

201132028A

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23年度 研究報告書

平成24年3月

研究代表者：伊藤 進

平成 23 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

特殊ミルク実態調査報告

伊藤 進 ..... 23

### 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 ..... 41

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

急性期川崎病の IVIG 不応例に対して用いられている Off-label 治療薬の国内外での実態調査  
—特に生物学的製剤 (抗 TNF $\alpha$ 製剤) Infliximab (Remicade) について—

佐地 勉、他 ..... 47

最近の小児期医薬品の承認状況 2012 と算定薬価の現状

佐地 勉、他 ..... 57

本邦の小児薬物療法の実態調査の研究

国立大学附属病院における小児を対象とした治験の現状

中川 雅生、他 ..... 65

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 ..... 71

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 ..... 73

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

尾崎 雅弘、秋山 裕一、他 ..... 275

## 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 ..... 291
2. 日本小児循環器学会  
小児における降圧剤使用の実態調査  
賀藤 均、他 ..... 471
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 ..... 477
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 ..... 489
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 ..... 491
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 ..... 499
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  
伊藤 秀一、他 ..... 503
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 ..... 509
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適正使用に関する研究  
佐藤 吉壮、他 ..... 515

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 ..... 595
11. 日本小児栄養消化器肝臓学会  
小児栄養消化器肝臓病領域における未承認薬の適応拡大にむけての  
安全性・有効性の根拠情報の収集と対応  
河島 尚志、他 ..... 599
12. 日本小児心身医学会  
日本小児心身医学会会員医師の向精神薬の小児における治験に関する意識集約調査  
石崎 優子、他 ..... 605
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  
—家族会を中心とした勉強会でのアンケート調査—  
永井 敏郎、他 ..... 609
14. 日本小児精神神経学会  
小児精神神経領域薬剤に関する 3 医学会合同研究  
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 ..... 611
15. 日本外来小児科学会  
一般用医薬品の小児用かぜ薬の成分に関する調査研究  
関口進一郎、他 ..... 617
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 ..... 623
17. 日本小児運動スポーツ研究会  
スポーツをする子どもと保護者のドーピングに対する意識調査  
村田 光範、他 ..... 625

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、他	631
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	635
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、他	651
21. 日本小児麻酔学会 小児におけるロクロニウムの持続投与量の検討	鈴木 康之	655
22. 日本小児皮膚科学会 ノイロトロピンは痒みを抑制するか？	高森 建二、他	659
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	665
<b>研究成果の刊行に関する一覧表</b>		667
<b>資料</b>		
23年度全体班会議内容		673
<b>研究構成員名簿</b>		675
<b>謝辞</b>		679

# 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公知申請、「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、小児関係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」により、小児の領域における未承認薬・適応外薬の解決が加速している。しかし、その解決法として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。その公募の対象の医薬品の選定を本研究班が中心となって対応した。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はらい、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。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、情報伝達手法等についての確立及び諸外国の薬事制度等を行っている。また、前回の班会議で課題を課せられた特殊ミルクの実態調査も行なった。

### 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投与量との比較

（研究分担者 板橋 家頭夫）

小児科医にアンケート調査を行い、①実際の処方量を決定するプロセス、②小児薬物療法に関する教育の実態、③病棟薬剤師との協働の実態について検討し、小児に対して安全で効果的な処方を行うための課題を明確にすることを目的として研究を行った。回答のあった小児科医のうち 251 名 (45.2%) は、添付文書上の薬用量とは異なる処方をしており、その理由の主なものは治療効果を期待しての増量や、副作用回避のための減量であった。その他、ガイドライン、上級医師の指示、実測値ではなく見た目の体重年齢からの概算など処方医による対応も様々であった。比較的経験則に委ねられた用量決定が多く、そのプロセスは標準化されてはいないと考えられた。同様に、回答のあった小児科医のうち 490 名 (88.3%) が小児薬物療法に関する卒後教育が必要であると考えているが、実際に定期的な勉強会・卒後教育を経験している小児科医は 115 名 (20.7%) であった。

### 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：急性期川崎病の IVIG 不応例に対して用いられている Off-label 治療薬の国内外での実態調査—特に生物学的製剤（抗 TNF $\alpha$ 製剤）Infliximab (Remicade) について—

（研究分担者 佐地 勉）

2004 年の Infliximab の最初の使用例の報告以来、IVIG 不応の難治例急性期川崎病への有効例の報告が増加している。我国では 2006 年の著者らの報告以来、昨年の本研究会まで総数 208 例の使用経験の報告があった (06 年:12 例, 07 年:23 例, 08 年:24 例, 09 年:33 例, 10 年:58 例, 2011 年:53 例)。サーベイランスによれば、2007—2008 年では 81 例 (2 歳未満 25 例)、2009—2010 年では 194 例 (2 歳未満 64 例) で使用されていた。解熱における有効性は 155 例中 124 例 (80%) で、無効は 155 例中 16 例 (10.3%) であった。

### 最近の小児期医薬品の承認状況 2012 と算定薬価の現状

（研究分担者 佐地 勉）

平成 18 年に小児薬価が新設され、平成 20 年度の薬価改訂において小児加算が 3～10% から 5～20% に改訂されたが、その後の小児領域の薬価収載状況を調査した。本年度小児においては、4 品目中小児加算が 3 品目で、うち 5% が 2 品目、10% が 1 品目で認められた。有用性加算 (II) は該当薬がなかった。小児薬価は開発と収益とのバランスが問題となるが、徐々に改善されてきている。加算率の改善、インセンティブ供与など更なる改善が期待される。

