

「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会ヒアリング意見書」

- 団体の名称：日本小児科学会薬事委員会
- 代表者氏名：日本小児科学会薬事委員長 伊藤 進（香川大学小児科教授）
- 団体の概要：

（目的）小児の薬物療法を有効で安全なものにするために活動する。

（組織構成）

委員長	伊藤 進
委員	板橋 家頭夫（昭和大学小児科教授）
	大澤 真木子（東京女子医科大学小児科教授）
	佐地 勉（東邦大学小児科教授）
	中川 雅生（滋賀医科大学医学部附属病院治験管理センター助教授）
	中村 秀文（国立成育医療センター治験管理室長）
	横田 俊平（横浜市立大学小児科教授）
薬事専門委員	越前 宏俊（明治薬科大学薬物治療学教授）
	松田 一郎（北海道医療大学学長）
薬事担当理事	脇口 宏（高知大学小児思春期医学教授）
	藤村 正哲（大阪府立母子保健総合医療センター総長）

（事業又は活動内容）

上述の目的遂行のために、平成16年度より「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、それに沿って活動している。平成17-18年度のアクションプランを添付する。

意見内容

「有効で安全な小児医薬品を迅速に提供するため」に、厚生労働省も「小児薬物療法検討会議」及び「未承認薬使用問題検討会議」を立ち上げ、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に取り組んでいるところである。これらの方策は一定の成果をもたらすことは期待されるものの、あくまで暫定的な対応であり、国内における根本的な小児治験推進策の策定と審査体制の強化が同時進行で行われなければ「欧米と比べた承認の遅れ」を解決することは出来ない。むしろ国内小児治験の数と質の低下をもたらす可能性すらあり、国内の小児医薬品開発力の更なる低下につながりかねない。

（1）承認審査の方針や基準の明確化と市販後安全対策への取り組み

小児の医薬品は、アンメット・ニーズ医薬品（医療ニーズが高いが、製薬企業が開発しない医薬品）が多く、後述のように製薬企業へのインセンティブ・義務化や各種体制整備が必要である。承認審査の中では以下の点を考慮すべきである。

承認審査において、成人で開発される医薬品に関して、小児での必要性が認められる医薬品については小児集団を開発対象に入れることを義務付ける。また、審査費用の減免（英国などで実施中と聞いている）、重要な小児用医薬品に関しては積極的に優先相談・審査制度を適用すること、等も考慮していただきたい。

製造販売後安全対策については、平成11年医薬審第107号にあるように、再審査期間中の医薬品のみならず小児および胎児への薬剤の有害事象について製造販売後の十分な調査を製薬企業に徹底する必要がある。また、アクションプラン「7）製造販売後調査・使用実態調査を活用した小児の情報収集の枠組

み作り」で記載したように機構と小児科医側が協力体制を作り、製造販売後の監視システムが構築できないかを検討する。製造販売後調査の枠組みの中に、小児適応外医薬品の有効性や安全性を高めるためにPK / PD のデータが取れるように薬物血中濃度測定を入れることも検討していただきたい。

(2) 治験相談・承認審査の体制の充実

治験相談・承認審査については、小児科の臨床実態や小児医薬品開発の特殊性を十分に理解・考慮しているとは言いがたいコメント・照会事項が出されることも多いと聞いている。今後、小児薬物療法検討会での検討品目も審査に上がってくる現状を勘案し、優秀な小児科医の審査専門員を適正配置し、小児科領域に十分対応可能な審査体制を整備いただきたい。

また(1)にも示したように、審査費用の減免、重要な小児用医薬品に対する優先相談・審査制度の適用、等も考慮していただきたい。優先審査品目の選定については、専門家による適正な優先順位づけが行われる体制が必要となろう。

(3) その他医薬品の安全かつ迅速に資する事項

小児の医薬品は、アンメット・ニーズ医薬品が多く、製薬企業は開発の着手すら困難な状況である。厚生労働科学特別研究事業「『適応外使用』の対応に係る現状と今後の対応のあり方に関する研究」(主任研究者 黒川 清)平成16年度総括・分担研究報告書 pp49-54にあるように、欧米では小児治験推進のために、インセンティブや義務化等の法整備、規制当局・行政及び現場の体制整備等が急速に進んでおり、我が国でも企業へのインセンティブ、義務化や体制整備についての検討が至急開始されるべきである。

現状では、製造販売後に小児臨床試験を実施した場合には再審査期間延長という企業へのインセンティブがあるものの、成人と同時開発をした際のインセンティブは欠如している。製薬企業からは、その医薬品の成人における審査期間の短縮のインセンティブ等の要求もある。小児医薬品の薬価についても、なお一層の改善を期待するものである。オーファンドラック適用を受けた医薬品については市販後調査の公的補助等の仕組み等も検討されるべきであろう。

小児科の日常臨床において、成人用の薬剤の脱カプセル、錠剤の粉碎化、承認・認可を受けた以外の投与経路や注射剤の希釈等多く行われている。これは、小児用剤形開発を製薬企業が怠っているためである。製剤開発経費や薬価の安さ(成人用の薬剤を基準にするため)等がその因子となる。これに関しても、何らかの公的な補助制度や企業へのインセンティブが必要である。

