

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 - 一般-001)

平成18年度 研究報告書

平成19年4月

主任研究者：松田 一郎

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

平成 18 年度研究報告書

研究課題

「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 - 一般 -001)

主任研究者 松田一郎 (北海道医療大学 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 31

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 51

新生児臨床試験のインフラ形成－ NICU における適正で安全な薬物治療をめざして
－ NICU、薬剤部と薬学部の連携 －

藤村 正哲 53

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 63

Remicade(抗 TNF α 製剤) の off-label 使用状況

－ IVIG 不応例・難治例の川崎病への抗サイトカイン療法－

佐地 勉 79

小児用医薬品の開発状況と審査期間の調査

岩崎 利信・寫村 俊朗 85

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	153
2. 日本小児循環器学会 厚生労働省「小児薬物療法根拠情報収集事業」並びに「未承認薬使用問題検討会議」 への該当医薬品の選定と報告書作成 - 酢酸フレカイニドの選択と報告書作成	中川 雅生、他	169
3. 日本小児神経学会 小児神経疾患治療薬剤の適応外使用医薬品の適応拡大 および未承認医薬品の治療実施推進のための研究	伊藤 正利、他	173
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	牧本 敦、他	227
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	231
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現状	大浦 敏博、他	237
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	245
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・用量の確立に関する研究	田中 敏章、他	255
9. 日本小児感染症学会 小児感染症分野における適応外薬品における用法・用量の確立に関する研究	佐藤 吉壮、他	259
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	271
11. 日本小児栄養消化器肝臓学会 小児消化器疾患を対象とした適応外薬品における調査研究	河島 尚志、他	275
12. 日本小児心身医学会・日本小児神経学会・日本小児精神神経学会 3 学会合同 向精神薬の小児への処方実態に関する研究報告	石崎 優子、他	279

13. 日本小児遺伝学会		
ダウン症候群患者における日常生活能力改善のための塩酸ドネペジル投与に関する研究	永井 敏郎、他	303
14. 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 3 学会合同		
小児の注意欠陥 / 多動性障害に対するメチルフェニデートの適正使用についての取り組み	宮島 祐、他	311
15. 日本外来小児科学会		
アセトアミノフェンの小児科領域における解熱及び鎮痛	関口 進一郎、他	331
16. 日本小児東洋医学会		
五苓散座薬に関する基礎的研究	宮川 三平、他	355
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	357
18. 日本小児救急医学会		
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 - 小児心肺蘇生時に用いられる薬剤について	阪井 裕一、他	361
19. 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	365
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、他	399
21. 日本小児麻酔学会		
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	巖 康秀、他	401
小児薬物療法根拠情報収集事業用プライオリティリスト改正一覧		403
研究成果の刊行に関する一覧表		415
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	421
研究構成員名簿		423
謝辞		427

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 学長

研究要旨

これまで小児薬物療法、特に適応外使用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(薬事委員会を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てきた。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応外使用医薬品、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、④病院内で剤形を小児用に変形して使用した場合、などである。これらの薬品について使用実態を調査し、プライオリティ・リストに従ってリストアップし、さらに有用性、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。

昨年度からの「小児薬物療法根拠情報収集事業」及び「未承認薬使用問題検討会議」に加えて、本年度から「小児薬物療法検討会議」(厚生労働省)が組織され、日本小児科学会薬事委員もメンバーに加わり、臨床的ニーズの高い適応外使用医薬品及び未承認医薬品の早期承認へ向けての取り組みが開始された。今後、一定の成果が挙げられるものと期待しているが、同時に、根本的な小児治験推進策の策定と審査体制を目指した強化策がとられなければ、欧米と比べてかなり立ち遅れが目立つ現状を改善するのは容易ではないだろう。

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(分担研究者 中村 秀文)

平成16年度に作成したカテゴリー分け案に従って、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各分科会に行って頂いた。それらを基にして、平成17年度から開始された小児薬物療法根拠情報収集事業、及び平成17年1月から継続している未承認薬使用問題検討会議を活用して、適応外使用の解決を試みた。未承認薬使用問題検討会議を経て、ラロニダーゼについては承認、ジアゾキサイドについては治験実施中、ネララビンは承認審査中/安全性確認試験実施中、アルグルコシダーゼアルファについては承認審査中である。また、アセトアミノフェンについては、小児薬物療法根拠情報収集事業での作業を経て、適切な添付文書記載に向けての承認が決定された。今後も小児薬物療法根拠情報収集事業活動は継続して行われていくが、試薬や剤形変更医薬品の問題、オーファンドラッグ開発の困難性、小児臨床試験インフラの脆弱さ、欧米型の製薬企業へのインセンティブや要請権の欠落など、本格的な適応外使用解決に向けて、まだ解決すべき問題点が山積している。治験のための中核拠点病院構想、日本小児科学会薬事委員会活動や、International Alliance for Better Medicines for Childrenの活動等を通して、世界と連携して、我が国の適応外使用の根本的な解決に向けての取り組みをさらに進める必要がある。

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(分担研究者 遠藤文夫)

平成18年度は分科会毎に未承認薬を使用した医療の実情調査、及びそれへの取り組みについて再調査を行い、さらに未承認薬の使用に関する実態を継続的に把握するための登録制度、長期フォローアップ、モニタリングなどの制度や体制について調査した。海外ですでに承認を受けているが、日本で治験等が進まないために未承認の状態にある薬剤が数多くあることが再確認された。(一部薬品は本事業により承認されつつある)実験試薬あるいは病院内で調製した薬剤の使用が少なからずあることが再確認された。多くの分科会では、未承認薬の使用に関する取り組み、さらに実際の使用状況に関する調査が行われている。しかし、未承認薬の使用に関する実態を継続的に把握するための登録制度、長期フォローアップ、モニタリングなどの制度、体制に関しては、ほとんどの分科会でその必要性は認めているものの未整備の状態であることが明らかとなった。

NICUにおける適正で安全な薬物治療をめざして—NICU、薬剤部と薬学部の連携—（分担研究者 藤村 正哲）

すでに新生児・未熟児に承認された医薬品であるテオフィリン、塩酸バンコマイシン、フェノバルビタールについて、血中濃度モニタリング（以下、TDM）を行ったところ、血中濃度は大きくばらつくことが判明した。当院薬剤部、熊本大学薬学部と共同で、テオフィリンの母集団薬物動態解析により病棟で簡単、迅速に使用できる投与設計プログラムを作成した。ネオフィリンでは粉末剤より内服液が有用であることを明らかにした。また、テオフィリン療法においては、その活性代謝産物であるカフェインの影響も加味して考える必要性が示唆された。塩酸バンコマイシンは、広く使われている出生体重と生後日数を考慮した投与方法よりも、血中クレアチニンに基づく投与方法のほうがより安全であることを示した。フェノバルビタールでは、推奨されている20mg/kgの初回投与を、坐剤として使用した場合、その予測血中濃度は25%しか有効域に入らなかった。初回投与量を30mg/kgにすると91%が有効域に入ることがシミュレーションされた。NICUにおいて適正で安全な薬物治療を行うには、TDMが日常的なものになるよう、NICUと薬剤部、検査部など、さらには薬学部と連携を築いていくことが望まれる。

