

図3. PK-Sim®で予測した0~18歳の仮想的日本人小児集団におけるミダゾラム全身クリアランスの予測値 (点線は平均値)

たりのミダゾラム全身クリアランス値は、3から5歳前後までは増加し、以後成人値に向かってなだらかに減少していた。また、5歳前後をピークとする体重当

たりのミダゾラムクリアランス値は成人平均値を約2倍程度上回った。一方、ミダゾラムの全身クリアランス値を体表面積あたりに標準化すると、小児期における全身クリアランス値は体重当たりの値とことなり、年齢に依存した変化はほとんどなかった (図3 B)。

この結果は、従来報告された多くの肝代謝型薬物の全身クリアランスの発達変化で観察されたものと類似した所見であり⁸⁾ (図4)、妥当な予測であった。

3. PK-Sim®による小児ミダゾラム動態の発達変化の予測と従来の研究の整合性について

最近、欧米の小児の移植医療の展開に伴い小児における肝血容積、肝流量、消化管粘膜容積、消化管薬物代謝酵素発現量の発達変化、腎血流量など) などの発達変化が次々と報告されるようになったため⁹⁻¹¹⁾、生理的薬物動態モデルが小児にまで適応範囲が拡張された。さらに、Johnson と Tucker らのグループは、この方法を用いた小児薬物動態推測プログラム (Simcyp®)

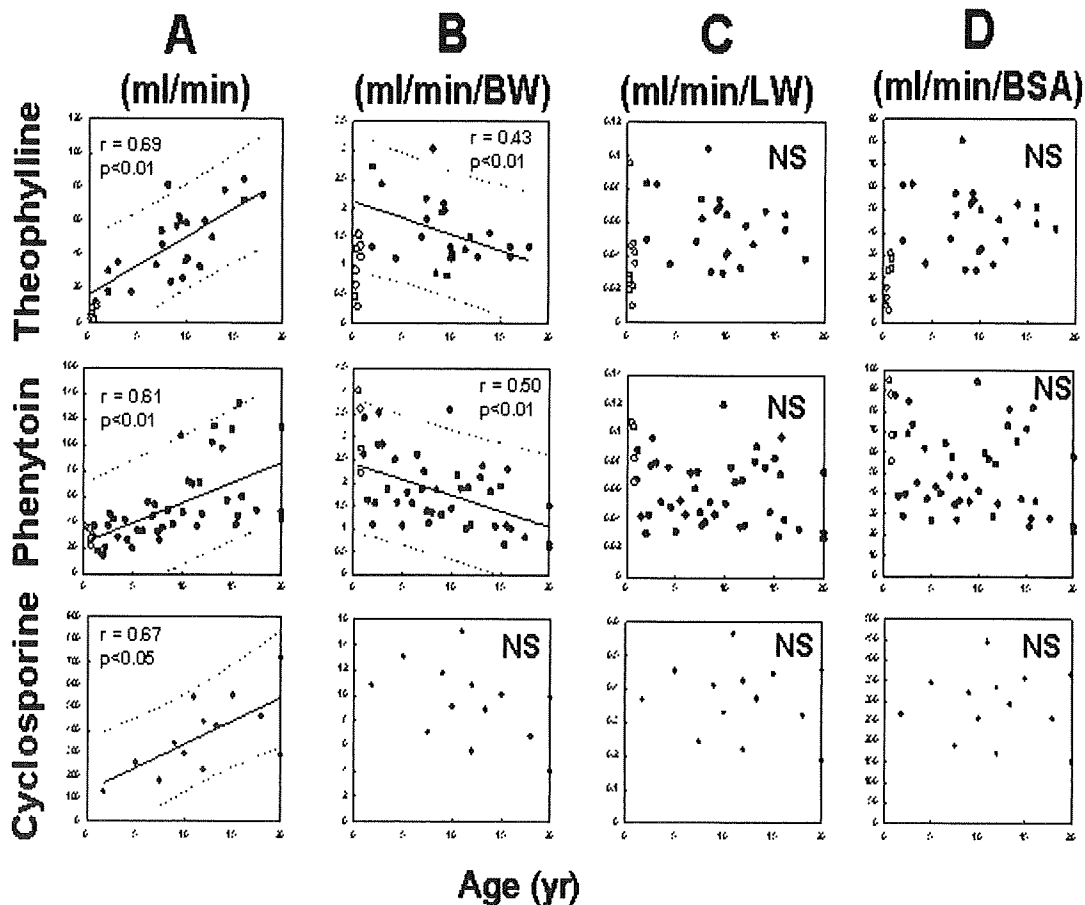


図4. 文献調査で得られた3種類の典型的な肝代謝型薬物の体内動態を示す薬物の経口クリアランスの実測値(A)、体重で標準化した値(B)、肝重量で標準化した値(C)、体表面積で標準化した値(D)と年齢との関係。2歳以後のデータに対して比較すると体重当たりのクリアランスと年齢の間には負の相関関係があるが、体表面積または肝重量で標準化した値は年齢に依存しない。

を開発し、代表的な 11 薬物について良好な予測性を報告している¹¹⁾。一例を挙げると、CYP1A2 など複数の薬物代謝酵素が代謝に関係し発達に伴い動態が大きく変化することが知られているカフェインの体内動態を彼らの生理モデルで予測すると新生児期から成人期まで、患児の体重を変数としてかなり正確な遊離形クリアランス値の予測が可能であるとしている。今年度、我々は PK-Sim[®] を用いて CYP3A4 の基質であるミダゾラムの全身クリアランスの小児における発達変化を予測したが、その結果は Tucker らが Simcyp[®] を用いて予測した結果¹¹⁾ と少なくとも定性的にはよく一致していた。

D. 考案

今年度は、前年における小児薬物動態の現状と問題点に関する文献調査をもとに、もっとも将来的に実用性のたかい小児薬用量予測に資する小児 PK 予測法である、in silico 予測を PK-Sim[®] を導入して開始した。予備的な検討によれば、CYP3A4 の代表的な基質薬であり、成人および小児における薬物体内動態研究データが豊富なミダゾラムをモデル薬物として、Model & Simulation の手法を用いて、仮想的な日本人小児集団を作成した。また、その集団を使用してミダゾラムの全身クリアランスの小児発達を予測した。その結果は、従来他のプログラムを用いて予測されたカフェインなどの動態の発達変化とよく一致する時間経過を示すことが判明した。

