

別表 8

効能変化再算定の計算方法

1 主たる効能変化品・市場性加算対象効能変化品に係る計算方法

(1) 次のいずれかに該当する場合には、当該既記載品について第3章第1節又は第2節の規定により算定される額

(イ) AがBより大きい場合であって下記の算式により算定される額が当該既記載品について第3章第1節又は第2節の規定により算定される額を上回る場合

(ロ) AがBより小さい場合であって下記の算式により算定される額が当該既記載品について第3章第1節又は第2節の規定により算定される額を下回る場合

(2) (1) 以外の場合には、下記の算式により算定される額

$$\frac{A \times \frac{X}{X+Y} + B \times \frac{Y}{X+Y}}{P \times \frac{X}{X+Y} + Q \times \frac{Y}{X+Y}}$$

A = 当該既記載品の従前の主たる効能及び効果に係る一日薬価(第3章第1節の規定により算定される額を基に計算)

B = 当該既記載品の効能変更後の最類似薬の当該効能及び効果に係る一日薬価(最類似薬の薬価改定後の薬価を基に計算)

(注) 効能変更後の最類似薬が複数となる場合には、一日薬価とあるのは、それぞれの1日薬価を当該最類似薬の年間販売額で加重平均した額とする。

P = 当該既記載品の従前の主たる効能及び効果に係る一日通常最大単位数量

Q = 当該既記載品の変更後の主たる効能及び効果(市場性加算対象効能変化品の場合には、当該追加された効能及び効果)に係る一日通常最大単位数量

X = 当該既記載品の従前の主たる効能及び効果に係る薬理作用類似薬(当該既記載品と組成が異なるものに限る。)の年間販売額の合計額

Y = 当該既記載品の変更後の主たる効能及び効果(市場性加算対象効能変化品の場合には、当該追加された効能及び効果)に係る薬理作用類似薬(当該既記載品と組成が異なるものに限る。)の年間販売額の合計額

(注) この場合、年間販売額は薬価改定後の薬価を基に計算する。

2 主たる効能変化品又は市場性加算対象効能変化品の類似薬の価格調整の 計算方法

(1) 主たる効能変化品又は市場性加算対象効能変化品が、1 (1) に該当した場合には、当該既収載品について第3章第1節又は第2節の規定により算定される額

(2) (1) 以外の場合には、下記の算式により算定される額

$$\left(\begin{array}{l} \text{当該既収載品の} \\ \text{薬価改定前の薬価} \end{array} \right) \times \frac{\left(\begin{array}{l} \text{当該主たる効能変化品（市場性加算対象効} \\ \text{能変化品）の1の算式により算定される額} \end{array} \right)}{\left(\begin{array}{l} \text{当該主たる効能変化品（市場性加算対象効} \\ \text{能変化品）の薬価改定前の薬価} \end{array} \right)}$$

別表 9

用法用量変化再算定の計算方法

1 用法用量変化再算定の原則の場合

$$\left[\begin{array}{l} \text{当該既収載品について} \\ \text{第3章第1節又は第2} \\ \text{節の規定により算定さ} \\ \text{れる額（通常の薬価} \\ \text{改定後の薬価）} \end{array} \right] \times \frac{\left[\begin{array}{l} \text{当該既収載品の従前の1日通常最大単位} \\ \text{数量（主たる効能及び効果に係るもの）} \end{array} \right]}{\left[\begin{array}{l} \text{当該既収載品の変更後の1日通常最大単位} \\ \text{数量（主たる効能及び効果に係るもの）} \end{array} \right]}$$

2 用法用量変化再算定の特例の場合

$$\left[\begin{array}{l} \text{当該既収載品について} \\ \text{第3章第1節又は第2} \\ \text{節の規定により算定さ} \\ \text{れる額（通常の薬価} \\ \text{改定後の薬価）} \end{array} \right] \times \text{当該既収載品の使用量変化率}$$

(注) 上記算定式による算定値が、薬価改定前の薬価の75/100に相当する額を下回る場合は、当該額とする。

$$\text{当該既収載品の使用量変化率} = \frac{A \times B}{C \times D}$$

A：当該既収載品の保険適用上の取扱い変更前の投与期間

B：当該既収載品の保険適用上の取扱い変更前の推計患者数

C：当該既収載品の保険適用上の取扱いの変更後の投与期間

D：当該既収載品の保険適用上の取扱いの変更後の推計患者数

別表10

$$\left(\begin{array}{l} \text{低薬価品群} \\ \text{の税抜市場} \\ \text{実勢価格の} \\ \text{加重平均値} \end{array} \right) \times \{ 1 + (1 + \text{地方消費税率}) \times \text{消費税率} \} + \text{一定幅}$$

低薬価品群：組成、剤形区分及び規格が同一である低薬価品の一群

消費税率：消費税法第29条に定める率

地方消費税：地方税法第72条の83に定める率

一定幅：薬価改定前の低薬価品群の薬価の加重平均値の2/100に相当する額

別表11

最低薬価

区分		最低薬価
日	本錠	9.60円
薬局	方収載品	9.60円
錠	セル	9.60円
カ	(細粒剤を含む。)	7.20円
丸	剤	7.20円
散	剤	7.20円
顆	剤	7.92円
末	剤	19.30円
注	剤	85.60円
坐	剤	17.10円
点	剤	9.30円
内	液	9.70円
(小用	9.50円
内	液	
(小用	
外	液	
(皮用	
そ	の医薬品	
錠	セル	5.60円
カ	(細粒剤を含む。)	5.60円
丸	剤	5.60円
散	剤	6.20円
顆	剤	6.20円
末	剤	6.20円
注	剤	56円
坐	剤	19.30円
点	剤	84.80円
内	液	17.10円
(小用	6.40円
内	液	
(小用	
外	液	
(皮用	

