

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17年度 研究報告書

平成18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 17 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 (北海道医療大学副学長)

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

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 ..... 17

院内製剤の現状調査からの報告・超希少難病治療薬の問題点と課題

遠藤 文夫 ..... 23

新生児臨床試験のインフラ形成—新生児臨床研究ネットワークとその取組み—

藤村 正哲 ..... 29

添付文書における小児等への投与に関する記載内容の改訂状況

森田 修之 ..... 35

新生児適応外使用医薬品の用法・用量及び小児の安全情報に関する研究

伊藤 進 ..... 51

「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」班

佐地 勉 ..... 87

小児用製剤の開発—製剤設計・開発期間・開発費用について—

岩崎 利信 蔦村 俊朗 ..... 95

## 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	103
2. 日本小児循環器学会 小児医薬品調査研究班による研究報告書	中川 雅生、他	143
3. 日本小児神経学会 小児神経疾患治療薬剤の適応拡大に向けた方略	大澤 真木子、他	257
4. 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	589
5. 日本小児アレルギー学会 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	河野 陽一、他	593
6. 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適応外使用医薬品および国内未承認医薬品のプライオリティリストの策定	大浦 敏博、他	645
7. 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	675
8. 日本小児内分泌学会 小児内分泌疾患の適応外薬品における用法及び用量の確立に関する研究	田中 敏章、他	735
9. 日本小児感染症学会 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	佐藤 吉壮、他	767
10. 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	783
11. 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	787
12. 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合同 向精神薬を主としたプライオリティ・リストの作成		

	石崎 優子、宮島 祐、大澤 真木子、他 .....	853
13. 日本小児遺伝学会		
	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の情報に基づく リスク評価・管理手法に関する研究	
	永井 敏郎、他 .....	937
14. 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合同研究		
	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	
	宮島 祐、石崎 優子、大澤 真木子、他 .....	941
15. 日本外来小児科学会		
	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	
	関口 進一郎、他 .....	945
16. 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(続報)	
	宮川 三平 .....	953
17. 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、他 .....	955
18. 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—小児救急領域の薬物の問題点	
	阪井 裕一 .....	957
19. 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 .....	959
20. 日本小児歯科学会		
	小児に対する歯科用局所麻酔剤の臨床的研究	
	高木 裕三 .....	979
	「小児薬物療法検討会議」において検討する薬物療法の候補(案) .....	981
	研究成果の刊行に関する一覧表 .....	991
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		
	松田 一郎 .....	999
研究構成員名簿 .....		1007
謝辞 .....		1011

# 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・管理に関する研究

主任研究者 松田 一郎 北海道医療大学副学長

**研究要旨** 小児薬物療法、特に適用外医薬品と未承認薬問題の解決を目指して、日本小児科学会理事会、日本小児臨床薬理学会、さらに日本小児科学会各分科会の薬事委員会(薬事委員会に未設置の分科会では薬事担当者)の協力を得て調査研究を実施した。対象薬は①現在小児臨床の分野で広く実際に使用されている適用外医薬品、及び②外国では承認されているが日本ではまだ未承認の薬剤、また③市販されている試薬、もしくは病院内で合成された化学物質で臨床の場で使用されている薬剤などである。これらの薬品について実態を調査し、プライオリティに従ってリストアップし、さらに一定の条件下で有用性、副作用、投薬量、薬物動態、薬物力学などについてチェックした。この資料は厚生労働省の「小児薬物医療法根拠情報収集事業」及び「未承認薬使用問題検討会」の資料として利用していただけることを期待している。

**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法の検討(分担研究者: 中村 秀文 他)**

各分科会に平成16年度に作成したカテゴリー分け案に則って、適応外使用医薬品のカテゴリー分けと未承認薬のリストアップを依頼した。それを元にして、今年度から開始された小児薬物療法根拠情報収集事業と、昨年度から継続している未承認薬使用問題検討会議の、検討候補薬のプライオリティを決定した。候補薬として妥当であるか否かの評価を行うためにサマリー情報をまとめた表を作成し、それを活用して検討候補薬の絞込みを行った。平成18年3月30日の厚生労働省第一回小児薬物療法検討会議で、酢酸フレカイニド、メチルフェニデート、シプロフロキサシン、メトトレキセート、シクロホスファミド、アセトアミノフェン、A型ボツリヌス毒素、アシクロビルの8医薬品についてエビデンスについて検討されることが決定され来年度には各分科会により報告書が作成される予定である。

**超稀少難病治療薬の問題点—院内製剤の現状調査からの報告(分担研究者: 遠藤 文夫 他)**

小児科学会各分科会の薬事委員会委員、もしくは薬事担当者に依頼して、主として極めて稀な疾患を対象にした治療に地際に使用している、院内製剤、試薬、輸入薬について調査した。先天代謝異常学会、未熟児新生児学会がいずれも8品目を取り上げ、小児アレルギー学会は3品目、小児神経学会は2品目、小児腎臓病学会と小児内分泌学会はいずれも1品目をノミネートした。今後、これらの効果、有用性、副作用などについても調査する必要がある。

**新生児臨床試験のインフラ形成—新生児臨床研究ネットワークとその取り組み(分担研究者: 藤村 正哲 他)**

「新生児臨床研究ネットワーク」は、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、具体的臨床研究課題を設定して臨床研究を推進している。本研究では、その過程において生起する諸問題を調査・解析することにより、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る。

**添付文書における小児への投与に関する記載内容の改定状況(分担研究者: 森田 修之)**

1997～1998年に実施した小児処方実態調査の時点では小児等には適応外であった内服薬547品目、注射薬312品目について、小児等への投与に関する添付文書記載内容が7年後の現在(2006年1月)までに如何に変化してきているかを調査した。この間に小児を対象に効能・効果を取得した医薬品は、内服薬で2成分・2品目(0.4%)、注射薬で11成分・19品目(6.1%)にすぎず、その多くは抗悪性腫瘍剤であった。現在も小児等には適応外であるが小児等への投与に関する記載が追加・改訂されて

いた医薬品は、内服薬 110 品目 (20.1%)、注射薬 81 品目 (26.0%)、但しその内の内服薬、注射薬のそれぞれ 41 品目 (7.5%)、18 品目 (5.8%) は「小児等への安全性は確立していない」とする記述のみの軽微な追加・改訂であった。小児等に関する記載が一切ない添付文書や 7 年間未改訂の添付文書が、内服薬で 435 品目 (79.5%)、注射薬で 212 品目 (67.9%) も存在した。

#### 新生児適応外使用医薬品の用法・用量及び小児の安全情報に関する研究 (分担研究者：伊藤 進)

前年度に引き続き、新生児期における代謝特性をより明確にするために参考となる論文の英訳を行った。②厚生労働省「小児薬物療法根拠情報収集事業」において、日本未熟児新生児学会がリストアップしている 5 品目の中でも特に臨床現場での対応が難しい状況に置かれている「血液型不適合による溶血性黄疸に対するガンマグロブリン療法」について、日本国内の文献調査により薬用量を含めた有効性、安全性を検討した。③未熟児新生児期における薬剤の副作用 (有害反応) についての歴史的検討を行うとともに、本院総合周産期母子医療センター新生児部で使用している薬剤の添加物の一覧を作成した。

