

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

(H16-医薬-001)

平成 16 年度 研究報告書

平成 17 年 4 月

主任研究者：松 田 一 郎

厚生労働科学研究費補助金 医薬・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

平成 16 年度研究報告書

研究課題名

「小児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」

(H16・医薬・001)

主任研究者 松田 一郎（熊本大学名誉教授、北海道医療大学教授）

目 次

総括研究報告

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

松田 一郎 1

分担研究報告

小児でのオフラベル医薬品、オーファンドラッグ問題の解消に向けて臨床研を進める際の
基本問題の検討

松田 一郎 15

適応外使用医薬品のカテゴリ分けと、各カテゴリに対する適応外使用解決方法の検討

中村 秀文 31

新生児臨床試験に必要となるプラセボについての検討とガイドライン試案の作成

藤村 正哲 35

小児等に投与されている医薬品の添付文書記載の問題点

森田 修之 45

米国においては小児承認であるが本邦において小児未承認である注射薬についての
アンケート調査

森田 修之 63

新生児適応外使用医薬品の用法・用量に関する研究

伊藤 進 73

小児循環器用薬剤の臨床応用の拡大にむけた、安全性有用性の情報収集と評価
一塩酸 sildenafil(Viagra)の小児期および若年期肺動脈性肺高血圧に対する有用性と
安全性に関する調査研究一

佐地 勉 113

欧米における小児を対象とした臨床試験推進のための政策調査

岩崎 利信、鳶村 俊朗、桑原 正明 123

日本小児科学会分科会の代表専門委員で組織した小児医薬品調査研究班の報告書

1. 日本未熟児新生児学会
新生児適応外使用医薬品の用法・用量に関する研究
伊藤 進、他 191
2. 日本小児循環器学会
小児循環器学会 H16年度 Priority List
佐地 勉、他 213
3. 日本小児神経学会
1. プライオリティーリスト改訂
2. 日本小児精神神経学会、日本小児心身医学会、日本小児神経学会合同研究
大澤 真木子、他 251
4. 日本小児心身医学会、日本小児精神神経学会、日本小児神経学会
日本小児神経学会、日本小児心身医学会、日本小児精神神経学会会員の向精神薬を
主とした薬物の適性使用とその意識に関する意識調査
石崎 優子、宮島 祐、大澤 真木子、他 261
5. 日本小児精神神経学会、日本小児神経学会、日本小児心身医学会
小児の向精神薬の適応使用に関する製薬会社の意見
宮島 祐、大澤 真木子、石崎 優子、他 269
6. 日本小児血液学会、日本小児がん学会
小児血液・腫瘍疾患用薬剤の適応拡大に向けた方略
月本 一郎、他 273
7. 日本小児アレルギー学会
小児アレルギー疾患における適応外使用医薬品の用法及び用量の確立に関する研究
河野 陽一、他 279
8. 日本小児リウマチ学会
小児リウマチ性疾患適応外医薬品の用法・用量に関する研究
横田 俊平、他 293
9. 日本先天代謝異常学会
先天代謝異常症関連領域における必要不可欠の医薬品の優先順位の策定と
チェックリストの作成
大浦 敏博、他 303
10. 日本小児腎臓病学会
小児腎臓病専門医の適応外使用医薬品の検討
本田 雅敬、他 353
11. 日本小児内分泌学会
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
田中 敏章、他 363

12. 日本小児呼吸器疾患学会 小児呼吸器領域における適応外医薬品に関する研究	井上 壽茂、他	385
13. 日本小児栄養消化器肝臓学会 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	河島 尚志、他	405
14. 日本小児遺伝学会 1. ダウン症の日常生活能力改善に対する塩酸ドネペジルの有用性 2. プラダー・ウイリー症候群(PWS)の体組成改善目的の成長ホルモン(GH)適応拡大	永井 敏郎、他	407
15. 日本小児感染症学会 1 歳未満インフルエンザ罹患乳児へのタミフルドライシロップ投与に関する調査研究	浅野 喜造、他	411
16. 日本外来小児科学会 1 歳未満インフルエンザ罹患乳児へのタミフルドライシロップ投与に関する後方視的検討	田原 卓浩、他	429
17. 日本小児東洋医学会 五苓散注腸あるいは座薬の臨床応用に関する研究	宮川 三平	435
18. 日本小児運動スポーツ研究会 小児が摂取する各種サプリメントが心身に及ぼす影響に関する研究	村田 光範	437
19. 日本小児救急学会 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	阪井 裕一	439
研究成果の刊行に関する一覧表		441
資料 財団法人 日本公定書協会 研究成果等普及啓発事業 実施報告書	大西 鐘壽	447
研究構成員名簿		455
謝辞		459

平成16年度の分科会別のチェックリスト一覧表

1. 日本未熟児新生児学会 (伊藤進代表専門委員)

プロピオン酸フルチカゾン

気管支喘息 …………… 197

[新生児の疾患]

早産児の慢性肺障害予防

ガンシクロビル

先天性サイトメガロウイルス感染症 …… 207

[新生児の疾患]

先天性サイトメガロウイルス感染症
(新生児感染も含む)

2. 日本小児循環器学会 (佐藤勉代表専門委員)

マレイン酸エナルプリル

高血圧症、慢性心不全 …………… 215

カルベジロール

高血圧・狭心症、心不全 …………… 221

タンボコール錠、注・酢酸フレカイニド

頻脈性不整脈 …………… 231

発作性上室頻拍

非発作性上室性頻拍 (心房頻拍)

ボセタン水和物

肺動脈性肺高血圧症 …………… 245

9. 日本先天代謝異常学会 (大浦敏博代表専門委員)

塩化レボカルニチン

プロピオン酸血症 …………… 309

メチルマロン酸血症

ベタイン

ホモシスチン尿症 …………… 313

BUPHENYL

カルバミルリン酸合成酵素 I 欠損症 …… 317

オルニチントランスカルバミラーゼ

酵素欠損症、アルギニノコハク酸合成

酵素欠損症

塩酸サプロプテリン

高フェニルアラニン血症 …………… 321

アルギニン製剤

ミトコンドリア脳筋症 …………… 330

Recombinant Human Iduronate-2-sulphatase

各臓器における G A G 蓄積の除去、………… 336

ムコ多糖体蓄積症 II 型

Recombinant human acid α -glycosidase

筋、肝臓、心筋における糖原の除去、………… 340

糖原病 II 型

Laronidase

各臓器における G A G 蓄積の除去、………… 344

ムコ多糖体蓄積症 II 型

Nitisinone

遺伝性高チロシン血症 I 型 …………… 348

11. 日本小児内分泌学会 (田中敏章代表専門委員)	
ジアゾキサシド	ロイシン過敏症、特発性低血糖症、…………… 367
	糖尿病、インスリノーマ、膵島過形成
	膵臓細胞症
塩酸メトホルミン	インスリン非依存型糖尿病 …………… 373
プラバスタチンナトリウム	高脂血症、家族性高コレステロール血症 …… 382
12. 日本小児呼吸器疾患学会 (井上壽茂代表専門委員)	
ブデソニド・ドライパウダー	気管支喘息 …………… 389
プロピオン酸フルチカゾン	気管支喘息 …………… 394
Budesonide (ブデソニド)	気管支喘息における長期管理、気管支 …… 399
	喘息
15. 日本小児感染症学会 (浅野喜造代表専門委員)	
リン酸オセルタミビル	A型またはB型インフルエンザウイルス …… 417
	ス感染症