### 本邦の小児薬物療法の実態調査の研究：国立大学附属病院における小児を対象とした治験の現状

（研究分担者 中川 雅生）

全国 44 の国立大学医学部附属病院の治験管理部門を対象に小児の治験に関するアンケートを実施した。アンケートの内容は、小児を対象とした治験の実績、対象疾患、小児治験専門の CRC の有無、担当医師の治験に対する姿勢、治験を実施するうえでの問題点、治験の啓発活動への取組みについての質問と、各施設における小児治験の問題についての自由記載とした。今回の調査で、国立大学附属病院において小児の治験に対し積極的な施設とそうでない施設が存在することが明らかになった。小児科医の医薬品開発や臨床試験に対する意識と積極性、あるいは小児治験の実施環境に差があるためと推測された。今後の大学病院の課題として、小児科医の啓発や治験の環境整備を行ない自らの施設での小児治験の活性化を図るだけでなく、地域の治験ネットワークを活用するなど、地域の病院やクリニックとの連携体制を構築することが重要と考えられた。



## 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)

本研究では医療関係者に小児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する。昨年度は実際に稼働可能なシステムが構築されているため、今年度は実運用に向けての関係学会との調整とその方策に関する検討を行った。

## 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)

小児治験推進策の海外状況及び、日本の最新情報について、海外研究者と情報交換し、共著で発表した。米国の治験推進法令であるFDAAA及びEU全体の治験推進法令であるPaediatric Regulationに匹敵する法令は、他の国には無いようである。我が国における「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」や「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」等についても紹介した。「米国における治験推進法令に基づき2011年2月25日までに承認された小児適応」リストをもとに和文で適応などを示した補足資料を作成し、関係者に提供した。またこの検討会議の検討結果について研究分担者に周知するとともに、新たに提出された第2回開発要望の概要を報告し、今後の取り組みについてのアドバイスなどを行った。

## 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

(研究分担者 尾崎 雅弘、秋山 裕一)

「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」を実施した。今回の調査結果より、企業の小児治験への対応には、ほとんど変化がなく、いまだに小児治験推進に関する問題点が残されていると考えられる。小児治験推進のためには、被験者には、治験外来や休日外来など(待ち時間短縮など優先診療を含む)のサービス、企業には利益確保という、それぞれに対するインセンティブが必要であると考えられる。企業の小児治験実施上の問題点は少しずつ改善してきており、前回は治験開始前の問題(開始タイミング、インフラ整備、外部データの使用方法など)が多かったが、今回は治験開始後の問題(エンドポイントや評価方法、患者への治験啓発など)に変わってきている。多くの企業が、利益確保ができるようなインセンティブがあれば、小児治験の法制化は必要と考えている。このような現状を踏まえて、小児患者にいち早く適正な薬剤を供給するために、製薬企業・医療機関(学会)・規制当局が協力して問題解決を行い、小児臨床試験を推進することが必要であると考えられる。

## 小児関連学会からの報告

日本未熟児新生児学会(研究分担者 伊藤 進)

「リネゾリドの新生児医療機関への実態調査」で、10症例12使用機会の報告がなされた。生後28日未満の新生児期の使用はなく、新生児以後の早産児及び先天性水頭症の先天奇形合併小児に使用され、諸外国に準じた用法・用量でなされていた。全例有効でリネゾリドと関係する重篤な有害事象は報告されなかった。「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の第2回募集」として、未承認薬1品目と適応外薬2品目(1品目は2対象疾患)を選出した。未承認薬は、早産児

動脈管開存症の静注用イブプロフェンで、適応外薬は、血液型不適合溶血性黄疸のガンマグロブリンとカンジダおよびアスペルギルス感染症のミカファンギンであった。「新生児医薬品の用量・用法の研究」では、Neonatal and Pediatric Pharmacology 3<sup>rd</sup> edition edited by SJ Yaffe & JV Aranda (2005) に記載されている新生児医薬品のエビデンス研究を進めた。115 記載品目中本邦での適応医薬品が 31 品目、未承認薬（本邦に医薬品がない）が 13 品目であり、それ以外の 71 品目について NICU マニュアルに記載があったのは 26 品目であった。また、血中薬物濃度モニタリングが記載されている 14 品目中 10 品目が特定薬剤治療管理料の対象になっていた。

#### 日本小児循環器学会（研究分担者 賀藤 均）

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で検討され、実態調査が指示されたエナラプリルマレイン酸塩とアムロジピンベシル酸塩、リシノプリル水和物、バルサルタンの 4 種類を対象に、日本小児循環器学会、日本小児腎臓病学会が共同して、日本国内の小児使用における安全性、投与量などの実態を明らかにすることを目的とした。小児循環器関係ではエナラプリルマレイン酸塩の使用が圧倒的であった。今後、これらの薬剤は小児高血圧への適応拡大が検討されるが、エナラプリルマレイン酸塩は小児心不全への適応を目指さなければならない。

#### 日本小児神経学会（研究分担者 大塚頌子）

てんかん重積状態（けいれん重積状態）の治療に関し、静注用のフェノバルビタールに次いで、ホスフェニトインが承認された。さらにミダゾラムの治験が行われている。これらの動きをふまえててんかん重積状態（けいれん重積状態）の治療ガイドラインのさらなる整備を進める予定である。新規抗てんかん薬に関してはここ数年で 4 剤の新薬が承認されたが、小児適応は 2 剤で既に承認され、残りの 2 剤も治験中である。その他 2 つの難治てんかんに対してオーファンドラッグの治験も進捗している。単剤治療の治験が開始された薬もある。AD/HD に対する治療薬については、メチルフェニデート製剤とアトモセチン塩酸塩を中心とした AD/HD 薬物治療のガイドラインの整備を進めている。両薬剤とも 18 歳以降の処方継続が認められた。AD/HD や広汎性発達障害関連の薬物に関しては、日本小児精神神経学会、日本小児心身医学会と連携して活動する。