#### 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 (分担研究者：佐地 勉)

今年度研究は、チェック・リスト作成にあたり有用となると考えられ、それと関連性の高い文献の要約表を提示して、今後の調査研究に資することとした。注目したいのは、ここ数年間の動きとして全般的にエビデンスレベルの改善が進み、トライアル数も増加している、ことである。此処に掲げた医薬品のうちアムロジピン以外は欧米においても小児期の適応はなくオフラベルであるが、PK ないし PD についての報告が増加する傾向にある。こうした基礎的なデータの集積こそがオフラベル薬問題の解決に必用であることを痛感させる。

#### 小児用製剤の開発 - 製剤設計・開発期間・開発費用について - (分担研究者：岩崎 利信、寫村 俊朗 他)

小児に対し適切な薬物療法を施すには、医薬品の有効性と安全性の確立に加えて、エビデンスに裏打ちされた用法用量を確実に遵守した薬物投与が必須である。そのためには小児製剤の開発が重要課題である。製剤の必要性については、薬物動態に応じた製剤設計だけでなく、味、色、添加剤の種類など小児の特性に配慮した製剤検討が求められている。

適応外として使用されている医薬品の多くは、成人製剤を院内で調剤するなどして処方されている。そこで、今回は小児用製剤を伴う医薬品開発について、開発期間、開発手順、開発費用について検討した。これまで小児専用製剤を開発した事例は少なく、また開発期間と開発費用は製剤の形態や用法用量により大きく異なる。当研究では、過去の小児用医薬品の開発事例を参考に、標準的と思われる開発期間、および開発費用を算出した。新規小児製剤を開発する場合、製剤設計と製剤処方決定後の本試験に要する期間は最低 2 年である。製剤開発と並行し非臨床試験、臨床試験が実施されるが、その期間は幼若動物試験で 1 年、PH1 で 6 ヶ月、PH3 で 2 年として計画されることが多い。申請のための資料作成期間を 6 ヶ月、審査期間を 1.5 年とした仮定すれば、結果として小児製剤を伴う小児用医薬品において最短の開発期間は、臨床試験を不要とする場合でも 4 年、臨床試験を実施する場合は 7 年と推定される。結果として、新製剤を開発する場合の開発費用については、幼若動物試験、生物学的同等試験 (PH1)、製剤開発 (経口製剤) で各々 4000-5000 万円、5000 万 -1 億円、1 億 -1.5 億円と試算された。市販後調査 (3000 例) は約 1.5 億円であり、これに臨床試験 (治験) に係る開発費用が加算される。

#### 小児科学会分科会からの報告書

##### 日本未熟児新生児学会 (分担研究者：伊藤 進)

厚生労働省「小児薬物療法根拠収集事業」にもとづき、日本未熟児新生児学会からリストアップされている 5 品目 (カフェイン、アシクロビル、ガンマグロブリン、ドキサプラム、ガンシクロビル) を選定し、主要欧米 4 カ国の承認状況ならびに各薬剤のエビデンス、国内での実態調査等について要約表を作成した。

##### 日本小児循環器学会 (分担研究者：中川 雅生)

頻脈性不整脈に対する酢酸フレカイニド、高血圧に対するマレイン酸エナルプリル、頻脈性不整脈に対する塩酸パラバミル、高血圧に対するベシル酸アムロジピンについては、海外で小児の適応があ

り、また、用量についても添付文書上に明確な記載があった。慢性心不全に対するカルベジロールに関して、現在海外で小児の適応を取得している国はないが、米国で小児を対象にした第II相の治験（用量設定試験）が実施中であった。頻脈性不整脈（心室性）に対する塩酸メキシレチン、肺動脈性肺高血圧症に対するボセンタン水和物、クエン酸シルденаフィルについて検討した。

#### 日本小児神経学会（分担研究者：大澤 真木子）

小児神経学会薬事委員会に依頼して小児薬物療法根拠情報収集事業のため適応外使用医薬品をプライオリティの定義に従って、ボトックスR注100（ボツリヌス菌毒素）、ミタゾラム、ステロイドホルモン、塩酸リドカイン、ジアゼパム注腸薬、フェノバルビタール6品目をリストアップした。幸い、ボトックスR注100（ボツリヌス菌毒素）は厚生労働省第1回小児薬物療法検討会議で取り上げられることになった。

#### 日本小児精神神経学会（分担研究者：宮島 祐）、日本心身症学会（分担研究者：石崎 優子）、日本小児神経学会（分担研究者：大澤 真木子）

小児神経学会、小児心身医、学会、小児精神神経学会でプライオリティ・リストの刷新をおこなった。優先順位上位5薬剤のうち、注意欠陥/多動性障害（ADHD）に対するメチルフェニデート（MPH）の小児適応拡大要望が第1位に挙げられた。MPHについては、平成10年度からの本研究班活動結果をもとに、平成15年度から厚生労働科学研究；小児疾患臨床研究事業において、本研究班における3医学会が基盤となって「小児科における注意欠陥/多動性障害に対する診断治療ガイドライン作成に関する研究」班（主任研究者；宮島 祐）（略称；小児科用ADHDガイドライン作成研究班）が立ち上げられ、本研究班の活動と並行してMPHについての研究をおこなっていることから、本年度の研究として、このガイドライン作成研究班の研究状況を踏まえ、MPHの現状について報告する。

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

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は合同で向精神薬の適正使用にとり組んでいる。本年度は平成16年度の調査の結果をもとに、3学会会員の要望の高い薬剤を抽出し、プライオリティ・リストを作成して、それらの薬剤の小児での使用に関するエビデンスと製薬企業の意向とを併せての今後の検討課題を明らかにした。小児心身医学会ではプライオリティ・リスト掲載5薬剤について調査・検討した。リスベリドンは欧米での小児への適応、エビデンス、安全性ともに確認されていると考えた。アルプラゾラム、タンドスピロン、エチゾラムについては現時点ではエビデンスは不十分であるが、本研究班活動の中で製薬企業と協力しながら必要なデータの収集にあたることを来年度以降の課題としたい。

#### 日本血液学会、日本小児がん学会（分担研究者：月本 一郎、研究協力者：牧本 敦）

これまで問題となっていた、6薬剤（ドキシソルビシン、エトポシド、イホスファミド、アクチノマイシンD、シスプラチン、カルボプラチン）について小児悪性固形腫瘍（ただしアクチノマイシンDは横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、ウイルス腫瘍のみ）への適応拡大を目標にした活動を行い、2005年9月に全薬剤の適応拡大（添付文書への反映）が実現した。今回はG-CSF自己注射、フルコナゾール懸濁液、イホスファミド（悪性リンパ腫）の3剤について検討した。

#### 日本小児アレルギー学会（分担研究者：河野 陽一）

ブデソニド・ドライパウダー、برانルカスト、クロモグリク酸ナトリウム（DSCG）、トシル酸スプラタスト、塩酸ツロブテロール貼付剤、塩酸イソプロテレノール持続吸入、塩酸プロカテロール吸入液の乳児への使用、برانルカスト、トシル酸スプラタストについて、特に新生児もしくは低年齢層の小児の適応について検討した。国内で医薬品が存在せず、治療目的で転用している試薬として気道過敏性試験に用いられるヒスタミン、メサコリン、及び咳感受性試験に使用するカプサイシンについて記載した。