総括研究報告

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 熊本大学名誉教授、北海道医療大学教授

研究要旨 小児を対象とした適応外使用医薬品問題の改善に資することを旨として、小児科学会の強いバックアップを得て、その改善策を検討した。また、小児科学会各分科会の薬事委員会もしくは薬事担当者による適応外使用医薬品のプライオリティ・リストを再検討し、その上位にリストされた各医薬品について新しく設定したチェックリストによる検討を行った。

小児でのオフラベル医薬品、オーファンドラッグ問題の解に向けて臨床研を進める際の基本問題の検討(松田一郎 分担研究者)

285 医療機関を対象に調査研究を行い 171 施設(60.0%)が回答した。試薬を使用していたのは 73 施設(42.6%)、医療施設で合成または製剤して使っていると答えた医療施設は 27 施設、非認可のオーファンドラッグを輸入しているのは 48 施設(28.2%)であった。医薬品として使われている試薬の筆頭は安息香酸ナトリウムで、112 例の高アンモニア血症の治療に使用されていた。次はリン酸ナトリウムで 95 名の患者に使用されていた。その多くは X 連鎖性低リン血症性くる病で、使用されていた。試薬を製造していた会社の 65%は特定の一社であった。医療機関における合成医薬品の筆頭はフェニル酢酸(酪酸)で、30 人に使用されていた。この化合物は高アンモニア血症の際の経口治療薬、また注射薬として、その有効性についてかなり高い評価をえている薬剤であり、外国ではオーファンドラッグとして販売されている。施設内で錠剤、または注射薬として製剤されていた薬剤中、最も頻度の高かったのは安息香酸ナトリウムであった。外国で市販されているオーファンドラッグの中で、今回の調査で明らかになった輸入医薬品はジアゾキシドの 35 例、サイモグロビンの 30 例、サリドマイドの 17 例であった。ジアゾキシドは小児の高インスリン血症性低血糖症の治療に不可欠な薬剤である。費用についてみると、全体を通じて、その 70%から 80%を医療機関が負担していた。現在、試薬、医療機関での合成薬、輸入されたオーファンドラッグが使用されている患者数はそれほど多くないが、いずれもこれらの薬剤がなければ治療できない患者である。

適応外使用医薬品のカテゴリー分けと、各カテゴリーに対する適応外使用解決方法の検討(中村秀文 分担研究者)

適応外使用医薬品のカテゴリー分け案を作成し、小児科学会薬事委員会及び大西班会議で検討し了承された。日本小児科学会薬事委員会において、「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、来年度へ向けての方向性を具体化した。今後、日本人小児医薬品の適応外使用問題解決に向けて本格化することが予想されるが、根本的な適応外使用解決には治験の推進、製薬企業へのインセンティブや治験の義務化など今後さらにつめるべき問題も多い。

新生児臨床試験に必要となるプラセボについての検討とガイドライン試案の作成(藤村正哲 分担研究者)

わが国の代表的な新生児集中治療医療機関 30 箇所以上の参加を得て新生児臨床研究ネットワークを作成し、具体的臨床研究課題を設定して臨床研究を推進し、望ましい多施設ランダム化比較試験を遂行するための諸条件をまとめた。同時にその組織形成と強化を図った。臨床試験に必要なプラセボについて検討し、ガイドライン試案を作成した。

小児等に投与されている医薬品の添付文書記載の問題点(森田修之 分担研究者)

4 年前、小児処方実態調査 1)において 15 歳未満の小児等に実際に使用された医薬品について、添付文書における小児等への使用に関する記載内容を調査し、平成 9 年に厚生省薬務局長および薬務課長が通知した添付文書の新記載要領がまだ反映されていない添付文書が多く、また記載の不備や欠落が多いことを報告した。そこで、通知以降約 8 年経過している現在(平成 17 年)、これらの添付文書が新記載要領に基づいて改訂されているかについて、前回の調査結果と比較した。結果は、一部の添付文書については改訂されていたものの、未改訂のものがほとんどであっ

た。小児薬物療法における安全性確保のため、製薬企業には添付文書の早急な見直し・改訂を求めると共に、小児等に関する多くの臨床データを積極的に収集・解析し、得られた安全性情報を添付文書に反映させていくことが重要であると考えられた。

米国においては小児承認であるが本邦において小児未承認である注射薬についてのアンケート調査（森田修之 分担研究者）

本邦では小児未承認でありながら多用されており、米国では承認されている注射薬を製造・販売している製薬企業に対して、本邦で適応外使用されている現状の把握状況、小児等への適応拡大予定の有無、適応外使用についてアンケート調査を行った。73成分中68成分について回答があった（回収率93.2%）。本邦で小児未承認でありながら投与されている実態を半数以上が把握していたが、今後の小児等への適応拡大予定が「ある」という回答はわずか2成分（2.9%）のみであった。海外で臨床試験を経て承認されており、本邦では未承認でありながら多用されている医薬品については、小児への有用性を示すデータの集積や小児を対象とする臨床試験を実施しやすい環境を整備するとともに承認審査条件を緩和するなどの施策が必要であると考えられた。

新生児適用外医薬品の用法・用量に関する研究（分担研究者、伊藤 進）

1) 再審査期間の医薬品の中で、小児患者に関して添付文書に改善がなされたか否かの検討、2) 平成14、15年度の報告を元に、新生児適応外使用医薬品について、有害事象発症時に、その因果関係を解明するために、現実には奔放で薬物濃度を測定できるか否かの検討、3) 平成14、15年度の報告を元に、新生児適応外使用医薬品について、体内蓄積が生じやすい薬物の検出方法についての検討を行った。1) 市販後調査で小児への適応を調査したとされる薬剤は31品目あったが、実際に小児に関しての記述が増えていたのは、塩酸セチリジンとマレイン酸フルボキサンのみであった。2) 新生児での適用外使用されている医薬品143品目について調査した、a) 一般臨床検査で測定可能なのは19品目（コンファクトF、ノバクトM、アンスロビンなど）、b) 特定薬剤治療管理料対象医薬品13品目（ホリゾン、テオドール、デパケン、アレビアチン、フェノバル、ゲンタシンなど）、c) アンケート調査医薬品16品目（コントミン、イソゾール、デカドロン、フサンなど）であった。3) 新生児適応外医薬品で体内蓄積を生じやすい薬物の検出について文献検索を行った。その結果、各種薬剤の排泄の急激な変化は生後1ヶ月以内に生ずるので、各薬剤に関して、その代謝経路である肝臓、腎臓への依存度、それぞれの代謝もしくは排泄機能の成熟度に関して整理しておくことが大事である。肝臓機能に関しては、関与する薬物分解酵素（例えばCYPs）、や薬剤転送蛋白についての研究成果を整理しておく必要がある。その意味では、こうした医薬品情報センターがあるのが望ましいといえる。

