

- (a) the source from which that person obtained that product;
- (b) the person to whom and the date on which the sale or supply was made;
- (c) the quantity of each sale or supply
- (d) the batch number of the batch of that product from which the sale or supply was made;  
and
- (e) details of any suspected adverse reaction to the product so sold or supplied of which he is aware.

7.

A person required to maintain the records mentioned in paragraph 6 shall—

- (a) notify the Licensing Authority of any suspected adverse reaction such as is mentioned in head (e) of that paragraph which is a serious adverse reaction; and
- (b) make available for inspection at all reasonable times by the Licensing Authority the records mentioned in that paragraph.

## APPENDIX 2 CONTROL AND MONITORING OF STORAGE AND TRANSPORTATION TEMPERATURES

Legislation and good practices oblige pharmaceutical manufacturers and distributors to exercise control over the distribution chain to ensure that the quality of medicines is maintained. Critical in this regard is control of the environmental conditions under which medicines are stored and transported. The MHRA's recommendations concerning the control and monitoring of storage and transportation temperatures were published in The Pharmaceutical Journal in July 2001 (1). A summary of these is given below.

### Introduction

1. EU requirements and guidelines on Good Distribution Practice (GDP) require distributors to 'ensure that storage conditions are observed at all times, including during transportation'. The requirements are applicable not only to medicines that need to be stored at low temperatures (known as cold chain products) but also to medicines that should be stored below 25° or 30° C (known as temperate chain products). In addition an increasing number of products require storage and transportation at sub-zero temperatures and the application of appropriate controls to these is equally important. What follows gives guidance on how compliance with relevant standards of good practice may be achieved.

### Cold Storage

2. Many medicinal products require storage at controlled low temperature. Some of these such as vaccines, insulins, blood products and some products of biotechnology can be denatured by freezing and thus must be maintained within a narrow temperature range above freezing point.

3. The temperature in small refrigerators used to store medicines should be measured continuously and the maximum and minimum temperatures recorded daily. Sufficient space should be maintained to permit adequate air circulation. If the refrigerator is filled to capacity the effect on temperature distribution should be investigated. Refrigerators used for vaccines and other sensitive products should be capable of maintaining the temperature between 2°C and 8°C with the minimum of intervention. Temperature monitoring of these should be by electronic max/min thermometer, with an accuracy of + – 0.5°C, which should be readable from outside the unit. Refrigerators should not be sited in an environment where extremes of temperature (i.e. <10°C or >32°C) will affect their performance.

4. Large commercial refrigerators and walk-in cold rooms should be monitored with an electronic temperature-recording device that measures load temperature in one or more locations, depending on the size of the unit. Portable data-loggers that can be downloaded onto a computer may be used instead of a fixed device. Records should be checked daily. Internal air temperature distribution should be mapped on installation in the empty and full state and annually thereafter under conditions of normal use. Products should not be stored in areas shown by temperature mapping to present a risk (e.g. in the airflow from the refrigeration unit). Condensate from chillers should not be collected inside the unit.

5. Temperature alarms should be fitted to large and walk-in units and those smaller units used to store products at risk from freezing.

### **Controlled room temperature storage**

6. The simplest monitoring would be with a max/min thermometer placed at a strategic location and read, recorded and reset at least weekly, more frequently during periods of exceptionally hot or cold weather. With the exception of very small stores, temperatures should be recorded at low and high levels. Continuous temperature recording is recommended for large warehouses. Self-contained storage areas within warehouses, (e.g. CD store, flammables store) should be included in temperature monitoring programmes.

7. All warehouses should be temperature mapped to determine the temperature distribution under extremes of external temperature. Mapping should be repeated every two to three years and after any significant modification to the premises, stock layout, or heating system. Medicines should not be stored in areas shown by temperature mapping or other consideration to be unsuitable, e.g. at high level in poorly insulated stores, or next to heaters.

### **Transportation**

#### *Cold-chain goods*

8. The route and time of transportation, the local seasonal temperatures and the nature of the load should all be considered when arranging cold-chain distribution. For small volumes of cold-chain goods insulated containers may be used, in which case it is vital that products damaged by freezing are prevented from coming into direct contact with ice packs at subzero temperatures.

9. Larger volumes of cold-chain goods should be shipped in refrigerated transport, particularly if transit times may be prolonged. Temperatures within loads of products at risk

from freezing should be strictly controlled and monitored with recording probes or individual temperature monitoring devices, giving consideration to the temperature gradient within the load. The temperature records for each consignment should be reviewed and there should be a procedure for implementing corrective action in the case of adverse events.

10. Distributors should ensure that consignments of cold-chain goods are clearly labelled with the required storage/transport conditions. Receivers should satisfy themselves that the goods have been transported under appropriate conditions and should place them in appropriate storage facilities as soon as possible after receipt.

#### *Other goods*

11. Consideration should be given to the possible extremes of temperature inside uninsulated, unventilated delivery vehicles and precautions should be taken to protect all products from heat challenge. This includes representatives' samples kept in car boots and goods distributed using postal services.

#### *Systems Checks and Calibration*

12. Any systems whose performance is critical to preserving the product should be tested and demonstrated to achieve what is intended. Measuring and recording devices that are used in critical areas (e.g. temperature monitoring of storage and transport facilities for coldchain goods at risk from freezing) should be calibrated at least annually against a traceable reference device. Records should include pre and post-calibration readings and details of any adjustments made or corrections to be applied. Alarms should be checked for correct functioning at the designated set temperatures.

#### *Reference*

(1) Taylor J, Recommendations on the control and monitoring of storage and transportation temperatures of medicinal products. *The Pharmaceutical Journal*, 28 July 2001, Volume 267, pages 128-131.

## 「小児医薬品開発における薬用量設定に関する調査」

研究分担者 尾崎 雅弘<sup>1,2</sup>, 秋山 裕一<sup>1,3</sup>  
日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会<sup>1</sup>  
ユーシービージャパン(株)<sup>2</sup>, 協和発酵キリン(株)<sup>3</sup>

### 研究要旨

小児医薬品開発における薬用量設定の実態と問題点を把握し解決策を検討することを目的に「審議結果報告書調査（2007年1月～2009年2月）」を実施した。

小児用量が設定された最新 39 品目における薬用量設定の実態について調査し、薬物動態（PK）試験が実施されていない品目、小児を対象とした試験が実施されていない品目、用量反応性試験が実施されていない品目について検討した。PK 試験が実施されていない品目は、海外での使用状況（推奨用量）の情報、各用量の有効性および安全性により判断できる薬剤であった。小児を対象とした試験が実施されていない品目は、一部変更申請（一変申請）品目又は海外での使用状況（推奨用量）がわかっており、104 号通知が適応された、患者団体や学会からの要望のあった品目であった。用量反応性試験が実施されていない品目は、各単剤が既に承認され使用されている品目（配合剤）、PK データより用量が設定できる品目、または患者数が少ない疾患に対する品目であった。

