

200401160A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

小児薬物療法におけるデータネットワークの
実用性と応用可能性に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

平成17(2005)年 4月

主任研究者 石川 洋一

平成16年度 厚生労働科学研究 施設・研究協力者一覧

No.	施設名	種別	協力者	担当者
1	国立成育医療センター	基幹、協議会	石郷岡均	松倉範明
2	国立病院機構仙台医療センター	基幹	加藤儀昭	吉田和美
3	国立病院機構栃木病院	基幹	小野則夫	八代智子
4	国立病院機構東京医療センター	協力	榛葉哲男	稲吉美由紀
5	国立国際医療センター	協力	吉野信次	寺門浩之
6	国立病院機構三重中央医療センター	基幹	加藤建司 山本初実	鈴木 晃
7	国立病院機構京都医療センター	基幹	小原延章	高田雅弘
8	国立病院機構岡山医療センター	協議会	藤川宅美	山本 宏
9	国立病院機構香川小児病院	基幹、協議会	西岡照夫	加藤紀子
10	国立病院機構長崎医療センター	基幹	井上清勝	吉野裕統
11	長野県立こども病院	協議会	田本 悟	田本 悟
12	群馬県立小児医療センター	協議会	小山富美子	星野豊子
13	茨城県立こども病院	協議会	菊地一夫	興野将一
14	東京都立清瀬小児病院	協議会	田中由樹子	水野敏子
15	東京都立八王子小児病院	協議会	白石範子	馬場文樹
16	千葉県こども病院	協議会	子安一義	飯田敬一
17	埼玉県立小児医療センター	協議会	本橋澄子	吉田栄充
18	静岡県立こども病院	協議会	河原崎貴伯	河原崎貴伯
19	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
20	兵庫県立こども病院	協議会	郷地啓子	前原大輔
21	福岡市立こども病院 感染症センター	協議会	市花 晃	丸野重信
22	北海道立小児総合保健センター	協議会	渡邊俊文	村林希衣子
23	あいち小児保健医療総合センター	協議会	安達幸雄	高田直人
24	神奈川県立こども医療センター	協議会	菅谷 毅	菅谷 毅
25	東北大学医学部附属病院	大学	後藤順一	村井ユリ子
26	昭和大学病院	大学	村山純一郎	竹ノ内敏孝
27	東邦大学医学部附属大森病院	大学	黒川 實	鈴木えり子
28	金沢大学医学部附属病院	大学	宮本謙一	古川裕之
29	香川大学医学部附属病院	大学	森田修之	辻 繁子
30	北里大学病院	大学	矢後和夫	佐川賢一

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:国立病院機構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・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性に関する研究
平成16年度 総括研究報告書

目 次

I. 総括研究報告

小児薬物療法におけるデータネットワークの 実用性と応用可能性に関する研究 石川 洋一	P. 1
--	------

II. 分担研究報告

1. 臨床試験候補施設選定案の作成と実用性評価 中村 秀文	P.11
2. 薬物動態データの有効活用に向けての検討 加藤 裕久	P.17
3. ネットワーク使用による適応外使用医薬品実態調査 山口 正和	P.27
4. 市販後調査におけるネットワークの実運用 寺門 浩之	P.41
5. 小児に関わる添付文書記載のあり方の調査 岩崎 利信 ・ 北園 芳文	P.49

III. 資料

適応外使用医薬品処方実績調査データ ジアゼパム製剤（内用剤・外用剤・注射剤）	P.67
---	------

総括研究報告

小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性に関する研究

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

研究要旨

本研究班は平成 13～15 年度の研究において、国立病院の成育医療ネットワーク基幹施設・協力施設、小児医療総合施設協議会員施設及び大学病院を含む計 32 施設による小児薬物療法データネットワークモデルを構築した。

平成 16～18 年度の研究では、本ネットワークモデル及びそのデータベースの実用性と応用性及び問題点を検証し、蓄積された情報の有効利用に向けての方策を考察していく。

今年度は、以下の研究を行った。

(1) 臨床試験候補施設選定案の作成と実用性評価：平成 15 年度に作成した臨床試験候補施設選定に利用できる特定疾患領域別施設一覧を実際に用いて製薬企業主導治験、医師主導型治験、市販後調査等での施設選定に活用できないかの検討を行った。情報提供のみでなく、中央施設として各施設への働きかけができれば製薬企業等へのメリットも大きいと考えられた。平成 14 年度に実施したアンケート調査は平成 17 年度に再実施し、その調査結果を比較して小児科領域における治験の実施状況・基盤整備状況の進捗、改善状況を評価して行く。本調査結果は今後の小児治験の推進の方策を検討するための情報として重要である。

