

201034048A

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
医薬品の適正使用に関する研究

(H22-医薬一般-004)

平成22年度 研究報告書

平成23年3月

研究代表者：伊藤 進

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

平成 22 年度研究報告書

研究課題

「小児等の特殊患者に対する医薬品の適正使用に関する研究」

(H22-医薬-一般-004)

研究代表者 伊藤 進 (香川大学医学部 教授)

目 次

総括研究報告

小児等の特殊患者に対する医薬品の適正使用に関する研究

伊藤 進 1

研究分担者

研究分担報告

添付文書上に記載された投与量および小児薬用量の推定式より

算出された投与量と実際の処方量との比較

板橋家頭夫、他 27

小児薬物療法に用いる医薬品の用法用量のガイドライン作成に関する研究

小児新薬の薬価算定結果：平成 22 年 1 月～12 月 (別添資料)

佐地 勉、他 33

本邦の小児薬物療法の実態調査の研究

薬物相互作用に注意が必要な医薬品の処方実態

中川 雅生、他 101

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 107

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、他 111

東アジアにおける小児医薬品開発状況

尾崎 雅弘、秋山 裕一、他 341

日本小児科学会分科会の代表専門委員など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適応外使用医薬品に関する研究
伊藤 進、他 345
2. 日本小児循環器学会
医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にむけた取組みと成果
中川 雅生、他 395
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 401
4. 日本小児血液学会・日本小児がん学会
優先順位表・チェックリストの作成等
牧本 敦、他 417
5. 日本小児アレルギー学会
小児等の特殊患者に対する医薬品の適正使用に関する研究
宇理須厚雄、他 421
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 425
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 429
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 433
9. 日本小児感染症学会
小児感染症領域における医薬品の適正使用に関する研究
佐藤 吉壮、他 437

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	441
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ガイドラインなどにおける 使用薬剤についての小児適応の推進	河島 尚志、他	447
12. 日本小児心身医学会 小児発達障害患者に対する薬物療法と適応外使用問題に関する 医師以外の専門職の意識に関する調査	石崎 優子、他	449
13. 日本小児遺伝学会 ダウン症児・者の QOL 向上のための塩酸ドネペジル療法の研究	永井 敏郎、他	453
14. 日本小児精神神経学会 小児の発達障害治療薬の検討 特に小児における注意欠陥／多動性障害の治療薬について	宮島 祐、他	457
15. 日本外来小児科学会 アセトアミノフェン静脈注射薬に関する調査研究	関口進一郎、他	463
16. 日本小児東洋医学会 漢方治療ガイドラインに向けて『小児科漢方診療の手引き』の作成	宮川 三平、他	483
17. 日本小児運動スポーツ研究会 首都圏スポーツ少年団活動を通じて指導者、保護者並びに団員を対象にした 薬物乱用（ドーピング）対策に関する研究	村田 光範、他	485

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	中川 聡	489
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	491
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に関する研究	高木 裕三	517
21. 日本小児麻酔学会 小児等の特殊患者に対する医薬品の適正使用に関する研究	鈴木 康之、他	521
22. 日本小児皮膚科学会 乾燥肌に由来するかゆみに対して保湿剤は有効か？	高森 建二、他	523
23. 日本小児外科学会 小児外科領域における適応外医薬品ならびに医療機器における問題点	吉田 英生	527
研究成果の刊行に関する一覧表		529
資料		
22年度全体班会議内容		535
研究構成員名簿		537
謝辞		541

総括研究報告

小児等の特殊患者に対する医薬品の適正使用に関する研究

研究代表者 伊藤 進 香川大学医学部 小児科 教授

研究要旨

小児医療の現場では、個別医薬品の薬事法で承認された効能・効果や用法・用量による使用以外の方法で使用している実態が数多く見られる。また、個別医薬品の添付文書の中では小児に対する使用上の注意として「本剤の小児に対する使用経験は十分でない」などの記載が良く見られる。このように小児薬物療法においては、効能・効果等の承認事項又は添付文書による使用上の注意といった薬事法に基づく情報よりも、医療現場による使用実態が先行する傾向が多く見られる。これは、小児に対する治験実施の困難さや、その対象患者が少ないことなどから製薬企業にとって採算ベースに乗らないなどの様々な理由が考えられる。この解決のために本邦では、いわゆる「二課長通知」による承認取得に際しての公知申請、「医師主導治験」による新しい枠組み、「未承認薬使用問題検討会議」及び「小児薬物療法根拠情報収集事業」などを通じた個別の医薬品の開発や医療現場への情報提供の促進について取り組まれてきた。これらにより、約 24 品目が解決された。小児薬物療法をより有効で安全なものにするには、すでに行われてきた「未承認薬使用問題検討会議」による未承認薬の治験促進、「小児薬物療法根拠情報収集事業」の枠組みに含まれる「小児薬物療法検討会議」を通じた個別医薬品の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・安全性の検証が重要であったが、2つの検討会議は21年度で終了し、あらたな枠組みで平成22年2月8日より「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」として開催された。しかし、小児の領域においてそれを下支えする研究班が必要である。また、小児に対する治験促進、審査の迅速化など、米国のクリティカルパスのような制度的取り組みが今後求められるが、そのためには、諸外国での薬事制度が重要な参考事項となりうる。更に、医療現場へ必要な小児薬物療法関連情報を確実に伝達しその活用を図るためには、小児専門医のみならずその他の医師も小児診療に関わるといった小児医療の特殊性を踏まえた情報伝達手段の工夫が大切である。本研究では、適応外医薬品のエビデンス評価、使用実態やそれに基づいたガイドライン作成、情報伝達の手法等についてさらなる調査・研究を行なう。我々の今までに行ってきた成果については、平成22年10月23日の厚生労働科学研究成果発表シンポジウムで研究分担者の中川 雅生が発表した（資料1, 2）。

