

医薬品の開発はいろいろな知恵が重なって、ようやく私たちが使えるところまで来るという話もします。

最近、低分子化合物だけでなく、バイオ医薬が小児科の領域でも承認されるようになっていきますので、抗体やサイトカインの話もしますし、予測ができないことと、いままで扱われて

いた低分子化合物とは違うという話もしています (図9)。

図10の日本の医薬品承認審査プロセスは、小児科のレジデントにはまだそれほど身近でもないと思いますが、概略は知っておいたほうがいいと思います。

図8

### TGN1412事件

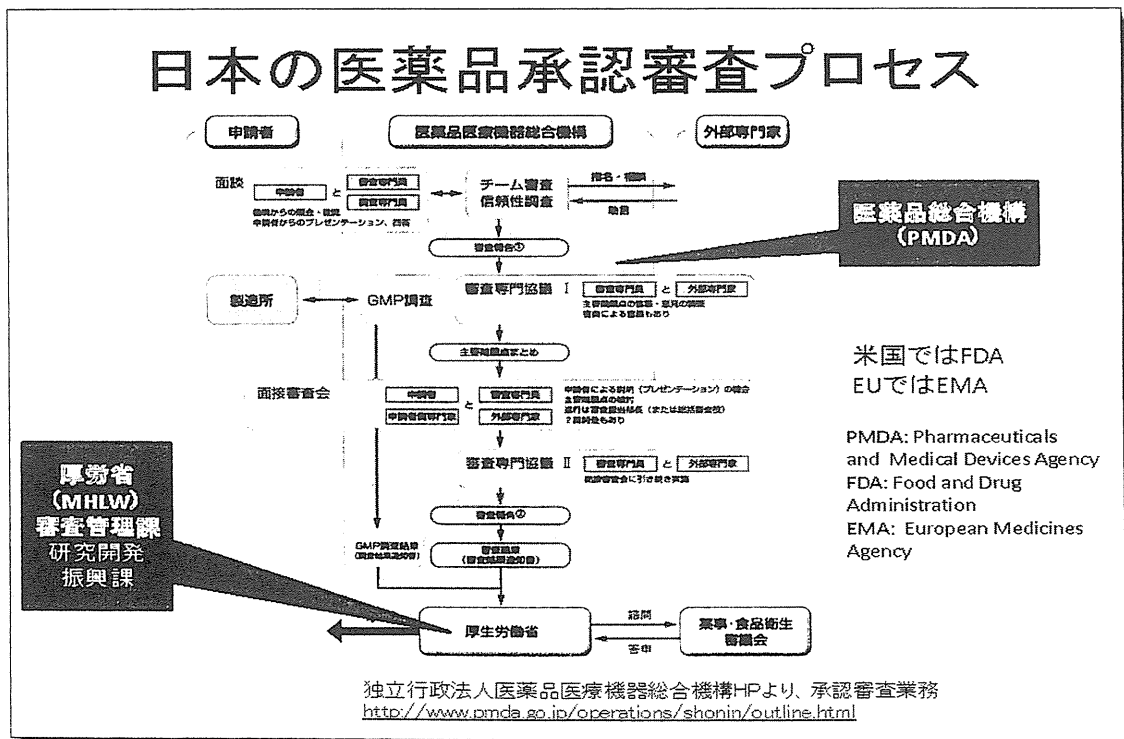
- ヒト化抗CD28モノクローナル抗体 TGN1412のヒトへの初めての投与試験で、薬剤を投与された6名全員にサイトカインストームが起こってしまった(2006年3月、英国)
- 非臨床試験成績からヒトでの反応が予想できなかった(ヒトの特異的免疫賦活作用)

図9

### バイオ医薬

- 抗体、サイトカインやこれらの改変タンパク
- ヒト型の分子が多い抗体等がヒト以外の動物でどのように作用するかということは考えるのが難しい、やっても意味がない
- 低分子化合物との違いは
  - 培養法が未確立(確立していても海外特許が多い)
  - 品質管理が難しい
  - 製造に高度な技術が必要で、早期臨床の段階で高額な投資判断を求められる  
(バイオ医薬品分野を取り巻く現状:2009年11月経産省)

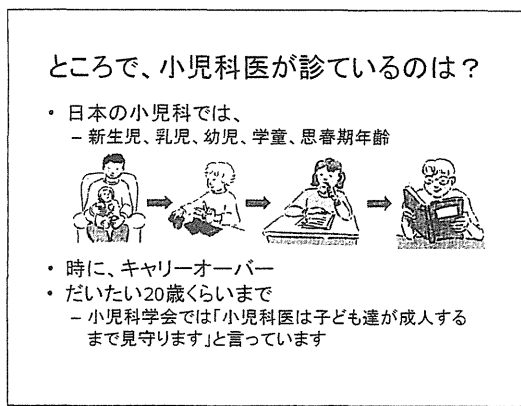
図10



## 2 小児科・小児科医とは

日本の小児科の患者は、新生児、乳児、幼児、学童、思春期年齢ということになります。時々キャリアオーバーがずっと重なって、40歳代や50歳代の方がいます(図11)。成育医療センターはもともと国立小児病院がベースになっていますので、40代、50代の患者もキャリアオーバーされています。

図 11



一般的に年齢の上限はどのあたりかというとおおよそ20歳ぐらいまでになっています。日本小児科学会でも、「小児科医は子どもたちが成人するまで見守ります」と言っていますので、臨床の場では、18歳ぐらいの高校生の隣に1カ月ぐらいのお嬢さんが抱かれて座っているという図も比較的目にするようになってきました。赤ちゃんから結構上の年齢までカバーしていることをご理解いただきたいと思います。

図12が小児科学会のポスターです。だいたい20歳ぐらいまでという表現をしています。

小児科の世界では、Children are not just small adults.ということがよく言われます(図13)。ジャン・ジャック・ルソーが「エミール」という教育論の中で同じことを言っていて、そこでも同じような議論が展開されていますが、小児科の世界でもここ何百年か、子どもは小さ

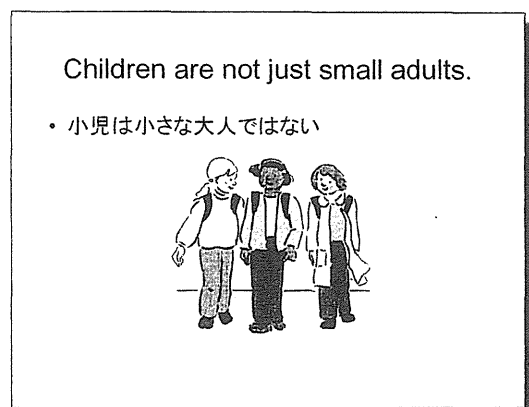
な大人ではないということが言われているのだそうです。

1800年代の後半に米国の小児科の父と呼ばれる Abraham Jacobi 先生が、子どもは小さな大人ではないという考え方を小児科の中で広めていったということで、Children are not just small adults. という言葉が、小児科ではよく使われます。特に小児の薬物動態に関してよく出てきます。

図 12



図 13

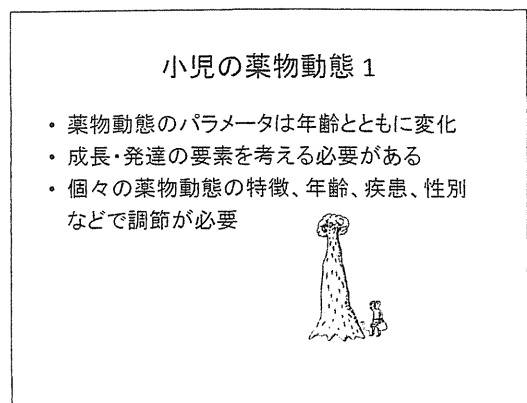


## 3 小児領域の薬物療法

新生児から成人するくらいまでの患者を拝見していると、先述のようにもちろん薬物動態のパラメータが年齢とともに変化します。成

長、発達の要素を考える必要もあります。個々の薬物動態の特徴、年齢、疾患、性別などで調節が必要だと言われていて、発達薬理学という言葉もあるほどです（図 14）。

図 14



新生児から成人までの薬物動態を考えると、いろいろなことを考えなければいけません。男女別、疾患別もあり、その組み合わせを考えていくだけでも大変です。そういった中で、子どもで使うことのできる薬が開発されていくことを知っていただきたいと思います。

