

Table 2 Clinical courses after rituximab infusion (*IS* immunosuppressant, *Rtx* rituximab, *D/C* discontinued, *MZR* mizoribine, *CyA* cyclosporine A, *FK* tacrolimus, *MMF* mycophenolate mofetil)

Patient no.	Cessation of PSL after Rtx infusions (days)	IS treatment after Rtx infusions	B-cell recovery after Rtx infusions (days)	First relapse after Rtx infusions (days)	Summary of the clinical courses
1	63	D/C MZR on day 0 D/C CyA on day 175	119	129	Relapses on days 129 and 190, additional Rtx on day 190
2	83	D/C MZR on day 116	146	161	Relapse on day 161, additional Rtx on day 175, relapse on day 316, four doses of additional Rtx from day 328
3	68	D/C CyA on day 89	245	Not relapsed	Maintaining remission on day 365
4	73	D/C MZR on day 0 D/C CyA on day 122	118	104	Relapses on days 104 and 128, additional Rtx on day 141, relapses on day 253, four doses of additional Rtx from day 273
5	57	D/C CyA on day 112	Not depleted	199	Relapses on days 199 and 221, restarted CyA on day 233
6	75	D/C MZR on day 0	152	124	Relapses on days 124 and 194, four doses of additional Rtx from day 203, relapse on day 217
7	58	D/C CyA on day 140	147	128	Relapses on days 128 and 156, additional Rtx on day 167, relapse on day 213, restarted CyA on day 272
8	76	D/C MZR on day 0 FK→CyA on day 8	104	8	Relapses on days 8, 139 and 173, additional Rtx on day 196, Relapses on days 197, 253 and 302, two doses of additional Rtx from day 343
9	123	D/C CyA on day 74 Continued MMF	151	353	Relapse on day 353
10	120	D/C CyA on day 78 Continued MMF	Not depleted	Not relapsed	Maintaining remission on day 365
11	55	D/C CyA on day 112	84	125	Relapses on days 125 and 146, additional Rtx on day 153
12	172	Continued MMF	171	Not relapsed	Maintaining remission on day 365
Median	74.0		146.5	129.0	
Range	55–172		84–245	8–353	

two patients (patients 5 and 10), B-cells decreased but were not depleted (fewer than five per cubic millimeter). Minimum CD19+ B-cell counts were 61 per cubic millimeter and 44 per cubic millimeter, and the reduction in CD19+ B-cells was 87% and 91%, respectively.

Nine patients had relapses of nephrotic syndrome (NS) at a median of 129 days after the rituximab infusion. Most of the relapses developed simultaneously with the recovery of B-cells. Seven of these patients (patients 1, 2, 4, 6, 7, 8, and 11) were given additional rituximab infusions at an average of 175 days after the first rituximab infusion, due to steroid dependency. Patient 8 suffered relapse 8 days after the first rituximab infusion, although complete B-cell depletion was achieved, but his steroids were discontinued on day 76. After two steroid-free months, he suffered from two more

relapses. Although he was given an additional single-dose rituximab infusion on day 196, the condition relapsed again, which led to two additional doses of rituximab infusions from day 343. Two patients (patients 5 and 7) were restarted on CyA. The disease in three patients (patients 3, 10, and 12) remained in remission for 12 months after infusions.

Comparison of clinical parameters before and after rituximab treatment

The frequency of relapses per 6 months was significantly reduced, and the steroid-free period per 6 months was significantly increased after treatment, compared with those before treatment (Table 3). Mean PSL dosages

Table 3 Frequency of relapses and steroid-free periods before and after rituximab infusion (Rtx rituximab)

Patient no.	Number of relapses		Steroid-free period (days)	
	During the 6 months before Rtx infusions	During the 6 months after Rtx infusions	During the 6 months before Rtx infusions	During the 6 months after Rtx infusions
1	3	2	12	64
2	1	1	0	77
3	3	0	47	114
4	2	2	0	34
5	4	0	5	126
6	2	1	0	64
7	4	2	13	72
8	2	3	0	63
9	4	0	0	60
10	5	0	7	64
11	2	2	0	69
12	2	0	0	9
Mean	2.83*	1.08*	7.0**	68.0**
S.D.	1.19	1.08	13.5	30.7

* $P=0.016$; ** $P=0.0005$

(before infusion 0.82 ± 0.36 mg/kg per day) were significantly reduced between 2 months and 5 months after rituximab infusion (2 months 0.32 ± 0.17 mg/kg per day; 3 months 0.08 ± 0.09 mg/kg per day; 4 months 0.07 ± 0.15 mg/kg per day; 5 months 0.39 ± 0.44 mg/kg per day), but they increased again at 6 months (0.45 ± 0.63 mg/kg per day) (Fig. 1a).

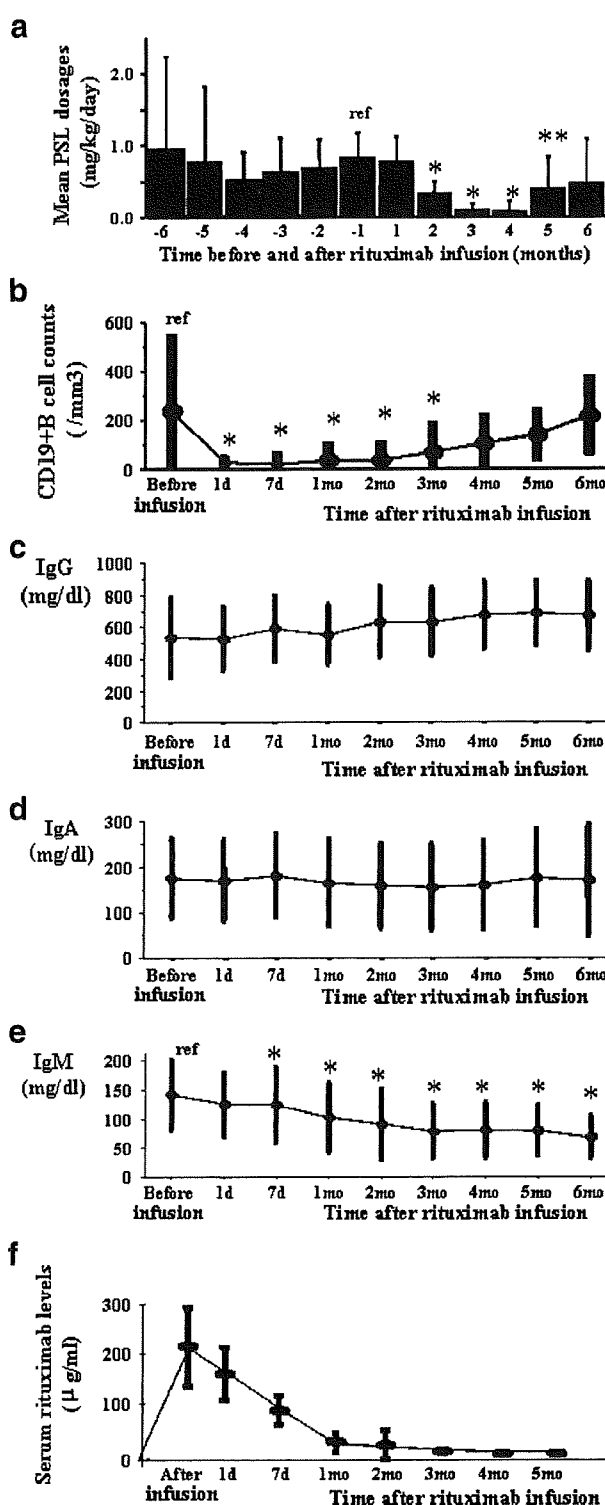
B-cell counts and serum immunoglobulin levels

B-cells were depleted in ten of 12 patients. Peripheral B-cell counts (before infusion 238.7 ± 314.7 per cubic millimeter) rapidly decreased immediately after rituximab infusion (24 hours 28.3 ± 29.2 per cubic millimeter). B-cells gradually increased at 4 months (105.2 ± 120.6 per cubic millimeter) and returned to baseline levels at 6 months (218.0 ± 166.2 per cubic millimeter) (Fig. 1b). Serum immunoglobulin (Ig)G and IgA levels did not change during the clinical course, but serum IgM levels gradually decreased (before infusion 135.7 ± 58.4 mg/dl; 1 month 94.1 ± 58.3 mg/dl; 6 months 61.2 ± 25.4 mg/dl) after rituximab treatment (Fig. 1c–e).

Fig. 1 Clinical parameters after rituximab treatment. Values are means \pm standard deviations (SDs). **a** Mean PSL dosages before and after rituximab treatment. * $P < 0.01$, ** $P < 0.05$ compared with before infusion (reference). **b** CD19+B-cell counts after rituximab treatment. * $P < 0.01$ compared with before infusion (reference). **c–e** Serum immunoglobulin (Ig)G, IgA and IgM levels after rituximab treatment. * $P < 0.01$ compared with before infusion (reference). **f** Serum rituximab levels after infusion. *d* days, *mo* months

Pharmacokinetics

Figure 1f shows serum rituximab levels after the drug infusion. C_{max} obtained just after the drug infusion was 220.0 ± 78.9 μ g/ml. Serum rituximab levels at 24 hours,



1 week, 1 month, 2 months and 3 months after the infusion were $166.2 \pm 56.2 \mu\text{g/ml}$, $92.5 \pm 29.8 \mu\text{g/ml}$, $27.4 \pm 18.4 \mu\text{g/ml}$, $18.5 \pm 29.8 \mu\text{g/ml}$ and $3.0 \pm 4.4 \mu\text{g/ml}$, respectively. They were undetectable ($<0.5 \mu\text{g/ml}$) in all patients at 5 months. A detailed pharmacokinetics study was carried out in five patients. $T_{1/2}$ was 14.6 ± 5.2 days, AUC was $83.2 \pm 53.1 \text{ mg}\cdot\text{h/ml}$, V_{dss} was $2.2 \pm 0.37 \text{ l/m}^2$ and CL was $5.83 \pm 2.97 \text{ ml/h}$ per square millimeter.

Probability of relapse-free survival and B-cell depletion

Figure 2a shows the probability of relapse-free survival by the Kaplan–Meier method. The median time to first relapse (50% survival time) in our patients was 129 days. Figure 2b shows the probability of CD19+ B-cell depletion by the Kaplan–Meier method. The median time to B-cell recovery in our patients was 119 days (50% survival time).

Adverse events

Mild reactions to the infusions were observed in five of 12 patients (42%). These reactions included fever and hypotension (one patient), tachycardia (one patient), hypertension (one patient), facial flushing (one patient), and mild respiratory distress (one patient). None of the patients developed serious adverse events that required discontinuation of the trial. One patient (patient 5) developed a fever of unknown etiology between days 45 and 98 but recovered spontaneously.

