

## 「小児皮膚科領域における適応外使用医薬品調査」

研究分担者 日本小児皮膚科学会 佐々木りか子 国立成育医療センター第二専門診療部皮膚科医長  
りかこ皮膚科クリニック（平成 19 年度）

日本小児皮膚科学会 幸田 太 国立成育医療センター第二専門診療部皮膚科医員  
（平成 20 年度）

日本小児皮膚科学会 秀 道広 広島大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学教授  
（平成 21 年度）

### 研究要旨

平成 19 年度は国立成育医療センター薬剤部で薬剤リストを作成し皮膚科において小児への適応が明確でない医薬品使用状況を調査した。平成 20 年度は前年の調査結果に基づき、日本小児皮膚科学会会員 743 名の医師を対象に、アンケート調査を行い、とくに抗アレルギー薬、抗真菌薬、抗潰瘍外用薬、ビタミンD<sub>3</sub>外用薬、漢方薬が小児に使用されている実態が確認された。平成 21 年度は、この中でもとくに近年増加しているアレルギー疾患の治療薬であるロイコトリエン拮抗薬の適応外使用について、同学会員 930 名を対象にアンケート調査を行い、使用実態を調査した。結果、適応外年齢に対しての使用も高率に行われており、適応外疾患である蕁麻疹、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、およびRSウイルス感染症に対しての各種使用薬剤の使用頻度が明らかとなった。また、その使用理由として、効果が他の薬剤より優れているというものが少なくないことがわかり、今後ロイコトリエン拮抗薬は適応基準を早急に検討すべき薬剤であると考えられた。

### 共同研究者

野崎 誠	国立成育医療センター 皮膚科
相良 眞一	国立成育医療センター 薬剤部
高森 建二	順天堂大学浦安病院院長
岩田 力	東京家政大学教授
馬場 直子	神奈川県立こども医療センター 皮膚科部長

### A. 研究目的

平成 19 年度の調査で国立成育医療センター皮膚科において、小児への適応が明確でない医薬品が多く使用されていることを調査した。さらに平成 20 年度には全国の小児皮膚科診療に携わる医師を対象に調査したところ、小児への適応や添付文書に用法・用量の記載のない医薬品の臨床現場での使用状況を明らかにすることを目的に調査を行った。平成 21 年度は、前年度ま

での調査結果からとくに使用頻度が高い抗ヒスタミン薬のうち、近年、増加の一途を辿るとされる小児のアレルギー疾患に対してロイコトリエン拮抗薬の使用実態を調査した。ロイコトリエン拮抗薬は使用される頻度が増加しており、その有効性も評価されている。

調査内容は① 適応外年齢に対する使用の有無とその理由、② 適応外疾患であるところの蕁麻疹、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、およびRSウイルス感染症への使用がどの程度行われているか、またその使用理由について調査した。

### B. 研究方法

平成 20～21 年度について述べると、現在日本小児皮膚科学会会員で、小児の臨床に携わっている皮膚科医および小児科医の会員（平成 20 年度は 734 名、平成 21 年度は 930 名）に対して、郵送によりアンケート

調査を行った。

平成 20 年度は、内服薬 18 種、外用薬 5 種、特殊製剤 7 種に対して、表に示す様に使用の有無につき、その理由を問う形式とした。平成 21 年度の調査薬剤は、有効成分モンテルカストナトリウム（商品薬剤名シングレア、キプレス）、有効成分名ブランスカスト水和物（商品薬剤名オノン）、有効成分名ザフィルルカスト（商品薬剤名アコレート）の 4 薬剤につき、適応外年齢への使用の有無とその理由について、また、それらの薬剤を適応外疾患である、蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、RSウイルス感染症に対して、使用するかどうかとその理由について聞いた。

### C. 結果

- ・平成 19 年度に使用されているとわかった薬剤に対して、平成 20 年度に行ったアンケート調査からは、抗アレルギー薬、抗真菌薬、抗潰瘍外用薬、ビタミン D<sub>3</sub>外用薬、漢方薬などが小児に対して広く使用されている現状が明らかとなった。
- ・平成 21 年度に行った調査では、適応外年齢の小児に対する使用率は、シングレア 9%、キプレス 8%、オノン 27%、アコレート 0.5%であった。
- ・どの薬剤についても、適応外年齢に対する使用理由のうち、他の治療が無効だから、効果が優れているからとする理由を合わせると、半数以上を占めた。
- ・蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、RSウイルス感染症に対する使用状況を調査した。その結果、使用している医師が選択する薬剤は各疾患ともにオノン（ブランスカスト水和物）が約 40%、シングレアとキプレス（モンテルカストナトリウム）を合わせて約 50%であった。
- ・各疾患に対する使用理由も、他の治療が無効および効果が優れているからを合わせて半数以上を占めた。
- ・適応外年齢に使用しない理由には、薬剤の種類、その理由ともにどれも同等で特別な傾向はみられなかった。
- ・適応外疾患に使用しない理由は、蕁麻疹、アトピー性皮膚炎では、未承認薬であることと保険診療上の問題を合わせて約 40%、他の治療が優れているが

20%であった。アレルギー性鼻炎では、未承認薬であることと保険診療の問題を合わせて約 40%、他の治療が優れているが約 25%であった。RSウイルス感染症では症例がないが約 40%、未承認薬および保険診療の問題を合わせて約 30%であった。