次年度においては、今年度の成果をもとに、従来小児で実施された薬物動態試験で得られた多数の異なる薬物を対象として Pubmed などのデータベース上で得られる主として白人小児の薬物動態だけでなく、医学中央雑誌や過去の邦文文献で得られる日本人小児の薬物濃度測定データや動態値を Model & Simulation により予測した対応値を網羅的に照合することにより、Model & Simulation 法の妥当性を評価し、小児薬用量策定に関する薬物動態予測の問題について検討する予定である。

また、本年度の検討は、主としてアロメトリー原理が適応される 1 歳以上の小児における予測と既報の実測値の一致性が問題とされた。しかし、1 歳以下の新生児、乳児においては、薬物代謝酵素の分子種と腎機

能はそれぞれ固有の発達経過をたどることが知られている¹²⁻¹⁷⁾。ヒトの薬物酸化代謝酵素で最も重要なものは 3 種類の CYP ファミリーである (CYP1, CYP2, CYP3)。ヒトの CYP 活性の新生児から小児期の発達変化には分子種により大きな差異がある。成人の CYP 発現量の 10 ~ 50% を占める CYP3 群では、CYP3A7 が胎生早期からに発現しており血液胎盤関門を通過して胎児に到達した薬物等を代謝する役割を果たしている。この胎児型 CYP3A 分子種は生後まもなく発現が減少し、生後 1 年までにほとんど検出されなくなるが、成人型の CYP3A である CYP3A4 は出生時には発現量が少ないが、生後 1 ~ 2 年後にかけて発現量が増加する (図 5)。小児の臨床試験でも CYP3A4 活性の指標であるミダゾラムの全身クリアランスは新生児から乳児期にかけて 7 から 8 倍増加することが明らかとなっている。

一方、成人 CYP 発現量の 20% を占める CYP2C 群の主要な分子種は CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 である。フェニトイン、ワルファリン、スルホニル尿素薬、酸性非ステロイド性消炎鎮痛薬 (ジクロフェナクなど) などを基質とする CYP2C9 の発現量は胎生 25 週ころから発現し、個人差は大きいものの出生後急速に増加し、生後 5 ヶ月ころまでに半数の小児で成人値に到達する (図 5)。事実、フェニトインの半減期は未熟児では 75 時間程度と長いですが、生後 1 週間では 20 時間程度とほぼ成人値に減少する。一方、CYP2C19 については、胎生 15 週前後から低濃度で発現するが、生後 5 ヶ月以上かけて緩やかに発現量が増加する。一方、テオフィリンおよびカフェインを基質とする CYP1A2 は発現が遅く、

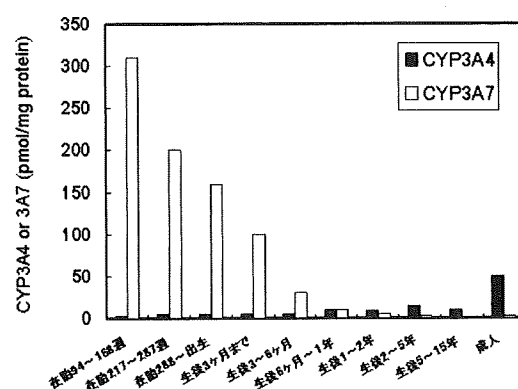


図5. CYP3A4およびCYP3A7の単位肝重量当たりの発現量の発達変化。サンプル数は各群4~16例で総計86例。データは平均値 (文献14から改変して引用)

生後1から3ヶ月から発現が始まる。

従って、次年度以降はこの年代の小児薬物動態にも焦点を当て、肝代謝型および腎排泄型で糸球体濾過依存タイプのもとの尿細管における能動分泌が関係するため有機イオントランスポーターが排泄に関係するタイプの薬物に分けて PK-Sim®などの予測が妥当性を持っているかどうかを検討する計画である。

E. 結論

昨年度の文献的および理論的検討を基礎として、今年度はModel & Simulationを可能にするPK-Sim®プログラムを導入し、任意な仮想的日本人小児集団を作成して、ミダゾラムの全身クリアランスの発達変化をシミュレーションし、従来の報告と少なくとも定性的にはよく一致する発達変化の予測を得た。

F. 参考論文

1. James L and Ito S: Neonatal pharmacology : rational therapeutics for the most vulnerable, *Clin Pharmacol Ther*, 86:573-577, 2009.
2. Ward RM, Kern SE: Clinical trials in neonates: a therapeutic imperative, *Clin Pharmacol Ther*, 86:585-587, 2009.
3. ICH-E11, Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population, <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm#clinical%20pharmacology> (accessed on Feb. 22, 2009).
4. Abernethy DR, Burckart GJ: Pediatric dose selection, *Clin Pharmacol Ther*, 87:270-271, 2010.
5. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Exposure-response relationship-study design, data analysis, and regulatory applications, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/Guidance/UCM072109.pdf> accessed April 2003.
6. Holford N : Dosing in Children, *Clin Pharmacol Ther*, 87:367-370, 2010.
7. West GB and Brown JH: The origin of allometric scaling laws in biology from genomes to ecosystems: towards a quantitative unifying theory of biological structure and organization. *J Exp Biol*, 208:1575-92, 2005
8. Kanamori M, Takahashi H, Echizen H. : Developmental changes in the liver weight- and body weight-normalized clearance of theophylline, phenytoin and cyclosporine in children. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 40:485-92, 2000.
9. Johnson TN, Modelling approaches to dose estimation in children. *Br J Clin Pharmacol*, 59: 663-669, 2005.
10. Johnson TN, Tanner MS, Taylor CJ, Tucker GT. Enterocytic CYP3A4 in a paediatric population: developmental changes and the effect of coeliac disease and cystic fibrosis. *Br J Clin Pharmacol*. 51:451-60, 2001.
11. Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT. Prediction of the clearance of eleven drugs and associated variability in neonates, infants and children. *Clin Pharmacokinet*. 45:931-56, 2006..
12. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW et al. Developmental pharmacology- drug disposition, action and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 349:1157-1167, 2004.
13. Tsai C, Ahdab-Barmada M, Daood MJ, Watchko JF. P-glycoprotein expression in the developing human central nervous system: cellular and tissue localization. *Pediatr Res* 47:supl:436A, 2001
14. de Wildt SN, Kearns GI, Leeder JS, van den Anker JN. Cytochrome P450 3A: ontogeny and drug disposition. *Clin Pharmacokinet* 37:485-505, 1999
15. Stevens JC, Hines RN, Gu C et al. : Developmental expression of the major human hepatic CYP3A enzymes. *J Pharmacol Exp Ther*

- 307: 573-582, 2003
16. de Wildt SN, Kearns GI, LeederJS, van den Anker JN. Cytochrome P450 3A: ontogeny and drug disposition. Clin Pharmacokinet 37:485-505, 1999
 17. Koukouritaki SB, Mnaro JR, Marsh SA et al.: Developmental expression of human hepatic CYP2C9 and CYP2C19. J Pharmacol Exp Ther, 308:965-974, 2004.