再審査期間終了後の古い医薬品については現行のシステムでは、企業への開発のインセンティブはない。また、個人輸入薬、試薬などについても、なかなか国内で開発をしようとする企業がないことが問題となっている。より強力なインセンティブや支援体制が必要である。

さらに、多くの病院で採用されている一増一減の医薬品採用制度では、小児用薬剤が開発され臨床現場で採用されるとそれにより製薬企業が利益率の高い薬剤をその病院の削除品目としてあげなければならず、小児用医薬品の開発意欲を低下させる原因となっている。そのため、病院の小児用医薬品採用に関して一増一減制度の対象とならないような働きかけも必要である。

平成18年12月7日

「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」ヒアリング

小児科学会薬事委員会 からの意見

日本小児科学会薬事委員会
中村 秀文、伊藤 進

適応外使用

厳密な意味では

◆承認を受けている効能・効果以外を目的とした使用

または

◆承認を受けている用法・用量以外を用いた使用

小児科医にとっての 「適応外使用」はより広義である

- ◆ 厳密な意味での適応外使用
- ◆ 「安全性が確立していない」等(頻用医薬品の約4割程度)、あるいは用量が曖昧・不適切
- ◆ 適応外使用以前の問題
 - 院内合成
 - 試薬の転用
 - 剤形変更(例: 静注製剤を経口投与、座薬の調整)
 - 個人輸入医薬品

これらすべてを含めると、小児に用いられる医薬品の6-7割程度に何らかの「適応上」の問題があると考えられている

3

適応外使用 の問題点

- ◆ 適応外使用 そのものは違法ではない
- ◆ しかしながら
 - 用法・用量・安全性・有効性などが、必ずしも十分に評価されていない。
 - 医師が、責任をとらないといけない
 - 保険医療ではカバーされない可能性
 - 医薬品副作用被害救済制度の対象外となる可能性
 - 医薬品情報システムに載らない

4

◆保険病名でかなりごまかしてはいるものの...

- 適応外使用による病院負担の問題
- 患者の個人負担による適応外使用を行っている施設も多い
 - ◆ 患者の経済的負担の問題
 - ◆ 適応外使用の責任を患者に押し付けることになる

5

日本小児科学会の取り組み

- ◆ 薬事委員会は「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」に沿って活動
- ◆ 松田班(厚生労働科学研究「小児等の特殊疾患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」研究班)が全小児科分科会を巻き込んだ拡大薬事委員会的に機能
 - 小児薬物療法検討会議の検討候補薬のリストアップ
 - 未承認薬のリストアップ
 - 医師主導治験への積極的参加(終了1件、実施中2件、準備中1件)
 - 適応外使用解決と治験推進のための包括的活動

6

厚生労働省の取り組み

◆ 小児薬物療法検討会議

- 可能な限り新たな臨床試験を実施せずに、1)用法用量の明確化、2)「使用上の注意」への記載を通じた使用成績に関するエビデンスの提供、3)効能効果等の追加、等を行うため、小児薬物療法に関する処方実態についての情報収集及び使用法の評価整理を行う。
 - 临床上重要な薬は、企業は治験をせずに数年待っていれば、治験をせずに承認される？→長期的にはドラッグラグは逆に助長される可能性もある

◆ 未承認薬使用問題検討会議

- 国内未承認(成分がない)医薬品のうち临床上重要なものについて早期治験実施
 - 二重盲検比較試験は通常行われず、症例数も少ないことが多い
→日本の医薬品開発力・臨床試験レベルが低下する可能性
 - ドラッグラグは短縮されるが、解決はされない

◆ あくまで暫定的取り組み

- 根本的な小児治験推進策の策定と審査体制の強化が同時進行で行われ、国際共同治験が行われるようになる必要がある

7

小児治験推進策

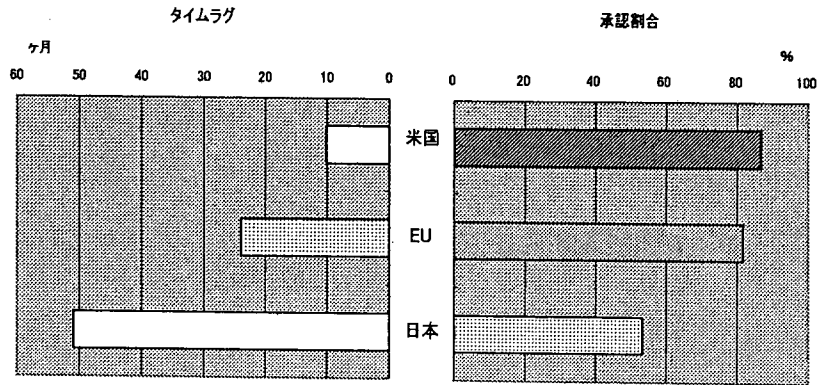
◆ 小児医薬品開発のための製薬企業へのインセンティブ・義務化を法令で定める(米国、EUに習って)

- 審査時点で、小児での必要性が認められる医薬品については、企業へ小児集団を開発対象とすることを義務づける
- 審査費用の減免、優先相談・審査制度の積極的適用
- 薬価加算
 - ただし元が安価な薬はパーセントで加算しても大きなインセンティブとならない可能性があることに配慮が必要
- 再審査期間・特許期間の延長などについても要検討
 - 現行の再審査期間の延長は市販後臨床試験が行われたもののみ適用される→むしろ開発を遅らせている可能性も!