- ・以上からロイコトリエン拮抗薬は、小児診療の現場で潜行して使用されている傾向がみられる薬剤であることがわかった。

### D. 考案

アンケート結果より、抗アレルギー薬、抗真菌薬、漢方薬、などの多種の薬剤が適応基準が明確にされないまま使用されていることがわかった。主治医は適応外になると承知しながら、すでにこれらの薬剤が、実際に有効かつ副作用も少ないと判断される症例が多いと判断して、自己責任のもとに使用範囲を広げている実態は、小児診療をする医師の間では決して少なくないことが推察される。

したがって、近年のアレルギー動向を考慮すると、これらの薬剤の調査や試験はさらに必要性を増すものと考えられる。

### E. 結論

小児皮膚科領域においても、小児への適応、もしくは用量・用法の記載のない多種の医薬品が、臨床現場で広く使用されていることが確認された。小児への適応年齢および適応疾患の研究はさらに進められるべきものと考えられた。

「小児外科領域における使用医薬品・使用機器の問題点」

研究分担者 日本小児外科学会 吉田 英生 千葉大学大学院医学研究院小児外科

**研究要旨**

小児外科領域における使用医薬品・使用機器の問題点について調査を行った。適応外使用医薬品、未承認薬、医師主導治験候補薬、診療報酬制度と医療材料の問題点等を尋ねた。候補として挙げられた医薬品の多くは、すでに小児科サブスペシャリティ分科会が検討候補に挙げているものであった。治療ガイドラインや研究班治療プロトコールに記載されている医薬品のうち、小児適応を有するものは少なく、現状では小児への適応はないが、臨床的に必要な医薬品として使用されていることが明らかとなった。治療に必要な未承認薬や適応外医薬品の適応拡大を目指し、今後も調査・研究を継続していくことが必要である。そして、各小児関連学会がまとめて情報を共有し、使用実態、エビデンス評価を行い、制度改善を要求していくことが望まれる。

**A. 研究目的**

小児外科領域で使用している医薬品・医療機器について、コンパッシュネートユースの使用、適応外医薬品の使用、病院負担の多いディスプレイ製品や医療機器について検討を行う。

**B. 研究方法**

日本小児外科学会保険診療委員会を中心に調査を行う。

**C. 結果**

1) コンパッシュネートユース医薬品について

13-シス-レチノイン酸：神経芽腫（維持療法）

2) ガイドラインとそこに記載のある適応外使用薬品

① 先天性横隔膜ヘルニア

NO（一酸化窒素）：平成 22 年度より診療報酬の設定が認められた。

適応：新生児遷延性肺高血圧症に対する一酸化窒素吸入療法

② 小児潰瘍性大腸炎

メサラジン：平成 21 年 小児適応が認可された。

シクロスポリン：成人では臨床治験実施

③ 神経芽腫

ピラルピシン：厚生省新プロジェクトへの提出

3) 小児薬物療法根拠情報収集事業候補薬

① 非イオン性水溶性ヨード造影剤： 嚥下機能検査、胃食道逆流症検査、気管支造影検査等（イオヘキソールは米国において消化管通過検査薬として適応を取得しているが、わが国では開発予定はない）

② インフリキシマブ： 小児クローン病

FDA ALERT [8/4/2009]:

FDA is requiring the manufacturers of TNF blockers to update the Boxed Warning in the prescribing information to alert healthcare professionals of an increased risk of lymphoma and other malignancies in children and adolescents treated with TNF blockers.

（製薬会社に問い合わせるも、わが国における小児の使用状況は把握していないとの返答）

③ シクロスポリン：小児潰瘍性大腸炎

④ メトロニダゾール：潰瘍性大腸炎術後回腸囊炎

⑤ 低残渣経腸栄養剤：在宅経腸栄養における適応

⑥ 漢方薬：各種疾病（今回の事業仕分けに伴い、緊急アンケート実施）

4) 未承認検討委員会への対応が望まれる小児医薬品

① 13-シス-レチノイン酸

5) 日本医師会治験センターの医師主導型治験への候補医薬品

- ① インフリキシマブ：使用症例がふえている
- ② 13-シス-レチノイン酸：イタリアで効能有、未承認
- ③ ピラルピシン：スタディグループ治療プロトコルに記載され、使用経験多い

6) 保険制度との関係で費用が嵩み困っているディスプレイ製品や医療機器

- ① 在宅人工呼吸・在宅酸素に伴う周辺機器・備品  
呼吸器、吸引チューブ、精製水、洗浄用アルコールなど  
パルスオキシメーター使用料
- ② 在宅中心静脈栄養、在宅経腸栄養に伴う備品  
栄養バッグ、経腸栄養ラインセット、経鼻胃管

#### D. 考案

小児薬物療法においては、薬事法に基づく情報より医療現場における使用実態が先行している。小児に適応する医薬品だけでは治療の選択肢が少なく、臨床現場で十分かつ必要な治療が行えないため、小児では適応外であることを承知しながら使用せざるを得ない状況にある。そのうちの幾つかは、企業治験、医師主導治験、研究者主導試験等によって問題解決に向け動いているが、今後も根拠情報の収集作業を行い、使用実態、エビデンス評価を行っていく必要がある。さらに医薬品だけでなく、現行の診療報酬制度では、在宅医療における患者負担・病院負担が大きくその推進を妨げている。行政へも働きかけながら、さらなる成果が挙げられるよう調査・研究を継続していくことが求められている。

#### E. 結論

小児薬物療法をより有効で安全なものとするためには、各小児関連学会がまとまって情報を共有し、使用実態、エビデンス評価を行い、制度改善を要求していくことが重要である。

