

小児に使用する医薬品の現状と問題点

滋賀医科大学医学部附属病院治験管理センター センター長 中 川 雅 生

はじめに

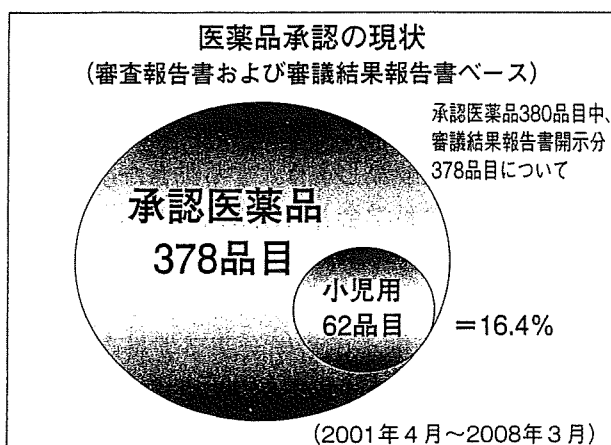
薬物療法を適正に行うには、治験あるいは臨床試験で得られたデータが不可欠である。しかし、国内において小児を対象とした臨床試験を行うことはかなりの困難を伴うというのも事実で、これまで国内で小児用医薬品の開発が進まない原因の一つとなってきた。この結果、きわめて多くの医薬品の添付文書に小児への用法・用量が明記されておらず、「小児に対する安全性は確立されていない」、「小児の使用経験は少ない」といった使用上の注意が記されたままとなっている。これが Therapeutic orphan¹⁾ と称される状態で、小児の診療では適応外使用 (off-label use、オフラベル使用) をせざるを得ない状況にある。

この項では、小児に使用する医薬品の現状と問題点、さらにその解決に向けた取り組みについて紹介する。

1. 小児に使用できる医薬品と適応外使用の現状

医薬品医療機器総合機構のホームページに掲載されている審査報告書あるいは審議結果報告書を検索すると、2001年4月から2008年3月までに新薬として承認された医薬品は380あり、報告書が完成されている378の医薬品のうち、少しでも小児に対する効能・効果、用法・用量が記載されているものは62医薬品 (16.4%) であった (図)。

図



この数から判断すると、小児の治療を行うのに十分な医薬品があるとは考えにくく、必然的に小児には適応のない医薬品を使用 (適応外使用) しなければならない現状が生じている。

添付文書に記載された「効能・効果」、「用法・用量」以外の使用を適応外使用というが、小児における適応外使用の頻度を調査した報告によると、小児に使用された医薬品の60%から70%が適応外であったという結果が得られている。4 国公立大学附属病院および1 総合病院の5施設において、入院、外来を問わず、1年間に小児に処方された医薬品を調査した森田らの報告²⁾では、のべ15万1,375名の小児患者に対する処方件数は53万1,137件、使用された薬価収載医薬品数は2,032品目で、小児等への用法・用量が承認されている医薬品は495品目 (24.4%) にすぎなかったとされている。すなわち約75%が適応外使用されていたことになる。2006年に筆者らの施設で行った調査では、処方された237医薬品のうち151品目 (63.7%) が適応外という結果であった³⁾。表1に適応外使用の実例を示しておく。例えば、錠剤が内服できない小児 (特に乳幼児) に粉砕化して処方することが多いが、錠剤を粉砕する剤型変更は添付文書に記載された「用法・用量」以外の使用法になり、適応外使用となる。

表1 適応外使用の実例

1) 未承認の効能・効果

「小児における安全性は確立されていない」
「小児の使用経験はない」

2) 未承認の用法 (剤型変更)

錠剤粉砕、脱カプセル、散剤の溶解 (泥状化、懸濁化)、注射薬の経口投与

3) 実験用試薬の臨床使用

4) 個人輸入

医薬品の添付文書は治験やその他の臨床試験で得られたエビデンスに基づき記載される。小児を対象とした臨床試験が実施されていないため小児に使用する上で情報がなく問題となることが多いが、一方で、小児の用法・用量が明記されていないが、小児特有の問題による使用上の注意により紛らわしい記載となっているものがある。例えば非ステロイド系抗炎症剤 (NSAID) である。小児に対する用法・用量が明記されているNSAIDを表2に示すが、これらのうち、重要な基本的注意として「ライ症候群との関連性を示す海外の疫学調査報告があるので、本剤を小児のウイルス性疾患の患者に投与しないことを原則とするが、投与する場合には慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること」との記載があるものを除くと、小児に安全に使用できるものはアセトアミノフェンとイブプロフェンのみということになる。

表2 小児に使えるNSAIDs

酸性
カルボン酸系
サリチル酸
アスピリン
アリール酸系
ジクロフェナク (ボルタレン)
スリンダク (クリノリル)
プロピオン酸系
イブプロフェン (ブルフェン、ユニプロン)
アントラニル系
メフェナム酸 (ポンタール)
エノール酸系
アニリン系
アセトアミノフェン (カロナール、アンヒバ、アルピニー等)

2. 適応外使用の問題点

最も基本的な適応外使用の問題として適正な用法・用量が決められないことがある。小児は発達の過程にあり、臓器の解剖学的、機能的発達の程度により薬物動態が大きく異なるため、成人の薬物動態をそのままあてはめることができない。さらに錠剤粉砕等の剤型変更を行った際の情報不足がこの問題の複雑さに拍車をかけている。前述の筆者の施設での適応外使用の調査において、錠剤粉砕の処方となされた医薬品は85品目あり、これらの医薬品について製造販売する企業に対し「粉砕した状態での薬物動態の情報があるか」とい

う調査をしたところ、「ある」という回答されたのは2品目のみであった。

また、社会的に重要な問題が3点ある。まず第1に、健康被害が生じても救済の対象とならないことがあげられる。他に治療薬がないためやむを得ず適応外の医薬品を使用されている子どもたちが、適正に使用された医薬品では確保される医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構法 (医薬品機構法、1979年法律第55号、現医薬品医療機器総合機構法、平成11年法律第103号) による救済の対象とならないことは、倫理的、社会的に大きな問題と思われる。次に重要な問題として、適応外使用により重篤な健康被害が生じ訴訟となった場合、医師はその行為の正当性を保証されるわけではないことがある。医師法によれば、医師には裁量権が認められており、未承認の医薬品を使用する医療行為自体は違法ではない。しかし、「医師が医薬品を使用するにあたって、添付文書 (能書) に記載された使用上の注意事項に従わず、それによって医療事故が発生した場合には、これに従わなかったことにつき特段の合理的理由がない限り、当該医師の過失が推定される」とされた最高裁判所判例がある。3つ目に、保険診療上の問題である。保険診療は、各保険者と保険医療機関との公法上の契約であり、契約外、契約違反のものには診療報酬は支払われない⁴⁾。したがって、適応外使用をした場合、保険審査や種々の健康保険組合により査定される可能性があり、診療にあたった医師が医療費を自己負担しなければならないことが起こりうる。