◆ 小児病院などの治験・臨床試験体制整備

8

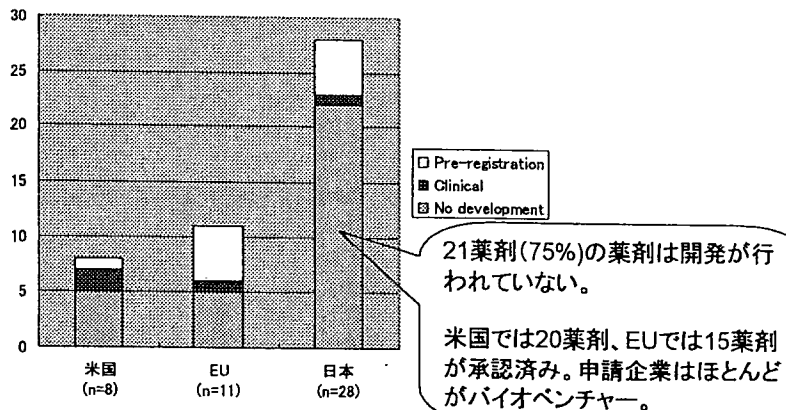
小児医薬品にはオーファンドラッグも多い -オーファンドラッグ(60薬剤)承認状況の日米欧比較-



© Tsuji K, Tsutani K, 2006

9

各地域における未承認オーファンドラッグ の開発状況



© Tsuji K, Tsutani K, 2006

より強力なオーファンドラッグ開発支援策が必要！
(現行の支援策では不十分であろう)

10

研究用試薬での使用例

ジクロロ酢酸ナトリウム

ミトコンドリア病、高乳酸血症など

ヒスチジン銅

メンケス病

安息香酸ナトリウム

フェニル酢酸ナトリウム(さらに施設で精製)

先天性尿素サイクル異常症

ベタイン

ホモシスチン尿症

第33回日本小児臨床薬理学会学術集会
国立成育医療センター 奥山 虎之 氏 による

11

オーファンドラッグ開発推進のために

1. 優先審査制度の見直し
2. オーファン制度の見直し(ベンチャー企業優遇、対象薬の拡大、補助金を人件費にも使えるようにする、製造販売後調査にも公的補助、等)
3. 薬価制度の見直し
 - 例) 薬価交渉の結果、メーカー希望価格と厚労省算定が乖離した時
 - 差額を保険外診療とし、保険外診療と保険診療の併用を認める
 - 1年後に再交渉し、実態価格に基づき再算定
4. 承認のスピードは、科学のスピードには永久に追いつかない→それでも薬が安心して使える体制整備を！
 - IND制度、被験者保護法などの導入
 - 特定の適応外使用医薬品は保険でカバー→実態把握し、必要に応じて開発を企業に指導
5. 試薬等には公的補助や開発企業優遇を

12

小児科領域における剤形変更の現状

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」

調査対象：製品本来の剤形から投与剤形を変更し、
16歳以下の小児に対して使用した全医薬品

調査期間：平成17年10月17日～11月13日の1ヶ月

調査方法：期間中に処方された16歳以下小児の処方箋全例を調査

調査協力施設：小児薬物療法ネットワーク研究協力施設 32施設

剤形変更して作られた剤形	医薬品の種類 (規格違いを含む)	全体に 占める割合
散剤(粉碎・倍散等)	1227品目	74%
錠剤(半錠・1/4錠等)	176品目	11%
水剤(注射剤から調製等)	50品目	3%
坐剤(分割)	40品目	2%
吸入剤(注射剤から調製等)	23品目	1%
その他	150品目	
合計	1666品目	

13

剤形変更上位10品目 (調剤件数)

順位	一般名	医薬品名	薬効	調剤件数
1	ワルファリンカリウム	ワーファリン錠	血液凝固阻止剤	1052
2	メチルジゴキシン	ラニラピッド錠	強心剤	568
3	マレイン酸エナラプリル	レニベース錠	血圧降下剤	550
4	ダントロレンナトリウム	ダントリウムカプセル	骨格筋弛緩剤	482
5	リシノプリル	ロンゲス錠	血圧降下剤	456
6	ベラプロストナトリウム	ドルナー錠	その他の血液・体液用剤	444
7	ヒドロコルチゾン	コートリル錠	副腎ホルモン剤	406
8	バクロフェン	リオレサール錠	その他の中枢神経系用薬	374
9	抱水クロラール	抱水クロラール	催眠鎮静剤・抗不安剤	364
10	塩酸プロプラノロール	インデラル錠	不整脈用剤	356

