

[総説 (和文)]

- 田中利男, 辻本豪三 (連載監修). マイクロアレイが知りたい! ゲノム医学の新テクノロジー, <序文>機能ゲノム科学へのフロンティア: DNA マイクロアレイ, 実験医学 17: 795, 1999.
- 西村有平, 田中利男, 平澤明, 辻本豪三 (翻訳). マイクロアレイが知りたい! ゲノム医学の新テクノロジー, <第1回>DNA マイクロアレイによるゲノム新世界の探検, 実験医学 17: 796-803, 1999.
- 菊池信太郎, 辻本豪三. 特集・小児への薬物投与: 小児の薬用量はどう決められるか, 月刊薬事 41: 29-37, 1999.
- 平澤明, 辻本豪三. マイクロアレイが知りたい! ゲノム医学の新テクノロジー, <第2回>マイクロアレイ関連機器の現況と問題点, 実験医学 17: 886-888, 1999.
- 菊池信太郎, 辻本豪三. 分子薬理学の小児疾患への応用, 特集: 小児アレルギー疾患の診断と治療の最前線 (1) -気管支喘息, アレルギー性鼻炎を中心に-, 現代医療 31 (増刊II): 7-13, 1999.
- 平澤明, 辻本豪三. INTERNET: DNA マイクロアレイに関する情報, 細胞工学 18: 938-939, 1999.
- 桑原雅明, 辻本豪三. 研修会プロシーディング: 小児臨床試験ガイドライン (E11) について 医薬品研究 30: 342-350, 1999.
- 辻本豪三. 21世紀のテーラーメイド医療, メディカル朝日 10月号: 64-65, 1999
- 塩島聡, 鈴木康仁, 平澤明, 辻本豪三. マイクロアレイが知りたい! ゲノム医学の新テクノロジー, <最終回>マイクロアレイにより拓かれるポストゲノム, 実験医学 17: 2308-2311, 1999.
- 辻本豪三. 交感神経 α 1 アドレナリン受容体; 遺伝子構造から機能へ, 血管 22: 125-131, 1999.
- 平澤明, 辻本豪三. マイクロアレイ研究支援情報: ラボオートメーション, マイクロアレイ研究会と各種 Web 情報, DNA チップワークショップ, 動物遺伝研究会, 1999. 11. 25.
- 平澤明, 辻本豪三. 受容体タンパク質の細胞内輸送におけるソーティング. 生体の科学 50: 560-564, 1999.
- 辻本豪三. 交感神経 α 1 -アドレナリン受容体の薬理ゲノミックス. メディカル・ビューポイント (MVP) 20: 5-6, 1999. 12. 20.

知的所有権の取得状況

特になし。

資料

ICH Topic E11: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population (原本と日本語訳)

小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイドライン（案）
（ICH Topic E11）

1. 緒言

1.1 ガイドラインの目的

1.2 背景

1.3 ガイドラインの適用範囲

1.4 一般原則

2. ガイドライン

2.1 小児用医薬品の開発計画開始時の問題点

2.2 小児用製剤

2.3 臨床試験の（開始）時期

2.3.1 小児に多い疾患又は小児特有の疾患に対する医薬品

2.3.2 成人及び小児患者の重篤な又は生命を脅かす疾患の治療を目的とした医薬品（これまで治療法がないか有っても選択肢が限られている場合）

2.3.3 その他の病気や症状の治療を目的とした医薬品

2.4 試験の種類

2.4.1 薬物動態

2.4.2 有効性

2.4.3 安全性

2.4.4 市販後調査（経験）

2.5 小児患者の年齢区分

2.5.1 早産児（**pre-term newborn infants**）

2.5.2 正期新生児（**term newborn infants**）（0 から 27 日）

2.5.3 乳児：**infants and toddler**（28 日から 23 ヶ月）

2.5.4 幼児・学童：**children**（2 歳から 11 歳）

2.5.5 青年；**adolescents**

2.6 小児試験の倫理的問題

2.6.1 治験審査委員会／独立倫理委員会（**IRB/IEC**）

2.6.2 被験者の募集

2.6.3 同意

2.6.4 危険の最小化

2.6.5 苦痛の最小化

1. 緒言

1.1 ガイドラインの目的

現在、小児に対する適応をもつ医薬品の数は限られている。時機を得た小児用医薬品の開発を国際的に支援し、促進することが本ガイドラインの目標である。本ガイドラインは、小児用医薬品の開発における重要な事項及び小児集団に対し安全かつ有効で、倫理的な臨床試験を行う方法の概略を示すものである。

1.2 背景

小児臨床試験に影響を与える関連情報を有する他の ICH 文書は、以下のとおりである。

- E-2： 安全性情報の取扱い
- E-3： 治験の総括報告書の構成と内容
- E-4： 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
- E-5： 外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因
- E-6： GCP
- E-8： 臨床試験の一般指針
- E-9： 臨床試験のための統計的原則
- E-10： 臨床試験における対照群の選定
- M-3： 医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン
- Q-1： 安定性試験
- Q-2： 分析法バリデーション
- Q-3： 不純物試験

1.3 ガイドラインの適用範囲

小児の臨床試験で特に問題となる点は以下のとおりである。

小児用医薬品の開発プログラムを開始する際に考慮すべき事項； 医薬品開発の過程で小児用医薬品の臨床試験を開始する時期； 試験の種類（薬物動態、薬物動態／薬力学(PK/PD)、有効性、安全性）； 臨床試験の対象となる年齢区分； 小児臨床試験での倫理性。

このガイドラインは、全てを包括することを意図しているものではない。他の ICH ガイドライン及び地域の規制当局や小児科学会からの文書により、追加的な詳細情報が提供される。

1.4 一般原則

小児患者には、その使用に際し十分に評価された医薬品が用いられるべきである。小児患者における安全かつ有効な薬物療法には、各年齢層において医薬品を適正に使用するための時機を得た情報、また、しばしば当該薬物の小児製剤の時機を得た開発が求められる。製剤化学や小児試験デザインの進歩が、このガイドラインの目的の達成を確実にする。

成人の疾患／症状に対する開発が行われている段階において当該医薬品が小児集団で使用されると推定される場合には、小児患者集団を医薬品の開発計画に組み入れるべきである。

小児患者における医薬品の有効性に関する知見を得るための倫理的な要求と、臨床試験における個々の小児患者を保護するための倫理的な要求は、均衡が保たれていなければならない。この責任は企業、規制当局、医療関係者及び社会全体が分かち合うものである。

2. ガイドライン

2.1 小児用医薬品の開発計画開始時の問題点

小児患者での使用が明らかに不適切である特別な医薬品の場合を除き、小児集団における医薬品の適正使用のためのデータが収集されるべきである。成人での臨床試験の実施との関係における小児での臨床試験の開始については 2.3 で述べるが、これは各国の公衆衛生や医学上の必要性によって左右されるであろう。一般的には、小児の臨床試験は、成人での臨床試験の終了や成人用の医薬品の利用を遅らせてはならない。小児の臨床計画の時期と方法についての正当性は、（医薬品開発の）初期段階に規制当局との間で明らかにする必要がある。

医薬品の小児開発計画の実施の決定と計画内容については、以下のような多くの要因に対する考慮が必要となる。

- 小児集団での治療対象となる症状の頻度
- 治療対象となる症状の重症度
- 小児集団での当該症状に対する代替治療の利用可能性と適切性（代替治療の有効性及び小児に特有の安全性の問題をはじめとする有害事象のプロファイルを含む。）
- 当該医薬品が新規のものか既存薬の類薬か
- 当該医薬品が小児特有の適応を有しているか
- 当該医薬品が投与されるであろう患者の年齢範囲
- 非臨床での安全性を含めた小児特有の（小児の発達に対する）安全上の懸念
- 小児用製剤開発の潜在的な必要性

