

## 分科会報告

### 日本小児臨床薬理学会が目指すもの

国立成育医療センター総合診療部

土田 尚

キーワード：小児臨床薬理学，小児薬物療法，適応外使用，臨床研究，臨床試験，治験，  
医薬品開発

#### はじめに

臨床研究は，よりよい診断と治療のために，必要不可欠である。

よき臨床医学の発展のためには，臨床試験を含むよき臨床研究を精力的に進めていくことが大切となる。最近国内でも，このような状況を反映して，臨床研究を推進していこうとする動きが加速している。

臨床薬理学は，日本臨床薬理学会の定義によれば，薬物の人体における作用と動態を研究し，合理的薬物療法を確立するための科学であるとされている<sup>1)</sup>。

一方，臨床研究，中でも臨床試験は，薬・手術・放射線等の治療（予防）手段を研究者側が前向きに制御して行う実験的研究であるとされている<sup>2)</sup>。

日本小児臨床薬理学会は，小児薬物療法を通じて，子どもたちに，できるだけ早く，安全で有効な薬を届けるための，医薬品に関する研究，教育や診療等について取り扱うことを使命とする，社会的活動をも担う団体である。その内容も，発達薬理学を基盤として，小児領域の医薬品開発，適応外使用問題解決や臨床試験等，今や，国内，時代の趨勢に呼応するものとなっている。

本稿では，最近の日本小児臨床薬理学会のトピックを中心に，周辺情報も含めて，一学会員の立場で解説する。

#### 学会の沿革

日本小児臨床薬理学会は1974年，発達薬理学及びその関連領域の研究の進歩と普及を図り，小児の健康と福祉に寄与することを精神として，旭川医科大学小児科の吉岡一教授により，発達薬理シンポジウムとして発足した。1986年，日本小児科学会分科会である，発達薬理・薬物治療研究会となった。初期の研究会での報告は，薬物動態学を発達面から研究するものが多かった。事務局は，1990年より熊本大学小児科の松田一郎教授に，1995年より香川医科大学小児科の大西鐘壽教授に引き継がれ，1996年より，日本小児臨床薬理学会と名称変更した<sup>3)</sup>。

最近の10余年は，当学会からの働きかけにもより，子どもの薬物療法が臨床現場でも生かされるよう，行政，特に厚生労働省と連携することも多くなっている。

現在の運営委員長は香川大学医学部小児科伊藤進教授であり，事務局も香川大学医学部小児科学講座内にある。学会員は小児科医のみならず薬剤師やその他の小児を扱う医療関係者を含めて360余名，年会費は5,000円，学会雑誌は年1回，1,000部の発行となっている。本年度，第34回の学術集会（会長は崇城大学薬学部薬学科医療薬学講座薬物治療学教授松倉誠先生で，2007年11月16・17日に熊本での開催が予定されている）を迎えることになる。

小児領域の医薬品開発については，1960年代，Shirkeyによって孤児的状态にある（Therapeutic Orphan）<sup>4)</sup>と指摘されて久しい。対象が新生児，乳児，幼児，小児及び思春期年齢と多様で幅広く，医薬品の剤形，薬物動態等ではきめ細かな対応が要求され，研究の同意にも十分な配慮を要する等の理由もあって，数ある医学の分野でも，最も臨床研究や臨床試験の進みにくいところとして認識されてきた。このような



困難な状況の中、小児の臨床現場では、やむを得ず医薬品の適応外使用がなされてはいるものの、日本小児臨床薬理学会の先達の熱い思いや行いが引き継がれ、解決の方向へと行政ともさらに連携しながら、発展をみているところである。

### 最近の日本小児臨床薬理学会年会のテーマ

学会の動向を示すひとつの指標となるであろうことから、以下に、最近3年の日本小児臨床薬理学会学術集会のテーマを列挙する。

会長講演演題は、第33回(2006年11月、東京都・京王プラザホテル、横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学横田俊平教授で第26回日本臨床薬理学会と共同開催)<sup>6)</sup>では「新しい生物学的製剤の治験を通じて見えてきた医薬品審査システムの現状」、第32回(2005年10月、東京都・新高輪プリンスホテル、東邦大学医療センター大森病院循環器センター小児科佐地勉教授)<sup>6)</sup>には特に演題は定められなかったものの、まとめとして学会全体を丁寧にラップアップされた。第31回(2004年9月、静岡県・コンベンションアーツセンター、国立成育医療センター治験管理室中村秀文室長で第24回日本臨床薬理学会と共同開催)<sup>7)</sup>では「EBMと治験・臨床試験を通じた適応外使用の解決と小児医療の改善」であった。

特別講演は、第33回「1. 治験推進のためのポジトロン断層撮影法(PET)、加速器質量分析(AMS)を用いた薬剤血行動態測定法の臨床応用」、同「2. 米国における医薬品開発とNICHDの役割」、第32回「小児における抗菌薬適正使用—PK/PDの観点から—」と第31回「European Draft Pediatric Legislation and Challenges in Pediatric Drug Development」であった。

シンポジウムは、第33回「1. 小児病院の治験・臨床試験の現状と国立成育医療センターにおける取り組み」、同「2. 小児科各分科会での off-label drug 承認への戦略～小児薬物療法検討会検討候補薬の選出と報告書作成進捗状況」、同「3. 医師主導治験の現状」、同「4. 未承認薬使用問題検討会議や小児薬物療法検討会での対応の限界と試薬や合成医薬品の問題」、同「5. 小児臨床薬理学・薬学教育について」、第32回「1. 小児医薬品の開発プログラム—降圧剤の小児臨床評価ガイドラインの事例を中心に—」、同「2. 医師主導治験スタート後の問題点」、同「3. 小児用医薬品の適応外使用—承認取得に向けて—」、同「4. 臨床必須研修の現場に必要な小児医薬品の基礎知識—有効で安全な薬の使い方から相互作用・副作用まで—」、第31回「1. 小児臨床試験：インフラ整備の建前から本音まで」、同「2. 日本におけるワクチンの現状と今後」と同「3. EBMにもとづく小児救急、外来医薬品の使い方」であった。

教育講演は、第33回「1. 小児薬物療法根拠情報収集事業における報告書作成の実際」、同「2. H5N1高病原性トリインフルエンザの流行と新型インフルエンザ大流行の危惧」、第32回「1. 治験の電子化」、同「2. ワクチンの承認審査における有効性・安全性の評価」と同「3. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン—肺炎の治療を中心に—」であった。

ランチセミナーは、第33回「1. 小児気管支喘息ガイドラインの改訂について」、同「2. サイトカイン遮断剤の小児科領域での位置づけ」、第32回「1. 小児のくすり—PK/PDの基礎的知識—」、同「2. 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31回「1. 臨床薬理専門医卒後研修プログラム、21世紀を担う専門医育成：カナダの経験」と同「2. Global biological developments—The next generation of vaccines for infants, adolescents and adults」であった。

イブニングセミナーは、第33回「ワクチンの開発から実用化まで」、第32回「小児臨床研究が産声をあげるまで：トロント小児病院での経験」と第31回イブニングディスカッションとされた「小児臨床試験デザインにおける留意点」であった。

その他、第33回では「海外ワークショップからの報告」、第32回ではRound Table Discussion「小児科医はこうやってOff-Label薬を使って治療している—エビデンスから適応へ向けて」や第31回では招待講演「Development Pharmacology 2004; Something Old and Something New」が組まれた。

