

表3. 新生児の適応外使用医薬品のクリニカルケースと原因の分類

NO	対象	薬剤名	結果	適応外使用の原因
1	先天性乳び胸	酢酸オクトレオチド	著効、副作用(急性胆のう炎)	OL(適応)
2	慢性肺疾患・超出生体重児の発達	ビタミンE	改善の可能性	OL(適応)
3	正期産新生児	バンコマイシン24時間持続投与	PKを測定	OL(用法?)
4	新生児溶血性疾患	ガンマグロブリン	有効	OL(適応)
5	本態性高血圧合併妊婦母体	バルサルタン(ARB)	胎児腎障害(羊水過少)	OL(禁忌)
6	メコンウム病	ガストログラフィン胃内投与	著効	OL(適応、投与経路)
7	先天性サイトメガロウイルス感染症	ガンシクロビル	効果なし	OL(適応)
8	抗菌剤不応の原因不明の感染症	抗真菌剤	症状改善	OL(適応、年齢)
9	新生児の肺高血圧症	NO	酸素化の改善、生存率の改善なし	UL(UL医薬品の購入)
10	遷延性肺高血圧症の正期産新生児	NO	有意な短期予後と長期予後の改善なし	UL(UL医薬品の購入)
11	NO吸入療法無効の重症PPHN	ベラプロストナトリウム	効果あり(1例生存、1例死亡)	OL(適応)
12	新生児けいれん	種々の抗痙攣剤	7~8%の有害事象	OL(適応)
13	新生児けいれん	フェノバルビタール(筋注、坐薬)	坐薬の血中濃度の上昇が悪い	OL(適応)
14	PDAおよびIVHの予防投与	インドメサシン	3度以上のIVHの予防に有意差あり	OL(適応)
15	痙性麻痺乳幼児	A型ボツリヌス毒素	著効	OL(適応、年齢)
16	新生児肺高血圧症	ボセンタン	改善	UL(薬局での調合薬)
17	先天性筋強直性ジストロフィー	ボセンタン	改善	UL(薬局での調合薬)
18	晚期循環不全の極低出生体重児	デキサメサゾン	サイトメガロウイルス感染症の併発	OL(適応)
19	先天性サイトメガロウイルス感染症	ガンシクロビル	2例とも感音声性難聴を残す	OL(適応)
20	新生児髄膜炎、痙攣	ミダゾラム	著効	OL(適応)
21	言語発達遅滞を合併したPVL	フルボキサミン	改善	OL(適応)
22	新生児脳梗塞、痙攣発作	リドカイン	著効	OL(適応)
23	出血後水頭症	アセタゾラミド	有効	OL(適応)
24	骨形成不全症	パミドロン酸二ナトリウム	有効	OL(適応)
25	極低出生体重児の亜鉛欠乏	硫酸亜鉛	有効	UL(試薬)
26	在胎22~25週のPPHN	NO	有効、長期予後に注意	UL(UL医薬品の購入)
27	未熟児無呼吸	ドキサプロラム	有効	OL(禁忌)
28	新生児一過性多呼吸	サーファクテン	診断を誤ったための投与	OL(適応)
29	ステロイド不応性晩期循環不全	AVP	有効	OL(適応)
30	正期産新生児のPDA	インドメサシン	7割有効	OL(年齢)
31	難治性乳び胸	酢酸オクトレオチド	有効	OL(適応)
32	重症仮死	hANP	有効	OL(適応)
33	極低出生体重児	フロセミド	有効	OL(適応)
34	妊娠高血圧症	ARB	ナトリウム喪失の増加	OL(年齢)
35	新生児一過性好酸性腸炎	フランルカスト	新生児の腎障害	OL(禁忌)
36	Enterobacter cloacaeの便検出の児	酪酸菌製剤	症状の改善	OL(適応)
37	Kasabach-Neritts症候群	ステロイドパルス療法	3例中2例除菌	UL(UL医薬品の購入)
38	血液型不適合溶血性疾患	ガンマグロブリン	有効	OL(適応)
39	免疫性胎児水腫	ガンマグロブリン	高ビリルビン血症に効果不明	OL(適応)

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 東邦大学医学部小児科

研究要旨

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 (Burns JC, et al: Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. J Pediatr,2005;146:662-7) により、静注用免疫グロブリン (IVIG)・メチルプレドニゾロン (IMP) 不応 KD17 例への Infliximab (Remicade) の Pilot Study の成績が報告された。その結果、有効性・安全性とも短期的には満足できる結果であるが、長期予後を観察する必要がある。さらに INF を初めとして、その他の抗サイトカイン製剤には注射による初期反応 (Infusion reaction)、重症感染症の併発、結核の再燃、悪性腫瘍の発生、自己免疫性疾患、膠原病の発症および適応症例に関する層別化の考慮も必要である。

研究協力者

中川 雅生 滋賀医科大学小児科
監物 靖 東邦大学医療センター
大森病院小児科

[川崎病での使用状況]

