

日本小児臨床薬理学会雑誌

第14巻

第1号

平成13年

The Japanese Journal of Developmental Pharmacology and Therapeutics

Vol. 14 No. 1

2001

巻頭言

吉田 一郎

原著論文

抗てんかん薬ピガバトリンの治験中断にあたって

— 日本小児神経学会評議員へのアンケート結果から — 林 北見・他 1

West 症候群に対する ACTH と clonazepam 併用療法の短期効果と長期予後 (続報)

富加津雅巳・他 5

小児への薬物投与の工夫 —パルプロ酸ナトリウム坐薬—

中垣 春美・他 8

久留米大学小児科におけるターミナルケア時のモルヒネ使用状況について 大園 秀一・他 11

薬剤部での抗悪性腫瘍剤調製と小児科領域への検討 井上 光鋭・他 15

難治性慢性移植片対宿主病に対するサリドマイド療法と治療的薬物モニタリングを行った1男児例

岡田 仁・他 17

小児科領域の主として難治疾患・希少疾患に対する医薬品の適応外使用のエビデンス

— 多用されている教科書の記載に関する検討 — 難波 正則・他 20

新生児医療センターにおける薬剤の使用実態調査

—Therapeutic Orphans の解決に向けた薬学的取組み I— 鬼塚 照美・他 24

新生児領域で使用される輸液製剤中のアルミニウム含有量の検討 板橋家頭夫 27

添付文書に基づくバンコマイシンの新生児投与について 木村 利美・他 31

インドメタシン低用量早期予防投与による超低出生体重児・

脳室内出血の発症予防を目的とした多施設比較盲検試験の経過 藤村 正哲・他 35

Cefpirome (CPR) による薬剤性間質性肺炎の5歳女児例 植木 勲・他 43

ガンシクロビル静注及び内服治療を行った先天性サイトメガロウイルス感染症の1例

三瀨 浩・他 46

小児科領域での選択的セロトニン再取り込み阻害剤の使用経験

—第2報学童期の小児に対する有用性の検討— 古荘 純一・他 49

未熟児無呼吸発作に使用される薬剤 (テオフィリン) の薬理学的検討

—エリスロマイシン併用例での検討— 河田 興・他 52

HL-60細胞の分化・成熟に伴うロイコトリエン産生能発現に対する抗アレルギー薬の効果

在津 正文・他 56

医薬品に関連した事故防止への取り組み 本村 邦子・他 58

一般演題 (抄録)

小児てんかん患者におけるフェニトイン代謝の薬理遺伝学的解析:

CYP2C9 と CYP2C19 活性と成長に伴う変化 鰐淵 厚子・他 63

小児患者における 6-mercaptopurine 内服と 6-mercaptopurine ribose 静注の薬物動態に関する検討

馬渡 英夫・他 64

新生児グルココルチコイド代謝の特異性 佐倉 伸夫・他 65

(表紙裏へ続く)

日児臨薬誌

Jpn J Dev
Pharmacol Ther

日本小児臨床薬理学会／発行

JAPAN SOCIETY OF DEVELOPMENTAL
PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS

著明な乳酸アシドーシスを伴った急性リンパ性白血病に ジクロル酢酸ナトリウムが有効であった小児例	益崎まゆみ・他	66
CAPD 腹膜炎患児における Meropenem (MEPM) の血清および透析液中濃度の検討	池永 昌昭・他	67
ミダゾラム (ドルミカム®) のけいれん重積治療薬としての使用経験と問題点	藤井 淳子・他	68
難治性てんかんに対する抗けいれん剤使用の問題点： フェノバルビタール大量療法により再生不良性貧血を来した幼児例の経験から	田草 雄一・他	69
小児喘息患者におけるアミノフィリン持続点滴静注下でのテオフィリンクリアランスの考察	原口 国高・他	70
自然変動にてアレピアチン中毒を起こした症例の検討	橋本 愛・他	71
乳児心不全患者におけるジゴキシシンクリアランス変動要因の解析	末松 文博・他	72
資 料		
1. 医薬審 1335 号 「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」		73
2. 厚生省医薬安全局審査管理課委託研究 「小児臨床評価ガイドライン作成のための研究資料に関する報告書」		91
3. 厚生省令第 151 号 「医薬品の市販後安全対策の改善について」		109
4. 厚生科学研究 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 総括研究報告書		129
5. 厚生科学研究 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 10～12 年度 総合研究報告書		135
6. 厚生科学研究 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 「小児薬物療法の孤児的状态と製薬企業の社会的使命について」		149
歴代の会長と開催地		159
平成 13 年度論文審査協力者への謝辞		160
第 29 回日本小児臨床薬理学会のお知らせ		160
会 則		161
投稿規定		163
編集後記		165

第 27 回日本小児臨床薬理学会を主催して

小児の臨床薬理学は成人の臨床薬理学よりもずっと、ダイナミックで、しかも学問としても、より高級で、興味深い領域であると、常々考えてきた。このことは自分が子どもの医者であるというプライドと表裏一体であると思う。しかし、現実には甘くなく、研究面でも行政面でも成人の臨床薬理学に比較すると、まだまだ、底が浅いのが実情であろう。今回の久留米での第27回の学会をお引き受けしたことをきっかけに、その前年、横浜での成人中心の臨床薬理学会に勉強に出向き、一層、その感を強くした。しかし、この横浜の学会では鎌滝哲也先生の御講演のすばらしさに感激、久留米に来ていただけたことは、大きな収穫であった。また大人の学会に負けないものにしようと、その時に中村秀文君と話したことであった。

以前、熊本の中野眞帆教授が本学会を主催されたとき、この会の創立者の吉岡 一先生が特別講演をされ、小児臨床薬理学会の歴史は薬害の研究の歴史そのものだと、いわれたことがあった。確かにそのとおりだと強く感じたことを記憶している。時代は変わり、小児の臨床薬理学は行政との連携が大変に重要な時代となった。子どもの臨床薬理学は行政と関係し、医療の現場で生かされないと、子どもの幸福には繋がらない。子どもの薬物治療が現在、行政レベルで大きく動き出した背景には、本学会の大西鐘壽運営委員長の粘り強い厚生省への働きかけがあった。大きな御貢献を称えさせていただきたい。また現在、子どもの薬物開発のためのガイドラインが松田一郎日本小児科学会薬事委員長により、新しく作成されつつあることも特筆すべきであろう。このような小児の臨床薬理学の新しい日の出の時代に久留米で本学会を開催させていただいたことを光栄に思う。久留米での本学会は恩師の山下文雄先生以来、20年ぶりであった。この20年を振り返り、石崎高志先生の長年の御貢献にも敬意を表したい。石崎先生御自身は小児科医ではないが、本学会の名物とでもいうべき、素晴らしいコメンテーターで、また多くの小児薬理学者を育てられた。

久留米の学会の運営委員会では新しく伊藤真哉先生と中村秀文君を運営委員に推薦させていただいた。本学会のさらなる国際化や発展に御尽力いただきたい。松田一郎先生の御提案でスタートした、第1回小児薬理学研修会が、今後も若い人を育てる小児臨床薬理学教育の重要な場として、医師だけではなく、薬剤師やリサーチナースの方々など、小児医療に携わる多くの方々に、活用されることを期待するものである。最後に今回の学会では親身になって貴重なアドバイスを頂いたクリーブランド、レインボー小児病院のリード教授、裏方としての中村秀文君をはじめ、御援助いただいた多くの皆様に感謝いたします。

第27回日本小児臨床薬理学会

会 長 吉 田 一 郎

原 著 論 文

抗てんかん薬ビガバトリンの治験中断にあたって

— 日本小児神経学会評議員へのアンケート結果から —

林 北見^{1,2)}, 大澤真木子^{1,2)}

1) 東京女子医科大学小児科, 2) 日本小児神経学会薬事委員会

What should we do now as a neurologist in Japan where the clinical trial of vigabatrin was frozen?

— A Questionnaire survey among Councilors, Japanese Society of Child Neurology —

Kitami HAYASHI^{1,2)}, Makiko OSAWA^{1,2)}

1) Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University

2) Committee on Pharmaceuticals, The Japanese Society of Child Neurology

1. はじめに

ビガバトリンは1970年代に開発され、ヨーロッパ諸国では約20年の経験のある抗てんかん薬である。難治性部分てんかんや点頭てんかんに対する有効性が報告され、日本への導入が強く期待されていた。しかし、1997年以降、視野障害が副作用として報告され、日本での成人を対象とした臨床治験は中断を余儀なくされた。しかし、その有効性の高さのため、治療の選択肢の一つとして期待する声は根強い。そこで、現状でのビガバトリン導入の意義について、小児神経学会評議員を対象としてアンケートを行い、今後の展望について検討を加えた。

2. 方法

小児神経学会評議員190名に対して、ビガバトリンの導入の是非についてアンケート用紙を送付し、回答を依頼した。

ビガバトリンの有効性および副作用について現在までの臨床成績をまとめ、資料として添付した。文献収集はMedlineを利用し、小児を対象とした臨床効果についての文献、小児、成人を問わず、副作用についての文献を収集した。

表1 West症候群における vigabatrin の効果

報告者	報告年	試験方法	症例数 有効例 (%)	潜因性 有効例 (%)	症候性 有効例 (%)	結節性硬化症 有効例 (%)	再発率
Aicardi J	1996	後方視の単独	192	62	130	28	29.8%
			131 (68.2%)	43 (69.4%)	88 (67.7%)	27 (96.4%)	
Vigevano F	1997	前方視の無作為対照	23	7	16	3	
		VGB	11 (47.8%)	4 (57.1%)	7 (43.8%)	3 (100%)	
		ACTH	14 (73.7%)	7 (87.5%)	7 (63.6%)		
Chiron C	1997	前方視の無作為対照	11		11	11	
		VGB	11 (100%)		11 (100%)	11 (100%)	
		hydrocortisone	5 (45.5%)		5 (45.5%)	5 (45.5%)	
Siemes H	1998	前方視の併用	23	4	19		14.0%
			11 (47.8%)	4 (100%)	7 (36.8%)		
Cossette P	1999	後方視の比較	21	10	11	3	
		VGB	14 (66.7%)				
		ACTH	14 (66.7%)				
Koo B	1999	後方視の単独	25	6	19		25.0%
			16 (64%)	3 (50%)	13 (68.4%)		
Granström ML	1999	前方視の単独	42	10	32	3	
			11 (26.2%)	5 (50%)	6 (18.8%)	2 (66.7%)	
Appleton RE	1999	前方視の無作為対照	40	12	28		
		偽薬 / VGB	15 (37.5%)	6 (50%)	9 (32.1%)		
Fejerman N	2000	前方視の単独	116	34	82		17.2%
			45 (38.8%)	21 (61.8%)	24 (29.3%)		
単純総和			493	135	337		
			265 (53.7%)	86 (63.7%)	165 (49.0%)		

3. 文献検索のまとめ

West症候群に注目して臨床効果の報告をまとめた¹⁻⁹⁾。文献から約500例の報告が得られた(表1)。およそ50%の有効率であった。ACTHZ療法との比較試験が2編あり、全対象症例に対するビガバトリンの有効性はACTHZと同等ないし、やや低かった。症候性群では潜因性群と比較して有効率は低い傾向であったが、結節性硬化症に合併した例では有効率がきわめて高かった。また、ビガバトリンでは従来の治療成績と比較して再発率が低かった。

副作用について、視野障害の報告を表2にまとめた¹⁰⁻¹³⁾。CBZなど他の抗てんかん薬服用例や健康対象ではこの副作用はほとんど認められないのに対して、ビガバトリンでは16%から60%と高率に視野障害が出現した。一部の

報告をのぞき、VER, ERGでの異常検出率は必ずしも高いとはいえない。

4. 評議員アンケートの結果

95名(50%)から回答を得た。ビガバトリンを臨床に導入する必要性についての質問に対して、回答者の78%は肯定的な意見であった。「適応を限定して導入する」という回答でも、その内容は「難治性てんかんに限定する」という積極的な意見が半数を占めていた。否定的な意見は視野障害を理由とするものであった(表3)。

次に、日本小児神経学会としてビガバトリン導入についてどのように対応すべきか、を質問した(表4)。回答の約半数が学会として積極的な対応が必要としていた。一方で、導入には積極的な意見でありながら、アメリカで

表2 vigabatrinに関連した視野障害の報告

報告者	年度	症例数	VFD (%)	自覚症状(%)	VEP 異常	ERG 異常	対照群 VFD
成人例							
Eke T	1997	症例報告	3	3	3	0	3
Kraus GL	1998	症例報告	4	4	4	2	4
Arndt CF	1999	ケースシリーズ	20	12/19 (63%)	5 (25%)		10/20
Daneshvar H	1999	ケースシリーズ	41	12 (29.3%)	4 (9.7%)	5/10	4/10
Miller NR	1999	比較対照	32	≒50%	6 (19%)	7/32	32/32
Kalviainen R	1999	比較対照	32	13 (40%)	0 (0%)		9/9
Lawden MC	1999	比較対照	31	12 (39%)	14 (56%)	0/31	0/31
Manuchehri K	2000	比較対照	20	11 (75%)	9 (45%)		1/11
Hardus P	2000	比較対照	118	20 (17%)			0/39
Nousiainen I	2000	比較対照	32	5 (15.6%)			0/53
小児例							
Vanhatalo S	1999	症例報告	2	2			
Wohlrab G	1999	比較対照	12	5 (42%)			1/12
Gross-Tsur V	2000	ケースシリーズ	24	11/17(65%)		5/15	4/11

表3 評議員アンケートの設問と結果-1

1. 小児科領域における vigabatrin の必要性について	
①是非必要であり、適応を限定せずに導入を考えるべきである。	6名
②必要であるが、適応を限定して導入を考えるべきである。	67名
③代替治療があり、導入を急ぐ必要はない。	10名
④視野障害などの副作用を考慮すると導入はすべきでない。	2名
⑤エビデンスが乏しく、判断は保留する。	8名
⑥判断できない。	1名
2. 質問1. で「②必要であるが、適応を限定して導入を考えるべきである。」とお答えになられた方に伺います。	
①適応は「難治性てんかん」に限定する。	38名
②適応は「West症候群」に限定する。	12名
③適応は「結節性硬化症に合併したてんかん」に限定する。	10名
3. 質問1. で「③代替治療があり、導入を急ぐ必要はない。」とお答えになられた方に伺います。(複数回答可)	
①発作抑制効果の長期予後が明確になるまで待つべきである。	4名
②視野障害の長期予後が明確になるまで待つべきである。	10名
③視野障害の早期診断法が確立されるまで待つべきである。	3名

表4 評議員アンケートの設問と結果-2

5. すべての方に伺います。 Vigabatrinの日本における治験中断という時期に、日本小児神経学会としてどのような対応をすることが望ましいでしょうか。	
①(適応、対象をどうするかを別として)治験再開に向けて、積極的に働きかけをすべきである。	55名
②エビデンスを集積しながら、USAの動向を見極めるべきである。	18名
③欧米の長期治療成績がでるまで待つべきである。	11名
④必要性の判断は別として、製薬会社、厚生省の判断にまかせるべきである。	3名
⑤学会として治験の動向に関与することは好ましくない。	2名
6. すべての方に伺います。 未認可医薬品の日本への導入、既発売薬品の新規保険適応申請にあたって、日本小児神経学会としてとるべき姿勢について、どのようにお考えになりますか。	
①適切な適応疾患、対象を選択するために、治験段階から積極的に関与すべきである。	48名
②治験担当製薬会社からの要請に応じてアドバイスするに止めるべきである。	1名
③治験担当総括責任医師からの要請に応じてアドバイスするに止めるべきである。	5名
④Vigabatrinのような特段の事情がある場合にのみ関与すべきである。	21名
⑤学会として治験に関与することはすべきでない。	5名

の承認申請の動向、治療効果や副作用の長期的成績などからより慎重に判断すべきとの意見も多かった。この問題に対する判断の困難さを反映しているものと思われる。

アンケートの最後に、治験一般ないしいわゆるオフラベル医薬品に対する日本小児神経学会として取るべき対応について質問した。回答者の約半数はこの問題についても積極的な対応を望んでいたが、より慎重な対応を求める意見がビガバトリンの場合より多かった。

5. 考案

点頭てんかんや結節性硬化症など、難治性てんかんでは、発作による外傷の危険、生活規制を受けることが多い、など、日常生活への影響が大きく、発作抑制の臨床的意義は極めて高い。点頭てんかんに対する従来の治療法の問題点として、ACTHZ療法では短期的有効率は高いものの、副作用が強く、再発率も高いことがあげられる。他の内服薬では有効率はおよそ30%程度である。また、結節性硬化症では従来の治療法では長期的な発作予後は不良で、発作の持続は発達やQOLに与える影響が大きい。

点頭てんかんを合併した結節性硬化症の治療成績について、東京女子医大での成績では、ACTHZ療法では短期的には約63%で発作抑制されたが、1年以内にその75%は再発した。それと比較して文献に見られるビガバトリンの有用性は際だっており、我が国でもビガバトリンの臨床導入に強い期待が寄せられている。

ビガバトリンはGABA transaminaseを非可逆的に抑制し、脳内の抑制性伝達物質であるGABA濃度を高めることによってその効果を発揮すると考えられている。急性、慢性投与下で髄液中、脳内、および網膜内濃度ともに上昇することが確認されている。一方、錐体、桿体細胞、および網膜内層の水平細胞やアマクリン細胞などの

二次細胞にはGABA受容体が豊富に存在し、錐体細胞には桿体細胞に比較してGABA_A受容体がより多く存在することが知られている。網膜電図の所見から、高濃度のGABAが錐体細胞障害に直接関与していると想定される。すなわち、ビガバトリンの抗けいれん作用と視野障害はその薬理学的特性に共通のものであるといえる。

ビガバトリン治療中に出現する視野障害は他の眼疾患で見られることの少ない特有なものである。最近の報告ではビガバトリンの中止後にも視野障害は回復しない可能性が示唆されている。成人では自覚症状のない例もあり、小児例や知的障害を合併する例では、その障害の有無を判断することが困難である。客観的な検査法として電気生理学的方法の有用性が示唆されているが、その鋭敏度は報告によって様々である。

視野障害に関する最近の文献では、調査対象となった患者の治療継続の意向についても触れているが、特に難治性てんかんの患者家族ではビガバトリンの継続を希望するものも多いとされている。

今回のアンケート調査では回答者の多くはビガバトリンの有用性を評価し、臨床導入に積極的な意見であった。しかし、その実現に向けての対応については、ビガバトリンの有用性、副作用の長期的検討結果を見ながら、企業の努力に委ねるべきであるとの意見も多かった。いずれにしてもアンケート対象の半数からの回答に留まっており、日本小児神経学会としての対応を検討するには至らなかった。

視野障害の頻度、危険因子、中止後の回復可能性を含めた予後、他覚的な早期診断法など、患者家族にとって必要な情報は未だ不十分である。効果、副作用について医師、患者家族にとって必要な情報を開示できるよう、今後も文献収集と分析を続けたい。

文献

- 1) Aicardi J, Sabril IS investigator and peer review groups, Mumford JP, Dumas C and Wood S. Vigabatrin as initial therapy for infantile spasms: A European retrospective survey. *Epilepsia* 1996; 37: 638-642.
- 2) Vigeveno F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia* 1997; 38: 1270-1274.
- 3) Chiron C, Dumas C, Jambaqué I, Mumford J and Dulac O. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Res* 1997; 26: 389-395.
- 4) Siemes H, Brandl U, Spohr HL, Völger S and Weschke B. Long-term follow-up study of vigabatrin in pretreated children with West syndrome. *Seizure* 1998; 7: 293-297.
- 5) Cossette P, Riviello JJ and Carmant L. ACTH versus vigabatrin therapy in infantile spasms: a retrospective study. *Neurology* 1999; 52: 1691-1694.
- 6) Koo B. Vigabatrin in the treatment of infantile spasms. *Pediatr Neurol* 1999; 20: 106-110.
- 7) Granström ML, Gaily E and Liukkonen E. Treatment of infantile spasms: results of a population-based study with vigabatrin as the first drug for spasms. *Epilepsia* 1999; 40: 950-957.
- 8) Appleton RE, Peters AC, Mumford JP and Shaw DE. Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 1999; 40: 1627-1633.
- 9) Fejerman N, Cersósimo R, Caraballo R, et al. Vigabatrin as a first-choice drug in the treatment of West syndrome. *J Child Neurol* 2000; 15: 161-165.
- 10) Eke T, Talbot JF and Lawden MC. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. *B M J* 1997; 314: 180-181.
- 11) Vanhatalo S, Pääkkönen L, Nousiainen I. Visual field constriction in children treated with vigabatrin. *Neurol* 1999; 52: 1713-1714.
- 12) Wohlrab G, Boltshauser E, Schmitt B, Schriever S, Landauk K. Visual field constriction is not limited to children treated with vigabatrin. *Neuropediatrics* 1999; 30: 130-132.
- 13) Gross-Tsur V, Banin E, Shahar E, Shalev RS and Lahat E. Visual impairment in children with epilepsy treated with vigabatrin. *Ann Neurol* 2000; 48: 60-64.

West 症候群に対する ACTH と clonazepam 併用療法の 短期効果と長期予後 (続報)

富加津雅巳, 三浦 寿男, 白井 宏幸, 砂押 渉,
島貫 郁, 武井 研二, 岩崎 俊之
北里大学医学部小児科

Initial Effect and Long-term Outcome of West Syndrome Treated Combined with ACTH and Clonazepam

Masami Fukatsu, Hisao Miura, Hiroyuki Shirai, Wataru Sunaoshi,
Kaoru Shimanuki, Kenji Takei, Toshiyuki Iwasaki
Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine

はじめに

われわれは, West 症候群に対して, 原則としてまずビタミンB₆大量療法を行い, これが無効なものにはACTH療法にclonazepam (CZP) を併用し, ACTH療法終了後もCZPで維持療法を行っている。今回は, このACTHとCZP併用療法の短期効果と長期予後を検討した。

対象ならびに方法

1979年4月～1999年3月の20年間に当院を受診したWest 症候群の患児は74例(潜因性32例, 症候性42例)で, このうちビタミンB₆大量療法を66例に行ったが, このビタミンB₆大量療法が有効であった11例のほか, West 症候群発症前後に種々の抗てんかん薬物療法を行った17例, γ -グロブリン大量療法が部分的に有効であった1例ならびに自然寛解例4例を除く41例(潜因性19例, 症候性22例)にACTHとCZPの併用療法を施行した。

この41例のWest 症候群の発症年齢は3か月～1歳9か

月(平均7.0か月), 発症から治療開始までの期間は12日～6か月(平均1.5か月)であった。

表1にわれわれのWest 症候群に対する治療プロトコルを示す。

ビタミンB₆大量療法が無効なものに対してACTHとCZP併用療法を行うが, ACTHはcortrosyn-Zを用い, 福山方式¹⁾²⁾にしたがい, 1回基準量0.025mg/kg(途中1996年4月以降は0.0125mg/kg)を最初の2週間は連日, 次いで隔日2週間, 週2回2週間, 週1回2週間筋注した。CZPはACTH療法開始と同時に1日量0.025mg/kgから導入, 原則として1週ごとに倍増して, 0.1～0.2mg/kg/dayを維持量とし, ACTH療法終了後も同量を継続した。

対象41例のACTHの1回筋注量は 0.022 ± 0.007 mg/kg, CZPの投与量は 0.10 ± 0.03 mg/kg/day, 初回維持量となって2週後の定常状態で測定した血中濃度は 37.4 ± 13.6 ng/mlであった。

表1 West 症候群治療プロトコル

- | | |
|--|---------------------------|
| I. ビタミンB ₆ 大量療法 | |
| 1. 活性型ビタミンB ₆ 製剤(Aderoxal)の用量および用法 | |
| 200mg/day 分2(5日間)、無効ならば400mg/day 分4(5日間)経口投与 | |
| * B ₆ 療法中は5日目、10日目に肝機能(GOT、GPT等)をチェックする | |
| * この間に必ず頭部CT検査を終了しておく | |
| * 発作が抑制されればそのまま同量を長期間継続投与する | |
| II. ACTH + CZP | |
| 1. ACTH(Cortrosyn Z)筋注療法 | |
| 1) 用量(1回筋注量) 0.0125mg/kg(従来の基準量の半量) | |
| 2) 投与スケジュール | |
| i) 第1～第2週 毎日1回 | ii) 第3～第4週 隔日1回 |
| iii) 第5～第6週 週2回 | iv) 第7～第8週 週1回 |
| * 感染症併発時には適宜ACTH筋注療法を中断する | |
| 2. CZP(Rivotril)経口投与法 | |
| 1) 用量 初期量 0.025mg/kg/day | 以後1週間毎に以下のように漸増する |
| 2) 投与スケジュール | |
| i) 第1週 0.025 mg/kg/day 分2 | ii) 第2週 0.05 mg/kg/day 分2 |
| iii) 第3週 0.1 mg/kg/day 分2 | iv) 第4週 0.2 mg/kg/day 分2 |
| * 維持量は発作が抑制されれば0.1mg/kg/day、抑制されない場合に0.2mg/kg/dayとし、ACTH療法終了後も継続する | |
| * 維持量となって2週後に血中濃度を測定する | |

結 果

表2にWest症候群の分類と背景因子、ならびにそれぞれのACTHとCZP併用療法の短期効果を示す。

このACTHとCZP併用療法の短期効果として、臨床発作ならびに脳波上hypsarrhythmiaが消失したものを著効、発作あるいは脳波所見のいずれかが改善したものを、すなわち具体的にはシリーズ形成発作は消失したが、単発の痙攣発作等が残存し、脳波上はhypsarrhythmiaが消失したか残存するものを有効、発作ならびにhypsarrhythmiaのいずれも改善しなかったものを無効としたが、著効例は潜因性群では19例中16例(84.2%)、症候性群では22例中17例(77.3%)、全体では41例中33例(80.5%)であった。

次に、長期予後について、Kaplan-Meier法により累積症例数から発作抑制率を求めると、潜因性で精神遅滞を認めない群では、3年間経過を観察した時点の発作抑制率は70.1%で、その後も、経過観察例数は減少するが、

再発例はなく予後良好であった。潜因性で精神遅滞を合併する群では、1年以内に再発する例が多く、以後5年を過ぎるまでは発作抑制率は58.3%であったが、その後になって再発する例があり、最終的な発作抑制率は29.2%であった(図1:横軸に経過観察期間、縦軸左に症例数、縦軸右にKaplan-Meier法による累積症例数から求めた発作抑制率を表す)。

症候性群では長期予後も不良で、1年以内に半数の症例で発作が出現し、その後も年々再発例を認め、最終的な発作抑制率は24.5%であった(図2)。

この経過を全症例でまとめると、41例中17例(41.5%)の症例で1年以内に発作を認め、その後も年々再発例を認め、3年間の発作抑制率は50.7%、5年間の発作抑制率は43.4%、最終的に10年間では29.7%であった。

個々の症例の最終観察時点での脳波所見は、短期著効例33例のうち、その後も長期にわたり発作が抑制されている発作抑制例16例中11例(68.8%)で、てんかん発

表2 West症候群の分類とACTH + CZP併用療法の短期効果

分 類	症例数	施行症例数	短期効果		
			著効	有効	無効
潜因性	32例	19例	16例(84.2%)		
発症前発達遅滞なし	13	7	6	1	
発症前発達遅滞あり	19	12	10	2	
症候性	42例	22例	17例(77.3%)		
出生前要因					
脳奇形	7	5	3	1	1
結節性硬化症	2	1	1		
小頭症	1				
周産期要因					
新生児仮死	14	7	5	1	1
脳室周囲白質軟化症	10	5	4	1	
頭蓋内出血	1	1	1		
出生後要因					
脳炎・脳症	2	1	1		
頭蓋内出血	5	2	2		
計	74例	41例	33例(80.5%)	6例	2例

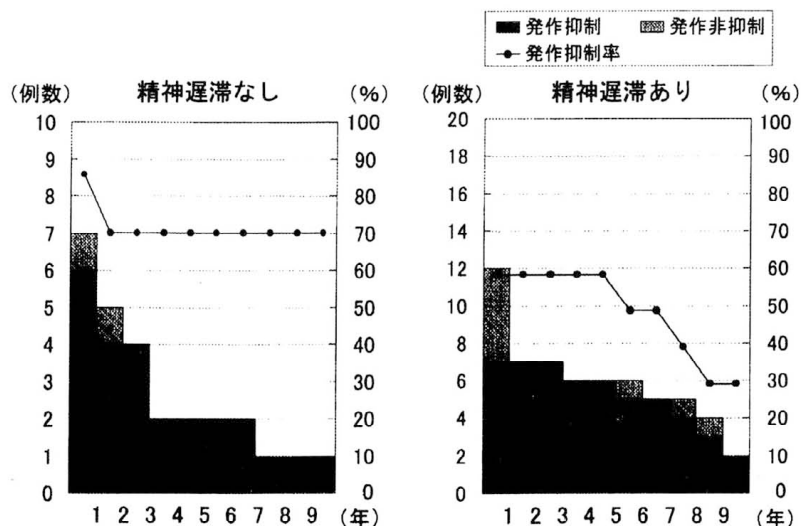


図1 ACTH + CZP併用療法後の長期発作予後：潜因性群

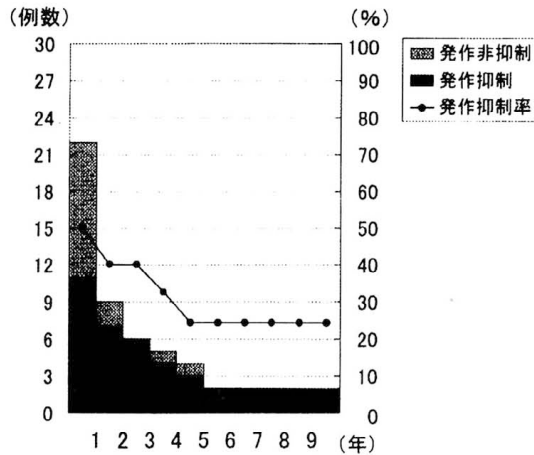


図2 ACTH + CZP 併用療法後の長期発作予後：
症候性群

射が消失していた。発作が再現した非抑制例では、てんかん発射消失例は1例のみで、他には焦点性棘波を1例に認めたほか、多焦点性棘波や遅棘徐波複合、hypsarrhythmia がみられた。

発作が再現した17症例の移行てんかん類型は、症候性局在関連性てんかん3例、潜因性局在関連性てんかん3例、West症候群の再発が1例、West症候群で再発し、その後Lennox症候群へ移行したものが2例、Lennox症候群6例、症候性全般てんかん1例、未決定てんかんが1例であった。すなわち、発作再発17例中8例(47.1%)がLennox症候群へ移行していた。

最後に、短期著効例のその後の精神発達予後をみると、発症時精神遅滞を認めない潜因性群では、短期著効例は6例で、このうち5例では長期の発作予後も良好であったが、3才以上まで観察した時点で、知的正常例は5例中2例に過ぎなかった。

考察ならびに結語

CZPは、欠伸ならびにミオクロニー発作に最大の効果、適応を有するほか、単純ならびに複雑部分発作など、他のてんかん発作型に対しても広く使用されている。また、かつてWest症候群に対する有効性も期待されていた³⁾⁻⁵⁾。

しかし、その後West症候群に対するCZPの有効性に関する十分な研究は少なく^{6) 7)}、わが国でもWest症候群に対してCZPが早い段階で使用されることは少ない⁸⁾。

われわれは、West症候群に対して、原則としてまずビタミンB₆大量療法を行い、これが無効なものにはACTH療法にCZPを併用し、ACTH療法終了後はCZPを維持投与している。

この結果をまとめると、ACTHとCZP併用療法の短期効果として、発作ならびに脳波上hypsarrhythmiaが消失したものを著効としたが、著効例は潜因性群では19例

中16例(84.2%)、症候性群では22例中17例(77.3%)、全体では41例中33例(80.5%)であった。長期予後は、潜因性(精神遅滞なし)、潜因性(精神遅滞あり)、症候性の各群に分けると、3年間の発作抑制率はそれぞれ70.1%、58.3%、40.0%であり、全体としては50.7%であった。

West症候群に対しては、各施設ごとにさまざまな治療方式が試みられている。そして、いずれかの段階で、多くは1~2か月にわたりACTH療法が行われることが多い。この中で、厳密に比較の対照となる文献上の記載は少ないが、われわれが行っているACTHとCZP併用療法は、種々のACTH療法を含む他の治療方式に比べ、短期の発作抑制効果のみならず、長期予後もすぐれている^{8) 9)}。

すなわち、早期に一度発作が抑制されても、その後難治なてんかんへ移行するものも少なくないが、West症候群に対するACTHとCZP併用療法の短期効果は良好で、長期予後も、精神発達の遅れを除けば、すぐれていると思われる。

文献

- 1) 福山幸夫. 発達の見地からみたてんかん; 乳幼児期. 秋元波留夫, 山内俊雄編. てんかん学. 岩崎学術出版社, 東京, 1984; pp. 127-143.
- 2) 栗屋 豊. 難治性てんかんに対するACTH療法の再検討—少量投与法を中心に—. 前川喜平, 今村栄一編. 小児科の進歩 4. 診断と治療社, 東京, 1984; pp. 148-152.
- 3) Pinder RM, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Clonazepam: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in epilepsy. *Drugs* 1976; 12: 321-361.
- 4) Browne TR. Clonazepam: a review of a new anti-convulsant drug. *Arch Neurol* 1976; 33: 326-332.
- 5) Browne TR. Clonazepam. In: Koch-Weser J, ed. *Drug therapy*. *N Engl J Med* 1978; 229: 812-816.
- 6) Vassella F, Pavlincova E, Schneider HJ, Rudin HJ, Karbowski K. Treatment of infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome with clonazepam (Rivotril®). *Epilepsia* 1973; 14: 165-175.
- 7) Dumermuth G, Kovacs E. The effect of clonazepam (Ro 5-4023) in the syndrome of infantile spasms with hypsarrhythmia and in petit mal variant of Lennox syndrome. *Acta Neurol Scand* 1973; 49: 26-28.
- 8) Ito M, Seki T, Takuma Y. Current therapy for West syndrome in Japan. *J Child Neurol* 2000; 15: 424-428.
- 9) Holden KR, Clarke SL, Griesemer DA. Long-term outcomes of conventional therapy for infantile spasms. *Seizure* 1997; 6: 201-205.

小児への薬物投与の工夫

—バルプロ酸ナトリウム坐薬—

中垣 春美, 森田 桂子, 野田 進士
久留米大学病院薬剤部

Application of Preparation of Sodium Valproic Acid Suppositories for Pediatric Patients in Hospital Pharmacy

Harumi Nakagaki, Keiko Morita, Shinshi Noda
Department of Pharmaceutical Services, Kurume University Hospital

はじめに

小児のてんかん治療に、バルプロ酸ナトリウム (VPA-Na) は広く使用されている。

現在、本邦では、内服剤のみが市販されているが、服用を拒否する患者や、服用困難な患者への投与には、工夫が必要である。そこで、患者のコンプライアンス向上のために、当院では、1997年から院内製剤としてVPA-Na坐薬を調製している。製剤化にあたりVPA-Na坐薬の吸収について調べたところ、坐薬のバイオアベイラビリティは、経口剤の80%程度¹⁾、又同等である²⁾という報告があった。調製法は、熔融法にて、原末と基剤を混合³⁾したもの、吸収促進剤を加えたもの^{4,5,6,7)}、中空坐薬⁸⁾などが検討されていた。当院においては、ホスコ® H-15, S-55を4:1に混合した基剤を用いて熔融法で各種坐薬を調製している。VPA-Na原末は、吸湿性が高く正確な秤量が難しいことや、入手までに時間を要する等の理由により、血中濃度を測定することを条件にハイセレニン®細粒を原料にして製剤化を試みた。なお、久留米大学病院における院内特殊製剤の調製は、(図1)のような手続きに基づいて行っている。

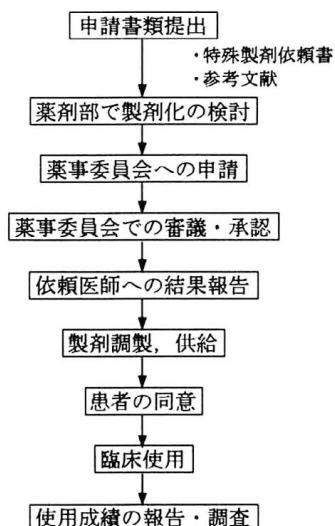


図1 久留米大学病院における院内特殊製剤の申請から供給までの流れ

方法

坐薬の調製

- 1) 主薬: VPA-Naは、ハイセレニン®細粒を使用した。
基剤: 油脂性基剤のWitepsol (ホスコ®) H-15: S-55を4:1に混合
- 2) 調製法: 熔融法により調製 (図2)。基剤をビーカーに入れ、約60℃の温浴にて溶解する。ハイセレニン®細粒を電動ミルで粉碎し、基剤の入ったビーカーに入れる。このビーカーを加温しながら十分に攪拌後、1.35mLの坐薬コンテナに入れ成型する。
この調製法は、ハイセレニン®細粒を原料とするため成型するには、1個あたり175mgが限界であった。

結果

1. バルプロ酸ナトリウム (VPA-Na) 坐薬の調製量 (図3)

図2に示すように、VPA-Na坐薬の月平均調製量は、年々増加している。2000年1月から5月までは、月平均で100mg規格を266個、175mg規格を106個調製した。7月からは、150mg規格の依頼もあり、現在、1個100mg、150mg、175mgの3種類の規格を準備している。

1個100mgの坐薬を100個調製する場合

ハイセレニン®細粒	25g
ホスコ® H-15	88g
ホスコ® S-55	22g

①坐薬基剤のホスコ® (H15: S55=4:1)をビーカーに入れ、約60℃の温浴にて溶解する。



②ハイセレニン®細粒を電動ミルで粉碎し、①のビーカーに入れる。



③温浴にて加温しながら十分に攪拌後、1.35mLの坐薬コンテナに注入し成型する。

図2 バルプロ酸ナトリウム坐薬の調整方法

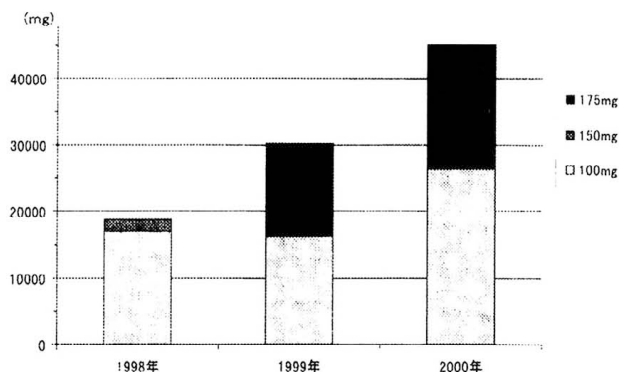


図3 パルプロ酸ナトリウム坐薬の月平均調整量

2. 投与患者の年齢および期間

VPA-Na 坐薬は、2000年7月までに10名の患者に使用された。そのうち、小児科の患者は9名で投与開始年齢は、1歳2名、2歳1名、4歳2名、10歳2名、16歳、19歳各1名とばらつきがあった。

投与期間は、3ヶ月未満6名、3ヶ月以上12ヶ月未満2名、12ヶ月以上は2名であった。12ヶ月以上の長期投与例については、次項にて報告する。

3. 症例報告

<症例1> (図4)

発作型：欠伸発作

年齢：6歳 性別：女児

経過：初診時の1998年8月3日より、VPA-Na シロップ 1日量100mgの投与を開始、同月10日より150mg、17日より200mg、24日より250mgと漸増したが発作は治まらず、9月21日の血中濃度が16μg/mLと低値を示した。服用状況を確認したところ、服用拒否が判明した。主治医より坐薬調製の依頼があり、坐薬300mgが処方され発作は治まった。10月5日から坐薬400mgに増量。いずれも分2で投与された。

坐薬投与開始年齢：4歳3ヶ月

発作状況：坐薬投与前は発作1日5～10回

坐薬投与開始後は発作無し

VPA-Naの血中濃度は、外来の来院時での測定である。測定は、薬剤部でFPIA法にて行っている。小児科外来からの至急での測定依頼は、30分以内で結果を報告するようにしている。パルプロ酸の有効血中濃度は50～100μg/mLと言われている。症例1(図3)では、坐薬投与開始前は、低値だったが、坐薬投与開始からは有効域に入る。しかし2000年の4月と6月に50μg/mL以下となった。これについては、家族から「坐剤に対しても投与を嫌がるようになってきた」と報告があり、それが血中濃度低下の原因ではないかと思われる。

<症例2> (図5)

発作型：ウェスト症候群

年齢：3歳 性別：女児

経過：初診時の1998年5月より、VPA-Na シロップ 1日量250mgの投与を開始、同年6月から300mgに増量されシロップにてコントロールされていた。1999年3月29日に家族から服用の拒否があるとの申し出があり、坐剤350mgの投与が開始された。2000年3月8日より坐薬400mgに増量された。いずれも、分2で投与された。

坐薬投与開始年齢：1歳8ヶ月

発作状況：VPA-Na シロップ投与開始時より現在まで発作なし

(図5) この例は、シロップ投与時から発作がコントロールされていたので、坐薬投与前は変動があるものの継続的に低い値ということにはなかった。坐薬投与後は、ほぼ有効域に入っていた。2000年の3月に50μg/mL以下になっているが、この患者も家族の話から症例1と同じように、坐薬の投与を嫌がるようになったことが血中濃度低下の原因だと思われる。

上記2名の坐薬拒否の理由は、投与時の痛みと判明した。投与量が1日400mgに増量されたことで、1回に100mg

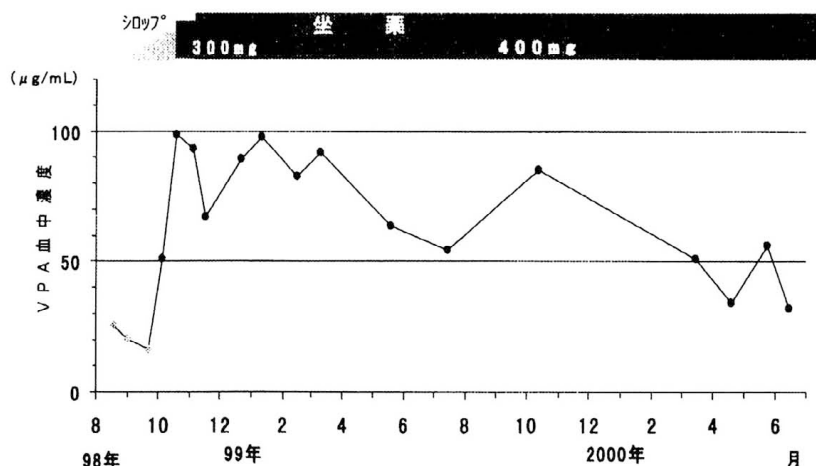


図4 <症例1> VPA-Na投与時の血中濃度推移

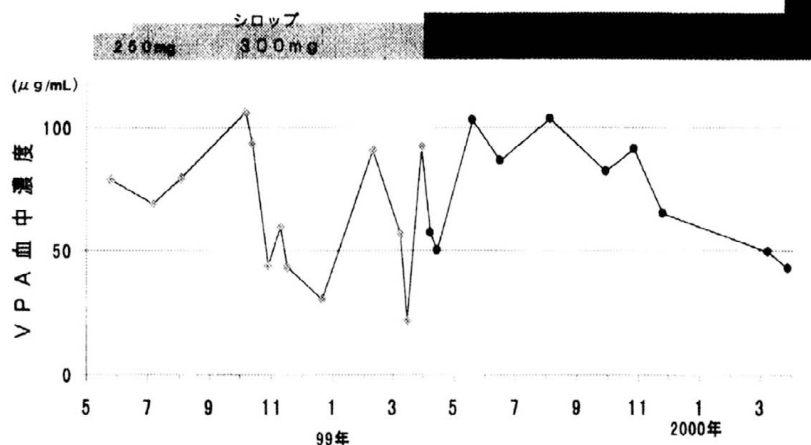


図5 <症例2> VPA-Na投与時の血中濃度推移

を2個、1日に2回投与となり、患者への負担が増大したことが原因の1つに考えられる。その後塩酸リドカインのゼリー剤が処方され、投与前に塗布することで坐薬投与を継続することができた。

結語

服用困難な小児のてんかん患者にハイセレニン®細粒を用いてバルプロ酸ナトリウム坐薬の調製を試みた。調製するにあたり成型するためには、1個当りの含量は175mgまでが限界であった。患者にこれを適用する際には、血中濃度を測定することを原則として、薬剤部において迅速に測定し、作成したVPA-Na坐剤を使用した結果、経口服用拒否のみられた治療濃度域を下回る患者において十分な有効血中濃度が得られることが明らかになった。

実際に1997年より院内製剤としてVPA-Na坐剤を調製し始め、2000年7月までに延べ10名の患者に使用し、3ヶ月以上の長期投与された患者は4名であった。そのうち1年以上長期に使用された2例において、徐々に坐剤の使用を拒否する傾向が認められた。以上のことから、今後投与方法、調製方法など検討が必要であるものの、ハイセレニン®細粒を用いた坐剤の有用性はあると考えられ、内服が困難な小児のてんかん患者の選択肢の一つになることが示唆された。

文献

- 1) Holmes GB, Rosenfeld WE, Graves NM, Rummel RP, Garlson GH, Kriel RD. Absorption of Valproic acid suppositories in human volunteers. Arch Neurol 1989; 46: 906-909.
- 2) Issakainen J, Bourgeois BF. Bioavailability of sodium valproate suppositories during repeated administration at steady state in epileptic children. Eur J Pediatr 1987; 146: 404-407.
- 3) 富樫敦子, 松原 肇, 佐川賢一, 島田慈彦. 院内特殊製剤の解説(9) バルプロ酸ナトリウム坐薬. 月刊薬事 1997; 39: 2577-2579.
- 4) 大和浩之, 船岡恒陽, 松村茂次郎. バルプロ酸坐薬の調製について. 医薬ジャーナル 1987; 23: 1185-1188.
- 5) 松村茂次郎, 島 健, 岡田芳和 他. バルプロ酸坐薬の使用経験. Neurol Med Chir (Tokyo). 1988; 28: 473-476.
- 6) 中村恭子, 吉山友二, 小林輝明, 朝長文弥. バルプロ酸ナトリウム坐剤の薬剤学的研究. 病院薬学 1989; 15: 175-180.
- 7) 室井延之, 木村繁之, 金 秀浩, 寺島豊秋. バルプロ酸ナトリウム坐剤の製剤学的検討および臨床応用. 病院薬学 1992; 19: 8-17.
- 8) 坪内慎二, 多田昭博, 勝山善彦 他. 中空坐剤の病院薬局製剤への応用 I バルプロ酸坐剤. 病院薬学 1992; 18: 338-342.

久留米大学小児科におけるターミナルケア時の モルヒネ使用状況について

大園 秀一, 中村 秀文, 稲田 浩子, 安藤 昭和, 江口 春彦, 吉田 一郎, 加藤 裕久
久留米大学小児科

Opioid use for patients receiving palliative care in Department of Pediatrics, Kurume University

Shuichi Ozono, Hidefumi Nakamura, Hiroko Inada, Akikazu Ando,
Haruhiko Eguchi, Ichiro Yoshida, Hirohisa Kato
Department of Pediatrics, Kurume University School of Medicine

要 旨

小児がん末期におけるモルヒネ投与の有効性と安全性を検証する目的でその実際の投与量と期間, 併用薬剤と副作用について後方視的に検討を行った。対象は1999年5月～2000年6月末までの14ヶ月間に当科で死亡した血液腫瘍の患児15名。モルヒネの使用率は80% (12例)。うち疼痛コントロールが評価可能な9例について検討した。使用日数は4～166日 (中央値40日)。投与量は6.7～150mg/day。体重換算では0.007～0.200mg/kg/hrと従来の報告よりも少ない結果となった。一人の患児において経過の中で最も長期間投与された一日投薬量を個々の患者で最頻値として算出すると6.7～150mg/day (中央値20mg/day) 体重換算で0.009～0.104mg/kg/hr (中央値0.019mg/kg/hr) であった。副作用は便秘78%, 吐気33%, 混乱11%, かゆみ22%, 眠気22%であった。当科においてはがん末期の小児に高い率でモルヒネが投与され, **Quality of life**の向上に重要な役割を担っている。モルヒネ投与が過去の報告より少ない量でコントロールが可能であった理由はステロイドや抗不安薬などの補助薬剤も併用し, トータルケアを行っているためであると推測された。

緒 言

進行性のがん疼痛管理においてモルヒネは重要な役割を担っておりWHOのガイドラインによりその使用方法が推奨されている¹⁾。しかし小児における疼痛管理に関してはその使用方法が確立されておらず, 施設間においてモルヒネ使用に対する認識の格差が存在しているのが現状である。今回我々は当科において死亡した患児における疼痛管理をモルヒネの使用を中心として報告する。

対象と方法

1999年5月～2000年6月までの14ヶ月間に当科で死亡した血液腫瘍疾患の患児15名 (年齢は5-30才 中央値13.5才) において, その疾患分類, 死因, モルヒネ使用率, 投与量, 投与経路, 鎮痛補助薬剤, 併用薬剤, 疼痛

緩和の評価, 副作用について特に評価可能であった9例 (5-30才 中央値12才) を検討した。

がん性疼痛を訴える患児には笠井²⁾らの提案する2段階癌疼痛治療に近い方法で薬剤を投与する。まず弱オピオイド (ブプレノルフィン; レペタン^R) を投与し, それでも痛みを抑えられない場合は強オピオイドを投与した。投与方法はまず点滴静注で塩酸モルヒネ10mgを一時間で投与し, その後10mg/24hrのペースで持続投与を開始した。痛みを訴える場合は間欠的にシリンジポンプで注射液を早送りした。早送りの量は1時間分で, 間隔は1時間以上空けて行った。一日予定投与量に間欠的投与量を加えた分を翌日のベースラインの投与量として設定し, 痛みの訴えがなくなったところで一定量に保ち点滴を持続するか, 内服のモルヒネ徐放剤 (MSコンチン^R) に変更した。持続点滴塩酸モルヒネ1日投与量の3倍をMSコンチン1日量とした。内服より開始する際にはMSコンチン20mg/dayより開始し, 疼痛緩和の状態を見て増量した。疼痛緩和の評価方法として, 患児の年齢が低く本人からの情報が乏しい場合は母親からの問診を参考として評価した。痛みを評価できる年齢の児は本人の訴えが落ち着き, モルヒネ使用量が一定量で増量を必要としなくなった時に主治医の判断により目標達成とした。

結 果

モルヒネの使用率は80% (12/15例)。疾患の内訳は固形腫瘍6名, 血液腫瘍6名。うち疼痛評価可能な9例を対象とした。9例の死因の内訳は腫瘍死8例, 感染症死1例であった (Table 1)。No. 4の症例は7才時頭蓋咽頭腫にて小児科を受診し, 以後キャリアオーバーして小児科外来フォロー中28才時に横紋筋肉腫を発症したため小児科病棟入院となった。

モルヒネ使用中の意識状態の内訳は死亡直前まで意識があった症例6例, 開始当時意識があったが後に昏睡になった症例3例であった。投与方法は持続静脈内投与5例, 内服単独2例, 開始当初内服であったが後に持続静脈内投与に変更した2例であった。モルヒネ投与中は全

Table 1 各患児のプロフィール

No.	年齢	性別	体重 (kg)	基礎疾患	疼痛部位	死因	モルヒネ使用中の意識
1	15	男	50	急性リンパ性白血病	膀胱	肺炎	覚醒→昏睡
2	9	女	17	骨髄異型性症候群	四肢	腫瘍死	覚醒→昏睡
3	12	男	30	急性リンパ性白血病	下肢	腫瘍死	覚醒
4	30	女	60	副鼻腔原発横紋筋肉腫	こめかみ	腫瘍死	覚醒→昏睡
5	5	女	18	膀胱原発横紋筋肉腫	腹部	腫瘍死	覚醒
6	9	女	27	腹部原発性神経外胚葉性腫瘍	腹部	腫瘍死	覚醒
7	17	女	57	急性骨髄性白血病	四肢	腫瘍死	覚醒
8	6	男	20	腹部原発横紋筋肉腫	腹部	腫瘍死	覚醒
9	12	男	45	前腕原発横紋筋肉腫 (転移)	腹部	腫瘍死	覚醒

Table 2 モルヒネ投与中の併用薬剤とモルヒネの副作用

他剤・放射線との併用		副作用 (全体の89%)	
ステロイド	67%	便秘	78%
抗不安薬	33%	吐気	33%
向精神薬	11%	混乱	11%
抗癌薬	33%	かゆみ	22%
化学療法	44%	眠気	22%
放射線療法	11%		

Table 3 実際のモルヒネ投与量とその効果

(*一人の患児において経過の中で最も長期間投与された一日投薬量)

No.	投与期間 (日)	一日投与量		最頻値*		ペインコントロール
		mg/day	mg/kg/hr	mg/day	mg/kg/hr	
1	40	10 - 40	0.008 - 0.033	20	0.017	良
2	91	6.7 - 80	0.016 - 0.200	40	0.098	良
3	10	6.7 - 20	0.009 - 0.028	6.7	0.009	良
4	166	15 - 150	0.010 - 0.104	150	0.104	やや良
5	4	10 - 20	0.023 - 0.046	10	0.023	評価不能
6	52	6.7 - 10	0.010 - 0.015	6.7	0.010	良
7	10	10 - 20	0.007 - 0.015	20	0.015	良
8	33	20	0.042	20	0.042	良
9	97	10 - 20	0.009 - 0.019	20	0.019	良
中央値	40	最大投薬量で0.033		20	0.019	

例鎮痛緩和補助薬を使用した。中でもステロイドが67%と使用率が高く、化学療法、抗不安薬、抗癌薬と続く。副作用の発現は全体の89%であり、中でも便秘が78%と最も多く、かゆみ、眠気なども認められた。(Table 2)

次に各患児における実際の投与量について述べる。注射用塩酸モルヒネの投薬量を基準値とし、硫酸モルヒネ徐放剤を投与したケースは力価を3分の1に変換した。(ex.: MS コンチン 30mg/day→10mg/day と計算)。使用日数は4~166日(中央値40日)一日投与量は6.7~150mg/day。体重換算で時間当たり投与量が0.007~0.200mg/kg/hr。一人の患児において経過の中で最も長期間投与さ

れた一日投薬量を個々の患者で最頻値として算出すると6.7~150mg/day(中央値20mg/day)体重換算で0.009~0.104mg/kg/hrであった(中央値0.019mg/kg/hr)。疼痛コントロールの目標が達成できた症例はモルヒネ開始後原疾患の悪化により短期間で死亡した1例(Pt. No.5)を除き全例(8例中8例)であった。(Table 3)

考 察

小児領域においても成人同様進行がん患者の疼痛緩和にモルヒネは重要な役割を担っている。その有効性および安全性については最近になって諸家の報告により論じ

られているが、投与方法などモルヒネ使用の認識については施設間の格差が存在するのが現状である。その格差の原因として以下に3つ考えられた。

①小児がんは化学療法や放射線療法に対する感受性が高いものが多く、末期においてもそれらが疼痛管理の一部となっている。つまり治療と疼痛ケアの境界に存在する部分が成人に比べて広いため包括的な疼痛ケアを行うことが難しい。②小児においては自覚的な疼痛緩和と評価の方法として行動観察²⁾やSAS (Smiley Analog Scale)³⁾などが提唱されているが、広く普及しているものがない。このため緩和ケアの視点に立った疼痛緩和のエンドポイントが曖昧となっている。③小児の末期がん患児においては経口摂取が困難となりモルヒネの内服が出来ないケースや、出血傾向により持続皮下注射が困難なケースが多く、投与経路が限られている。これらの理由により、小児の疼痛緩和の抱える課題は大きいと思われる。

当科においてはこれらの特殊性を踏まえた上で疼痛管理の指針を立てている。①血液腫瘍の患児の疼痛に対しては早期より化学療法などの治療と平行してモルヒネを含めた除痛薬を積極的に投与する。また痛みのコントロールが不良な場合や他の症状を合併したときには他科紹介して包括的に疼痛ケアを行う。②がん性疼痛を訴える患児にはまず弱オピオイド(ブプレノルフィン; レベタン[®])を投与し、それでも痛みを抑えられない場合は強オピオイドを投与する。笠井³⁾らの提案する2段階癌疼痛治療に近い方法で薬剤を選択する。③当科においては血液腫瘍の患児のほとんどに中心静脈カテーテルが留置されており、入院児のがん性疼痛の管理は持続点滴静注である。持続皮下注射の有効性を提案している報告も見出されるが^{4,5)}、出血や事故抜去のリスクが考えられるため、当科では積極的に導入していない。④一方で在宅での看取りを進めて行く患児にはモルヒネ徐放剤やインフューザーポンプによる持続静注でコントロールを行う。⑤ステロイドなどの補助薬剤をモルヒネ投与の前後に併用し、総合的に疼痛管理を行う。ターミナルケアにおけるステロイドの効果は鎮痛補助のみならず、非特異的な症状(全身倦怠感、食思不振、発熱)、特異的な症状(気道の閉塞、腫瘍による腸閉塞、リンパ浮腫など)の改善も期待できる⁶⁾ため、モルヒネ同様重要な役割を果たしている。当科ではデキサメサゾン(デカドロン[®])を2~4mg/dayから開始し、症状の改善を見ながら増減している。

モルヒネ投与量の検討について、Angelaら⁴⁾は末期の小児がん患児17例においてモルヒネ持続皮下注を用いて疼痛管理を行い0.025~1.79mg/kg/hr(中央値0.06mg/kg/hr)で良好な疼痛コントロールを得たと報告している。またMilapら⁵⁾は0.034~0.06mg/kg/hrの持続皮下注により3例の小児の疼痛コントロールが可能であったと報告している。我々は最頻値にして0.009~0.104mg/kg/hr(中央値0.019mg/kg/hr)一日最大投薬量にして0.015~0.200mg/kg/hr(中央値0.033 mg/kg/hr)で持続

点滴を行い良好なコントロールが得られている。点滴静注と持続皮下注射は投薬量の変換比が1であることより、当科では過去の報告より少ない量でコントロールを行っているのが特徴である。理由としては鎮痛補助薬を加えてのケアを行っていることや面会の制限(時間、面会者)を緩めたり、状態のよいとき外泊させたりして出来るだけ自宅の生活に近づけるようなケアをしていることなどが関係すると考えている。

以上により小児においてもモルヒネ使用の有効性は少量より十分発揮されたものと考える。副作用の発現に関しては他の報告と大きな違いは見出せない。モルヒネを投与した患児のほとんどが疼痛管理可能であり、以上から小児においてもモルヒネの有効性と安全性に関しては問題ないものと考えられた。

今後の課題としては

- ①小児における痛みに客観性のあるスケールを導入しコンセンサスを得ること。これによりペインアセスメントを確立すること。
- ②モルヒネ投与前後のインフォームドコンセントについて。モルヒネ開始は治癒を目指した治療から治癒の可能性が低い緩和ケアを中心とした医療への流れの変化をより決定付ける大きな転換点であることが多い。細谷⁷⁾らは小児がんの患児において治癒の見込みが無く、緩和医療に移行する時期をプレターミナルステージと呼び、その時期に医療者と両親、本人(判断可能な年齢に達している)が面接を行い残された時間をよりよくすごすためにどうすればよいかを話し合うことが重要であると述べている。末期のトータルケアにおいて医療者は薬の量と種類をいかに調節するかという事と同時に、死とどう向き合うかという真摯な姿勢の双方のバランス感覚が求められていると考える。

本論文の要旨は第27回日本小児臨床薬理学会(2000年9月8日:久留米)で発表した。

文献

- 1) Zech DF, Ground S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10 year prospective study. *Pain* 1995; 63: 65-76.
- 2) 笠井裕子, 佐々木和郎, 辻永宏文, 星野健. 小児進行期がんの除痛法の検討. *麻酔* 1995; 45: 885-889
- 3) Pothmann R: Comparison of the visual analog scale (VAS) and a smiley analog scale (SAS) for the evaluation of pain in children, *Advances in Pain Reserch Therapy*. Vol 15. Edited by Tyler DC, et al. New York, Raven Press, 1990; 95.
- 4) Miser AW, Davis DM, Hughes CS, Mulne AF, Miser JS. Continuous Subcutaneous Infusion of Morphine in Children With Cancer. *Am J Dis Child*

1983; 137: 383-385.