一般的なプロセスとして、小児の場合、小児特有の疾患を除き、成人での試験成績が蓄積され、安全性が確認された後、小児治験に着手する。このプロセスの中で、ICH E11「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」および E4「新医薬品の承認に必要な用量-反応関係の検討のための指針」を考慮すると、以下の条件を満たすデータを収集すべきと考えられる。

1. 小児での薬物動態の把握
2. 臨床用量の探索
3. 推定された臨床用量を用いての有効性および安全性の検証

しかしながら、調査の結果、小児は成人と同じように評価することが難しいこと、成人と異なり治験に協力していただける患者さんの数が少ないことなどにより、理想的な薬物動態試験の実施やプラセボ対照比較試験は実施せず、オープンラベルの臨床試験を中心としたような開発形態をとることが多いというのが現状である。

今後、科学的エビデンスに基づく迅速な小児薬用量設定を実施していくためにも、欧米のような小児開発環境の整備として、審査体制の充実（治験相談の無償化・優先相談・独立した小児審査チームによる審査等）が、不可欠と考えられる。

### 研究協力者

交久瀬善隆<sup>1,4</sup> 富山化学工業(株)<sup>4</sup>  
上月 庸生<sup>1,5</sup> 大日本住友製薬(株)<sup>5</sup>  
佐藤 且章<sup>1,6</sup> グラクソ・スミスクライン(株)<sup>6</sup>

### A. 研究目的

企業における小児用医薬品開発を推進するために、平成 20 年度は、平成 19 年度の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) 分担研究報告書「欧州の小児規制と製薬企業の対応状況に関する調査」の結果を踏まえて、本邦の小児治験を取巻く問題点の把握とその解決策を調査し、その結果、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が必要であると示唆された。

このような状況の中でも企業は小児用医薬品の開発に取り組んでおり、今年度は、最近の日本における開発状況を明らかにするために、公開されている審議結果報告書を調査し、2006年に実施した調査結果(調査期間2001～2006年)と比較した。また、最近承認された小児医薬品の薬用量設定根拠について調査を行った。

## B. 研究方法

2007～2008年(2007年1月～2009年2月まで)の約2年間において、小児に対し承認された医薬品39品目(資料1)の審議結果報告書及びCTD公開情報について調査を実施した。

### ■ソースデータ

審議結果報告書及びCTD公開情報

([http://www.info.pmda.go.jp/info/syounin\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/info/syounin_index.html))

## C. 結果

調査対象期間： 2007年1月 ～ 2009年2月

## II-1: 最近の日本における小児医薬品の開発状況

### 1) 平均審査期間

審査期間は、2006年に実施した調査結果と比べると、平均値がTotalで22.1ヵ月から19.2ヵ月と僅かに短縮した。承認品目数は8.2品目/年から19.5品目/年と増加した。

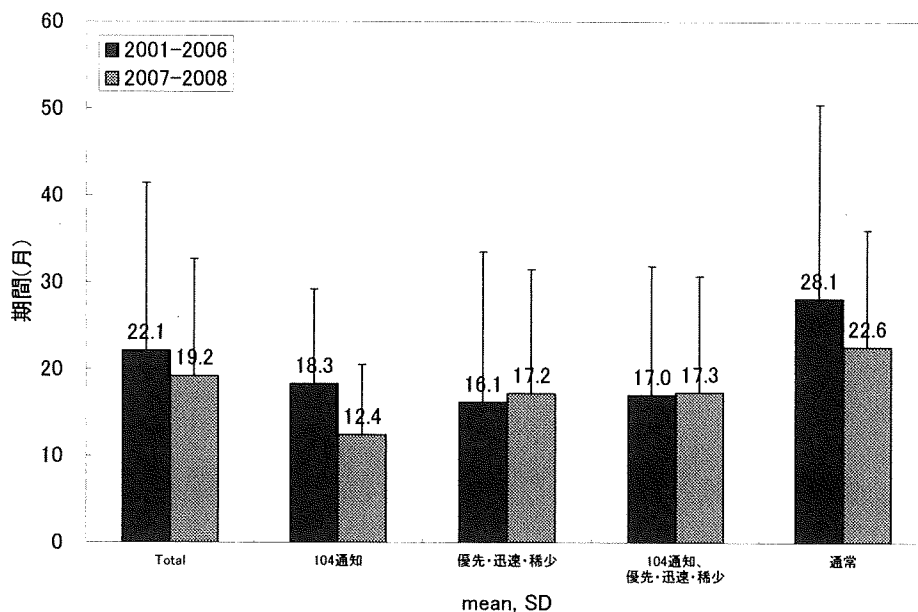


図1 平均審査期間の比較

### 2) 最新39品目における審査期間の分布

審査期間の分布は、通常審査は3~4年以内、優先審査等では2年以内が多かった。37~42ヵ月、61ヵ月以上の期間に迅速審査品目が各1品目、計2品目あったが、これは通常審査から迅速審査指定の時期が審査終了間際に行われたことによるものと推察された。

