

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16～18年度 総合研究報告書

主任研究者 石川 洋一

平成19(2007)年 4月

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

平成17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	櫛田賢次	八代智子
2	国立病院機構仙台医療センター	基幹	加藤儀昭	名取裕子
3	国立病院機構栃木病院	基幹	小野則夫	高橋恭久
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	小山誠一
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	琢磨律儀	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	井手飛香
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	鹿島幸子	田中耕治
13	茨城県立こども病院	協議会	菊地一夫	興野将一 田山英毅
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	中村陽子
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	今井浩一
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	城古 晃
21	福岡市立こども病院 感染症センター	協議会	下畑 斉	安河内尚登
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	大石和明	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	佐藤真由美
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	小柴美紀恵
29	香川大学医学部附属病院	大学	芳地 一	辻 繁子
30	宮城県立こども病院	協議会	二木 彰	中井 啓
31	新潟大学医歯学総合病院	大学	佐藤 博	外山 聡
32	東京女子医科大学病院	大学	佐川賢一	小林恵美子

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施設
 大 学: 大学病院

平成18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	櫛田賢次	八代智子
2	国立病院機構仙台医療センター	基幹	加藤儀昭	名取裕子
3	国立病院機構栃木病院	基幹	小野則夫	高橋恭久
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	勝海 学
6	国立病院機構三重中央医療センター	基幹	鈴木末廣 山本初実	小山誠一
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	三好浩一郎
9	国立病院機構香川小児病院	基幹、協議会	琢磨律儀	加藤紀子
10	国立病院機構長崎医療センター	基幹	春野忠美	井手飛香
11	長野県立こども病院	協議会	田本 悟	太田 靖
12	群馬県立小児医療センター	協議会	鹿島幸子	田中耕治
13	茨城県立こども病院	協議会	菊地一夫	興野将一 田山英毅
14	東京都立清瀬小児病院	協議会	吉田真紀子	水野敏子
15	東京都立八王子小児病院	協議会	白石範子	中村陽子
16	千葉県こども病院	協議会	子安一義	野口政広
17	埼玉県立小児医療センター	協議会	花田良二	武者利樹
18	静岡県立こども病院	協議会	河原崎貴伯	鈴木貴也
19	大阪府立母子保健総合医療センター	協議会	宮下保子	岸田美和
20	兵庫県立こども病院	協議会	郷地啓子	城古 晃
21	福岡市立こども病院・感染症センター	協議会	安河内尚登	安河内尚登
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	大石和明	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	矢野悟
25	東北大学病院	大学	後藤順一	佐藤真由美
26	昭和大学病院	大学	村山純一郎	竹ノ内敏孝
27	東邦大学医療センター大森病院	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	小柴美紀恵
29	香川大学医学部附属病院	大学	芳地 一	辻 繁子
30	宮城県立こども病院	協議会	二木 彰	中井 啓
31	新潟大学医歯学総合病院	大学	佐藤 博	外山 聡
32	東京女子医科大学病院	大学	佐川賢一	小林恵美子
33	東京都立梅ヶ丘病院	協力	大坪博子	大坪博子

協議会：日本小児医療総合施設協議会会員施設

協力：研究協力施設

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16～18年度 総合研究報告書

目 次

I. 総合研究報告

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	P. 1
研究1. 小児薬物療法データネットワークのモデル運用	
1-1. 適応外使用医薬品実態調査	P.17
1-2. 小児薬物療法における剤形変更調査	P.31
1-3. 小児科領域の汎用医薬品の用法・用量実態調査	P.52
研究2. 全国施設における小児治験の実施・基盤整備の進捗・改善状況の調査と評価	
2-1. 全国施設における小児治験の実施・基盤整備の進捗・改善状況の調査と評価	P.83
2-2. 小児臨床試験候補施設選定案の実用性評価	P.96
2-3. 製造販売後調査におけるネットワークの実運用と評価	P.100
研究3. 収集した小児薬物療法情報の添付文書改善に向けた反映方策の検討	
3-1. 薬物動態データの有効活用に向けての検討	P.129
3-2. 小児に関わる添付文書記載のあり方の調査	P.138

II. 資 料

1. データネットワークモデル情報収集システム概要	P.149
2. 日本病院薬剤師会雑誌 総説 小児薬物療法データネットワーク研究の取り組み	P.173

I. 総合研究報告

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
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

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 薬歴管理主任）

研究要旨

本研究の目的は、小児科領域における医薬品適応外使用の改善および治験・臨床試験の推進を目的として構築した「小児薬物療法データネットワーク」（全国32医療施設協力による）の実用性と応用可能性を検証し、また得られた情報の有効活用を図ることである。3年間で以下の研究を実施した。

研究1. 小児薬物療法データネットワークのモデル運用

本ネットワークを実際にモデル運用して小児科領域の適応外使用医薬品処方実態調査を行い、実用性と応用可能性を検討した。調査では小児科領域における①適応外使用医薬品の実態、②剤形変更状況の実態、③汎用医薬品の用法・用量の実態、を限定された品目ではあるが明らかにし、全体の問題点を指摘することが出来た。これらは問題として認識されながらも実数として明らかにされたことは殆ど無く、本調査結果は貴重である。収集した情報は行政・学会・製薬企業等に幅広く提供することが出来た。製薬会社数社は、本研究の結果を受けて実際に医薬品の適応・剤形について臨床現場に適した形への変更を検討するに至った。

