

部門の負担も大きく、症例の多い施設等にとっては、複雑な方法となると考える。

」などの意見が寄せられた。

D. 結論

小児の症例データを容易に収集する調査方法を検討するために、医療機関及び製薬会社の協力を得て、本研究班の医療機関データベースを利用して施設選定を行い、薬剤師ネットワークを介して症例登録を行い、さらに症例登録後に1症例毎に製薬企業と医療機関が契約を行う方法(事後契約)で製造販売後調査を実施することができた。

しかし、共同特別調査の結果においては、登録症例が14症例(7施設)と、目標症例数(50症例)に達することが出来なかった。これは、調査への参加施設数及び参加施設における登録症例数が少なかったことによるものであるが、共同特別調査の参加施設が少なかった理由としては次のような要因が挙げられる。

- ・ 本調査の対象となる「動脈管依存性先天性心疾患」は全国で年間1,000例程度の稀少疾患であり、患者が受診する施設が限られている。
- ・ 症例が比較的多く予想される施設は優先的に小野薬品工業(株)の単独特別調査に参加している。
- ・ 共同特別調査の契約方法である1症例毎の事後契約について、前例がないことや手続きが煩雑であることなどの理由で実施困難な施設があった。
- ・ 薬剤師が製造販売後調査に関与することに消極的な施設があった。

また、参加施設における登録症例数が少

なかった理由としては、次の要因が挙げられる。

- ・ 参加施設での対象疾患の受診者数が少ない。
- ・ 対象疾患の症例に他のプロスタグランジンE₁製剤が使用されている。

薬剤師ネットワークを介した症例登録については、各施設において症例登録まで、問題なく実施できており、施設において発生した対象症例の殆ど全てを情報収集することができた。薬剤師ネットワークの有用性は確認することができた。しかし、同時に担当薬剤師の業務量増加などの問題点もあり、今後、同様の調査を継続的に実施して行くためには検討しなければならない課題もある。

事後契約による製造販売後調査の実施については、医療機関側の事務手続きの問題から、契約がスムーズに行えない施設が少なからずみられた。

製造販売後調査には、今回の調査対象医薬品のような特定の医療機関のみで扱う専門性の高い疾患に使用する医薬品の調査と、また一般的な医療機関で複数の診療科・医師により使用される医薬品の調査とがあるが、研究班医療機関データベースおよび薬剤師ネットワークは後者においてより有用ではないかと考えられる。

また、今後は、より小児に対する症例収集を容易にするために、医療機関においての事後契約、調査に関与する薬剤師へのインセンティブ、電子的なシステムによるサポートなどの体制整備が望まれるところである。

今回の研究を実施するにあたっては、小野薬品工業(株)に多大な協力を頂いており、深く感謝の意を表したい。

けるデータネットワークの実応用と応用可能性に関する研究」、平成 17 年度研究報告書（主任研究者：石川洋一）、平成 18 年 4 月

F. 健康危惧情報

特になし

G. 研究発表

1) 平成 17 年 3 月 12 日：国立病院東京医療センターにおける、当該研究班協力施設担当者向け研究報告会にて報告済み

2) 平成 18 年 3 月 18 日：国立成育医療センターにおける、当該研究班協力施設担当者向け研究報告会にて報告済み

3) 平成 19 年 3 月 10 日：国立成育医療センターにおける、当該研究班協力施設担当者向け研究報告会にて報告済み

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

I. 参考文献

1) 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モデル研究について」、平成 14 年度研究報告書（主任研究者：石川洋一）、平成 15 年 4 月

2) 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モデル研究について」、平成 15 年度研究報告書（主任研究者：石川洋一）、平成 16 年 4 月

3) 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応用と応用可能性に関する研究」、平成 16 年度研究報告書（主任研究者：石川洋一）、平成 17 年 4 月

4) 厚生労働科学研究「小児薬物療法にお

図 1 共同特別調査における症例登録方法

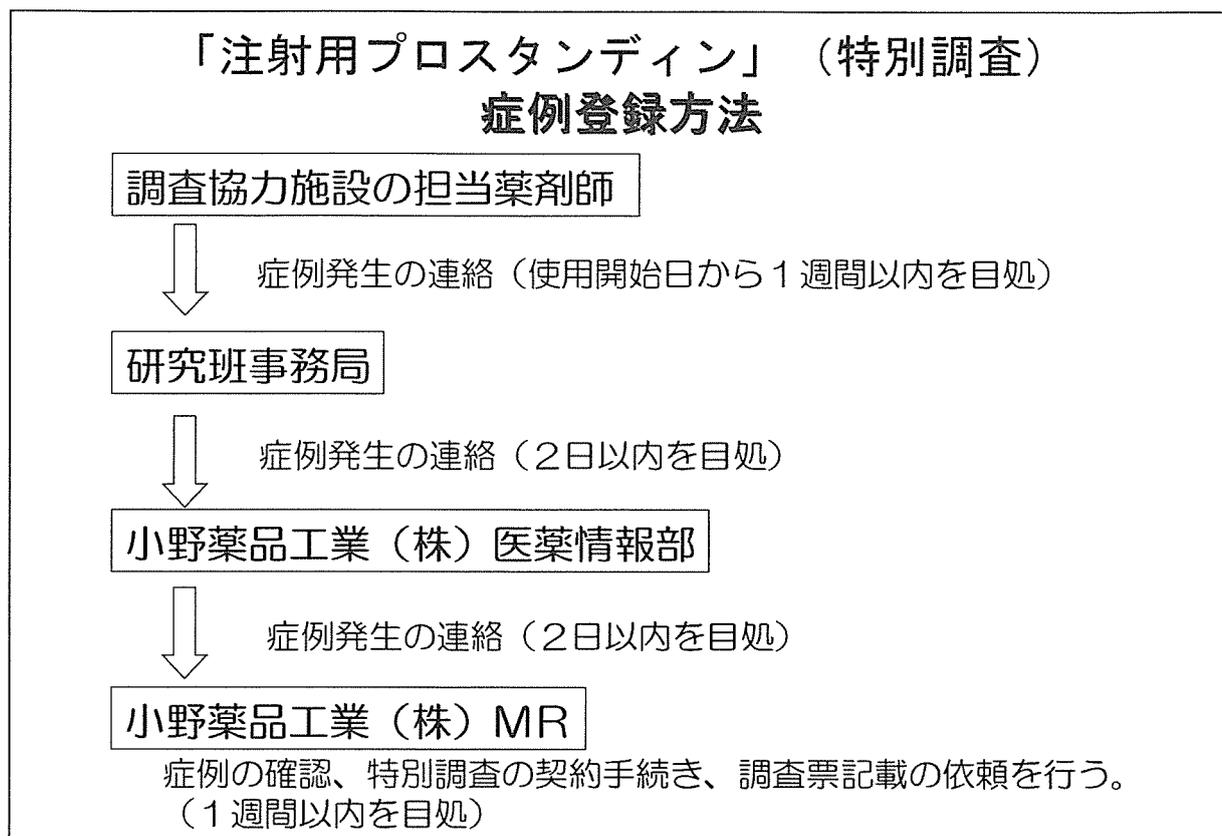


図 2 小児治験に関するアンケート調査 (平成14年度実施) からの施設選定

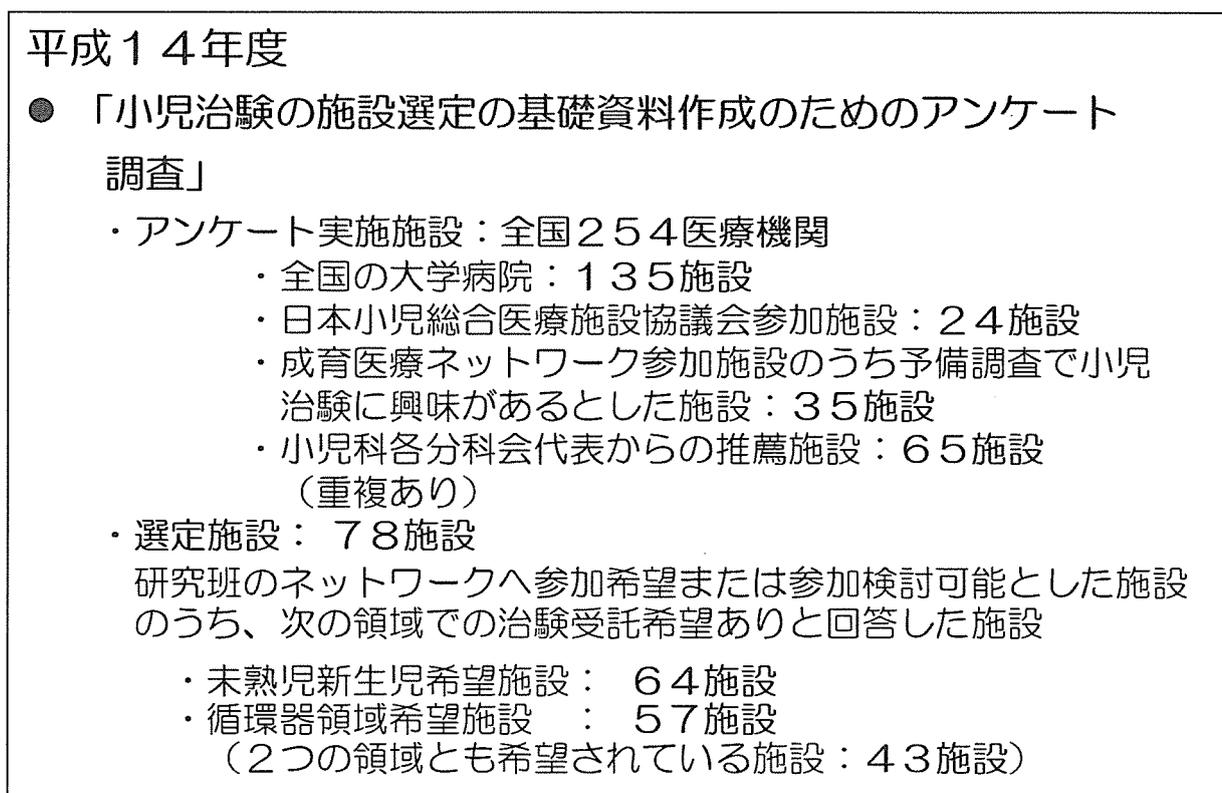


図3 予備調査による施設選定

平成15年度

- 「予備調査」実施
選定した78施設に、「注射用プロスタンディン」特別調査への協力の可能性についてのアンケート実施（薬剤部宛）
 - ①本研究班と製薬企業が共同で実施する市販後調査（製造販売後調査）への協力の可否
 - ②注射用プロスタンディン20 μ gの採用の有無
 - ③調査該当症例の見込み