医薬品の適応外使用においては、適正な薬物療法を受けることができないという医療需要側の問題と保険診療に関わる医療供給側の問題があることを認識しておかねばならない。

3. 未承認薬使用問題解決への取り組み

この数年、上述した適応外使用を含め、未承認薬使用の問題を解決しようとする動きが高まってきた。日本小児科学会と行政の取り組みについて紹介する。

① 日本小児科学会

平成15年、日本小児科学会薬事委員会が策定し、日本小児科学会の承認を受けた「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」⁵⁾が公表された。このアクションプランの骨子として、1) 適応外使用解決と小児治験推進、2) 適応外使用医薬品のカテゴリー分けと具体的解決策、3) 試薬使用、剤形変更、個人輸入の問題解決への枠組み作り、4) 小児治験の体制整備、5) インセンティブの立法化への働きかけ、6) 小児治験の要請権・義務化への働きかけ、7) 市販後調査・実態調査を活用した情報収集、8) 妊娠および授乳中の医薬品投与の安全性情報充実、が掲げられている。これにより適応外使用解決と小児治験推進の具体案として、学術集会、学会誌で適応外使用問題を継続的に取り上げ啓発活動を展開する、治験・臨床試験に精通した小児科医を育成する等が設定され、すでに現実に実施されている。さらに実験用試薬使用、剤形変更、個人輸入の問題解決への枠組み作りは、各々後述する小児薬物療法根拠情報収集事業⁶⁾と未承認薬使用問題検討会議⁷⁾に繋がり、これらの問題が解決の方向へ動いている。

② 行政

医薬品の適応外使用問題は行政側からも解決せねばならない問題の一つであった。平成11年2月1日に発令された「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」(研第4号、医薬審第104号)により、臨床試験を新たに実施することなく医薬品の承認を得る道が確保されることとなった。これにより、急性期川崎病のアスピリンやガンマグロブリン大量療法など多くの小児用医薬品が承認にいたっている。

もう一つ大きな期待が寄せられる事業は、厚生労働省未承認薬使用問題検討会議⁶⁾と小児薬物療法根拠情報収集事業⁷⁾である。前者は、米・英・独・仏のいずれかで承認されているが国内では未承認の医薬品について、臨床上の必要性和使用の妥当性を科学的に検証するとともに確実な治験実施につなげることを目的として平成17年1月から開始された。主としてがん領域と小児を対象とした希少疾病用医薬品等が検討されている。後者は、小児薬物療法の有効性および安全性に関する文献的エビデンス等の収集および評価、国内での小児への処方実態の把握を行い、得られたエビデンスを医療従事者に情報提供することで適切な小児薬物療法が行われることを目的として平成17

年4月から実施された。最初に選定された8つの対象医薬品を表3にあげておく。これらのうち、アセトアミノフェン、メソトレキサート、A型ボツリヌス毒素については必要な小児の適応を反映するようすでに添付文書の書き換えが行われた。

表3 小児薬物療法根拠情報収集事業該当医薬品
(2008年9月1日現在)

1. 酢酸フレカイニド
2. メチルフェニデート
3. シプロフロキサシン
4. メトトレキサート
5. シクロフォスファミド
6. アセトアミノフェン
7. A型ボツリヌス毒素
8. アシクロビル

③ 医師主導治験

小児で適応外使用されている医薬品には、小児を対象とした治験実施の難しさや採算性の問題等で製薬企業が治験を実施しないことにより未承認のままとまっているものが多い。こういった医薬品の提供を受け、医師自らが治験を実施し、得られた資料をもとに製薬企業が承認申請を行うことが平成15年の薬事法改正で承認された。これが医師主導の治験である。これまで日本医師会治験促進センターの大規模治験ネットワークを利用した医師主導治験は15課題採択されているが、そのうち新型インフルエンザワクチンを含む6課題の治験統括医師が小児科医であり、医師主導治験は適応外使用問題を抱える小児の領域では貴重な制度となっている。

おわりに

小児における適応外使用の現状と問題点、およびその解決に向けた取り組みについて述べた。小児の診療において適応外使用が避けられない現状にあるが、小児の診療にあたる医師は適応外使用に係る問題を十分理解し、根幹的な問題の解決に向け積極的に努力していく必要があることを申し添えておきたい。

文献

- 1) Shirkey HC: Therapeutic orphans.

- (Editorial comment), J Pediatr 2, 119-120, 1968.
- 2) 森田修之：小児薬物療法における処方実態調査と添付文書解析，厚生労働科学研究「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法および用量の確立に関する研究」（主任研究者：大西鐘壽），平成13年度研究報告書，pp33-55, 2002.
- 3) 藤田彩子，千葉幹夫，山路昭，中川雅生：小児科病棟における医薬品適応外使用の実態調査，日本小児臨床薬理学会誌（印刷中）.
- 4) 木津純子：医療保険制度からみた小児薬物療法，小児内科，34，312-316，2002.
- 5) 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，日児誌，109，76-77，2004.
- 6) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/other.html#iyaku>
- 7) http://www.jmacct.med.or.jp/doctor_ict/adopted.html

子どもで治験が必要な理由と小児治験の 実施体制整備の現状

国立成育医療センター 薬剤部 治験管理室

栗山 猛

小児科臨床別刷

62：2009—7



2. 子どもで治験が必要な理由と小児治験の実施体制整備の現状

国立成育医療センター 薬剤部 治験管理室 くりやま たけし
栗山 猛



KEY WORDS 小児治験
小児医薬品開発

はじめに

今回の特集号の主題は「小児医薬品適正使用と治験」となっている。小児医薬品適正使用に向けての取り組み、新規治療の評価としての治験、その留意点については先駆者である諸先生方が寄稿されているので、本稿では、小児医療施設の薬剤師の立場から「なぜ子どもで治験が必要なのか」を説明し、また小児医薬品開発の現状と小児治験の体制整備に向けた取り組みについて紹介する。

I. なぜ子どもで治験が必要なのか

1. 子どもの発達薬理学の観点から

医薬品開発では、最初に実験室でのデータを収集し、その後、ヒトに対して投与する“承認を目的とした臨床試験”である治験が

実施されることになる。実験室での動物などの試験（非臨床試験）である程度の薬剤特性は把握できるが、あくまで動物等での結果であり、ヒトに投与した際の詳細な情報は、ヒトに投与して初めて得られる場合も少なくない。ましてや成人とは異なり、「発達」の過程にある小児（子ども）では、成人のデータがそのまま外挿できない。

一口に“子ども”と言っても、年齢段階に応じて身体的、精神的に異なる発達ステージにある。薬物血中濃度の変化に影響を与える薬の吸収・分布・代謝・排泄も、成長過程に応じて変化するため、年齢と薬物の特性を考慮した投与量設計が必要となる。小児薬用量を算出する場合、年齢を基準とした Young

の式, Augsberger の式 (II), 体重を基準とした Augsberger の式 (I), 体表面積を基準とした Crawford の式など汎用されるが, これらは成人量を基に算出されるようになっており, 成人とは薬物動態が異なる小児では数式のみで一律に適正な投与量は算出できない。テオフィリン, カルバマゼピンなどの薬剤はその代表的な例であろう。医薬品は, そのほとんどが化学的に合成された化学物質 (人工物) であり, 薬剤の特性, 年齢を考慮した適正な投与量が投与されなければ, “病気を治す薬” どころか “病気の原因となる毒物” になりかねない。

小児の薬剤全身投与をする経路としては, 経口投与, 直腸投与, 経皮投与や静脈内投与などがあるが, 外来で処方される大部分が経口投与され, 次いで坐薬などの直腸投与, 貼付剤の経皮投与であろう。

