

# 分担研究報告

## 適応外使用医薬品のカテゴリー分けと、各カテゴリーに対する適応外使用解決方法の検討

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16年度に作成したカテゴリー分け案に則った、適応外使用医薬品のカテゴリーわけと未承認薬のリストアップを各分科会に行っていただき、それらを元に今年度から開始された小児薬物療法根拠情報収集事業と、昨年度から継続している未承認薬使用問題検討会議の、検討候補薬のプライオリティを決定していただいた。候補薬として妥当であるかの評価を行うためにサマリー情報をまとめた表を作成し、それを活用して検討候補薬の絞込みを行った。平成18年3月30日の厚生労働省第一回小児薬物療法検討会議で、酢酸フレカイニド、メチルフェニデート、シプロフロキサシン、メトトレキセート、シクロフホスファミド、アセトアミノフェン、A型ボツリヌス毒素、アシクロビルの8医薬品についてエビデンスについて検討されることが決定され来年度には各分科会により報告書が作成される予定である。未承認薬のリストアップは始まったばかりであるが、これらのうち重要な医薬品についても今後、厚生労働省へ早期承認に向けての要望書などの提出がなされる予定である。

### 研究協力者

石川 洋一	国立成育医療センター病院治験管理室治験主任
土田 尚	国立成育医療センター病院総合診療部
三富 玲	国立成育医療センター病院薬剤部
櫛田 賢次	国立成育医療センター病院薬剤部長

キーワード: 適応外使用、小児薬物療法根拠情報収集事業、未承認薬使用問題検討会議

### A. 研究目的

小児医薬品の適応外使用を効率的に進めて行くためには、どのようなタイプの適応外使用が行われているかをカテゴリー分けして、各々について個別の解決策をとらねばならない。本研究では、平成16年度に作成したカテゴリー分け案に則った、適応外使用医薬品のカテゴリーわけと未承認薬のリストアップを各分科会に行っていただき、それらを元に今年度から開始された小児薬物療法根拠情報収集事業と、昨年度から継続している未承認薬使用問題検討会議の検討候補薬のプライオリティを決定していただいた。候補薬として妥当であるかの評価を行うためにサマリー情報をまとめた表を作成し、それを活用して検討候

補薬の絞込みを行った。

### B. 研究方法

小児薬物療法根拠情報収集事業の対象薬としては、1) 必要な剤形がないもの、2) 必要な適応が不足しているもの、3) 用法・用量が不明確なもの、4) 安全性情報の記載に問題のあるもの、にカテゴリー分けされた。記入されたサマリー表は、松田主任研究者および厚生労働省審査管理課へ提出され、小児薬物療法根拠情報収集事業の候補薬検討の補助資料として活用された。

未承認薬は、我が国に成分が存在しない医薬品で、米、英、独、仏のいずれかで承認された、適応疾患が重篤で、臨床上の有効性の高い医薬品について、未承認薬使用問題検討会議の選考条件に基づき決定された。

(倫理面への配慮)

直接、患者情報の収集を行うことはなく、その点では倫理的配慮は必要なかった。ただし、小児という脆弱な患者グループに対する医薬品の適正使用に向けての取り組みであることから、医薬品の用量、有効性、安全性に関する小児の特殊性に対してはICHE-II等も参考に、十分に配慮した。

### C. 研究結果

未承認薬使用問題検討会議では、平成17年度までにラロニダゼ、ジアゾキサイド、ガルスルファーゼ、オクス

カルバゼピン、フェニル酪酸ナトリウム、ネララビン、クラファラビン、ペグアスパラギナーゼについて、承認申請を行い安全性確認試験を実施する旨、あるいは治験実施を早期に行う旨、製薬企業へ働きかけるとの決定がなされた。この決定に基づき、製薬企業は承認申請や、治験実施に向けて前向きに取り組んでいただいているようである。平成18年2月18日の班会議で各分科会から提出されたサマリー表のリストで見ると、さらにはかなりの数の臨床重要な未承認薬が今後検討される可能性があることが明らかとなっている。未承認薬についての具体的検討は今年度がはじめてであり、分科会でまだ対応や判断にばらつきがあったため、さらに調査を進める旨依頼した。

小児薬物療法根拠情報収集事業については、各分科会から厚生労働省にプライオリティの高い上位5品目以上について、その承認状況や海外でのエビデンス・承認状況などについての要約表が厚生労働省、松田主任研究者及び中村が室長を兼務する国立成育医療センター病院小児医薬品評価推進室当に提出された。この内容は複雑であったこともあり、松田班全体での検討を容易にするために、サマリー表の記入を各分科会にお願いし、これら資料を持って2月18日の班会議において、小児薬物療法根拠情報収集事業における検討によって適応拡大が可能であるか、それぞれの医薬品について、全体でのつこんだ評価・討論が行われた。

この2月の松田班の検討結果を踏まえて一部修正されたプライオリティ医薬品名が審査管理課に提出された。これら情報を踏まえて最終的な検討候補薬案が決定され、平成18年3月30日の第一回小児薬物療法検討会議で、審査管理課より提示された。これらは、酢酸フレカイニド、メチルフェニデート、シプロフロキサシン、メトトレキセート、シクロホスファミド、アセトアミノフェン、A型ボツリヌス毒素、アシクロビルの8医薬品で、6月の第2回および9月の第3回検討会までに各分科会によって報告書が作成されることとなった。

#### D. 考察

適応外使用の解決に向けて、いよいよ小児薬物療法根拠情報収集事業および未承認薬使用問題会議が本格的に活用され始めた。

実際に適応外使用解決が動き始めることにより、各分

科会の動きも活発になり、これまでにないスピードで真剣な取り組みが行われている。各分科会の先生方のご努力のおかげである。

報告書作成には多くの作業が必要であり、また薬事法に基づく承認にどのようなデータが必要であるかのノウハウが重要となる。私達としてもできる限りの支援を行いたいと考えている。医師がエビデンスが十分であると考えていることと、厚生労働省が実際に承認するエビデンスのレベルには差があることが多い。報告書作成の過程で、各分科会の先生方にもその違いを十分ご理解いただきたいと願っている。

今年度は、長年にわたり松田主任研究者と故大西鐘壽先生のリーダーシップの元に、小児科学会全体で取り組まれてきた適応外使用解決の取り組みが、大きく花開いた記念すべき年度であった。しかし、試薬や剤形変更医薬品の問題、オーファンドラッグ開発の困難性、小児臨床試験インフラの脆弱さ、欧米型の製薬企業へのインセンティブや要請権の欠落など、本格的な適応外使用解決に向けて、まだ解決すべき問題点が多くある。今後とも、小児科学会を挙げての取り組みがますます重要であると同時に、国立成育医療センターとしても総力をあげて、小児医薬品開発や臨床試験推進に取り組むべく、体制整備の働きかけを行いたいと考えている。

#### E. 結論

平成16年度に作成したカテゴリー分け案に則った、適応外使用医薬品のカテゴリーわけと未承認薬のリストアップを各分科会に行っていただき、それらを元に今年度から開始された小児薬物療法根拠情報収集事業と、昨年度から継続している未承認薬使用問題検討会議の検討候補薬のリストを作成していただいた。候補薬として妥当であるかの評価を行うためにサマリー情報をまとめた表を作成し、それを活用して検討候補薬の絞込みを行った。平成18年3月30日の第一回小児薬物療法検討会議で、酢酸フレカイニド、メチルフェニデート、シプロフロキサシン、メトトレキセート、シクロホスファミド、アセトアミノフェン、A型ボツリヌス毒素、アシクロビルの8医薬品について検討されることが決定された。リストアップされた未承認薬についても今後、厚生労働省へ要望書などの提出がなされる予定である。

## F. 研究危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表等

- ・ 中村秀文：医師主導の治験による小児への適応拡大、月刊薬事、47 (7) :1149-1154、2005.
- ・ 中村秀文、藤村正哲：特集 動き出した小児薬物治療の適正化 薬の知識、57 (1) :1-13、2006.
- ・ 中村秀文、清水裕子：小児患者に対する倫理的配慮とインフォームド・アセント、GCPハンドブック 医薬品の臨床試験の実施の基準 第3版、じほう pp79-90、2005年7月.