#### 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な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「第 2 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に新たな優先順位で薬剤を要望すると同時に、独自に治験・臨床試験を推進する 2 方向の活動を行った。

#### 日本小児アレルギー学会（研究分担者 宇理須 厚雄）

重症心身障がい児（者）（重症児（者））は喘鳴を呈する合併症をもっていることが多いため、気管支喘息の診断が困難なことが多い。また、肺機能検査、気道過敏性試験などの検査が実施できない症例が多く、診断のために実施できる検査に限りがある。吸入などの治療も効率よくできない。重症児（者）の喘息の診療は、非重症児（者）とは異なる点が多々ある。そのため、重症児（者）において適切な気管支喘息治療が行われにくいと危惧された。そこで、重症児（者）の喘息の適正な診療をすすめるためガイドライン作成にとりかかった。今年度はその要点を小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012 の「補遺 1 重症心身障がい児（者）の気管支喘息診療における注意点」

として掲載するためにまとめた。

#### 日本先天代謝異常学会（研究分担者 大浦 敏博）

国内未承認医薬品の中で Buphenyl（高アンモニア血症）、Cystagon（シスチン蓄積症）、Cystadane（ホモシスチン尿症）、Zavesca（ニーマン・ピックC型）の4医薬品の開発会社が決定した。治験開始に向けて学会と担当者間で国内患者調査、治験施設の選定、治験プロトコルの作成などについて協議を開始した。Buphenylは平成23年5月より国内5施設で順次治験が開始され、Zavescaは承認申請中である。Cystagon、Cystadaneに関してもPMDAとの治験相談が行われ、現在臨床治験準備中である。医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議第2回募集には学会としてADAGEN<sup>®</sup>（ADA欠損症治療薬）、Carbaglu<sup>®</sup>（NAGS欠損症治療薬）の2医薬品を要望した。

#### 日本小児腎臓病学会（研究分担者 伊藤 秀一）

小児腎臓病学会では、コンパッショネートユース医薬品について、ガイドラインでの適応外使用について、本年度の承認薬と承認申請中の薬剤について調査した。さらに本年は、「第二回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」への要望の提出を行った。当学会の活動により、平成23年度はいくつかの適応外使用が解決した。

#### 日本小児内分泌学会（研究分担者 有阪 治）

「医薬品再評価提案書（保険既収載）」として、ゾレドロネート（ゾメタ注4mg）、パミドロネート（アレディア注15mg・30mg）、酢酸オクレオチド（サンドスタチン注50・100 $\mu$ g）、酢酸メテノロン（プリモボラン錠5mg）、リユープロレリン酢酸塩（リユープリン注キット1.88、3.75）、塩酸Lアルギニン（アルギU注10%200mL・アルギU点滴静注20g）、ヒドロクロロチアジド（ダイクロトライド錠25mg・他後発品）の7品目を申請した。「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議候補薬（第2回募集）」として、アレディア注、エストラーナテープ、サンドスタチン注の3品目の要望書を提出した。メチラポン（メトピロンカプセル250mg）がクッシング症候群の治療薬として公知申請となり、平成23年4月23日に保険適用となった。リユープロレリン酢酸塩（リユープリン注射用1.88、3.75）は、平成22年11月24日に公知申請（保険適用）となり、平成23年5月20日に正式に薬事承認を受けた。適応外薬の治験に関しては、低リン血症くる病に対する経口リン酸塩製（ビジクリア、ゼリア新工業）の治験が終了し、メトホルミン塩酸塩（メトグルコ錠、大日本住友製薬）、ミグリトール（セイブル錠、三和科学研究所）の臨床治験が開始された。ビタミンD欠乏症くる病の診療/診断ガイドライン（仮称）」を作成することになった。

#### 日本小児感染症学会（研究分担者 佐藤 吉壮）

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議第2回募集」の医薬品とエビデンス評価として、①ガンシクロビル、②レボフロキサシン、③人免疫グロブリンG、④サリドマイド、⑤バルガンシクロビル、⑥ミカファンギンを選択し要望書を作製し提出した。多剤耐性緑膿菌（Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*）感染症に対するコリスチン（静注用 colistimethate sodium）について検討を続行している。リネゾリド小児適応に対して、日本感染症学会・日本未熟児新生児学会・日本小児感染症学会において学会員へのアンケート調査が行われ、

現在集計および検討中である。注射用アジスロマイシンについては 2011 年 7 月に成人領域で肺炎の適応が認可されたが、小児への適応拡大の予定については不明である。

#### 日本小児呼吸器疾患学会（研究分担者 井上 壽茂）

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、年に数例程度の新登録例を蓄積中である。ブデソニド吸入懸濁液の適応拡大を目的に開始した日本小児アレルギー学会、日本重症心身障害学会と協同の重症心身障害児（者）気管支喘息診療ガイドラインの作成を継続し公表に向け準備中である。結核治療薬であるリファンピシン、エタンブトール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おり、使用頻度の高いリファンピシン、エタンブトールについて「医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬検討会議第 2 回募集」に資料を提出した。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。フランス、イタリアにおけるカルボシステインの乳幼児への使用が禁忌となった問題について本邦での対応について検討を行った。

