

日本小児歯科学会

1. 小児医薬品および医療機器を対象とした臨床試験・治験への取り組みと立案・実施等での障害や疑問
→歯科領域においては、歯科治療に用いる修復物が医薬品というより歯科材料として扱われることが多く、歯科用医薬品は比較的限局されています。また、歯科で用いる小児医薬品の臨床試験・治験の実施に関しては企業側の関心が低く、なかなか歯科の適応になりにくい現状があります。
2. コンパッショネートユース（国内で市販されていないで独自に輸入している）医薬品および医療機器のリスト、これらの国内導入の取り組みの進捗と障害・問題点
→特になし
3. 各分科会が関連するガイドラインに記載のある適応外医薬品および医療機器のリスト及び、適応外使用解決に向けての取り組み
→特になし
4. 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に提出した医薬品のその後の経緯と、その後の要望提出状況
→以前、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬として要望書を提出させていただいた歯科用局所麻酔薬に関しては、すでに広く一般臨床で使用されてしまっているため、行政や企業の関心が低く、検討も滞っている状態です。
5. 研究班へのご意見、ご要望
→特になし

昭和大学歯学部小児成育歯科学講座

井上 美津子

日本小児麻酔学会

1. 小児医薬品および医療機器を対象とした臨床試験・治験への取り組みと立案・実施等での障害や疑問
2. コンパッショネートユース（国内で市販されていないで独自に輸入している）医薬品および医療機器のリスト、これらの国内導入の取り組みの進捗と障害・問題点特になし
3. 各分科会が関連するガイドラインに記載のある適応外医薬品および医療機器のリスト及び、適応外使用解決に向けての取り組み
 - ① ニトロプロ注の適応拡大
現在「手術時の低血圧維持」、「手術時の異常高血圧の救急処置で適応あり」。
小児の適応拡大で
 高血圧緊急症の治療（小児）
 うっ血性心不全の治療（小児）
要望学会小児麻酔学会と小児循環器学会の 2 学会から
経緯：2013 年 12 月に要望を提出、2014 年 11 月に丸石製薬の開発意思について確認があり、現在は厚労省のワーキンググループで引き続き検討が行われている段階。
おそらく今年中に丸石製薬に「開発要請」という形で申請方法の協議が始まるのではないかと。公知申請相当になるのでは。
 - ② デクスメデトミジン（プレセデックス）
現在の適応は
 (a) 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静
 (b) 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静
 (b) に関して小児適応拡大の治験を始める。スケジュールとして、今年中に小児治験プロトコールが確定する予定。
4. 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に提出した医薬品のその後の経緯と、その後の要望提出状況
特になし
5. 研究班へのご意見、ご要望
特になし

以上

発表担当者：国立成育医療研究センター 鈴木康之

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

〈書籍〉

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
中村 秀文	我が国における小児の未承認薬・適応外薬・剤形変更問題解決に向けての取り組み	薬剤学	75 (1)	9-14	2015
石川 洋一	小児製剤に求めること	薬剤学	75 (1)	28-31	2015
松井 健志	小児を対象とする臨床研究で追加的に求められる倫理的配慮	医薬ジャーナル	50 (8)	69-73 (1959-1963)	2014



我が国における小児の未承認薬・適応外薬・剤形変更問題 解決に向けての取り組み

中 村 秀 文* Hideo Nakamura

独立行政法人 国立成育医療研究センター
研究所 社会・臨床研究センター 開発企画部 臨床試験推進室長

1. はじめに

我が国では、諸外国と比べて薬事承認が遅れるアプルーバルラグ（ドラッグラグ）が大きな社会問題となってきたが、小児ではさらにその状況は深刻である。販売後の利益が見込めない等の理由で企業が開発を敬遠する傾向にあり、添付文書上に必要十分と考えられる、適応（効能・効果）、用法・用量等の記載がある医薬品は、小児頻用薬の約 1/3 程度しかないと言われている¹⁾。

我が国では、「55年通知」に則って、適応外医薬品でも一定のルールに基づき保険上の使用を認められるようになってはいるが、米国等と異なり、基本的に保険償還と薬事承認が一対一対応しているため、未承認の医薬品はもとより、適応外薬でも、特に新規性が高いものについては、原則として保険診療の枠組みでは使えない。また承認適応であれば、副作用が出た際には副作用被害救済制度が適用されるが、未承認薬はもとより、適応外薬ですら「禁忌」もしくは「安全性が確立していない」等とされている場合、救済対象とならないことがある。さらに、重篤な副反応が出た等で訴えられた場合に医療側が敗訴する可能性もある。

未承認薬の多くは、症例数が5万未満の希少疾病

*1987年九州大学医学部卒業、久留米大学小児科で研修医・臨床大学院。この間1989年から国立病院医療センター臨床薬理研究室へ留学。1991年よりトロント小児病院、1996年よりレインボー小児病院で研修。2000年より、医薬品医療機器審査センター主任審査官。2002年より、国立成育医療センター病院治験管理室長。2010年には臨床研究センター治験推進室長。2013年11月より組織改変により現職。

用医薬品で、その多くは、海外のベンチャー企業が開発しており、国内に開発・販売企業がないものも多くある。これも、多くの未承認薬について、医療上の必要性は認識されながら、なかなか国内での開発に着手されずにいた原因となっている。一方、欧米では小児医薬品開発推進のための法令が制定され、新生児を含む小児に対して必要な医薬品開発が進められる法的枠組みができていく。最近、小児医薬品の承認を推進するために、我が国でも様々な取り組みが行われているが、まだ多くの課題も残されている。本稿では、我が国における医薬品・医療機器開発の現状と取り組み、今後の課題について概説する。

2. セラピューティックオーファン、適応外薬、未承認薬とオーファンドラッグの定義

セラピューティックオーファン（Therapeutic Orphan：治療上の見捨てられた孤児）とは、小児等において、医薬品の十分な評価が行われていない状況を指す。具体的には、以下に示したより広義の「適応外使用」の状況のように小児などで十分な医薬品評価が行われていない状態を示すと考えられる。

Off-label Use（適応外使用）は、添付文書に記載がない使用という意味で、厳密には、添付文書上に小児についての効能・効果、用法・用量の記載がない、もしくは小児の特定の年齢に禁忌とされている・安全性が確立していないとされているにもかかわらず臨床現場で使用されること、を指している。しかしながら実際の臨床現場では、これら以外に、添付文書上の記載が不十分（小児についての記載が何も

ない、小児についての用量が明記されていない等)である場合、現場で剤形変更が行われている場合、試薬の使用、また後述する未承認薬の使用も含めて、広義の「適応外使用」と呼ばれていることが多い。Off-label Drug (適応外薬)は、適応外使用されている医薬品のことをさす。

Unlicensed Drug (未承認薬)は、国内で承認されていない医薬品・医療機器で、海外からの個人輸入で、もしくは試薬や試作品を使用するなどでは、国内で用いることが出来ない医薬品のことを指す。保険診療の枠組みでは用いることが出来ず、個人負担や病院負担で使用されることも多く、この場合混合診療が問題となる。海外での Unlicensed Drug の定義とは異なっているようであり、海外論文を読む際には、定義の違いに気をつける必要がある。