欧米における小児を対象とした臨床試験推進のための政策調査（岩崎利信 分担研究者、桑原雅明分担研究者、畠村俊朗 分担研究者）

小児に対する適切な薬物治療の確立を目指して、小児試験推進のあり方を検討することを目的に、欧米における小児用医薬品に関する規制を調査した。米国においては小児試験の実施を要請することを法的に承認した。同時に企業に対するインセンティブとして小児治験を実施した医薬品には、6ヶ月間の市場独占権の延長を付与した。EUでは、2002年に小児用医薬品の開発促進を目指した基本方針が提唱され、最終的にはE2007年に施行される予定である。また、小児臨床試験の実施要請権、市場独占権の延長などアメリカと歩調を合わせるべく計画されている。EU加盟国を対象とした臨床研究ネットワークの確立、小児試験情報のデータベースの構築、公的資金投入による臨床研究の推進なども実施されることになる。

小児科学会各分科会や薬事委員会(薬事担当者)による適応外使用医薬品のカテゴリー分けと、各カテゴリーに対する適応外使用解決方法の検討

日本未熟児・新生児学会：(伊藤 進 分担研究者)

- ① 新生児適応外使用医薬品119品目(慢性肺疾患に対するフルチカゾン療法と先天性サイトメガロウイルス感染症を含む)について、カテゴリー分類、チェックリストについて検討した。
- ② 未熟児無呼吸発作のアミノフィリンとテオフィリン、プロスタグランジン E1-CD、プレアミンP、ケイツーN、ケイツーSyrが適応追加された。
- ③ 静注用フェンタニルと静注用フェノバルビタールについては医師主導型治験を実施する。

日本小児循環器学会 (佐地 勉 分担研究者)

医薬品 4 種類 (カルベジロール、レニベース、ボセンタン、フレカイニド) について検討した。シナジス (抗 RSV 抗体、先天性心疾患への投与拡大)、アスピリン (川崎病治療薬)、が審査中である。アムロジピン、シルデナフィルについては、それぞれ小児高血圧、肺高血圧に対する臨床評価ガイドライン作成のために調査を開始した。

日本小児神経学会 (大澤真木子 分担研究者)、日本小児心身医学会 (石崎優子 分担研究者)、日本小児精神神経学会 (宮島 祐 分担研究者)

小児神経学会ではプライオリティ・リスト自体の再検討を行った。関連 3 学会では共同で、プライオリティ・リストに掲載した医薬品はリタリン R (ノバルティスファーマ)、クロミプラミン (ノバルティスファーマ)、ソルベイ製薬デプロメール)、タンドスピロン (住友製薬)、ミルナシプラン (旭化成ファーマ)、リスペリドン (ヤンセンファーマ) で適応拡大に向けての製薬会社の意見や情報を収集した。

日本小児血液学会 (月本一郎 分担研究者)

小児悪性固形腫瘍に対して従来適応外薬品であった 6 品目の効能拡大が行われた。今年度は効能拡大を希望する 7 品目、用量変更を希望する 2 品目、用法変更を希望する 1 品目、国内未承認薬 3 品目があげられた。

日本小児アレルギー学会 (河野陽一 分担研究者)

4 歳以下の乳幼児への使用が明記されていない医薬品について調査し、抗アレルギー薬 (15 薬剤)、点鼻用ステロイド薬 (3 薬剤)、 β 2 刺激薬 (薬剤)、去痰薬 (2 薬剤) などのリストを作成した。

日本小児リウマチ研究会 (横田俊平 分担研究者)

小児リュウマチ性疾患の治療薬の適応外使用の問題を解決を目指して、若年性特発性関節炎、小児全身エリテマトーシス、若年性皮膚筋炎の治療ガイドラインを作成した。今後、プライオリティ・リストに従って、メチルプレドニソン・パルス療法、CsA 療法 (全身型 JIA、マクロファージ活性化症候群) を検討する。

日本先天代謝異常学会 (大浦敏博 分担研究者)

先天代謝異常症患者 (児) の治療に不可欠な薬剤についてプライオリティ・リストを作成し、塩化レボカルニチン、テトラヒドロピオプテリン、Iduronate-2-sulfatase、-L-iduronidase、アルギニン製剤など 1 2 品目をリストアップした。

日本小児腎臓病学会 (本田雅敬 分担研究者)

小児腎臓病に使用されている 1 3 薬品を対象に再検討を加え、プライオリティ・リスト作成した。また、3 品目についてチェックリストにしたがって検討した。微小変化型ネフローゼ症候群の治療におけるシクロフォスファミド (CPM) 治療、及びステロイド抵抗性ネフローゼ症候群におけるメチルプレドニゾン大量療法の腎疾患への適応拡大についての要望書作成について検討した。

日本小児内分泌学会 (田中敏章 分担研究者)

ジアゾキサイドは、新設された保険未承認薬使用検討会議に検討を申請することにした。

日本小児呼吸器疾患学会 (井上壽茂 分担研究者)

気管支喘息に対する吸入ステロイド薬であるブデソニド・ドライパウダーのチェックリストを作成した。小児呼吸器感染症ガイドラインに推奨されている抗菌薬のうち、適応外使用にあたる薬剤、例えば、肺炎マイコプラズマに対するミノサイクリンなどが確認されたので、4 疾患についてリストアップした。特発性間質性肺炎治療薬としてマラリア治療薬であるヒドロキシクロロキンを未承認薬としての検討候補薬として取り上げた。

日本小児栄養消化器肝臓学会 (河島尚志 分担研究者)

優先順位が高い 4 薬剤について適応拡大に必要なとされる資料作成を行い、小児用量について検討した。小児潰瘍性大腸炎についての治療指針案を作成した。メサラジンについては小児での適応拡大に向けて製薬会社が厚生労働省医政局に申請準備中である。ピロリ菌除菌、胃食道逆流治療について、それぞれに使用する薬品について小児薬容量を検討中である。