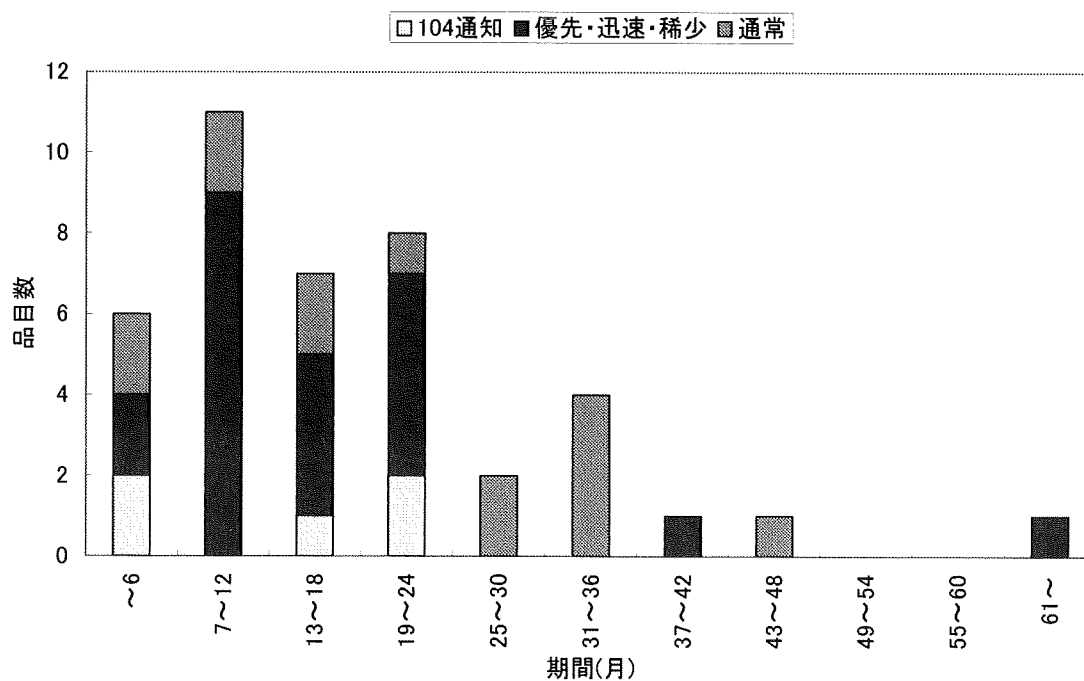


図2 審査期間の分布

### 3) 最新39品目における疾患タイプ別承認品目数

疾患タイプ別の承認品目数は、2006年に実施した調査結果と比べると、Otherに分類される品目が増加しており、小児医薬品開発が各疾患に拡大していた。

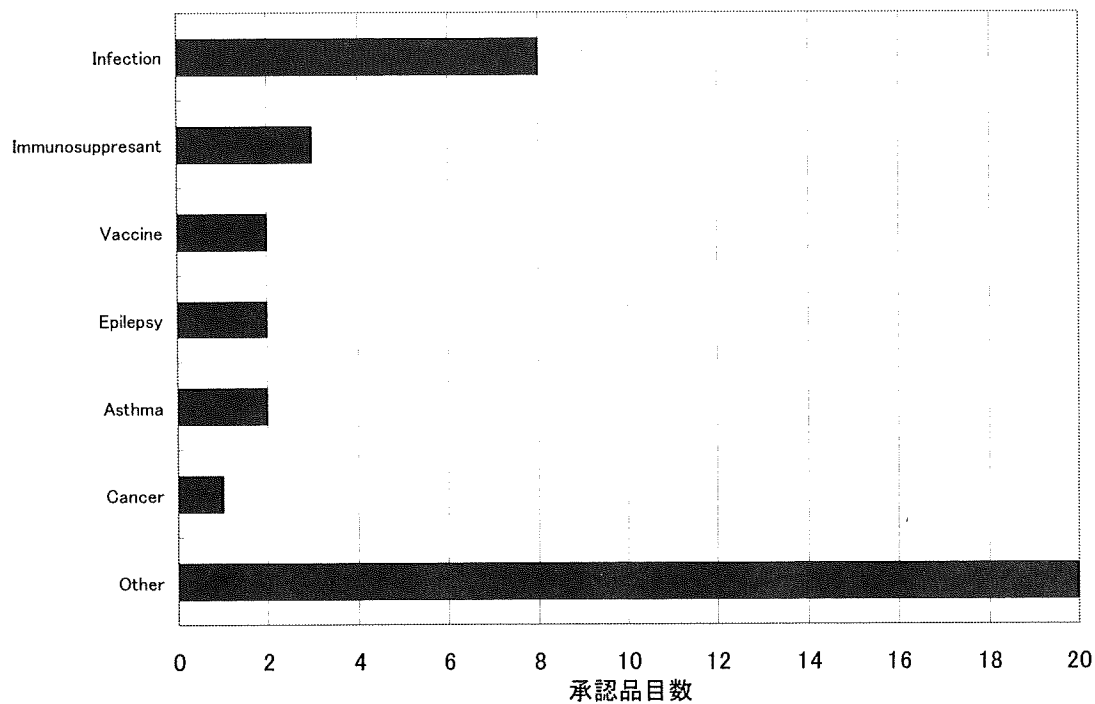


図3 疾患タイプ別承認品目数



## II-2：小児医薬品開発における薬用量設定の実態

最新39品目における薬用量設定の実態について調査したところ、PK試験が実施されていない品目、小児を対象とした試験が実施されていない品目、用量反応性試験が実施されていない品目に分類された。これらについて、具体的に薬剤事例をもとにその背景を調査した。

### 1) PKが実施されていない品目

39品目中、小児を対象としたPK試験を実施しなかった品目は37%と想像以上に高い割合を示した。

PK試験を小児で実施するのは難しい理由としては、次のことが考えられる。

- 小児は連続採血が難しい
- 小児は薬物動態が異なることが多いため、年齢層・体重層ごとの患者が必要

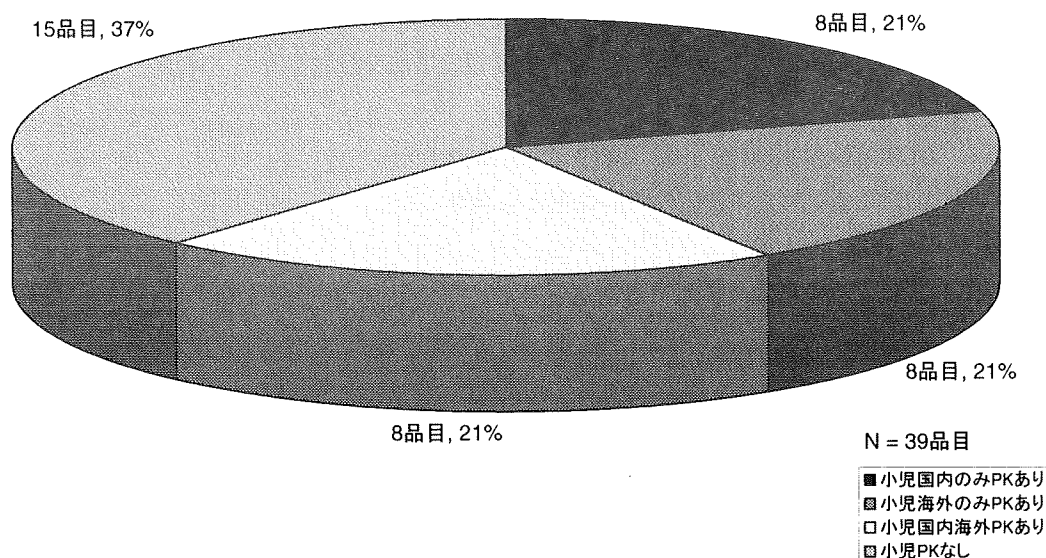


図4 小児においてPKを測定した品目

上記グラフにおいて、「PKあり」という品目の中には、オープンラベルの試験の中で、採血可能な一部の患者さんにご協力いただいて、薬物動態情報を得た品目も含まれている。また、「小児PKなし」という品目は一変申請等により、前回の申請時のデータを利用することで、PK試験を実施しなかったという品目も含まれている。

