

② プランルカストドライシロップ (オノンドライシロップ[®]) は小児への適応が存在するが、1歳未満の小児での使用経験がなく、低出生体重時、新生児、乳児に対する安全性は確立していない、との添付文書上の記載を変更するために製薬企業と協議して、「オノンドライシロップ (気管支喘息) 特定使用成績調査—1歳未満症例における使用実態調査 (レトロスペクティブ)」および「オノンドライシロップ (気管支喘息) 特定使用成績調査—1歳未満症例における使用実態調査 (プロスペクティブ)」の2つの使用実態調査を実施する状況にある。

③ クロモグリク酸ナトリウム (インタール) 内服用 6ヶ月未満乳児における安全性の検討: 6ヶ月未満の乳児の食物アレルギーに対して、インタールが使用されているが、添付文書上、「6ヶ月未満の乳児に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)」との記述があり、適応外使用である。改善を目指して、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 安全部調査分析課主導による臨床試験が計画され、安全性検討の実施に向けて活動が開始される予定である。

II-6 日本先天代謝異常学会 (分担研究者: 大浦 敏博)

1) 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

① エルカルチン錠 (塩化レボカルニチン) の二次性カルニチン欠乏症への適応拡大と用量増量を目指して先天代謝異常学会、小児神経学会からの要望を受けて、製薬企業が活動を開始した。急性期における経静脈的投与のための注射剤の開発についてはまだ進展はない。

② ビオプテン顆粒 (塩酸サプロプロテリン) のテトラヒドロピオプテリン (BH4) 反応性フェニルアラニン水酸化酵素 (PAH) 欠損症での適応拡大を目指して、日本小児科学会から厚生労働大臣宛てに平成 16 年 7 月 1 日付けで要望

書を提出した。米国では Biomarin 社による第 III 相試験が終了し、現在 FDA への承認申請準備中である。

③ ビオチンについてはホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症、ビオチンダーゼ欠損症、ミトコンドリア脳筋症を含むミトコンドリア代謝障害への適応拡大を目指しているが、進展は見られていない。

④ フラジール内服錠 (メロニダゾール) はトリコモナス症で認可されているが、メチルマロン酸血症、プロピオン血症における腸内嫌気性菌の殺菌を目指した適応拡大をめざしているがまだ進展はない。

⑤ アルギ U 顆粒、注 (アルギニン製剤) 先天性尿素サイクル異常症で認可されているが、MELAS における脳卒中発作の急性期治療とその予防を目指した適応拡大を目指して、現在、医師主導型治験を開始した。

2) 未承認薬使用問題検討会議候補薬のプライオリティ・リスト

① ニチシノン (チロシン血症 I 型) の唯一の治療薬であり、欧米では既に承認され、標準的治療法として掲載されている。平成 18 年 1 月、先天代謝異常学会より厚労省に要望書を提出した。平成 18 年 4 月未承認薬使用問題検討会議で審査され、現在承認申請の検討要請中である。

② システアミンのシスチン蓄積症 (シスチノーシス) の治療薬で、欧米では標準的治療薬として承認されている。平成 19 年 3 月、本学会より厚労省に要望書提出を予定している。

③ ベタインはホモシスチン尿症治療薬で、欧米ではメチオニン制限食との併用療法が標準的治療法となっている。本邦での患者数が少ないため開発がされてこなかったが、新生児スクリーニングの対象疾患であり、早期承認が必要な薬剤である。平成 19 年 3 月、本学会より厚労省に要望書提出する予定である。

④ イデュルスルファーゼはムコ多糖症 II 型の治療薬で、平成 18 年 7 月米国で承認された。

10月未承認薬使用問題検討会議で審査され、また平成19年1月に日本ジェンザイム社から承認申請がなされ、現在、審査中である。

⑤アグルコシダーゼアルファはポンペ病治療薬である。平成18年3月にEUで、4月に米国で承認された。平成18年4月未承認薬使用問題検討会議で審査。現在承認審査中である。

3) 平成17年度未承認薬使用問題検討会議で審査された未承認薬の進捗状況

①ジアゾキサイドは高インスリン血症を対象に現在治験実施中である。

②ラロニダーゼはムコ多糖症I型の治療薬で平成18年10月承認された。

③ガルスルファーゼはムコ多糖症VI型治療薬で、承認申請の検討申請中である。

④ブフェニールは尿素回路異常症治療薬で、米国のUcyclid社よりブフェニールの無償提供を受け、国内でオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症患者数名を対象に臨床試験を行う予定である。

未承認薬問題ではこの1年で大幅な進歩が見られた。とりわけ、平成17年4月に未承認薬使用問題検討会議で審査されたラロニダーゼはジェンザイム社より承認申請が行われ、平成18年10月に承認された。海外での治験データを基に作成した承認申請が認められたということで画期的なことである。問題は患者数が極端に少ない疾患の場合、有用とわかっているにもかかわらず、日本での開発に意欲を見せる企業が現れないことである。

II-7 日本小児腎臓病学会(分担研究者: 本田 雅敬)

1) 小児腎臓病治療医薬品としてあげられた92医薬品について米国の承認状況を知る目的で、PDRの収載状況と比較検討した。その結果、15医薬品について、日本の添付文書にない小児薬用量の設定が記載されていた。それらのPDRでの記載内容は、①エナラプリル(レニベース)小児薬用量有り、高血圧(1ヶ月から)、②リシノプリル(ロンゲス)小児薬用量有り、高血圧(6歳

以上の小児) ③ベナゼプリル(チバセン)小児薬用量有り、高血圧(6歳以上の小児)、④アムロジピン(ノルバスク、アムロジン)小児薬用量有り、高血圧(6歳以上の小児) ⑤ロサルタン(ニューロタン)小児薬用量有り、高血圧(6歳以上の小児)、⑥メチルドパ(アルドメット)小児薬用量有り、高血圧、⑦塩酸ヒドララジン(アプレゾリン)小児薬用量記載有り、高血圧、⑧バシリキシマブ(シムレクト)小児薬用量有り、腎移植、⑨オキシブテニン(ポラキス)小児薬用量有、尿失禁など、(6歳以上)、⑩カルシトリオール小児薬用量有り6歳以上(透析)3歳以上(透析前)、⑪エポエチンアルファ(エスポ)小児薬用量有り、腎性貧血、日本では未熟児のみ用量記載、⑫プラバスタチン小児薬用量有り(8歳以上)、高脂血症、⑬アロプリノール小児薬用量有り、高尿酸血症、ただし二次性高尿酸血症のみ、⑭ヘパリン日本にない小児薬用量の記載有り、日本にある腎不全で禁忌の記載なし、ただし腎炎の適応症無し、⑮スピロラクトン(アルダクトンA)小児薬用量有り、PDRでの適応症は小児では浮腫のみ。いずれも日本では小児での記載はない。

