

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**: 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、小児も罹患しう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、考え方や取り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、治験の験は人体実験の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砕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」⁹⁾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にあたって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 年に出された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，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、服薬方法や使用方法についてが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る。

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「小児等の特殊患者群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かな医薬品に対する、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、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、臨床上の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により、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。主にか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²⁷⁾。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性斜頸の改善並びに脳性麻痺における下肢痙縮の改善	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相関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治療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, パリビズマブ, テイコプラニンを例に一, 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, 藪部友良, 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, 特に錠剤の粉砕化使用に係る情報の調査—, 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」(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/pedistr/PL107-109.pdf>
- 30) <http://www.fda.gov/cder/pedistr/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

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

はじめに

薬物療法を適正に行うには、治験あるいは臨床試験で得られたデータが不可欠である。しかし、国内において小児を対象とした臨床試験を行うことはかなりの困難を伴うというのも事実で、これまで国内で小児用医薬品の開発が進まない原因の一つとなってきた。この結果、きわめて多くの医薬品の添付文書に小児への用法・用量が明記されておらず、「小児に対する安全性は確立されていない」、「小児の使用経験は少ない」といった使用上の注意が記されたままとなっている。これが Therapeutic orphan¹⁾ と称される状態で、小児の診療では適応外使用 (off-label use、オフラベル使用) をせざるを得ない状況にある。

この項では、小児に使用する医薬品の現状と問題点、さらにその解決に向けた取り組みについて紹介する。

1. 小児に使用できる医薬品と適応外使用の現状

医薬品医療機器総合機構のホームページに掲載されている審査報告書あるいは審議結果報告書を検索すると、2001年4月から2008年3月までに新薬として承認された医薬品は380あり、報告書が完成されている378の医薬品のうち、少しでも小児に対する効能・効果、用法・用量が記載されているものは62医薬品 (16.4%) であった (図)。

この数から判断すると、小児の治療を行うのに十分な医薬品があるとは考えにくく、必然的に小児には適応のない医薬品を使用 (適応外使用) しなければならない現状が生じている。

添付文書に記載された「効能・効果」、「用法・用量」以外の使用を適応外使用というが、小児における適応外使用の頻度を調査した報告によると、小児に使用された医薬品の60%から70%が適応外であったという結果が得られている。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、入院、外来を問わず、1年間に小児に処方された医薬品を調査した森田らの報告²⁾ では、のべ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品目で、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%) にすぎなかったとされている。すなわち約75%が適応外使用されていたことになる。2006年に筆者らの施設で行った調査では、処方された237医薬品のうち151品目 (63.7%) が適応外という結果であった³⁾。表1に適応外使用の実例を示しておく。例えば、錠剤が内服できない小児 (特に乳幼児) に粉砕化して処方することが多いが、錠剤を粉砕する剤型変更は添付文書に記載された「用法・用量」以外の使用法になり、適応外使用となる。

図

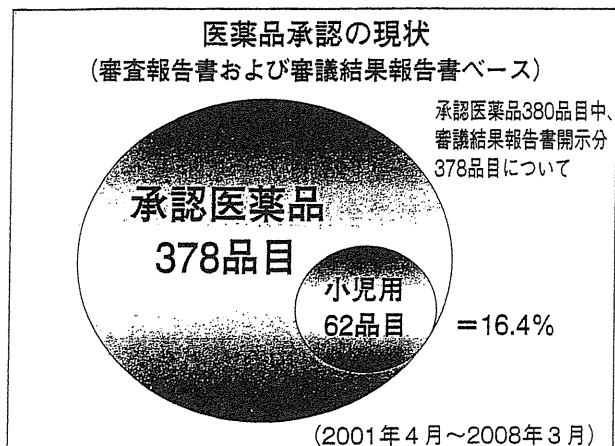


表1 適応外使用の実例

- 1) 未承認の効能・効果
「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」
- 2) 未承認の用法 (剤型変更)
錠剤粉砕、脱カプセル、散剤の溶解 (泥状化、懸濁化)、注射薬の経口投与
- 3) 実験用試薬の臨床使用
- 4) 個人輸入