G. 研究発表

ありません

研究分担報告

「本邦の小児薬物療法の実態調査」

研究分担者 板橋家頭夫 昭和大学医学部小児科

研究要旨

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。

昨年度までに、IT 化の現状・警告システム・アクシデント等の把握をするため、アンケートを送付し検討を行い、多くの施設で電子化がおこなわれており、アクシデント・インシデントは減少していることを報告した。今年度は①21 年における誤投与の事例の検討②現在あるシステムにおける警告システムの導入状況を把握するためにアンケートを施行した。①システム上での誤投与では、警告がなされず投与されてしまった事例が多かった。また、システム以外での誤投与の症例もより多く認められていた。②現状の多くのシステムでは、成人への投与量への警告はなされているが、小児への薬剤投与への警告システムの導入は不十分である。しかしながら、身長・体重・体表面積への警告がすべて可能であるシステムもあることから、開発上の問題はないと考えられ、警告システム導入の標準化を進めることが必要であるとともに、システム以外での誤投与を減らすためにもそれをチェックする人材（専門薬剤師・専門看護師）の育成も必要であると考えられる。

研究協力者

神谷 太郎	昭和大学医学部 小児科
村山純一郎	昭和大学病院 薬剤部部長
富家 俊弥	昭和大学病院 薬剤部
谷口 貴子	昭和大学病院 薬剤部
石川 洋一	国立成育医療センター 薬剤部

の可能性があげられる。しかしながら、オーダー上の小児に対する安全対策（過少・過量に対する警告システムの導入・アレルギー情報や服薬禁忌等の情報のリンクなど）は十分ではなく、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る。そこで、IT 化にともなう安全対策の構築が急務と考える。

A. 研究の背景

医療現場の IT 化は、情報の管理・共有といった利点があり、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。一方、その導入による入力等の作業の増加も生じている。作業の増加はエラーのリスクを増加させると考えられる。

小児における薬物療法では、投薬の際に年齢・身長・体重等を考慮し、投与量を決定し、その上で入力を行っており、作業が増えることによるリスクの増加

B. 研究の目的

大学病院小児科や小児病院におけるコンピュータシステムの導入の実態、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。さらに、将来にける Clinical Decision Support Software (CDSS) の開発・普及をも考慮する。

C. 研究方法

昨年の報告のなかで、オーダーリング・電子カルテの

導入によりインシデント・アクシデントの発生が減少したとの回答が多かったが、実際に過量・過少投与が認められていることも報告した。また、各病院におけるシステム上の小児への薬剤投与への対策の現状も報告した。そこで、今年度は

- ① 平成 21 年の 1 年間で実際に誤投与された事例が、システム上の問題であったのか、それ以外での問題であったのかを把握する。
- ② 現在あるシステムにおいて警告システムが導入されているかどうか。
をアンケートをもちいて現状を把握する。

D. 結果

- ① 全国の 33 施設に再度、資料 1 にあるアンケートを送付し、7 施設より回答が得られた。(回答率 21%) 今回のアンケートでは、オーダーリング・電子カルテ上での誤投与の実際例では、警告がなされず投与されてしまっている事例が多かった。(表 1) また、それ以外の誤投与例もより多く認められていた。(表 2)

オーダーリング・電子カルテ上の誤投与事例(表1)

事例(投与薬剤)	正しい投与量 (正しい薬剤) (正しい投与回数)	実際の投与量 (実際の薬剤) (実際の投与回数)	PC オーダーリング上の問題
A	35mg	350mg	警告はあるものの頻繁にあるため消去
B	0.2mg	2mg	設定の問題
C	2mg	20mg	警告なし
D	0.3g	3g	警告なし
E	7mg	0.7mg	警告なし
F	50mg	200mg	警告なし
G	600mg	900mg	警告なし
H	1.5mg	1.5ml	警告なし
I	薬剤違い		警告なし
J	170mg	340mg	警告なし
K	30mg	90mg	警告なし
L	同効能薬の併用		警告なし

オーダーリング・電子カルテ以外の誤投与事例(表2)

事例(投与薬剤)	正しい投与量 (正しい薬剤) (正しい投与回数)	実際の投与量 (実際の薬剤) (実際の投与回数)	PC オーダーリング以外の問題
A	500mg	1g	定数からの使用
B	300mg	150mg	計算間違い
C	30mg	3mg	計算間違い
D	0.4ml/回	0.8ml/回	記載間違い
E	2.4ml/3hr	2.4ml/hrx3時間	思い込み
F	5mg粉砕	1mg粉砕	調剤時の選択間違い
G	35mg=0.035g	350mg=0.35g	計算間違い
H	30mg	10mg	定数からの使用
I	0.5mg	1.5mg	定数からの使用
J	分2投与	分3投与	記載間違い
K	20mg	10mg	思い込み
L	4mg の2/3	4mg	思い込み
M	2.0ml	2.5ml	指示間違い
N	患者違い		思い込み
O	10mg	2mg	定数からの使用
P	15mg	30mg	記載間違い
Q	1mg	0.1mg	計算間違い
R	10ml	8ml	思い込み

- ② 電子カルテ・オーダーリングシステムを販売している企業（ベンダー）49社にアンケート（資料2）を送付し、14社より以下の回答を得ることができた。（回答率28%）