### 2. 学会発表等

- ・ Hidefumi Nakamura: The development of a clinical research network for medicines for children in Japan. EFGCP Annual Conference. Brussels 2005.1.26.
- ・ Hidefumi Nakamura: The International Scene. The Japanese experience. Pediatric Clinical Pharmacology –Challenges & Opportunities. 2nd Canadian Therapeutics Congress. Vancouver, 2005.4.14.
- ・ 中村秀文：海外における取り組みの現状、第108回日本小児科学会学術集会シンポジウム「小児医薬品のオフラベル問題 - 現状と解決への道」東京、2005年4月23日.
- ・ 中村秀文：研究結果を臨床応用するために - 適切な臨床試験の重要性について - 第40回日本小児腎臓病学会学術集会ワークショップ「病巣感染と小児腎疾患」、仙台、2005年5月12日.
- ・ 中村秀文：小児薬物療法の問題点と解決の方策、製薬協・医薬品評価委員会 第30回PMS部会総会、東京、2005年5月20日.
- ・ 中村秀文：こどもの治験と臨床試験 - 適応外使用の解決と小児医療の改善のために - 第106回熊本小児科学会特別講演、熊本、2005年6月12日.
- ・ Hidefumi Nakamura: The Development of a Clinical Research Framework for Children's Medicines in Japan. 41st Drug Information Association Annual Meeting. Washington DC, 2005.6.29.
- ・ 中村秀文：小児薬物療法の現状と将来展望、第24回

城南地区薬剤師セミナー特別講演、東京、2005年7月9日.

- ・ 中村秀文：適応外使用解決、小児治験・安全性情報収集の推進と非臨床試験、第45回日本先天異常学会学術集会シンポジウム3「小児医薬品開発のための安全性評価」、東京、2005年7月16日.
- ・ 中村秀文：小児の未承認薬・適応外使用問題解決の進捗状況と問題点 - 分科会の取り組みと具体的事例を踏まえて、第32回日本小児臨床薬理学会・ランチョンセミナー2、東京、2005年10月22日.
- ・ 中村秀文：小児薬物療法改善に向けての具体的な方向性と活動方針、厚生労働科学研究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「小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性、安全性情報の収集とそれらの情報に基づくリスク評価・管理手法に関する研究 (H16- 医薬 -001)」(主任研究者：松田一郎) 普及啓発事業「小児薬物療法の新たな展開をもとめて」I. 小児薬物療法の充実に向け関係者の密接な連携を目指して、2005年12月9日.
- ・ 中村秀文：クエン酸フェンタニル - 治験開始後の状況と問題点を中心に - 厚生労働科学研究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「小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性、安全性情報の収集とそれらの情報に基づくリスク評価・管理手法に関する研究 (H16- 医薬 -001)」(主任研究者：松田一郎) 普及啓発事業「小児薬物療法の新たな展開をもとめて」II. 医師主導治験への取り組み、これまでの進展と企業側の対応、東京、2005年12月9日.

小児薬物療法根拠情報収集事業用プライオリティリスト

学会名:

要望医薬品	要望内容の概要 (効能・剤形等)	要望年齢	学会内 優先順 位	カテゴリー分類		海外承認(当該効能) △:他の年齢で適応あり					備考	
				医薬品の種類	優先度の根拠	米	英	独	仏	他		
			1									
			2									
			3									
			4									
			5									
サンプル	〇〇の効能追加 →	新生児を含む小 児 →	(例)	2)-(ア)- ② →	(ア)-① (イ)-② (ウ)-② ←	○	○	×	△		Nelsonに第一選択薬として記載されるなど、世界的標準薬である。国内の使用実態についての公表論文は、症例報告程度。現在の剤形の適応拡大も必要だが、新規に静注製剤が必要	

海外承認(要望している効能)があれば、「○」印を記入してください。対象年齢等が違う場合等、追加情報は右の備考欄に記載ください。不明の場合は「不明」と明記ください。

別添1の「(1)本事業で対象とする医薬品の類型」より選出してください。

別添1の「(2)対象医薬品の優先度決定の基準」より選出し、「(イ)-③」については「備考欄」に具体的な内容を記入してください。

日本の添付文書にどのような記載の追加が必要と考えるかを記載ください。

新規剤形の必要性、エビデンスのレベル、国内の使用実態調査の内容など、できるだけ具体的に記載ください。特に、米・英・独・仏での承認がない場合は、充分な根拠があることを示す必要があり、単に論文ありや、代表的教科書に記載あり、等と書いても情報に乏しく意味がありません。

未承認薬プライオリティリスト

学会名: \_\_\_\_\_

成分名	効能・効果	学会内 優先順位	適応疾病の 重篤性	医療上の 有用性	海外承認(当該効能)状況				備考(現状等)
					米	英	独	他	

		1								
		2								
		3								

注) 必要と考えられる医薬品は可能な限り網羅してください

別添2「未承認薬使用問題  
検討会議検討対象の選定  
基準」に則り、根拠を含めて  
記載ください。

海外承認(当該効能)があれば、「○」印を記入してください。不明の場合には「不明」、承認されていない場合には「×」を記入ください

国内での個人輸入の現況、これまで開発がなされなかった背景、等、本成分の重要性を示唆する追加情報を記載ください。

## 院内製剤の現状調査からの報告・超希少難病治療薬の問題点と課題

分担研究者 遠藤 文夫 熊本大学小児科

**研究要旨** 小児の薬物療法においては、時に試薬、輸入薬品が使用される場合がある。また、新生児医療など医薬品の安全性の確立が困難な領域、先天代謝異常症など疾患の種類は多いが非常にまれで治療困難な領域もある。試薬、院内製剤や輸入薬品の使用状況、超希少難病の治療状況を把握することは小児薬物療法の適正化へ向けての問題点を検討する場合のモデルになるものと思われる。そこで試薬及び院内製剤の現状調査を行い、超希少難病治療薬の問題点と課題を検討するため、専門分野小児科医師によるワークショップの開催、および各分科会へのアンケート調査を実施した。小児の超希少疾患と治療薬の問題点と課題として患者数が極端に少なく、治験の実施は困難あるいは事実上不能の場合もある。対応するメーカーが存在しない場合が多いことより、従来とは異なる考え方が必要である。小児期超希少疾患治療薬(ウルトラオフアン概念)の認知、対策案作成とその具体化のための行動案、小児期希少疾患治療薬の登録制度、使用している医師による連絡会議開催等が必要と思われる。治療対象患者の会・あるいは家族会やメーカーとの連携、行政への働きかけも必要である。特に小児期希少疾患治療薬の登録制度は有用と思われる。医師連絡会議により登録センターを設置し、そこに小児期希少疾患治療薬(輸入薬、試薬、院内製剤)の使用を登録する。そのことにより、患者数が少なくても、双方向性の情報提供、副作用などの緊急情報の提供が行われ、均一で質の高い治療体制が整うものと思われる。維持経費については、患者会との連携、メーカー、行政の支援が不可欠と考えられる。

### 共同研究者

奥山 虎之	国立成育医療センター
窪田 満	北海道大学小児科
長谷川奉延	慶應義塾大学小児科
新宅 治夫	大阪市立大学小児科
鬼形 和道	群馬大学小児科
大浦 敏博	東北大学小児科
清水 教一	東邦大学小児科
高柳 正樹	千葉県こども病院
三淵 浩	熊本大学小児科