いずれの投与経路でも薬剤がその全身効果を発揮するためには, 体内に吸収されることが必要であり, その後, 体内分布, 代謝, 排泄の過程を経て体内から消失する。この最初の吸収過程においても年齢差がありえる。新生児期は胃酸の基礎分泌量が少なく, 胃内 pH も比較的高くなるため, 酸に不安定な薬剤 (ペニシリン G など) の生体内利用率 (バイオアベイラビリティ) は乳幼児や児童よりも高くなる, すなわち血中濃度が高くなることもある。また, 酸性薬剤 (フェノバルビタールなど) では, 吸収されにくくなるので, 状況によっては (loading dose の場合など) 増量が必要となる可能性がある。

吸収された薬物の分布は, 薬物のタンパク結合率, 分子の大きさ, 水溶性・脂溶性, 酸・塩基性など薬剤の特性や, 水分率, 脂肪率などの要因に影響を受ける。例えば水分率は, 新生児期は成人より高いため, アミノグリコシド系抗生物質のような水溶性薬剤では, 成人量よりも多めに体重当たりの投与量

が設定されるものもある。

体内に吸収された薬物は, 肝臓で薬物代謝酵素 (CYP, UGT など) により代謝されるが, この薬物代謝酵素も年齢によりそれぞれの発現時期が異なる。例えば, 多くの薬物の代謝に関与する CYP 3A4 は, 新生児期には発現量が少ないが, 乳幼児期にかけて発現量が増加する。したがって, 主に CYP 3A4 により代謝される薬物であるミダゾラムなどでは, 新生児期に半減期が長い。

多くの薬物やその代謝物は腎臓を経て排泄されるが, 腎臓の形成・発達 は胎児期から始まり, 幼児期までにほぼ完了する。尿中への薬物排泄量は, 糸球体濾過, 尿細管分泌, 尿細管再吸収で決定される。糸球体濾過速度 (GFR) は, 生後 2 週の間急速に発達し, 1 歳前後には成人と体表面積当たりで同様の値となる。また, 尿細管分泌機能も 1 歳前後までに成熟する。このため, アミノグリコシド系抗生物質など主に腎臓で排泄される薬物を腎機能の未熟な新生児期, 乳児期に投与すると排泄が遅延し半減期が長くなる¹⁾²⁾。

「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」(医薬審第1334号, 日米 EU 医薬品規制調和国際会議 [International Conference on Harmonisation: ICH] での合意に基づいて平成12年12月15日発出) では, 年齢段階に応じて以下のような点を考慮して医薬品の臨床試験を実施することとされている³⁾⁴⁾。

1) 早産児

- ・病態生理および治療に対する特異な反応のため生じる特殊な問題

- ・成人や年長小児対象試験の結果はほとんど外挿できない

- ・体重500gの新生児と1,500gの新生児では大きな差 (腎および肝クリアランス, 蛋白結合, 中枢神経系 (CNS) への移行, 早産児に特有な疾患と罹病性, 生理学的, 薬理学

的成熟過程，医薬品および化学物質の経皮吸収，体重と年齢，少ない血液量，結果の評価の困難性等を考慮する必要)

2) 新生児 (0日から27日)

- ・血液脳関門は依然として未熟
- ・経口吸収の予測は難しい
- ・肝および腎クリアランスの機序は未熟で急速に変化

急速に変化

3) 乳幼児 (28日から23ヵ月)

- ・中枢神経系の成熟
- ・免疫系の発達および身体の成長が急速な時期

時期

- ・経口吸収が安定化
- ・肝および腎クリアランスが急速に成熟
- ・成熟度にかかなりの個体差

4) 児童 (2歳から11歳)

・薬物クリアランスのほとんどの経路は成熟

・薬物クリアランスの変動は個々の代謝経路の成熟度に依存

・中枢神経系薬剤では精神運動発達への影響を考慮

・この年齢群の中で年齢による層別化は不要なことが多い

・思春期の始まりにはかなり多様性があり比較的女児のほうが早い

・思春期が医薬品に及ぼす影響を特別に評価することが適切なこともある

5) 青少年 (12歳から16歳または18歳)

・性的に成熟する期間，医薬品が性ホルモンの作用を阻害したり，発育を妨げる可能性

・急速な成長を示し，また認知神経系が引き続き発達する期間

・理性および感情の変化が臨床試験の結果に影響を与える可能性

・ホルモンの変化が臨床試験の結果に影響を及ぼす可能性

・コンプライアンスの確認が必要

小児領域で汎用されている医薬品のうち，

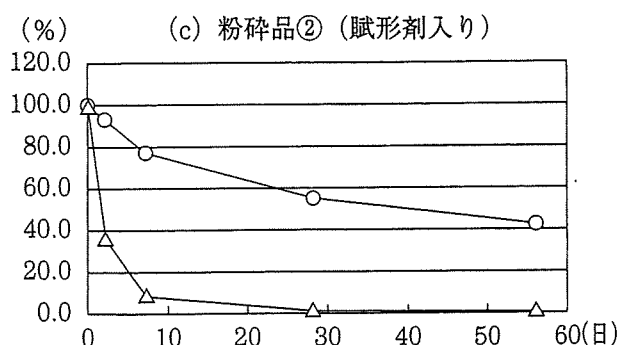
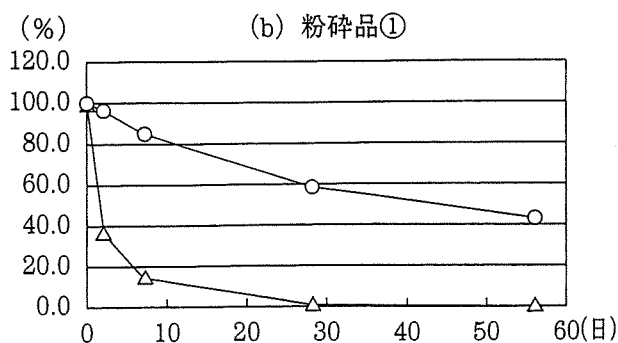
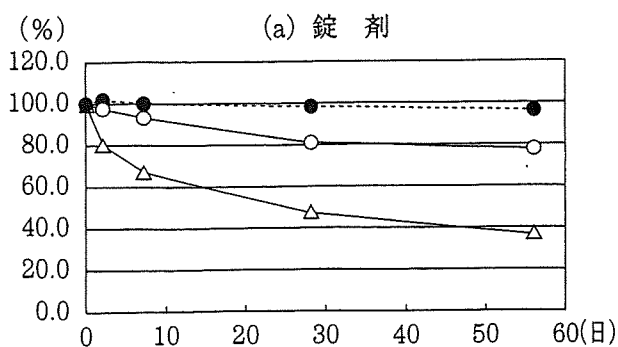
添付文書に小児に対する用法・用量，効能・効果等が明確に記載されていない，いわゆる「適応外使用 (off-label use)」が60～70%を占めているとされる。たとえ適応外でも，海外での承認状況や論文情報等をもとに薬物治療を行わざるを得ないのが実情であるが，個々の医師がそれを実行するには莫大な労力を必要とする。このため適切に治験が行われ，その結果を踏まえて適応，用法・用量などが我が国の添付文書にも詳しく記載されるようになることが望ましい。

2. 適切な小児用剤形の開発に向けて

小児に適した剤形の開発が必要なことも多い。成人用剤形しかない場合は，現場での剤形の変更（錠剤を粉砕して散剤，液剤にするなど）が必要となることが多いが，その場合に医薬品の特性（効果）が損なわれないか，安定性に問題ないかなどの検証もしておくべきである。

