

ニゾロン（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、安全性を目的としてアンケート調査を実施した。

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、使用后 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、有用性なし：0 例、治験の必要あり：15 例、治験の必要なし：0 例、であった。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。

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

1. 日本未熟児新生児学会

①適応外使用医薬品のアンケート調査を行い、適応外使用医薬品の優先順位表およびチェックリストの作成を行った。未熟児無呼吸発作のアミノフィリンとテオフィリン、プロスタグランジン E1-CD、プレアミン P、ケイツー N、

ケイツー Syr が適応追加された。しかし、テオフィリンについては薬価の問題で市販されていない。ドキサプラムは、創薬等ヒューマンサイエンス総合事業で研究がなされ、静注用フェンタニルと静注用フェノバルビタールは医師主導型治験で開発されることになった。

②静注用フェノバルビタールの新生児けいれんに対する有効性・安全性の研究の医師主導型治験に向けての新生児けいれんの現状調査については、全国新生児医療に携わる医師 203 名（203 施設）に 2003 年 1 年間のフェノバルビタールの使用実態調査を実施した。その結果、抗けいれん剤の使用 85.7%をフェノバルビタールが占め、皮下・筋肉内注射用製剤を 3 割の施設で静注用に使用していた。

③新生児適応外使用医薬品 119 品目（慢性肺疾患に対するフルチカゾン療法と先天性サイトメガロウイルス感染症を含む）について、カテゴリー分類、チェックリスト、プライオリティ・リストについて検討した。各医薬品に関するデータは 16 年度報告書を参照のこと。（平成 16 年度分担研究者 伊藤 進 他）

厚生労働省「小児薬物療法根拠収集事業」にもとづき、学会がリストアップされている 5 品目（カフェイン、アシクロビル、ガンマグロブリン、ドキサプラム、ガンシクロビル）を選定し、主要欧米 4 カ国の承認状況ならびに各薬剤のエビデンス、国内での実態調査等について要約表を作成した。各医薬品に関するデータは 17 年度報告書を参照のこと。

（平成 17 年度分担研究者 伊藤 進 他）

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つた。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つた。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。資料の詳細は18年度報告書を参照のこと。

(平成18年度分担研究者 伊藤 進 他)

2. 日本小児循環器学会

以下の2項目について調査・研究を実施した。

1) アムロジピン、シルデナフィルについては、それぞれ小児高血圧、肺高血圧に対する臨床評価ガイドラインを作成するべく検討中である。临床上のニーズが高く、他に有効な治療薬が少ない肺動脈性肺高血圧(PH)における治療薬の一つとして、成人において勃起不全EDに適応があるPDE5阻害薬のシルデナフィルのPHにおける使用調査研究を行った。2004年米国ではシルデナフィルは成人PH(278例)に有効との結果を基に、FDAに申請され、本年夏から秋には承認される可能性があると考えられている。

2) ①エナラプリル(レニベース 抗心不全薬)、②フレカイニド(タンボコール、抗不整脈薬)、③カルベジロール(アーチスト、抗心不全薬)、④トリクリア(ボセダン、肺高血圧治療薬)について、新規カテゴリー分類及びチェックリストの刷新を行った。このうち、カルベジロール、レニベース、ボセンタンは国外、国内での小児への適応がないが、フレカイニドは国外では小児への適応があるが、国内での適応はない。シナジス(抗RSV抗体、先天性心疾患への投与拡大)、アスピリン(川崎病治療薬)、については審査中である。各医薬品に関するデータは平成16年度報告書を参照のこと。

(平成16年度分担研究者 佐地 勉 他)

頻脈性不整脈に対する酢酸フレカイニド、高血圧に対するマレイン酸エナルプリル、頻脈性不整脈に対する塩酸ベラパミル、高血圧に対するベシル酸アムロジピンについては、海外で小児の適応があり、また、用量についても添付文書上に明確な記載があった。慢性心不全に対するカルベジロールに関して、現在海外で小児の適応を取得している国はないが、米国で小児を対象にした第Ⅱ相の治験(用量設定試験)が実施中であつた。頻脈性不整脈(心室性)に対する塩酸メキシレチン、肺動脈性肺高血圧症に対するボセンタン水和物、クエン酸シルデナフィルについて検討した。各医薬品に関するデータは平成16年度報告書を参照のこと。

(平成17年度分担研究者 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。錠剤を粉砕し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。

（平成18年度分担研究者 中川雅生）

3. 日本小児神経学会、4. 日本小児心身医学会、5. 日本小児精神神経学会

小児神経学会ではプライオリティリスト自体の再検討を行い、

- 1) 治験終了等の理由から、リストに掲載する必要性がなくなった医薬品の削除
- 2) 新たな候補医薬品の選定
- 3) リストに掲載すべき諸条件の検討

によって、既掲載医薬品の再検討を行った。この結果に従ってリストの改訂を行い、平成17年度日本小児神経学会薬事委員会において検討を行う。関連3学会では共同で、プライオリティ・リストに掲載した医薬品①リタリンR（ノバルティスファーマ）、②クロミプラミン（ノバルティスファーマ）、③ソルベイ製薬（デプロメール）、④住友製薬（タンドスピロン）⑤旭化成ファーマ（ミルナシプラン）⑥ヤンセンファー

マ（リスペリドン）を中心に、適応拡大に向けての製薬会社の意見や情報を収集した。調査結果から、製薬企業の理解と協力を得ることが極めて困難であると判断した。今後、適正使用拡大に向けて、製薬企業の協力を得て小児科学会として製薬企業の理解と協力を得るべく活動する必要がある、との認識で一致した。

（平成16年度分担研究者 大澤真木子、石崎優子、宮島 祐）

3. 日本小児神経学会

小児薬物療法根拠情報収集事業のため適応外使用医薬品をプライオリティの定義に従って、①ボトックスR注（ボツリヌス菌毒素）、②ミタゾラム、③ステロイドホルモン、④塩酸リドカイン、⑤ジアゼパム注腸薬、⑥フェノバルビタール6品目をリストアップした。幸い、ボトックスR注100（ボツリヌス菌毒素）は厚生労働省第1回小児薬物療法検討会議で取り上げた。各医薬品に関するデータは平成17年度報告書を参照のこと。