### はじめに

小児薬物療法の適正化へ向けて松田班は小児オフラベル薬使用の解決、小児治験の推進のためにカテゴリー分け、市場にある治療薬の適応拡大、小児治験の体制整備(製薬会社に対するインセンティブの考慮、医師主導型治験の推進)を行ってきた。さらに希少疾患治療薬の現状調査と今後の対策、試薬、院内製剤の実態調査と対策、個人輸入医薬品の調査と対策も課題としている。その中で我々は院内製剤の現状調査を行い、超希少難

病治療薬の問題点と課題を検討し報告する。

### A. 研究目的

松田班の研究成果を発展させるために更に具体的な提言をとりまとめる

### B. 研究方法

#### 1. 院内製剤使用の実態の具体的状況の調査

そのため院内製剤を使用している専門分野小児科医師に研究協力者としての研究への参加をお願いしワークショップを開催した(平成17年12月8日)

#### 2. メーカー側の対応の予備調査

上記ワークショップにオフアンドラッグの開発に関与した経験のある中小メーカー8社に参加していただき意見を交換した。

#### 3. 各分科会へのアンケート調査を実施した。

### C. 結果

以下の研究協力者に専門家、臨床現場の立場からの発表があった。

#### 1. 小児超希少疾患治療薬の開発状況—リソゾーム病を例

にして

国立成育医療センター 奥山虎之 先生

超希少疾患の概念を確立する必要がある。超希少疾患の治療薬を専門的に検討する会議あるいは枠組みを設立する。すでに海外での治験が終了した薬剤については、海外治験のデータで審査・承認し、市販後の副作用調査を徹底する。国内で、超希少疾患の開発が行えるような支援策を充実させる(利益の上がり)にくい薬の開発支援)。多施設合同世界同時治験に日本が参加できるような体制を整備する。世界同時治験に参加できる環境整備としては製薬企業に対して 治験のコストを削減し利益がでるような体制にする。医療機関に対して治験の簡素化、治験担当医師のステータスの向上を図り、海外との窓口を明確にする。

## 2. 試薬・院内製剤の使用状況

「高アンモニア血症そのほかの院内製剤」

千葉県こども病院 高柳正樹 先生

安息香酸ナトリウム、L-シトルリン、ジクロロ酢酸ナトリウム、ヒスチジン銅皮下注製剤、セレン製剤、中心静脈栄養用リン製剤、塩化亜鉛製剤、耳鼻科用収斂剤、バルブロン酸座薬製剤の実際の院内製剤の作成について報告があった。

「フェニル酢酸ナトリウムを中心とした院内製剤」

北海道大学医学部小児科 窪田満 先生

フェニル酢酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、注射薬、錠剤、カプセル剤作成の状況の報告があった。

「フェニルケトン代謝障害の治療薬」

大阪市立大学小児科 新宅治夫 先生

Tetrahydrobiopterin (BH4) 欠損症の治療薬として、5-hydroxy tryptophan の製造と保険収載が必要である(対象患者は約 20 人程度)。BH4 反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損症の治療薬としてピオブテン (BH4) の適応拡大が必要である(対象患者は約 100 人程度)。

「銅代謝障害の治療薬の開発と現状」

東邦大学医学部小児科 清水教一 先生

塩酸トリエンチン(メタライト) 開発の経緯報告、Wilson 病に対する酢酸亜鉛の治験について、Menkes 病に対するヒスチジン銅による治療。Wilson 病に対する Tetrathiomolybdate (TTM) の承認の必要性について報告があった。

「内分泌疾患の院内製剤」

群馬大学医学部小児科 鬼形和道 先生

内分泌疾患の院内製剤について報告があった。

## 3. 分科会における取り組み

「日本先天代謝異常学会のとりくみ」

東北大学小児科 大浦敏博 先生

小児薬物療法根拠収集事業としてピオブテン、アルギン、エルカルチン、ピオチン、フラジールにつて、適応外使用の可能性、根拠について説明があった。欧米で承認されているが国内では未承認である薬剤として Proglucem (ジアブキサイド)、Laronidase (Aldurazyme)、Galsulfase (Nagalzyme)、Buphenyl (フェニル酪酸ナトリウム)、Orfadin (NTBC)、Cystadane (ベタイン)、Cytagon (システアミン)、Carnitor (レボカルニチン静注用)、Carbaglu (N-carbamoyl-L-glutamic acid) について報告があった。また、現在欧米で治験中の薬剤でわが国でも必須の薬剤としてはムコ多糖症 2 型とボンベ病の酵素補充療法製剤があり、国内に代理店のない薬剤についての対応に問題が多いことが指摘された。

「日本小児内分泌学会の取り組み」

慶應義塾大学小児科 長谷川奉延 先生

クレチン症病型診断用のパークロレイト、ロダンカリの使用説明について学会員に周知した。また、試薬である中性リン酸塩を低リン血性ビタミン D 抵抗性クル病に、院内製剤としてテストステロン軟膏を矮小陰茎に使用していることが報告された。

## 4. 各分科会へ以下のアンケート調査を行った。

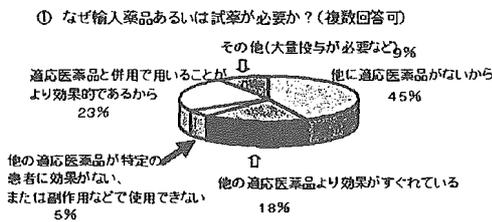
- 1) 23 の分科会の領域の疾患で個人輸入薬品及び試薬及び研究用薬品(医薬品の適応外使用はのぞく)を用いて治療されることがあるかの問いに対して 12 分科会から回答があった。

2) 回答一覧を表に示す。7分科会から24の薬品が1) ストップされた。

5. アンケートの結果を示す。

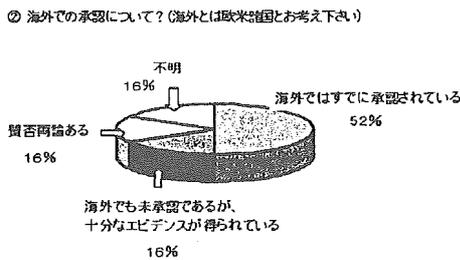
①なぜ輸入薬品、試薬及び研究用薬品が必要か(複数回答可)

- 他に適応医薬品がないから
- 他の適応医薬品より効果がすぐれている
- 他の適応医薬品が特定の患者に効果がない、または副作用などで使用できない
- 適応医薬品と併用で用いることがより効果的であるから
- 試験的に使用している
- 患者の希望のため
- その他( )



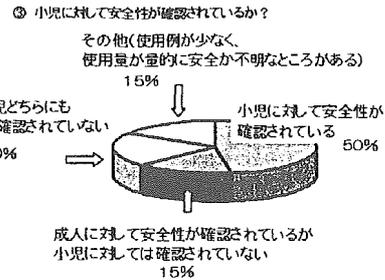
②エビデンスについて？(海外とは欧米諸国とお考え下さい)

- 海外ではすでに承認されている
- 海外でも未承認であるが、十分なエビデンスが得られている
- 賛否両論ある
- 不明
- その他( )



③安全性について？(安全性の定義が困難ですが、海外の規制当局からの情報、文献などを考慮して、貴分科会の一般的な認識として判断して下さい)

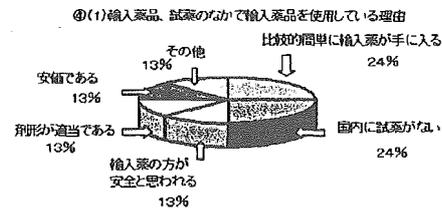
- 小児に対して安全性が確認されている
- 成人に対して安全性が確認されているが小児に対しては確認されていない
- 成人、小児どちらにも安全性は確認されていない
- その他( )



④輸入薬品、試薬の使い分けについて？

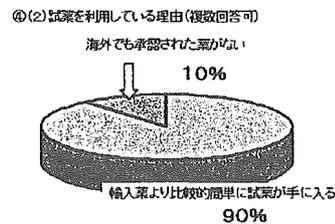
(1) 輸入薬品の場合(複数回答可)