※1 規格単位が10グラムの場合、10グラムと読み替える。と読み替える。
 ※2 規格単位が10ミリリットルの場合、10ミリリットルと読み替える。

別表12

新薬創出・適応外薬解消等促進加算の計算方法

加算額

$$= \left(\begin{array}{l} \text{当該既収載品に} \\ \text{ついて第3章第} \\ \text{1節の規定によ} \\ \text{り算定される額} \end{array} \right) \times (\text{全ての既収載品の平均乖離率} - 2 / 100) \times 80 / 100$$

「本邦の小児薬物療法の実態調査の研究 薬物相互作用に注意が必要な医薬品の処方実態」

研究分担者 中川 雅生 滋賀医科大学医学部附属病院 治験管理センター

研究要旨

薬物相互作用に注意が必要な医薬品の小児における処方実態について調査した。

平成 22 年 7 月 21 日から 7 月 27 日の 1 週間に、滋賀医科大学医学部附属病院小児病棟において 15 歳未満の小児 33 名に対し出された処方箋を対象に、添付文書に薬物相互作用（併用禁忌、併用注意）の記載がある医薬品の処方の有無と頻度を調査した。また、添付文書に薬物相互作用の記載がある医薬品を処方した医師に対し、薬物相互作用の認識について質問表による調査を行なった。

処方された医薬品は内外用剤 90 品目、注射剤 69 品目で合計 159 品目であった。併用禁忌の処方はなかったが、7 名（21%）の患者に併用注意の医薬品が処方されていた。併用注意の医薬品の処方件数は全組み合わせ 571 件中 21 件（3.7%）であった。また、併用注意となる注射剤と内外用剤の処方件数は全組み合わせ 244 件中 4 件（1.6%）であった。33 名の入院患者に対し処方箋を発行した医師は 21 名で、そのうち 10 名が薬物相互作用の記載がある医薬品を処方していた。この 10 名全員から調査票を回収した。処方した医薬品の中に併用注意の記載があるのを知っていたと回答したのは 2 名で、知っていて処方した理由について各々「他の対処法がわからない」「臨床上やむを得なかった」と回答した。知らなかつと回答した 8 名に対し、「知っていたらどうするか」と尋ねたところ、1 名が「併用注意は併用禁忌でないから大丈夫」、4 名が「上級医と相談する」、3 名が「上級医と相談するが、処方はするであろう」と回答した。

以上の結果、併用により薬物動態に影響を及ぼし作用の増強や減弱をきたす、あるいは副作用を生じやすい等の理由により併用注意とされている医薬品の処方が日常診療においてなされていることが明らかになった。また、併用注意に対する医師の意識の低いことも明らかになった。小児特有の問題として、小児に対する適応がない医薬品や粉碎化の指示により処方されているものがあり、この場合、薬物動態においてさらにどのような影響が加わるか不明であった。投与経路が異なる医薬品の併用注意も存在した。

これらの問題解決には、薬剤処方のオーダリングシステムに併用注意の表示をする等の対策を講じるとともに、薬物相互作用に対する医師の意識を高める啓発と介入が必要と考えられた。

研究協力者

藤田 彩子 滋賀医科大学医学部附属病院
薬剤部

る^{1,2)}。医薬品の選択肢の多い成人では副作用や薬物相互作用に注意すべき点があれば、別の医薬品を選択することが可能であるが、小児の場合はその範囲が極めて限定されている。

そこで、薬物相互作用に注意が必要な医薬品の小児における処方実態について調査し、その処方が行われる背景について考察した。

A. 研究目的

小児の薬物療法の問題点の一つとして、小児に使用できる医薬品が少ないため、添付文書の記載にしたがった使用が困難であることがあげられ

B. 研究方法

対象と方法

平成22年7月21日から7月27日の1週間に、滋賀医科大学医学部附属病院小児病棟において15歳未満の小児に対し出されたすべての処方箋を対象に、添付文書に薬物相互作用（併用禁忌、併用注意）の記載がある医薬品の処方の有無と頻度を調査した。また、添付文書に薬物相互作用の記載がある医薬品を処方した医師に対し、薬物相互作用の認識について質問表による調査を行った。

1) 添付文書に薬物相互作用の記載がある医薬品の処方について

入院患者33名に出された処方箋をもとに、添付文書の薬物相互作用に記載がある医薬品の組み合わせの有無を調査した。また、これらの医薬品の小児適応の有無についても調査した。

2) 薬物相互作用に注意が必要な医薬品処方に対する医師の認識について

添付文書に薬物相互作用の記載がある医薬品を処方した医師に対し、以下の調査を実施した。

- ① 経験年数
- ② 処方した医薬品の中に薬物相互作用について注意すべきものが含まれていたことを知っていたか
- ③ (②で知っていた場合) 知っていて処方した理由 (②で知らなかった場合) 知っていたらどう対応したか

C. 結果

1) 添付文書に薬物相互作用の記載がある医薬品の処方について (図)

15歳未満の入院患者33名に処方された医薬品は、内外用剤90品目、注射剤69品目の合計159品目であった。併用禁忌の処方はなかったが、7名(21%)の患者に併用注意の記載がある医薬品が処方されていた。処方された医薬品の全組み合わせ件数は571件(例えば一人の患者に内服薬3品目と注射剤3品目が処方されれば、医薬品の組み合わせ件数は6C2の計算から15件となる。33

名の患者ごとにこの件数を算出し合計した数)で、そのうち併用注意の処方件数は21件(3.7%) (表に示す20通りの組み合わせのうち、ラシックス®細粒とレニベース®錠の組み合わせが2件あった)であった。また、併用注意となる注射剤と内外用剤の組み合わせ処方件数は全組み合わせ244件中4件(1.6%)であった。