剤形変更が必要な薬剤の一つに抗凝固剤であるワルファリンがある。安定性の理由から錠剤しか上市されておらず粉砕しているが，ワルファリン錠（エーザイ株式会社）の添付文書では「光により変色及び含量の低下を認めることがある」と記載されている⁵⁾。図1にワルファリンの安定性データを示した。

錠剤 (a) においても，光照射により含量低下が認められる。このため，錠剤は遮光したPTPシートにより保存・上市されている。一方で (b)，(c) の粉砕品では光照射により30日後では60%まで含量低下している。さらに40°Cという温度条件を加えると，1週間後にすでに15%以下まで低下した。これでは効果を期待することはできない。粉砕後は遮光袋に入れ，長期の処方避けるべきであるが，このことは必ずしも周知されておらず，後発医薬品も含めて，添付文書にも解りやすい記載はない。ワルファリンは，あくまで「錠剤」として承認されており，粉砕後の薬



○：保存条件Ⅰ：25℃ 光照射 (3,500Lx, 24時間)
 ●：保存条件Ⅱ：25℃ 遮光
 △：保存条件Ⅲ：40℃ 光照射 (2,000Lx + 近紫外線, 24時間)

図1 錠剤および粉碎品におけるワルファリン含量の変化⁶⁾
 (東京都健康安全研究センター提供)

効や薬物動態の変化などについて正式には検証されていないのである。

ワルファリンは、最も極端な例のひとつであるが、その他の医薬品の成人用剤形にも安定性や吸湿性、苦味などに配慮して、製剤上の工夫を施している錠剤（コーティング錠、糖衣錠など）や、薬剤を封入したカプセル剤などがある。それらを加工（粉碎、溶解、脱カプセル）した際の情報は少なく、また、加工することで苦味による服薬コンプラ

イアンスの低下や薬物動態の変化が懸念される薬剤もある。子どもたちが安心して薬物治療を受けられるように、小児での使用実態に合った剤形が開発されることが必要であろう。

II. 小児医薬品開発の現状

我が国は、欧米と比べて開発コストがかかり開発スピードも劣るといわれている。承認されても安価な薬価になってしまうことなどの要因も重なり、製薬企業が我が国での開発を見送るケースも多い。近年「ドラッグラグ」という言葉が用いられているが、これは海外では承認されて使用できる医薬品・医療機器が国内では承認されず、なかなか使用できるようにならないことを指す。我が国で使えるようになるためには、薬事法上の承認を取得する必要があるが、そのためには、その医薬品・医療機器の有効性・安全性を評価・検証するための治験の実施が前提となる。治験は原則として、製薬企業が主体となって実施するが、採算性の低い医薬品・医療機器では製薬企業も開発に消極的である。特に、インセンティブが少ない/採算性の低い小児領域では、その傾向が顕著となる。

本年3月に政策研ニュースNo.276⁷⁾に2003年4月1日から2009年1月16日に薬価収載された新医薬品207品目を対象（小児の患者が存在しない疾患に対する医薬品も含まれる）に「小児に対する適応症の取得状況」について報告されたが、それによると我が国で承認された医薬品のうち、小児に対する適応症を取得した割合は30～40%に留まっている。小児に必要な薬で小児適応のないものが少なからず含まれていると推測される（図2）。

III. 小児治験の体制整備

「治験」という言葉を聞くと、「よくわから

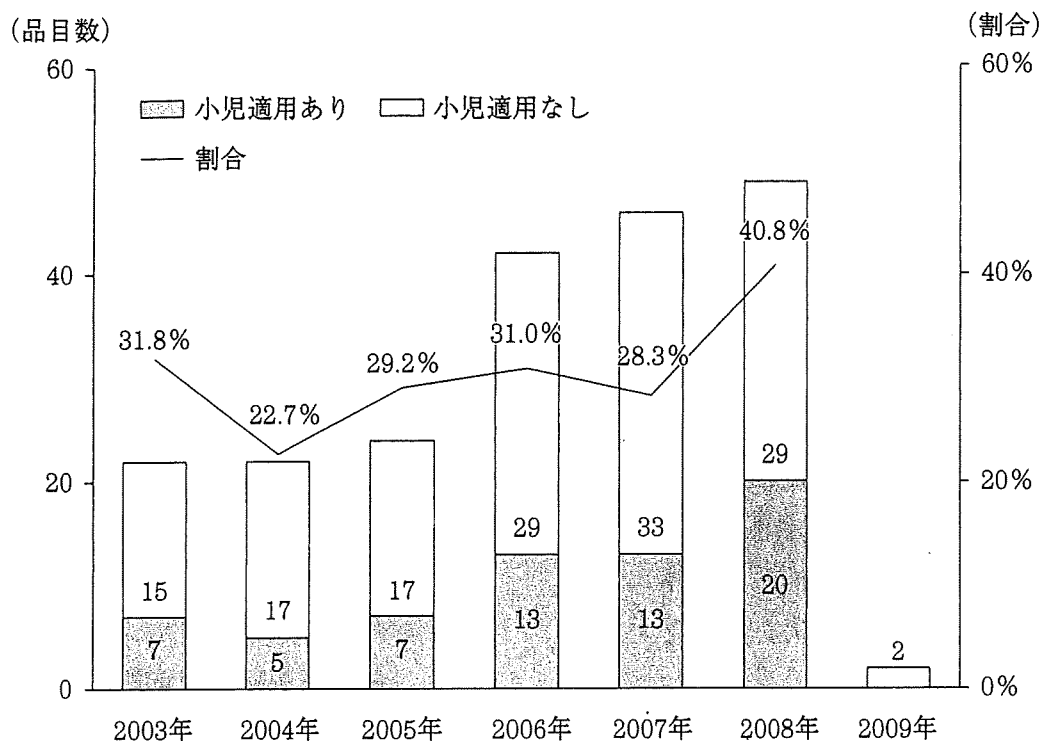


図2 小児適応症取得品目数とその割合

ない」、「面倒臭そう」、「色々大変そう」と連想してしまう医療スタッフも少なくないと思う。確かに治験を実施する際は、厚生労働省令として公布されている「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（いわゆるGCP省令：Good Clinical Practice）」や関連法規、治験実施計画書などを遵守する必要があるが、このGCP省令も先述したICHでの合意に基づいた法規制であり、個々の国により若干内容は異なるものの我が国のみの規制事項ではない。規制されているということは、言い換えれば、やるべきことが明確化されていることでもある。この省令の中で、治験担当医師がなすべきことが多く規定されているが、これらすべてを医師が行うべきものでは必ずしもなく、治験管理部門や治験コーディネーター（Clinical Research Coordinator：CRC）が協力者として、被験者対応のサポート、企業との調整など治験実施を全面的に支援し、医師の負担を軽減することが可能である。

小児領域での治験（開発）数を増加させる

ためには国の政策も必要であるが、製薬企業からの治験の依頼に迅速に対応し、かつ適正に実施することができる環境として、各医療機関の体制整備が進められる必要がある。

我が国の小児治験体制整備の最近の状況について簡単に述べる。

1. 医師主導治験

治験はかつて企業がスポンサーとなって行うものであった。このため、採算の取れない小児医薬品などの開発はしばしば後回しにされていた。平成15年の薬事法改正により、厚生労働科学研究費補助金などで医師が主体となり治験を実施することが可能になり、これにより現場の医師が、自ら見出した治療や我が国で承認されていない適応について、治験を主体的に実施することが可能となった。