- 比較的簡単に輸入薬が手に入る
- 国内に試薬がない
- 輸入薬の方が安全と思われる
- 剤形が適当である
- 安価である
- その他( )



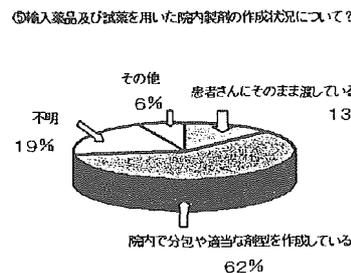
(2) 試薬の場合(複数回答可)

- 輸入薬より比較的簡単に試薬が手に入る
- 海外でも承認された薬がない
- 試薬の方が安全と思われる
- 剤形が適当である
- 安価である
- その他( )

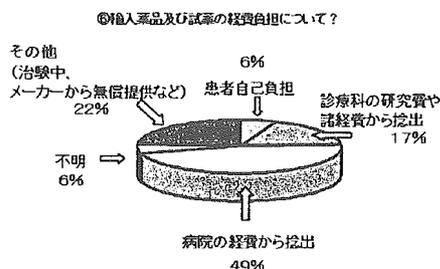


⑤輸入薬品及び試薬を用いた院内製剤の作成状況について？(各病院で異なると思いますが、二次アンケートの参考に致したいと思いますので、一般的な状況をお答え下さい)

- 患者にそのまま渡している
- 院内で分包や適当な剤型を作成している
- 不明
- その他( )



- ⑥輸入薬品及び試薬の経費負担について？(各病院で異なると思いますが、二次アンケートの参考に致したいと思いますので、一般的な状況をお答え下さい)
- 1、患者自己負担 2、診療科の研究費や諸経費から捻出 3、病院の経費から捻出 4、不明 5、その他( )



- ⑦輸入薬品及び試薬を使用するにあたっての問題点があればお書き下さい。

- ・副作用発生時に保障がない
- ・味が悪い、飲みにくい
- ・併用薬、混合薬のデータがほとんどない
- ・保存時の安全性、有効性のデータが乏しい
- ・さらに安全性の検討が必要
- ・薬剤部の協力が得にくい時がある
- ・各施設間の格差が大きい
- ・副作用情報が少ない、緊急情報がない
- ・対応するメーカーが存在しないことが多い
- ・経費負担があいまいである

#### D. 考察

小児の薬物療法においては、実際に試薬、輸入薬品が時に使用される場合がある。また、新生児医療など医薬品の安全性の確立が困難な領域、先天代謝異常症など疾患の種類は多いが、非常にまれで治療困難な領域もある。院内製剤や輸入薬品の使用状況、超希少難病の治療状況を把握することは小児薬物療法の適正化へ向けての問題点を検討する場合のモデルになるものと思われる。

今回のアンケート調査では7分科会から24の薬品がリストアップされたが、重複もあり20薬品(輸入薬7品目、試薬13品目)となった。分科会別の特徴としては、未熟児新生児学会と先天代謝異常学会が多くの薬品リストが出された。未熟児新生児領域は多分野にわたる薬剤が多く、先天代謝異常症の新生児発症例に対する治療薬も含まれるため、先天代謝異常学会と共通する部分もあった。

先天代謝異常学会のリストでは希少疾患が多く、また、生涯飲み続ける必要が高い薬品であることが特徴である。その他の分科会からは検査に用いる特殊な薬品や、幅広く多くの症例で使用されているが試薬であるリン酸などもリストアップされた。アンケートの内容を整理すると、輸入薬品、試薬の安全性は必ずしも十分ではないようであるが必要性は非常に高いことが明らかになった。また、試薬が簡単に手に入る場合もあり、その場合は試薬を用いている例が多い。輸入薬はメーカーなどの協力があれば購入しやすく、安全性は試薬よりすぐれているといった認識が高いと思われた。院内製剤の作成については、62%が院内で適当な製剤や分包にされていた。経費負担については、診療科の研究費や諸経費から捻出が17%、病院の経費から捻出が49%であった。ワークショップからの報告では、具体的な院内製剤作成方法が報告されたが、注射薬の作成方法には施設によって多少違いがみられる。いずれも、経費や労力は診療科および病院の負担であり、維持継続していくには問題が大きい。また、製剤の品質にも違いが生じる可能性が高い。自由記載の欄においても、副作用発生時の保障、情報提供体制、安全性についてのさらなる情報提供、服用しやすさの問題、薬剤部の協力の問題、各施設間の格差の問題、対応するメーカーが存在しないことが多い点、経費負担の問題が指摘された。

#### E. 結語

アンケート調査とワークショップ報告からの意見をとりまとめると、小児の超希少疾患と治療薬の問題点と課題として患者数が極端に少なく、治験の実施は困難あるいは事実上不能の場合もある。対応するメーカーが存在しない場合が多いことより、従来とは異なる考え方が必要である。

そこで、松田班での対策案の提示として、小児期超希少疾患治療薬(ウルトラオーファン概念)の認知、対策案作成とその具体化のための行動案、小児期希少疾患治療薬の登録制度、使用している医師による連絡会議開催を提唱したい。治療対象患者の会あるいは家族会やメーカーとの連携、行政への働きかけも必要である。特に小児期希少疾患治療薬の登録制度は有用と思われる。医師連絡会議により登録センターを設置し、そこに小児期希少疾患治療薬(輸入薬、試薬、院内製剤)の使用を登録する。そのことにより、患者数が少なくても、双方向

性の情報提供、副作用などの緊急情報の提供が行われ、均一で質の高い治療体制が整うものと思われる。維持経

費については、患者会との連携、メーカー、行政の支援が不可欠と考えられた。

学会	薬品・試薬名		対象疾患名	関連企業名
未熟児新生児学会	カフェイン製剤	輸入	未熟児無呼吸発作	エビス日興製販、純正薬品、中北薬品
	静注用ロラゼパム	輸入	新生児痙攣、痙攣重積	東和薬品、武田薬品、ワイズ、Gate. Teve.ノーベルファーマ
	亜鉛、酢酸亜鉛	試薬	ウイルソン病	大塚
	塩化レボカルチン	輸入	プロヒオン酸血症、メチルマロン酸血症	シェリングブラウ
	ジアゾキサイド	輸入	高インスリン性低血糖症	東京化成工業
	ジクロロ酢酸ナトリウム	試薬	高乳酸血症	ノバルティスファーマ
	フェニル酢酸ナトリウム	輸入	高アンモニア血症	シグマ
	硫酸銅	試薬	メンケス	
小児循環器学会	なし			
小児神経学会	ジクロロ酢酸ナトリウム	試薬	ミトコンドリア脳筋症	東京化成工業
	静注用レボカルチン	輸入	カルニチン欠損症	シグマタウ
小児血液学会				
小児アレルギー学会	メサコリン	試薬	気管支喘息検査用	
	ヒスタミン	試薬	気管支喘息検査用	
	カプサイシン	試薬	気管支喘息検査用	
日本先天代謝異常学会	安息香酸ナトリウム	試薬	高アンモニア血症	和光純薬
	チアミン塩酸塩	試薬	PDH 異常症	和光純薬
	ジアゾキサイド	輸入	高インスリン性低血糖症	シェリングブラウ
	ジクロロ酢酸ナトリウム	試薬	高乳酸血症	東京化成工業
	無水ベタイン	試薬	ホモシスチン尿症	
	ピオチン	試薬	HCS 欠損症	DSM ニュートリションジャパン
	コハク酸ナトリウム	試薬	ミトコンドリア異常症	ナカライ
	システアミン	試薬	シスチン蓄積症	東京化成工業
小児腎臓病学会	システアミン	試薬	シスチン蓄積症	Mylan
小児内分泌学会	中性リン酸塩	試薬	低リン血症	BAYER
小児感染症学会				
小児呼吸器疾患学会	クロロキン		特発性間質性肺炎	
小児栄養消火器肝臓学会				
小児心身医学会	なし			
小児臨床薬理学会				
小児遺伝医学会	なし			
小児精神神経学会				
外来小児科学会	なし			
小児東洋医学会	なし			
小児運動スポーツ研究会				
小児救急学会				
小児リウマチ研究会				
日本小児がん学会				
小児歯科学会				
小児麻酔学会				