Orphan Drug (稀少疾病用医薬品)とは、我が国では症例数5万例未満の疾患に対する医薬品・医療機器であり、医療上特にその必要性が高いものなどの条件に合致する場合には、企業は、厚生労働大臣から稀少疾病用医薬品もしくは稀少疾病用医療機器の指定を受けることが出来る。企業はこの指定を受けた場合、助成金の支給(開発費の2分の1まで)、税制上の優遇、優先審査、再審査期間の延長等を受けることが出来る。欧州では、審査料を全額免除にしている地域もあり、国によって助成ルールに違いがあるようである。

3. 希少難治疾患が多い小児科領域

世界には約7,000の希少疾病があると言われていたが、その約65%が重篤かつ回復の見込みのない疾患であり、その2/3は2歳までに発症すると言われている。1歳までにその35%が死亡し、1~5歳でさらに10%が死亡、そして5~15歳で12%が死亡するとされている。このように希少疾病の多くは小児発症であり、しかも重篤である²⁾。希少疾病の対象患者数は5万人未満と定義されるが、小児希少疾病の多くはその症例数がさらに少なく、多くは患者数が100人程度で、疾患によっては10人未満のものもある。

これら超希少難病(患者数100名未満あるいは1,000名未満と定義されるようである)では病態や症状・その自然歴等が解っていない疾患も多く、全国的な症例数把握も行われていないものが大半であ

る。しかし、これらの疫学データがないと、企業は、開発の可否を決定するマーケット情報の把握が困難である。最近では、これら超稀少疾病の医薬品開発は企業だけでなくアカデミアの研究者が中心になって行うことも多いが、病態や症状・その自然歴等が解っていないと、適切な診断・評価法を検討し治験計画を立案することは難しい。近年我が国でも稀少疾患患者のレジストリーやデータベース作成の取り組み、あるいは既存のデータベースの活用方法の見直しが始まっている。今後このようなデータベースが充実し、全国規模で集約され活用されるようになれば、小児希少難病における治療開発もより容易になると考えられる。国立成育医療研究センターでも、既存データベースのアーカイブ化を開始している。

超希少疾病を対象とした医薬品開発には、収益性の問題等から国内企業が興味を示さないことも多い。このような中、企業の開発インセンティブが弱い日本では、研究者が医師主導治験もしくは先進医療B(未承認もしくは適応外の医薬品や医療機器を伴う医療技術で、厚生労働省の審査の上で、保険診療との併用を認めるもの)を活用して開発せざるを得ない状況がしばしば起きている。このような研究では、全国的な研究班を組織して開始されることが多いが、プロトコル検討の際に最初に行う作業は、疾患の自然歴、診断基準や、治療の有効性評価をどう行うべきか等の検討である。評価したいと考える医薬品の有効性をどのような指標を用いれば適切に評価できるか、通常はしばしば医師の知識と経験により総合的に判断されている「有効性」を、臨床試験の中でどう証明するか、の検討は、しばしば全国の専門家と共同で行うことになる。臨床試験での有効性評価には、何らかの数値化が必要となるが、現在の科学技術では医師の総合的な「有効性評価」を数値化することは困難なことも多い。最近、全国的な研究班が多く立ち上げられ難治疾患の診断基準の検討が進んでいるが、病態の進行の実態把握と治療の有効性評価指標の検討も、あわせて進められるべきであろう。これら小児希少疾病を対象とした臨床試験の評価方法については、世界的にも検討が進められており、これら新規評価方法の妥当性の検証と国際的な共有が進むことを期待している。

4. 小児科領域における剤形変更と小児剤形

小児に頻用される医薬品の中には、必要な小児用剤形が市販されておらず、成人用の製剤を剤形変更して、小児に使用しているものも多い。加藤らの報告³⁾によると、小児病院等の全国32の医療機関で平成17年10月17日から11月13日に行われた剤形変更の実施数は1,666件で、そのうち1,227件(74%)が粉砕・脱カプセルであった。静注用製剤を単シロップに溶解して投与しているもの等も報告されている。今でも現場での剤形変更の実態は概ね変わっていないようである。

適切な剤形変更の方法や、剤形変更した際の有効成分の均一性・安定性、さらに乳糖等の賦形剤を加えた「倍散」を調製した際の均一性・安定性、剤形変更後の保管条件等、承認時に想定されていない使用方法についての情報は限られている。このため現場での剤形変更は、現場薬剤師の経験とさじ加減に頼って行われているのが現状である。このような問題を解決するためには、企業による適切な小児用製剤の開発が大原則であるが、すべての薬について小児用剤形開発を実施することは現実的ではない。臨床現場での適切な剤形変更や予製の方法と、その標準化された情報の適切な共有方法について、今後検討を進めていく必要がある。また、剤形変更は現場薬剤師にかなりの負担を強いるが、現状ではその作業について十分な保険診療上の加算が行われているとは言い難く、薬剤師のプロフェッショナルリズムとボランティア精神で剤形変更が行われているのが現状である。臨床現場で適切な剤形変更をすることを求めるのであれば、適切な保険上の加算や薬剤師配置などについても検討が行われるべきであろう。

5. 国内における小児医薬品・医療機器の開発推進の取り組み

5.1 関連学会関係者による取り組み

日本小児科学会では、薬事委員会が平成14年以降アクションプランを作成し、適応外使用解決と小児治験推進を学会のミッションとして、各方面への働きかけや治験・使用実態調査実施等の活動を進めてきた⁴⁾。その活動のプラットフォームとなってきたのが、厚生労働科学研究 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の「小児等の特

殊患者に対する医薬品の適正使用に関する研究」(研究代表者：香川大学小児科学教室教授 伊藤 進、平成19～22年度)である¹⁾。本研究班(以下、伊藤班)は、大西鐘壽先生(平成10～15年度)、松田一郎先生(平成16～18年度)の研究班を引き継ぐ形で組織され、日本小児科学会薬事委員会のメンバーの一部と、日本小児科学会の分科会や外科系の関連学会の代表専門委員をメンバーとし、小児科領域の医薬品の適応外使用解決、臨床試験・治験実施の取り組みや、医薬品の安全性上の問題対応などについて情報共有・意見交換を行い、取り組みの検討も行ってきた。また最近では、厚生労働省による「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」等への要望提出などについても情報共有し、この会議を積極的に活用して、臨床上重要な医薬品や一部医療機器の我が国への早期導入への働きかけを進めている。関連の学会は、代表専門委員を窓口として、必要に応じて治験や使用実態調査の実施に協力する体制になっている。このように伊藤班は研究活動を行うと同時に、実質的には、関連学会横断的な取り組みを行う、いわば拡大薬事委員会として機能してきた。伊藤班の活動は、平成23年度からは筆者を研究代表者とする「小児医薬品の早期実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究」(中村班)に引き継がれており、現在、重要テーマについて、法改正等も念頭に置いたリフレクションペーパーを作成中である。

5.2 厚生労働省による取り組み

厚生労働省は、平成21年6月18日から8月17日の間、未承認薬・適応外薬に係る開発の要望の第1回募集を行い、374件の要望が提出された。さらに第2回募集を平成23年8月2日から9月30日に行い290件の要望が提出され、平成25年8月1日以降は、継続して募集を受け付けており、平成26年6月末までに80件の要望が出された。この検討のために厚生労働省は、平成22年2月より「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」を定期的に開催し、これら要望が提出された医薬品の、医療上の必要性及び、必要な試験の妥当性もしくは公知申請の該当性の評価を進めている⁵⁾。