#### 日本小児リウマチ学会（分担研究者：横田 俊平 他）

小児リュウマチ性疾患の治療薬の適応外使用問題の解決に向けて、優先順位に従い①メトトレキ

サート、②シクロホスファミド注射薬、③メチルプレドニゾロン、④ミゾリピン、⑤アザチオプリン  
の5品目を抽出し書式にしたがって調査、検討した。

#### 日本先天代謝異常学会（分担研究者：大浦 敏博 他）

小児薬物療法根拠情報収集事業プライオリティー・リストではエルカルチン、ビオブテン顆粒、ピオチン、フラジールを取り上げた。アルギUに関しては既に医師主導型治験が開始されたので別に記載した。未承認薬使用問題検討会議候補薬群ではNTBC、ベタイン、システアミンを優先薬品とした。この3剤はいずれも欧米では承認市販され標準的治療法として確立している。また、欧米で承認申請中であるが重要な酵素補充療法製剤である idursulfase（ムコ多糖症II型の治療薬）、aglucosidase alfa（ホンペ病の治療薬）がある。

#### 日本小児腎臓病学会（分担研究者：本田 雅敬 他）

小児科学会薬事委員会アクションプランのカテゴリー分類に従って92薬剤を分類した。平成16年度から取り組んでいる微小変型ネフローゼ症候群治療におけるシクロホスファミド（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を行い、小児科学会誌に掲載するとともに医政局へ要望書を提出した。「小児薬物療法根拠情報収集事業」への提出薬剤の選択と資料収集を6薬剤について行った。輸入医薬品及び試薬の適応外医薬品については2薬剤について検討した。

#### 日本小児内分泌学会（分担研究者：田中 敏章）

「高インスリン血性低血糖症の診断と治療」のガイドラインを作成した。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、シュering ブラウ社が18年度に治験開始の予定となった。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の作業に入り、17年12月に患者のエントリーを終了した。今年度中に解析結果が報告される予定。思春期早発症に対するリュープロレリンでの治療量の拡大を検討する。骨形成不全症の骨折予防に対しては、パミドロネート治療が有効であるので、治療薬としての検討をめざし、小児内分泌学会薬事委員会において「骨形成不全症の診療」のガイドラインを作成した。

#### 日本小児呼吸器疾患学会（分担研究者：井上 壽茂）

プライオリティー・リスト作成にあたり、気管支喘息治療用吸入ステロイド薬であるブデソニド・ドライパウダー、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、嚥下機能検査や気管支造影検査に用いられている非イオン性水溶性ヨード造影剤を取り上げた。ブデソニド・ドライパウダーについては製薬企業による治験の準備が勧められることとなった。ヒドロキシクロロキンや非イオン性ヨード造影剤は、使用実態が不明であるのでエビデンス収集を目的にわが国における使用実態調査を行った。特発性間質性肺炎は最近5年間に28例の診断例が報告された。ステロイド無効例に対しクロロキンが適応外使用され一部の症例で有効性が認められた。嚥下機能検査は89施設で行われており、非イオン性水溶性ヨード造影剤は誤嚥の危険性が高い場合に安全性を考慮して35施設で用いられていた。気管支造影検査は7施設で行われており、全施設が非イオン性水溶性ヨード造影剤を用いていた。

#### 日本小児栄養消化器肝臓学会（分担研究者：河島 尚志）

小児潰瘍性大腸炎治療指針案に引き続き小児クローン病治療指針を作成した。また、これらに疾患に利用されるメサラジンの実態調査を行い、小児での適応拡大について厚生労働省に申請のための準備を行った。現在、ピロリ菌除菌ガイドライン、ならびに胃食道逆流に対するガイドライン・B型・C型肝炎についてそれぞれワーキンググループにて小児薬容量を検討中である。

#### 日本小児遺伝学会（分担研究者：永井 敏郎）

ダウン症の日常生活能力改善に対する塩酸ドネベジルの有用性、ブラダー・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、について検討した。前者に関しては、ダウン症患者に塩酸ドネベジルの使用を行い、その有用性、血中動態、副作用検査についての報告がある。後者に関してはGH療法が体組成を改善することはすでに広く知られており、EU諸国では、体組成改

善目的でも使用が認可されている。

#### 日本小児感染症学会（分担研究者：浅野 喜造）研究協力者：佐藤 吉壮

厚生労働省「小児薬物療法根拠収集事業」にもとづき、日本小児感染症学会からリストアップされている4品目（注射用シプロフロキサシン：シプロキサシ注、リン酸オセルタミビル：タミフル、塩酸バラシクロビル：バルトレックス、トシル酸トスフロキサシン：オゼックス）を選定し、海外の承認状況ならびに各薬剤のエビデンス、国内での実態調査等について要約表を作成した。また、日本小児感染症学会からの要望書として、本年度はアンビゾーム、ガンマグロブリンの2薬剤について要望書を提出した。

#### 日本外来小児科学会（分担研究者：田原 卓浩）研究協力者：関口 進一郎

抗インフルエンザ薬のオセルタミビル、解熱・鎮痛薬のアセトアミノフェンの2剤をプライオリティ・リストに従ってノミネーションした。オセルタミビルについては、1歳未満の乳児に対する適応の拡大を、アセトアミノフェンについては、用量・用法の適正化を望んでいる。

#### 日本東洋医学会（分担研究者：宮川 三平）

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結果、五苓散坐薬は経口投与と同様の体内動態を示した。その際マーカーとして用いた沢瀉由来の alisol とと思われる成分が、効果とほぼ平行して血中濃度が上昇した。さらに、五苓散の5つの構成生薬の各成分を家兎に静注しどの成分が尿量増加が作用をもたらすかを検討した。結果として、沢瀉および茯苓、桂皮で尿量増加が認められた。中でも、沢瀉に強い尿量増加作用があることが認められた。

#### 日本小児運動スポーツ研究会（分担研究者：村田 光範）

スポーツ活動を行なっている小児が摂取するサプリメントやドーピング、食生活との関連性を検討するために、スポーツ少年団に所属する指導者・保護者を対象としたアンケート調査を実施した。その結果、サプリメント摂取の定着化が示唆され、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となった。

#### 日本小児救急学会（分担研究者：阪井 裕一）

小児の心肺蘇生の国際標準ガイドラインが2005年11月に改訂され、薬物に関しては致死的不整脈に対するアミオダロンの重要性が増した。それにもかかわらず、日本ではアミオダロンの注射薬は未だ使用できない。この例に象徴されるように、日本の小児患者への薬物療法は、心肺蘇生といった生命にかかわる危急的な局面においてさえ国際標準の治療ができない、という由々しき状況に陥っている。このような小児救急領域における薬物治療の問題点を探り、改革方法を検討した。

#### 日本小児歯科学会（研究協力者：高木 裕三）

日常の小児歯科臨床では無痛治療を原則とするで、小児歯科臨床では歯科用局所麻酔剤が汎用されている。我が国で市販されているものは何れも小児への適応となっていない。そこで、全国の大学病院小児歯科および個人小児歯科診療所（計31施設）で行なわれた歯科用局所麻酔注射による無痛治療（計4,145例）の臨床的評価を行なった。その結果、歯科治療での投与量は平均1ml前後であった。また、副作用を疑わせる症状を訴えたのは4,145例中9例で、いずれも重篤なものではなかった。