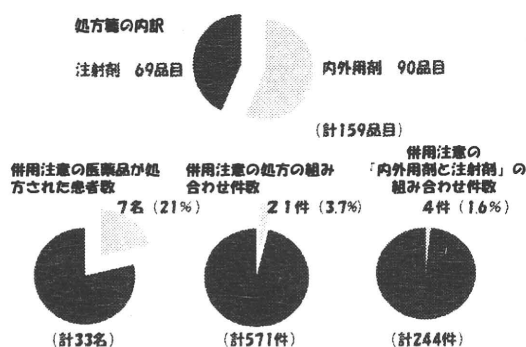


図. 対象とした処方箋の内訳

併用注意の記載がある医薬品の処方例21件の内訳を表に示す。併用注意の理由として薬物動態に関する相互作用によるものが7件、薬理作用増強等による相互作用によるものが12件であった。このうち、小児に対する用法・用量が明記されていない(小児に対し適応がない)ものは、サンディミュン®注、ジフルカン®カプセル、ウルソ®顆粒、マイスリー®錠、ベンザリン®錠、レバチオ®錠、トラクリア®錠、タナトリル®錠、レニベース®錠、バイアスピリン®錠、プログラフ®カプセル、ミコシスト®カプセル、バクタ®錠で、粉碎処方時の薬物相互作用に対するさらなる注意喚起はなされていなかった。

2) 薬物相互作用に注意が必要な医薬品処方に対する医師の認識について

併用注意の記載がある医薬品の処方をした医師の数は10名(一人の患者に対し複数名の医師が処方したため)であった。10名全員から質問表に対する回答を回収できた。

① 経験年数

臨床経験が3年未満の医師4名、3年から5年未満の医師4名で、あとの2名は10年以上の指導医であった。

② 併用注意の記載を知っていたかどうか

処方した医薬品の中に薬物相互作用について注意すべきものが含まれていたことを「知っていた」と回答した医師は2名、「知らなかった」と回答した医師は8名であった。

③ (②で「知っていた」と回答した医師2名の)

知っていて処方した理由

「他の対処法が不明であるため」、「臨床上仕方がなかった」という回答が得られた。

(②で「知らなかった」と回答した医師8名の)

知っていたらどう対応したかの回答

「併用注意は併用禁忌でないので注意して使用する」という回答が1名より、「上級医と相談するが、それでも使用するであろう」という回答が3名より、「上級医と相談して決める」という回答が4名より得られた。

D. 考察

この調査の結果、併用禁忌の処方はなかったものの、日常診療では副作用や薬物動態において影響を及ぼしあうため併用注意の記載がある医薬品の処方がなされていることが明らかになった。このなかには、小児適応がなく小児における薬物動態が明確でない医薬品や粉砕により使用されている医薬品が含まれており、併用時の相互作用に関する問題をより複雑にしていることが推測される。また、注射薬と内服薬のように投与経路の異なる医薬品の併用注意の組み合わせが存在していたことから、調剤する薬剤師が同一人物でない限り見落とされる可能性が高いことが示唆され、医師の併用注意に関する意識を高めることが必要と考えられた。

そこで、医師の薬物相互作用に関する意識を調査したところ、併用禁忌とは異なり、併用注意にはあまり注意が払われず処方される現状が明らかになった。これは医師個人の問題であると同時に、小児薬物療法における現状や医療現場での環

境の問題でもあると思われる。たとえば、筆者らの施設では、医薬品処方時に併用禁忌の処方がなされるとエラーメッセージ（警告）が発せられるシステムはあるが、併用注意の処方に対しては注意喚起されないものが多い。医師の意識を高めるには、併用注意に関するメッセージも必要と思われる。しかし、先述したように投与経路が異なる医薬品が別々に処方されると、電子カルテにおけるオーダリングシステムのエラーメッセージも機能しない可能性があり、個々の患者に対する薬剤師の密接な関与が不可欠となる。そこで病棟薬剤師の役割は極めて重要となるが、外来診療で出される処方や多くの患者がいる状況ではすべての患者に処方された医薬品を把握することに困難が予想される。併用注意に関する十分な監視システムの構築が望まれる。

さらに小児特有の問題として、用法・用量や薬物動態が明確である医薬品が少なく、添付文書は成人の情報をもとに薬物相互作用に関する記載がなされていることがあげられる。実際、粉砕処方された際の吸収や代謝においてどのような相互作用があるかは未知のことが多い³⁾。科学的なデータの収集が必要であるが、現状においてはこのような処方がなされた際には、医師や薬剤師の十分な管理体制のもと注意が払われるべきと思われる。

E. 結論

現在の小児の診療において薬物相互作用により薬物動態に影響を与える医薬品の処方は不可避と思われる。

併用注意薬の使用にあたっては、重大な副作用を未然に防ぐため医師の併用注意に対する意識を高める必要がある。そのためには、併用注意に対する監視システムの確立と同時に薬剤師による薬学・薬理学的な介入により薬物相互作用に関する情報提供が不可欠と考えられた。

F. 参考論文

1) 中川雅生. 適正な小児薬物療法の確立を目指

して、日児誌、2010;114:7-14

- 2) 藤田彩子, 千葉幹夫, 山路昭, 中川雅生. 小児科病棟における適応外薬剤の使用状況、日本小児臨床薬理学会誌、2007 ; 20:94-97.
- 3) 藤田彩子, 千葉幹夫, 松田雅史, 山路昭, 中川雅生. 小児における医薬品の適応外使用ー特に錠剤・カプセル剤の粉碎処方の実態ー、日本小児臨床薬理学会誌、2009 ; 22:96-99.