#### F. 参考論文

1. 吉田英生. 「この国は“子ども”に優しいか」

千葉医学雑誌. 84:173-178, 2008

2. 吉田英生. 「小児外科を取り巻く環境—小児外科医療の未来像を探る」日本小児外科学会雑誌. 45:20-23, 2009

#### G. 研究発表

1. 吉田英生. シンポジウム「小児外科を取り巻く環境—小児外科医療の未来像を探る」

平成20年5月30日 第45回日本小児外科学会学術集会 つくば

2. 吉田英生. シンポジウム「小児炎症性腸疾患の治療方針と問題点」

平成20年7月12日 第15回千葉IBDフォーラム 千葉

3. 吉田英生. 「愛と未来、そこに輝ける子ども達」

平成21年2月8日 第182回日本小児科学会千葉地方会 千葉

4. 吉田英生. 「医療費幸国」

平成21年5月20日 千葉市医師会講演 千葉

# 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
佐地 勉	診断と治療 最近の 進歩 高血圧・肺高 血圧症 肺高血圧症 ・心不全に対する PDE5 阻害薬	山口徹、高本 眞一、中澤誠、 小室一成	Annual Review 循環 器 2007	中外医学 社	東京	2007	218-224
関口進一郎	発熱	河野陽一	保護者に伝えたい こどもの病気・検査 のポイント 100	中外医学 社	東京	2007	3-5

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
伊藤 進	小児適応外使用医薬品の解決にお ける小児科医の役割	日本小児臨床薬理 学会雑誌	19	64-69	2006
伊藤 進	医薬品に関する用語；わが国での 小児薬物治療の現状をふまえて	小児科診療	70	1069-1978	2007
Nakayama T, Shimada H, Takatsuki S, Hoshida H, Ishikita T, Matsuura H, Saji T	Efficacy and Limitations of Continu- ous Intravenous Epoprostenol Ther- apy for Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension in Japanese Children.	Circulation Journal	71 (1)	1785-1790	2007
佐地 勉	肺高血圧症への sildenafil 治療に関 する使用実態調査結果	日本小児循環器学 会雑誌	23 (1)	75-76	2007
中山智孝、池原 聡、 嶋田博光、松裏裕行、 佐地 勉	各種疾患領域におけるエボプロス テノール処方の違い 小児科医の 立場から	Progress in Medicine	27 (2)	547-549	2007
佐地 勉	小児用医薬品承認の新しい流れ — Off-label 薬を安全に正しく使用す るために—	小児科臨床	60 (12)	2227	2007
中山智孝、佐地 勉	子どもの薬 私なら今これをこう 使う 特集 各論 小児に日常よ く使われる薬とその使い方 肺高 血圧治療薬 —種類と使い方—	小児科臨床	60 (12)	2543-48	2007
市田 藤子、佐地 勉	平成 18 年稀少疾患サーベイラン ス調査結果	日本小児循環器学 会雑誌	23 (6)	559-561	2007
Fujiwara M, Matsuoka R, Akimoto K, Furutani M, Imamura S, Uehra R, Na- kayama T, Takao A, Na- kazawa M, Saji T	Implications of Mutations of Activin Receptor-like Kinase 1 Gene in Ad- dition to Bone Morphogenetic pro- tein Receptor II Gene (BMPR2) in Children With Pul- monary Arterial Hypertension	Circulation Journal	72 (1)	127-33	2008
佐地 勉、山田 修、 中山智孝、田中亮子、 岡野英幸、永田 傳	小児期肺動脈性肺高血圧症例に おけるエボプレステノール治療の 有効性と安全性の長期検討—市販 後使用成績調査からの検討	心臓	40 (1)	34-43	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
佐地 勉	重症心不全への塩酸コルホルシンダロパートの使用について	日本集中治療医学会雑誌	15 (1)	6-8	2008
佐地 勉	蛋白合成酵素阻害薬ウリナスタチン療法	日本臨床	66 (2)	343-348	2008
藤田彩子、千葉幹夫、山路 昭、中川雅生	小児科病棟における適応外薬剤の使用状況	日本小児臨床薬理学会雑誌	20 (1)	94-97	2007
牧本 敦	血液腫瘍領域の取り組み ～塩酸イリノテカン第 I - II 相臨床試験～	日本小児臨床薬理学会雑誌	20 (1)	53-56	2007