・参加の可能性がある施設：27施設

図4 共同特別調査への協力についての正式依頼結果

平成16年6月

- 「注射用プロスタンディン」特別調査への参加依頼実施（32施設）
 - ・予備調査にて参加の可能あり：22施設
（5施設は小野薬品工業（株）の単独実施調査へ参加）
 - ・予備調査で回答保留又は連絡の取れなかった施設：10施設

参加施設：14施設

川口市立医療センター（埼玉県）	鉄蕉会亀田総合病院（千葉県）
昭和大学病院（東京都）	日本赤十字社医療センター（東京都）
名古屋市立大学病院（愛知県）	金沢大学医学部附属病院（石川県）
福井大学医学部附属病院（福井県）	和歌山県立医科大学（和歌山県）
関西医科大学附属病院（大阪府）	加古川市民病院（兵庫県）
島根大学医学部附属病院（島根県）	鹿児島大学医学部附属病院（鹿児島県）
鹿児島市立病院（鹿児島県）	

* 都立八王子小児病院（東京都）・・・平成17年4月より追加参加

図5 調査対象疾患患者の受診の有無

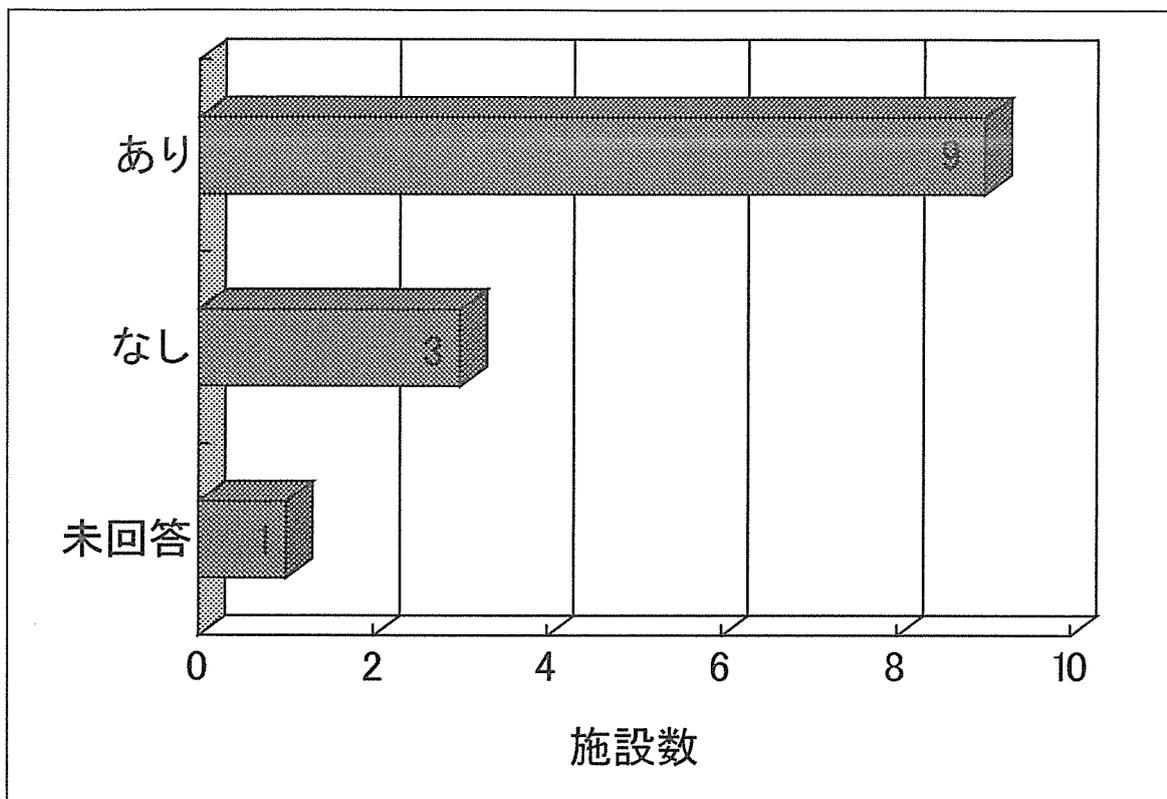


図6 受診あり施設における患者数

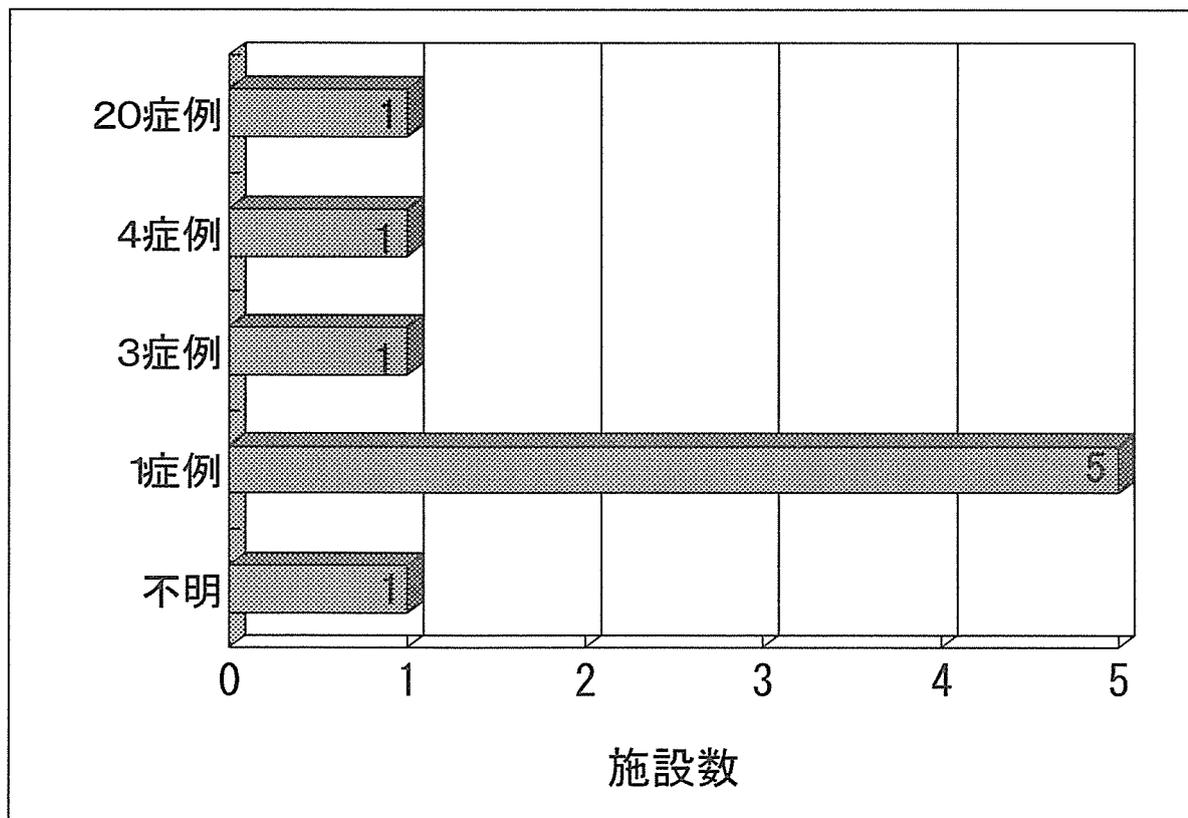


図7 対象疾患患者への治療または対応

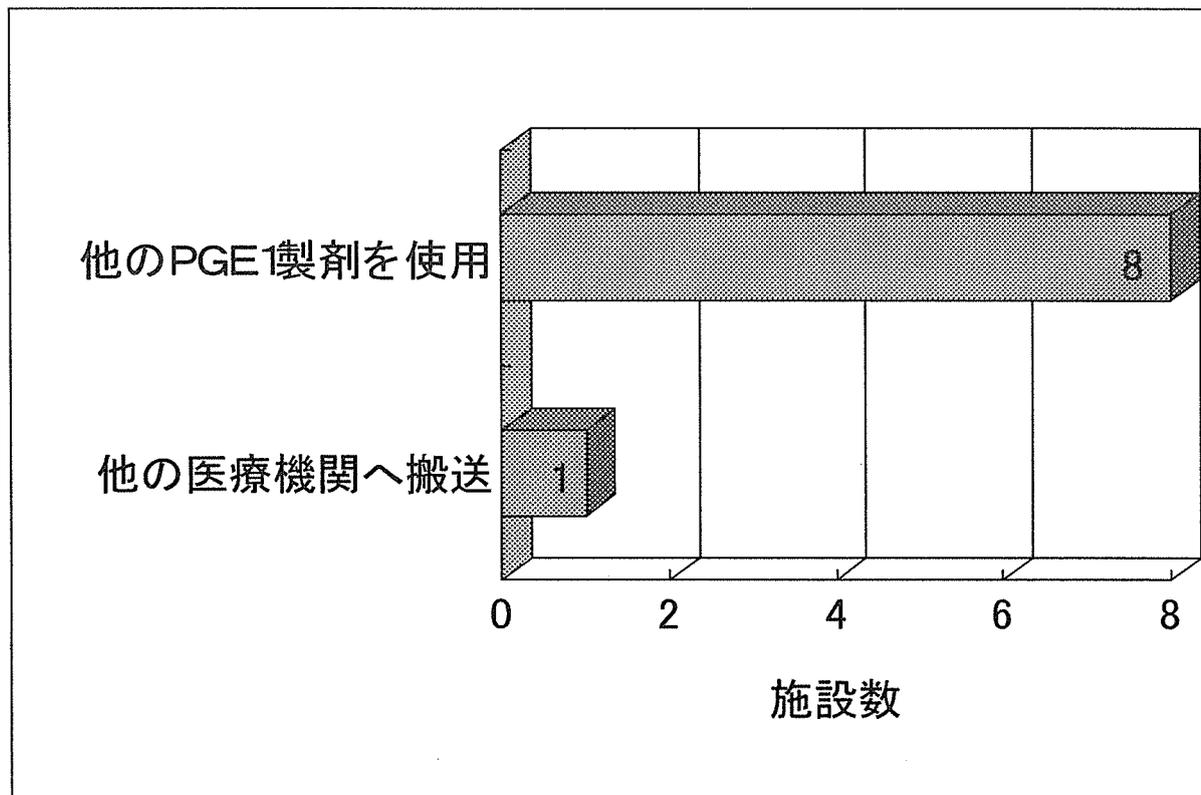


図8 調査の院内体制が整った時期

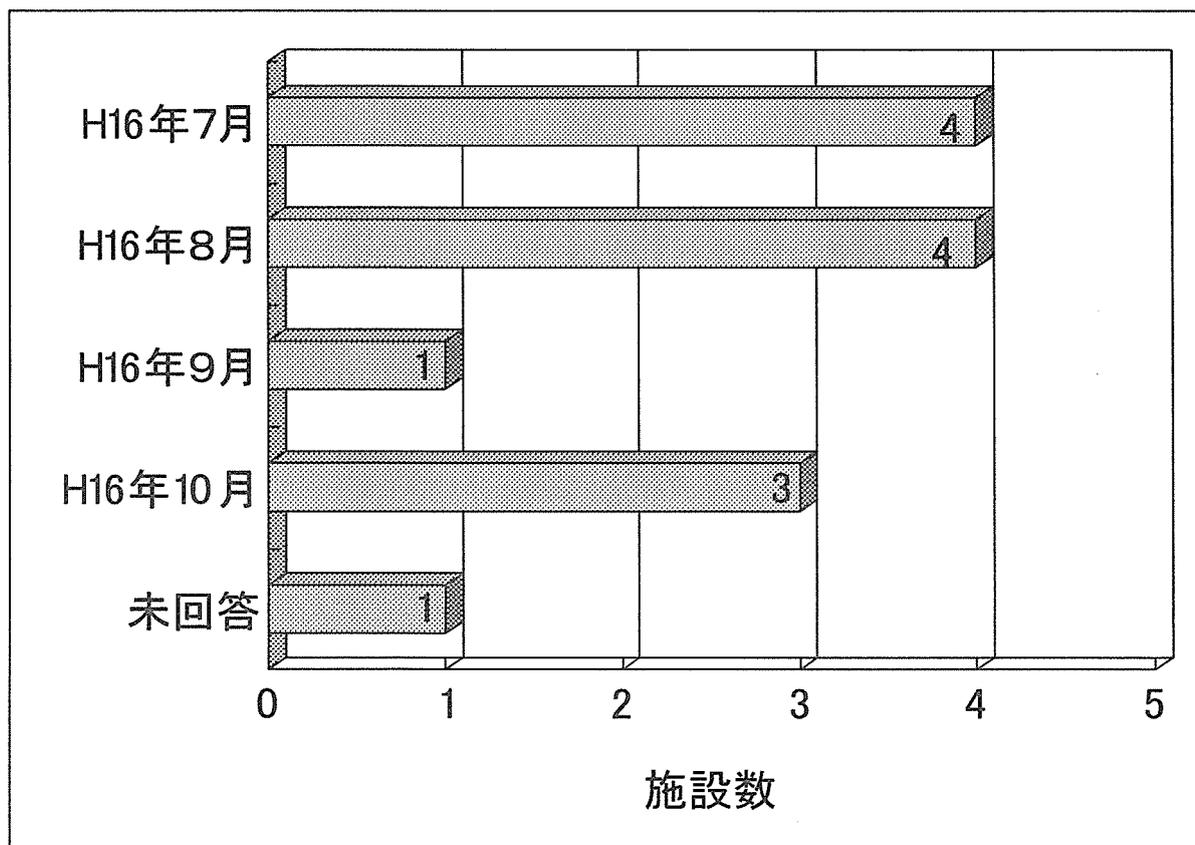


図9 調査を実施するための院内手続き

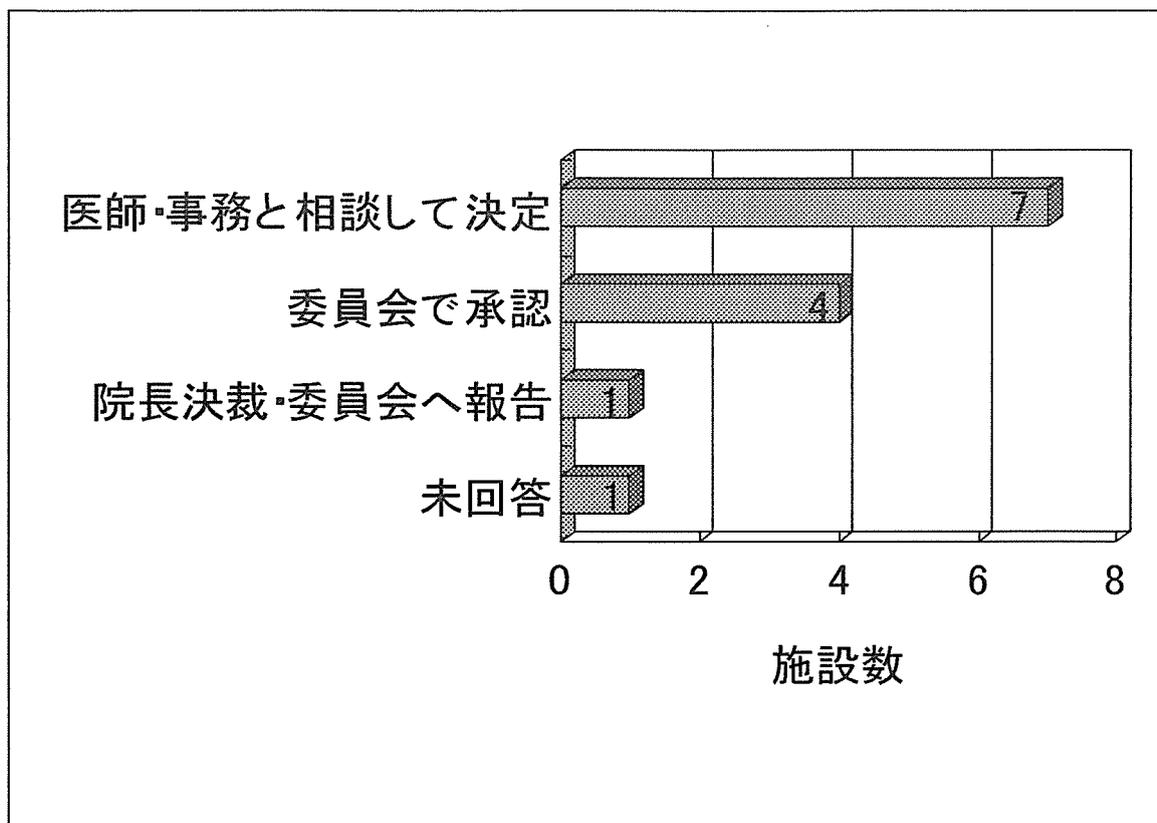


図10 病床数別の参加施設数