G. 研究発表

1. 藤田彩子、千葉幹夫、山路昭、中川雅生、小児における医薬品の適応外使用 ～特に錠剤・カプセル剤の粉碎処方の実態～、第35回日本小児臨床薬理学会、2008、12、5-6、東京

表. 併用注意の記載がある医薬品の処方

医薬品 (A)	併用医薬品 (B)	併用注意の理由
デバケン [®] シロップ	アレピアチン [®] 散	A の血中濃度低下 (B の肝薬物代謝酵素誘導)、また、B の血中濃度上昇 (A による肝代謝抑制) 又は低下 (A による肝代謝促進)
デバケン [®] シロップ	マイスタン [®] 細粒	B の未変化体濃度低下 (B の血漿蛋白結合率低下)、また A の血中濃度上昇 (機序不明)
サンディミュン [®] 注	ジフルカン [®] カプセル	腎障害の発現あり
サンディミュン [®] 注	ウルソ [®] 顆粒	A の血中濃度上昇 (A が脂溶性薬剤であるため、胆汁酸と混和することで吸収が増加) →A のトラフレベルを参考に投与量を調節する
サンディミュン [®] 注	プレドニゾロン [®] 散	B のクリアランス低下
サンディミュン [®] 注	ソル・メドロール [®] 注	B のクリアランス低下
マイスリー [®] 錠	ベンザリン [®] 錠	相互に中枢神経抑制作用が増強あり
レバチオ [®] 錠	トラクリア [®] 錠	両剤の薬理的な相互作用等→血圧低下作用増強、B により誘導された代謝酵素により代謝が促進 (併用により Cmax 及び AUC がそれぞれ 0.45 倍、0.37 倍に減少)
レバチオ [®] 錠	タナトリル [®] 錠	血管拡張作用による降圧作用を有するため、降圧作用を増強
ワーファリン [®] 錠	レバチオ [®] 錠	出血 (鼻出血等) の危険性が高まることあり (B は微小血管が豊富な鼻甲の血液量を増加→鼻出血の発現あり)
ワーファリン [®] 錠	トラクリア [®] 錠	B の CYP 2 C9、3 A4 誘導作用により、A の血中濃度低下あり (凝固能の変動をきたす)
ワーファリン [®] 錠	バイアスピリン [®] 錠	A の作用増強 (凝固能の変動に十分注意しながら投与)
ワーファリン [®] 錠	ヘパリン [®] 注	A の作用増強 (凝固能の変動に十分注意しながら投与)
ワーファリン [®] 錠	パセトシン [®] 細粒	A の作用増強 (凝固能の変動に十分注意しながら投与)
ワーファリン [®] 錠	コカール [®] DS	A の作用増強 (凝固能の変動に十分注意しながら投与)
ラシックス [®] 細粒	タナトリル [®] 錠	高度の血圧低下、腎不全を含む腎機能の悪化を起こす (A 投与中は血漿レニン活性が上昇しており B 投与により RA 系をブロックする結果急激な血圧低下を起こす)
ラシックス [®] 細粒	レニベース [®] 錠	高度の血圧低下、腎不全を含む腎機能の悪化を起こす (A 投与中は血漿レニン活性が上昇しており B 投与により RA 系をブロックする結果急激な血圧低下を起こす)
プログラフ [®] カプセル	ミコシスト [®] カプセル	A の血中濃度上昇、腎障害等の発現あり (A は主として CYP 3 A4 で代謝されるため、CYP 3 A4 で代謝される B との併用で、A の代謝が阻害され A の血中濃度が上昇する)
プログラフ [®] カプセル	バクタ [®] 錠	腎毒性の発現あり
プログラフ [®] カプセル	プレドニン [®] 錠	過度の免疫抑制のおそれ

「医療関係者への小児用医薬品に関する情報提供のあり方に関する研究」

研究分担者 網塚 貴介 青森県立中央病院総合周産期母子医療センター 新生児集中治療管理部

研究要旨

本研究では医療関係者に小児医薬品の有効性や安全性のデータについて迅速な情報提供を行うため、小児医薬品に関する有害事象を迅速に情報収集・検討・情報提供することにより、二次被害を最小限にとどめることを目標とする。今年度はこれまでの検討結果を踏まえ、実際に稼働可能なシステム構築を試みた。一般会員からの有害事象報告システムにはWeb上でデータベース機能を活用可能なCMS(Content Management System)であるZOOPS CUBEを採用した。これをSSL(Secure Socket Layer)による暗号化通信を介して用いることとした。次年度からは実際の運用を開始し、今度は実運用上の問題点を検討していく必要があると考えられる。

A. 研究目的

医療関係者に小児医薬品の有効性や安全性のデータについて迅速な情報提供を行うために、小児医療現場における医薬品に関わる有害事象の収集・検討・情報提供を迅速かつ簡便に行う方策を確立することにより有害事象の二次被害を最小限にとどめることを最終目標とする。

本年度は日本小児科学会の一分科会である日本未熟児新生児学会において、医薬品に関する有害事象を、その会員から簡便かつ迅速に報告を受けると同時に薬事委員会委員間でのリアルタイムでの情報共有とメーリングリストを用いた議論を可能とするためにこれまで検討されてきた方策を具体化することを目標とした。

B. 研究方法

薬剤副作用情報は個人情報を含むため、暗号化通信を中心とした個人情報保護対策を講じた上で、迅速に関係者間で情報交換できる仕組みを検討し、システム構築を試みた。システムには Web 上でデータベース機能を活用可能な CMS(Content Management System)である ZOOPS CUBE を採用した。これをSSL(Secure Socket Layer)による暗号化通信を介して用いることとした。