（平成17年度分担研究者 大澤真木子）

前年度に引き続きA型ボツリヌス毒素について検討した。

① A型ボツリヌス毒素（ボトックスR注）は小児薬物療法検討会議で取り上げられたこともあり、今回再度取り上げて、調査の進行状況を報告する。

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。

今回さらに、②静注用フェノバルビタールナトリウム、③エダラボン、④フォスフェニトイン、⑤ビガバトリンを取り上げた。

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クである。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點頭てんかん、さらに、結節性硬化症を基礎疾患としてもつ症例での點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。

小児神経疾患にたい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。

（平成18年度分担研究者 伊藤正利）

5. 日本小児精神神経学会、4. 日本小児心身医学会、3. 日本小児神経学会

小児神経学会、小児心身医学会、小児精神神経学会でプライオリティ・リストの刷新をおこなったところ、注意欠陥／多動性障害（ADHD）に対するメチルフェニデート（MPH）の小児適応拡大要望が第1になった。MPHについては、3医学会が基盤となって「小児科における注意欠陥／多動性障害に対する診断治療ガイドライン作成に関する研究班；小児科用 ADHD ガイドライン作成研究班」を立ち上げ、本研究班の活動と並行して MPH についての研究をおこなっている。（平成 17 年度分担研究者 宮島 祐、石崎優子、大澤真木子）

5. 日本小児精神神経学会

日本小児神経学会、日本小児心身医学会、日本小児精神神経学会が合同で「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、「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、それと平行して、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を実施した。ADHD に対する薬物療法の第一選択薬がメチルフェニデートであることは公知であり、米英仏独など主要諸外国においてはナルコレプシーとともに小児における ADHD の適応が認められている。しかし本邦ではナルコレプシーの他に、諸外国では認可されていない難治性・遷延性うつ病が適応となっているのに対し、小児の ADHD は適応となっていない。しかし小児科において対象患児に不利益が発生しないように適正使用を行うよう配慮することは不可欠である。多施設共同臨床研究は、企業の協力がなく、研究概要書、インフォームドコンセント・アセントに関する書類などの作成のみならず、二重盲検法を行う上で不可欠の真薬、偽薬の調達も困難であった。しかし、これらの問題は米国の専門家の協力により臨床研究対象薬剤をカプセル充填することにより、実施可能になり、これが麻薬取締法にも抵触しないことが確認された。この解決方法は今後、同様の問題が予想される薬剤、特に向

精神薬など古典的な薬剤を用いた臨床研究においても応用できると考えられる。

（平成 18 年度分担研究者 宮島 祐）

4. 日本小児心身医学会、5. 日本小児精神神経学会、3. 日本小児神経学会

日本小児神経学会、日本小児心身医学会、日本小児精神神経学会は合同で向精神薬の適正使用にとり組み、本年度は平成 16 年度の調査の結果をもとに、要望の高い薬剤を抽出し、プライオリティ・リストを作成して、それらの薬剤の小児での使用に関するエビデンスと製薬企業の意向とを併せての今後の検討課題を明らかにした。小児心身医学会ではプライオリティ・リスト掲載 5 薬剤について調査・検討した。リスペリドンについては欧米での小児への適応、効果、安全性はいずれもデータがそろっていると判断した。アルプラゾラム、タンドスピロン、エチゾラムについては現時点ではエビデンスは不十分であるが、今後、製薬企業と協力しながら必要なデータの収集にあたる予定である。

（平成 17 年度分担研究者 石崎優子、宮島 祐、伊藤正利）

15 歳未満の小児患者に対する向精神薬の処方実態を行った。小児での適応外の向精神薬の使用の経験があると回答した者は、回答者全体の 40%にのぼり高い割合で使用されていた。メチルフェニデート、リスペリドン、アルプラゾラム、エチゾラム、タンドスピロンなどがリストアップされたが、メチルフェニデート、リスペリドンの場合は、その使用頻度が高いこともあり、早急に小児への適応拡大が望まれる。小児への向精神薬のオフラベル使用については、英米仏独以外の諸外国での問題となっており、オーストラリア、オランダでは適応外医薬品である。リスト掲載以外の薬剤のうち、フルボキサミンは製薬企業により小児への適応拡大のための治験中である。

（平成 18 年度分担研究者 石崎優子、宮島 祐、伊藤正利、大澤真木子）

6. 日本小児血液学会・小児がん学会

小児悪性固形腫瘍に対して従来適応外薬品であった6品目(イホスルファミド、エトボシド、塩酸ドキシソルピシン、シスプラチン、カルボプラチン、アクチノマイシン D) の効能拡大が認められた。今年度の調査では効能追加を希望する4品目(塩酸ピラルピシン、シクロスポリン、チオテバ、メシル酸イマチニブ)、用量もしくは用量変更を希望する3品目(メトトレキサート、シクロホスファミド、G-CSF)、国内未承認薬3品目(PFG アスパラギナーゼ、Erwinaspraginase、13-cis レチノイン酸)があげられた。また、これらに加え、企業主導治験と医師主導治験により、それぞれ1品目(ズルファン、塩酸イリノテカン)が予定されている。上記のうち、効能拡大を希望する3品目については、現在、他の厚生労働科学研究により研究者主導の臨床試験が行われており、この結果の公表後に医薬審104号通知による効能拡大を検討する。各医薬品の詳細なデータは16年度報告書を参照のこと。

(平成16年度分担研究者 月本一郎)

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

(平成17年度分担研究者 月本一郎、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。

(平成18年度分担研究者 牧本 敦)

7. 日本小児アレルギー学会

小児に適応があるが添付文書上、低出生体重児、新生児、乳児、または4歳以下の幼児にたいする安全性が確立されていないことから、4歳以下の乳幼児への使用が明記されていない医薬品について調査し、抗アレルギー薬15薬剤(インターール、インターールエアゾール A、インターール内服、リザベン点眼、アレギザードライシロップ、アレギザード点眼薬、ロメット小児用細粒、アイビナル点眼薬、エエリックス点眼薬ザジテン点鼻薬、アゼブチン、アイピーデイ、オノン、キプレスチュアブルなど)点鼻用ステロイド薬(3薬剤)、 β 2刺激薬10薬剤(主として新生児、乳児に対して適応外)、去痰薬(2薬剤)などのリストを作成した。これらの医薬品調査に加えて、現在ハチアレルギーによるアナフィラキシーに適応があるエピネフリン注射液「エピペン」の食物アレルギーによるアナフィラキシーへの使用環境を調査する目的で、食物に起因するアナフィラキシー症状既往患者の保護者に対して、アンケート調査を行った。エピ

