

用量が乖離した理由などを検討していく予定である。

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)

小児の臨床試験の開始時期については、文献上抗菌薬によって以下の3群に分類されている。①耐性菌の増加などの理由で小児科領域においても速やかな開発が望まれる抗菌薬：これらの抗菌薬については成人領域の試験成績から会社が判断し、小児領域の専門家の意見を求めて成人領域で有効性が類推される時点（例えば、成人後期第Ⅱ相試験の後半）で開始する。② 従来の類似抗菌薬での小児科領域の臨床経験、成人領域の臨床試験成績、幼若動物での毒性試験の成績などから小児での安全性が類推できる抗菌薬：これらの抗菌薬については成人領域での有効性、安全性が従来の類似薬剤と異なった反応が認められないことが確認された後（成人の第Ⅲ相試験開始後）に開始する。③ 従来の類似抗菌薬での成人領域における臨床試験成績、幼若動物毒性試験の成績などから小児での安全性が確立していない抗菌薬：これらを踏まえた上で、原則として成人での使用が承認され、再審査の結果や海外での研究報告等を踏まえ、小児適用に関する臨床開発の妥当性を検討する手順が安全と思われた。

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、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思われた。

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)

この調査の結果、併用禁忌の処方はなかったも

の、日常診療では副作用や薬物動態において影響を及ぼしあうため併用注意の記載がある医薬品の処方がなされていることが明らかになった。現在の小児の診療において薬物相互作用により薬物動態に影響を与える医薬品の処方は不可避と思われる。併用注意薬の使用にあたっては、重大な副作用を未然に防ぐため医師の併用注意に対する意識を高める必要がある。そのためには、併用注意に対する監視システムの確立と同時に薬剤師による薬学・薬理的な介入により薬物相互作用に関する情報提供が不可欠と考えられた。

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)

これまでの研究結果を踏まえ、今回、具体的な有害事象報告システム構築を試みるに至った。現状ではまだプロトタイプがWeb上で仮想的に作動している段階であり、今後は実際に日本未熟児新生児学会或いは新生児医療連絡会ホームページ内に本システムを組み込み、次年度からは実運用を目指すこととなる。しかしながらこうしたシステムは実際に稼働させないと、その問題点が明らかとならない場合が多いことから、今後は稼働させながらの修正していくことも視野に入れていく必要がある。また、本システムが稼働し始めた際に、そのことを会員に周知させる必要もあることから、実運用上の問題点を今後探る予定である。

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のガイドラインについては、内容的には、今後製薬企業や医師にとっても参考と出来るものであると考えられる。採血量等について断定的な表現を避けているものもあり、小児ガイドライン作成の難しさがうかがわれた。採血量については米国では施設ごとにルールが異なることが知られており、今後さらなる情報収集を行う必要が

ある。ガイドラインの内容の詳細についての検討は、別の研究事業で検討される予定であり、本研究では海外規制等に関連したガイドラインとして和訳の紹介にとどめた。

平成 22 年 11 月 9 日の検討会議で公開された資料によると、この時点で、臨床上の必要性が高いと判断された未承認薬が 60 品目、適応外薬が 122 品目であった。平成 22 年 5 月 21 日に企業に行われた開発要請は 91 件、開発企業が募集されたものが 17 件であった。開発要請を行った 91 件のうち公知申請が妥当と考えられたものが 21 件、すでに開発に着手したものが 43 件、治験の実施等が必要とされたものが 14 件、検討中が 13 件であった。開発企業募集した 21 件については 17 件に開発企業が決定しており、ニチシノン、フェニル酪酸などこれまでなかなか開発に着手されなかった希少疾病薬について、開発の見通しが立つという状況であった。検討会議の下部組織である小児 WG で検討された品目のうち、「適応外通知に則った承認」の事前評価が、医薬品食品衛生審議会の部会で終了した品目は、以下の通りであった。① エルカルニチン：一次性及び二次性カルニチン欠乏症、② メチルプレドニゾロン：ネフローゼ症候群、③ リュープロレリン：中枢性思春期早発症の最大用量を $90\mu\text{g}/\text{kg}/4$ 週→ $180\mu\text{g}/\text{kg}/4$ 週、④ ビンプラスチン：ランゲルハンス細胞組織球症、であった。このような作業が、効率的に進められる背景に本研究班での取り組み・情報収集・情報共有の重要性があることを研究関係者全員に周知した。本検討会議での検討はさらに進められており、平成 23 年 3 月 17 日には第 7 回の検討会議が開催される予定である。

EMA および FDA での開発状況のリストについては、小児治験推進法令が導入された欧米でいかに小児医薬品開発が進んでいるかの良い指標である。今後、特に FDA のリストの内容を分析して、各専門領域の先生方に紹介したいと考えている。

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)

日本、中国、韓国及び台湾において登録された小児臨床試験を Phase 別に調査したところ、中国、台湾は Phase I が多い、韓国は Phase 2 が多い、日本は Phase 3 が多いことがわかり、これは各国で必要な臨床データの違いが影響しているものと思われた。中国では、企業の積極的な医薬品開発投資、韓国、台湾では欧米の法制化の影響を受けて今後も小児臨床試験は、増加するものと考えられ、近い将来、日本が東アジアの中でも小児臨床試験後進国になることが懸念された。欧米の企業の採算性を考慮した小児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、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日本の積極的参加が望まれる。

II. 小児関連学会

II-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

(研究分担者 伊藤 進)

Drugs Formulary For the Newborn (Neonatal and Pediatric Pharmacology. Third edition, edited by SJ Yaffe & JV Aranda, Lippincott Williams & Wilkins, 2005 pp861-888) と 2010 年日本医薬品集との対比では、NICU で一般的に使用される医薬品全 115 品目中、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%にとどまっていた。小児の用法・用量の記載がまったくないものが 23 品目 (20%) で、「小児等への安全性は確立していない」との記載がある医薬品が 43 品目で全体の 37.4%に及んだ。その他は、国内で同様の成分がなく上記日本医薬品集に記載がないものが 16 品目であった。今後、表に掲載されている医薬品に関する国内での使用実態調査を行い、臨床上最重要な医薬品に関するものから順

に、小児、新生児への用法・用量の検討をすすめていく予定である。

米・英・独・仏の主要4カ国においてすでにイブプロフェンが未熟児動脈管開存症に適応を取得されていた。イブプロフェンとインドメタシンの静注療法を比較したランダム化比較試験が1件あり、動脈管開存症の治癒率、未熟児脳室内出血の頻度、副作用それぞれに関して有意な差はなかった。また、未熟児動脈管開存症に対する予防的イブプロフェン療法についてはシステマティックレビュー1件(4つのランダム化比較試験をまとめたもの)があった。それらの検討においても、出生後日齢3での動脈管開存や動脈管閉鎖術が減少していた。昨年度の未熟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問題を考慮し、原末を外国単独に頼っている日本の状況を考えると、今後イブプロフェンの未熟児動脈管開存症に関する適応を考慮していくことは非常に大切であると思われた。

II-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り組みと成果

(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」での検討品目として日本小児循環器学会から提出した5つの医薬品(アムロジピンベシル塩酸塩、ベラパミル塩酸塩、エナラプリルマレイン塩酸塩、ワルファリンカリウム、プロプラノロール塩酸塩)のうち2品目(ベラパミル塩酸塩、ワルファリンカリウム)は医学薬学上の公知として適応拡大され、他の3品目も現在小児への適応拡大に向け作業や検討が進められている。しかし、これらは日常の診療で適応外ながら使用されている医薬品のほんの一部でしかない。小児には適応外ながら日常診療でよく使用される医薬品について、新たな臨床試験を実施することは困難であっても、小児の有効性・安全性、あるいは小児への用法・用量を明確にできるようなエビデンスを作成しておくことの重要性が改めて認識された。

