

Figure 2. Relationships between age and whole body clearance (column A), body weight- (BW) normalized clearance (column B), liver weight- (LW) normalized clearance (column C) and body surface area- (BSA) normalized clearance (column D) in pediatric patients for theophylline (upper law), phenytoin (middle law) and cyclosporine (lower law). As stated in the text, V_{max}/K_m values were substituted for clearance for phenytoin. The open circles (O) indicate the data obtained from neonates and infancy, and the closed circles (●) indicate those obtained from children at 1 year or older. The regression analysis was performed exclusively on the data obtained from children at 1 year or older. Dotted lines represent 95% confidence intervals. There were significantly ($p < 0.01$ or 0.05) positive correlations between age and whole body clearance or V_{max}/K_m for all model drugs: $Y = 3.39 \cdot X + 16.7$ ($r = 0.69$), $Y = 3.10 \cdot X + 24.3$ ($r = 0.61$) and $Y = 20.7 \cdot X + 132.2$ ($r = 0.67$) for theophylline, phenytoin and cyclosporine, respectively. In addition, there were significantly ($p < 0.01$) negative correlation between age and BW-normalized clearance for theophylline ($Y = -0.0566 \cdot X + 2.12$, $r = -0.43$) and V_{max}/K_m for phenytoin ($Y = -0.0686 \cdot X + 2.42$, $r = -0.50$). Conversely, no significant age-dependencies were observed for LW- and BSA-normalized clearance for all model drugs.

in prepubertal children (Figure 1b). In contrast, the ratio of LW/BSA remained largely constant around unity throughout the developmental period (Figure 1b). Actual regression lines between age and the respective physiologic parameters for children older than 1 year were as follows (Figure 1a):

$$\text{BW (kg)} = 3.36 \cdot X \text{ age (yr)} + 4.90 \quad (p < 0.01, r = 0.991)$$

$$\text{LW (g)} = 67.3 \cdot X \text{ age (yr)} + 229.8 \quad (p < 0.01, r = 0.982)$$

$$\text{BSA (m}^2\text{)} = 0.082 \cdot X \text{ age (yr)} + 0.337 \quad (p < 0.01, r = 0.997).$$

For theophylline, relevant clearance data were obtained from 10 articles consisting of 24 patients [Arnold et al. 1981, Ellis et al. 1976, Kelly and Murphy 1979, Leung et al. 1977, Loughnan et al. 1976, Rosen et al. 1979, Simons and Simons 1978, Slotfeldt et al. 1979, Walson et al. 1977, Weinberger et al. 1976]. The pediatric patients were aged from 0.25 – 20 years and BW data were available from 12 patients. For phenytoin, relevant data were obtained from 6 articles consisting of 46 patients [Bauer and Blouin 1983, Blain et al. 1981, Chiba et al. 1980, Crowley et al. 1987,

Dodson 1982, Odani et al. 1996]. They were aged from 0.5 – 20 years and the BW data were available from 20 of them. For cyclosporine, the data were obtained from 6 articles consisting of 14 patients [Hoppu et al. 1991, Jacqz-Aigrain et al. 1994, Mochon et al. 1996, Reynaud-Gaubert et al. 1997, Takada et al. 1987, Tallman et al. 1988]. They were aged from 1 – 20 years and the BW data were obtained from 10 patients. Regarding the formula of cyclosporine, a microemulsion formulation (Neoral) was employed only in the study of Reynaud-Gaubert et al. [1997] and a traditional formulation (Sandimmun) was employed in others.

Whole body clearance (ml/min) of the 3 model drugs increased substantially with age and there were significant ($p < 0.05$) positive correlations between the 2 parameters (Figure 2, the column A). However, when the whole body clearance values of the respective model drugs were normalized to BW (ml/min/kg) and plotted as a function of age, there were significantly ($p < 0.01$) negative correlations between the BW-normalized clearance and age for theophylline ($r = -0.43$) and phenytoin ($r = -0.50$) but not for cyclosporine (Figure 2, the column B). As to cyclosporine, there was a weak and insignificantly negative correlation ($r = -0.49$, $p = 0.1$) between the parameters. In contrast, when the clearance values of the 3 model drugs were normalized to LW (ml/min/g liver tissue) and plotted as a function of age, no significant age dependency was observed (Figure 2, the column C). Furthermore, when the whole body clearance values of the model drugs were normalized to BSA (ml/min/m²) and plotted as a function of age, no significant age dependency was observed (the column D). These data imply that the catalytic activities of the different CYP isoforms (CYP1A2, CYP2C9/2C19 and CYP3A4) normalized against a unit LW or liver volume would be largely constant during child development.

Discussion

Recommendations of pediatric dosages have traditionally been given in BW-normalized values (e.g. mg/kg) due mainly to simplicity. However, it has been suggested that pediatric dosages expressed as BW-normal-

ized values often exceed those of adults for many metabolically eliminated drugs (e.g. antipyrine, lorazepam, phenytoin, theophylline, warfarin) [Crom et al. 1991, Curless et al. 1976, Ellis et al. 1976, Takahashi et al. 2000]. As a result, pediatric dosages for these drugs calculated by simply multiplying corresponding BW-normalized adult dosages by BW of children often underestimate those actually required for attaining satisfactory clinical responses. The present study revealed that such findings might be explained merely by a consequence of discrepancy between the developmental time courses of BW and LW during childhood (Figure 1). While the BW-normalized clearance of the 3 model drugs that are metabolized by distinct CYP isoforms showed a negative correlation with age, the LW-normalized clearance for the drugs were largely constant throughout childhood (Figure 2). Because the LW-normalized clearance of these drugs would represent intrinsic clearance or the activities of the corresponding CYP isoforms in a unit volume of the liver tissue, our data are compatible with the idea that the activity of hepatic drug-metabolizing enzymes may largely be constant throughout childhood. However, because our analysis was confined to the data obtained from children older than 1 year due mainly to scarcity of pharmacokinetic data for neonates and infants, further studies are necessary to answer whether our findings can be extrapolated into them.

Previous studies have indicated that distinct hepatic CYP isoforms are involved in the metabolism of the 3 model drugs employed in the present study: CYP1A2, CYP2C9/CYP2C19 and CYP3A4 would dominate the hepatic metabolism of theophylline, phenytoin and cyclosporine, respectively [Goldstein and de Morais 1994, Kronbach et al. 1988, Tjia et al. 1996]. Because essentially similar results were obtained from the 3 model drugs regarding their developmental time-courses of BW- versus LW-normalized clearance, we consider that the ontogeny of other CYP isoforms may be similar to that of the 3 major CYP isoforms studied herein. Previous studies [Grygiel et al. 1983, Murry et al. 1995] also reported that the mean values of BW-normalized clearance of a CYP1A2 substrate (e.g. theophylline) and a glucuronyltransferase substrate (i.e.

lorazepam) were greater than the corresponding values obtained from adults, whereas the BSA or liver volume-normalized clearance of these drugs were largely comparable between children and adults. However, Murry et al. [1995] demonstrated that the clearance of antipyrine normalized to LW or BSA still showed a significant, albeit small, inverse relationship with age. At present, we cannot afford any reasonable explanation for such a discrepancy. However, antipyrine is eliminated at least by 6 different CYP isoforms (e.g. CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 and CYP3A4) and thus considered as a non-specific CYP substrate [Engel et al. 1996]. In contrast, the 3 model drugs employed in the present study are more specific probe of distinct CYP isoforms. In addition, Blanco et al. [2000] revealed that there are no appreciable differences in the maximum activities of CYP1A2, CYP2E1, CYP3A4, CYP2C8 and CYP2C9 between pediatric and adult liver microsomes using ethoxyresorufin, ethoxycoumarin, midazolam, paclitaxel and tolbutamide as the probe drugs of the respective CYP isoforms.

Previous studies investigated the ontogeny of human CYP1A2 [Kraus et al. 1993] and CYP3A4 [Lacroix et al. 1997] and revealed that the activities of these CYP isoforms at birth are substantially lower than those of adults, but they increase rapidly in neonate and infants, so that the activities of the unit weight of liver tissue reaches the adult values by the end of the first year of life. Because we confined our analysis to the data obtained from children older than 1 year, we cannot address the developments of the 3 model drugs in neonates and infants. In this context, further studies are necessary to clarify whether the strategy employed in the present study may also be useful for analyzing the data obtained from neonates and infants.

