

第Ⅱ回要望に係る専門作業班（WG）の
検討状況の概要等について

1. 第Ⅱ-1回開発要請等時点での状況

平成24年10月3日に開催された第13回会議を踏まえた医療上の
必要性に係る評価の進捗状況は、下表のとおりであった。

WGの検討状況		代謝・ その他	循環器	精神・ 神経	抗菌・ 抗炎症	抗がん	生物	小児	合計	
検討済み	必要性高い	未承認薬	0	8	2	3	5	1	3	22
		適応外薬	11	8	5	12	24	2	9	71
	必要性高くない	未承認薬	1	0	2	1	2	3	0	9
		適応外薬	4	2	13	17	17	1	5	59
検討対象外	未承認薬	3	0	0	1	3	0	6	13	
	適応外薬	18	7	9	15	11	1	11	72	
検討中	未承認薬	0	0	0	3	0	0	0	3	
	適応外薬	0	7	8	7	10	0	9	41	
合計		37	32	39	59	72	8	43	290	

2. 第13回会議時点で検討中であったものに係る評価の進捗状況

第13回会議時点で医療上の必要性について検討中であったもの（44
件）について、平成24年12月までにWGで行われた医療上の必要性に
係る評価の進捗状況は、下表のとおりである。

WGの検討状況		代謝・ その他	循環器	精神・ 神経	抗菌・ 抗炎症	抗がん	生物	小児	合計	
検討済み	必要性高い	未承認薬	0	0	0	0	3	0	0	3
		適応外薬	0	1	0	0	0	0	1	2
	必要性高くない	未承認薬	0	0	0	2	0	0	0	2
		適応外薬	0	0	0	4	4	0	0	8
検討対象外	未承認薬	0	0	0	0	0	0	0	0	
	適応外薬	0	0	0	0	2	0	0	2	
検討中	未承認薬	0	0	0	1	0	0	0	1	
	適応外薬	0	6	8	3	1	0	8	26	
合計		0	7	8	10	10	0	9	44	

今回新たに検討済みとしたものについて、WGの評価を資料 3-1～3-7
に取りまとめた。また、現在検討中であるものについて本資料の別添に掲
載した。

3. 医療上の必要性が高いとされた品目の現状について

医療上の必要性が高いとされ、開発要請等を行ったものについては、承認申請のために実施が必要な試験の妥当性や公知申請への該当性の確認などを行うこととしている。

平成24年3月23日に開催された第11回会議において医療上の必要性が高いとされた80件については、平成24年4月6日に企業に開発要請（67件）又は開発企業の募集（13件）を行った。また、平成24年7月30日に開催された第12回会議において医療上の必要性が高いとされたイブプロフェン リジン塩（要望番号Ⅱ-33）についても、開発企業の募集を行った。これらについて、企業から提出された見解に対する検討状況の一覧を資料5-2に掲載した。平成24年12月までの検討状況は下表のとおりである。

各WGの検討状況		合計		(参考) 10/3開催 第13回会議時点	
企業に開発要請したもの		67		67	
公知申請が妥当であるもの	適応外薬	18		12	
既に開発に着手しているもの (承認申請済みのものを含む)	未承認薬	5	15	5	15
	適応外薬	10		10	
治験の実施等が必要と考えられるもの	未承認薬	4	23	4	23
	適応外薬	19		19	
実施が必要な試験や公知申請の妥当性 について検討中のもの	未承認薬	3	11	3	17
	適応外薬	8		14	
開発企業を公募したもの		14		14	
合計		81		81	

(別添)

専門作業班にて、「医療上の必要性に係る基準」への該当性等を検討中の要望一覧

要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	提出者	会社名	要望の分類 未承認薬:A 適応外薬:B	WG
II-22.1	アミトリプチリン	神経障害性疼痛	アミトリプチリン塩酸塩として、通常成人1日30～75mgを初期用量とし、1日150mgまで漸増し、分割経口服用する。	日本ペインクリニック学会	日医工株式会社	B	精神・神経WG
II-22.2	アミトリプチリン	神経障害性疼痛	アミトリプチリン塩酸塩として、通常成人1日30～75mgを初期用量とし、1日150mgまで漸増し、分割経口服用する。	厚生労働省がん性疼痛H21-3次がん一般-011研究班	日医工株式会社	B	精神・神経WG
II-23	アモキシシリン水和物	小児の下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌 胃潰瘍、十二指腸潰瘍	小児にはオメプラゾールとして1回0.5mg/kgまたはランソプラゾールとして1回0.75mg/kgとアモキシシリンとして1回25mg/kg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回10mg/kg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。	日本小児栄養消化器肝臓学会	協和発酵キリン株式会社 アステラス製薬株式会社	B	小児WG(抗菌・抗炎症WG)
II-47	エノキサパリンナトリウム	抗リン脂質抗体陽性女性における反復流産の予防	通常、エノキサパリンナトリウムとして、1回2000IUを、原則として12時間毎に1日2回連日皮下注射する。	公益社団法人 日本産科婦人科学会	サノフィ・アベンティス株式会社	B	循環器WG
II-48	エノキサパリンナトリウム	静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い妊娠女性における静脈血栓塞栓症の発症抑制	通常、エノキサパリンナトリウムとして、1回2000IUを、原則として12時間毎に1日2回連日皮下注射する。	公益社団法人 日本産科婦人科学会	サノフィ・アベンティス株式会社	B	循環器WG
II-50	エノキサパリンナトリウム	担がん患者に生じた深部静脈血栓症、肺塞栓症	1mg/kg/dose 12時間おき ※自己注射による投与も要望	特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会	サノフィ・アベンティス株式会社	B	循環器WG
II-59	オメプラゾール	小児の下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍	小児にはオメプラゾールとして1回0.5mg/kgまたはランソプラゾールとして1回0.75mg/kgとアモキシシリンとして1回25mg/kg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回10mg/kg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。	日本小児栄養消化器肝臓学会	アストラゼネカ株式会社 田辺三菱製薬株式会社	B	小児WG(抗菌・抗炎症WG)
II-64	カルバマゼピン	各種神経痛	経口・100mg～300mg/日。年齢、症状に応じて適宜減量する。	日本神経学会	ノバルティスファーマ株式会社	B	精神・神経WG
II-71	クラリスロマイシン	小児の下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌 胃潰瘍、十二指腸潰瘍	小児にはオメプラゾールとして1回0.5mg/kgまたはランソプラゾールとして1回0.75mg/kgとアモキシシリンとして1回25mg/kg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回10mg/kg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。	日本小児栄養消化器肝臓学会	大正製薬株式会社 アボット ジャパン株式会社	B	小児WG(抗菌・抗炎症WG)
II-87	抗HBs人免疫グロブリン	新生児のB型肝炎予防(原則として、沈降B型肝炎ワクチンとの併用)(既承認効能・効果)	<新生児に投与するための用法・用量追加> 生後12時間以内に0.5mLを筋肉内に注射する。	公益社団法人 日本産科婦人科学会	株式会社ベネシス 日本製薬株式会社 日本赤十字社 一般財団法人 化学及血清療法研究所	B	小児WG(生物WG)

