

無作為、推定された見積への予測精度、Aikake 情報基準とパラメータ見積の変動係数を含んでいる。

重み付け {1/ 観察値²} と非重み付けのデータの両方は、CYP 特異的肝排泄の発達を記述したモデル (方程式 14) の単純と複雑変動で算定された。方程式 14 を使用した非重み付け回帰が、示された基準での最も良い回帰適合とパラメータ見積を与えた。図 1 が各々の CYP 酵素に対する適合カーブを示す。表 4 は、各々の CYP 酵素に対するモデルパラメータ見積 (方程式 14) を示す。

2.1.4. 乳児肝代謝クリアランスの予測値

図 1 は各々の CYP 酵素が特有の成熟パターンをとることを示す。

一般に、各々の CYP 酵素に対する非線形回帰の適合は、いっそう複雑なモデルが乳児 (図 1) の CYP 酵素の機能的活性の個体発生過程をもっと良く表す可能性があることを示唆する。しかしながら、不完全な乳幼児活性データは発達のいっそう複雑なモデルの受け入れを妨げた。

表 1. 年齢の機能としての肝重量と体重 (W) の予測モデルに対するパラメータの概算 (方程式 11)

Parameter	Liver	Body
W ₀ (g or kg)	78 (fixed)	3.205
W ₁ (g or kg)	1392	63.84
W _a (g or kg)	1500 (fixed)	70 (fixed)
k ₁ (day ⁻¹)	0.000396	0.000184
k ₂ (day ⁻¹)	0.149	0.0102

k₁, k₂ = 肝重量あるいは体重の年齢依存の増加を示す 1 次速度定数

CYP2C において、生後 8 日から 28 日の活性の急上昇、そしてその後、生後 6 カ月までの低下が、全身クリアランスへの CYP2C の寄与を過小評価するためかもしれない。

同様に、CYP2E1 は生後数週間後に急速に減少するので急激な上昇を証明する。CYP 酵素個体発生過程 (方程式 14) の一般的なモデルは、利用可能な CYP2E1 データを十分に報告していない。CYP2D6 において、一般的なモデルは生後 3 週間のみ個体発生過程を報告している。CYP1A2 と CYP3A4 両者が合理的なモデルの適合を証明した。しかしながら、胎児型、CYP3A7、は出生時多量に存在し、その活性は CYP3A4 活性の増加と関連して低下する。これらの 2 つの酵素は重なり合う基質特異性を持っている可能性があり、CYP3A4 を代償する CYP3A7 の能力は研究を必要とする。

パラメータの適切な置き換えが表 4 に示され、乳児の年齢は ISF (j, t) と成人の能力と比較したその成熟の特定の段階においての薬物排泄に寄与する特定の CYP 酵素の予測能を決める。ISF (j, t) は in vivo の成人 CYP 酵素活性の幾つかの分画として未成熟な CYP 酵素の年齢に特異的に決められた活性を表すので、ISF (j, t) は単位の無いパラメータである。

実際の、ISF (j, t) は全身薬物クリアランスへの各々の CYP 酵素寄与への成熟の影響を説明する。もし全身クリアランスへの特定の CYP 酵素の寄与が成人に知られているなら、ISF (j, t) は生後 6 カ月の乳児で全身クリアランスへの未成熟な CYP 酵素の寄与を決定する。肝クリアランス (Q_H と f_H) の非酵素的因子が乳児や成人と同様

表 2. 個体発生スケーリング因子 (OSF) : 特別な小児の年齢群における成人に対する肝チトクローム P450 (CYP) 酵素活性^a

Age	OSF					RHSF ^b
	CYP1A2	CYP2C	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4	
Fetus (>30 weeks)	0	0		0.032	0.034	1.123
<24 hours	0.012	0	0.041	0.21	0.091	1.157
1-7 days	0.019	0.016	0.085	0.31	0.13	1.310
8-28 days	0.033	0.41	0.25	0.37	0.30	1.394
1-3 months	0.067	0.31		0.46	0.35	1.263
3-12 months	0.14	0.27		0.39	0.43	1.218
Adult	1	1	1	1	1	1

a このレビューの第 1 部からのデータ。文献はそこに引用されている。

b HSF = mg マイクロゾーム蛋白 / g 肝 × 肝重量 (g) / 体重 (kg)。各スケーリング因子は成人のスケーリング因子に対して変換された。1.1.2 章を参照。

HSF = 肝スケーリング因子; RHSF = 相対的肝スケーリング因子

に薬物クリアランスに影響を与える時、それから ISF (j, t) は生後 6 カ月までの幾つかの年齢においてその経路による薬物排泄の乳幼児の予測能と特定の CYP 酵素による成人の in vivo クリアランスとを関連づける (方程式 17)。

2.2. 肝血流

ヒト乳児での肝血流量の研究はほとんどない。動物実験からの情報は、臍帯静脈血流により肝への血流は高値を示す。出生時、臍帯血流の途絶により Q_H は胎児の値の 3 分の 1 と劇的な減少を生じ、静脈管の機能的閉鎖が数日のうちに起こる。ヒトからの利用可能な証拠がこれらの研究結果を支持する。 Q_H は出生後すぐに成人値 (ml/分/kg 当り) に近づく。

成人で、 Q_H は高い固有クリアランスを示す薬物の肝クリアランスを決定するのに対して、 f_u と CL_{int} は低値から中程度の固有クリアランスと全ての経口投与された薬物での薬物肝クリアランスを決定する。肝排泄システム(胆汁機能、代謝酵素)の一般的な未熟性により、 Q_H はおそらく肝薬物排泄に僅かな役割を演じ、 f_u と CL_{int} はおそらく乳幼児での薬物肝クリアランスを決定している。特定の CYP 酵素による乳幼児肝クリアランスを予測する幾つかの試みは、クリアランスのこれらの追加の生理学的決定要素を考慮に入れなくてはならない。

表 3. 年齢の機能としての各チトクローム P450 (CYP) 酵素の計測されたクリアランスデータ (infant scaling factor, ISF^a)

Age	ISF				
	CYP1A2	CYP2C	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
Fetus (>30 weeks)	0	0	0.0411	0.0363	0.0381
<24 hours	0.0140	0	0.0472	0.247	0.105
1-7 days	0.0242	0.0212	0.112	0.407	0.166
8-28 days	0.0464	0.574	0.349	0.512	0.415
1-3 months	0.0840	0.390	ND	0.581	0.438
3-12 months	0.167	0.332	ND	0.473	0.524
Adult	1	1	1	1	1

a 計測されたマイクロゾーム活性データは成人活性の分画として示された OSF と RHSF の所産である (表 1 参照)。

ND = 未定; OSF = 個体発生スケールリング因子; RHSF = 相対的肝スケールリング因子

2.3. 腎クリアランス

出生時、乳幼児は成人の能力と比較して糸球体濾過による薬物排泄において減少した能力を示す。糸球体濾過が生後早期に早く成人値に成熟する。いくつかの標識

基質が存在するが、マンニトールクリアランスが特定の乳幼児群での糸球体濾過の最も広く評価された指標である。方程式 14 を使って、パラメータ予測値は Rubin らが報告したマンニトールクリアランスデータの非線形回帰分析 (WinNonlin) により得られた。表 4 は糸球体濾過機能の成熟のパラメータ見積を示す。CYP 酵素発達に類似した、推定 ISF (GFR, t) は成人値と比較して特定の乳幼児期に糸球体濾過に対する成熟の影響と全身クリアランスへの糸球体濾過のわずかな寄与を明確にする幼児スケールリング因子であると想定されるかもしれない。ISF (GFR, t) は直接予測された乳幼児値と成人の腎クリアランス値を関連づける (方程式 15)。表 4 で示されたパラメータ予測値の適切な置き換えと乳幼児の年齢が、糸球体濾過による腎クリアランスに対する ISF (GFR, t) 値を提供する (方程式 14)。

2.4. 血漿タンパク結合

多数の論文と概説が血漿タンパク結合の年齢依存性変化を論じている。一般に、血漿結合タンパクは幼児で成人より低値である。アルブミン濃度は出生時に成人値の 75 ~ 80% で、年齢とともにゆっくり増加する。 α_1 -酸性糖タンパクは乳幼児で成人濃度の半分で年齢とともにゆっくりと成熟する。これらのデータは乳幼児でのアルブミンへの薬物の結合程度が α_1 -酸性糖タンパクの薬物結合より成人値により近いことを示唆する。特定の例外が存在するが、結合タンパク濃度における差異が考慮されると、成人の f_u 値は乳幼児 f_u 値に近づくかもしれない。

