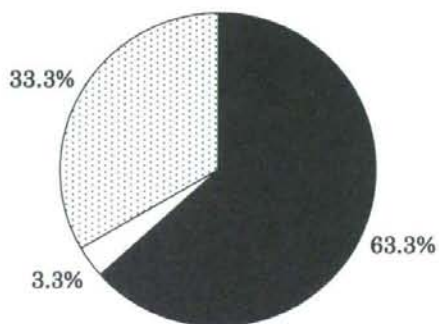


Ⅱ-2：小児治験経験事例に対するアンケート結果
回答会社数 22社 30品目

【設問1-1】

当該品目の適応についてお答えください。(①～③より1つ選択)

- ① 成人、小児ともに同一の適応
- ② 成人の部分的な適応
- ③ 小児のみの適応

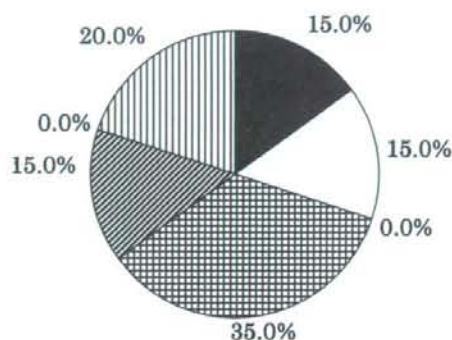


- ① 成人、小児ともに同一の適応
- ② 成人の部分的な適応
- ③ 小児のみの適応

【設問1-2】

小児治験に関して初回の治験相談はいつごろ実施しましたか。(①～⑦より1つ選択)

- ① 成人の治験のフェーズ1終了後
- ② 成人の治験の初期フェーズ2終了後
- ③ 成人の治験の後期フェーズ2終了後
- ④ 成人の治験のフェーズ3終了後
- ⑤ 成人の承認取得後
- ⑥ 成人の再審査終了後
- ⑦ 治験相談は実施していない



- ① 成人Ph1終了後
- ② 成人初期Ph2終了後
- ③ 成人後期Ph2終了後
- ④ 成人Ph3終了後
- ▨ ⑤ 成人承認取得後
- ▨ ⑥ 成人の再審査終了後
- ▨ ⑦ 治験相談なし

【設問1-3】

小児治験はいつから開始しましたか。(①～⑥より1つ選択)

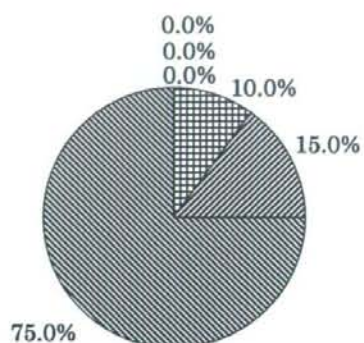
- ① 成人の治験のフェーズ1終了後
- ② 成人の治験の初期フェーズ2終了後
- ③ 成人の治験の後期フェーズ2終了後
- ④ 成人の治験のフェーズ3終了後
- ⑤ 成人の承認取得後
- ⑥ 成人の再審査終了後



【設問1-4】

小児用製剤を開発しましたか。開発した場合は、開発検討はいつから開始しましたか。(①～⑥より1つ選択)

- ① 成人の治験のフェーズ1終了後
- ② 成人の治験の初期フェーズ2終了後
- ③ 成人の治験の後期フェーズ2終了後
- ④ 成人の治験のフェーズ3終了後
- ⑤ 成人の承認取得後
- ⑥ 成人と共通の製剤を使用したため、小児用製剤は開発しなかった

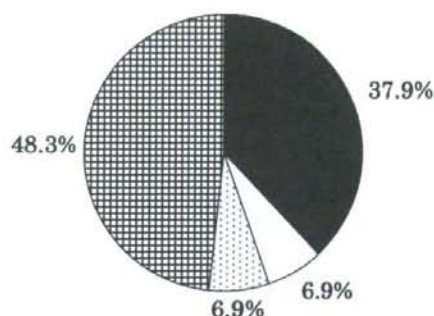


- ①成人Ph1終了後
- ②成人初期Ph2終了後
- ③成人後期Ph2終了後
- ▨ ④成人Ph3終了後
- ▩ ⑤成人承認取得後
- ▩ ⑥成人と共通の製剤を使用したため、小児用製剤は開発しなかった

【設問1-5】

小児被験者本人からの同意取得（アセント文書への署名）はどのようにしましたか。年齢区分により異なる場合は「④その他」に年齢区分ごとに記載してください。（①～④より1つ選択）