## 分担研究者

松田 一郎 北海道医療大学 副学長  
遠藤 文夫 熊本大学大学院医学薬学研究部小  
児科学分野 教授  
藤村 正哲 大阪府立母子保健総合医療セン  
ター 院長  
森田 修之 広島国際大学薬学部薬学科 教授  
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 小児科学 教授  
鳶村 俊朗 三菱ウェルファーマ(株) 開発第三  
部 プロジェクトマネージャー  
岩崎 利信 塩野義製薬(株) 医薬品開発 業務  
部次長  
中川 雅生 滋賀医科大学小児科学 講師・治験  
管理センター長  
大澤真木子 東京女子医科大学小児科学 教授  
月本 一郎 東邦大学医学部 小児科学 教授  
河野 陽一 千葉大学大学院医学研究院 小児  
病態学 教授  
大浦 敏博 東北大学大学院医学系研究科小児  
病態学分野 助教授  
本田 雅敬 東京都立八王子小児病院副院長  
田中 敏章 国立成育医療センター臨床検査部・  
部長  
浅野 喜造 藤田保健衛生大学医学部小児科学  
教授  
井上 壽茂 財団法人住友病院小児科主任部長  
河島 尚志 東京医科大学小児科 講師  
石崎 優子 関西医科大学小児科学非常勤講師  
永井 敏郎 獨協医科大学越谷病院小児科 教授  
宮島 祐 東京医科大学小児科学 講師  
田原 卓浩 たはらクリニック 院長  
宮川 三平 東京女子医科大学腎臓病総合セン  
ター 講師  
村田 光範 和洋女子大学家政学部健康栄養学  
科 教授

阪井 裕一 国立成育医療センター救急診療科・  
医長  
横田 俊平 横浜市立大学医学部小児科学 教  
授

## A. 研究目的

日本での医薬品副作用被害者救済制度は1980年から始まっているが、当初は認知度が低かったが、最近では急増し2004年度の支給件数は513件で支給額は約12億円に上っている。小児では用法・容量が未設定のまま臨床で処方されているいわゆる「医薬品適応外使用の問題」もこうした副作用問題と無縁ではない。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実に約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。他に個人輸入薬、院内製剤、試薬の医薬品への転用等の非市販薬(オーファンドラッグとして開発すべき医薬品)が小児医療では多数存在する。こうした問題は日本に限ったことではなくて、欧米諸国でも同様の状況にある。米国では2002年1月に法律を改正し(Best Pharmaceuticals for Children Act)小児に対する医薬品の適正使用のための情報の収集を開始した。今回の「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・管理に関する研究」では、小児用医薬品の有効性・安全性情報の収集とリスク評価及び管理手法について調査研究し、厚生労働省の「小児薬物医療法根拠情報収集事業」及び「未承認薬使用問題検討会」に資することを最終目標にしている。

## B. 研究方法

### B-1 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法の検討(中村秀文分担研究者 他)

平成16年度に作成したカテゴリー分類に従い、適

応外使用医薬品、及び未承認薬についてリストアップを各分科会に行うためのフォーマットを作成した。

学会名: \_\_\_\_\_

要望医薬品	要望内容の概要 (効能・剤形等)	要望年齢	学会内 優先順位	カテゴリ分類		海外承認(当該効能) △:他の年齢で適応あり					備考
				医薬品の類型	優先度の根拠	米	英	独	仏	他	
サンプル	〇〇の効能追加	新生児を含む小児	(例)	2)-(ア)- ②	(ア)-① (イ)-② (ウ)-③	○	○	×	△		Nelsonに第一選択薬として記載されるなど、世界的標準薬である。国内の使用実績についての公表論文は、症例報告程度。現在の剤形の適応拡大も必要だが、新規に静注製剤が必要

日本の添付文書にどのような記載の追加が必要と考えるかを記載ください。

別添1の「(1)本事業で対象とする医薬品の類型」より選出してください。

別添1の「(2)対象医薬品の優先度決定の基準」より選出し、(イ)-③については「備考欄」に具体的な内容を記入してください。

海外承認(要望している効能)があれば、「○」印を記入してください。対象年齢等が違えば、追加情報も右の備考欄に記載ください。不明の場合は「不明」と明記ください。

新規剤形の必要性、エビデンスのレベル、国内の使用実態調査の内容など、できるだけ具体的に記載ください。特に、米・英・独・仏での承認がない場合は、十分な根拠があることを示す必要があります。単に論文ありや、代表的教科書に記載あり、等と書いても情報に乏しく意味がありません。

学会名: \_\_\_\_\_

成分名	効能・効果	学会内 優先順位	適応疾病の重篤性	医療上の有用性	海外承認(当該効能)状況					備考(現状等)
					米	英	独	仏	他	
なし		1								
なし		2								
なし		3								

注) 必要と考えられる医薬品は可能な限り網羅してください

別添2「未承認薬使用問題検討会議検討対象の選定基準」に則り、根拠を含めて記載ください。

海外承認(当該効能)があれば、「○」印を記入してください。不明の場合には「不明」、承認されていない場合には「×」を記入ください

国内での個人輸入の現状、これまで開発がなされなかった背景、等、本成分の重要性を示唆する追加情報を記載ください。

### I-2 超稀少難病治療薬の問題点—院内製剤の現状調査からの報告(分担研究者:遠藤文夫 他)

- 院内製剤使用の実態の具体的状況の調査:のため院内製剤を使用している専門分野小児科医師に研究協力者としての研究への参加をお願いしワークショップを開催した、2) メーカー側の対応の予備調査:上記ワークショップにオーファンドラッグの開発に関与した経験のある中小メーカー8社に参加していただき意見を交換した、3) 各分科会へのアンケート調査を実施した。

### I-3 新生児臨床試験のインフラ形成—新生児臨床研

### 究ネットワークとその取り組み(分担研究者:藤村正哲 他)

- 新生児医学の有識者による研究諮問委員会による助言を基礎とし、分担研究者を責任者とする新生児臨床研究ネットワーク(NRN)運営委員会を構成した。研究体制はNRN運営委員会と研究課題別の施設代表者会議およびプロトコル委員会によって運営されている。NRN運営委員会の主な構成委員は、分担研究者、各臨床研究の課題統括者、インターネットによる登録の管理や有害事象をモニターするデータモニタリング安全委員、多施設での臨床試験の監視するネットワークコーディネーター、各データの

統計解析に関わるデータベース委員である(報告書の組織図参照)、2) 臨床試験支援システム臨床試験を実施に際しては、インターネット上に構築された症例登録・割付けシステムを中心とする臨床試験支援システム(仮想データセンター)を採用した。この仮想データセンターは、低コストで運用でき、電子化を根幹としているため、24時間ノンストップ、無人、迅速性、正確性、効率性が望める利点を持つ。さらに、症例登録・割付けのほか、有害事象・ドロップアウト症例などの登録と管理者へのリアルタイム報告、有害事象のリアルタイム中間集計、登録症例の一覧、登録状況や基本統計、試験薬残数及び調査用紙回収状況などの表示、研究プロトコルその他の関連文書公開、担当者情報・施設情報の閲覧・管理、試験コーディネータや統計担当者を含むメンバー間の相互通信などのサービスを行うことができる。

