

# 日本小児臨床薬理学会雑誌

第18巻

第1号

平成17年

The Japanese Journal of Developmental Pharmacology and Therapeutics

Vol. 18 No. 1

2005

巻頭言	中村 秀文	
会長講演 EBMと治験・臨床試験を通じた適応外使用の解決と小児医療の改善	中村 秀文	1
特別講演 European Draft Pediatric Legislation and Challenges in Pediatric Development	Klaus Rose	9
招待講演 Developmental Pharmacology 2004: something old and something new	John N. van den Anker	15
シンポジウム I : 小児臨床試験 : インフラ整備の建前から本音まで		
座長 藤村 正哲・林 北見		17
臨床試験支援室からみた小児科臨床医の現状と問題点 —今まで治験を受身で実施していた医師として—	柳原 恵子・他	18
CRCからみた小児治験の現状と問題点	清水 裕子	21
小児臨床試験インフラ整備に望むこと —企業として小児臨床試験がやりにくい理由—	秋山 裕一	24
小児がんデータセンターにおけるデータマネージメントの実際	牧本 敦	28
The "Therapeutic Orphan": A Demand for a New Direction in Pediatric Clinical Pharmacology	John N. van den Anker	31
シンポジウム II : 日本におけるワクチンの現状と今後		
座長 横田 俊平・寺田 喜平		33
最近のわが国の麻疹の現状とワクチン接種の今後	多屋 馨子	35
最近の風疹の流行とワクチン接種の問題点	寺田 喜平	42
インフルエンザb型菌ワクチンおよび肺炎球菌ワクチン —効果と認可進行状況—	番場 正博	46
わが国のワクチンの承認申請審査について	鹿野 真弓	54
途上国におけるワクチン対策の現状とわが国の小児科医の役割	中野 貴司	58
シンポジウム III : エビデンスにもとづく小児救急、外来医薬品の使い方		
座長 吉田 一郎・五十嵐 隆		65
EBMに基づく小児救急、外来医薬品の使い方 —救急薬—	久保 実	66
EBMにもとづく小児救急、外来医薬品の使い方 —抗菌薬—	岩田 敏	72
精神・神経治療薬 —注意欠陥多動性障害およびけいれん重積治療薬—	山下裕史朗	77
喘息の治療薬 —欧米からのエビデンスを考えての選択—	高山ジョニー郎	79
原著論文		
新生児医療におけるフェノバルビタール使用の実態調査 —静注用フェノバルビタール製剤承認に向けて—	大久保賢介・他	83

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

乳幼児の鼻閉にイミダズリン系点鼻薬使用についての問題提起	赤松 洋	86
留置中心静脈ラインはいつ閉塞するのか？		
—血液・悪性腫瘍患者に対する中心静脈カテーテル使用調査—	河上 千尋・他	90
適応外使用医薬品に対しての有害事象発生に関するサーベイランスと対処方法		
—製薬企業へのアンケート調査—	大久保賢介・他	93
小児薬物療法における適応外使用医薬品に関する実態調査 (厚生労働科学研究「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究」)	石川 洋一・他	103
小児循環器疾患用医薬品承認に向けての日本小児循環器学会の取り組み	中川 雅生・他	108
新 GCP 下の治験への初参加 —小児用医薬品の治験推進のために—	田中 敏博	112
小児領域における医師主導治験の実施に向けての取り組み	清 義之・他	118
「若年性特発性関節炎におけるメトトレキサートの適応外使用」の 承認に向けた申請基礎資料の作成	森 雅亮・横田俊平	124
正期産児における早期新生児期血中カフェイン濃度	河田 興・他	129
急性前骨髄性白血病患児におけるレチノイン酸薬物動態の検討	瀧谷公隆・玉井 浩	132
周産期の薬剤使用に保護者が過敏であったグリセロール尿症の一例	松本かおり・他	135
薬剤服用中の授乳についての地域の母親を対象としたアンケート調査	奥 起久子・他	138
思春期男子における蛋白同化ホルモンの成長促進効果	内木 康博・他	143
免疫グロブリン大量静注療法・メチルプレドニゾン併用療法が 著効した重症ギラン・バレー症候群の1例	長野 恵子・他	147
<b>一般演題 (抄録)</b>		
本邦において小児未承認医薬品の米国における承認状況	辻 繁子・他	151
タミフル®ドライシロップ3%の乳児への投与の安全性に関する検討	田原 卓浩・他	152
未熟児無呼吸発作のテオフィリン療法における その活性代謝産物カフェインの影響	近藤 裕一・他	153
胎児・新生児の母体を介した薬剤暴露の影響に関する情報提供の試み	中島 研・他	154
ゲンタマイシン投与によるリボゾームでのリードスルー誘導療法についての検討 —ナンセンス変異を有する Duchenne 型筋ジストロフィー児に対して—	八木麻理子・他	155
小児科における注意欠陥/多動性障害に対する診断治療ガイドライン作成に関する 研究班の設立にいたる経緯とその進捗状況	宮島 祐・他	156
CYP2C19 の遺伝子型が N-デスマチルクロバザムの血中濃度に与える影響	佐藤 玲子・他	157
<b>イブニングディスカッション</b>		
臨床試験による夢の治療の開発を目指して	牧本 敦	159
小児臨床試験デザインにおける留意点—生物統計の立場から—	柴田 大朗	164
小児臨床試験デザインにおける留意点 —承認された小児用医薬品から学ぶこと—	中川 雅生	170
<b>ランチョンセミナー</b>		
21世紀を担う専門医育成 —カナダの経験—	伊藤 真也	175
Global biological developments—The next generation of vaccines for infants, adolescents and adults	Hans L. Bock	179
平成17年度論文審査協力者への謝辞		181
第33回日本小児臨床薬理学会のご案内		182
会 則		183
投稿規定		185
編集後記		187



## 【巻頭言】

# 巻 頭 言

第31回日本小児臨床薬理学会年会は、本学会の運営委員でもある日本臨床薬理学会第25回年会長の中野眞汎先生のご好意と、故大西鐘壽運営委員長を始めとした運営委員のご理解で、学会史上初めて日本臨床薬理学会年会との同時同場所開催とさせていただいた。基調テーマを「小児薬物治療の成熟のために」とし、両学会年会会場間の自由な相互入場を可能とし、双方の学会の情報を分かち合うことを目的とした。相互自由入場であったために数の把握は難しいが、総参加者は300名を楽に超え、これまでどちらかという内輪の活動の観があった日本小児臨床薬理学会の活動を広く他領域の方々にもご理解いただけたと考えている。

今年会では世界的な小児臨床薬理学者であるジョン・バンデンアンカー先生に、今後の小児臨床薬理学会の方向性や本領域における薬理遺伝学について、また世界の小児医薬品開発の状況に詳しいクラウス・ローズ先生には、EUで策定中の小児治験推進のための法令案の内容や作成に関する議論の様子について紹介いただいた。

シンポジウムでは、「小児臨床試験：インフラ整備の建前から本音まで」、「日本におけるワクチンの現状と今後」、「EBMに基づく小児救急、外来医薬品の使い方」という3つのテーマを取り上げていただき、各領域のエキスパートによる活発な議論が行われた。またイブニングディスカッションでは、「小児臨床試験デザインにおける留意点」について議論いただき、学会員のみならず製薬企業関係者などからも多くの意見が出された。

ランチョンセミナーの2演題では、伊藤真也先生に北米での臨床薬理専門医の卒後研修プログラムについて、またハンス・ボック先生には世界的なワクチン開発の現状について講演いただいた。一般演題22演題にも、興味深い発表が多く見られ、小児薬理学会の裾野が広がったことを実感した学会でもあった。

どのセッションも活気に満ち溢れ、長い間Therapeutic Orphan（治療上の見捨てられた孤児）とされてきた小児薬物治療が脚光をあびはじめていること、小児科医以外にも小児薬物治療に興味を持つ臨床薬理学会関係者が多くいることも明らかになった。初めての試みであったために不備な点も多くあったと思うが、今後の学会活動の方向性に示唆を与える貴重な年会であったと信じている。

今年会の開催については、故大西鐘壽先生及び吉田一郎先生に多大なお力添えをいただいた。長年にわたりご指導いただいた二先生のご冥福を祈ると共に、二先生の努力を無駄にしないためにも、後に残された我々一人一人が他人任せにせず、各々できることを着実に実行に移し、協力し合っていくことが、本学会の発展のため、そして我が国により良い小児薬物治療をもたらすために必要不可欠であることを強く訴えたい。本学会の適応外使用解決や薬物治療適正化のための活動は、厚生労働省の未承認薬使用問題検討会議や小児薬物療法根拠情報収集事業等を通して、急速に成果を上げつつある。本学会のこれから数年の発展が、日本の小児薬物治療発展の鍵を握っていると言っても過言ではあるまい。学会員の先生方に更なるご尽力をお願いする次第である。

第31回日本小児臨床薬理学会年会会長

中 村 秀 文

# 会長講演

EBMと治験・臨床試験を通じた適応外使用の解決と小児医療の改善  
中村 秀文

## 会 長 講 演

# EBM と治験・臨床試験を通じた適応外使用の解決と小児医療の改善

中村 秀文

国立成育医療センター治験管理室長

Importance of Evidence-based Medicine, Clinical Trials and Solution of Off-Label Use : Aiming for Better Pediatric Practice

Hidefumi Nakamura

Director, Division of Clinical Research, National Center for Child Health and Development

EBMとは、経験や片寄った情報に基づくこれまでの医療からの脱却を目指すものであり、根拠・証拠 (evidence) に基づいた医療を行うことである。実際の臨床現場では、臨床試験や科学論文等のデータを客観的、科学的に検証し、それを目の前にいる個々の患者のために個別化して、現時点で最良の医療を行う作業が中心となろう。エビデンスの評価の際にはその質の評価が重要であり、critical readingにより発表論文の質を厳しく吟味することが必要になる。その上で信頼できる結果のみが採用されねばならない。

質の高い臨床研究を実施しエビデンスを「作る」作業も重要となる。疫学調査の結果では相関関係は証明できても因果関係の証明は困難である。疫学調査の結果のみであたかもその治療法の有効性と安全性が証明されたかのように騒がれ、十分な評価もなく全国に広まる日本の現状には危惧を感じている。治療法や診断法の科学的評価のために質の高い前向き臨床試験を行える環境を整えない限り、いつまでも我が国は薬物治療において世界の最高水準に追いつくことは出来ない。

臨床薬理学は薬物使用適正化のための学問であり、薬物治療においてエビデンスを集積し、EBMを実践する学問である、ということが出来よう。臨床薬理学は、単なる科学的興味のための学問ではない。基礎的な研究のみでなく、臨床現場における薬物治療の質を上げるための実践的作業もまた重要であることを我々は忘れてはならない。

日本小児臨床薬理学会の活動の中で、特にここ数年私は「適応外使用解決」とその中心的方法論としての「小児治験・臨床試験」の体制整備にエネルギーを注いできた。そこで私の講演では、現在急速に進行している、小児科領域における適応外使用の解決と治験・臨床試験推進の取り組みについて紹介し、その中での学会の役割について私見を述べてみたい。

## Therapeutic Orphan と Off-label Use

Therapeutic Orphanという用語は、日本語では「治療上の見捨てられた孤児」と約されるが、これは小児用医薬品には、

投与量、有効性、安全性についての十分なデータがないという現状をさす。1960年代に米国のシャーキー医師が始めて用いた言葉であるが、それから40年近く経った今でも、我が国ではその状況は大きくは変わっていない。我が国の添付文書に小児について十分な記載がない薬は7割以上にのぼるとされている<sup>2,3)</sup>。また、院内で剤形変更されている医薬品の多くは、その方法が標準化されておらず、安定性や吸収率などの評価は充分になされていない。

このような状況にありながら、臨床現場ではあたりまえのように医薬品が使用されている。これらを全て包含した状況を「広義での適応外使用 (off-label Use)」と呼ばれており、私の講演でも特に規定しない限り「広義の適応外使用」を「適応外使用」と呼ぶことにする。

これら「広義の適応外使用」の中で特に「厳密な意味での適応外使用」は、添付文書に記載されていない「用法・用量」、「効能・効果」で、あるいは異なった剤形に変更して医薬品を使用することをさす。このような場合は、保健医療でカバーされない可能性、医薬品副作用被害救済制度の対象外となる可能性、医薬品情報システムに載らない可能性、医師が責任を問われる可能性等もあり、特定共同指導の際などに自主返還を求められる事例も全国で後を絶たない。レセプト病名なるもので対応している、施設が経費を負担している、また施設によっては個人負担による適応外使用が行われていることもあるが、特に個人負担の場合、患者の経済的な負担もかなりの額になる。剤形変更の事例では、剤形の安定性や吸収率等が評価されていない等の問題もあり、適切な評価に基づく標準化の必要性が指摘されている。

さらに個人輸入医薬品や試薬の転用などに至っては、国内に厚生労働省に承認された成分自体が存在しないために、厳密には「適応外」と呼ぶことすら出来ない状況である。これら医薬品については「厳密な意味での適応外使用」以上に事態は深刻である。個人輸入では年間数百万円から数千万円の患者負担となることすらあり、また試薬では、用量・有効性・安全性についての検討がまともになされないまま、医師の匙加減で投与されているケースすらある。



表1 平成13年4月から平成15年12月までに承認された19品目（全149品目）の申請区分

・国内で小児の治験が実施された	11品目
—海外小児治験を利用したもの	2品目
—稀少疾病用医薬品	2品目
・適応外使用の通知 （研4号、医薬審第104号）	4品目
・テロ対策に伴う迅速審査	3品目
・再審査期間中の通知（医薬審第107号）	1品目
計	19品目

本来このような「適応外使用」が行われるべきではないのは誰の目にも明らかである。「適応外使用」を根本的に解決するためには、我が国の子どもに使う可能性の高い医薬品全てについて、治験が実施されて適応が取得される枠組みが整備されることが必要である。

### 治験・臨床試験の違いと小児治験の現状

臨床試験と治験の二つの用語が良く混同して用いられている。そこでその定義について明確にしておきたい。臨床試験とは、被験者に対して薬剤や手術処置などの特定な介入を行い、その介入が疾病の進行などに影響するか、従来療法の効果を向上させられるか、他の治療法と比べ副作用の軽減が期待されるか、等を調査する前向き臨床研究のことである。前述した通りこのような介入研究を行わない限り、治療法の有効性や安全性を評価することは難しい。一方、治験とは、薬事法上医薬品の承認申請を目的として実施する臨床試験であり、省令GCPなる法令に準拠して行われる<sup>1,4)</sup>。我が国では臨床試験の基盤整備が不十分な中、治験の体制整備だけが急速に進行したために、あたかも臨床試験と治験は別物であるかのように取り上げられることがあるが、治験も臨床試験であり、基本的にその方法論や質の管理の方法に大きな違いがあるべきではない。

我が国では成人領域の治験すらその空洞化が危惧されている。小児科領域では状況はより深刻で、海外で承認された医薬品の治験が実施されないために我が国ではなかなか使えない、すなわち新規医薬品がなかなか日本で使えない状況になっている。また、国内での小児治験の質は必ずしも高くなく症例数も海外に比べて少ないことが多い。

このような状況を打破し、小児治験推進に貢献すると期待されたのが、日米EUの医薬品規制調和国際会議（ICH）における合意に基づき作成された「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」（医薬審第1334号、ICH topic E-11：平成12年12月15日発出）である。このガイダンスには「成人を対象とした開発が行われている段階において、その医薬品が小児に対しても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。」と明記されている。しかしながらこのガイダンスには法的拘束力がないため、その後も小児治験数はそれほど増加していないという残念な状況になっている。表1にICH E-11実効

後平成15年12月までに承認された小児医薬品数とその申請区分を示す（滋賀医大中川講師による）。米国PhARMAによる調査によると平成14年4月19日の時点で米国で開発中あるいは開発準備中の小児医薬品は194品目であったという。これら数字を直接比較はできないが、我が国で開発されている小児医薬品数は、米国に比べると1/4から1/5程度しかないと推測される。

### 適応外使用解決の方策と小児治験推進・インフラ整備

適応外使用問題の解決にむけて、香川大学名誉教授の大西鐘壽先生を主任研究者とする（注：平成17年度からは松田一郎先生が主任研究者）厚生労働科学研究医薬安全総合研究事業（平成15年度からは医薬品等医療技術リスク評価研究事業）「小児薬物療法における医薬品の適性使用の問題点の把握及び対策に関する研究」（大西班）<sup>5)</sup>、日本小児科学会薬事委員会、小児科学会の各分科会や日本小児臨床薬理学会などにおいて、積極的な取り組みが行われている。これらの取り組みはすべてリンクしており、大西班の班会議を共通の意見交換・情報交換の場として、早期承認が必要と考えられる医薬品のプライオリティリスト作成が行われた。さらにチェックリストを用いたエビデンス評価も行われている。今年度（平成16年度）はさらにプライオリティリストの根本的な見直し作業が始まっている。

日本小児科学会薬事委員会では平成16年度から17年度にかけてのアクションプラン<sup>6)</sup>（表2）を作成し、それに則った活動を開始しようとしている。この中には、製薬企業へのインセンティブや小児治験要請権（義務化）の法令化についての働きかけ、等も盛り込まれている。これまでともすると方針が不明瞭な点があった薬事委員会の活動であったが、今後はこのアクションプランに則って、一つ一つの課題についての具体的な方策が練られていくことが期待される。厚生労働省も「成長段階に応じた安全な医薬品の使用量を明確にする制度作りの検討を開始する」としており、平成17年度予算要求案に「小児医薬品の対策費」を盛り込むとしている（注：平成17年度に小児薬物療法根拠情報収集事業として正式にスタートした）。この厚労省の検討は、小児適応外使用解決に向けての本格的な取り組みとなるのではと期待されている。こ

表2 日本小児科学会薬事委員会による小児科領域における適応外使用解決と治験推進のためのアクションプラン（平成16年度）

- 1) 適応外使用解決と小児治験推進を学会のミッションのひとつとする
  - (ア) この問題を学術集会、小児科学会雑誌などで積極的かつ継続的に取り上げる
  - (イ) 治験・臨床試験を理解する小児科医の育成をはかる
    - ① 若手医師の研修支援
    - ② 医薬品・医療機器総合機構などへの小児科医師派遣の推進
  - (ウ) 治験実施を業績として認める（例えば小児科専門医の研修単位として認める）方向での働きかけを行う
  - (エ) 各分科会に薬事委員会を設立し取り組みを強化し、厚生労働科学研究大西班での活動を恒常的な小児科学会での活動へ発展させる
    - ① 適応外使用解決についての取り組み内容は、各分科会から業績として提出いただき、取り組みの記録と経験の蓄積を図る
    - ② 製薬企業や行政からの小児医薬品開発に関する諮問を受けられるような専門委員会を学会内に作る
    - ③ 本アクションプランに従い、必要に応じて関係機関へ要望書を提出する
- 2) 適応外使用医薬品全体のカテゴリ分けをすすめ、それぞれについて解決の方策を探る
  - (ア) 抗がん剤併用療法の適応拡大の新スキームのごとく、国内外のエビデンス、あるいは市販後調査結果とエビデンスの総合判断等により、適応拡大や添付文書の改定が可能な医薬品も数多くあるものと期待される
    - ① 規制当局との話し合いが必須
    - ② カテゴリ分けの方法についての検討
    - ③ 医薬品の選定、評価できる体制（人材も）の整備
    - ④ 必要に応じて分科会同士、あるいは成人領域との連携
  - (イ) プライオリティリストの内容の吟味・更新と整理
    - ① 一部に評価の高い対応も見られるが、分科会によって対応がまちまちであり、全体的に質を上げたプライオリティリストの作成が望まれる
    - ② 各分科会において実働できる若手の育成が必須
    - ③ 医師主導治験の必要な医薬品の厳選（場合によっては分科会同士、あるいは成人領域との話し合いが必要）
- 3) 試薬、各医療機関で化学合成あるいは剤形を変更して使用している薬品、もしくは個人輸入医薬品等の問題解決の枠組み作り
  - (ア) 実態把握を行い、解決の方策を探り、関係機関との話し合いをもつ
  - (イ) 製薬企業によって開発され、正式に承認されることが好ましい。そのためには、製薬企業へのインセンティブ、プロトコル作成支援、補助金制度などの体制作りについて、関係機関との話し合いが必要
  - (ウ) これまでの規制当局の対応の見直しを要請
    - ① 例えば、海外で充分にエビデンスがある医薬品に対して、新規医薬品として非臨床試験を厳密に課すことがジアゾキサイドなどの承認の障害となっている。見直しを求めることが必要
- 4) 小児治験の体制整備
  - (ア) 大規模治験ネットワークを成功させる
    - ① 平成15年度に選考された治験薬のクエン酸フェンタニルは平成16年秋の治験開始を目標に準備中
    - ② 平成16年度の品目候補薬の絞込みと、プロトコル案（少なくとも骨子）を作成する必要あり（各分科会での活動が重要）
    - ③ 今後の予算獲得を円滑にするためにも、小児科領域の実績を上げる必要がある
  - (イ) 小児治験体制整備の支援への関係機関への働きかけ
    - ① 治験管理体制の立ち上げの援助のみでなく、人件費についての援助が必須
    - ② 小児治験・臨床試験を理解した人材の育成
  - (ウ) 小児臨床試験の体制整備にも繋げられるような枠組みづくりが理想
- 5) 製薬企業へのインセンティブの立法化についての働きかけ
  - (ア) 特許権延長、薬価優遇、優遇税制など
  - (イ) 手続きの優先や、手続き料の減免
  - (ウ) 特許権切れ・再審査期間終了後の古い医薬品や、個人輸入薬、試薬などの開発のインセンティブや支援体制も必要
  - (エ) 小児医薬品の薬価設定基準の見直しの要請
    - ① これまでも、小児科学会からの依頼を受けて開発された医薬品が、価格面での折り合いがつかずに市場に上らなかったことがある。こうした事態は小児医薬品開発の抑制につながることになる。
- 6) 小児治験の要請権、義務化についての働きかけ
  - (ア) 立法化への働きかけが必要
    - ① 例えば、厚生労働大臣に小児治験の要請権
  - (イ) 小児医薬品開発の諮問委員会、必要であれば規制当局に担当部署の設置
    - ① 委員会の質の維持が重要
    - ② 小児科医を規制当局に派遣し、薬事行政を理解した小児科医を増やすことが必要
    - ③ 小児臨床試験のトレーニングを受けた小児科医が必要
- 7) 市販後調査・使用実態調査を活用した小児の情報収集の枠組み作り
  - (ア) 学会として製薬企業の市販後調査に協力（例：タミフルの1歳未満の特別調査）
  - (イ) 公的な研究費による使用実態調査：医薬品医療機器総合機構などとの連携ができないか
  - (ウ) 添付文書（使用上の注意や安全性としての情報など）に反映させることを目標
- 8) 妊娠および授乳中の医薬品投与の安全性情報充実に向けての活動
  - (ア) 関連学会、関連機関との連携が必要
  - (イ) 海外での取り組みなどを参考に、日本における取り組みについての検討を行う
  - (ウ) 情報収集し、添付文書に反映させることを目標

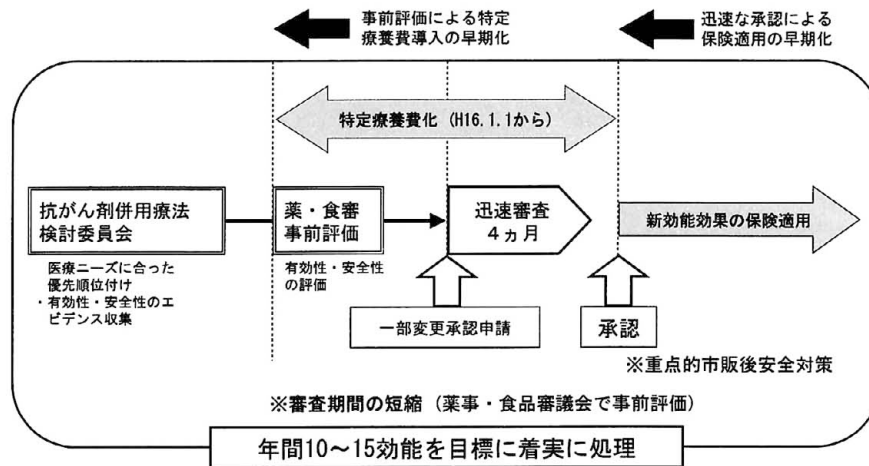


図1 抗がん剤併用療法の適応拡大の新スキーム

のように、今まさに小児薬物治療を取り巻く環境は変わろうとしている。我々は一致団結してこの動きを大きなうねりにしていかなければならない。

米国においては、Best Pharmaceuticals for Children Act (BCPA：小児治験を実施した際の市場独占権の延長等)や Pediatric Research Equity Act (PREA：新規医薬品及び生物製剤の承認申請時の小児臨床試験データの提出の義務化等)の2法令によって、小児治験に対するインセンティブやFDAの要請権が法的に認められており、小児治験数はここ10年程で大きく伸びている。EUにおいても米国類似の小児治験のインセンティブや要請権等を盛り込んだ法令案が現在審議中であり、2006年頃までには法令化されるといわれている。利益が期待できない医薬品の開発には、製薬企業は容易には着手しがたい。また現場でのニーズの把握はなかなか困難であろう。インセンティブや義務化はすでに米国においてその効果が実証されているが、これらを参考に我が国独自のインセンティブや義務化についての検討が早急に行われるべきであろう。

小児治験を実施するためには実施施設のインフラ整備も重要となる。米国においては Network of Pediatric Pharmacology Research Unit Network (PPRU Network) が NIH 下の National Institutes of Child Health and Human Development (NICHD) の予算で設置されている。現在、全米13箇所の医療機関(そのうち11箇所は小児病院)の小児臨床薬理研究部門がネットワーク施設に選定され、公的研究費が臨床試験インフラに投下されている。PPRU Networkの目的は、新規の医薬品及び既に市販されている医薬品について、小児での使用における安全性及び有効性を評価すること、小児の臨床薬理学的研究を促進すること等とされている。NICHDからの年間予算は13施設に対して総額450万ドル(1施設最高額実績34万7千ドル)で、それに加えて1施設あたり、フルタイムのスタッフ4名分の人件費、5年間で5万ドルの備品費、年間2万ドルの消耗品費等である。本邦においても、治験インフラ(設備及び人)に対して類似の公費投下が必要であると

考えられる。

全ての適応外使用医薬品について治験を実施することは困難かつ無駄である。厚生労働省はこれまでも適応外使用問題の解決のために、様々な対策を講じてきた。その代表的なものは、平成11年2月1日に発出された「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(適応外使用通知：研第4号、医薬審第104号)である。この通知により、学会等からの要望があり、その使用が医療上必要で、かつ有効性・安全性が医学薬学上公知の事実であり評価可能であると判断された場合、新たな臨床試験の一部あるいは全部を行わずに承認取得することが可能となった。これをうけて日本小児循環器学会や日本未熟児新生児学会などのプライオリティリストにあげられた医薬品の一部については、関係の先生方のご尽力もあり、新たな治験を実施することなく承認申請が行われるようになり、川崎病に対するガンマグロブリン大量療法や未熟児無呼吸発作に対するアミノフィリン・テオフィリンなど、小児用医薬品についても10品目程度がこれまでに承認された。

また、平成15年11月に発足した厚生労働省の諮問委員会である「抗がん剤併用療法に関する検討委員会」による適応拡大の新スキームでは、併用療法に用いられている適応外使用医薬品について、適応拡大の優先順位が決定され、薬事審査のための有効性・安全性のエビデンスを医師が報告書としてまとめ、一定のエビデンスがあると判断されたものについては、厚生労働省薬事食品衛生部会医薬品第二部会による報告書の事前評価を得て、製薬企業による承認申請と医薬品医療機器総合機構による迅速審査が行われることになっている。厚労省による説明図を図1に示すが、このうち検討会の活動は、すでに大西班と小児科学会分科会が行ってきた活動とある程度類似しており、また承認後の重点的市販後安全対策については、厚生労働科学研究医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性に関する研究」班(石川班：主任研究者 石川洋一)が行っ



ている小児用医薬品適応外使用実態調査の手法<sup>7)</sup>が活用できると考えられる。この抗がん剤併用療法の適応拡大の新スキームではすでに、平成16年5月21日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において、小児固形腫瘍に対する主要な抗がん剤である、イホスファミド、ドキシソルビシン、エトポシドについて、有効性及び安全性に関する情報が一定の根拠として適当であるとの評価を受けている。この時に承認された6医薬品のうち、3医薬品が小児適応の医薬品であるが、この成果の裏には、報告書を作成した小児がん専門家の意識・意欲の高さと膨大な労力がある。このスキームが成功しつつあることから見ても、小児科医のレベルは内科等の他領域に比べて引けを取るものでないことは明らかであり、小児科領域においても同様の手法で適応外使用解決を医師・学会主導で行うことができるのではないかと期待している。このスキームを成功させるためにも、小児科領域の新薬審査担当者や新薬審査経験者を増やす必要がある。是非、優秀な小児科医を医薬品医療機器総合機構に派遣していただき、また各分科会でこのような取り組みのできる戦力となる若手を育成していただきたい。

## 小児臨床試験の現状

前述の「適応外使用通知」により「医学薬学上公知」とされるパターンのひとつとして、「公的な研究事業の委託研究等による、その実施に係る倫理性、科学性および信頼性が確認し得る臨床試験成績の存在」というものがある。しかしながらこの条件を満たして、国内臨床試験のデータのみで承認された医薬品はこれまでにない。日本の臨床試験のほとんどはGCPに準拠しておらず、プロトコルの質の評価も不十分で、場合によってはしかるべき審査委員会で評価されずに実施されているものすらあると聞く。さらにデータマネジメントなどの品質管理が不十分である。これらが、臨床試験の結果がなかなか国際的に認められない所以であろう。質が高い臨床試験を実施する能力がないということは、自分たちが行っている医療の質を評価することが出来ないと言うことである。そのような国の医療レベルは、世界水準からは程遠いと言わざるを得ないであろう。

平成14年から開始された厚生労働科学研究である「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業（小児疾患分野）」（注：平成16年より小児疾患臨床研究事業）では、小児科領域で9本の臨床研究が走っているが、この研究費はエビデンス収集のための質の高い大規模臨床試験を可能とすると同時に、若手医師とCRCの育成を行うことも可能な研究費である。この研究費を活用して、小児腎、小児腫瘍、小児内分泌等の領域では、品質管理を行う質の高い臨床試験が実施されている。このような研究費を活用して臨床試験実施体制を充実することも日本の医療レベルを上げるために必要不可欠である。臨床試験の質を上げるためには、プロトコル・症例報告書の作成から、医師・生物統計家以外に臨床薬理学専門家、メディカルライター、データマネージャー等も参画することが好ましい。詳細なプロトコル検討を行いそれに基づく

適切な症例報告書の作成が行われなければ、臨床試験は立案の段階ですでに失敗していると言っても過言ではない。また、試験の実施に際しては、CRC等が現場支援を行い、データマネジメント等による品質管理が行われることも必要となろう。我が国では、治験の支援体制すら不十分であるが、治験を含む臨床試験支援体制を強化し、さらに基幹病院には臨床試験ベッドや臨床試験外来などの整備を行うことが臨床試験の質の向上に必要である。

現状では、医師・薬剤師の多くは、大学卒業時に臨床試験や臨床薬理学・臨床薬学に対する基本的知識がなく、システムティックなトレーニングを受けることなく臨床試験に従事している。医師・薬剤師などに卒前から臨床薬理学・医療薬学や臨床疫学のトレーニングを行うこと、また臨床試験実施施設においても継続的な教育を行うことが、日本全体のレベル向上のために必要であろう。欧州では小児医薬品開発に関するレクチャーコースが、また東京大学などでも臨床疫学のレクチャーコースが実施されているが、このようなレクチャーコースが一般的に行われるような環境となることが望ましい。このような教育そのものに対しても、十分な予算投下を行う必要がある。

## 医師主導治験

平成15年7月の薬事法改正に伴い、医師が「自ら治験を実施する者」として治験を実施することが可能となった。厚生労働省から公表された医師主導治験の説明図を図2に示すが、これまで省令GCPの適用範囲外であった、医師の自主臨床試験の一部を治験として省令GCPに遵守して行うことにより、承認申請に活用することができることとなった。製薬企業から未承認薬物の提供を合法化する一方で、その倫理性・科学性を確保する厳しい省令GCPを準拠する、という高いハードルを架せられている。

小児科領域の医師主導治験としては平成16年9月現在、クエン酸フェンタニルの新生児および小児の全身麻酔補助に適応とした治験が実施準備中であり、また塩酸イリノテカン（難治性小児悪性固形腫瘍）とフェノバルビタール（新生児痙攣：静脈内投与）の2剤についての治験計画については、現在日本医師会治験促進センターの治験推進研究事業へ申請中である。3治験の財源である治験推進研究事業は厚生労働科学研究の枠組みで行われているものであるが、製薬企業に開発意思のない小児用医薬品等について、承認を得るための新しい道筋として、小児科にとって期待度の極めて高い事業である。医師主導治験を実施できるためには治験に対する理解と十分な支援体制が必要である。従って、医師主導治験をうまく活用すれば、小児治験のための施設インフラを強化することができる、とも言えよう。前述の通り、治験も臨床試験であり、そのインフラはほとんど共通と言ってよい。医師主導治験を通して、治験・臨床試験への理解が深まり、インフラが強化されることにより、我が国における臨床試験全体のレベルも上がることを期待している。

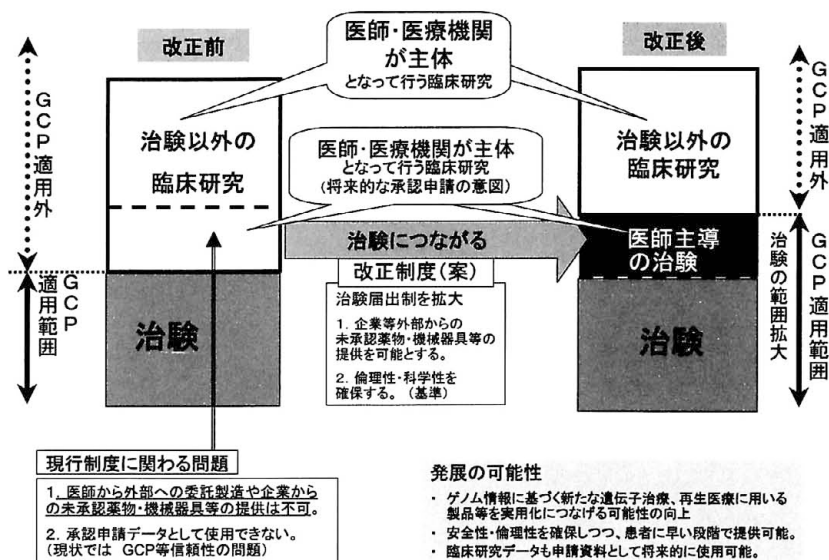


図2 薬事法改正による医師主導治験の位置づけ

### 治験・臨床試験体制整備のために各施設で必要なこと

質の高い治験・臨床試験を実施するためには、小児科スタッフの治験・臨床試験に対する理解と熱意が必要である。また、CRCの雇用、治験審査体制の強化（月1回の開催体制、審議の質の向上など）、事務作業の効率化等、病院全体の支援体制の強化が必須であると考えられる。現状では、体制も予算もまだお粗末ではあるが、現場の臨床試験体制を強化しない限り医療レベルの向上はありえないし、小児科領域でも質の高い臨床試験ができることを証明しなければ、今後の予算の増加はありえない。小児治験・臨床試験に対する追い風が吹き始めた今、我々は更なる治験・臨床試験体制の強化のために頑張らねばならない。

### 治験・臨床試験・適応外使用の将来展望と学会の果たすべき役割

我が国における治験・臨床試験体制を整備すれば、世界レベルの共同研究への参画が容易となる。国際共同治験を行うことができれば、小児用医薬品の承認申請がほぼ欧米と同タイミングで行われることが可能となる。また、日本発の医薬品に対する治験の多くは、海外で行われているが、世界に先駆けて日本で治験を実施することも可能となろう。治験・臨床試験の質が上がれば、適切に治療法や診断法の評価を行うことが可能になることから、日本の小児医療レベルの向上も期待することが出来よう。

治験・臨床試験の体制整備と適応外使用の推進については、これから数年が正念場と言える。日本小児臨床薬理学会としても、適応外使用解決は薬物治療適正化のための重要なミッションであるという認識のもと、活動を展開するべきである。個人的には追い風が吹き始めたここ5年が勝負である

と考えている。

治験・臨床試験の推進は確かに重要であるが、その究極の目的は治験・臨床試験によるエビデンスを創造することである。整備された治験・臨床試験体制をフルに活用して、発達に伴う薬物動態・薬力学の変化について研究し、臨床応用する、という本来学会の中心とするべき活動も同時に推進していかなければならない。日本人の小児における発達薬理学的研究（エビデンスの創造）を推進し、同時に至適薬物治療のための実践的な臨床サービスと情報発信（エビデンスの活用、臨床応用）を行っていくことが、本学会の最も重要な責務であろう。

我々はこれまで、学会内で活発な議論は行ってきたものの、その内容が対外的に十分に発信されていないことが大きな問題とされてきた。今年の学会では始めて日本臨床薬理学会との同時同場所開催により、成人領域の先生方に我々の議論を聞いていただく機会を作ることが出来たが、今後も、日本小児科学会、日本臨床薬理学会、小児科医会、薬剤師会、マスコミ、そして海外の関係者などへ情報を発信し、意見交換を続けねばならない。日本小児科学会でも小児薬理のセッションを設ける、また啓発のためのシンポジウムを設けるなどの工夫が必要であろう。また、小児臨床薬理に精通した人材の育成を行うために、海外のみならず国内で研修できる体制を作っていかなければならない。研究はもちろんのこと、現場で治療の個別化に貢献できる、臨床薬理学者・臨床薬剤師を育成していくことも忘れてはならない。小児薬理の発展は、小児薬物治療学の質の向上に必須であることを我々は肝に銘じて、今後とも活動を展開していくべきであろう。

### 文献

- 1) John I.Galin 編, 井村 裕夫 監修 NIH 臨床研究の基礎と実際, 丸善, 2004.

- 2) 藤村正哲, 梶原真人, 板橋家頭夫. 日本医事新報, 1998; 3860: 73-77.
- 3) 大西鐘壽. 小児医療とオフラベル問題 小児科医が何をしなければならぬか, 小児内科, 2002;34:402-411.
- 4) 藤原康弘. トランスレーショナルリサーチを成功させる秘訣 臨床研究のインフラストラクチャー整備, 医学のあゆみ, 2002;200:544-518.
- 5) 松田一郎. 厚生労働科学研究費補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性・安全性情報の収集とそれらの情報に基づくリスク評価・管理手法に関する研究」平成16年度研究報告書, 2005年4月.
- 6) 日本小児科学会薬事委員会. 小児科領域における適応外使用解決と治験推進のためのアクションプラン(平成16年度). 日児誌, 2004;109:76-77.
- 7) 石川洋一. 厚生労働科学研究費補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性に関する研究」平成16年度報告書, 2005年4月.



# 特別講演

European Draft Pediatric Legislation and  
Challenges in Pediatric Development  
Klaus Rose

**特別講演**

## European Draft Pediatric Legislation and Challenges in Pediatric Development

Klaus Rose

Clinical Development &amp; Medical Affairs, Novartis Pharma AG, 4002 Basel, Switzerland.

### Abstract

Pediatric disclaimers and off-label use of medicines in children was observed and criticized by US pediatricians since safety and efficacy had to be proven in drugs. After several attempts with limited success, a new pediatric legislation was introduced in the USA in 1997 that appealed to voluntary contribution from pharmaceutical companies. Due to its success it was prolonged in 2002. A second, complimentary approach to give FDA authority to request mandatory pediatric research was introduced 1998, successfully challenged in court 2000, and then re-introduced as a new law in 2003. Both paths are linked and will sunset in September 2007. To a large degree initiated by the US precedence, a comparable debate in Europe started on national level in several countries, was addressed a first time on the level of the EU Health Commission in 2000, and led to a first draft legislation submitted to the EU parliament in September 2004. The EU approach combines voluntary and mandatory aspects. A powerful institution, the pediatric committee, will be responsible to negotiate pediatric investigation plans (PIPs) with the pharmaceutical companies, and to decide about waivers and deferrals. It can further be assumed that some reward will be granted for pediatric research although the details are still under consideration. Until now, the EU debate has focused on the magnitude of the financial rewards. No research planning exists that acknowledges the achievements of US-triggered pediatric research and identifies potential further research to be triggered by the EU legislation. This dialogue between pharmaceutical companies, academic research and the EU health authorities is beginning only now. It is also still open which research requests the future EMEA pediatric committee will express beyond commitments companies have agreed upon with the FDA. The EU debate has, however, certainly contributed to increase globally the awareness for the need for better medicines for children.

### Clinical drug development is a comparatively young discipline

Clinical testing of new medications is historically quite new. In the beginning of the 20<sup>th</sup> century it was legal in the USA to claim therapeutic efficacy for any concoction, including pseudo-medicines that promised cure of cancer, arthritis, or tuberculosis. If the product was just ineffective, it 'only' prevented the consumer from purchasing effective treatment. However, medicines were often dangerous and had severe side effects including permanent disability or death (Hilts 2003). It took several major tragedies, specifically the deaths of the Elixir Sulfanilamide disaster in 1937 (Wax 1995) or the thousands of children with phocomelia 1960-62 after their mothers had taken Thalidomide (Taussig 1962), to mobilize the public opinion. Stepwise requirements were introduced that drugs need proof of safety and efficacy (Hilts 2003). Good Clinical Practice (WMA 2004, ICH 1996) has over the ensuing decades evolved as the framework that regulates clinical testing in man.

### Off-patent use of medicines in children

When proof of safety and efficacy became mandatory, clinical trials were performed in adults, usually in healthy male volunteers. To avoid litigation, drug producers stated in the patient information that the product had not been tested in children, such declining any responsibility when the product would be used in children. This 'pediatric disclaimer' was observed by Shirkey in 1963, and he defined children as 'therapeutic orphans' (AAP 1996, Shirkey 1999). Medicines were given to children 'off-label', thus transferring the responsibility from the drug producer to the prescribing medical doctor, who was faced with the dilemma to either not treat with a medication he was quite sure it was efficacious, or to treat but bear the risk of under- or overdosing and to be sued in case of therapeutic failure or adverse reactions. Pediatricians started rather early to lobby for more and better drug testing in children, but little changed in the next decades. In most countries one or several formulas

were developed to assess doses necessary in children, extrapolating the dose on the base of the child's weight, its body surface, or other parameters (RCPCH 2003, Von Harnack 2003). Numerous publications describe the extent of existing off-label use in European countries (Choonara 2000, McIntyre 2000, Turner 1998, Schaad 2001, Ekin-Daukes 2005). Today off-label use in children ranges between 10 % in general practice and 90 % in neonate intensive wards.

### **US pediatric legislations and the emerging EU pediatric regulation**

The first successful attempt to facilitate generation of pediatric clinical data was in the USA when the FDA Modernization Act (FDAMA) was signed in 1997, introducing a voluntary incentive for pharmaceutical industry (FDA 1997). It was offered for the execution of a pediatric development plan ("Written Request", WR) agreed upon with the FDA. Initially the FDA issued many WRs. Later companies started to submit a "Proposed Pediatric Study Request" (PPSR) to be returned by the FDA in the form of a WR. Companies that fulfill the conditions of the WR are granted six months added market exclusivity to its drug. This exclusivity is added to whichever protection a specific drug has against generic competition. Mostly this is a patent, but other forms of exclusivity exist. As generic competition is very strong in the USA, this proved to be a powerful incentive. It was so successful that in 2002 both US Senate and Congress unanimously prolonged it as "Best Pharmaceuticals for Children Act" (BPCA) until the end of September 2007 (US Congress 2001).

The clinical investigations stimulated by FDAMA and BPCA were Pharmacokinetics / Pharmacodynamic (PK/PD) studies, dosing in smaller age groups, and new pediatric indications. Two examples are the investigation of bisphosphonates (alendronate, risendronate, zoledronate) in the treatment of osteogenesis imperfecta, or the use of tamoxifen in the treatment of McCune-Albright-Syndrom (FDA 2005). In the last years the FDA has increasingly asked for the development of pediatric formulations.

The other side of the US pediatric legislation was initially called 'pediatric rule' and gave the FDA authority to request pediatric studies from pharmaceutical companies (FDA 1998). It was struck down by a federal court in 2000 and reintroduced as a law in 2003 as "Pediatric Research Equity Act" (PREA, US Congress 2003). It gives the FDA authority to request pediatric assessments of a new drug in early development stages and to order clinical trials in children in the same indication as in adults. In 2004 the FDA has star-

ted to issue requests for studies in those drugs where companies have rejected the original WR.

Both PREA and BPCA are explicitly linked, i. e. FDA and pharmaceutical companies are encouraged to negotiate a compromise: pediatric development is agreed upon and is rewarded with additional 6 months market exclusivity. As both legislations will sunset 30<sup>th</sup> September 2007, pharmaceutical can negotiate a WR until end of September 2007 and perform the studies within the agreed upon time frame, which can be several years later than 2007.

### **Ethical challenges in pediatric drug development**

Children are a vulnerable population and cannot protect themselves. The basic dilemma of clinical research between potential risks and benefits has in children additional dimensions. There is still broad skepticism regarding children as subjects in clinical trials, but the perception is getting stronger that it is also unethical not to perform clinical trials in children, as the use of untested medicines is an uncontrolled clinical trial in itself. Ethical challenges in pediatric drug development are complex and are addressed in numerous publications (Field & Behrman 2004, Kodish 2005, Lamprill 2005).

### **Key features of the planned EU pediatric regulation**

The key institution that will evolve out of the planned EU regulation will be the "Paediatric Committee" (PC), composed of 36 members including key EMEA officers, a representative of each EU member state, and representatives of the EU commission (EU Commission September 2004, article 3). The main tasks of the PC will be the assessing of submitted "Pediatric Investigation Plans" (PIPs), to grant waivers and deferrals, and to evaluate compliance with the original PIP once clinical pediatric data are generated (article 7). Applications for marketing authorizations in the EU will have to include the results of all studies outlined in the PIP, unless a waiver or a deferral has been issued (article 8). PIP results will have to be submitted also for all applications for new indications, new pharmaceutical forms, and new routes of administration (article 9). A PIP is supposed to be submitted not later than upon completion of the human pharmacokinetic studies in adults (article 17). The PC has to accept, reject, or ask for modifications of the PIP within 60 days (article 18). Requests for a deferral will be granted if it is appropriate to conduct studies in adults prior to initiate studies in children (article 21). Requests to modify a PIP can be made based on detailed ground (article 23). Compliance with the PIP is rewarded with 6 months extension of a supplementary protection certificate (SPC) (article 36). [The reason that the PC cannot grant 6 months patent



extension as in the USA is that no European patent system exists. Patents are granted by national governments.] The reward for compliance with the PIP for orphan drugs is an extension of the ten-year data protection to twelve years (article 37).

For products no longer patent protected the pediatric regulation plans a special incentive in the form of “Paediatric Use Marketing Authorisation” (PUMA, articles 32–33). Pediatric medicines authorized under PUMA will carry a special symbol, in the current draft a blue “P”. Products with PUMA status will get 10 years data protection.

In the consultation document March 2004 an additional community pediatric research program was announced under the name “Medicines Investigation for the Children of Europe” (MICE, EU Commission March 2004, article 22). It was intended to finance pediatric research in medicines no longer patent protected. MICE is not mentioned in the draft regulation of September 2004. Representatives of the EU commission and of the European Health Authorities emphasize that this research program is still planned, and it is still mentioned in publications of EMEA officers (Saint-Raymond 2005).

Other planned measures of the draft EU regulation include plans to increase the robustness of pharmacovigilance of medicines marketed for children, an EU inventory of the therapeutic needs of children to focus research, development and authorization of medicines, an EU network of investigators and clinical trial centers to conduct research and development on medicines for children, a system of scientific advice for the pharmaceutical companies free of charge by the EMEA, and a database of pediatric trials (Saint-Raymond 2005).

#### Timing of pediatric development, deferrals and waivers

In the consultation paper the submission of the *results* of all studies performed and details of all information collected in accordance with a completed, agreed pediatric investigation plan are listed as explicit condition for applying for a marketing authorization, unless a deferral or a waiver has been granted (EU Commission March 2004). The wording in the September 2004 draft regulation is comparable (EU Commission September 2004). In the following debate, it was emphasized by pharmaceutical industry that results of pediatric studies will practically never be available when adult data are submitted for a marketing authorization. Principal guideline is here ICH E 11 ‘Principles for Clinical Evaluation of Medicinal Products in the Pediatric Population’ (ICH 2000). Its main scenarios are (1) serious and life threatening

diseases that affect primarily children, (2) serious and life threatening diseases that affect both adults and children, and (3) all other diseases (ICH 2000 2.3.1 – 2.3.3). Scenario 1 & 2 justify early development in children, while for all other diseases and conditions clinical pediatric trials are usually generated later. Even for serious and life threatening conditions that exist both in adults and children, i. e. scenario (2), ICH E 11 asks for pediatric development to begin early in the pediatric population *after following assessment of initial safety data and reasonable evidence of potential benefit* (ICH 2000 2.3.2).

Exposure of children to new substances with very limited clinical experience in man can ethically be justified only where the disease is life threatening or would do severe health damage without a therapeutic alternative available. For more and more diseases, acceptable therapeutic options are already available. Scenario (2) should therefore be only invoked where a therapeutic breakthrough allows treatment of a condition that until now was incurable. Availability of the *results* of clinical studies in children at the time point of registration for the adult population is well-intended wishful thinking, but would, if enforced upon research-based pharmaceutical companies, endanger a timely registration of new medicines in adults and put children in ethically not acceptable danger to be too early exposed to new substances.

A decision to initiate early clinical development in children has far reaching consequences. Several development blocks have to be shifted to earlier stages, mainly preclinical safety & toxicology and the technical development of a pediatric formulation. Many projects are stopped in these early development stages. Increased generation of preclinical safety & tolerability data and of pediatric formulations for drugs that are later abandoned and not further developed would increase the financial burden of general drug development without any benefit for children. A decision to opt for early pediatric development requires careful balance of the potential therapeutic value, ethical concerns and inherent risks.

Probably, in most cases at the time point of submission for a market authorisation for adults the authorities will issue a deferral where the disease in children exists. The usual time frame of deferrals issued by the FDA is 5 years. Usually the clinical pediatric trials start in the second half of this time frame.

#### Integrating pediatric aspects into the general drug development process

Modern drug development has evolved into a complex process which is global, interdisciplinary, complex, and highly

regulated. It reaches from basic research where new chemical or biological entities are discovered or designed to the development phases I to III until submission of the dossier to the health authorities, and continues after registration in the first country as phase IV studies and post-marketing surveillance. Pediatric drug development encompasses all these development phases.