- ① 小児被験者に説明し、小児被験者からの署名を取得した。
- ② 小児被験者に説明したが、小児被験者からの署名は取得しなかった。
- ③ 親権者のみに説明し、親権者のみ署名を取得した。
- ④ その他



- ①小児被験者に説明し、小児被験者からの署名を取得した
- ②小児被験者に説明したが、小児被験者からの署名は取得しなかった
- ③親権者のみに説明し、親権者のみ署名を取得した
- 田 ④その他

「その他」の回答：

- 新生児を対象としたため本人からの同意は不能。
- 乳児のため本人からの同意を取得せず。
- 主な対象被験者が乳幼児であるため本人からは殆ど取得していない。
- 6歳以上では本人及び代諾者に説明し可能な限り本人の署名を残した。6歳未満の小児では対象は代諾者。
- 代諾者の文書による同意。可能な限り本人からも同意取得。
- 可能な限り小児本人に説明したがその記録までは残していない。
- 被験者本人へも説明し、できるだけ署名をもらう。
- 被験者本人にも可能な限り説明を行い、代諾者から同意を得る。
- 被験者本人に同意能力があると医師が判断できる場合は本人からも同意を取得するよう依頼した。
- 同意取得が可能な問者から署名が取れるように説明文を作成し医師に依頼した。
- 計画上は①であったが説明のわかる年齢の被験者はエントリーされなかった。
- 中学生以上の被験者に対しては①。

【設問1-6】

疾患分野は何ですか。(以下の①～⑬の疾患分野から選択)

当該品目の適応は以下のどの分野ですか。

① 病原微生物用剤	14品目
② 抗悪性腫瘍薬、免疫抑制薬	2品目
③ 炎症、アレルギー用薬剤	4品目
④ 糖尿病治療薬、高脂血症治療薬、痛風・高尿酸血症治療薬	なし
⑤ ホルモン剤、骨・カルシウム代謝薬	なし
⑥ ビタミン製剤、輸液・栄養製剤	なし
⑦ 血液製剤、血液用剤	なし
⑧ 循環器系用剤	なし
⑨ 呼吸器系用剤	3品目
⑩ 消化器系用剤	1品目
⑪ 神経系用剤	3品目
⑫ 感覚器官用剤	1品目
⑬ その他	2品目

【設問1-7】

実施した試験（実施中・計画中も含む）は、どのようなタイプですか。
また、年齢区分はどのようにしましたか。

例：（実施した試験が以下の場合）

薬物動態試験2試験 [年齢3歳から6歳・7歳から14歳]

（年齢を上記の2つに区分し、各々で試験を実施）

用量設定試験2試験 [年齢3歳から6歳・7歳から14歳]

（年齢を上記の2つ区分し、各々で試験を実施）

比較対照試験1試験 [実薬対照で年齢3歳から14歳]

（年齢区分をせず、1つの試験を実施）

長期投与試験1試験 [年齢3歳から14歳]

（年齢区分をせず、1つの試験を実施）

D. 考案

1: 小児開発環境の整備について

小児治験に関する企業の意識

「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスの通知(2000年12月15日)以降で国内小児治験の経験はありますか(治験実施中を含む)」(設問1)との問いに対して、「あり」が53.3%、「なし」が46.7%であり、回答した企業の半数が小児治験を行っていた。また、一連の通知や海外での法制化の動きを受け、貴社における小児治験についての対応に変化や影響(設問2)についての問いに対して、「変化や影響はない」が44.2%とほぼ半数を占めた。依然、小児開発に対する企業の関心が少ないのが現状と思われる。

「小児治験を実施する上で何が問題」(設問3)との問いに対して、「同意取得が困難」が67.4%、「企業利益の確保が困難」が60.5%であり、まだ多くの企業が小児の同意取得が難しいと認識しているのと同程度に企業利益の確保が困難と考えている。一方で、「小児領域に精通したCRCの不足」は7.0%であり、CRCの不足は解消してきていると思われる。

「同意取得を進めるため効果的な方策」(設問4)の問いに対して、「被験者(小児)や保護者等へのインセンティブの確保」が64.4%、「専門外来(治験外来・休日外来等)の設置」が46.7%と多かった。このことは、小児の治験を受託する医療機関では小児被験者の側にたった治験受入れ体制が整ってきており、「被験者(小児)や保護者等へのインセンティブの確保が、治験受入れ体制の構築以上に小児治験の推進に効果的と企業は考えていると推察される。