ネフリン自己注射液については 47.7%の保護者が認知しており、また食物アレルギーによるアナフィラキシーに対してもエピネフリン自己注射液の処方が必要と考える保護者は 90%以上で、約 80% の保護者はその処方を希望していた。

(平成 16 年度分担研究者 河野陽一)

ブデソニド・ドライパウダー、プランルカスト、クロモグリク酸ナトリウム(DSCG)、トシル酸スプラタスト、塩酸ツロブテロール貼付剤、塩酸イソプロテレノール持続吸入、塩酸プロカテロール吸入液の乳児への使用、プランルカスト、トシル酸スプラタストについて、特に新生児もしくは低年齢層の小児の適応について検討した。国内で医薬品が存在せず、治療目的で転用している試薬として気道過敏性試験に用いられるヒスタミン、メサコリン、及び咳感受性試験に使用するカプサイシンについて記載した。各医薬品のデータは平成 17 年度報告書を参照のこと。

(平成 17 年度分担研究者 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、プランルカストについては使用実態調査が計画された。

(平成 18 年度分担研究者 河野陽一)

8. 日本先天代謝異常学会

先天代謝異常症患者(児)の治療に不可欠な薬剤について、プライオリティ・リスト 12 品目を選定し、優先順位を決定した。順位は、

1) 塩化レボカルニチン

- 2) テトラヒドロピオプテリン
- 3) Iduronate-2-sulfatase
- 4) α -L-iduronidase
- 5) アルギニン製剤
- 6) ジアゾキサイド
- 7) フェニル酪酸ナトリウム
- 8) ベタイン
- 9) NTBC
- 10) 安息香酸ナトリウム
- 11) 1,4-glucosidase
- 12) ジクロロ酢酸ナトリウム

とした。一部の薬品については個別に製薬メーカーと交渉した。さらに 9 品目についてはチェックリストを作成した。今後継続的に希少疾患の治療薬の認可に向けてエビデンスを蓄積してゆく必要がある。各医薬品のデータは平成 16 年度報告書を参照のこと。

(平成 16 年度分担研究者 大浦敏博)

小児薬物療法根拠情報収集事業では、

- 1) エルカルチン
- 2) ビオプテン顆粒
- 3) ビオチン
- 4) フラジール

を取り上げた。5) アレルギーに関しては既に医師主導型治験が開始されたので別に記載した。未承認薬使用問題検討会議候補薬群では、

- 1) NTBC
- 2) ベタイン
- 3) システアミン

を優先薬品とした。この 3 剤はいずれも欧米では承認市販され標準的治療法として確立している。また、欧米で承認申請中であるが重要な酵素補充療法製剤である idursulfase (ムコ多糖症Ⅱ型の治療薬)、aglucosidase alfa (ポンペ病の治療薬)がある。

(平成 17 年度分担研究者 大浦敏博)

I) 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

①エルカルチン錠(塩化レボカルニチン)の二

次性カルニチン欠乏症への適応拡大と用量増量を目指して先天代謝異常学会、小児神経学会からの要望を受けて、製薬企業が活動を開始した。急性期における経静脈的投与のための注射剤の開発についてはまだ進展はない。

- ① ビオプテン顆粒（塩酸サブプロテリン）のテトラヒドロビオプテリン（BH4）反応性フェニルアラニン水酸化酵素（PAH）欠損症での適応拡大を目指して、日本小児科学会から厚生労働大臣宛てに平成16年7月1日付けで要望書を提出した。米国ではBiomarin社による第Ⅲ相試験が終了し、現在FDAへの承認申請準備中である。
- ③ ビオチンについてはホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症、ビオチニダーゼ欠損症、ミトコンドリア脳筋症を含むミトコンドリア代謝障害への適応拡大を目指しているが、進展は見られていない。
- ④ フラジール内服錠（メトロニダゾール）はトリコモナス症で認可されているが、メチルマロン酸血症、プロピオン血症における腸内嫌気性菌の殺菌を目指した適応拡大をめざしているがまだ進展はない。
- ⑤ アルギU顆粒（アルギニン製剤）先天性尿素サイクル異常症で認可されているが、MELASにおける脳卒中発作の急性期治療とその予防を目指した適応拡大を目指して、現在、医師主導型治験を開始した。

II) 未承認薬使用問題検討会議候補薬のプライオリティ・リスト

- ① ニチシノン（チロシン血症Ⅰ型の唯一の治療薬）であり、欧米では既に承認され、標準的治療法として掲載されている。平成18年1月、先天代謝異常学会より厚生労働省に要望書を提出した。平成18年4月未承認薬使用問題検討会議で審査され、現在承認申請の検討要請中である。

- ② システアミンはシスチン蓄積症（シスチノーシス）の治療薬で、欧米では標準的治療薬として承認されている。平成19年3月、本学会より厚生労働省に要望書提出を予定している。
- ③ ベタインはホモシスチン尿症治療薬で、欧米ではメチオニン制限食との併用療法が標準的治療法となっている。本邦での患者数が少ないため開発がされてこなかったが、新生児スクリーニングの対象疾患であり、早期承認が必要な薬剤である。平成19年3月、本学会より厚生労働省に要望書提出する予定である。
- ④ イデュルスルファーゼはムコ多糖症Ⅱ型の治療薬で、平成18年7月米国で承認された。10月未承認薬使用問題検討会議で審査され、また平成19年1月に日本ジェンザイム社から承認申請がなされ、現在、審査中である。
- ⑤ アグルコシダーゼアルファはポンペ病治療薬である。平成18年3月にEUで、4月に米国で承認された。平成18年4月未承認薬使用問題検討会議で審査。現在承認審査中である。

III) 平成17年度未承認薬使用問題検討会議で審査された未承認薬の進捗状況

- ① ジアゾキサイドは高インスリン血症を対象に現在治験実施中である。
- ② ラロニダーゼはムコ多糖症Ⅰ型の治療薬で平成18年10月承認された。
- ③ ガルスルファーゼはムコ多糖症Ⅵ型治療薬で、承認申請の検討申請中である。
- ④ ブフェニールは尿素回路異常症治療薬で、米国のUcyclid社よりブフェニールの無償提供を受け、国内でオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症患児数名を対象に臨床試験を行う予定である。

未承認薬問題ではこの1年で大幅な進歩が見られた。とりわけ、平成17年4月に未承認薬使用問題検討会議で審査されたラロニダーゼはジェンザイム社より承認申請が行われ、平成18