著者らはこれまでに 4 例の IVIG・IMP 不応例への INF 投与を経験した。投与方法は 5mg/kg/2 時間投与で、年齢は 1 歳 7 ヶ月から 5 歳 4 ヶ月。全例に有効であり、WBC、CRP、IL-6 の低下を認めた。解熱効果は静注開始後 3～5 時間に認められた。主な合併症は認められず、安全で有効であった。そこで今回、日本川崎病研究会会員にアンケートを郵送し、H18 年 7 月の時点での抗サイトカイン製剤使用の現状を調査した。その結果、全国の 166 委員から回答が寄せられ、7 施設から Remicad 使用 17 例が集計された。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:第 7 病日～29 病日であった。事前の治療薬は IVIG16 例、IMP10 例、プレドニン 3 例、ウリナスタチン 7 例、血漿交換 1 例等であった。投与量:5mg/kg が 17 例で、再投与は 1 例であった。使用理由:IVIG 不応 16 例、IMP 不応 9 例。冠動脈異常:使用前 12 例、使用后 7 例であった。回答のあった 5 例中 1 例が冠動脈病変に対して増悪していると報告された。有効:

12 例、無効:3 例。副作用:Infusion Reaction:1 例、発疹 1 例、使用后 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、同なし:0 例、治験の必要あり:15、同なし:0 であった。以上より、IVIG 不応および IVIG+IMP 不応症例への、Remicade は、有用で安全に使用されていた。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。

[生物学的製剤]

現在、我が国で承認されている (対象疾患; RA、IBD 炎症性腸疾患) 生物学的製剤は、インフリキシマブ (Remicade)、エタネルセプト (Embrel 皮下注) で、治験段階のものには、トシリズマブ、アダリムマブ、とアバタセプトがある。

Remicad (INF) はヒトマウスキメラ型抗 TNF α モノクロナル抗体で、抗ヒト腫瘍壊死因子 (TNF) 作用を有する。INF は流血中の TNF α に結合して流血中からの除去を、また TNF 産生細胞表面上の TNF α に結合して細胞破壊を来す。投与経路は、経静脈的であり、投与量は 3～10mg/kg/8 週間である。血中半減期は 9.5 日で、抗原性 (ヒト抗キメラ抗体出現の可能性) がある。TNF β には結合せず、効果は有さない特徴がある。

[使用に際しての注意点]

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には注意が必要である。そして白血球減少、リンパ球減少症例にはさらに注意が必要である。潜在性真菌感染の否定、 β -D グルカン陰性の確認、活動性 B 型・C 型肝炎の否定なども重要である。2～3 歳未満の乳幼児への使用、BCG 未接種の乳幼児期には更に注意が必要であり、使用後も長期の観察、クワンティフェロン TB-2G による Tbc の特異的検査も必要であろう。生ワクチン接種後 6 ヶ月間はさけるべきと考えられている。その他、Infusion Reaction、薬剤への抗体の産生、抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発生、脱髄性疾患 (GBS 等)、再投与での遅発性過敏症など多彩である。

そして、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、この場合は使用できない。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。今後もさらなる協力と知識の共有が必須である。

謝辞：ご協力頂きました施設ならびに担当医師に深謝致します。

旭川厚生病院小児科：梶野真弓、国立病院機構高知病院小児科：白石泰資、札幌徳洲会病院小児科：大島美保、静岡県立こども病院感染免疫アレルギー科：木村光明、富山大学付属病院小児科：渡辺綾佳、東邦大学医療センター大森病院小児科：監物靖、横浜市立大学附属病院今川智之（敬称略・各先生）

要約表 (様式)

1. 小児医療を行うにあたり必要と考えられる処方等に関する概要 ※現在の国内承認内容と異なる部分には下線を付して下さい。	販売名 (一般名)	販売名：レミケード点滴静注用100 一般名：インフリキシマブ (遺伝子組替え)
	関係企業	国内開発販売会社：田辺製薬株式会社 製造元：Centocor
	剤形・規格	100mg バイアル (1バイアル中に抗 TNF α キメラ型モノクローナル抗体 100mg を含有する凍結乾燥品)
	効能・効果	関節リウマチ (既存治療で効果不十分な場合に限る)。次のいずれかの状態を示すクローン病の治療 (既存治療で効果不十分な場合に限る) 中等度から重度の活動期にある患者, 外瘻を有する患者
	用法・用量	関節リウマチ：通常, 体重1kg 当たり 3mg を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後, 2週, 6週に投与し, 以後8週間の間隔で投与を行うこと。本剤はメトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。 クローン病の治療：中等度から重度の活動期にある患者 (体重1kg 当たり 5mg を1回点滴静注する)。外瘻を有する患者 (体重1kg 当たり 5mg を3回 (初回, 2週後, 6週後) 点滴静注する)
	対象年齢	小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)。
	その他	
別添1の類型	2) - (イ) ①, 4)	
2. 欧米での承認状況	承認取得国及び年月日	米国, 欧州諸国など世界約80ヶ国で承認取得
	販売名	Remicade
	関係企業名	Centocor
	剤形・規格	100mg バイアル (1バイアル中に抗 TNF α キメラ型モノクローナル抗体 100mg を含有する凍結乾燥品)
	効能・効果	(米国) 関節リウマチ, 強直性脊椎炎, 乾癬性関節炎 クローン病, 潰瘍性大腸炎, (申請中：尋常性乾癬)