Urata et al. [1995] reported that there is a good correlation between LW and BSA in 65 pediatric and 31 adolescent or adult patients. Our data retrieved from literature are also in agreement with their finding (Figure 1). In addition, the LW- and BSA-normalized clearance of the 3 probe drugs of which hepatic metabolism is mediated by distinct CYP isoforms (theophylline for CYP1A2, phenytoin for CYP2C9/2C19 and cyclosporine for CYP3A4) were largely constant throughout

childhood (Figure 2). Because BSA is one of the most frequently used parameters of the physiologic development in children, it would be a more practical scaling parameter for pediatric dosage calculation.

One of the major drawbacks of the present study is that we performed all the analysis using the data obtained from different laboratories where different assay methods and different experimental protocols were employed to study the pharmacokinetics of the model drugs. In addition, we had to employ estimated values for important physiologic parameters of developments (i.e. LW and BSA) because only limited data were available in the original literature. Furthermore, because there is an epidemic increase in childhood obesity in North America [Sinha et al. 2002], one may concern whether the literature data regarding the relationship between age and physiologic parameters (i.e. BW, LW and BSA) [Coppoletta and Wolbach 1933, ICRP 1975] are still valid for contemporary children. However, until such fundamental data of human development are updated, we cannot answer this question with confidence. Additionally, we cannot totally negate a possibility that the data we analyzed were subject to the selection bias as other literature-based analyses. However, because it is difficult, albeit not impossible, to perform pharmacokinetic studies for a large number of children, a literature-based approach like the present study may be of value to have a preliminary insight into an unsettled issue regarding the pediatric dosage recommendation. Another potential drawback is that we performed the data analysis using the pharmacokinetic data derived from total (bound plus unbound) drug concentrations in plasma or blood, despite that phenytoin and cyclosporine, but not theophylline, bound extensively to plasma proteins [Benet et al. 1996]. However, to our knowledge, serum concentrations of drug-binding proteins (e.g. albumin and α_1 -acid glycoprotein) increase dramatically and reach the corresponding adult values by the end of the first year of age [Lerman et al. 1989, Metcalf and Stare 1947]. Because our analysis was confined to the data obtained from children who were older than 1 year, the results of the present article should not be influenced by the ontogeny of the plasma protein-binding of drugs.

In conclusion, we consider that the traditional strategy of using BW as a sole scaling factor for calculating pediatric dosage based upon the corresponding standard adult doses may be inappropriate. Assuming that the hepatic enzyme activities of distinct CYP isoforms in a unit LW remains largely constant for children older than 1 year, we wish to propose that LW would be a better scaling parameter for estimating pediatric dosages for the 3 model drugs and possible other metabolically eliminated drugs. Because the developmental time-course of BSA is superimposable to that of LW, BSA could be a useful substitute for LW as a pediatric dosage scaling factor. Because our analyses were made upon limited number of subjects and range of age, further clinical studies are necessary to confirm our theoretical considerations for an alternative approach to pediatric dosage calculation.

Acknowledgments

The authors thank Professors H. Ogata and T. Rikihisa for their valuable suggestions given during the preparation of the article.

References

- Arnold JD, Hill GN, Sansom LN 1981 A comparison of the pharmacokinetics of theophylline in asthmatic children in the acute episode and in remission. *Eur J Clin Pharmacol* 20: 443-447
- Baker JR Jr, Moessner H, Gonzalez U, Grabenstein J, Renard R, DeNapoli T, Summers R, Schuster B 1988 Clinical relevance of the substitution of different brands of sustained-release theophylline. *J Allergy Clin Immunol* 81: 664-673
- Bauer LA, Blouin R 1983 Phenytoin: Michaelis-Menten pharmacokinetics in Caucasian pediatric patients. *Clin Pharmacokinet* 8: 545-549
- Benet LZ, Oie S, Schwartz JB 1996 Design and optimization of dosage regimens; pharmacokinetic data. In: Hardman JG, Limbird LE (eds) *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics* (9th ed). McGraw-Hill, New York, pp 1707-1792
- Blain PG, Mucklow JC, Bacon CJ, Rawlins MD 1981 Pharmacokinetics of phenytoin in children. *Br J Clin Pharmacol* 12: 659-661
- Blanco JG, Harrison PL, Evans WE, Relling MV 2000 Human cytochrome P450 maximal activities in pediatric versus adult liver. *Drug Metab Dispos* 28: 379-382
- Chiba K, Ishizaki T, Miura H, Minagawa K 1980 Michaelis-Menten pharmacokinetics of diphenylhydantoin and application in the pediatric age patient. *J Pediatr* 96: 479-484
- Coppoletta JM, Wolbach SB 1933 Body length and organ weights of infants and children: a study of the body length and normal weights of the more important vital organs of the body between birth and twelve years of age. *Am J Pathol* 9: 55-70
- Crom WR, Relling MV, Christensen ML, Rivera GK, Evans WE 1991 Age-related differences in hepatic drug clearance in children: studies with lorazepam and antipyrine. *Clin Pharmacol Ther* 50: 132-140
- Crowley JJ, Koup JR, Cusack BJ, Ludden TM, Vestal RE 1987 Evaluation of a proposed method for phenytoin maintenance dose prediction following an intravenous loading dose. *Eur J Clin Pharmacol* 32: 141-148
- Curless RG, Walson PD, Carter DE 1976 Phenytoin kinetics in children. *Neurology* 26: 715-720
- Dodson WE 1982 Nonlinear kinetics of phenytoin in children. *Neurology* 32: 42-48
- Ellis EF, Koysooko R, Levy G 1976 Pharmacokinetics of theophylline in children with asthma. *Pediatrics* 58: 542-547
- Engel G, Hofmann U, Heidelmann H, Cosme J, Eichelbaum M 1996 Antipyrine as a probe for human oxidative drug metabolism: identification of the cytochrome P450 enzymes catalyzing 4-hydroxyantipyrine, 3-hydroxyantipyrine, and norantipyrine formation. *Clin Pharmacol Ther* 59: 613-623
- Goldstein JA, de Morais SM 1994 Biochemistry and molecular biology of the human CYP2C subfamily. *Pharmacogenetics* 4: 285-299
- Grygiel JJ, Ward H, Ogborne M, Goldin A, Birkett DJ 1983 Relationship between plasma theophylline clearance, liver volume and BW in children and adults. *Eur J Clin Pharmacol* 24: 529-532
- Hoppu K, Koskimies O, Holmberg C, Hirvisalo EL 1991 Pharmacokinetically determined cyclosporine dosage in young children. *Pediatr Nephrol* 5: 1-4
- International Commission of Radiological Protection (ICRP) Publication 23 1975 Reference Man: Anatomical, Physiological and Metabolic Characteristics. ICRP, Elsevier Science, Amsterdam
- Jacqz-Aigrain E, Montes C, Brun P, Loirat C 1994 Cyclosporine pharmacokinetics in nephrotic and kidney-transplanted children. *Br J Clin Pharmacol* 47: 61-65
- Kelly HW, Murphy S 1979 Serum theophylline levels in asthmatic children receiving sustained-release theophylline tablets. *Am J Hosp Pharm* 36: 1698-1701
- Kraus DM, Fischer JH, Reitz SJ, Kecskes SA, Yeh TF, McCulloch KM, Tung EC, Cwik MJ 1993 Alterations in theophylline metabolism during the first year of life. *Clin Pharmacol Ther* 54: 351-359
- Kronbach T, Fischer V, Meyer UA 1988 Cyclosporine metabolism in human liver: identification of a cytochrome P450III gene family as the major cyclosporine-metabolizing enzyme explains interactions of cyclosporine with other drugs. *Clin Pharmacol Ther* 43: 630-635
- Lacroix D, Sonnier M, Moncion A, Cheron G, Cresteil T 1997 Expression of CYP3A in the human liver: evidence that the shift between CYP3A7 and CYP3A4 occurs immediately after birth. *Eur J Biochem* 247: 625-634
- Lerman J, Strong HA, LeDez KM, Swartz J, Rider MJ, Burrows FA 1989 Effects of age on the serum concentration of alpha-1-acid glycoprotein and the binding of lidocaine in pediatric patients. *Clin Pharmacol Ther* 46: 219-225
- Leung P, Kalisker A, Bell TD 1977 Variation in theophylline clearance rate within chronic childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 59: 440-444