At the level of basic research there is little child-specific knowledge. There are no animal models for diseases in children. We know little receptors and pathways that are switched on and off in the child's body. However, we start to broaden our vision towards what will be possible in the future. ICH E 11 gives two examples for its scenario 1, i. e. life threatening and serious diseases (ICH 2000 2.3.1): "surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants and therapies targeted at metabolic or genetic diseases unique to the pediatric population". Today we can think one step further. Many autoimmune diseases start in childhood, e. g. asthma, atopic dermatitis, or insulin-dependent diabetes. These diseases are child diseases, but we perceive them as adult diseases because the number of affected adults is higher. Today we start to think about the possibility to interrupt the disease cascade in childhood (Kulmala 2003). Eventually, there will be trials to modify the course of disease or to prevent them. These trials will have to be performed in children.

When in drug development suitable targets are selected for a new compound, additional knowledge is from now required about epidemiology in children and the mechanism of disease in children as opposed to adults.

Clinical pharmacology in children includes the classical categories ADME (absorption, distribution, metabolization, excretion), the relation of serum concentration to therapeutic efficacy, modeling & simulation techniques to extrapolate from adults to adolescents and cascading down from older to younger children. Surrogate markers play an increasing role in general drug development and will play an increasing role in pediatric development.

The challenges in the late clinical phases are multiple. E. g. the investigators need experience with pediatric clinical trials, they need rooms sufficiently equipped for children, father/mother and siblings that have to come along. Experienced study personnel is essential. Stopping rules need to be established when blood withdrawal fails. The laboratory involved must be experienced to handle small blood volumes.

### **Building up of pediatric competency in pharmaceutical companies**

Companies need to build up the necessary expertise. Pediatric contract research organizations (CROs) have started to offer their services. Even if the necessary expertise can be bought externally, key competence is needed in each company to establish internal guidelines, to give input to all departments that are involved in pediatric development, to supervise CROs, to interpret clinical data, and to support the dialogue with the regulatory authorities.

### **Will the EU draft regulation lead to more pediatric research in the near future?**

The debate about a European contribution to child health has until now focused very much on the financial incentive granted by the US. European health authorities requested quite early access to the data generated by pediatric research projects that were driven by the US pediatric exclusivity reward. Not all pharmaceutical companies complied immediately. This was criticized by the EU Commission in the introduction to their consultation paper in March 2004 (EU Commission March 2004). Later, EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, representing the European research-based pharmaceutical industry) asked its members to disclose these data to the health authorities.

While the debate has until now focused on access to results from pediatric research that has already been done, it remains to be seen to what degree the EU regulation will stimulate new pediatric research. Once the regulation is in force, the EMEA PC will be able to give input. Most new medicines will be granted a deferral to allow the generation of more safety and efficacy data in adults. As the usual timeframe for deferrals is 5 years, i. e. after 5 years results from clinical studies in children are expected, clinical studies in children will start two to three years after adult registration. On this path, the first pediatric trials triggered by the EU regulation will not start earlier than around 2010.

If the EU regulation should stimulate pediatric research in Europe in the near future, it needs to encourage pediatric research on the patent protected medicines of today. For most of these drugs, the US legislation has already provided a first set of valuable data, i. e. on dosing in smaller age groups, PK/PD, some new indications, and sometimes a pediatric formulation (FDA 2005). The areas where additional pediatric research could be stimulated by the EU regulation would be observations on longer term, investigations into more sub-populations, additional new indications, and many more. To remain with the example of the bispho-

phonates : they are not only used to treat osteogenesis imperfecta, but also for secondary osteoporosis, loss of bone mineral density in paralyzed patients or patients with Crohn's disease. The FDA pediatric website cites research done in bone mineral density due to osteogenesis imperfecta and anorexia nervosa (FDA 2005), so a lot more could be done.

For Europe it is important to admit although some immediate unmet medical needs have been tackled by the US pediatric legislation, a lot more research is possible and worthwhile to strengthen European pediatric research and to contribute to children's health worldwide. This debate is in Europe at the beginning. It has reached the national health authorities, academic pediatrics circles, and those associates in pharmaceutical industry research & development with a special interest in children. Hopefully it will penetrate deeper over the coming years.

### Globalisation of clinical research and Europe's competitiveness

Increased demand for pediatric research will not automatically lead to research performed in the US or EU. As long as the quality of the clinical data is guaranteed through strict adherence to GCP and as long as FDA & EMEA can audit investigation centers and source data, these data will be accepted by EMEA and FDA. A European pediatric research network will from the beginning compete with other regions of the world, and with increasing capabilities of information technology this trend will become stronger in the near future (Rose 2005).

### Conclusions

First successful steps to improve the participation of children in the progress of pharmaceutical treatment have been done by the USA. In Europe the debate to prepare comparable measures has taken much longer time. In the current discussion it is not sufficiently reflected that the results of the research performed between 1997 and 2005 have considerably changed the original conditions and will affect the scope of EU-triggered research. Many additional potential valuable research projects could be triggered by the EU regulation. The debate in Europe has just started to reflect the stimulation of pediatric research in the near future. In the long term the EU regulation will certainly contribute to ensure that pediatric diseases are more considered in drug development. It is at present not yet clearly defined which additional research requests the EMEA Pediatric Committee will make beyond the commitments agreed upon between the respective developing company and the FDA.

The EU pediatric regulation also poses challenges that should be kept in mind. It foresees the building up of a

powerful institution with ample rights to influence details of drug development. Powerful institutions always carry the danger of turning into bureaucratic machines. Modern drug development is today done by pharmaceutical companies that have to survive in a competitive environment. On a global perspective, Europe's pharmaceutical industry is today in a weaker position that it used to be a few decades ago. Promotion of pediatric research in Europe should contribute to reverse this tendency. It should not become an additional bureaucratic burden for the pharmaceutical industry.

The European debate on the need of better medicines for children has certainly contributed to increase public awareness on the value of child health and of the responsibility of the entire society to invest more resources into care, protection and restoration of children's health. This is a noble task that requires co-operation and a candid dialogue of all involved partners.

### References

- \* Unapproved uses of approved drugs: the physician, the package insert, and the Food and Drug Administration: subject review. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs PEDIATRICS 1996; 98, 143-145.
- \* Belay ED, Bresee JS, Holman RC, Khan AS, Shahriari A, Schoenberger LB. Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. N Engl J Med 1999; 340 : 1377-1382.
- \* Caldwell PH, Murphy SB, Butow PN, Craig JC. Clinical trials in children. Lancet 2004; 364, 803-811.
- \* Choonara I, et al. Paediatric Medicines: Global Development and Clinical Investigations. Scrip Report (PJB Publications Ltd.) 2000.
- \* Conroy S, et al. Unlicensed and off label drug use in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 80, 1999; F142-F145.
- \* Donat JF, Bocchimi JA Jr, Gonzalez E, Schwendimann RN. Valproic acid and fatal hepatitis. Neurology 1979; 2 : 273-274.
- \* EFGCP (2005) www.efgcp.org
- \* EFPIA (2004) [http://www.efpia.org/3\\_press/20040929.htm](http://www.efpia.org/3_press/20040929.htm)
- \* Ekins-Daukes S, Helms PJ, Taylor MW, McLay JS. Off-label prescribing to children: attitudes and experience of general practitioners. Br J Clin Pharmacol 2005; 60 : 145-149.
- \* EU Commission: Commission consultation on a draft proposal for a European Parliament and Council Regulation (EC) on medicinal products for paediatric use. <http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2004/>

- mar/Paediatric%20consultation%20document%20final%20%20March%202004.pdf 2004.
- \* EU Commission (September 2004): Proposal for a regulation of the European Parliament and of the council on medicinal products for paediatric use <http://pharmacos.eudra.org/F2/Paediatrics/docs/Paeds%20reg%20adopted%2029%20September%202004%20English.pdf>
  - \* FDA (1997) The Pediatric Exclusivity Provision January 2001 – Status Report to Congress <http://www.fda.gov/cder/pediatric/reportcong01.pdf>
  - \* FDA (1998) <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/120298c.txt>
  - \* FDA (2005) BPCA / Pediatric Exclusivity Statistics <http://www.fda.gov/cder/pediatric/labelchange.htm>  
<http://www.fda.gov/cder/pediatric/breakdown.htm>  
<http://www.fda.gov/cder/pediatric/wrlist.htm>  
<http://www.fda.gov/cder/pediatric/wrstats.htm>  
<http://www.fda.gov/cder/pediatric/wrstats.htm>  
<http://www.fda.gov/cder/pediatric/specdis.htm>  
<http://www.fda.gov/cder/pediatric/Summaryreview.htm>
  - \* Field MJ & Behrman RE (Editors, 2004) Ethical Conduct of Clinical Research. National Academy of Sciences. National Academy Press, ISBN 0309091810
  - \* ICH (1996) ICH E 6 Guideline for good clinical practice [http://www.ich.org/MediaServer.jserv?@\\_ID=482&@\\_MODE=GLB](http://www.ich.org/MediaServer.jserv?@_ID=482&@_MODE=GLB)
  - \* ICH (2000) ICH E 11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population [http://www.ich.org/MediaServer.jserv?@\\_ID=487&@\\_MODE=GLB](http://www.ich.org/MediaServer.jserv?@_ID=487&@_MODE=GLB)
  - \* Impicatore P, Choonara I. Status of new medicines approved by the European Medicine Evaluation Agency regarding paediatric use. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 49: 15–18.
  - \* Kodish E (Editor, 2005) Ethics and Research with Children: A Case-Based Approach. Oxford University Press February 2005, ISBN 0195171780
  - \* Kulmala P. Prediabetes in Children. Natural History, Diagnosis, and Preventive Strategies. *Pediatr Drugs*, 2003; 5: 211–221.
  - \* Lamprill J. Paediatric Trials: Balancing profit & ethical safeguards *CRfocus* 2005; 16: 13–18.
  - \* McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child* 2000; 83: 498–501.
  - \* Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ*, 1992; 305: 613–616.
  - \* Rose K. Pediatric Drug Development. Implementation of pediatric aspects into the general drug development process. *Applied Clinical Trials* 2005; 14: 50–53. (<http://www.actmagazine.com/appliedclinicaltrials/article/articleDetail.jsp?id=140819>)
  - \* RCPCH Royal College of Paediatrics and Child Health: Ethics Advisory Committee Guidelines for the ethical conduct of medical research involving children. *Arch Dis Child* 2000; 82: 177–182.
  - \* RCPCH (2003) Medicines for Children [http://www.rcpch.ac.uk/publications/formulary\\_medicines.html](http://www.rcpch.ac.uk/publications/formulary_medicines.html)
  - \* Saint-Raymond A & Seigneuret N (2005): Medicines for children: time for Europe to act. *Paediatric and Perinatal Drug Therapy* 2003; 6: 142–146.
  - \* Shirkey H. Editorial Comment: Therapeutic Orphans. *Pediatrics* 1999; 104: 583–584.
  - \* Smith K. Registering paediatric medicines in Australia. *The Regulatory Affairs Journal*, 1998; 9: 304–308.
  - \* Taussig HB. A study of the German outbreak of phocomelia. *JAMA* 1962; 180: 1106–1114.
  - \* Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ* 1998; 316: 343–345.
  - \* Schaad UB. Drug therapy in children: still more art than science. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 301–302.
  - \* Shirkey H. Therapeutic orphans [editorial]. *J Pediatr* 1968; 72: 119–120.
  - \* Uchiyama A. Pediatric Clinical Studies in Japan: Regulations and Current Status. *Applied Clinical Trials* 2002; 11: 57–59.  
<http://www.actmagazine.com/appliedclinicaltrials/article/articleDetail.jsp?id=83734>
  - \* US Congress (2001) Pediatric Rule <http://www.fda.gov/cder/pediatric/PL107-109.pdf>
  - \* US Congress (2003) Best Pharmaceuticals for Children Act <http://www.fda.gov/cder/pediatric/S-650-PREA.pdf>
  - \* Von Harnack GA. *Padiatrische Dosistabellen*, 2003; ISBN 3804715877
  - \* Wax P. Elixirs, Diluents, and the Passage of the 1938 Federal Food, drug and Cosmetic Act. *Ann Intern Med*, 1995; 122: 456–461.
  - \* WMA, World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects <http://www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf> 2004.
  - \* Wilson JT An update on the therapeutic orphan. *Pediatrics* 1999; 104: 585–590.

# 招待講演

Developmental Pharmacology 2004 : something old and something new  
John N. van den Anker



招待講演

## Developmental Pharmacology 2004 : something old and something new

John N. van den Anker

Pharmacology and Physiology Children's National Medical Center/George Washington University

Development *per se* represents a continuum of biologic events that enable adaptation, somatic growth and eventually, reproduction. From a societal, psychosocial, behavioral and medical perspective, it is generally appreciated that infants and children are far different from adults and elderly. As well, pediatric patients suffer from conditions and disease that in many instances are unique and have no true counterpart in adults. These particular differences are generally known and to a great degree, determine how infants, children and adolescents are provided for both within the context of medical care and in society. What remains often under-appreciated is the fact that development exerts profound influences on pediatric pharmacotherapy. Specifically, normal human development is a dynamic process, especially during the first five years of life, with change in organ structure and function that can dramatically impact upon drug disposition and action. Unlike the different sizes of infants and children that are readily apparent from visual inspection, the impact of ontogeny on

pharmacokinetics and pharmacodynamics of therapeutic drugs and other xenobiotics is often not apparent.

The basic and translational science investigations currently performed in the pediatric arena are specifically designed to examine the impact of ontogeny on the activity of important drug metabolizing enzymes. This can be accomplished using "traditional" approaches (e.g., examining the pharmacokinetics of a specific drug known to be a substrate for a specific enzyme as a function of age), by developing new techniques with enhanced specificity suitable for use across the pediatric age spectrum (e. g., characterization of drug X as a selective CYP3A4 probe) and by demonstrating how integration of the "new biology" (e. g., incorporation of relevant pharmacogenomics) into pediatric clinical pharmacology investigations can be used as a "tool" to examine how much of the variability observed in pediatric pharmacokinetic data is associated with development vs. normal, genetically determined interindividual variability in the activity of a drug metabolizing enzyme.

# シンポジウム I

- ・ 小児臨床試験：インフラ整備の建前から本音まで  
座長 藤村 正哲・林 北見
- ・ 臨床試験支援室からみた小児科臨床医の現状と問題点  
—今まで治験を受身で実施していた医師として—  
柳原 恵子・他
- ・ CRC からみた小児治験の現状と問題点  
清水 裕子
- ・ 小児臨床試験インフラ整備に望むこと  
—企業として小児臨床試験がやりにくい理由—  
秋山 裕一
- ・ 小児がんデータセンターにおけるデータマネジメントの実際  
牧本 敦
- ・ The “Therapeutic Orphan” : A Demand for  
a New Direction in Pediatric Clinical Pharmacology  
John N. van den Anker

## シンポジウム I

### 小児臨床試験：インフラ整備の建前から本音まで

藤村 正哲、林 北見

- 1) 大阪府立母子保健総合医療センター
- 2) 東京女子医科大学 小児科

Pediatric Clinical Trial : The Reality for Establishing the Infra-Structure

Masanori Fujimura, Kitami Hayashi

- 1) Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health
- 2) Department of Pediatrics, School of Medicine, Tokyo Women's Medical University

小児用医薬品 off-label 問題が生じてきた原因として、

- 1) 市場規模が小さく、製造業者としては不採算であるので、臨床試験を実施しない。
- 2) 新生児の臨床試験実施に多くの困難を伴うことがあり、臨床試験を実施しない。
- 3) 円滑で迅速かつ信頼性の高い臨床試験が実施しにくい。
- 4) 国の審査が新生児の off-label 問題に関しての認識に欠けている。
- 5) 新生児専門医学会においては、臨床試験の円滑な実施を推進する体制を用意していない等が指摘され、既に本学会では何回かの検討が進められてきました。

そこで今回のシンポジウムでは、できるだけ具体的に、現状到達点とうまく進まない本当の理由、しっかりした戦略の方向をそれぞれの立場から示す場とすることを目的に企画しました。

各演者は毎日これらの実務で格闘されているだけあって、そうした目的に十分お答えいただける内容のご発表があり、小児臨床試験も具体的な実践課題の時期に入ってきたことを実感できるシンポジウムでした。

それだけに今後、これからの取り組みと成果が評価されなければならないと考えられます。

# 臨床試験支援室からみた小児科臨床医の現状と問題点

—今まで治験を受身で実施していた医師として—

柳原恵子、松浪 桂、平野慎也

大阪府立母子保健総合医療センター 臨床試験支援室（臨床研究実施チーム）

Current States and Problems of Pediatricians

—Recognition of Clinical Trials—

Keiko Yanagihara, Katsura Matsunami, Shinya Hirano

Clinical Trials Office, Osaka Medical Center for Maternal and Child Health

## 1. はじめに

我々の所属している大阪府立母子保健総合医療センターは、病床363床、小児科臨床医37名が勤務する周産期・小児専門病院である。当センターにおける最近3年間の製薬会社主導の治験が年間10件前後と横ばいなのに対して、自主臨床試験／自主臨床研究は年間20件以上とめざましく増加している。このような現状をふまえて、大阪府立母子保健総合医療センター臨床試験支援室は、平成15年度の厚生労働科学研究費「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」（臨床研究実施チームの整備）の受託により設置された新しい部署で、平成16年現在小児科医3名、看護師（CRC）1名、薬剤師1名、心理士1名の6名で構成されている。小児科医3名はいずれも以前小児科臨床医であり、臨床医であった時に臨床試験に参加した経験を持つが、当時臨床試験に対して抱いていたのは、研究計画書が膨大で、患者への説明事項・書類やデータ記入が多く非常に煩雑という印象であった。臨床試験支援室に所属してから、多施設共同自主臨床試験において、プロトコルの立案・研究計画書の作成・各施設への参加呼びかけ・倫理委員会への申請・試験の施行・データの回収などに実際にかかわり、今度は逆の立場から、意見が出ない・返事がない・回収率が悪い、ということを経験すると、小児科臨床医は臨床試験に関して無関心なのではないだろうか、という疑問が起こってきた。（少なくとも以前の自分たちはそうであり、受け身で臨床試験に参加していた。）欧米では10年以上前にすでにこのことに対する問題提起がなされており、臨床医は情報選択のエビデンスに重きを置いておらず、時間や手間のかかる臨床試験に参加したがるらない、という問題があげられている<sup>1)</sup>。近年国内でも、多施設共同研究がすすまない理由として、学閥の存在・国際性の欠如・行政の認識不足・専門家育成の必要性などが指摘されている<sup>2)</sup>。また医学研究を行う際の倫理指針として、臨床研究／疫学研究／ヒトゲノム・遺伝子解析研究、に関する倫理指針がこの数年間に各省庁から相次いで出されているが（いずれも昨年末に個人情報の保護に関する法律を受け改正）、実際に臨床試験に参加している臨床医においてすら、存在そのものが知られておらず十分に活用されていない可能性がある。そこで我々は、臨床試験に関する小児科臨床医の認識の現状把握・希望や意見の記述を通して、

今後臨床試験の普及のために臨床医に対してどのように取り組んだら良いかを調べる目的で、小児科臨床医にアンケートを実施した。

## 2. 小児科臨床医への臨床試験に関するアンケート

アンケートの対象は、実際に臨床にたずさわっている大阪府立母子保健総合医療センター内外の小児科医90名である。アンケートは無記名自由参加で、文書あるいは電子メールを用いて参加を呼びかけ、41名から回答が得られた。（回収率46%）アンケートを提出した41名の専門分野の内訳は、神経／先天代謝27%、血液24%、新生児15%、消化器内分泌10%、循環器10%、腎代謝7%、発達5%、不明2%で、卒後経験年数は3-36年（平均17年）であり、小児科臨床医の各専門分野・各年齢層からの回答が得られた。

各アンケートの具体的な項目とその結果を示す。（図1）「これまでに臨床試験（治験を含む）に何回参加されたことがありますか」1度も参加したことがない小児科医が38%いる一方で、6回以上の参加者も15%存在した。卒後年数が少ないと参加回数は少ない傾向であったが、専門分野でも参加

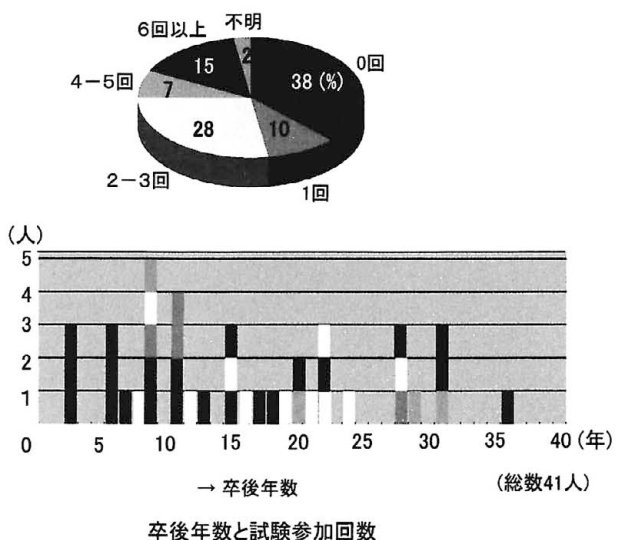


図1 これまでに臨床試験に何回参加されたことがありますか

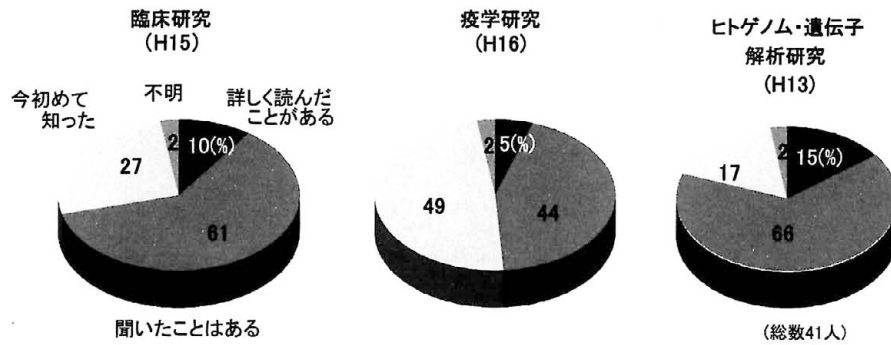


図2 我が国でこの数年間に施行された医学研究に関する倫理指針について聞いたことがありますか

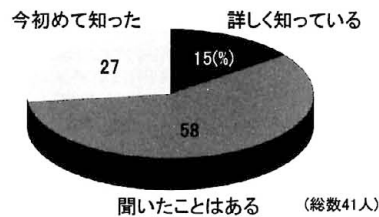


図3 医師主導の治験が行われる予定ということを聞いたことがありますか

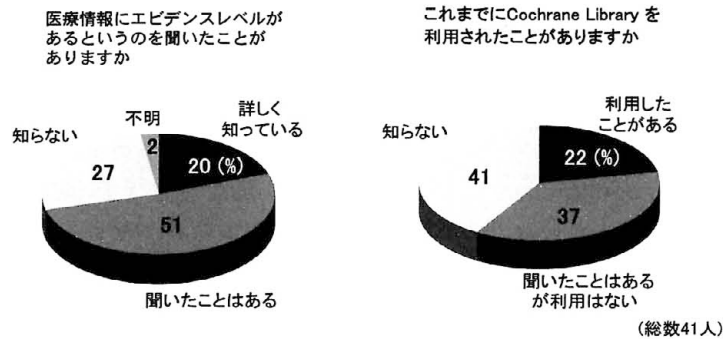


図4

回数には違いがあった。(図2)「我が国でこの数年間に施行された医学研究に関する倫理指針について聞いたことがありますか」臨床研究/疫学研究/ヒトゲノム・遺伝子解析研究のいずれの倫理指針についても、大半は聞いたことがあるという程度で、詳しく読んだことがある人は10%前後にとどまった。ヒトゲノム・遺伝子解析研究を詳しく読んだことがあるのは基礎医学分野に属したことがある人で占められ、臨床のみの経験者にはほとんど読まれていなかった。(図3)「医師主導の治験が行われる予定ということを聞いたことがありますか」2004年夏の時点で詳しく知っていたのはわずか15%であった。小児の医師主導治験は、2004年度に麻酔薬フェンタネストが開始され、2005年度には静注用フェノバルビタールの開始が予定されている。医師自身が必要と考える薬剤を自分の手で適応取得や承認へ、という姿勢は小児科領域でも今

後ますます求められていくと考える。(図4)「医療情報にエビデンスレベルがあるというのを聞いたことがありますか」「Cochrane Library (エビデンスを集めたデータベース)を利用されたことがありますか」の2つの問いに対して、詳しく知っている/利用したことがあると答えたのはそれぞれ20%前後であった。臨床医は常に最新・最良の治療法を求めて情報収集をしているが、情報の「内容」には関心を持っていても、その情報の「エビデンス」には十分な関心がはらわれていないことがうかがえる。(図5)「臨床試験は必要だと思いますか」には、1人を除いて全員が必要であると答えている。

(図6)「臨床医からみて臨床試験を推進するのに不可欠であるのは何だと思いますか」を、1) 2)の文献にあげられていた選択肢を用いて複数回答可でたずねた。関連業務を行う人材の確保、臨床試験支援室などの整備、が多くあがっ



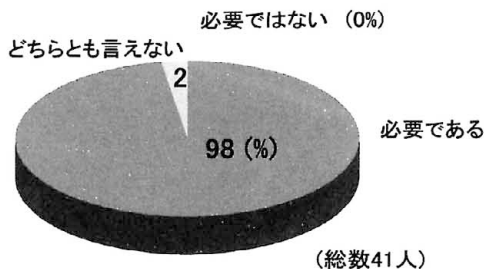


図5 臨床試験は必要だと思いますか

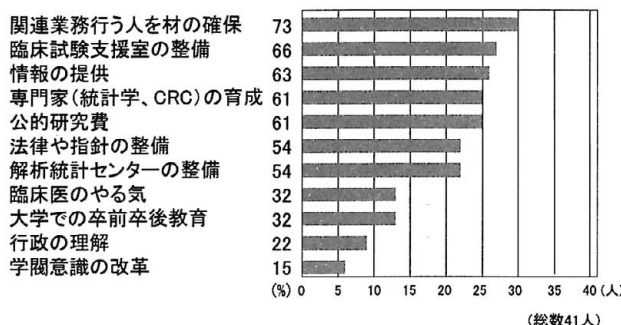


図6 臨床医からみて、多施設共同臨床試験を推進するのに不可欠であるのは何だと思いますか (複数回答可)

- ・忙しい臨床医が片手間でできる仕事ではない 8 (人)  
設備や人材の確保によるサポート体制が不可欠
  - ・形式にとらわれすぎており内容が伴わない 3  
本当に先進的な内容を評価できるtrialを望む
  - ・条件設定が煩雑すぎて、判定に主観が入る 1
  - ・臨床試験に対する一般市民(患者)への理解を深める努力が必要 1
  - ・試験の説明/同意取得をすべてCRCにやってほしい 1
- (総数41人)

図7 臨床試験に対する自由意見

しており、臨床医は試験業務へのサポートを強く求めていることがわかる。また、エビデンスレベル・Cochrane Library・倫理指針などが存在するという情報を臨床医に提供してほしいという意見もみられた。(図7) 臨床試験に対する自由意見記述では、忙しい臨床医が片手間でできる仕事ではなく設備や人材の確保によるサポート体制が不可欠、という意見が前問への回答に引き続き多数を占めた。

### 3. まとめ

小児科臨床医は臨床試験の必要性を十分に感じており、その上で関連業務のサポートを求める声が多かった。今後考えられる対策は以下の2点である。

- ①小児部門でも臨床試験を支援する部署の設置や人材確保により、まず基盤を整える
- ②臨床試験の意義について、小児科臨床医に広く普及・定着をはかる

②に関して具体的には、現在活躍中の臨床医に対して、たとえば病院ホームページに各倫理指針を掲載、臨床試験関連セミナーの開催、小児治験専門のCRCとして活躍する人材の育成など、具体的な努力を今後もなおいっそう重ねていきたい。またこれからの若い臨床医に対しては、医師国家試験に臨床試験やエビデンスに関する出題を行うことで知識が普及する可能性があると考えられる。

### 文献

- 1) Boissel JP. Impact of Randomized Clinical Trials on Medical Practices. Control Clin Trials 1989; 10: 120S-134S.
- 2) 大野竜三. 21世紀における多施設共同研究のあり方. 血液フロンティア 2001; 11: 1549-1554.

# CRC からみた小児治験の現状と問題点

清水 裕子

国立成育医療センター 治験管理室

Current Situation and Obstacles of Pediatric Clinical Trials in Japan

Yuko Shimizu

Division of Clinical Research, National Center for Child Health and Development

## はじめに

日本は諸外国と比較し小児として適応を取得している薬剤が少なく、結果的にやむを得ず適応外使用をすることが一般的となってしまう。その原因は小児の臨床試験の実施が困難なためとはよく言われることである。今回は、主に小児の治験に関わるCRCの立場で、困難と感じる点を具体的に述べる。

## 小児治験実施の困難さ

### 1. インフォームドコンセントとインフォームドアセント

成人対象の治験では被験者本人からの同意取得が必須であるが、未成年者対象の治験では、法律的には代諾者の同意が必須である。当然のことながら代諾者は子どもの将来のことを考え、安全性が確認されていない医薬品を使用することに神経質となる。また、被験者が子どもの場合、子どもを取り巻く環境すべての理解が必要となる。例えば、父親・母親どちらかだけでなく両親や、両親が共働きの場合は投薬に協力してもらう可能性のある祖父母、幼稚園や学校に行っている場合には昼食後の投薬や患者日誌の内容の観察に協力してもらうため、幼稚園や学校の先生の理解も必要になる場合がある。その全ての理解が得られてはじめて治験への参加が決定できる。これらの理由から、小児治験における同意取得が困難になると考えられる。

また近年言われているインフォームドアセントについては、2000年のヘルシンキ宣言改定によっても明記され、平成12年12月15日に発出された「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」(ICH topic E11)<sup>1)</sup>で「全ての被験者は、理解できる言葉で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、被験者からアセントを取得すべきである。」と明記されたことにより小児治験に導入された。最近では小児治験のプロトコルの多くにインフォームドアセントについての記述があり、日本でも必要性が認識されつつある。

しかし、日本では子どもは親にとって分身のようなものであり、医療における決定権は親にあるのが通常ではないかと感じている。確かに子ども自身に治験の内容について説明したときに、本当に治験について理解した上で参加を決定したかどうか判断することは難しい。また、子どもの将来や生命に関わる医薬品の治験で、子ども自身が治験参加を拒否した場

合、その理由が採血であったとしたら意思を尊重してよいかということ疑問である。ただどちらの判断をするにしても理解できる範囲で説明し、子ども自身が考えた上で意思を伝えられる環境にすることが大切である。そのためには理解度により説明内容や方法を検討する必要があるが、そのような説明文書や媒体を検討すること、またそれを用いて説明するには大変な労力と時間がかかる上に、技術が必要となる。

最近のプロトコールではアセントに関して、「署名をもらう」という趣旨の記述が多く見られる。治験としては、子ども自身にも了承を得ていることを署名という形で残しておきたいということは理解できるが、あくまでも大切なことは署名をもらうことではなく、子ども自身が自分の理解可能な範囲で内容を理解した上で参加を了承することである。

このように適切なインフォームドコンセントとインフォームドアセントのあり方についての検討はまだ不十分である。インフォームドアセントそのもので治験が困難になるとは考えないが、そのあり方について現状ではまだ手探りの状態であり、検討にも時間を要している。また、成人の治験に比べて、明らかに資料準備や説明に時間がかかるにもかかわらず、この点が一般的に理解されていない。

### 2. 臨床検査

小児医療でも同様だが、臨床検査については成人と比較すると困難なことが多い。

尿検査の際、オムツを使用している子どもには採尿パックを貼付し、採尿できるまで待機してもらわなければならない。また採尿パックを貼付しても採尿できるまで静かに座っているはずもなく、せっかく尿がでて採尿パックからもれてしまう場合もある。そのような原因で採尿できなかつたとしても、プロトコールからの逸脱になってしまう場合もある。

血液検査については、治療のためにやむを得ず採血する場合と異なり、できれば無理やり採血したくない。そのため、子どもに採血について説明し、納得するまで待つことも必要となる。それでも納得しない場合や、小さい子どもの場合はベッドに寝かせて何人かで固定し採血しなければならない。血液検査の回数が多いために治験参加に同意が得られない場合も少なくない。

このように採尿や採血、その他の検査も、成人ほど簡単に行うことは出来ず、長時間スタッフが拘束されることも稀では

ない。それにも関わらず、小児治験への人員配置は成人と変わらない、あるいはむしろ少ないことすらある。

### 3. 臨床現場の治験に対する理解不足

臨床現場の治験に対する理解は一般的に見ると不足している。日本では小児治験が多く行われていなかった経緯もあり、小児治験の経験が豊富な医療スタッフが少なく、それに伴い初めて治験を行う医療スタッフへの教育まで十分に手が行き届かないことも多い。

またCRCの導入により、医師がプロトコルを詳しく理解していなくてもなんとなく治験が流れていくため、何をするかはCRCに聞けばよいという意識で治験を行っている医師もいるように感じる。医師がプロトコルを理解していなければ、CRCとのダブルチェック機構が働かず、重大な逸脱が起こる可能性がある。

### 4. プロトコルと審査体制の問題

小児領域の治験では海外データとの類似性を確認するために、海外で行った治験と同じ方法・評価方法などで治験を行う場合が多い。そのために日本ではあまり使用しない評価方法を用いることがある。また用量設定試験の結果が出る前に海外で承認された用量でしか継続試験を組まないなど、十分に根拠に基づかない強引なプロトコルもある。よい医薬品を早く承認して多くの患者さんに使用できるようにすることは大切だが、そのために条件を付けられる市販後臨床試験で、被験者に全くメリットがない比較試験が組まれることもある。市販後で、誰でも希望すればその薬の投与を受けられるにもかかわらず、比較試験のために他の薬剤に割付られる可能性がある場合などは特に、被験者への説明は難しく、リクルートも困難である。このように、臨床現場に馴染まない、あるいは負担をかけるプロトコルでは、被験者のリクルートが困難である、逸脱が起こりやすい等の問題が起きやすい上に、評価が十分にできないことすらあると考えられる。小児科臨床現場の視点で見ると、実施現場に必ずしもそぐわないプロトコル上の規定があることも多い。プロトコル作成側が、十分に小児の特性・特徴を理解していない、あるいは臨床現場の実態を十分に把握していない等の理由が考えられる。

薬物動態試験については、診療上メリットがない採血をすることが倫理的に許されるのか検討が必要である。科学的評価のために必要なことも多いが、実施可能性、倫理的妥当性ととのバランスを考える必要がある。各施設の治験審査委員会（IRB）でこれらの検討が充分に行われる必要があるが、小児科医や学校教諭など子どもについて理解している委員が含まれていない施設も多いようである。

## 小児治験の実施体制・環境整備の必要性

### 1. 小児医療に精通したスタッフの確保

小児治験では、血液検査・尿検査等、臨床検査ひとつをとっても、技術が特殊で手間と時間がかかる。

最近ではCRC等治験に関わるスタッフが配置されつつあるが、小児治験ということを考えて人員を多くするという配慮

はなされていない。また小児科の医師は毎日の診療に忙しく、治験のための時間の確保は、保障されていないのが現状である。

小児医療に精通した医師・CRCが確保できれば、被験者や保護者の不安の軽減にもつながり、同意取得が容易になるばかりか、通常の診療や面談で話せないことを相談できるというメリットにもつながる。その結果、被験者が安心して治験を続けることが出来、治験自体のイメージの向上にもつながると考えられる。さらに臨床現場のスタッフが十分に治験を理解していれば、治験の進行はスムーズで、逸脱も少なくなる。このような理由から治験スタッフを十分に確保し、臨床現場への教育体制も充実させる必要があると考える。人員が確保できれば、医師にもゆとりができ、医師・CRC・他部門との業務分担が適正に行え、CRCに過度に依存することなく、医師のリーダーシップのもと臨床現場全体がバランスよく協力して治験に取り組むことができるようになると思われる。

### 2. 被験者のための環境整備

小児治験では被験者が低年齢のために、常に被験者が家族と共に病院を受診する。そのため、医師と家族が落ち着いて話をすることが困難な場合がある。特に治験では診察や説明に時間がかかるため、診察や説明がゆっくり受けられるような、子ども自身のアメニティを考慮したスペースを確保するなど環境の整備が必要である。

また治験に参加すると来院回数が増加することがあり、被験者にとっては学校を休んで来院しなければならないという負担がある。被験者はボランティアで参加していただいていることも考慮し、学校が終了した時間や土曜日に診察するなど、通常の生活をしながら負担なく治験に参加できるように環境を整備する必要がある。

### 3. 倫理的配慮についての検討

小児治験ではインフォームドアセントや薬物動態試験など、倫理的配慮が重要である。そのため、科学的根拠をふまえて倫理面も評価できる質の高いIRBの整備も必要となる。具体的な方法としては、小児治験の審査を行う場合には、小児科医や学校教諭、倫理の専門家などを委員に加えること、また治験審査委員の研修を行うこと等が考えられる。

インフォームドアセントについては、日本全体で意識は高まっているとはいえ、具体的な内容や方法は検討されていない。より具体的な検討が行われないと、インフォームドアセントの適切な実施は困難であろう。子どもに治験を正しく理解してもらうためにも、理解度によりどのような内容を説明したらよいか、またどのような媒体を使用し、どのような方法で説明すべきか等、具体的な方法を検討する必要がある。

### 4. プロトコルの検討

小児治験のプロトコルのあり方については日本の実態を踏まえた上で十分に科学的な検討がなされるべきである。海外での治験との類似性を確認する治験で海外治験と同じ評価方法を用いることについては、日本で治験を行う際も実施可

能か、また十分にバリデートされているか等を判断する必要がある。また日本でのエビデンスがない用量については、前相の解析が終了し次第検討するなどの配慮も必要であると考え。被験者に侵襲を与える臨床検査（薬物動態試験含む）の方法やタイミングについては、どうしたら被験者の負担がより少なく、科学的なデータが得られるかに十分に配慮せねばならない。

このように小児治験のプロトコール作成については特別の配慮が必要となる場合が多い。このためプロトコール検討の際は、小児治験に精通している医療者、しかもできるだけ医師のみでなくCRC等とも検討し、臨床現場に即したプロトコールを作成することが望ましいと考えられる。また、製造販売後臨床試験については、承認時期も含めた規制当局側での配慮を期待する。

## おわりに

治験を推進する目的は、よい医薬品を早く多くの患者さんに使用できるようにすることである。日本で治験が進まず日本の子どもたちに使用できる医薬品が少ないということでは、私たちは子どもたちに対して責任を果たせていないと考える。

今回述べた困難が出来るだけ早く解消するよう、規制当局の対応も期待するが、現在小児治験を実施している施設で協力し、問題点について具体的な検討を行い、小児治験の体制整備のためによりよい方策を見出し、実現のための働きかけを行う努力も必要である。日本の子どもたちにも欧米の子どもたちと同様によりよい医薬品が安心して使用できるように、小児治験の推進に今後とも努力したい。

## 文献

- 1) 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. 平成12年12月15日, 医薬審第1334号.

# 小児臨床試験インフラ整備に望むこと

—企業として小児臨床試験がやりにくい理由—

秋山 裕一

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会  
キリンビール株式会社 医薬カンパニー 開発本部

Points to be Improved for Pediatric Clinical Trials in Regulatory, Medical and Industrial Infrastructure

—Reasons why Industry Hesitates to Conduct Pediatric Clinical Trials—

Hirokazu Akiyama

Clinical Evaluation Subcommittee, Drug Evaluation Committee, Japan Pharmaceutical Manufacturers Association  
Product Development Department, Pharmaceutical Division, KIRIN Brewery Company, Ltd.

## 緒言

小児に対する薬物療法が The Therapeutic Orphan と呼ばれるようになってから約半世紀が経つが、その状況はほとんど変化することはなかった。ところが、近年、米国では、FDA 近代化法 (FDMA) と Pediatric Rule に代表される小児治験に関する規制により臨床試験実施の義務化や製薬企業へのインセンティブを認め、同時に小児治験実施の受け皿として Pediatric Pharmacology Research Network (PPRU) と呼ばれる多施設ネットワークを設置することで小児治験を効率的に推進しており、小児治験推進の体制はほぼ整ったと考えられている。

一方、日本でも ICH における合意に基づき、2000年12月15日に厚生省通知 (医薬審1334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」が発表された。このガイダンスでは、「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」として小児治験の推進を謳っている。また、2000年12月27日付の厚生省通知 (医薬発1324号) 「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再審査に係わる市販後調査の見直しについて」の中でも、「小児の用法用量設定等のための臨床試験」について言及され、小児用量を設定した場合には再審査期間の延長が認められるようになった。これらの措置により、小児治験が進むことが期待されたが、実施治験数の若干の増加はあったものの期待されたほどではなかった。この原因は、製薬企業と医療機関のそれぞれに現状では解決できない問題点があることによると考えられる。

この小児治験に関する問題点を明らかにするために、日本製薬工業協会に加盟する82社に対し、小児治験に関するアンケート調査を実施し、小児治験の実態、問題点の抽出及び対応策について考察を行った。

## アンケート調査の方法及び調査項目

アンケート調査は、日本製薬工業協会の協力により、日本製薬工業協会加盟の82社に対して実施し、68社から回答を得た。アンケートは、大きく分けて、同意取得、治験環境、

治験デザイン及びインセンティブに関する内容とした。アンケートの回収率が83%であったことから、今回の集計結果は、日本における医薬品開発に携わるほとんどの製薬企業の意識を集約したものと考えられる。

## 調査結果及び考察

### 1. 同意取得

Fig. 1 に示すように「小児治験を実施する上で何が問題か」の問いに対して、「同意取得が困難」との回答が76.5%あり、多くの製薬企業が同意取得が難しいと認識している。これは、日本では小児患者が治験に参加する場合、副作用に対する不安や採血及び苦痛を伴う検査を受けさせたくないなどの理由により保護者からの同意取得が困難であるためと考えられる。また、「小児集団における医薬品の臨床試験ガイダンス」に記載されている小児被験者から署名を得るアセント文書の導入も、日本では、まだなじみが薄く同意取得を困難にする一要因であると考えられる。

Fig. 2 に示すように「同意取得を進めるための効果的な方策は何か」の問いに対して、「CRCの設置」との回答が83.8%と最も多く、次いで「専門外来 (治験外来や休日外来など) の設置」との回答が70.6%あり、その必要性を感じている製薬企業が非常に多いことが分かる。このような回答結果となったのは、小児科医は一般診療で非常に忙しく、保護者や小児被験者に対して治験の説明が十分にできず、上述のような副作用、採血、検査に対する不安を取り除けないために同意取得が困難になっていると多くの製薬企業が考えているからと推察される。

今後、小児治験において同意取得を進めるためには、小児科医の負担を軽減でき、保護者や小児被験者の不安や恐怖心を取り除けるような同意説明に熟練したCRCの設置及びいつでも相談や診療ができる治験外来や休日外来の設置が望まれる。

### 2. 治験環境

日本において小児の医薬品開発が遅れていることは明らかであり、その原因はさまざまであると考えられるが、小児臨床



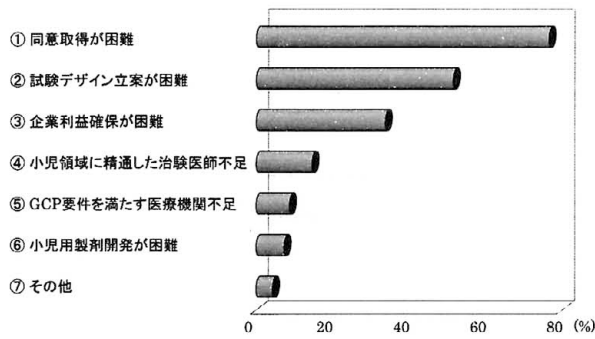


Fig. 1 小児治験を実施する上で何が問題か？

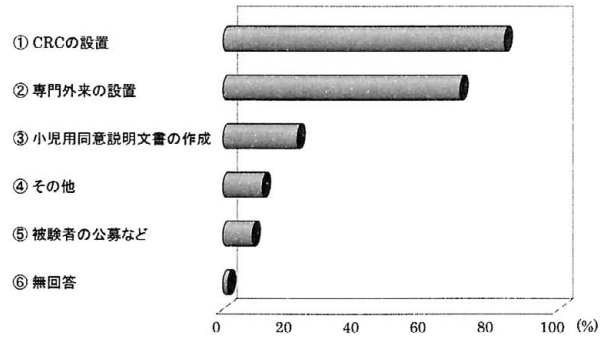


Fig. 2 同意取得を進めるための効果的な方策は何か？

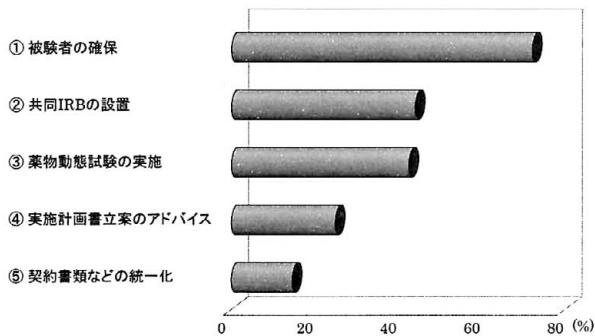


Fig. 3 小児ネットワークに小児治験を依頼する場合、何を期待するか？

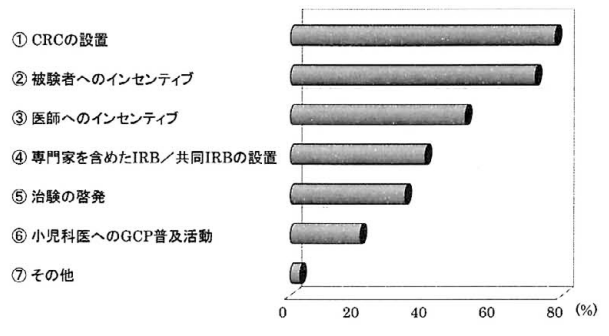


Fig. 4 小児治験を推進するために、治験インフラ整備の観点から必要なものは何か？

試験のインフラ整備の遅れによるところが大きいと思われる。

米国における小児治験の推進には、そのインフラ整備が重要な役割を果たしている。中でも、①1993年に作られた小児臨床試験の多施設ネットワーク（PPRU）、②FDAによるルール改正、③FDA近代化法による製薬企業に対するインセンティブの3つが大きな役割を果たしていると言われている。

現在、日本においても国立成育医療センターを中心としたネットワークが構築されている。Fig. 3に示すように「この小児ネットワークに小児治験を依頼する場合、何を期待するか」の問いに対して、「被験者の確保」との回答が72.1%と最も多く、次いで「共同IRBの設置」、「薬物動態試験の実施」との回答がそれぞれ44.1%、42.6%あった。

また、Fig. 4に示すように「小児治験を推進するために、治験インフラ整備の観点から必要なものは何か」の問いに対して、「CRCの設置」との回答が77.9%と最も多く、次いで「被験者へのインセンティブ」、「医師へのインセンティブ」との回答がそれぞれ72.1%、51.5%あった。これらのことは、小児治験の経験が豊富な複数の医療機関において協調して治験を実施し、より早くより多くの被験者を確保することを製薬企業が期待している結果と推察される。

### 3. 治験デザイン

Fig. 5に示すように「実際に小児治験を実施するとした場合、技術的な観点から何を望むか」の問いに対して、「薬物

動態試験ガイドラインの作成」との回答が52.9%と最も多かった。これは、ICH E-11 ガイドランスにおいて小児における薬物動態試験の検討が求められている。しかし、小児における厳格な薬物動態試験は、方法や同意取得あるいは治験実施施設の点から、その実施は非常に困難であり、被験者への負担軽減のためにPopulation PK試験利用が推奨されていることに関連すると考えられる。この薬物動態試験の方法などに関しては、今後さらなる検討が必要であり、何らかの指針を求める意見が多かったものと考えられる。

また、Fig. 6に示すように「小児の臨床試験を立案する際に何が問題と考えられるか」の問いに対して、「成人・海外データからのブリッジング方法」と「小児特有の安全性評価」との回答が60.3%と最も多く、次いで「小児治験開始のタイミング」との回答が57.3%あった。日本において小児の適応症の申請を行うに際して、成人のデータや海外における小児のデータが既に豊富に存在する場合には、ブリッジングによりこれらのデータを利用して、可能な限り日本における小児臨床試験を省略することが可能であると考えられるが、そのブリッジング方法については大きな検討課題をなっていると考えられる。小児臨床試験開始のタイミングについては、成人における開発が参考となる場合と小児特有の疾患の場合で異なるが、成人のデータがどの程度集積されれば小児治験が開始できるかという妥当性の判断について、さらなる検討が必要と考えられる。

