

200735045A

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

小児等の特殊患者に対する
医薬品の製剤改良その他有効性及び安全性の
確保のあり方に関する研究

(H19-医薬-一般-008)

平成19年度 研究報告書

平成20年3月

主任研究者：伊藤 進

平成 19 年度研究報告書

研究課題

「小児等の特殊患者に対する医薬品の製剤改良その他
有効性及び安全性の確保のあり方に関する研究」

(H19-医薬-一般-008)

主任研究者 伊藤 進 (香川大学医学部 教授)

目 次

総括研究報告

小児等の特殊患者に対する医薬品の製剤改良その他
有効性及び安全性の確保のあり方に関する研究

伊藤 進 1

分担研究報告

本邦の小児薬物療法の実態調査

板橋家頭夫 25

小児期医薬品の承認状況と薬価算定の問題点

佐地 勉 31

小児薬物療法の実態調査の研究

剤形変更、特に錠剤の粉碎化使用に係る情報の調査

中川 雅生 51

医療関係者への小児用医薬品に関する情報提供のあり方に関する研究

網塚 貴介 55

小児等医薬品に関する諸外国の薬事制度に関する研究

中村 秀文 59

欧州の小児規制と製薬企業の対応状況に関する調査

岩崎 利信、蔦村 俊朗 191

日本小児科学会分科会の代表専門委員で組織した小児医薬品調査研究報告

1. 日本未熟児新生児学会
新生児適応外使用医薬品のエビデンス研究
伊藤 進、他 205

2. 日本小児循環器学会
ガイドラインに記載された小児適応外使用医薬品
小児循環器疾患に関する治療ガイドラインの検討
中川 雅生、他 219

3. 日本小児神経学会
小児神経疾患治療薬の使用ガイドライン作成に関する検討
大塚 頌子、他 223

4. 日本小児血液学会・日本小児がん学会
小児血液・腫瘍疾患用薬剤の適応拡大に向けた方略
牧本 敦、他 265

5. 日本小児アレルギー学会
小児等の特殊患者に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究
小田島安平、他 273

6. 日本先天代謝異常学会
先天代謝異常症関連領域における適応外医薬品および国内未承認医薬品の検討
大浦 敏博、他 277

7. 日本小児腎臓病学会
小児腎臓病専門医の適応外使用医薬品の検討
本田 雅敬、他 281

8. 日本小児内分泌学会
小児内分泌疾患の適応外薬品における用法及び用量の確立に関する研究
田中 敏章、他 287

9. 日本小児感染症学会
小児等の特殊患者に対する医薬品の製剤改良その他有効性及び
安全性の確保のあり方に関する研究
佐藤 吉壮、他 291

10.	日本小児呼吸器疾患学会 小児呼吸器領域における適応外医薬品ならびに医療機器に関する研究	井上 壽茂、他	295
11.	日本小児栄養消化器肝臓学会 小児栄養消化器肝臓治療薬の適応拡大にむけた方略	河島 尚志、他	299
12.	日本小児心身医学会 日本小児心身医学会、日本小児精神神経学会による 小児薬物情報の周知方法に関する研究	石崎 優子、他	303
13.	日本小児遺伝学会 ダウン症候群患者の日常生活能力改善及び排尿機能改善を目的とした 塩酸ドネペジル療法に関する検討	永井 敏郎、他	305
14.	日本小児精神神経学会 注意欠陥／多動性障害に対するメチルフェニデート適応拡大に対する研究	宮島 祐、他	309
15.	日本外来小児科学会 外来小児診療における解熱鎮痛薬と静注用抗菌薬の使用に関する調査研究	関口進一郎、他	315
16.	日本小児東洋医学会 五苓散注腸、坐薬の臨床応用について	宮川 三平、他	321
17.	日本小児運動スポーツ研究会 小児が摂取する各種サプリメントが心身に及ぼす影響に関する研究	村田 光範、他	323
18.	日本小児救急医学会 小児救急医療領域に於ける適応外医薬品に関する研究	羽鳥 文麿、他	325

19. 日本小児リウマチ学会 小児リウマチ性疾患適応外医薬品の用法・用量に関する研究	横田 俊平、他	327
20. 日本小児歯科学会 小児歯科領域における適応外使用医薬品の安全性に関する研究	高木 裕三	341
21. 日本小児麻酔学会 小児麻酔領域に於ける適応外医薬品に関する研究	阪井 裕一、他	343
20. 日本小児皮膚科学会 小児に対する皮膚科用医薬品に対する研究	佐々木りか子、他	345
21. 日本小児外科学会 小児外科領域における使用医薬品・使用機器における問題点	吉田 英生	349
研究成果の刊行に関する一覧表		351
資料		
第1回班会議議事録		355
第2回班会議議事録		357
全体班会議議事録		358
財団法人日本公定書協会 研究成果等普及啓発事業		359
研究構成員名簿		361
謝辞		365