(2) 薬物動態データの有効利用に向けての検討：添付文書上にある用量の設定のために小児の薬物動態(PK)試験をどの様にデザインすればよいか、既存のデータをどの様な基準で評価し活用できるかを検討し、患児に大きな負担を及ぼすPK試験等を実施することなく、通常の臨床検査に関わる採血を利用するなどの方法によりPKデータを収集・解析し、用量設定を可能とする基本的なフローチャートを作成し、マレイン酸エナラプリルなど活用可能な医薬品の事例を挙げてカテゴリー分類を行った。また、小児特別調査等の市販後調査のデータの活用もPKデータがある場合は有用であると考えられた。

(3) ネットワーク使用による適応外使用医薬品実態調査：本データネットワークを用いて「ジアゼパム」の全剤形について適応外使用医薬品の処方実績調査を行った。30 施設から副作用の報告も含め 1746 件の症例報告を得た。このような処方実態調査はほとんど行われておらず、その調査結果は貴重である。調査結果を解析し、その情報を基に販売元の製薬会社、規制当局に対して適応外使用改善に向けての働きかけを行った。

(4) 市販後調査におけるネットワークの実運用：施設選定データベースの実用性を検討するため、試験的に 18 年 2 月まで「注射用プロスタンディン 20 μ g」の市販後調査に使用し

てその結果を評価し、最終的にどのような領域・条件の医薬品についての利用が有効であるかを分析する。現在 13 施設が参加し、契約等で解決が必要な問題等を検証しながら調査を継続している。

(5) 小児に係わる添付文書記載の在り方の調査：添付文書を臨床において処方判断に有用なものとしていくため、どのような情報をどのように添付文書に記載すれば良いかを検討していく。今年度は予備調査として日米欧の添付文書の小児に関する記載状況を調査し一覧表とし、20 剤の記載内容をまとめた。日米欧の添付文書記載基準の違いや剤間の違いも大きく、記載状況はさまざまであるが、海外においては薬剤の使用についての情報提供に重点が置かれているが、日本においては臨床に活用できる情報が少ない傾向が見られた。

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 国立がんセンター東病院 治験主任
分担研究者	寺門 浩之 国立国際医療センター 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

例が無く本調査で貴重な情報が得られ、その調査の解析結果を基に各製薬会社、規制当局に対して適応外使用改善に向けての働きかけを行った。

また、全国の基幹病院等計 245 施設を対象とした施設の治験に向けての基盤整備状況、対象疾患・専門領域別の治験実施状況、専門分野別の臨床試験希望状況等の内容についてのアンケート調査を実施し、小児科領域における治験、臨床研究の基盤整備が遅れている状況等を把握、またその調査結果から疾患別などの臨床試験候補施設選定案を作成した。

平成 16 年度からの研究の目的は、前年度までに構築した本小児薬物療法ネットワークモデル及びデータベースの実用性と応用性及び問題点を検証することである。また本研究で蓄積された情報の有効利用に向けての方策を検討する。

はじめに

本研究班は平成 13～15 年度の研究において、国立病院の成育医療ネットワーク基幹施設・協力施設、小児医療総合施設協議会員施設及び大学病院を含む計 32 施設による小児薬物療法データネットワークモデルを構築した。そして本ネットワークモデルを用いて、小児科領域における適応外使用医薬品の処方実績調査を実施した。処方せんによる全例調査は、ほとんど前

A. 研究目的

1. 臨床試験候補施設選定案の作成と実用性評価(中村秀文)

本研究班で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として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調査収集した結果を基として、治験実績・受託希望領域一覧及び専門領域別施設一覧データベースを作成している。

本研究では、その情報を基に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が出来るか実際に本データベースを試用し、その実用性を調査し評価することを目的とする。

2. 薬物動態データの有効利用に向けての検討(加藤裕久)

小児薬物療法において適応外ではあるが、国内で既に長期間臨床使用されている医薬品について、小児を対象とした薬物動態(Pharmacokinetics : PK) データを利用したときの用量設定の可能性について検討する。さらに、既知のPKデータの活用方法の探索及び各医薬品の具体的な試験デザインについても検討する。

小児薬物療法において適応外で使用されている医薬品及び海外で小児に対する承認を取得しているなど有効性と安全性の情報が既に得られており、且つ、十分に臨床使用されている医薬品について、小児を対象としたPKデータのみでその用量を設定することができないか検討することを目的とする。

3. ネットワーク使用による適応外使用医薬品実態調査(山口正和)

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、今年度

は平成14年度の分担研究「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」を基にジアゼパム製剤(内用剤、外用剤、注射剤)を調査対象として選択し、本研究ネットワークを用いた処方実績調査を実施する。

その結果について製薬企業と意見交換を行い、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する。

4. 市販後調査におけるネットワークの実運用(寺門浩之)