### アクトヒブ

#### ■ 効能効果

- インフルエンザ菌b型による感染症の予防

#### ■ 用法・用量

- 本剤を添付溶剤 0.5mLで溶解し、その全量を1回分とする。
- 初回免疫：通常、3回、いずれも4～8週間の間隔で接種することができる。
- 追加免疫：通常、初回免疫後おおむね1年の間隔において、1回皮下に注射する。

#### ■ 用量の設定根拠

- 基本的に国内第Ⅲ相試験における用法・用量を基に設定した。
- 国内第Ⅲ相試験では企業中核データシート（CCDS）での推奨用法・用量を参考としている。

■PK試験が不要だった理由

- 海外での使用状況（推奨用量）がわかっていたから。
- PK試験が必要のない薬剤（ワクチン）だったから。

ジェービックV

■ 効能効果

- 本剤は、日本脳炎の予防に使用する。

■ 用法・用量

- 本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7mLで溶解する。
- 初回免疫：通常、0.5mLずつを2回、1~4週間の間隔で皮下に注射する。ただし、3歳未満の者には、0.25mLずつを同様の用法で注射する。追加免疫：通常、初回免疫後おおむね1年を経過した時期に、0.5mLを1回皮下に注射する。ただし、3歳未満の者には、0.25mLを同様の用法で注射する。

■ 用量の設定根拠

- 現行ワクチンとの比較試験を実施後、用量反応性試験を実施した。
- 用量反応性試験における有効性および安全性の結果から判断した。

■ PK試験が不要だった理由

- 各用量の有効性および安全性により判断できたから。

2) 小児を対象とした試験が実施されていない品目

39品目中、一変申請品目又は104号通知が適応されたものであり、患者団体や学会からの要望があった品目であった。

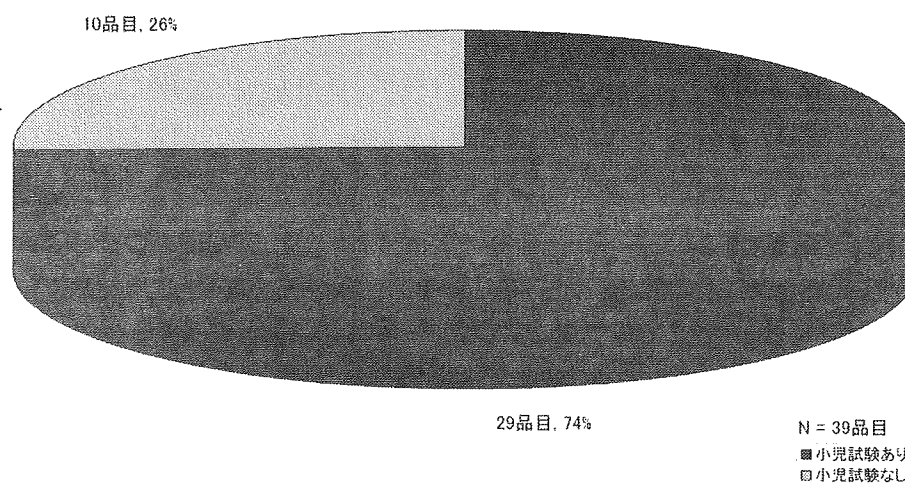


図5 小児治験を実施した品目

表1 小児を対象とした治験が実施されずに承認された10品目

審議/報告	成分名(商品名)	適応	申請区分
審議	ロクロニウム臭化物(エスラックス静注1%)	麻酔時の筋弛緩、気管挿管時の筋弛緩	
報告	クラブラン酸カリウム、アモキシシリン水和物(クラバモックス小児用ドライシロップ)	Infection	
報告	アセトアミノフェン(カロナール細粒20%他)	解熱・鎮痛	104
報告	塩酸バラシクロビル(バルトレックス錠500、バルトレックス顆粒50%)	Infection	
報告	セフトリアキソンナトリウム水和物	Infection	104
報告	メサラジン(ペンタサ錠250)	潰瘍性大腸炎(重症を除く)、クローン病	104
報告	アルベカシン硫酸塩	Infection	
報告	ポリエチレングリコール処理抗HBs 人免疫グロブリン(静注用ヘプスリン-IH)	HBs抗原陽性血液の汚染事故後のB型肝炎発症予防等	104
報告	メトレキサート(リウマトレックスカプセル2mg 他)	間接症状を伴う若年性特発性関節炎	104
報告	A型ボツリヌス毒素(①ボトックス注100、②ボトックス注50)	2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足	104

■104号通知が適応された申請以外の品目について

- エスラックス：外国において幼児および小児に投与したデータが複数報告されていることから承認された。
- クラバモックス：最初に中耳炎の適応を取得した後、中耳炎以外の感染症の適応を申請したもので、中耳炎申請時のPKデータを参考として申請することで、新たな臨床試験の実施を必要とされなかった。
- バルトレックス：最初に顆粒にて水痘の適応を取得した後、体重40kg以上の小児に対しては錠剤も使用できるようにするために申請したもの。
- アルベカシン硫酸塩：推奨血中濃度を確認するための情報収集を実施することが承認条件となっている

**ボトックス**

■ 効能効果 (追加分)

- 2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足

■ 用法・用量

- 通常、2歳以上の小児には初回推奨投与量はA型ボツリヌス毒素として4単位/kgとし、罹患している腓腹筋の内側頭・外側頭の各々2カ所に筋肉内注射する。両下肢に投与する場合は、4単位/kgを両肢に分割して投与する。初回投与以後、効果不十分な場合にはヒラメ筋、後脛骨筋、大腿の内転筋又は屈筋等へ投与することができる。なお、症状に応じて適宜増減することができる。ただし、1回の総投与量は200単位を超えないこととし、再投与は前回の効果が消失した場合に可能であるが、3ヵ月以内の再投与は避けること。

■ 用量の設定根拠

- UK、フランス、ドイツにおける用量を参考に少なめで設定した。

■ 小児を対象とした治験が実施されなかった理由は

- 海外での使用状況(推奨用量)がわかっていたから。

### 3) 用量反応性試験が実施されていない品目

事例 (39品目中) としては、アドエアのように、各単剤が既に承認され使用されている薬剤 (配合剤)、バルトレックスのようにPKデータより用量が設定できる薬剤、アラノンGのように患者数が少ない疾患/薬剤だった。