専門作業班にて、「医療上の必要性に係る基準」への該当性等を検討中の要望一覧

要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	提出者	会社名	要望の分類 承認薬:A 適応外薬:B	WG
II-92	サラソスルファピリジン (またはスルファサラジン)	関節リウマチ	<用法・用量変更> 本剤は、通常、サラソスルファピリジンとして成人1日投与量1gを朝食及び夕食後の2回に分割経口投与する。なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが、増量する場合は1日0.5gずつ漸増し、1日の投与量が2g、1回の投与量が1gを超えないようにする。	一般社団法人日本リウマチ学会	ファイザー株式会社	B	抗菌・抗炎症WG
II-104	シプロフロキサシン	がん化学療法による骨髄抑制に起因する感染予防	1回500 - 750mgを12時間毎	特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会	バイエル薬品株式会社	B	抗菌・抗炎症WG
II-110	スピラマイシン	妊婦のトキソプラズマ感染症	妊娠中のトキソプラズマ初感染が否定できない場合、胎児への感染を防ぐ目的で、スピラマイシンとして1日量6,000,000~9,000,000国際単位を1日2~4回に分けて経口投与する。	公益社団法人 日本産科婦人科学会	サノフィ・アベンティス株式会社	A	抗菌・抗炎症WG
II-123	ダルテパリン	担がん患者に生じた深部静脈血栓症、肺塞栓症	始めの1ヶ月;200 int.units/kg 1日1回 2-6ヶ月;150 int. units/kg以下 1日1回 ※自己注射による投与も要望	特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会	ファイザー株式会社	B	循環器WG
II-128	チオペンタールナトリウム	痙攣重積症	5~7mg/kgを20秒程度で静注し、脳波上“burst suppression”が得られるまで50 mgずつポーラス投与を2~3分間隔で繰り返す。さらに3~5mg/kg/hrの持続静注を12~48時間継続する。	公益社団法人 日本麻酔科学会	田辺三菱製薬株式会社	B	精神・神経WG
II-149.1	ノルトリプチリン	神経障害性疼痛	ノルトリプチリン塩酸塩として、通常成人1日30~75mgを初期用量とし、1日150mgまで漸増し、分割経口服用する。	日本ペインクリニック学会	大日本住友製薬株式会社	B	精神・神経WG
II-149.2	ノルトリプチリン	神経障害性疼痛	ノルトリプチリン塩酸塩として、通常成人1日30~75mgを初期用量とし、1日150mgまで漸増し、分割経口服用する。	厚生労働省がん性疼痛H21-3次がん一般-011研究班	大日本住友製薬株式会社	B	精神・神経WG
II-161	バソプレシン	敗血症などによる急性低血圧やショック時の補助治療	点滴静注:生理食塩水、5%ブドウ糖などで溶解し、0.01 - 0.04 U/分で持続静注	小児救急医学会	第一三共株式会社	B	循環器WG(小児WG)
II-162	バソプレシン	心停止(心室細動、心室頻拍、PEA、心静止)	1回40 U静注また骨髄中	小児救急医学会	第一三共株式会社	B	循環器WG
II-173	人免疫グロブリン	血液型不適合溶血性黄疸	0.5~1.0g/kgを2時間の点滴静注、必要なら12時間後に繰り返す	日本未熟児新生児学会	一般財団法人 化学及血清療法研究所 日本製薬株式会社 株式会社ベネシス CSLベリンググ株式会社 日本赤十字社	B	小児WG(生物WG)
II-207	ベバシズマブ	進行性腎細胞がん	インターフェロンαとの併用において、通常、成人にはベバシズマブとして10 mg/kg(体重)を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。	特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会	中外製薬株式会社	B	抗がんWG
II-246	メトロニダゾール	小児の下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍	アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合、通常、小児にはオメプラゾールとして1回0.5mg/kgまたはランソプラゾールとして1回0.75mg/kgとアモキシシリンとして1回25mg/kg(力価)及びメトロニダゾールとして1	日本小児栄養消化器肝臓学会	塩野義製薬株式会社	B	小児WG(抗菌・抗炎症WG)

専門作業班にて、「医療上の必要性に係る基準」への該当性等を検討中の要望一覧

要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	提出者	会社名	要望の分類 未承認薬:A 適応外薬:B	WG
II-247	メピバカイン塩酸塩	歯科領域における小児の浸潤麻酔または伝達麻酔	54mg(適宜増減)。増量する場合は注意する。小児最大投与量は次の計算式で求めた量とする。 小児最大投与量=(体重(kg)/68)×成人の最大投与量(400mg) ただし、体重45kg以上の小児は成人の推奨最大1回投与量の270mgを越えないこととする。	日本小児歯科学会	日本歯科薬品株式会社	B	精神・神経WG(小児WG)
II-248	メピバカイン塩酸塩	疼痛疾患および四肢手術に対する局所静脈内麻酔時の静脈内投与	局所静脈内麻酔時には1回400mgを基準最高用量とし、必要に応じて適宜減量する。	厚生労働省がん性疼痛H21-3次がん一般-011研究班	アストラゼネカ株式会社	B	精神・神経WG
II-259	ランソプラゾール	小児の下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍	小児にはオメプラゾールとして1回0.5mg/kgまたはランソプラゾールとして1回0.75mg/kgとアモキシシリンとして1回25mg/kg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回10mg/kg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。	日本小児栄養消化器肝臓学会	武田薬品工業株式会社	B	小児WG(抗菌・抗炎症WG)
II-261	リツキシマブ(遺伝子組換え)	既存治療で効果不十分な関節リウマチ	メトトレキサートとの併用で、1回当たり1,000mg/bodyを2週間間隔で計2回(day 1, 15)点滴静注する。各リツキシマブの投与前に、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、及び静注メチルプレドニゾン 100mgによるプレメディケーションを行う	一般社団法人日本リウマチ学会	全薬工業株式会社	B	抗菌・抗炎症WG
II-270.1	リドカイン塩酸塩	局所(区域)静脈内麻酔	四肢手術等において、術野近位に駆血帯を用いて血液循環を遮断し、遠位静脈内に0.5% 3~4mg/kg(40mlまで)を1回投与	日本手外科学会	アストラゼネカ株式会社	B	精神・神経WG
II-270.2	リドカイン塩酸塩	疼痛疾患および四肢手術に対する局所静脈内麻酔時の静脈内投与	局所静脈内麻酔時には1回400mgを基準最高用量とし、必要に応じて適宜減量する。	日本ペインクリニック学会	アストラゼネカ株式会社	B	精神・神経WG
II-271	リドカイン塩酸塩・アドレナリン	歯科領域における小児の浸潤麻酔または伝達麻酔	10歳以下の小児では1歯～数歯の場合には0.9~1.0mL(リドカイン塩酸塩として18~20mg)以上投与が必要なのは稀である。小児最大投与量は7mg/kgをこえてはならない。	日本小児歯科学会	デンツプライ三金株式会社	B	精神・神経WG(小児WG)
II-290.1	組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)	B型肝炎ウイルス母子感染の予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)	通常0.25mLを1回0~3ヶ月に皮下に接種する。更に0.25mLずつを初回注射の1箇月後、及び3箇月後の二回、同様の方法で注射する。ただし、能動的HBs抗体が獲得されていない場合には追加注射する。	日本小児栄養消化器肝臓学会	MSD株式会社 化学及血清療法研究所	B	小児WG(生物WG)
II-290.2	組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)	B型肝炎ウイルス母子感染の予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)(既承認効能・効果)	通常、1回0.25mLを、出生後12時間以内、生後1カ月及び生後6カ月に各々皮下注射する。 ※新生児への投与に関する用法・用量の追加	公益社団法人 日本産科婦人科学会	MSD株式会社 化学及血清療法研究所	B	小児WG(生物WG)