- Loughnan PM, Sitar DS, Ogilvie RJ, Eisen A, Fox Z, Neims AH 1976 Pharmacokinetic analysis of the disposition of intravenous theophylline in young children. *J Pediatr* 88: 874-879
- Maxwell GM 1989 Pediatric drug dosing: body weight versus surface area. *Drugs* 37: 113-115
- Metcoff J, Stare F 1947 The physiologic and clinical significance of plasma proteins and protein metabolites. *N Engl J Med* 236: 26-35
- Mochon M, Cooney G, Lum B et al 1996 Pharmacokinetics of cyclosporine after renal transplant in children. *J Clin Pharmacol* 36: 580-586
- Murry DJ, Crom WR, Reddick WE, Bhargava R, Evans WE 1995 Liver volume as a determinant of drug clearance in children and adolescents. *Drug Metab Dispos* 23: 1110-1116
- Odani A, Hashimoto Y, Takayanagi K et al 1996 Population pharmacokinetics of phenytoin in Japanese patients with epilepsy: analysis with a dose-dependent clearance model. *Biol Pharm Bull* 19: 444-448
- Reynaud-Gaubert M, Viard L, Girault D, Bertault-Perez P, Guignard M, Metras D, Fuentes P 1997 Improved absorption and bioavailability of cyclosporin A: from a microemulsion formulation in lung transplant recipients affected with cystic fibrosis. *Transplant Proc* 29: 2450-2453
- Richens A, Dunlop A 1975 Serum-phenytoin levels in management of epilepsy. *Lancet* 2: 247-248
- Roberts CJ, Jackson L, Halliwell M, Branch RA 1976 The relationship between liver volume, antipyrine clearance and indocyanine green clearance before and after phenobarbitone administration in man. *Br J Clin Pharmacol* 3: 907-913
- Rosen JP, Danish M, Ragni MC, Saccar CL, Yaffe SJ, Lecks HJ 1979 Theophylline pharmacokinetics in the young infant. *Pediatrics* 64: 248-251
- Rylance GW, Moreland TA, Cowan MD, Clark DC 1982 Liver volume estimation using ultrasound scanning. *Arch Dis Child* 57: 283-285
- Sinha R, Fisch G, Teague B et al 2002 Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 346: 802-810
- Simons R, Simons KJ 1978 Pharmacokinetics of theophylline in infancy. *J Clin Pharmacol* 18: 472-476
- Stofeldt ML, Johnson CE, Grambau G, Weg JG 1979 Reliability of theophylline clearance in determining chronic dosage regimens. *Am J Hosp Pharm* 36: 66-68
- Takada K, Yoshikawa H, Muranishi S, Nogano S, Fukunishi T 1987 A preliminary pharmacokinetic study of cyclosporin A in 10 Japanese renal transplant patients. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 25: 438-442
- Takahashi H, Ishikawa S, Nomoto S et al 2000 Developmental changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin enantiomers in Japanese children. *Clin Pharmacol Ther* 68: 541-555
- Tallman MS, Nemunaitis JJ, McGuire TR et al 1988 Comparison of two intravenous cyclosporine infusion schedules in marrow transplant recipients. *Transplantation* 45: 810-813
- Tjia JF, Colbert J, Back DJ 1996 Theophylline metabolism in human liver microsomes: inhibition studies. *J Pharmacol Exp Ther* 276: 912-917
- Urata K, Kawasaki S, Matsunami H et al 1995 Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. *Hepatology* 21: 1317-1321
- Walson PD, Strunk RC, Taussig LM 1977 Inpatient variability in theophylline kinetics. *J Pediatr* 91: 321-324
- Weinberger MW, Matthay RA, Ginchansky EJ, Chidsey CA, Petty TL 1976 Intravenous aminophylline dosage. *JAMA* 235: 2110-2113

医師主導治験の実施と小児臨床試験の動向について

中村 秀文

国立成育医療センター病院治験管理室

Current status of pediatric clinical trials

— Special focus on physician-initiated clinical trials for drug approval —

Hidefumi Nakamura

Division of Clinical Research

National Center for Child Health and Development

Abstract

In Japan, the dosage, indication and/or safety information for use in children are not adequately described on the package inserts of approximately 70% of pediatric drugs. To rectify this problem, promotion of pediatric clinical trials is essential. With the revision of the Pharmaceuticals Affairs Law, physicians will be allowed to initiate clinical trials for drug approval starting July 30, 2003. Currently, there are at least two pediatric groups supported by grants from the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) that are aiming for this new category of clinical trials following this revision. This year, MHLW will also start funding a multi-center clinical trial network for pediatrics as well as networks for oncology and cardiovascular diseases, to facilitate clinical trials for approval of new indications/drugs in which manufacturers are not interested. This hopefully will facilitate pediatric clinical trials in Japan to some extent. However, incentives other than the current "extension of re-examination period" will most likely be necessary to further promote manufacturer-sponsored clinical trials. The infrastructure for pediatric clinical trials has been weak but is being strengthened. A guideline for physician-investigated clinical trials which are not for drug approval is currently being drafted. Starting in 2002, new grants from MHLW allow pediatricians to perform multi-center clinical trials that have reasonably good quality control. The current status surrounding pediatric clinical trials in Japan is changing for the better but many obstacles still remain. Continuous support from society as well as funding for infrastructures are the keys for success.

Key words

investigator-initiated clinical trials, manufacturer-sponsored clinical trials, drug approval, ICH E11, network clinical trials

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2003 ; 30 : 321-7.

はじめに

医師主導治験がいよいよ今年度より実施可能となる。また大規模治験ネットワーク構想では、初年度である今年、がん、循環器と並んで、小児分野においてもインフラ整備が開始される。

これまで小児科領域では、治験がなかなか実施されず、適応外使用が大きな問題とされてきた。私は、このような状況の中、医師主導治験や大規模治験ネットワークを小児における適応外使用解決と治験推進のための追い風として捉えており、治験と臨床試験の体制整備のために大いに利用すべきであると考えている。

そこで本稿ではまず、小児の薬物治療を取り巻く適応外使用の現状について紹介し、その流れの中で医師主導治験と大規模治験ネットワークに向けてどのような取り組みが行われているかについて概説したい。治験のインフラ整備はまた臨床試験全体のインフラ整備でもあることから、臨床試験体制整備とも関連づけて解説を試みたい。本稿の内容はあくまで私見であり、国立成育医療センターあるいは日本小児科学会薬事委員としての公式な意見ではないことをお断りしておく。

1. 小児適応外使用の現状

小児科領域で日常的に用いられている医薬品のうち、添付文書上に用法・用量、効能・効果、安全性などについての十分な記載がない医薬品は、7割近くにのぼると言われている^{1,2)}。これらの医薬品の中には、添付文書上「禁忌」とされているにもかかわらず、臨床現場では頻用されている医薬品も2-3%あるとされる^{1,2)}。

一方保険上、適応外とみなされる医薬品は、小児に用いられている全医薬品のうちの3-4割程度はあるといわれている。実際には、本来の病名ではなく保険適応病名をつけることによって、支払いを受けられるように現場が工夫していることも多い。また適応外使用であることが解っているた

めに最初から医療施設側が保険請求しないケースも多くあるであろうが、この場合は医療施設側が経費を負担することになる。こどもに最良の医療を提供しようとするほど、病院経営そして小児医療そのものを圧迫しかねないのが今の日本の現状である。

小児科領域には、適応外使用医薬品とすら呼べない医薬品、すなわち医薬品として国内で承認されていないものを、医師の裁量で使用しているものすらある³⁾。例えば、高インシュリン血性低血糖症に対する第一選択薬であるジアゾキサイドは、海外からの個人輸入に頼って、20年以上にわたって用いられてきた。また、メンケス病に対するヒスチジン銅など実験用試薬をやむを得ず投与しているものすらある。これらの医薬品の多くについては、国内での開発・承認のめどが立っておらず、今後これらの医薬品の開発の道筋を如何につけるべきか、行政的・立法的な検討が是非とも必要であろうと考えられる。

さらに剤形の問題もある。院内製剤として多くの病院で投与されているバルプロ酸坐薬など、小児に必要な剤形がない医薬品も数多く存在する。新生児痙攣などに対して用いられるフェノバルビタールも、静注製剤がないためやむを得ず筋注用製剤を希釈して静脈内投与されているが、希釈の際に混濁を生じることが知られている。静注製剤しかないミダゾラムは、現場では注腸投与されたり、単シロップに溶かして経口投与されたりしている。このように小児科領域においてはさまざまな剤形も必要とされるが、その多くはいまだ承認されていない。

2. 適応外使用解決への動き

これら適応外使用問題の解決にむけて、大西鐘壽香川医科大学名誉教授を主任研究者とする厚生労働科学研究医薬安全総合研究事業「小児薬物療法における医薬品の適性使用の問題点の把握及び対策に関する研究」³⁾ (大西班)、日本小児科学会薬事委員会、小児科学会の各分科会や日本小児臨