本研究班で構築した医療施設データベース及びネットワーク(薬剤師)を利用して、製薬企業が実施する小児を対象とした市販後調査の施設選定と症例発生の情報収集を行い、従来の製薬企業単独で実施する市販後調査と比較・検討を行い、症例収集が困難であるとされている小児を対象とした市販後調査における本ネットワークの有用性を評価する。

具体的な調査研究は小野薬品工業(株)の協力を得て、「注射用プロスタンディン」(動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存)の市販後特別調査に研究班が関与していくことで行う。

5. 小児に関わる添付文書記載のあり方の調査(岩崎利信・北園芳文)

小児科領域において適応外使用が行われている医薬品の添付文書に、医療関係者の処方判断に有用な情報を記載する方法を検討し提案することを目的とし、本年度はその予備調査として添付文書の日米欧における小児に関する記載状況を調査する。

B. 研究方法

1. 臨床試験候補施設選定案の作成と実用性評価(中村秀文)

平成15年度の研究で、平成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できる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可能な領域別施設一覧等を作成した。

これらの資料を用いて今年度は実際に製薬企業治験や医師主導治験における治験施設選定への活用可能性について評価を加える。また市販後調査の施設選定への有効性評価には、専門分担研究者の「注射用プロスタンディン」の市販後調査を資料とする。

2. 薬物動態データの有効利用に向けての検討(加藤裕久)

小児科領域で使用される適応外医薬品について、PKデータをどのように活用できるか日本製薬工業協会と共同し探索した。

さらに、平成14年度分担研究「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」の結果及び小児学会の分野別プライオリティリストを参考に選択した医薬品について、各医薬品の具体的な試験デザインを試みる。

3. ネットワーク使用による適応外使用医薬品実態調査(山口正和)

調査は事前調査と本調査に分けて実施する。(事前調査)

ジアゼパム製剤には後発品が多数存在することから、処方実績調査を実施するにあたり事前調査として、各施設におけるジアゼパム製剤の採用実態調査を実施する。

(本調査)

研究協力施設 30 施設 (国立病院等 10 施設、

公立こども病院 14 施設、大学病院 6 施設) 全診療科における 16 歳以下の患者のジアゼパム製剤の使用実績について調査を実施する。データ入力インターネット・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行う。

調査項目は登録番号、生年月日・年齢、性別、医薬品名、適応外使用実病名、身長・体重、剤型・投与経路、1日投与量、用法・用量コメント、投与開始日・終了日・実投与期間、投与状況、診療区分・診療科、有効性・安全性、総合コメントとする。調査期間は、平成16年11月1日より1ヶ月間とする。

その後ジアゼパム製剤に関して、先発製造元の一つである武田薬品工業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。

4. 市販後調査におけるネットワークの実運用(寺門浩之)

具体的な調査研究は小野薬品工業(株)の協力を得て、「注射用プロスタンディン」(動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存)の市販後における特別調査(以下、共同特別調査とする。)に研究班が参加して実施する。参加施設選定については平成15年度の予備調査の結果に基づいて参加協力を依頼して承諾が得られた施設とし、平成16年8月1日より調査を開始した。また、共同特別調査においては症例発生情報を参加協力施設の薬剤師から研究班を経由して製薬企業に連絡することで症例登録を行い、製薬企業と医療機関との契約は、症例登録後に行う方法とした。調査の目標症例数は50例、調査期間は平成18年5月31日まで(症例登録期間は平成18年2月28日まで)とする。

5. 小児に関わる添付文書記載のあり方の調査 (岩崎利信・北園芳文)

本研究班で実施した適応外使用医薬品等に関する調査で取り上げた医薬品を対象に日米欧の添付文書に記載されている小児に関する記載の一覧表を作成する。対象医薬品としてはメロペネム、カプトプリル、バルプロ酸ナトリウムなど適応外使用が行われる 20 品目を選択した。

C. 研究結果

1. 臨床試験候補施設選定案の作成と実用性評価(中村秀文)

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、2) 特定疾患領域別施設一覧、3) 治験受託希望及び希望領域等を表とすることにより、治験実施能力が高い施設がある程度評価できた。

治験の試行においては、治験審査委員会が3ヶ月に1回であり、迅速な治験の開始に影響があった場合などに、各施設への働きかけにより、IRBの開催頻度を増やす事が出来た等の経過があり、このことからネットワークによる利点として、単なるデータの提示だけでなくそれ以上の働きかけがあれば製薬企業にとってもメリットが大きいことが明らかとなった。

2. 薬物動態データの有効利用に向けての検討 (加藤裕久)