研究2. 全国施設における小児治験の実施・基盤整備の進捗・改善状況の調査と評価

全国小児治験の実施・基盤整備の進捗・改善状況の調査と評価を行うため平成14年度研究に続き平成17年度に全国アンケート調査を実施し、その結果を比較し評価を行った。小児専門病院での治験体制整備は進展をみるも、施設の設備、治験コーディネーターの配置などの点でまだ不十分であると考えられた。

また調査結果から小児臨床試験候補施設の選定案を作成し、その選定案を活用して製造販売後調査の実運用をモデル実施し評価を行った。本選定案は実用が可能であり、活用する場合は専門性の高い医薬品よりも、幅広い診療科で用いられる医薬品の調査でより有効利用できると考えられた。

研究3. 収集した小児薬物療法情報の添付文書改善に向けた反映方策の検討

製薬企業が市販後の特定使用成績調査（特別調査）等で収集した小児等への使用に関する情報では、添付文書の改訂に至った事例が少ない。製薬企業が収集した小児使用情報に基づき、使用上の注意を適正化できないか、改訂ルール等を検討し、提案することを目的として研究を実施した。本研究では海外および国内の現状を調査し、今後に向けての検討を行った。その中で小児ではなかなか情報を得ることが出来ない薬物動態データについて、製薬企業が有するデータを有効活用する方策も

検討した。

研究全体について

以上の研究結果から、本ネットワークには十分な実用性があり、今後の応用可能性についても期待されることが確認された。研究結果の実績を評価され本ネットワークは、厚生労働省「小児薬物療法根拠情報収集事業」の国内実態調査にも活用されるものとなった。今後も収集した情報を基に小児科領域における医薬品適応外使用の改善および治験・臨床試験の推進に向け行政・学会・製薬企業等に働きかけていきたいと考えている。

分担研究者

榎田 賢次

国立成育医療センター 薬剤部

薬剤部長

中村 秀文

国立成育医療センター 治験管理室

治験管理室長

寺門 浩之

国立がんセンター中央病院 薬剤部

治験主任

北園 芳文

日本製薬工業協会

医薬品評価委員会（PMS 部会）

領域の薬物療法の適正化、医薬品の適正使用を推進することにある。

適応外使用の問題

小児の適応がない医薬品については、治療上の有益性を最優先して医師が善意で適応外使用を行っても、1)有害事象が発生した時などに公的な機関による救済を受けられない可能性がある、2)製薬企業から十分な安全性情報が得られない、3)適応外使用についてエビデンスが明確でなく患者の安全に危惧がある場合があるなど、様々なリスクを背負っての使用となる。

また小児科領域で使用したいが、錠剤、カプセルの剤形しかなく、粉砕、脱カプセルなどの剤形変更をせざるを得ない医薬品も数多く見られる。未承認の輸入医薬品や試薬が使用されている場合もある。これらの成分が小児に対して適正に使用されるためには、小児における治験・臨床試験の実施も必要となる。

この現状に対し、日本小児科学会、日本小児臨床薬理学会等の小児薬物療法に係わる学会からは、以前より本問題解決に向けて継続的に研究報告、提言が積極的に行われている。また、規制当局からは平成 11 年 2 月 1 日「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱について」（研第 4 号、医薬審第 104 号）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が整いだした。また、本邦においても平成 13 年 4 月から「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」（ICH E-11、

I. 小児薬物療法ネットワークについて

平成 16～18 年度に実施した本研究は、平成 13～15 年度に実施した厚生労働科学研究「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について」（主任研究者：石川洋一）で構築したデータネットワークのさらなる実運用による成果の拡大と、今後の応用に向けての検討を進めるために実施した研究である。

本データネットワークの目的は、小児科領域における医薬品適応外使用の改善及び小児科領域の治験・臨床試験の推進をもって、小児科

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が求められている。

このような状況にありながら、実際にはこれらの学会からの提言、行政からの通知等を活用した小児科領域における医薬品の適正使用に向けての改善例は少なく、また小児科領域における医薬品の適応外使用の実態を全国的に多施設で調査した報告はほとんど見られず、その現状も十分には把握されていない状況であった。

薬剤師による小児薬物療法ネットワーク

このような状況の改善を目的として小児科領域専門の薬剤師が中心となり、平成 13 年度よりインターネットを利用して医療現場から臨床情報を収集する全国的な小児薬物療法ネットワークを、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モデル研究について」(主任研究者：石川洋一)をもとに組織した。

薬剤部門は、1)小児科だけでなく病院内すべての診療科の小児処方の状況を把握できること、2)医薬品管理業務を通して病院内の医薬品の動向を把握できること、3)錠剤粉砕等の剤形変更の状況を唯一把握出来ること、4)治験業務の主担当として治験・市販後調査の状況を把握できることなどから情報収集に最適の部門である。

ネットワークを組織するに当たっては、国立病院機構成育医療ネットワーク基幹・協力施設、日本小児総合医療施設協議会会員施設及び、国立大学法人・私立大学の大学病院合計 32 施設の協力を得た。

適応外使用の実態調査

本ネットワークを使用して、小児科領域において実際に繁用されている医薬品の適応外使用の処方実績に基づく実態調査を実施した。対象医薬品としては、日本小児科学会作成の priority list (優先順位表) 及び本ネットワー

クの平成 13 年度使用実態調査から、使用頻度、有用性が高い医薬品 5 品目 (ワルファリン錠、ミダゾラム注、クエン酸フェンタニル注、塩酸メチルフェニデート錠・散、マレイン酸フルボキサミン錠) を選定した。