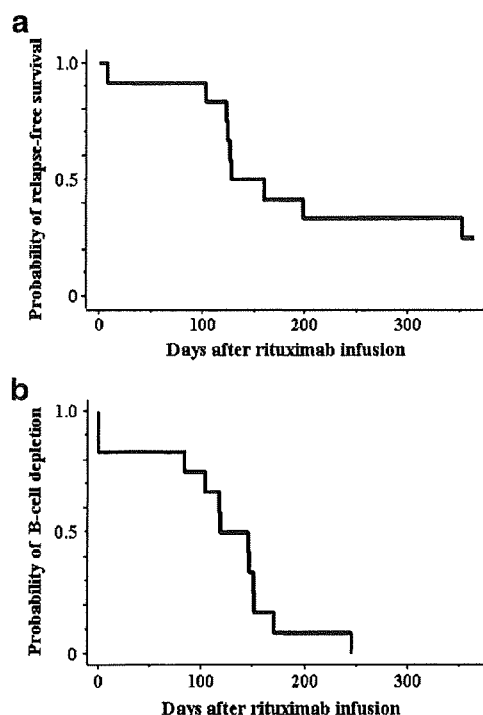


Fig. 2 Probability of relapse-free survival (a) and of B-cell depletion (b)

Discussion

This is the first report of a prospective study of single-dose therapy with rituximab for refractory SDNS. All patients were able to discontinue steroids after rituximab treatment. We found that the frequency of relapses was significantly reduced, the steroid-free period was significantly increased and mean steroid dosages were significantly reduced after rituximab treatment, suggesting that rituximab is effective for patients with SDNS. However, the efficacy of the treatment was transient in most patients. Nine of 12 patients (75%) had relapses within 1 year, and most of the relapses developed simultaneously with the recovery of B-cells. Seven of the patients needed additional rituximab treatment due to steroid dependency. It is of note that two out of the three patients who did not have a relapse and one of the patients who did not suffer relapse until day 353 did not stop their PSL until day 120 or later. Therefore, it is possible that the speed of PSL withdrawal was related to relapses, although further studies are required.

There have been no previous reports on rituximab pharmacokinetics in children. Table 4 shows previous reports of rituximab pharmacokinetics [16–22]. Most of the previous pharmacokinetic studies were carried out on adult patients with B-cell lymphoma, and most of them were given four doses of rituximab. The only large rituximab pharmacokinetics study of patients that did not have lymphoma was reported by Breedveld et al. [22]; however, they treated their patients with two doses of 1,000 mg rituximab. Vieira et al. reported pharmacokinetics of single-dose therapy with rituximab in kidney transplanted adults [16]. In that study, nine patients were treated with a single dose of rituximab ($n=3$ per group) at 50 mg/m^2 , 150 mg/m^2 or 375 mg/m^2 and the data for C_{max} per dose (micrograms per milliliter per milligram) were almost the same among the three groups (0.30, 0.35, 0.30 each). Our data (C_{max} $220.0 \mu\text{g/ml}$; $T_{1/2}$ 14.6 days; AUC $83.2 \text{ mg}\cdot\text{h/ml}$) were comparable with those of the patients who were treated with a dose of 375 mg/m^2 in the study by Vieira and colleagues, although the disease was different, suggesting that the rituximab pharmacokinetics profile in children is similar to that in adults.

C_{max} of rituximab in our study ($220.0 \mu\text{g/ml}$) were comparable to serum levels after initial infusion of rituximab in previous reports on B-cell lymphoma (range 188.5 – $245.3 \mu\text{g/ml}$) (Table 4). The peak level after four doses of rituximab was almost twice as high as that of a single dose in previous reports. Apart from in this study, we treated children with refractory SDNS with four doses of rituximab ($n=4$). In those patients treated with four doses of rituximab, the maximum serum levels of rituximab ($403.4 \pm 122.9 \mu\text{g/ml}$; range 318.7 – $584.8 \mu\text{g/ml}$) were similar to those in the previous studies (Table 4) and were almost twice as high as those in this study. Berinstein et al. showed that the mean $T_{1/2}$ was longer and the mean CL was smaller after four doses of

Table 4 Previous reports on rituximab pharmacokinetics data ($T_{1/2}$ elimination half-life, AUC area under the concentration–time curve, V_{ss} volume of distribution at steady state, CL clearance)

Author	Disease	Number of patients	Age (years)	Dose of rituximab	Serum levels after the initial infusion ($\mu\text{g/ml}$)	Serum levels after the last infusion ($\mu\text{g/ml}$)	$T_{1/2}$ (days)	AUC ($\text{mg}\cdot\text{h/ml}$)	V_{ss}	CL
Berinstein et al. [17]	B-cell lymphoma	166 (14) ^a	22–79	375 $\text{mg}/\text{m}^2 \times 4$	239.1	460.7	8.6 ^{d,e}	–	–	9.2 ml/h^e
Davis et al. [18]	B-cell lymphoma	38 (10) ^b	31–80	375 $\text{mg}/\text{m}^2 \times 4$	245.3	426.4	12.7 ^e	–	–	–
Tobinai et al. [19]	B-cell lymphoma	4	31–66	250 $\text{mg}/\text{m}^2 \times 4$	–	64.3	23.4 ^{d,e}	91.3 ^e	10.76 $\text{l}^{\text{d,e}}$	168 $\text{ml/h}^{\text{d,e}}$
	B-cell lymphoma	8	36–75	375 $\text{mg}/\text{m}^2 \times 4$	–	92.1	16.2 ^{d,e}	118.2 ^e	11.16 $\text{l}^{\text{d,e}}$	44 $\text{ml/h}^{\text{d,e}}$
Iacona et al. [20]	B-cell lymphoma	7	Adults	375 $\text{mg}/\text{m}^2 \times 4$	188.5	347.2	19.9 ^{e,f}	–	–	5.4 ml/h per square meter ^e
Regazzi et al. [21]	B-cell lymphoma	22	Adults	375 $\text{mg}/\text{m}^2 \times 4$	203.3	377.7	21.4 ^{e,f}	–	3.52 l/m^2^e	5.1 ml/h per square meter ^e
	Autoimmune disease	14	Adults	375 $\text{mg}/\text{m}^2 \times 8$	192.9	323.6	20.2 ^{e,f}	–	4.45 l/m^2^e	6.6 ml/h per square meter ^e
	AL amyloidosis	4	Adults	375 $\text{mg}/\text{m}^2 \times 6$	203.7	493.5	–	–	–	–
Breedveld et al. [22]	Refractory lymphoma	8	Adults	375 $\text{mg}/\text{m}^2 \times 6$	188.5	248.0	22.4 ^{e,f}	–	4.03 l/m^2^e	5.2 ml/h per square meter ^e
	Rheumatoid arthritis	111	Adults	1,000 $\text{mg} \times 2$	–	453	20.7 ^e	233.0 ^e	4.56 l^e	9.6 ml/h^e
Vieira et al. [16]	Transplanted kidney	3	30–44	50 $\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$	25.90	–	9.88 ^e	5.19 ^e	–	–
	Transplanted kidney	3	34–55	100 $\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$	88.57	–	14.14 ^e	21.3 ^e	–	–
	Transplanted kidney	3	46–52	375 $\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$	232.67	–	12.36 ^e	47.8 ^e	–	–

^a Pharmacokinetics data were analyzed in 14 patients

^b Pharmacokinetics data were analyzed in ten patients

^c Non-compartment model

^d One-compartment model

^e Two-compartment model

^f $T_{1/2\beta}$

rituximab than those of the initial dose, and that this phenomenon was probably due to circulating B-cells, which played the role as antibodies of rituximab at the time of the initial infusion [17]. Collectively, four doses of rituximab may provide higher maximum serum levels, a longer $T_{1/2}$ and smaller CL , even in childhood refractory SDNS. In addition, only two of six patients had a first relapse within 1 year after the treatment (261 days and 270 days after the treatment, respectively) in previously reported studies using a dose of 375 mg/m^2 BSA once weekly for 4 weeks [3–5, 7, 9], whereas the median time to first relapse was 129 days in our patients. Also, the time to B-cell recovery was 270 days and 360 days after the treatment, respectively, in a previously reported two patients on a dose of 375 mg/m^2 BSA once weekly for 4 weeks [4, 5], while the median time to B-cell recovery was 119 days in our patients. Therefore, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial for patients with childhood refractory SDNS is in progress in Japan to evaluate the efficacy and safety of four doses of rituximab. Alternatively, a single dose of rituximab every several months could be effective for childhood refractory SDNS, for which further studies are needed to examine the optimal protocol of this drug.

Mechanisms by which rituximab can prevent relapses in patients with refractory SDNS remain unclear. For more than 30 years, nephrotic syndrome was thought to be primarily a disorder of T-cell function. However, recently, a number of clinical observations provided evidence of an important role for B-cells in the development of nephrotic syndrome. Kemper et al. found increased levels of both sCD23 (a marker of B-cell activation) and sCD25 (a marker of T-cell activation) during relapses of SDNS [23]. Cho et al. also observed a significantly higher expression of CD23 in fresh B-cells from patients with active minimal change nephrotic syndrome [24]. Several studies have shown increased production of interleukin (IL)-13 and elevated expression of IL-13 mRNA in patients with minimal change nephrotic syndrome [24, 25]. IL-13 is one of the cytokines associated with type 2 T helper (Th2) cells, leading to antibody production and allergic reactions, which are caused by immune responses involving B-cells.

As well as being the source of plasma cells, B-cells are also involved in the presentation of antigens to T-lymphocytes, and they secrete co-stimulatory signals required for CD4 T-cell activation [26]. Therefore, B-cell depletion by rituximab may block T-cell activation induced by B-cells or B-cell-derived factors. Tokunaga et al. showed that rituximab decreases CD40- and CD80-expressing cells among activated B-cells in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), and it also down-regulates CD40L and CD69 on CD4-positive cells [27]. Those results imply that rituximab can inhibit the interaction between these B-cells and activated T-cells. However, the roles of CD40L in patients with active SDNS are not yet known and will need to be investigated in the future.

In our study adverse events associated with rituximab were acceptable. Mild reactions to the infusion were observed in five of 12 patients (42%). Steroids were not infused before rituximab treatment in our protocol. There might have been fewer infusion reactions if steroids had been given immediately before the rituximab treatment. There were no serious adverse events during the patients' clinical courses.

In conclusion, a single dose of rituximab may be effective for patients with childhood refractory SDNS. However, its efficacy to prevent relapses was transient in most of the patients.

Acknowledgments This study was supported by the Health and Labor Sciences Research Grant for the Large Scale Clinical Trial Network Project (to K.I.). The authors are grateful to Professor Shuki Mizutani, Department of Pediatrics and Developmental Biology, Tokyo Medical and Dental University, and the Zenyaku Corporation, for their helpful advice.