日本小児遺伝医学会（永井敏郎 分担研究者）

ダウン症の日常生活能力改善に対する塩酸ドネペジルの有用性について治験を目指して、製薬企業への働きかけを開始していた。プラダー・ウイリー症候群(PWS)の体組成改善目的の成長ホルモン(GH)適応拡大について計画中である。

日本小児感染症学会（浅野喜造 分担研究者）および日本外来小児科学会（田原卓浩 分担研究者）

タミフルドライシロップについて、1歳未満児への投与状況および投与後の有害事象、副作用等の発現状況を後方視的に調査した。有害事象の発現率は7.3% (8/109例)で重篤な有害事象はなかった。同様の結果が2003～2004年のインフルエンザ流行期にタミフルドライシロップを投与された乳児771名を対象とした調査で判明した。今後、前方視的調査による治療実態の把握と安全性評価が必要である。

日本小児東洋医学会（宮川三平 分担研究者）

医師主導型臨床治験に向け、五苓散の経口投与と経直腸投与の体内動態を比較検討した。

日本小児運動スポーツ研究会（村田光範 分担研究者）

スポーツ少年団に所属する小児および指導者・保護者を対象とし手サプリメントとドーピングとの関連性について調査した。スポーツ活動をする子どもを中心に、サプリメントやドーピングに関する正しい情報を提供する必要性が明らかになった。

日本小児救急学会（阪井裕一 分担研究者）

小児の心肺蘇生の国際標準ガイドラインの一環として推奨されているアミオダロンの注射薬は、我が国では未だ使用できないので、国立成育医療センターICUで遭遇した重症不整脈患者は5名（4名死亡）について、アミオダロン静脈内投与の適応と有効性を検討した。今後、アミオダロンの静脈内投与に関して、国際ガイドラインの検証、改訂に貢献するための調査を開始する。他の薬剤についても、このような小児救急・集中治療領域における薬物治療の問題点を探り、改革方法を検討する予定である。

分担研究者

松田 一郎	北海道医療大学心理科学科 教授
藤村 正哲	大阪府立母子保健総合医療センター・院長（新生児科）
森田 修之	香川大学医学部附属病院・薬剤部
伊藤 進	香川大学医学部・小児科学 教授
中村 秀文	国立成育医療センター・治験管理室・室長
佐地 勉	東邦大学医学部・第一小児科・教授
桑原 雅明	武田薬品工業株式会社医薬開発本部 日本開発センター 薬事管理部
鳶村 俊朗	三菱ウェルファーマ（株）開発第三部
岩崎 利信	塩野義製薬（株）東京支店 業務部
伊藤 進	1. 未熟児新生児学会
佐地 勉	2. 小児循環器学会
大澤 真木子	3. 小児神経学会
月本 一郎	4. 小児血液学会,21, 日本小児がん学会
河野 陽一	5. 小児アレルギー学会
大浦 敏博	6. 日本先天代謝異常学会
本田 雅敬	7. 小児腎臓病学会
田中 敏章	8. 小児内分泌学会
浅野 喜造	9. 小児感染症学会
井上 壽茂	10. 小児呼吸器疾患学会
河島 尚志	11. 小児栄養消化器肝臓学会
石崎 優子	12. 小児心身医学会

大西 鐘壽	13. 小児臨床薬理学会
永井 敏郎	14. 小児遺伝医学会
宮島 祐	15. 小児精神神経学会
田原 卓浩	16. 外来小児科学会
宮川 三平	17. 小児東洋医学会
村田 光範	18. 小児運動スポーツ研究会
阪井 裕一	19. 小児救急学会
横田 俊平	20. 小児リウマチ研究会

A. 研究目的

米国では年間に医薬品による後遺症は約200万人で、そのうち約10万人が死亡し、直接・間接の損失は8.4兆円と算定されている。それを回避するために至適個別化医療が求められている。近年、小児医療においても漸く日欧米諸国が共同し医療用医薬品の開発治験に関する国際標準ガイダンス（ICH-E11）が設定され、本邦では平成13年4月より採用された。他方、前15年度までの調査によると、4国公立大学附属

病院と 1 総合病院の調査では 1 年間に 151,375 人の小児（15 才未満）に使用されている薬価収載医薬品数は 2,032 品目で、そのうち小児等への適応外使用医薬品は約 75%で、用法・用量の記載がなされているのは 21.4%に過ぎず、また 45.1%の医薬品が製薬企業から何らの添付文書上の情報も提供されていない。この状況から脱却するために、小児用医薬品の有効性・安全性情報の収集とリスク評価・管理手法について研究を行う必要がある。平成 13 年～15 年度の「厚生科学研究の実施方法について」では、小児適応疾患に対応する医薬品の用法・用量の承認申請に値し（エビデンス・レベルの高い）適応外通知に適合する医薬品、オーファン指定の可能性のある医薬品、その他に分類する資料が整理された。平成 14～15 年度は「優先順位表の医薬品に対する具体的なチェックリスト」について、20 分科会代表専門委員が製薬企業の協力を得て詳細に解析を実施し既に 30 品目余りが完成した。今回の研究はその延長線上に位置するもので、適応外使用医薬品のプライオリティ・リストとチェック・リスト項目を再検討し、オフラベル医薬品問題の改善に資することを研究目的とした。

B. 研究方法

1、小児でのオフラベル医薬品、オーファンドラッグ問題の解に向けて臨床研を進める際の基本問題の検討(松田一郎 分担研究者)

全国の医学部付属病院、及び医科大学付属病院の小児科、小児病院など 285 医療機関を対象に調査用紙を送り、①一般試薬として市販されている化学物質、②各医療施設で合成、もしくは一般試薬を錠剤、注射薬として製剤化した化学物質、③国内では認可されていないが、国外では認可されているオーファンドラッグなどについて、臨床使用状況、また使用時のインフォームド・コンセントのとり方、使用時の問題点、今後の取り組み方などについてコメントを求め

た。

2、適応外使用医薬品のカテゴリー分けと、各カテゴリーに対する適応外使用解決方法の検討(中村秀文 分担研究者)

適応外使用医薬品のカテゴリー分け案を作成し、小児科学会薬事委員会及び大西班会議で検討した。

3、新生児臨床試験に必要となるプラセボについての検討とガイドライン試案の作成(藤村正哲 分担研究者)

わが国の代表的な新生児集中治療医療機関 30 箇所以上の参加を得て、新生児臨床研究ネットワークを作成し、具体的臨床研究課題を設定して臨床研究を推進してきた。その過程において生起する諸問題を解析し、望ましい多施設ランダム化比較試験を遂行するための諸条件をまとめ、同時にその組織形成と強化を図った。臨床試験に必要となるプラセボについての検討とガイドライン試案の作成を行なった。

4、小児等に投与されている医薬品の添付文書記載の題点(森田修之 分担研究者)