平成 14 年度調査では、25 施設の協力で調査を行ない、適応外使用症例としてワルファリン錠では術後の血栓予防、原発性肺高血圧、腎炎を主として 123 例 (図 1)、ミダゾラム注では検査のための鎮静、鎮静を主として 125 例が上げられた。

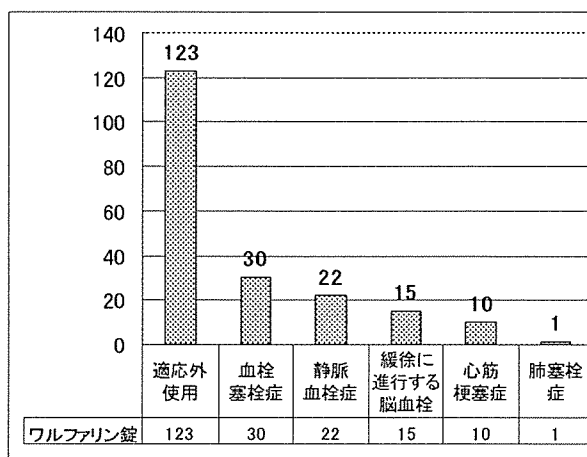


図 1. ワルファリン錠 使用実績 (対象疾患別) 平成 14 年度適応外使用実態調査結果

平成 15 年度調査では、23 施設の協力で調査を行ない、適応外使用症例としてクエン酸フェンタニルでは全身麻酔及びその補助を主として 490 例、塩酸メチルフェニデートでは ADHD を主として 341 例、マレイン酸フルボキサミンでは ADHD (注意欠陥多動性障害) および自閉症を主として 232 例が上げられた。小児の投与については添付文書上「使用経験がない」とされる医薬品の多くの使用実態が把握できた。各症例では有害事象の報告も見られ、また薬剤によっては同一薬剤で 1 日投与量に大きな幅のあることも確認された。ミダゾラム

注では小児科領域特有とも言える、注射剤を経口投与する等の適応外使用の症例（図2）も把握することが出来た。

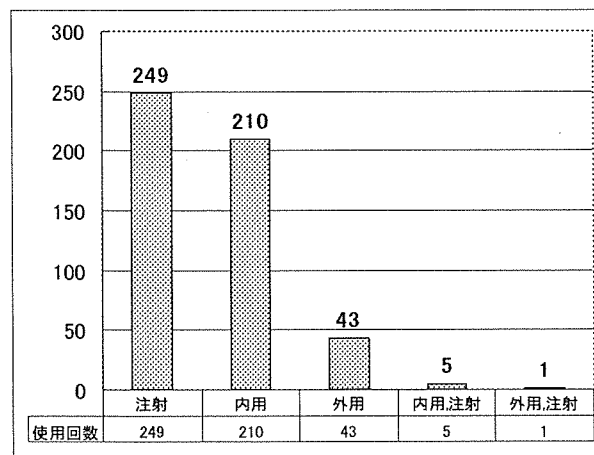


図2. ミタゾラム注 使用実績（投与経路）
平成14年度適応外使用実態調査結果

平成16年度には、平成14年度の分担研究として加藤らが実施した「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」で収集された調査結果をもとに、ジアゼパム製剤に関する処方実績調査を行い、平成14年度調査データの有効活用を含め、小児における適応外使用の実態を明確にし、改善を図るため研究を実施した。

その結果、ジアゼパム製剤（内用剤、外用剤、注射剤）として1746件の処方実績データが収集され、添付文書上の効能・効果に該当しない使用実態が明らかとなった。

剤形変更の実態調査

小児の薬物療法においても一つ、実態が数値で把握されていないのが剤形変更を伴う調剤である。小児の使用を念頭においた投与剤形の医薬品は製薬企業から十分に供給されているとはいえ、医療機関ではしばしば剤形を変更し、未承認の投与ルートで投与されている。

医療機関では小児用の新規格製品の製造も望まれている。

そこで、小児科領域で使用されている医薬品の投与剤形の変更状況を明らかにし、製薬企業等への剤形の追加あるいは新規剤形の製造に関する要望の基礎的データを収集すること、そして具体的な事例を提示するため、本ネットワークで処方実態調査を実施した。調査は、16歳以下の患者の処方中の投与剤形が変更されている場合を対象とした。調査は平成17年度に実施し、調査協力施設は合計32施設である。

調査協力施設からの全データ入力件数は1718件であった（調査期間を1ヶ月に設定）。実際の剤形の変更件数は1666件で、その内訳は上位から散剤（粉碎、倍散希釈等）1227件、錠剤（半錠等）176件、その他[貼付剤1/2、点鼻剤（濃度希釈）等]134件、水剤（注射剤から調製、液剤等）50件、坐剤（1/2、1/3等）40件、吸入剤（注射剤から調製等）23件、軟膏（濃度希釈等）10件、点眼剤（注射剤から調製等）4件、カプセル剤2件であった。なかでも散剤への変更は剤形変更データ全体の74%を占め、小児の剤形変更において散剤が大部分を占めることが判明した。

年齢別では、新生児（生後0日～27日）の474例においては注射剤の剤形変更が35%を占めた。また乳児（生後28日～2歳未満）の4852例においては錠剤から散剤への剤形変更が66%を占めた。

小児薬物療法根拠情報収集事業について

厚生労働省では平成17年度から小児科領域における医薬品の適正使用に向けて「小児薬物療法根拠情報収集事業」（図3）を開始した。

本事業は国、学会、製薬会社、そして医療機関が連携し、現状で得られる情報を活用して小児薬物療法に関する国内外の文献収集、処方実態についての情報収集、そしてその評価と整理を行ない、その結果をもと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」の改正等を行うというスキームであり、5年で100品目の解決を目標としている。