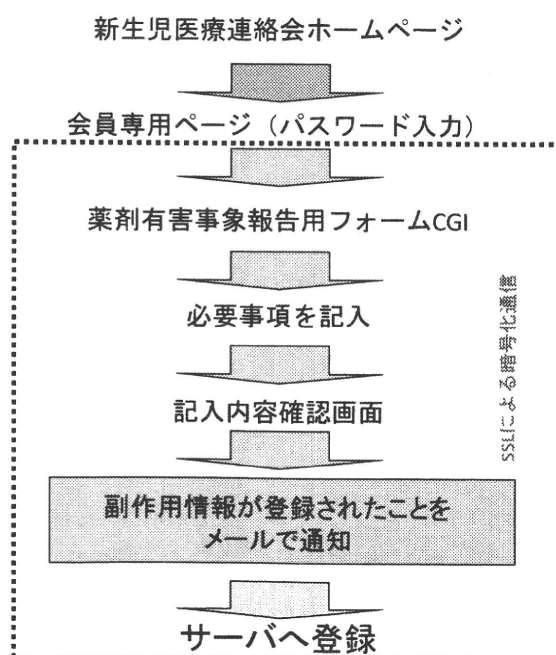
C. 結果

(1) 薬剤有害事象報告システムの概要(図1)

a) 会員からの有害事象登録

1) 報告されるべき重篤な薬剤副作用を経験した日本未熟児医学会会員は同学会ホームページから会員専用ページに会員認証により薬剤有害事象報告用画面に入る。以降の情報登録に関わる通信はSSLによる。

図1. 薬剤有害事象報告用 CGI の実際の動き



- 2) 必要事項を入力し、確認後送信。
- 3) サーバからは報告者へ登録内容を自動メール送信し、同時に有害事象報告があったことを薬事委員会メンバーへもメール送信(図2)。

図2. 副作用登録された時点でのメール通知

「XOOPS Cube Site (http://*****)よりイベント通知のお知らせです。副作用データベース モジュールにおいて、新しい情報が登録されました。
【施設名】 ○○病院
【URL】 http://*****
 なお、このイベント通知を解除する場合は、次のURLにアクセスしてください。
http://*****

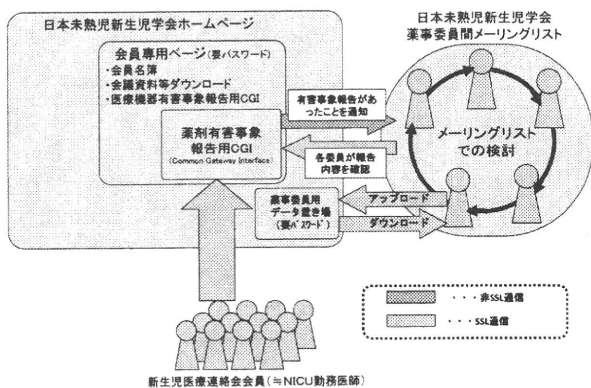


上記メールを副作用情報登録者と学会薬事委員へ自動送信

b) 薬事委員会

- 1) 薬事委員会メンバーに送信されたメールから新規登録された有害事象へSSLにてアクセスし、内容を把握する。(図3)

図3. 有害事象の窓口から薬事委員会への情報の流れのまとめ 1



- 2) 薬事委員会メンバー間によるメーリングリストによる議論。
- 3) 検討結果は学会ホームページ掲載や郵送等により会員へ周知させる。(図4)

(2) 有害事象報告における登録内容(図5, 6)

1) 報告者基本情報

施設名、報告者氏名、報告者メールアドレス、連絡先電話番号、診療科名、所在地(都道府県)

2) 患者基本情報

イニシャル(名、姓)、性別、生年月日、在胎週数(週)、出生体重(g)、現在の体重(g)、原疾患

図4. 有害事象の窓口から薬事委員会への情報の流れのまとめ 2

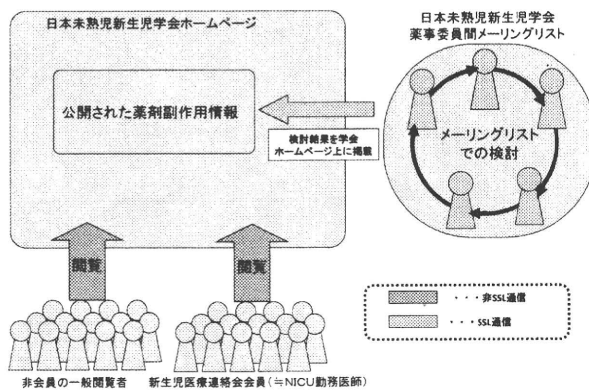


図5. 副作用登録画面 1

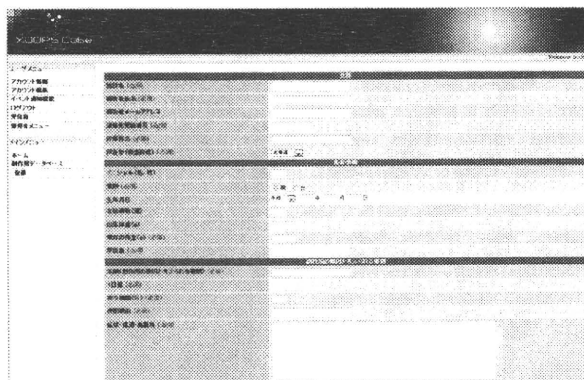
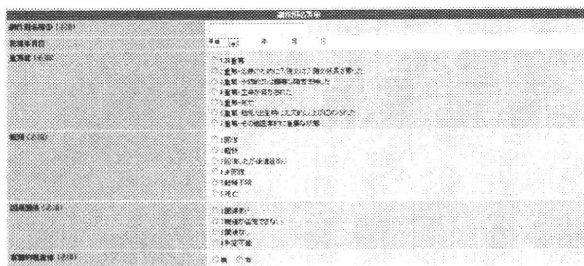