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」

14

適応も不足している上に、

剤形も不足している

◆ 剤形が必須な医薬品については小児剤形 開発の推進策の策定が必要

- 公的補助制度
- 企業へのインセンティブ

◆ 薬剤部でこれだけの剤形変更をするので あればその手当を

- 小児病院等の薬剤師定員増員
- 特殊調剤技術料の導入等

15

審査・治験相談、製造販売後安全対策 に対する要望

- ◆ 小児医薬品開発のおかれた特殊性、小児科の臨床実態
に十分配慮した治験相談・審査を！
 - 優秀な小児科医等小児を理解した審査専門員の適正配置
 - 全領域で小児医薬品に均質に対応できる連携体制を(例:米国には小児専門部門がある)
- ◆ 優先審査品目指定などには、外部専門家による適正な優先順位付けが行われる必要もあるのではないか
- ◆ 各種インセンティブの積極的採用を！
- ◆ 製造販売後の調査・安全対策の充実
 - PK/PDデータ等も収集
 - 学会との協力で長期監視システム等の構築

16

その他にも、、

- ◆施設における医薬品採用の際の一増一減制度
 - せっかく治験をして採用されたが、薬価の低い小児用医薬品のために、自社のより利益率の高い医薬品が削除される
 - ◆ 製薬企業にとっては開発意欲の低下につながる
- ◆ どうせ剤形変更するから、小児用剤形は必要ないと企業にアドバイスする医師、等

社会全体に対する問題の周知・啓発も重要

2006: An Exceptional Year for International Paediatric Clinical Pharmacology

The year soon to end has witnessed exceptional international activity related to children's medicines and paediatric clinical pharmacology.

On March 6, 2006, a group of paediatric clinical pharmacologists, paediatric pharmacist and paediatricians from different parts of the world assembled in Baltimore for the NICHD Global Consortium on Paediatric Pharmacology Meeting to discuss international collaboration. The issues of exchange and cooperation between scientists working in the developed world and measures to promote paediatric pharmacology in the developing world were high priorities on the agenda.

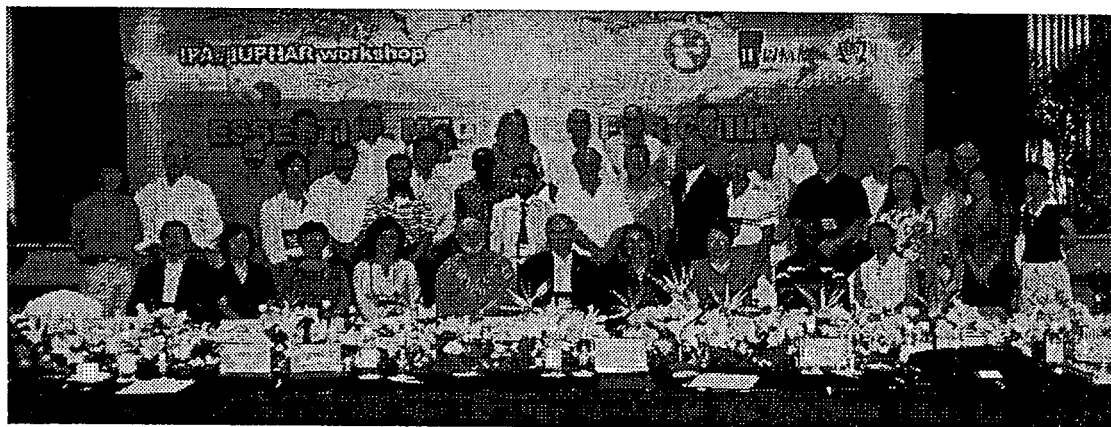
The Biannual Congress of ESDP (European Society for Developmental Perinatal & Paediatric Pharmacology) was held June 14-17, 2006 in Stockholm, Sweden. At the end of this very successful scientific congress, a special 'Plenary dialog about Global Paediatric Pharmacology' was held in commemoration of Lars Boréus, one of the pioneers of paediatric clinical pharmacology and President of ESDP 1990-1992.

Preceding the 15th World Congress of Pharmacology, a Satellite Symposium 'International Challenges in Paediatric Pharmacology' was organized for June 28 - 30, 2006 in Shanghai, China. The symposium was followed by an IPA (International Paediatric Association)/IUPHAR workshop 'Essential Medicines For Children' on July 1, 2006 in Shanghai. This gathering of paediatricians, clinical pharmacologists and pharmacists from all over the world, with representatives of the IPA and the Paediatric Sub-Committee of the IUPHAR Clinical Pharmacology Division, made a decision to found an International Alliance for Better Medicines for Children.

Pharmacology
International

page

6



The participants of the The IPA/IUPHAR workshop 'Essential Medicines For Children' in Shanghai on July 1, 2006. First row, first from left is Hidefumi Nakamura, Tokyo, Japan (Member of the IUPHAR Paediatric Sub-Committee), first row, fourth from left is Madlen Gazarian, Sydney, Australia (Member of the IUPHAR Paediatric Sub-Committee) to the right from her in the first row are Stuart MacLeod, Vancouver Canada (Chairman of the meeting), Kalle Hoppu, Helsinki, Finland (Chairman of the IUPHAR Paediatric Sub-Committee) and Jane Schaller, Vancouver Canada (Executive director of IPA, International Pediatric Association), in the second row above Jane Schaller is Gregory Kearns Kansas City, USA (Member of the IUPHAR Paediatric Sub-Committee).