2) 「小児薬物療法根拠情報収集事業」の現在の検討活動について調査した。対象医薬品は6剤で、①エンドキサソ(シクロフォスファミド): 頻回再発型ネフローゼ症候群、②ソルメドロール(メチルプレドニン): ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群、③セルセプト(ミコフェノール酸モフェチル): 小児腎移植、④ブレジニン(ミゾリピン): 頻回再発型ネフローゼ症候群、⑤ダイクロトライド(ヒドロクロルチアジド): 高カルシウム血症、⑥レニベース(エナラプリル)、ロンゲス(リシノプリル)、ニューロタン(ロサルタン): 高血圧、蛋白尿減少、腎保護作用、であった。

3) 未承認薬は①シスチノーシス治療薬のシステアミンで(β -メルカトチルアミン)、及び、②低リン血症治療薬の中性リン酸ナトリウム、中性リン酸カリウム(医薬品名は:NeutraPhos)である。前者は先天性代謝異常学会からもリストアップされている。いずれも、対応する製薬企業がまだ見

つかっていない。

II-8 日本小児内分泌学会(分担研究者:田中 敏章)

①ジアゾキサイド:平成17年度に新設された未承認薬使用問題検討会議において検討され、製薬企業に治験を早期に国内で開始するように要請があり、安全性に関する治験を開始し、並行して申請の準備を始めた。日本小児科学会薬事委員会で、高インスリン血症性低血糖症の診断と治療のガイドラインを作成した。また、日本小児内分泌学会薬事委員会で、この5年間に治療を開始された症例に対し、実態調査のためのアンケートを作成・配布し、結果を解析中である。早期の解決が待たれる。

②メトフォルミン:小児2型糖尿病に関する経口血糖降下薬のメトフォルミンについて、至適投与量、有効性と安全性を確認するために、小児2型糖尿病患者を対象に一般臨床試験が開始された。47例エントリーされた試験を終了し、現在解析中で、19年度前半には結果が公表される予定である。欧米ではメトフォルミンは、成人だけでなく小児においても2型糖尿病の第1選択薬として評価されている。

③高コレステロール血症:小児の家族性高コレステロール血症にたいする治療薬が、わが国では承認された薬がないので、小児の家族性高コレステロール血症の診断と治療についてのエビデンスを収集する。

④パミドロネート:骨形成不全症の易骨折性に対して強力な骨吸収抑制剤であるビスフォスフォネートを用いる試みはパミドロネートが開発されてすぐに始まっているが、海外でも骨形成不全症の治療薬としてまだ承認されていない。しかし、2003年に行ったアンケート調査によると、101例に対してパミドロネートの点滴静注がなされ、好成績をあげていた。骨形成不全症の骨折を予防するよい方法がこの治療以外になく、保険診療が認められず、病院の負担で治療を行っている施設もあるので、疑義解釈委員会に要望書を提出する予定である。

II-9 日本小児感染症学会(分担研究者:佐藤 吉壮)

①注射用シプロフロキサシン(シプロキサン注):海外(オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、デンマーク、アイルランド、イタリア、オランダ、ポルトガル、スペイン、イギリス)での、小児に対する使用は原則禁忌であるが、有益性が危険性を上回ると判断した場合のみ投与可能とされている。その他、大腸菌による複雑性尿路感染症、腎盂腎炎に対して第一選択ではないことを前提に検討され、米国では2004年3月に承認された。また、肺炭疽に対しても承認されている。

②注射用および経口レボフロキサシン(クラビット):国内においては、小児への適応拡大が望まれている。その背景としては、本邦の小児科領域では、耐性化した肺炎球菌(PRSP)およびインフルエンザ菌(BLNAR)が増加していること、耐性菌により難治化する小児感染症(急性中耳炎および化膿性髄膜炎)が顕在化しており、その治療の選択肢が限られていることがあげられる。米国では、LVFXの小児における至適用法・用量については、2コンパートメントモデルを用いて、PK試験成績を踏まえ至適用法・用量の設計が行われている。現在、耐性菌増加の懸念を踏まえ、使用制限も考慮した上での国内での小児での使用の可否を検討中である。

③注射用および経口リネゾリド(ザイボックス):注射用リネゾリドは小児科領域におけるMRSA感染症(呼吸器感染症、敗血症、化膿性髄膜炎を含む)、経口リネゾリドは小児科領域におけるMRSA感染症(呼吸器感染症、尿路感染症、皮膚軟部組織感染症を含む)、いずれも新生児への適応拡大が望まれる薬剤である。リネゾリド(LZD)単回静注投与による薬物動態試験を乳児を対象に年齢別に4群(在胎期間<34週で生後<8日、在胎期間<34週で生後8日~12週、在胎期間34週で生後<8日、在胎期間34週で生後8日~12週)に層別化して実施した。薬物動態学的パラメータは標準的な方法で決定した結果は過去に報告された小児および青年の値に類

似していた。現在承認された乳児および幼児に対する投与法は生後8日以上の新生児にも適用できると考えられる。

④注射用および経口ポリコナゾール（ブイフェンド）：ポリコナゾールは小児科領域における真菌感染症（カンジダ、アスペルギルス、クリプトコッカス）への適応拡大が望まれる薬剤としてリストアップした。

⑤注射用アジスロマイシン（ジスロマック）：注射用アジスロマイシンは、新生児を除く小児科領域において小児科領域における呼吸器感染症（マイコプラズマ、クラミジアを含む）への適応取得を望む薬剤である。マクロライド耐性マイコプラズマ感染症の増加に伴い難治例が増加してきており、年少児ではテトラサイクリンの使用が難しく、小児科領域における本剤適応拡大と共に適応拡大が望まれる。

II-10 日本小児呼吸器疾患学会（分担研究者：井上 壽茂）

①ヒドロキシクロロキン：特発性間質性肺炎治療薬として有用性が報告されているマラリア治療薬であるヒドロキシクロロキンの使用実態、臨床効果、副作用などについて検討するため、アンケート調査を実施した。ステロイド薬の前進投与が行なわれたが、改善を得られず、クロロキンが投与された症例は10例で、4例が単独で有効、2例がステロイド、アザチオプリンとの3剤併用療法で有効、1例は無効、3例は効果不明という結果であった。薬剤の入手は全例個人輸入により、1例は一時的にマラリア治療施設から譲渡を受けていた。問題点として手続きの煩雑さや経済的負担、飲みにくさ（苦味が強い）、分包の手間などが挙げられた。