医師主導治験を実施するためには、その計画立案・治験実施に膨大な作業が発生するが、以下の点からも有用な施策である。

- ・ 医薬品（医療機器）承認取得への新しい道筋
- ・ 治験を含む臨床試験に対するインフラ整

備にも大きく貢献

・医師（小児科医）が自ら主体となって、根拠に基づいた医療（EBM）を確立させる

小児領域は医師主導治験に積極的に取り組んでおり、その成果として、フェンタニルクエン酸塩（対象：新生児および小児の全身麻酔の補助）、フェノバルビタールナトリウム（対象：新生児けいれん）が承認され、イリノテカン塩酸塩水和物（難治性小児悪性固形腫瘍）、沈降不活化インフルエンザワクチン（新型インフルエンザ [H5N1 株]）は、治験が終了している。その他、アルギニン製剤（MELAS [脳卒中様症状を主体とするミトコンドリア病の病型]）、リツキシマブ（小児難治性ネフローゼ症候群）については、現在治験が実施中である。なお、アルギニン製剤の医師主導治験については、久留米大学古賀教授が別稿で触れられるので、そちらをご参照いただきたい。

2. 新たな治験活性化 5 カ年計画

「全国治験活性化 3 カ年計画」（平成15年 4 月文部科学省・厚生労働省策定）に続く政策として、「新たな治験活性化 5 カ年計画」が平成19年 3 月に策定された⁸⁾。

本計画の中で、①高度な治験・臨床研究を実施できる「中核病院」の育成、②中核病院や地域医療機関とも連携して治験・臨床研究を円滑に実施できる「拠点医療機関」の整備、が明文化されている。小児領域では、国立成育医療センターを中核病院とし、東京都立清瀬小児病院、神奈川県立こども医療センター、地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立母子保健総合医療センターが拠点医療機関として採択され、我が国では困難とされている小児薬物動態試験⁹⁾の共同実施等

に取り組んでいる。また、医師主導治験に積極的に参加し体制整備を進め、製薬企業治験の共同受託にも取り組み、小児治験のノウハウについても他施設の小児 CRC と情報共有しつつ、取りまとめた情報発信もしており、我が国全体の小児治験推進に尽力している。さらに、海外専門家との連携も図り、小児での国際共同治験の実施や小児医薬品開発の国際協調に向けての働きかけも開始している。これら中核病院・拠点医療機関での活動をさらに国内の他の小児医療施設、専門病院、クリニック等に広げていくことが我が国の小児治験活性化に繋がると考えている。

3. 日本小児総合医療施設協議会を通した取り組み

日本小児総合医療施設協議会⁹⁾（平成20年 4 月現在で加盟29施設）にて、平成19年に会員施設を対象として、治験に対するアンケート調査を実施し24施設から回答を得た。その結果、95%の施設で治験事務局（治験管理部門）が整備され、83%の施設で CRC が配置されていることが明らかになった。平成17年に実施した調査では、治験事務局（治験管理部門）を整備している施設が80%、CRC を配置している施設が52%であったことから、着実に治験実施体制の整備が進められていることが分かる。

現在、治験を積極的に実施しているクリニックも多いようだが、これら施設は SMO（Site Management Organizations）と呼ばれる支援者がサポートしていることも多い。やはり支援体制は欠かせないと考えられる。

また、今回のアンケート調査で小児患者を対象とした治験を依頼があれば実施可能で、

⁸⁾ すでに欧米では、小児を対象とした第 I 相試験が実施されているが、我が国では、小児領域における第 I 相試験（薬物動態試験）の実施体制が構築されておらず、我が国で創薬された医薬品であっても小児領域における詳細な薬物動態を検証する場合、海外で試験を実施することが多く、結果的に我が国での小児医薬品の早期開発に支障を来している。

かつ積極的に行いたいと考えている領域（複数回答可）については、以下のような回答であった。（ ）内は施設数

未熟児・新生児領域（8）、循環器（8）、神経（11）、精神・心身症（8）、血液・腫瘍（12）、アレルギー（11）、先天異常（9）、腎臓（10）、内分泌（13）、感染症・ワクチン（12）、呼吸器（9）、栄養消化器肝臓（6）、遺伝（7）、リウマチ・膠原病（9）、麻酔（8）、集中治療（16）、救急（6）、整形外科（8）、外科（7）、耳鼻咽喉科（6）、眼科（6）、皮膚科（2）、一般小児科（9）

医療機関により治験受託希望診療科は異なるものの、ほとんどの領域の小児治験にネットワークとして対応できることが明らかとなった。

国立成育医療センターでは、治験実施体制や受託可能性のデータベースを基に、協議会の参加施設に対する症例数や実施可能性等の調査を製薬企業の希望に応じて行っており、さらにネットワークの窓口機能強化を検討している。小児治験の実施体制を整備し、より迅速に治験を実施することができれば、ドラッグラグの解消にも繋がり、欧米と歩調を合わせた同時開発（承認取得）も可能となろう。

おわりに

筆者はかつて、（独）医薬品医療機器総合機構に在職し、開業されている医院も含み数多くの小児科医の先生方の施設を訪問した。開業されている先生方には、「治験の患者は時間をかける必要があるから、休診日や時間外に来院してもらっている」と言われ、その熱意に頭の下がる思いであった。また、治験を実施している薬剤の臨床上の有用性・必要性を熱く語っていただいたこともある。今、我々が使用している医薬品は、このような先生方の尽力があったからこそ使えるのである。

る。

小児領域の医薬品開発は、欧米に比べると整備が遅れている感は否めない。しかし、様々な施策を通して、我が国でも適正な小児薬物療法に向けての取り組みが活発化している。国（行政側）の政策ももちろん重要であるが、我々医療機関でも小児医薬品開発に向けた基盤づくりなどをさらに進めていかなければならない。さらに学会の活動として、日本小児科学会の薬事委員会は、「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、関係分科会と連携して適応外使用解決と小児治験推進に向けて幅広く活動している。

小児医薬品開発推進は、国（行政機関）—企業—学会—医療機関が一体となり、取り組まなければ達成されない。未来の子どもたちのためにも「医薬品開発の後進国」というレッテルは残さないよう協力していかなければならない。

文 献

- 1) Gregory L Keams, Susan M Abdel-Rahman, Sarah W Alandar, Douglas L Blowey et al : The New England Journal of Medicine 349 : 1157~1167, 2003
- 2) 越前宏俊：小児の薬物動態の発達変化。毒性質問箱，サイエンティスト社，p. 44~52, 2008
- 3) ICH（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）情報：（独立行政法人医薬品医療機器総合機構 http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html）
- 4) 山崎恒義：小児に対する医薬品の開発-タミフルを例として。毒性質問箱，サイエンティスト社，p. 1~19, 2008
- 5) ワーファリン錠 添付文書。
- 6) 箕輪佳子他：ワルファリンカリウム錠粉砕品の安定性と服薬指導。東京都健康安全研究センター研究年報 第58号別冊，p. 111~115, 2007
- 7) 日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所：（<http://www.jpma.or.jp/opir/index.html>）
- 8) 厚生労働省：「治験」ホームページ（<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/index.html>）
- 9) 日本小児総合医療施設協議会（<http://www.crn.or.jp/~JaCHRI/index.html>）

小児領域の臨床試験と医薬品開発を促進するための海外の取り組み

土 田 尚

国立成育医療センター 総合診療部

日本小児アレルギー学会

Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology

小児領域の臨床試験と医薬品開発を促進するための海外の取り組み

土 田 尚

国立成育医療センター 総合診療部

Key words : 小児領域の研究, 適応外使用, 治療上の孤児的状况, 医薬品開発, 臨床試験

略語 : AIDS : Acquired Immune Deficiency Syndrome (エイズ・後天性免疫不全症候群),

BPCA : Best Pharmaceuticals for Children Act, CHMP : Committee for Medical Products for Human Use,