これら要因の中で最も重要なのは、有効な治療方法がない重症の疾患の存在である。このような場合には、より緊急及び早期に小児臨床試験を開始することが勧められる。

小児臨床開発計画を支持する非臨床安全性試験の情報については、ICH M-3 の 11 章で述べられている。小児臨床試験における最も適切な安全性情報は、通常、成人での曝露（臨床試験結果）から得られることに注目するべきである。一般的には、反復投与毒性試験と生殖毒性試験、遺伝毒性試験が要求されるであろう。ただし、バイオテクノロジー応用医薬品の中には、反復投与毒性試験が必要ないものもある。幼弱動物における安全性試験の必要性はその医薬品ごとに考えるべきであり、発達に与える毒性への懸念に基づき判断されるべきである。

2.2 小児用製剤

小児に対する正確な投与を可能にし、指示通りの服薬をさせるためには小児用製剤が必要である。経口投与では、それぞれの地域において異なったタイプの製剤（懸濁剤、散剤、チュアブル錠）や味・色が好まれるであろう。様々な製剤、例えば液剤、懸濁剤、チュアブル錠が、種々の年齢の小児患者に対して必要である又は望まれることがある。これら種々の製剤における異なる濃度が必要となることもある。医薬品を患部に到達させるための新たな剤型の開発、例えばパップ剤や坐剤を考慮するべきである。

注射用製剤では、使用されるのであれば小さな早産児を含めて、投与される用量に対応できる医薬品の濃度が必要である。市販の注射筒や投与ポンプを用いて正確な用量を投与するために、より希釈された溶液を必要としたり、非常に小さな患者に対する水分量の制限を考慮して、より濃縮された溶液を必要とすることがある。一回使用のバイアルとして供給された医薬品については、適切な一回量の包装、防腐剤無添加バイアルの安全な多数回使用のための条件又は防腐剤の添加について考慮されるべきである。ある種の賦形剤（ベンジルアルコールなど）のように、特に早産新生児に対して毒性があるものもある。医薬品の有効成分や添加物によっては、新生児に対する医薬品の適切な使用のために、新たな製剤や既存の製剤の希釈についての適切な情報が必要であろう。製剤の添加物やバリデーション手続きの受入れに関する国際調和により、世界中どの小児集団に対しても適切な製剤が使用できるようになるであろう（ICH Q-1 から Q-3 参照）。

2.3 臨床試験の（開始）時期

臨床開発の過程において小児臨床試験の開始時期は柔軟であるべきであり、また、医薬品、対象疾患の種類、安全性に関する考慮、そして代替治療の有効性と安全性に左右される。小児用剤型の開発は困難で時間を要することがあるので、医薬品開発の早期から小児用製剤の開発を考慮することが重要である。

2.3.1 小児に多い症状又は小児特有の疾患に対する医薬品

この場合、通常成人で得られる初期の安全性及び忍容性データを除いて、全ての開発計画は小児集団を対象に実施される。成人での試験で有益な情報がほとんど得られないか、成人に対して不適当なリスクを生ずるような医薬品については、初期段階から小児集団で臨床試験がなされるのは適切であろう。例としては、早産児の呼吸窮迫症候群に対するサーファクタントや小児集団に特有な代謝／遺伝性疾患を対象とした治療が挙げられる。

2.3.2 成人及び小児患者の重篤な又は生命を脅かす疾患の治療を目的とした医薬品 (これまで治療法がないか有っても選択肢が限られている場合)

この場合、初期の安全性データと有用性の可能性を示す合理的な証拠が得られた後、小児集団における開発が早期に始められるべきである。小児臨床試験の成績は、承認申請データベースの一部となるべきものである。これが可能でない場合、小児の成績が得られていないことの妥当性を詳細に示すべきである。

2.3.3 その他の病気や状態の治療を目的とした医薬品

小児患者に使用されるであろうが、前項に比べて緊急性の低い医薬品の場合、小児における臨床試験は臨床開発の種々の段階で始めることが可能であり、安全性上の懸念があるならば、成人での十分な市販後の経験を積んだ後でもよい。企業は、小児臨床試験の明確な計画と、それを何時始めるかに関する選択の理由を持つべきである。小児集団におけるこれらの医薬品の臨床試験は、通常第Ⅱ相又は第Ⅲ相まで始められない。ほとんどの場合、承認申請時は小児に関する成績は限られたものであるが、市販後にはより多くの成績が期待される。重篤でない疾患を対象とするものであっても、その医薬品が小児集団に対し多大な治療上の進歩を示すなら、臨床試験は可能な限り開発の早期に始められるべきであり、申請時には小児の成績が提出されることが期待される。成人での第Ⅰ相や第Ⅱ相の試験において有効性が示されなかったことや、許容し難い副作用が発生したことにより、開発が中止される新規化合物が多いので、小児患者を対象とした試験のあまりに早期の開始は、何ら有益性のない化合物をこれらの（小児）患者に不必要に曝露することになることがある。それ故に、臨床試験の開始時期を決定するに当たっては、注意深くリスク／ベネフィットと治療の必要性を考察することが重要である。

2.4 試験の種類

ICH E-4、E-5、E-6 及び E-10 に示されている原則は小児の試験についても適用される。いくつかの小児特有な事項について注意を払うことは有益である。ある地域で小児患者における試験が実施される場合、データの他の地域への外挿可能性に影響を与える内因性（薬理遺伝学的など）及び外因性（食事など）要因を考慮すべきである。

当該医薬品が、成人で試験され承認されたものと同じ適応症について小児に使用される場合、疾患経過が成人と小児患者で類似しており、治療結果が比較可能なような場合、成人における有効性データを外挿することが可能であろう。このような場合、当該医薬品の投与を受けるであろう全年齢範囲の小児患者における薬物動態試験及び安全性試験やその他の試験は、成人で観察されたものと類似の血中濃度を得るための小児用量を選択するために使用可能な適切な情報を提供するであろう。こうした方法をとる場合、小児の試験計画を作成するために成人の薬物動態試験データが必要となる。

当該医薬品が既に年長の小児で検討されたものと同じ適応症について、より年少の小児に使用される場合、疾患経過、治療結果が類似していると考えられるならば、年長から年少の小児への有効性の外挿が可能であろう。こうした方法は、結果の変量の評価が年少患者において特に難しい場合に必要と考えられる（例えば、6才未満の努力呼気肺活量：FEV1）。このような場合、安全性の試験とともに、当該医薬品の投与を受ける可能性のある小児患者の各年齢群の薬物動態試験があれば、小児における使用に関して十分な情報を提供することとなる。

薬物動態的な方法は、薬物血中濃度と有効性との関係が知られていないか、又は濃度-反応関係が成人と小児患者の間で異なっている懸念がある場合には適していない。小児患者における疾患経過及び／又は治療結果が成人と同様と期待されるものの、適切な血中濃度が明確でない場合には、推定される有効性を確認し、その薬理学的効果を得るのに必要な用量と濃度を明らかにするために、薬理学的効果の測定を利用することができる場合がある。このような試験は、小児患者における当該医薬品の一定の曝露の達成により望ましい治療結果がもたらされることについて、より強い確信を与えるであろう。これによって、有効性を証明する臨床試験の必要性を回避することが出来る。

いくつかの医薬品においては、安全性の評価のために血中濃度を測定することは有用である（例えば、局所適用製剤における全身曝露の測定等）。

小児患者における（成人にない）新規適応症を検討している場合、あるいは成人と小児患者で疾患経過と治療結果の異なる可能性がある場合、小児患者での有効性を証明する臨床試験が必要であろう。同様に、局所で作用を示す薬剤のように薬物動態が利用できない場合、臨床的なエンドポイント又は適切な代替指標を含めた試験が必要であろう。

2.4.1 薬物動態

薬物動態試験は、一般的に以下の目的のために実施される：製剤開発の支援；推奨用量を裏付けるための種々の年齢群における薬物動態パラメータの測定；成人と異なる可能性がある場合の PK/PD 関係の理解。小児用製剤と成人用経口製剤との生物学的同等性試験は、通常、成人で実施されるべきである。当該医薬品が使用される可能性のある年齢範囲全体での用量選定のために、最終的な薬物動態試験を小児集団で実施すべきである。

小児患者における薬物動態試験は、一般的に対象疾患を有する患者で試験が行われるという点で、成人における試験と異なっている。これにより個体間変動が大きくなる可能性があるが、データは実際の臨床における使用をよく反映することになるであろう。