紙面の都合で、一般演題については列記できなかったが、こちらの方もそれぞれに興味深いものであったことは、以上より十分にご想像いただけるかと思う。

なお、この項での略号説明を以下に記す。EBM：Evidence-based Medicine (根拠に基づいた医療)。



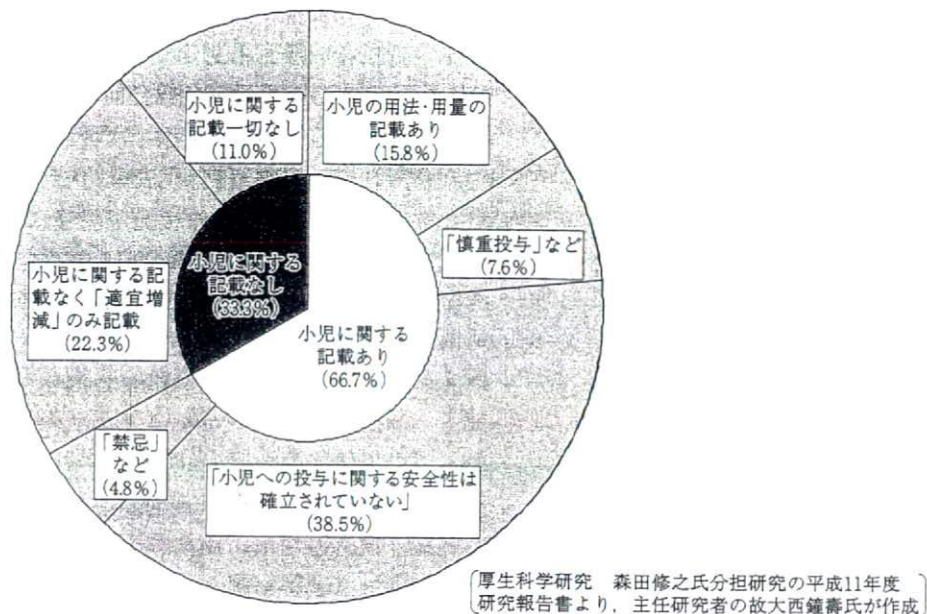


図 小児用医薬品（調剤薬）の適応外使用の状況（1999年）

PET：Positron Emission Tomography（ポジトロン断層法），AMS：Accelerator Mass Spectrometry（加速器質量分析法），NICHD：National Institute of Child health and Human development（米国国立小児保健人間発達研究所），PK：Pharmacokinetics（薬物動態学），PD：Pharmacodynamics（薬力学）。

#### 日本小児臨床薬理学会のトピック

日本小児臨床薬理学会のトピックは、前述したように、発達薬理学を基盤とした、小児薬物療法のための医薬品開発、適応外使用問題解決や臨床試験等ということになる。

国内の小児の日常臨床で使用されている医薬品の75%近くは、小児の添付文書上の用法・用量に明確な記載がないという、上の図に示したような過去の調査結果がある<sup>89)</sup>。これは、医薬品の承認された効能・効果、もしくは用法・用量で使用される場合以外での使用という、厳密な意味での医薬品の適応外使用にあてはまる。実臨床では、この他にも、やむを得ず試薬を転用しているもの（例：メンケス病のヒスチジン銅等）、国内で承認されていないもの（例：シスチン蓄積症のシステアミン等）や剤形変更されたもの（例：ワルファリン（錠剤を粉砕する））等があり、一般的には、これらも含め、広義での適応外使用とされていることが多い。特に、国内小児科領域では、医療上の必要性から、やむを得ず医薬品の適応外使用をせざるを得ない。

このような状況に対しては、日本小児臨床薬理学会でもさまざまな形で絡みながら、以下のような対応がなされており、小児薬物治療を取り巻く環境は少しずつではあるが、よい方向に向かいつつある。

#### ①日本小児科学会薬事委員会との連携

日本小児臨床薬理学会の親学会である日本小児科学会の薬事委員会が、日本の子どもたちの薬物療法の向上に貢献するよう尽くすことはもちろんであるが、同委員会が平成16年度（2004年度）に策定し、日本小児科学会でも承認された「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」<sup>10)</sup>においても、後述する厚生労働省研究の中で作成された、小児領域での医療上必要性の高い医薬品のプライオリティー・リストの見直しや、そのカテゴリー分けに関わる等、小児領域の医薬品の適応外使用問題解決、臨床試験を通じて医薬品開発を進めていくという点で、同委員会活動が日本小児臨床薬理学会の活動そのものを後押しすることにもなっている。

日本小児臨床薬理学会の活動のひとつは、まさに、日本小児科学会薬事委員会のアクションプランの具現に努めることでもある。



## ②厚生労働省班研究との連携

まず、平成10～12年度(1998～2000年度)に厚生科学研究厚生省医薬安全総合研究事業「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」(主任研究者：大西鐘壽)<sup>11)</sup>の中で、日本小児科学会分科会の代表専門委員の組織(小児医薬品調査研究班、各分科会代表専門委員は各分科会薬事委員へと発展した)ができた。そこで、小児薬物療法での国内適応外使用の状況が明確にされた。

この活動は、平成13年度(2001年度)以降の厚生科学研究厚生省医薬安全総合研究事業「小児等の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」(主任研究者：大西鐘壽)<sup>9)</sup>に引き継がれ(なお、平成16年度(2004年度)よりは、厚生労働科学研究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」(主任研究者：松田一郎)<sup>12)</sup>、平成13年度(2001年度)には、日本小児科学会分科会毎の医療上必要不可欠の医薬品について優先順位表(当時はまだ、プライオリティーリストとは言われていなかった)が作成された。さらに、1)各都道府県衛生主管部(局)長あて厚生省健康政策局研究開発振興・医薬安全局審査管理課長連名通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成11年2月1日、研第4号・医薬審第104号)に則って承認申請が可能であると考えられる医薬品、2)医師主導治験として実施が可能であると考えられる医薬品、3)製薬企業に治験実施を働きかけるべき医薬品、4)その他に分ける作業が進められてきた。当時は、この第104号通知を活用して承認された小児科領域の適応外使用医薬品数、あるいは製薬企業に働きかけて新たに治験が開始された医薬品数もそれ程には多くなく、既存の枠組みで適応外使用問題解決を行っていくことは難しいと考えられていた。また、当初のプライオリティーリストには、多くの重要な医薬品が掲載されてはいたが、分科会毎の理解度や解釈の違いがみられ、必ずしも十分に検討されたものとも言えないところがあった<sup>13)</sup>。

平成16年度(2004年度)より、分科会毎に、早期承認のプライオリティーが高いと考えられる医薬品を網羅的に再検討し、適応外使用の解決を優先度決定の基準により効率的に実施するためのカテゴリー分け作業が開始された<sup>14)</sup>。これらが、前述した日本小児科学会薬事委員会のアクションプランや、以下に記す小児薬物療法根拠情報収集事業にも繋がることとなる。

日本小児科学会や日本小児臨床薬理学会学術集会では、数年にわたり、シンポジウム等を中心に、日本小児科学会分科会の代表の先生方(主に各分科会薬事委員)に、小児科領域の医薬品適応外使用問題解決のためのご検討等をいただいております。日本小児科学会薬事委員会のアクションプランや小児薬物療法根拠情報収集事業等が円滑に進められるよう、ご協力をいただいております。

## ③小児薬物療法根拠情報収集事業との連携

平成17年度(2005年度)、厚生労働省によって、小児薬物療法根拠情報収集事業がはじめられた<sup>14)</sup>。

これを受けて、「小児の疾病を治療するのに不可欠と考えられている医薬品であるにも関わらず、治験や製造販売後調査等によるデータの集積が少ない等の理由により、小児における標準的な用法・用量や安全性が明らかでないことや、小児医療に必要な適応が承認を受けていないことから、適切に小児に投与しにくい医薬品が存在することが指摘されている。小児医療におけるこれらの問題点を解決するため、本検討会議(小児薬物療法検討会議)では、小児薬物療法の有効性及び安全性に関する文献的エビデンス等の収集及び評価、国内における小児への医薬品の処方実態の把握等を行い、さらに、得られたエビデンスを医療従事者に情報提供することにより、適切な小児薬物療法が行われるよう環境整備を進めること」を目的に、小児薬物療法検討会議が設立された。

分科会毎に医薬品のプライオリティーリストやカテゴリー分けされた後、検討会議で候補薬が選出される。先行する抗がん剤併用療法検討会議での経験も参考に、その薬物療法の小児科領域での医療上の必要性(ここでは、必要と考えられるすべての効能・効果や用法・用量、剤形や優先度決定のカテゴリーの記載も必要とされる)、日本で必要とされる具体的処方等に関する概要、文献情報として欧米4カ国(米・英・独・仏)での承認状況、ランダム化比較試験・薬物動態試験等の公表論文、Peer-review journalの総説・



メタアナリシス等の報告状況、教科書等への標準的治療としての記載、学会や組織・機構の診療ガイドラインへの記載状況、国内での使用実態、有効性の総合評価、安全性の総合評価、用法・用量の妥当性、追加国内使用実態調査の必要性等を報告書に記載するとされたが、その報告書作成については、専門的に、各分科会薬事委員が担当することになった。

日本小児科学会や日本小児臨床薬理学会学術集会では、その都度、厚生労働省の担当官に、シンポジウムで、小児への適応拡大に向けた行政での取組み（小児薬物療法根拠情報収集事業）についてご発表・ご討議いただいたり、小児薬物療法検討会議での候補薬の選出や実際の報告書作成の方法・進捗状況についての発表を行うこと等で、学会員の小児薬物療法検討会議関連活動への喚起もなされている。