電子カルテ・オーダーリングシステムでは

- | | |
|---|---------------------------------|
| i) 薬剤のマスタがある | 6/14 施設 |
| ii) 薬剤入力は複数可能 | 12/14 施設 |
| iii) 投与量入力は複数可能 | 11/14 施設 |
| iv) 投与単位の整合性がとれる | 10/14 施設 (10/11) |
| v) 重複処方への警告が可能
(オプションも含む) | 13/14 施設 |
| vi) 成人薬容量への警告が可能
(オプションも含む)
薬剤の登録は病院が行う | 14/14 施設 |
| vii) 小児薬用量（標準体重）
による警告が可能
薬剤の登録は病院が行う | 9/14 施設 |
| viii) 小児薬用量（実体重）
による警告が可能
薬剤の登録は病院が行う | 4/14 施設 |
| ix) 小児薬用量（年齢）
による警告が可能
薬剤の登録は病院が行う | 3/4 施設 |
| x) 小児薬用量（体表面積）
による警告が可能
薬剤の登録は病院が行う | 4/14 施設 |
| xi) 患者情報による警告が可能 | 4/5 施設 |
| xii) 警告が表示された場合の対応方法
警告のみ
再入力をおこなうように設定可能 | 11/14 施設
2/14 施設
12/14 施設 |

《企業（ベンダー）からの意見》

- 1) 開発にあたり注意点などがあるとよい
- 2) 機能の標準化が必要
- 3) 薬剤マスタの標準化（2件）

E. 考察

今回の実際の事例では、回答率も不十分であった

が、それであっても様々な事例が挙げられていることがわかる。

PC上の問題における実際に誤投与された事例では、警告システムが導入されていない事例が多かった。また、警告システムが導入されているにも関わらず、誤投与されている事例が見みられ、警告が日常的にあり、警告を警告として認識できなかった点があげられる。

一方で、PC以外の事例では、調剤時の単位の変更にとまらなう計算間違いによる誤投与もみられた。また、病棟での配置薬より薬剤を使用するシステムを介さないため警告が出来ない事例、指示を受ける時点での間違いといったヒューマンエラーが認められた。このヒューマンエラーをいかに減らせることが出来るかが、当然のことであるが、最終的な目標であろう。その一環としての認定薬剤師・認定看護師といった専門性をもつ人員の育成も必要であると考える。

また、ベンダー各社警告システムの導入にはばらつきがあるのが現状である。今回のアンケートでは、成人に対しての投与量への警告は、ほぼすべてのシステムで導入されている。しかしながら、身長・体重・体表面積すべての警告を導入しているベンダーも見受けられるが、多くのシステムで小児に対する投与量への警告は不十分であるのは否めない。開発上導入は可能であると考え、身長・体重・年齢を考慮した警告システムの開発・導入の標準化を求めることが必要である。さらには、成人も含め配合禁忌等もコンピュータ上で警告が行われることが求められるだろう。さらに入力も様々な方法での入力が可能であった。そして、その単位の整合性も多くのシステムでとれている。しかしながら、処方する側の単位と調剤する側での単位が違うことによる誤投与の事例もあり、今回のアンケート内容にはなかったが、単位の自動変換も可能であることも必要であると考える。

昨年報告のなかで、警告システムの分類では上限への警告・患者情報からの警告が多いもののその他の警告システムを導入している施設は少なかった。

これは病院においての導入時期・システムのバージョンの差やオプション設定のため導入コストの増加も考えられるのではないだろうか。このことは開発する側だけでなく、導入する側も必須項目として導入時やバージョンアップをする場合に組み入れていかなければならないと考える。

実際に現場としてはITシステム上いかにエラーを減らせるためには、医師の作業の増加が生じてしまうが、警告時に再入力での確認はやむをえないと考える。この点は多くのシステムで可能となっている。警告値の設定は多くのシステムで病院毎に設定を行うとなっているが、実際の事例では設定時の誤りで過量投与がなされた事例もあり、マスタの作成により安全なものを確保できると考える。システムの中にはそのうえでカスタマイズをできるようになっているものがある。ただし、薬用量の標準化では適応外使用の多い小児においては難しい点もおおいが、少なくとも適応されている薬剤に対するマスタの作成は有用と考える。

F. 提言

電子カルテ・オーダーリングシステムにおける小児への薬剤投与の安全性の確保のためにさらには小児への薬剤投与の安全性の確保のために①システムに少なくとも体重・身長・体表面積のすべて考慮するシステムの開発・導入の標準化②薬剤マスタの標準化③小児専門薬剤師・専門看護師の育成・教育の充実が重要である。

小児における薬剤の誤投与の事例

貴施設名:

記入日:

事例	投与薬剤	正しい投与量 (正しい薬剤) (正しい投与回数) など	実際の投与量 (実際の薬剤) (実際の投与回数) など	PCオーダリングの問題

- ①入力 of 誤り (警告システムあり・なし) ②単位の誤り (警告システムあり・なし) ③投与薬剤の誤り
 ④投与回数 of 誤り (警告システムあり・なし) ⑤アレルギ一等禁忌者への投与 (警告システムあり・なし)
 ⑥PCオーダリング以外の誤り ()

資料1

資料2

アンケート用紙

貴社名： _____
記入部署： _____
記入年月日： _____

- I) 貴社標準製品では、
- a. 電子カルテを扱っている。
 - b. オーダリングシステムを扱っている
 - c. 両方のシステムを扱っている
- I) 貴社標準製品では、薬剤を登録する場合に薬剤の情報に関する
- a. 薬剤マスターがある（薬剤を登録すると基本投与量等の情報がすべて登録されるなど）
 - b. 薬剤は導入病院ごとに登録する
- II) 貴社標準製品では薬剤の入力方法にはどの方法が可能ですか
- i) 薬剤名を
 - a. 全て入力する
 - b. 頭文字をいれる（ ___ 字）
 - c. リストより選択する
 - d. 設定で（ a. b. c. ）が可能
 - e. その他（ _____ ）
 - ii) 投与量を
 - a. 成分量で入力できる（mg）
 - b. 製剤量で入力できる（g・ml）
 - c. 規格で入力できる（V・A）
 - d. 設定で（ a. b. c. ）が可能
 - e. その他（ _____ ）
- III) 貴社製品では小児への薬剤投与に関して以下のどの方法が可能ですか。
- a. 成分量（mg）と製剤量（g）規格量（V・A）は整合性がとれる
（第1単位・第2単位などの設定ができる）
 - i) はい
 - ii) いいえ
 - b. 薬歴による重複処方への警告
 - i - イ 標準で設定可
 - ロ オプションで設定可
 - ハ 設定不可
 - ニ その他（ _____ ）
 - c. 成人薬用量による上・下限の警告
 - i - イ 標準で設定可