小児適応外医薬品をカテゴリー別に区分し、小児PKデータを活用することによって小児用量を取得できるカテゴリーは、小児で他の適応があり成人でも適応がある場合、成人で適応がない場合では小児PK試験の実施などの困難な条件をクリアすることにより可能と考えられる。また、小児でほかの適応症はないが成人で適応症がある場合や国内での小児用量が

不明瞭ではあるが海外の添付文書に小児用量の記載がある場合が考えられる。

一方、海外で承認されているが、国内では未承認の個人輸入医薬品や試薬等を原料とした院内特殊製剤、剤型変更医薬品、日本人小児及び成人での適応症がない場合、そして国内での小児用量が不明確で海外の添付文書に小児用量の記載がない場合は小児PKデータの活用のみでの承認は困難と考えられた。

具体的に、小児PKデータを用いた用量設定のための基本的な考え方を示すフローチャートを作成し、ミダゾラム、ファモチジン、タクロリムス水和物そしてマレイン酸エナラプリルについて検討した。

3. ネットワーク使用による適応外使用医薬品 実態調査(山口正和)

(本調査結果)

報告件数は全体で1746件となっており、その内訳は、内用剤787件、注射剤97件、外用剤862件であった。内用剤の報告数787件のうち125件が、注射剤97件のうち24件が、また外用剤862件のうち240件が適応外使用と報告された。

内用剤では麻酔前投与494件、筋緊張の軽減131件、適応外使用125件(その他58件、痙攣の抑制(てんかん)36件、てんかん20件)、注射剤では不安・興奮・抑うつ軽減45件、痙攣の抑制(てんかん)25件、適応外使用24件(小児に対する熱性痙攣及びてんかんの痙攣発作の改善11件、その他9件)、外用剤では小児に対する熱性痙攣及びてんかんの痙攣発作の改善622件、適応外使用240件(麻酔前投与151件、その他39件、痙攣の抑制(てんかん)22件、筋緊張の軽減15件、)の結果であった。

4. 市販後調査におけるネットワークの実運用 (寺門浩之)

平成 16 年度は予備調査の結果に基づいて、78 施設に共同特別調査への正式な参加協力依頼を行った。小児循環器治験受託希望の施設にはさらに症例数予測の確認を行い、その中の症例予測数が多い施設は製薬企業が直接契約を行い、症例数が見込めない施設のみでのネットワーク試行とした。

その結果、13 施設より承諾が得られ、平成 16 年 8 月 1 日より調査を開始した。

5. 小児に関わる添付文書記載のあり方の調査 (岩崎利信・北園芳文)

本年度は予備調査として、日米欧の小児に関する添付文書の記載状況を調査し、20 剤剤の記載状況をまとめた。日米欧の添付文書記載基準の違いや製剤間の違いも大きく、記載状況はさまざまであり、また、一部の添付文書の比較であり全体の傾向とは結論できないが、日米欧の添付文書の記載において以下のような傾向があった。

1. 日欧に比べて米国の添付文書は記載されている情報量が多い(日本の抗悪性腫瘍剤を除く)。
2. 添付文書の記載要領に規定があるためと考えられるが、日本の添付文書には「小児等に対する安全性は確立していない」との定型的な記載が多い。一方、欧米の添付文書にも「Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.」等と記載されているが、Clinical studies の実施状況も併記している。
3. 日本の添付文書では、小児の用法用量の承認を取得した製剤であっても、治験で除外した年齢層に関して「低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していな

い。」等との記載がされている。また、小児の安全性に関するデータが集積され、具体的な注意事項が記載されている添付文書であっても「小児等に対する安全性は確立していない。」との記載が併記されているケースが多い。

D. 考察

1. 臨床試験候補施設選定案の作成と実用性評価(中村秀文)

製薬企業治験については、本研究のようなデータベースを構築した上で、その後の治験の進捗状況なども把握して、ある程度の介入を行えば、治験のスムーズな実施に有効であると考えられた。治験を依頼する立場にある製薬企業からは施設の治験体制の改善等は希望しにくく、そのようなことについての中央施設からの働きかけは有効である。

これまで治験が行われていないような領域の治験施設選定については、施設の治験実施体制をいくら調査しても、医師の治験に対する理解や積極性については評価できず、このような領域での施設選定には、さらに実際に医師と情報交換を行う必要も感じられた。

2. 薬物動態データの有効利用に向けての検討 (加藤裕久)

小児 PK データを活用することにより小児用量が取得できるカテゴリーは、小児で他の適応があり成人でも適応がある場合、小児でほかの適応症はないが成人で適応症がある場合や国内での小児用量が不明瞭ではあるが海外の添付文書に小児用量の記載がある場合などが考えられた。

3. ネットワーク使用による適応外使用医薬品実態調査(山口正和)