References

- Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, Kobayashi A, Nozu K, Nakamura H, Yoshikawa N (2002) Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int* 61:1801–1805
- Kranz B, Vester U, Büscher R, Wingen AM, Hoyer PF (2008) Cyclosporine-A-induced nephrotoxicity in children with minimal-change nephrotic syndrome: long-term treatment up to 10 years. *Pediatr Nephrol* 23:581–586
- Benz K, Dötsch J, Rascher W, Stachel D (2004) Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol* 19:794–797
- Gilbert RD, Hulse E, Rigden S (2006) Rituximab therapy for steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 21:1698–1700
- François H, Daugas E, Bensman A, Ronco P (2007) Unexpected efficacy of rituximab in multirelapsing minimal change nephrotic syndrome in the adult: first case report and pathophysiological considerations. *Am J Kidney Dis* 49:158–161
- Smith GC (2007) Is there a role for rituximab in the treatment of idiopathic childhood nephrotic syndrome? *Pediatr Nephrol* 22:893–898
- Kemper MJ, Möller K, Ludwig K, Rink N, Müller-Wiefel DE (2006) Rituximab in the treatment of refractory steroid-sensitive nephrotic syndrome (abstract). *Pediatr Nephrol* 21:1528
- Dallachio IA, Trimoreau F, Feuillard J, Guigoinis V (2006) A case of steroid-dependent nephrotic syndrome treated with rituximab (abstract). *Pediatr Nephrol* 21:1615
- Hofstra JM, Deegens JK, Wetzels JF (2007) Rituximab: effective treatment for severe steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome? *Nephrol Dial Transplant* 22:2100–2102
- Guigoinis V, Dallochio A, Baudouin V, Dehennault M, Hachon-Le Camus C, Afanetti M, Groothoff J, Llanas B, Niaudet P, Nivet H, Raynaud N, Taque S, Ronco P, Bouissou F (2008) Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol* 23:269–279
- Bagga A, Sinha A, Moudgil A (2007) Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 356:2751–2752
- Nakayama M, Kamei K, Nozu K, Matsuoka K, Nakagawa A, Sako M, Iijima K (2008) Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 23:481–485
- Yang T, Nast CC, Vo A, Jordan SC (2008) Rapid remission of steroid and mycophenolate mofetil (MMF)-resistant minimal change nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Nephrol Dial Transplant* 23:377–380
- Suri M, Tran K, Sharma AP, Filler G, Grimmer J (2008) Remission of steroid-resistant nephrotic syndrome due to focal and segmental glomerulosclerosis using rituximab. *Int Urol Nephrol* 40:807–810
- Tabata K, Yamaoka K, Kaibara A, Suzuki S, Terakawa M, Hata T (1999) Moment analysis program available on Microsoft Excel. *Xenobiot Metab Dispos* 14:286–293
- Vieira CA, Agarwal A, Book BK, Sidner RA, Bearden CM, Gebel HM, Roggero AL, Fineberg NS, Taber T, Kraus MA, Pescovitz MD (2004) Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation: 1. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. *Transplantation* 77:542–548
- Berinstein NL, Grillo-López AJ, White CA, Bence-Bruckler I, Maloney D, Czuczman M, Green D, Rosenberg J, McLaughlin P, Shen D (1998) Association of serum rituximab (IDEC-C2B8) concentration and anti-tumor response in the treatment of recurrent low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 9:995–1001
- Davis TA, Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA, Williams ME, Weiner GJ, Dowden S, Levy R (2000) Combination immunotherapy of relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma with rituximab and interferon-alpha-2a. *Clin Cancer Res* 6:2644–2652
- Tobinai K, Kobayashi Y, Narabayashi M, Ogura M, Kagami Y, Morishima Y, Ohtsu T, Igarashi T, Sasaki Y, Kinoshita T, Murate T (1998) Feasibility and pharmacokinetic study of a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8, rituximab) in relapsed B-cell lymphoma. The IDEC-C2B8 Study Group. *Ann Oncol* 9:527–534
- Iacona I, Lazzarino M, Avanzini MA, Rupolo M, Arcaini L, Astori C, Lunghe F, Orlandi E, Morra E, Zagonel V, Regazzi MB (2000) Rituximab (IDEC-C2B8): validation of a sensitive enzyme-linked immunoassay applied to a clinical pharmacokinetic study. *Ther Drug Monit* 22:295–301
- Regazzi MB, Iacona I, Avanzini MA, Rupolo M, Arcaini L, Astori C, Lunghe F, Orlandi E, Morra E, Zagonel V, Regazzi MB (2005) Pharmacokinetic behavior of rituximab: a study of different schedules of administration for heterogeneous clinical settings. *Ther Drug Monit* 27:785–792
- Breedveld F, Agarwal S, Yin M, Ren S, Li NF, Shaw TM, Davies BE (2007) Rituximab pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis: B-cell levels do not correlate with clinical response. *J Clin Pharmacol* 47:1119–1128
- Kemper MJ, Meyer-Jark T, Lilova M, Müller-Wiefel DE (2003) Combined B- and T-cell activation in childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 60:242–247
- Cho BS, Yoon SR, Jang JY, Pyun KH, Lee CE (1999) Up-regulation of interleukin-4 and CD23/FcεpsilonRII in minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 13:199–204
- Kimata H, Fujimoto M, Furusho K (1995) Involvement of interleukin (IL)-13, but not IL-4, in spontaneous IgE and IgG4 production in nephrotic syndrome. *Eur J Immunol* 25:1497–1450
- Martin F, Chan AC (2004) Pathogenic roles of B cells in human autoimmunity; insights from the clinic. *Immunity* 20:517–527
- Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, Imura Y, Fujii T, Nakayama S, Tsujimura S, Nawata M, Iwata S, Azuma T, Mimori T, Tanaka Y (2007) Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis* 66:470–475

Original Article

New reference growth charts for Japanese girls with Turner syndrome

Tsuyoshi Isojima,¹ Susumu Yokoya,^{1,2} Junko Ito,^{2,3} Reiko Horikawa^{1,2} and Toshiaki Tanaka^{2,4}

¹Clinical Research Center, National Center for Child Health and Development, Ohkura, ⁴Tanaka Growth Clinic, Taishidoh, Setagaya-ku, ²The Foundation for Growth Science, Hongo, Bunkyo-ku and ³Toranomon Hospital, Toranomon, Minato-ku, Tokyo, Japan

Abstract *Background:* Currently used growth charts for Japanese girls with Turner syndrome (TS) were constructed with auxological data obtained before the secular trend in growth reached a plateau. These charts were published in 1992 and may no longer be valid for the evaluation of stature and growth in girls with TS in clinical settings. Thus, we need to establish new clinical growth charts.

Methods: The samples for analysis were obtained by a retrospective cohort study. A total of 1867 Japanese girls with TS were registered between 1991 and 2004 for growth hormone (GH) treatment and their pretreatment anthropometric measurements were obtained. Reference growth charts were newly constructed using the LMS method from 1447 girls' cross-sectional data after exclusion of measurements derived from those with the presence of puberty, with previous growth-promoting treatment, or without cytogenetic evidence of TS.

Results: The new clinical reference growth charts differ from the old charts. Secular trends can be detected in both height and weight. Mean adult height on the new chart is 141.2 cm, 3.0 cm taller than the old data. This result seems attributable to the secular trend observed during the same period in Japanese women.

Conclusions: The newly constructed clinical reference growth charts for Japanese girls with TS seem to be better for the evaluation of growth in girls with TS born after approximately 1970, although selection bias and some other limitations in the present study should be kept in mind.

Key words growth chart, LMS method, secular trend, Turner syndrome.

Background

Turner syndrome (TS) is the most common chromosomal disorder in girls and affects about one in 1500 to 2500 live-born female infants.¹ One of the most significant features of the syndrome is short stature. Untreated girls are reported to be approximately 20 cm shorter than normal girls within their respective populations.² Growth hormone (GH) has been used to accelerate growth, and it is known to increase adult height.³

Growth patterns of girls with TS are different from those in normal populations mainly because of the short stature homeobox-containing gene on the X chromosome (SHOX) haploinsufficiency and their ovarian insufficiency. TS-specific growth curves have been published in various countries^{4–11} including Japan,¹² and they have been clinically used for the evaluation of stature and growth. Those of the Japanese were constructed with data from subjects whose body measurements were obtained by sending questionnaires to their follow-up hospitals. The data consisted of 6255 measurements from 705 girls born between 1955 and 1989.

Japan has experienced extremely rapid changes in eating habits together with vast socioeconomic changes since the end of the Second World War, and these changes have affected Japanese children's growth. The physical size of Japanese children has increased along with these environmental changes, and nutrition is thought to be the most important contributing factor. In Japan the food supply has been sufficient or even excessive since 1970. The acceleration of growth is reported to have been most prominent between 1955 and 1970,¹³ but it has reached a plateau since around 1990, as discussed later. Thus the subjects analyzed in the currently used charts were born before the secular trend approached the recent plateau. Therefore, use of the presently available growth charts may be inadequate for the evaluation of recent cases of TS. In this context, construction of new reference charts and their validation have become necessary.

Methods

Population

The samples were obtained from a database compiled by the Foundation for Growth Science, Japan. The Foundation has been controlling the use of GH through its registration system in Japan, which judges candidates' eligibility for supplemental GH treatment according to the diagnostic criteria for GH deficiency established by the Ministry of Health, Labor and Welfare's Study

Correspondence: Tsuyoshi Isojima, MD, Clinical Research Center, National Center for Child Health and Development, 2-10-1 Ohkura, Setagaya-ku, Tokyo 157-8535, Japan. Email: isoijima-t@ncchd.go.jp

Received 15 July 2008; revised 24 December 2008; accepted 14 January 2009.

Table 1 Age distribution

Age (years)	Number
0	1
1	9
2	14
3	41
4	74
5	104
6	105
7	104
8	113
9	152
10	160
11	168
12	131
13	75
14	68
15	52
16	38
17	22
18	11
19	2
20	3
Total	1447

Group for Hypothalamo-Pituitary Disorders.¹⁴ Medical doctors are encouraged to have each candidate registered for GH treatment at the Foundation using an application form that includes his/her pre-treatment anthropometric measurements, karyotype (in the case of TS), presence or absence of puberty, and evidence of informed consent from each subject regarding the use of the data for scientific purposes.

Between 1991 and 2004, 1867 girls were registered as TS subjects in this cohort. The diagnosis of TS was confirmed by reviewing all the reported karyotypes of cultured peripheral blood lymphocytes. In this study TS was defined as a karyotype that contains a cell line of monosomy lacking at least a distal major part in the short arm of the X chromosome. Subjects having no evidence of such karyotypic features, missing a description regarding puberty status, with secondary pubertal

signs, with a history of previous growth-promoting therapy, or whose age was over 20 were excluded.

Statistical analysis

Data were cleaned in several stages. Bivariate plots of height and weight were used to identify gross disproportions. Data points were scrutinized, going back to the source data if necessary, and transcription errors were corrected. If a value was deemed highly unlikely (more than 5 standard deviation scores [SDS] from the mean), such a point was deleted, even in the absence of any evidence of a transcription error.