- 5) Nahata MC, Miser AW, Miser JS, Reuning RH.
Analgesic Plasma Concentrations of Morphine in
Children with Terminal Malignancy Receiving a
Continuous Subcutaneous Infusion of Morphine
Sulfate to Control Severe Pain. Pain 1984; 18 :
109-114.
- 6) 池永昌之. 食思不振と倦怠感; がんの症状マネジメ
ントの実際. ターミナルケア編集委員会編. ターミ
ナルケア 1999; 9 (suppl.): pp41-52.
- 7) 細谷亮太: 小児白血病の末期医療のありかた. 小児
内科 1997; 29 : 317-320.

薬剤部での抗悪性腫瘍剤調製と 小児科領域への検討

井上 光鋭, 田中 和江, 永田 郁夫, 森田 桂子, 野田 進士
久留米大学病院薬剤部

Studies on pharmaceutical services for clinical use ;
preparation of anti-tumor agents and supply to pediatric ward.

Mitsutoshi Inoue, Kazue Tanaka, Ikuo Nagata, Keiko Morita, Shinshi Noda
Department of Pharmaceutical Services, Kurume University Hospital

はじめに

近年, 抗悪性腫瘍剤を始めとする細胞毒性薬剤を取り扱う際に発生する, 皮膚炎, 気道炎症及び発癌性, 催奇形性などの有害作用の問題が取り上げられている。

第110回日本薬学会病院薬局協議会で「抗悪性腫瘍剤の院内取り扱い指針¹⁾」が報告され, 抗悪性腫瘍剤を取り扱う上での注意度を薬品別にランクづけして, 注意が促されている。しかしながら, 医療現場においては, その危険度を十分認識されずに今日に至っているのが現状である。

方法

当院では, 1998年総合診療棟開設を機に, 薬剤部内に抗悪性腫瘍剤調製室を設け, 安全キャビネット2台を設置し, 抗悪性腫瘍剤調製を開始した。

病棟別の抗悪性腫瘍剤使用の割合は, 集学治療センター30%, 消化器内科20%, 小児科14%であり, その中で使用頻度の高い集学治療センターの調製を行っている。施用前日の12時までに処方箋は薬剤部に提出され, 抗がん剤以外の薬品は, 薬品とラベル(患者名, 薬品名, 投与量を明記)を添付し, 個人別セット供給で前日に病棟へ渡す。抗がん剤は当日9時半までに調製して病棟へ供給する。調製する際, 抗悪性腫瘍剤調製指針¹⁾に基づき, 手袋, マスク, 帽子, ゴーグル, ガウンを着用し, 安全キャビネット内で調製する。調製する手順は, 図1の通りである。なお, 難溶性のシクロフォスファミドは超音波洗浄器の振動を利用して溶解し, 加熱溶解する必要性があるエノシタピンは沸騰水浴中で加熱し溶解する。

また, エトポシドは希釈後, 数時間たつと結晶析出の恐れがあるため, 薬品を注射筒に移しキャップをして病棟へ供給し, 投与直前に輸液に混注することになっている。

小児科においては, 骨肉腫治療の際に, メソトレキセートの大量投与を行っているが, 小児は容態の変化があり治療当日に中止になることもある。そのため当日朝, 投与の確認を行い, 8時半から調製することになっている。処方1および2に示すように, 小児の輸液および注射薬の投与量は, 成人と比較して少量のため端数調製には,

厳密な注意を払う必要があり, 調製と監査に多くの時間を要している。なお, 輸液の端数調製は前日に行っている。

又, 処方2のようにシリンジで投与する場合には, 薬剤部で無菌的にシリンジへ注入し, ラベルを貼り供給している。

結果

無菌調製により, 抗がん剤を取り扱う医療従事者への危険防止, および易感染患者への感染防止が可能である。問題点としては, 手袋, マスク, 帽子, ガウン等が使い捨てのためコストがかかることと, 薬剤部で調製後, 投与中止になり破棄となることである。なお, 過去2年間で調製後に投与中止になり破棄した薬剤は, 患者の容態変化による中止と, 床にシリンジを落とし汚染された2品目のみである。

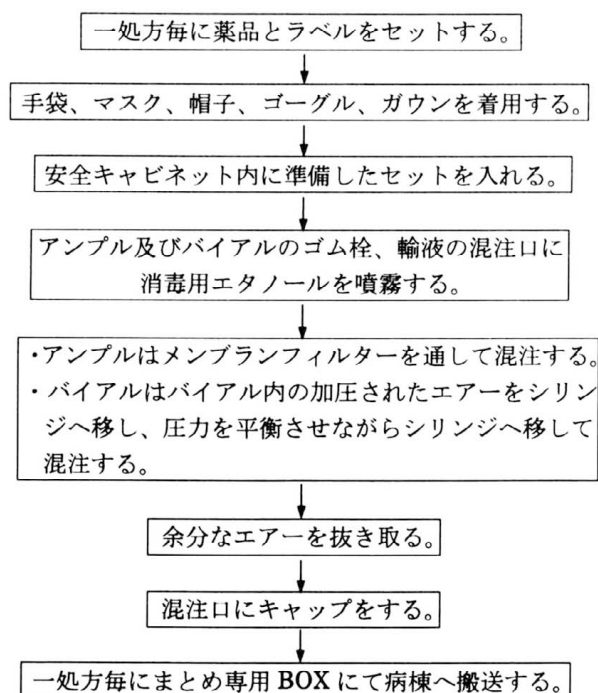


図1 抗悪性腫瘍剤調製手順

＜処方1＞14歳 骨肉腫

商品名	投与量	規格	使用本数
メソトレキセート	17.5g	200mg	87本 (17.4g)
		50mg	2本 (0.1g)
ソリタ T ₃	340ml	500ml	1本
メイロン	40ml	20ml	2本

＜処方2＞8歳 白血病

商品名	投与量	規格	使用本数
メソトレキセート	12mg	5mg	3本 (2 + 2/5)
キロサイド	25mg	20mg	2本 (1 + 1/4)
ハイドロコートン	40mg	100mg	1本 (2/5)
生理食塩水	5ml	20ml	1本 (1/4)

表1 久留米大学病院の造血幹細胞移植実施症例数 (1999年度)

診療科	Auto-PBSCT	Allo-PBSCT	Allo-BMT	計
血液内科	3	0	0	3
消化器内科	5	0	1	6
小児科	10	3	1	14
外科	0	0	0	0
産婦人科	0	0	0	0
泌尿器科	0	0	0	0
その他	0	0	0	0
計	18	3	2	23

今後は、抗悪性腫瘍剤の調製を、集学治療センターのみでなく、他科への拡大を考慮していくべきであろう。

考察

造血幹細胞移植時には、シタラビン、シクロホスファミドの大量療法における無菌調製は重要であり、1999年度の久留米大学病院における造血幹細胞移植症例数は23例（表1）で、その内、小児科が14症例を占めていた。前述した通りの理由により安全キャビネット内での調製が望ましく、特に造血幹細胞移植時の無菌調製は必須であり、今後も積極的に取り組む領域である。

文献

- 1) 幸保文治, 石井義昭, 石射正英, 野仲範子, 渡辺定信. 抗悪性腫瘍剤の院内取扱い指針作成. 病院薬学 1990 ; 16 : S1-8.

難治性慢性移植片対宿主病に対するサリドマイド療法と 治療的薬物モニタリングを行った1男児例

岡田 仁, 野見紅実子, 濱谷 舟, 黒見 徹郎, 近藤 真弓,
松平 朋代, 水島 一恵, 柴崎 三郎, 安田 真之¹⁾, 大久保 賢介¹⁾,
今井 正, 磯部 健一, 伊藤 進, 福岡 憲泰²⁾
香川医科大学小児科, 同母子センター¹⁾, 同薬剤部²⁾

Therapeutic drug monitoring of thalidomide and thalidomide therapy for a child with refractory
chronic graft versus host disease. Case report.

Hitoshi Okada, Kumiko Nomi, Sizuka Hamatani, Tetsurou Kuromi, Mayumi Kondo,
Tomoyo Matsudaira, Kazue Mizushima, Saburo Sibazaki, Saneyuki Yasuda¹⁾, Kensuke Okubo¹⁾,
Tadashi Imai, Kenichi Isobe, Susumu Itoh, Noriyasu Fukuoka²⁾
Department of Pediatrics, Department of Maternal and
Children's Medical Center¹⁾, Department of Pharmacy²⁾,
Kagawa Medical University, Kagawa, Japan

はじめに

外国において小児の難治性cGVHDに対しサリドマイドが投与され、一部の症例では有効性が認められている^{1)~7)}。しかしサリドマイドは本邦においては未承認薬である。我々は難治性cGVHDに対しtherapeutic drug monitoring (TDM)を行いながらサリドマイドを投与した症例を経験したので報告する。

要旨

難治性慢性移植片対宿主病 (cGVHD) に対し therapeutic drug monitoring (TDM) を行いながらサリドマイドを投与した症例を経験した。サリドマイドは個人輸入により入手した。サリドマイドの血漿中濃度を逆相高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で測定し、薬物動態パラメーターを算出した。その結果をもとにサリドマイドの投与量設定を行った。副作用の改善を認めたが、cGVHDの改善と併用薬の減量に対しては著効を示さなかった。サリドマイドによる重篤な副作用は認めなかった。

対象症例

14歳男児。身長160cm, 体重65kg。12歳時に最重症型再生不良性貧血のためHLA一致姉をドナーとする同種骨髄移植を施行。IV度の急性GVHDが出現した。その後皮膚、肝、粘膜にcGVHDが併発し、病型はquiescent type, 重症度はextensive typeであった。Karnofsky scoreは60~70, TB 25~30mg/dL, GOT 1000~1500U/L, GPT 1500~2000U/L, LDH 1000~1500U/L, ALP 6000~8000U/L, γ GTP 1700~2000U/L前後。プレドニゾロン (PSL) とサイクロスポリンAによる標準療法を行ったが無効であったため、PSL, タクロリムス (FK506) を主

軸とした治療に変更した。現在PSL40mg分3, FK506 16mg分2 (血中濃度10ng/mL前後), ベザフィブラート 200mg分1, アルファカルシド1 μ g分1, トコフェロール 300mg分3, ST合剤4.0分2, 甘草3T分3, カプトプリル 37.5mg分3, アムロジピン5mg分1を内服中で, Karnofsky scoreは60~70と変化しなかったが, 検査値はTB 0.8~1.5mg/dL前後, GOT100~150U/L, GPT 250~400U/L, ALP 300~500U/L, γ GTP 1000~1800U/Lとやや改善した。しかしBUN 19~25mg/dL前後, Cr 0.8~1.5mg/dL, クレアチニンクリアランス 約30mL/minと軽度腎機能低下が見られる。また使用薬剤のadverse effectと考えられる両側大腿骨頭壊死, 白内障, 高血圧, 腎不全, インスリン依存性糖尿病を併発した。移植後1年6ヶ月に, 患児及び両親からインフォームドコンセントを得たのち, cGVHDの改善と併用薬剤減量を目指してサリドマイドの併用を開始し, 同時にTDMを行った。

方法

1. サリドマイド測定

血漿サリドマイドの血中濃度の測定はHeneyら⁸⁾の方法をもとにHPLCにて行った。サリドマイドは光学異性体をもつが今回の測定ではD体とL体の分離は行えなかった。内部標準 (IS) はフェナセチン20mgを用いメタノール100mLに溶解し用いた。前処置は血漿100 μ LとIS 20 μ Lを混和後, クロロホルム2mLを加え15分間振盪した。クロロホルム層を取り, 蒸留水100 μ Lを混和し1分間振盪した。その後クロロホルム層を減圧乾固しアセトニトリル100 μ Lに溶解し, うち10 μ LをHPLCに注入し測定を行った。

分離条件は, カラム (CHEMCOSORB 5-ODS-H (4.6x250mm)), 溶離液 (30% HCl 750 μ Lを含むアセトニ

トリル：蒸留水（1：4，V/V），流速（1mL/min），検出（220nm）で行った。

2. 標準曲線

10mg/dLのサリドマイドのメタノール溶液を0，2.5，5.0，7.5，10.0，15.0，20.0μg/mLに調整し上記の方法で測定を行い，peak height ratioにより標準曲線を求めた。

3. 対象症例の解析

最高血中濃度を目標5μg/mLとし，サリドマイド200mg分1（1カプセル=100mg）で投与し1週間服用した後，トラフ，2，4，6，8，10，16，24時間で採血した。採血後速やかに遠心分離を行い，-70度で凍結保存を行った。その後，上記の方法で対象症例のサリドマイドの血中濃度を測定した。生物学的利用率を1.0とし，one compartment modelのfirst order kineticsで解析を行った。

結果

1. HPLCでは15分にIS，20分にサリドマイドのピークを認めた（図1）。
2. Peak height ratioによる標準曲線では，直線関係にあり測定可能であった（図2）。
3. 生物学的利用率1.0，lag time 1.8hrで解析した。クリアランス（CL）；5.36L/hr，分布容積（Vd）；66.2L，半減期；8.5hrであった（図3）。
4. TDMの臨床への応用。初期投与量での最高血中濃度は2.5μg/mLであった。初期投与量では眠気が強く日常生活が全くできない状態となったため，pharmacokineticsをもとに血中濃度を1μg/mLに設定し投与量を100mg分1に変更した。その後は血中濃度が1μg/mL前

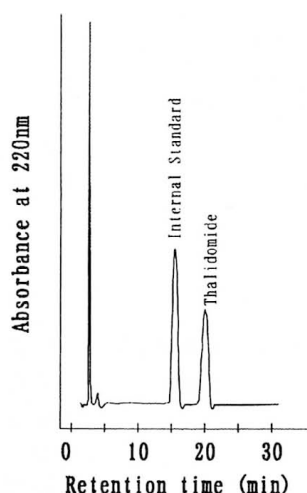


図1 Chromatogram of a plasma extract

後になり，眠気も軽減し日常生活も可能となった。同時にcGVHDの悪化もなくなり，PSL，FK506を減量し退院となった。しかし，退院後の日常生活では様々なストレスも非常に多く，cGVHDの悪化を認めたためPSL，サリドマイド，FK506の増量を余儀なくされた。開始後5ヶ月の時点では併用薬の減量，cGVHDの改善の点ではサリドマイドの効果は認められていない。サリドマイドの副作用は軽度の眠気を認めるのみであった。

考察

サリドマイドはかつて催奇形性が問題となって使用停止となったが，現在では骨髄腫や自己免疫疾患などの治療薬として再び脚光を浴びている^{9)，10)}。サリドマイド¹¹⁾はN-phthaloylglutamideで分子量258.23，光学異性体が1：1の割合で存在しており，人での代謝経路の詳細は不明である。副作用として眠気，鎮静，便秘，頭痛，嘔気，発疹，多発神経炎などがあげられる。また肝障害，腎障害，18歳未満の小児，人種によるpharmacokineticsに関してはデータがなく全く不明である。

小児でのcGVHDは同種骨髄移植後25-30%に認められ，免疫抑制療法が行われているが，標準療法無効の難治性cGVHDがあり，QOL低下の原因の1つである。このような例に対しサリドマイドの免疫抑制効果が注目されている^{1) -7)，12)}が，本邦ではサリドマイドは未承認薬である。小児の難治性cGVHDに対しサリドマイドを使用した例では65%に免疫抑制剤の減量やcGVHDへの完全又は部分効果が認められ^{1) -7)}，一方重篤な副作用はほ

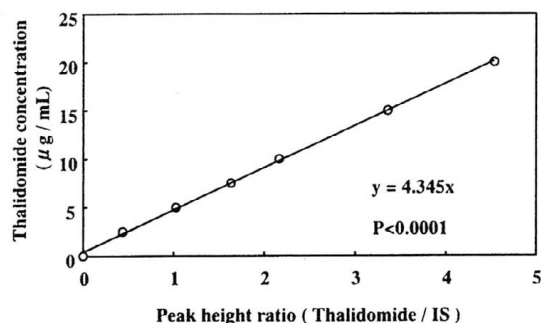


図2 Standard curve by peak height ratio

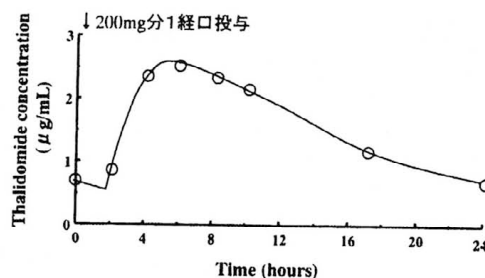


図3 血漿サリドマイド濃度-時間曲線

とんど認められていない。サリドマイド血中濃度とcGVHD治療に関する報告は散見される程度であるが、サリドマイド血中濃度が1~7 μ g/mLであればcGVHDに対し有効でかつ副作用も認めていない¹³⁾。本例のように肝・腎障害があり多種の薬剤を内服している場合は薬物代謝に何らかの影響を与える可能性があるため、TDMを行い治療の最適化をはかることは必要と考えられた。薬物動態パラメーターは健常成人の解析¹⁴⁾(CL 2.04~10.41L/hr, Vd 45.3~120.6L, 半減期5.53hr)と比べ、消失半減期が8.5hrとやや長いのみであった。今回の検討ではcGVHD効果と至適サリドマイド血中濃度に関しては不明であったが、副作用の軽減に関してはTDMが有用であった。今後は光学異性体とcGVHDに対する効果なども含め症例の集積が必要と考えられる。

文献

- 1) Vogelsang GB, Farmer ER, Hess AD, et al. Thalidomide for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 1055-1058.
- 2) Parker PM, Chao N, Nademanee A, et al. Thalidomide as salvage therapy for chronic graft-versus-host disease. *Blood* 1995; 86: 3604-3609.
- 3) Cole CH, Rogers PC, Pritchard S, Phillips G, Chan KW. Thalidomide in the management of chronic graft-versus-host disease in children following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14: 937-942.
- 4) McCarthy DM, Kanfer E, Taylor J, Barrett AJ. Thalidomide for graft-versus-host disease. *Lancet* 1988; 2: 1135.
- 5) Heney D, Lewis IJ, Bailey CC. Thalidomide for chronic graft-versus-host disease in children. *Lancet* 1988; 2: 1317.
- 6) Rovelli A, Arrigo C, Nesi F, et al. The role of thalidomide in the treatment of refractory chronic graft-versus-host disease following bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 577-581.
- 7) Mehta P, Kedar A, Graham-Pole J, Skoda-Smith S, Wingard JR. Thalidomide in children undergoing bone marrow transplantation: series at a single institution and review of the literature. *Pediatrics* 1999; 103: e44.
- 8) Heney D, Norfolk DR, Wheeldon J, Bailey CC, Lewis IJ, Barnard DL. Thalidomide treatment for chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 1991; 78: 23-27.
- 9) Saphir A, Jekyll and Hyde: a new license for thalidomide? *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1480-1481.
- 10) Marwick C. Thalidomide back under strict control. *JAMA* 1997; 278: 1135-1137.
- 11) <http://www.fda.gov/cder/foi/label/1998/207851bl.htm>
- 12) Vogelsang GB, Hess AD, Friedman KJ, Santos GW. Therapy of chronic graft-versus-host disease in a rat model. *Blood* 1989; 74: 507-511.
- 13) Boughton BJ, Sheehan TM, Wood J, et al. High-performance liquid chromatographic assay of plasma thalidomide: stabilization of specimens and determination of a tentative therapeutic range for chronic graft-versus-host disease. *Ann Clin Biochem* 1995; 32: 79-83.
- 14) Chen TL, Vogelsang GB, Petty BG, et al. Plasma pharmacokinetics and urinary excretion of thalidomide after oral dosing in healthy male volunteers. *Drug Metab Dispos* 1989; 17: 402-405.

小児科領域の主として難治疾患・希少疾患に対する 医薬品の適応外使用のエビデンス

— 多用されている教科書の記載に関する検討 —

難波 正則¹⁾, 比嘉真由美¹⁾, 岡崎 由紀¹⁾, 大塚 晋作¹⁾, 隅 達則¹⁾, 長野 恵子¹⁾,
鈴木 大雅¹⁾, 岸本 由佳²⁾, 尾崎 貴視¹⁾, 日下 隆¹⁾, 近藤 昌敏¹⁾, 今井 正¹⁾,
伊藤 進¹⁾, 磯部 健一¹⁾, 大西 鐘壽¹⁾

1) 香川医科大学小児科

2) 讃陽堂松原病院小児科

Evidence of Off-Label Drugs used for Intractable Diseases and/or Rare Diseases :
Study on the Description in the well used Textbooks

Masanori Nanba¹⁾, Mayumi Higa¹⁾, Yuki Okazaki¹⁾, Shinsaku Otuka¹⁾, Tatunori Sumi¹⁾,
Keiko Nagano¹⁾, Taiga Suzuki¹⁾, Yuka Kishimoto²⁾, Takashi Ozaki¹⁾, Takashi Kusaka¹⁾,
Masatoshi Kondo¹⁾, Tadashi Imai¹⁾, Susumu Itoh¹⁾, Isobe Kenichi¹⁾, Shoji Onishi¹⁾

1) Department of Pediatrics, Kagawa Medical University

2) Department of Pediatrics, Sanyodo Matsubara Hospital

要旨

平成10年度の時点で小児薬物療法の適応外使用医薬品は計140品目がリストアップされ、その内今回取り上げた29品目については代表的な小児治療法の教科書のいずれにおいてもその記載が認められなかった。これら29品目のリサーチクエスチョン(RQ)をコクランライブラリにて検索を行った。そのうち22品目のRQについてはコクランライブラリにて該当する記載が見出されなかった。しかし、7品目のRQについてはRCT(ランダム化比較試験)あるいはCCT(臨床比較試験)のものもあり、教科書に記載がなくてもエビデンスの存在が証明された。

緒言

本邦の調べ得た範囲内の医療機関において小児に使用されている医薬品の大多数(約80%)は、厚生労働省審査管理課から小児の適応が承認されていない、いわゆる適応外使用医薬品である。本邦においては健康保険制度のため、小児医療を行なう上で医療側である小児医療従事者・機関にとって医薬品適応外使用は労力と経費の両面で非常に大きな負担となっている。有効で安全な医薬品使用を行なうためには、科学的根拠(エビデンス)が必要なこととは言までもない。従来の臨床医学の学問体系の発達の歴史から見ていわゆる evidence-based medicine の基本的概念は勿論存在したが現在に比べて乏しかったと言わざるを得ない^{1,2)}。しかし、エビデンスのある医薬品開発は製薬企業が申請すれば承認が得られるという指針が平成11年2月1日に2課長連名通知として発出された³⁾。しかし、未だ種々の障害があつて小児用医薬品の適応外使用の環境を改善するには殆ど到っていない⁴⁾。

今回我々は、日本小児科学会17分科会会長により推薦された代表専門委員で組織された小児医薬品調査研究班から提示された優先順位表(priority list)⁵⁾に基づき、小児等の適応外使用医薬品について、その対象疾患名とそれに効能・効果を有すると考えられる医薬品とこれに対しそれぞれ設定したアウトカム・エンドポイントとの組み合わせをリサーチクエスチョン(RQ)と定義した⁶⁾。その治療法が一般化されているかどうかの目安として、代表的な小児治療法の教科書への記載の有無を検討した。次いでいずれの教科書にも記載のないRQに関して、コクランライブラリにて検索を行った。

対象・方法と結果

日本小児科学会17分科会「小児医薬品調査研究班」から提示され優先順位表(priority list)に基づいて記載のあるすべての小児等[小児等の注釈:本邦の厚生省薬務局長通知(薬発607号)の記載要領では未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児(以下小児等という)と定義され、小児科学領域の慣用と異なっていることを付記する。]の適応外使用医薬品をリストアップし、分類したRQに対しエビデンスとしてはあまり高くないとされているが、実際に現下の小児医療現場で汎用されかつ、定期的に改定されている以下に列記した小児治療法の教科書:今日の小児治療指針(第11版)⁷⁾, Current Pediatric Therapy (16th edition)⁸⁾, Nelson's Pediatrics (16th edition)⁹⁾, Manual of Neonatal Care (4th edition)¹⁰⁾, The Merck Manual (17th edition)¹¹⁾における記載の有無を調べ、それをエビデンスとして検討した。

取り上げた当該教科書のすべてに記載されているRQについては、そのエビデンスに関して検討すべきである

表1 SOC No.6 代謝および栄養障害におけるリサーチクエスト
(疾患名と薬剤の組み合わせに対するアウトカム・エンドポイントの設定)

	疾患名	薬剤名	アウトカム・エンドポイント
1	高脂血症	コレステラミド	コレステロール値/合併症
2	低血糖	ジアゾキサイド	血糖値/中枢神経合併症
3	高乳酸血症	ジクロル酢酸ナトリウム	乳酸値/予後
4	高度肥満	マジンドール	体重・肥満度/合併症
5	カルニチン欠乏症	塩酸レボカルニチン	アシルカルニチン/遊離カルニチン比
6	高アンモニア血症	アルギニン	血清アンモニア値/合併症
7	ウイルソン病	塩酸トリエンチン	尿中銅排泄/合併症

表2 感染および寄生虫に関するリサーチクエストの教科書への記載

リサーチクエスト (疾患名/薬剤名)	I	II	III	IV	V
インフルエンザ様疾患/B型インフルエンザ混合ワクチン	×	×	○	×	×
A型インフルエンザ感染症/塩酸アマンタジン	○	○	○	×	○
ジフテリア, 百日咳, 破傷風, インフルエンザ桿菌感染症/ DPT+Hib ワクチン	×	○	○	×	○
麻疹, 流行性耳下腺炎, 風疹/MMR II	×	×	○	×	○
インフルエンザ桿菌感染症/Hib ワクチン	×	○	○	○	○
RSウイルス感染症/RSウイルス免疫グロブリン	×	○	○	○	×
RSウイルス感染症/リバビリン吸入	×	○	○	×	○
サイトメガロウイルス感染症/ガンシクロビル	○	○	○	○	○
サイトメガロウイルス感染症/ ホスカルネットナトリウム水和物	×	○	○	×	○
ヘルペスウイルス感染症/ホスカルネットナトリウム水和物	×	○	○	×	○
化膿性髄膜炎/デキサメサゾン	○	*	○	×	○

I : 今日の小児治療指針 (第11版)

II : Current Pediatric Therapy (16th edition)

III : Nelson's Pediatrics (16th edition)

IV : Manual of Neonatal Care (4th edition)

V : the Merck Manual (17th edition)

(○ : 記載あり, × : 記載なし, あるいは疾患名自体の記載がない, * : 記載あるが否定的, ? : 記載の薬剤名がより広義の場合)

が, その文献数も膨大であるため, 今回はまず, いずれの当該教科書にも記載のないRQについてコクランライブラリ¹²⁾にて検索を行った。

a. アウトカム・エンドポイントの設定とRQ数

疾患名と効能・効果を有すると考えられる医薬品名との組み合わせの総計140に対してその結果得られるアウトカム・エンドポイントを設定した。

エンドポイントには, 真のエンドポイントと代理のエンドポイントがある。例えば「糖尿病—血糖降下薬」であれば, 「血糖値」が代理のエンドポイントであり, 「糖尿病の合併症の発症率」が真のエンドポイントとなる。

これを医薬規制用語集 (MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology) によるSOC (器官別大分類) 毎に分類されたRQの中にそれぞれについて設定した。ここではSOC No.6「代謝および栄養障害」の項を示した (表1)。

b. 当該教科書の記載に関する分析方法とその結果

分析方法として, 取り上げた当該「小児治療法の教科書」に, 記載のあるものを○, ないものを×と当初した。しかし, 例えば「化膿性髄膜炎—デキサメサゾン」のRQの場合, Current Pediatric Therapy においては, デキサメサゾンの使用は H. influenzae type b に限られて

いることが判明したので、「記載あり」を○とし、「記載あるが否定的」を*（アスタリスク）、「記載の薬剤名がより広義の場合」を?、「記載なし」及び「疾患名自体の記載がない」を×、と定めて評価した。

ここでは、例としてSOC No.1「感染症および寄生虫」の項について示した（表2）。総ての教科書に「記載あり」のRQについては、教科書的にはその使用が認められているところでは定義した。逆に、いずれの教科書にも記載のないすべて×のRQはRQ数の総計140個のうち29個であり、表3に示した。

c. コクランライブラリによる検討

いずれの教科書にも記載のないすべて×の29個のRQについてコクランライブラリを用いて、「疾患名」と「医薬品名」と「小児」をキーワードとして検索した。その結果、29個のキーワードのうち7個については記載されていることが判明した。従って、これら7個のRQにはエビデンスとして質の高いRCT（ランダム化比較試験）かCCT（臨床比較試験）のものも多く含まれていることが判明したので表4に示した。

考案

現下の本邦で多用されている医薬品でいずれの教科書にも記載がないRQの内、およそ1/4についてはコクランライブラリでは、エビデンスが記載されていることが判明した。

エビデンスレベルの分類（AHCPR）¹³⁾においては、レベルの高い順に、Ia（複数のランダム化比較試験のメタ分析による）、Ib（少なくとも一つのランダム化比較試験による）、IIa（少なくとも一つのよくデザインされた非ランダム化比較試験による）、IIb（少なくとも一つの他のタイプがよくデザインされた準実験的研究による）、III（比較研究や相関研究、症例対照研究など、よくデザインされた非実験的記述研究による）、IV（専門家委員会の報告や意見、あるいは権威者の臨床経験）とされており、教科書はエビデンスのレベルとしては最下位のIVに位置づけられている。

しかしながら、一般小児医療現場で医薬品を使用する際、最も広く用いられるのはこの度取り上げたような今日の小児治療指針、Current Pediatric Therapy, Nelson's Pediatrics, Manual of Neonatal Care, The Merck Manualであると考へ、これらを選択し検討を行った。もちろん取り上げた教科書だけが汎用されている訳ではないが、例えばこれら5つの教科書を調べた限りでは、仮え記載がなくとも、エビデンスの認められる治療法が今回の検討では7種類も見出された。従って、当然であるが、1つの教科書の記載だけを鵜呑みにする

表3 すべての教科書に記載のないリサーチクエスト（RQ）

疾患名	薬剤名
ユーイング肉腫	アクチノマイシンD
ユーイング肉腫	塩酸ピラルビシン
横紋筋肉腫	カルボプラチン
横紋筋肉腫	塩酸ピラルビシン
骨肉腫	アクチノマイシンD
神経芽細胞腫	塩酸イリノテカン
急性非リンパ性白血病	ウベニメクス
ウイルス腫瘍	カルボプラチン
ウイルス腫瘍	塩酸ピラルビシン
特発性血小板減少性紫斑病	セファランチン
高脂血症	コレステミド
睡眠障害、不登校	メラトニン
精神安定（マイナートランキライザー）	クエン酸タンドスピロン
片頭痛	MK402抗セロトニン
自閉症、多動	ピラセタム
けいれん重積	塩酸リドカイン
小児交互性片麻痺	塩酸フルナリジン
頻脈性不整脈	アブリジン
頻脈性不整脈	ピルジカイニド
頻脈性不整脈	シベンゾリン
低血圧	ドロキシドパ
肺高血圧症	ニログリセリン
掌蹠角化症	タカルシトール
頻回再発型ネフローゼ症候群	ミゾリビン
アルポート症候群	サイクロスボリン
心エコー検査における薬物負荷	塩酸ドブタミン
骨髄移植前処置	チオテパ
骨髄移植前処置（腸内殺菌）	トブラマイシン
骨髄移植前処置	注射用メルファラン

ことは非常に危険である。

また逆に、健康保険での査定に対する異議においては教科書での記載が多く用いられており、要するに「教科書に載っている治療法なのだから正しい」とする考え方に基づいている。その意味においてもエビデンスレベルの高い治療法については何らかの形で教科書への記載が強く望まれる。

表4 コクランライブラリにて検索されたリサーチクエスチョン (RQ)

疾患名	薬剤名	
急性非リンパ性白血病	ウベニメクス	4 (RCT)
睡眠障害、不登校	メラトニン	8 (CCT2, RCT6)
小児交互性片麻痺	塩酸フルナリジン	1 (CCT)
心エコー検査における薬物負荷	塩酸ドブタミン	2 (RCT)
骨髄移植前処置	チオテパ	4 (CCT3, RCT1)
骨髄移植前処置 (腸内殺菌)	トブラマイシン	5 (RCT)
骨髄移植前処置	注射用メルファラン	11 (CT1, CCT3, RCT7)

CT : 臨床試験, CCT : 臨床比較試験, RCT : ランダム化比較試験

文献

- 1) Silverman WA. Retrolental Fibroplasia. A Modern Parable WB Saunders Company 1980 諏訪邦夫訳: 医学の進歩と曲折の物語. 中外医学社, 1990.
- 2) 大西鐘壽, 伊藤進, 磯部健一. 新生児薬物療法の歴史. 周産期医学 2000; 30: 1703-1712.
- 3) 厚生省研第4号医薬審第104号2課長連名通知「適応外使用医薬品使用」
- 4) 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 総括報告書 平成13年4月 主任研究者(大西鐘壽)
- 5) 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10年度 研究報告書 平成11年4月 主任研究者(大西鐘壽)
- 6) 津谷喜一郎: Off-label use と evidence—研究班の背景・目的・方法—. 臨床評価 1999; 26: 7-31.
- 7) 矢田純一, 柳田正義, 山口規容子. 今日の小児治療指針. 第11版, 医学書院, 1997.
- 8) Burg, Ingelfinger, Wald, Polin, Gellis & Kagan's. Current Pediatric Therapy 16, WB Saunders Company, 1999.
- 9) Bechard, Kliegman, Jenson. Nelson Textbook of Pediatrics 16th edition, WB Saunders Company, 2000.
- 10) John P. Cloherty, Ann R. Stark. Manual of Neonatal Care 4th edition, Lippincott-Raven, 1998.
- 11) Mark H. Beers, Robert Berkow. The Merck Manual 17th edition, Merck Research Laboratories, 1999.
- 12) The Cochrane Library, Issue 4, Oxford: Update Software, 2000.
- 13) AHCPR Publication No. 92-0032, Rockville. 1993, p. 107.

新生児医療センターにおける薬剤の使用実態調査

—Therapeutic Orphansの解決に向けた薬学的取組み I—

鬼塚 照美^{1) 3)}, 近藤 元三¹⁾, 前田 俊英¹⁾, 進尾 恒美¹⁾,
近藤 裕一²⁾, 今村 武晴³⁾, 入倉 充³⁾, 入江 徹美³⁾

- 1) 熊本市立熊本市市民病院 薬剤部
- 2) 熊本市立熊本市市民病院 新生児医療センター
- 3) 熊本大学大学院薬学研究科 病態・生体情報学講座

Unlicensed and Off-label Uses of Drugs in Neonatal Intensive Care Unit

Terumi Onitsuka¹⁾, Genzo Kondo¹⁾, Toshihide Maeda¹⁾, Tsunemi Shin-o¹⁾
Yuichi Kondo²⁾, Takeharu Imamura³⁾, Mitsuru Irikura³⁾, Tetsumi Irie³⁾

- 1) Department of Pharmacy, Kumamoto City Hospital
- 2) Neonatal Medical Center, Kumamoto City Hospital
- 3) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

要旨

新生児・小児科領域で用いられる医薬品の多くは、新生児や小児への用法・用量・適応症などが添付文書に記載されていない状態で臨床使用されている (off-label use)。そこで、本研究では熊本市市民病院の新生児医療センターにおける薬剤の使用実態について調査した。1998年1月に処方された薬剤のなかで、用法・用量の記載があるのは、未熟児に対し4.7%、新生児に対して11.6%、乳児に対して4.7%、幼児に対して2.3%、小児に対して25.6%であった。同様に、2000年1月調査では、未熟児に対し3.8%、新生児に対して7.5%、乳児に対して7.5%、幼児に対して6.6%、小児に対して31.1%の薬剤に、用法・用量の記載があった。今回の調査から、1997年に実施された日本未熟児新生児学会の調査 (234品目中、用法・用量が明記されているのは新生児では14%、小児では34%) とほぼ同程度の使用実態が明らかとなった。

一方、今回調査を行った2年間で汎用される3種の薬剤が適応外から適応のある薬剤に変更され、“Therapeutic Orphans”の解決に向けた動きがみられた。

緒言

新生児・小児科領域において使用される医薬品の多くは、新生児や小児に対する用法・用量・適応症などが添付文書に記載されていない状態で臨床使用されている (off-label use)^{1), 2)}。このような“Therapeutic Orphans”の状況を脱却するための取組みが各方面で活発に行われている³⁻⁵⁾。私達は、日本新生児臨床薬理ネットワークの一員として、熊本市市民病院薬剤部、同新生児医療センター、熊本大学大学院薬学研究科との共同で、“Therapeutic Orphans”からの脱却に向けた検討を開始した。今回はまず、当院新生児医療センターにおける薬剤の使用実態について調査した。

対象と方法

当院新生児医療センターにおける処方箋 (内服・外用剤および注射剤) を1998年1月1日～31日 (816枚, 86品目, 90名の患児に投与) および2000年1月1日～31日 (888枚, 106品目, 94名の患児に投与) に調査した。調査項目としては、①投与された薬剤名、②処方日 (内服・外用剤)、投与日 (注射剤)、③投与方法、④投与量、⑤投与回数、⑥点滴時間、⑦点滴速度であった。また、薬剤が投与されている患者全員のカルテから①カルテ番号、②性別、③生年月日、④在胎週数、⑤出生体重、⑥疾患名を調査した。個々の薬剤の小児、幼児、乳児、新生児および未熟児に対する添付文書の記載事項に従って、①用法・用量の記載あり、②慎重投与、③安全性未確立、④用法・用量の記載なし・不詳、⑤投与しないことが望ましい、⑥禁忌、⑦試薬、⑧該当無しの8つに分類した。なお、本論文では添付文書中に用法・用量・適応症の記載のないものを“off-label use”であると定義した⁶⁾。ただし、投与方法により記載内容が異なるものについては、いずれかの方法で用法・用量の記載があれば「用法・用量の記載あり」として取扱った。

結果

今回調査した1998年1月に、当院に入院した新生児 (90名) の在胎期間と出生体重のそれぞれの中央値は32週、1540 gであった。2000年1月においては、中央値33週、1620 gとほぼ同様の結果が得られた。1998年1月の調査における新生児の疾患名は、高ビリルビン血症、未熟児無呼吸発作、ビタミンK欠乏症などが最も多く、2000年1月の調査でも同様の結果となった (図1)。1998年1月および2000年1月に新生児に投与された薬剤の上位10品目を比較すると、8品目 (リン酸水素2ナトリウム・12水塩、溶性ピロリン酸第二鉄 (インクレミンSyr[®])、グルコン酸カルシウム (カルチコール[®])、セファゾリン (セ

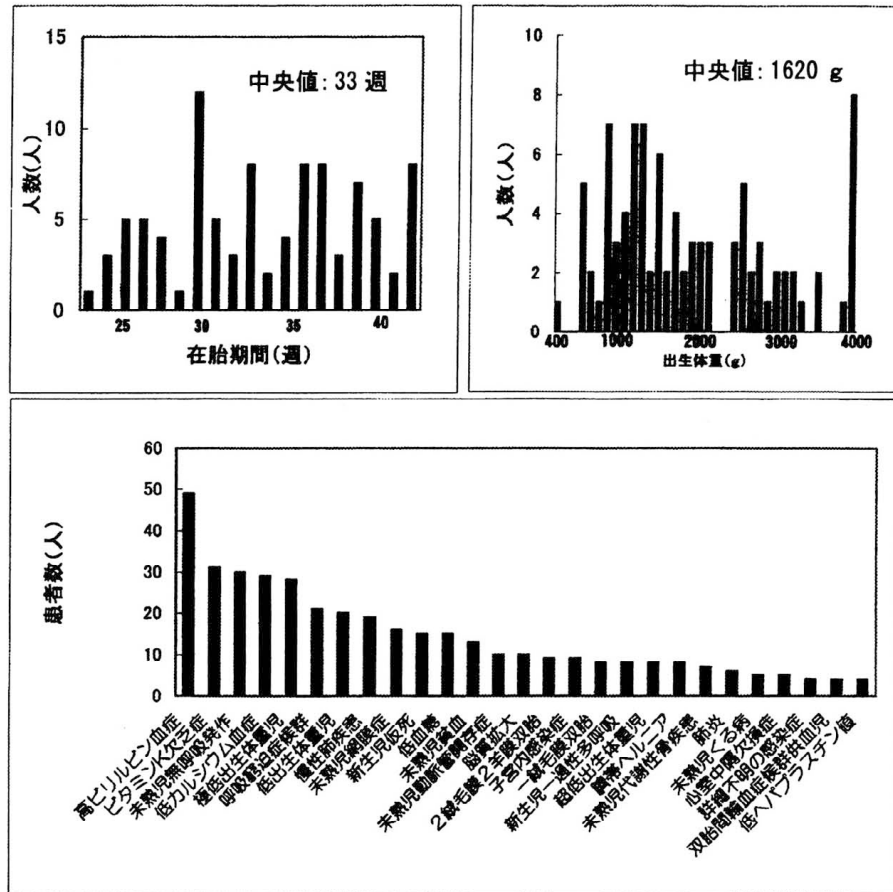


図1 新生児(94名)の在胎期間および出生体重と主な疾患(2000年1月)

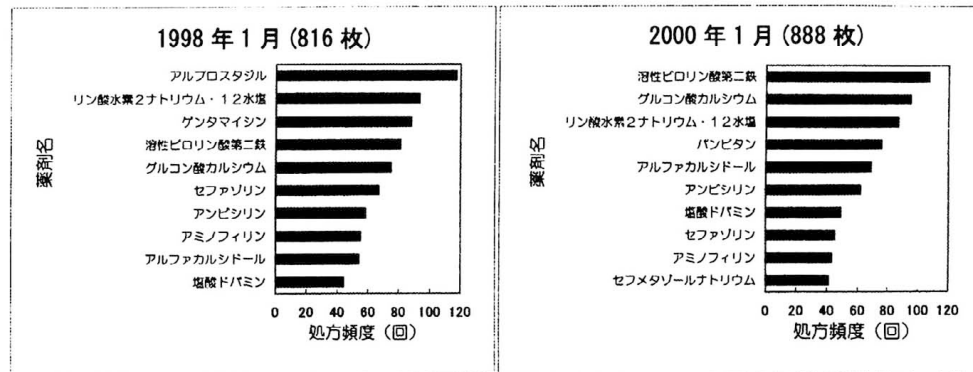


図2 熊本市市民病院新生児医療センターにおいて最も多く処方された薬剤

ファメジン[®]), アンピシリン (ビクシリン注[®]), アミノフィリン (ネオフィリン末[®]), アルファカルシドール (アルファロール液[®]), 塩酸ドパミン (カタボン low[®]) は同じ薬剤であった (図2)。1998年1月に処方された薬剤の内、用法・用量の記載があるのは、未熟児に対し4.7%, 新生児に対して11.6%, 乳児に対して4.7%, 幼児に対して2.3%, 小児に対して25.6% であった。同様に、2000年1月調査では、未熟児に対し3.8%, 新生児に対して7.5%, 乳児に対して7.5%, 幼児に対して6.6%,

小児に対して31.1% の薬剤に、用法・用量の記載があった (図3)。今回の調査から、1997年に実施された日本未熟児新生児学会の調査 (234品目中、用法・用量が明記されているのは新生児では14%, 小児では34%) ⁷⁾ とほぼ同程度の使用実態が明らかとなった。

しかし、この2年間で、適応外から適応のある薬剤に変更された薬剤が3品目あり、1998年、動脈管開存症の治療薬に使用されていたメフェナム酸 (ポンタール[®]), アミノ酸製剤であるアミパレン[®]および経腸栄養剤である

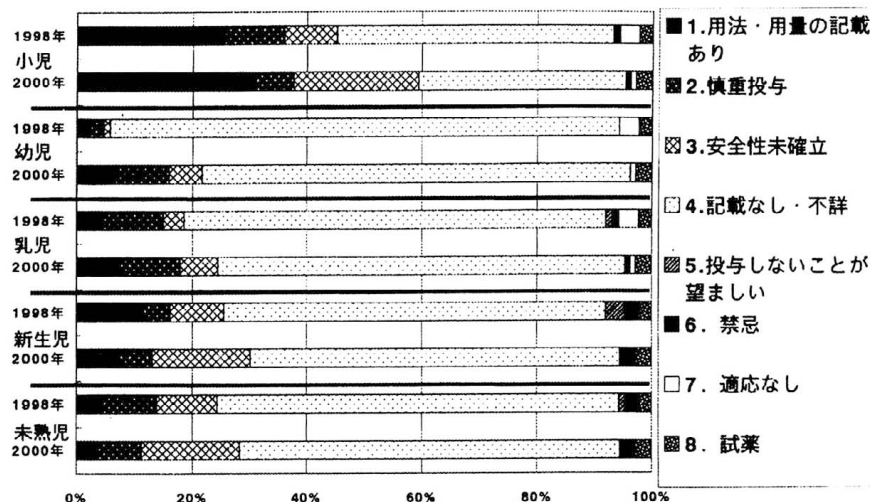


図3 1998年1月と2000年1月に新生児医療センターにおいて投与された薬剤の添付文書の記載内容

エレンタール®は、2000年調査では新生児・乳幼児に適応のあるインドメタシン（インダシン®）、プレアミンP®およびエレンタールP®にそれぞれ変更された。

1998年および2000年に汎用された薬剤12品目の内で、ゲンタマイシンは、米国では新生児に対して用法・用量の記載がある⁸⁾。また、アミノフィリンは本邦では経口液剤はないが、米国では経口溶液製剤（Aminophylline Oral Solution）があり、未熟児無呼吸発作に適応がある⁹⁾。さらに、イギリスでは新生児用のアンピシリン注射剤が使用されている¹⁰⁾。これら薬剤の本邦での承認・許可が待たれる。

考察

1997年に実施された日本未熟児新生児学会の調査と、ほぼ同程度の使用実態が明らかとなり、又、禁忌の薬剤（フェンタネスト®, ドブラム®）や、試薬（リン酸水素2ナトリウム・12水塩、硫酸亜鉛、抱水クロラル）が、新生児に使用されていた。1998年と2000年の上位10品目のうち8品目は、同じ薬剤であり、3品目の薬剤は、適応外使用から適応のある薬剤に変更された。

今後は、新生児・小児に必要な不可欠な薬剤の中で適応外の薬剤に絞り、臨床薬理学的研究を通して、薬剤の至適な用法・用量設定のための指針を得たい。

文献

1) Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999 ; 80 : F142-F144.

2) Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: Prospective study. B M J 1998 ; 316 : 343-345.
3) Kauffman RE. Essential drugs for infants and children: North American perspective. Pediatrics 1999 ; 104 : 603-605.
4) Wilson JT. An update on the therapeutic orphan. Pediatrics 1999 ; 104 : 585-590.
5) Conroy S, McIntyre J, Choonara I, Stephenson T. Drug trials in children: Problems and the way forward. Br J Clin Pharmacol 2000 ; 49 : 93-97.
6) 伊賀立二. 添付文書の読み方. 日本医師会雑誌 臨時増刊 1996 ; 116 : 26-35.
7) Survey of the current state of pediatric drug use in Japan (1994-6). Drug Therapy Committee of the Japan Pediatric Society. Pediatr Int 2000 ; 42 : 109-113.
8) Physicians' Desk Reference®, 54ed, Medical Economics Company Inc, Montvale, NJ, USA, 2000; 2803-2805.
9) Wilson Fv. The Suitability of United States Pharmacopoeia Dispensary Information Psychotropic drug leaflets for urban patients with limited reading skills. Arch Psychiatr Nurs 1999 ; 13 : 204-211.
10) The ABPI Data Sheet Compendium Drug Ther Bull 1974 ; 12 : 43-44.

新生児領域で使用される輸液製剤中のアルミニウム含有量の検討

板橋家頭夫

埼玉医科大学総合医療センター

総合周産期母子医療センター新生児部門

Aluminum Contamination of Neonatal to Parenteral Nutrition Solutions

Kazuo Itabashi

Division of Neonatal Medicine, Center for Maternal, Fetal and Neonatal Medicine,
Saitama Medical Center, Saitama Medical School

はじめに

腎機能が未熟な新生児では輸液や薬剤などに含まれるアルミニウム（以下Al）による生体への影響が懸念される。そこで、日常、経静脈栄養に使用される small volume parenterals（以下 SVP's）中のAl含有量を調査するとともに、複数のSVP'sを用いて作成される経静脈栄養液が投与された新生児・未熟児の血清Al濃度および尿中アルミニウム/クレアチニン比（以下Al/Cr比）について検討したので報告する。

1. 対象と方法

(1) 経静脈栄養で使用されるSVP's中のAl含有量

経静脈栄養液を作成するために用いられるSVP'sおよびアミノ酸輸液、脂肪乳剤、汎用されることの多い重炭酸ナトリウムについて2回づつAl含有量を測定し、その平均をAl含有量とした。

(2) 血清Al濃度および尿中Al排泄

明らかな腎機能障害がなく経静脈栄養が施行された新生児8例および1例の腎機能障害を認めた新生児について、血清Al濃度・尿中Al排泄を検討した。尿中Al排泄は、同時に測定した尿中クレアチニンに対する比率（Al/Cr比）で表した。また、骨に対する影響をみるために尿中カルシウム/クレアチニン比（Ca/Cr比）についてもあわせて検討した。

(3) Al測定

血清・尿中Al濃度および輸液製剤中のAl含有量は、原子吸光度法により測定した。なお測定限界は10μg/Lである。統計学的分析を行なうさいに10μg/L未満の値については、過小評価を避けるために9μg/Lとして計算した。

2. 結果

(1) 輸液製剤中のAl含有量

表1に各種輸液製剤中のAl含有量を示した。最も高値であったのは、8.5%グルコン酸カルシウムで、その他ガラスアンプルに入っているSVP'sはいずれも高い含有量を示した。これらの結果から推測される経静脈栄養液中のAl含有量は表2のとおりである。

(2) 血清Al濃度および尿中Al/Cr比

表3に測定結果を示した。腎機能障害のない8例では血清Alが高値を示した例はなかった。尿中Al排泄に影響する要因について検討するために、在胎週数、出生体重、輸液期間、経静脈栄養実施日数、Al測定日齢、血清Al濃度を目的変数、尿中Al/Cr比を従属変数としてステップワイズ回帰分析を行なったところ、尿中Al/Cr比 = $0.142 + 0.004 \times (\text{経静脈栄養実施日数}) - 0.001 \times (\text{測定日齢})$ という回帰式が得られ ($R^2 = 0.927$, $p = 0.0014$)、尿中へのAl排泄は経静脈栄養期間 ($p = 0.006$) と検査時の日齢 ($p = 0.006$) が有意なパラメーターであることが示された。なお、尿中Al/Cr比と尿中Ca/Crの関係については統計学的に有意な相関は認められなかった。

(3) 腎機能障害合併例

腎機能障害を合併した Prune-Belly 症候群の症例について血清Al、尿中Al濃度の推移を検討した。症例は在胎

表1 おもな注射・輸液製剤のアルミニウム (Al) 含有量

注射・輸液製剤	(Al) 含有量 (μg/L)
注射用蒸留水	< 10
生理食塩水	< 10
5% グルコース	< 10
10% グルコース	< 10
20% グルコース	< 10
アミノ酸製剤**	< 10
20% 脂肪乳剤**	< 10
8.5% グルコン酸カルシウム*	7210
微量元素製剤*	1080
リン酸ニカリウム (0.5mol/L) *	680
5% L-アスパラギン酸カリウム*	350
7% 重炭酸ナトリウム*	150
50% グルコース*	46
硫酸マグネシウム (0.5mol/L)	40
マルチビタミン*	37
ヘパリンナトリウム	20

*ガラスアンプル

**LVP's

表2 経静脈栄養輸液の組成と栄養輸液中のアルミニウム (Al) 含有量

		A 液組成 (奇数日)	A 液組成 (偶数日)	B 液組成 (奇数日)	B 液組成 (偶数日)
生理食塩水	ml	20	20	20	20
10%グルコース	ml	70	70	60	60
アミノ酸	ml	10	10	15	15
ヘパリンナトリウム	ml	0.1	0.1	0.1	0.1
マルチビタミン	ml	0.3	0.3	0.3	0.3
硫酸マグネシウム (0.5mol/L)	ml	0.5	0.5	0.5	0.5
50%グルコース	ml	2	2	8	8
5%L-アスパラギン酸カリウム	ml	2	—	2	—
リン酸ニカリウム (0.5mol/L)	ml	—	2	—	2
8.5%グルコン酸カルシウム	ml	3	—	3	—
総 量	ml	107.9	104.9	108.9	105.9
栄養輸液中の Al 含有量	μg/L	216.5	22.7	216.6	24.7

表3 腎機能障害のない対象8例の輸液期間と血中・尿中アルミニウム (Al) 濃度

症例	在胎週数 (週)	出生体重 (g)	輸液中止 日齢(日)	PN 開始 日齢(日)	PN 期間 (日)	検討日齢 (日)	血清 Al (μg/L)	尿中 Al (μg/L)	尿中 Al/Cr 比 (μg:mg)*	尿中 Ca/Cr 比 (mg:mg)*
1	31.1	1742	33	3	30	24	< 10	20	0.22	0.22
2	37.4	2786	38	18	20	26	12	24	0.20	0.08
3	29.7	862	18	4	14	79	< 10	< 10	0.07	0.49
4	27.5	1086	24	2	22	52	< 10	12	0.16	0.26
5	30.4	1354	10	2	8	56	< 10	13	0.12	0.29
6	33.9	2121	13	6	7	17	< 10	13	0.13	0.39
7	28.7	1124	15	6	9	55	< 10	< 10	0.11	0.60
8	26.3	880	15	5	10	75	< 10	< 10	0.08	0.25

PN: 経静脈栄養

*Al濃度 10μg/L未滿については9μg/Lとして計算した

36週1日、出生体重2786gの児で、水腎・水尿管症による腎機能障害および肺低形成、新生児遷延性肺高血圧症を合併し生後1週間を経ても授乳が困難であったため、日齢7より経静脈栄養を開始し日齢18まで施行した。本児は出生時より腎機能障害を認めており、日齢7に血清Crが最高値(5mg/dl)となり、その後漸減していったが日齢78でも2mg/dlであった。血清Al濃度は日齢20, 34, 78に測定し、それぞれ20μg/L, 10μg/L未滿, 10μg/L未滿であった。尿中Al/Cr比は日齢34, 78でそれぞれ1.84, 1.20と表3の腎機能障害を合併していない児に比べても極めて高値であった。

3. 考案

Alは骨や肝臓、腎臓、血液、中枢神経系などにとって毒性の高い金属として知られている。2000年1月にFDAより、容量が100ml未滿の各種輸液製剤(small volume parenterals; SVP's)中のAl濃度を明記すること、および100ml以上の大容量輸液(large volume parenterals;

LVP's)中のAl濃度の上限を25μg/Lとするfinal ruleが提示された[1]。一方、わが国では厚生労働省が2000年2月にLVP'sを対象に各製薬メーカーに対して調査を開始したがSVP'sは対象に入っていない。しかし、新生児領域ではSVP'sを複数組み合わせる輸液を作成することが多く、わが国で使用されているSVP's中のAl濃度を知っておくことは極めて重要なことである。

1985年、Sedmanらは早産児において経静脈栄養を介したAlの摂取によって血中Al濃度の増加および尿中Al排泄が増加することを示した[2]。その後、新生児におけるAl負荷と骨減少症やクル病との関連性も指摘されるようになった[3, 4]。また、Al負荷と発達との関連性についても検討がなされている。Bishopら[5]は在胎34週未滿あるいは出生体重1850g未滿の児を対象に、通常経静脈栄養(1日あたり45μg/kgのAl負荷)とAl濃度の低い経静脈栄養(1日あたり4~5μg/kgのAl負荷)の2群に分け両群とも平均10日間の経静脈栄養を施行した後、修正18ヵ月で発達指数を比較したところ、低Al含有

経静脈栄養群のほうが平均10ポイント高かったと述べ、比較的長期にわたるAl負荷が発達に影響することを報告している。

諸外国の報告[6-8]や本邦の近岡ら[9]の報告にあるように、今回の検討でも13種類のSVP'sのうち、グルコン酸カルシウムが最も高値を示しその含有量は7210 μ g/Lであった。グルコン酸カルシウムは経静脈栄養のみならず、ハイリスク新生児に対する早期低カルシウム血症の治療や予防の目的で、通常の糖・電解質輸液中に添加され使用される。その他、超低出生体重児においては非乏尿性高カリウム血症の発症予防あるいは治療にも用いられる使用頻度の高いSVP'sであり、今後グルコン酸カルシウム液中のAl含有量を減少させるための対策が急務であると思われる。また、Al含有量が多いSVP'sはいずれガラスアンプルに入っており、一方、Al含有量が感度以下(10 μ g/L未満)のものはガラスアンプルには入っていないSVP'sであった。しかるに、Al含有量の多いものは、何らかの形でガラスアンプルに入っていることと関連性があることが推測される。

前述のSVP'sの含有量から推定した経静脈栄養輸液中のAl含有量は、グルコン酸カルシウムを用いた場合(奇数日)に高値を示し最大217 μ g/Lとなる。実際に調整した経静脈栄養輸液中においても奇数日の含有量は約190 μ g/Lであり、概ね理論値に近似していた。このAl含有量はFDAが提示したfinal ruleであるLVP'sの含有量の上限25 μ g/Lを大きく超える量である。このグルコン酸カルシウムを含む栄養輸液150ml/kg/dayの投与により奇数日には理論値から計算して約33 μ g/kg/dayのAlが負荷されることになる。この量はAmerican Society for Clinical Nutrition/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Working Groupが過去の報告に基づいて示した中毒量("toxic")30~60 μ g/kg/dayの範疇に入る。ちなみに概ね明らかな組織毒性はないものの安全ではない量("unsafe")は15~30 μ g/kg/dayで、安全量("safe")は1~2 μ g/kg/dayと定義されている[10]。

経静脈栄養が施行された児で明らかな腎機能障害がない新生児例の血中Al濃度は、経静脈栄養が僅かであるか、あるいは終了後では高値を示さなかった。しかし、尿中排泄は、経静脈栄養の期間が長いほど尿中排泄が増えるが、経静脈栄養が終了し日齢を経るにつれてその排泄量が低下するという結果であった。しかるに、経静脈栄養期間が長いほどAlが蓄積し、長い時間をかけて排泄されていくわけで、今回の例では明らかなAl中毒の所見はなかったものの十分な注意を払う必要がある。また、今回報告したPrune-Belly症候群の例では、経静脈栄養中止後60日以上を経ても尿中Al/Crは1.2と腎機能障害のない8例の平均の8.6倍高く、腎機能障害がAl蓄積を促進していることが改めて示された症例であった。生体内に取り込まれたAlは、その多くが蛋白質と結合するため、腎機能が正常であっても糸球体で濾過されにくい。ましてや腎機能障害があれば排泄にはより長い期間を要し、一時的には骨を

はじめとする体内組織に蓄積され、見かけ上血清濃度は低下する。体内に蓄積されたAlは、その後腎機能が改善すればそれに伴って腎より排泄されるようになるため、腎機能に異常がない場合の児に比べて尿中Al/Cr比が高値を持続することとなる。

4. 結論

今回の検討により、経静脈栄養輸液組成に含まれるSVP'sのうちAl含有量が最も高かったのはグルコン酸カルシウムで、その他ガラスアンプルに入っているSVP'sもAl含有量が高値を示すものが多かった。経静脈栄養が実施された症例では経静脈栄養期間も短く、Al毒性による臨床的な異常は明らかでなかった。しかしながら、腎機能障害例では長期にわたって尿中Al/Cr比が高値を示しており、Al含有量の多いSVP'sを使用する場合に留意が必要であると思われる。SVP'sのなかでもとくにグルコン酸カルシウムはNICUでの使用頻度が高いため、今後Al含有量を減らすための早急な対策が必要である。

文献

- 1) Food and Drug Administration. Aluminum in large and small volume preterals used in total parenteral nutrition. 2000; 65: 4103-4111.
- 2) Sedman AB, Klein GL, Merritt RJ, et al. Evidence of aluminum loading in infants receiving intravenous therapy. N Engl J Med 1985; 312: 1337-1343.
- 3) Koo WW, Krug-Wispe SK, Succop P, Bendon R, Kaplan LA. Sequential serum aluminum and urine aluminum: creatinine ratio and tissue aluminum loading in infants with fractures/rickets. Pediatrics 1992; 89: 877-881.
- 4) Moreno A, Dominguez C, Ballabriga A. Aluminum in the neonate related to parenteral nutrition. Acta Paediatr 1994; 83: 25-29.
- 5) Bishop NJ, Morley R, Day JP, Lucas A. Aluminum neurotoxicity in preterm infants receiving intravenous-feeding solutions. N Engl J Med 1997; 336: 1557-1561.
- 6) Klein GL. Aluminum in parenteral solutions revisited-again. Am J Clin Nutr 1995; 61: 449-456.
- 7) Popinska K, Kierukus J, Lyszkowska M, et al. Aluminum contamination of parenteral nutrition additives, amino acid solutions, and lipid emulsions. Nutrition 1999; 15: 683-686.
- 8) Mouser JF, Wu AH, Herson VC. Aluminum contamination of parenteral nutrition additives. Am J Health-Syst Pharm 1998; 55: 1071-1072.
- 9) 近岡弘. 微量元素 臨床新生児栄養学. 板橋家頭夫編, 奥山和男監修, 金原出版, 東京, 1996:95-102.

