

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

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 16-18 年度 総合研究報告書

平成 19 年 4 月

主任研究者：松田 一郎

目 次

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）
総合研究報告書

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）

研究要旨	1
I. 研究班設置に到る背景	2
1) 16年度研究班設置までの経過	
2) 16年度研究班設置時の小児薬物治療の状況	
II. 研究班構成メンバー表	3
III. 研究報告	4
1. 研究の目的	
2. 研究方法	
3. 研究成果と考察	
A. 日本小児科学会薬事委員会及び製薬企業、小児医薬品開発関係者による俯瞰的調査研究	
B. 日本小児科学会各分科会及び小児科学会関連学会による調査研究	
4. 結論	
添付資料1. 「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」	37
添付資料2. 「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」 「未承認薬プライオリティリスト」	44
添付資料3. 「医薬品適応外事例」	46
添付資料4. 「小児科学会薬事委員会からの意見」	55
添付資料5. 平成16年度 - 平成18年度の普及啓発事業の資料	66
添付資料6. 刊行物一覧	83
謝辞	101
その他資料1. 「小児の治験における倫理問題の再考」 北海道医療大学 松田一郎	103
その他資料2. 「薬理遺伝学 (Nuffield 生命倫理委員会 2003)」 (Pharmacogenetics Ethical issues ; Nuffield Council on Bioethics 2003) 北海道医療大学 松田一郎 訳	115

総合研究報告

「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」（H16-医薬一般-001）

主任研究者 松田 一郎 北海道医療大学学長、熊本大学名誉教授

研究要旨

平成 16 年に、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）として、「研究課題名（課題番号）：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）」が採択されてから 3 年が経過した。この間、日本小児科学会理事会からの強いバックアップを受け、日本小児科学会薬事委員会、日本小児臨床薬理学会を初めとする日本小児科学会各分科会の協力を得て、一定の成果を上げることができた。この研究班を進めていく間に、ほとんどの分科会に薬事委員会ができたことも大きな支えになった。研究成果の全体像を知って頂くために、厚生労働省 Web サイトに掲載された研究概要を以下に示す。

【研究目的】：現在、日本では約 75% の医薬品が小児へ用法、用量での記載のない状態で投薬されている（15 年度調査）。問題の解決を目指し、日本小児科学会理事会、日本小児臨床薬理学会、日本小児科学会各分科会の薬事委員会が協力して実態を調査し、プライオリティ順位、その上位医薬品をリストアップし、有用性、副作用、投薬量、薬物動態、薬物力学などについて調査した。

【研究方法】：各分科会の薬事委員会もしくは薬事担当者は、それぞれ医科大学、もしくは大学医学部付属病院、さらに全国の小児病院を対象にアンケート調査を実施した。

【結果と考察】：各分科会で、①適応外使用医薬品、②未承認薬、③医薬品として利用されている試薬、及び大学病院などで合成された化学物質、④病院で剤型を変えて使っている医薬品、について当該医薬品をリストアップし、調査検討した。高血圧、精神疾患など一部の疾患では治療のための診断ガイドラインを作成した。平成 18 年、厚生労働省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 医薬品について検討されることが決定した。このうちアセトアミノフェンについては、効能、用法・用量についての審議が終了した。他の医薬品については継続審議中である。未承認薬については、抗がん剤、ムコ多糖症治療薬などのいくつかが承認された。試薬類の臨床使用では、ジクロロ酢酸ナトリウム、ヒスチジン銅、安息香酸ナトリウム、フェニル酢酸ナトリウム、ベタインが上げられたが、まだ改善の動きは具体化していない。剤型を変形して使われている薬品の上位 5 種は；ワーファリン錠、ラニラピッド錠、レニベース錠、ダントリウムカプセル、ロンゲス錠で、特にワーファリン錠の処方件数は 1,052 件であった。

【結論】：これまで、「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」での検討候補薬の検討のための資料作成を最重要課題としてきた。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取り組む姿勢が見られた。平成 18 年 12 月の「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」ヒアリングに小児科学会薬事委員会委員長と委員が出席して、16-18 年度研究班で得た資料を直接厚生労働省に提示できた。