レギュレーションの整備

再審査期間の延長に関しては設問5で「企業にメリットはあるか」と問いかけたところ、「ある」が24.4%、「薬剤によってはある」が57.8%であり、メリットがあると回答した企業が多く、82.2%であった。薬剤によっては成人の再審査期間の延長は、小児治験推進に対して1つのインセンティブとして大きな魅力となっている。しかし、現状の問題点として最大10年の再審査期間を得るために、再審査期間が切れる頃から小児

治験を実施する企業が多いことから小児治験開始時期が遅くなっており、小児治験開始時期に影響のない「保護(独占)期間(特許期間など)の延長」がインセンティブとして望まれる。

「企業にとって効果的なインセンティブは何か」(設問6)との問いに対して、「小児治験を実施予定の医薬品の早期承認」が73.3%、「保護期間(再審査期間・特許期間)の延長」が68.9%、「薬価の引上げ」が57.8%と上位を占めた。このことは、小児領域で売上げが大きい薬剤は少なく、企業にとっては採算のとれない薬剤が多いことが示唆される。

今後さらに、限られたリソースの中で医薬品開発をする企業にとって、採算の取れない小児用医薬品の開発プロジェクトは、経済環境の悪化とともに益々優先順位が後退して来ると予想される。これらインセンティブを含めたレギュレーションの整備(開発環境の整備、法制化)が、企業の小児用医薬品開発の推進に不可欠と考えられる。

「小児治験を推進するために、欧米同様に法制化が必要であるか」(設問11)との設問に対して、今回の調査では、「企業へのインセンティブがあれば、必要である」が53.3%、「法制化は必要である」が26.7%、「必要ではない」が11.1%であり、必要であるとの回答が80%と多数を占めた。法制化の前提として必要と考えられインセンティブは、「小児治験を実施予定の医薬品の早期承認」が78.6%、「保護期間(再審査期間・特許期間)の延長」が67.9%、「薬価の引上げ」が64.3%と上位を占めた。

今回のアンケート調査結果より、小児治験を推進するためには、欧米のように企業の採算性を考慮した小児開発に関するレギュレーションの整備が必要であると思われる。

治験実施環境の整備

設問7で小児治験を推進するために、治験の環境整備の観点から必要なものとしては、「被験者(保護者も含む)へのインセンティブ(治験外来など)」が84.4%、「医師へのインセンティブ(治験責任・分担医師に対する金銭・研究費の分配や業績・処遇への反映、一般診療負担の軽減など)」が62.2%、「CRCの設置など病院のハード面の整備(IRBを除く)」が48.9%と多かった。

「被験者（保護者も含む）へはどのようなインセンティブが必要と考えられますか」（設問8）との問いに対して、インセンティブの内容については「治験外来や休日外来などのサービス（53.3%）」や「負担軽減費以外に交通費や謝礼を含めた金銭、金券など（40.0%）」がほとんどであった。これは小児の診療費は自治体により負担されるため、被験者（保護者）の金銭的負担がない、もしくは少ないことを考慮して、小児治験を実施する上で、被験者（保護者も含む）へのインセンティブが必要と認識していることが理由として考えられる。

今回のアンケート調査結果において、設問9で実際に小児治験を実施するとした場合に技術的な観点から望まれる事項としては、「医療機関や臨床検査測定施設における小児用臨床検査基準値の設定」が31.1%と最も多かった。

小児における臨床試験を立案する際の問題点としては、設問10で「小児治験開始のタイミング（どの程度の成人データが集積されれば小児治験が開始できるか妥当性の判断）」が73.3%と最も多く、次いで、「成人データや海外小児データの使用方法」が53.3%、「小児特有の安全性評価」が51.1%と多かった。成人のデータや海外のデータが既に豊富に存在する場合に、それらを利用して日本での小児の適応症の申請を行う際に可能な限り本邦における小児臨床試験を省略することが可能であると考えられるが、その方法については小児臨床試験の実施に際しての大きな検討課題となっていることが考えられ、治験相談の充実、審査体制の充実が望まれる。

2：小児治験実施の問題点について

「小児治験はいつから開始しましたか」との問いに対して、「成人の承認取得後」が45.0%、「成人の治験のフェーズ1終了後」と「成人の治験のフェーズ3終了後」が20.0%、「成人の治験の初期フェーズ2終了後」が15.0%であった。小児臨床試験の開始のタイミングについては、成人での開発が参考となる場合と、小児特有の疾患の場合で異なるが、どの程度の成人データが集積されれば小児治験が開始できるか妥当性の判断について更なる検討が必要と思われる。