成人において線形な薬物動態を示す医薬品では、正確な用量を確認するために小児集団における一用量の薬物動態試験を実施することで十分な場合が多い。必要な場合、複数用量の臨床試験において少数回の試料採取¹を行うことでさらに補強される。成人における吸収、分布及び排泄が非線形である場合、及び作用持続時間に関連した²変化がある場合、小児患者での定常状態における試験の必要性が示唆されるであろう。これらの方法の全ては、成人の薬物動態学的パラメータの情報により容易になる。医薬品のクリアランス経路（腎排泄及び代謝）に関する知識と、年齢に伴うこれらのクリアランス経路の変化に対する理解は、小児試験計画の立案に際し有用であることが多い。

小児集団で使用されるほとんどの医薬品に対する推奨用量は、通常、最大成人用量を最高量とした mg/kg に基づいている。一方 mg/m² に基づく用量の方が好まれることもあるが、身長又は長さの測定誤差（特に年少の小児及び幼児）と、体重と身長から求めた体表面積の計算誤差が頻繁に生じることが臨床経験から示されている。体表面積に基づく用量（換算）が必要である医薬品（例えば、悪性腫瘍に使用される医薬品など治療域の狭いもの）もあるが、特別に注意を払って適切な用量換算方法を保証する必要がある。

薬物動態試験を実施し易くする上での実際的な考察

小児の試験では、採血量を最小限にする必要がある。一般的に治験審査委員会/独立倫理委員会（IRB/IEC）が実験目的で採取できる血液の最大量（通常は ml/kg 又は全身血液量の％に基づく）を規定する。採血量をできるだけ少なくするためにいくつかの方法が利用出来る。

- 1 試料当たりには要する血液量を少なくするために、未変化体及び代謝物に対する感度の高い分析方法を利用する（GC/MS、MS/MS）。
- 薬物動態分析及び安全性試験のための臨床検査（血液学、血液生化学）には、少量の血液の取扱いの経験豊富な研究所を利用する。
- 薬物動態用試料の採血は、可能な限り通常の臨床検査用血液の採取と同時に行う。
- 各患者から採取する検体数を少なくするために、ポピュレーションファーマコキネティクス法を利用する。その技術は、
 - 指定時刻における 2～4 回程度までの各患者のデータをまとめて「母集団の AUC」を求める少数回の試料採取法
 - 成人データのモデルに基づく最も有効な採血時刻を利用したポピュレーションフ

¹ sparse population sampling：少数患者からの試料採取（見本訳）本来、稀薄・まばらという意味で、FDA の population PK のガイダンスでは、dense と対比して、患者あたりの採血数が少ないという意味で使われている。

² duration-of-effect-related：作用持続性関連（見本訳） duration of action-作用持続時間（臨床薬理学用語集）

アーマコキネティクス解析

- 2.6.5 で述べるような苦痛を最小限にするための留置カテーテル等の使用

2.4.2 有効性

ICHE-6、9 及び 10 に詳述された試験デザイン、統計的考察及び対照群の選択に関する原則が、一般的には小児の有効性試験にも適用される。しかし、小児試験には特有な特徴がある。成人の試験から小児患者へ、あるいは年長の小児患者から年少の小児患者への有効性の外挿可能性が 2.4 に記述されている。有効性の試験が必要な場合、特定の年齢及び発育段階のサブグループについて異なるエンドポイントを作成し、バリデートし、採用することが必要なことがある。痛みのような自覚症状の測定では、異なる年齢の患者には異なる評価方法が必要である。慢性疾患の反応は、疾患の初期段階にある患者と長期の障害や器官機能不全のある患者では異なるであろう。早産児及び成熟新生児でみられる多くの疾患は、これらの集団に特有であったり、あるいは特有な症状を示すため、年長の小児患者からの有効性の外挿は不可能であり、転帰評価のための新しい方法が必要である。

2.4.3 安全性

ICH E-2 及び ICH E-6 に記述されているように、有害事象の報告義務は小児試験にも適用される。有害事象の報告には、年齢に適した臨床検査値正常値及び臨床測定値を用るべきである。医薬品への予期できない曝露（偶発的な摂取など）は、安全性及び薬物動態情報を得、また、投与量に関連した副作用についての理解を高めるための機会となることがある。

医薬品は、身体的・認知的成長及び発達に影響する可能性があり、また、有害事象の様相も小児患者においては異なるであろう。発達中の身体は、成熟した成人の器官とは異なった反応を示す可能性があるため、小児患者で発生する有害事象の中には成人試験では見られないものもある。さらに、成長と発達の活動的過程（dynamic processes）では、有害事象がすぐには現われず、成長と成熟の後期に発現する可能性がある。骨、行動、認識、性及び免疫の成熟と発達に対する可能性のある影響を判定するには、患者が慢性的治療を受けている間又は治療後の時期にある間の長期試験が必要であろう。

2.4.4 市販後調査（経験）

通常、承認時における小児のデータベースには限りがある。したがって、市販後の長期にわたる追跡試験及び調査が特に重要である。これらは小児集団のサブグループに対する安全性及び／又は有効性の情報、あるいは小児集団全体に対する追加の情報をもたらすことがある。

2.5 小児患者の年齢区分

年齢区分による小児集団の分類は便宜的なものでしかないが、区分は小児患者を対象とした試験のデザインを考えるための最初の基盤を提供することになる。以下に論議するように、どのような年齢で試験及びデータを層別するかを決めるためには、発生生物学(developmental biology)及び発生薬理学(developmental pharmacology)を考慮する必要がある。それ故、小児薬理学の最新知識を臨床試験に反映させるためには柔軟なアプローチが不可欠である。

ある医薬品のクリアランス経路が十分に確立され、その経路の個体発生学(ontogeny)が理解されている場合には、薬物動態を評価するための年齢区分は、クリアランスが大きく変化するであろう“ブレイクポイント”に基づき選択されるであろう。広い年齢範囲にわたるデータを集め、年齢の影響を連続した共変量として解析する方がより適切なこともある。有効性に関しては、異なった年齢の小児患者にはそれぞれ異なったエンドポイントが設定されるかもしれない、そのような年齢群が以下に示す年齢区分と一致するとは限らない。小児集団を余りにも細かい年齢群に分割することは、（試験のための）必要な患者数を増加させることになるだろう。長期にわたる試験では、小児患者はある年齢区分から他の年齢区分に移動することもある；試験デザイン及び解析計画においては、与えられた年齢区分内の患者数の変動をあらかじめ考慮する必要がある。

一つの可能性として、以下のような年齢区分が考えられよう。年齢は、満の日、月又は年により示した。

- 早産児 (pre-term newborn infants)
- 正期新生児 (term newborn infants) (0 から 27 日)
- 乳児 (infants and toddlers) (28 日から 23 ヶ月)
- 幼児・学童 (children) (2 歳から 11 歳)
- 青年 (adolescents) (12 歳から 16 歳又は 18 歳{その地域による})

2.5.1 早産児 (pre-term newborn infants)

早産児を対象とした医薬品の臨床試験には、この集団の特異な病態生理及び治療に対する反応性の故に、特殊な問題がある。早産児での臨床試験の持つ複雑さと、倫理的配慮から、新生児学者(neonatologists)と新生児薬理学者(neonatal pharmacologists)の専門的知識を取り入れた注意深い実施計画書作成の必要性が示唆される。成人はもちろん年長の小児患者を対象とした試験であっても、有効性を早産児へ外挿できるのは非常に限定的であろう。

早産児という年齢区分は、均質な患者群ではない。在胎期間 25 週の体重 500 g の新生児と、30 週 1,500 g の新生児とでは大きな差がある。低出生体重児については、それが未熟によるものか、又は発育遅延によるものかを区別しなければならない。この年齢群で考えるべき必須事項は；在胎期間及び出生後年齢（調整年齢）；腎及び肝クリアランス機構の未熟性；蛋白結合と蛋白置換の問題（特にビリルビン）；医薬品の中樞神経系への移行；早産児に特有な疾患（例えば、新生児の呼吸窮迫症候群、動脈管開存症、新生児肺高血圧症）；早産児特有の罹病性（例えば、壊死性腸炎、心室内出血、未熟児網膜症）；生理学的、薬理学的成熟過程が急速かつ多様であるため長期使用においては投与量を変更する必要があること；医薬品及び他の化学物質の経皮吸収である。試験デザインで考慮すべきことは、体重/年齢（妊娠中、出生後）の層別；少ない血液量（500g の新生児の血液量は 40ml）；一つの施設における新生児数が限られていること及び各施設間のケアの違い；結果の評価の困難性である。