#### I-4 添付文書における小児への投与に関する記載内容の改定状況(分担研究者:森田 修之)

- 1) 添付文書記載内容の調査対象医薬品  
1997～98年当時、小児等には適応外であった医薬品の中から薬効群に属する内服薬547品目(適応外内服薬の80.3%)、注射薬312品目(適応外注射薬の61.4%)を選出し調査対象とした(報告書の表1を参照)。なお多くの抗生物質製剤(薬効中分類61)は小児等への適応が承認されているため調査対象外とした。
- 2) 最新の医療用医薬品添付文書の収集  
調査対象とした医薬品の最新の添付文書は、医薬品医療機器情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から検索し、平成18年1月の時点において掲載されていたPDFファイルをダウンロードした。
- 3) 添付文書記載内容改訂履歴の検索  
添付文書記載内容の改訂履歴は、株式会社SAFE-DIの運営サイト(<http://www.safe-di.jp/>)より収集した。このサイトを利用することによって、医療用医薬品添付文書の改訂状況を1996年12月から遡って検索が可能であった。

#### I-5 新生児適応外使用医薬品の用法・用量及び小児の安全情報に関する研究(分担研究者:伊藤 進)

- 1) Alcorn J, McNamara PJ. の記載にしたがって、薬用量の決定法について検討した。
- 2) 血液型不適合による溶血性黄疸(重症黄疸)に対する $\gamma$ -グロブリンの使用実態調査をする前段階として、本邦の現状について中央医学雑誌を用いて文献検索を行った。
- 3) 小児期特有の副作用(有害反応)について、新生児期を中心に文献的に検索しまとめた。これまで、新生児期には医薬品添加物による副作用の報告が歴史的に多ので、香川大学総合周産期母子医療センターの新生児部で使用している薬剤について、その添加物を本院薬剤部作成のソフトより選び出しソフト化し、今後に備える作業を行った。

#### I-6 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(分担研究者:佐地勉)

ボセンタン(薬効:エンドセリン受容体A,B拮抗薬、対象疾患:肺高血圧)、ベラパミル(薬効:Ca拮抗薬、対象疾患:上室性・心室性頻脈性不整脈)、アムロジピン(薬効:Ca拮抗薬、対象疾患:高血圧)カルベジロール(薬効: $\beta$ 遮断薬、対象疾患:難治性心不全)について、今後の適用範囲拡大の可能性を探索する目的で文献検索による調査研究を行った。

#### I-7 小児用製剤の開発・製剤設計・開発期間・開発費用について(分担研究者:岩崎利信、寫村俊朗 他)

小児薬物療法の重要課題である小児製剤の開発を手がけた場合を仮定してそれに必要な開発期間、開発手順、開発費用について検討した。これまで小児専用製剤を開発した事例は必ずしも多くなく、また成人を対象にした場合に比して、開発期間、開発費用、製剤の形態、用法用量により大きく異なる。今回の研究では、過去の小児用医薬品の開発事例を参考に、標準的と思われる開発期間と開発費用を算出した。

## II、小児科学会分科会報告

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小児医薬品の適応外使用問題の解決を目指し、厚生労働省小児薬物療法根拠情報収集事業、未承認薬使用問題検討会議の基礎データを作成した。そのほか薬物治療の標準化、効果判定などの基礎資料をつくる目的で診断、治療のガイドラインを作成した学会や、また独自の立場で適応外医薬品や未承認薬について使用頻度や有効性について調査した学会もある。

## C. 研究結果と D. 考察

### I-1、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法の検討（分担研究者：中村秀文 他）

小児科学会の各分科会に平成 16 年度のカテゴリー分類案に則って、適応外使用医薬品のカテゴリー分けと未承認薬のリストアップを依頼するためのフォーマットを作成した（報告書の表を参照）。平成 18 年 3 月 30 日の厚生労働省第一回小児薬物療法検討会議で、酢酸フレカイニド、メチルフェニデート、シプロフロキサシン、メトトレキセート、シクロホスファミド、アセトアミノフェン、A 型ボツリヌス毒素、アシクロビルの 8 医薬品についてエビデンスについて検討されることが決定された。

### I-2、超稀少難病治療薬の問題点—院内製剤の現状調査からの報告（分担研究者：遠藤文夫 他）

試薬・院内製剤の使用状況として、安息香酸ナトリウムの L-シトルリン、フェニル酢酸ナトリウムなどの注射薬、錠剤、カプセル剤作成、（以上いずれも尿素サイクル異常症）、ジクロロ酢酸ナトリウム（高乳酸血症）、ヒスチジン銅皮下注製剤（ウイルソン病）、セレン製剤（セレン欠乏症）、中心静脈栄養用リン製剤、酢酸亜鉛製剤（ウイルソン病）、ヒスチジン銅（Menkes 病）、Tetrathiomolybdate（ウイルソン病）、耳鼻科用収斂剤、バルブロン酸座薬製剤の実際の院内製剤の作成について報告された。適応拡大の対象薬として、ビオプテン（BH4）のフェニルケトン尿症が上げられた。また Tetrahydrobiopterin（BH4）欠損症の治療薬として、5-hydroxy tryptophan の製造と保険収載が必要性が指摘された（対象患者は約 20 人程度）。23 の分科

会の領域の疾患で個人輸入薬品及び試薬及び研究用薬品（医薬品の適応外使用はのぞく）を用いて治療されることがあるかの問いに対して 12 分科会から回答があり、7 分科会から 24 の薬品がリストアップされた（報告書参照）。

欧米で承認されているが国内では未承認である薬剤として Proglycem（ジアゾキサイド）、Laronidase（Aldurazyme）、Galsulfase（Nagalzyme）、Buphenyl（フェニル酪酸ナトリウム）、Orfadin（NTBC）、Cystadane（ベタイン）、Cytagon（システアミン）、Carnitor（レボカルニチン静注用）、Carbaglu（N-carbamoyl-L-glutamic acid）について報告があった。また、現在欧米で治験中の薬剤でわが国でも必須の薬剤としてはムコ多糖症 2 型とポンペ病の酵素補充療法製剤があり、国内に代理店のない薬剤についての対応に問題が多いことが指摘された。

クレチン症病型診断用のパークロレイト、ロダンカリの使用説明について学会員に周知した。また、試薬である中性燐酸塩を低リン血症性ビタミン D 抵抗性クル病に、院内製剤としてテストステロン軟膏を矮小陰茎に使用していることが報告された。

### I-3、新生児臨床試験のインフラ形成—新生児臨床研究ネットワークとその取り組み（分担研究者：藤村正哲 他）

1) “インドメタシン使用による超低出生体重児の脳室内出血と動脈管開存症の発症予防に関する研究”（脳室内出血予防班）を多施設共同無作為割り付け二重盲検比較試験をした。問題点は、インドメタシンによる超低出生体重児の生命予後、発達予後の改善が期待できるが、安全性と有害事象に関してモニタリング評価が重要であること、また、症例数を迅速に集積するために大規模な多施設共同研究が必要なこと、あわせて、無作為化、二重盲検を行った。試験は静注用インドメタシンの少量早期投与を生後 6 時間以内に予防的に投与開始し、超低出生体重児の重症脳室内出血の減少、動脈管開存症の予防効果判定、1 歳半、3 歳で発達予後をエンドポイントとした。この研究に関連する研究状況として