The program of the 15th IUPHAR World Congress of Pharmacology held July 2-7, 2006 in Beijing China, included a symposium 'Better Medicines for Children', organized by the Paediatric Sub-Committee of the IUPHAR Clinical Pharmacology Division, to present the current active developments in this field to the international pharmacological community.

A Joint WHO and UNICEF meeting called 'Consultation on Paediatric Essential Medicines' convened in Geneva on August 9-10, 2006. The meeting marked an important activation of interest of the WHO in children's medicines. The chairman of the Paediatric Sub-Committee attended the meeting representing the IUPHAR Clinical Pharmacology Division.

Dec. 2006

The outlook for 2007 regarding children's medicines and international paediatric pharmacology seems at least as exciting. Although there will not be as many international scientific meetings in paediatric pharmacology as were held in 2006, the year will mark the entrance of the new European Union Paediatric Regulation and hopefully the renewal of the paediatric legislations in the USA which have a sunset provision in 2007. The Paediatric Sub-Committee of the IUPHAR Clinical Pharmacology Division will continue to be actively involved in the developments.

Kalle Hoppu
Chair, IUPHAR Paediatric Subcommittee

THE IUPHAR SUB-COMMITTEE IN PAEDIATRIC CLINICAL PHARMACOLOGY 2004-2008:

Kalle Hoppu (chair)
Helsinki, Finland

Gabriel Anabwani
Gaborone, Botswana

Madlen Gazarian
Sydney, Australia

Gregory L. Kearns
Kansas City, USA

Hidefumi Nakamura
Tokyo, Japan

Highlight: IUPHAR Division of Clinical Pharmacology Section on Pharmacogenetics

Aims and scopes

Pharmacotherapy optimization through individual drug therapy is one of the major goals of clinical medicine. Over the last decades it has been clearly shown that genetics play a significant role in the pharmacokinetics of drugs and there is an increasing understanding of the genetic background among individuals and ethnic groups with regard to drug efficacy and response. Therefore, pharmacogenetics has developed into one of the most important subfields of clinical pharmacology.

The new subcommittee on pharmacogenetics, established in the summer of 2006, consists of a number of distinguished scientists from different continents. The subcommittee will hold annual meetings to:

1. Promote exchange of pharmacogenetic knowledge by organization of symposia and workshops in the field of pharmacogenetics and -genomics
2. Evaluate the clinical impact of pharmacogenetics
3. Develop a drug-related pharmacogenetic database
4. Create a population based "biobank" to conduct translational research in clinical pharmacogenomics

5. Establish international collaborative clinical studies to investigate the benefits of pharmacogenetics.

The subcommittee cooperates with the Pacific Rim organization on Clinical Pharmacogenetics (PRACP), a society associated with IUPHAR.

A satellite meeting on pharmacogenetics has been proposed for the CPT2008 congress in Quebec.

Members

Ingolf Cascorbi, Kiel, Germany (Chair)
Laurent Bequemont, Paris, France
Kim Brøsen, Odense, Denmark
Ann Daly, Newcastle, UK
Magnus Ingelman-Sundberg, Stockholm, Sweden
Julia Kirchheiner, Ulm, Germany
Vural Özdemir, Irvine, USA
Mathias Schwab, Stuttgart, Germany
Guilherme Suarez-Kurtz, Rio de Janeiro, Brazil
Toshiyuki Someya, Niigata, Japan
Andrew Somogyi, Adelaide, Australia
Bryn Williams-Jones, Montreal, Canada

Ingolf Cascorbi
Chair, Pharmacogenetics Section

For more information visit
http://www.iuphar.org/clin_pharma.html

Pharmacology
International

page

7

Dec. 2006

120th Session

EB120.R13

Agenda item 4.9

1 February 2007

Better medicines for children

The Executive Board,

Having considered the report on progress in the rational use of medicines, including better medicines for children,¹

RECOMMENDS to the Sixtieth World Health Assembly the adoption of the following resolution:²

The Sixtieth World Health Assembly,

Having considered the report on progress in the rational use of medicines, including better medicines for children;

Recalling resolutions WHA39.27, WHA41.16 and WHA47.13 on the rational use of drugs, WHA41.17 on ethical criteria for medicinal drug promotion, WHA43.20 and WHA45.27 on the WHO Action Programme on Essential Drugs, WHA47.12 on the role of the pharmacist in support of the WHO revised drug strategy, WHA49.14 and WHA52.19 on the revised drug strategy, WHA54.11 on the WHO medicines strategy, and WHA58.27 on improving the containment of antimicrobial resistance;

Recognizing the efforts of WHO in collaboration with governments, other organizations in the United Nations system, universities, the private sector, nongovernmental organizations and funding agencies in areas related to improving access to better medicines for children;

Aware of the core components of WHO's global framework for expanding access to essential medicines;

Wishing to promote evidence-based selection and use of medicines for children by health providers and carers;

Aware that there are regional initiatives to address inadequate access to essential medicines for children;

¹ Document EB120/37.