#### 日本小児栄養消化器肝臓学会（研究分担者 河島 尚志）

「ガイドライン作成（新規には便秘ガイドライン）」、「ガイドラインに使用される薬剤の小児領域でのエビデンスの収集ならびに要望書提出」及び「HB ワクチン接種時期の緩和の要望書提出」を行った。具体的に潰瘍性大腸炎、クローン病の治療ガイドライン、ピロリ菌除菌のガイドライン、胃食道逆流のガイドライン、B 型・C 型肝炎ガイドライン中の未承認薬の小児適応拡大を目標に活動とした。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は認可され、市販後の調査として身長や内分泌系への調査を行った。また、胃食道逆流の薬剤で小児適応薬として、H 2 ブロッカーの薬品はないため、適応に向けてエビデンス収集のために有効性検討と血中濃度測定を行い、1 薬剤の小児適応が認められた。引き続き剤形変更で散剤の要望をメーカーにお願いした。又、HB ワクチンの接種時期やピロリ菌除菌に関しての、小児未承認薬の適応拡大の要望を提出した。

#### 日本小児心身医学会（研究分担者 石崎 優子）

小児における向精神薬の治験を推進する要因、阻害する要因を明らかにするために日本小児心身医学会員医師を対象として質問紙調査を実施した。その結果、薬物の安全性評価と効果の評定とを行うオープン試験が実施可能と考えられた。小児治験の障壁となること・困難なことは、採血回数が増える、来院回数と手続きが増える、プラセボが振り当てられることなどであった。また自由記述から、治験は必要と考えるものの、実施は人的資源（CRC）や施設特性により困難であることがうかがわれた。今後、小児への向精神薬の治験を成功させるためには、向精神薬治験に関する知識の普及、患者・担当医の負担の少ない治験計画、CRC の派遣や謝金の検討が必要と考えられた。

#### 日本小児遺伝学会（研究分担者 永井 敏郎）

長崎県、佐賀県、福岡県で「ダウン症者が幸せに暮らすために留意すべき点と QOL 向上のための塩酸ドネペジル療法」という題名でダウン症者家族、施設関係者などを対象に講演後、アンケート調査を行った。塩酸ドネペジルが保険適応になった方が良いかという問いには、そう思うが 92.5

%、ややそう思うが2.5%と肯定的な意見を示したものが95%に上った。

#### 日本小児精神神経学会（研究分担者 宮島 祐、宮地 泰士）

わが国でのADHD児に対する薬物療法の実態を把握するためのADHD児に対する薬物療法の実態調査を行った。日本小児精神神経学会医師会員667名に質問紙を郵送し、回収された回答は171名（25.6%）だった。今回の調査では、両薬剤の効果判定の結果や実際の薬剤選択の状況からも、わが国ではメチルフェニデートOROS錠（MPH-OROS）を第一選択薬、アトモキセチンを第二選択薬とし、特に不安障害やてんかん、睡眠障害などの併存が認められる例や、夕方から夜間帯の問題が多い例など、MPH-OROSの効果が届きづらい例や副作用が懸念される例についてはアトモキセチンを第一選択にするということで大方の意見は一致しているように思われた。ADHD以外の発達障害児診療における適応承認希望薬剤についても尋ね、リスペリドンやアリピプラゾールなどの薬剤が挙げられた。

#### 日本外来小児科学会（研究分担者 関口 進一郎）

薬局やドラッグストアで市販されているかぜ薬のうち小児用量の記載のあるものについて、その成分を比較検討した。小児用かぜ薬は、アセトアミノフェンのほかに抗ヒスタミン薬、鎮咳去痰薬、漢方薬、ビタミン薬など2~10種類を配合した製剤であった。小児用かぜ薬の大半にはアセトアミノフェンと、クロルフェニラミンマレイン酸塩などの抗ヒスタミン薬、dl-メチルエフェドリン塩酸塩、無水カフェインが含まれていた。少数ではあるが、サリチル酸系薬のエテンザミド、アスピリン、イソプロピルアンチピリンが含まれる製剤があった。鎮咳薬としてジヒドロコデインリン酸塩を成分とするものがおよそ半数であった。漢方薬の配合されているかぜ薬が半数を超えていた。小児科医は、患者が市販の小児用かぜ薬を使用しているかどうかを確認するよう努める必要がある。かぜ薬の成分によって生じうるリスクを理解したうえで、賢明な使用法を患者・家族に伝えなければならぬ。

#### 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、昨年に引き続き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：小児腎疾患における漢方診療』の原案を作成した。小児IgA腎症については、すでに日本小児腎臓病学会のガイドラインに記載されているので、これを踏襲した。小児ネフローゼ症候群については、先行研究において大規模なRCTが行われておらず学会主導での治験がなされることが望まれる。

#### 日本小児運動スポーツ研究会（研究分担者 村田 光範）

昨年度の指導者が指導しているスポーツ少年団の団員とその保護者に対してアンケート方式によるドーピングについての意識調査を行ったので報告する。研究結果をまとめると、①近年、大麻に関する未成年者を含む若年層の検挙件数が増えている、②今回の研究対象者である団員の3人に1人がサプリメントを摂取していた、③団員の4人に1人は潜在的にサプリメントの摂取に興味を持っていた、④保護者の40%が団員にサプリメントを摂取させていて、保護者が団員にサプリメントの摂取を勧めている傾向がみられた、⑤ドーピングという言葉を知っていた団員は4人に1人であった。

#### 日本小児救急医学会（研究分担者 中川 聡）

2011年の厚労省の第2回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」事業において、日本小児救急医学会からアドレナリン0.01%注射液の開発、バソプレシン注射液のショックと心停止に対しての適応拡大、ロラゼパム注射液の人工呼吸中の鎮静に対しての適応拡大について要望を行った。本研究では、今回要望を行った薬物において、海外での適応の状況、教科書や学会などのガイドラインなどで用法の記載があるのかについて調査を行った。その結果、アドレナリン0.01%注射液は、米国、英国、カナダ、オーストラリアでは、製剤が存在し、また、心停止に対して適応があることが分かった。一方、バソプレシンのショックと心停止、ロラゼパムの人工呼吸中の鎮静に対しての適応は、海外の各国でも適応はないものの、教科書や治療のガイドラインには用法が掲載されていることが分かった。