田尻仁 (日本小児栄養消化器肝臓学会 小児B型肝炎診療指針作成ワーキンググループ), 白木和夫, 藤澤知雄, 工藤豊一郎, 長田郁夫, 木村昭彦, 乾あやの, 十河 剛, 村上潤, 恵谷ゆり	小児 B 型肝炎の診療指針	日本小児科学会誌	111 (7)	949-958	2007
河島尚志	小児期の B 型・C 型慢性肝炎の治療戦略	小児科診療	70 (7)	1136-41	2007
T. Kondoh, N. Amamoto, T. Doi, H. Hamada, Y. Ogawa, M. Nakashima, H. Sasaki, K. Aikawa, T. Tanaka, M. Aoki, J. Harada, H. Moriuchi	Dramatic Improvement on donepezil in Down syndrome-Associated Cognitive Ompairment.	Dementia, Helix review series	8 (1)	6-9	2006
近藤達郎	ダウン症候群患者における日常生活能力改善のための塩酸ドネペジル投与に関する研究	日本小児臨床薬理学会誌	19	123-127	2006
関口進一郎	臨床的にみた「発熱」とは	薬局	58	9-14	2007
関口進一郎	解熱薬の適正使用	小児科診療	70	1142-1148	2007
森 雅亮	小児科各分科会での off-label drug 承認への戦略～小児薬物療法検討会検討候補薬の選出と報告書作成進捗状況～リウマチ領域	小児臨床薬理学会誌	20 (1)	44-47	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
伊藤 進	胎児・新生児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	20	15-22	2008
伊藤 進	新生児の薬物代謝	小児科科学第3版		650-654	2008
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	112	1519-1562	2008
伊藤 進、中村信嗣	薬物血中濃度	周産期医学	38	378-382	2008
伊藤 進、小西行彦	Late Preterm 児の生理学的特徴と疾患 -薬物-	周産期医学	38	989-993	2008
伊藤 進、小谷野耕祐	産褥における薬物療法の基礎知識	臨床婦人科産科	62	1161-1165	2008
河田 興、河田真由美、伊藤 進	新生児脳障害の薬物療法 -コクランライブラリーを中心に	周産期医学	38	763-768	2008
中川雅生	小児不整脈に対する抗不整脈薬適応外使用の現状	CLINICIAN (クリニシアン)	55	1106-1110	2008
中川雅生、佐地 勉	循環器疾患治療薬の薬用量	臨床発達心臓病学改訂4版(中西敏雄、上村茂、丹羽公一郎、佐地勉編)			2009年 発行予定
中川雅生	小児に使用する医薬品の現状と問題点	京都医学会雑誌			印刷中
藤田彩子、千葉幹夫、山路 昭、中川雅生	小児科病棟における医薬品適応外使用の問題点 -服薬指導の立場から-	日本小児臨床薬理学会雑誌	20		印刷中
根津敦夫、市川和志、武下草生子	脳性麻痺児の下肢痙縮に対するA型ボツリヌス毒素療法の試み	脳と発達	40	15-19	2008
山本 仁、林 雅晴	エダラボン小児使用例に関する全国調査	脳と発達	40	333-336	2008
Hattori H, Yamano T, Hayashi K, et al.	Effectiveness of lidocaine infusion for status epilepticus in childhood	a retrospective multi-institutional study in Japan. Brain Dev	30	504-512	2008
牧本 敦	小児がんの化学療法	Nursing Today	23 (12)	117-122	2008
Hosono A, Makimoto A, et al.	Segregated graft-versus-tumor effect between CNS and non-CNS lesions of Ewing's sarcoma family of tumors.	Bone Marrow Transplant	41 (12)	1067-1068	2008
Yonemori K, Makimoto A, et al.	Prediction of response and prognostic factors for Ewing family of tumors in a low incidence population.	J Cancer Res Clin Oncol	134 (3)	389-395	2008
大浦敏博、他	テトラヒドロbiopterin (BH <sub>4</sub> ) 反応性高フェニルアラニン血症に対する天然型BH <sub>4</sub> 製剤塩酸サプロプテリンの適正使用に関する暫定指針	日本小児科学会雑誌	113 (3)		2009年 印刷中