総括研究報告

小児等の特殊患者に対する医薬品の製剤改良その他有効性及び 安全性の確保のあり方に関する研究

主任研究者 伊藤 進 香川大学小児科 教授

研究要旨

小児医療の現場では、個別医薬品の薬事法で承認された効能・効果や用法・用量による使用以外の方法で使用している実態が数多く見られる。また、個別医薬品の添付文書の中では小児に対する使用上の注意として「本剤の小児に対する使用経験は十分でない」などの記載がよく見られる。このように小児薬物療法においては、効能・効果等の承認事項又は添付文書による使用上の注意といった薬事法に基づく情報よりも、医療現場による使用実態が先行する傾向が多く見られる。これは、小児に対する治験実施の困難さや、その対象患者数が少ないことなどから製薬企業にとって採算ベースにのらないなどの様々な理由が考えられる。この解決のために本邦では、いわゆる「二課長通知」による承認取得に際しての公知申請、「医師主導治験」による新しい枠組み、「未承認薬使用問題検討会議」及び「小児薬物療法根拠情報収集事業」などを通じた個別の医薬品の開発や医療現場への情報提供の促進について取り組んでいる。また、最近では「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」を通じ、承認の迅速化に関する制度的・体制的な取り組みが行われつつある。一方、欧米においても同様の認識のもとに、行政が小児医薬品の治験実施勧告を行う制度が設けられるなどの制度的取り組みがなされている。

小児薬物療法をより有効で安全なものにするには、現在行われている「未承認薬使用問題検討会議」による未承認薬の治験促進、「小児薬物療法検討会議」を通じた個別医薬品の医療現場に対する小児関連情報の提供を継続・充実させることが重要である。中でも「小児薬物療法検討会議」における取り組みにおいては、国内での使用実態、特にエビデンスで裏付けられたガイドラインに基づく統一的な使用方法による有効性・安全性の検証が重要である。また、「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」を通じた小児に対する治験促進、審査の迅速化など、米国のクリティカルパスのような制度的取り組みが今後求められるが、そのためには諸外国での薬事制度が重要な参考事項となりうる。更に、医療現場へ必要な小児薬物療法関連情報を確実に伝達しその活用を図るためには、小児専門医のみならずその他の医師も小児診療に携わるといった小児医療の特殊性を踏まえた情報伝達手段の工夫が大切である。

個々の医療現場での適応外使用医薬品に対する使用経験を「ガイドライン」として共有するための準備作業（ガイドライン委員会）

「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」、「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究」および「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 10 年度から平成 18 年度までの報告書を基に、そこで作成された各薬物のチェックリストを中心にインターネットで公開した。チェックリストには、小児科学会分科会の薬事委員会が適応を最も要望している医薬品を選定し、記載しており現時点で妥当と思われる用法・用量が記載されている。これらは、今後「小児薬物療法検討会議」や「未承認薬使用問題検討会議」などで詳細な検討がなされて添付文書に反映される予定である。

本邦の小児薬物療法の実態調査（分担研究者 板橋 家頭夫）

近年多くの病院では、電子カルテやコンピュータによるオーダーリングシステムを導入している施設が多くなっている。しかしながら、オーダーリングのミスに伴う小児患者への被害も出ているのが現状であり、安全対策の構築が急務と考える。そこで、本研究では IT 化の実態、およびヒヤリハットやアクシデントの実態を把握しそれに基づく対策の提言・立案を目的とする。

昭和大学病院における半年間の外来処方・入院処方（調剤・注射）及び病棟におけるヒヤリハットとアクシデントの件数および内容を調査し検討を行った。

ヒヤリハット数はそれぞれの全処方数の 0.48～0.8%であり、海外の報告と比べ少ないと考えられた。また、その内容を量過不足・薬品違い・規格違い・用法用量違い・処方日数処方忘れ、その他と分類し、実際は、単位の変更忘れによる過不足や薬剤の規格の選択・用法の選択ミスが多くみられ、計算間違えもみられた。インシデント事例では、オーダーシステム上の問題は少ないと考えられた。また、明らかなアクシデント事例は認めなかった。上記問題を解決するためには体重・年齢を考慮した警告システムや患者情報とのリンクの必要性が上げられるが、反して開発コスト面の問題も挙げられる。

本年度の結果より得られた問題点を把握するため、全国的なアンケート調査を実施する予定である。

小児期医薬品の承認状況と薬価算定の問題点（分担研究者 佐地 勉）

現在の薬価算定方式は 2 年に一度で改定されている。小児疾患の医薬品は「治験データや、基本となる臨床評価ガイドラインが無い事、用法・用量設定が不明瞭、剤形が一定しない事と、安全性に関するデータに乏しい事などから、開発が遅れ、従って薬価算定にも影響がある。一方、新薬収載時に適応を有していても、実際には小児加算の対象とならない場合がある。これらの問題点を踏まえ、最近の小児領域の承認状況（新薬、効能追加、剤形追加等を含む）と小児薬価と薬価算定に関する問題点、課題を検討した。

小児薬物療法の実態調査の研究：剤形変更、特に錠剤の粉碎化に係る情報の調査

（分担研究者 中川 雅生）

錠剤の内服ができない乳幼児に対し、散剤や水剤などの適切な剤形がないと錠剤の粉碎化による処方となされる。剤形変更が臨床現場において問題となるのは、適応外使用ということと同時に粉碎時の薬物の安定性や薬物動態に関する情報がないため、服薬指導や投与法の決定が適切に行えないことにある。そこで、剤形変更にかかる医薬品情報、特に錠剤を粉碎した場合の薬物の安定性および薬物動態に関する情報の有無とそれを入手することが可能かどうかを調査した。

