

201235003A

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24年度 研究報告書

平成25年3月

研究代表者：伊藤 進

平成 24 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

内服薬処方箋の標準化に対する意見聴取

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 ..... 59

最近の小児期医薬品の承認と算定薬価の現状－ 2012 年度－

佐地 勉、他 ..... 67

小児薬物療法の実態調査の研究

内服薬処方箋記載事項の標準化が検討会報告書通り実施された場合の問題点の検討

小児の処方実態から

中川 雅生、他 ..... 73

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 ..... 79

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 ..... 83

小児医薬品開発のための日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE の検討

尾崎 雅弘、秋山 裕一、他 ..... 103

## 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 ..... 109
2. 日本小児循環器学会  
医療上の必要性の高い適応外薬の取組みと成果  
賀藤 均、他 ..... 139
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  
大澤真木子、他 ..... 147
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 ..... 163
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 ..... 165
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 ..... 179
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 ..... 183
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 ..... 189
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 ..... 195

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 .....	207
11.	日本小児栄養消化器肝臓学会 小児栄養消化器肝臓病におけるガイドライン使用薬剤の適応拡大に関する 根拠情報の収集	河島 尚志、他 .....	211
12.	日本小児心身医学会 小児心身医学会評議員医師の内服処方せん記載報告書の内容に沿った変更がなされた 際に生じる問題についての意識集約調査	石崎 優子、他 .....	219
13.	日本小児遺伝学会 ダウン症候群（DS）の方々の QOL 向上のための塩酸ドネペジル療法	近藤 達郎 .....	223
14.	日本小児精神神経学会 処方箋記載方法の標準化に関する意見調査	宮地 泰士、他 .....	227
15.	日本外来小児科学会 妊産婦に対するアセトアミノフェンの安全性と適正使用に関する調査研究	関口進一郎、他 .....	233
16.	日本小児東洋医学会 漢方治療ガイドラインに向けて－『小児の漢方診療の手引き』最終案の作成－	宮川 三平、他 .....	237
17.	日本小児運動スポーツ研究会 厚生労働省臨床研修指定病院小児科を対象にしたドーピング意識調査	村田 光範、他 .....	253
18.	日本小児救急医学会 小児救急医療領域における医薬品の製剤改良や有効性及び 安全性の確保のあり方に関する研究	中川 聡、他 .....	259

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 .....	263
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		
	井上美津子 .....	291
21. 日本小児麻酔学会		
小児麻酔における医薬品の適正使用状況および		
スガマデクスの小児における有用性の検討		
	鈴木 康之、他 .....	293
22. 日本小児皮膚科学会		
アトピー性皮膚炎の病態に対するノイロトロピンの効果		
	高森 建二、他 .....	297
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 .....	303
研究成果の刊行に関する一覧表	.....	305
資料		
24年度全体班会議内容	.....	317
研究構成員名簿	.....	319
謝辞	.....	323

# 総括研究報告

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事業）  
総括報告書

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**

小児の薬物療法に関しては、我々小児科医が Therapeutic Orphan からの脱却を目指して努力している所である。諸外国では、小児の新たな適応外医薬品を生まないために成人治験時に小児治験を義務付ける法令化により解決を行なっている。一方、本邦では、「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」と「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、小児分野を含む革新的な新薬の創出と適応外薬の解決を図っている。そのため、この研究班の小児関連学会の研究分担者は、本邦の臨床現場で最も必要な未承認薬・適応外薬の選定及びそのエビデンス研究を行ない、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に医薬品の品目を提出しての解決あるいは製薬企業に提出しての解決を目指している。しかし、これらの方法のみで小児の薬物療法の現状の問題点が解決されるわけではない。この研究班の研究分担者は、小児薬用量の用法・用量の決定法、小児治験の問題点、適応外医薬品における有害事象の情報提供の方法や諸外国の小児用医薬品の薬事制度等の研究を行って、小児用医薬品の適正使用するために努力をしている。

小児用医薬品の用法・用量を決めることは、発達薬理の知識を基に小児に使用する薬物の有効で安全な使用法を決定するために必須である。現在、科学的根拠に基づく決め方が提唱されているが、一般臨床現場での各薬物の一定範囲内の投与量での有効性・安全性の実態調査も同時に必要である。小児治験に関しては、本邦での製薬企業への調査や治験を担当する医師と治験対象者の意識など本邦の治験環境における問題点を明らかにして、対応することが重要である。適応外医薬品に対する有害事象の情報提供のあり方については、どのようなシステムを作り運用するのが最も良いかを中心に検討した。諸外国の小児医薬品の薬事制度については、情報提供を主に検討がなされ、それを基に本邦に適応可能かどうかの検討が必要である。

これらの研究を通じて、本邦でより有効でより安全な小児薬物療法を確立することを究極の目的とするものである。また、日本小児科学会薬事委員会から依頼を受けた「内服薬処方箋の標準化」についての啓発と意見聴取も同時に行なった。

**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処方量との比較

（研究分担者 板橋 家頭夫）

チーム医療の一員である薬剤師が小児薬物療法にどのように介入しているか、小児病棟の病棟薬剤師が小児科医とどのように協働しているかについて検討した。その結果、患児個々の治療方針に関わる「処方設計への介入」などはあまり行われていない傾向が認められた。また、薬剤師が医師