この検討会議のスキームが成功している理由は、製薬企業のインセンティブとしての新薬創出・適応外薬解消促進加算と抱き合わせになっている点であ

ろう。このように一定の成果はあげているものの、この検討会議は、あくまですでに適応がある、あるいは海外で承認された医薬品について、後追いで我が国での承認を検討するものであり、これでは海外とのドラッグラグは短くはなっても、なくなることはあり得ない。真にドラッグラグを解消するためには、成人での開発中、あるいは海外での小児開発検討中の段階で、我が国での開発を検討する枠組みを構築することが必要である。また特に剤形についてみると、小児剤形開発まで踏み込んで我が国における医療上の必要性が検討された医薬品は、まだ要望が出された医薬品のごく一部であり、我が国における小児剤形開発推進をどう進めていくかは、今後の検討課題となる。上述のリフレクションペーパーでは、この点についても出来る限り踏み込んだ提言をしたいと考えている。

5.3 医薬品医療機器総合機構による取り組み

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の審査関係チームは、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の各専門作業班の作業に参画している。また、本邦における小児を対象とした医薬品の審査迅速化及び開発促進の方策を検討する目的で、平成23年11月に組織横断的に小児医薬品ワーキンググループを設立した。このワーキンググループの長期的タスクは、過去の審査・相談事例を調査・整理し、小児を対象とした臨床開発に関する基準を提案するというもので、EMA-FDA間の小児薬物療法に関する定期的な電話会議（月1回）に参加し、小児用医薬品の開発・安全対策に関する情報交換を行うと共に、PMDA-厚生労働省間、及びPMDA内での情報共有体制を構築している。またEMA、FDA、WHO等、海外規制当局の取り組みや連携状況について積極的に調査・情報収集を行い、国内での対応方針の検討等を進めており、中村班の活動にも一部のメンバーが参加している。

5.4 日本製薬工業協会の取り組み

日本製薬工業協会は、一般社団法人未承認薬等開発支援センターを設立し、製薬企業における未承認薬開発企業等に対する専門的支援や、開発企業の行う承認取得に関する各種業務等への支援を実施することにより、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で開発要望の出された未承認薬について、開発に着手した企業の支援を

行っている。

また日本製薬工業協会医薬品評価委員会の臨床評価部会には、小児治験推進グループが組織され、小児用医薬品開発に必要な申請データパッケージの効率化の検討、「臨床研究・治験活性化5か年計画2012」で謳われている「小児疾患、希少・難治性疾患等へのインセンティブ」の検討等を実施している。このグループメンバー及びこのグループを通して協力依頼された他の部会メンバーは、厚生労働科学研究中村班の研究にも参加している。

5.5 小児治験ネットワークと専門領域ネットワーク

「新たな治験活性化5か年計画」（平成19～23年）に基づき、厚生労働省は治験の中核病院と拠点医療機関の整備を進めたが、「治験中核病院」として国立成育医療研究センター（平成19～23年度）が、また拠点医療機関として、東京都立小児総合医療センター、神奈川県立こども医療センター、大阪府立母子保健総合医療センターが指定され、連携した整備が進められた。

さらに、国立成育医療研究センターは特定領域治験基盤整備事業（平成23年1月～平成25年3月）に採択され、前述の3医療機関を含む全国の主要小児医療施設からなる日本小児総合医療施設協議会の加盟施設を中心に、参加施設31施設の小児治験ネットワークを構築し、その中央事務局と中央治験審査委員会事務局が当センターに設置されている。ネットワークとして受託する治験については、治験手続きの統一化を行い、加盟施設の治験実施体制、実績等の情報は、「小児治験ネットワークポータルサイト」（<https://pctn-portal.ctdms.ncchd.go.jp/portal/html/main/top/top.htm>）に一括掲載している。小児治験ネットワーク加盟施設には、専用閉鎖網回線を敷設しており、本回線を利用したe-learningシステム、web会議システム、治験に係る必須文書等の一括作成・管理を可能とする治験文書管理システムも稼働している。また、電子カルテ等の情報から、治験の対象患者を自動的かつ網羅的に抽出可能とする被験者候補検索システムの基本設計を完了させ、導入を進めているところである。本ネットワークでは中央事務局を窓口として、参加施設における新規治験の実施可能性及び被験者候補症例数調査も実施しており、また、平成24年6月より中央治験審査委員会が稼働しており、企業治験・医師主導治験の審

査を行っている。

小児科領域では、医師主導治験も活発に行われており、その成果の一つとして、平成 26 年 8 月にはリツキシマブの「小児期発症の難治性ネフローゼ症候群」に対する効能が世界に先んじて承認された。また、この試験結果が Lancet に掲載される⁶⁾等、我が国のこの領域の医薬品開発のレベルは、世界に遜色ないといえよう。また、このリツキシマブの研究グループ参加研究者も所属する日本小児腎臨床研究グループ (JSKDC) では、これまでに 8 件の臨床試験を実施、もしくは開始準備中であり、世界のガイドラインに反映されるような、新たなエビデンスの創出に貢献している。この研究グループは公的研究費を継続的に獲得し 2002 年から活動を続けており、ほぼ ICH-GCP に準拠した臨床試験を実施し続けている。もちろん、企業治験の受け皿としても機能することが可能であり、立案段階からのアドバイスも行っている。その他の領域でも、多施設臨床試験・多施設医師主導治験は実施されているが、試験が終了するとその後のネットワークの維持が難しい。この状況は世界的に見ても同じであり、どのように小児医薬品開発のインフラを維持していくかの議論が、アメリカ小児科学会等でも始められている。

国立成育医療研究センターは平成 25 年から、臨床研究整備事業により厚生労働省より日本発の革新的な医薬品・医療機器の創出等を目的とした「臨床研究中核病院」に指定されており、更なる医薬品・医療機器開発体制整備を進めている。また JSKDC の研究事務局業務は、佐古臨床試験推進室長代理が中心となって行ってきた。今後、他の専門領域の研究者ネットワークとの連携体制強化などについても取り組みを進めていくこととなる。

5.6 国策としての医薬品・医療機器開発のインフラ整備の推進

国レベルで見ると、ここ数年でさまざまな開発体制強化の施策が行われている。

上述の小児治験ネットワークの整備も、厚生労働省の施策の一つとして行われたものである。また、平成 26 年度から開始された「革新的医療技術創出拠点プロジェクト」では、文部科学省による橋渡し研究加速ネットワークプログラムと厚生労働省の臨床研究中核病院事業を再編し、基礎から実用化まで一貫した支援体制を構築する、としている。国立成

育医療研究センターはこの革新的医療技術創出拠点として、小児科領域における国際水準の質の高い臨床研究・治験実施のための体制整備を進めている。外部研究者からの開発相談への対応を開始し、日本全体の小児医薬品・医療機器開発の底上げにも寄与することが期待される。さらに、平成 27 年 4 月以降は医療法上、質の高い臨床研究を実施する病院を「臨床研究中核病院」と指定することも公表されており、国を挙げての医薬品・医療機器開発は、今後ますます推進されるものと考えられる。