	用法・用量	<p>関節リウマチ：3mg/kg を初回，2 週後，6 週後に点滴静注投与し，その後は 8 週間隔毎に投与。メトトレキサート製剤と併用する。効果不十分で 10mg/kg までの増量もしくは 4 週間隔毎の投与も可能。</p> <p>強直性脊椎炎：5mg/kg を初回，2 週後，6 週後に点滴静注投与し，その後は 6 週間隔毎に投与。</p> <p>乾癬性関節炎，クローン病，潰瘍性大腸炎：5mg/kg を初回，2 週後，6 週後に点滴静注投与し，その後は 8 週間隔毎に投与。</p>
	対象年齢	小児への使用：若年性関節リウマチ，小児のクローン病，潰瘍性大腸炎患者へのレミケードの安全性，有効性は確立していない。
	その他	若年性関節リウマチ，小児クローン病にて海外治験実施中
3. 有用性を示すエビデンスについて	別添2 (ア) ①の該当性について	世界のいずれの国においても、「川崎病」での承認はなし。
	別添2 (ア) ②の該当性について	「川崎病」での第Ⅲ相試験未実施
	現時点まで得られているエビデンスについて IVIG および高用量アスピリンに不応であった川崎病急性期に，インフリキシマブを投与して有効であったという症例報告。	
	根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。	
4. (1) 適応疾病の重篤度等	別添2 (イ) ①の該当性について	なし
	別添2 (イ) ②の該当性について	IVIG,ステロイドパルスで解熱しない症例の多くは冠動脈瘤を後遺することがおおく、その後の冠動脈疾患へと進展する可能性が高く、日常生活に支障をきたす。
	別添2 (イ) ③の該当性について	なし

	<p>評価理由</p> <p>IVIG 不応で、ステロイドパルス不応である場合、巨大冠動脈瘤が形成される可能性が極めて高く、後遺症として残存すると、急性虚血性心疾患の合併が懸念されこれは致命的である。</p> <p>冠動脈瘤の合併頻度を可能な限り減少させる意味で有用である。</p> <p>ただし、発熱反応、感染症の頻度増大、長期的な悪性腫瘍の発生、結核の再燃などの問題が解決されない限り使用には注意が必要である。</p> <p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p>	
4. (2) 小児科領域における医療上の有用性	別添2 (ウ) ①の該当性について	既存の IVIG,ステロイドパルスの不応例は、全症例の 10-15%程度存在すると思われる。
	別添2 (ウ) ②の該当性について	比較対照試験が行われていない。有用な症例の報告例のみであるため、不明である。現在米国では比較試験が準備されているとの情報がある。
	別添2 (ウ) ③の該当性について	本邦では数例が症例報告されているのみである。 長期予後の結果も出揃っていない。
	<p>評価理由</p> <p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p>	
5. 優先度	高くない	
6. 参考情報	根拠となる論文・試験については、 別表 に記載願います。	
7.連絡先	<p>貴学会名、御担当者、御所属、御連絡先（住所、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレス）等</p> <p>日本小児循環器学会、佐地 勉（学術委員長）、 東邦大学医療センター大森 病院、小児科（東京都大田区大森西 6-11-1、〒143-8541 電話:03-3762-4151）</p>	

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^{1,2} 鳶村俊朗^{1,3}

日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会¹

塩野義製薬(株)² 三菱ウエルファーマ(株)³

研究要旨

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。

研究協力者

秋山 裕一^{1,4}

尾崎 雅弘^{1,5}

かたくせ
交久瀬 善隆^{1,6}

一杉 秀樹^{1,7}

上月 庸生^{1,8}

山口 文恵^{1,9}

キリンビール(株)⁴

UCB ジャパン(株)⁵

富山化学工業(株)⁶

グラクソスミスクライン⁷

大日本住友製薬(株)⁸

第一製薬(株)⁹

A: 研究目的

小児用医薬品の開発は、通常、成人での臨床データに基づき有効性と安全性を担保した後、小児を対象とした臨床試験(治験)が実施される。試験目的は、薬物動態情報の収集、臨床推奨用量の探索、有効性と安全性の検証に大きく分類でき、その評価については統計的な手法を用いるのが原則である。一方、小児という精神的、肉体的に脆弱な患者集団に対しては、一層の倫理的、科学的配慮を施した上での開発方針を検討しなければならない。更に、本邦においては社会的背景から小児の治験参加には消極的な環境にあるため、多数の小児を組み入れた治験の実施は困難である。つまり、科学的統計的見地から有効性/安全性を評価できるだけの十分な被験者を対象とした試験計画が望まれる一方、実施可能性の観点から少数の被験者に制限された試験計画に

ならざるを得ないという相反する二面性を抱えているのが小児治験の現状である。例えば、生命を脅かす疾病の治療薬については、できるだけ早く医療現場に届けなければならないとの目的で、海外での臨床データを参照し、小規模の試験を実施して承認につなげる事例も多く見受けられる。このように小児の治験については、成人での試験と比べ、疾患の特殊性や被験者数の組み入れ限界など実施可能性の面での制約が大きい為、科学的に理想とする試験から乖離した開発にならざるを得ず、その試験形態も多様となっている。また、既に適応外で使用されており、そのエビデンスが十分にありと判断された医薬品は、「適応外通知」に従った申請を行い、新たな治験を実施しない申請方法も多くとられている。