Reference growth charts were obtained using the LMS method,¹⁵ which assumes that the data can be transformed to normality by a suitable power transformation (L); the distribution is then summarized by the median (M) and the coefficient of variation (S). The values of L, M, and S are constrained to change smoothly with age, and fitted values can be used to construct any required centile curves. The karyotypes of 45,X and non-45,X were compared for body height using analysis of covariance (ANCOVA) with covariates of age and age-karyotype interaction. This analysis was performed using JMP 6.0.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.) and *P*-values less than 0.05 were considered statistically significant.

Results

In total, 420 subjects were excluded because of insufficient or inadequate cytogenetic evidence for the diagnosis (31 subjects), secondary pubertal signs (107 subjects), lack of records about puberty (14 subjects), previous growth-promoting treatment (264 subjects), age over 20 (one subject) and highly unlikely measurements (three subjects). The remaining 1447 subjects were analyzed. Table 1 lists the number of subjects according to age. Their birth years range from 1970 to 2002 (median: 1985). Perinatal information and their parents' anthropometric measurements were collected whenever possible. Gestational age is 39.6+/-1.6 weeks (*n* = 1268), birth length 46.8+/-2.7 cm (*n* = 633), birth-weight 2.68+/-0.44 kg (*n* = 1322), and target height 157.6+/-7.2 cm (*n* = 1289). Target height was calculated by the formula adjusted for the Japanese before the secular trend reached a

Table 2 Karyotypes of 1447 subjects

	Non-Mosaic	Number of subjects	Mosaic	Number of subjects
Aneuploidy	45,X	432	45,X/46,XX	87
			45,X/47,XXX	91
			45,X/46,XY	16
			45,X/46,XX/47,XXX	6
				200
Structural abnormality	46,X,i(Xq) 46,X,del(Xp) 46,X,r(X) others	128 55 3 10	45,X/46,X,i(Xq)	309
			45,X/46,X,del(Xp)	22
			45,X/46,X,r(X)	106
			45,X/46,X,+mar	109
			others	73
		196		619
Total		628		819

Table 3 LMS values of height and weight for the Japanese girls with Turner syndrome

Height				Weight			
Age (years)	L	M	S	Age (years)	L	M	S
1	1	66.75	0.024	1	1.63	6.92	0.094
1.5	1	71.25	0.025	1.5	1.37	8.02	0.094
2	1	75.44	0.026	2	1.11	9.10	0.094
2.5	1	79.1	0.026	2.5	0.86	10.06	0.095
3	1	82.39	0.027	3	0.64	10.90	0.096
3.5	1	85.46	0.028	3.5	0.44	11.65	0.097
4	1	88.38	0.028	4	0.24	12.37	0.099
4.5	1	91.11	0.029	4.5	0.06	13.04	0.102
5	1	93.68	0.029	5	-0.12	13.71	0.106
5.5	1	96.23	0.030	5.5	-0.32	14.44	0.111
6	1	98.75	0.030	6	-0.51	15.24	0.117
6.5	1	101.24	0.031	6.5	-0.69	16.10	0.124
7	1	103.81	0.031	7	-0.87	17.12	0.131
7.5	1	106.39	0.032	7.5	-1.03	18.32	0.139
8	1	108.79	0.032	8	-1.14	19.58	0.147
8.5	1	111.02	0.033	8.5	-1.19	20.83	0.154
9	1	113.18	0.033	9	-1.16	22.12	0.160
9.5	1	115.32	0.034	9.5	-1.04	23.52	0.165
10	1	117.53	0.034	10	-0.84	25.08	0.170
10.5	1	119.89	0.035	10.5	-0.60	26.76	0.176
11	1	122.35	0.035	11	-0.40	28.51	0.182
11.5	1	124.76	0.036	11.5	-0.28	30.26	0.187
12	1	127.03	0.036	12	-0.25	31.94	0.189
12.5	1	129.14	0.037	12.5	-0.26	33.50	0.190
13	1	131.03	0.037	13	-0.26	34.93	0.191
13.5	1	132.69	0.037	13.5	-0.23	36.23	0.191
14	1	134.14	0.038	14	-0.17	37.40	0.191
14.5	1	135.37	0.038	14.5	-0.10	38.43	0.191
15	1	136.38	0.038	15	-0.01	39.33	0.192
15.5	1	137.24	0.038	15.5	0.08	40.11	0.192
16	1	137.96	0.039	16	0.16	40.79	0.192
16.5	1	138.56	0.039	16.5	0.23	41.39	0.192
17	1	139.07	0.039	17	0.28	41.93	0.192
17.5	1	139.49	0.039	17.5	0.32	42.43	0.192
18	1	139.87	0.039	18	0.37	42.91	0.192
18.5	1	140.23	0.039	18.5	0.40	43.36	0.191
19	1	140.58	0.039	19	0.44	43.81	0.191
19.5	1	140.91	0.039	19.5	0.47	44.24	0.191
20	1	141.24	0.039	20	0.51	44.67	0.190

plateau.¹⁶ Table 2 summarizes the number of subjects grouped by karyotype. There was no significant difference in height between 45,X and non-45,X subjects (regression coefficient: 0.19/+0.14 cm, $P = 0.17$).

Centile curves were fitted to the data of all subjects together using the LMS method. For height, the distribution was assumed to be normal, while for weight there was appreciable skewness, to which the age-varying power transformation was adjusted. Table 3 provides values for L, M and S of height and weight by age. Clinical growth references for height and weight are shown in Figures 1 and 2, respectively. References for height and weight expressed as SDS are superimposed on those that are currently used in Figures 3 and 4.

Discussions

We produced new clinical reference growth charts for Japanese girls with TS who did not present with puberty. The charts were

constructed using the LMS method, which we believe is one of the most widely applied approaches.¹⁷ The LMS method is often used to construct age-related references not only of normal populations¹⁸ but also of Down syndrome¹⁹ and Williams syndrome²⁰ disease-specific populations. The number of subjects analyzed in this study was sufficient, being comparable to numbers analyzed in the construction of other TS-specific charts. All subjects were confirmed by chromosomal analyses to meet the definition of TS and were properly selected, excluding subjects who had undergone pubertal development or previous growth-promoting treatment or both. Although these charts were not derived from a totally unbiased TS population, they can be presumed to represent growth in girls with TS who are ordinarily seen in clinical practice, because the charts were constructed using adjacent data before GH treatment. We believe that these charts have been adequately and successfully produced taking these points into consideration.

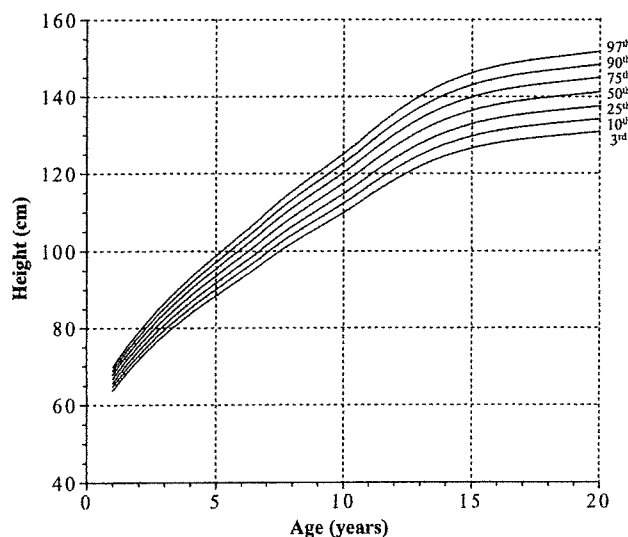


Fig. 1 Height chart for Japanese girls with Turner syndrome without puberty.

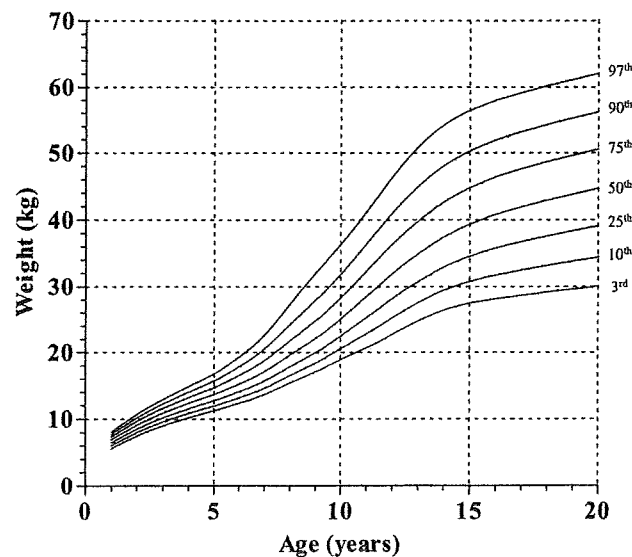


Fig. 2 Weight chart for Japanese girls with Turner syndrome without puberty.

Differences can be detected between the two charts in both height and weight growth (Figs 3 and 4). For example, the adult height from the new chart is 141.2 cm, which is 3.0 cm taller than the previous height when it is defined as the mean height at the age of 20 years. In the previous study, birth years ranged from 1955 to 1989 (median unknown). Given the year of publication, the adult height in the study had to be derived from subjects born before 1972. The standard adult heights of Japanese women in 1970, 1975, 1980, 1985, 1990, 1995, 2000 and 2005 were 155.6 cm, 156.3 cm, 157.0 cm, 157.6 cm, 157.9 cm, 158.0 cm, 158.1 cm and 158.0 cm, respectively.²¹ This indicates

that the secular trend in adult height has reached a plateau since approximately 1990 in Japan. Judging from the birth-year distribution, we know therefore that the old Japanese charts for TS were constructed with data from subjects the majority of whom were born before growth in height reached a plateau. On the other hand, the birth years in the present study ranged from 1970 to 2002 and 85.2% of the subjects were born after 1980. The new TS-specific growth charts therefore differ because they were constructed with data from a generation in which appreciable advances in secular height growth had disappeared. Secular growth trends in TS subjects have also been noted and studied in other countries.^{9,22} In countries where secular trends

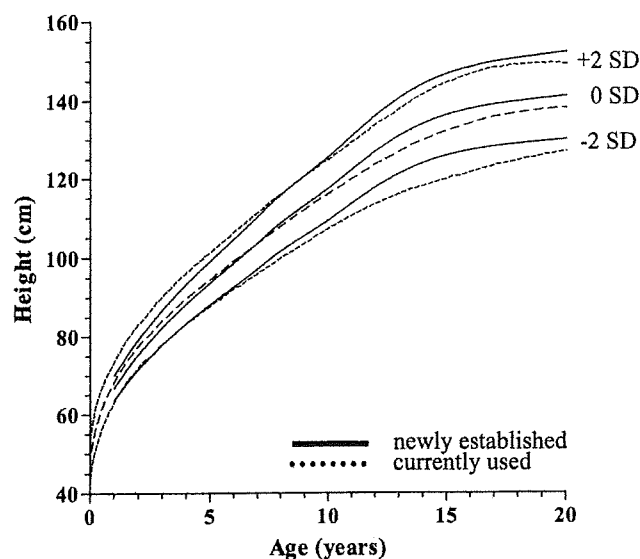


Fig. 3 Height chart for Japanese girls with Turner syndrome without puberty in comparison with the currently used one.¹² Solid line, newly established; dotted line, currently used.