2006年7月～2007年6月に滋賀医科大学医学部附属病院において錠剤を粉砕化する処方があった医薬品を対象に、各医薬品を製造あるいは販売する製薬会社に対し、①粉砕時の医薬品情報の有無、②粉砕時の安定性情報の有無、③粉砕時の薬物動態に関する情報の有無、④粉砕時の医薬品情報提供の可否についてアンケート調査を実施した。

当該医療機関において錠剤を粉砕化する処方が出されたのは85医薬品であった。これら85の医薬品を製造あるいは販売する製薬会社28社にアンケート調査表を送付したところ、28社すべてから回答が得られた。粉砕時の情報が得られたのは68品目(80.0%)、粉砕時の安定性情報が得られたのは66品目(77.6%)であったのに対し、粉砕時の薬物動態に関する情報が得られたのは2品目(2.4%)にすぎなかった。

錠剤粉砕時の薬物動態に関する情報は極めて少なく、用法・用量を決める上で問題となると考えられた。

医療関係者への小児用医薬品に関する情報提供のあり方に関する研究(分担研究者 網塚 貴介)

小児を診療する医師等へ小児医薬品に関する有害事象・リスクの高い事項を効率的かつ迅速に情報提供し、二次被害を最小限にとどめることを目標とする。このためにまず、日本小児科学会の各分科会へ各学会所有の情報網の現状を調査した。学会として有害事象を吸い上げる窓口が明確になっており、また情報提供方法が確立している分科会は少数であった。次に一分科会である日本未熟児新生児学会における運用上の問題点を検討した。日本未熟児新生児学会では学会の他に新生児医療連絡会という我が国の新生児医療機関のほとんどを網羅する団体が存在し、有害事象報告および情報提供は実質上、新生児医療連絡会を介して行われている。また有害事象報告を迅速に行うために報告を簡素化する目的でNICUにおける部門システムから簡易に報告できるシステムの可能性についても検討した。電子媒体で各分科会へ報告する際、患者のプライバシーへの配慮が問題となるので、データの暗号化などの対策が必要と考えられた。今後はまず日本未熟児新生児学会での実際の運用を通しての問題点を検討して行く予定である。

小児等医薬品に関する諸外国の薬事制度に関する研究(分担研究者 中村 秀文)

FDAおよびEMAから公開されている法令やその成果等について、ホームページから情報収集し、また欧米の専門家から情報収集し、その内容・ポイントを整理し、情報発信する。今年度は特に、欧州の法令の和訳とその内容の確認を行い、その法令に則ったEUでの取り組みの状況について情報収集した。また米国の最新状況を確認したが、米国ではBest Pharmaceuticals for Children Act及びPediatric Research Equity Actが2007年10月に5年間更新され、すさまじい成果を上げている。欧米ともに、小児治験を行えば、成人・小児適応ともに特許期間の延長を6ヶ月行うということが、共通のインセンティブであり、類似のインセンティブの検討が我が国でも必要なことが示唆された。今後、米国の法令の和訳版を完成し、更新の際の変更内容の情報収集を、また欧米の最新の取り組みの内容などの情報収集を行い、さらに具体的枠組みについても可能な限り情報収集し、その内容を発信していきたい。

欧州の小児規制と製薬企業の対応状況に関する調査（分担研究者 岩崎 利信、鷹村 俊朗）

EU 小児規制および当規制の施行に伴う欧州製薬企業の対応状況を調査した。

2007年1月、EUは「Better Medicine for Children」として、小児用医薬品の開発を促進するための規制を施行した。

規則の特徴は大きく分け以下の4点である。

- ① 小児への使用が想定される医薬品については、小児を対象とした臨床試験の実施を原則とする。
- ② EMEA（欧州医薬品庁）に小児用医薬品の評価を扱う Paediatric Committee (PDCO) を新たに設置する。
- ③ 小児用医薬品の開発を促進するため製薬企業に経済的インセンティブを付与する。
- ④ 小児に精通した専門家から構成される小児臨床試験ネットワーク構築を支援する。

小児治験の実施については、PIP（Paediatric Investigation Plan：小児用医薬品開発計画書）を成人治験の PH1 終了後に提出することとなっている。成人を対象とした開発の初期段階では、小児治験を計画する際に参考となる情報は非常に少ないため、試験デザインを含む具体的な開発計画の立案は困難である。したがって、最初の PIP には、対象とする疾患など概念的な内容を盛り込むことでよいとの規制当局の見解である。その後、成人の治験データが集積されるに伴い、PIP を具体化していくこととなる。PIP に関する評価は、専門知識も必要となることから新たに設置された PDCO が担うこととなる。小児疾患や小児治験に精通した専門家を擁する PDCO は、小児の特殊性や実施可能性を踏まえた合理的な開発計画を助言できる。また、ネットワークの整備を EU がサポートし小児治験推進を図ることとしている。さらに、科学的観点からの小児治験推進策だけではなく、市場保護期間の延長や Scientific Advice（当局との治験相談）の無料化など経済的インセンティブの付与を規制の中で認めている。これらインセンティブは、小児の治験を実施した医薬品に付与されるものであり、小児効能の承認取得が条件となっていない。小児治験の義務化を規制により課す一方で、企業の開発動機を高めるインセンティブを盛り込んだ EU 規制は、国内の小児治験推進策を検討する上で参考とすべきシステムである。