「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^{1,2}, 秋山裕一^{1,3}

日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会¹

ユーシービージャパン(株)², 協和発酵キリン(株)³

研究要旨

小児は成人と同じような評価をすることが難しく、成人と異なり治験に協力していただける被験者の数も少ないことから、日本では標準的な薬物動態試験やプラセボ対照比較試験ではなく、オープンラベルの臨床試験の中で、補足的にデータを得られるような評価項目を設定することが多いのが現状である。また、日本では小児医薬品の承認要件が必ずしも明確ではなく、小児用医薬品の開発計画立案、さらにコスト・ベネフィットの観点から開発意思決定の判断が難しいことも、企業の積極的な参画を妨げている可能性が高い。したがって、小児用医薬品アクセスを推進するには、これらのことを解決するようなガイダンスが必要であると言える。

今年度は、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。

共同研究者

青木 伸介^{1,4} 大塚製薬（株）⁴
植木 史子^{1,5} 大日本住友製薬（株）⁵
交久瀬善隆^{1,6} 富山化学工業（株）⁶
佐藤 且章^{1,7} グラクソ・スミスクライン（株）⁷

特有の疾患を除き、成人での試験成績が蓄積され、安全性が確認された後、小児治験に着手することが多い。このプロセスの中で、収集すべきデータを検討するにあたり、ICH E11（「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について」）¹⁾の試験の種類の項において、次のように記載されている。「成人と類似の血中濃度を示す小児用量を決定する情報を得るには、

A. 研究目的

小児用医薬品の開発を検討する際には、小児

投与対象となる全年齢層の小児患者において安全性試験とともに、薬物動態試験の実施が適切であろう」。つまり、既に承認された成人と同じ適応症を目指し、疾患経過が成人と小児で類似しているのであれば、成人の有効性データを外挿することができ、そのときには、最低限、薬物動態試験は必要であるということがわかる。また、ICH E4（「新医薬品の承認に必要な用量-反応関係の検討のための指針」）²⁾においては、用量-反応関係の評価は、医薬品の開発過程に不可欠であり、用量-反応評価を可能とするデザインの試験を含める必要があると記載されている。以上のことから、ICH E11 及び ICH E4 を考慮すると、小児においても成人と同様に、1.小児での薬物動態の把握、2.臨床用量の探索、3.指定された臨床用量を用いての有効性及び安全性の検証が挙げられる。

しかしながら、小児は成人と同じような評価をすることが難しく、成人と異なり治験に協力していただける被験者の数も少ないことから、日本では標準的な薬物動態試験やプラセボ対照比較試験ではなく、オープンラベルの臨床試験の中で、補足的にデータを得られるような評価項目を設定することが多いのが現状である。また、申請に必要なデータも薬剤によって異なっていることが多い。

日本では小児医薬品の承認要件が必ずしも明確ではなく、小児用医薬品の開発計画立案、さらにコスト・ベネフィットの観点から開発意思決定の判断が難しいことも、企業の積極的な参画を妨げている可能性が高い。したがって、小児用医薬品開発を推進するには、これらのことを解決するようなガイダンスが必要であると言える。

今年度は、日本において小児医薬品開発を検討するにあたり、必要な臨床試験を判断するための 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医薬品医療機器総合機構（PMDA）が公開している承認審査情報³⁾を用いて評価した。

B. 研究方法

ICH E11 及び FDA: Guidance for Industry Exposure-Response Relationships - Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications⁴⁾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であるのか、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。

C. 結果

FDA より発行された「Guidance for Industry Exposure-Response Relationships - Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications」に、PEDIATRIC STUDY DECISION TREE が掲

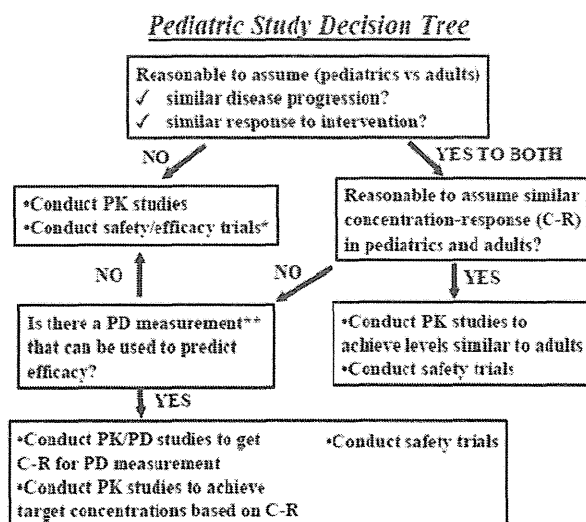


図 1 「Guidance for Industry Exposure-Response Relationships - Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications」で示されている PEDIATRIC STUDY DECISION TREE