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）

小児の適応外使用の実態について、欧州関連の総説を検索し、国際的にこの問題を考える上で参考になる資料を検索した。英国のConroy Sは、「欧州の小児における未承認薬とオフラベル薬の使用状況」で、欧州および豪州での未承認薬とオフラベル薬の使用状況を報告し、同時にその問題点として、これらの薬剤を使用された場合の副作用件数の増加を確認し、これらの解決の重要性や医師間の使用に関する情報伝達の重要性を報告している。新生児適応外使用医薬品については、ビタミンK2シロップについての諸外国と本邦の添付文書の記載を検討し、予防薬使用の添付文書への記載の必要性を提示した。

Remicade（抗TNF α 製剤）のOff-label使用状況—IVIG 不応例・難治例川崎病への抗サイトカイン療法—（分担研究者 佐地 勉）

川崎病（KD）の難治例においては、Weiss JE et al（J Rheumatol.:2004.31.808-10）が最初のRemicade使用例を報告し、その後、2005年Jane Burnsらにより（Burns JC, et al: Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. J Pediatr,2005;146:662-7）、静注様免疫グロブリン（IVIG）・メチルプレドニゾロン（IMP）不応のKD17例へのInfliximab（Remicad）のPilot Studyの成績が報告された。その結果、有効性・安全性いずれも短期的には満足できる結果を得ている。しかし長期予後を観察する必要がある。さらにINFを始めとして、その他の抗サイトカイン製剤については、注射による初期反応、重症感染症の併発、結核の再燃、悪性腫瘍の発生などの問題への配慮が必要であり、また一方で、初期治療薬適応症例の層別化の考慮も必要である。

小児用医薬品の開発状況と審査期間の調査（分担研究者 岩崎 利信・寫村 俊朗）

2001年から2006年までに承認された小児用医薬品の開発状況および審査期間を調査した。

小児の効能あるいは用法用量の承認を取得した医薬品は50品目であった。そのうち、小児治験を実施したものは、31品目であった。他は適応外通知（104通知）、テロ対策としての緊急承認、海外データや市販後調査成績に基づく申請であった。

治験を実施した31品目のうち17品目（54.8%）は、1本の小児治験を実施しての申請であった。また、小児治験の総数は56試験（31品目）で、非盲検非対照試験が約7割（69.6%;39/56）を占めていた。二重盲検試験は26.8%（15/56）であり、そのうちプラセボ対照試験は2試験であった。薬物動態を測定したのは16品目であり、1品目を除きPH3試験の中で採血可能な小児患者を対象に測定されていた。

実施可能性や倫理性への配慮から、今回の調査結果により示唆された「1本のオープン試験での申請」という開発形態については現状では認めざるを得ない。しかしながら、適切な薬物治療を施すには、医薬品の有効性と安全性をより科学的に評価することが不可欠であるため、試験デザイン、試験に必要な被験者数、申請に必要な試験の本数など小児用医薬品の評価に係わる指針の作成が必要であると考えられる。

審査期間については、全品目としては17ヶ月、オーファン指定や優先審査制度が適用されたもの

は13.5ヶ月、通常審査品目では19ヶ月という結果であった（いずれも中間値）。通常審査品目については、3ヶ月から102ヶ月と広く分布していた。審査に2年以上を要したものは、12品目であった。これらの審査期間が長いことは、医療現場にとっても新しい薬物治療へのアクセスが遅延することを意味し、企業から見ればインセンティブという面で小児治験推進の大きな障害として捉えることができる。

「小児用医薬品開発のための薬効評価に関する指針」の策定および迅速な審査制度の適用が、小児用医薬品の開発を積極的に推し進めるための効果的な方策として考えられる。

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「小児薬物療法根拠情報収集事業」で、小児薬物療法検討会議へ検討項目として「新生児単純ヘルペス感染症に対するアシクロビル静注療法」が取り上げられたのを機に、小児薬物療法報告書書式修正（案）に従って、報告書を作成した。また、報告書作成過程で、出版バイアスのある国内文献調査では、この疾患の予後および治療でのアシクロビルの用量・用法が不明であることが判明したので、「新生児希有疾患サーベイランス事業」に応募し、前方視的研究を行うこととした。

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ベラパミル、高血圧に対するベシル酸アムロジピンなどの医薬品から、厚生労働省の「小児薬物療法根拠情報収集事業」の最初の検討医薬品として酢酸フレカイニドを選択し、得られる文献的エビデンスのみで、国内で小児に予定される用法・用量での安全性が示されるかどうかを検討した。しかし、米国の添付文書に記載されている用法・用量（体表面積あたりで表示）と、文献中に示されている国内での一般的な用法・用量（体重あたりで表示された「小児不整脈治療のガイドライン」の記載に則っている）とは差があり、国内での用法・用量の記載にしたがって使用した場合の安全性について確認するため、その使用実態調査を実施する必要があると判断された。そこで、平成18年12月12日に開催された第3回小児薬物療法検討会議でこの旨を報告し、その場で検討した結果、使用実態調査を実施することは妥当であるとの承認が得られ、それに向けた準備を開始した。小児循環器疾患の治療に用いられる薬剤で、現在未承認薬使用問題検討会議の対象となるものはなかった。

日本小児神経学会（分担研究者 伊藤 正利）

小児神経疾患治療薬剤の適応外使用医薬品の適応拡大、及び欧米諸国で承認されているが国内では未承認の医薬品の治験実施推進を目的として、関係医薬品についての諸外国での承認状況、有効性、及び安全性について情報を収集し、また、国内での使用実態について調査し、厚生労働省への要望や「小児薬物療法検討会議」および「未承認薬検討会議」で検討するための資料を作成した。A型ボツリヌス毒素をプライオリティ・リストの第1位に上げ、脳性麻痺の下肢痙縮（2歳以上）への適応拡大を目指し、欧米での承認状況、有効性・安全性に対するエビデンス、用法・用量、国内での使用実態などをまとめて報告書を記載し、ガイドライン（案）を作成した。フェノバルビタール製剤の使用実態、静注用製剤への要望などを明らかにする目的で、日本小児神経学会および日本てんかん学会評議員を対象としてアンケート調査を行った。エダラボンについては小児脳梗塞における全国的な使用実態調査を行い、目下、解析中である。三菱ウェルファーマとの共同で治験を計画している。未承認薬のオクスカルバマゼピンについてはノーベルファーマが小児と成人のてんかんに対して同時に治験を行うことになった。フォスフェニトインは「未承認薬検討会議」での討議を経て、現在厚生労働省が製薬会社に治験を指導中である。今後も、小児神経疾患治療薬剤の承認のために、継続した情報収集、エビデンスの構築、関係機関への働きかけが必要である。