- 10) The American Society for Clinical Nutrition / American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Working Group on Standards for Aluminum Content of Parenteral Nutrition Solutions. Parenteral drug products containing aluminum as an ingredient or a contaminant ; Response to Food and Drug Administration notice of intent and request for information. Am J Clin Nutr 1991 ; 53 : 399-402.

添付文書に基づくバンコマイシンの新生児投与について

木村 利美¹⁾, 国分 秀也¹⁾, 村瀬勢津子¹⁾, 島田 慈彦¹⁾, 石川 文子²⁾,
野渡 正彦²⁾, 佐藤 雅彦²⁾, 松浦 信夫²⁾, 野々山勝人³⁾, 砂川 慶介³⁾

1) 北里大学病院薬剤部, 2) 同小児科, 3) 北里大学医学部感染症学

Assessment of Vancomycin administration for neonates approved
by the Ministry of Health and Welfare in Japan

Toshimi Kimura¹⁾, Hideya Kokubun¹⁾, Setsuko Murase¹⁾, Shigehiko Shimada¹⁾, Ayako Ishikawa²⁾,
Masahiko Nowatari²⁾, Masahiko Satoh²⁾, Nobuo Matsuura²⁾, Masato Nonoyama³⁾, Keisuke Sunakawa³⁾

1) Department of Pharmacy, Kitasato University Hospital

2) Division of Pediatrics, Kitasato University Hospital

3) Division of Infectious Disease, Kitasato University School of Medicine

目的

新生児集中治療室 (NICU) における MRSA 感染症は、NICU 病児では容易に重症化するため、抗 MRSA 活性を示す薬剤による早期治療が重要となっている。Vancomycin (以下 VCM) はグリコペプチド系抗 MRSA 薬として、新生児領域での用法用量が認められている。また副作用として Red-Neck Syndrome、腎障害、聴覚障害等が知られおり、成人ではピーク濃度が 40~50 μ g/mL、トラフ濃度が 10 μ g/mL を超えないように VCM の投与設計がなされている。我々は添付文書の用法用量に基づいた新生児への VCM 投与による血中濃度推移に基づく至適投与と VCM 投与時の腎機能指標について検討を行った。

方法

1. 対象・患者背景

北里大学病院 NICU 入院中に MRSA 感染症が疑われ、VCM (塩酸バンコマイシン点滴静注用；シオノギ製薬；日抗基 注射用塩酸バンコマイシン) による治療が行われた患児 20 例を対象とし検討を行った。対象となった患児の体重は 720g~5,200g、在胎週数に出生後日数を加えた修正在胎週数 (以下 PCA ; Postconceptional age) は 25 週~48 週。投与方法は添付文書の用法用量に基づき、日齢 7 日未満は 30mg/kg/day を 12 時間毎に分割して、日齢 7 以降は 45mg/kg/day を 8 時間毎に分割して投与した。実際の平均 1 回投与量は 13.7mg/kg であった。

2. 投与・採血方法と血中濃度の測定

採血時間は Sawchuck Zaske 法に基づき、原則として 3 日目と 6 日目の投与直前、点滴終了 2 時間後、次回投与直前とした。検体は約 100 μ L の血液を患児の踵または手の甲より採取し、室温放置後 3,000rpm で 10 分間遠心分離し、血清分画を測定まで凍結保存した。なお、本剤投与と検体採取にあたっては保護者の同意を得、1 回/月を超える血中濃度測定費用は病院負担とした。

血中 VCM 濃度の測定；TDX-バンコマイシンキット (ダイナボット社、蛍光偏光免疫測定法) によって行った。

3. VCM 体内動態の解析

母集団パラメータの算出および VCM 体内動態の変動要因の解析は同時的解析法のプログラムである nonlinear mixed effects model (NONMEM) プログラム (Version V, Level1) を用い、1 コンパートメントモデルで解析を行った。

4. 腎機能の評価

腎機能の評価に関しては血清クレアチニン、FE_{Na} を指標とし血中トラフ値との関連性を検討した。

結果

1. 血中濃度；血中濃度測定の総数は 81 ポイントで、その内トラフ濃度は 49 ポイントであった。トラフ濃度の平均値 $\pm$ SD は 15.0 $\pm$ 7.4 μ g/mL、最高値 32.3 μ g/mL、最低値 1.2 μ g/mL であり、VCM 投与後 6 日目以降において VCM 血中トラフ濃度が 10 μ g/mL を超えた症例が 20 例中 16 例と 8 割に血中濃度の高値が認められた。ピーク濃度が測定された総数は 27 ポイントで、それらの平均値は 40.7 $\pm$ 8.7 μ g/mL、最高値 55.4 μ g/mL、最低値 22.9 μ g/mL であった。

2. 薬物動態；血中濃度に基づき NONMEM で薬物動態パラメータの要因解析を行った結果を Figure 1, Figure 2 に示す。実測分布容積は体重と良く相関しており、単位体重当たりの平均分布容積は成人の平均 0.7L/kg よりも小さく、約 0.55L/kg であった。分布容積の経時的变化を検討したところ、出生後日数 (以下 PNA ; Post natal age) 80 日までと、PCA25~50 週までの範囲では経時的变化が認められなかった。クリアランスは体重及び血清クレアチニンの逆数に強い正の線型的な相関関係を示していた。PCA についても良好な相関が認められ、35 週付近を境に急激なクリアランスの上昇が観察された。クリアランスの経時的变化を PNA の推移についてみると PNA に関連性が認められず、現在日齢で投与量を分けている 7 日前後の平均クリアランスについても有意な差は認められなかった。

単位体重当たりで補正したクリアランスを Figure 3 に

Figure 1

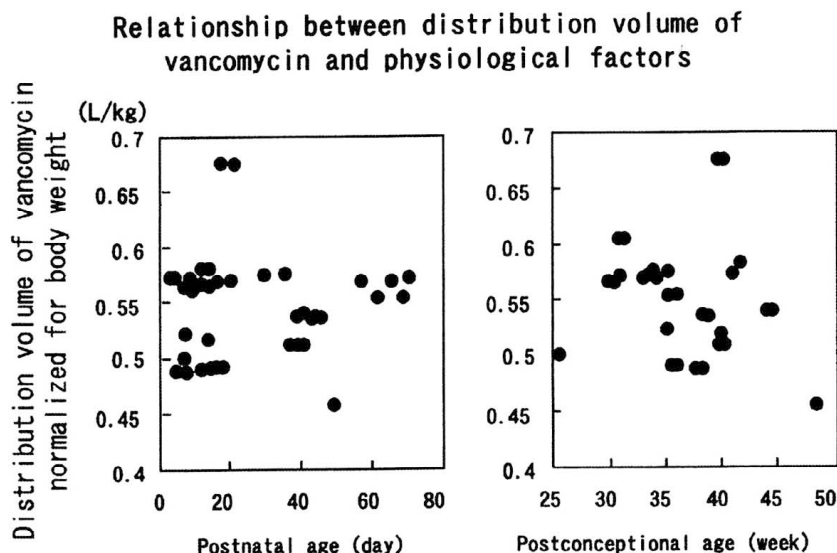
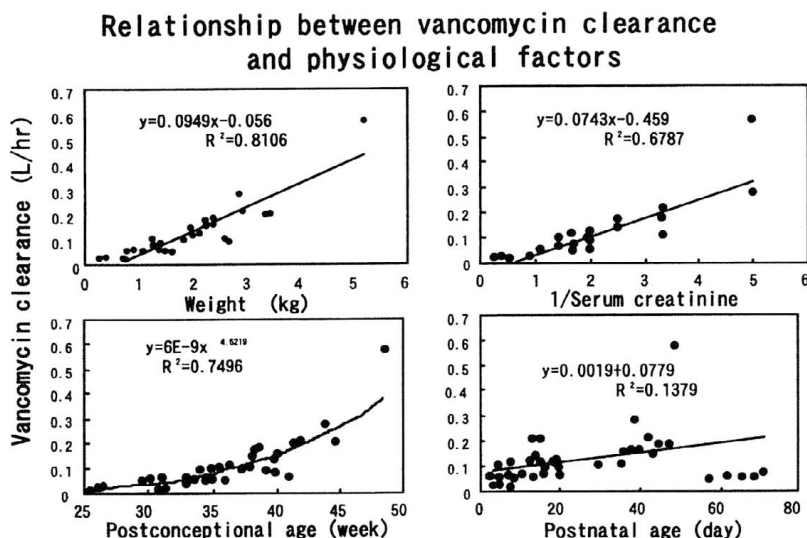


Figure 2



示す。クリアランスは平均0.061L/hr/kgであった。

3. 腎機能の評価；極度に低下したクリアランスを示す症例は FE_{Na} が1以上の高値を示していた。また、バンコマイシンを使用しなかった患児を対象に血清クレアチニン値の経時的变化を検討した結果をFigure 4に示したが、両群間に有意な差は認められなかった。

考察

現在の添付文書用量はSchaadら¹⁾の報告に基づいた投与方法である。しかしながらSchaadらの方法は未熟児、成熟児各7例についてVCMを単回投与し得られた投与スケジュールであり、Alpertら²⁾はこの方法に準じてVCMを繰り返し投与することによって、特に未熟児では最高血中濃度、最低血中濃度ともに高くなる場合が多い

と報告している。我々の結果においても、現在の添付文書記載の用法・用量設定ではトラフ濃度の平均値が $15.0 \pm 7.4 \mu\text{g/mL}$ と高く、8割の患児が成人の血中濃度治療域を逸脱してしまった。バンコマイシンは水溶性の薬物であるが成人の平均分布容積が0.7L/kgであることから細胞外液への分布よりも有意に大きく、細胞外液の大きな新生児での分布容積は相対的に約0.55L/kgと小さくなり同一投与量ではピーク値が高くなることが考察される。NONMEM解析による薬物動態パラメータから、目標の平均血中濃度を $14 \mu\text{g/mL}$ に設定した場合に多くの症例(PCA28～45の新生児)において1日20mg/kgの投与量でよい結果となった(Figure 3)。またPCA28週未満、PCA45週以上の群については症例が少なく、更に詳細な検討が必要と思われた。McDougalら³⁾も16mg/day (PCA;

Figure 3

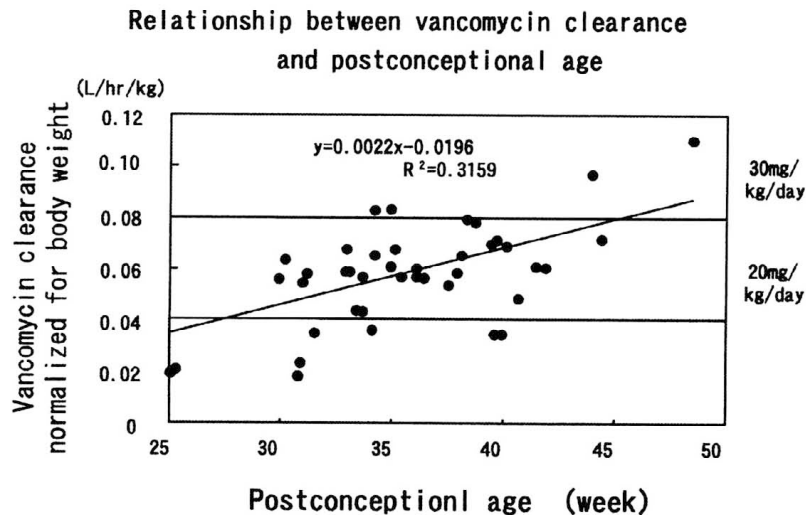
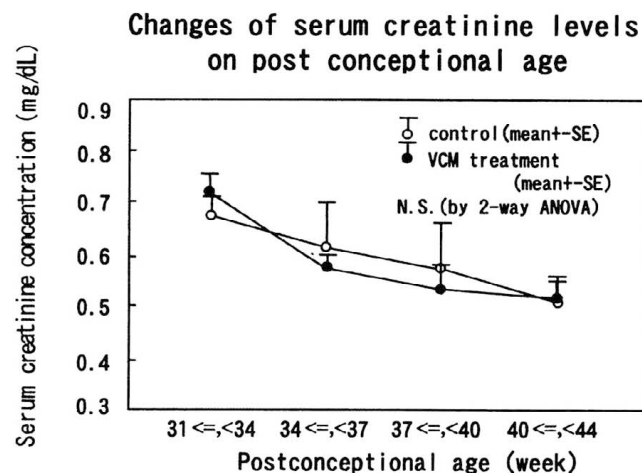


Figure 4



27-30)を推奨しており、現在の添付文書用量は過剰であることが示唆され、海外においては既に多くのpopulation pharmacokineticsを検討された論文があり、速やかにそれらを考慮し添付文書を再評価すべきであると考えられた^{4,5,6,7)}。

また、実際に多くの症例が成人での推奨トラフ値よりも高値となったが、血中トラフ値が10μg/mLを超えていてもScr, FE_{Na}に影響を及ぼさず、新生児のバンコマイシン投与では重篤な腎機能障害が観察されにくいことが示唆された。VCMと同じく多糖体抗生物質であるアミノ配糖体抗生物質は近位尿細管において、新生児期にはアミノ配糖体系抗生物質の腎毒性は成人に比べ比較的小さいことが報告されている⁸⁾。これは新生児の場合、尿細管の機能的な細胞数や、腎皮質の血流量が少ないことにより薬物の細胞内取り込みが低下していることによると

されている。新生児期における腎臓への薬物曝露が成長期に及ぼす影響を与えるかを長期追跡調査した報告はなく、もちろん腎生検も行われていないことから、トラフ濃度が15μg/mL以上となるVCM投与が本当に安全かは断定できないと考える。FE_{Na}が1以上の症例は、クリアランスが極めて小さいことが多く、血中トラフ値を上昇させる危険因子として注意しなければならないと考えられた。

文献

- 1) Schaad UB, McCracken GJ Jr, Nelson JD. Clinical pharmacology and efficacy of vancomycin in pediatric patients. *J Pediatr* 1980 ; 96 : 119-126.
- 2) Alpert G, Campos JM, Harris MC, Preblud SR, Plotkin SA. Vancomycin dosage in pediatrics re-

- considered. *Am J Dis Child* 1984 ; 138 : 20-22.
- 3) McDougal A, Ling EW, Levine M. Vancomycin pharmacokinetics and dosing in premature neonates. *Ther Drug Monit* 1995 ; 17 : 319-326.
 - 4) Grimsley C, Thomson AH. Pharmacokinetics and dose requirements of vancomycin in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999 ; 81 : F221-227.
 - 5) Rodvold KA, Gentry CA, Plank GS, Kraus DM, Nickel E, Gross JR. Bayesian forecasting of serum vancomycin concentrations in neonates and infants. *Ther Drug Monit* 1995 ; 17 : 239-246.
 - 6) Seay RE, Brundage RC, Jensen PD, Schilling CG, Edgren BE. Population pharmacokinetics of vancomycin in neonates. *Clin Pharmacol Ther* 1994 ; 56 : 169-175.
 - 7) Asbury WH, Darsey EH, Rose WB, Buffington DE, Capers CC. Vancomycin pharmacokinetics in neonates and infants : a retrospective evaluation. *Ann Pharmacother* 1993 ; 27 : 490-496.
 - 8) Heimann G. Renal toxicity of aminoglycosides in the neonatal period. *Pediatr Pharmacol* 1983 ; 3 : 251-257.

インドメタシン低用量早期予防投与による 超低出生体重児・脳室内出血の発症予防を目的とした 多施設比較盲検試験の経過

藤村 正哲, 平野 慎也, 青谷 裕文, 中西 範幸, 楠田 聡

及び比較試験参加施設 NICU代表

厚生科学研究「超低出生体重児の後障害なき救命に関する研究班」(児童家庭局)

Multi-center randomized placebo-controlled trial of early neonatal low-dose indomethacin
for the prevention of intraventricular hemorrhage in extremely low birthweight infants.

Masanori Fujimura, Shinya Hirano, Hirofumi Aotani, Noriyuki Nakanishi, Satoshi Kusuda
and Collaborating Centers.

Neonatal Research Network funded by the Ministry of Health and Welfare.

要旨

目的

脳室内出血は脳への実質障害をもたらす、その頻度は超低出生体重児(わが国年間出生約2,600名)の26%に達するという重要な疾患である。Cochrane Library systematic reviewではインドメタシンの早期投与が同出血の予防に有効であるとされ、さらに対象と投与方法について検討の必要が示されているので、本研究を企画した。同時にハイリスク新生児に対する多施設比較盲検試験のモデルとなる臨床試験の構築を目指している¹⁻³⁾。

試験の概要

対象

出生体重が400g以上、1,000g未満の超低出生体重児で、在胎期間22週0日以上、出生体重標準偏差 -1.99sd 以上、インドメタシン投与開始予定が生後6時間以内で、保護者の同意を得た症例。

層別化因子 a. 施設, b. 1分後アプガースコア(0-3), (4-10), c. 在胎期間(22w, 23w), (24w, 25w, 26w)(27週以上), d. 性別, e. 出生場所(院内, 院外)

対象登録, 症例選定, ランダム化 インターネット・ホームページを作成して、無人化24時間、乱数表による無作為割付, 暗号化通信で実施。

Primary endpoint

日齢6における3度、4度脳室内出血の発症率の低下、動脈管閉鎖症の閉鎖、合併症の頻度が不変または軽減。

Secondary endpoint

1歳半、3歳で発達障害が不変または軽減

経過

1998年9月から研究計画の策定を開始、同時に参加施設の呼びかけを実施した。1999年11月から試験を開始した。施設数は2000年5月まで9、以後21に増加。2000年

7月までのエントリー数/入院数比率は $50/98=0.55$ 、エントリー後の試験薬投与中断基準該当が $20/50=0.4$ である。試験終了予定は2003年3月末で、エントリー数は600の予定。

結論

新生児集中治療室で、もっともリスクの高い超低出生体重児を対象として、副作用の明瞭な医薬品を用いて、脳室内出血という重篤な疾病予防をprimary endpointとした臨床試験を実施することにより、これからのわが国におけるネットワーク確立と臨床研究方法論を開発してゆきたい。

1. 症例数およびエントリー率の推移

平成12年12月19日現在で各施設に入院して本研究の対象候補に該当した224例(出生体重1000g未満)に対し、同意の項目以外の、選択条件に合致しない症例(39例, 17%)、同意以外の選択条件に合致するも除外条件が存在する症例(33例, 14%)を除き、その上で同意が得られている症例(=試験エントリー)は114例(エントリー率50%)であった。

また試験経過中、中止条件に該当した症例は、試験薬の投与中止がなされ、群別が開示された。(後述)

平成12年12月19日までの症例数、およびエントリー率の推移はグラフ1に示す通りであり、エントリー率は、50%を推移している。

1-a 選択基準に合致しなかった症例 (計34例, 15.1%)

登録対象症例において選択基準に合致しなかった症例の内訳は、表1のごとくであり、ほとんどの症例が在胎期間別出生体重基準値の標準偏差 -1.99SD 未満の症例である。

1-b 除外基準を満たした症例 (計48例, 21.4%)

登録対象症例において除外基準をみたした症例は、表2に示す通りである。(重複あり)

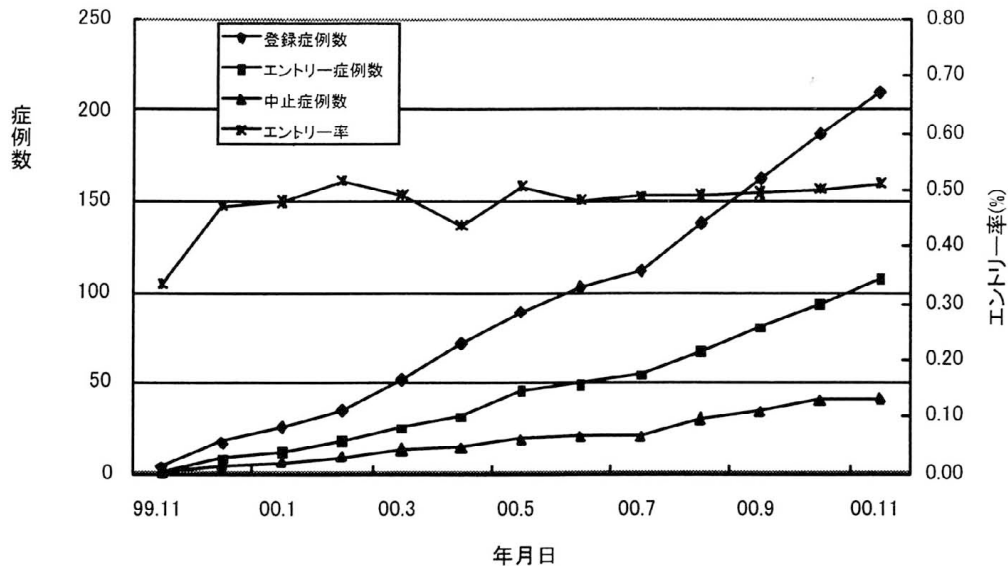


図1 基礎登録症例数，試験エントリー数，途中中止数の推移

表1 登録対象症例において選択基準に合致しなかった症例

出生体重が400g未満の超低出生体重児	1
在胎期間別出生体重基準値の標準偏差－1.99SD未満	33

表2 登録対象症例において除外基準をみたした症例

生後6時間以内に脳室内出血3度または4度が診断された症例	3
積極的治療の適応となる動脈管開存症の判明している症例	4
出血傾向の明らかな症例	7
血小板数50,000/mm ³ 未満の症例	4
壊死性腸炎（臨床的，またはレントゲンの）の症例	0
人奇形，あるいは心臓・腎臓など内臓形態異常のある症例，胎児水腫	4
母体に分娩前48時間以内にインドメタシンやプロスタグランジン阻害剤を投与した例	16
その他担当医が対象として不適切と判断した症例	24

2. エントリー症例の振り分け状況について

登録症例は，同意の項目以外の選択条件に合致→除外条件が存在しない→同意がえられている-の順で，すべてを満たすものが試験参加症例（エントリー症例）となる。

エントリー症例は，施設，1分後アプガースコア（0-3）（4-10），在胎期間（22-23）（24, 25, 26）（27週以上），性別，出生場所（院内，院外）の各層別化因子を用いてコンピュータにより自動的に振り分けられている。平成12年12月19日現在（エントリー症例114例（治療群57例，対照群57例））その状況はグラフ2-a，2-b，2-c，2-d，2-eのごとく試験群，対照群への振り分けは，各層別化因子において，偏ることなく振り分けられている。

平成13年1月15日現在，登録症例のうち61例が退院し，症例調査用紙の回収ができた。

現状では以下の3つの表に示すように，治療群，対照群の間に各因子において有意差は認めていない。また，有害事象においても両群に差は見られない。

（クレアチニン，血小板，尿量，出血傾向は日齢6まで，壊死性腸炎は退院までの期間を対象とした）

3. 中止症例について

エントリー症例114例（治療群57例，対照群57例）の内43例（治療群13例，対照群30例）は中止条件に該当し，試験薬の投与中止および群別が開示された。中止症例の中止理由は表6の通りである。

中止理由としては，治療の適応となる動脈管開存症によるものが，多数（27/43，62.7%）を占めた。エント

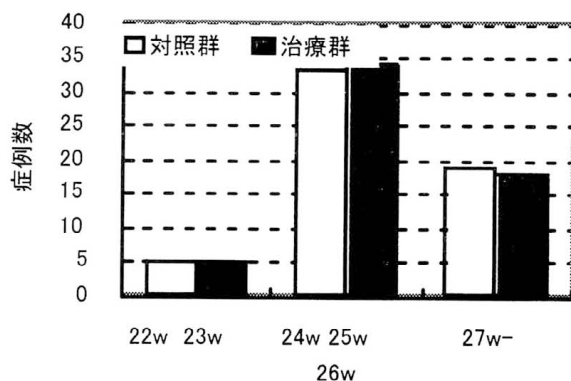


図2-a 対照群と試験群（在胎期間別）

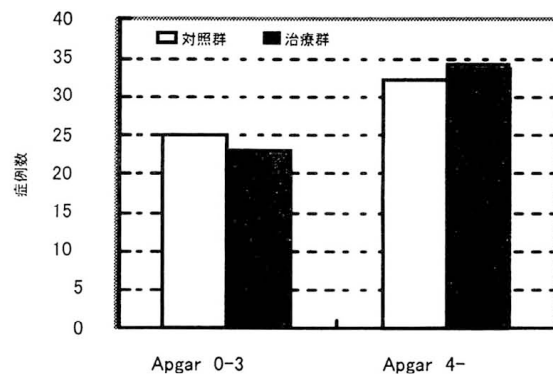


図2-b 対照群と試験群（1分Apgarスコア別）

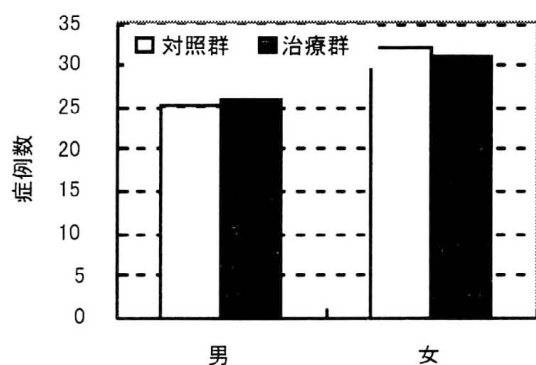


図2-c 対照群と試験群（性別）

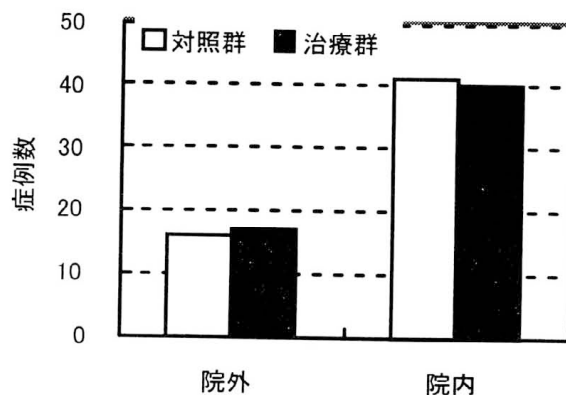


図2-d 対照群と試験群（出生場所別）

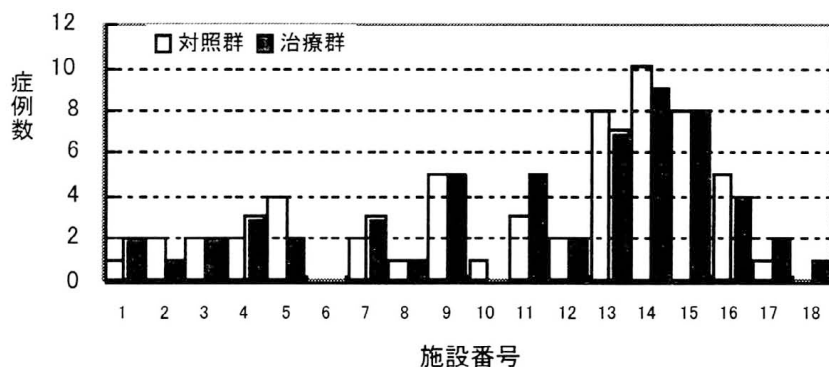


図2-e 対照群，治療群の数（施設別）

表3 対象の特徴

	治療群	対照群
N	31	30
在胎期間w（平均）	25.9	26.1
出生体重g（平均）	787.3	781.3
男子	13	14
院内出生	21	19
単胎	25	22
luGR	5	3

表4 有害事象

() : 記載のあった症例数

	治療群	対照群
N	31	30
クレアチニン> 1.8	11	10
血小板< 50000	0	1
尿量< 0.5ml/kg/h	16	21
出血傾向	1	4 (29)
壊死性腸炎	1 (28)	2 (28)

表5 周産期因子：() 内はN数

	治療群	対照群
妊娠中毒症	4	4
前早期破水	11 (30)	9
絨毛膜羊膜炎	6 (30)	6 (28)
母体ステロイド	12 (30)	12
母体インドメタシン	0	0
母体硫酸マグネシウム	14	10
胎児仮死所見	5 (23)	7 (20)
胎位一頭位	20	18
一骨盤位	9	8
一横位／不明	2	3
経膈分娩	12	10
帝王切開	19	20
臍帯血 pH；平均	7.309 (14)	7.287 (15)
アプガースコア 1	4.7	3.9
アプガースコア 5	7.16	7
サーファクタント投与	28	27

表6 中止理由

中止理由	症例数
積極的治療の適応となる動脈管開存症の判明している症例	27
投与後24時間で0.5ml/kg/hr以下の乏尿	1
出血傾向の明らかな症例	2
壊死性腸炎（臨床的またはレントゲンの）の症例	0
血小板数50000/mm ³ の症例	2
脳室内出血3度または4度が診断された症例	5
試験継続が困難と主治医が判断したとき*	6
保護者からの申し出に基づく試験の中止（中断）	0
計	43

(*：理由については別途調査予定)

リー症例114例全体で見ると、動脈管開存症が問題とされたのは27例（23.7%）であり、これは、積極的な治療を要する動脈管開存症（薬物治療、外科的結紮要と診断された動脈管開存症）の発生率は超低出生体重児において約30%である（164/532、大阪府立母子保健総合医療センターの1997以前のデータによる）ことと比較すると、本試験での発症率は一般頻度を上回るものではないと考えられる。

4. 脳室内出血3度4度の発症について

平成12年11月時点でのエントリー症例数93例において、その時点での脳室内出血の発症について質問し、88例につき回答が得られた。その結果は、以下の通りである。

脳室内出血3度および4度 11

脳室内出血1度2度およびなし 77

今も試験実施中であり、群別の数、頻度は試験モニター

委員以外には開示されていない。

5. 死亡症例について

死亡症例は平成12年12月現在で5例（対照群2例、治療群3例）である。

治療群：真菌感染症（日齢18）

細菌感染症、播種性血管内凝固症候群（日齢31）

敗血症、播種性血管内凝固症候群（日齢2）

対照群：腎不全（日齢32）

脳室内出血（日齢47）

治療群の日齢18、日齢31で死亡した2例はインドメタシン投与終了後、遠隔期の死亡であり、試験薬投与との因果関係は希薄であると考えられる。また敗血症で日齢2に死亡した1例は、臨床経過の後方視的な検討の結果、出生時に既に感染していた可能性が高く、試験薬投与との関係は少ないと考えられた。

6. 同意取得について

登録症例は、

- 1) 同意の項目以外の選択条件に合致有無→
- 2) 除外条件の存在有無→
- 3) 同意の有無

の順で振り分けられ、登録される。平成12年12月19日現在

出生体重1000g未満の入院登録数	224例
うち同意の項目以外の選択条件に合致しない症例	39例
うち除外条件が存在する症例	33例
うち同意の取得できなかった症例	38例
(小計)	(100)
エントリー数	114例
同意取得率 = (エントリー数) / (エントリー数 + 同意以外の条件をみたす症例) とすると、この時点でこの研究への参加同意取得率は75% (114/152) ということになる。各施設別同意取得状況を表7に示す。	

5-a. 同意取得率の推移について

試験開始以降の登録症例数および同意取得率の推移は上記のようである。同意取得率の平均は76%である。

5-b. 同意取得に影響を及ぼしうる因子について

上記のように調べた範囲の変数では、同意取得に影響を与えている有意な因子は見られない。

7. まとめおよび考察

本研究で実施されているところの、超低出生体重児におけるプロステグランディン合成阻害剤であるインドメタシンの生後早期の投与は、現時点で、大きな問題の発生を見ることなく順調に経過しているといえる。副作用については現在まで報告されているところの範囲のものであり、インドメタシンの薬理作用に基づくものとして解釈できる。中枢神経有害事象である脳室内出血については、特に重篤な3度4度の発生において、平成12年11月時点でのエントリー93例のうち、対照群、治療群あわせて11例(12%)に認められているが、これは一般的な

表7-1 各施設別同意取得状況

	同意あり	%	同意なし	計
大阪府立母子保健総合医療センター	19	79	5	24
大阪市立総合医療センター	15	65	8	23
熊本市民病院	5	71	2	7
埼玉県立小児医療センター	10	77	3	13
千葉市立海浜病院	8	88	1	9
群馬県立小児医療センター	6	50	6	12
長野県立こども病院	9	100	0	9
自治医科大学附属病院	1	100	0	1
埼玉医科大学総合医療センター	2	22	7	9
京都府立医科大学	4	50	4	8
大分県立病院	16	100	0	16
倉敷中央病院	4	100	0	4
高槻病院	5	83	1	6
東京医科大学病院	1	100	0	1
都立豊島病院	3	100	0	3
群馬大学附属病院	0	0	1	1
JA尾道総合病院	3	100	0	3
旭川厚生病院	3	100	0	3
計	114	75	38	152

表7-2 同意取得状況と周産期因子

	同意あり (平均) 114例	同意なし (平均) 38例	p
Apgar 1	4.19	3.65	0.38
Apgar 5	6.82	6.15	0.44
Birth Weight	791.8	743.	0.10
Gestational Age	26.0	25.5	0.36

表 7-3 同意取得状況と在胎期間、出生児体重

	同意あり (114)	同意なし (38)
22-23w	10	3
24-26w	67	26
27w-	37	9
400-599g	9	7
600-899g	80	22
900-999g	25	9

表 7-4 同意取得状況と周産期要因

	同意あり (114)	同意なし (38)	計 (152)	p
女	63	21	84	
男	51	17	68	1.00
経産	58	19	77	
初産	56	19	75	0.92
多胎	20	11	31	
単胎	94	27	121	0.20
経膣	37	13	50	
帝切	77	25	102	0.84
院外	33	15	48	
院内	81	23	104	0.31

表 7-5 登録時刻別同意取得の有無

登録時刻	数	同意あり	同意なし
0	5	3	2
1	4	0	4
2	2	2	0
3	3	3	0
4	2	1	1
5	4	4	0
6	2	2	0
7	2	1	1
8	1	1	0
9	7	6	1
10	5	5	0
11	5	4	1
12	2	1	1
13	6	4	2
14	8	5	3
15	16	14	2
16	9	7	2
17	13	6	7
18	11	8	3
19	15	13	2
20	9	9	0
21	6	3	3
22	7	6	1
23	8	6	2

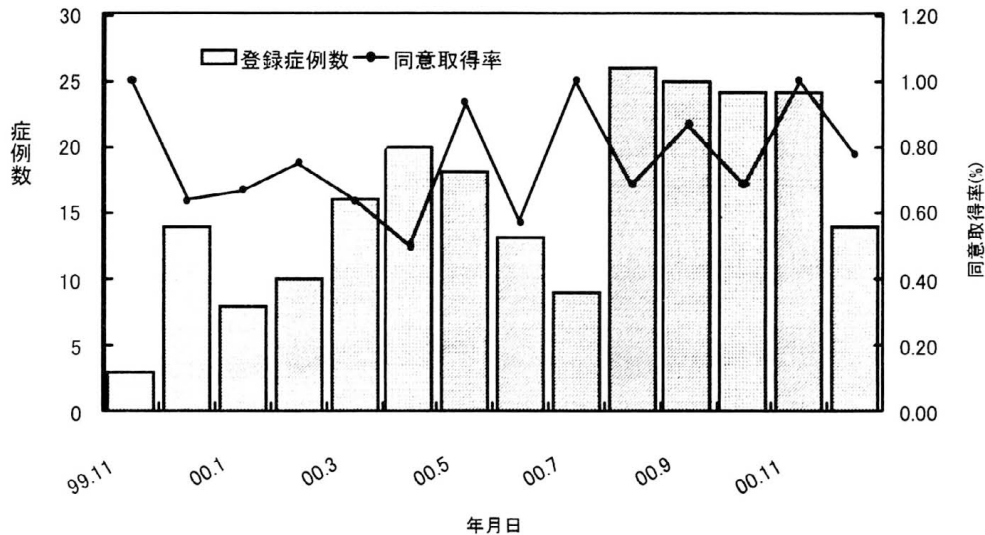
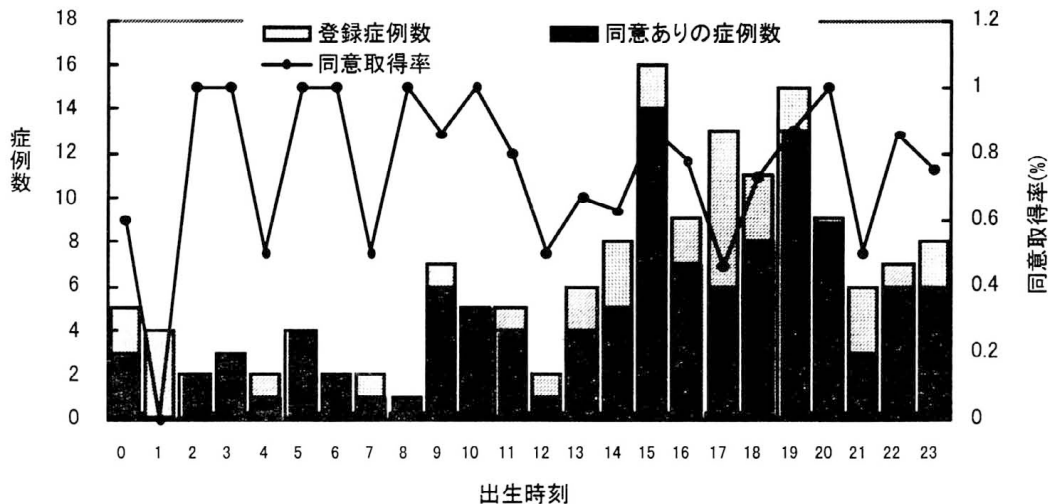


図5-a 同意取得率の推移



5-b 症例登録時刻と同意取得

超低出生体重児の脳室内出血3度4度の頻度（約13%と推測される）と比べても、この研究における頻度はそれを上回るものではない。死亡症例についても現在まで5例にみられているが、死亡原因と試験薬投与との因果関係はないと考えられた。また、動脈管開存症は超低出生体重児の長期的な問題として大きな部分を占める慢性肺疾患への移行に影響を与えているとされるが、その発症についても、いまのところ一般頻度と大きな差は認めていない。つまり、試験薬あるいは対照薬の投与によっても、本来の疾病発生率に影響を与えることなく本研究は遂行されているといえる。

同意取得の問題については、各施設間でばらつきが見られたが、試験開始当初から平均して見ると76%とまずまずの同意取得率であると思われる。同意取得に影響を与える周産期因子は調べた範囲では見つからなかった。

しかし、今後、同意取得率をあげ、登録症例数を増加させることが1つの課題であり、それによりこの研究によって、重度の脳室内出血および動脈管開存症の予防戦略としてのインドメタシン早期投与が、安全かつ有効であることが証明され、近い将来に臨床の現場に定着するものと期待される。

文献

- 1) Fowlie PW. Prophylactic intravenous indomethacin in very low birth weight infants. In: Sinclair JC, Bracken MB, Soll RF, Horbar JD, eds. Neonatal Module of The Cochrane Database of Systematic Reviews, [updated 02 December 1997]. Available in The Cochrane Library [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration;

- Issue 1. Oxford: Update Software ; 1998. Updated quarterly.
- 2) Ment LR, Oh W, Ehrenkranz, et al. Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage: A multicenter randomized trial. Pediatrics 1994 ; 93 : 543-550.
- 3) Schmidt B, Davis P, Moddemann D, et al. Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms Investigators. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. N Engl J Med 2001 ; 344 : 1966-1972.

研究班の構成

分担研究者	大阪府立母子保健総合医療センター	病院長	藤村正哲	
登録	滋賀医科大学	小児科	青谷裕文	
データセンター	大阪大学大学院医学系	社会環境医学	中西範幸	
薬物モニター	淀川キリスト教病院	小児科	船戸正久	
インドメサシン専門委員	埼玉医科大学総合医療センター総合周産期母子医療センター	新生児部門	板橋家頭夫	
画像診断委員	大阪府立母子保健総合医療センター	放射線科	西川正則	
Coordinator	大阪大学大学院医学系	小児科	平野慎也	

脳室内出血班	所 属		共同研究者	
1	大阪府立母子保健総合医療センター	新生児科	住田 裕	
2	大阪市立総合医療センター	新生児科	楠田 聡	
3	群馬県立小児医療センター	新生児集中治療科	小泉武宣	丸山憲一
4	長野県立こども病院	新生児科	田村正徳	中村友彦
5	埼玉医大総合医療センター	小児科	小川雄之亮	中村利彦
6	京都府立医科大学	小児科	長谷川功	
7	大分県立病院	新生児科	梶原真人	
8	千葉市立海浜病院	小児科	大塚春美	岩松利至
9	埼玉県立小児医療センター	新生児科	大野 勉	清水正樹
10	熊本市市民病院	新生児科	近藤裕一	川瀬昭彦
11	自治医科大学附属病院	小児科	本間洋子	
12	松戸市立病院	新生児未熟児科	喜田善和	
13	倉敷中央病院	周産母子センター	亀山順治	
14	高槻病院	小児科	根岸宏邦	李 容桂
15	東京医科大学病院	小児科	武井章人	
16	JA尾道総合病院	小児科	佐々木伸孝	
17	旭川厚生病院	小児科	丸山静男	小久保雅代
18	都立墨東病院	新生児科	渡辺とよ子	
19	東邦大学医学部大森病院	新生児学教室	多田 裕	川瀬昭彦
20	都立豊島病院	小児科	高田昌亮	
21	群馬大学附属病院	小児科	名古 靖	

Cefpirome (CPR) による薬剤性間質性肺炎の5歳女児例

植木 勲, 高岸 智也, 森田 潤
麻生飯塚病院小児科

A Case of 5 Year-old Girl with Cefpirom Induced Interstitial Pneumonia

Isao Ueki, Tomoya Takagishi, Jun Morita
Aso Iizuka Hospital, Pediatrics

要旨

超未熟児出生で抜管困難症のため気管切開をしている5歳女児にCefpirome (CPR) を投与し、間質性肺炎を来した症例を経験した。偶然の反復投与により肺炎像が再現しリンパ球幼弱化試験でCPRに対し陽性を示したためCPRによる間質性肺炎と診断した。いずれも、CPRの中止と他の薬剤への変更、ステロイドパルス療法にて改善した。CPRは1993年に発売されたセフェム系薬剤であり、1995年の本症例までに副作用としての肺病変誘起の報告はなかった。その後1996年までに7例の間質性肺炎の報告があり、添付文書の改訂が行われた。使用薬剤の副作用として間質性肺炎の報告がなくとも、全抗生剤にその可能性があり、胸部X線上的間質性肺炎像に対する注意が必要と思われた。

症例

5歳女児

主訴：肺炎

既往歴：在胎27週948gの超低出生体重児にて出生。

肺炎と頭蓋内出血を合併し105日間人工換気、その後抜管困難症、両側声帯麻痺にて1歳6ヶ月時気管開窓術施行された。気管支肺異形成に対し在宅酸素療法が行われており、上気道感染にてしばしば呼吸不全に陥り入退院を繰り返していた。

現病歴：入院2日前より発熱、呼吸苦を認め外来受診。胸部聴診上湿性ラ音、胸部レントゲン写真（胸写）上左上肺野に肺炎像認め入院となる。

入院時胸写では、左肺門部中心に淡いスリガラス陰影を認めた（写真1）。

入院後経過（図1）。抗生剤はCefotiamにて治療始めたが、炎症反応の上昇を認め、CPRに変更。同時に免疫グロブリン投与を行った。抗生剤変更後、体温上昇と急速な呼吸状態の増悪、及び胸写上、右下葉の一部を除いて両肺野全体に透過性が低下し、境界不明瞭な浸潤影（或いはconsolidation）を認めた（写真2）。

直ちに抗生剤の変更（Clindamycin, Panipenem/betaprom）とMethylprednisolone（30/kg/日 2日間）パルス療法を行い、症状は徐々に改善し、胸写上両肺野の異常陰影はほぼ消失が認められた（写真3）。

いったん症状改善していたが（図2）、経過中再び気道分泌物の増加、咽頭発赤、炎症反応の上昇を認め、再びCPRにて治療再開したところ、急速な呼吸状態の悪化・炎症反応の上昇を認めた。また胸写上も右下肺野一部を除いて両肺野に線状網状影を認めた（写真4）。免疫グロブリンには反応せず、抗生剤の変更、Methylprednisoloneパルス療法にて改善した（写真5）。

この時点で、抗生剤投与による薬剤性肺臓炎を疑った。リンパ球幼弱化試験を行い、CPRに対し陽性の結果を得た。（CPR S.I. %202（判定基準181以上陽性））

まとめ

超未熟児出生で、抜管困難症のため気管開窓をしている5歳女児にCPRを投与し、間質性肺炎による呼吸不全を来した症例を経験した。偶然の反復投与により肺炎像が再現し、リンパ球幼弱化試験でCPRに対し陽性を示したためCPRによる間質性肺炎と診断した。いずれもCPRの中止と他の抗生剤への変更、ステロイドパルス療法に

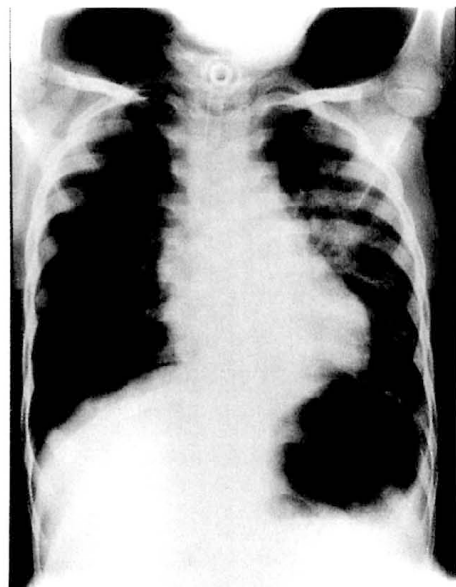


写真1

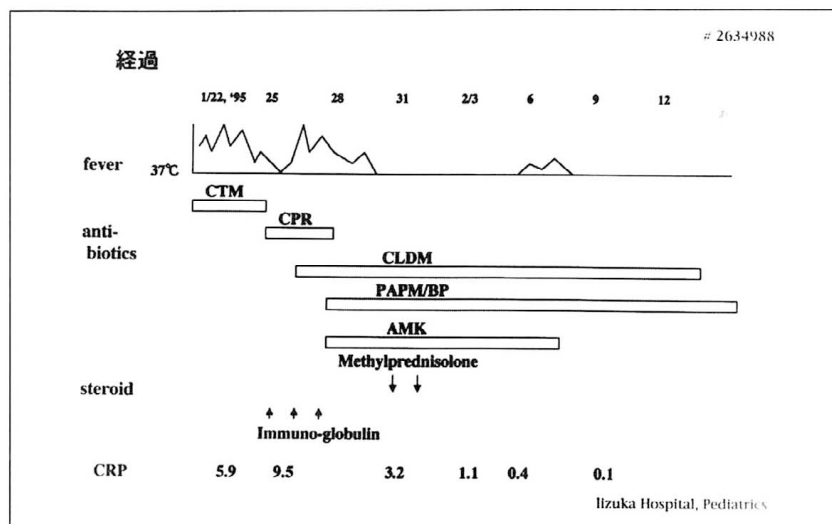


図 1

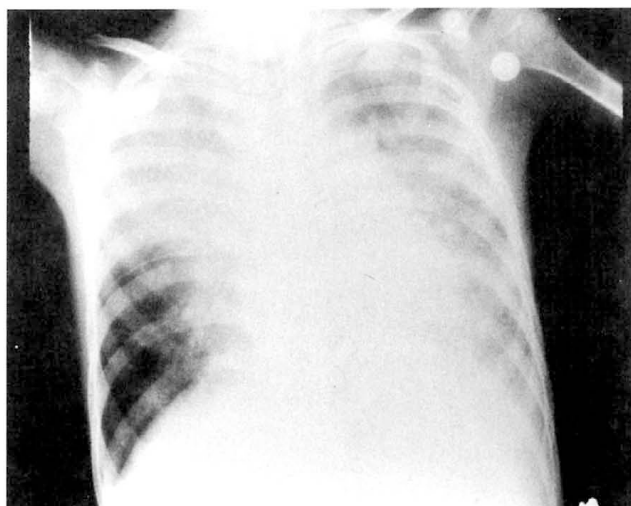


写真 2

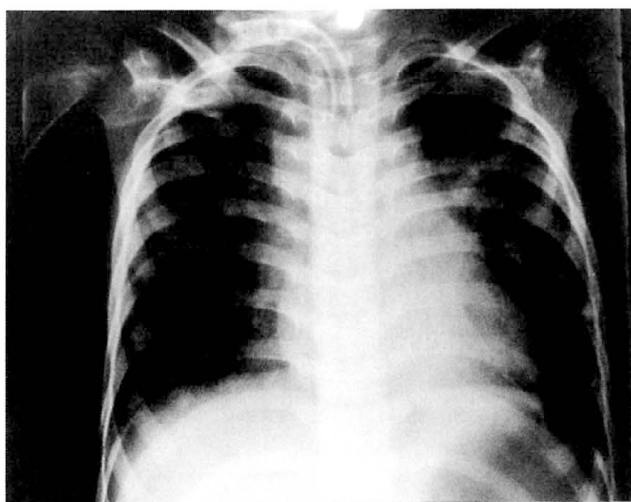


写真 3

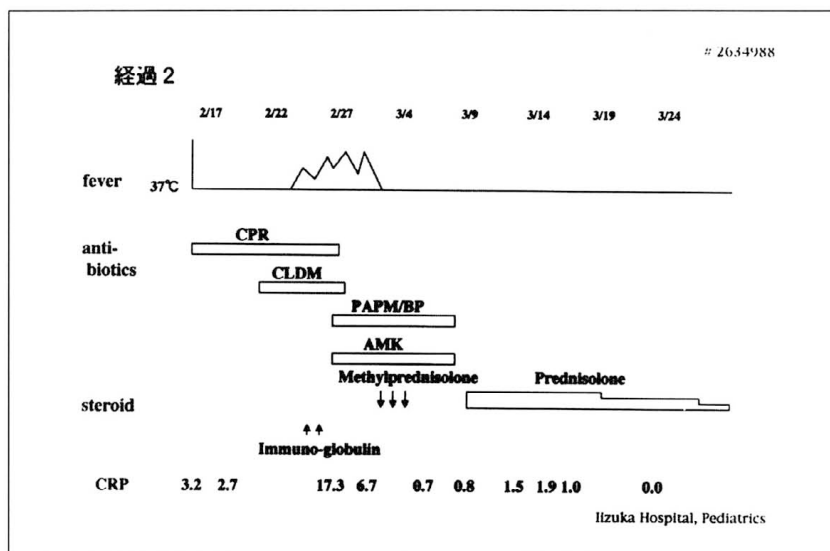


図 2

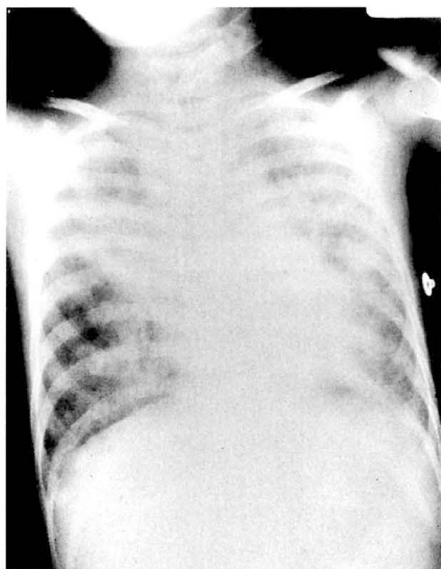


写真 4

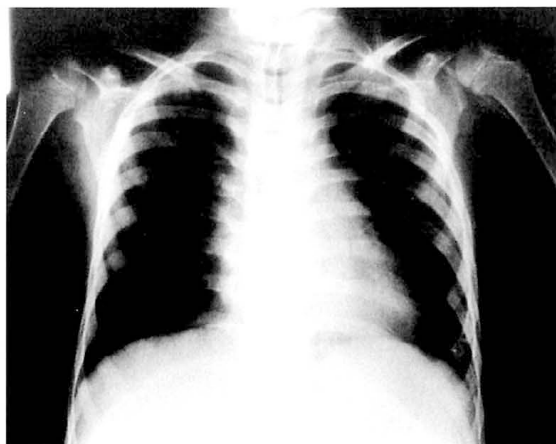


写真 5

て改善した。

CPR は 1993 年に発売されたセフェム系薬剤であり、1995 年の本症例までに副作用としての肺病変誘起の報告はなかった。その後 1996 年までに 7 例の間質性肺炎の報告があり、添付文書の改訂が行われた。使用薬剤の副作用として間質性肺炎の報告がなくとも、全抗生剤にその可能性があり、注意が必要と思われた。

文献

- 1) 塩谷 寿美恵, 医原性および物理的原因による疾患. 太田 保世, 川上 義和編“呼吸器病学”487-493 中外医学社.
- 2) EDWARD C. ROSENOW III, M. D, WILLIAM J.

MERTIN II, M. D. (小林 淳・訳): 薬剤誘発性の間質性肺疾患間. 監訳 北村 論, 杉山 幸比呂“質性肺疾患”1991; 137-152 医学書院.

- 3) 北原 多喜, 薬剤誘起性肺疾患. “びまん性肺疾”1989; 309-311, 春恒社.
- 4) Gockerman JP. Drug-induced interstitial lung disease. Clin Chest Med 1982; 3: 521-536.
- 5) Rosenow EC III, ed. Drug-induced lung diseases. Semin Respir Med 1980; 2: 45-96.
- 6) Cooper JA Jr, White DA, Matthay RA. Drug-induced pulmonary disease. Part 1: Cytotoxic drugs. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 321-340.

ガンシクロビルの静注及び内服治療を行った 先天性サイトメガロウイルス感染症の1例

三渕 浩^{1) 4)}, 八浪 浩一¹⁾, 川瀬 昭彦¹⁾, 近藤 裕一¹⁾, 古吉 直彦²⁾, 稲田晃一郎³⁾

1) 熊本市立熊本市市民病院新生児医療センター

2) 同眼科

3) いなだ眼科医院

4) 現熊本大学医学部小児科

A case of congenital cytomegalovirus infection treated by intravenous gancyclovir
and followed by oral gancyclovir

Hiroshi Mitsubuchi^{1) 4)}, Koichi Yatsunami¹⁾, Akihiko Kawase¹⁾,
Yuichi Kondo¹⁾, Naohiko Furuyoshi²⁾, Koichiro Inada³⁾

1) Department of Pediatrics, Kumamoto City Hospital

2) Department of Ophthalmology, Kumamoto City Hospital

3) Inada Clinic

4) Department of Pediatrics, Kumamoto University School of Medicine

緒言

先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症は、胎児感染症で母児感染率の最も高い感染症である。重症例は子宮内発育遅延 (IUGR)、肝脾腫、黄疸、出血斑、小頭症、脳石灰化、網膜炎などの多彩な臨床症状を呈する。最近、治療として、抗ウイルス薬のガンシクロビルが用いられているが、小児に対しては安全性、投与量、投与方法など確立されていない。今回、重症の先天性CMV感染症で、活動性の網膜炎を合併した例を経験した。ガンシクロビルの投与を行い、効果、投与量、投与方法について検討を行った。

症例

日令0、女児。出生体重1116g、在胎31週1日、胎児仮死徴候を認め帝王切開で出生した。IUGR、肝脾腫、黄疸、出血斑、脳石灰化、網膜炎を認めた。ウイルス学的検査 (尿中および血液双方よりCMVDNA陽性、CMV分離陽性、血中CMVIgGおよびIgM陽性) より先天性CMV感染症と診断した。交換輸血、血小板輸血、 γ -グロブリン、ガンシクロビルの投与をただちに行った。しかし、ガンシクロビルについては、その後の投与の承諾が得られず中止した。ところが、網膜炎は活動性で進行性で失明の危険もあり、再度、家族と話し合い、日令45より、ガンシクロビルを5 mg/kgx2/day連日静注で開始することができた。投与5日目には、活動性の網膜炎は鎮静化したが、2

週間で中止すると、再燃した。図1に網膜炎の再燃時と軽快時の写真を示した。悪化時は網膜の血管に沿って滲出性の病変、白鞘化が出現し治療により消失している。以降、網膜炎に対して、ガンシクロビル静注を連日行うと軽快し、週3回静注では、再燃した。その後患者のQOLを考え連日静注を行ない、網膜炎を沈静化させた後、内服投与を行った。ガンシクロビル150mg/kg/day分3内服では、軽い再燃があり、250mg/kg/day分2内服で軽快、治癒しつつあり、日令180で退院することができた。ガンシクロビルの血中濃度は5 mg/kgx2/day静注2時間後3.05 μ g/ml、150mg/kg/day分3内服2時間後3.39 μ g/ml、250mg/kg/day分2内服2時間後3.73 μ g/mlであった (表1)。この間、白血球中CMV抗原アンチゲネミア法陰性、

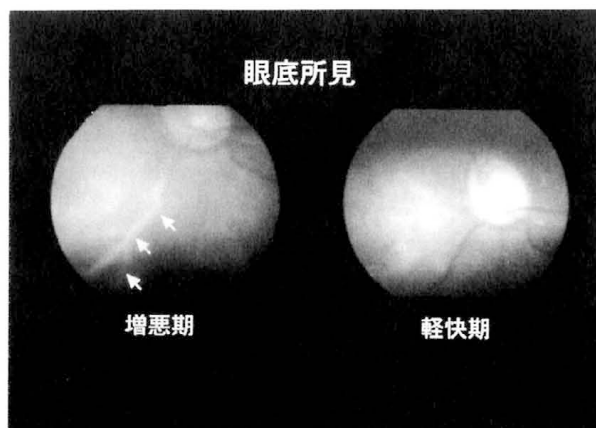


図1 増悪期には網膜血管に沿って滲出性の病変、白鞘化 (矢印) が目立つ。軽快期には消失している。

表1 ガンシクロビルの血中濃度

投与方法と量	投与後	ガンシクロビル 血中濃度 (μg/ml)
5mg/kg×2/day 静注	2時間後	3.05
	12時間後	0.12
150mg/kg/day 分3内服	2時間後	3.39
	8時間後	0.76
250mg/kg/day 分2内服	2時間後	3.73

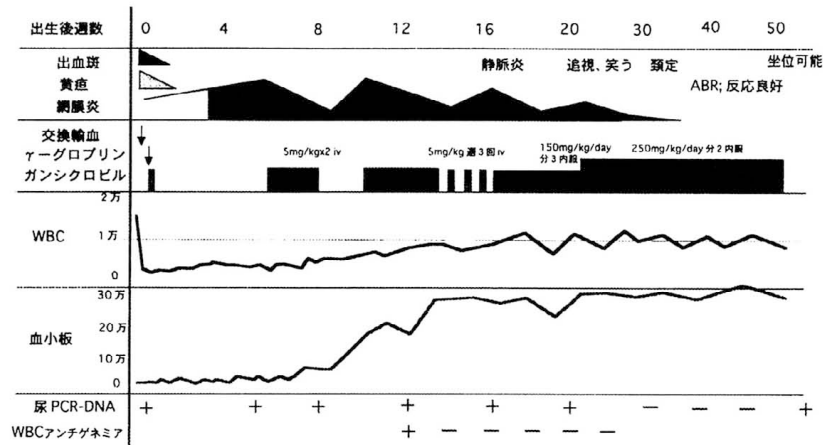


図2 入院後経過

尿中 CMVDNA 陽性が持続した。副作用は静注による血管炎が時に見られ、末梢静脈からの静注は困難であった。その他の副作用は認めなかった。図2に経過をまとめて示した。生後30週において、尿中 CMVDNA は陰性化した。その後、1才までガンシクロビルの内服を続けた。1才2ヶ月において発育発達の遅れはあるものの、座位まで可能、言語は喃語程度であるが、表情豊かである。頭部CTでは、石灰化、軽度の脳室拡大、脳回の形成不良を認めている。聴性脳幹反応は反応良好である。ガンシクロビル中止後1ヶ月後、尿中 CMVDNA が再び陽性化した。網膜炎の再燃はなく、注意深く経過観察中である。

考察

先天性CMV感染症に対して、ガンシクロビルが短期予後、および長期予後を改善することはすでに報告されているが、その投与量、投与方法、投与期間については、まだ、結論は出ていない。それは、治療効果の判定が、臨床的に困難な事が多いためと思われる。

検査上の指標として、白血球中CMV抗原アンチゲネミア法やPCRを用いてCMVDNAを検出する方法が用いられているが、白血球中CMV抗原アンチゲネミア法陰性化後に再発した例やCMVDNA陰性化後に再発した例も多くあり、また、必ずしも臨床症状と関連するものでもな

い¹⁾。本例においても、それらは治療の指標にはなりにくかった。ところが、本例は活動性の網膜炎があり、CMVの活動性の指標となった。網膜の状態をみることにより、ガンシクロビルの効果をリアルタイムに判定することができた。

これまで、先天性CMV感染症のガンシクロビルによる治療の報告は5 mg/kg×2/day 連日静注、2週間が一般的のようだが、Nigroら²⁾はそれに5 mg/kg×2/day 週3回投与を後療法として3ヵ月間行い、長期予後の改善がみられたとしている。また、Whitley³⁾らは6週間の連日静注を行ったが、再発が多くさらに長期の投与が必要としている。我々は当初、ガンシクロビルの2週間連日静注を行った。投与後すぐに網膜炎に対して効果がみられたが、2週間で中止すると再燃した。このことはこれまでの報告の通り、2週間の治療では不十分な事が確認された。また、週3回の静注でも再燃しており、連日投与を長期行うことが必要と思われた。しかし、乳児に長期の静脈内投与を継続することは、手技上困難である。本例においても、末梢ルートでは副作用として、血管炎がみられた。中心静脈ルートが必要となり、患児のQOLを著しく制限する結果となった。そこで、本例ではガンシクロビルの連日静注を行ない網膜炎が鎮静化した状態で、後療法として内服投与を行った。

先天性CMV感染症に対して、ガンシクロビルの内服投与はこれまで報告がない。Pescovitzら⁴⁾は肝移植後の小児に対して、ガンシクロビルの内服を行い、20-40mg/kgを8時間毎に内服する方法を推奨している。本例ではガンシクロビルの内服をまず、50mg/kgを8時間毎に内服を行った。血中濃度はピーク3.3μg/ml、トラフ0.76μg/mlであった。有効血中濃度 (IC50) は0.1~2.75μg/mlと言われているが⁵⁾、本例では軽い再燃を認めた。静注法では効果がみられていたことより、ピーク値の上昇をめざして、1回投与量を増やし、125mg/kgを12時間毎に内服することを試みた。ガンシクロビル内服におけるバイオアベイラビリティは成人では、2.3~7.3%とされており、CMV網膜炎に対して3g/day (1gを8時間毎) 内服が一般的である。しかしMartinら⁶⁾ 4.5g/dayに増量することにより、より効果的で、副作用も変わらなかったとしており、内服量については、成人においても、増量する方向にあるようである。本例においては、成人の内服量と比較して、かなり多目にみえるが、バイオアベイラビリティを4%とした時の10mg/kg/dayの静注量 (通常使用する量) と同等である。本例のガンシクロビル125mg/kgを12時間毎内服時のピークは3.73μg/mlと上昇はわずかであったが、臨床的には効果がみられた。以上より臨床効果はピーク値の上昇が重要なこと、また、内服においてもやや多めの量で有効な血中濃度が得られることが示唆された。副作用は静注による局所の血管炎以外認めなかったが、内服ではトラフ値が上昇していた。河田ら⁷⁾ は、好中球減少や血小板減少などの副作用は、ピークが7μg/ml未満、トラフが0.1μg/ml未満であれば生じなかったと報告しており、内服によるトラフ値の上昇は注意が必要と考えられた。小児においては、血中濃度をモニターしながら、投与量を増減させることが必要と思われる。

本例の経過からは神経学的予後も改善された可能性も考えられることより、先天性CMV感染症に対してガンシクロビルの長期投与は必要であり、内服投与の効果も期待できる。患者のQOLを考えると、今後、ガンシクロビルの内服による治療を検討していく必要があると考えられた。

まとめ

本例は、網膜炎の状態を指標にして、ガンシクロビルによる治療効果をリアルタイムに判断することができた貴重な症例と思われる。ガンシクロビルの長期投与は必要であり、内服投与の効果も期待されると思われた。

謝辞

今回ガンシクロビルの血中濃度測定に御協力いただきました田辺製薬株式会社に深謝致します。

文献

- 1) 丸山有子. サイトメガロウイルス胎内感染症—その診断と治療—. *Neonatal Care* 2000 ; 13 : 841-849.
- 2) Nigro G, Schlz H, Bartmann U. Ganciclovir therapy for symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants, A two-regimen experience. *J Pediatr* 1994 ; 124 : 318-322.
- 3) Whitley RJ, Cloud G, Gruber W, et al. Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection, results of a phase II study. National Institute of Allergy and Infectious Disease Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis* 1997 ; 175 : 1080-1086.
- 4) Pescovitz MD, Brook B, Jindal RM, Leapman SB, Milgrom ML, Filo RS. Oral ganciclovir in pediatric transplant recipient, a pharmacokinetic study. *Clin Transplan* 1997 ; 11 : 613-617.
- 5) Plotkin SA, Drew WL, Felsenstein D, Hirsch MS. Sensitivity of clinical isolates of human cytomegalovirus to 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine. *J Infect Dis* 1985 ; 152 : 833-834.
- 6) Martin DF, Kuppermann BD, Wolitz RA, Palestina AG, Hong Li MS, Robinson CA, The Roche Ganciclovir Study Group. Oral ganciclovir for the patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. *N Engl J Med* 1998 ; 340 : 1063-1070.
- 7) 河田 興, 石井真美, 石井禎郎, 他. 先天性サイトメガロウイルス感染症に対する Ganciclovir 投与. *発達薬理誌* 1994 ; 7 : 29-31.