Ⅰ. 研究班設置に至る背景

1) 16年度研究班設置までの経過

(1) 平成10-14年度に亘る厚生科学研究厚生省医薬安全総合事業により、小児等への医療用医薬品の適応外使用の解明、及び添付文書の記載についての解析、さらに汎用されている医薬品の用法・用量を調査した。平成13年12月31日、日本小児科学会の18分科会で組織した小児医薬品調査研究班で、医療上必要不可欠の医薬品を再検討した。H10-医薬-64の研究「平成13年～平成15年大西班厚生科学研究の実施方法について」では、各分科会が医療上重要なモデル品目を選定し、適応外通知に適合する可能性の高い医薬品約30品目を、「優先順位表のチェックリスト」にしたがいリストアップした。医師主導型治験、大規模治験ネットワーク構築、効果的医療技術の確立推進臨床研究により適応外使用医薬品の解決に向けて、分科会の中には製薬企業と共同で積極的な行動を開始し、平成15年度末までに4品目について医師主導型治験が実施もしくはその準備を終えた。

(2) 平成15年度に小児科学会薬事委員会は小児の医薬品事情改善を具体化するための「アクションプラン」を再検討し、小児科学会理事会での承認を得た。小児科学会理事会はこの分野の進展を最重要課題に指定し、本研究に積極的に協力することを申し合わせた。今後、本研究班はこれらの動きと連動し、厚生労働省からの諸通達や諸々の施策を十分に活用し、本省・審査センター・医薬品医療機器総合機構の指導の下に、製薬企業の協力を得て、therapeutic orphanからの脱却に向け鋭意取り組むことを互いに確認した。

2) 16年度研究班設置時の小児薬物治療の状況

(1) 米国では年間に医薬品による後遺症が約200万人あり、そのうち約10万人が死亡し、直

接・間接の損失は8.4兆円と算定されている。それを回避するために至適個別化医療が求められている。近年、小児医療においても漸く日欧米諸国が共同し医療用医薬品の開発治験に関する国際標準ガイダンスがICH-E11で設定された。本邦では平成13年4月より採用された。

(2) 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。しかし、平成15年度の薬事法第77条の4の2の第1項による医薬品の企業からの副作用報告は28,004件であり、薬事法第77条の4の2の第2項による医療機関からの副作用報告は5,399件であった。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」が問題になっているが、これもこうした副作用問題と決して無縁ではないであろう。

(3) 国公立大学附属病院と1総合病院の調査(平成15年度)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。しかし、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った。

(4) 平成7年、「FDAが製薬企業向けに発出したwritten requestの要件を満たす小児臨床試験を実施した場合6ヶ月の特許延長あるいは独占的販売権を許可する」という内容のFDA近代化法(FDAMA)が制定された。平成10年12月にはFDAは「製薬企業は医薬品の新規申請をする前に小児への処方に必要なデータを収集する義務」を課した小児医学規定(Pediatric Rule)を

告示した。平成14年1月にFDAMAの製薬企業にメリットのある医薬品の小児臨床試験を促す効果しかないという欠点を補完する(BPCA)が成立した。これは「特許権が切れた医薬品で小児用医薬品として更なる研究を必要とする医薬品」にも特許権の延長を認めるもので、その「リスト」が平成15年1月21日に発表された。同時に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。米国では既に国立衛生研究所を中心とするPPRU Networkがそれに取り組みを始めた。米国製薬工業協会の調査報告によれば、当時、60の医薬品で小児適応と添付文書改定の承認を目指すとする計画書が公表されていた。

II. 研究班構成メンバー表

主任研究者

大西鐘壽 (平成16年度)

高松短期大学

松田一郎 (平成17-18年度)

北海道医療大学

分担研究者

松田一郎 (平成16年度)

熊本大学名誉教授

藤村正哲 (平成16-18年度)

大阪府立母子保健総合医療センター

遠藤文夫 (平成17-18年度)

熊本大学大学院医学薬学研究院

伊藤 進 (平成16-18年度)

香川大学医学部小児科

森田修之 (平成16-17年度)

広島国際大学

佐地 勉 (平成16-18年度)

東邦大学医学部第一小児科

中村秀文 (平成16-18年度)

国立成育医療センター

桑原雅明 (平成16年度)

武田薬品工業株式会社

髙村俊朗 (平成16-18年度)

三菱ウェルファーマ株式会社

岩崎利信 (平成16-18年度)

塩野義製薬株式会社

分担研究者 (日本小児科学会 23 分科会)

日本未熟児新生児学会

伊藤 進 (平成16-18年度)

日本小児循環器学会

佐地 勉 (平成16年度)

中川雅生 (平成17-18年度)

日本小児神経学会

大澤真木子 (平成16-17年度)