研究分担者からの報告

添付文書上に記載された投与量および小児薬用量の推定式より算出された投与量と実際の処方量との比較

（研究分担者 板橋 家頭夫）

昭和大学病院小児科外来で頻用されている3医薬品について投与量と体重および投与量と年齢の

相関を調査したところ、乳児では添付文書上で定められている小児薬用量および小児領域で一般的に用いられている小児薬用量推定式から算出された薬用量よりも実際の処方量が多くなる傾向が認められた。同様に、幼児期後半および学童以降は添付文書上で定められている小児薬用量および小児薬用量推定式から算出された薬用量よりも実際の処方量が少なくなる傾向が認められた。

小児薬物療法に用いる医薬品の用法用量のガイドライン作成に関する研究

(研究分担者 佐地 勉)

2000年以後に公表された、小児の特殊領域における臨床試験結果の結果、特に抗菌薬の開発における臨床評価ガイドラインの作成状況を主に文献上で調査した。小児領域を、新生児・低出生体重児(生後4週未満)と小児(生後4週以上16歳未満)に分けて検討した。新生児・低出生体重児(生後4週未満)領域では、その後の乳児期よりも致命的感染症の頻度が高く、化学療法の必要性が高い一方、薬物動態が小児とは異なり、代謝・排泄が遅れ薬剤が蓄積する傾向があることから、小児での有効性、安全性が確認された後に、必要に応じ引き続き別途試験を開始することが、安全で有意義なプロセスとされている。小児(生後4週以上16歳未満)領域では、小児用医薬品は安全性の見地から成人での使用が承認された後に、小児の試験に移行するのが原則であるが、一部小児への安全性が確立していない薬剤はさらに成人での安全性が確認された後に開始されている。

本邦の小児薬物療法の実態調査の研究 薬物相互作用に注意が必要な医薬品の処方実態

(研究分担者 中川 雅生)

薬物相互作用に注意が必要な医薬品の小児における処方実態について調査した。併用により薬物動態に影響を及ぼし作用の増強や減弱をきたす、あるいは副作用を生じやすい等の理由により併用注意とされている医薬品の処方が日常診療においてなされていることが明らかになった。また、併用注意に対する医師の意識の低いことも明らかになった。小児特有の問題として、小児に対する適応がない医薬品や粉碎化の指示により処方されているものがあり、この場合、薬物動態においてさらにどのような影響が加わるか不明であった。投与経路が異なる医薬品の併用注意も存在した。これらの問題解決には、薬剤処方のオーダリングシステムに併用注意の表示をする等の対策を講じるとともに、薬物相互作用に対する医師の意識を高める啓発と介入が必要と考えられた。

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

(研究分担者 網塚 貴介)

医療関係者に小児用医薬品の有効性や安全性のデータについて迅速な情報提供を行うため、小児医薬品に関する有害事象を迅速に情報収集・検討・情報提供することにより、二次被害を最小限にとどめることを目標とした。今年度はこれまでの検討結果を踏まえ、実際に稼働可能なシステム構築を試み、一般会員からの有害事象報告システムには Web 上でデータベース機能を活用可能な CMS (Contents Management System) である ZOOPS CUBE を採用し、これを SSL (Secure Socket Layer) による暗号化通信を介して用いることとした。

小児等医薬品に関する諸外国の薬事制度に関する研究

(研究分担者 中村 秀文)

EMA の「小児医薬品臨床試験における倫理的配慮」及び「小児医薬品開発における薬物動態試験

の役割についてのガイドライン」についての和訳を行った。

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の問題点につき検討した。欧米において小児医薬品開発推進の法令が制定され、米国ではすでに404 適応が承認されており、欧州でもそれに肩を並べる勢いで開発が進んでいる。これらの情報を研究班及び学会内で共有して、今後の取り組みに活用する。