床薬理学会などにおいて、積極的な取り組みが行われている。これらの取り組みはすべてリンクしており、大西班の班会議を共通の意見交換・情報交換の場として、早期承認が必要と考えられる医薬品のプライオリティリスト作成が行われた。さらにその医薬品を、①適応外使用通知（後述）に則って承認申請が可能であると考えられる医薬品、②医師主導治験として実施が可能であると考えられる医薬品、③製薬企業に治験実施を働きかけるべき医薬品、④その他のカテゴリー、に分ける作業が進んでいる。また日本小児循環器学会や日本未熟児新生児学会などの分科会でプライオリティリストにあげられている医薬品の一部については、すでに適応外使用通知に則った承認申請が行われている。

行政側も適応外使用問題の解決のために、様々な対策を講じている。その代表的なものは、平成11年2月1日に発出された「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：研第4号、医薬審第104号）である。この通知により、学会等からの要望があり、その使用が医療上必要で、かつ有効性・安全性が医学薬学上公知の事実であり評価可能であると判断された場合、新たな臨床試験の一部あるいは全部を行わずに承認取得することが可能となった。これをうけて小児科領域でも一部医薬品については、新たな治験を実施することなく承認申請が行われるようになった。

適応外使用の解決のためには、治験や市販後臨床試験の推進が重要な鍵を握る。平成12年12月27日に発出された「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かかる市販後調査の見直しについて」（医薬発第1324号）は、小児を対象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おり、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、再審査期間を10年を超えない範囲で一定期間延長としている。これは、再審査期間中に特許の切れる一部医薬品については、製薬企業へのインセン

ティブとなると考えられているが、本通知が実際に適用された小児用医薬品は平成15年4月までの2年4ヶ月でわずか2品目であったと聞いている。これからもわかるように、再審査期間の延長のみでは製薬企業への十分なインセンティブとは成りえないと言われている。小児治験を推進するため、特許期間の延長、優遇税制、優遇薬価など更なるインセンティブの検討が必要となろう。

欧州、米国と日本の3極合同の小児治験についてのガイダンスである「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」（ICH E-11：医薬審第1334号）が、平成12年12月15日に発出され、平成13年4月以降に開始された治験に適用されている。このガイダンスは「成人の疾患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」としており、これにより小児治験が推進されるものと期待されている。実効後2年たった現在、小児治験の重要性に対する認識は明らかに高まってきた。その治験数に対する影響はまだ不明であるが、ここ数年で、その効果が明らかになるであろう。

3. 医師主導治験

これまでは、製薬企業による治験が実施されない限り、適応を取得することはほぼ不可能であったが、医師主導治験という新しい枠組みにより、臨床現場における必要性が高く、非臨床のデータや成人・海外の臨床試験データが入手可能など、特定の条件を満たす医薬品については、医師が「自ら治験を実施するもの」となることが可能となった。もちろん、製薬企業の協力は不可欠であり、プロトコル立案の段階から製薬企業との連携を密にとることが必要である。治験薬の提供や、治験薬概要書の作成、承認申請、また場合によって追加の前臨床試験など、製薬企業の負担もかなり多いと考えられ、医師主導治験として公費により治験の経費が負担されるとはいえ、製薬企

業の負担も数億円から数十億円に上ると考えられる。

多くの製薬企業が医師主導治験への協力に二の足を踏んでいるようであるが、医師主導治験として実施されるべき医薬品は、我が国の医療の質をよくするために必要不可欠な医薬品であり、その研究内容（治験内容）が公的研究費の研究課題として採択された段階で、行政側もその医師主導治験としての実施の必要性を認めている医薬品であると考えられる。このような医薬品の開発には、是非製薬企業としても一肌脱いでいただければと願っている。もちろん願わくば、承認後ある程度の収益が上がる（赤字にならない）ことが望ましいであろうが、特に小児科領域において必要な医薬品の適応取得を行うことは、我が国のこども達へのプレゼントであるという認識も持っていただきたい。

もちろん医師や医療スタッフも、十分に医師主導治験というものを理解したうえで、治験実施を計画せねばならない。薬事法上の承認申請のためにどのようなデータパッケージや手続きが必要であるか、などはほとんどの医師は知らないであろう。医師主導治験はそのような点にまで配慮せねば実施することは不可能である。医師にとって医師主導治験を実施することは、治験を実施するためのさまざまな手続きを、また治験や臨床試験そのものを如何にデザインし如何に行うべきかを、学び実体験する最高の機会ではないだろうか。このような経験を積んだ医師が増えることは、結果的には製薬企業主導の治験やトランスレーショナルリサーチとしての臨床試験の質の向上にもつながるであろう。

小児科領域において私の知る限りでは2つの研究班が医師主導治験を目標としている。実際には、研究費の中で補償・賠償をどのようにカバーすることが可能か、機構相談の経費をどうするか、特定療養費と依頼者負担の切り分けをどうするか、製薬企業との連携体制、などの詳細が決まらない限り、公費による臨床試験を医師主導治験として実施することが可能かは解らない。従って、実際に今年度どの程度の数の医師主導治験が

実施されるかはまだ解らない、というところであろう。また、各医療施設にとっても医師主導治験は初めての試みであるために、その手続きをどうするか、また支援体制をどうするか、など検討されるべき課題も多いと考えられる。

4. 大規模治験ネットワーク

医師主導治験のインフラとして、大規模治験ネットワーク構築のために公費が投入される。このネットワークは、医師主導治験と製薬企業主導の治験の両方の受け皿として機能することを期待されている。初年度は、がん領域、循環器領域と並んで小児科領域にも予算が投下されることになる。しかし、小児科領域の中にさらに小児がんや、小児循環器、新生児などの多くの分野が分かれており、同じひとつの大規模ネットワークとしてすべての領域をカバーできるとは考えにくい。もしひとつのネットワークとして、小児科の多くの領域の臨床試験をカバーするとすると、専門領域が偏る大学病院ではなく、多くの領域を一施設でカバーすることも病院などの小児医療施設が中心にならざるを得ないかもしれない。

私が分担研究者を務める厚生労働科学研究「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について」（石川班）では、平成15年度以降の医師主導治験及びに製薬企業主導治験のための施設選定の基礎資料として、平成14年度に全国184施設の小児治験の実施状況、治験支援体制、治験の受託希望等の調査を行った。その内容は、報告書としてまとめられており、分科会、医療施設、製薬企業に提供可能である。

大規模治験ネットワークにおいては、中央組織におけるデータマネジメントやモニタリングなどの体制整備も行われるはずである。この独自の品質管理の体制は、そのまま質の高い臨床試験の支援にも応用可能であり、米国においてNIH主導で構築された新生児臨床試験ネットワークや小児薬理臨床試験ネットワークのような、治験と治験以外の臨床試験の両方を支援できるようなインフラ

を構築できることが、日本の小児医療の質の向上のためにはベストであると考えている。

5. 医師主導臨床試験の現状

治験以外の医師主導臨床試験を取り巻く環境は、ごく最近まできわめて貧弱であった。研究費の額もせいぜい年間1,000万円程度であり、データマネジメントやモニタリングなどもほとんど出来ないという状況であった。治験は省令GCP (good clinical practice) に則り、厳格な品質管理、患者保護などのもとに行われているが、医師主導臨床試験については、これまで特にガイドライン的なものは作られておらず、ようやく現在、指針作成のための議論が行われているようである。このような状況の中、プロトコルの科学性や倫理性も十分に練られておらず、プロトコルからの逸脱も各医師の判断で日常茶飯事のように行われている臨床試験も数多く存在している。

しかしながら、この状況はここ数年で変わりつつある。未熟児新生児領域では、Neonatal Research Networkで複数の新生児多施設臨床試験を実施しており、その質の向上には目を見張るものがある。また、小児がん・血液領域では、これまで国内に複数あった研究グループが、共通のプロトコルで臨床試験を実施する方向で急速に話し合いが進んでいる。さらに、日本小児血液学会に臨床研究審査検討委員会、また日本小児がん学会に臨床研究評価委員会がそれぞれ設立され、この領域のプロトコルを評価するための中央審査委員会的な機能を持たせることになったようである。

平成14年度から厚生労働科学研究・効果的医療技術の確立推進臨床研究事業として小児臨床試験に対する大型研究費が投下されるようになった。この研究事業は、小児科領域における質の高い大規模臨床試験の実施と、小児臨床試験のインフラ整備のための研究事業である。治験も臨床試験であることを考えると、本研究費はまた、治験の体制整備を行うための研究費であるという見方も出来る。そもそも、治験と臨床試験でその質に極端