資料 2

- ロ オプションで設定可
 - ハ 設定不可
 - ニ その他 ()
 - ii - イ 薬剤マスターがある
 - ロ 導入病院ごとに登録する
 - ハ その他 ()
- d. 小児薬用量（標準体重）による上・下限の警告
- i - イ 標準で設定可
 - ロ オプションで設定可
 - ハ 設定不可
 - ニ その他 ()
 - ii - イ 薬剤マスターがある
 - ロ 導入病院ごとに登録する
 - ハ その他 ()
- e. 小児薬用量（実体重）による上・下限の警告
- i - イ 標準で設定可
 - ロ オプションで設定可
 - ハ 設定不可
 - ニ その他 ()
 - ii - イ 薬剤マスターがある
 - ロ 導入病院ごとに登録する
 - ハ その他 ()
- f. 小児薬用量（年齢：VonHarnack・Ausberger 等の換算式）による上・下限の警告
- i - イ 標準で設定可
 - ロ オプションで設定可
 - ハ 設定不可
 - ニ その他 ()
 - ii - イ 薬剤マスターがある
 - ロ 導入病院ごとに登録する
 - ハ その他 ()
- g. 小児薬用量（体表面積）による上・下限の警告
- i - イ 標準で設定可
 - ロ オプションで設定可
 - ハ 設定不可
 - ニ その他 ()
 - ii - イ 薬剤マスターがある

資料 2

- ロ 導入病院ごとに登録する
- ハ その他 ()

h. 患者情報にリンクして（禁止薬剤・アレルギーの有無等）警告

- i - イ 標準で設定可
 - ロ オプションで設定可
 - ハ 設定不可
 - ニ その他 ()
- ii - イ 薬剤マスターがある
 - ロ 導入病院ごとに登録する
 - ハ その他 ()

i. 警告はできない

- j. その他 ()

IV) 警告が表示された場合

- i) 警告のみ
- ii) 再入力を要求
- iii) その他 ()

- v) 医療の IT 化に伴うオーダーリング上の小児への安全な薬剤投与上の問題点・開発のポイントなどありましたらご意見をいただきたく思います。

()

ご協力ありがとうございました。

「最近の小児期医薬品の承認と算定薬価の現状」

研究分担者 佐地 勉 東邦大学医療センター大森病院小児科 教授

研究要旨

平成 18 年に小児薬価が新設され、平成 20 年度の薬価改訂において小児加算が 3～10%から 5～20%に改善された。その改訂の影響がどの程度薬価収載決定に反映されたかを検定するため薬価収載状況を調査した。小児においては、4 品目中小児加算が 3 品目で、うち 5%が 2 品目、10%が 1 品目で認められた。有用性加算 (II) は 3 品目で認められ 1 品目は 5%、2 品目で 10%であった。小児薬価は開発の困難さと収益とのバランスが問題となるが、徐々に改善されてきていると思われる一方、加算率の改善など更なる改善が期待される。

研究協力者

塩村 仁 ノーベルファーマ株式会社
松野 強 厚生労働省保険局医療課

A. 研究目的

小児期の新薬開発に関しては、平成 18 年に小児薬価が新設され、また平成 20 年度の薬価改訂において小児加算が 3～10%から 5～20%に改訂された。今回はその改訂の影響がどの程度薬価収載決定に反映されたかを検定するため、昨年の平成 20 年度に引き続き調査した。

B. 研究方法

平成 18 年 2 月の中医協からの報告「薬価算定の基準について」(案)、また平成 19 年 12 月の「平成 20 年度薬価精度改革の骨子 (案)」を踏まえ、平成 21 年 1 月から平成 21 年 12 月までに開発された医薬品で、薬価収載されたもののうち、特に小児用医薬品の薬価と小児加算の有無を検討した。

C. 研究結果

小児領域に関連する品目は 5 品目であった。そのうち 4 品目には小児加算が適応されていた。詳細は (H21 年 3 月収載) アドエア (GSK:気管支喘息吸入用製剤;新用量、剤形追加) では小児加算 A=10%)、(H21 年 6 月収載) オラペネム小児用細粒 (明治製薬:カルバペネ

ム系抗菌薬で新有効成分含有) では、有用性加算 (II) (A=10%) 小児加算 (A=5%)、ストラテラカプセル (日本イーライリリー;小児期 ADHD への新有効成分含有) 有用性加算 (II) (A=10%) 小児加算 (A=5%)、クラビット細粒 (経口キノロン系合成抗菌薬;有用性加算 (II) (A=5%)、(H21 年 12 月収載) オゼックス細粒小児用 (大正富山化学:トスフロキサシン、キノロン系抗菌薬で新効能・新剤形・新用量の合成抗菌薬) であった。

D. 考案

4 品目では、小児加算が 3 品目で、うち 5%が 2 品目、10%が 1 品目で認められた。有用性加算は 3 品目で認められ何れも 5%であった。小児加算が認められなかったオゼックス細粒は肺炎・コレラ・中耳炎・炭疽菌への有効性も考慮されており、新効能、新剤形、新用量の有効性があるにも関わらず現行法では小児加算が適応されなかった。