そこで、本邦における小児用医薬品の開発のあり方および解決すべき課題を明らかにするため、2001年から2006年までの過去6年間において小児に対し承認された医薬品の開発形態（非臨床試験の有無、薬物動態試験の有無、臨床試験の有無とその詳細）と申請から承認までに要した審査期間を調査した。

B：調査対象

2001年から2006年の6年間に承認された小児用医薬品を対象とした。

小児用医薬品とは、小児を対象とした臨床試験（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と定義した。

C：調査方法および調査内容

医薬品医療機器情報ホームページの承認情報から、上記の定義を満たす医薬品を抽出した。

(http://www.info.pmda.go.jp/info/syounin_index.html)

調査事項

対象となる医薬品について、以下の項目を調査した。

- ・効能効果
- ・用法用量
- ・申請日 / 承認日（審査期間）
- ・申請形態

- ① 臨床試験（治験）に基づく申請 ② 適応外通知（104通知：治験を実施せず、既存文献等

を利用）に基づく申請 ③ その他（テロ対策などの緊急承認）

- ・非臨床試験の有無
 - ・臨床試験の有無
 - ・薬物動態試験の有無
- 「有」の場合は、症例数
- ・国内臨床試験の有無
- 「有」の場合：
- ①試験の種類 ②年齢群 ③症例数 ④海外試験成績の利用の有無

D：調査結果

1) 2001年から2006年までに承認された小児用医薬品数

50品目

2) 申請形態

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

※ 製造販売後臨床試験を含む

3) 試験の本数：

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。

申請形態	承認品目数（比率）
1 試験	17 (54.8%)
2 試験	8 (25.8%)
3 試験	3 (9.7%)
4 試験	2 (6.5%)
5 試験	0 (0%)
6 試験	1 (3.2%)

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）の試験の種類は以下のとおりである。

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。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。

試験の種類	試験数 (比率)
非盲検非対照 (オープン) 試験	39 (69.6%)
二重盲検 (DBT) 試験	15 (26.8%) うちプラセボ対照 2
非盲検比較試験	2 (3.6%)

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

今回調査した 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。

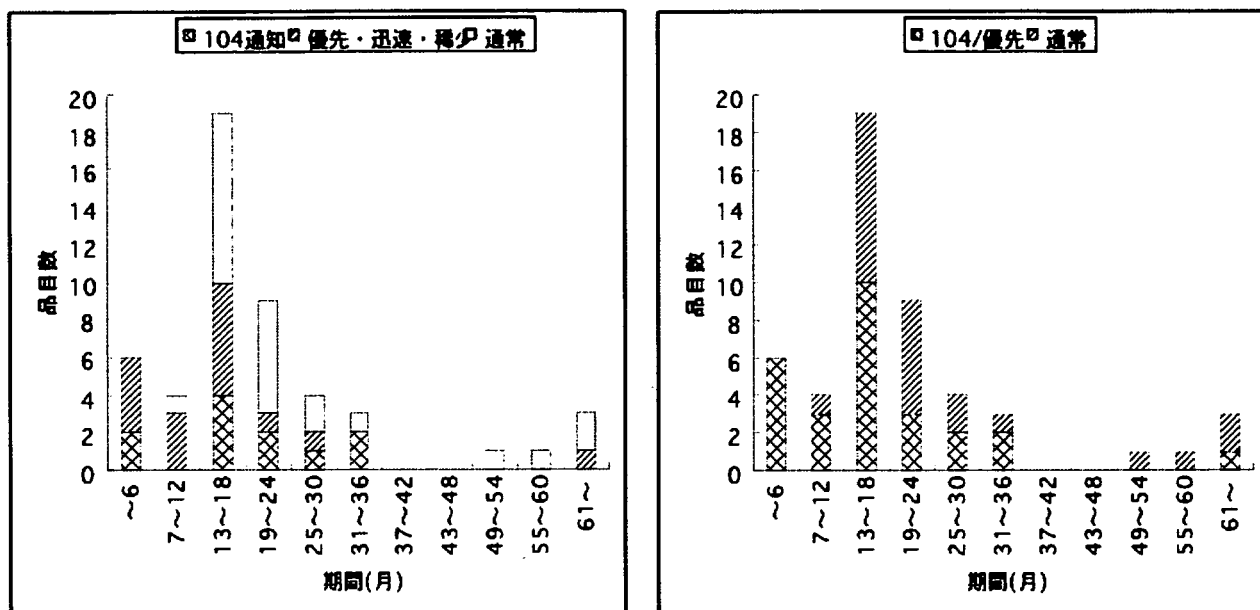
審査期間については、緊急的な承認から、先行する成人の審査の影響を受けたものまで、背景が様々な為、データも正規分布を取らず、そのバラツキも大きかった。

ここでは、審査期間の中央値(月) および平均値(月)を示す。

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。しかしながら、75 パーセントイルの数値で見ると、全体に比べ 7 ヶ月、優先 / オーファン指定薬に比べ 14 ヶ月と 1 年以上の差が見られた。