な差があること自体がゆがんだ状況であり、本研究事業を活用して小児科領域の治験及び臨床試験の体制整備が進むことを期待している。

すべての小児科領域においていえることであるが、成人のがん領域のようなデータセンター機能が小児科領域には存在しないことは大きな弱点である。現在、小児がん・血液領域では、前述の効果的医療技術の確立推進臨床研究事業の補助金を受けた堀部班「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」と牧本班「小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究」で独自のデータセンターの立ち上げを行っているようである。データマネジメントにはそれなりの予算とマンパワーが必要であり、個々の研究班としてのデータセンターでは予算、人員共に厳しく、また期限付きであり、今後いかにこれらデータセンターを維持していくかが重要な課題となろう。未熟児新生児領域やその他の領域でも、臨床試験のデータマネジメントをどこまで出来るかが大きな課題となっている。大規模治験ネットワークのデータセンター機能を臨床試験に対しても利用可能とすれば、日本の小児臨床試験のインフラも整備することができる。いずれにしても、何らかの形でデータセンターそのものに対する予算が長期的に投下されることが必要である。

6. 医師主導治験・臨床試験の今後

医師主導治験は、かなり医師に負担を強いる治験であり、多くの治験を医師主導治験として実施することは困難であろう。もし、医師主導治験を今後本格的に推進するのであれば、それなりの支援体制整備が必要である。医師主導治験を実施できるということは、それなりのプロトコルを作成し、その治験を適正に実施し品質管理するだけの能力があるということの意味する。医師主導治験によって臨床試験実施体制のレベルを高めたその先には、国際共同の一流の治験・臨床試験があると考え、米国にはすでに多施設の小児治験・臨

床試験ネットワークが存在しており、日本における研究体制が整い次第、一緒に研究したいという施設もある。

7. インフォームドアセント

小児に対しては、成人患者以上に、倫理的な配慮を行わねばならない。例えば保護者からのインフォームドコンセント（厳密には informed permission）を取ることはもちろんのこと、小児被験者からも「法的規制を受けない同意」であるアセントをとらねばならないということが ICH E-11には明記されている。アセントとはこどもからの、臨床試験に参加することへの affirmative agreement（了解）で、保護者への説明と内容的には異なり、こどもの年齢相応に、臨床試験について理解できる範囲で説明し、了解を得るというものである。アセント取得年齢の現時点での目安が公表されているので、Table 1に示す。

「法的規制を受けない同意」という注意書きは、ICH E-11の英文にはなく、日本における通知において付加されたものである。「法的規制を受けない」ためか、あるいはこのガイダンス自体がまだ知られていないせいか、未だにアセントの取得を行っていない治験もあると聞いているが、今後す

べての治験、また臨床試験においても、上述の年齢を参考にアセントの取得がなされるべきであると考えている。米国においてもアセント取得の際の説明内容については、施設間でかなりの差があるようであるが、縫いぐるみや漫画、絵なども用いて出来るだけ解りやすく、こどもに臨床試験の内容を説明することが重要となろう。アセント文書の内容については、現在国立成育医療センター治験管理室においても検討中であり、今後どのような内容が適切であるかの評価を行っていきたいと考えている。

おわりに

小児治験・臨床試験が行われない限り、小児における薬物治療の安全性と有効性を十分に担保することはできない。ここ数年で、小児治験・臨床試験を取り巻く環境もずいぶんと改善されてきたが、今後解決すべき問題も多い。インフラに対する長期的な予算は必須であろう。これらの問題は、読者にとっても他人事ではなく、日本のこども達により良い医療を受けさせるために、社会全体で協力して解決すべき問題である。我々、小児科医もその解決に努力したいと考えているが、読者の皆様にも是非ご協力いただきたい。

Table 1 Difference between informed consent and informed assent

対 象		根 拠
同意文書（コンセント）	代諾者（法的保護者）	GCP省令50条
アセント文書	小児被験者（概ね中学生以上） ¹⁾	法的規制なし (IRB・責任医師の判断)
アセント ²⁾	小児被験者（概ね7歳以上） ²⁾	法的規制なし (IRB・責任医師の判断)

1) アセント文書あるいは同意文書に、同意の署名と年月日を小児被験者本人が記入すべきである。

2) 中学生未満の小児に対してもできる限り小児被験者本人が同意の署名と年月日をアセント文書に記入することが望ましい。本人からの署名が得られない場合、あるいは文書を用いずに口頭でアセントが取られた場合は、代諾者に署名された同意文書に、本人からアセントが取られたことを記載すべきである。

文 献

- 1) 大西鐘壽. 小児医療とオフラベル問題—小児科医が何をしなければならないか—. 小児内科 2002; 34: 402-11.
- 2) 大西鐘壽. 厚生労働科学研究医薬安全総合研究事業「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究」平成14年度報告書. In press
- 2003.
- 3) 松田一郎. 厚生労働科学研究医薬安全総合研究事業「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」平成10-12年度報告書 (主任研究者: 大西鐘壽). 2001.p.15-27.
- 4) 石川洋一. 厚生労働科学研究医薬安全総合研究事業「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について」平成14年度報告書. In press 2003.

* * *

適応外使用と治験・臨床試験

—よりよい薬物治療のために—

中村秀文

○添付文書上に用法・用量、効能・効果、安全性などについての十分な記載がない適応外小児医薬品は70%近く、また保険上、適応外とみなされる小児医薬品は40%程度あるといわれている。また、国内に医薬品として存在せず、海外からの輸入や試薬の転用により投与されている薬すらある。それでも医師は、小児に最適と考えられる医薬品を自分の責任において用いている。この適応外使用の根本的解決のためには、治験の推進が必要不可欠である。学会などの活動、行政からの通知や公的研究費によって小児治験推進は徐々に進んでいるが、製薬企業へのインセンティブ(治験を実施するメリット)が少ない試薬や輸入医薬品など多くの医薬品では、その開発のめどが立たないなど、残された問題点も多い。昨年度(2002)からの大型研究費と、今年度(2003)の大規模治験ネットワークの策定により治験のインフラ整備は進行しそうであるが、社会全体のさらなる認識と働きかけが重要となろう。



適応外使用、臨床試験、治験、EBM

小児適応外使用の現状

小児科領域で日常的に用いられている医薬品のうち、添付文書上に用法・用量、効能・効果、安全性などについての十分な記載がない適応外医薬品は70%近くにのぼるといわれている(図1)^{1,2)}。これらの医薬品の中には、添付文書上“禁忌”とされているにもかかわらず臨床現場では頻用されている、ドキサプラム(未熟児無呼吸発作に対する呼吸刺激に用いる)やフェンタニル(麻薬系鎮痛薬で2歳以下に禁忌)のような医薬品も数%ある³⁾。

一方、保険上、適応外とみなされる医薬品は、小児に用いられている全医薬品のうちの40%程度あるといわれている。実際にはこの現状に配慮して、適応外であるにもかかわらず保険からの支払いが行われていることも多いようであるが、このような場合にも特定共同指導の際に返還を求められるケースが全国で報告されている。また、保険適応でないにもかかわらず、保険適応となる病名をつけることによって支払いを受けられるよう

に現場が工夫していることも多い。未熟児無呼吸発作に対するネオフィリンやADHDに対するメチルフェニデートなど、世界的に標準的な治療薬であり、当たり前現場で使われている医薬品ですら、保険適応となっていないということは由々しき問題である。さらに、適応外使用であることがわかっているために最初から医療施設側が保険請求しないケースも多いが、この際には混合診療が許されないわが国の現状では医療施設側が経費を負担するしかない。子どもに最良の医療をしようとするほど、病院経営は圧迫されてしまうという皮肉な事態が生まれている。

小児科領域には適応外医薬品とすらよべない医薬品、すなわち医薬品として国内には存在しない(他の適応もない)のに、医師の裁量で使用しているものすらある(表1、表2)。たとえば、海外ではすでに新生児の遷延性肺高血圧症に対して承認されている一酸化窒素ガスは、国内では工業用ガスが未承認の医療用具を用いて投与されている。高インスリン血性低血糖症に対する第一選択薬であるジアゾキサイドも、海外からの個人輸入に頼って、20年以上にわたって用いられてきた。さ

Off-label use of pediatric drugs and clinical trials
Hidefumi NAKAMURA :
国立成育医療センター治験管理室