調整方式は、アドエア吸入が規格間調整、その他は類似薬効比較方式であった。原価計算方式の算定品目は今年は無かった。

E. 結論

小児薬価は開発の困難さと収益とのバランスが問題となるが、徐々に改善されてきていると思われるが、小児特有な有用性があるにも関わらず、オゼックス細

粒のように現行法では加算に値しない場合があるため更なる改善が望まれる

また、H22年度の薬価制度改革については新たに「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」という名称で来年度より施行される予定である（別添参照：中医協薬一-1、H21.12.22）。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Muro T, Maruyama Y, Onishi K, Saze M, Okada E, Matsuura H, Saji T: Mimicking Kawasaki disease in bumed children: Report of four cases. *Burns*, 35: 594-599, 2009
2. Kobayashi T, Inoue Y, Otani T, Morikawa A, Kobayashi T, Takeuchi K, Saji T, Sonobe T, Ogawa S, Miura M, Arakawa H: Risk stratification in the decision to include prednisolone with intravenous immunoglobulin in primary therapy of Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 28(6):498-502, 2009
3. Hirono K, Kenmotsu Y, Wittkowski H, Foell D, Saito K, Ibuki K, Watanakbe K, Watanabe S, Uese K, Kanegane H, Origasa H, Ichida F, Roth J, Miyawaki T, Saji T: Infliximab reduces cytokine-mediated inflammation but does not suppress cellular infiltration of the vessel wall in refractory Kawasaki disease. *Pediatr Res*, 65 (6) :696-701, 2009
4. Takatsuki S, Ito Y, Takeuchi D, Hoshida H, Nakayama T, Matsuura H, Saji T: IVIG Reduced Vascular Oxidative Stress in Patients With Kawasaki Disease. *Circ J*, 73(7): 1315-8, 2009
5. 松裏裕行、佐地勉:特集 肺高血圧診療の新展開 小児期の肺動脈性肺高血圧. *呼吸* 28 (11) :1121-1127. 2009.11
6. 高月晋一、佐地勉:特集 肺動脈性肺高血圧 3.

肺動脈性肺高血圧症と先天性心疾患. 血栓と循環 (別冊) .17 (3) :301-306, 2009.10

7. 佐地勉: 小児心疾患 (非先天性) の侵襲的治療 (カテーテル治療等を含め) . *心臓* 41 (8) :865-866, 2009.8
8. 萩野廣太郎、佐地勉、濱岡建城、菌部友良: 特集 川崎病 一第33回禁忌川崎病研究会一 我が国における難治性急性期川崎病に対する infliximab 療法の現状 - 3回の使用実態調査結果から-. *Progress in Medicine* 29: 1722-1727, 2009.7
9. Shintani M, Yagi H, Nakayama T, Saji T, Matsuoka R: A new nonsense mutation of SMAD8 associated with pulmonary hypertension. *J Med Genet*, 46(5):331-7, 2009
10. Okamoto C, London WB, Naranjo A, Hogarty MD, Gastier-Foster JM, Look AT, LaQuaglia M, Maris JM, Cohn S, Matthay KK, Seeger RC, Saji T, Shimada H: Clinicopathological Characteristic of Ganglioneuroma and Ganglioneuroblastoma: A Report From the CCG and COG. *Pediatr Blood Cancer* 53: 563-569, 2009
11. Satoh M, Aso K, Ogikubo S, Ogasawara A, Saji T: Genetic Analysis in Children with Transient Thyroid Dysfunction or Subclinical Hypothyroidism Detected on Neonatal Screening. *Clin Pediatr Endocrinol* 18(4): 95-100, 2009
12. 佐地勉: アイゼンメンジャー症候群-成人先天性心疾患に伴う肺高血圧の管理-. *心臓をまもる*. 543 :12-14, 2009.6
13. 佐地勉、鈴木啓之、市田露子、小林徹:川崎病急性期治療の最前線 冠動脈瘤を作らないための治療オプション. *Pharma Medica* 27 (3) :167-175, 2009.3

2. 学会発表

1. 佐地勉: Drug Treatment for PAH with Congenital Heart Disease. 第12回日本成人先天性心疾患研究会. 2010.1、大阪
2. 坂先尚徳、丹羽公一郎、中澤誠、佐地勉、中西敏

- 雄、高室基樹、上野倫彦、賀等均、松島正氣、小島奈美子、市田路子、小垣滋豊、城戸佐知子、新垣義夫、赤木禎治、城尾邦隆、須田憲治: Eisenmenger 症候群例の突然死に関する検討- 本邦における多施設共同研究. 第 12 回日本成人先天性心疾患研究会. 2010. 1、大阪
3. 池原聡、直井和之、嶋田博光、高月晋一、中山智孝、松裏裕行、佐地勉、小澤司、高梨吉則: Rastelli 術の Re-do 後にコンパートメント症候群を呈した 1 例. 第 12 回日本成人先天性心疾患研究会. 2010. 1、大阪
 4. 佐地勉: 川崎病の up-to-date: IVIG に不応の難治例への治療 option. 第 124 回日本小児科学会岩手地方会. 2009. 12、盛岡
 5. 佐地勉: 肺高血圧症の新しい考え方と治療薬の選択. 第 1 回広島小児肺高血圧研究会. 2009. 12、広島
 6. 松裏裕行、佐地勉、菌部友良、濱岡建城、荻野廣太郎、太田八千雄、大島美保、長谷川圭司、大久保淳、梶野真弓、木村光明、渡部綾佳、監物靖、高月晋一、松原知代、福永英生、緒方昌平、相原真樹子、今川智之、喜瀬広亮、吉林宗夫、白石泰資、橋本邦生、岸本小百合: 小児薬用量をどのように決めるべきか 川崎病の急性期治療薬としての Infliximab の安全性と有効性 - 3 回のアンケート調査から -. 第 36 回日本小児薬理学会. 2009. 11、香川
 7. 佐地勉: 急性期川崎病の IVIG 難治例への治療選択. 第 26 回沖縄キッズハート. 2009. 11、那覇
 8. 小島泰子、監物靖、池原聡、嶋田博光、高月晋一、中山智孝、佐藤真理、松裏裕行、小原明、佐地勉: 腹部超音波検査上門脈気腫を合併した急性期川崎病乳児例. 第 25 回関東川崎病研究会. 2009. 11、東京
 9. Tsutomu Saji: Update of Kawasaki Disease in Japan- Current issues and treatment for IVIG refractory cases-. The 59th Annual Fall Meeting of The Korean Pediatric Society. 2009. 10, Seoul (Korea).
 10. 小川俊一、赤字禎治、石井正浩、唐津賢佑、佐地勉、鈴木淳子、菌部友良、馬場清、濱岡建城、藤原久義、鮎澤衛、岡田知雄、荻野廣太郎、深澤隆治、西垣和彦: 日本循環器学会ガイドライン川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン (2008 改訂) (ガイドライン解説). 第 29 回日本川崎病学会・学術集会. 2009. 10、名古屋
 11. 大原関利章、横内幸、儘田洋、武藤里志、定本清美、大野尚仁、佐地勉、高橋啓: 川崎病動脈炎モデルにおける抗サイトカイン療法 of 血管炎抑制効果の組織学的検討. 第 29 回日本川崎病学会・学術集会. 2009. 10、名古屋
 12. 小林徹、阿部淳、尾内善広、小川俊一、深澤隆治、原寿郎、池田和幸、荒川浩一、佐地勉: 川崎病遺伝コンソーシアムの設立に向けて. 第 29 回日本川崎病学会・学術集会. 2009. 10、名古屋
 13. 佐地勉、荻野廣太郎、濱岡建城: 抗 TNF α 製剤 Infliximab (レミケード) 使用についての第 4 回実態調査の結果. 第 29 回日本川崎病学会・学術集会. 2009. 10、名古屋
 14. 中山智孝、直井和之、池原聡、嶋田博光、高月晋一、松裏裕行、佐地勉: 二次腎移植後に HNCM が急速に HOCM へ進行した一例. 第 18 回関東小児心筋疾患研究会. 2009. 10、東京
 15. 監物靖、嶋田博光、池原聡、高月晋一、中山智孝、松裏裕行、佐地勉、幸田恭子、石黒精: 急性期川崎病の難治例におけるインフリキシマブの臨床的有効性. 第 29 回日本川崎病学会・学術集会. 2009. 10、名古屋
 16. 佐地勉: 肺高血圧症に関する最新の治療 (教育講演). 第 101 回 American College of Chest Physicians (ACCP) 日本部会定期教育講演会. 2009. 10、仙台
 17. Tsutomu Saji: Current therapeutic targets in the management of pulmonary arterial hypertension- Multipotent phosphodiesterase (PDE)-5 inhibitor, sildenafil (Invited lecture). The 5th China-Korea-Japan Pediatric Heart Forum. 2009, 9. Beijing (China)
 18. 原田涼子、長谷川慶、佐藤真理、松裏裕行、小原明、佐地勉: 二次性偽低性アルドステロン症を伴