「小児用製剤を開発しましたか。開発した場合は、開発検討はいつから開始しましたか」との問いに対して、「成人と共通の製剤を使用したため、小児用製剤は開発しなかった」が75.0%と最も多く、「成人の承認取得後」が15.0%、「成人の治験のフェーズ3終了後」が10.0%であった。小児用製剤は、成人の開発後半から開発するものが多く、小児用製剤を新たに開発の必要性のない薬剤について、多く開発されているように推察された。

小児治験を実施する上で何か問題か」との問いに対して、同意取得が困難と回答した企業が67.4%あり、まだ多くの企業が小児の同意取得が難しいと認識されているが、一方で、アセントに関して企業は、対象とする疾患・年齢を考慮し、適切に対応して来ていると推察される。

小児治験実施の問題点は、治験実施のタイミングや新たな小児用製剤の開発が今後の課題と考えられる。

E. 結論

本調査の結果、小児治験を推進するためには、欧米のように企業の採算性を考慮した小児開発に関するレギュレーションの整備（インセンティブ、小児治験の相談・審査体制の充実など）が、不可欠と考えられる。

F. 参考論文

特になし

G. 研究発表

小児関連の学術集會に発表する予定

研究分担報告

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

「未熟児新生児領域における適応外使用医薬品に関する研究」

研究分担者 日本未熟児新生児学会 伊藤進 香川大学医学部小児科教授

研究要旨

本学会の最近の大きな成果としては、医師主導治験を終了したクエン酸フェンタニルとフェノバルビタールの二つの医薬品に対する下記のような改善がなされたことがあげられる。

「麻酔、鎮痛に対するクエン酸フェンタニル」の添付文書上、2歳以下の乳児・小児への使用禁忌が削除され、低出生体重児・新生児・乳児の項が追記された。また、「新生児けいれんに対する静注用フェノバルビタール」が効果・効能として「てんかん重積状態」とともに平成20年10月に医薬品承認され、同年12月より臨床使用が可能となった。

さらに、「新生児単純ヘルペスウイルス感染症に対するアシクロビル静注療法」は、小児薬物療法検討会議にて現在検討中であり、「敗血症治療に有用な未熟児・新生児の体外循環機器（トレミキシン）」に対しては要望書を厚生労働省へ提出した。

本年度の研究としては、未熟児新生児における抗真菌薬、鎮静薬の国内での使用実態調査を行った。総合周産期母子医療センター新生児集中治療室（NICU）においては約半数の施設で、超低出生体重児、超早産児の真菌感染予防を行っていた。予防投与している施設では投与量や投与期間に差が認められたが抗真菌剤としては約8割の施設でフルコナゾール系が使用されていた。

鎮静薬に関する調査では未熟児新生児の人工換気中での使用が全体の3分の2の施設で行われており、薬剤としてはミダゾラムが最も多く使用されており、ついでフェノバルビタールやフェンタネストが用いられていた。

今後これらの抗真菌薬、鎮静薬に関して、主要4ヶ国での承認状況や、国内外のエビデンスについての精査を進めていく。

共同研究者

近藤 昌敏 東京都立八王子小児病院 新生児科
山崎 俊夫 藤田保健衛生大学 小児科
中村 秀文 国立成育医療センター治験管理室
藤村 正哲 大阪府立母子保健総合医療センター
(日本未熟児新生児学会理事委員会)

研究協力者：

大久保賢介 香川大学医学部 小児科
久保井 徹 香川大学医学部 小児科
安田 真之 香川大学医学部 小児科
日下 隆 香川大学医学部 小児科
磯部 健一 香川大学医学部 小児科
高橋 昌志 同、医学部附属病院卒後臨床研修センター
河田 興 現、国立病院機構香川小児病院

A. 研究目的

1. 抗真菌薬に関する全国実態調査

妊娠中の母親の膣分泌物の培養検査では約14%でカンジダ等の真菌が陽性である。正期産児であれば出生後あまり問題となることはないが、超低出生体重児では全身感染症をおこす率が高くなり、その際の致死率は70%以上となる。近年、超低出生体重児、超早産児の真菌感染予防として、生後早期からの抗真菌薬投与の有用性が報告されており、国内でも実践されは始めている。しかし、国内での抗真菌薬の小児への適応はミカファンギンとファンギゾンシロップのみであり、その他は適応外使用である。そのため、平成14年度における全国調査でも新生児領域で使用経験の多いフルコナゾールの適応外使用解決への要望がな