2.5.2 正期新生児 (term newborn infants) (0 から 27 日)

新生児は早産児よりは成熟度は高いが、早産児で述べた生理学的、薬理学的特性の多くが新生児にもあてはまる。水分量及び脂肪量の違い、並びに体重に対する体表面積の比が大きいことにより、医薬品の分布容積はより年長の小児患者のそれとは異なっていることもある。脳血液関門は依然として未熟であり、医薬品及び内因性物質（例えばビリルビン）も中樞神経系に進入し、その結果、毒性が現れることがある。医薬品の経口吸収は、より年長の小児患者に比べ予測が難しい。肝及び腎クリアランスは未熟であり、かつ急速に変化する；出生後最初の一週間は投与量を調節する必要があるであろう。これらの新生児患者においては、低いクリアランスのために医薬品の毒性作用に対する感受性が増大することが知られている（例えば、クロラムフェニコールによるグレイ症候群）。他方、新生児はある種の有害事象に対しては感受性が低下することも知られている（例えば、ジゴキシンによる不整脈、ミノグリコシド腎障害）。

2.5.3 乳児: infants and toddler (28 日から 23 ヶ月)

ミエリン形成の完了に伴い、中樞神経系が成熟する期間である。この間、免疫系も急速に発達し、体全体及び脳のいずれの成長も急速である。経口投与での吸収がより確実になる。肝臓及び腎臓クリアランスが急速に成熟し続ける。mg/kg で示される多くの医薬品のクリアランスは、1～2歳までに成人値を上回る可能性がある。成熟の発達パターンは特定のクリアランス経路に依存している。成熟に関しては、個人間でかなりの多様性があることが多い。

2.5.4 幼児・学童: children (2 歳から 11 歳)

薬物クリアランスのほとんどの経路（肝臓及び腎臓）は成熟しており、クリアランスはしばしば成人値を上回る。薬物クリアランスの変動は、個々の代謝経路の成熟に依存している可能性がある。

医薬品が成長及び発達に及ぼす全ての影響を明確にするための明確な戦略を治験実施計画書に明記すべきである。幼児・学童は精神運動発達上、重要な段階をいくつも経るが、中樞神経系に作用する医薬品により、このような段階が有害な影響を受ける可能性がある。同様に、入学並びに認識力及び運動能力の向上などが、幼児・学童のある種の有効性試験（例えば、

FEV1、疼痛評価スケール)への参加能力に影響を及ぼすこともある。医薬品が幼児・学童に与える影響を測定するのに有用な因子として、骨の成長、体重の増加、学校への出席状況、学校生活が挙げられる。患者の募集では、対象とする年齢域を通して本カテゴリーを十分に示す患者を確保する。これは、評価対象となる十分な若年齢層の患者を十分に確保するために重要である。このカテゴリーの中での年齢による層別化は必要ないことが多いが、薬物動態及び/又は有効性のエンドポイントに対する考察に基づき、患者を層別化することが適切なこともある。

思春期の始まりにはかなり多様性があり、比較的女児の方が早く、通常9歳あたりで始まることもある。思春期は薬物を代謝する酵素の見かけ上の活性に影響することがあり、mg/kgで示される医薬品の中には必要量が大きく減少するものもある(例えば、テオフィリン)。場合によっては、思春期前と思春期後の小児患者を対象に、思春期が医薬品に及ぼす影響を特別に評価するのが適切なこともある。思春期発達のTannerステージを記録するか、あるいは思春期の生物学的マーカーを評価し、思春期によるあらゆる潜在的な影響についてデータを検討することが適切な場合もある。

2.5.5 青年; adolescents

青年期は性的に成熟する期間である。医薬品が性ホルモンの作用を阻害したり、発育を妨げたりする可能性がある。妊娠検査や、それが必要とされるような試験においては性的活動及び避妊薬使用についての評価が必要であろう。

青年期は急速な成長を示す期間でもある。思春期の開始を遅らせる又は早める医薬品及び疾患は、思春期での急激な成長に多大な影響を与えたり、場合によっては成長パターンを変化させることにより最終的な身長に影響を及ぼすこともある。認識及び情動の漸進的な変化が臨床試験の結果に影響を及ぼす可能性がある。

多くの疾患も思春期のホルモンの変動により影響を受けるため(例えば、糖尿病におけるインスリン抵抗性の亢進、初潮時のけいれん再発、偏頭痛や喘息の頻度、重症度)、臨床試験の結果に影響を与えることがある。

この年齢群において、青年は自身の健康と薬物療法に責任を持つようになる。コンプライアンスの不十分さは特別な問題であり、例えばステロイドのように医薬品が外見に影響を与える場合は特に問題である。臨床試験ではコンプライアンスのチェックが重要である。非処方箋薬の娯乐的な使用(recreational use)については、特に考慮及び監視する必要がある。

年齢範囲の上限は便宜的に設定されており、地域で異なることもあるであろう。コンプライアンスの問題はあるにせよ、成人対象の試験に比較的年齢が高い青年を含むことは可能であろう。青年特有の課題を考慮すれば、(成人対象の試験実施計画書又は別の計画書のいずれに含めるにしても)こうした特別な集団の治療に関する知識を持ち、扱いなれているセンターでの青年患者の試験を検討するのが適切といえる。

2.6 小児試験の倫理的問題

小児集団は脆弱なサブグループである。したがって、小児の権利を守り、不当な危険から保護することが必要である。この項の目的は、小児試験が倫理的に実施されるための枠組みを示すことである。

臨床試験に参加した小児のみならず、その他の小児集団にも有益であるために、臨床試験はその質や得られた結果の解釈が保証されるよう適切に計画されなければならない。さらに、臨床試験の参加者は、ICH E-6(GCP;4.8.14)で述べられている非常に特別の場合を除き、当該試験から何らかの直接的又は間接的な便益が得られることが求められる。

2.6.1 治験審査委員会/独立倫理委員会 (IRB/IEC)

ICH E-6で詳述されているIRB/IECの役割と責務は、試験参加者の保護において重要である。小児集団が参加する実施計画書が審査される際には、小児の倫理、臨床及び心理社会的な問題について精通しているIRB/IECメンバー又はIRB/IECから依頼された専門家が出席すべき

である。

2.6.2 被験者の募集

被験者の募集は非強制的な方法で行われるべきである。小児臨床試験において、食費等の負担軽減費用が支払われることは許されるものの、両親や小児に対する強制的な勧誘（経済的又はその他の）は適切ではない。

小児集団で試験が実施される場合、被験者が限定されることに対して妥当な理由がない限り、その地域及び試験対象疾患を人口統計的に代表する構成員において試験がなされるべきである。

2.6.3 同意

小児臨床試験の被験者は、彼らの福祉と安全に法的責任を負う両親/保護者に法的に依存しており、十分なインフォームド・コンセントが地域の法律や規則に従って法的な保護者から得るべきである。全ての被験者は、彼らが理解できる言語及び用語で試験について十分に説明されるべきである。被験者は、十分に考えた上で試験への参加の同意をすべきである（同意の年齢は IRB/IECs が決める）。適切に知的成熟した被験者は、別に作成された同意文書又は説明同意文書に、本人が署名・年月日を記入すべきである。全ての場合において、被験者本人は、試験参加を拒否する又は試験参加をいつでも辞退できる権利について知らされているべきである。試験を辞退する本人の希望は尊重されなければならない。治療的な試験において、治験責任医師、両親及び IRB/IEC が、試験に参加しないことが小児患者の福祉を危うくするとの見解であれば、そのような状況下では、患者の同意を得ずに試験を実施できることもある。親権から解放された又は成熟した未成年（その地域の法律に定める）には自主的な同意を与えることが許されるであろう。

