

IV. 研究成果の刊行物・別刷、その他資料

実務編

電子カルテを活用した治験業務

●石川 洋一*, 中村 秀文**

●ISHIKAWA Youichi and NAKAMURA Hidefumi

*国立成育医療センター治験管理室CRC・薬剤部主任

**同治験管理室長

はじめに

国立成育医療センターは、従来の小児医療の枠にとどまらず、周産期医療、小児期・思春期・青年期医療、母性・父性医療を包括する成育医療のナショナルセンターとして、平成14年3月1日に開設した。当センターの特徴の一つが電子カルテを全面的に採用した病院診療情報システム(HIS: Hospital Information System)である。HISは電子システムの中心であり、オーダリングおよび診療データの管理を行い、周辺に薬剤、検査、医事会計等のサブシステムを持つ。

当センターでは、治験業務を合理化し、その品質を高め、また症例の少ない貴重な小児期の治験データを保護し活用するために、サブシステムとして治験管理システムを導入し、電子カルテシステム、治験管理システム、電子薬歴システムを統合して、治験情報管理の完全電子化を目指している。

本稿では、当センターのシステムを紹介し、電子カルテ上で行う治験管理システムの特長と、今後の課題について述べる。

当センターの治験管理システムの概要

従来の治験においては、各々その内容が大きく異なる、実施の途中で多くの分岐が生じ作業が一

定にできない等の理由から、症例報告に至るまでほとんどが手作業で行われ、そのため多くの時間をさきながらも品質の管理が不十分な状態であった。当センターの電子カルテと統合した治験管理システム(以下、本治験システムと記す)の目的は、このような手作業の治験業務を電子カルテシステムに載せて、治験の情報・作業を電子媒体化し、治験情報の品質の向上、治験業務の合理化、迅速化を図ることにある。

治験管理サブシステムの基本は、国立大学病院系ですでに平成10年から導入されている「治験実施管理システム」(CTMS: Clinical Trial Management System)を電子カルテと自由に情報交換ができる仕様にしたものであり、それを当院のHISに接続している。本治験システムでは、各治験の治験実施計画書(プロトコル)の内容を、電子標準書式「国立大学病院への治験情報文書提出のための標準書式V2」で作成されたSGMLファイルで電子媒体として受け取り、また治験症例報告書(CRF)情報も電子ファイルで提供することが可能である。

この治験管理サブシステムと電子カルテを統合させることにより、プロトコルに沿った治験対象患者ごとの治験薬と薬スケジュール、検査スケジュールの確定、予約、確認等を担当医師が電子カルテの画面上で行うことが可能となった。これまでプロトコルを確認しながら手作業で行われ

電子カルテの薬剤業務への活用

ていた業務の多くを、電子カルテ上に展開されたスケジュールに従って、自動的に行うことができるわけである。また、後述の該当治験薬や併用禁止薬等のチェックシステムなど、プロトコル違反防止のためのさまざまなチェックシステムを組み込むことができる。

このように本治験システムは、治験の品質管理、品質保証の向上に大きな力を発揮すると考えられる。

本治験システムの流れ

本治験システムに関連する現在の業務の流れは次のとおりである。システムの管理については治験管理室のCRCを中心に行う。

- (1) 依頼者(製薬企業)から、プロトコルの内容を電子標準書式で記載した電子媒体で受け取る。
- (2) 治験管理室で電子プロトコルを治験管理システムに登録する。
- (3) 治験実施計画書に沿って、治験管理室において治験薬与薬スケジュール登録、検査実施スケジュール登録、CRFの内容のテンプレート作成を行い、治験管理システムに登録する。
- (4) 治験管理システムに登録された情報に基づき、電子カルテを用いて治験担当医師、CRCが治験を実施する。
- (5) 電子カルテおよび、電子カルテ内容を出力した紙媒体を用いてモニタリング、監査に対応する。
- (6) 有害事象報告について治験管理システムで対応する。
- (7) 治験終了後、CRFの内容を電子カルテから出力し、指定されたCRFに記載して依頼者に渡す。

本治験システムの特長

1) プロトコルに沿った治験担当医師への業務ナビゲーション

治験業務のスケジュール管理は、このシステムが最も効果を発揮する内容の一つである。一般的に現在の治験では、プロトコルからその作業スケジュールを理解するのはかなり難しく、処方忘れ、必須検査の実施漏れ等、実施計画からの逸脱が起きやすい状況にある。

本治験システムでは、与薬スケジュール、検査スケジュールが直接電子カルテの画面上に実日付でカレンダー表示される。カレンダーには処方内容、必須の検査項目、来院日や検査日の選択範囲が表示され、治験担当医師はそのカレンダー画面(図1)を用いてスケジュールを確認する。さらに治験スケジュールの展開画面(図2)で次回以降のスケジュールを確認しながら画面操作を行えば、オーダーセットが電子カルテ上に展開され、プロトコル上必須な処方オーダー、検査オーダー、来院予約をもれなく総合的に行うことができる。

治験管理室では、この作業を可能とするために治験開始前にあらかじめプロトコルにある処方オーダー、検査オーダー、来院日設定等を、診療の流れにあわせて総合的に組み立てた、オーダーセットを設定している。このオーダーセットを電子カルテ上で稼働させることにより、上述のようなスケジュール管理が可能となった。

2) 該当治験薬、併用禁止薬等のチェックシステム

併用禁止薬の与薬、治験薬の誤投与等は治験からの脱落につながるため、その防止に十分配慮しなければならない。当センターでは、治験システムに電子薬歴システムを連携して医薬品の二次