3. 乳幼児モデルの適用

3.1. チトクローム P450 酵素関連クリアランス

Bert と Granneman は一般臨床での使用で多くの薬物基質に関する重要な薬物動態情報を小さいデータベースにしている。このデータベースでは in vivo 全身クリアランス、代謝される画分、尿排泄画分とそれぞれの薬物基質の総クリアランスへの特定の CYP 酵素の寄与の割合がデータベース化された。その排泄が単一の CYP 酵素によって主に決定される薬物データが、このデータベースから得られ、6 カ月未満の児における全身クリアランスの文献報告と比較された。このような比較はモデルの CYP 酵素発達の成熟変化を説明し、知られている成人値からこれらの薬物

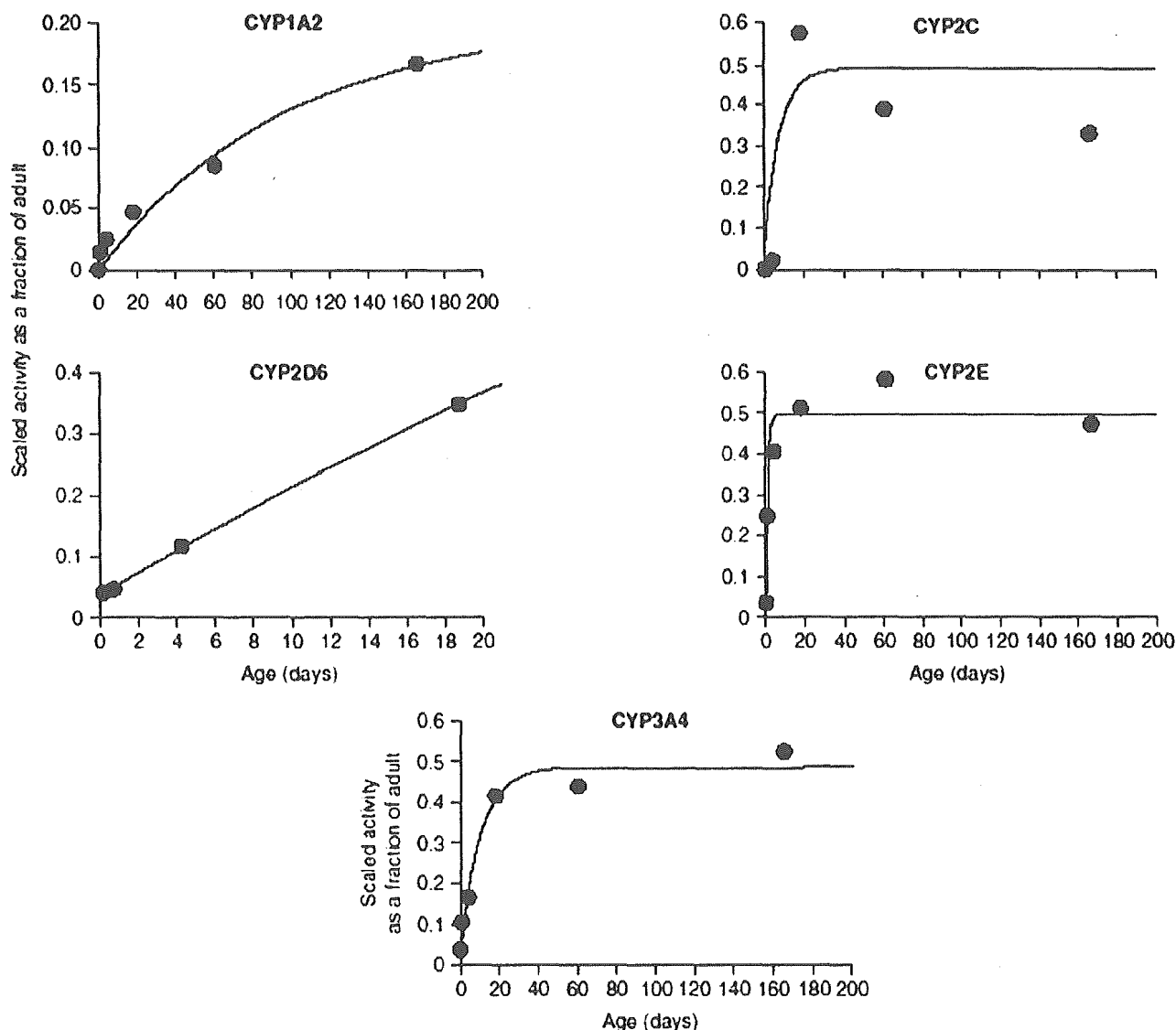


図 1. 各チトクローム P450 (CYP) 酵素に対する成人活性の分画として示され、年齢の機能としての *in vivo* の活性データ (塗りつぶし記号) に対して計測された肝ミクロゾーム活性データの適合カーブ (線)。方程式 14 で得られたモデルが活性データを描写した。最良の適合とモデルの選択は変動係数と Akaike 情報基準から決定される非重み付け回帰分析 (WinNonlin) を用いて得られた。各 CYP 酵素のモデルパラメータの概算が表 5 に示され、特定の CYP 酵素に対する特異的な成人のクリアランス値 (方程式 14) から *in vivo* の肝代謝クリアランスの予測を可能とする乳幼児スケーリング因子を見積るために使用された。

の乳幼児全身クリアランスを予測する方法を導き出す。

文献検索は、6 カ月未満の乳幼児にこれらの同じ CYP の酵素に関係する基質の全身クリアランス値を報告した限られた研究を見出した。表 5 が、選択された CYP 酵素特異基質の成人と乳幼児両者の全身クリアランスに対する文献値を示す。乳幼児での予測された全身クリアランスは、方程式 14 の中にパラメータ見積 (表 4) と乳幼児年齢の適切な挿入により方程式 17 が計算された。

3.1.1. CYP1A2

CYP1A2 は成人のカフェイン排泄の 90%に関係し、ほんの 1~1.5%が腎から排泄される。モデルは合理的に十分検討された文献で報告された全身クリアランスと合致した新生児早期の低クリアランス値 (成人値の 10%) を予測した。カフェインの非常に大きな割合が腎へ排泄されるので、クリアランスの予測値と観察値の間の差異が、乳幼児でのカフェイン排泄への腎クリアランスの増加に関係するかもしれない。モデルはもっと年長の乳幼児に適合せず、それはモデルパラメータがその年齢に十分決められていないことを示唆しているかもしれない。モデルパラメータは生後

表 4. 乳幼児のチトクローム P450 (CYP) 酵素介在肝クリアランスと糸球体濾過による腎クリアランスに対するパラメーター概算 (方程式 14 参照)

Clearance mechanism	Model parameter				
	ISF _{0,a}	ISF _D	CV%	k ₁ (day ⁻¹)	CV%
Cytochrome P450					
CYP1A2	0	0.200	20	0.0104	41
CYP2C	0	0.419	21	0.129	94
CYP2D6	0.0411	2.76	65	0.00659	69
CYP2E1	0.0363	0.460	7	1.11	43
CYP3A4	0.0381	0.446	6	0.0980	25
Renal clearance					
Glomerular filtration	0.957	1.837	886	0.0017	1002

a 固定パラメーター

CV% = パーセント変動係数; ISF = 乳幼児スケーリング因子; ISF_D = 適合パラメーター; ISF_{0,a} = 出生時の計測された in vivo CYP 酵素活性; k₁ = CYP 酵素経路効率の増加率を示す 1 次速度定数

表 5. 単一のチトクローム P450 (CYP) 酵素によって主に代謝される薬剤に対する乳幼児のクリアランスモデル予測

Enzyme	Drug	Adult f _m (%)	Age range	Age (days)	ISF	CL (ml/min/kg)		References
						predicted	observed	
CYP1A2	Caffeine	90	1-7 days (premature)	7	0.014	0.16	0.11	37,38
			7-28 days (premature)	28	0.051	0.20	0.15	37,39
			1-3 months	60	0.093	0.26	0.83	39
			3-12 months	180	0.169	0.35	1.70	39
			Adult				1.40	40
	Theophylline	70 (renal 18%)	1-7 days (premature)	3	0.006	0.20	0.29	41-45
			7-28 days (premature)	28	0.051	0.22	0.51	41
			1-7 days (term)	7	0.014	0.20	0.28	46
			7-28 days (term)	18	0.034	0.21	0.35	46,47
			1-3 months	48	0.079	0.23	0.48	46
CYP2C9	Indomethacin	50 (renal 15%)	7-28 days (premature)	9	0.288	0.90	0.14	49-52
			Adult				1.40	53
CYP2C19	Omeprazole	80	3-12 months	219	0.419	4.01	6.72	54
			Adult				7.50	55
CYP2D6	Propafenone	75	7-28 days (term)	9	0.200	6.80	20.5	56
			Adult				17.0	57
CYP3A4	Alfentanil	65	1 day (term)	1	0.080	2.69	4.42	58,59
			1-7 days (premature)	3	0.152	3.01	2.20	59
			Adult				6.70	60
	Itraconazole ^a	80	6-24 months	365	0.484	13.5	12.03 ^a	61
			Adult				23.0 ^a	62
	Midazolam	90	1-7 days (premature)	4.5	0.197	1.83	1.24	63
			1-7 days (term)	5	0.211	1.91	1.67	64
			Adult				6.60	65

a 見かけ上の(“経口”)クリアランス (CL/F)