伊藤正利 (平成18年度)

日本小児血液学会・日本小児がん学会

月本一郎 (平成16-17年度)

牧本 敦 (平成18年度)

日本小児アレルギー学会

河野陽一 (平成16-18年度)

日本先天代謝異常学会

大浦敏博 (平成16-18年度)

日本小児腎臓病学会

本田雅敬 (平成16-18年度)

日本小児内分泌学会

田中敏章 (平成16-18年度)

日本小児感染症学会

浅野喜造 (平成16-17年度)

佐藤吉壮 (平成18年度)

日本小児呼吸器疾患学会

井上壽茂 (平成16-18年度)

日本小児栄養消化器肝臓学会

河島尚志 (平成16-18年度)

日本小児心身医学会

石崎優子 (平成16-18年度)

日本小児臨床薬理学会

大西鐘壽（平成 16 年度）

伊藤 進（平成 17-18 年度）

日本小児遺伝学会

永井敏郎（平成 16-18 年度）

日本小児精神神経学会

宮島 祐（平成 16-18 年度）

日本外来小児科学会

田原卓浩（平成 16-17 年度）

関口進一郎（平成 18 年度）

日本小児東洋医学会

宮川三平（平成 16-18 年度）

日本小児運動スポーツ研究会

村田光範（平成 16-18 年度）

日本小児救急医学会

阪井裕一（平成 16-18 年度）

日本小児リウマチ学会

横田俊平（平成 16-18 年度）

日本小児歯科学会

高木裕三（平成 18 年度）

日本小児麻酔学会

巖 康秀（平成 18 年度）

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議」に資すること、それを本研究の目的と定めた。

具体的には、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（薬事委員会が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
- 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
- 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することを研究課題とした。

Ⅲ. 研究報告

1. 研究の目的

上に述べたような状況の中、これまでの厚生労働科学研究費による調査研究を発展させることで、効果的医療技術の開発推進、臨床研究、医師主導型治験、大規模治験ネットワーク構築に資する基本的資料を生み出せると判断した。更に解析された医薬品の一覧表は当該製薬企業が適応外使用通知に則って取り組むのか、さらに新しい開発を詮索すべきなのか、未承認薬開発問題として検討するのか、オーファンドラック制度に則って取り組むのか、などの判断に具体的な判断資料を提供することになると考えられる。最終的に、本研究は厚生労働省の「小児

2. 研究方法

研究方法は、

- A) 日本小児科学会薬事委員会及び製薬企業から小児医薬品開発に関与する組織からの主要メンバーにより小児医薬品の動向を俯瞰する研究方法
- B) 日本小児科学会各分科会の薬事委員会、もしくは薬事担当者により、それぞれカテゴリー分類に従った、適応外使用医薬品、未承認薬、医薬品として小児に使用されている試薬もしくは施設内で合成された化学合成品、院内で剤型を変えて使用している医薬品などについての調査研究

の二つを採用した。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も行なわれた。

3. 研究成果と考察

A. 日本小児科学会薬事委員会及び製薬企業、小児医薬品開発関係者による俯瞰的調査研究

——小児医薬品開発のための挑戦——

1-1)

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
(平成16年度分担研究者 中村秀文 他)

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

- 1) 海外で承認されている、あるいは海外で治験中であるが、まだ国内に製剤がない(原則として新規性の高い) 医薬品
- 2) 海外で承認されている临床上必要不可欠な比較的古い医薬品で、国内に製剤がない(個人輸入しているジアゾキサイド等)
- 3) 試薬を転用している医薬品、施設で化学合成している医薬品など
- 4) 剤形変更をして投与している医薬品(脱カプセル、錠剤つぶし、静注製剤の経口投与など)
- 5) 国内に医薬品はあるが、小児(あるいは特定の年齢群)の必要な適応(以下新規適応がないもの

(ア) 小児(あるいは特定の年齢群)の他の適応はある(用量や安全性の評価がある程度されている)

- ① 成人や他年齢群でも新規適応がない
- ② 成人や他年齢群では新規適応がある

(イ) 小児(あるいは特定の年齢群)の他の適応もない

- ① 成人や他年齢群でも新規適応がない
 - ② 成人や他年齢群では新規適応がある
- 6) 国内に医薬品はあるが、小児(あるいは必要な年齢群)の用量が不明確なもの
(ア) 海外の添付文書でも明確な用量記載がない
(イ) 海外の添付文書では明確な用量記載がある
 - 7) 小児での安全性が確立していないもの、安全性の記載が不十分あるいは行き過ぎているもので、保険で査定される可能性が比較的高い等の問題があるもの
 - 8) 「小児での安全性が確立していない」等の不適切な記載があるものの、保険で査定などの問題の起きていないもの