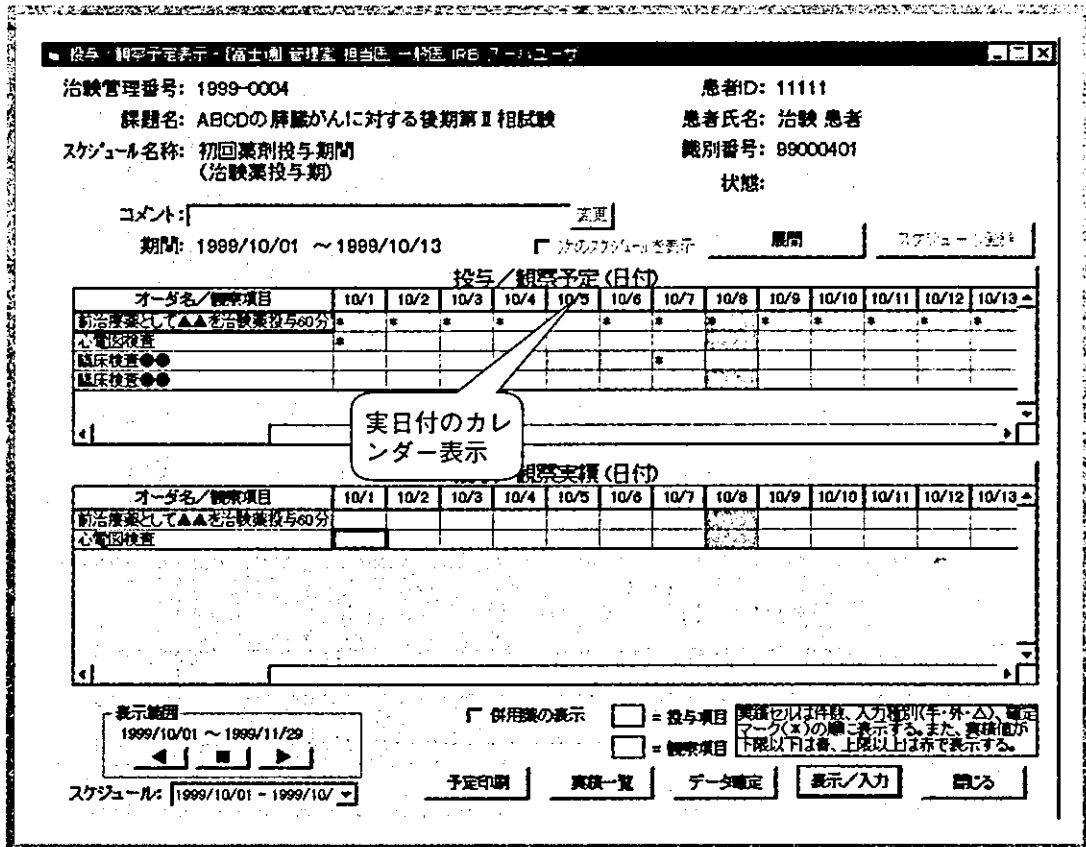


図 1 実施計画カレンダー画面

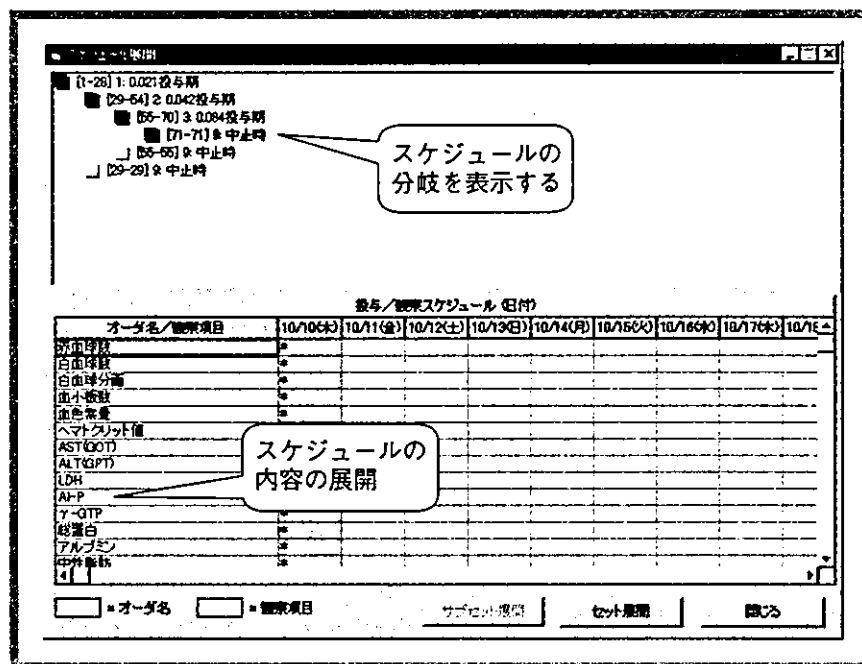


図 2 スケジュール展開画面

図3 テンプレート入力画面

チェックを行うことにより、併用禁止薬が含まれた処方については、薬剤部で調剤時に直接HIS画面上に警告が出るように設定されている。また治験薬は、登録された患者以外には処方できないように設定されている。治験番号が指定された治験薬の処方時に、異なる組番号の治験薬を処方しようとした場合も、同様に処方できない設定である。

このように本治験システムは、治験薬処方時や調剤時のミスの防止にも威力を発揮する。

3) テンプレートによる記載漏れ・記載ミスの防止

必要な診療情報のカルテへの記載漏れが、モニタリングで指摘される例もよく見かけるが、本治験システムでは、CRF作成に必要な項目をテンプレートで作成し、それを診療時に電子カルテ上に展開している。テンプレート入力画面(図3)では、それぞれの項目について、該当する記載を選択入力するように作られており、これにより記載漏れと記載ミスのかなりの部分を防止している。

電子カルテの記録どおりCRFに治験のデータを出力することも可能であり、これにより、煩雑なCRFの記載を迅速かつ正確に行うことができる。

4) モニタリング、監査におけるトラブル・労力の軽減

依頼者である製薬企業からみて、最も多くの時間を費やし、かつ悩みの多い作業はモニタリングであろう。

紙媒体のカルテ使用時のモニタリングにおいては、①カルテの紛失、②DO処方とあるのに日付を追っていくと初回の処方が見つからない、③記載された文字が読めない、④CRFへの転記ミス等、多くの問題が起こりえる。電子カルテにおいては、上記①～③は起こりえない。また、別の医師が患者の電子カルテを使用している場合、他のHIS端末で同じ電子カルテを参照することも可能である。電子カルテの記載を直接CRFに出力すれば転記の誤りもなく、モニタリング直接閲覧においても正確かつ迅速な作業を行うことが可能である。さらに電子カルテでは、全カルテ内容から、例えば処方オーダーの部分や、検査結果の部分のみを時系列で表示することが可能であり、モニタリングの目的にあわせた電子カルテの画面表示が行えるので、当センターで実際にモニタリングを経験した依頼者からも好評を得ている。

今後の課題

1) システムの標準化

治験に関するあらゆる情報を電子媒体で管理することは、作業の迅速化・合理化、治験データの品質の管理・保証に大きなメリットを有する。しかし、表1に示すような、システムの標準化が行われなければ、その効果を十分に発揮することができない。

電子カルテ上での治験のメリットを最大限に引き出すためには、さまざまな面での標準化が不可欠である。情報インターフェースが標準化されなければ、電子的な作業は紙媒体を用いた作業より

表1 電子カルテによる治験に必要な標準化

1. 情報を伝えるインターフェースの標準化
2. 各施設、企業の業務の標準化
3. 診療・副作用用語等の標準化
4. 薬剤、検査データの取り扱いの標準化

煩雑かつ高価にすらなりかねない。各施設における電子的業務を標準化すれば、施設間の治験システムの互換性を高めることができ、製薬企業にとっても電子的に対応しやすくなるであろう。また製薬企業側も企業相互でインターフェースや業務の標準化を行うことにより、医療施設に対する負担を減らすことができる。診療・副作用用語等の標準化や、薬剤・検査データの取り扱いの標準化も治験を円滑に進めるために必須であると考えられる。これらの標準化を行うということは、治験経費全体の節減のためにも重要なことである。

標準化の推進のためには、医療機関、製薬企業、行政、その他の関連機関の情報交換、相互協力が必須である。特に行政主導で早期に詳細な指針が作成されることが望ましい。

電子カルテが普及しつつある昨今、これらの標準化は早急に進めるべきである。標準化を進めて電子化の方向性を示しておけば、近い将来電子カルテが一般化した際、電子カルテのメリットを最大限に利用して、治験の費用を軽減し、かつその品質を向上させることも可能であろう。もし、標準化が順調に進まなければ、電子カルテは治験のブレーキにすらなりかねないと危惧している。

2) 治験の電子化への行政的対応

依頼者側にも多くのメリットがあるにもかかわらず、製薬企業は電子媒体による治験データの授受についてはおおむね消極的である。その原因の一つは、治験の電子データの処理法について、詳細な公的指針のないことであろう。

電子カルテの薬剤業務への活用

診療録の電子媒体による国内での取り扱いについては、「診療録等の電子媒体による保存について」（平成11年4月22日・健政発第517号・医薬発第587号・保発第82号）などで明らかにされている。この通知には、「真正性の確保、見読性の確保、保存性の確保という、電子媒体に保存する場合の3条件」が記載されている。しかし一方で、「この基準は、診療録等の電子媒体による保存を行うに際してのものであり、診療録等の情報活動を行うに際しての基準ではない」と記載されている。

