

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

小児等の特殊患者に対する
医薬品の製剤改良その他有効性及び安全性の
確保のあり方に関する研究

(H19-医薬一般-008)

平成20年度 研究報告書

平成21年3月

研究代表者：伊藤 進

平成 20 年度研究報告書

研究課題

「小児等の特殊患者に対する医薬品の製剤改良その他
有効性及び安全性の確保のあり方に関する研究」

(H19-医薬一般-008)

研究代表者 伊藤 進 (香川大学医学部 教授)

目 次

総括研究報告

小児等の特殊患者に対する医薬品の製剤改良その他
有効性及び安全性の確保のあり方に関する研究

伊藤 進 1

汎用性のある小児薬用量策定の基礎となる小児の臨床薬理情報収集と解析手法に関する研究
越前 宏俊

研究分担者

研究分担報告

本邦の小児薬物療法の実態調査

板橋家頭夫、他 55

小児期医薬品の承認状況と薬価算定の問題点

佐地 勉、他 63

本邦の小児薬物療法の実態調査の研究
剤形変更、特に錠剤の粉碎化使用に係る情報の調査

中川 雅生、他 75

医療関係者への小児用医薬品に関する情報提供のあり方に関する研究

網塚 貴介 81

小児等医薬品に関する諸外国の薬事制度に関する研究

中村 秀文、他 85

小児治験を取り巻く問題点と解決策に関するアンケート調査

尾崎 雅弘、秋山 裕一、他 183

日本小児科学会分科会の代表専門委員で組織した小児医薬品調査研究報告

1. 日本未熟児新生児学会
未熟児新生児領域における適応外使用医薬品に関する研究
伊藤 進、他 209
2. 日本小児循環器学会
小児における酢酸フレカイニドの使用実態調査
中川 雅生、他 223
3. 日本小児神経学会
小児神経疾患治療薬の使用ガイドライン作成に関する検討
大塚 頌子、他 229
4. 日本小児血液学会・日本小児がん学会
小児血液・腫瘍疾患用薬剤の適応拡大に向けた方略
牧本 敦、他 241
5. 日本小児アレルギー学会
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
岡田 邦之、他 245
6. 日本先天代謝異常学会
先天代謝異常症関連領域における適応外医薬品および国内未承認医薬品の検討
大浦 敏博、他 249
7. 日本小児腎臓病学会
小児腎臓病専門医の適応外使用医薬品の検討
本田 雅敏、他 255
8. 日本小児内分泌学会
小児内分泌疾患の適応外薬品における用法及び用量の確立に関する研究
有阪 治、他 259
9. 日本小児感染症学会
小児等の特殊患者に対する医薬品の製剤改良その他有効性及び
安全性の確保のあり方に関する研究
佐藤 吉壮、他 265

10.	日本小児呼吸器疾患学会 小児呼吸器領域における適応外医薬品ならびに医療機器に関する研究	井上 壽茂、他	269
11.	日本小児栄養消化器肝臓学会 小児栄養消化器肝臓領域における使用医薬品の小児適応拡大にむけての 有効性・安全性情報の収集とくにガイドライン使用薬剤についての推進	河島 尚志、他	283
12.	日本小児心身医学会 日本小児心身医学会の18歳以上の発達障害患者に対する 薬物治療に関する調査	石崎 優子、他	287
13.	日本小児遺伝学会 ダウン症候群患者のQOL向上のための塩酸ドネベジル療法	永井 敏郎、他	289
14.	日本小児精神神経学会 注意欠陥／多動性障害に対する塩酸メチルフェニデート適応拡大に対する研究	宮島 祐、他	291
15.	日本外来小児科学会 小児の外来診療における薬物療法等のニーズに関する調査研究	関口進一郎、他	297
16.	日本小児東洋医学会 五苓散注腸あるいは坐薬の臨床応用と薬用量に関する研究 －医師主導臨床治験に向けて－	宮川 三平、他	301
17.	日本小児運動スポーツ研究会 小児が摂取する各種サプリメントが心身に及ぼす影響に関する研究 小児科医とアンチ・ドーピング活動－基礎的事項について－	村田 光範、他	303
18.	日本小児救急医学会 小児救急医療分野に於けるプライオリティリストの再検討	羽鳥 文麿、他	311

19. 日本小児リウマチ学会 小児リウマチ性疾患適応外医薬品の用法・用量に関する研究 横田 俊平、他	313
20. 日本小児歯科学会 小児歯科領域における適応外使用医薬品の安全性に関する研究 高木 裕三、他	341
21. 日本小児麻酔学会 小児麻酔分野における適応外使用医薬品に関する研究 阪井 裕一、他	343
22. 日本小児皮膚科学会 小児に対する皮膚科用医薬品に対する研究 幸田 太、他	347
23. 日本小児外科学会 小児外科領域における使用医薬品・使用機器における問題点 吉田 英生	351
研究成果の刊行に関する一覧表	353
資料	
第1回班会議議事録	355
全体班会議議事内容	358
財団法人日本公定書協会 研究成果等普及啓発事業	359
研究構成員名簿	361
謝辞	365

総括研究報告

小児等の特殊患者に対する医薬品の製剤改良その他有効性及び 安全性の確保のあり方に関する研究

研究代表者 伊藤 進 香川大学医学部小児科 教授

研究要旨

小児薬物療法を有効で安全なものにするために、多方面からの研究を行った。各研究分担者においては、医療機関における電子カルテの小児薬剤オーダーリングシステムにおける問題点、小児の薬剤開発のために企業へのインセンティブを与えるために必要な小児薬価加算、小児医療現場で日常的に行われている錠剤の粉砕化やカプセルはずしによる問題点、専門家から一般医への情報提供のあり方、諸外国における小児医薬品のための医療制度や開発する企業の小児治験に関する意識調査などを研究した。その結果：電子カルテのオーダーリングシステムは薬剤オーダーにおけるアクセシビリティ・インシデントの減少に役割をはたすことが考えられるが、小児の薬剤オーダーにおいて完全なシステムが出来ていない為、少なからずアクセシビリティ事例が発症しているためさらなる検討が必要である。小児科学会薬事委員会の働きかけや行政の努力により小児薬価加算が引き上げられたが、薬価収載品目の検討では小児医薬品開発の十分な原動力となっていない。そのため、薬価の加算方式や企業へのインセンティブの更なる見直しが必要である。小児における剤形変更は、臨床上やむをえず行われており、その有効性・安全性を担保するための医薬品の安定性や薬物動態の検討が必要であった。小児医薬品に関する有害事象を迅速に情報収集・検討・情報提供することにより、薬剤の2次被害を最小限に止めることができる。そのためには、電子カルテに連動したITシステムを構築する必要があるが、一番運用が困難な未熟児新生児部門をモデルに検討し確立することが必要である。

諸外国の小児医薬品に関する医療制度を調査して米国での取り組みを中心に紹介した。日本においても小児治験を行えば、成人・小児適応ともに特許期間の延長を6ヶ月行うという取り組みが必要となることが示唆された。製薬企業を対象としたアンケート調査において、小児治験を推進するためには、欧米のように企業の採算性を考慮した小児開発に関するレギュレーションの整備（インセンティブ、小児治験の相談・審査体制の充実など）が、不可欠と考えられた。