小児の薬物動態ということでは、吸収は、たとえば経口投与された薬で、胃食道逆流現象のある子どもだったら吸収が遅れるであろうということは想像できますし、実際にそうです。分布を考えたときにも、水溶性で腎排泄の薬は細胞外液に分布しますので、アミノグリコシド系などの抗菌薬を新生児と成人で、体重あたりで同じような計算をすると、新生児だったら血中濃度が低くなるという具合です。

代謝で言えば、たとえばセント・ジョーンズ・ワートなどが含まれている食品を摂取すると CYP3A4 や CYP1A2 を誘導するというところで、薬によっては薬物濃度が低下します。グレープフルーツジュースは CYP3A4 を阻害するので、薬によっては薬物濃度が上昇します。

これは一般的な話で、成人はいいのですが、

子どもの CYP の発現を研究されていた先生がグラフに出したものがあります。それを見ると、新生児ではまったくなく、10 歳ぐらいでもまったくないということがあるので、そういったことも本当は考えなければいけません。しかも年齢によって全然違うという大事な要素が入ってきます。

そして排泄でいうと、腎糸球体からの濾過は遊離の薬のみがなされるということですから、蛋白結合率が低いほど排泄されやすくなっています。臨床薬理学や薬理が専門ではなくても、この程度のことは頭のどこか片隅に置いておかないといけないのだらうと思います。

先述の子どもの CYP の発現に関する研究については、New England Journal of Medicine の 2003 年、349 号の 1157 ~ 1167 ページに論文が掲載されています。Gregory L. Kearns というカンザス大学の臨床薬理学の先生が中心になってお書きになった“Developmental Pharmacology - Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children”という論文で、子どもの医薬品の考え方がよくわかる研究です。

この論文の中にカラーで、小児の成長に伴う薬物動態パラメータの動きの図が載っています。この図を見ていると、子どもの医薬品の開発を考えるとときには難しい問題があるというのを思い知らされます。

小児科の医薬品を考えるとときにいろいろ難しくしているのは、成長発達があることで、CYP もそうですが、体内の水分の分布も年齢でまったく違うので、水溶性の薬なのか、脂溶性の薬なのかということだけでも、用法用量に神経を使わなければならないということです。

消化管機能について、Kearns 先生の研究によると、グルタチオン抱合が 3 歳程度のところで非常に高く、胃酸分泌はなかなか出てこなくて、5 歳程度になるとやっと出てくるという具合です。腎機能についても、やはり子どもが

小さいときには、未熟で排泄がよくなり、6歳から12歳ぐらいにならないと成人と同じような腎での排泄が考えられません。

皮膚の厚さや、体表面積と体重の比についても、成人と新生児では全然違います。

子どもの薬で厳密な計算が必要なものには、体表面積で計算するようになっていくものが多いです。たとえば抗がん剤などで、体重で計算してしまうと体表面積で計算するのと少し違いが出てきます。年齢でかなり変化がありますので、小児科の薬を考えるときにはいろいろ注意しないといけないことが存在していることに気づきます。

このKearns先生の論文はかなり意味の深いもので、いろいろなところによく引用されていると思います。子どものことを扱うときには目を通していただくといいかと思えます。

小児薬用量では、発達薬理と個人差が大きいということを考えることが大切です。効果があって、安全性が高い医薬品について、薬用量を設定するのはかなり難しい作業になってきます。医薬品の添付文書の小児領域の記載を見ると、上手に書いているものもありますが、こういった背景がありますので、なかなかそこまでデータが得られないことも多いという印象があります。

海外、たとえば米、英、独、仏などの添付文書やエビデンスが高いとされている論文、国内外の標準的教科書、ガイドラインなどで確認することもあります。個々の患者でどうかをいろいろ考えて、有効性、安全性を推測しながら、低めの投与から開始するというところになっていると思います。

そして、子どもの場合に忘れてはいけないのは、「その薬はこのぐらいだったら効くのではないか」、「安全でしかも有効な線が得られるのではないか」と一生懸命考えて処方量を出しても、実際に飲んでもらえなかったということもあるということです。注射だったら

別ですが、子どもの場合飲んでもらえるかどうか、どうやって上手に飲ませるかということも大事なポイントになってきます。これは成人ではあまり考えないかもしれませんが、小児ではどうやったら飲んでもらえるか考えることも大きな仕事です。またTDM(Therapeutic Drug Monitoring:治療薬物モニタリング)がそうですが、抗てんかん薬や抗菌薬、抗不整脈薬はどうしてもTDMが必要になりますので、よくします。

診療ガイドラインと小児薬用量(図15)について、先に診療ガイドラインを参考にしますと述べましたが、日本の添付文書自体にはその効能効果が記載されていないものがあります。結核のときに使われるイソニアジドとリファンピシン、ピラジナミドについて見てみましょう。小児の結核は少なくありませんが、それでもいまの添付文書の中で小児の効能効果が取得できているというようには読めません。これはたぶんそのうち変わるだろうと思いますが、実際にはこういった添付文書が日本にはまだ存在しています。

図 15

**診療ガイドラインと小児薬用量**

- 診療ガイドラインに記載された薬の添付文書自体にはその効能効果が記載されていない
  - イソニアジド、リファンピシン、ピラジナミド(いずれも小児結核の記載がない<小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011>)
- 診療ガイドラインに記載された薬の用量が添付文書と違う
  - AMPC等(80~90mg/kg/dayの高用量の記載はないが、小児急性中耳炎で常用量で効かない時には高用量で投与することとなっている<小児急性中耳炎診療ガイドライン2009年版>)
- 診療ガイドラインに記載された薬が剤形変更されて処方されている
  - IgA腎症では代謝拮抗薬のアザチオプリン2mg/kg/day(最大量100mg)分1、2年間となっているが、アザチオプリンには50mgの錠剤しかない<エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009>

土田 尚: 診療ガイドラインと小児薬用量, 月刊薬事 54(2), 235-238, 2012

診療ガイドラインに記載された薬の用量が添付文書と違うということも結構あります。代表的なものはアモキシシリンで、アモキシシリンの高用量投与をしないといけないということが

小児の急性中耳炎のときには結構あります。小児科ではほとんど常識化していますが、実はまだ添付文書の中にはこの記載が入っていません。そのうちこれも入ると思いますが、小児の急性中耳炎で、「常用量で効かないときにはアモキシシリンを 80～90mg/kg/day の高用量で投与する」というのは世界的な標準で、診療ガイドラインにはありますが、日本の添付文書はまだここまでいっていません。

診療ガイドラインに記載された薬が剤形変更されて処方されているというものもあります。腎臓領域の内科、小児科の医師が集まって 2009 年に出版した「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン」という書籍に、IgA 腎症ではアザチオプリンが 2mg/kg/day、最大は 100mg 分 1 で 2 年間使うとありますが、アザチオプリンは 50mg の錠剤しかないので、体重 20kg の子どもに使おうとすると、これを粉砕しなければいけません。粉砕することは、一応はいけないことになっているのですが、剤形変更して使わざるを得ないのです。

診療ガイドラインに書いてあっても、実際には日本の添付文書には適応すらないもの、小児薬用量の適正な記載のないものなど、これはこれまで、小児の医薬品にほとんど関心を示さなかったという点では小児科医の責任でもあるのですが、このような事例が少なからず存在します。

代表的な小児薬物療法で有害反応というのがあり、それを図 16 に示しました。実際によく知られていて、いまでもあるのは、新生児期のクロラムフェニコールによるグレイシンドローム。また、注射剤の防腐剤として添加物にベンジルアルコールが入っていますが、それによる中毒症状で Gaspig 症候群を起こすことがあります。

ビタミン B6 には、まだベンジルアルコールが含まれている製剤があるはずですが、すべてではありませんが、小児領域ではビタミン B6 は

てんかんのときに使うことがありますので、大量になってしまうとベンジルアルコールによる有害事象ではないかと思われるようなことが、いまでも臨床上で経験されています。

図 16

#### 代表的な小児薬物療法での有害反応

- Adverse Drug Reaction
  - 副作用 (Side Effect) は通常ネガティブな効果を指すものの、好ましいポジティブな効果を指すこともあるために、有害反応の意味で使用することを ICH E2A ガイドラインでは推奨していない
- 代表的な小児薬物療法での有害反応
  - 新生児期のクロラムフェニコールによるグレイ症候群
  - 注射剤の添加物のベンジルアルコールによる Gaspig 症候群
  - 乳児期に出やすいオピオイドによる呼吸抑制
  - ベラパミルによる心停止
  - テトラサイクリン系抗菌薬による歯牙の黄染