CL = 全身クリアランス; f_m = 代謝された薬物の分画; ISF = 乳幼児スケーリング因子

180日未満の乳幼児において *in vitro* の代謝データから得られるのに対して、*in vivo* のデータは一般に3～12カ月の年齢範囲(中央の年齢180日)の乳幼児から得られる。成熟過程がこの時間内に急速に生じるので、広い年齢範囲をカバーしている平均クリアランス値は、年長の乳幼児から数値的により大きく測定されたクリアランスの見積に対する *in vivo* のデータでの偏見を持たせるかもしれない。

モデルは年長の乳幼児でのテオフィリンに全身クリアランスの予測を十分に行った。成人で、CYP1A2 がテオフィリン投与量の70%以上を排泄するが、腎排泄がその排泄の約20%を占める。特に非常に若い乳幼児で、他のCYP酵素による限られたN-脱メチル化のため、腎排泄がテオフィリン排泄の大多数を占める。テオフィリンクリアランスへのCYP1A2の寄与はCYP1A2発達に伴って増加し、モデルは乳幼児の年齢の増加でテオフィリン排泄のCYP1A2の増加する寄与を予測することができた。

一般に、これらの結果は若い乳幼児でのCYP1A2基質に対する全身のクリアランスを予測する能力を説明する。もっと年長の幼児からの追加のデータがモデルを改善するために必要とされる。

3.1.2. CYP2C

インドメタシン排泄はCYP2Cで50%以上、腎クリアランスにより15～20%、抱合経路により僅かになされる。モデルは乳幼児の観察値より高いクリアランス値を予測する(表5; 0.11～0.18ml/min/Kgと比較して0.8～1.0ml/min/Kg)。この差異はいくつかの情報源から生じるかもしれない。最初に、モデルはまず乳幼児CYP酵素機能が1つの酵素であると考え、寄与的な代謝経路はあるml/min/Kgに基づく成人クリアランスに類似していると仮定する。さらに基質の肝代謝に寄与する経路は、乳幼児で減少しているかもしれない。次に、モデルパラメータは関係している特定のアイソザイムに殆ど関係なく総CYP2C活性を予測する。従って、CYP2C9活性は総CYP2C活性より、より一層減少しているかもしれない。

モデルは非常に合理的にCYP2C19基質(成人で80%で、腎排泄は1%未満)であるオメプラゾールの乳幼児全身クリアランスを予測した。CYP2C活性の変化が生後1週で急速に起こるので、モデルの検査がより低年齢層からのいっそうしっかりしたデータを必要とする(図1参照)。

3.1.3. CYP2D6

CYP2D6は成人でプロパフェノンクリアランスの75%以上を受け持つ。モデル予測は静脈内投与後で乳幼児において観察された全身クリアランスのほんの3分の1に過ぎない(表5)。プロパフェノンは成人で全身クリアランスが肝血流(15ml/分/kg)に近い高い排泄率の薬であるので、プロパフェノンの乳幼児クリアランスを予測するモデルの失敗は予想されないことではない。従って、 Q_H は乳幼児でのプロパフェノンの全身クリアランスに有意に寄与するかもしれない(方程式3)。その排泄がCYP2D6活性によってなされる低クリアランス標識基質(CLint)の乳幼児クリアランスデータは、モデルのいっそう厳しい検査を必要とするであろう。現在、このようなデータは利用できないままである。さらに、乳幼児における年齢によるCYP2D6発達のデータは生後20日までに限定されている(図1)。この年齢以後の予測を拡大するための追加の*in vitro*のデータが必要である。

3.1.4. CYP3A4

アルフェンタニル、イトラコナゾールとミダゾラムは主に(90%)CYP3A4によって排泄される。モデルは乳幼児でのCYP3A4によるアルフェンタニルクリアランスを十分予測する(表5)。表5に成人と乳幼児のイトラコナゾールクリアランスデータを見かけの(「経口」)クリアランス値として示す。もし乳幼児での吸収率が成人に類似していたら、乳幼児と成人でのイトラコナゾールの見かけのクリアランス値は固有クリアランスに直接比例する。また、モデルは乳幼児のイトラコナゾールの見かけのクリアランス予測をうまくあてはめる。この報告の乳幼児の年齢が*in vitro*のモデルによって検討された期間を超えるが、CYP3A4活性は生後3カ月までに定常状態に達している(図1)、そして範囲を超えた近辺の推定はCYP3A4活性の予測値では最少の誤差を生じるであろう。最終的に、モデルは年少の乳幼児でのミダゾラム全身クリアランスをかなりうまく予測した(表5)。

アルフェンタニル、イトラコナゾールあるいはミダゾラムの代謝へのCYP3A7(CYP3Aの胎児型)の年少乳幼児での影響は未知である。上に示されたCYP3A4活性の限定された分析は、モデルが主としてこれらの3種の薬物の全身クリアランスを説明するかもしれないことを示唆して

表 6 文献で報告された糸球体濾過による in vivo での腎クリアランスと比較したゲンタマイシンとバンコマイシンに対する乳幼児のクリアランスモデル予測

Drug	Age group	Age (days)	ISF	CL (ml/min/kg)		References
				predicted	observed	
Gentamicin	1-7 days (premature)	3	0.966	1.47	0.86	72
	7-28 days (premature)	17.5	1.011	1.54	1.72	72
	1 day (term)	1	0.960	1.46	0.99	73,74
	1-7 days (term)	3	0.966	1.47	1.38	73,74
	7-28 days (term)	17.5	1.011	1.54	1.82	74
	Adult				1.52	75
Vancomycin	7-28 days (premature)	17.5	1.011	1.33	1.14	76,77
	1-7 days (term)	3	0.966	1.28	0.85	78,79
	7-28 days (term)	17.5	1.011	1.33	0.98	78-80
	1-3 months	60	1.135	1.50	2.00	80
	3-12 months	225	1.541	2.03	1.67	78
	Adult				1.33	78,81

CL = 全身クリアランス; ISF = 乳幼児スケール因子

いる。しかしながら、若干の薬物基質が、CYP3A7 活性レベルが出生時に高値で生後1週後にのみ減少するので、CYP3A7 の影響を含むいっそう洗練されたモデルが必要である。

3.2. 腎クリアランス

糸球体濾過は、ほとんどもっぱらゲンタマイシンとバンコマイシン両者の排泄に寄与し、それらの腎クリアランスは種々の年齢の乳幼児で評価された(表6)。表4が腎クリアランスの発達に対するモデルパラメータ予測を示すが、クレアチニン、イヌリンやマンニトールクリアランスを使用している論文の評価が ml/min/kg に基づいた乳幼児 GFR は大まかに成人のそれに相当することを示唆する。これは体重で標準化された成人の腎クリアランス値が体重に基づく乳幼児の腎クリアランスを合理的に予測するかもしれないことを意味する。にもかかわらず、ISF (方程式 15) を使用しているモデルが腎の薬物排泄(表4)を予測し、投与された乳幼児の年齢群においてすべてのゲンタマイシンとバンコマイシンクリアランスに対する合理的な予測をした。

3.3. モデルの限界

提案されたモデルは、クリアランス経路の個体発生での現在利用可能な文献データに数学的記述を関連づける最初の試みを示す。全身クリアランスの個体発生を記述しているこの仮説モデルは、「進行中の仕事」である。合理的な信頼性を持ったクリアランス機能の個体発生を記述す

るより一層複雑なモデルへの最初のステップである。現在、利用可能なデータの不足はより洗練されたモデルの開発と第 II 相代謝、腎分泌作用と初回通過効果のような他の重要なクリアランス経路のモデルへの組入れを妨げる。これらの欠落は現在のモデルのより広い有用性を限定するであろう。しかしながら、クリアランス機能の個体発生と、発達する乳幼児と子供たちでの薬物分布への影響の方法の研究において差し迫った必要性がある。追加のデータが利用可能になるにつれて、それは乳幼児集団の中で投与された薬物に対する薬物の薬物動態情報の欠如と関係する治療の問題を有る程度解決するために乳幼児での幾分の信頼度でクリアランスを推測する数学モデルが開発されるかもしれないという希望である。しかしながら、全身クリアランスの個体発生を記述している数学モデルは、良い臨床の小児薬物動態データを確かに反映していないであろう。いっそう信頼性が高い数学モデルの開発は幼児でのクリアランスメカニズムの個体発生より大きい理解(特に、劇的な生理学変化が起こる生後1週以内に)と基礎をなしているモデル仮定とモデルの乳幼児集団での全身クリアランスを予測する能力の妥当性への大規模な検証を必要とするであろう。乳幼児の薬物動態データを得るのに関与する in vitro と in vivo のモデルと倫理上およびロジスティクス上の複雑な問題の欠点を解決するために、適切な動物モデルシステムが必要とされる。