日本小児血液学会・日本小児がん学会（分担研究者 牧本 敦）

小児血液腫瘍疾患の治療薬剤の適応拡大に向けて、以下の4方向から研究を進めた。(1) エビデンス収集による適応拡大、(2) 臨床試験による有効性・安全性データの蓄積、(3) 日本医師会治験推進研究事業による医師主導治験の推進、(4) 企業主導治験による小児医薬品開発への働きかけ。(1)

に関しては、抗がん剤併用療法検討委員会で、平成17年9月までに行われた抗悪性腫瘍剤6薬剤の小児腫瘍への効能追加の後、残存した問題点を抽出してリストアップし、小児薬物療法検討会議等による解決を目指す。(2)(3)に関しては、関連する研究班の活動として行われているが、特に固形がん領域での患者リクルートが予定より遅延するなど、臨床試験実施上の問題点が多く、学会が支援しうる業務において積極的に協力する。(4)に関しては、未承認薬使用問題検討会議の結果も受けながら、治験の実現と成功に向け、企業との積極的交渉を進めている。

日本小児アレルギー学会 (分担研究者 河野 陽一)

小児アレルギー診療に必要な薬剤の適応獲得を目指して、昨年度行ったアンケートを基に、適応拡大または対象年齢拡大のための添付文書改訂を実現することが可能な医薬品を選定した。それについて、日本小児アレルギー学会薬事委員会委員(本研究班研究協力者)は、それぞれの該当製薬企業へ直接交渉を行い、方向性を打診した。その結果をふまえて、プライオリティ・リストを作成した。クロモグリク酸ナトリウムについては臨床試験に向けて実際に活動が開始され、プラナルカストについては使用実態調査が計画された。

日本先天代謝異常学会 (分担研究者 大浦 敏博)

昨年度、日本先天代謝異常学会では先天代謝異常症領域で必要な薬剤について、I.小児薬物療法根拠情報収集事業プライオリティ・リスト、II.未承認薬使用問題検討会議候補薬プライオリティ・リスト、III.試薬の転用もしくは施設で化学合成している医薬品、の3群に分けて検討した。I、III群の薬剤に関しては残念ながら進展は見られなかった。II群の薬剤では、平成18年度に新たにニチシノン(高チロジン血症I型治療薬)、アルグルコシダーゼアルファ(ポンベ病治療薬)、イデュルスルファーゼ(ムコ多糖症II型治療薬)の3剤が未承認薬使用問題検討会議で審査された。またムコ多糖症I型の酵素補充療法製剤ラロニダーゼが平成18年10月に承認されたことは特筆すべきことである。今後、国内で開発を担当する企業が名乗り出ない未承認薬に対して、新たな方策が求められている。

日本小児腎臓病学会 (分担研究者 本田 雅敬)

昨年までに検討した小児腎臓病学会医薬品92品目について、米国での承認状況をみる目的で、今年度はPDRの収載状況を検討した。15医薬品について日本の添付文書にない小児薬用量的設定が認められた。厚生労働省の「小児薬物療法根拠情報収集事業への6医薬品についての現時点での臨床試験などの検討状況を検討した。未承認薬について昨年の2医薬品について資料提出したが、今年度さらに検討を加えた。

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にたいするジアゾキサイドは、シュERING プラウ社が18年度に治験を開始した。また、「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。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を行い、解析終了後小児薬物療法委員会での検討の予定である。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。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ことは世界的に認められてきた。

日本小児感染症学会 (分担研究者 佐藤 吉壮)

厚生労働省「小児薬物療法根拠情報収集事業」にもとづき、2006年度に日本小児感染症学会薬事委員会として、プライオリティ・リストの更新に向けて評議員を対象にアンケート調査を行った。この成績を基に薬事委員会において検討を加え、プライオリティ・リストの更新を行い、厚生労働省医薬食品局審査管理課に提出した。

日本小児呼吸器疾患学会 (分担研究者 井上 壽茂)

日本小児呼吸器疾患学会薬事委員会、ならびに将来構想委員会での検討を通じ、本学会として、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、及び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について継続的に取り組むことにした。また小児呼吸器感染症診療ガイドラインで推奨され

ているが、適応外使用となっている抗菌薬についても検討することにした。ヒドロキシクロロキンについては臨床効果、副作用などについて、昨年に引き続き二次アンケート調査を実施し、他の治療薬と比較検討を行った。小児呼吸器感染症診療ガイドラインの中でアンピシリンナトリウム、アンピシリンナトリウム・クロキサシリンナトリウムの静注が推奨されているが、小児においては筋注の適応しかないために、使用実態に即した添付文書の内容変更に向けて調査を開始した。また、酒石酸キタマイシン注射薬の供給停止に対応するためジスロマック注射薬の開発の可能性を検討したが、現状では困難との結論に達した。

日本小児栄養消化器肝臓学会（分担研究者 河島 尚志）

適応薬剤の拡大を目標に、汎用性が高く、エビデンスの確かな論文を中心に検討した。潰瘍性大腸炎、クローン病でのメサラジンの小児適応に関して使用成績調査を行った。その結果、135例の小児使用例が集積され、有効性、安全性が確認され、小児適応に関して薬品会社より申請が提出されている。また、その他に、潰瘍性大腸炎、クローン病のガイドライン作成、ピロリ菌除菌のガイドライン、胃食道逆流のガイドラインの作成について関連会社と交渉を行った。さらに学会・研究会に慢性肝炎の治療法ガイドラインの作成を目的として、ワーキンググループの立ち上げを依頼した。現状においてこの分野における小児適応に関して積極的企業は皆無に近く、何らかのインセンティブが必要である。

日本小児心身医学会（分担研究者 石崎 優子）

15歳未満の小児患者に対する向精神薬使用の実態を明らかにするために、日本外来小児科学会ならびに日本小児精神神経学会に所属する医師を対象として、2006年11月に処方実態調査を行った（対象者数2,535名、返却率17.2%）。その結果、小児精神・心身領域の専門医と非専門医とでは、患者数と向精神薬の使用頻度に大きな差が認められた。プライオリティ・リスト掲載1位のメチルフェニデート、リスペリドンならびにリスト外のフルボキサミン（製薬企業による治験進行中のため）については、専門医による1か月の平均処方患者数が10人を超えており、これらの薬剤を必要としている患者数の多さ、すなわちニーズの高さを考慮すると、慎重にはあるが、小児への適応拡大をすすめることが望まれる。