#### ④未承認薬使用問題検討会議との繋がり

未承認薬使用問題検討会議は、「欧米諸国で承認されているが、国内では未承認の医薬品について、欧米諸国での承認状況及び学会・患者要望を定期的に把握し、臨床上の必要性と使用の妥当性を科学的に検証するとともに、当該未承認薬について確実な治験実施につなげることにより、その使用機会の提供と安全確保を図ること」が目的であり、平成17年（2005年）1月にはじめられた<sup>14)</sup>。

対象医薬品は、平成17年4月以降に欧米4カ国（米・英・独・仏）のいずれかの国で承認されたもの、過去5年間に学会・患者団体からの要望があり、かつ平成17年3月以前に欧米4カ国のいずれかの国で承認されたものや学会・患者団体からの要望はないが、過去2年間に欧米4カ国のいずれかの国で承認され、かつ医療上の有用性が高いと考えられるものとされた。

ここで取り上げられる多くはがん領域の医薬品であるが、がん関連ではない小児領域でも、これまでにいくつか、希少な遺伝病等を中心に、当検討会議に挙げられており、その品目選定や資料収集、場合によっては報告書作成等にも、当該日本小児科学会分科会の薬事委員等が関与しているものと思われる。

直近の日本小児臨床薬理学会学術集会でも、当検討会議と前述の小児薬物療法検討会議での対応の限界、試薬や合成医薬品の問題等が、シンポジウムとして取り上げられており、本学会と、特に厚生労働省等の行政とが連携していることも多い。

#### ⑤米国の Best Pharmaceutical for Children Act (BPCA)<sup>15)</sup> に学ぶもの

米国でも、小児領域の適応外使用の状況は、1990年代前半までは、日本と大きな違いはなかったと言われている。しかしながら、米国では臨床現場でも臨床試験の理解や経験等があって、社会としても協力する体制があり、ヒト免疫不全ウイルス（Human Immunodeficiency Virus：HIV）に感染した小児のための医薬品の絶対的な必要性が大きな機運ともなって、比較的短時間に小児臨床試験が進んだとされている<sup>16)</sup>。

1990年代半ばからの小児科領域の適応外使用への対応策は、米国食品医薬品局（U.S. Food and Drug Administration：FDA）が発した Written Request に基づく小児臨床試験を実施した場合には、製薬企業にインセンティブを与えるという1997年のFDA近代化法（FDA Modernization Act：FDAMA）や、最近では、2002年にBPCA（小児最良医薬品法と訳されることもある）が成立した。

BPCA自体は期限立法であったFDAMAを補完したものである。BPCAでは、米国連邦保健福祉省（Department of Health and Human Services：DHHS）長官が小児に関する研究が必要な医薬品リストを公表し、FDA局長は米国国立衛生研究所（National Institute of Health：NIH）所長と協議の上、小児に関する研究が必要であれば製薬企業等に要請できるとされており、そのための研究費も確保されている。市場独占権がある場合には、小児に関する研究結果が添付文書に反映されるようであれば、迅速承認や市場独占権が事実上6カ月延長される等のインセンティブも付与されることになっている。DHHS長官は、FDA内に小児科治療部門（Office of Pediatric Therapeutics）を設置することや小児薬理諮問員会を招集しこれに助言を求めること、少数民族等の小児も考慮することともなっている。なお、BPCAには、小児年齢には必要に応じて新生児を含むこと等も盛り込まれている。

BPCAが、適応外使用問題解決を含み、米国の小児用医薬品の開発を促進したことは、間違いない事実と言えよう。



### ⑥米国の Pediatric Research Equity Act (PREA)<sup>16)</sup>に学ぶもの

2003年には、米国で PREA(小児研究平準化法,あるいは小児研究衡平法ということにでもなろうか)が成立した。

PREAには、新規医薬品や生物学的製剤について、小児集団でその年齢毎適切な製剤を使用した、当該医薬品の安全性及び有効性が評価できる、あるいは使用されているというデータを含めるべきであると申請者に求めることが盛り込まれている。但し DHHS 長官は、成人と同じ疾患の経過や効能であれば、小児での PK データ等から成人の結果が小児にも外挿できること、状況によっては小児試験の延期することや実現困難、小児年齢で無効である時には免除もあると言えることになっている。市販されている医薬品及び生物学的製剤についても、製薬企業に小児のデータを出すよう求めることができる。

BPCA と PREA は、飴と鞭という語で言い表されていることも多く、事実、その関係にあるものと思われる。

先行する米国での BPCA や PREA のよいところを学び、反省すべきことがあるのであれば、それら反省することをも含めて、日本でも、適正に小児用医薬品の開発を促進していくために、その現状にも即した形で、このような法律をどのように利用したらよいのか等検討する姿勢も大切であろう。

日本小児臨床薬理学会では、小児薬物療法を通じて、子どもたちに、できるだけ早く、安全で有効な薬を届けるための、医薬品に関する研究等についても取り扱っていることから、それら検討の一部を担う義務があるといった考え方もできるであろう。

さらに、米国では、小児用医薬品の開発を進める上で類をみなかった FDA 近代化法に続く BPCA も PREA も、今年 10 月 1 日には終了してしまうこととなる。今米国では、まさにその見直しにより、よりよい形で継続することができるよう検討しているところであろう<sup>17)</sup>。私たち日本小児臨床薬理学会は、日本の子どもたちにも欧米の子どもたちと同じように、できるだけ早く、安全で有効な薬を届けることができるよう、発達薬理学を基にした小児用医薬品に関する研究、教育や診療等の小児薬物療法全般について、その活動として何をなすべきか、大いに学ぶべきことがあると考えている。その後米国が選択した施策からは、改善すべき点をも学ぶことができるはずである。

### ⑦欧州の Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medical products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004<sup>18)</sup>に学ぶもの

欧州でも、1997年、欧州医薬品庁(European Medicines Agency: EMEA)の欧州委員会で小児の医薬品開発については、法律強化が必要であると結論されており、2002年小児用医薬品規制措置案(Better Medicines for Children)という諮問文書が発表された。2004年には、小児用医薬品に関する立法案として議会で諮ることも決定された。

これらを経て、2006年12月27日、上記の小児規則が欧州連合(European Union: EU)官報で公表された<sup>18)</sup>。

2007年1月12日、EMEAより、小児用医薬品に関する立法制定(小児規則)についてのプレスリリースが出されている<sup>19)</sup>。それによれば、EMEAでも、小児規則(Paediatric Regulation)は2007年の優先事項となっており、小児に使用される医薬品の研究及び開発を奨励すること、小児の治療に使用される医薬品は適正な臨床試験をして承認される必要があることや子どもたちに使用される医薬品の情報は入手しやすくすること等が目的となっている。

プレスリリースでは、これら一連の活動でできた小児関連ワーキンググループ(Paediatric Working Party: PEG)の新しい委員会である、小児委員会(Paediatric Committee)の創設も謳われている。小児委員会には、小児用医薬品の治験計画(Paediatric Investigation Plan: PIP)、免除(小児試験を要しない、あるいは望ましくない場合)や延期(成人での適切な試験がなされるまで、小児での試験を延期すべき場合)を評価し、同意することへの責任が課されている。



小児規則には、BPCAでのインセンティブと同じような考え方がなされているが、特許権の6カ月延長や、新しい小児適応が現行のものより有意に有効性をもたらすならば、そのデータ保護を1年間延長、希少疾病医薬品の場合には販売承認を10年から12年に延長等、また、上記に記した免除や延期の申請及び小児用医薬品の治験計画等の評価については費用がかからないこととなっている。

欧州でも、米国と時を同じくして、子どもたちの医薬品開発に対する施策が検討され、米国での場合を踏まえて、今般ついに立法制定された。

#### ⑧その他

日本小児臨床薬理学会は、小児薬物療法を通じて、子どもたちに、できるだけ早く、安全で有効な薬を届けるための、医薬品に関する研究、教育や診療等を中心に活動が進められていることは既に強調したところである。

特に、日本小児臨床薬理学会の立場からは、子どもたちの生体機能が発達段階にあるという発達薬理学的な視点からものごとを考えていくことがたいへん重要である。そのためには、適切に、基礎的な小児の臨床薬理学的試験を計画・実施することも必要となろうし、今後、基礎と臨床を繋ぐ子どものトランスレーショナルリサーチを取り扱うことも出てくるであろう。なお、最近では、国際的な学会や機構等の活動でも、小児領域の医薬品開発や適応外使用問題解決に取り組む向きもあると聞いている。これらに対しても、学会としてサポートすることが大切となろう。