図6. 副作用登録画面 2



3) 薬剤に関する情報

副作用の原因と考えられる薬剤名、1日投与量、投与期間(日)、使用理由、症状・経過・処置等

4) 副作用について

- ・副作用名
- ・発現年月日
- ・重篤度(1.非重篤、2.重篤-治療のために入院又は入院の延長を要した、3.重篤-永続的又は顕著な障害を残した、4.重篤-生命が脅かされ

た、5.重篤-死亡、6.重篤-胎児/出生時に先天的異常が認められた、7.重篤-その他医学的に重要な状態)

- ・ 転帰 (1.回復、2.軽快、3.回復したが後遺症あり、4.未回復、5.転帰不明、6.死亡)
- ・ 因果関係 (1.関連あり、2.関連が否定できない、3.関連なし、4.判定不能)
- ・ 客観的検査値

D. 考案

これまでの研究結果を踏まえ、今回、具体的な有害事象報告システム構築を試みるに至った。現状ではまだプロトタイプが Web 上で仮想的に作動している段階であり、今後は実際に日本未熟児医学会ホームページ内に本システムを組み込み、次年度からは実運用を目指すこととなる。しかしながらこうしたシステムは実際に稼働させてみないと、その問題点が明らかとならない場合が多いことから、今後は稼働させながらの修正していくことも視野に入れていく必要がある。また、本システムが稼働し始めた際に、そのことを会員に周知させる必要もあることから、実運用上の問題点を今後探っていくきたい。

E. 結論

本年度の研究により具体的に実行可能なシステム開発ができたことから、次年度からは実運用上の問題点を検討していく必要があると考えられる。

F. 参考論文

網塚 貴介. 医療関係者への小児用医薬品に関する情報提供のあり方に関する研究 平成 19-21 年度報告書. 厚生省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)分担研究報告書、2010.

「小児等医薬品に関する諸外国の薬事制度に関する研究」

研究分担者 中村 秀文 国立成育医療研究センター病院 治験推進室長

研究要旨

今年度はEMAより発出されている、「小児医薬品臨床試験における倫理的配慮」及び「小児医薬品開発における薬物動態試験の役割についてのガイドライン」についての和訳を行った。

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」については、その進捗状況について、研究分担者に周知し、また今後の課題について考察した。本研究班の活動の成果もあり、検討は順調に進んでいるが、あくまで欧米の後追いであること、今後さらに開発要望が出されると考えられるオーファンドラッグについては開発支援の予算措置がないこと等の問題点が考えられ、さらなる小児医薬品開発推進策の検討が進められる必要があると考えられた。

小児医薬品開発推進の法令が制定されてからの、欧米において、小児医薬品開発の状況についての調査も行った。米国ではすでに404適応が承認されており、欧州でもそれに肩を並べる勢いで開発が進んでいる。これらの情報を研究班及び学会内で共有して、今後の取り組みに活用する予定である。

キーワード：小児治験，小児医薬品開発，FDA，EMA，ガイドライン

研究協力者

尾崎 雅弘	日本製薬工業協会臨床評価部会 小児治験対応チーム
秋山 裕一	同上
宇木 元道	同上
佐藤 且章	同上
上月 庸生	同上
交久瀬 善隆	同上
今井 康彦	日本製薬工業協会臨床評価部会 臨床薬理対応チーム

把握し、日本小児科学会の各分科会で作成されているプライオリティリストに掲載された医薬品について、その早期承認のための方策等について周知・アドバイスする。

B. 研究方法

EMAにより発出された小児医薬品関係のガイドラインのうち、1) 小児医薬品臨床試験における倫理的配慮 (ETHICAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL TRIALS ON MEDICINAL PRODUCTS CONDUCTED WITH THE PAEDIATRIC POPULATION), 及び2) 小児医薬品開発における薬物動態試験の役割についてのガイドライン (GUIDELINE ON THE ROLE OF PHARMACOKINETICS IN THE DEVELOPMENT OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE PAEDIATRIC POPULATION) についての和訳を、研究極力者の協力によって行った。また、我が国で昨年度から開始された「医療上の必要性の高い未

A. 研究目的

小児等の医薬品の製剤改良や、有効性および安全性の確保を効率的に進めていくには、小児医薬品開発の推進策や支援策が必要となる。我が国での支援策・推進策の策定の参考となるよう、現在、諸外国で行われている施策等について調査を行い、公表する。また、国内での小児医薬品承認推進の最新の枠組みについて

承認薬・適応外薬検討会議」の検討の進捗状況について、各分科会の分担研究者に情報提供を行うとともに、この枠組みで改善された点と今後の課題について考察した。

さらに、この検討会議への要望提出の取り組みを効率的に進めるために、FDA 及び EMA で承認された／承認予定の医薬品リストを、各当局関係者に依頼して入手した。

(倫理面への配慮)

直接、患者情報の収集を行うことはなく、その点では倫理的配慮は必要ない。ただし、小児という脆弱な患者グループに対する医薬品の適正使用に向けての取り組みであることから、医薬品の用量、有効性、安全性に関する小児の特殊性に対しては、ICH E-11 等も参考に十分に配慮した。