GCP上では、「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」（平成9年5月29日・薬審第445号・薬安第68号）の第26条（記録の保存等）第1項の3で、治験依頼者が、電子データ処理システムを用いる場合の要件が規定されているが、これに沿って実際に運用する具体的な指針、マニュアルは存在しない。

国際的にみると、治験に関連した電子カルテのバリデーションのルール作成については、米国のFDAが先行している。日本の製薬企業においても電子媒体による治験データの取り扱いを検討する際には、FDAの21 CFR Part 11を参考にしているようである。しかしこれはあくまで米国のルールであり、日本国内の治験情報・電子カルテのバリデーションのルールではない。

今後の診療情報管理が、電子カルテシステムの方角に進んでいくのは間違いのない事実である。治験の電子化に向けて、規制当局主導による詳細な指針が早期に作成されることを強く要望する。

3) 治験実施計画書の厳密性の向上

治験実施計画書で、選択基準、用量設定の変更の条件、検査結果の評価方法とその基準などを確認していると、その内容が曖昧な表現になっていると感じる場合がある。CRFの記載内容の自由度が大きいと思われる場合もある。このような場合、

責任医師等の認識次第で記載内容にぶれが生じる。例えば、症状について「問診で確認」とプロトコル上にあっても、問診の具体的項目が明確に指定されていないならば各医師によって問診内容が異なり、データの比較が困難になる可能性がある。電子媒体化において、曖昧な情報は取り扱いにくく、できる限り厳密性を高めることが望まれる。

CRFの記載を、できる限りチェックボックス方式、あるいはデジタル化し、デジタルな回答を求めるようにすれば、より正確で、かつ比較可能なデータを集積することができるのではないだろうか。電子治験システムは、このような方式のCRFをサポートするには最適である。

4) 外部委託検査データの電子媒体化

治験の検査は、データの品質管理および品質保証のため、また特殊な検査が必要なため、外部委託検査業者に依頼し、集中測定を行うものが多い。これに対応し、本治験システムにおいては、外部委託検査業者から、検査結果を電子媒体でうけるインターフェース等の機能を有している。

現状では紙媒体で運用されている外部委託検査であるが、現在、電子カルテを用いて外注オーダーをし、外部委託検査結果をそのまま電子カルテに取り込めるようにシステム変更を試みている。しかし他施設において紙媒体で外部委託検査が運用されているために、治験検査依頼伝票を検体に添付するなど、ある程度の紙媒体による作業は避けられないようである。

外部委託検査データの電子媒体化の問題点としては、①複数の業者に対応するため膨大な検査コード数が必要となり、そのコード化の作業が煩雑である、②業者によって検体容器類が統一されておらず、また院内の検体容器で必ずしも代用できない、③外部委託検査業者によって検査データの測定方法、基準値が異なり、各業者からそれぞれ

れ異なる条件のデータを受け取ることになるので、共通の項目として電子情報の授受ができない、等が挙げられよう。

今後、外部委託検査業者相互で、統一コードを使用し、インターフェースの共通化を目指すなど、データの電子媒体化、取り扱いの標準化に向けての取り組みが進むよう要望する。

おわりに

電子カルテと治験実施管理システムの連携で、治験の品質管理、品質保証の精度は大幅に向上するであろうことを、現実の業務から実感している。

しかし、いまだ電子カルテを導入している医療機関は400施設程度といわれ、その中でも院内すべてでシステムを完全稼働させている施設は数十施設であろう。そのため、治験依頼者に電子媒体での対応を依頼しても、まだ対応が困難な面が多く、本治験システムの持つポテンシャルを完全に生かすには至っていない。今後電子カルテシステムが普及し、本稿で提示した課題が解決されていけば、治験を電子媒体で取り扱うことのメリットは計り知れない。治験の電子媒体化のメリットを最大限に生かすため、今後とも各関係方面の情報交流と迅速な対応を願うものである。



持続性癌疼痛治療剤

劇薬 麻薬 指定医薬品

カディアン®

〈硫酸モルヒネ徐放性製剤〉

KADIAN®

■薬価基準収載

カプセル20mg
カプセル30mg
カプセル60mg
スティック
(30mg/60mg/120mg)

※効能・効果、用法・用量、禁忌、原則禁忌、使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

〔資料請求先〕
P 大日本製薬
〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8
提携 FHフォールディング社(オーストラリア)

0004

小児用医薬品開発の留意点**

中 村 秀 文*

医薬品研究 Vol. 33, No. 3 別刷 (2002年)

財団法人 日本公定書協会

小児用医薬品開発の留意点**

中 村 秀 文*

小児用医薬品開発にはさまざまな問題点があるといわれています。日本製薬工業協会より指摘いただいていますとおり収益性の問題、小児科領域での臨床試験の困難性、治験の啓発不足が問題点としてあげられます。例えば、私も現場の臨床医ですが、治験では同意取得が難しいあるいは小児科医の理解が不十分という指摘も受けています。また、新GCPになって治験が実施しにくくなったという指摘もあります。

日本小児臨床薬理学会運営委員長の大西鐘壽先生は、「われわれは産官学一体となって取り組んで小児の治験を進めていかなければならない。また、子ども達のためにできるだけ早く、良い医薬品を提供することはわれわれ全体の義務である。」とおっしゃっています。正にそのとおりだと思いますので、是非ご協力いただき、小児医薬品の開発に努めていただきたいと思います。

本日は小児用医薬品開発に関係する最近の通知について説明し、2001年4月から実施されているICHの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」の内容に沿って小児臨床試験の留意点について述べます。

1. 小児用医薬品開発に関係する最近の通知

1.1 適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて

小児科領域での医薬品はしばしば承認を受けている効能・効果若しくは承認を受けている用法・用量以外の効能・効果若しくは用法・用量に対して使用されています。厳密な定義の問題で頻度は変わると

と思いますが、日本小児科学会新生児学会の薬事委員会のまとめによりますと、小児科領域では7割近くの医薬品について添付文書に十分な用法・用量、効能・効果の記載がなされていないといわれています。「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(適応外使用通知)¹⁾には二つの大きなポイントがあります。

まず一つ目のポイントは学会からの要望があり、医療上の必要性が認められるという点です。このような医薬品に関しては、研究開発振興課より企業へ、効能又は効果等の追加の検討を要請し、それを受けて企業が臨床試験などの実施及び一変申請を考慮することになっています。日本の場合は、医薬品の承認は企業からの申請に基づくのが大原則になっています。実際に製薬企業が申請しない限り医薬品として承認されません。是非積極的に効能又は効果等の追加を考慮して下さい。

もう一つのポイントは、有効性安全性が医学薬学上公知の事実である点です。この場合は新たな臨床試験の実施なく承認を取得することも可能な場合があります。このような場合には企業が審査管理課に承認の可能性について相談し、企業が一変申請をすることになっています。

医学薬学上公知とは、外国承認と使用実績、外国申請資料が入手可能であること、あるいは外国承認と使用実績、公表論文・総説の存在が必要となります。公表論文・総説とは、世界的に認められるような内容の公表論文・総説のことです。例えば、「New England Journal of Medicine」や「Lancet」に総説が載っていることです。

* 国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター 東京都港区虎ノ門3-8-21 (〒105-8409)
(現在：国立成育医療センター 東京都世田谷区大蔵2-10-1 (〒157-8535))

** 当協会主催の第10回新薬審査部門定期説明会(平成13年8月27日：東京、8月31日：大阪)における講演による。

もう一つのケースは公的な研究事業の委託研究等による臨床試験成績が存在することです。このような場合には医学薬学上公知といえる可能性があります。

平成13年8月1日現在、適用外使用通知に基づいて、13成分の承認が下りています。残念ながらその13成分の内小児に関するものは一品目だけです。これはノルフロキサシンの腸チフス・バラチフスに対する適用について、成人のデータを考慮した上で海外治験データと国内の研究報告例から小児の用法・用量が設定されています。