#### 日本小児リウマチ学会（研究分担者 横田 俊平）

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議第1回募集」で、本学会のプライオリティリストに挙げてい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」は本年3月から、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」については昨年9月から、当局からの製薬企業への申請要請に基づき、製薬企業からの依頼を受け本学会で臨床試験を行うこととなった。

また、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議第2回募集」の医薬品として、①多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に対するアバタセプト、②治療抵抗性のリウマチ性疾患に対するミコフェノール酸モフェチル、③治療抵抗性のリウマチ性疾患に対するコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、の3品目に対し、本学会で要望書を作成し、現在当局からの製薬企業への申請要請を待っている状況である。「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、臨床試験を行い、適応拡大を取得することができた。

#### 日本小児歯科学会（研究分担者 高木 裕三）

小児歯科領域で適応外使用されている歯科用局所麻酔剤の内、血管収縮薬や酸化防止剤、防腐剤等の添加物が含まれていないメピバカイン製剤について大学病院小児歯科における使用状況と不fast事項に関わるアンケート調査結果の集計・分析によって有効性、安全性について検討した。

#### 日本小児麻酔学会（研究分担者 鈴木 康之）

我が国におけるアミノステロイド系の筋弛緩薬はベクロニウム、ロクロニウムのみとなり、パンクロニウムの供給は2012年1月に販売中止、4月1日より薬価削除の予定である。小児の集中治療領域ではパンクロニウムの持続投与をおこなっており、その代替えにロクロニウムの持続投与を行う必要があるが、小児における適切な持続投与量は検討されていない。今回我々は年齢別に持続投与量の検討をおこなった。ロクロニウムの持続投与量は1歳未満では成人の85%、1~2歳では116%、2歳から15歳で142~150%の量が必要であった。

#### 日本小児皮膚科学会（研究分担者 高森 建二）

ノイロトロピン（NTP）の痒みに対する抑制効果を研究した。ラット後根神経節細胞のサブスタンスPの遊離と軸索伸長に対するNTPの影響、ドライスキモデルマウスの表皮内神経線維に対す

る NTP の影響、さらにアトピー性皮膚炎 (AD) 病態モデルマウスの痒みに対する NTP の影響を検討した。NTP はラット後根神経節細胞におけるカプサイシン誘導性のサブスタンス P 遊離を抑制し、Nerve growth factor 誘導性の軸索伸長も抑制した。さらに、ドライスキンモデルマウスの表皮内神経線維の増生を有意に抑制した。AD 病態モデルマウスの検討では、バリア機能や皮膚炎に対する効果は認められなかったが、痒みを示す搔破行動の抑制傾向が認められた。以上のことから、NTP は表皮内神経線維の増生に関連する難治性痒みに対して一定の抑制効果をもつことが示唆された。

#### 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。本研究では、小児外科領域で適応外使用されている医薬品、あるいは適応外使用を希望する医薬品、医療機器・材料使用における問題点等について調査し、それらへの対応を検討した。

### A. 研究目的

日本の小児に、有効かつ安全に医薬品を提供することにある。具体的には、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」への医薬品の選定及びその医薬品のエビデンス研究を行なう。その制度で解決できない医薬品や新たに開発される医薬品における小児に対する適応外薬になることを予防するための諸外国の小児医薬品開発などに関する薬事制度の調査し本邦に適応すること、小児の適応外薬の有害事象に関する情報伝達方法を確立すること、などがある。つまり、小児に対して医薬品の適正使用がなされるように、本邦から小児に対する未承認薬及び適応外薬を無くすことを究極の目的とするものである。

### 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投与量との比較

(研究分担者 板橋 家頭夫)

小児科の標榜がある全国の病院 185 施設 (大学病院 113 施設、こども病院 27 施設、国立病院機構 45 施設) に勤務する小児科医を対象に書面

によるアンケート調査を行った (期間 2011 年 10 月 25 日~11 月 25 日)。

##### 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：急性期川崎病の IVIG 不応例に対して用いられている Off-label 治療薬の国内外での実態調査—特に生物学的製剤 (抗 TNF $\alpha$ 製剤) Infliximab (Remicade) について—

(研究分担者 佐地 勉)

2005 年 5 月から 2011 年 7 月までの 6 年間にインフリキシマブが使用された症例を各年毎に調査してきたが今回 6 年間のまとめを示す。対象は日本川崎病研究会 (現 学会) の会員にアンケートで使用症例を郵送により質問し、使用したとの解答があった担当医に二次調査表を郵送した。最近 4 年間の使用例に関しては、自治医科大学公衆衛生学講座が 2 年ごとに行っている全国サーベイランス調査結果を参考にした。

##### I-3. 最近の小児期医薬品の承認状況 2012 と算定薬価の現状

(研究分担者 佐地 勉)

平成 23 年 3 月から平成 23 年 11 月までに開発された医薬品で、薬価収載されたもののうち、特

に小児用医薬品の薬価と小児加算の有無を検討した。

#### I-4. 本邦の小児薬物療法の実態調査の研究： 国立大学附属病院における小児を対象とした治験の現状

(研究分担者 中川 雅生)