ベンジルアルコールがフェノバルという抗けいれん薬に含まれていて、それをフリーにした製剤を医師主導治験で解決していった医師たちもいらっしゃいます。注射剤には、防腐剤としてベンジルアルコールがずいぶん入っているようで、まだ実際に入っている製剤が存在しますが、臨床現場では気をつけつつも Gaspig 症候群を起こしたのではないかと思われる事例が報告されています。

乳児期に出やすいオピオイドによる呼吸抑制もありますし、ベラパミルでの心停止とか、テトラサイクリン系抗菌薬による歯牙の黄染は 20～30 年前はずいぶんあったそうで、いまはずいぶん減ってきていますが、まったくないというわけではありません。教科書にもあって、小児科医でなくても薬にかかわる医師ならばここに述べた 5 事象ぐらひはスラスラと出てくるだろうと思いますが、実際の臨床現場ではまだこういった有害反応が起こっています。できるだけそれが入っていないものや、その薬に代わるものを使いたいということで一生懸命取り組んでいるところではあります。

小児領域の状況はこのようなものですが、小児科の医療は安全が意識されている中で行われているか、小児領域の医薬品情報は必要十分と言えるかという中では、こうありたいと思ってみんな日々努力をしていますが、必ずしもそうはなっていません。特に小児領域はマスが少ないのと、医薬品を使ったときの費用の部分で、製薬企業の方には採算が合わないなどで、なかなか開発されにくい部分があります。

それは子どもの特殊性、発達をするということと絡んできます。剤形もいろいろ必要ということがあり、小児領域で働いている人間にとっては医薬品が必ずしも安全に使えるという状況ではありません。大人では当然かもしれないけれど、子どもの世界ではまだ当然とは言えないということが結構まだあります。それをどうにか解決したいと思っているけれども、まだまだすべて解決できている訳ではないということです。

小児領域の適正な薬物療法は本来どうしたらいいのか。もちろん患者である子どもにとってどうかということが1番ですが、家族にとってもどうかということが、小児科では大事なことです。それから小児科医にとっても当然ですが、安心して医薬品の使用ができることは非常に大事です。子どもたちに使用される可能性が高いすべての薬が、小児で臨床試験が実施され、適応が取得されているのが望ましいかもしれませんが、全部ができるわけではないというのが、いままでの理由で何となくおわかりいただけるのではないかと思います。

なんらかの小児に関するデータがほしいというのが、現場で薬を使っている人の願いですし、もちろん患児の願いでもあるし、家族の願いでもあります。小児に使われている医薬品のエビデンスをできるだけ出すということは本来あるべき姿かということはいくつも思います。

#### 4 小児領域の医薬品開発の経緯と現状

小児科の薬はずいぶん前から Therapeutic Orphan という言われ方をしています。元をたどると 1960 年代に Dr. Shirkey というアラバマの小児科の医師が Journal of Pediatrics という小児科で大変名高い雑誌のエディトリアルコメントに、初めて Therapeutic Orphan という言葉を出しています (図 17)。

図 17

#### Therapeutic Orphan とは何か

- 1960年代にDr. Shirkeyらが指摘 (Shirkey HC, Editorial Comment. Therapeutic Orphan. *J Pediatr* 1968; 2: 119-120.)
- 治療上の見捨てられた孤児

子どもの領域で使われる薬は、治療という考え方の中からいったら見捨てられた孤児に等しいという意味合いで、Therapeutic Orphan というのは子どもの領域の薬に対して総称的に使われる言葉です。それに合う日本語はあまりないと思います。おそらく Therapeutic Orphan でどこでも通じてしまうくらい代表的な言葉です。

Off-label Pediatric Use は適応外使用ということですが、承認を受けている効能効果以外の効能効果を目的とした場合や、承認を受けている用法用量以外の用法用量を用いた医療での使用ということで考えています (図 18)。このような考え方でみると、小児領域の日常の診療で使われている薬の 75% には、添付文書上に子どもの用法用量の具体的な記載がないということが言われています。

図 18

### Off-Label (Pediatric) Use

- Off-Label Useは、承認を受けている、効能・効果以外の効能・効果を目的とした、または承認を受けている用法・用量以外の用法・用量を用いた医療での使用

各都道府県衛生主管部(局)長あて厚生省健康政策局  
研究開発課・医薬安全局審査管理課長連名通知  
「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」  
平成11年2月1日、研第4号・医薬審案104号

図 19 は 10 年前に、香川大学の小児科教授の大西鐘壽先生が調査をされた結果です。いま少しずつ改善され、数値は多少よくなっていると思いますが、だいたいはこのような感じで、ニュアンス的には変わらない状況です。

図 19

### 国内小児領域の医薬品の使用実態 1

- 国内の小児領域の日常臨床で用いられる医薬品で、添付文書上の用法・用量に記載がないものは約75%

小児用法・用量の記載の有無

あり 25%      なし 75%

厚生労働科学研究医薬安全総合研究事業平成14年度研究報告書「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究」(主任研究者:大西鐘壽)

私たちが日常で小児領域の薬を使いたいと思っていて、添付文書上に子どもはこういう量、という記載があるのは 20%程度だと言われています。図 20 も大西鐘壽先生の分担の森田先生がいろいろ条件づけして調べられた結果です。小児の用法用量が添付文書に具体的に記載されているのは 20%でした。それで使用上の注意に「小児における安全性が確立しない」と書かれているのはだいたい 40%でした。こ

れはカテゴリー、条件付けはあったのですが、私たちが日常診療で使っている薬の中で調べられてこういった結果だったということです。これは多少数値の改善はあるけれど、内容的にはいまでもそれほど大きく変わっていないだろうと言われています。

図 20

### 国内小児領域の医薬品の使用実態 2

- 小児の用法・用量が添付文書に具体的に記載されているのは約20%
- 小児等における安全性が確立していない(安全性が未確立)としているのは約40%

独立行政法人医薬品医療機器総合機構HPより、審査情報  
[http://www.info.pmda.go.jp/info/examin\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/info/examin_index.html)

厚生労働科学研究医薬安全総合研究事業平成11年度研究報告書「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点及び対策に関する研究」(小児薬物療法における処方実態調査と添付文書解析)(主任研究者:大西鐘壽、分担研究者:森田修之)

小児領域の医薬品は Therapeutic Orphan と いうことで、Off-label Pediatric Use をどうしてされているのか。いままで、対象が新生児、乳児、幼児、小児、思春期年齢、そして 20 歳まで診るということを述べてきました。対象がものすごくバラエティに富んでいます。医薬品の剤形、薬物動態などでもそういった子どもたちに対応するためにはきめ細かな考え方をしないとイケません。もう一つ、臨床研究の同意ということにも十分な配慮をしないとイケません。以上のような複雑な内容が、小児領域の医薬品が Therapeutic Orphan で Off-label Pediatric Use されている状況になっている要因の一つだろうと思っています。

小児領域の医薬品が孤児的状况で適応外使用されているような状況を打開したいと考えています。そういった状況下で、「小児医療は安全が意識されている中で行われているか」、「小児領域の医薬品情報は必要十分と言えるか」ということは非常に重要ですが、いろいろなことを

考えるとなかなか難しいことも理解できます。だからといってマーケットは大きくないので、そうした中でどうしていくかということを考えないといけないと思います。

2005年以降、医師主導治験が日本でもできるようにになりました(図21)。研究者が主体となって実施する臨床試験で、GCP下で承認を得るために申請できるという体制が整いました。実際、私も医師主導治験に調整医師が関わったものがいくつかあります。医師主導治験のスポンサーになってくれるところはいろいろあると思いますが、その中でかなり大きな部分を占めているのが日本医師会の治験促進センターだと思っています。