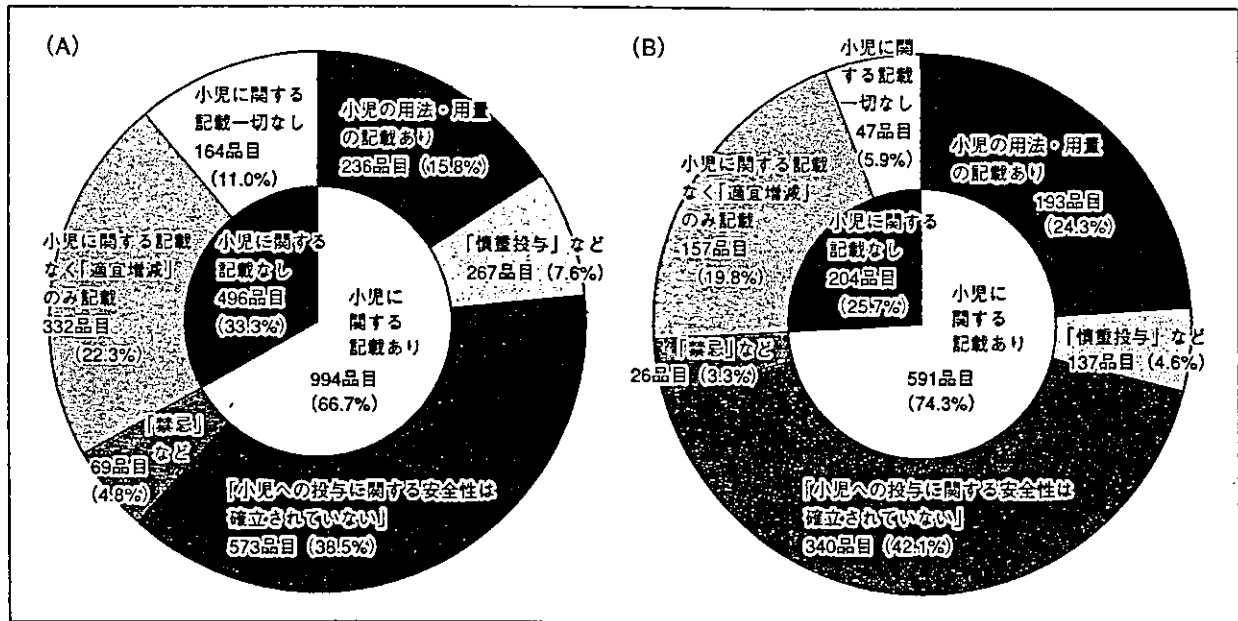


図 1 調剤剤の添付文書における小児に関する記載内容の調査・集計・解析¹⁾
 (4 国公立大学附属病院と 1 総合病院の 18 歳未満の 1 年間の処方実態)
 A: 調剤薬, B: 注射薬.
 添付文書の記載が小児の年齢群により異なる医薬品が含まれている。
 [厚生科学研究(森田修之分担研究)の平成 11 年(1999)度研究報告書より, 大西鐘壽主任研究者作成]

らに、高乳酸血症に対するジクロロ酢酸、Menkes 病に対するヒスチジン銅など、実験用試薬をやむをえず投与しているものすらある⁴⁾。これらの医薬品の多くは、製薬企業にとっての利益が見込めな

いなどの理由のために、国内での開発・承認のめどが立っていない。

さらに剤型の問題もある。院内製剤として多くの病院で投与されているバルプロ酸坐薬や、カプセルしかないために脱カプセルして用いているフルコナゾールなど、小児に必要な剤型がない医薬品も数多く存在する。新生児痙攣に対して用いられるフェノバルビタールも、静注製剤がないためにやむをえず筋注用製剤を希釈して静脈内投与されているが、希釈の際に混濁を生じることが知られており、静注用製剤の早期承認が望まれている。

サイド
メモ

製薬企業の治験実施のための
インセンティブ

製薬企業は、原則として利益が見込めないかぎり医薬品の開発を行わない。これが、多くの医薬品で小児適応が取得されずに適応外のままで使われている、あるいは国内で販売もされていない根本的理由である。アメリカにおいては近年、小児治験が急速に進んだが、その大きな理由は、特定の医薬品については小児における治験を実施するとその専売期間を延長するという法令ができたことにある。日本における同様のインセンティブとしては、特許期間の延長、優遇税制や薬価の優遇などが考えられるが、これらは医薬品の承認にかかわる厚生労働省医薬局審査管理課の担当ではなく、現時点では小児治験実施のための製薬企業へのインセンティブはほとんどないに等しい。少子化の時代に、子どもの享受する医療の質を高めることはますます重要となる。小児治験に対するインセンティブがつけられることを強く要望したい。

● 適応外使用解決への動き

これら適応外使用、さらには試薬や輸入医薬品の問題解決に向けて、香川医科大学名誉教授の大西鐘壽先生を主任研究者とする厚生科学研究医薬安全総合研究事業“小児薬物療法における医薬品の適性使用の問題点の把握および対策に関する研究”，日本小児科学会薬事委員会，小児科学会の各分科会や日本小児臨床薬理学会において、積極的な取り組みが行われているところである。

行政側も適応外使用問題の解決のために、さまざまな対策を講じている⁵⁾。その代表的なものは平

表 1 国内では市販されていないため独自に輸入している医薬品(平成 10 年度の全国 138 施設へのアンケートによる)
(文献⁴⁾より一部改変)

薬品名	会社名	国名	対象疾患名
Thalidomida Lazar サリドマイド	LAZAR Tortuga compannia Zoote Chica agraria	アルゼンチン ブラジル	造血幹細胞移植前処置 造血幹細胞移植前処置
アルケラン	HOHN BELL and CROYDN	イギリス	造血幹細胞移植前処置
アルケラン	ウエルカム	イギリス	造血幹細胞移植前処置
L-PAM	グラクソ	イギリス	造血幹細胞移植前処置
メルファラン注	ウエルカム	イギリス	造血幹細胞移植前処置
サイモグロブリン	パスツールメリュール	フランス	再生不良性貧血の免疫制御療法
ADAGEN	ENZON	アメリカ	ADA 欠損症
ジアゾキサイド	シェリングブラウ	アメリカ	低血糖症, 高インスリン血症, 膵島芽腫症
プログリセムカプセル	シェーリング	アメリカ	高インスリン血症低血糖
イベカップシロップ		アメリカ	睡眠障害
メラトニン	General Nutrition Corp	アメリカ	睡眠障害
レバミゾール	ヤンセン	ベルギー	ステロイド依存性ネフローゼ症候群, 膵悪性腫瘍
アキュタン (13-cis レチノイン酸)	ロシュ	アメリカ	神経芽腫
エルピナーゼ	SPEYWOOD PHARMACEUTICAL	イギリス	白血病, 悪性リンパ腫
エプタコグアルファ	ノボルディスクファーマ	デンマーク	血液凝固第VII因子低下症
ロレンゾ油	Scientific Hosp. Supl	イギリス	副腎脳白質ジストロフィー
MINIRIN	FERRING	スウェーデン	中枢性尿崩症
静注用 L-カルニチン	シグマタウ	イタリア	カルニチン欠損症, Reye 症候群
フローラン	ウエルカム	イギリス	原発性肺高血圧症
カルシトニン	ノバルティスハーマー	スイス	先天性骨形成不全症
カルシトニン	サンド	スイス	先天性骨形成不全症
静注用フェノパール	ワイス	アメリカ	新生児痙攣
リバピリン	ICN PHARMACELTLCA	メキシコ	アデノウイルス出血性膀胱炎
クレオン 10000	KALI-CHEMIE PHARMA	ドイツ	Shwachman 症候群(膵外分泌不全)
デドロジール		フランス	胆道閉鎖症
リン製剤	Beach	アメリカ	低リン酸血症性クル病, グリコーゲン蓄積病
NTBC	ORRHAN	スウェーデン	高チロシン血症 I 型
レトロビルシロップ	ウエルカム	イギリス	HIV 感染症
エピビルシロップ	ウエルカム	イギリス	HIV 感染症
ヴェロスリンヒューマン	ノボルディスクファーマ	デンマーク	CSII を要する IDDM
セレベン注	藤沢	アメリカ	セレン欠症(完全経静脈的栄養)

成 11 年(1999)2 月 1 日に発出された“適応外使用にかかわる医療用医薬品の取扱いについて”(適応外使用通知: 研第 4 号, 医薬審第 104 号)である。この通知により, 学会などからの要望があり, その使用が医療上必要で, かつ有効性・安全性が医学薬学上公知の事実であり, 評価可能であると判断された場合, あらたな臨床試験の一部あるいは全部を行わずに承認(すなわち適応)を取得することが可能となり, 小児医薬品でも十分にエビデンスがあると考えられる一部医薬品については, 治験を行うことなく承認されはじめている。

適応外使用の解決のためには, 治験や市販後臨床試験(市販後に行われる治験に準じる臨床試験)

の推進が重要な鍵を握る。平成 12 年(2000)12 月 27 日に発出された“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および医薬品の再審査にかかる市販後調査の見直しについて”(医薬発第 1324 号)は, 小児を対象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おり, 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, 10 年を超えない範囲で再審査期間を一定期間延長するとしている。これは, 再審査期間中に特許の切れる一部医薬品については, 製薬企業への市販後臨床試験実施のためのインセンティブとなると考えられているが, 本通知が実際に適用され再審査期間が