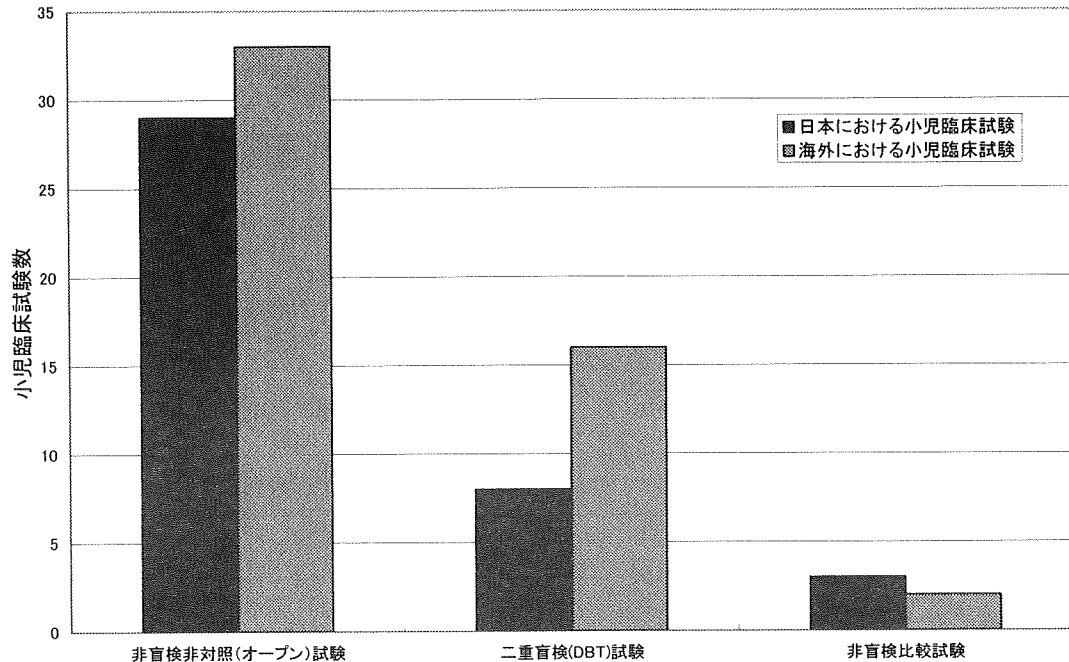


図6 小児において実施された治験の種類

用量反応性試験を実施する場合は、二重盲検試験 (いわゆるダブルブラインド試験) で実施することが多い。その二重盲検試験は、日本では8試験のみ実施されている。

#### アドエア

##### ■ 効能効果

- 気管支喘息 (吸入ステロイド剤及び長時間作用型吸入  $\beta 2$  刺激剤の併用が必要な場合)

##### ■ 用法・用量

- 小児には、症状に応じて以下のいずれかの用法・用量に従い投与する。

- ・ アドエア 50 エアゾール 1 吸入 (サルメテロールとして  $25\mu\text{g}$  及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして  $50\mu\text{g}$ ) を 1 日 2 回吸入投与
- ・ アドエア 50 エアゾール 2 吸入又はアドエア 100 ディスカス 1 吸入 (サルメテロールとして  $50\mu\text{g}$  及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして  $100\mu\text{g}$ ) を 1 日 2 回吸入投与

##### ■ 用量の設定根拠

- 日本人小児の薬物動態情報はないが、以下の点から承認された。

- ・ 成人において、薬物動態情報が日本人と外国人で類似しており、同様の用法・用量で承認されている。
- ・ 配合成分である FP および SLM は、既に日本において小児で使用されている用量の組み合わせである。
- ・ 日本において FP および SLM の併用実績が既にあった。
- ・ 日本において FP および SLM の併用と配合剤の同等性が確認された (低用量)。

- ・配合剤における長期投与時の安全性が確認された（高用量）。
- 用量反応性試験が実施されなかった理由
  - 各単剤が既に承認され使用されている薬剤（配合剤）であり、各単剤の承認用量の組合せであったから。

#### バルトレックス

- 効能効果
  - 水痘
- 用法・用量
  - 通常、小児には体重 1kg あたりパラシクロビルとして 1 回 25mg を 1 日 3 回経口投与する。ただし、1 回最高用量は 1000mg とする。
- 用量の設定根拠
  - 1 回用量は Rowland の式を用いて算出した（小児と成人の体表面積比に基づき、成人用量から小児用量を算出する）。
  - 1 回最高用量は想定される AUC より判断した（成人の AUC と比較して）。
  - 小児と成人の PK パラメータと安全性を組合せて比較した。
  - 本剤とアシクロビル製剤の PK パラメータと安全性を組合せて比較した。
- 用量反応性試験が実施されなかった理由
  - PK データより用量が設定できる薬剤であったから。

#### アラノン G

- 効能効果
  - 再発又は難治性の下記疾患
  - T 細胞急性リンパ性白血病
  - T 細胞リンパ芽球性リンパ腫
- 用法・用量
  - 通常、小児には、ネララビンとして 650mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 1 日 1 回 1 時間以上かけて点滴静注する。これを 5 日間連日投与し、その後 16 日間休薬する。21 日間を 1 クールとして、繰り返す。
- 用量の設定根拠
  - 海外試験で得られた成人と小児の消失半減期の違いより異なる投与方法が計画された。
  - 成人と同様の隔日投与方法の試験には小児は組入れができなかった。
  - 安全性の観点から何度か減量して検討が行われ承認用量となった。
- 用量反応性試験が実施されなかった理由
  - 患者数が少ない疾患/薬剤だったから。

## D. 考案

### 1：最近の日本における小児医薬品の開発状況

審査期間を2006年に実施した調査結果(調査期間2001-2006年)と比べると、平均値がTotalで22.1ヵ月から19.2ヵ月と僅かに短縮した。承認品目数は8.2品目/年から19.5品目/年と増加した。

審査期間の分布は、通常審査では3~4年以内、優先審査等では2年以内が多かった。37~42ヵ月、61ヵ月以上の期間に迅速審査品目が各1品目、計2品目あったが、これは通常審査から迅速審査指定の時期が審査終了間際に行われたことによるものと推察された。

疾患タイプ別承認品目数は、2006年に実施した調査結果と比べると、Otherに分類される品目が増加しており、小児医薬品開発が各疾患に拡大していた。これは、各小児学会、患者団体からの要望が多岐にわたって広がり、また小児医薬品開発への企業の意識が高まってきている結果と思われる。

### 2：小児医薬品開発における薬用量設定の実態

最新39品目における薬用量設定の実態について調査したところ、PK試験が実施されていない品目、小児を対象とした試験が実施されていない品目、用量反応性試験が実施されていない品目に分類された。PK試験が実施されていない品目は、海外での使用状況(推奨用量)の情報、各用量の有効性および安全性により判断できる薬剤であった。小児を対象とした試験が実施されていない品目は、一部変更申請(一変申請)品目又は海外での使用状況(推奨用量)がわかっており、104号通知が適応されたものであり、患者団体や学会からの要望のあった品目であった。用量反応性試験が実施されていない品目は、各単剤が既に承認され使用されている薬剤(配合剤)、PKデータより用量が設定できる薬剤、または患者数が少ない疾患/薬剤だった。