小児関連学会からの報告書

日本未熟児新生児学会（分担研究者 伊藤 進）

日本未熟児新生児学会における適応外使用の解決要望医薬品としてビタミン K₂ の乳児ビタミン K 欠乏性出血症に関するチェックリストを作成した。

また、供給停止品目に企業より要望のあるビタミン A 製剤について未熟児新生児領域における有用性のエビデンス研究を行った。将来、慢性肺疾患に対する予防薬になる可能性があり、継続供給の要望書を作成するとともにその有用性の根拠を示した。

日本小児循環器学会（分担研究者 中川 雅生）

小児の薬物療法において適応外使用を余儀なくされることが多いなか、治療に関するガイドラインがどのように作成され、日常の診療においてこういった位置づけになっているかはきわめて重要な関心事である。そこで、これまでに発表された小児循環器疾患関係の治療ガイドラ

インについて、作成の目的と背景、エビデンスの収集法、記載されている医薬品と小児適応の有無という観点から検討した。

日本小児循環器学会が中心となり作成され、公表された治療ガイドラインは、①小児不整脈治療のガイドライン、②小児心不全薬物治療ガイドライン、③川崎病急性期治療のガイドライン、④先天性心疾患児におけるパリビズマブの使用に関するガイドライン、⑤川崎病の心血管続発症に対する診断と管理のガイドラインの5つであった。小児においては大規模臨床研究によるエビデンスは少なく、一部国内外の文献情報と小児科医の経験に基づき作成されていた。小児不整脈治療のガイドラインに記載されている医薬品16のうち小児適応を有するのは1医薬品のみであった。同様に小児心不全薬物治療ガイドラインには31の医薬品が記載され、そのうち小児適応を有するのは5品目のみ、川崎病急性期治療のガイドラインに記載された10医薬品のうち小児適応を有するのは2品目のみであった。先天性心疾患児におけるパリビズマブの使用に関するガイドラインには、添付文書に記載のない心筋症や不整脈に対する使用が記されており、添付文書の内容と齟齬があった。川崎病の心血管続発症に対する診断と管理のガイドラインには16剤の医薬品が記載されており、うち小児適応を有するのはアスピリンの1品目のみであった。

治療ガイドラインは診療に携わる医師と患者への標準的指針となるものであり、エビデンスに基づいたものが理想的と思われる。しかし、小児を対象とした臨床試験が実施され、そのエビデンスに基づいて小児への使用が承認されている医薬品は極めて少なく、それだけでは必要な治療が行えない現状から、小児への適応はないが臨床的に必要な医薬品が織り込まれていることが明らかとなった。適応外の医薬品については、適応外であることを示すとともに、根拠となったエビデンスを提示するなどの工夫が必要と考えられた。

日本小児神経学会（分担研究者 大塚 頌子）

日本小児神経学会は本年度、脳性麻痺の下肢痙縮に対するA型ボツリヌス毒素の適応拡大に向けて活動した。最近承認の見通しがつき、今後は上肢への適応拡大に取り組みつつ、ボツリヌス毒素の使用ガイドラインの検証を進める。小児脳梗塞に関しては、エダラボンの治験に向けて活動した。けいれん重積状態の治療に静注用のフェノバルビタールが承認予定であり、今後フォスフェニトインの治験も準備中である。これらの保険適応を有する薬、さらに適応外使用されているミダゾラムなどを含めて重積状態のガイドラインのさらなる整備が必要になる。AD/HDに対するメチルフェニデートについては、今後も日本小児精神神経学会、日本小児心身医学会と連携して活動していく。

日本小児血液学会・日本小児がん学会（分担研究者 牧本 敦）

小児血液腫瘍分野において必要かつ有望や未承認薬や適応外医薬品の適応拡大に向けた第一歩として、学会評議員の最新ニーズを把握するためにアンケート調査を行った。アンケート調査で上位に位置付けられた薬剤のほとんどは、企業治験、医師主導治験、研究者主導臨床試験のいずれかによって問題解決の方策が始まっており、それぞれの活動を推進することによって、解決されるものと期待される。一方、希望件数は少ないものの、今後調査を要する薬剤も散見された。アンケート調査によって得られた知見と現在の治験・臨床試験の進捗状況をバランス

して考慮し、新しいプライオリティリストを確立する必要があると考えられた。また、内保連を通じた医療技術の保険収載についても内科系学会社会保険連合との積極的交渉を継続的に進めていく。来年度は、プライオリティリストを刷新し、上位薬剤の根拠情報の収集作業を本格的に開始する。

日本小児アレルギー学会（分担研究者 小田島 安平）

小児アレルギー診療において必要な薬剤の適切な適応獲得について、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、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）による、該当製薬企業への直接交渉を行った。その結果をふまえて、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の活動が開始され、プラナルカストは使用実態調査が計画された。本年より企業によりイソプロテレノール吸入液の厚労省管理審査課への働きかけが始まった。

日本先天代謝異常学会（分担研究者 大浦 敏博）

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に挙げたエルカルチン錠の適応拡大については現在厚労省と大塚製薬間での相談が開始されている。ビオプテン顆粒（塩酸サプロプテリン）は昨年12月米国FDAがBH4反応性PAH異常症への適応を承認した。本邦では社会保険診療報酬支払基金で審査上認めるとの通知がなされたため、学会として診断と治療基準の作成を急いでいる。未承認薬では酵素補充剤であるアルグルコシダーゼアルファ、イデュルスルファーゼが承認され、ガルスルファーゼは承認審査中と成果が得られた。一方、フェニル酪酸ナトリウム、ニチシノン、システアミン、ベタインなど患者数が少なく、多くの利益が望めない薬剤に関して開発企業が決定しない状況が続いている。現状では開発が困難であり、海外共同開発、コンパシオネットユース制度の導入など特別の方策が必要である。