東アジアにおける小児医薬品開発状況

(研究分担者 尾崎 雅弘, 秋山 裕一)

東アジアで実施されている小児臨床試験は、各国で必要な臨床データに影響を受けていると推察された。欧米の企業の採算性を考慮した小児用医薬品開発に関する規制を参考にしながら、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、企業へのインセンティブを前提とした法制化も視野に入れた検討が必要である。また、近年国際共同治験への参加が目覚ましい東アジア諸国と同様に欧米が中心となって実施されている小児国際共同治験への積極的参加が望まれる。

小児関連学会からの報告書

日本未熟児新生児学会 (研究分担者 伊藤 進)

新生児の用法・用量に関する検討を進める上で、Yaffe らが記載した Neonatal and Pediatric Pharmacology (Third ed. Edited by SJ Yaffe and JV Aranda)の Drugs Formulary For the Newborn に掲載された医薬品に関する一連の表を日本語訳し、2010 年日本医薬品集の記載と比較した。その結果、NICU で一般的に使用される医薬品全 115 品目中、本邦で小児に対する用法・用量の記載があったものは 33 品目で全体の 28.7%であった。次に、昨年の米国製の早産児動脈管開存症に対するインドメタシン製剤の供給停止による影響を考慮すると、早産児動脈管開存症の内科治療薬が本邦で無くなる可能性がある。そのため、副作用も少ないと考えられているイブプロフェン製剤に関してのエビデンス評価を行った。イブプロフェンはすでに米・英・独・仏において未熟児動脈管開存症に対する適応があることより、この医薬品に関するチェックリストを作成し、今後「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」などでの検討を考慮する。

日本小児循環器学会 (研究分担者 中川 雅生)

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」(以下検討会議)における検討品目として日本小児循環器学会はアムロジピンベシル酸塩、ベラパミル塩酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、ワルファリンカリウム、プロプラノロール塩酸塩の5剤を選択し、要望書を作成した。プロプラノロール塩酸塩については適応症を片頭痛、不整脈、ファロー四徴症等における低酸素発作の予防の3つに分け要望書を作成した。これらの医薬品の検討会議における現在の状況と得られた成果について検討した。

日本小児神経学会 (研究分担者 大塚 頌子)

A型ボツリヌス毒素使用ガイドラインの検証、てんかん重積状態(けいれん重積状態)の治療ガイドラインの更なる整備およびAD/HD薬物治療のガイドラインの整備を進めた。

日本小児血液・小児がん学会（研究分担者 牧本 敦）

小児血液腫瘍分野において必要かつ有望や未承認薬や適応外医薬品の適応拡大を目指し、厚生労働省「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に通じた活動と、独自の治験・臨床試験推進の2方向の活動を行うと同時に、医学の進歩に合わせた新たな優先順位表の作成のために、学会評議員を対象とした調査を行った。

日本小児アレルギー学会（研究分担者 宇理須 厚雄）

現在の重症心身障害児（者）における気管支喘息の診療（診断・治療）実態の把握を目的にアンケート調査を行った。重症心身障害児（者）で気管支喘息の診断が高率になされていた。診断指針の必要性が示唆された。テオフィリン製剤が約3割の患者に使われていた。痙攣など神経疾患をもつ小児が多い重症心身障害児には慎重投与されることを啓発する必要があると考えられた。

日本先天代謝異常学会（研究分担者 大浦 敏博）

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の医薬品としてリストアップしたエルカルチン錠、Buphenyl、Cystagon、Cystadane、Orfadin、Zavesca、Ammonul、Carbaglu、アミュー顆粒の9医薬品を対象に適応拡大、国内開発に向けて活動を行った。エルカルチン錠に関しては平成22年10月公知申請に基づく適応拡大が承認されるという成果が得られた。未承認薬ではBuphenyl、Cystagon、Cystadaneの3品目に関して国内開発を目指す企業と本学会との間で具体的な方策について相談が始められた。

日本小児腎臓病学会（研究分担者 本田 雅敬）

小児腎臓病学会では1. 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、2. ガイドラインでの適応外使用、3. 根拠収集事業候補薬、4. 未承認薬、5. 医師主導治験希望薬を評議員にメーリングリストで意見を聞き、また薬事委員会の中で検討した。ロサルタン、カンデサルタン、オルメサルタン、イルベサルタン、テルミサルタンの使用実態についてアンケート調査を実施した。その結果、小児へのARB薬の適応外使用は幅広く行われている事が判明した。