ジアゼパム製剤においては、小児領域における「熱性けいれん、てんかん」での適応外使用が日本小児神経学会からのプライオリティリストに上がり、本研究班の調査においても使用頻度の高いことが判明していた。

当分担研究では、「熱性けいれん、てんかん」の適応外使用だけではなく、ジアゼパム製剤の剤形の違いによる使用目的や使用頻度を調査した。この結果を基にジアゼパム製剤の剤形ごとに異なっている効能・効果について、製薬企業および行政に働きかけることで可能な範囲で統一していけないかと考える。

4. 市販後調査におけるネットワークの実運用 (寺門浩之)

調査への参加施設数が13施設と少ない理由として、本調査の対象となる「動脈管依存性先天性心疾患」が全国で年間1,000例程度の稀少疾患であり、患者が受診する施設が限られている事などがある。平成17年3月までに研究班に症例発生の連絡があった症例は3症例(2施設)である。症例数の少ない理由として、参加施設での対象疾患の受診者数が少ない、対象疾患の症例に他のプロスタグランディンE1製剤が使用されている、調査に参加するために院内の委員会での承認が必要であり、その手続きに時間を要し、調査の開始が遅れた、などがあげられた。調査は来年度も継続して実施されるため、今後も参加施設及び製薬企業と連携をとり、症例発生情報の収集に努めたい。

5. 小児に関わる添付文書記載のあり方の調査 (岩崎利信・北園芳文)

小児科領域における添付文書の記載のあり方について海外と国内について比較し今後の添付文書記載のあり方について検討した。海外においては、薬剤の使用についての情報提供に重点が置かれているが、日本においては臨床に

活用できる情報が少ない傾向が見られた。

E. 結論

1. 臨床試験候補施設選定案の作成と実用性評価(中村秀文)

研究班においてアンケート調査に基づき作成したデータベースは、治験実施体制や治験経験などから一定の施設の絞込みを行うことには有効であったが、個々の事例についてはさらに絞り込んだ施設に対する症例数調査等が必要であった。本研究で、ネットワークが参加する場合は単にデータベースを提供するだけでなく、中央施設として治験体制改善の働きかけを行うことで、製薬企業にメリットが生まれ、有用性が増すものと考えられた。平成17年度には平成14年度と同様の治験に関わる基盤整備状況、治験受託状況のアンケート調査を行い、この3年間での小児治験の実数の変化や、治験体制の整備状況等を評価していく。

2. 薬物動態データの有効利用に向けての検討 (加藤裕久)

小児PKデータからの用量設定については、まず用量設定のための前提条件の精査を実施し、国内外の文献データ、承認状況等を確認する必要がある。

収集された血中濃度データは、最適サンプリング理論を利用したポピュレーションPKによる解析が有望であり、薬物治療モニタリング(Therapeutic Drug Monitoring: TDM)を実施する医薬品の血中濃度データ(トラフ値等)の蓄積とその有効利用も考慮すべきである。

また、小児特別調査等の市販後調査(PMS)のデータ転用もPKデータが含まれる場合は有効な方法となることが確認された。今後、小児PKデータの有効活用の研究は、小児薬物療法根拠情報収集事業等へ展開が必要である。

3. ネットワーク使用による適応外使用医薬品 実態調査(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、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。

4. 市販後調査におけるネットワークの実運用 (寺門浩之)

調査は来年度も継続して実施されるため、今後も参加施設及び製薬企業と連携をとり、症例発生情報の収集に努めたい。

市販後調査等の実運用の試行については、その医薬品の薬効分類、効能効果によってネットワークを使用することの有用性が異なると考えられ、施設選定への実用性を検討するには、様々なパターンの検討が必要であり、新たな品目についての検討・リクルートを継続して行い、最終的にどのような領域・条件の医薬品についての利用が有効であるかを分析し施設選定への実用化を目指す。

5. 小児に関わる添付文書記載のあり方の調査 (岩崎利信・北園芳文)

来年度以降は記載されている情報をさらに比較・分析し、有用な情報の条件を明確にするとともに、添付文書への記載方法等を検討する。また、添付文書へ記載できるデータの条件を明確にするとともに、条件を満たすデータを製造販売後調査等で収集する方法についても合わせて検討する必要があると考える。

研究の総括

平成 11 年 2 月 1 日「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（研第 4 号、医薬審第 104 号、以下「適応外使用」通知と略す）が通知され、適応外使用については、行政側において弾力的に受け入れる環境は整備されて来た。また、平成 13 年 4 月からの「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」（ICHE-11、医薬審第 1334 号）が実効となり、欧米に歩調を合わせた本格的な小児治験の推進も行われている。