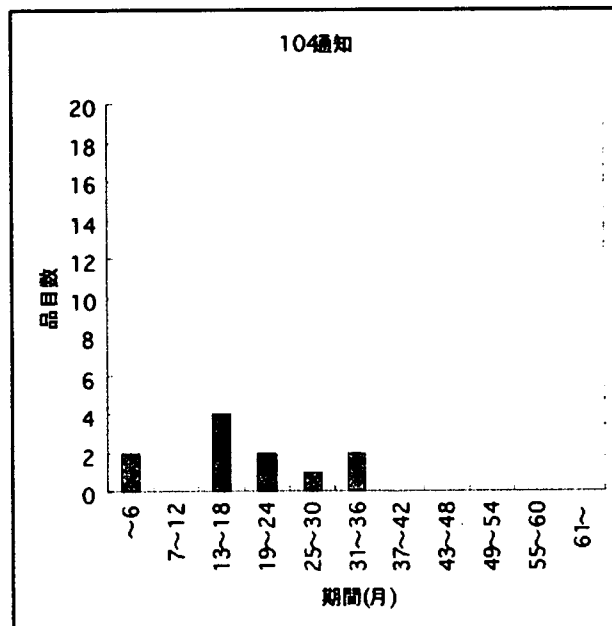
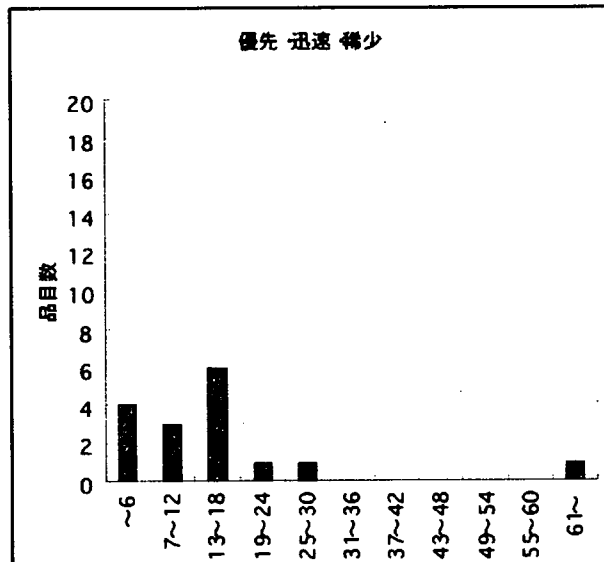
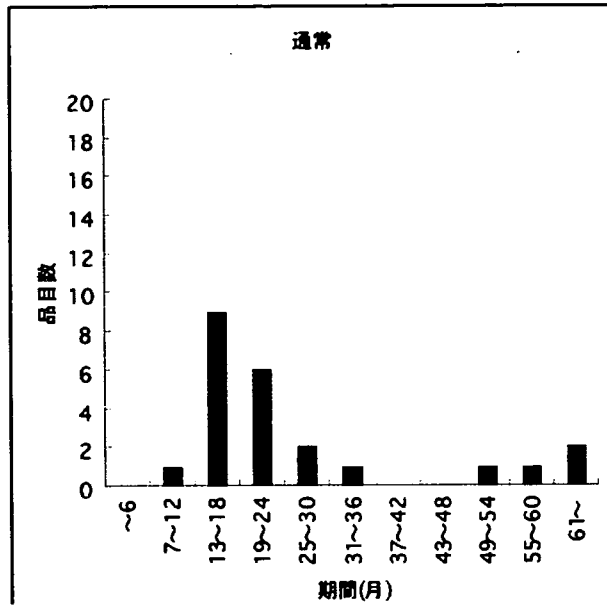
申請形態	Total	104 通知	優先・迅速・稀少	104 通知, 優先・迅速・稀少	通常
対象品目数	50	11	16	27	23
中間値 (ヶ月)	17.0	17.0	13.5	15.0	19.0
最長	102	35	76	76	102
最短	1	1	1	1	12
75 パーセントイル	22.75	23.5	15.25	20	29.5
25 パーセントイル	13.25	14.5	8.25	10.5	16.5
平均 (ヶ月)	22.1	18.3	16.1	17.0	28.1
SD	19.3	10.9	17.3	14.8	22.4