C. 研究結果

EMA により発出された小児医薬品関係のガイドラインのうち、1) 小児医薬品臨床試験における倫理的配慮 (ETHICAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL TRIALS ON MEDICINAL PRODUCTS CONDUCTED WITH THE PAEDIATRIC POPULATION), 及び 2) 小児医薬品開発における薬物動態試験の役割についてのガイドライン (GUIDELINE ON THE ROLE OF PHARMACOKINETICS IN THE DEVELOPMENT OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE PAEDIATRIC POPULATION) の英文及び和訳を行ったので添付する (資料 1-4)。採血量等についても細かな記載がなされていた。

平成 23 年 1 月に「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の進捗状況等について、研究分担者に説明した資料を添付する (資料 5)。平成 22 年 11 月 9 日の検討会議で公開された資料によると、この時点で、臨床上の必要性が高いと判断された未承認薬が 60 品目、適応外薬が 122 品目であった。平成 22 年 5 月 21 日に企業に行われた開発要

請は 91 件、開発企業が募集されたものが 17 件であった。開発要請を行った 91 件のうち公知申請が妥当と考えられたものが 21 件、すでに開発に着手したものが 43 件、治験の実施等が必要とされたものが 14 件、検討中が 13 件であった。開発企業募集した 21 件については 17 件に開発企業が決定しており、ニチシノン、フェニル酪酸などこれまでなかなか開発に着手されなかった希少疾病薬について、開発の見通しが立つという状況であった。検討会議の下部組織である小児 WG で検討された品目のうち、「適応外通知に則った承認」の事前評価が、医薬品食品衛生審議会の部会で終了した品目は、以下の通りであった。

- ・ エルカルニチン：一次性及び二次性カルニチン欠乏症
- ・ メチルプレドニゾン：ネフローゼ症候群
- ・ リュープロレリン：中枢性思春期早発症の最大用量を 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/4$ 週→180 $\mu\text{g}/\text{kg}/4$ 週
- ・ ビンプラスチン：ランゲルハンス細胞組織球症

このような作業が、効率的に進められる背景に本研究班での取り組み・情報収集・情報共有の重要性があることを研究関係者全員に周知した。本検討会議での検討はさらに進められており、平成 23 年 3 月 17 日には第 7 回の検討会議が開催される予定である。

FDA で小児医薬品開発が法令化されてから 2011 年 2 月 25 日までに承認された医薬品リスト (404 適応) を添付する (資料 6)。

1997 年から 2010 年までに Written Requests が発出された医薬品については専門領域別に品目数の調査を行ったがその結果は以下の通りであった。

- The top 10 categories of the 398 Written Requests (WR's) issued :

Oncology:	N=48
Cardiovascular	N=41
Anti-Virals	N=40
Metabolic and Endocrine	N=38

Anti-Infectives	N=35
Psychiatric	N=33
Analgesics and Rheumatology	N=32
Neurologic	N=24
Gastroenterology	N=22
Pulmonary	N=21

また EMA からこれまでに出された Pediatric Investigation Plan に則って、2018 年までに開発修了予定の医薬品 366 適応のリストも示す(資料7)。特に FDA の資料については、今後専門領域別に分類して、研究分担者に配布する予定である。

D. 考察

EMA のガイドラインについては、内容的には、今後製薬企業や医師にとっても参考と出来るものであると考えられる。採血量等について断定的な表現を避けているものもあり、小児ガイドライン作成の難しさがうかがわれた。採血量については米国では施設ごとにルールが異なることが知られており、今後さらなる情報収集を行う必要がある。ガイドラインの内容の詳細についての検討は、別の研究事業で検討される予定であり、本研究では海外規制等に関連したガイドラインとして和訳の紹介にとどめた。

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」での検討は急速に進んでいる。多くの品目についての要望が提出されたのは、本研究班により、各専門領域分科会から薬事を担当する専門委員が任命され、お互いの領域における取り組みについての情報共有が適切に行われた結果であると考えている。

多くの未承認薬については、これまで開発企業が現れなかったが、今回は開発補助の予算措置があったことが奏功したと考えられる。これら医薬品はすべてオーファンドラッグであることから、さらにこの検討会に要望が出されるであろうオーファンドラッグについて、予算措置がなされていない中、

どのように開発を推進していくべきかについては今後検討する必要がある。

また、現在のスキームは欧米で開発された医薬品の後追いでしかないが、理想的には欧米との同時開発がおこなわれる必要がある。欧米では開発推進策が策定されており、今後、日本にもさらなる小児・希少疾病医薬品開発推進策が必要であると考えられた。例えば、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」を発展させて、EMA の小児委員会のような機能を持たせ、成人での開発段階で小児の開発必要性について検討する等も検討する価値があろう。

また、医療機器でも、医薬品と同様のスキームである「ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」での検討が進行中であり、小児科領域でも今後、医薬品と同様の取り組みを進めるべきであると考えられる。

EMA および FDA での開発状況のリストについては、小児治験推進法令が導入された欧米でいかに小児医薬品開発が進んでいるかの良い指標である。今後、特に FDA のリストの内容を分析して、各専門領域の先生方に紹介したいと考えている。

E. 研究危険情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表等

- ・ H. Nakamura: Current situation and critical points for pediatric research in Japan. Innovative Medicine: The Science and the Regulatory Framework. Pharmaceuticals Policy and Law Volume 12, p 117-124. 2010
- ・ 米子真記, 栗山猛, 八代智子, 土田尚, 中村秀文, 小嶋純: 小児医療現場で起こっている危険 錠剤の粉碎. 薬局 61 巻 7 号 2729-2735 (2010.06)
- ・ 米子真記, 上田明子, 土田尚, 中村秀文, 小嶋純,