図 1 で示した PEDIATRIC STUDY DECISION TREE をそのまま日本において適応できるか検討したところ、このままでは判断が難しい項目などが存在していることが明らかとなった。例えば、「小児と成人を比較して用量反応関係は同様であるのか？」という質問では、その時点で小児の用量反応性を示すようなデータが得られていないはずなので、「Yes」/「No」の判定を下すことができない。また、日本では海外デー

タの有無が、日本で実施する臨床試験の試験デザインにも大きく影響すると考えられ、図 1 の PEDIATRIC STUDY DECISION TREE は日本の現状に適したものではないと考えられた。

以上のことより、幾つかの薬剤の小児用医薬品開発情報を参考に、図 2 のような日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE を考案した。

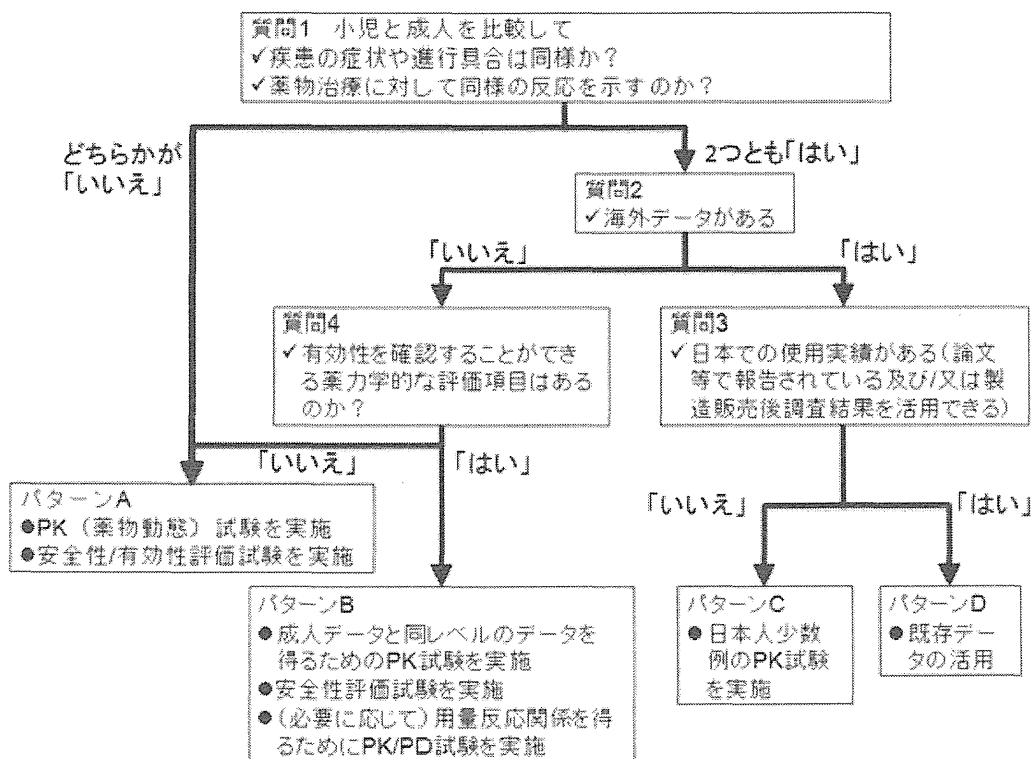


図 2 日本の現状に適した日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE

図 2 の日本の現状に適した日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE では、質問 1 は、そのままとし、質問 2 として「海外小児データがある」、質問 3 「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)」、パターン C「日本人少数例の PK 試験を実施」及びパターン D「既存データの活用」を日本特有のものとして追加した。また、日本では、パターン B にあたる薬剤であっても、安全性評価試験と PK 試験のみを実施して申請する薬剤が多く、PK/PD の分析を行っていない事例が多いことから、パターン B の「用量反応関係を得るために

PK/PD 試験を実施」に「(必要に応じて)」と追記した。パターン C において、日本では海外とのデータ比較をするために日本人少数例の PK データを求められることがあることから、「日本人少数例の」を追記した。質問 4 は有効性を予測することができるサロゲートエンドポイントがあるか否かについて判断する問として設定した。

ここで、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のうち、全パターンが網羅されるように 10 品目を抜粋し、上記の図 2 の日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE

にあてはめた結果と、実際にデータパッケージに組み込まれた臨床試験の内容を参照し、比較した。ただし、他剤形等で既に有効性が確認されているような薬剤については、新剤形で有効性を評価する必要はないと考え、この場合は質問4を「はい」と判断した。

表1の結果より、図2で提示した日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE は、現在までに日本で実施された小児医薬品の開発に整合したものであることが確認された。

なお、表1で示した薬剤のうち、オゼックス細粒では、特定使用成績調査より得られたデータを参考資料として添付していたり、ザイザルでは、当時既に承認されていたジルテックのラセミ体であることからザイザルとジルテックの薬物動態の同等性を示すことで、ジルテックのデータパッケージを基本パッケージと使用していたりしたことがわかった。

D. 考案

図1の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である図2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。

一方、ここ数年で、小児医薬品領域においても、国際共同試験に参加し、欧米と同時申請を行うような品目も増えてくると予想される。その場合には、企業は、図2の日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREEにおけるパターンAやパターンBをふまえて、日本での承認を得るために必要なデータを吟味し、欧米の担当者と議論を交わす必要があるだろう。また、数年後に海外同時申請の事例が得られた際には、その経験をふまえた枝を日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREEに加えていく必要があるかもしれない。

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。

E. 結論

今回の調査の結果、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。

提案した日本版 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ている。

また、今後の欧米との同時申請の経験が得られた際には、現在の日本版 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。

F. 参考論文

- 1) 「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について」医薬審第 1334 号, 平成 12 年 12 月 15 日
- 2) 「新医薬品の承認に必要な用量-反応関係の検討のための指針」について, 薬審第 494 号, 平成 6 年 7 月 25 日
- 3) 承認審査情報:
http://www.info.pmda.go.jp/info/syounin_index.html

- 4) FDA: Guidance for Industry Exposure-Response Relationships - Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications, Apr 2003