小児科領域での選択的セロトニン再取り込み阻害剤の使用経験

—第2報学童期の小児に対する有用性の検討—

古荘 純一^{1) 2)}, 赤井 利奈¹⁾, 佐藤 弘之¹⁾, 松寄くみ子¹⁾, 飯倉 洋治¹⁾

1) 昭和大学小児科

2) 公立昭和病院小児科

Clinical study of Administration of a Selective Serotonin Re-uptake Inhibitor
for Pediatric Patient with Obsessive-Compulsive DisorderJunichi Furusho^{1) 2)}, Lena Akai¹⁾, Hiroyuki Satoh¹⁾, Kumiko Matsuzaki¹⁾, Yoji Iikura¹⁾

1) Department of Pediatrics, Showa University, School of Medicine,

2) Division of Pediatrics, Showa General Hospital

はじめに

強迫性障害とは、強迫観念、強迫行為のために日常生活に支障を来した病態のことである。発症年齢は10歳前後が多いとされている¹⁾が、我が国での小児科領域での報告は少ない。これは小児期に発症した強迫性障害に対する疾患概念が小児科医に乏しいために、見落とされたり重要視されず、成人まで放置されるためと思われる。しかしながら治療は難しく重い症状が持続することもまれではない²⁾。それゆえ今後小児科医も強迫性障害について周知し早期に医学的対応が必要であると考えられる。本邦では、強迫性障害の治療薬として、選択的セロトニン再取り込み阻害剤の1種のフルボキサミンが99年5月より使用可能となった。我々は独自に倫理基準を設定し小児に使用してきたが、今回は12歳以下の学童の強迫性障害に対象を限定し効果および安全性を検討した。

対象と方法

治験の段階では、フルボキサミンは小児には対象外であったため、独自に倫理基準を設定した³⁾。今回もその倫理基準に基づき使用した。さらに薬剤の使用開始前に、表1に示したごとく、1) 予想される効果と副作用について、2) 同意しない場合も不利益を受けないこと、3) 同意しない場合は他の治療を勧めること、4) 治療の撤回はいつでも可能であること、5) プライバシーは保護されること、などを説明した。今回の対象は、8歳以上12歳以下

の学童で、DSM-IVに基づき強迫性障害と診断し、説明と同意を得た5症例である。観察期間は、投与前2週間から使用後最低8週、可能なものは開始後16週後とした。治療効果判定は、強迫行為や観念のために、一日に浪費する時間の変化を家族に観察してもらい、その減少度で判定した。開始前1週間の平均と最終観察週の1週間の平均を用いて、その減少度が75%以上改善したものを著効、50%以上改善したものを有効、25%以上改善したものをやや有効、それ以下のものは無効と判定した。

結果

強迫性障害5例の内訳を表2に示した。年齢は9歳から11歳で、性別は男児4名、女児1例であった。強迫観念および行為の主なもの、汚染に関する観念および洗浄行為が2例、確認行為が2例、繰り返し行う儀式的な行為が1例であった。1日25mg～50mg分1もしくは分2で投与開始し、50mg～75mg朝夕分2投与で維持したが、1例は、50mgに増量後に発疹が出現、因果関係は明らかではなかったが、1日2回の内服を1回に減らし1日内服量は25mgとしたところ、発疹は消失した。効果は著効1例、有効2例、やや有効1例、無効1例であった。無効の1例は、家族が内服開始4週後に治療効果が現れないと訴え、治療中止を訴えた。その後若干の改善があったと思われたが家族が継続治療を希望せず8週の時点で中止した。

表1 説明と同意の概要

- | |
|--|
| <p>1) 予想される効果および副作用について。
副作用: 吐き気 (11.8%), 眠気 (9.7%), 口の渇き (7.2%), 便秘 (5.1%), 体のだるさ (3.2%), めまい (2.9%), GPT上昇 (4.4%) など</p> <p>2) 同意しない場合も不利益を受けない。</p> <p>3) 途中で治療撤回はいつでも可能。</p> <p>4) 同意しない場合は他の治療法の説明。</p> <p>5) プライバシーの保護。</p> |
|--|

表2 症例の内訳

症例	年齢	性	強迫観念・行為の内容	1日内服量	副作用	効果
1	11	男	汚染に関する心配, 洗浄行為	50mg	なし	有効
2	11	男	確認に関する行為	50mg	なし	無効
3	10	男	病気になる心配, 確認行為	25～50mg	なし	有効
4	10	男	汚染に関する心配, 洗浄行為	25～75mg	なし	著効
5	9	女	身体に関する心配, 繰り返す儀式的な行為	25～50mg	発疹(減量で消失)	やや有効

著効の症例を提示する。症例4, 10歳男児, 主訴は不潔なものが気になる, 何回も手や体を洗うことである。家族歴, 既往歴に特記すべきことはない。小学校4年生(9歳)のころから, 同級生から体に触られたり, またドアのノブや他人の体が不潔に思えて直接手を触れることが困難になっていった。学校から帰宅後にまず体をタオルで拭いていたがそれだけではおさまらず, 何度も手洗いや入浴を繰り返していた。また自分の言ったことや行動が他人に迷惑をかけたような考えが繰り返しかび, 母親の前で「僕が悪いんだよね。おかあさんが悪いのではないよ。」と何度も繰り返し泣き出すことが出現し, 帰宅後, これらの強迫観念・行為が1日2～3時間にも及ぶようになったという。強迫性障害と診断し経過観察。学校で友人や物が不潔に思えるのが耐えられないようになり, 通学も苦痛となったため, 倫理基準を満足することを確認, 説明と同意を得て, フルボキサミン(商品名デプロメール) 50mg 朝夕食後分2投与を使用した。内服2～3日でこれらの行為が30分程度となったが, 1～2週間後に再び悪化した。希望でフルボキサミン75mg/日(朝50mg 夕25mg)に増量したところ, さらに症状は改善し16週間後には, 学校から帰宅後タオルで体を拭くこと程度で日常生活には大きな支障は来さなくなった。内服後より消化器症状や眠気などの副作用は認めていない。現在1日50mgで維持中である。

考察

強迫性障害の有病率は約1.9%で, 18歳までに発症することが多いと報告されている⁴⁾。今まで精神療法や薬物療法が困難とされ, その一因として小児期に発症した強迫性障害が治療開始されるまで10年以上もかかっているという報告もある²⁾。さらに, これほど有病率が高いにも関わらず, 精神科領域でも受診率の低いことが報告されており, その理由について, 多賀ら⁵⁾は, 内科などそれ以外の科を受診していること, 家族や世間の人に自分の症状を知られたくないという患者の気持ちなどをあげている。当然のことながら小児科を受診することも推測される。しかし患児は, 自分の考えや行為が不合理であることを認識しているため, 小児科を受診したとして

も, 主訴は, 不登校や頭痛など随伴する症状であると思われる, その概念がないと見逃しやすい。従って小児科医もその疾患概念を周知する必要があるだろう。また最近, 前頭葉や大脳基底核の機能異常の報告がみられるなど精神疾患の中ではその病態が神経疾患に近いとされ, かつ強迫観念・強迫行為は, てんかん, 自閉症, 摂食障害など各種の精神神経疾患に共通した症状であり, その要因にセロトニン系の機能異常が推測されるということなどから, Hollanderらは, これらの疾患をまとめて強迫関連障害スペクトラムと論じている⁶⁾。以上より, 強迫性障害小児科の臨床の場においても重要な疾患であると考えられる。

今回我々は, 強迫性障害の学童症例に使用を試みた。有効性の評価は, 強迫観念・もしくは強迫行為に費やす時間の変化を用いた。現時点では小児の強迫性障害の尺度評価について普及しているものはない。成人では強迫性障害の評価については, Yale-Brown強迫尺度⁷⁾もしくは, Maudsley強迫検査⁸⁾などが用いられている。前者は評価尺度として国際的に使用されているが, 尺度評価項目に, ①費やす時間, ②社会的障害, ③不快感, ④抵抗, ⑤制御, の5項目の程度が含まれており, 小児にそのまま適応するのは困難と思われる。それゆえ今回我々は, 簡便に強迫観念や行為に費やす時間の変化のみを尺度とし検討した。一方, 後者は被験者が30の質問項目に「はい」もしくは「いいえ」で答えるものあり, 簡便なためスクリーニングに使用されることが多い。

今回の検討では, 5例中4例に症状の改善がみられた。一方副作用は, 内服3週間後に一過性の発疹がみられたものが1例あったものの, 減量することで発疹は消失し, 発疹自体も散在する淡紅斑であったことから, 薬剤との因果関係は否定的と思われる。今回は副作用の内容や頻度については説明を行っているが, 実際に出現した場合の対応は規定していない。患者側からの服用の中止の申し出があった場合は即座に中止するが, それ以外は主治医の判断に任せているため, 主治医が増量を中止しとし発疹は消失した。今後症例数が増えれば副作用出現時のプロトコル作成も必要であろう。今回の我々の調査では, 効果, 安全性から, フルボキサミンは小児の強迫性

障害の有力な治療薬となりうると考えられた。

フルボキサミンは、現在まで使用経験がなく小児に対する安全性は確立されていないという理由で保険適応はとれていない。しかし多くの小児が強迫性障害で悩んでいることは事実である。今回の我々の調査では、フルボキサミンは小児の強迫性障害の有用な治療薬と考えられるため、今後は小児への投与を検討すべきと思われる。その際問題となるのは、1) 倫理基準を含めた使用基準、2) 有効性の客観的な評価法、特に小児に応用可能な精神症状の尺度評価、3) 小児科医自身への強迫性障害の概念の普及、などであろう。今後は多施設で行う臨床試験、さらに年少児や、各種のスペクトラム疾患の児童への応用を検討する必要があると考えられる。

文献

- 1) 根岸敬矩. 神経症・不安神経症・強迫神経症, 小児科診療 2000 ; 63 : 1501-1506.
- 2) Zohar J. New approaches to OCD treatment — The role of SSRIs—, OCD 研究会編, 強迫性障害の研究, 1. 星和書店, 東京, 2000, pp97-121.
- 3) Furusho J, Kubagawa T, Saitoh N, Matsuzaki K, Yamakawa H, Iikura Y. The first Japanese pediatric case of obsessive-compulsive disorder who responded to a selective serotonin Re-uptake Inhibitor. *Pediatr Int* 2000 ; 42 : 451-452.
- 4) Riddle MA. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Br J Psychiatr* 1998 ; 173 (supple35) : 91-96.
- 5) 多賀千明, 宮岡等, 永田利彦他. 三大学病院における強迫性障害患者の実態調査. *精神医学* 1998 ; 40 : 547-553.
- 6) Hollander E, Wong CM. Obsessive-compulsive spectrum disorders. *J Clin Psychiatry* 1995 ; 56 (Suppl 4) : 3-6, discussion 53-55.
- 7) Goodman WK, Prince LH, Rasmussen SA, et al. The Yale-Brown obsessive-compulsive scale. *Arch Gen Psychiatry* 1989 ; 49 : 1006-1011.
- 8) Hodgson RJ, Rachman S. Obsessive-compulsive complaint. *Behav Res Ther* 1977 ; 15 : 389-395.

未熟児無呼吸発作に使用される薬剤(テオフィリン)の薬理的検討

—エリスロマイシン併用例での検討—

河田 興, 鈴木 朋佳, 大植 慎也, 池上 博彦, 西田 朗
東京都立八王子小児病院 新生児科

Effect of erythromycin combination on theophylline metabolism in very low birth weight infants

Kou Kawada, Tomoka Suzuki, Shinya Oue, Hirohiko Ikegami, Akira Nishida
Department of Neonatology, Tokyo Metropolitan Hachioji Children's Hospital

要旨

未熟児におけるテオフィリンとエリスロマイシンの相互作用を検討するために、エリスロマイシンの併用により血中テオフィリン濃度の上昇が認められるかを極低出生体重児を対象に検討した。1999年に当院に入院した極低出生体重児は36例で、テオフィリンとエリスロマイシンを同時に使用した14例のうち、エリスロマイシン併用の前後でテオフィリンの投与量が一定である7例を対象とした。エリスロマイシン併用開始もしくは中止の前後4日間で測定している血中テオフィリン値の平均を比較した。血中テオフィリン濃度測定は蛍光偏光免疫測定法で行った。

エリスロマイシンの投与量は3 mg/kg/dayで、アミノフィリンの投与量は2.7-4.0 mg/kg/day (平均3.2 mg/kg/day)であった。エリスロマイシン併用の有無での血中濃度差の検定はWilcoxon signed-ranks testで行った。エリスロマイシン併用の有無で血中濃度に1μg/ml以上の変化を認めた例は2例(増加2例)で、全例を対象にエリスロマイシン併用の有無での統計学的検討を行ったが血中濃度に有意の差を認めなかった。この理由として、新生児期のテオフィリン代謝にはエリスロマイシンが阻害するcytochrome P450 3A4がほとんど関与していない可能性が示唆された。

緒言

Cytochrome P450 (CYP) は主に肝臓に存在する酵素で薬物代謝酵素として重要である。この酵素活性は成長に伴う変化を認める¹⁾。剖検肝を使った検討では、胎児期・新生児期から既に肝臓に存在するもの(CYP2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A), 乳児期以降に出現するもの(CYP1A2, 2B6, 2C8)の二群に大別される²⁾。

未熟児の無呼吸発作^{3,4)}に対して広く使用されているテオフィリンは成人では主にCYP1A2で代謝される^{5,6)}が、CYP1A2の発現の乏しい新生児期⁷⁾ではどの分子種がその代謝に関与しているか明らかではない。また、モチリン作用を有し⁸⁾、未熟児の腸管運動の促進に使われるエリスロマイシン⁹⁻¹¹⁾はCYP3A4の阻害作用¹²⁾を有するが、成人、幼児期にはテオフィリンとの併用において血中テオフィリン濃度の上昇が知られている¹³⁾。

今回は未熟児におけるテオフィリンとエリスロマイシンの相互作用を検討し、どのCYP分子種がテオフィリン代謝に関与するかを明らかにすることを目的にエリスロマイシンの併用により血中テオフィリン濃度の上昇が認められるかを極低出生体重児を対象に検討した。

対象および方法

テオフィリンはアミノフィリンとして1日2回投与とし、30分以上かけて持続点滴もしくは内服とした。エリスロマイシンは1日3回持続点滴で30分以上かけて投与もしくは1日持続投与した。

血中テオフィリン濃度測定はテオフィリン投与前2時間以内に採血し、血清分離後速やかにFPIA法(蛍光偏光免疫測定法)によるTDx(エミット2000テオフィリンアッセイ, デイド ベーリング社)で測定を行った。

エリスロマイシン併用の有無での血中濃度差の検定はWilcoxon signed-ranks testで行った。

結果

対象7例の出生体重は703-1346g, 在胎週数は25-31週であった。

検討時のエリスロマイシンの投与量は3 mg/kg/dayで、アミノフィリンの投与量は2.7-4.0 mg/kg/day (平均3.2 mg/kg/day)であった。エリスロマイシン併用開始例は4例で、併用開始日齢は4-27であった。エリスロマイシン併用中止例は3例で、中止日齢は7-29であった。

エリスロマイシン併用開始もしくは中止の前後4日間で測定している血中テオフィリン値の平均を比較した。図1に結果を示す。

エリスロマイシン併用の有無で血中濃度に1μg/ml以上の変化を認めた例は2例(増加2例)で、残りの5例の血中濃度変化は1μg/ml未満であった。全例を対象にエリスロマイシン併用の有無での統計学的検討を行ったが血中濃度に有意の差を認めなかった。

考案

テオフィリンは喘息などの治療に成人、小児に広く使用され¹⁴⁾、新生児では無呼吸発作に使用されている^{3,4)}。

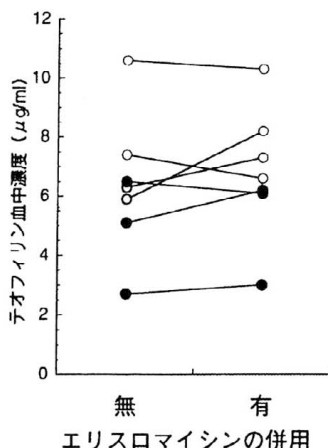


図1 エリスロマイシン併用によるテオフィリン血中濃度変化

○：エリスロマイシン併用開始例（4例）
●：エリスロマイシン併用中止例（3例）

テオフィリンは治療域と中毒域の血中濃度が比較的狭く、血中濃度の測定が行われる。テオフィリン代謝へ影響を与える因子として年齢、病態などとともに併用薬が知られている¹⁵⁾。併用薬により代謝の誘導や阻害が起こり血中濃度は影響される。

エリスロマイシンは代表的なマクロライド系抗生物質で、新生児期ではモチリン作用を有する⁸⁾ことを利用して未熟児の腸管運動改善に使用されている⁹⁻¹¹⁾。また、エリスロマイシンはCYP3A4による代謝で生成するニトロソ中間体がCYP3A4と複合体を形成して、その活性を阻害する¹²⁾。

成人、小児でのテオフィリンとエリスロマイシンの併用による影響は1976年にCumminsら¹³⁾が報告して以降種々の報告がある。1. 有意な臨床的な効果は無いというもの¹⁶⁻¹⁹⁾から、2. 効果がありテオフィリンの量を変更すべき²⁰⁻³¹⁾、3. 多様な効果で更なる検討が必要とするものまで様々である。エリスロマイシン投与期間が長い(7-10日)報告では相互作用を認めやすく、また、比較的テオフィリンの血中濃度の高い報告で相互作用を認めている³²⁾。一般的にはエリスロマイシン併用の際にはテオフィリンの25%減量が勧められている³²⁾。

肝臓ミクロソームを使用した報告ではテオフィリンの代謝は8位の水酸化と1位及び3位の脱メチルがCYPにより行われ、その主な分子種はCYP1A2で、テオフィリンが高濃度ではCYP2E1がその副として働き、さらに8位の水酸化の一部にCYP3A4が働くとされている^{5, 6, 33)}(図2)。

一方、CYP1A2の発達の変化についてはmRNAを用いた研究では胎児にはほとんど存在せず生後3-5ヶ月で急激に発現する⁷⁾。また、同時期にテオフィリンの尿中代謝物は成人で見られるパターンへ変化する³⁴⁾。一方、胎児型CYP2E1は成人型CYP2E1に比べ分子量が小さく、胎

内ではエタノール代謝に関与している。成人型CYP2E1は在胎週数とは関係なく、出生後の飢餓がトリガーとなって発現し、生後7週で成人の40%になり、1歳まではほぼ一定値をとる³⁵⁾。CYP3A4は胎児型CYP3A7から生後1日以内に変わり、生後1ヶ月で成人の30-40%に達する³⁶⁾。

新生児期のテオフィリン代謝は特徴的な代謝を示す³⁷⁾。薬物動態のパラメーターは在胎期間や出生体重、生後日齢、病態などにより異なるものの、見かけの分布容積は0.71/kg、クリアランスは20ml/kg/hrが平均的な値である³⁸⁾。成人と大きく異なり、約半分が代謝を受けずにテオフィリンのまま尿中排泄され、一部は成人では見られないメチル化を受けカフェインとして尿中排泄される^{39, 40)}。そして僅かに1,3 dimethyl uric acid, 1 methyl uric acid, 3 methylxanthineへ代謝され尿中へ排泄される³⁴⁾。

今までに新生児期のエリスロマイシンの併用によるテオフィリン血中濃度へ及ぼす影響については報告が無く、我々の報告が最初である。我々の検討では極低出生体重児においてテオフィリンとエリスロマイシンの相互作用によるテオフィリン血中濃度の上昇は認められなかった。この理由として、新生児期のテオフィリン代謝にはエリスロマイシンが阻害するCYP3A4がほとんど関与していない可能性が強く考えられる。さらに、エリスロマイシンでは時間依存性のテオフィリン代謝阻害作用があることから、エリスロマイシン投与前後の検討期間が短かった可能性もある。また、今までの報告では比較的テオフィリンを高用量で使用している際にエリスロマイシン併用で相互作用を認めていることから³²⁾、今回の検討ではテオフィリン濃度が比較的低値であったことも影響しているかもしれない。

テオフィリンの主な代謝酵素種であるCYP1A2が発現していない⁷⁾新生児期では、CYP2E1が在胎週数とは関係なく出生を契機に発現するため³⁵⁾、新生児期のテオフィリン代謝にかかわるCYPの分子酵素種は僅かにCYP2E1がかかわっていることが今回の検討からは推察された。新生児期のエリスロマイシンとの併用によるテオフィリン血中濃度検討は我々以外に報告がなく、結論を出した

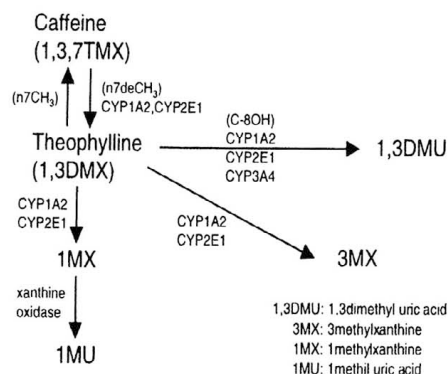


図2 テオフィリンの代謝と cytochrome P450 分子酵素種

めには日齢や投与期間などについて詳細な検討が必要である。

この研究はヒューマンサイエンス研究事業課題番号HS41156に拠った。

文献

- 1) Oosterheld JR. A review of developmental aspects of cytochrome P450. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1998; 8: 161-174.
- 2) Tateishi T, Nakura H, Asoh M, et al. A comparison of hepatic cytochrome P450 protein expression between infancy and postinfancy. *Life Sci* 1997; 61: 2567-2574.
- 3) Jones RA. Apnoea of immaturity. 1. A controlled trial of theophylline and face mask continuous positive airways pressure. *Arch Dis Child* 1982; 57: 761-765.
- 4) Shannon DC, Gotay F, Stein IM, Rogers MC, Torres ID, Moylan FM. Prevention of apnea and bradycardia in low-birthweight infants. *Pediatrics* 1975; 55: 589-594.
- 5) Tjia JF, Colbert J, Back DJ. Theophylline metabolism in human liver microsomes: inhibition studies. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 276: 912-917.
- 6) Tassaneeyakul W, Birkett DJ, McManus ME, et al. Caffeine metabolism by human hepatic cytochromes P450: contributions of 1A2, 2E1 and 3A isoforms. *Biochem Pharmacol* 1994; 47: 1767-1776.
- 7) Sonnier M, Cresteil T. Delayed ontogenesis of CYP1A2 in the human liver. *Eur J Biochem* 1998; 251: 893-898.
- 8) Peeters T, Matthijs G, Depoortere I, Cachet T, Hoogmartens J, Vantrappen G. Erythromycin is a motilin receptor agonist. *Am J Physiol* 1989; 257: G470-474.
- 9) Kubota M, Nakamura T, Motokura T, Mori S, Nishida A. Erythromycin improves gastrointestinal motility in extremely low birthweight infants. *Acta Paediatr Jpn* 1994; 36: 198-201.
- 10) Stenson BJ, Middlemist L, Lyon AJ. Influence of erythromycin on establishment of feeding in preterm infants: observations from a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998; 79: F212-214.
- 11) Almonte R, Patole SK, Kadalraja R, Muller R, Whitehall JS. Erythromycin for feed intolerance in preterm neonate: a randomised, controlled trial. *Pediatr Res* 1999; 45: 276A.
- 12) Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. *Clin Pharmacokinet* 1992; 23: 106-131.
- 13) Cummins LH, Kozak PP Jr, Gillamn SA. Theophylline determinations. *Ann Allergy* 1976; 37: 450-451.
- 14) Weinberger M, Hendeles L. Theophylline in asthma. *N Engl J Med.* 1996; 334: 1380-1388.
- 15) Brosen K. Drug interactions and the cytochrome P450 system. The role of cytochrome P450 1A2. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29 Suppl 1: 20-25.
- 16) Pfeifer HJ, Greenblatt DJ, Friedman P. Effects of three antibiotics on theophylline kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26: 36-40.
- 17) Hildebrandt R, Gundert-Remy U, Moller H, Weber E. Lack of clinically important interaction between erythromycin and theophylline. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 26: 485-489.
- 18) Melethil S, Dutta A, Ryan PB, Pingleton SK, Kelly SJ. Steady state urinary excretion of theophylline and its metabolites in the presence of erythromycin. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1982; 35: 341-344.
- 19) Maddux MS, Leeds NH, Organek HW, Hasegawa GR, Bauman JL. The effect of erythromycin on theophylline pharmacokinetics at steady state. *Chest* 1982; 81: 563-565.
- 20) Renton KW, Gray JD, Hung OR. Depression of theophylline elimination by erythromycin. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 422-426.
- 21) Prince RA, Wing DS, Weinberger MM, Hendeles LS, Riegelman S. Effect of erythromycin on theophylline kinetics. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 427-431.
- 22) Zarowitz BJ, Szefer SJ, Lasezkay GM. Effect of erythromycin base on theophylline kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29: 601-605.
- 23) Richer C, Mathieu M, Bah H, Thuillez C, Duroux P, Giudicelli JF. Theophylline kinetics and ventilatory flow in bronchial asthma and chronic airflow obstruction: influence of erythromycin. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31: 579-586.
- 24) Iliopoulou A, Aldhous ME, Johnston A, Turner P. Pharmacokinetic interaction between theophylline and erythromycin. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 14: 495-499.
- 25) May DC, Jarboe CH, Ellenburg DT, Roe EJ, Karibo J. The effects of erythromycin on theophylline elimination in normal males. *J Clin Pharmacol* 1982; 22: 125-130.
- 26) Adebayo GI, Adewumi MO, Mabadeje AF. Time-dependent inhibition of theophylline elimination

- by erythromycin stearate. *Biopharm Drug Dispos* 1986 ; 7 : 479-485.
- 27) Paulsen O, Hoglund P, Nilsson LG, Bengtsson HI. The interaction of erythromycin with theophylline. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 32: 493-498.
- 28) LaForce CF, Miller MF, Chai H. Effect of erythromycin on theophylline clearance in asthmatic children. *J Pediatr* 1981 ; 99 : 153-156.
- 29) Branigan TA, Robbins RA, Cady WJ, Nickols JG, Ueda CT. The effects of erythromycin on the absorption and disposition of kinetics of theophylline. *Eur J Clin Pharmacol* 1981 ; 21 : 115-120.
- 30) Reisz G, Pingleton SK, Melethil S, Ryan PB. The effect of erythromycin on theophylline pharmacokinetics in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1983 ; 127 : 581-584.
- 31) Stults BM, Felice-Johnson J, Higbee MD, Hardigan K. Effect of erythromycin stearate on serum theophylline concentration in patients with chronic obstructive lung disease. *South Med J* 1983 ; 76 : 714-718.
- 32) Rieder MJ, Spino M. The theophylline-erythromycin interaction. *J Asthma*. 1988; 25: 195-204.
- 33) Zhang ZY, Kaminsky LS. Characterization of human cytochromes P450 involved in theophylline 8-hydroxylation. *Biochem Pharmacol* 1995 ; 50 : 205-211.
- 34) Kraus DM, Fischer JH, Reitz SJ, et al. Alterations in theophylline metabolism during the first year of life. *Clin Pharmacol Ther* 1993 ; 54 : 351-359.
- 35) Vieira I, Sonnier M, Cresteil T. Developmental expression of CYP2E1 in the human liver. Hypermethylation control of gene expression during the neonatal period. *Eur J Biochem* 1996 ; 238 : 476-483.
- 36) Lacroix D, Sonnier M, Moncion A, Cheron G, Cresteil T. Expression of CYP3A in the human liver—evidence that the shift between CYP3A7 and CYP3A4 occurs immediately after birth. *Eur J Biochem* 1997 ; 247 : 625-634.
- 37) Aranda JV, Sitar DS, Parsons WD, Loughnan PM, Neims AH. Pharmacokinetic aspects of theophylline in premature newborns. *N Engl J Med* 1976 ; 295 : 413-416.
- 38) Gilman JT, Gal P, Levine RS, Hersh CB, Erkan NV. Factors influencing theophylline disposition in 179 newborns. *Ther Drug Monit* 1986 ; 8 : 4-10.
- 39) Bory C, Baltassat P, Porthault M, Bethenod M, Frederich A, Aranda JV. Metabolism of theophylline to caffeine in premature newborn infants. *J Pediatr* 1979 ; 94 : 988-993.
- 40) Boutroy MJ, Vert P, Royer RJ, Monin P, Royer-Morrot MJ. Caffeine, a metabolite of theophylline during the treatment of apnea in the premature infant. *J Pediatr* 1979 ; 94 : 996-998.

HL-60 細胞の分化・成熟に伴うロイコトリエン産生能 発現に対する抗アレルギー薬の効果

在津 正文, 浜崎 雄平, 宮崎 澄雄
佐賀医科大学小児科

Effect of anti-allergic drugs on leukotriene-synthetic activity in DMSO-induced granulocytic HL-60 cells.

Masafumi Zaitzu, Yuhei Hamasaki, Sumio Miyazaki,
Department of Pediatrics, Saga Medical School

緒言

Leukotrienes (LTs), prostaglandins (PGs), thromboxane (TX), などのアラキドン酸代謝産物は顆粒球系細胞を含む種々の細胞に存在し, 生理活性物質として, 多岐にわたり重要な役割を果たしている¹⁾。近年 PGs, TX, LTs の合成に関与した一連の酵素およびそのレセプターの遺伝子が次々にクローニングされ, そのダイナミックな制御の機序が明らかになりつつある²⁻⁹⁾。特に, 主なエフェクター細胞である顆粒球の LT 産生の制御は疾患の発症・増悪に重要な役割を果たしていることが推測される⁹⁾。

抗アレルギー薬は気管支喘息やアトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患の治療として, 日本で多用されているが, その LT 産生抑制作用については不明な点も多い。

我々を含めた報告により human promyelocytic leukemia cell line である HL-60 細胞を顆粒球へ分化させると LT 産生能が発現することが明らかになっている^{10, 11)}。今回, HL-60 細胞が顆粒球へ分化していく過程において, 長時間抗アレルギー薬に暴露されると LT 産生の制御がどう影響を受けるかを, disodium cromoglycate (DSCG), ペミロラストカリウム, フマル酸ケチフェン, そして cysteinyl leukotriene (cys LTs) レセプター拮抗剤であるブランルカストを用いて検討した。

方法

HL-60 細胞を 1.5 % の DMSO 存在下で, 各種濃度の抗アレルギー薬 (DSCG, ペミロラストカリウム, フマル酸ケチフェン, ブランルカスト) もしくは副腎皮質ステロイドであるデキサメサゾンを加え 5 日間培養し, 顆粒球系細胞へ分化させた。その細胞を回収し, PBS で wash 後, カルシウムイオノフォア (A23187) で刺激し, 上清中の LTB₄ および LTC₄ 産生能を radioimmunoassay 法で測定した。

結果

HL-60 細胞を 1.5 % の DMSO 存在下で 5 日間培養すると 65.3 ± 1.8 % の細胞が形態的に顆粒球細胞へと分化し (data not shown), LTB₄ および LTC₄ 産生能が発現

した。そして, HL-60 細胞を DSCG もしくはペミロラストカリウム存在下で DMSO により顆粒球系細胞へ分化・成熟させると, LTB₄ および LTC₄ 産生能の発現は有意に抑制された。ケチフェンは抑制する傾向があり, ブランルカストは影響を与えなかった。デキサメサゾンは LTC₄ 産生を抑制していたが, 逆に LTB₄ 産生は増強していた。(表 1)

考察

DSCG およびペミロラストカリウムは HL-60 細胞の DMSO による顆粒球細胞への分化に伴う LT 産生能の発現を抑制した。ケチフェンは抑制する傾向を示し, cys LTs レセプター拮抗剤であるブランルカストは影響を与えなかった。

DSCG は Ca²⁺ を介した反応を抑制することにより, 化学伝達物質遊離を抑制し, またペミロラストカリウムはホスホリパーゼ阻害, ホスホジエステラーゼ阻害などによるヒスタミン, LT などの化学伝達物質の遊離を抑制すると報告されているがその臨床効果は即時的ではなく, 効果発現には数週を要する。Marquardt らは長期間 (5 日間) の DSCG 添加により, 短期間の添加では得られなかったマウスの mast cell における LTC₄ 産生抑制が得られる事を報告しており, その理由の 1 つとして挙げている¹²⁾。さらに抗アレルギー薬には, 細胞の分化・成熟に伴う LT 産生を抑制する作用を持つものがあり, その臨床効果発現に数週を要する理由の一つは, 未分化な細胞の分化・成熟に伴う化学伝達物質産生能発現への作用である可能性が示唆された。

LT レセプター拮抗剤は本来 LT 産生を抑制しない。しかし近年 LT レセプターからのシグナルが免疫担当細胞の分化・成熟に関連していることが推測されている。今回我々の実験では, LT 産生能の発現には影響を与えなかった。

抗アレルギー薬は, 主に日本で多用され, 現在でも多くの新薬が開発されつつあるが, その効果や投与方法については議論が多い。抗アレルギー薬はその作用機序として極めて幅広い薬剤を含んでおり, この研究でも示したように, 市販されている薬剤にもまだ明確にされてい

表1 DMSO (1.5%) を加えて培養したHL-60細胞のA23187刺激によるLTC₄, LTB₄産生能に対する抗アレルギー薬の効果

Treatment		LTC ₄ (pg/10 ⁶ cells)	LTB ₄ (pg/10 ⁶ cells)
DMSO (-)		no detectable level	no detectable level
DMSO (+)		720.0±20.0	2583.3±83.7
+DSCG (mg/ml)	1	550.0±28.9	2383.3±72.6
	10	483.3±44.1*	2300.3±57.7
	100	416.7±16.7*	2016.6±44.1*
+Pemirolast (M)	10 ⁻⁷	500.9±66.7*	2350.0±175.5
	10 ⁻⁶	466.6±33.3*	2066.6±44.1*
	10 ⁻⁵	417.6±44.1*	2041.7±78.2*
+Ketotifen (M)	10 ⁻⁷	633.3±44.1	2333.3±88.2
	10 ⁻⁶	583.3±44.1	2233.3±66.7
	10 ⁻⁵	560.0±28.9	2100.0±230.9
+Pranlukast (M)	10 ⁻⁷	750.0±57.7	2500.0±353.5
	10 ⁻⁶	800.0±119.0	2400.0±180.2
	10 ⁻⁵	812.5±31.5	2525.0±103.1
+Dexamethasone (M)	10 ⁻⁷	467.6±38.4*	5425.0±217.5 [#]
	10 ⁻⁶	420.0±31.4*	5550.0±263.0 [#]
	10 ⁻⁵	382.5±23.9*	5250.0±629.0 [#]
means±SEM (n = 4) *P < 0.05 *P < 0.05			

い作用を持つものがある。今後は作用機序の解明、そしてその作用機序に従った再分類/再検討が必要であると考えられる。

文献

- 1) Drazen JM, Austen KF. Leukotrienes and airway responses. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 985-998.
- 2) Clark JD, Lin LL, Kriz RW, et al. A novel arachidonic acid-selective cytosolic PLA2 contains a Ca²⁺-dependent translocation domain with homology to PKC and GAP. *Cell* 1991; 65: 1043-1051.
- 3) Dixon RA, Jones RE, Diehl RE, Bennett CD, Kargman S, Rouzer CA. Cloning of the cDNA for human 5-lipoxygenase. *Proc Natl Sci USA* 1988; 85: 416-420.
- 4) Dixon RA, Diehl RE, Opas E, et al. Requirement of a 5-lipoxygenase activating protein for leukotriene synthesis. *Nature* 1990; 343: 282-286.
- 5) Mancini JA, Evans JF. Cloning and characterization of the human leukotriene A4 hydrolase gene. *Eur J Biochem* 1995; 231: 65-71.
- 6) Penrose JF, Spector J, Baldasaro M, et al. Molecular cloning of the gene for human leukotriene C4 synthase. *J Biol Chem* 1996; 271: 11351-11356.
- 7) Yokomizo T, Izumi T, Chang K, Takuwa Y, Shimizu T. A G-protein-coupled receptor for leukotriene B4 that mediates chemotaxis. *Nature* 1997; 387: 620-624.
- 8) Lynch KR, O'Neill GP, Liu Q, et al. Characterization of the human cysteinyl leukotriene CysLT1 receptor. *Nature* 1999; 399: 789-793.
- 9) 浜崎雄平, 在津正文. 白血球におけるアラキドン酸代謝の制御とその意義. *日小血会誌* 1999; 13: 325-334.
- 10) Zaitzu M, Hamasaki Y, Yamamoto S, et al. Effect of dexamethasone on leukotriene synthesis in DMSO-stimulated HL-60 cells. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1998; 59: 385-393.
- 11) Scoggan KA, Nicholson DW, Ford-Hutchinson AW. Regulation of leukotriene-biosynthetic enzymes during differentiation of myelocytic HL-60 cells to eosinophilic or neutrophilic cells. *Eur J Biochem*. 1996; 239: 572-578.
- 12) Marquardt DL, Walker LL, Wasserman SI. Cromolyn inhibition of mediator release in mast cells derived from mouse bone marrow. *Am Rev Respir Dis*. 1986; 133: 1105-1109.

医薬品に関連した事故防止への取り組み

本村 邦子, 鶴田美恵子, 高松 秀喜, 森田 桂子, 野田 進士
久留米大学病院薬剤部

Medical Risk Management by Pharmacist

Kuniko Motomura, Mieko Tsuruta, Hideki Takamatsu, Keiko Morita, Shinshi Noda
Department of Pharmaceutical Services, Kurume University Hospital

はじめに

昨今、重大な医療事故が続発している。厚生省（現在は厚生労働省）では、特定機能病院の医療事故防止対策を推進するため平成12年4月省令の改正¹⁾を行い、「安全管理のための指針の整備」「事故等の院内報告制度の整備」「委員会の開催」「職員研修の開催」の4つの取り組みを義務化し指導している。当院でも、医療のすべての領域における質の向上と安全性の確保を図ることを目的として「医療安全管理対策委員会」を設置し、組織全体で取り組んでいる。特に医薬品は医師による指示、薬剤師による調剤、看護婦による与薬等の多職種による協同作業というプロセスにより患者に使用されるため、医療機関全体の問題として取り組む必要がある。医療のめざましい進歩とともに、多くの新薬が開発され、医薬品の増加に加え多剤併用時の相互作用や副作用の問題等、医療事故発生の要因は増加している。このような複雑化している医療環境の中で事故防止は重要な課題である。医療が複数（多数）の人の手を介する以上、過誤を無くすことは難しいといわれているが、ゼロに近づけるよう努力する責務がある。その中で久留米大学病院薬剤部においては、医薬品に関連した過誤及び調剤過誤を未然に防止するための対策を講じているのでその一部を紹介する。

対策

1) 処方の監査

処方内容から病名を予測し、薬剤名の入力間違いがないかの確認を行う。次に、特に小児に関しては、年齢に応じた薬用量であるか、適切な剤型であるかなどの確認を行う。大量療法や特殊療法（Off-Label）等は、できるだけ文献を入手し、薬剤部職員へ啓蒙を行い知識の標準化を図っている。

2) 処方・調剤監査システムの構築（図1）

①相互作用・重複処方のチェック

処方データを薬剤部サーバに連動させ、相互作用・重複処方の自動

チェックを行うことにより、医師への疑義照会を迅速かつ確実に行う。

②処方様式の見直し

外来処方箋の枠外に調剤ワークシート欄を設けて、処方された薬剤毎の秤取総量を自動的に印字させる（図2）。これにより、薬剤師は、調剤した薬剤と量が正確であるかの確認を行う。また、薬用量が微量で賦形剤を添加する必要がある場合は、自動的に賦形剤の量をワークシート欄に印字させる。

③散剤・水剤監査システムの活用

調剤する際は、間違いなく処方された薬剤を秤量したかの確認のために、薬剤の容器に添付したバーコードを読み取る。薬剤を取り違えると、警告を発し調剤ができないようになっている。調剤が終了したら、図3に示す、患者名、実際に秤量した薬剤名・秤取総量が印字されている調剤記録紙を出力する。その後、調剤担当以外の薬剤師が、再度処方監査及び調剤記録紙との確認等を行い分包する。

④最終監査

全ての薬剤は、交付前に処方監査を行う。特に、散剤は分包終了後、分包した散剤の総重量をはかり調剤記録紙との確認を行う。その際、異物検査も同時に行う。また、1日の業務の終了後に、調剤済み処方箋の中から散剤、水剤を選び、新たな目で処方と調剤記録紙の再確認を行い、過誤を未然に防止できるように努めて

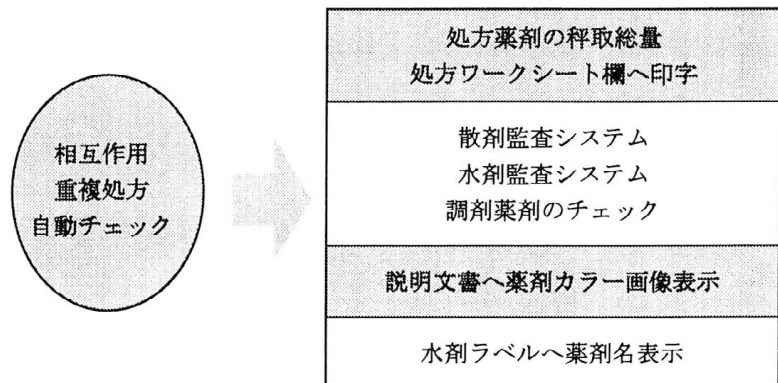


図1 処方・調剤監査システムの構築

外来処方せん																			
新規 診療科：小児科 患者番号：0000000002 フリガナ：クヌメ イチロウ 患者氏名：久留米 一郎 生年月日：平成 8年 1月 1日 4才11ヶ月 性別：男 コメント：	外来	平成12年12月27日 平成12年12月27日	〇〇〇〇																
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th>散</th> <th>剤</th> <th>透前検査</th> <th>錠注射剤</th> <th>水外用剤</th> <th>A T C</th> <th>監査者</th> <th>交付者</th> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table>				散	剤	透前検査	錠注射剤	水外用剤	A T C	監査者	交付者								
散	剤	透前検査	錠注射剤	水外用剤	A T C	監査者	交付者												
処方医 内 線(0000)																			
処 方		調剤ワークシート																	
Rp	薬名・分量・用法	日数	No																
1	リボトリール錠1mg テグレート錠500mg アレビアチン錠 2×朝、夕の食後	2 日 150 mg 100 mg 14 日分	① リボトリール細粒1mg ① テグレート細粒500mg ① アレビアチン細粒 2×朝、夕の食後 14日分																
2	デバケンシロップ50mg 2×朝、夕の食後	250 mg 14 日分	② デバケンシロップ50mg ② <希釈薬品>単シロップ 2×朝、夕の食後 5 ml 70 ML 1 ml 14 ML 14日分																
以下余白																			
久留米大学病院		久留米市旭町 67番地																	
		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th>受審代</th> <th>調剤済印</th> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> </tr> </table>		受審代	調剤済印														
受審代	調剤済印																		

図2 処方箋及び調剤ワークシート

0000-1	0000-11
調剤記録 2000/12/27 8:33	調剤記録 2000/12/27 8:33
調剤者：本村	調剤者：本村
引換番号：0000-1	引換番号：0000-1
患者番号：00000002	患者番号：00000002
患者名 久留米 一郎	患者名 久留米 一郎
用法 2×朝、夕の食後 2回/日 14日分	用法 2×朝、夕の食後 2回/日 14日分(28包)
デバケンシロップ50mg 0.0ml★	リボトリール細粒1mg 2.00g 28.00g
単シロップ 0.0ml★	テグレート細粒500mg 0.300g 4.20g
合計：0.0ml	アレビアチン細粒 0.200g 2.80g
	合計：35.00g
	秤量合計：48.72g
	理論値：35.00g
	理論値合計：48.72g

図3 調剤記録紙

表1 久留米大学病院薬剤部 薬剤事故防止対策マニュアル（一部抜粋）

調剤

①散剤・混和前監査・分割分包

- ・総秤取量の計算（原末、倍散：含量、何倍散であるかに注意）
- ・賦形剤（種類・量に誤りがないか）
- ・調剤前に天秤がゼロであることを確認する。
- ・秤量する薬剤の総量を調剤ワークシート欄に記入するか、調剤ワークシート欄に処方された薬剤と自動的に印字されている秤取総量を確認する。
- ・調剤には、散剤監査システムを使用する。
- ・秤量する薬剤は棚から取る時と戻す時の2度、薬剤名を確認する。
- ・秤量後、散剤監査システムの記録紙で薬剤名と秤取量を確認する。
- ・混和前監査者は、再度処方監査を行い、薬剤・秤量に誤りがないか調剤記録紙との確認を行い、かさ・色調・粒状等をも確認する。
- ・錠剤の粉碎指示時は、混和前監査者が判別可能なシート部分を処方箋に貼付し、錠剤数とその秤量を記入する。
- ・調剤用混合ミル、錠剤粉碎機等に汚れが無いことを確認後、混和・分包する。
- ・分割分包の際、前回分の分割が終了していること、分包機のロートに残薬や汚れがないことを確認する。
- ・分包誤差を少なくするために、最大分包数を守ること。
- ・着色薬剤、苦みの強い薬剤等を分包後は、分包機のロート等を清掃する。
- ・調剤記録紙は最終監査まで処方箋に付しておく。
- ・外観の類似した薬剤が複数ある場合、分包紙及び薬袋にマーカーするか、印字、ゴム印等で区別が明確になるようにする。

②錠・カプセル剤

- ・複数規格採用薬剤、紛らわしい薬剤名は、処方箋中の薬剤名または単位に○印を付ける。
- ・血糖降下剤、バイアグラ錠、エフビー錠の調剤は総量を処方箋に記入するか、調剤ワークシート欄の総量をチェックし、各ノートへ記入する。

③水剤

- ・配合変化の有無。
- ・総秤量の計算（単位に注意：mlとmg等）、入院処方では処方箋に総秤量数を記入する。
- ・賦形剤の有無。
- ・水剤監査システムを使用する。
- ・秤量する薬剤は棚から取る時と戻す時の2度、薬剤名を確認する。
- ・ラベルを確認し貼付する。
- ・計量カップ又はスポイドを付ける。

いる。

⑤患者さんへの「薬の説明文書」

患者さんへの「薬の説明文書」を発行し、処方薬剤の説明を行っているが、薬剤名の横に薬剤画像をカラーで表示している。最終監査時に薬剤画像と薬剤を照らし合わせて確認を行う。

⑥水剤ラベルへの薬剤名の印字

有効血中濃度と中毒発現濃度の幅が少ないジギタリス製剤等は過誤が重大な事故に繋がる恐れがあるため、水剤のラベルに薬剤名を印字している。

3) 薬剤事故防止対策マニュアルの作成

薬剤部の事故防止対策マニュアル（表1）を作成し、マニュアルに沿って業務を遂行するようにしている。

4) 間違えやすい薬剤のリスト作成

名前や外観が類似している薬剤、複数の規格がある薬剤等を一覧表にして院内に配布し、過誤防止の啓蒙を図っ

ている（表2）。

5) 薬剤師による病棟巡回

診療科毎に担当薬剤師を定めて、麻薬・向精神薬及び毒薬・劇薬等は特に厳重に薬剤の保管・管理を行うよう指導している。

6) 小児に関する事故防止対策

平成12年4月から平成13年1月までの10ヶ月間に新聞（主として一般紙）報道された医薬品に関する医療事故例（表3）62件のうち21%（13件）は小児に関する事故であった。小児に関する事故の対象になった薬剤は、抗生物質3件、ジギタリス製剤2件、テオフィリン製剤2件、抗てんかん剤2件の順になっていた。事故の発生原因は小児の薬用量が少ないことによる用量の指示間違いや読み間違いが約半数を占めていたが、これは、小児の医療事故の特徴といえる。当院では、上述した対策をとると共に、水剤の量の間違いを防ぐため、ビンの目盛りでの

表2 間違えやすい薬剤（一部抜粋）

名前が似ている			外観が似ている	
【内服薬】			【内服薬】	
アキネトン	アルダクトンA		アシノン	アルタット
アクロマイシン Vcap	アクロマイシントローチ		アダラート	フェナゾックス
エバステル	エバミール		インテパンSP	インデラルLA
オイナール	ミオナール		タガメット錠	フェロミア錠
ガスコン	ガスロンN		ダントリウムCap	ドプスCap
カルデナリン	カルナクリン		デバス0.5	テルネリン
カタプレス	カプトリル	セタプリル	ボラキス	ムコスタ
クラビット	クラシリッド		ホーリット	硫酸ポリミキシNB
グリチロン	グリミクロン			
ザイロリック	ザンタック		【液剤】	
ジギトキシン	ジゴシン		カナマイシンSyr	ポンタールSyr
テオドール	テグレート		ポンタールSyr	マーロックス
デパケン	デパケンR			
ニトロール	ニトロールR		【外用薬】	
ノバロック	ノルバスク	ノルバデックス	セクターローション	ナパゲルンローション
パナルジン	ペルジピン		エストリール膣錠	クロマイ膣錠
ハルシオン	ハルナール			
パロチン	メパロチン			
ビタノイリン	ビタメジン			
ピラマイド	ピロミジン			
フェルム	フルカム			
ブルゼニド	ブレドニン			
ブレディニン	ブレドニン			
ブレタール	プロレナール			
ベルサンチンL	ベルジピンLA			
ムコスタ	ムコソルバン	ムコダイン		
ロヒプノール	ロプレソール			
【外用薬】				
エストラダームTTS	ニトロダームTTS			
ニトロダーム	ニトロベン			
ネリプロクト	プロクトセディル			
ヒアレイン点眼液	ビバレフリン点眼液			
【その他】				
グルテストセンサー	ダイアセンサー			

服用を廃止し、計量カップ又はスポイドで服用する方法をとっている。小児科の入院処方箋は患者毎にファイルして、前回処方との薬剤名・薬用量の照らし合わせや調剤の再確認を迅速・確実に行うなど過誤の未然防止に努めている。また、「お薬の飲ませ方」「水薬の飲ませ方」「お薬が苦くて飲まない時」「ミルクの作り方」「坐薬の使い方」など独自のパンフレットを作成し、服薬指導を行っている。

おわりに

処方監査システムを導入・構築して調剤過誤防止を図っているが、調剤時に診断名などの患者背景がわからないため万全な対応とは言い難く、医薬品に関連した事故を減らすためには、より精度の高いシステムの構築が重要である。特に小児の場合は、体重に幅があるため処方箋への体重表示の検討も必要である。また、薬剤に関する事故を未然に防ぐためには、薬剤師がチーム医療に積極的に参画する必要があると考える。

表3 新聞(主に一般紙)に報道された医薬品に関する医療事故例(H.12.4.1～H13.1.31)一部抜粋

事故発生日	対象患者	医療機関等	医療従事者分類	事故の内容等
H. 12. 10.	4歳女児(外来)	薬局	薬剤師	テオドール0.35gのところを3.5g(10倍量)誤投与。女児は1時間後嘔吐し入院。
H. 11. 10. 11	6歳女児(外来)	薬局	薬剤師	アレビアチン10倍散(10%)を投与すべきところをアレビアチン細粒(97%)を誤投薬。一時昏睡状態になり入院。数日後、退院。
H. 12. 11. 4～ H. 12. 11. 9	1～12歳の男児8人(外来)	薬局	薬剤師	抗アレルギー剤「セルテクト」を処方された10人の子供に対して向精神薬「セレネース」を調剤・投薬。8人が服用し5人が錐体外路系症状で緊急入院。500gから100gの容器に移し替える際の充填ミスが原因。
H. 12. 10～ H. 12. 12. 11	男児他多数	病院	薬剤師	ジゴキシンを乳糖で10分の1に薄めるところ原末のまま調剤ビンに詰め、5人に投薬。男児1人が重い心不全で入院。後遺症の可能性有り。
H. 12. 7. 25～ H. 12. 8. 12	多数(外来)	夜間・休日急患センター	薬剤師	ムコダイン顆粒を投薬するところイノチーム顆粒を誤投薬。充填ミス。常勤薬剤師と非常勤薬剤師66人のうち誰が充填したかは不明。副作用はなし。
H. 11. 9	生後4ヶ月の女児(入院)	病院	医師・薬剤師	主治医が強心剤「ジゴキシン」を誤って10倍量投与する指示。具体的には処方箋と指示表を作成した際に「1日当たり0.05mg(1回分0.025mg×2回)」とすべき所を「1日当たり0.5mg(1回分0.25mg×2回)」と誤記載。薬剤師は医師の処方箋に基づき調剤し、別の薬剤師が監査したが気付かず。病棟でも看護婦2人が処方箋と処置指示表の内容を確認したが、気付かず。女児は5日間に10回の投与を受ける。5日目に別の医師が容体の急変に気付く、蘇生措置。一時心停止も、治療を経て回復し2ヵ月後退院。
H. 7. 9	生後28日の新生児(外来)	産婦人科医院・薬局	医師・薬剤師	医師が一般的に使われていない抗生物質や呼吸困難の副作用を引き起こす医薬品を通常の6倍量処方。新生児は呼吸困難などで仮死状態となり、219日間の入院と59日間の通院。新生児の両親が医院を営営する医師と薬局を経営する薬剤師を相手に、入院費用や慰謝料など約576万円の損害賠償を求める訴えを地裁に起こす。訴えに対し医師は、「呼吸困難や入院退院を繰り返す原因となった病状と薬の副作用には因果関係はない」として全面的に争う姿勢。薬剤師は、「医師の指示に従って調合しただけでミスはない」と主張。
H. 12. 12. 4	1歳男児(入院)	病院	看護婦	高熱のため入院した男児。喘息の症状が見られたため小児科の医師が「ネオフィリン」0.8mlを点滴するよう看護婦に指示。看護婦が指示を取り間違え0.8アンプル(処方量の10倍濃度)とメモに書き、別の看護婦が間違いに気付かず点滴。約2時間半後に気付く緊急処置。健康被害はなく、退院。
H. 12. 8. 21	幼児(入院)	病院	研修医	悪性腫瘍の幼児に誤って同じ抗ガン剤を2回続けて投与。研修医が抗ガン剤「硫酸ビンクリスチン0.85mg」を投与したことを治療記録を記載する指示簿に記載し忘れたため、別の研修医が再び同量を注射。白血球が減少し免疫力が低下。病院側「別の抗ガン剤を大量に投与しており、ミスによる影響とは考えていない」「投与量が少なく副作用も少ない。事故とは捉えていない」
H. 11. 7. 13	0歳児(入院)	病院	医師・看護婦	MRSA治療のための抗生物質バンコマイシンを10倍量点滴。副作用で血流障害を生じて壊死が起こり、同11月手の指5本を切断。主治医が別の患者の点滴量「250mgを1日3回」を副主治医に口頭で指示。副主治医も患者の体重と点滴量等を確認せず、看護婦に点滴を書面で指示。本来の点滴量は「25mgを1日3回」。
H. 11. 11. 25	6歳女児(手術中)	センター	臨床工学士	心筋保護剤を混合されていない蒸留水を投与。1ヵ月後に死亡。
H. 11. 12	11ヶ月女児(入院)	小児医療センター	看護婦	敗血症の治療のため医師が指示したバンコマイシンを看護婦が10倍量注射。バンコマイシンのビンにグラム単位で「0.5」と表示してあったのを50mgと勘違いしたため。健康被害はなし。
H. 12. 4. 9	1歳6ヶ月女児(入院)	病院	看護婦	気管支拡張剤や抗生物質など7種類の薬を混ぜた内服薬を、本来は女児の鼻から十二指腸にチューブを入れて投薬するところを看護婦が点滴。直後に容体悪化、急性呼吸不全で死亡。内服薬は赤い注射器で吸い取るきまり。看護婦はそれを守っていたが、点滴用チューブについている三方活栓(T字型)の注入口につなぎ点滴を行った。子供用の三方活栓は注入口が同じ大きさのものしか市販されていなかったことも原因として指摘された。

