

## 厚生労働省の取り組み

### ◆ 小児薬物療法検討会議

- 可能な限り新たな臨床試験を実施せずに、1)用法用量の明確化、2)「使用上の注意」への記載を通じた使用成績に関するエビデンスの提供、3) 効能効果等の追加、等を行うため、小児薬物療法に関する処方実態についての情報収集及び使用法の評価整理を行う。
  - ・ 临床上重要な薬は、企業は治験をせずに数年待っていれば、治験をせずに承認される？→長期的にはドラッグラグは逆に助長される可能性もある

### ◆ 未承認薬使用問題検討会議

- 国内未承認(成分がない)医薬品のうち临床上重要なものについて早期治験実施
  - ・ 二重盲検比較試験は通常行われず、症例数も少ないことが多い  
→日本の医薬品開発力・臨床試験レベルが低下する可能性
  - ・ ドラッグラグは短縮されるが、解決はされない

### ◆ あくまで暫定的取り組み

- 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、国際共同治験が行われるようになる必要がある

7

## 小児治験推進策

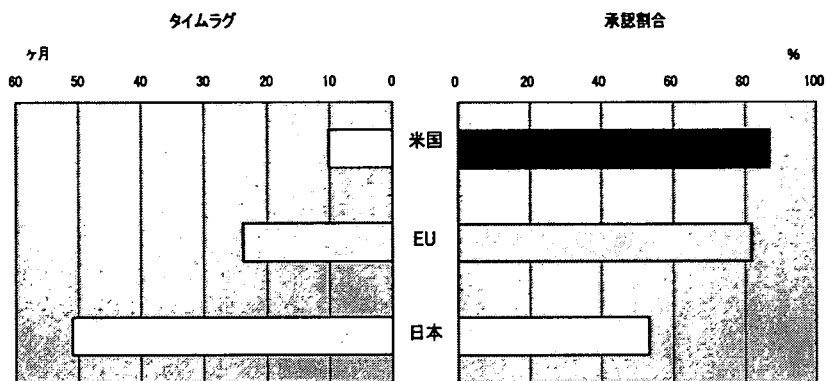
### ◆ 小児医薬品開発のための製薬企業へのインセンティブ・義務化を法令で定める(米国、EUに習って)

- 審査時点で、小児での必要性が認められる医薬品については、企業へ小児集団を開発対象とすることを義務づける
- 審査費用の減免、優先相談・審査制度の積極的適用
- 薬価加算
  - ・ ただし元が安価な薬はパーセントで加算しても大きなインセンティブとならない可能性があることに配慮が必要
- 再審査期間・特許期間の延長などについても要検討
  - ・ 現行の再審査期間の延長は市販後臨床試験が行われたもののみ適用される→むしろ開発を遅らせている可能性も！

### ◆ 小児病院などの治験・臨床試験体制整備

8

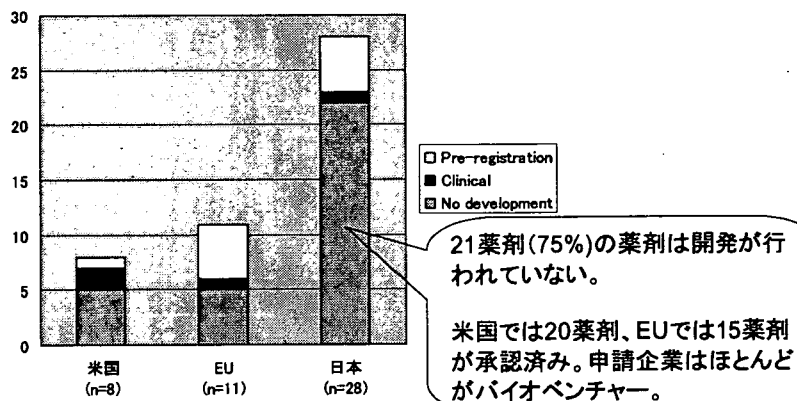
## 小児医薬品にはオーファンドラッグも多い -オーファンドラッグ(60薬剤)承認状況の日米欧比較-



© Tsuji K, Tsutani K, 2006

9

## 各地域における未承認オーファンドラッグ の開発状況



© Tsuji K, Tsutani K, 2006

より強力なオーファンドラッグ開発支援策が必要！  
(現行の支援策では不十分であろう)

10

## 研究用試薬での使用例

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

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

第33回日本小児臨床薬理学会学術集会  
国立成育医療センター 奥山 虎之 氏 による

11

## オーファンドラッグ開発推進のために

1. 優先審査制度の見直し
2. オーフアン制度の見直し(ベンチャー企業優遇、対象薬の拡大、補助金を人件費にも使えるようにする、製造販売後調査にも公的補助、等)
3. 薬価制度の見直し  
例)薬価交渉の結果、メーカー希望価格と厚労省算定が乖離した時
  - 差額を保険外診療とし、保険外診療と保険診療の併用を認める
  - 1年後に再交渉し、実態価格に基づき再算定  
ノベルファーマ社 薬科 仁 氏による
4. 承認のスピードは、科学のスピードには永久に追いつかない→それでも薬が安心して使える体制整備を!
  - IND制度、被験者保護法などの導入
  - 特定の適応外使用医薬品は保険でカバー→実態把握し、必要に応じて開発を企業に指導
5. 試薬等には公的補助や開発企業優遇を