日本小児遺伝学会（分担研究者 永井 敏郎）

ダウン症候群（DS）患者に対し本薬剤が言語面を中心に効果を認めたとの報告が散見されている。長崎大学倫理委員会承認後、20名のDS患者に日常生活能力改善を目的として塩酸ドネペジルを投与した。患者家族の印象としては、程度の差はあるがほぼ全員に何らかの効果を認めた。初期の効果としては、朝の目覚めが良くなるなどの日常生活パターンの確立、積極性や言葉の明瞭性や数の増加など言語面の改善が認められた。知的障害の重症例でも軽症例に関わりなく、治療効果を認めた。更には、急激に退行症状を呈したDS患者でも有効であった。現在、最もよい評価法を検討中である。副作用については下痢などの腹部症状など、様々みられたが重篤なものはない。血中濃度を測定したところ、健常日本人と比し明らかに高く、また効果や副作用の発現ともよく相関することも判明した。DS家族へのアンケート調査では、このような薬剤について概ね好意的な意見が多かった。DS患者の日常生活能力向上に有用であると思われる。

日本小児精神神経学会（分担研究者 宮島 祐）

小児精神領域関連3医学会（3.日本小児神経学会、12.日本小児心身医学会、14.日本小児精神神経学会）合同研究における小児適応要望薬剤リストではメチルフェニデートは常に第一位であるが、その一方で医学的のみならず社会的にも様々な問題を抱えていることが明白となっている。そのため3医学会合同で「小児の注意欠陥/多動性障害に対するメチルフェニデートの適正使用」を重要課題として掲げ、平成15年度から3年計画で厚生労働科学研究費補助金：小児疾患臨床研究事業「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」を行ない、メチルフェニデートについて二重盲検法を用いた多施設共同臨床研究の実施、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の原案を作成した。また小児薬物療法検討会議において、3医学会合同（主幹：日本小児神経学会）でメチルフェニデートについての要望書を作成し、12月に原案（修正版）を提出した。

日本外来小児科学会 (分担研究者 関口 進一郎)

アセトアミノフェンの小児科領域における解熱と鎮痛に関する根拠情報を探る目的で、海外における承認・使用状況、国内外の文献情報、教科書の記載状況に関する情報を収集した。それらをもとに、アセトアミノフェンの有効性、安全性、用法・用量の妥当性を評価した。その結果、アセトアミノフェンの効能・効果は「小児科領域における解熱及び鎮痛」とし、用法・用量は「通常、乳児、幼児、小児に対しては、アセトアミノフェンとして、体重1kgあたり1回10mg～15mgを使用する。使用間隔は4～6時間以上とし、1日総量を60mg/kgを限度とする。ただし成人の上限を超えない」とすることが適切であろうと判断した。小児に処方される可能性のあるアセトアミノフェン製剤の全ての剤形について、その添付文書情報が整備されることが望まれる。未熟児・新生児に対する鎮痛を目的とした使用については、海外の教科書や文献には記載があるものの、現時点で国内では使用実態が少ないと考えられた。

日本小児東洋医学会 (分担研究者 宮川 三平)

五苓散座薬は、小児の嘔吐に対する治療薬として期待されている。すなわち従来のドンペリドン(ナウゼリン®)座薬に比して同等以上の臨床効果が期待され、かつ副作用の少ないのが特徴である。また点滴などの治療を少なくできる可能性があり、医療経済的にも有用であると考えられている。今回は、五苓散座薬の有効成分に関する基礎的検討を行った。方法として、吉川らの方法に従いメタノール抽出した沢瀉成分残渣について、水で煎じ、凍結乾燥した分画を水分負荷雄性日本白色種ウサギに投与した。結果として投与後50分の時点で尿排泄速度に明瞭な変化が観察された。さらに、尿排泄速度に変化が確認された残渣について、投与量を変え、投与したところ、用量依存的に尿排泄速度が増加した。以上より五苓散座薬の有効成分は、沢瀉成分の内、水溶性の分画であることが明らかとなった。

日本小児運動スポーツ学会 (分担研究者 村田 光範)

我が国のアマチュアスポーツではドーピングという考えがあまりなかったが、2003年の静岡国民体育大会からドーピング検査が導入され、今後は青少年の関わるスポーツについても、ドーピング検査が通常化することが予想される。そこで、昨年度までに三度にわたり実施した全国のスポーツ少年団を対象としたサプリメントやドーピングに関する意識調査結果を踏まえ、ドーピング対策を多角的に考察した。その結果、指導者をはじめ、子どもを診療する医師も、ドーピングに関する知識を十分にもって対応する必要があることが考えられた。

日本小児救急医学会 (分担研究者 阪井 裕一)

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—小児心肺蘇生時に用いられる薬剤について調査した。国際的な2005年ガイドラインに準拠した小児の心肺蘇生を実施するにあたって、わが国で未だ公的に使用できない薬剤について再検討した。その結果、アミオダロンは未だ導入されていない事が再確認された。また、血圧上昇作用のあるバゾプレシンがカテコラミン不応性ショックなどにも効果が認められるという報告が多いにもかかわらず、未だその適応症の中に低血圧性ショックが含まれていない。今後の検討課題と考える。

日本小児リウマチ学会 (分担研究者 横田 俊平)

小児薬物検討会議に議案として、優先順位の高かったメトトレキサートおよびシクロホスファミド静脈薬を提出した(現在最終報告書案を作成中)。また、厚生労働省小児薬物療法根拠情報収集事業で新たに検討をお願いしたい3品目を、小児リウマチ性疾患全般におけるプライオリティ・リストに改めて提示した。

日本小児歯科学会 (分担研究者 高木 裕三)

小児の歯科治療では患者の協力状態によって疾患の予後が大きく影響されることから、日常の歯科治療では無痛治療が原則になっている。このような背景があって、小児歯科臨床では歯科用局所麻酔剤が汎用されている。しかし、我が国で供給されているものは何れも小児での安全性が確立されておらず、全て適応外使用となっている。

本研究では、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 4,251 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 4,251 例中 9 例で、いずれも重篤なものではなかった。

日本小児麻酔学会（分担研究者 巖 康秀）

麻酔科領域で現在使用されている薬品または今後、使用されると予想される薬品の有効性、安全性について検討することを目的とした。本年度は麻酔科領域において、わが国で小児に関する用法・用量が確立していない薬品名のリストを薬品欧米の状況から作成した。現在用法・用量の確定が必要と考えられる薬品名はフェンタニル、レミフェンタニル、一酸化窒素、ミダゾラム、オンダンセトロン、フェンタニル貼付薬、オキシコドン、ガバペンチンなどである。