現在小児医薬品については本通知に則って申請考慮中、あるいは学会からの要望があり検討されている品目が数種類あると聞いています。

1.2 再審査期間中の医薬品の取扱いについて

「再審査期間中の医薬品の取扱いについて」²⁾は平成11年2月1日に発出されました。再審査期間中、必要に応じて小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害・肝機能障害を有する患者、長期使用患者における安全性・有効性並びに適切な用法用量に関する情報を収集するための市販後調査を計画し、実施すること、そして、これにより得られた情報は遅滞なく情報提供するとともに、これらの情報等に基づき一部変更申請を行うことになっています。

実際に再審査時に、未熟児、新生児等の用法・用量を設定した例 (Table 1) があります。いずれも市販後調査による新生児の成績があり、PKの試験データもあります。この市販後調査のデータを加えて、新生児の用法・用量が承認されている例です。このように積極的に考慮してほしいと思います。

1.3 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

このガイダンス³⁾は平成12年12月15日に発出されました。日本、米国、EUの医薬品規制調和国際会議 (ICH) における合意に基づく topic E11 です。これは本邦においても平成13年4月1日以後

Table 1 再審査時に未熟児・新生児の用法・用量を設定した例

モダシン (セフトラジウム)	
ロセフィン (セフトリアキソン)	
アザクタム (アズトレオナム)	
フルマリリン (フロモキセフ)	など

に開始される治験に適用となっています。EUにおいても平成13年1月から新たにスタートされる治験に関してはこのガイダンスに則って行うことになっています。

ICH topic E11のラポーターである Dr. Stephan P. Spielberg は私のトロント小児病院時代の恩師ですが、彼に聞きますと、これは日米EUのICHのガイダンスですが、作成した意図は日米EUを含めた国際的な小児医薬品開発のためにあるという位置づけでも作ったと聞いています。

このガイダンスには「成人の疾病や病態に対する医薬品の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、通常、小児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効果についての知見を得ることは、重要な目標となる。」とはっきり書いてあります。一方で、「小児患者の全人性 (Well-being) を害することなく、この目標を達成すべきである。」と書いてあります。子どもの人権を守ることも重要です。先ほどの大西先生もいわれていたことと同様に、ガイダンスの中にも企業、規制当局、医療関係者及び社会全体がその責任を分かち合うと明言しています。このことを十分認識することが重要であると思います。

開発計画の時期と手法については「その正当性を開発過程における初期段階及びその後定期的に規制当局との間で明確にしておく必要がある。」と書いてあります。小児科領域における重要性が考えられる場合には、できる限り早期に開発を開始して下さい。個々の医薬品の意味合い、重要性の評価にどのようなことを考えるかという質問がありますが、個々の医薬品によって状況が異なります。医薬品機構の治験相談を是非活用し、十分相談した上で開発をスタートさせて下さい。

1.4 医薬品の市販後調査の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行及び医薬品の再審査に係る市販後調査の見直しについて

この通知⁴⁾は平成12年12月27日に発出されました。ここでは小児を対照とした特別調査や小児用量決定のための市販後臨床試験の実施を推奨しています。再審査期間中に小児用量獲得のための臨床試験などを実施した場合には、再審査期間を10年を超えない範囲で一定期間延長するということも考え

られています。

2. 小児科領域の薬物開発の際に考慮すべき 特殊性とそれに基づく留意点

2.1 小児用医薬品の開発計画の実施の決定と 計画内容のために考慮すべき要因

Table 2 に示したように「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」³⁾の中に小児用医薬品の開発計画の実施の決定と計画内容のために考慮すべき要因が書いてあります。

まず治験対象となる病態の発生頻度が重要です。しかし、頻度が低いからといって、必ずしも開発を遅らせてよいわけではありません。治療対象となる病態の重篤度も重要です。治療上、重要な進歩をもたらす可能性があるような重篤あるいは生命をおびやかす疾患が存在する場合、臨床試験は比較的緊急あるいは早期に開発することが薦められます。

これ以外に考慮することとしては、代替治療の利用可能性と適切性、新規の医薬品であるか既存薬の類薬であるかの判断などがあります。

更に、小児特有の適用であるか、小児特有のエンドポイント設定の必要性や対象患者の年齢層も考慮すべき要因となります。治療対象年齢は大人から徐々に下げた方がよいとの意見もありますが、ケースバイケースであると思います。実際にその薬が投与されるであろう対象年齢、その薬の薬物動態、薬理的な性格などから総合的に判断し、実際に必要な対象患者に対しての治験をできるだけ早く始める

ことが重要であると思います。

その他に考慮すべき要因として、非臨床での安全性を含めた発達に関連した小児特有の安全性上の懸念も明記してあります。小児臨床試験のための最も適切な安全性情報は成人の臨床試験から得られます。ICH E11 のラポーターがアメリカ人であったこともありますが、FDA は動物実験のデータは必ずしもヒトに当てはまらない場合もあるというスタンスです。つまり、FDA は最も適切な安全性情報は成人から来るというコンセプトを持っているようです。ラポーターの Spielberg 先生もここにそのような意味を込めたと話しておられました。

最後にもう一つ、小児用製剤開発の潜在的な必要性も考慮しなければなりません。

2.2 海外の製剤を導入する際の留意点

ガイダンス³⁾に記載されていませんが、日本は海外と異なった種類の製剤、味や色が好まれるとよくいわれます。しかし、海外ではわりと味がよいと評判の医薬品が国内向けに味などが変更され、極めて苦いドロップとなつているものが何種類かあります。小児科の立場からは、苦くして子どもが飲めるのか疑問を感じます。日本人の味覚も変化しています。できるだけ飲みやすい製剤を開発するという発想が常に必要になると思います。

アメリカでは粉のまま飲むことはあまりないので、ドロップ製剤がよく処方されます。国内では粉のままかあるいは練ってあごの裏につけて飲ませることもします。日本の現状に合ったスタイルに

Table 2 小児用医薬品の開発計画の実施の決定と計画内容のために考慮すべき要因

- ・小児集団における治療対象となる病態の発生頻度
 - ・頻度が低いからといって必ずしも開発を遅らせてもよいわけではない
- ・治療対象となる病態の重篤度
 - ・治療上重要な進歩をもたらす可能性があるような重篤あるいは生命を脅かす疾患が存在する場合、臨床試験は比較的緊急あるいは早期に開発することが薦められる
- ・小児集団での症状に対する代替治療の利用可能性と適切性；当該治療における有効性や（小児特有の安全性の問題を含む）有害事象の特徴を含む。
- ・当該医薬品が新規のものか、特性の知られている既存薬の類薬に入るものか
- ・当該医薬品の適応が小児に特有なものかどうか
- ・小児特有のエンドポイント設定の必要性
- ・当該医薬品が投与されるであろう患者の年齢層
 - ・かならずしも治験対象年齢を徐々に下げていく必要はない
- ・非臨床での安全性を含めた（発達に関連した）小児特有の安全性上の懸念
 - ・小児臨床試験のための最も適切な安全性情報は成人での臨床試験から得られる
- ・小児用製剤開発の潜在的必要性

近付けた方がよいと思います。

投与器具や機材などがある場合には、薬そのものの安全性だけでなく、投与器具や機材の安全性が十分に確保されているか常に考えて下さい。また、その投与器具や機材が国内で承認されているか、あるいは薬の承認を目指して同時期に承認されるかも考慮しなければなりません。