発達薬理学というような原点に立ち返った見方をしながら、学会として、さらに、実際の小児科臨床現場で必要とされている医薬品をできるだけ早く安心して使用できるような状況を作り出すことに努めていくことも心がけたいものである。

#### おわりに

日本小児臨床薬理学会は、日本小児科学会分科会の規模としても、決して大きなものとは言えないが、日本臨床薬理学会との学会同時開催等、同じ分野の成人領域とのコラボレーションもはじまっている。元より当学会は、小児科医のみならず、他科診療医、薬剤師、看護師、臨床薬理学者、製薬企業関係者や規制当局関係者等との間で疎通があることでも知られている。

本学会の守備範囲は、臨床研究や臨床試験が絡む医薬品開発や適応外使用問題解決というような、今まさに動いているところでもあって、今後も進めていくべき、たいへん魅力的な活動であることは、私の拙文でも、おわかりいただけたことと思う。

また、前述したとおり、本年度の学術集会(第34回)は、会長を崇城大学薬学部薬学科医療薬学講座薬物治療学教授松倉誠先生として、11月16・17日、熊本で開催されることが決まっています。こちらについても、ご案内をご参照いただき、多数ご参加いただけることを期待しています<sup>20)</sup>。

#### 文 献

- 1) 日本臨床薬理学会編. 1. A. 2. 臨床薬理学の概念と定義. 臨床薬理学. 東京: 医学書院, 2003.
- 2) 大橋靖雄, 荒川義弘編集. I. 1. a. 臨床医学とEBM, 臨床試験. 臨床試験の進め方. 東京: 南江堂, 2006.
- 3) 日本小児臨床薬理学会運営委員長大西鐘壽先生より各医療機関に送られた書状(平成8年2月).
- 4) Shirkey HC. Editorial comment. Therapeutic orphans. J Pediatr 1968; 2: 119-120.
- 5) 第33回日本小児臨床薬理学会年会プログラム・抄録集(会期2006年11月30日~12月1日, 会場京王プラザホテル, 会長横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学教授横田俊平).
- 6) 第32回日本小児臨床薬理学会年会プログラム・抄録集(会期2005年10月21日~22日, 会場新高輪プリンスホテル, 会長東邦大学医療センター大森病院循環器センター小児科教授佐地勉).
- 7) 第31回日本小児臨床薬理学会年会プログラム・抄録集(会期2004年9月17日~18日, 会場静岡県コンベンションアーツセンター, 会長国立成育医療センター治験管理室長中村秀文).
- 8) 大西鐘壽. 厚生科学研究厚生省医薬安全総合研究事業「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」平成11年度研究報告書.
- 9) 大西鐘壽. 厚生科学研究厚生省医薬安全総合研究事業「小児等の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」平成13年度研究報告書.

- 10) 日本小児科学会薬事委員会. 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 16 年度). 日見誌 2004; 109: 76—77.
- 11) 大西鐘壽. 厚生科学研究厚生省医薬安全総合研究事業「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」平成 12 年度研究報告書.
- 12) 松田一郎. 厚生労働科学研究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 16 年度研究報告書.
- 13) 黒川 清. 厚生労働科学研究費補助金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」平成 16 年度総括・分担研究報告書.
- 14) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/other.html#iyaku>
- 15) <http://www.fda.gov/cder/pediatric/PL107-109.pdf>
- 16) <http://www.fda.gov/cder/pediatric/S-650-PREA.pdf>
- 17) Ward RM, Kauffman R. Future of Pediatric Therapeutics: Reauthorization of BPCA and PREA. Clin Pharmacol Ther 2007; 81: 477—479.
- 18) [http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/en/oj/2006/l\\_378/l\\_37820061227en00010019.pdf](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/en/oj/2006/l_378/l_37820061227en00010019.pdf) (Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medical products for paediatric use was published in the Official Journal of the European Union on 27 December 2006.)
- 19) <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/peg/922407en.pdf> (Press Release: EMEA prepares for entry into force of new legislation on paediatric medicines. London, 12 January 2007: Doc. Ref EMEA/9224/2007.)
- 20) <http://www2.convention.co.jp/dev.ph.thr/#>



## 小児医療に関する報道に願うこと

Solicitude for media coverage of pediatric care

土田 尚

Nao TSUCHIDA

国立成育医療センター総合診療部

◎メディア・ドクターは、新しい治療法についての報道の正確さを改善していくためのウェブサイトである。これを小児医療報道の小児科医による検証と解釈して実施できるとするならば、それは小児科医のメディア・リテラシーを高めることにつながるのではないか。医療もメディアも公共性の強いものであるから、たがいがその専門性を尊重し、対峙しあう姿勢をもつ前提で、主体的な価値のみで判断することなく自らが自らを律するなかで、倫理性、科学性や信頼性の確保に目を配ることが大切であると思う。子どもたちは社会で守られるべき存在であるという普遍の精神で臨むことに、診療も報道もめざすところは一意である。

**Key Word** : 小児医療, 治療法, メディア, メディア・ドクター, メディア・リテラシー, 報道, コンセンサス, 公共性

今回、“メディア・ドクター——医療とメディアのいま”のなかで、とくに日本の最近の小児医療報道について考えていくことができればよいと願い、この執筆をお引き受けした。

メディア・ドクターの詳細は他稿をご参照いただきたいのだが、簡単には2004年にオーストラリアで試みられ、2006年に北アメリカにも波及したとされる、新しい治療法についての報道の正確さを改善していくためのウェブサイトであると思ってよいであろう<sup>1)</sup>。治療法の報道について(2週間以内)、治療の新規性、アクセス、コスト、科学的根拠の質や報道資料の質など、10項目の標準化された評価尺度を用いて当該報道を評価し、ウェブサイト上で公表するという性格のものである。著者の知るかぎり日本でのメディア・ドクターの経験は今年(2007)はじめて、東京大学医療政策人材養成講座でその実証実験が行われたというものが唯一というところである<sup>2)</sup>。

本来の意味でメディア・ドクターを考えるとするならば、はたしてこの手法は小児領域でも可能なことであるのか、小児領域の特殊性はどのような

ものであるのか、さらには、一般的な医療報道、とくに小児医療報道でも可能なことであるのか、またその際に必要となるのはどのようなことであるのかなどを考えてみたい。

ここでは一小児科医という個人的な立場で私見を述べさせていただくこととなるが、お許し願いたい。

### 小児領域でのメディア・ドクター

そもそもメディア・ドクターを、新しい治療法についての報道の正確さを改善していくためのウェブサイトであるとするならば、それは小児領域にも通用させてよいことであろうか。

一般的に、小児医療の世界での治療法について成人分野のそれと一緒にひとくくりにしてしまうことには無理があるのではないか、考えやすいと思うので、治療法のなかでも医薬品を例にとってみたい。もともと小児領域は、対象が新生児、乳児、幼児、小児および思春期年齢と多様で幅が広く、医薬品の剤形、薬物動態などでもきめ細かな対応が要求され、研究の同意などにも十分な配慮



を要するといった、特徴的な事情がある。

欧米諸国では承認されているが国内では未承認の医薬品が取り上げられている、国内未承認薬使用問題検討会議をみてみたい<sup>3)</sup>。検討会議の性質上、新しい治療法とされる医薬品ばかりが名を連ねているわけではないのだが、それでも抗がん剤のなかに代謝異常症やてんかんに関連するものなど小児領域の医薬品もいくつか見受けられる。このなかで、疾患によっては小児で発症、あるいは特有、しかも重篤であって、その医薬品が有用であるなどの理由により、ここで示された小児領域での治療法が、すなわち新しい治療法となっているのに気づくことがある。この場合にはこれらが報道されるとメディア・ドクター的思考が成立することになる。

しかし、改善に向けた方策もすこしずつではあるがとられてきているとはいえるものの、前述したような小児医療での治療の特徴的な事情があるために、たとえば小児領域では医薬品を適応外使用せざるをえない状況が続いている(Therapeutic orphan, 治療上の見捨てられた孤児)といった長きにわたる事実があり、とくに日本での小児領域での新薬開発は非常に少ないとされている<sup>4,5)</sup>。これが現実である。そして、このことは医薬品に限らず、国内の小児領域の治療法全体を象徴している事柄であるとも思う。

したがって、現段階では本来のメディア・ドクターの手法にかなう題材は日本の小児領域では少ないと考えるのが自然で、数が少ないためにそこにはメディア・ドクター的土壌も成熟しにくいという理由が存在することにもなると著者は考えている。