分担研究者

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 総長

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

畠村 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 助教授・
治験管理センター長

伊藤 正利 滋賀県立小児保健医療センター
病院長

牧本 敦 国立がんセンター中央病院
小児科医長

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 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

佐藤 吉壮 富士重工業健康保険組合総合太田
病院 副院長

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
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

関口進一郎 慶應義塾大学医学部小児科 助手

宮川 三平 聖徳大学人文学部児童学科
教授

村田 光範 和洋女子大学家政学部
客員研究員

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

高木 裕三 東京医科歯科大学大学院医歯
学総合研究科小児歯科学分野
教授

巖 康秀 杏林大学医学部麻酔科学 教授

A. 研究目的

日本小児科学会理事会及び薬事委員会*、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(薬事委員会を未設置の分科会では薬事担当者)の協力を得て、小児薬物療法での問題解決を目指して調査研究を実施してきた。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応外使用医薬品、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④病院内で剤形を小児用に変形して使用した場合、などである。これらの薬品について使用実態を調査し、プライオリティ・リストに従ってリストアップし、さらに上位にリストアップされた医薬品によっては有用性、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。小児科学会薬事委員会は行動目標:アクションプランを立ててこの研究を支えてきた。

(* 添付1を参照)

B. 研究方法

I. 分担研究者の研究方法

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方法の検討

(分担研究者：中村秀文 他)

平成 16 年度に定めたカテゴリー分類、及びプライオリティ順位作成のための基準を再検討し**、各研究分担者の調査研究のためのフォーマットを作成し、研究の円滑化を図った。

(** 添付 2、3 参照)

I-2 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

(分担研究者：遠藤文夫 他)

分科会毎に未承認薬を使用した医療の実情調査、取り組みの再調査を行い、さらに未承認薬の使用に関する実態を継続的に把握するための登録制度、長期フォローアップ、モニタリングなどの制度、体制について調査した。

I-3 新生児臨床試験のインフラ形成—NICUにおける適正で安全な薬物治療をめざして— NICU、薬剤部と薬学部の連携

(分担研究者：藤村正哲 他)

新生児で汎用されるテオフィリン、塩酸バンコマイシン、フェノバルビタールを取り上げ、研究主旨に沿って、血中濃度モニタリングを熊本大学薬学部と共同で行い、適正で安全な薬物治療を求めて行った。

I-4 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 他)

2006 年に出版された Pediatric Clinical Pharmacology で紹介された英国での適応外使用の問題を取り上げた。本邦の 2007 年日本医薬品集における予防薬の適応の記載法を検討し、ビタミン K2 の本邦での記載と諸外国の記載との比較を行った。第 51 回日本未熟児新生児学会学術集会で発表された未熟児新生児における適応外使用医薬品の演題を抽出し、クリニカルケースの形に整理した。さらに Conroy S が記載している分類に従って適応外使用医薬品を分類

した。

I-5 Remicade (抗 TNF α 製剤) の Off-label 使用状況— IVIG 不応例・難治例の川崎病への抗サイトカイン療法

(分担研究者：佐地勉 他)

静注様免疫グロブリン (IVIG) ・メチルプレドニゾン (IMP) 不応の川崎病患者への Remicad を投与して好成績を得たアメリカでのパイロット研究報告を参考に、本邦における IVIG ・IMP 不応の川崎病患者へ Remicad を投与し、その効果、安全性を検討した。

I-6 小児用医薬品の開発状況と審査期間の調査

(分担研究者：岩崎利信・冨村俊朗 他)

2001 年から 2006 年の 6 年間に承認された小児用医薬品 (小児を対象とした治験成績、あるいは文献等に基づき小児の効能あるいは用法用量が承認された医薬品) について、医薬品医療機器情報ホームページの承認情報から医薬品名を抽出し (http://www.info.pmda.go.jp/info/syounin_index.html) 効能効果・用法用量・申請日 / 承認日 (審査期間) ・申請形態などについて調査した。

II. 小児科学会分科会での研究方法

各分科会の薬事委員会、または薬事担当者は、カテゴリー分類に従い、適応外医薬品、未承認薬等 (別表 1-2 を参照) について調査した。さらに、それぞれの分科会で必要な医薬品については、医師主導型の治験なども取り入れ積極的にアクションプランに沿った研究を行なった。

C. 研究結果と D. 考察

I. 分担研究者の研究結果と考察

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方法の検討

(分担研究者：中村秀文 他)

小児薬物療法根拠情報収集事業については、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、メトトレキサート、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、各分科会の担当者によって検討されている。アセトアミノフェンについては、平成19年2月薬事・食品衛生審議会の医薬品第一部会の事前評価により、予定効能は「小児科領域における解熱および鎮痛」、予定用法・用量は、「体重1キログラムあたり10-15mgを4-6時間おき投与、一日総量として60mg/kgを限度とする、ただし成人の用量を超えない」とする方向性について了承された。未承認薬使用問題検討会議では既に、ラロニダージェ、ジアゾキサイド、ガルスルファーゼ、オクスカルバゼピン、フェニル酪酸ナトリウム、ネララビン、クラファラビン、ペグアスパラガーゼ、ニチシノン、アルグルコシダージェアルファ、フォスフェニトイン、イデュルスルファーゼ等について、承認申請を行い、安全性確認試験を実施する、もしくは治験実施を早期に行う等、製薬企業へ働きかけることが申し合わされた。今年度は、ラロニダージェが平成18年10月に厚生労働省により承認され、ジアゾキサイドについては治験実施中で平成19年3月に承認申請、ネララビンは承認審査中/安全性確認試験実施中、アルグルコシダージェアルファについては承認審査中である。平成18年12月7日に開催された厚生労働省による第2回有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会における公開のヒアリングにおいては、日本小児科学会薬事委員会から意見書を提出した(添付4参照)。

I-2 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

(分担研究者: 遠藤文夫 他)

23の分科会に対してアンケートを行い15分科会から回答があった。1) 海外ですでに承認を受けているが、日本で治験等が進まないために未承認の状態にある薬剤、2) 実験試薬あるいは病院内で調製した薬剤、3) 未承認薬の使用に

関する貴学会の取り組み 4) 未承認薬の使用に関する実態を継続的に把握するための登録制度、長期フォローアップ、モニタリングなどの制度、体制、について調査した。試薬及び院内製剤の現状調査と、超希少難病治療薬の問題点と課題を検討した海外ですでに承認を受けているが、日本で治験等が進まないために未承認の状態にある薬剤が数多くあることが再確認された。試薬あるいは病院内で調製した薬剤の使用が少なからずあることが再確認された。多くの分科会では未承認薬の使用に関する取り組み、使用状況に関する調査が行われているが、未承認薬の使用に関する実態を継続的に把握するための登録制度、長期フォローアップ、モニタリングなどの制度、体制に関してはほとんどの分科会で未整備であることが明らかとなった。超希少難病における未承認薬使用に関しても登録体制が有用であると思われる、今後の検討課題である。