日本小児腎臓病学会（分担研究者 本田 雅敬）

I. 小児腎臓病学会では今回要望があった1. コンパシオネットユース（国内で市販されていないで独自に輸入している）医薬品について、2. ガイドラインでの適応外使用、3. 小児薬物療法根拠情報収集事業候補薬、4. 未承認薬、5. 医師主導治験希望薬、6. 保険制度の関係で費用がかさみ困っている医療器械やディスプレイ製品の品名について評議員にメーリングリストで意見を聞き、また小児薬事委員会の中で検討した。

II. 適応外使用が一般的となっていて、会員からの要望の強い angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-I) や angiotensin receptor blockers (ARB) の慢性腎臓病の腎保護作用としての有効性・安全性についての現時点でのエビデンスを検討し、今後の対策（臨床試験や医師主導治験）の方法について検討する根拠とした。

日本小児内分泌学会（分担研究者 田中 敏章）

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 プラウ社が平成19年3月に承認申請を行った。また、治験（平成18年12月1日～平成19年7月10日）の総括報告書も提出された。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行われた臨床研究が終了し、1500mgの用量による治療効果が確認された。

日本小児感染症学会（分担研究者 佐藤 吉壮）

厚生労働省「小児薬物療法根拠収集事業」にもとづき、2007年度に日本小児感染症学会薬事委員会として、プライオリティリストの更新に向けて評議員を対象としてアンケート調査を行った。また、2006年度に提出した医薬品の使用状況についてアンケート調査を行った。その中で最も使用されており、今後小児科領域での適応拡大が望まれる薬剤の要望書を作成した。

日本小児呼吸器疾患学会（分担研究者 井上 壽茂）

日本小児呼吸器疾患学会薬事委員会、ならびに将来構想委員会での検討を通じ、以下の検討を行った。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キンは欧米でも適応取得されていないが、免疫調節薬として自己免疫疾患に対し用いられているため、適応外であるとの認識は乏しい。わが国で更に知見を蓄積するため前方視的検討開始の準備をはじめた。嚥下機能検査や気管支造影検査に用いられている低浸透圧性非イオン性ヨード系造影剤について情報収集を行い、欧米で一部適応取得のある薬剤の存在が確認された。本年度より新たに嚢胞性線維症（cystic fibrosis）に対する喀痰排泄促進のための吸入薬である rhDNase（Dornase alfa）について検討を開始した。保険制度との関係で費用が嵩み困っているディスポーザブル製品や医療機器について問題点を模索した。呼吸器疾患に対し特異的に行われている吸入療法で用いるネブライザー吸入器や吸入補助スパーサー、呼吸訓練や排痰補助器具、あるいは在宅人工呼吸療法にともなう備品やモニター等の周辺機器がリストアップされた。

日本小児栄養消化器肝臓学会（分担研究者 河島 尚志）

小児栄養消化器肝臓領域における薬剤の適応拡大を目標に活動した。①ガイドライン作成、②ガイドラインに使用される薬剤の小児領域でのエビデンスの収集、③薬品会社との交渉などを中心に行った。潰瘍性大腸炎、クローン病の治療ガイドライン、ピロリ菌除菌のガイドライン、胃食道逆流のガイドライン、B型・C型肝炎ガイドラインが作成ならびに改定への活動が行われた。潰瘍性大腸炎、クローン病にたいするメサラジンの小児適応に関して使用成績調査が終了し、小児適応について医薬品機構に申請された。この際、適応後の調査として身長や内分泌系への調査を行うこととなり、その枠組みを決定した。また、胃食道逆流の薬剤で小児適応の薬品はないため、適応に向けて剤形の変更ならびに血中濃度測定などの準備を計画した。

日本小児心身医学会・日本小児精神神経学会（分担研究者 石崎 優子）

日本小児心身医学会では本年度、日本小児精神神経学会と合同で、小児へのコンパッションネットワーク薬剤、小児薬物情報の周知方法、ならびに有害事象の基礎データの収集のための質問紙調査を実施した。その結果、主要なコンパッションネットワーク薬剤はメラトニンであった。薬物情報の入手方法では「学会雑誌」「ホームページ」を希望する者が多く（半数以上）、「郵送・宅配」「メーリングリスト」は1/4にとどまった。過去1年間の15歳未満に小児における

向精神薬の使用経験者のうち、7.7%が、有害事象の経験ありと回答した。この結果から、薬物情報の周知をさせるためには、複数の方法を確立しておくことが望ましいと考えられた。

日本小児遺伝学会（分担研究者 永井 敏郎）

ダウン症候群（DS）患者の日常生活能力改善に向けて、2002年6月より塩酸ドネペジルを投与している。特にQOLの急激な低下を示した症例や日常生活能力が高度低下している症例において、コミュニケーションの向上、記憶力の向上、生活パターンの確立、言語数の増加、積極性などで効果を認めた。この結果を踏まえて、客観的評価測定として、modified-ICF（東京学芸大学作成）を用いてのダブルブラインド検討を行ったところ、ドネペジルが効果的であるとの有意差を認めた。さらに、DS患者では、年齢とおもに排尿機能が悪化する事を突き止めた。これについてもアセチルコリンが関係しており、塩酸ドネペジル服用によって改善する可能性を認めた。血中濃度を指標にしつつ使用する事で安全に使用する事ができ、本薬剤はDS患者の排尿機能改善を含めて日常生活能力を高める可能性がある。