今回の調査対象である 50 品目について審査期間毎に区分し、その分布をグラフ化した。結果を下記に示す。



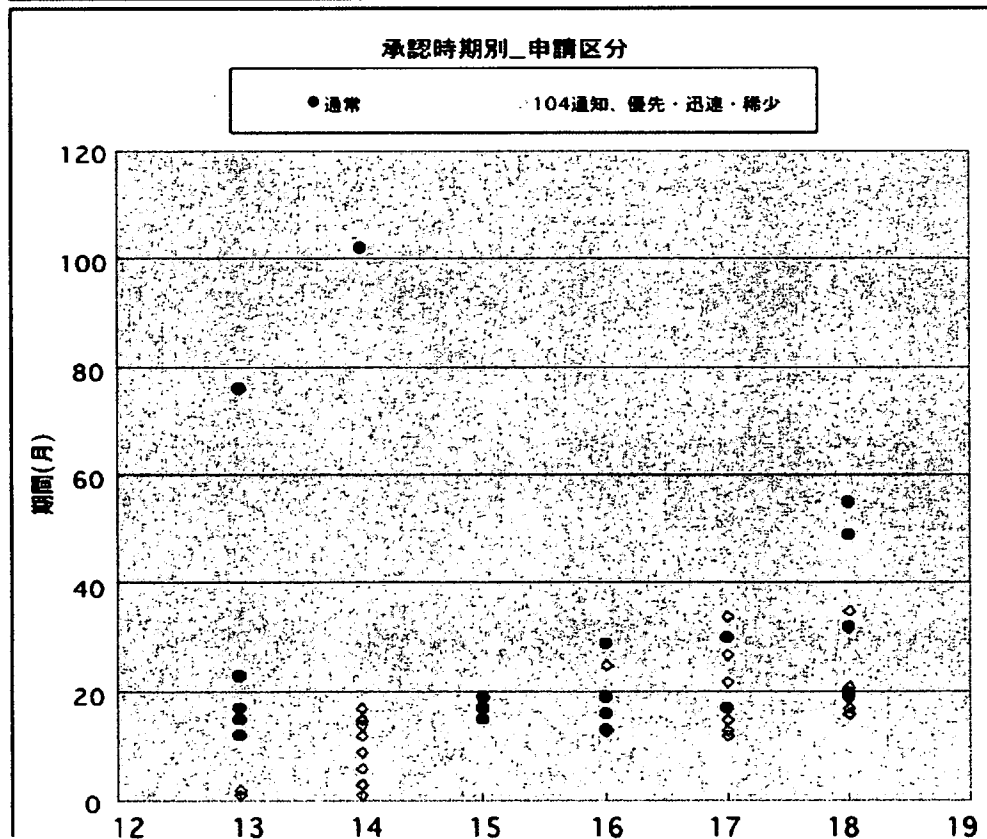
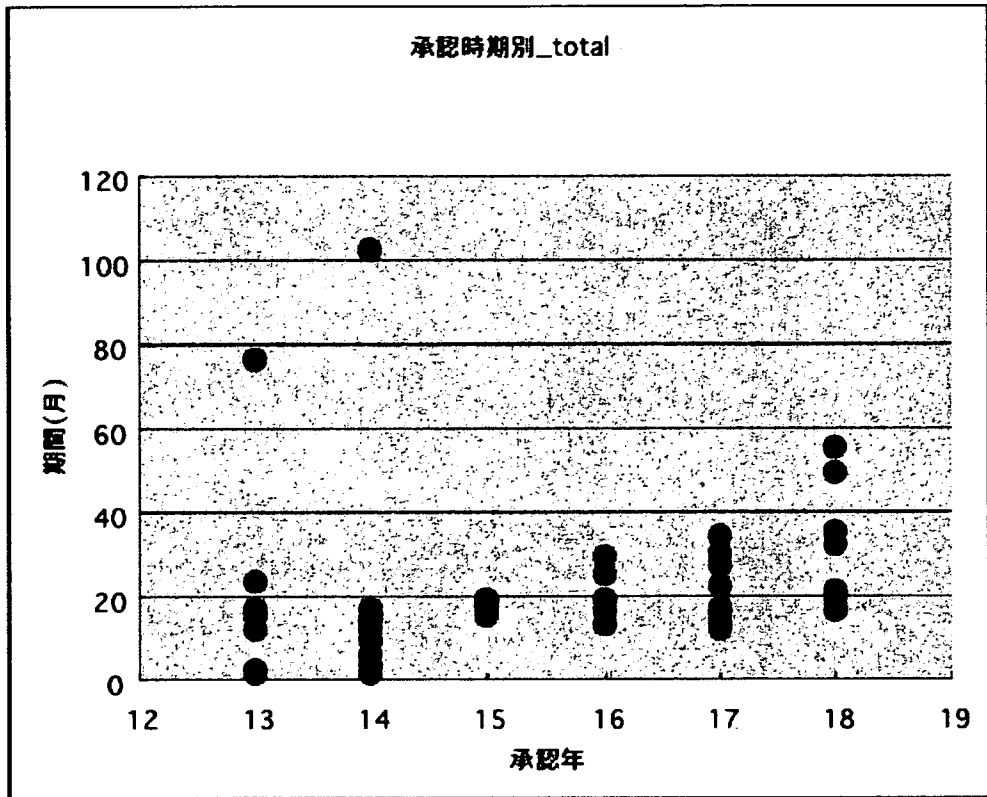
上記分布グラフを、通常審査品目、適応外通知に基づく審査品目、オーファン/優先指定品目に分けた分布データを以下に示す。

下記の3つのグラフを比較した場合、審査に24ヶ月以上を要した医薬品については、その品目数自体は少ないものの、通常審査品目が占める比率が高かった。



次に、年次ごとの審査期間の推移について全体および申請形態別に見たものを以下に示す。

傾向検定は実施していないが、経時的に審査期間が長期化している傾向が示唆された。これは申請形態（通常審査、優先審査等）に係わらず同様の傾向を示していた。



D: 考察

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。他は適応外使用通知(104通知)を用いた申請が12品目、テロ対策としての緊急承認が2品目、海外データや市販後調査成績に基づく申請が5品目であった。

