

20094000 6B

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19-21年度 総合研究報告書

平成22年3月

研究代表者：伊藤 進

平成 19-21 年度総合研究報告書

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)

研究代表者 伊藤 進 (香川大学医学部 教授)

目 次

総合研究報告

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

研究分担者

研究分担報告

本邦の小児薬物療法の実態調査

板橋家頭夫、他 13

最近の小児期医薬品の承認と算定薬価の現状

佐地 勉、他 27

本邦の小児薬物療法の実態調査の研究

中川 雅生、他 49

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 53

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

製薬企業の小児医薬品開発推進についての調査研究

尾崎 雅弘、秋山 裕一、他 63

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
未熟児新生児領域における抗真菌薬に関する研究
伊藤 進、他 105
2. 日本小児循環器学会
小児薬物療法根拠情報収集事業への取り組み
中川 雅生、他 121
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 127
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 149
5. 日本小児アレルギー学会
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 (平成19・20年度)
岡田 邦之
重症心身障害児(者)における気管支喘息適正診療の確立 (平成21年度)
宇理須厚雄、他 153
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 161
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 163
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
有阪 治、他 173
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 177

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	193
11.	日本小児栄養消化器肝臓学会 小児栄養消化器肝臓領域における使用医薬品の小児適応拡大にむけての 有効性・安全性情報の収集とくにガイドライン使用薬剤についての推進	河島 尚志、他	195
12.	日本小児心身医学会 小児心身症・発達障害患者に対する薬物治療に関する調査	石崎 優子、他	197
13.	日本小児遺伝学会 ダウン症候群の方々の QOL 向上のための塩酸ドネペジル療法	永井 敏郎、他	199
14.	日本小児精神神経学会 注意欠陥／多動性障害に対する薬物療法に関する研究	宮島 祐、他	201
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、静注用抗菌薬の使用と 薬物療法のニーズに関する調査研究	関口進一郎、他	211
16.	日本小児東洋医学会 五苓散注腸あるいは坐薬の基礎的並びに臨床応用に関する研究	宮川 三平、他	215
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	217
18.	日本小児救急医学会 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	羽鳥文麿 (平成 19・20 年度)、中川 聡 (平成 21 年度)	225

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	227
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、他	257
21. 日本小児麻酔学会		
小児麻酔分野における適応外使用医薬品に関する研究	鈴木 康之、他	263
22. 日本小児皮膚科学会		
小児皮膚科領域における適応外使用医薬品調査	佐々木りか子 (平成19年度)、幸田 太 (平成20年度)、秀 道広 (平成21年度)、他	267
23. 日本小児外科学会		
小児外科領域における使用医薬品・使用機器の問題点	吉田 英生	269
研究成果の刊行に関する一覧表		271
資料		
平成19-21年度全体班会議内容		279
財団法人日本公定書協会 研究成果等普及啓発事業		289
研究構成員名簿		293
謝辞		297

総合研究報告

「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」（H19-医薬-一般-008）

研究代表者 伊藤 進 香川大学小児科 教授

研究要旨

平成 19 年度に「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）が採択され、（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、個別医薬品の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のガイドラインを決定する、（2）小児等の医薬品に関する諸外国の薬事制度の研究として、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、3つを重点的に研究した。

【研究目的】

日本における小児疾病に対する治療がより有効で、より安全なものにすることを究極の目的とする。

【研究方法】

研究分担者は、個別のテーマとして、（1）本邦の小児薬物療法の実態調査、（2）小児期医薬品の承認状況と薬価算定の問題点、（3）小児薬物療法の実態調査、（4）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、（5）小児等医薬品に関する諸外国の薬事制度に関する研究、（6）製薬企業の小児医薬品開発推進についての調査研究、についてアンケート調査を含む調査研究を行った。また、小児関連学会の研究分担者は、個別の未承認薬・適応外使用医薬品に対するエビデンス研究を中心に行った。