医薬品の添付文書は治験やその他の臨床試験で得られたエビデンスに基づき記載される。小児を対象とした臨床試験が実施されていないため小児に使用する上で情報がなく問題となることが多いが、一方で、小児の用法・用量が明記されいながら、小児特有の問題による使用上の注意により紛らわしい記載となっているものがある。例えば非ステロイド系抗炎症剤 (NSAID) である。小児に対する用法・用量が明記されているNSAIDを表2に示すが、これらのうち、重要な基本的注意として「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」との記載があるものを除くと、小児に安全に使用できるものはアセトアミノフェンとイブプロフェンのみということになる。

表2 小児に使えるNSAIDs

酸性
カルボン酸系
サリチル酸
アスピリン
アリール酸系
ジクロフェナク (ボルタレン)
スリンダク (クリノリル)
プロピオン酸系
イブプロフェン (ブルフェン、ユニプロン)
アントラニル系
メフェナム酸 (ポンタール)
エノール酸系
アニリン系
アセトアミノフェン (カロナール、アンヒバ、アルピニー等)

2. 適応外使用の問題点

最も基本的な適応外使用の問題として適正な用法・用量が決められないことがある。小児は発達の過程にあり、臓器の解剖学的、機能的発達の程度により薬物動態が大きく異なるため、成人の薬物動態をそのままあてはめることができない。さらに錠剤粉碎等の剤型変更を行った際の情報不足がこの問題の複雑さに拍車をかけている。前述の筆者の施設での適応外使用の調査において、錠剤粉碎の処方になされた医薬品は85品目あり、これらの医薬品について製造販売する企業に対し「粉碎化した状態での薬物動態の情報があるか」とい

う調査をしたところ、「ある」という回答されたのは2品目のみであった。

また、社会的に重要な問題が3点ある。まず第1に、健康被害が生じても救済の対象とならないことがあげられる。他に治療薬がないためやむを得ず適応外の医薬品を使用されている子どもたちが、適正に使用された医薬品では確保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) による救済の対象とならないことは、倫理的、社会的に大きな問題と思われる。次に重要な問題として、適応外使用により重篤な健康被害が生じ訴訟となった場合、医師はその行為の正当性を保証されるわけではないことがある。医師法によれば、医師には裁量権が認められており、未承認の医薬品を使用する医療行為自体は違法ではない。しかし、「医師が医薬品を使用するにあたって、添付文書 (能書) に記載された使用上の注意事項に従わず、それによって医療事故が発生した場合には、これに従わなかったことにつき特段の合理的理由がない限り、当該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。3つ目に、保険診療上の問題である。保険診療は、各保険者と保険医療機関との公法上の契約であり、契約外、契約違反のものには診療報酬は支払われない⁴⁾。したがって、適応外使用をした場合、保険審査や種々の健康保険組合により査定される可能性があり、診療にあたった医師が医療費を自己負担しなければならないことが起こりうる。

医薬品の適応外使用においては、適正な薬物療法を受けることができないという医療需要側の問題と保険診療に関わる医療供給側の問題があることを認識しておかねばならない。

3. 未承認薬使用問題解決への取り組み

この数年、上述した適応外使用を含め、未承認薬使用の問題を解決しようとする動きが高まってきた。日本小児科学会と行政の取り組みについて紹介する。

① 日本小児科学会

平成15年、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」⁵⁾が公表された。このアクションプランの骨子として、1) 適応外使用解決と小児治験推進、2) 適応外使用医薬品のカテゴリー分けと具体的解決策、3) 試薬使用、剤形変更、個人輸入の問題解決への枠組み作り、4) 小児治験の体制整備、5) インセンティブの立法化への働きかけ、6) 小児治験の要請権・義務化への働きかけ、7) 市販後調査・実態調査を活用した情報収集、8) 妊娠および授乳中の医薬品投与の安全性情報充実、が掲げられている。これにより適応外使用解決と小児治験推進の具体案として、学術集会、学会誌で適応外使用問題を継続的に取り上げ啓発活動を展開する、治験・臨床試験に精通した小児科医を育成する等が設定され、すでに現実に実施されている。さらに実験用試薬使用、剤形変更、個人輸入の問題解決への枠組み作りは、各々後述する小児薬物療法根拠情報収集事業⁶⁾と未承認薬使用問題検討会議⁷⁾に繋がり、これらの問題が解決の方向へ動いている。