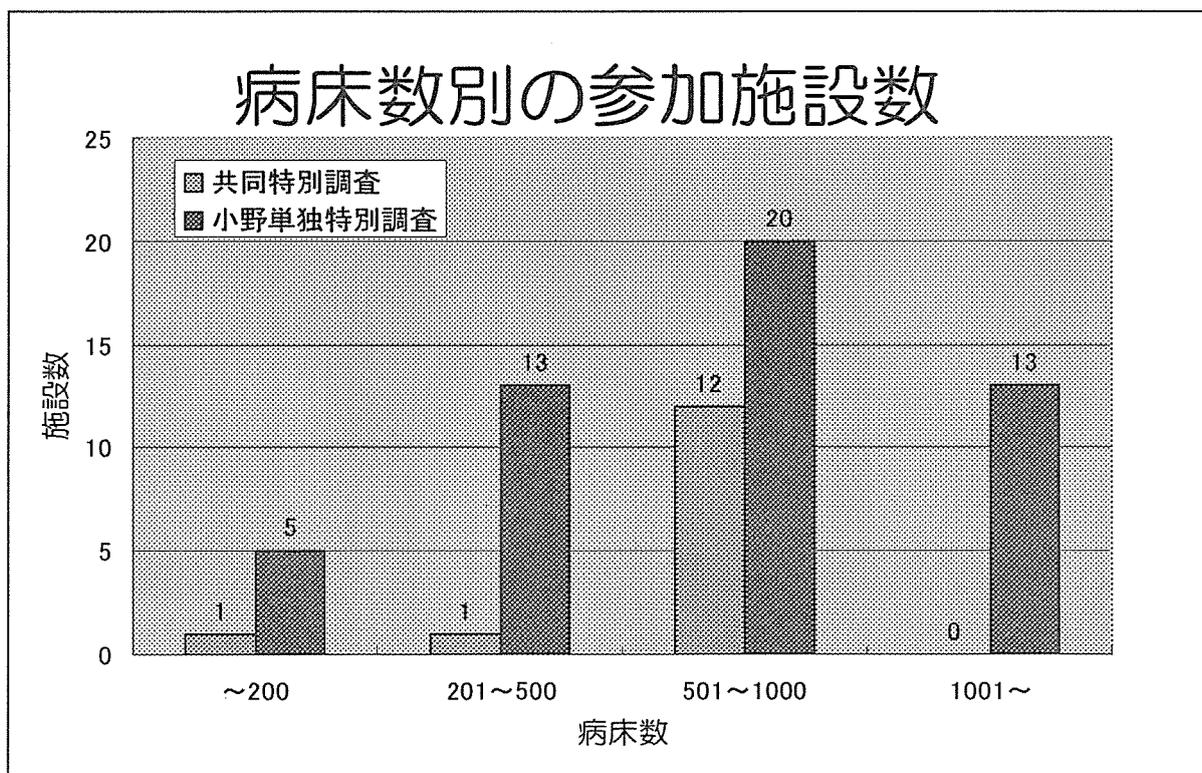


図 1 1 施設区分別の参加施設数

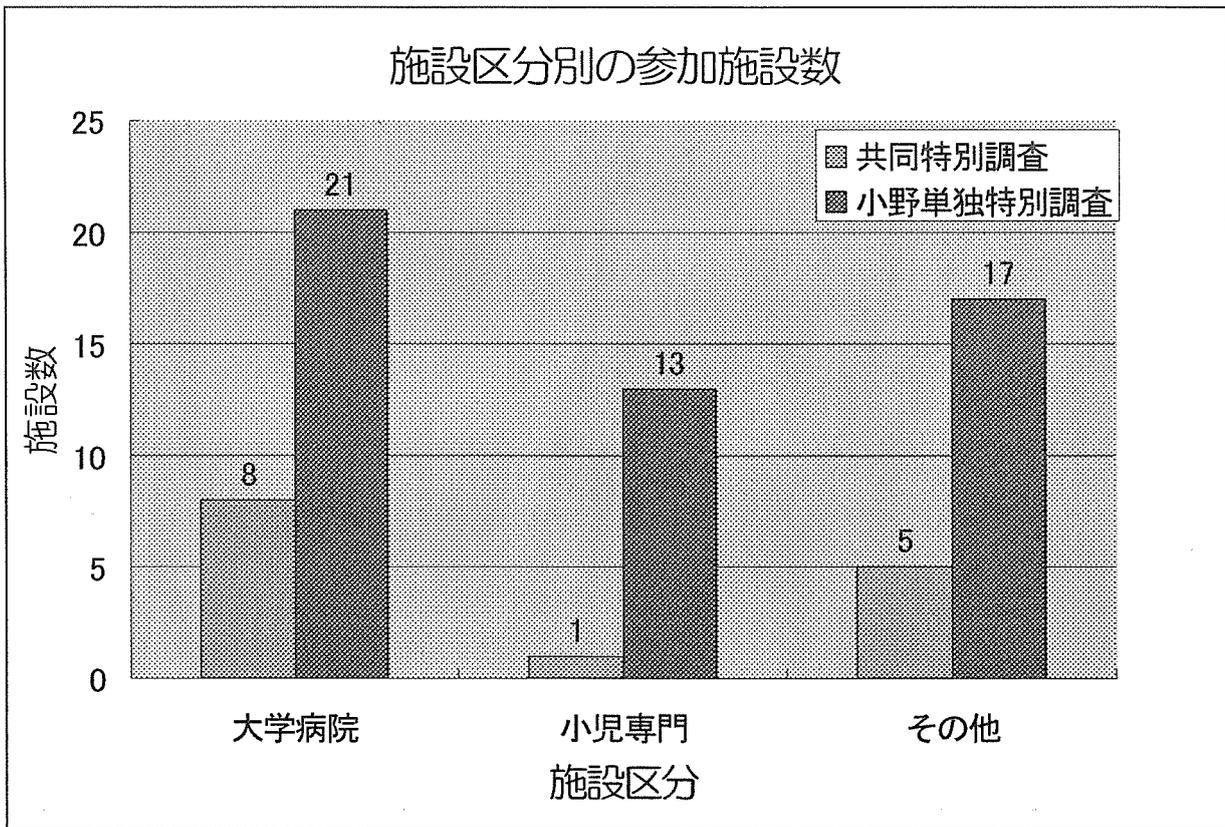


図 1 2 登録症例数別の施設数

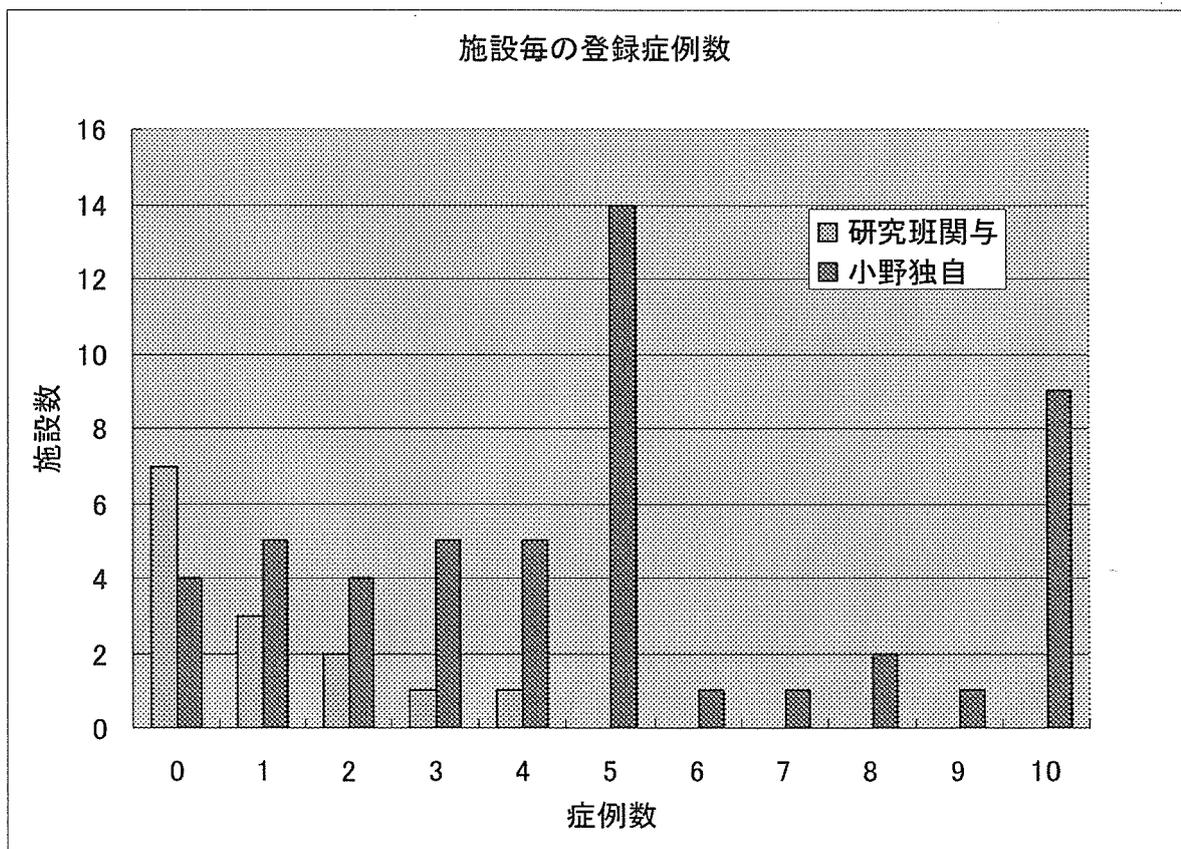


図 1 3 病床数別の登録症例数

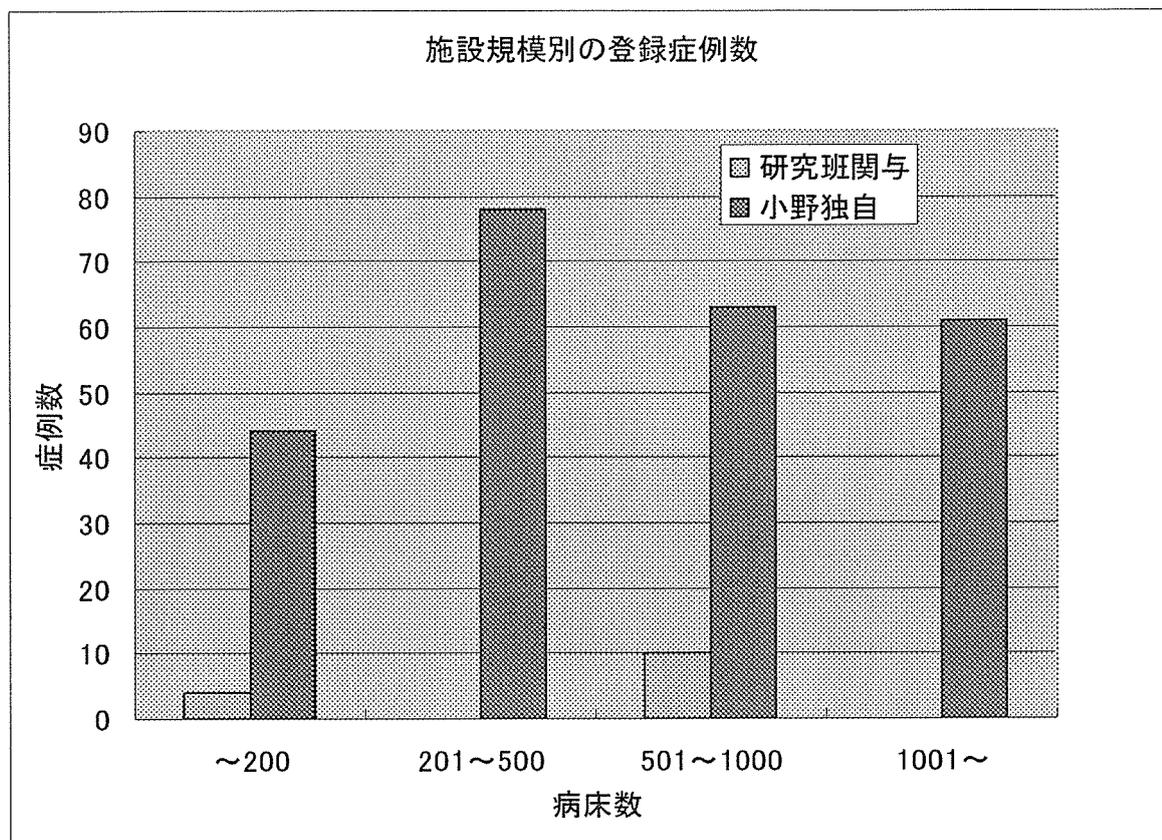


図 1 4 施設区分別の登録症例数

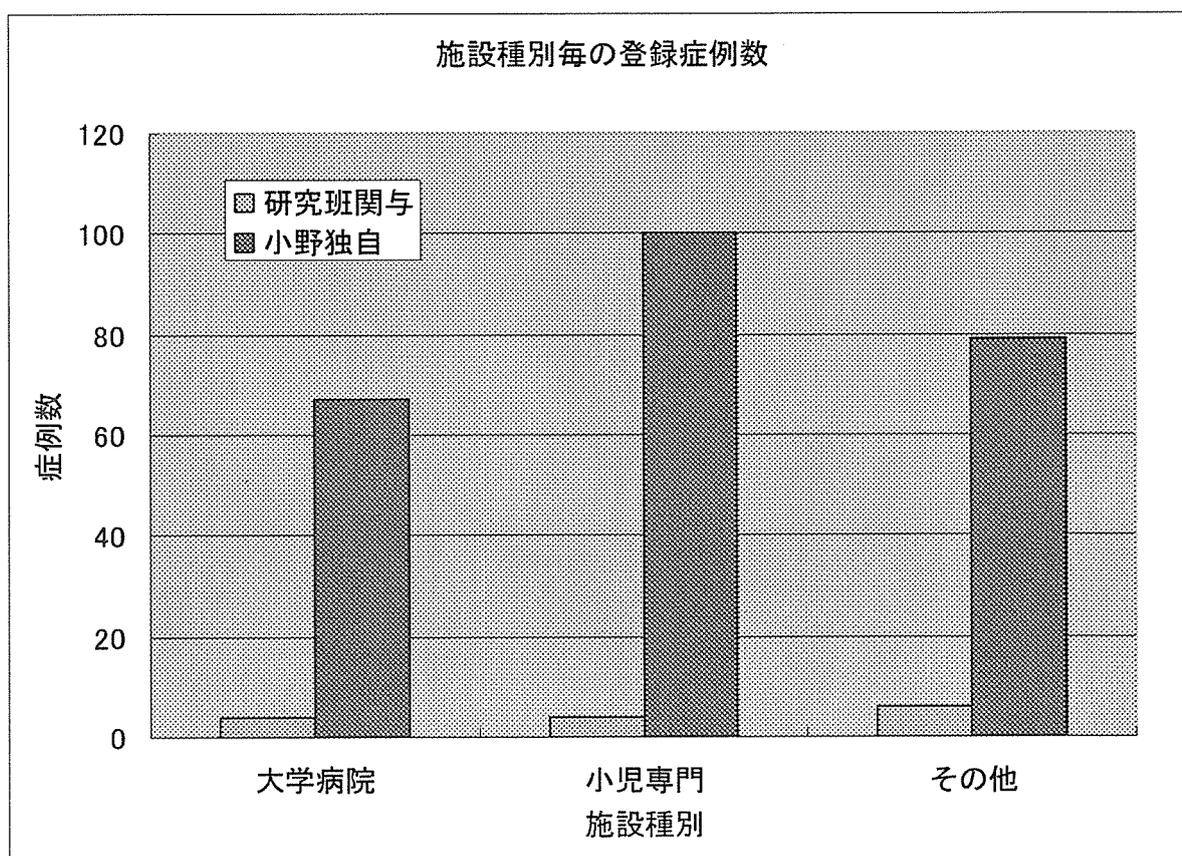


図 1 5 病床数別の 1 施設平均登録症例数

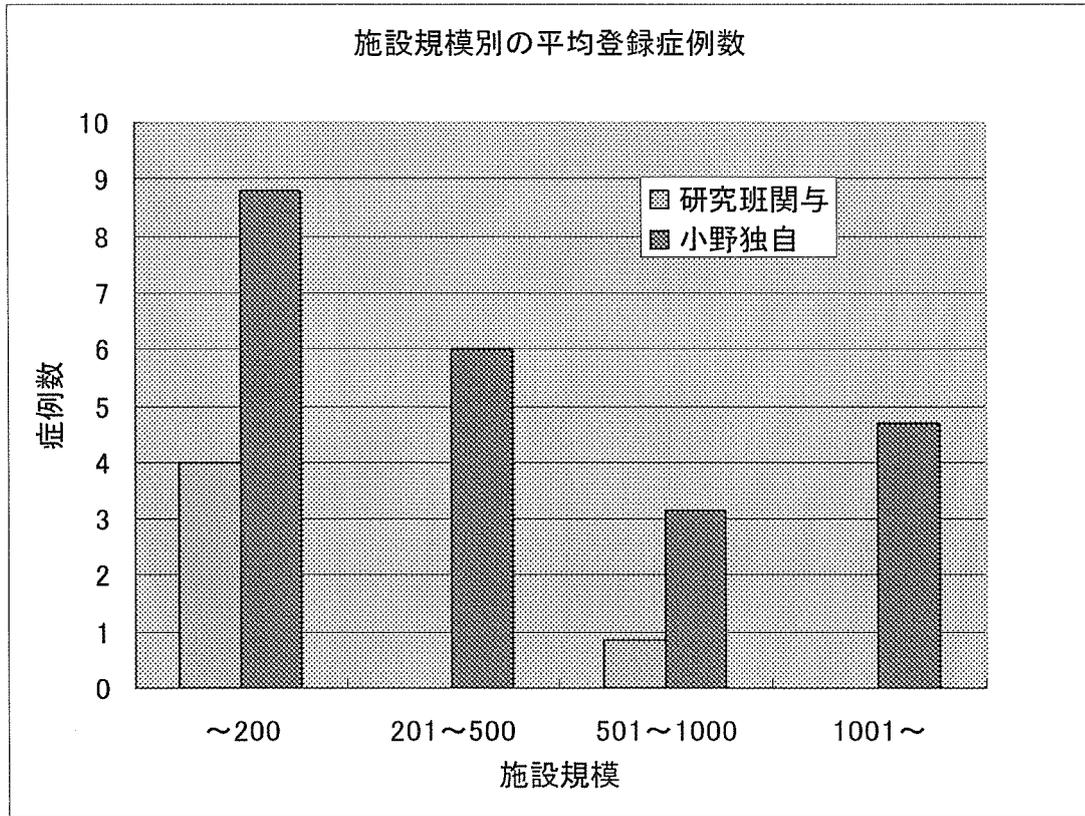


図 1 6 施設区分別の 1 施設平均登録症例数