このようなシステムはモデルの開発を進めるのに役立ち、種々のクリアランス経路の相対的な寄与が発達とともに変

化し続ける時、全身クリアランスを予測するモデルの安定性を検査するかもしれない。

4. 結論

6カ月未満の児での GFR のために乳幼児に肝 CYP 酵素関連クリアランスと腎クリアランスの個体発生を記述した仮の一般的な数学モデルが、もっぱら GFR によってあるいは単一の CYP 関連経路によって排泄された薬物に対して乳幼児全身クリアランスの合理的な予測をした。程度が低いモデル予測はおそらく以下に起因する。

- ・モデルの複雑さの欠如
- ・代替能力と発達の悪い排泄経路を対象する十分発達したクリアランス経路の理解不足
- ・成人での総クリアランスへの各々の経路の寄与配分の限られた知識
- ・乳幼児における排泄経路発達の比率と変化での顕著な個人間の可変性

肝と腎クリアランスのもっと良い予測は、その排泄が単一排泄経路（すなわち糸球体濾過あるいは一つの CYP 酵

素）によってもたらされる薬物のために予想されるであろう。この戦略の有用性は、特に劇的な生理学的変化が起こる生後1カ月間での、乳幼児人口において合理的な全身クリアランスを予測するためのモデルの性能のもっと深い検討を必要とするであろう。これは狭い範囲に定義された年齢範囲と乳幼児の在胎（未熟児対正期産児）に基づいて全身クリアランスを測定する小児臨床研究を計画する必要性を強調する。

さらに、大規模な研究が全身クリアランスへのそれぞれの排泄経路の正確な寄与と乳幼児の間で個人間の可変性の根本的な原因のために必要とされる。今のところ、追加の情報が利用可能になるにつれて、モデルはそれから発達し、いっそう適合し、複雑なモデルに改善する基となるものを供給する。提案されたモデルがただ GFR に起因している全身クリアランスの発達の仮の数学的記述だけを提供し、CYP 関連酵素、薬物に特定された臨床の薬物動態データが利用できない時、それは乳幼児集団で若干の肝の初期見積と腎クリアランスを提供するかもしれない。

「小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性、安全性情報の収集と
それらの情報に基づくリスク評価・管理手法に関する研究」班

分担研究者 佐地 勉 東邦大学医療センター大森病院小児科

研究要旨 本年度からは、分科会である小児循環器学会の Priority List 作成は、同学会薬事委員長である中川雅生先生（滋賀医科大学小児科）が担当することとなったので、Check List はそちらの項目の報告書をご参考いただきたい。Check List 作成にあたり利用可能と思われた関連性の高い文献の要約表も提示する。

概して、ここ数年間の動きとしては、全般的にエビデンスレベルの改善、Trial も数も増加している。アムロジピン以外は欧米においても小児期の適応はなく Off-Label であるが PK ないし PD についての報告が増加している。

さらに、ここでは小児領域においても抗サイトカイン療法として用いられる Infliximab（レミケード）と、抗不整脈薬である Amiodarone（アンカロン）の小児に対する情報を収集したので報告する。

1) ボセンタン（表 1）

薬効：エンドセリン受容体 A,B 拮抗薬、対象疾患：
肺高血圧

上記の 4 薬剤に関して、小児領域のエビデンスについての文献調査を行ったので、その要約表を提示する（分科会：小児循環器の項目参照）。

2) ベラパミル（表 2）

薬効：Ca 拮抗薬、対象疾患：上室性・心室性頻脈性
不整脈

また、日本での発症数の多い川崎病において、最近米国から使用例が報告された（2006 年 5 月）ガンマグロブリン大量療法およびステロイドパルス療法無効例に対する、抗 TNF α 製剤 Infliximab（レミケード）の有効例が我が国でも報告された。但し、これは off-label の使用経験の報告であり、design された study ではない。以下にその要約表と別表を示す[※]。

3) アムロジピン（表 3）

薬効：Ca 拮抗薬、対象疾患：高血圧

4) カルベジロール（表 4）

薬効： β 遮断薬、対象疾患：難治性心不全

この研究／調査にご協力いただいた、田辺製薬（株）（レミケード）五味徹夫様、天沼秀一様、河合理様、サノフィ・アベンティス（株）（アンカロン）鈴木美枝様に深謝いたします。

※ amiodarone（アンカロン）は難治性の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か使用できない場合に適応がある。近年小児領域でも必要性が高まり、情報を収集した。

要約表 (様式)

<p>1. 小児医療を行うにあたり必要と考られる処方等に関する概要</p> <p>※ 現在の承認内容と異なる部分については下を付して下さい。</p>	販売名 (一般名)	販売名：レミケード点滴静注用100 一般名：インフリキシマブ (遺伝子組替え)
	関係企業	国内開発販売会社：田辺製薬株式会社 製造元：Centocor
	剤形・規格	100mg バイアル (1 バイアル中に抗 TNF α キメラ型モノクローナル抗体 100mg を含有する凍結乾燥品)
	効能・効果	関節リウマチ (既存治療で効果不十分な場合に限る) 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療 (既存治療で効果不十分な場合に限る) 中等度から重度の活動期にある患者、外瘻を有する患者
	用法・用量	関節リウマチ：通常、体重 1kg 当たり 3mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。本剤はメトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。 クローン病の治療：中等度から重度の活動期にある患者 (体重 1kg 当たり 5mg を 1 回点滴静注する)。外瘻を有する患者 (体重 1kg 当たり 5mg を 3 回 (初回、2 週後、6 週後) 点滴静注する)
	対象年齢	小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)
	その他	
	別添 1 の類型	2) - (イ) ①, 4)
<p>2. 欧米での承認状況</p>	承認取得国及び承認年月日	米国, 欧州諸国など世界約 80 ヶ国で承認取得
	販売名	Remicade
	関係企業名	Centocor
	剤形・規格	100mg バイアル (1 バイアル中に抗 TNF α キメラ型モノクローナル抗体 100mg を含有する凍結乾燥品)
	効能・効果	(米国) 関節リウマチ, 強直性脊椎炎, 乾癬性関節炎 クローン病, 潰瘍性大腸炎, (申請中：尋常性乾癬)
	用法・用量	関節リウマチ：3mg/kg を初回、2 週後、6 週後に点滴静注投与し、その後は 8 週間隔毎に投与。メトトレキサート製剤と併用する。効果不十分で 10mg/kg までの増量もしくは 4 週間隔毎の投与も可能。 強直性脊椎炎：5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に点滴静注投与し、その後は 6 週間隔毎に投与。 乾癬性関節炎, クローン病, 潰瘍性大腸炎：5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に点滴静注投与し、その後は 8 週間隔毎に投与。
	対象年齢	小児への使用：若年性関節リウマチ, 小児のクローン病, 潰瘍性大腸炎患者へのレミケードの安全性, 有効性は確立していない。
その他	若年性関節リウマチ, 小児クローン病にて海外治験実施中	
<p>3. 有用性を示すエビデンスについて</p>	別添 2 (ア) ① の該当性について	世界のいずれの国においても、「川崎病」での承認はなし。
	別添 2 (ア) ② の該当性について	「川崎病」での第Ⅲ相試験未実施
	現時点まで得られているエビデンスについて	IVIg および高用量 γ グロブリンに不応であった川崎病急性期に、インフリキシマブを投与して有効であったという症例報告。
	根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。	

4. (1) 適応疾病 の重篤度 等	別添2(イ)① の該当性につ いて	
	別添2(イ)② の該当性につ いて	IVIG,ステロイドパルスで解熱しない症例の多くは冠動脈瘤を後遺する ことが多く、その後の冠動脈疾患へと進展する可能性が高く、日常生活 に支障をきたす。
	別添2(イ)③ の該当性につ いて	
	評価理由 IVIG 不応で、ステロイドパルス不応である場合、巨大冠動脈瘤が形成される可能性が 極めて高く、後遺症として残存すると、急性虚血性心疾患の合併が懸念されこれは致命的 である。 冠動脈瘤の合併頻度を可能な限り減少させる意味で有用である。 ただし、発熱反応、感染症の頻度増大、長期的な悪性腫瘍の発生、結核の再燃などの問題 が解決されない限り使用には注意が必要である。 根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。	
4. (2) 小児科領 域におけ る医療上 の有用性	別添2(ウ)① の該当性につ いて	既存の IVIG,ステロイドパルスの不応例は、全症例の 10-15%程度存在す ると思われる。
	別添2(ウ)② の該当性につ いて	比較対照試験が行われていない。有用な症例の報告例のみであるため、 不明である。現在米国では比較試験が準備されているとの情報がある。
	別添2(ウ)③ の該当性につ いて	本邦では数例が症例報告されているのみである。 長期予後の結果も出揃っていない。
	評価理由 根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。	
5. 優先度		
6. 参考情 報	根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。	
7.連絡先	貴学会名、御担当者、御所属、御連絡先（住所、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレス） 等 日本小児循環器学会、佐地 勉（学術委員長）、東邦大学医療センター大森 病院、小 児科（東京都大田区大森西 6-11-1、〒143-8541 電話:03-3762-4151）	