【結果と考察】

（1）電子カルテの薬物処方オーダリングシステムを研究し、その安全性を確保するために、①体重・身長・体表面積の全て考慮するシステムの開発・導入の標準化、②薬剤マスターの標準化、③専門薬剤師・専門看護師の育成・教育の充実、④小児への誤投与事例情報の集約・共有化体制の確立が必要であった。（2）小児領域の新薬薬価収載とその薬価算定についての評価について新医薬品薬価収載記録を基に行った。小児領域においても小児加算の適応が増えてきており、この3年間では小児薬価の開発に対する評価は徐々に改善されてきていると思われる。（3）小児における医薬品の適応外使用の頻度は高く、特に錠剤の粉碎等の剤形変更や悪性腫瘍の治療に関するものが多かった。（4）新生児医療連絡会のメーリングリストを用い検討した。その結果、一般会員からの有害事象報告には新生児医療連絡会ホームページに報告用 CGI（Common Gateway Interface）を用い、通信手段として SSL（Secure Socket Layer）による暗号化通信を用いる。更に、日本未熟新生児学会薬事委員には個人認証としてハードウェア認証を併用することにより、認証レベルでのシ

システムの堅牢性を高めることが期待された。(5) 欧米ともに企業へのインセンティブは、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ヶ月間行うということであった。同様な取り組みが日本においても必要なことが示唆された。(6) 小児治験の義務化を規制により課す一方、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。

小児関連学会の研究分担者においては、未承認薬・適応外使用医薬品を一定の手順において20数品目の解決がなされた。

【結論】

有効で安全な小児疾患治療に関して研究分担者において研究がなされ、電子カルテシステムでの薬物処方オーダーリングシステム、未承認薬・適応外使用医薬品の有害事象の情報伝達法、新たに発生する適応外使用医薬品に対する対応および現存する未承認薬・適応外使用医薬品への解決法に対する方向性、について一定の成果をあげることができた。

A. 研究目的

小児の薬物療法は therapeutic orphan の状態と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現状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、その対象疾患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、種々の取り組み(104号、107号通知、医師主導治験、未承認薬使用問題検討会議、小児薬物療法根拠情報収集事業、有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会など)がなされている。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、小児関連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。現在行われている未承認薬の治験促進、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、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るケースと、

小児科以外の他科の医師が診療等に当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や安全性に関する情報伝達の工夫が大切である。具体的には、一般小児科医及び各分野の小児科医が診断治療に当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当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や安全性に関する情報提供のあり方を研究する。米国 EU では、オフラベル医薬品および小児治験に関して法令化する政策に動いている。本邦では、平成13年4月以降、「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」(ICH E-11)が小児の医薬品開発に適用されている。この研究は、小児薬物療法の有効性・安全性を高めるためのガイドライン作成、小児治験を迅速化及び活性化させるための欧米の小児医薬品に関する薬事制度の調査及び小児医療の現状を踏まえた情報提供のあり方の研究のいずれについても、学会を中心として組織的に研究を行う。

B. 研究方法

各研究分担者は、アンケート調査を含む調査研究より行った。小児関連学会の研究分担者は、(1) 小児医薬品に関する情報の各分科会での共

有の方法、(2) コンパッションネートユース（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、(3) 各分科会が報告したガイドラインの一覧とそこに記載のある適応外使用医薬品、(4) 小児薬物療法根拠情報収集事業の候補薬の選定とエビデンス評価、(5) 未承認薬検討委員会への対応が望まれる小児用医薬品、(6) 日本医師会治験センターの医師主導治験の候補医薬品、(7) 保険制度との関係で費用が高み困っているディスプレイ製品や医療機器、ついて整理して検討した。

C. D. 結果および考案

各研究分担者の19-21年度のまとめ報告書があるため、私の意見も含め要点のみ以下に記載する。

電子カルテシステムにおける薬物処方オーダーリングシステムは、小児において非常に不十分であり、その根底には小児薬用量が決定していない多くの医薬品のあることも事実である。小児薬価については、日本小児科学会薬事委員会や大西班、松田班と続く研究班の努力により、小児加算率が3~10%から5~20%に引き上げられた。それによる小児治験の推進が期待されるが十分な効果は得られていない。また、平成22年度に薬価制度改革がなされ、新たに新薬創出・適応外薬解消等促進加算が設けられた（添付文書1）。小児の医療現場では、小児用剤形の薬物の開発が抗生物質以外ほとんどなされていない。そのため、錠剤の粉砕化やカプセルはずし等の剤形変更が日常的なされているが、それらの薬物にたいする薬物動態はほとんど検討されていないため薬用量の決定は困難である。また、悪性治療に関する適応外使用医薬品に対する対策が重要である。日本小児科学会の分科会における情報提供の方法についてアンケート調査したところ、メーリングリストを利用して情報伝達しているのは、新生児医療連絡会のみであった。そのため、新生児医療連絡会のメーリングリストを利用して、一般会員からの有害事象報告には新生児医療連絡会ホームページに報告用 CGI (Common Gateway Interface) を