年 10 月に承認された。海外での治験データを基に作成した承認申請が認められたということで画期的なことである。問題は患者数が極端に少ない疾患の場合、有用とわかっているにもかかわらず、日本での開発に意欲を見せる企業が現れないことである。

(平成 18 年度分担研究者 大浦敏博)

9. 日本小児腎臓病学会

小児腎臓病に使用されている薬品を対象に再検討を加え、プライオリティ・リストを作成した。目指したのは、①微小変化型ネフローゼ症候群の治療におけるシクロフォスファミド (CPM) 治療、②ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群におけるメチルプレドニゾン大量療法、③慢性糸球体腎炎の治療におけるジピダモール、④頻回再発型ネフローゼ症候群へのミゾリビン、⑤アンギオテンシン変換酵素阻害剤、及びアンギオテンシン受容体拮抗剤の腎臓疾患への適応拡大である。他の腎疾患への適応拡大については使用状況実態調査を行い、また一方で治療ガイドラインを作成した。①、②については厚生労働省に送る要望書作成について検討した。

(平成 16 年度分担研究者 本田雅敬)

小児科学会薬事委員会アクションプランのカテゴリー分類に従って 92 薬剤を分類した。平成 16 年度から取り組んでいる微小変化型ネフローゼ症候群治療におけるシクロフォスファミド (CPM) 治療とステロイド抵抗性ネフローゼ症候群におけるメチルプレドニゾン大量療法の腎疾患への適応拡大については使用状況実態調査、ガイドラインの作成を行い、小児科学会誌に掲載するとともに医政局へ要望書を提出した。「小児薬物療法根拠情報収集事業」への提出薬剤の選択と資料収集を 7 薬剤 (サイクロフォスファミド、ソルメドロール、セルセプト、ミゾリビン、ヒドロクロールチアジド、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、アンギオテンシン受容体拮抗剤) について行った。輸入医薬品及び試薬の

適応外医薬品 については 2 薬剤 (システアミン、中性リン酸ナトリウム) について検討した。小児腎臓疾患で多用されている医薬品約 70 品目について調査した結果、①剤型変更して使用している医薬品 44%、②適応外使用 44%、③小児薬用量似ない医薬品 69%、安全性が確認されていないなどの記載のある医薬品 60%であった。

(平成 17 年度分担研究者 本田雅敬)

今年度は小児薬物療法根拠情報収集の調査研究の他に、汎用されている医薬品の記載内容についての日米間の比較を試みた。

- 1) 小児腎臓病治療医薬品としてあげられた 92 医薬品について米国の承認状況を知る目的で、PDR の収載状況と比較検討した。その結果、15 医薬品について、日本の添付文書にない小児薬用量の設定が記載されていた。それらの PDR での記載内容は、①エナラプリル (レニベース) 小児薬用量有り、高血圧 (1 ヶ月から)、②リシノプリル (ロンゲス) 小児薬用量有り、高血圧 (6 歳以上の小児) ③ベナゼプリル (チバセン) 小児薬用量有り、高血圧 (6 歳以上の小児)、④アムロジピン (ノルバスク、アムロジン) 小児薬用量有り、高血圧 (6 歳以上の小児) ⑤ロサルタン (ニューロタン) 小児薬用量有り、高血圧 (6 歳以上の小児)、⑥メチルドパ (アルドメット) 小児薬用量有り、高血圧、⑦塩酸ヒドララジン (アプレゾリン) 小児薬用量記載有り、高血圧、⑧バシリキシマブ (シムレクト) 小児薬用量有り、腎移植、⑨オキシブテニン (ポラキス) 小児薬用量有、尿失禁など、(6 歳以上)、⑩カルシトリオール小児薬用量有り 6 歳以上 (透析) 3 歳以上 (透析前)、⑪エポエチンアルファ (エスポ) 小児薬用量有り、腎性貧血、日本では未熟児のみ用量記載、⑫ブラバスタチン 小児薬用量有り (8 歳以上)、高脂血症、⑬アロプリノール 小児薬用量有り、高尿酸血症、ただし二次性高尿酸血症のみ、⑭ヘパリン 日本にない小児薬用量の記載有り、日本にある腎不全で禁忌の記載なし、

ただし腎炎の適応症無し、⑮スピロラクソン（アルダクトン A）小児薬用量有り、PDRでの適応症は小児では浮腫のみ。いずれも日本では小児での記載はない。

2) 「小児薬物療法根拠情報収集事業」の現在の検討活動について調査した。対象医薬品は6剤で、①エンドキサシ（シクロフォスファミド）：頻回再発型ネフローゼ症候群、②ソルメドロール（メチルプレドニン）：ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群、③セルセプト（ミコフェノール酸モフェチル）：小児腎移植、④プレジニン（ミゾリピン）：頻回再発型ネフローゼ症候群、⑤ダイクロトライド（ヒドロクロルチアジド）：高カルシウム血症、⑥レニベース（エナラプリル）、ロンゲス（リシノプリル）、ニューロタン（ロサルタン）：高血圧、蛋白尿減少、腎保護作用、であった

3) 未承認薬は①シスチノーシス治療薬のシステアミンで（ β -メルカトチルアミン）、及び、②低リン血症治療薬の中性リン酸ナトリウム、中性リン酸カリウム（医薬品名は：NeutraPhos）である。前者は先天性代謝異常学会からもリストアップされている。いずれも、対応する製薬企業がまだ見つからない。

（平成 18 年度分担研究者 本田雅敬）

10. 日本小児内分泌学会

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、新設された保険未承認薬使用検討会議に検討を申請することにした。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が開始された。

（平成 16 年度分担研究者 田中敏章）

「高インスリン血性低血糖症の診断と治療」のガイドラインを作成した。高インスリン血性低血糖症にたいするジアゾキサイドは、シェリ

ング プラウ社が 18 年度に治験開始の予定となった。2 型小児糖尿病に対する経口血糖降下薬の適応拡大のための作業に入り、17 年 12 月に患者のエントリーを終了した。今年度中に解析結果が報告される予定。思春期早発症に対するリュープロレリンでの治療量の拡大を検討する。骨形成不全症の骨折予防に対しては、パミドロネート治療が有効であるので、治療薬としての検討をめざし、小児内分泌学会薬事委員会において「骨形成不全症の診療」のガイドラインを作成した。