と協議して患児個々の治療設計について協議しているという認識が約 70%だったのに対して医師はその半分の約 35%と、薬剤師と医師の協働における認識の差が認められた。小児薬物療法を有効かつ安全に行うためには薬剤師の介入が必要であるが、現状では小児病棟に配属されている薬剤師のほとんどが小児薬物療法に関する教育を受ける機会が少なく、知識・経験の不足からか処方設計に介入できていない傾向が認められた。これらの問題を改善するためには薬剤師の小児薬物療法に関する卒後教育が必要であり、昨年より始まった小児薬物療法認定薬剤師制度などを利用して知識・経験を底上げし、小児臨床薬理を自在に活用できる専門薬剤師までレベルアップしていく事が望まれた。

#### 最近の小児期医薬品の承認と算定薬価の現状－2012 年度－

(研究分担者 佐地 勉)

小児期の新薬開発に関しては、平成 18 年度に小児薬価が新設され、また平成 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。今回はその改訂の影響がどの程度薬価収載決定に反映されてきたかを検討するため調査した。平成 24 年度小児期の新薬薬価算定においては、2 品目中小児加算が 1 品目で、うち 5%が 1 品目、原価計算方式が 1 つであった。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。しかし最近の 2 年は、小児期の医薬品開発が少なくなっている傾向があった。

#### 小児薬物療法の実態調査の研究：内服薬処方箋記載事項の標準化が検討会報告書通り実施された場合の問題点の検討、小児の処方実態から

(研究分担者 中川 雅生)

調査期間中（2012 年 7 月 1 日から 7 月 31 日までの 1 か月間に滋賀医科大学医学部附属病院小児病棟において処方された内服薬処方箋）に記載された内服薬処方箋（件数）は 629 件、処方された医薬品数はのべ 1356 品目であった。1 回量を記載することにより生じると予想される問題は、①処方量の不正確性、②不均等処方時の記載の煩雑さがあった。製剤量を記載することにより生じると予想される問題には、高濃度の散剤で処方量が少ない場合の小数点以下の桁数の増加と賦形剤の処方記載の方法の不明確さがあった。製品名を記載することにより生じると予想される問題として複数の規格や倍散がある医薬品の処方、後発品による製品名の紛らわしさがあった。

#### 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・情報提供のためのシステム（薬剤副作用データベースシステム）構築により、二次被害を最小限にとどめることを目標とする。昨年度は実稼働可能なシステム導入に際して、関連学会である日本未熟児新生児学会の承認を得ることができたので、更にこれまでプロトタイプ段階であったシステムを実稼働可能な状態まで完成させた。今後、実際の運用を開始し、実運用上の問題点を検討していく必要がある。



## 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について、EUにおける法令制定5年後の成果をEMAに公表された情報を調査し、欧州においては、小児治験数が着実に増え始めていること、また新生児を含むすべての小児年齢について、適応拡大の指示をPDCOが出していること等が明らかになった。総合科学技術会議関連の第一回ライフイノベーション戦略協議懇談会において「小児医療における医療機器及び薬物治療の現状と課題」について紹介し、その他関連学会でも同様の話題について情報提供し、我々の取り組みについて周知した。「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の専門作業班における平成24年12月までの検討状況の概要について報告したが、欧米の後追いでの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。

## 小児医薬品開発のための日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE の検討

(研究分担者 尾崎 雅弘、秋山裕一)

FDAが「Guidance for Industry Exposure-Response Relationships - Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications」にて示している PEDIATRIC STUDY DECISION TREE を基に、日本において小児医薬品開発を検討するにあたり、必要な臨床試験は何かを判断するための日本における PEDIATRIC STUDY DECISION TREE を検討し、また考えられる PEDIATRIC STUDY DECISION TREE が現在の日本の開発状況と合っているのか評価した。今回の検討の結果、日本の現状に適した日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE を提案するに至った。提案した PEDIATRIC STUDY DECISION TREE はここ数年承認を取得した10品目のデータパッケージにも整合していた。今後は、海外データ、日本での論文等により報告された使用実績及び製造販売後調査をより有効に活用し、日本では最低限必要な症例数で実施される臨床試験を計画し、実施することにより、速やかに小児用医薬品の承認が取得できるようにするべきであると考えます。また、今後の欧米との同時申請の経験が得られた際には、今回提案した PEDIATRIC STUDY DECISION TREE に新たな枝を追加する必要があるかもしれない。

## 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)

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に提出した3品目(未承認薬1品目、適応外薬2品目、1品目は2対象疾患)のその後の経緯、適応外薬のエビデンス及び新生児の医薬品の用法・用量の研究を行った。第2回の公募に提出した医薬品の内、静注用イブプロフェンは治験企業の公募中、他の2品目は検討中であった。慢性肺疾患に対するフロセミドと高インスリン性低血糖に対するオクレオチド酢酸塩に対してエビデンス研究を行ない、前者は小規模のランダム化比較試験およびメタ・アナリシスがなされており、1bのエビデンスは存在し、後者はランダム化比較試験がなく日本のガイドライン、教科書記載および症例報告にとどまっていた。新生児の医薬品の用法・用量の研究については、米国の教科書により、検討を行っているが、2012年発行された Manual of neonatal care. と2005年に発行された教科書からの品目を比較して、現在でも本邦の