II-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 (研究分担者 大塚 頌子)

脳性麻痺の下肢痙縮に対するA型ボツリヌス毒素療法ガイドライン、小児脳梗塞の薬物治療、小児のけいれん重積状態の治療ガイドライン、新規抗てんかん薬とケトン食療法(ケトンフォーミュラ)及び小児科におけるAD/HD診断治療ガイドラインの検討を行った。A型ボツリヌス毒素療法は、2010年10月末には成人に対し「上肢痙縮」と「下肢痙縮」の効能・効果の追加が承認された。最新のガイドラインは日本脳性麻痺ボツリヌス療法研究会から「脳性麻痺に合併する痙性斜頸(頸部ジストニア)のボツリヌス毒素療法ガイドライン」として発表されている。小児脳梗塞の薬物治療は、エダラボンの小児脳梗塞への適応拡大に向けて検討中である。小児の痙攣重積状態は、「小児のけいれん重積症に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究班」(大澤班)により、小児のけいれん重積状態の治療ガイドラインが提案されている。現在、新たな薬を含めた小児のてんかん重積状態の治療ガイドラインの見直しを薬事委員会のワーキンググループを中心に検討中である。新規抗てんかん薬は、ガバペンチンの小児の部分発作に対する適応症を承認申請中、オクスカルバゼピンの小児治験(二重盲検比較試験)が2009年に開始され進行中、レベチラセタムの小児治験(オープン試験)、トピラマートの小児治験(オープン試験)も2010年に開始された。さらにレベチラセタムの強直間代発作を対象とする成人治験(国際共同治験)が開始され、同じ発作型を対象とする小児のオープン試験も2010年秋に開始された。2010年に乳児重症ミオクロニーてんかんを対象とするステイリペントールの治験(オーファン申請中)とLennox-Gastaut症候群に対するルフィナマイドの治験(オーファン申請中)が進行中である。登録外の特種ミルクはケトンフォーミュラ以外に腎疾患の特種ミルクなど多くの種類が存在する。個別の疾患や個別の特種ミルクだけに焦点をあ

てるのでなく、特殊ミルク全体の問題として包括的に取り組むべきであると考えられる。日本小児科学会薬事委員会でも討議され、学界全体としても取り組むことになった。AD/HD は、コンサータ錠とアトモキセチン塩酸塩をどのように選択していくのかなどAD/HDの薬物治療ガイドラインの整備が必要である。また、AD/HD 患者が年長になるにしたがい、患者によってはこれらの治療薬を18歳以後も継続する必要がある。そこで、小児期からAD/HD患者を診療している立場から、厚生労働省に対し、小児期から治療している患者について、成人以降の処方継続に関する要望書を日本小児神経学会、日本小児精神神経学会、日本小児心身医学会の3学会共同で提出した。アトモキセチンについては、2010年に添付文書の改訂により18歳以降の継続投与が可能になった。今後コンサータ錠に関しても同様の扱いになるように活動している。

II-4. 日本小児血液・小児がん学会：優先順位表・チェックリストの作成等 (研究分担者 牧本 敦)

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に対し、エルウイニア L-アスパラギナーゼ、パリピズマブ、グルカルピターゼ、エプタコグ アルファ (活性型)、イソトレチノイン (13-cis retinoic acid)、テモゾロミド、イホスファミド、フルコナゾール懸濁液及びビンブラスチンを含む優先順位表を提出し、同会議の委員およびワーキング委員と協議しつつ、公知申請あるいは治験等を通じた開発を促進するような議論を行った。また、治験・臨床治験により、これらを含むこの領域における適応外薬の開発を行っている。会員内のアンケート調査では、日本小児血液学会から9件、日本小児がん学会から17件の回答があり、適応外薬剤11品目、未承認薬剤25品目を含んでいた。今後、それぞれの薬剤に対して、適切な対応を学会内で検討していく予定である。

II-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 (研究分担者 宇理須 厚雄)

重症心身障害児(者)における気管支喘息の診療(診断・治療)実態の把握のために、196重症心身障害児(者)入所施設に郵送によるアンケート調査を実施した。119施設より回答が寄せられた。重症心身障害児(者)で気管支喘息と診断されている入所者は、5歳未満で28%、5歳以上15歳未満で20%、15歳以上では6%と年齢によりかなり比率が異なっていたが、非重症心身障害児(者)を対象とした調査結果と比べると高率であった。気管支喘息の診断は、喘鳴の有無のほか、80%が β_2 刺激薬の反応性を、次いで60%がアレルギー検査の結果や前医の診断をその根拠としていた。診断指針の必要性が示唆された。神経系の症状を有することが多いと考えられる重症心身障害児(者)であるがテオフィリン製剤が約3割の気管支喘息患者に使用されていた。テオフィリン製剤は痙攣が副作用として挙げられており、特に、中枢神経疾患をもつ小児には慎重投与が日本小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2008では推奨されていることから、啓発が必要と考えられた。

II-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 (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9薬品(エルカルチン錠、Buphenyl、Cystagon、Cystadane、Orfadin、Zavesca、Ammonul、Carbaglu、アミュー顆粒)を対象に適応拡大、国内開発に向けての活動を行った。エルカルチン錠の適応拡大、用量変更という成果が得られた。Buphenyl (Sodium Phenylbutylate)、Cystagon (Cysteamine bitartrate)、Cystadane (Betaine anhydrous)、Zavesca (Miglustat)、Ammonul (Sodium Benzoate and Sodium Phenylacetate)及びCarbaglu (Carglumic acid)の未承認薬についても開発企業が決定するなど進歩がみられた。

II-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

(研究分担者 本田 雅敬)

当学会の活動により、昨年 11 月に、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するメチルプレドニン大量療法が医薬食品衛生審議会第一部会で承認された。今後、企業による承認申請が速やかに行われる予定である。また、頻回再発型ネフローゼ症候群に対するシクロフォスファミド療法も薬事・食品衛生審議会に申請が終了し、現在結果待ちである。ACE, ARB 製剤の小児高血圧症への使用承認に向け、国内での使用実態調査が開始された。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。欧米では、1 歳以上 6 歳未満の小児への ARB 薬の適応はカンデサルタン以外にはないが、今後わが国での ARB 薬の小児への開発が求められる。

II-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

(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、前回は申請した 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。酢酸リユープロレリンキット増量は公知申請で解決の方針、塩酸メトホルミン(大日本住友製薬)とメトピロン(ノバルティスファーマ)は企業への開発要請及び低リン血症性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)は厚労省医薬品局・審査管理課の承認を受け治験で解決されることになった。

副作用への対応について①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への対応：この問題は以前より認識されていたが、最近の事例報告を受け、学会として製造企業(大塚製薬, アボットジャパン)に対してヨウ素添加と医療現場へのリスクの伝達の徹底を要望し、同時に学会員に対する注意喚起(学会 HP 掲載(平成 22 年 12 月 24 日)および会員メール(平成 23 年 1 月 11 日))を行った。②抗甲状腺剤プロピルチオウラシル(PTU)による重篤肝障害・肝移植例：死亡例の発生に関して平成 20 年 4 月に米国で公表、警告された問題であるが、薬事委員会として小児バセドウ病治療の実態調査を行った。本邦小児は治療ガイドラインで勧められているチアマゾール(MMI)が使用されており、重症肝障害例発症例は極めて少ないことが明らかとなった。