小児関連学会からの研究分担者報告では、(1)小児医薬品に関する情報の各分科会での共有の方法、(2)コンパッションエッセンス（国内で市販されていないで独自に輸入している）医薬品について、(3)各分科会が報告したガイドラインの一覧とそこに記載のある適応外使用医薬品、(4)小児薬物療法根拠情報収集事業の候補薬の選定とエビデンス評価、(5)未承認薬問題検討委員会への対応が望まれる小児医薬品、(6)日本医師会治験センターの医師主導治験への候補医薬品、等について検討した。小児関連学会では、各学会員よりのアンケート調査による小児薬物療法根拠情報収集事業の候補薬、未承認薬問題検討委員会の候補薬や医師主導治験への候補薬の選定がなされていた。活発な活動はなされてなかったが、小児薬物療法根拠情報収集事業の小児薬物療法検討会議において、若年性特発性関節炎のメトトレキサート、小児脳性麻痺患者（2歳以上）の下肢痙縮に伴う尖足に対するA型ボツリヌス毒素および小児の頻脈性不整脈の酢酸フレカイニドの検討がなされ、解熱鎮痛薬のアセトアミノフェンに続いて前2者は適応拡大、酢酸フレカイニドは製造販売後調査等に準じた実態調査がなされている。未承認薬検討会議では、高インスリン血症性低血糖症に対するジアゾキサイドや糖原

病 II 型 (ポンベ病) に対する Recombinant human acid α -glucosidase が販売されている。医師主導治験では、クエン酸フェンタニルも 2 歳未満の禁忌がとれ、投与に関する新生児への記載がなされ、静注用フェノバルビタールも新生児けいれんとてんかん重積状態の適応症をとり販売されている。このように、小児関連学会の薬事委員会を中心とした適応外使用医薬品に対する地道な努力により少しずつではあるが実績をあげている。

本邦の小児薬物療法の実態調査 (研究分担者 板橋家頭夫)

電子カルテ・薬剤オーダーリングについてのアンケート調査を行い、33 施設に送付し 29 施設より回答を得られた。電子カルテ・オーダーリングの導入率は 86.2% (25/29 施設) であり、システムの改造適宜行われていた。入力方法においては成分量・製剤量の両方入力できる施設が多く、単位の違いによる入力ミスを起こす可能性が考えられた。IT 化にともなうアクシデント・インシデントは減少したとの印象を受けるとのことであるが、少なからずアクシデント事例が生じている。体重・薬用量・患者情報・薬剤情報に基づきオーダーが可能な施設は 1 施設だけであり、小児薬物療法の電化カルテ・薬剤オーダーリングは、依然不十分であることが考えられた。

小児期医薬品の承認状況と薬価算定の問題点 (研究分担者 佐地 勉)

小児加算率がそれまでの 3~10% から 5~20% に引き上げられた薬価改訂後実際の算定にどのような変化がみられたかを調査した。その結果、平成 20 年 6 月以後に薬価収載された対象品目は 3 品目に留まっていた (加算率 10~15%)。振り返って平成 18 年 4 月以後、小児加算が新設された以後でも、僅か 2 品目であった (加算率 5%)。結論として、未だ小児薬価の決定には、単なる加算率だけではなく加算方式の見直しまたはインセンティブの見直しに関しても再考が必要であると考えられた。

本邦の小児薬物療法の実態調査の研究：剤形変更、特に錠剤の粉砕化使用に係る情報の調査

(研究分担者 中川 雅生)

平成 20 年 7 月 1 日から 7 月 31 日の 1 か月間に、滋賀医科大学医学部附属病院のすべての診療科において 15 歳未満の小児に対し処方された薬剤について、外来・入院別に適応外使用の頻度及び錠剤・カプセル剤の粉砕処方の件数と理由を調査した。その結果、粉砕処方錠剤・カプセル剤の内服ができない、処方量が規格に合わない、散剤や水剤等の適切な剤形がない等の臨床上の理由によりやむをえず行なわれていることが明らかとなったが、剤形変更による医薬品の安定性や薬物動態に関する十分な情報はなく、治療効果、用法・用量の設定、副作用発現への影響を考慮する必要があると思われた。

医療関係者への小児用医薬品に関する情報提供のあり方に関する研究 (研究分担者 網塚 貴介)

小児を診療する医師等へ小児医薬品に関する有害事象・リスクの高い事項を効率的かつ迅速に情報提供し、二次被害を最小限にとどめることを目標として、日本未熟児新生児学会における具体的な方策に関して検討した。医薬品の有害事象の窓口には新生児医療連絡会のホームページ (HP) を用い、本 HP 内にパスワードを要する会員用ページを用意し、その中に有害事象報告用の窓口として CGI (Common Gateway Interface) を設置し、報告事項が薬事委員会メーリングリストへ転送される仕組みを構築した。しかし、実際の運用に関しては、新生児医療連絡会 HP の更新時期と重複してしまったため、運用後の検討は今後の課題であった。同時に、電子カルテを介した情報の伝達方法についても検討を加えた。

小児等医薬品に関する諸外国の薬事制度に関する研究 (研究分担者 中村 秀文)

FDA および EMEA のホームページから公開されている法令やその成果等の情報を収集し、また欧米の専門家か

ら情報収集した。その内容・ポイントを整理し、情報発信を行った。今年度は特に、米国の法令の和訳とその内容の確認を行い、その法令に則った米国での取り組みの状況について情報を収集した。米国では Best Pharmaceuticals for Children Act 及び Pediatric Research Equity Act が 2007 年 10 月に 5 年間更新され、すさまじい成果を上げている。欧米ともに企業への共通のインセンティブは、小児治験を行えば、成人・小児適応ともに特許期間の延長を 6 ヶ月行うということであった。同様な取り組みが日本においても必要なことが示唆された。

小児治験を取り巻く問題点と解決策に関するアンケート調査（研究分担者 尾崎 雅弘、秋山 裕一）

日本製薬工業協会加盟会社を対象に、小児治験を取り巻く環境についてアンケートの調査を 2008 年 9 月から 10 月に実施した。アンケートを配布した 70 社のうち、45 社から回答を得た。その結果は、(1)「企業利益の確保」に問題があると回答したのは 45 社中 27 社 (60.5%) であった。解決方法としては、インセンティブとして「保護期間（再審査期間・特許期間）の延長」、「小児治験を実施予定の医薬品の早期承認」や更なる「薬価の引上げ」を求める回答が多かった。(2) 小児特有の安全性評価が問題として挙げられ、小児の臨床検査基準値の設定や小児医薬品評価に関する疾患別ガイドラインの作成を求める回答が多かった。こうした小児開発の問題点を適切に助言・評価できる小児開発の相談・審査体制が必要であると考えられる。(3) 法制化について「企業へのインセンティブがあれば、必要である」が 53.3%、「法制化は必要である」が 26.7%、「必要ではない」が 11.1%であり、必要であるとの回答が 80%と多数を占めた。法制化の前提として必要と考えられるインセンティブは、「小児治験を実施予定の医薬品の早期承認」が 78.6%、「保護期間（再審査期間・特許期間）の延長」は 67.9%、「薬価の引上げ」が 64.3%と上位を占めた。

今回の調査結果より、小児治験を推進するためには、欧米のように企業の採算性を考慮した小児開発に関するレギュレーションの整備（インセンティブ、小児治験の相談・審査体制の充実など）が、不可欠と考えられる。