12

## 小児科領域における剤形変更の現状

平成17年度厚生労働科学研究

「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おける研究」

調査対象：製品本来の剤形から投与剤形を変更し、  
16歳以下の小児に対して使用した全医薬品

調査期間：平成17年10月17日～11月13日の1ヶ月

調査方法：期間中に処方された16歳以下小児の処方箋全例を調査

調査協力施設：小児薬物療法ネットワーク研究協力施設 32施設

剤形変更して作られた剤形	医薬品の種類 (規格違いを含む)	全体に 占める割合
散剤（粉碎・倍散等）	1227品目	74%
錠剤（半錠・1/4錠等）	176品目	11%
水剤（注射剤から調製等）	50品目	3%
坐剤（分割）	40品目	2%
吸入剤（注射剤から調製等）	23品目	1%
その他	150品目	
合計	1666品目	

13

## 剤形変更上位10品目（調剤件数）

順位	一般名	医薬品名	薬効	調剤件数
1	ワルファリンカリウム	ワーファリン錠	血液凝固阻止剤	1052
2	メチルジゴキシン	ラニラピッド錠	強心剤	568
3	マレイン酸エナラプリル	レニベース錠	血圧降下剤	550
4	ダントロレンナトリウム	ダントリウムカプセル	骨格筋弛緩剤	482
5	リシノプリル	ロンゲス錠	血圧降下剤	456
6	ベラプロストナトリウム	ドルナー錠	その他の血液・体液用剤	444
7	ヒドロコルチゾン	コートリル錠	副腎ホルモン剤	406
8	バクロフェン	リオレサル錠	その他の中枢神経系用薬	374
9	抱水クロラール	抱水クロラール	催眠鎮静剤・抗不安剤	364
10	塩酸プロプラノロール	インデラル錠	不整脈用剤	356

厚生労働科学研究「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おける研究」

14

適応も不足している上に、

## 剤形も不足している

- ◆ 剤形が必須な医薬品については小児剤形開発の推進策の策定が必要
  - 公的補助制度
  - 企業へのインセンティブ
- ◆ 薬剤部でこれだけの剤形変更をするのであればその手当を
  - 小児病院等の薬剤師定員増員
  - 特殊調剤技術料の導入等

15

## 審査・治験相談、製造販売後安全対策に対する要望

- ◆ 小児医薬品開発のおかれた特殊性、小児科の臨床実態に十分配慮した治験相談・審査を！
  - 優秀な小児科医等小児を理解した審査専門員の適正配置
  - 全領域で小児医薬品に均質に対応できる連携体制を(例:米国には小児専門部門がある)
- ◆ 優先審査品目指定などには、外部専門家による適正な優先順位付けが行われる必要もあるのではないか
- ◆ 各種インセンティブの積極的採用を！
- ◆ 製造販売後の調査・安全対策の充実
  - PK/PDデータ等も収集
  - 学会との協力で長期監視システム等の構築

16

## その他にも、

- ◆施設における医薬品採用の際の一増一減制度
  - せっかく治験をして採用されたが、薬価の低い小児用医薬品のために、自社のより利益率の高い医薬品が削除される
    - 製薬企業にとっては開発意欲の低下につながる
- ◆ どうせ剤形変更するから、小児用剤形は必要ないと企業にアドバイスする医師、等

社会全体に対する問題の周知・啓発も重要

## 2006: An Exceptional Year for International Paediatric Clinical Pharmacology

The year soon to end has witnessed exceptional international activity related to children's medicines and paediatric clinical pharmacology.

On March 6, 2006, a group of paediatric clinical pharmacologists, paediatric pharmacist and paediatricians from different parts of the world assembled in Baltimore for the NICHD Global Consortium on Paediatric Pharmacology Meeting to discuss international collaboration. The issues of exchange and cooperation between scientists working in the developed world and measures to promote paediatric pharmacology in the developing world were high priorities on the agenda.

The Biannual Congress of ESDP (European Society for Developmental Perinatal & Paediatric Pharmacology) was held June 14-17, 2006 in Stockholm, Sweden. At the end of this very successful scientific congress, a special 'Plenary dialog about Global Paediatric Pharmacology' was held in commemoration of Lars Boréus, one of the pioneers of paediatric clinical pharmacology and President of ESDP 1990-1992.

Preceding the 15th World Congress of Pharmacology, a Satellite Symposium 'International Challenges in Paediatric Pharmacology' was organized for June 28 - 30, 2006 in Shanghai, China. The symposium was followed by an IPA (International Paediatric Association)/IUPHAR workshop 'Essential Medicines For Children' on July 1, 2006 in Shanghai. This gathering of paediatricians, clinical pharmacologists and pharmacists from all over the world, with representatives of the IPA and the Paediatric Sub-Committee of the IUPHAR Clinical Pharmacology Division, made a decision to found an International Alliance for Better Medicines for Children.

Pharmacology  
International

page

6



*The participants of the The IPA/IUPHAR workshop 'Essential Medicines For Children' in Shanghai on July 1, 2006. First row, first from left is Hidefumi Nakamura, Tokyo, Japan (Member of the IUPHAR Paediatric Sub-Committee), first row, fourth from left is Madlen Gazarian, Sydney, Australia (Member of the IUPHAR Paediatric Sub-Committee) to the right from her in the first row are Stuart MacLeod, Vancouver Canada (Chairman of the meeting), Kalle Hoppu, Helsinki, Finland (Chairman of the IUPHAR Paediatric Sub-Committee) and Jane Schaller, Vancouver Canada (Executive director of IPA, International Pediatric Association), in the second row above Jane Schaller is Gregory Kearns Kansas City, USA (Member of the IUPHAR Paediatric Sub-Committee).*

The program of the 15th IUPHAR World Congress of Pharmacology held July 2-7, 2006 in Beijing China, included a symposium 'Better Medicines for Children', organized by the Paediatric Sub-Committee of the IUPHAR Clinical Pharmacology Division, to present the current active developments in this field to the international pharmacological community.