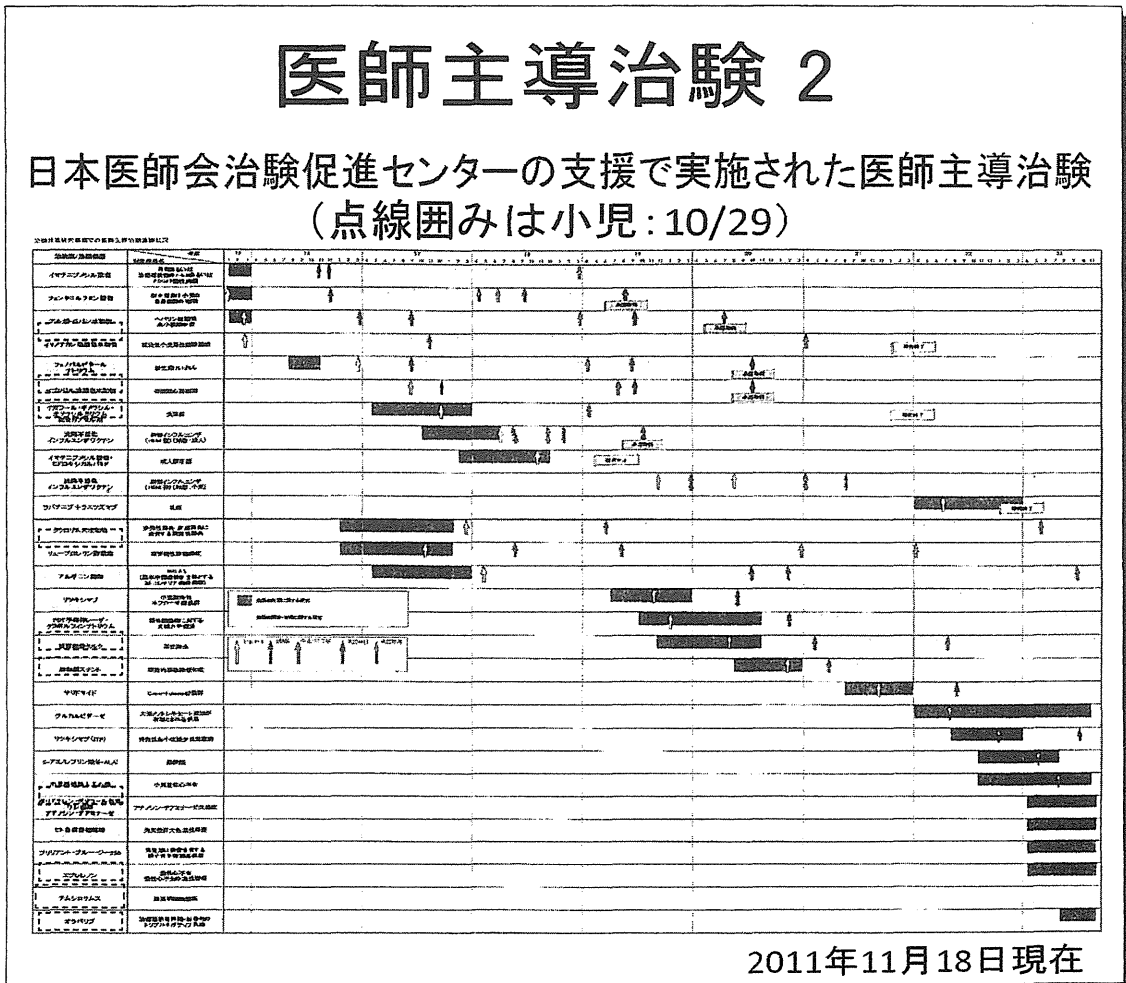
図22は、日本医師会治験促進センターで2011年11月に実施された医師主導治験の情報ですが、現在でもそれほど大きく数値は変

図 21

**医師主導治験 1**  
(日本の場合)

- 医師主導治験とは製薬企業治験とは異なり、研究者(医師)が主体となって実施する臨床試験
- GCP下
- 治験とは、(製薬企業が)厚生労働省に新薬の承認を得るための臨床試験である

図 22





わっていないと思います。7年余りの事業ですが、その中で29品目、がいろいろ手当てされ、新しくこれをやろうというものが増えています。最初、2004年、2005年に始まったのが図の上のほうです。2011年11月の時点で29品目ありましたが、そのうち小児の領域の品目が10個あったそうです。

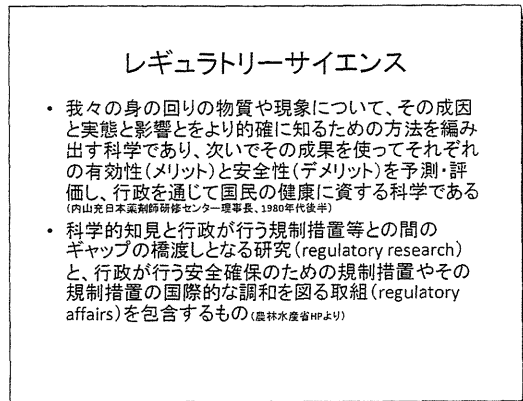
29個のうち3分の1が小児のものだったということです。医師主導で実施しないといけないものはエンドポイントの議論が大いに必要であったり、患者の数が大変限られています。手術室で使われるものや、何となく考えにくいもの、特にエンドポイントの情報をどうやって決めるかということに前例がないものが多いのです。たしかに一生懸命やって承認できたものが結構ありますが、こればかりでは解決しないものなのかなと思います。

図23にレギュラトリーサイエンスとあります。これも成育医療研究センターのレジデントには時々話しますが、科学という中で有効性、安全性がある程度出てきたときに、それを予測、評価し、市民が健康であるためにそれがどう使われたらいいのかを考える学問だと思います。このような考え方は非常に重要です。実際に科学的に出てきた有効性、安全性のデータを、たとえば子どもの健康のためにどうやって使っていったらいいか。有効性と安全性を考えた上で予測し、どう決めるかを考えてやっていくという考え方には、トレードオフの考え方が入ると思います。これが特に小児領域では大事なのだらうと思っています。

日本にはありませんが、欧米では小児領域の医薬品の開発を進めるために法律がつけられました。まず米国が先行しました。米国では小児領域での医薬品の適応外使用、いわゆる Therapeutic Orphan、Off-label Use は、1990年代前半までは現在の日本とそれほど差がなかったと言われています。ただ、現場では小児の臨床試験や治験に対する理解が非常にあった

ということを聞いています。

図 23



それらを進めていくために、いわゆるロビイスト活動がかなりされたようで、短い時間に組織的な小児の臨床試験の推進体制が整ったと聞いています。米国の医師はそのように思っているようですが、実際に契機となった具体的なことは、エイズにかかった子どもたちに使える薬がなかったということでした。使える薬を出さないといけないという必要性に迫られて、それが決定的だったことはかなり多くの人が言っています。

米国での体制整備の経緯ですが、1993年には Pediatric Pharmacology Research Units という小児の臨床薬理のネットワークが立ち上がっていました。FDA (Food and Drug Administration: 食品医薬品局) でも小児の添付文書を何とか変えよう、外挿できるところは外挿しようというペディアトリックルールを何年かにわたって取り組みますが、ペディアトリックルール自体はFDAの決めた規則なので、法律ではなく、あまり拘束力が強くないということもあったそうです。

しかし1997年に有名なFDA近代化法で小児のことが取り上げられ、2001年ICHのトピックE-11につながります。これは子どもの領域の薬に関しての臨床試験のためのガイドラ

インとなっていますが、内容はガイダンスです。ガイダンスということでガイドラインほどがちがちな書き方ではありませんが、ガイダンス、指針という考え方でいきましょうというのがトピック E-11 で発表されました。

そのあと 2002 年に Best Pharmaceuticals for Children Act (BCPA) という法律と、次の年の 2003 年、Pediatric Research Equity Act (PREA) の二つが発表されました。このときはクリントン大統領の時代でした。ヒラリー・クリントンが小児の医療にずいぶん取り組んだ方で、クリントン大統領のときにこの法律が両方通りました。

BCPA と PREA でワンセットですが、米国の方は stick and carrot という言い方をよくしています。いわゆる 飴と鞭 という意味です。小児の領域の薬を開発してくださいという要請があるのですが、それに対してきちんとやってくれたらこういうご褒美をあげますというインセンティブの考え方です。飴と鞭という表記がされていますが、そういった法律で、この二つがワンセットです。

これが 5 年間の時限立法だったので、2007 年に FDAAA (Food and Drug Administration Amendments Act : 食品医薬品局修正条項法) とありますが、さらに 5 年間 BCPA と PREA をくっつけて時限立法をまた延ばしました。2012 年 10 月 1 日か 9 月 30 日にこの法律が切れるので、いま FDA ではこの先どうするかを考えているのではないかと思います。