小児関連学会からの報告書

日本未熟児新生児学会（研究分担者 伊藤 進）

未熟児新生児における抗真菌薬、鎮静薬の国内での使用実態調査を行った。総合周産期母子医療センター新生児集中治療室 (NICU) においては約半数の施設で、超低出生体重児、超早産児の真菌感染予防を行っており、投与量や投与期間は施設によって差がみられたが抗真菌剤としては約 8 割の施設でフルコナゾールが使用されていた。鎮静薬に関する調査では未熟児新生児の人工換気中での使用が全体の 3 分の 2 の施設で行われており、薬剤としてはミダゾラムが最も多く使用されており、ついでフェノバルビタールやフェンタネストが用いられていた。

日本小児循環器学会（研究分担者 中川 雅生）

日本小児循環器学会学術委員会が日本小児心電学研究会に依頼し、2006 年 12 月 1 日から 2008 年 11 月 30 日の間に酢酸フレカイニドが投与された 15 歳以下の小児を対象に、用法・用量、有効性、安全性等について前方視的な調査が実施された。適応外使用にあたり、厚生労働省審査管理課長より日本小児科学会長あてに本事業への協力と製造販売後調査等に準じた取り扱いの依頼がなされ、個人情報保護のため匿名化による Web 上での登録と管理がなされた。19 施設から 66 例が登録されたが、前方視的研究対象となる 15 歳以下の小児は 53 例（男 28 例、女 25 例）で、6 か月未満が 24 例（新生児 11 例）、6 か月以上が 29 例であった。疾患名は発作性上

室性頻拍が33例、心房頻拍10例、心房粗動4例、心室頻拍3例、その他3例であった。単独投与は20例、他の薬剤1剤との併用は26例、2剤との併用は7例あった。初期投与量の平均値は3.0mg/kg、体表面積あたりでは66.6mg/m²で、小児不整脈治療ガイドライン記載用量(1~4mg/kg)で投与された割合は75.5%(40/53例)であった。米国添付文書の推奨最大用量200mg/m²を超えた症例はなかった。有効性解析対象は52例で、40例が有効とされた。有害事象は6例7件、副作用は4例4件に発現し、投与量との関係はなかったが、1日2回より3回投与に多い傾向があった。小児において酢酸フレカイニドは国内ガイドラインや米国添付文書に準じた用量で使用され、有効性や安全性にも大きな問題はないことが明らかとなった。

日本小児神経学会(研究分担者 大塚 頌子)

ボツリヌス毒素の使用ガイドライン、小児脳梗塞に対するエダラポン治験およびけいれん重積状態のガイドライン等の検討を行った。また、日本小児精神神経学会、日本小児心身医学会と連携して、AD/HDに対する治療薬について成人以降の処方継続やアトモセチン塩酸塩の早期承認を目指して活動した。

日本小児血液・小児がん学会(研究分担者 牧本 敦)

学会評議員を対象として行ったアンケート調査を基に、プライオリティリストの刷新を行った。必要性の上位に位置付けられた薬剤の多くは、企業治験、医師主導治験、研究者主導臨床試験のいずれかによって問題解決の方策が始まっており、近い将来解決されるものと期待される。一方、希望件数は少ないものの、今後調査を要する薬剤も散見されたため、上位薬剤の根拠情報の収集作業を本格的に開始した。また、内科系学会社会保険連合を通じた医療技術の保険収載についても積極的交渉を継続的に進めていく。

日本小児アレルギー学会(研究分担者 岡田 邦之)

β刺激薬の持続吸入療法についてのアンケート調査を行った。β2吸入薬の持続吸入療法はアレルギー専門医のほとんどが行っており、使用される薬剤はアスプルー®液が最も多く、適応獲得への働きかけを続ける必要がある。また、ブランルカストの乳児への使用について、使用実態調査が行われ、レトロスペクティブ調査で安全性・有効性とも幼児以上との差はないと考えられた。現在、プロスペクティブ調査を解析中である。

日本先天代謝異常学会(研究分担者 大浦 敏博)

小児薬物療法根拠情報収集事業用プライオリティリストに挙げたビオプテリン顆粒は平成20年7月16日BH₁反応性高フェニルアラニン血症への適応追加が承認されるという重要な成果が得られた。エルカルチン錠の適応拡大については平成20年5月大塚製薬より厚労省に対しエルカルチン®錠の製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。未承認薬ではフェニル酪酸ナトリウム、ニチシノン、システアミン、ベタインなど患者数が少なく、多くの利益が望めない薬剤に関して開発企業が決定しない状況が続いている。現状では開発が困難であり、海外共同開発、コンパッシュネートユース制度の導入など特別の方策が必要である。

日本小児腎臓病学会(研究分担者 本田 雅敬)

評議員にメーリングリストで、(1)コンパッシュネートユース(国内で市販されていないで独自に輸入している)医薬品について、(2)ガイドラインでの適応外使用、(3)小児薬物療法根拠情報収集事業候補薬、(4)未承認薬検討委員会候補薬、(5)医師主導治験希望薬、(6)保険で査定されて困っているもので、適応取得を望んでいるもの、について意見を聞き、また小児薬事委員会の中で検討した。その結果について報告した。

日本小児内分泌学会（研究分担者 有坂 治）

未承認薬であったジアゾキサイドが平成20年4月16日、高インスリン血性低血糖症の効能・効果で承認され、同年6月13日付けで薬価収載された。小児2型糖尿病に対する経口血糖降下薬の適応拡大のために、効果的医療技術の確立推進臨床研究事業において行われたメトホルミンの臨床研究が終了し、1,500mgの容量による治療効果が確認された。家族性高コレステロール血症の小児に対する抗コレステロール薬の適応承認をとるために、関連学会との連携を緊密にすることとなった。思春期早発症のより有効な治療のために、実態調査をもとに酢酸リュープロレリンの治療量増量を要望していくこととした。副腎皮質機能低下症の治療薬として、海外で治験が開始されているヒドロコルチゾン徐放製剤の国内導入に向けての検討を開始した。

日本小児感染症学会（研究分担者 佐藤 吉社）

プライオリティリストの更新に向けて評議員を対象としてアンケート調査を行った。2008年度はアンケート成績に基づきプライオリティリストの更新を行った。今後小児科領域での適応拡大が望まれる薬剤としてニューキノロン薬の要望書を提出した。

日本小児呼吸器疾患学会（研究分担者 井上 壽茂）

これまで検討した適応外使用医薬品に加え、乳幼児気管支喘息の治療薬として導入されたブデソニド吸入液のクループ症候群の適応拡大を目指し、海外での使用実態を検討し、チェックリストを作成した。わが国ではクループ症候群に対し適応を有する薬剤はなく本剤の適応拡大への期待が大きい。偽薬やデキサメタゾンとのランダム化比較試験は複数認められ、既に英国など既に適応を有する国がある。また、コクランレビューでも有用性が報告されている。わが国においては薬剤そのものの導入が平成18年であったため、クループ症候群に対する使用経験の報告はほとんどないが、適応外使用が一部の医師により行われているとの情報を得ているので、使用実績について情報収集を継続する予定である。特発性間質性肺炎治療薬として個人輸入されているマラリア治療薬であるヒドロキシクロロキンについては前方視的検討の準備が進行中である。嚥下機能検査や気管支造影検査に用いる低浸透圧性非イオン性ヨード造影剤のうちイオヘキソールは米国で適応を有する。わが国での適応追加の動きはないが、働きかけを検討中である。