②非イオン性水溶性ヨード造影剤：嚥下機能検査や気管支造影検査に用いられている非イオン性水溶性ヨード造影剤について適応を目指して継続的に取り組む。

③アンピシリンナトリウム、アンピシリンナトリウム・クロキサシリンナトリウムの静注：ペニシリン感受

性の肺炎球菌や化膿性連鎖球菌、インフルエンザ菌などによる肺炎に対する選択抗菌薬としてアンピシリンの静注、メチシリン感受性の黄色ブドウ球菌による肺炎に対してはアンピシリン・クロキサシリンの静注を推奨している。しかし、アンピシリンやアンピシリン・クロキサシリンの注射薬は小児に対する筋肉注射のみが適応となっており、静脈注射の適応はない。しかし、今日筋肉注射の反復は筋短縮症などの副作用の問題から可能な限り行わないのが原則である。このような添付文書が使用状況と全く異なっているという現状については製薬企業も十分認識しており、一部の小児科医からの指摘も行われてきたが問題解決には至っていない。使用実態に即した添付文書の内容変更に向け調査を開始した。

II-11 日本小児栄養消化器肝臓学会（分担研究者：河島 尚志）

1) プライオリティ・リストには前回と同様の薬剤が登録されたが、調査結果に従って順位を変更した。

2) 小児潰瘍性大腸炎治療指針案を、小児クローン病治療指針案ピロリ菌除菌のガイドラインを作成した。

3) 潰瘍性大腸炎、クローン病治療薬のメサラジンに関して、製薬企業は小児での適応拡大をめざし、小児患者の実態調査ならびに副作用、容量について調査を行ない、135例の小児使用例が集積され有効性、安全性が確認された。企業はその調査結果に基づき、医薬品医療機器総合機構に申請書を提出した。

4) ウルソデオキシコール酸、ミノファージェンシー、レミケードに関して製薬企業各社と小児申請に関して意見交換を行なったが、現在はその段階でとどまっている。

5) B型肝炎、及びC型肝炎の治療指針が検討された。

現状において、メサラジン意外に、小児栄養消化器・肝臓疾患分野における小児の適応外医薬品に関して積極的企業は皆無に近く、協力を得る

ためには何らかのインセンティブが必要であろう。

拡大には積極的ではない。

II-12 日本小児心身医学会、日本小児神経学会、 日本小児精神神経学会 (分担研究者: 石崎 優子)

15歳未満の小児患者に対する向精神薬の処方実態を行った。小児での適応外の向精神薬の使用の経験があると回答した者は、回答者全体の40%にのぼり高い割合で使用されていた。メチルフェニデート、リスペリドン、アルプラゾラム、エチゾラム、タンドスピロンなどがリストアップされたが、メチルフェニデート、リスペリドンの場合は、その使用頻度が高いこともあり、早急に小児への適応拡大が望まれる。小児への向精神薬のオフラベル使用については、英米仏独以外の諸外国での問題となっており、オーストラリア、オランダでは適応外医薬品である。リスト掲載以外の薬剤のうち、フルボキサミンは製薬企業により小児への適応拡大のための治験中である。

II-13 日本小児遺伝学会 (分担研究者: 永井 敏郎)

ダウン症候群 (DS) 患者に対しアルツハイマー病治療薬のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤である塩酸ドネベジルが言語面を中心に効果を認めたとの報告がある。そこで、20名のDS患者に日常生活能力改善を目的として塩酸ドネベジルを投与した。患者家族の印象としては、程度の差はあるがほぼ全員に何らかの効果を認めた。初期の効果としては、朝の目覚めが良くなるなどの日常生活パターンの確立、積極性や言葉の明瞭性や数の増加など言語面の改善が認められた。急激に退行症状を呈したDS患者でも有効であった。評価法のための最も良い方法を検討中である。副作用については下痢などの腹部症状を中心として多く出現したが重篤なものはなかった。血中濃度を測定したところ、健常日本人と比し明らかに高く、また効果や副作用の発現とよく相関することも判明した。本薬剤は上手に使用すればDS患者の日常生活能力向上に有用であると思われる。但し、現在製薬企業はDSへの適応

II-14 日本小児精神神経学会 (分担研究者: 宮島 祐)

日本小児神経学会、日本小児心身医学会、日本小児精神神経学会が合同で「小児の注意欠陥/多動性障害に対するメチルフェニデートの適正使用」を重要課題として、「小児科における注意欠陥/多動性障害に対する診断治療ガイドライン作成に関する研究」を行ない、それと並行して、メチルフェニデートについて二重盲検法を用いた多施設共同臨床研究を実施した。ADHDに対する薬物療法の第一選択薬がメチルフェニデートであることは公知であり、米英仏独など主要諸外国においてはナルコレプシーとともに小児におけるADHDの適応が認められている。しかし本邦ではナルコレプシーの他に、諸外国では認可されていない難治性・遷延性うつ病が適応となっているのに対し、小児のADHDは適応となっていない。しかし小児科において対象患児に不利益が発生しないように適正使用を行うよう配慮することは不可欠である。多施設共同臨床研究は、企業の協力がなく、研究概要書、インホームドコンセントアセントに関する書類などの作成のみならず、二重盲検法を行う上で不可欠の真薬、偽薬の調達も困難であった。しかし、これらの問題は米国の専門家の協力により臨床研究対象薬剤をカプセル充填することにより、実施可能になり、これが麻薬取締法にも抵触しないことが確認された。この解決方法は今後、同様の問題が予想される薬剤、特に向精神薬など古典的な薬剤を用いた臨床研究においても応用できると考えられる。

II-15 日本外来小児科学会 (分担研究者: 関口 進 一郎)

アセトアミノフェンの小児科領域における解熱と鎮痛に関する海外における承認・使用状況、国内外の文献情報、教科書の記載状況に関する情報を収集した。それらをもとに、アセトアミノフェンの有効性、安全性、用法・用量の妥当性を評

価した。その結果、アセトアミノフェンの効能・効果は「小児科領域における解熱及び鎮痛」とし、用法・用量は「通常、乳児、幼児、小児に対しては、アセトアミノフェンとして、体重 1kg あたり 1 回 10 mg ~ 15 mg を使用する。使用間隔は 4 ~ 6 時間以上とし、1 日総量を 60 mg/kg を限度とする。ただし成人の上限を超えない」とすることが適切であろうと判断した。小児に処方される可能性のあるアセトアミノフェン製剤の、すべての剤形の添付文書情報が整備されることが望まれる。

II-16 日本小児東洋医学会(分担研究者:宮川 三平)