全国 44 の国立大学医学部附属病院の治験管理部門に小児の治験に関するアンケートを依頼した。アンケートでは、2008 年から 2010 年までの 3 年間における小児を対象とした治験の実績、対象疾患、小児治験専門の Clinical research coordinator (CRC) の有無、担当医師の治験に対する姿勢、治験を実施するうえでの問題点、治験の啓発活動への取り組みについて質問し、各施設における小児治験の問題を自由に記載していただいた(表 1)。アンケートは基本的にインターネットを利用して実施したが、アドレスがわからない病院にはアンケート用紙を郵送し回答を依頼した。

#### I-5. 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)

昨年度までの研究により実稼働可能なシステムは構築されているため、今年度は実運用に向けての関係学会との調整とその方策に関する検討を行った。実運用に向けての方策に関しては、その導入に際しての手順等に関して検討した。

#### I-6. 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)

小児治験推進策の海外状況及び、日本の最新情報について、海外研究者と情報交換し、世界の状況について取りまとめて共著で発表した。また、我が国で平成 21 年度から開始された「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い、また「医療上の必要性の高い未

承認薬・適応外薬検討会議」の第 2 回要望募集の準備資料として「米国における治験推進法令に基づき 2011 年 2 月 25 日までに承認された小児適応」リストの補足資料を作成し、関係の日本小児科学会分科会からの要望提出の際の参考資料として提供した。また要望提出及び今後の取り組みについて研究分担者にアドバイスをを行った。

#### I-7. 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

(研究分担者 尾崎 雅弘、秋山 裕一)

企業の小児用医薬品開発の推進ために、本邦の小児治験を取巻く問題点の把握とその解決策のため、2011 年 9 月に日本製薬工業協会加盟会社を対象にアンケート調査を実施した。

## 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・適応外薬の実態調査及びエビデンス研究を行った。また、解決された品目の方法論や各種薬物及び疾患に関するガイドラインの検証も行った。

## 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投与量との比較

(研究分担者 板橋 家頭夫)

小児患者に対する処方実態について：全回答者 574 名のうち、516 名 (89.9%) が小児科医としての経験が 2 年以上あり、経験の少ない医師の回答は少なかった。今回調査を行った施設のほとんどが電子機器による処方オーダーを行っており、かつその電子機器上で添付文書の情報を閲覧したり、適応や用法・用量、併用禁忌などのアラートがある施設が多いことが分かった。電子機器上で添付文書情報が閲覧できる環境にもかかわらず、小児に適応のある薬剤の小児薬用量に関する情報源としては「小児薬用量」などの書籍が最も回



答数が多かった。また、小児に適応があっても各種ガイドラインの推奨量と添付文書上の薬用量が異なることも多く、情報源として各種ガイドラインが頻用されていることも分かった。同じく情報源として薬剤師や薬局が上級医師の意見よりも上位を占めており、薬剤師と医師の協働の必要性が示唆された。Off-label 使用の薬剤においても「小児薬用量」などの書籍が最も頻用されており、次いで各種ガイドラインが用いられていることが分かった。また、off-label にも関わらず添付文書を情報源として用いている医師が多く、薬局や薬剤師・企業 MR に情報を得るといった意見も小児に適応のある薬剤に比べて多いことが分かった。回答のあった小児科医 261 名 (46%) は、添付文書上の薬用量とは異なるという認識はあるが、治療効果を期待して、ガイドラインに記載されている量と添付文書上の量が違うため、または副作用回避のために添付文書上の薬用量よりも多い・少ない処方をしていることが分かった。しかし、添付文書で定められた処方量より増量または減量して重篤な問題が生じた経験を持つ医師はわずか 3% で、いずれもその因果関係に関しては明らかにされていないこともわかった。その他にも上級医師の指示、実測値ではなく見た目の体重年齢からの概算など処方医による対応もさまざまであることが分かった。特に off-label の場合、経験則でおおよその薬用量を決定している医師も比較的多く認められた。すなわち、比較的経験則に委ねられた用量決定が多く、そのプロセスは標準化されていないと考えられる。

小児薬物療法の教育について：回答のあった小児科医のうち 496 名 (88.3%) が小児薬物療法に関する卒後教育を必要であると考えているが、実際に定期的な勉強会・卒後教育を経験している小児科医は 119 名 (20.7%) であった。一方、勉強会の内容として製薬会社による自社製品の説明会が最も多く、回答数の最も多かった卒後定期的な小児薬物療法に関する勉強会の開催を主眼とした、小児薬物療法についての教育体制の確立が必要であると思われる。

病棟薬剤師との協働について：ほとんどの施設で小児病棟に薬剤師が配置されているが、小児一般病棟には配置されているが NICU・PICU 病棟には配置されていない、常駐しているわけではなく、一日数時間しか配置されていないなど施設によって薬剤師とのかかわり方が異なると考えられる。現状の病棟薬剤師との関わり方として併用禁忌・配合変化などの一般的な質疑応答がもっと多かったが、次いで TDM・副作用の確認・剤型選択など患児の治療についてが多く、チーム医療の一員として病棟薬剤師が小児科医と協働している部分も認められた。一方、小児科医が病棟薬剤師に希望することとして、病棟薬剤師の配置・常駐（特に NICU・PCU）の希望、病態・薬に対する知識の向上を求めるなど、病棟薬剤師のシステム自体を改善すべき意見も認められた。

今後は、薬剤師も小児薬物療法に対する理解・知識を深め、小児科領域において薬剤師が積極的に小児科医と協働し、チーム医療への参画、小児薬物療法に関する卒後教育を医師に対して行い、小児薬物療法が有効かつ安全に施工できるようなシステムを構築していく必要があると考えられる。

## 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：急性期川崎病の IVIG 不応例に対して用いられている Off-label 治療薬の国内外での実態調査—特に生物学的製剤（抗 TNF $\alpha$ 製剤）Infliximab (Remicade) について—