日本小児栄養消化器肝臓学会（研究分担者 河島 尚志）

小児栄養消化器肝臓領域における薬剤の適応拡大を目標に活動した。(1)ガイドライン作成、(2)ガイドラインに使用される薬剤の小児領域でのエビデンスの収集、(3)薬品会社との交渉を中心に行った。潰瘍性大腸炎、クローン病の治療ガイドライン、ビロリ菌除菌のガイドライン、胃食道逆流のガイドライン、B型・C型肝炎ガイドラインの作成ならびに改定への活動が行われた。潰瘍性大腸炎、クローン病にたいするメサラジンの小児適応に認可された。適応拡大後の市販後の調査として身長や内分泌系への調査を開始した。また、胃食道逆流の薬剤で小児適応の薬品はないため、適応に向けてエビデンス収集のため剤型の変更ならびに有効性検討と血中濃度測定を開始した。

日本小児心身医学会（研究分担者 石崎 優子）

日本小児心身医学会医師会員の18歳以上の発達障害患者に対する薬物治療に関する質問紙調査を行った。対象者数は693、返却数は135通（回収率、19.5%）であった。回答者の40%が18歳以上の発達障害患者の診療を行っており、75%がこのような患者に対して薬物療法が必要と回答した。18歳以上の発達障害への適応を望む薬剤としては、注意欠陥多動性障害（ADHD）ならびに広汎性発達障害（PDD）に対して、メチルフェニデート、

リスベリドン、フルボキサミン、アトモキセチン（未承認）が挙げられた。一方で発達障害児に対しては非薬物療法が重要との意見も多かった。本調査により日本小児心身医学会会員において18歳以上の発達障害患者に対する薬物療法の要望が高いことが明らかとなった。18歳以上の発達障害患者に対する薬物の適応拡大も、今後本学会で取り組むべき課題の一つであると考えられた。

日本小児遺伝学会（研究分担者 永井 敏郎）

ダウン症候群患者のQOL向上を目的に、塩酸ドネペジル療法を行っている。これまで約50名のダウン症候群患者へ投与を行い、比較的良好の結果を得ている。その中で、20名については6カ月のダブルブラインド検討を行い、プラセボ群に対し実薬群は有意にQOL向上を認めた。

日本小児精神神経学会（研究分担者 宮島 祐）

日本小児神経学会、日本小児心身医学会、日本小児精神神経学会の3医学会の共同研究として今年度はコンサータ®発売後一年を経過した現状を見直し、成人のAD/HDを診断することが確実にできないのか、今小児科医が何をすべきか検討し、かつ児童精神科医との意見交流も踏まえ検証した。なお、小児精神神経領域薬剤のプライオリティリストは日本小児心身医学会が中心となってまとめた。

日本外来小児科学会（研究分担者 関口進一郎）

日本外来小児科学会の医師会員を対象として、適応外使用医薬品、未承認薬、医師主導治験の候補薬、現行の診療報酬制度では使用しづらい検査や医療材料等のアンケート調査を行った。回答は709人から得られ、回収率は36.4%だった。小児薬物療法根拠情報収集事業の候補として回答された医薬品は、(1)外来診療で頻度の高い感染症やアレルギー疾患の治療薬、(2)年長小児や思春期に生じる慢性の症状や病態に対する治療薬、(3)小児特有の病態・疾患に対する治療薬、に大別され、それらの多くはすでに小児関連学会が検討候補に挙げているものであった。片頭痛治療薬、外用薬については検討の余地があった。一方、未承認薬使用問題検討会議や医師主導型治験の候補薬については、すでに検討が始まっているものや承認されたもの、対象外のものが挙げられていた。小児の薬物療法に関する検討や承認のシステム、プロセスに関する情報が、臨床現場の小児科医に伝達されることが、現場のニーズを収集する前提として必要と思われた。

日本小児東洋医学会（研究分担者 宮川 三平）

五苓散の注腸投与や自家製剤として坐薬の医師主導型の臨床治験に向け検討を行った。まず過去の五苓散の注腸投与や坐薬の報告例を検討した。ついで臨床治験に関しては、小児薬用量の決定にも寄与するように(1)五苓散0.05/kg/dose (2)五苓散0.1g/dose (3)ドンペリドン坐薬の3つについて、臨床効果（鎮吐作用）と有害事象を調査するものとした。今後五苓散注腸または坐薬を臨床に供している施設（5施設位）にて（1）と（2）を実施予定である。

日本小児運動スポーツ研究会（研究分担者 村田 光範）

アンチ・ドーピング活動の基礎的事項について解説し、来年度実施する予定にしている全国の研修指定病院小児科を中心にしたアンチ・ドーピング活動と小児スポーツ活動に関する意識調査を行う予定である。スポーツ活動をする小児においてもサプリメント摂取者が多いことから、その背景（目的）を明らかにするためのアンケート調査を実施した。対象者は全国47都道府県にあるスポーツ少年団からランダムに抽出した55団の指導者・保護者718名とした。その結果、本対象者の4分の1が子どもにサプリメントをとらせていることがわかった。主な利用目的

は、「栄養補給（食事で足りない分を補う）」で、利用効果については、「よかった」と「どちらでもない」に二分化された。さらに、強くなったり、上手になる安全な薬があったら子どもに使わせたいと思う者が16.3%いた。したがって、指導者や保護者のサプリメントなどに対する興味が比較的高いことから、スポーツ活動を行う子どもや周囲の者に対して、サプリメント摂取やドーピングに関する正しい情報を提供する必要があった。

日本小児救急医学会（研究分担者 羽島 文麿）

小児救急医療分野における適応外医薬品の使用について検討を続けた。当学会評議員を対象にした調査を行ったが小児救急医療分野に特定される薬品は新たに提出されてこなかった。従来のプライオリティリストが適正であることが示された。

日本小児リウマチ学会（研究分担者 横田 俊平）

本学会での長年の最優先課題であった「若年性特発性関節炎に対するメトトレキサート」が、小児薬物検討会議での検討を重ね、小児の適応拡大を取得するに至った。現在、本学会プライオリティリストの優先順位第2位である「小児リウマチ領域でのシクロホスファミド静注薬」について、小児薬物検討会議に提出する最終報告書案を作成し検討を行っている。また、来年度にむけて、本学会の小児薬物検討会議、未承認薬会議に提出するプライオリティリストの改訂を速やかに進めている。

日本小児歯科学会（研究分担者 高木 裕三）

国内で供給されている歯科用局所麻酔剤や催眠鎮静剤、全身麻酔剤は小児の用法・用量や安全性が確立されていない。このように、小児歯科領域では口腔疾患の治療に日常的に使用されている医薬品にも拘わらず、適応外使用を余儀なくされているものが少なくない。本研究では、小児歯科領域で汎用されている適応外使用医薬品の中から小児薬物療法根拠情報収集事業の候補薬を選定すると共に、その使用実績を調査し、安全性について検討した。