未熟児・新生児領域で必要な医薬品の選定を行なっている。その結果、未承認薬では、13品目中5品目あり、5品目中クエン酸カフェインと静注用イブプロフェンは既に、本邦での検討が終了していた。

#### 日本小児循環器学会（研究分担者 賀藤 均）

小児循環器疾患に使用する適応外薬を保険診療における査定を受けないために「薬理作用に基づく医薬品の適応外使用事例」へ申請を行った。リドカイン塩酸塩、オルプリノン、デノパミン、ピモペンダン、ミルリノン、アテノロール、ピルジカイニド、メキシレチン、ランジオロール塩酸塩、プロプラノロールを申請したが、このうち、メキシレチン、アテノロール、ランジオロール、ピルジカイニドは諸外国での保険承認はなかった。オルプリノン、デノパミン、ピモペンダン、ミルリノン、アテノロール、ピルジカイニド、メキシレチン、ランジオロール塩酸塩が小児での保険償還が認められた。しかし、これらの医薬品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いくことは重要である。

#### 日本小児神経学会（研究分担者 大澤 真木子）

てんかん重積状態（けいれん重積状態）に、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おり、近いうちに承認申請されることが期待される。これらの成果に従っ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。新規抗てんかん薬はここ数年で4剤の新薬が承認され、小児適応は2剤で、残りの2剤も治験中である。2つの難治てんかんには、Dravet 症候群に対するストリペントールが承認、Lennox Gastaut 症候群の治験がなされている。AD/HD の治療薬は、メチルフェニデート製剤とアトモキセチン塩酸塩を中心とした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、前者については成人への新規使用が認められた。小児脳梗塞の治療薬のエダラボンの小児適応は、添付文書の記載が変更され使用しやすくなった。ステロイドの筋ジストロフィーへの適応拡大がなされた。

#### 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、平成23年度に厚生労働省「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した結果、塩酸イリノテカン、塩酸ノギテカン、L-アスパラギナーゼの3薬剤の適応拡大が認められる事が内定した。一方、独自に治験・臨床試験を推進して薬事行政に貢献する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）

重症心身障害児（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。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、日本小児アレルギー学会、日本小児呼吸器疾患学会、日本重症心身障害学会の3学会が協力して「重症心身障害児（者）気管支喘息診療ガイドライン2012」を作成した。

#### 日本先天代謝異常学会（研究分担者 大浦 敏博）

未承認医薬品の中でニーマン・ピックCの治療薬のミグルスタットが平成24年3月に、尿素回路異常症治療薬のフェニル酪酸ナトリウムが同年9月にそれぞれ承認された。システアミン（シスチン蓄積症）、ベタイン（ホモシスチン尿症）の2医薬品の臨床治験が継続しており、承認申請準備中である。その他の薬剤ではカルグルミック酸（NAGS欠損症）、ニチシノン（高チロシン血症1型）、安息香酸ナトリウム・フェニル酢酸ナトリウム配合剤（急性期尿素回路異常症）の3医薬品が申請準備中である。また、レボカルニチン製剤の新しい剤形として「エルカルチンFF内用液10%」および「エルカルチンFF静注1000mg」の製造販売が承認された。

#### 日本小児腎臓病学会（研究分担者 伊藤 秀一）

コンパッション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。非典型溶血性尿毒症症候群への抗C5モノクローナル抗体であるエクリズマブの治験が行われており年内承認を目指している。当学会の活動により、平成24年度は、小児高血圧症へのエナラプリル、リシノプリル、バルサルタン、アムロジピンが承認された。また、低リン血症への経口リン製剤も承認を取得した。さらに腎性貧血へのダルベポエチン $\alpha$ が承認取得の見込みである。

#### 日本小児内分泌学会（研究分担者 有阪 治）

前年度に続き平成24年度は未承認・適応外医薬品の適応認可に向けて活動を行った。「エストラーナテープ」は、医療上の必要性が高いとして、小児の原発性卵巣機能不全への適応拡大が認められ、企業に対して小児用の低用量のテープ開発の指示が出され、公知申請の妥当性が検討されることとなった。「アレディア注」は、医療上の必要性の基準に該当すると評価され、使用実態調査を実施することとなった。「サンドスタチン注」は審査対象から外れたが、医師主導治験を行うために「難治性疾患等克服研究事業（第5次）研究開発課題名：先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注療法の有効性・安全性に関する研究」へ応募し、承認された。「薬理作用に基づく医薬品の適応外使用の例」として、「リ्यूプロレリン酢酸塩注射薬キット製剤（1.88mg、3.75mg）」の中枢性思春期早発症への使用に関する、保険診療上の適応外使用が認められた（2012年9月24日）。「くる病・骨軟化症を伴う低リン血症」を適応症とする「Z-521（予定製品名：ホスリボン配合顆粒、ゼリア新薬）の第Ⅲ相臨床試験が終了し製造販売承認を得た（2012年12月25日）。平成26年度診療報酬改定提案書の第1次提案書として、成長ホルモン分泌不全診断薬として未承認の「インスリン」「L-Dopa」「クロニジン」を候補薬として提出した。

#### 日本小児感染症学会（研究分担者 佐藤 吉壮）

バルガンシクロビルについては、2012年12月26日の「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、サイトメガロウイルス感染症のリスクのある小児（固形臓器）移植後のサイトメガロウイルス感染予防への適応について適応外薬で医療上の必要性が高いと判断された。ミカ