（平成 17 年度分担研究者 田中敏章）

過去 3 年間でジアゾキサイド、メトフォルミンいずれも前進がみられた。

① ジアゾキサイド：平成 17 年度に新設された未承認薬使用問題検討会議において検討され、製薬企業に治験を早期に国内で開始するように要請があり、安全性に関する治験を開始し、平行して申請の準備を始めた。日本小児科学会薬事委員会で、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。また、日本小児内分泌学会薬事委員会で、この 5 年間に治療を開始された症例に対し、実態調査のためのアンケートを作成・配布し、結果を解析中である。早期の解決が待たれる。

② メトフォルミン：小児 2 型糖尿病に関する経口血糖降下薬のメトフォルミンについて至適投与量、有効性と安全性を確認するために、小児 2 型糖尿病患者を対象に一般臨床試験が開始された。47 例エントリーされた試験を終了し、現在解析中で、19 年度前半には結果が公表される予定である。欧米ではメトフォルミンは、成人だけでなく小児においても 2 型糖尿病の第 1 選択薬として評価されている。

③ 高コレステロール血症：小児の家族性高コレステロール血症にたいする治療薬が、わが国では承認された薬がないので、小児の家族性高コレステロール血症の診断と治療についてのエビデンスを収集する。

④ パミドロネート：骨形成不全症の易骨折性に対して強力な骨吸収抑制剤であるビスフォ

スフォネートを用いる試みはパミドロネートが開発されてすぐに始まっているが、海外でも骨形成不全症の治療薬としてまだ承認されていない。しかし、2003年に行ったアンケート調査によると、101例に対してパミドロネートの点滴静注がなされ、好成績をあげていた。骨形成不全症の骨折を予防するよい方法がこの治療以外になく、保険診療が認められず、病院の負担で治療を行っている施設もあるので、疑義解釈委員会に要望書を提出する予定である。

(平成18年度分担研究者 田中敏章)

11. 日本小児感染症学会

タミフルドライシロップについて、日本外来小児科学会と共同で、用法及び用量の確立していない1歳未満児への投与状況および投与後の有害事象、副作用等の発現状況を後方視的に調査した。17医療機関から、2003～2004年のインフルエンザシーズンに調査薬を投与された133症例の調査票を収集し、有害事象未確認、1歳以上等の理由により24例を除外した109例について検討した。有害事象の発現率は7.3%(8/109例)で下痢5件、軟便、嗜眠、低体温、ALT値増加、AST値増加各1件で、重篤な有害事象はなかった。これら有害事象は調査薬投与後2～4日目に90.0%(9/10件)が発現していた。同様の結果が2003～2004年のインフルエンザ流行期にタミフルドライシロップを投与された乳児771名を対象とした調査で判明した。今後、前方視的調査による治療実態の把握と安全性評価が必要である。

(平成16年度分担研究者 浅野喜造、田原卓浩)

「小児薬物療法根拠収集事業」にもとづき、日本小児感染症学会からリストアップされている4品目(注射用シプロフロキサシン：シプロキサシ注、リン酸オセルタミビル：タミフル、塩酸バラシクロビル：バルトレックス、トシル酸トスフロキサシン：オゼックス)を選定し、海

外の承認状況ならびに各薬剤のエビデンス、国内での実態調査等について要約表を作成した。また、日本小児感染症学会からの要望書として、本年度はアンビゾーム、ガンマーグロブリンの2薬剤について要望書を提出した。各医薬品のデータについては平成17年度報告書を参照のこと。

(平成17年度分担研究者 浅野喜造、佐藤吉壮)

小児での適応拡大をめざして以下の医薬品について調査研究を行なった。

- ① 注射用シプロフロキサシン(シプロキサシ注)：海外(オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、デンマーク、アイルランド、イタリア、オランダ、ポルトガル、スペイン、イギリス)での、小児に対する使用は原則禁忌であるが、有益性が危険性を上回ると判断した場合のみ投与可能とされている。その他、大腸菌による複雑性尿路感染症、腎盂腎炎に対して第一選択ではないことを前提に検討され、米国では2004年3月に承認された。また、肺炎球菌に対しても承認されている。
- ② 注射用および経口レボフロキサシン(クラビット)：国内においては、小児への適応拡大が望まれている。その背景としては、本邦の小児科領域では、耐性化した肺炎球菌(PRSP)およびインフルエンザ菌(BLNAR)が増加していること、耐性菌により難治化する小児感染症(急性中耳炎および化膿性髄膜炎)が顕在化しており、その治療の選択肢が限られていることがあげられる。米国では、LVFXの小児における至適用法・用量については、2コンパートメントモデルを用いて、PK試験成績を踏まえ至適用法・用量の設計が行われている。現在、耐性菌増加の懸念を踏まえ、使用制限も考慮した上での国内での小児での使用の可否を検討中である。
- ③ 注射用および経口リネゾリド(ザイボックス)：注射用リネゾリドは小児科領域におけるMRSA感染症(呼吸器感染症、敗血症、化膿性髄膜炎を含む)、経口リネゾリドは小児科領

域における MRSA 感染症(呼吸器感染症、尿路感染症、皮膚軟部組織感染症を含む)、いずれも新生児への適応拡大が望まれる薬剤である。リネゾリド(LZD)単回静注投与による薬物動態試験を乳児を対象に年齢別に4群(在胎期間<34週で生後<8日、在胎期間<34週で生後8日~12週、在胎期間34週で生後<8日、在胎期間34週で生後8日~12週)に層別化して実施した。薬物動態学的パラメータは標準的な方法で決定した結果は過去に報告された小児および青年の値に類似していた。現在承認された乳児および幼児に対する投与法は生後8日以上の新児にも適用できると考えられる。

④注射用および経口ポリコナゾール(ブイフェンド):ポリコナゾールは小児科領域における真菌感染症(カンジダ、アスペルギルス、クリプトコッカス)への適応拡大が望まれる薬剤としてリストアップした。

⑤注射用アジスロマイシン(ジスロマック):注射用アジスロマイシンは、新生児を除く小児科領域において小児科領域における呼吸器感染症(マイコプラズマ、クラミジアを含む)への適応取得を望む薬剤である。マクロライド耐性マイコプラズマ感染症の増加に伴い難治例が増加してきており、年少児ではテトラサイクリンの使用が難しく、小児科領域における本剤適応拡大と共に適応拡大が望まれる。(平成18年度分担研究者 佐藤吉壮)