五苓散座薬は、小児の嘔吐に対する治療薬として従来のドンペリドン(ナウゼリン®)座薬に比して同等以上の臨床効果が期待され、かつ副作用の少ないのが特徴である。今回は、五苓散座薬の有効成分に関する基礎的検討を行った。メタノール抽出した沢瀉成分残渣について、水で煎じ、凍結乾燥した分画を水分負荷雄性日本白色種ウサギに投与した。投与後 50 分の時点での、尿排泄速度を指標として、投与量を変えて投与したところ、用量依存的に尿排泄速度が増加した。五苓散座薬の有効成分は、沢瀉成分の内の水溶性の分画であることが明らかとなった。

II-17 日本小児運動スポーツ学会(分担研究者:村田光範)

ドーピング問題は青少年のスポーツについても重要な課題になろうとしている。そこで、全国のスポーツ少年団を対象としたサプリメントやドーピングに関する意識調査結果を踏まえて、ドーピング対策を多角的に考察した。

① サプリメント:日本で販売されているサプリメントは、ドーピングに関しては、特に問題はないと言われている。しかし、海外製品の中には、成分が不明なものや禁止物質が表示されていないこともある。強壯剤などを配合した製剤や外国製品には禁止物質を含むものが多いことから、摂取に対しては細心の注意が必要である。漢方薬を含むものなどは組成が不明であることが多い。

②治療のために医師から処方される薬物:患児本人、家族、スポーツ指導者も禁止物質が含まれていることを知らずに服用していることがある。例えば、喘息の内服薬・吸入薬、痛風でのプロベネシド(尿酸排泄剤)、高血圧のβ遮断剤・利尿剤などである。特に、スポーツ活動を行う子どもを治療する際は医師の細心の注意が必要とされる。治療目的使用の適用措置(TUE)を受けられることのできる薬物もあるが、必要に応じてドーピングに詳しいスポーツドクターの判断も求められる。

II-18 日本小児救急医学会(分担研究者:阪井 裕一)

2005 年国際的なガイドラインに準拠した小児の心肺蘇生を実施するにあたってわが国での未承認薬を再検討した。

①アミオダロン:本剤は諸外国では小児の心肺蘇生に汎用されるが、わが国ではいまだ未承認である。
②バゾプレシン:バゾプレシンは脳下垂体後葉から分泌される抗利尿作用のあるホルモンでありかつ血圧上昇作用がある。しかし、現在わが国ではバゾプレシンは効能又は効果の項に著しい低血圧あるいはショックとしての記載がなくショックあるいは心停止時の使用は適応外となっている。特に、カテコラミン不応性ショックに対しての有効な薬剤であるだけに適応拡大が望まれる。

II-19 日本小児リウマチ学会(分担研究者:横田俊平)

昨年まで 3 位に挙げていたインフリキシマブを削除した。理由は諸外国でより副作用が少ないとされる同効薬(アダリプマブ)が小児リウマチ領域で使用されるようになってきたからで、その薬剤の今後の動向・必要性を見極めることを考えたからである。

1) 小児薬物検討会議に議案として、優先順位の高かった①メトトレキサート静脈薬、②シクロホスファミド静脈薬について、小児薬物検討会議議案書類作成を目的として、医療上の必要性につい

て、a) わが国で必要と考えられる具体的処方等に関する概要、b) 海外の承認状況および文献情報、c) 国内での使用実態、d) 有効性の総合評価、e) 安全性の総合評価、f) 用法・用量の妥当性、g) 国内使用実態調査の必要性、について調査検索し最終案を現在作成中である。なお、この検討資料の作成にあたり、複数の小児リウマチ専門施設を対象に①メトトレキサート:74症例、②シクロホスファミド静脈薬:103症例について使用実態調査を行った。

2) 厚生労働省小児薬物療法根拠情報収集事業での新たな検討要請医薬品として、①メチルプレドニゾロン、②アザチオプリン、③ミゾリピンがリストアップされた。

今後、本学会での必要薬剤の抽出・使用実態調査を積極的に行っていく予定である。

II-20 日本小児歯科学会 (分担研究者: 高木 裕三)

本研究では、全国の大学病院小児歯科及び、個人小児歯科診療所(計31施設)で行なわれた歯科用局所麻酔注射による無痛治療(計4,251例)の臨床的評価を行なった。その結果、歯科治療での投与量は平均1ml前後であった。また、副作用を疑わせる症状を訴えたのは4,251例中9例で、いずれも重篤なものではなかった。但し、これら小児歯科臨床で汎用されている歯科用局所麻酔剤は、何れも小児では適応外使用であった。今後の対応を考慮中である。

I-21 日本小児麻酔学会 (分担研究者: 巖 康秀)

麻酔科領域において、わが国で小児に関する用法・用量が確立していない薬品名のリストを作成した。現在は欧米での使用基準に従って使用されているのが現状である。それらは①フェンタニル、②レミフェンタニル、③一酸化窒素、④ミダゾラム、⑤オンダンセトロン、⑥フェンタニル貼付薬、⑦オキシコドン、⑧ガバペンチンなどである。今後これらについては、厚生労働省小児薬物療法根拠情報収集事業などを通じて改善策を検討していきたい。

E. 考案

- 1) 昨年の厚生労働省第1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、メトトレキサート、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医薬品についてエビデンスについて検討されることが決定された。いずれも本研究班で、プライオリティ分類で上位にランクされた医薬品である。現在このうち、アセトアミノフェンについては、平成19年2月23日の薬事・食品衛生審議会の医薬品第一部会の事前評価により、予定効能は「小児科領域における解熱および鎮痛」、予定用法・用量は、「体重1キロあたり10-15mgを4-6時間おき投与、一日総量として60mg/kgを限度とする、ただし成人の用量を超えない」とする方向性について了承され、現在関係企業に対して、一部変更承認申請のための働きかけが、厚生労働省により行われているところである。その他の医薬品については目下検討中である。
- 2) 18年度、小児薬物療法検討会議に新たに追加、検討されることになった医薬品については、現在まだ有力な候補薬はあがっていない。
- 3) 試薬類の臨床使用では;ジクロロ酢酸ナトリウム:ミトコンドリア病、高乳酸血症など、ヒスチジン銅:メンケス病、安息香酸ナトリウム、及びフェニル酢酸ナトリウム(さらに施設で精製):先天性尿素サイクル異常症、ベタイン:ホモシスチン尿症が上げられた。これらについても、改善の動きはあるがまだ具体化していない。
- 4) 剤形を変形して使われている薬品の上位10種は;ワーファリン錠、ラニラピッド錠、レニベース錠、ダントリウムカプセル、ロンゲス錠、ドルナー錠、コートリル錠、リオレサル錠、抱水クロラル、インデラル錠で、特にワーファリン錠の場合は、その処方件数は1,052件であった。小児を対象とした剤形の開発が望まれる。
- 5) 未承認薬使用問題検討会議では、ムコ多糖症I型の酵素補充療法製剤ラロニダーゼが平成18年10月に承認された。その他、ニチシノン(高チロジン