ファンギンについては、厚生労働省医薬食品局審査管理課より未承認薬等検討会議にて取り扱うよりも、添付文書中の「使用上の注意の改訂」で、新生児にも使用可能となるような対応ができないか検討するよう提案があり、現在再審査中である。リネゾリドは2012年5月18日に公知申請し、2012年11月21日に小児の用法・用量が承認された。2011年度供給停止予定品目の中にロキタマイシン（リカマイシン）ドライシロップが入っており、国内における使用実態のアンケート調査を行い、ロキタマイシンドライシロップの供給停止は実質的に問題なく、供給継続の必要性はないと考えられ、未熟児・新生児の用法・用量を他のマクロライド系抗菌剤に追加する代替薬の必要性は低く不要と考えられると報告した。トスフロキサシンのマイコプラズマへの適応拡大要望書については、現在日本感染症学会、日本小児科学会の両学会薬事委員会において検討中である。2012年4月に提出したインフルエンザ菌抗原検査保険適用要望書により、本キットは2012年10月31日の中医協で了承され、2012年11月1日より保険適用となった。

#### 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するヒドロキシクロロキンのエビデンス確立のため前方視的検討に向け症例登録が行われている。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が完成し公表した。小児結核治療薬として使用頻度の高いリファンピシン、エタンブトールが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小児用量が設定されていない状況への対応として昨年度「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」に応募した結果、公知申請による開発が行われることになった。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患者の自己負担あるいは医療機関の負担となっている医療機器として、加圧噴霧式定量吸入において併用されることの多い吸入補助器具（スパーサー）、ならびにネブライザー吸入について検討してきたが、診療報酬改定に際し乳幼児吸入療法管理指導料の新設に向けて取り組んだ。また、新たに在宅酸素療法（HOT）とそれに伴う在宅モニタリングの実態を把握するためのアンケート調査を行い、小児ではHOT施行時のパルスオキシメータ導入が不可欠である実態が明らかとなった。

#### 日本小児栄養消化器肝臓学会（研究分担者 河島 尚志）

小児栄養消化器肝臓領域における診療（治療）ガイドライン作成ならびにガイドライン集作成準備、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、HBワクチン接種時期の緩和の要望書提出、などを行った。便秘ガイドライン、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適応外薬の小児適応拡大を目標に活動した。潰瘍性大腸炎やクローン病に対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影響の調査を行った。また、生物学的製剤の安全性の確認のための調査を行った。胃食道逆流の薬剤で小児適応薬として、H2ブロッカーの薬品の剤形変更で散剤の開発をメーカーにお願い、新規の小児適応が認められた。ピロリ菌除菌に関しての、小児適応外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）

平成22年に発行された「内服薬処方せんの記載方法のあり方に関する研究会」の報告書に記載

された処方せんの記載方法の変更点の問題に関して、小児心身医学会評議員医師を対象に質問紙調査を行った。対象の医師 56 名のうち、5 名が報告書に記載された方法への変更により「問題が生じる」と回答した。具体的な問題点としては、①慣れていないことによるヒューマンエラーが増加する、②処方せん数が増えることによる患者の医療費負担が増加する、③シロップで混合製剤を作る場合の記載方法が不明である、④脱カプセル化の場合の記載方法が不明である、⑤現行の医学教科書・文献や学会での表記において全て変更されなければエラーが増加する、といった点が挙げられた。また薬局や薬剤師への指導・教育が必要であるという意見もあった。処方せんの記載方法の変更に際しては周知徹底のための十分な時間をかけ、医師・薬剤師が協力して行う必要があると考えられた。

#### 日本小児遺伝学会（研究分担者 近藤 達郎）

ダウン症（DS）者の急激退行様症状に、アルツハイマー型認知症治療薬である塩酸ドネペジルが一定の効果があることを報告してきた。また、急激退行様症状について診断基準が作成された。塩酸ドネペジル療法を行っている DS 家族会に急激退行様症状とその効果についてアンケート調査を行った。その結果、これまで言われている 5/9 以上の該当数ではなく、4/9 が妥当との結果が得られた。さらに、4/9 項目以上の患者において、約 2/3 が効果的であった。今後、残りの 1/3 の退行様 DS 者についての対応が課題と思われる。

#### 日本小児精神神経学会（研究分担者 宮地 泰士）

我々は、処方箋記載方法の標準化についての通知文書を学会ホームページおよび学会雑誌に掲載し、さらに日本小児精神神経学会医師会員698名を対象に、処方箋記載方法の標準化についての通知文書とそれについての意見を収集するための調査用紙を郵送し、意見を求めた。回収された回答は286名（回収率41.0%）だった。処方箋記載方法の標準化そのものについては、61.6%の医師が「是非行うべきだ。」や「行った方がよい。」といった肯定的な考えを持つ一方、今回厚生労働省から提案された標準化方法については、「大いに賛成。」や「概ね賛成。」が40.9%、「あまり賛成ではない。」や「反対。」が34.9%と、意見が二分した。また、回答者の処方箋記載方法の標準化についての情報源としては、今回郵送した通知文書のみという回答が51.5%と最も多く、処方箋記載方法の標準化についての周知徹底が不十分である実態が判明し、臨床現場の医師達への情報発信をより一層行っていくことが必要であると思われる。また、今後の大切な情報の周知および共有という観点からは、学会ホームページや学会誌への掲載だけでなく、できるだけ1人1人に情報を伝えることの大切さを再認識させる結果となった。

