **適応外使用医薬品に対しての有害事象の発生のサーベイランスと対処方法(伊藤進分担研究者)**

回収率は74.4%(65/87)で、医薬審第107号通知は、知っているが88%(57/65)、知らなかった12%(8/55)であった。その対象商品総数は、31種類であった。有害事象に対する対応は、企業を介して厚生労働省へ報告する88.9%(56/63)、医療機関であれば直接報告できるのでその旨を伝える1.5%(1/63)、その他が9.6%(6/63)であった。

薬剤の生体内濃度測定については、対応可能な薬剤は企業で測定する56.9%(37/65)、測定は不可能であるが、測定法は教えることができる12.3%(8/65)、対応できない26.2%(17/65)、その他の意見4.6%(3/65)であった。