2.3 臨床試験の開始時期

ガイダンス³⁾には臨床試験の開始時期について次のように記載されています。主として小児患者又は小児患者のみを対象とする医薬品の場合、そのほとんどの臨床試験は小児集団を対象にする。これは当然のことです。

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、つまりこれまでに治療法がないか、あっても選択肢が限られている場合は、小児臨床試験は早期に開始しなければなりません。また、小児臨床試験成績は承認申請資料の一部となるべきです。これは非常に重要であると思います。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申請の際に示すべきです。

その他の疾患や病態の治療を目的とした医薬品の場合、小児での臨床試験は開発のより後期に開始されることとなります。承認申請時のデータは、成人での第II相、第III相以降に得られたデータに限られますので、市販後によるデータが期待されます。重篤な疾患でない場合であっても、小児集団に対して多大な治療上の進歩を示すような薬であれば、臨床試験は開発段階の早期に始められなければなりません。したがって、開発されている薬が小児科領域でどのような位置づけになるか十分考慮して開発して下さい。

2.4 臨床試験の実施

臨床試験デザインの根拠はあくまで科学的でなければなりません。これはE11だけではなく、E5にも書いてあることです。例えばブリッジングの際に非常に抽象的な議論によってブリッジングできると理論づけして申請してくることがありますが、それだけでは承認できません。なぜこの基準に適合しているかという具体的、科学的議論が必要です。このような議論をしない場合には再度照会事項を投げざるを得なくなります。それだけ審査に時間が掛かることとなります。

成人あるいは年長児、又は海外の小児からの有効性データの外挿を可能と結論づける際には、病態の類似性について十分な科学的根拠が必要となります。例えば米国から日本に持ってくる場合に、使っている解熱剤が実は違ったりします。日本ではアセトアミノフェンですが、米国ではイブプロフェンとアセトアミノフェンの2種類がよく使われます。残念ながら日本の臨床現場では、抗生剤がウィルス性の疾患である可能性が高い場合にも多く使われています。臨床現場での薬の使い方や医師の考え方も必ずしも同じではありません。

例えば、呼吸器の管理を含めて呼吸系疾患に対していろいろな補助をする呼吸療法士が米国に存在します。日本にはそのような呼吸療法士に当たる方がいる病院はありません。このような状況の違いもあります。有効性データだけではなく、海外の薬を日本に持ち込む場合には、このような状況の違いを踏まえて外挿可能性についても十分に検討してほしいと思います。

有効性データの外挿可能性については、薬物動態試験の実施が必要であるとガイダンス³⁾に書いてあります。また、それ以外に薬力学的エンドポイントや、適切な代替評価法を用いることも可能である場合もあるとしています。

2.5 薬物動態

既存のエビデンスから薬物動態等を推測できることが非常に多いので、開発されている薬の科学的な性質あるいは薬物動態を既存の薬からどこまで読み込めるかについて十分考慮してほしいと思います。

2.5.1 投与量について

簡単な例を挙げますと、水溶性の薬の分布容積は水分率の影響を受けます。体重当たりの水分率は在胎（まだお腹にいる）3箇月で約92%、正期産児で約75%、成人で50~60%です。当然ながら水溶性薬剤の分布はこの影響を受けます。ゲンタマイシンの分布容積は、平均的なもので新生児では0.45 L/kg、乳幼児では0.4 L/kg、成人では0.2~0.3 L/kgといわれています。

分布容積は、Loading Doseの後の最高血中濃度、あるいは最高血中濃度と最低血中濃度の差に影響してきます。最高血中濃度は、分布などの影響というもの的一切無視して、単純に教科書的な式で表すと、投与量を分布容積で割ったものになるという計算式

$C_{max} = \text{Dose} / V_d$ (V_d : 分布容積) があります。例えばゲンタマイシンを体重 (kg) 当たり 2.5 mg 初回投与した後に、この計算式で C_{max} がどの程度になるかを計算してみると、Table 3 に示したような差が出てきます。

文献上あるいは教科書的に新生児期のゲンタマイシンの投与量を Table 4 に示したように設定している例があります⁹⁾。これは実際に臨床試験をして血中濃度を測って導き出してきたものです。先ほどの薬物動態の性格が反映されています。分布容積が未熟であるほど大きくなります。したがって、1000 g 未満の非常に小さい赤ちゃんでは、1 回の投与量が 3.5 mg/kg となり、大きくなると 2.5 mg/kg とされています。未熟な赤ちゃんほど分布容積が大きく、クレアランスは腎機能が未熟なので小さくなり、結果として半減期は伸びます。半減期が伸びれば、投与間隔は伸ばすのが一般的ですので、未熟な赤ちゃんは 1 日 1 回投与とされています。成熟するにつれて 18~24 時間おきから 12 時間おきになります。8 生日以降の 2 kg を超えるような赤ちゃんでは、8 時間おきくらいでよいことになっています。

この薬と似たような性質の薬に関しては、この情報を使ってある程度投与設計し、最初の投与デザインを推測できます。このような情報を考慮しないで開発を行い、結果として必ずしも最適といえない投与設計で治験が行われていることもあるようです。

2.5.2 代謝について

特定の薬がどの程度どの酵素に代謝されるかはおおよそ決まっています。ただし代謝酵素の活性が成長と共に変化するとされています。例えば S. Leeder と G. Kearns が総説でチトクローム P450 の活

Table 3 分布容積(V_d)と最高血中濃度(C_{max})

新生児: $V_d = \sim 0.45 \text{ L/kg}$: $C_{max} = \sim 5.6 \text{ mg/L}$
乳幼児: $V_d = \sim 0.4 \text{ L/kg}$: $C_{max} = \sim 6.2 \text{ mg/L}$
成人: $V_d = 0.2 \sim 0.3 \text{ L/kg}$: $C_{max} = 8.3 \sim 12.5 \text{ mg/L}$

性が発達に伴っていろいろ変わってくるだろうということ述べています⁹⁾。

実際に発達によって代謝・排泄のパターンが変わる薬があります。よく知られている例では、テオフィリンは新生児期では代謝が未熟ですので腎排泄が主になります。成人では肝代謝が主になります。また、新生児期ではカフェインの血中濃度が高くなります。実は適応外ですが、新生児期のテオフィリンは未熟児の無呼吸発作に世界的に使われています。カフェインには中枢刺激作用がありますので、カフェインの血中濃度が上がることによりその効果も相乗的に新生児期で現れます。

解熱鎮痛剤のアセトアミノフェンは、成人では主にグロクロン酸抱合ですが、小児では硫酸抱合が主になります。

2.5.3 テオフィリンについて

テオフィリンには小児科医が非常に気にする薬物相互作用があります。例えばマクロライドとの相互作用です。テオフィリンは主に CYP1A2 で代謝されますが、CYP3A4 も代謝に関わっています。ですから CYP3A4 を抑制するとテオフィリンの血中濃度は 2, 3 割程度上昇するといわれています。また CYP1A2 を抑制するような薬のフルボキサミンやキノロン系抗生物質のシプロフロキサシンの併用ではテオフィリンの血中濃度はより上昇することが知られています。

ところが、新生児期では先ほど述べたように腎排泄が主です。血中濃度はかなり腎機能の影響を受けます。CYP3A4 による代謝の影響は新生児期には小児期より小さくなり、エリスロマイシン等の薬物相互作用は新生児期のテオフィリン血中濃度にほとんど影響しないといわれています。このようなことが既に知られていて、論文や教科書を調べれば載っているものも多くあります。これらの特殊性を是非理解した上で小児新生児領域の薬物開発を実施して下さい。