### メディア・ドクターの定義・解釈

くどいようだがメディア・ドクターは新しい治療法についての報道の正確さを改善していくためのウェブサイトであるとされている。これが定義といえるのかもしれない。もし、あらたにこれを医療報道の専門家による検証と解釈できるとすれば、小児医療報道の小児科医による検証ということもできることになる。メディア・ドクターの解釈を広げる是非への議論は現在まだ十分にはなさ

れていないかもしれないし、その議論も必要であると思うのだが、解釈を広げて考えることには、すくなくとも小児医療報道に対しての小児科医のメディア・リテラシーを高めることにつながる何かがあると感じられるところがあるように思う。

ここではメディア・ドクターを小児医療報道の、小児科医による検証としたうえで、以下考察する。

### 日本の最近の小児医療に関する報道

日本の最近の小児医療に関する報道ということで、2007年をはじめあたりからの小児医療に関する報道を振り返ってみたい。ここでは新聞記事による報道を中心に考えることにする。

今となつては以下のいずれもが、報道としてはその集合体で考えていくことができるような状態になっていると思うのだが、おそらくはインフルエンザウイルス感染症治療薬のリン酸オセルタミビル(商品名:タミフル<sup>®</sup>)、高等学校や大学での麻疹流行、そしてこのところ恒常的なこととなりつつある医療崩壊を扱うなかでの小児救急や小児科医減少などの問題が主だったものではなかったか。

インフルエンザウイルス感染症治療薬のタミフル有害事象報道関連では、経時的には2004年に添付文書の安全性に異常行動の項が追加され、2005年には服用例で死亡があったことが報道された。同年秋には米国食品医薬品局(U. S. Food and Drug Administration: FDA)と厚生労働省とが、服用例に死亡があり、安全性などの検討が必要であるとした旨の報道がなされた。2007年2月には服用例での死亡があいつぎ、3月20日タミフル服用後の異常行動について緊急性安全性情報の発出の指示がだされ<sup>6)</sup>、添付文書の警告の記載も整備された<sup>7)</sup>。

2007年に入つての新聞記事については数の追加に類するものが多かった。6月に入って、服用時異常行動が発売から2007年5月までに211名で、死亡は累計71名、異常行動を伴う死亡は8名と報道されている。一方、後述するワーキンググループで睡眠との関連など異常行動や突然死と服用の関連を解明するための調査・試験項目がまとめら



れたことも報道されている。個人的には前者の数に関する報道は読者の不安を助長するような印象もあったが、後者はワーキンググループでの内容の提示にすぎないとはいえ、前者よりは前向きな印象を受けるものであったように感じた。

この問題の場合、記事としてきちんと報道してほしいのは、厚生労働省によるリン酸オセルタミビルの基礎的調査検討のためのワーキンググループの活動の中身であり<sup>3,8)</sup>、日本小児科学会が2007年3月25日に出した見解の内容ではなかったか。ちなみに、日本小児科学会の見解は、「(前半省略)事実関係は明らかになってはいないものの慎重を期して一時的に使用を控えるとの厚生労働省の判断を受け入れ、現在流行中のインフルエンザの10歳代患者に対するタミフルの使用は、ハイリスク群などへの治療を除き原則として当面差し控えるとした。ただし、インフルエンザとタミフルの使用、そして異常行動との因果関係についてはさらなる科学的な調査研究が必要であり、率先して解明を行う環境を早急に整え、調査研究を強く進めることを国に求めるものである。日本小児科学会は本事例の科学的な解明に積極的に協力することを改めて表明する<sup>9)</sup>」というものであった。双方が著者自身の所属団体であるから反論しにくいということではなしに、前向きにはこれらの見解は至極自然で、操作している印象も受けなければ、あおりやあえて語っていない情報というものもとくにないものであったと感じる。インフルエンザ感染症罹患中に死亡された方へは哀悼の意を表すものである。その思いはずっともち続けなければならないものであって、この問題については、メディア側、医療側や読者にとってもインフルエンザウイルス感染症罹患児、あるいは患者を安全に救いたいということ、その先の新型インフルエンザに備える必要もあることなど、その解決としてめざす本質も結局一意であり、変わらないはずのものであることを強調しておきたい。はたして、このあたりのメッセージは報道でうまく伝わっていたであろうか。そして、より問題解決可能な方向へと建設的な議論に発展していったといえたかどうか、ここが大事である。さて、いかがであろうか。

さらに、タミフルには利益相反問題といった一面があったために、いつそう複雑な議論になったのではないかと思っている。とくに研究に関する利益相反問題自体については以前より意識されており、考えられてもきたが、ここへきて改めて検討されている模様であることも付け加えておく<sup>10)</sup>。ただし、報道する側とスポンサー企業の関係を考えてみても当然、医療でいわれているのと同じような構造が存在するために、そこには医療でいわれているのと同じ問題が内在しているに違いなく、注意が必要であろう。

### 小児医療に関する報道に要する配慮

小児医療に関する報道にはどのようなことが配慮されていなければならないか。

まず、これらを検討する前に、私たちは普段、どのような態度で診療に臨んでいるといえるか考えてみたい。的確に説明することはなかなか難しいが、ほとんどの小児科医が使用している教科書(Nelson)には、小児科医は(子どもたちや両親とは独立した)専門家として、子どもたちにとっての最善の利益を享受できるよう行動する社会的責任がある、そしてそうすることによる、子どもたちや両親との葛藤があるかもしれない。小児医療で起こる倫理的諸問題を扱う際には子どもたちの命と健康に対する両親の責任を考えなければならないことと、子どもたちの成熟度と自律をも重んじる必要があるということが書かれている<sup>11)</sup>。よく説明できていると思う。これは小児科医には非常に常識的なことであるが、小児科医でなくとも自然に受け入れられる言葉であるに違いない。倫理の項での言なので、あえて倫理的諸問題とあるが、もちろん倫理云々に限らない。本当に個人の意見ではあるけれども、著者はメディア側にもこれと同じように、子どもたちは社会で守られるべき存在であるという普遍のアドボケート(advocate、擁護)の精神で、小児医療の報道に臨んでいただきたいという希望をもっている。メディア側では否、この件はもうすでに承知しているということであるかもしれないけれども、もう一度あらためて心にとどめてほしいとも願っている。

報道として医学を扱うということであれば、主



体的な価値のみで判断してはいけないということが含まれていて、しかもすべからず倫理性、科学性や信頼性の確保が重要視されてしかるべしということになる。ここにあげた3つの事項は臨床研究の具体的な要件とされるけれども、なにも臨床研究に限られたことではなく、医療の報道にとっても重要なこととなる。あるいはメディア・ドクターこそ、医療の報道の、専門家によるこれら3つの事項の検証のために存在しているものともいえるのではないか。それに加えて、もしかしたら日本の小児医療の状態を鑑みるに、こういった議論が現場で十分できるほどの余裕があるとも思われない。いまだからこそ、ここはぜひ、単に感情論に終わらない、アドボカシーというメディア側の聡明な知恵による賢明な舵取りも必要となってくるのではないか。小児医療は特段そのようなことをも要する分野なのである。

### おわりに代えて

メディアと医療の関係は複雑である。

立場(いわゆるステークホルダー)の違いによるだけでも見方が大きく変わるので、ここでもどのような視点からとらえていったらよいか迷い、書きにくかった。この文章はいささか情緒的に筆に任せてしまった感じもする。その点ではすこし反省している。

オーストラリアや北アメリカで実施されている本来のメディア・ドクターをやってみようという純粋なことであれば、題材は非常に少ないというものの、小児領域でもまとめられる話であったのかもしれない。ところが、治療法を超えて小児医療報道の、小児科医による検証とした途端に、メディアと医療との問題を直接的に扱うことまで話が発展してしまった。メディアと医療は小児医療報道でなくても、これからも十分議論されていかなければならないところである。もちろん著者自身、今後勉強が必要であると思っている分野のひとつでもある。

メディアで医療が取り上げられるのは日常なことであるが、それらについて医療側でメディア・ドクター的検証を行ったということはほとんど聞かない。もちろん、前述した日本小児科学会

のケースのように、専門家集団としてその事項について見解を出すという場合はあるが、これはメディア・ドクター的に、報道された内容について専門家が検証するという枠組みの話とはすこし違う。

メディアと医療の間にはよきパートナーシップが築かれるべきである。そのような良好な環境のなかで小児医療報道がなされていくのであれば、読者全体からその情報へのコンセンサスを得る、あるいは的確な批判をいただくことも難しいばかりのことではないに違いないし、意味をもつ。