G. 研究発表

特になし

表1 日本の現状に適した PEDIATRIC STUDY DECISION TREE の評価結果

薬剤名	効能・効果	承認年月	図3にあてはめた結果					実際にデータパッケージに組み込まれた試験		
			質問1 ^a	質問2	質問3	質問4 ^b	パターン	PK試験	安全性評価試験	安全性/有効性評価試験 ^c
オゼックス細粒	感染症	H21/10	はい	いいえ	-	はい	B	実施	実施	未実施
アドエア 50 エアー	気管支喘息	H21/1	はい	いいえ	-	はい	B	未実施	実施	未実施
アレロック顆粒 0.5%	アレルギー性鼻炎等	H23/7	はい	いいえ	-	はい	B	実施	実施	未実施
ガバペン	てんかん（部分発作）	H23/7	はい	いいえ	-	はい	B	実施	実施	未実施
ヒュミラ	若年性特発性関節炎	H23/7	はい	いいえ	-	はい	B	実施	実施	未実施
オルベスコインヘラー	気管支喘息	H23/1	はい	いいえ	-	はい	B	実施	実施	未実施
ストラテラカプセル	注意欠陥/多動性障害	H21/4	いいえ	-	-	-	A	実施	実施	実施
オラペネム	感染症	H21/4	いいえ	-	-	-	A	実施	実施	実施
ザイザル	アレルギー性鼻炎等	H22/10	はい	はい	いいえ	-	C	実施	未実施	未実施
ボトックス	2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足	H21/1	はい	はい	はい	-	D	未実施	未実施	未実施

a 質問1については、小児から開発を開始している薬剤は、「いいえ」と判断した（ストラテラカプセル、オラペネム）。

b 質問4については、他剤形等で既に有効性が確認されているような薬剤は、「はい」と判断したものもある（アレロック顆粒 0.5%、ガバペン）。

c パターンAにおける、安全性/有効性評価試験とは、二重盲検試験と考えて判断した。

研究分担報告

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

「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 日本未熟児新生児学会 伊藤 進 香川大学医学部 小児科

研究要旨

「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）のその後の経緯について調査した。その結果、早産児動脈管開存症の静注用イブプロフェンは開発の必要性が認められ、治験の公募が行なわれていた。血液型不適合溶血性黄疸の γ -グロブリンは、小児WG(生物WG)で検討中であった。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は、企業開発の意思ありの結果であった。

エビデンス研究は、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症に対するオクレオチド酢酸塩について行なった。両者について、検索し得た範囲内では承認・認可された国はなく、ガイドラインは前者では無く、後者については日本のガイドラインが存在した。エビデンスについては、前者で肺コンプライアンス、気道抵抗、酸素化の改善が見られていて(1b)、後者では症例検討のみであった。

「新生児医薬品の用法・用量の研究」では、昨年を引き続いて、Neonatal and Pediatric Pharmacology 3rd edition edited by SJ Yaffe & Aranda (2005) 記載の未承認薬13品目、NICUマニュアル記載の適応外薬 26品目に着目し、Manual of Neonatal Care 7th edition (ハーバードマニュアル、2012)での適応症及び用法・用量の記載を検討した。

共同研究者

近藤 昌敏	東京都立小児総合医療センター
近藤 祐一	熊本市市民病院
平野 慎也	大阪府立総合母子医療センター
山崎 俊夫	藤田保健衛生大学医学部

研究協力者

日下 隆	香川大学医学部
小谷野耕佑	同上
中村 信嗣	同上
安田 真之	同上
國方 淳	同上

後の経緯について調査し、今後の応募に対する対応を検討する。

2. 適応外薬のエビデンス研究としては、古くから使用されているフロセミドについて、慢性肺疾患に対する適応に関して行ない、その使用の有用性・妥当性を明確にする。また、社会保険上の査定での対応のために「医薬品の適応外使用事例」として提出した高インスリン血性低血糖症に対するオクレオチド酢酸塩に対してもエビデンス評価を行ない、その使用の有用性・妥当性を明確にする。

3. 新生児の医薬品の用法・用量の研究として、21-22年度に本邦で医療上の必要性を含めて検討が必要である未承認薬 13品目及び適応外薬 26品目について、最新の米国教科書での使用方法の検討を行ない、その妥当性を明確にする。

A. 研究目的

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

B. 研究対象と研究方法

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

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」のインターネット (<http://www.mhlw.go.jp/topics/2012/03/tp0326-1.html>) と公開で行なわれる会議の議事内容により調査した。

2. 適応外薬のエビデンス研究

PubMed 及び国内外の教科書により検索した。外国での承認・認可及びガイドラインの有無についても検索した。フロセミドに関しては、外国での添付文書を収集した。

3. 新生児の医薬品の用法・用量の研究

21-22 年度で検討が必要とされた未承認薬 13 品目（表 1）と適応外薬 26 品目（表 2）を 2012 年に発行の Manual of Neonatal Care (International Edition) edited by JP Coherty, EC Eichenwald, AR Hansen, AR Stark, 7th edition の添付 A の NICU の薬物投与のガイドラインの項より検索した。

C. 研究結果

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品目のその後の経緯

静注用イブプロフェンに関しては、未承認薬として開発の公募となっていた。γ-グロブリンに関しては、小児 WG（生物 WG）で検討中であった。ミカファンギンに関しては、企業見解がだされ、開発の意志があると考えられる。

2. 適応外薬のエビデンス研究

フロセミドに関しては、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の提出書類に沿ってまとめた（表 3）。慢性肺疾患に見られる肺浮腫に対してループ利尿薬のフロセミドを使用し、肺コンプライアンス、気道抵抗、酸素化の改善が見られている（1 b）。また、用法・用量についても、ある程度決定されていた。胆結

石、腎結石や聴毒性の副作用には注意する必要があった。PK/PD の発達検討がなされていた。

高インスリン血性低血糖症に対するオクトレオチド酢酸塩に関して、「医薬品の適応外使用事例」検討依頼書に沿ってまとめた（表 4）。日本におけるガイドラインが見出された（http://jspe.umin.jp/gak_gui.htm）。高インスリン血性低血糖症に対して、第一選択としてはジアゾキサイドがあるが、第二選択としてオクトレオチド 2~5 μg/kg/日の皮下注を 3~4 回に分割投与か持続皮下注となっていた。

Manual of Neonatal Care 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins 2012 pp919 の記載では、分類：抗分泌薬、ソマトスタチンアナログ。適応：持続性の高インスリン血性低血糖症の薬物療法、乳糜胸の補助療法。用法・用量：高インスリン血性低血糖症、2~10 μg/kg/日 静注或いは皮下注、最初は 12 時間毎に、反応を見ながら投与量や投与間隔（6~8 時間毎）を増加させる。最高投与量と投与間隔は、1 回 10 μg/kg の 6 時間毎である。先天性と術後の乳糜胸の補助療法は、1~7 μg/kg/hr の持続静注；最初は少量で効果がでるまで増量する（乳糜生成の減少をみながら）。臨床での考慮：血糖への反応は、8 時間以内に生じる。乳糜生成は、24 時間以内に減少する。注意：耐糖能；腎障害児には注意して使用、長期投与で成長ホルモン抑制。経過観察：胆結石、血糖、甲状腺機能テスト、水・電解質バランスと便中脂肪。副作用：高血糖、乳汁漏出、甲状腺機能低下症、浮腫、高血圧、心悸高進、うっ血性心不全、徐脈、不整脈、伝導障害、腹満、胆汁栓、であった。