この事業では、全国の拠点医療機関から安全性情報・有効性情報を、処方の実態データで収集するシステムになっているが、本ネットワークによる処方実態調査は評価を受け、ネットワークおよび、研究のノウハウがこの事業で実用されるものとなった。本ネットワークには、全国の小児専門医療施設が参加しており、今後大きな成果が期待される。

小児薬物療法の適正化に向けては、厚生労働省も、日本小児科学会も本腰を入れるところとなり、今後の進展が大いに期待されている。本ネットワークも協力施設の積極的な協力を得て多くの成果を上げており、厚生労働省からも「小児薬物療法根拠情報収集事業」への参画という評価を得ることができた。

医療において専門性が大きく問われる中、われわれ現場の薬剤師も小児医療を薬物療法から支える医療職として専門知識を活かし、今後も本ネットワークを活用して小児科領域の医薬品適正使用推進に向け積極的に参画して行くべきであると考えている。

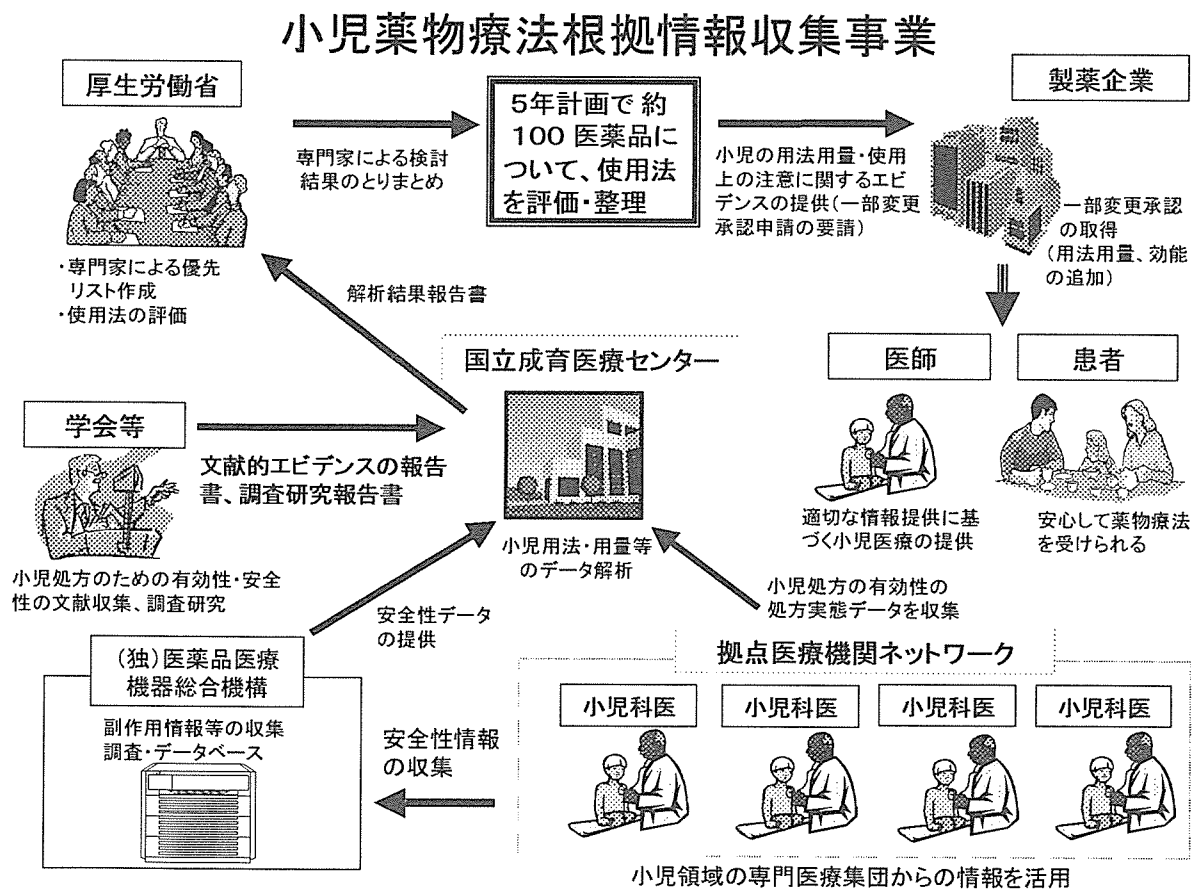


図3. 「小児薬物療法根拠情報収集事業」(平成17年厚生労働省医薬食品局審査管理課資料)

II. 本研究の概要について

A. 研究目的

本研究の目的は、小児科領域における医薬品適応外使用の改善および治験・臨床試験の推進を目的として構築した「小児薬物療法データネットワーク」（全国 32 医療施設協力による）の実用性と応用可能性を検証し、また、蓄積された情報について有効利用の方策を考案しその改善に向けて行政・学会・製薬企業等に働きかけていくことである。3 年間で以下の研究を実施した。

研究1. 小児薬物療法データネットワークのモデル運用

研究2. 全国施設における小児治験の実施・基盤整備の進捗・改善状況の調査と評価

研究3. 収集した小児薬物療法情報の添付文書改善に向けた反映方策の検討

B. 研究方法

研究 1 から研究 3 について以下の通り研究を実施した。

1. 本ネットワークをモデル運用して小児科領域の適応外使用医薬品処方実態調査を行い、小児科領域における 1) 適応外使用医薬品の実態、2) 剤形変更状況の実態、3) 汎用医薬品の用法・用量の実態を調査した。