用い、通信手段として SSL (Secure Socket Layer) による暗号化通信を用いる。更に、日本未熟新生児学会薬事委員には個人認証としてハードウェア認証を併用することにより、認証レベルでのシステムの堅牢性を高めることにより構築し、運用する予定である。小児医薬品の海外での調査研究において、米国と EU は成人の医薬品開発時に小児に対しても治験を行うことを法制化している。それと同時に、製薬企業にインセンティブを与えるために、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ヶ月間行うという政策をとっていた。また、「個々の患者のために、医師、歯科医又は補足的処方者の注文に対して特別に調整した、あるいは輸入した未承認当該ヒト用医薬品（一般に「特定医薬品 (specials) と称される」の製造、輸入、販売及び供給）についてのガイドラインがあり、これにより「製剤学的に同等な医薬品」が存在しない場合には、GMP に準拠し、市販薬と同様の製造及び卸売業規制を受けており、医薬品許可機構より特定医薬品の製造許可を保持していれば、このような未承認の製剤を製造することが出来るということが、明らかとなった。製薬企業の小児医薬品開発の推進に必要な要件について、海外の小児規制の状況、国内製薬企業の意識、国内小児用医薬品開発形態の状況を調べた。欧州の小児規制と製薬企業の対応状況に関する調査を実施し、国内の医療制度や承認制度に合致した効果的な小児治験推進策について、EU の小児規制を参考にした法制化も視野に入れた検討が必要であると考えられた。国内における小児治験を取り巻く問題点と解決策に関するアンケート調査を実施し、国内での小児規制と製薬企業の対応についての意識と問題点について検討し、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、不可欠と考えられた。小児医薬品開発における薬用量設定に関する調査を実施し、小児開発形態の現状、小児用医薬品開発のあり方と今後について検討し、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、不可欠と考えられた。

薬品に対しては対象にならず、欧米で開発された医薬品に対する対応であり日本での小児医薬品の主体的開発にはつながらない。

小児関連学会の研究分担者

以下に示す手法により研究が進められている。

① 小児関連学会による未承認薬・適応外使用医薬品の整理、② プライオリティリストやチェックリストを作成し、その解決のために分類する、それらを③ 製薬企業、未承認薬使用問題検討会議、小児薬物療法根拠情報収集事業（小児薬物療法検討会議）そして④ 企業治験、医師主導治験あるいは104号通知で解決を図る。それらにより、未承認薬検討会議（平成17年1月～平成21年10月まで計22回開催）で成人を含め抗がん剤23品目、先天代謝異常など小児用薬11品目、その他11品目が検討された。小児用品目については、添付文書2に付けた。また、104号通知により解決されたものは平成21年1月現在、成人を含め101品目で、抗がん剤併用療法検討会からの18品目と小児薬物療法検討委員会からの3品目を含んでいる。小児関係の品目を添付文書3に付けた。また、その後の小児薬物療法検討委員会で、酢酸フレカイニド、アシクロビルおよびシクロフォスファミドの検討は終了している。

「未承認薬使用問題検討会議」と「小児薬物療法検討会議」は、発展的に解散解消され、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」へ移行した。平成21年6月18日に、医療上の必要性が高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集が、平成21年6月18日から平成21年8月17日の期間でなされ、平成22年2月8日に第1回の会議が開催された。その目的や検討事項等について添付文書4に付けた。しかし、ここで検討される品目は、未承認薬・適応外薬ともに欧米4カ国（米・英・独・仏）のいずれかの国で承認された医薬品に限定されている。そのため、国内開発の医

新薬創出・適応外薬解消等促進加算の実施方法

1. 目的

現行の薬価改定ルールの下では、市場実勢価格に基づき2年ごとにほぼ全ての新薬の薬価が下がる仕組みとなっているため、製薬企業にとっては開発コスト等の回収に時間がかかり、結果的に革新的な新薬の創出や適応外薬の問題などへの対応が遅れ、「ドラッグ・ラグ」の問題に繋がっているとの指摘がある。

このような状況にかんがみ、後発医薬品が上市されていない新薬のうち一定の要件を満たすものについて、後発医薬品が上市されるまでの間、市場実勢価格に基づく薬価の引下げを一時的に緩和することにより、喫緊の課題となっている適応外薬等の問題の解消を促進させるとともに、革新的な新薬の創出を加速させる。