Table 4 文献上のゲンタマイシン投与量の例

・ 1000 g 未満 : 3.5 mg/kg 一日一回
・ 0.4 週、1200 g 未満 : 2.5 mg/kg/回 18 - 24 h 毎
・ 7 生日以内、1200 g 以上 : 2.5 mg/kg/回 12h 毎
・ 8 生日以降、1200 - 2000 g : 2.5 mg/kg/回 8-12h 毎
・ >2000 g : 2.5 mg/kg/回 8h 毎

2.6 薬物動態試験をいかに行うか

小児では健常児における試験は原則として行いません。ガイダンス³⁾にも書いてありますように、まずは成人の薬物動態パラメータから推測します。実際に行う際には採血量を最低にし、何度も刺すと痛いですから留置針を用います。サンプリングの方法やPKの取り方は、最適サンプリング理論 (Optimal Sampling Theory) やポピュレーションファーマコキネティクス (PPK) の利用がガイダンス³⁾に記載されています。その具体例としては、母集団のAUCが求められるように、あらかじめ設定された時刻でのサンプリングを各患者から2~4回実施する少数サンプリング法、及び成人データのモデル解析から最も有効なサンプリング時刻を設定して行うPPKがあげられています。

実際に薬物動態試験を行う際には、成人の治験を少し変えたようなデザインで治験届を出してくる場合もありますが、小児はかなり違いますので、試験計画を立てる段階で熟慮して下さい。

小児においてPPKを行う理由としては、単に標準的なPKが難しいという理由だけでは不十分です。目的を達成するために必要な試験計画が立てられているかという観点でデザインして下さい。PPKを行えば、小児の薬物動態試験が簡単に成功するとは限りません。採血点は減りますが、その分上手に実行しないと必要なデータは得られません。十分に考慮された上でデザインする必要があります。臨床試験一般にいえませんが、プロトコルが悪いとまずその臨床試験はうまくいきません。デザインの段階で熟慮して下さい。

2.7 薬物動態を評価するための年齢層

ガイダンス³⁾に実際に書いてあることですが、ある医薬品のクリアランス経路が十分に確認され、その経路の個体発生学が理解されている場合、代謝酵素の活性が発達によってどう変わるかがわかれば、クリアランスが大きく変化する分岐点となる年齢に基づき選択することができます。これもこれまでに既に薬物動態等が十分にわかっている薬を参考にして下さい。

あるいは、ものによっては広い年齢層でデータを収集し、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とガイダンス³⁾には書いてあります。

試験の目的が年齢と薬物動態の関係を検討することである場合に、被験者の年齢が一部の範囲に偏ってしまえば目的は達成できません。4, 5歳の対象患者が集った場合に、投与量を1歳から12歳まで設定するためのPKデータを得るのは難しいでしょう。システマチックな手段を用意しなかった場合、このように凶らずともある年齢層のみが集まってしまふという結果になります。これは実際に審査の際にも散見されます。

すこし異なる例ですが、海外から日本へのブリッジングをする場合に、小児のPKデータを海外と日本で比較しているのに、海外と年齢がずれていたこともあります。この場合の評価はいろいろ苦慮することになります。これらは最初のデザインの段階で考慮すれば防ぐことができますので、是非プロトコル作成の段階で考慮して下さい。

年齢の偏りを防ぐための一つのアイデアとして、年齢階級ごとに一定数の被験者数の集積を行えるように最初から計画することが一つの方法です。これは「かもしれない」という話ですが、一般に用いられている中央登録システムを使えば臨床現場にさほど負担をかけずにこのような偏りを防ぐことができるのではないのでしょうか。

2.8 PPKを成功するための具体策

実際に最近行われた治験例の中に、PPKを成功するための具体策として、採血時間をいくつかのパターンに分けて、被験者の採血時点をいずれかのパターンに無作為化して割り当てるという方法を採用した治験があります。解析結果の精度を高めるために、事前に行われた薬物動態試験の結果に基づくシミュレーションを行って適切な採血時点及び採血回数を検討し、可能な限り少数例、少数の採血で目的を達成できるよう計画した治験もあります。このようなことも是非試してほしいと思います。

3. インフォームド・アセント

ガイダンス³⁾の中にインフォームド・アセントという概念が出てきます。これは日本では非常に新しい概念だと思います。インフォームド・コンセントではなく、インフォームド・アセントという概念です。ガイダンスには、「もし適切と考えられるのであれば、被験者から臨床試験に参加するための、アセント (法的規制を受けない小児被験者からの同

意)を取得すべきである」と書いてあります。Spielberg先生を通して、アメリカ小児科学会の倫理委員会の委員長であるDr. Robert Nelsonに聞きましたところ、これは「小児からの、臨床試験へ参加することへのaffirmative agreement(了解と訳すべきか)」であるということです。

実際に臨床現場を考えますと、最近の小児患者に対しても6歳ぐらを超えると、採血や検査について何らかの説明をします。それは日本の臨床現場でも定着しつつありますが、それを治験あるいは臨床試験にも同様にしましょうというコンセプトです。

Dr. Robert Nelsonによりますと、子どもの年齢相応に臨床試験について理解できる範囲で説明し、了解を得るということです。したがって、成人に話すような難しい内容を6歳の子どもに話してもわかりませんので、子どもにわかるように米国ではマンガを使ったり、ぬいぐるみを使ったりしています。日本のガイダンスのQ&A⁷⁾では7歳以上です。概ね7歳以上であれば簡単な説明に対して理解可能と考えられると書いてあります。

アセント文書とアセントという言葉が出てきます。Q&A⁷⁾に出ていますように、ここでアセント文書といわれているものは文書で説明されたもので、これには本人の署名と実際に署名した年月日を記入することになっています。アセント文書を書くのは、概ね中学生以上ですが、それ以下でも構わないとなっています。

アセントは、文書ではなくても本人から了解を取れるということです。概ね7歳以上であればアセントを取って下さい。口頭でアセントを取る場合はその証拠を残さなければなりませんので、代諾者として多くの場合はご両親が署名された同意文書の中に本人も承諾したことが記載されるような形式をとることになります。米国FDAではかなり細かいことを説明しなさいというものを出しています。Dr. Robert Nelsonによりますと、米国では施設間でアセントの説明内容は異なります。各病院のIRBあるいは倫理委員会でいろいろな意見があると思いますが、できる限り現場で使いやすい形式を実施してほしいと思います。

4. 小児臨床試験をデザインする際の重要事項 小児臨床試験をデザインする際に、薬物動態試験

は非常に重要になります。単に採血点を少なくせざるを得ませんでしたというだけでは不十分です。できる限りのデータを集めることを常に考えて下さい。目的が何であるかをはっきりさせ、それを科学的に検証することが重要です。したがって、プロトコルデザインの際に、子どもの薬物動態、薬力学に詳しい専門家、複数の臨床家等に相談して下さい。小児科領域でも、米国のように多施設での臨床試験を行えるようにする動きがあります。また、新生児では既にネットワークで多施設臨床試験をするようなシステムができています。このような新しい動きもありますので、そのような動きに関与している方にもアプローチしてほしいと思います。

残念ながら、現時点では海外でまず小児科領域の開発が行われ、その後、日本で小児科領域の開発が行われることが多くなっています。この場合は海外臨床試験のプロトコルを詳細に検討した上で、どうすれば日本の現場で実際に使いやすいようにアレンジできるかを検討して下さい。

また、国内での例として最近行われた同種同効品などの審査報告書からプロトコルのデザインあるいは症例数を参考にして下さい。現在の相場感を理解する参考となる面が多いと思います。ただし、現在小児の臨床試験を取り巻く環境が急速に変わりつつありますので、5年後、10年後の水準が現在の水準と同じであるとは限りません。したがって、単に同種同効品でこうだったという理由だけで、同じ開発をするのではなく、科学的にどこまで許されるかあるいはどこまでできるかを総合的に判断してデザインしてほしいと思います。