12. 日本小児呼吸器疾患学会

アンケート調査の結果に基づきプライオリティ・リストを見直し、気管支喘息に対する吸入ステロイド薬であるブデソニド・ドライパウダーのチェックリストを新たに作成した。小児呼吸器感染症ガイドラインに推奨されている抗菌薬のうち、適応外使用にあたる薬剤、例えば、肺炎マイコプラズマに対するミノサイクリン、クラミジアに対するエリスロマイシン、レジオネラに対するエリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシン、百日咳に対するアジ

スロマイシンなどが確認されたのでリストアップした。気道過敏性試験に用いられる気道収縮物質としてメサコリンやヒスタミンなどの試薬が検査薬として承認されることが望ましいと考える。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(未承認薬)としての検討候補薬として取り上げた。

(平成16年度分担研究者 井上壽茂)

プライオリティ・リスト作成にあたり、①気管支喘息治療用吸入ステロイド薬であるブデソニド・ドライパウダー、②特発性間質性肺炎治療薬として有用性が報告され個人使用されているマラリア治療薬であるヒドロキシクロロキン、③嚥下機能検査や気管支造影検査に用いられている非イオン性水溶性ヨード造影剤を取り上げた。ブデソニド・ドライパウダーについては製薬企業による治験の準備が勧められることになった。ヒドロキシクロロキンや非イオン性ヨード造影剤は、使用実態が不明なのでエビデンス収集を目的にわが国における使用実態調査を行った。特発性間質性肺炎は最近5年間に28例の診断例が報告され、その内ステロイド無効例に対しクロロキンが適応外使用され一部の症例で有効性が認められた。嚥下機能検査は89施設で行われており、誤嚥の危険性が高い場合に安全性を考慮して35施設で非イオン性水溶性ヨード造影剤が用いられていた。気管支造影検査は7施設で行われており、全施設が非イオン性水溶性ヨード造影剤を用いていた。

(平成17年度分担研究者 井上壽茂)

①ヒドロキシクロロキン:特発性間質性肺炎治療薬として有用性が報告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の使用実態、臨床効果、副作用などについて検討するため、アンケート調査を実施した。ステロイド薬の前進投与が行なわれたが、改善を得られず、クロロキンが投与された症例は10例で、4例が単独で有効、2例がステロイド、アザチオプリンとの3剤併用療法で有効、1例は無

効、3例は効果不明という結果であった。薬剤の入手は全例個人輸入により、1例は一時的にマラリア治療施設から譲渡を受けていた。問題点として手続きの煩雑さや経済的負担、飲みにくさ（苦味が強い）、分包の手間などが挙げられた。

②非イオン性水溶性ヨード造影剤：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適応を目指して継続的に取り組む。

③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：ペニシリン感受性の肺炎球菌や化膿性連鎖球菌、インフルエンザ菌などによる肺炎に対する選択抗菌薬としてアンピシリンの静注、メチシリン感受性の黄色ブドウ球菌による肺炎に対してはアンピシリン・クロキサシリンの静注を推奨している。しかし、アンピシリンやアンピシリン・クロキサシリンの注射薬は小児に対する筋肉注射のみが適応となっており、静脈注射の適応はない。しかし、今日筋肉注射の反復は筋短縮症などの副作用の問題から可能な限り行わないのが原則である。このような添付文書が使用状況と全く異なっているという現状については製薬企業も十分認識しており、一部の小児科医からの指摘も行われてきたが問題解決には至っていない。使用実態に即した添付文書の内容変更に向け調査を開始した。

(平成18年度分担研究者 井上壽茂)

13. 日本小児栄養消化器肝臓学会

小児栄養消化器肝臓領域における使用薬剤の小児薬用量の設定と小児適応を推進することを目的とし、優先順位が高い4薬剤（グリチルリチン酸、ウルソデオキシコール酸、ランソプラゾール、PEG-インターフェロン、リバビリン、ラミブジン）について適応拡大に必要とされる資料作成を行った。この目的のため、各ワーキンググループの立ち上げによる小児薬用量の設定を行い、小児潰瘍性大腸炎治療指針案を作成

した。それに基づきメサラジンが薬品メーカーから小児での適応拡大について厚生労働省医政局に申請準備中である。同様にピロリ菌除菌ガイドラインならびに胃食道逆流に対するガイドラインについてそれぞれワーキンググループを編成し、小児薬容量を検討中である。各薬品メーカーを交えた会議では、企業側にとって小児での申請を行うことは非常に難しいとの説明が数社からあり、それに見合うインセンティブの必要性が考えられた。

(平成16年度分担研究者 河島尚志)

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

(平成17年度研究分担者 河島尚志)

プライオリティ・リストには8剤が登録され（ウルソデオキシコール酸、ランソプラゾール、ファモチジン、オエンタサ、PEG-インターフェロン、リバビリン、ラミブジン、インフリキシマブ）、順位は昨年度と異なる結果になった。昨年の報告にあったように、小児潰瘍性大腸炎治療指針案を、小児クローン病治療指針案ピロリ菌除菌のガイドラインを作成した。潰瘍性大腸炎、クローン病治療薬のメサラジンに関して、製薬企業は小児での適応拡大をめざし、小児患者の実態調査ならびに副作用、容量について調査をおこない、135例の小児使用例が集積され有効性、安全性が確認された。企業はその調査結果に基づき、医薬品医療機器総合機構に申請書を提出した。平成16年度の報告で取り上げた、ウルソデオキシコール酸、ミノファージェンシー、レミケードに関しては、製薬企業各社と小児申請に関して意見交換を行なったが、現在はその段階でとどまっている。B型肝炎、及びC型肝炎

炎の治療指針が検討された。

現状において、メサラジン意外に、小児栄養消化器・肝臓疾患分野における小児の適応外医薬品に関して積極的企業は皆無に近く、協力を得るためには何らかのインセンティブが必要であろう。

(平成 18 年度分担研究者 河島尚志)

1 4. 日本小児遺伝学会

ダウン症の日常生活能力改善に対する塩酸ドネペジルの有用性について治験を目指して、製薬企業への働きかけを開始していたが、場合によっては医師主導型治験となる可能性もある。塩酸ドネペジルの血中濃度測定は確立しているので、今後の展開に期待している。プラダー・ウイリー症候群(PWS)の体組成改善目的の成長ホルモン(GH)適応拡大、について、DEXA 法による体組成解析データを集積中である。治療開始後 6 ヶ月で著明な体組成改善、30 ヶ月後も有意な改善が維持されている。