3. 新生児の医薬品の用法・用量の研究

未承認薬の 13 品目中 5 品目の記載があり、それぞれの適応症と投与量を以下に記載する。

1) Caffeine citrate 適応：早産児無呼吸発作。
用法・用量：負荷量として 20mg/kg を静注あるいは経口で 30 分以上かけてシリンジポンプで注入。維持量として負荷後 24 時間で

5-10mg/kg を静注または経口投与する。静注では 10 分以上かけて注入。急速静注しない。

2) Calcium glubionate 適応：低カルシウム血症の予防と治療。用法・用量：低カルシウム血症（維持治療）360mg-1200mg/kg/日を 4-6 時間毎に分け経口投与、最大量 9g/日

3) Chlorothiazide 適応：輸液の過負荷、肺浮腫、気管支肺異形成症、うっ血性心不全、高血圧。用法・用量：20-40mg/kg/日 12 時間毎経口で、2-8mg/kg/日 12 時間毎静注で投与。経口投与は吸収による変動が大きい、筋注と皮下注は、局所の疼痛や刺激のために推奨しない。

4) Ibuprofen 適応：臨床的に問題となる動脈管開存症の薬理的閉鎖。用法・用量：10mg/kg を投与し、24 時間、48 時間後に 5mg/kg を挿入部位の最も近い所から静注（TPN と同じ経路から静注しない）。

5) Lorazepam 適応：一般的な治療に反応しない痙攣重積、鎮静。用法・用量：負荷量とし 0.05-0.1mg/kg を 5 分以上かけて静注（痙攣重積で必要なら 10-15 分で反復）、最高投与量 4mg/1 回、維持量として 0.05mg/kg/1 回（静注/筋注/経口/硬膜外）を反応により 6-8 時間毎に投与、肝あるいは腎障害のある場合には減量、静注薬を経口投与しても良い、消化管への刺激を減少させるために食物と同時摂取すると良い。

新生児の適応外で NICU マニュアルに記載のある医薬品 26 品目中 18 品目の記載が認められ、それぞれの適応症と用法・用量の記載を以下に記載する。

1) Adenosine 適応：上室性頻拍の急性期の治療。用法・用量：0.05mg/kg/1 回投与の急速静注、1-2 分で無効であれば 0.05mg/kg/1 回増量し最高 0.25mg/kg/1 回あるいは頻拍停止まで 1-2 分毎に行う、投与は患児の心臓に近い末梢から投与し、投与毎に生食をフ

ラッシュする。

2) Albumin 適応：血液量減少症、低タンパク血症、用法・用量：

適応	静注量	用法
血液量減少症	0.5g/kg/回	5%アルブミンを 60 分以上かけて投与、ショックの場合は 10-20 分の急速投与、必要なら繰り返す
低タンパク血症	0.5 - 1g/kg/回	5%アルブミンを 2 時間以上かけて投与、1-2 日毎に繰り返す、減塩の症例では生食あるいは D ₅ W で希釈する。

3) Amphotericin-B (conventional) 適応：診断あるいは示唆された全身性真菌感染症に対する治療。用法・用量：1-1.5mg/kg を 24 時間毎に 2 時間以上かけて静注、平均治療期間 2-4 週、静注時の最高濃度は、末梢で 0.1mg/mL、中心ラインで 0.5mg/mL で、ブドウ糖液でフラッシュする。

・Amphotericin-B Lipid complex (ABLC)、適応：conventional Amphotericin-B 不応あるいは肝/腎疾患で診断あるいは示唆された全身性真菌感染症に対する治療。用法・用量：2.5-5.0mg/kg を 24 時間毎に 2 時間以上かけて静注、平均治療期間 2-4 週、ブドウ糖液でフラッシュする。

・Amphotericin-B Liposomal (AMBISOME) 適応：診断あるいは示唆された全身性真菌感染症に対する治療。用法・用量：5-7mg/kg を 24 時間毎に 2 時間以上かけて静注、静注時の最高濃度は、2mg/mL、平均治療期間 2-4 週、ブドウ糖液でフラッシュする。

4) Ampicillin 適応：GBS、リステリアや大腸菌群と予想される感染に対する予防投与または治療としてアミノグリコシド系抗菌薬あるいはセファロスポリン系抗菌薬との併用。

用法・用量：

在胎週数	生後日齢	用法・用量
<30週	1-28日	100mg/kg/1回投与 12時間毎
	>28日	100mg/kg/1回投与 8時間毎
30-37週	1-14日	100mg/kg/1回投与 12時間毎
	>14日	100mg/kg/1回投与 8時間毎
>37週	1-7日	100mg/kg/1回投与 8時間毎
	>7日	75mg/kg/1回投与 6時間毎

注)「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で公知申請となり、「新生児：アンピシリンとして、通常、新生児には 50~100mg (力価)/kg を 2~4 回に分けて日局生理的食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、輸液に溶解して用いる」(2012年5月)が承認されている。

- 5) Calcium gluconate、**適応**：低カルシウム血症の予防と治療。**用法・用量**：全身性低カルシウム血症（急性期治療）に対しては 100mg/kg/1 回を（カルシウム分子 10mg/kg にほぼ匹敵する）、シリンジポンプを用い 10-30 分で投与する。徐脈持続の場合に静注量を減らすか停止する必要がある。静注のみに使用し、筋注や皮下注には使用しない。
- 6) Dexamethasone sodium phosphate **適応**：抗炎症の糖質コルチコイドとして抜管の促進と肺機能の改善のために使用、AAP は、BPD の治療や予防のために強く推奨している。**用法・用量**：酢酸エステルは静注用でない、シリンジポンプで 5 分以上かけて静注する。最高濃度は 1mg/mL、最高投与量は 1mg/kg/日（静注/経口）である。**抜管/気道浮腫**：0.25-0.5mg/kg/1 回投与を 8 時間毎に 4 回まで投与できる。抜管 4 時間前から投与。
- 7) Fluconazole **適応**：全身性真菌感染症、髄膜炎と重篤な表在性真菌症の治療、腎障害児あるいは他の腎障害を来たす薬剤の併用療法時に Amphotericin-B に代わって使用される。高頻度の真菌感染が予想される NICU