5. おわりに

小児医薬品開発のためには産官学一体となった取り組みが必要です。そのうちの産として、是非小児の治験を積極的に進めることをお願いします。これは日本の子どもたちに対するわれわれの義務であることを強調したいと思います。

6. 質疑応答

質問1 海外で開発が進められた医薬品の場合、小児用製剤の場合にも多くの外国人での小児のデータが日本で開発を開始する前にデータ

IYAKUHIN KENKYU Vol. 33 No. 3 (2002)

が得られています。次のようなケースの場合でも日本人小児でのPKデータは必要でしょうか。

- ① 成人により日本人と外国人の人種差はなくブリッジングできることが認められている。
- ② 外国でのデータにより成人と小児でのPKが類似する（体重補正するなどにより）ことが認められている。
- ③ 6～12歳（小学生以下）の年齢では日本人と外国人で体格差はほとんどないことが示されている。

回答 個々の医薬品によって回答が異なる可能性があります。一般的には、以下のように考えられます。現時点で①～③のすべての条件を満たしたとしても、日本人の小児でのPKが海外あるいは成人と差がない、あるいは海外あるいは成人でのPKデータの範囲内にある、ということを示す必要があるでしょう。多くの場合には、ICH E11でも述べられているように、ポピュレーションファーマコキネティクスや最適サンプリング理論などに基づいた少数サンプリングを利用することが可能です。しかしながら、これはあくまで一般論であるため、各医薬品については、個別に機構相談を利用いただきたい。

質問2 小児用製剤の添加物について

1. 小児用（乳幼児を含む）製剤に使用する添加物は医薬品添加物辞典に収載されているものであればすべて使用可能でしょうか。
2. 上記のことが認められるとして、その使用量について小児ということでは特に配慮する点がありますでしょうか。例えば、
 - ① 医薬品添加物辞典に収載されている最大使用量までの使用は可能でしょうか。
 - ② 小児の使用量については体表面積又は体重に換算して制限する必要がありますか。
 - ③ その他、添加物の使用に関して留意す

べき点がありますでしょうか。

回答 添加物単独で、ヒトでの薬物動態や安全性を評価することはしないので、動物での毒性データを基に個別に判断するしかありません。添加物辞典の最大使用量は単なる前例でしかないので、小児に投与する妥当性を考える必要があります。添加物に関する十分な情報を収集し評価して、処方設計をしていただきたい。

文 献

- 1) 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長：適用外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて、研第4号・医薬審第104号、平成11年2月1日（医薬品研究、30(4)、188(1999)に掲載）。
- 2) 厚生省医薬安全局審査管理課長：再審査期間中の医薬品の取扱いについて、医薬審第107号、平成11年2月1日（医薬品研究、30(4)、189(1999)に掲載）。
- 3) 厚生省医薬安全局審査管理課長：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（医薬品研究、32(4)、339-349(2001)に掲載）。
- 4) 厚生省医薬安全局長：医薬品の市販後調査の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行及び医薬品の再審査に係る市販後調査の見直しについて、医薬発第1324号、平成12年12月27日（医薬品研究、32(5)、394-399(2001)に掲載）。
- 5) Taketomo, C. K., Hodding, J. H., *et. al.*: Pediatric Dosage Handbook, 6th ed. Hudson, Lexi-Comp, 1999.
- 6) Leeder, J. S., Kearns, G. L.: Pharmacogenetics in pediatrics. Implications for practice, *Pediatr. Clin. North Am.*, 44(1), 55-77 (1997).
- 7) 厚生省医薬安全局審査管理課：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関する質疑応答集(Q&A)について、事務連絡、平成13年6月22日。

Developmental changes in the liver weight- and body weight-normalized clearance of theophylline, phenytoin and cyclosporine in children

M. Kanamori, H. Takahashi and H. Echizen

Postgraduate School of Clinical Pharmacy, Meiji Pharmaceutical University, Tokyo, Japan

Key words
body surface area –
children – liver weight –
pediatric dosages

Abstract. Aims: Body weight- (BW) normalized pediatric dosages of metabolically eliminated drugs often exceed the corresponding adult values. We aimed to clarify whether such findings would be attributable either to an augmented hepatic drug-metabolizing activity or to a systematic bias introduced by adopting BW as a size standard of clearance. **Materials and methods:** We chose 3 model drugs that are metabolized by distinct cytochrome P450 (CYP) isoforms (theophylline, phenytoin and cyclosporine for CYP1A2, CYP2C9/2C19 and CYP3A4, respectively). The MEDLINE database covering 1966 to May 2001, was searched for articles where systemic clearance of theophylline or oral clearance of cyclosporine and V_{max}/K_m of phenytoin were reported with demographic data of individual children. Liver weights (LWs) of children were estimated using the equation constructed based upon the autopsy data in literature, and body surface area (BSA) was calculated using a standard formula. Relationships between age and clearance of the 3 model drugs that were normalized against BW, LW and BSA were examined. The analysis was confined to the data obtained from children older than 1 year due to scarcity of data for infants and neonates. **Results:** Relevant data were obtained from 24, 46 and 14 children for theophylline, phenytoin and cyclosporine, respectively. The development of LW lags behind that of BW but is almost identical to that of BSA. Thus, children had a greater LW/BW ratio than adults. The BW-normalized clearance of theophylline and V_{max}/K_m of phenytoin showed significantly ($p < 0.01$) negative correlations with age ($r = -0.43$ and -0.50 , respectively) during childhood, whereas their LW- or BSA-normalized clearances were independent of age. **Conclusions:** While our analyses were made upon limited numbers of subjects and range of age, the results suggest that children appear to have an augmented

BW-normalized clearance for drugs of which metabolism is dominated by the CYP1A2, CYP2C9 or CYP3A4 due mainly to a lagged development of BW than that of LW during childhood. BSA would serve as a practical alternative to LW for scaling adult dosage of metabolically eliminated drugs to children.

Introduction

Body weight- (BW) normalized dosages (e.g. mg/kg) of metabolically eliminated drugs for children, particularly during prepubertal period (i.e. < 12 years), often exceed those of standard adult dosages by a factor of 2 or even greater [Crom et al. 1991, Curless et al. 1976, Ellis et al. 1976, Takahashi et al. 2000]. Clinicians often interpret these findings as if children had greater activities of hepatic drug-metabolizing enzymes in a unit weight (or volume) of the liver than adults. However, to our knowledge, there are few experimental data supporting such a contention. Previously, we and others reported that the body surface area- (BSA) or liver weight- (LW) normalized clearance of warfarin, theophylline and some other drugs obtained from children are largely comparable to those of adults, whereas the BW-normalized clearance of these drugs obtained from prepubertal children were significantly greater than those obtained from adults [Crom et al. 1991, Takahashi et al. 2000]. At present, however, a physiological basis of these findings remains to be established. Consequently, pediatric patients may be placed at increased risks for insufficient or less optimal dosing if BW is used as a sole scaling factor of body size in calcu-

Received
September 14, 2001;
accepted in revised form
July 12, 2002

Correspondence to
Prof. Dr. H. Echizen
Department of
Pharmacotherapy,
Meiji Pharmaceutical
University, 2-522-1
Noshio, Kiyose, Tokyo
042-0855, Japan
echizen@
my-pharm.ac.jp

lating pediatric dosages based upon the standard adult doses.