血症Ⅰ型治療薬)、アグルコシダーゼアルファ(ポンペ病治療薬)、イデュルスルファーゼ(ムコ多糖症Ⅱ型治療薬)の3剤について、検討されることになった。

これまで、「小児薬物療法根拠情報収集事業」と「未承認薬使用問題検討会議」のための検討候補薬検討のための資料作成を最重要課題としてきた。さらに、平成18年12月に「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」ヒアリングの機会が設けられ、小児科学会薬事委員会委員長、委員が出席して今年度研究資料を厚生労働省に提示した。

こうした検討会で取り上げられた以外の薬物についても各学会独自で、また製薬会社との共同で、取り組む姿勢が見られるようになったのは喜ばしい。エビデンスの評価に関しては、各分科会の医師と厚生労働省の担当者との間にはまだ落差が多々あるが、今年度の普及啓発事業や班会議を経て、かなり理解が深まったものと思われる。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検討がまだ不十分であることなど、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。こうした日本の動きは世界のそれと連動、連携して進められるのが望ましいし、また実際にそうした動きが見られている。

〈添付1〉

小児科領域における適応外使用解決と治験推進のためのアクションプラン

(平成 17 - 18 年度)

日本小児科学会薬事委員会

1) 適応外使用解決と小児治験推進を学会のミッションのひとつとする

- (ア) この問題を学術集会、小児科学会雑誌などで積極的かつ継続的に取り上げる
- (イ) 治験・臨床試験を理解する小児科医の育成をはかる
 - ① 若手医師の研修支援
 - ② 医薬品・医療機器総合機構などへの小児科医師派遣の推進
- (ウ) 治験実施を業績として認める(例えば小児科専門医の研修単位として認める)方向での働きかけを行う
- (エ) 各分科会及び関連学会*に薬事委員会を設立し取り組みを強化し、厚生労働科学研究松田班(旧大西班)での活動を恒常的な小児科学会での活動へ発展させる
 - ① 適応外使用解決についての取り組み内容は、各分科会から業績として提出いただき、取り組みの記録と経験の蓄積を図る
- (オ) 製薬企業や行政からの小児医薬品開発に関する諮問を受けられるような専門委員会を学会内に作る
- (カ) 本アクションプランに従い、必要に応じて関係機関へ要望書を提出する

2) 適応外使用医薬品全体の類型分類と優先順位付けを進め、それぞれについて解決の方策を探る

- (ア) 欧米諸国で承認され、国内にない医薬品(未承認薬)
- (イ) 薬物療法根拠情報収集事業での類型分類(別添1)
- (ウ) 薬物療法根拠情報収集事業での優先度決定基準(別添2)

3) 試薬、各医療機関で化学合成あるいは剤形を変更して使用している薬品、もしくは個人輸入医薬品等の問題解決の枠組みを作る

- (ア) 実態把握を行い、解決の方策を探り、関係機関との話し合いをもつ
- (イ) 製薬企業によって開発され、正式に承認されることが好ましい。そのためには、製薬企業へのインセンティブ、プロトコル作成支援、補助金制度などの体制作りについて、関係機関との話し合いが必要

4) 小児治験の体制を整備する

- (ア) 大規模治験ネットワークを成功させる
 - ① 現在進行中の医師主導治験を基にした治験の基盤作り*
 - ② 小児薬物療法根拠情報収集事業及び未承認使用問題検討会議への援助*
 - ③ 今後の予算獲得を円滑にするためにも、小児科領域の実績を上げることが必要
- (イ) 小児治験体制整備の支援への関係機関に働きかける
 - ① 治験管理体制の立ち上げの援助のみでなく、人件費についての援助が必須
 - ② 小児治験・臨床試験を理解した人材の育成
- (ウ) 小児臨床試験の体制整備にも繋げられるような枠組み作りが理想

5) 製薬企業へのインセンティブの法令化についての働きかけ

(ア) 特許期間・再審査期間延長、薬価優遇、優遇税制

(イ) 治験相談、審査の優先や、相談料、審査料の減免

(ウ) 特許権切れ・再審査期間終了後の古い医薬品や、個人輸入薬、試薬などの開発のインセンティブや支援体制

(エ) 小児医薬品の薬価設定基準のさらなる見直しの要請

これまでも、小児科学会からの依頼を受けて開発された医薬品が、価格面での折り合いがつかずに薬価収載が大幅に遅れたことがある。こうした事態は、企業の小児医薬品開発意欲抑制につながる。

6) 小児治験の要請権、義務化についての働きかけ

(ア) 法令化への働きかけが必要

例えば、厚生労働大臣に小児治験の要請権

(イ) 小児医薬品開発の諮問委員会、必要であれば規制当局に担当部署の設置

① 委員会の質の維持が重要

② 小児科医を規制当局に派遣し、薬事行政を理解した小児科医を増やすことが必要

③ 小児臨床試験のトレーニングを受けた小児科医が必要

7) 製造販売後調査・試験を活用した小児の情報収集の枠組み作り

(ア) 学会として製薬企業の市販後調査に協力(例：タミフルの1歳未満の特別調査)

(イ) 公的な研究費による使用実態調査(副作用情報の収集も含む)：医薬品医療機器総合機構などとの連携ができないか

(ウ) 添付文書(使用上の注意や安全性としての情報など)に反映させることを目標

8) 妊娠および授乳中の医薬品投与の安全性情報充実に向けての活動

(ア) 関連学会、関連機関との連携が必要

(イ) 海外での取り組みなどを参考に、日本における取り組みについての検討を行う

(ウ) 情報収集し、添付文書に反映させることを目標

9) 病院の小児医薬品採用に関する行政側の働きかけを要請*

10) 一般社会への啓発活動

11) ゲノム薬理学の展開に備えて薬効、副反応などの明確な個人差が認められる医薬品のリストアップをはかる*。

*平成18年11月18日追加項目

〈添付2〉

本事業で対象とする医薬品の類型

(厚生労働省医薬食品局審査管理課 小児薬物療法根拠情報収集事業より)

1) 国内に同一有効成分の医薬品はあるが、必要な剤形が無いもの

(例：現在、脱カプセル、錠剤つぶし、静注用製剤の経口投与で対応している場合など)

2) 国内に同一有効成分及び同一剤形の医薬品はあるが、小児(あるいは特定の年齢群)の必要な適応(以下「新規適応」という。)が無いもの

(ア) 小児(あるいは特定の年齢群)の他の適応はある(用量や安全性の評価がある程度されている)