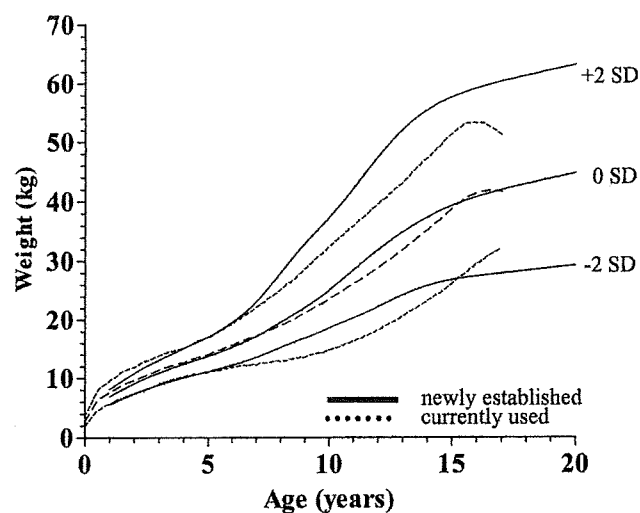


Fig. 4 Weight chart for Japanese girls with Turner syndrome without puberty in comparison with the currently used one.¹² Solid line, newly established; dotted line, currently used.

have reached a plateau, there is little need to construct newer charts. Taken together, we conclude that the new charts can be used hereafter as the more adequate reference for the evaluation of the growth of girls with TS born after approximately 1970.

There are three limitations to the present study. The first is a selection bias. This retrospective cohort consists of those diagnosed with TS in medical centers, a subpopulation from which subjects who are not significantly smaller than the normal population are more easily omitted. More specifically, physicians do not usually register girls with TS if they are taller than -2 SDS of the female standard, because the registry is designed primarily to designate candidates for GH treatment. It is of note that in Japan the indication of GH for TS is limited to subjects shorter than -2 SDS. The heights of the majority of girls with TS usually drop below the fifth percentile of the normal girl growth curve only after the subjects are from two to five years old.¹ This implies that this kind of bias more severely affects subjects younger than approximately three years of age. Before general application of these reference charts for TS, further validation is rewarding, especially in younger ages. The second limitation is the number of study samples. The numbers of infants and older children are small, so at these ages (especially under three years and over sixteen years) the charts may not be sufficiently reliable. This limitation is shared by the other reference charts, including currently used Japanese charts. With regard to older girls, it has become more difficult to obtain height data from subjects without previous growth-promoting treatment, because GH treatment for girls with TS has become very common in Japan and, what's more, the starting age has been decreasing. Despite this limitation, the adult height in this study is -3.3 SDS of the normal population²³ and is considered to be valid by comparison to adult heights in other countries (-4.2 to -2.5 SDS).² The third limitation is derived from the fact that this study is a cross-sectional study. We do not know whether subjects without puberty at the time of registration will or will not develop spontaneous puberty later. It is reported that those with spontaneous puberty are significantly taller than those without puberty from 12 years of age onward, although pubertal development and growth spurt do not seem to affect final adult height.⁷ Theoretically, two types of growth charts may be needed during the peripubertal period, but we produced one specific for girls without pubertal signs because of the limited number of pubertal subjects. However, when we plotted the data from all 107 subjects with pubertal development on the new chart, with only one exception they were distributed within ± 2 SDS of the other subjects' data (data not shown). Accordingly, the presence of puberty does not influence the major difference in the pubertal height, though further investigation is necessary.

Conclusions

We have constructed new clinical reference growth charts for Japanese girls with TS using data from 1447 subjects who did not present with puberty. As they are assumed to belong to the generation beyond the secular trend in Japan, these charts are

expected to be widely used in various clinical settings with all the limitations in mind and await further validation.

Acknowledgement

We wish to thank Prof. T. J. Cole and Dr. H. Pan for their kind advice about the adequate application of the LMS method. We also wish to thank all the patients and doctors for their registration in this retrospective cohort. This study was partly supported by a grant from the Foundation for Growth Science, Japan.

References

- 1 Saenger P. Turner's syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1996; **335**: 1749–54.
- 2 Ranke MB, Grauer ML. Adult height in Turner syndrome: Results of multinational survey 1993. *Horm. Res.* 1994; **42**: 90–4.
- 3 Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; Jan 24; (1): CD003887.
- 4 Bernasconi S, Larizza D, Benso L *et al.* Turner's syndrome in Italy: Familial characteristics, neonatal data, standards for birth weight and for height and weight from infancy to adulthood. *Acta Paediatr.* 1994; **83**: 292–8.
- 5 Haeusler G, Schemper M, Frisch H, Blümel P, Schmitt K, Plöchl E. Spontaneous growth in Turner syndrome: Evidence for a minor pubertal growth spurt. *Eur. J. Pediatr.* 1992; **151**: 283–7.
- 6 Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch. Dis. Child.* 1985; **60**: 932–5.
- 7 Massa G, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Malvaux P. Linear growth in patients with Turner syndrome: Influence of spontaneous puberty and parental height. *Eur. J. Pediatr.* 1990; **149**: 240–50.
- 8 Naeraa RW, Nielsen J. Standards for growth and final height in Turner's syndrome. *Acta Paediatr. Scand.* 1990; **79**: 182–90.
- 9 Ranke MB, Pflüger H, Rosendahl W *et al.* Turner syndrome: Spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. *Eur. J. Pediatr.* 1983; **141**: 81–8.
- 10 Rongen-Westerlaken C, Corel L, Broeck JVD *et al.* Reference values for height, height velocity and weight in Turner's syndrome. *Acta Paediatr.* 1997; **86**: 937–42.
- 11 Sempé M, Hansson BC, Limoni C. Growth curves in untreated Ullrich-Turner syndrome: French reference standards 1–22 years. *Eur. J. Pediatr.* 1996; **155**: 862–9.
- 12 Suwa S. Standards for growth and growth velocity in Turner's syndrome. *Acta Paediatr. Jpn.* 1992; **206**–21.
- 13 Murata M, Hibi I. Nutrition and the secular trend of growth. *Horm. Res.* 1992; **38** (Suppl. 1): 89–96.
- 14 Tanaka T, Takano K, Hanew K *et al.* Registration system for growth hormone (GH) treatment with standardized immunoreactive GH values in Japan. *Endocr. J.* 1998; **45**: 459–65.
- 15 Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: The LMS method and penalized likelihood. *Stat. Med.* 1992; **11**: 1305–19.
- 16 Ogata T, Matsuo N, Tamai S, Osano M, Tango T. Target height and target range for the Japanese (in Japanese). *Jpn. J. Pediatr.* 1990; **94**: 1535–40.
- 17 Wright EM, Royston P. A comparison of statistical method for age-related reference intervals. *J. R. Stat. Soc. Ser. A* 1997; **160**: 47–69.
- 18 Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. British 1990 growth reference centiles for weight, height, body mass index and head circumference fitted by maximum penalized likelihood. *Stat. Med.* 1998; **17**: 407–29.
- 19 Styles ME, Cole TJ, Dennis J, Preece MA. New cross sectional stature, weight, and head circumference references for Down's

- syndrome in the UK and Republic of Ireland. *Arch. Dis. Child.* 2002; **87**: 104–8.
- 20 Martin NDT, Smith WR, Cole TJ, Preece MA. New height, weight and head circumference charts for British children with Williams syndrome. *Arch. Dis. Child.* 2007; **92**: 598–601.
- 21 Ministry of Education. *Annual Report of School Health Statistics*. The Printing Office, The Ministry of Finance, Tokyo, 2005 (in Japanese).
- 22 Ranke MB, Stubbe P, Majewski F, Bierich JR. Spontaneous growth in Turner's syndrome. *Acta Paediatr. Scand.* 1988; **343** (Suppl.): 22–30.
- 23 Suwa S, Tachibana K. Standard growth charts for height and weight of Japanese children from birth to 17 years based on a cross-sectional survey of national data. *Clin. Pediatr. Endocrinol.* 1993; **2**: 87–97.

総 説

適正な小児薬物治療の確立を目指して

滋賀医科大学医学部附属病院治験管理センター

中 川 雅 生

要 旨

小児に使用できる医薬品、小児領域における医薬品の適応外使用の現状、そして、小児への適応拡大に向けた取り組みと課題について紹介する。

薬物療法を適正に行うには、臨床試験で得られる薬物動態、有効性や安全性、用法・用量のエビデンスが不可欠である。しかし、発達過程にある小児においては薬物動態が成人と異なっており、さらに、小児を対象にした臨床試験は成人ほど活発に実施されていないため、適正な用法・用量、有効性や安全性に関する情報が乏しい。したがって、成人では使用が認められた医薬品でも小児には使用が承認されていないものが多く、適応外使用せざるを得ないのが現状である。このように、小児における効能・効果や用法・用量が未確立のままの状況におかれていることを therapeutic orphan と称している。

この数年、日本小児科学会や日本小児臨床薬理学会を中心に小児の適正な薬物療法に向けた活動が行われ始め、小児の適応外使用問題の解決や治験の推進を図ることで therapeutic orphan から脱却しようとする機運が高まりつつある。行政も小児の医薬品開発に向けた種々の事業を行ってきている。しかし、欧米のような小児の治験推進のための法整備がなされておらず、目立った活性化にはいたっていない。小児の医薬品開発の遅れや適応外使用に係る問題に対し、社会全体で解決に取り組まねばならない時期に来ている。

キーワード：治験、適応外使用、therapeutic orphan、薬物療法、医薬品開発

はじめに

小児の薬物療法を適正に行う上で理解しておかねばならない最も基本的なことは、“小児は成人を小型にしたものではない”ということである。

小児科学を学んだ人ならこの言葉を一度は耳にしたことがあるだろうし、小児の診療にあたる医師は、日々この言葉を反芻しておられることと思う。この20字にも満たない言葉の中に、小児の特性が極めて端的に集約されている。すなわち、小児は発育過程にあり、あらゆる臓器は解剖学的にも生理・生化学的にも未熟で、疾患そのものの性状や薬物に対する反応が成人とは大きく異なっている。しかも成長の時期により臓器の発達の程度や物事に対する理解度に差がある。小児

の薬物療法が成人と比べ複雑で、しかも多くの問題を抱えている理由のすべてがここにあるといっても過言ではない。

小児の薬物療法を適正に行うには、吸収、分布、代謝、排泄という薬物動態の発達に伴う変化を理解しておかねばならない¹⁾²⁾。しかし、残念ながらこの知識の習得と情報の収集は容易ではない。そのため、成人で使用が認められている医薬品であっても、小児に対する有効性や安全性、適正な用法・用量に関する情報が極めて乏しいのが現状である。医薬品の添付文書に小児の用法・用量が書かれていないことや、使用上の注意に、「小児に対する安全性は確立されていない」という記載がある所以である。さらに、小児の薬物に対する理解度や意識が成人と比べ低いこと、発達や年齢により使用できる剤形が限られることなどを正しく把握しておく必要がある。