文献

- 1) 特定機能病院における安全管理体制の確保の徹底について。厚生省(現在は厚生労働省)。医療の安全確保のための対策事例。2000。

- 2) 外山寛。社団法人日本薬剤師会。薬局・薬剤師のための調剤事故防止マニュアル。2001。

一般演題 (抄録)

小児てんかん患者におけるフェニトイン代謝の薬理遺伝学的解析： CYP2C9 と CYP2C19 活性と成長に伴う変化

鰐淵 厚子¹⁾, 橋本 奈味¹⁾, 中川 和子¹⁾, 松倉 誠²⁾, 池田 哲雄⁴⁾, 緒方 敬之⁵⁾
永田 憲行²⁾, 大童 康弘²⁾, 石津 棟暎⁶⁾, 藤井 績²⁾, 湯川 榮二⁷⁾, 高橋 晴美⁸⁾
久保田隆廣⁹⁾, 藤井 淳子³⁾, 武原 弘和⁴⁾, 嘉村 和也⁵⁾, 志摩 清⁴⁾, 進尾 恒美⁴⁾
伊藤 章⁵⁾, 三池 輝久²⁾, 遠藤 文夫²⁾, 内野 誠²⁾, 中野 真帆³⁾, 大河内秀昭¹⁾
石崎 高志¹⁾

1) 熊本大学大学院薬物治療学講座, 2) 熊本大学医学部, 3) 熊本大学医学部附属病院薬剤部,
4) 熊本市立熊本市市民病院, 5) 水俣市立総合医療センター, 6) 国立療養所再春荘病院,
7) 九州大学大学院薬物動態学講座, 8) 明治薬科大学薬物治療学講座, 9) 東京大学医学部附属病院薬剤部

Effects of Genetic Polymorphisms of CYP2C19 on Phenytoin Metabolism in Japanese Children with Epilepsy

Atsuko Wanibuchi¹⁾, Nami Hashimoto¹⁾, Kazuko Nakagawa¹⁾, Makoto Matsukura²⁾, Tetsuo Ikeda⁴⁾,
Noriyuki Ogata⁵⁾, Noriyuki Nagata²⁾, Yasuhiro Indo²⁾, Takateru Ishizu⁶⁾, Isao Fujii²⁾,
Eiji Yukawa⁷⁾, Harumi Takahashi⁸⁾, Takahiro Kubota⁹⁾, Junko Fujii³⁾, Hirokazu Takehara⁴⁾,
Kazuya Kamura⁵⁾, Kiyoshi Shima⁴⁾, Tsunemi Shin-o⁴⁾, Akira Ito⁵⁾, Teruhisa Miiike²⁾,
Humio Endo²⁾, Makoto Uchino²⁾, Masahiro Nakano³⁾, Hideaki Okochi¹⁾, Takashi Ishizaki¹⁾

1) Department of Pharmacology and Therapeutics, Graduate School of Clinical Pharmacy, Kumamoto University, Kumamoto; 2) Kumamoto University School of Medicine, Kumamoto; 3) Department of Pharmacy, Kumamoto University Hospital, Kumamoto; 4) Kumamoto City Hospital, Kumamoto; 5) Minamata City General Hospital And Medical Center, Minamata; 6) National Saishunso Hospital, Kikuchi; 7) Graduate School, Kyushu University, Fukuoka; 8) Meiji Pharmaceutical University, Tokyo; 9) The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan

1. 目的

抗てんかん薬フェニトイン (PHT) は治療域が狭く投与設計が困難な薬物である。特に小児では身体機能の発育や、それに伴う肝薬物代謝能の変化によって、薬物動態の個体差が大きい。そこで本研究では、小児てんかん患者における PHT 体内動態について、主代謝酵素 (CYP2C9 と CYP2C19) の遺伝的多型を考慮した発達薬理学的検討を行った。

2. 方法

PHT 治療中のてんかん患者 (小児 24 名, 成人 41 名) を対象とした。1) カルテと TDM 測定結果から患者の年齢, 身長, 体重, PHT 投与量と血中濃度, 併用薬等を調査した。2) ベイジアン法を用いて個人の体内動態パラメータを求め, 成長の影響について検討した。3) 31 名については, PCR-RFLP 法を用いて CYP2C9*1, *2, *3 と CYP2C19*1, *2, *3 の遺伝子型判定を行った。4) さらに, NONMEM プログラムによる母集団薬物動態解析から, 成長, 遺伝的多型, 併用薬の影響などについて統計学的検討を行った。

3. 結果

体内動態パラメータと成長に関して, 体重当たりの最大代謝速度 (V_{max}) の平均は小児では成人の約 1.5 倍であり, 0~15 歳まで直線的に低下して 15 歳以降はほぼ一定であった。しかし, 体表面積当たりの V_{max} では年齢の影響は小さかった。また, 母集団薬物動態解析でも, V_{max} が体重の増加に伴って非線形に減少することが確認され, さらに抗てんかん薬ゾニサミド併用でミカエリスメンテン定数 (K_m) が 30% 上昇することが示された。しかし, 代謝酵素の遺伝的多型の影響は認めなかった。

4. 考案

今回, PHT 体内動態の変動要因が成長と併用薬であることを示したが, 遺伝的多型による影響については証明できなかった。現在さらに症例数を増やして検討中であるが, 薬物代謝酵素の遺伝的多型と成長や併用薬などによる表現型変化の解析には多施設共同研究が必要であると考える。

小児患者における 6-mercaptopurine 内服と 6-mercaptopurine ribose 静注の薬物動態に関する検討

馬渡 英夫, 畝井 和彦, 西村真一郎, 佐倉 伸夫, 上田 一博
広島大学医学部小児科

Comparative pharmacokinetics of oral 6-mercaptopurine
and intravenous 6-mercaptopurine riboside in children

Hideo Mawatari, Kazuhiko Unei, Shin-ichiro Nishimura, Nobuo Sakura, Kazuhiro Ueda
Department of Pediatrics, Hiroshima University School of Medicine, Hiroshima, Japan

目的

小児白血病治療において 6-mercaptopurine (6MP) は経口的に, 6-mercaptopurine ribose (6MPR) は経静脈的に投与される。両者は代謝されて 6-thioguanine nucleotide (6TGN) となって抗腫瘍効果をもたらす。薬物動態を比較検討した。

対象と方法

当科で維持療法中の12例のうち10例に 6MP 50mg/m²/day を経口投与, 5例に 6MPR 50mg/m²/day をワンシット静注した。投与開始日の1, 2, 3, 5時間後に採血を行った。静注の場合のみ直後の採血を追加した。高速液体クロマトグラフィー法で血漿中の6MPや6MPR濃度を測定した。投与開始2日目の赤血球中の6TGN濃度も測定した。JACLS (小児白血病研究会) で採血された80検体も測定した。

結果

内服2時間後の血漿6MP濃度は0.062–0.509μMと幅があった。投与後1–5時間のAUCでは23–65μM・minと比較的差が少なかった。2日目の赤血球6TGN濃度は(18–152pmol/25mgHb)であった。6MPRの静注においては, 1時間後からは個人差が少なく, AUCは124–186μM・minであった。2日目の赤血球6TGN濃度(121–273pmol/25mgHb)は内服の場合に比べ高かった。JACLSからの検体でも同様に2日目の赤血球6TGN濃度は6MPRの静注の場合が(平均178, 範囲70–452pmol/25mgHb)は6MP内服の場合(平均77, 範囲18–152pmol/25mgHb)に比べ高く, 個人差は少なかった。

考察

血漿6MP値に個人差が大きいのは経口投与であるために吸収率の影響を強く受けるものと推察された。吸収率の影響を受けない静脈投与では, 個人差は少なく, AUCや赤血球6TGN濃度がより高値を示すことが判明した。

新生児グルコルチコイド代謝の特異性

佐倉 伸夫, 藤高 道子, 宮河真一郎, 神野 和彦
広島大学医学部小児科

Specificity of glucocorticoid metabolism in neonates

Nobuo Sakura, Michiko Fujitaka, Shin-ichiro Miyagawa, Kazuhiko Jinno
Department of Pediatrics, Hiroshima University School of Medicine

コーチゾンの投与量はコーチゾールの1.25倍と規定されているが、動物実験等で設定されたもので、新生児、乳児に対する薬用量は実証されていない。新生児マス・スクリーニングで発見された6例の21-ヒドロキシラーゼ欠損症新生児にコーチゾンあるいはコーチゾールを投与し、その効果を比較検討した。投与時のステロイド分析はRIA法あるいは逆相高速液体クロマトグラフィー法で、ACTHはRIA法で測定した。

コーチゾン投与群では血中コーチゾンは高濃度であったが、コーチゾン投与量増加（最高200mg/m²/日）にもかかわらず、コーチゾール濃度は上昇が認められず、17-OHP, ACTHの高値も持続した。しかしながら臨床的にはほぼ安定し、ショック、電解質異常等は認められなかった。ところが、生後2ヵ月を過ぎると血中コーチゾール濃度は自然に上昇し、17-OHP, ACTHも正常化した。

コーチゾール投与群では血中コーチゾールは速やかに

上昇し、17-OHP, ACTHも直ちに正常化した。コーチゾール投与を一時中断して、コーチゾンを与えたところ、直ちに17-OHP, ACTHともに増加した。

正常新生児乳児の血中コーチゾン、コーチゾールを測定すると、コーチゾン優位でコーチゾールの約2倍の濃度で、その優位は生後2ヵ月まで持続していた。

生後2ヵ月までの乳児のコーチゾールとコーチゾンの相互変換はコーチゾンに傾き、外来性のコーチゾンは一部しかコーチゾールに変換できず、グルコルチコイド作用を発揮できない。そのために、21-ヒドロキシラーゼ欠損症においては治療の指標となる各パラメーターの異常が2ヵ月まで持続したと考えられる。厚生省の副腎過形成症治療指針にもコーチゾン治療はコーチゾール投与量の1.25倍と規定されているが、コーチゾン優位な生後2ヵ月までの乳児にはコーチゾン治療は不適切ではないかと思われる。

著明な乳酸アシドーシスを伴った急性リンパ性白血病に ジクロロ酢酸ナトリウムが有効であった小児例

益崎まゆみ, 廣瀬 伸一, 柳井 文男, 丹生 恵子, 満留 昭久
福岡大学小児科

An effective case of dichloroacetate treatment
for severe lactic acidosis associated with ALL

Mayumi Masuzaki, Shinichi Hirose, Fumio Yanai, Keiko Nibu, Akihisa Mitsudome
Department of Pediatrics, Fukuoka University School of Medicine

症例

6歳女児。食欲不振・全身倦怠感・急激な体重減少を主訴に来院。末梢血 WBC 8900/ μ l (芽球11%), Hb 9.5g/dl, Plt 17.8万/ μ l。血清 LDH 2400IU/l。骨髓穿刺にて MPO (-) の芽球40%, 表面形質は CD10+, 19+, 20+, SIg-で pre-B ALL と診断。血液ガスにて pH 7.19, PCO₂ 22.9mmHg, HCO₃-8.5mmol/L, BE-18.2mmol/L, 乳酸 100mg/dl, ピルビン酸 5.0mg/dl と著明な乳酸アシドーシスを認めた。肝脾腫 (-)。両側腎腫大 (左側89mm, 右側93mm) が見られ, Na 128mEq/L, K 2.3mEq/L, Cl 99mEq/L, Ca 8.0mg/dl, P 0.6mg/dl, UA 1.8mg/dl, 尿 pH6.0, 尿 β 2-MG 1810 μ g/l と尿細管障害に伴う再吸収障害も見られた。重炭酸Na (最大14mEq/kg/日) の補正や VitB₁投与には反応せず, ジクロロ酢酸Na (以下DCAと略す) 50mg/kg/回を1日2回投与後, 4回目以降半量に減量した。投与後, 乳酸値の低下 (約60mg/dl) とアシドーシスの改善が見られ, 寛解導入療法を開始することができた。化学療法への反応は良好で芽球の減少に伴い乳酸アシドーシスは消失し, DCAを中止した。

考察

白血病に乳酸アシドーシスを合併した発症機序として白血病の過剰な乳酸産生, 細胞の酸素不足による嫌気性解糖の亢進, 白血病細胞による腫瘍塞栓による局所的な低酸素状態などが推察されている。DCAは, 高乳酸血症の原因を問わず, ピルビン酸脱水素酵素PDHキナーゼの阻害により乳酸を低下させる。症例のように悪性疾患に伴う高乳酸血症にも有用であると思われる。

CAPD 腹膜炎患児における Meropenem (MEPM) の 血清および透析液中濃度の検討

池永 昌昭¹⁾, 升永 憲治¹⁾, 池澤 滋¹⁾, 織田 慶子¹⁾, 津村 直幹¹⁾
加藤 裕久¹⁾, 多久和 哲²⁾, 伊藤 雄平²⁾, 阪田 保隆³⁾,

1) 久留米大学医学部小児科

2) 久留米大学医療センター小児科

3) 聖ヨゼフ園

Penetration of meropenem (MEPM) into serum and peritoneal dialysate in a child with CAPD peritonitis

Masaaki Ikenaga, Kenji Masunaga, Sigeru Ikezawa, Keiko Oda, Naoki Tumura,
Hirohisa Katoh, Satoshi Takuwa, Youhei Itoh, Yasutaka Sakata

1) Department of Pediatrics and Child Health, Kurume University School of Medicine

2) Department of Pediatrics and Child Health, Kurume Medical Center

3) St. Joseph's Institution & Hospital

近年、腹膜透析システムの改良により、腹膜透析導入中の合併症としての感染症の頻度は減少している。しかし、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、緑膿菌やセラチア菌感染症は、一旦発症すると難治性で治療に抵抗性を示す事が多い。今回、腹膜炎に罹患した持続性外来自己腹膜透析 (CAPD) 患者にメロペネムを投与し、その血清及び透析液中の濃度を測定し、薬剤の体内動態・透析液中への移行を検討したので報告する。

症例: 15歳男性。平成10年1月13日、発熱と腹痛を主訴に、医療センターを受診、CAPD 透析液中の細胞数が12,025/ μ lと増加しており、腹膜炎の診断で抗菌薬投与を開始した。一時、改善したが再燃したため当科紹介入院となった。既往歴は、13歳の時、慢性腎不全と診断され、同年9月からCAPD導入となっている。身体所見は、眼球結膜に貧血があり、心雑音はなく、頰脈を認めた。腹部は膨満しており、発赤はなかったが全体に圧痛を認めた。
入院時検査所見: 身長153cm, 体重42kg, WBC2,500/ μ l (stab 14% seg 57% lymph 13% eosino 3% baso 1% mono 12%), RBC224 $\times 10^4$ / μ l, Hb 7.0g/dl, Ht 21%, Plt 17.3 $\times 10^4$ / μ l, GOT 12 IU/l, GPT 3 IU/l, LDH 246 IU/l, T. P 5.3g/dl, Alb 3.0g/dl, BUN 65.2mg/dl, Crea 13.6mg/dl, UA 4.3mg/dl, CRP 2.0mg/dl, CAPD 透析液細胞数1,925/ μ l (単:・多核球=1:24)。白血球で核の左方移動、貧血、腎機能異常を認め、CAPD 透析液細胞数(多核球優位)の増加がみられた。
経過: 医療センター入院後、セフトラジウム静注と透析液内アミカシンを開始し、一旦症状、検査所見ともに改善したが、1月18日から再び発熱、腹痛、透析排液の混濁を認めた。透析液培養より *Serratia marcescens* (*S. marcescens*) が分離されたためセフトラジウムをメロペネムに変更し、透析液の細胞数は減少していったが、腹痛が再燃し、2月4日、CAPD チューブを抜去し、血液透析導入となった。その後、経過は良好で、3月7日退院した。
方法: 本症例のメロペネム静注における血清・透析液中

の濃度を、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 絶対検量線法にて測定した。試験菌の最少発育阻止濃度 (MIC) は日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法で測定した。

結果: メロペネム0.5gを1日2回、1回1時間で点滴静注した場合、血清中のメロペネムの濃度はtrough値11.6 μ g/ml peak値53.3 μ g/mlで半減期は7時間であった。また、透析液中の濃度は、trough値10.1 μ g/ml、メロペネム投与開始3時間後が7.9 μ g/ml、8時間後は18.2 μ g/mlであった。当院での腹膜透析導入患者における腹膜炎33症例の起原因菌のうち、グラム陽性球菌が全体の約50%を占めていた。*S. marcescens* が起原因菌となった例は3例であった。今回分離された株を含めた *S. marcescens* 4株の各種抗菌薬に対するMIC range (μ g/ml) は、ピペラシリン、2-128; タゾバクタム/ピペラシリン、2-128; セフトラゾール、2-512; セフトラキジム、0.008-512; セフトロム、0.008-64; セフトラジウム、0.25-512; ラタモキシド、0.06-512; イミペネム、0.5-1; メロペネム、0.125-0.25であった。

考察とまとめ

メロペネムのMICは0.125から0.25 μ g/mlと *S. marcescens* に対し良好な感受性を示しており、前述の薬剤濃度の結果から、本薬剤は透析液中にも十分に移行し、有効な濃度に達する事が示唆された。薬剤投与後3時間の透析液中濃度がtrough値よりも低く、8時間後に上昇した理由として、1) CAPD バッグ交換の影響、2) 血清と透析液中のメロペネムの濃度上昇に時間差がある事が考えられた。今回のCAPD導入患児の腹膜炎例における血清、透析液中のメロペネム濃度を測定し、単独症例ではあったが、本薬剤の透析液中への移行は良好で、起原因菌のMICを考慮しても十分な濃度を示しており、かつ安全に使用できると考えられた。臨床的には、観血的血液透析に移行し、腹膜透析導入中の感染性腹膜炎の治療の困難さを再認識させられた。

ミダゾラム（ドルミカム®）のけいれん重積治療薬としての 使用経験と問題点

藤井 淳子¹⁾, 堤 尚子¹⁾, 松倉 誠²⁾, 犬童 康弘³⁾, 遠藤 文夫³⁾, 三池 輝久²⁾, 中野 眞帆¹⁾

1) 熊本大学医学部附属病院薬剤部, 2) 熊本大学医学部発達小児科,
3) 熊本大学医学部小児科

Case reports and problem of midazolam on treatment of status epileptics

Junko Fujii¹⁾, Shouko Tsutsumi¹⁾, Makoto Matsukura²⁾, Yasuhiro Indo³⁾,
Fumio Endo³⁾, Teruhisa Miike²⁾, Maho Nakano¹⁾

1) Department of Pharmaceutical Services, Kumamoto University Hospital

2) Department of Developmental Pediatrics, Kumamoto University School of Medicine

3) Department of Pediatrics, Kumamoto University School of Medicine

目的

ミダゾラム（ドルミカム®）は、麻酔前薬、全身麻酔の導入および維持に使用されてきたベンゾジアゼピン系薬物である。しかし、鎮静効果、抗けいれん効果について臨床上的有用性の報告が多くなされており、けいれん重積治療にICU管理のもと使用されるようになってきた。今回、我々は、けいれん重積にミダゾラムを使用し血中濃度と効果の関係について検討した。また、ミダゾラム使用時に注意すべき問題点について考察した。

方法

けいれん重積にてミダゾラム持続点滴投与が行われている症例において血液を採取しHPLC法にて血中ミダゾラム濃度を測定した。また、フェニトインについては、FPIA法にて測定した。

結果

ミダゾラムの体重当たり投与量と血中ミダゾラム濃度との関係は各症例間で変動が認められたが、個人内においては投与量と血中濃度は比例関係を示した。今回の投与量は0.1～0.8mg/kg/hの投与量であり臨床効果から有効と考えられた血中濃度は、200～500ng/mlであった。また、フェニトイン併用患者においてフェニトインの血中濃度が上昇しにくい傾向が認められた。

考察

今回の症例において、けいれん重積患者におけるミダゾラムの有効性が認められた。また、有効とする濃度が認められることにより、ミダゾラムの血中濃度が投与量の指標となり得ると考えられた。問題点としては1) 大量投与となり保険適応外の使用であること、2) 呼吸管理の問題、3) フェニトインとの相互作用の可能性、4) ミダゾラムがCYP3A4の基質であることにより薬物間の相互作用等が挙げられる。さらにこれらの問題に加え新たな剤形開発の可能性についても報告する。

難治性てんかんに対する抗けいれん剤使用の問題点： フェノバルビタール大量療法により再生不良性貧血を 来した幼児例の経験から

田草 雄一, 斉藤 恭子, 堀 大介, 金井 理恵, 瀬島 斉, 木村 正彦, 山口 清次
島根医科大学小児科

A report of 5-year-old boy with aplastic anemia induced by high-dose
phenobarbital therapy to the intractable epilepsy

Yuichi Takusa, Rie Kanai, Kyoko Saito, Daisuke Hori, Hitoshi Sejima,
Masahiko Kimura, Seiji Yamaguchi
Department of Pediatrics, Shimane Medical University

1. はじめに

栗屋・福山らの「特異な脳炎・脳症後てんかんの一群」の幼児症例において、けいれんコントロールに難渋し、フェノバルビタール（以下PB）大量療法でコントロールできた症例に遭遇した。しかしその後副作用的と思われる再生不良性貧血を発症した。小児の難治性けいれんに対する抗けいれん剤使用の問題点について考察する。

2. 症例

5歳1カ月の男児が、突然のけいれん重積で入院し、その臨床的特徴より「特異な脳炎・脳症後てんかんの一群」と診断した。難治性のけいれん重積のコントロールのため、集中管理下で静脈麻酔剤の持続投与を行った。各種の抗けいれん剤、ステロイド、TRH、キシロカイン、ミダゾラムなどを使用したが無効であった。PB大量療法（最高投与量23mg/kg/日）が効果を示したが減量するとけいれん重積が再燃した。5歳11カ月（PB開始5カ月後）頃、好酸球増多（14～37%）、抗D抗体陽性、PA-IgG陽性、血球貧食症候群様所見、汎血球減少（末梢白血球

数400/ μ l、ヘモグロビン5.5g/dl、血小板数2000/ μ l）などの異常が出現した。再生不良性貧血と診断しPBは減量中止せざるを得なくなった。最終的に臭化カリウムが奏効し、再生不良性貧血はPBからの離脱と免疫抑制療法等によって改善傾向を示した。

3. 考察

PB大量長期投与と再生不良性貧血発症の因果関係について確証は得られていない。しかし好酸球増多はPB中止により消失したので、PBによる薬剤過敏症を来していたことは間違いない。PB通常量投与による再生不良性貧血の症例報告は散見されるが、PB大量療法によるものの報告はまだない。PBはポピュラーな抗けいれん剤であるが、長期大量使用する場合、薬剤過敏症や再生不良性貧血の発症に対する配慮が必要である。また、臭化カリウムは発売中止寸前まで追いやられた古典的な薬剤だが、本症例のように奏効する症例があり、現時点では貴重である。

小児喘息患者におけるアミノフィリン持続点滴静注下での テオフィリンクリアランスの考察

原口 国高¹⁾, 大和 正明¹⁾, 相部美由紀²⁾, 平野 稔喜²⁾

1) 九州労災病院薬剤部, 2) 九州労災病院小児科

Study of Theophylline Clearance in Asthmatic Children
with Aminophylline Continuous Drip Infusion Therapy

Kunitaka Haraguchi¹⁾, Masaaki Yamato¹⁾, Miyuki Aibe²⁾, Toshiki Hirano²⁾

1) Department of Hospital Pharmacy, Kyusyu Rosai Hospital

2) Department of Hospital Pediatrics, Kyusyu Rosai Hospital

はじめに

気管支喘息の治療に広く用いられている Theophylline (TPH) は、その有効血中濃度域が 10～20 μ g/ml と狭く、副作用発現に注意を要する薬剤であり、その体内動態はさまざまな要因により影響をうける。また中発作以上の喘息発作時の治療として Aminophylline (TPH 約 80% 含有) の点滴静注療法が現在広く行われており、小児において、その施行頻度は高い。当院薬剤部では少なくとも、入院時、持続点滴静注開始 48～60 時間後、内服薬への移行直前の喘息寛解期の 3 回の血中濃度を測定している。また、必要時には血中濃度解析報告書を作成し、医師への TDM 面でのサポートを行っている。しかし、TPH の体内動態は併用薬・年齢・患者状態や用量に左右され、ばらつきが大きく、同一患児でも、測定時期や病状がクリアランスに大きく影響を与える。そこで今回、当院小児科にて Aminophylline 持続点滴静注をうけた患児より得られた血中濃度を用いて、クリアランスと年齢及び用量との関係を検討した。

対象・方法

対象は本院小児科に入院した血中濃度が 10～20 μ g/ml の有効域にあり持続点滴静注より経口投与への移行直前

にある 4 才以下の患児延べ 230 例で、一定用量にて持続点滴開始後 48 時間以降に採血を行い、その後、速やかに遠心分離 (3,500rpm 15 分間) にて血清分離したものを試料とした。TPH 血中濃度は、蛍光偏光イムノアッセイ (FPIA) 法により測定した。なお、TPH のクリアランスに影響を与えられと考えられる薬剤の投与を受けている患児及びウィルス感染症のある患児は除外した。

結果・考察

年齢に伴うクリアランスの変化は 6 ヶ月未満 0.0441 $\pm$ 0.0156 l/kg/hr, 6 ヶ月～1 才未満 0.0432 $\pm$ 0.0091 l/kg/hr, 1 才～2 才未満 0.0485 $\pm$ 0.0109 l/kg/hr, 2 才～3 才未満 0.0542 $\pm$ 0.0097 l/kg/hr, 3 才～4 才未満 0.0508 $\pm$ 0.0106 l/kg/hr となり、3 才までにクリアランス能は発達し、3 才以上ではクリアランスの値は、ほぼ一定の値を示した。クリアランスと投与量との関係は投与量の増加に伴いクリアランスは上昇したが、各群において、一定の投与量を越えると、クリアランスが低下するという興味ある結果が得られた。このことより Aminophylline 持続点滴療法を小児に施行する際には加齢や投与量増加に伴うクリアランスの変化に留意したきめ細かい TDM サポートが必要があると考えられる。

自然変動にてアレビアチン中毒を起こした症例の検討

橋本 愛, 市川光太郎

北九州市立八幡病院救命救急センター小児科

Case report of patients who were intoxicated with regular dosage of pharytion

Ai Hashimoto

Department of Pediatrics Kitakyusyu City Yahata Hospital Emergency Medical Center

アレビアチン (PHT) の有効血中濃度域の狭さは良く知られているが、難治性てんかん児においては使用を余儀なくされる薬剤である。この度、誤投与あるいは誤服用なしに通常の服用にて自然変動によるアレビアチン中毒を起こした4症例および無症状ながら中毒濃度に達していた1症例を経験した。これら5例のPHT濃度は19.7～43.3 $\mu\text{g/ml}$ ($26.96 \pm 9.443\mu\text{g/ml}$)であった。年齢は9～19歳 (平均15.6歳) で全員が複数の抗けいれん薬を併用服用していた。併用薬はCBZ (4名), VPA (3名), ZNS (3名), NZP (1名) であった。

PHT濃度が高値を呈した際には他の薬剤濃度も高めになっている傾向が見られた。全例、脱水などの前駆症状はなく、無症状は1例で残りの4例はめまい、ふらつき、

嘔吐、顔色不良、頭痛、複視、眼振などの中毒症状が見られた。治療はPHTの減量を4例、中止を1例に行い、輸液を2例に行ってすぐに改善した。併用薬による相互作用がPHT濃度の変動を来す可能性が最も考えられるが、その臨床的指標はなく、臨床現場では困惑することも多い。PHT使用児の場合は頻回の血中濃度検査が必要と考えられるが、検査回数の限界もあり、通常服用量で突然の血中濃度上昇の危険性を認識し、中毒症状の注意深い観察が必要と思われた。さらに自然変動に影響を与えるような環境因子を調査したが有意なものは探し得なかった。同様な症例における自然変動への影響因子、特にその生活環境因子についての教示を会員の先生方に御願いたい。

乳児心不全患者におけるジゴキシンクリアランス 変動要因の解析

末松 文博¹⁾, 湯川 栄二²⁾, 峯本 正夫¹⁾, 湯川 美穂³⁾,
大戸 茂弘²⁾, 樋口 駿²⁾, 後藤 良宣³⁾

1) 九州厚生年金病院・薬剤部

2) 九州大学大学院・薬剤部

3) 福岡大学・薬剤部

Population Analysis of The Change Factor of Digoxin Clearance in Japanese Infants with Heart Failure

Fumihiro Suematsu¹⁾, Eiji Yukawa²⁾, Masao Minemoto¹⁾, Miho Yukawa³⁾,
Shigehiro Ohdo²⁾, Shun Higuchi²⁾, Yoshinobu Goto³⁾

1) Department of Hospital Pharmacy, Kyusyu Kousei-Nenkin Hospital

2) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyusyu University

3) Faculty of Pharmaceutical sciences, Fukuoka University

目的

今回われわれは、特に腎機能が未熟である乳児を対象に、ジゴキシンクリアランス値を指標として、それに影響を及ぼす生理的要因と個体差の程度について検討し、投与計画への応用を試みたので報告する。

方法

対象は、九州厚生年金病院においてジゴキシン散を1日2回投与されている生後1ヵ月から1年までの乳児心不全患者147名(測定点340点)である。今回の患者群に対する母集団薬物動態解析には、NONMENを用いて行った。薬物動態モデルとしては、定常状態における次のモデル式を用いた。

$$C_{ss} = \text{Dose} / (CL \cdot \tau)$$

ここで、Doseは投与量(μg/kg)、CLはジゴキシンクリアランス(L/hr)、τは投与間隔(hr)を示している。本来、C_{ss}は平均血中濃度を用いなければならないが、臨床では投与直前に採血されることが多く、今回は朝食前の最低血中濃度(ng/ml)を用いた。CLに影響を与える生理的要因として、体重(TBW:kg)、年齢(AGE:

days)、性別(GEN)、血清クレアチニン値(Scr:mg/dl)、投与量(DOSE:μg/kg/day)を考慮し、また、併用薬としてのスピロノラクトン(SPI)やうっ血性心不全(CHF)の影響についても検討した。さらに、新たに投与計画が必要な乳児54名(測定点66点)にNONMEN解析より得られた平均CLを用いて、投与量に対する朝服薬前の血中濃度の予測を行い、予測精度の検討を行った。

結果・考察

最終的に得られた乳児におけるジゴキシンの平均CLは式1であった。

$$CL = (L/kg/hr) = 0.517 \cdot \text{AGE}^{0.0866} \cdot \text{DOSE}^{0.316} \cdot \text{Scr}^{0.173} \cdot 0.867^{\text{CHF}} \cdot 0.877^{\text{SPI}} \quad \text{式1}$$

なお、式1における個体間変動は30.2%であり、残差変動は28.2%であった。また、このCLを利用して、新たな乳児群に対して、定常状態における朝服薬前の血中濃度の予測を行ったところ、式1の平均予測誤差(ME)が0.02±0.24ng/ml、絶対予測誤差(MAE)は、0.19±0.14ng/mlであり、ややばらつきがあるものの、乳児の初期投与設定には役立つものと考ええる。

資 料

1. 医薬審 1335 号
「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」
2. 厚生省医薬安全局審査管理課委託研究
「小児臨床評価ガイドライン作成のための研究資料に関する
報告書」
3. 厚生省令第 151 号
「医薬品の市販後安全対策の改善について」
4. 厚生科学研究 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 総括研究報告書
5. 厚生科学研究 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 10 ～ 12 年度 総合研究報告書
6. 厚生科学研究 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
「小児薬物療法の孤児的状态と製薬企業の社会的使命について」

資料1

医 薬 審 第1334号
平成12年12月15日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生省医薬安全局審査管理課長

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

今般、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）における合意に基づき、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関する指針を別添のとおり「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」（以下「本ガイダンス」という。）として定めたので、下記事項を御了知の上、貴管下医薬品製造（輸入販売）業者に対する周知徹底方御配慮願いたい。

記

1. 背景

近年、優れた医薬品の国際的な研究開発の促進及び患者への迅速な提供を図るため、承認審査資料の国際的なハーモナイゼーション推進の必要性が指摘されている。このような要請に応えるためICHが組織され、品質、安全性、有効性及び規制情報の4分野でハーモナイゼーションの促進を図るための活動が行われている。今回の本ガイダンスの制定は、ICHにおける三極の合意に基づき行われるものである。

現在、医薬品の小児患者のために適切に評価され小児患者に対する適応を持つ医薬

品は限られている。小児への使用が想定される医薬品については、小児集団における使用経験の情報の集積を図ることが急務であり、成人適応の開発と並行して小児適応の開発を行うことが重要である。また、成人適応の承認申請中又は既承認の品目について、引き続き小児の用量設定等のための適切な臨床試験(治験、市販後臨床試験)の実施が望まれる。

2. ガイダンスの要点

本ガイダンスは小児適応開発のための臨床試験の基本的考え方について述べたものである。小児用製剤の開発、小児用医薬品の臨床試験開始時期、小児の年齢区分、臨床試験にあたっての留意事項等について倫理面も含めて概説したものであり、小児臨床試験の実施にあたり適用されるものである。

3. ガイダンスの取扱い

本ガイダンスは小児適応開発のための臨床試験の基本的考え方を示したものであり、本ガイダンスを参照することにより小児用医薬品の臨床試験が適切に実施されることを意図したものである。医薬品の開発は薬物の特性や事前に得られた非臨床及び臨床試験結果によって異なるものであり、科学的かつ倫理的な説明が可能であれば、本ガイダンスと異なった方法等を用いることも可能である。

なお、新医薬品の開発を行う場合は、本ガイダンスを参考にして開発の初期段階から小児効能開発について検討することが望まれる。

4. ガイダンスの実施時期

平成13年4月1日以後に開始される小児臨床試験に本ガイダンスを適用する。なお、この通知の施行の日より本ガイダンスに基づいて小児臨床試験を実施することは差し支えない。

医 薬 審 第1335号

平成12年12月15日

日本小児科学会 御中

厚生省医薬安全局審査管理課長

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

標記について、平成12年12月18日医薬審第1334号をもって別添写しのとおり各都道府県知事あて通知しましたので、貴会会員への周知方御配慮願います。

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

1. 緒言

- 1.1 ガイダンスの目的
- 1.2 背景
- 1.3 ガイダンスの適用範囲
- 1.4 一般原則

2. ガイダンス

- 2.1 小児用医薬品の開発計画開始時の問題点
- 2.2 小児用製剤
- 2.3 臨床試験の開始時期
 - 2.3.1 主として小児患者又は小児患者のみを対象にする医薬品
 - 2.3.2 成人及び小児患者の重篤な又は生命を脅かす疾患の治療を目的とした医薬品
(これまで治療法がないか、あっても選択肢が限られている場合)
 - 2.3.3 その他の疾患や病態の治療を目的とした医薬品
- 2.4 試験の種類
 - 2.4.1 薬物動態
 - 2.4.2 有効性
 - 2.4.3 安全性
 - 2.4.4 市販後における情報
- 2.5 小児患者の年齢区分
 - 2.5.1 早産児
 - 2.5.2 正期産新生児 (0 から 27 日)
 - 2.5.3 乳幼児 (28 日から 23 ヶ月)
 - 2.5.4 児童 (2 歳から 11 歳)
 - 2.5.5 青少年 (12 歳から 16 又は 18 歳)
- 2.6 小児試験の倫理的問題
 - 2.6.1 治験審査委員会／独立倫理委員会(IRB/IEC)
 - 2.6.2 被験者の募集
 - 2.6.3 インフォームドコンセント及びインフォームドアセント
(両親／法的保護者及び小児被験者からの同意)
 - 2.6.4 危険の最少化
 - 2.6.5 苦痛の最少化

1. 緒言

1.1 ガイダンスの目的

現在、小児に対する適応をもつ医薬品の数は限られている。時期を得た小児用医薬品の開発を国際的に支援し、促進することが本ガイダンスの目標である。本ガイダンスは、小児用医薬品の開発における重要な事項及び小児集団に対し安全かつ有効で倫理的な臨床試験を行なう方法の概略を示すものである。

1.2 背景

小児臨床試験に影響を与える関連情報を有する他のICH文書は以下のとおりである。

- E 2 : 安全性情報の取扱い
- E 3 : 治験の総括報告書の構成と内容
- E 4 : 新医薬品の承認に必要な用量－反応関係の検討のための指針
- E 5 : 外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因
- E 6 : G C P
- E 8 : 臨床試験の一般指針
- E 9 : 臨床試験のための統計的原則
- E 10 : 対照薬の選定
- M 3 : 医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン
- Q 1 : 安定性試験
- Q 2 : 分析法バリデーション
- Q 3 : 不純物試験

1.3 ガイダンスの適用範囲

小児の臨床試験で特に問題となる点は以下のとおりである。

- (1) 小児用医薬品の開発プログラムを開始する際に考慮すべき事項
- (2) 医薬品の開発過程で小児用医薬品開発を開始する時期
- (3) 試験の種類（薬物動態、薬物動態／薬力学(PK/PD)、有効性、安全性）
- (4) 年齢区分
- (5) 小児臨床試験での倫理性

このガイダンスは、小児用医薬品開発のすべてを包括することを意図しているものではない。他のICHガイドライン及び各国の規制当局や小児関連学会からの文書により詳細情報が提供される。

1.4 一般原則

小児患者には、小児のために適切に評価された医薬品が用いられるべきである。小児患者における安かつ有効な薬物療法には、各年齢層において医薬品を適正に使用するための時期を得た情報、またしばしば当該医薬品の小児用製剤の時期を得た開発が必要である。製剤学や小児試験デザインの研究の進歩は、小児用医薬品の開発を促進するのに役立つであろう。

成人の疾患や病態に対する医薬品の開発が行なわれている段階において、当該医薬品が小児集団で使用されると推定される場合には、通常、小児集団を医薬品の開発計画に組み入れるべきである。小児患者における医薬品の効果についての知見を得ることは、重要な目標となる。しかしながら臨床試験に参加する小児患者の全人性(well-being)を害することなく、この目標を達成すべきである。この責任は企業、規制当局、医療関係者及び社会全体が分かち合うものである。

2. ガイダンス

2.1 小児用医薬品の開発計画開始時の問題点

小児患者での使用が明らかに不適切である特定の医薬品の場合を除き、小児集団における医薬品の適正な使用に関するデータが集積されるべきである。成人において実施される臨床試験に関連した小児での臨床試験の開始時期については2.3で述べるが、これは各国の公衆衛生や医療上の必要性に左右されるであろう。小児での開発計画の時期と手法については、その正当性を開発過程における初期段階及びその後定期的に規制当局との間で明確にしておく必要がある。この小児用医薬品の開発計画により成人における臨床試験の完了や成人用医薬品の臨床使用が遅れることがあってはならない。

小児用医薬品の開発計画の実施の決定と計画内容については、以下のような多くの要因に対する考慮が必要となる。

- ・小児集団における治療対象となる病態の発生頻度
- ・治療対象となる病態の重篤度
- ・小児集団での症状に対する代替治療の利用可能性と適切性；当該治療における有効性や（小児特有の安全性の問題を含む）有害事象の特徴を含む。
- ・当該医薬品が新規のものか、特性の知られている既存薬の類薬に入るものか
- ・当該医薬品の適応が小児に特有なものかどうか
- ・小児特有のエンドポイント設定の必要性
- ・当該医薬品が投与されるであろう患者の年齢層
- ・非臨床での安全性を含めた（発達に関連した）小児特有の安全上の懸念
- ・小児用製剤開発の潜在的必要性

これらの因子の中で最も重要なものは、医薬品の開発により治療上重要な進歩をもたらす可能性があるような重篤あるいは生命を脅かす疾患が存在する場合である。このような場合、小児の臨床試験は、比較的緊急を要するか早期の開始が薦められる。

小児臨床試験計画を支持する非臨床安全性試験の情報については、ICH M3の11で述べられている。小児臨床試験における最も適切な安全性情報は、通常、成人での曝露（臨床試験）から得られることに注目すべきである。一般的には、反復投与毒性試験、生殖毒性試験及び遺伝毒性試験が有用であろう。幼若動物における安全性試験の必要性はその医薬品毎に考慮すべきであり、また発達毒性学上の懸念に基づき判断されるべきである。

2.2 小児用製剤

小児に対して正確な投与を可能にし、コンプライアンスを高めるためには小児用製剤が必要である。経口投与では、各国において異なった種類の製剤、味や色が好まれるであろう。

様々な製剤、例えば液剤、懸濁剤やチュアブル錠が種々の年齢の小児患者に対し必要もしくは望まれる。これら種々の製剤において異なる薬物含有量が必要となることもある。代わり得るドラッグデリバリーシステムの開発も考慮すべきである。

注射用製剤では、投与量が正確かつ安全に投与されるような適切な濃度の製剤を開発すべきである。一回使用のバイアルとして供給される医薬品については、適切な一回投与の包装形態を考慮すべきである。

ある種の添加物によっては、その毒性は小児の年齢群間又は成人との間で異なることがある。例えばベンジルアルコールは早産児で毒性が発現する。医薬品の有効成分や添加物によっては、新生児に対する医薬品の適切な使用のために、新たな製剤や既存の製剤の希釈に関する適切な情報が必要となるであろう。製剤の添加物やバリデーション手順の受入れに関する国際的調和により、各国の小児集団に対しても適切な製剤が使用できるようになるであろう。

2.3 臨床試験の開始時期

臨床開発の過程における小児臨床試験の開始時期は、医薬品、対象疾患の種類、安全性に関する考慮、そして代替治療の有効性と安全性に基づくであろう。小児用製剤の開発は困難で時間を要することがあるので、医薬品開発の早期から小児用製剤の開発を考慮することが重要である。

2.3.1 主として小児患者又は小児患者のみを対象にする医薬品

この場合、すべての開発計画は、通常成人で得られる初期の安全性及び忍容性データを除いて、小児集団を対象に実施される。成人での試験で有益な情報がほとんど得られないか、成人に対して不適当なリスクを生ずるような医薬品については、初期段階から小児集団でのみ臨床試験がなされるのは適切であろう。例としては、早産児の呼吸窮迫症候群に対するサーファクタントや小児集団に特有な代謝あるいは遺伝性疾患を対象とした治療が挙げられる。

2.3.2 成人及び小児患者の重篤な又は生命を脅かす疾患の治療を目的とした医薬品（これまで治療法がないか、あっても選択肢が限られている場合）

重篤な又は生命を脅かす疾患に対し、当該医薬品が治療上重要な進歩をもたらす可能性がある場合には、小児の臨床試験は、早期に開始することが望まれる。この場合、医薬品の開発は初期の安全性データと有益性の可能性を示す合理的な根拠を評価した後、小児集団における開発が早期に始められるべきである。小児臨床試験の成績は、承認申請資料の一部となるべきものである。これが可能でない場合、小児の成績が得られていないことの妥当性を詳細に示すべきである。

2.3.3 その他の疾患や病態の治療を目的とした医薬品

通常、小児患者に使用されるであろうが前項に比べ開発の緊急性が低い医薬品の場合、小児での臨床試験は開発のより後期に開始されるであろう。あるいは安全性上の懸念があるならば、成人において十分な市販後の経験を積んだ後に実施される。企業は小児臨床試験の明確な計画と開始時期の理由を持つべきである。小児集団におけるこれらの医薬品の臨床試験は通常、成人での第2、3相試験以降に開始されるであろう。ほとんどの場合、承認申請時は小児に関するデータは非常に限られたものであるが、市販後には、より多くのデータが期待される。多くの新規化合物では、成人での第1相や第2相の試験において有効性が示されなかったことや許容しがたい副作用を有するため、開発中止となる。それゆえにあまりに早期に臨床試験を開始することは、なんら有益性のない化合物を小児患者に不必要に曝露させることになる。重篤でない疾患の場合であっても、当該医薬品が小児集団に対し多大な治療上の進歩を示すなら、臨床試験は開発段階の早期に始められるべきであり、申請時に小児の成績が提出されることが期待される。成績が得られていない場合は、その妥当性を詳細に示すべきである。このように臨床試験の開始時期を決定するにあたっては、注意深くベネフィット／リスクと治療の必要性を勘案することが重要である。

2.4 試験の種類

ICH E4、E5、E6及びE10に示されている原則は小児の試験についても適用される。小児に特有ないくつかの事項について注意を払うことは有益である。ある国で小児患者における試験が実施される場合、データが他国への外挿に影響を与える内因性（例：薬理遺伝学的）や外因性（例：食事）要因を考慮すべきである。

成人で試験され承認されたものと同じ適応症を対象とした医薬品が小児に使用される場合、疾患経過が成人と小児で類似しており、治療結果の比較が可能であると推定できるのであれば、成人におけ

る有効性データを外挿することが可能であろう。このような場合、成人と類似の血中濃度を示す小児用量を決定する情報を得るには、投与対象となる全年齢層の小児患者において安全性試験とともに、薬物動態試験の実施が適切であろう。こうした方法を取る場合、小児の試験計画を作成するために成人の薬物動態試験データが必要となる。

年長の小児患者で既に試験され承認されたものと同じ適応症を対象とした医薬品が、より年少の小児患者に使用される場合、疾患経過が類似しており、治療結果の比較が可能であると推定できるのであれば、年長から年少への有効性の外挿が可能であろう。このような場合、年少の小児での使用に関する情報としては、当該医薬品の投与を受ける可能性のある小児患者の各年齢群において安全性試験とともに薬物動態試験が適切であろう。

薬物血中濃度と有効性との関係が相関していない、もしくは期待できない場合、又は濃度－反応関係が成人と小児との間で異なっている懸念がある場合、薬物動態試験に基づく方法では不十分であろう。このような場合、通常、当該医薬品の臨床的あるいは薬理学的効果に関する試験が望まれるであろう。

小児患者における疾患経過や治療結果が成人と同様であると期待されるものの適切な血中濃度が明確でない場合、薬力学試験（PD試験）によって有効性を確認し、必要な用量と濃度を明らかにできる場合がある。このような試験は、小児患者に対し当該医薬品を一定量曝露することで、望ましい治療結果を得るという確信を高めてくれるであろう。このように、薬物動態／薬力学的アプローチを、安全性やその他の関連する試験とあわせて実施することにより、有効性に関する臨床試験の実施を回避することができるであろう。

その他、局所作用の薬剤のように薬物動態が利用できない状況において、ある患者集団から他の集団への外挿は、薬力学的エンドポイントや適切な代替評価を含む試験に基づき行なわれるであろう。局所忍容性試験が必要とされるかもしれない。安全性について評価するため、血中濃度や全身への効果を測定することは重要である。

小児患者における新規適応症を検討している場合、あるいは成人と小児患者で疾患経過と治療結果が異なる可能性のある場合、小児患者での有効性を証明する臨床試験が必要となるであろう。

2.4.1 薬物動態

一般に薬物動態試験は、製剤開発のため及び異なった年齢群において推奨用量を裏付けることを目的とした薬物動態パラメータを決めるために実施されなければならない。小児用製剤と成人用経口製剤の相対的バイオアベイラビリティの比較試験は、通常、成人で行なわれるべきである。当該医薬品が使用される小児患者の各年齢層への用量を設定するためには小児における詳細な薬物動態試験を実施すべきである。

小児集団における薬物動態試験は、一般にその疾患を有する患者で行われるべきである。このような場合、健常小児で行うよりも個体間変動が大きくなる可能性もあるが、集積されたデータは実際の臨床における使用状態をよく反映させることになるであろう。

成人において薬物動態が線形を示す医薬品では、小児集団における単回投与の薬物動態試験を行なうことで、用量設定のための十分な情報を得ることができるであろう。このことは反復投与試験において少数回のサンプリングを行うことによって確認できる。成人での薬物動態（吸収、分布、排泄）が非線形である場合や、成人における単回投与と反復投与の間で効果持続時間に差が見られる場合、小児患者での定常状態における試験の必要性が示唆されるであろう。これら方法の全ては、成人の薬物動態学的パラメータに関する情報を得ることで、より容易になる。医薬品のクリアランス経路（腎排泄及び代謝）に関する知識と、年齢に伴うこれらクリアランス経路の変化に対する理解は、小児試験計画の立案に際し有用であることが多い。

小児集団で使用されるほとんどの医薬品に対する推奨用量は、通常、最大成人用量を最高値とした mg/kg で表す体重換算に基づいている。一方 mg/m^2 で表す体表面積換算に基づく用量のほうが望ましい場合もあるが、身長もしくは体長の測定誤差（特に年少の小児及び幼児）と、体重と身長から求めた体表面積の計算誤差が頻繁に生じることが臨床経験から示されている。体表面積換算による用量が必要である医薬品（例えば、悪性腫瘍に使用される医薬品など治療域の狭いもの）に対しては、適切な用量換算を確実にするために特別な注意を払うべきである。

薬物動態試験を実施しやすくする上での実際的な考察

小児の臨床試験では、採血量を最小限にする必要がある。適切な採血量を治験実施計画書に規定すべきである。治験審査委員会（IRB）や独立倫理委員会（IEC）が試験目的で採取される血液の最大量（通常は mL/kg あるいは全身血液量のパーセンテージに基づく）を規定してもよい。採血量や穿刺回数を最少にするために幾つかの手法が利用できる。

- ・ 1 試料当りに要する血液量を少なくするために、未変化体や代謝物に対して感度の高い分析方法の利用
 - ・ 薬物動態解析及び安全性試験のための臨床検査（血算、血液生化学）について、少量の血液の取扱いに慣れた臨床検査機関の利用
 - ・ 薬物動態解析用サンプルの採血において、可能な限り通常の臨床検査用血液と同時に採取すること
 - ・ 2.6.5 で述べるような苦痛を最小限にするための留置カテーテルの使用等
 - ・ 各患者からのサンプリングを最少にするポピュレーションファーマコキネティクスや最適サンプリング理論（Optimal Sampling Theory）に基づいた少数サンプリングの利用
- これには次のような方法がある。
- ・ 母集団のAUCが求められるように予め設定された時刻でのサンプリングを各患者から2から4回実施する少数サンプリング法。
 - ・ 成人データのモデル解析から最も有効なサンプリング時刻を設定して行うポピュレーションファーマコキネティクス解析

2.4.2 有効性

ICH E6、E9及びE10に詳述された試験デザイン、統計的原則及び対照薬の選定に関する原則が一般的には小児の有効性試験にも適用される。しかし、小児試験には特有の問題がある。成人の試験から小児患者へ、あるいは年長の小児患者から年少の小児患者への有効性の外挿可能性が2.4に記述されている。有効性に関する試験が必要な場合、特定の年齢及び発育段階のサブグループに対する異なるエンドポイントを明らかにし、その妥当性を検証し、採用することが必要ことがある。痛みのような自覚症状の測定では、異なる年齢の患者には異なる評価方法が必要である。慢性疾患を有する小児患者においては、罹病期間や長期効果だけでなく患者の発達段階に応じてにより、当該医薬品に対する反応が変化するであろう。早産児及び正期新生児で見られる多くの疾患は、これらの集団に特有であったり、あるいは特有な病態を示すため、年長の小児患者からの有効性の外挿は不可能であり、結果評価のための新しい方法が必要である。

2.4.3 安全性

有害事象報告について記述しているICH E2及びICH E6のICHガイドラインは小児試験にも適用される。有害事象の報告には、年齢に適した臨床検査の正常値及びバイタルサインの正常値を用いるべきである。医薬品による意図しない曝露（偶発的な摂取等）により、安全性及び

薬物動態に関する情報や投与量に関連した副作用について十分な理解が得られることもある。

医薬品は、身体的・知的成長及び発達に影響を与える可能性があり、また有害事象の全体像も小児患者においては異なるであろう。発達中の身体は、成熟した成人の器官とは異なった反応を示す可能性があるので、小児患者で発生する有害事象や薬物相互作用の中には成人の試験では見られないものもある。さらに、成長と発達の活動的過程では有害事象がすぐには現れず、成長と成熟の後期に発現する可能性がある。骨格、行動、知能、性及び免疫の成熟と発達への影響についてその可能性を判定するには、患者が長期治療を受けている間、又は治療後の期間において長期試験や調査データが必要であろう。

2.4.4 市販後における情報

通常、承認時における小児のデータベースには限りがある。したがって、市販後の調査が特に重要である。小児患者での成長や発達に対する当該医薬品による治療の影響を見るために長期追跡試験が重要な場合がある。市販後調査及び/又は長期追跡試験は、小児集団の中でのサブグループに対する安全性及び/又は有効性の情報、あるいは小児集団全体に対する追加情報をもたらすことがある。

2.5 小児患者の年齢区分

年齢区分による小児患者の分類は、ある程度任意に決められるが、例えば下記に示した分類は小児患者で試験デザインを考える上で1つの基準を示すことになる。どのような年齢層で試験及びデータを層別するかを決めるためには、発達生物学(developmental biology)及び発達薬理学(developmental pharmacology)を考慮する必要がある。それ故、小児薬理学の最新知識を臨床試験に反映させるためには柔軟なアプローチが求められる。どの年齢層が臨床試験に適しているかは医薬品の特性に基づき決められ、その妥当性が示されるべきである。

ある医薬品のクリアランス経路が十分に確認され、その経路の個体発生学(ontogeny)が理解されている場合には、薬物動態を評価するための年齢層は、クリアランスが大きく変化する分岐点となる年齢に基づき選択されるであろう。広い年齢層でのデータを収集し、年齢の影響を連続した共変量として解析する方がより適切なこともある。有効性に関しては異なった年齢の小児患者にはそれぞれ異なったエンドポイントが設定されるかもしれないが、年齢層が以下に示す年齢区分と一致するとは限らない。小児集団を細かい年齢群に分割することは、臨床試験のために必要な患者数を増加させることになるであろう。長期試験では、小児患者はある年齢域から他の年齢域に移行することもあるので試験デザイン及び解析計画においては、与えられた年齢区分内の患者数の変動をあらかじめ考慮すべきである。

以下は、考えられる1つの分類である。しかしながら、発達(身体的、知的及び社会心理的)に関する問題がいくつかの年齢域に共通していないかを考慮に入れることも必要である。年齢は、「満」で日、月、年を示した。

- ・ 早産児
- ・ 正期産新生児 (0から27日)
- ・ 乳幼児 (28日から23ヶ月)
- ・ 児童 (2歳から11歳)
- ・ 青少年 (12歳から16又は18歳)

2.5.1 早産児

早産児を対象とした医薬品の臨床試験には、この集団の病態生理及び治療に対する特異な反応性のために生じる特殊な問題がある。早産児での臨床試験の持つ複雑さと倫理的配慮から、新生児科

医と新生児薬理学者の専門的知識を取り入れた注意深い治験実施計画書の必要性が示唆される。成人はもちろん年長の小児患者を対象とした試験であっても、有効性を早産児へ外挿できることは、まずないであろう。

早産児という年齢区分は、均質な患者群ではない。在胎期間 25 週の体重 500g の新生児と 30 週 1500g の新生児とでは大きな差がある。低出生体重児についても、それが未熟であるか発育遅延であるかにより患者群を区分しなければならない。これらの患者で考慮すべき重要事項は以下のとおりである。

- (1) 在胎期間、出生後年齢及び受胎後週齢
- (2) 腎及び肝クリアランス機構の未熟性
- (3) 蛋白結合と置換の問題（特にビリルビン）
- (4) 医薬品の中枢神経系(CNS)への移行
- (5) 早産児に特有な疾患（新生児の呼吸窮迫症候群、動脈管開存症、原発性肺高血圧症）
- (6) 早産児特有の罹病性（壊死性腸炎、脳室内出血、未熟児網膜症）
- (7) 生理学的、薬理学的成熟過程が急速かつ多様であるため長期使用時には投与量を変更する必要があること
- (8) 医薬品及び他の化学物質の経皮吸収

試験デザインで考慮すべきことは以下のとおりである。

- (1) 体重と年齢（妊娠中、出生後）
- (2) 少ない血液量（500g の新生児の血液量は 40mL）
- (3) 1つの施設における新生児数が限られていること及び各施設間のケアの違い
- (4) 結果の評価の困難性

2.5.2 正期産新生児（0から27日）

正期産新生児は早産児より成熟度は高いが、早産児で述べた生理学的、薬理学的特性の多くが新生児にもあてはまる。水分量及び脂肪量の違い並びに体重に対する体表面積の比が大きいことにより、医薬品の分布容積はより年長の小児患者のそれとは異なっていることもある。血液脳関門は依然として未熟であり、医薬品及び内因性物質（例えばビリルビン）も中枢神経系に浸入し、その結果、毒性が現れることがある。医薬品の経口吸収は、より年長の小児患者に比べ予測が難しい。肝及び腎クリアランスの機序は未熟であり、かつ急速に変化する。出生後最初の一週間は投与量を調節する必要があるであろう。これらの新生児患者においては、低いクリアランスのため医薬品の毒性作用に対する感受性が増大することが多く知られている（例えばクロラムフェニコールによるグレイ症候群）。他方、正期産新生児はある種の有害事象に対しては年長の小児患者より感受性が低下することも知られている（例えばアミノグリコシドによる腎障害）。

2.5.3 乳幼児（28日から23ヶ月）

中枢神経系の成熟、免疫系の発達及び身体の成長が急速な時期である。経口投与での吸収がより安定するようになる。肝及び腎クリアランスが急速に成熟し続ける。1から2歳までにmg/kgで示される多くの医薬品のクリアランスは成人値を上回る可能性がある。成熟への発達パターンにより特定のクリアランス経路は異なったものとなる。成熟度に関しては多くの場合かなりの個体差がある。

2.5.4 児童（2歳から11歳）

薬物クリアランスのほとんどの経路（肝臓及び腎臓）は成熟しており、クリアランスはしばしば

成人値を上回る。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している可能性がある。医薬品が成長及び発達に及ぼす全ての影響を明確にするための方策を治験実施計画書に明記すべきである。児童は精神運動発達上、重要な発達段階を幾つも経るが、中枢神経系に作用する医薬品により、このような段階が有害な影響を受ける可能性がある。入学並びに知能及び運動能力の向上などが、児童のある種の有効性に関する試験への参加能力に影響を及ぼすこともある。医薬品が児童に与える影響を測定するのに有用な因子として、骨の成長、体重の増加、学校の出席状況や成績が挙げられる。評価対象となる年齢区分のなかでも若年齢層の患者を確保することは重要である。この年齢区分を代表するような患者を募集すべきである。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が、薬物動態や有効性のエンドポイントに対する考察に基づき、患者を層別化することが適切な場合がある。

思春期の始まりにはかなり多様性があり、比較的女兒のほうが早く、通常9歳あたりで始まることがある。思春期は薬物を代謝する酵素の見かけ上の活性に影響することがあり、 mg/kg で示される医薬品の中には必要量が大きく減少するものもある（例えばテオフィリン）。場合によっては、思春期前と思春期後の小児患者を対象に、思春期が医薬品に及ぼす影響を特別に評価するのが適切なこともある。思春期発達のタナーステージ(Tanner stages)を記録するか、あるいは思春期の生物学的マーカーを評価し、思春期によるあらゆる潜在的な影響についてデータを検討することが適切な場合もある。

2.5.5 青少年（12歳から16又は18歳）

青年期は性的に成熟する期間である。医薬品が性ホルモンの作用を阻害したり、発育を妨げたりする可能性がある。ある種の臨床試験では、妊娠検査や性的活動及び避妊薬使用についての調査が適切であるかもしれない。

思春期は急速な成長を示し、また認知神経系(neurocognitive)が引き続き発達する期間でもある。思春期の開始を遅らせる又は早める医薬品及び疾患は、思春期での急激な成長に多大な影響を与えたり、場合によっては成長パターンを変化させることにより最終的な身長に影響を及ぼすこともある。理性及び感情の漸進的な変化が臨床試験の結果に影響を与える可能性がある。

多くの疾患も思春期のホルモンの変動により影響を受ける（例えば、糖尿病におけるインスリン抵抗性の亢進、初潮時のけいれん再発、片頭痛の発症や喘息の増悪時での頻度と重症度の変化）。ホルモンはこのように臨床試験の結果に影響を及ぼすかもしれない。