COMP : Committee for Orphan Medical Products, EMEA : European Medicines Agency (欧州医薬品庁),

EU : European Union (欧州連合), FDAAA : FDA Amendments Act of 2007,

FDAMA : FDA Administration Modernization Act (FDA 近代化法),

HIV : Human Immunodeficiency Virus (ヒト免疫不全ウイルス),

ICH : International Conference on Harmonization of Technical Requirements
for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (日米 EU 医薬品規制調和国際会議),

NIH : National Institute of Health (米国国立衛生研究所), PAC : Pediatric Advisory Committee,

PDCO : Paediatric Committee, PEG : Paediatric Working Party, PIP : Paediatric Investigation Plan,

PMDA : Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (医薬品医療機器総合機構),

PREA : Pediatric Research Equity Act, PUMA : Paediatric Use Marketing Authorisation,

SPC : Supplementary Protection Certificate (補足保護証明),

U.S.FDA : U.S. Food and Drug Administration (米国食品医薬品局)

和文抄録

医薬品の適応外使用問題はアレルギー分野に限らず, 世界的な小児領域の問題のひとつとなっている。既に, 1990年代から米国や欧州では, それらの解決に向けて, 特に法制化を含めた取り組みが進んできた。この, 決定的な契機は, 米国での AIDS のこどもに対する抗 HIV 薬の必要性から, 小児の臨床試験の重要性が強調されたということであったという。

いずれも基本的には飴と鞭という考え方であって, 製薬企業に, 小児領域の医薬品開発を義務付けるとともに, 従った場合にはインセンティブを与えるという方策である。

米国では1997年の FDAMA が2002年の BPCA, 2003年の PREA に再認され, さらに2007年の FDAAA によってより強化された。

EU では2007年に Paediatric Regulation が施行された。

これら方策により, 欧米では確実に, 小児領域の医薬品開発が促進されている。日本にはこのような, 小児の臨床試験を推進していくような法律や規則はまだないが, 小児科医が安心して診療に専心でき, こどもに最良の薬物療法が提供できるような, これら活動を進めていくための何らかの方策が必要であることに, もはや説明は不要である。

はじめに

「アレルギー治療薬の小児適正使用に向けて」の中で, ここでは, アレルギー治療薬も含めて, 広く, 小児領域の医薬品の適応外使用解決に向けて, 海外, 特

に米国・欧州連合 (European Union : EU) ではどのような取り組みがなされているのか, お話させていただきます。

まず, 総論として, 1. 小児領域の医薬品開発と適応外使用について, 次に, 各論として, 2. 米国の場

合、3. EU の場合を、特により最近の出来事である、EU については米国より詳しくお話させていただきます。さらに、これらを踏まえて、4. 日本ではどのように考えていったらよいのか（4. は簡単に）ということについて、順を追ってまとめていきたいと思います。

1. 小児領域の医薬品開発と適応外使用

【小児領域の医薬品適応外使用の実態】

適応外使用とは Off-Label Use のことですが、本来、薬事法に基づき承認された効能・効果以外、あるいは用法・用量以外で使用されることを指します。

小児領域の医薬品は歴史的にも、Therapeutic Orphan（治療上の孤児的状況の意）に置かれていると、1960年代に既に Dr. Shirkey が指摘をしています。¹⁾ 10年近く前のお話ではありますが、日本でも、小児領域の日常臨床で使用されている医薬品で、小児に対する添付文書上の明確な用法・用量の記載のないものが約75%あり²⁾、小児の用法・用量が添付文書に具体的に記載されているのは約20%、小児等における安全性が確立されていないとしているのは約40%であった³⁾とする報告がありました。⁴⁾

最近の正確なデータは持ち合わせていませんが、私たち小児科医が診療の中で、その必要性から、医薬品を適応外使用せざるを得ない状況が今も続いていることは、否定できるものではありません。

おそらく、小児領域は、全体の中で見れば、そのものの希少疾病と言えるものでしょうし、適応疾患の重篤性が高くても患者数が限られています。対象も新生児、乳児、幼児、小児及び思春期年齢と多様で幅広く、医薬品の剤形や薬物動態などでもきめ細かな対応が要求されますし、研究の同意にも十分な配慮を要すること、小児領域で適応外使用が行われている原因と言えましょう。小児領域の医薬品に関する世界的な問題として、この領域で臨床試験が計画・実施・評価され、その適応や用法・用量が確認された医薬品等が少ないと、少し前まで言われ続けてきていた訳ですが、それは前述した理由などによるものが大きかったでしょうし、ここから得られる利益もまた少なかったという現実があったと想像されます。

【小児領域の適正な薬物療法のために本来あるべき姿】

小児に最良の薬物療法を提供するためには、これは

小児科医が安心して医薬品を使用できることでもあるのですが、使用されるべき医薬品については種々の情報収集がなされていて、予め安全性や有効性の評価がなされていることが絶対に必要です。そして、そうすることによって、小児科医が安心して診療に専心することになるので、結局、小児科医にとっても、こどもにとっても、家族にとっても、安全な医療を提供・享受していくことに繋がります。

【欧米の小児領域の医薬品開発促進の契機】

これはよく言われていることのようにですが、米国でも、小児領域での医薬品適応外使用状況は1990年代前半まで、現在の日本と大きく変わらない状況にあったということです。米国には、臨床試験等に対する臨床現場での理解があったこと、それまでにもそれぞれの施設で小児の臨床試験等の経験があったこと、小児の臨床試験等を推進することの必要性を学会や親の会から議会へ訴え続けていたことなどがあって、比較的短期間に組織立てて、小児の臨床試験等の推進体制が整ってきたということです。⁵⁾ また、米国ではエイズ（Acquired Immune Deficiency Syndrome: AIDS）のこどもに対する抗ヒト免疫不全ウイルス（Human Immunodeficiency Virus: HIV）薬などの医薬品の必要性から、小児の臨床試験の重要性が強調されてきたといった事情もあったようです。⁶⁾

【規制当局と医薬品開発】

医薬品開発について、日本は米国や EU と、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ICH）という団体を組織しています。そして、これらの規制当局は、手短かに言うと、それぞれ米国食品医薬品局（U.S. Food and Drug Administration: U.S.FDA）、欧州医薬品庁（European Medicines Agency: EMEA）及び日本の厚生労働省（医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA）を含む）です。

米国や EU では小児領域の医薬品開発を促進させるために、規制当局が中心になって、小児領域の臨床試験等を実施させるための仕組みをここ数年の間に次々と立法化させました。米国では Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) と Pediatric Research Equity Act (PREA) が、EU では Paediatric Regulation

がこれに当たります。詳しくは後述しますが、ブロックバスター以外、BCPA 下では自主的に小児の医薬品開発が実施されていくことが少なかったため、PREA を作ることになったということもあって、BCPA と PREA で、飴と鞭 (carrot and stick) というように表現されることも多いようです。

煩雑になることを避けるために、以下では法律の細則には触れずに、概要の説明にとどめます。ご了承下さい。

2. 米国の場合

【小児領域での臨床研試験等推進のための体制整備—米国】

もともと米国では、1990年代から、小児領域の医薬品開発を促進させるための体制整備が進められていました。これらの仕組みの立法化に向けての背景やその内容、問題点などについてお話させていただきたいと思います。