されている。そこで、国内での詳細な使用実態を調査することを目的として、全国の新生児関連施設へのアンケート調査を実施した。

2. 鎮静薬使用に関する全国調査

超低出生体重児、超早産児の人工換気中の鎮静薬使用に関しては、さまざまな医薬品がさまざまな投与量で使用されている現状があり、国内の小児医療施設での使用実態を把握することを目的としてアンケート調査を行った。平成14年度における全国調査でも新生児領域で多くの鎮静薬が適応外使用医薬品として報告されている。

B. 研究対象と研究方法

全国592の新生児医療関連施設に対して、アンケート用紙を送付し、下記の質問に回答を求め、郵送にて回収した(添付資料1)。

1. 抗真菌薬に関する全国使用実態調査

質問項目：

- 1) 超低出生体重児に対する抗真菌薬予防投与
- 2) 抗真菌薬の選択
- 3) 投与対象の選定、投与量、投与期間等使用方法
- 4) 予防投与中の有害事象
- 5) 予防投与を実施していない理由

2. 鎮静薬使用に関する全国使用実態調査

- 1) 早産児、新生児の人工呼吸器管理中の鎮静
- 2) 初回鎮静薬の選択
- 3) 投与対象と投与期間

C. 研究

結果

592施設中272の施設より回答があった(回収率は46%)。アンケート用紙を送付した施設の約半数は新生児医療を積極的に行っている総合周産期母子医療センターと地域周産期母子医療センターであったが、なかでも周産期医療の中心である総合周産期母子医療センターは2008年8月現在全国に75施設あるが、そのうち71%の53施設より回答があった。

また、地域周産期母子医療センターは同じく2008年8月現在全国に236施設あるが、そのうち40%の95施設より回答が得られた。

1. 抗真菌薬の全国使用実態調査(表1)

- 1) 全272施設中52施設(19%)に限り抗真菌薬の予防投与がなされていた。

総合周産期母子医療センターのNICUにおいては、アンケートを送付した53施設中24施設(45%)と約半数の施設において、予防投与が実施されていることが判明した。

- 2) 使用されている抗真菌薬はフルコナゾール(19施設)とホスフルコナゾール(21施設)の合計41施設(78.8%)で、フルコナゾール系が使用されていた。その他の抗真菌薬はミコナゾールとミカファンギンが各8施設ずつ、アンホテリシンB製剤とアンホテリシンB脂質製剤が各3施設であった。
- 3) 在胎週数を限定して使用している施設や、主治医の判断に任せて使用基準があいまいな施設など、投与対象や投与薬の選定、投与量、投与期間ともにさまざまであった。
- 4) 一例のみクレアチニンの上昇の腎障害が報告されているが、腎機能に影響する種々の薬剤が併用されており、抗真菌薬との因果関係は不明であった。
- 5) 予防投与を実施していない理由としては、「必要性が感じられない」が大半であり、他に「有効性のエビデンスが乏しい」という回答が一部に認められた。

日本小児科新生児学会

表1. 抗真菌薬に関する国内使用実態調査

1. 超低出生体重児への予防投与

全体では19%が実施(52/272施設)
総合周産期母子医療センターは45%が実施(24/53施設)

2. 使用している抗真菌剤(全52施設)

フルコナゾール (ゾフルカン)	19施設	計41施設 (78.8%)
ホスフルコナゾール (プロシブ)	21	
ミコナゾール (フロート)	8	
△ ミカファンギン (ファンギート)	8	
△ アンホテリシンB (ファンキザリン)	3	
アンホテリシンB脂質製剤 (アンビザール)	3	

△: 小児への適応あり

表2. 鎮静薬に関する国内使用実態調査

1. 未熟児新生児の人工換気中での使用

全体では64.7%が実施 (176/272施設)
総合周産期母子医療センター 83.0%が実施 (44/53施設)

2. 人工換気中に使用している鎮静薬 (全176施設)

ミダゾラム (ドミナム)	111 施設
フェノバルビタール (フェノール)	59 施設
フェンタニル (フェンタニル)	15 施設

2. 鎮静薬の全国使用実態調査 (表2)

- 1) 未熟児新生児における人工呼吸器管理中の鎮静薬使用は 176 施設 (全体の 64.7%) が行っていた。総合周産期母子医療センターNICU では 53 施設中、44 施設 (83.0%) が実施していた。
- 2) 第一選択薬としての使用は、ミダゾラムが 111 施設 (63.1%) でもっとも多く、次いで、フェノバルビタールが 59 施設 (33.5%)、クエン酸フェンタニルが 15 施設 (8.5%) であった。
- 3) 投与対象の選定も施設によって多岐にわたっており、明確な基準がないのが現状のようであった。