② 行政

医薬品の適応外使用問題は行政側からも解決せねばならない問題の一つであった。平成11年2月1日に発令された「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」(研第4号、医薬審第104号)により、臨床試験を新たに実施することなく医薬品の承認を得る道が確保されることとなった。これにより、急性期川崎病のアスピリンやガンマグロブリン大量療法など多くの小児用医薬品が承認にいたっている。

もう一つ大きな期待が寄せられる事業は、厚生労働省未承認薬使用問題検討会議⁶⁾と小児薬物療法根拠情報収集事業⁷⁾である。前者は、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、臨床上の必要性と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を目的として平成17年1月から開始された。主としてがん領域と小児を対象とした希少疾病用医薬品等が検討されている。後者は、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、得られたエビデンス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ことを目的として平成17

年4月から実施された。最初に選定された8つの対象医薬品を表3にあげておく。これらのうち、アセトアミノフェン、メソトレキサート、A型ボツリヌス毒素については必要な小児の適応を反映するようすでに添付文書の書き換えが行われた。

表3 小児薬物療法根拠情報収集事業該当医薬品 (2008年9月1日現在)

1. 酢酸フレカイニド
2. メチルフェニデート
3. シプロフロキサシン
4. メソトレキサート
5. シクロフォスファミド
6. アセトアミノフェン
7. A型ボツリヌス毒素
8. アシクロビル

③ 医師主導治験

小児で適応外使用されている医薬品には、小児を対象とした治験実施の難しさや採算性の問題等で製薬企業が治験を実施しないことにより未承認のままとなっているものが多い。こういった医薬品の提供を受け、医師自らが治験を実施し、得られた資料をもとに製薬企業が承認申請を行うことが平成15年の薬事法改正で承認された。これが医師主導の治験である。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た医師主導治験は15課題採択されているが、そのうち新型インフルエンザワクチンを含む6課題の治験統括医師が小児科医であり、医師主導治験は適応外使用問題を抱える小児の領域では貴重な制度となっている。

おわりに

小児における適応外使用の現状と問題点、およびその解決に向けた取り組みについて述べた。小児の診療において適応外使用が避けられない現状にあるが、小児の診療にあたる医師は適応外使用に係る問題を十分理解し、根幹的な問題の解決に向け積極的に努力していく必要があることを申し添えておきたい。

文献

1) Shirkey HC: Therapeutic orphans.

(Editorial comment), J Pediatr 2, 119-120, 1968.

- 2) 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，pp33-55, 2002.
- 3) 藤田彩子，千葉幹夫，山路昭，中川雅生：小児科病棟における医薬品適応外使用の実態調査，日本小児臨床薬理学会誌 (印刷中).
- 4) 木津純子：医療保険制度からみた小児薬物療法，小児内科，34, 312-316, 2002.
- 5) 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，109, 76-77, 2004.
- 6) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/other.html#iyaku>
- 7) http://www.jmacct.med.or.jp/doctor_ict/adopted.html

子どもで治験が必要な理由と小児治験の 実施体制整備の現状

国立成育医療センター 薬剤部 治験管理室

栗山 猛

小児科臨床別刷

62：2009-7

2. 子どもで治験が必要な理由と小児治験の実施体制整備の現状

国立成育医療センター 薬剤部 治験管理室 栗山 たくし 猛



KEY WORDS 小児治験
小児医薬品開発

はじめに

今回の特集号の主題は「小児医薬品適正使用と治験」となっている。小児医薬品適正使用に向けての取り組み、新規治療の評価としての治験、その留意点については先駆者である諸先生方が寄稿されているので、本稿では、小児医療施設の薬剤師の立場から「なぜ子どもで治験が必要なのか」を説明し、また小児医薬品開発の現状と小児治験の体制整備に向けた取り組みについて紹介する。