小児の薬物療法を適正に行ううえで理解しておかねばならないもう一つの重要なことは、適応外使用 (off-

連絡先住所：(〒520-2192) 大津市瀬田月輪町
滋賀医科大学医学部附属病院治験管理センター
中川 雅生

label use) が多くなされていることとそれに基づく問題があること³⁾である。

この稿では、小児の薬物療法を適正に行う上で理解しておかねばならない事項として、小児に使用できる医薬品、適応外使用の現状、そして、小児への適応拡大に向けた取り組みについて述べる。

小児に使用できる医薬品

1) 小児用医薬品開発の現状

筆者が、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : PMDA) のホームページ http://www.info.pmda.go.jp/info/syounin_index.html に掲載されている「審査結果報告書」または「審議結果報告書」をもとに、小児に使用できる医薬品開発の現状を検索してみたところ、2001年4月から2009年3月までの8年間に新薬として承認された435の医薬品のうち、小児に対する使用が少しでも認められているもの(例えば、3歳以上というように限られた年齢の小児に対する用法・用量の記載があるものなどを含む)は73品目(16.8%)にすぎないことが明らかになった。すなわち、小児に使用できる医薬品は新しく承認される医薬品の約6分の1で、他の6分の5は、小児も罹患する疾患の治療薬ながら小児には使用できないということを示している。では、なぜ小児に対する医薬品開発が成人に比べ進まないのでしょうか？それには、製薬企業、医療機関、行政それに社会一般の、小児を対象とした医薬品開発のための臨床試験(治験)に対する理解、考え方や取組み方に原因があると推測される。製薬企業が小児用の医薬品を開発するには、小児に適した剤形を開発せねばならないことや小児を対象とした臨床試験を実施しなければならず、これには成人を対象とした臨床試験を行うより余計な時間がかかるという問題がある。企業にとって、これだけでも大きな問題であるが、それを承知で開発に取り組んでも、成人に比べ市場が小さく、開発に見合うだけの利潤やインセンティブが得られないのが現状である。医療機関においては、小児治験を実施できる体制が整った施設が十分でなく⁴⁾、その上、小児科医や小児医療に従事する医師が多忙のため、多くの治験を引き受ける余裕がないということが報告されている⁵⁾。行政は、後述するように、この数年間に小児用医薬品の適応拡大に向けた事業を行ってきたが、欧米ですでに実施されているような小児用医薬品開発を促進する法整備を行うまでには至っていない。また、本邦では社会一般に治験に対する認識が低く、治験を知っている人の比率が全体の20%くらいであることが病院に通院する小児とその保護者、健康な

小児やその保護者を対象とした調査で明らかにされている⁶⁾。さらに、治験に対する偏見、すなわち、治験の試験は人体実験の試験であるという意識があるようで、これらが本邦における小児を対象とした治験が活性化されない理由と考えられる。

2) 小児特有の規定因子

小児に使用できる医薬品は、小児適応の有無だけで規定されるわけではない。例えば、ある種の非ステロイド系抗炎症薬(Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs : NSAID)の添付文書の重要な基本的注意に、「ライ症候群との関連性を示す海外の疫学調査報告があるので、本剤を小児のウイルス性疾患の患者に投与しないことを原則とするが、投与する場合には慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること」といった記載がみられる。アスピリンやジクロフェナク、メフェナム酸といったNSAIDは小児の適応を有しているが、この注意が記載されているので解熱剤として小児に使用することが躊躇される医薬品である。一方、この記載がないアセトアミノフェンとイブプロフェンは小児に使用できるNSAIDとして、現在よく処方されている。

小児では年齢や発達により使用できる剤形が限られる。これも小児に使用できる医薬品の選択肢を狭めている要因の一つである。小児適応を有する医薬品すべてに小児用剤形(シロップ等の水剤、あるいはドライシロップ等の散剤)が存在すれば問題はないが、錠剤しかない場合には錠剤の内服の可否が使用できるかどうかの規定要素となる。実際の日常診療では錠剤しか存在しないことがあるので、やむを得ず錠剤を粉碎処方することが行われているが、これは後述する適応外使用となるため注意が必要である。また、小学校高学年になると、水剤や散剤等の小児用剤形を嫌がる傾向があるので錠剤を処方することになるが、その場合は過量投与とならないよう注意しなければならない。

小児用医薬品の承認

薬物療法の基本的な考え方として、臨床試験で得られる有効性や安全性、用法・用量のエビデンスが不可欠で、これがないと医薬品を適正に使用することはできず、承認を得るにはいたらない。したがって、添付文書の効能・効果に記載された疾患でありながら、小児に使用した場合の有効性や安全性、用法・用量のエビデンスがないと小児に対しては適応が得られず、未承認のため使用できないということになる。

それでは、医薬品の承認とはどのようなものだろうか？

薬事法14条第2項には、「医薬品の承認は、申請され

た医薬品の名称、成分、分量、構造、用法、用量、使用方法、効能、効果、性能、副作用その他の品質、有効性及び安全性に関する事項を審査して行う」と記載されており、医薬品の承認審査とは、薬事法14条第5項において、「審査においては申請内容と添付資料に基づき、その医薬品の品質、有効性及び安全性に関する調査を行う」と書かれている。ここでいう添付資料に治験等で得られた臨床試験のデータが含まれており、審査機関であるPMDAがこの資料と独自の調査により承認の可否を判断している。承認審査の対象となる医薬品は、すべての医療用医薬品と一部の一般用医薬品（漢方、一部の化粧品）である。このうち承認申請時に臨床試験のデータを提出する必要があるのは医療用医薬品の新薬のみで、後発医薬品や一般用医薬品の承認申請には臨床データは不要である。PMDAのホームページには、新薬、一般用医薬品、医薬部外品、各々の承認審査に関する情報が提供されている。

小児を対象とした臨床試験が実施されない場合、上述の申請資料に小児のデータが含まれず、添付文書の使用上の注意に「小児における安全性は確立されていない」「小児の使用経験はない」といった記載がなされることになる。実際、成人にのみ使用が認められ、小児には未承認の医薬品が極めて多く存在しているが、このように、小児における効能・効果や用法・用量が未確立のままの状況におかれていることを「治療における孤児」(therapeutic orphan)⁷⁾と称している。小児を対象とした治験が推進されない状況が続けば、この状況から脱却するのは困難である。しかし、新たに治験を実施しなくても適正な薬物療法ができるだけの臨床試験のデータがあれば、それをエビデンスとして利用し承認につなげることが可能である。その一つが「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」(平成11年2月1日、研第4号、医薬審第104号)という通知によるもので、これまで小児用医薬品の承認に大きな役割を果たしてきた。この「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」という通知は「医学薬学上の公知」とも称され、次の3つの条件のいずれかを満たせば承認の対象となる。

①外国（本邦と同等の水準にあると認められる承認の制度又はこれに相当する制度を有している国をいう。以下同じ。）において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、その審査当局に対する承認申請に添付されている資料が入手できるもの

②外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となりうる論文又は国際機関で評価された総説等がある場合

③公的な研究事業の委託研究等により実施されるなどその実施に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認しうる臨床試験の試験成績がある場合

筆者の調査では、平成13年4月から平成16年6月までの3年2か月の間に小児適応を取得した医薬品は28品目あり、そのうちの10品目(35.7%)が医学薬学上の公知として承認されていた⁸⁾。参考まで、この期間に小児に対する治験が実施され、そのエビデンスに基づき承認された医薬品は10品目であり、医学薬学上の公知として承認されたものと同数であった。

その他にも、新たに臨床試験を実施することなくエビデンスの収集により小児の適応拡大を目指す事業として厚生労働省が行ってきた「小児薬物療法検討会議」⁹⁾により、3つ(2009年10月1日現在、さらに2品目が追加の予定)の医薬品の小児適応が取得された。

また、同じく厚生労働省の「未承認薬使用問題検討会議」¹⁰⁾で検討され小児適応にいたったものがあり、小児領域ではエビデンスの収集が適応拡大に重要であることが理解できる。詳細は小児用医薬品の適応拡大に向けた取り組みの項で述べる。

小児薬物療法における適応外使用の現状

1) 適応外使用とは

医薬品の適応外使用とは、未承認薬の使用、すなわち添付文書に記載された「効能・効果」、「用法・用量」以外の使用を意味する。未承認薬といえば、一般には海外ではすでに承認されているが国内ではまだ承認を受けていない医薬品を指すが、もう少し広義に、国内に存在する医薬品であって、添付文書に必要とする効能・効果が記載されていないものを含めることがある。これに加え、小児の領域では、国内で成人には承認されているが小児の用法・用量が添付文書に記載されていないもの、あるいは臨床で使用される実験用試薬なども含め、さらに広い意味で未承認薬と称することが多い。適応外使用はこの広い意味での未承認薬の使用を意味している。

2) 適応外使用の状況について

小児の適応外使用の現状を調査した報告は、2002年に森田ら¹⁰⁾、2007年に藤田ら¹¹⁾によりなされている。森田らは、4国公立大学附属病院および1総合病院の5施設において、1年間に小児に処方された医薬品を調査し、15万1,375名の小児患者に対する処方件数は53万1,137件、使用された薬価収載医薬品数は2,032品目(注射剤765品目、内服薬879品目、外用剤388品目)で、そのうち小児等への用法・用量が承認されている医薬品は495品目(24.4%)にすぎなかったと報告した。藤田らは、小児科病棟で4か月間に処方された医

表1 小児科病棟で頻度が高かった適応外使用医薬品 (藤田ら¹¹⁾より引用, 一部改変)

薬剤名	対象疾患・用法
ミダゾラム	けいれん発作
ジクロロ酢酸ナトリウム	ミトコンドリア脳筋症
メトトレキサート	若年性特発性関節炎
エビネフリン	クループ症候群の吸入
ファモチジン	消化性潰瘍予防 (ステロイド剤と併用)
クエン酸フェンタニル	麻酔・鎮痛・鎮静
ジピリダモール	糸球体腎炎
ワルファリンカリウム	フォンタン型手術後, 川崎病後心筋梗塞予防
エナラプリルマレイン酸塩	心疾患に伴う心不全
レボドパ	低身長に対する L-dopa 負荷試験
L-アスパラギナーゼ	筋肉内注射 (急性リンパ性白血病)
スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤	カリニ肺炎の治療および予防