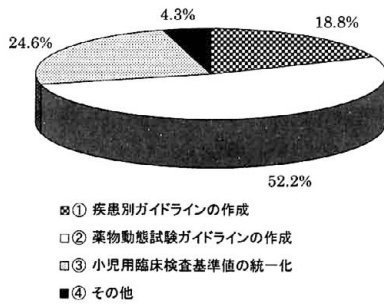


Fig. 5 実際に小児治験を実施するとした場合、技術的な観点から何を望むか？

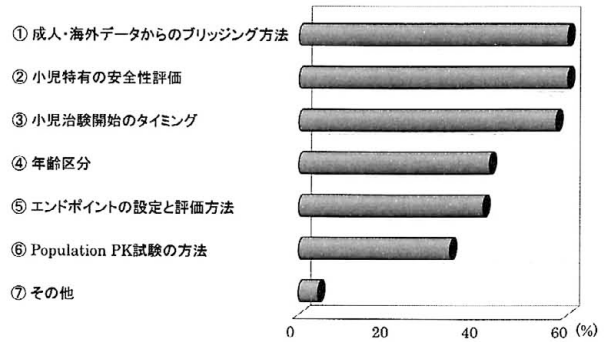


Fig. 6 小児の臨床試験を立案する際に何が問題と考えられるか？

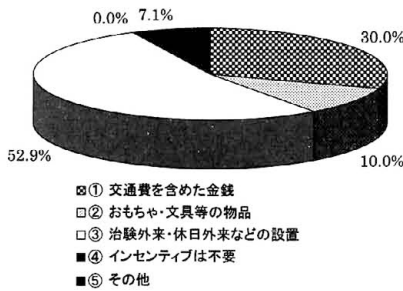


Fig. 7 小児治験において被験者（保護者も含む）へのインセンティブは何が必要か？

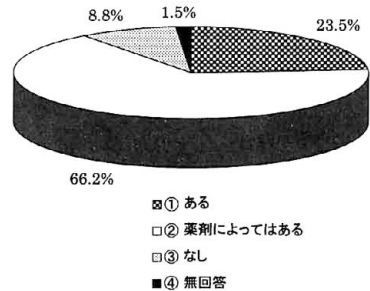


Fig. 8 企業に対するインセンティブとして再審査期間の延長が認められたが、メリットはあるか？

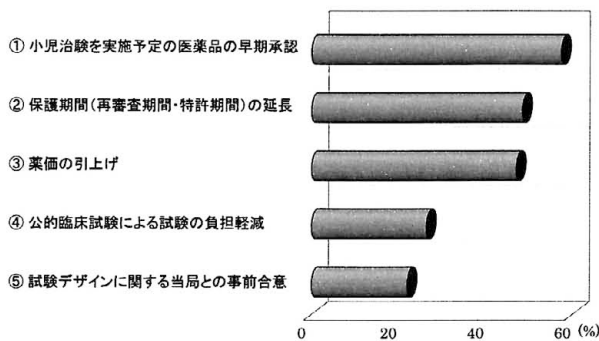


Fig. 9 企業にとって効果的なインセンティブとして何が考えられるか？

#### 4. インセンティブ

Fig. 7に示すように「小児治験において被験者（保護者も含む）へのインセンティブは何が必要か」の問いに対して、「インセンティブは不要」との回答は全くなく、すべての製薬企業が小児被験者に対して何らかのインセンティブが必要と認識していた。インセンティブの内容は、「治験外来・休日外来などの設置」との回答が52.9%と最も多く、「交通費を含めた金銭」（30.0%）や「おもちゃ・文具などの物品」（10.0%）を大きく上回っていた。このことは、保護者が金銭や物品の提供よりも、専門外来により疾患や治験について相

談や質問を十分にできるなどの手厚い診療を望んでいるためと考えられる。

また、平成12年の通知により、製薬企業に対するインセンティブとして、小児の用法・用量を設定した場合には再審査期間を最大10年まで延長することが認められたが、Fig. 8に示すように「企業に対するインセンティブとして再審査期間の延長が認められたが、メリットはあるか」の問いに対して、「ある」との回答は23.5%にとどまり、「薬剤によってはある」との回答が66.2%と最も多かった。メリットがある理由として、「売上の大きなものは再審査期間の延長に伴う利益の確保により小児用の薬剤開発経費をペイできる」などが挙げられている。しかし、小児領域において売上が大きいものは非常に少なく、ほとんどは市場規模が小さく、製薬企業にとっては採算のとれないものが多いと考えられる。一方、メリットがない理由として、「もともと特許期間が10年以上あるものには影響がなく、むしろ再審査期間が延長することで手間がかかる」などが挙げられている。多くの製薬企業にとって再審査期間の延長はそれほど大きなメリットにはなっていないと考えられる。

再審査期間の延長が大きなメリットにならないのであれば、「企業にとって効果的なインセンティブとして何が考えられるか」の問いに対して、Fig. 9に示すように、「小児治験を実施予定の医薬品の早期承認」、「保護期間（再審査期間・特許期間）の延長」、「薬価の引上げ」との回答が、それぞれ57.4%、48.5%、47.1%と多く、これら以外の回答は約20

%しかなかった。これらのことから、製薬企業へのインセンティブの観点から小児治験を推進するためには、小児治験を実施した医薬品の早期承認、類似薬の参入を引き伸ばすための特許期間延長（薬剤によっては再審査期間延長）及び薬価の引上げなど企業利益につながる方策が必要であると考えられる。

## まとめ

日本における小児治験の実態、問題点の抽出及び対応策を検討するために、日本製薬工業協会に加盟する82社に対し、小児治験に関するアンケート調査を実施し、68社から回答を得た。

本アンケート調査の結果、以下のような小児治験の問題点が明らかとなり、今後これらの問題点を解決していく必要があると考えられた。

### ①被験者確保（同意取得）の困難性

CRCの設置や専門外来の設置など被験者側にたった受け

入れ体制の構築と同時に被験者や医師に対してのインセンティブが必要

### ②試験デザインの困難性

薬物動態ガイドライン、成人や海外データからのブリッジング方法、小児特有の安全性評価基準などの作成が必要

### ③企業利益確保の困難性

小児治験実施予定医薬品の早期承認や薬価の引上げなど公正に企業利益の確保につながるものが必要

今回はアンケート調査により、製薬企業の立場としての小児治験の問題点に関して検討を行ったが、最も重要なことは医薬品開発にかかわる製薬企業、医療機関（学会）及び規制当局が協力してインフラ整備と問題解決を行い、小児臨床試験を推進することで、小児患者にいち早く適正な薬剤を供給することが必要であると考ええる。

# 小児がんデータセンターにおけるデータマネジメントの実際

牧本 敦

国立がんセンター中央病院 小児科

Data Management Process in the Pediatric Oncology Data-Center

Atsush Makimoto

National Cancer Center Hospital, Division of Pediatrics

## 要旨

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業によって行われる小児がん領域の研究者主導臨床試験体制の基盤整備の柱として、国立がんセンター中央病院内に小児がんデータセンターを設立した。このデータセンターを運用して、小児疾患領域で3つ、成人疾患領域で1つの臨床試験を計画・推進した。このデータセンターの運営およびデータマネジメントの実際についてまとめた。

## 緒言

質の高い臨床試験遂行のためには、ヘルシンキ宣言を遵守し、ICH-GCPに沿った臨床試験を行える環境を構築する必要がある。平成14年度厚生労働科学研究費補助金「小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究」班では、成人悪性腫瘍の分野で既に高い実績をあげている日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) の組織を参考に、ヘルシンキ宣言を遵守し、倫理性と科学性を確保した臨床試験基盤を構築すること、および、その基盤を実際に運用し、小児悪性腫瘍に対する治療開発のための臨床試験を行うことを目的として、小児がん臨床試験の基盤となるデータセンターを確立し、具体的な臨床試験を進めている。

## データセンターのリソース

国立がんセンター中央病院内に、専任のデータマネージャーを擁する小児がんデータセンターを組織した。データセンターの人的資源として、リーダーであるデータセンター長は主任研究者が兼任、試験計画書の作成支援などは班研究協力者で組織する作業部会がこれにあたった。データマネージャーは看護師経験者を3名（注：2006年1月時点では看護師2名、薬剤師2名）を専任雇用し、データベース作成などのシステム部門として1名、他に事務担当者を1名配置した。統計部門に関しては、NPO法人日本臨床研究支援ユニット（大橋靖雄代表）に委託している。

データセンターのシステムに関しては、4台のパーソナルコンピュータ (PC) を用いた独立系ネットワークを構築し、それぞれのPCにかかる負荷を少なく設計した。データベース構築に関しては、統計ソフトウェアのSASをエンジンとして(有)電助システムズの開発したデータベース管理ソフト DEMAND を

使用して、データセンタースタッフと同社システムエンジニアとの協力の上でカスタマイズした。また、症例報告書などの帳票類整理および進捗管理ソフトKIWIを導入し、複数の多施設臨床試験を運営する事に備えた。DEMAND およびKIWIは、治験用に開発されたソフトウェアであり、データ入力や変更等の履歴を残す事ができる等、Good Clinical Practice (GCP) に準拠した臨床試験の施行が可能である。

上記システム面の整備と同時に、データ管理の基礎となる各種データマネジメント手順を示したマニュアルや帳票類の整備を行った。主な文書は、データマネジメント計画書、症例登録マニュアル、データ入力マニュアル、CRF管理マニュアル、登録チェックリスト、入力チェックリスト等である。これらの文書に従って作業を行うことで、複数のデータマネージャーが行う手順と作業品質の標準化がなされる。

## 第一号の臨床試験

次いで、各臨床試験の計画・運営に係る業務を行った。当該データセンターが請け負う第一号のモデルケースとして、日本横紋筋肉腫研究グループと協力して「進行性・難治性横紋筋肉腫に対する自家末梢血幹細胞救援療法を併用した大量化学療法の第II相試験 (JRS-1 HR03)」実施計画書を作成した。次いで症例報告書を作成し、電子データベースを構築し、各種データマネジメント手順を示したマニュアルや帳票類の整備を行った。当該試験に関しては、平成15年12月14日にキックオフミーティングを行い、参加施設、臨床試験計画書と関連書類を配布し、試験計画、患者登録方法、評価方法などの詳細な説明を行った。「JRS-1 HR03」試験に関しては、平成16年5月に第1症例が登録され、平成17年3月現在10例を登録している。症例集積のペースはほぼ予定通りであり、平成19年6月に予定症例40例を登録終了できる見込みである。臨床試験の品質管理のため、2度の定期モニタリングを行い、グループへ還元した。現在の処、本試験治療の有効性を類推することは不可能であるが、登録10症例に関しては特記すべき健康被害もなく、安全に施行されている。

## その他の臨床試験

二番目のプロジェクトとして、「限局性ユースング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療法の第II相試験 (JESS04)」計

進行性・転移性膀胱癌内腫に対する化学療法併用療法を併用した大腸化学療法の新規試験

**JRS1-HR03 症例登録票**

【本センターデータセンター】  
FAX: 03-3547-8228  
TEL: 03-3547-8228  
受付時間: 月曜日-金曜日(祝日除く)  
10:00-17:00

本病棟にご記入のうえ、FAXにて  
本院のデータセンターまでご連絡下さい

施設名: JR6 施設名称: 内科 記入日: 西暦 20 年 月 日

患者氏名(漢字) 患者氏名(カナ) 性別: 男/女 年齢: 西暦 20 年 月 日

病歴 年 月 日 / (病) (患) 西暦 20 年 月 日

担当医師 担当医師 担当医師 担当医師 担当医師 担当医師

西暦 20 年 月 日 身長: cm / 体重: kg / 体積: ml

**病歴**

①以下の病歴の確定診断がついている

IRS3期後発症Group Iの病歴またはIRS2期の病歴またはIRS1期の病歴またはIRS0期の病歴

または、IRS3期後発症Group IIの病歴またはIRS2期の病歴またはIRS1期の病歴

②合併症: 腫瘍中の腫瘍細胞のいずれも認めない症例

③先行する化学療法、放射線療法の既往がない症例

④Karnofsky/Lansky Performance Statusが30-100の症例 (PS: )

⑤白血球数  $\geq 2,000/mm^3$

⑥好中球数  $\geq 1,000/mm^3$

⑦血小板数  $\geq 10 \times 10^4/mm^3$

⑧CFP 5 施設基準値上限の2.5倍

⑨T-BIL 5 施設基準値上限の1.5倍

⑩胆管拡張症 年齢相応の1.5倍

⑪胆管拡張症  $\geq 70ml/min/1.73m^2$

⑫患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

⑬患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

⑭患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

⑮患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

⑯患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

⑰患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

⑱患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

⑲患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

⑳患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㉑患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㉒患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㉓患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㉔患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㉕患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㉖患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㉗患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㉘患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㉙患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㉚患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㉛患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㉜患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㉝患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㉞患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㉟患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㊱患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㊲患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㊳患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㊴患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㊵患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㊶患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㊷患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㊸患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㊹患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㊺患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㊻患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㊼患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㊽患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㊾患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㊿患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

除外基準

①活動性の発がんがある症例

②妊娠中または妊娠の可能性があり、または授乳中の女性症例

③精神病または精神症状の合併により試験への参加が困難である症例

④治療を有する疾患を合併している症例

⑤プロトコル治療に耐えられないことが予想される疾患を合併している症例

FAX No. データセンター記入欄  
登録日 西暦 年 月 日  
登録時間  
登録場所  
オペレーター

**JRS1-HR03 症例登録画面**

検索条件: 施設名: 小児科 登録済 登録中 新規 次症例 新規登録済 終了

登録済 登録中 新規 次症例 新規登録済 終了

患者氏名: 性別: 年齢: 身長: 体重: 体積:

①以下の病歴の確定診断がついている

IRS3期後発症Group Iの病歴またはIRS2期の病歴またはIRS1期の病歴またはIRS0期の病歴

または、IRS3期後発症Group IIの病歴またはIRS2期の病歴またはIRS1期の病歴

②合併症: 腫瘍中の腫瘍細胞のいずれも認めない症例

③先行する化学療法、放射線療法の既往がない症例

④Karnofsky/Lansky Performance Statusが30-100の症例 PS:

⑤白血球数  $\geq 2,000/mm^3$  検査日: 検査値: /mm3

⑥好中球数  $\geq 1,000/mm^3$  検査日: 検査値: /mm3

⑦血小板数  $\geq 10 \times 10^4/mm^3$  検査日: 検査値:  $\times 10^4/mm^3$

⑧CFP 5 施設基準値上限の2.5倍 検査日: 検査値:

⑨T-BIL 5 施設基準値上限の1.5倍 検査日: 検査値: mg/dl

⑩胆管拡張症 年齢相応の1.5倍 検査日: 検査値: mg/dl

⑪胆管拡張症  $\geq 70ml/min/1.73m^2$  検査日: 検査値: ml/min/1.73m2

⑫患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

⑬患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

⑭患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

⑮患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

⑯患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

⑰患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

⑱患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

⑲患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

⑳患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㉑患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㉒患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㉓患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㉔患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㉕患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㉖患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㉗患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㉘患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㉙患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㉚患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㉛患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㉜患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㉝患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㉞患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㉟患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㊱患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㊲患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㊳患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㊴患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㊵患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㊶患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㊷患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㊸患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㊹患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㊺患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㊻患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㊼患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㊽患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㊾患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

㊿患者又は代理者の同意が書面で得られた症例

除外基準

①活動性の発がんがある症例

②妊娠中または妊娠の可能性があり、または授乳中の女性症例

③精神病または精神症状の合併により試験への参加が困難である症例

④治療を有する疾患を合併している症例

⑤プロトコル治療に耐えられないことが予想される疾患を合併している症例

FAX No. データセンター記入欄  
登録日 09 JUN 03 11:25:11 登録者 KAWAKAMI  
登録時間  
登録場所  
オペレーター

①症例登録票

②症例登録画面

図1 症例登録票と症例登録画面

症例登録票①と症例登録画面②は対応したデザインとなっている。症例登録画面は SAS プログラミングによって、ロジカルチェックが可能ないように作り込まれている。

画を、日本ニューイング肉腫研究グループと共同で策定、試験を開始した。次いで、「小児急性リンパ性白血病に対する寛解導入療法と早期強化療法の有効性・安全性に関する検討試験 (TCCSG-L0416)」計画を、東京小児がん研究グループと共同で策定すると共に、新たなデータマネージメント法としての電子CRFの開発を行った。これは、USBメモリ内に症例報告書をインストールして配布する新しいタイプのデータ管理方法であり、国内外でも新規性の高い方法である。また、国立がんセンター中央病院内のプロジェクトとして「遠隔転移を有する膀胱がん患者を対象とした塩酸ゲムシタピンとS-1の併用療法の第II相試験 (G/S)」計画を、厚生労働科学研究 (がん臨床研究事業)「切除不能膀胱がんに対する治療法の確立に関する研究 (奥坂拓志班長)」と共同で策定し、試験を開始した。

**症例登録票と症例登録画面**

臨床試験の科学性を確保する第一歩として、患者の適格性の確認が挙げられる。この要因を規定するのは症例登録業務である。症例登録画面は SAS プログラミングによって、ロジカルチェックが可能ないように作り込まれている (図1)。FAXによって施設から送付された症例登録票を基に全ての項目を入力した後に、症例登録画面の判定ボタンを押すと、自動的に適格性が判定される。

**症例報告書 (CRF) の設計**

症例報告書に記載されるべき項目の主なもの、(1) エンドポイントに関係する項目 (例: 再発や死亡)、(2) 実際の投薬量、(3) 臨床検査値、(4) 有害事象グレード、の4つである。治験で必須とされる併用薬剤などのデータは収集していない。「JRS-1 HR03」では、これらの4セットを化学療法コース毎に参加施設とデータセンター間でやり取りをしながら進捗を管理する事としている。参加施設の医師がこのCRFに正確なデータを記載すること、および、データセンターにおいて記載されたデータが間違いなくデータベースに入力されることによって、データの信頼性が確保される。医師のデータ記載の正確さに関しては、後に述べるモニタリングによって確認される。「TCCSG-L0416」で実施されている電子CRFにおいては、参加施設の医師が入力時にロジカルチェックがかかるため、中央のデータマネージャーの負担が大幅に軽減される可能性がある。

**具体的な臨床試験の運営と品質管理**

上記の各臨床試験について、症例登録、CRF回収、CRF目視チェックと問い合わせ、データベース入力、ロジカルチェック施行、等の業務を行った (図2)。また、この過程で施設からの提出物の請求や治療進行の確認など、実際の施



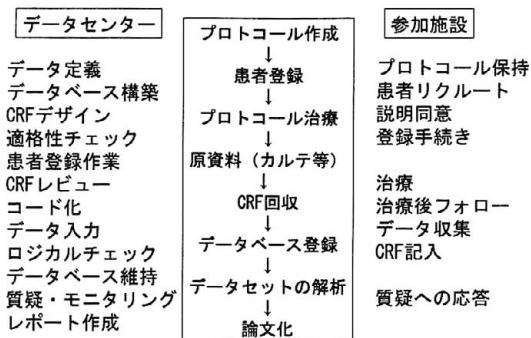


図2 臨床試験の進捗とデータセンター業務

各臨床試験について、症例登録、CRF回収、CRF目視チェックと問い合わせ、データベース入力、ロジカルチェック施行、等の一連の業務が必要であり、それらの各段階において、臨床試験の科学性を脅かすエラーが発生しうる。

設とのやり取りを通して試験の進捗管理に貢献した。なお、症例登録の進んだ「JRS-1 HR03」と「TCCSG-L0416」に関しては、定期モニタリングを施行して「モニタリングレポート」を発行し、研究会議にてグループに還元した。

モニタリングの実際は、ある時点で提出されているCRFの記載に基づく問い合わせを中心とした「中央モニタリング」である。この作業は各臨床試験において6か月に1回、定期的に行う事としている。この作業により、一旦提出されたデータの信頼性が第三者的に確認されて品質管理になると共に、臨床試験参加施設側への教育効果も期待できる。提出されるべきCRFの督促に始まり、多忙な小児科医師との電話やFAXでの応対にかかる労力は多大であるが、臨床能力のあるデータマネージャーの真価が発揮され、大きな問題なく業務をこなすことが出来ている。

## 考察

上記4つの臨床試験の準備と実行を通し、小児がんデータセンターの人員、ハード、ソフトを運用した。多施設共同試験のため、参加各施設との間の手続きが、必ずしも円滑に進まない事も経験したが、データ管理の全ての過程（症例登録、データ蓄積、中央モニタリングによる品質管理）において、順調に試験が運営できている。今後、この臨床試験基盤を多分野へ応用する事により、研究者主導の臨床試験の質を高め、かつ、効率的に遂行する事が可能になると考えられる<sup>2)</sup>。

欧米のみならず、国内成人がん領域と比しても著しく遅れていた小児がん領域の臨床試験を根本から考え直し、ヘルシンキ宣言を遵守した世界標準の方法論に則って行う臨床試験の実施を可能ならしめた社会的意義は非常に大きい。小児がんという稀少疾患においては、将来の臨床実践に還元できる質の高いエビデンスを求めめるために、症例数を拡大した国際共同治療開発が望ましい方向性であると考えられるが、本研究で確立した基盤に基づけば世界的な水準のデータ管理が可能となり、国際共同臨床試験の実現への大きな第一歩であると考えている。

倫理性と科学性を確保した小児がん領域の臨床試験の実践を通して、全国参加施設の医師の臨床能力を向上し、かつ、登録患者の質の高いデータの蓄積により、将来の臨床上の意思決定に役立つような治療開発をなし得る基盤を確立した。また、実際の臨床試験運営を通して、この基盤のfeasibilityを確認したといえる。

## 文献

- 1) 牧本 敦. 我が国における小児固形腫瘍の本格的臨床研究確立のための基盤整備について. 小児科診療 2004 ; 67 : 577-582.
- 2) 牧本 敦. 臨床試験におけるデータマネージメントと品質管理・品質保証. 小児外科 2004 ; 36 : 846-853.

## The “Therapeutic Orphan” : A Demand for a New Direction in Pediatric Clinical Pharmacology

John N. van den Anker

Pharmacology and Physiology Children’s National Medical Center/George Washington University

Dr. Harry Shirkey coined the term “therapeutic orphan to decry the exclusion of children from the drug approval process and the dearth of scientific knowledge used to support the provision of individualized drug treatment for pediatric patients.”

During the ensuing years, new technologies in analytical chemistry, pharmacokinetics and pharmacodynamics facilitated the study of drug disposition and action in pediatric patients and as a result, enhanced therapeutic drug use in infants and children. Concurrently, there have been multiple international and national efforts to address the ethical and regulatory restrictions that had previously hampered pediatric clinical pharmacology research. Collectively, the results of these efforts are both encouraging and disheartening. There has been an increase in the science associated with pediatric therapeutics but this “new knowledge” was not effectively translated to prescribers, parents and/or patients through the process of drug development in the US and Europe; namely, by placing pediatric clinical pharmacology information (e.g., pharmacokinetics, dose selection, adverse event profiles) into the

approved product labeling.

After more than four decades of virtually absent pediatric drug regulation, leaders in the field of Pediatric Clinical Pharmacology were successful in using the evidence of their scientific labors to convince politicians and society to enact regulations (e.g., United States Food and Drug Modernization Act of 1997; United States Best Pharmaceuticals for Children Act of 2001) and guidance documents (e. g., ICH E-11 Guidance) to foster the inclusion of infants, children and adolescents as subjects in clinical trials of drugs that had the potential to favorably impact pediatric therapeutics. This has led to a true renaissance in the field of Pediatric Clinical Pharmacology. The European Union is finalizing her legislation that will soon profit the children of Europe.

In addition the National Insutitute of Health has funded a network of currently 13 Pediatric Pharmacology Research Units across the US to further improve the lack of pediatric labeling of drugs used in this patient population.

As a result of these activities children of the World are benefiting from pediatric-targeted drug development and discovery in real time.

## シンポジウムⅡ

- ・日本におけるワクチンの現状と今後  
座長 横田 俊平・寺田 喜平
- ・最近のわが国の麻疹の現状とワクチン接種の今後  
多屋 馨子
- ・最近の風疹の流行とワクチン接種の問題点  
寺田 喜平
- ・インフルエンザb型菌ワクチンおよび肺炎球菌ワクチン  
—効果と認可進行状況—  
番場 正博
- ・わが国のワクチンの承認申請審査について  
鹿野 真弓
- ・途上国におけるワクチン対策の現状とわが国の小児科医の役割  
中野 貴司

## シンポジウムⅡ

### 「日本におけるワクチンの現状と今後」

横田 俊平<sup>1)</sup>、寺田 喜平<sup>2)</sup>

1) 横浜市立大学大学院 医学研究科発生成育小児医療学

2) 川崎医科大学小児科 第一講座

Vaccine Policy Today in Japan

Shumpei Yokota<sup>1)</sup>, Kihei Terada<sup>2)</sup>

1) Department of Pediatrics, Yokohama City University School of Medicine

2) Department of Pediatrics Kawasaki Medical School

予防接種で予防できる感染症は、ワクチンの普及を図ることで流行を阻止し子どもに降りかかる不利益を最小限に止めることが対策の主軸になる。しかしわが国の現状はそのようにはなく、麻疹、風疹で明らかなように予防接種率は局地的流行を阻止できるほどには上昇してこない。またポリオ・ワクチンのように治験研究が不十分なため、不活化ワクチンへの切り替えがなかなか進まず、インフルエンザ菌ワクチンや肺炎球菌ワクチンでは必要性が叫ばれながら導入に踏み切れないワクチンもある。そもそもわが国には感染症と予防接種率の現状から感染症阻止の政策を立案し、中期的および長期的な予防接種対策を立てる組織が存在していない。感染症対策はいかに機先を制するかが主題であるはずであるが、わが国では依然として感染症が発生し、流行が拡大してから対策を行う傾向がある。

このシンポジウムの目的は、予防接種にまつわるこれらの問題点を明らかにし、今後の予防接種対策を樹立するシステムを模索することにあつた。

#### 1) 「最近の麻疹の流行とワクチン接種の問題点」(国立感染症研究所 多屋馨子)

予防接種で予防可能なウイルス性疾患の代表として「麻疹」が上げられる。わが国では患児は半数以上が2歳以下であり、予防接種率は2002年にはようやく78%に達したが、麻疹の局長的流行を阻止できないでいる。他方、米国では麻疹の発生は外国人に限られ、とくに日本人の発症の多さが指摘されて「麻疹輸出国」と揶揄されている。今後は、風疹ワクチンの摂取率向上も期待し麻疹・風疹2種混合ワクチンの普及が必要である。

#### 2) 「最近の風疹の流行とワクチン接種の問題点」(川崎医科大学小児科第一講座助教授寺田喜平)

2003年秋頃より大分、岡山、鹿児島など局地的な風疹の流行が広がり、先天性風疹症候群の発生をみることとなった。今回の局地的流行の姿を観察すると、風疹ウイルスの流行介在者に父親が関与している例があることが判明した。すなわち平成7年の予防接種法改正前まで風疹は中学校2年生の女兒にしか実施されていなかったため、男性の抗体保有率が低くこれが今回の流行のウイルス保有者の特徴となったと考えられた。また移行措置が充分行われず現在18～25歳の世代の抗体保有率が低いことも、流行の一因である。

#### 3) 「インフルエンザb型菌ワクチンと7価肺炎球菌ワクチンの効果と認可進行状況」(横須賀共済病院小児科 番場正博)

インフルエンザb型菌ワクチンは欧米では「基本的予防接種」となっているのに、わが国では

いまだに認可が降りていない。そのため Hib 髄膜炎罹患率是对 5 歳未満人口 10 万人当たり 8 人と高率である。現在治験が終了し審査機構の認可待ちの状態にある。

4) 「わが国のワクチンの承認申請審査について」(医薬品医療機器総合機構 鹿野真弓)

ワクチン行政には複数の組織が関わっている。それぞれの組織の役割について明らかにし、最近新規ワクチンの認可がすすんでいない状況を概説した。薬品の安全性、治験結果の妥当性を確保できる申請が行われることが前提である。

5) 途上国におけるワクチン対策の現状とわが国の小児科医の役割 (国立三重病院 中野貴司)

感染症対策における予防接種の有用性は天然痘やポリオの根絶過程をみれば明らかである。途上国におけるポリオ根絶の現場について話題を提供したい。わが国では海外渡航者が増加しているが、定期接種にないワクチンの接種が勧められる場合も多い。小児科医はこれらの予防接種についても知識を深める必要がある。

以上、5 人の演者はそれぞれの立場から深い考察を行い、わが国における予防接種の普及に向けて基本的な概念の提示を行い今後の予防接種に関わる小児科医に深い感動を与えた。

# 最近のわが国の麻疹の現状とワクチン接種の今後

多屋 馨子

国立感染症研究所感染症情報センター

Current Epidemiologic Features of Measles and Immunization Program in Japan

Keiko Taya

Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases

## 要旨

わが国から麻疹を排除 elimination するためには、麻疹ワクチン接種率を更に増加させ、1歳児の接種率を95%以上に上昇させることを目標に努力する必要がある。2001年当時、麻疹患者の年齢は1歳児が最も多く、0～2歳が報告患者の47%を占めていた。また、1歳児の麻疹ワクチン接種率は52%と極めて低かった。このことから、全国で1歳になったらすぐの麻疹ワクチンキャンペーンが始まり、その成果により、2003年は、2001年の約20分の1まで患者数は減少した。2004年、2005年は更に患者数が減少しており、2005年は過去20年間で最低である。

2005年7月29日の政省令の改正に伴い、2006年4月1日以降、わが国の麻疹ワクチン定期接種対象者は、麻疹・風疹共に未罹患で、麻疹ワクチン・風疹ワクチン共に未接種の1歳児と小学校入学前1年間の小児に変更され、使用するワクチンは麻疹風疹混合生ワクチン(MRワクチン)のみとなる。このことから麻疹単味(抗原)ワクチン、風疹単味(抗原)ワクチンは任意接種の扱いとなる。MRワクチン2回接種法導入が今回の改正の大きな変更点であるが、2回接種の導入は2008年4月を目処に予定されている。予防接種制度の改正と共に麻疹ワクチン接種率が減少し、感受性者の蓄

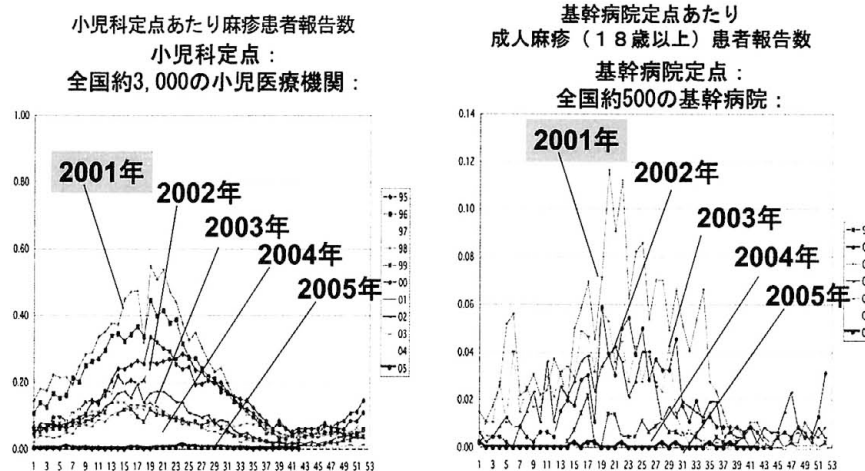
積に伴う麻疹の再流行が起こらないように、十分な注意が必要である。

## 緒言

最近のわが国の麻疹の現状は、4-5年前のそれとは大きく状況を異にしている。2001年頃から始まった全国的な麻疹ワクチンキャンペーンにより、1歳児のワクチン接種率が増加し、麻疹患者数も激減している(図1)。この状況を継続させ、麻疹 elimination を達成させるためには、麻疹ワクチン接種率を更に増加させ、1歳児の接種率を95%に達成することを目標に努力する必要がある。

### 1. 4-5年前のわが国の麻疹の現状

2000-2001年当時のわが国における麻疹流行の特徴は、小～中規模の流行がワクチン未接種の1歳児を中心として常にどこかの地域で起こっている状況にあり、麻疹輸出国と非難されていた。感染症発生動向調査に基づく小児科定点から報告された麻疹患者報告数は、2001年には定点あたり11.20人(年間患者報告数は33,812人)と1994年以降では最も多く、17～19週をピークとする一峰性の流行パターンを示していた(図1)。永井らによると<sup>1)</sup>、国内の麻疹患者数は2001



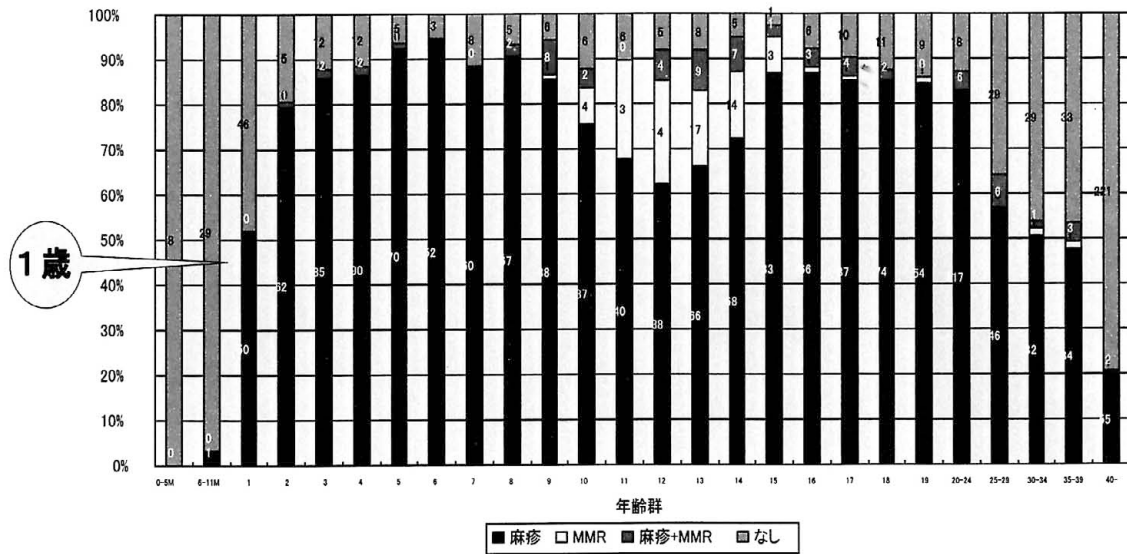
(国立感染症研究所感染症情報センターHP:感染症発生動向調査より)

<http://idsc.nih.go.jp/kanja/weeklygraph/measles.html>

図1 定点あたり麻疹患者報告数



麻疹ワクチンMMRワクチン接種率、2001年度 計2,156名



国立感染症研究所感染症情報センターHPより  
<http://idsc.nih.go.jp/vaccine/atopics/2001meas.gif>

図2 麻疹ワクチンMMRワクチン接種率、2001年度 計2,156名

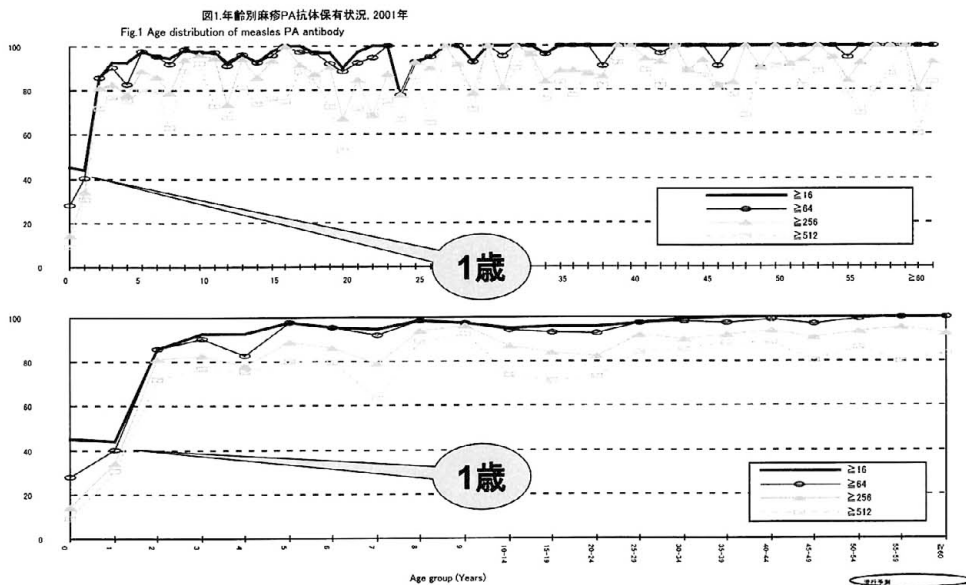


図3 麻疹PA（ゼラチン粒子凝集）抗体保有率（2001年度感染症流行予測調査より）

年には年間28.6万人（95%信頼区間：26.3万-30.8万人）と推計されたが、米国は同年、年間116人であり<sup>2)</sup>、約2,500倍の差が認められていた。2001年第1週から第52週の患者報告数を累計すると、2歳以下が全報告数の50%をしめ、1歳児が24%で最も多かった。また、定期接種対象年齢の1歳～7歳半が約60%を占めており、10歳以上は16%であった。定期接種で接種可能な年齢の早期に麻疹ワクチンを接種していたと仮定すると、発症を免れた患者が多く存在していることが明らかとなった。

また、感染症流行予測調査事業から得られた年齢別麻疹・

MMRワクチン接種率をみると、2001年度1歳児の接種率は52%と極めて低く（図2）、この年齢層への対策が最も重要であると考え、1歳になったらすぐの麻疹ワクチン接種を勧奨するために、「麻疹ワクチンを1歳のお誕生日のプレゼントにしましょう！」というキャッチフレーズを作成し、国立感染症研究所感染症情報センターのHPに公開した。

2001年度感染症流行予測調査事業から得られた年齢別麻疹ゼラチン粒子凝集PA（particle agglutination）抗体保有率を図3に示した<sup>3)</sup>。1歳児の麻疹ワクチン接種率をそのまま反映し、1歳児の抗体保有率は43.9%と極めて低かった。2歳

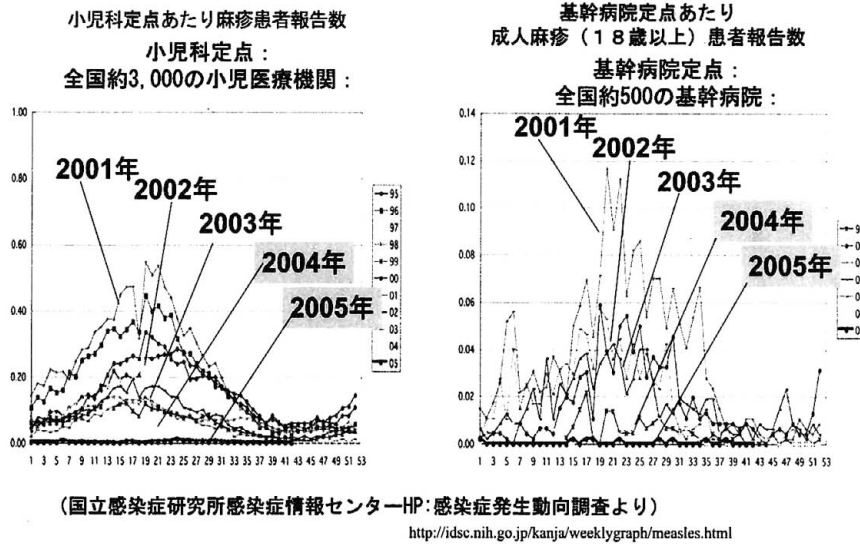


図4 定点あたり麻疹患者報告数

	2004年 (05/1/28現在)	2003年	2002年	2001年	2000年	1999年 (14週～)
インフルエンザ	769,202	1,162,290	747,010	305,441	769,964	65,471
急性脳炎*	-	99 (11/4まで)	108	134	149	129
細菌性髄膜炎	388	298	300	278	256	235
水痘	246,665	250,561	263,308	271,409	275,036	162,424
成人麻疹	60	462	440	931	426	83
百日咳	2,203	1,544	1,458	1,760	3,804	2,653
風疹	4,248	2,795	2,971	2,561	3,123	2,972
ペニシリン耐性肺炎球菌感染症	6,696	6,447	6,132	5,254	4,321	2,129
麻疹(成人麻疹を除く)	1,554	8,285	12,473	33,812	22,552	5,875
無菌性髄膜炎	1,052	1,625	2,985	1,254	1,873	1,126
流行性耳下腺炎(ムンプス)	128,604	84,734	180,827	254,711	132,877	69,070

図5 感染症発生動向調査に基づく5類定点把握対象疾患の年別患者報告数

<http://idsc.nih.go.jp/vaccine/freport.html>

児で約85%、3歳児で約90%と上昇するが、10代、20代の3-4%が麻疹感受性者として蓄積していた。成人麻疹で最も患者報告が多い20-24歳の抗体保有率は95.9%であった。当時、中学、高校、大学等で麻疹の集団発生が多く報道されたが、麻疹のように感染経路が空気感染、飛沫感染、接触感染と幅広く、感染力の強い感染症に関しては、5-10%程度の感受性者が蓄積している集団では、ひとたび患者発生があると、数十人規模の大流行に繋がるのが既に多くの施設で経験されているところである。

2. その後のわが国における麻疹対策の効果

2001年の大流行を受けて、これらの状況を改善させるために、北海道、大阪、高知、沖縄等を始めとして、全国の小

児科医、自治体が日本の麻疹対策に対して気持ちを一つにして立ち上がり、対策に十分な力を注いだことが現在の麻疹の現状に繋がったと確信する。1歳の誕生日を過ぎた子ども達にできるだけ早期にワクチンを接種する動きが全国的に始まったことから、1歳児のワクチン接種率と抗体保有率はともに増加し、2003年は小児科定点あたり2.72人(年間患者報告数8,286人)と、それ以前の20年間で麻疹患者報告数が最も少なく、2001年の4分の1にまで減少した。その後、2004年、2005年は2003年以上に減少し、従来認められていた17~19週のピークが認められない程度まで患者数は減少した(図4)。2004年は年間患者報告数1,554人であり、2001年の約20分の1であった(図5)。2005年は現時点で2004年より患者数は更に少なく、激減していることが明らかである

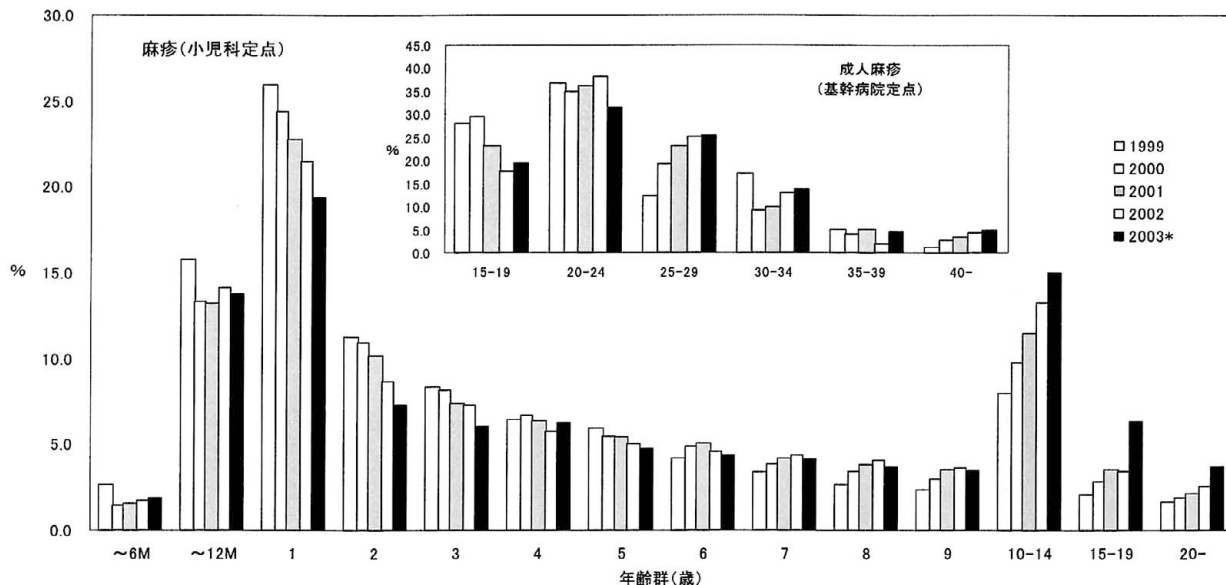


図6 麻疹患者の年齢群別割合；1999～2003年（感染症発生動向調査）

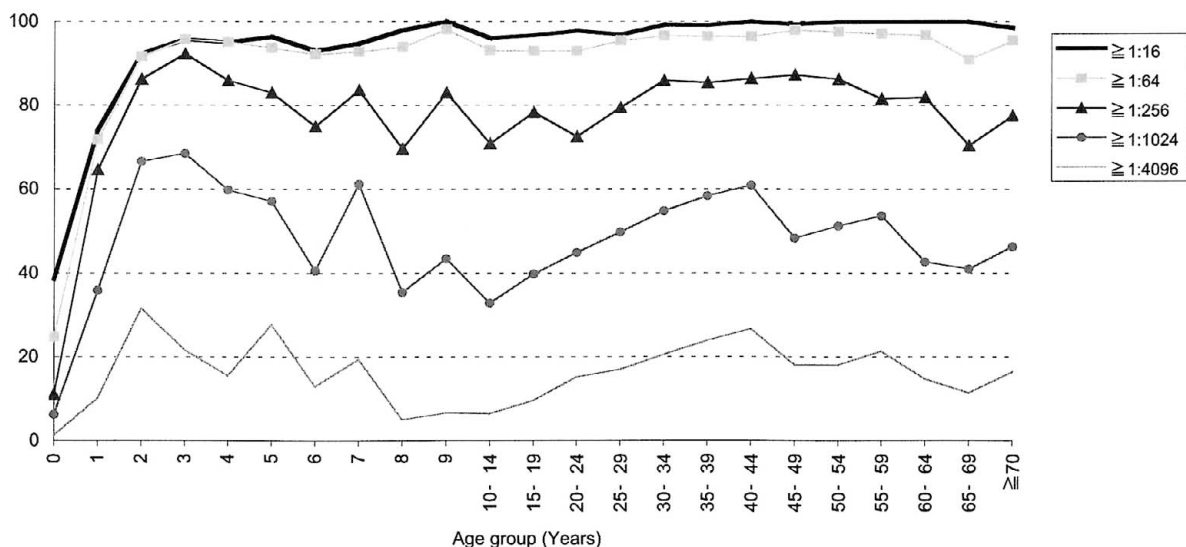


図7 麻疹PA抗体保有率（2004年度感染症流行予測調査より）

(図4)。

次に、1999年～2003年までに感染症発生動向調査により報告された麻疹患者の年齢分布を図6に示した。患者数が近年で最も多かった2001年は小児科定点から報告された麻疹患者の年齢は1歳23%、0歳15%、2歳10%で、0～2歳が報告患者の47%を占めたのに対し、2003年は、0歳は16%で変わらなかったものの1歳19%、2歳7.3%に減少した。3～9歳は不変であった。一方、年長児の割合は2001年10～14歳11%、15～19歳3.5%、20歳以上2.1%であったのに対し、2003年はそれぞれ15%、6.3%、3.7%に増加した。基幹病院定点からの成人麻疹の報告においても患者の年齢分布に変化がみられ、特に1999～2003年にか

けて25～29歳の割合が増加していた。

感染症流行予測調査事業による麻疹PA抗体保有率は図7に示すとおり、2004年度は、1歳児の抗体保有率が2001年度より約20%上昇し70%台にまで上昇し、2歳で90%以上に達していた。このことは、1歳児早期の麻疹ワクチン接種が増加したことによると考えられる(図8)。しかし一方で、0歳児の抗体陽性者は徐々に減少しており、移行抗体の消失が早くなっていることも近年の特徴である。また、定期接種対象年齢上限の生後90月(7歳半)以上にも20代に至るまで各年齢群で5%前後の感受性者が残っていた。このことから、麻疹感受性者が現在においても蓄積していることは明らかであり、今、ワクチン接種率が落ちると、再び流行が起こること

麻疹ワクチンMMRワクチン接種率 計4,318名  
2004年度感染症流行予測調査事業より

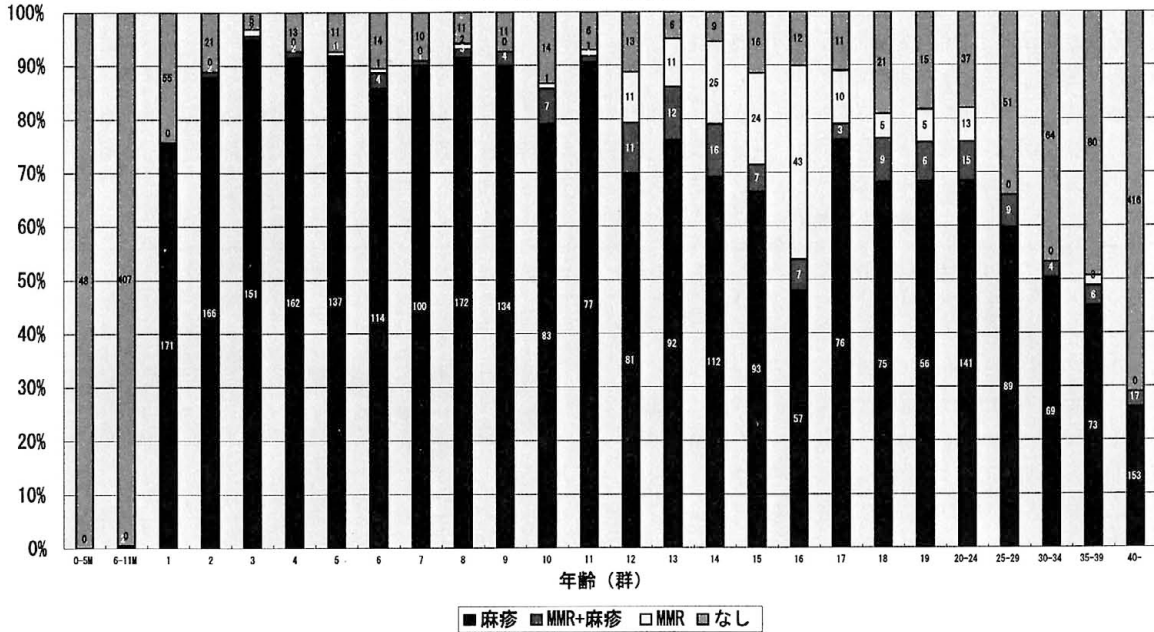
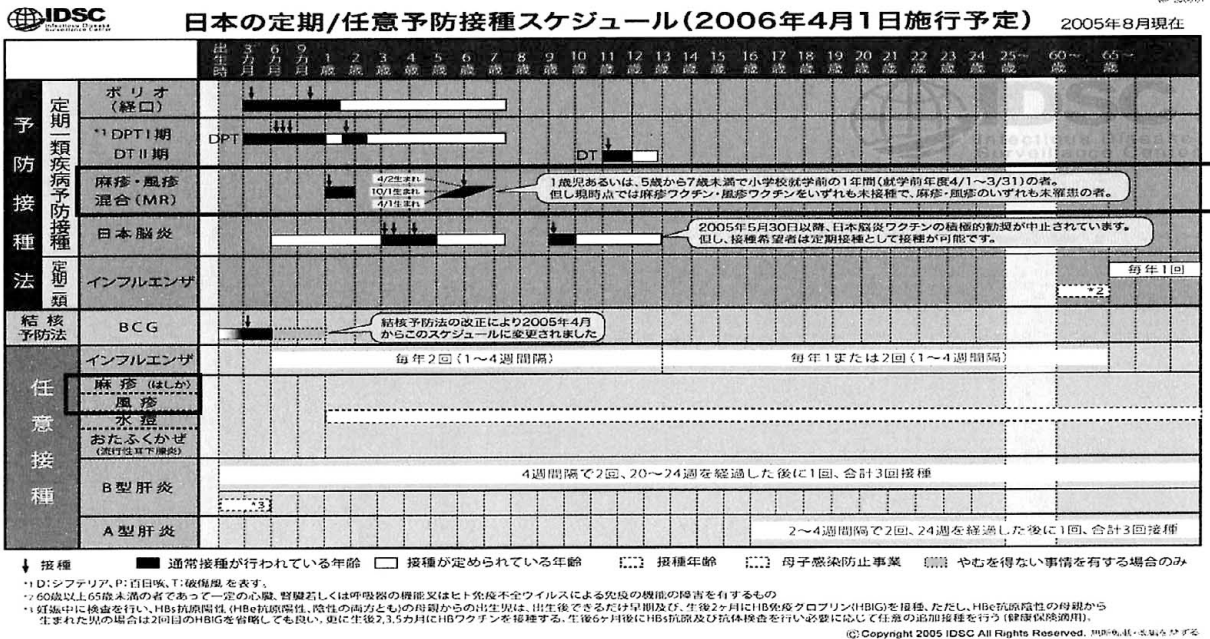