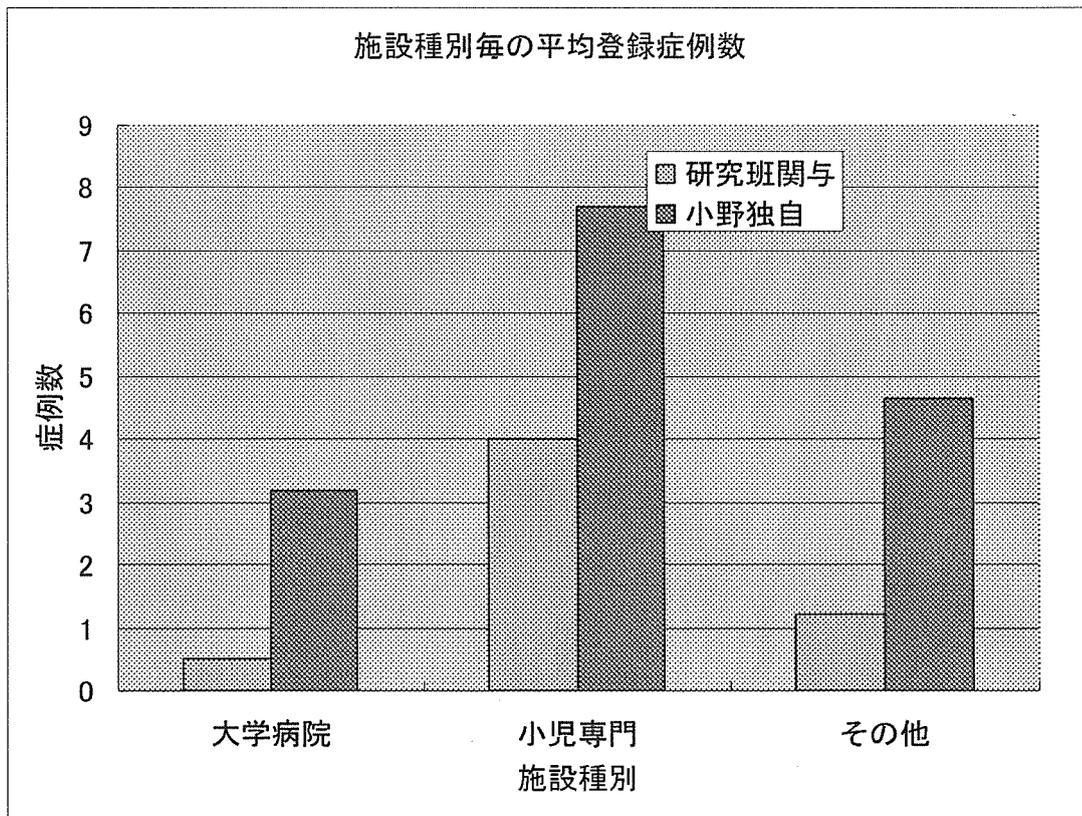


図 17

【設問1】今回の調査において症例登録情報の収集はどのような方法で行いましたか。

☐ 症例あり ☒ 症例なし

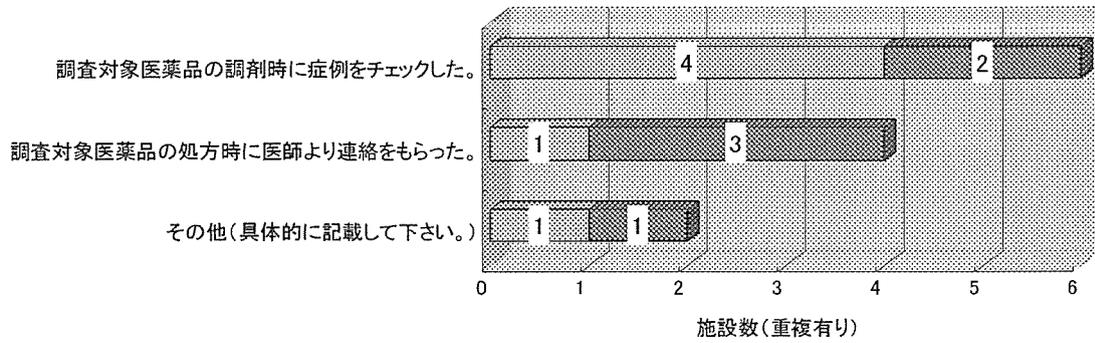


図 18

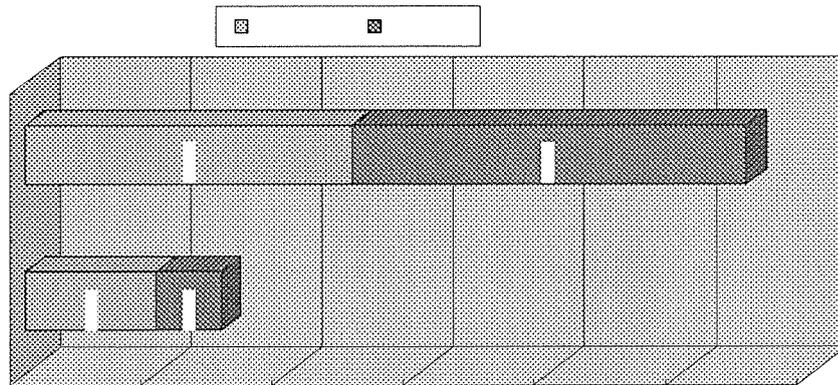


図 19

【設問3】今回の調査において症例登録情報の収集は上手く行えましたか。

症例登録情報の収集方法に問題はなかったが対象症例が発生しなかった。

症例登録情報の収集が上手く行えず、調査からもれた対象症例があった。

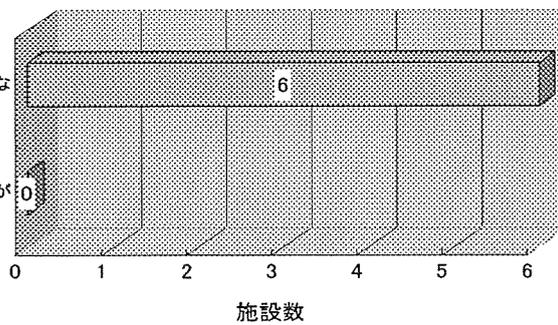


図 20

【設問4】今回の調査において症例登録情報の収集は上手く行えましたか。(症例あり施設)