² See document EB120/37 Add.1 for the administrative and financial implications for the Secretariat of this resolution.

Wishing to ensure better access to essential medicines for children as a prerequisite for achieving health outcomes as set out in the internationally agreed health-related development goals, including those contained in the Millennium Declaration;

Aware that the lack of access to essential medicines of assured quality continues to pose significant risks of high morbidity and mortality in children, especially those under five years of age;

Concerned that children can be further disadvantaged by lack of physical and economic access to essential medicines, especially in vulnerable communities;

Recognizing that many countries do not have the requisite capacity to regulate and control medicines for children;

Aware that many manufacturers of essential medicines have neither developed nor produced appropriate dosage forms and strengths of medicines for children;

Concerned that there is insufficient investment in the clinical trials, development and manufacture of medicines for children;

1. URGES Member States:

- (1) to take steps to identify appropriate dosage forms and strengths of medicines for children, and to encourage their manufacture and licensing;
- (2) to investigate whether currently available medicines could be formulated to make them suitable for use in children;
- (3) to encourage research and development of appropriate medicines for diseases that affect children, and to ensure that high-quality clinical trials for these medicines are conducted in an ethical manner;
- (4) to enable timely licensing of appropriate, high-quality and affordable medicines for children with innovative methods for monitoring the safety of such medicines, and to encourage the marketing of adequate paediatric formulations together with newly developed medicines;
- (5) to promote access to essential medicines for children through inclusion, as appropriate, of those medicines in national medicine lists, procurement and reimbursement schemes, and to devise measures to monitor prices;
- (6) to collaborate in order to facilitate the innovative research and development, formulation, regulatory approval, provision of adequate prompt information on, and rational use of, paediatric medicines and medicines authorized for adults but not approved for use in children;
- (7) to use mechanisms including, where appropriate, existing international trade agreements that might impact health, to ensure children's access to essential medicines, where applicable;

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 熊本大学小児科

研究要旨

小児の薬物療法においては、時に試薬、輸入薬品が使用される場合がある。また、新生児医療など医薬品の安全性の確立が困難な領域、先天代謝異常症など疾患の種類は多いが非常にまれで治療困難な領域もある。試薬、院内製剤や輸入薬品の使用状況、超希少難病の治療状況を把握することは小児薬物療法の適正化へ向けての問題点を検討する場合のモデルになるものと思われる。

平成17年度は専門分野小児科医師によるワークショップの開催、メーカーとの意見を交換会、および各分科会へのアンケート調査を実施した。試薬および院内製剤の問題を明らかにし、対策案作成とその具体化のための行動案、小児期希少疾患治療薬の登録制度、使用している医師による連絡会議開催等が必要、治療対象患者の会・あるいは家族会やメーカーとの連携、行政への働きかけも必要と提言した。

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、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。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、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必要としているが未整備であることが明らかとなった。

共同研究者

奥山 虎之 国立成育医療センター
窪田 満 北海道大学小児科
長谷川奉延 慶應義塾大学小児科
新宅 治夫 大阪市立大学小児科
鬼形 和道 群馬大学小児科
大浦 敏博 東北大学小児科
清水 教一 東邦大学小児科
高柳 正樹 千葉県こども病院
三淵 浩 熊本大学小児科
各分科会薬事委員

の現状調査と今後の対策、試薬、院内製剤の実態調査と対策、個人輸入医薬品の調査と対策も課題としている。その中で我々は院内製剤の現状調査を行い、超希少難病治療薬の問題点と課題を検討し報告する。

A. 研究目的

松田班の研究成果を発展させるために更に具体的な提言をとりまとめる。

B. 研究方法

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。

はじめに

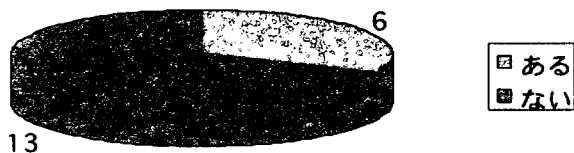
小児薬物療法の適正化へ向けて松田班は小児オフラベル薬使用の解決、小児治験の推進のためにカテゴリー分け、市場にある治療薬の適応拡大、小児治験の体制整備(製薬会社に対するインセンティブの考慮、医師主導型治験の推進)を行ってきた。さらに希少疾患治療薬

C. 23の分科会に対してアンケートを行い、19分科会から回答があった。

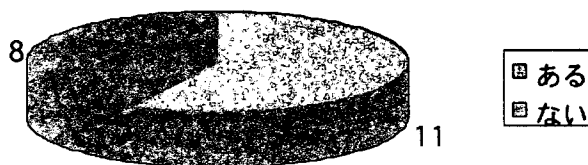
1、海外ですでに承認を受けているが、日本で治験等が進まないために未承認の状態にある薬剤がありますか。