図8 2004年度年齢別麻疹・MMRワクチン接種率 (感染症流行予測調査事業より)



国立感染症研究所感染症情報センターHPより <http://idsc.nih.go.jp/vaccine/dschedule/lmmJP-06.gif>

図9 2006年4月から導入される予定の予防接種スケジュール

が十分に予想されるため、接種率を更に上昇させるよう強力な接種勧奨が必要である。

3. 2006年4月1日以降に予定されている麻疹ワクチン接種スケジュールの改正

予防接種法施行令の一部を改正する政令(平成17年政令第264号)、予防接種法施行規則及び予防接種実施規則

の一部を改正する省令が、2005年7月29日に公布され、2006年4月1日以降、麻疹風疹混合生ワクチン(MRワクチン)の2回接種法が導入される。ただし、厚生労働省は2回接種の導入に関して、安全性を最優先に考える立場から、麻疹単味(抗原)ワクチン、風疹単味(抗原)ワクチン接種後にMRワクチンを接種した場合の有効性・安全性に関する実証データが収集され次第、対象者とする方向であり、その

図10 麻疹ワクチン、風疹ワクチンの勧奨方法

- ・ 予防接種台帳活用で未接種者に個別通知
- ・ 各種健診で、早期接種の勧奨
- ・ 地域医師会等と連携し、個別接種の推進、実施体制の充実を行う（休日、平日夜間での接種体制確保等）
- ・ 民生部局及び教育委員会と連携し、保育園、幼稚園、小学校に対し制度の周知、就学時の健康診断において、麻疹及び風疹の未接種者に対して予防接種の必要性を周知
- ・ ホームページ、広報誌等を積極的に活用

厚生労働省健康局結核感染症課長通知より（健康発第0921001号平成17年9月21日）

時期は2008年4月を目処に考えられている<sup>4)</sup>。それまでの間、麻疹、風疹定期接種の対象者は、麻疹ワクチン、風疹ワクチンのいずれも未接種で、麻疹、風疹のいずれにも罹患していない1歳児（Ⅰ期）と小学校入学前1年間の小児（Ⅱ期）のみに変更される（図9）。また、用いられるワクチンは麻疹風疹混合生ワクチン（MRワクチン）のみとなるため、麻疹単味（抗原）ワクチン、風疹単味（抗原）ワクチンは任意接種の扱いとなる（図9）。

2回接種の目的は、数%存在するPrimary vaccine failure の子どもたちに免疫を付与すること、2回接種による免疫のbooster効果でSecondary vaccine failure の子どもたちを少なくすること、接種機会を逃した子どもたちに機会を付与することの3点が挙げられるが、流行が抑制されている現在、1歳児の接種率を更に増加させると共に、2歳以上の未接種者には、2006年3月31日までに必ずワクチンを受けてもらうような、強力な接種勧奨を実施しなければ、2回接種が導入されるまでの間に麻疹流行が再燃することが危惧される。

厚生労働省は図10に示したような方法で、麻疹・風疹ワクチン接種の強力な勧奨を要請していたが<sup>5)</sup>、2005年12月現在、情報が十分に保護者に伝達されているとは言い難く、接種者数の増加には至っていない。公布から施行まで8ヵ月という短期間に対象者全員に情報が伝達されるの心配されるところである。また、情報伝達の時期が遅くなると、ノロウイルス感染症、インフルエンザ、ロタウイルス感染症の流行時期に重なるため、この年代の子どもたちは一番体調が安定しない時期に突入する。このことから、接種を受けたくても受けられない子どもたちが増加することが予想される。

国立感染症研究所感染症情報センターでは、この状況に危機感を持ち、ホームページに図11に示したポスターを公開し（<http://idsc.nih.go.jp/vaccine/cpn05-06.html>）、2006年3月31日までの接種を強く勧奨している。

厚生労働省は、図10に挙げた内容の実施状況を2005年10月31日時点で報告を求めていたが、2005年12月16日に開催された第10回予防接種に関する検討会で、その結果が公表された。それによると、全国47都道府県2,244市町村から報告が寄せられており、個別通知による勧奨は1,070市町村で実施、960市町村で今後実施予定ありと回答されていた。90%の市町村で2006年2月までに個別通知が実施されるようである。しかし、先にも述べたように、実施時期が遅くなればなるほど、対象となる子どもたちがワクチン接種を受け

**麻疹 (はしか)・風疹の予防接種をお早めに!**

現在、1歳から7歳半未満のお子さまは、麻疹(はしか)と風疹の予防接種を定期接種としてうけることができます。本年4月からこの制度が大きく変わります。まだ麻疹と風疹の予防接種を受けていないお子さまはかかりつけ医とよく相談し、ぜひとも2006年3月31日までに受けましょう。

**【現在】**  
**改正前**  
 対象者 1歳から7歳半未満  
 接種方法 麻疹および風疹の予防接種は麻疹ワクチン及び風疹ワクチンを1回ずつ接種

ワクチン	出生	6月	12月	18月	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	7歳	8歳	9歳
麻疹ワクチン					1回							
風疹ワクチン					1回							

**【2006年4月1日〜】**  
**改正後**  
 対象者 第1期 1歳児  
 第2期 小学校入学前1年間の小児(入学前年度の4月1日〜3月31日)  
 接種方法 麻疹および風疹の予防接種は麻疹・風疹混合生ワクチン(measles-rubella: MRワクチン)の2回接種\*

\*当園のあいだ、麻疹・風疹のいずれにもかかったことがなく、麻疹・風疹ワクチンのいずれもうけたことがない1歳児と小学校入学前1年間のお子さまに限られます。2回接種の有効性・安全性が確認されてから、MRワクチンの2回接種が始まります。

ワクチン	出生	6月	12月	18月	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	7歳	8歳	9歳
麻疹・風疹混合生ワクチン					第1期 1回		第2期 4/2生まれ 1回		10/1生まれ 4/1生まれ 1回			

2006年3/31までに済ませましょう。

2006年4月1日以降、定期の予防接種としては、MRワクチンのみとなり、現在使用されている麻疹単味(単抗原)ワクチンおよび風疹単味(単抗原)ワクチンに関しては任意接種となり、定期の予防接種では使用されないようになります。詳細については、お住まいの市町村(特別区)にお尋ねください。

国立感染症研究所 感染症情報センター IDSC  
<http://idsc.nih.go.jp/index-1.html>

国立感染症研究所情報センター HP より  
<http://idsc.nih.go.jp/vaccine/cpn05-06.html>

図11 麻疹ワクチン風疹ワクチン接種勧奨ポスター

がたい環境になるため、可能な限り早期の個別通知であることを望みたい。一方、214の市町村においては、個別通知の予定は無いと回答されていたことから、これらの地域に住む保護者は、今回の通知を別の方法で入手しなければならない。各種健診時における勧奨は2,069市町村(92%)で実施されていたが、実施体制の確保の実施率は922市町村(41%)と低く、教育委員会との連携も1,019市町村(45%)と極めて低い結果であった。また、HPの活用も1,717市町村(77%)にとどまっていた<sup>4)</sup>。

先進諸外国のほとんどが麻疹・風疹おたふくかぜ混合生ワクチン(MMRワクチン)の2回接種法を導入している中で、



日本もMRワクチンの2回接種法を予定したことは高く評価される。しかし、現状は本稿に示したように、決して楽観できる状況にない。2001年の流行を受けて立ち上がった多くの関係者の努力を無駄にすることだけは何としても避けなければならない。改正に伴う制限が接種率の減少、ひいては感受性者の増加に繋がらないように、できる限りの努力を続けたいと考えている。

## おわりに

WHOは麻疹排除 elimination に向かう目標を地域ごとに掲げている。2005年9月の会議で、日本が含まれる西太平洋地域 WPRO における麻疹排除は2012年を目標とすると設定された。この目標を達成するためには、1歳児のワクチン接種率を95%以上に上昇させるとともに、2歳以上の感受性者を徹底的に減少させ、流行そのものを完全に抑制する方策が必要である。ようやく対策の成果が見え始めた2005年、この流れを止めることだけは決してあってはならない。予防接種制度の改正と共に麻疹ワクチン接種率が減少し、感受性者の蓄積に伴う麻疹の再流行が起こらないように、十分な注意が必要である。麻疹患者サーベイランスの強化と共に、ワクチン接種率、抗体保有率の調査は継続して実施していくことが重要であり、2006年4月以降のワクチンスケジュール改正後は一層その強化が求められる。日本の国民を麻疹から守ると共に、再び麻疹輸出国と非難されることがないように、麻疹対策には更なる努力が必要であると感じている。

## 謝辞

本内容は、国立感染症研究所感染症情報センターならびに関係諸機関の先生方との共同研究により実施したものである。

## 文献

- 1) 永井正規. 「定点サーベイランスの評価に関するグループ」研究報告書. 感染症発生動向調査に基づく流行の警報・注意報および全国年間罹患数の推計—その5—. 平成17年3月.
- 2) American Academy of Pediatrics : Active and passive immunization. Committee on Infectious diseases American Academy of Pediatrics, Red book 2003, 2003: pp 2.
- 3) 厚生労働省健康局結核感染症課、国立感染症研究所感染症情報センター: 平成13年度感染症流行予測調査報告書.
- 4) 厚生労働省: 第10回予防接種に関する検討会資料. 平成17年12月16日 厚生労働省9階省議室.
- 5) 厚生労働省健康局結核感染症課長通知: 全国感染症主管課長会議資料. 平成17年9月21日. 厚生労働省講堂.



# 最近の風疹の流行とワクチン接種の問題点

寺田 喜平  
川崎医科大学小児科第一講座

Recent Prevailing Rubella and Problems in Vaccination in Japan

Kihei Terada  
Department of Pediatrics Kawasaki Medical School

## はじめに

わが国で2002～2004年にかけて風疹の小流行があり、年齢の高い小児や成人での流行であった。風疹は、春頃より夏まで流行する疾患で、発疹と発熱の比較的軽症なウイルス感染症である。脳炎や血小板減少性紫斑病の合併症もよく知られているが、麻疹と異なりほとんど死亡することはない。しかしながら、妊娠初期の妊婦が感染すると、胎児が先天性風疹症候群（CRS）になることがある。難聴、先天性心疾患、白内障、精神運動発達障害などの障害を残すので、少子化の中、次世代の子ども達を守るために重要な疾患である。2002年夏頃から岡山県で地域的な小流行があり、すでに先天性風疹症候群3例と不顕性胎児感染2例が発生した。2004年春からは、鹿児島県、大分県、群馬県などでも地域的な小流行が認められた。また岡山県と同様に、感染者は成人や学童など年齢が高いのが特徴であり、2004年10名の先天性風疹症候群の児が産まれた。2005年も2名の患児が出生した。

## I. 風疹の流行状況

1977年からわが国では先天性風疹症候群の防止を主目的にするため、女子中学生に風疹ワクチンを集団接種していた。しかし、流行の中心である小児が対象でなかったため、その

後も風疹流行は5年おきに大流行が発生し、その前後もただらと小流行が続いていた。また女子中学生の接種率も約70%であったため、風疹の流行とともに先天性風疹症候群が発生していた。1994年予防接種法改正時に風疹の流行自体をなくし、先天性風疹症候群の発生をなくすために、対象を女子中学生から生後122～90か月の幼児（男女）に変更した。その結果、小児の風疹感受性者が急速に減少し、風疹の全国的な流行はなくなっていた。しかし、2002年頃から風疹流行の兆しがあり、従来とは異なったパターンで流行が進んでいる。

### 1. 感染症サーベイランスにおける風疹流行

1982年より全国約3,000カ所の小児科を中心とした定点から麻疹や風疹などの感染症発生動向を把握するため、感染症サーベイランスが実施されるようになった。図1に全国における風疹のサーベイランス結果<sup>2)</sup>を示す。それでは全国平均の定点当たり風疹患者報告数が最高で1982年9.0名/週、1987年10.0名/週、1992年には5.0名/週を越えており、5年おきに流行があった。またその間の期間でも約2.0名/週が続いていた。1995年以降全国平均1.2名/週以上の流行はなくなり、1999年以降0.2名/週も越えることがなくなった。風疹の流行は全国平均で見ると流行がなくなっているが、2002

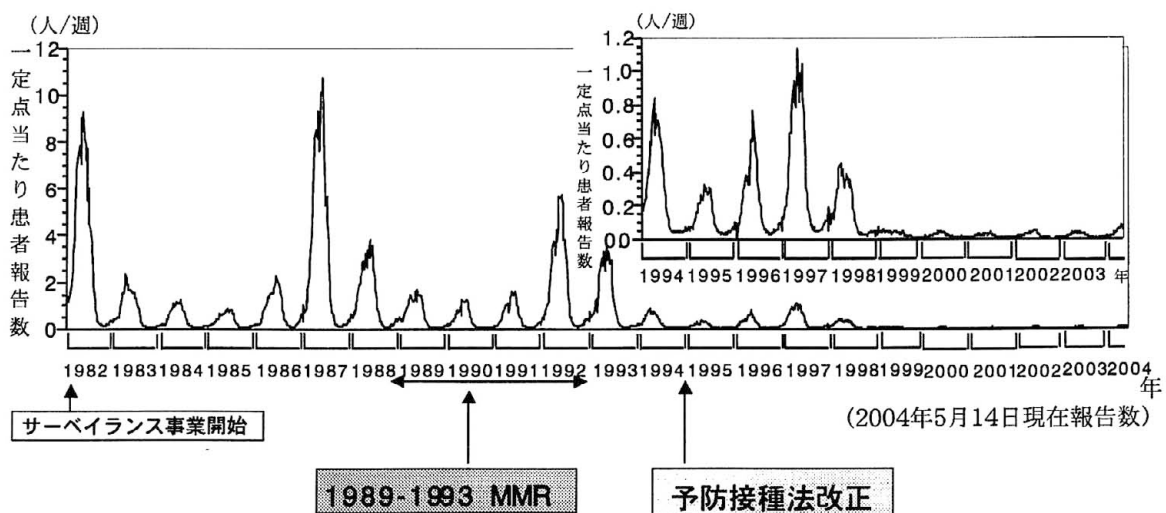


図1

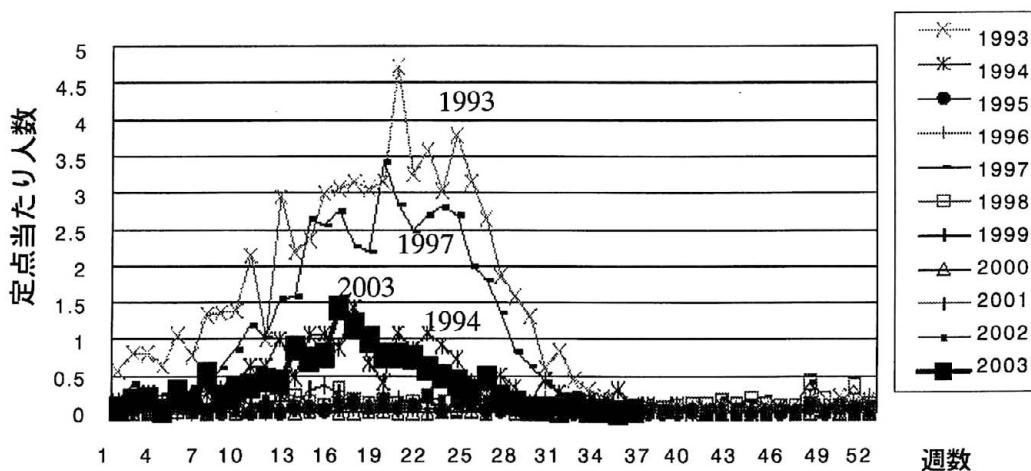


図2

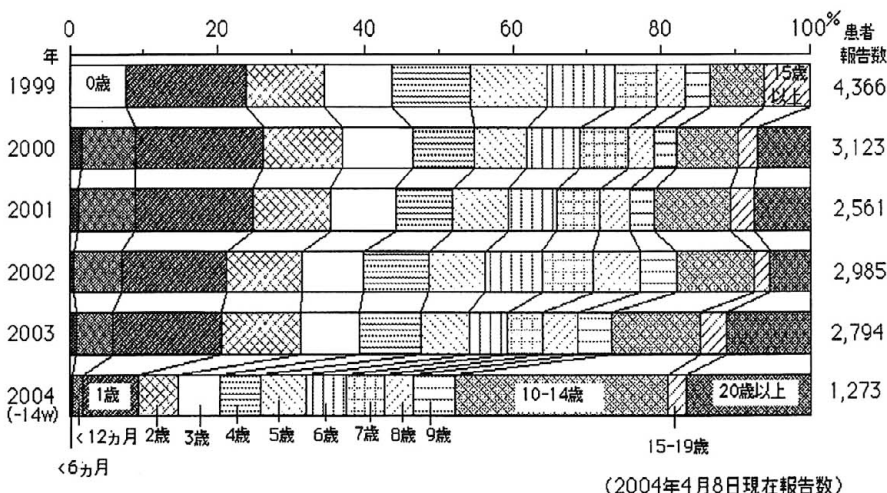


図3 風疹患者の年齢分布 (1999～2004年 第14週)

年から局所的な流行が発生している。2002年初夏から岡山市や倉敷市で風疹が局地的に流行し、2003年にはその周辺市町村で流行が認められた。図2に岡山県における風疹の感染症サーベイランス結果を示す。1993年および1997年の流行はそれぞれ最高4.5名/週、3.5名/週の流行であったが、2002年および2003年の流行は最高1.5名/週の程度で、過去と比較しても小流行であった。2003年岡山県では、県をあげてキャンペーンを実施して接種数を大幅に増加させて結果、2004年流行を止めることができた<sup>3)</sup>。しかし、2004年には、鹿児島県、大分県、沖縄県、群馬県、栃木県、秋田県でも小流行を認めた<sup>2)</sup>。それらの流行も最高0.8名/週を越える流行はなかった。

2. 風疹の流行は本当に小流行であったか

従来から、風疹は小児が主に感染する感染症であったために、現在感染症サーベイランスは小児科を中心に約3,000の病医院からの報告数を基にしている。そのため、成人の患者を診る頻度が少なく、成人の報告数は実態より少ないと思

われる。しかし、その報告においても成人や年齢の大きな小児の風疹が増加している。図3に示すように、2004年における10歳以上の群が占める割合は1999年の約3倍に増加していた<sup>2)</sup>。一方、1歳以下の群が占める割合は1/2に減少していた。しかしながら、15歳以上群は全体の約15%を占めるに過ぎない。2003年の川崎医大周辺地域流行時における風疹および疑い例の症例数は、大学で小児科43名、皮膚科41名、内科33名、計117名であった。小児科以外の症例が全体の63%を占め、感染症サーベイランスにおける15歳以上群が占める割合の約4倍もあった。大学は感染症サーベイランスの報告定点ではなくで特殊ではあるが、感染症サーベイランスの数倍以上の成人や年齢の大きな小児における風疹流行があったと想像できる。このように成人の感染が多くなると、小児科を中心とした従来の感染症サーベイランスでは有効に実際の流行を反映し難くなる。感染症サーベイランスにおける数字より、実際は大きな風疹流行であるだけでなく、従来より年齢に偏りがあることを知っておくべきである。

表

No.	年	都道府県	年/月
1	2000	大阪	2000年4月
2	2001	宮崎	2001年1月
3	2002	岡山	2002年12月
4	2003	広島	2003年4月
5	2004	岡山	2004年1月
6	2004	東京	2004年3月
7	2004	岡山	2004年4月
8	2004	東京	2004年4月
9	2004	東京	2004年4月
10	2004	鹿児島	2004年9月
11	2004	熊本	2004年10月
12	2004	神奈川	2004年10月

### 3. 風疹の診断は本当に正しいか

風疹の診断は、突然の発疹、発熱、耳介後部や頸部リンパ節の腫脹によって、臨床的に診断されることが多い。我々の検討では、医師により風疹と診断された女子中学生において誤診率が約15%もあった<sup>4)</sup>。流行していない場合、診断は比較的困難である。最近流行が少なかったため、診断に慣れていない医師も多い。また小児では重症でないことが多いので、血清抗体を測定して確定診断する医師も少ない。検査せずにエンテロウイルスによる発疹症と診断していないか反省が必要である。今回、岡山県で初めて流行を診た医療機関はサーベイランス定点でなく、また確定診断していなかった。「風疹が流行している」といううわさ話から、流行があるのか調査を開始したため、全体への流行情報の提供が遅れた。できるだけEIA法によるIgM抗体による確定診断をすべきであるが、少なくともシーズン初例を疑う場合や女性や女兒では抗体を検査すべきであると考え。また、一部の県で実施されているような麻疹の全数把握を風疹でも実施すべきであると思う。さらに疑い例を早期診断できるよう地方衛生研究所の協力を得てPCRによる遺伝子診断も考慮すべきであると考え。

## II. 先天性風疹症候群の発生状況

1999年からわが国の先天性風疹症候群は全数把握疾患となった。表にその報告数を示すように、その発生数はずっと年間0~1名であった。しかし、2003~2004年は過去のような風疹の大流行ではなかったが、2004年10名、2005年2名の患児が出生した。

これに伴う問題として、人工中絶の増加がある。先天性風疹症候群の子どもを産まないために、産婦人科医や妊婦は安易に人工中絶を選択する傾向がある。風疹が流行すると人工中絶数が数万件増加していると報告されている<sup>5)</sup>。

### 1) 風疹の抗体保有率

2001年の抗体保有率調査による推計から、わが国において女性は20~40歳の70万人以上が、男性は450万人以上が今後感染の可能性があるかと推定されている<sup>6)</sup>。女性への感

染源は集団生活の小児だけでなく、職場で男性から女性に感染が広がったり、男性が職場で感染して家庭に持ち込む可能性が高い。

日本産婦人科医会による2001年の妊婦における風疹抗体全国調査でも、22~37歳までは4~6%の陰性率であったが、20~21歳で8%、18~19歳で13%、17歳以下で27%と年齢の低下とともに陰性率が増加していた<sup>7)</sup>。女子看護学生における風疹抗体陰性率の調査<sup>8)</sup>では、昭和52、53年生まれ(集団接種をしていた頃)の学生は4/116名(3.4%)であったが、昭和55~58年生まれ(個別接種に変わった後)の学生は14.1%であった。陰性率は集団接種していた頃に比べ、個別接種では約4倍に増加していた。

### 2) 若年成人で陰性率が増加している背景

1977年から予防接種が女子中学生に開始された。しかし、その後も風疹流行は続き、先天性風疹症候群はなくならなかった。風疹の流行自体をなくすために、1994年予防接種法改正時に対象を女子中学生から生後12~90か月の幼児(男女)に変更した。中学生から90か月までの過渡期の小児は、経過措置として中学生で接種できるようにした。同時に、安全に接種できるように集団接種から個別接種となった。その結果、中学生の接種率は大きく減少した<sup>9)</sup>。その後、国は2001年の法改正で2003年9月まで、経過措置期間の接種済者に対して再び定期接種(無料)となるように特別措置を実施した。しかしながら、その頃SARSで大騒ぎのため、そのことを知らない対象者が多くだけでなく、医師でさえ知らない方がいた。その結果、特別措置による接種者は少なく<sup>8)</sup>、その経過措置者は現在最高26歳となった。

## III. 対策

2004年9月に「風疹流行および先天性風疹症候群の発生抑制に関する緊急提言」が提出された<sup>10)</sup>。そこには3つの柱があり、1) 風疹予防接種の勧奨、2) 風疹罹患(疑いを含む)妊娠女性への対応、3) 流行地域における疫学調査の強化、について考慮されている。

ワクチン勧奨に関して、①妊婦の夫や子ども、その他の同居家族に行く、②定期接種の強化、すなわち標準接種年齢を18か月にまでに下げることや1歳半や3歳児健診、入学時に未接種者を確認して勧奨することが求められている。③任意接種が勧奨される対象として、10代後半から40代の女性、産褥早期の女性、接種していない小学校、中学校、高等学校、大学生、そして医療従事者や保育施設、学校等の施設に勤務する職業上感染リスクの高い者に接種することを求めている。

風疹感染が疑われる妊婦への対応に関して、過去に先天性風疹症候群のリスクが非常に低い例であっても十分な情報提供や検討がなされないまま人工中絶が選択された例があったと推察された。そのため、風疹罹患(疑いを含む)妊婦への対応が正しくされるように、妊婦への対応診療指針として概略フロー図を作成し、各地区ブロックごとに相談窓口を置いた対応施設が決められた。そのほか、妊娠早期に妊婦全

員に風疹抗体検査を実施することやHI抗体で陰性者だけではなく16倍以下の妊婦は産褥早期に風疹ワクチンを接種することが求められている。わが国では妊娠時の検査で風疹抗体が陰性でも出産後早期に風疹ワクチンを接種することが少なかった。現在、これは日本産婦人科医会の協力のもとに実行に移されつつある。また産婦人科医より小児科医にワクチン接種を求められることもあると思われるが、小児科医は協力すべきである。1人目より2人目以降の妊娠時の方が、幼稚園や保育園などで多くの小児と接触する率が高く風疹感染のリスクが増すと考えられている。

疫学調査の強化については、現在の感染症サーベイランスは小児科を中心とした報告であるために、十分に全体像が把握されていない。また先天性風疹症候群も報告基準に満たない難聴等の単独障害例が見落とされる可能性があるため、積極的なウイルス学的検査を実施する必要がある。また、対策の評価と継続的な監視が必要である。

多くの小児科医は小児だけでなく、成人に対してもワクチン接種を実施している。特に風疹ワクチンを成人女性に接種する場合、妊娠していないことの確認と接種後2ヵ月間の避妊が必要である。問診表を小児用で代用している場合妊娠の有無について記載されていないので、追加あるいはカルテへの記載が必要である。また、接種後2ヵ月間の避妊についてのプリントも用意すべきである<sup>11)</sup>。

最後に、予防接種を実施するのは個々の医師であり、多くの医師が本年度の風疹流行とそれに伴う先天性風疹症候群増加のリスクを理解し、次世代の子ども達を守るよう努力が必要である。

## 文献

- 1) Terada K. Rubella and congenital rubella syndrome in Japan: Epidemiological problems. *Jpn J Infect Dis* 2003; 56: 81-87.
- 2) <http://idsc.nih.go.jp/disease/rubella/index.html>
- 3) 寺田喜平、新妻隆広、小坂康子、他. 岡山県における風疹ワクチンキャンペーンの効果、小児科診療 in press.
- 4) 寺田喜平、新妻隆広、大門祐介、他. 風疹ワクチン接種率低下に対する啓発活動の効果と風疹抗体保有率. *日児誌* 1999; 103: 916-920.
- 5) 加藤茂孝. 風疹胎児感染の遺伝子診断. *臨床とウイルス* 1994; 22: 31-35.
- 6) 多屋馨子. 風疹 1999年 2001年. *病原微生物検出情報* 2003; 24: 53.
- 7) 日本産婦人科医会女性保健部・先天異常. 妊婦風疹抗体価検査実態調査報告. *日産婦医会報* 2002; 54: 3.
- 8) 寺田喜平、新妻隆広、荻田聡子. 風疹ワクチンの暫定定期接種化による効果—接種者の少ない現実—, *感染症学雑誌* 2003; 77: 465-466.
- 9) 寺田喜平、森玲子、河野祥二、他. 予防接種法改正後の風疹ワクチン接種率低下と先天性風疹症候群の危惧について, *日児誌* 1997; 101: 1713-1714.
- 10) <http://idsc.nih.go.jp/disease/rubella/rec200408.html>
- 11) 寺田喜平、新妻隆広、小坂康子、他. 経過措置終了後における風疹ワクチン問診表の問題, *日児誌* 2005; 109: 26-30.

# インフルエンザ b 型菌ワクチンおよび肺炎球菌ワクチン

— 効果と認可進行状況 —

番場 正博  
横須賀共済病院小児科

Hemophilus Influenzae Type b Conjugate Vaccine and Pneumococcal Conjugate Vaccine  
— Efficacy and clinical trial in Japan —

Bamba Masahiro  
Department of Pediatrics, Yokosuka Kyosai Hospital

## はじめに

インフルエンザ菌 *Hemophilus influenzae* type b (Hib) および肺炎球菌 *Streptococcus pneumoniae* は、小児の重篤な感染症、特に新生児期以後の細菌性髄膜炎をはじめとする重症感染症の原因菌として重要である。近年では薬剤耐性化が進み、重篤な合併症、後遺症を残すことも多く、その治療に難渋することもまれでない。両菌による感染症では、菌体表面の莢膜多糖体 polysaccharide (PS) が菌の毒力と感染防御に関係する。PS に対する免疫応答は、乳児とくに 18 か月齢までは不良であることが知られている<sup>1)</sup>。米国をはじめ海外の多くの国ではすでに PS にキャリアー蛋白を結合した conjugate (結合型) ワクチンの導入がすすみ、これらの細菌による小児の重症感染症の制圧が可能となってきた。本邦でも以前からこれらワクチンの有用性が提唱されており、1997 年の日本小児感染症学会のシンポジウムにおいても、Hib conjugate ワクチンの早期導入の必要性が強調された。

### ○インフルエンザ b 型菌ワクチン (Hib ワクチン)

インフルエンザ菌 *Hemophilus influenzae* は、ヒト上気道に常在するグラム陰性桿菌で、莢膜の有無と抗原性によって分類されている。莢膜を有する型は a-f の 6 型にわけられ、b 型菌 (Hib) が最も病原性が強く、小児の侵襲性疾患 invasive disease の原因菌として約 95% と大部分を占め、その 95%

が 5 歳未満に起こるとされる。非 b 型菌による invasive disease はまれである。本邦では、小児のインフルエンザ菌による全身感染症の 90% 以上が髄膜炎であり、そのうち 98.5% が Hib であるとの報告がある<sup>2,3)</sup>。

Hib は主として健康な小児の鼻咽頭で保菌され、血液中へ侵入し invasive disease を発症する。一般に、小児の 3-5% が Hib の保菌者であり、容易に伝播するため、施設へ通所している小児では保菌率は 25% 位にも達する、とされる。近年、ペニシリン (Pc) を初めとする薬剤耐性株の出現が問題となっており、全国の細菌性髄膜炎の調査からも、2001 年以降は髄液由来のインフルエンザ菌の Pc 耐性株は、50% 以上を占めるようになってきている<sup>4,5)</sup>。(図 1) 本邦での Hib conjugate ワクチンの臨床試験に先立ち、6 都道府県において 2 回の細菌性髄膜炎の起炎菌に関するプロスペクティブ調査が実施された。その結果、地域的な差が認められるものの、全国平均で小児のインフルエンザ菌による髄膜炎の罹患は 5 歳未満人口 10 万人当り 8.6 人、全国で年間約 600 人の発症があり、患者の約 30% が予後不良と推測された。同様に肺炎球菌の罹患は、5 歳未満人口 10 万人当り 2.4 人と推測された<sup>6)</sup>。(図 2)

Hib conjugate ワクチンは、現在アジア、アフリカを含む 100 カ国以上で導入され、WHO の推奨により 94 カ国で定期接種

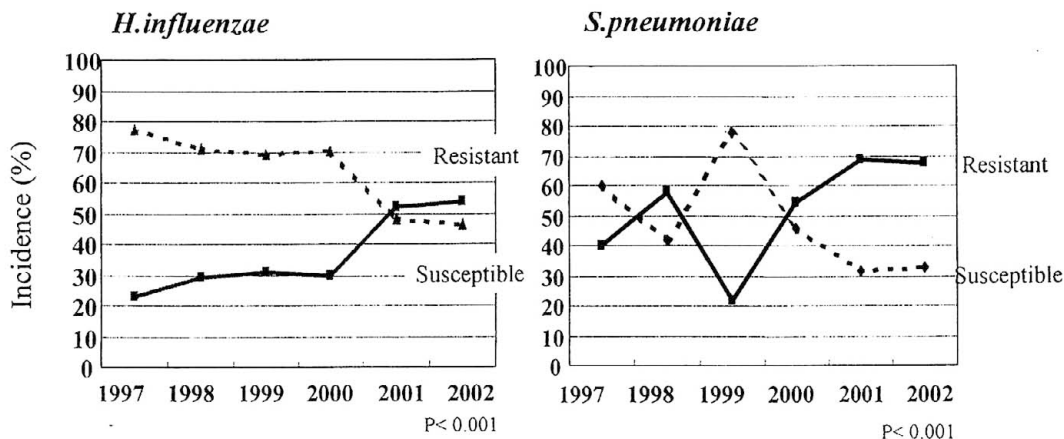


図 1 髄膜炎由来の *H. influenzae* *S. pneumoniae* の薬剤感受性の推移

両菌とも 2000 年以後耐性菌が半数を超える。(文献 5 より引用、一部改)

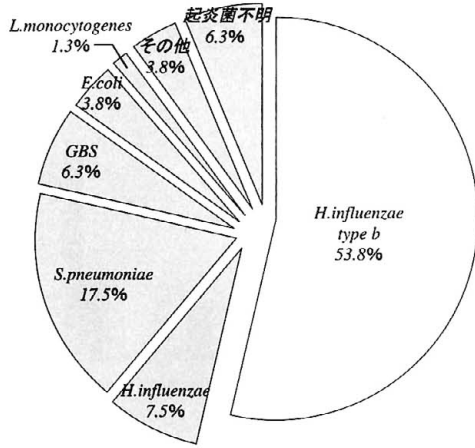


図2 小児細菌性髄膜炎に関するプロスペクティブ調査の結果 (文献6より引用、一部改)



図3 世界におけるHib conjugate ワクチン導入の現状

アジア、アフリカを含む100ヶ国以上で導入され、WHOの勧告により94ヶ国で定期接種に組み込まれている。

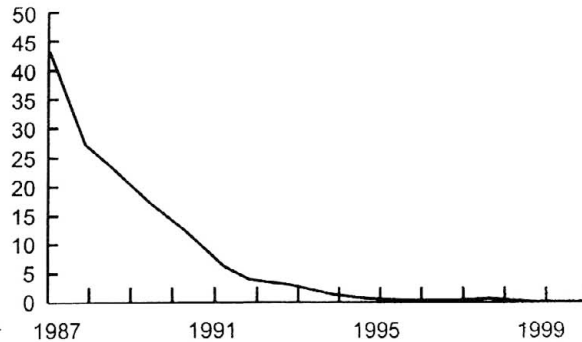


図4 米国におけるHib感染症罹患率の推移 (文献7より引用、一部改)

縦軸に5歳未満人口10万人当りの年間Hib invasive disease数、横軸が西暦年数。1987年からHib conjugate ワクチンが導入された。

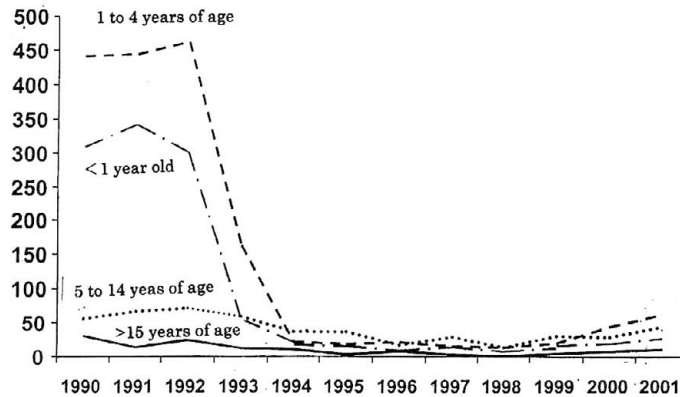


図5 英国におけるHib conjugate ワクチン導入の効果 (文献8より引用、一部改)

縦軸にPublic Health Laboratory Serviceへの報告数、横軸が西暦年。1992年から定期接種となり、罹患率は2年間で激減した。

に組み込まれている。(図3) 米国においては1987年12月に18ヵ月齢児に対しワクチンが認可された後、1990年10月から2ヵ月齢児に接種が開始され、Hib感染症の罹患率が導入前

の100分の1に激減している<sup>7)</sup>。(図4) 英国でも、1992年にHib conjugateワクチンが認可され2ヵ月、3ヵ月、4ヵ月児に接種されて以来、米国と同様の経過をたどり1998年には5歳



表1 4種類のHib conjugate ワクチンの特徴  
(文献13より引用、一部改)

Properties	PRP-D (ProHIBit®)	HbOC (HibTITER®)	PRP-OMPC (PedvaxHIB®)	PRP-T (Act HIB™)
Polysaccharide characteristics	Heat sized	Oligo-saccharide	High molecular weight polysaccharide	High molecular weight polysaccharide
Molecular size (Kd) <sup>a</sup>	<0.75	0.3-0.6	<0.25	<0.20
Free PRP	<37%	<10%	<15%	<20%
PRP per human dose (µg)	25	10	15	10
Carrier protein	Diphtheria toxoid	Diphtheria CRM 197	Outer membrane protein complex (OMPC) of <i>Neisseria meningitidis</i> Group B	Tetanus toxoid
Protein quantity per human dose (µg)	18	25	250	20
Form of vaccine	Liquid	Liquid	Lyophilized <sup>b</sup>	Lyophilized
Preservatives	Thimerosal	Thimerosal	Thimerosal	—

<sup>a</sup>Determined on CL-4B Sepharose.

<sup>b</sup>A liquid version of PedvaxHIB will be available soon.

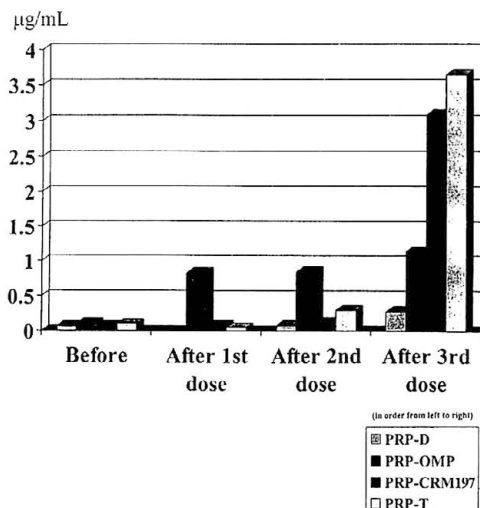
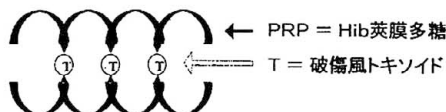


図5 4種類のHib conjugate ワクチンによる抗体反応の比較  
(文献8より引用)

有効成分の構造: PRPとTの結合体 (PRP-T)



剤型: 凍結乾燥製剤 + 添付溶剤 (1回用 0.5 mL)



組成: ・PRP-T (有効成分) ・塩化ナトリウム (等張化剤)  
 ・トロメタモール (緩衝剤) ・注射用水 (溶剤)  
 ・精製白糖 (賦形剤)

図6 Hib 結合体ワクチン (DF-098) の構造、剤型、組成 (文献14より引用、一部改)

未満人口 10 万人あたり 0.6 人まで罹患率が減少したと報告されている<sup>8,9)</sup>。(図4)

Hib 感染症の罹患率は世界各国で地域的な差があり、米国では日本の 3—6 倍、欧州では 2—3 倍多く、アジアの国々では一般に低い傾向にある。また、Hib conjugate ワクチンの効果として、咽頭の保菌状態に関する調査も行われており、ワクチン接種により保菌状態の低下、除菌が確認されている。しかし、Hib 以外のインフルエンザ菌および肺炎球菌の保菌率には影響せず、集団免疫の観点からもその有効性が支持されている<sup>10,11)</sup>。

Hib ワクチンは当初、Hib 莢膜多糖体 PS の成分である poly-ribosylribitol phosphate (PRP) を精製し単独使用したが、PRP—多糖体抗原は免疫学的に T 細胞非依存性抗原で、乳児特に 18 ヵ月齢未満では免疫原性が極めて弱く、臨床的に無効であったため、キャリアー蛋白と結合させて T 細胞依存性とし、乳児に対しても免疫原性をもたせた conjugate ワクチン

が開発された。PRP に結合させる蛋白によって複数の種類があり、キャリアー蛋白としてジフテリアトキソイドを用いた PRP-D、ジフテリア毒素の遺伝子変異による無毒 mutant である CRM197 (Cross—reacting material or mutant) をキャリアー蛋白とした Hemophilus b oligosaccharide conjugate (HbOC) ワクチン、髄膜炎菌 B 群の外膜蛋白 outer membrane protein complex (OMPC) と結合させた PRP-OMPC、破傷風トキソイドをキャリアー蛋白とした PRP-T、の 4 種類が conjugate ワクチンとして開発され、現在 PRP-D を除いた 3 種類が使用され、何れも有効性、安全性が確認されている<sup>12,13)</sup>。(表1、図5)

前述のプロスペクティブ調査に続いて、第Ⅲ相臨床試験が、2000 年から本邦 19 施設で実施された。フランスのアベンティス—バスターール製の conjugate ワクチンで、PRP と破傷風トキソイド (TT) を結合した PRP-T ワクチンを用いて行われた。本ワクチンは PRP 10ug、TT 24ug、シヨ糖 42mg で構成され、ゼラチン、チメロサルを含んでいない<sup>14)</sup>。(図6) 初

	《 治験前期 》 初回接種:3回				《 治験後期 》 追加接種:1回	
来院日	来院1	来院2	来院3	来院4	来院5	来院6
DF-098 の接種	1	2	3		4	
採血 (抗体価)	(前)			(後)	(前)	(後)
有害事象の調査 (接種7日後まで)		日誌 回収	日誌 回収	日誌 回収		日誌 回収
来院間隔	← 4週		← 4週	← 4週	← 1年	
					← 4週	

図7 Hib 結合体ワクチン (DF-098) の投与スケジュール (文献14より引用、一部改)

表2 臨床試験における免疫原性：抗体価の推移

	接種前	3回接種後	追加接種前	追加接種後
n	119	119	116	116
≥0.15μg/ml	16	118	105	116
抗体保有率 (%)	13.4 %	99.2 %	90.5 %	100.0 %
≥1μg/ml	3	110	71	116
抗体保有率 (%)	2.5 %	92.4 %	61.2 %	100.0 %
GMT (μg/ml)	0.06	9.68	1.84	117

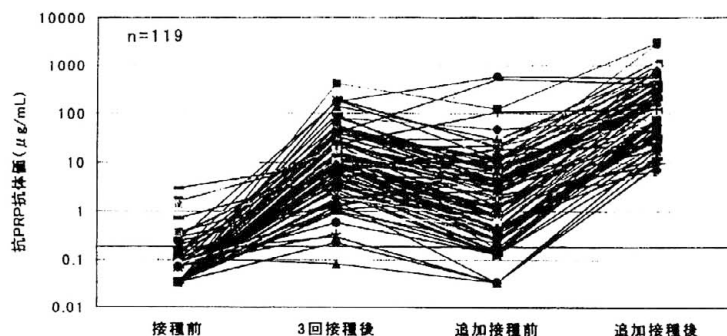


図8 臨床試験における免疫原性：抗体価の推移

回接種3回、追加接種1回を行い、副反応と抗PRP抗体価に関する評価が行われた。(図7) 一般にHib感染症の防御に必要な、抗PRP抗体価のレベルは、短期的に0.15ug/ml、長期的に1ug/ml必要とされているが、初回3回接種後の抗体価の検討では、良好な抗体獲得が証明され、高い免疫原性が確認された。さらに1年後の追加接種により、解析された116例全例で、長期的に必要なとされている1ug/ml以上の抗体価が得られ、ブースター効果も良好であることが認められた<sup>15)</sup>。(表2、図8)

各接種の7日後までに発現した副反応の症状と発現率の検討では、主な副反応は注射局所の反応で、発熱は多いとき

で4.1%に認められた。発現した副反応は他の不活化ワクチンで通常認められる症状と同様で、一過性の局所反応が主であり、重篤な反応はなく、数日で消失した。(表3) 本邦でも、本ワクチンの導入によって諸外国と同様にHibによる全身感染症の激減が期待できると考えられた。本臨床試験成績に基づいて一昨年に認可の申請がなされ、現在審査中である。

○肺炎球菌ワクチン

肺炎球菌 Streptococcus pneumoniae は、グラム陽性の球菌で、莢膜を有する菌種がヒトに病原性をもつ。化学的に異なった莢膜多糖体の抗原性の違いによって、少なくとも90種類の血清型に分類される。臨床的には、肺炎をはじめとする

表3 本邦での臨床試験における副反応

接種時		1回目接種	2回目接種	3回目接種	4回目接種
評価例数		122	121	121	118
発現率 (%)		70.5	61.2	57.0*	55.1
症 状		症状別発現率 (%)			
局 所	発赤 (≥0.5cm)	45.9	45.5	43.0	42.4
	腫脹 (≥0.5cm)	20.5	9.9	23.1	21.2
	硬結 (≥0.5cm)	13.9	16.5	21.5	19.5
	疼痛	7.4	9.1	3.3	2.5
	小計	50.8	51.2	47.9	49.2
全 身	発熱 (≥37.5℃)	1.6	2.5	4.1	1.7
	傾眠	8.2	4.1	2.5	1.7
	不気嫌	23.0	16.5	10.7	8.5
	不眠	14.8	15.7	4.1	4.2
	嘔吐	7.4	8.3	5.8	0.8
	下痢	7.4	10.7	6.6	6.8
	食欲不振	10.7	13.2	4.1	6.8
	異常号泣	0.0	2.5	0.0	0.8
	その他	4.1	0.8	3.3	1.7
	小計	38.5	33.9	22.3	17.8

呼吸器感染症、髄膜炎、敗血症の原因菌として重要である。米国では、肺炎球菌ワクチン導入前には、肺炎球菌による肺炎と髄膜炎で、年間50万の入院を数え、4万人以上が死亡するとされた。年代によって優位な血清型に変化が認められ、また、小児における感染症の原因となる血清型と成人でのそれとは、若干異なることも知られている。本邦での前述のプロスペクティブ調査では、肺炎球菌性髄膜炎の頻度は5歳未満人口10万人あたり2.4人、年間約200人の発症で、患者の40%が予後不良と推測された<sup>6)</sup>。

肺炎球菌もペニシリンをはじめとした薬剤耐性株が増加していることが問題で、1960年代、1970年代にオーストラリアと南アフリカで、Pc耐性肺炎球菌が出現して以来、1990年代には高頻度に認められるようになっていく。この耐性株の85%以上が、6種の血清型、6B、23F、14、9V、19A、19F型であることが知られ、本邦でも高度耐性株の90%以上が6、19、23型に属することが報告されている<sup>16)</sup>。

肺炎球菌ワクチンとして、現在 polysaccharide (PS) ワクチンと conjugate ワクチンの2種類が世界各国で使用されている。本邦でも、23価肺炎球菌 PS ワクチンが成人および2歳以上を適応として市販されている。Hib ワクチンと同様、肺炎球菌 PS ワクチンは乳幼児においては免疫原性が弱いため、7種類の血清型の PS を、各々キャリアー蛋白に結合させた7価 conjugate ワクチンが開発、認可された。含まれる血清型の菌に対しては、75%以上の罹患率の減少効果が認められている。生後6週から9歳までの小児を対象に、ワクチンに含まれる血清型菌により引き起こされる侵襲性肺炎球菌感染症の予防を適応として、2000年2月に米国で認可され、ついで英国、ドイツ、フランス等世界65ヶ国で承認されている<sup>17)</sup>。

Conjugate ワクチンは、Hib ワクチンと同様、莢膜を構成する PS 成分とキャリアー蛋白を結合させたものであるが、肺炎球菌では血清型が多いことが問題となる。7価肺炎球菌ワクチンは、侵襲性肺炎球菌感染症の原因菌として頻度の高い、7種の莢膜血清型の肺炎球菌莢膜抗原から精製した PS またはオリゴサッカライドの成分を含む conjugate ワクチンで、4、9V、14、18C、19F、23Fの各血清型の PS 2 $\mu$ gと、血清型6Bのオリゴサッカライド6 $\mu$ gを各々キャリアー蛋白である CRM197と結合させている。アジュバントとして、リン酸アルミニウムを約0.5mg含んでいる。

カリフォルニアで、Northern California Kaiser Permanente (NCKP)医療システムに登録された37,868人の乳幼児を対象に、1995年から3年間無作為二重盲検試験が行われた。髄膜炎菌C群 conjugate ワクチン接種群を対照群として、7価肺炎球菌 conjugate ワクチンの臨床の有効率が検討された。生後2ヵ月齢の乳児を対象として、2、4、6ヵ月に初回接種3回を行い、12-15ヵ月後に追加接種を行った。観察期間中に報告された侵襲性肺炎球菌感染症は17例で、すべてが髄膜炎菌ワクチン接種群に認められた。発症率は両群間で有意差を認め、有効率は、ワクチンに含まれる血清型で100%、すべての肺炎球菌の血清型で約90%と算定された。(表4)フィンランドでは、肺炎球菌に起因する中耳炎に関する有効性の検討が行われ、ワクチンに含まれる血清型での有効率は57%であった。また、Hib conjugate ワクチンと同様に、肺炎球菌ワクチン接種者における保菌率が検討された結果、咽頭からのワクチン血清型菌の除菌効果も確認されている<sup>18)</sup>。

免疫原性の検討では、本ワクチンを3回または4回接種した群では、非接種群に比して有意に高い IgG 抗体価が証明

表4 7価肺炎球菌 conjugate ワクチン (Pevnar® (e) nar®) の有効性—侵襲性肺炎球菌性疾患  
(Package insert : Pneumococcal 7-valent conjugate vaccine (Diphtheria CRM197 protein), Pevnar®, 2004/1 より引用)

Efficacy of Pevnar® Against Invasive Disease Due to *S. pneumoniae*  
in Cases Accrued From October 15, 1995 Through August 20, 1998

	Pevnar® Number of Cases	Control* Number of Cases	Efficacy	95% CI
Vaccine serotypes				
Per protocol	0	17	100%	75.4, 100
Intent-to-treat	0	22	100%	81.7, 100
All pneumococcal serotypes				
Per protocol	2	20	90.0%	58.3, 98.9
Intent-to-treat	3	27 <sup>†</sup>	88.9%	63.8, 97.9

\* Investigational meningococcal group C conjugate vaccine (MnCC).  
† Includes one case in an immunocompromised subject.