A Joint WHO and UNICEF meeting called 'Consultation on Paediatric Essential Medicines' convened in Geneva on August 9-10, 2006. The meeting marked an important activation of interest of the WHO in children's medicines. The chairman of the Paediatric Sub-Committee attended the meeting representing the IUPHAR Clinical Pharmacology Division.

Dec. 2006

The outlook for 2007 regarding children's medicines and international paediatric pharmacology seems at least as exciting. Although there will not be as many international scientific meetings in paediatric pharmacology as were held in 2006, the year will mark the entrance of the new European Union Paediatric Regulation and hopefully the renewal of the paediatric legislations in the USA which have a sunset provision in 2007. The Paediatric Sub-Committee of the IUPHAR Clinical Pharmacology Division will continue to be actively involved in the developments.

Kalle Hoppu  
Chair, IUPHAR Paediatric Submcommittee

#### THE IUPHAR SUB-COMMITTEE IN PAEDIATRIC CLINICAL PHARMACOLOGY 2004-2008:

Kalle Hoppu (chair)  
Helsinki, Finland

Gabriel Anabwani  
Gaborone, Botswana

Madlen Gazarian  
Sydney, Australia

Gregory L. Kearns  
Kansas City, USA

Hidefumi Nakamura  
Tokyo, Japan

### Highlight: IUPHAR Division of Clinical Pharmacology Section on Pharmacogenetics

#### Aims and scopes

Pharmacotherapy optimization through individual drug therapy is one of the major goals of clinical medicine. Over the last decades it has been clearly shown that genetics play a significant role in the pharmacokinetics of drugs and there is an increasing understanding of the genetic background among individuals and ethnic groups with regard to drug efficacy and response. Therefore, pharmacogenetics has developed into one of the most important subfields of clinical pharmacology.

The new subcommittee on pharmacogenetics, established in the summer of 2006, consists of a number of distinguished scientists from different continents. The subcommittee will hold annual meetings to:

1. Promote exchange of pharmacogenetic knowledge by organization of symposia and workshops in the field of pharmacogenetics and -genomics
2. Evaluate the clinical impact of pharmacogenetics
3. Develop a drug-related pharmacogenetic database
4. Create a population based "biobank" to conduct translational research in clinical pharmacogenomics

5. Establish international collaborative clinical studies to investigate the benefits of pharmacogenetics.

The subcommittee cooperates with the Pacific Rim organization on Clinical Pharmacogenetics (PRACP), a society associated with IUPHAR.

A satellite meeting on pharmacogenetics has been proposed for the CPT2008 congress in Quebec.

#### Members

Ingolf Cascorbi, Kiel, Germany (Chair)  
Laurent Bequemont, Paris, France  
Kim Brøsen, Odense, Denmark  
Ann Daly, Newcastle, UK  
Magnus Ingelman-Sundberg, Stockholm, Sweden  
Julia Kirchheiner, Ulm, Germany  
Vural Özdemir, Irvine, USA  
Mathias Schwab, Stuttgart, Germany  
Guilherme Suarez-Kurtz, Rio de Janeiro, Brazil  
Toshiyuki Someya, Niigata, Japan  
Andrew Somogyi, Adelaide, Australia  
Bryn Williams-Jones, Montreal, Canada

Ingolf Cascorbi  
Chair, Pharmacogenetics Section

For more information visit  
[http://www.iuphar.org/clin\\_pharma.html](http://www.iuphar.org/clin_pharma.html)

Pharmacology  
International

page

7



Dec. 2006



[研究成果等普及啓発事業]  
(医薬品等医療技術リスク評価研究推進事業)

## 平成 16 年度：実績報告書

## 1. 普及啓発事業申請者

所属・職名：高松短期大学 幼児保育学科 教授  
氏 名： 大西 鐘壽

## 2. 研究課題

食品医薬品等リスク分析研究事業（16240101）

「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」

## 3. 発表会等の実施の概要

平成 17 年 1 月 28 日、アルカディア市ヶ谷私学会館において、小児における薬物療法の質の向上、特に適応外医薬品使用の改善策とそのための事業の普及を目指して発表会を開催した。

参加者は 219 名（内訳：製薬企業 118 名、医師、薬剤師、看護師など医療関係者 74 名、マスコミ関係 17 名、行政 10 名）であった。

発表ならびに質疑は添付のプログラム（当日会場で配布された資料）に従って行われた。

開会に先立ち、日本小児科学会学会長の衛藤義勝氏より、挨拶の後、この問題は日本小児科学会としても最優先課題であり、学会として強くバックアップしていく旨の発言があった。また、厚生労働省医薬食品局安全対策課の平山佳伸氏より、小児に対する薬物療法の質の向上を目指して行われているこの調査研究は、厚生労働省で行われている数々の事業内容の一つで、他にも妊産婦を対象とした薬剤服用の調査（マザーリスク）が来年度から具体的に動き出すことなどが説明された。今回の主目的である適応外医薬品使用の改善策に向けては、具体的な数値目標まで示され、厚生労働省としての小児を対象とした薬物治療改善に向けての基本姿勢を強くアピールしていただき、本会を計画・開催した者にとって、力強い支援となった。