Autopsy data in literature demonstrated that the development of BW lags behind those of drug eliminating organs (e.g. the liver and kidneys) [Coppoletta and Wolbach 1933, Maxwell 1989]. In support of these post-mortem data, liver volume determined by ultrasound scans in children and adults showed that the liver volume standardized against BW showed a clear inverse correlation with age for children and reached adult values at or around 15 years [Roberts et al. 1976, Rylance et al. 1982]. In this context, the reason why pediatric patients appear to possess greater BW-normalized systemic clearance of metabolically eliminated drugs than adults may be merely a result of discrepancy in the developmental time courses between BW and LW during childhood. In order to circumvent a practical difficulty in measuring liver volume using computed tomography or ultrasonography in children, we reported that LWs of Japanese children at different ages can be estimated with reasonable accuracy as a function of age using an equation formulated based upon the autopsy data in literature [Takahashi et al. 2000].

Cytochrome P450 (CYP) constitutes the most important group of drug-metabolizing enzymes in humans. Among the drugs frequently used in children, theophylline, phenytoin and cyclosporine are known to be metabolized mainly by CYP1A2, CYP2C9/2C19 and CYP3A4, respectively [Goldstein and de Morais 1994, Kronbach et al. 1988, Tjia et al. 1996]. In the present study, we intended to gain another insight into the ontogeny of different CYP isoforms in children by analyzing the relationship between developmental changes in the clearance of the above 3 model drugs in Caucasian children that were retrieved from MEDLINE database and that in LW, using a similar strategy to that we employed for Japanese children in the previous study [Takahashi et al. 2000].

Methods

Developments of physiological parameters

In order to analyze the relationships between the developments of 3 physiologic pa-

rameters (i.e. BW, LW and BSA) and age in Caucasian children, the mean values for the respective physiologic parameters retrieved from literature [Coppoletta and Wolbach 1933, International Commission of Radiological Protection (ICRP) 1975] were plotted as a function of age. On visual inspection, there was a fairly good linear correlation between age and the 3 physiologic parameters for children older than 1 year, although the slopes of them were not identical. Therefore, the data sets of individual physiologic parameters that were obtained from children older than 1 year were regressed to linear lines using the least-squares regression method. The respective regression lines were then used for interpolating each parameter at ages where the original data in literature are unavailable.

Development of clearance for 3 model drugs during childhood

We chose theophylline, phenytoin and cyclosporine as model drugs in the present study, because they are therapeutically important drugs and eliminated almost exclusively by hepatic metabolism mainly via distinct CYP isoforms: theophylline via CYP1A2, phenytoin via CYP2C9/2C19 and cyclosporine via CYP3A4 [Goldstein and de Morais 1994, Kronbach et al. 1988, Tjia et al. 1996]. Using MEDLINE database, we searched for literature published from 1966 to May 2001, that contained both pharmacokinetic and demographic (i.e. age, BW and height) data for individual pediatric patients or subjects for the above model drugs using the key words of theophylline, phenytoin, cyclosporine, children, pediatrics and pharmacokinetics. For theophylline, we excluded the data obtained from children who received an oral administration of sustained-release formulas, because the sustained formulas are known to have incomplete and variable oral bioavailability [Baker et al. 1988]. For phenytoin and cyclosporine, we collected oral clearance values only, because of scarcity of the set of intravenous pharmacokinetic data and demographic data in the same children for these drugs. In addition, for phenytoin, we collected V_{max}/K_m , rather than oral clearance, as a pharmacokinetic parameter associated with elimination of the drug, because its hepatic

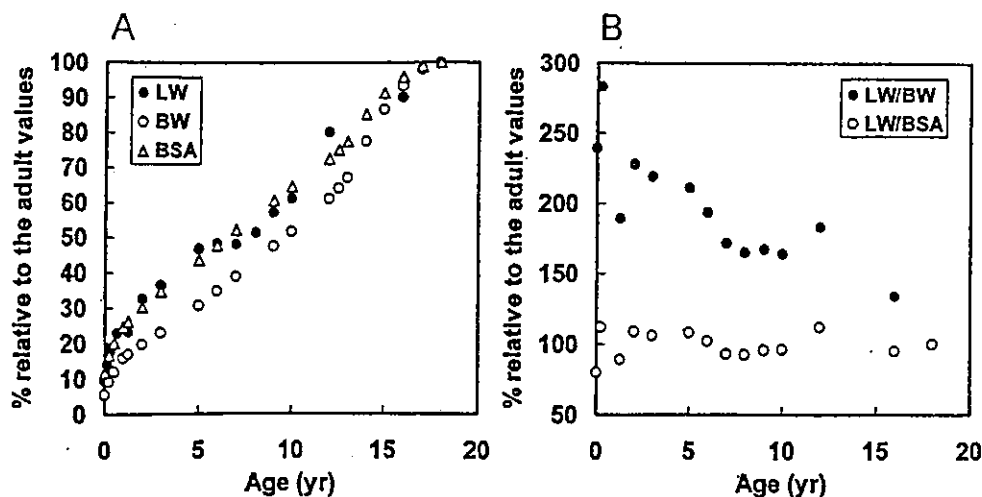


Figure 1. Relationships between age and body weight (BW; O), body surface area (BSA; Δ) and liver weight (LW; \bullet) (A) and BW- or BSA-normalized LW at different ages of Caucasian children (B). For simplicity in the figure, the developments of each physiologic parameter are expressed as % relative values to the corresponding standard adult values (70 kg, 1.73 m² and 1.5 kg for BW, BSA and LW, respectively). When correlations between age and the physiologic parameter obtained from children older than 1 year were analyzed, there were significant ($r > 0.98$, $p < 0.01$) correlations between the respective pairs of the parameters: $Y = 5.02 \cdot X + 6.68$, $Y = 4.52 \cdot X + 20.61$ and $4.31 \cdot X + 21.2$ for BW, BSA and LW, respectively. Note that the developmental time-courses of BSA and LW are superimposable, whereas that of BW was slower than those of BSA and LW particularly during the prepubertal period (< 12 years).

elimination is subject to saturation within therapeutic ranges [Richen and Dunlop 1975]. In addition, we retrieved oral clearance data of cyclosporine that were calculated based upon whole blood concentrations of the drug determined with radioimmunoassay methods.

Because all clearance values retrieved from the literature were expressed as BW-normalized values (e.g. ml/min/kg), we calculated the whole body clearance for the corresponding children by multiplying the original values by their BWs. When BW of an individual was unavailable in literature, we substituted the average BW at the corresponding age of children obtained from literature [Coppoletta and Wolbach 1933, ICRP 1975] for the real value. Because only limited data were available for neonates and infants, we analyzed the correlations between age and clearance or V_{max}/K_m of the model drugs using the data obtained from children older than 1 year.

Statistical analysis

Relationships between age and clearance of the 3 model drugs normalized to the 3 different physiologic parameters (i.e. BW, LW and BSA) were analyzed by the least-squares

regression method and 95% confidence intervals were calculated for each data set by SPSS 7.5J program (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). A p value of < 0.05 was considered statistically significant throughout the study. Data are expressed as means \pm SD, unless otherwise stated.

Results

The relationship between age and the developments of BW, LW and BSA were plotted using the data retrieved from literature [Coppoletta and Wolbach 1933, ICRP 1975] (Figure 1). For simplicity, the data were expressed as % relative to the respective standard adult values (i.e. 70 kg, 1.5 kg and 1.73 m² for BW, LW and BSA, respectively). As shown in Figure 1, there were significant ($r > 0.98$, $p < 0.01$) correlations between each physiologic parameter and age for children older than 1 year (Figure 1a). In addition, the development of BW with age appeared lagged behind those of BSA and LW in Caucasian children particularly during prepubertal period (i.e. < 12 years). As a result, the ratios of LW/BW obtained from prepubertal children were greater than that of the average adult value by a factor of 2 or greater