より脆弱性が低く、同意を得ることが可能な集団で得ることのできる情報を、より脆弱な集団又は本人の同意が得られない集団から得るべきではない。障害をもつ又は施設に入っている小児集団での試験は、こうした集団に主として見られる疾患又は特有の疾患若しくは症状、あるいはこれらの小児患者の状態により医薬品の体内動態又は薬力学的効果が変化することが予想される状況に限られるべきである。

2.6.4 危険の最小化

治療の価値が証明される又はされないことが試験にとっては重要であるが、試験に参加した結果、集団全体としては便益があったものの、参加者個人としては損害を被ることもあり得る。既知の危険を未然に防止したり減らすためのあらゆる努力が払われるべきである。治験責任（分担）医師は、臨床試験開始の前に、当該医薬品に関連のある全ての非臨床、臨床の毒性を十分に知っていなければならない。小児臨床試験での危険性を最少にするには、試験計画者が、可能性のある小児での有害事象の評価と管理を含めて、小児集団での試験について適切に訓練され、経験を有することが必要である。

臨床試験を計画する場合、よい試験計画であることを保ちながら被験者数を最少にし、試験方法を簡素化するためにあらゆる努力が払われるべきである。予期しない危険が認められた場合、試験を直ちに終了できることを保証する手順を設けるべきである。

2.6.5 苦痛の最小化

侵襲的な方法の繰り返しは、小児患者に疼痛や恐怖心をもたらす可能性がある。小児患者の治療に経験のある治験責任医師によって試験が計画され実施されるなら、苦痛を最小にすることができる。

試験実施計画書及び試験は、特に小児患者を対象としてデザインされるべき（成人での実施計画書の単なる再利用でなく）であり、適切で経験のある IRB/IEC によって承認されるべきである。

臨床試験への参加経験によい印象を与え、精神的肉体的苦痛を少なくする現実的な配慮とし

て以下の事項が挙げられる。

小児集団及び彼らの年齢に応じた希望の取扱いについて、小児診療手技を含んだ知識と技能を有する関係者

年齢に適した家具の設置、遊び道具、運動及び食事

例えば、被験者が通常治療を受けている診療所、病院のような安心できる環境での試験計画手続きに伴う不快さを最少にする方法の利用

静脈カテーテル施行部位での局所麻酔

採血に際し静脈穿刺を繰り返す代わりに留置カテーテル

通常の臨床検査検体採血時に血液検体を採取

IRB/IEC は、試験実施計画書に規定するための血液検体の採取について、何回の穿刺までなら受諾可能か検討すべきであり、また、留置カテーテルが使用できない場合の対応について明確な理解ができるよう保証すべきである。臨床試験続行を辞退する患者の権利は、尊重されなければならない。

厚生科学研究費補助金（厚生省医薬安全総合研究事業）

分担研究報告書

小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究

（主任研究者）大西鐘壽（香川医科大学小児科 教授）

（分担研究課題）	新生児臨床薬理ネットワークの設立と新生児臨床試験に関する研究	
（分担研究者）	藤村 正哲	（大阪府立母子保健総合医療センター 副院長）
（協力研究者）	梶原 真人	（大分県立病院新生児科部長）
	板橋家頭夫	（埼玉医大総合周産期母子医療センター小児科助教授）
	中村 秀文	（久留米大小児科助手）
	近藤 裕一	（熊本市民病院新生児医療センター部長）
	伊藤 進	（香川医大小児科講師）
	吉永陽一郎	（聖マリア病院新生児科医長）
	佐藤 雅彦	（相模原総合病院小児科医長）
	山崎 俊夫	（藤田保健衛生大学小児科助教授）
	入江 徹美	（熊本大学大学院薬学研究科病態・生体情報学講座教授）
	湯川 栄二	（九州大学大学院薬学研究科薬物動態学講座助教授）
	青谷 裕文	（滋賀医科大学小児科助手）
	中西 範幸	（大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学助教授）
	平野 慎也	（大阪大学大学院医学系研究科小児発達医学医員）

研究要旨 新生児用医薬品の臨床試験は、わが国においては製薬企業が主管する試験以外は実施されていないし、そのような機構も存在しない。こうしたインフラストラクチャーの不備こそ新生児医薬品開発を阻害してきた大きな要因である。本研究班は新生児医療分野における医薬品の安全性と有効性の確立に不可欠である臨床試験組織「新生児臨床薬理ネットワーク」を作り上げ、これを目的として研究を進めている。

A. 研究目的

新生児医療分野における医薬品の安全性と有効性の検討を推進するための臨床試験組織「新生児臨床薬理ネットワーク」設立のための研究を目的とする。新生児に繁用される医薬品を対象として、その薬物動態を明らかにする。それによって安全な使用方法のガイドラインを設定してゆく。

1. 「新生児臨床薬理ネットワーク」の創設と運営
2. 新生児 Off-label 医薬品に関する臨床薬理的研究の推進。
3. 新生児に対する正しい医薬品使用のための臨床薬理学的研究の推進

B. 研究方法

1. 共同研究体制の整備
新生児医療専門家と臨床薬理専門家の共同討議と

研究の場を設定する。同時に臨床研究の科学性を確立するための方策として、データ登録委員・統計専門委員を委嘱する。具体的には①ドキサプラムの臨床比較試験計画を作成し、平成12年度から実際に臨床試験を開始するため、研究計画の詳細について検討する。またドキサプラムの臨床薬理学的研究に関する薬物動態研究計画を作成し臨床試験と並行して実施する。②インドメタシンの臨床薬理学的研究に関する薬物動態研究計画を作成する。③新生児に対する抗生物質(MRSAに対する Teicoplanin タゴシッドの臨床試験)に調整医師として参加する計画を進める。

2. Population pharmacokinetics

3. 通常の臨床における処方（経口，静注）に際して、新生児の余り血液を活用する手法を用いて、特に対象新生児の成熟度・疾病・生後日齢などの特性

と血中濃度との関係を明らかにする。

検討するのは、微量測定法の開発されている医薬品とする。先ずドキサプラムとインドメタシンを研究対象とする。

検体の収集、保存、測定には医薬品製造会社の協力を求める。

対象は協力する全国の新生児集中治療施設でケアを受けている新生児で、説明と同意が得られた患者とその血液。血液は通常臨床上の適応で採取されたものの残り血漿を用いる。

C. 研究結果

1. 研究組織として「新生児臨床薬理ネットワーク」を組織した。全国の新生児医療機関の協力体制を得るため、日本未熟児新生児学会理事会において本ネットワークを学会活動として推進することに関する承認を得た。

2. 臨床試験テーマ

本班が平成11年度に取組む臨床試験の具体的課題名は次の通りである。その研究成果を資料として示す。

1) インドメタシンの臨床薬理学的研究

(研究協力者：佐藤雅彦)「資料1」

対象：超低出生体重児 約50例

検体：血漿・血清 5-20μl

測定方法：HPLC (北里大学薬学部分析学教室)

解析方法：NONMEM (nonlinear mixed effects model)

研究期間：平成11-13年度

2) ドキサプラムの臨床薬理学的研究

(研究協力者：山崎俊夫, 入江徹美, 近藤 裕一)

本ネットワークで独自に計画する低出生体重児の無呼吸発作治療薬ドキサプラムの多施設比較試験及び薬物動態学的研究。研究計画書計画書を「資料2」に示す。

対象：出生体重1500g未満の児の無呼吸発作症例数：200例

方法：無作為割付試験、インターネットによる登録と振り分け

エンドポイント：無呼吸発作の減少、合併症の不変または軽減、長期予後の不変または軽減

研究期間：平成11-13年度

3) 抗生物質の臨床薬理学的研究

アベンティスファーマ社が新生児治療として計画中のメチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌用抗生物質である Teicoplanin (販売名タゴシッド) の臨床試験に参画する。