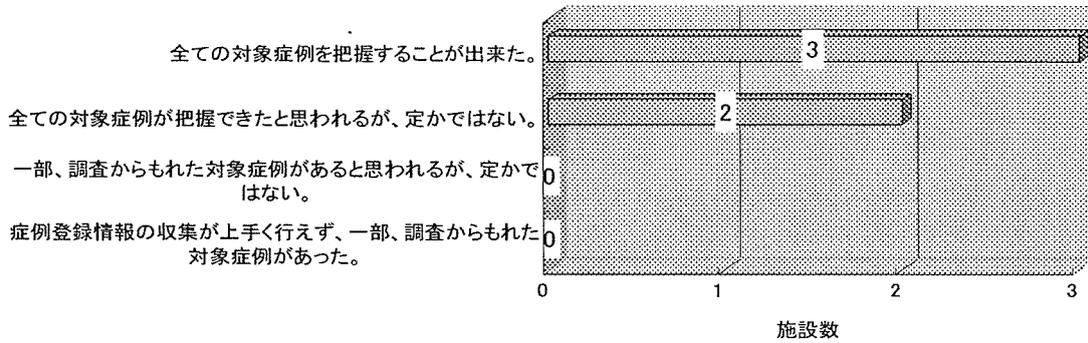


図 21

【設問5】症例登録情報の研究班への連絡は上手く行えましたか。(症例あり施設)

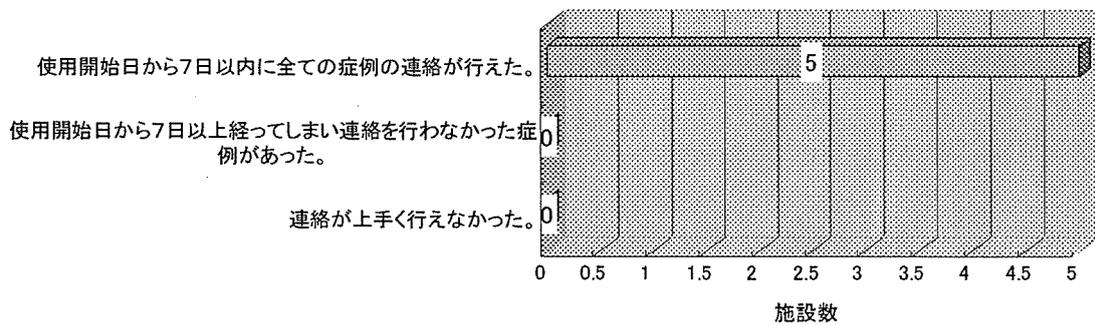


図 22

【設問6】症例登録情報の連絡後に製薬企業の担当者から速やかに連絡がありあましたか。(症例あり施設)

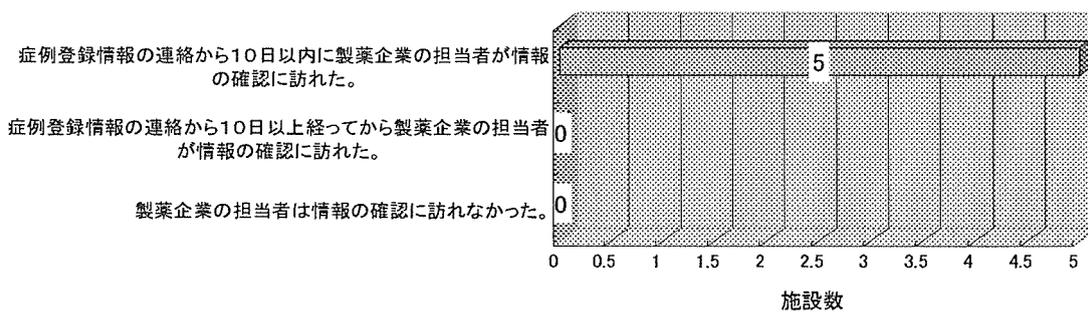


図 23

【設問7】今回の調査の実施に対する事後契約は上手くいきましたか。(症例あり施設)

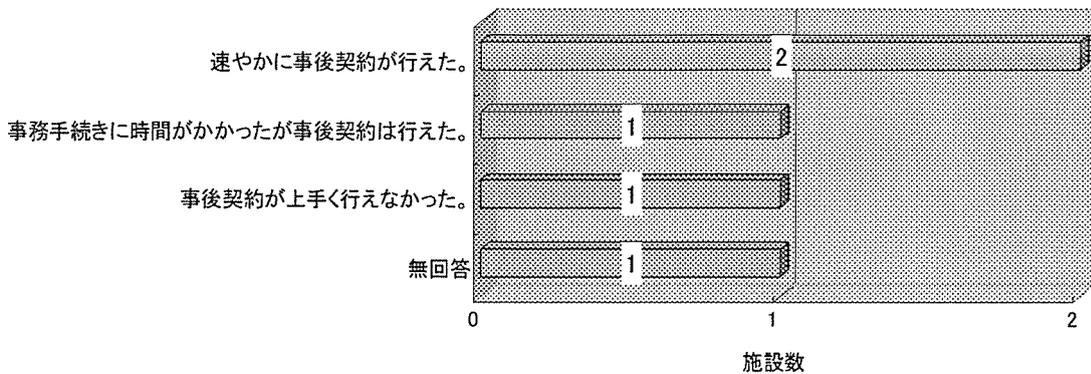


図 24

【設問8】製造販売後調査の事後契約についてどのようにお考えですか。(複数回答可)