このような流れに沿って、平成 17 年度からは、厚生労働省で小児科領域における薬物療法の根拠情報収集事業の 5 年計画も開始される予定である。この事業は国、学会、製薬会社、そして医療機関が連携して、現状で得られる情報を活用して小児薬物療法に関する文献収集、処方実態についての情報収集、そしてその評価と整理を専門家の検討会で行ない、その結果を基に可能な限り新規の治験等を実施せずに小児科領域の医薬品添付文書上の用法・用量の明確化、効能・効果の追加、「使用上の注意」の記載による使用成績のエビデンスの提供などを行うものである。事業で検討されている医薬品の分野は広く、5 年間で 100 品目程度を計画している。

この事業では、全国の拠点医療機関から小児科領域における薬物療法の安全性情報・有効性情報等を、処方の実態データから収集することが計画されているが、処方実態調査等を実施する際に、本データネットワーク研究で構築したネットワークと、研究から得られた収集に向けてのノウハウを応用すれば効率的なデータ収集が可能になると考えている。本データネットワーク研究には、全国の小児専門医療施設が研究協力施設として参加しており、実働すれば大きな成果が期待されるものである。

今回実施した医薬品の処方実績調査結果は

製薬企業に提供し、適応外使用改善に向けての検討を依頼している。しかしながら、このような小児の適応取得は、製薬企業にとって必ずしもメリットのあるものではなく、改善に向けては今後も小児薬物療法根拠情報収集事業のような学会、臨床施設、規制当局の継続的な働きかけが必要であろう。

小児科領域における薬物療法の適正化に向けて小児臨床試験・治験を行う場合には、その施設選定のために本研究で作成した臨床試験候補施設選定案を利用することが可能である。さらに、医師主導型の臨床試験も薬事法改正（平成15年7月30日施行）により実施され、今後医師主導で小児治療薬の臨床試験を進める場合には、施設の基盤整備情報、疾患別患者情報の収集に本研究の活用が有効であろう。国立成育医療センターに収集した小児治験の実施状況や基盤整備状況調査等は今後の調査研究に応用可能な構造でデータベース化していく。このデータベースの情報から製薬企業は治験及び市販後調査の依頼先が的確に選択可能となり、将来的に、本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臨床データを収集することが可能になるであろう。

なお、添付文書上にある用量の設定のために小児の薬物動態試験をどの様にデザインすればよいか、既存のデータをどの様な基準で評価し活用できるかを検討した薬物動態データの有効利用に向けての検討については、患児に大きな負担を及ぼすPK試験等を実施することなく、通常の臨床検査に関わる採血を利用するなどの方法によりPKデータを収集・解析し、用量設定を可能とするために貴重な研究結果を提供することが出来た。

厚生労働省では、「小児薬物療法根拠情報収集事業」で収集したデータ量が、十分でないと判断された場合、学会等を中心に能動的に臨床

研究を行い、有効性、安全性、体内動態、用法用量等に関するデータを収集することも目的の1つとした「小児疾患臨床研究事業」を計画しているが、本研究の成果はこの様な臨床研究を行う場合のPKデータの取り扱いを検討する際に有効ではないかと考える。

F. 健康危険情報

該当する事項はみられなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

石川洋一：成育領域の薬剤業務「小児科領域の治験業務」. The Pharmaceuticals Monthly Vol. 46, No. 8(2004) ; 111(1485)－119(1493)

石川洋一：電子カルテによる治験、施設の現状と問題点. J. Clin. Therap. Med. 20(10)Oct2004: 1005-1009

2. 学会発表

石川洋一：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. 第31回日本小児臨床薬理学会年会. 静岡県コンベンションアーツセンター「グランシップ」. 2004.9.18

石川洋一：「小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性に関する研究」班の活動内容について. 日本公定書協会 普及啓発事業 食品医薬品等リスク分析研究事業. アルカディア市ヶ谷私学会館. 2005.1.28

他・各研究者の報告書を参考とされたい。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

平成 16 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実用性と応用可能性に関する研究

（主任研究者）石川 洋一

臨床試験候補施設選定案の作成と実用性評価

（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

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は、平成 15 年度に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、ランク付けし、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。これら資料を実際に用いて、製薬企業主導治験、医師主導治験、市販後調査などでの施設選定に活用できないかの検討を行った。研究班においてアンケート調査に基づき作成したデータベースは、治験実施体制や治験経験などから一定の施設の絞り込みを行うことには有効であった。しかし個々の事例についてはさらに絞り込んだ施設に対する症例数調査等が必要であった。単にデータベースを提供するだけでなく、中央施設として治験体制改善の働きかけを行えば、製薬企業へのメリットも大きいと考えられた。平成 17 年度に平成 14 年度と同様の調査を行うことにより、この 3 年間で小児治験の実数の変化や、治験体制の整備状況等を浮き彫りにしたい。