II-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

(研究分担者 佐藤 吉壮)

平成 21 年度までにプライオリティリストに挙げた薬剤の適応拡大および適応承認に向けての進行状況を確認し、必要性のある薬剤について情報収集を行った。エピビルシロップ、レトロビルシロップ、抗インフルエンザ薬(ラニナミビル、ペラミビル)、バラシクロビル、リネゾリド、ポリコナゾール、注射用アジスロマイシン、コリスチン及び注射用クロラムフェニコールについて検討した。最初の 2 者は、コンパッショネートユースで使用されている実態もあるが、企業の開発の意志はない。抗インフルエンザ薬の 2 者は、成人・小児ともに承認された。バラシクロビルは、単純疱疹・帯状疱疹への適応拡大の要請が企業になされている。リネゾリドも開発要請がなされている。ポリコナゾールは開発要請予定である。注射用アジスロマイシンは、成人での第Ⅲ相治験中であり、小児への治験も必要である。コリスチンは、多剤耐性緑膿菌感染症に対して必要な未承認薬である。静注用クロラムフェニコールは、製造中止に

なる予定であったが、製造継続が検討されている。

II-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

(研究分担者 井上 壽茂)

これまで継続的に取り組んできた、①特発性間質性肺炎治療のために個人輸入により使用されているマラリア治療薬であるヒドロキシクロロキン、②クループ症候群に対するブデソニド吸入液、③嚥下機能検査、気管支造影検査などにおいて気道への障害が少ないので適応外使用されている低浸透圧性非イオン性ヨード系造影剤、に加え、新たなリストアップ、④抗結核薬の剤形変更に基づく使用についての検討、⑤ブデソニド吸入懸濁液については気管支喘息への適応が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の検討を行った。ヒドロキシクロロキンは、学会員以外への情報提供を期するため日本小児科学会誌に総説を寄稿し掲載した。わが国における小児特発性間質性肺炎の発症頻度は年間数例程度で、そのうち一部の例は全身性ステロイド薬が無効でヒドロキシクロロキンの併用が必要となるが、数例の問い合わせがあり対応をおこなった。今後数年かけ前方視的に症例を蓄積する予定である。ブデソニド吸入液は、クループ症候群への適応追加については、現在、企業側は消極的であり、医療現場での使用状況も判然としないことから、引き続き情報収集をおこなう予定である。気管支喘息に対する使用の年齢制限については前述の通り5歳以上についても解除された。しかし、重症心身障害児(者)の喘鳴性疾患の鑑別診断は容易でなく的確な気管支喘息の診断、治療が求められることから今後もガイドライン作成に向け関連学会と協同して作業を継続する予定である。非イオン性ヨード系造影剤は当学会として今年度の進展はなかった。抗結核薬は、

リファンピシン (RFP)、エタンブトール (EB)、エチオナミド (TH) 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。RFPは欧州にはシロップ製剤が存在し、米国ではFDAのホームページ内に単シロップに懸濁して投与した場合の薬物動態が掲載されていた。EBはわが国においては錠剤のみが使用可能であり、小児では粉碎して用いられている。しかし、用法・用量は成人を対象としたもののみであり小児についての記載はない。また、乳幼児では「視力障害の早期発見が極めて困難である」という理由から原則禁忌とされ、特に必要とする場合には慎重に投与することとなっている。THは粉碎して用いられているのが現状である。剤形変更の影響や小児における薬物動態についての情報はほとんどなく、今後このような古い薬剤についてどのように対応するか全般的な議論が必要である。その他、「後発医薬品の品質等に係る情報提供について」及び適応外医療機器の調査も行った。

II-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

(研究分担者 河島 尚志)

小児薬用量の設定ならびに本邦での安全性調査を行い、メサラジン(薬品名ペンタサ)が製薬会社より小児での適応拡大について申請を行い受理されたが、小児領域に長期にわたり使用する薬剤であるため、内分泌系への影響(身長・2次性徴)を調査する(継続活動);小児栄養消化器肝臓領域のガイドライン作成の依頼ならびに作成されているガイドラインの使用されている薬剤の小児適応の確認;H2ブロッカーの小児での薬剤効果と安全性の確認;ガイドライン記載薬剤について個別に薬品会社と交渉(ウルソデオキシコール酸、レミケード、イムラン)について研究を行った。メサラジン(薬品名ペンタサ)が小児で

の適応拡大が認められ、内分泌系への影響（身長・2次性徴）を調査開始、後方視的ならびに前方視的に調査（計10年）が継続調査中である（潰瘍性大腸炎約110名、クローン病60数名）。アルタット（H2ブロッカー）の小児の用法用量追加ならび小児剤形（細粒）の開発協力を行った。小児便秘治療ガイドラインの使用されている薬剤の小児適応の確認を行った。インフリキシマブの小児IBD疾患の使用と適応について今年度より治験が開始された。ヘリコバクター・ピロリ除菌ガイドライン使用薬剤の小児適応の拡大に関して薬品会社と交渉ならびに免疫抑制剤に関して小児適応（炎症性腸疾患ならびに自己免疫性肝炎）に関して薬品会社と交渉を行った。

II-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 （研究分担者 石崎 優子）

対象は、研究1が発達障害に関する講演会参加者、研究2が発達障害児の作業療法に携わる作業療法士への質問紙調査である。教職員を対象とした小児発達障害患者への薬物療法と適応外使用問題に関する意識調査では、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ものは半数以上であり、全員が薬物療法の効果ありと回答した。しかしながら、発達障害児に用いられる薬剤のうち、適応外使用があることを知らなかった者が72.3%であり、また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。作業療法士は発達障害児への薬物療法により作業療法の効果があがると回答した者が多く、具体的には「落ち着いて取り組める」「集中力が持続する」「指示が入りやすい」があげられた。作業療法士も薬物療法の効果を認識しているが未だその客観的評価に到らないことから、今後過剰投薬の危険性も含めて、作業療法士を含めた療育スタッフと医師との間で、薬物の適応外使用問題も含めた薬物情報の交換を行う必要性があると考えられた。発達障害児の薬物療法の効果に関する知識が

広がっているが、薬物の適応外使用の問題については未だ知られていない。医師以外の専門職に対しても、薬物の適正使用に関する知識を普及させることが重要である。

II-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 （研究分担者 永井 敏郎）

小規模ダウン症者自然歴と塩酸ドネペジルを服用しているダウン症者を中心としたアンケート調査を行った。小規模ダウン症者自然歴アンケート調査解析：回答数は551通で、最年長は女性65歳、男性63歳であった。一番能力が高い時期は15-19歳と答えた方が最も多く、その後、日常生活能力が低下し、介護者の対応が必要になった方は23.6%、そのうち介護者が対応しても厳しい方は6.5%であった。塩酸ドネペジルを服用しているダウン症者を中心としてのアンケート調査：心身機能チェックリストについての検討では、6領域の平均改善率が全体的精神機能42.3%、個別的精神機能34.6%、音声と発話の機能24.9%、摂食機能21.7%、尿路機能39.1%、運動機能17.4%であった。排便機能と排尿機能について：26名のダウン症者で、ドネペジル療法前に排便機能障害を示した者は14名（53.8%）、排尿機能障害を示した者は17名（65.4%）であった。ドネペジル療法で便の状態に変化があったのは21例中13名（61.9%）でほとんどが便秘の改善であった。排尿機能で変化があったのは、20名中15名（75.0%）であり、ほとんどが排尿障害の改善であった。急激退行について：14項目のうち、急激退行を示している症例全員が7項目以上該当したのに対し、示していないものは全員が5項目以下であった。急激退行群で14項目のうち80%以上該当した項目は、（動作緩慢）、（対人関係において、乏しい反応が乏しい）、（興味喪失）、（閉じこもり）及び（睡眠障害）の5項目であった。塩酸ドネペジル療法は意義があるものと思われ、保険適応の拡大など今後の発展が期待される。しかし、服用途中でパニックになるなど