6. 欧米における小児医薬品開発推進のための取り組み

米国及び EU では、成人における医薬品開発過程で小児における開発が検討される体制が法的に整備されている。米国では 2 つの時限立法、Best Pharmaceuticals for Children Act (平成 14 年発効 製薬企業のインセンティブは特許期間延長あるいはデータプロテクション) 及び Pediatric Research Equity Act (平成 15 年発効 小児治験の義務化) が、さらに平成 24 年 10 月まで延長 (平成 19 年 FDA Amendments Act) され、ついには平成 24 年 1 月に成立した FDA Safety and Innovation Act の一部として、永久承認された⁷⁾。この法律の中で、FDA が企業に対して開発要請を行った研究について、その要請通りに治験が実施された場合、排他的独占期間 6 カ月を与えること等も明記されている。

また EU では、Paediatric Regulation on Better Medicines for Children (Regulation (EC) No. 1901/2006) という法令が平成 19 年 1 月 26 日に発効となっており、小児における必要性が高い医薬品の開発の義務化と企業に対するインセンティブが規定されている。最近、EMA から発表された、この法令制定後 5 年間の成果の報告⁸⁾によると、EMA の小児委員会 (Paediatric Committee) は成人での I 相試験終了後に企業に提出が求められている小児開発プランである Paediatric Investigation Plan (PIP) の科学的評価を行うが、平成 23 年末までに 682 医薬品の PIP について評価したとのことである。

PIP に対して小児委員会は必ずと言ってよいほど何らかの変更を指示しているが、例えば対象年齢については、多くの場合に、試験対象の年齢群の追加を小児委員会は求めており、新生児での試験の実施

が決定されたのは総 PIP395 件のうち 28% の 110 プランであった。

我が国では、新生児を対象に臨床試験が実施されることはあまりないが、欧米では、小児はもとより必要であれば新生児を対象とした開発も求めるようになっており、今後世界的に新生児治験が進むと考えられている。我が国でも新生児を含む小児医薬品開発推進の取り組みをさらに進める必要がある。前述の中村班においても、新生児領域における医薬品開発推進や、現場のインフラ整備のあり方についても検討を進めている。

7. 終わりに

我が国でも小児医薬品開発推進のためのさまざまな取り組みが行われている。しかしながら、小児医薬品開発が法令で義務化されている欧米に比べると、我が国の環境はまだまだ厳しいものがある。今後、小児治験推進のための法令の制定も含む、更なる開発環境の改善を期待したい。

引用文献

- 1) 厚生省及び厚生労働科学研究費補助金による研究報告書：平成 10～15 年（主任研究者 大西鐘壽），平成 16～18 年度（主任研究者 松田一郎），平成 19～22 年度（主任研究者 伊藤 進）
- 2) 阿知波拓爾，グローバル企業の立場から目指すオーファンドラッグ開発．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），2010 年 12 月 9 日．
- 3) 加藤裕久，石川洋一，厚生労働科学研究医薬安全総合研究事業「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について」平成 14 年度報告書．
- 4) 伊藤 進，日本小児科学会薬事委員会による小児医薬品適正使用に向けての取り組みと我が国の動向，小児科臨床，**62** (7)，1615-1622 (2009)．
- 5) 厚生労働省医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 HP 公表資料．<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-iyaku.html?tid=74>
- 6) K. Iijima, M. Sako, *et al*, Rituximab for the treatment of childhood-onset complicated frequently relapsing nephrotic syndrome/steroid-dependent nephrotic syndrome: A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial, *Lancet*, **384**, 1273-1281 (2014). [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60541-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60541-9)
- 7) The U. S. Food and Drug Administration Pediatric Drug Development website, <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM049867.htm>
- 8) 5-year Report to the European Commission, General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation (8 July 2012 EMA/42817/2012) : http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012-09_pediatric_report-annex1-2_en.pdf



小児製剤に求めること

石 川 洋 一* Yoichi Ishikawa

国立成育医療研究センター

1. は じ め に

一般に医薬品は成人で臨床試験が実施され、成人の疾患の治療を目的として製造される。一方、小児の治療を目的とした小児用製剤は、成人用製剤との需要量の差からも適応症数の差からも多くは製造されることがなく、残念ながら世界的に不足しているのが現状である。特に日本では小児用製剤が不足している現状さえも一般には十分に認識されていない。

しかし実際の臨床現場では、当然小児も治療のために多くの医薬品を必要として、実際に薬物療法を受けている。本稿では、小児用製剤の不足に対する臨床現場での対応とその限界、そして小児用製剤の現状の改善に向け臨床現場が製薬会社に求めることを述べていきたい。

2. 臨床現場での対応の現状

臨床現場では、小児用製剤がない場合は院内で適正な評価を経たのち、薬剤師が錠剤を粉砕して散剤を作る、注射剤から点眼剤や内服剤、内服剤から注射剤を作るなどの調剤・製剤を行っている。例えば錠剤を粉砕して散剤として調製することは多くの医薬品で行われており、実際の臨床現場ではこのような剤形変更を行わなければ小児医療自体が行えない。国立成育医療研究センター(以下成育センター)においては、表1のような医薬品について日常的に

錠剤粉砕による剤形変更(図1)を行っている¹⁾。

小児では、成人用製剤を用いると含有量が多すぎて調剤が困難な製品もある。この場合は、例えばアスピリン散をアスピリン10%散に、アルダクトンA細粒10%を1%散に、ラシックス細粒4%を0.4%散に等の小児用希釈散製剤を行っている。外用薬でも成人用の濃度しか製造されていない製品がある。例えばアトロピン点眼液1%は、添付文書の使用上の注意に、小児等への投与「全身の副作用が起こりやすいので、幼児・小児には0.25%液を使用することが望ましい。」との記載があるにもかかわらず、その濃度の製品は製造されていない。そこで病院では薬剤師が0.25%、0.5%等の濃度調製を行っている。外用薬では成人の濃度では小児には刺激の強いものが多く、軟膏類でも多くの調製を要する。もちろん注射剤でも同様の問題がある。

小児期の薬物療法のために必要であるにもかかわらず医薬品が製造されていない場合には、院内の倫理委員会、薬剤師委員会等で適正な評価を得た上で試薬から製剤を行う場合もある。中心静脈栄養管理中で、人工の栄養摂取のみで生活している小児では、必須微量元素のセレン欠乏を生じることがあり、その欠乏症の治療にはセレン内服液、セレン注射液(図2)が必須である。このような場合は院内で小児のために製剤を行う以外に治療法がない。

3. 臨床現場での対応の限界

ここでは特に内用製剤について述べたい。薬剤師は、効果と安全の確保のため可能な限り多くの文献を調査し、その情報をもとに剤形変更を実施している。しかしながら例えば錠剤粉砕を行う場合、次のような医薬品では対応が困難である。1)成分が物理化学的に安定でない(温度・湿度・光など)、2)

*1980年明治薬科大学卒業、2013年より国立成育医療研究センター薬剤部長、妊娠と薬情報センター副センター長、明治薬科大学客員教授。著書：妊娠・授乳とくすりQ&A(じほう)、小児科領域の薬剤業務ハンドブック(じほう)、ひよこクラブ赤ちゃんの病気新百科(薬の事典の章(ベネッセ))。目標：日本の小児が世界最高の医薬品を自由に使えるように未承認薬・適応外薬の改善、小児剤形製造の推進。連絡先：〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1 E-mail: ishikawa-y@ncchd.go.jp