## 4. 普及啓発事業の成果

平成 10-12 年度「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点と把握及び対策に関する研究」、平成 13-15 年度「小児等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」が厚生科学研究で行われ、この間に、“小児での医薬品開発の臨床試験ガイドライン作成に関するワーキンググループ”に及び日本臨床薬理学会・倫理委員会による「小児における新医薬品、オフラベル医薬品、非市販医薬品、オーファンドラッグの臨床試験に関するガイドライン作成のための提言」がまとめられた。これも厚生科学研究により行われた研究である。今回の普及啓発事業講演会はこうした一連の研究成果の延長線上に位置するもので、来年度から目指すより具体的な対策のいわば指針表明と受け取っていただきたい。

- 1 国立成育医療センターの中村秀文氏は、日本小児科学会薬事委員会でこれまで数度にわたり、小児における薬物療法の質の向上を目指して論議してきた“アクション

プラン”を説明した。前述の衛藤義勝学会長の発言により、学会を挙げて、この問題に取り組むことが明示されたのを受け、アクションプランでは、この研究班が今後5年かけて達成する到達目標を具体的に示されている。さらに、中村氏によって、本年1月25-26日にブルッセルで行われた European Framework for Research on Children' Medicine で、ヨーロッパでは小児を対象にした医薬品の開発に関する Regulation が提案されている事態が報告された。すでに2003年、アメリカ政は Pediatric Research Equity Act 2003 (S. 1053) で、小児用医薬品開発に関しては、製薬業界に対して、強行策とも受けとれる発言をしており、それとの整合性を図ったものと見ることもできよう。今後の日本での対応が問われることになるだろう。

- 2 厚生労働省の関野秀人氏は、厚生省の立場から、今後の小児医薬品開発に向けて事業化する動向について説明した。「5年間で100の薬剤について国、学会、医療機関、及び製薬企業が連携して、小児薬物療法に関する情報収集及び使用法の評価をする」とする基本姿勢を示し、また混合診療、未承認薬、インセンティブ、など具体的に問題となる点についても言及した。
- 3 国立がんセンター中央病院小児科牧本敦氏、国立病院機構九州がんセンター永利義久氏は抗がん剤併用療法検討委員会ネットワークグループの活動、特に vincristine, cyclophosphamide, actinomycin D, ifosfamid, ectoposide, adriamycin, THP adriamycin, carboplatin, thiotepa, など、小児には適用外になっている抗がん剤について、全国10の医療機関で、適応枠の拡大に向けての臨床研究が進められていると報告した。座長の月本一郎氏から、問題として、これらの医療機関に限って使用が認められていること、またその通知が小児がん学会、小児血液学会など関連学会にはなかったことがあげられた。実際に小児のがん治療を行っている医療機関は他にも大学附属病院、小児病院などがあるので、今後、小児がん学会、小児血液学会などがそうしたがん治療に実績のある医療機関を認定し、そこでもこれらの抗がん剤が使用できるようにすることが検討されるべきであろう。
- 4 国立成育医療センターの石川洋一氏からは「小児薬物療法におけるネットワークの実用性と応用可能性に関する研究」と題して、薬剤部を中心とした取り組みが報告された。調査研究内容は臨床現場で適応外医薬品の使用状況を処方実態調査を行い、その情報に従って有効性を検証することである。さらに、新薬の治験に関して、その基盤状況、治験受託状況、意見受託希望状況などについての実態調査も行った。調査活動は、13年度は10品目について、14年度はそのうちの2品目(ミダゾラム、ワルファリン)について、15年度は3品目(塩酸メチルフェニデート、マレイン酸フルボキサソ、フェンタニール)について、16年度はジアゼパムの内服薬、座剤、注射液について行われてきた。これらの実績を踏まえて添付文書改定に向けた改善策を検討することを提言している。また、治験に際しては、こうしたネットワークを活用することを提案している。
- 5 医師主導治験の取り組み  
国立成育医療センターの中村秀文氏(クエン酸フェンタニール)、国立がんセンターの牧本敦氏(塩酸イリノテカン)、香川大学医学部伊藤進氏(フェノバルビタール)から、それぞれ医師主導型の治験への取り組みが紹介された。クエン酸フェンタニールは小児には適応外とされ、2歳以下には禁忌とされている、しかし、小児外科の領域では麻酔補助剤、鎮痛剤としては不可欠の薬剤であり、海外では承認されている。塩酸イリノテカンは横紋肉腫、肝芽腫、ユーイング肉腫などの治療としては不可欠である。静注用フェノバルビタールは新生児の痙攣治療に必

須であり、年間 8000 例が使用されている。海外では承認されているのに日本では未承認である。各氏はそれぞれの取り組みの上で、書類上の煩雑さに加えて、諸外国で承認され、しかもエビデンスランクの高い報告書があるのに何故これまで未承認のままに終始したのか、について疑問点を披瀝した。拝聴して、今後、改善していくべき面が多々残されているという印象であった。