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawada M, Kondo M, Itoh S, et al.	An Evaluation of prophylactic Miconazole in very low birth weight infants by pharmacokinetics	Pediatr Infect Dis J	28	840-842	2009
伊藤進, 辻繁子	小児の薬物療法と薬の飲ませ方	臨床と研究	86	410-416	2009
伊藤進, 大久保賢介	小児オフラベル薬使用の現状と治験		50	1485-1493	2009
伊藤進	新生児の未承認・適応外使用医薬品	周産期医学	39	1627-1637	2009
河田興	フェノバルビタールナトリウム凍結乾燥製剤「ノーベルバルールOR」承認に至る治験の概要と添付文書情報	Neonatal Care	22	657-663	2009
伊藤進	日本小児科学会薬事委員会による小児医薬品適正使用に向けての取り組みと我が国の動向	小児科臨床	62	1615-1622	2009
板橋家頭夫, 大浦敏博, 大澤真木子, 佐地勉, 中川雅生, 中村秀文, 牧本敦, 越前宏俊, 森雅亮, 伊藤進, 吉川徳茂, 脇口宏	「降圧剤使用中の授乳について」の提案	日本小児科学会雑誌	113	1292	2009
河田興	新生児領域における医師主導治験に挑む	周産期医学	39	1639-1645	2009
大久保賢介	—新生児薬物療法の特殊性— 新生児に使用される医薬品と添加物	周産期医学	39	1653-1657	2009
Muro T, Maruyama Y, Onishi K, Saze M, Okada E, Matsuura H, Saji T	Mimicking Kawasaki disease in burned children	Report of four cases. Burns	35	594-599	2009
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
Hirono K, Kemmotsu 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
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
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
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
荻野廣太郎、佐地勉、濱岡建城、菌部友良	特集 川崎病 ー第33回禁忌川崎病研究会ー 我が国における難治性急性期川崎病に対する infliximab 療法の現状ー 3回の使用実態調査結果からー	Progress in Medicine	29	1722-1727	2009
Shintani M, Yagi H, Nakayama T, Saji T, Matsuo R	A new nonsense mutation of SMAD8 associated with pulmonary hypertension	J Med Genet	46 (5)	331-7	2009
Okamatsu 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
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
佐地勉	アイゼンメンジャー症候群ー成人先天性心疾患に伴う肺高血圧の管理ー	心臓をまもる	543	12-14	2009
佐地勉、鈴木啓之、市田藤子、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
中村秀文	小児麻酔の新たな視点ー成長と発達を視野に。薬物動態と薬力学	日本臨床麻酔学会誌	29 (7)	789-796	2009
中村秀文	小児医薬品適正使用と治験。序にかえて	小児科臨床	62 (7)	1613-1614	2009
中村秀文	小児の薬の使い方ー用量の基本的な考え方。In: 頻用薬・常用薬 上手に使っていますか? 日常診療でよく使う薬の使い方とそのポイント (伊藤澄信編)	日本医事新報社		280-282	2009
牧本 敦	青年急性リンパ性白血病に対して小児用レジメンを適用すべきか?	臨床に直結する血液疾患診療のエビデンス		220	2009
牧本 敦	小児がん	がん化学療法・分子標的治療 update		696	2009
牧本 敦	小児がん	新臨床腫瘍学		662	2009
近藤達郎、森内浩幸	ダウン症候群患者のQOL向上のための塩酸ドネペジル療法	小児内科	41 (6)	916-918	2009
近藤達郎	Down 症候群	小児疾患診療のための病態生理 2		212-215	2009
近藤達郎、森内浩幸	ダウン症候群患者への塩酸ドネペジル療法	日本小児科学会雑誌	114	15-22	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
宮島 祐	AD/HD 治療とメチルフェニデート徐放剤—小児科医向け AD/HD 診断治療ガイドラインに基づいたAD/HD 診療—	小児科臨床	62 (2)	341-350	2009
宮島 祐	ケーススタディ「こどものこころ: case8 じっとすわってられない—ADHD」			31-35	2009
宮島 祐	薬についてのQ&A ; 医学的見地から : ADHDなど発達障害のある子の本当の支援	おっちょこちょいにつけるクスリ「家族の想い編」第4版。		136-141	2009
宮島 祐	子育て支援における保健相談マニュアル改訂版				2009
宮島 祐	発達障害			158-163	
宮島 祐	慢性疾患および発達障害児を持つ保護者への養育指導			164-167	
宮島 祐	気になる行動			168-180	
宮島 祐	小児期の ADHD に MPH 徐放剤	メディカルトリビューン	42 巻 11 号	21	2009
宮島 祐	「軽度」発達障害児への支援—一般小児科外来でできること—	八王子市医師会報	No. 253	3-5	2009
宮島 祐	「気になる子どものAD/HDなど発達障害の治療」	週刊朝日 5月29日号		74	2009
宮島 祐	「誤解多い子供のアスペルガー症候群」	十勝毎日新聞「月曜ライフ健康」			2009
宮島 祐	「子供のアスペルガー症候群」	苫小牧民報「健康&医療」			2009
宮島 祐	「子どものアスペルガー症候群; 孤立させない環境に」	茨城新聞「暮らし欄」			2009
宮島 祐	「子どものアスペルガー症候群」	神戸新聞「暮らし欄」			2009
宮島 祐	「子供のアスペルガー症候群; 交流や行動に特異傾向」	岩手日日「健康のページ」			2009
宮島 祐	「子どものアスペルガー症候群」	釧路新聞「健康欄」			2009
宮島 祐	「アスペルガー症候群」	陸奥新報「健康欄」			2009
Mori M, Naruto T, Yokota S, et al.	Methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA) - Process to the approval of indication for JIA in Japan -	Mod Rheumatol	19	1-11	2009
森 雅亮、横田俊平	<解説総説> 関節症状を伴う若年性特発性関節炎におけるメトトレキサートの適応拡大の取得	日児誌			2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kikuchi A, <u>Makimoto A</u> , et al.	A study of rasburicase for the management of hyperuricemia in pediatric patients with newly diagnosed hematologic malignancies at high risk for tumor lysis syndrome	Int J Hematol	90 巻 4 号	492	2009
<u>中川雅生</u>	適正な小児薬物治療の確立を目指して	日本小児科学雑誌	114	7-14	2010
<u>中川雅生</u>	小児に使用する医薬品の現状と問題点	京都医学会雑誌	56	110-113	2009
藤田彩子、千葉幹夫、山路昭、 <u>中川雅生</u>	小児科病棟における医薬品適応外使用の問題点－服薬指導の立場から－	日本小児臨床薬理学会雑誌	21	105-107	2008