日本小児麻酔学会（研究分担者 阪井 裕一）

小児麻酔領域における適応外使用医薬品のプライオリティリストを再検討した。新たに市販され小児麻酔でも普及してきている筋弛緩薬のロクロニウムを追加し、順位を変更した。また使用頻度が高く、麻酔前投薬としての使用が重要視されているミダゾラムについては厚生労働大臣宛の要望書を作成して提出した。

日本小児皮膚科学会（研究分担者 幸田 太）

平成19年度の皮膚科領域適応外使用医薬品の調査結果に基づいて、その使用状況を日本皮膚科学会会員の皮膚科医743名に対しアンケート調査を行った。その結果、小児に適応の無い、もしくは用法、用量の記載のない医薬品が小児に対し広く使用されていることが確認できた。使用されている薬品の種類は多岐にわたるものであった。今後このアンケート調査をより深く検討し、小児皮膚科領域で必要な薬品の選定をしてゆくことが必要であった。

日本小児外科学会（研究分担者 吉田 英生）

小児外科領域で使用している医薬品・医療機器について、コンバッシュネートユースの使用、適応外医薬品の使用、病院負担の多いディスプレイ製品や医療機器について検討を行った。その結果、未承認薬使用問題検討会議候補薬として神経芽腫（維持療法）に対する13-シス-レチノイン酸、在宅人工呼吸・在宅酸素や在宅中心静脈栄養・在宅経腸栄養に必要な消耗品や備品が保険制度との関係で費用が高み困っているディスプレイ製品や医療機器として取り上げられた。

A. 研究目的

小児の薬物療法は therapeutic orphan の状態にある。そのことが諸外国で報告されてから 40 年以上を経た現在も国内外での現状はさほど変わっていない。これは、小児に対する治験実施の困難さや、その対象疾患数が少ないことなどから製薬企業にとって採算ベースにのらないなどの様々な理由により小児医薬品の開発・医療現場への提供は遅々として進まないと考えられる。この解決のために本邦では、所謂「二課長通知」による承認取得に際しての公知申請、「医師主導治験」による新しい枠組み、「未承認薬使用問題検討会議」及び「小児薬物療法根拠情報収集事業」などを通じた個別医薬品の開発や医療現場への情報提供の促進についての取り組みがなされている。また、「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」により、小児の医薬品の開発促進には「既に講じられている再審査機関の延長等の施策に加え、行政は製薬企業による小児用医薬品の開発促進に資するインセンティブや保健衛生上の必要な方策について検討すべきであり、医療関係者・製薬企業は必要な努力を行うべきである」との答申が出されている。一方、欧米では、企業に特許権や独占権の延長等のインセンティブと小児治験の行政による勧告権の付与などの政策を打ち出しその解決に当たっている。しかしながら、小児薬物療法の置かれた現状を改善させるには、行政のみの努力では困難であり、製薬企業、小児関係学会及び患者団体を含む一般社会の協力が必要不可欠である。このような協力体制のもとに現在行われている「未承認薬使用問題検討会議」による未承認薬の治験促進、「小児薬物療法検討会議」を通じた個別医薬品の開発促進・医療現場に対する小児関連情報の提供を継続・充実させることは極めて重要である。中でも、「小児薬物療法検討会議」における取り組みにおいては、国内での使用実態、特にエビデンスに裏付けられたガイドラインに基づく統一的な使用方法による有効性・安全性の検証に基づくことが重要である。また、治験促進、審査の迅速化など、わが国にお

いても米国のクリティカルパスのような制度的取り組みが今後求められるが、そのためには、諸外国での薬事制度が重要な参考事項となりうる。更に、医療現場へ必要な小児薬物療法関連情報を確実に伝達し、その活用を図る必要がある。特に、小児医療の実態として、一般小児科医及び各分野の小児専門医が診断治療に当るケースと、小児科以外の他科の医師が診療等に当るケースが考えられ、このような小児医療の特徴・診断治療にあたる医師の専門性を考慮して、これら医療関係者に必要な有効性や安全性に関する情報伝達の工夫が大切である。

本研究では、

(1) 小児に用いる個別医薬品の使用方法に関するガイドライン作成に関する研究として、個別医薬品に関する臨床現場での実態調査・諸外国の状況などを通じ、ガイドライン作成の優先順位を検討した上で、その優先順位を決定する。そして、優先順位の高いものより、エビデンス調査研究を行うことを通じ、小児の年齢を加味した個別医薬品等に関するガイドラインを作成する。

(2) 小児等医薬品に関する諸外国の薬事制度に関する研究として、欧米での小児医薬品に関する薬事制度を調査し、我が国にその制度を導入に当たって課題等について研究する。

(3) 医療関係者への小児用医薬品に関する情報提供のあり方に関する研究を行う。

具体的には、小児医療の実態として、一般小児科医及び各分野の小児科医が診断治療に当るケースが考えられ、このような小児医療の特徴や診断治療に当る医師の専門性を考慮して、これら医療関係者に必要な有効性や安全性に関する情報提供のあり方を研究する。また、必要に応じ、上記

(1) で作成するガイドラインの作成に際しても反映させることとした。

(1) に関する研究成果

個々の医療現場での適応外使用医薬品に対する使用経験を「ガイドライン」として共有するための作業（ガイドライ委員会）

小児の年齢を加味した個別医薬品の用法・用量に関するガイドラインの作成のためには(1)未熟児・新生児の用法・用量の決め方が分かればそれ以後の小児に適応できる。(2)PK/PDのデータは、必須と思われる。Population pharmacokineticsの利用が可能であり、そのデータは検索すれば未熟児・新生児でも多く見出される。(3)6ヵ月以後は、Augsberger(I, II), Clark や von Harnack の式で算出して可能な医薬品もある。(4)個別の医薬品のヒトでの体内動態を加味した Alcorn J & Mcnamara PJ

の仮説が適応できるか?(5)医薬審第107号通知によるPMSの小児の用法・用量の実態調査を周知徹底させ、その評価を行い、本邦での適応外使用医薬品の用法・用量を決定する。などが考えられる。今年度は、越前宏俊教授に依頼して、小児薬用量の基礎となる現状の考え方を総説していただいた。また、日本医師会が行っている「薬理作用に基づく医薬品の適応外使用の例」についての小児関連学会の報告を添付資料にまとめた。

「汎用性のある小児薬用量策定の基礎となる小児の臨床薬理情報収集と解析手法に関する研究」

研究協力者 越前宏俊 明治薬科大学薬物治療学

研究要旨

従来、各種治療薬に対する小児薬用量の設定は臨床医の慎重な使用経験にもとづいて決定されており、そのようアプローチから各年齢の小児に対する小児薬用量補正值を歴年齢から算出するヤング式などの経験式が提唱され使用された。しかし、小児薬用量を発達生物学および比較生物学的な観点から生理的裏付けのあるものとする試みが行われ、アロメトリー原理を利用して薬物代謝および排泄臓器重量の発達を予測することにより幼児期以降の薬用量を成人薬用量から外挿する試みも行われた。しかし、その後、移植医療などの進展により薬物代謝酵素を中心とする薬物動態関連機能分子の肝臓などにおける発現量の発達変化が検討され、その実測値を用いて薬物の体内動態に関係する消化管、肝臓、腎臓の血流量などのパラメーターの平均値と個人間変動を従来よりも正確に見積もれるようになったため、生理的薬物体内動態モデルを小児薬用量予測に使用することが可能となった。このモデルとモンテカルロシミュレーションの手法を用いて、小児の諸生理機能の発達をモデルに組み込んだ生理的薬物動態モデルによる小児薬用量の予測が可能となり、モデル予測値と臨床試験で得られた実測値との整合性が評価されている。また、母集団体内動態解析の手法を用いることにより、小児を対象とした薬物動態試験も実施されるようになり、汎用性のある小児薬用量の設定も現実的なものになりつつある。このような観点から、今年度の厚生労働省科研費助成事業の一環として、臨床薬理学の観点から、これまでの小児発達に伴う薬物動態の変化に関する知見とその応用手法に関する情報を収集し解析することにより次年度以降の小児薬用量の検討に有用なデータを提供することを試みた。