① 成人や他年齢群でも新規適応がない

② 成人や他年齢群では新規適応がある

(イ) 小児(あるいは特定の年齢群)の他の適応もない

① 成人や他年齢群でも新規適応がない

② 成人や他年齢群では新規適応がある

3) 国内に同一有効成分、同一剤形及び同一適応の医薬品はあるが、小児(あるいは特定の年齢群)の用量が不明確のもの

(ア) 海外(米(PDR)、英、独、仏など、承認審査に係る薬事規制が我が国と同等と考えられる国。以下同じ。)の添付文書でも明確な用量記載がない

(イ) 海外の添付文書では明確な用量記載がある

4) 小児での安全性が確立していないもの、安全性の記載が不十分あるいは行き過ぎているもので、保険で査定される可能性が比較的高い等の問題があるもの

5) その他

試薬を転用している医薬品、施設で化学合成している医薬品など

〈添付3〉

対象医薬品の優先度決定の基準

(厚生労働省医薬食品局審査管理課 小児薬物療法根拠情報収集事業より一部追加)

以下の(ア)に記載されているレベルのエビデンスがあり、かつ、(イ)のいずれかを満たす医薬品について、(ウ)の観点も加味して優先度を決定する。

(ア) エビデンスレベル

- ① アメリカ、イギリス、ドイツ及びフランスなど承認審査に係る薬事規制が我が国と同等と考えられる国で承認された効能・効果及び用法・用量を持つ医薬品が原則

- ② ①でない場合、複数の第Ⅲ相試験がある、あるいは多くの世界的に認められた教科書に標準的治療として記載されている等、エビデンスが十分にあると考えられる医薬品

以上の医薬品をエビデンス有とし、その他をエビデンス無とする。

(イ) 適応疾病の重篤度等

- ① 適応疾病が重篤であり、生命に重大な影響がある疾患
- ② 適応疾病が重篤であり、病気の進行が不可逆 及び/又は 日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- ③ 適応疾病は重篤ではないが日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- ④ ①～③に該当しない

以上の①から④のいずれかを記載する。

(ウ) 小児科領域における医療上の有用性

- ① 既存の治療法・予防法が無い
- ② 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の治療法・予防法と比べて明らかに優れている
- ③ 本邦で広範に使用され、用法・用量等を適正化することによる臨床現場への影響が大きい
- ④ ①～③に該当しない

以上の①から④のいずれかを記載する。

〈添付4〉

有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会ヒアリング意見書

平成 18 年 12 月 7 日

- 団体の名称：日本小児科学会薬事委員会
- 代表者氏名：日本小児科学会薬事委員長 伊藤 進（香川大学小児科教授）
- 団体の概要：

（目的）小児の薬物療法を有効で安全なものにするために活動する。

（組織構成）

委員長	伊藤 進	
委員	板橋 家頭夫	（昭和大学小児科教授）
	大澤 真木子	（東京女子医科大学小児科教授）
	佐地 勉	（東邦大学小児科教授）
	中川 雅生	（滋賀医科大学医学部附属病院治験管理センター助教授）
	中村 秀文	（国立成育医療センター治験管理室長）
	横田 俊平	（横浜市立大学小児科教授）
薬事専門委員	越前 宏俊	（明治薬科大学薬物治療学教授）
	松田 一郎	（北海道医療大学学長）
薬事担当理事	脇口 宏	（高知大学小児思春期医学教授）
	藤村 正哲	（大阪府立母子保健総合医療センター総長）

（事業又は活動内容）

上述の目的遂行のために、平成 16 年度より「小児科領域における適応外使用解決と治験推進のためのアクションプラン」を作成し、それに沿って活動している。平成 17-18 年度のアクションプランを添付する。

意見内容

「有効で安全な小児医薬品を迅速に提供するため」に、厚生労働省も「小児薬物療法検討会議」及び「未承認薬使用問題検討会議」を立ち上げ、臨床的ニーズの高い適応外使用医薬品及び未承認医薬品の早期承認に取り組んでいるところである。これらの方策は一定の成果をもたらすことは期待されるものの、あくまで暫定的な対応であり、国内における根本的な小児治験推進策の策定と審査体制の強化が同時進行で行われなければ「欧米と比べた承認の遅れ」を解決することは出来ない。むしろ国内小児治験の数と質の低下をもたらす可能性すらあり、国内の小児医薬品開発力の更なる低下につながりかねない。

(1) 承認審査の方針や基準の明確化と市販後安全対策への取り組み

小児の医薬品は、アンメット・ニーズ医薬品（医療ニーズが高いが、製薬企業が開発しない医薬品）が多く、後述のように製薬企業へのインセンティブ・義務化や各種体制整備が必要である。承認審査の中では以下の点を考慮すべきである。

承認審査において、成人で開発される医薬品に関して、小児での必要性が認められる医薬品については小児集団を開発対象に入れることを義務付ける。また、審査費用の減免（英国などで実施中と聞いている）、重要な小児用医薬品に関しては積極的に優先相談・審査制度を適用すること、等も考慮していただきたい。

製造販売後安全対策については、平成 11 年医薬審第 107 号にあるように、再審査期間中の医薬品のみならず小児および胎児への薬剤の有害事象について製造販売後の十分な調査を製薬企業に徹底する必要がある。また、アクションプラン「7）製造販売後調査・使用実態調査を活用した小児の情報収集の枠組み作り」で記載したように機構と小児科医側が協力体制を作り、製造販売後の監視システムが構築できないかを検討する。製造販売後調査の枠組みの中に、小児適応外医薬品の有効性や安全性を高めるために PK/PD のデータが取れるように薬物血中濃度測定を入れることも検討していただきたい。

(2) 治験相談・承認審査の体制の充実

治験相談・承認審査については、小児科の臨床実態や小児医薬品開発の特殊性を十分に理解・考慮しているとは言いがたいコメント・照会事項が出されることも多いと聞いている。今後、小児薬物療法検討会での検討品目も審査に上がってくる現状を勘案し、優秀な小児科医の審査専門員を適正配置し、小児科領域に十分対応可能な審査体制を整備いただきたい。

また(1)にも示したように、審査費用の減免、重要な小児用医薬品に対する優先相談・審査制度の適用、等も考慮していただきたい。優先審査品目の選定については、専門家による適正な優先順位づけが行われる体制が必要となろう。

(3) その他医薬品の安全かつ迅速に資する事項

小児の医薬品は、アンメット・ニーズ医薬品が多く、製薬企業は開発の着手すら困難な状況である。厚生労働科学特別研究事業「『適応外使用』の対応に係る現状と今後の対応のあり方に関する研究」（主任研究者 黒川 清）平成 16 年度総括・分担研究報告書 pp49-54 にあるように、欧米では小児治験推進のために、インセンティブや義務化等の法整備、規制当局・行政及び現場の体制整備等が急速に進んでおり、我が国でも企業へのインセンティブ、義務化や体制整備についての検討が至急開始されるべきである。