日本小児内分泌学会（研究分担者 有阪 治）

「薬理作用に基づく医薬品の適応外使用の例」の募集(平成22年 日本医師会疑義解釈委員会)に対して、前日も申請した13品目（グリクラジド、グリベンクラミド、グリメピリド、トルブタミド、ナテグリニド、塩酸ピオグリタゾン、パミドロン酸二ナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、メチラポン、酢酸リユープロレリンキット（1.88mg, 3.75mg）、酢酸リユープロレリンキット増量、酢酸オクトレオチド、塩酸L-アルギニン）に加えて、今回、新たに骨形成不全症の治療薬としてのゾレドロネートを候補として申請した。そのうち、塩酸メトホルミン（大日本住友製薬）、メトピロン（ノバルティスファーマ）の2剤が、医療上の必要性があるということで企業への開発要請が行われることになり、酢酸リユープロレリン注射増量（武田薬品）は公知申請となった。低リン血症くる病に対する経口リン酸塩製剤（ビジクリア、ゼリア新工業）は、治験が開始されることとなった。ヨウ素を含まない経腸栄養剤の使用によるヨード欠乏性甲状腺機能低下症が発生する問題に対して、薬事委員としての対応を行った。

日本小児感染症学会（研究分担者 佐藤 吉杜）

抗インフルエンザ薬は2010年10月にラニナミビルの成人・小児における承認が得られ、続いてペラミビルの小児への用法・用量の追加が承認された。バラシクロビル、リネゾリド、ポリコナゾールについては、臨床試験を含めた開発要請がなされている。今後は薬事委員会において対象薬剤を検討し海外の使用状況などの調査を継続し、小児への適応が認められていない抗菌薬、抗ウイルス薬、ワクチン、生物製剤について検討していく。

日本小児呼吸器疾患学会（研究分担者 井上 壽茂）

(1) 小児特発性間質性肺炎に対しステロイド全身投与が無効であった場合の併用薬として用いられることの多いヒドロキシクロロキンのエビデンス確立に向け前方視的に検討するため、平成22年4月から学会誌やホームページを通じ症例集積を開始した。(2) ブデソニド吸入懸濁液の適応が5歳未満に限定されていることから、5歳以上への適応拡大を図ることを目的に日本小児アレルギー学会、日本重症心身障害学会とともに重症心身障害児(者)気管支喘息診療ガイドラインの作成を含め適正使用について検討をおこなった。臨床治験に基づく成人への適応拡大申請に伴い5歳以上の小児においても適応追加となった。(3) 結核治療薬であるリファンピシン、エタンブトール、エチオナミドなどがわが国では小児結核に対し、脱カプセルや錠剤の粉碎など剤形変更により用いられていることが新たに問題としてリストアップされた。(4) 日本医師会より疑義解釈委員会を通じて「後発医薬品の品質等に係る情報提供について」の依頼があったので会員に対しメールによるアンケート調査を行い、一部の薬剤で臨床的問題を指摘する意見が見られた。(5) 医療上不可欠であるにもかかわらず保険適応がないために自己負担で患者が購入あるいは医療機関が貸与している医療機器について検討をおこなった。

日本小児栄養消化器肝臓学会（研究分担者 河島 尚志）

ガイドラインは、潰瘍性大腸炎、クローン病の治療、ピロリ菌除菌、胃食道逆流症、B型・C型肝炎、便秘の作成ならびに改定および使用薬剤の小児適応について調査し、適応拡大にむけて活動を行った。潰瘍性大腸炎、クローン病にたいするメサラジンの小児適応が認可され、現在は市販後の調査として身長や内分泌系への影響の調査を行っている。また、胃食道逆流症ならびに胃潰瘍の薬剤(H₂ブロッカー)で小児適応の薬品はないため、適応に向けて剤形の変更ならびにPD、PKテストを行い、小児適応申請を行い2011年1月に認可された。さらに、生物学的製剤に関しても、小児の適応と安全性を確保することを目標に、小児領域での治験を行うことになり準備中である。

日本小児心身医学会（研究分担者 石崎 優子）

医師以外の専門職における発達障害への薬物療法と薬物の適応外使用問題に関する意識について調べた。教職員を対象とした意識調査では、薬物療法を行っている発達障害児を担当した経験のある者は半数以上であり、その全員が薬物療法の効果ありと回答した。しかし、発達障害児に用いる薬剤の中に適応外使用があることを知らなかった者が72.3%であり、適応外使用が何故問題なのかを知らなかった者は62.8%であった。また作業療法士においても、発達障害児への薬物療法の効果が認識されていると考えられた。今後、発達障害児への適正な薬物治療を進めるために、医師以外の専門職に対しても、薬物の適応外使用問題と適正使用に関する知識を普及させることが重要である。