# 資料

「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」

## 第1回班会議議事録

日 時：平成19年8月8日（水）13：00～15：00

場 所：ホテルグランドヒル市ヶ谷 2F 「琵琶」

参加者：伊藤 進（主任研究者）、  
網塚貴介・板橋家頭夫・佐地 勉・中村秀文・中川雅生（分担研究者）  
大久保賢介（研究協力者）

### 1. 全体課題の確認

- 1) 小児の年齢を加味した個別医薬品の用法・用量等に関するガイドラインの作成  
小児臨床試験につながる形のガイドラインにできるように努力する。  
それには、小児薬物動態の専門家（越前 小児学会薬事委員、岩崎 分担研究者）の協力を得る。このテーマに関しては、分担研究者でワークを立ち上げて行う。
- 2) 小児等医薬品に関する諸外国の薬事制度  
中村分担研究者に、報告の形で情報提供していただく。
- 3) 小児医薬品に関する医療関係者への情報提供のあり方に関する研究  
新生児医療連絡会のネットワーク作りの経験を生かして、小児用医薬品の副作用を含めて医療関係者への情報提供のあり方について検討していただく。  
今年度は、小児科学会の各分科会がどのようなネットワークを構築しているかアンケート調査することも考える。

### 2. 分担研究者の自由研究について

- 網塚 貴介：新生児医療連絡会のネットワークの管理者である立場を利用して小児医薬品に関する有害事象ならびにリスクの高い事項に関して、医療関係者への情報提供を適切にできる限りスムーズに行い、医療事故、有害事象の2次被害を最小限にとどめるような試みに関する研究をする。また、ネットワークを参照できない医療機関や医師に関して、どのように情報を提供していくか研究する。
- 板橋家頭夫：全国の電子カルテにおける薬剤のオーダーリングシステムが小児の年齢層でも使用でき、有用なものになるように研究を勧める。現存のオーダーリングシステムは成人用量での上限設定が決められており、単位や桁数が違ったときのアラーム警報の出し方の検討や各私立大学の薬剤部や病院ネットワーク、成育センターのネットワークを利用してヒヤリハットと事項等の収集を行っている。
- 佐地 勉：小児薬価に対する研究を行う予定である。小児薬価の算定基準をどのようにするかなど様々な問題点を取り上げ、現状を調査する。  
小児治験が終了しているフェノバルビタールや酢酸亜鉛など、現状の算定法であれば薬価が低く抑えられるかもしれない薬剤に注意を払いながら研究していただく必要がある。日本では、大手が見向きもしない薬剤をベンチャー企業が取り扱っているため、ベンチャー企業が小児医薬品を開発しやすい形での提言をお願いしたい。

中村 秀文：諸外国の状況を検討すると同時に、大澤先生にも参加を依頼して国内の小児医薬品に関する取り組みの流れについて随時報告してもらおう。国際的な小児医薬品に関する取り組みと本研究班との連携や小児科学会薬事委員会との連携について検討する。

中川 雅生：錠剤を粉碎化した場合での薬物動態試験（吸収等）についての情報収集をする。情報収集は、製薬企業保有のもの、海外情報や各病院薬剤部保有のものを行う。成育医療センター石川班の分担研究で櫛田先生が、剤形変更時の情報提供やそのハンドブック作成のための情報収集を行う予定であるので連携して研究していただきたい。

### 3. 現状の検討課題

#### 1) コンパッションネートユース制度

平成10年度大西班の報告書の医薬品の解決状況を各分科会で挙げていただくと同時に現状を調査していただく。

#### 2) 小児薬価

現状において、困っている製薬企業の意見を聞く。

ディスプレイ製品や医療機器の値段については、この研究班が検討するのは困難である。しかし、薬剤使用において患者が不利益を被る問題もあり、各分科会でこれに関する意見を聞くことも一方法である。

#### 3) 小児の採用医薬品での一増一減ルールの病院対応状況について

岩崎分担研究者と相談し、アンケート調査を行うようにする。

#### 4) 適応外使用医薬品の有害事象のサーベイランス

保険制度で査定を受けた医薬品を小児科学会のHP上で情報収集することが、小児科学会理事会で認められた。それに、適応外使用医薬品を使用により、医薬品副作用被害救済制度の適応を受けられなかった例も登録していただくよう依頼する。

### 4. 小児科関係の分科会への作業についての要望

#### 1) 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

8品目に続くリストの作成を依頼する。15品目程度の選定はなされているが、厚労省の段階で作業が止まっている。

#### 2) 薬物の関与したガイドラインの収集

各分科会が、いままでに報告したガイドラインの一覧を出していただく。

#### 3) 薬物による有害事象発症時の各分科会の伝達方法

網塚分担研究者にアンケート調査依頼

1) と 2) の依頼を小児科関連の各分科会の分担研究者に依頼する。

### 5. 今後の班会議の予定

1. 小児の医薬品の用法・用量を検討するワークでの検討会を行う。

2. この分担研究者での会議日程

3. 小児科関連の各分科会の分担研究者を含めた全体会議の日程調整を行う。

注意：下線は、小児科関連学会への依頼項目であり、19年度の報告書に盛り込んでいただく。

### (追記)

班会議で、日程調整をこの議事録（案）のメール時に聞くとしましたが、5項の1～3がありこの議事録が固まり次第調整を行います。

「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」

## 第2回班会議議事録

日 時：平成19年11月16日（金）12：00～13：30  
場 所：くまもと県民交流館 パレア 9階 「会議室1」  
参加者：伊藤 進（主任研究者）、板橋家頭夫・佐地 勉・中村秀文・  
中川雅生（分担研究者）、河田 興（研究協力者）  
岩崎利信・秋山裕一（製薬協）

### コンサータの現状

ヤンセン栗田さんから承認経緯と今後の適正使用に関し、第三者委員会が認定する研修を修了した医師・薬剤師の認定についての説明があった。（オブザーバとして大澤、宮島参加）小児科学会として文書での考え方の呈示をしたほうがいいのではないかと。12/10以降講習会の日程については連絡する。

### 1. 全体課題の確認

- 1) 小児の年齢を加味した個別医薬品の用法・用量等に関するガイドラインの作成  
小児臨床試験につながる形のガイドラインにできるように努力する。  
越前 宏俊教授と岩崎 利信さんの両名の承諾を得た。  
今後、具体的作業をどうするかを決める。
- 2) 小児等医薬品に関する諸外国の薬事制度  
中村分担研究者に、報告の形で情報提供していただく。  
WHO Model list of essential medicines for children ; explanatory notes (16 August 2007) の取り扱いを今後検討する。
- 3) 小児医薬品に関する医療関係者への情報提供のあり方に関する研究  
新生児医療連絡会のネットワーク作りの経験を生かして、小児用医薬品の副作用を含めて医療関係者への情報提供のあり方について検討していただく。  
簡単な調査を小児関連学会へ提示した。