参考文献一覧

別表

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表 先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
1	日本 小児 循環器 学会	Remicade	Infliximab	Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome	Jane C. Burns, et al	J Pediatr 2005;146: 662-7		IVIGと高用量アスピリンに不応な川崎 病患者(0.12歳~13.1歳)17例の 投与経験の報告. 16例中13例にリス ボンスを認めた。冠動脈後遺症を防 ぐ意味で有意義としている。	RCTではなく、使用報告例のまとも あり、免疫グロブリン、ステロイドパル ス療法の使用方法も異なるため、比較 対照試験が必要と思われ、臨床 上極めて有意義な薬剤と思われる。頻 度の高い副作用も考慮に入れる必要 がある。

(薬剤名)

1. 医薬品名, 剤型, 必要と考えられる対象年齢, 効能・効果 (対象疾患), 対象患者数	
a. 医薬品名 (一般名・商標名)	一般名: 塩酸アミオダロン 商標名: アンカロン錠 100
b. 剤型	素錠
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	開発会社: 大正製薬株式会社 販売会社: サノフィ・アベンティス株式会社
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 承認年月日 1992年7月3日 小児での承認 有・無 : 無 開発状況 (製剤追加の場合も含む) 静注薬 (アンカロン注 150) を申請中
c. 海外での開発・販売企業	開発会社: サノフィ・アベンティス株式会社 販売会社: (米国) Wyeth 社 (米国以外) サノフィ・アベンティス社
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人での承認 承認年 (米国) 1985年12月 (フランス) 1966年12月 (イギリス) 1980年8月 (ドイツ) 1981年9月 他 100カ国以上で承認 小児での承認 有/無: (FDA) 無 (EMEA, MCA) 無 開発中であれば開発国と開発状況を記載
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	アンカロン®錠 100
b. 効能・効果, 対象疾患	生命に危険のある下記の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合 心室細動、心室性頻拍、肥大型心筋症に伴う心房細動
c. 用法・用量	導入期: 通常、成人には塩酸アミオダロンとして1日400mgを1～2回に分けて1～2週間経口投与する。 維持期: 通常、成人には塩酸アミオダロンとして1日200mgを1～2回に分けて経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
d. 使用上の注意, 慎重投与, 禁忌等の記載内容	〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 【禁忌】 1. 重篤な洞不全症候群のある患者[洞機能抑制作用により、洞不全症候群を増悪させるおそれがある。] 2. 2度以上の房室ブロックのある患者[刺激伝導抑制作用により、房室ブロックを増悪させるおそれがある。] 3. 本剤に対する過敏症の既往歴のある患者 4. リトナビル、メシル酸ネルフィナビル、スパルフロキサシン、塩酸バルデナフィル水和物を投与中の患者 【使用上の注意】 1. 慎重投与 (1) 間質性肺炎、肺炎、肺線維症のある患者及び肺拡散能の低下した患者、並びに肺に既往歴のある患者[重篤な肺障害を増悪させるおそれがある。] (2) 軽度の刺激伝導障害 (1度房室ブロック、脚ブロック等) のある患者[刺激伝導抑制作用により、刺激伝導障害を悪化させるおそれがある。] (3) 心電図上 QT 延長のみられる患者[活動電位持続時間延長作用により、心電図上 QT 時間を過度に延長させるおそれがある。] (4) 重篤なうっ血性心不全のある患者[心不全を増悪させるおそれがある。] (5) 重篤な肝、腎機能低下のある患者[肝、腎機能を悪化させるおそれがある。] (6) 甲状腺機能障害のある患者[甲状腺機能障害を増悪させるおそれがある。]

	<p>2. 重篤な基本的注意</p> <p>本剤による副作用発現頻度が高いことから、患者の感受性の個体差に留意して有効最低維持量での投与が望ましい。</p> <p>なお、副作用の多くは可逆的であり投与中止により消失又は軽快すると報告されているが、本剤の血漿からの消失半減期が長いため、すぐには消失しない場合があるので注意すること。</p>																
	<p>(1) 本剤の投与に際しては、下記の重大な副作用及び発現頻度の高い副作用に十分留意し(副作用の項参照)、頻回に患者の状態を観察するとともに、脈拍、血圧、心電図検査、心エコー検査を定期的に行うこと。</p> <p>なお、諸検査は以下の表のとおり実施することが望ましい</p> <p>1) 呼吸器 間質性肺炎、肺胞炎、肺線維症があらわれることがあり、致死的な場合もある。</p> <p>2) 循環器 既存の不整脈を重度に悪化させることがあるほか、Torsades de pointes 等新たな不整脈を起こすことがある。また、本剤の薬理作用に基づく徐脈(心停止に至る場合もある)、房室ブロック、脚ブロック、QT延長、洞機能不全等があらわれることがある。不整脈の悪化は投与開始初期又は導入期にあらわれることが多いため、入院にて投与開始し、頻回に心電図検査を行うこと。</p> <p>3) *肝臓 肝酵素の上昇があらわれることがある。通常は肝酵素値が異常を示すだけであるが、重篤な肝障害が起こる場合もあり、致死的な場合も報告されている。</p> <p>4) 眼 ほぼ全例で角膜色素沈着があらわれるが、通常は無症候性であり、細隙燈検査でのみ認められる。また、視覚暈輪、羞明、眼がかすむ等の視覚障害及び視神経炎があらわれることがある。</p> <p>5) 甲状腺 本剤はT₄からT₃への末梢での変換を阻害し、甲状腺ホルモンの生合成と代謝に影響を及ぼす。そのため、甲状腺機能検査値についてはほぼ全例でrT₃が上昇するほか、T₃の低下、T₄の上昇及び低下、TSHの上昇及び低下等があらわれることがある。通常は甲状腺機能検査値が異常を示すだけであるが、甲状腺機能亢進症又は低下症があらわれることがある。甲状腺機能亢進症に伴い、不整脈があらわれることがあるため、十分注意すること。</p>																
	<table border="1" data-bbox="534 1317 1241 1641"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>投与前</th> <th>投与開始1ヶ月後</th> <th>投与中3ヶ月毎</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>胸部レントゲン 肺機能検査(%DLco)</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>臨床検査 (血液学的検査) (血液生化学的検査) (尿検査) (甲状腺機能検査)</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>眼科検査</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> </tbody> </table>	検査項目	投与前	投与開始1ヶ月後	投与中3ヶ月毎	胸部レントゲン 肺機能検査(%DLco)	○	○	○	臨床検査 (血液学的検査) (血液生化学的検査) (尿検査) (甲状腺機能検査)	○	○	○	眼科検査	○	○	○
検査項目	投与前	投与開始1ヶ月後	投与中3ヶ月毎														
胸部レントゲン 肺機能検査(%DLco)	○	○	○														
臨床検査 (血液学的検査) (血液生化学的検査) (尿検査) (甲状腺機能検査)	○	○	○														
眼科検査	○	○	○														
<p>4. 海外添付文書の記載内容、承認状況(できれば数ヶ国について)</p>																	
<p>米国の状況</p>	<p>【効能効果】</p> <p>他の入手し得る抗不整脈薬を明らかに十分な用量で投与しても反応しないか、又はそれらの薬剤に耐えられない以下に示す生命に危険のある再発性心室性不整脈の治療</p> <p>再発性心室細動 血行動態の不安定な再発性心室性頻拍</p> <p>【用法用量】</p> <p>導入期：800～1600mg/日、1～3週間 移行期：600～800mg/日、1ヶ月以内 維持期：400mg/日</p>																
<p>EUの状況</p>	<p>フランス</p>																