日本小児遺伝学会（研究分担者 永井 敏郎）

中学卒業以降の551名のダウン症者の自然歴、およびこれまでに塩酸ドネペジルを服用しているダウン症者家族に、心身機能チェックリストを用いての効果、排尿・排便機能、および退行現象について、アンケート調査を行った。自然歴としては、15歳から19歳が身体的にも知的にもピークであったと答えた方が最も多く、その時と現状でかなり日常生活能力が低下した（している）方が少なからず存在した。塩酸ドネペジル投与ダウン症者では、日常生活能力にある程度効果をみられた方が多く、この評価法として心身機能チェックリストは有用であった。排尿、排便機能も改善を認めた患者が過半数を超えていた。更に、急激退行についても診断基準の案ができた。ダウン症者の日常生活能力改善には、塩酸ドネペジルは1つの治療法となり得ると考えられ、今後の更なる検討が必要である。

日本小児精神神経学会（研究分担者 宮島 祐）

小児の注意欠陥／多動性障害に関する治療薬について調査研究を行った。18歳以上への適応拡大を期待する声が多く、全体としてキャリーオーバー例への対応に関心を持つ医師が多いことが判明した。またリタリン®の小児ADHD治療薬適応拡大の申請については、リタリン®騒動の総括と適切な対処方法について3医学会が中心となり、児童精神関連学会も交え、議論・提示し、社会的不安などに対する解決策を確立した上で、可能ならば申請をする、という手順を示すことが不可欠と考えられた。

日本外来小児科学会（研究分担者 関口 進一郎）

わが国においてはまだアセトアミノフェンの静脈注射用製剤が海外には存在することすら知られていない段階である。小児医療におけるアセトアミノフェン静脈注射薬のニーズを臨床の現場から上げていくことが重要である。

日本小児東洋医学会（研究分担者 宮川 三平）

日本小児東洋医学会は、かねてからの念願であった漢方診療ガイドラインに向けて、『小児科漢方診療の手引き：漢方初心者を対象として』の原案を作成した。手引きに記載されている漢方薬は、現在本邦で保険収載されているエキス剤のみとした。また一般になじみにくい漢方専門用語の使用は最小限として、できる限り一般的医学用語を使用して記載した。

日本小児運動スポーツ研究会（研究分担者 村田 光範）

小児期の薬物乱用防止対策の一環として、首都圏スポーツ少年団の指導者を対象にして薬物乱用に関する意識調査を行った。アンケート調査の結果、本対象者の約16.2%が子どもにサプリメントをとらせていることがわかった。上手になる薬があったら子どもに使わせたいと思う者が8.1%いた。小児科医の立場からすると、子どものスポーツ活動においては、いかなる理由があってもサプリメントや薬物の使用によって、競技力を高めようとすることがあってはならないと考える。観点を変えると、これは健康な子どもに対する薬の正しい使い方にかかわる問題である。子どものスポーツ活動を介して薬物乱用（広義のドーピング）対策を実践していく必要があることが示された。

日本小児救急医学会（研究分担者 中川 聡）

小児救急医療の領域で適応拡大や開発を要望するプライオリティリストを作成し、0.01%アドレナリン注射薬（開発）、アデノシン二リン酸注射薬（開発）、バソプレシン注射薬（適応拡大）、アセトアミノフェン注射薬（開発）、サルブタモール注射薬（開発）、ロラゼパム注射薬（開発）、ラベタロール注射薬（開発）、ケトロラック注射薬（鎮痛）、レボチロキシンの注射（開発）をこのリストに掲載した。これらの薬品をプライオリティリストに掲載することの妥当性に関して学会薬事委員を対象にアンケート調査を行った。さらに、国内の製薬会社数社とこれらの薬物の新規開発や抵抗拡大の可能性に関して検討を行った。

日本小児リウマチ学会（研究分担者 横田 俊平）

「リウマチ領域でのシクロホスファミド静注薬」は、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において公知申請により成人での適応拡大が取得できた。プライオリティリスト第3位の「リウマチ性疾患全般に対するアザチオプリン」も小児・成人ともに公知申請で適応拡大が実現した。プライオリティリストの第1位の「大量ガンマグロブリン治療に抵抗を示す重症川崎病に対するインフリキシマブ」、第2位の「24ヶ月齢以下の免疫抑制状態児に対するパリミズマブ」については、製薬会社からの依頼を受け本学会で臨床試験の準備をすすめている。

日本小児歯科学会（研究分担者 高木 裕三）

大学歯学部附属病院で小児の口腔領域の治療に使用実績がある医薬品の中から、歯科保険適応となっていないものを抽出するとともに、薬事に関する委員会委員を対象に、剤形によって小児歯科診療現場で適応外使用を希望するものを調査したところ、14品目が抽出された。これらのうち、プライオリティリストに掲載した4剤（塩酸リドカイン・エピネフリン、塩酸メピバカイン、塩酸ミダゾラム、ディプリバン）以外のものについて平成23年度に使用実態の調査を計画する。