- った複雑性尿路感染症の1男児例. 第569回日本小児科学会東京都地方会講話会. 2009.10、東京
19. 佐地勉:肺高血圧の治療～新しいアルゴリズムとPDE-5 阻害薬の位置付け～. 榊原記念病院定例講演会. 2009.9、東京
 20. 佐地勉:”肺高血圧資料の新規アルゴリズム”と治療の選択(特別講演). 東京肺高血圧症 Conference. 2009.9、東京
 21. 佐地勉:肺高血圧症の新しい考え方と治療薬の選択. 東海小児肺循環カンファランス. 2009.8、名古屋
 22. 坂崎尚徳、丹羽公一郎、佐地勉、中澤誠、赤木禎治(日本小児循環器学会研究委員会): Eisenmenger 症候群成人例の生存率、罹病率、内科的治療に関する多施設共同研究—第1報—. 第45回日本小児循環器学会. 2009.7、神戸
 23. 中山智孝、池原聡、嶋田博光、高月晋一、松裏裕行、佐地勉、大石慶子:Combination therapy が奏功せず肺移植に至った肺動脈性肺高血圧の特徴. 第45回日本小児循環器学会. 2009.7、神戸
 24. 土井庄三郎、佐地勉、西川俊郎、小野安生:小児の劇症型心筋炎に対する経皮的心肺補助装置の使用に関する調査—関東小児心筋疾患研究会参加施設での調査—(パネルディスカッション). 第45回日本小児循環器学会. 2009.7、神戸
 25. 豊田智彦、赤木禎治、越後茂之、藤澤知雄、石渡隆寛、森善樹、中澤誠、大内秀雄、佐地勉、丹羽公一郎(日本小児循環器学会研究委員会):フォンタン術後遠隔期にみられる肝障害の実態調査—血液生化学的所見による検討とアンケートによる全国調査—. 第45回日本小児循環器学会. 2009.7、神戸
 26. 中川雅生、佐地勉、住友直方、小川俊一、中澤誠:小児における酢酸フレカイニドの使用実態調査. 第45回日本小児循環器学会. 2009.7、神戸
 27. 新谷正樹、八木寿人、中山智孝、古谷道子、新井正一、佐地勉、松岡瑠美子:特発性肺動脈性肺高血圧の新規疾患遺伝子 SMADS の同定. 第45回日本小児循環器学会. 2009.7、神戸
 28. 池原聡、直井和之、嶋田博光、高月晋一、中山智孝、松裏裕行、佐地勉: Eisenmenger 症候群における死亡例のリスク因子. 第45回日本小児循環器学会. 2009.7、神戸
 29. 松裏裕行、中山智孝、直井和之、池原聡、嶋田博光、高月晋一、佐地勉:特発性肺動脈性肺高血圧に対するカテーテル検査の安全性の検討. 第45回日本小児循環器学会. 2009.7、神戸
 30. 高月晋一、池原聡、嶋田博光、中山智孝、松裏裕行、佐地勉、藤原摩耶、八木寿人、松岡瑠美子:Activin receptor-like kinase 1 の遺伝子変異を伴う家族性肺動脈高血圧の臨床像. 第45回日本小児循環器学会. 2009.7、神戸
 31. 佐地勉:RSV 感染の update—基礎心疾患との関連について—. 第29回三重小児循環器談話会. 2009.7、三重
 32. 佐地勉:川崎病治療アルゴリズム—大量 IVIG と抗 TNF α 製剤(レミケード)の安全性・有用性—. 第5回静岡川崎病研究会. 2009.7、静岡
 33. 中川知亮、内野由美子、佐藤真理、松裏裕行、小原明、佐地勉、板倉佐和、関東裕美: Steroidphobia に発症した Kaposi 水痘様発疹症の1例. 第567回日本小児科学会東京都地方会講話会. 2009.7、東京
 34. Saji T: Multi-potential Effects of Sildenafil and PDE-5 Inhibitor -Pulmonary Vasodilatation and Beyond (Special Lecture). 10th International Symposium on Mechanisms of Vasodilatation. 2009.6, Matsushima, Japan
 35. 佐地勉:特発性肺動脈性肺高血圧(PAH)治療薬の基本概念とその選択. 第49回日本呼吸器学会. 2009.6、東京
 36. 佐地勉:小児期肺高血圧症例における治療薬の選択. 山形小児肺循環セミナー. 2009.6、山形
 37. 佐地勉:肺高血圧症の新しい考え方—病態と治療薬の選択—. 奈良肺高血圧講演会. 2009.6、奈良
 38. 小林徹、森川昭博、井上佳也、荒川浩一、佐地勉、中村哲也、竹内和夫、大谷哲也、阿部淳、菌部友良、濱岡建城、原寿郎、小川俊一、市田路子、野