### 2. 普及啓発事業の発表会について

日時とテーマ 来年（2008年）1/18 14時からアルカディア市ヶ谷  
内容 企業と佐地先生で「薬価とインセンティブ」に関わる話題を決定

1. 厚生労働省の働き 当局担当者
2. 小児科領域でのガイドライン作成とガイドラインに記載された適応外医薬品 中川
3. 諸外国での小児適応外使用医薬品解決のための手法グローバルスタディなど 中村
4. 一増一減に関わる施設の現状 板橋  
など、テーマとして行うことを決定した。

### 3. 全体班会議の日程調整

2008年1/18の10時より行うことに決定した。



「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」

## 第1回班会議議事録

日 時：平成20年11月7日（金） 14：00～17：00

場 所：ホテルグランドヒル市ヶ谷 2F 「琵琶」

参加者：伊藤 進（研究代表者）

網塚貴介・佐地 勉・中村秀文・中川雅生・秋山裕一・尾崎雅弘（研究分担者）

神谷太郎・安田真之（研究協力者）

### 1. 今年度の分担研究課題について

- 1) 医療関係者への小児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）
- 2) 本邦の小児薬物療法の実態調査  
（板橋家頭夫）
- 3) 小児期医薬品の承認状況と薬価算定の問題点  
（佐地 勉）
- 4) 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）
- 5) 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）
- 6) 小児規制と製薬企業の対応状況の調査  
（秋山裕一・尾崎雅弘）

### 質疑：

- 1) に関しては、モデルケースとして日本未熟児新生児医療連絡会の組織を利用して、そのHPにおいて医薬品と医療機器に関する情報を収集してその提供のあり方を検討するシステム作りをする。ここでの問題になったことは、適応医薬品の有害事象報告は医師として報告の義務があるが、適応外使用医薬品の有害事象報告は医師の義務があるかどうかということであった。これに関して、製薬協の方で調査していただくこととした。  
また、適応外使用医薬品の使用は有害事象の発生が多く、しかも重篤なケースも多いことが外国で報告されている。日本では、どのようになっているかの検討も必要である。
- 2) 板橋研究分担者が体調不良のため、神谷研究協力者が報告した。電子カルテによるオーダーリングシステムにおいて、小児処方をオーダーする場合の問題点を検討する。電子カルテは、NICUでの使用が困難であり、医事会計カルテと新生児オーダーを結びつけて作成したシステムは安全性が担保できないと思いアンケート調査することにした（網塚）。小児の用法・用量が決まった医薬品について、電子カルテのオーダーリングシステムで的確にオーダーするにはどのようなシステムにすれば良いかの観点で検討していただくこととした。
- 3) については、引き続き検討することとした。
- 4) 製薬協の協力を得て、米国の医薬品仕様書の日本語版を作成した。そして、製薬協の小児医薬品のワーキンググループと会議を行い検討してきた。今できる範囲内で、局長通知レベル

で米 EU の法令の中から提示できないかを模索している。

5) 滋賀医科大学附属病院での錠剤の粉碎化の調査では 28 剤あった。その粉碎化による薬剤の安定化の情報を製薬企業に依頼したところ、77%の返事があった。粉碎化された薬剤の調査では、剤形変更が外来 11.7%、入院 19.7%であった。散剤の剤形があるのに粉碎化例があった。その理由は、散剤であると量が多くなりすぎるためであった。経管栄養のケースは仕方が無く粉碎化されていた。その場合は、経管チューブへの吸着の問題も検討する必要がある。原末と錠剤粉碎化との吸着データの比較は可能である。粉碎化による吸収や有効薬のバラツキの問題があり、解決しないといけないことが多々あった。こども用剤形の開発を製薬企業がしていただけない現状では、検討しないといけない重要な問題である。英国の剤形変更の解説文書がありますので参考にしてください（中村）。

6) 小児医薬品の開発に関するインセンティブに関する考え方を中心に製薬企業へのアンケート調査を行っている。しかし、アンケート調査での返事が来ないところを考えると小児への関心が低くなってきている。製薬企業は生き残りに必死なのが現状である。小児医薬品の開発では、インセンティブ（飴）の部分は検討されているが、規制（鞭）の部分が決まっていない。法令化を持ち出すには、あまりいい時期ではないし、議員立法がいいと思う時間がかかる。通知レベルの対応が良いように思える。

## 2. 小児の年齢を加味した個別医薬品の用法・用量に関するガイドラインの作成

これに関しては、以前に伊藤が以下のことを検討してきた。

- ・ 最初に未熟児・新生児の用法・用量の決め方が判明すれば、それ以後の小児に適用できると思い検討を行ってきた。
- ・ PK/PD のデータは、必須と思われる。Population Pharmacokinetics のデータは、検索すれば未熟児・新生児でも多く見出される。
- ・ 個別の医薬品をヒトの PK と in vitro の発達変化を加味した Alcorn J & Mcnamara PJ の仮説が適用できるか
- ・ 医薬審 107 号通知による PMS の小児の用法・用量の実態調査を周知徹底させ、その評価を行い、本邦での適応外医薬品の用法・用量を決定する。
- ・ 生後 6ヶ月以後は、Augusberger (I, II)、Clark や von Harnack の式で算出可能な医薬品もある。