表1 錠剤・カプセル剤を粉碎して小児用製剤として予製剤を行っている医薬品例（国立成育医療研究センター 2009年10月から2013年10月調査）

一般名	商品名	分類	現状の剤形
ダントロレンナトリウム水和物	ダントリウム cp	痙性麻酔緩解放剤・悪性症候群治療剤	カプセル, 静注用
アムロジピンベシル酸塩	ノルバスク錠	高血圧症・狭心症治療薬	錠剤, OD錠
オキシブチニン塩酸塩	ボラキス錠	尿失禁・尿意切迫感・頻尿治療剤	錠剤
プロプラノロール塩酸塩	インデラル錠	高血圧・狭心症・不整脈・片頭痛	錠剤, カプセル, 静注用
ブラゾシン塩酸塩	ミニプレス錠	高血圧症・排尿障害治療剤	錠剤
カルベジロール	アーチスト錠	高血圧・狭心症治療剤・慢性心不全治療剤	錠剤
バクロフェン	ギャバロン錠	抗痙縮剤	錠剤, 髄注
グリチルリチン酸1アンモニウム・グリシン・DL-メチオニン	グリチロン錠	肝臓疾患用剤・アレルギー用薬	錠剤
ヒドロコルチゾン	コートリル錠	副腎皮質ホルモン剤	錠剤
リシノプリル	ロンゲス錠	アンジオテンシン変換酵素阻害剤	錠剤
ラメルテオン	ロゼレム錠	メラトニン受容体アゴニスト	錠剤
錠剤・カプセル剤の粉碎量は少量だが小児用製剤として重要な医薬品例			
シルデナフィルクエン酸	レバチオ錠	ホスホジエステラーゼ5阻害薬	錠剤
ボセンタン水和物	トラクリア錠	エンドセリン受容体拮抗薬	錠剤
ランソプラゾール	タケブロン cp	プロトンポンプインヒビター	カプセル, OD錠, 静注用



図1 小児用に剤形変更する医薬品

成分の色彩が強かつ周囲に付着しやすい, 3) 細胞毒性等があり調剤時に曝露への注意が必要, 4) 剤形に特殊な加工がしてあり粉碎により薬物動態が変動する, 5) 成分が不味くて服用できない (味・におい・ざらつきなど)

1) 物理化学的な安定性において, 特に光への安定性については外観的な確認が困難で十分な注意を必要とする. 1カ月, 3カ月などの長期の処方もあり, 成分の薬効が光によって数週間経過すると低下してくるような場合は, 遮光袋に入れて調剤しても保存状態の良否が外観でわからず薬効を保証できない事例もある.

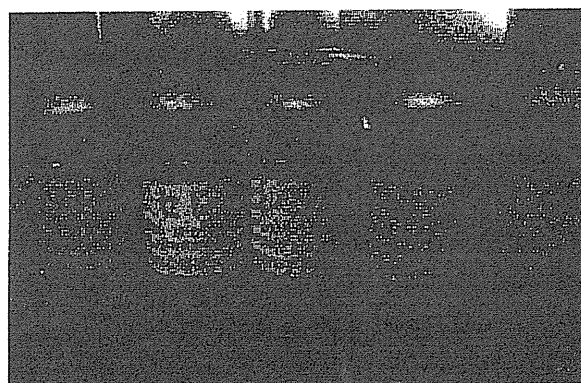


図2 院内製剤されたセレン注射液

2) 活性の強い成分, においの強い成分, また, 強い色で付着性の強い成分, 例えばリファンピシン, ダントロレンナトリウムなどでは, 着色のため調剤後に乳鉢, 杓, 散剤自動分包器などの洗浄が必要となり, 調剤中に機器の使用が一時的に不能となる場合がある.

3) 細胞毒性などのある成分への曝露, 例えば抗がん剤や, 免疫抑制剤などでは, 調製時に家族や医療チームが細胞毒性等のある成分に曝露する可能性がある.

4) 錠剤などで, 有効成分の性質から腸溶性のコーティングがしてある製品などは, 当然粉碎ができない. その他特殊な加工をしている製品では粉碎に

よる薬物動態の変化が予測できず、剤形変更後の有効性について明確な保証ができない。ただ、そのような場合でも臨床現場では服薬をあきらめる選択よりも、薬物動態が明確に保証されなくても服薬させる選択をとる場合がある。

5) 成分が不味くて服用できないという問題は、薬剤師よりも小児と保護者に大きな問題となる。例えばマクロライド系の抗菌薬は、全て苦味が強い。アジスロマイシンは1日1回の服用でよく、臨床効果も高く、小児にとって福音と言える医薬品であるはずなのに、先発品の製剤は保護者や看護師からは評判が悪い。それは薬が苦味で患児が服用できないからである。小児の医療においては、医療・薬理学的に最高の薬が開発されても服用できない薬は効果が出ないという、成人の医療では思いもよらない問題にぶつかる。

薬剤師は、他の食べ物・飲み物と一緒に服用させる、単シロップを使う、服薬させる道具を工夫する、一緒に混ぜるゼリー類を用いるなどの方法で少しでも小児の服薬を容易にし、保護者の負担を軽くするように努めているが、苦味の強い成分などでは臨床現場の薬剤師だけでは対応に限界がある。

4. 製薬企業に期待すること

前述のように、内用製剤について臨床現場の薬剤師だけで対応が困難な場合には、どうしても製薬会社の協力が不可欠である。

1) 物理化学的に不安定な成分への対応

光への安定性については、ワルファリンKの散剤を例に述べたい。ワルファリンK錠は、多くの製薬会社により製造されているが、それらの錠剤を粉碎したもので7日間の蛍光灯照射で成分含量が60%まで低下した事例もあった²⁾。

平成17年度厚生労働科学研究「小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性における研究」のワルファリンKの散剤の製造の要望が高いとの報告にもとづいて平成22年に発売された製品は、遮光に配慮されていない製品であった。このような散剤の発売は大変ありがたいが、光への安定性のことで実用には問題が残る、有効な利用ができなかった。この事例からは、製品開発の努力が有効に活用されるように現場のニーズと製薬会社をつなぐ情報交換の必要性を強く感じた。

その後、平成23年に現場との情報交換をもとに作られたワルファリンKの顆粒が発売され、永年薬剤師が錠剤粉碎を行わずに済む時を迎えることができた。

物理化学的に成分が不安定な場合、薬剤師による対応は対症療法的な遮光袋に入れる、乾燥剤を入れる、患者に冷蔵庫で保管するよう注意する等の方法以外は不可能であり、患者に渡した後の十分な保証はできない。このような場合は製薬会社による製剤が必須である。そして、なぜその製剤を必要とするのかを現場の薬剤師とディスカッションしたうえで製品化することを要望したい。

2) 強い色で付着性の強い成分への対応

成分自体が着色していて、かつ付着性が強い場合、前述のとおり薬剤師の対応は困難な場合が多い。この場合は製薬会社の製剤技術でコーティングするなど細粒化・顆粒化等が望まれる。着色する散剤は患者と家族にとっても使い勝手が悪く、衣類も部屋も汚すので病院が苦情を受ける場合もあり、製薬会社による対応が望まれる。