新生児敗血症に対する抗生物質に関して、吉永が概論をまとめた。「資料3」

新生児敗血症のスコアリングによって客観的な薬効評価を目指すため、藤村が敗血症スコアリング案をまとめた。「資料4」

4) 新生児臨床薬理学的研究の概論

今後新生児を対象として臨床薬理学的研究を実施する場合、基本として踏まえるべき事項についての概論をまとめた。「資料5」

4. 倫理面への配慮

本研究において患者を直接の研究対象とする場合は次の事項を遵守して実施する。

1) 臨床比較試験を実施するにあたっては、試験の科学性、倫理性についてGCPに定めるガイドラインに準拠しつつ計画・実施する

2) 研究が患者に及ぼす利益と不利益を十分に説明し、書面による同意を得たうえで実施すること。

3) 本研究に参加を同意した後も、患者の利益を損なうことなく研究から離脱できること。

4) 患者のプライバシーを遵守すること。

D. 考察と結論

本年度において臨床試験を実施するための組織体制と課題、研究計画作成などの準備を終了した。準備を進めるに当たって薬物動態研究の体制が不十分であることから、臨床薬理学者、薬学者の研究協力を得るなど、新生児臨床と臨床薬理、薬学を結ぶ人的資源のネットワークの見通しが得られたのは、本年度の大きな成果のひとつである。

平成12年度ではいよいよ実際の新生児診療現場からの検体提供を得ることになる。そこでは又新しい問題が生じてくることが予想されるが、具体的課題のひとつひとつに適切に対処・解決してゆくことによって、新生児臨床薬理ネットワークの活動が進められることを期待している。

E. 研究発表

学会発表

1. 藤村正哲：小児薬物療法の開発—日本における現況。第24回日本小児臨床薬理学会。シンポジウム。1997年9月、東京
2. 藤村正哲：新生児未承認薬の使用実態調査。第42回日本未熟児新生児学会。シンポジウム。1997年11月、沖縄
3. 藤村正哲：未承認薬物療法の現状と問題。第34回日本新生児学会。教育講演。1998年7月、福岡

4. 藤村正哲, 梶原真人, 板橋家頭夫: 小児用医薬品の off-label 問題解決のための課題. 第 25 回日本小児臨床薬理学会 シンポジウム 1998 年 9 月, 東京
5. 藤村正哲: Off-label use の現状と解決のための課題. 第 35 回日本小児アレルギー学会. シンポジウム 1998 年 9 月, 大阪
6. 藤村正哲: 小児治療薬の開発: 現状と問題点. 第 5 回日本臨床薬理学会講習会. 1998 年 9 月, 別府
7. 藤村正哲: 新生児医療薬品開発のインフラストラクチャー. 第 26 回日本小児臨床薬理学会. シンポジウム. 1999 年 11 月, 東京
8. Onitsuka T, Shin-o T, Maeda T, Kondo G, Kondo Y, Irie T: Unlicensed and off-label use of drugs in neonatal intensive care unit. Millennial World Congress of Pharmaceutical Sciences. April 16-20, 2000, San Francisco.
9. 梶原真人: 小児医薬品 234 品目の適応状況. 第 25 回日本小児臨床薬理学会. 1998, 東京.
10. 梶原真人: 未熟児無呼吸発作に対するテオフィリン療法の承認・認可への道. 第 35 回日本新生児学会. ワークショップ. 1999, 香川.
10. 梶原真人: 新生児医療の off-label 医薬品と薬事承認の priority. 第 26 回日本小児臨床薬理学会. シンポジウム. 1999, 東京.
11. 中村秀文, Reed MD: 小児薬物治療の社会, 行政的問題—アメリカにおける現況. 第 24 回日本小児臨床薬理学会. シンポジウム, “小児薬物開発の変革”. 1997 年 9 月, 東京.
12. 中村秀文, Reed MD: 小児臨床薬理学—北米 (クリーブランド) での経験. 第 24 回日本小児臨床薬理学会. 1997 年 9 月, 東京.
13. 中村秀文: 日本人の目からみたアメリカの小児臨床治療. 21 世紀の小児用医薬品の臨床開発に関するワークショップ. がん研究振興財団国際研究交流会館国際会議場. 1999 年 11 月, 東京.
14. 山崎俊夫: シンポジウム 新生児薬物療法をめぐる諸問題 ドキサプラム 第 42 回日本未熟児新生児学会. 1997.
15. 山崎俊夫, 小泉武宣, 宮本聡美, 梶原真人, 板橋家頭夫, 藤村正哲: 未熟児無呼吸発作に対する塩酸ドキサプラムの投与指針 第 43 回日本未熟児新生児学会. 1998.
16. 山崎俊夫, 小泉武宣, 宮本聡美, 梶原真人, 板橋家頭夫, 藤村正哲: 未熟児無呼吸発作に対する塩酸ドキサプラム低用量投与法の検討 第 25 回日本小児臨床薬理学会. 1998.

論文

1. 藤村正哲, 梶原真人, 板橋家頭夫: 子どものための医薬品—現状と課題. 日本医事新報 No 3860;73-77, 1998.
2. 藤村正哲: 米国にみる小児医薬品 off-label use のこれから. Neonatal Care 11 : 66-68, 1998.
3. 藤村正哲: Off-label use (未承認薬) の諸問題. 周産期医学 28 : 1287-1290, 1998.
4. 藤村正哲: 小児薬物療法の開発—日本における現況. 日本小児臨床薬理学会雑誌 11 : 21-30, 1998.
5. 藤村正哲: 未承認薬物療法の現状と問題. 日本新生児学会雑誌 34 : 700-704, 1998.
6. 梶原真人, 藤村正哲: 新生児薬物療法をめぐる諸問題. 日本未熟児新生児学会雑誌. 10:174-183, 1998.
7. 藤村正哲: 小児治療薬の開発: 現状と問題点. 臨床薬理 30 : 633-640, 1998.
8. 藤村正哲: 小児医薬品の off-label 問題—米国調査紀行一. 臨床薬理の進歩 99 : 160-161, 1999.
9. 中村秀文, Reed MD: 小児薬物開発の変革. “小児薬物治療の社会, 行政的問題” —アメリカにおける現況. 日本小児臨床薬理学会雑誌 11 : 31-34, 1998.
10. 中村秀文, Reed MD: 小児臨床薬理学—北米 (クリーブランド) での経験一. 日本小児臨床薬理学会雑誌 11. 72-75, 1998.
11. 山崎俊夫, 小泉武宣, 宮本聡美, 梶原真人, 板橋家頭夫, 藤村正哲: 未熟児無呼吸発作に対する塩酸ドキサプラム (ドプラム®) の投与指針. 日本未熟児新生児学会雑誌 10 : 105-109, 1998.
12. 山崎俊夫, 小泉武宣, 宮本聡美, 梶原真人, 板橋家頭夫, 藤村正哲: 未熟児無呼吸発作に対する塩酸ドキサプラム低用量投与法の検討. 日本小児臨床薬理学会雑誌 12 : 105-108, 1999.

「インドメタシンの新生児臨床薬理学的研究」

研究協力者 佐藤雅彦 (相模原協同病院小児科)

未熟児PDAに対するインドメタシン治療は、プロスタグランディンの合成阻害が主な作用機序である。動脈管の収縮は単一の因子のみでなく、様々な要因が関与している。このため、単にインドメタシンの血中濃度分析による体内動態の研究のみで、その作用、有効性を検討するのは困難である。しかしながら、未熟児PDAに対する有効性が極めて高く、現在では全国の多くの施設で日常的に使用されているインドメタシン治療は、その副作用の発生が高率であり、十分な薬理学的研究がなされていない状況である。

1. これまでのPDAに対するインドメタシン静注の報告について
(略)
2. 我々のデータについて
(略)
3. インドメタシン静注における実際の問題点
 - (1) 腎機能に対する影響
腎障害の頻度が高い。腎障害を合併した児に対する投与量。1回目投与後に腎障害をきたした際、次回投与量の設定。
 - (2) 静注の投与速度 (添付文書では5～10秒以上かけて投与)
ワンショット急速静注法による他臓器の血流減少などの問題点 (脳血流減少など)。持続投与方法の有用性。
 - (3) その他
投与間隔の問題 (添付文書では12～24時間)。PDAに対する早期予防的投与。在胎24週前後の超低出生体重児における投与量について。リアルタイムでの血中濃度モニタリング。
4. インドメタシンの pharmacokinetics における問題点について
児の未熟性、腎機能による影響 (投与日齢による差)。代謝物などの問題 (2相性を呈する症例など) があり、1-コンパートメントモデルまたは2-コンパートメントモデルでの分析が可能か。複数回投与があるため AUC (area under curve) での評価方法。Population Pharmacokinetics の導入。
5. インドメタシンの新生児臨床薬理学的研究計画書
 - (1) 対象
任意に参加する新生児医療施設 (NICU) において、動脈管開存症に対してインドメタシン投与例のインドメタシン血中濃度測定を目的とした場合の血清・血漿を用いて血中濃度測定を実施する。
 - (2) 説明と同意、同意書
保護者に対して、検体の採取・提供に関する説明を行い、同意書を作成する。
 - (3) 調査表の記載
調査表を作成し、必要事項を記入し送付する。
 - (4) 採血ポイント
投与後6時間・12時間 (投与前; 24時間毎投与であれば投与後24時間)、最終投与後24時間・36時間
 - (5) インドメタシン血中濃度測定
測定方法は、アルカリ加水分解を用いた蛍光検出法による HPLC を用いる。サンプル調整は通常、毛細管