日本小児麻酔学会（研究分担者 鈴木 康之）

日本麻酔科学会が制定している医薬品のガイドラインで小児における適応およびエビデンスについて検討した。その結果、64%で小児での適応についての記載があり、約半数で小児のエビデンスが示されていた。術中輸液の膠質輸液製剤の6%ヒドロキシエチルデンプン 130/0.4は小児での早期導入が望まれる製剤であり多施設共同の治験が進行中で、50mL/kgの大量投与の小児適応の承認が望まれる。

日本小児皮膚科学会（研究分担者 高森 建二）

アトピー性皮膚炎の基本的病態は皮膚の乾燥である。皮膚の乾燥はバリア異常を惹起し、かゆみを誘発する。この病態を改善すべく、保湿剤の外用が日常診療において頻用されている。本研究においては、アトピー性皮膚炎に特徴的な皮膚の乾燥に由来するかゆみに対する保湿剤の効果を、表皮内神経線維に対する作用を見ることにより検討した。その結果、通常使用されている保湿剤（ワセリン、ヘパリノイド）は表皮内への神経線維の伸長を抑制することが示され、乾燥に由来するかゆみなどの皮膚過敏性を抑制することが示された。

日本小児外科学会（研究分担者 吉田 英生）

小児外科領域における適応外医薬品ならびに医療機器の問題点について調査を行った。治療ガイドラインや研究班治療プロトコルに記載されている薬剤の多くは、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。その使用において保険審査委員会で査定されることは少ないが、小児適応拡大を推進していく必要がある。また、在宅呼吸管理・栄養管理を推進するにあたり、薬剤・医療機器・備品に対する診療報酬改定が望まれる。

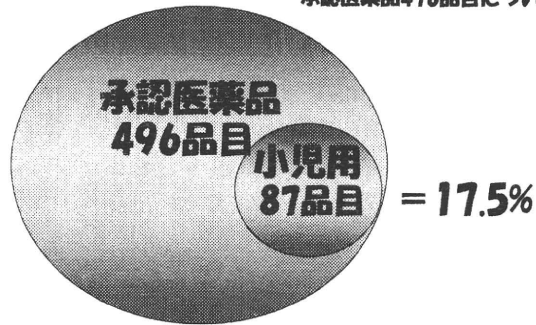
厚生労働科学研究成果発表シンポジウム 2010.10.23

**小児等の特殊疾患群に対する医薬品の製造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
(研究代表者：伊藤 進)**

発表者：研究分担者 中川 雅生
滋賀医科大学医学部附属病院
治験管理センター病院教授

医薬品承認の現状
(審査報告書及び審議結果報告書ベース)

承認医薬品476品目について



(2001年4月～2010年3月)

この結果・・・

小児に処方された医薬品 234種類

うち 65%が適応外

(2003年 森田ら)

小児科病棟で処方された医薬品237種類

うち 64%が適応外

(2006年 藤田ら)

さて、問題は・・・

**小児に使用した場合、
効くの？
安全なの？
どれだけ（用量）を、
どのように（用法）投与するの？**

わかりません・・・

医薬品の適応外使用の問題点

**未承認薬や適応外薬の使用は、薬物治療
における副作用の頻度を増加させ、しか
も重篤な副作用を発症させる。**

(Horen B et al, Br J Clin Pharmacol 2002; 54: 665-70)

私達がめざしたことは

**小児に対し、有効、かつ安全に
使用できる医薬品を確保すること**

具体的には・・・

- 1) 小児における未承認薬・適応外薬使用の実態はどうか？
どうすれば解決できるか？
- 2) 欧米では小児用医薬品開発促進のため、何が行なわれているか？
- 3) 小児用医薬品に関する安全性を含めた情報提供はどうすればいいか？
- 4) 製薬企業が小児用医薬品開発をすすめるには何か必要か？

得られた成果は・・・

- 1) 適応外使用薬のリストアップと承認
小児薬物療法検討会議
未承認薬使用問題検討会議
未承認薬・適応外薬検討会議
- 2) 小児用医薬品開発促進
小児治験実施の法制化の必要性
企業へのインセンティブの必要性
- 3) 学会ホームページを利用した情報提供

今後の課題は・・・

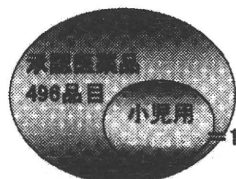
- 1) 現状の未承認薬・適応外薬の有効性・安全性の確保のため継続的研究法
- 2) 小児の臨床試験実施の体制整備
医療側
一般市民への啓発
- 3) 法制化及び企業にインセンティブを得る働きかけ

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(研究代表者:伊藤 進)

【研究目的】

新生児を含む小児に対し、有効、かつ安全に使用できる医薬品を確保すること。

【背景】



小児に処方された医薬品 234種類
うち 65%が適応外(2003年 森田ら)