#### 日本外来小児科学会（研究分担者 関口 進一郎）

妊産婦の疼痛や発熱に対するアセトアミノフェン投与の安全性に関しては近年、動脈管の早期閉鎖や停留精巣の発生や、児の出生後の気管支喘息発症との関連性が話題に上っている。平成 24 年 4 月には、アセトアミノフェンの添付文書が改訂され、「妊娠後期の婦人への投与により胎児に動脈管収縮を起こすことがある」との一文が追加された。この添付文書改訂のもとになった本邦での胎児動脈管早期閉鎖の症例報告 2 例と、海外での報告例を検討し、アセトアミノフェン投与との関連性について検討し、薬剤の直接的な作用の結果として胎児動脈管閉鎖が生じたと証明できない。国

内外とも、妊産婦に対する解熱鎮痛薬の第一選択薬は現状ではアセトアミノフェンである。

#### 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、漢方診療ガイドラインに向けて、『小児の漢方診療の手引き』の最終案を作成した。最終案の骨子は、漢方薬は現在本邦で保険収載されているエキス剤のみを対象とし、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）

平成 24 年はロンドンオリンピック開催年でもあったことから「厚生労働省臨床研修指定病院小児科の指導医を対象にしたドーピング意識調査」を行った。（公益財団法人）医療研修推進財団が発行している「臨床研修病院ガイドブック 2013 年版」に基づき、901 病院を選択し、これらの病院小児科部長当てに郵送したアンケートを郵送により回収することにより調査を行った。478 病院より回答があり、回収率 56.04%で、99.4%が小児科医によるものであった。スポーツにおけるアンチドーピング活動について知っているものは、57.7%であり、とくに国民体育大会においてドーピング検査が行われていることを知っていたものは 14.1%に過ぎなかった。スポーツに関係する認定医制度について知っているものは 40.1%であった。全国高校野球選手権大会においてドーピング検査をするべきだとしたものは 48.1%であり、1 試合の投手投球数（日本臨床スポーツ医学会提案）を制限すべきであるとしたものが 71.5%になったことは、小児科研修指定病院の小児科医指導医として子どものスポーツへの関心が高まりつつあることを示すものであった。現状では小児科医のスポーツとドーピングに対する関心は低く、今後、小児科医はドーピングを「健常者の薬物の誤用」として捉え、とくに学齢期小児のスポーツとアンチドーピング活動に対して積極的に参画する必要がある。

#### 日本小児救急医学会（研究分担者 中川 聡）

2011 年の厚生労働省の第 2 回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の開発要望」事業において、4 品目の開発要望を提出した。それらの薬剤のその後の状況を確認した。アドレナリン 0.01% 注射液は開発の対象となった。バソプレシン注射液の心停止時の補助治療とショック時の昇圧目的の開発は、それぞれ、その妥当性が検討されている。ロラゼパム注射液は、痙攣重積の治療として、開発の対象となっていた。また、これらの薬剤の国内外の教科書やガイドラインにおける薬用量を確認した結果、現行のアドレナリン注射液の心肺蘇生時の薬用量は、その記載において乖離があることが分かった。

#### 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」は昨年 3 月から臨床試験を継続中であり、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 3 月臨床試験を終了し、現在承認申請提出を済ませた。また、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外検討会議第 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、要望書を提出し、以下のような対応措置となった。①に対しては、臨床試験の準備が整い、現在PMDAに治験プロトコールを提示している。②に対しては、年齢が12歳以上の全身性ループスエリテマトーデスの患者に限って承認の方向となり、現在具体的な交渉中である。③に対しては、公知申請にて認められ、現在添付文書改訂作業中である。加えて、承認された「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」に対して、薬剤の適正使用を目指して、英文・和文で「使用の手引き」を作成した。今後標準化・普及を図っていく。

#### 日本小児歯科学会（研究分担者 井上 美津子）

大学病院の小児歯科外来での歯科用局所麻酔剤の使用実態についてアンケート調査を行った結果、複数の薬剤を常備して状況に応じて使いわけている現状が示された。また、使用の安全性の確保のために、アレルギーのある小児への応用にあたっては、歯科麻酔科や医科との連携をとって検査や歯科治療を実施している大学が多くみられた。

#### 日本小児麻酔学会（研究分担者 鈴木 康之）

日本麻酔学会がホームページに掲載している医薬品のガイドライン改訂第3版で小児麻酔薬分野として24品目が掲載されている。その24品目について本邦の添付文書で小児適応の記載について検討した。小児の適応を明確に示されている薬品は14品目（58.3%）にすぎなかった。

#### 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（AD）等に認められる難治性痒みの一因に、表皮内神経線維の増生があげられる。ノイロトロピン（NTP）は、臨床研究により止痒効果が報告されているが、その表皮内神経線維に対する影響は報告されていない。本研究では、動物モデルを用いて、表皮内神経線維と痒みに対するNTPの影響を検討した。ドライスキンモデルマウスを用いた検討により、NTPは表皮角化細胞由来の神経発現因子発現を増加させることにより表皮内神経線維の増生を抑制することが示唆された。さらに、ADモデルマウスを用いた検討では、バリア機能や皮膚炎に対するNTPの影響は認められなかったが、痒みを示す搔破行動に有意な減少が認められた。以上のことから、NTPは表皮内神経線維の増生を抑制し、止痒効果を発揮することが示唆された。