現状では、製造販売後に小児臨床試験を実施した場合には再審査期間延長という企業へのインセンティブがあるものの、成人と同時開発をした際のインセンティブは欠如している。製薬企業からは、その医薬品の成人における審査期間の短縮のインセンティブ等の要求もある。小児医薬品の薬価についても、なお一層の改善を期待するものである。オーファンドラック適用を受けた医薬品については市販後調査の公的補助等の仕組み等も検討されるべきであろう。

小児科の日常臨床において、成人用の薬剤の脱カプセル、錠剤の粉碎化、承認・認可を受けた以外の投与経路や注射剤の希釈等多く行われている。これは、小児用剤形開発を製薬企業が怠っているためである。製剤開発経費や薬価の安さ（成人用の薬剤を基準にするため）等がその因子となる。これに関しても、何らかの公的な補助制度や企業へのインセンティブが必要である。

再審査期間終了後の古い医薬品については現行のシステムでは、企業への開発のインセンティブはない。また、個人輸入薬、試薬などについても、なかなか国内で開発をしようとする企業がないことが問題となっている。より強力なインセンティブや支援体制が必要である。

さらに、多くの病院で採用されている一増一減の医薬品採用制度では、小児用薬剤が開発され臨床現場で採用されるとそれにより製薬企業が利益率の高い薬剤をその病院の削除品目としてあげなければならず、小児用医薬品の開発意欲を低下させる原因となっている。そのため、病院の小児用医薬品採用に関して一増一減制度の対象とならないような働きかけも必要である。

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病院治験管理室長

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、それらを元に平成17年度から開始された小児薬物療法根拠情報収集事業と、平成17年1月から継続している未承認薬使用問題検討会議を活用し、一部の適応外使用の解決が、試みられた。未承認薬使用問題検討会議を経て、ラロニダゼについて承認、ジアゾキサイドについては治験実施中、ネララビンは承認審査中/安全性確認試験実施中、アルグルコシダーゼアルファについては承認審査中、また小児薬物療法根拠情報収集事業の作業を経て、アセトアミノフェンについて適切な添付文書記載に向けての承認の方向性が決定された。これら活動は継続して行われていくが、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。中核拠点病院構想、日本小児科学会薬事委員会の活動や、International Alliance for Better Medicines for Childrenの活動等を通して、世界と連携して、我が国の適応外使用の根本的な解決に向けての取り組みをさらに進める必要がある。

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

研究協力者

石川 洋一	国立成育医療センター病院 薬剤部薬歴管理主任
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

A. 研究目的

小児医薬品の適応外使用解決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、それらを元に平成17年度から開始された小児薬物療法根拠情報収集事業と、平成17年1月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を決

定・一部修正し、両事業を活用し、一部の適応外使用の解決を、班全体の活動として行った。

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ているが、今年度は、小児薬物療法根拠情報収集事業の進捗に伴い、各関連学会による修正作業が行われ、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、小児薬物療法検討会議で検討対象と決定された医薬品については該当関連学会の担当者を中心に報告書の作成作業が行われた。分担研究者(ワーキンググループ座長)と研究協力者は本事業の枠組みの中でこの作業に協力した。

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、臨床上的有効性の高い医薬品について、選考条件に基づき決定され、要望書が提出され、特に重要性の高いとされた医薬品については、未承認薬使用問題検討会議

にて評価が行われ具体的な対応が決定された。

また、これらによって解決の難しい、適応外使用医薬品についても、その解決方法を継続的に、検討した。

(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 ICH E-II 等も参考に、十分に配慮した。

C. 研究結果

今年度までに未承認薬使用問題検討会議では、小児科関連学会から要望書が提出された医薬品などのうち、ラロニダージェ、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、クラフラビン、ベグアスパラガーゼ、ニチシノン、アルグルコシダーゼアルファ、フォスフェニトイン、イデュルスルファーゼ等について、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等、製薬企業へ働きかけるとの決定がなされた。今年度は、ラロニダージェが平成 18 年 10 月 20 日に厚生労働省により承認され、ジアゾキサイドについては治験実施中で平成 19 年 3 月 29 日に承認申請、ネララビンは承認審査中/安全性確認試験実施中、アルグルコシダーゼアルファについては承認審査中であり、徐々に一部の臨床上重要な未承認薬の国内承認に向けての作業が進んでいる。

平成 19 年 2 月 16 日の班会議で、各分科会でさらに未承認薬のリストアップ作業が進められることが明らかとなり、今後さらに検討品目が会議にかけられることとなる。

小児薬物療法根拠情報収集事業については、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 医薬品について、各分科会の担当者とコアメンバーから構成されるワーキンググループによって報告書作成の作業が進められており、日本外来小児科学会薬事委員長で慶応義塾大学小児科の関口進一郎先生の担当されたアセトアミノフェンについては、平成 18 年 12 月 12 日の第 3 回小児薬物療法検

討会議における検討の後、平成 19 年 2 月 23 日の薬事・食品衛生審議会の医薬品第一部会の事前評価により、予定効能は「小児科領域における解熱および鎮痛」、予定用法・用量は、「体重 1 キロあたり 10-15 mg を 4-6 時間おき投与、一日総量として 60mg/kg を限度とする、ただし成人の用量を超えない」とする方向性について了承され、一部変更承認申請のための作業が行われているところである。

さらに、一部関連学会の担当者を中心となって行っている、小児薬物療法検討会議のワーキンググループにおける報告書作成作業の実際について、全関連学会の関係者に共通認識を持っていただき、より効率的に作業を進めることができるよう、平成 18 年 11 月 3 日に松田主任研究者により、普及啓発事業として「小児医薬品エビデンス評価セミナー」が開催されたが、その中で、「報告書作成の際の用法、用量、有効性、安全性の評価」について、具体的方法についての解説を試みた。この内容は松田主任研究者によって、DVD として編集され、参加者以外にも今後の報告書の作成の際にご参考いただけるようになっている。

2 月の最終の班会議では、各分科会の取り組みやプライオリティ品目などについて、効率的な議論が行われ、この際の検討結果を踏まえて一部修正されたプライオリティリストが関係学会より提出され、最終版として今年度の報告書にまとめられることとなる(詳細は各分科会研究報告書を参照)。

平成 18 年 12 月 7 日に開催された厚生労働省による第 2 回有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会における公開のヒアリングにおいては、日本小児科学会薬事委員会から意見書が提出されたが、委員長の香川大学小児科伊藤進教授と共に、代表して意見陳述を行い、製薬企業への小児治験の義務化やインセンティブの検討、小児治験の審査費用の減免、積極的な優先相談・審査制度の活用、製造販売後の調査システムの強化、治験相談・小児審査体制の小児科領域を念頭においた強化、必要な小児剤形開発のための補助制度や企業へのインセンティブなどの検討、ベンチャー企業支援なども含む個人輸入医薬品や試薬の開発推進策の策定、等について提言した(添付資料 1、2 参照)。