小児科病棟で処方された医薬品237種類
うち 64%が適応外(2006年 藤田ら)

図1. 医薬品の承認の現状

【研究内容】

- (1) 小児の未承認薬¹⁾・適応外薬²⁾使用の実態調査と解決にむけた取組み(図2)
- (2) 欧米の小児用医薬品開発促進のための制度の検討
- (3) 製薬企業が小児用医薬品開発を行ううえで必要なものの検討(図3)
- (4) 小児用医薬品の安全性等に関する情報提供システムの構築(図4)

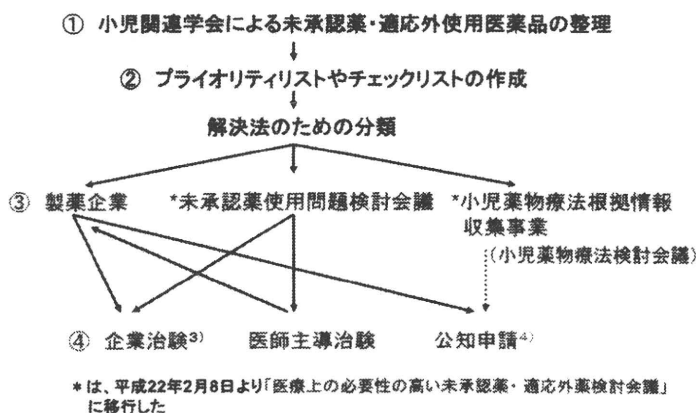


図2. 小児未承認薬・適応外使用医薬品の解決法

【研究成果】

- (1)により、20数品目の医薬品の適応外使用が解決されました。
- (2)の結果、欧米では小児治験実施が義務化され、同時に企業への利益(インセンティブ)が与えられていることが明らかになりました。それらが、日本にも適用できるかどうかを検討しています。
- (3)により、有効で安全な小児の薬用量が決められるようになりました(図3)。
- (4)により、医薬品の安全性情報がいろいろな学会のホームページでみられるように考えています。現在は、新生児医療連絡会や日本小児臨床薬理学会のホームページでごらんいただけます。
また、未承認薬・適応外薬による有害事象の報告システムも検討しました(図4)。

【用語の説明】

- 1) 未承認薬:すでに海外では有効性が証明され、販売されているにもかかわらず、日本では国内になく販売されていない医薬品です。
- 2) 適応外薬:医薬品の添付文書(使い方の説明書)の記載内容とは違った使い方をされている医薬品。すなわちその医薬品を使用するための病気の名前(適応症)や投与経路、投与量や投与間隔などが書かれていないのに患者さんに使用している医薬品です。
- 3) 治験:医薬品として販売できるようにするための臨床試験です。
- 4) 公知申請(平成11年2月1日):国内外のエビデンスに基づいて、治験をせずに医薬品の承認・認可する制度

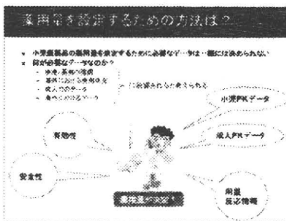


図3. 小児薬用量

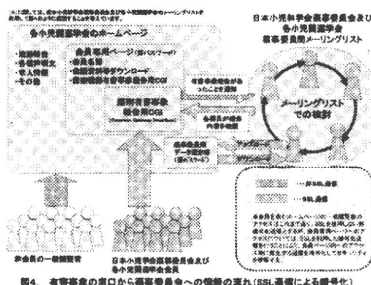


図4. 有害事象の窓口から薬事委員会への情報の流れ(BSLI連携による番号化)

A. 研究目的

小児の薬物療法は therapeutic orphan の状態にあることが諸外国で報告されてから 40 年以上を経たが、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、所謂「二課長通知」による承認取得に際しての告知申請、「医師主導治験」による新しい枠組み、および「未承認薬使用問題検討会議」及び「小児薬物療法根拠情報収集事業」などを通じた個別医薬品の開発や医療現場への情報提供の促進についての取り組みがなされてきた。それにより、小児医療に関係する医療人が努力すれば解決できる道筋ができ、約 24 品目の医薬品が解決された。

一方、欧米では、企業に特許権や独占権の延長等のインセンティブと小児治験の行政による勧告権の付与などの政策を打ち出しその解決に当たっている。しかしながら、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。2つの検討会議が発展的に解散し、新たに発足した「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」は小児の国内での使用実態、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研究が重要である。また、治験促進、審査の迅速化など、わが国においても米国のクリティカルパスのような制度的取り組みが今後求められるが、そのためには、諸外国での薬事制度が重要な参考事項となり、中国および韓国を含めた東アジアの動向にも注意を払い、小児の共同治験への方向付けが必要である。更に、医療現場へ必要な小児薬物療法関連情報を確実に伝達し、その活用を図る必要がある。特に、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も大切である。これらの研究のいずれにおいても、小児関連学会が協力して組織的に行ったケースはなく、非常に独創的と考えられる。