欧州での体制整備の経緯ですが、ほとんど米国と同様です。実際に法律が立ったのは、米国の BCPA と PREA でいい面、悪い面がわかってきて、それをどう修正しようかという考えもおそらく盛り込まれ、2007 年に Paediatric Regulation になりました。それまでを見ても、1997 年にはすでに EMEA (European Medicines Evaluation Agency : 欧州医薬品庁) という EU の規制当局 (現在は EMA (European

Medicines Agency)) の中で小児領域に関する会議が開かれ、2001 年に ICH E-11 があり、CHMP とありますが、EMA の審査部門の中に小児のワーキンググループが立ち上がります。

Better Medicines for Children ということで、小児の薬をどうしていったらいいかを考えていく流れになっていて、2002 年に BCPA、2003 年に PREA、それとだいたい合わさっていくように BCPA、PREA で出た結果が Paediatric Regulation に反映されます。しかし FDA は法律でしたが、いわゆる罰則規定がなかったので、やればご褒美が出ますが、やらなかったことでとがめられるようなことにはなっていませんでした。

それだと小児領域の薬の開発を進めるには弱いということで、EU では Paediatric Regulation で、米国よりさらにきついかたちをとったようです。Paediatric Regulation は 2007 年 1 月から発効になっていますが、同時に PDCO (Paediatric Committee : 小児委員会) という承認委員会を運営しています。

PDCO は小児で開発する薬に関して考えていく小児のエキスパートのチームですが、それは EMA の中ではなく、EMA の外にあります。実際には 1 カ月に 1 回、3 日間の委員会です。EMA の中で EMA の小児部門がそこを補佐することになっているので、PDCO という会議を 1 年に 13 回か 12 回やっているはずで、それぞれ 1 カ月に 3 日間ずつエキスパートが 50 人から 60 人程度、メンバーステートからの出席もありますし、小児の中の分科会、たとえば腎臓や循環器など、その専門の医師が委員になります。実際に PDCO が活躍することになっています。

その中で小児の薬に関して話がされますが、基本的には何か薬を開発しようと思ったら、最初の時点でそれは子どもにも使われるかどうかを考えていこう。I 相の終わる頃にはしっかり考えてくださいと、EMA で言っています。

米国で BPCA や PREA が出ましたが、そこでは第 II 相が終わるまでに小児をどうするか考えてくださいとなっていました。Paediatric Regulation では I 相が終わるまでに子どもをどうするか考えます。子どもでの必要性を考える PIP (Paediatric Investigation Plan: 小児開発計画) といわれるものをつくります。たとえば waiver や deferral、延期や免責が決まるまで、大人の結果が出ないと何とも言えないということはありませんが、PIP は I 相が終わるまでに考えてくださいという法律ができました。

小児領域の医薬品開発を促進するための欧州の規制ということで、EU のほうが米国よりあとに出てきたということもありますが、少し EU の Paediatric Regulation の紹介をします。

小児を不必要な治験や臨床試験にさらすことなく、かつ EU 指令に従って小児の特定の治療の要請に応えるために、医薬品開発に関する規定を定めます。小児に必要なものだったらその治験は実施しない、臨床試験は実施しないということを考え、必要があるなら実施するということが、冒頭規定で書かれています。

先述の PDCO ですが、EMA の方が事務的なサポートを行います。PDCO 自体は EU メンバーステートが 27 で、そこに入っていない国も EMA には参加していますので、だいたい 30 程度と予測します。メンバーステートは 30 程度で、小児のいろいろな学会からの代表の医師たちがうまく組み合わさって、PDCO のメンバーの中にはステークホルダーとしては患者の団体や、その代表者の方が入ることにもなっています。そのように 60 人あまりの人数で構成されています。

今後、この薬をどうしようかということいろいろ開発していきますが、その意見書を作成します。PDCO の医師が意見書を作成しますが、科学的にエビデンスのあるところでコンセンサスを得ようということで、希少疾病などではいろいろな考え方がある中できちんと議論し、そ

の議論の中でどの意見を取り入れるか、あるいは意見として取り入れられなかったけれど、こういう少数意見もあったということをきちんと書こうとうたわれています。

米国では stick and carrot と呼ばれていたものが、EU では同じ意味で Obligations と Rewards という言葉を使っています。Paediatric Regulation に関してはいろいろと情報も出ていると思います。私自身も理解できていないところが結構あって、日本にない制度があるようです。たとえば補足保護証明 (SPC) は日本にはない制度です。どんなものか伺ったところパテント、特許とだいたい一緒と言われていたので、そういう類いのものだと思います。まだパテントがある薬の場合、その小児に関していろいろ考えた場合、PIP を出した場合にはその品目の特許期間を 6 カ月延長するというのがインセンティブとしてつきます。

たとえば新たな小児適応の承認につながるということであれば、市場先発権も 1 年加えるということで、後発品が参入できません。この 1 年は製薬企業にとってみると非常なメリットだということで、そういったことも付け加えると言っています。

パテントがない場合は小児の開発は要請されません。しかし開発した場合には PUMA (Paediatric use marketing authorization) をつけます。これは小児のデータプロテクション 8 年と販売独占 2 年のインセンティブをつけるというものです。オーファンの場合にはさらに小児分の 2 年間プラスして 12 年間、marketing authorization をつけます。これがインセンティブですが、インセンティブに関してはかなりしっかり書かれています。

先に米国では罰がないと述べましたが、EU では守らなかった場合にどうするかがきっちり決まっています。守らなかった会社は、その会社名を公表されてしまいますし、あと罰金を課金するということがあったと思います。

やるべきことはやる。それをやらないということになったら罰がつくかたちになっていて、米国で実施されているものよりかなりきつくなっています。

委員の方たちも、1カ月に3日間もロンドンに集まって会議をされています。

実際、Paediatric Regulation はどんな効果があったか。2011年11月、EMAのペディアトリックチームのチーム長をされている Paolo Tomasi 先生に日本に来ていただき、発表していただきました。

2007年から2010年ということで、4年間のトータルの結果で、PIPのdeferralを含め406品目が上がってきました。waiverは176、negativeが24で、PIPに関して1,000を超えたと言っていますから、かなりの相談件数です。もちろん免責とか延期を含めてですが、小児の臨床試験をどうするか考えられていることがわかります。法律にするとこういう具合に進むというのがよくわかります。

2011年の7カ月間にEUで中央承認のあった薬が49品目あります。そのうちの14品目で小児の適応が取れました。これは非常にスピードが速い。どうしてそんなことができたのか。10年間で82品目と、7カ月で14品目を比べていただくと、期間だけでも全然違いますが、法律ができた後とできる前ではこんなに違うことを示すデータだと思います。

実際には特許期間が延びるとか、ほかにもいろいろいいことがあります。2010年の終わりまでにSPC、補足保護証明が取れたもの、要するにオンパテントのもので小児の開発にかかってきたもので、施行例が8品目あったということを行っています。

オフパテントの場合には小児の治験の要請はかかりませんが、自発的に実施するといった場合には10年間のmarketing authorizationをかけてくれます。EUではPUMAに関して、オフパテントの薬に関してはやり方を考えないとい

けないという結論を出しているようです。オフファンはこれまでに話として成立しているものがまだ出ていないと言っていました。2011年の11月ですから数カ月前の話です。

小児領域の医薬品開発に係る欧州の臨床試験ネットワーク(図24)について、実はEMAでPaediatric Regulationをつくり、それが数年動いたあとのここ3年ほどですが、小児の臨床試験や治験を進めていくためのネットワークをつくらないといけなくなりました。a network of networkとありますが、European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency (Enpr-EMA)とEUでは呼んでいました。EMAのホームページにEnpr-EMAのサイトがもうできていて、実際に小児の医薬品の開発を進めるために、ネットワークのネットワークをつくっています。

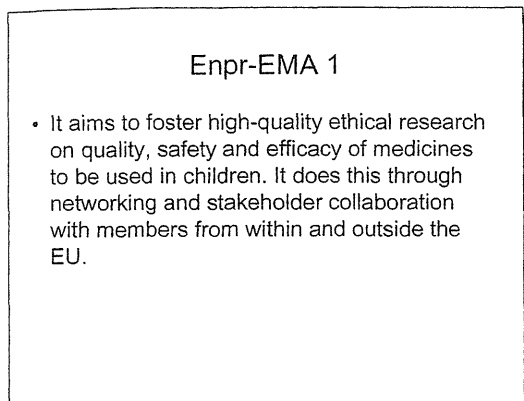
図 24

#### 小児領域の医薬品開発に係る 欧州の臨床試験ネットワーク

- European Network of Paediatric Research  
at the European Medicines Agency  
(a network of network): Enpr-EMA