I. なぜ子どもで治験が必要なのか

1. 子どもの発達薬理学の観点から

医薬品開発では、最初に実験室でのデータを収集し、その後、ヒトに対して投与する“承認を目的とした臨床試験”である治験が

実施されることになる。実験室での動物などの試験（非臨床試験）である程度の薬剤特性は把握できるが、あくまで動物等での結果であり、ヒトに投与した際の詳細な情報は、ヒトに投与して初めて得られる場合も少なくない。ましてや成人とは異なり、「発達」の過程にある小児（子ども）では、成人のデータがそのまま外挿できない。

一口に“子ども”と言っても、年齢段階に応じて身体的、精神的に異なる発達ステージにある。薬物血中濃度の変化に影響を与える薬の吸収・分布・代謝・排泄も、成長過程に応じて変化するため、年齢と薬物の特性を考慮した投与量設計が必要となる。小児薬用量を算出する場合、年齢を基準とした Young

の式, Augsberger の式 (II), 体重を基準とした Augsberger の式 (I), 体表面積を基準とした Crawford の式など汎用されるが, これらは成人量を基に算出されるようになっており, 成人とは薬物動態が異なる小児では数式のみで一律に適正な投与量は算出できない。テオフィリン, カルバマゼピンなどの薬剤はその代表的な例であろう。医薬品は, そのほとんどが化学的に合成された化学物質 (人工物) であり, 薬剤の特性, 年齢を考慮した適正な投与量が投与されなければ, “病気を治す薬” どころか “病気の原因となる毒物” になりかねない。

小児の薬剤全身投与をする経路としては, 経口投与, 直腸投与, 経皮投与や静脈内投与などがあるが, 外来で処方される大部分が経口投与され, 次いで坐薬などの直腸投与, 貼付剤の経皮投与であろう。

いずれの投与経路でも薬剤がその全身効果を発揮するためには, 体内に吸収されることが必要であり, その後, 体内分布, 代謝, 排泄の過程を経て体内から消失する。この最初の吸収過程においても年齢差がありえる。新生児期は胃酸の基礎分泌量が少なく, 胃内 pH も比較的高くなるため, 酸に不安定な薬剤 (ペニシリン G など) の生体内利用率 (バイオアベイラビリティ) は乳幼児や児童よりも高くなる, すなわち血中濃度が高くなることもある。また, 酸性薬剤 (フェノバルビタールなど) では, 吸収されにくくなるので, 状況によっては (loading dose の場合など) 増量が必要となる可能性がある。

吸収された薬物の分布は, 薬物のタンパク結合率, 分子の大きさ, 水溶性・脂溶性, 酸・塩基性など薬剤の特性や, 水分率, 脂肪率などの要因に影響を受ける。例えば水分率は, 新生児期は成人より高いため, アミノグリコシド系抗生物質のような水溶性薬剤では, 成人量よりも多めに体重当たりの投与量

が設定されるものもある。

体内に吸収された薬物は, 肝臓で薬物代謝酵素 (CYP, UGT など) により代謝されるが, この薬物代謝酵素も年齢によりそれぞれの発現時期が異なる。例えば, 多くの薬物の代謝に関与する CYP 3A4 は, 新生児期には発現量が少ないが, 乳幼児期にかけて発現量が増加する。したがって, 主に CYP 3A4 により代謝される薬物であるミダゾラムなどでは, 新生児期に半減期が長い。

多くの薬物やその代謝物は腎臓を経て排泄されるが, 腎臓の形成・発達は胎児期から始まり, 幼児期までにほぼ完了する。尿中への薬物排泄量は, 糸球体濾過, 尿細管分泌, 尿細管再吸収で決定される。糸球体濾過速度 (GFR) は, 生後 2 週の間急速に発達し, 1 歳前後には成人と体表面積当たりで同様の値となる。また, 尿細管分泌機能も 1 歳前後までに成熟する。このため, アミノグリコシド系抗生物質など主に腎臓で排泄される薬物を腎機能の未熟な新生児期, 乳児期に投与すると排泄が遅延し半減期が長くなる¹⁾²⁾。

「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」(医薬審第1334号, 日米 EU 医薬品規制調和国際会議 [International Conference on Harmonisation: ICH] での合意に基づいて平成12年12月15日発出) では, 年齢段階に応じて以下のような点を考慮して医薬品の臨床試験を実施することとされている³⁾⁴⁾。