本邦で小児に使用された注射薬に関するデータは、厚生科学研究「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）平成 11 年度研究報告書 3）に記載した方法で収集したものを利用した。このデータベースは、4 大学附属病院及び 1 総合病院の 5 施設において、1 年の期間に入院及び外来の 18 歳未満の患児に処方された医薬品の全てについて、①患者コード、②性別、③生年月日、④診療科、⑤処方日または投与開始日、⑥商品名、⑦用法、⑧用量の 8 項目を 1 ケースとして収集されたものである。このデータベースから 15 歳未満の小児に使用された注射薬のケースを抽出し、商品名を成分名に変更した新たなデータベースを作成して、各

成分について USP DI への収載状況を調査することによって、本邦と米国の小児医療における注射薬の承認状況の相違を明らかにした。

5. 米国においては小児承認であるが本邦において小児未承認である注射薬についてのアンケート調査 (森田修之 分担研究者)

本邦で小児未承認の 240 成分の内 120 成分が USP DI に収載され、その 120 成分の内 87 成分は米国において小児適応症、用法・用量が承認されていた。そのうち、本邦で多用されている 60 成分 73 品目について、製造・販売している企業に対しアンケート調査を行った。アンケート調査は、平成 16 年 8 月に調査対象企業に対し、表 1 のアンケート用紙を郵送して回答を依頼する形で実施した。

6. 新生児適応外医薬品の用法・用量に関する研究 (伊藤 進 分担研究者)

1) 再審査期間の医薬品の中で、小児患者に関して添付文書に改善がなされたた否かの検討、2) 平成 14, 15 年度の報告を元に、新生児適応外使用医薬品について、有害事象発症時に、その因果関係を解明するために、現実に本邦で薬物濃度を測定できるか否かの検討、3) 平成 14 と 15 年度の報告をもとに、新生児適応外使用医薬品について、体内蓄積が生じやすい薬物についてその対策を検討した。

7. 欧米における小児を対象とした臨床試験推進のための政策調査 (岩崎利信、鳶村俊朗、桑原正明 分担研究者)

小児に対する適切な薬物治療の確立を目指して、小児試験推進のあり方を検討することを目的に、欧米における小児用医薬品に関する規制を調査した。

8. 各研究班チェックリスト報告書の並べ方の順番、優先順位表・チェックリストの作成等

各小児科学会分科会の薬事委員会もしくは薬事担当医により、適応外使用医薬品について、プライオリティ・リストの見直しを行い、チェック・リストにしたがって検討した。

C. 研究結果と D. 考察

1. 小児でのオフラベル医薬品、オーファンドラッグ問題の解に向けて臨床研を進める際の基本問題の検討

非市販医薬品(一般試薬、医療機関での合成化合物、外国で市販されているが国内未承認のオーファンドラッグ)について 285 医療機関を対象に調査研究した。285 機関中、何らかの回答を寄せたのは 171 施設(60.0%)で、このうち市販の一般試薬を使用していると回答したのは 73 施設 (42.6%)、医療施設で合成または製剤して使っていると答えた医療施設は 27 施設(15.8%)、非認可されたオーファンドラッグを輸入しているのは 48 施設(28.2%)であった(一部に重複)。医薬品として使われている試薬の筆頭は安息香酸ナトリウムで、112 例の患者で尿素サイクル異常症を含むさまざまな高アンモニア血症の治療に使用されていた。製造会社は 5 社であった。次に多いのはリン酸ナトリウムで 95 名の患者に使用されていた。その多くは X 連鎖性低リン血症性くる病で、使用されていた試薬を製造していた会社の 65% は特定の一社であった。医療機関における合成医薬品の筆頭はフェニル酢(酪)酸で、30 人に使用されていた。施設内で錠剤、または注射薬として製剤されていた薬剤中、最も頻度の高かったのは安息香酸ナトリウムであった。外国で市販されているオーファンドラッグの中で、今回の調査で明らかになった輸入医薬品の筆頭はジアゾキシドで 35 例、次がサ例であった。費用についてみると、全体を通じて、サイモグロビンの 30 例、3 位がサリドマイドの 17 その 70% から 80% を医療機関が負担しているのが現状であった。

2、適応外使用医薬品のカテゴリー分けと、各カテゴリーに対する適応外使用解決方法の検討

適応外使用医薬品のカテゴリー分け案以下のように作成し、小児科学会薬事委員会及び大西班会議で検討し、了承された。

- 1) 海外で承認されている、あるいは海外で治験中であるが、まだ国内に製剤がない(原則として新規性の高い)医薬品
- 2) 海外で承認されている臨床上必要不可欠な比較的古い医薬品で、国内に製剤がない(個人輸入しているジアゾキサイド等)
- 3) 試薬を転用している医薬品、施設で化学合成している医薬品など
- 4) 剤形変更をして投与している医薬品(脱カプセル、錠剤つぶし、静注製剤の経口投与など)
- 5) 国内に医薬品はあるが、小児(あるいは特定の年齢群)の必要な適応(以下新規適応)がないもの
 - (ア) 小児(あるいは特定の年齢群)の他の適応はある(用量や安全性の評価がある程度されている)
 - ① 成人や他年齢群でも新規適応がない
 - ② 成人や他年齢群では新規適応がある
 - (イ) 小児(あるいは特定の年齢群)の他の適応もない
 - ① 成人や他年齢群でも新規適応がない
 - ② 成人や他年齢群では新規適応がある
- 6) 国内に医薬品はあるが、小児(あるいは必要な年齢群)の用量が不明確なもの
 - (ア) 海外の添付文書でも明確な用量記載がない
 - (イ) 海外の添付文書では明確な用量記載がある
- 7) 小児での安全性が確立していないもの、安全性の記載が不十分あるいは行き過ぎているもので、保険で査定される可能性が比較的高い等の問題があるもの
- 8) 「小児での安全性が確立していない」等の不

適切な記載があるものの、保険で査定などの問題の起きていないもの

※6) に入る薬については、5)にも該当するものが多い。その場合、5)及び6)両方に入ることを明示し、それぞれどのカテゴリーに入るかを記載する。

※過去に不採算などが理由で供給停止になったが、必要な医薬品については、必ずその事実と、経緯を明示する

プライオリティ・リスト中に記載された医薬品についてカテゴリー分類を行った。さらに、日本小児科学会薬事委員会において、「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、今後の方向性を具体化した。この後、日本人小児医薬品の適応外使用問題解決に向けて本格化することが予想されるが、根本的な適応外使用解決には治験の推進、製薬企業へのインセンティブや治験の義務化など、さらにつめるべき問題も多い。これらについての取り組みも同時進行で必要となろう。