1994 Pediatric Final Rule は、添付文書の小児の項目をより充実させるための FDA の通知でした。⁹⁾ 成人データが小児にも外挿できる場合には、成人データを用いて小児の評価をすることも可能であるとしたものですが、製薬企業にとって義務ではなかったために、この後承認された小児領域の医薬品数の増加はほとんどなかったようです。

米国でも小児領域での医薬品適応外使用が多かったために、1997年の FDA 近代化法 (FDA Administration Modernization Act: FDAMA) で、小児領域の医薬品開発に対する製薬企業へのインセンティブを与えるとされました。⁸⁾ 具体的には FDA の発行する Written Requests への対応を製薬企業が適正に行った場合には、その医薬品の市場独占期間を6ヵ月間延長するとするものです。

1998年にも FDA による Pediatric Final Rule という動きがあり、FDA が製薬企業に小児の医薬品開発 (臨床試験) を要求しましたが、これは製薬企業側に提訴され、最終的には無効判決が下り、結果、時限立法であった FDAMA が2002年の BPCA に再認されることになりました。

なお、2002年、ICH の合意に基づき、その医薬品が小児にも使用されることが推定されるのであれば、成人で開発が行われている段階で、小児集団での開発計画を組み入れるべきであることが示されています。

これは日本でも ICH Topic E11 として知られている内容です。^{9,10)}

【米国—BCPA】

2002年の BPCA (飴の方) では、小児でもベネフィットをもたらすものであるのであれば、臨床試験を実施する必要があるということを柱として、製薬企業へのインセンティブとなる、優先審査の上、Written Requests 対応を適正に行った小児の臨床試験に対する、市場独占期間の6ヵ月間延長が与えられることになりました。Written Requests 対応を製薬企業が辞退した場合 (パテントの切れたものや市場独占に当たらないものなど) の追加的な事項として、その場合には米国国立衛生研究所 (National Institute of Health: NIH) に付託されることなども盛り込まれました。

その他、小児に関する事項の添付文書改訂での優先申請、FDA 内に Office of Pediatric Therapeutics (小児科治療学の部署の意、科学的・倫理的助言を与えることや FDA の Pediatric Initiative 促進に関する活動を行う) の設置、FDA に助言を与える Pediatric Advisory Committee (PAC、小児諮問委員会の意) の確立やインセンティブの付与された医薬品の安全性評価についても盛り込まれました。¹¹⁾

【米国—PREA】

前述しましたが、BCPA (飴の方) 下では自主的に小児の医薬品開発が実施されていくことが少なかったため、PREA (鞭の方) を作ることになったという経緯があったとされています。

2003年の PREA では、成人と小児双方の疾患に対する医薬品の開発の場合、小児の臨床試験 (Pediatric Plan) の実施を製薬企業に要請する権限が FDA に与えられることとなりました。簡単にはそれまでに FDA によって出された、Pediatric Rule の法制化と考えてよいと思います。もちろん、小児の臨床試験が免除 (Waiver) される場合や延期 (Deferral) される場合があることについても触れられていました。¹²⁾

米国では、これらの法律に従わなかった場合、特に罰則規定というものは存在しないようですが、小児の開発データが含まれていない場合の申請は、不正表示という扱いになることがあるとされているようです。

【米国—FDA Amendments Act of 2007 (FDAAA)】

BCPA と PREA もまた、2007年10月1日までの時

限立法でしたが、2007年9月に FDAAA の一部となり、さらに5年間の2012年までの時限立法として再認されることになりました。

ここでは、FDA 内部に Pediatric Review Committee (小児審査委員会の意) が設立されることとなり、Written Requests 自体の審査、小児の臨床試験計画や実施された小児の臨床試験の審査を行うことになっています。¹³⁾

3. EUの場合

【小児領域での臨床試験等推進のための体制整備—EU】

EU でも、その対応策は米国を追っていると思われるのですが、米国での轍を踏まぬような配慮がなされているように感じられます。

1997年の EMEA の European Commission (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いう結論になりました。¹⁴⁾

2001年、EMEA 内に Paediatric Working Party (PEG. 小児作業部会の意) が設置されました。PEG は Committee for Medical Products for Human Use (CHMP. 医薬品の科学的評価を担当する医薬品委員会の意) の作業部会として、小児薬理専門家や小児科専門医などから構成されています。CHMP の他の作業部会 (安全対策部や品質保証部など) や Committee for Orphan Medical Products (COMP. 希少疾病に関する医薬品委員会の意) とも協力して活動することになっていて、後述しますが、Paediatric Regulation の制定にも貢献したということです。なお、PEG の活動は2007年7月より、Paediatric Committee (PDCO. 小児委員会の意) に引き継がれています。

2002年、欧州委員会により、Better Medicines for Children (Proposed Regulatory Actions on Paediatric Medicinal Product) と呼ばれる諮問文書が発表されました。これこそ小児用医薬品規制措置案に他なりません。

2004年3月には、小児の臨床試験推進のための本格的な立法案が作成され、2004年12月、法律案として欧州委員会に諮ることが決定されました。

結局、2006年6月、Paediatric Regulation として欧州委員会の採択を受け、2006年12月27日公布、翌2007年1月12日プレスリリース、1月26日より施行されています。¹⁵⁾

【EU-Paediatric Regulation】

Paediatric Regulation の目的は、小児に使用される医薬品の研究や開発を奨励すること、小児の治療に使用される医薬品は必ず適正に臨床試験が実施されて承認されるようにすることや医薬品の小児での使用に関する情報を入手しやすくすることにあるとされています。^{16,17)}

Paediatric Regulation もその根底には飴と鞭という考え方があると言えるでしょう。但し、EMA では obligations and rewards という言い方をしているようです。

【EU-Paediatric Regulation-Paediatric Committee】

まず、Paediatric Regulation によって、EMA 内に PDCO が創られました。¹⁸⁾ PDCO は、EU 加盟国や欧州経済領域加盟国からの小児科それぞれの分野の専門医20名強、CHMP のメンバー5名と患者やその家族の代表者など数名からなっていて、私が訪れた2008年9月の EMA・PDCO では、EMA の事務局、これは小児チーム (CHMP にある審査部門とは別に Sector of Paediatric and Orphan Drugs という部署があります。このうち、純粋に PDCO に協力する小児チームは、当時、小児科医6名を含む全11名で構成されていました。その他に秘書が5名配属されていました) と言ってよいと思いますが、これらを含めて60名強であったように記憶しています。

PDCO は1ヵ月に1回 (1年で13回。どこかの月には2回開催されています)、3日間ずつ予定されています。2008年9月は17日から19日までの3日間で、ほぼ朝から夜まで (途中休憩も少々あり)、計20品目弱の審議がなされておりました。

PDCO は以下に示す、小児開発計画 (Paediatric Investigation Plan: PIP) の審査の他にも、PIP の遵守や小児に関するデータの評価にも関与します。

【EU-Paediatric Regulation-Paediatric Investigation Plan】

Paediatric Regulation で製薬企業に課せられることになった PIP やそれらの免除 (Waiver) ・延期 (Deferral) については、PDCO が評価 (審査) と合意に責任を持つことになっています。¹⁹⁾ これは PIP が改訂されることになった場合でも同様です。