3) 細胞毒性などのある成分への曝露への対応

抗がん剤や、免疫抑制剤などでは、調製時に家族や医療チームが細胞毒性等のある成分に曝露する可能性があり、曝露への対応として手袋等を使用するなどの煩雑な対応が必要となり、かつ十分な安全の保証も困難である。

最近製薬会社で製剤化できた例としては、経口用エンドキサン原末がある。成分シクロホスファミドは室温での揮発性も指摘されており、現場の対応だけでは取り扱いが困難なものであった。製薬会社による対応は大変ありがたいものである。

小児に用いられることもある抗サイトメガロウイルス化学療法剤のバリキサ錠(バルガンシクロビル)等も添付文書上で「本剤には催奇形性及び発がん性のおそれがあるので、錠剤を割らないこと。また、粉碎しないこと。やむを得ず割った場合及び粉碎した場合は、皮膚や粘膜に直接触れないこと。もし、触れた場合は石鹼と水で十分に洗浄し、眼に入った場合も水で十分に洗浄すること。」の記載があるが、錠剤では小児に投与することができず、調製には困難が伴う。このような製剤についても、製薬会社による対応を希望したい。

4) 特殊加工を外すことで薬物動態が変動する成分への対応

このような例では、現場ではどうしようもないものであると同時に、製薬会社に対応を考える場合も厳しいものであると考える。薬物動態に問題があれば剤形の問題だけではなく必ず臨床試験を求められ、開発に係る費用も大幅に増すことになることと予測される。ここには、行政側からの支援の必要も感じられる。

5) 不味くて服用できない成分への対応

この問題は、ある意味小児特有な部分である。この「味」「小児の嗜好にあった飲みやすさ」に係る問題は、欧米でも palatability の問題として医薬品開発時に大切なポイントとして考えられている。

アジスロマイシンの問題を前述したが、平成 25 年にジェネリックで味の良いアジスロマイシンのドライシロップが発売された。この事例でもわかるように日本の製薬会社の製剤技術は大変優れており、多くの製品で先発品より優れたジェネリックのドライシロップが作られている。このような開発については臨床現場での要望を取り入れて、今後もより良い製品を開発していただきたい。

5. 求められる小児用製剤の開発に向けて

製薬会社が開発するに当たり、臨床現場が提供できていない情報がある。それは、実際の小児の嗜好の情報である。日本では倫理の問題が厳しくなっており、単純な臨床研究も現場で実施するのが困難な時代になっている。このため小児がどんな味・匂いを好み、どんな歯触り・ざらつきを気にするか等の情報を作ることが難しくなっている。味などの評価は多くの情報がアンケート形式で母親の意見等から作られたものである。

今後は開発した製品の嗜好試験も実施できるような環境を作りたい。このような情報を作っていくネットワークを薬剤師間で広げていきたいと考えている。

また小児用製剤については、通常の錠剤やカプセル剤と比べて味や剤形など特殊な工夫等を施すことで開発費および原価は当然高くなるはずである。そこで小児用剤形開発を推進するにあたっては、小児用剤形開発に特別なインセンティブをつけて、薬価上も特別な加算を付与するなどの政策ももっと進め

る検討が必要かと考える。ただし、同時に小児の医療費負担減に対する対応も必要であり、この矛盾する状況の改善にも臨床現場が参画していきたい。

前述したとおり、小児用製剤の不足は日本だけの問題ではなく世界的な問題である。日本の優れた小児用製剤を海外に送り出せば良いのだが、実は世界では散剤を使用する文化がない。また日本の優れた医薬品が、使用されている添加物が外国で添加が不許可であるために発売できないことがあると聞く。このような例から、新薬の小児用製剤を考える場合には世界の市場を目指した製品の製造も視野に考える必要があると考える。

臨床現場の薬剤師はこのようなことも学び、新薬開発型の製薬会社も、ジェネリックの製薬会社も、大学も臨床現場も一体となって問題の解決に当たることができればと考える。

6. おわりに

小児用製剤は需要が大量ではないものの、患者の要望は大変大きいものである。医療現場では更なる製剤を広く望んでいるにもかかわらず、製薬会社から、具体的にどの品目をどのようにすれば良いかわからないと言われることがある。

これは臨床現場の薬剤師が反省すべきことであり、現場の声を製薬会社や行政に伝えることが十分にできていないと言える。どのような問題点があるため製剤化が必要で、どのような症例にどのくらいの規模で使用すると予測されるかなどの情報を、もっと相互交換のできる場を作っていく必要があると考える。

日本薬剤学会は、このような問題の改善に向けても、重要な学会と考える。今後、本学会で多くの論議が進むことを望む。

引用文献

- 1) 平成 25 年度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医薬品の早期実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究, 研究代表者中村秀文, 分担研究「小児剤形・用量等の検討」, 研究分担者石川洋一.
- 2) 平成 20 年度厚生労働省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科領域での投薬に適した医薬品剤形のあり方と剤形変更した医薬品の安全性・有効性の確保に関する研究, 研究代表者石川洋一, 分担研究「剤形変更医薬品の有効性等の評価に関する研究」, 研究分担者村山純一郎.

特集 臨床研究の倫理的課題 ～最近の動向, 論点, 展望～

3. 小児を対象とする臨床研究で追加的に求められる倫理的配慮

松井 健志*

小児を対象とする臨床研究では、小児が持つ「① 身体面、② 人格面、③ 社会面」それぞれにおける未成熟性・脆弱性を基礎として、成人対象の研究における以上の、追加的な倫理的配慮が求められる。対象となる小児の身体的特性の違いによっては、研究方法や評価方法を階層化する必要が生じるとともに、晩期的影響への配慮も時に必要となる。また、庇護者の代諾を得るのに加えて、可能な限り研究参加についてのアセントを児本人から得るための環境や方法・手順を、研究者側が用意する必要がある。これら被験児の保護に加えて、小児を対象とする臨床研究に社会的資源を優先的に投入するなど、社会制度的に小児全体を守っていくための努力も同時に求められる。

1. はじめに

一体、「子ども」とは何であろうか。また、我々の社会にとって「子ども」とはどのような存在なのだろうか。厚生労働省が全国の20～40歳代男女（未婚・既婚）を対象に行った調査によると、「子ども」は、第一には「生きがい・喜び・希望」であり、第二には「無償の愛を捧げる対象」として捉えられている¹⁾。同調査はまた、「生きていく上での強さ・知恵」を筆頭に、「愛」、「親子の絆」、「人生の素晴らしさ」が、子どもに伝え残したいものとして考えられていると報告している。これらのことを考え合わせると、「子ども」とは畢竟、損得勘定を抜きに「子ども」であるというただそれだけの理由でもって、我々が社会として守り育てるべき目的存在であって、また、その子の生きる力を最大化して、素晴らしいと自身で思えるような人生を歩んでくれることを願うべき対象であると言えるだろう。