3、新生児臨床試験に必要なプラセボについての検討とガイドライン試案の作成

ガイドライン試案としてチェック項目を以下のように提言した。

I. 研究方法の確認(その臨床試験がどういった方法によるものかを明確にすること、など5項目)

II. risk・benefitの観点からの評価(プラセボ群と被験群と別々に、DHHSの4つのcategoryのどれに該当するか検討すること)。

III. 対照群のあり方(プラセボ同時対照試験なら、死亡あるいは回復不能な障害を防ぐことができる有効な治療が存在していないことを確認すること、など5項目)

IV. プラセボ自体のあり方(プラセボ群が選択され、治療しないことで、治験者に不利益・危害をもたらさないことを確認すること、など5項目)

V. プラセボ同時対照試験に関する説明、インフォームドコンセントの内容（プラセボ同時対照試験であることを明らかにして、各施設の倫理委員会の承認を得ること、など2項目）

VI. プラセボ同時対照試験に関する説明、インフォームドコンセントの内容（プラセボ同時対照試験であることを明らかにして、各施設の倫理委員会の承認を得ること、など2項目）

4. 小児等に投与されている医薬品の添付文書記載の問題点

1) 小児に対する投与規制および安全性に関する不明瞭な記載の再調査変更があったものは販売中止などの7品目を除く205品目中、僅か24品目(11.7%)であった。前回調査において、小児の用法・用量が承認されているにも拘らず、安全性未確立の記載があった28品目のうち、販売中止となった1品目を除く27品目中、2品目の添付文書からは安全性未確立の記載は削除されていた。しかし、他の25品目については、記載内容の変更はあるものの、安全性未確立の記載は変更されていなかった。なお、前回調査において、小児の用法・用量が承認されているにも拘らず「安全性未確立（使用経験がない）」と記載されていた2品目は、「安全性未確立（使用経験が少ない）」に改められていた。一方、前回調査においては、小児の用法・用量は未承認であるが小児に対し「慎重投与」と記載されていた医薬品が184品目あり、その上77品目(41.8%)は「安全性は確立していない」と記載され、内5品目(2.7%)は（使用経験がない）、35品目(19.0%)は（使用経験が少ない）と付記されていた。今回の調査においては、小児に承認された3品目および販売中止などの6品目を除く175品目すべてに「慎重投与」と記載され、その上「安全性は確立していない」と記載されていたのは73品目(41.7%)、内4品目(2.3%)は（使用経験がない）、36品目(20.6%)は（使用経験が少ない）と付記されていた。前回調査

時に小児に対する用法・用量が未承認であった184品目の内、今回の調査時点で用法・用量が承認されていたものは、3品目(1.6%)あった。また、小児に対する用法・用量は未承認のままであり、且つ投与規制および安全性に関する記載内容に関しても変更はないものの、ウインタミンおよびノバミンについては参考用量が記載されていた。

2) 小児等の年齢区分に対する投与規制と安全性に関する不明瞭な記載の再調査

166品目の添付文書について比較検討した。小児等に関する記載内容の変更があった医薬品は調査対象のうち、販売中止などの6品目を除く160品目中、僅か33品目(20.6%)であった。さらに、変更後に記載の不備や欠落が修正されていたものは15品目(9.4%)に過ぎなかった。つまり、残り127品目(79.4%)は記載内容に変更が無く、さらに記載内容に変更があったにも拘らず記載の不備や欠落が修正されていないものを含めると、145品目(90.6%)は相変わらず小児等に関する記載は不明瞭であった。

米国においては小児承認であるが本邦において小児未承認である注射薬についてのアンケート調査

73成分中68成分について回答があり、回収率は93.2%であった。1) 小児等に未承認でありながら投与されていることを「知っている」という回答が半数以上(54.4%)あった。「その他」の回答が約3分の1を占めているが、その中には「論文、学会報告等により小児等への投与は認識している」、あるいは「使用経験があることは文献等で把握しているが使用実態は把握していない」等、実質的には把握しているとみなされる回答が多く見受けられた。2) 今後の小児等への適応拡大について、「適応拡大予定がある」との回答はわずか2件(2.9%)であり、1件は「医師主導の臨床試験を実施予定、適応追加を目標とする」、他の1件は「文献等の調査に

よる検討・申請：医政発第 0521006 号、薬食発第 0521001 号〔平成 16 年 5 月 21 日付け〕「抗がん剤併用療法等により適応外使用される医薬品の取り扱い等について」に基づく」という回答であった。約 9 割は「適応拡大予定はない」という回答であった。3) 最近 5 年間に添付文書における小児等に関する記載の改訂あるいは追加が行われたのは 20.6%にすぎず、しかもその改訂・追加内容のほとんどは「未熟児」という表現を「低出生体重児」に用語の変更を行ったというだけのものであった。「小児等への投与」の項を新設した、海外添付文書の記載を参考に整備を行ったという回答もあったが、わずか 2 件であった。海外での承認状況を把握しているという回答は 61.8%であった。4) 添付文書の小児等への投与に関する記載内容の改善、あるいは未承認薬の過量投与等による医療事故防止のために小児参考用量を記載することについての意見を自由に記載していただいた。「有益な情報の一つとして記載追加は望ましい。」という意見もみられたが、多かったのは「記載追加は望ましいが、信頼性の評価が難しい。」「適応外の情報の記載は適応外使用の推奨になってしまう。」「適応外の情報については評価できる情報が十分でない場合が多く、記載は難しい。安全性情報については反映に努めている。」というような意見であった。

5、新生児適応外医薬品の用法・用量に関する研究

1) 市販後調査で小児への適応を調査したといわれる薬剤は 31 品目あったが、実際に小児に関しての記述が増えていたのは、塩酸セチリジンとマレイン酸フルボキサンのみであった。2) 新生児での適用外使用されている医薬品 143 品目について、有害事象発生を想定して薬物濃度の測定可能な薬品について、調査した(平成 15 年度まで)、a) 一般臨床検査で測定可能なのは 19 品目(コンファクト F、ノバクト M、アン스로ビンなど)、b) 特定薬剤治療管

理料対象医薬品 13 品目(ホリゾン、テオドール、デパケン、アレビアチン、フェノバル、ゲンタシンなど)、c) アンケート調査医薬品 16 品目(コントミン、イソゾール、デカドロン、フサンなど)であった。3) 新生児適応外医薬品で体内蓄積を生じやすい薬物の検出について文献検索を行った。その結果、各種薬剤の排泄の急激な変化は生後 1 ヶ月以内に生ずるので、各薬剤に関して、その代謝経路である肝臓、腎臓への依存度、それぞれの代謝もしくは排泄機能の成熟度に関して整理しておくことが大事である。肝臓機能に関しては、関与する薬物分解酵素(例えば CYPs)や薬剤転送蛋白についての研究成果を整理しておく必要があると思う。