1) 早産児

・病態生理および治療に対する特異な反応のため生じる特殊な問題

・成人や年長小児対象試験の結果はほとんど外挿できない

・体重500gの新生児と1,500gの新生児では大きな差 (腎および肝クリアランス, 蛋白結合, 中枢神経系 (CNS) への移行, 早産児に特有な疾患と罹病性, 生理学的, 薬理学

的成熟過程，医薬品および化学物質の経皮吸収，体重と年齢，少ない血液量，結果の評価の困難性等を考慮する必要)

2) 新生児 (0日から27日)

- ・血液脳関門は依然として未熟
- ・経口吸収の予測は難しい
- ・肝および腎クリアランスの機序は未熟で

急速に変化

3) 乳幼児 (28日から23カ月)

- ・中枢神経系の成熟
- ・免疫系の発達および身体の成長が急速な

時期

- ・経口吸収が安定化
- ・肝および腎クリアランスが急速に成熟
- ・成熟度にかかなりの個体差

4) 児童 (2歳から11歳)

・薬物クリアランスのほとんどの経路は成熟

・薬物クリアランスの変動は個々の代謝経路の成熟度に依存

・中枢神経系薬剤では精神運動発達への影響を考慮

・この年齢群の中で年齢による層別化は不要なことが多い

・思春期の始まりにはかなり多様性があり比較的女児のほうが早い

・思春期が医薬品に及ぼす影響を特別に評価することが適切なこともある

5) 青少年 (12歳から16歳または18歳)

・性的に成熟する期間，医薬品が性ホルモンの作用を阻害したり，発育を妨げる可能性

・急速な成長を示し，また認知神経系が引き続き発達する期間

・理性および感情の変化が臨床試験の結果に影響を与える可能性

・ホルモンの変化が臨床試験の結果に影響を及ぼす可能性

・コンプライアンスの確認が必要

小児領域で汎用されている医薬品のうち，

添付文書に小児に対する用法・用量，効能・効果等が明確に記載されていない，いわゆる

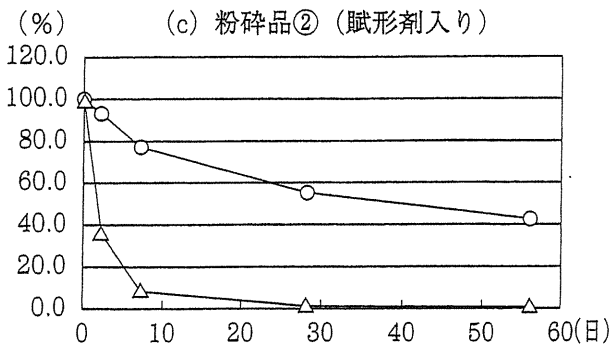
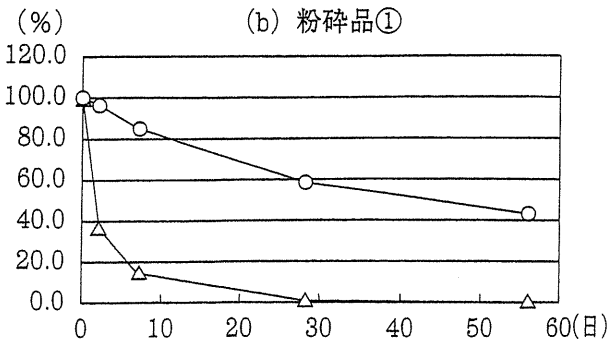
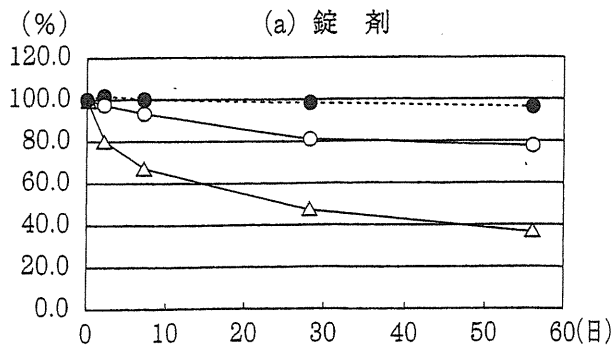
「適応外使用 (off-label use)」が60~70%を占めているとされる。たとえ適応外でも，海外での承認状況や論文情報等をもとに薬物治療を行わざるを得ないのが実情であるが，個々の医師がそれを適切に行うには莫大な労力を必要とする。このため適切に治験が行われ，その結果を踏まえて適応，用法・用量などが我が国の添付文書にも詳しく記載されるようになることが望ましい。