しかし、言うまでもなく、すべての子どもが恵まれた状態にあるわけではない。例えば子ども特有の疾患、難病、希少疾患等を理由に、確立した治療法が無いまま苦しんでいる多数の子ども（患児）がいる。また、実際に治療を受けてはいても、子どもでの効能・効果、用法・用量、安全性や副作用・吸収率等についてのエビデンスや制度的保障を欠いた未承認薬や未承認機器での、不安定な治療に頼らざるを得ない社会状況に置かれている患児も多い²⁾³⁾。これらの状況を改めるためには、子どもを研究対象（被験児）とした正しい臨床研究を行い、子どもに対する治療法の適正な選択と使用を可能とするためのエビデンスを積み上げ、安定した医療制度の中に位置づけていく必要がある。しかし一方で、子どもを臨床研究に用いる場合には、通常、成人に対する以上の追加的な倫理的配慮が求められ、子どもを対象とする/しなければならないことを正当化可能な合理的根拠を示さなければならない。

*独立行政法人国立循環器病研究センター 医学倫理研究室・室長 / 同センター バイオバンク個人情報管理室・室長（まつい・けんじ）

——■特集・臨床研究の倫理的課題～最近の動向，論点，展望——

本稿では、こうした子どもとそれを取り囲む社会の特質を踏まえながら、子どもを対象とする臨床研究において求められる追加的な倫理的配慮について、最近の議論状況も含めつつ考えてみたい。なお、以下本稿では、生後から未成年までの子どもを含めて「小児」と表記する。

2. 小児の特質性と臨床研究に必要な倫理的配慮

小児は、成人性への到達に向けて、身体的にも、また人格的にも発達過程にある未熟な存在である⁴⁾。そうした小児を対象に臨床研究を行う場合、これらの未熟性を無視または軽視して計画・実施することはできない。また、臨床研究に関する国内外の規制では、一般に小児は、特別な保護を必要とする社会的弱者集団 (a vulnerable population) の一つとされているとおり、被験児に対する倫理的配慮について考える上では、成人中心の社会システムの中における小児の位置付けという視点も重要となる。

1) 身体的特質性からの配慮

身体面では、薬剤代謝や薬理効果、あるいは副作用発現等において、小児は明らかに成人とは異なっており、従って、成人対象にデザインされた研究プロトコルをそのまま小児に当てはめることはできない⁵⁾。また、「小児」としばしば一括りにされるものの、小児は決して均質的な集団ではなく⁶⁾、例えば、早産児、正期産新生児 (0～27日)、乳幼児 (28日～23カ月)、児童 (2～11歳)、青少年 (12～16/18歳)、といった年齢区分に応じて (またはこれら区分を横断して)⁷⁾、同一薬剤であってもそれに対する生理学的・薬理的な反応等が異なる場合があり得る⁸⁾⁹⁾。また、年齢に応じて可能な剤形や投与ルートあるいは一般的に許容される採血量が異なる場合もある²⁾。

そのため、研究方法や評価方法等を設計する際には、もしも各年齢区分の間にこうした相違が予測されるのであれば、被験児の選択・除外基準および中止基準を含めて、各年齢区分に応じた方法や基準を用意しておく必要がある。このことは、被験児が被る危害の可能性 (リスク) を最小限にするためにも、極めて重要な配慮となる。また、これに関連して、被験児への実際の投与・介入の順

番も、でき得る限り成人に近い身体的耐用力のある、従って年少児に比べてリスクが相対的に低い年長の児から開始するといった配慮も、場合によっては考える必要がある。

さらに、小児では薬剤使用の晩期的影響についても、特に配慮しなければならない¹⁰⁾。小児期に使用された薬剤の影響は、成人後を含めて長期に及んだり生涯にわたって残存する場合があります。将来の就労や結婚・出産など、長期的な意味での児の QOL (quality of life) が著しく損なわれる可能性があることが指摘されている¹¹⁾。晩期合併症としては、例えば、強力な抗がん剤治療を経た小児がん経験者における成長ホルモン分泌不全、甲状腺機能障害、性腺機能障害などの内分泌機能障害がよく知られている¹²⁾。そのため、小児対象の臨床研究では、とりわけこのような長期的影響の可能性も含めて、研究計画を立てる過程で十全なリスク・ベネフィット評価を行うことが求められる。

2) 人格的特質性からの配慮

人格としての倫理的強さ (ethical strength) が成熟した成人であれば¹³⁾、「苦難にさいし他人にあまえたり集団にたよったりして、自分の主体性を放棄」することなく「自分をすてて自分を犠牲にすることができる」ため⁴⁾¹⁴⁾、臨床研究への参加・不参加の判断は、本人の自律的な決定に委ねられている。

しかし、多くの小児はこうした人格面において未熟であり、主体的に価値判断を行ったり、自らの希望や不安などを上手く表出することが困難である。そのため、日常生活のさまざまな場面で親や保護者による庇護を一般的に必要とするとともに、臨床研究への参加・不参加を決める場面では、小児の多くはこれら庇護者による援助や代理判断 (代諾: proxy consent) が必要となる。

しかし近年では、こうした代諾に加えて、小児であってもある程度の理解力や判断力が芽生え始めた以降の者に対しては、当該児の理解可能な平易化された言葉と内容でもって研究の説明が行われ、当該児の肯定的な了解 (affirmative agreement)¹⁵⁾ または「アセント/賛意 (informed assent)」をできるだけ得る必要がある、という考えが一般的になってきつつある。日本でも、2013年度来続く疫学研究に関する倫理指針と臨床研究に

3. 小児を対象とする臨床研究で追加的に求められる倫理的配慮

関する倫理指針の合同見直し・統合指針策定の審議の中で、このアセントについての定義と、アセント取得に関する規定の追加が決定されており、今後小児を対象とする(または含む)臨床研究では必ず留意すべき事項となろう。ただし、被験児からのアセント取得を手続的な単なる儀礼的対応として捉えるのでは不足である。被験児からのアセントの取得は、未成熟とはいえ形成されつつある一つの「人格」を有した存在に対する尊重の原理を基礎に置いた、根源的な倫理的要請であることを忘れるべきではない。

一方で、小児は、自律性を支える事実・事項についての理解力や推論的な理解力、あるいは論理的思考や選択能力が未だ不十分であるため、アセントの際に研究者や医療者による誘導や操作的な影響を受けやすいことが懸念される¹⁶⁾。そのため、庇護者による保護が必要なのは無論のこと、小児の持つこうした人格的な未成熟性や脆弱性について研究者や医療者の側が正しく配慮し、アセントだけでなくその拒否の意思も含めて、研究対象となるそれぞれの小児がいずれも不安等を感じることなく、最も快適に意思表示できる環境や方法・手順を用意するなどの努力も必要となってくる。

3) 社会的特質性からの配慮

社会面においても小児は特殊な状況に置かれている。小児の全人口に占める割合はわが国では18%弱¹⁷⁾、また、小児医療費は全体の7.5%、1人当たりの医療費は成人の1/3でしかない¹⁸⁾。一方で、難治性・希少性疾患は世界で約7,000種類存在すると言われるが、そのうちの約5,000種類は小児に関するものであり⁶⁾、日本でも500種類以上の小児難病が知られている。

小児ではこのように、疾患個々の患者人口は小さいものの、疾患の多様さは成人と同様もしくはそれ以上であるといった特徴が見られる。また、こうした患者人口の小さい小児では、被験児の登録に要するサイトの数も時間も、従って結果を得るまでにかかるコストも、成人に比べて非常に多くを要することになる。そのため、通常の市場経済システムの下では、小児疾患に必要な治療薬や医療機器の開発は不採算であることが少なくなく、これまで小児対象の臨床研究は敬遠されがちであった²¹⁾⁹⁾。その結果、例えば小児の診療で使わ