6、欧米における小児を対象とした臨床試験推進のための政策調査

小児に対する適切な薬物治療の確立を目指して、小児試験推進のあり方を検討することを目的に、欧米における小児用医薬品に関する規制を調査した。米国においては FDA が BPCA (Best Pharmaceutical for Children Act) および PREA (Pediatric Research Equity Act) により小児試験の実施を要請することを法的に認め実効を挙げている。同時に BPCA では、企業に対するインセンティブとして小児治験を実施した医薬品には、6 ヶ月間の市場独占権の延長を付与している。さらに、これらの規制により小児用医薬品の数が増加した結果、国民の福祉向上にどの程度貢献できたかの調査結果を行政長官は米国議会に提出することとなっている。EU においては、2002 年に「Better Medicine for Children」として、小児用医薬品の開発促進を目的とした基本方針が提唱された。この方針を法規制化するための検討が現在進行中であり、最終的には EU 議会の了承を得て 2007 年に施行される予定である。EU における規制も、小児臨床試験の実施要請権を規制当局に認めると同時に、市場独占権の延長を企業に対するインセンティブとして与えることとしている。その他、

EU 加盟国にまたがる臨床研究ネットワークの確立、小児試験情報のデータベースの構築、公的資金投入による臨床研究の推進なども当規則に従い実施されることになる。日本でも、適応外使用の改善と小児用医薬品の開発を、より効果的に促進する枠組みの構築が考慮されるべきであろう。

7、各研究班チェックリスト報告書の並べ方の順番、優先順位表・チェックリストの作成等

未熟児・新生児学会(伊藤 進 分担研究者)

①適応外使用医薬品のアンケート調査を行い、適応外使用医薬品の優先順位表およびチェックリストの作成を行った。未熟児無呼吸発作のアミノフィリンとテオフィリン、プロスタグランジン E1-CD、プレアミン P、ケイツーN、ケイツーSyr が適応追加された。しかし、テオフィリンについては薬価の問題で市販されていない。ドキサプラムは、創薬等ヒューマンサイエンス総合事業で研究がなされ、静注用フェンタニルと静注用フェノバルビタールは医師主導型治験で開発されることになった。②静注用フェノバルビタールの新生児けいれんに対する有効性・安全性の研究の医師主導型治験に向けての新生児けいれんの現状調査については、全国新生児医療に携わる医師 203 名 (203 施設) に 2003 年 1 年間のフェノバルビタールの使用実態調査を実施した。その結果、抗けいれん剤の使用で 85.7%をフェノバルビタールが占め、皮下・筋肉内注射用製剤を 3 割の施設で静注用に使っていた。③新生児適応外使用医薬品 119 品目(慢性肺疾患に対するフルチカゾン療法と先天性サイトメガロウイルス感染症を含む)について、カテゴリー分類、チェックリスト、プライオリティ・リストについて検討した。

日本小児循環器学会(佐地 勉 分担研究者)

2 項目について調査・研究を実施した。1) アムロジピン、シルデナフィルについては、それぞれ小児高血圧、肺高血圧に対する臨床評価ガイドラインを作成するべく検討中である。臨床上のニーズが高く、他に有効な治療薬が少ない肺動脈性肺高血圧 (PH) における治験薬の一つとして、成人において勃起不全 ED に適応がある PDE 5 阻害薬のシルデナフィルの PH における使用調査研究を行った。2004 年米国ではシルデナフィルは成人 PH(278 例)に有効との結果を基に、FDA に申請され、本年夏から秋には承認される可能性があるとされている。

2) 医薬品 4 種類について、新規カテゴリー分類及びチェックリストの刷新を行った。このうち、カルベジロール、レニベース、ボセンタンは国外、国内での小児への適応がないが、フレカイニドは国内、国外とも小児への適応がある。シナジス (抗 RSV 抗体、先天性心疾患への投与拡大)、アスピリン (川崎病治療薬)、が審査中である。

日本小児神経学会 (大澤真木子 分担研究者)、日本小児心身医学会 (石崎優子 分担研究者)、日本小児精神神経学会 (宮島 祐 分担研究者) 小児神経学会ではプライオリティ・リスト自体の再検討を行い、1) 治験終了等の理由から、リストに掲載する必要がなくなった医薬品の削除、2) 新たな候補医薬品の選定、3) リストに掲載すべき諸条件の検討によって、既掲載医薬品の再検討を行った。この結果に従ってリストの改訂を行い、平成 17 年度日本小児神経学会薬事委員会において検討を行う。

関連 3 学会では共同で、プライオリティ・リストに掲載した医薬品 1)リタリン R (ノバルティスファーマ) 2)クロミプラミン (ノバルティスファーマ) 3)ソルベイ製薬 (デプロメール) 4). 住友製薬 (タンドスピロン) 5)旭化成ファーマ (ミルナシプラン) 6)ヤンセンファーマ (リスペリドン) を中心に、適応拡大に向けての製薬

会社の意見や情報を収集した。調査結果から、製薬企業の理解と協力を得ることが極めて困難であると判断した。今後、適正使用拡大に向けて、製薬企業の協力を得て小児科学会として製薬企業の理解と協力を得るべく活動する必要がある、との認識で一致した。

日本小児血液学会（月本一郎 分担研究者）

小児悪性固形腫瘍に対して従来適応外薬品であった6品目の効能拡大が認められた。今年度の調査では効能拡大を希望する7品目、用量変更を希望する2品目、用法変更を希望する1品目、国内未承認薬3品目があげられた。また、これらに加え、企業主導治験と医師主導治験により、それぞれ2品目が予定されている。上記のうち、効能拡大を希望する3品目については、現在、他の厚生労働科学研究により研究者主導の臨床試験が行われており、この結果の公表後に医薬審104号通知による効能拡大を検討する。

日本小児アレルギー学会（河野陽一 分担研究者）

小児に適応があるが添付文書上、低出生体重児、新生児、乳児、または4歳以下の幼児に対する安全性が確立されていないことから、4歳以下の乳幼児への使用が明記されていない医薬品について調査し、抗アレルギー薬(15薬剤)、点鼻用ステロイド薬(3薬剤)、 β 2刺激薬(薬剤)、去痰薬(2薬剤)などのリストを作成した。これらの医薬品調査に加えて、現在ハチアレルギーによるアナフィラキシーに適応があるエピネフリン注射液「エピペン」の食物アレルギーによるアナフィラキシーへの使用環境を調査する目的で、食物に起因するアナフィラキシー症状既往患者の保護者に対して、アンケート調査を行った。エピネフリン自己注射液については47.7%の保護者が認知しており、また食物アレルギーによるアナフィラキシーに対してもエピネフリン自己注射液の処方が必要と考える保護者は90%以上