D. 考察および結論

日本未熟児新生児学会では、表3のプライオリティリストに掲げた医薬品に対するエビデンス研究をすすめてきた。これに続く医薬品として、臨床での使用頻度が高い抗真菌薬と鎮静薬についての検討を行った。

新生児の集中治療を行う総合周産期母子医療センターNICUにおいては抗真菌薬の予防投与も、人工呼吸器管理中の鎮静薬投与も多くの施設において使用されていることが判明した。

抗真菌薬の使用に関しては、診断を迅速に行うことが難しく、治療開始が遅れることが致命的になることも多いため、各施設によりそれぞれ独自の判断基準や投与方法での予防措置が用いられていることが明らかとなった。

小児への適応がある抗真菌薬は先に述べたように、ミカファンギンとファンギゾンシロップのみであり、今後、各抗真菌薬における主要4か国(米、英、独、仏)での承認状況、国内外の成書記載や国内外のエビデンス検索を進める必要がある。

また、近年アンホテリシン製剤の抗真菌活性を維持したまま、腎障害などの副作用を低減させることを目的としてアンホテリシンB脂質製剤が開発されている。海外では真菌感染症の新生児に対して良好な成績が報告され、国内でも臨床試験中であることより、今後国

表3. 日本未熟児新生児学会 priority list

学名	薬名	薬内容の概要 (剤形・剤種)	対象年齢	学会内 優先順位	カテゴリー分類		海外承認(当該国にあり)					備考
					医薬品の 剤形	優先度の 根拠	米	英	独	仏	他	
未熟児新生児学会	クエン酸カフェイン	未熟児呼吸器発作	新生児	1	1)	(ア) - ① (イ) - ① (ウ) - ②	○ (2000)	×	×	×	×	同薬品の無水カフェインが国内で経口薬として適応外使用され、経口・静注使用可能なクエン酸カフェインは半固にて承認あり。エビデンスレビュー (systematic reviewあり)。
	ピタリノド	ピタリノド文書特出血症の発症抑制	新生児・乳児	2	3) - (イ)	(ア) - ① (イ) - ① (ウ) - ②	○	○	○	○	○	国内で新生児・乳児のピタリノド文書特出血症の発症抑制のために広く使用されているが、海外国で臨床試験による有効性の報告があるのに、本邦ではない。
	ガンマグロブリン	免疫不全合併症治療	新生児	3	2) - (ア) - ①	(ア) - ① (イ) - ① (ウ) - ②	×	×	×	×	×	エビデンスレベル1。危険性の高い治療法である交換輸血の頻度を減らすことが出来る。国内では輸血の輸注の費用削減が期待される。国内で広く使用されており本邦標準の対応施設基準の報告あり。海外使用に伴う病院での多額の費用負担が懸念となっている。
	ドキサプラム	未熟児呼吸器発作	新生児	4	4)	(ア) - ② (イ) - ① (ウ) - ②	×	×	×	×	×	国内で広く使用されているが、薬効に限定されている薬剤。臨床試験研究に期待。エビデンスレベル1以上以上のランダム化比較試験あり。
	ガンシクロビル	新生児サイトメガロウイルス感染症	新生児	5	2) - (ア) - ②	(ア) - ② (イ) - ① (ウ) - ②	△	△	△	△	△	エビデンスレベル1。進行する症候を予防する効果がある。国内では併用剤の薬効で適応外使用あり。

内での使用実態動向も注目される。

鎮痛薬・鎮静薬としては医師主導治験を終了したクエン酸フェンタニルとフェノバルビタールの二つの医薬品に対する大きな成果が認められた。「麻酔、鎮痛に対するクエン酸フェンタニル」の添付文書上、2歳以下の乳児・小児への使用禁忌が削除され、低出生体重児・新生児・乳児の項が追記された。また、「新生児けいれんに対する静注用フェノバルビタール」が効果・効能として「てんかん重積状態」とともに平成20年10月に医薬品承認され、同年12月より販売が開始された。今後これらに次ぐ医薬品の選定、エビデンス検索をさらに進める必要がある。

「新生児単純ヘルペスウイルス感染症に対するアシクロビル静注療法」は、小児薬物療法検討会議にて現在検討中であり、日本未熟児新生児学会薬事委員会が検討した「敗血症治療に有用な未熟児・新生児の体外循環機器（トレミキシン）」の要望書は、厚生労働省へ提出した（添付資料2）。