の外向的な問題を呈する者も少なからず認め、その場合には減量などの対処が必要であった者も出現した。

**II-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
(研究分担者 宮島 祐)**

ADHD 治療薬 2 種類が適応となつてはほぼ 2 年を経過し、平成 21 年秋に実態調査を行った当時より格段に浸透してきた事実を踏まえ、平成 23 年度には ADHD 治療薬の第 2 回実態調査を実施し、2 薬剤の特徴、用量と、副作用の発現頻度などを医学会の立場で検証する。さらには学会員がリタリン問題をどのように捉え、今後医師主導型治験を実施することが可能か否かも視野に入れた討議を 3 医学会が協力して行っていく必要があると考える。近年の ADHD 児に対する薬物療法の進歩とともにわが国での ADHD 支援は歴史的に大きな意味を持つ新たな第一歩を踏み出したと言える。ADHD に対する医学的支援の実態調査や、現場における様々な意見を調査し知見を積み重ね、それを支援者が共有していくことは大変重要なことであり、今後もこのような大規模な調査を行って日本の ADHD 支援の発展に貢献したいと考える。

**II-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
(研究分担者 関口 進一郎)**

英・米・独・仏の 4 カ国におけるアセトアミノフェン静注用製剤の承認状況と、小児におけるアセトアミノフェン静注用製剤の有効性と安全性を調査した。アセトアミノフェン静注用製剤は、手術後の疼痛管理や、抗がん化学療法中や放射線療法中、あるいは消化器疾患等で経口投与や経直腸投与ができない場合の疼痛および発熱の管理において有用な薬剤である。英・米・独・仏 4 カ国では新生児から成人まで幅広い年代で使用されている。わが国においても小児にアセトアミノフェン静注用製剤の開発が望まれることを、日本

小児科学会の分科会である日本小児血液学会や日本小児がん学会、日本小児救急医学会と、また日本小児麻酔科学会、日本小児外科学会などとも協同して訴えていきたい。

**II-16. 日本小児東洋医学学会：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
(研究分担者 宮川 三平)**

『小児科漢方診療の手引き：漢方初心者を対象として』の粗案を作成した。そして日本小児東洋医学会の薬事委員を中心として、2 回の検討会議と手紙や電子メールなどで検討を行った。その結果、以下の 6 つの項目についてまとめた。1. 小児の感染症に対する漢方診療 2. 小児の消化器疾患に対する漢方診療 3. 小児の心身症に対する漢方診療 4. 小児のアレルギー疾患に対する漢方診療 5. 小児の呼吸器疾患（咳嗽）に対する漢方診療 6. 小児の腎疾患に対する漢方診療

今回の『小児科漢方診療の手引き：漢方初心者を対象として』は、まだ理事評議員以外の日本小児東洋医学会の会員にその内容の検討を依頼しているわけでない。従って、2011 年 4 月と 2011 年 11 月の 2 回の学術集会と文書などにより、今回の『小児科漢方診療の手引き：漢方初心者を対象として』に対して、広く意見、助言を募る予定である。

**II-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
(研究分担者 村田 光範)**

指導者のサプリメントやドーピングと関連した子どものスポーツ活動についてアンケート調査し、解析した。アンケート回収率は、指導者 69.8%（回答者 74 名）であった。回答した指導者の 67.6%が男性で、32.4%が女性であった。サプリメントを団員に摂らせているものは 16.2%であった。その種類は、ゼリータイプの補助食品

や栄養補助食品であった。購入先については、団員が自ら持参してくる場合と、薬局がそれぞれ40.0%でもっとも多く、コンビニエンスストア10.0%、通信販売16.6%であった。それらの推薦者は、指導者が団員にすすめたと回答したものが25.0%と4分の1を占め、その他としては、団員自身が考えた18.8%、団員の家族6.3%であった。指導者であっても潜在的にサプリメント、あるいは薬物でも害がないなら、団員の競技力を高めたいという意識があると考えなくてはならなかった。アンケート調査より、高校生、大学生の薬物乱用が社会的な問題になっている現在では、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考えられた。

II-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

（研究分担者 中川 聡）

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）、レボチロキシシン注射（開発）をリストに掲載した。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。新規開発要望薬（国内では他の形状では存在するが注射薬がないもの）として、アセトアミノフェン注射薬（解熱・鎮痛）、サルブタモール注射薬（喘息重積）、ロラゼパム注射薬（痙攣重積、鎮静）、ラベタロール注射薬（高血圧急症）、ケトロラック注射薬（鎮痛）及びレボチロキシシン注射薬（甲状腺ホルモン）が挙げられた。本学会を中心に、関連学会とも歩調を合わせて、新規薬剤開発や保険の適応拡大に向けて、継続した取り組みを行っていく必要性がある。

II-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

（研究分担者 横田 俊平）

小児に加えて成人においても、「リウマチ性疾患全般におけるシクロホスファミド静注薬」は公知申請で承認を取得した（薬食審査発 0830 第 9 号、薬食安発 0830 第 1 号、平成 22 年 8 月 30 日付）。プライオリティリストの第 1 位「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」：当局から製薬会社に申請の要請があり、製薬会社とともに臨床試験の準備をすすめており、臨床試験のプロトコールを作成している。近いうちに、医薬品医療機器総合機構(PMDA)と相談することになっている。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」：本薬品も当局から製薬会社に申請の要請があり、製薬会社とともに臨床試験の準備をすすめている。臨床試験のプロトコールを作成し、近日中に PMDA と相談する予定になっている。

来年度の活動目標として、「関節型特発性関節炎に対するアダリムマブ」、「自己炎症性症候群に対するカナキムマブ」については、現在多施設で臨床試験を行っており、必要なデータを纏め適応申請を当局に提出し適応拡大を目指すこと、と小児リウマチ性疾患全般に対するミコフェノール酸モフェチルの申請に関する要望書を作成し、適応拡大を図ることである。

II-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

（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、薬事に関係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（フルルピプロフェン、リドカイン塗布剤、塩酸リドカインカートリッジ、塩酸メピバカインカートリッジ、クラリスドライ

シロップ、カロナールシロップ、ポンタールシロップ、アンヒバ坐薬小児用、ダイアップ坐薬、クラリス錠、フロモックス細粒、セフゾン細粒、フッ化ナトリウム)*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。

*その他、1品目の記載ない

II-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 (研究分担者 鈴木 康之)