(平成 16 年度分担研究者 永井敏郎)

昨年同様に、ダウン症の日常生活能力改善に対する塩酸ドネペジルの有用性、プラダー・ウイリー症候群(PWS)の体組成改善目的の成長ホルモン適応拡大、について検討した。前者に関しては、ダウン症患者に塩酸ドネペジルの使用を行い、その有用性、血中動態、副作用検査についての報告がある。後者に関しては GH 療法が体組成を改善することはすでに広く知られており、EU 諸国では、体組成改善目的でも使用が認可されている。

(平成 17 年度分担研究者 永井敏郎)

ダウン症候群(DS)患者に対しアルツハイマー病治療薬のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤である塩酸ドネペジルが言語面を中心に効果を認めたとの報告がある。そこで、長崎大学倫理委員会の承認を得た後、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、経過観察を行った。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。急激に退行症状を呈した DS 患者でも有効であった。副作用については下痢などの腹部症状を中心として多く出現したが重篤なものはない。血中濃度を測定したところ、同量服用の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よく相関することも判明した。但し、現在製薬企業は DS への適応拡大には積極的ではない。

(平成 18 年度分担研究者 永井敏郎)

1 5. 日本外来小児科学会

平成 16 年度報告は小児感染症学会と共同で行った。

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

(平成 17 年度分担研究者 田原卓浩、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 1 kg あたり 1 回 10 mg~15 mg を使用する。使用間隔は 4~6 時間以上とし、1 日総量を 60 mg/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、すべての剤形の添付文書情報が整

備されることが望まれる。

(平成 18 年度分担研究者 関口進一郎)

16. 日本小児東洋医学会

医師主導型臨床治験に向け、五苓散の経口投与と経直腸投与の体内動態を比較検討した。

(平成 16 年度分担研究者 宮川三平)

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

(平成 17 年度分担研究者 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、かつ副作用が少ない。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。メタノール抽出した沢瀉成分残渣を水で煎じ、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。尿排泄速度を指標として投与した結果、用量依存的に尿排泄速度が増加し、五苓散座薬の有効成分は、沢瀉成分の内の水溶性の分画であることが明らかとなった。

(平成 18 年度研究分担者 宮川三平)

17. 日本小児運動スポーツ研究会

スポーツ少年団に所属する小児および指導者・保護者を対象としてサプリメントとドーピングとの関連性について調査した。スポーツ活動をする子どもを中心に、サプリメントやドーピングに関する正しい情報を提供する必要性が明らかになった。

(平成 16 年度分担研究者 村田光範)

スポーツ活動を行なっている小児が摂取するサプリメントやドーピング、食生活との関連性を検討するために、スポーツ少年団に所属する指導者・保護者を対象としたアンケート調査を実施した。その結果、サプリメント摂取の定着化が示唆され、スポーツ活動をする子どもを中心に、サプリメントやドーピングに関する正しい情報を提供する必要性が明らかとなった。

(平成 17 年度分担研究者 村田光範)

ドーピング問題は青少年のスポーツについても重要な課題になろうとしている。そこで、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て、ドーピング対策を多角的に考察した。

①サプリメント：日本で販売されているサプリメントは、ドーピングに関しては、特に問題はないと言われている。しかし、海外製品の中には、成分が不明なものや禁止物質が表示されていないこともある。強壮剤などを配合した製剤や外国製品には禁止物質を含むものが多いことから、摂取に対しては細心の注意が必要である。漢方薬を含むものなどは組成が不明であることが多い。

②治療のために医師から処方される薬物：患児本人、家族、スポーツ指導者も禁止物質が含まれていることを知らずに服用していることがある。例えば、喘息の内服薬・吸入薬、痛風でのプロベネシド (尿酸排泄剤)、高血圧のβ遮断剤・利尿剤などである。特に、スポーツ活動を行う子どもを治療する際は医師の細心の注意が必要とされる。治療目的使用の適用措置 (TUE) を受けることのできる薬物もあるが、必要に応じてドーピングに詳しいスポーツドクターの判断も求められる。

(平成 18 年度分担研究者 村田光範)

18. 日本小児リウマチ学会

小児リウマチ性疾患の治療薬の適用外使用の問題を解決を目指して、若年性特発性関節炎、小児全身エリテマトーシス、若年性皮膚筋炎の治療ガイドラインを作成した。今後、プライオリティ・リストに従って、メチルプレドニソン・パルス療法、CsA療法(全身型JIA、マクロファージ活性化症候群)を検討する。

(平成16年度分担研究者 横田俊平 他)

小児リウマチ性疾患の治療薬の適用外使用問題の解決に向けて、優先順位に従い①メトトレキサート、②シクロホスファミド注射薬、③メチルプレドニゾロン、④ミゾリビン、⑤アザチオプリンの5品目を抽出し書式にしたがって調査、検討した。各薬剤のデータは17年度の報告書を参照のこと。

(平成17年度分担研究者 横田俊平 他)

昨年まで3位に挙げていたインフリキシマブを削除した。理由は諸外国でより副作用が少ないとされる同効薬(アダリブマブ)が小児リウマチ領域で使用されるようになってきたからで、その薬剤の今後の動向・必要性を見極めることを考えたからである。

小児薬物検討会議に議案として、優先順位の高かった①メトトレキサート静脈薬、②シクロホスファミド静脈薬について、小児薬物検討会議議案書類作成を目的として、医療上の必要性について、a) わが国で必要と考えられる具体的処方等に関する概要、b) 海外の承認状況および文献情報、c) 国内での使用実態、d) 有効性の総合評価、e) 安全性の総合評価、f) 用法・用量の妥当性、d) 国内使用実態調査の必要性、について調査検索し最終案を現在作成中である。なお、この検討資料の作成にあたり、複数の小児リウマチ専門施設を対象に①メトトレキサート：74症例、②シクロホスファミド静脈薬：103症例について使用実態調査を行った。

(平成18年度分担研究者 横田俊平 他)

19. 日本小児救急医学会

小児の心肺蘇生の国際標準ガイドラインの一端として推奨されているアミオダロンの注射薬は、我が国では未だ適応外で使用できない状況にある。今年度、国立成育医療センターICUで遭遇した重症不整脈患者5名中4名が死亡し、いずれもアミオダロン静脈内投与の適応と考えられた。我が国でもアミオダロンの静脈内投与を行い、それを通して国際ガイドラインの検証、改訂に貢献するべきである。また、このような小児救急・集中治療領域における薬物治療の問題点を探り、改革方法を検討する必要がある。