A. 研究目的

1. 背景

一般に常用量の薬物を投与して得られる薬物反応には大きな個人差があることが知られている。薬物の効果と毒性はそれぞれの標的分子に到達する薬物量とその時間推移が関係するので、薬物応答性の個人差には、薬物が標的分子に送達される時間的推移を規定する薬物の薬物動態(pharmacokinetics: PK)と、標的分子およびその下流の情報伝達経路における薬物感受性(pharmacodynamics: PD)の両要因の個人差が関係していると考えられている(図1)。

小児は成人と比較して生活習慣病に関係する慢性疾患は少ないものの感染性疾患などでは成人よりもむしろ罹患率は高く、薬物治療の必要性はむしろ成人よりも多い集団である。特に2才以下の免疫力が未発達の乳幼児では感染症に対する薬物治療の必要性は高い。一方、小児は副作用の発現頻度または発現パターンが成人と異なる集団でもある。米国食品医薬品局(FDA)

の副作用報告システムでは2才以下の小児について年間250件あまりの薬物投与関連死亡の事例が報告されている¹⁾、英国の市販後医薬品副作用収集システム(通称イェローカードシステム)の調査でも16才以下の小児薬物投与関連死亡はワクチン関連事例と過量投与事

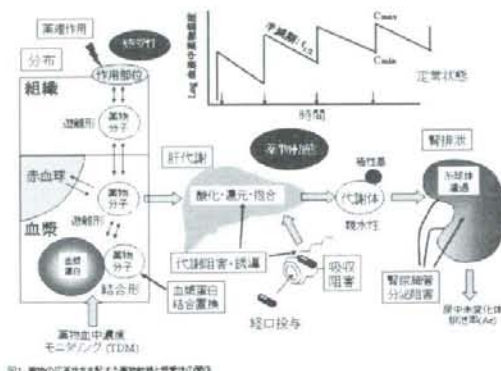


図1. 薬物の応答性を支配する薬物動態と感受性の関係

図1. 薬物の応答性を支配する薬物動態と感受性の関係

例を除いても1964年～2000年に331例が報告されているのである²⁾。

通常、医薬品の薬物動態と感受性の評価に関する情報収集は成人患者を対象集団として行われるため、この集団と時間軸上で離れた位置にある小児では既知の医薬品の体内動態と応答性において、成人集団と異なる特性を持つ可能性がある。一方、小児のPKとPDに関する臨床薬理学的情報は成人よりもはるかに少ないため、小児に対して臨床薬理学的な観点から標準的な医薬品の用法・用量を設定することは困難であった。このため、医薬品の添付文書情報でも、小児薬用量の記載がないものは全体の75%と多く、小児の情報は極端に少なく、「小児への投与に関する安全性が確立していない」(ために効果と安全性を担保するだけの情報が不足している)との記載は全体の40%にのぼるとされる。結果として多くの小児薬物治療が適応外使用(off-label use)を余儀なくされている現実がある。しかし、このような薬物治療は安全性において問題をはらんでおり、実際、小児において薬物が適応外使用された際の副作用発現頻度は成人に比較して相対リスクが3.44と高いことが指摘されている³⁾。古来の臨床的な格言である「小児は小さな大人ではない」の言は未だに生きているのである。ここに小児の臨床薬理研究を促進・充実させる必要性がある。

B. 研究方法

本研究は汎用性のある小児薬用量策定の基礎となる小児の臨床薬理情報収集と解析手法に関する研究であるため、関係情報をMedlineの検索により収集し、検討項目毎に整理・解析を加えた。

C. 結果

1. 小児薬用量策定における臨床薬理的アプローチの応用

製薬企業としては、小児の医薬品市場は成人に比して小さく、かつ新規医薬品に対して小児での保険適応取得を目的とした臨床試験を行うことは施設数の少なさと倫理面への配慮などから実施を躊躇することが多い。このため、洋の東西を問わず、小児入院患者の薬物治療は35-95%が適応外使用(off-label use)で行

われているとされる。特に2才以下の小児、乳児、新生児においては医学的必要性から日常的に使用されているが、制度上は禁忌扱いの医薬品も多い。このような現状は世界的に問題となっている。

この問題の解決に向けた努力として、近年、米国では1997年にクリントン政権の主導で国立衛生研究所(NIH)、食品医薬品局(FDA)及び製薬企業が一体となり「小児医療の改善(Pediatric Plan)」を国策として定め、小児の治療に関係する医療機関の整備と拡充、新薬開発に関わる製薬企業への小児適応取得によるパテント上の経済的なインセンティブ導入とともに小児治療の義務化が推進された⁴⁾。また、日・米・欧の3極も「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-E11)を作成し、2001年4月から適用されている⁵⁾。このような流れのなかで、日本でも2006年3月には「第1回小児薬物療法検討会議」が開催され、以後5回に渡って小児薬物療法の適応外使用の問題を解決する活動が行われている⁶⁾。

小児医薬品開発において臨床薬理的視点の重要性は広く認識されるようになってきている。米国FDAは小児医薬品開発に必要な臨床試験の選択に関する規制当局の観点からの決定樹(regulatory decision tree)を公表しており、小児集団におけるPKとPDの成人集団からの外挿性により小児患者に対する新薬の承認申請に必要な臨床試験を決定する道筋を指導している(図2)。

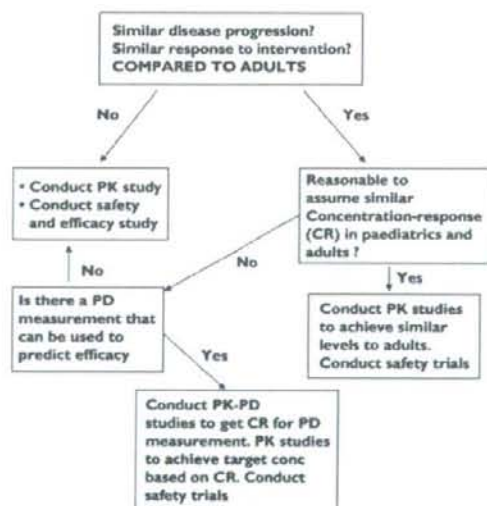


図2. 米国FDAの提案する小児医薬品開発のアルゴリズム

Table 1 近年小児を対象として実施されたPK-PD研究

Drug	Age range	Number of subjects	Age related change in concentration response (CR)	Study
Bismuthide	Infants, children, young adults	9	No detected difference in CR with age	Marshall <i>et al.</i>
Cyclosporin	3 months to 20 years	86	Increased CR effect in <14 age group	Marshall <i>et al.</i>
Lacosamide	10 days to 14 years	40	Increased anticonvulsant effect in infants <6 months	Tom <i>et al.</i>
Milvarden	Five to 25 weeks	31	Decreased CR (sedation response)	de Wild <i>et al.</i>
Mivacurium	3-4 years, 10-14 years	10, 10	No age differences in PK/PD	Thompson <i>et al.</i>
Neostigmine	5 days to 50 years	33	Possible greater CR effect in children?	Spiegel-Kaiman <i>et al.</i>
Vanilidine	4-11 years	20	No age differences in PK/PD	Demichis <i>et al.</i>
Racemized bimatoprost	Infants, children, adult	14, 22, 21	Greater CR effect in infants compared with children	Saunders <i>et al.</i>
Colchicine (CV)	0.03-41 years	41	Increased CR (EC ₅₀ inhibition) in newborns	Lee <i>et al.</i>
Wetstatin	4-11 years, 12-40 years, 20-26 years	26, 15, 10	Increased CR effect (BP/HR) in 11-11 age group	Falkenberg <i>et al.</i>