（研究分担者 佐地 勉）

2004 年のインフリキシマブ (INF) の最初の使用例の報告以来、IVIG 不応の難治例 aKD への有効例の報告が増加している。我国では 2006 年の著者らの報告以来、昨年の本研究会まで総数 208 例の使用経験の報告があった (06 年:12 例, 07 年:23 例, 08 年:24 例, 09 年:33 例, 10 年:58 例, 2011 年:53 例)。解熱における有効性；155 例中 124 例 (80%)、無効；155 例中 16 例 (10.3%)。副作用；Infusion reaction；1 例、発熱；1 例、発疹；12

例、感染症増悪；3例、の報告があった。

冠動脈瘤の発症率と使用病日との関連では、9病日以内に使用した場合は、10病日以後に使用したときに比し明らかに、発症頻度が抑えられていた。An 頻度は使用9日未満；8/68例(11.8%)と10日以上；34/70例(48.5%)であった。

また自治医大のサーベイランスによれば、第20回調査；2007-2008年では81例〔2歳未満25例〕、第21回調査では2009-2010年では194例〔2歳未満64例〕で使用されていた。

現在、我が国で承認されている(対象疾患；RA)生物学的製剤は、INF(レミケード)、エタネルセプト(エンブレル；皮下注)、トシリズマブ(アクテムラ)、治験段階のものには、アダリムマブ、とアバタセプトがある。INFはヒトマウスキメラ型抗TNF $\alpha$ モノクロナル抗体で、抗ヒト腫瘍壊死因子(TNF)作用を有する。INFは流血中のTNF $\alpha$ に結合して流血中からの除去を、またTNF産生細胞表面上のTNF $\alpha$ に結合して細胞破壊を来す。投与経路は、経静脈的であり、投与量は3~10mg/kg/8週間である。血中半減期は9.5日で、抗原性(ヒト抗キメラ抗体出現の可能性)がある。TNF $\beta$ には結合せず、効果は有さない特徴がある。全て、諸外国でもOff-labelであり、小児への適応自体が未開発である事を認識する事が肝要であり、今後綿密にデザインされた臨床試験が望まれる。特にEndpointである、「抗生物学的製剤の使用により冠動脈障害の頻度が減少した」という精度の高い結論を導き出せる試験の立案が望まれる。

### I-3. 最近の小児期医薬品の承認状況2012と算定薬価の現状

(研究分担者 佐地 勉)

小児においては、4品目中小児加算が3品目であり、うち5%が2品目、10%が1品目で認められた。有用性加算(II)は該当薬が無かった。算定方式は、オルベスコが昨年アドエア吸入と同様に規格間調整、ヒュミラも規格間調整であった。アレロックは類似薬効比較方式であった。原価計

算方式の算定品目は新生児期発症多臓器炎症性疾患へのイラリスのみであった。

従来から、小児薬価は開発の困難さと収益とのバランスが問題となるが、小児加算が認められ2年が経過した。状況は徐々に改善されてきているが、小児に特有な有用性があるにも関わらず、有用性加算に値しない場合があり更なる改善が望まれる。

### I-4. 本邦の小児薬物療法の実態調査の研究：国立大学附属病院における小児を対象とした治験の現状

(研究分担者 中川 雅生)

今回の調査で、国立大学附属病院において小児の治験に対し積極的な施設とそうでない施設が存在することが明らかになった。この原因として、小児科医の医薬品開発や臨床試験に対する意識と積極性、あるいは小児治験の実施環境に差があるためと推測された。治験の対象となった疾患については、小児の領域で医薬品開発が進んでいる感染症、アレルギー疾患も実施されていたが、難治性のてんかんや発達障害といった専門性の高い疾患、膠原病や免疫不全、悪性腫瘍などの難治性疾患、あるいは先天代謝異常をはじめとする稀少疾病が多く、大学病院の特徴をよく示していると考えられた。治験実施における最大の問題は候補患者がいないということであった。治験の受託にあたっては、医師が対象疾患と選択基準・除外基準を正確に理解しておくことと同時にスクリーニングの重要性を示唆していると思われる。今回の調査で小児科医は治験に対し協力的であるという回答が多かったことや以前の調査でも治験に対し前向きな小児科医が多いことから、医師が治験の内容をよく理解することで解決できる問題であろう。また、同時に医師個人へのインセンティブを考慮することでモチベーションの高揚につながると考えられることから、いかに治験にかかわる医師へのインセンティブに配慮していくかが大学病院における今後の重要な課題となろう。また、小児の治験に対する正確な知識の

普及が大切であると考えられる。今回の調査で問題としてあげられたもののうち、小児特有の課題は治験参加中に有害事象が出やすい、通学で来院スケジュールが立てにくいということである。これらの問題解決のためには、小児はできるだけ生活の場に近い医療機関で治験を受けることが望ましいと考えられる。今後の大学病院の重要な役割として、自らの施設で小児の治験を実施するだけでなく、地域の治験ネットワークを活用するなど、地域の病院やクリニックとの連携が図れる体制の構築が重要で、これが治験に参加する小児患者にとっては大きなメリットとなると思われた。

#### I-5. 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)

関係学会との調整：本システムはWebを用いたシステムであり学会ホームページ上に掲載されることが望ましいことから、日本未熟児新生児学会に諮ったところ、11月の学会総会時の理事会にて承認された。

方策に関する検討：日本未熟児新生児学会事務局と本システム導入に際しての方策に関して検討した。本研究でシステム開発を行った作成業者により学会ホームページのサーバへシステム移行後は、第1段階としてダミー画面を立ち上げ、仮想運用を行った上でシステム作動の検証を行い、実運用前に微小修正をかけていくこととした。