日本麻酔科学会が出している麻酔薬、麻酔関連薬使用ガイドラインが2009年11月に改定され、第3版となった。そこから小児の使用、適応についての記載を抽出し、そのエビデンスを確認した。麻酔関連の薬品において、95品目中の61品目(64.2%)で小児適応について記載されおり、44品目(46.3%)において小児のエビデンスが記載されていた。この数値は小児のエビデンスの記載が比較的多いことを示している。また、本年中に小児麻酔で用いられる薬品について更に改訂を付け加える予定であり、これにより更に小児のエビデンスが多く示されることが推察される。

また海外では普及している術中の膠質輸液製剤の普及が我が国では遅れている。今後膠質輸液製剤が小児で比較的高用量で使用されることになれば、小児の腹部外科手術や肝臓移植手術、心臓外科手術などの術中アルブミン製剤の使用量の削減に貢献することになる。昨年より膠質輸液製剤の有用性と安全性を我が国で多施設共同治験を開始し、現在そのデータ整理中である。

II-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？

(研究分担者 高森 建二)

一般に乾燥肌のかゆみに対して保湿剤が使用され、その有効性が宣伝されているが、その痒み抑制メカニズムは明らかではない。そこで、乾燥

肌のモデルマウスを作製し、表皮内神経線維の侵入に対する保湿剤の効果を検討した。保湿剤はヘパリノイド、ワセリン、ステロイド軟膏の順に神経線維の表皮内侵入を抑制した。神経線維の表皮内侵入は神経成長因子NGFと神経反発因子Sema3Aの表皮内濃度により決定されている。NGFが優位であれば表皮内侵入が亢進し、Sema3Aが優位であれば神経線維の表皮内侵入が抑制される。ヘパリノイドとワセリンはNGFの産生を抑制することにより神経線維の表皮内侵入を抑制していることが示された。以上の結果により、ヘパリノイドやワセリンのような保湿剤は神経線維の表皮内侵入を抑制することによりかゆみ過敏状態を改善することが示され、保湿剤は乾燥肌に由来するかゆみに奏功することが推定された。

II-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器における問題点

(研究分担者 吉田 英生)

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日本小児外科学会保険診療委員会を中心に検討を行った。

以下にその結果を示す。

- ・ 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)〕、 ω 3系脂肪酸含有脂肪乳剤(長期中心静脈栄養関連肝障害の予防、改善)。
- ・ ガイドラインとそこに記載のある適応外使用薬品：胆道閉鎖症術後ステロイド療法プロトコール(ステロイド:ステロイド投与に関する多施設共同研究実施)、新生児ビタミンK欠乏性出血症に対するビタミンK製剤投与ガイドライン(ビタミンK:日本小児胆道閉鎖症研究会でもとりあげられている)、小児潰瘍性大腸炎ガイドライン〔シクロスポリン(成人では臨床治験が進んでいる)、メサラジン(アサコール)(ペンタサは小児適応拡大が認められた。昨年

アサコールが認可されたが小児適応はない)、
神経芽腫治療プロトコール (ピラルピシン)

- ・ 医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬検討委員会への対応が望まれる医薬品：インフリキシマブ (小児クローン病、小児潰瘍性大腸炎)、アザチオプリン (小児クローン病、小児潰瘍性大腸炎)、シクロスポリン (小児潰瘍性大腸炎)、メトロニダゾール (潰瘍性大腸炎回腸囊炎)、非イオン系ヨード造影剤 (嚥下機能検査)、ヘリコバクター・ピロリ菌除菌薬剤、ビタミンK、在宅経腸栄養における低残渣経腸栄養剤 (保険適応は成分栄養剤のみ)、13-シス-レチノイン酸、 ω 3系脂肪酸含有脂肪乳剤
- ・ 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：候補なし
- ・ 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：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)、在宅中心静脈栄養、在宅経腸栄養に伴う備品

E. 結語

研究分担者は、(1) 小児薬用量に関する実態調査や小児処方での薬物相互作用の問題点、(2) 小児医薬品の開発での薬用量に関して抗菌薬の開発を例に文献による検討、(3) 小児薬物療法中の医療情報の提供方法、(4) 小児医薬品の開発に関する欧米からの情報収集及び「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の動向と問題点、及び(5) 東アジアの小児治験と小児国際共同治験の動向、などについての研究が行われた。いずれも、日本での小児用医薬品の適正使用に関する重要な研究であった。小児関連学会の研究分担者は、各分野の未承認薬・適応外薬について、その解決を念頭においた実態調査やエビデンス研究などを行なった。

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」

研究分担者 板橋 家頭夫 昭和大学医学部 小児科

研究要旨

小児の適応を有する医薬品においては小児薬用量を体重や年齢などから算出するよう添付文書に記載されている場合が多い。一方、小児適応を有さず off-label 使用を余儀なくされる医薬品では、具体的な小児薬用量が記載されておらず、小児に臨床適応する際に一般的な小児薬用量の推定式を用いて算出されることがある。しかし、臨床の場においてはこれらの方法で求めた添付文書上に記載された投与量及び小児薬用量の推定式より算出された投与量と実際に処方された投与量が乖離している例がしばしば認められる。我々の知る限り現在までにこの乖離を生じる因子について比較した例はなく、乖離の有無を確認し、その要因を調査し、どの小児薬用量推定式が最も日本の小児医療に適しているかを検討することは小児に対して医薬品を適切に用いるために重要であると考え、本研究を開始した。本年度は、当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。次年度以降はこれら乖離の要因を調査し、どの推定式が最も乖離を認めないかを検討する予定である。また、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、処方量が乖離した理由などを検討していく予定である。

研究協力者

村山 純一郎	昭和大学薬学部	臨床薬剤学講座
富家 俊弥	昭和大学薬学部	臨床薬剤学講座
若林 仁美	昭和大学薬学部	臨床薬剤学講座

A. 研究の背景

小児に用いる医薬品は有効であると同時に安全性が十分に担保される必要があり、小児薬用量は各医薬品の安全域を逸脱しない投与量を設定しなければならない。小児の適応を有する医薬品では、小児薬用量を体重・年齢から算出するよう添付文書に定められている場合が多い。一方、

off-label 使用を余儀なくされる医薬品では、体重や年齢による投与量が設定されておらず、小児に臨床適応する際に一般的な小児薬用量の推定式を用いて体重・年齢から算出した投与量を用いることがある。しかし、実際に処方された薬用量をこれらの方法で求めた小児薬用量と比較すると、両者が乖離する例をしばしば経験する。つまり、年齢や体重から求めた小児薬用量はすべての患児に適しているとは限らず、主治医が個々の疾患、体型や成長発達の程度、臨床経過などを考慮して最適と判断した薬用量との間に乖離を生じているものと推測される。現在までにこの乖離

を生じる因子について比較した例がなく、これら一般的な小児薬用量の推定式から算出した投与量は全ての患児に適するとは限らず、個々の疾患、体型や成長発達の程度など様々な要因の影響を受けることが推測される。

B. 研究目的

- ・医薬品の添付文書に定められた小児薬用量
- ・各種小児薬用量推定式から算出した薬用量
- ・実際の処方量

上記 3 項目を比較・検討することにより、① 実際の投与量と小児薬用量の理論値・推定値間の乖離の有無・程度を明確化する、② 乖離を認めた場合、乖離を生じる要因を検索・抽出する、③ 上記 2 点を踏まえて、小児薬用量を設定する際に適切と考えられる推定法を考察することを目的として研究を行う。