- 村裕一、三浦大:重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・プレドニゾロン初期併用療法の有用性を検討する—RAISE study—. 第24回関東川崎病研究会. 2009.6、東京
39. 佐地勉:小児肺高血圧症の発症機序と治療選択. えひめ小児循環器疾患セミナー. 2009.6、松山
40. Matsuura H, Nakayama T, Ikehara S, Takatsuki S, Saji T: Prediction of the Prognosis of Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension in the Young with Combination Therapy. Annual Conference of the American Thoracic Society. 2009.5, San Diego (USA)
41. 佐地勉: New era of the management of pulmonary arterial hypertension —Drug option and algorithm—. 第56回日本麻酔科学会. 2009.5、神戸
42. 小林徹、佐地勉、森川昭廣、市田路子、小川俊一、野村裕一、三浦大、荒川浩一:小児大規模臨床試験実施に当たっての課題:RAISE-study での準備を通して. 第112回日本小児科学会. 2009.5、奈良
43. 羽賀洋一、長谷川友紀、佐藤真理、松裏裕行、小原明、佐地勉: 判例より知る小児科に求められる義務と医療水準:小児診療における過失認定の現状. 第112回日本小児科学会. 2009.5、奈良
44. 橋本卓史、中山智孝、佐藤真理、松裏裕行、渡邊学、住野泰清、丸山憲一、工藤岳秀、藤澤知雄、佐地勉:先門脈対循環短絡症に合併した肝結節性病変に対する造影超音波検査の検討. 第112回日本小児科学会. 2009.5、奈良
45. 麻生敬子、佐藤真理、松裏裕行、小原明、佐地勉:3-4 か月にわたるステロイド治療後の、下垂体・副腎皮質機能回復について. 第112回日本小児科学会. 2009.5、奈良
46. 松裏裕行、中山智孝、嶋田博光、池原聡、高月晋一、佐地勉:治療開始時のNYHA機能分類と血漿BNP値は特発性肺動脈性肺高血圧の予後と相関する. 第112回日本小児科学会. 2009.5、奈良
47. 中山智孝、池原聡、嶋田博光、高月晋一、佐藤真理、松裏裕行、小原明、佐地勉:エポプロステノール持続静注療法を行っている肺高血圧症長期観察例の現況と問題点. 第112回日本小児科学会. 2009.5、奈良
48. 山岸敬幸、佐地勉、中澤誠、小川俊一、原田研介:パリーブズマブによる先天性心疾患を有する乳幼児のRSV感染予防. 第112回日本小児科学会. 2009.5、奈良
49. 小林徹、佐地勉:急性期川崎病患者に対する免疫グロブリン治療反応性を予測する 新規スコア. 創薬基盤推進研究事業 政策創薬総合研究事業 血管炎治療のための人工プロクローナルグロブリン製剤の開発と安全性確保に関する研究平成21年度第1回班会議. 2009.5、千葉
50. 佐地勉:肺高血圧症への薬物治療—選択とアルゴリズム—. 千葉県循環器センター講演会. 2009.5、千葉
51. 羽賀洋一、乾山光子、小嶋靖子、佐藤真理、松裏裕行、小原明、佐地勉:右膝関節の発赤・腫脹を主訴に来院された丹毒の1例. 第565回日本小児科学会東京都地方会. 2009.4、東京
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

別添資料 1 :

「平成 21 年 1 月～12 月の全新薬薬価収載についての評価」

平成 21 年 1 月～12 月に新薬として薬価収載されたのは、緊急収載された 2 成分 2 品目を含め、41 成分 60 品目であり、うち小児科領域の新薬は 5 成分 9 品目であった。

緊急収載されたのは、2 成分とも抗ウイルス剤（HIV-1 感染症用薬）であり、希少疾病用医薬品に指定されていた。

薬価算定方式

採用された算定方式は、原価計算方式が 7 成分、類似薬効比較方式（Ⅰ）が 30 成分、類似薬効比較方式（Ⅱ）が 3 成分、その他規格間調整が 1 成分であった。

補正加算

補正加算については、画期性加算と有用性加算（Ⅰ）が適用された新薬はなく、有用性加算（Ⅱ）が 15 成分、市場性加算（Ⅰ）が 4 成分、小児加算が 3 成分、キット加算が 1 成分であった（有用性加算と市場性加算との重複あり）。また、平成 20 年度改定で新たに設けられた原価計算で算定された新薬に対する営業利益率の±50%の査定に関しては、7 成分のうち 3 成分がプラス 20%、2 成分がプラス 10%であったが、±0%とマイナス 5%がそれぞれ 1 成分であった。

加算率

有用性加算（Ⅱ）の加算率は、改定により 5～20%が最大 30%に拡大されたが、15 成分のうち 30%、25%がそれぞれ 1 成分適用された。それ以外は、20%が 1 成分、15%が 2 成分、10%が 3 成分、5%が 7 成分であった。小児加算の加算率は、改定により 3～10%が 5～20%に拡大されたが、10%が 1 成分、5%が 2 成分で、10%超の適用がなかった。

外国平均価格調整

2 成分が該当し、いずれも引き上げられた。

考察：

全体としては、補正加算の適用が、有用性（Ⅱ）のみで、画期性と有用性（Ⅰ）加算がないのが物足りないが、革新性の評価についてはより認められるようになり、また加算率もやや高くシフトしてきたように思われる。

類似薬効比較方式および原価計算方式での算定においても、一見外国平均価格に近づいているように見えるが、4 カ国で大きな価格に差がある場合には引き上げルール適用のみ高い価格を外すのは片手落ちであると思われ、引下げルール適用の場合には低い価格を外して平均価格を算出することが必要である。

また、今回小児適用の新薬 5 成分の内、3 成分が小児加算の適用になった。3 成分の内、成人向けと同時に小児向けに承認された製剤 1 成分と小児用のみの製剤 2 成分があった。小児用製剤のみの製剤については、有用性加算（Ⅰ）相当の加算率があつてしかるべきであると思われる。