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

「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」において、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会代表からの推薦施設（65施設）で、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調査し、平成15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た。

これら資料を用いて今年度は実際に製薬企業治験や医師主導治験における治験施設選定への活用可能性について、また市販後調査の施設選定として、寺門分担研究者の「注射用プロスタンディン」の市販後調査の施設選定における実用可能性についても評価した。

C. 研究結果

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、2）特定疾患領域別施設一覧、3）治験受託希望及び希望領域等を表とすることにより、治験実施能力が高い施設がある程度評価できた。

実際に抗生物質点眼薬の治験等では施設選定の参考資料として用いた。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は大まかに、治験のできるか出来ないかの振り分けには有効であった。多くの施設が多数の領域の治験の受託希望をしてはいるものの、一部の領域を除いては本邦における治験の経験がほとんどないことから、特定の領域の治験がどの程度実施できるかについては、その領域の症例数調査等を行う必要があった。最終的には製薬企業に推薦する場合、施設は何れも我々の調査によりある程度治験体制が整っている施設から選定したが、それ以上に施設の医師が治験に理解を示し、治験に積極的であることが決め手となった。このような施設で、こちらから推薦し、仲介して治験に入っていた後、例えば治験審査委員会が3ヶ月に1回であり、迅速な治験の開始に影響があった場合などに、各施設への働きかけにより、IRBの開催頻度を増やしていただけたことなどもあり、単なるデータの提示だけでなく、それ以上の働きかけがあれば製薬企業にとってもメリットが大きいことが明らかとなった。この製薬企業は次回の小児治験でも施設選定を依頼されている。

日本医師会の治験促進センターの治験推進研究事業においても中村が主任研究者を務めるクエン酸フェンタニルの治験において、我々のデータベースに基づく施設

選定を行おうとしたが、10施設以上の施設が一定の条件をクリアしており、それから先の絞込みは難しかった。クエン酸フェンタニルのようにもともと小児麻酔領域での治験が最近まったく行われていないような領域では、施設の支援体制はわかっても、小児科医でなく麻酔科医であることから医師の理解度や取り組む姿勢についての情報も入手が難しく、施設選定にはリスクを伴うことが明らかになった。

「注射用プロスタンディン」の市販後調査においても、小児循環器治験受託希望の施設にさらに症例数の問い合わせをしたが、その中の多い施設は結局製薬企業が直接契約を行い、症例数が見込めない施設のみでのネットワークとなった。

D. 考察

製薬企業治験については、我々がこのようなデータベースを持った上で、その後の治験の進捗状況なども把握して、ある程度の介入を行えば、治験のスムーズな実施に有効であると考えられた。治験をしていたくという立場にある製薬企業からは依頼しにくい面のある施設の治験体制の改善等には中央施設からの働きかけは有効である。

これまで治験が行われていないような領域の治験施設選定については、施設の治験実施体制をいくら調査しても、医師の治験に対する理解や取り組む姿勢は見えてこない。このような領域での施設選定には、さらに医師との面談等まで行うことが理想かもしれない。また医師主導治験を実際に実施して感じるが、これら施設の医師に対する治験と臨床試験についての教育の

体制も重要である。

「注射用プロスタンディン」のような、明らかに専門医の居る施設でしか使われない医薬品についてネットワークでレトロスペクティブに使用実態調査を行おうとしても、結局ほとんど症例が出ない可能性がある。市販後調査をネットワークでレトロスペクティブに行う場合には、どこの施設で発生するか解らないような場合に効果を発揮すると考えられるが、本事例では特定の施設に集中している。寺門らの市販後調査のためのアンケート調査で症例数が多いと解った施設の多くは、製薬企業の調査でも症例数が多いことが明らかとなったため、施設のスクリーニングには効果を発揮すると感じている。

このようなネットワークに参画することにより、施設における治験や市販後調査に対する取り組む姿勢は積極的になってきているものの、治験体制を整備するには十分な補助金などもない可能性がある。平成17年度に平成14年度と同様の調査を行うことにより、この3年間での小児治験の実数の変化や、治験体制の整備状況等を浮き彫りにし、さらにこのデータをもって各施設に積極的に治験実施の働きかけを行えば、単にデータを持っている以上の、ネットワークとしての強みを発揮するのではないかと考えている。

E. 結論

研究班においてアンケート調査に基づき作成したデータベースは、治験実施体制や治験経験などから一定の施設の絞込みを行うことには有効であった。しかし個々の事例についてはさらに絞り込んだ施設に対す