2. 具体的な仕組み

(1) 当該加算対象となる新薬の範囲

以下の①及び②の要件に該当するもの。ただし、本文「第2 II 3. その他 (1)」で算定される配合剤又はそれに相当する既収載配合剤であって、薬価収載時に補正加算が適用されなかったもののうち、薬価収載後15年を超えた成分又は後発医薬品が上市されている成分を含むものは除く。

- ① 後発医薬品が上市されていない新薬（ただし、薬価収載後15年まで）
- ② 市場実勢価格の薬価に対する乖離率が、全既収載医薬品の加重平均乖離率を超えないもの

(2) 当該加算の具体的内容

- 1) 薬価改定時に、上記(1)に該当する新薬については、市場実勢価格に基づく算定値に、「加重平均乖離率-2%」を加算する。なお、改定前薬価を上限とする。
- 2) ただし、有識者会議（仮称）による評価結果等を踏まえ、次回の薬価改定時までに、当該加算対象品目を有する企業について、要請を受けた適応外薬等の品目の開発・上市状況を確認し、以下の場合には、当該企業の全ての新薬に対して加算を適用しない。

- ① 公知申請が行える場合で、特段の合理的な理由[※]がなく、有識者会議からの開発要請より半年以内に薬事承認申請を行わなかった場合
- ② 開発に当たって治験が必要な場合で、特段の合理的な理由[※]がなく、有識者会議からの開発要請より1年以内に治験に着手しなかった場合

※) 多数の品目の開発要請を同時期に受けていることを基本とするが、なおその場合であっても、所定の期限内に、相当程度の品目について承認申請を行うか、治験に着手していなければ「特段の合理的な理由」として認めないものとする。

(3) 加算対象となる期間

後発医薬品が上市された後の薬価改定までとし、また、後発医薬品が上市されない場合でも、薬価収載後15年を経過した後の薬価改定までとする。

(4) 加算対象となる期間中に、加算要件を満たさなくなった新薬の薬価改定

1) 上記(1)の要件を満たさなくなった場合

その直後の薬価改定時には当該加算を適用せず、市場実勢価格に基づき算定する。

2) 上記(2)2)に該当すると判断された場合

① 当該新薬の薬価は、これまでの加算された分を、市場実勢価格に基づく算定値から追加して引き下げた薬価とする。

② 前回の薬価改定時以降、当該加算により得られた販売額(薬価ベース)に、一定の利率(5%)を乗じた分を加えた販売額に相当する分について、当該企業の全既収載医薬品の薬価を、当該薬価改定時に限り、市場実勢価格に基づく算定値(当該加算を受けていた品目については上記①の薬価)から追加して引き下げることとし、その次の薬価改定では当該引下げ相当分を戻すこととする。

なお、中医協において当該加算の不適用を判断するに当たっては、必要に応じ、当該企業に意見陳述の機会を与えることとする。

(5) 薬価改定時に市場拡大再算定の対象となった場合

上記(1)の要件を満たす新薬であっても、薬価改定時に市場拡大再算定の対象となった場合には、当該薬価改定時には当該加算を適用しないものとする。

(6) 後発医薬品上市後の新薬の薬価改定

後発医薬品上市後の最初の薬価改定時における新薬の薬価は、これまでの加算された分に加えて、特例引下げ分(現行4~6%)を、市場実勢価格に基づく算定値から追加して引き下げた薬価とする。

(7) 初めて収載される後発医薬品の薬価算定

初めて収載される後発医薬品の薬価算定は、「後発医薬品収載時の新薬の薬価からこれまでの期間累積分を引き下げた薬価」の0.7倍とし、その後通常の薬価改定を行うものとする。

(8) 後発医薬品のある新薬の薬価引下げ

後発医薬品の使用が十分進んでいないことから、平成22年度薬価改定においては、後発医薬品のある新薬の薬価について、市場実勢価格に基づく算定値から2%更に引き下げることとする。

3. 実施時期及び実施方法

平成22年度限りの措置として試行的に導入することとし、その財政影響や適応外薬等の開発・上市状況、後発医薬品の使用状況などを検証した上で、次々期薬価制度改革時に、引き続き実施するかどうかについて判断することとする。

添付文書 2.