## 新生児臨床試験のインフラ形成—新生児臨床研究ネットワークとその取組み—

分担研究者 藤村 正哲 大阪府立母子保健総合医療センター、病院長

**研究要旨** 「新生児臨床研究ネットワーク」は、わが国の代表的な新生児集中治療医療機関 30 箇所以上の参加を得て、具体的臨床研究課題を設定して臨床研究を推進している。本研究では、その過程において生起する諸問題を調査・解析することにより、望ましい多施設ランダム化比較試験を遂行するための諸条件をまとめ、同時にその組織形成と強化を図る。

### 共同研究者

平野 慎也 大阪府立母子保健総合医療センター、臨床試験支援室長

### A. 研究の背景と目的

#### 1) 新生児医療とランダム化比較試験

わが国の新生児医療は多くの新生児医療従事者の献身的な努力と、人工肺サーファクタントをはじめとする薬物や人工呼吸療法の進歩と相まって、目覚ましく発展してきた。しかし一方、これらの実績は国外ではその成果が十分認識、評価されていないという現実がある。最近の各地域における周産期センターの充実および医療レベルの高さは誰もが認めるところであるが、国際的に認知されるような組織的な臨床研究がされてこなかった。1990年代から急速な医療の質の評価に対する社会的な関心がおこり「根拠に基づく医療 Evidence-Based Medicine:EBM」に目が向けられるようになっても、わが国の新生児医療には世界に認められるEBMを確立するためのインフラがなかった。そこで、新生児医療の場においてもEBMを確立するための医師主導の自主的な臨床試験組織の設立と運営が求められるようになってきたのである。このような背景の下、新生児集中治療の専門医療機関群によって多施設臨床試験組織—新生児臨床研究ネットワーク Neonatal Research Network:NRNを構築した。

#### 2) 新生児臨床研究ネットワーク

新生児臨床研究ネットワークは新生児臨床研究を全国的に遂行するネットワークである。「根拠に基づく医療

(Evidence based medicine: EBM)」を確立するため、ランダム化比較試験 (Randomized Controlled Trial: RCT) はそのエビデンスレベルの強さで重要な位置を占めている (表参照)。新生児臨床研究ネットワークでは新生児医学上の重要課題について、ランダム化比較試験 (RCT) を自主的に運営、推進し、結果を世界に発信し、広く実践できるようにしようというものである。

研究課題としては、新生児集中治療医学の目的である「疾病新生児の救命と予後改善」のために、直接回答を提出できるようなインパクトの強いものに取り組み、更に試験実施の過程で生じてくる諸問題自体を研究課題とし、積極的にその根本的な解決にむかって取り組み、臨床研究の方法論の確立とともに、ネットワークの質、ひいては臨床試験の質を高めていくことを目的とするものである。よりすぐれた試験としていくためには研究計画、実施方法、結果解析など、多施設臨床試験を実施するためのたゆまぬ改善が不可欠である。試験組織の構成、臨床試験機関のリクルート、研究計画の立案のための予備研究のあり方、研究計画書の立案、試験のクオリティーマネージメント、クオリティコントロールの方法、エンドポイントとして不可欠の発達予後評価方法の確立、研究財政、小児臨床試験の倫理面のあり方、試験機関の特徴と試験機関の遂行効率などについて直実に経験と評価を蓄積することであると考えている。

表. 治療 / 予防 / 病因 / 害についてのエビデンスのレベル

Ia	複数のランダム化比較試験 (RCT) のメタアナリシス.
Ib	少なくとも 1 つの, ランダム化比較試験 (RCT).
IIa	少なくとも 1 つの, よくデザインされた非ランダム化比較試験.
IIb	少なくとも 1 つの, 他のタイプのよくデザインされた準実験的研究.
III	比較研究や相関研究, ケースコントロール研究など, よくデザインされた観察的研究.
IV	専門委員会の報告や意見, あるいは権威者の臨床経験.

### 3) 新生児臨床研究ネットワークの意義

1. 新生児集中治療施設の医療内容は臨床課題に対して共通の部分が多い。
2. 新生児集中治療が普及しつつあるなかで、科学的根拠の明らかな治療の確立が求められている。
3. 臨床研究成果を臨床医学へ迅速に適用させる方法としての全国展開が可能である
4. 参加施設における臨床医学実践の意識の向上が期待できる
5. 参加施設における現状の問題点の把握・比較と、施設間における意見交換の充実が期待できる
6. 総合周産期母子医療センターの参加により、それら施設では臨床新生児医学発展の牽引車として育成できる。
- 4) 新生児臨床医学研究のための方法論の確立

新生児臨床医学研究のための方法論の確立については、具体的な研究テーマとして既に下記のテーマで検討を進めてきた。

- ① 新生児臨床試験のあり方に関する研究
- ② 新生児を対象としたランダム化比較試験の正しい構築に関する文献的研究
- ③ インターネットを活用した新生児臨床試験のあり方に関する研究
- ④ 新生児臨床試験におけるコーディネーションの方法に関する研究
- ⑤ 新生児臨床試験における説明と同意のあり方、および

被検者のコンプライアンスに関する研究

- ⑥ 新生児ランダム化試験におけるプラセボのあり方に関する研究
  - ⑦ 新生児臨床試験における診療当事者のコンプライアンスに関する研究
  - ⑧ 地域周産期医療センターにおける新生児臨床試験実施の問題点に関する研究
- 各論として
- ⑨ 新生児臨床試験における症例調査票の設計方法論に関する研究
  - ⑩ 新生児臨床研究ネットワークの基礎データベース構築に関する研究
  - ⑪ 新生児臨床試験におけるクオリティコントロール、クオリティアシュアランスに関する研究
  - ⑫ 新生児臨床試験におけるエンドポイントとしての長期予後評価の方法に関する研究
- などについて検討を進め、2005 年には新生児ランダム化比較試験ガイダンスとしてまとめた。

## B. 研究方法

### 1) 研究組織

新生児臨床研究ネットワーク (NRN) の構成を簡単に述べる。厚生労働科学研究の枠組みで、新生児医学の有識者による研究諮問委員会による助言のもと、分担研究者を責任者とする NRN 運営委員会がある。そして NRN 運営委員会と研究課題別の施設代表者会議およびプロトコル委員会によって運営されている。NRN 運営委員会の主な構成委員は、責任者である分担研究者の他、各臨床研究の課題統括者、インターネットによる登録の管理や有害事象をモニターするデータモニタリング安全委員、多施設での臨床試験の円滑な遂行にかんして監視するネットワークコーディネーター、各データの統計解析に関わるデータベース委員によって構成されている。

(新生児臨床研究ネットワーク;組織図)

研究諮問委員会 (新生児医学の有識者等)

↓ 助言

NRN 運営委員会 (責任者: 厚生科学研究班の  
分担研究者)