一方、医療にもメディアにも、その内部で起こったこと、起こしたことに対する責任追及のあり方の未整備という点で、類似した構造欠陥が存在しているのだと著者は考えている。そして、このことによる影響も大きいであろう。

医療側にもメディア側にもプロフェッションとしての自律というものが重要である。しばしば、専門家集団の“自浄”という語でこれらは語られるが、著者はこの語は好まない。それよりはやはりプロフェッションとしての“自律”というものが重要で、まず自らが自らを検証すること、これは医療側にもメディア側にもいえる。そうしあうことがたがいに、医療側にとってのメディア・リテラシーの、メディア側にとってのメディカル・リテラシーの向上につながることであり、メディアと医療とのよい意味での関係が保たれる元になるのだと思う。

医療もメディアも公共性の非常に強いものであるとする同じ観点から、たがいがその専門性に重きをおいて尊重しつつ、対峙しあう姿勢をもつという前提で、とくに市民の健康に直結する医療について書かれた記事に対しては、まずは医療側が専門的・客観的評価を加え、(それらをメディア側に)フィードバックすることが重要ではないか。これこそメディア・ドクターにほかならない。そうすることは、おのずと、読者にとっても適正な情報を適正に判断できるような、質の高い内容の記事が生まれる土壌の育みにつながるのだとも思う。

そしてその究極の形が、とくに明日を担う子どもたちの健康に直結する記事情報、すなわち小児

医療に関する報道の場合といえるのではなかろうか。ここで、医療側もメディア側も、そしてまた読者も試されることになるのだと思う。

#### 文献/URL

- 1) <http://www.mediadoctor.org.au/>
- 2) [http://www.hsp.u-tokyo.ac.jp/img/forum\\_pdf/MM Information.pdf](http://www.hsp.u-tokyo.ac.jp/img/forum_pdf/MM%20Information.pdf)
- 3) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/other.html#iyaku>
- 4) Shirkey, H. C. : Editorial comment. Therapeutic orphanans. *J. Pediatr.*, 2 : 119-120, 1968.
- 5) 黒川 清・他：厚生労働科学研究費補助金，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，平成16年度総括・分担研究報告書，2005.
- 6) <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/03/h0320-1.html>
- 7) [http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/450045\\_6250021R1024\\_1\\_09.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/450045_6250021R1024_1_09.pdf)
- 8) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/04/txt/s0404-1.txt>
- 9) <http://www.jpeds.or.jp/saisin.html>
- 10) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/s0606-3.html>
- 11) Nelson, R. M. and Fost, N. : Part 1 the Field of Pediatrics, Chapter 2 Ethics in Pediatric Care. *In* : Nelson Textbook of Pediatric 17th ed (ed. by Beherman, R. E. et al.). Saunders, Philadelphia, 2004, p.6.

#### ●お知らせ●

##### ■慶應義塾大学医学部漢方医学講座

##### 漢方医学専門医育成のための後期臨床研修(専修医課程)募集

慶應義塾大学医学部では、漢方医学専門医を育成するために、研修医を対象とした教育・研究・臨床を一体化させた漢方医学教育を展開している。そしてこの度、日本の医療を担う漢方医学専門医が1人でも多く育つことを願い、医師国家試験合格後10年以内の医師を対象に「後期臨床研修(専修医課程)・研修期間は原則として3年間」の募集を行う。

##### 基本方針：

- ・「後期臨床研修(専修医課程)」の目的は、広い知識、高

度な技術と問題解決能力、温かみある人間性を備えた漢方医学専門医を育成することである。

- ・本プログラムは後期研修者の基本領域の専門性にとらわれず、患者を総合的に診断治療する漢方医学独特の考え方に対応できるよう配慮されている。
- ・この研修期間の後には、すべての研修者が日本東洋医学会専門医資格の取得条件を満たすことになる。詳細は下記ホームページ参照。

問合せ先：慶應義塾大学医学部漢方医学講座/担当：西村 甲 (TEL：03-5366-3824, FAX：03-5366-3825, E-mail：knsmr@sc.itc.keio.ac.jp, URL：http://web.sc.itc.keio.ac.jp/kampo/)



## 特集

子どもの薬—私なら今これをこう使う

総論 I. 小児薬の特異性

# 1. 小児領域の医薬品開発のための臨床試験・治験

国立成育医療センター 総合診療部 つちだ なお 土田 尚



### KEY WORDS

小児領域、医薬品開発、臨床試験、医師主導治験、治験

### はじめに

「子どもの薬—私なら今これをこう使う」特集での小児領域の医薬品の臨床試験・治験について解説したい。ここでは、まず医薬品開発状況、次に小児領域の医薬品開発状況について、それぞれ国内および海外にも目を向け、述べたいと思う。特に、はじめに記す、医薬品開発に関する政策に注目することは、小児臨床の最先端を歩まれておられる先生方にとっても（もちろん小児領域で使用される医薬品開発の現状を含めて）、我が国で、今後、治験・承認申請がどのような方向で行われていくことになるであろうかを理解するための一助になることと思う。

なお、以下には個人的な見解も含まれていることをご了承いただきたい。

### 1. 医薬品開発状況—革新的医薬品・医療機器創出のための5カ年戦略

平成19年（2007年）5月25日、長期戦略

指針「イノベーション25」<sup>1)</sup>が閣議決定され、平成19年4月18日には内閣官房長官主宰の新健康フロンティア戦略賢人会議では「新健康フロンティア戦略」<sup>2)~6)</sup>が決定される等、科学技術を巡る政府の動向には目を見張るものがある。「イノベーション25」でも、以下に記す「革新的医薬品・医療機器創出のための5カ年戦略」<sup>7)8)</sup>の政策推進が謳われており、「新健康フロンティア戦略」でも、医療・福祉技術のイノベーション（研究開発力）が具体的内容に挙げられており（実は、小児領域の医薬品のことには直接触れられていないものの、別項で、子どもを守り育てる健康対策というものが挙げられている）、これも即ち、「革新的医薬品・医療機器創出のための5カ年戦略」を推進することにほかならない。なお、この「革新的医薬品・医療機器創出のための5カ年戦略」については、Lancetでも報告された<sup>9)</sup>。

では、「革新的医薬品・医療機器創出のための5カ年戦略」とは何であるのか。

ここでは「世界最高水準の医薬品・医療機

器を国民に提供」,「医薬品・医療機器産業を日本の成長牽引役に」ということが冠され,「日本先行開発・日本参加の世界同時開発を目指した施策群」には,①研究資金の集中投下,②ベンチャー企業の育成等,③臨床研究・治験環境の整備,④アジアとの連携,⑤審査の迅速化・質の向上,⑥イノベーションの適切な評価,⑦官民の推進体制の整備が挙げられている。もちろんドラッグラグの解消も視野に入っている。

これら内容をよく知るためには,5カ年戦略の資料すべてに目を通していただくのが最良であろう。ここでは中でも重要なところを抜粋しておく。

### ③臨床研究・治験環境の整備は,

#### (1)国際共同治験の推進

下記の医療クラスター,中核病院,拠点医療機関との連携強化等の臨床研究・治験環境の整備を通じて症例集積の向上,治験コストの低下を図ることにより,国際共同治験に組み込まれる環境を整備する。実施できる人材の育成のための取組を行う。承認審査の際の国際共同治験に関する基本的考え方の作成を行う。

[なお,現時点(平成19年8月)では,小児領域での中核病院は国立成育医療センター,拠点医療機関は東京都立清瀬小児病院,神奈川県立こども医療センターと大阪府立母子保健総合医療センターということになっている。]

#### (2)医療クラスターの整備

重大疾病領域,希少疾病領域に対し,先駆的な技術・モノ・システムの開発・実用化を図るため,国立高度専門医療センターを中心に,産官学が密接に連携して臨床研究・実用化研究を進める医療クラスターを整備する。

#### (3)橋渡し研究拠点の充実

#### (4)国内の臨床研究体制の整備

新たな治験活性化5カ年計画に基づき,治

験中核病院(10カ所)・治験拠点医療機関(30カ所)の40カ所程度に治験・臨床研究の人材を集中的に投入し,技能の集約化とスタッフの育成を図る。

#### (5)医療クラスターを中心とした治験の拠点化,ネットワーク化

医療クラスター,治験中核病院・治験拠点医療機関,橋渡し研究拠点として,文部科学省・厚生労働省両省の事業で選定された医療機関・大学等については,共通のネットワークを形成し,医療機関が互いに協力して,臨床への橋渡し研究や治験・臨床研究の計画が実施されるよう調整される体制を構築する。