- 6 日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会の岩崎利信氏により「製薬企業からの視点」と題して、小児薬物治療に関する問題を、治験、適応外通知、抗がん剤併用療法検討会報告に的を絞って報告された。その後、さまざまな意見も出されたが、中でも、新薬剤の価格を含めて、企業側のインセンティブをどう保障するかという問題について、医師側を含めて多くの意見が出された。小児を対象とした医薬品の開発の必要性は認めても、採算性の面で、企業として何処までそこに関与できるか、という問題である。最近小児を対象に開発された医薬品の価格は小児科医のわれわれが見ても、企業努力を評価した価格とはいいいがたいとの印象を強く持っている。小児を対象とした医薬品開発に関しては、企業のインセンティブに十分配慮したものでなければ今後の展開は望めないのではなかろうか。
- 7 東邦大学医学部佐地勉氏は新薬臨床評価ガイドライン作成(小児の降圧剤をモデルとして)について報告した。剤形の問題、治験者の募集、無作為化、対象年齢区分の問題、プラセボの問題、長期安全性、エンドポイントの設定など特に小児患者を対象にした場合に配慮すべき点が強調された。
- 8 適応外医薬品について、分野別のプライオリティーリストの見直しの問題が、香川大学医学部伊藤進氏(新生児)、滋賀医科大学中川雅生氏(循環器)東京女子医科大学林北見氏(小児神経)、日本児童家庭文化協会の伊藤拓氏(腎臓病)について報告された。詳細は16年度報告書でまとめられる予定である。

#### おわりに

この研究班の班長である大西鐘壽高松短期大学教授、香川医科大学名誉教授は最近体調を崩され、残念ながら本会には出席できませんでした。そのような事情で、一時、この普及啓発事業の開催そのものが危ぶまれましたが、国立成育医療センターの中村秀文氏、香川大学医学部伊藤進氏、滋賀医科大学中川雅生氏、国立成育医療センターの土田尚氏、三豊総合病院大西純一氏の各位のご協力により無事開催することができました。尚、当日は香川大学医学部金丸美和氏始め香川大学医学部小児科教室の方々のご協力をいただき有難うございました。参加者も200人を超す盛況で、用意したパンフレットが足りなくなるほどでした。この問題に対する皆様方の関心の高さが証明されたとことと思います。

世話人を代表しまして心から感謝いたしたいと存じます。

平成17年2月22日

大西鐘壽 (代行 熊本大学名誉教授 松田一郎)

「Therapeutic Orphan からの脱却への道 その3：本格的解決の開始にむけて」  
のご案内

拝啓 時下益々ご健勝のこととお慶び申し上げます。

皆様のご助力により、「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」研究班が取り組み続けてまいりました、小児適応外使用解決の動きも、いよいよ本格化しようとしております。日本小児科学会薬事委員会、各分科会との協力の上、これまでの様々な活動を統合し、来年度からの厚生労働省の小児医薬品使用適正化のための事業と連携し、これから数年で「Therapeutic Orphan からの脱却」の本格的な道筋をつけてまいりたいと考えております。

そこで、小児適応外使用解決に向けての急速な動きと本研究班の今年度の活動内容について広くご理解いただくために、日本公定書協会の普及啓発事業として、「Therapeutic Orphan からの脱却への道 その3：本格的解決の開始にむけて」を1月28日に開催することといたしました。学会、研究班のみならず、製薬企業、行政、そして社会全体と連携して、日本の子ども達を Therapeutic Orphan の状況から救うための方策について、多角的に討論・意見交換いただける場にできればと願っております。

つきましては、お忙しい中ではございますが、万障お繰り合わせの上ご参加いただけますと幸いです。またお手数ですが、プログラムと申込書の関係者への周知をお願い申し上げます。ご参加を希望される皆様は、添付の事前登録用紙に所定事項をご記入の上お送りください。皆様のご参加を、お待ち申し上げます。

敬具

平成 17 年 1 月 吉日

食品医薬品等リスク分析研究事業 研究課題  
「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」研究班  
主任研究者 大西 鐘壽  
(代行：松田 一郎)

## 記

日時： 平成 17 年 1 月 28 日（金）

9:30～16:55

場所： アルカディア市ヶ谷私学会館

〒102-0073 東京都千代田区九段北 4-2-25

Tel:03-3261-9921

Fax:03-3261-7760

道順： JR 中央線・総武線（各駅停車）、地下鉄有楽町線・南北線・新宿線の市ヶ谷駅

（A-1 から徒歩 2 分）

参加費： 無料

主催： 財団法人 日本公定書協会

食品医薬品等リスク分析研究事業 研究課題「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（16240101）」（主任研究者：大西鐘壽）