具体的に薬剤事例をもとにその背景を調査した結果、薬剤毎に特性、国内外保有データの質及び量に違いがあり、本邦における小児薬用量設定のために新たに必要とされるデータに違いが生じている。

一般的なプロセスとして、小児の場合、小児特有

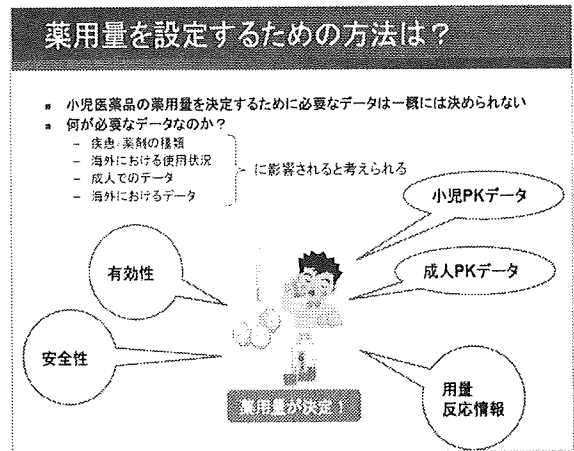


図7 薬用量を設定するために必要なデータ

の疾患を除き、成人での試験成績が蓄積され、安全性が確認された後、小児治療に着手する。このプロセスの中で、ICH E11「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」およびE4「新医薬品の承認に必要な用量-反応関係の検討のための指針」を考慮すると、以下の条件を満たすデータを収集すべきと考えられる。

1. 小児での薬物動態の把握
2. 臨床用量の探索
3. 推定された臨床用量を用いての有効性および安全性の検証

しかしながら、小児は成人と同じように評価することが難しいこと、成人と異なり治療に協力していただける患者さんの数が少ないこと、等により、理想的な薬物動態試験の実施やプラセボ対照比較試験は実施せず、オープンラベルの臨床試験を中心としたような開発形態をとることが多いというのが現状である。

また、通常、成人での開発が先行することもあり、小児開発においては多くの参照できるデータが存在する。それらを活用し、効率的かつ科学的な小児薬用量設定を実施するには、企業側もさることながら審査側のより専門的かつ合理的な審査が望まれる。このような背景がある中で、多くの小児未承認薬が多く存在する現状を解決するためには、通常審査とは別に逐次評価できる審査体制が必要と思われる。そのような体制を構築するためにも欧米のように独立した小児審査チームによる審査が不可欠と考える。

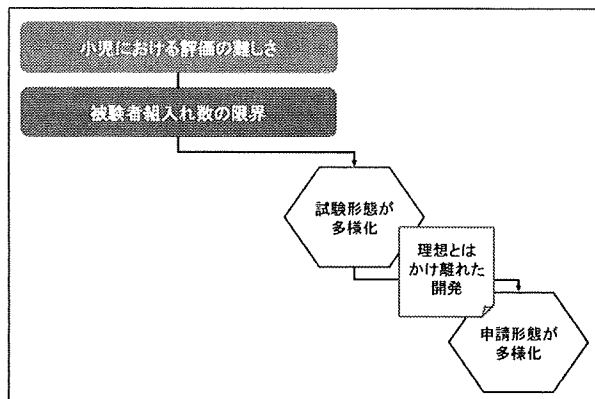


図8 小児医薬品開発の現状

小児医薬品開発を計画する際の問題点として、各薬剤の状況に応じて、必要なデータが異なっているということである。したがって、申請するためのデータパッケージを構築するには、小児医薬品開発に精通した審査チームとの機構相談を何度か実施する必要があると考えられる。このことは、企業が小児医薬品開発を難しく捉えてしまう1つの要因であると考えられ、欧米のように治験相談の無償化・優先相談・独立した小児審査チームによる審査を考慮されれば、企業の負担は軽減されると期待される。

#### E. 結論

本調査の結果、今後、科学的エビデンスに基づく迅速な小児薬用量設定を実施していくためにも、欧米のような小児開発環境の整備として、審査体制の充実（治験相談の無償化・優先相談・独立した小児審査チームによる審査等）が、不可欠と考えられる。