2. 全国小児治験の実施・基盤整備の進捗・改善状況の調査と評価を行うため平成 14 年度研究に続き平成 17 年度に全国アンケート調査を実施し、その結果を比較し評価を行った。また調査結果から小児臨床試験候補施設の選定案を作成し、その選定案を活用して製造販売後調査の実運用をモデル実施し評価を行った。

3. 製薬会社が製造販売後調査等で収集した小児等への使用に関する情報を活用して使用上の注意を適正化できないか、改訂ルール等を検討し、提案することを目的として研究を実施した。その中で小児ではなかなか情報を得ることが

出来ない薬物動態データについて、製薬企業が有するデータを有効活用する方策も検討した

C. 研究結果

1. 小児科領域の適応外使用医薬品処方実態調査では、以下の実態を明らかにし、全体の問題点を指摘することが出来た。1) ジアゼパムの全剤形での適応外使用の実態、2) ワーファリンを含む医薬品 1666 品目の投与剤形変更・投与経路変更の実態、3) 汎用医薬品の用法・用量の実態とその設定根拠等。これらは実数として明らかにされたことは殆ど無く、本調査結果は貴重である。

2. 平成 14 年度・17 年度の全国小児治験の実施・基盤整備の進捗・改善状況調査結果の比較で、小児専門病院での治験体制整備は進展をみるも、施設の設定、治験コーディネーターの配置などの点でまだ不十分である状況が確認できた。

また調査結果から小児臨床試験候補施設の選定案を作成し、その選定案を活用して製造販売後調査の実運用をモデル実施し、本選定案が実用可能であることを明らかにした。

3. 製薬会社には、製造販売後調査等で小児の調査結果が収集されているが、添付文書の改善には活かされていない。記載の改善には多くの問題があり様々な取り組みが必要だが、インタビューフォーム等の活用など様々な方法を検討していきたい。

D. 結論

モデル運用の結果から、本ネットワークには十分な実用性があり、今後の応用可能性についても期待されることが確認された。小児治験については「新たな治験活性化 5 年計画」も検討されており、継続して小児治験の基盤整備・環境改善に向け行政・学会に対して臨床施設の現状を発信して行きたい。研究結果の実績を評価され本ネットワークは、厚生労働省「小児薬物

療法根拠情報収集事業」の国内実態調査にも活用されるものとなり、メトトレキサートカプセルの若年性特発性関節炎の効能・効果ですでに実態調査が開始されている。今後も収集した情報を基に小児科領域における医薬品適応外使用の改善および治験・臨床試験の推進に向け行政・学会・製薬企業等に働きかけていきたいと考えている。

Ⅲ. 各研究の詳細について

研究1. 小児薬物療法データネットワークのモデル運用

本ネットワークを実際にモデル運用して小児科領域の適応外使用医薬品処方実態調査を行い、実用性と応用可能性を検討した。調査では小児科領域における①適応外使用医薬品の実態、②剤形変更状況の実態、③汎用医薬品の用法・用量の実態、を限定された品目ではあるが明らかにし、全体の問題点を指摘することが出来た。これらは問題として認識されながらも実数として明らかにされたことは殆ど無く、本調査結果は貴重である。収集した情報は行政・学会・製薬企業等に幅広く提供することが出来た。製薬会社数社は、本研究の結果を受けて実際に医薬品の適応・剤形について臨床現場に適した形への変更を検討するに至った。

1-1. 適応外使用医薬品実態調査「ジアゼパム製剤(内用剤、外用剤、注射剤)」

A. 研究目的

小児領域での使用が多いと考えられるジアゼパム製剤(内用剤、外用剤、注射剤)についての処方実績調査を平成14年度調査データの有効活用を含め、小児における適応外使用の実態を明確にし、改善を図るため研究を実施した。

ジアゼパム製剤については、日本小児神経学会より、平成16年度厚生労働科学研究大西班

の分担研究「プライオリティリストの刷新のためのカテゴリー」(分担研究者:中村秀文)において「国内に医薬品はあるが、小児(あるいは必要な年齢群)の用量が不明確なもの」のカテゴリーに分類されている。その中では、小児における「熱性けいれん、てんかん」が適応外使用とされており、適応拡大が要望として出されている。

B. 研究方法

研究協力施設全科における16歳以下の患者のジアゼパム製剤使用実績について調査した。入院及び外来に関わらず一患者一データとする。調査対象製剤品目(薬価収載のジアゼパム製剤)は56剤あり、その内訳は、内用剤(錠剤、散剤、シロップ剤)49剤、注射剤4剤、外用剤3剤である。調査期間は、平成16年11月1日より平成16年11月30日までの1ヶ月間とした。

C. 研究結果

内用剤、注射剤ともに先発2社の製剤が採用品目の大半を占め、後発品の採用はほとんどみられなかった。外用剤(坐薬)は、1社の製剤しかなく100%近くの施設で採用されていた。

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。

適応外使用は、痙攣の抑制(てんかん)36件を含む内用剤(125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件を含む注射剤(24件)、麻酔前投与151件を含む外用剤(240件)にみられた。

D. 考察

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

頻度の高いことが明らかとなった。

E. 結論

本研究では、「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明らかにした。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。

1-2. 小児薬物療法における剤形変更調査

A. 研究目的

小児科領域で使用されている医薬品の投与剤形の変更状況を明らかにし、製薬企業等への剤形の追加あるいは新規剤形の製造に関する要望の基礎的データを収集すること、そして具体的な事例を提示するため、処方実態調査を実施した。