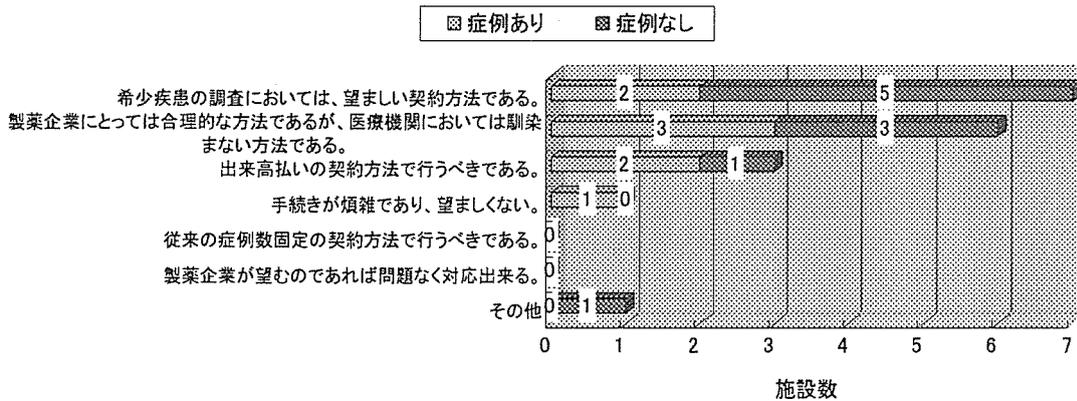


図 25

【設問9】製造販売後調査の症例登録に薬剤師が関わることについてどのようにお考えですか。(複数回答可)

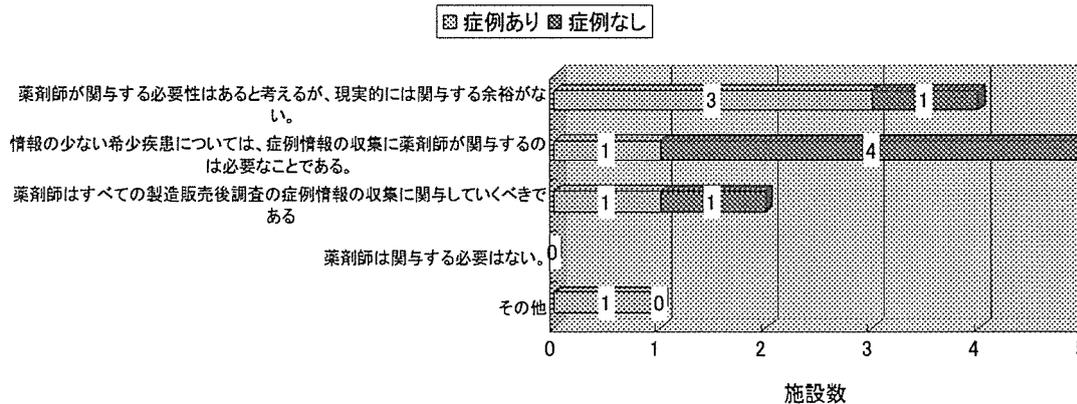


図 26

【設問10】製造販売後調査の症例登録に薬剤師が関わることのメリットは何だと思われますか。
(複数回答可)

☑ 症例あり ☐ 症例なし

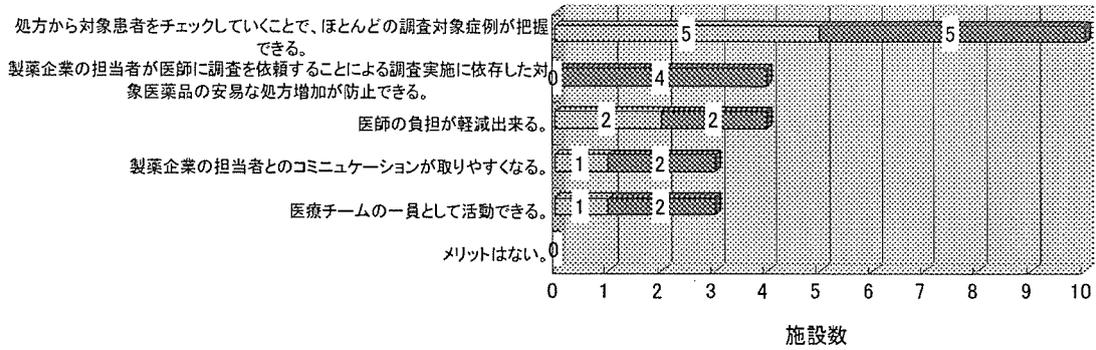


図 27

【設問11】製造販売後調査の症例登録に薬剤師が関わることについて改善が必要なことは何だと思われますか。(複数回答可)

☑ 症例あり ☐ 症例なし

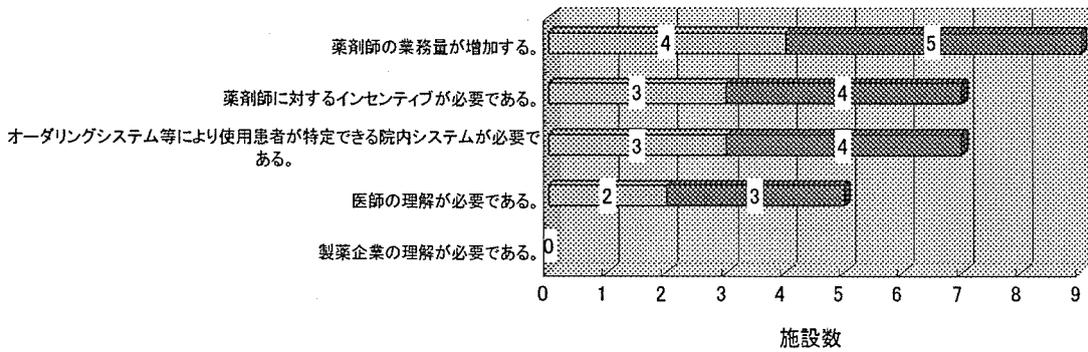
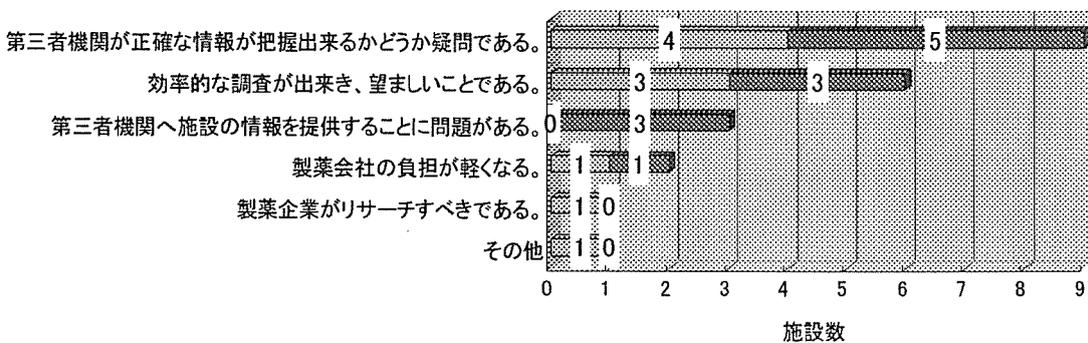


図 28

【設問12】製造販売後調査や治験において、第三者機関が医療機関データベースを持ち、調査の対象疾患によって施設選定を行うことについてどうお考えですか。(複数回答可)

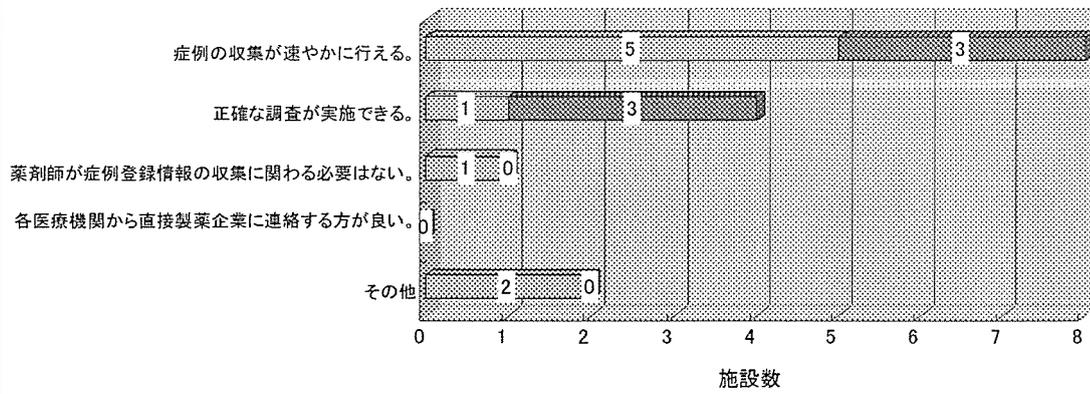
☑ 症例あり ☐ 症例なし



29

【設問13】製造販売後調査や治験において、薬剤師ネットワークを利用して、症例登録情報の収集を行うことについてどのようにお考えですか。(複数回答可)

☑ 症例あり ☒ 症例なし



研究3. 収集した小児薬物療法情報の 添付文書改善に向けた反映方策の検討

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）

平成16～18年度総合研究報告書

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関する研究

主任研究者 石川 洋一（国立成育医療センター 薬剤部 薬歴管理主任）

研究3. 収集した小児薬物療法情報の添付文書改善に向けた反映方策の検討

3-1. 薬物動態データの有効活用に向けての検討

加藤 裕久	国立がんセンター中央病院 薬剤部 副薬剤部長
石川 洋一	国立成育医療センター 薬剤部 薬歴管理主任
中村 秀文	国立成育医療センター 治験管理室 治験管理室長
岩崎 利信	塩野義製薬 日本製薬工業協会
朝野 芳郎	ファイザー 日本製薬工業協会
貝原 徳紀	アステラス製薬 日本製薬工業協会
野口 直志	万有製薬 日本製薬工業協会
今井 康彦	アステラス製薬 日本製薬工業協会
上月 庸生	大日本住友製薬 日本製薬工業協会