#### (6)再生医療を推進するための拠点の整備

#### (7)関連する人材の育成・確保

大学において,医学,薬学,理工学,生物統計学等が連携した教育研究の取組を支援する。大学等において,医師,薬剤師,看護師等の医療職に対し,臨床研究に係る教育の機会の確保・増大を図る。医師等の臨床業績の評価を向上させるための取組を行う(我が国における臨床研究に係る海外主要誌への論文掲載数等,臨床研究の質の向上に資する評価基準の目標設定を含む)。公的な研究費で行われる臨床研究の採択に当たり,研究者の臨床研究・治験の業績や,生物統計家等の専門職の参画を評価する。

#### (8)臨床研究の規制の適正化

「臨床研究に関する倫理指針」について,臨床現場の実態を踏まえ,法制面の検討を含め,そのあり方を見直す。現行のガイドラインでは臨床研究の質を公的に確認する仕組みがない,被験者保護にも欠けるとの指摘があることを踏まえつつ,臨床研究の推進を阻害することのないよう留意して見直す。

#### (9)その他

治験を迅速化し,コストを下げるため,ITを利用した施設間のネットワーク作りや治験に係る書類様式の統一化を図る。臨床研



究フォーラムを文部科学省・厚生労働省・経済産業省で共催し、臨床研究実施のために必要な知識・情報の習得、情報交換、人脈作りの場を提供する。

④アジアとの連携は、

世界同時開発を行うに当たっては、人口・市場規模が大きく、日本人との人種差が欧米人と比べて少ないアジア諸国との連携が重要であることから、がん等の重要な疾病に係る医薬品・医療機器について、アジア諸国との共同研究を推進するための取組を行う。東アジアで収集された臨床データの評価・活用方法について、共同研究を行う。

⑤審査の迅速化は、

新薬の上市までの期間を2.5年短縮する。

⑥イノベーションの適切な評価は、

革新的新薬の適切な評価、海外における標準的または最新の治療方法の迅速な導入という観点と、医療保険財政の持続可能性等との調和を図る必要がある。こうした観点から、革新的新薬の適切な評価に重点を置き、特許の切れた医薬品については後発品への置き換えが着実に進むような薬価・薬剤給付制度にしていく。関係業界の意見も聴きながら、具体的な制度のあり方について検討する。

これらのために、

①研究資金の集中投入は、

医薬品・医療機器開発につながる予算への重点化・拡充等をし、また研究開発等に係る税制の充実・強化を図るよう検討する。

となっている（一部略、一部改変）。

医療クラスター、中核病院や拠点医療機関構想が具体的にどのような形となっていくのかについては、まだまだわからないところが多いかもしれない。しかしながら、現時点で、中核病院・拠点医療機関として、いわゆる小児病院が挙げられている事実を踏まえれば、少なくとも、国の考える「革新的医薬品・医療機器創出のための5カ年戦略」には、小

児領域も含まれているとは言えるであろう。

## II. 小児領域の医薬品承認の現状

小児領域の医薬品は歴史的にも、治療上の孤児的状況（Therapeutic Orphan）に置かれていると、1960年代には既にDr. Shirkeyにより指摘されている<sup>10)</sup>。平成12年（2000年）、日米EU医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonization: ICH）における合意（ICH Topic E-11: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population）に基づき「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について」<sup>11)</sup>が定められ、米国（具体的には2002年のBest Pharmaceutical for Children Act: BPCAと2003年のPediatric Research Equity Act: PREAをさす。小児に関する研究が必要であれば製薬企業等にそれらを要請できるとするものであるが、実施のためのインセンティブも付与されている。BPCAとPREAを併せて、飴と鞭という語で言い表されることが多い<sup>12)13)</sup>）や欧州（基本的には一部米国のBPCAやPREAに似た考えのものであると思われる。Paediatric Regulationであり、その目的は、小児に使用される医薬品の研究および開発を奨励すること、小児の治療に使用される医薬品は適正な臨床試験をして承認される必要があることや子どもたちに使用される医薬品は入手しやすくすること等であると謳われている<sup>14)15)</sup>）では、小児領域医薬品開発に関する諸問題が整備され法制化され、小児領域医薬品開発の意義についても国際的に広く高まりつつある。

小児領域の医薬品開発では、治療上必要であって、これまでずっと使用されてきた医薬品が適応外使用であるならば、その問題を解決することと、新規医薬品で、小児領域で

も使用される場合には、早い時期から開発を  
考えること、その双方の必要性を忘れてはな  
らないであろう。

日本では、以上記した欧米のような法制化  
にはまだ至っていないが、ここ数年、例え  
ば、日本小児科学会薬事委員会により策定さ  
れ、日本小児科学会でも承認された「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」<sup>16)</sup>、数年にわたる厚  
生労働省の数々の研究班活動（平成10～12  
年度の厚生科学研究厚生省医薬安全総合研究  
事業「小児薬物療法における医薬品の適正使  
用の問題点の把握及び対策に関する研究」や  
平成13年度以降の厚生科学研究厚生省医薬  
安全総合研究事業「小児等の特殊患者群に対  
する医薬品の用法及び用量の確立に関する研  
究」（いずれも主任研究者：大西鐘壽先生）  
や平成16年度以降の厚生労働科学研究研究  
費補助金医薬品・医療機器等レギュラトリ  
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」（主任研究者：松田一郎  
先生）等、未承認薬使用問題検討会や平成  
17年度（2005年度）より開始された小児薬  
物療法検討会<sup>17)</sup>等、小児領域の医薬品開発  
にも関係のある施策が、ある程度までは積極  
的に講じられてきているとも感じる<sup>18)</sup>。

小児領域の医薬品開発には、どうしても発  
達薬理学的な視点や倫理面での特別な配慮等  
が必要であるが、国の内外を問わず、それら  
方法論にも少しずつ展開がみられていること  
は事実であろう。これら施策の詳細については、  
本誌他項をご参照いただきたい。

滋賀医科大学医学部附属病院治験管理セン  
ター長中川雅生先生がまとめられた資料によ  
ると、実際の国内小児領域の医薬品承認の状  
況は、審査報告書ベースで、平成13年  
（2001年）4月～平成16年（2004年）6月ま

ででは、

- ・承認された医薬品数 188 品目、小児用医  
薬品 28 品目（14.8 %）
- ・国内で小児の治験/臨床試験が実施され  
たのは 10 品目（海外小児臨床試験を利用  
したのは 2 品目、再審査期間中の通知<sup>19)</sup>  
によるのは 1 品目）
- ・適応外使用通知<sup>20)</sup>によるのは 10 品目
- ・テロ対策に伴う迅速審査は 3 品目
- ・希少疾病用医薬品は 4 品目
- ・海外データに基づく（疾病が重篤で低頻  
度）のは 1 品目

の計 28 品目（小児治験が実施された品目  
の割合は 35.7 %）

平成 16 年（2004 年）7 月～平成 19 年（2007  
年）1 月まででは、

- ・承認された医薬品数 139 品目、小児用医  
薬品 25 品目（18.0 %）
- ・国内で小児の治験/臨床試験が実施され  
たのは 18 品目（海外小児臨床試験を利用  
したのは 7 品目、再審査期間中の通知  
によるのは 0 品目）
- ・適応外使用通知によるのは 3 品目
- ・その他成人の臨床試験のみ 1 品目、海外  
の臨床試験のみ 2 品目、不明（審査報告  
書未公表）1 品目

の計 25 品目（小児治験が実施された品目  
の割合は 72.0 %）

であったということである（中川先生のご厚  
意による）。

### III. 医師主導治験

治験は、厚生労働省に新薬の承認を得るた  
め、効能・効果、用法・用量や安全性等につ  
いて知るために実施する臨床試験である。治  
験依頼者は製薬企業ということになる。治験  
には実施のためのルールが存在するが、それ  
が「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する  
省令」<sup>21)</sup>である。これは、先に記した ICH で



の臨床試験のためのガイドラインである Good Clinical Practice (GCP) を参考に日本で作成されたものであり、J-GCP とも言われる。ICH-GCP は治験を含むすべての臨床試験を対象としているのに対し、J-GCP では治験のみを対象としており、もともとこれらの整合性が十分にとられていないことは知られていた。

さらに、医師主導治験の実施に向けては、平成 15 年 (2003 年) 7 月 30 日、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」<sup>22)</sup> が施行され、これらを遵守するための通知<sup>23)</sup> が発出される等、GCP についても準備が進められてきたところであった。