後援： 社団法人 日本小児科学会

小児医薬品調査研究班（日本小児科学会 20 分科会）

事務局： 〒761 - 0793 香川県木田郡三木町大字池戸 1750-1

香川大学医学部小児科 金丸美和

電話：087-898-5111

FAX：087-891-2172

e-mail：ka7@kms.ac.jp

「適応外使用からの脱却の道 その3：本格的解決の開始にむけて」

プログラム

- 9：30 開会挨拶 衛藤義勝（日本小児科学会会長、慈恵医科大学小児科）  
挨拶 平山佳伸（厚生労働省医薬食品局安全対策課）  
学会・大西班の方向性と厚生労働省の動き 座長 伊藤 進（香川大学小児科）
- 9：40 - 10：10 小児科学会薬事委員会アクションプラン、  
今年度の大西班の活動について  
中村秀文（国立成育医療センター治験管理室）
- 10：10 - 10：40 厚生労働省における事業化等の動向  
関野秀人（厚生労働省医薬食品局審査管理課）
- 抗がん剤併用療法検討委員会について 座長 月本一郎（東邦大学第一小児科）
- 10：40 - 11：10 抗がん剤併用療法検討委員会ワーキンググループの活動  
牧本 敦（国立がんセンター中央病院小児科）  
永利 義久（国立病院機構九州がんセンター小児科）
- 薬剤部を中心とした取り組み 座長 森田修之（香川大学医学部附属病院薬剤部）
- 11：10 - 11：40 「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  
石川洋一（国立成育医療センター治験管理室）
- 11：40 - 13：00 ــــــــــــــــ 昼食 ــــــــــــــــ
- 医師主導治験取り組みの現状 座長 佐地 勉（東邦大学第一小児科）
- 13：00 - 13：15 クエン酸フェンタニル  
中村秀文（国立成育医療センター治験管理室）
- 13：15 - 13：30 塩酸イリノテカン  
牧本 敦（国立がんセンター中央病院）
- 13：30 - 13：45 フェノバルビタール  
伊藤 進（香川大学小児科）
- 13：45 - 14：00 討論・質疑
- 製薬企業からの視点 座長 藤村正哲（大阪府立母子保健総合医療センター）
- 14：00 - 14：30 製薬企業の立場から  
岩崎 利信（日本製薬工業協会）
- 14：30 - 14：50 ــــــــــــــــ 休憩 ــــــــــــــــ
- 新薬臨床評価ガイドライン作成 座長 中川雅生（滋賀医科大学小児科）
- 14：50 - 15：30 降圧薬について  
佐地 勉（東邦大学第一小児科）
- 分野別のプライオリティリストの見直しと 座長 中村秀文（国立成育医療センター）
- 適応外使用解決への取り組み
- 15：30 - 15：45 未熟児新生児領域 伊藤 進（香川大学小児科）
- 15：45 - 16：00 小児循環器領域 中川 雅生（滋賀医科大学小児科）
- 16：00 - 16：15 小児神経領域 林 北見（東京女子医科大学小児科）
- 16：15 - 16：30 小児腎臓領域 伊藤 拓（日本児童家庭文化協会 理事）
- 16：30 - 16：50 総合討論
- 16：50 閉会挨拶 原 寿郎（小児科学会薬事担当理事、九州大学医学部小児科）

財団法人 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

厚生労働科学研究課題名

「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（16240101）」

## 「Therapeutic Orphan からの脱却への道 その3」

### 参加申込書（事前登録用）

申し込み先： Fax： 087-891-2172（香川大学医学部小児科）

参加者 所属機関名：  
所在地：  
参加者名氏名：  
所属・役職：  
連絡先等（Tel: \_\_\_\_\_ Fax: \_\_\_\_\_  
E-mail \_\_\_\_\_ )

日時：平成 17 年 1 月 2 8 日（金） 9:30～16:55

開催場所：アルカディア市ヶ谷私学会館 Tel:03-3261-9921

参加希望の各位：事務局へ添付の Fax 用紙に所定事項をご記入の上お送りください。e-mail の場合も Fax 用紙の所定事項をメールして下さい。お席は十分に用意したつもりですが、もし定員になりましたら締め切らせて頂きます。配布資料を作成する予定です。準備の都合上お早めにお申し込みください。

演者に対する質疑（対象演者名を記載してください）

その他：事務局へのご意見などがございましたら以下にご記入下さい。

## 実施報告書

### 1. 普及啓発事業申請者

所属・職名 : 北海道医療大学 副学長  
氏 名 : 松田 一郎

### 2. 研究課題

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

### 3. 発表会等の実施の概要

平成 17 年 12 月 9 日、アルカディア市谷 私学会館において小児を対象とした医薬品、とくに  
適応外医薬品、未承認薬問題の解消をめざして取り組んできた調査研究について、研究発表  
会を開催した。

参加者は 146 名（製薬会社 72 名、その他の企業 3 名、主任、分担研究者 19 名、研究協力者  
9 名、大学病院薬剤師 7 名、医薬品機構 6 名、日本医師会 3 名、日本小児科学会薬事委員 3 名、  
出版会社 6 名、医科大学医師 10 名、厚生労働省 2 名、国立成育医療センター 3 名、その他事務  
を含めて 4 名）であった。

### 4. 普及啓発事業の成果

#### 4-1 小児薬物療法の充実に向け関係者間の密接な連携を目指して

このタイトルの基に 4 人の発表者がそれぞれの立場で問題をどのように把握し、また解決へ  
どう取り組んでいるかについて発表した。

#### 1) 小児薬物療法の今後の展望—適応外使用医薬品と未承認薬の問題

厚生労働省医薬食品局審査管理課の下荒磯誠氏は、適応外医薬品が小児で使用されている現  
実を踏まえた上で、この問題解決のために、今後も「科学的エビデンスを吸収し、小児及びそ  
の家族が安心して薬物療法を受けられ、医師が安心して小児に投薬できる環境」を作ることを  
めざしていることを強調された。そのためには小児薬物療法根拠情報収集に力を注がれること、  
またそれについてはわれわれが関与している研究課題（H16-医薬-001）がその一翼を担うとい  
う位置づけになる、という認識を示した。この中には用法、用量の問題のほかにも剤型の問題  
にも言及され、小児用の開発が必要な場合のあることの認識をしめされた。また、未承認薬に  
ついては、この「小児薬物療法根拠情報収集事業」とは別の組織の中で解決を図る考えである  
ことが示された。この未承認薬の問題は「未承認薬使用問題検討会議」を立ちあげて解決策を  
講じているという発表がなされた。この未承認薬は、オーファンドラッグ問題とも一部関連し  
たところもあり、今後われわれ研究班でも詳細な検討を加えていきたいと考えている。