れる薬剤の65～80%が³⁾、小児での試験がなされないままに用いられている⁹⁾。

また、これまでの社会常識では、小児を「危害から守る」ことは社会(成人)の当然の責任であると考えられてきたこともあって、臨床研究では“adult first”であるべきであるという考えが一般的であった¹⁹⁾。その結果、成人で開発された治療薬や医療機器が小児に対する適用を与えられるまでには、多くの場合に相当のタイムラグが生じている。そのため、わが国では、成人の場合でさえも深刻なドラッグ/デバイス・ラグの問題が指摘されて久しいが、小児においては、いわば「二重のドラッグ/デバイス・ラグ」とも言うべき状況が常在化している。

こうした社会状況にあつては、とりわけ難治性・希少性疾患の患児の場合には、海外の上市薬・機器を個人輸入して未承認使用することも極めて多くなる。しかし、こうした未承認使用が「診療」の中に入ったん常態化すると、治療未経験(treatment naïve)な患児集団が減少し、その結果、潜在的な被験児集団が減少するとともに、患児側からの臨床研究への参加動機や意欲が減少する。そのことで、さらに小児対象の臨床研究の実施が困難化し、ドラッグ/デバイス・ラグが増長されるといった、際限の無い悪循環に繋がっていくことも懸念される。

確かに、さまざまな理由から小児対象の臨床研究の実施を回避ないし迂回することは可能であろう。その場合、被験児としてのリスクを負う児は生じず、従って研究の危害から児を守るという研究倫理上の一つの要請は満たされるかもしれない。しかし、その必然の結果として、すべての児が社会制度的に不安定な治療を余儀なくされるだけでなく、承認された使用の場合には保障されているはずの制度的補償の網の目から漏れてしまうといったリスクや負担に、小児が曝され続けることを回避・解消できないという逆説が生まれることにも思慮をめぐらすべきであろう²⁰⁾。我々の社会は、個々の被験児を研究に伴う危害・リスクから守ると同時に、こうした小児全体を取り巻く社会的公正を是正して、社会的危害・リスクから小児を守る責任も同時に負うことが求められている。

3. おわりに

本稿では、小児を対象とする臨床研究において追加的に求められる倫理的配慮について、身体的にも、人格的にも、また社会的にも未成熟かつ脆弱であるという小児が持つ特質との関連から概説した。臨床研究の対象となる被験児の保護の重要性・必要性は無論のことであるが、同時に、社会の歪の中でこれまで常に弱者に置かれてきた小児が、今後安心して安定した治療を受けることができる、そうした社会制度の構築へと変革していくための政策的対応や、臨床研究を含め、小児の問題に対してより手厚く社会的資源を投入していくような社会全体の努力が必要であろう。

しかし一方で、臨床研究の活性化・促進への社会的注力は、同時に、過度に危険な研究や低質な研究が蔓延の危険性も孕んでいる。とりわけ、標準的な他の代替治療が存在しない、あるいは重篤な疾患になればなるほど、薬にも頼る思いの患児やその親の気持ちに乗じて、青天井のリスクや負担を被験児に負わせる搾取的な臨床研究が出てこないとは言いきれない。そうしたことを起こさせず、なおかつ臨床研究を促進するためには何をなすべきかについて、我々社会の一人ひとりが改めてしっかりと吟味することが求められている。

【謝辞】

本稿の内容は、厚生労働科学研究費補助金〔「小児医薬品の早期実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究」(H25-医薬-指定-013)および「今後の難病対策のあり方に関する研究」(H26-難治等(難)-指定-001)〕による研究成果の一部である。

文 献

- 1) 株式会社電通：少子化に関する意識調査研究報告書。厚生労働省雇用均等・児童家庭局委託調査。2004。
- 2) 中村秀文：治験と臨床試験—適応外使用を含めて。小児外科 36 (7) : 839-845, 2004。
- 3) 中川雅生：未承認薬使用の現状と問題点。小児科臨床 60 (12) : 2237-2244, 2007。
- 4) 森 昭：“人間形成原論—遺稿”。黎明書房、名古屋。p.171-187, 1985。
- 5) Sammons H : Ethical issues of clinical trials in children : a European perspective. Arch Dis Child 94 : 474-477, 2009。
- 6) Frey U : Clinical Research in Paediatrics. E-facts 1 : 1, 2011。
- 7) 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイドダンス。医薬審第1334号, 平成12年12月15日。2000。
- 8) 越前宏俊：小児の薬物動態における発達変化。小児科臨床 60 (12) : 2245-2251, 2007。
- 9) Thaul S: FDA's Authority to Ensure That Drugs Prescribed to Children Are Safe and Effective. "Congressional Research Service Report for Congress" Congressional Research Service, 2012。
- 10) Institute of Medicine of the National Academies: "Ethical Conduct of Clinical Research Involving Children" Field MJ, Behrman RE, ed. The National Academies Press, Washington DC. p.105-106, 2004。
- 11) 石田也寸志, 細谷亮太：小児がん治療後のQOL—Erice宣言と言葉の重要性—。日本小児科学会雑誌 115 (1) : 126-131, 2011。
- 12) 横谷 進：小児がん経験者 (CCS) における性腺機能障害。日本生殖内分泌学会雑誌 13 : 52-54, 2008。
- 13) Erikson EH : "Childhood and society" 2nd ed. W.W. Norton & Company, New York, p.263-266, 1963。
- 14) ランゲフェルド MJ: "続 教育と人間の省察—M・J・ランゲフェルド講演集"。岡田渥美, 和田修二 監訳。玉川大学出版部, 東京。p.123-128, 1976。
- 15) US Department of Health and Human Services : Code of Federal Regulations, Title 21 (Food and Drugs), Part 50 (Protection of Human Subjects), 2013。
- 16) Weithorn LA, Scherer DG : Children's Involvement in Research Participation Decisions: Psychological Considerations. "Children As Research Subjects : Science, Ethics, and Law" Grodin MA, Glantz LH, ed. Oxford University Press, New York, p.133-179, 1994。
- 17) 総務省統計局：人口推計 (平成24年10月1日現在) 第1表：年齢 (各歳), 男女別人口及び人口成否—総人口, 日本人人口。http://www.stat.go.jp/data/jinsui/2012np/index.htm
- 18) 総務省統計局：第8表：国民医療費・構成割合・

3. 小児を対象とする臨床研究で追加的に求められる倫理的配慮

人口一人当たり国民医療費, 診療種類・性・年齢
階級別 (平成 23 年度). [http://www.e-stat.go.jp/
SG1/estat/List.do?lid=000001115498](http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001115498)

- 19) Gill D : Ethical principles and operational guidelines for good clinical practice in paediatric research. Recommendations of the Ethics Working Group of the Confederation of European Specialists in Paediatrics (CESP). *Eur J Pediatr* **163** : 53-57, 2004.
- 20) Halpern SD, et al : No child left behind : Enrolling children and adults simultaneously in critical care randomized trials. *Crit Care Med* **37** (9) : 2638-2641, 2009.

資料