Johnson TN. *Br J Clin Pharmacol.* 2006; 59: 663-669.
CR = concentration-response

このように、小児薬用量の策定に関する方法論は、従来の薬物の経験的なデータの集積により個別の薬物の薬用量を帰納的に作り上げるものから、PK-PD 理論を基盤としてできるだけ汎用性のある小児薬用量を策定し、個別薬物での妥当性や修正の必要性は演繹的に行うという方法論へと推移しつつある。このような考えから、小児でも PK と PD データの完備した臨床試験の報告が増加している。(表1)

2. 小児の薬物動態情報の収集の方法論的考察

医薬品情報が電子化されると共に、これを利用した網羅的かつバイアスの少ない情報の評価法(系統的レビューまたはシステマティックレビュー)とその結果を併合して解析するメタ解析(meta-analysis)の手法が注目されるようになった⁷⁾。この手法は、EBM(evidence-based medicine、エビデンスに基づく医療)において不可欠なものとなっている。この手法は小児臨床薬理の分野でも、医薬品情報収集とその評価において近年注目を集めている。小児薬用量に関する分野では、小児肝重量の発達変化に関しても従来から多くの研究グループが多数の報告を行っているが、Johnson ら⁸⁾は系統的レビューの方法を用いた文献上の小児肝重量の発達変化に関する研究を医学研究論文の電子データベースである medline 上で網羅的に収集することにより 5036 名分のデータを収集し、その結果をメタ解析することにより小児肝重量の発達に関して従来唱えられた異なる予測式を統計的手法で評価して、最も蓋然性の高い肝重量予測式を提案している。さらに、彼らはこのデータを用いてアジア人(実際には日本人データであるが)小児は単位体重当たりの肝重量

が欧米白人小児よりも約 20%大きいと報告している。同様の手法は小児の薬物動態研究全般にも適応できるので、この手法を用いて個別の薬物動態(PK)パラメーターや薬物濃度-効果関係に基づく薬物感受性(PD)パラメーターの解析にも応用可能である。とりわけ、このような方法論はアジア人と欧米白人との人種差検討に付いても有用な手法であるので、今後小児薬用量を人種差の要因を考慮に入れて作成する際には有用であると注目される。

3. 小児薬物動態に関する従来の知見の概要

以下には従来小児の薬物動態に付いて現在までに知られている内容を簡潔に要約する。

1) 薬物吸収

静脈(血管)内投与以外の方法で投与される薬物は全身循環に到達するまでに何らかの吸収(absorption)過程を経る必要がある。新生児期には胃酸分泌が成人よりも低いため胃内の pH が成人よりも高いことが多い。従って、抗生物質でもペニシリン G のように薬物自体が化学的に酸に不安定であるものについては、新生児の経口投与後の生体内利用率(バイオアベイラビリティ:F)は成人や学童期の小児よりもむしろ高いことがある⁹⁾。

消化管粘膜の絨毛形成は既に胎生期に完了しているが、胃から小腸への排他運動の未成熟により、新生児と乳児の薬物吸収速度は年長児よりも遅く、最高血中濃度到達時間はやや遅れる傾向があるものの、吸収総量には臨床的に問題となるほどの差はないとされる⁴⁾。

近年、上部消化管粘膜は薬物の脂溶性に依存した受動的な濃度拡散吸収に対する単なる脂質 2 重膜としての障壁ではなく、それ自体に肝臓と類似した薬物代謝酵素(CYP3A)を発現しており、さらに薬物吸収あるいは排泄を能動的に行う薬物輸送トランスポーターが発現していることが明らかとなった(図3)⁴⁾。特に、消化管上皮には脂溶性薬物を効率的に細胞内から細胞外へと輸送するトランスポーターである P 糖蛋白(P-gp、別名 MDR1)が発現しており、免疫抑制薬であるシクロスポリンやタクロリムス血中濃度の個人差に関係していることが判明している。また、消化管上皮にはイオン化している弱酸性あるいは塩基性の薬物の吸収や消化管内への輸送に関係する複数の有機イオントランス

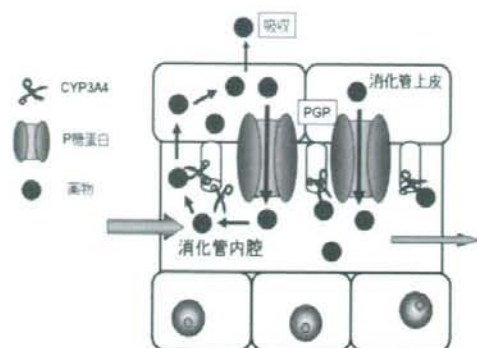


図3. 消化管粘膜上皮におけるCYP3A4とP糖蛋白の共発現と協同的な消化管での初回通過効果

ポーターも発現しており、これらの薬物トランスポーターが薬物吸収部位でのグレープフルーツジュース (GFJ) 食品成分などとの相互作用の場であることも注目されている。

これらの薬物輸送蛋白と CYP3A 発現量の個人差が経口投与後の消化管粘膜細胞の薬物代謝酵素の発達については、CYP1A1 発現量は小児の発達とともに増加するとされるが、エポキシド加水分解酵素のように新生児期から発現量は変化しないものもある¹⁰⁾。成人の消化管粘膜の薬物代謝酵素中、最も発現量の多い CYP3A4 について、および消化管の薬物トランスポーターで最も重要な P 糖蛋白の発達変化については現時点で信頼出来るヒト小児のデータがない。

薬物の経皮吸収については、新生児から乳児期の皮膚角層の厚さは成人よりも薄く、小児の皮膚血流は成人よりもむしろ高いとされるので、一般に薬物の経皮吸収は小児の方が成人よりも良好であるとされる¹¹⁾。

2) 分布

新生児および乳児では成人よりも体内水分量が多く、細胞外水分量も多いため、水溶性薬物の体重当たり分布容積は成人よりも大きい。従って、それらの薬物では体重で補正した投与量を投与した後の血漿中の最高薬物濃度が成人よりも低いことがある⁴⁾。また、低出生体重児などでは血漿中の薬物結合蛋白であるアルブミンと α_1 -酸性糖蛋白 (AAG) の濃度が低いため、薬理作用に関係する血漿中の遊離形薬物濃度の総薬物濃度に対する割合 (分率) が成人よりも増加していることがある。臨床で日常的に実施されている薬物血中濃度モニタリ