表5 7価肺炎球菌 conjugate ワクチン (Pevnar® (e) nar®) の安全性 (局所反応、DTP-HbOC 併用時)  
(Package insert : Pneumococcal 7-valent conjugate vaccine (Diphtheria CRM197 protein), Pevnar®, 2004/1 より引用)

Percentage of Subjects Reporting Local Reactions Within 2 Days Following Immunization  
With Pevnar® and DTP-HbOC\* Vaccines at 2, 4, 6, and 12-15 Months of Age

Reaction	Dose 1		Dose 2		Dose 3		Dose 4	
	Pevnar® Site N=2890	DTP- HbOC Site N=2890	Pevnar® Site N=2725	DTP- HbOC Site <sup>†</sup> N=2725	Pevnar® Site N=2538	DTP- HbOC Site <sup>†</sup> N=2538	Pevnar® Site N=599	DTP- HbOC Site <sup>†</sup> N=599
Erythema								
Any	12.4	21.9	14.3	25.1	15.2	26.5	12.7	23.4
>2.4 cm	1.2	4.6	1.0	2.9	2.0	4.4	1.7	6.4
Induration								
Any	10.9	22.4	12.3	23.0	12.8	23.3	11.4	20.5
>2.4 cm	2.6	7.2	2.4	5.6	2.9	6.7	2.8	7.2
Tenderness								
Any	28.0	36.4	25.2	30.5	25.6	32.8	36.5	45.1
Interfered with limb movement	7.9	10.7	7.4	8.4	7.8	10.0	18.5	22.2

\* If Hep B vaccine was administered simultaneously, it was administered into the same limb as the DTP-HbOC vaccine. If reactions occurred at either or both sites on that limb, the more severe reaction was recorded.

† p<0.05 when Pevnar® site compared to the DTP-HbOC site using the sign test.

表6 7価肺炎球菌 conjugate ワクチン (Pevnar® (e) nar®) の安全性 (全身反応、DTP-HbOC 併用時)  
(Package insert : Pneumococcal 7-valent conjugate vaccine (Diphtheria CRM197 protein), Pevnar®, 2004/1 より引用)

Percentage of Subjects\* Reporting Systemic Events Within 2 Days Following  
Immunization With Pevnar® or Control<sup>†</sup> Vaccine Concurrently With DTP-HbOC  
Vaccine at 2, 4, 6, and 12-15 Months of Age

Reaction	Dose 1		Dose 2		Dose 3		Dose 4	
	Pevnar® N=2998	Control <sup>†</sup> N=2982	Pevnar® N=2788	Control <sup>†</sup> N=2761	Pevnar® N=2596	Control <sup>†</sup> N=2591	Pevnar® N=709	Control <sup>†</sup> N=733
Fever								
≥38.0°C	33.4	28.7 <sup>‡</sup>	34.7	27.4 <sup>‡</sup>	40.6	32.4 <sup>‡</sup>	41.9	36.9
>39.0°C	1.3	1.3	3.0	1.6 <sup>‡</sup>	5.3	3.4 <sup>‡</sup>	4.5	4.5
Irritability	71.3	67.9 <sup>‡</sup>	69.4	63.8 <sup>‡</sup>	68.9	61.6 <sup>‡</sup>	72.8	65.8 <sup>‡</sup>
Drowsiness	49.2	50.6	32.5	33.6	25.9	23.4 <sup>‡</sup>	21.3	22.7
Restless Sleep	18.1	17.9	27.3	24.3 <sup>‡</sup>	33.3	30.1 <sup>‡</sup>	29.9	28.0
Decreased Appetite	24.7	23.6	22.8	20.3 <sup>‡</sup>	27.7	25.6	33.0	27.4 <sup>‡</sup>
Vomiting	17.9	14.9 <sup>‡</sup>	16.2	14.4	15.5	12.7 <sup>‡</sup>	9.6	6.8
Diarrhea	12.0	10.7	10.9	9.9	11.5	10.4	12.1	11.2
Urticaria-like Rash	0.7	0.6	0.8	0.8	1.4	1.1	1.4	0.8

\* Approximately 90% of subjects received prophylactic or therapeutic antipyretics within 48 hours of each dose.

† Investigational meningococcal group C conjugate vaccine (MnCC).

‡ p<0.05 when Pevnar® compared to control group using a Chi-Square test.

された。血清型 14 に対する応答が最も良好であり、血清型 9V に対する応答が低くなる傾向が認められた。3 回ないし 4 回接種者の大部分で、すべてのワクチン血清型において、

0.5ug/ml 以上の抗体価が認められた<sup>19)</sup>。

欧米での臨床研究により、接種により発現した局所反応としては、注射局所の疼痛、圧痛が多く認められたが、対照と

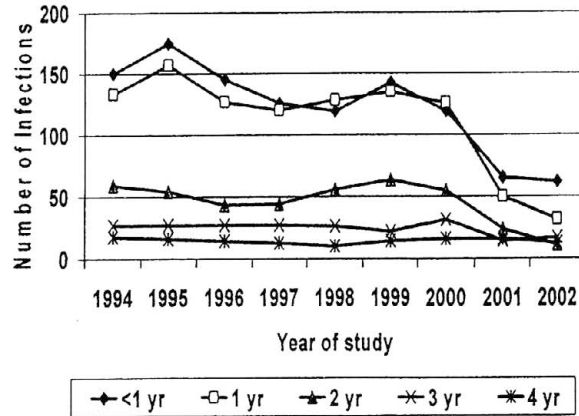


図9 米国8小児病院における侵襲性肺炎球菌感染症の推移 (文献22より引用、一部改)

縦軸に発症数、横軸に西暦年。2000年から導入され、2歳以下の小児における侵襲性疾患の年間発症数の減少を認める。

表7 化膿性髄膜炎から分離された *Streptococcus pneumoniae* (文献21より引用、一部改) 耐性菌別の血清型 (1993-2002年分離株)。

Serotypes	Children			Adult			Prevenar
	PSSP	PISP	PRSP	PSSP	PISP	PRSP	
3	1	7		1	10		
4	7	1		3			4
6A	5	7	7	1	2	1	6A**
6B	5	20	23	1	5	4	6B
7F				2			
9	3	4		1	2		9V
10	2	1		1	5		
14	2	11	2	1	4	1	14
15	2	1		1	2		
18C	2						18C
19F		2	34			9	19F
19A	1	1					19A**
22				8	4		
23A		3			4		23A**
23F	3	4	19	1	2	13	23F
Others	5	3	1	7	1		
Total	38	65	86	28	41	28	286
Covering (%)	22 (57.9)*	42 (64.6)*	78 (90.7)*	7 (25.0)*	13 (31.7)*	27 (96.4)*	
Cover including cross-reactivity serotype (%)	28 (73.7)*	53 (81.5)*	85 (98.8)*	8 (28.6)*	19 (46.3)*	28 (100)*	

\*試算値

\*\*：Cross-reactivity serotype

して反対側に同時接種されたジフテリア・百日咳・破傷風 (DPT) 三種混合ワクチンに比べて有意差を認めなかった。(表5) 全身反応は、同時接種が行われたDPT三種混合ワクチンの影響が加味されていると考えられたが、発熱、いらつき、傾眠状態、食欲減退が多く認められた。発熱に関しては、肺炎球菌ワクチン接種群で発現率が高い傾向を示したが、統計的有意差はほとんど認めないとされた。総じて、特に重篤な副反応や頻度の高いものは認められていない<sup>20)</sup>。(表6)

近年Kaplanらは、1994年から2002年まで9年間に全米の8小児病院で、7価肺炎球菌ワクチンの臨床効果について検討し、2歳以下の小児における侵襲性疾患の年間発生率の減少を確認した。すなわち、2001年には初年度に比して肺炎球菌侵襲性疾患の58%の減少、2002年には66%の減少

を認め、ワクチンに含まれる7血清型に限ると、各々63%、77%の減少を確認した。同時に、肺炎球菌の臨床分離株における薬剤耐性を検討し、2002年にはワクチンに含まれる各血清型でのペニシリン耐性株 (PRSP) が減少したことを報告している<sup>21)</sup>。(図9)

本邦で化膿性髄膜炎から分離された肺炎球菌の血清型と、ワクチンに含まれる血清型との関係を比較検討すると、本ワクチンはPS抗原の交差反応性を考慮すると87.9%のカバー率があると考えられ、本ワクチンの有効性が期待される。特に、薬剤耐性との関係を考慮すると、分離されたPc高度耐性株 (PRSP) に対しては、最大98.8%のカバー率を有する、と試算された<sup>22)</sup>。(表7) 現在本邦でも、第II相臨床試験が開始され進行中である。

## 終わりに

これらの細菌に対するワクチンの認可に関して、日本が欧米の先進諸国から10年以上の遅れをとっていることは大変残念である。抗菌薬療法の進歩が大きく関与している結果とも考えられるが、疾病の予防、また近年の薬剤耐性菌増加防止の観点からも、両 conjugate ワクチンの早急な導入が望まれている。

## 文献

- 1) Kayhty H, Makela PH, Peltola H. Immunological basis for PRP vaccines. Ellis RW, Granoff DM ed., Development and Clinical Use of Haemophilus b Conjugate Vaccines. Marcel Dekker. New York, 1994 ; 1-18.
- 2) 中村 明、石川信泰、黒木春郎、他. 本邦における髄膜炎を主とする全身感染症由来インフルエンザ菌の性状について. 日児誌 1989 ; 93 : 890-897.
- 3) 上原すゞ子. インフルエンザ菌. 小児感染免疫 1999 ; 11 : 53-57.
- 4) 生方公子. 市中感染症における PRSP と BLNAR の意義. 小児感染免疫 2003 ; 15 : 53-58.
- 5) 砂川慶介、野々山勝人、大石智洋、他. 本邦における小児化膿性髄膜炎の動向 (2000-2002). 感染症学雑誌 2004 ; 78 : 879-890.
- 6) 加藤達夫、上原すゞ子、神谷 齊、白木和夫、富樫武弘、森島恒男. わが国における Hib 髄膜炎の発生状況—1996-1997 年のプロスペクティブ調査結果—. 小児感染免疫 1998 ; 10 : 209-214.
- 7) Bath S, Bisgard K, Murphy T, Shutt K, Rosenstein N, Oluabunwo C. Progress toward elimination of Hemophilus influenzae type b invasive disease among infants and children: United states, 1998-2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002 ; 51 : 234-237.
- 8) Watt JP, Levine OS, Santosham M. Global reduction of Hib disease: What are the next steps? Proceedings of the meeting. J Pediatr 2003 ; 143 : S163-S187.
- 9) 神谷 齊. ヘモフィルスインフルエンザb型菌ワクチン. 日本ワクチン学会編. ワクチンの辞典. 初版. 朝倉書店. 東京. 2004 ; 212-217.
- 10) Takala AK, Eskola J, Leinonen M, et al. Reduction of oropharyngeal carriage of Haemophilus influenzae type b (Hib) in children immunized with an Hib conjugate vaccine. J Infect Dis 1991 ; 164 : 982-986.
- 11) Rosenstein NE, Perkins BA. Update on Haemophilus influenzae serotype b and Meningococcal vaccines. Pediatric Clinic of North America 2000 ; 47 : 337-352.
- 12) Kniskern PJ, Marburg S. Conjugation: Design chemistry and analysis. Ellis RW, Granoff DM ed., Development and Clinical Use of Haemophilus b Conjugate Vaccines. Marcel Dekker. New York 1994 ; 37-69.
- 13) Giri L, Vincent-Falquet J. Quality control. Ellis RW, Granoff DM ed., Development and Clinical Use of Haemophilus b Conjugate Vaccines. Marcel Dekker. New York 1994 ; 91-109.
- 14) 富樫武弘. インフルエンザ菌b型ワクチン (Hib ワクチン, DF-098) の第三相臨床試験—初回接種の成績—. 小児感染免疫 2002 ; 14 : 241-245.
- 15) Claesson BA, Schneerson R, Robbins JB, et al. Protective levels of serum antibodies stimulated in infants by two injections of Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate. J Pediatr 1989 ; 114 : 97-100.
- 16) Pubin LG. Pneumococcal vaccine. Pediatric Clinic of North America 2000 ; 47 : 269-285.
- 17) 松本慶蔵. 肺炎球菌ワクチン. 日本ワクチン学会編. ワクチンの辞典. 初版. 朝倉書店. 東京. 2004 ; 168-182.
- 18) Whitney CG, Farley MM, Handler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med 2003 ; 348 : 1737-1746.
- 19) Dagan R, Malamed R, Muallem M, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. J Infect Dis. 1996 ; 174 : 1271-1278.
- 20) Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Pediatr Infect Dis J, 2000 ; 19 : 187-195.
- 21) Kaplan SL, Mason EO, Wald ER, et al. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospital in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal vaccine. Pediatrics 2004 ; 113 : 443-449.
- 22) 千葉菜穂子、長谷川恵子、小林玲子、他. 化膿性髄膜炎例から分離された Streptococcus pneumoniae の疫学解析—1993-2002 年の分離株について. 日本化学療法学会雑誌 2003 ; 51 : 551-559.



# わが国のワクチンの承認申請審査について

鹿野 真弓

医薬品医療機器総合機構生物系審査部

Review Process of License Application of Vaccine in Japan

Mayumi Shikano

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

## はじめに

平成8年に沈降B型肝炎ワクチンが承認されて以来、わが国の新規ワクチンは承認されていない（平成16年9月30日時点）。平成11年以降、ワクチンについては5つ（平成16年9月30日時点）の承認申請がなされているが、これらが早期承認に至らない理由には共通する部分が多い（図1）。本稿においては、日本のワクチンの審査を取り巻く状況を解説するとともに、開発側および規制側双方の問題点と対応策

について考察を試みる。なお、本稿の内容は筆者の個人的見解であり、医薬品医療機器総合機構の公式見解ではないことを御了知いただきたい。

## 1. ワクチンの承認審査を取り巻く状況の変化

ここ10年ほどの間の医薬品規制の変化を以下に概説する（図2）。ワクチンについても他の医薬品同様、これらの規制変化への対応が求められてきた。

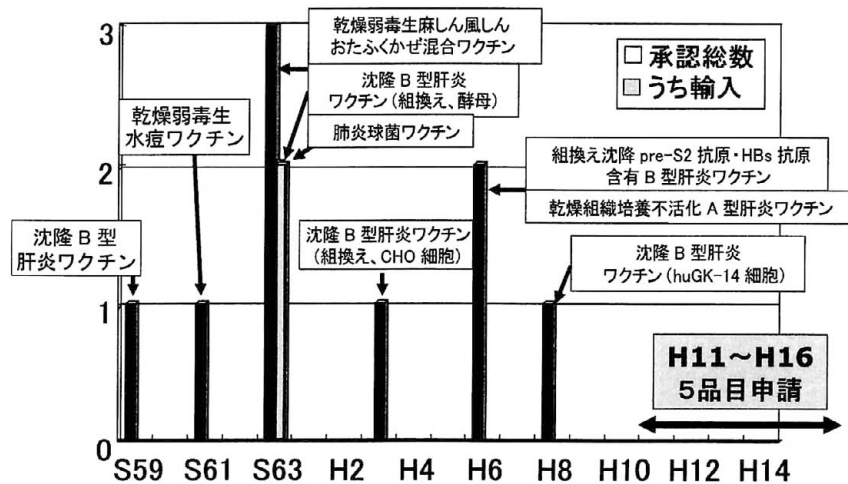


図1 新規ワクチンの承認状況

- ICH ; 日米 EU 医薬品規制調和会議 (H3 ~)
  - ・ 日米 EU の規制当局、製薬業界団体によるプロジェクト
  - ・ 医薬品開発に関する共通ガイドライン作成 (品質分野 22、安全性分野 15、臨床分野 14、複合分野 4)
- 薬事法改正 (H15 ~ 17)
  - 生物由来製品の安全性規制強化
  - ・ 生物由来原料基準
  - ・ 製造記録の保管
  - ・ 感染症定期報告
- 審査体制の変化
  - ・ 承認申請審査専門機関の発足 (H9 ~)

図2 医薬品規制・承認審査状況の変化

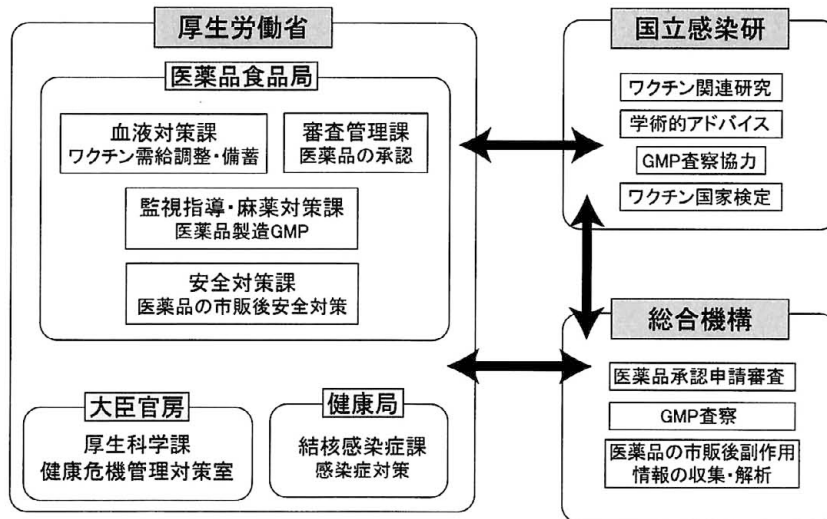


図3 日本のワクチン行政関係部署

1) ICHの発足

平成3年に、日本、米国、EUの規制当局及び製薬業界団体によるプロジェクトであるICH (The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use ; 日米EU医薬品規制調和会議)<sup>1)</sup>が発足した。ICHは、これら3地域での医薬品開発の共通ガイドラインを作成することで、良質な医薬品を迅速に開発し、迅速に医療現場に提供することを目的としており、これまで（平成16年9月30日時点）に、品質分野22、安全性（非臨床）分野15、臨床分野14、複合分野4の多くのガイドラインが作成されている<sup>2)</sup>。これらのガイドラインの中にはワクチンを対象外としているのもいくつかあるが、それ以外については、日本においてもワクチン開発時に対応することが求められるものである。

2) 薬事法改正

平成17年度から改正薬事法<sup>3)</sup>が施行されることとなったが、改正薬事法の中で生物由来製品の安全性に関する規制強化は特に重要とされ、国会での付帯決議により平成15年7月から前倒し施行されることとなった。具体的には、生物由来原料基準<sup>4)</sup>及び生物由来製品の指定<sup>5)</sup>等である。生物由来原料基準は、医薬品・医療機器等の製造に使用するヒトや動物に由来する原材料について、感染性因子混入防止の観点を中心に品質管理の基準を定めたものである。ワクチンの場合、ウイルス培養に使用する卵や細胞、培地に添加する動物血清や組織抽出物等にこの基準が適用される。また、生物由来原材料を使用して製造される医薬品・医療機器は、その生物由来原材料に由来する感染のリスクの程度に応じて生物由来製品あるいは特定生物由来製品に指定され、通常の医薬品・医療機器よりさらに上乗せの規制が適用されることとなった<sup>6-8)</sup>。ワクチンは生物由来製品に指定されているものが多く、原材料管理・製造に関する記録の保管、製品ラベルや添付文書上の表示、原材料に由来する感染リスクに

関する情報提供、その製品を使用した人に何らかの感染症が発症したかを確認する感染症定期報告などの規制が課せられている。

また平成17年度からは、従来よりも詳細な製造方法を承認書に記載するとともに、品質への影響が軽微な製造工程の変更に関しては、自社でバリデーションデータを確認して変更し、その変更から30日以内に変更を届け出れば良い軽微変更届制度<sup>9-11)</sup>が導入されることとなった。バリデーションデータは、GMP調査の際に事後的に確認される。これは、医薬品の品質・有効性・安全性を、従来の規格及び試験方法、生物製剤基準のみでなく、製造工程の恒常性の面からも担保しようとするものである。10年以上前に承認されたワクチンには、承認書に具体的な製造方法を記載していないものが多いが、この機会に製造方法についても承認事項として詳細に規定されることとなる。

3) 審査体制の変化

平成9年に、承認審査専門の部署として、国立医薬品食品衛生研究所に医薬品医療機器審査センターが設置され、医学、歯学、獣医学、薬学、理学、農学、工学等の学位取得者を中心とした約80名の審査官が医薬品・医療機器の審査を担当することとなった。平成16年4月には、この審査センターと医薬品被害救済・研究振興調査機構、医療機器センターの3つの組織が統合されて、新たに医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）が独立行政法人として発足した。医薬品・医療機器の審査担当部では、承認審査の他に開発に関する相談業務（対面助言）も行っている。生物由来製品を専門に審査する生物系審査部も新たに設置され、ワクチンの審査チームには、小児科医、免疫学やウイルス学等の専門家を配し、さらに充実した体制への強化を図っているところである。審査チームは審査の判断を含めた審査状況について記載した審査報告書を作成し、この審査報告書及び申請資料に基づいて薬事食品衛生審議会で審議され、承認

に至る。承認された医薬品の審査報告書は、申請企業の知的所有権に関わる部分はマスキングされた上で、総合機構のホームページで公開<sup>12)</sup>されているので、是非、参考とされた。

医薬品の承認審査や相談に当たっては、関係各規制部局との連携は重要である(図3)。総合機構内でGMP査察、GCP適合性等の信頼性調査、市販後安全対策を担当する各部の他、厚生労働省の関係各部署との連携を取って業務を進めている。ワクチンの場合にはさらに、ワクチン需給調整を担う医薬食品局血液対策課、感染症対策・予防接種行政を担当する健康局結核感染症課などとの密な連携も必要となる。また、ワクチンの承認前検査、国家検定の業務を行う国立感染症研究所の研究者にも、審査へのアドバイスを求めている。

## 2. ワクチンの承認審査に関する問題点と今後の展望

### 1) 規制側の問題点

総合機構内部については、人員不足という要因が大きい。生物系審査部の定員19名のうち設立時の欠員は4名と、日本の審査担当者数が十分とはいえない。業務の範囲が異なるので直接的な比較はできないが、生物系審査部と同様、ワクチンや血液製剤、細胞組織製品等の審査を担当している米国医薬品食品庁(FDA)のCBER(Center for Biologics Evaluation and Research)は約800名の審査担当者を擁している。大幅な定員増はすぐには難しいことから、まずは適格な人員を早急に確保して定員を充足し、審査・相談業務に必要な知識・経験を身に付けることが必要となる。今後、海外規制当局との連携、国際会議・学会への参加等を通じて、各国のワクチン規制、国際的な研究開発状況に関する情報を適切に収集し、対面助言を通じて開発促進に十分協力できるような人員増強が望まれる。

また前述のように、ワクチンに関する規制には複数の機関の多くの部署が関係しており、密な情報交換・連携が必要であるが、必ずしも十分な連携が取れていないとの指摘を受けることもあった。総合機構が設立されたことで、審査と治験相談、GMP・GCP査察、安全対策との連携は強化されたが、総合機構と厚生労働省の各部署、国立感染症研究所等との連携をさらに強化していく必要がある。

### 2) 開発者側の問題点

医薬品を製造・販売する企業は、自社製品に対する責任があり、科学技術の進展には積極的に対応して行くべきであろう。2.において述べたように、医薬品を取り巻く規制・審査の状況はこの10年余りの間に大きく変化したが、これは単なる規制上の要求事項の増加・詳細化ではなく、科学技術の進展やこれまでに蓄積された情報に基づいた品質・有効性・安全性の担保を行うべきという考えによるものである。国産ワクチンについては、近年の規制の変化に十分対応して来なかったために、生物由来原材料の品質管理や適切な工程内管理等、品質恒常性担保のための対応が著しく遅れて

いることが、承認に至らない要因の一つとなっている場合がある。また、臨床試験(治験)についても、有効性・安全性の考え方やデータの収集・評価の手法にICHガイドラインがほとんど反映されておらず、10年以上前の治験とほとんど変わらないレベルのものも少なくない。用量検討の試験や他のワクチンとの比較試験において、使用するワクチンのロットの価格や抗原量の差が大きいために臨床試験成績の評価が困難となる等、試験の目的を十分考慮した試験計画とは言い難いケースも散見される。いかに必要性の高いワクチンであっても、品質・有効性・安全性の確認ができない申請資料では承認は困難である。

一方では、最近、海外の製薬企業が開発したワクチンの承認申請、対面助言も増えてきている。欧米で既に承認されているものは、ICHガイドライン、WHOガイドラインに対応しており、海外での多くの使用実績がある。しかしながら、日本には、日本でのワクチンを取り巻く種々の状況・歴史に基づいて、生物学的製剤基準、生物由来原料基準、国家検定などの品質管理体制が構築されている。輸入ワクチンについても、日本で販売される以上は日本の規制・品質管理体制への対応が求められる。また、国内に既に類似ワクチンが使用されている場合には、既存ワクチンと比較して同等以上の有効性・安全性を有することが必要となる。複数回接種されるワクチンであれば、既存ワクチンと輸入ワクチンが区別なく接種されることを考慮し、互換性を担保する必要もある。国産ワクチンでも複数の製造業者が同じワクチンを製造しているものがあるが、これらの互換性は生物学的製剤基準によって担保されている。従って、輸入ワクチンについても同様に、原則として生物学的製剤基準への対応が求められることになるであろう。

### 3) 今後の展望

国産ワクチンと競合する輸入ワクチンが日本で承認された例は未だ無いが、日本国内の規制や品質管理体制に適切に対応しており、品質・有効性・安全性にすぐれた海外産ワクチンが承認申請されれば、日本国民の利益となるものとして承認され、導入されるであろう。その場合、十分な競争力を身につけていない国内のワクチン産業は、大打撃をこうむる可能性がある。国産ワクチンよりも海外のワクチンを積極的に導入すれば良いという意見もあるが、世界的な感染症流行時には、その感染症に対するワクチンを生産している国は自国民用のワクチン確保のために輸出を制限する可能性があり、日本の海外産ワクチンへの依存度が高くなると必要なワクチンを確保することが困難になるケースも考えられる。やはり国内で、科学技術レベルの進展や、ICH、WHO等の国際的な規制動向に対応した良質な新規ワクチンの開発促進が望まれる。一方、日本国民の利益に資する海外産ワクチンの導入も進めて行く必要があるであろう。

## 参考文献

- 1) <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>
- 2) <http://www.nihs.go/dig/ich/ichindex.html>
- 3) 薬事法 (S.35.8.10 法律第145号. 最終改正:H.17.7.26).
- 4) 厚生労働省告示 210 号 (H.15.5.20).
- 5) 厚生労働省告示 209 号 (H.15.5.20).
- 6) 「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則の一部を改正する省令等の施行について (生物由来製品に関する取扱いについて)」 医薬発 0520004 号医薬局長通知 (H.15.5.20)
- 7) 「薬事法施行規則の一部改正等に伴う事務取扱い等について」 医薬審発 0520001 号、医薬案発 0520001 号、医薬監麻発 0520001 号、医薬血発 0520001 号、医薬局審査管理課長、安全対策課長通知 (H.15.5.20)
- 8) 「生物由来製品の添付文書の記載要領について」 医薬案発 052004 号安全対策課長通知 (H.15.5.20)
- 9) 「薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律等の施行について」 薬食発 0709004 号医薬食品局長通知 (H.16.7.9)
- 10) 「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載要領に関する指針について」 薬食審発 0210001 号審査管理課長通知 (H.17.2.10)
- 11) 「薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律等の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理 (GMP/QMS) に係る省令及び告示の制定及び改廃について」 薬食監麻発 033001 号監視指導・麻薬対策課長通知 (H.17.3.30)
- 12) [http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/shinyaku\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/shinyaku_index.html)

# 途上国におけるワクチン対策の現状とわが国の小児科医の役割

中野 貴司

国立病院機構三重病院 臨床研究部 国際保健医療研究室長

Control Measures for Vaccine-preventable Diseases in Developing Countries and the Role of Pediatricians in Japan

Takashi Nakano

Director, Department of International Health, Institute for Clinical Research,  
National Hospital Organization Mie Hospital

## 1. はじめに

予防接種は、感染症対策において最も費用対効果の高い手段である。ジェンナーにより歴史上初のワクチンである種痘が開発されたのは1798年のことであった。本ワクチンを普及させることにより、恐るべき疾病「天然痘」は1977年10月に発症したソマリアでの患者を最後に地球上から根絶されたり。天然痘根絶は、人類がひとつの病原体の封じ込めに成功した初めての事例であった。

天然痘につぐターゲットはポリオである。1988年、世界保健機構（WHO）ジュネーブ本部総会は「ポリオ根絶計画」を採択した。この地球規模の一大プロジェクトにおいてわが国は、専門家派遣による技術協力、保冷設備やワクチン供与など国際医療協力活動を途上国の現場で展開してきた。ポリオ根絶の進展状況から、ワクチン戦略を考察する。

わが国では、米国と比較して遥かに多数の麻疹患者が毎年発生し、時には集団発生や地域流行も報告される。今後の推進が不可欠と考えられる麻疹対策について、諸外国の事例も参考にして検討する。

少し観点を変えて、渡航者健康管理の話題にも触れたい。

感染症の脅威が大きい途上国への渡航に際しては、定期接種には含まれないワクチンの接種が勧められる場合がある。A型肝炎、B型肝炎、狂犬病、黄熱病などである。これらの予防接種は一般小児科医にとっては馴染みの薄いものもあり、渡航者のニーズへ広く対応するには熟練を要する。予防接種を専門に扱う立場である小児科医だからこそ、国民に対して適切な保健医療サービスが提供できることを目指したい。

## 2. ポリオ根絶計画

### (1) 根絶計画の進展と現状

南北アメリカ大陸、東アジアとオセアニア（WHO地域区分では“西太平洋地域 Western Pacific Region, WPR”と呼ばれ日本も本地域に属する）、ヨーロッパの3地域ではすでに土着のポリオ

消滅が宣言された。1988年の根絶計画開始時には世界中125の流行国で約35万例のポリオが発生していたが、2003年には患者報告数733例、土着のポリオウイルス流行国は6国にまで減少した（図1）。現在、インドとナイジェリアを中心とした地域が2大流行地として残されている。当初の根絶目標“西暦2000年”はすでに過ぎ、人類の病原体に対する勝利が天然痘に次いで叶うかどうか、勝負を決する期限が迫っている。

### (2) ワクチン予防可能疾患に対する基本戦略

ワクチン予防可能疾患に対する基本戦略は、①ワクチンの普及、②患者発生を監視するサーベイランス、の2つである。ポリオについて概説する。

#### ① ワクチン投与～定期接種と一斉投与

定期接種では、対象年齢の児に対して定められた回数接種を行う。これに対して一斉投与は、ある集団に対して出来るだけ短期間のうちに、ワクチンを行き渡らせる方法である。例えばポリオワクチン全国一斉投与日（National Immunization Days, NIDs）は、設定した接種日に国中の5歳未満の子どもたち全員に生ワクチンを内服させるキャンペーンである。NIDs

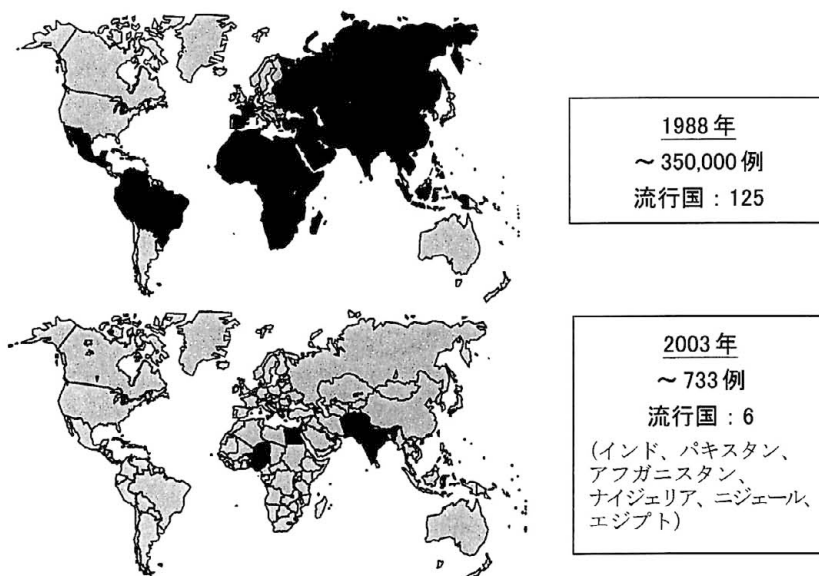


図1 ポリオ根絶の進展 1988-2003

(ポリオ患者報告数と発生国を、WHO資料より引用して作図)

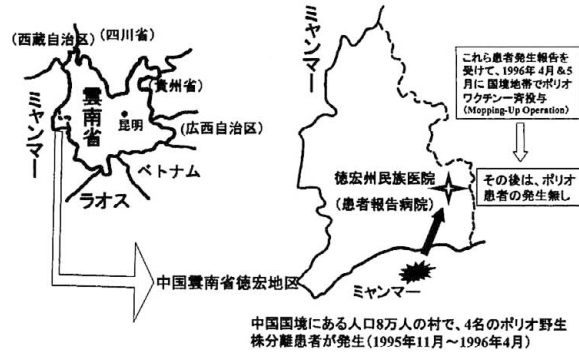


図2 中国/ミャンマー国境地帯におけるポリオの流行とその対策

表1 ポリオ根絶の最終段階に効果的であったハイリスク集団へのワクチン一斉投与

	中国	ベトナム	カンボジア
時期	3 & 4月 '96	NIDs '95	5 & 6月 '97
地域	国境含むハイリスク地域	メコンデルタの水上生活者を含めたハイリスク地域	ベトナム、ラオスと同時期に投与；ハイリスク地域
接種対象人数	6地区36県の4歳未満児約90万人	5歳未満児初回量数万ドーズ	5歳未満児カンボジア&ベトナムで約210万人、ラオス約7万人
接種時に各戸の家族を巡回する移動接種チーム	実施(接種定点と併用)	主戦略として実施	主戦略として実施

は、流行地におけるポリオ患者を短期間で制御できる効果がある。ある程度ポリオ患者が減少した段階では、サーベイランス(後述)により流行のハイリスク地域を選定し、そこに集中的にワクチンを一斉投与する手法(Mopping-Up Operation)が有効である。

②急性弛緩性麻痺サーベイランス

サーベイランス (Surveillance) は、直訳すると「監視、見張り」という意味である。ポリオは、急性に発症し弛緩性の麻痺を来す疾患である。そこで、すべての急性弛緩性麻痺 (Acute Flaccid Paralysis, AFP) 患者 (ギランバレー症候群、脊髄炎急性期なども含まれる) の報告を義務づけ、ポリオの発生が無いかどうかを監視する制度がAFPサーベイランスである。AFP患者から便検体を採取し、ポリオかどうかの確定診断を行なう。すなわち、AFPサーベイランスとは迅速な患者報告と調査、糞便からのウイルス分離による実験室診断、さらにはその解析結果のフィードバックという各種要素から構成されている<sup>2)</sup>。

(3) ポリオ根絶へ日本の貢献～中国ポリオ対策プロジェクトの例<sup>3)</sup>

12億という世界最大の人口を擁する中国では1989年頃よりポリオの再流行が見られ、1991年には日本のODAによる国際協力事業団 (Japan International Cooperation Agency, JICA；現在は独立行政法人国際協力機構)「ポリオ対策プ

ロジェクト」が開始された。

私が本プロジェクトに派遣されたのは1995年12月であった。当時中国では、AFPサーベイランスの整備が進み、1993年末から開始されたNIDsも効果をあげ、ポリオ発生はコントロールされつつあった。そして中国全土からポリオ患者が消えたかにみえた矢先、1995年11月に雲南省で患者発生の報告があり、翌年になっても同じく雲南省でポリオの発生が相次いだ。現地へ赴き調査したところ、彼らはミャンマーに住む子どもたちであった<sup>4)</sup>。国境近くの人口たかだか8万人の村から、4名の野生株陽性患者が報告された。この村は当時、ミャンマー中央政権ではなく地方軍によりコントロールされていた。4名の患者は、発症前に一度もポリオワクチンの投与を受けたことがなかった。ミャンマーでもNIDsは始まっていたが、政治的に不安定な国境地帯まではワクチンが到達していなかった。そして、本地域で現地の住民たちは、比較的自由に国境を越えて往来していた。

雲南省のポリオ対策担当局は、ポリオ流行のハイリスク地域と考えられる国境地帯で一斉投与 (Mopping-Up Operation) を実施した。その結果、見事に流行は制圧された<sup>4)</sup> (図2)。

ワクチン接種率不良な集団ではポリオが流行しやすい。経済発展著しい当時の中国では、仕事や商売目的で転居して暮らす「流動人口」と呼ばれる人々が多数存在した。勝手に



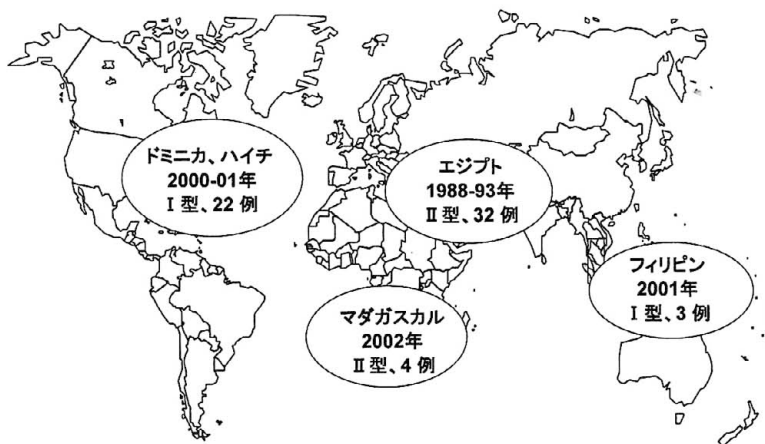


図3 ポリオ生ワクチン由来株伝播 (cVDPV) の報告  
(WHO、CDC 資料<sup>11-14</sup>) より引用して作図

転居することは認められておらず、“流動人口”家庭の子どもたちは戸籍に登録されない存在であった。さらに、罰則規定を伴う厳格な家族計画政策（いわゆる“一人っ子政策”）も関連して、戸籍未登録の予防接種の対象とはならない子どもたちが多数存在した。市場で商売しながら暮らす家族には、非登録児が居るのではと予想し、聞き取り調査を実施した。その結果、“流動人口”では、ポリオ、BCGとも接種率が不良であった<sup>5)</sup>。“流動人口”に対するポリオ対策の強化を中国政府と相談し、一斉投与を主としたワクチン普及とサーベイランスの充実に努め、その後中国からポリオは根絶された。

ハイリスク集団に対してワクチンを強化投与することは、ベトナム、ラオス、カンボジアの根絶最終段階でも大きな成果をあげた<sup>6)</sup>。その概略を表1に示した（当時WHO医務官としてベトナムでのポリオ根絶に尽力した遠田耕平先生より、一部情報提供を受けた）。

(4) ポリオ生ワクチンについて

ポリオ生ワクチン (OPV) は1956年セービン博士により開発され、1960年代前半の日本におけるポリオ大流行を制圧し、世界中で根絶計画を推進してきた素晴らしいワクチンである。OPVは腸管局所免疫賦与、血清抗体獲得、集団効果などの効用を併せ持つ<sup>7)</sup>。しかしOPVにも短所がある。頻度は低いが、弱毒ポリオウイルス株は糞便中に排泄されて他人に伝播したり、変異により神経毒性を持つことがある<sup>8)</sup>。

① ワクチン関連性麻痺 (vaccine-associated paralytic poliomyelitis, VAPP)

弱毒ワクチン株が神経毒性を発揮し麻痺を引き起こす。ワクチンを投与された者に発症する場合と、糞便から排泄されたワクチン株が周囲の者に感染し麻痺を来す場合（接触例、contact case）がある。II型、III型ポリオウイルスによることが多い。諸外国の統計ではOPV使用量250-330万ドーズ当たり1例程度<sup>9,10)</sup>、わが国では、OPV内服者では約300万投与に1例、接触例では投与者約250万当たり1例程度とされており<sup>7)</sup>、ワクチン初回投与でリスクが高い。男性の頻度が高く、液性免疫不全者における発症率が高い。

② 生ワクチン由来株の伝播 (circulating vaccine-derived

poliovirus, cVDPV) による麻痺

神経毒性を復帰した生ワクチン由来株が地域で流行伝播し、麻痺患者が集積することが報告された。1980年代-93年エジプト (II型, 32例)<sup>11)</sup>、2000-01年ドミニカとハイチ (I型, 22例)<sup>12)</sup>、2001年フィリピン (I型, 3例)<sup>13)</sup>、2002年マダガスカル (II型, 4例)<sup>14)</sup>、などの事例がある (図3)。cVDPVと判定するためには分離ウイルスの分子疫学的解析が不可欠であり<sup>15)</sup>、エジプトの事例は後年になって判明した。cVDPVは、OPV未接種児や不完全接種児に発症するケースが多い。変異を起こしたワクチン由来株がヒトの間で伝播してポリオ症状を起こすことは、ポリオ根絶を推進する関係者たちに大きな衝撃を与えた。

(5) 不活化ポリオワクチンと今後のワクチン戦略

長期間ポリオ患者の発生がない先進諸国においては、ワクチン株による麻痺という副反応を考慮して、定期接種スケジュールのOPVを中止し不活化ポリオワクチン (Inactivated Polio Vaccine, IPV) を採用した国が多い。先進諸国の中で日本は、いまだOPVを使用している数少ない国のひとつである。

IPVにも短所がある。高価である、注射しなければならないといった点は、途上国ではどうしても問題となる。さらには、腸管免疫の誘導に劣るというのも欠点である。フィンランドではIPV接種率が90%以上であったにもかかわらず、1984-85年の野生株侵入に際して多数のポリオ患者が発生した<sup>16)</sup>。OPVに比べてIPVは抗原域が狭いとの可能性も指摘されている<sup>17)</sup>。OPVとIPVの比較を表2にまとめた<sup>8)</sup>。

わが国におけるポリオワクチン戦略<sup>8)</sup>はどのように考えればよいであろうか？野生株によるポリオ患者は、日本では長年発生しておらず、頻度は低いにしても生ワクチンによる麻痺のリスクを考えれば、定期接種ワクチンはIPVへの移行を考慮すべきであろう。しかし未だ国内に認可されたIPVは存在しないので、臨床試験が必要である。日本ポリオ研究所が開発したIPV<sup>18)</sup>は、野生株ではなく弱毒ワクチン株を使用して製造しており、根絶達成後のバイオセーフティーの面からも注目されている。

表2 OPVとIPVの比較（文献<sup>8)</sup>より引用改変）

	ポリオ生ワクチン（OPV）	不活性ポリオワクチン（IPV）
ワクチン関連性麻痺（VAPP）	数百万接種に1例の頻度	無し
便からのワクチンウイルス排泄	有り	無し
ワクチン由来株の伝播（cVDPV）	有り	無し
血中中和抗体	高い	非常に高い
腸管局所免疫	成立	不成立
価格	安価	高価
投与経路	経口	注射
高温暴露下	失活著明	失活する
集団効果（Herd Immunity）	有り	無し
他のワクチンとの混合製剤	作製し難い	作製し易い
定期接種として使用している国	日本&主に途上国	欧米などの先進諸国

表3 わが国における今後のポリオワクチン戦略の要点

1. 定期接種としてIPVを導入すべき段階にある。
2. 接種率の向上、子どもたちや家族の負担軽減を目指して、混合ワクチン（DPT、さらにはHibやHB）を用いたい。
3. セービン株由来IPV（日本ポリオ研究所開発ワクチン）を用いるのか？  
海外ですでに認可されている製剤を輸入するのか？
4. 不慮の流行に備えるためには、OPVの備蓄が必要である。

表4 中南米諸国で実施された麻疹ワクチンキャンペーン

“Chach-up” キャンペーン ～一斉接種	<ul style="list-style-type: none"> <li>・1歳以上15歳未満の小児全員に、ワクチン接種</li> <li>・通常は、一回のみ実施</li> <li>・ポリオのNIDsのように、国全体をカバーする</li> </ul>
“Keep-up” キャンペーン ～定期接種	<ul style="list-style-type: none"> <li>・1歳以上24か月未満児には、接種漏れ者が無いように特に重点的に奨励する</li> <li>・各 birth cohort で95%のカバー率を目指す</li> </ul>
“Follow-up” キャンペーン ～強化接種	<ul style="list-style-type: none"> <li>・1歳以上5歳未満小児が対象</li> <li>・4年毎を目安に実施する</li> <li>・周期的な強化接種キャンペーンである</li> </ul>

乳児期の高い接種率を維持するために、DPTワクチンと同時に接種できる製剤（できれば混合ワクチン）を用いて定期接種へのIPV導入をはかりたい。ただし、世界の歴史の中でポリオ大流行を制御してきたのはOPVであることも忘れてはならない。万一の流行に備えての健康危機管理を想定するならば、OPVの備蓄が必要である。今後のわが国におけるポリオワクチン戦略の要点を表3にまとめた。

### 3. 麻疹対策

#### (1) 世界の麻疹対策と日本

国民総生産や平均収入からみれば、日本は自他共に認める代表的先進国である。しかしわが国ではいまだ患者発生が続き、麻疹制御は充分とは言えない。定期予防接種回数は

1回であり、先進諸国の中では特異的な存在とさえいわれる。南北アメリカ大陸では、WHOアメリカ地域事務局の主導により、麻疹を駆逐するプログラム（Measles Elimination Programme）が着実な成果をあげた。北米のみならず中南米の途上国においても、土着の麻疹ウイルス伝播が断ち切られた国も多い。これら中南米諸国で実施された麻疹ワクチン接種キャンペーンを、表4にまとめた。

#### (2) 今後の日本における麻疹ワクチン戦略

15歳未満小児への一斉接種は、必要な予算や紛れ込み事例も含めた副反応対策のことを考えると、現状のわが国で現実的な方法ではない。まずは、諸外国同様定期2回接種法を導入したい。麻疹ウイルスの伝播力は強力で、修飾麻疹の事例をはじめ、接種歴や抗体を有する者におけるウイル

表5 今後の日本における麻疹ワクチン戦略について

1. まずは、定期接種回数を2回にすること
2. 2回接種法の導入に際して、何歳で第2回目の接種を行うのが最も効果的であるかについて、免疫学的事項、カバー率の両観点から検討することが必要である。
3. MRワクチン、MMRワクチンなど混合ワクチンの採用が望ましい

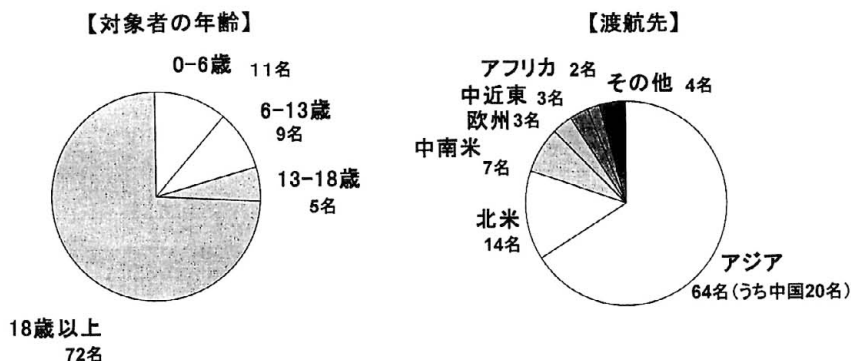


図4 渡航目的のワクチン接種（その1）

(平成14年三重病院；N = 97)

スの侵襲が報告されている<sup>19,20,21</sup>。その対策としてブースター免疫を行なうことが主目的なのか、1歳という初回定期接種の機会を逸した「漏れ者対策」の意味合いが大きいのかを、2回目の接種時期を決定する際には考慮する必要がある。

高いカバー率を達成することも大切である。接種歴ある者における修飾麻疹の報告は、中高生や大学生など思春期年齢が多いが、年齢が上になるほど、学校などで集団接種の場を設けない限り、接種率は向上しないであろう。

さらには、MR (Measles 麻疹 & Rubella 風疹) 混合ワクチンやムンプスも加えた MMR ワクチンの導入により、少ない接種機会でも多数の疾患に対する免疫を賦与できることを目指したい。すでに臨床試験が終了している MR ワクチン、MMR ワクチンが早期に臨床の場で使用できることを期待したい。サーベイランスの観点からも、発疹を伴う発熱性疾患である麻疹と風疹は、一緒に制御できたほうが費用対効果も高いであろう。今後のわが国の麻疹ワクチン戦略について、表5にまとめた。

#### 4. 海外渡航と予防接種

##### (1) 渡航者ワクチンの適応と接種上の注意

途上国においては感染症が猛威を揮っており、渡航に際して接種したほうが良いワクチンがある。小児のみではなく、成人に接種する場合も多い。三重病院におけるデータを呈示するが、70%以上が18歳以上であった(図4)。成人受診者の占める割合が多いが、予防接種全般に経験の深い小児科医こそが国民に対する医療の一分野として指導的役割を果たすべきであろう。

A型肝炎は食物や水を介して感染し、わが国の現在50歳以下の世代ではほとんど免疫がない。本ワクチンは小児適応が認可されていないことや、低年齢小児では不顕性感染や軽症例が多いので、何歳から接種を勧めるべきかについて

は、議論がある。DPTとして定期接種されている破傷風は、基礎免疫を完了していても約10年毎の追加接種が必要である。現在30歳以上の世代では乳児期の接種には破傷風トキソイドは含まれておらず、基礎免疫から開始する必要がある。途上国の中にはB型肝炎のキャリア率が非常に高い地域があり、医療施設や理容店などの器具の清潔度を考慮すると、他のワクチンの優先度も考えた上で時間的に可能であれば接種を勧めたい。狂犬病や日本脳炎は、渡航先での流行状況、渡航者の生活様式(動物や蚊との接触の度合い)も考えた上で計画する。狂犬病ワクチンはゼラチンを含有している。黄熱病ワクチンは通常は検疫所でのみ接種が可能で、ゼラチンや卵アレルギーに対する注意が必要である。各ワクチンに関する詳細については、他の成書も参照していただきたい<sup>7,22,23</sup>。

##### (2) 今後の研究課題

アフリカ諸国はじめ各国で流行がみられる髄膜炎菌 *Neisseria meningitidis* に対するワクチン、途上国の医師が「発熱が続けばマラリアの次に本疾患を疑え」と示唆するほど一般的な病気である腸チフスに対するワクチンは、わが国では認可されていない。多くの日本人が世界の隅々まで出かける今日、海外でこれらの予防接種を受けている者も相当数存在する。今後国内で臨床試験を実施する必要があるのか、するとしたらどのような方法で行なうのか、について検討が必要である。

同時接種も重要な検討課題である。わが国の“予防接種ガイドライン”には、「あらかじめ混合されていない2種以上のワクチンについて、医師が必要と認めた場合には、同時接種を行うことができる」と記載されている<sup>23</sup>。米国小児科学会は同時接種を勧告し、現場でも通常に行なわれているが、わが国の定期接種で同時接種が実施されている例は極めて少

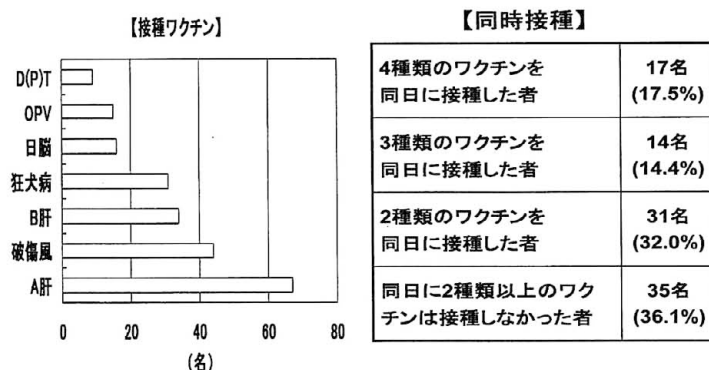


図5 渡航目的のワクチン接種 (その2)

(平成14年三重病院; N = 97)

表6 今後の日本における麻疹ワクチン戦略について

1. 小児適応や同時接種の安全性と有効性に関する科学的根拠の実証に努める。これまでの臨床試験データが乏しい事項に関しては、その集積が必要である。
2. 接種に際しての注意事項、卵成分やゼラチン含有ワクチンなどに関する接種上の注意点の明示化に努める。
3. 成人に対する接種基準や諸注意事項の設定においても指導的役割を發揮すべきである。
4. 日本では未認可のワクチンについて、臨床試験の必要性や研究計画に関して検討する。

ない。渡航者の場合は出発までの期間が短く、かつ仕事などの理由で受診回数を少なくしたいという希望が強く、何種類かのワクチンを別々の部位（上腕上部、下部、大腿、臀部など）に同時に接種を行う場合が多い（図5）。国内において同時接種に関する効果や安全性を検討した研究はいまだ数少なく、今後科学的な証拠を揃えていくことが必要であり、臨床研究として発展することを期待したい。渡航ワクチンの分野で、小児科医として取り組むべき事項を表6にまとめた。

文献

- 1) 蟻田功. 天然痘の根絶. ウイルス 1993 ; 43 : 1-11.
- 2) 中野貴司, Lin Lu, Zheng-Rong Ding, 他. 中国雲南省のポリオサーベイランス ~ 1995-96年における現状と問題点 ~. 臨床とウイルス 1997 ; 25 : 159-168.
- 3) 中野貴司. 地球上からのポリオ根絶を目指して ~ 中国雲南省での経験から. 保健婦雑誌 2000 ; 56 : 512-515.
- 4) Nakano T, Ding Z, Kyogoku S, Zhang LB, Hagiwara A. Coordination of poliomyelitis immunisation programme in China's border areas. LANCET 1996 ; 348 : 1097-1098.
- 5) Nakano T, Ding Z, Liang Z, Matsuba T, Xu W. Transient population bypassed by polio vaccination programmes in Yunnan Province, China. LANCET 1997 ; 350 : 1004.
- 6) Centers for Disease Control and Prevention : Final stages of poliomyelitis eradication- Western Pacific Region,

- 1997-1998. Morbid. Mortal. Wkly. Rec. 1999 ; 48 : 29-32.
- 7) 木村三生夫, 平山宗宏, 堺春美 編著. ポリオ、予防接種の手びき (第9版)、近代出版、東京 2003 ; 204-214.
- 8) 中野貴司. ポリオワクチン. 小児科 2004 ; 45 : 865-870.
- 9) Esteves K. Safety of oral poliomyelitis vaccine ; results of a WHO enquiry. Bull of WHO 1988 ; 66 : 739-746.
- 10) Strebel PM, Sutter RW, Cochi SL, et al. Epidemiology of poliomyelitis in the United States one decade after the last reported case of indigenous wild virus-associated disease. Clin Infect Dis 1992 ; 14 : 568-579.
- 11) Centers for Disease Control and Prevention : Circulation of type 2 vaccine-derived poliovirus -Egypt, 1982-1993. MMWR 2001 ; 50 : 41-42.
- 12) Centers for Disease Control and Prevention : Outbreak of poliomyelitis-Dominican Republic and Haiti, 2000. MMWR 2000 ; 49 : 1094-1103.
- 13) World Health Organization : Acute flaccid paralysis associated with circulating vaccine-derived poliovirus, Philippines, 2001. Wkly Epidemiol Rec 2001 ; 41 : 319-320.
- 14) World Health Organization : Paralytic poliomyelitis in Madagascar, 2002. Wkly Epidemiol Rec 2002 ; 77 : 241-242.
- 15) Kew O, Morris-Glasgow V, Landaverde M, et al. Out-

- break of poliomyelitis in Hiapaniola associated with circulating type1 vaccine-derived poliovirus. *Science* 2002 ; 296 : 356-359.
- 16) Hovi T. The outbreak of poliomyelitis in Finland in 1984-1985 : Significance of antigenic variation of type 3 poliovirus and site specificity of antibody response in antipolio immunization. *Adv Virus Res.* 1989 ; 37 : 243-275.
  - 17) 橋爪壮. いま、なぜ不活化ポリオワクチンが必要か？. *ウイルス* 2001 ; 51 : 101-104.
  - 18) 橋爪壮. 国産 IPV の特徴とポリオ根絶への役割. *臨床とウイルス* 2002 ; 30 : 336-343.
  - 19) 久川浩章、脇口宏、久保田晴郎、倉繁隆信. 小児感染免疫 1992 ; 4 : 113-116.
  - 20) 小船富美夫、片山未来、岡田晴恵、他. *臨床とウイルス* 2000 ; 28 : 10-14.
  - 21) 中野貴司、庵原俊昭、神谷齊、渡辺正博、落合仁. 予防接種歴を有する者における麻疹の罹患に関する検討. *日本小児科医会会報* 2003 ; 26 : 127-130.
  - 22) 狩野繁之、中村安秀、中野貴司、他. 特集～旅行者感染症とワクチン. *化学療法の領域* 2003 ; 19 : 19-75.
  - 23) 厚生労働省健康局結核感染症課監修：予防接種ガイドライン. 2003年11月発行、改訂版.