薬品を調査し, 入院患者 218 名に対し処方された 237 品目 (注射剤 106 品目, 内服薬 87 品目, 外用剤 44 品目)のうち, 151 品目 (注射剤 72 品目, 内服薬 52 品目, 外用剤 27 品目) (63.7%) が適応外であったと報告している。論文中に紹介されている適応外使用の頻度が高かった医薬品とその対象疾患を表 1 に示す。最も頻度が高かったミダゾラムは, 添付文書に「低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する安全性は確立されていない」という記載があり, 慎重投与の対象となっているが, 用法・用量が体重あたりで表示されていることや小児等への投与の項に小児の血中半減期に関する情報が記載されていること, さらに小児に使用することあたりの注意が記載されていることから臨床では使用されることが多い。しかし, 効能・効果が, 1. 麻酔前投薬, 2. 全身麻酔の導入及び維持, 3. 集中治療における人工呼吸中の鎮静, とされており, 小児で使用されるけいれん発作の抑制に対しては未承認である。また, 注射剤ながら, 胃チューブから注入 (経口投与) されることがあり, これは未承認の用法で, いずれも適応外となる。ミトコンドリア異常症に使用されるジクロロ酢酸ナトリウムは実験用試薬で医薬品ではないため未承認で, 適応外使用である。その他, ワルファリンカリウムやマレイン酸エナラプリルは小児に対して未承認であるうえ, 錠剤を粉碎 (剤形変更) して使用されており, 適応外の用法となる。これらの医薬品は, 小児の治療ガイドラインにも登場する医薬品で, ワルファリンカリウムは 2004 年に川崎病急性期の治療ガイドライン¹²⁾に, マレイン酸エナラプリルは 2002 年に日本小児循環器学会から出された小児心不全薬物治療ガイドライン¹³⁾に記載がある。川崎病急性期の治療ガイドラインには全部で 12 の医薬品が記載されているが, そのうちアスピリンと免疫グロブリンを除いた 10 の医薬品が小児には適応外である。また, 小児心不全薬物治療ガイドラインには 31 の医薬

品が記載されているが, そのうち 24 の医薬品が小児には適応外となっていた¹⁴⁾。

小児科医や小児の診療に携わる医師は, 小児の治療ガイドラインに記載され, 日常小児によく使用する医薬品であっても小児に対し未承認のものが多くあり, また, 剤形変更など適応外の使用をしていることを改めて認識しておく必要がある。

新生児の領域ではさらに適応外使用の頻度は高いと推測される。2003 年の伊藤らの報告¹⁵⁾では, 新生児集中治療を行っている 95 施設を対象とした調査において 93 の未承認薬が使用され, その理由の多くは「他に治療薬がない」という結果であった。使用できる剤形が限られ, また, 薬物動態や疾患が特殊な新生児においては適応外使用の現状は極めて深刻な問題となっている。

3) 適応外使用の問題点

医薬品を適応外使用すること自体は医師の裁量による医療行為であり, 法的に問題があるわけではない。適応外使用が問題となるのは, 適応外使用そのものが明確なエビデンスに基づかない薬物療法であるということと, 健康保険診療報酬請求において査定の対象となりうることである。

第 1 点目の明確なエビデンスに基づかない薬物療法であるということをもう少し詳しく述べると, 薬物動態及び有効性や安全性に関するエビデンスがないことで, 臨床的に適正な用法・用量が決められず, その状態で求められる有効性が得られるのか, どういった副作用があるのか, 等がわからないまま治療を行わねばならないことが問題になる。これは処方する医師にとっての問題であると同時に服薬指導にあたる薬剤師にとっても大きな問題となっている。2008 年の藤田らの報告¹⁶⁾によると, 4 か月間に小児科病棟で薬剤師が服薬指導中に保護者から受けた質問 74 件のうち適応外使用に関する質問が 52 件 (70.3%) を占め, いずれも

情報がないため正確な返答に窮したということであった。質問の内容は、服薬方法や使用法についてが14件で最も多く、次いで薬効について12件、副作用について8件、薬物動態について6件、品質・安定性についてが2件であった。錠剤を粉砕化して使用した場合の薬物動態に関する情報は乏しく、製薬企業へのアンケートによる調査では、粉砕処方された錠剤85品目のうち粉砕時の薬物動態に関する情報が提供可能な医薬品は2品目のみであった¹⁷⁾。

エビデンスに基づかない薬物療法であることに起因するさらに大きな問題は、薬物が適正に使用（添付文書に基づいた使用）された状況で生じた健康被害に対し適用される医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構法（医薬品機構法、1979年法律第55号、現医薬品医療機器総合機構法、平成11年法律第103号）による健康被害救済制度が、適応外使用により生じた場合には対象とされない可能性があるということである。すなわち、他に医薬品がないためやむを得ず適応外の医薬品を処方された子ども達に副作用による健康被害が発生しても、健康被害救済制度を受けることができないという事態が発生しうることになり、これは社会的に極めて重大な問題であると思われる。また、適応外使用に基づく健康被害が原因で不幸にして医療訴訟となった場合、医師の裁量による医療行為であってもエビデンスに基づかないものであるなら、その行為の正当性が保証されるわけではなく、処罰の対象となる可能性があることを認識しておかねばならない。実際、医薬品や医療機器の適応外使用を含め、「添付文書に記載された使用上の注意に従わない医療行為により医療事故が発生した場合には、特段の合理的理由がない限り、医師の過失が推定される」とされた最高裁判所判例がある。

第2点目の健康保険診療報酬請求の問題であるが、基本的に保険診療は各保険者と保険医療機関の公法上の契約でなされるもので、契約外や契約違反のものに対して診療報酬は支払われない。保険診療で使用できる医薬品は原則として薬価収載された医薬品のみとされているので、適応外使用はこれに該当せず、保険審査や健康保険組合により査定の対象となる可能性がある。現在、こちらの問題の方がエビデンスに基づかない薬物療法に伴う問題より大きく扱われがちであるが、適正な薬物療法の大前提は科学的なエビデンスに基づいて行われるべきであることをしっかり考えておく必要があろう。

小児用医薬品の適応拡大に向けた取り組み

上述したように、小児の領域において医薬品の適応

外使用の頻度は高く、これに伴う問題が議論されてきた。この数年、適応外使用に伴う問題解決と小児用医薬品の適応拡大に向けた社会的な動きが高まっているので紹介する。

1) 日本小児科学会と関連学会

平成10年に厚生科学研究厚生省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」（主任研究者：大西鐘壽¹⁸⁾）が始まり、日本小児科学会の各分科会から選出された委員により構成される専門委員会が組織された。この研究班の活動は日本小児科学会の薬事委員会や日本小児臨床薬理学会とリンクし、これにより日本の小児医療における薬物療法の問題点、特に適応外使用に関連した問題と情報収集がなされることになった。平成13年から厚生科学研究厚生省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・用量の確立に関する研究」（主任研究者：大西鐘壽¹⁹⁾、平成16年からは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」（主任研究者：松田一郎²⁰⁾）に引き継がれた。この活動の中から、平成16年には、日本小児科学会薬事委員会が策定し、日本小児科学会の承認を受けた「小児科領域における適応外使用解決と治験推進のためのアクションプラン」²¹⁾が公表されるにいたった。このアクションプランに基づき、適応外使用問題解決や治験推進に関するテーマが学術集会や学会誌で継続的に取り上げられ²²⁾、小児治験推進に不可欠である臨床試験に精通した小児科医の育成を目指した活動が行われている。医師主導の治験はその1例である。平成15年の薬事法改正により、医師等の研究者自らが製薬企業から治験薬（医薬品）の提供を受けて治験を実施し、得られた資料をもとに製薬企業が医薬品の承認申請をすることが可能になった。これまで、日本医師会治験促進センターの大規模治験ネットワークを利用して20課題の医師主導治験の実施が承認されてきた（平成21年8月31日現在）が、このうち6課題が小児領域の医薬品開発を目指した研究で小児科医が治験統括医師を務めている。また、日本小児科学会の分科会や関連学会に薬事委員会が設置され、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」（主任研究者：伊藤進²³⁾）の活動に寄与している。さらに、適応外使用医薬品の具体的解決策としての活動は後述する小児薬物療法根拠情報収集事業⁹⁾への取組みに、試薬使用、剤形変更、個人

輸入の問題解決への枠組み作りの活動は未承認薬使用問題検討会議⁹⁾への取組みに繋がっていった。

アクションプランには、小児治験の体制整備や妊婦および授乳中の医薬品投与の安全性情報充実も掲げられ、国立成育医療センターを中心とした小児臨床研究実施支援のための研究活動²⁴⁾や、日本小児科学会薬事委員会から「授乳に関して、授乳による薬剤の乳児への移行とその影響、および授乳可否の判断については、個々の薬剤についての検討を加え、最新の情報によるエビデンスに基づいた判断によって指導することが望まれる」という提案²⁵⁾がなされている。

2) 行政

医薬品の適応外使用は行政にとっても解決せねばならない課題の一つであった²⁶⁾。

平成11年2月1日に「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」が発令され、上述したように適応外使用されていた医薬品のうち「医学薬学上の公知」と判断しうるものが臨床試験を新たに実施することなく承認された。急性期川崎病に対するアスピリンやガンマグロブリンの2g/kg単回投与、新生児無呼吸に対するテオフィリンおよびアミノフィリン、アセトアミノフェン過量摂取時の解毒剤としてのアセチルシステイン、3歳以上の小児の鎮痛剤としてのクエン酸フェンタニル等々である。

平成11年2月1日にはもう一つ、「再審査期間中の医薬品の取り扱いについて」(医薬審第107号)が発令された。この通知は、医薬品の承認申請時に添付される臨床試験の資料が限られている小児や高齢者、妊産婦に対し、医薬品の再審査期間中に適切な製造販売後調査を実施することで適応拡大への道を開こうとするものである。この通知に則り、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対するテイコプラニンの小児への適応拡大がなされている。

厚生労働科学研究費補助金による研究活動助成も大きな役割を担ってきている。日本小児科学会と関連学会のところで述べた大西班や松田班、現在の伊藤班の研究事業はその一つである。さらに、「小児への適応が未確立な医薬品に対する、安全性・有効性の確認、用法・用量の検討・確立等に関する研究」(2004年10月28日、厚生労働省大臣官房厚生科学課)や臨床研究基盤整備推進研究事業も小児科学会のアクションプランと関連しながら、適応外使用問題解決、臨床研究推進のための人材育成に向けた研究の発展に貢献している。

同じく厚生労働科学研究費補助金治験推進研究事業も小児の適応拡大に向け大きな役割を果たしている。日本医師会治験促進センターの大規模治験ネットワークを利用した小児領域の医師主導治験は、いずれもこの治験推進事業の補助を受けて行われている。