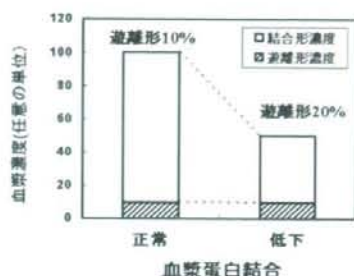


図4. 薬物の血漿蛋白結合濃度の低下に伴う血漿遊離形分率の増加と総および遊離形薬物の変化

グ (TDM) ではほとんどの場合総 (結合形+遊離形) 濃度を測定するので、血液中の薬物結合蛋白濃度が低下している病態 (低蛋白血症) の小児では遊離形分率の増加を考慮して、総薬物濃度で表現される治療濃度域を通常より低く読み替える必要がある (図4)。低蛋白血症で遊離形薬物分率が増加している場合には、作用部位における適切な遊離形薬物濃度に対応する総薬物濃度は薬物の血漿蛋白結合が正常な患者よりも低いのである。

近年、薬物が血液から細胞内または臓器 (中枢、肝臓など) 方向への移動およびその逆方向の移動は単純な濃度依存性の拡散現象ではなく、細胞表面に発現している PGP などのトランスポーター分子により能動的に調節されていることが判明した。通常、血液脳関門を経由する薬物の中枢組織への移行は薬物自身の脂溶性に依存している。したがって、水溶性薬物の中枢移行は不良であり、脂溶性薬物の中枢移行は良好である。しかし、脂溶性薬物でありながら中枢組織濃度が例外的に低い薬物がある。例えば、抗 HIV 薬であるプロテアーゼ阻害薬は脂溶性が高いにも関わらず中枢移行は不良で、末梢組織でのウイルス増殖の抑制は良好であるにも関わらず、中枢でのウイルス増殖抑制が不十分であることがある。この原因は血液脳関門の実態である毛細血管細胞およびグリア細胞内に拡散移行した薬物が Pgp により再び細胞外に排泄されるため中枢実質での薬物濃度が末梢組織や血液よりも低くなってしまうためである。新生児または小児における血液脳関門の薬物トランスポーター蛋白の発現に対しては報告がほとんどない。少数の研究によれば腎臓と肝臓の PGP 発現は妊娠 11~14 週に出現し、23~42 週には胎児脳に発現するが、その発現量は成人よりも低かったとさ

れる¹²⁾。また、消化管上皮でのPGP発現は食事の影響を受けるので成人とは異なる食事をとる新生児から乳児期までの消化管PGP発現は成人データが適応できない可能性がある。この分野は今後のさらなる研究が必要である。

3) 代謝

肝臓での薬物代謝は多くの脂溶性薬物に水溶性官能基導入反応や脱アルキル化反応を介して薬物分子から脂溶性基を除去することにより薬物を水溶性の高い代謝物に変換し、腎臓からの体外消失を促進する。通常、薬物代謝酵素の発達変化は第1相反応(酸化反応が主体)と第2相反応(転移あるいは抱合反応が主体)に分けて論じられることが多い。

a. 薬物酸化代謝酵素

ヒトの薬物酸化代謝酵素で最も重要なものは3種類のCYPファミリーである(CYP1, CYP2, CYP3)。ヒトのCYP活性の新生児から小児期の発達変化には分子種により大きな差異がある。成人のCYP発現量の10~50%を占めるCYP3群では、CYP3A7が胎生早期からに発現しており血液胎盤関門を通過して胎児に到達した薬物等を代謝する役割を果たしている¹³⁾。この胎児型CYP3A分子種は生後まもなく発現が減少し、生後1年までにほとんど検出されなくなるが、成人型のCYP3AであるCYP3A4は出生時には発現量が少ないが、生後1~2年後にかけて発現量が増加する¹⁴⁾(図5)。小児の臨床試験でもCYP3A4活性の指標であるミダゾラムの全身クリアランスは新生児から乳児期にかけて7から8倍増加することが明らかとなっている¹⁵⁾。

成人CYP発現量の20%を占めるCYP2C群の主要な分子種はCYP2C9, CYP2C19, CYP2C8である。フェニトイン、ワルファリン、スルホニル尿素薬、酸性非ステロイド性消炎鎮痛薬(ジクロフェナクなど)などを基質とするCYP2C9の発現量は胎生25週ころから発現し、個人差は大きいものの出生後急速に増加し、生後5ヶ月ころまでに半数の小児で成人値に到達する(図6)⁶⁾。事実、フェニトインの半減期は未熟児では75時間程度と長いですが、生後1週間では20時間程度とほぼ成人値に減少する。一方、CYP2C19については、胎生15週前後から低濃度で発現するが、生後5ヶ月以上かけて緩やかに発現量が増加する¹⁶⁾(図6)。一方、テオフィ

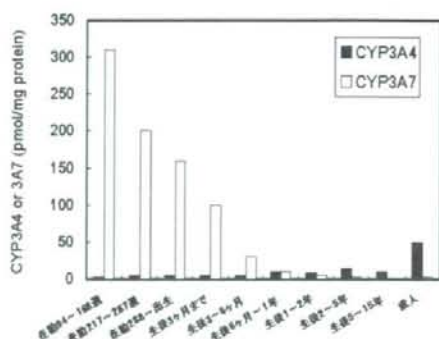


図5. CYP3A4およびCYP3A7の単位肝重量当たりの発現量の発達変化。サンプル数は各群4~16例で総計86例。データは平均値(文献14から改変して引用)

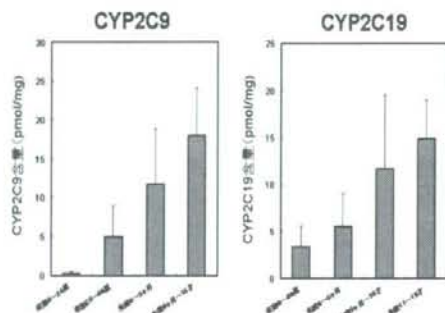


図6. 胎児期および出生後におけるCYP2C9とCYP2C19の単位肝重量当たり含量の変化(文献16より一部改変して引用)。データは平均値±SD。

リンおよびカフェインを基質とするCYP1A2は発現が遅く、生後1から3ヵ月から発現が始まる¹⁷⁾。

主として学童から思春期の小児を対象とした薬物動態研究では、体重当たり換算した小児のテオフィリン(CYP1A2)、カルバマゼピン(CYP3A4)、フェニトイン(CYP2C9)等の薬物除去クリアランスが成人値よりも大きいことが多い^{4, 16, 18)}。この現象は、かつては発達過程における肝臓中のCYP発現量が成人よりも大きいためであると解釈されることもあったが、近年、体重当たり換算した小児の肝重量が成人よりも大きいことを考慮にいれて、同一の肝重量当たりで薬物代謝クリアランスを比較すると小児値と成人値の間に大きな差はないことが示された^{16, 18, 19, 20)}。超音波画像検査により計測した肝容積で標準化した幾つかの典型的な肝除去型薬物(インドシアニングリーン、アンチピリン、テオフィリン、S-ワルファリンなど)の小児クリアランス値は成人値とほとんど差がない¹⁹⁾。