## シンポジウムⅢ

- ・エビデンスにもとづく小児救急、外来医薬品の使い方  
座長 吉田 一郎・五十嵐 隆
- ・EBMに基づく小児救急、外来医薬品の使い方 —救急薬—  
久保 実
- ・EBMにもとづく小児救急、外来医薬品の使い方 —抗菌薬—  
岩田 敏
- ・精神・神経治療薬 —注意欠陥多動性障害およびけいれん重積治療薬—  
山下裕史朗
- ・喘息の治療薬 —欧米からのエビデンスを考えた選択—  
高山ジョニー郎



## シンポジウムⅢ

# エビデンスにもとづく小児救急、外来医薬品の使い方

吉田 一郎<sup>1)</sup>、五十嵐 隆<sup>2)</sup>

1) 久留米大学医学教育学

2) 東京大学医学部小児科

Pediatric Emergency and Outpatient Clinic Based on Evidence Based Medicine :  
the appropriate way to Use Medical Drugs

Ichiro Yoshida<sup>1)</sup>, Takashi Igarashi<sup>2)</sup>

1) Medical Education, Kurume University, School of Medicine

2) Pediatrics, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

米国でのよい医師づくりをめざす医学教育では、2つのCが強調されているという。そのひとつは、Compassionate（患者さんの心の痛みがわかり、慈しむこと）であり、もうひとつがCompetent（有能であること）とされている。CompetentとはなにかということのひとつがEBMにもとづく医療ができることといわれている。エビデンスに基づく医薬品の使用法はその中核であろう。一方、小児科領域の医薬品については、臨床治験の困難さもあり、40年以上も前のShirkeyのTherapeutic orphanが今なお新しい課題でありつづけている。

しかし、最近では小児のため医薬品の開発が米国を中心に精力的に進められ、Updateの小児科版の登場など、小児の薬物治療においても、EBMを実践する基盤が整備されつつあるといえよう。

しかし、欧米の小児医療では用いられているのに、我が国の小児医療では今なお、使用することができない多くの薬物があることも事実であり、日本の子どもが早く、欧米のような恩恵を受けられるよう願うものである。これに関して、卒前、卒後における小児臨床薬理学教育の一層の充実が望まれる。

本シンポジウムでは、小児診療で重要な4つの領域の薬物療法に焦点をあて、我が国の小児の薬物療法を含むガイドラインが欧米とどのように異なるのか、またその背景にはどのような理由があるのか、今後、よりよい小児の薬物療法を確立するためには、どのようにすればよいのかなどが、取り上げられる予定である。演者らが抄録の中で述べているように、欧米と我が国での小児の薬物療法のギャップは小さくない。小児の喘息治療におけるテオフィリン問題などもその一例であろう。本シンポジウムではエビデンスにもとづく小児救急、外来医薬品の使い方を発展させるためには、どうすればよいか、具体的な方略や提案を期待したい。

# EBMに基づく小児救急、外来医薬品の使い方 —救急薬—

久保 実

石川県立中央病院小児内科

Drugs for Emergency Patients : the Use of Drugs Based on EBM in Emergency and Out-Patient Clinic

Minoru Kubo

Ishikawa Prefectural Central Hospital, Department of Pediatrics

小児の救急蘇生における救急薬のエビデンスは多くない。救急の現場では実際には二重盲検による臨床試験が倫理面で困難なことが一因である。一方でアメリカ心臓協会 (AHA) から心肺蘇生と救急心血管治療のための国際ガイドライン 2000<sup>1)</sup> が発表され、これまでの蘇生法や薬剤の使い方について新しい指針ができた。これまで行ってきたものと若干の違いがあるが、このガイドラインは多くの文献を徹底的に検討して出来上がったもので、十分なエビデンスに基づいていると考えられる。今回はこれに従って救急現場で使われる医薬品を検証する。

## 蘇生のガイドライン

小児の蘇生が一番多く行われるのは新生児仮死である。その他、外傷や溺水、乳幼児突然死症候群などがあるが、成人と異なり不整脈はまれである。まず新生児仮死をモデルにその蘇生の実際と、そこで使われる薬剤についての特徴や使い方の変遷について述べる。

新生児仮死の蘇生のガイドラインを示す (図1)<sup>2)</sup>。出生後直ちに蘇生の要否を決定する。胎便は除去したか、呼吸または泣泣しているか、筋緊張はよいか、皮膚色はピンクか、満期産かを評価し、問題なければルーチンケアを行う。保温に努め、気道を吸引すると同時に皮膚を清拭し、刺激、体位変更する。必要に応じて酸素投与を行う。これらのことを約30秒の間に行い、次いで呼吸、心拍数、皮膚色の評価を行う。

呼吸があり、心拍数が100を超え、皮膚色がピンクであれば養護ケアを継続する。無呼吸または心拍数が100未満であれば陽圧換気を開始する。30秒間で再度評価し、心拍数が100を超え、皮膚色がピンクとなれば現行のケアを継続、心拍数が60未満であれば陽圧換気と共に胸骨圧迫心マッサージを行う。さらに30秒後に心拍数が60未満であればエピネフリン投与を行う。心拍数が60を超えれば100を超えるまで陽圧換気を続ける。気管内挿管はこれらのいくつかのステップの中で考慮する。以上が新生児蘇生プログラムである。

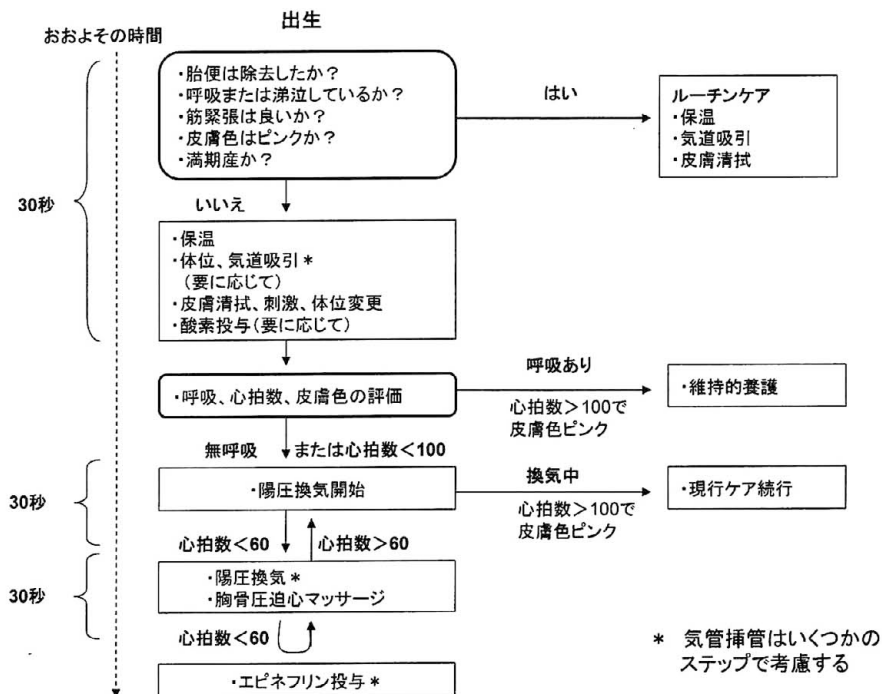


図1 出生直後の児の蘇生のアルゴリズム

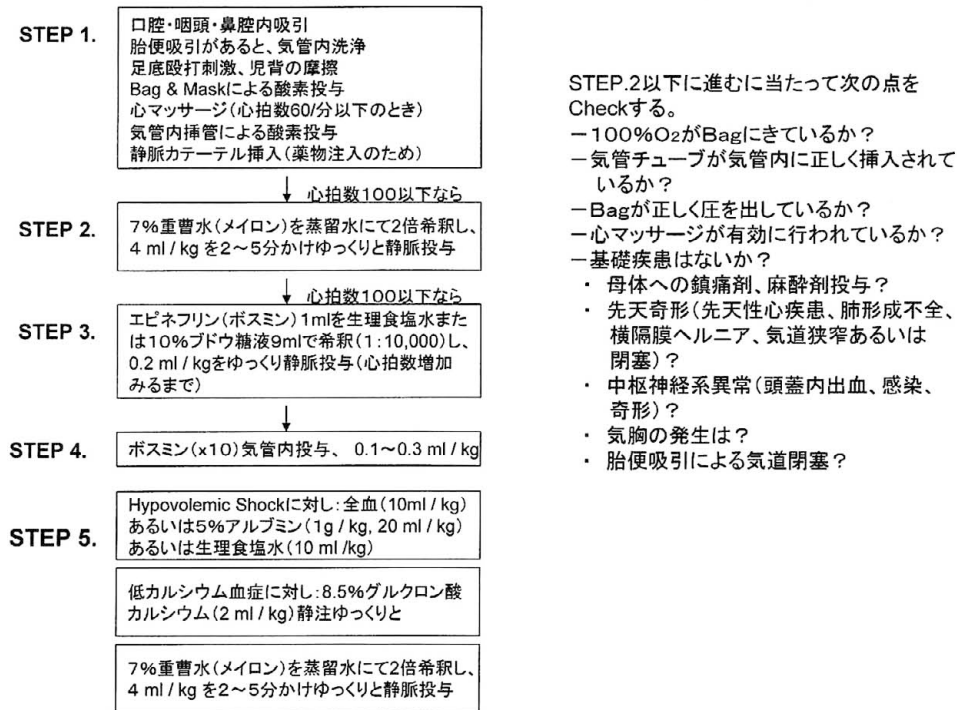


図2 仮死の治療計画—チアノーゼ、蒼白、心拍数100/分以下のとき—(中村より)<sup>3)</sup>を一部改変

一方で、これまで日本の新生児医療の中で行われてきた蘇生法は「仮死とけいれんの管理：未熟児新生児の管理」(図2)<sup>3)</sup>に代表される方法で、口腔・咽頭、鼻腔を吸引し、胎便が吸引されれば速やかに気管内洗浄を行う。足底殴打や背部の摩擦により呼吸を刺激し、さらにbag & maskによる酸素投与、心マッサージ、気管内挿管、静脈カテーテルの挿入と続く。

### 仮死の蘇生に必要な医薬品

仮死の蘇生に必要な医薬品は表のごとくで、薬剤としてはエピネフリンと炭酸水素ナトリウムが主役である。

#### 酸素

酸素もまた薬剤といえる。これまでできるだけ高濃度の酸素を用いてすばやく蘇生することが重要とされていた。最近ではその常識に異を唱える人もいる。蘇生用のバッグにはアンビューに代表される自膨張式のもの、ジャクソンリース式のものがあるが、ジャクソンリース式ものは100%酸素が使え、圧も調節できることで推奨されてきた。しかし使うのに少し熟練が必要で、実際の現場ではアンビューバッグが多く使用されている。

本当に蘇生には高濃度酸素が必要なのか？100%酸素で行うと記載しているものもあるが<sup>4)</sup>、他の多くは濃度について触れていない。純酸素の害について、肺に進行性でかつ致死的な傷害を与えるとの警告もある<sup>5)</sup>。さらに最近では北欧から低濃度酸素で蘇生した群のほうが、後の神経学的予後が良いとの報告も散見される。

もう一度、蘇生の手順をみてみよう(図2)。出生後直ちに口腔、咽頭、鼻腔内吸引をし、胎便が吸引されれば気管内

を洗浄する。さらにBag & Maskで酸素投与し、心拍が60/分未満なら心マッサージ、気管内挿管をして呼吸を確保する。ついで静脈路を確保、炭酸水素ナトリウムを投与し、エピネフリンの静注または気管内投与を行い、さらにカルシウム剤を投与、ポリウムエキスパンダー投与を行う。それでも心拍数の増加が得られなければエピネフリンの心腔内注入も行われていた。

#### エピネフリン

新しいガイドライン<sup>2,4)</sup>ではエピネフリンが第一選択薬の地位を確立し、小児の用法、容量が示された(図3)。初回量として静注または骨髄内の場合1000倍エピネフリン液(ボスミン)を10倍希釈したものを、気管内投与では原液を、体重あたり0.1mlより開始、必要に応じて3~5分毎に増量して繰り返して使用する。但し新生児では高容量のエピネフリンが有用との裏付けは不十分で、10倍希釈したもの0.1~0.3ml/kgの使用が推奨されている。最近では欧米に習って静脈路の確保に手間がかかるときは骨髄針を用いるようになってきている。気管内投与が一般化し、心腔内注入は行われなくなった。エピネフリンは経気管的に投与された場合も吸収されるが、吸収率と血中濃度は予測が困難である。静脈路が確保されたら、エピネフリンは経静脈的に投与されるべきであり、できれば中心循環へ到達するように投与する。血管外に漏出した場合は、局所の壊死を引き起こし組織損傷や潰瘍の原因となることがある。エピネフリン(他のカテコラミンも同様)は、アルカリ性溶液により不活化されるため、炭酸水素ナトリウム(メイロン)と混注してはならない。自己心拍のある患者では、頻拍、脈圧の増加および心室性期外収縮を引き起こすことがある。高容量投与は過度の血管収縮を誘発し、

心停止に対する初回量                      2回目以降  
・ 静脈内／骨髄内:0.01mg/kg              必要に応じて3～5分毎に繰り返し投与  
(1:10000のものを0.1ml/kg)              高用量(0.1～0.2ml/kg、1000倍液)考慮  
・ 気管内:0.1mg/kg  
(1:1000のものを0.1ml/kg)

心腔内投与は行われなくなった  
静脈路がなければ気管内または骨髄内へ

心停止、VF、無脈性VT、症候性徐脈のいずれに対しても  
経静脈的薬物療法の第一選択薬

但し新生児の心肺蘇生において高用量のエピネフリンが有用との裏付け不十分  
気管内投与: 10倍希釈液 0.1～0.3ml/kg

静脈路が確保されたら経静脈的に投与すべき  
できれば中心循環へ  
炭酸水素ナトリウムと混注しない

図3 エピネフリン (ボスミン)

作用機序

アシドーシスを補正し、呼吸中枢の抑制を除去する  
Bohr効果を抑えてヘモグロビンの酸素結合能を高める  
心筋のカテコールアミンの感受性を改善させる  
肺毛細血管の拡張により肺胞の拡張を助け、血圧心拍動に直接効果を有する

問題点

以前には心肺停止における著しい代謝性アシドーシスの治療として推奨されていたが…  
多くの研究でメイロンによる心肺停止患者の予後の改善は認められないことが報告  
小児では呼吸不全が心停止の主原因である  
メイロン投与により一時的にCO<sub>2</sub>分圧が上昇  
 $H^+ + NaHCO_3 \rightarrow Na^+ + H_2CO_3 \rightarrow H_2O + CO_2$

すでにある呼吸性アシドーシスを悪化  
換気が十分でなければメイロンを投与してはならない!

使用が考慮される病態

効果的な人工換気が確保され、循環を適正化するための心臓マッサージに加えてエピネフリンが投与されたにもかかわらず心肺停止状態が続く場合  
また、ショックにおいて著しい代謝性アシドーシスの存在が明らかになった場合

メイロンの用法・用量

1 mEq / kg (1 ml / kg, 8.4%溶液)を静脈内または骨髄内に投与  
新生児では、浸透圧の負荷を避けるために、ワッサーまたは5%ブドウ糖で希釈したハーフメイロン  
(0.5 mEq / ml)を使用 1～2 mEq / kgを2分以上かけてゆっくり静注  
乳児や小児では希釈するメリットは明らかにされていない  
ガス分析を利用した投与量: ハーフコレクト投与量(mEq) = BE × 体重 × 0.3 × 0.5

過量投与に注意

高ナトリウム・高浸透圧  
代謝性アルカローシス 血清イオン化カルシウム濃度の低下、VF閾値の低下、心機能の悪化

図4 炭酸水素ナトリウム (メイロン)

著しい高血圧や頻拍性不整脈を発生させることがある<sup>1)</sup>。

炭酸水素ナトリウム

以前は重症仮死の蘇生において炭酸水素ナトリウム(図4)によるアシドーシスの補正が優先されたが、多くの研究で炭酸水素ナトリウムによる心停止患者の予後の改善が認められないことからエピネフリンが第一選択の地位を確立した。炭酸水素ナトリウムの作用機序として、アシドーシスを補正し、呼吸中枢の抑制を除去する、Bohr効果を抑えてヘモグロビンの酸素結合能を高める、心筋のカテコールアミンの感受性を改善させる、肺毛細血管の拡張により肺胞の拡張を助け、血圧心拍動に直接効果を有するなどが考えられているが、小児では呼吸不全が心停止の主因であり、炭酸水素ナトリウムの投与により一時的にCO<sub>2</sub>分圧が上昇するため、すでに存在する呼吸性アシドーシスを悪化させる可能性がある。換気が十分に確保されていない患者への使用は推奨されない。効果

的な人工換気が確保され、心臓マッサージに加えてエピネフリンが投与されたにもかかわらず心停止状態が続く場合には、炭酸水素ナトリウムの使用を考慮する。また、ショックにおいて著しい代謝性アシドーシスの存在が明らかになった場合もその使用を考慮できる。炭酸水素ナトリウムの適応は、アシドーシスの進展の早さ、重症度、小児の循環動態、そして他の要因によって決定される。

適応がある場合は、1mEq/kgの炭酸水素ナトリウム(1ml/kg、8.4%溶液)を静脈内または骨髄内に投与する。新生児に対しては、浸透圧の負荷を避けるために希釈液(ハーフメイロン: 0.5 mEq/ml, 4.2%溶液)が用いられることがあるが、乳児や小児ではそのメリットは明らかでない。炭酸水素ナトリウムは高ナトリウム血症や高浸透圧などの過量投与にも注意が必要である。また、カルシウムは重炭酸と結合することによりカテコラミンが不活性化されるため、炭酸水素ナトリウ

**適応:** 循環動態の不安定な、明らかな 低カルシウム血症と高カリウム血症  
 心筋の興奮-収縮過程において重要な 役割を果たすが、その使用によって蘇生時の  
 予後を改善するエビデンスはない  
 伝導収縮解離やasystoleに推奨されてきたが、有効性を支持する基礎データなし

**カルシウムの用法・用量**

緊急時の至適投与量: 情報ほとんどなし  
 現在推奨されている5~7 mg / kgは成人や一部の小児のデータから推定  
 塩化カルシウム溶液を推奨  
 カルシウムグルコネートと比較してCaの生物学的活性がより高い  
 日本では従来から倍希釈したカルチコール®を1~2ml/kg使用している

2%塩化カルシウム	20 mg / kg ( 1 ml / kg )	適応: 低カルシウム血症、高カリウム血症、 高マグネシウム血症 中心静脈よりゆっくり静注 心拍モニター: 徐脈に注意
8.5%グルコン酸カルシウム	60~100 mg / kg	

図5 カルシウム

**ブドウ糖**

新生児、乳児、幼若小児では低血糖に陥りやすい  
 高血糖は蘇生後の中枢神経系予後を悪化させる  
 低血糖が確認されたときのみ投与  
 静脈内/骨髄内 0.5~1.0 g/dl 20%溶液 2.5~5 ml/kg  
 5%ブドウ糖液は容量増加には有効でない  
 特筆すべき利点はなく、乳酸産生の増加、虚血性脳障害の悪化などの欠点があり、重症患者  
 においては5%ブドウ糖輸液をルチーンに行うべきでない

**晶質液**

晶質液による循環血液量蘇生は血漿量よりも間質液量を増加させる  
 等張食塩水は1ℓの輸液により血漿量は275ml増加し、間質液量は825ml増加(計1100mlが増加する)  
 乳酸リンゲルは血漿に近いK, Caを含みNaを減少、乳酸添加しCl減少させてあるが、  
 組成の違いにもかかわらず乳酸リンゲルが等張食塩水に勝る証拠はない

**膠質液**

血管内容量を増加(5%アルブミンは等張食塩水の2倍)  
 アルブミン: 輸液した5%アルブミンの約半分が血管内に止まる  
 その浸透圧効果は12~18時間持続  
 デキストラン: 血管内容量を増加させるが、効果は数時間  
 血管内容量増加に対し膠質液のほうが優れているにもかかわらず、循環血液減少性ショック  
 患者において膠質液による蘇生でより高い生存率が得られるわけではない  
 高価格

図6 ブドウ糖・結晶質液・膠質液

ムを投与した場合は5~10mlの生理食塩水により静脈ライン  
 を注意して洗い流す必要がある。

**カルシウム**

カルシウム(図5)は、心筋の興奮-収縮過程において  
 重要な役割を果たしているが、画一的な投与で心停止症例  
 の予後は改善しない。カルシウムの蓄積は、虚血後または再  
 還流時におけるカルシウムの虚血臓器への細胞内流入により  
 引き起こされ、細胞内カルシウム濃度の上昇は細胞内酵素系  
 を活性化し、結果として細胞壊死へと発展する。カルシウム  
 の適応は低カルシウム血症・テタニーの治療および高カリウ  
 ム血症・心室頻拍の治療で、これまで心筋の興奮・収縮を  
 高めるとして蘇生において使用されてきたが予後を改善する  
 エビデンスはない。

**ブドウ糖・結晶質液・膠質液**

乳児は多量のブドウ糖(図6)を必要としている一方、グリ  
 コーゲン貯蔵量は少ない。

蘇生後には、一時的な高血糖の後、反応性の低血糖がし  
 ばしば認められるため、血糖を測定せずに蘇生の一環として  
 20%ブドウ糖を投与することがあるが、高血糖は中枢神経系  
 予後を悪化させることが知られており、ベッドサイドにおいて  
 注意深く血糖をモニターし、低血糖が確認された時にのみ投  
 与されるべきである。

また、成人では乳酸リンゲルやヴィーンFが輸液として選択  
 されるが、新生児や小児では5%ブドウ糖がよく用いられる。  
 しかし、5%ブドウ糖はボリュウムエキスパンダーとしては有効  
 でなく、乳酸産生が増加するため重症患者においては使うべ  
 きでない。

晶質液による循環血液量蘇生は血漿量よりも間質液量を増  
 加させる。等張食塩水は1ℓの輸液により血漿量は275ml増  
 加し、間質液量は825ml増加(計1,100mlが増加する。乳  
 酸リンゲルは血漿に近いK, Caを含みNaを減少、乳酸添加  
 しCl減少させてあるが、組成の違いにもかかわらず乳酸リン

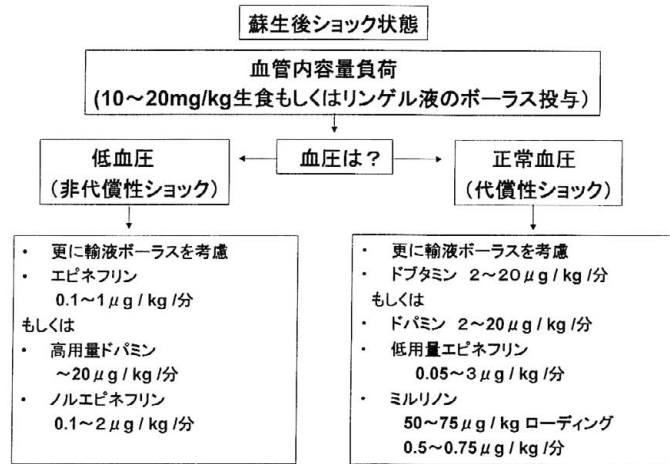


図7 蘇生後ショック状態に対する循環動態安定化へのアプローチ (AHA PALS provider manual を改変)

**ドパミン**

心血管系に及ぼす影響は投与濃度により異なる  
 低用量 (1~3 μg/kg/分): 心に対する直接作用(-)、腎・腹部臓器の血流増加  
 通常量 (5~10 μg/kg/分): 心筋収縮増強作用  
 高用量 (~20 μg/kg/分): 心臓β受容体への直接作用  
 交感神経からのノルエピネフリンを介した間接作用  
 適応: ①低拍出状態における心筋収縮増強  
 ②低血圧における昇圧  
 ③腎血流、腹腔内臓器血流を増加させたい場合

**ドブタミン**

合成カテコラミン  
 β受容体に選択的に作用  
 心拍数増加・心筋収縮増強作用と末梢血管拡張作用  
 直接β1受容体に作用するため、ノルエピネフリンの貯蔵・放出を要しない  
 低血圧が存在する場合、その末梢血管拡張作用により更に血圧が低下することもある  
 心機能低下による低心拍出量治療に有用

図8 ドパミン・ドブタミン

ゲルが等張食塩水に勝る証拠はない。ブドウ糖は容量増加には有効ではない。しかも欠点として浸透圧増加による細胞内脱水、乳酸の増加が示され、重症患者においては5%ブドウ糖輸液をルチーンに行うべきではない<sup>5)</sup>。

一方、膠質液については、血管内容を増加(5%アルブミンは等張食塩水の2倍)させ、輸液した5%アルブミンの約半分が血管内に止まりその浸透圧効果は12~18時間持続するが、アルブミンによる血管内容量増加は間質液量を犠牲にして起こり、20%アルブミン溶液を血管内容量減少時の容量増加の目的で用いるべきではない。デキストランもまた血管内容を増加させるが、効果は数時間で、血小板凝集の抑制、第Ⅷ因子活性の低下、線溶系の亢進により容量依存性に出血傾向を示すことが知られている。膠質液はボリュームエキスパンダーとしては優れているにもかかわらず、蘇生でより高い生存率が得られるという証拠はない。最大の欠点は高価格である。

**ドパミン・ドブタミン**

ドパミン・ドブタミンは蘇生後ショック状態における二次救命処置において心拍出量の維持と循環動態安定化に用いる(図

7、8)。蘇生後はまず血圧の維持のためにまず容量負荷を行い、次いで正常血圧では通常量を、低血圧時には高用量のドパミンを用いる。ドパミンの心血管系に及ぼす影響は投与濃度により異なり、低用量では心に対する直接作用はなく、腎および腹部臓器の血流を増加させる。通常量では心筋の収縮力を増強し、高用量では末梢血管は収縮する。適応は①低拍出状態における心筋収縮増強、②低血圧における昇圧、③腎血流、腹腔内臓器血流を増加させたい場合である。一方、ドブタミンには心拍数増加・心筋収縮増強作用と末梢血管拡張作用があり、心機能低下による低心拍出量治療に有用である。

**おわりに**

日本でも経験による蘇生から、AHA国際ガイドライン 2000が示されたことやPALS (Pediatric Advanced Life Support)の導入により、エビデンスに基づいた、より効果的な蘇生法が普及してきている。今回は新生児仮死を例に、蘇生の実際と救急薬について簡単にまとめた。



## 文献

- 1) 岡田和夫、美濃部驍 監修. AHA心肺蘇生と救急心血管治療のための国際ガイドライン 2000 日本語版; 第10章 小児の二次救命処置. 東京, 中山書店: 2004; 335-394.
- 2) 岡田和夫、美濃部驍 監修. AHA心肺蘇生と救急心血管治療のための国際ガイドライン 2000 日本語版; 第11章 新生児の蘇生. 東京, 中山書店: 2004; 395-434.
- 3) 神戸大学医学部小児科 編. 未熟児新生児の管理. 東京, 日本小児医事出版社: 2000; 213.
- 4) 上村克徳, 清水直樹, 阪井祐一. 小児救急医療における薬物療法の基本. 内科医・小児科研修のための小児救急医療治療ガイドライン, 東京. 診断と治療社: 2004; 21-29.
- 5) 稲田英一 監訳. ICUブック第二版. MEDSI: 2001.

# EBMにもとづく小児救急、外来医薬品の使い方 —抗菌薬—

岩田 敏

独立行政法人国立病院機構東京医療センター小児科

How to Use Antibiotics in the Pediatric Emergency or Outpatient Clinic Based on EBMs.

Satoshi Iwata

Department of Pediatrics, National Hospital Organization Tokyo Medical Center

市中病院の一般外来及び小児科診療所の外来を受診する小児の約80%は感染症の患者であり、その内訳は約55%が呼吸器感染症、約15%が消化器系感染症や小児期伝染性疾患となっている。一方夜間の小児一次救急外来においても感染症患者の占める割合は高く、呼吸器感染症が約55%、その他の感染症が約35%を占めている。これらの感染症患者の多くはウイルス性疾患であり、抗菌薬の適応とはならないため、抗菌薬の適正使用の観点からは、小児一般外来及び小児救急の現場においても、抗菌薬の適応となる疾患を適切に診断し、もっとも適切な抗菌薬を選択して、耐性菌を出来るだけ出現させないような投与方法で、抗菌薬を使用する必要がある(表1)<sup>1,2)</sup>。適切な病因診断のためには、A群溶血レンサ球菌、アデノウイルス、A型及びB型インフルエンザウイルス等の病原微生物の抗原を検出する迅速診断、

末梢血白血球数、血清CRPの測定は有用な検査であり、これらの検査を組み合わせることにより、抗菌薬の適応や、抗菌薬を使用する場合の抗菌薬の種類をより適切に決定することが可能である。細菌性肺炎と非定型病原微生物による肺炎、ウイルス性肺炎の簡単な鑑別方法について表2に示した<sup>3)</sup>。

一方適切な抗菌薬を選択するためには、頻度の高い原因菌を想定した上で、それらの原因菌に対する抗菌力、体内動態、薬剤の持つ副反応、服用性を勘案して使用するべき薬剤を選択する必要がある(表3)。そのためには小児感染症の主要な原因菌にはどのようなものがあるかについての十分な知識を持つことが必要である(表4)<sup>1)</sup>。

表3に示した抗菌薬の選択に関する要因の中では、原因菌に対する抗菌力が最も重要となるが、近年小児市中感染症の主要原因菌における薬剤耐性化が大きな問題となってい

表1 抗菌薬の適正使用とは

<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 抗菌薬の適応となる症例に対して投与</li> <li>・ 耐性菌をできるだけ出現させない投与方法</li> <li>・ もっとも適切な抗菌薬を選択して、適切な量を適切な期間投与し、少ない副反応で感染症を治癒させる</li> <li>・ 定められた適応疾患、適応菌種、用法、用量に適合した使い方</li> </ul>
--

表2 細菌性肺炎と非定型病原微生物、ウイルスによる肺炎の鑑別

<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 細菌性肺炎を疑わせる臨床所見 寒熱戦慄を伴う高熱、急激な発症、大葉の硬化陰影 末梢血白血球数の増多あり、CRP強陽性</li> <li>・ 非定型病原微生物による肺炎を疑わせる臨床所見 6歳以上、緩徐な発症、間質性・斑状陰影 末梢血白血球数正常、CRP弱陽性</li> <li>・ ウイルス性肺炎を疑わせる臨床所見 5歳以下、季節性あり、間質性・斑状陰影 末梢血白血球数正常、CRP陰性</li> </ul>
---

表3 適切な抗菌薬の選択とは

<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 抗菌力</li> <li>・ 体内動態</li> <li>・ 安全性</li> <li>・ 服用性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>原因菌に対する抗菌力</li> <li>耐性菌の有無(サーベイランス)</li> <li>感染部位での薬剤濃度</li> <li>副反応(小児に特有の副反応)</li> <li>小児用製剤</li> </ul>
---	--

表4 小児救急、一般外来で取り扱う感染症の主要な原因菌

<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 呼吸器感染症 A群溶血性レンサ球菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌、黄色ブドウ球菌、肺炎マイコプラズマ、肺炎クラミジア</li> <li>・ 尿路感染症 大腸菌</li> <li>・ 皮膚軟部組織感染症 A群溶血性レンサ球菌、黄色ブドウ球菌</li> <li>・ 腸管感染症 カンピロバクター、サルモネラ菌、病原性大腸菌</li> </ul>
--

表5 肺炎球菌の薬剤耐性化

- PBP (1a, 2x, 2b) の変異による薬剤親和性低下  
→ β-ラクタム系薬耐性
- リボゾームのメチル化 (*erm B*)  
薬剤の菌体外への排出 (*mef A*)  
→ マクロライド系薬耐性
- 1990年代以降増加
- 中耳炎、化膿性髄膜炎における難治化の要因

表6 インフルエンザ菌の薬剤耐性化

- β-ラクタマーゼ産生 及び  
PBP (PBP3) の変異による薬剤親和性低下  
→ β-ラクタム系薬耐性
- BLPAR, BLNAR, BLPACR (cf BLNAS)
- PBPの変異による耐性は1995年以降増加
- 中耳炎、化膿性髄膜炎 (type b) における難治化の要因

表7 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)

- *mec A* 遺伝子によりβ-ラクタム系薬に対する親和性の低下したペニシリン結合蛋白 (PBP-2') を産生することにより耐性化した黄色ブドウ球菌
- 主として院内感染症で問題となる。  
→ 新生児感染症、術後感染症
- 市中感染症でも30%前後の分離率  
→ 伝染性膿痂疹
- β-ラクタム系薬は無効
- バンコマイシン、テイコブラニン、アルベカシンが有効

る<sup>4,~8)</sup>。小児呼吸器感染症の主要原因菌である肺炎球菌においては、β-ラクタム系薬の作用点であるペニシリン結合蛋白 (PBP) が変異したためにおきる薬剤親和性の低下による耐性菌 (ペニシリン耐性肺炎球菌; PRSP) が1990年代以降急激に増加し、中耳炎や化膿性髄膜炎における難治化の要因になっている (表5)。これらの耐性菌はマクロライド系薬に対しても耐性を示す場合が多い。PBPの変異はPBP1a, 2x, 2bの3種類のPBPで認められているが、現在本邦で小児の気道から分離される肺炎球菌のうち、50%以上は3種類のPBPがすべて変異したPRSPであり、PBPに全く変異の認められない感性株は10%程度しかない<sup>5,6)</sup>。これらの耐性菌に対するβ-ラクタム系薬の抗菌力は感性菌に比して低下しているが、経口薬ではセフトレムが比較的良好な抗菌活性を有する。またケトライド系のテリスロマイシンも強い抗菌活性を有している。

同様にインフルエンザ菌の場合、従来から知られていたβ-ラクタマーゼ産生によるアンピシリン耐性に加えて、PRSPと同様にPBP (PBP3) がへにしたためにおきる薬剤親和性の低下による耐性菌 (BLNAR) が1995年以降急速に増加しており (表6)、臨床肺炎球菌の場合と同様の問題を起こしている。β-ラクタマーゼ産生とPBPの変異の療法の耐性を併せ持つ耐性菌 (BLPACR) も増加してきており、こうしたPBPに変異のある耐性菌は、小児の呼吸器感染症から分離されるインフルエンザ菌の50%以上を占めている<sup>7,8)</sup>。インフルエンザ菌に対しては、一般的に新世代セフェム系薬が良好な抗菌活性を示すが、BLNAR/BLPACRに対する抗菌活性は感性菌に比べて劣っている。経口β-ラクタム系薬のな

かではセフトレムの抗菌力が比較的優れている。新キノロン系薬、マクロライド系薬のアジスロマイシンは、PBP変異の有無にかかわらず一定の抗菌活性を示す。

従来から院内感染で問題となってきたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) は、β-ラクタム系薬に対する親和性の低下したPBPであるPBP-2'を産生することにより耐性化した黄色ブドウ球菌であるが、近年皮膚軟部組織感染症を中心に市中感染症においても重要な原因菌となってきた (表7)。小児のもっとも一般的な皮膚軟部組織感染症である伝染性伝染性膿痂疹の場合、原因となる黄色ブドウ球菌の約30%がMRSAである。MRSAが原因となった伝染性膿痂疹では、第一選択薬として使用される経口セフェム系薬の有効率が感性株の場合と比べて明らかに低下する<sup>9,10)</sup>。こうした市中感染症由来のMRSAは、院内感染症由来株と異なり、新キノロン系薬やミノサイクリンに対する感受性を有していることが多い。

小児感染症に対する抗菌薬の使用にあたっては、上記のような耐性菌を考慮した抗菌薬の選択が求められる訳であるが、実際に抗菌薬を使用する際には、原因菌に対する抗菌力以外に体内動態についての配慮も重要となる。近年、感染症の分野においても、抗菌薬の効果を、薬物動態 (Pharmacokinetics: PK) と薬力学 (Pharmacodynamics: PD) の関係から理解しようとする考え方が導入されるようになり、感染症治療や薬剤の開発に応用されるようになってきた<sup>11,12)</sup>。抗菌薬は、直接人体に作用して薬効を発揮する薬剤とは異なり、人体に感染している病原微生物に作用して薬効を発揮する薬剤であるため、PK/PD解析から求められる各種パラメーターとの相関が得られやすいことも、この分野での応用が積極的に推進されている理由のひとつになっている。生体に投与された抗菌薬は、それぞれの薬剤が持つ吸収、分布、代謝、排泄の性質に応じて、体内に拡散・分布し、感染部位に到達する。感染部位では、感染の原因となっている微生物に対して、時間依存性あるいは濃度依存性に作用し、抗菌活性を発揮する。従って抗菌薬の体内動態を考える場合、感染部位での動態がもっとも重要であるのはいうまでもないが、実際には感染部位の薬物濃度を経時的に測定することは困難なので、血中濃度の推移を指標とするのが一般的である。抗菌薬の薬物動態に関するパラメーター (PKパラメーター) として良く用いられているのは、最高血中濃度 (Cmax)、曲面下面積 (AUC) で、これを抗菌薬の薬理作用 (すなわち抗菌活性) のパラメーター (PDパラメーター) である最小発

表8 抗菌薬の薬効と相関すると考えられている PK/PD パラメーター

PK/PD パラメーター	抗菌薬の種類
Cmax/MIC	アミノ配糖体系薬 ニューキノロン系薬
AUC/MIC	ニューキノロン系薬 ケトライド系薬 グリコペプチド系薬 アゾール系抗真菌薬
Time above MIC (TAM)	βラクタム系薬 マクロライド系薬

表9 救急及び一般外来で取り扱う 小児感染症に対する経口抗菌薬の選択

・咽頭炎	アモキシシリン (アレルギーの場合はマクロライド系薬) 除菌できない場合→セフェム系薬、スルタミシリン アジスロマイシン、クラリスロマイシン
・中耳炎	β-ラクタム系薬の増量投与 (アモキシシリン、 セフトレキシム、ピボキシル、 ファロペネムなど)
・肺炎	白血球増多あり→β-ラクタム系薬 (中耳炎に同じ) 白血球増多なし→マクロライド系薬
・SSTI	セフェム系薬 MRSA の場合→ノルフロキサシン、ミノサイクリン、 ST 合剤*
腸管感染症	ホスホマイシン、ノルフロキサシン、マクロライド系薬
尿路感染症	セフェム系薬、ノルフロキサシン

\*適応未承認

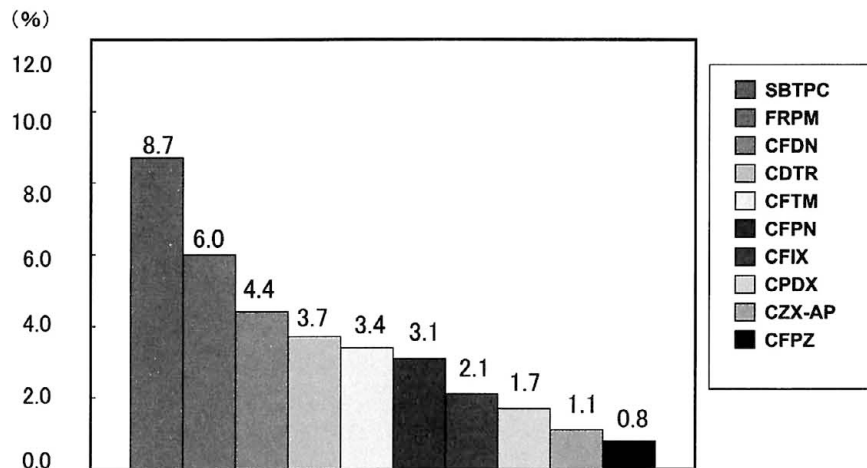


図1 薬剤別下痢・軟便発現率

育阻止濃度 (MIC) と組み合わせ、PK/PD パラメーターとして抗菌薬の薬効との相関について検討することが行われている。抗菌薬の薬効と関係すると考えられているPK/PD パラメーターとしては、Cmax と MIC の比である Cmax/MIC、AUC と MIC の比である AUC/MIC、血中濃度がターゲットとなっている微生物の MIC を超えている時間である Time above MIC (TAM) があるが、どのパラメーターが薬効と相関するかは薬剤の種類によって異なっている (表8) <sup>11,12)</sup>。抗菌薬の薬効を高めるには、それぞれの薬剤の薬効と相関するパラメーターを一定以上のレベルに保つことが必要となるわけである。一般にβ-ラクタム系薬の場合、その臨床効果に最も影響を及ぼす要因は、time above MIC (TAM) であるといわれており、そのような観点から、これらの耐性菌に対しても比較的強い抗菌力を有するβ-ラクタム系薬を、増量投与することが推奨されている。また組織内薬剤濃度が高濃度となるマクロライド系薬の場合、肺炎球菌の耐性化が進んでいる点が問題となっているが、現在開発が進められているテリスロマイシンは、ペニシリン耐性菌も含めた肺炎球菌に対して強い抗菌活性を

有しており、インフルエンザ菌に対しても一定の抗菌活性を有するため、小児市中感染症に対する抗菌薬として期待されている。

小児に対する抗菌薬の適正使用にあたっては、安全性、服用性に関する配慮も重要である。安全性においては、小児に特有あるいは多い副作用を考慮する必要があるが、中でも主として腸内細菌叢に対する影響と関連性のある下痢・軟便は、服薬コンプライアンスと密接に関連しているため重要である。これまでに本邦で実施された小児科領域臨床試験における小児用抗菌薬 10 薬剤の薬剤別下痢・軟便発現率は図1に示したとおりである。また下痢・軟便発現率は、年齢や抗菌薬の投与量によっても異なるので注意が必要である。実際の薬剤の選択にあたっては、抗菌力と副作用のバランスを考慮した上で決定する。

以上の内容を踏まえた上での救急及び一般外来で取り扱う小児感染症に対する経口抗菌薬の選択について表9に、適切とされている投与期間について表10にそれぞれ示した <sup>13,14)</sup>。

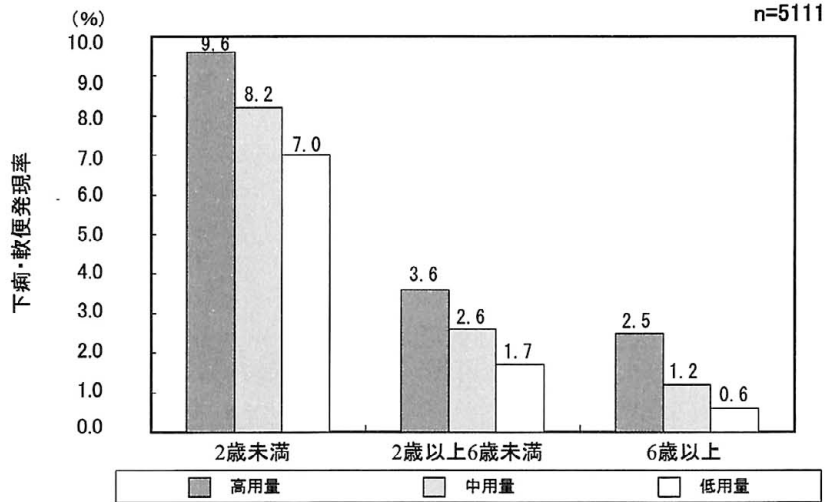


図2 年齢別・投与量別 下痢・軟便発現率 (10薬剤合計)

表10 小児感染症の抗菌薬投与期間 (適切な抗菌薬を投与した場合の米国教科書の記載)

疾患名	原因菌	投与期間(日)		
		Red Book <sup>3)</sup>	Nelson Textbook of Pediatrics <sup>4)</sup>	Textbook of Pediatric Infectious Diseases <sup>5)</sup>
咽頭炎・扁桃炎	<i>Streptococcus pyogenes</i>	10	10	10
急性中耳炎	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10 5 (azithromycin) *1	10	10
	<i>Haemophilus influenzae</i>	5~7 *2 10	10	10
百日咳	<i>Bordetella pertussis</i>	14 (erythromycin) 7 (clarythromycin) 5 (azithromycin) *1, *3	14 (erythromycin) 7 (clarythromycin) 5 (azithromycin) *1, *3	14 (erythromycin)
	肺炎	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamidia pneumoniae</i>	5~7 5~7 ≥28 10 14-21	10 7~10 21 10 5 (azithromycin) *1 10 (erythromycin) 10 (clarythromycin) 5 (azithromycin) *1
	<i>Chlamidia trachomatis</i>	14		≥5 (azithromycin) *1

\*1 米国ではazithromycinの標準投与期間が5日間  
\*2 2歳以上で合併症のない場合  
\*3 本邦ではazithromycinの百日咳に対する適応は未承認

以上、シンポジウムでの講演内容について概説したが、EBMの観点から考えると、小児感染症に対する抗菌薬療法においては、精度の高いエビデンスに裏付けられた治療法というものが必ずしも多いという訳ではなく、今後さらに精度の高いエビデンスの積み重ねが、より有効な治療法の開発につながるものと考えられる。

文献

1) 岩田 敏. 小児における抗菌薬適正使用とは. 小児科臨床 2002 ; 55 : 345-351.  
2) 岩田 敏. 外来診療における抗菌薬の選択—使い方と副作用—. 東京小児科医会報 2001 ; 20 : 30-34.  
3) 岩田 敏. 小児市中肺炎 外来治療の適応基準と治療法. 市中肺炎のマネジメント (中浜 力 編集) 医療ジャーナル社, 大阪, 2004 ; 154-161.