表 2 わが国では医薬品として市販されていないので、試薬として販売されているものを患者の治療に使用している試薬
(平成 10 年度の全国 138 施設へのアンケートによる)(文献⁴⁾より一部改変)

薬品名	会社名	国名	対象疾患名
ジクロロ酢酸ナトリウム	関東化学・東京化成	日本	ミトコンドリア脳筋症, 高乳酸血症, Leigh 脳症
コハク酸ナトリウム	ナカライ	日本	高乳酸血症, ミトコンドリア脳筋症
メラトニン	シグマ・大泉化学	アメリカ・日本	睡眠障害
亜硫酸塩	和光純薬・小宗化学	日本	亜鉛欠乏症, Wilson 病, 未熟児中心静脈栄養
塩化マグネシウム	ナカライ・和光	日本	未熟児中心静脈栄養
硫酸銅	ナカライ・和光	日本	未熟児中心静脈栄養
塩化コバルト	ナカライ・和光	日本	未熟児中心静脈栄養
ヨウ化ナトリウム	ナカライ・和光	日本	未熟児中心静脈栄養
安息香酸ナトリウム	和光・ナカライ・丸石・Aldrich	日本・アメリカ	高アンモニア血症, OTC 欠損症
アルギニン	和光・ナカライ・味の素 KK	日本	高アンモニア血症, アルギノコハク酸尿症
フェニル酢酸	和光	日本	高アンモニア血症
L-カルニチン	ACROS	アメリカ	高アンモニア血症
L-シトルリン	和光	日本	OTC 欠損症, 原発性高アンモニア血症, リジン尿性蛋白不耐症
L-アラニン	協和発酵	日本	メープルシロップ尿症
L-プロリン	和光	日本	高オルニチン血症
ベダイン	東京化成・シグマ・ナカライ	日本・アメリカ	ホモシスチン尿症
ピオチン	田辺	日本	ピオチン反応性マルチプルカルボキシラーゼ欠損症
システアミン HCl	東京化成	日本	シスチン蓄積症
CP-1	極東製薬工業	日本	末梢血幹細胞移植者, 臍帯血移植者
ブスルファン	シグマ	アメリカ	造血幹細胞移植
13-cis レモノイド	シグマ	アメリカ	神経芽腫, JMMoL
L-セリン	ギブコ	アメリカ	Williams 症候群
ヒスチジン銅			Menkes 病
テトラチオモリブデン	メルク		Wilson 病
塩化亜鉛			Wilson 病
グルコ酸亜鉛			Wilson 病
一酸化窒素		日本	新生児遷延性肺高血圧症
5HTP	ナカライ	日本	異型高フェニルアラニン血症, ビオプテリン欠乏症
L-トリプトファン	和光		非ケトーシス型グリシン血症
タクロリムス	フジサワ	日本	SLE
リン酸ナトリウム	ナカライ	日本	Fanconi 症候群
過塩素酸カリウム	シグマ	アメリカ	クレチン症診断用
チオシアン酸カリウム	和光	日本	甲状腺シンチ用
β-カロチン	ロシュ		アルビニズム
リン酸二水素ナトリウム	和光	日本	未熟児クル病
リン酸水素二ナトリウム	和光	日本	未熟児クル病
リン酸一カリウム	和光・日本	日本	低リン酸血性クル病
臭化カリ	和光	日本	てんかん
テオフィリン	関東化学	日本	新生児の無呼吸発作
ニコトナマイド	ナカライ・和光	日本	インスリン依存性糖尿病
亜セレン酸ナトリウム	メルクジャパン	日本	乳児型セロイドリポフスチノーシス
suguaric acid dibuxylestre		日本	円形脱毛症
テストステロン	ナカライ	日本	性腺機能障害
β-エストラジオール	ナカライ	日本	性腺機能障害

延長された小児用医薬品は平成 15 年(2003)4 月の時点でわずか 2 品目であると聞いている。アメリカでは小児治験の推進のために、製薬企業への

インセンティブとしての専売権の延長がきわめて有効であった。再審査期間の延長は、再審査期間中に特許期間が切れるごく一部の医薬品にのみ有

効であり、医薬品開発がスピードアップし、ほとんどの医薬品の特許期間が再審査期間より長い現状では、製薬企業への十分なインセンティブとはなりえないといわれている。小児治験を推進するための、より強力なインセンティブが必要であろう。

ヨーロッパ、アメリカと日本の三極合同の小児治験についてのガイダンスである“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”(ICH E-11: 医薬審第 1334 号)が、平成 12 年(2000)12 月 15 日に発出され、平成 13 年(2001)4 月以降に開始された治験に適用されている。このガイダンスは“成人の疾患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”としており、これにより小児治験が推進されるものと期待されている。しかし、実効後 2 年たった現時点では、まだこのガイダンスによる効果ははっきりとは現れていないようである。

● 適応外使用の解決と治験・臨床試験

適応外使用の解決のためには、治験の実施が必要不可欠である。なぜなら、治験が実施され、その医薬品(や医療用具)の用法・用量、有効性、安全性が評価されてはじめて製薬企業による適応取得のための申請が可能になるからである。小児科領域の治験は難しいといわれる。成人と異なり、保護者に対する説明と同意取得のほかに、患者本人に年齢に応じて理解のできる範囲で了解(アセント)を取得することも求められている。採血や検査も、成人患者に対して行うよりはるかに困難を伴い、保護者の同意取得もそれだけ難しい。しかし、治験を行わなければ医薬品や医療用具の適応を取得することは原則としてできないということをおわれわれは肝に銘じておかなければならない。

適応外医薬品の数は膨大であり、そのすべての治験をいまさら行うことは不可能ではあろう。しかし、比較的新しい医薬品や、これから開発される医薬品のうち必要なものについては、かならず小児における治験が行われるべきである。これは、ICH E-11 にも謳われていることであるが、小児治

験を実施するためには、われわれ臨床現場の体制も整っていないなければならない。

そもそも治験は、臨床試験のうち製薬企業の依頼により薬事法上の承認申請を目的として行うものこのことを指す。治験は省令 GCP(good clinical practice)に則り、厳格な品質管理、患者保護などの下に行われている。しかし、医師が主導で行う臨床試験については、これまでとくにガイドライン的なものはつくられておらず、ようやく現在、厚生科学審議会科学技術部会のなかに臨床研究の指針作成のための専門委員会が設置され、指針作成のための議論が行われているようである。このような状況のなか、医師が行う多くの臨床試験は、プロトコルの科学性や倫理性などもかならずしも十分に評価されず、またその品質管理(データマネジメント、モニタリングなど)も不十分なままで行われてきたのが現状である。

臨床研究に対する大型研究費がこれまで小児科領域にほとんど投下されてこなかったことが、このように小児科領域の臨床試験の質が低かった大きな理由であろう。しかし、この状況は変わりつつある。平成 14 年度(2002)から厚生労働科学研究・効果的医療技術の確立推進臨床研究事業として、小児臨床試験に対する大型研究費が投下されるようになった。この研究事業は“より効果的な保健医療技術の確立をめざし、研究体制の整備をはかりつつ、日本人の特性や小児における安全性に留意した質の高い大規模な臨床研究を実施する”ことを目的とした研究事業であり、小児科領域における質の高い大規模臨床試験の実施と、小児臨床試験のインフラ整備のための研究事業である。治験も臨床試験であることを考えると、本研究費はまた、治験の体制整備を行うための研究費であるという見方もできる。そもそも、治験と臨床試験でその品質管理などに極端な差があること自体がゆがんだ状況であり、本研究事業を活用して小児科領域の治験および臨床試験の体制整備が進むことを期待したい。

今年度は、小児治験を取り巻く環境はさらに激変しそうである。7 月からは医師主導治験が実施可能となった。これによって、医師は公的研究費によって治験を行うことが可能となった。この医

師主導の治験においては、データマネジメント、モニタリングなど、製薬企業による治験と同質のものが求められている。そのハードルは高いものの、製薬企業がなかなか治験を実施しない小児用医薬品に新しい承認取得への道筋が開かれることになるという点で画期的である。著者の知るかぎり、上述の効果的医療技術の確立推進臨床研究事業の、すくなくとも2研究班が、医師主導型治験実施を念頭にプロトコール作成を行っているようであり、その成功が期待される場所である。