また、日本未熟児新生児学会の薬事委員会における適応外使用医薬品等のまとめを示した（添付資料3）。

E. 参考論文

1. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, et al. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *New Engl J Med* 345: 1660-1666, 2001
2. Kicklighter SD, Springer SC, Cox T, et al. Fluconazole for prophylaxis against candidal rectal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 107: 293-298, 2001
3. Wenzl TG, Schefels J, Hornchen H, et al. Pharmacokinetics of oral fluconazole in premature infants. *Eur J Pediatr* 157: 661-662, 1998
4. 竹村昌彦, 末原則幸, 藤村正哲: 産科要因と新生児感染症. *周産期感染症'99. 周産期医* 29: 326-331, 1999

F. 研究発表

<文献>

1. 大久保賢介, 河田興, 伊藤進, 山崎俊夫, 中村秀文, 藤村正哲. 小児科学各分科会での off-label drug 承認への戦略 日本未熟児新生児学会での off-label drug 承認への取り組み. *日本小児臨床薬理学会雑誌* 2007; 20: 28-28
2. 大久保賢介, 久保井徹, 河田興, 日下降, 磯部健一, 伊藤進. 新生児単純ヘルペス感染症の臨床エビデンスについて. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2007; 43: 418
3. 河田興, 大久保賢介, 伊藤進. 医師主導型治験の現状 新生児領域における取り組み: 新生児における医師主導治験 (新生児けいれんに対する静注用フェノバルビタール). *日本小児臨床薬理学会雑誌* 2007; 20: 50-52
4. 河田興, 日下降, 大久保賢介, 安田真之, 磯部健一, 伊藤進. 新生児けいれんに対する静注用フェノバルビタール (新生児領域における医師主導治験). *日本小児科学会誌* 2008; 112: 217
5. 河田興, 大久保賢介, 伊藤進. [こどものくすり] 小児適応外使用の取り組み: 新生児領域における適応外使用の問題解決方法から. *香川県小児科医学会誌* 2008; 29: 4-7
6. 河田興, 伊藤進. 新生児脳障害への薬物療法—コクランライブラリーを中心に. *周産期医学* 2008; 38: 763-768
7. 伊藤進. 小児オフラベル薬使用と治験の推進. *日本小児科学会雑誌* 2008; 112: 1519-1526
8. 伊藤進. 褥婦における薬物療法の基礎知識. *臨床婦人科産科* 2008; 62: 1161-1165
9. 伊藤進. 胎児・新生児期のビリルビン代謝と薬物代謝. *日本未熟児新生児学会雑誌* 2008; 20: 15-22
10. 伊藤進, 中村信嗣. 薬物血中濃度 (周産期医学増刊号) 2008; 38: 378-382
11. 伊藤進, 小西行彦. Late preterm 児の生物学的特徴と疾患: 薬物. *周産期医学* 2008; 38: 989-993
12. 伊藤進, J. 谷野耕祐. 褥婦における薬物療法の基礎知識. *臨床婦人科産科* 2008; 62: 1161-1165

新生児医療関連施設医師各位

未熟児・新生児への抗真菌薬および鎮静薬使用についての調査依頼

謹 啓

時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。平素は未熟児新生児医療に格別のご尽力を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、日本未熟児新生児学会薬事委員会では、適応外使用医薬品に関する解決を目指しており、今回、抗真菌薬および鎮静薬の適応拡大を目的として、各施設での適応や使用薬剤について調査することになりました。

平成 14 年度の調査を基にして、適応外使用医薬品に関する解決を目指した結果、一部の医薬品に関しては、下記の通り、解決が図られました。平成 14 年度の調査にご協力いただきました皆様に心より感謝申し上げます。

[抗真菌薬について]

小児での適応はファンガード(ミカファンギンナトリウム)とファンギゾンシロップ(アムホテリシンB)しかなく、未熟児・新生児領域ではまったくないのが現状です。これに関する平成 14 年度の調査では、ジフルカン注(フルコナゾール)の 1 品目が報告されました。

[鎮静薬について]

平成 14 年度の調査において多くの品目が対象品目として報告されました。その内、麻酔・鎮痛剤としてフェンタネスト(フェンタニルクエン酸)は医師主導治験が施行され、2 歳以下の乳児・小児の禁忌がはずされて適応拡大がなされています。また、静注用フェノバルビタールの適応も医師主導治験が施行され、適応としては新生児はいれんではありますが承認・認可され一般臨床で使用可能になる予定です。