C. 研究方法

【調査対象医薬品】

昭和大学病院小児科外来で処方された内服薬のうち、処方回数の多い医薬品上位 3 成分を対象として調査する。検討に用いる剤形は散剤、ドライシロップ、液剤のみとする。

【調査対象期間および患者】

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を受診した 15 歳未満の小児を対象として調査する。

【調査項目】

患児の性別、年齢（月齢）、体重、処方量を調査する。体重は処方日の前後 6 カ月以内に測定され、カルテに記載されている場合を有効とする。

【検討項目】

外来受診患児の年齢分布、体重分布、医薬品ごとの体重と処方量、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検討項目とする。

D. 研究結果

全患者数は 4117 人、月齢 0～179 か月であった。処方件数は 39701 件、処方薬剤は 625 剤（内用薬 431 剤、外用薬 194 剤）であった。全患児における月例ごとの年齢分布を図 1 に示す。0～24 か月での人数が多く、その他の月齢では人数にばらつきは認められなかった。処方薬剤のうち、件数の多かった医薬品 10 品目を図 2 に示す。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いるため、今回の検討から除外し、ムコダイン・アスベリン・オノンの 3 品目について検討を行った。

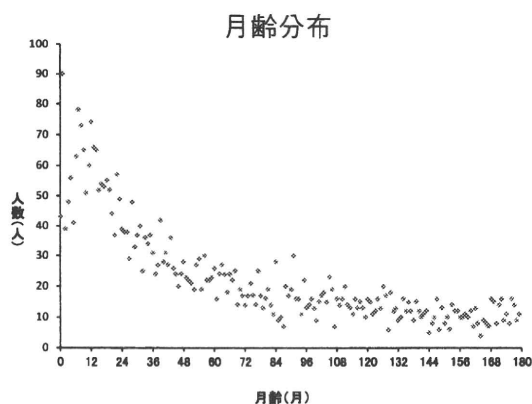


図 1.

1	ムコダイン	DS	2412	3878
		シロップ	1047	
		錠	419	
2	アスベリン	散	1349	2403
		シロップ	738	
3	シングレア	錠	316	1672
		チュアブル錠(5mg)	1037	
		チュアブル錠(10mg)	453	
4	オノン	細粒(4mg/P)	182	1442
		ドライシロップ	1267	
5	ペリアクテン	カプセル	175	1254
		散	755	
		シロップ	462	
6	カロナール	錠	37	1182
		細粒	598	
		シロップ	300	
7	ザジテン	錠(200,300mg)	284	1003
		ドライシロップ	736	
8	ホクナリン	シロップ	190	886
		カプセル	77	
9	ブルスマリンA	ドライシロップ	886	869
10	ピオフェルミンR	散	869	708

図 2. 頻用 10 医薬品

・ムコダイン

全患者数は1860人、うちドライシロップ(DS)およびシロップ剤を処方されたのは1612人であった。1612人のうち、カルテに体重が記載されていたのは1415人(男807人、女608人)であった。処方件数は3878件、うちDSおよびシロップ剤を処方されたのは3459件であった。全患者における月齢と体重の分布を図3に示す。同様に、男児および女児における月齢と体重の分布を図4および図5に示す。図4および図5には男児および女児それぞれの成長曲線(平均±2SD)をプロットした。男児および女児ともに平均±2SDを大きく逸脱した症例はほとんど認められなかった。

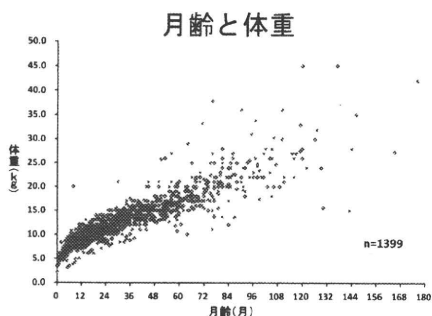


図3. 全患者における月齢と体重の分布

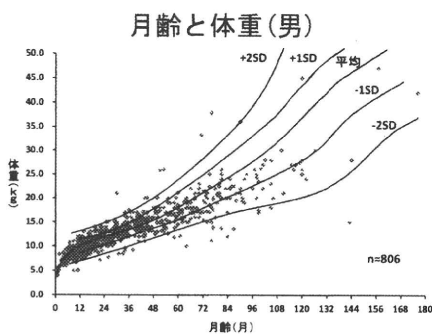


図4. 男児における月齢と体重の分布

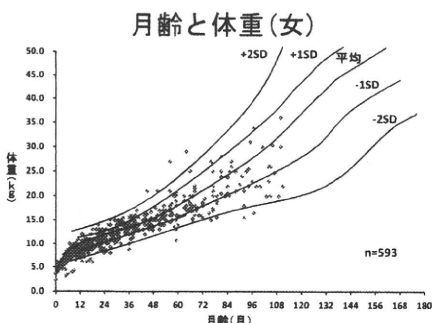


図5. 女児における月例と体重の分布

投与量と体重の関係を図6に示す。両者には有意な強い正の相関が認められた($R=0.921$ 、 $P<0.001$)。添付文書上の小児薬用量である30mg/kgから算出される比例式を図6にプロットしたところ、月齢が高くなるほど実測値が比例式よりも体重あたりの投与量が少なくなる傾向が認められた。

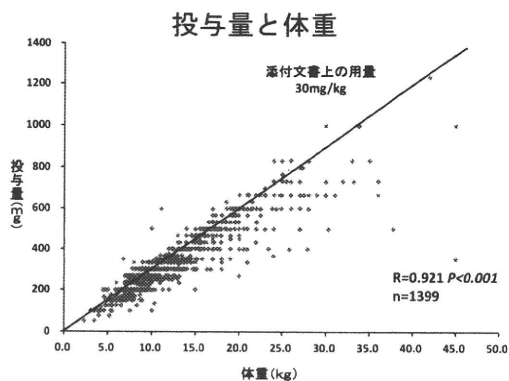


図6. 全患者における投与量と体重の関係

投与量と月齢の関係を図7に示す。両者には有意な強い正の相関が認められた($R=0.869$ 、 $P<0.001$)。小児薬用量推定式である、Youngの式およびAugusberger式から算出された近似式を図7にプロットした。Young式と実測値を比較したところ月齢が低いほど実際の投与量は多く、月齢が高いほど実際の投与量は少なくなる傾向が認められた。Augusberger式と実測値を比較したところほぼすべての月齢において実際の投与量は少ない傾向が認められた。

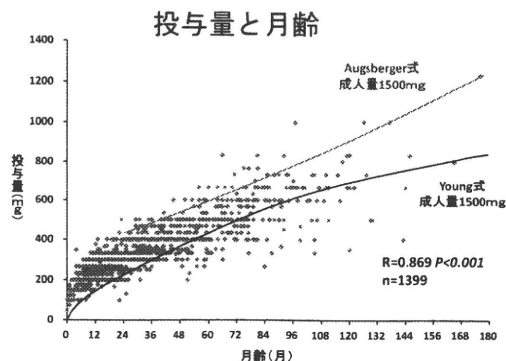


図7. 全患者における投与量と月齢の関係

・アスピリン

全患者数は 1396 人、うち散剤およびシロップ剤を処方されたのは 1189 人であった。1189 人のうち、カルテに体重が記載されていたのは 954 人（男 554 人、女 400 人）であった。処方件数は 2403 件、うち散剤およびシロップ剤を処方されたのは 2087 件であった。全患者における月齢と体重の分布を図 8 に示す。