2. 適切な小児用剤形の開発に向けて

小児に適した剤形の開発が必要なことも多い。成人用剤形しかない場合は，現場での剤形の変更（錠剤を粉砕して散剤，液剤にするなど）が必要となることが多いが，その場合に医薬品の特性（効果）が損なわれないか，安定性に問題ないかなどの検証もしておくべきである。

剤形変更が必要な薬剤の一つに抗凝固剤であるワルファリンがある。安定性の理由から錠剤しか上市されておらず粉砕しているが，ワーファリン錠（エーザイ株式会社）の添付文書では「光により変色及び含量の低下を認めることがある」と記載されている⁵⁾。図1にワルファリンの安定性データを示した。

錠剤 (a) においても，光照射により含量低下が認められる。このため，錠剤は遮光したPTPシートにより保存・上市されている。一方で (b)，(c) の粉砕品では光照射により30日後では60%まで含量低下している。さらに40°Cという温度条件を加えると，1週間後にすでに15%以下まで低下した。これでは効果を期待することはできない。粉砕後は遮光袋に入れ，長期の処方避けるべきであるが，このことは必ずしも周知されておらず，後発医薬品も含めて，添付文書にも解りやすい記載はない。ワルファリンは，あくまで「錠剤」として承認されており，粉砕後の薬



○：保存条件Ⅰ：25℃ 光照射 (3,500Lx, 24時間)
 ●：保存条件Ⅱ：25℃ 遮光
 △：保存条件Ⅲ：40℃ 光照射 (2,000Lx+近紫外線, 24時間)

図1 錠剤および粉砕品におけるワルファリン含量の変化⁶⁾
 (東京都健康安全研究センター提供)

効や薬物動態の変化などについて正式には検証されていないのである。

ワルファリンは、最も極端な例のひとつであるが、その他の医薬品の成人用剤形にも安定性や吸湿性、苦味などに配慮して、製剤上の工夫を施している錠剤（コーティング錠、糖衣錠など）や、薬剤を封入したカプセル剤などがある。それらを加工（粉砕、溶解、脱カプセル）した際の情報は少なく、また、加工することで苦味による服薬コンプラ

イアンスの低下や薬物動態の変化が懸念される薬剤もある。子どもたちが安心して薬物治療を受けられるように、小児での使用実態に合った剤形が開発されることが必要であろう。

II. 小児医薬品開発の現状

我が国は、欧米と比べて開発コストがかかり開発スピードも劣るといわれている。承認されても安価な薬価になってしまうことなどの要因も重なり、製薬企業が我が国での開発を見送るケースも多い。近年「ドラッグラグ」という言葉が用いられているが、これは海外では承認されて使用できる医薬品・医療機器が国内では承認されず、なかなか使用できるようにならないことを指す。我が国で使用できるようになるためには、薬事法上の承認を取得する必要がある。そのためには、その医薬品・医療機器の有効性・安全性を評価・検証するための治験の実施が前提となる。治験は原則として、製薬企業が主体となって実施するが、採算性の低い医薬品・医療機器では製薬企業も開発に消極的である。特に、インセンティブが少ない/採算性の低い小児領域では、その傾向が顕著となる。

本年3月に政策研ニュースNo.276⁷⁾に2003年4月1日から2009年1月16日に薬価収載された新医薬品207品目を対象（小児の患者が存在しない疾患に対する医薬品も含まれる）に「小児に対する適応症の取得状況」について報告されたが、それによると我が国で承認された医薬品のうち、小児に対する適応症を取得した割合は30～40%に留まっている。小児に必要な薬で小児適応のないものが少なからず含まれていると推測される（図2）。

III. 小児治験の体制整備

「治験」という言葉を聞くと、「よくわから