I-3 新生児臨床試験のインフラ形成—NICUにおける適正で安全な薬物治療をめざして— NICU、薬剤部と薬学部の連携

(分担研究者: 藤村正哲 他)

1) テオフィリン

①テオフィリンの母集団薬物動態解析

未熟児無呼吸発作にテオフィリンを投与されTDMを施行した低出生体重児128例の205採血ポイントを用いて母集団薬物動態解析を行った。クリアランス(CL)のパラメータとして、投薬時体重と受胎後週数および酸素投与の有無が選ばれた。経口投与時のバイオアベイラビリティは0.66であった。

②ネオフィリン内服液の有用性

ネオフィリン注射剤を注射用水で1ml=2mgに希釈したネオフィリン内服液を用いた。内服液に変更後の母集団解析から調整したネオフィリン内服液では吸収率(F)=0.86であった。

③テオフィリン療法におけるその活性代謝産物カフェインの影響

テオフィリンは、通常は脱メチル化により活性

を失うが、新生児のみ7位がメチル化され活性を有するカフェインへと代謝される。TDM解析の結果、テオフィリンによる効果に活性代謝物カフェインの影響を加味して考える必要性が示唆された。

④病棟での投与設計の実際

以上の結果をふまえて、母集団薬物動態パラメータに基づいた個別化投与設計を行った。その結果、個別化投与設計によるテオフィリン治療が従来からの投与方法より有効であることが判明した。

2) 塩酸バンコマイシン

低出生体重児・新生児が重症感染症に罹患すると、しばしば呼吸循環不全、腎不全を合併する。このような患児に塩酸バンコマイシン（以下VCM）を使用すると、血中濃度に大きなばらつきがみられる。血中クレアチニンを基にしたVCM投与方法に変更し、TDMを行なった。低出生体重児・新生児における、有効で安全なVCMの投与方法を構築するには、症例数を増やして母集団解析を行なう必要がある。

3) フェノバルビタール

フェノバルビタール（以下PB）は新生児の抗痙攣剤の第一選択薬剤である。国内には静注用製剤がないため、筋注・皮下注製剤あるいは坐剤が使用されている。PBの母集団薬物動態解析の結果をもとに、PB坐剤の適切な初回投与量の設定を試み、さらにPB筋肉内投与とPB坐剤を投与した際の血中濃度、有効性を比較した。筋注群では73%、坐剤群では94%で他の抗痙攣剤投与を必要とした。予測血中PB濃度が有効域に達した割合は、筋注群が坐剤群よりも有意に高かった。今後さらに検討するが、現在行われている医師主導型治験を経て、確実に速やかな効果が期待できる静注用PB製剤の承認が待たれる。

NICUにおいてしばしば使用されるテオフィリン、塩酸バンコマイシン、フェノバルビタールのような薬剤でも、薬剤代謝機能が未熟で、生後に大きく変化していく新生児・未熟児では注意深い

投与が必要である。しばしば合併する呼吸・循環不全、腎不全、肝障害、感染症などは、薬物代謝にさらに大きな変化を招く。今回の研究の結果、これらの薬剤についての血中濃度測定は、新生児の血糖やビリルビン値と同様に重要なことであることを痛感した。重篤な新生児・未熟児の診療の現場でTDMが日常的なものになるよう、各NICUと薬剤部、検査部など、さらには薬学部との連携を築いていくことが望まれる。

I-4 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 他）

1) 適応外医薬品、未承認薬、病院内製剤などの実態を諸外国と比較する場合、各国での定義が異なるため、欧州や豪州での小児適応外使用医薬品との頻度差異を単純には比較できないが、全体像を掴むことができた。諸外国でも、最頻度の適応外医薬品として、日本と同様に、カフェインサイトレイト、ミタゾラム注射剤、アセトアミノフェン（パラセタモール）等が挙げられていた。また、小児外科で主に使用する鎮痛剤（モルヒネ、ジクロフェナク等）や小児皮膚科での外用薬も挙げられていた。特出すべき研究は適応外医薬品、未承認薬を使用した場合、その副作用の頻度が増加し、しかも重篤なものが多いとの報告であった。

2) 予防薬の添付文書記載についても諸外国と日本での記載に差異がみられた。今後、これらを参考にして、改善していく必要がある。

3) 日本未熟児新生児学会学術集会発表の適応外使用医薬品について

関係する352演題の内、適応外使用医薬品(32)、未承認薬の使用演題(7)が39あった。アンジオテンシン受容体阻害剤(ARB)は、妊婦に対する投与が禁忌であるにもかかわらず投与され、胎児の腎障害を発症した例が報告されていた。

ここに示したように、小児薬物療法に関する情報源として、各分科会での発表を注意深く俯瞰

することが大切であろう。今後、こうした資料を基にして、小児での適応外医薬品等の使用時にみられた副作用の解決を図る必要がある。

I-5 Remicade (抗 TNF α 製剤) の Off-label 使用状況—IVIG 不応例・難治例川崎病への抗サイトカイン療法

(分担研究者:佐地 勉 他)

全国の 166 施設から回答が寄せられ、その内 7 施設で 17 例に Remicad が使用されていた。調査対象期間は 2005.1 ~ 2006.7 である。男 :9 例、女 :8 例、年齢 :1 ヶ月 ~ 10 歳 6 ヶ月、投与病日 :7 日 ~ 29 日。全例に 5mg/kg が投与され、再投与は 1 例。冠動脈異常は使用前に 12 例みられ、使用後 7 例にみられた。回答のあった 5 例中 1 例が冠動脈病変に対して増悪したと報告された。有効 :12 例、無効 :3 例。副作用 :Infusion Reaction:1 例、発疹 :1 例、使用後 Tbc 検査 (QF-2BTG) 済み :9 例。最終評価としては、医師の判断として、有用性あり :15、有用性なし :0 例、治験の必要あり、あった。現在までに、結核・重症感染症、悪性腫瘍、自己免疫疾患、急性期川崎病に伴う心不全の増悪などは見られていない。しかし、免疫反応の減弱に伴う重篤な副作用として、感染症の発症と増悪、特に敗血症、肺炎、結核、真菌感染を含む日和見感染症などがあり、使用にはかなりの注意が必要である。急性期川崎病では、特に心不全の増悪、心機能の低下があり、この場合は IFN が使用できないこと、再投与は危険性が高いこと、冠動脈瘤発生の頻度、程度、予後に与える影響を注意深く観察し、使用の適応を判断する必要がある。