世界的にも以下のような活動が開始されている。平

成 18 年 7 月 1 日には上海で国際小児科学会 (IPA)、国際薬理学会連合 (IUPHAR) の共催により開催された、「Essential Medicines for Children」ワークショップによって、「International Alliance for Better Medicines for Children」が結成され、以下に要約する取り組み案が決定された。

Millennium Development Goal の達成のためには、世界中の子どもたちに対して、安全で信頼できる医薬品が供給され、かつ適切に使用されることが必要不可欠である。このため国際的な Alliance (同盟) を結成し、1) 各国の小児薬物治療改善のための世界的な advocacy、2) 地域差に配慮した治療ガイドラインの策定、3) 小児のエッセンシャルメディスンの策定、4) 小児薬物治療の教育とトレーニング、5) 必要な剤形の開発を含む臨床試験(治験)の推進、6) 小児医薬品開発の世界的スタンダード(倫理面やインフラも含む)の策定、7) 小児に配慮した薬事行政体制の確立、8) WHO、国連の小児ファンド、各国政府、企業、関係機関・団体等との連携の推進、を行うものとする。

中村は、IUPHAR の小児薬理小委員会(活動内容は添付資料3参照)のメンバーであるが、このワークショップに参加し、取り組み案の内容を日本小児科学会薬事委員会に報告した。

また、平成 19 年 3 月 25 日にアナハイム(米国)にて、この Alliance のより具体的な活動方針を決定するための会議が開催され、具体的な活動内容が討議され、今後実行に移されることとなる。もっとも直近の具体的な活動としては、2007 年 5 月の World Health Assembly に議題としてあげられる Better Medicines for Children (EB120.R13、添付資料4参照)が採択されるよう国際小児科学会および国際薬理学会等を通して働きかけを行うというものであり、また今後アジア地区でもこの International Alliance についての話し合いを持つ可能性についても議論された(2008 年 1～3 月頃東京を想定)。

治験・臨床試験のインフラ整備については、厚生労働省も本腰を入れており、中核病院・拠点医療機関の整備が始まっている。小児領域でもこれを活用して、小児臨床試験のネットワークが構築されることが期待されている。

D. 考察

適応外使用の一部解決に向けて、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具体的成果を上げ始めている。

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、これまでで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に深謝したい。

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。医師がエビデンスが十分であると考えることと、厚生労働省が実際に承認するエビデンスには差があることが多いが、普及啓発事業や班会議を経て、かなりご理解いただけてきているものと感じる。

今年度は、松田班の最終年度であり、一部医薬品について解決がみられたことは喜ばしい限りである。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。

前述のように、日本小児科学会薬事委員会としても活発な活動を行っており、厚生労働省も我が国における治験推進に本腰を入れて取り組んでいる。また世界的にも IPA や IUPHAR その他の連携により、よりよい小児医薬品を世界中の子ども達に適切に使えるようにしようとする動きが大きくなっている。World Health Assembly も今年の 5 月に議題として取り上げることが決定しており、このような国内外の動きをふまえて、さらに日本国内で、様々な動きが起きることを期待したい。

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分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、それらを元に小児薬物療法根拠情報収集事業と、未承認薬使用問題検討会議を活用して、一部医薬品について承認され、あるいは承認の方向性が決定された。これら活動は継続して行われていくが、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。中核・拠点病院構想、日本小児科学会薬事委員会の活動や、International Alliance for Better Medicines for Children 等の活動を通して、世界と連携して、我が国の適応外使用の根本的な解決に向けての取り組みを進める必要がある。

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：医師主導治験と企業治験。臨床試験のABC。日本医師会雑誌臨時増刊号 135：185-190、2006。

2. 学会発表等

- ・中村秀文：小児医薬品開発に関する最近の動向と非臨床試験。第17回関西生殖発生毒性フォーラム。大阪 2006年4月15日。
- ・中村秀文：指定発言。分野別シンポジウム1「小児科における薬剤の適応外使用と治験推進のためのアクションプラン」。金沢 2006年4月21日。
- ・中村秀文：新生児薬物療法の未来 - より良い医薬品を子どもたちに -。新生児医療連絡会総会特別講演。金沢 2006年4月22日
- ・Hidefumi Nakamura: Survey on the drug therapy for influenza infection in children under 1 year of age. International Pediatric Pharmacology Symposium "International Challenges in pediatric pharmacology _15th World Congress of Pharmacology. Shanghai. June 20, 2006
- ・Hidefumi Nakamura: Why do we need paediatric studies? Why not extrapolate from adult data? S4: Better Medicines for children. The 15th World Congress of Pharmacology. July 3, 2006.
- ・Hidefumi Nakamura: Research on children or vulnerable populations. International course on research ethics. Nagasaki. July 25, 2006.
- ・Hidefumi Nakamura: Current status of clinical

research for children and families at NCCHD and Japan. 2006 Seikyo International Symposium: Advancing clinical research for children and families. Tokyo. Oct 21, 2006.

- ・中村秀文：報告書作成の際の用法、用量、有効性、安全性の評価。小児医薬品エビデンス評価セミナー。東京 2006年11月3日
- ・中村秀文：海外におけるワークショップ・会議、その他国際状況の報告。第33回日本小児臨床薬理学会年会。東京 2006年12月1日。
- ・中村秀文：小児医療レベル向上のための臨床試験拠点病院の必要性 - 新小児医療センターへ期待すること -。清瀬小児病院レクチャー。2006年12月25日
- ・中村秀文：小児臨床試験推進に向けたインフラ整備の展望。第26回臨床研究・生物統計研究会。東京 2006年12月16日。
- ・中村秀文：我が国の医薬品開発の現状と治験・臨床試験より良い小児医療の確率のために -。久留米大学医学部小児科グランドラウンド 2007年1月9日
- ・中村秀文:追加発言。小児科領域の現状と取り組み: ドラッグラグをなくすために。国際共同治験推進会議 in Beppu。大分 2007年1月13日。
- ・中村秀文：小児医薬品適応外使用の解決と医療レベル向上のために。第20回近畿小児科学会。和歌山 2007年3月18日。

添付資料 1

ヒアリング希望

住所：〒 761-0793

香川県木田郡三木町池戸 1750-1

香川大学医学部小児科

電話：(087) -898-511

FAX：(087) -891-2172

E-mail：sitoh@kms.ac.jp

連絡先の氏名：伊藤 進