で、約80%の保護者はその処方を希望していた。

日本小児リウマチ研究会（横田俊平 分担研究者）

小児リュウマチ性疾患の治療薬の適用外使用の問題を解決を目指して、若年性特発性関節炎、小児全身エリテマトーシス、若年性皮膚筋炎の治療ガイドラインを作成した。今後、プライオリティ・リストに従って、メチルプレドニソン・パルス療法、CsA療法(全身型JIA、マクロファージ活性化症候群)を検討する。

日本先天代謝異常学会（大浦敏博 分担研究者）

先天代謝異常症患者（児）の治療に不可欠な薬剤について、プライオリティ・リストを作成し、塩化レボカルニチン、テトラヒドロビオプテリン、Iduronate-2-sulfatase、L-iduronidase、アルギニン製剤など12品目をリストアップした。

日本小児腎臓病学会（本田雅敬 分担研究者）

小児腎臓病に使用されている薬品を対象に再検討を加え、プライオリティ・リスト作成した。また、3品目についてチェックリストにしたがって検討した。微小変化型ネフローゼ症候群の治療におけるシクロフォスファミド(CPM)治療とステロイド抵抗性ネフローゼ症候群におけるメチルプレドニゾロン大量療法の他の腎疾患への適応拡大については使用状況実態調査、ガイドラインの作成、要望書作成について検討した。

日本小児内分泌学会（田中敏章 分担研究者）

高インスリン血性低血糖症にたいするジアゾキサイドは、新設された保険未承認薬使用検討会議に検討を申請することにした。2型小児糖尿病に対する経口血糖降下薬の適応拡大のために、効果的医療技術の確立推進臨床研究事業において臨床研究が開始された。

日本小児呼吸器疾患学会（井上壽茂 分担研究者）

アンケート調査の結果に基づきプライオリティ・リストを見直し、気管支喘息に対する吸入ステロイド薬であるブデソニド・ドライパウダーのチェックリストを新たに作成した。小児呼吸器感染症ガイドラインに推奨されている抗菌薬のうち、適応外使用にあたる薬剤、例えば、肺炎マイコプラズマに対するミノサイクリン、クラミジアに対するエリスロマイシン、レジオネラに対するエリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシン、百日咳に対するアジスロマイシンなどが確認されたのでリストアップした。気道過敏性試験に用いられる気道収縮物質としてメサコリンやヒスタミンなどの試薬が検査薬として承認されることが望ましいと考える。特発性間質性肺炎治療薬として有用性が報告され個人使用されているマラリア治療薬であるヒドロキシクロロキンを未承認薬としての検討候補薬として取り上げた。

日本小児栄養消化器肝臓学会（河島尚志 分担研究者）

優先順位が高い4薬剤について適応拡大に必要とされる資料作成を行い、小児薬用量について検討した。小児潰瘍性大腸炎については治療指針案を作成した。メサラジンについては小児での適応拡大に向けて製薬会社が厚生労働省医政局に申請準備中である。ピロリ菌除菌、胃食道逆流治療について、それぞれに使用する薬品について小児薬容量を検討中である。

日本小児遺伝医学会（永井敏郎 分担研究者）

ダウン症の日常生活能力改善に対する塩酸ドネペジルの有用性について治験を目指して、製薬企業への働きかけを開始していたが、場合によっては医師主導型治験となる可能性もある。塩酸ドネペジルの血中濃度測定は確立しているの

で、今後の展開に期待している。プラダー・ウイリー症候群(PWS)の体組成改善目的の成長ホルモン(GH)適応拡大、について、DEXA法による体組成解析データを集積中である。治療開始後6ヶ月で著明な体組成改善、30ヶ月後も有意な改善が維持されている。

日本小児感染症学会（浅野喜造 分担研究者）

および日本外来小児科学会（田原卓浩 分担研究者）

タミフルドライシロップについて、用法及び用量の確立していない1歳未満児への投与状況および投与後の有害事象、副作用等の発現状況を後方視的に調査した。17医療機関から、2003～2004年のインフルエンザシーズンに調査薬を投与された133症例の調査票を収集し、有害事象未確認、1歳以上等の理由により24例を除外した109例について検討した。有害事象の発現率は7.3%(8/109例)で下痢5件、軟便、嗜眠、低体温、ALT値増加、AST値増加各1件で、重篤な有害事象はなかった。これら有害事象は調査薬投与後2～4日目に90.0%(9/10件)が発現していた。同様の結果が2003～2004年のインフルエンザ流行期にタミフルドライシロップを投与された乳児771名を対象とした調査で判明した。今後、前方視的調査による治療実態の把握と安全性評価が必要である。

日本小児東洋医学会（宮川三平 分担研究者）

医師主導型臨床治験に向け、五苓散の経口投与と経直腸投与の体内動態を比較検討した。

日本小児運動スポーツ研究会（村田光範 分担研究者）

スポーツ少年団に所属する小児および指導者・保護者を対象とし手サプリメントとドーピングとの関連性について調査した。スポーツ活動をする子どもを中心に、サプリメントやドーピングに関する正しい情報を提供する必要性が明らか

かになった。

日本小児救急学会（坂井裕一 分担研究者）

小児の心肺蘇生の国際標準ガイドラインの一環として推奨されているアミオダロンの注射薬は、我が国では未だ適応外で使用できない。今年度、国立成育医療センターICUで遭遇した重症不整脈患者5名中4名が死亡し、いずれもアミオダロン静脈内投与の適応と考えられた。我が国でもアミオダロンの静脈内投与を行い、それを通して国際ガイドラインの検証、改訂に貢献すべきである。また、このような小児救急・集中治療領域における薬物治療の問題点を探り、改革方法を検討する必要がある。

E. 結論

小児科学会挙げての協力を得て、今後、適用外医薬品問題の解決に少しずつではあるが、前進する見通しがたったといえるだろう。しかし、実際には解決に至った医薬品数はまだ僅かである。このことは医薬品添付文書について調査した結果からも明らかである。つまり、多くの小児科医は適応外使用であることを承知の上で、また場合によっては、健康保険基金からの払い戻し請求を受けることも覚悟して使用しているのが現状である。

問題は二つある。一つは製薬企業の協力とそれを支える対応措置である(例えばインセントなど)。今回の報告書にあるように、例えば、向精神薬のように小児での有用性が専門医によって認められているのも拘わらず、製薬企業は適用外使用問題の解決に協力的とはいいがたい。小児を対象としたマーケットの狭さが、その理由である。もう一つは薬価の問題である。その良い例が新生児医療で欠かせないテオフィリン製剤である。日本未熟児新生児学会と製薬企業の協力で、製剤開発、承認までこぎつけたが、薬価が極度に低く抑えられたのが理由で発売までこぎ着けずにいる。実際に医薬品として使用

されている試薬や医療施設内での合成されている医薬品の問題については、ほとんど先が見えないのが現状である。