- ・ 分担研究者
- ・ データモニタリング安全委員
- ・ データベース委員
- ・ ネットワークコーディネーター

↓↓↓

課題1 プロトコル委員会 課題統括者  
施設代表者会議

課題2 プロトコル委員会 課題統括者  
施設代表者会議

課題3 プロトコル委員会 課題統括者  
施設代表者会議

## 2) 臨床試験支援システム

NRN での特筆すべき新しい試みのひとつは、臨床試験を実施するツールとしての、インターネット上に構築された症例登録・割付けシステムを中心とする臨床試験支援システム(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。一般に臨床試験における「データセンター」とは、臨床試験実施施設から独立し、多施設共同臨床試験の支援を行う中央組織をいい、多施設共同臨床試験において必須のものと考えられ、具体的には、データマネージャー、コーディネーター、生物統計家などを擁し、試験計画書(プロトコル)の作成支援、症例登録・割付け、症例報告書などのデータ管理、統計解析などの支援を行うものである。仮想データセンターの利点は、低コストで構築が可能であることもさることながら、その構成上作業の電子化を根幹としているため、24時間ノンストップ、無人、迅速性、正確性、効率性を特徴とする点にある。質の高いエビデンスを提供する臨床試験を迅速に数多く実行し臨床医学に寄与するためには、仮想データセンターで検証された情報通信技術をその運用に用いることは必然の要請である。

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、あるいは研究者と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、NRN のシステムは症例登録・割付けのほか、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ー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。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ている。

## 3) 研究課題

NRN の最初の課題は、“超低出生体重児の脳室内出血と動脈管開存症の発症予防に関する研究”(脳室内出血予防班)とした多施設共同無作為割り付け二重盲検比較試験である。このテーマを研究課題とした理由は、超低出生体重児の生命予後、発達予後の改善が期待できるということはもちろんであるが、インドメタシンという薬が必ずしも非常に安全な薬というわけではなく、従って有害事象のモニタリングやその評価が非常に重要になるという点、また、症例数を迅速に集積するために大規模な多施設共同研究が必要なこと、あわせて、無作為化、二重盲検を必要とする上に、プラセボを用いるという、いわば臨床研究のフルコースが盛り込まれ非常にチャレンジングな課題であるということである。試験は静注用インドメタシンの少量早期投与を生後6時間以内に予防的に投与開始することによって、超低出生体重児の重症脳室内出血の減少、動脈管開存症の予防、そして1歳半、3歳で発達予後エンドポイントとしたものである。この研究に関連する研究状況としては、同一テーマで大規模な比較試験が外国で二つ実施されていたが NRN のこの研究ではインドメタシンの有害事象(副作用)を考慮し、それを軽

減する方法として低用量持続静脈投与法を採用し、新しい試みとして実施した。

第2弾は、超低出生体重児への超早期授乳の効果に関するもので、2000年11月から10施設の参加で開始され、生後24時間未満に母乳投与を開始する超早期授乳を介入方法として、児の死亡率や、壊死性腸炎、重症感染、慢性肺疾患などの罹患率の減少と、発達予後の改善をエンドポイントとしたものである。この課題においても電子化臨床試験支援システムを利用し、非常に有効であった。

#### 4) 脳室内出血予防班の経過と結果

最初の課題である“超低出生体重児の脳室内出血と動脈管開存症の発症予防に関する研究”の経過と結果について報告する。1999年11月から2003年8月の間で、864例が症例登録され、718例が選択基準を満たし、除外、試験参加の呼びかけをしなかった症例を除き同意のえられた469例がエントリーされ、インドメタシン群に235例、プラセボ群に234例が割付けられた。ここでは施設、在胎期間、性別、出生場所、アプガースコア1分を割付けの際の層別化因子として用い、電子化臨床試験支援システムの活用により非常に効率良く割付けられていた。

結果、両群の在胎期間、出生体重、性別、出生場所、アプガースコア1分、5分、初産、胎児数、分娩様式、分娩前ステロイド投与の周産期因子に差はなく、-1.5SD未満のIUGR、RDS、気胸、日齢0-6のサーファクタント投与、日齢0-6のフェノバルビタール投与においても差はなかった。

主要評価項目である日齢7未満の脳室内出血3度・4度ならびに日齢6の動脈管開存症の結果は、重症脳室内出血はインドメタシン群で16例、プラセボ群で32例で、調整オッズ比は0.37(95%信頼区間は0.18-0.77)と、インドメタシン群において有意に重症脳室内出血を減少させた。

また動脈管開存症においてもインドメタシン群で42例、プラセボ群93例とその発症率は有意に減少した。両群での有害事象の発生には差は見られていない。

現在、1歳6ヶ月、3歳時の発達予後についてはデータを集積中であるが、我が国の新生児医療領域で初

めて実施した大規模な多施設臨床比較試験を成功裡に終了することができた。

### C. 結論

EBMを実践するためのエビデンスの確立のため新生児集中治療の専門医療機関群によって多施設臨床試験組織-新生児臨床研究ネットワーク Neonatal Research Network:NRNを構築した。

電子化臨床試験支援システムを用い、最初の課題である“超低出生体重児の脳室内出血と動脈管開存症の発症予防に関する研究”は初めて実施した大規模でかつチャレンジングな多施設臨床比較試験であるが成功裡に終了することができた。

今後も新生児領域に限らず臨床試験のためのこのインフラストラクチャーを利用し、絶えず結果をフィードバックしつつ組織ならびに臨床試験の質を改善し、さらなるエビデンスの確立に向けて多くの臨床研究の実施が望まれる。

### 論文

1. 藤村正哲、平野慎也、青谷裕文.小児科・小児外科領域における臨床試験— Neonatal Research Network. 小児外科 2004;36:878-885.
2. 中西範幸、平野慎也、青谷裕文、楠田聡、藤村正哲. CONSORT 声明に基づく新生児を対象としたランダム化比較試験の文献的考察. 日本医事新報第 4154号 2003
3. 青谷裕文、藤村正哲、平野慎也. インターネットを利用した多施設共同臨床支援システム ;Neonatal Research Network における運用経験. 日本臨床薬理学会雑誌 2002;15:111-115.
4. 平野慎也, 青谷裕文、藤村正哲. 新生児多施設比較試験における説明と同意取得. 日本臨床薬理学会雑誌 2002;15:116-118.
5. 市橋 寛、藤村正哲、野渡正彦他. NRN 多施設共同試験、超低出生体重児の超早期授乳に関する研究— 極低出生体重児における身体発育と予後について—. 日本新生児学会雑誌 2002;38:513-519.
6. 藤村正哲、平野慎也、青谷裕文、中西範幸、楠田聡、及び比較試験参加施設 NICU 代表 (厚生科学研究 ; 超低出生体重児の後障害なき救命に関する研

究班) . インドメタシン低用量早期予防投与による超低出生体重児脳室内出血の発症予防を目的とした多施設比較盲検試験の経過 . 日本小児臨床薬理学会雑誌 2001;14:35-42.

#### 学会発表

① Masanori Fujimura, Shinya Hirano, Satoshi Kusuda, Hirofumi Aotani, Noriyuki Nakanishi.: Randomized Controlled Trial for the Prevention of Intraventricular Hemorrhage by Indomethacin in Japanese Extremely Low Birth Weight Infants. 2005 Pediatric Academic Societies' 2005 Annual Meeting. Washington, D.C. May 16,

② 平野慎也、藤村正哲、楠田 聡、青谷裕文、新生児臨床研究ネットワーク. 超低出生体重児の脳室内出血および動脈管開存症の発症予防(ランダム化比較試験). 第41回新生児周産期医学会 .2005.7

③ 平野慎也、藤村正哲、楠田 聡、青谷裕文、中西範幸、新生児臨床研究ネットワーク. 超低出生体重児の重症脳室内出血と周産期因子. 第50回未熟児新生児学会 . 2005.12

## 添付文書における小児等への投与に関する記載内容の改訂状況

分担研究者 森田 修之 広島国際大学薬学部 教授

**研究要旨** 小児等には適応外であるが日常診療において小児等に多用されている医薬品については、小児薬物療法の安全を確保するためにも、添付文書に小児等への投与に関する的確な情報が迅速に追加・改訂されていく必要がある。

今回著者は、1997～1998年に実施した小児処方実態調査の時点では小児等には適応外であった内服薬547品目、注射薬312品目について、添付文書における小児等への投与に関する記載内容が、7年後の現在(2006年1月)までに如何に変化してきているかを調査した。