#### 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ー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。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。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た。

## A. 研究目的

日本の小児に有効で安全な薬物療法を提供するために、未承認薬・適応外薬になっている小児医薬品を選定し、それらの医薬品に対してその適応症及び用法・用量を確立することである。また、小児に対する新たな適応外薬ができないようなシステムを構築することや現状の未承認薬・適応外薬使用において発生する問題に対して解決法を見出し、日本から小児に対する未承認薬・適応外薬を一掃する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)

全国の病院 185 施設 (大学病院 113 施設、国立病院機構 49 施設、こども病院・小児医療センター 21 施設、左記以外のその他 2 施設) に勤務し、一般小児科・PICU・NICU 病棟に配属されている病棟薬剤師を対象として、2012 年 8 月 25 日～11 月 25 日の期間に予め作成した設問用紙により調査した。

#### I-2. 最近の小児期医薬品の承認と算定薬価の現状－2012 年度－

(研究分担者 佐地 勉)

平成 18 年 2 月の中医協からの報告「薬価算定の基準について」(案)、また平成 19 年 12 月の「平成 20 年度薬価精度改革の骨子」(案) を踏まえ、平成 24 年 1 月から平成 24 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中心に検討した。

#### I-3. 小児薬物療法の実態調査の研究：内服薬

処方箋記載事項の標準化が検討会報告書通り実施された場合の問題点の検討、小児の処方実態から

(研究分担者 中川 雅生)

2012 年 7 月 1 日から 7 月 31 日までの 1 か月間に滋賀医科大学医学部附属病院小児病棟において処方された内服薬処方箋について検討した。内服薬処方箋に記載された医薬品数と内容について処方箋ごとに検討し、1 回量を記載することにより生じると予想される問題、製剤量を記載することで生じると予想される問題、製品名を記載することで生じると予想される問題を抽出した。抽出された問題点について、標準化された場合に医療過誤を回避するにはどういった対応が必要か考察した。

#### 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)

今年度は薬剤副作用データベースシステムを日本未熟児新生児学会において実運用させるための検討を行った。

#### 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)

小児治験推進策の海外状況については、EU における法令制定 5 年後の成果について EMA に公表された情報を調査した。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把握し、その他関連する国内の医薬品関連の動きについても調査を行なった。

#### I-6. 小児医薬品開発のための日本版

PEDIATRIC STUDY DECISION TREE の検討

(研究分担者 尾崎 雅弘、秋山 裕一)

ICH E11 及び FDA: Guidance for Industry Exposure-Response Relationships - Study



Design, Data Analysis, and Regulatory Applications<sup>4</sup>) を参考に、日本に適した PEDIATRIC STUDY DECISION TREE を検討する。また、考えられる PEDIATRIC STUDY DECISION TREE が日本において承認されている小児用医薬品の承認申請時に提示されたデータパッケージと同様のものなのか、公開されている承認審査情報のうち平成 21 年度以降に小児における用法用量について承認された薬剤を用いて評価した。

## 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剤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)

今回の我々の検討で、小児病棟に配属されている薬剤師の業務に関する現状が明確化された。一般的な質疑応答、服薬指導などはほぼ全ての施設でばらつきなく行われているが、患児個々の治療方針にまで踏み込んだ小児薬物療法への参画は施設間にばらつきがあるものの大学病院で参画している頻度は高く認められた。今後、チーム医療の一員として薬剤師が小児薬物療法により参画していくためには、薬剤師の病棟への 24 時間配置、常駐化などの方策が挙げられるがこのような抜本的な改革は施設間によって格差があり画一的に行う事は難しく、代わりに以下を提案する。

小児薬物療法への経験、知識が少ない現状、薬剤師の教育が必要であり、昨年より開始された小児薬物療法認定薬剤師制度などの小児薬物

療法を学べるシステムを活用し、認定薬剤師の数を増やし薬剤師の小児薬物療法に対する知識・経験の底上げを行う。さらに専門薬剤師までレベルを上げて医師と薬物療法の本質について協議できるような薬剤師を育成していく必要があると考える。薬剤師間のネットワークの構築も必要であり、小児薬物療法薬剤師制度等を情報共有の場として使い、薬剤師間で情報交換できるようなネットワークの構築を行う。薬剤師間のみならず、医師、薬剤師ともに協議できるネットワークの確立や、卒後教育カリキュラムの構築も必要であると考え、医師と薬剤師が協議して、病態は小児科医師、薬物療法は専門薬剤師による卒後教育を行っていく事で小児に対して安全で有効な薬物療法を提供するための礎を築く事が出来ると考える。さらには、小児病棟での病棟薬剤師といかに協働していくかも今後考えていく必要がある。医師は小児薬物療法に関して卒後も定期的に勉強し、薬剤師も小児薬物療法に対する深い知識・経験を身につけ、両者が協働することによって安全かつ有効な小児薬物療法を行うことが可能になると考える。