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

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

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

*このプライオリティ・リストは、その後日本小児科学会薬事委員会にて検討され、「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」で採用された。

1-2)

適応外使用医薬品のカテゴリー分けと、各カテゴリーに対する適応外使用解決方法の検討 (平成17年度分担研究者 中村秀文 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が行うためのフォーマットを作成した* (このフォーマットがその後の各分科会での調査研究に大きな効果をもたらした。平成17年度報告書参照)。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(添付資料2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、エビデンスについて検討されることが決定された。

1-3)

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 (平成18年度分担研究者 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、

ラロニダーゼ、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、アルグルコシダーゼアルファ、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を申し合わせた。今年度は、ラロニダーゼが平成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、アルグルコシダーゼ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*。
(*本報告書中の添付文書1および4参照)。

2-1)

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

(平成16年度分担研究者 松田一郎)

全国の医学部付属病院、及び医科大学付属病院の小児科、小児病院など285医療機関を対象に調査用紙を送り、

- ① 一般試薬として市販されている化学物質
- ② 各医療施設で合成、もしくは一般試薬を錠剤、注射薬として製剤化した化学物質
- ③ 国内では認可されていないが、国外では認可されているオーファンドラッグなどについて、臨床使用状況、また使用時のインフォームド・コンセントのとり方、使用時の問題点、今後の取り組み方などについてコメントを求めた。

非市販医薬品(一般試薬、医療機関での合成化合物、外国で市販されているが国内未承認のオーファンドラッグ)について285医療機関を対象に調査研究した。285機関中、何らかの回答

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

2-2)

超希少難病治療薬の問題点—院内製剤の現状調査からの報告

(平成17年度分担研究者 遠藤文夫 他)

- i) 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。
- ii) 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。
- iii) 各分科会へのアンケート調査を実施した。

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、パ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-hydroxytryptophanの製造と保険収載の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。

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Proglucem(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)、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、試薬である中性リン酸塩を低リン血性ビタミン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。

2-3)

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

(平成 18 年度分担研究者 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。

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、今後の検討課題である。

3-1-1)

小児等に投与されている医薬品の添付文書記載の問題点

(平成 16 年度分担研究者 森田修之)

本邦で小児に使用された注射薬に関するデータは、厚生科学研究「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」(主任研究者 大西鐘壽) (平成 11 年度

研究報告書 3) に記載した方法で収集したものを利用した。このデータベースは、4 大学附属病院及び 1 総合病院の 5 施設において、1 年の期間に入院及び外来の 18 歳未満の患児に処方された医薬品の全てについて、①患者コード、②性別、③生年月日、④診療科、⑤処方日または投与開始日、⑥商品名、⑦用法、⑧用量の 8 項目を 1 ケースとして収集されたものである。このデータベースから 15 歳未満の小児に使用された注射薬のケースを抽出し、商品名を成分名に変更した新たなデータベースを作成して、各成分について USP DI への収載状況を調査することによって、本邦と米国の小児医療における注射薬の承認状況の相違を明らかにした。

- 1) 小児に対する投与規制および安全性に関する不明瞭な記載の再調査変更のあったものは販売中止などの 7 品目を除く 205 品目中、僅か 24 品目 (11.7%) であった。前回調査において、小児の用法・用量が承認されているにも拘らず、安全性未確立の記載があった 28 品目のうち、販売中止となった 1 品目を除く 27 品目中、2 品目の添付文書からは安全性未確立の記載は削除されていた。しかし、他の 25 品目については、記載内容の変更はあるものの、安全性未確立の記載は変更されていなかった。なお、前回調査において、小児の用法・用量が承認されているにも拘らず「安全性未確立(使用経験がない)」と記載されていた 2 品目は、「安全性未確立(使用経験が少ない)」に改められていた。

一方、前回調査においては、小児の用法・用量は未承認であるが小児に対し「慎重投与」と記載されていた医薬品が 184 品目あり、その上 77 品目 (41.8%) は「安全性は確立していない」と記載され、内 5 品目 (2.7%) は(使用経験がない)、35 品目 (19.0%) は(使用経験が少ない)と付記されていた。今回の調査においては、小児に承認された 3 品目および販売中止などの 6 品目を除く 175 品目すべてに「慎重投与」と記載され、その上「安全性は確立していない」と記載されていたのは 73