この年齢群において、青少年は自身の健康と薬物療法に責任を持つことができるようになる。特に医薬品（例えばステロイド）が外見に影響を与える場合には、ノンコンプライアンスは留意すべき問題である。臨床試験ではコンプライアンスの確認が重要である。非処方箋薬の娯楽的使用(recreational use)、酒、タバコについては特に考慮すべきである。

年齢範囲の上限は各国により異なる。コンプライアンスの問題はあるにせよ、成人対象の試験に比較的年齢が高い青少年を含むことは可能であろう。青少年特有の課題を考慮すれば（成人対象の実施計画書又は別の計画書のいずれに含まれるにしても）臨床試験は、こうした特別な集団の治療に関する知識と技術のある施設において実施するのが適切といえる。

2.6 小児試験の倫理的問題

小児集団は脆弱なサブグループである。したがって、小児被験者の権利を守り、過度の危険から保護する特別な配慮が必要である。この項の目的は、小児試験が倫理的に実施されるための枠組みを示すことである。

臨床試験に参加した小児のみならず、その他の小児集団にも有益であるために、臨床試験はその質

や得られた結果の解釈が保証されるように適切に計画されなければならない。さらに臨床試験の参加者は、ICH E6 (GCP4.8.14)で述べられている極めて特別な場合を除き、当該試験から便益が得られることが期待される。

2.6.1 治験審査委員会／独立倫理委員会(IRB/IEC)

ICH E6で詳述されているIRB/IECの役割と責務は、被験者保護の立場から重要である。小児集団が参加する実施計画書が審議される際には、小児の倫理、臨床及び心理社会的な問題について精通しているIRB/IECメンバー又はIRB/IECから依頼された専門家が出席すべきである。

2.6.2 被験者の募集

被験者の募集は、(両)親、法的保護者あるいは被験者に不適切な報酬を与えない方法で行われるべきである。小児の臨床試験において、負担軽減費用が支払われることは認められるであろう。これらについては、いかなるものもIRB/IECにおいて審議されるべきである。

小児集団で試験が実施される場合、被験者が限定されることに対して妥当な理由がない限り、その国及び試験の対象疾患について人口統計学的に代表される構成員において試験がなされるべきである。

2.6.3 インフォームドコンセント及びインフォームドアセント（両親/法的保護者及び小児被験者からの同意）

原則として、小児の被験者から法的に定められた同意を得ることは出来ない。それゆえ被験者が、臨床試験に参加することに対して両親もしくは法的保護者が責任を負うことを前提にしている。十分なインフォームドコンセントは各国の法律や規則に従って法的な保護者から得られるべきである。全ての被験者は、彼らが理解できる言葉や用語で臨床試験について可能な限り十分な説明を受けるべきである。もし適切と考えられるのであれば、被験者から臨床試験に参加するための、アセント（法的規制を受けない小児被験者からの同意）を取得すべきである（年齢はIRB/IECや適合する国の法的要求により決定される）。治験への参加を理解できる知的レベルにある被験者は両親/法的保護者とは別に作成されたアセント文書あるいはコンセント文書に本人が署名、年月日を記入すべきである。

すべての場合において被験者本人は、試験の参加を拒否する又は試験からいつでも辞退できる権利について知らされるべきである。苦痛を明確な言葉で表現できない患者においては彼らが過度の苦痛を感じている様子がないか注意を払うべきである。臨床試験から離脱する本人の希望は尊重されなければならないが、重篤あるいは生命を脅かす疾患を対象とした治療目的の試験の中には、治験責任医師や(両)親、法的保護者の立場から考えて、試験に参加しないことが小児患者の福祉を危うくするような状況がありうる。このような場合、小児患者の臨床試験への参加に際しては、両親（法的保護者）から適切なインフォームドコンセントを継続的に取得すべきである。親権から開放された又は成熟した未成年からは自主的なインフォームドコンセントを得ることが可能であろう。

同意取得可能な集団で得られる情報をより脆弱な集団又は本人の同意が得られない集団から得るべきではない。障害者又は施設に入っている小児での臨床試験は、こうした集団に主として見られる特有の疾患や病態を対象とする場合、あるいはこれら小児患者の状態により医薬品の体内動態又は薬力学効果が変化することが予想される場合に限られるべきである。

2.6.4 危険の最少化

治療の価値を明確にする臨床試験がいかに重要で社会的には便益があるとしても、試験に参加した結果、被験者個人としては被害を被ることもありうる。既知の危険を未然に防止したり減らすため、あらゆる努力が払われるべきである。治験責任医師は、臨床試験開始の前に、当該医薬品に関連のあるすべての非臨床、臨床の毒性を十分に知っておくべきである。小児臨床試験での危険性を最少にするには、試験を実施する者は、小児で発現するかもしれない有害事象の評価とそれに対する措置を含めて小児集団での試験について適切に訓練され、経験を有するべきである。

臨床試験を計画する場合、質の高い試験計画であることを保ちながら被験者数を最少にし、試験方法を簡素化するためにあらゆる努力が払われるべきである。予期しない危険が認められた場合、臨床試験を直ちに終了できることを保証する手順を設けるべきである。

2.6.5 苦痛の最少化

侵襲的な方法の繰り返しは、小児患者に苦痛や恐怖心をもたらす可能性がある。小児患者の治療に経験のある治験責任医師によって臨床試験が計画され実施されるなら、苦痛を最小にすることができる。

治験実施計画書及び試験は、特に小児患者を対象にデザインされるべきであり（成人を対象とした治験実施計画書の単なる再利用ではなく）、2.6.1 に記述したとおりIRB/IECによって承認されるべきである。

臨床試験への参加経験により良い印象を与え、精神的肉体的苦痛を少なくする現実的な配慮として以下の事項が挙げられる。

- ・小児集団及び彼らの年齢に相応した要望の取り扱いに際し、小児診療手技を含んだ知識と技能を有する関係者
- ・年齢に適した家具の設置、遊び道具、運動及び食事
- ・被験者が通常治療を受けている診療所、病院のような安心できる環境での試験の実施
- ・以下のような処置に関する不快さを最少にする方法
 - ・静脈カテーテル留置施行部位での局所麻酔
 - ・採血に際し静脈穿刺を繰り返す代わりに留置カテーテル
 - ・通常の臨床検査の際に治験実施計画で規定した血液検体を採取すること

IRB/IECは実施計画書毎に血液検体の採取のために、穿刺が何回までなら許容可能か検討すべきであり、また留置カテーテルが長時間の使用により機能しなくなった場合の対応を明確にしておくべきである。患者が試験続行を拒否する権利は、2.6.3 に示した場合を除き、尊重されなければならない。

事 務 連 絡

平成13年6月22日

各都道府県衛生主管部（局）御中

厚生労働省医薬局審査管理課

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関する
質疑応答集（Q&A）について

「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」については、平成12年12月15日付け医薬審第1334号医薬安全局審査管理課長通知により通知したところですが、今般、別添のとおり同ガイダンスに関する質疑応答集（Q&A）をとりまとめたので、御了知のうえ、貴管下関係企業に対する周知方よろしくお願いします。

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関する質疑応答集(Q&A)

	質問	回答
1 1. 4	「成人の疾患や病態に対する医薬品の開発が行われている段階において、当該医薬品が小児集団で使用されると推定される場合には、小児集団を医薬品の開発計画に組み入れるべきである」とは、小児で使用されると想定される医薬品にはすべて適用されるのか。	基本的には、小児で使用されると推定されるすべての医薬品について、開発計画の中に組み入れるべきである。ただし、疾患の重篤性や医薬品の有効性、安全性および医療現場での必要性を勘案し、医薬品開発全般のなかで総合的に判断することとしている。
2 2. 1	「小児臨床試験の計画の時期と方法についての正当性は、初期段階及びその後定期的に規制当局との間で明らかにする必要がある」とあるが、規制当局との相談部門はどこか。また2.3.2に該当する医薬品については「初期の安全性データと有益性の可能性を示す合理的な根拠を示した後、開発を早期に始める」とあるが、具体的な相談時期について示されたい。	規制当局との相談は、医薬品機構での治験相談を利用されたい。医薬品の特性により開発時期は異なるが、2. 3. 2に該当する医薬品の場合、成人の安全性データが集積された後に小児治験が開始されるため、遅くとも、成人での第Ⅱ相試験終了時の治験相談が適切と考えられる。
3 2. 3. 2	「小児臨床試験の成績は、申請データベースの一部となるべきものである。これが可能でない場合、小児の成績が得られていないことの妥当性を詳細に示すべきである」とあるが、申請資料での記載場所と記載内容を示されたい。	記載場所については特に決められていない。 CTDでは、臨床概括や臨床概要(3.3.3部分集団における結果の比較)に小児患者集団に関する記載項目が設定されている。
4 2. 6. 3	インフォームドアセントとは何か。	本ガイダンス及びGCPにあるとおり、小児が臨床試験に参加することの同意(インフォームドコンセント)は法的な保護者から得ることとなっている。しかしこの場合であっても小児の人権を尊重し、被験者の理解力に応じて説明を行うことが必要であり、さらに適切と考えられる被験者からはアセント文書または同意文書への署名と日付の記入が望まれる。 (参考) 米国小児科学会によるインフォームドアセントの定義:研究対象者として参加する場合、未成年者が与える積極的な合意。但しコンセントとは同格のものではない。
5 2. 6. 3	アセントを取得すべき「治験への参加を理解できる知的レベルにある被験者」の年齢を示されたい。	個人の知的成熟度には個人差があり、年齢は特定できない。しかしながら一般的に中学入学以降であれば内容が理解できる年齢と考えられる。
6 2. 6. 3	Q5に該当しない小児被験者に対しての同意説明の考えを示されたい。	「すべての被験者は、彼らが理解できる言葉や用語で臨床試験について可能な限り十分な説明を受ける必要がある」とガイダンス中にも記載されている。 概ね7歳以上であれば、簡単な説明に対し理解可能と考えられる。しかしながらそれ以下の年齢であっても、臨床試験に関し被験者が理解できると思われる事項があれば説明すべきである。
7 2. 6. 3	コンセントとアセントの関係はどのようになっているのか。コンセント取得時であってもアセントが取得できなければ治験は実施できないのか。	代諾者(保護者)からの同意(コンセント)とともに被験者本人からアセントも取得した上で治験を開始すべきである。法的規制を受けない小児被験者からの同意であるアセントを取得する年齢について、米国小児科学会を参考(注1)に、現時点での一応の目安を脚注(注2)に示した。

8	本ガイドンスと市販直後の安全対策改善案や適応外使用に関する通知との関係を示されたい。	小児での有効性、安全性が確立されていない医薬品については、当ガイドンスに基づいた臨床試験を実施し、用法・用量を設定すべきである。ただし既存薬であって適応外使用の通知(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日付研第4号、医薬審第104号))に記載された条件に合致する場合は、臨床試験を実施せず信頼できる文献等を用いた申請も可能である。 また小児での用法・用量を有する医薬品に対し、その承認時に追加情報が必要と判断された場合には、市販後臨床試験等を実施することとなる。
---	--	---

注1) Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations.

Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. Pediatrics - 1995 Feb; 95(2): 286-94

注2) コンセントとアセントの関係

	対象	根拠
同意文書(コンセント)	代諾者(法的保護者)	GCP 省令 50 条
アセント文書	小児被験者(概ね中学生以上) ¹⁾	法的規制なし(IRB・責任医師の判断)
アセント ²⁾	小児被験者(概ね7歳以上) ²⁾	法的規制なし(IRB・責任医師の判断)

1) アセント文書あるいは同意文書に、同意の署名と年月日を小児被験者本人が記入すべきである。

2) 中学生未満の小児に対してもできる限り小児被験者本人が同意の署名と年月日をアセント文書に記入することが望ましい。
本人からの署名が得られない場合、あるいは文書を用いずに口頭でアセントが取られた場合は、代諾者に署名された同意文書に、本人からアセントが取られたことを記載するべきである。

資料2

小児臨床評価ガイドライン作成のための研究資料に関する報告書
平成12年度報告書

小児における新医薬品、オフラベル医薬品、非市販医薬品、オーファン
ドラッグの臨床試験に関するガイドライン作成ための提言

日本小児科学会 薬事委員会 委員長 松田一郎

小児での薬品開発の臨床試験ガイドライン作成に関するワーキング・グループ
松田一郎、藤村正哲、吉田一郎、中村秀文、伊藤進、辻本豪三、大澤真木子、
大西鐘壽

協力；日本小児臨床薬理学会・倫理委員会
松田一郎、藤村正哲、吉田一郎、大沢真木子、伊藤進、谷村雅子、大山ゆり、
大西鐘壽、

提言

2000年、ICH E11が施行されたことを受けて、わが国でも国情に合わせて、小児を対象とした、新薬やオーファンドラッグの開発、さらにはオフラベル医薬品問題の解消、非市販医薬品の臨床使用などのためのガイドラインの作成が求められている。以下、このガイドラインに盛り込むべき事項を、メモの形式で列記した。これは、ICH E11、外国におけるガイダンス等の調査資料*、を参考にし、小児科ガイドライン作成ワーキング・グループ、小児科学会各分科会の医薬品担当委員との議論を基にし、さらに製薬企業関係者のコメントを加えて作成した提言である。臨床試験のガイドライン作成にあたっては、以下に記載した事項について遺漏なきように、配慮することが望まれる。また、実際の臨床試験にあたっては、施設内治験審査委員会は各項目について検討し、必要不可欠な項目については、その全てを採択して、各医薬品の治験プロトコルを作成し、それに従って治験が行われることを切望する。

以下の提言は、最初に、Ⅰ．新しい医薬品、オフラベル医薬品、非市販医薬品、オーファンドラッグなど各種医薬品の全てに共通する内容について述べ、次に順に、Ⅱ．小児の臨床試験での倫理、Ⅲ．遺伝薬理学、発達薬理学、Ⅳ．各種医薬品における臨床試験のあり方について言及した。

*小児臨床評価ガイドライン原案作成のための調査研究資料

Ⅰ．各種医薬品に共通した問題

1. 医薬品の分類と開発の優先順位

ICH E11に従えば、基本的には、小児で使用されると推定される医薬品に関しては、開発計画の中にそのことを組み入れられるべきである。しかし、実際に医薬品を開発する場合、その治験に際しては、当該医薬品がどの範疇に分類されるか、その位置を確認することが必要になる。それは、小児を対象とした開発の必然性、緊急性、優先性などが問われる場合、または成人での開発を優先し、小児での開発は市販後に行われることが了承される場合など、開発の優先順位にかかわる問題を内包するためである。

成人を対象として開発・承認された薬物であっても、市販後調査で小児への使用が観察された場合は、その段階で然るべき対応がとられることが求められる（註；95ページ市販後調査の項を参照）。

- 小児(例えば新生児)のみが罹患する疾患の治療を目的とした医薬品
- ほとんどの場合小児が罹患する疾患、または小児では成人と異なった臨床経過をとる、疾患の治療に使用される医薬品
- 小児も成人も罹患する疾患に対する医薬品で、これまで治療法が存在しなかった場合
- 小児も成人も罹患する疾患に対する医薬品で、既に治療法が存在している場合、但し、より有効な医薬品が開発される場合
- 小児、成人に関係なく生命の危険をもたらす疾患を直接対象とした医薬品で、かなりの緊急性を要するもの(例えば HIV 治療薬)

● 小児用製剤の開発

小児での治験に際して、大きな問題の一つは医薬品の剤形の問題がある。特に成人用に開発された当該医薬品について、適応拡大を目指して治験を計画する場合には、小児用剤形開発の可能性の有無が、治験施行の鍵になる。剤形の違いが理由で当該医薬品のバイオアベイラビリティが成人と小児で異なる可能性もある。また、両者でなんら差異の認められない場合もある。もしも、その薬効から推定して、小児での臨床使用の可能性があるなら、アメリカと同様に、成人での医薬品開発時に、小児用薬剤の開発を義務づけるなどの措置も考えられる。また、それが不可能な場合は、論理的な理由説明を求めるべきであろう。

- 剤形(粉末、顆粒、液状); 剤形の違いに起因する(相対的)バイオアベイラビリティの差異
- 臭い、
- 味; 日本の小児の好む味、最初の味と後味、
- 保存した場合の安定性
- 添加物の安全性(例、新生児使用の場合の血清蛋白結合率と高ビリルビン血症、ミルクアレルギーの子どもへのカゼイン添加の危険性)
- 注射薬の規格量(小児用)、濃度、(点滴静注時の濃度の設定とその年齢依存性)
- 院内調剤の問題点(小児用に粉碎した場合の有効性、安全性、安定性)

3. 臨床試験の基本方針

臨床試験は当該医薬品の安全性と有効性を科学的な手法で確認することである。そのためには、生命倫理に配慮し、**evidence based medicine** の立場から、真に科学的批判に耐えうるような結果が得られるように、試験計画を立てなければならない(註 ;101ページ参照)

- 科学的に妥当な臨床試験方法の設定; 無作為二重盲検法、クロスオーバー法、添加(add on)

法

- 吸収、分布、代謝、排泄 (ADME)、PK/PD、バイオアベイラビリティ、集団薬物動態などの研究のための、医薬品及びその代謝産物の微量サンプルによる測定法の開発
- 安全性を確立するために求められるプロセスの確認 (各症例での治験中止の要項の設定; 効果が認められない、またはリスクをもたらす可能性があると考えられる場合の対応、治験そのものを中止する場合の条件の設定)
- 正常成人、場合により成人患者における安全試験
- 安全性; 即効性、遅発性、後発性の副作用、年齢特異性 (依存性) の副作用
- 有効性判定のエンドポイントの設定; 他覚的所見、自覚的所見と QOL*の採用
- 科学的に妥当な有効性の判定法の確立**

*Fayers PM, Machin D. Quality of life, Assessment, analysis and interpretation.

John Wiley and Sons, LTO, Chichester, 2000

**伊藤 樹史 パラメトリック医学統計法 真興交易医書出版部 1997

4. 治験対象になる小児の年齢層、対象患者の選定

小児用医薬品の開発に際し、その治験対象年齢層をどう決めるかが課題になる。この問題の解決は、当該医薬品が全ての年齢層で使用されるのか、どの年齢層での使用頻度が最も高いのか、または特定の年齢層でのみ使用されるのか、など臨床使用に関連した当該医薬品の特性に依存している。

- 年齢区分は基本的に ICH E11 に従う。但し、投薬対象になる小児が新生児など特別な年齢層に限られる場合は、その特定された年齢層で治験を行う。
- 薬物代謝を考慮し、新生児、乳幼児および学童、青少年の3群で行うことも可能である。
- 対象疾患患者数が限られている場合は、同一の効果が期待される疾患をまとめて疾患群とすることも可能である (例えば、小児の悪性腫瘍)。

5. インフォームド・コンセント

上で述べてように、医薬品の臨床試験でのキーワードは科学的手法と倫理的対応である。

臨床試験への参加はあくまでも本人、親権者の自由意志によって決定されるべきものであり、一度同意しても、途中で、不参加、離脱の申し出が可能でなければならないし、またそのことで不利益をこうむることがあってはならない。(註 ;96 ページ、Ⅱ 小児の臨床試験での倫理を参照)

以下に、臨床試験実施に際して、インフォームド・コンセント取得の際に配慮すべき

項目を列記した。

インフォームド・コンセントで説明されるべき内容と確認事項

- 治験責任者の同定、担当医師の責任
- 治験計画の目的と説明（施設内審査で承認を受けた内容の説明、特に無作為二重盲検法を使用する場合は、その必要性の説明）
- 医薬品の説明（治験薬、オフレベル医薬品、未承認薬、輸入薬等）
- 薬剤の使用目的説明
- 薬剤の期待される効果、便益に関する説明、
- 治験の規模（参加人数）
- 薬剤の使用法、投与法の説明
- 安全性の確認（可能性のある副作用、副作用（軽症の副作用を含む、また共に生活している年少の兄弟へのリスクを含む）
- （もしあれば）代替え治療の可能性についての説明
- 治験の途中で新しい治療法が開発された時の情報提示の約束
- 守秘義務の及ぶ範囲とその方法
- 担当医に連絡なしに服薬を止めた時に起き得る事象の説明
- 予想される、または予想されない副作用発生時の連絡先、対応とそれに要する費用
- 緊急性を要する場合の処置、例えば誤飲（年少の兄弟、姉妹の誤飲、多量服薬時なども含む）
- 薬物、及びその代謝物濃度測定のためのサンプリング（採血、採尿など）の説明と承諾

- 参加が自由意思であることの確認
- 不参加、離脱時に不利な扱いを受けないことの保証
- 医師の判断による治療中止の可能性があり得る事の原因説明（十分な効果が期待できなくなった、副作用の報告があった、治験途中で思わぬアクシデントがあった）
- 患者側の意思による服薬中止時の報告義務と、その後の対応処置についての医療側からの説明（服薬を中止することで withdraw 反応がおきるかもしれない）
- 参加報償、費用などに関する説明

5. 市販後調査

新薬、オーファンドラッグについては厚生労働省、医薬品局の指導の下に市販後調査が必須である。調査にあたっては、安全性、有効性に関して具体的な調査項目を設定し（例えば、薬剤アレルギー反応、成長発達障害の有無、臓器機能障害の有無、対人関係の変化、学校生活を含む日常生活の変化など）、市販後調査を施行する。近年、副作用と薬物代謝酵素などの遺伝子多型との関係が明らかになりつつあるので、重得な

副作用が見られる場合は、そうした点に配慮した臨床研究が必要になる（註；100ページ参照）

＊ 成人を対象に開発、承認された医薬品であっても、市販後小児に処方された実態が観察された場合には、直ちに小児に対する市販後調査を開始されることが必須である。また、その場合、「市販後調査報告書」に記載すべき内容として、次の事項に言及する。

- 小児に関しての市販後調査が、承認条件であったか否かを確認する（予め小児への投薬が予想されたが諸般の事情で成人を対象に製造認可された場合など）。
- 小児患者に対してオフラベルで処方された投与量、年齢別に処方された患者数について記載する。
- 小児に対する安全性と有効性のデータ（用法、用量を含む）とその根拠、それを基にした添付文書の改正申請の有無。
- 小児適応を実証する臨床試験の必要性、その開始の有無。

Ⅱ．小児の臨床試験での倫理

生命倫理基本原則と臨床試験

生命倫理の基本原則は **Beauchamp and Childress***によって、次に述べる **4原則**が提示され、多くの国々における医療の場で、遵守されるべき原則として定着している。

1. 個人の自律性（オートノミー）を尊重する
2. 不当な危険から個人を守る
3. 最善を尽くす
4. 公正または正義；研究における公正な便益と負担の配分

以下に、問題にされる項目を、各原則に従ってについて記載した。項目の中には、複数の原則にまたがる内容のものもあるが、主となる原則項目のいずれかに分類した。この原則の中で、最も重要なことは“不当な危険から個人を守ること；**Primum Non Nocere**”であるといわれている。

1. 個人の自律性(オートノミー)を尊重する
- 施設内治験審査委員会（IRB）の構成；小児での使用目的で治験が行われる場合の、小児科医の関与、IRB への医療関係者以外の委員の参加、親の代表者（必要と判断された場合）

の参加など

- 思春期医療における本人のプライバシー保護の問題は、日本ではまだあまり議論されていないが、近い将来必ず問題になる。アメリカでは15歳、イギリスでは16歳、オランダでは15歳以上になれば、両親の承諾なしに、本人の意思決定により、医療行為を受けられる。例えば、この年齢になれば、例えば、性的感染症の治療は、親の承諾がなくても受けられる。また、何歳になったら権能があると判断されるのか、つまり、インフォームド・コンセントが取得可能なのが問題になる**。ICH E11ではインフォームド・コンセント、インフォームド・アセントの必要性には触れているが、特に年齢を指定せず、その国の国情に従うことを原則にしている。
- 一つの提案として、例えば7歳~18歳の子どもからはインフォームド・アセントを、18歳以上の青少年からはインフォームド・コンセントを、また18(20)歳以下の場合は、親のインフォームド・パーミッション(コンセント)をもらう。
- インフォームド・コンセント取得に際しての、説明内容については、94頁を参照。

2. 危険から個人を守る

- 研究計画は目的とする状況に対して、適切なものでなければならない。不十分な研究計画は科学的に価値の低い、または有用性の乏しいデータしか供与せず、患者には、便益を伴わないリスク(潜在的なものも含めて)をもたらす可能性がある。
- 無作為二重盲検法でのプラセボの使用***、標準薬の選定など、治験計画は小児を対象とした場合の生命倫理にかなうものでなければならない。基本的に危険性のある治療計画、例えば、多剤投与が必要な患者に、当該薬の治療効果を確認する目的で、治験薬のみの単剤投与を計画する、などは避けなければならない。
- 治験の途中であっても、効果が得られない、もしくはリスクを与える可能性が示唆された場合は中止する。また、そのことを計画書に盛り込む。
- 施設収容児、障害児を参加させる場合は、その小児を対象にしなければ不可能な治験に限って参加を求めるべきである。
- 独自の判断で服薬を中止した場合、もしも何らかの有害事象、例えば withdraw 反応などがおきる可能性が考えられるなら、その被害を防止するために、無断で治験から脱落することを禁じ、報告を義務づける。
- 遅発型の副作用を検出し、同定するために市販後調査を徹底させる。特に乳幼児で使用した医薬品については、思春期以後までの追跡計画が必要な場合があり得る。
- 特定の患者群への配慮と警告(例えば、薬剤へのカゼイン添加とミルクアレルギー患者、アスパルテーム添加と PKU 患者など)

3. 最善を尽す

- 研究計画では最善を尽すべく、小児特有な発達生物学、発達薬理学、心理学、について、

また研究対象者になることによって特に問題になること、また特に要求されること、などについて配慮がなされるべきである。

- 研究計画では、参加する人数と得られる情報を統計的に検討し科学的根拠が得られるように、あらかじめ適切な参加数を決定する。(註；2の危害防止にも相当する)
- 治験の対象になる疾患もしくは病態は、小児に特異的な疾患、病態なのか、または成人と同じ、もしくは類似の疾患、病態なのかをあらかじめ同定しなければならない。
- 同じ、医薬品について他企業が、同時に、また時間を変えて同様な治験を行うことがあってはならない。(2、の危害防止にも相当する)
- 最近アメリカ小児科学会は、施設内倫理審査委員会を設置し、院内での全ての診療行為が倫理的に行われるように、監視、また相談することを勧告している*。

4、公正または正義；研究に於ける公正な便益と負担の配分

- 研究は、最少のリスクで最大の便益を得るように企画すべきである(研究計画における必要な参加人数の確認)。
- リスク/便益の評価にはQOLの評価を加える、また小児でのリスクについては、その判定基準を設定する。
- 計画された研究は小児一般にとって、また一部の例外を除いて、対象となる小児個人にとっても価値のあるものでなければならない。罹患している疾患に対して潜在的な便益をもたらすもの、もしくは、小児疾患の医学生物学、または小児一般の基礎生物学等の理解を増進するものでなければならない。

*Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics.4th, Oxford, Oxford University Press,1994

*Committee on Bioethics, American Academy of Pediatrics; Institutional Ethics Committee, Pediatrics 107; 205-209,20001

**Forman EN, Ladd RE. Ethical dilemmas in pediatrics. A case study approach.(小児医療の生命倫理、松田一郎訳、診断と治療社、東京、2000)

**松田一郎. 思春期の価値観と医療問題 小児科診療 64: 3-6,2001

**日本の大学病院の小児科長(教授)、もしくは小児病院院長、総計138名へのアンケート調査では、この問題に関して、91人から有効解答が得られ、本人からのコンセン特的のみで医療行為が可能と考えられる年齢として、12歳以上；4.4%、16歳以上；5.2%、18歳以上；52.7%、20歳以上；29.7%の答えが得られた。18歳以上なら可能とする考えが最も多かった。年少児からも署名したインフォームド・コンセン特的をとることや、小児が理解できる言葉で説明する必要性などをポリシーとして認めている医療機関が存在し、普及していく傾向にある。(厚生省科学

研究；厚生省医薬安全総合研究事業；大西班, 2000)

***無作為二重盲検法

プラセボまたは非治療観察対照グループの設定は、そのグループの小児での危険度が増すことがない限り、小児でも可能である。但し、医薬品の治験で、プラセボの使用が倫理的に許されるのは次のような場合である。

小児での医薬品開発における無作為二重盲検法でのプラセボ使用の条件
問題としている病態（疾患）に対して、一般に容認されている標準的治療法がない、試験薬はこの状況下で病態を修飾する可能性があるとき；

- 問題としている病態に対して、一般に使用されている治療法の効果には疑義があるとき；
- 問題としている病態（疾患）に対して、一般に使用されている治療法が高率に望ましくない副作用をもたらし、そのリスクは明らかに有効性を上回っているとき；
- 既存の治療法に、新しい治療法を加えた場合、そのことで副作用の発症頻度や重症度が変化する場合で、プラセボの使用により、そのことが明らかにできる；
- 疾患がしばしば医療の介入なしに自然悪化、または自然治癒することが知られており、治療の有効性がこれまで証明されていないとき。

2000 年、WM；World Medical Association（ヘルシンキ宣言修正****）、及びアメリカのNBAC(National Bioethics Advisory Committee) はプラセボを使用した臨床検査に関して、“すべての患者は最善の予防措置、診断、治療を受けられるべきである。従って、プラセボは、標準治療法(proven treatment) がない場合だけ、使用できる”、と宣言した。FDA の医薬品評価部会はこれに反発している。*****

*** Bonati M, Garattini S. *Therapeutic trials in children*. In *Primum Non Nocere Today*.

A symposium on pediatric bioethics. Edited by Burgio G R, Lantos JD. *Excepta Medica*.1994, p 101-107.

***American Academy of Pediatrics, Committee on Drug, Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate in pediatric population. *Pediatrics* 95: 229-237,1995

***ICH -E10

**** <http://www.med.or.jp/wma/helsinki0-jhtml>

***** Ready T. Placebo trial deemed unethical. *Nature Medicine* 6: 1198,2000

*****Hollon T. FDA uneasy about placebo revision. *Nature Medicine*.7: 6. 2001

Ⅲ. 遺伝薬理学、発達薬理学の進歩への対応

投与された医薬品の代謝は特定の酵素、例えば **CYP**、により肝臓で代謝されるが、近年その酵素の遺伝子多型 (**SNPs**) が明らかにされ、特定の遺伝子型と薬理作用の関係が解明されるようになった。加えて、小児ではこうした薬物代謝酵素、さらには薬物レセプターの発達が薬物代謝作用の多様性に関与することが考えられる。小児にあっても、治療の個別化 (テイラード治療) が進められる可能性がある。

- 治験薬の代謝に関与する酵素の明記とその遺伝子多型の分布、薬理遺伝学、薬理ゲノム学への対応*
- 臨床治験対象薬の代謝に関係する、薬剤代謝酵素 (例えば **CYP**) の同定 *
- 医薬品の薬理作用の個体差が薬剤代謝酵素の遺伝子多型とかなり密接な関係にあると推定される場合の対応
- 重篤な副作用が、患者のミトコンドリア遺伝子変異や薬剤代謝酵素の遺伝子多型に依存する場合 (例えば、アミノグルコシド使用時の聾**、6MP の場合の thiopurine S-methyltransferase 活性と副作用***,)
- 治験薬の薬理効果が薬剤受容体の成熟性と関係あると考えられる場合の対応
- 重篤な副作用が薬剤受容体の未熟性 (発達薬理) に関連すると推定される場合の対応

*Evans WE, Relling MV.: Pharmacogenomics: Translating functional genomics into rational therapeutics. Science 286:487-491、1999

*Rane A: Phenotyping of drug metabolism in infants and children: Potentials and problems. Pediatrics 104: 640-645、1999

**Prezant TR, Agopian JV, Bohlman MC, et.al.: Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic induced and mom-syndrome deafness. Nat Genet 4; 289-294, 1993

***Krynetski EY, Evans W: Pharmacogenetics of cancer therapy: getting personal. Am J Hum Genet 63:11-16、1998

IV. 各種医薬品；新しい医薬品、オフラベル医薬品、非市販医薬品、オーファンドラッグにおける臨床試験のあり方

1. 新しい医薬品の治験

小児で新しく開発された医薬品は、単にその開発を担当した国の子どもたちのみならず、他の国々で同じ疾患に罹患した、また病態を抱えた子どもたちの治療に役立つ時、始めてその本来の目的を達成したと言えよう。**ICH E11** はこうした目的の達成を目指し、その第一歩を踏み出すための基盤である。わが国での小児のための新しい医薬品開発は、他の国々での使用を視野に入れ、基本的には **ICH E11** に従って、科学性（有効性、安全性）の追求と倫理性（任意の参加）の確認を柱に、進められるべきものである。ところで、現在抱えている大きな問題の一つは、小児の治験への参加を、如何にしたら、望ましい形で可能にできるか、その解決策である。もしも、この問題が理由で、日本で開発される医薬品の数が、欧米のそれよりも、かなり下回るようなら、本来の国際協調、**ICH** の意味がゆらぐ懸念も生じてくる。小児における臨床治験の環境整備こそ急務である。

1) 臨床治験の必要性、意義の説明

- GCP、ICH E11 の尊重
- 対象となる疾患、病態の解説（小児と成人での同異性、類似性、小児での特異性）と新しい治療薬剤開発の必要性、代替療法の有無
- 小児患者での治験の必要性（基本的に成人とは異なった視点の確立）と臨床実験であることの認識
- 新生児・小児薬理の特異性（小児の発達私物機能（臓器）、発達による薬物代謝動態の変化（吸収、分布、排泄）、薬物レセプターなどの未熟性）、および思春期薬物代謝（薬物代謝の変化が著明であり、また各人でその時期が異なる）への配慮
- 服薬を想定した対象児の年齢構成（新生児のみの場合、全ての小児が対象になる場合など）

2) 臨床試験

2-1) 治験医薬品の管理機構（薬局、病棟、医局

2-2) 治験開始時期の設定

- 使用対象者に基づく治験医薬品の分類（92ページ参照）と、それに配慮した治験の開始時期の設定
- 小児で使用される可能性のある薬剤については、成人での安全性が確認されてから、成人と同時に治験を開始するのを基本原則とする。それが不可能な場合は、その理由を説明する（例えば小児用剤形の問題など）。

2-3) 治験方法の検討

- 効果判定；エビデンスを重視した科学的治験方法の設計（集団薬物動態を含む）
- 倫理面へ配慮した臨床試験方法の設定；プラセボを用いたランダム化二重盲検法、クロスオーバー試験、単剤を用いた治験方法、添加法（add on）など、最も適切な治験計画を倫理委審議委員会で十分に討論し、それを実行する。
- 投与方法の選択とその理由説明；経口、坐剤、静注、吸入・吸入機具（同一の吸入機具を使用しなければ異なる結果を得る可能性もあり得る）など
- 吸収、分布、代謝、排泄（ADME）検討の必要性
- 少量のサンプルを用いた薬物、又はその代謝物測定法の開発
- 小児での PK/PD の検討
- PK/PD の年齢依存性、有意なデータの算出に要する最少参加人数と最小限必要なサンプリング数（採血回数など）；OST、NOMEN、NPEM の活用
- 成人で得られたデータを小児に外挿する場合の条件、可能性、妥当性

2-4) 安全性

- 医薬品の安全性の判定基準（即効性、遅発性、後発性副作用、年齢特異性の副作用）、年齢依存性のリスク（例えば新生児での核黄疸の危険性）
- 薬物相互作用の有無
- 便益とリスクに対する基本的理解、特にリスクの定義（QOLを含む）、小児特有のリスクおよび広い意味でのリスク（疼痛、苦痛を含む）の軽減
- リスク／便益の評価；他に有効な医薬品がなく、リスクはあるが使用せざるを得ない場合の評価；わが国での社会的感情、社会的認識（リスク／便益の計算と、それへの冷静な対応が出来ないこと；少しでもリスクがあるとかかなりの有効性があっても使用が見合わせられる）への配慮
- 有害事象発生時の対応（治験薬との関係の有無、有害事象への対応、薬理遺伝学に基づいた解釈、具体的な対応策）
- 当該臨床治験に関しての障害保険の有無

2-5) 有効性

- 有効性の判定基準、そのための臨床検査基準値の確認、及び様々なエンドポイントの扱い方；primary, secondary endpoint や true, surrogate endpoint の設定、急性疾患での問題点（症状改善、臨床化学データの改善など）と慢性疾患での問題点（症状改善、臨床化学データの改善、および修学状況、学校生活内容、満足度を始めとする QOL など；特に向精神薬、向てんかん薬など、
- 成果の科学的解析法（統計学、メタアナリシスの採用など）

2-6) 環境整備

- 治験に際して小児の積極的な任意参加を可能にするための環境作りの必要性。コンプライアンスを高めるための努力
- 小児での治験を積極的に進めるための環境整備の必要性（例えば現在進行中の藤村班での新生児インドメサシンの臨床試験やアメリカの PPRU ; Pediatric Pharmacology Research Unit)

2-7) 市販後調査

- 市販後調査の意義とその必要性と期間
- 長期使用時の有効性の判定基準の設定 (QOL など) とその調査
- 長期使用のための副作用、遅発性の副作用の調査

3) 倫理問題

- 治験計画検討のための治験委員会、または院内審査機関 (ICH,GCP との関係) の構成メンバー；非医療関係者の参加の必要性
- 検討事項；最少のリスクで最大の効果、治験実施者の経験及び、能力。科学的根拠を持つ有用な結果を出すのに必要な治験計画（必要な参加人数の推定値を含む）。
- 治験を実施しようとする医療機関に治験委員会、または IRB が存在しない場合の対応
- 治験方法の倫理的正当性、比較試験や、プラセボ使用のための条件、対照の取り方、特にその倫理的側面（註、96ページ参照）
- 参加者の問題、(障害児、施設収容児などが参加する場合の問題点の整理；障害児、または施設収容児を治験対象にする場合は、その子どもたちが関与しなければならない治験に限る)
- インフォームド・コンセント（同意）、インフォームド・アセント（承諾）、インフォームド・パーミッション（許可）、ICH E11 との関係（94ページ参照）
- インフォームド・コンセント等に必要な記載内容（95ページ参照）
- 救急時、緊急時の薬物治験とインフォームド・コンセント；インフォームド・コンセントがなくても行うことが許される治験（緊急性が高く、まだ承認されていないが、それを投与することが極めて有効であるとのデータがあり、投与しなければ生命の危険がある場合で、当該新薬の臨床試験に参加している施設）
- 治験目的で患者を、他の医療機関に紹介した場合の対応(カルテへの記載など)
- 異なった製薬企業による、または同一の製薬企業による重複した治験実施の制限(小児への負担の軽減)。
- 治験参加者への報償や負担費用の適切なあり方。

4) その他

- 小児用製剤を開発した製薬企業への優遇措置の必要性和その具体性、およびその期間。
- 小児用製剤、剤形開発の問題、および製剤開発が不可能な場合への対応（院内調剤での問題とその解決策）。
- 添付文書の記載方法に関する指針（従来記載を分類し、内容、意味を整理し、再確認、もしくは改正）。
- 独創性、開発費用を含めた薬価の設定。

2. オフラベル医薬品の解決

現在、市販薬の80%近くがオフラベル薬の状態に置かれ、小児での薬物療法を制限している。この状況は、一人日本のみでなく世界の先進国に共通してみられる事態で、これまで半世紀以上にわたって改善されないままに放置されてきた。**Therapeutic orphan**の語を生んだ背景である。

日本では、このことが健康保険制度と関連し、小児にとって十分な薬効が期待され、また投薬実績もあるのに、小児での正式な使用が認められず、従って、現行の健康保険制度下では使用が制限されている医薬品が数多くあり、その改善が急務の状況にある。諸外国でもこの問題の解決に向けて様々な努力が払われている。中でも、アメリカは政府が強く介入する姿勢をとっている。

1) 厚生労働省の見解等の解説*

2) 実地的な検討事項；

2-1) 優先順位選定のための検討事項

疾患の重症度、代替療法の有無、海外での承認状況など

2-2) 医薬品の分類；既に成人で承認されている薬品の適応拡大のための

カテゴリー分類

- a) 成人と同じ疾患、または病態で、同様の治療効果が期待され、エンドポイントも同様と推定される場合について、適応拡大を求める場合；患者数が極めて少ない場合は、対象疾患の特性に従って疾患群を設定し（例えば小児でのがん治療）、患者数の確保にあたる。
- b) 成人とは異なる、小児特有の疾患、または病態について、または成人と異なった治療効果、エンドポイントが期待される場合について、適応拡大を求める場合

2-3) 具体的な作業

- a) カテゴリー1)の場合は、(成人データを参考にして)小児での治療ガイドラインを作成し、それに従って、治療データの収集を計る。(リサーチクエションの設定、エビデンスの評価、など)* 但し、剤形が異なる場合は、相対的バイオアベイラビリティ(rrelative bioavailability and bioequivalence)をチェック

- b) カテゴリー2)の場合は、全く新たな治験が必要である（例えば、新生児でのドキサプラムの臨床試験計画）。

*厚生労働省「医薬品の市販後安全対策の改善について」より抜粋
2, 再審査に係る市販後調査の見直し

(1) 真意薬品については、承認の一定期間後に、有効性、安全性の再確認を行う再審制度があるが、今般、最新期間中の調査のあり方について見直しを行い、治療等では十分な情報を収集することが困難な患者群（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者等）に関する適せ使用情報の充実を図るため、特別調査及び市販後臨床試験に重点をおいた仕組みへと変更し、これまで3000例について調査することを原則としてきた使用成績調査については、一律に症例数を限定せず、医薬品の特性に応じて実施することとした。

(2) 特に情報収集の困難な小児集団については、使用経験の情報を集積を図るため、承認申請中又は「承認後引き続き、小児の用量設定等のための臨床試験（治験又は市販後臨床試験）」を計画する場合にあっては、再審査期間中に行う調査等を勘案し、再審査期間を10年を越えない範囲で一定期間延長することとした。

*FDAによる企業のためのガイダンス：ヒト用医薬品と生物学的製剤の有効性に関する臨床エビデンスの提出〔Guidance for industry-providing clinical evidence of effectiveness for human drug and biological products〕津谷喜一郎 訳 より抜粋

既存の研究からの外挿

承認済み医薬品について新しい適応症に対する有効性、または新医薬品の有効性は、場合によっては、新たに「適切でよくコントロールされた臨床試験」なしには適切に実証することができる。それは通常、別の種類のデータによって、基地の有効性を新しいポプレーションまたは異なる容量、療法、剤形などに当てはめて行い、以下は別の薬項表示または製品について、効能データから有効性を外挿できる場合の例である。

a. 小児用

製品表示について小児科領域部分を改定した規則 CFR201.57(f)(9)(iv)は、小児のおける使用につ

いてコントロールされた臨床試験がなくても表示に小児用情報を含めることを認めている。そのような場合には、スポンサーは、小児用途を指示する情報を提示しなければならず、病気の経過とその医薬品の効果が、小児と成人において十分に似て折、成人の効能データを小児に外挿できるとの判断をFDAが下すことが前提となる。成人・小児ポピュレーションにおいて病気の経過と医薬品の効果がともに似ていると裏付けることができるとされるエビデンスとしては、成人・小児ポピュレーションの病態生理学及び病気の自然経過が共通であることを示すエビデンス、各ポピュレーションにおける共通の薬物代謝及び類似の濃度反応のエビデンス、当該疾病・病状に用いた場合のその医薬品または同じ治療効果を有する他の医薬品に関する経験があげられる。従来、小児用の表示に関する情報が成人の効能データから外挿されてきた例としては、疼痛用〔鎮痛用〕のイブプロフェン、季節的アレルギー性鼻炎用のロラチジンがあげられる。

2—4) 検討すべき課題

- 当該薬を生産している製薬企業の意向の打診とその確認
- 小児用製剤の有無（小児を対象とした薬剤；剤形、含有量など）
- 国内、国外での小児での使用経験の有無
- これらに関する科学的に信頼し得る情報、文献の有無。小児を対象としたPK/PDデータ、の有無
- 新たな治験の必要性の有無、特にPK/PD
- 年齢特有の副反応の可能性（特に新生児、乳幼児）
- 市販後調査の必要性、追跡調の期間、
- 添付文書の記載方法の検討、改善（厚生労働省「医薬品市販後安全対策の改善について」に対応するには、単に「安全性は確認されていない。」という表現から、「現在、小児での安全性、有効性は確認されていないが、治療に必要な医薬品と判断された場合は、小児への投与は発達、年齢を考慮し、一定の審査（例えば、院内審査機関）を経て、注意しながら投与すること」のような表現に改めることを提案したい。そうでなければ、小児での承認がとれていない医薬品に対して、小児での市販後使用データを集めるための理論的根拠をもたないことになる。）
- 小児用製剤の開発、治験を完成させた場合の優遇措置（今回の厚生労働省通達にはこの考えは盛り込まれている。）

3. 非市販医薬品（院内合成剤を含む）、輸入薬、試薬などの使用*

小児科医は、頻度はそれほど多くないが、患者の疾患、病態によっては、その治療目的で非市販医薬品（個人輸入薬、院内製剤、試薬として販売されている化学物質）を使用せざるを得ない場合、または使用することが患者の便益にかなう場合に、遭遇する。しかし、本来医薬品として開発されていない場合は、その安全性、有用性については、市販医薬品のような厳重な審査を受けているわけではないので、極めて慎重な対応が望まれる。

- 基本的には治療研究であることの確認
- 使用責任者の同定（主治医、科長、病院長など）
- インフォームド・コンセント取得の必要性
- 有効性、安全性に関する信頼性のある情報の確認
- 当該薬品、または非一医薬品の純度、安定性、保存性、有効性、副作用などに関する情報
- 患者を特定の治療目的で他の医療機関に紹介した場合の対応、カルテへの記載
- 市販薬とするための方法の可能性とそのための検討

*松田一郎 非市販医薬品の使用に関する倫理的諸問題、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（主任研究員；大西鐘壽）厚生科学研究（厚生労働省医薬安全総合事業）研究報告書 平成10～12年

4. オーフアンドラッグ

オーファンドラッグに関しては、すでに厚生労働省からその開発方法が指示されてる。

- 小児での遺伝性疾患治療薬については、厚生労働省オーファンドラッグ開発の基準を適用し、認可に際しては専門家の意見を直接聴取し、できるだけ短期間に承認に至るように治験計画を行う。
- 市販後調査の必要性が特に強調される（症例数が少ないだけに、特に詳細、綿密な市販後調査・検討が要求される）

最後に

本提言は厚生省医薬安全総合研究事業の一環として、厚生省からの研究助成を受けて、小児科学会薬事委員会がまとめたものである。この研究を計画し、研究費の援助を惜しまなかった医薬安全操業事業担当の方々に深く感謝する。小児薬物療法については、現在世界規模で、その改善が求められているとはいえ、今回、医薬安全操業担当者が立てた研究計画は、これまでのわが国の小児医療の中では特記すべきものであった。

われわれはこの提言が今後の小児における薬物療法の改善に役立つことを切に希望している。今後、具体的な対応についても、小児科学会、小児科学会薬事委員会はできる限り協力し、小児薬物療法の改善、達成に努力する所存である。

資料3

(照会先)
医薬安全局
安全対策課
俵木(内線 2748)
審査管理課
赤川(内線 2789)

平成12年12月27日

医薬品の市販後安全対策の改善について

本日、医薬品の市販後安全対策の改善のため、医薬品の市販後調査の基準に関する省令の一部を改正する省令（平成12年厚生省令第151号）が公布されるとともに、関連通知の改正等を行った。改正等の概要は、以下のとおりである。

1 市販直後調査の新設

- (1) 新医薬品の承認までに得られる有効性、安全性に関する情報等については、患者数、併用薬、合併症、年齢等に関する一定の制限のもとに行われる治験等により得られたものに限られることから、限定された情報とならざるを得ない。しかし、新医薬品がいったん販売開始されると、治験時に比べてその使用患者数が急激に増加するとともに、使用患者の状況も治験時に比べて多様化することから、治験段階では判明していなかった重篤な副作用等が発現する可能性がある。
- (2) これまで、市販後の情報収集については、医薬品の市販後調査の基準に関する省令（医薬品GPMSP）等に基づき実施してきたところであるが、こうした新医薬品の特性に応じ、注意深い使用を促し、重篤な副作用、感染症が発生した場合の情報収集体制を強化するため、今般、医薬品GPMSPを改正し、「市販直後調査」を新設した。（平成13年10月1日施行）
- (3) この市販直後調査は、
 - ①新医薬品を対象として、
 - ②販売開始直後の6ヶ月間において、
 - ③製造業者等の医薬情報担当者（MR）が医師等を定期的に訪問するなどにより、注意深い使用を促すとともに、当該医薬品に関する重篤な副作用、感染症情報を迅速かつ可能な限り網羅的に把握し、必要な安全対策を講じるという仕組みである。

2 再審査に係る市販後調査の見直し

- (1) 新医薬品については、承認の一定期間後に、有効性、安全性の再確認を行う再審査制度があるが、今般、再審査期間中の調査のあり方について見直しを行い、治験等では十分な情報を収集することが困難な患者群（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者等）に関する適正使用情報の充実を図るため、特別調査及び市販後臨床試験に重点をおいた仕組みへと変更し、これまで3000例について調査することを原則として運用してきた使用成績調査については、一律に症例数を限定せず、医薬品の特性に応じて実施することとした。
- (2) 特に情報収集の困難な小児集団については、使用経験の情報の集積を図るため、承認申請中又は承認後引き続き、小児の用量設定等のための臨床試験（治験又は市販後臨床試験）を計画する場合にあっては、再審査期間中に行う調査等を勘案し、再審査期間を10年を超えない範囲で一定期間延長することとした。

官報

大蔵省印刷局発行

明治三十二年四月十一日 日刊(行政機関の休日を除く)
第三千二百五十二号 付録資料版(毎週水曜日)

目次

(省 令)

- 法務省所管に属する物品の無償貸付及び譲与に関する省令(法務四五)
- 大蔵省定員規則を廃止する省令(大蔵八八)
- 関税定率法施行規則の一部を改正する省令(同八九)
- 資金運用部預託金取扱規則及び日本銀行国庫金取扱規則の一部を改正する省令(同九〇)
- 電子情報処理組織を使用して処理する場合における国債の登録手続の特例に関する省令の一部を改正する省令(同九一)
- 医薬品の市販後調査の基準に関する省令の一部を改正する省令(厚生一五二)
- 動物用医薬品の使用の規制に関する省令の一部を改正する省令(農林水産一〇八)
- 鉱山保安法第二条第二項但書の附属施設の範囲を定める省令(通産四〇七)
- 鉱山保安法第二条第二項但書の附属施設の範囲を定める省令(通産四〇七)
- 船舶設備規程の一部を改正する省令(運輸五〇)
- 労働基準法施行規則の一部を改正する省令(労働四七)

(告 示)

- 指定統計を作成するために集められた調査票の使用に関する件(総務庁一八四一八九〇)
- 廃棄物の処理及び清掃に関する法律施行令第六條第一項第三号イ(1)に規定する環境庁長官及び厚生大臣が指定する自動車(原動機付自転車を含む)又は電気機械器具の一部等の一部を改正する件(環境庁・厚生三三)
- 特定有害廃棄物等の輸出入等の規制に関する法律第三條の規定に基づく同条第一号から第四号までに掲げる事項及び特定有害廃棄物等の輸出入等の規制に関する法律第二條第一項第一号イに規定する物の一部を改正する件(環境庁・厚生・通産二)
- 租税特別措置法施行令第二十八條の二第一項第二号に規定する国土庁長官の証明に関する手続の一部を改正する件(国土庁七)
- 地方税法施行令附則第二十二條第二項第二号に規定する国土庁長官の証明に関する手続の一部を改正する件(同八)
- 地方税法施行令第五十四條の十三の四第二項第三号に規定する国土庁長官の証明に関する手続の一部を改正する件(同九)
- 戸籍法第七十七條の二第一項の規定による指定に関する件(法務五一、五二)
- 戸籍法第七十七條の二第二項の規定による指定に関する件(同五三)
- 戸籍法第七十七條の二第三項の規定による指定に関する件(同五四)
- 行政機関の保有する電子計算機処理に係る個人情報保護の保護に関する法律施行令の規定に基づく外務省の保有する電子計算機処理に係る個人情報の保護に関する権限又は事務の一部の委任に関する件(外務五二〇)

- 農業信用保証保険法第二条第三項及び第六十六條第一項第一号並びに農業信用保証保険法施行令第四條第一号の規定に基づき、主務大臣が指定する資金、主務大臣が指定する農業協同組合及び主務大臣が指定する農畜産業振興事業団の助成を定める件の一部を改正する件(大蔵・農林水産四六)
- 生物学的製剤基準の一部を改正する件(厚生四〇〇)
- 食品の製造過程の管理の高度化に関する臨時措置法の規定に基づく高度化基準を認定した件(厚生・農林水産一七)
- 動物用抗生物質医薬品基準の一部を改正する件(農林水産一七二)
- 動物医薬品検査所標準製剤等配布規程の一部を改正する件(同二七)
- 型式検査に合格した農機具の型式等について報告があった件(同二七)
- 農作物基準共済掛金率等を定める件の一部を改正する件(同二九)
- 農業災害補償法第八十六條第二項の主務大臣が定める割合等を定める件の一部を改正する件(同三〇)
- 保安林の指定をする件(同三一)
- ガス事業法の規定第三十三條の二第一項の規定に基づき、平成十二年十月二日付けをもってガス主任技術者免状に関する免状交付事務を財団法人日本ガス機器検査協会に委託した件(通産八九二)
- 日本工業規格表示認定申請書の様式等に関する件等の一部を改正する件(運輸四〇一)
- 中央省庁等改革のための国土交通省鉄道局関係運輸省告示の整備に関する件(同四〇二)
- ユースホステルセンター使用規則を廃止する件(同四〇三)
- 軌道事故等報告規則の一部を改正する件(運輸・建設九)

- 水路測量の実施に関する件(海上保安庁三七七)
- 郵便局に関する件(郵政八四二、八四三)
- 勤労者財産形成促進法第十四條の二第一項の規定に基づき、同項の労働大臣が指定する事業主団体として指定する件(労働一二五)
- 雇用・能力開発機構勤労者財産形成業務方法書の一部を改正する件(同二六)
- 参議院議員の選挙における政党その他の政治団体の政治活動に関する規程の一部を改正する件(自治一八一)
- 公職選挙法施行令第九十一條の五第二項第一号及び第二号に規定する自治大臣が定める金額を定める件の一部を改正する件(同二八二)
- 中央選挙管理会規程の一部を改正する件(中央選挙管理会三四)
- (国会事項)
- (人事異動)
- 法務省 最高裁判所
- (官庁報告)
- 官庁事項
- 航空事故調査委員会運営規則の一部を改正する規則(航空事故調査委一)
- 労働
- 最低賃金の改正決定に関する公示(福島労働局最低賃金公示二)
- (資料)
- 閣議決定等事項(以下次のページへ続く)

(別添)

医薬品GPMSPの留意事項

1 本基準が適用される医薬品について

本基準は、薬事法施行令（昭和36年政令第11号）第1条の5第1号ロに規定する医療用医薬品（原体を含む。）のうち、体外診断薬とパッチテスト用医薬品以外のものに適用する。

ただし、平成9年3月31日以前に実施されている使用成績調査、特別調査及び市販後臨床試験に係る市販後調査基本計画書及び市販後調査管理表については、適用しない。

2 本基準の趣旨

本基準は、薬事法（昭和35年法律第145号。以下「法」という。）に規定する次の各条に基づく製造業者若しくは輸入販売業者又は外国製造承認取得者若しくは国内管理人（以下「製造業者等」という。）の行う市販後調査業務の基準である。

(1) 製造業者等の遵守事項（法第16条関係）

再審査申請、再評価申請及び副作用・感染症報告のための情報の収集など医薬品の品質、有効性及び安全性に関する事項その他医薬品の適正な使用のために必要な情報の収集、検討並びにその結果に基づく適正使用等確保措置等に適用する。

(2) 再審査及び再評価の申請添付資料の適合性基準（法第14条の4・第14条の5関係）

再審査申請及び再評価申請のための添付資料の収集及び作成の基準として適用する。ただし、第2条第2項の市販直後調査及び第13条の教育訓練の規定は適用しない。

なお、この他の再審査及び再評価の申請添付資料の適合性基準として「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施に関する省令」（平成9年厚生省令第21号）、「医薬品の臨床試験の実施に関する省令」（平成9年厚生省令第28号）及び薬事法施行規則（昭和36年厚生省令第1号）第21条の3の3（再審査申請資料の信頼性の基準）及び第21条の5（医薬品及び医療用具の再評価の申請等）に規定される基準がある。

3 資料及び施設の調査・確認

(1) 製造業者等の遵守状況

厚生大臣及び都道府県知事は、製造業者等の本基準遵守状況を確認するため、製

造業者等の市販後調査管理部門等、医薬品販売業者等に対し、法第69条に基づき、当該職員を立入らせることができる。

(2)再審査及び再評価の申請資料の適合性

厚生大臣及びその委託を受けた者が、再審査及び再評価の申請添付資料が収集、作成の基準に適合しているか書面による又は実地の調査を行う。

4 本基準又はその一部に適合しない場合の取扱い

再審査、再評価の申請添付資料が適合性基準に適合しない場合には、法第74条の2の規定に基づき、承認の取消し、又は承認を与えた事項の一部変更を命ずることがある。

5 各条の留意事項

(1)第2条関係

① 第1項の「品質に関する事項」とは、医薬品の品質に係る適正使用情報をいい、法第56条に規定する不良品等「医薬品の製造管理及び品質管理規則」等に係るものは除く。(原因が不明な段階における、健康被害に係る情報については、適正使用情報として取り扱う必要がある。)

② 第2項、第3項、第4項及び第5項の「診療において」とは、「日常の診療における医薬品の使用実態下において」という意味である。

③ 第5項の「市販後臨床試験」とは、治験若しくは承認後に実施された調査、試験等により得られた情報の評価・分析結果に基づき検出された当該医薬品の有効性、安全性及び品質に関する情報を検証するため、又は必要な追加の情報を入手するために実施する試験をいう。

ただし、法第14条第6項の規定により承認事項の一部変更のために実施するものを除く。

(2)第4条関係

① 第1項の「市販後調査業務」とは、市販後調査に関する業務の他、自己点検、教育訓練、業務委託及び保存の業務等市販後調査に関するすべての業務をいう。

② 第6項の「適切な規模の部門」とは、例えば市販後調査業務を以下のような部門において実施する場合に、当該市販後調査業務を適切に実施できる単位毎に市販後調査実施責任者を設けた部門をいう。

(例1) 適正使用情報の収集及び提供を営業部門の医薬情報担当者が行う場合
支店規模など医薬情報担当者が行う市販後調査を適切に実施させることができる単位毎に市販後調査実施責任者を設ける。

(例2) 市販後臨床試験を開発部門で実施する場合
複数の市販後臨床試験が同時に行われる場合にあっては、市販後調査を適切に実施させることができる試験毎に市販後調査実施責任者を設ける。

(例3) 製造業者等が市販後調査業務の一部を委託し、その受託者（市販後調査業務受託者）に市販後臨床試験を行わせる場合

第14条の規定により、市販後調査業務受託者において市販後調査実施責任者を設ける。

なお、(例1)において医薬情報担当者が、市販後調査管理責任者からの依頼に基づく市販後調査実施責任者（支店長など）の指示により市販後調査を行う場合にあっては、当該医薬情報担当者の役割は製造業者等と医薬関係者との接点として極めて重要であり、医薬情報担当者の本来業務として市販後調査を実施することに留意しなければならない。

(3)第5条関係

第1項第9号の「その他市販後調査を適正かつ円滑に実施するために必要な手順」としては、少なくとも次のものが該当する。

①第4条第3項にいう「市販後調査管理部門とそれに関係する部門との相互の密接な連携を図る」ため、添付文書の作成に市販後調査管理部門が参画すること
の他、以下に掲げる事項を含んだ連携に必要な手順。

- イ 市販後調査管理部門の市販前における役割
- ロ 開発部門が市販後調査管理部門に引き継ぐ情報
- ハ 市販後に講ずる品目ごとの安全性確保対策

②再審査・再評価の申請添付資料の作成に関する手順

(4)第6条関係

① 第1項各号は、市販後調査業務の管理に係る業務であり、市販後調査管理責任者が自ら行わなければならない、第14条に規定する委託を行ってはならない。

② 第1項第2号の「市販後調査を行うために必要な事項」とは、市販後調査業務手順書の細則として定めたもの（以下「市販後調査業務手順書細則」という。）をいう。

(5)第7条関係

① 市販後調査管理責任者は、第1項及び第2項の業務に関しては、市販後調査管理部門に属するもののうち市販後調査管理責任者が指定した者（以下「担当責任者」という。）に行わせることができる。ただし、担当責任者を定めた場合においても、当該業務にかかる責任は市販後調査管理責任者が負うことが必要である。