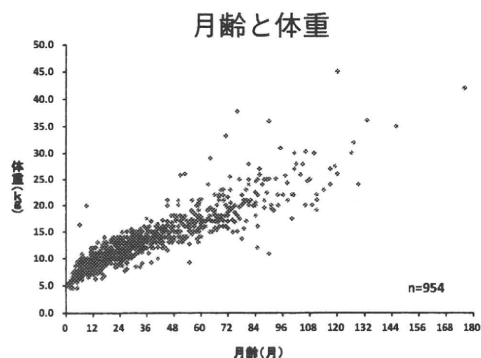


図 8. 全患者における月齢と体重の分布

同様に、男児および女児における月齢と体重の分布を図 9 および図 10 に示す。図 9 および図 10 には男児および女児それぞれの成長曲線（平均±2SD）をプロットした。男児および女児ともに平均±2SD を大きく逸脱した症例はほとんど認められなかった。

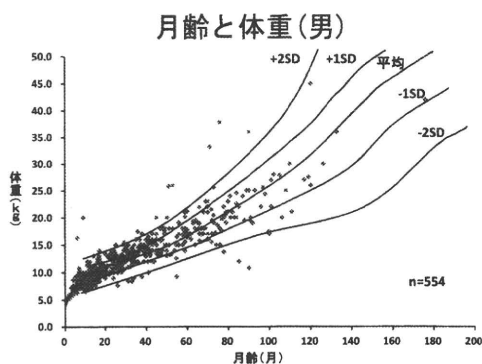


図 9. 男児における月齢と体重の分布

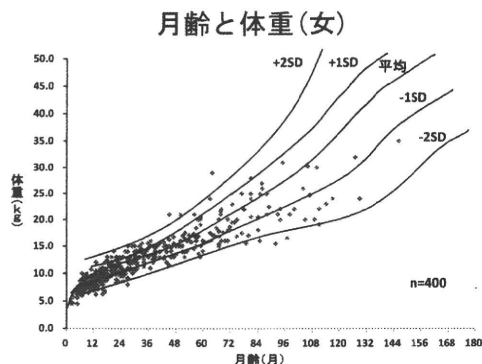


図 10. 女児における月齢と体重の分布

投与量と体重の関係を図 11 に示す。両者には有意な強い正の相関が認められた ($R=0.793$ 、 $P<0.001$)。

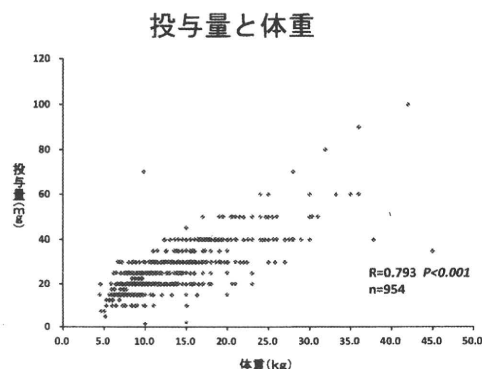


図 11. 全患者における投与量と体重の関係

投与量と月齢の関係を図 12 に示す。両者には有意な強い正の相関が認められた ($R=0.760$ 、 $P<0.001$)。添付文書上の小児薬用量（1 歳未満 5～20mg、1 歳以上 3 歳未満 10～25mg、3 歳以上 6 歳未満 15～40mg）を図 12 にプロットした。実際の投与量も添付文書上の小児薬用量内にほぼ分布したが、月齢が低い症例で投与量が多い症例が認められた。

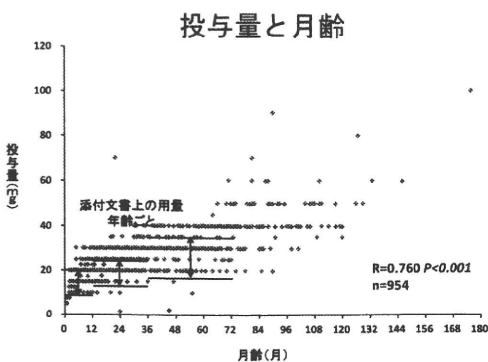


図 12. 全患者における投与量と月齢の関係

また、小児薬用量推定式である、Young の式および Augusberger 式を用いて添付文書上の成人量である 60~120mg から算出された近似式を投与量と月齢の関係にプロットしたものを図 13 に示す。Young 式と実測値を比較したところ月齢が低いほど実際の投与量は多くなる傾向が認められ、Augusberger 式と実測値を比較したところほぼすべての月齢において実際の投与量は近似式と同じ分布を示した。

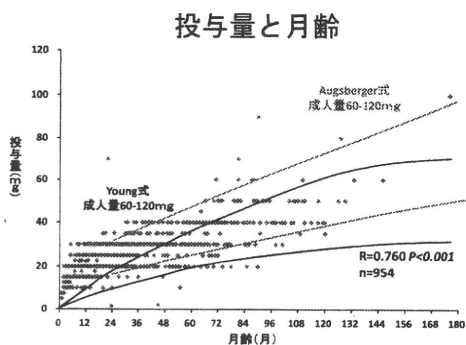


図 13. 全患者における投与量と月齢の関係

・オノン

全患者数は 491 人、DS を処方されたのは 444 人であった。444 人のうち、カルテに体重が記載されていたのは 309 人 (男 200 人、女 109 人) であった。処方件数は 1442 件、うち DS を処方されたのは 1267 件であった。全患者における月齢と体重の分布を図 14 に示す。

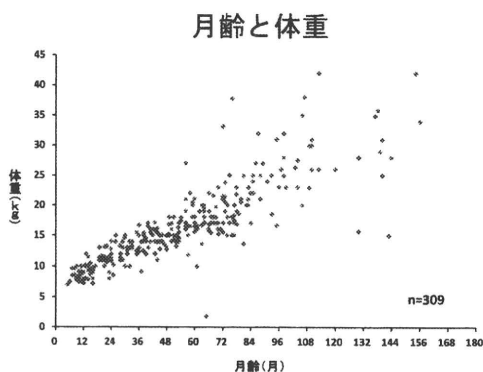


図 14. 全患者における月齢と体重の分布

同様に、男児および女児における月齢と体重の分布を図 15 および図 16 に示す。図 15 および図 16 には男児および女児それぞれの成長曲線 (平均 ±2SD) をプロットした。男児および女児ともに

平均 ±2SD を大きく逸脱した症例はほとんど認められなかった。

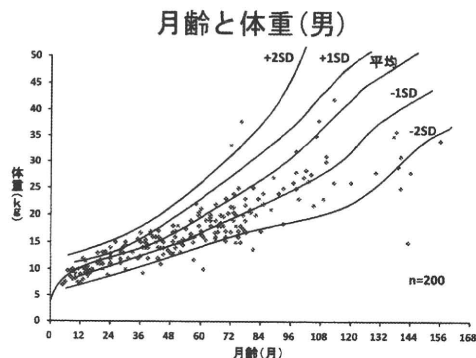


図 15. 男児における月齢と体重の分布

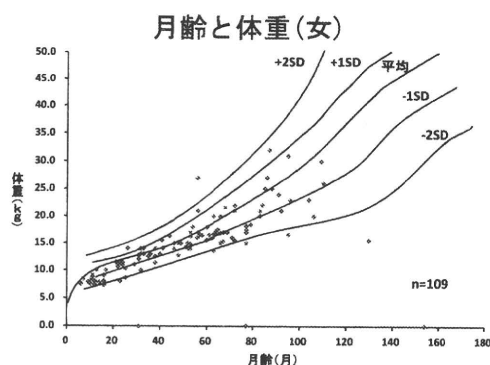


図 16. 女児における月齢と体重の分布

投与量と体重の関係を図 17 に示す。両者には有意な強い正の相関が認められた ($R=0.767$ 、 $P<0.001$)。添付文書上の小児薬用量である 7mg/kg から算出される比例式を図 17 にプロットしたところ、月齢が高くなるほど実測値が比例式よりも体重あたりの投与量が少なくなる傾向が認められた。