	<p>【効能効果】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・狭心症 ・他剤での治療に抵抗性の下記の重篤な心臓律動障害による発作の治療及び再発の予防 上室性、結節性、心室性、WPW症候群 <p>【用法用量】</p> <p>導入期：600mg/日、8～10日間、800～1000mg/日まで増量可能 維持期：100～400mg/日（5日/週投与も可能）</p> <p>イギリス</p> <p>【効能効果】</p> <p>他剤無効の場合の下記不整脈</p> <ul style="list-style-type: none"> ・WPW症候群に伴う頻拍症 ・すべての型の再発性の頻拍症 <p>上室性、結節性頻拍及び心房細動、粗動心室細動、心室性頻拍</p> <p>【用法用量】</p> <p>導入期：600mg/日、少なくとも1週間継続後徐々に減量 維持期：200mg/日、必要により増減</p>
5. エビデンスのレベル	
Cochrane Review の評価	Cochrane Review に採用された小児に関する文献はなし。
Cochrane Review の採用文献	
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2002-2003年合同研究班報告)「不整脈治療に関するガイドライン」Circulation Journal Vol.68,Suppl.IV,2004	<p>持続性心室頻拍の再発予防について、基礎心疾患がある場合、心室頻拍中に失神やめまいを伴う例では、まずICDかアミオダロンが選択される。上記の症状や所見のない例では、心機能別に選択を進め、中等度以上に心機能が低下している例では、アミオダロンから用いて、無効例にはICDを勧める。</p> <p>多形性心室頻拍・心室細動の再発予防に対する治療として、器質的心疾患を有し心機能が低下している場合の長期的治療は、ICDが第一選択であるが、器質的心疾患を有するが心機能が正常または軽度の低下の場合は、ICDに代わる治療としてアミオダロン投与がある。</p> <p>小児の特発性非持続性心室頻拍の頻拍停止・予防について、通常の抗不整脈薬が無効の場合にはアミオダロンやソタロールが適応になる。また、特発性持続性心室頻拍で難治性の場合にはKチャンネル遮断薬やアミオダロンを投与する。</p>
その他(小児を対象とした試験)	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
稲村 昇、他:新薬と臨床 46(1),63-70,1997	難治性の心房および心室頻拍を伴った先天性心疾患術後小児例(14歳男子。9歳時に両大血管右室起始の心内修復術施行)。心房および心室頻拍は各種抗不整脈薬に抵抗したが、アミオダロンが著効した。アミオダロンを長期投与しており副作用は顔面に皮疹と血沈亢進を認めているが、肺線維症は認めていない。
小泉博彦、他:Progress in Medicine 21(suppl.1),1165-1170,2001	難治性(他剤抵抗性)の房室リエントリー性頻拍(AVRT)対しアミオダロンを使用し、有用性を認めた男児例(基礎疾患として、心内多発腫瘍を有するWPW症候群typeBの1歳3ヶ月男児)を経験した。 アミオダロンの薬理活性を考慮した上で他剤併用にて、アミオダロンを増量することなく、抗不整脈作用を維持することが可能であった。 アミオダロン投与にあたっては、副作用を十分に考慮し、外来でのチェックを行えばアミオダロンは小児においても有用な抗不整脈薬と考えられた。
澤田 浩武、他:Progress in Medicine 22(suppl.1),678-682,2002	Ebstein 奇形術後小児の心房粗動に対してアミオダロンを使用し、潜在性甲状腺機能低下の出現に対してアミオダロンの減量と甲状腺剤の投与を行い、低用量アミオダロン投与を維持した小児例の報告。 アミオダロンは心不全を伴う術後頻脈性不整脈(心房粗動)に有効であると考えられた。
松田 優、他:Progress in Medicine 25(suppl.1),1530-1535,2005	小児に対するアミオダロン投与の自験例2例と、本邦における報告例58例の報告。 重篤な心室頻拍を認め、他の抗不整脈薬に抵抗性であった小児2例に対し、アミオダロンの投与が有効であり、中止すべき副作用は認められなかった。 また、58例のアミオダロン投与小児例を集計した結果、アミオダロンは72%に有効であり、副作用は低年齢ほど低頻度であった。

小児用製剤の開発 - 製剤設計・開発期間・開発費用について -

日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会 分担研究者 岩崎 利信, 鳶村 俊朗

研究要旨 小児に対し適切な薬物療法を施すには、医薬品の有効性と安全性を担保したエビデンスの確立が前提となる。さらにそのエビデンスに裏打ちされた用法用量を確実に遵守し、薬物を投与するためには小児製剤の開発も重要である。

製剤の必要性については、ICH 小児ガイダンスにも述べられており、そこには、薬物動態に応じた製剤設計だけでなく、味、色、添加剤の種類など小児の特性に配慮した製剤検討を求めている。

当研究班報告書等でも小児に対する処方情報が報告されているが、特に適応外として使用されている医薬品の多くは、成人製剤を院内で調剤するなどして処方されている。

当分担研究では、小児用製剤を伴う医薬品開発について、製剤開発を中心に開発期間、開発手順、開発費用を検討した。

小児専用製剤を開発した事例は少なく、また開発期間、開発費用も、製剤の形態、用法用量により大きく異なる。したがって当研究では、過去の小児用医薬品の開発事例を参考に、開発期間と開発費用を標準的と思われる数値で示すこととした。

新規小児製剤を開発する場合、製剤設計と製剤処方決定後の本試験に要する期間は最低2年間である。製剤開発と並行し非臨床試験、臨床試験が実施されるが、その期間は幼若動物試験を1年、PH1を6ヶ月、PH3を2年として計画されることが多い。申請のための資料作成期間を6ヶ月、審査期間を1.5年と仮定すれば、結果として小児製剤を伴う小児用医薬品において最短の開発期間は、臨床試験を不要とする場合で4年、臨床試験を実施する場合で7年と推定された。

新製剤を開発する場合の開発費用については、幼若動物試験、生物学的同等試験(PH1)、製剤開発(経口製剤)で各々4000-5000万円、5000万-1億円、1億-1.5億円と試算された。市販後調査(3000例)は約1.5億円であり、これに臨床試験(治験)に係る開発費用が加算される。

研究協力者

秋山 裕一, 尾崎 雅弘, 交久瀬 善隆
一杉 秀樹, 上月 庸生, 山口 文恵

ばならない^{2,3}。

当分担研究では、小児用の製剤開発を伴う医薬品開発について、時期期間、開発費用、開発手順について、過去の事例を参考に検討した⁴。

※注 小児用製剤は剤型や疾患により開発パターンも異なり、また海外製剤をそのまま輸入することもあるので、開発期間、開発費用を平均化することは困難である。また製剤の開発時期も非臨床試験の成績や成人を対象とした臨床試験の進捗に大きく左右される。

ここで示すデータは過去の開発事例および調査研究員の情報を基に、標準的と考えられる開発期間、開発費用を推定したものである。

I. 研究の目的と背景

小児用医薬品の開発は、有効性と安全性を担保できる臨床用量の探索と、その用法用量にあわせた製剤開発が求められる¹。

製薬企業が医薬品開発の臨床試験に入る前には、製剤検討を始め治験薬を提供できる体制を整えなければならぬ。また開発後期になれば、承認後の薬剤供給を踏まえ実生産レベルでの製造が必要となる。

臨床試験の進捗状況を勘案しながら製剤開発を進めていくことになるが、小児製剤の場合、通常の製剤開発に加え、味、色、舌触り(溶解性、粒子径)などコンプライアンス向上の為の創意工夫にも配慮しなければ

II. 医薬品の開発プロセス 製剤検討のタイミング

製剤開発は各試験相に応じ剤型と生産スケールが異なる。この製造プロセスには治験薬、市販薬とも各々治験

薬 GMP (Good Manufacturing Practice) 、GMP に従うこととされている。

一般的には臨床試験の開発相の進展に従い、以下のようないくつかのタイミングで製剤開発が検討される。

1. 開発手順

1) 非臨床試験

創製された化合物が医薬品の候補物質として選定された場合、GLP (Good Laboratory Practice) に従い、毒性、薬効薬理等の検討を目的に各動物種を用いた非臨床試験が実施される。

小児用医薬品開発において成人と同じ疾患を対象とする場合は、小児の臨床試験を開始する前に、主に毒性や薬物動態を評価するため幼若動物を用いた試験が必要となる場合もある。

薬物動態データや毒性データから化合物の挙動を把握し、さらには物質自体の安定性情報を確認する。こうした情報により、ヒトでの投与経路や用量範囲が推測される。またプロドラッグ化や保存(遮光、冷所)の必要性も考慮し、製剤開発の方針が定められる。

幼若動物を用いた試験を行う場合には、実験動物の確保、実験系の検討期間も含め最低1年は必要である。

2) PH1

非臨床試験の結果からヒトへの投与量が推定されるが、PH1試験の目的が薬剤の忍容性確認であるため、投与量も低用量から高用量まで用量幅も広く設定される。また最終剤型も決定していないため、市販製剤に錠剤を予定している場合でも、原薬をカプセルにつめたり、サスペンションなどで対応することもある。

PH1については、単回投与/反復投与とも薬物投与期間も短く、治験受託機関に委託することで短期間に試験を実施できる。試験依頼からデータ収集まで通常6ヶ月を予定している。

3) PH2

前期 PH2 試験は POC (Proof of Concept) 試験として位置付けられ、薬効の探索を目的とする。また

PH1での結果を踏まえ、最終用量を見据えた用量違いの製剤が準備される。後期第2相試験で、臨床推奨用量が決定されれば、最終製剤の形態(製剤の基本配合、製造方法)がほぼ確定する。