採血 (Micro-Hematocrit Tubes) 1本に全血 50～80 μ l を採取し、直ちに遠心分離し血漿のみを -20 $^{\circ}$ C 以下で凍結保存する。実際には1回の測定で5～20 μ l の血漿を使用している。検体は、北里大学薬学部分析学教室で測定する (通常の検体の搬送については、SRL の病院間メールを使用している)。実際の血中濃度測定は、共同研究者である久保博昭 (北里大学薬学部分析学教室) と共に行う。

(6) NONMEM 解析方法

母集団パラメータの算出およびインドメタシン体内動態の変動要因の解析は、個体差、さらには回帰関係を考慮に入れた同時的解析法を行うプログラムである Nonlinear Mixed Effects Model (NONMEM) プログラム (Version . , Level 1.0) を用いる。使用機器の環境は PC/AT 互換機, CPU ; Pentium 200MHz, メモリー ; 96Mbyte, OS ; Windows95 とし, NONMEM . は Digital Equipment Corporation の Digital Visual Fortran 5.0A でコンパイルする。データの解析は、共同研究者である木村利美 (北里大学病院薬剤部) と共に行う。

(7) Pharmacokinetic (PK) Model の設定

速度論モデルとしては1-コンパートメントモデルおよび2-コンパートメントモデルを考慮して行う。臨床での生理的因子を検討できると思われるクリアランス (CL; Clearance), 分布容積 (Vd; Volume of distribution) を動態パラメータとし, 1-コンパートメントモデルおよび2-コンパートメントモデルに従って解析を行う。あてはめるモデルと確率変数に関する偏微分係数の定義は NONMEM にあらかじめ用意された PREDPP (Prediction of Population Pharmacokinetics) の線形1, 2-コンパートメントモデルである (ADVAN1, TRANS2 および ADVAN3, TRANS4) のサブルーチンを使用する。

体内動態パラメータ (CL, Vd) に関する個体間変動および個体内変動を表すモデルの検討を行うため患児の生化学的データを収集する。データ収集を行う項目は; 出生時の体重 (BBW)・身長 (HT)・在胎週数 (GW), インドメタシン投与時の体重 (WT)・PNA (日齢)・修正週数 (PCA), 血清総蛋白 (TP)・アルブミン・血清クレアチニン (Cr)・血中尿素窒素 (BUN)・血清総ビリルビン (TB) とする。

「未熟児無呼吸発作に対するドキサプラムの臨床薬理学的研究」

研究協力者 山崎 俊夫（藤田保健衛生大学）
 入江 徹美（熊本大学大学院薬学研究科）
 近藤 裕一（熊本市民病院）

I	研究の概要	4
II	研究の意義と目的	4
III	対象症例の選定基準	6
	1) 選択基準	
	2) 除外基準	
IV	保護者への説明と同意	8
	説明書	
	臨床試験参加同意書 又は 情報提供の同意書（除外基準該当者）	
V	インターネットを用いた登録の方法	8
	【1500g未満全例の登録】	
	【インターネットでの登録】	
	【説明と同意】	
	【在胎期間の決定方法】	
	【症例の振り分け，症例番号】	
	【中止症例の登録（振分開示）】	
VI	塩酸ドキサプラムの投与	10
	症例調査用紙（1）キサプラムの投与記録	
	1 試験薬	
	2 投与方法	
	3 試験薬の調整と持続投与の方法	
	4 試験薬投与の中止（＝投与途中で中断する場合）	11
	症例調査用紙（1）投与の中止	
	投与中止基準	
VII	調査項目と症例記録	11
	1 症例調査用紙（1） 母親のデータ，新生児のデータ，有害事象，中止など	
	2 症例調査用紙（2） 呼吸条件，血圧，血液一般，血液生化学，尿量，尿定性検査	
	3 ドキサプラムの効果判定	11
	4 ドキサプラムの薬物動態学的研究と検体の採取	12
	5 有害事象，副作用について	
	症例調査用紙（1）	
VIII	Endpoint	12
	Primary endpoint	
	Secondary endpoint	
IX	研究期間	13
X	実施施設の承認，倫理面への配慮	14
XI	研究組織	14
	症例登録の流れ（フローチャート）	16

主要文献	17
超音波診断の手引き	18

I 研究の概要

超低出生体重児や極低出生体重児の脳障害や臓器障害の原因となる未熟児無呼吸発作に対する塩酸ドキサプラム療法について、その薬物動態、有効性、短期および長期の有害事象について研究する。そのためにキサンチン製剤に不応性の原発性未熟児無呼吸発作の極低出生体重児にドキサプラムを低用量で持続点滴により投与する。有効性、短期および長期の有害事象についての検討は多施設による無作為割付試験とする。本研究は製薬企業の医薬品開発臨床試験（GCP）に準拠するものではないが、厚生科学研究費（厚生省児童家庭局主管分）の指定を受け、GCPに匹敵する厳密な科学性、倫理性を維持しつつ実施するものである。

医学研究の面における本研究の新機軸は ①在胎期間および日齢群別に薬物動態を検討すること、②従来法より低用量投与であること、③ドキサプラム投与の有効性の持続期間を検討すること④ドキサプラムの成長や発達へおよぼす長期の有害事象を検討すること、である。特に②によってドキサプラムの短期の有害事象をさらに軽減することを企図している。本研究が所期の成果を収めた場合、世界的にも極低出生体重児の無呼吸発作の集中治療医学に新しい方法が提起できることを期待している。

II 研究の意義と目的

未熟児無呼吸発作は出生体重2500g未満の低出生体重児の約25%にみられると言われているが、児の成熟度によりその頻度は異なり、出生体重が1000g未満の超低出生体重児では84%にも及ぶという報告がある。無呼吸発作が起こると児は低換気となり、低酸素や徐脈が起こり、これらは発達途上にある脳に障害をもたらしたり、諸臓器の機能を損なう恐れがある。従って無呼吸発作の適切な管理は低出生体重児の予後の改善のために極めて重要な課題と考えられる。そのため無呼吸発作の治療としてこれまで様々な方法が行われてきた。すなわち、まず一般療法として、原因の除去、体温の調節、低濃度酸素投与や物理的刺激療法などが行われるが、これで十分にコントロールできない場合には薬物療法としてキサンチン製剤などの投与、呼吸管理としてCPAP療法、機械的人工換気療法などが行われている。しかし、これらの治療法には一長一短があり、中でも人工呼吸器による人工換気療法は慢性肺疾患の誘発や、長期挿管による感染、喉頭・気管の狭窄など予後を大きく左右する合併症の増加が懸念される。

そこで、人工換気療法の頻度を減らすためにキサンチン製剤（アミノフィリン、テオフィリン、カフェインなど）に代表される薬物療法がまず行われている。キサンチン製剤は未熟児無呼吸発作の治療に長年にわたって内外で広く用いられており、その有効性や薬物動態についてもよく研究されている。しかし、問題点として、これらに不応の無呼吸発作例が30～40%存在することや、メチルキサンチンは脳虚血の際に神経保護作用を持つアデノシンのA1およびA2レセプターに対して拮抗性があるため、組織の低酸素性障害を助長する恐れがあることなどがあげられている。