##### I-2. 最近の小児期医薬品の承認と算定薬価の現状—2012 年度—

(研究分担者 佐地 勉)

小児領域の開発薬の承認は平成 24 年は 2 件と少なかった。平成 22 年度の 5 品目と比べ最近は少ない傾向であった。5%小児加算は 1 件(ミニリンメルト OD 錠 120 $\mu$ g、同 240 $\mu$ g、フェリングファーマ社:成分名; デスマプレシン酢酸塩水和物)であり、剤形変更の OD 錠の開発であったので妥当な線と思われる。

##### I-3. 小児薬物療法の実態調査の研究: 内服薬処方箋記載事項の標準化が検討会報告書通り実施された場合の問題点の検討、小児の処方実態から

(研究分担者 中川 雅生)

実際の内服薬処方箋を検討することで、内服薬処方箋記載事項の標準化がなされた場合に小児医療の場において生じる可能性がある問題点を例示することができた。これまでの処方と比べると処方箋に記載する医師の時間や手間に加え注意深さが必要となる。また記載内容に従って調剤する薬剤師の綿密な確認が要求される。これまで統一されていなかった内服薬処方箋記載内容の標準化を図ることは基本的には必要であり、そのためには小児への処方を考慮したものが望まれる。医師と薬剤師が連携しながら医療過誤を未然に防げる記載法へと改善すべくさらなる検討が必要であろう。

#### 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)

関連学会で実運用可能な薬剤副作用データベースシステムを構築した。今後、実運用上の問題点を検討していく必要がある。

#### 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)

欧州においては、小児治験数が着実に増え始めていること、また新生児を含む必要と考えられる年齢すべてについて、適応拡大の指示を PDCO が出していること等が明らかになった。PMDA にも小児WGが組織され、EMAやFDAと定期的に電話会議をしているとのことであり、今後欧米と同様の取り組みが進められることが期待される。

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」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り、第二回要望についての検討も進んでいる。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。

総合科学技術会議関連の第一回ライフィノベ

ーション戦略協議懇談会においては、小児医薬品を取り巻く状況について説明を行い、委員に問題点を周知することが出来、また今後対応が必要であるという認識を持っていただくことが出来た。小児科は疾患領域のひとつの様に取り扱われることが多いが、小児という「日本の未来」を支える、全疾患領域をカバーする大切な領域であること、そして開発に向けての特段の支援体制が必要なこと等、今後とも訴えていきたい。

#### I-6. 小児医薬品開発のための日本版

##### PEDIATRIC STUDY DECISION TREE の検討 (研究分担者 尾崎 雅弘、秋山 裕一)

FDA より提示されたものと、今回新たに考案した日本特有の日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE を比較すると、日本では海外データがあるか否かで、日本で実施する臨床試験が大きく変わってくることがわかる。ICH E11 及び ICH E4 に基づいて理想的なデータパッケージを構築していくことも重要であるが、その時活用できるデータをふまえて、最低限必要な症例数で臨床試験を計画することも、日本で承認申請を行う際に不足しているデータを補完していくためには非常に大切なことだと考えられる。なぜならば、海外データが存在する時には、既に大きな国際共同試験は終了しており、日本が参加できるようなものは残されていない状況であり、日本単独で実施できる臨床試験は症例数の観点からも限られたものになってしまうからである。

現在、2009 年から始まっている、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結果を受けて、厚生労働省より開発企業の募集又は開発要請が行われており、その中に小児用医薬品も含まれている。このような外部から要望されて開発を進めていく場合には、特に、海外データや日本におけるオフラベルでの使用経験等（製造販売後調査等で入手しているデータ）を利用していくことが、企業にとっても効率的であり、継続した小児医薬品開発の検討を可能にすると考えら

れる。

今回、既存データの活用に繋がる質問として「日本での使用実績がある（論文等で報告されている及び/又は製造販売後調査結果を活用できる）」を設定したが、オフラベルで使用されて報告されている内容を検討するという方法だけでなく、海外データのみで承認され、日本人におけるデータは製造販売後調査で収集していくという方法があっても良いように考えられる。もちろん、その時に得られている情報で十分であるのか、精査する必要はあるであろうが、海外で使用されている薬剤（未承認薬）を日本に早期導入するためには、より多くの方法論があっても良いと考える。

今後、今回提示した日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE が使用されて、企業において、小児医薬品開発を行うにあたり、開発経費はどの程度かかるのか、必要なデータパッケージは何なのかを検討するための必要不可欠なツールとなることを期待したい。日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE を使用し、企業にとってのリスクの判断が的確に行われることで、開発を進めるか否かの決定を容易にし、その結果として、小児医薬品開発が今よりも促進されることが期待される。

## 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)

1. 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に提出した3品目（未承認薬 1品目、適応外薬 2品目、1品目は2対象疾患）のその後の経緯

第2回公募に関しては、「早産児（未熟児）動脈管開存症に対する静注用イブプロフェン」の未承認薬、「血液型不適合溶血性黄疸に対するγグロブリン」及び「カンジダ及びアスペルギルス感染症に対するミカファンギンの新生児適応」の