平成 16 年 7 月 22 日、医師主導治験のための「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」<sup>24)</sup> が通知された後、同年末、小児領域でははじめて、新生児および小児の全身麻酔の補助でのクエン酸フェンタニル医師主導治験の治験届が提出された<sup>25)</sup>。クエン酸フェンタニルの医師主導治験でも、その GCP についてはやりにくいこと等の不具合があることが確認されたが、まずは無事医師主導治験を終了し、先日、平成 19 年 8 月 23 日付で承認されたと聞く。なお、さらに、平成 18 年 (2006 年) 3 月 31 日、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」<sup>26)</sup> が公布され、この運用通知<sup>27)</sup> が平成 18 年 9 月 21 日に発出された。

その他、新生児けいれんでの (静脈内投与) フェノバルビタールは治験終了届を提出、難治性小児悪性固形腫瘍での塩酸イリノテカンが治験計画届を提出し治験中、脳卒中様症状を主体とするミトコンドリア病の病型 (Mitochondrial Encephalopathy Lactic Stroke : MELAS) での L-アルギニンが治験実施医療機関を選定準備、小児難治性ネフローゼ症候群でのリツキシマブは治験実施計

画書等を作成している段階であるという。これらいずれもが、日本医師会治験促進センターでの治験推進事業を通じて研究費を得、実施されている<sup>28)</sup>。以上のように、医師主導治験で小児領域の医薬品が占める割合は少ない。にもかかわらず、国内で実施されている医師主導治験からは、以前からずっと小児領域で適応外使用され続けてきたいわば古い品目やあるいはまったくの新規品目 (新薬) 等に対して、新たに承認を取得するために実施されている、あるいは計画されているということを読み取ることができるように思う。今後は基礎と臨床を繋ぐ、子どものトランスレショナルリサーチを取り扱うことも出てくるであろう。

医師主導治験に治験依頼者は存在せずに、医師主導治験では自ら治験を実施する医師が治験依頼者と同様の責務を負う構図が存在するという難しさ等について、一部は文書上改められたところもある。しかしながら、本質的には、J-GCP と ICH-GCP との齟齬はいまだに残っていること等 (ここではそれら問題について言及しない)、これから、国際共同で医師主導治験を含む臨床試験の実施が増加していくであろうことを考えれば、今後早急によりよい方向に整備されていかなければならないことも多い。

## おわりに

日頃、小児臨床を中心に携われておられる先生方にも、現在でも、小児領域での治験割合や治験数は微増状態にあり、医師主導治験の実施も途切れることなく行われているという事実があることはおわかりいただけるものと思う。

流れとして、今後ますます日本でも、小児領域の医薬品の治験は増えていくであろうし、臨床試験や治験が国際共同で行われていくという状況も増えていくであろうことは想

像に難くない。

臨床研究はよりよい診断と治療のために必須である。特に、根拠に基づく医療、あるいはエビデンスに基づく医療 (Evidence-based Medicine: EBM) での有効性の評価の根拠が多く得られる臨床試験についても、小児領域では、その対象・年齢が新生児、乳児、幼児、小児および思春期と幅広く、同意、剤形の対応や薬物動態等、年齢によるきめ細かな配慮も必要とされる。有効性のエンドポイント設定の議論等、その方法論も我が国ではいまだ発展途上にある<sup>29)</sup>。海外のデータパッケージを見ると、小児領域であっても薬物動態試験といわゆる比較試験が標準となっているが、日本ではオープン試験の中で採血可能な範囲で少数ポイントでサンプリングされていることも多いと聞く。そうすると、我が国にも小児領域の医薬品に関する国際標準の試験デザインを実施できる環境整備というものが必要ではないか。

そしてやはり、ここで言う環境整備には、小児領域の治験や臨床試験の法制化も視野に入れた上で、まずは臨床研究 (臨床試験や治験) 教育の充実が先行しようが (あるいはこれも後述するソフト面での整備のひとつと言えるかもしれないが)、小児の用量設定に関する薬物動態試験の実施 (インフラストラクチャー等ハード面での整備)、プラセボを含めた比較試験の受け入れ (意識等ソフト面での整備) 等現場の熟成や小児領域の薬効評価のガイドライン等方法論の確立が含まれるであろうし、これらの整備はいずれも重要であることに違いない。また、以下は小児領域に限らないが、国際共同試験を考えるのであれば、J-GCP と ICH-GCP の整合性はもちろんのことであり、5 年計画で言われるような IT 利用や書類様式の統一化の先にある、世界共通言語での電子的データの取り込み (Electrical Data Capturing: EDC) 等につ

いても考えていくことは必須であろう。

実際に臨床に携わっている立場から一言付け加えるとするならば、これら臨床研究 (臨床試験や治験) の実施は促進されていかなければならないし、そのような意識は常に持っていたいと思うが、日常診療とうまく両立しながらできていくことが最も望ましい状況であるとも感じる。

## 文 献

- 1) <http://www.kantei.go.jp/jp/innovation/saishu/070525/saishu.pdf>
- 2) [http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/shinkenkou/dl/01\\_a\\_0003.pdf](http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/shinkenkou/dl/01_a_0003.pdf)
- 3) [http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/shinkenkou/dl/01\\_a\\_0004.pdf](http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/shinkenkou/dl/01_a_0004.pdf)
- 4) [http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/shinkenkou/dl/01\\_a\\_0005.pdf](http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/shinkenkou/dl/01_a_0005.pdf)
- 5) [http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/shinkenkou/dl/01\\_a\\_0012.pdf](http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/shinkenkou/dl/01_a_0012.pdf)
- 6) [http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/shinkenkou/dl/01\\_a\\_0013.pdf](http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/shinkenkou/dl/01_a_0013.pdf)
- 7) <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/04/h0427-3.html>
- 8) <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/04/dl/h0427-3b.pdf>
- 9) McCurry J: Japan unveils 5-year plan to boost clinical research. *Lancet* 369: 1333~1336, 2007
- 10) Shirkey HC: Editorial Comment. *Therapeutic Orphans. J Pediatr* 2: 119~120, 1968
- 11) 「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について」 (平成 12 年 12 月 15 日付, 医薬審第 1334 号)
- 12) <http://www.fda.gov/cder/pediatric/PL107-109.pdf>
- 13) <http://www.fda.gov/cder/pediatric/S-650-PREA.pdf>
- 14) [http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/en/oj/2006/l\\_378/l\\_37820061227\\_en00010019.pdf](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/en/oj/2006/l_378/l_37820061227_en00010019.pdf) (Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medical products for paediatric use was published in the Official Journal of the European Union on 27 December 2006)
- 15) [http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/peg/922407\\_en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/peg/922407_en.pdf) (Press Release: EMEA prepares for entry into force of new legislation on paediatric medicines. London, 12 January 2007: Doc. Ref. EMEA/9224/2007)
- 16) 日本小児科学会薬事委員会: 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16年度）. 日児誌 109:76~77, 2004
- 17) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/other.html#iyaku>
  - 18) 土田 尚：日本小児臨床薬理学会が目指すもの. 日児誌 111:959~966, 2007
  - 19) 「再審査期間中の医薬品の取扱いについて」(平成11年2月1日付, 医薬審第107号)
  - 20) 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成11年2月1日付, 研第4号・医薬審第104号)
  - 21) 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成9年3月28日付, 厚生省令第28号)
  - 22) 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」(平成15年6月12日付, 厚生労働省令第106号)
  - 23) 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行について」(平成15年6月12日付, 医薬発第0612001号)
  - 24) 「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」(平成16年7月22日付, 薬食審査発第0722014号)
  - 25) 土田 尚：医師主導治験で生じる副作用情報等を中心とした問題点. 日本小児臨床薬理学会雑誌 19:49~53, 2006
  - 26) 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」(平成18年3月31日付, 厚生労働省令第72号)
  - 27) 「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」(平成18年9月21日付, 薬食審査発第0921001号)
  - 28) [http://www.jmacct.med.or.jp/doctor\\_ict/adopted.html](http://www.jmacct.med.or.jp/doctor_ict/adopted.html)
  - 29) 厚生労働科学研究費補助金臨床研究基盤整備推進研究事業「小児の臨床研究推進に必要な人材育成と環境整備のための教育プログラム作成に関する研究」(H18-臨研(教育)-若手-003)(主任研究者：中川雅生)平成18年度総括・分担研究報告書 分担研究者：土田 尚担当分

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