② 第4項第2号の「市販後調査を実施したときは、市販後調査業務手順書等に基づき、市販後調査管理責任者に文書により報告すること。」とは、調査、試験の実施、適正使用情報の収集及び提供など、実施する市販後調査の種類に応じ、それぞれ報告の方法、報告の期限等を定めた市販後調査業務手順書に基づき適正かつ円滑に報告を行うという趣旨であること。

なお、報告の期限等については、報告される内容の緊急度、重要度などに応

じて適切に設定されていることが必要である。

(6)第8条関係

- ① 適正使用情報の収集の手順には、少なくとも次の事項が定められていなければならない。

イ 医薬関係者から製造業者等に対して行われる副作用・感染症自発報告

(イ) 調査票の様式及び調査票に盛り込むべき必須事項

(ロ) 調査依頼の手順

(ハ) 調査票に必要な事項が記載されていることの確認

ロ 学会報告、文献報告その他研究報告

(イ) 収集対象とする医学・薬学専門雑誌名及び学会名

(ロ) 調査の手順

ハ 外国政府、外国法人等からの情報

(イ) 情報収集の対象とする国名及び措置の範囲

(ロ) 対象国の企業から情報収集するための契約等に関する事項

ニ 他の製造業者等からの報告

定期的安全性最新報告(P S U R)の入手に関する事項

- ② 外国措置情報が迅速かつ正確に収集できるよう外国の関係企業と契約等により適切な連絡体制の整備を図ることが必要である。

- ③ 報告すべき重要な使用上の注意の改訂などの外国措置情報には、ドクターレターのほか、我が国の使用上の注意から予測できない重篤な副作用等に係る使用上の注意の改訂が実施された場合も該当する。

- ④ 製造業者等は、医薬品に関する情報の収集に当たっては、医薬関係者に対し、必要に応じ法第77条の3第2項の内容を説明し、情報収集への協力を求めなければならない。

(7)第9条関係

- ① 適正使用情報の検討の手順には、少なくとも次の事項を定めなければならない。

イ 収集した情報を検討するために必要な事項が調査されていることの確認

ロ 収集した情報の不備な点又は不明な点を明らかにするための再調査に関する事項

ハ 検討を行う際の基準

- ② 検討の結果に基づく措置の手順には、少なくとも次の事項を定めなければならない。

イ 検討の結果に基づく措置に関する事項

ロ 厚生省からの指示に基づく措置に関する事項

ハ 収集された情報が自社の取扱う医薬品に関するものでなかった場合の措置に関する事項

- ③ 検討の結果に基づく適正使用情報の提供及び伝達の手順には、伝達に関し少なくとも次の事項を定めなければならない。

- イ 伝達する情報の内容に応じた伝達の対象、媒体及び手段
- ロ 伝達を完了すべき期限
- ハ 伝達状況の記録

(8)第9条の2関係

市販直後調査に関する手順には、次に掲げる事項を定めなければならない。

- イ 市販直後調査実施計画書の作成
- ロ 医薬情報担当者等による医療機関に対する適正使用情報の提供、協力依頼及び注意喚起の手順（頻度を含む。）

(9)第10条関係

- ① 使用成績調査の手順には、少なくとも次の事項を定めなければならない。

- イ 使用成績調査実施計画書の作成
- ロ 調査票の様式及び調査票に盛り込むべき事項
- ハ 調査依頼の手順
- ニ 調査票に必要事項が記載されていることの確認

- ② 特別調査の手順には、少なくとも次の事項を定めなければならない。

- イ 特別調査実施計画書の作成
- ロ 調査依頼の手順
- ハ 調査票に必要事項が記載されていることの確認

(10)第11条関係

- ① 市販後臨床試験の手順には、少なくとも次の事項を定めなければならない。

- イ 市販後臨床試験実施計画書の作成
- ロ 試験依頼の手順
- ハ 症例報告書に必要事項が記載されていることの確認
- ニ その他「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」のうち市販後臨床試験の実施に当たって適用される事項に関すること。

(11)第12条関係

- ① 自己点検の手順には、少なくとも次の事項を定めなければならない。

- イ 対象となる市販後調査業務
- ロ 当該市販後調査業務の自己点検を実施する者
- ハ 定期的な自己点検の頻度
- ニ 臨時に自己点検を行う必要がある場合の規定

- ② 自己点検の対象となる市販後調査業務には少なくとも次のものが該当する。

- イ 市販後臨床試験に関する医療機関に対するモニタリング及び監査
- ロ 上記以外の適正使用情報の収集など市販後調査に関する自己点検
- ハ 市販後調査以外の市販後調査業務に関する自己点検

- ③ 自己点検を実施する者としては、対象となる市販後調査業務により異なると思われるが、例えば次の者が該当する。

- イ 市販後調査管理責任者
- ロ 市販後臨床試験に関する信頼性保証に係る部門
- ハ 契約に基づき自己点検を受託した市販後調査業務受託者の市販後調査実施責任者

(12) 第13条関係

- ① 市販後調査業務に従事する者に対する教育訓練の手順には、少なくとも次の事項を定めること。

- イ 研修計画に関する事項
- ロ 教育訓練の対象者及び内容に関する事項
- ハ 教育訓練の結果の評価

- ② 市販後調査業務に従事する者とは、市販後調査管理部門に属する者の他、医薬情報担当者など市販後調査実施部門に属する者である。

(13) 第14条関係

- ① 市販後調査業務の委託の手順には、第14条第2項各号に掲げるものの他少なくとも受託者の能力の確認に関する事項を定めなければならない。
- ② 「その管理に係るもの」とは、第6条第1項に規定する市販後調査管理責任者自らが行わなければならない業務である。
- ③ 市販後調査業務を委託した場合においても、その最終的な責任は製造業者等にある。
- ④ 第2項第6号の規定は、製造業者等と受託者間において、適正使用情報の提供が重要度に応じ迅速にかつ適正に行われることを確保することを目的としている。

(14) 第15条関係

- ① 市販後調査業務に係る記録の保存の手順には、少なくとも次の事項を定めなければならない。
- イ 保存された記録の移管に関する事項
 - ロ 保存資料の信頼性の保証に関する事項
 - ハ 保存資料の廃棄に関する事項
- ② 記録のうち、文書であることを求めているもの（電子媒体など）は、記録が改変された場合にはそれが記録されるなど、一定の事項を確実に保存することができる方法によることができる。

(15) 第16条関係

市販直後調査に係る規定は、法第14条の4第4項に規定する再審査の申請添付資料の適合性基準及び法第14条の5第4項に規定する再評価の申請添付資料の適合性基準として定めたものではないこと。（これらの規定を法第19条の4及び第23条において準用する場合を含む。）



医薬安第166号
医薬審第1810号
平成12年12月27日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生省医薬安全局安全対策課長

審査管理課長

医療用医薬品の市販直後調査等の実施方法に関するガイドラインについて

新医薬品等について実施される使用の成績等に関する調査の実施方法については、平成9年3月27日薬安第34号「医療用医薬品の使用成績調査等の実施方法に関するガイドラインについて」により定めてきたところである。

今般、「市販直後調査」を新設することを内容とする「医薬品の市販後調査の基準に関する省令」（平成9年厚生省令第10号）の一部改正及び再審査に係る市販後調査の見直しを行ったことから、市販直後調査の標準的手法を定めるとともに、使用成績調査の対象医薬品、症例数及び調査期間に係る規定を変更するため、別添のとおり、「医療用医薬品の市販直後調査等の実施方法に関するガイドライン」を定めたので、貴管下関係業者等に対し周知徹底方よろしく願います。

おって、平成9年3月27日薬安第34号厚生省薬務局安全課長通知の別添「医療用医薬品の使用成績調査等の実施方法に関するガイドライン」は、廃止する。

(別添)

医療用医薬品の市販直後調査等の実施方法に関するガイドライン

本ガイドラインは、医薬品の市販後調査の目的を踏まえ、現段階での市販直後調査、使用成績調査、特別調査及び市販後臨床試験の標準的な方法等を定めたものである。ただし、学問の進歩等を反映した合理的根拠に基づいたものであれば、必ずしも本ガイドラインに示した方法を固守するよう求めるものではない。

1 調査・試験の基本的な考え方

(1) 市販後に実施する調査及び試験は次のとおり。

ア 市販直後調査

イ 使用成績調査

ウ 承認条件又は承認時に指示された特別調査及び市販後臨床試験

エ 治験、副作用・感染症症例報告等により疑問点が生じた場合、必要に応じ実施する使用成績調査、特別調査及び市販後臨床試験（なお、その調査又は試験により新たな疑問点が生じた場合は、さらに新たな調査又は試験の実施を検討すること。）

オ 適正使用情報の検出又は確認するための特別調査及び適正使用情報の検証のための市販後臨床試験（なお、その調査又は試験により新たな疑問点が生じた場合は、さらに新たな調査又は試験の実施を検討すること。）

(2) 1つの調査又は試験で様々な情報を得ようとする、結果が曖昧になってしまう可能性がある、調査又は試験は目的を明らかにし、目的ごとに行う。

2 市販直後調査について

(1) 市販直後調査の定義

「医薬品の市販後調査の基準に関する省令（平成9年厚生省令第10号。以下「医薬品GPMSP」という。）」第2条第2項に定めるもの。

(2) 市販直後調査の方法

市販直後調査の方法は、医薬品ごとに検討されるべきであるが、標準的な方法を以下に示した。

① 対象医薬品

薬事法（昭和35年法律第145号。以下「法」という。）第14条の4第1項第1号に係る新医薬品。ただし、実施しない合理的理由のある場合を除く。

② 目的

新医薬品の販売開始直後において、医療機関に対し確実な情報提供、注意喚起等を行い、適正使用に関する理解を促すとともに、重篤な副作用及び感染症（以下「副作用等」という。）の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施し、副作用等の被害を最小限にすることを主な目的とする。

③ 要点

- ア 調査期間は販売開始後6か月間とする。
- イ 市販直後調査実施計画書は別紙様式1により作成する。
- ウ 当該医薬品が販売開始後6か月間、重点的な副作用等調査の対象となっていることを「製品情報概要」、「使用上の注意の解説」等に明示する。
- エ 製造業者等は、当該医薬品を使用する医療機関に対し、原則として、納入前に次のような説明及び協力依頼を医薬情報担当者により行う。納入前に医薬情報担当者による説明及び協力依頼を実施できない場合は、納入前に文書で説明及び協力依頼の内容を連絡の上、納入開始後2週間以内を目安として医薬情報担当者による説明及び協力依頼を行う。
 - ・当該新医薬品が市販直後調査の対象であり、その期間中であること。
 - ・当該新医薬品を慎重に使用するとともに、関係が疑われる重篤な副作用等が発現した場合には速やかに当該企業に報告されたいこと。
- オ 製造業者等は、各医療機関に対し、上記の2点について、納入後2か月間は概ね2週間以内に1回の頻度で、その後も期間中は適切な頻度（概ね1か月以内に1回）で、協力依頼を行い、注意喚起を行う。
- カ 製造業者等は、重篤な副作用等の発生情報を入手した場合には、速やかに詳細情報の把握に努め、薬事法施行規則（昭和36年厚生省令第1号）第64条の5の2に基づき、副作用等症例報告を行う。
- キ 製造業者等は、調査期間終了後2か月以内に実施計画書とともに、実施状況等について別紙様式2により厚生省医薬安全局安全対策課に報告書を提出する。

3 使用成績調査について

(1) 使用成績調査の定義

医薬品GPMSP第2条第3項に定めるもの。

(2) 使用成績調査の方法

使用成績調査の方法は、医薬品ごとに検討されるべきであるが、比較的多くの医薬品に用い得ると考えられる標準的な調査方法を以下に示した。

① 対象医薬品

全ての医療用医薬品

② 目的

以下の事項等を把握することを主な目的とする。

ア 未知の副作用（特に重要な副作用について）

イ 医薬品の使用実態下における副作用の発生状況の把握

ウ 安全性又は有効性等に影響を与えられとされる要因

③ 要点

ア 主として安全性に焦点をあてた調査を行う。ただし、希少疾病用医薬品等必要な場合は、日常の診療における医薬品の使用実態下において有効性及び安全性等の把握を目的とした調査を行う。

イ 調査症例数は医薬品の特性等に応じて設定する。

ウ 中央登録方式、連続調査方式、全例調査方式等、作為的に症例を抽出しない方法により調査を行う。

エ 未知の副作用を確実に拾い上げることを目的に、投与中又は投与後に発現した有害事象（副作用を含む。以下同じ。）について調査し、必要な場合、追跡調査を行う。

オ 逸脱（違反）例についても、別途集計し解析する。

カ 調査対象から脱落した症例についても、可能な限り調査を行う。

キ 薬剤の併用などが、安全性等の評価に影響を与える可能性について検討する。

ク 臨床検査値異常をできるだけ把握できるようにする。

ケ 調査票は以下の点に留意して設定する。

（ア）承認時に把握されている副作用及び類薬で知られている副作用等を調査票の欄外等に目につくように一覧表などにして示し、副作用の検出率を高めるようにする。

（イ）調査票の有害事象記入欄には、注目する必要があると思われる副作用（例えば、重篤な副作用のうち、本薬では知られていないが類薬では知られている副作用、少数例出ているが因果関係がわからず使用上の注意に記載のない副作用、既知であるが追跡調査する必要がある副作用等）の項目を予め記入して、その発現の有無を確認できるようにする。特にこのような副作用がない場合は空欄とする。

（ウ）調査票は、原則、安全性に関する要因分析に必要な情報を収集することを基本とし、有効性については、改善度等簡単な調査項目とする。ただし、希少疾病用医薬品等必要な医薬品にあっては、有効性も把握できるような調査票とし、臨床検査値等客観的に有効性を評価できる項目等についても調査する。

一般的には、患者のイニシャル、カルテ番号、性別、生年月日・年齢、入院・外来の別、使用理由、投与開始日、既往歴、合併症、アレルギー歴の有無、妊娠の有無、一日投与量、投与期間、投与期間中の併用薬剤等が調査項目として考えられる。ただし、医薬品によって必要な項目は異なるので、各々適切な項目を定めることとする。

4 特別調査について

（1）特別調査の定義

医薬品GPMSP第2条第4項に定めるもの。

次のような調査が特別調査に該当する。

- ① 小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者等特別な背景を有する患者における有効性及び安全性等に係る調査
- ② 長期使用の患者における有効性及び安全性等に係る調査
- ③ 注目すべき副作用の発生等、有効性及び安全性等に影響を与えると思われる要因の検出又は確認のための調査

- ④ 症例報告が少ない等の理由により因果関係が特定できない副作用を集中的に収集し、当該医薬品との因果関係を確認するための調査

(2) 主な特別調査の方法

① 小児、高齢者及び妊産婦等特別な背景を有する患者における調査

ア 対象医薬品

全ての医療用医薬品

イ 目的

承認前の臨床試験において十分な検討が行われていない小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者等特別な背景を有する患者における有効性及び安全性等の適正使用情報の検出又は確認を行うことを主な目的とする。

ウ 要点

- (ア) 特別な背景を有する患者に対する使用例が少ない医薬品にあつては、当該使用例をできるだけ把握するように努める。
- (イ) 使用成績調査又は他の特別調査でこれらの特別な背景を有する患者の使用例がある場合には、本調査に組み込むことは可能であるが、組み込むに必要な事項の調査を行う。なお、本調査を中央登録方式等の無作為に症例を抽出できる方法で実施する場合には、組み込む症例も同様な方法で収集する必要がある。
- (ウ) 投与中又は投与後に発現した有害事象について調査し、必要な場合、追跡調査を行う。
- (エ) 妊婦等、プロスペクティブに調査を実施することが困難な場合については、レトロスペクティブに当該使用例の患者、投与の状況、有害事象の有無等について詳細に調査する。

② 長期使用の患者における調査

ア 対象医薬品

長期に使用することが予想される医薬品のうち、新医薬品の臨床評価方法に関するガイドライン等で市販後の長期使用に関する調査の必要性が示唆されているもの。

イ 目的

長期使用例での有効性及び安全性等の適正使用情報の検出又は確認を行うことを目的とする。

ウ 要点

- (ア) 中央登録方式等、無作為に症例を抽出できる方法により調査を行う。
- (イ) 承認時に有効性及び安全性等が検討されている期間を上回る期間で調査を行う。また、新医薬品の臨床評価ガイドライン等で使用期間が設定されている場合はその期間を参考とする。
- (ウ) 投与中又は投与後に発現した有害事象について調査し、必要な場合、追跡調査を行う。
- (エ) 調査症例数は、脱落及び中止例を見込んで、必要な解析が最終的に可能

な症例数を設定する。

- (オ) 使用成績調査及び他の特別調査で、長期使用の患者の使用例がある場合は、本調査に組み込むことも可能であるが、組み込む症例も、本調査と同様の中央登録方式等の無作為に症例を抽出できる方法で収集するとともに、組み込むに必要な事項の調査を行う。
- (カ) 長期使用が予想される症例を投与開始より登録し、定めた期間に達するまで定期的に評価を行い、脱落及び中止例についてはそれらの理由を明らかにし、脱落及び中止例に問題がないか検討する。
- (キ) 本調査の評価対象とする症例は、特別調査実施計画書に定めた一定期間以上使用した症例とする。なお、調査期間がそれまでに達しなかった症例についても、安全性の評価に含める。

5 市販後臨床試験について

(1) 市販後臨床試験の定義

医薬品GPMSP第2条第5項に定めるもの。

次のような試験が市販後臨床試験に該当する。

- ① 腎機能障害を有する患者等特別な背景を有する患者での適正な使用方法を確立するための試験（例：腎機能障害患者における体内動態に関する試験）
- ② 長期使用による延命効果、QOLの改善等について薬剤疫学的手法により検証するための試験
- ③ 新医薬品の臨床評価ガイドライン等に基づいて有効性及び安全性を検証するための試験
- ④ 有効性又は安全性に影響を与えと考えられる要因が見い出された場合に、その要因が実際に有効性又は安全性に影響していることを検証するための試験

(2) 市販後臨床試験の方法

市販後臨床試験の方法は、医薬品の特性や試験の目的によって異なるが、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成9年厚生省令第28号）を遵守して実施する。

別紙様式1

市販直後調査実施計画書

- (1) 調査の目的
- (2) 調査を予定する医療機関数
- (3) 調査の方法
 - ア 医療機関への適正使用情報の提供、協力依頼及び注意喚起の方法
 - イ アを実施する頻度
- (4) 調査の実施期間
- (5) 調査に係る業務の一部を委託する場合にあっては、当該業務を受託した者の氏名、住所及び当該委託した業務の範囲
- (6) その他必要な事項

別紙様式2

市販直後調査実施報告書

対象 医薬 品	販売名		
	一般的名称		
	承認（許可）番号 年 月 日		
	薬効分類		
販売開始年月日		年 月 日	
調査実施期間		年 月 日 ～ 年 月 日	
調査対象医療機関数（種類別）		規模	医療機関数
推定患者数		（推定患者数の算定方法を記載すること。）	
重篤な副作用等の発現状況	副作用等の種類	発現件数	
	器官別大分類 基本語又は下層語 ．．．		
実施期間中に講じた 適正使用確保措置		（別紙に詳細に記載すること）	
備考			

上記により市販直後調査実施報告を行います。

年 月 日

住所：（法人にあっては主たる事務所の所在地）

氏名：（法人にあっては名称及び代表者の氏名） 印

厚生省医薬安全局安全対策課長 殿

（注意）

1. 用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。
2. 正副各1部提出のこと。
3. 調査対象医療機関数については、医療法（昭和23年法律第205号）第1条の5において定義されている「病院」及び「診療所」を区別して記載すること。
4. 備考欄には、当該報告の担当者氏名及び連絡先の電話番号、なお、これに加え、外国製造承認取得者の承認に係る当該医薬品についての報告を外国製造承認取得者が行う場合には国内管理人の氏名又は名称及び住所を、国内管理人が行う場合には外国製造承認取得者の氏名または名称及び住所を外国文及び邦文で記載すること。



医薬審第1813号
平成12年12月27日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生省医薬安全局審査管理課長

医薬品の再審査期間の取り扱いについて

標記については、平成5年10月1日薬新薬第92号厚生省薬務局新医薬品課長通知、厚生省医療機器開発課長通知、厚生省薬務局安全課長通知の第2により示しているところであるが、今般下記の通りその一部を改正することとしたので、貴管下関係業者等に対し周知方ご配慮願いたい。

記

第2の1中、「薬剤疫学的手法を用いた特別調査」を「薬剤疫学的手法を用いた市販後調査」に、「新医薬品調査会の審議」を「専門協議」に、「6ヶ月前」を「1年前」に、「特別調査実施計画書」を「市販後調査基本計画書（追加届）」に、「安全対策課長あてに」を「審査管理課長あてに」に、「特別調査実施計画書」を「市販後調査基本計画書（追加届）」に、「承認時においては6年とし、法第14条の2、第2項の」を「承認時においては6年、5年10月又は4年とし、法第14条の4、第2項の」に改め、第2の3を次のように改める。

3 局長通知第1の2の（4）に該当する新医薬品の取り扱いについて

調査期間が満了する1年前までに、市販後調査基本計画書（追加届）を審査管理課長あてに提出すること。市販後調査基本計画書（追加届）の作成にあたっては、調査の必要性、実行可能性、実施に係る期間を十分に検討すること。

以上



医薬審第1816号
平成12年12月27日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生省医薬安全局審査管理課長

「新医療用医薬品の再審査に係る市販後調査基本計画書等について」の一部改正について

新医薬品等の使用の成績等に関する調査実施計画書の作成等については、平成9年3月27日薬安第36号厚生省薬務局安全課長通知「新医療用医薬品の再審査に係る市販後調査基本計画書等について」により示しているところであるが、今般、下記のとおりその一部を改正することとしたので、御了知のうえ貴管下関係業者に対し指導方ご配慮願いたい。

なお、本一部改正の適用対象は、本通知以降に市販後調査基本計画書等の提出を行うものとする。

記

平成9年3月27日薬安第36号厚生省薬務局安全課長通知の記の3. 市販後調査基本計画書等の提出について（1）及び（2）中の「4ヶ月前までに」を「1ヶ月前までに」に改めること。

以上

資料 4

厚生科学研究費補助金（厚生省医薬安全総合研究事業）

総括研究報告書

小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究
（主任研究者）大西鐘壽（香川医科大学小児科 教授）

研究要旨 本研究課題は複雑多岐にわたりしかも内容が膨大であるので、今年度は各研究課題ごとに箇条書に列記した。（1）小児科臨床の現場で使用されている非市販医薬品、試薬、院内製剤の使用時の倫理的対応について、その実態を明確にするために調査した結果、自己評価ではあるが19項目中16項目について言及している施設が最も多いという結果を得た。非市販医薬品の臨床使用に関しては、しかるべき機関、学会などでガイドラインを決定し呈示すれば、ほとんどの施設がそれに準じて実施される可能性が強く示唆された。（2）ICH小児臨床治験ガイダンス策定、その翻訳、更にはQ&A作成に携わり、平成12年11月の米国サンジェゴICH5会議で最終調印されたICH小児臨床治験ガイダンスについてHPで広く情報公開を開始した。（3）新生児臨床で汎用される未承認医薬品について、優先的に承認に結びつけるべき医薬品を選定し、外国における承認状況について調査した結果、新生児にpriorityの高い医薬品の多くが諸外国において以前から承認、市販されており、わが国で新生児に対して未承認で添付文書において新生児に関する必要な情報が記載されていないのは製薬企業が開発申請を行わないことに起因することが明らかとなった。（4）小児等に投与されている医薬品の添付文書の改善を目的として、医師、薬剤師および製薬企業に対し添付文書の記載内容についての意識調査を行った結果、各職種間、各個間における解釈の不統一が見られた。この原因は、添付文書における小児等への使用に関する情報が極めて少なく、そのため記載が曖昧となっていることによると考えられた。（5）小児期に使用されている医薬品のPK/PDに関する文献検索の一環として、比較的良く研究されている抗生物質関係の22編の論文が見出された。新生児に関する用法・用量および薬物動態のpopulation pharmacokinetic parameterをまとめた結果、用法・用量の項に推奨投与量、薬物動態の項に有効血中濃度、クリアランスや分布容積について文献的データが存在することを証明した。人種差の少ない医薬品については、これらを添付文書に記載して使用の参考に供すべきである。（6）本邦の小児用の医薬品とその治験等に関する実態調査を製薬企業64社に依頼し52社から回答を得た。小児に使用される可能性のある医薬品は多数存在するが効能・効果、用法・用量の確立は殆ど取り組まれていない事が証明された。（7）医薬審第107号、研第4号医薬審研第104号、厚生省令第151号の3施策に対する意見と具体的な取り組みの現状を把握するための調査を行なった。率直且つ建設的な意見が多数寄せられたので「生の声」を記載した。通達の内容についてかなりの優遇措置としての受け止め方であった。しかしながら、通達の内容の不備や実態と矛盾する事例も寄せられた。今後、製薬企業、厚生労働省、小児科学会の三者が密接な連携のもとに日本の実情に即した的確な方法で製薬企業がtherapeutic orphanの問題解決に向けて積極的に行動を開始すべき機は熟したと結論された。（8）平成10、11年度の研究報告書、研究成果普及啓発事業、小児用医薬品全般の3項目に関する意見の収集を自由記述式で行なった。熱心且つ貴重な意見が多数寄せられた。しかし小児薬物療法における医薬品の適正使用の目的を達成するために更なる努力が必要で

あることが判明した。(9) 米国及び日本の製薬企業のそれぞれ上位 10 社の売上高、経常利益、研究開発費、税制上の優遇措置、特許等に関する文献検索を行ない、次いで米国及び日本製薬工業協会の資料等から作成した 10 項目について意見等の回答を受けた。他の業種との対比を行ない、製薬企業は社会的使命を果たしていないと結論された。(10) 小児医薬品調査研究班(日本小児科学会の 18 分科会の代表専門委員で組織)の 3 年の活動及び製薬企業と行政に対す要望を収集して纏めて記載した。

A. 研究目的

1. 非市販医薬品の使用に関する倫理的諸問題(松田一郎 分担研究者)

わが国の小児科臨床の現場で使用されている非市販医薬品、試薬、院内製剤について、その使用時の倫理的対応についてその実態を明確にするために調査した。

2. 小児薬物治験ガイドライン設定に関する国際動向の調査(辻本豪三 分担研究者)

ICH における小児臨床治験ガイダンス策定と連動して、各国におけるガイドラインの作成、実際の治験フレームワークの構築が現実的な問題となってきた。このような世界情勢に対応すべく本年度は特に我が国に於ける今後の小児臨床治験開始に向けての体制構築の礎になるような情報収集を目的として研究を行なった。

3. 小児医薬品に関する調査研究(藤村正哲 分担研究者)

本邦において新生児臨床で汎用されている未承認医薬品の内、優先的承認に結び付けるべき医薬品を選定し、外国における承認状況を調査し解決のための問題点を明確にすることを目的として研究を行なった。

4. 医薬品の添付文書における子どもに関する記載内容についてのアンケート調査(森田修之 分担研究者)

小児等に投与されている医薬品の添付文書には、小児等に関し何らの情報も記載されていないもの、記載されていても表現が極めて曖昧なもの、あるいは厚生労働省の定めた記載要領に準拠していないものが多く、医療従事者は使用の判断に苦慮することが屢々である。そこで、添付文書の改善を

目的として、医師、薬剤師および製薬企業に対し添付文書における記載内容についての意識調査を行なった。

5. 臨床薬理のデータの小児薬用量の検討(伊藤進 分担研究者)

薬物投与において、用法・用量の設定は新生児期においては対象児の在胎時期、出生体重や生後日齢の違いにより、薬物の用法・用量を決定する必要があるため最も困難である。この問題を解決するために文献的調査を行なった。

6. 製薬企業に対する小児の医療用医薬品の治験等に関する実態調査(大西鐘壽 主任研究者)

本邦の主要な製薬企業 64 社に対して、承認されている医薬品の品目数、小児疾患に使用する可能性のある品目数、治験を実施した品目数について調査を実施した。本邦における小児用の適応外使用医薬品の用法・用量の確立等を実現するための基礎資料を得ることを目的として研究を行なった。

7. 小児用医薬品に関する厚生労働省の施策に対する製薬企業の意見(大西鐘壽 主任研究者)

医薬審第 107 号、研第 4 号医薬審研第 104 号、厚生省令第 151 号の 3 施策に対して医薬品を製造販売している製薬企業側の意見と具体的な取り組みの現状を把握することを目的として研究を行なった。

8. 小児薬物療法における医薬品の適正使用の研究に対する製薬企業意見(大西鐘壽 主任研究者)

本邦の主要な製薬企業 64 社に対して、本研究課題に関する研究を一層推進するために(1)平成 10 年度と 11 年度の研究報告書、(2)平成

12年12月8日の研究普及啓発事業（資料：本報告書の終の頁参照、（3）小児用医薬品全般の三項目に関する意見の収集を行ない、

9. 製薬企業の社会的使命（大西鐘壽 主任研究者）

最近3年間で厚生労働省から種々の施策が打ち出され、現下の医薬品開発における申請主義の律速段階となっている最終的な解決の鍵を握っている製薬企業による積極的な取り組みに委ねられるようになった経緯から主任研究者の立場で製薬企業の社会的使命を明確にすることを目的として本研究課題に取り組んだ。

10. 小児医薬品調査研究班の活動と要望（大西鐘壽 主任研究者）

日本小児科学会の分科会から推薦された18名の代表専門委員で組織された小児医薬品調査研究班が取り組んだ研究を総括することを目的として調査を行なった。

B. 研究方法

1. 非市販医薬品の使用に関する倫理的諸問題

調査対象は小児病院、大学附属病院など138医療機関に調査用紙を送付し、IRB（施設内レビュー機関）、インフォームド・コンセント取得に際しての19項目の説明、および確認事項について、何処まで言及したかにつて、自己申告に基づいてその達成度（言及率）を評価した。

1. 小児薬物治験ガイドライン設定に関する国際動向の調査

ICH小児臨床治験ガイダンス策定、その翻訳、更にはQ&A作成に協力すると共に、米国PPRUとの比較を行なった。

1. 小児医薬品に関する調査研究

既に選定した優先順位の高い12種類の医薬品及び外国で発売され本邦で未発売で新生児医療に不可欠な医薬品について、外国文献等により調査した。

1. 医薬品の添付文書における子どもに関する記載内容についてのアンケート調査

全国の大学病院の小児科勤務医、香川・愛媛・岡山県の病院薬剤師および全国の主要製薬企業に対し、平成12年11月～12月、記載内容が異なるそれぞれの医薬品について小児等に使用することへの考え、注目する添付文書記載項目、小児等への使用に関する記載のあり方、小児等への医薬品の適正使用を進めるための要望や意見等についてアンケート調査を行なった。

1. 臨床薬理のデータの小児薬用量の検討

小児薬物療法において用法・用量を決定するために、平成11年度中に絞り込まれた医薬品の内新生児期に汎用されている医薬品のpopulation pharmacokineticsの文献的資料を検討した。

1. 製薬企業に対する小児の医療用医薬品の治験等に関する実態調査

アンケート用紙を作成し製薬企業の医療用医薬品実態調査を行なった。

1. 小児用医薬品に関する厚生労働省の施策に対する製薬企業の意見

医薬審第107号、研第4号医薬審研第104号、厚生省令第151号に対する意見と具体的な取り組みに関する収集と分析を行なった。

1. 小児薬物療法における医薬品の適正使用の研究に対する製薬企業意見

平成10、11年度研究報告書、普及啓発事業の講演会、小児用医薬品全般に関する意見の収集と分析を行なった。

9. 製薬企業の社会的使命

米国及び日本のそれぞれ上位10社の売上高、経常利益、研究開発費、税制上の優遇措置、特許等10項目の事項について文献及び米国・日本製薬工業協会の資料等から一覧表を作成した。これについて日本製薬工業協会から直接に意見等の回答を受けた。

10. 小児医薬品調査研究班の活動と要望

製薬企業、為政者に対する要望、成就した事項、進行中の事項、今後取り組むべき事項、治験システム、松田メモについて意見を収集した。

C. 研究結果とD. 考案

1. 非市販医薬品の使用に関する倫理的諸問題

非市販医薬品の臨床使用に際して、それを審議する IRB、もしくはそれに相当する機関を有していると解答した 88 施設で、現在非市販医薬品を使用している総ての施設にそれが設置されているわけではないことが判明した。また、実際に審査機関の審査を受けて、使用している機関は 68 施設であり、30 施設はそうした審査を経ないで、小児科、もしくは担当医の判断のみで、非市販医薬品を使用している実体が浮かび上がってきた。しかし、2 年前の調査では、審査を受けていると答えた施設数が 41 施設しかなかったこと、僅か 2 年後の調査であることを考慮すると、約 50% の増加は評価される結果であった。インフォームド・コンセント取得時における説明事項、確認事項などについても、自己評価ではあるが、かなりの改善がみられた。2 年前の調査では 19 項目中 10 項目について言及している施設が最も多かったのに対し、今回は 16 項目について言及している施設が最も多いという結果を得た。また、19 項目中、50%以上の言及率は 16 項目で、これも前回の 12 項目より増加していた。今回、説明に際して、文書を使用している施設は、81.6%に上がることが明らかになった。

1. 小児薬物治験ガイドライン設定に関する国際動向の調査

ICH 小児臨床治験ガイドライン (Clinical investigation of medicinal product in pediatric population) は平成 12 年 11 月の米国サンジェゴ ICH5 会議で最終調印された。報告者は HP (<http://pharmac.nch.go.jp/child.html>) を開設し、広く情報公開を行なっている。

1. 小児医薬品に関する調査研究

外国で発売され本邦で未発売で新生児医療に不可欠な医薬品が 4 種類挙げられた。これらについてその適応や用法・用量、添付文書の内容を表示した。我が国で未発売ないし未承認の原因は単に製薬企業が開発を手掛けないことによることが明

らかになった。

1. 医薬品の添付文書における子どもに関する記載内容についてのアンケート調査

小児等への医薬品の使用に対する考えは、医師・薬剤師・製薬企業間で違いが見られた。また、添付文書を作成する製薬企業間においても解釈に相違が見られ、統一されていなかった。「小児等に対する安全性は確立していない」の記載は医師の使用判断に殆ど影響せず、また、製薬企業は「用法・用量」の承認の有無を最も重要視していると推察された。このような各職種間、各個間における解釈の不統一は、添付文書における小児等への使用に関する情報が極めて少なく、そのため記載が曖昧となっていることによると考えられた。小児等への使用に関する多くのエビデンスを収集・解析し、その結果にもとづいて添付文書の記載内容を充実させていくことが、小児薬物療法における医薬品の適正使用の推進にとって極めて重要であり、そのためには、製薬企業、医療従事者および厚生労働省が一致協力して行なう体制の構築が必要であると考えられた。

1. 臨床薬理のデータの小児薬用量の検討

小児期の PK/PD に関する文献検索の結果比較的良く研究されている抗生物質関係の論文が 23 編見出され、その後の検討で 22 編に絞られた。その内訳は、硫酸ゲンタマイシン (gentamicin sulfate) 10 編, 塩酸バンコマイシン (vancomycin hydrochloride) 4 編, 硫酸アミカシン (amikacin sulfate) 3 編, 硫酸ネチルマイシン (netilmicin sulfate) 1 編, トブラマイシン (tobramycin) 1 編, 塩酸セファゾプラム (cefazopran hydrochloride) 1 編, セフチゾキシムナトリウム (ceftizoxime sodium) 1 編, アモキシシリン (amoxicillin) 1 編であった。それらの医薬品について、第 23 版日本医薬品集 (2000) に記載されている新生児を含む小児に関する用法・用量および薬物動態の事項を検討するとともに、文献上の population pharmacokinetic parameter をまとめた。

2. 製薬企業に対する小児の医療用医薬品の治験等に関する実態調査

製薬企業の治験等の取り組みに関する実態調査結果は4国公立大学附属病院と1総合病院、1小児病院における処方の実態調査結果と一致することが裏付けられた。小児薬物療法の therapeutic orphan の問題に対する製薬企業の積極的な取り組みが切に望まれる。一方小児医療体制の貧困に起因する治験体制の極め付きの不備が挙げられる。病める小児のために治験システムの構築を可能にする小児医療の改善に向けて実のある施策の実施が切望される。

3. 小児用医薬品に関する厚生労働省の施策に対する製薬企業の意見

通達内容に対して現実起こっている矛盾した事例が指摘されている。このような事例に対して早急に解決するために通達内容と整合性のある具体的な手順を当該企業に示すべきである。厚生労働省の担当部署が通達に基づいて一貫した指導が必ずしもなされていないという事例が寄せられている。施策に記述されている内容は極めて具体的且つ権威のある根拠を求めているので、条件が満たされていれば、今後このような指導は極力回避されるよう当局に強く要望したい。通達の内容に対する製薬企業の受け止めかたは概ね優遇措置として歓迎されている。

4. 小児薬物療法における医薬品の適正使用の研究に対する製薬企業の意見

本邦における「小児用医薬品の置かれている理不尽な実情」並びに諸々の問題を解決するために製薬企業に何が求められているかについて、かなり理解が得られたと推察される。全体としては極めて有意義な画期的な会であったと評価されている。今後は、第1回の事業の成果をふまえて更なる進展が望まれる。小児の医療用医薬品の適応外使用に代表される therapeutic orphan の状況に陥りやすい理由、小児用医薬品の治験体制の未熟性、それを支えるべき小児医療体制の目を覆いたくなるような脆弱性、小児の治験に伴う倫理的問

題の困難性、薬価や審査の煩雑さと迅速性を含めた優遇措置の必要性、等についての多数の意見が寄せられた。

9. 製薬企業の社会的使命

製薬企業の経済活動、研究開発、税制上の優遇措置について、製薬企業の経営実態について、製薬企業の要望について、米国と我が国の製薬企業の小児用医薬品に対する根本的な姿勢の差異について、具体的な数値の裏付けのもとに製薬企業が非常に優遇されていることを証明した。

10. 小児医薬品調査研究班の活動と要望

各分科会の現在迄に実施された活動が細部にわたって報告された。各分科会が独自の問題を抱えて困惑している状況や問題点が明確になった。個々の問題については分科会ごとに記載されているので割愛した。

E. 結論

1. 非市販医薬品の使用に関する倫理的諸問題

非市販医薬品の臨床使用に関しては、しかるべき機関、学会などでガイドラインを決定し呈示すれば、ほとんどの施設がそれに準じて実施される可能性が強く示唆された。それには、IRB（もしくはそれに準ずる機関）を整備すること、その構成メンバーのあり方を定めること、小児科医の関与を論議すること、インフォームド・コンセント取得時の説明・確認内容を論議し、それを実行すること、年少児、年長児への対応を論議し、一定のコンセンサスを得ておくこと、などが今後の課題である。

2. 小児薬物治験ガイドライン設定に関する国際動向の調査

平成12年年11月ICH5において小児臨床治験ガイダンスがサインアップされた。今後、各国独自のガイドライン策定がなされ、小児でも実際に臨床治験が行われつつある。現実的な我が国の小児臨床治験システムの構築、小児臨床薬理の啓蒙普及が切に求められる。

3. 小児医薬品に関する調査研究

本邦において新生児に汎用されている重要でしかも未承認の状態になっている医薬品の問題並びに外国において承認済で本邦において未発売でしかも新生児医療に必須の医薬品が存在する問題を解消するには当該製薬企業に対して強力な啓蒙運動が不可欠であることが判明した。

4. 医薬品の添付文書における子どもに関する記載内容についてのアンケート調査

添付文書における小児等への記載を早急に医療従事者に分かりやすい表現にすることが求められる。さらに、小児等への使用に関する多くのエビデンスを収集し、解析し、その結果を基に添付文書の内容を充実させていくことが、小児薬物療法における医薬品の適正使用の推進のために極めて重要である。そのためには、製薬企業、医療従事者および厚生労働省が一致協力して行う体制の構築が必要であると考えられた。

5. 臨床薬理のデータの小児薬用量の検討

本邦における小児に関する添付文書の記載内容を、日常臨床に合致する記載にするように努力するとともに、生体内代謝に人種差のない医薬品に関しては、用法・用量の項に諸外国の文献から得られた推奨投与量の記載、薬物動態の項に有効血中濃度、クリアランスや分布容積について文献的データを記載することが望ましいと思われた。

6. 製薬企業に対する小児の医療用医薬品の治験等に関する実態調査

日常的に汎用されている一般的な小児用医薬品について効能・効果や用法・用量を確立する努力を怠り、副作用や安全性等の使用上の注意に関する実体を明確にしないまま長年にわたって放置して来た事実が製薬企業の側から寄せられた資料により裏付けられた。

7. 小児用医薬品に関する厚生労働省の施策に対する製薬企業の意見

厚生労働省の通達内容は具体的且つ明確である故、製薬企業からの提出書類がそれらの要件を満たしている場合は可及的速やかに承認されるよう

製薬企業から要望があった。

8. 小児薬物療法における医薬品の適正使用の研究に対する製薬企業の意見

小児薬物療法の現状認識を促す目的で研究報告書の配布、普及啓発事業、当該事項に関する意見を収集を行なった。所期の目的は達成された。

9. 製薬企業の社会的使命

行政による小児用の適応外使用医薬品の問題解決に向けて種々の施策が打ち出された今、他業種と比べ経済的に非常に恵まれた条件にある本邦の製薬企業は小児の適応外使用医薬品等の問題解決に向けて積極的に取り組む社会的使命を果たす機は熟したと結論される。

10. 小児医薬品調査研究班の活動と要望

研究の進捗状況は分科会の間でばらつきが大きく、一方では、日本未熟児新生児学会のように新生児臨床薬理ネットワークを構築して、実際に取り組み始めている分科会や日本小児循環器学会のように要望書（適応追加）ならびに関係資料を提出し現在審査準備中、関係資料提出、要望書（適応追加）提出、学術委員会にて治療薬ガイドライン作成終了ないし治療薬ガイドライン作成中の分科会がある。他方では、分科会の会員に啓蒙の段階の分科会がある。今後さらなる努力が求められる。

文献はそれぞれの報告書に記載されているので割愛した。

この資料は平成12年度研究報告書の誤字脱字等を訂正して作成したものである。

資料5

厚生科学研究費補助金（厚生省医薬安全総合研究事業）
総合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の把握及び対策に関する研究
（主任研究者）大西鐘壽（香川医科大学小児科 教授）

研究要旨

【非市販医薬品の使用に関する倫理的諸問題 分担研究者 松田一郎】

全国の小児病院、大学附属病院等 138 医療機関に調査用紙を送付し、平成 10 年度の 109 施設（79%）の初回調査に比べ平成 12 年度では 132 施設（97%）から回答が寄せられ、非市販医薬品、試薬、病院薬局製剤（以下これら 3 者を非市販医薬品という）の臨床使用施設数が初回調査に比べ 73 施設から 98 施設に増加し、その使用に際して、それを審議する IRB、もしくはそれに相当する機関を有するのは 88 施設であった。使用に際して実際に審査機関の審査を受けているのは前回は 41 施設（56.2%）で、68 施設（85.0%）に増加、残り 30 施設はそうした審査を経ないで使用している実体が浮かび上がってきた。インフォームド・コンセント取得時における説明事項、確認事項などについて、自己評価ではあるが、かなりの改善がみられた。19 項目中、50%以上の言及率は 16 項目で、これも前回の 12 項目より増加していた。説明に際して、文書を使用している施設は、前回 45.2%であったが今回は 81.6%に上ることが明らかになった。以上の結果から、非市販医薬品の臨床使用に関しては、しかるべきガイドラインを決めて提示すれば、ほとんどの施設がそれを採用する可能性が示された。それには、IRB（もしくはそれに準ずる機関）を整備すること、その構成メンバーのあり方を定めること、小児科医の関与を論議すること、インフォームド・コンセント取得時の説明・確認内容を論議し、それを実行すること、年少児、年長児への対応を論議し、一定のコンセンサスを得ておくこと、などが今後の課題である。

【小児薬物治験ガイドライン設定に関する国際動向の調査 分担研究者 辻本豪三】

日米欧医薬品規制調和国際会議（ICH）は当初一般成人や老人に用いる医薬品に限定して討議が繰り返されていたが、1998 年 2 月ワシントン会議で小児医薬品の問題が初めて Steering Committee に提案され、1998 年 8 月 31 日から 9 月 3 日東京会議において ICH で小児用医薬品を取り上げることが正式に決定され、1999 年 1 月 27 - 28 日ロンドンで事前の臨時会議がおこなわれ Draft 1 が検討されて、Draft 1a が作成された。1999 年 3 月 8 - 11 日ブリュッセル会議で Draft 2 が作成された。1999 年 10 月 4 - 7 日のワシントン会議で署名された Step 2 が翻訳されて平成 11 年 12 月 17 日付け医薬審 1831 号で広く意見聴取が行われた。ICH 小児臨床治験ガイダンス（Clinical investigation of medicinal product in pediatric population）は平成 12 年 11 月の米国サンジェゴ ICH 5 会議で最終調印された。報告者はそれに到る迄の日米欧の 3 極間の会議に出席し、小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイドライン（案）についてと ICH 小児臨床治験ガイダンス策定とその翻訳、更には Q&A 作成等に常に携わり、HP（<http://pharmac.nch.go.jp/child/index.html>）を開設し広く情報公開を行っている。現実的な我が国の小児臨床治験システムの構築、小児臨床薬理の啓蒙普及が切に求められる。

米国では最終的には 13 小児病院から組織された Pediatric Pharmacokinetics Research Unit (PPRU) Network で、既に 1997 年に約 1000 人の小児が 60 のプロトコルの臨床試験に参加し 54 種の異なる医薬品が検討されたという実績が挙げられている。米国は国策として小児医療の改善を掲げ、PPRU Network の具体的な目標は(1)食品医薬品局 (FDA), The National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), 米国製薬工業協会 (PhRMA)と協力して、新薬並びに既承認薬の小児における臨床薬物動態、薬物感受性(薬効)の調査のための臨床試験の実施、(2)既存の小児における臨床薬物動態、薬物感受性(薬効)の文献的調査と分析評価による小児薬物療法の情報充実、(3)新しい薬効評価技術(分子生物学、ゲノムテクノロジー、ゲノム薬理学的手法等)の従来の臨床薬物動態、薬物感受性(薬効)に与える影響、等の検討が開始された。

【小児医薬品に関する調査研究 分担研究者 藤村正哲】

(1) 平成 10 年度に小児病院 1 施設の 18 歳未満の児に対する 1 年間の処方の実態調査を実施した。(2) 新生児医療に不可欠な優先順位の高い 12 種類の医薬品及び外国で発売され本邦で未発売の医薬品について初年度に選定した。これらの医薬品について外国文献等により調査した。多くのエビデンスが存在することが明らかになった。(3)外国で発売され本邦で未発売で新生児医療に不可欠な医薬品 4 種類について、その適応や用法・用量、添付文書の内容をまとめて明確に表示した。我が国で未発売ないし未承認の原因は単に製薬企業が開発を手掛けないということに起因することが明らかになった。従って、製薬企業への強力な啓蒙運動が不可欠であることが判明した。(4) 日本未熟児新生児学会として新生児臨床薬理ネットワークの構築を行った。(5) 実際に新生児に対する抗菌剤の試験、インドメサシンの超低出生体重児の頭蓋出血の予防、ドキサプラム禁忌条項の削除に向けた取り組み等を行った。

【小児薬物療法処方実態調査と医薬品添付文書解析 分担研究者 森田修之】

4 国公立大学附属病院および 1 総合病院について平成 11 年度には小児処方実態調査を行った。今年度は、前年度の調査において小児等(未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児と区分し、一括して小児等と厚生労働省で定義している)に使用された医薬品の添付文書に小児等使用についてどのように記載されているか調査した。平成 12 年度は 1 年間に 15 歳未満の小児等に使用された医薬品の処方箋の総数(531,137 枚)、医薬品の品目数 2,032 品目(内服剤 765 品目、注射剤 765 品目、外用剤 388 品目)、添付文書における小児等への使用に関する記載内容を禁忌、用法および用量、慎重投与、重要な基本的注意、小児等への投与等を調査項目とした。小児等に対する用法・用量が承認されている医薬品は僅か 24.4%に過ぎなかった。新生児、乳児、幼児および小児に対し禁忌等の使用規制のある医薬品がそれぞれ、3.0%、2.0%、1.2%および 1.9%、「慎重投与」の医薬品がいずれの年齢層にも約 14%、また「安全性が確立していない」と記載された医薬品が、それぞれ 31.8%、26.1%、24.0%および 29.7%も使用されていた。一方、小児等に対する用法・用量が承認されているが「安全性が確立されていない」と記載されていたり、用法・用量が未承認であるのに「慎重投与」と記載されているなど、小児等に関する記載内容に整合性の欠ける添付文書や、記載の不備・

欠落等により誤解を招きやすい添付文書が数多く存在することが明らかとなった。平成 11 年度に報告した数値と異なる原因は調査対象年齢を 18 歳未満から 15 歳未満に変更し解析した添付文書を可及的に最新のものに基づいて年齢範囲を一括でなく年齢群別に解析した数値で表示を行ったことによるもので、本質的には全く同じである。要するに小児処方実態調査と添付文書の調査から小児に承認されている医薬品は極めて限られており、適応外使用など多くの問題を抱えながら我が国の小児薬物療法が行われている現状が明らかとなった。小児等に使用されている医薬品について可能な限り多くの臨床データを収集し、その結果を添付文書に反映させる内容の充実を図ることが重要である。そのためには、製薬企業、医療従事者および厚生労働省が一体となって行う体制の構築が必須であると結論された。

平成 12 年度の 11 月～12 月において小児等に投与されている医薬品の添付文書には、小児等に関し何らかの情報も記載されていないもの、記載されていても表現が極めて曖昧なもの、あるいは厚生労働省の定めた記載要領に準拠していないものも多く、医療従事者は使用の判断に苦慮することがしばしばである。そこで、添付文書の改善を目的として、医師、薬剤師および製薬企業に対し添付文書における記載内容についての意識調査を行った。全国の大学病院の小児科勤務医、香川・愛媛・岡山県の病院薬剤師および主要製薬企業の 3 グループに対し、平成 12 年 11 月～12 月、医薬品について小児等への医薬品使用に対する理念、注目する添付文書記載項目、小児等への使用に関する記載のあり方、医薬品の適正使用を進めるための要望や意見等について記載内容の異なるアンケート調査を行った。小児等への医薬品の使用に対する考えは、医師・薬剤師・製薬企業間で差違が認められた。また、添付文書を作成する製薬企業間においても解釈に相違が見られ、統一されていなかった。「小児等に対する安全性は確立していない」の記載は医師の使用判断に殆ど影響せず、また、製薬企業は「用法・用量」の承認の有無を最も重要視していると推察された。各職種における解釈の統一が必要であり、このためには、小児等への記載内容の統一と充実が重要であると考えられた。

【臨床薬理のデータの小児薬用量の検討 分担研究者 伊藤進】

薬物投与において、新生児期は在胎期間、出生体重や生後日齢の違いにより用法・用量を決定する必要があり最も困難である。平成 11 年度に未熟児新生児学会により提出された新生児に使用する医薬品の優先順位表の医薬品の薬物動態を検討した文献及び population pharmacokinetics により検討した論文について PubMed を用いて検索した。薬物動態を検討する環境は Reed MD が述べているように多くの制約があり小児医療関係者、患者とその家族にその意義の理解をうることが重要である。優先順位表の医薬品の内ニトログリセリンとプロスタグランジン E1・CD 以外は薬物動態学的データは存在していた。テオフィリンとカフェインは用法・用量が設定されていた。新生児期の薬物動態解析に population pharmacokinetics を使用した文献が、抗生物質では 22 編 (8 品目) でその内訳は (以下の数字は論文の編数を示す)、硫酸ゲンタマイシン 10、塩酸バンコマイシン 4、硫酸アミカシン 3、硫酸ネチルマイシン 1、トブラマイシン 1、塩酸セファゾプラム 1、セフトゾキシムナトリウム 1、アモキシシリン 1 であった。それらの薬物について、第 23 版日本医薬品集 (2000) における新生児を含む小児に関する用法・用量および薬物動態の記載事項を検討す

るとともに、文献上の population pharmacokinetics parameter をまとめた。抗生物質以外のその他の医薬品が19編(7品目)が見い出された。

添付文書の記載を日常臨床に合致するように努力するとともに、生体内代謝に人種差のないものは用法・用量の項に諸外国の文献から得られた推奨投与量の記載、薬物動態の項に有効血中濃度、クリアランスや分布容積文献データを記載することが望まれる。

【The Cochrane Library-1998 未熟児における無呼吸発作に対するメチルキサンチン治療 (Henderson-Smar DJ, Steer P) の評価法に関する検討 分担研究者 石崎高志】

小児薬物療法における医薬品の適応外使用の有効性と安全性を評価し、適応の追加を迅速に審査するために、システマティックレビューは有効性の全体的証拠として有用であると考えられた。未熟児における無呼吸発作に対するメチルキサンチン治療は、未熟児新生児領域で最も適応追加が望まれているものであり、その有効性は高いエビデンスレベルで証明されている。また、安全性や薬物動態に関しても十分な研究がなされている。これらの検討結果と現在進行中の臨床研究結果をどのように評価して適応の追加申請や審査に役立てるかが次の課題である。本治療は適応の追加申請に最も近いものであり、今後、小児臨床試験ガイドラインを作成するためのひとつのモデルとして、新たな視点での審査を期待する。

【主任研究者 大西鐘壽の分担研究課題(1)～(10)】

主任研究者は分担研究者の研究課題と可及的に異なる次元で3年間で10研究課題を設定し異なる研究対象に対して研究を実施した成果について研究課題毎に概要を記述した。

(1) 本邦の小児科領域における新薬に関する研究

海外ですでに市販されている医薬品の内で至急日本で市販されるべきと思われるものが30品目、日本で開発されつつあるもので至急治験を応援した方がよいものが31品目挙げられた。海外で最も多い承認国数は前者のなかではマイコフェニレートモフェチルが73か国、後者のなかではサルメテロールが107か国に達することが判明した。これは本邦の医薬品審査が諸外国にくらべ難渋していることを客観的に示すものであろう。

(2) 小児用医薬品の開発に対する製薬企業の意識調査

製薬企業へのアンケート調査から小児用医薬品の開発に関する問題解決には公的な諸々の支援や制度の改訂が必要であることが具体的な意見として寄せられた。製薬企業の自発的な行動を期待することは極めて困難な状況にあることが確認された。今日まで国の将来に目をむけて教育関係に莫大な財源を投じて来た発想と同じように、国の将来の礎となる小児の健康保持増進に関わる小児医療に対しても投資するという根本的な発想の転換が求められる。

(3) 日本小児科学会分科会別の適応外医薬品の優先順位表作成に関する研究

小児科領域における夥しい数の適応外使用医薬品の中から分科会別の優先順位表が作成された。これは日本小児科学会の18分科会の代表専門委員で組織した小児医薬品調査研究班による極めて貴重な資料である。

(4) 小児用医薬品の開発に対する製薬企業の意向調査

現在、地球上の総人口は約60億人で、その1/3に相当する20億人余りが小児で占められており、多くの子供達が病気に苦しんでいる現実に製薬企業は目を向けると共に社会的責

務に配慮されたい。マスコミの協力を得て小児用の優れた医薬品開発は人類にとって大きな財産であることを、国民の理解が得られるよう啓蒙するために医薬品行政、製薬企業、小児科学会が連携して努力することが極めて重要である。

(5) 本邦における製薬企業による開発の現状から見た小児医薬品の将来像

「日本は物質的には豊かであるが心が貧しい」とマザーテレサにより夙に指摘されている。事実、物質的豊かさについては種々様々な物品や生き物が世界中から輸入され満ち溢れている。かような物質的豊かさの中の極立った例外として小児医療用医薬品が挙げられる。具体的に実態を調査し分類列举すると以下のようなものである。

1) 外国で市販され本邦でそれを市販する製薬企業がない小児用医薬品；9品、2) 外国で市販され本邦でそれを市販する製薬企業があるが開発予定がない小児用医薬品；25品、3) 本邦で開発中であるが小児疾患を治験対象としない医薬品；15品、4) 本邦で開発中で小児疾患を治験対象とする医薬品；25品、5) 小児疾患に対する適応拡大を希望する医薬品；8品、6) 厚生科学研究による調査開始後に承認された医薬品；17品、7) 稀少疾病用に指定された医薬品；3品、であった。一方小児医薬品調査研究班から提出された優先順位表(priority list)を掲げ、両者を対比した。本邦固有の健康保険制度による強力な規制下で日本の子供たちは外国で開発された優れた医薬品の恩恵に浴することが出来ないばかりか多くの適応外使用医薬品により小児医療が行われており効能・効果や用法・用量更には有効性や安全性等も保障されなていない状況にある。このような therapeutic orphan の状況は速やかに改めなければならない。具体的には、1) 成人に対しては適応(効能・効果)や用法・用量が承認されていても、小児に対しては日常的に使用されているにも拘わらず、その80%が適応外使用医薬品である。2) 外国では承認されても小児疾患に対して優れた効果のある医薬品が本邦では未承認で入手できない等の例が多数存在する。一方、心の貧しさを示す最たる例が、弱者である子供達に関わる問題で、本邦における大学医学部小児科学における教育・研究・診療体制は貧困であり、本邦に固有の健康保険制度による規制下に置かれ、小児医療用医薬品が therapeutic orphan の状態に置かれて来た事実が挙げられる。

(6) 製薬企業に対する小児の医療用医薬品の治験等に関する実態調査

日常的に汎用されている一般的な小児用医薬品について効能・効果や用法・用量を確立する努力を怠り、副作用や安全性等の使用上の注意に関する実体を明確にしないまま長年にわたって放置して来た事実が製薬企業の側から寄せられた資料により裏付けられた。

(7) 小児用医薬品に関する厚生労働省の施策に対する製薬企業の意見

1) 平成11年2月1日付け医薬審第107号「再審査期間中の医薬品の取扱いについて」、2) 平成11年2月1日付け研第4号、医薬審研第104号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」、3) 平成12年12月27日付け厚生省令第151号「再審査に係る市販後調査の見直し」、の3施策に対する意見と具体的な取り組みの現状を把握するための調査を依頼し52社から回答を得た。これらの施策に対して率直且つ建設的な意見が多数寄せられたので、生の声を記載した。通達の内容については、かなりの優遇措置としての受け止め方であった。しかしながら、通達の内容の不備や実態と矛盾する事例も寄せられた。今後、製薬企業、厚生労働省、小児科学会の三者が密接な連携のもとに日本の実情に即した的確な方法で製薬企業が積極的に行動を開始すべき時期である。

(8) 小児薬物療法における医薬品の適正使用の研究に対する製薬企業意見

1) 平成 10 年度と 11 年度の研究報告書、2) 研究成果普及啓発事業、3) 小児用医薬品全般、以上の三項目に関する意見の収集を自由記述式で行った。各項目に対して熱心且つ貴重な意見が多数寄せられた。しかし製薬企業の一部ではあるが極めて無関心な回答が寄せられた。小児薬物療法における医薬品の適正使用の目的を達成するために更なる努力が必要である。

(9) 製薬企業の社会的使命

行政による小児用の適応外使用医薬品の問題解決に向けて種々の施策が打ち出された今、他業種と比べ経済的に非常に恵まれた条件にある本邦の製薬企業は小児の適応外使用医薬品等の問題解決に向けて積極的に取り組む社会的使命を果たす機は熟したと結論される。

(10) 小児医薬品調査研究班の活動と要望

研究の進捗状況は分科会の間ではばらつきが大きく、一方では、日本未熟児新生児学会のように新生児臨床薬理ネットワークを構築して、実際に取り組み始めている分科会や日本小児循環器学会のように要望書（適応追加）ならびに関係資料を提出し現在審査準備中のものや、関係資料提出、要望書（適応追加）提出、学術委員会にて治療薬ガイドライン作成終了ないし治療薬ガイドライン作成中の分科会がある。他方では、分科会の会員に啓蒙段階である分科会がある。これは分科会に限定したのではなく、小児科学会全体にも当てはまる問題である。この問題に対して小児科学会で繰り返しシンポジウム、教育講演等で取り上げ、今後さらなる自助努力が求められる。それと同時に、小児科領域における夥しい数の適応外使用医薬品の中から分科会毎に優先順位表が作成されており、この問題の解決に向けて、厚生労働省、製薬企業、小児科学会が三位一体となって取り組むことにより、速やかな therapeutic orphan からの脱却が切に望まれる。