#### F. 参考論文

特になし

#### G. 研究発表

小児関連の学術集会に発表する予定

資料 1

承認年	月	審議/報告	成分名(商品名)	申請区分	審査期間	疾患タイプ	
1	19	1	審議	バクロフェン(ギヤハロン錠注0.005%、0.05%、0.2%)	オーブアーン	21	Other
2	19	1	審議	ザナミビル水和物(リレンザ)	迅速	9	Infection
3	19	1	審議	乾燥ヘモフィルスb型ワクチン(アクトヒブ)	通常	47	Vaccine
4	19	1	審議	ミカファンギンナトリウム(ファンガード点滴用)	通常	13	Infection
5	19	4	審議	塩酸バラシクロピル(バルトレックス錠50%)	通常	11	Infection
6	19	4	審議	アルグルコシダーゼ アルブア(遺伝子組換え、マイオザイム点滴静注用50mg)	オーブアーン	10	Other
7	19	7	審議	ロクロニウム臭化物(エスラックス錠注1%)	通常	33	Other
8	19	7	審議	モンテルカストナトリウム(シングレア細粒4mg)	通常	36	Asthma
9	19	7	報告	フェンタニルケエン酸塩(フェンタニル注射液0.1mg/3mL、同0.25mg/3mL)	迅速	10	Other
10	19	8	報告	クラブラン酸カリウム、アモキシシリン水和物(クラバモックス小児用ドロシロップ)	通常	6	Infection
11	19	8	報告	アセトアミノフェン(カロナール細粒20%)他	迅速	4	Other
12	19	8	報告	塩酸バラシクロピル(バルトレックス錠50%)	通常	5	Infection
13	19	10	審議	ロラタジン(クラリチン錠10mg、同レディタイプ錠10mg、同ドライシロップ1%)	通常	36	Allergy
14	19	10	審議	インスリン デテミル(遺伝子組換え、レベミル注300、同注300プレックスペン)	通常	23	Other
15	19	10	審議	塩酸メチルフェニデート(コンサータ錠18mg、同錠27mg)	迅速	18	Other
16	19	10	審議	イデユルシルファーゼ(遺伝子組換え、エラプレーズ点滴静注液8mg)	オーブアーン	9	Other
17	19	10	審議	ネラパリン(アラランジー静注用250mg)	オーブアーン	16	Cancer
18	19	10	報告	セフトリアキソンナトリウム水和物	104	14	Infection
19	20	1	審議	タクロリムス水和物懸濁点眼液(タリムス点眼液0.1%)	オーブアーン	23	Immunosuppressant
20	20	1	審議	酢酸亜鉛水和物(ノベルジンカプセル25mg、同カプセル50mg)	オーブアーン	20	Other
21	20	1	報告	メサラジン(ベンタサ錠250)	104	19	Other
22	20	1	報告	アルベカシン硫酸塩	通常	7	Infection
23	20	1	報告	ポリエチレングリコール処理抗HBs 人免疫グロブリン(静注用ヘブスプリン-IH)	104	21	Other
24	20	2	報告	バシリキスマブ(遺伝子組換え)(シムレクト小児用静注用10mg)	オーブアーン	7	Immunosuppressant
25	20	4	審議	デフェラシロキサ	優先	12	Other
26	20	4	審議	トシリズマブ(遺伝子組換え)(アクテムラ点滴静注用80mg、同200mg、同400mg)	優先	23	Other
27	20	4	審議	ジアゾキシド(アログリスムカプセル25mg)	優先	12	Other
28	20	7	審議	タノバクタムナトリウム、ピベラシリンナトリウム(ゾシン静注用2.25、ゾシン静注用4.5)	通常	14	Infection
29	20	7	審議	タクロリムス水和物(グラセプターカプセル0.5mg/グラセプターカプセル1mg/グラセプターカプセル5mg)	通常	26	Immunosuppressant
30	20	7	審議	アダバラン(ディエリンゲル0.1%)	通常	25	Other
31	20	7	審議	一酸化窒素(アイノフロ一吸入用800ppm)	オーブアーン	20	Other
32	20	7	審議	塩酸サプロブテリン(ピオブテン顆粒2.5%)	オーブアーン	16	Other
33	20	7	審議	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン(サイモグロブリン点滴静注用25mg)	オーブアーン	69	Other
34	20	8	報告	メトレキサート(リウマチ顆粒カプセル2mg、他)	その他・迅速	4	Other
35	20	10	審議	ラモトリギン(ラミクタール錠小児用2mg、同錠小児用5mg、同錠25mg、同錠100mg)	通常	34	Epilepsy
36	20	10	審議	フェノバルビタルナトリウム(ノーバルバル静注用250mg)	オーブアーン	12	Epilepsy
37	21	1	審議	サリチル酸ナトリウム(アスピリン錠)	迅速	13	Asthma
38	21	2	審議	乾燥細胞培養 日本脳炎ワクチン(ジェービーックV)	迅速	42	Vaccine
39	21	2	報告	A型ボツリヌス毒素(①ボトックス注100、②ボトックス注50)	104	8	Other



# 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抗真菌薬に関する研究」

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

本学会の最近の成果としては、医師主導治験を終了した「新生児けいれんに対する静注用フェノバルビタール」が昨年12月より販売が開始され、臨床現場で有効に活用されたこと、さらには「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」が小児薬物療法検討会議にて検討を終了し、新たな効能・効果の追加ならびに、重症例には倍量の用法・用量の使用が承認されたことが挙げられる。

本年度の研究としては、未熟児新生児領域における抗真菌薬に関する国内使用実態調査の検討をもとに、抗真菌薬に関する主要4ヶ国での承認状況や国内外のエビデンスについて収集を行うとともに、新たなエビデンスとして、極低出生体重児の真菌感染予防として使用したミカファンギンのPK/PDデータを検討、論文報告した。

### 共同研究者

近藤 昌敏 東京都立小児総合医療センター  
山崎 俊夫 藤田保健衛生大学 小児科  
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薬事委員会)

### 研究協力者

大久保賢介 香川大学医学部 小児科  
大橋 育子 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  
河田 興 国立病院機構香川小児病院  
河田真由美 かがわ総合リハビリテーションセンター  
鈴木 雅美 東京都立八王子小児病院

低出生体重児に限ってはすべての抗真菌薬が適応外使用医薬品である。

妊娠中の母親の膣分泌物の培養検査では約20-30%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の発症率が高く、その際の致死率は70%以上となり、細菌感染に伴う死亡率よりも高率であるといわれている。実際、全身性カンジダ感染症は、極低出生体重児においては1.6~9%、超低出生体重児では4~15%に認められている。

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じめている。その背景には周産期医療技術の向上に伴い、きわめて未熟な児が治療の対象となる機会が増加し、極低出生体重児における免疫能の未熟性、皮膚の脆弱性、あるいは人工呼吸管理や血管カニューレーションといった侵襲的治療などの点から、真菌感染症の合併が注目されるようになってきた問題がある。この真菌感染症は、死亡や神経学的後遺症に大きく影響していることより、真菌感染症の予防ならびに早期治療は、低出生体重児の管理において非常に重要となっている。

### A. 研究目的

#### 【研究背景】

#### 1. 未熟児新生児領域における抗真菌薬

国内での抗真菌薬の小児への適応はミカファンギンとアムホテリシンBシロップ製剤のみであり、多くの抗真菌薬が適応外使用の状況にある。また、新生児、

2. 新生児に対する抗真菌薬の国内使用実態調査 (表1)

- 1) 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でている。
- 2) 平成 21 年度における全国調査で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53 施設 (回収率 71%) より回答があった。
  - (1) 総合周産期母子医療センターでは、53 施設中 24 施設 (45%) と約半数の施設において、抗真菌薬の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、フルコナゾール系列の抗真菌薬が使用されていた。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、投与量や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、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る。
  - (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みとめられた。

表1 抗真菌薬に関する国内使用実態調査

1. 平成 14 年度調査ではフルコナゾール (ジフルカン) の要望有り
2. 超低出生体重児生児への抗真菌薬の予防投与は総合周産期センターの約半数 (45%) の施設で施行
3. 予防投与している抗真菌薬の種類
フルコナゾール (ジフルカン) 19 施設
ホスフルコナゾール (プロジフ) 21
-----
ミコナゾール (フロリード) 8
-----
ミカファンギン (ファンガード) 8
-----
アンホテリシン B (ファンギゾム) 3
アンホテリシン B リポ化製剤 (アンビゾーム) 3

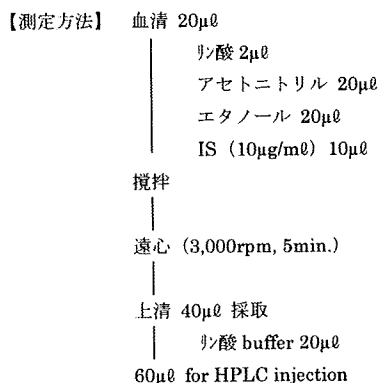
【研究目的】

上記の背景から、新生児領域における抗真菌薬の安全性、有効性を検討することを目的として、小児への適応があるが新生児、低出生体重児への安全性は確立されていないミカファンギンの超低出生体重児における薬物動態の検討ならびに、他の抗真菌薬に関する国内外のエビデンス収集を行った。