B. 研究方法

I. 研究分担者

I-1 添付文書上に記載された投与量および小児薬用量の推定式より算出された投与量と実際の処方量との比較

(研究分担者 板橋 家頭夫)

2009年4月1日～2009年9月30日の間に昭和大学病院小児科外来で処方された処方回数が多い内服薬上位3成分について15歳未満の小児を対象として調査した。

I-2 小児薬物療法に用いる医薬品の用法用量のガイドライン作成に関する研究

(研究分担者 佐地 勉)

2000年以後に公表された、小児の特殊領域における臨床試験の結果、特に抗菌薬の開発における臨床評価ガイドラインの作成状況を主に文献上で調査した。

I-3 本邦の小児薬物療法の実態調査の研究 薬物相互作用に注意が必要な医薬品の処方実態

(研究分担者 中川 雅生)

平成22年7月21日から7月27日の1週間に、滋賀医科大学医学部附属病院小児病棟において15歳未満の小児に対し出されたすべての処方箋を対象に、添付文書に薬物相互作用(併用禁忌、併用注意)の記載がある医薬品の処方の有無と頻度を調査した。また、添付文書に薬物相互作用の

記載がある医薬品を処方した医師に対し、薬物相互作用の認識について質問表による調査を行った。

I-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

(研究分担者 網塚 貴介)

薬剤副作用情報は個人情報を含むため、暗号化通信を中心とした個人情報保護対策を講じた上で、迅速に関係者間で情報交換できる仕組みを検討し、システム構築を試みた。

I-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

(研究分担者 中村 秀文)

EMA により発出された小児医薬品関係のガイドラインの ETHICAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL TRIALS ON MEDICINAL PRODUCTS CONDUCTED WITH THE PAEDIATRIC POPULATION、GUIDELINE ON THE ROLE OF PHARMACOKINETICS IN THE DEVELOPMENT OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE PAEDIATRIC POPULATION についての和訳を、研究極力者の協力によって行った。また、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の検討の進捗状況について、各分科会の分担研究者に情報提供を行うとともに、この枠組みで改善された点と今後の課題について考察した。さらに、この検討会議への要望提出の取り組みを効率的に進めるために、FDA 及び EMA で承認された承認予定の医薬品リストを、各当局関係者に依頼して入手した。

I-6 東アジアにおける小児医薬品開発状況

(研究分担者 尾崎 雅弘、秋山 裕一)

2010年8月5日までに登録された Clinical-Trials.gov からの小児臨床試験情報を調査した。また、米国、欧州の上位3カ国(英国、フランス、ドイツ)、近郊東アジア圏の上位3カ国(中国、韓国、台湾)及び日本のうち2カ国以上で実施された小児国際共同治験について調査を行った。

II. 小児関連学会

小児関連学会の薬事委員が中心となり、未承認薬・適応外薬の調査およびエビデンス研究を行った。また、各種薬物や疾患に関するガイドラインの検証もおこなった。

C. 研究結果と D. 考察

I. 研究分担者

I-1 添付文書上に記載された投与量および小児薬用量の推定式より算出された投与量と実際の処方量との比較

(研究分担者 板橋 家頭夫)

処方薬剤のうち、件数の多かった医薬品10品目は、ムコダイン(DS、シロップ、錠)アスピリン(散、シロップ、錠)、シングレア(チュアブル錠、顆粒)、オノン(DS、カプセル)、ペリアクチン(散、シロップ、錠)、カロナール(細粒、シロップ、錠)、ザジテン(DS、シロップ、カプセル)、ホクナリン(DS)、プルスマリンA(DS)、ビオフェルミンR(散)であった。上位3品目について患児の年齢分布、体重分布、体重と処方量および月齢と処方量の相関、医薬品添付文書上の小児薬用量および小児薬用量推定式より算出された薬用量との比較を行った。ここで、シングレアは錠剤と分包品の細粒しかなく、6歳未満は全て細粒一包と添付文書上に記載されており、今回の検討から除外し、ムコダイン・アスピリン・オノンの3品目について検討を行った。今回の検討により、乳児では添付文書上で定められている小児薬用量および小児領域で一般的に用いられている小児薬用量推定式から算出された薬用量よりも実際の処方量が多くなる傾向が認められた。同様に、幼児期後半および学童以降は添付文書上で定められている小児薬用量および小児薬用量推定式から算出された薬用量よりも実際の処方量が少なくなる傾向が認められた。今後、血中濃度の安全域が狭い医薬品において、実際の投与量が添付文書上で定められた薬用量または小児薬用量推定式から算出された薬用量から逸脱しているような症例において有害事象の有無、処