そこで、キサンチン製剤以外の未熟児無呼吸発作の治療薬が模索され、その一つとして塩酸ドキサプラムの投与が試みられ有効性や安全性についての検討がなされてきた。ドキサプラムは呼吸刺激剤であり、成人領域では主に麻酔覚醒時に用いられているが、小児科領域では種々の原因による低換気症候群に用いられている。未熟児無呼吸発作に対してはBurnardらが報告して以来、有効であるとの報告が多くみられ、これまでの欧米での報告では、安全域が広く、副作用も少なく、あっても軽微なものだけで、しかも可逆的であるとされていた。しかし、わが国での追試では嘔気・嘔吐などの消化器症状がしばしばみられることや、多発性胃穿孔や壊死性腸炎など重篤な有害事象の報告があったため、1995年8月にドラッグインフォメーションが新生児・未熟児に対しては禁忌と改訂された。しかしこれと前後して、低出生体重児におけるドキサプラムの薬物動態に関する研究が進み、従来の1/10程度の低用量の投与で有効かつ副作用も軽微であるとの発表が行われており、1996年末の日本小児科学会新生児委員会の調査では、わが国の主な新生児医療施設の約60%が禁忌とされた後にも使用し続けていることが明らかになり、ドキサプラムが実際の臨床の間では必要不可欠な薬剤であることが分かった。そこで、日本未熟児新生児学会薬事委員会は1997年にドキサプラム専門委員会を組織し、ドキサプラムの有効かつ安全な使用法を検討し、その結果に基づいて1998年に未熟児無呼

吸発作に対する投与指針を作成し報告した。

しかし、未熟児無呼吸発作に対するドキサプラム療法には現在なおいくつかの解明するべき問題が残されている。すなわち、この投与指針を作成したときの基礎データは、多施設無作為割付試験の方法論を厳密に踏襲したものではなかったこと、国際的に評価の高いCochrane Systematic Reviewでの1999年の未熟児無呼吸発作に対するドキサプラムの投与に関する結論として（1）ドキサプラム投与開始48時間以内では無呼吸は減少するが、それ以降の有効性を証明するデータがないこと（2）ドキサプラムの成長や発達に及ぼす影響について長期間の経過をみた報告がないこと（3）在胎期間などで層別化したより多くの対象での検討で、この薬物がどのような症例に有用かを明らかにする必要があるなどがあげられていることである。そこで、これらの解決すべき問題を踏まえて今回新たに多施設無作為割付試験の方法論を用いて、Evidence-based Medicineの趣旨を一層尊重し、科学的かつ倫理的であることを遵守した未熟児無呼吸発作に対する塩酸ドキサプラムの臨床薬理学的研究を計画した。

本研究は大きく以下の3つの研究細目から構成される。

すなわち、まず第一にドキサプラムの薬物動態学的研究があげられる。これは、ドキサプラムを低用量持続静脈投与法で投与した際の血中濃度を測定し、分布容積、クリアランス、半減期などを求め、薬用量の再設定あるいは1998年に日本未熟児新生児学会薬事委員会が出した未熟児無呼吸発作に対するドキサプラムの投与指針の用法用量（持続点滴で0.2mg/kg/hrから開始し、効果をみながら1mg/kg/hrまで増量する）を再確認するために行うものである。ドキサプラムについてはこれまで内外で様々な投与量が推奨されてきているが、そのクリアランスや分布容積は在胎期間、出生体重、日齢、腎機能、肝機能など様々な因子により異なると考えられる。しかし、これまでの報告ではこれらの因子を考慮に入れた、大きい対象での細かい検討が十分になされていないと思われるため、対象を日齢7未満と以降、在胎32週未満とそれ以降とに分けて薬物動態を検討する。

第二は、機械的人工換気を受けていない極低出生体重児の未熟児無呼吸発作へのドキサプラム投与が低酸素や徐脈を起こす無呼吸発作を有意に減少させ、重篤な有害事象なしに機械的人工換気を行う頻度を減少させることができるかを検討することである。ドキサプラム投与により低酸素を伴うような無呼吸発作の頻度が有意に減少すれば、発育途上にある未熟な脳の障害が予防できるだけでなく、機械的人工換気療法の圧や量による損傷から引き起こされる慢性肺疾患の頻度を減少せしめ、極低出生体重児の長期予後の改善につながるものと期待される。この研究は、多施設共同、無作為割付試験の方法論を用いて行う。

第三は、すでに無呼吸や呼吸窮迫症候群、仮死などで機械的人工換気療法を受けている極低出生体重児にドキサプラムを投与すると人工呼吸器からの離脱が早まるかどうかを検討することである。この研究も、人工換気療法に続発する慢性肺疾患や、長期挿管による感染、喉頭・気管の狭窄など予後を大きく左右する合併症を減らし、極低出生体重児の予後を改善するものと考えられる。この研究も多施設共同、無作為割付試験の方法で行う。

本研究ではドキサプラムの有害事象を大きく軽減する方法としての低用量持続静脈投与法を採用し、新生児に対する不利益を最大限度回避しつつ、なおかつドキサプラムによる未熟児無呼吸発作治療の利益を証明しようとするものである。本研究が所期の目的を達成すれば、未熟児無呼吸発作の治療法としてのドキサプラム低用量投与法の有効性及び安全性が実証されるので、将来生まれてくる極低出生体重児のintact survival向上に寄与することが期待される。

Ⅲ 対象症例の選定基準

1. 「選択基準に合致し」、かつ「除外基準に該当せず」、かつ「保護者の同意が得られた」症例はすべて研究の対象となる。
2. 出生体重1500g未満の極低出生体重児はすべて登録する。保護者の同意が得られないなどで選択基準に合致しない、あるいは除外基準に該当する場合でも、別に情報提供に関する同意を得た上でインターネット上に必要項目を登録しなければならない。（それ以後はこの試験と関係がなくなる）
 - 1) 選択基準 下記5項目のすべてを満足すること
 - (1) 原発性未熟児無呼吸発作のみられるもの（20秒以上の呼吸停止あるいは、20秒以下でも徐脈、チア

- ノーゼを伴う無呼吸のあるもの)
- (2) 極低出生体重児（出生体重が400g以上、1,500g未満）
 - (3) 在胎期間22週0日以上の上の出生
 - (4) 在胎別出生体重基準値の標準偏差 $-1.99SD$ 以上。但し24週未満は全例。
（7ページの出生体重標準偏差表を参照のこと）
 - (5) 本試験に参加することの同意が保護者から得られている症例

2) 除外基準

対象選択時に既に下記に該当する症例は、インターネット上で登録したうえで、その指示にもとづき試験の対象から除外する。除外の指示あった症例は以後通常の診療を行う。

- (1) 頭部超音波検査を施行し2度以上の脳室内出血、嚢胞性脳室周囲白質軟化症が診断された症例。
- (2) 染色体異常、重大な先天奇形、あるいは心臓・腎臓など内臓形態異常のある症例、胎児水腫
- (3) 低酸素血症、低体温、高体温、貧血、多血、低血糖、低カルシウム血症、感染など無呼吸の原因となりうる合併症がある場合にはそれらを治療し、安定してからエントリーする
- (4) その他担当医が対象として不適切と判断した症例。

出生体重標準偏差 ($-2.0SD$)

本研究の対象は $-2.0SD$ を超える児

	男児	女児
週数	$-2SD$	$-2SD$
22	297	177
23	365	247
24	433	317
25	500	387
26	577	480
27	677	580
28	773	690
29	873	800
30	983	910
31	1103	1007
32		
33		
34		

(厚生省心身障害研究ハイリスク母児管理班1983より一部改変)

IV 保護者への説明と同意

説明書、臨床試験参加同意書 又は 情報提供の同意書 (除外基準該当者)

研究計画書を参照のうえ、患者が「選択基準1-5」に合致し、「除外基準」に該当していないことを確認して、説明と同意取得に進む。

被験者の保護者に対する説明は本試験を担当する科の医師が「説明書」を用いて行う。状況によっては分娩前に行ってもよい。特に説明については事前に行っておくことが勧められる。

説明と同意に使用する「説明書」と「同意書」は、本ネットワーク計画書に付帯するもの、あるいは各施設で独自に作成して同施設の適当な委員会の承認を得たものを使用する。