B. 研究方法

調査は、16歳以下の患者の処方中の投与剤形が変更されている場合を対象とした。ただし、投与剤形が変更されていても変更剤形が市販されている場合は除外とした。データ収集には、インターネット「小児薬物療法ネットワーク」を用いた。

調査期間は、平成17年10月17日より平成17年11月13日までの1ヵ月間とした。

調査協力施設は、公立こども病院、国立病院、大学病院の合計32施設であった。

C. 研究結果

調査協力施設よりの全データ入力件数は、1718件であった。公立こども病院、国立病院、大学病院からの入力件数は、それぞれ1182件、306件、230件であった。公立こども病院からの入力件数は、全体の69%をも占めた。

実際の剤形の変更件数は1666件で、その内訳

は上位から散剤（粉砕、倍散希釈等）1227件、錠剤（半錠等）176件、その他〔貼付剤1/2、点鼻剤（濃度希釈）等〕134件、水剤（注射剤から調製、液剤等）50件、坐剤（1/2、1/3等）40件、吸入剤（注射剤から調製等）23件、軟膏（濃度希釈等）10件、点眼剤（注射剤から調製等）4件、カプセル剤2件であった。

D. 考察

新製剤の製造要望への要望としては、使用実態に合わせた適切な剤形の開発が必要であること、特に乳児・児童へ使用できる剤形の開発が重要であることが判明した。そして、0.2%ワルファリンカリウム散（2mg/g）のような医薬品の使用実態を考慮した適切な倍散濃度の散剤の製剤化が望まれた。さらに、0.5%硫酸アトロピン点眼剤のような適正濃度の点眼剤の開発も臨床現場からは強く要望された。

E. 結論

実際の剤形変更の第1位は、ワルファリンカリウム錠の粉砕であった。乳児・児童群の剤形変更調剤件数は、89%を占めた。

医薬品の使用実態を考慮した適切な倍散濃度の散剤の製剤化が望まれた。

剤形変更は、今回の調査で小児の薬物療法の中で、大きな問題となっていることが明らかになった。剤形変更は、医薬品の適正使用、国民の安全管理からみても今後十分な配慮が必要なものである。この剤形変更については継続的に調査研究が必要と考えられた。

1-3. 小児科領域の汎用医薬品の用法・用量実態調査

A. 研究目的

小児薬物療法における用量設定根拠の実態を把握することを目的として、全国32協力施設を対象に薬用量設定根拠及び小児科領域で汎用される特定医薬品の用法用量等についての

実態調査を行った。

また、国立成育医療センター（以下、当院とする）の薬歴データ（処方歴）から、薬効群別汎用内用薬（147品目）および注射薬・抗生剤5薬剤（実施歴）の年齢別平均投与量を調査し、投与量の実態を把握することを目的とした。

B. 研究方法

（1）薬用量設定根拠に関する調査

小児科領域で汎用されている適応外医薬品について、処方医師の薬用量設定根拠を薬効群別に調査した。

（2）特定医薬品の処方実態調査

添付文書の記載用量と、医療機関で実際に使用されている用量に相違があると予想される医薬品について、小児薬用量（15歳未満）の処方実態調査を行い、添付文書の用量と比較検討を行った。

（3）当院の処方実態調査

当院の薬歴管理システムに蓄積されている17年度1年間の薬歴データに基づき、代表的な10薬効群の中で汎用されている147医薬品を選択し処方実態調査を行った。

C. 研究結果

それぞれの調査を実施し、各医薬品等の具体的な結果を得ることができた。詳細は分担研究結果を参照されたい。

D. 考察

投与量設定根拠に関する調査から、予想よりはるかに多くの施設で「新小児薬用量」を使用していることが判明した。新小児薬用量は、小児の用法・用量の記載のない場合は、成人量からAugsbergerの式（von Harnackの換算表を含む）に基づき換算されたものであり、特殊な使い方を要しない医薬品については、簡便に使用できる本書が利用されていることがうかがえた。

E. 結論

本研究の結果を参考に今後、添付文書に小児に関する用法・用量、適応、使用上の注意点などに検討を加えることができれば、診療の現場ではさらに有効性・安全性に配慮した適正な薬物療法が可能になるものと思われる。

今回明らかになった医療施設の実際の処方が、添付文書の記載と異なっている場合がある現実からみて、小児科領域での適応外使用の改善に向けて「小児薬物療法検討会議」の果たす役割は大きいものと思われる。

研究2. 全国施設における小児治験の実施・基盤整備の進捗・改善状況の調査と評価

全国小児治験の実施・基盤整備の進捗・改善状況の調査と評価を行うため平成14年度研究に続き平成17年度に全国アンケート調査を実施し、その結果を比較し評価を行った。小児専門病院での治験体制整備は進展をみるも、施設の設備、治験コーディネーターの配置などの点でまだ不十分であると考えられた。

また調査結果から小児臨床試験候補施設の選定案を作成し、その選定案を活用して製造販売後調査の実運用をモデル実施し評価を行った。本選定案は実用が可能であり、活用する場合は専門性の高い医薬品よりも、幅広い診療科で用いられる医薬品の調査でより有効利用できると考えられた。

2-1. 全国施設における小児治験の実施・基盤整備の進捗・改善状況の調査と評価

A. 研究目的

平成14年度及び平成17年度の研究課題として小児科領域における治験の実施状況・基盤整備状況のアンケート調査をそれぞれの年度において実施し、その調査結果を比較し小児治験活性化の進捗・改善状況を評価した。また、