日本小児精神神経学会（分担研究者 宮島 祐）

小児精神神経・小児心身領域に関連する日本小児神経学会、日本小児心身医学会、日本小児精神神経学会の3医学会は、平成10年度から学会員に対して、この小児精神神経領域の薬剤の適正使用、ならびに小児適応外使用薬剤のプライオリティリスト作成について共同研究をおこなってきた。プライオリティリストの上位5薬剤のうち、注意欠陥/多動性障害（AD/HD）に対するメチルフェニデート（MPH）は、一連の共同研究において常に小児適応拡大要望の第一位に挙げられていた。この結果を踏まえ3医学会合同研究として「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」班を立ち上げ、MPH治療の重要性を含めた診断治療ガイドラインを平成19年9月に上梓した。また小児薬物療法検討会議での重要薬剤8品目のひとつに選定され、平成18年12月にリタリン®のAD/HD適応拡大要望書を提出したが、その要望書提出後に審議対象からはずれ、要望とは逆に平成19年秋にリタリン®の適応外使用に対する厳しい制約が実施されるに至った。その一方で、平成19年10月26日に本邦で初めて小児ADHDに対しMPH徐放剤（コンサータ®）が承認されたが、その使用に対して従来にない厳しい制約が課せられ、医師・薬剤師に対して厳格な適正使用が求められた。

本年度の研究として、激動の一年間を振り返りMPHの現状と医学会として活動してきた概要について報告する。

日本外来小児科学会（分担研究者 関口 進一郎）

平成19年9月にアセトアミノフェンを有効成分とする医薬品の小児への効能と用量の追加が厚生労働省により承認され、これに基づいてアセトアミノフェン製剤添付文書の改訂が行われ、同年12月以降、小児科関連の雑誌に情報提供の広告が掲載された。日本外来小児科学会では医師会員2,000人を対象に、アセトアミノフェン添付文書改訂の認知度と、診療におけるアセトアミノフェンの使用状況についてアンケート調査の実施を計画している。同時に、外来診療における静注用抗菌薬の使用状況についても調査を行う。本学会で過去に行われた小児に対する解熱薬の使用状況調査の結果と比較して、添付文書改訂の前後で解熱薬の選択に変化が現れた。

日本小児東洋医学会（分担研究者 宮川 三平）

現在までに、エビデンスレベルは、低いものの五苓散注腸あるいは、坐薬の報告がいくつか見出された。また日本小児東洋医学会で行ったアンケート調査においても実際に五苓散注腸あるいは、坐薬をかなりの数の患児に投与されていることが明らかとなった。

今後は、従来のドンペリドン（ナウゼリン[®]）坐薬を対照薬とした多施設での（ランダム化）対照試験を実施すべく具体的計画を立てる予定である。

日本小児運動スポーツ研究会（分担研究者 村田 光範）

これまでに実施した全国のスポーツ活動をしている小児を対象とした調査等の結果より、スポーツ指導者をはじめ、小児科医もドーピングに関する知識を十分にもって対応することが示唆された。そこで、スポーツ活動をする小児においてもサプリメント摂取者が多いことから、その背景（目的）を明らかにするための調査内容を検討し、全国47都道府県にあるスポーツ少年団141団を対象にアンケート調査を実施することとした。また、ドーピングに対する意識も確認し、今後の対策を具体的に考案するための基礎資料を得ることをできると予想している。

日本小児救急医学会（分担研究者 羽島 文麿）

小児救急医療の分野において使用されている適応外医薬品に関するガイドラインの作成。安全情報や使用実態に関する情報収集システムの構築を目的として、プライオリティリスト（以後PL）の再検討と医薬品・医療機器等の安全情報や使用実態に関する情報収集システムの構築について薬事委員会で検討した。リスト掲載薬品を3品目としガイドラインなどを再検討することにした。多様な分野が連携している当学会の特性を生かした情報管理体制が必要と思われた。

日本小児リウマチ学会（分担研究者 横田 俊平）

小児薬物検討会議に議案として、最優先課題であるメトトレキサートの最終報告書案を作成した。また、小児リウマチ領域で早期承認を希望する薬剤について、改めてプライオリティリストを整備し、その薬剤の有効性および安全性に関する資料を纏めた。

日本小児歯科学会（分担研究者 高木 裕三）

小児の歯科治療では無痛治療が原則になっており、臨床では歯科用局所麻酔剤が不可欠な医薬品として汎用されている。しかし、供給されている全てにおいて小児での用法・用量や安全性が確立されていない。このように、小児歯科領域では口腔疾患の治療に通例的に使用されている医薬品にもかかわらず、適応外使用を余儀なくされているものがある。

本研究では、小児歯科領域で汎用されている適応外使用医薬品の中から小児薬物療法根拠情報収集事業の候補薬を選定し、その使用実績を調査し、安全性について検討する。

日本小児麻酔学会（分担研究者 阪井 裕一）

今年度、フェンタニルについての医師主導の臨床治験が完了した結果、小児に対する適応が承認された。小児麻酔の臨床現場からの願いが、医師主導の治験、そして審査当局の審査を経て、本申請の承認につながった本邦で最初の例である。この成果に伴い、小児麻酔領域におけ