I-6 小児用医薬品の開発状況と審査期間の調査 (分担研究者:岩崎利信・冨村俊朗 他)

1) 2001 年から 2006 年までに承認された小児用医薬品数は 50 品目であった。

2) 申請形態 : 治験に基づく申請 :31 件、適応外通知に基づく申請 :12 件、テロ対策等緊急的措置による申請 :2 件、その他 (海外データ等の利用) :5 件。

3) 試験の件数 :

国内での治験を実施した 31 品目において申請のために実施した試験の数は以下のとおりである。治験を実施した 31 品目中、1 つの試験で申請したものは、17 品目 (54.8%, 17/31) であった。2 試験での申請品目を含めると約 80% (25/31) であった。

4) 臨床試験の種類

臨床試験 (治験) を実施した 31 品目 (56 試験) の試験の種類は :39 試験 (69.6%, 39/56) が非盲検非対照のオープンラベル試験であった。二重盲検 (DBT) 試験は 15 (26.8%) うちプラセボ対照 2 件であった。多くの場合、海外データを参考とすることで、用法用量の妥当性や有効性 / 安全性の評価がなされていた。

5) 薬物動態の把握

小児の薬物動態を測定したものは 31 品目中 16 品目 (51.6%) であった。独立した薬物動態試験を実施したものは 1 品目であり、他はオープンラベル試験の中で薬物動態を測定していた。

6) 審査期間

調査した 50 品目を対象に、申請から承認までに要した審査期間を調査した。中間値については、全医薬品を対象とした場合、17.0 ヶ月であった。最短の審査期間は 1 ヶ月、最長の審査期間は 102 ヶ月であったが、これは前者の場合、テロ対策としての緊急承認によるためであり、後者については、同時に申請していた成人領域の審査に時間を要したことによる。オーファン指定あるいは迅速・優先審査に指定された医薬品は医療上の必要性が高いため、その審査期間は、13.5 ヶ月と他の申請形態と比べ短期間での審査が行われていた。通常の審査品目については、19 ヶ月と若干多くの審査期間を要している。

今回の調査から、小児用医薬品の開発形態については、試験の本数は半数以上が 1 試験であり、その試験デザインも非盲検非対照試験であった。また本来、臨床用量を推定するため事前に実施すべき薬物動態試験も、半数近くがなされておらず、また動態測定を実施した場合も、オー

ブン試験 (Ph3) の中に組み込まれていた。治験の実施可能性や倫理性への配慮からやむを得ない状況であることは認識できるが、今後、さらに科学的に検証できる開発のあり方を検討する必要がある。例えば、試験デザインの考え方、試験に必要な被験者数、申請に必要な試験の本数など、ICH 小児ガイダンスをより具体化した小児用医薬品の評価に係わる指針の作成が一つの方策として挙げられよう。

II. 小児科学会分科会での研究結果と考案

各分科会の薬事委員会、または薬事担当者は、カテゴリー分類に従い、適応外医薬品、未承認薬等について調査した。

II-1 日本未熟児新生児学会(分担研究者:伊藤 進)

日本未熟児新生児学会の薬事委員会が2003年1月に全国95の新生児治療施設における現状を調査した結果、新生児単純ヘルペス感染症へのアシクロビル静注療法の適応の必要性が報告された。これを受けて、厚生労働省「小児薬物療法根拠情報収集事業」において、小児薬物療法検討会議へ検討項目として「新生児単純ヘルペス感染症に対するアシクロビル静注療法」を取り上げた。これまで、国内では、小児等への投与についての添付文書では、「必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与する。特に、新生児、低出生体重児に対する安全性は確立していないので、治療上の有益性が危険を上回ると判断される場合にのみ投与する」となっている。静注用アシクロビルについては、1998年までに米・英・独・仏で新生児単純ヘルペス感染症に対して承認されており、海外添付文書の情報検索では、米・英・独・仏のいずれの国でも、新生児への適応の記載が存在する。今回、これらの記載を検討し、さらにいくつかの信用ある外国文献の報告内容を解析し、同時に国内の文献にも当たった。しかし、国内の報告例ではこの疾患の予後および治療でのアシクロビルの用量・用法について結論をだすことができなかった。また新生児ヘルペス感染症の全身型については、米国では高投与量(60mg/kg/日)の検討が行わ

れているが、本邦での検索した範囲では、それに適合する論文を見出すことができなかった。そこで、日本未熟児新生児学会の「新生児希有疾患サーベイランス事業」に応募し、前方視的研究を行うことし、そのための資料を整えた。

II-2 日本小児循環器学会(分担研究者:中川 雅生)

検討すべき医薬品として、①頻脈性不整脈に対する酢酸フレカイニド、②高血圧に対するマレイン酸エナルプリル、③頻脈性不整脈に対する塩酸ベラパミル、④高血圧に対するベシル酸アムロジピンが提示されたが、厚生労働省の「小児薬物療法根拠情報収集事業」での最初の検討医薬品として、酢酸フレカイニドを選択した。本邦で実施された使用実態調査では、小児循環器専門医が在籍する医療機関の40%において本剤が使用されていることが示されている。しかし、用法・用量については、米国の添付文書では体表面積あたりの投与量が、国内では「小児不整脈治療のガイドライン」に基づき、体重あたりの投与量が記載されている。そこで、体重あたりの用量で小児に使用した場合の安全性についての使用実態調査が必要と考え、平成18年12月開催された第3回小児薬物療法検討会議での検討の結果、約60症例を対象とした使用実態調査を実施することになった。

酢酸フレカイニドについては、米国の添付文書では錠剤について小児での用量が明確に記載されている。本剤の乳児での使用実態調査を実施するうえで問題となったのは剤型問題であった。錠剤を粉碎し1か月間保存したときの光、温湿度に対する安定性は確認されているようであるが(データは未公開)、それを内服したときの薬物動態、PKに関する資料はない。Nelsonの教科書や米国の添付文書にも粉末化の具体的内容についての記載はない。錠剤の粉末化は小児の薬物療法において不可避の問題であり、行政を含めて解決しなければならない課題であろう。

II-3 日本小児神経学会(分担研究者:伊藤 正利)

① A型ボツリヌス毒素(BTA)

A型ボツリヌス毒素は、現在、本邦では眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、脳性麻痺の下

肢痙縮に伴う尖足の治療に適応認可されている。脳性麻痺の下肢痙縮に伴う尖足に対するBTA療法は、複数の無作為化二重盲験でその有効性が認められ、すでに海外65カ国以上で普及している。治療開始時期は、2歳以降の早期であることが望ましいので、脳性麻痺患者の下肢痙縮(2歳以上)に対する適応拡大のために、欧米4カ国(英国、独国、仏国、米国)での承認状況、有効性・安全性にたいするエビデンス、用法・用量、国内での使用実態をまとめて報告書を作成した。一方で、脳性麻痺の痙縮に対するA型ボツリヌス毒素療法ガイドライン(案)を作成した。また痙性脳性麻痺児における下肢痙縮に対するボトックス注の使用実態調査票(案)を作成し、国内での使用実態調査を準備中である。