る症例数調査等が必要であった。単にデータベースを提供するだけでなく、中央施設として治験体制改善の働きかけを行えば、製薬企業へのメリットも大きいと考えられた。平成17年度に平成14年度と同様の調査を行うことにより、この3年間での小児治験の実数の変化や、治験体制の整備状況等を浮き彫りにしたい。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・中村秀文：「小児のくすり」の開発と治験の現状・医師主導体制の重要性。小児内科。2004;36;707-712.
 - ・中村秀文：治験と臨床試験：適応外使用を含めて。小児外科。2004;36;839-845.
 - ・荻原正嗣、中島研、中村秀文：妊婦および小児の薬の not to do. レジデントノート 2004;6;1299-1303.
 - ・中村秀文：適応外使用を解決しよう。メディカル朝日。2005 Jan, 42-43.
- ### 2. 学会発表
- ・中村秀文：TDM 研究、現状の留意点(倫理性)。第20回日本TDM学会学術集会(シンポジウム)。大阪。2004.6.5.
 - ・中村秀文：治験と臨床試験・小児医療の質の向上のために。第39回日本小児腎臓病学会学術集会(特別講演)、熊本、2004.7.1
 - ・ Hidefumi Nakamura: Pediatric Research in Children. International Course on Research Ethics. 長崎 2004.7.27
 - ・中村秀文：EBM と治験・臨床試験を通し

た小児医療の改善・科学から臨床へ。第34回 JAEPO 特別講演。東京。2004.8.12

- ・中村秀文：EBM と治験・臨床試験を通した適応外使用の解決と小児医療の改善。第31回日本小児臨床薬理学会年会(会長講演)。静岡。2004.9.18.
- ・中村秀文、土田尚：小児薬物治療適正化のための方向性。第20回新薬審査部門定期説明会。東京。2004.10.22.
- ・中村秀文：医師主導型治験。独立行政法人国立病院機構治験研修会。国立病院機構本部、東京。2004.10.28.
- ・中村秀文：小児適応外使用の現状と解決のための方策。第36回日本小児感染症学会(ワークショップ「オフラベルの薬をどうするか」)。2004.11.13.
- ・中村秀文：成育領域における治験と臨床試験・適応外使用解決と医療レベルの向上のために。成育医療研修会 2004.11.18.
- ・ Hidefumi Nakamura: The development of a clinical research network for medicines for children in Japan. EFGCP Annual Conference. Brussels 2005.1.26.
- ・中村秀文：小児科学会薬事委員会アクションプランと今年度の大西班の活動について。適応外使用からの脱却の道 その3:本格的解決の開始に向けて。東京。2005.1.28.
- ・中村秀文：医師主導治験取り組みの現状：フェンタニル。適応外使用からの脱却の道 その3:本格的解決の開始に向けて。東京。2005.1.28.
- ・中村秀文：医師主導の治験：現状と課題、

医師主導の治験の調整・管理「クエン酸フ
ェンタニルの治験」. 第 5 回東大病院臨

床試験セミナー「臨床試験の新しい展開」.
東京. 2005.3.25.

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

平成 16 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実用性と応用可能性に関する研究

（主任研究者）石川 洋一

薬物動態データの有効利用に向けての検討

（分担研究者） 加藤 裕久 国立がんセンター中央病院 薬剤部 副薬剤部長

（研究協力者） 石川 洋一 国立成育医療センター 薬剤部 治験主任

（研究協力者） 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） 日本製薬工業協会 岩崎 利信（塩野義製薬）

朝野 芳郎（ファイザー）

貝原 徳紀（藤沢薬品工業）

野口 直志（万有製薬）

今井 康彦（山之内製薬）

上月 庸生（住友製薬）

研究要旨

小児薬物療法において適応外ではあるが、国内で既に長期間臨床使用されている医薬品について、小児を対象とした薬物動態（Pharmacokinetics：PK）データを利用したときの用量設定の可能性について検討した。さらに、既知のPKデータの活用方法の探索及び各医薬品の具体的な試験デザインについても検討した。

その結果、小児PKデータを活用することにより小児用量が取得できるカテゴリーは、小児で他の適応があり成人でも適応がある場合、小児でほかの適応症はないが成人で適応症がある場合や国内での小児用量が不明瞭ではあるが海外の添付文書に小児用量の記載がある場合などが考えられた。

小児PKデータからの用量設定については、用量設定のための前提条件の精査を行い、国内外の文献データ、承認状況等を確認する必要がある。

収集された血中濃度データは、最適サンプリング理論を利用したポピュレーションPKによる解析が有望であり、TDM（Therapeutic Drug Monitoring：薬物治療モニタリング）を実施する医薬品では血中濃度データ（トラフ値等）の蓄積とその有効利用も考慮すべきである。

また、小児特別調査等の市販後調査のデータの活用もPKデータが含まれる場合は有用な方法となることが確認された。