この間に小児等に対する効能・効果を取得した医薬品は、内服薬で2成分・2品目(0.4%)、注射薬で11成分・19品目(6.1%)にすぎず、その多くは抗悪性腫瘍剤であった。現在でも小児等には適応外であるが小児等への投与に関する記載が追加・改訂されていた医薬品は、内服薬110品目(20.1%)、注射薬81品目(26.0%)であったが、その内、内服薬、注射薬のそれぞれ41品目(7.5%)、18品目(5.8%)は「小児等への安全性は確立していない」に関する記述のみの軽微な追加・改訂であった。長年に亘り小児等に使用されているにも拘らず、小児等に関する記載が一切ない添付文書や7年間未改訂の添付文書が、内服薬で435品目(79.5%)、注射薬で212品目(67.9%)も存在した。

製薬企業には、特定使用成績調査・製造販売後臨床試験・文献調査等を積極的に行うことによって、小児等に関する多くの臨床データを収集・解析し、得られた有効性・安全性の情報を延滞なく添付文書に反映させていくことが求められる。

### 共同研究者

三宅 勝志 広島国際大学薬学部  
胡田 順子 広島国際大学薬学部  
田山 剛崇 広島国際大学薬学部  
胡田 正彦 県立広島病院薬剤部

の対象外など、多くの問題を抱えながらも、治療を優先して止むを得ず適応外使用しているのが現状である。したがって、小児薬物療法の安全を期すためには、小児等に適応外の医薬品であっても、その添付文書に小児等へ投与する際の注意すべき事項や、可能であれば、参考となる用法・用量等の適切な情報が随時追加・改訂されていく必要がある。

そこで今回、小児処方実態調査<sup>1)</sup>の時点では小児等には適応外であった内服薬及び注射薬について、添付文書における小児等への投与に関する記載内容が7年後の現在(2006年1月)までに如何に追加・改訂されているかの実態を調査した。また、小児等に対する記載が曖昧・不明瞭であるが故に、医師が使用の可否判断に困惑する添付文書も数多く存在することから、添付文書における「小児等への投与」の項の記載要領の見直について考察した。

### A. 目的

著者は先に、わが国における小児処方の実態調査を行い、日常診療において小児等(以下、小児等とは、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児をいう。)に使用されている医薬品のうち、小児等に対する用法・用量が承認されていない医薬品、いわゆる適応外(off-label)医薬品、が7～8割も使用されていることを明らかにした<sup>2)</sup>。また、添付文書において、小児等への使用に関する記載が皆無である医薬品が多く、一方で、記載されていてもその内容が極めて不明瞭であり整合性に欠けると考えられる医薬品も数多く存在することを報告した<sup>2)</sup>。

医師は、日常診療において、保険上の査定、有害事象が発生した場合の責任、医薬品副作用被害救済制度

### B. 方法

#### 1) 添付文書記載内容の調査対象医薬品

1997～98年に行った小児処方実態調査<sup>1)</sup>において、15歳未満の患児に処方された内服薬および注射薬の

内、小児等に適応外であったのは、内服薬 681 品目（処方された内服薬の 77.5%）、注射薬 508 品目（処方された注射薬の 66.4%）であった<sup>2)</sup>。今回の添付文書記載内容調査の対象は、これらの当時は小児等には適応外であった医薬品の中から表 1 に示した薬効群に属する内服薬 547 品目（適応外内服薬の 80.3%）、注射薬 312 品目（適応外注射薬の 61.4%）とした。

多くの抗生物質製剤（薬効中分類 61）は小児等への適応が承認されているため調査対象外とした。その他、表 1 の脚注に示した薬効群の医薬品についても調査の対象から除外した。

## 2) 最新の医療用医薬品添付文書の収集

調査対象とした医薬品の最新の添付文書は、医薬品医療機器情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から検索し、平成 18 年 1 月の時点において掲載されていた PDF ファイルをダウンロードした。

## 3) 添付文書記載内容改訂履歴の検索

添付文書記載内容の改訂履歴は、株式会社 SAFE-DI の運営サイト (<http://www.safe-di.jp/>) より収集した。このサイトを利用することによって、医療用医薬品添付文書の改訂状況を 1996 年 12 月から遡って検索が可能であった。

## C. 結果

### 1) 調査対象薬効群に属する医薬品の 1997 年当時における小児等への承認状況（表 1）

小児等の効能・効果および用法・用量が承認されていた医薬品割合（%）を薬効群（中分類）で見ると、内服薬では、呼吸器官用薬（薬効中分類 13）の 59.6% が最高で、他はいずれも 20% 台以下であり、10% に満たない薬効群（末梢神経系用薬（12）、循環器官用薬（21）および血液・体液用薬（33））も存在しており、平均は 20.7% であった。一方、注射薬では、循環器官用薬（21）、血液・体液用薬（33）、腫瘍用薬（42）および化学療法剤（62）は 40% 台であったが、他の薬効群は低く、平均は 26.2% であった。

### 2) 小児等への投与に関する添付文書の改訂状況

表 2 に、小児等に適応外であった内服薬 547 品目および注射薬 312 品目（表 1）の小児等への投与に関する添付文書の改訂状況を示す。改訂状況を、

①小児等に対する効能・効果を取得

②小児等に対する使用上の注意事項の追加・改訂

③「小児等に対する安全性は確立していない」に関する記述のみの追加・改訂

④追加・改訂なし

に分類し、薬効中分類ごとに品目数を示した（表 2 の網掛け部分）。

内服薬では、①が 2 品目、②が 69 品目、③が 41 品目で、全体の 20.5% に何らかの改訂があった。また、注射薬では、①が 19 品目、②が 63 品目、③が 18 品目で、全体の 32.1% に何らかの改訂があった。ただし、③の改訂内容は、「小児等に対する安全性は確立していない」の記述を追加したもの、「小児等に対する安全性は確立していない」の記述に「使用経験がない」又は「使用経験が少ない」等の付記を追加あるいは改訂したもの、あるいは、表 3 に示した「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について（薬発第 607 号 平成 9 年 4 月 25 日）」における「小児等への投与」の項の新記載要領に基づいて年齢区分を表す語句を訂正したものである。

表 2 には、小児処方実態調査<sup>1)</sup>における処方頻度を  $\geq 100$  と  $<100$  に区分し、改訂状況の分類毎に該当する医薬品数も示している。小児等によく処方された医薬品（処方頻度  $\geq 100$ ）の割合を、添付文書に何らかの追加・改訂のあった医薬品及び追加・改訂がなかった医薬品について示しているが、内服薬では、それぞれ、27.7% 及び 27.8%、注射薬では、それぞれ、28.0% 及び 30.2% であり、処方頻度の大小と追加・改訂の有無との間に関連性は認められなかった。

### 3) 小児等に対する効能・効果を取得した医薬品

表 4 に、1997 年当時小児等には適応外であった医薬品のうち、現在迄に小児等に対する適応を取得した医薬品の効能・効果および取得年月を示す。小児適応を取得した医薬品は、内服薬で 2 成分 2 品目（0.4%）、注射薬で 11 成分 19 品目（6.1%）と極めて僅かであり、8 成分 12 品目は抗悪性腫瘍剤であった。

### 4) 小児等に対する使用上の注意事項を追加・改訂した医薬品とその内容

表 5 には、現在でも小児等には適応外であるが小児等への使用上の注意等を追加・改訂した医薬品と改

訂内容を示している。改訂内容の欄で、下線部は厚生労働省医薬安全局安全課長通知または安全課事務連絡に基づく改訂部分、斜体部は製薬企業による自主改訂部分である。

追加改訂内容は医薬品の特性により様々であるが、「慎重投与」、「重要な基本的注意」あるいは「小児等への投与」の項において、「小児等では〇〇〇の副作用が起りやすい」あるいは「小児等では〇〇〇の副作用が起りやすいので、慎重に投与すること」という記述を追加・改訂した医薬品が多く見られた。例えば、多くの解熱鎮痛消炎剤では「15歳未満の水痘、インフルエンザの患者に投与しないことを原則とするが、投与する場合には慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること」、また、精神神経用剤では「幼児、小児では錐体外路症状、特にジスキネジアが起りやすいので、慎重に投与すること」と追加記載されていた。