この段階ではパイロットスケールでの生産となる。

慢性疾患の治験では、前期、後期 PH2 試験とも各々2年間程度が必要となる。

4) PH3

医薬品開発の最終段階であり、実生産規模で製剤が製造される。この段階で用いる製剤は市販製剤と同じスペックである。前相段階で用いた製剤と異なる場合は、当該製剤と同等の薬物挙動を示すことを担保するため、生物学的同等試験が必要となる。小児を対象とした製剤では、味、色、舌ざわりなど製剤の特性が服薬状況に大きく影響するので、臨床試験でも評価項目に「服用性」が組み込まれることが多い。

2. 小児を対象とした医薬品開発

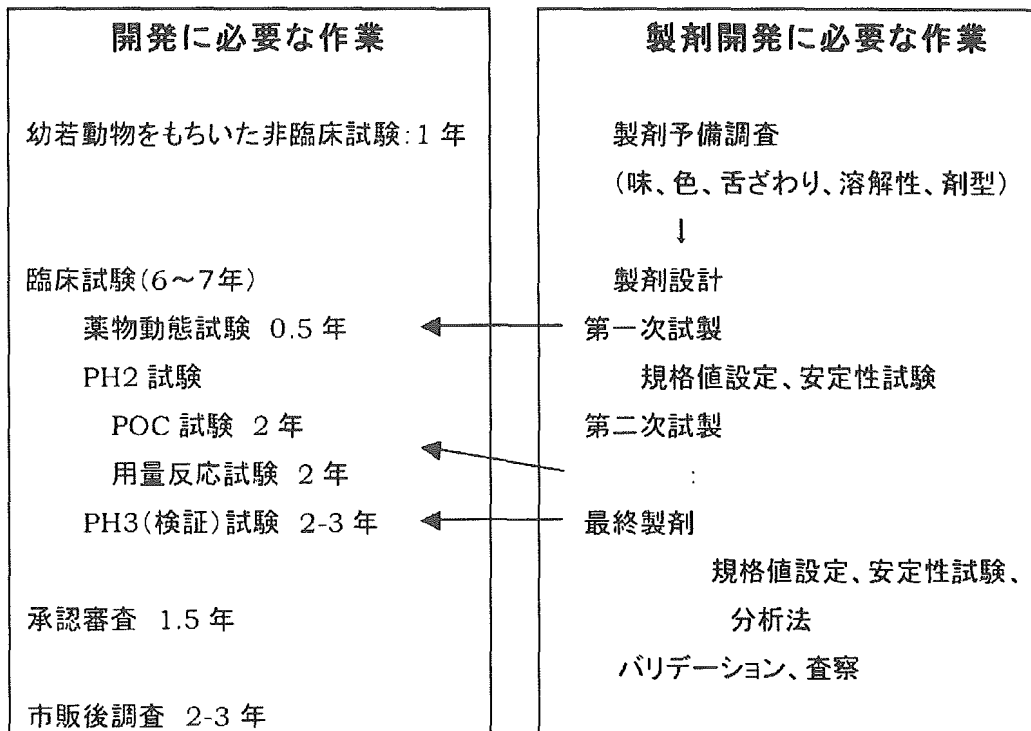
成人と同じ効能を対象とする小児用医薬品を開発する場合、その主たる目的は小児用量の設定と安全性の担保にある。小児用医薬品の開発開始時期は、薬剤や疾病により異なるが、成人の Ph3 終了以降が一般的である。医薬品が対象とする疾患に効果があるかを探索する POC (Proof of Concept) 試験等はすでに成人の試験で把握できているため不要である。したがって薬物動態情報を組み込んだ試験やブリッジング戦略による成人データを利用する開発などが計画される。

また、必要に応じ、幼若動物を用いた非臨床試験が実施される。

このように、成人データおよび非臨床試験データから安全性が確認された後、これらのデータを基に許容される臨床用量の範囲内で臨床試験が実施される。

臨床試験の種類や試験デザインについては薬剤毎に異なるが、市販を予定している小児用製剤を用いて少なくとも1つは臨床試験を行わなければならない。2001年に実施された日本製薬工業協会による小児治験のアンケート調査では、1997年～2001年の間で実施された小児治験26品目のうち、19品目が「非盲検非対照臨床試験」のみで

治験と製剤設計のプロセス



申請を行っている⁴。

小児用製剤の開発は、臨床試験の進捗を見据えながら進められる。1本の臨床試験成績で承認申請を計画する場合、その試験前には製剤処方が決定されていることが原則となる。

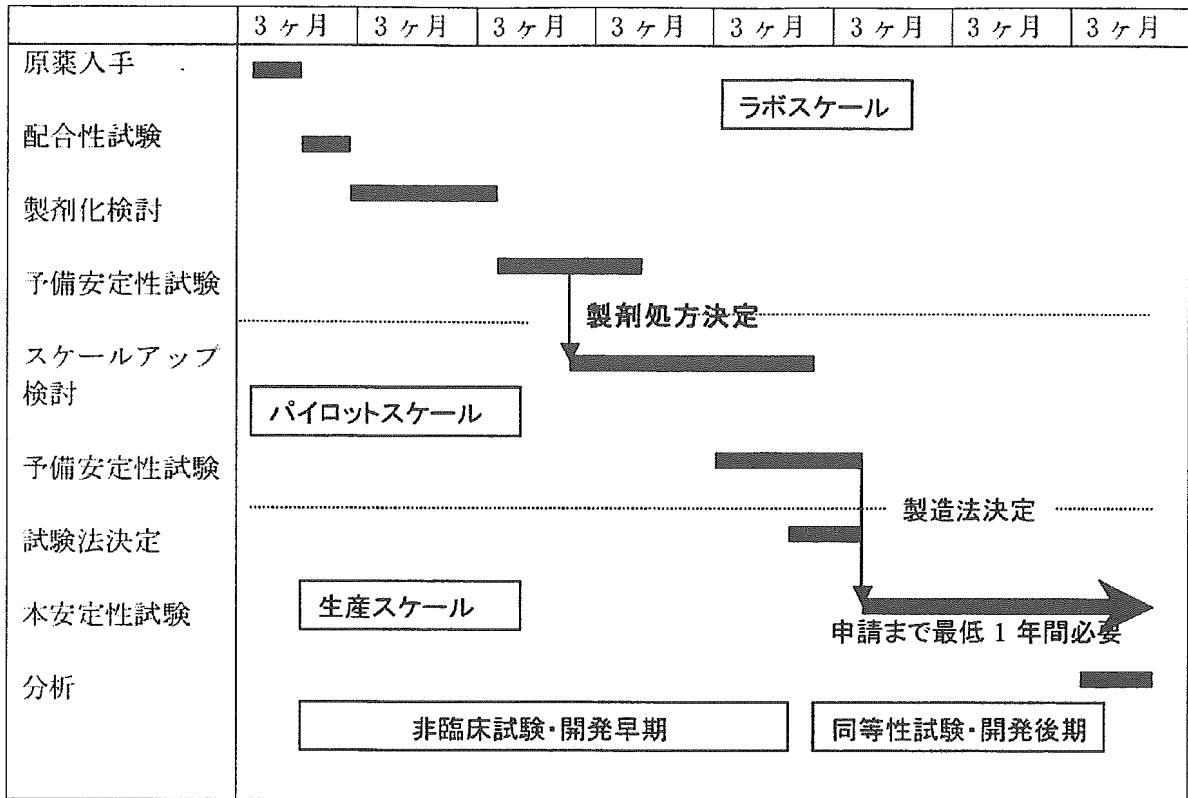
3. 小児用製剤の開発

小児用製剤の開発については以下の3つに分類できる。

- 1) 既に製造されている製剤を使用：注射剤、散剤など。
新たな製剤開発は不要。
ただし、散剤では苦味があるなどの理由で服薬コンプライアンスに問題がある場合が多い。そのため多くの場合は、小児用製剤の開発が行われる。
- 2) 小容量の製剤：注射剤、経口剤
通常、既存の製造設備にて対応する。安定性試験を実施。経口剤の場合は、既存製剤と同じ薬物動態であることを示すために生物学的同等試験が必要となる。
- 3) 新規製剤：経口剤（ドライシロップ、散剤、シロップ）、チュアブル、吸入剤等。
同系統の製剤を製造していない場合、新たに製造

設備の設置が必要となる。

小児に服用しやすい製剤が求められるため、有効成分の物理化学的特性も踏まえ最適な剤形を検討する。さらに味、色、粒子径や添加剤も考慮し試製が行われる。また添加剤が新規物質の場合は、添加剤に関する非臨床試験の実施が求められる。製剤開発の初期段階では、ラボスケールでの実験となる。候補製剤を用いての予備的な安定性試験により、製剤の適切性が判断される。ここで製剤処方が決定されれば、生産規模を拡大しパイロットスケールで品質評価が開始される。最終に近い製剤が決定されれば、開発後期の臨床試験に用いられることになる。ここでは、新規製剤が既存製剤と同等であることを示す生物学的同等試験も実施される。また、新製剤の物理化学的特性を担保するための試験方法の決定、分析法の決定、有効期限を設定するための(本)安定性試験が実生産スケールで開始される。スケールアップに従い、成分の安定性等に問題(結晶多形、力価減少、変質)が発生すれば、再度、製剤設計から見直しが必要となる。