4) 岩田 敏. 小児感染症～市中耐性菌感染症を中心に～感染と抗菌薬 2001 ; 4 : 276-278.  
5) 千葉菜穂子、長谷川恵子、小林玲子、他. 化膿性髄膜炎例から分離された *Streptococcus pneumoniae* の疫学的解析 1993年から2002年の分離株について 日本化学療法学会雑誌 2003 ; 51 : 551-560.  
6) Ubukata K, Chiba N, Hasegawa K, Kobayashi R, Iwata S, Sunakawa K. Antibiotic susceptibility in relation to penicillin-binding protein genes and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains responsible for meningitis in Japan, 1999 to 2002. Antimicrob Agents Chemother 2004 ; 48 : 1488-1494.  
7) 長谷川恵子、千葉菜穂子、小林玲子、他. 化膿性髄膜炎例から分離された *Haemophilus influenzae* の疫学解析 1999年から2003年の分離株について 感染症学雑誌

- 誌 2004 ; 78 : 835-845.
- 8) Hasegawa K, Chiba N, Kobayashi R, et al. Rapidly increasing prevalence of beta-lactamase-nonproducing, ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* type b in patients with meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 ; 48 : 1509-1514.
  - 9) 延山嘉眞、新村眞人. 伝染性膿痂疹の臨床的、細菌学的検討. *臨床皮膚科* 2004 ; 58 : 83-85.
  - 10) 渡辺重朗、成相昭吉、石田 華、他. 小児伝染性膿痂疹の細菌学的検討. *小児科臨床* 2004 ; 57 : 2079-2084.
  - 11) 戸塚恭一. 体内動態および PK/PD に基づいた投与計画. *化学療法の領域* 2004 ; 19 : 523-527.
  - 12) Craig WA. Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporin. *Diagn Microb Infect Dis* 1995 ; 22 : 89-96.
  - 13) 岩田 敏. 知っておきたい感染症化学療法の新知識 細菌感染症治療を中心に 抗菌薬の選択 小児感染症臨床と微生物 2004 ; 31 : 687-695.
  - 14) 岩田 敏. 呼吸器感染のそここが知りたい 抗菌薬の投与期間 いつ中止するか. *小児内科* 2004 ; 36 : 55-57.



# 精神・神経治療薬 —注意欠陥多動性障害および けいれん重積治療薬—

山下裕史朗  
久留米大学小児科

Evidence Based Pharmacological Treatment for Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Status Epilepticus

Yushiro Yamashita

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

## 1. はじめに

小児の精神・神経疾患治療薬について、わが国と世界のスタンダードとは大きな乖離がある。「乖離」の内容としては、①海外では使用できるが、わが国では使用できない（製剤がない）・使用しにくい（off label use）薬が多い、②海外の治療ガイドラインには記載がない、エビデンスが不明確な治療薬が用いられている、③単なる薬剤の問題だけでなく、適切な薬物治療を支える診療環境の格差、インフラの不整備、④小児科医や患者・家族の意識の差などがあげられる。本シンポジウムでは、小児科医にとって重要な問題である注意欠陥多動性障害（Attention deficit hyperactivity disorder: ADHD）とけいれん重積の治療薬にフォーカスを絞ってお話したい。

## 2. ADHD の治療薬

ADHD の治療は、薬物療法と社会心理的治療法（行動療法やペアレントトレーニング）などの非薬物療法を単独もしくは、組み合わせる包括的治療法がグローバルスタンダードである。欧米での薬物療法の中心は中枢神経刺激薬、すなわち methylphenidate と amphetamine 製剤である。いずれの薬剤も海外のデータではあるが、短期的効果に関する莫大なエビデンスがある。わが国では、速効性 methylphenidate (MPH, リタリン) でさえ、いまだに off label use である<sup>1)</sup>。複数の調査によると、ADHD の子どもを診察している専門医の 90% 以上が MPH を使用しているのであるが、わが国における MPH に関する小児を対象とした二重盲検臨床試験が皆無のため、off label use となっている。お隣の韓国、台湾を含めたアジアの 6 カ国、全世界では 30 カ国以上ですでに MPH 徐放剤が市販されている。徐放剤であるため、朝 1 回の内服によって夕方まで効果の持続が期待できる。わが国では速効性の MPH しかないため、子どもたちは学校での内服を余儀なくされている。やっと平成 15 年から MPH 徐放剤の臨床試験が始まった（平成 17 年 3 月現在、第 3 相試験進行中）。また、非中枢神経刺激薬であり、ノルアドレナリンの再取り込み阻害剤である Atomoxetine も第 3 相試験が始まる（平成 17 年 3 月現在、第 3 相試験進行中）。臨床試験を通じて、諸外国に比べて診断フォームや症状の Rating scale の日本語標準化も遅れていることが明らかになった。平成 15 年にスタートした「小児

科における ADHD の診断・治療ガイドライン作成に関する研究班」（主任研究者：宮島 祐、東京医科大学）では、ガイドラインの作成のほか、速効性 MPH の治療効果エビデンスを蓄積することや、治療に関する正しい知識を一般にも広く啓発していくことを目的としている。しかしながら、標準化された ADHD の Rating scale の使用を巡る問題や治療薬の企業からの提供に関する問題などハードルが高い。成人では、リタリンを処方されていない他人が使用したり、ネットで販売するなどの問題も指摘されている。幸い小児でのそのような事例はまだないようであるが、ADHD に適応を取得した薬剤の市販、診断・治療ガイドラインの作成・普及によって ADHD の子どもたちが安心して適切な薬物治療を受けることができるように環境を整えることが我々の責務であろう。もちろん同時に非薬物治療に関する啓発も高めていく必要がある。

## 3. けいれん重積の治療薬

欧米のけいれん重積の治療ガイドラインでは、日本で第 1 選択剤として使われてるジアゼパムに代わる第一選択剤としてロラゼパムが使用されている。その理由は、ロラゼパムの薬理動態が速効性かつ比較的持続性であるためである。日本では、ロラゼパムがないため、第一選択としては、ジアゼパム、次にフェニトイン静注が行われ、これが無効な場合には、第二次治療薬あるいは第三次治療薬としてミダゾラム、リドカイン、バルビチュレートなどの静注あるいは持続静注が使用されている。フェニトインは、効果発現までに時間が 15 ～ 30 分かかり、血管刺激性が強く漏れると壊死を起こしやすいことや不整脈、血圧低下など循環器系への副作用を考えるとなかなか使いにくい。ミダゾラムは、有効性としてはロラゼパムに劣らないと言われているが、欧米ではミダゾラムは、プレホスピタルケアの中で点鼻や口腔内投与で使われ始めているようである。第 2 選択剤として、欧米では血管刺激性の少ないフォスフェニトインがあることもわが国とは違いがある。わが国にロラゼパムが導入されれば、世界的に使用されている薬であるため臨床試験もスムーズにいけばいいはずであるが、企業にそういった動きもないため、ジアゼパムより使用しやすく、有効性の高いミダゾラムを使用せざるをえない現状がある。東京女子医大の大澤真木子教授を主任研究者とする小児のけいれん重積症に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研

究が平成14年から結成され、わが国でのけいれん重積治療ガイドライン案が平成17年1月に出されている<sup>2)</sup>。けいれん重積の治療に限らず、わが国ではトピラメート、ラモトリギン、レバティラセタムなど抗てんかん薬の治療が遅れており、ここ数年でやっと市販予定という現状である。點頭てんかん、特に結節性硬化症によるものに有効性が証明されているビガバトリンは、わが国の治験中に不可逆性の視力障害が高頻度で見つかり、治験中断に追い込まれた。ACTH療法 次の治療法としては治療対象を絞って使用するには良い薬剤であり、欧州では慎重な扱いではあるが、使用されている。欧米で一般的に使用されている新生児のフェノバルビタール静注製剤に関してもわが国で使用できない。

#### 4. その他の精神・神経治療薬

小児のうつ病に対する選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)の使用エビデンスについては、齋藤らの多施設調査でフルボキサミンの有効性が報告されているが、他のSSRIも有効という海外からの報告がある。パロキセチンに関しては、英国で18歳未満の大うつ病児に使用した場合、自殺が増加するという報告があつて以来、使用が控えられている。SSRIに関してもわが国での治療エビデンスは乏しい。

広汎性発達障害児の行動異常に対する非定型抗精神病薬リスパリドンに関しては、わが国からも、アメリカからも有効であるという報告がある<sup>3)</sup>。特にアメリカの5～17歳の自閉症の子ども101名での多施設二重盲験試験で、かんしゃく、攻撃性、自傷行為の治療に有効であつた。わが国ではoff labelである。

謝辞：けいれん重積の治療薬、抗うつ薬の最新情報をご教示いただいた東京女子医大、林北見先生、青山学院大学、古荘純一先生に感謝します。

#### 文献

- 1) 山下裕史朗. 小児精神神経疾患・心身症の薬物治療：ADHDの薬物療法. 日本小児臨床薬理学会雑誌2004；17：67-69.
- 2) けいれん重積の治療ガイドライン（案）よりよい治療法を求めて2005,1,31版 Version 6-5 小児のけいれん重積症に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究班
- 3) McCracken JT, McGough J, Shah B, et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. N Engl J Med 2002；347：314-321.

# 喘息の治療薬 —欧米からのエビデンスを考えたの選択—

高山ジョーシ

国立成育医療センター総合診療部長

Asthma Management : Using International Evidence

JohnIchiro Takayama

Director, Department of Interdisciplinary Medicine

喘息は慢性疾患の中でも common な疾患である。世界中の最新の情報によると、喘息は増加傾向にある。米国での疫学データ (National Health Interview Survey, 1980-1996) によると、喘息の比率は1,000人に対して1980年には46人、1995年には75人と圧倒的に増えている。比率が高い疾患は、臨床研究も多く行われているので、エビデンスがある。今回はそのエビデンスのリビューを行い、適切な喘息治療薬の選択について考えたい。

ケースから始めよう。13歳の男児が「重度の喘息発作」で救急車で運ばれてくる。救急隊はもう酸素投与を始めていて、欧米であれば気管支拡張剤の吸入薬も2回ほど投与されている。診察上、呼吸数は1分間に45回で、はっきりしたウィーズ (喘鳴) は聴取されない。エアークロウは乏しく、サチュレーション (酸素濃度) は酸素投与を行っても92%、明らかな呼吸困難である。緊急処置は既に行われているが、エビデンスは？

臨床研究上のエビデンスを調べる前に、重要な事は、質問 (Research Question) を明確にする事である<sup>1)</sup>。このケースの場合は以下となる。こどもの喘息発作時に使う薬の効果は何であるか？ (What are the effects of treatment for acute asthma in children?) もう少し具体的な質問に変えると、小児対象者 (population) の中で、喘息発作治療薬 (intervention) はどのような効果・結果 (outcome) を生み出すか、また他の喘息治療薬と比較したのか (comparison)。研究的質問 (research question) を問う時に重要な項目は、対象患者、治療、比較と効果・結果である (表1)。

表1

1. 対象患者 :	年齢、性別、疾患、疾患の重症度等
2. 治療 :	治療 (例: 気管支拡張剤)
3. 比較 :	プラセボ、他の治療 (例: 他の気管支拡張剤)
4. 効果・結果 :	臨床上的アウトカム (例: 発作がおさまる)

英国の British Medical Journal が出版している医学ジャーナル (雑誌) “Clinical Evidence” は、疾患別に、世界中のエビデンスを網羅して情報収集・検索・要約し、定期的に改訂されている。喘息に関しては、かなりのデータが集まっているので、このジャーナルを基に考察する<sup>2)</sup>。“Clinical Evidence” では、臨床研究の解釈により、次の5つの結論を出している。Beneficial (効果がある)、Likely to be Beneficial (効果がある可能性が高い)、Tradeoff between Benefits and Harms (効果があるが、副作用もあるので、両方を考慮しながら選択する必要がある)、Unknown Effectiveness (効果があるか分からない)、Unlikely to be Beneficial (効果がある可能性が低い) である (表2)。

酸素投与に関しては古いデータしか無いが、現時点で対象者の1群に酸素投与を行い、もう1群には酸素投与は行わない事は、倫理上不可能なので、今回は議論しない。アトロベントについては、次の質問に進む。1歳から17歳の小児対象者 (population) の中で、アトロベント (ipratropium bromide) の吸入薬 (intervention) を気管支拡張剤 ( $\beta_2$ -agonist)

表2 Clinical Evidence による小児患者の喘息発作治療の臨床研究調査の結論<sup>3)</sup>

Beneficial (効果的) であると結論した治療薬
— 酸素
— 救急室で気管支拡張剤 ( $\beta_2$ -agonist) に足すアトロベント (ipratropium bromide) の吸入薬
— スパースーを使った気管支拡張剤の吸入薬
— ステロイド投与
— High Dose のステロイド吸入薬
Likely to be Beneficial (効果がある可能性が高い) であると結論した治療薬
— ネオフィリンの静注
Unknown Effectiveness (効果があるか分からない) であると結論した治療薬
— 救急室でステアブルになった患者で、長期的に気管支拡張剤に追加するアトロベント (ipratropium bromide) の吸入薬

に足すと、気管支拡張剤 ( $\beta_2$ -agonist) のみと比較して (comparison)、どのような効果・結果 (outcome) を及ぼすか。この様な質問に適切な答えを出すためには、臨床研究で最も validity と reliability がある方法、randomized clinical trial (RCT)の結果を採る事が期待される。Plotnick LHとDucharme FMは2000年にSystematic Reviewを行った<sup>4)</sup>。Systematic Reviewとは、今までの臨床研究の調査と個別評価を行う事である。それによると、18ヵ月から17歳までの小児患者を対象とした、RCTが13件あった。対象患者は3群に分けられた：重度、中度、軽度の発作。また治療薬は1回の投与と複数 (multiple) の投与と分けられた。

中度と軽度の発作を起こした小児の患者に対して、一回のみアトロベント (ipratropium bromide) の吸入薬を気管支拡張剤 (fenoterol, salbutamol, or terbutaline) に足すと、投与後1時間のFEV1と投与後2時間のFEV1にどんな影響があるか (RCTが3件)、また入院を防ぐ事が可能であるか？ (RCTが3件) 結果として、アトロベントを足すと、1時間後と2時間後のFEV1は気管支拡張剤のみの患者と比較して高かった (優位差があった) が、入院に関しては影響がなかった。軽度から重度の発作を起こした小児患者に対して、数回 (multiple) のアトロベント投与の結果の調査によると、やはり1時間後のFEV1は上昇していて、今回は入院にも影響が出た。入院するリスク (relative risk) が気管支拡張剤のみと比較して、アトロベントを足すと0.75 (95% Confidence Interval 0.62-0.89) である。つまり、NNT (Number Needed to Treat) で表現すると、13である (13人治療すると、1人入院を防ぐ事が出来る)。治療時のFEV1が予測50%以下の患者に絞ると、NNTは7に下がる (7人治療すると、1人入院を防ぐ事が出来る)。これらの結果により最終的に、重度の喘息発作の小児年齢の患者に対して、アトロベントを気管支拡張剤に足す事は入院に関して最も影響があることがわかった。

さて、エビデンスがあっても、日本の現状では、健康保険制度の観点から見ると、喘息治療薬として小児にアトロベントを使用することにそれほど意味が無いのかもしれない。臨床現場では、これまで小児にはアトロベントはあまり使用されていない印象がある。日本では入院のコストも比較的低いので、患者家族の自己負担は少なく、国の保険制度にとってもそれ程大きな影響を受けないであろうから。また、病院は病床数の確保、親は仕事などがあれば、子どもを安く預かってくれる施設で治療してくれる方がのぞましい。しかし子どもにとっては必ずしも病院に長くいることは好ましくない。

以前は喘息発作中の気管狭窄のメカニズムとして、気管の壁の筋肉が異常に収縮していると考えられていたが、この10-20年間、炎症も関係していると考えられ、ステロイドが使われる様になった。もちろん最初はステロイドの副作用に患者・医療関係者の感心が集まってしまい、なかなか使用されなかったが、最近は発作時にも使用できる薬剤と考えられている。欧米ではとても有用と考えられているが、日本ではまだ普通には使われていない傾向があるので、ステロイド治療の

エビデンスを次に検討する。

エビデンスの情報を得るためには、科学的質問 (research question) を問う事が最初のステップである。1歳から17歳の小児対象者 (population) の中で、内服・静注ステロイド (systemic corticosteroidのintervention) を投与すると、プラセボと比較して (comparison)、どのような症状の改善が見られるであろうか？ (効果・結果 outcome) ステロイド薬には内服・静注プレドニゾン (oral or IV prednisone)、静注ヒドロコルチゾン (IV hydrocortisone)、あるいは静注メチルプレドニゾン (IV methylprednisolone)、を含む。2002年にsystematic reviewが行われた<sup>5)</sup>。アウトカムの選択により、適切な臨床研究の数が異なる。

内服ステロイド薬を使用し、アウトカムが入院の有無、あるいは1-3ヵ月以内の再発作とする場合、2件RCTが報告されている。対象患者の総数は210人で、患児の平均年齢が5歳であった。結果としては、救急室から4時間以内に退院できるOdd Ratio (OR) が、ステロイドを投与しなかった群と比較すると、7.00 (95% CI 2.98-16.45) である。先程のNNTを計算すると、3 (95% CI, 2-8) である。また1-3ヵ月以内の再発を比較すると、NNTが3 (95% CI, 2-7) である。内服のステロイド薬は強い効果を示す。

国立成育医療センターでは、海外でのエビデンスを取り入れ、Asthma Pathwayを作成し、患者に適切な治療を推進している (表3)。

他のアウトカムについても同様の効果が証明された。入院期間をアウトカムとすると、3件のrandomized clinical trialがあり (対象患児132名、年齢4-10歳)、入院期間が内服・静注ステロイドを投与した群の方が、投与しなかった群と比較して8.75時間少ない。FEV1もステロイドを使った群の方が、使わなかった群と比較して、回復が良い (2件のrandomized clinical trial、対象患児64名、年齢9-12歳)。Systematic reviewの作者によると、randomized clinical trialには重症患

表3 国立成育医療センター救命救急センターでの Asthma Pathway

1. 心拍数、呼吸数、努力呼吸、SpO2等の患者情報を使い、トリアージを行う
  - (ア) 呼吸困難が著明：緊急
  - (イ) 重～中症度の発作：準緊急
  - (ウ) 小発作：非緊急
2. SpO2が93%以下であれば、face maskで6 Liter酸素投与
3. 気管支拡張剤 (ベネトリン) を1時間の中で3回投与
4. ステロイド (デキサメタゾン 0.3mg/kg/dose) の内服
5. 気管支拡張剤 (ベネトリン) 投与を30分から1時間おきに繰り返す
6. 救急受診2時間以内に改善しなければ、入院手続き

表4 患者家族用喘息のマネージメントプラン<sup>7)</sup>

適切な予防が出来るための知識：
—毎日投与する薬（吸入ステロイド等）
—発作時に投与する薬（気管支拡張剤等）
—接触を遮る必要があるトリガー
自己モニタリングを行う
—喘息症状の日記
—Peak Expiratory Flow Meter
発作時のマネージメントが出来るための項目
—喘息は悪化している状況（症状）の判断が出来る事
—喘息が悪化している時の治療、方法が解る
—どの状況の場合は医療施設に連絡、受診が必要か、解る

者はほとんど含まれていなかった。現状は、ステロイドの効果があまりにもハッキリ証明されているので、いまだに randomized clinical trial を重症患者対象として行う事は倫理的に不可能である。

救急治療としてではなく、救急室受診予防として、喘息患者の吸入ステロイド投与はどのような効果があるか？ Research question として、1歳から17歳の小児対象者（population）の中で、吸入ステロイド（inhaled corticosteroid）（intervention）を投与すると、プラセボ、あるいはクロモリン（cromolyn）と比較して（comparison）、どのような症状の改善が見られるか（効果・結果 outcome）？ プラセボと比較した、RCT24件の調査（systematic review）が1996年に行われた<sup>6)</sup>。対象者は1,087人で、10件のRCTは幼稚園年齢の児も含み、研究期間は4-8週間であった。結果として、喘息の症状のスコアが平均50%上昇した。また気管支拡張剤、ステロイドの内服薬の併用の必要性が下がった。Peak expiratory flow rate、生理的評価では、平均11%上がった。クロモリンと比較した systematic review はなかったが、4件のRCTによると同様の結果が得られた。しかし、研究の方法としては、盲検（unblinded）が2件あったので、以上のクロモリンと比較した結果に関して断言は出来ない。

この発表では喘息治療をとりあげ、エビデンスの評価を検討した。最初のステップとして重要なのは、research question を問う事であり、項目としては patient population（対象患者）、intervention（治療）、comparison（比較）、と clinical outcomes（結果・効果）を考える。対象患者として、最も重要なのは、小児年齢の患者が含まれている事である。治療比較としてはプラセボ、あるいは現在通常に使われている他の薬等である。効果に関しては、欧米では症状の改善以外に入院必要率の低下、入院日数の短縮などが重要視されているが、日本ではまだ同様の考えが乏しい。

エビデンスの整理が完成した時点で、ガイドラインの作成を考える事が次のステップとなる。米国の National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) の Clinical Practice Guideline によると、長期の治療に関してステロイドの吸入薬

が推進されている<sup>7)</sup>。ガイドラインを毎日の診療に応用する必要もある。治療の効果は、患者家族にも知って頂きたいので、患者家族が計れる様な項目も重要である。例として、毎日記入出来る喘息症状日記、あるいは Peak Expiratory Flow Meter（ピークフローメーター）などがある。効果によって、患者家族がとる次のステップの説明をすることになる。その説明はエビデンスにより作成されたガイドラインに沿うことになるので、自然に患者家族の喘息教育にもエビデンスが使われていることになる。（表4）。

## 文献

- 1) Onady GM, Raslich MA. Evidence-based Medicine : Asking the answerable question. *Pediatr Rev* 2003 ; 24 : 262-265.
- 2) [www.clinicalevidence.com/ceweb/about/guide.jsp](http://www.clinicalevidence.com/ceweb/about/guide.jsp)
- 3) Keeley D, McKean M. Asthma and other wheezing disorders in children. *Clin Evid* 2004 ; 328-359.
- 4) Plotnick LH, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and  $\beta_2$  agonists in the initial management of acute pediatric asthma. In : *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Chichester, UK : John Wiley & Sons, Ltd. Search date 2000.
- 5) Smith M, Iqbal S, Elliott TM, et al. Corticosteroids for hospitalized children with acute asthma. In : *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Chichester, UK : John Wiley & Sons.
- 6) Calpin C, MacArthur C, Stephens D, Feldman W, Parkin PC. Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma : a systematic review of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 100 : 452-457.
- 7) National Institutes of Health National Heart, Lung and Blood Institute Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. NIH Pub 1997 ; 97-4051.

# 原著論文

- ・ 新生児医療におけるフェノバルビタール使用の実態調査  
— 静注用フェノバルビタール製剤承認に向けて —  
大久保賢介・他
- ・ 乳幼児の鼻閉にイミダゾリン系点鼻薬使用についての問題提起  
赤松 洋
- ・ 留置中心静脈ラインはいつ閉塞するのか？  
— 血液・悪性腫瘍患者に対する中心静脈カテーテル使用調査 —  
河上 千尋・他
- ・ 適応外使用医薬品に対しての有害事象発生に関するサーベイランスと対処方法  
— 製薬企業へのアンケート調査 —  
大久保賢介・他
- ・ 小児薬物療法における適応外使用医薬品に関する実態調査  
石川 洋一・他
- ・ 小児循環器疾患用医薬品承認に向けての日本小児循環器学会の取り組み  
中川 雅生・他
- ・ 新 GCP 下の治験への初参加 — 小児用医薬品の治験推進のために —  
田中 敏博
- ・ 小児領域における医師主導治験の実施に向けての取り組み  
清 義之・他
- ・ 「若年性特発性関節炎におけるメトトレキサートの適応外使用」の  
承認に向けた申請基礎資料の作成  
森 雅亮・横田 俊平
- ・ 正期産児における早期新生児期血中カフェイン濃度  
河田 興・他
- ・ 急性前骨髄性白血病患児におけるレチノイン酸薬物動態の検討  
瀧谷 公隆・玉井 浩
- ・ 周産期の薬剤使用に保護者が過敏であったグリセロール尿症の一例  
松本かおり・他
- ・ 薬剤服用中の授乳についての地域の母親を対象としたアンケート調査  
奥 起久子・他
- ・ 思春期男子における蛋白同化ホルモンの成長促進効果  
内木 康博・他
- ・ 免疫グロブリン大量静注療法・メチルプレドニゾン併用療法が  
著効した重症ギラン・バレー症候群の 1 例  
長野 恵子・他



# 原著論文

## 新生児医療におけるフェノバルビタール使用の実態調査

—静注用フェノバルビタール製剤承認に向けて—

大久保賢介<sup>1)</sup>、河田 興<sup>2)</sup>、平野慎也<sup>3)</sup>、藤村正哲<sup>3,4)</sup>、板橋家頭夫<sup>4)</sup>、  
梶原真人<sup>4)</sup>、近藤裕一<sup>4)</sup>、中村秀文<sup>4)</sup>、山崎俊夫<sup>4)</sup>、伊藤 進<sup>1,4)</sup>

- 1) 香川大学医学部小児科、 2) 香川大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター新生児部、  
3) 大阪府立母子保健総合医療センター、 4) 日本未熟児新生児学会薬事委員

Findings of the use of Phenobarbital in Neonates

—Approach on the Approval of the Intravenous Injection of Phenobarbital for Neonatal seizure—

Kensuke Okubo<sup>1)</sup>, Kou Kawada<sup>2)</sup>, Shinya Hirano<sup>3)</sup>, Masanori Fujimura<sup>3,4)</sup>, Kazuo Itabashi<sup>1)</sup>,  
Masato Kajiwara<sup>1)</sup>, Yuichi Kondo<sup>1)</sup>, Hidefumi Nakamura<sup>4)</sup>, Toshio Yamasaki<sup>4)</sup>, Susumu Itoh<sup>1,4)</sup>

- 1) Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Kagawa University  
2) Department of Maternal and Children's Medical Center, Faculty of Medicine, Kagawa University  
3) Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health  
4) Japan Society for Premature and Newborn Medicine

### 背景および目的

フェノバルビタールは新生児において抗けいれん剤、鎮静剤として最も基本的な薬剤で、国内および欧米において日常的に使用されている。しかし、国内ではフェノバルビタールとして筋注・皮下注用製剤もしくは坐剤しかなく、新生児において最も使用しやすいと思われる静注用製剤が市販されていない。そこで現在フェノバルビタールの静注用製剤の国内での承認に向けての取り組みが、日本未熟児新生児学会薬事委員会を中心として精力的に行われている。今回、その活動の一環として、フェノバルビタールの使用状況に関する実態調査を実施した。新生児医療でのフェノバルビタールの使用頻度、方法、重要度等についての調査結果を報告する。

### 対象および方法

全国的新生児医療に携わる医師203名（203施設、1施設1名）を対象とした。各施設におけるフェノバルビタール製剤の使用状況に関して、以下の5項目についての質問紙を送付しファクシミリによる回答を依頼した。

- 2003年（1年間）の入院症例数とその中に占めるフェノバルビタール使用の割合
- 抗けいれん剤を要する新生児けいれんの治療法について
- フェノバルビタールの投与方法
- 新生児けいれん以外の目的でのフェノバルビタールの使用目的
- 静注用フェノバルビタール製剤の必要性の有無

### 結果

203施設中110施設より回答が得られ、回収率は54.1%であった。

- 回答が得られた全110施設における総入院数は25,262名であり、その中で抗けいれん剤の使用を要した児は721名で、全体の2.8%であった。抗けいれん剤を使用した721名の児の85.7%（618名）にフェノバルビタールが使用されており、総入院数の2.4%に相等した（図1）。
- 抗けいれん剤を要する新生児けいれんの治療としては第1選択薬としてフェノバルビタールをあげた施設は81施設で全体の89%にのぼった。フェノバルビタールが第2選択薬である施設が全体の14%、15施設であった。これらの施設における第1選択薬にはジアゼパムやミダゾラムが列挙されていた。
- フェノバルビタールの投与方法は坐剤での使用が全体の44%と一番多く、次に児に対する侵襲性等の問題により、

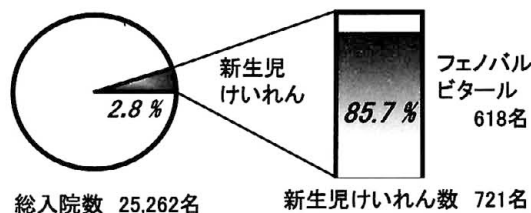


図1 2003年1月～12月における各施設の症例数

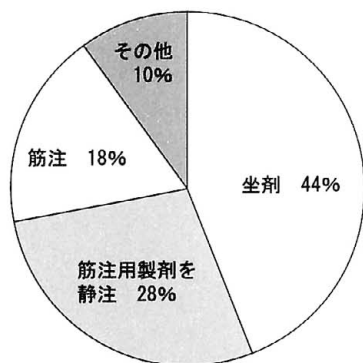


図2 フェノバルビタールの投与方法

筋注皮下注用製剤を静注で使用している施設が全体の28%に認められた。筋注用製剤を筋注で使用している施設が18%で、その他内服や筋注製剤を注腸で使用している施設などが10%であった(図2)。

- (4) フェノバルビタールは新生児痙攣以外にも、低出生体重児の脳室内出血予防のための鎮静や重症仮死児の脳保護等、多目的に使用されていた(表1)。
- (5) 静注用フェノバルビタール製剤については、90%(98名)の医師が「必要である」と回答した。フェノバルビタールの他の使用方法(坐薬、筋注)で十分であるとの回答はわずか0.9%(10施設)であり、静注用フェノバルビタール製剤が必要ではない(他の薬剤で代用可能)との回答も2施設のみであった。静注用フェノバルビタール製剤を必要とする大きな理由としては、筋注に伴う局所の副作用(組織壊死)や痛みが心配であること、坐剤投与における吸収の不安定さ等があげられていた。

考察

アンケート調査の結果、新生児痙攣の治療の大多数にフェノバルビタールが使用されていることが判明した。また、その他の多くの目的においても広く使用されており、新生児医療におけるフェノバルビタール製剤の重要性が示された。しかし、約3割の施設において添付文書上「静脈内投与はしないこと」と記載されているにもかかわらず、筋注・皮下注用製剤が静注に転用されていた。国外においては新生児に使用しやすいフェノバルビタールの静注用製剤の代表的な報告がいくつかある<sup>1,2)</sup>が、国内には適切な製剤は存在しておら

ず、やはりアンケートにおいても9割の施設において静注用フェノバルビタール製剤が必要であると回答されていた。現在の国内のフェノバルビタール製剤は水に極めて溶けにくく、水に不安定な性質を持つことより添加剤としてアルコールなどの有機溶剤が使用されており、静脈内への投与が不可とされている。筋注・皮下注用製剤の静注時に点滴ルート内で白濁する頻度が多いこともアンケート内で追加報告されており、この使用法は非常に危険性が高い。これらのことより国内でのフェノバルビタール静注用製剤の承認が急務であることが判明した。この承認に向けてはエビデンスレベルの高い論文を収集し評価することが重要となるが、コクランライブラリーの最新のレビュー<sup>3)</sup>においてもランダム化比較試験がなされた論文は2件<sup>4,5)</sup>しか存在しておらず、新しく国内で開発された静注用フェノバルビタール製剤の新生児けいれんにおける有効性と安全性を示す必要が生じてきた。そこで現在、医師主導型治験としてこの問題を解決すべく、承認に向けての取り組みが継続されているところである。今回の国内でのフェノバルビタールの使用実態調査から、医師主導型治験を行うにあたっての重要な情報を得ることができたとともに、承認にむけての取り組みを続ける必要性、重要性を再認識できたと考えられた。

結論

静注用フェノバルビタール製剤承認に向けて、新生児医療におけるフェノバルビタール使用の国内実態調査を行ったところ、新生児痙攣をはじめ多目的に使用されている重要な薬剤であることが判明した。その反面、添付文書の記載に反した筋注用製剤の静注への転用が全体の約3割に及ぶ施設で行われていることも明らかとなった。このような状況下において大多数の施設が静注用フェノバルビタール製剤の承認を望んでいることも再確認された。

参考文献

- 1) Gal P, Toback J, Boer HR, Erkan NV, Wells TJ. Efficacy of Phenobarbital monotherapy in treatment of neonatal seizures—relationship to blood levels. *Neurology* 1982; 32: 1401-1404.
- 2) Gilman JT, Gal P, Duchowny MS, et al. Rapid sequential Phenobarbital treatment of neonatal seizures. *Pediatrics* 1989; 83: 674-678.

表1 新生児けいれん以外の目的でのフェノバルビタールの使用方法 (複数回答可)

目的	施設	全110施設中の割合 (%)
1. 重症仮死児の脳保護	79	71.8
2. 低出生体重児の脳室内出血予防のための鎮静	41	37.3
3. 上記以外の鎮静 (先天性心疾患児の術前後など)	62	56.4
4. 慢性の胆汁うっ滞	17	15.5
5. 新生児薬物離脱症候群	23	20.9
6. その他 (体質性黄疸など)	4	3.6

- 3) Booth D, Evans DJ. Anticonvulsants for neonates with seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 ; 4 : CD004218.
- 4) Boylan GB, Rennie JM, Chorley G, et al. Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures : a video-EEG monitoring study. *Neurology* 2004 ; 62 : 486-488.
- 5) Painter MJ, Scher MS, Stein AD, et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 485-489.

# 乳幼児の鼻閉にイミダゾリン系点鼻薬使用についての問題提起

赤松 洋

元日本赤十字社医療センター新生児未熟児科

A Nasal Drops of Imidazoline Derivatives for Infants and Small Children : A Proposal

Hiroshi Akamatsu

Former Department of premature and newborn medicine, Japanese Red Cross Medical Center

## 緒言

$\alpha$ 交感神経作動薬であるイミダゾリン系（以下「イ」系と略）点鼻薬は、血管収縮および充血除去作用をもち、効果は迅速で作用時間も長く、満足感をもたらすのが特徴で、点鼻薬の主流であるが、乳幼児では、薬剤が誤った過量投与（または誤用）の場合のみならず、適量であると思われる場合にも、時として、中枢神経抑制作用を含む急性中毒を起こすことで知られている。

わが国では、筆者ら<sup>1)</sup>が1960年に「イ」系点鼻薬による急性中毒の2乳児例を報告したのが最初であるが、その後2～3の報告が相次ぎ<sup>2～4)</sup>、1970年代以降は報告がなかったが、1990年以降近年まで、再び同様の報告がみられる<sup>5～9)</sup>。

本来、医療用医薬品として、本剤の添付文書には、原則として6歳以上の小児および成人に用い、2歳未満は禁忌と明記され、また一般薬（OTC）の殆どの説明書には、7歳未満には使用しない。あるいは7歳以上で用法・用量が記載されているので、管理上の問題でもある。

この際、本剤の種類、薬理作用、急性中毒症状などを総括し、手許の文献からわが国における急性中毒症例をまとめ、その実態を把握して問題提起をしたい。

## 「イ」系点鼻薬の種類

benzylimidazoline および naphthylimidazoline の2種類あるが、わが国の医療薬に収載されている塩酸オキシメタゾリンは前者に、硝酸および塩酸テトラヒドロゾリン（以下硝「テ」および塩「テ」と略）、塩酸テトラヒドロゾリン・プレドニゾン、塩酸トラマゾリンおよび硝酸ナファゾリン（以下硝「ナ」と略）は後者に属する。

また、一般薬鼻炎用点鼻薬として硝「ナ」1. 塩酸ナファゾリン（以下塩「ナ」と略）34. 塩「テ」9. および硝「テ」2. の計46種類が市販されている。

外用液・噴霧液・スプレー液として投与されるが、濃度は0.1、0.05および0.025%の範囲である。

上述のごとく、用法・用量は6歳以上および成人（医薬品）、7歳以上または15歳以上に示されているのみである。（医療薬日本医薬品集、第27版、2004および一般薬日本医薬品集、第14版、2004～05. より）

## 「イ」系点鼻薬の薬理作用

### 1. 急性中毒の発現機序

「イ」系点鼻薬は交感神経 $\alpha_1$ および $\alpha_2$ 受容体の刺激作用を有していることが知られており、鼻粘膜血管において $\alpha_1$ 刺激作用は血管容量の減少により鼻粘膜の収縮をきたし、鼻閉の改善に寄与すると考えられている。一方 $\alpha_2$ 刺激作用は粘膜の血流量を減らすことになり、薬剤が全身的に吸収された場合は中枢のシナプス後 $\alpha_2$ 受容体刺激による中毒症状を起こすとされている。

また、鼻粘膜に炎症がある場合、点鼻された薬剤は静脈注射とほぼ同等に吸収されるとされ、そのような場合には使用量が少量であっても中毒症状が発現する可能性があり、年齢の因子が大きく、とくに6歳未満の小児では発現しやすいと指摘されている<sup>10)</sup>。

### 2. 急性中毒症状

テトラヒドロゾリン点鼻薬（塩「テ」）による急性中毒症状は、Legler<sup>11)</sup>（1959）が軽症では昏蒙または傾眠となり、中等症では昏睡までに至る種々の程度の意識障害と、皮膚の蒼白および厥冷、呼吸の浅表、泣きじゃくり様の呼吸とそれに続く呼吸停止（Schnappatmung, Boitshe Atmung）をきたし、重症では更に徐脈と血圧上昇を伴い、瞳孔は急性期に縮瞳し、回復期に散瞳すると記載されている（表1）。なお、同種のナファゾリン（硝「ナ」）による急性中毒症状はほぼ共通のもので、これらの症状は結局、末梢血管の過収縮による循環不全と中枢神経系、とくに脳幹機能の抑制状態としてとらえることができる。

表1 塩酸テトラヒドロゾリンによる急性中毒の症状

軽 症	傾眠傾向までの意識障害
中等症	昏睡までの種々の意識障害 皮膚蒼白 浅表性呼吸 泣きじゃくり様呼吸に続く呼吸停止の繰り返し
重 症	徐脈 血圧上昇 瞳孔は急性期に縮瞳、回復期に散瞳

(Legler, U. <sup>11)</sup>: 1959)

## わが国における急性中毒の報告例

「イ」系点鼻薬による急性中毒の報告例を、年次別に年齢・性・製品名・濃度(%)・投与ルートと発症までの時間的経過および報告年を表2に示した。

報告例の16例は、年代別に1960年代の10例と、1990年代以降の6例に二分され、年齢は新生児3例(日齢9.20および28)を含む1歳11ヵ月までの乳幼児16例で、その内14例(87.5%)は6ヵ月未満の乳児で、男/女比は9/7であった。小児科医あるいは耳鼻科医の処方・指示によって投与しているが、投与方法が不適切と思われた例の他に、医師の処方なしで購入して、安易に使用していた例が約半数あり、医師である父親の指示であった例や、他人や兄弟のものを借りて使用した例も含まれていた。

明らかに過量投与例だけでなく、繰り返し使用しなければ発症を避けられたと思われる症例も存在した。全例2歳未満の児であったので、少量であったと思われる症例が適量であるとの保証はない。

死亡例はなく、すべて24時間以内に改善しているが入院治療であったので、中毒症状はすべて重症と言える。

なお、点鼻薬使用時の対象児の症状は、大部分は単なる鼻閉または感冒に伴うもので、使用を回避できたと思われる。中毒症状は、表1に示した症状のすべて、またはそのいくつかをもち共通していたが、頻脈・高血圧を認めたとの記載は1例(No. 15)のみであった。また、症状発現までの時間は直後～30分、1時間後が多いが、数時間後もあり、一晩眠り続けた例もあった。

表2 わが国におけるイミダゾリン系点鼻薬による急性中毒の報告例

No.	年齢	性別	製品・濃度%	投与経過から発症まで	報告者(年)
1	1ヵ月	男	塩「テ」0.1 (ナーベル)	薬局から購入、母親が2回(1時間後)にわたって指圧により両鼻腔内に注入。約30分後。	筆者、ら <sup>1)</sup> :1960
2	1ヵ月	男	同上	近医受診、両鼻腔内に2回ずつ噴霧をうけ、翌日同様の噴霧をうけて、約30分後。	同上
3	日齢28	女	同上 (1/2希釈液)	耳鼻科に通院、自宅で綿棒を用いて点鼻、更に同夜(8時間後)スポイドで両鼻腔注入、40分後。	梶井、ら <sup>2)</sup> :1960
4	日齢9	女	同上	市販薬を購入、両鼻腔に2滴ずつ滴下、1時間後。	同上
5	2ヵ月	男	同上	薬局から購入、綿棒に浸して両鼻腔に2回ずつ点鼻、翌日・翌々日も同様の点鼻後就眠、覚醒せず。	同上
6	1ヵ月	男	同上	医師である父親に両鼻腔内に噴霧をうけた。1日目～2日目は1回ずつであったが、3日目は多量噴霧され、30分後。	寺尾 <sup>3)</sup> :1962
7	5ヵ月	女	同上	薬局から購入、母親が朝夕2回ずつ両鼻腔内に噴霧、翌日3回目の噴霧(多量?)、1時間後。	同上
8	2ヵ月	男	同上	小児科医を受診、点鼻薬を投与された。母親が帰宅後及びその2時間後に点鼻、約30分後。	平野、ら <sup>4)</sup> :1962
9	3ヵ月	女	硝「ナ」0.05 (プリピナ)	小児科医を受診、点鼻薬を投与された。母親が帰宅後及びその6時間後に点鼻、約15分後。	同上
10	5ヵ月	女	同上	父親が連用していた。母親が薬局で購入、母親が哺乳時及び就眠時に点鼻し、3日目の朝点鼻しようとしたところ。	同上
11	2ヵ月	男	同上	近医を受診したところ、両鼻腔に2滴ずつ点鼻された、約2時間後。	佐藤、ら <sup>5)</sup> :1992
12	日齢20	男	塩「テ」0.1 (プレドニゾロン 0.02%含有) (コルタイジン)	母親が両側鼻腔内に合計2～3滴点鼻した、30分後。	栗飯原、ら <sup>6)</sup> :1993
13	1ヵ月	女	同上	近医を受診したところ、両側鼻腔に1滴ずつ点鼻をうけた、数時間後。	北条、ら <sup>7)</sup> :1997
14	3ヵ月	男	塩「ナ」0.05 (新ルル)	母親が両側鼻孔に2滴ずつ点鼻、30分後。	同上
15	1歳7ヵ月	女	塩「テ」0.1 (アルガート鼻炎 クール)	就寝前に家族が使用していた鼻炎用スプレーを口に入れて遊んでいた。翌日覚醒せず。	村松、ら <sup>8)</sup> :2001
16	1歳11ヵ月	男	塩「テ」0.1 (プレドニゾロン 0.02%含有)	耳鼻科医から知人の3歳の子どもに処方されたものを借りて母親が数滴使用後。	木原、ら <sup>9)</sup> :2004

表3 点鼻薬

一般名	成人量	新生児	1/2年	1年	3年	7½年	12年
[血管収縮薬]							
硝酸ナファゾリン	1回2～4滴、1日数回点鼻		禁忌		回避	(禁止希望)	
塩酸オキシメタゾリン	1回2～3滴、1日1～4回点鼻		禁忌		回避	1回2～3滴、1日2回	
塩酸トラマゾリン	1回2～3滴、1日数回点鼻		禁忌		回避	1回2～3滴、1日数回点鼻	
硝酸テトリゾリン	3～5時間毎に2～4滴点鼻		禁忌		回避	4～6時間毎に2～4滴	
塩酸テトラヒドロゾリン・プレドニゾン	3～5時間毎に2～3回噴霧		禁忌		回避	4～6時間毎に2～3回噴霧	
[抗アレルギー薬]							
クロモグリク酸ナトリウム	各鼻腔に1回1噴霧、1日6回	回避		2回	2～3回	3～4回	
クロモグリク酸ナトリウム	1回1C、1日3～4回両鼻腔に噴霧	回避		2回		2～3回	

(新小児薬用量改訂第3版、2002:368pより)

考案

欧米における「イ」系点鼻薬による急性中毒症例の報告は、1940年代の塩「テ」、次いで1950年代には、硝「ナ」による乳幼児例があり、わが国の報告者<sup>1,2,4)</sup>によって引用されているので、文献の記載は省略するが、市村<sup>10)</sup>は文献reviewとしてまとめている。

1970年代以降の報告は少ないが、1984年にSödermanら<sup>12)</sup>が塩酸オキシメタゾリンによる急性中毒の6乳幼児例を報告している。また、ナファゾリン(硝「ナ」)については、Vitezic<sup>13)</sup>(1994)による11例およびMahieuら<sup>14)</sup>(1993)による19例の報告がある。Mahieuらの1986～1991年、ベルギー中毒センターで経験した19例は、すべて6歳未満の乳幼児で、14例(73%)は4歳未満であったが、多くの例(19例の内15例)は誤飲によるもので、欧米の報告例は医師の処方によらない過量投与と誤飲のためと指摘されている。

筆者が今回集計した症例の問題は、1970年代以降消失したかにみえた報告が、1990年代以降再び出現し、近年まで続いていることと、報告例が全例2歳未満で、かつ、新生児を含む幼若乳児に多いこと、および使用時の状態から、絶対的適応があったとは考えられない例であったことであり、少なくとも1990年代以降は禁忌または使用してはいけない薬剤の使用であることである。

また、臨床統計がないので、以上の報告例を氷山の一角と考えるか、希有なるものとするか意見は分かれると思われるが、仮に後者であったとしても、幼若乳児には生命の危険をもたらすと考えるのが妥当であり、不適切な医療行為を放置して許される訳がない。

幼若乳児の鼻閉のみでは、感冒症状であったとしても何らの治療処置は必要ないもので、代替として吸引処置を奨めるのを見聞きすることもあるが、筆者はそれすら行っていない。

わが国の有名な教科書(研修医、若手小児科医用)には、感冒または急性鼻咽頭炎の項で、鼻閉(鼻漏)についての治療にはふれられていないし、症状としての鼻閉(鼻漏)についての解説もない。つまり、医学教育上は無視されているのか、もともと問題にされていないかのいずれかと思われる。

唯一、ノーマルチャイルド(R. S. イングワース著、山口規容子訳、第10版、1994)の10章、その他の身体症状の鼻づまり(鼻閉塞)の項で、幼若乳児では、風邪や泣いたあとでもないのに、鼻水がよく出る。原因はわからないが、生後2～3カ月の乳児の粘液性の鼻水を出すことがある。それは、見て愉快なことはないが、病気ではない。明らかに、感染からでもアレルギーからでもない。自然に出なくなるので治療の必要はない。と説明されているが、正解である。

日常的には、鼻水(鼻漏)を伴う鼻閉のみでなく、単なる鼻閉感や不機嫌、哺乳力低下を伴う鼻閉があると、母親は呼吸困難と考え、心配の余り医師を受診するので、その際、医師の正しい判断が求められるが、点鼻薬を治療の選択肢に入れてあれば危険である。

また、禁忌薬を処方する医師および市販薬を自由に購入して、使ってはいけない対象児に使用する保護者の医療行為は、医師は添付文書を熟読しておらず、禁忌薬使用の結果は法律上の問題が起こり得るし、市販の一般薬のずさんな管理(説明責任などをしていない)の結果で、安全性は保証されていない。

多くの報告者は小児あるいは乳幼児への投与は慎重に、投与後の監視を十分にし、また万一の場合の応急処置を示唆しているが、本末転倒と思われる。小児の医薬品および薬用量に関する小冊子が数ある中で、「小児の薬・選び方、使い方」(2003. 南山堂)には、鼻水・鼻づまりの章で、“点鼻薬は使ってはいけません”と記載されているので、貴重な一



冊と思われた。更に、わが国の小児科学の研修・教育の現場で繁用されていると思われるポケットサイズの「新小児薬用量」(改訂第3版, 2002, 診断と治療社)では、表3のごとく、耳鼻咽喉科薬b, 点鼻薬の頁に、5種類の血管収縮薬について、すべて2歳未満は禁忌、2~7歳は回避(禁止希望)とされ、用法・用量は示されていないのをみて確信するに至った。

## 結語

わが国における乳幼児の「イ」系点鼻薬による急性中毒症は、医師の処方・指示によって禁忌薬が投与され、また、保護者によって、使用してはいけない一般薬が投与された結果で、いずれの場合も用法・用量は決められていない。

もともと、本剤はなくてはならぬ製品とは思われないので、乳幼児に禁忌であることは無論、小児には使用しないように強く指導すべきであると考えます。

行政は一般薬の管理販売に安全性を徹底させ、医育機関および関連学会は添付文書の意義、正しい理解のために、医師を啓発・教育する責務がある。

本論文の要旨は第31回日本小児臨床薬理学会(2004.9. 於静岡)にて口演した。

貴重なご意見とご指導を賜った故大西鐘壽香川大学名誉教授に深謝致します。

## 文献

- 1) 赤松洋、鮎沢正彬. イミダゾリン系点鼻薬(ナーベル)の急性中毒症の2例. 小児科診療 1960; 23: 565-568.
- 2) 梶井正、奥田欽一. テトラヒドロゾリン塩酸塩による乳児の急性中毒. 臨床小児医学 1960; 8: 157-159.
- 3) 寺尾宏一郎. ナーベル(点鼻薬)急性中毒症の2例.

治療 1962; 44: 167-168.