PIP 提出後30日以内に、サマリーレポートが提出されることになります。

PDCO の Rapporteur (品目毎に決められます。他に Reviewer も決められます) は、EMA の小児チームの協力を得て、PIP を審査し、PIP の審査開始60日以内に、PDCO としての意見を出します。PIP変更の場合には、改訂案提出後さらに60日以内に審査をすることになります。

PIP では剤形についても論じる必要があります。

PIP はだいたい成人の PK 試験終了までには提出することになっています。

また、PIP に対する助言は無料で受けることができます。

2008年11月頃のお話として、327品目 (適応で言うと560適応) のうち、20%が Waiver を要求しているそうです。Waiver の対象リストもあって、肺がんやアルツハイマー病などがこれにあたります。

【EU-Paediatric Regulation-Incentives】

パテントのあるもの (いわゆる特許と欧州に特有の Supplementary Protection Certificate (SPC, 補足保護証明) という特許の延長のような意味合いのもの (と考えてよいと思います) で保護されているもの) については、PIP どおりの小児の臨床試験が実施できていて、その結果が承認申請資料とされていることなどが守られていれば、小児の適応取得ができたかどうかに関わらず、製薬企業に SPC が6ヵ月延長されるというインセンティブが与えられることになります。

パテントの切れたものについては、小児の臨床試験の計画・実施は必須とはされていません。但し、小児の臨床試験の計画・実施をした場合には、Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA) という新しいインセンティブが与えられることになりました。PUMA 申請に使われた小児の開発のためのデータの保護が8年間されることと小児適応が取得されれば販売独占期間2年間が与えられることになります。²⁰⁾

希少疾病薬については、指定されている医薬品であれば10年間の販売独占期間が与えられることとなっていますが、小児の開発の要件が満たされていれば、さらに販売独占期間が2年間追加されることとなります。

Paediatric Regulation では、小児の臨床試験データが含まれていれば、優先審査となります。

その他、Paediatric Regulation では、小児のデータが含まれない承認申請は受理されないこと、Paediatric Regulation に違反した場合には課金される

ことや名称や理由の公表がなされることになっています。

また、Paediatric Regulation では、小児の医薬品開発のための欧州ネットワークを始動・運営していくことが謳われています。

なお、米国の FDA と欧州の EMA の小児チームどうしでの相互協力も既にはじまっていて、1ヵ月に1回、電話会議が開催されているということです。

重ねて申し上げることとなり、たいへん恐縮なのですが、煩雑になることを避けるために、以上、法律の細則には触れていません。必要な場合には、是非、法文そのものでご確認ください。

4. 日本ではどのように考えていったらよいのか

【日本ではどのように考えるのか】

ご存じのように、以上お話をさせていただきました欧米のような、小児領域の医薬品の適応外使用解決も目的とした、小児の臨床試験を推進していくような法律や規制は日本にはまだありません。再審査期間の延長や薬価の小児加算などは小児の医薬品開発に対する、製薬企業へのインセンティブという側面はあると言ってもよいと思いますが、十分なものとは言えないでしょう。例えば、日本小児科学会薬事委員会も「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」²¹⁾を策定し、厚生労働省では小児薬物療法検討会議²²⁾や未承認薬使用問題検討会議²³⁾を立ち上げ現在も活動中ですし、日本小児科学会分科会や厚生労働省の複数の班会議も小児の医薬品開発などに関して鋭意活動中です。²⁴⁾ もちろんこれらもそれぞれ意味を持つ行いであると考えています。詳しい内容についてはそちらをご覧くださいと思います。

日常臨床に携わっている視点からも、あるいはきつと行政の視点からも、特に ICH での関係を考えてみても、おそらく日本でも小児領域の医薬品開発を促進させるための何らかの取り決めが必要であることに、もはや説明は不要でしょう。但し、いつ、どのような内容のものをどのような形で提言していくのかについては、十分な検討を要するものであって、しかるべき時期に、しかるべき方法を選択することが重要であると考えています。

おわりに

こどもには、安全性や有効性の評価がしっかりとされている医薬品を安心して使いたいと思います。そのためには、小児領域でも適正な臨床試験を推進していくことが大切です。小児科医として、安心して診療に専心できるよう、そして、安全な医療を提供できるよう、努めたいと願っています。

文 献

- 1) Shirkey HC. Editorial Comment. Therapeutic Orphans. J Pediatr. 1968; 2: 119-120.
- 2) 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」－「小児薬物療法における処方実態調査と医薬品添付文書解析」平成12年度研究報告書（主任研究者：大西鐘壽，分担研究者：森田修之）
- 3) 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」－「医薬品の添付文書における子どもに関する記載内容についてのアンケート調査」平成11年度研究報告書（主任研究者：大西鐘壽，分担研究者：森田修之）
- 4) 厚生労働省科学研究費補助金 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あり方に関する研究」－「「適応外使用」解決のための調査研究：小児科領域」平成16年度総括・分担研究報告書（主任研究者：黒川 清，分担研究者：土田 尚）
- 5) 中村秀文. 日本小児麻酔学会 第7回大会 教育セミナー2 「小児臨床薬理と治験」平成13年10月12日.
- 6) Murphy D. Pediatric trials. The Impact of U.S. Legislative and Regulatory Efforts. Applied Clinical Trials 2005; 14: 38-42.
- 7) Comments-Regulations: 1994 Pediatric Final Rule from the FDA Pediatric Drug Development. http://www.fda.gov/cder/pediatric/pediatric_rule1994.htm
- 8) Comments-BPCA/Pediatric Exclusivity: FDA Modernization Act: Section 111 from the FDA Pediatric Drug Development. <http://www.fda.gov/cder/guidance/105-115.htm#SEC.%20111>
- 9) ICH Topic E11 医薬品医療機器総合機構HPより. http://www.pmda.go.jp/ich/e/e11_00_12_15e.pdf
- 10) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知. 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. (医薬審 第1334号. 平成12年12月15日付)
- 11) Comments-BPCA from the FDA Pediatric Drug Development. <http://www.fda.gov/cder/pediatric/PL107-109.pdf>
- 12) Comments-PREA from the FDA Pediatric Drug Development. <http://www.fda.gov/cder/pediatric/S-650-PREA.pdf>
- 13) Comments-FDA Amendments Act of 2007 (FDAAA) from the FDA Pediatric Drug Development. <http://www.fda.gov/oc/initiatives/HR3580.pdf>
- 14) The European paediatric initiative: History of the Paediatric Regulation from the EMEA Medicines for children. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/1796704en.pdf>
- 15) Medicines for Children from the European Commission Enterprise and Industry. http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/paediatrics/medchild_en.htm
- 16) Regulation (EC) No 1901/2006 from the Official Journal of the European Union. <http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/regulation.htm>
- 17) Regulation (EC) No 1902/2006 from the Official Journal of the European Union. http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg_2006_1902/reg_2006_1902_en.pdf
- 18) Paediatric Committee from the EMEA Medicines for children. <http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/pdco.htm>
- 19) Guidance for applicants-PIPs, waivers and modifications from the EMEA Medicines for children. <http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/pips.htm>
- 20) Guidance for applicants-Paediatric-use marketing authorisations (PUMAs) from the EMEA Medicines for children. <http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/pumas.htm>
- 21) 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 2004; 109: 76-77. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/other.html#iyaku>
- 22) 小児薬物療法検討会議 厚生労働省HPより. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/other.html#iyaku>
- 23) 未承認薬使用問題検討会議 厚生労働用HPより.
- 24) 土田 尚. 日本小児臨床薬理学会が目指すもの. 日児雑 2007; 111: 959-966.