は、同一テーマで大規模な比較試験が外国で二つ実施されていたが今回の研究ではインドメタシンの有害事象(副作用)を考慮し、それを軽減する方法として低用量持続静脈投与方法を採用した。469例がエントリーされ、インドメタシン群に235例、プラセボ群に234例が割付けられた。主要評価項目である日令7未満の脳室内出血3度・4度ならびに日令6の動脈管開存症の結果は、重症脳室内出血はインドメタシン群で16例、プラセボ群で32例で、調整オッズ比は0.37(95%信頼区間は0.18-0.77)と、インドメタシン群において有意に重症脳室内出血を減少させた。1歳6ヶ月、3歳時の発達予後については現在検討中である。今後も新生児領域に限らず臨床試験のためのこのインフラストラクチャーを利用し、絶えず結果をフィードバックしつつ組織ならびに臨床試験の質を改善し、さらなるエビデンスの確立に向けて多くの臨床研究の実施が望まれる。

#### I-4、添付文書における小児への投与に関する記載内容の改定状況(分担研究者:森田 修之)

小児等に適応外であった内服薬547品目および注射薬312品目の小児等の投与に関する添付文書の改訂状況を①小児等に対する効能・効果を取得、②小児等に対する使用上の注意事項の追加・改訂、③「小児等に対する安全性は確立していない」に関する記述のみの追加・改訂、④追加・改訂なしに分類し、薬効中分類ごとに品目数を示した(報告書の表を参照)。内服薬では、①が2品目、②が69品目、③が41品目で、全体の20.5%に何らかの改訂があった。また、注射薬では、①が19品目、②が63品目、③が18品目で、全体の32.1%に何らかの改訂があった。ただし、③の改訂内容は、「小児等に対する安全性は確立していない」の記述を追加したもの、「小児等に対する安全性は確立していない」の記述に「使用経験がない」又は「使用経験が少ない」等の付記を追加あるいは改訂したもの、あるいは、「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について(薬発第607号平成9年4月25日)」における小児等への投与」の項の新記載要領に基づいて、年齢区分を表す語句を訂正したものであった。1997年当時小児等には適応外であった医薬品のうち、現在迄に小児

等に対する適応を取得した医薬品は、内服薬で2成分2品目(0.4%)、注射薬で11成分19品目(6.1%)と極めて僅かであり、8成分12品目は抗悪性腫瘍剤であった。小児等に対する使用上の注意事項を追加・改訂した内容は、医薬品の特性により様々であるが、「慎重投与」、「重要な基本的注意」あるいは「小児等への投与」の項において、「小児等では〇〇〇の副作用が起りやすい」あるいは「小児等では〇〇〇の副作用が起りやすいので、慎重に投与すること」という記述を追加・改訂した医薬品が多く見られた。例えば、解熱鎮痛消炎剤の多くで、「15歳未満の水痘、インフルエンザ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」、また、精神神経用剤では「幼児、小児では錐体外路症状、特にジスキネジアが起りやすいので、慎重に投与すること」などが追加記載されていた。このうち、小児等への用法・用量に言及した医薬品に、アスピリン、ジソベイン錠、シメトレル錠、キシロカインビスカス、濃厚プロチン、コデイン液、ドルミカム注などがあり、注目に値する。小児特別調査及び使用成績調査の小児患者(15歳未満)での個々の副作用について発現率を記載したもの(タナドール顆粒)、「小児等に対する安全性は確立していない(なお、再審査時の15歳未満の調査例数381例で副作用は認められなかった)」という情報を追加したもの(セレキノン錠)もあった。一方、「警告」が追加記載された医薬品(ドルミカム注:新生児に対する急速静脈内投与)や「禁忌」が追加記載された医薬品(デブプリバン注:小児(集中治療における人工呼吸中の鎮静)、ニューキノロン類:小児、(局)マレイン酸クロルフェニラミン:未熟児・新生児、シサブリド:生後3ヶ月以内の早産児)もあった。また、(局)デヒドロコール酸注射液は、12歳以下の小児に対する「禁忌」が削除され、12歳以下の小児には「慎重投与」と改訂されていた。

#### I-5、新生児適応外使用医薬品の用法・用量及び小児の安全情報に関する研究(分担研究者:伊藤 進)

これまでの文献検索により未熟児、新生児での物質代謝をレビューし、薬物代謝との相互関係を検討した。

1) 生後1ヵ月までと在胎に基づいた全身クリアラン

スの検討が重要であり、モデル薬剤による排泄経路の割合やその発達が分かれば全身クリアランスの予想は可能であると考えられた。Alcorn J, McNamara PJ. ( Ontogeny of hepatic and renal systemic clearance pathways in infants. Part II. Clin Pharmacokinet 2002; 41: 1077-94)

2) 新生児溶血性疾患における $\gamma$ -グロブリン療法の選択基準が論じられるようになったが、本邦でもPEG処理またはスルホ化 $\gamma$ -グロブリン製剤の1g/kgを6～8時間かけた持続投与法に関する報告がある。しかし、Rueboら<sup>3)</sup>の500mg/kgの2時間投与でも交換輸血の症例数を減少させている。国内での血液型不適合による溶血性黄疸(重症黄疸)に対する $\gamma$ -グロブリンの使用に関する報告を要約すると、0.5-1g/kg/day 使用頻度が最も高い。

3) 代表的な未熟児新生児の医原性疾患報告例を簡単にまとめると(報告の表を参照)

1) 薬剤による新生児医原性疾患

A) 薬物代謝酵素系の発達が悪いことにより発症したものに、クロラムフェニコール(グルクロン酸抱合)、ベンジルアルコール(グリシン抱合)、ビタミンK<sub>3</sub>(メトヘモグロビン還元酵素)がある。B) ビリルビンのヒト血清アルブミンからの遊離作用のある薬物として、スルフイソキサゾールがある。C) 血清浸透圧を上昇させて、痙攣を発症させると考えられるものにプロピレングリコールがある。D) 母子相互作用の問題として、妊婦への催奇形性のある薬物の投与(サリドマイド)と授乳婦への投薬による乳汁移行があり、胎児・乳児に重大な影響をきたす薬剤への注意が必要である。E) 周生期の薬物投与では、neonatal depressionと新生児離脱症候群を来たす薬物があることに注意しなければならない。

2) 未熟児医療においては、成人では安全とされる注射剤に入っている添加物に注意する必要がある(ベンジルアルコール、プロピレングリコールなど)であった。使用頻度の高い薬剤の添加物は表にまとめた(報告書の表を参照)

#### I-6、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(分担研究者:佐地勉)

ボセンタン(薬効:エンドセリン受容体A,B拮抗薬、対象疾患:肺高血圧)、ベラパミル:薬効(Ca拮抗薬、対象疾患:上室性・心室性頻脈性不整脈)、アムロジピン(薬効:Ca拮抗薬、対象疾患:高血圧)カルベジロール(薬効: $\beta$ 遮断薬、対象疾患:難治性心不全)について、今後の適用範囲拡大の可能性を探索する目的で文献検索による調査研究を行った。日本での発症数の多い川崎病において、ガンマグロブリン大量療法およびステロイドパルス療法無効の症例に対する、抗TNF $\alpha$ 製剤Infliximab(Remicade)の有効例が報告されているが、その要約を表にまとめたが今後の科学的な対応が必須である(報告書の表参照)。