本調査で得られた小児科領域における治験についての最新情報を基に、施設の治験への基盤整備状況、専門領域別の治験実施状況、治験希望状況および小児領域における治験を行う際の問題点等を調査し、治験・臨床試験・製造販売後調査を実施する場合の施設選定データベースの思案を作成した。

B. 研究方法

日本小児総合医療施設協議会施設、全国主要施設等を対象に行った平成14年度の調査結果と平成17年度に行った調査結果を比較し以下の点について検討を行う。

- 1) 小児治験活性化の進捗・改善状況を評価する。
- 2) 本調査で得られた小児科領域における治験についての最新情報を基に、施設の治験への基盤整備状況、専門領域別の治験実施状況、治験希望状況および小児領域における治験を行う際の問題点等を調査する。
- 3) 治験・臨床試験・製造販売後調査を実施する場合の施設選定データベースの思案を作成する。

C. 研究結果

日本小児総合医療施設協議会施設、全国主要施設等を対象に、

<平成14年度調査>

全国254施設に対して実施し、うち184施設からの回答を得た。

<平成17年度調査>

平成14年度の調査で回答のあった184施設を中心に同様の調査を実施し132施設からの回答を得た。

D. 考察

CRCの設置状況とIRBの開催状況ともに、大学病院関連が国立病院やその他の施設よりも進んでいることが明らかとなった。また、小

児専門病院ではCRCを依頼者からの派遣でまかなっているケースが多く見受けられた。IRBは約半数の施設が定期的に開催していることが明らかとなった。小児が集中するこれら全国の小児専門病院には、治験の対象となりえる患者が数多く受診していると考えられることから、今後ますますの治験体制整備が小児治験推進のために必要ではないかと考えられた。この点については地方自治体の理解を求めながら、体制整備を進めていく必要があるのではないかと考えられる。

E. 結論

平成14年度の治験に関する実績調査と平成17年度のそれと比較することにより、小児治験の支援体制の推移と現状が明らかとなった。全体的、すなわち成人領域も含めると、治験支援体制は整備されつつあるが、小児専門病院での治験体制整備はまだまだ不十分であると推測された。

治験実績及び受託希望の調査から、すでにかなり治験実績のある領域などが明らかとなった。このデータを利用して、治験実施候補施設の選定などの応用が可能である。

2-2. 小児臨床試験候補施設選定案の実用性評価

A. 研究目的

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

本研究班では、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。

D. 考察

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と考えられた。

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。

2-2. 製造販売後調査におけるネットワークの実運用と評価

A. 研究目的

本研究班では、小児患者からのデータ収集の容易化を目的として小児に対する治験及び製造販売後（市販後）（以下、製造販売後とする）調査の体制を整備する方法を検討しており、平成 15 年度から小野薬品工業株式会社の協力を得て、「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）の製造販売後における特別調査を共同で実施した。

B. 研究方法

共同特別調査は小野薬品工業（株）が GPMSP（Good Post-Marketing Surveillance Practice）に従って行う製造販売後の特別調査において、本研究班が施設選定と症例発生情報の収集を行うものである。

C. 研究結果

本研究班で作成した特定疾患領域別施設一覧等を元に選定した 78 施設に対する予備調査では、49 施設（回答率 62.8%）から回答が得られ、その内、27 施設（アンケート実施施設の 34.6%）から共同特別調査への参加の検討ができるとの回答を得た。

研究班からの参加依頼に対して承諾が得られた施設には小野薬品工業（株）の MR が契約方法等の確認を行い、計 14 施設で調査を実施した。小野薬品工業（株）が単独で実施している特別調査においては、51 施設の参加があり、47 施設より 246 症例が登録された。共同特別調査と小野薬品工業（株）の単独特別調査につ

いて、参加施設および症例登録状況についての比較を行った。

D. 考察

薬剤師ネットワークを介した症例登録については、各施設において症例登録まで、問題なく実施できており、施設において発生した対象症例の殆ど全てを情報収集することができた。薬剤師ネットワークの有用性は確認することができた。しかし、同時に担当薬剤師の業務量増加などの問題点もあり、今後、同様の調査を継続的に実施して行くためには検討しなければならない課題もある。

E. 結論

小児の症例データを容易に収集する調査方法を検討するために、医療機関及び製薬会社の協力を得て、本研究班の医療機関データベースを利用して施設選定を行い、薬剤師ネットワークを介して症例登録を行い、さらに症例登録後に1症例毎に製薬企業と医療機関が契約を行う方法(事後契約)で製造販売後調査を実施することができた。

研究3. 収集した小児薬物療法情報の添付文書改善に向けた反映方策の検討

製薬企業が市販後の特定使用成績調査(特別調査)等で収集した小児等への使用に関する情報では、添付文書の改訂に至った事例が少ない。製薬企業が収集した小児使用情報に基づき、使用上の注意を適正化できないか、改訂ルール等を検討し、提案することを目的として研究を実施した。本研究では海外および国内の現状を調査し、今後に向けての検討を行った。その中で小児ではなかなか情報を得ることが出来ない薬物動態データについて、製薬企業が有するデータを有効活用する方策も検討した。

3-1. 薬物動態データの有効活用に向けての検討

A. 研究目的

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、小児を対象とした薬物動態(Pharmacokinetics : PK)データのみでその用量を設定することができないかを検討した。

B. 研究方法

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た。

C. 研究結果

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ーすることにより可能と考えられた。各医薬品については分担研究参照。