## 2) 小児科学会・薬事委員会としての取り組みについて

日本小児科学会薬事委員会委員長の伊藤進氏から、この小児医薬品問題は日本小児科学会を挙げて取り組むべき問題であること、そのために各分科会ではそれぞれが薬事委員会を組織し対応する状況にあることが述べられた。また来年度、再来年度の小児科学会年次総会では、小児医薬品問題の解決に向けた問題をテーマにしたシンポジウムなどを組むように依頼し、快諾をえているとの報告があった。さらに伊藤氏は、治験・臨床試験を推進できる小児科医の育成、薬事委員会のアクションプランの調整、それに基づいた研究課題（H16-医薬-001）に対する支持、などについて言及した。その他、今後の問題として、小児医薬品を開発した企業のインセンティブの問題、妊婦・授乳婦の医薬品問題にも触れた。

## 3) 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

国立成育医療センター治験管理室長の中村秀文氏は、最初に、問題となっている適応外医薬品のカテゴリー分類、また問題解決を目指した医薬品の優先順位決定について論じた。この基準には a) エビデンスレベル、b) 適応疾患の重篤度、c) 小児科領域における医療上の有用性への配慮、が基底あることについて具体的に解析した。次にこうした視点から、小児薬物療法根拠情報収集事業に積極的にかかわっていく認識を示した。実際にはこの研究課題（H16-医薬-001）を通じて、すでに 90 品目の医薬品について厚生労働省に提出し、検討会にその判定がゆだねられている状況が紹介された。その他、アメリカの PPU Network を例に引いて、小児における治験推進の現状と将来性に言及した。基本は以前から言われているように、全国の国公立小児病院を基盤として小児での臨床試験、ないし治験を積極的に進める基盤作りの必要性の確認である。さらには、直接関与する製薬企業の協力をいかに得るかが問題で、企業のインセンティブ、the carrot and the stick（アメと鞭）が推進の要因になるのではという見解を示した。

## 4) 製薬企業から見た適応外医薬品・未承認薬の問題解決への提案

日本製薬工業協会、医薬品評価委員会臨床評価部会の岩崎利信氏は、適応外医薬品を「小児医薬品検討会に基づく承認申請上の課題」、未承認薬を「国内における治験環境、審査体制の状況と課題」と明確に位置づけて論理を展開した。前者では、注射剤、経口剤など新たに小児用の剤型を開発しなければならない場合のあること、特に後者では、製剤設計、製造設備、物理化学的データ（規格値）、安定試験、生物同等学的試験・既存製剤と小児用製剤の比較（溶出試験、ヒトによる臨床試験）などの問題が提示された。こうした問題をクリアするには実際に 3 年間で 3～6 億円（製剤設計・規格値/安定試験 1.5 億、製造設備 1.5 億、生物同等学的試験 7000 万、申請資料作成 5000 万、申請費用 700 万、市販後調査 1.7 億）という試算を示した。その上で、企業としての要望として、a) 製剤開発なしの承認を認める（場合により院内調剤で対応するなど）、b) 製剤開発の場合は薬価上に配慮して欲しいとする発言があった。未承認薬を医薬品として開発する場合の基礎資料として、現在行われている 62 治験例について、必用費用の国際比較が為され、ヨーロッパを 1 とした場合、アメリカ 1.28、日本 2.30 と日本がかなり高額であることが紹介された。このことが日本で開発された医薬品がまず外国で治験・認可され、その使用実績をもとに日本で認可・発売されるという状況にあること、またそれだけ国民が不利な立場に立たされている現状が紹介された。

## 5) 小児薬価と小児オフラベル問題

日本小児科学会薬事委員会担当理事、大阪府立母子保健医療センター長の藤村正哲氏はオフラベル医薬品問題解決に際して、製薬企業サイドの努力を正当に評価する意味で、小児薬価基準の見直しを図るべきであることを強調した。この問題は日本大学薬学部薬事管理学研究所の白神誠教授が日本小児科学会雑誌に「小児用医薬品の開発と薬価算定基準」のなかで述べられていることと同一見解である。現実問題として、未熟児・新生児学会の努力で新生児へのテオフィリン適応拡大が認められたにもかかわらず、薬価問題で企業が製品化を諦めた経過がある。日本小児科学会もこの薬価問題については、今秋、厚生労働省に要望書を提出したところであり、製薬企業と連絡をとりながら、現実的な対応を願っている、また同時に製薬企業にも、本来企業としてのもつ社会的責任も自覚していただきたいと発言された。

## 4-2 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

### 1) 日本医師会治験促進センターとしての取り組み

日本医師会治験促進センターの小林史明氏は、1) 日本医師会治験促進センターの設立、2) 大規模治験ネットワークの役割、について説明し、日本医師会として行っている医師主導治験支援策について説明した。治験計画に関する事項(治験計画書の作成)、治験の調整・管理に関する事項(多施設共同治験の全体調整と推進管理)、治験実施に関する事項(治験実施内容の調整と推進)、などについて詳細に説明した。具体的には、医師会の中にデータマネジメント部門を設置し、現在2治験で実施されているとの報告があった。この医師主導治験推進での問題は、何らかの問題が発生した場合の賠償保険の問題であり、質疑応答でも活発に論じられた。