成分名	対象疾患	現在の状況	企業名
ラロニダーゼ	ムコ多糖症 I 型	平成 18 年 12 月 1 日薬価 収載	ジェンザイム・ジャパン
ジアゾキサイド	高インスリンによる 低血糖	平成 20 年 6 月 13 日薬価 収載	シェリング・プラウ
ガルスルファターゼ	ムコ多糖症 VI 型	平成 20 年 3 月 28 日薬価 収載	アンジェス MG
クロファラビン	小児急性リンパ性白 血病	治験検討中 (治験計画を作成中)	ジェンザイム・ジャパン
アルグルコシダーゼ アルファ	糖原病 II 型 (ポンペ病)	平成 19 年 6 月 8 日薬価 収載	ジェンザイム・ジャパン
イデュルスル ファーゼ	ムコ多糖症 II 型 (ハンター症候群)	平成 19 年 10 月 17 日薬 価収載	ジェンザイム・ジャパン
システアミン	シスチノーシス	治験検討中 (治験計画を作成中)	マイラン製薬
ベタイン	ホモシスチン尿症	開発企業募集中	(募集中)
スチリベントール	乳児重症ミオクロニ ーてんかん	治験検討中 (治験計画を作成中)	Biocodex SA (国内連絡 先: 明治製菓)
経口リン酸塩製剤	原発性低リン血症ク ル病	治験検討中 (治験計画を作成中)	ゼリア新薬
ルファナマイド	レノックス・ガストー 症候群	治験検討中 (治験計画を作成中)	エーザイ

添付文書 3.

適応外使用通知に基づく承認品目リスト（小児関連医薬品、平成 21 年 1 月現在）

これまでに平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号、医薬審第 104 号厚生省健康政策局研究開発進行課長、厚生省医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」に基づいて承認審査がなされ、承認された品目は次のとおりである。

1. 乾燥スルホ化人免疫グロブリン（平成 15 年 7 月 1 日承認）
品目名：献血ベニロン-I（財団法人化学及び血清療法研究所）
「川崎病の急性期の大量療法」の用法・用量追加
2. 乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン（平成 15 年 7 月 1 日承認）
品目名：献血ベニロン-I-ニチャク（日本製薬株式会社）
「川崎病の急性期の大量療法」の用法・用量追加
3. pH4 処理酸性人免疫グロブリン（平成 15 年 7 月 1 日承認）
品目名：ポリグロブリン N（バイエル薬品株式会社）
「川崎病の急性期の大量療法」の用法・用量追加
4. ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン（平成 15 年 7 月 1 日承認）
品目名：献血ベニロン-I-IH ヨシトミ、ヴェノグロブリン-IH（株式会社ベネシス）
「川崎病の急性期の大量療法」の用法・用量追加
5. アルプロスタジルアルファデクス（平成 15 年 10 月 17 日承認）
品目名：注射用プロスタンディン（小野薬品工業株式会社）
「動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存」の効能追加
6. アミノフィリン（平成 16 年 2 月 27 日承認）
品目名：アプニション注 15mg（エーザイ株式会社）
「早産・低出生体重児における原発性無呼吸（未熟児無呼吸発作）」の効能追加
7. テオフィリン（平成 16 年 2 月 27 日承認）
品目名：アプニション注 15mg（エーザイ株式会社）
「早産・低出生体重児における原発性無呼吸（未熟児無呼吸発作）」の効能追加
8. アスピリン（平成 17 年 10 月 31 日承認）
品目名：バイアスピリン錠 100mg（バイエル薬品株式会社）他
「川崎病」の効能追加
9. アスピリン・ダイアルミネート（平成 17 年 10 月 31 日承認）
品目名：バファリン 81mg 錠（ライオン株式会社）他
「川崎病」の効能追加
10. メサラジン（平成 20 年 2 月承認）
品目名：ペンタサ錠 250mg（日清キョーリン製薬株式会社）
潰瘍性大腸炎・クローン病に係る小児用量追加
11. フェノバルビタールナトリウム（平成 20 年 10 月 16 日承認）
品目名：ノーベルバル静注用 250mg（ノーベルファーマ株式会社）
「てんかん重積状態」の効能追加

12. ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム（平成21年10月承認）

品目名：リンデロン注2mg（0.4%）、リンデロン注4mg（0.4%）（塩野義製薬）

「早産が予期される場合における、母体投与による胎児肺成熟を介した新生児呼吸急迫症候群の発症抑制」の効能追加

抗がん剤併用療法検討会からの報告に基づくもの

1. メスナ（平成17年2月14日承認）

品目名：ウロキテサミン注（塩野義製薬株式会社）他

「骨・軟部腫瘍及び小児固形癌」の効能追加

2. シスプラチン（平成17年2月14日承認）

品目名：プラトシン注10（ファイザー株式会社）

ランダ注10mg/20mL（日本化薬株式会社）他

「小児固形癌、悪性骨腫瘍及び子宮体癌」の効能追加

3. カルボプラチン（平成17年9月15日承認）

品目名：パラプラチン150mg（日本化薬株式会社）

パラプラチン注射液（ブリストル製薬株式会社）他

「小児悪性固形癌」の効能追加

4. アクチノマイシンD（平成17年9月15日承認）

品目名：コスメゲン（萬有製薬株式会社）

「小児悪性固形癌」の効能追加

小児薬物療法検討委員会からの報告に基づくもの

1. アセトアミノフェン（平成19年9月承認）

品目名：カロナール細粒20%（昭和薬品加工株式会社）他

「小児科領域における解熱・鎮痛」の効能追加

2. メトトレキサート（平成20年9月承認）

品目名：リウマトレックスカプセル2mg（ワイス株式会社）他

「若年性特発性関節炎」の効能追加

3. A型ボツリヌス毒素（平成21年2月23日）

品目名：ボトックス注50、同100（グラクソ・スミス・クライン株式会社）

「2歳以上の小児麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足」の効能追加

添付文書 4.

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」開催要綱

厚生労働省医政局研究開発振興課、医薬食品局審

1. 目的

- 欧米では使用が認められているが、国内では承認されていない医薬品や適応（以下「未承認薬・適応外薬」という。）について、医療上の必要性を評価するとともに、公知申請への該当性や承認申請のために追加で実施が必要な試験の妥当性を確認すること等により、製薬企業による未承認薬・適応外薬の開発促進に資することを目的とする。

2. 検討事項

(1) 医療上の必要性

- ・生命に重大な影響がある疾患である等、適応疾患が重篤であること
- ・当該疾患に係る既存の療法が国内にない等、医療上の有用性があること

のいずれにも該当するか否かを検討する。

(2) 公知申請への該当性及び追加実施が必要な試験

医療上の必要性が高いと評価された未承認薬・適応外薬について、公知申請への該当性や承認申請のために追加で実施が必要な試験の妥当性を確認する。

(3) その他

製薬企業が開発を行う医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬について、定期的に開発進捗状況を確認する。

また、未承認薬・適応外薬の開発助成の是非、支援額の上限についての検討・確認を行う。

その他、必要な事項の検討を行う。

3. 構成員

- 検討会議は、薬物療法に関する医学的・薬学的な学識経験を有する者で構成し、各疾患領域に対応する。
- 検討会議は、構成員のうち1人を座長として選出する。

4. 運営

- 検討会議は、年4回を目途に開催するが、必要に応じて随時開催することができる。
- 検討会議は、知的財産権等に係る事項を除き、原則公開するとともに、議事録を作成・公表する。
- 検討会議は、検討事項について具体的な調査を行うため、各疾患領域に係る専門家からなる専門作業班会議を開催することができる。

5. 庶務

- 検討会議の庶務は医薬食品局審査管理課が行い、医政局研究開発振興課及び保険局医療課がこれに協力する。

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」における検討事項

未承認薬・適応外薬の開発促進に資するため、

- ・ 未承認薬・適応外薬の医療上の必要性を評価するとともに、
- ・ 公知申請への該当性や承認申請のために追加で実施が必要な試験の妥当性を確認する 等を行う

(1) 医療上の必要性の評価

未承認薬・適応外薬について、下記基準への該当性から、医療上の必要性を評価する。

(判断基準)

「医療上その必要性が高い」とは次の(1)及び(2)の両方に該当するもの

(1) 適応疾病の重篤性が次のいずれかの場合

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）
- イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

(2) 医療上の有用性が次のいずれかの場合

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている

(2) 公知申請への該当性及び追加実施が必要な試験

医療上の必要性が高いと評価された未承認薬・適応外薬について、製薬企業がエビデンスに基づき作成する見解をもとに、

- 公知申請への該当性 又は
- 承認申請のために追加で実施が必要な試験

の妥当性を評価する。

(3) その他

- 製薬企業が開発を行う医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬について、定期的に開発進捗状況を確認
- 未承認薬・適応外薬の開発助成の是非、支援額の上限について検討・確認 等