適応外薬である。未承認薬は、この検討会議で

(1) 適応疾患の重篤性、(2) 医療上の有用性、が認められ、本邦での関係企業がないため公募となっている。適応外薬の前者は、新生児の特有の疾患で適応症の追加の検討が重要な品目であるが、現在小児WG（生物WG）での検討がなされている段階である。適応外薬の后者は、成人及び小児の効能・効果の記載があるが、新生児領域の記載はなく、効能・効果および用法・用量の追加であり、用法・用量の検討が重要な品目であるが、関連企業の見解の提出にとどまっている状態である。

### 2. 適応外薬のエビデンス研究

フロセミドについて、慢性肺疾患での適応を目標にエビデンス研究を行なった。現在の薬剤添付文書を見ても肺浮腫に対する成人適応もなく、用法・用量も成人記載にとどまる。早産児に多く発症する慢性肺疾患に対しては、小規模のランダム化比較試験およびメタ・アナリシスがなされており、1bのエビデンスは存在した。今後、血中濃度を含めて用法・用量の検討が必要と考えられた。昭和55年9月3日保発第51号「保険診療における医薬品の取扱いについて」に関する照会（厚生労働省保険局医療課企画法令第一係 TEL:03-5253-1111 (内線 3288) FAX:03-3508-2746) に関する医薬品で、前回提出した「高インスリン性低血糖に対するオクレオチド酢酸塩」のエビデンス研究を提出様式の形で検討した。病態生理的には、薬理学的作用に適した使用法と考えられたが、ランダム化比較試験がなく日本のガイドライン、教科書記載および症例報告にとどまっていた。ジアゾキサイドが本邦で使用されているが、第二選択として必要な薬剤であり、本邦での適応取得のため努力する必要があると考えられた。

### 3. 新生児の医薬品の用法・用量の研究

米国の教科書により、検討を行っているが、2012年発行された Manual of neonatal care. と 2005年に発行された教科書からの品目を比較し

て、現在でも本邦の未熟児・新生児領域に必要な医薬品の選定を行なっている。その結果、未承認薬では、13品目中5品目あり、5品目中クエン酸カフェインと静注用イブプロフェンは既に、本邦での検討が終了している。残りの Calcium glubionate、Chlorothiazide および Lorazepam は、本邦での臨床場での必要性の検討が大切である。適応外薬は、26品目中18品目の記載があり、適応症および本邦での用法・用量の検討が必要であった。今後、未熟児・新生児領域の適正使用に関して、本邦で承認・認可のための医薬品選定のみならずある程度教科書レベルでの用法・用量を一定化した適応外使用医薬品の使用が望まれる。

## II-2. 日本小児循環器学会：医療上の必要性の高い適応外薬の取組みと成果 (研究分担者 賀藤 均)

日本小児循環器学会から要望書を提出した10品目のうち、オルプリノン、デノパミン、ミルリノン、アテノロール、ピリジカイニド、メキシレチン、ランジオロール、カルジロールが保険償還対象となった。これらの医薬品はいずれも診療ガイドラインに記載され、日常の診療で使用される機会の多いものである。今回、保険償還となった薬剤は、成人での開発が古く、小児での有効性や安全性を確認するための新たな臨床試験を実施されることは期待できないため、既存の研究成果やエビデンスを利用して保険での査定を回避できる「薬理作用に基づく医薬品の適応外使用事例」の募集へ提出した適応外薬である。今後も、この制度を利用して小児薬物療法の環境改善を目指すことは学会としても責務であろう。今回の事業への申請において痛感されたので、エビデンスレベルの高い論文の少なさである。この解決には、単独施設での臨床研究では困難であり、臨床中核病院を指定して、その中核病院を中心に日本全体の小児系病院のネットワークを形成して、組織立った体制作りが必須であろう。そうしなければ、将来も、「欧米追随」の恥ずかしいことが続

くことにある。

小児に適応のない既存の医薬品の適応拡大を行なうことは小児の治療法の選択肢を広げる上で必要であるのは言うまでもないが、最も重要なことは、欧米ですでに法制化されているように、成人での開発を行なうのと同時に小児での開発を促すことである。また、小児において適応外使用されていても、開発が新しく、小児で臨床試験が実施される可能性のある医薬品や使用頻度が高い医薬品は、小児を対象とした製造販売後臨床試験の実施を法制化する等の方策も必要と思われる。行政を中心とした対応が望まれるところである。

## 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 大澤 真木子)

小児のてんかん重積状態（けいれん重積状態）では、発作を一刻も早く頓挫させることが生命予後や後遺症の発生に決定的な要因となりうる。このように治療の迅速性が求められるが、我が国では静注用の薬のなかで保険適応があり入手可能な薬はジアゼパム、フェニトインのみで、最終的にはバルビツール剤による全身麻酔を行うしかなかった。一方、適応外使用として、ミダゾラム、リドカイン、さらに静注用のバルビツール剤の使用が行われてきた。この現状に基づきミダゾラムを中心としたガイドライン（案）が作成され、臨床現場では使用されてきた。そこで、これらの保険適応のない薬の使用に関し、どうすべきかを課題としてここ数年間活動した。この中で静注用のフェノバルビタールが医師主導治験により承認され、さらにホスフェニトインも2012年に発売された。前者に関しては我が国でのエビデンスを確立すべく現在共同研究を行っており、今後これら2剤をガイドラインのなかで、どのように位置づけていくのか問題になる。ミダゾラムに関しても2010年秋に治験が開始された。自宅での応急処置としてミダゾラム口腔内投与も望まれる薬