医薬審第 107 号  
平成 11 年 2 月 1 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生省医薬安全局審査管理課長

### 再審査期間中の医薬品の取り扱いについて

医薬品の承認申請時に添付される臨床試験に関する資料においては、一般に、小児、高齢者、妊産婦等の特定の集団を対象とした試験成績は限られたものとなっている。このため従来より、当該医薬品の再審査期間中に適切な市販後調査を実施し、これらの患者に医薬品をより適正に使用するための情報を収集することを指導しているところである。また、承認申請の対象にならなかったものの、当該医薬品の薬理作用からみた承認を取得しておくべきと考えられる効能又は効果等がある場合には、医療に貢献するため、その速やかな承認取得が

望まれる。

したがって、再審査期間中の医薬品の取り扱いについて、貴管下関係業者に対して下記のとおり指導方御配慮願いたい。

#### 記

1. 再審査期間中の医薬品については、必要に応じ小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者、医薬品を長期に使用する患者等における有効性、安全性並びに適切な用法及び用量に関する情報を収集するための市販後調査計画を立案し、十分な調査を実施すること。
2. 1より得られた調査結果等を基に、遅滞なく当該患者群に対する使用上の注意等の記載の充実を図るとともに、必要に応じ用法及び用量等の承認事項一部変更承認申請を行うこと。

#### 質疑：

107号通知は周知徹底より書き換えが必要です。成人適応後に小児で適応外使用が進んでも良いのでは、治験が難しくなる医薬品もあります。もっと、強制力のあるものに変えることが必要です（中村）。この調査をした時に、回収率74.4%で医薬審第107号通知を知っている企業が88%であり、対応した品目は31品目であった。現状の再審査機関中の医薬品について製薬企業が検討していただけるとありがたい。前項での問題になったが、小児に使用されると考えられる医薬品について、成人治験の時に同時開発される必要がある。実際は、なかなかしていただけないのが現状である。

また、小児科医が小児薬用量を決めるのに使用している新小児薬用量 改訂第4版 診断と治療社 2006 の内容を検討することも大切です（中川）。

#### 3. 小児関連学会の薬事委員の作業についての要望

- 1) 小児薬物療法根拠情報収集事業への協力  
適応外使用医薬品のエビデンス研究を続けていただく
- 2) 日本医師会の医薬品適応外事例の調査報告  
次回の詳細調査も成果として含める

#### 質疑：

1) に関しては、小児薬物療法検討委員会では適応外使用医薬品を整理しなおして近々ワーキングをする予定です。

2) に関しては、適応外使用医薬品では用法・用量の決まっていない薬が多いので、それを知らせる意義があることよりこの研究班の仕事として良いですか。この詳細調査は、経済性を調査しないといけないので大変な作業になります（中川）。また、何か問題があったときに保険適応を決めた人が責められる可能性があります（中村）。使用根拠を中心に検討していただき経済性を少し考えていただいてこの研究班の成果の中に入れます。

「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」

## 平成 19 年度全体班会議（伊藤班）議事録

日 時：平成 20 年 1 月 18 日（金）10：00～12：00

場 所：アルカディア市ヶ谷 6 階 霧島

参加者：分担研究者及び小児関連学会分担研究（研究協力者）

### 〈10：00～10：10〉

1. 研究課題の確認 香川大学小児科 伊藤 進から事務的連絡事項伝達の後
  - ① ガイドラインなどを通じた専門家情報の収集・伝達
  - ② 大西班、松田班の報告書のHPへのリンク
  - ③ H 14 年度から実施してきたチェックリストに上げられた薬の現状評価
  - ④ 保険査定回避薬のリストを報告した

### 〈10：10～10：25〉

2. 分担研究者発表
  - 1) 昭和大学小児科 板橋 家頭夫 より  
昭和大学病院におけるオーダリングシステムのインシデント・アクシデントの事例の集計・検討、一増一減ルールの検証
  - 2) 東邦大学小児科 佐地 勉（欠席 薬価について）
  - 3) 滋賀医科大学医学部附属病院治験管理センター 中川 雅生 より  
剤形変更に関する情報伝達
  - 4) 青森県立中央病院総合周産期母子医療センター 網塚 貴介 より  
有害事象報告の方法に関する提案（参加の都合で 3. の途中で発表）
  - 5) 国立成育医療センター治験管理室 中村 秀文  
欧米での小児医薬品の取り組み推進内容が報告された。

### 〈10：25～12：00〉

3. 小児関連学会から分担研究発表がされ討議された。

- |              |                 |              |
|--------------|-----------------|--------------|
| 1) 未熟児新生児学会  | 10) 小児呼吸器疾患学会   | 19) 小児救急医学会  |
| 2) 小児循環器学会   | 11) 小児栄養消化器肝臓学会 | 20) 小児リウマチ学会 |
| 3) 小児神経学会    | 12) 小児心身医学会     | 21) 小児がん学会   |
| 4) 小児血液学会    | 13) 小児臨床薬理学会    | 22) 小児歯科学会   |
| 5) 小児アレルギー学会 | 14) 小児遺伝学会      | 23) 小児麻酔学会   |
| 6) 先天代謝異常学会  | 15) 小児精神神経学会    | 24) 小児皮膚科学会  |
| 7) 小児腎臓病学会   | 16) 外来小児科学会     | 25) 小児外科学会   |
| 8) 小児内分泌学会   | 17) 小児東洋医学会     |              |
| 9) 小児感染症学会   | 18) 小児運動スポーツ研究会 |              |