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 昭和大学医学部小児科 板橋家頭夫

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。その為に①病院における電子化の現状と薬剤投与の対策および実際、②実際誤投与された事例の把握、③電子カルテ・オーダーリングシステムにおける警告システムの導入状況をアンケートを送付し検討した。全国の 33 施設（薬剤部）に送付し、29 施設より回答が得られた（回答率 87.9%）。全国の 33 施設（医療安全対策室）に送付し 7 施設より回答が得られた（回答率 21%）。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・オーダーリングの導入率は 86.2%（25/29 施設）であり、システムの改造は適宜行われていた。入力方法においては成分量・製剤量の両方入力できる施設が多く、単位の違いによる入力ミスを起こす可能性が考えられた。IT 化にともなうアクシデント・インシデントは減少したとの印象を受けるとのことであるが、少なからずアクシデント事例が生じている。実際システム上の誤投与では、警告システムがないために誤投与された事例、警告値の設定の問題による誤投与、警告の認識の問題による誤投与が認められた。また、システム以外の問題による誤投与例がより多く認められ、計算違い・薬剤選択の間違い・思い込み等による誤投与がみられた。

一方、システムでは、成人に対する警告システムは、すべてのシステムで可能であった。しかしながら、小児に対する身長・体重・体表面積を考慮した警告システムは不十分であった。すべてを考慮し作成してあるシステムもあることから、開発に問題はないと考える。

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①システムに少なくとも体重・身長・体表面積のすべてを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専門薬剤師・専門看護師の育成・教育の充実、④小児への誤投与事例情報の集約・共有化体制の確立が必要である。

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
竹ノ内敏孝	昭和大学病院 薬剤部次長
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
若林 仁美	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
門林 宗男	兵庫医科大学病院 薬剤部

【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. 研究目的

大学病院小児科や小児病院におけるコンピューター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。

B. 研究方法

- ① 病院における電子化の現状と薬剤投与の対策と実際（付1）
 - 1) 電子カルテ・オーダーリングシステムの導入の有無
 - 2) 警告システムの導入の有無
 - 3) 警告システムの方法
 - 4) 薬剤の入力方法
 - 5) 患者既往とのリンクの有無
 - 6) ヒヤリハットの割合（外来・入院調剤および入院注射）
 - 7) ヒヤリハットの内容（量不足・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）
- ② 平成21年の1年間で実際に誤投与された事例（付2）
- ③ 現在ある電子カルテ・オーダーリングシステムにおける警告システムの導入状況（付3）

以上を把握できるようにアンケートを作成し、全国の施設に送付し検討した。

C. 結果

- ① 全国の33施設（薬剤部）に送付し、29施設より

り回答が得られた。（回答率87.9%）

- ② 全国の33施設（医療安全対策室）に送付し7施設より回答が得られた。（回答率21%）
- ③ 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%）
- ④ 電子カルテ・オーダーリングシステムの導入率は86.2%（25/29施設）であった。

PCへの入力方法

i) 薬剤名は

全て入力・・・・・・・・・・1施設
 頭文字を入力・・・・・・・・24施設
 リストより選択・・・・・・・・11施設
 その他・・・・・・・・・・3施設

ii) 投与量は

分量を入力・・・・・・・・・・5施設
 製剤量を入力・・・・・・・・・・0施設
 両方入力可・・・・・・・・・・18施設
 基本投与量の設定・・・・・・・・6施設
 その他・・・・・・・・・・2施設

iii) 投与方法は

リストより選択・・・・・・・・22施設
 基本投与方法の設定・・・・・・・・5施設

PC上の安全対策

標準体重による警告・・・・・・・・1施設
 実体重による警告・・・・・・・・3施設
 薬用量による警告・・・・・・・・4施設
 上限による警告・・・・・・・・14施設
 下限による警告・・・・・・・・0施設
 患者情報による警告・・・・12施設
 警告はない・・・・・・・・・・0施設
 その他・・・・・・・・・・4施設

アクシデント・インシデントの印象

減少した・・・・・・・・・・16施設
 変わらない・・・・・・・・・・6施設
 増加した・・・・・・・・・・0施設
 その他・・・・・・・・・・3施設