の極低出生体重児の感染予防。

用法・用量：1 日の投与量は静注も経口も同じである。

侵襲性カンジダ感染症に対するフルコナゾールの投与間隔

在胎週数	生後日齢	投与間隔（時間）
≤ 29週	0-14	48
	>14	24
>30週	0-7	48
	>7	24

髄膜炎を含む全身感染症：負荷量 12mg/kg、維持量 24 時間毎に 6-12mg/kg/1 回投与

60 分以上の静注あるいは経口

鵝口瘡：6mg/kg を初回 1 回投与し、その後 3mg/kg/1 回投与を 24 時間毎に経口投与

予防：3mg/kg の 1 日 1 回投与を最初の 2 週間は週 2 回投与、その後 4-6 週間隔日投与（1000g 未満の児はより長期間）、より高い MIC を持つカンジダ属には 6mg/kg/1 回投与を週 2 回、シリンジポンプにより 60 分間で静注。

- 8) Furosemide **適応**：肺浮腫の治療、クロルサイアザイドより強い利尿効果が必要な時に、利尿を確立させたり肺機能を改善させるために。**用法・用量**：静注：1 回 2mg/kg で 12-24 時間毎に。経口：1 回 2-4mg/kg で 12-24 時間毎に、長期間使用する場合は、その副作用を回避するために隔日投与や投与間隔を 48-72 時間と長くする。消化管の刺激を少なくするために食物と同時に投与する。静注薬は経口で投与しても良い。

- 9) Ganciclovir **適応**：サイトメガロウイルス感染症の治療あるいは予防、

用法・用量：先天性サイトメガロウイルス感染症に対して、6mg/kg/1 回投与を 12 時間毎に 6 週間、シリンジポンプで 1 時間以上かけて注入する。注入液の最高濃度はブドウ糖液か生食で 10mg/mL を越えないようにする。

可能であれば静脈炎の危険を最小限にするために中心ラインで投与する。中心ラインが困難であれば、末梢ラインでも良い。高 pH のために重篤な組織炎症を避けるために筋注や皮下注の投与をしない。

10) Heparin sodium 適応：シングルルーメンおよびダブルルーメン中心カテーテルの閉塞予防、血栓の治療。臨床的注意：新生児は血清アンチトロンビンの低値なので、ヘパリンを効果的に使用するためにアンチトロンビン III の投与を必要とする。

用法・用量：

ヘパリンナトリウムの用法・用量

適応	投与量	コメント
中心ラインのヘパリンロック	10 単位/mL 溶液の 1-2mL を 4-6 時間毎、必要に応じて	閉塞予防
中心静脈と動脈の維持のための持続投与	0.5-1 単位/mL になるようにヘパリンを加える	閉塞予防
持続的なヘパリン投与	10 分での 75 単位/kg を投与、その後 28 単位/kg/hr、PTT とヘパリン濃度を維持するために点滴する	重篤な新生児には、急速静注しない

11) Hydrocortisone 適応：昇圧薬抵抗性低血圧、副腎不全の治療、慢性肺疾患。用法・用量：初回投与は、3-5 分でゆっくり静注し、次回からは 30 分以上かけてシリンジポンプで投与する。

昇圧薬抵抗性の低血圧に対する投与

投与日	投与量/頻度
1日 初回投与	1mg/kg/1 回投与静注 8 時間毎 3 回投与
2日 1 日投与後 12 時間	0.5mg/kg/1 回投与静注 12 時間毎 2 回投与
3日 2 日投与後 12 時間	0.25mg/kg/1 回投与静注 12 時間毎 2 回投与
4日 3 日投与後 24 時間	0.125mg/kg/1 回投与静注 1 回投与

もし、血圧が改善され、他の昇圧剤も中止出

来ていれば、24 時間後に治療を止めてもよい。輸液の最終濃度はブドウ糖液あるいは生食中で 1mg/mL である。防腐剤のっていない静注用のクエン酸ハイドロコチゾンナトリウムを使用する。

副腎皮質過形成：経口で 10-20mg/m²/日で 1 日 3 回に分けて、ストレス時は 30-50mg/m²/日

慢性肺疾患：5mg/kg/日から始めて、7-10 日で減量する。

12) Midazolam 適応：鎮静。用法・用量：0.05-0.15mg/kg/1 回投与を必要に応じて 2-4 時間間隔で、15 分以上かけてシリンジポンプで投与する。重篤な低血圧と痙攣が新生児の急速静注で報告されている。最終輸液中濃度は生食あるいはブドウ糖液中で 0.5mg/mL である。経鼻投与、0.2mg/kg/1 回投与（静注用製剤を使用）

13) Milrinone 適応：うっ血性心不全の効果的な強心剤として短期間の静注療法。用法・用量：負荷投与後、持続静注で使用する。在胎 30 週未満の早産児は半減期が長いので異なる投与が推奨されている。

負荷量；在胎 30 週以上、50-75 μg/kg を 15 分以上かけて静注（新生児には一般的に負荷投与はしない）。在胎 30 週未満、0.75 μg/kg/分を 3 時間、その後 0.2 μg/kg/分。維持投与量；0.25-0.75 μg/kg/分、効果により投与量を調整する。最大投与量；1 μg/kg/分、投与は生食あるいはブドウ糖で希釈し一般的濃度は、100 μg/mL、最大濃度は 250 μg/mL である。中心ラインが好ましい。

14) Pancuronium bromide 適応：骨格筋の弛緩。用法・用量：0.05-0.15mg/kg/1 回静注（希釈せずゆっくり静注）、必要なら 1-2 時間毎に、通常投与量 0.1mg/kg/1 回投与。

15) Phenytoin 適応：フェノバルビタール不応の発作の治療。用法・用量：負荷量として 15-20mg/kg/シリンジポンプで 30-40

分かけて静注、5mg/mLに生食で希釈0.22ミクロンのラインフィルターを使用し、希釈後直ぐに投与する。沈殿物を観察する。沈殿物の危険があるため中心ラインは避ける。使用せざるを得ない場合は、ヘパリンとの混合ができないため投与前後に生食で洗浄する。維持投与量4-8mg/kgを24時間毎にシリンジポンプで30分以上かけて投与、1週間後に8mg/kgの8-12時間毎の投与に増加、維持投与は負荷投与後12時間後に始める。筋注は吸収が一定せず、注射部の疼痛と薬物の沈殿のため避ける。経口吸収は不安定である。