A. 研究目的

小児薬物療法の therapeutic orphan からの脱却への道に関する今日までの経緯は以下の如くである。1994 年に日本小児科学会薬事委員会（大西鐘壽委員長）が小児薬物療法の実態調査を開始し、1996 年その結果を日本小児臨床薬理学会雑誌で公にし世に問うた。その解決の方策について、厚生省児童家庭局母子保健課で当時の母子保健課課長が中心となって薬務局研究開発振興課の担当官等を交えて記念すべき第 1 回の会合が持たれ、薬事委員長が小児薬物療法の実態の説明し、問題点の改善の方策について伺い、ICH に小児用医薬品の問題を取り上げるよう要望を行った。以後の国内における活動は既に記載したので直接に関係のある事項のみに止める。一方、1997 年 5 月 2 日ワシントン DC で therapeutic orphan -

30years later が開催され、松田一郎教授が日本小児科学会を代表して出席された。日米欧医薬品規制調和国際会議（ICH）で一般成人や老人のみに目を向けている基本姿勢が問題となった。小児の医薬品が ICH で取り上げられるようそれぞれの国の政府に働きかけることが決定され、行動に移された。それを受けて「ICH ガイドライン案に対する日本小児科学会の見解」が厚生省に提出された。その結果 1998 年 2 月ワシントン会議で小児医薬品の問題が初めて Steering Committee に提案され、1998 年 8 月 31 日から 9 月 3 日東京会議において ICH で小児用医薬品を取り上げることが正式に決定され、1999 年 1 月 27 - 28 日ロンドンで事前の臨時会議がおこなわれ Draft 1 が検討されて、Draft 1a が作成された。1999 年 3 月 8 - 11 日ブリュッセル会議で Draft 2 が

作成された。1999年10月4-7日のワシントン会議で署名された Step 2 が翻訳されて 1999 年 12 月 17 日付け医薬審 1831 号で周知が計られた。これを受けて日本小児臨床薬理学会はその原文と翻訳文の全文を学会誌に資料として掲載し、小児臨床薬理学会は会員のみならず日本小児科学会及び分科会、主要な製薬企業に配付し意見聴取を行った。それらを基に薬事委員会で検討し厚生省へ意見を纏めて解答した。最終的には ICH 小児臨床治験ガイダンス (Clinical investigation of medicinal product in pediatric population) として 2000 年 11 月米国サンジェゴ ICH 5 会議で最終調印された。関係各位の尽力により素早く翻訳され原文と共に平成 12 年 12 月 15 日に公表された。また、ごく最近それに関する Q & A も明らかにされた。

小児用医薬品の therapeutic orphan に関する問題を解決するために、1999 年度より開始された厚生科学研究の本課題「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」は領域が非常に広範で、極めて難解で錯綜した問題を包含している。本邦のみならず、先進欧米諸国においても、製薬会社、医療行政、小児関連学会が三位一体となってこれに取り組み、莫大な資金のみならず、倫理的配慮さらに患児及び両親の献身的な理解、これら無しには解決は不可能である。いずれも保険制度上の違いはあるが、長年に亘って本邦と先進欧米諸国が共通に抱えてきた難解な課題である。しかし、米国では 1997 年 11 月 21 日、クリントン大統領が 1997 年の FDA 近代化法に署名し、法律となり (Pub L.105-115)、国策として「小児医療の改善 (Pediatric Plan)」を大きな柱として取り上げ、その一環として、食品医薬品局 (FDA)、国立衛生研究所 (NIH)、米国小児科学会、米国製薬工業協会 (PhRMA) 等が総力を結集してこの問題に真正面から取り組む行動が開始された。米国製薬工業協会の 2000 年末の資料によれば、3 年の歳月の間に、米国では驚くべきことに、217 医

薬品とワクチンが開発中で、25 医薬品は FDA で既に承認されており、加えて 52 医薬品が治験に入る予定であるという目覚ましい進展が見られている。

我が国に目をむけると、本厚生科学研究が採択され、日本小児科学会薬事委員会が母体となって、小児科学会分科会の代表専門委員で組織された小児医薬品調査研究班、小児臨床薬理学会等が総力を挙げて取り組み、種々様々な研究成果を報告すると共に解決に向けた提言を行った。これに対応する確かな規制当局の担当部署による施策が次々と打ち出され、小児医薬品調査研究班が中心となって解決に向けて具体的な活動が実施されてきた。しかしながら、米国の国益を視野に入れた国策としての therapeutic orphan からの脱却に向けた積極的行動に比べると、本邦では担当部署の理解に基づくその権限内の最大限の努力であり、薬事法上の医薬品承認は原則禁止の基本姿勢と製薬企業の自主性に委ねられた申請主義で貫かれているようである。況んや製薬企業側の対応は現時点では全くの及び腰である。小児科学会会員も一部かと思うが問題意識が未だ非常に低いと言わざるを得ない状況である。少なくとも小児の人権を視野に入れて therapeutic orphan からの脱却に向けた積極的行動が開始される機は熟したことを強調したい。

本研究報告は本邦における小児の off-label 医薬品の実態や処方の実態と添付文書の解析を行い、医薬品等とその使用される対象疾患との関係を明確にして、この実情を系統的且つ具体的に把握し、その解決のために多方面からの対策を立てることを目的として 3 年間の研究経緯を可及的に客観的に記述した。今後のこの重要な課題の真の解決に資すればと切に願うものである。

B. 研究方法 C. 研究結果

分担研究者及び主任研究者の分担研究の方法、結果、考察、結論については、それぞれ個別に詳細に記述されているので重複を避けるために割愛

し、共通の問題について主任研究者の総括的な考察を以下に行った。

D. 考察

本邦における小児の適応外使用医薬品と未承認の医薬品について

本邦において、小児に使用されている医薬品には、添付文書の記載に基づいて使用している医薬品の他に、適応外使用医薬品と未承認の医薬品に大別される。これらを分類しその問題点を述べる。

1) 承認申請書の内容に問題のある小児用医薬品

(1) 小児疾患に対する適応（効能・効果）および用法・用量が添付文書に記載され疾患や病態等（疾患等）の適応を有し国内で市販されているが、企業による薬事行政当局への申請がないため適用量が未承認の状態で、添付文書以外の国の内外における有効性・安全性の情報に基づき使用されているものである。しかし添付文書の用法・用量に基づかない使用も包含されていることが多い。

(2) 小児疾患へ適応する上で添付文書に「小児に対する有効性や安全性が確立していない」等の使用上の制約が記載されている。加うるに医薬品の添付文書において小児へ使用を制限する文言の記載追加が新たに改訂された添付文書に根拠となるエビデンスを明らかにされずに行われて、それが放置されている医薬品が少なからず見出される。記載されている文言について根拠となる資料を製薬企業に対して提出を求め不適当な文言は削除するよう強力に指導すべきである。

2) 未承認の医薬品

(1) 国内で開発治験中の医薬品

(a) 小児と成人の両者に適応承認を受けるために開発中の医薬品

(b) 成人のみに適応承認を受けるために開発中の医薬品（適応外使用医薬品の予備軍）

(c) 承認を受けるも薬価等での折り合いがつかず放置されている医薬品

以上三群に分類される。

(2) 個人輸入の医薬品

(a) 外国で承認され市販されているが国内の製薬企業による開発の予定がない医薬品（平成10年度研究報告書の第一カテゴリーの一部に該当）

(b) 外国で承認され市販されているが日本国内にそれを市販する製薬企業が存在しない医薬品（平成10年度研究報告書の第一カテゴリーの一部に該当）

(c) 外国で承認され市販されているが現在国内で開発中の医薬品（平成10年度研究報告書の第二カテゴリーの一部に該当）以上三群に分類される。

(3) 試薬（化学物質）の医薬品への転用

製薬企業に見捨てられ開発予定のない試薬が患者に投与されている現状がある。病院薬局製剤の範疇にも分類されている化学物質が多い。試薬の純度、安定性、毒物の混入、保管方法、等の管理が行政的監視機構下になく、薬剤師の責任と善意で行なわれている。人体へ有害な物質の試薬への混入を阻止する公的な監視機構が必要である。これは病院薬局製剤に使用される化学物質についても同様である。

(4) 供給停止医薬品

この問題については項を改めて述べる。

(5) 病院薬局製剤

日本病院薬剤師会編の病院薬局製剤—第4版—特殊処方とその調製法が発行されている。これは医療上重要でありながら入手困難な医薬品として位置づけられる。日本全国の病院薬剤師により内容の検討が加えられ改版が重ねられている。安全性や有効性について医薬品の行政的監視機構下がないが多大な自助努力がなされ、日本の医療に貢献している。

供給停止医薬品について

不採算や承認の取り消し等の理由で本邦においては過去に代替品がなく必要不可欠であると指摘しているにも拘わらず供給停止になり、現在外国では市販されている例として以下の医薬品が挙げ

られる。

(1) 1971 年塩類喪失型の先天性副腎皮質の酵素欠損症 (21-水酸化酵素等) 等に必須の治療薬であった desoxycorticosterone acetate (DOCA) は dexamethazone が承認されたことに伴い売り上げが減少し供給停止となった。その後 florinef が承認され問題は解消した。

(2) 1983 年新生児痙攣性疾患等の治療薬として新生児医療では日常的に汎用されていた静注用フェノバルビタール Na (リナーセン®) が供給停止となった。現在は個人輸入の形で供給されている。

(3) 1949 年和田淳によって考案された、アミタールテストとして言語機能の側性化の判定等に世界的に確立された検査用のアモバルビタール Na が最近供給停止になり問題となっている。

(4) 1999 年小児に特有の稀な疾患である小児交互性片麻痺の最良の治療薬として長年使用されて来た塩酸フルナリジンは、再審査・再評価のための市販後調査により承認が取消され供給停止となった。この場合小児交互性片麻痺に対して適応外使用医薬品として使用されて来た経緯から、不可欠であると主張する根拠さえないままに使用不能となり、葬りさられた事例である。

小児医学領域における医薬品適応外使用に関する事項について

上述のように、小児に使用されている医薬品の内、現在国際的に最も問題になっているのは医薬品の適応外使用であり、また本邦では健康保健制度下で最も困窮している医薬品適応外使用の現状と問題点について述べる。

(1) 医薬品適応外使用とは、薬事法による承認は受けているが、承認を受けていない効能・効果ないし用法・用量による医薬品の使用をいう。医薬品の off-label use と同義語のように用いられている。小児医療では医薬品の適応外使用が日常的に行われているのは世界共通であるが、米国では添付文書の記載に関わらず患者 (児) に対して

最適の医療が求められ、さもないと医事訴訟で責任を問われるが、本邦では承認を受けている医薬品の種類が欧米に比べてかなり少なく、かつその使用も下記の項目 4 に記載したように健康保健法の大きな制約の下で小児医療を行わざるを得ない状況にある。

(2) 添付文書に「小児に対する安全性が確立していない等」の使用上の種々の制約が記載されている医薬品については医師法上、医師の権限と責任で、特定の個人 (不特定多数ではなくて) が病態を確立している患者に対して、その有用性が危険性を上回ると判断を下した場合に使用することが出来る。改正医療法によれば、医療においてインフォームド・コンセントを取ることが努力目標となっている。また、用量の適宜増減については、薬事法上は医師の裁量権として認められている。しかし、本邦に特有の下記の項目 4 の制度下で小児医療は行われている。

(3) 小児、就中新生児集中治療は、大西鐘壽他 (日本小児科学会薬事委員会) 「小児薬物療法の実態調査結果」 (日本小児臨床薬理学会雑誌 9:95-99, 1996)、小川雄之亮他 (日本小児科学会新生児委員会) 「新生児未承認薬使用調査結果」 (日本小児臨床薬理学会雑誌 9:100, 1996) の調査によりその殆んどが適応外使用医薬品や添付文書に使用上の制限条項が付記されている医薬品によって支えられ、極めて理不尽な therapeutic orphan の状況に置かれていることが立証された。この therapeutic orphan の状況からの脱却を目指して種々の活動を行って来たが、詳細は拙書で繰り返し記載したので割愛する。一例として、第 42 回日本未熟児新生児学会の安次嶺薫会長によりシンポジウム「新生児薬物療法をめぐる諸問題」として取り上げられ、日本未熟児新生児学会の薬事委員会見解が打ち出された。日本の未熟児新生児医療の水準を示す世界共通の指標である「新生児死亡率は世界一低い」実績が得られて既に久しいが、それを支えている基盤は適応外使用医薬品であることが医療・薬事行政から

見落とされているのではなかろうか。

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）の研究組織である小児医薬品調査研究班（日本小児科学会の18分科会から推薦された代表専門委員で構成）が「適応外使用医薬品及び未承認医薬品」の中から小児専門領域の医療に不可欠な医薬品の絞り込みを行っているのでリサーチクエスト（医薬品・適応疾患等・エンドポイント）を決定し、Cochrane Libraryで解析しエビデンスの程度に応じて分類し資料を作成する作業が精力的に実行されている。これを基にして行政と企業と学会が三位一体となって解決に取り組む方策を強力に実施することが切に望まれる所である。

小児医薬品適応外使用で生じ得る諸問題

（1）本邦の医療保険制度下では保険審査で査定の対象となり審査支払機関から使用した医薬品の診療報酬が支払われないことがある。その上、仮に一旦支払われた後でも、各種健康保険組合が別の規準で審査して査定を受けて返還を求められることがある。

（2）適応外使用医薬品を医療上の必要性から止むを得ず投与して副作用が生じた場合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）による救済の対象外となる可能性がある。この場合制度上医師個人の全責任で患者さんに対応することになり、従って患者の救済は当該医師個人の脆弱な力に委ねられることになり患者並びに医師双方が非常に危険な状況に置かれている。

（3）極めて貧しい状況に放置されている小児医療が特定共同指導の対象となって、逆のぼって一定期間の医療費の返還を請求されることがある。実際の事例として、筑波大学医学部附属病院で「未熟児の無呼吸発作に対するテオフィリン療法」という新生児医療で少なくとも現時点で世界的に最も普及し確立された治療法が、適応外使用という

ことで過去1年間に逆のぼって自主返還するようにとの指導がなされた。理不尽の極みを絵に描いたようなことが現実に行われた。

（4）医事訴訟で、極めて不備な記載の添付文書や私的の処方のような記載等に沿った、言い換えれば現下の国際的な医療の実態を反映しない記述を根拠として、現実離れした理不尽な厳しい裁定が下されることが実際の事例で挙げられている。

（5）薬事法上から製造物責任(PL)法も関係すると思われるが、具体的な事例は現時点では未だ生じていない。これは製薬企業が添付文書に自己防衛的な記載をしていることも大きな原因と思われる。

（6）医薬品適応外使用は1979年12月の改正医療法に関わる施行通知（健政発第98号）において、医薬品の治験の取り扱いに準ずるとされている。その後、平成11年2月1日付の通達で医薬品の適正使用に向けた施策が打ち出された。しかしインセンティブがなく製薬企業の自主性に任されているため、現時点では不採算等を理由に事実上放置されている。

（7）情報公開の流れの中でカルテ開示が義務化された。医薬品の適応外使用のために、所謂「健康保険病名」という実際に罹患している疾患と乖離した病名の記載について問題が起こった場合の責任の所在は全く不明である。

小児薬物療法の therapeutic orphan からの脱却への道

1963年にHC Shirkey教授が小児薬物療法を therapeutic orphan と比喩的に呼称しその改善を求めたが、全く顧みられることなく、採算が合う医薬品のみ開発が行なわれ40年近くの間、文字通り捨て子のように放置されてきた。現在本邦で小児薬物療法の therapeutic orphan からの脱却への道は主任研究者の理解する限りでは次の7つが存在するが、いずれも険しい道ばかりである。

（1）小児の適応外使用医薬品の新たな発生源を絶つ道として、小児疾患へ効能・効果(適応)のあ

る必要不可欠な優れた新薬で小児疾患への適応と用法・用量の資料が整っていない申請書は受理しないシステムに改め、適応外使用医薬品の発生源を絶ち切ることが解決の道である。現状では製薬企業の自主性に委ねられており、事実上放置されている。根本的な解決策は製薬企業に対して小児用医薬品の開発に対応できるような優遇措置を設け、中央薬事審議会委員に小児臨床薬理の専門家を加え且つ該当部門の小児専門医の意見を十分に反映させるよう、審査機構の改革をする等が挙げられる。

(2) 平成9年3月10日付け医薬品の市販後調査の基準に関する省令に基づく製造業者等（製薬企業等）による市販後調査のうち、特に小児を対象とする「特別調査」による解決への道がある。これを促進すべく平成11年2月1日付け医薬審第107号「再審査期間中の医薬品の取扱いについて」においての強化指導が行われた。今後、速やかに改善されることをおおいに期待したい。

(3) 平成11年2月1日付け研第4号、医薬審第104号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に明記されている適応外使用医薬品が承認される具体的な取り組み方法による道がある。この通達は解決方法が極めて具体的に示されているので、厚生科学研究の指定ないし審査管理課の委託研究で規制当局と緊密に連絡を取りながら小児科学会と分科会が主体性をもって權威のある文献に基づいて円滑に運用されることが強く望まれる。

(4) 小児科学会と分科会が主体性をもって新GCPと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沿って、従来日常的に汎用されてきた既承認医薬品製剤の小児疾患に対する適応や用法・用量について厚生科学研究の指定ないし審査管理課の委託研究で規制当局と緊密に連絡を取りながら確立する。

(5) 平成5年10月から稀少疾病用医薬品（orphan drug）法の施行で医薬品機構で行なわれている orphan drug 開発振興業務の活性化に

よる解決への道がある。製薬企業がこの制度に沿って取り組もうとしても厚生労働省の担当部署でその対象から外された事例が寄せられており、この orphan drug に対する優遇措置は少なくとも小児疾患に対する医薬品に限定すれば不充分であるので改善されよう要望したい。

(6) 薬価設定基準は小児疾患に対する医薬品に限定すれば極めて不備で、苦難の道乗り越えて承認に漕ぎ着けて、その揚げ句につけられる薬価に対して失望する事態が繰り返されていると製薬企業の生の声が訴えている。

(7) 平成10年度より制定された厚生科学研究費補助金制度の健康安全確保総合研究分野で担当部局が健康政策局研究開発振興課の「創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業」の第4分野官民共同プロジェクト型による解決への道がある。これによる解決への道を大いに拡大することが望まれる。しかし過去3年間で「テオフィリンの未熟児無呼吸発作に対する臨床的研究」が唯一小児科領域で取り上げられているに過ぎない。

E. 結論

本邦における小児の適応外使用医薬品と orphan drug を含む未承認の医薬品や試薬・化学物質の問題解決には、

- (1) 小児疾患に対して効能・効果（適応）を有する新薬の承認申請に当たっては、小児に対して成人と同時に承認出来ない申請内容の場合は受理しないこととする。
- (2) 研第4号医薬審第104号、医薬審第107号、厚生省令第51号に該当し且つ優先順位の高い医薬品に関わる製薬企業は速やかに解決に向けて行動を開始すべきである。
- (3) 小児用医薬品の開発を手掛けた製薬企業に不利益にならないように小児用の医薬品承認申請の事務処理を必要最小限に簡素化し且つ種々の優遇措置や助成措置を可及的に適用する。
- (4) 国際的且つ学問的に小児疾患に適応を有する医薬品の開発に対する製薬企業の不作為によ

り不利益を小児等に蒙せられた製薬企業に対し罰則規程を設ける。

(5) 小児用医薬品についてはその特殊性に鑑みて薬価設定規準を別に定める。

(6) 小児疾患の薬物療法に必要な不可欠の医薬品で効能効果、用法用量、安全性等が確立されていない事実を国民に開示し臨床試験が必要な場合は協力を求めガイダンスに則って実施する。

(7) 小児用医薬品の適応外使用の問題解決の行動を強力に実行出来る官民共同機関を設置する。

(8) 小児科学会は公的資金援助の基に Pediatric Pharmacology Research Unit (PPRU) Network を設置する。

(9) 小児医療の改善を実現するために省内の横の連絡を密にし統合的に取り組む機構を構築する。

(10) 小児医療・医学の国家的重要性の認識と同時に極めて脆弱な卒前、卒後教育の人的体制、経済的基盤等の改革が焦眉の急であることの理解を国民、行政、為政者に周知せしめ、その解決に向けて即刻行動に移す。

以上の事項の実現が切に要望されると結論される。

平成 10～12 年度の医薬安全総合事業に引き続

き、この問題解決に向けて厚生労働省医薬局審査管理課赤川課長補佐により平成 13 年度に市販後調査改定機に小児用量設定の臨床試験促進策に積極的に取り組む姿勢が示された(日刊薬業 平成 13 年 3 月 7 日付)。このような一貫した継続的な積極的姿勢が示されたことは、小児用医薬品の therapeutic orphan からの脱却への道に明るい光が灯されたこととして特筆すべきである。周知のように新聞やテレビ、ラジオ等のマスコミもこの問題に対して非常な関心を寄せ大きく取り上げられている(読売新聞 及び朝日新聞)。これ以外に織り上げられた新聞記事は主任研究者の分担研究報告の項で掲げた。

従来の行政によるエンゼルプランに代表される掛け声だけの少子化対策ではなく真に子供達の立場に立った子供達の幸せに結びつく実のある施策が真摯にしかも早急に取り組まれることが強く望まれる所である。

文献はそれぞれの該当する報告書に記載されているので割愛した。

本研究の遂行に当りご尽力戴いている日本小児科学会の各分科会の代表専門委員で組織された小児医薬品調査研究班各位の最新の名簿を掲げた。

※尚、代表専門委員の推薦基準は「小児医薬品に造詣が深く、しかも実務に詳しい人材で、調査を進めるに当たって分科会でとり纏めをお願いできる先生」。

分科会名称	委員名	郵便番号	所在地	E-mail (肩書)	TEL	FAX
1. 日本未熟児新生児学会	藤村 正 哲	594-1101	和泉市室堂町840	大阪府立母子保健総合医療センター(病院長) m-fuji@pc.highway.ne.jp	0725-56-1220	0725-56-5682
2. 日本小児循環器学会	佐地 勉	143-8451	東京都大田区大森西6-11-1	東邦大学医学部第一小児科 (教授) bentsaji@med.toho-u.ac.jp	03-3762-4151	03-3762-1148
3. 日本小児神経学会	大澤真木子	162-8666	東京都新宿区河田町8-1	東京女子医科大学小児科 (教授) mosawa@ped.twmu.ac.jp	03-3353-8111	03-5379-1440
4. 日本小児血液学会	月本 一 郎	143-8541	東京都大田区大森西6-11-1	東邦大学医学部第一小児科 (教授) tukimoto@med.toho-u.ac.jp	03-3762-4151	03-3762-2390
5. 日本小児アレルギー学会	岩田 力	112-8688	東京都文京区目白台3-28-6	東京大学医学部附属病院分院小児科 (助教授) iwped-tky@umin.ac.jp	03-3943-3819	03-3943-3819
6. 日本先天代謝異常学会	青木 継 稔	143-8540	東京都目黒区大橋2-17-6	東邦大学医学部第2小児科 (学長) daijim@med.toho-u.ac.jp	03-3762-4151	03-3762-7180
7. 日本小児腎臓病学会	本田 雅 敬	204-0024	東京都清瀬市梅園1-3-1	都立清瀬小児病院 小児科 (部長) masahonda@amy.hi-ho.ne.jp	0424-91-0011	0424-92-6291
8. 日本小児内分泌学会	田中 敏 章	154-8509	東京都世田谷区太子堂3-35-31	国立小児病院 小児医療研究センター ttanaka@nch.go.jp (小児科 医長 併 内分泌代謝研究部 部長)	03-3414-8121	03-3411-5735
9. 日本小児感染症学会	阿部 敏 明	173-0003	高崎市寺尾町2120-2	国立コロニー のぞみ園 abe@nozomi.go.jp	027-320-1303	027-327-7628
10. 日本小児呼吸器疾患学会	小川雄之亮	350-8550	川崎市鶴田辻道町1981	埼玉医科大学総合医療センター 小児科 (センター長) yogawa@saitama-med.ac.jp	049-228-3550	049-226-5585
11. 日本小児栄養消化器病学会	豊田 茂	235-0022	横浜市磯子区潮見台1-6	神奈川県衛生看護学校附属病院小児科 金曜のみ東京慈恵会医科大学 drtoyoda@db3.so-net.ne.jp	045-761-3581	045-761-4111
12. 日本小児心身医学会	田中 英 高	569-8686	大阪府高槻市大学町2-7	大阪医科大学小児科学 (助教授) hidetaka@poh.osaka-med.ac.jp	0726-83-1221	0726-84-6554
13. 日本小児臨床薬理学会	大西 鐘 壽	761-0194	高松市春日町960	高松短期大学幼児教育学科 (教授) (委員長) sonishi@takamatsu-u.ac.jp	087-841-3255	087-841-3064
14. 日本小児遺伝医学会	永井 敏 郎	343-8555	越谷市南越谷2-1-50	獨協医科大学越谷病院小児科 t-nagai@dokkyomed.ac.jp	0489-65-1111	0489-65-1127
15. 日本小児精神神経学会	宮島 祐	160-0023	東京都新宿区新宿6-7-1	東京医科大学附属病院 小児科 (講師) jsppn@tokyo-med.ac.jp	0298-53-6716	0298-53-6504
16. 日本外来小児科学研究会	田原 卓 浩	157-8535	東京都世田谷区大蔵2-10-1	国立大蔵病院小児科 (小児科医長) takt@ookura.hosp.go.jp	03-3416-0181	03-3416-2222
17. 日本小児東洋医学研究会	飯倉 洋 治	142-0064	東京都品川区旗の台1-5-8	昭和大学医学部小児科 (教授) yilkura@med.showa-u.ac.jp	03-3784-8000	03-3784-7410
18. 日本小児運動スポーツ研究会	村田 光 範	272-0827	市川市国府台2-3-1	和洋女子大学家政学部健康栄養学科 (教授) mmm3519@mbf.sphere.ne.jp	047-371-1111	047-324-7007 (自宅) 047-324-7007 (自宅)
19. 日本小児リウマチ研究会	横田 俊 平	236-0004	横浜市金沢区福浦3-9	横浜国立大学医学部小児科 (教授) syokota@med.yokohama-cu.ac.jp	045-787-2670	045-786-9503

(2) 平成13年3月7日(水)

日 刊 薬 業

(第三種郵便物認可)

第10700号

医療局審査管理課
赤川 晴 長 補 佐

市販後調査改定機に小児用量臨床試験促進へ

厚生労働省医薬局審査管理課の赤川治郎課長補佐は6日、市販後調査の改定に関する日本製薬団体連合会主催の説明会で講演し、今回の改定を契機に、小児用量設定の臨床試験促進策に積極的に取り組む姿勢を示した。2001年度の厚生科学研究費で、医療用医薬品の小児用量設定の評価方法に関する研究を開始することを紹介。今後は、試験データを共有するネットワーク構築に向けた研究に着手したい意向を示した。

今回の市販後調査改定では、小児用量設定のための臨床試験を実施する場合、再審査期間の延長を認めることになっている。赤川氏は「一部には、(再審査期間を延長すると医療現場での適応拡大を遅らせる原因になるという指摘があるが、それ以前に、小児用量の設定に、なかなか着手していただけないという現実がある。今回の措置は、早く着手していただくためのものだ」と説明した。再審査期間の延長を希望する場合は、再審査期間終了の1年前に計画届を提出し、薬食審への諮問・答申が必要になる。その後、試験結果で、適切な用量が設定できれば、再審査期間中であっても、一部変更申請が可能。一部変更が認められれば、従来通り4年の再審査期間が設定される。赤川氏は、こうした措置を説明したうえで「小児用量は、これまで消極的だったが、今後は、できるだけ早く着手していただけることを期待している」と述べた。さらに、米国では、クリントン前大統領が、国立衛生研究所を拠点にして、小児用量設定のためのネットワークを構築していることも紹介。厚生労働省も「厚生科学研究などを通じて、まずはデータのネットワーク化について研究を始めた」と思っている。今後の展望を明らかにした。厚生科学研究費補助金の対象となる「医薬安全総合研究事業」では、2001年度の新規公募研究課題として、小児用量設定の評価方法の研究を盛り込んでいることを紹介した。

製薬協
高橋氏

市販後調査の手引き・啓発資料を3月中にも提示

日本製薬工業協会医薬品評価委員会の高橋春男P.M.S部会第1分科会長は6日、日薬連主催「市販後調査の改正とその対応に関する説明会」で、市販後調査への業界の対応や、特別調査・市販後臨床試験の充実策について検討状況を説明した。市販後調査への対応では、現在①市販直後調査の手引き(手順書モデル、製品ごとの依頼文書案のモデル)——を準備中であることを明らかにし、早ければ3月中に提示したいと述べた。一方、「小児などの特別調査は症例を集めにくく、市販後臨床試験は治験と同じGCPが適用され、実施しにくいのが現状」と述べ、小児など特別な背景をもつ患者を効率的に収集するための産官学によるネットワークづくりや、市販後臨床試験のGCP適用条件の一部緩和など検討を進める方針を示した。

小児科で使用の薬

子供の安全が「未確立」

千とむくの安産が確認されたいま小児科で使われている薬が多数には違いないが、厚生省の研究所の調査でわかった。小児科で服用している薬のうち、四割は條子文書に千とむくの適用への安産が紹介されている」と記載された。二割は千とむくの適用について慎重ながらも記載されていなかった。「使用禁止」などの記載も三割あった。千とむ用の薬は使用量が少ないため医師がとりくく、調剤室などが臨床試験などには消極的だとしても背景にあるが、中には現病態でも使われている薬もあり、可能な限り文書の記載事項の詰め直しや、見直しが必要という。

3%「禁止」も授与

調査したのが「小児藥物
療法における医者の適正
使用の問題」を主題及び対
象とする研究二班（主任
研究員：大西隆、香川辰
科、医学部小児科教授）
五つの大学病院、総合病院
での十八歳未満の患者への
療育の一年間の処方データ
を集計した結果、千四百十
三箇の調剤薬と百九十八
五箇の注射薬が使用されて
いた。
そのうち、薬性文書に字
ごらへる使用としての情
報が何も記載されていない
ものが、調剤薬は三分の
一にあたる四百九十六品
目、注射薬は四分の一に
あたる三百四箇もつた。
記載があるものも、使用
経路が少ないうちに適正
使用が得られていないなど

から「小児への投与につ
いての安全性は確立してい
ない」と憂ふれ、薬が全体
の中間。調剤薬は五百七十
三箇、注射薬は三百三十三
五箇だった。
さらに、「薬性」原則
「薬効」「投与」はどうか
調査し、この記載なしの薬
も調剤薬は五百四十九箇
薬、十四箇のみ、注射薬
四十四人に対し四十八箇
十五箇処方されたにわ。
使用経路は「その表記で
は、安全性は確立してい
ないから療育なのか、治療
なのか薬性が治療薬と上
るもの、安全性は投与して
いる理由で「安全性は確
立しているのか、わかない」
と指摘。使用経路がなけれ
ば理由で「安全性は確
立しているのか」となると
いふ薬もすくなく多い。

ともに食うことであり、症
 例が豊富だと認めていて
 は、英文書の価値を使用
 場中の読者にも与えたい
 ところだ。
 今回の調査では、小児科
 医が手帳で診療処方して
 いる現象が厚かましくな
 った。日本医師会では手
 帳への用法・用語・酒度の
 記載が、に医師会が大多数
 を占める診療の効果を厚生
 省に求めたおり、厚生省も
 手帳も目の読誤防止のため
 に、承認を通る必要性を
 認めているが、なかなか難
 しいが実現だ。
 大西主計師氏は、添付
 文書は読者に安心の機軸を
 提供する正しい文書。小児科
 医がそこを信じていない
 ことが問題に行われてく
 る。なぜか、誰にも届いて
 いる。厚生省は関係者に真
 剣に取り組みきだ。郵政
 会社も社会的責任を負た
 としてほしいと話してい
 る。

薬の臨床試験

一般的に人を対象に実施されている。主として、試験は、人より優秀の能力が毎々、臨床試験のレベルが高い、試験の回数が多くなり、費用がかなり少ない理由から、ほとんど行

われていない。そのため、
 子ども向けの適応性を用意。
 用法が確立していない。
 子どもへの安全性が確立
 されていない薬を使用する
 と、適応外使用（承認を受
 けていない）以外の効能を期待
 しての使用）として、医療
 保険が適応されなかったり
 することもあろう。

厚生省調へ

THE YOMIURI SHIMBUN

THE YOMIURI SHIMBUN

(第三種郵便物認可) 2000年(平成12年)4月28

病院の小児科

歡迎參觀

小児医療に使われていた医薬品の約四割は、小児向けの適性が正式に認められていない薬であることが、二十七日までの厚生省研究調査で明らかとなった。治療効果や安全性が国際的に認められ、広く使われている薬も数多いが、日本小児科医学会は「数割の薬が主になっていない」と、近く同省に提言を提出する。

調査は、全国の四大学病
院など五カ所を対象に、
過去一年間に計約三万人
の小児患者に処方された医
薬品を調べた。

この結果、内服や外用な
どの調剤薬品四百九十品目
のうち五品目三品目（38
・5品）は、成人には使用
できないが、「小児への安全
性は確立されている」こと
と、そして「小児には適応外
の薬品だった。注射薬七百

● 圓生須盡枯也。此其所以爲圓也。

処方4割が適応外薬

「診療の足かせ」と学会

合わないなどの理由で、製薬企業が、効果や安全性を棄もたない。性や安全性が確立している薬も少なくない。

小児医療

性や安全性が確立している薬も少なくない。

だが、厚生省が「医療機関の診療報酬請求の際に適外」と判断して廃は、保険がきかないといふ副作用被害が起きると陰謀論副作用被害救済制度の対象外と断る。更甚、ある大学病院では、新生児の無呼吸発作を予防のため、気管支拡張剤

「採算とれぬ」製薬会社及び腰
を痛めたところ、厚生省
や県から医療費削減とい
う診療報酬の逼迫を
もちだされたケース
もある。
一方、今回の調
査で「とれれば便
用」といわれる
薬剤も調剤費で２
・８％、注射薬で
は、１・１％含まれ
ていた。安全性が
未確認のまま使わ
れているとを問
題とする専門家も
いる。
研究班主任研究
者の辻西壽寿・香
川県太田小児科教
諭「効果や安全
性のデータが出て
いるが、使用規制の緩和
や承認審査の簡素化を図
るべきだ」

厚生科学研究費補助金（厚生省医薬安全総合研究事業）

平成 12 年度分担研究報告書

小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究
（主任研究者）大西鐘壽（香川医科大学小児科 教授）

（分担研究課題）小児薬物療法の孤児的状态と製薬企業の社会的使命について
（分担研究者）大西鐘壽（香川医科大学小児科 教授）

研究要旨 1999 年の米国製薬企業上位 10 社の売上高は総て一兆円を越え、その経常利益は売上高の実に約 30%を占めている。それは上位 10 社に止まらず総ての製薬企業の平均利益率においても他の業種に比べ 1 位と最も高い。その売上高の約 20%が研究開発費に充てられている。また医薬品開発に到る初期段階の基礎的研究に要する費用は主に公的な国立衛生研究所等により支えられ、実用化の目途が立った段階で製薬企業が参入する構図になっている。税制上でも大きな便宜が与えられ、研究開発費が控除の対象となっており他の業種に比べ税率が約 1/2 と低い。また特許による専売権が 17 から 20 年間も保障されている。一方、本邦における上位 10 社の製薬企業も日本製薬工業協会から提供された資料や回答から米国と同じように恵まれた状況にあることが裏付けられた。この状況と製薬企業による小児薬物療法の therapeutic orphan の問題について考察を加えた。以上の諸々の理由から、少なくとも、上位にランクされている本邦の製薬企業は小児の適応外使用医薬品等の問題解決に向けて積極的に取り組む社会的使命を有するとの結論に達した。

A. 研究目的

小児用医薬品の適応外使用に代表される小児薬物療法の therapeutic orphan の問題は長年に亘って放置されてきた世界共通の難題である¹⁻⁷⁾。しかし米国では 1997 年 11 月 21 日、当時のクリントン大統領が 1997 年の食品薬品局 (Food and Drug Administration, FDA) 近代化法に署名し、法律となり (Pub L.105-115)、小児医療の改善 (Pediatric Plan) が国策の大きな柱の一つに取り上げられた。その一環として FDA、国立衛生研究所 (National Institute of Health, NIH)、米国小児科学会、米国製薬工業協会 (PhRMA) 等が総力を結集してこの therapeutic orphan の問題に真正面から取り組む行動が開始された^{8, 9)}。米国における 13 の大学附属小児病院で組織される Pediatric Pharmacology Research Unit

(PPRU) Network に、5 年契約で一施設当たり約 1 億 5 千万円で総額約 20 億円の研究費を投じて、therapeutic orphan の解決に向けて臨床試験を実施中である^{10, 11)}。米国製薬工業協会の昨年末の資料によれば 217 種類の小児の医療用医薬品とワクチンについて開発中で、小児用の 25 医薬品は FDA で既に承認されており、加えて 52 の小児用医薬品が治験に入る予定であるという¹²⁾。

それに比べて、本邦では受け皿となるべき大学附属病院の小児科や小児病院の医療体制が極めて貧弱で¹³⁾、これらの問題に対する実際の取り組みには格段の遅れが存在する。日米欧の三極により ICH E-11 に基づいて 1998 年 2 月のワシントン会議以来取り組まれて来たガイドライン⁸⁾ が最終的に「小児集団における医薬品の臨床試験

に関するガイドンス」¹⁴⁾として平成12年12月15日付で日本語訳が公表された。

本邦における小児薬物療法の処方の実態と医薬品の添付文書の問題点も膨大な資料の解析から明らかになった¹⁵⁾。小児臨床評価ガイドライン作成のための研究資料に関する報告書(平成12年度報告書)¹⁶⁾及び小児における新医薬品、適応外使用医薬品、非市販医薬品、オーファンドラッグの臨床試験に関するガイドライン作成のための提言(案)¹⁷⁾また、小児への医薬品適応外使用をせざるをえない理不尽な状況下(18分科会)とそれにより生ずる諸問題についても明確になった^{18, 19)}。

本邦における現下の小児薬物療法のtherapeutic orphanの解決への道についても、平成11年2月1日付医薬審第107号「再審査期間中の医薬品の取扱いについて」において強化指導や、同時に研第4号、医薬審研第104号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に明記されている適応外使用医薬品を解決するための具体的な取り組み方法による道が開かれた²⁰⁾。ごく最近、厚生省医薬安全局安全対策課と審査管理課は平成12年12月27日付で医薬品の市販後安全対策の改善のため、医薬品の市販後調査の基準に関する省令の一部を改正する省令(平成12年厚生省令第51号)が公布されるとともに、関連通知の一部の改正等が行われた。「再審査に係る市販後調査の見直し」において特に情報収集の困難な小児集団については、小児の用法・用量設定等のための臨床試験(治験又は市販後臨床試験)を計画する場合にあっては、再審査期間中に行なう調査等を勘案し、再審査期間を10年を越えない範囲で一定期間延長することとした。従来、製薬企業により不十分と指摘されて来た医薬品開発に対する優遇措置が配慮されたと言う意味では画期的で、小児の適応外使用医薬品の解決への道が大きく開かれた。

以上の経緯から本邦における小児医薬品の適応外使用の問題解決は最終的な解決の鍵を握ってい

る製薬企業による積極的な取り組みに委ねられることになった²¹⁾。そのような理由で主任研究者の立場から製薬企業の社会的使命を明確にすることを目的として本研究課題に取り組んだ。

B. 研究方法

1. 製薬企業と他業種との経済的活動に係る文献的資料の収集

まず、製薬企業の上位15社の売上高、経常利益率、研究開発費、特許専売権等に関する文献的資料の収集を行った^{12, 22-32)}。次いで米国の製薬企業上位10社の1999年の状況を主要な事項ごとに要約し箇条書きにした一覧表を作成した。尚、製薬企業名は公表されている売上高以外は総て削除し製薬企業番号で表した。

アンケート調査用紙

- 1) 米国の製薬企業上位10社の経常利益率は売上高の約30%を占めている。
- 2) 経常利益の約20%が研究開発費に充てられている(経常利益でなく売上高であることが判明したので訂正して集計した)。
- 3) 研究開発費に販促費や広告費が含まれている(このような事実は無いとの回答を受けたので結果の項ではこの項目は削除した)。
- 4) 医薬品開発の初期段階の基礎研究に要する費用は主に国立衛生研究所による。
- 5) 研究開発費は税制上で便宜が与えられている。
- 6) 販売促進費に税制上の優遇措置が与えられる(このような事実は無いとの回答を受けたので結果の項ではこの項目は削除した)。
- 7) 医薬品の特許期間は17年と記載されているが、その詳細について。
- 8) 医薬品の開発は製薬企業の申請主義によっている。
- 9) オーファンドラッグ制度は申請主義によっている。
- 10) この調査に関するご意見

2. アンケート調査

1) 日本製薬工業協会

日本の製薬企業の売上高上位 15 社に対して、米国の上位 10 社の経常利益率、研究開発費、特許専売権等の実態に対応する日本の状況について回答を依頼した。その結果、日本製薬工業協会広報部が代表して上位 10 社の状況に関する回答と資料の提供を受けた。また普及啓発事業において製薬企業から見た小児臨床試験の現状と問題点—ICH E-11 施行にあたり—の講演資料が配布された。これらの内容を分析し、主要な事項ごとに結果をまとめその考察を加えた。

2) 米国製薬工業協会

米国系の製薬企業及び米国製薬工業協会に上述と同様の調査結果の要約について確認を求めた結果、米国製薬産業プロフィール（抜粋）第 2 章研究開発—革新への鍵の提供を受けた^{3 2)}。

C. 研究結果と D. 考察

1. 製薬企業の経済活動、研究開発、税制上の優遇措置について

1) 製薬企業の経済活動について

本邦では外資系殊に米国の製薬企業の占める割合が多いので、以下に米国と日本の製薬企業の現状分析に基づく小児用医薬品開発に対する製薬企業の社会的使命について論じた。

米国製薬企業の上位 10 社は、売上高は表 1 の如く総て 1 兆円（1 ドル=125 円換算）以上であった。その経常利益が売上高の実に約 30%を占めている。米国の製薬企業の上位 10 社の売上高の約 20%が研究開発費に充てられている^{2 5)}。この率は他業種に比べて高い。かような巨大製薬企業は開発中の多くの医薬品を保有しつつ、常に新薬を上市し続けている^{2 6), 2 7)}。製薬企業の豊かさは上位 10 社に止まらず、総ての製薬企業としても

表 1 本邦企業医薬品売上高（1999）

平成12年3月期決算（連結）一覧

（単位：百万円）

順位	企 業 名	売上高	経常利益	利益率 (%)
1	武田薬品	923, 132	222, 738	24.1
2	三共	589, 732	143, 359	24.3
3	山之内製薬	433, 653	98, 246	22.7
4	塩野義製薬	400, 280	26, 581	6.6
5	エーザイ	302, 470	36, 858	12.2
6	第一製薬	300, 538	60, 026	20.0
7	藤沢薬品	289, 142	35, 682	12.3
8	大正製薬	275, 250	89, 845	32.6
9	ウェルファイド	199, 156	16, 130	8.1
10	中外製薬	195, 506	28, 936	14.8

日刊薬業 平成12年5月29日 第10492号

平均利益率が他の業種と比べて1位と最も高く、1999年は平均でも18.6%に達したと報告されている。2位の商業銀行が15.8%で、その他の業種は0.5%から12.1%の範囲にあるという^{25), 28)}。

日本の医療費において総点数に占める投薬・注射の割合を示す薬剤比率は24.9%で7兆円余りである。本邦における上位10社の売上高は表2の如くでその経常利益率は23.1%である²³⁾。また製薬企業の売上高は9,231億円を筆頭に1,000億円以上は21社に及ぶ。上位10社の研究開発費が全売上高に占める割合は13.1%で、経常利益の総額の65.7%相当するという。研究開発費に100億円以上を投入している企業が16社を数える。これらの資料から明らかなようにNTTドコモやトヨタ自動車等に匹敵する恵まれた業種であることが理解される。

2) 製薬企業の研究開発について

その個々の要因については、先ず政府による手厚い保護と助成を享受していることが挙げられる。即ち、米国の製薬企業の医薬品開発に到る迄の初期段階の基礎研究に要する費用は主に国立衛生研

究所(NIH)に代表的される公的資金により支えられ²⁹⁾、実用化の目途が立った段階で製薬企業が参入する構図になっている。従って有望な薬効が認められている化合物を評価するために主として使用されている。一方、本邦では研究開発費の中で外部委託研究費の多くは臨床試験(治験)に要するもので、したがって、外部委託費に占める基礎研究費の割合は極わずかであるとの日本製薬工業協会の見解である。しかし、医薬品開発の初段階における基礎的研究に関する見解及び国情の差が大きいと解釈される。

3) 製薬企業の税制上の優遇措置について

税制上でも大きな便宜が与えられ研究開発費が控除の対象となっており米国では1993~1996年の間に他の業種では税率が経常利益の27.3%に対して製薬企業は16.2%に過ぎなかったという³⁰⁾。

特筆すべきこととして特許による専売権が17年から20年間も保障と記載されていることである³¹⁾。しかしその詳細は米国では、1995. 6. 8. 以前は出願日から20年または登録日から17年のいずれか長い期間、それ以降の出願は出願日から

表2 海外企業医薬品売上高(1999)

(単位: 百万ドル)

順位	企 業 名	売上高
1	メルク (米)	17,500
2	ファイザー (米)	14,859
3	アストラゼネカ (英)	14,834
4	ブリストル・マイヤーズスクイブ (米)	14,300
5	グラクソ・ウエルカム (英)	14,170
6	アベンティス (仏)	12,688
7	ジョンソン & ジョンソン (米)	10,700
8	ロシュ (スイス)	10,626
9	ノバルティス (スイス)	10,051
10	アメリカン・ホーム・プロダクツ (米)	9,505

〔月刊ミクス増刊号2000年版調べ〕

20年の期間が特許保護される。特許期間延長制度については本来の特許期間に加えて、(臨床試験開始届から承認申請迄の期間) $\times 0.5 +$ (承認申請から承認迄の期間) を5年を限度に延長するとなっている³⁴⁾。日本では、出願日から20年間が特許保護期間で、延長については特許登録もしくは治験開始日の遅いほうから、承認日まで5年を限度に延長する。次元は異なるが事実上同等な優遇措置として、平成12年12月27日付では再審査期間に係る市販後調査の見直しが行なわれ、改正された通達では再審査期間を10年を越えない範囲で一定期間延長することになった。

2. 製薬企業の経営実態について

1) 薬価の公定価格

米国の製薬企業は上述のように公的資金により得られた基礎的研究成果を無償で利用し、政府により保障された特許制度下で保護され、税制上の大きな優遇を受けている。薬価は需要が多ければそれに応じて高くなるという³⁵⁾。我国の製薬企業も健康保険制度下における約7兆円余(全薬剤比率24%)の医療用医薬品の莫大な売り上げのみならず²³⁾、一般薬により国民から直接に利益を挙げている。本邦では不当に安い薬価の医薬品が存在するのも事実であるが、一方では外国に比べ高い薬価で据え置かれており、薬価は公定価格で値崩れがなく、しかも販売した医薬品の代金は上げ付き皆無の国家保障により支払われ、医薬品問屋の倒産以外にリスクは全く無い³⁶⁾。かように過保護と言っても過言でない状況にあると云われている。

2) 医薬品の開発の申請主義について

希少疾病用医薬品(オーファンドラッグ)制度はあるが³⁵⁾、利潤が見込める医薬品に対してのみ開発治験に取り組み、臨床の現場で効能・効果が確立され必須の化学物質でも、利益を上げる見込みのないものは放置する自由を保持している。そのような状況は小児の希少疾病という特殊な領域に限定されず、大学附属病院や総合病院のみならず一般小児科診療で日常的に小児に汎用されてい

る医療用医薬品でさえ、効能・効果のみならず用法・用量や安全性さえも殆んど検討されないまま販売され、添付文書に必要な小児への適応情報を記載する努力をせず、長年にわたって therapeutic orphan の状況で放置して来た。それにも拘わらず、小児に用いられた適応外医薬品の売り上げは製薬企業に帰する構図になっているのである。

3. 製薬企業の要望について³⁸⁾

1) 小児医療機関の問題点について

小児治験のシステムの整備不足として小児の対象患児は新 GPC が適合した大病院でなく、地域ごとの小児病院や開業医レベルに多く、しかも新 GPC に適合した医療機関が少ないと指摘されている。この主因は小児医療体制の貧困が挙げられている¹³⁾。小児臨床試験に精通した医師が少ないことに関連して、小児治験の対象となる患者数が少なく、治験の経験のある医師数が少なく、疾患別ガイドラインは小児を考慮したものが少ないことが挙げられている。これらは従来、単に製薬企業が小児医薬品の開発をまともに手掛けて来なかったことに原因しているに過ぎない。治験に対する小児科医の温度差が大きい点は、端的に言えば、製薬企業のお気に入りの閉ざされたグループで治験が行われてきたことが大きな原因として指摘される。今後は是非とも学会レベルで協議の上、治験の企画・実施を願いたいものである。

2) 小児科学会への要望について。

(1) 小児臨床試験システムの確立について、来年度の厚生科学研究事業として小児臨床試験システムの課題が取り上げられる予定である²¹⁾。

(2) 小児臨床試験医師の養成について、昨年度、久留米で開催された第27回日本小児臨床薬理学会から開始している³⁹⁾。今後は製薬企業からの大いなる支援が期待される所である。

(3) 小児疾患別ガイドラインの作成について、抗菌薬⁴⁰⁾、抗アレルギー薬⁴¹⁾については作成されている。平成10年度から厚生省医薬局審査管理課の委託研究で小児治験ガイドラインの原案

作成事業も2年の予定で終了している^{16, 17)}。今後は小児疾患別が委託されることが期待されている。

3) 規制当局への要望

(1) 特許期間の延長について、実質的な優遇措置として、平成12年12月27日付け厚生省令で再審査機関の延長がなされている⁴²⁾。

(2) 小児科領域薬剤開発のオーファン扱い
この問題については、主任研究者は平成8年11月8日の会合で当時の厚生省薬務局研究開発振興課に見解を質した所、臨床上必要欠くべからざるものに絞り込めば、小児科領域薬剤開発のオーファン扱いで解決されとの見解を示された³⁷⁾。

(3) 治験相談について、無料化の件は、減額位が妥当と考える。また顧問の先生に小児専門医を置く件については、既に審査センターにおいて実施されている。非常に複雑多岐に亘っている領域であるので更なる充実が望まれる。

(4) 小児用薬剤の薬価の適正化について、この問題については別に論じたので⁴³⁾、ここでは割愛する。

4. 米国と我が国の製薬企業の小児用医薬品に対する根本的な姿勢の差異について

アイオワ州立大学医学部の木村健小児外科主任教授からの提供を受けた資料によれば、1997年の小児科の研究費が22億2千万円で、1994年の日本の58大学の小児科の研究費が1~3千万円が26校、3~5千万が10校で平均は2千万にも満たず、単純計算では約1%弱であった¹³⁾。

この状況は現在も殆んど改善される兆しは認められていない。また医学部研究予算と契約研究予算

(これは医学部研究予算と別個に契約企業から受けた開発治験が主体と思われる)が1999年では、それぞれ209億3980万円と18億6900万円であり、2000年は197億2338万円と23億7369万円(1ドル=125円で換算)である。一方、我が国では契約研究予算に相当する受託研究費は⁴⁴⁾に公表されている資料から平均で約1/10~1/20位と推定され、日本の製薬企業は前述の如

く、経常利益の大部分は自社の研究開発費に当てているようである。

日本小児科学会は創立百周年を記念して新世紀の小児科学の研究を推進し小児医療のレベルアップを図るべく小児医学研究振興財団(仮称)の設立に向けて取り組んでいるが、募金が難航しているようである。新GCPの適用や新医薬品に対する審査基準が一段と厳しくなり、また審査に長時間を要し、その上極めて不備な治験体制等の理由で本邦での開発治験を回避し、小児のその経費は殆んど米国の小児病院に流れ、極端な治験の空洞化が起きていると日本を代表する製薬企業側の発言である³⁸⁾。かように、残念ながら、悪循環が成立している。この方面に詳しい識者はかような製薬企業の行動を「惰眠を食って来た」と表現されている⁴⁵⁾。これは国民性の差か指導者不在による国家戦略の有無の差であろうか。

E. 結論

米国の製薬企業の恵まれてた状況について具体的に主要な事実を集約し列記した。日本も大体同様である。日本製薬工業協会は「新薬の開発による社会への貢献をめざす」ことをキャッチフレーズに掲げているが、行政による小児用の適応外使用医薬品の問題解決に向けて種々の施策が打ち出された今、本邦の製薬企業は小児の適応外使用医薬品等の問題解決に向けて積極的に取り組む社会的使命を果たす機は熟したと結論される。

文献

- 1) 大西鐘壽、飯倉洋治、牛山允、他：小児薬物療法の実態調査結果。日本小児臨床薬理学会雑誌 9: 95-99, 1996.
- 2) 小川雄之亮、石塚裕吾、井村総一、他：新生児未承認薬使用調査結果。日本小児臨床薬理学会雑誌 9: 100, 1996.
- 3) 藤村正哲：小児薬物療法の開発—日本における現状—。日本小児臨床薬理学会雑誌 11: 21-30, 1998.

- 4) Onishi S, Iikura Y, Ushiyama M et al.: Japan Today: Survey of the current state of pediatric drug use in Japan (1994-6). *Pediatrics International* 42: 109-113, 2000.
- 5) Blumer JL (Editor): The Therapeutic Orphan—30 Years Later. A joint conference of the Pediatric Pharmacology Research Unit Network, the European Society of Developmental Pharmacology and the National Institute of Child Health and Human Development held in Washington, D.C., May 2, 1997, *Pediatrics Supplement to Pediatrics* 104 (part 2 of 3): pp. 581-645, 1999.
- 6) Yaffe SJ: The Pediatric Pharmacology Research Unit Net Work (PPRU) of the NICHD — Possible solution to the therapeutic orphan. *日本小児臨床薬理学会雑誌* 12: 1-2, 1999.
- 7) Conroy S, Choonara, I Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, Knoepfel C, Seyberth H, Pandolfini C, Raffaelli MP, Rocchi F, Bonati M, Jong G, de Hoog M, van den Anker J: Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ* 320: 79-82, 2000.
- 8) 辻本豪三：小児のオーファンドラッグに関する海外臨床研究の調査。厚生科学研究「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）研究報告書 平成10年4月 pp. 26-28.
- 9) 中村秀文、Reed MD：小児薬物開発”小児薬物治療の社会、行政的問題”アメリカにおける現状。 *日本小児臨床薬理学会雑誌* 11: 31-34, 1998.
- 10) NIH Guide, Volume 38, November 21, 1997. Network of Pediatric Pharmacology Research Units. RFA: HD-98-002.
- 11) 藤村正哲、梶原真人、板橋家頭夫、中村秀文、伊藤裕一、伊藤進、山崎俊夫：未熟児・新生児医薬品の問題点の把握及び対策に関する研究。厚生科学研究「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）研究報告書 平成13年4月。
- 12) PhRMA: 2000 Survey New Medicines in Development for Children 開発中の小児用新薬。
- 13) 大西鐘壽：我が国の小児科の現状と問題点—大学医学部小児科の立場から—ミニシンポジウム「これからの小児科医のあり方」第100回日本小児科学会総会（当日会場で配布した資料） *日本小児臨床薬理学会雑誌* 12:151-157, 1999.
- 14) 辻本豪三：小児薬物治療ガイドライン設定に関する国際動向の調査（資料）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。厚生科学研究「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）研究報告書 平成13年4月
- 15) 森田修之：小児薬物療法における処方実態調査と医薬品添付文書解析 厚生科学研究「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11年度研究報告書 平成12年4月 主任研究者（大西鐘壽） pp. 52-99.
- 16) 松田一郎、藤村正哲、吉田一郎、中村秀文、伊藤進、辻本豪三、大澤真木子、大西鐘壽：小児臨床評価ガイドライン作成のための研究資料に関する報告書（平成12年度報告書）厚生労働省医薬局審査管理課。
- 17) 松田一郎、藤村正哲、吉田一郎、中村秀文、伊藤進、辻本豪三、大澤真木子、大西鐘壽：小児における新医薬品、適応外使用医薬品、非市販医薬品、オーファンドラッグの臨床試験に関するガイドライン作成のための提言（案）（平成12年度報告書）厚生労働省医薬局審査管理

- 課.
- 18) 大西鐘壽：総括研究報告書 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10年度 研究報告書 平成11年4月 主任研究者(大西鐘壽) pp. 1-7.
- 19) 大西鐘壽：総括研究報告書 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11年度 研究報告書 平成12年4月 pp. 1-6.
- 20) 大西鐘壽：別紙1及び別紙2. 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10年度 研究報告書 平成11年4月 pp. 87-89.
- 21) 医薬局審査管理課赤川課長補佐：市販後調査改訂機に小児用量臨床試験促進へ. 日刊薬業 (2) 平成13年3月7日(水) 第10700号.
- 22) 製薬産業の手引き 2000~2001: 日本製薬工業協会(JPMA)、日本製薬工業協会広報委員会企画・編集.
- 23) 月刊ミクス増刊号医薬イヤーブック 2000版、p. 62、社会医療診療行為別調査、厚生省大臣官房統計情.
- 24) 日刊薬業：(9) 平成12年3月期決算集計(単体) 平成12年5月30日(火) 第10493号
- 25) Tanouye E: Drug dependency: U.S. has developed an expensive habit: now, how to pay for it? Wall Street Journal. November 16, 1998: 1.
- 26) Bernstein S: Drug makers face evolving marketplace. Los Angeles Times. January 31, 1999: A1 and A30-A31.
- 27) The pharmaceutical industry. the Economist, February 21, 1998.
- 28) How the industries stack up. Fortune, April 17, 2000.
- 29) Gerth J Stolberg SG: Drug makers reap profits on tax-backed research. New York Times, April 23, 2000: 1.
- 30) Anderson C: Drug firms said to pay less in taxes. Boston Globe, December 26, 1999.
- 31) Angell M: The Pharmaceutical industry—to whom is it accountable? N Engl J Med 342: 1902-1904, 2000.
- 32) PhRMA Industry Profile 1999: 米国製薬産業プロフィール(抜粋) 第2章研究開発—革新への鍵
- 33) 大西鐘壽：日本小児臨床薬理学会の調査と活動. 臨床薬理 12: 1762-1772, 1791-1998 (討論), 2000.
- 34) 竹田和彦：特許の知識—その理論と実際一、ダイヤモンド社、1994. 5. 24. 10版、p.498
- 35) 柴田岳：米大統領選政策最終チェック社会保障(上) 1. 高い薬代老後を圧迫. 読売新聞朝刊(7) 国際、平成12年10月8日.
- 36) 大西鐘壽：Theapeutic orphan に対する取り組み—求められている小児用医薬品の安全性一. 小児科臨床 54: 445-453, 2001.
- 37) 大西鐘壽, 伊藤進：小児薬物療法の現状と問題点. 日本病院薬剤師会雑誌 33:405-416, 1997.
- 38) 桑原雅明：製薬企業から見た小児臨床試験の現状と問題点—ICH-E11 施行にあたり—普及啓発事業当日配布資料、平成12年12月8日開催
- 39) 第1回小児臨床薬理学研修会(日本小児臨床薬理学会主催): 吉田一郎(司会)、松田一郎、大西鐘壽、中村秀文、Reed MD、伊藤進(以上講師) 平成12年9月7日久留米市.
- 40) 医薬安全局審査管理課長：「抗菌薬臨床評価のガイドライン」について. 別添2 小児科領域の臨床試験 pp.小児1~小児4.
- 41) 飯倉洋治(委員長)、秋山一男、足立満：厚生省抗アレルギー薬開発ガイドライン作成研究

班 ―小児気管支喘息の抗アレルギー薬臨床評価法に関して― 平成9年報告書 平成10年3月31日 医薬審 第743号 平成10年8月25日 厚生省.

42) 厚生省医薬安全局長：医薬発第1324号平成12年12月27日医薬品の市販後調査の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行及び医薬品の再審査に係る市販後調査の見直しについて.

43) 大西鐘壽：総括研究報告書 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 平成13年4月.

44) 香川医科大学概要（平成12年度）、平成12年6月1日発行、香川医科大学総務部庶務課編集

45) 沼田稔：医薬ジャーナル 論壇 適応外使用、転機迫られる製薬側の消極性―日本臨床薬理学会シンポジウムより― 医薬ジャーナル 36: 361-363、2000.