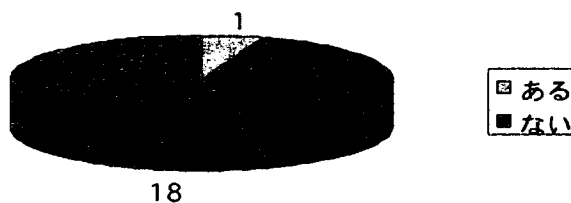
2、実験試薬あるいは病院内で調製した薬剤を使用していますか？



3、未承認薬の使用に関する貴学会の取り組みがありますか？



4、貴学会では、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、体制をもっていますか。



D. 考察、まとめ

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。

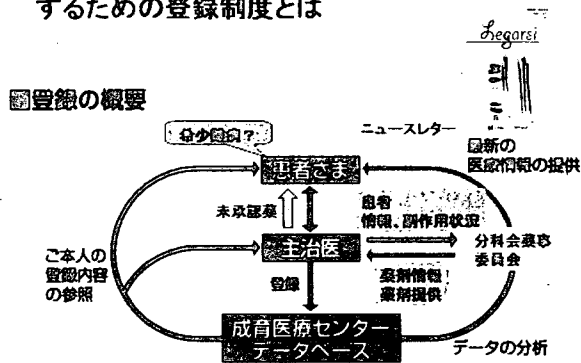
海外ですでに承認を受けているが、日本で治験等が進まないために未承認の状態にある薬剤が数多くあることが再確認された。(一部薬品は本事業により承認されつつある)

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、使用状況に関する調査が行われている。

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必要としているが未整備であることが明らかとなった。先天代謝異常学会関連疾患の一部については別の研究班により登録制度が行われており、非常に有用と思われる。超希少難病における未承認薬使用に関しても下図のような登録体制が有用であると思われ、今後の検討課題と考えられる。

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とは



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 大阪府立母子保健総合医療センター 総長
研究協力者 近藤 裕一 熊本市立熊本市民病院新生児科 部長

研究要旨

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の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きに気づかされた。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。ネオフィリン末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クレアチニンに基づく投与方法が安全であることを示した。フェノバルビタールで推奨される 20mg/kg の初回投与で坐剤を使用した場合、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。

研究協力者

近藤 裕一、川瀬 昭彦
熊本市立熊本市民病院総合
周産期母子医療センター新
生児科
福田 照美 熊本市立熊本市民病院 薬
剤部
入江 徹美、入倉 充
熊本大学大学院医学薬学研
究部 薬剤情報分析学分野
湯川 榮二 第一薬科大学 臨床薬剤学

グ(以下、TDM)を行ったところ、血中濃度は大きくばらつき、しばしば危険な濃度に達していることに気づかされた。

当院薬剤部、熊本大学薬学部と共同で、適正で安全な薬物治療を求めて行った研究の成果を、これら3つの医薬品ごとに報告する。

B. 方法と結果

1) テオフィリン

①テオフィリンの母集団薬物動態解析(表1)

熊本市立熊本市民病院総合周産期母子医療センター新生児科において、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(表1)。

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(図1)

A. 目的

小児における未承認医薬品および適応外医薬品の問題は、世界的に取り上げられ、本邦でも、その対策が動き始めている。

では、すでに承認された医薬品、適応のある医薬品には問題はないだろうか。新生児集中治療室(以下、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血中濃度モニタリ

ネオフィリンの内服投与には、デンプンで 100 倍散としたネオフィリン末を用いていた。しかし、微量の手包み分包には時間を要するばかりでなく、薬袋間の誤差があることが判明し、1包ずつの計量も必要としていた。そこで、病院・薬局製剤第 4 版（薬事日報社）を参考に、ネオフィリン注射剤を注射用水で 1 ml = 2 mg に希釈したネオフィリン内服液を院内特殊製剤として用いることにした。これにより、調剤時間は短縮し、投与量のばらつきも減少し、投与する看護師の負担も減った。吸収率 (F) がネオフィリン末の 0.66 から改善することが予想されたので、ネオフィリン内服液では吸収率 (F) = 1.0 と想定して後述する個別化投与設計を行うこととした。内服液に変更後の母集団解析から、当院で調整したネオフィリン内服液では吸収率 (F) = 0.86 であることが判明した。

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 (図 2)。テオフィリンとカフェインの両者を同一検体で測定できた 93 例のそれぞれの平均血中濃度 ± S.D.(下限-上限)は、テオフィリン $6.62 \pm 1.98 \mu\text{g/mL}$ (3.10 - 12.83) およびカフェイン 3.29 ± 1.25 (1.44 - 7.61) であった。カフェインの血中濃度は、有効域 $8-20 \mu\text{g/mL}$ よりも低かった。しかし、採血日前後 1 週間の無呼吸発作回数とテオフィリン単独の血中濃度との間には相関が見られなかったが (図 3)、テオフィリン+カフェインの総血中濃度は無呼吸発作回数の少ない群 (4 回以下) では無呼吸発作の多い群 (16-39 回) よりも有意に高かった。以上より、新生児のテオフィリン治療において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ている。初回投与量は、一律に 6mg/kg とし、目標血中濃度は $6 \mu\text{g/mL}$ と低めに設定した。維持投与量を速や