日本未熟児新生児学会のホームページは学会員に対してID入力を要する会員画面を有したことから、本システムのメイン画面はその下層に位置することとなる。今年度は学会理事会での承認までしか勧めることができなかったが、次年度は本稼働後の問題点を検証する。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っていききたい。

#### I-6. 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)

FDAで小児医薬品開発が法令化されてから2011年2月25日までに評価された404適応の多くについて、米国では適応拡大が行われる、あるいは添付文書に追加情報が付与されている。これらの承認適応の多くについてはいまだに日本で承認されておらず、今後我が国での開発が、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」等に則って進むことが期待される。今回の新たな要望募集では、本研究班を通して、関連学会に周知を行い、また研究分担者が所属する国立成育医療研究センターでもスタッフ医師への周知を試みたが、周知をした際の表題が「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議への要望提出」といった趣旨であったために、その実際の内容について十分な理解をしていただかず、要望提出の締め切りののちに、「この薬についても早く日本で使えるようにしてほしい」というような打診を複数受けたことから、今回は、「保険で切られて困っている薬はありませんか？」等といった、より臨床医に解りやすいアナウンスが必要であることを感じた。この検討会については、着実に必要性の高い医薬品についての適応拡大や治験が進んでおり、第一回要望についてはほぼ解決しつつある。さらに第二回要望についての検討が開始されるが、さらに適正な我が国での適応の取得に向けての働きかけ、関連学会へのアドバイスを続けていきたい。また、この検討会議の取り組みでは欧米の後追いで承認しか期待できないことから、欧米類似の医薬品開発推進法令の我が国での策定に向けても引き続き、研究班及び学会を通して働きかけを続けていくべきである。

#### I-7. 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

(研究分担者 尾崎 雅弘、秋山 裕一)

今回の調査結果より、企業の小児治験への対応には、ほとんど変化がなく、いまだに小児治験推進に関する問題点が残されていると考えられる。小児治験推進のためには、被験者にはサービス、

企業には利益確保という、それぞれに対するインセンティブが必要であると考えられる。企業の小児治験実施上の問題点は少しずつ改善してきており、前回は治験開始前の問題（開始タイミング、インフラ整備、外部データの使用方法など）が多かったが、今回は治験開始後の問題（エンドポイントや評価方法、患者への治験啓発など）に変わってきている。多くの企業が、前回調査結果と同様に利益確保ができるようなインセンティブがあれば、小児治験の法制化は必要と考えていることから、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法制化の検討も、必要と考えられる。本調査の結果、小児患者にいち早く適正な薬剤を供給するために、製薬企業・医療機関（学会）・規制当局が協力して問題解決を行い、小児臨床試験を推進することが必要であると考えられる。

## 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)

リネゾリドの新生児医療機関への実態調査：NICUを持つ医療機関253施設へのメールによるアンケート調査の結果、20施設より回答が得られ、リネゾリドの使用経験のある施設は7施設、10例で12投与機会あった。生後28日未満の新生児期の使用はなく、新生児以後の早産児及び先天性水頭症の先天奇形合併小児に使用されていた。諸外国に準じた用法・用量でなされていた。全例有効で重篤な有害事象は報告されなかった。

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の第2回募集：優先順位は、血液型不適合溶血性黄疸のガンマグロブリン療法、早産児動脈管開存症の静注用イブプロフェン、カンジダおよびアスペルギルス感染症のミカファンギンの順として開発要望総括表を作成した。未承認薬1品目、適応外薬3品目であった。「血液型不適合溶血性黄疸のガンマグロブリン療法」については、用法・用量として、米国ガイドラインの「0.5～

1.0g/kgの2時間投与で、必要なら12時間後に同量を繰り返す」を要望した。イブプロフェンについては、静注用の国内製剤がないため未承認薬として、諸外国の添付文書通りに、用法・用量として「初期投与量10mg/kg、24、48時間後に5mg/kgずつ静注。新生児集中治療室のみにおいて、新生児専門医の監視下で使用する。全3回の投与が1コースであり、動脈管が48時間後に閉鎖しなかった場合や再開通した場合は上述のコースを再度行う。2コース目を終了しても変化がなければ外科的結紮を考慮する」とした。ミカファンギンについては、カンジダ及びアスペルギルス感染症ともに小児用量と同じにして「新生児を含む」を要望した。

新生児医薬品の用量・用法の研究：115記載品目中本邦での適応医薬品が31品目、未承認薬（本邦に医薬品がない）が13品目であり、それ以外の71品目についてNICUマニュアルに記載があったのは26品目であった。

また、血中薬物濃度モニタリングが記載されている14品目中10品目が特定薬剤治療管理料の適応になっていた。

### II-2. 日本小児循環器学会：小児における降圧剤使用の実態調査 (研究分担者 賀藤 均)

エナラプリルマレイン酸塩1、144(104)例、リシノプリル水和物68(247)例、バルサルタン28(177)例、アムロジピンベシル酸塩8(92)例の集計数となり、4種類の薬剤の中で、日本小児循環器学会関係ではエナラプリルマレイン酸塩が圧倒的に多かった。基礎疾患は、先天性心疾患手術後939例、先天性心疾患手術前84例と圧倒的に先天性心疾患術後に使用されていた。投与開始時の1日投与量体重換算1日投与量の平均値及び標準偏差は、 $0.09 \pm 0.07 \text{mg/kg/日}$ であった。投与開始時の1日投与回数は、1日2回が937例(75.1%)と最も多く。調査期間中の1日投与量の平均値及び標準偏差は、 $2.27 \pm 1.64 \text{mg/日}$ であり、体重換算1日投与量の平均値及び標準偏差は、