- 宮坂勝之：小児医療現場で起こっている危険 本
当は子どもに使えない薬の話. 薬局 61 卷 8 号
2895-2901(2010. 07)
- ・ 黒川美佐男, 中村和希, 細井一弘, 水間秀行, 上
出良一, 小野寺博志, 吉田武美, 下村和裕, 中村
秀文, 笛木修, 木村敬, 成松鎮雄, 永山隆, 大野
泰雄, 景山明彦, Charles Humfrey, 本間正充, 岸
本康弘, 三分一所 厚司, 庄司龍雲, 津田雅之, 原
田寧, 前田昭夫, 望月正隆, 西嶋正弘: 第 5 回医薬
品評価フォーラム—国際的に未解決な毒性試験の
諸問題—. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエ
ンス (財団法人 日本公定書協会) Vol. 41, No. 11
878-890, 2010
 - 2. 学会発表等
 - ・ H. Nakamura: Ethical and Social Challenges Facing
Pharmacogenomic Research and Implementation of
Personalized Medicine in Children: A Japanese
Perspective. 2010 Pediatric Pharmacogenomics and
Personalized Medicine Conference. April 29, 2010.
Kansas city
 - ・ 中村秀文: 小児の薬物動態, 用量設定と TDM.
札幌 TDM 講演 第 27 回 日本 TDM 学会・学術
大会. 2010 年 6 月 26 日. 札幌
 - ・ H. Nakamura : Pediatric TDM and clinical
pharmacology in Japan. First IATDMCT Regional
Meeting 2010 in China. September 24, 2010. Beijing
 - ・ H. Nakamura : Current status of pediatric clinical
trials and drug development in Japan: activities of
regulatory authorities, academia and industries.
KFDC (The Korea Society of Food, Drug and
Cosmetics Regulatory Sciences). October 14, 2010.
Seoul
 - ・ 中村秀文: 小児・妊婦等における医薬品の適正
使用上の課題. 日本製薬団体連合会安全性委員
会情報提供検討部会平成 22 年度ネットワーク会
議. 2010 年 11 月 19 日. 東京
 - ・ 中村秀文: 国内外の小児科領域の現状と提言.
第 88 回薬事エキスパート研修会—オーファンド
ラッグ開発促進に向けた国際的潮流をさぐる—
欧米の現状と日本の課題—. 2010 年 12 月 9 日.
東京
 - ・ 中村秀文: 小児・授乳中・妊娠中の薬物投与と
腎. 第 2 回愛媛腎と薬剤研究会. 2010 年 12 月 11
日. 愛媛
 - ・ 中村秀文: 小児薬物治療の基本と医薬品開発.
北里医学会学術講演会. 2011 年 1 月 14 日. 東京

**ETHICAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL TRIALS ON MEDICINAL
PRODUCTS CONDUCTED WITH THE PAEDIATRIC POPULATION**

**Recommendations of the ad hoc group for the development of implementing
guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the
conduct of clinical trials on medicinal products for human use**

KEYWORDS	Ethics, Clinical trials, Child, Neonate, Minor, Adolescent, Directive, Consent, Ethics Committee, Assent
-----------------	--

ETHICAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL TRIALS ON MEDICINAL PRODUCTS WITH THE PAEDIATRIC POPULATION

Recommendations of the Ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use

TABLE OF CONTENTS

EXECUTIVE SUMMARY	4
1. INTRODUCTION - RATIONALE FOR THE DEVELOPMENT OF RECOMMENDATIONS	4
2. SCOPE	5
3. ETHICAL PRINCIPLES AND FUNDAMENTAL RIGHTS	5
4. LEGAL CONTEXT	6
4.1 LEGAL CONTEXT	6
4.2 RELEVANT GUIDELINES	6
5. DEFINITIONS/ GLOSSARY	7
5.1 ETHICS COMMITTEE	7
5.2 PAEDIATRIC POPULATION	7
5.3 CHILD	7
5.4 MINOR	7
5.5 LEGAL REPRESENTATIVE OF THE MINOR	8
5.6 INFORMED CONSENT	8
5.7 ASSENT	8
5.8 AGE GROUPS	9
6. THE PROCESS OF INFORMED CONSENT	9
6.1 INFORMED CONSENT FROM THE LEGAL REPRESENTATIVE	9
6.2 SPECIFICS FOR INFORMED CONSENT OF THE LEGAL REPRESENTATIVE(S) IN THE VARIOUS MEMBER STATES	10
6.3 INFORMED CONSENT (AND ASSENT FOR CHILDREN) OF FAMILIES WITH DIFFERENT CULTURAL BACKGROUND	10
6.4 CONSENT (AND ASSENT) AT THE BEGINNING OF A TRIAL AND CONTINUED CONSENT AND ASSENT DURING TRIAL	10
6.5 WITHDRAWAL OF THE CONSENT	10
7. ASSENT FROM CHILDREN	11
7.1 ASSENT ACCORDING TO AGE GROUPS AND LEVEL OF MATURITY	12
7.1.1 <i>Children from birth to 3 years of age</i>	12
7.1.2 <i>Children from 3 years of age</i>	12
7.1.3 <i>Adolescents</i>	12
7.2 DIFFERENCE OF OPINION BETWEEN THE CHILD AND THE PARENTS / LEGAL REPRESENTATIVE	13
8. ETHICS COMMITTEE'S COMPOSITION IN RESPECT OF PAEDIATRIC TRIALS	13
8.1 EXAMPLES OF PAEDIATRIC EXPERTISE	13
8.2 OPINION ON THE PROTOCOL	13
9. DESIGN OF CLINICAL TRIALS CONDUCTED WITH THE PAEDIATRIC POPULATION	14
9.1 DESIGN AND ANALYSIS	14
9.2 PAEDIATRIC CONTROL GROUPS	15