B. 研究対象と研究方法

1. ミカファンギンの超低出生体重児における薬物動態

対象は、2007 年 6 月から 2008 年 5 月までに東京都立八王子小児病院新生児集中治療室に入院した極低出生体重児で、気管内挿管および中心静脈ルート管理を要し、ミカファンギンの予防投与ならびに血中濃度測定について、両親からの承諾を得られた 25 名とした。投与方法は、生後 12~24 時間に初回投与を開始し、挿管および中心静脈ルート管理を中止するまでの間、ミカファンギン 1 mg/kg を 1 時間かけて 1 日 1 回点滴静注した。ミカファンギン血中濃度測定は、初回投与時の投与開始後 2、8、12、24 時間と、最終投与開始後 24 時間に採血を行い、図 1 に示すように、血清 20 μl を用いて高速液体クロマトグラフィーで測定し、薬物動態パラメータを算出した。なお、本プロトコルは八王子小児病院の倫理委員会にて承認を得ている。



【測定条件】 カラム: TSK gel ODS-80TM (4.6×150 mm, 5 μm Tosoh)  
 HPLC システム: LC-10AD (Shimadzu)  
 カラム温度: 50℃  
 移動相: 0.02M リン酸二カリウム / アセトニトリル = 59 / 41  
 流量: 1ml/min  
 蛍光波長 Ex: 273nm, Em: 464nm

図1 MCFG 血中濃度の測定方法と測定条件

## 2. 各種抗真菌薬のエビデンス収集

米、英、独、仏の主要4カ国における各種抗真菌薬の適応状況を、各国の添付文書より検討、ならびに、国内外のエビデンスについて、Nelson, RedBook, 各種ガイドライン、PubMed, 医学中央雑誌等にて検討した。

### C. 研究結果

#### 1. ミカファンギンの極低出生体重児における PK/PD

今回の極低出生体重児へのミカファンギン予防投与期間は、平均13日間(4~31日)であった。投与期間中、全例で真菌感染症を予防でき、また有害作用は、インダシンによると考えられるクレアチニン上昇が2例に認められたが、退院までに低下し、本剤による明らかな副作用もなく安全に使用できた。全対象25名のうち、結果的に5名の児で検体の大きな欠落や採血時間のミスが発生したため、今回は実際に1時間程度のズレを含むほぼプロトコル通りに採血、測定できた20例(平均在胎週数は $29.7 \pm 2.8$ 週(25週2日~34週3日)、平均出生体重は $1071 \pm 224$ g(624~1476g))での pharmacokinetics の検討を行った。ミカファンギン血中濃度動態を出生体重1000g未満と1000g以上にわけて検討した。これらの血中薬物動態の検討より、one compartment model の first order kinetics での解析が可能であった(図2)。その結果、対象を出生体重1000g未満と1000~1500gの2群に分けて比較した場合では、いずれの薬物動態パラメータも有意差を認めなかった(図3)。また、対象を在胎週数28週および32週で区切り、在胎週数別に3群に分けて比較した場合でも、いずれのパラメータにも有意差を認めなかった(図4)。データでは示さないが、各群における appropriate for date 児と small for date 児との比較においても有意差を認めなかった。全症例における各薬物動態パラメータを解析した。分布容積  $Vd(L/kg) = 0.717 \pm 0.270$ 、消失速度係数  $ke(1/hr) = 0.0982 \pm 0.022$ 、クリアランス  $CL(L/hr \cdot kg) = 0.069 \pm 0.027$ 、血中消失半減期  $T1/2(hr) = 7.515 \pm 2.015$  であった(表2)。

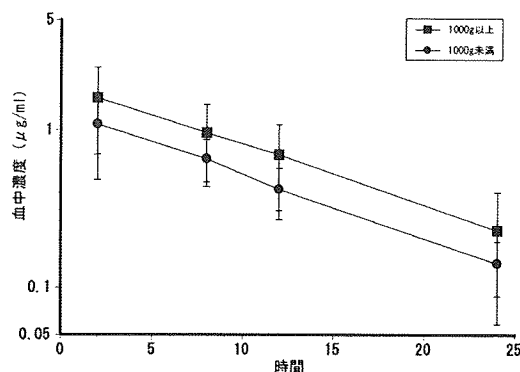


図2 出生体重別のMCFG血中濃度グラフ

出生体重別にMCFG投与開始後、2、8、12、24時間の平均血中濃度をプロットし、±SDを示した。縦軸の血中濃度は対数で表示している。

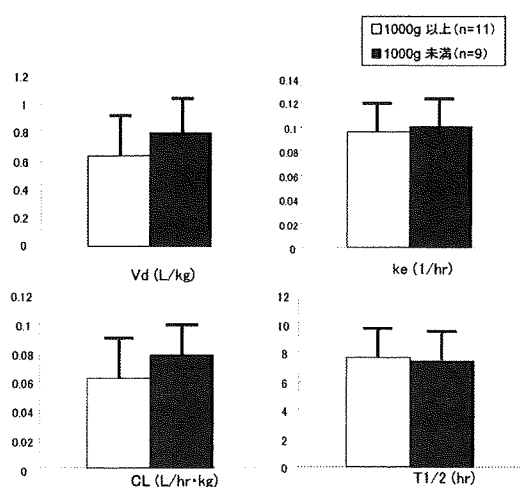


図3 出生体重での各薬物動態パラメータの比較

いずれのパラメータも、出生体重による有意差を認めなかった。

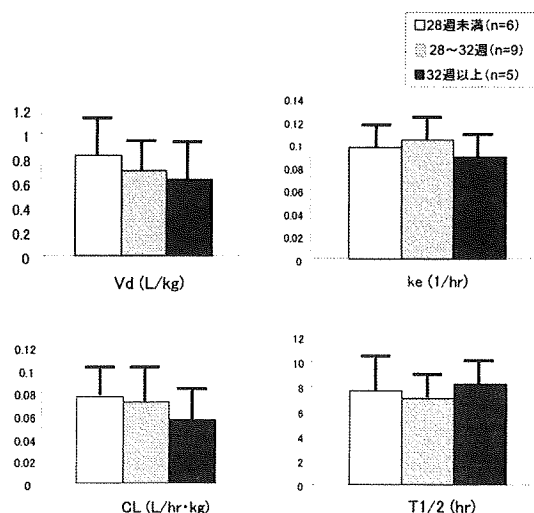


図4 在胎週数での薬物動態パラメータの比較

いずれのパラメータも、在胎週数による有意差を認めなかった。