治験を実施した医薬品の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。

薬物動態については16品目で(51.6%)で測定されており、1品目を除き、すべてオープン試験の中で採血可能な小児患者を対象に実施されていた。

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という傾向にあることが明らかになった。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であっても、オープン試験(Ph 3)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「1本のオープン試験での申請」という状況にならざるを得ないことは現状では否定できない。しかしながら、こうした状況をいつまでも許容するのではなく、試験目的が明確であり、それを科学的に検証できる開発のあり方を検討する時期に来ていると考えられる。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る。今後、臨床試験の国際展開が加速化すれば、小児領域においても国際共同試験が実施されることになるであろう。その際、日本の医療環境を踏まえた薬効評価のあり方を確立したうえで他地域と開発計画の整合性を図ることとしなければ、曖昧な目的の試験が慣習化した下では国際共同試験への参画は難しい。また製薬企業にとって

も、薬効評価についての考え方が示せられれば、それに従った開発計画を事前に立案できるため、治験相談等で規制当局も合意しやすいという効率的な開発プロセスを取ることも期待できる。

一方、審査期間については、全体としては17ヶ月であり、重篤な疾患等を対象とする医薬品については、オーファン指定や優先審査制度が適用され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)。この結果は現在の医薬品全体の審査状況と比べても迅速な対応がなされていると考えられた。詳細を分析すると、審査に2年以上を要した医薬品は、通常審査として扱われたものが多かった。また、医薬品全般の審査の進捗状況の影響もあると思われるが、小児用医薬品の審査期間は、年々長期化していることが示唆された。

今後、解決すべき問題は、オーファンや優先審査品目以外の通常審査でとり扱われる小児用医薬品の審査期間の短縮化である。アレルギー領域など市場性の大きな医薬品は、多くの場合、通常審査となるが、これらの審査期間が長いことは、企業にとって小児治験を実施するか否かを判断する際の大きな阻害要因となる。

このように審査期間の長期化は、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、企業から見ても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。小児に関しては、医療ニーズ等に関係なく、小児用医薬品の開発推進という社会的問題から見て、すべての開発品目を優先審査制度に適用することも検討に値する。

今回の調査結果から、小児用医薬品の開発を積極的に推し進めるための方策の一つとして、「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有用であると考えられる。

E: 研究発表

<研究発表> なし

<論文発表> なし

添付資料

2001年から2006年までに承認された小児用医薬品

小児を対象とした「効能効果」あるいは「用法用量」の承認が記載された医薬品を「小児用医薬品」とし調査した。

平成 13 年

1

成分名 (商品名)	メルファラン (注射用アルケラン)
効能効果	下記疾患における造血幹細胞移植時の前処置 白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、小児固形腫瘍
用法用量	造血幹細胞移植時の前処置として下記のとおり静脈内投与する。ただし、移植は本剤の投与終了から 24 時間以上あけて行うこととする。 成人 (白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫) : メルファランとして 1 日 1 回 60mg/m ² を 3 日間投与 (メルファラン 3 日間総量 180 mg/m ²) する。 多発性骨髄腫に対してはメルファランとして 1 日 1 回 100mg/m ² を 2 日間投与 (メルファラン 2 日間総量 200 mg/m ²) も可とする。 小児 (白血病、小児固形腫瘍) : メルファランとして 1 日 1 回 70mg/m ² を 3 日間投与 (メルファラン 3 日間総量 210 mg/m ²) する。 なお、メルファラン総量及び 1 日投与量は、患者の状態、併用する薬剤、全身放射線照射併用により適宜減量する。
申請日	平成 6 年 12 月
承認日	平成 13 年 4 月
審査期間 (申請～承認)	76 ヶ月
幼若動物試験の有無	無
臨床試験	有
薬物動態試験の有無	「無」海外臨床研究データ有り 15 例：血漿中薬物濃度 20 例：髄液中薬物濃度
国内臨床試験	有
試験の種類	第 2 相オープン試験 (その他「臨床研究」データ)
年齢群	20 歳未満 15 例
海外試験	無
試験の種類	「臨床研究」データ
承認条件の有無	無

成分名（商品名）	タゾバクタムナトリウム／ピペラシリンナトリウム（注射用 タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム）
効能効果	ブドウ球菌属、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、 エンテロバクター属、エンテロバクター属、プロビデンシア 属、緑膿菌のうち、 β -ラクタマーゼを産生しピペラシリン耐 性で本剤感性菌の下記感染症。 敗血症、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎
用法用量	通常、成人にはタゾバクタムナトリウム・ピペラシリンアト リウムとして、1日2.5～5g（力価）を2回に分けて静脈注 射又は点滴静注する。 通常、小児には1日60～150mg（力価）／kgを3～4回に分 けて静脈注射又は点滴静注する。なお、1日投与量の上限は 成人における1日5g（力価）を超えないものとする。 静脈注射に際しては注射用水、生理食塩液又はブドウ糖注射 液に溶解し、緩徐に注射する。また、点滴静注に際しては補 液に溶解して注射する。
申請日	平成6年12月
承認日	平成13年4月
審査期間（申請～承認）	76ヶ月
幼若動物試験の有無	有
有の場合	幼若ラット急性毒性試験 幼若イヌ急性毒性試験 幼若イヌ1ヵ月間亜急性毒性試験 幼若イヌ薬物動態（単回、反復）
臨床試験	有
薬物動態試験の有無	有一般臨床試験の中で実施 26例：血漿中薬物濃度 6例：髄液中薬物濃度
国内臨床試験	有
試験の種類	一般臨床試験（オープン）
年齢群	生後29日以上16歳未満332例
海外試験	無
承認条件の有無	β -ラクタマーゼ産生菌を対象とした十分な市販後調査を実 施し、その結果を再審査の申請資料として提出すること。