ここでは製剤の開発着手から申請可能なデータが集積されるまで最短2年間が必要と推定した。一般的な製剤開発のプロセスを下記に示す。

4. 製剤開発に必要なデータ及び報告書

医薬品の承認申請書はCTD (Common Technical Document) と呼ばれる記載様式に従い試験成績の報告書やデータが順次配置される⁵。

CTDによる申請書は、非臨床、臨床、品質の3つのパートから構成されている。

製剤に関するデータは、「原薬」「製剤」「品質」のパートに属し、CTDでは以下のデータの記載が求められている。

1) 原薬

一般情報、名称、一般特性

①製造

- ・製造方法およびプロセスコントロール
- ・原材料の管理
- ・重要工程および重要中間体の管理
- ・プロセスバリデーション

2) 製剤

①製剤および処方

②製剤開発の経緯

- ・製剤成分
- 原薬
- 添加剤

・製造方法の開発の経緯

②特性

- ・構造その他の特性
- ・不純物

③原薬の管理

- ・規格および試験方法
- ・試験方法 (分析方法)
- ・試験方法 (分析方法) のバリデーション
- ・ロット分析

④標準品又は標準物質

⑤容器および施栓系

⑥安定性

- ・安定性試験のまとめおよび結論
- ・承認後の安定性試験計画の作成および実施
- ・安定性データ

- ・製剤
 - 製剤設計
 - 過量仕込み
 - 物理化学的及び生物学的性質
- ・製造工程の開発の経緯
- ・容器及び施栓系
- ・微生物学的観点からみた特徴
- ・溶解液や使用時の容器 / 用具との適合性
- ③製造
 - ・製造者、製造処方
 - ・製造工程及びプロセスコントロール
 - ・重要工程及びプロセスコントロール
 - ・プロセスバリデーション / プロセス評価
- ④添加剤の管理
 - ・規格及び試験方法
 - ・試験方法 (分析方法)
 - ・試験方法 (分析方法) のバリデーション
 - ・規格および試験方法の妥当性
 - ・ヒトまたは動物起源の添加剤
 - ・新規添加物
- ⑤製剤の管理
 - ・規格及び試験方法
 - ・試験方法 (分析方法)
 - ・試験方法 (分析方法) のバリデーション
 - ・ロット分析
 - ・不純物の特性
 - ・規格及び試験方法の妥当性
- ⑥標準品または標準物質
- ⑦容器及び施栓系
- ⑧安定性
 - ・安定性のまとめ及び結論
 - ・承認後の安定性試験計画の作成及び実施
 - ・安定性データ
- 3) 製造設備及び構造
- 4) 外来性感染性物質の安全性評価
- 5) 添加剤

III. 開発費用

小児用医薬品の開発は、薬剤や疾患の特性、対象年齢群により、実施すべき試験の種類や試験本数は多岐にわ

たる。また製剤開発についても、既存製剤が適用できるものから、製造設備を設置した上で小児専用の製剤開発が求められるものまで様々である。

したがって、小児用医薬品の開発費用を平均的数値で算出することはできないため、下記の開発計画を実施するものと仮定し、開発費用をシミュレーションした。その前提として各タスクにかかわる標準的な費用について、分担研究員の開発事例および製薬協の報告⁶⁷等を参考に推定した^{*}。

※ 実際の医薬品開発には申請企業の人件費、間接経費等が発生するが、今回は除外した。

- 1) 開発から市販後調査に係る各業務の開発費用
 - ・ 幼若動物試験 4,000 万～ 5,000 万 (円)
 - ・ 生物学的同等試験 (薬物動態試験 被験者 12～24 名) 5,000 万～ 1 億 (円)
 - PHI 受託医療機関 (CRO) に委託した場合の平均コスト
 - ・ 臨床試験
 - CRO/SMO を利用した場合の外部支払い費用: 1 症例 250-300 万円⁶⁷
 - ・ 申請資料作成費用 (外部機関に委託): 5,000 万 (円)
 - ・ 申請費用
 - 剤型追加のみ 700,000 (円)
 - 効能追加・用法用量追加 7,000,000 (円)
 - ・ 市販後調査 :3000 例 1 億 5,000 万 (円)
 - 内訳1症例 20,000 円 × 3,000: 60,000,000 (円)
 - データマネジメント 70,000,000 (円)
 - 市販後調査管理費 (医療機関への支払い) 20-30%
 - ・ 製剤開発 :1 億 (円) + 製造設備費用
 - ・ 製造設備: 製造棟の建設から製造ラインの新設までケースによりコストは大きく異なるため費用算定は行わなかった。

製剤開発

- ・ 製剤検討
 - ・ パイロットスケール、実生産スケールでの安定性試験・規格値設定・分析方法に

関する試験

100,000,000 (円)

2) 開発事例のシミュレーション

①小児への効能追加、用法用量の新たな設定を目的とした医薬品開発の場合

【開発計画】

小児専用製剤（ドライシロップ）を用いた成人データからの外挿。

【実施する試験】

- ・ 幼若動物試験
- ・ 既承認成人製剤と小児用製剤との生物学的同等試験
- ・ 臨床試験（仮定 i）一般臨床試験 100 例
（仮定 ii）実薬対照二重盲検比較試験
（1 群 150 例、計 300 例）
- ・ 製造設備の設置を前提とした製剤開発（製剤検討、製造）

幼若動物試験、臨床試験が必要であり、並行して生物学的同等試験、新製剤の設計が進められると仮定した。その場合、開発期間は 3-4 年であり、申請準備、審査期間を含めると、小児用医薬品が市場に出されるまで開発計画を決定してから 6-7 年が必要と考えられた。開発コストについては、幼若動物を用いた非臨床試験、製剤開発、生物学的同等試験で約 2 億円と試算した。これに検証目的の臨床試験をオープンで 100 例実施した場合は、2.5 億～3 億、比較試験（300 症例）では 7.5 億円～9 億円となり、市販後調査に 1.5 億円が必要と試算した。

成人データを利用するブリッジング戦略に基づいた医薬品開発は、少数例での試験を可能にし、開発期間等を効率化できる。

②適応外通知に基づく医薬品開発であって、新規小児製剤の開発を計画する場合。

【開発計画】

治験の実施は不要

【実施する試験】

- ・ 製剤間の同等試験

・製剤開発（製剤検討、製造）に係る試験

開発期間は、製造が既存設備を利用できるとの条件下で、製剤検討 1 年、製造準備 1 年とし最低 2 年必要となる。この間、臨床関係の資料作成が進められる。申請準備に 6 ヶ月、審査期間を 1.5 年とした場合、新製剤を市場に提供するまでの期間は、開発着手から 4 年を要する。開発費用は、製剤開発に関して 1 億円を要する。製剤間比較をヒトを用いた生物学的同等試験にて実施し、資料作成を外部機関に委託した場合、更に 1 億円が必要となる。また本邦においては小児を対象としたエビデンスが十分とは言えない医薬品もあるので、安全性情報を一層充実させるために市販後調査の実施も必要となる場合も想定される。

IV. 考察

成人領域における医薬品開発に関しては、開発期間および開発費用について、様々なデータが報告されている。一方、小児の医薬品開発については開発事例が非常に少ないことから、同様のデータはほとんど報告されていない。そこで当分担研究では小児専用製剤の開発に焦点を当て、その開発期間、開発費用について検討した。

小児用医薬品の開発計画は、既存データの有無、そのデータ量あるいは申請目的により、必要な試験の種類、試験本数は大きく異なるため、開発期間、開発費用について平均化した数値は示すことができなかった。そのため、過去の開発事例等から、標準的な開発計画を仮説として立て、その場合の開発期間、開発費用をシミュレーションした。新規小児製剤を開発する場合、製剤設計と処方製剤決定後の本試験に要する期間は最低 2 年間である。製剤開発に並行し非臨床試験、臨床試験が実施されるが、その期間は幼若動物試験で 1 年、PH1 で 6 ヶ月、PH3 で 2 年として計画されることが多い。申請のための資料作成期間を 6 ヶ月、審査期間を 1.5 年とした場合、小児製剤を伴う小児用医薬品の開発期間（非臨床試験開始～承認取得時期）は、最低 4-7 年間と推定された。また開発費用については開発計画により大きな差があるが、中でも臨床試験に要する開発費用が大きな割合を占めていた。小児用医薬品の開発でも新製剤の検討は非常に重要であるが、成人製剤の開発に比べ処方設計が困難である。