(平成16年度分担研究者 阪井裕一)

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

(平成17年度分担研究者 阪井裕一)

2005年国際的な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の未承認薬を再検討した。

- ① アミオダロン：本剤は諸外国では小児の心肺蘇生に汎用されるが、わが国ではいまだ未承認である。
 - ② バゾプレシン：バゾプレシンは脳下垂体後葉から分泌される抗利尿作用のあるホルモンでありかつ血圧上昇作用がある。しかし、現在わが国ではバゾプレシンは効能又は効果の項に著しい低血圧あるいはショックとしての記載がなくショックあるいは心停止時の使用は適応外となっている。特に、カテコラミン不応性ショックに対しての有効な薬剤であるだけに適応拡大が望まれる。
- (平成18年度分担研究者 阪井裕一)

20. 日本小児歯科学会

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

また、副作用を疑わせる症状を訴えたのは 4,145 例中 9 例で、いずれも重篤なものではなかった。

（平成 17 年度研究協力者 高木裕三）

本研究では、全国の大学病院小児歯科及び、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。但し、これら小児歯科臨床で汎用されている歯科用局所麻酔剤は、何れも小児では適応外使用であった。今後の対応を考慮中である。

（平成 18 年度分担研究者 高木裕三）

21. 日本小児麻酔学会

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作成した。現在は欧米での使用基準に従って使用されているのが現状である。それらは、①フェンタニル、②レミフェンタニル、③一酸化窒素、④ミダゾラム、⑤オンダンセトロン、⑥フェンタニル貼付薬、⑦オキシコドン、⑧ガバペンチンなどである。今後これらについては、厚生労働省小児薬物療法根拠情報収集事業などを通じて改善策を検討していきたい。

（平成 18 年度分担研究者 巖 康秀）

4. 結論

- 1) 17 年度の厚生労働省第 1 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、シクロフホスファミド、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。いずれも本研究班で、プライオリティ分類で上位にランクされた医薬品である。現在このうち、アセトアミノフェンについては、平成 19 年 2 月 23 日の薬事・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、現在関係企業に対して、一部変更承認申請のための働きかけが、厚生労働省により行われているところである。その他の医薬品については目下検討中である。
- 2) 18 年度、小児薬物療法検討会議に新たに追加、検討されることになった医薬品については、現在まだ有力な候補薬はあがっていない。
- 3) 試薬類の臨床使用では；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、及び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：ホモシスチン尿症が上げられた。これらについても、改善の動きはあるがまだ具体化していない。
- 4) 剤形を変形して使われている薬品の上位 10 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、ドルナー錠、コートリル錠、リオレサル錠、抱水クロラール、インデラル錠で、特にワーファリン錠の場合は、その処方件数は1052件であった。小児を対象とした剤形の開発が望まれる。

- 5) 未承認薬使用問題検討会議では、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。その他、ニチシノン（高チロジン血症Ⅰ型治療薬）、アグルコシダーゼアルファ（ポンペ病治療薬）、イデュルスルファーゼ（ムコ多糖症Ⅱ型治療薬）の3剤について、検討されることになった。

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」のための検討候補薬検討のための資料作成を最重要課題としてきた。さらに、平成18年12月に「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」ヒアリングの機会が設けられ、小児科学会薬事委員会委員長、委員が出席して今年度研究資料を厚生労働省に提示した。

こうした検討会で取り上げられた以外の薬物についても各学会独自で、また製薬会社との共同で、取り組む姿勢が見られるようになった。エビデンスの評価に関しては、各分科会の医師と厚生労働省の担当者との間にはまだ落差が多々あるが、今年度の普及啓発事業や班会議を経て、かなり理解が深まったものと思われる。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検討がまだ不十分であることなど、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多くある。こうした日本の動きは世界のそれと連動、連携して進められるのが望ましいし、また実際にそうした動きが見られている。

添付資料

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
(平成17-18年度)

日本小児科学会薬事委員会

- 1) 適応外使用解決と小児治験推進を学会のミッションのひとつとする
 - (ア) この問題を学術集会、小児科学会雑誌などで積極的かつ継続的に取り上げる
 - (イ) 治験・臨床試験を理解する小児科医の育成をはかる
 - ① 若手医師の研修支援
 - ② 医薬品・医療機器総合機構などへの小児科医師派遣の推進
 - (ウ) 治験実施を業績として認める（例えば小児科専門医の研修単位として認める）
方向での働きかけを行う
 - (エ) 各分科会及び関連学会*に薬事委員会を設立し取り組みを強化し、厚生労働科学研究松田班（旧大西班）での活動を恒常的な小児科学会での活動へ発展させる
 - ① 適応外使用解決についての取り組み内容は、各分科会から業績として提出
いただき、取り組みの記録と経験の蓄積を図る
 - (オ) 製薬企業や行政からの小児医薬品開発に関する諮問を受けられるような専門
委員会を学会内に作る
 - (カ) 本アクションプランに従い、必要に応じて関係機関へ要望書を提出する
- 2) 適応外使用医薬品全体の類型分類と優先順位付けを進め、それぞれについて解決
の方策を探る
 - (ア) 欧米諸国で承認され、国内にない医薬品（未承認薬）
 - (イ) 薬物療法根拠情報収集事業での類型分類（別添1）
 - (ウ) 薬物療法根拠情報収集事業での優先度決定基準（別添2）
- 3) 試薬、各医療機関で化学合成あるいは剤形を変更して使用している薬品、もしくは
個人輸入医薬品等の問題解決の枠組みを作る
 - (ア) 実態把握を行い、解決の方策を探り、関係機関との話し合いをもつ
 - (イ) 製薬企業によって開発され、正式に承認されることが好ましい。そのためには、
製薬企業へのインセンティブ、プロトコル作成支援、補助金制度などの体制
作りについて、関係機関との話し合いが必要
- 4) 小児治験の体制を整備する
 - (ア) 大規模治験ネットワークを成功させる
 - ① 現在進行中の医師主導治験を基にした治験の基盤作り*
 - ② 小児薬物療法根拠情報収集事業及び未承認使用問題検討会議への援助*
 - ③ 今後の予算獲得を円滑にするためにも、小児科領域の実績を上げることが
必要
 - (イ) 小児治験体制整備の支援への関係機関に働きかける