② 静注用フェノバルビタールナトリウム

欧米では、フェノバルビタールの静注用製剤がけいれん重積症に対して承認されているが、本邦では筋注用製剤のみが認可されている。新生児けいれんを対象に、現在静注用製剤の医師指導型治験が進行中である。これが承認された場合、小児や成人にも使用されることが想定されるため、厚生労働省に要望すると同時に小児神経疾患に対するフェノバルビタールの使用実態と静注用製剤への要望を把握する目的で日本小児神経学会および日本てんかん学会評議員を対象としてアンケート調査を行った。79名から回答があり、12名で筋注用製剤を静注した経験があった。

③ エダラボン

小児の脳梗塞(急性期)はけいれん重積、あるいは麻痺などで発症し、しばしば、麻痺などの後遺症を残す重篤な疾患である。2001年に三菱東京製薬(現三菱ウェルファーマ)から発売されたフリーラジカルスカベンジャーであるエダラボン(ラジカット)は現在、成人の脳梗塞の急性期に汎用されている。小児脳梗塞への適応拡大について厚生労働省に要望するとともに、全国的な使用実態調査を行い、解析中である。現在、三菱ウェルファーマと共同した治験を計画している。

④ フォスフェニトイン

けいれん重積症に対しては、ベンゾジアゼパム系静注製剤が第一次治療薬として使用され、第二次治療薬としてフェニトイン静注が主に使用されている。フォスフェニトインは静注後に体内で代謝されてフェニトインとなるプロドラッグである。水溶性でフェニトインに見られる血管刺激性が少なく静注速度も速くできるため、フェニトインより安全性と速効性に優れた薬剤であり、米国、カナダ、フランス、英国でてんかん重積症に承認されている。厚生労働省に要望書を提出し、「未承認薬検討会議」での討議を経て、現在、厚生労働省が製薬会社に治験を指導中である。

⑤ ビガバトリン

ビガバトリンは、イギリスを始め、現在は60ヶ国以上の国で市販されている。ビガバトリンは成人および小児の部分てんかんに対して有効であるばかりでなく、小児の難治てんかんである点頭てんかん、さらに、結節性硬化症を基礎疾患としてもつ症例での点頭てんかんに対しては、ACTHより有効と報告されている。視野狭窄の副作用については、最近、イタリアから視野狭窄は50%が可逆的であると報告された。日本では1990年からビガバトリンの臨床治験が始まり視野狭窄の副作用のため中止されたが、28人においてはビガバトリンが著効し、現在なお服用を続けている。そこで、厚生労働省に本剤承認の要望書を提出するとともに、海外での使用状況、有効性、安全性、国内での使用状況をまとめ報告書を作成した。

小児神経疾患に対する適応外使用医薬品で、欧米で承認され、十分のエビデンスがあるものは少ない。今回取り上げた医薬品はいずれも臨床で使用が確立されれば小児神経疾患をかかえる子どもたちに大きな朗報になることは間違いない。今後、製薬会社に対するインセンティブや学会の協力も重要な課題になるが、一日も早く、諸外国の子どもたちと同様の治療を受けさせてやりたいと切に願う。

II-4 日本小児血液学会・小児がん学会(分担研究者:

牧本 敦

小児血液腫瘍疾患薬剤の適応拡大に向けて以下の活動を行なった。

1) エビデンス収集による適応拡大

①「抗がん剤併用療法に関する検討委員会」の枠組みの中で、従来問題となっていた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、ウィルムス腫瘍のみ）の適応拡大を意図した報告書を作成した。同委員会、薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会、および医薬品・医療機器総合機構の審査と承認を経て、最終的に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。

② プライオリティリストの刷新と日本小児科学会社会保険委員会との協働

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剤について報告書要旨を作成、提出した。今後、他の薬剤についても検討し、厚生労働省と相談しつつ報告書要旨を作成していく。G-CSF自己注射の実施を目指し、日本小児科学会社会保険委員会へ要望書を提出した。

2) 臨床試験による有効性・安全性データの蓄積

日本小児血液学会、日本小児がん学会としては、厚生労働科学研究のがん臨床研究事業堀部班、金子班、および小児疾患臨床研究事業牧本班での複数の多施設共同臨床試験が円滑に運営されるように、①臨床研究審査検討委員会（日本小児血液学会）による個々の臨床試験の妥当性の審査、②患者リクルートと臨床試験への協力に関する学会員への呼びかけを行なった。

3) 日本医師会治験推進研究事業による医師主導治験の推進

「難治性小児悪性固形腫瘍に対する塩酸イリノテカンの第I-II相臨床試験」の治験の推進を開始した。

4) 企業による小児医薬品開発への働きかけ

① 企業主導治験への協力として、抗真菌剤（製造販売承認後臨床試験）1件、抗悪性腫瘍剤（治験）1件、抗悪性腫瘍剤（製造販売承認後臨床試験）1件を実施中。

② 未承認薬使用問題検討会議の結果に基づく企業との交渉

クロファラビン、ネララビン、PEG-アスパラガーゼについて製薬企業と交渉している。

小児血液・腫瘍疾患領域への必要な薬剤導入と適応外使用薬剤の適応拡大について、必要な方略を検討し、根拠情報の収集、治験および臨床試験への支援と協力、行政との共同歩調など、多方面からの活動を支援、または直接実行して成果を上げてきた。

今後は「小児薬物療法検討会議」および「未承認薬使用問題検討会議」との歩調を合わせつつ、それぞれ適応外薬剤と未承認薬の導入について、学会として企業とも共同しながら積極的に活動する必要がある。

II-5 日本小児アレルギー学会（分担研究者：河野陽一）

1) 新たなプライオリティ・リストの作成

①クロモグリク酸ナトリウム細粒は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の主導で6ヶ月未満乳児への投与における安全性確認試験が行われるので、今回はプライオリティ・リストから除外した。②プラナルカスト、③トシル酸スプラタスト④塩酸イソプロテレノールの吸入療法、⑤塩酸プロカテロール製剤については、プライオリティ・リストに記載した。

2) 個別の薬剤に対する取り組み

① 塩酸イソプロテレノールを用いた持続吸入療法

喘息でのアスプールの液（0.5%）の持続吸入療法は適応外使用となる。使用実績調査および安全性確認のための臨床試験を目指して、製薬企業と交渉し、調査および試験のための準備を開始した。