### 2) 医師主導型治験の進捗状況と、取り組みを通して得られたノウハウ・問題点

#### 2) - 1 塩酸イリノテカン：臨床試験体制整備の始点から

国立がんセンター中央病院小児科医長牧本敦氏は、ヤクルト・第一製薬により共同開発され、1994年に成人の肺がん、子宮頸がんなどの治療薬として承認され、さらに1995年に胃がん結腸癌など適応拡大された塩酸イリノテカンを、小児の固形腫瘍の治療薬として適応拡大のために医師指導治験に取り組んできた経過を報告した。

#### 2) - 2 フェノバルピタールの新生児けいれんに対する有効性・安全性に関する研究

香川大学医学部付属病院総合周産期母子医療センターの河田興氏は新生児痙攣の治療目的で、成人では認可されているフェノバルの新生児用静脈注射剤の開発を、合計5施設(香川大学、昭和大学、都立母子センター、東京女子医大、成育医療センター)で医師主導治験を行う計画を立て、本年10月に治験計画書を提出するまでに至った経過を報告した。

#### 2) - 3 クエン酸フェンタニール・治験開始後の状況と問題点

国立成育医療センター治験管理室長の中村秀文氏は現在6施設(国立成育センター、東京大学医学部付属病院、北里大学病院、神戸大学医学部付属病院、大阪府立母子保健総合医療センター、国立病院機構岡山医療センター)が参加して、2歳以下の小児の麻酔薬として適応拡大のために、医師指導治験に取り組んでいる進行現状について説明した。

#### 2) - 4 MELAS に対するアルギニン療法

久留米大学医学部小児科の古賀靖敏氏は既に Neurology などの国際誌に、MELAS にアルギニンの有効性を報告しており、今回は医師主導の治験に踏み切ることになり、日本医師会の支援

を得ることになった。古賀靖敏氏これまでの準備状況について報告した。

#### 4-3 未承認薬問題への取り組みの実態と経過報告

日本小児科学会薬事委員会委員、東京女子医大小児科の大澤真木子氏は厚生労働省未承認薬使用問題検討会議の委員（小児科で1人）である。大澤氏は、現在厚生労働省では、未承認薬使用問題にどのように取り組んでいるかを紹介し、今後この松田班研究班の班員が各小児科分科会の薬事担当者が、厚生労働省の意を具体化するためにどのように資料を整え対応するべきかについて言及した。またジアソキサイドがこの手順で承認される見通しについて触れた。

#### 4-4 小児科学会 分科会における報告

日本小児科学会 20 分科会のうち、未熟児新生児学会（大久保賢介 香川大学小児科）、小児循環器学会（中川雅生 滋賀医科大学治験管理センター）、先天代謝異常学会（大浦敏博 東北大学医学部小児科、遠藤文夫 熊本大学医学部小児科）、小児神経学会（大澤真木子 東京女子医科大学小児科、伊藤正利 滋賀県立小児保健センター）、小児精神神経学会・心身症学会（宮島祐 東京医科大学小児科、石崎優子 関西医科大学小児科、深井善光（都立清瀬小児病院）、小児リウマチ学会（横田俊平、森雅亮 横浜市立大学医学部小児科）、小児腎臓病学会（本田敏敬）の7学会から活動報告があった。

#### 終わりに

日本小児科学会薬事委員会はこれまで約20年の歴史を持ち、当初からこのオフラベル問題に取り組んできたが、今回の厚生労働省から力強い発言をいただいたことで、この分野でもようやく明るい日差しがみえてきたように感じられる。

現在、小児科学会薬事委員会の立ち上げのときから二人三脚でこの事業に挑んできた故大西鐘寿教授と共に、事の次第を喜びたかったものとしみじみ感じている。余談になるが、今回、小児臨床薬理学会運営委員会では小児臨床薬理学・大西鐘寿学会賞を設定して彼の業績を称えることが決まった。せめてものわれわれの意思が彼に届くことを切に願っている。

北海道医療大学 副学長

松田一郎

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推進事業  
研究課題名

「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」

平成17年度 普及啓発事業

「小児薬物療法の新たな展開をもとめて」

参加申込書（事前登録用）

申し込み先： Fax: 0133-22-1835

または e-mail: furut@hoku-iryu-u.ac.jp にてお申し込み下さい。

事務局 〒061-0293 北海道石狩郡当別町金沢1757

北海道医療大学 松田一郎（事務担当：教育研究振興課 古林）

参加者 所属機関名：  
所在地：  
参加者名氏名：  
所属・役職：  
連絡先等（Tel： Fax：  
E-mail： )

日時：平成17年12月9日（金）10:00～16:30-

開催場所：アルカディア市ヶ谷私学会館 Tel：03-3261-9921

参加希望の各位：事務局へ添付のFax用紙に所定事項をご記入の上お送り下さい。  
e-mailの場合もFax用紙の所定事項をメールして下さい。お席は  
十分に用意したつもりですが、もし定員になりましたら締め切らせて  
頂きます。配布資料を作成する予定です。準備の都合上お早めに  
お申し込み下さい。

その他：事務局へご意見などがございましたら以下にご記入下さい。