・ Fosphenytoin 適応：フェノバルビタール不応の全身性痙攣重積の治療。用法・用量：phenytoinからの換算して使用、phenytoin (PE) = 1はfosphenytoin = 1.5に等しい。負荷量：PE量として15-20mg/kgを10分以上かけて静注、痙攣重積において30mg/kgまで増量した報告がある。維持量：PE量として5mg/kg/日を2回に分けて投与、一般には5-8mg/kg/日を2回に分けて投与、生後7日以上の子において8時間毎に8mg/kg/1回投与以上必要とする場合がある。維持投与は負荷投与後12-24時間に始める。肝臓や腎臓障害児には、投与量を調整する。筋注と静注の最高投与濃度は、25mgPE/mLである。投与前後に生食で静注ラインを流す。

16) Spironlacton 適応：カリウムの保持効果のある軽度作用を持つ利尿剤、うっ血性心不全、高血圧、浮腫および長期に利尿剤を必要とする慢性肺疾患に対してサイアザイド系利尿剤との併用。用法・用量：1-3mg/日経口で12-24時間毎に分けて。

17) Vitamin A injection 適応：高リスクの早産児の慢性肺疾患発症の減少。用法・用量：5,000単位を筋注週3回、合計12回、出生体重1,000g未満の子に生後72時間以内に

開始、25-29ゲイジ注射針を利用。

18) Zidovudine 適応：HIV感染妊婦から出生した新生児の治療。用法・用量：ミルク摂取と同時に投与するのが良いが、摂取前30分以内か摂取後1時間以内に投与する。生後12時間以内に治療を開始し6週間続ける。その後の治療は臨床症状と検査結果により続ける。最終静注投与濃度は4mg/mLである。

Zidovudine

年齢	投与/経路	コメント
在胎<30週	経口：2mg/kg/1回 12時間毎 静注：1.5mg/kg/1回 12時間毎	生後4週で8時間毎に投与間隔変更
在胎≥30週<35週	経口：2mg/kg/1回 12時間毎 静注：1.5mg/kg/1回 12時間毎	生後2週で8時間毎に投与間隔変更
在胎≥35週	経口：2mg/kg/1回 6時間毎 静注：1.5mg/kg/1回 6時間毎	

D. 考察および結論

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

この検討会議の第1回公募には、未熟児新生児学会として「新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防に対するビタミンK」と「早産児（未熟児）無呼吸発作に対するクエン酸カフェイン」を提出した。それに対して、ビタミンKは効能効果の追加と用法・用量の記載を公知申請により解決された。クエン酸カフェインは、未承認薬の開発が必要として認められた。本邦でそれに関係する企業があるため「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」により、本邦での治験がなされ開発の方向になっている。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。未熟新生児薬事委員会では、プライオリティリスト (表 5) にまとめているが、この検討会議に該当し未熟児新生児領域で最も要望される品目の選択のために、提出した品目の動向も検討する必要があると思われる。

2. 適応外薬のエビデンス研究

今回、古くから使用されている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。

E. 参考論文

1. 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」
<http://www.mhlw.go.jp/topics/2012/03/tp0326-1.html>
2. 日本小児内分泌学会報告. 高インスリン血性低血糖症の診断と治療ガイドライン.
http://jspe.umin.jp/gak_gui.htm
3. Manual of neonatal care. 7th Edition. edited by JP Cloherty, EC
Eichenwald, AR Hansen, AR Stark.
Lippincott Williams & Wilkins 2012
4. 佐地 勉. 最近小児期医薬品の承認と算定薬価の現状. 厚生労働省科学究費補助金 医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合事業「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」(H19-医薬一般-008) 平成 21 年度報

告書 pp 69-86

5. 佐地 勉. 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 1~12 月(別添資料). 厚生労働省科学究費補助金 医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合事業「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 年度報告書

F. 研究発表

1. 日下 隆、近藤昌敏、近藤裕一、平野慎也、山崎俊夫、小谷野耕佑、中村信嗣、安田真之、磯部健一、伊藤進. 新生児血性疾患に対する γ -グロブリン療法の適応拡大への取り組み. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2012; 48: 448
2. 中村信嗣、小谷野耕佑、安田真之、日下隆、磯部健一、山崎俊夫、平野慎也、近藤裕一、近藤昌敏、伊藤進. リネゾリドの新生児医療機関への実態調査(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). 日本周産期・新生児医学会雑誌 2012; 48: 387
3. 中村信嗣、小谷野耕佑、安田真之、日下隆、磯部健一、山崎俊夫、平野慎也、近藤裕一、近藤昌敏、伊藤進. リネゾリドの新生児医療機関への実態調査(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). 第 39 回日本小児臨床薬理学会学術集会 東京 2012. 10.5-6
4. 岡崎 薫、近藤昌敏、日下 隆、伊藤進. 高速液体クロマトグラフィーによるフロセミド血中濃度の開発. 第 39 回日本小児臨床薬理学会学術集会 東京 2012. 10.5-6
5. 日下 隆 ほか. 新生児血性疾患に対する γ -グロブリン療法の適応拡大への取り組み. 第 39 回日本小児臨床薬理学会学術集会 東京 2012. 10.5-6
6. 國方 淳、安田真之、中村信嗣、小谷野耕佑、日下 隆、磯部健一、山崎俊夫、平野慎也、近藤裕一、近藤昌敏、伊藤 進. 新生児領域における未承認薬・適応外薬の用量・用法の研究. 第 39 回日本小児臨床薬理学会学術集会 東京 2012. 10.5-6
7. 國方 淳、安田真之、中村信嗣、小谷野耕佑、日下 隆、磯部健一、山崎俊夫、平野慎也、近藤裕一、近藤昌敏、伊藤 進. 新生児領域における未承認薬・適応外薬の用量・用法の研究. 日本未熟児新生児学会雑誌(抄録) 2012; 24: 644
8. 安田 真之 ほか. 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; リネゾリド(LZD)の新生児医療機関への実態調査. 日本未熟児新生児学会雑誌(抄録) 2012; 24: 645
9. 岡崎 薫、近藤昌敏、日下 隆、伊藤進. 高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によるフロセミド(F)血中濃度測定法の開発. 日本未熟児新生児学会雑誌(抄録) 2012; 24: 646
10. 伊藤 進. 小児における薬物の使い方. 最新ガイドライン準拠 小児科診断・治療指針. 遠藤 文夫 総編集 中山書店 東京 2012 pp 1098-104
11. 日下 隆、伊藤 進. 第 4 章 早産児・新生児の発熱. 小児の発熱 A to Z: 診断・治療の Tips と Pitfalls. 原 寿郎 編集 診断と治療社 東京 2012 pp 35-6
12. 日下 隆、伊藤 進. 第 5 章 生後 1~3 ヶ月の発熱 A to Z: 診断・治療の Tips と Pitfalls. 原 寿郎 編集 診断と治療社 東京 2012 pp 37-8
13. 伊藤 進. 小児への医薬品適応外使用の現