研究要旨

小児薬物療法において適応外ではあるが、国内で既に長期間臨床使用されている医薬品について、小児を対象とした薬物動態（Pharmacokinetics：PK）データを利用したときの用量設定の可能性について検討した。さらに、既知のPKデータの活用方法の探索及び各医薬品の具体的な試験デザインについても検討した。

その結果、小児PKデータを活用することにより小児用量が取得できるカテゴリーは、小児で他の適応があり成人でも適応がある場合、小児でほかの適応症はないが成人で適応症がある場合や国内での小児用量が不明瞭ではあるが海外の添付文書に小児用量の記載がある場合などが考えられた。

小児PKデータからの用量設定については、用量設定のための前提条件の精査を行い、国内外の文献データ、承認状況等を確認する必要がある。

収集された血中濃度データは、最適サンプリング理論を利用したポピュレーションPKによる解析が有望であり、TDM（Therapeutic Drug Monitoring：薬物治療モニタリング）を実施する医薬品では血中濃度データ（トラフ値等）の蓄積とその有効利用も考慮すべきである。

また、小児特別調査等の市販後調査のデータの活用もPKデータが含まれる場合は有用な方法となることが確認された。

A. 研究目的

小児薬物療法において適応外で使用されている医薬品及び海外で小児に対する承認を取得しているなど有効性と安全性の情報が既に得られており、且つ、十分に臨床使用されている医薬品について、小児を対象とした薬物動態 (Pharmacokinetics : PK) データのみでその用量を設定することができないかを検討した。

B. 研究方法

小児科領域で使用される適応外医薬品について、PK データをどのように活用できるか日本製薬工業協会と共同し探索した。

さらに、平成 14 年度分担研究「小児薬物療法における適応外使用医薬品に関する実態調査」の結果¹⁾ 及び小児学会の分野別プライオリティリスト²⁾ を参考に選択した医薬品について、各医薬品の具体的な試験デザインを試みた。

C. 研究結果及び考察

小児適応外医薬品をカテゴリー別に区分し、小児 PK データを活用することによって小児用量を取得できるカテゴリーは、小児で他の適応があり成人でも適応がある場合、成人で適応がない場合では小児 PK 試験の実施などの困難な条件をクリアーすることにより可能と考えられる。また、小児でほかの適応症はないが成人で適応症がある場合や国内での小児用量が不明瞭ではあるが海外の添付文書に小児用量の記載がある場合が考えられる。一方、海外で承認されているが、国内では未承認の個人輸入医薬品や試薬等を原料とした院内特殊製剤、剤型変更医薬品、日本人小児及び成人での適応

症がない場合、そして国内での小児用量が不明確で海外の添付文書に小児用量の記載がない場合は小児 PK データの活用のみでの承認は困難と考えられた (表 1)。

次に、小児 PK データを用いた用量設定のための基本的な考え方を示すフローチャートを作成した (図 1)。要約すると次のようになる。

1) 海外で承認されていること (小児の PK データがあること)。

2) 国内において成人での PK データがあること。

3) 国内で処方されている小児用量が一般化されているといった条件を満たす場合、実施した試験結果と外国小児や日本人成人の PK データとの類似性を示すことによって、試験に用いた用量が適切であるかを確認する必要があると考えられる。

このような条件を満たす医薬品として、ミダゾラム、ファモチジン、タクロリムス水和物そしてマレイン酸エナラプリルに注目した。

1) ミダゾラム

ミダゾラムは、表 2 に示すように「平成 14 年度ミダゾラム使用実態調査」¹⁾ より本剤の小児適応外使用実態が明らかにされている。主な適応外疾患は「検査時の鎮静」で、「注腸」、「水剤」、「点鼻」による投与が適応外となっている。しかし、投与経路の変更には「新投与経路」の申請が必要であり、規模の大きな臨床試験を実施しなければならないと考えられることから現実的ではない。

したがって、既存のミダゾラム注へ「検査時の鎮静」を適応追加するのが妥当と考

えられた。国内外のデータより用量設定のための前提条件の充足度を検討した結果、海外成人及び小児の臨床データそして PK データは十分蓄積されており、日本人成人の PK データも同様であった。最も重要な日本人小児の PK データについては、現在、小児科領域の PK 研究が検討されつつある。

2) ファモチジン

H₂-ブロッカーであるファモチジンは内用剤、注射剤に関わらず、「小児消化管潰瘍・逆流性食道炎」に対して日本人小児に適応外として使用されている。

ファモチジンの小児用量設定のための前提条件の充足度は、表 3 に示すように海外成人データは十分と考えられる。しかし、海外小児において臨床的には十分に使用されているものの、小児 PK データの集積は不十分であった。日本人成人データは海外成人データと同様に集積されている。

ファモチジンについては、より多くの日本人小児の PK データを収集及び解析する必要がある。その 1 つの方法としては、成人 PK データを用いてベイズ理論により母集団パラメーターを算出し、ポピュレーション PK (PPK) 解析による小児 PK パラメーターを推定する方法が有用と考えられた。

3) タクロリムス水和物

免疫抑制剤であるタクロリムス水和物は、わが国で肝臓、腎臓、心臓及び肺移植における拒絶反応の抑制そして骨髄移植後における拒絶反応の抑制及び移植片対宿主病 (GVHD) の抑制に適応されている。また、移植以外の領域では、全身型重症筋無力症への適応が承認されている。タクロリムス

水和物の添付文書中には、「低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)」と記載されているのみである。

タクロリムス水和物は、市販後調査 (PMS) の活用による添付文書中の小児適応外箇所の削除の検討を行った。評価資料を表 4 に示す。

その結果、使用成績調査、小児特別調査、長期特別調査そして予後追跡特別調査などの PMS を利用して日本人成人及び小児の PK データの比較そして小児母集団パラメーターの解析が可能であることが確認された。タクロリムス水和物は TDM (Therapeutic Drug Monitoring: 薬物治療モニタリング) を必須とする医薬品であることから、血中濃度測定時のトラフ値などを利用することが有用と考えられた。

タクロリムス水和物の再評価データ (有効性評価、安全性評価、血中濃度解析) を利用し、日本人成人と小児での類似性の検討を行うことにより、添付文書中の「低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)」の削除は可能と考えられた。

4) マレイン酸エナラプリル

マレイン酸エナラプリルの小児適応外使用である「小児高血圧症」について検討した。その結果、用量設定のための前提条件の充足度は海外成人と小児データ及び日本人成人データは十分蓄積されていた (表 5)。米国において、マレイン酸エナラプリルは小児への高血圧症治療として承認されている。

日本人小児へのマレイン酸エナラプリル

の臨床試験は次のように考えられる。

- 1) 一般臨床試験 (PPK)
- 2) プラセボ対象二重盲検比較試験
- 3) 小児高血圧症患者を対象とした PK 試験

日本人成人及び海外成人と小児では、すでに確認されているので、プラセボ対象試験の実施は日本人小児では不要と考えられる。小児の用量設定は、一般臨床試験 (PPK) のデータを基に実施する小児患者 PK 試験により可能である。

日本人小児 PK を検討するには、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイドダンス」³⁾ を参考に成人データのモデル解析から「最適サンプリング理論 (Optimal Sampling Theory)」を用いて適切な採血時間を設定し、PPK 解析による小児 PK パラメーターを推定することが有用と考えられた。最適サンプリング時間を設定するためのイメージを図 2 に示す。

日本人成人患者 214 人 (59±11 歳) を対象に血中エナラプリル濃度 413 点 (1.9 点/人) を用いて、谷川原ら⁴⁾ は母集団 PK 解析について報告している。PK モデルは、1 次吸収のある 1-コンパートメントモデルを用いている。その結果、全患者の血中エナラプリル濃度を解析することにより、マレイン酸エナラプリルの日本人成人患者における母集団 PK パラメーターが求められた。

マレイン酸エナラプリルの日本人小児 PK の具体的な解析法は、まず既知の定常状態における PPK モデルから小児患者 50 人の PK パラメーター [クリアランス、分布容積、吸収速度定数 (k_a)] を設定し、これを事前分布として採血時間について血中濃度を算出する。次に、この血中濃度値を対象に母

集団パラメーターを算出し、収束性 (安定性) について検討する。

小児 50 人で 1 人 2~3 点の採血により、 k_a を固定して PK パラメーターをシュミレーションすることが可能と考えられた。また、1 人 3 点 (投与前、投与前後 3 時間、12 時間) の採血で推定値の正確性が高まる。その際、患児への負担を軽減するために、検査時の採血を利用あるいは 2 点採血で群分けも考慮すべきである。

k_a を求める場合は、1 人 4 点 (投与前、投与前後 0.5 時間、3 時間、12 時間) の採血が望ましいが、検査時の採血を利用あるいは 2 点採血での群分けも可能と考えられる。そして、用量調節のため年齢範囲などを追加検討する場合は、1 要因あたり 20 人の症例追加が必要と考えられた。

日本人小児で既に長期間臨床現場で使用されている医薬品について、患児に大きな負担を及ぼす PK 試験等を実施することなく、通常の臨床検査に関わる採血を利用するなどの方法により PK データを収集・解析し、従来適応外であった用量の設定も可能と考えられた。

D. 結論

小児 PK データからの用量設定については、まず用量設定のための前提条件の精査を実施し、国内外の文献データ、承認状況等を確認する必要がある。

収集された血中濃度データは、最適サンプリング理論を利用した PPK による解析が有望であり、TDM を実施する医薬品の血中濃度データ (トラフ値等) の蓄積とその有効利用も考慮すべきである。

また、小児特別調査等の PMS のデータ転