品目 (41.7%)、内4品目 (2.3%) は (使用経験がない)、36品目 (20.6%) は (使用経験が少ない) と付記されていた。前回調査時に小児に対する用法・用量が未承認であった184品目の内、今回の調査時点で用法・用量が承認されていたものは、3品目 (1.6%) あった。また、小児に対する用法・用量は未承認のままであり、且つ投与規制および安全性に関する記載内容に関しても変更はないものの、ウインタミンおよびノパミンについては参考用量が記載されていた。

2) 小児等の年齢区分に対する投与規制と安全性に関する不明瞭な記載の再調査

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

3-1-2)

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

(平成16年度分担研究者 森田修之)

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

73成分中68成分について回答があり、回収

率は93.2%であった。

1) 小児等に未承認でありながら投与されていることを「知っている」という回答が半数以上 (54.4%) あった。「その他」の回答が約3分の1を占めているが、その中には「論文、学会報告等により小児等への投与は認識している」、あるいは「使用経験があることは文献等で把握しているが使用実態は把握していない」等、実質的には把握しているとみなされる回答が多く見受けられた。

2) 今後の小児等への適応拡大について、「適応拡大予定がある」との回答はわずか2件 (2.9%) であり、1件は「医師主導の臨床試験を実施予定、適応追加を目標とする」、他の1件は「文献等の調査による検討・申請：医政発第0521006号、薬食発第0521001号 [平成16年5月21日付け] “抗がん剤併用療法等により適応外使用される医薬品の取り扱い等について”に基づく」という回答であった。約9割は「適応拡大予定はない」という回答であった。

3) 最近5年間に添付文書における小児等に関する記載の改訂あるいは追加が行われたのは20.6%にすぎず、しかもその改訂・追加内容のほとんどは「未熟児」という表現を「低出生体重児」に用語の変更を行ったというだけのものであった。「小児等への投与」の項を新設した、海外添付文書の記載を参考に整備を行ったという回答もあったが、わずか2件であった。海外での承認状況を把握しているという回答は61.8%であった。

4) 添付文書の小児等への投与に関する記載内容の改善、あるいは未承認薬の過量投与等による医療事故防止のために小児参考用量を記載することについての意見を自由に記載していただいた。「有益な情報の一つとして記載追加は望ましい」という意見もみられたが、多かったのは「記載追加は望ましいが、信頼性の評価が難しい」、「適応外の情報の記載は適

応外使用の推奨になってしまう」、「適応外の情報については評価できる情報が十分でない場合が多く、記載は難しい。安全性情報については反映に努めている」というような意見であった。

3-2)

添付文書における小児への投与に関する記載内容の改訂状況

(平成17年度分担研究者 森田 修之)

1) 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(平成17年度報告書の表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。

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(平成17年度報告書の表2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、ジソペイン錠、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（ディプリバン注：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、シサプリド：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。

——新生児を対象とした薬物治療の問題点とその解決への挑戦——

4-1)

新生児臨床試験に必要なプラセボについての検討とガイドライン試案の作成
(平成16年度分担研究者 藤村正哲)

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

ガイドライン試案としてチェック項目を以下のように提言した。

- I. 研究方法の確認（その臨床試験がどういった方法によるものかを明確にすること、など5項目）
- II. risk-benefit の観点からの評価（プラセボ群と被験群と別々に、DHHSの4つのcategoryのどれに該当するか検討すること）。
- III. 対照群のあり方（プラセボ同時対照試験

なら、死亡あるいは回復不能な障害を防ぐことができる有効な治療が存在していないことを確認すること、など5項目）

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

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

4-2)

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
(平成17年度分担研究者 藤村正哲 他)

- 1) 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(平成17年度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

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。

3) “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閉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、動脈管閉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の動脈管閉存症の結果は、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。

4-3)

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

(平成18年度分担研究者 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、これらの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。

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 をおこなった。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。

5-1)

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

（平成 16 年度分担研究者 伊藤 進 他）

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

市販後調査で小児への適応を調査したといわれる薬剤は 31 品目あったが、実際に小児に関しての記述が増えていたのは、塩酸セチリジンとマレイン酸フルボキサンのみであった。