D. 考察

国内外のデータより用量設定のための前提条件の充足度を検討した結果、海外成人及び小児の臨床データそしてPKデータは十分蓄積されており、日本人成人のPKデータも同様であった。最も重要な日本人小児のPKデータについては、現在、小児科領域のPK研究が検討されつつある。

E. 結論

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 PPK による解析が有望であり、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 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。

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。

3-2. 小児に関わる添付文書記載のあり方の調査

A. 研究目的

小児等への薬物療法において、いわゆる適応外使用となっている医薬品が多いことの要因として、添付文書での情報提供のあり方も一因として指摘されていることから、現状の問題点と小児薬物療法に有用な添付文書のあり方を検討した。

B. 研究方法

平成 16 年度研究

小児等への投与に際して有用な添付文書のあり方を検討する際の参考とするために、日米欧での添付文書に記載されている小児等への投与に関する内容を調査した。対象医薬品を石川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とし、日米欧の添付文書に記載されている小児等に関する記載を調査して一覧表とした。

平成 17 年度研究

国内における[小児等への投与]の項の改訂状

況から、小児等への投与に関する添付文書の現状を把握するために、製薬協加盟会社 87 社に対してアンケート調査を実施した。

平成 18 年度研究

小児等に繁用されている医薬品の添付文書における[小児等への投与]の項の記載状況と製薬企業が有している小児使用情報の有無について確認した。国立成育医療センターで小児に繁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注射剤と経口剤より、それぞれ処方患者の多い医薬品を抽出し、添付文書の使用上の注意[小児等への投与]の項の記載状況を確認するとともに、製薬企業各社にアンケートを実施し、収集した小児等への使用情報の有無を確認した。

C. 研究結果

各分担研究報告書参照。

D. 考察

日本において小児の薬物療法に使用される可能性がある医療用医薬品の添付文書について、小児等へ投与する際に有用な添付文書とするための検討を行ってきた。その結果、いわゆる適応外使用の一因となっている現状と改善すべき点が明確となった。

E. 結論と提言

小児等への薬物療法に使用される医薬品の添付文書については、医療関係者が小児等への投与を考慮する際に有用な添付文書であるために、以下のような改善が必要と考えられた。

1. [小児等への投与]の項の記載内容について、社会情勢の変化とともに、記載要領で期待した目的と異なる解釈をされるようになった場合には、当初の目的にそった意味と解釈されるように記載要領を変更し、添付文書の記載整備を行う。「・・・に対する安全性は確立していない。」という人によって解釈が異なる可能性

がある表現ではなく、「・・・に対する安全性は確立していないので、慎重に投与すること。」等の主旨が明確に伝わる表記が望ましい。

2. 平成9年の記載要領から、特殊な背景を有する患者に投与する際に、用法・用量に関する注意事項を記載する目的で[用法・用量に関する使用上の注意]の項が新設された。[用法・用量]の項に小児の用法・用量を記載するためには一変申請し承認を得る必要があるが、小児等への投与に関する用量調整等のデータがある場合は、本項に記載して情報を提供できるように記載ルールを整備する。

3. 安全性に関する注意喚起の情報と合わせて、製薬企業が収集した小児等への使用情報も小児への処方を判断する際の有用な情報と考えられるので、[小児等への投与]や[臨床成績]の項へ適切に記載できるように記載ルールの検討が必要である。

IV. 本研究の成果について

適応外使用改善に向けた研究の成果

本研究は、小児科領域における1)適応外使用医薬品の実態、2)剤形変更状況の実態、を限定された品目ではあるが明らかにし、適応外使用医薬品問題の実態を指摘することが出来た。これらは問題として認識されながらも実数として明らかにされたことは殆ど無く、本調査結果は貴重であり、行政・学会・製薬企業に有効な情報提供を行うことが出来た。

1例として、医師主導治験では、本研究によるクエン酸フェンタニル注の平成15年度処方実績調査結果がクエン酸フェンタニル注を治験薬として選定する際の資料に活用された。また同クエン酸フェンタニル注調査結果は今後の治験薬承認審査において医師主導治験成績をもとに設定した小児用法・用量が国内で一般化可能であることを示す重要なデータとして

も有用と考えられている。

また、本研究の適応外医薬品の実態調査報告により、小児用剤形のない医薬品について、製薬企業が数社、開発を検討するに至った。医薬品が発売に進めば、今まで適切な剤形が無く負担を負っていた小児患者に対する貢献は大きなものである。特にミダゾラム注射剤の内服薬での使用、各施設で大量に行われるワルファリン錠剤粉砕等は、行政・学会・製薬企業共に大きな課題との認識となった。

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についての日本製薬工業協会との共同では、各医薬品の具体的な試験デザインを試みた。①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PPKによる解析が有望、②TDM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、③小児特別調査等の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、等のことが検討され、内容は引き続き大きな研究テーマとして再企画すべきとされ、別研究に引き継がれた。

小児科領域の治験・臨床試験の推進に向けた研究の成果

小児治験の推進に向けては、本研究班の「小児治験の実態把握のための全国施設アンケート調査」の結果を用いて小児臨床試験候補施設選定案を作成した。本選定案を用いて製薬企業の治験、医師主導治験、製造販売後調査を実施すれば、施設選定を迅速化することができる。17年度には、製薬企業の抗生物質点眼薬治験で広範囲ではないが実際に使用され、有用性が実証された。

症例数が少なく実施が困難な、小児科領域における製造販売後調査では、製薬企業と共同で製造販売後調査における症例収集に施設側がどのように協力出来るかを調査した。

小児薬物療法根拠情報収集事業での評価