る適応外医薬品の問題が一步解決に近づいたといえよう。

日本小児皮膚科学会（分担研究者 佐々木 りか子）

皮膚科領域で小児に頻用される医薬品について、その小児に対する適応の有無を調査するため、国立成育医療センターのデータに基づいて薬剤添付文書を調べ、実際の臨床における皮膚科医師の使用状況を調査した。方法は、年齢別に、最も適応が問題となる乳児期をさらに低出生体重児、未熟児、新生児、乳児期に分け、それ以降の年代は幼児、小児に分類した。結果、低年齢になるほど用法・用量の記載はないものが増えたが、一方で小児への禁忌を明示するものも少なかった。また皮膚科領域では、自家調整薬剤の外用および内服が行われることが多いこともわかり、今後さらに多施設でのアンケート調査を行うなどする必要性があると考えられた。

日本小児外科学会（分担研究者 吉田 英生）

日本小児外科学会保険診療委員会において医薬品・医療機器の調査を行い、非イオン性水溶性ヨード造影剤の消化管・気管支造影への適応拡大、ならびに在宅医療に伴う周辺機器・備品の算定が早急に解決されるべきものとしてあげられた。

A. 研究目的

小児薬物療法は、therapeutic orphan の状態である。そのことが諸外国で報告されてから40年以上を経た現在も国内外での状況はさほど変わっていない。これは、小児に対する治験実施の困難さや、その対象患者数が少ないことなどから製薬企業にとって採算ベースにのらないなどの様々な理由により小児用医薬品の開発・医療現場への提供は遅々として進まないと考えられる。この解決のために本邦では、所謂「二課長通知」による承認取得に際しての公知申請、「医師主導治験」による新しい枠組み、「未承認薬使用問題検討会議」及び「小児薬物療法根拠情報収集事業」などを通じた個別医薬品の開発や医療現場への情報提供の促進についての取り組みがなされている。また、「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討」により、小児の医薬品の開発促進には「既に講じられている再審査期間の延長等の施策に加え、行政は製薬企業による小児用医薬品の開発促進に資するインセンティブや保健衛生上の必要な

方策について検討すべきであり、医療関係者・製薬企業は必要な努力を行うべきである」との答申が出されている。一方、欧米では、企業に特許権や独占権の延長等のインセンティブと小児治験の行政による勧告権の付与などの政策を打ち出しその解決に当たっている。しかしながら、小児薬物療法の置かれた現状を改善させるには、行政のみの努力では困難であり、製薬企業、小児関係学会及び患者団体を含む一般社会の協力が必要不可欠である。このような協力体制のもとで現在行われている「未承認薬使用問題検討会議」による未承認薬の治験促進、「小児薬物療法検討会議」を通じた個別医薬品の開発促進・医療現場に対する小児関連情報の提供を継続・充実させることは極めて重要である。中でも、「小児薬物療法検討会議」における取り組みにおいては、国内での使用実態、特にエビデンスに裏付けられたガイドラインに基づく統一的な使用方法による有効性・安全性の検証に基づくことが重要である。また、治験促進、審査の迅速化など、わが国においても米国のク

リティカルパスのような制度的取り組みが今後求められるが、そのためには、諸外国の薬事制度が重要な参考事項となりうる。更に、医療現場への必要な小児薬物療法関連情報を確実に伝達し、その活用を図る必要がある。特に、小児医療の実態として、一般小児科医及び各分野の小児専門医が診断治療に当たるケースと、小児科以外の他科の医師が診療等に当たるケースが考えられ、このような小児医療の特徴・診断治療にあたる医師の専門性を考慮して、これら医療関係者に必要な有効性及び安全性に関する情報伝達の工夫が大切である。

本研究では、

- (1) 小児に用いる個別医薬品の使用方法に関するガイドライン作成に関する研究として個別医薬品に関する臨床現場での実態調査・諸外国の状況などを通じ、ガイドライン作成の優先順位を検討した上で、優先順位を決定する。そして、優先順位の高いものよりエビデンス調査を行うことを通じ、小児の年齢を加味した個別医薬品等に関するガイドラインを作成する。
- (2) 小児等医薬品に関する諸外国の薬事制度に関する研究として、欧米での小児医薬品に関する薬事制度を調査し、我国にその制度を導入するに当たっての課題等について研究する。
- (3) 医療関係者への小児用医薬品に関する情報提供のあり方に関する研究を行う。

具体的には、小児医療の実態として、一般小児科医及び各分野の小児科医が診断治療にあたるケースが考えられ、このような小児医療の特徴や診断治療にあたる医師の専門性を考慮して、これら医療関係者に必要な有効性及び安全性に関する情報提供のあり方を研究する。また、必要に応じ、上記(1)で作成するガイドラインの作成に際して反映させることとしたい。

(1) に関する研究成果

個々の医療現場での適応外使用医薬品に対する使用経験を「ガイドライン」として共有するための準備作業（ガイドライン委員会）

小児科学会各分科会の薬事委員会が、適応を要望している適応外使用医薬品について現状のエビデンス評価によりチェックリストを作成している。それは、平成14年度の「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究」の報告書から記載されている。チェックリストの作成された医薬品をまとめインターネット上で公表する作業を行った。これらの医薬品は、現状でエビデンス評価の行われている用法・用量が記載されている。