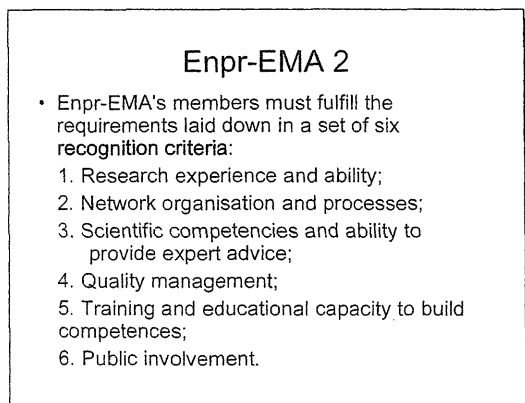
実際にはどうということかという、質の高い倫理的な研究を進め、安全で有効な試験を進めていくためにEnpr-EMAを組織しようと言われています(図25)。ネットワークで、ステークホルダーでコラボしましょうとあります。規制当局、製薬企業、臨床現場(医療提供者と医療享受される患者団体)がみんなで協力してネットワークを成功させようという流れができています。

図 25



たとえば EU でどんな団体が Enpr-EMA に登録されているか (図 26) という点、欧州小児腎臓学会とかたちでエントリーされることもあるし、ドイツ何とか学会に登録されることもあります。こうでなければいけないというカテゴリはありませんが、Enpr-EMA に手を挙げたいと思ったら、次の 6 項を満たしてくださいという条件がついています。その条件はかなりクオリティが高いものです。

図 26

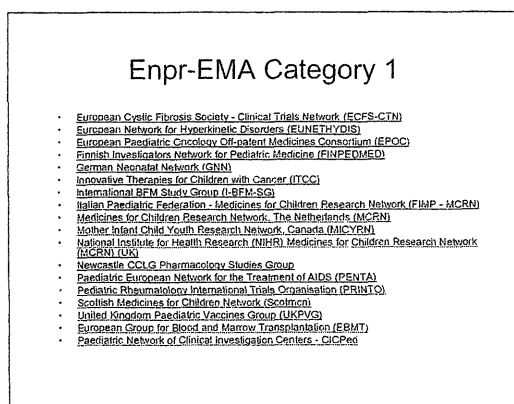


細則規定を見るとかなりクオリティの高い要求をされています。3 番目は、当局で審査の経験がある人が何人以上という条件も入っていて、Enpr-EMA に登録する一つのネットワークに課される能力はかなり高いものになってい

ます。しかしこういったものももっと組織されれば、小児であっても臨床試験は進むだろうと思います。プロトコルに関してのきめ細かい配慮も進むでしょうから、これはこれですごいことだと思います。

Enpr-EMA のカテゴリは三つあって、カテゴリ 1 はそのまま機能できるほど優れたものです (図 27)。おそらく現在もそうだと思いますが、11 月、12 月の段階で 18 施設です。カテゴリ 2 は、もう少しでカテゴリ 1 にいける。まだ少し足りないところがあるということです。カテゴリ 3 は条件が足りていないものです。

図 27



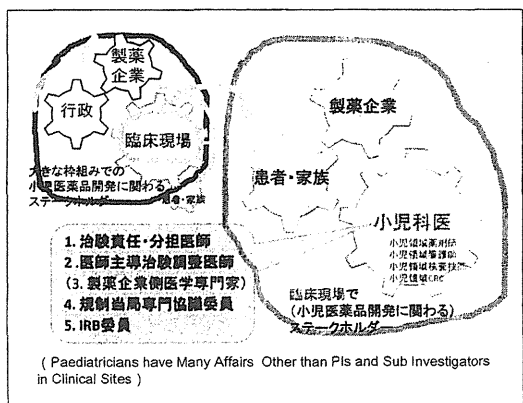
実は日本がいま参加しようと思って手を挙げても、Enpr-EMA では受け入れてくれない理由があります。申請するようには言われていますが、条件を満たしていないものがいろいろあります。大きなものの一つは、小児の臨床試験、臨床研究にかかわる倫理指針を持っていることという条件が付されていることです。先述 6 項のどこかの一つにそれが入っていますが、日本では小児に特化した臨床研究の倫理指針はまだありません。臨床研究の倫理指針ではそれに代えられませんので、まだ手を挙げられない理由の一つがここにあります。いずれ一緒にやっていけたらいいと思いますし、実際には国際共

同治験も小児の領域でかなり入り込んでいますので、国際的にこういったことをやらないといけない時代になってきていると感じています。

日本でも小児の臨床研究のネットワーク、治験ネットワークを組もうという話が進んでいると聞いています。実際には小児の治験ネットワークをちょうどついているところだと思いますが、日本でもそういった話が出てきていて、いずれこういったところと協力ができたりするのかと思っています。

図 28 は小児科の医師に話をするときに使ったスライドです。大きな枠組みで小児医薬品開発にかかわるステークホルダーを考えたときに、製薬企業、行政、臨床現場だろうと思います（図 28 の左の小さな囲み）。小さい歯車は患者、家族とありますが、臨床現場にはそういった方たちがいます。

図 28



臨床現場で製薬企業の方、家族、小児科医とありますが（図 28 の右の大きな囲み）、小児科医の役割は何でしょうか。小児領域の薬剤師、看護師、検査技師、CRC すべてを包括して医療提供者です。

どのような役割があるかを考えると、治験責任・分担医師がまず立場的にあります。そして、医師主導治験調整医師になることもあります。製薬企業側の医学専門家になることもあ

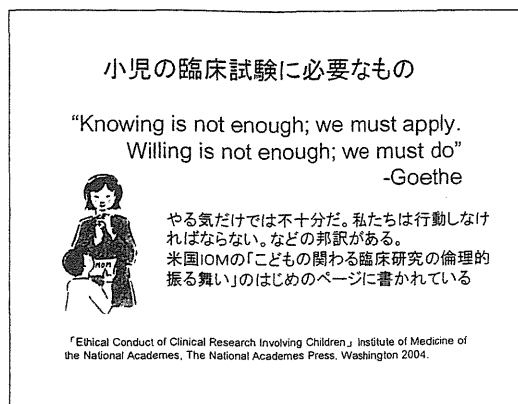
ります。規制当局の専門協議の委員になっていることもあり、5 番目の IRB 委員になっていることもあるということです。ここにある歯車のすべてがうまく機能しないと全体としてもうまく機能しないように、小児医薬品開発も各ステークホルダーが相互理解の下、相互連携することが重要です。

先述の Think Different というのはそこにつながるのですが、立ち位置が変わっていくと、どういう見方をしたほうがいいのか、どのように見るかということが多少変わってきます。

臨床現場の小児科医をピックアップしても、臨床試験のかかわり方、治験へのかかわり方が、責任医師、分担医師や医師主導の調整医師、規制当局の専門協議委員、IRB 委員とか、みんな同じ一つの目標に向かっていているけれど、少しずつ違う立場で考えなければいけないことがあります。いろいろな人たちが協力して一つの目標に向かっていくのがいいと思います。

小児の臨床試験に必要なものということで、図 29 にゲーテの言葉をあげました。「人は間違えるもの」というレポートを発表した米国のナショナルアカデミーのインスティテュート、IOM (Institute Of Medicine) から、「子どもの関わる臨床研究の倫理的振る舞い」という本が出されています。その第 1 ページ目に、「Knowing is not enough; we must apply. Willing is not enough; we must do」と書いてあ

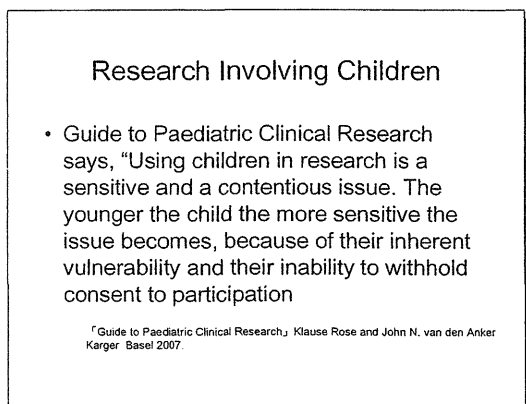
図 29



ります。いろいろな翻訳があるそうですが、やる気だけでは駄目だ、行動しなければならない、とにかく考えて実行しましょうということで、ゲーテの言葉として引用されています。