このように微力ではありますが、日本未熟児新生児学会薬事委員会は赤ちゃんに安全で有効な薬を提供できるように皆様のお力添えを頂きながら、未熟児・新生児の適応外使用医薬品の解決のために努力しております。

今回の調査結果も、その基本的データとして活用させていただきますので皆様のご協力を賜りますよう、ここにお願い申し上げます。

調査用紙にご記入いただき、同封の封筒にてご返送ください。誠に勝手ではありますが、調査のご返送は、平成 20 年 12 月 10 日までをお願いいたします。

謹 白

平成 20 年 11 月吉日

日本未熟児新生児学会薬事委員会

伊 藤 進
近 藤 昌 敏
山 崎 俊 夫
中 村 秀 文
藤 村 正 哲

未熟児・新生児への抗真菌薬および鎮静薬使用についての調査

I. 施設について

① 施設名 _____

担当者名 _____

② 貴施設は次のどれに該当しますか？該当項目に○をしてください

(c その他 は、院内のみか院外の受け入れ可能かも記載して下さい。)

a 総合周産期センター, b 地域周産期センター, c その他 (a 院内のみ, b 院外可)

③ 貴施設の認可 NICU は何床ですか _____ 床

④ 貴施設的新生児病床は何床ですか (NICU 含めて) _____ 床

II. 抗真菌薬使用について

1. 抗真菌薬の予防投薬についてお尋ねします。

① 貴施設では現在抗真菌薬の予防投薬は実施しておりますか？該当項目に○をしてください

a 投与している (以下の②~⑤についてお答えください)

b 投与していない (以下の⑥についてお答えください)

c その他 (_____)

② 上記質問①で a と答えた方にお尋ねします。

予防投与の基準はどのようになさっておりますか。

(例えば: 極低出生体重児全員 or 極低出生体重児で人工換気をしているもの等)

(_____)

③ 上記質問①で a と答えた方にお尋ねします。

予防投与はいつからは何をどのように投与されていますか

投与開始時間 (生後 _____) 時間/日より

投与薬剤名 (_____)

投与量 (_____) mg/kg/day (_____) 分で投与

投与間隔 (日齢 _____ 日) は (_____) 毎

(日齢 _____ 日) は (_____) 毎

質問③ 投与間隔記入欄など 次ページに続く

f その他 ()

2. 真菌感染症の治療についてお尋ねします。

① 真菌感染症の診断された場合治療はどうされますか。

(1) 使用される薬剤はどのように選択されますか？軽症の場合と重症の場合の選択順を () 内に a ~f でご記入下さい (f にはご使用される薬剤名をご記入下さい)

- a アムホテリシンB
- b アムホテリシンBリボソーム製剤
- c ミコナゾール
- d フルコナゾール
- e ミカファンギン
- f その他 ()

軽症の場合 () → () → () → () → () → () → ()

重症の場合 () → () → () → () → () → () → ()

(2) 投与量をお聞かせください

- a アムホテリシンB () mg/kg/day
- b アムホテリシンBリボソーム製剤 () mg/kg/day
- c ミコナゾール () mg/kg/day
- d フルコナゾール () mg/kg/day
- e ミカファンギン () mg/kg/day
- f その他 () () mg/kg/day

Ⅲ. 鎮静薬について

1. 人工換気症例についての鎮静についてお尋ねします。

1) 貴院での鎮静薬の使用について 該当項目に○をしてください

- a 人工換気症例ほぼ全例に使用する
 b 症例に応じて使用する。(以下の2)についてお答えください
 c 基本的には使用しない
 d その他 ()

2) 上記質問1)でbと答えた方にお尋ねします。

貴院では、以下の(1)～(6)の人工換気症例について鎮静はかけておられますか? 其々に a～fの中から選択し () 内にご記入下さい

a ほぼ全例 b 半数以上 c 症状に応じて d 重症な時のみ e 時々 f しない

- (1) 超低出生体重児 ()
 (2) 極低出生体重児 ()
 (3) 28週未満の児 ()
 (4) 25週未満の児 ()
 (5) 24週未満の児 ()
 (6) PPHN またはそのリスクの高い児 ()

3) 以下すべての施設にお尋ねします。

① 貴院で使用する鎮静薬は何をどのくらい使用しますか

第一選択薬

薬剤名 () 投与量 ()

第二選択薬

薬剤名 () 投与量 ()

第三選択薬

薬剤名 () 投与量 ()

第四選択薬

薬剤名 () 投与量 ()