#### I-7、小児用製剤の開発・製剤設計・開発期間・開発費用について(分担研究者:岩崎利信、畷村俊朗 他)

小児を対象とした医薬品の開発に関してはいくつかのモデルが考えられる。

- 1) 既に製造されている製剤を使用:注射剤、散剤など:新たな製剤開発は不要。ただし、散剤では苦味があるなどの理由で服薬コンプライアンスに問題がある場合が多い。そのため多くの場合は、小児用製剤の開発が行われる。
- 2) 小容量の製剤:注射剤、経口剤:通常、既存の製造設備にて対応する。安定性試験を実施。経口剤の場合は、既存製剤と同じ薬物動態であることを示すために生物学的同等試験が必要となる。
- 3) 新規製剤:経口剤(ドライシロップ、散剤、シロップ)、チュアブル、吸入剤等:同系統の製剤を製造していない場合、新たに製造設備の設置が必要となる。小児に服用しやすい製剤が求められるため、有効成分の物理化学的特性も踏まえ最適な剤形を検討する必要がある。さらに味、色、粒子径や添加剤も考慮し試製が行われる。また添加剤が新規物質の場合は、添加剤に関する非臨床試験の実施が求められる。この段階はラボスケールでの実験となる。候補製剤を用いての予備的な安定性試験に

より、製剤の適切性が判断される。

この後のプロセスは成人を対象とした医薬品開発とほぼ同等である。これまでのシュミレーションによれば、新規小児製剤を開発する場合、製剤設計と製剤処方決定後の本試験に要する期間は最低2年である。製剤開発と並行し非臨床試験、臨床試験が実施されるが、その期間は幼若動物試験で1年、PH1で6ヶ月、PH3で2年として計画されることが多い。申請のための資料作成期間を6ヶ月、審査期間を1.5年とした仮定すれば、結果として小児製剤を伴う小児用医薬品において最短の開発期間は、臨床試験を不要とする場合で4年、臨床試験を実施する場合で7年と推定される。結果として、新製剤を開発する場合の開発費用については、幼若動物試験、生物学的同等試験(PH1)、製剤開発(経口製剤)で各々4000-5000万円、5000万-1億円、1億-1.5億円と試算された。市販後調査(3000例)は約1.5億円であり、これに臨床試験(治験)に係る開発費用が加算される。

## II、小児科学会分科会からの報告書

小児科学会各分科会から、適応外医薬品、未承認薬について以下のように報告された。

### II-1 日本未熟児新生児学会(分担研究者:伊藤 進)

厚生労働省「小児薬物療法根拠収集事業」にもとづき、学会がリストアップされている5品目(カフェイン、アシクロビル、ガンマグロブリン、ドキサプラム、ガンシクロビル)を選定し、主要欧米4カ国の承認状況ならびに各薬剤のエビデンス、国内での実態調査等について要約表を作成した。

### II-2 日本小児循環器学会(分担研究者:中川雅生)

頻脈性不整脈に対する酢酸フレカイニド、高血圧に対するマレイン酸エナルプリル、頻脈性不整脈に対する塩酸ベラパミル、高血圧に対するベシル酸アムロジピンについては、海外で小児の適応があり、また、用量についても添付文書上に明確な記載があった。慢性心不全に対するカルベジロールに関して、現在海外で小児の適応を取得している国はないが、米国で小児を対象に

した第II相の治験(用量設定試験)が実施中であった。頻脈性不整脈(心室性)に対する塩酸メキシレチン、肺動脈性肺高血圧症に対するボセンタン水和物、クエン酸シルデナフィルについて検討した。

### II-3 日本小児神経学会(分担研究者:大澤真木子)

小児薬物療法根拠情報収集事業のため適応外使用医薬品をプライオリティの定義に従って、ボトックスR注100(ボツリヌス菌毒素)、ミタゾラム、ステロイドホルモン、塩酸リドカイン、ジアゼパム注腸薬、フェノバルビタール6品目をリストアップした。幸い、ボトックスR注100(ボツリヌス菌毒素)は厚生労働省第1回小児薬物療法検討会議で取り上げられることになった。

### II-4 日本小児精神神経学会(分担研究者:宮島 祐)、 日本心身症学会(分担研究者:石崎優子)、 日本小児神経学会(分担研究者:大澤真木子)

小児神経学会、小児心身医学会、小児精神神経学会でプライオリティ・リストの刷新をおこなったところ、注意欠陥/多動性障害(ADHD)に対するメチルフェニデート(MPH)の小児適応拡大要望が第1になった。MPHについては、3医学会が基盤となって「小児科における注意欠陥/多動性障害に対する診断治療ガイドライン作成に関する研究」班(主任研究者:宮島 祐)(略称;小児科用ADHDガイドライン作成研究班)が立ち上げられ、本研究班の活動と並行してMPHについての研究をおこなっている。

### II-5 日本小児心身医学会(分担研究者:石崎優子)、 日本小児精神神経学会(分担研究者:宮島 祐) 日本小児神経学会(分担研究者:大澤真木子)

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は合同で向精神薬の適正使用にとり組み、本年度は平成16年度の調査の結果をもとに、要望の高い薬剤を抽出し、プライオリティ・リストを作成して、それらの薬剤の小児での使用に関するエビデンスと製薬企業の意向とを併せての今後の検討課題を明らかにした。小児心身医学会ではプライオリティ・リスト掲載5薬剤について調査・検討した。リスベリドンについては欧米での小児への適応、効果、安全性はい

ずれもデータがそろっていると判断した。アルブラゾラム、タンドスピロン、エチゾラムについては現時点ではエビデンスは不十分であるが、今後、製薬企業と協力しながら必要なデータの収集にあたる予定である。

#### II-6 日本血液学会、日本小児がん学会 (分担研究者: 月本一郎、研究協力者: 牧本敦)

6 薬剤 (ドキシソルピシン、エトボシド、イホスファミド、アクチノマイシン D、シスプラチン、カルボプラチン) について小児悪性固形腫瘍 (ただしアクチノマイシン D は横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、ウイルス腫瘍のみ) については、2005 年 9 月に全薬剤の適応拡大 (添付文書への反映) が実現した。今年度は G-CSF 自己注射、フルコナゾール懸濁液、イホスファミド (悪性リンパ腫) の 3 剤について検討した。

#### II-7 日本小児アレルギー学会 (分担研究者: 河野陽一)

ブデソニド・ドライパウダー、برانルカスト、クロモグリク酸ナトリウム (DSCG)、トシル酸スプラタスト、塩酸ツロブテロール貼付剤、塩酸イソプロテレンール持続吸入、塩酸プロカテロール吸入液の乳児への使用、برانルカスト、トシル酸スプラタストを対象に、特に新生児もしくは低年齢層の小児の適応について検討した。治療目的で転用している試薬として気道過敏性試験に用いられるヒスタミン、メサコリン、及び咳感受性試験に使用するカブサイシンについて記載した。

#### II-8 日本小児リュウマチ学会 (分担研究者: 横田俊平 他)

小児リュウマチ性疾患の治療薬の適応外使用問題の解決に向けて、優先順位に従い①メトトレキサート、②シクロホスファミド注射薬、③メチルプレドニゾロン、④ミゾリピン、⑤アザチオプリンの 5 品目を抽出し書式にしたがって調査、検討した。