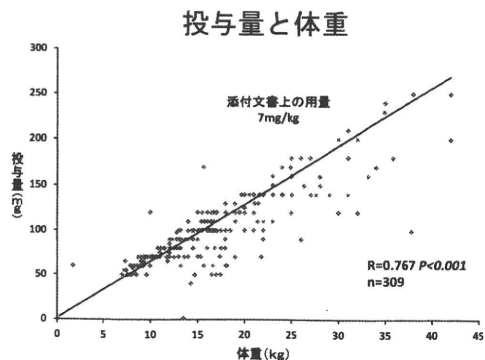


図 17. 全患者における投与量と体重の関係

投与量と月齢の関係を図 18 に示す。両者には有意な強い正の相関が認められた ($R=0.921$ 、

$P<0.001$)。小児薬用量推定式である、Young の式および Augusberger 式から算出された近似式を図 18 にプロットした。Young 式と実測値を比較したところ月齢が低いほど実際の投与量は多く、月齢が高いほど実際の投与量は少なくなる傾向が認められた。Augusberger 式と実測値を比較したところほぼすべての月齢において実際の投与量は少ない傾向が認められた。

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、処方量が乖離した理由などを検討していく予定である。

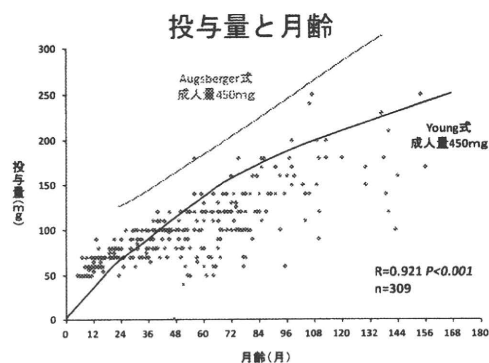


図 18. 全患者における投与量と月齢の関係

E. 考察

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。小児科外来で頻用されており、添付文書上に小児薬用量が記載されている医薬品でも実際の処方量が添付文書で定められた薬用量から乖離している症例が認められた。その原因として、処方医個々の傾向、患児個々の状態、体重測定の有無など様々な要因が考えられるがこれら要因に関して検討を行った研究は我々の知るところまだない。そこで今後は処方医へアンケート調査および聞き取り調査などを行い、実際の処方量を決める因子や処方量増減の基準となる因子などを検討する、また同じ体重や月齢の症例において処方量の違いを生じうる患児背景および疾患の状態などを検討していきたい。さらに血中濃度の安

－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－
「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）

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

研究要旨

臨床試験ガイドラインにおける小児領域とは、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）に分けられる。

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。

最も小児領域で薬用量の研究が盛んな抗菌薬については、緊急に開発を要する抗菌薬（MRSA 用薬、耐性肺炎球菌用薬など）や類薬で安全性が保証されている抗菌薬（ β -ラクタム薬、マクロライド薬など）については、従来の類似薬剤と異なった反応が認められないことが確認された後で、市販後調査での安全性が確認される前に、試験開始が可能とされている。

小児の臨床試験の開始時期については、① 耐性菌の増加などの理由で小児科領域においても速やかな開発が望まれる抗菌薬。② 従来の類似抗菌薬での小児科領域の臨床経験、成人領域の臨床試験成績、幼若動物での毒性試験の成績などから小児での安全性が類推できる抗菌薬。③ 従来の類似抗菌薬での成人領域における臨床試験成績、幼若動物毒性試験の成績等から小児での安全性が確立していない抗菌薬、の 3 つに分けて考えられている。

これらを踏まえた上で、原則として成人での使用が承認され、再審査の結果や海外での研究報告等を踏まえ、小児適用に関する臨床開発の妥当性を検討する手順が安全とされている。

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のが現状である。

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
尾崎雅弘 ユーシービーJapan 開発本部
鈴木えり子 東邦大学医療センター大森病院
薬剤部

A. 研究目的

1. 小児の薬物動態の発達変化

小児は薬物動態の個人差要因が成長変化とともに大きく変化するため、小児薬用量の策定には、薬物動態の各過程における発達変化を考慮する必要がある。そのため小児の薬用量のガイダンスの整備が急務である。そのため以下の調査を行う必要がある。

- 1) 小児薬用量のガイダンスと薬用量推定
- 2) 小児薬物動態
- 3) 薬物感受性
- 4) 適切な年齢区分
- 5) 特殊な被験者集団における臨床試験
- 6) 小児試験開始までの準備

- ・就学前児童(pre-school children)2歳～<6歳
 - ・学齢期(school-age children)6歳～第二次性徴期(Tanner stage), (薬品の効能検査に最も適した群)
 - ・思春期(adolescent)
- が用いられている。

B. 研究方法

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、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。

C. 研究結果

I. 小児薬用量のガイダンス (文献 1-6 参照)

- 1) 従来薬用量計算式
ヤング式、クラーク式、アウエルバーガー式等がありある程度の目安であるが、現在ではあまり使用されていない。
- 2) 動物種の臓器サイズの違いは体重よりも体表面積に比例することを利用して予測する。
- 2) 小児薬物動態：
特に薬物吸収、分布、肝代謝、腎排泄が重要である。
- 3) 薬物感受性
- 4) 年齢区分：

ICH (E11) における「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」では、年齢区分として

- ① 早産期 (在胎 41 週未満)、
- ② 正期産新生児 (出生後 0～27 日)、
- ③ 乳幼児 (28 日～23 ヶ月)、
- ④ 児童 (2～11 歳)、
- ⑤ 青少年 (12 歳～16 または 18 歳)

があげられている。

早産児を入れない時の年齢区分は、

- ・新生児(neonate) 生後 1 か月未満
- ・乳幼児(infants and Toddlers) 1 歳～<2 歳

II. 小児集団における臨床試験 (文献 7-14 参照)

1) 小児 (生後 4 週以上 16 歳未満)

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する。

しかし抗菌薬については耐性菌出現の問題から、この手順では開発時期が遅すぎると考えられるので緊急に開発を要する抗菌薬 (MRSA 用薬、耐性肺炎球菌用薬など) や類薬で安全性が保証されている抗菌薬 (β -ラクタム薬、マクロライド薬など) については、従来の類似薬剤と異なった反応が認められないことが確認された後で、市販後調査での安全性が確認される前に、試験開始が可能である。

2) 小児の臨床試験の開始時期

開始時期については抗菌薬によって以下の 3 群に分類されている。

ア 耐性菌の増加などの理由で小児科領域においても速やかな開発が望まれる抗菌薬

これらの抗菌薬については成人領域の試験成績から会社が判断し、小児領域の専門家の意見を求めて成人領域で有効性が類推される時点 (例えば、成人後期第 II 相試験の後半) で開始する。

イ 従来の類似抗菌薬での小児科領域の臨床試験、成人領域の臨床試験成績、幼若動物での毒性試験の成績などから小児での安全性が類推できる抗菌薬

これらの抗菌薬については成人領域での有効性、安全性が従来の類似薬剤と異なった反応