「小児等には慎重に投与すること」と追加記載された医薬品の中で、小児等への用法・用量に言及した(局)アスピリン、ジソペイン<sup>®</sup>錠、シンメトレル<sup>®</sup>錠、キシロカイン<sup>®</sup>ビスカス、濃厚プロチン<sup>®</sup>コデイン液、ドルミカム<sup>®</sup>注などがあり、注目に値する。

また、小児特別調査及び使用成績調査の小児患者(15歳未満)での個々の副作用について発現率を記載したものの(タナドバ<sup>®</sup>顆粒)、「小児等に対する安全性は確立していない(なお、再審査時の15歳未満の調査例数381例で副作用は認められなかった。)」という情報を追加したもの(セレキノン<sup>®</sup>錠)もあった。

一方「警告」が追加記載された医薬品(ドルミカム<sup>®</sup>注:新生児に対する急速静脈内投与)や「禁忌」が追加記載された医薬品(ディプリバン<sup>®</sup>注:小児(集中治療における人工呼吸中の鎮静)、ニューキノロン類:小児、(局)マレイン酸クロルフェニラミン:未熟児・新生児、シサプリド:生後3ヶ月以内の早産児)もあった。

また、(局)デヒドロコール酸注射液は、12歳以下の小児に対する「禁忌」が削除され、12歳以下の小児には「慎重投与」と改訂されていた。

## D. 考察

### I. 添付文書改訂状況について

今回の添付文書改訂状況調査の対象は、小児処方実

態調査<sup>1)</sup>の時点において小児等に適応外であるが多用されている薬効群の医薬品とした(表1)。

表2に示したように、小児等への使用上の注意事項等を追加・改訂した医薬品は、内服薬で20.5%、注射薬で32.1%であった。このうち、内服薬2品目(0.4%)、注射薬19品目(6.1%)は小児適応を取得したものである。

改訂状況③(C.結果の2)『「小児等に対する安全性は確立していない」に関する記述のみを追加・改訂した医薬品』に分類した医薬品(内服薬7.5%、注射薬5.8%)の改訂内容の例を以下に示すが、極めて軽微な追加・改訂である。

- ・(局)ヘパリンナトリウム注射液:「小児等への投与」の項に、「小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)」を追加(1998年7月)。
- ・セルベックス<sup>®</sup>細粒10%、カプセル50mg:「小児等への投与」の項で、「小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)」を「小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)」に変更(2000年11月)。
- ・注射用フサン<sup>®</sup>:「小児等への投与」の項で、「未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない」を「低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない」に変更(2001年11月)。

上記の(局)ヘパリンナトリウム注射液やセルベックス<sup>®</sup>に見られる追加・改訂は、確かに情報提供の一端ではあるが、小児等への投与に関する注意事項を実質的に追加改訂したものとは言い難い。

さらに、内服薬の79.5%、注射薬の67.9%は、小児等に関する記載が無いままであるか、あるいは、1997年当時の記載が何ら変更されていないものであった。

新薬の臨床試験においては一般に小児等の特殊患者群を対象としないことから、厚生労働省は製薬企業に対し、「再審査期間中の医薬品の取扱いについて」(医薬審第107号平成11年2月1日)を通知し、「(1)再審査期間中の医薬品については、必要に応じ、小児、高齢者等における有効性、安全性並びに適切な用法及び用量に関する情報を収集するための市販後調査計画を立案し、十分な調査を実施すること。(2)(1)により得られた調査結果等を基に、延滞なく当該患者群に対する使用上の注意

等の記載の充実を図るとともに、必要に応じ用法及び用量の承認事項一部変更承認申請を行うこと。」と指導している。しかし、この通知が有効に機能しているとは言い難い。なぜなら、製薬企業は、小児等に適応外使用されている実態を承知しているにも拘らず、小児等を対象とした使用成績調査、特定使用成績調査あるいは文献調査等によって十分に情報を収集しようとする努力を怠っていることが、添付文書に小児等への使用に関する事項を追加改訂できない最大の理由と考えられるからである。

表4に示した医薬品は、1997年当時には小児等には適応外であったが現在までに小児等に対する効能・効果、用法・用量の承認を得た医薬品である。内服薬の2成分2品目(0.4%)、注射薬の12成分19品目(6.1%)であった。このうち、8成分12品目が抗悪性腫瘍剤であり、小児悪性固形腫瘍に対し効能・効果を取得したものが多い。抗悪性腫瘍剤の多くは、「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号平成11年2月1日)に基づいて承認申請がなされ、承認されたものである。この制度は、臨床試験の全部又は一部を新たに行うことなく、文献的エビデンスの収集・評価を基本として承認申請を行うものである。産学官共同で作業を進めて申請に至ったといわれているが、とくに厚生労働省の諮問機関「抗がん剤併用療法に関する検討委員会」の精力的な活動に負うところが大きい<sup>3)</sup>。メスナ及び塩酸グラニセトロンは抗悪性腫瘍剤投与に伴う副作用発現抑制に対し小児等にも効能・効果が認められたものである。

表5に示したように、現在もなお小児等には適応外であるが過去7年間に小児等への使用上の注意事項等が追加・改訂された医薬品は、内服薬69品目(12.6%)、注射薬63品目(20.2%)であり、それらの追加・改訂内容は次のように分類できた。

- ①「警告」の追加
- ②「禁忌」の追加・改訂
- ③「投与しないことを原則とする」の追加
- ④副作用の追加
- ⑤〇〇〇の副作用が起りやすいので、「慎重に投与すること」あるいは「投与後、観察を十分に行うこと」と記載
- ⑥理由を記載することなく、単に「慎重に投与すること」と記載

⑦理由の記載に後に、「定期的に検査を行うなどして投与すること」と記載

⑧「過量投与時の症状又は処置」を記載

⑨製造販売後調査による「副作用発現頻度」を記載

①～③では、追加・改訂の理由が記載されていた。

上記の追加・改訂内容のうち、分類5の『〇〇〇の副作用が起りやすいので、「慎重に投与すること」あるいは「投与後、観察を十分に行うこと』』と追加記載されていた医薬品が最も多かった。これらの医薬品の添付文書の中には、以下に示すように、小児等への用法・用量に言及した添付文書があり、注目に値する。

- ・(局)アスピリン:「小児等への投与」の項に「低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児には副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。〔小児等に対する安全性は確立していない〕」
- ・ジソペイン<sup>®</sup>錠:「重要な基本的注意」の項に「高齢者及び小児には副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。」(注:「小児等への投与」の項には「小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)」と記載されている。)
- ・シンメトレル<sup>®</sup>錠:「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項に「小児に対する用法及び用量は確立していないので、小児に投与する場合は医師の判断において患者の状態を十分に観察した上で、用法及び用量を決定すること。」(注:「小児等への投与」の項には「小児等に対する安全性は確立していない(国内における臨床経験が少ない)」と記載されている。)
- ・キシロカイン<sup>®</sup>ビスカス:「小児等への投与」の項に「幼児(特に3歳以下)では麻酔効果の把握が困難なため高用量又は頻回投与されやすく、中毒を起こすことがあるので、低用量から投与を開始する等患者の状態を観察しながら慎重に投与すること」
- ・濃厚プロチン<sup>®</sup>コデイン液:「小児等への投与」の項に「新生児、乳児では呼吸抑制の感受性が高いため、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること〔呼吸抑制の感受性が高い〕」
- ・ドルミカム<sup>®</sup>注:「小児等への投与」の項に「(4) 幼児