#### II-9 日本先天代謝異常学会 (分担研究者: 大浦敏博 他)

エルカルチン、ピオプテン顆粒、ピオチン、フラジールを取り上げた。ミトコンドリア疾患に対するアルギニンに関しては既に医師主導型治験が開始されたので別

に記載した。未承認薬使用問題検討会議候補薬群では NTBC、ベタイン、システアミンを優先薬品とした。この 3 剤はいずれも欧米では承認・市販され標準的治療薬として使用されている。現在、欧米で承認申請中の重要な酵素補充療法製剤として、idursulfase (ムコ多糖症 II 型の治療薬)、aglucosidase alfa (ボンペ病の治療薬) がある。

#### II-10 日本小児腎臓病学会 (分担研究者: 本田雅敬 他)

小児科学会薬事委員会アクションプランのカテゴリー分類に従って 92 薬剤を分類した。平成 16 年度から取り組んでいる微小変化型ネフローゼ症候群治療におけるシクロホスファミド (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を行い、小児科学会誌に掲載するとともに医政局へ要望書を提出した。「小児薬物療法根拠情報収集事業への提出薬剤の選択と資料収集を 6 薬剤について行った。輸入医薬品及び試薬の適応外医薬品について 2 薬剤について検討した。

#### II-11 日本小児内分泌学会 (分担研究者: 田中敏章)

高インスリン血性低血糖症の診断と治療」のガイドラインを作成した。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、シェリング プラウ社が 18 年度に治験開始の予定となった。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の作業に入り、17 年 12 月に患者のエントリーを終了した。今年度中に解析結果が報告される予定。思春期早発症に対するリュープロレリンでの治療量の拡大を検討する。骨形成不全症の骨折予防に対しては、バミドロネート治療が有効であるので、治療薬としての検討をめざし、小児内分泌学会薬事委員会において「骨形成不全症の診療」のガイドラインを作成した。

#### II-12 日本小児呼吸器疾患学会 (分担研究者: 井上壽茂)

プライオリティイ・リスト作成にあたり、①気管支喘息治療用吸入ステロイド薬であるブデソニド・ドライパ

ウダー、②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、③嚥下機能検査や気管支造影検査に用いられている非イオン性水溶性ヨード造影剤を取り上げた。ブデソニド・ドライパウダーについては製薬企業による治験の準備が勧められることになった。ヒドロキシクロロキンや非イオン性ヨード造影剤は、使用実態が不明なのでエビデンス収集を目的にわが国における使用実態調査を行った。特発性間質性肺炎は最近5年間に28例の診断例が報告され、その内ステロイド無効例に対しクロロキンが適応外使用され一部の症例で有効性が認められた。嚥下機能検査は89施設で行われており、誤嚥の危険性が高い場合に安全性を考慮して35施設で非イオン性水溶性ヨード造影剤が用いられていた。気管支造影検査は7施設で行われており、全施設が非イオン性水溶性ヨード造影剤を用いていた。

#### II-13 日本小児栄養消化器肝臓学会 (分担研究者：河島尚志)

小児潰瘍性大腸炎治療指針案に引き続き小児クローン病治療指針を作成した。また、これらに疾患に利用されるメサラジンの実態調査を行い、小児での適応拡大について厚生労働省に申請のための準備を行った。現在、ピロリ菌除菌ガイドライン、ならびに胃食道逆流に対するガイドライン・B型・C型肝炎についてそれぞれワーキンググループにて小児薬容量を検討中である。

#### II-14 日本小児遺伝学会 (分担研究者：永井敏郎)

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、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適応拡大、について検討した。前者に関しては、ダウン症患者に塩酸ドネペジルの使用を行い、その有用性、血中動態、副作用検査についての報告がある。後者に関してはGH療法が体組成を改善することはすでに広く知られており、EU諸国では、体組成改善目的でも使用が認可されている。

#### II-15 日本小児感染症学会 (分担研究者：浅野喜造) 研究協力者：佐藤吉壮

「小児薬物療法根拠収集事業」にもとづき、日本小

児感染症学会からリストアップされている4品目(注射用シプロフロキサシン：シプロキサシ注、リン酸オセルタミビル：タミフル、塩酸バラシクロビル：バルトレックス、トシル酸トスフロキサシン：オゼックス)を選定し、海外の承認状況ならびに各薬剤のエビデンス、国内での実態調査等について要約表を作成した。

また、日本小児感染症学会からの要望書として、本年度はアンビゾーム、ガンマーグロブリンの2薬剤について要望書を提出した。

#### II-16 日本外来小児科学会 (分担研究者：田原卓浩) 研究協力者：関口進一郎

抗インフルエンザ薬のオセルタミビル、解熱・鎮痛薬のアセトアミノフェンの2剤をプライオリティ・リストに従ってノミネーションした。オセルタミビルについては、1歳未満の乳児に対する適応の拡大を、アセトアミノフェンについては、用量・用法の適正化を望んでいる。

#### II-17 日本東洋医学会 (分担研究者：宮川三平)

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結果、経口投与と同様の体内動態を示すことを確認した。その際マーカーとして用いた沢瀉由来の alisol とと思われる成分の血中濃度は効果とほぼ平行して上昇していた。さらに、五苓散の5つの構成生薬の各成分を家兔に静注しどの成分が尿量増加作用をもたらすかを検討した。結果として、沢瀉および茯苓、桂皮で尿量増加が認められた。中でも、沢瀉に強い尿量増加作用があることが認められた。

#### II-18 日本小児運動スポーツ研究会 (分担研究者：村田光範)

スポーツ活動を行なっている小児が摂取するサプリメントやドーピング、食生活との関連性を検討するために、スポーツ少年団に所属する指導者・保護者を対象としたアンケート調査を実施した。その結果、サプリメント摂取の定着化が示唆され、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となった。

#### II-19 日本小児救急学会 (分担研究者：阪井裕一)

小児の心肺蘇生の国際標準ガイドラインが2005年11月に改訂され、そのなかで薬物に関しては致死的不整脈に対するアミオダロンの重要性が取り上げられている。しかし、日本ではアミオダロンの注射薬は小児では未だ適応外医薬品である。この例に象徴されるように、日本の小児患者への薬物療法は、心肺蘇生といった生命にかかわる危急的な局面においてさえ国際標準の治療ができない状況にある。

#### II-20 日本小児歯科学会（研究協力者：高木裕三）

日常の小児歯科臨床では無痛治療を原則とするで、小児歯科臨床では歯科用局所麻酔剤が汎用されている。我が国で市販されているものは何れも小児への適応となっていない。そこで、全国の大学病院小児歯科および個人小児歯科診療所（計31施設）で行なわれた歯科用局所麻酔注射による無痛治療（計4,145例）の臨床的評価を行なった。その結果、歯科治療での投与量は平均1ml前後であった。また、副作用を疑わせる症状を訴えたのは4,145例中9例で、いずれも重篤

なものではなかった。

#### E. 考案

小児薬物療法根拠情報収集事業と未承認薬使用問題検討会議を目指して、検討候補薬のプライオリティ・リストを検討のための資料作成を最重要課題として取り組んできた。幸い、一定の成果を上げることができた。それ以外の薬物についても各学会独自で、また製薬会社と共同で、適応外使用問題、未承認薬問題に取り組む姿勢が見られたことは、大変喜ばしいことである。昨年度の報告書で問題にした、小児用医薬品の薬価算定の問題は、その後解決に向けての動きがあるとのことで、われわれ小児科医はその結果を待ち望んでいる。