図 30 はまた別の本、Guide to Paediatric Clinical Research でよく言われていることです。「子どもは自分がその臨床試験に参加するのか、しないのか、したいのか、したくないのか、考える能力のない年齢層の子どもたちがいる。そして弱い者だ。自分たちで意思決定ができない子たちがいる中で、周りがそれをアドボケートしなければならない」と書かれています。

図 30



## 5 まとめ

医薬品開発の話は良い診療と切り離せません。医薬品開発の話は臨床研究、特に臨床試験の根幹だということをレジデントにも話しています。小児科の薬は Therapeutic Orphan で Off-label Use が多いと言われていて、だから小児領域の医薬品開発は考えないといけません。そうでないと医者は診療に専心できないし、何より患者が安全に、有効に薬が使えないと思います。医薬品開発の安全性を考えることは何にも増して必要だということで、医薬品の諸評価にはトレードオフするけれど安全性を第一義に考え、日常診療でも安全で有効な医薬品が使えるようにしていくことを考えたいと思っています。

小児領域の医薬品開発や医薬品の使用は安全が意識されている中で行われているかという、意識はされていると思います。その意識がされている中で享受できる部分はまだ少ないのかもしれませんが、そこに向かっていきます。小児領域の医薬品情報は必要十分かという、必要十分とは言えませんが、そう言えるようになっていきたいということで活動をしているところです。

基本的には、よりよい小児医療の進歩のためには相互理解の下で、よりよい臨床試験が欠かせない。臨床試験に限りませんが、みんなで理解し合ってきっちりエビデンスを出すことを考えよう。それが医療安全につながるのではないかと考えています。



# 診療ガイドラインと小児薬用量

土田 尚  
TSUCHIDA Nao

薬物療法では有効性と安全性を考えることが大切であるが、小児領域の診療ガイドラインに記載されている医薬品の用法用量や、ときには効能効果でさえも、添付文書に記載されたそれら内容と異なっていることがある。ガイドラインでの診療に関する記載は、やむをえず、患児を救う一縷の望みとなっていることも少なくないが、子どもがより安全な医療を享受できるためにも、小児科医が安心して診療に専心できる環境を整備する必要があり、そうした医療安全の観点からは、診療ガイドラインに記載される医薬品の用法用量（や効能効果）は、薬事法上承認が取得されている添付文書の内容に近い形でありたい、というような診療ガイドライン・添付文書双方の歩み寄りを考えることも重要であろう。

**Key word** 診療ガイドライン, 小児薬用量, 医療安全, ICH-E11

## はじめに

一般的には、薬物療法では有効性と安全性を考慮することが大切であり、その根幹を支えるのが、添付文書に記載される効能効果と用法用量であると考えられている。これは医療安全の観点からいっても正しい。しかしながら、診療ガイドラインに記載されている用法用量は、必ずしも添付文書に記載されているものの範囲内ではない。効能効果でさえも、添付文書に記載されていないことすらある。

本稿では、診療ガイドラインと小児薬用量について、問題点を含めて考えたい。まず診療ガイドラインの成り立ち、次に診療ガイドラインでの小児での効能効果や薬用量の記載振り、さらに診療ガイドラインと添付文書での小児の用法用量の記載での相違点、最後に小児薬物療法の立ち位置からみた診療ガイドライン活用時の留意点、診療ガイドラインと医薬品開発のガイドラインの歩み寄りなどについて述べたいと思う。

## 診療ガイドラインの位置づけ

診療ガイドラインは、医療者と患者が特定の臨床状況での適切な診療の意思決定を行うことを助ける目的で系統的に作成された文書である、とされている<sup>1),2)</sup>。その必要性は、医学は臨床研究に基づき常に進歩するものであり、質の高い診療を浸透させなければならぬ、そのために診療ガイドラインという標準化できるものを確立しなければならない、専門医のみならず、ほかの医療者、患者やその家族とも共有できるもの（コミュニケーション・ツール）でなければならない。科学的根拠に基づくガイドライン策定は、研究論文など文献が網羅的に吟味され、まとめられ、臨床状況により推奨を決められるというなかで運用される。エビデンスレベルに、総合的な検討（経験的なこと、リスク・ベネフィット評価やわが国に特有な事情など）が加わり、推奨グレードが決められ、その推奨グレードも変化し続けるということになる。診療ガイドラインは強制ではない。個



人的には医療訴訟の判断基準を示すものでもないと思っている。また、対象と目的、利害関係者の関与、作成時の方法論（エビデンスの採用基準など）、表現の明確さ、適用可能性（コストの検討）や編集の独立性などを中心とした23項目のAppraisal of Guideline for Research and Evaluation (AGREE) 共同研究により評価される<sup>2),3)</sup>。

## 診療ガイドラインでの小児薬用量の記載振り

具体的な例をあげるとより問題が明確化するので、まずはそれらをあげてみたい。ただし、ここにあげた例を批判しているということではまったくないので、その点はあらかじめご配慮いただきたい。

まず、診療ガイドラインに記載された薬の添付文書自体にはその効能効果が記載されていない、という例をあげたい。小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会が作成した「小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011」をみてみよう<sup>4)</sup>。治療方針には、イソニアジド (isoniazid ; INH), リファンピシン (rifampicin ; RFP), ピラジナミド (pyrazinamide ; PZA) を用いた小児肺結核の6カ月治療が、小児科領域においても世界の標準的薬学療法である、となっている。小児肺結核の治療法として、初期の2カ月のINH [8~10mg/kg/日 (最大400mg/日) 分1], RFP [10mg/kg/日 (最大450mg/日) 分1], PZA [30mg/kg/日 (最大1.2g/日) 分1] の3者連日、残り4カ月のINH, RFP連日の6カ月治療が実施される。なお耐性が疑われるときには、耐性検査の結果判明まで初期にストレプトマイシン (streptomycin ; SM) [20mg/kg/日 (最大0.75g/日) 分1注射] かエタンブトール (ethambutol ; EB) [15mg/kg/日 (最大0.75g/日) 分1] を併用する——とある。実はEBとRFPは、厚生労働省が主導している「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で、成人の非結核性抗酸菌症を適応追加したい、ということであげられた品目である。このとき、小児の非結核性抗酸菌症の適応も追加すべきかどうかという点で検討がなされたのであるが、よくよくみてみたら、もともとEBとRFPは、小児では結核そのものの適応も取得できていな

い状況であることが判明し、当時の検討会議上では、小児結核のことは（要望にあがっていなかったために）ここでは議論できないけれども、次回と同検討会議開発要望募集では、これら医薬品の小児結核を含めた適応拡大で要望を出すことではどうか、ということになったものである<sup>5)</sup>。つまり、これらEBやRFPが、いくら小児肺結核の世界の標準的治療法であるといっても、またわが国でも小児肺結核で長く使用されてきたものであったとしても、現時点でわが国では、そもそも添付文書にその効能効果すら記載されていないという状況にあるものの一例——ということになる。

第二に、診療ガイドラインに記載された薬の用量が添付文書と違う例をあげる。日本耳科学会、日本小児耳鼻咽喉科学会と日本耳鼻咽喉科感染症学会が作成した「小児急性中耳炎診療ガイドライン2009年版」<sup>6)</sup>をみてみたい。このなかに小児急性中耳炎症例の治療アルゴリズムが示されているが、アモキシシリン (amoxicillin ; AMPC) 常用量で改善がない場合には、AMPC高用量投与あるいはアモキシシリン/クラバン酸カリウム (clavulanate/amoxicillin ; CVA/AMPC) 投与、あるいはセフトロペンピボキシル (cefditoren pivoxil ; CDTR-PI) 常用量を投与することが記載されている。ある場合の中耳炎では、AMPCを80~90mg/kg/日で使用することは、Red Book<sup>7)</sup>にも書かれてはいるが、それに抛らないまでも、わが国でも小児臨床現場でのほぼ常識のこととなっている。一方で、現行（2011年12月末）のAMPCの添付文書では、ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症では、「小児は1日20~40mg (力価) /kgを3~4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する」となっている。これは、診療ガイドラインに記載された薬の用量が添付文書と違うという有名な一例である。