かに計算できるように、病棟のオーダーリング用パーソナルコンピュータにすべて備わっている Excel™ 上で作動するプログラムを薬学部で作成した (図 4)。パラメータとして選ばれた投薬時体重と受胎後週数および酸素投与の有無を入れると維持投与量が表示される。当初、ネオフィリン注射液の静脈注射およびネオフィリン注射液から自家調整した内服液を用いていたが、現在は未熟児無呼吸発作に保険適応があるテオフィリン液 (アブネカット™) あるいはアミノフィリン注射液 (アブニション™) を投与している。これら 2 つの薬剤の投与設計シートには、間違い防止のため、それぞれにアンプルとプレフィルドシリンジの写真も載せている。また、低出生体重児には想定できない投与量が算出されたときには警告が出るように、リミッター設定がされている。投与量の過不足が疑われるときには、投与開始 5 日目に TDM を行い、薬剤部にてベイジアン法を用いて維持投与量の再設定を行っている。

⑤個別化投与設計の効果 (図 5)

個別化投与設計によるテオフィリン治療が従来の投与方法より有効であるかを検討した。テオフィリン投与開始日の無呼吸発作回数を 100% とし、その後 10 日間の無呼吸回数を従来の投与方法と個別化投与で比較した。新しい個別化投与方法が、10 日間のすべてにおいて無呼吸発作回数が少なく、テオフィリン投与開始後 5 日目、6 日目、8 日目、10 日目では有意差が見られた。

2) 塩酸バンコマイシン (図 6)

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。今回、VCM をクレアチニンに基づく Capparelli ら (J Clin Pharmacol, 2001) の投与方法に変更し TDM を行なった。

VCM の最低血中濃度 (トラフ値) を測定した 59 名の 83 採血ポイントを、投与方法変更前後に分けて比較した。前期; 1999 年 3 月以降、出生体重と生後日数を考慮した投与方法による 39 名 53 ポイント。後期; 2005 年 9 月以降、Capparelli らの血清クレアチ

ニン値を考慮した投与法の 20 名 30 ポイント。トラフ値を測定した時点での患児の修正在胎期間は、前期 24.7-71.3 週 (中央値 32.9 週)。後期 26.3-51.4 週 (中央値 33.1 週) と有意差はなかった。トラフ値の有効域を 5-15 $\mu\text{g/ml}$ とすると、前期では、53 ポイント中 25 ポイント (47%) が中毒域、21 ポイント (41%) が有効域、7 ポイント (12%) が有効域以下となった。後期では、30 ポイント中 6 ポイント (20%) が中毒域、19 ポイント (63%) が有効域、5 ポイント (17%) が有効域以下であった。前期と比較して後期において、中毒域が有意に減少し、有効域が有意に増加した。しかし有効域以下は減らなかった。

低出生体重児・新生児の、さらに有効で安全な VCM の投与法を構築するには、より未熟な群を対象とした母集団解析が必要である。

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。われわれは、筋注部位の癍痕をしばしば経験したので、1992 年より坐剤を使用している。今回、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た。

PB 筋肉内投与を行い血中濃度を測定した 18 名と PB 坐剤を投与し血中濃度の測定を行った 31 名の計 49 名で以下の検討を行った。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 (図 7)。PB 坐剤 20mg/kg の初回投与では予測血中 PB 濃度は 25% しか有効域に入らなかった。Yukawa J (Clin Pharm Ther. 2005) らの母集団薬物動態解析で得られた吸収率 0.6 を考慮に入れて初回投与量を 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 (図 8)。今後、PB 坐剤の初回投与量を 30mg/kg とし検討を行いたい。一方で、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。

4) 熊本市市民病院における新生児の TDM の方法

(表 2)

未熟児、新生児に日常的に使用するテオフィリン (アブニシオンTM、アブネカットTM)、塩酸バンコマイシン (塩酸バンコマイシン点滴静注用TM)、フェノバルビタール (ワコピタール坐薬TM、フェノバル散TM)、の 3 種類の薬剤については、当院薬剤部で準緊急的に TDM ができる体制にある。

塩酸ドキサプラム (ドプラム注射液TM) は、新生児未熟児の無呼吸発作には禁忌となっているが、低用量持続投与の臨床試験が準備されており、家族の文書による同意を得て使用し薬学部にて血中濃度測定を行っている。

C. 考察

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。

保険適応のあるこれらの薬剤について TDM を行ったところ、その血中濃度は大きくばらつき、しばしば危険な濃度に達していることに気づかされた。薬剤部、薬学部と共同で、適正で安全な薬物治療を求めて、成果を挙げつつある。

いったん TDM を始めると、血中濃度を知らないことは、新生児の血糖やビリルビン値を測らないのと同じような不安を感じるようになる。しかし、多くの医療施設では、TDM の結果がすぐには得られないので目の前の患者の診療には役立たない、TDM は無意味だと考えているのではないだろうか。

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。

D. 研究発表

1. 論文発表

なし