日本小児臨床薬理学会のホームページからアクセスして、[H19-医薬-一般-008]から見ることができる。

内容は、

厚生労働科研究班（小児等の特殊患者に対する医薬品の製剤改良その他有効性及び安全性の確保のあり方に関する研究）のHP

- A. 研究班でのチェックリストについて
 1. チェックリストの作成方法及びフォーマット
 2. 分野別チェックリスト
 3. 成果資料
- B. 適応外使用医薬品の厚生労働省の対応
 1. 未承認薬使用問題検討会議
 2. 小児薬物療法根拠情報収集事業と小児薬物療法検討会議
- C. 活動内容
 1. 第1回班会議議事録
 2. 第2回班会議議事録
 3. 全体班会議
 4. 普及啓発事業

からなり、A. 2. 項についてまとめた（表1、2）。

表1. 小児適応外使用医薬品のチェックリスト: () 同一品目の2度目の作成、(()) 同一品目の3度目の作成

研究報告書年度	1)未熟児新生児	2)小児循環器	3)小児神経	4)小児血液	5)小児アレルギー	6)先天代謝異常	7)小児腎臓
平成14(2002)	2	4	1	4	0	0	5
平成15(2003)	2	2	3	0	5	9	0
平成16(2004)	2	2(3)	0	0	0	3(6)	0
平成17(2005)	3(2)	2((3))(3)	8(3)	0	4	2((2))	0
平成18(2006)	0	1	((1))	0	0	0	0
研究報告書年度	8)小児内分泌	9)小児感染症	10)小児呼吸器	11)小児栄養消化器	12)小児心身医	13)小児臨床薬理	14)小児遺伝
平成14(2002)	1	3	0	0	0	0	0
平成15(2003)	0	0	1	4	0	0	0
平成16(2004)	2	1	1(2)	0	0	0	0
平成17(2005)	1(1)	0	0	5(4)	0	0	0
平成18(2006)	0	0	0	0	0	0	0
研究報告書年度	15)小児精神神経	16)外来小児	17)小児東洋	18)小児運動スポーツ	19)小児救急医	20)小児リウマチ	21)小児がん
平成14(2002)	4	0	0	0	0	1	0
平成15(2003)	2	0	0	0	0	1	0
平成16(2004)	0	0	0	0	0	0	0
平成17(2005)	3(1)	0	0	0	0	3(2)	0
平成18(2006)	((1))(1)	0	0	0	0	((2))	0
研究報告書年度	22)小児歯科	23)小児麻酔	24)小児皮膚科	25)小児外科	合計		
平成14(2002)	0	0	0	0	25		
平成15(2003)	0	0	0	0	29		
平成16(2004)	0	0	0	0	11(11)		
平成17(2005)	0	0	0	0	31((5))(16)		
平成18(2006)	0	0	0	0	1((4))(1)		

表2. 医薬品名と小児対象疾患およびその後の対応

	医薬品	小児対象疾患	その後の対応
平成14年度			
1) 未熟児新生児	クエン酸カフェイン 一酸化窒素	早産児無呼吸発作 34週以上の新生児遷延性肺高血圧症を 伴う低酸素性呼吸不全	未承認薬使用問題検討会議を経て治験に
2) 小児循環	マレイン酸エナラプラリル パリピズマブ ベシル酸アムロジピン 酢酸フレカイニド	乳児から小児の心不全 24か月齢以下の先天性心疾患 小児の高血圧症 小児の頻脈性不整脈および発作性上室 性頻拍、非発作性上室性頻拍（心房頻拍） 点頭てんかん	治験後承認・認可 小児薬物療法検討会議で検討中
3) 小児神経	ビガバトリン	0歳以上の先天性・特発性好中球減少症	
4) 小児血液	レノグラスタム ナルトグラスタム フィルグラスタム	0歳以上の先天性・特発性好中球減少症 に対する自己注射 0歳以上の先天性・特発性好中球減少症 に対する自己注射 0歳以上の先天性・特発性好中球減少症 に対する自己注射	
7) 小児腎臓病	セファランチン シクロホスファミド ジピリダモール ミノリピン テルミサン ソル・メドロール 塩酸メトホルミン 塩酸ベンコマイシン	特発性血小板減少性紫斑病 微小変化型ネフローゼ症候群 小児の慢性糸球体腎炎 小児頻回再発型ネフローゼ症候群 小児高血圧症および慢性腎炎 ネフローゼ症候群	
8) 小児内分泌	塩酸セファゾキシム	10歳以上インスリン非依存型糖尿病	
9) 小児感染症	アラビポキシル メロベネム三水合物 マレイン酸フルボキサミン	ペニシリン耐性肺炎球菌のうち高度耐性株 による感染症（髄膜炎、敗血症、肺炎） 乳児以上16歳未満の適応菌種および適応 疾患感染症 低体重児及び新生児を除く小児の適応菌 種の感染症（髄膜炎および髄膜炎菌を追加） 6～16歳のうつ病、うつ状態、強迫性障害 （発達障害を伴うものを含む） 6～16歳のうつ病、うつ状態、パニック障害 6歳以上の広汎性発達障害（自閉症）、 Gilles de la Tourette 症候群 6～16歳のうつ病、うつ状態、強迫症状	治験後承認・認可 企業治験へ
15) 小児精神神経	塩酸パロキセチン水和物 ハロペリドール 塩酸クロミプラミン		