第三に、診療ガイドラインに記載された薬が剤形変更されて処方されている（であろう）例をあげる。日本腎臓学会が編集した「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009」のなかの小児の慢性腎臓病 (CKD) の診療ガイドラインをみてみよう<sup>8)</sup>。IgA腎症の治療のところには、ランダム化比較試験とコホート研究で示されたこととされた、代謝拮抗薬のアザチオプリン 2mg/kg/日

(最大量100mg)分1, 2年間という小児薬用量の記載があるが、実際には、アザチオプリンには50mgの錠剤の存在しかない。そのため、添付文書には錠剤の粉碎に関する記載はないのであるが、臨床現場では子どもに投与する際には、やむをえず粉碎されていることもあるであろうことを推測させる一例——ということになる。

### 小児薬物療法の立ち位置からみた 診療ガイドライン活用時の留意点

そもそも、ガイドラインの作成趣旨と添付文書の作成趣旨が違う、ということ忘れてはいけない。これが重要である。

診療ガイドラインには、すでにはじめの項に記載したとおり、医療者と患者が特定の臨床状況での適切な診療の意思決定を行うことを助けるという目的があり、添付文書には、医療の場で医薬品が適正に使用されるために必要な情報を提供するという目的がある<sup>9)</sup>。特に、添付文書の効能効果と用法用量は、それぞれ(薬事法上の)承認を受けた内容を記載することになっている。

ただ、患児の置かれている臨床現場のことを思えば、医療安全を考えることは何ものにも優先するので、診療ガイドラインと添付文書(作成趣旨)の相違に気づき、いずれを見る際にも、相互に補完して考える必要があると筆者は思っている。効能効果はもちろんであるが、用法用量でも、診療ガイドラインと添付文書の記載内容が違う場合には、そこにはできるだけ接点をもたせていくよう努力することが、われわれ医療者の務めではないだろうか。

なお、前項の第一にある、EBやRFPの小児結核適応も、先にあげた「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の第二次の開発要望募集(2011年9月に募集済)にあげられたと聞いている。この具体的作業は2012年度以降となると思われるが、進んでいくに違いない。

また、前項の第二にある、小児急性中耳炎の場合のAMPCは、すでに高用量(90mg/kg)について公知申請が妥当であるとの判断が2011年6月に同検討会議でなされており、添付文書が書き換わる日も近いと思われる。本特集号が発行される頃には、特に問題がなければ、

添付文書の記載変更あるいは追加がなされるであろう。

このように、診療ガイドラインと添付文書に記載された小児の適応や薬用量が、歩み寄って同様の記載となるよう努力されているケースもみられていることは事実であって、これは医療安全からいっても、より適正な姿といえよう。

ただし、前項の第三にあげた問題のように、診療ガイドラインはいうまでもなく添付文書にさえも剤形変更についての情報はまったくないという、古くから存在し、いまなお解決の図られていない問題も存在する。小児薬物療法の立ち位置からみれば、これは片手落ち以外の何ものでもない。とてもわかりやすい例であると思うが、診療ガイドラインと小児薬用量という観点からいえば、剤形変更問題という非常に大きな問題がそこには存在する。剤形変更の問題は、診療ガイドラインと小児薬用量を語るうえで避けては通れない性質のものであるが、実際は、患児への本当の有効性や安全性が確かめられていないばかりでなく、例えば、その医薬品が免疫抑制薬であった場合には、粉碎した薬剤師など第三者への曝露問題というものも考えなければならない、とても大きな内容を含むことともいえる。

さらに言うと、医薬品副作用被害救済制度<sup>10)</sup>は、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による健康被害者に対して、各種の副作用救済給付を行い、被害者の迅速な救済を図ることを目的とし、医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として設けられたものであり、適正使用されなかった場合には救済の対象とならない場合があることを示している。適正使用とは、原則的には、医薬品の容器あるいは添付文書に記載されている用法用量および使用上の注意に従って使用されることが基本となる、とされている。個別の事例については、現在の医学・薬学の学問水準に照らして、総合的な見地から判断されるようになってはいるが、このようなことからいっても、診療ガイドラインと添付文書での薬用量の歩み寄り、医療安全の観点からも、われわれ小児科医や小児領域の薬物療法に関わる薬剤師が、患児本人はもちろん、その家族、製薬企業や行政など、関わるすべてのステークホルダーとともに、何らかの道筋をつけていくべき喫緊の課題であると考えるのが妥当であろう。



診療ガイドライン上の小児の記載の、添付文書の範囲を超えた効能効果や用法用量の記載例や剤形変更例は、いろいろな問題を内包したものであると思う。しかし、もちろんそれが目の前の患児を救うことにつながる、一縷の望みとして考えられる方法であることもあり、特に超希少疾病の場合はそのようになりうるので、基本的には、いろいろな状況を総合的に判断したうえで(トレード・オフ)、医薬品がやむをえず、本当は適正とはいえない形で使用される現実もあるという認識は、すべての人がもつべきであろう類のものであることも、あえて記しておく。

## おわりに

実は、診療ガイドラインとは別に、医薬品開発のガイドラインも存在する。例えば、日米EU医薬品規制調和国際会議(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ICH)下の安全性(safety)、有効性(efficacy)、品質(quality)や複合領域(multidisciplinary)には、ICH-E11(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。ガイダンスはガイドラインより一段緩い指南書くらいに相当する)がある。これらをもとに、ガイドライン作成に関する検討班などが中心になって、過去に抗菌薬臨床評価ガイドラインなども作成されてきた経緯があり、そのなかの別添2で、小児科領域の臨床試験についても記載されてきた<sup>3)</sup>。これは薬効群別ガイドラインに相当するが、これら医薬品開発に係るガイドラインというものも、常に内容が更新されていくことが大切である。

関節リウマチ領域では、最近、いわゆる生物製剤の開発が続いた。有効性評価については、医薬品承認に係る主要評価項目の設定などに、診療ガイドライン〔での診断基準。ACR core set (American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials)〕が使用された、と聞く。もともと診療ガイドラインの作成側・利用側は、医薬品の承認を第一義に置いているわけでもなければ、医薬品開発のガイドラインの作成側・利用側

とも発想を一にしない性質をもっている、と感じる。しかしながら、関節リウマチ領域にみるような、相互(臨床現場と医薬品開発側)の歩み寄りが出ていくのであれば、それは、より理想に近い姿といえ、診療ガイドラインでの小児薬用量の記載振りも承認用量そのものに近い、という望ましい形に向かっていくことになるのではないか。本来、診療ガイドライン、医薬品開発のガイドラインとは、医薬品承認という、車の両輪のような関係、あるいは医薬品承認とも絡めた、お互い歯車が噛み合うような関係でなくてはならないはずのものである。

小児疾患の診療ガイドラインに記載される医薬品の効能効果や用法用量は、添付文書に記載されている、すなわち薬事法上の承認が取得できている形が望ましいことは明らかである。これは、医療安全の文脈からも望まれる形といえよう。子どもが安全な医療を享受するためには、小児科医が安心して診療に専心できなければならない。われわれにできること、またやらなければならないことは、実はとても多い。

## ●引用文献

- 1) Minds 診療ガイドライン選定部会・監、福井次矢、他・編：Minds 診療ガイドライン作成の手引き2007。医学書院、2007
- 2) 国立がん研究センターがん対策情報センター がん情報サービスホームページ ([http://ganjoho.jp/professional/med\\_info/guideline.html](http://ganjoho.jp/professional/med_info/guideline.html))
- 3) 土田 尚：文献的エビデンス評価による承認申請に係る小児薬用量決定の経験。日本小児臨床薬理学会雑誌，23 (1)：27-31，2010
- 4) 尾内一信、他・監、小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会・作成：小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011。協和企画，2011
- 5) 2010年11月10日 第6回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 速記録 (<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000014s92.html>)
- 6) Mindsホームページ：「小児急性中耳炎診療ガイドライン2009年版」([http://minds.jcqhcc.or.jp/stc/0040/1/0040\\_G0000233\\_0001.html](http://minds.jcqhcc.or.jp/stc/0040/1/0040_G0000233_0001.html))
- 7) Red Book 28th edition：American Academy of Pediatrics LL. American Academy of Pediatrics 2009
- 8) 日本腎臓学会・編：エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009。東京医学社，2009
- 9) 厚生省業務局長通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」(昭和58年5月18日薬発第385号)
- 10) 医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品副作用被害救済制度」(<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai/help.html>)