新生児での適用外使用されている医薬品 143 品目について、有害事象発生を想定して薬物濃度の測定可能な薬品について、調査した（平成 15 年度まで）。a) 一般臨床検査で測定可能なのは 19 品目（コンファクト F、ノバクト M、アンソロビンなど）、b) 特定薬剤治療管理料対象医薬品 13 品目（ホリゾン、テオドール、デパケン、アレビアチン、フェノバル、ゲンタシンなど）、c) アンケート調査医薬品 16 品目（コントミン、イソゾール、デカドロン、フサンなど）であった。

新生児適応外医薬品で体内蓄積を生じやすい薬物の検出について文献検索を行った。その結果、各種薬剤の排泄の急激な変化は生後 1 ヶ月以内に生ずるので、各薬剤に関して、その代謝経路である肝臓、腎臓への依存度、それぞれの代謝もしくは排泄機能の成熟度に関して整理しておくことが大事である。肝臓機能に関しては、関与する薬物分解酵素（例えば CYPs）や薬剤転送蛋白についての研究成果を整理しておく必要があると思う。

5-2)

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

(平成 17 年度分担研究者 伊藤 進 他)

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 ヶ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 γ -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 γ -グロブリン製剤の 1 g/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 γ -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（平成 17 年度報告の表 3 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 K₃ (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、スルフィ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(平成 17 年度報告書の表 5 を参照)。

5-3)

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 (平成 18 年度分担研究者 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。

- 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、ミダゾラ

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。

——小児医薬品開発に関連した 調査・研究——

6-1)

欧米における小児を対象とした臨床試験推進のための政策調査

(平成 16 年度分担研究者 岩崎利信、鳥村俊朗、桑原正明)

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

米国においては FDA が BPCA (Best

Pharmaceutical for Children Act) および PREA (Pediatric Research Equity Act) により小児試験の実施を要請することを法的に認め実効を挙げている。同時に BPCA では、企業に対するインセンティブとして小児治験を実施した医薬品には、6 ヶ月間の市場独占権の延長を附与している。さらに、これらの規制により小児用医薬品の数が増加した結果、国民の福祉向上にどの程度貢献できたかの調査結果を行政長官は米国議会に提出することとなっている。EU においては、2002 年に「Better Medicine for Children」として、小児用医薬品の開発促進を目的とした基本方針が提唱された。この方針を法規制化するための検討が現在進行中であり、最終的には EU 議会の了承を得て 2007 年に施行される予定である。EU における規制も、小児臨床試験の実施要請権を規制当局に認めると同時に、市場独占権の延長を企業に対するインセンティブとして与えることとしている。その他、EU 加盟国にまたがる臨床研究ネットワークの確立、小児試験情報のデータベースの構築、公的資金投入による臨床研究の推進なども当規則に従い実施されることになる。日本でも、適応外使用の改善と小児用医薬品の開発を、より効果的に促進する枠組みの構築が考慮されるべきであろう。

6-2)

小児用製剤の開発—製剤設計・開発期間・開発費用について—

(平成 17 年度分担研究者 岩崎利信、鳥村俊朗 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。

小児を対象とした医薬品の開発に関しては

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4,000-5,000万円、5,000万-1億円、1億-1.5億円と試算された。市販後調査（3,000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。

6-3)

小児用医薬品の開発状況と審査期間の調査 (平成18年度分担研究者 岩崎利信、畠村俊朗 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。

- 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、オープン試験(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。

——小児循環器用医薬品の臨床応用の 拡大に向けた、安全性有用性の 情報収集と評価——

7-1)

塩酸Sildenafil (Viagra)の小児期および若年期動脈性肺高血圧に対する有用性と安全性に

関する調査研究

(平成16年度分担研究者 佐地 勉)

臨床上のニーズが高く、他に有効な治療薬が少ない若年性肺高血圧の治療薬の一つとして、成人での勃起不全適応薬である塩酸Sildenafil (Viagra)を取り上げて文献的に調査研究を行った。主として、アメリカから報告されており、2002年以来、30近くの報告がある。二重盲検法、対照薬を使用した比較試験など3つがそれに含まれている。

但し、Cochrane Reviewにはまだ掲載されていない。今後、検討すべき医薬品と考えられる。

7-2)

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

(平成17年度分担研究者 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: β 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 α 製剤Infliximab (Remicade)の有効例が報告されているが、今後の科学的な対応が必須である。

7-3)

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

(平成18年度分担研究者 佐地 勉 他)

静注様免疫グロブリン(IVIG)・メチルプレド