成分名（商品名）	ノルフロキサシン（小児用バクシダール錠 50mg）
効能効果	効追：サルモネラ属（感染性腸炎、腸チフス、パラチフス）
用法用量	従来とおり ただし、腸チフス、パラチフスの場合は、ノルフロキサシンとして1日体重1kg当たり15～18mgを3回に分けて14日間経口投与する。
申請日	平成13年3月
承認日	平成13年5月
審査期間（申請～承認）	2ヶ月（医薬審第104号通知に基づく申請）
幼若動物試験の有無	無
臨床試験	無（医薬審第104号通知に基づく申請）
薬物動態試験の有無	無
国内臨床試験	公表論文による
試験の種類	*使用成績調査当該例の引用あり
海外試験	公表論文による
承認条件の有無	無

成分名 (商品名)	モンテルカストナトリウム (モンテルカストナトリウム「萬有」、シングレア錠 10、シングレアチュアブル錠/モンテルカストナトリウム「杏林」、キプレス錠 10、キプレスチュアブル錠 5)
効能効果	気管支喘息
用法用量	シングレア錠 10、キプレス錠 10： 通常、成人にはモンテルカストとして 10mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。 シングレアチュアブル錠 5、キプレスチュアブル錠 5： 通常、6 歳以上の小児にはモンテルカストとして 5mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。
申請日	平成 12 年 1 月
承認日	平成 13 年 6 月
審査期間 (申請～承認)	17 ヶ月
幼若動物試験の有無	有
有の場合	幼若サル反復投与毒性試験
臨床試験	有
薬物動態試験の有無	有 反復投与試験 (成人との比較試験) 7 例
国内臨床試験	有
試験の種類	薬物動態試験 (反復) 9 例 第 2 相オープン試験 39 例
年齢群	8～15 歳 6～16 歳
海外試験	有
試験の種類	薬物動態試験 (単回) 18 例 薬物動態二重盲検試験 19 例 運動誘発 2 重盲検試験 27 例 第 3 相二重盲検試験 336 例 長期投与試験 202 例
年齢群	9～14 歳、6～8 歳、6～14 歳、6～14 歳、6～14 歳
承認条件の有無	小児における用法・用量設定の適切性及び安全性を確認するための市販後臨床試験を実施すること。

成分名 (商品名)	アザチオプリン (イムラン錠、アザニン錠)
効能効果	「効能追加 (下線部追加、点線部変更)」 腎、 <u>肝</u> 、 <u>心移植</u> における拒絶反応の抑制
用法用量	通常、 <u>成人及び小児</u> において、 <u>下記量を1日量として経口投与</u> する。 1. <u>腎移植の場合</u> 初期量としてアザチオプリン 2~3mg/kg 相当量 維持量としてアザチオプリン 0.5~1mg/kg 相当量 2. <u>肝、心移植の場合</u> <u>初期量としてアザチオプリン 2~3mg/kg 相当量</u> <u>維持量としてアザチオプリン 1~2mg/kg 相当量</u> しかし、本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である。
申請日	平成 12 年 6 月
承認日	平成 13 年 6 月
審査期間 (申請~承認)	12 ヶ月
幼若動物試験の有無	「無」
臨床試験	「無」 日本臓器移植学会からの要望による
薬物動態試験の有無	「無」
国内臨床試験	「無」
海外試験	「無」 文献引用
承認条件の有無	「無」

成分名（商品名）	トシル酸スプラタスト（アイピーデイドライシロップ5%）
効能効果	気管支喘息
用法用量	<p>通常、小児にはトシル酸スプラタストとして1回3mg/kgを1日2回、朝食後及び夕食後に、用時溶解して経口投与する。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>ただし、1日投与量はドライシロップとして6.0g（トシル酸スプラタストとして成人の通常の1日用量300mg）を越えないこと。</p> <p>年齢別の標準投与量は通常、下記の用量を1回量とし、1日2回朝食後及び夕食後に用時溶解して経口投与する。（表省略）</p>
申請日	平成12年3月
承認日	平成13年6月
審査期間（申請～承認）	15ヶ月
幼若動物試験の有無	有
有の場合	<p>幼若ラット単回投与毒性試験</p> <p>幼若イヌ単回投与毒性試験</p> <p>幼若ラット亜急性毒性試験</p> <p>幼若イヌ亜急性毒性試験</p> <p>幼若イヌ代謝物亜急性毒性試験</p> <p>幼若ラット薬物動態</p>
臨床試験	有
薬物動態試験の有無	<p>有</p> <p>一般臨床試験の中で実施</p> <p>単回投与17例：血漿中薬物濃度（6～14歳）</p> <p>反復投与例：単回投与と同一症例</p>
国内臨床試験	有
試験の種類	<p>前期第2相オープン試験 22例</p> <p>後期第2相封筒法試験 193例（体重15kg以上）</p> <p>第3相二重盲検試験 190例</p> <p>長期投与オープン試験 65例</p>
年齢群	4～15歳
海外試験	無
承認条件の有無	無