厚生労働省は小児用医薬品開発促進に向け、2005年から「小児薬物療法根拠情報収集事業」⁹⁾と「未承認薬使用問題検討会議」⁹⁾による取り組みを開始した。前者は、小児薬物療法の有効性および安全性に関する文献的エビデンス等の収集および評価、国内での小児への処方実態の把握を行い、それらを医療従事者に情報提供することで適切な小児薬物療法が行われるよう環境整備することを目的として実施された。医薬品自体はわが国ですでに承認されているが小児の用法・用量、効能・効果が承認されていないもので、しかも米、英、独、仏のいずれかで小児に対する使用が承認されており、有効性・安全性、用法・用量に関する文献情報が十分得られるものが対象となる。この事業で最初に検討対象となった医薬品を表2に示す。このうち、日本外来小児科学会が担当したアセトアミノフェン、日本小児神経学会が担当したA型ボツリヌス毒素、日本小児リウマチ学会が担当したメトトレキセートが添付文書の書き換えにいたりっており、日本小児循環器学会が担当したフレカイニド酢酸塩、日本未熟児新生児学会が担当したアシクロビルが現在添付文書の書き換えに向けた準備が進められている。しかし残念ながら、当初目標とされた5年間で100品目の小児用医薬品の承認にはいたらなかった。後者は、米、英、独、仏のいずれかで承認されているが国内では未承認の医薬品について、臨床上的必要性和使用の妥当性を科学的に検証するとともに確実な治験実施につなげることで、使用機会の提供と安全確保を図ることを目的として実施された。主にがん領域の医薬品が対象とされてきたが、がん以外にも小児の希少疾病用医薬品等が検討され、ムコ多糖症I型のラロニダーゼやムコ多糖症VI型のガルスルファーゼが承認にいたりしている。

この2つの事業は新たな未承認薬使用問題検討会議として引き継がれることになり、2009年6月には「医療上の必要性が高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集」が行われた。これにより、さらに多くの小児用医薬品の適応拡大がなされることが期待される。

3) 課題

日本小児科学会と関連学会、それに行政の適応外使用問題に対する取り組みで小児用医薬品の開発の機運が高まりつつある²²⁾。そのための人材育成や施設等の環境整備も始まっているが、いまだ欧米に比べ活性化されているとは言えない²⁷⁾²⁸⁾。その大きな理由の一つに企業の小児用医薬品開発に対する姿勢が希薄であることがあげられる。米国では1997年に、製薬企業が米国医薬食品局(U.S. Food and Drug Administration: FDA)のWritten Requestに従い小児を対象とした臨床試験を実施した場合、それに対するインセンティブ

表2 小児薬物療法根拠情報収集事業で最初の検討対象に選択された医薬品

医薬品名	必要とする効能・効果	担当学会
フレカイニド酢酸塩**	頻脈性不整脈(発作性上室性頻拍, 発作性心房細動・粗動, 医師が生命にかかわると判断した心室頻拍)	日本小児循環器学会
メチルフェニデート	注意欠陥および多動性障害	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
シプロフロキサシン	βラクタム剤無効の重症感染症	日本小児感染症学会
メトトレキサート*	若年性特発性関節炎	日本小児リウマチ学会
シクロフォスファミド	小児リウマチ性疾患	日本小児リウマチ学会
アセトアミノフェン*	小児領域の解熱	日本外来小児科学会
A型ボツリヌス毒素*	眼瞼けいれんの改善, 片側顔面けいれんの改善および痙攣性斜頸の改善並びに脳性麻痺における下肢痙攣の改善	日本小児神経学会
アシクロビル**	新生児単純疱疹ウイルス感染	日本未熟児新生児学会

*すでに添付文書において小児の用法, 用量, 効能・効果が記載されたもの

**現在, 添付文書における小児の用法, 用量, 効能・効果の記載が検討されているもの

を付与することを定めたFDA近代化法が成立した。さらに2002年にはそれを補うBest Pharmaceuticals for Children Act (BPCA)²⁹⁾が成立し、小児用の医薬品開発を行った製薬企業には180日間の特許権の延長が認められるようになった。これは企業にとっては小児用医薬品を開発することで得られる大きなインセンティブとなった。一方、2003年にはPediatric Research Equity Act (PREA)³⁰⁾ of 2003が成立し、これにより、製薬企業に対し小児を対象とした医薬品開発に向けた治験の要請権を持つことが認められるようになった。BPCA, PREAいずれも米国における小児用医薬品開発の大きな推進力となっている。欧州でも2007年に欧州医薬品庁(European Medicines Agency: EMA)よりPaediatric Regulationが公表され、EMAによる製薬企業への小児用医薬品開発の奨励、小児を対照とした治験の要請権が認められたと同時に、小児用医薬品の開発に対するインセンティブも保証される機構が立法化された。このような製薬企業に対する小児を対象とした治験実施の法整備が小児用医薬品開発促進に不可欠な状況にあるが、残念ながら本邦においてこのような法制化は行われていない。小児用医薬品開発促進にむけて、現在最も早急な対応が望まれるところである。

もう一点重要な課題は、社会における小児を対象とした治験の啓発をいかに行うかということである。上述したように、治験の認知度と治験への参加意思は関連しているという報告があるので、国内の治験を活性化するには治験の認知度をさらに高めることが重要となる²⁷⁾。医療機関や製薬企業の活動だけではなく、行政による啓発推進が必要であろう。

おわりに

小児に使用できる医薬品の現状と適正な薬物療法の確立を目指した取り組みについて述べた。本邦における小児の薬物療法の現状は、決して満足できる状況にあるわけでないことを再認識していただけたことと思う。小児用医薬品開発の遅れを製薬企業や行政の問題として片付けてしまうのではなく、小児医療に従事するもの、さらには社会全体を含め、わが国の将来がかかった問題と位置づけて取り組まねばならない時期に来ていると思われる。小児科医がその活動の中心的役割を担っていかなければならないことを申し添えて稿を終えたい。

文 献

- 1) Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al. Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children. N Engl J Med 2003; 349: 1157—1167.
- 2) Kauffman RE. Drug therapeutics in the infant and child. In: Yaffe SJ, Aranda JV, eds. Pediatric Pharmacology 1st ed. New York: Saunders, 1992: 212—219.
- 3) 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ぬか. 小児内科 2002; 34: 402—411.
- 4) 石川洋一. 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. 厚生労働科学研究 医薬品等医療技術リスク評価研究事業「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15年度研究報告書. 2004.

- 5) 竹内義博. 小児を対象とした臨床試験(治験)に対する医師の参加促進要因, 阻害要因, 並びに推進に向けた課題の検討—大学附属病院, 小児専門医療機関へのアンケート調査から—, 厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業, 臨床研究基盤整備推進研究「小児の臨床研究推進に必要な人材育成と環境整備のための教育プログラム作成に関する研究」(研究代表者: 中川雅生), 平成 20 年度総括・分担研究報告書, 2009: 105—265.
- 6) 大野雅樹. 小児の臨床研究/試験のためのインフォームド・アセント用器材作成に向けた教育プログラム作成, 厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業, 臨床研究基盤整備推進研究「小児の臨床研究推進に必要な人材育成と環境整備のための教育プログラム作成に関する研究」(研究代表者: 中川雅生), 平成 20 年度総括・分担研究報告書, 2009: 267—330.
- 7) Shirkey HC. Therapeutic orphans (Editorial comment). J Pediatr 1968; 2: 119—120.
- 8) 中川雅生. 審査報告書から読む小児への適応拡大の課題—タクロリムス, モンテルカスト, バリビズマブ, テイコプラニンを例に—, 月刊薬事 2005; 47: 61—66.
- 9) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/other.html#iyaku>
- 10) 森田修之. 小児薬物療法における処方実態調査と添付文書解析, 厚生労働科学研究「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法および用量の確立に関する研究」(主任研究者: 大西鐘壽) 平成 13 年度研究報告書, 2002: 33—55.
- 11) 藤田彩子, 千葉幹夫, 山路 昭, 他. 小児科病棟における適応外薬剤の使用状況, 日本小児臨床薬理学会誌 2007; 20: 94—97.
- 12) 佐地 勉, 菌部友良, 上村 茂, 他. 川崎病急性期治療のガイドライン, 日小循誌 2004; 20: 54—62.
- 13) 日本小児循環器学会学術委員会「小児心不全薬物治療ガイドライン」作成班. 小児心不全薬物治療ガイドライン, 小児科臨床 2002; 55: 1090—1100.
- 14) 中川雅生. ガイドラインに記載された小児適応外使用医薬品—小児循環器疾患に関する治療ガイドラインの検討—, 厚生省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」(研究代表者: 伊藤進) 平成 20 年度分担研究報告書, 2009: 223—227.
- 15) 伊藤 進, 近藤裕一, 鬼塚照美, 他. 日本未熟児新生児学会薬事委員会. 新生児適応外医薬品の用法・用量に関する研究, 厚生労働科学研究「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法および用量の確立に関する研究」(主任研究者: 大西鐘壽) 平成 14 年度分担研究報告書, 2003: 167—183.
- 16) 藤田彩子, 千葉幹夫, 山路 昭, 他. 小児科病棟における医薬品適応外使用の問題点—服薬指導の立場から—, 日本小児臨床薬理学会誌 2008; 21: 105—107.
- 17) 中川雅生. 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—, 厚生省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」(研究代表者: 伊藤 進) 平成 20 年度分担研究報告書, 2009: 75—79.
- 18) 大西鐘壽. 厚生科学研究厚生省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 12 年度研究報告書, 2001.
- 19) 大西鐘壽. 厚生科学研究厚生省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・用量の確立に関する研究」平成 13 年度研究報告書, 2002.
- 20) 松田一郎. 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」平成 16 年度研究報告書, 2005.
- 21) 日本小児科学会薬事委員会. 小児科領域における適応外使用解決と治験推進のためのアクションプラン, 日児誌 2004; 109: 76—77.
- 22) 土田 尚. 日本小児臨床薬理学会が目指すもの, 日児誌 2007; 111: 959—966.
- 23) 伊藤 進. 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」平成 19 年度研究報告書, 2008.
- 24) 中村秀文. 厚生労働科学研究費補助金臨床研究基盤整備推進研究事業「小児臨床研究実施・支援・審査体制整備についての研究」平成 18 年度総括・分担研究報告書, 2007.
- 25) 板橋家頭夫, 大浦敏博, 大澤真木子, 他. 「降圧剤使用中の授乳について」の提案, 日児誌 2009; 113: 1292.
- 26) 佐藤岳幸. 厚生労働科学研究について「治験・臨床研究の推進に向けた取組み」, 日児誌 2009; 113: 1382—1390.
- 27) 中川雅生. 厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業, 臨床研究基盤整備推進研究「小児の臨床研究推進に必要な人材育成と環境整備のための教育プログラム作成に関する研究」平成 20 年度総括・分担研究報告書, 2009.
- 28) 土田 尚. 小児領域の医薬品開発のための臨床試験・治験, 小児科臨床 2007; 60: 2229—2235.
- 29) <http://www.fda.gov/cder/pedistrc/PL107-109.pdf>
- 30) <http://www.fda.gov/cder/pedistrc/S-650-PREA.pdf>

小児に使用する医薬品の現状と問題点

(滋賀医科大学医学部附属病院治験管理センター センター長)

中 川 雅 生

京都医学会雑誌 第56巻 第1号 別刷

平成21年6月