さらに、今年度は全国治験活性化3カ年計画の一環として、公費による大規模治験ネットワークの策定が開始されるが、初年度は癌、循環器と並んで小児科領域もその対象とされている。これが実現すれば、小児科領域における多施設大規模治験ネットワーク構築の第一歩が今年度中に踏み出されることになる。このネットワークは医師主導型治験を実施するためのインフラとして重要であり、また製薬企業主導の治験の実施にも活用可能であると考えられている。さらに、このシステムは質の高い世界レベルの臨床試験を実施するためのインフラとしても重要となろう。

● おわりに

適応外使用、さらに試薬や輸入医薬品の問題など、その解決は一筋縄ではいきそうにもない。その解決の道筋は徐々につけられつつあり、小児治験の体制整備も進行しつつあるものの、本格的な解決への道はけっして平坦ではない。われわれの子どもたちが最新で最良の医療を安全に享受できるように、小児科医はもとより、社会全体が適応外使用問題の解決に向けての意識を高め、改善に向けての働きかけを行っていくべきであろう。

文献

- 1) 大西鐘壽：小児内科，34：402-411，2002.
- 2) 大西鐘壽，伊藤 進：日本病院薬剤師会雑誌，33：5-16，1997.
- 3) 藤村正哲・他：日本醫事新報，3860：73-77，1998.
- 4) 松田一郎：厚生労働科学研究医薬安全総合研究事業「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」平成10～12年度報告書，2001，pp.15-27.
- 5) 中村秀文：Pharm Stage，1：1-8，2001.
- 6) 大西鐘壽・他：日本小児臨床薬理学会雑誌，9：95-99，1996.

* * *

子育て支援と小児医療

—小児の外来医療は子育て支援そのものである—

横田俊一郎

◎“少子化”と“育児不安”が現代の子育てのキーワードといわれ、子育て支援は小児医療のなかで重要な位置を占めるようになったとだれもが認めるようになった。とくに虐待の問題と連動して注目を浴びているが、子育て支援は特別な活動ではなく、小児科医のだれもが日常的に行っている活動であり、基本は昔から変わらない。子どもの健全な発育を守るため、いつも親子の身近にいる存在であることが小児科医には求められているのである。第一線の小児科医が子育て支援に取り組む場は大きく分けて3つある。ひとつは個別乳幼児健診など健康な子どもがやってくる外来であり、もうひとつはもっとも時間を使っている、感冒などのありふれた病気が中心の一般外来である。さらに、クリニックを離れ、地域のなかで行われている子育て支援のシステムにかかわることが重視されるようになってきている。子育て支援を小児医療の科学的な一分野として確立するためには、研究活動を進めることが急務である。



Key word : 子育て支援, 個別乳幼児健診, 育児相談, アドボカシー

● 小児医療の目的

小児医療の目的は子どもの健全な発育発達である。難治性疾患、重症疾患を診断し治療すること自体もちろん大切な仕事である。しかし、健やかに育つという視点で考えてみれば、子ども本人だけではなく、親子関係、家族、地域社会など子どもを取り巻く人びとや環境まで含めてかかわりをもたなければ、その目的を達成できない。地域で小児科医として活動していれば、遅かれ早かれそのことに気づくようになる。

子どもの数と重症疾患の減少により、最近の20年あまりで小児医療の内容が大きく変貌し、総合的に子どもをとらえることが小児医療の本質的な部分であることがより鮮明に認識されるようになった。そのなかでも、良好な親子関係をつくり上げ、親の養育能力を伸ばそうとする診療姿勢は小児科医に欠かせないものになっている。小児医療、とくに小児の外来医療は子育て支援そのものである^{1,2)}。ひるがえってみれば、このような

考え方は小児科だけのものではなく、プライマリケア全体についていえることでもある。

こうした医療を通して、生き生きとした元気な子どもたちと接することができるのも、小児科医の大きな楽しみのひとつになっている。小児医療の衰退ばかりが報道されるなかで、学生や小児科研修医にもこのことに早く気づいてもらい、小児科の魅力を知ってもらうことも、近年盛んになってきたクリニック実習の目的のひとつでもある³⁾。

● ハード面での環境づくり

子育て支援を目的に外来診療を行っていくためには、まず受診者が来院しやすい環境を整えることが重要である。受診者がいないところに子育て支援はありえないし、継続してかかわることができなければ真の子育て支援は行えない。受診者をただ待つだけではこれからの小児科は成立しないと考えるべきである。

まずはアクセスのよさである。距離的に近いことは大切なポイントであるが、自家用車を利用することが多いことを考えれば、駐車場が整備されていること、待ち時間を減らすために予約制を導

Support for child care of parents and pediatric practice
Shunichiro YOKOTA :
横田小児科医院

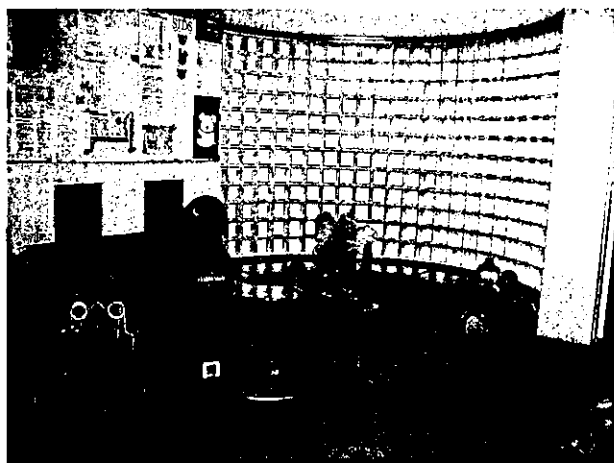


図1 著者のクリニックの待合室
子どもを飽きさせないための配慮だけではなく、安全面、衛生面にも気を配っている。

入していることなどが求められている。また、待合室が居心地がよく、子どもを飽きさせない工夫がなされていること、クリニックが子どもにとって安全でしかも清潔であること、感染性疾患の患者と隔離されていること、などを受診者は求めている。“ちょっと行ってみよう”“また行きたい”と思えるようなクリニックづくりはとても大切である⁴⁾(著者のクリニックの待合室を図1に示す)。

ソフト面での環境づくり

アクセスという点では、精神的なアクセスのよさも必要である。そのためにもっとも重要なのは、受診者のサイドに立って物事を考えることである。不安や心配を抱えた母親の気持を理解しようとして対応する、すなわち保護者の話をよく聞く、相手の気持に共感する、相手の考えを受け入れるなどである。自分の気分が左右されず、受診者すべてに同じように対応できるようになることはかならずしも容易なことではない。保護者が質問しやすい雰囲気をつくり、困ったときにいつでも相談できるという気持をもたせ、保護者のなかでクリニックが身近な存在となっていることが重要なのである。

また、このような心がまえは医師だけに求められているのではない。事務職員、看護師、掃除担当の職員に至るまで子育て支援の姿勢をもっていることが要求される。受診したクリニックが子育て支援の姿勢をもっているかどうかを受診者は敏

感に感じとるものである。電話での対応、子どもへの語りかけや配慮、子どもの視点で話し行動することなど、日常の診療のなかで保護者はいつも医療者を評価していると思わなくてはならない⁵⁾。

個別乳幼児健診⁶⁾

子育て支援にもっとも取り組みやすい場は個別乳幼児健診である。公的健診が個別健診として委託される地域が多くなり、疾病をみつけるための単なるスクリーニングではなく、子育て支援のための大きなチャンスであると認識されるようになってきた。すこし古いデータであるが、1997年に日本外来小児科学研究会が会員を対象として行ったアンケート調査でも、育児不安に対して“必要に応じて”取り組んでいる医師が多いことがうかがえる(図2)⁷⁾。

まず大切なことは健診のセッティングである。受診しやすい時間帯であること、予約制で十分時間をかけていること(医師の診察に最低でも10~15分は必要)、一般の感染症患者と分離されていることなどは受診者から要望が多い。診察時間については経済的な側面も考慮しなければならないが、時間をかけてよい健診を行うことは患者の需要をかならず増やすものであり、トータルとして考えれば経済的なメリットも大きいと思われる。

また、診察の限られた時間をどのように使っていくかが実際には問題となる。従来の内容を圧縮し、そこに生まれた時間を子育て支援へと利用していかなければならない。発育発達スクリーニングの簡略化、身体所見の取り方の工夫、食事指導をはじめとする指導項目やその方法などが検討課題である。

健診は相談する場であるという意識が保護者にも広まってきたが、心配事を聞き出し上手に対応することはかならずしも十分に行われているとはいえない。大切なのは質問しやすい雰囲気づくりである。話をよく聞こうとする態度、威圧的ではなく柔らかな話し方が大切なことはいままでもないが、医師の精神的時間的な余裕と健診を楽しむだと思える心がまえが欠かせない。また、問診表だけではなく上手な質問も必要であり、スクリーニングのための問いかけのサンプルを用意してお