- 4) 平野一彌、中嶋紹治. 点鼻薬の副作用. 治療 1962; 44: 1139-1145.
- 5) 佐藤真理、梅沢哲郎、諸岡啓一. 硝酸ナフゾリン点鼻により意識障害をきたした1乳児例. 小児科診療 1992; 55: 238-240.
- 6) 粟飯原良造、島川清司、湯浅安人、田中弘. 塩酸テトラヒドロゾリン点鼻により意識障害、呼吸異常、眼球異常運動をきたした1新生児例. 小児科診療 1993; 56: 1773-1776.
- 7) 北条誠、梶本博子、中林佳信、他. イミダゾリン系点鼻薬にとって中毒症状を来した2例. 小児科臨床 1997; 50: 1159-1163.
- 8) 村松一洋、土屋恵司、増本健一、他. 市販のアレルギー性鼻炎用スプレー誤用による意識障害. 第15回日本小児救急医学会講演抄録集 2001; 95.
- 9) 木原明生、中嶋敏宏、高田洋、椿井智子、柳生茂希. 乳幼児における塩酸テトラヒドロゾリン点鼻による意識障害. 小児科 2004; 45: 25-28.
- 10) 市村恵一. 点鼻薬-小児症例の禁忌を中心に-. JOHNS 1988; 4: 1509-1512.
- 11) Legler U. Intoxikation durch Nasentropfen im Säuglings und Kindesalter. Deut Med Wschr 1959; 84: 69-70.
- 12) Söderman P, Sahlberg D, Wiholm BE. CNS reactions to nose drops in small children. Lancet 1984; 573.
- 13) Vitezic D, Rozmanic V, Franulovic J, Ahel V, Matesic D. Naphazoline nasal drops intoxication in children. Arch Hig Rada Toksikol 1994; 45: 25-29.
- 14) Mahieu LM, Rooman RP, Gossens E. Imidazoline intoxication in children. Eur J Pediatr. 1993; 152: 944-946.

## 留置中心静脈ラインはいつ閉塞するのか？

—血液・悪性腫瘍患者に対する中心静脈カテーテル使用調査—

河上千尋、渡邊温子、細野亜古、高上洋一、牧本 敦  
国立がんセンター中央病院小児科

A Retrospective Study on the Central Venous Devices for Patients with Blood or Solid Malignancies :  
When were they Obstructed?

Chihiro Kawakami, Atsuko Watanabe, Ako Hosono, Youichi Takaue, Atsushi Makimoto  
Division of Pediatrics, National Cancer Center Hospital

### 要旨

留置式中心静脈ライン（以下CV）の閉塞事象と関連感染症について後向きに調査した。対象は2004年1月～7月に当科でCVを挿入され化学療法を受けた18例（男8・女10）計20エピソード。年齢中央値15歳（5～30）で観察期間中央値は93日間（8～207）。基礎疾患や年齢・性別に一定の傾向はなかったが、約3割の例で挿入後30日前後にCV閉塞のエピソードがみられた。閉塞を予防するには、3～4週毎の予防的ウロキナーゼ注入が効果的である可能性が示唆された。急性骨髄性白血病の2例ではCV関連感染症が細菌検査で証明された。免疫抑制効果の強い化学療法を実施する例に対しては、他疾患例に比較してより厳重にライン管理を実施する必要があると思われる。

### 緒言

慢性疾患や血液・腫瘍性疾患の患者に対して、高カロリー輸液投与や抗がん剤投与を行なう際には長期間留置型の中心静脈デバイスがよく用いられる。しかし、長期間使用時に問題となる中心静脈ライン（以下CV）の閉塞事象や、CV関連感染症について小児を対象とした報告は少ない。

今回われわれは、造血管・悪性腫瘍疾患患者に対して当科で実施しているCVについて、閉塞事象およびCV関連感染症の後向き調査を行ったので報告する。

### 対象と方法

対象は2004年1月～7月に当科でCVを挿入され化学療法を受けた症例。年例・性別は不問としたが、造血幹細胞移植実施例は移植実施期間について調査対象から外した。使用したCVはシャーウッド社製アーガイル・メディカット（シングルルーメン）カテーテル（図1）一種類のみで、患者の年齢・体重に応じて内径16G・18Gのどちらかを選択した。全例経皮的に左右どちらかの鎖骨下静脈を穿刺して留置した。皮下トンネルは作製せず皮膚の上から3-0絹糸を用いてCVを固定した。化学療法もしくは輸血や輸液投与を行わない場合には、希釈ヘパリン液（ヘパリン10単位/ml注）を注入してルートを満たしたのちCVを閉鎖（以下ヘパリンフラッシュ）した。閉塞予防を目的とした血栓溶解剤の投与は行な

わず、CV閉塞と判定した時点でウロキナーゼ6000単位/ml溶液1mlを注入し、1時間留置後に回収して再開通させた。ラインの消毒管理は当院の管理手順に従って病棟看護師が行ない、毎週2～3回程度の刺入部消毒（滅菌綿棒で周辺にイソジン塗布）と包交（ナイロン製滅菌被覆剤で刺入部を被覆）とを実施した。外出・外泊の前後にはそのつど消毒・包交とヘパリンフラッシュを行なった。

調査項目：年齢、性別、診断、治療レジメン、CV内径、CV挿入日を診療録から抽出した。さらに、第1閉塞日＝CV閉塞（注入はできるが血液の逆流がない場合も含む）が初めて生じた日、第1感染日＝発熱など明らかな感染症状を認めるかまたはCVから採取した血液培養検査ではじめて細菌が検出された日、とし挿入日から第1閉塞日までをCV無閉塞期間、挿入日から第1感染日までをCV非感染期間と定義した。

### 結果

調査対象のまとめを（表）に示す。全18例（男8、女10）。合計20エピソード。年齢中央値は15歳（5～30歳）、観察期間中央値は93日（8～207日）であった。

①CV無閉塞期間について：無閉塞期間は22～177日間で、観察期間50日未満の3エピソードを除くと、第1閉塞日に

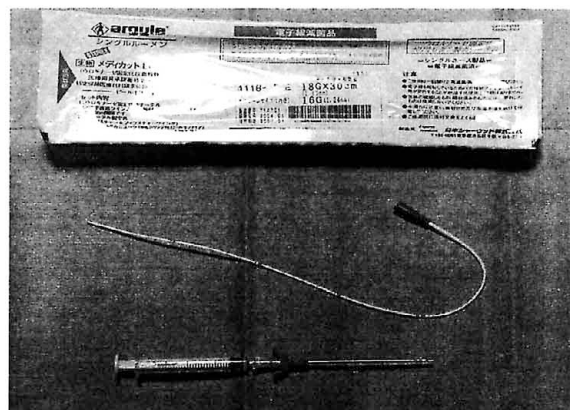


図1 今回使用したCV

（シャーウッド社製アーガイル・メディカットカテーテル）

表 調査対象のまとめ

例数	18例 (男8, 女10) 合計20エピソード
年齢	中央値15歳 (5~30)
観察期間	中央値93日 (8~207)
臨床診断	急性白血病 4例 (AML 2, ALL 2) 悪性リンパ腫 4例 (ALCL 2, LBL 1, NKL 1)
	固形腫瘍 10例 (EWS/PNET 3, OS 2, RMS 2, Wilms'Tumor 1, 脳腫瘍 1, 胚細胞性腫瘍 1)

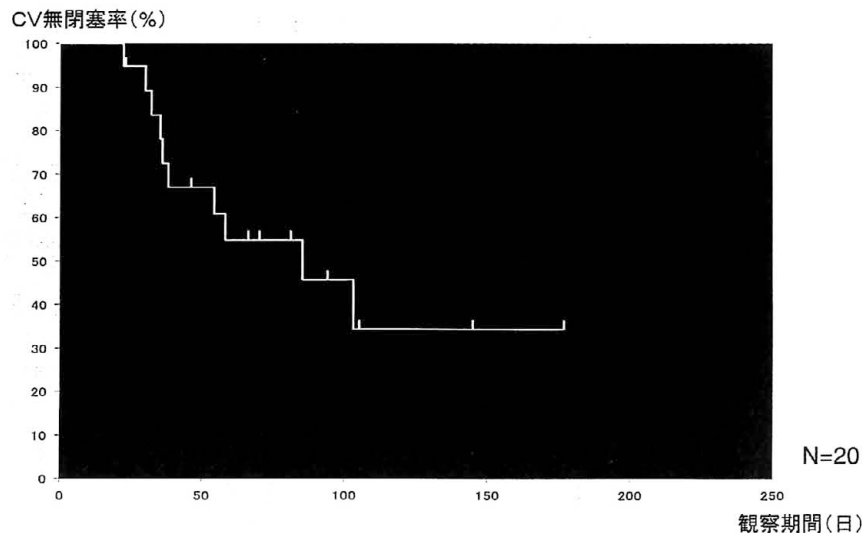


図2 CV無閉塞曲線 (Kaplan-Meier、縦軸 ; CV無閉塞率、横軸 ; 日数)

ついて、30日前後 (22~38日) の早期閉塞群 (6エピソード) と、長期無閉塞群 (11エピソード) とにわかれた。CV無閉塞率曲線を (図2) に示す。50日間無閉塞率は67%で、100日間無閉塞率は46%であった。閉塞に関連する強い危険因子はなかった。閉塞した全例すべてで、前記したウロキナーゼの1時間留置後回収により再開通した。

- ②CV非感染期間について：非感染期間は51~207日間であった。CVから採取した血液培養が陽性となったのは急性骨髄性白血病 (AML) の2例のみで、それぞれ51日目と61日目に *Streptococcus mitis* と *Staphylococcus epidermidis* が検出された。2例ともに後日ラインの入れ替えを実施した。

## 考察

CV内部の血栓を溶解することによって、CVの血栓性閉塞とCV関連感染症の発生とが減少するという仮説に基づき、予防的ウロキナーゼ注入の効果が検討されている。しかし、予防的投与には肯定的意見<sup>1,2)</sup>と否定的意見<sup>3,4)</sup>の双方あり一定の結論はまだでない。小児を対象とした研究は少ない

が、Dillonら<sup>5)</sup>は小児白血病患者を対象とした前向き・多施設・無作為割付の第III相試験で、2週間毎の予防的ウロキナーゼ注入が、ヘパリン注入単独に比較して有意にルートの閉塞率を低め、また感染症の頻度も低く抑えることを報告した。ウロキナーゼ注入量についての明確な根拠はないが、今回われわれは小児を対象とした研究<sup>6)</sup>でのウロキナーゼ濃度5000単位/ml、1回投与量9000単位/1.8mlを参考とした。本邦では60000単位/バイアルの製品が一般的なため、溶解時の簡便性を考えて最終的に1回投与量を6000単位/ml溶液1mlに設定した。

今回われわれは過去の報告を参考に、CVが閉塞するまでの期間とCV関連感染症の頻度を中心に検討を加えた。調査例数が少なく、対象も均一ではないが、今回の調査では全員同じCVデバイスを用いているという点で意味がある。1) 全体の約3割の例で挿入後1か月前後に閉塞のエピソードがある、2) 3~4週間毎のウロキナーゼ注入で閉塞を予防できる可能性がある、3) 免疫抑制効果の強い化学療法を受けた2例のみでCVから採取した血液培養が陽性となった、の3点は今後のCV管理上意義ある知見と考えられたため報告した。

## 結語

- ①当科で使用しているCVについて、閉塞事象と関連感染症に関する後向き調査を実施した。
- ②基礎疾患や年齢・性別に一定の傾向はなかったが、約3割の例で挿入後30日前後に第一回目のCV閉塞のエピソードがみられた。
- ③CV閉塞を予防するには、3～4週毎の予防的ウロキナーゼ注入が効果的である可能性が示唆された。
- ④AMLの2例で細菌学的にCV関連感染症が証明された。免疫抑制効果の強い化学療法を実施する症例に対しては、他疾患例に比較してより厳重なライン管理を実施すべきと考えられた。

## 文献

- 1) Kalmanti M, Germanakis J, Stiakaki E, et al. Prophylaxis with urokinase in pediatric oncology patients with central venous catheters. *Pediatr Hematol Oncol* 2002; 19: 173-179.
- 2) Aquino VM, Sandler EX, Mustafa MM, Steele JW, Buchanan GR. A prospective double blind randomized trial of urokinase flushes to prevent bacteremia resulting from luminal colonization of subcutaneous central venous catheters. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 710-713.
- 3) Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheter in cancer patients. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3665-3675.
- 4) Levine M, Kakkar AK. Catheter-associated thrombosis: Thromboprophylaxis or not? *J Clin Oncol* 2005; 23: 4006-4008.
- 5) Dillon PW, Jones DR, Bagnell-Reeb HA, et al. Prophylactic urokinase in the management of long-term venous access devices in children: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2718-2723.

# 適応外使用医薬品に対しての有害事象発生に関する サーベイランスと対処方法

—製薬企業へのアンケート調査—

大久保賢介<sup>1)</sup>、河田 興<sup>2)</sup>、岡田 仁<sup>1)</sup>、安田真之<sup>1)</sup>、西田智子<sup>1)</sup>、  
森田修之<sup>3)</sup>、小坂信二<sup>3)</sup>、伊藤 進<sup>1)</sup>

1) 香川大学医学部小児科、 2) 香川大学医学部周産母子センター新生児部、  
3) 香川大学医学部附属病院薬剤部

Surveillance of the Adverse Effect of the Off-Label Use of Drugs in Children  
—Questionnaires to the Pharmaceutical Companies—

Kensuke Okubo<sup>1)</sup>, Kou Kawada<sup>2)</sup>, Hitoshi Okada<sup>1)</sup>, Saneyuki Yasuda<sup>1)</sup>, Tomoko Nishida<sup>1)</sup>,  
Shushi Morita<sup>3)</sup>, Shinji Kosaka<sup>3)</sup>, Susumu Itoh<sup>1)</sup>

1) Department of Pediatrics, Faculty of Medicine Kagawa University  
2) Department of Maternal and Children's Medical Center, Faculty of Medicine Kagawa University  
3) Department of Pharmacy, Kagawa Medical University

## 背景および目的

医薬品に関する有害事象報告の収集は、副作用等の報告を記載した薬事法の第64、77条に規定されており、製薬企業等に報告の義務を負わせている。また、平成15年の薬事法改正に伴い、医療機関から厚生労働大臣（厚生労働省）へ直接副作用情報を報告することが法制化され、報告する対象の医薬品、使用法と有害事象の内容が決められた。しかし、適応外使用医薬品は薬事法の定める一連の安全性確保機構の対象から自動的に除外されており、厚生労働省の医薬品情報システムに組み込まれないため、使用された患者は医薬品副作用救済制度を適用されない可能性がある。これに対して厚生労働省医薬安全局審査管理課は医薬審第107号通知「再審査期間中の医薬品の取り扱いについて」（平成11年）を公表し、その対策を図ってきた（表1）が、現在この医薬審第107号通知が有効に機能しているとは考え難い。そこで今回適応外使用医薬品の有害事象のサーベイランスシステムを構築することを究極の目標として、その基礎データを作成するために、適応外使用医薬品の製薬企業に対する意識調査ならびに有害事象発生時の対応についてのアンケート調査を実施したので報告する。

## 対象および方法

製薬企業87社の医療用医薬品担当者を対象として、以下の4項目についての回答を依頼した。

- ① 「再審査期間中の医薬品の取り扱いについて」の医薬審107号通知についての認識
- ② その対象となっている商品名
- ③ 適応外使用医薬品で有害事象が発生した際の対応
- ④ 有害事象を呈した薬剤の生体内濃度測定の可否

## 結果

87社中、65社より回答が得られ、回収率は74.7%であった。

- ① 医薬審107号通知は、「知っている」が88%で「知らなかった」12%であった。
- ② 再審査中の適応外使用医薬品について、小児の適切な用法および用量が検討された薬剤が31種類報告された（表2）。
- ③ 有害事象に対する対応は、「企業を介して厚生労働省へ報告する」88.9%、「医療機関であれば直接報告できるのでその旨を伝える」1.5%、「その他」が9.6%であった。「その他」としては「薬事法に従い重篤な症例についてのみ企業より厚生労働省に報告を行う。」や「通常の副作用・感染症報告制度に基づき、当局へ報告するべきものは報告する。」等があげられた。
- ④ 薬剤の生体内濃度測定については、「対応可能な薬剤は企業で測定する」が56.9%、「測定は不可能であるが、測定法は教えることができる」が12.3%、「対応できない」が26.2%であった。製薬企業が対応可能な薬剤344種類（291薬品）の一般名と商品名を表3に記載する。また、企業での測定は不可能であるが測定法を教えることのできる薬物55種類（47薬品）を表4に記載する。

## 考察

再審査期間中の医薬品の取扱いについて記載された医薬審第107号通知について12%が「知らなかった」と回答されており、製薬企業においても小児等に使用する医薬品に対する意識の低さがうかがわれた。しかし、その中でも小児患者に対して情報収集された商品が31種類あった。詳細な内容については対象年齢を含めて今後さらに検討する必要がある。

表1 医薬審第107号通知

医薬審第107号 平成11年2月1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 再審査期間中の医薬品の取扱いについて
医薬品の承認申請時に添付される臨床試験に関する資料においては、一般に、小児、高齢者、妊産婦等の特定の集団を対象とした試験成績は限られたものとなっている。このため従来より、当該医薬品の再審査期間中に適切な市販後調査を実施し、これらの患者に医薬品をより適正に使用するための情報を収集することを指導しているところである。また、承認申請の対象にならなかったものの、当該医薬品の薬理作用からみた承認を取得しておくべきと考えられる効能又は効果等がある場合には、医療に貢献するため、その速やかな承認取得が望まれる。
したがって、再審査期間中の医薬品の取扱いについて、貴管下関係業者に対して下記のとおり指導方御配慮願いたい。
記
1 再審査期間中の医薬品については、必要に応じ小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者、医薬品を長期に使用する患者等における有効性、安全性並びに適切な用法及び用量に関する情報を収集するための市販後調査計画を立案し、十分な調査を実施すること。
2 1により得られた調査結果等を基に、遅滞なく当該患者群に対する使用上の注意等の記載の充実を図るとともに、必要に応じ用法及び用量等の承認事項一部変更承認申請を行うこと。
3 当初承認申請の対象にはならなかったものの、当該医薬品の薬理作用、諸外国における使用状況からみて、また、当該医薬品の適正使用の観点から承認を取得しておくべきと考えられる効能又は効果がある医薬品については、再審査期間中に当該効能又は効果等を追加するための臨床試験の実施(治験)等を考慮すること。

表2 小児に関する薬用量の適切な用法および用量が検討された薬剤(再審査中の適応外使用医薬品)

商品名	一般名(洋名)	商品名	一般名(洋名)
1 IFNαモチダ	インターフェロン アルファ (BALL-1) (Interferon Alfa)	19 デブロメール錠	マレイン酸フルボキサミン (Fluvoxamine Maleate)
2 アーチスト錠	カルベジロール (Carvedilol)	20 デュロテップパッチ	フェンタニル (Fentanyl)
3 アクトス錠	塩酸ピオグリタゾン (Pioglitazone Hydrochloride)	21 ノボラピッド 30 ミックス注	インスリン アスパルト (遺伝子組換え) (Insulin Aspart)
4 アザニン錠	アザチオプリン (Azathioprine)	22 ノボラピッド注	インスリン アスパルト (遺伝子組換え) (Insulin Aspart)
5 アモリンカプセル	アモキシシリン (Amoxicillin)	23 プロプレス錠	カンデサルタン シレキセチル (Candesartan Cilexetil)
6 エバステル錠	エバステチン (Ebastine)	24 ベネット錠	リセドロン酸ナトリウム水和物 (Sodium Risedronate Hydrate)
7 エフピー錠	塩酸セレギリン (Selegiline Hydrochloride)	25 ヘパリン Na ロックシリンジ	ヘパリンナトリウム (Heparin Sodium)
8 オノン	برانلکاست水和物 (Pranlukast Hydrate)	26 ミオテクター	塩化ナトリウム (NaCl)
9 オムニパーク	イオヘキソール (Iohexol)		塩化カリウム (KCl)
10 キロサイドN注	シタラビン (Cytarabine)		塩化マグネシウム (MgCl2・6H2O)
11 シムレクト注射用 20mg	バシリキシマブ (遺伝子組換え) (Basiliximab)		塩化カルシウム (CaCl2・2H2O)
12 ジルテック錠	塩酸セチリジン (Cetirizine Hydrochloride)	27 ランサップ	炭酸水素ナトリウム (NaHCO3)
13 ゼベリン点眼液 0.1%	アシタザノラスト水和物 (Acitazanolast Hydrate)		ランソプラゾール (Lansoprazole)
14 セレジスト錠5	タルチレリン水和物 (Taltirelin Hydrate)		アモキシシリン (Amoxicillin)
15 タケブロンカプセル	ランソプラゾール (Lansoprazole)	28 リボスチン点眼液 0.025%	塩酸レボカバスタチン (Levocabastine Hydrochloride)
16 タケブロンOD錠	ランソプラゾール (Lansoprazole)	29 リュープリンSR注射用キット 11.25	酢酸リュープロレリン (Leuprorelin Acetate)
17 タナトリル錠	塩酸イミダプリル (Imidapril Hydrochloride)	30 ルブラック錠	トラセミド (Torasemide)
18 タリオン錠	ベシル酸ベポタスチン (Bepotastine Besilate)	31 ロイスタチン注 8mg	クラドリビン (Cladribine)



ると思われたが、小児およびその家族が安心して薬物療法をうけられ、また医師等が安心して小児に医薬品を投与できる環境を整えるためにもさらなる医薬品の情報収集が適確になされることが望まれた。また不採算性が強いとはいえ製薬企業がこれら31種類の医薬品の小児等への適応拡大にむけた臨床試験を行っていくことが真の責任であると思われた。

有害事象が発生した際の対応については、約8割の製薬企業が適応外使用医薬品も副作用情報の報告対象と認識していたが、残り2割の企業においては個々の判断に委ねられるところが多いことが判明した。本来医師の裁量権のもとで実施される適応外使用行為に伴う事象に対して、責任を問われない立場である製薬企業であっても約8割が有害事象報告を申し出るということは、企業側にも医師が適応外使用を行っていることへの認識が十分にあると思われ、今後は医師企業間における有害事象に関する情報交換を広く行える共通システムの構築が必要ではないかと考えられた。

医薬品の安全対策としてはたとえ対象が適応外使用医薬品であっても、その有害事象報告を収集・検討して、有用な情報を迅速にその使用者に報告することが重要と思われる。そして医薬品使用者は新しい情報を円滑に日常診療で利用することが大切である。有害事象の報告については、「現状を踏まえた医薬品情報のあり方に関する懇談会最終報告；医薬品総合情報ネットワークの構築にむけて(平成13年9月27日)」に具体的に示されている<sup>1)</sup>。その利用については医師が適確に情報を検索し<sup>2)</sup>、内容を吟味し、患者に換言する能力を必要とするが、それに関しては日常診療に使用している医薬品について常にインターネット等を通じて監視する努力が必要である。

有害事象を呈した薬剤の生体内濃度測定に関しては、「対応可能」もしくは「測定法を教えることができる」が全体の79.2%あったが、測定にかかる費用の負担はどうか等課題点も判明した。一部の薬剤は特定薬物治療管理料で薬物

血中濃度の検査可能<sup>3)</sup>であるが、その他の薬剤は保険外で患者負担か医療側の負担で測定せざるを得ない現状である。また薬剤を開発された製薬企業はその測定法を開発され薬剤の承認認可を受けていると考えられるが、「対応できない」企業が26.2%認められた。しかしこの現状を踏まえた上で医療側も単なる有害事象報告をするのではなく、有害事象が発生した時には常に生体試料を保存することが、今後の安全で効果的な小児薬物療法の発展に大切であると思われた。

今後適応外使用医薬品の有害事象情報のみならず、医薬品情報の客観性、妥当性を小児医療関係者に広く援助するサーベイランスシステムを構築するためには、行政、関連学会、製薬企業などが協力して十分な情報を提供、処理していく必要があると考えられた。

### 結論

適応外使用医薬品の有害事象収集およびその対処法について製薬企業にアンケート調査を行なった結果、企業の適応外使用医薬品に関する認識は比較的高く、再審査中の31種類の適応外使用医薬品が判明した。今後これらの医薬品の小児等へのさらなる適応拡大に取り組む必要性とともに、有害事象発生時の生体資料の保存の重要性ならびに企業、医師、行政間の共通の情報蓄積システムの構築の重要性が再確認された。

### 参考文献

- 1) 医薬品情報提供のあり方に関する懇談会最終報告(要旨)；医薬品総合情報ネットワークの構築に向けて。  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/0109/s0927-2.html>
- 2) 医薬品情報の探し方。  
<http://www.biwa.ne.jp/~kozai/di.html>
- 3) 伊藤 進. 薬物血中濃度, 周産期の検査診断. 周産期医学 2000; 30 (supplement): 446-451.

表3 薬剤の生体内濃度測定が製薬企業で可能な薬剤

商品名	一般名(和名)	一般名(洋名)
<b>【ア】</b>		
アーチスト	カルベジロール	Carvedilol
アーチワン錠	カルベジロール	Carvedilol
アーデフィリン (DS 20%, 錠100)	テオフィリン	Theophylline
アーテン	塩酸トリヘキシフェニジル	Trihexyphenidyl Hydrochloride
アイオナール・ナトリウム注射用	セコバルビタールナトリウム	Secobarbital Sodium
アイロクール錠20	一硝酸イソソルビド	Isosorbide Mononitrate
アイロメート錠	アフロクアロン	Afloqualone
アクトス	塩酸ピオグリタゾン	Pioglitazone Hydrochloride
アシロベック(顆粒40%, 錠200・400)	アシクロビル	Aciclovir
アセメール錠10	塩酸アロチノロール	Arotinolol Hydrochloride
アタナールカプセル	ニフェジピン	Nifedipine
アタラックス	塩酸ヒドロキシジシ	Hydroxyzine Hydrochloride
アデカット	塩酸デラプリル	Delapril Hydrochloride
アドビオール錠	塩酸ブフェトロール	Bufetolol Hydrochloride
アドリアシン	塩酸ドキソルビシン	Doxorubicin Hydrochloride
アマゾン(錠50・100)	塩酸アマンタジン	Amantadine Hydrochloride

商品名	一般名 (和名)	一般名 (洋名)
アムコラル	アムリノン	Amrinone
アムロジン	ベシル酸アムロジピン	Amlodipine Besilate
アメジール錠 10	メチル硫酸アメジニウム	Amezinium Metilsulfate
アモキサシ	アモキサピン	Amoxapine
アモバン錠	ゾピクロン	Zopiclone
アラギールシロップ	フマル酸クレマスチン	Clemastine Fumarate
アリアロンF錠 25	塩酸フルスルチアミン	Fursultiamine Hydrochloride
アルドメット	メチルドパ	Methyl dopa
アルマール錠	塩酸アロチノロール	Arotinolol Hydrochloride
アレビアチン	フェニトイン	Phenytoin
アレロック錠	塩酸オロパタジン	Olopatadine hydrochloride
アロチーム錠	アロプリノール	Allopurinol
アロトップL (錠 10・20)	ニフェジピン	Nifedipine
アロニクスS-5	ニフェジピン	Nifedipine
<b>【イ】</b>		
インクリン糖衣錠 5	クロチアゼパム	Clotiazepam
インゾール	チアミールナトリウム	Thiamylal Sodium
イノマル (細粒、錠 2)	マレイン酸イルソグラジン	Irsogladine Maleate
イミドール糖衣錠	塩酸イミプラミン	Imipramine Hydrochloride
インタール	クロモグリク酸ナトリウム	Sodium Cromoglicate
インダシン	インドメタシン	Indometacin
インプロメン	ブロムペリドール	Bromperidol
<b>【ウ】</b>		
ウインセフ	硫酸セフォセリス	Cefoselis Sulfate
ウブレチド	臭化ジスチグミン	Distigmine Bromide
ウラリット (-U、錠)	クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム	Potassium Citrate・Sodium Citrate
<b>【エ】</b>		
エクセグラン	ゾニサミド	Zonisamide
エスポー	エポエチンアルファ (遺伝子組換え)	Epoetin Alfa
エパンドカプセル 300	イコサペント酸エチル	Ethyl Icosapentate
エピナジオン錠 20	塩酸エピナスチン	Epinastine Hydrochloride
エボセリン	セフチゾキシムナトリウム	Ceftizoxime Sodium
エリスロマイシン錠「サワイ」	エリスロマイシン	Erythromycin
塩酸モルヒネ	塩酸モルヒネ	Morphine Hydrochloride
エンチニン錠 1	塩酸チザニジン	Tizanidine Hydrochloride
<b>【オ】</b>		
オークル	アクタリット	Actarit
オキロット (DS、錠)	オキサトミド	Oxatomide
オステラック	エトドラク	Etodolac
オペアミン錠 2.5	グリベンクラミド	Glibenclamide
オメガシン点滴用	ビアペネム	Biapenem
オメプラゾン錠	オメプラゾール	Omeprazole
オリベート (錠 1・2・3)	塩酸オキシブチニン	Oxybutynin Hydrochloride
オンクラスト	アレンドロン酸ナトリウム水和物	Alendronate Sodium Hydrate
<b>【カ】</b>		
カイトロンT 10	ユビデカレノン	Ubidecarenone
ガスロンN	マレイン酸イルソグラジン	Irsogladine Maleate
カナマイシン	硫酸カナマイシン	Kanamycin Sulfate
カプトプリル (錠 12.5・Rカプセル 18.75「SW」)	カプトプリル	Captopril
カルスロット	塩酸マニジピン	Manidipine Hydrochloride
カルナコール (50・100)	トラピジル	Trapidil
カルデナリン	メシル酸ドキサゾシン	Doxazosin Mesilate
カルテロール	塩酸カルテオロール	Carteolol Hydrochloride
<b>【キ】</b>		
キサプロジン錠 200	オキサプロジン	Oxaprozin
キサフロール (錠 100・200)	ノルフロキサシン	Norfloxacin

商品名	一般名 (和名)	一般名 (洋名)
<b>【ク】</b>		
グッドミン錠	プロチゾラム	Brotizolam
クラビット	レボフロキサシン	Levofloxacin
グラマリール	塩酸チアプリド	Tiapride Hydrochloride
クラルート	塩酸ジルチアゼム	Diltiazem Hydrochloride
クラルートR 100	塩酸ジルチアゼム	Diltiazem Hydrochloride
グラン	フィルグラスチム (遺伝子組換え)	Filgrastim (genetical recombination)
クリキシバン	硫酸インジナビルエタノール付加物	Indinavir Sulfate Ethanolate
グリコラン	塩酸メトホルミン	Metformin hydrochloride
クリノリル	スリンダク	Sulindac
グリマック顆粒	アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン	Sodium Azulene Sulfonate・L-glutamine
グルタミール錠	グリクラジド	Gliclazide
クレミン	塩酸モサプラミン	Mosapramine Hydrochloride
クロフェクトン	塩酸クロカプラミン	Clocapramine Hydrochloride
<b>【ケ】</b>		
ケフボリン (細粒、カプセル 250)	セファクロル	Cefaclor
ケルロング錠	塩酸ベタキソロール	Betaxolol Hydrochloride
ケンタン (細粒、錠)	ロキソプロフェンナトリウム	Loxoprofen Sodium
ケントンS	ニコチン酸トコフェロール	Tocopherol Nicotinate
<b>【コ】</b>		
コナン錠	塩酸キナプリル	Quinapril Hydrochloride
コリクール、コリクール錠 250	カルバミン酸クロルフェネシン	Chlorphenesin Carbamate
コンスタン	アルプラゾラム	Alprazolam
コントミン	クロルプロマジン	Chlorpromazine
<b>【サ】</b>		
サイボリン錠	イプリフラボン	Ipriflavone
サラゾピリン	サラゾスルファピリジン	Salazosulfapyridine
サワシリン	アモキシシリン	Amoxicillin
サワターールLAカプセル	塩酸プロプラノロール	Propranolol Hydrochloride
サワダロン	塩酸フラボキサート	Flavoxate Hydrochloride
サワチオンS (細粒、錠)	ニセルゴリン	Nicergoline
サワテン (シロップ、錠)	L-カルボシステイン	L-carbocysteine
サワードール (テープS、L錠)	硝酸イソソルビド	Isosorbide Dinitrate
<b>【シ】</b>		
ジアゼパム錠 2「サワイ」	ジアゼパム	Diazepam
ジゴシン	ジゴキシシン	Digoxin
ジスロマック	アジスロマイシン水和物	Azithromycin Hydrate
ジソペイン錠	モフェゾラク	Mofezolac
ジフルカン	フルコナゾール	Fluconazole
シプロキシサン注	塩酸シプロフロキサシン	Ciprofloxacin Hydrochloride
シメチパール (細粒 40%、錠 200)	シメチジン	Cimetidine
<b>【ス】</b>		
スオード錠 100	プルリフロキサシン	Prulifloxacin
ストックリン	エファビレンツ	Efavirenz
スベリア錠 200	フドステイン	Fudosteine
スリンペン錠 100	スリンダク	Sulindac
スルペラゾン	セフォペラゾンナトリウム・スルバクタムナトリウム	Cefoperazone Sodium・Sulbactam Sodium
<b>【セ】</b>		
セクター	ケトプロフェン	Ketoprofen
セファメジン	セファゾリンナトリウム水和物	Cefazolin Sodium Hydrate
セファドール	塩酸ジフェニドール	Difenidol Hydrochloride
セフォタックス注射用	セフォタキシムナトリウム	Cefotaxime Sodium
セフサン (DS、DS250)	セフロキサジン	Cefroxadine
セフスパン	セフィキシム	Cefixime
セフゾン	セフジニル	Cefdinir
セフタック (細粒 10%、カプセル 50)	テプレノン	Teprenone

商品名	一般名(和名)	一般名(洋名)
セフラコール (DS、DS250)	セファトリジンプロピレングリコール	Cefatrizine Propylene Glycolate
セボチール錠 25	アラセプリル	Alacepril
セルセプトカプセル	ミコフェノール酸モフェチル	Mycophenolate Mofetil
セルテクト	オキサトミド	Oxatamide
セレクトール	塩酸セリプロロール	Celiprolol Hydrochloride
セレジスト	タルチレリン水和物	Taltirelin Hydrate
セレニカR顆粒	バルプロ酸ナトリウム	Sodium Valproate
セレネース	ハロペリドール	Haloperidol
セロクエル錠	フマル酸クエチアピン	Quetiapine Fumarate
<b>【ソ】</b>		
ソタコール錠	塩酸ソタロール	Sotalol Hydrochloride
ゾピクール (錠 7.5・10)	ゾピクロン	Zopiclone
ソラナックス	アルプラゾラム	Alprazolam
ソルドロン細粒	ソファルコン	Sofalcone
ソレトン錠 80	ザルトプロフェン	Zaltoprofen
<b>【タ】</b>		
タキソール	パクリタキセル	Paclitaxel
タケブロン	ランソプラゾール	Lansoprazole
タゴシット	テイコプラニン	Teicoplanin
タスモリン	ビペリデン	Biperiden
タナトリル	塩酸イミダプリル	Imidapril Hydrochloride
タリオン	ベシル酸ベポタスチン	Bepotastine Besilate
<b>【チ】</b>		
チアプリム (錠 25・50)	塩酸チアプリド	Tiapride Hydrochloride
チエナム	イミペネム・シラスタチンナトリウム	Imipenem・Cilastatin Sodium
チクピロン (細粒・錠)	塩酸チクロピジン	Ticlopidine Hydrochloride
チモプトール	マレイン酸チモロール	Timolol Maleate
チワンカプセル 10	臭化チキジウム	Tiquizium Bromide
<b>【テ】</b>		
ディールファカプセル (0.25・0.5・1)	アルファカルシドール	Alfacalcidol
ティエスワンカプセル	テガフル	Tegafur
	ギメラシル	Gimeracil
	オテラシルカリウム	Oteracil Potassium
デカドロン	デキサメタゾン	Dexamethasone
テクニス錠	酒石酸イフェンプロジル	Ifenprodil Tartrate
デパケン	バルプロ酸ナトリウム	Sodium Valproate
デパス	エチゾラム	Etizolam
デフェクトン	カルピプタミン	Carpipramine
デプロメール	マレイン酸フルボキサミン	Fluvoxamin Maleate
デュロテップパッチ	フェンタニル	Fentanyl
テラルビシン	塩酸ピラルビシン	Pirarubicin Hydrochloride
テレスミン	カルバマゼピン	Carbamazepine
<b>【ト】</b>		
ドグマチール	スルピリド	Sulpiride
トフィス錠	トフィソパム	Tofisopam
トポテシン注	塩酸イリノテカン	Irinotecan Hydrochloride
ドラール錠	クアゼパム	Quazepam
トランサミン	トラネキサム酸	Tranexamic Acid
トリプタノール	塩酸アミノトリプチリン	Amitriptyline Hydrochloride
トリフロベラジン	マレイン酸トリフロベラジン	Trifluoperazine Maleate
トルソプト	塩酸ドルゾラミド	Dorzolamide Hydrochloride
トロベロン	チミペロン	Timiperone
ドンペリン (DS、錠 10)	ドンペリドン	Domperidone
<b>【ナ】</b>		
ナウゼリン	ドンペリドン	Domperidone
ナトリックス	インダパミド	Indapamide

商品名	一般名(和名)	一般名(洋名)
<b>【ニ】</b>		
ニカルピン錠 20	塩酸ニカルジピン	Nicardipine Hydrochloride
ニコランタ錠 5	ニコランジル	Nicorandil
ニザチンカプセル (75・150)	ニザチジン	Nizatidine
ニバジール	ニルバジピン	Nilvadipine
ニフラン錠	プラノプロフェン	Pranoprofen
ニューレプチル	プロペリシアジン	Propericiazine
ニューロタン	ロサルタンカリウム	Losartan Potassium
ニルジラート (錠 2・4)	ニルバジピン	Nilvadipine
<b>【ノ】</b>		
ノービア	リトナビル	Ritonavir
ノフロ	ノルフロキサシン	Norfloracin
ノルバスク	ベシル酸アムロジピン	Amlodipine Besilate
<b>【ハ】</b>		
パーキン	プロフェナミン	Profenamine
パイアグラ	クエン酸シルデナフィル	Sildenafil Citrate
ハイカムチン注射用	塩酸ノギテカン	Nogitecan Hydrochloride
バイカロン錠	メフルシド	Mefruside
バイシリンG	ベンジルペニシリンベンザチン	Benzylpenicillin Benzathine
ハイベン	エトドラク	Etodolac
バイロテンシン錠	ニトレンジピン	Nitrendipine
バスタレル F	塩酸トリメタジジン	Trimetazidine Hydrochloride
パニマイシン	硫酸ジベカシン	Dibekacin Sulfate
パラプラチン	カルボプラチン	Carboplatin
ハルシオン	トリアゾラム	Triazolam
バレリン	バルプロ酸ナトリウム	Sodium Valproate
バロテイン (錠 5・10)	ニトレンジピン	Nitrendipine
パンスボリン	塩酸セフォチアム	Cefotiam Hydrochloride
<b>【ヒ】</b>		
ピーゼットシー	ペルフェナジン	Perphenazine
ビクシリン静注用	アンピシリンナトリウム	Ampicillin Sodium
ビクシリン S 注射用	アンピシリンナトリウム	Ampicillin Sodium
	クロキサシリンナトリウム	Cloxacillin Sodium
ビクリン	硫酸アミカシン	Amikacin Sulfate
ビソプルー錠	マレイン酸セチプチリン	Setiptiline Maleate
ピドキサール	リン酸ピドキサール	Pyridoxal Phosphate
ヒベルナ	塩酸プロメタジン	Promethazine Hydrochloride
ピメノール	塩酸ピルメノール	Pirmenol Hydrochloride
ピロキバル (坐剤、カプセル 20)	ピロキシカム	Piroxicam
ピロデイン錠	塩酸ピレンゼピン	Pirenzepine Hydrochloride
<b>【フ】</b>		
ファーストシン	塩酸セフォゾプラン	Cefozopran Hydrochloride
ファモチジン (細粒 2%・錠 10・20 「サワイ」)	ファモチジン	Famotidine
ファンガード点滴用	ミカファンギンナトリウム	Micafungin Sodium
フェロチーム錠 50	クエン酸第一鉄ナトリウム	Sodium Ferrous Citrate
フォサマック錠 5mg	アレンドロン酸ナトリウム水和物	Alendronate Sodium Hydrate
フサン	メシル酸ナファモスタット	Nefamostat Mesilate
フスタゾール	クロベラスチン	Cloperastine
フトラフル	テガフル	Tegafur
プラバチン (錠 5・10)	プラバスタチンナトリウム	Pravastatin Sodium
ブリブラチン	シスプラチン	Cisplatin
プリンドリル (錠 3・6)	ブロムペリドール	Bromperidol
プリンパール錠	メクロプラミド	Metoclopramide
プリンペラン	メクロプラミド	Metoclopramide
プリンメート錠	クリノフィブラート	Clinofibrate
フルデカシン	デカン酸フルフェナジン	Fluphenazine Decanoate

商品名	一般名 (和名)	一般名 (洋名)
フルペンA	塩酸ブロムヘキシシ	Bromhexine Hydrochloride
フルメジン	マレイン酸フルフェナジン	Fluphenazine Maleate
ブレオ注	塩酸ブレオマイシ	Bleomycin Hydrochloride
ブレシン錠		Diclofenac Sodium
ブレドリック錠1	トランドラプリル	Trandolapril
フレニード (錠50・100)	シロスタゾール	Cilostazol
フロキシール錠200	塩酸シプロフロキサシ	Ciprofloxacin Hydrochloride
ブロスベリン錠	メシル酸ブロモクリブチ	Bromocriptine Mesilate
プロトゲン錠・レクチゾール25mg	ジアフェニルスルホン	Diaphenylsulfone
プロパジール	プロピルチオウラシル	Propylthiouracil
プロプレス	カンデサルタン シレキセチル	Candesartan Cilexetil
<b>【ヘ】</b>		
ベタキール (錠5・10)	塩酸ベタキソロール	Betaxolol Hydrochloride
ベザテートSR (錠100・200)	ベザフィブラート	Bezafibrate
ベタマックT (50・100・200)	スルピリド	Sulpiride
ベナゼップ錠5	塩酸ベナゼプリル	Benazepril Hydrochloride
ペニシリンGカリウム	ベンジルペニシリンカリウム	Benzylpenicillin Potassium
ベプシド	エトポシド	Etoposide
ペンセリン25	ジピリダモール	Dipyridamole
<b>【ホ】</b>		
ホスマリンドライシロップ400	ホスホマイシンカルシウム	Fosfomycin Calcium
ホスミシ	ホスホマイシ	Fosfomycin
ボラミン	d-マレイン酸クロルフェニラミン	D-Chlorpheniramine Maleate
<b>【マ】</b>		
マイスリー錠	酒石酸ゾルピデム	Zolpidem Tartrate
マイソリン	プリミドン	Primidone
マキシピーム	塩酸セフェピム	Cefepime Dihydrochloride
マドパー	レボドパ・塩酸ベンセラジド	Levodopa・Benserazide Hydrochloride
マブリン	ブスルファン	Busulfan
<b>【ミ】</b>		
ミケラン	塩酸カルテオロール	Carteolol Hydrochloride
ミズピロン錠(0.5・1)	塩酸プラゾシ	Prazosin Hydrochloride
ミドシ	リン酸クリンダマイシ	Clindamycin Phosphate
ミノベン (顆粒、錠50・100)	塩酸ミノサイクリ	Minocycline Hydrochloride
<b>【メ】</b>		
メイアクト	セフジトレンピボキシ	Cefditoren Pivoxil
メイラックス	ロフラゼブ酸エチル	Ethyl Loflazepate
メインロール錠5	フマル酸ビソプロロール	Bisoprolol Fumarate
メガキサシ錠100mg	フレロキサシ	Fleroxacin
メクロセリン錠	塩酸アンブロキシ	Ambroxol Hydrochloride
メシタット錠100	メシル酸カモスタット	Camostat Mesilate
メチロン	スルピリン	Sulpyrine
メディピース錠(0.5・1)	エチゾラム	Etizolam
メデタックス錠(1・2)	ロフラゼブ酸エチル	Ethyl Loflazepate
メデビン錠40	酒石酸メプロロール	Metoprolol Tartrate
メドリン錠2	塩酸ミドリン	Midodrine Hydrochloride
メネシット	レボドパ・カルビドパ	Levodopa・Carbidopa
メルカゾール	チアマゾール	Thiamazole
メルビン	塩酸メホルミン	Metformin Hydrochloride
メレートカプセル(50・100)	塩酸メキシレチ	Mexiletine Hydrochloride
メロベン	メロペネム三水和物	Meropenem Trihydrate
<b>【モ】</b>		
モーラス	ケトプロフェン	Ketoprofen
モーラステープ	ケトプロフェン	Ketoprofen
<b>【ユ】</b>		
ユーエフティ	テガフル・ウラシル	Tegafur・Uracil



商品名	一般名 (和名)	一般名 (洋名)
ユーロジン	エスタゾラム	Estazolam
ユナシン	トシル酸スルタミシリン	Sultamicillin Tosilate
ユニコン錠	テオフィリン	Theophylline
ユリノーム	ベンズブロマロン	Benzbromarone
<b>【ラ】</b>		
ライベック錠 200	エトドラク	Etodolac
ラストット注	エトポシド	Etoposide
ラデン錠 (75・150)	塩酸ラニチジン	Ranitidine Hydrochloride
ラニラピッド	メチルジゴキシン	Metildigoxin
ランダ注	シスプラチン	Cisplatin
<b>【リ】</b>		
リーゼ	クロチアゼパム	Clotiazepam
リスモダン	ジソピラミド	Disopyramide
リファンピシнкаプセル 150 「サワイ」	リファンピシン	Rifampicin
リボダウン錠 5	シンバスタチン	Simvastatin
リボトリール	クロナゼパム	Clonazepam
リポバス	シンバスタチン	Simvastatin
硫酸ストレプトマイシン	硫酸ストレプトマイシン	Streptomycin Sulfate
リユープリン	酢酸リユープロレリン	Leuprorelin Acetate
リントン	ハロペリドール	Haloperidol
<b>【ル】</b>		
ルボックス	マレイン酸フルボキサミン	Fluvoxamine Maleate
<b>【レ】</b>		
レニベース	マレイン酸エナラプリル	Enalapril Maleate
レニメック錠 (2.5・5)	マレイン酸エナラプリル	Enalapril Maleate
レノベント錠 (2.5・5)	マレイン酸エナラプリル	Enalapril Maleate
レボトミン	レボメプロマジン	Levomepromazine
レンデム錠	ブロチゾラム	Brotizolam
<b>【ロ】</b>		
ロコプール錠 10	リシノプリル	Lisinopril
ロシゾロピン	ゾテピン	Zotepine
ロセフィン	セフトリアキソンナトリウム	Ceftriaxone Sodium
ロドピン	ゾテピン	Zotepine
ロヒプノール	フルニトラゼパム	Flunitrazepam
ロレルコ	プロブコール	Probucol
<b>【ワ】</b>		
ワイパックス	ロラゼパム	Lorazepam

表4 薬剤の生体内濃度測定を教える医薬品

商品名	一般名(和名)	一般名(洋名)
アイトロール錠 10mg、20mg	一硝酸イソソルビド	Isosorbide Mononitrate
アズレミン細粒	アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン	Sodium Azulene Sulfonate・L-Glutamine
アトロベントエロゾル 20μg	臭化イpratロピウム	Ipratropium Bromide
アナクトC 2,500 単位注射用	活性化プロテイン C	Activated Protein C : APC
アフタッチ	トリアムシロンアセトニド	Triamcinolone Acetonide
アプリーンカプセル 10	塩酸アプリンジン	Aprindine Hydrochloride
アントップR	硝酸イソソルビド	Isosorbide Dinitrate
ヴァイデックス	ジダノシン	Didanosine
カシミー注	硫酸アミカシン	Amikacin Sulfate
カトプロロン錠 12.5	カプトプリル	Captopril
献血ベニロン-I	乾燥スルホ化人免疫グロブリン	Freeze-dried Sulfonated Human Normal Immunoglobulin
コリスパー錠	カルバミン酸クロルフェネシン	Chlorphenesin Carbamate
サマセフ	セファドロキシル	Cefadroxil
サリベート	サリベート	Saliveht
サルコート	プロピオン酸ベクロメタゾン	Beclometasone Dipropionate
ジゴキシン錠 0.25mg	ジゴキシン	Digoxin
ジプレキサ	オランザピン	Olanzapine
スピロペント錠・顆粒	塩酸クレンブテロール	Clenbuterol Hydrochloride
セブレチン錠	塩酸チザニジン	Tizanidine Hydrochloride
ゼリット	サニルブジン	Sanilvudine
ソピラート「カプセル」	ジソピラミド	Disopyramide
ソルミラン	イコサペント酸エチル	Ethyl Icosapentate
ダイアリード錠	メチル硫酸アメジニウム	Amezinium Metilsulfate
テイロック注	アレンドロン酸ナトリウム水和物	Alendronate Sodium Hydrate
ニカルジレート錠	塩酸ニカルジピン	Nicardipine Hydrochloride
ヒシミドン錠	塩酸チクロピジン	Ticlopidine Hydrochloride
ヒシレタン錠	オキサトミド	Oxatomide
ヒシロミン錠 10	ニトレンジピン	Nitrendipine
ファンギゾン	アムホテリシン B	Amphotericin B
フェロフィール錠 50mg	クエン酸第一鉄ナトリウム	Sodium Ferrous Citrate
フラボスト錠	イプリフラボン	Ipriflavone
ブランドフェン錠	プラノプロフェン	Pranoprofen
ブランド錠、ブランドテープ S	硝酸イソソルビド	Isosorbide Dinitrate
プロゾーム錠	プロチゾラム	Brotizolam
ペミラストン	ペミロラストカリウム	Pemilolast Potassium
ボナロン錠 5mg	アレンドロン酸ナトリウム水和物	Alendronate Sodium Hydrate
ボルヒール	フィブリノゲン加第 XIII 因子	Factor XIII With Fibrinogen
ボンアルファ、-ハイ軟膏 20μg/g	タカルシトール	Tacalcitol
ミオコールスプレー	ニトログリセリン	Nitroglycerin
ムコソルパン (液、シロップ、DS、L カプセル)	塩酸アンブロキシソール	Ambroxol Hydrochloride
ライトゲンシロップT	リン酸ジヒドロコデイン、 dl-塩酸メチルエフェドリン、 マレイン酸クロロフェニラミン	Dihydrocodeine Phosphate, dl-Methylephedrine Hydrochloride, Chlorpheniramine Maleate
ラキソベロン液	ピコスルファートナトリウム	Sodium Picosulfate
ラキソベロン錠	ピコスルファートナトリウム	Sodium Picosulfate
リノコート (カプセル・パウダースプレー鼻用)	プロピオン酸ベクロメタゾン	Beclometasone Dipropionate
レイアタツ	硫酸アタザナビル	Atazanavir Sulfate
ワルファリンカリウム錠 (0.5・2mg)	ワルファリンカリウム	Warfarin Potassium
ワンアルファ (液、錠)	アルファカルシドール	Alfacalcidol

# 小児薬物療法における適応外使用医薬品に関する実態調査

(厚生労働科学研究「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究」)

石川洋一<sup>1,2)</sup>, 中村秀文<sup>2)</sup>, 加藤裕久<sup>3)</sup>, 山口正和<sup>4)</sup>, 岩崎利信<sup>5)</sup>, 寺門浩之<sup>6)</sup>, 榎田賢次<sup>7)</sup>

- |                                |                    |
|--------------------------------|--------------------|
| 1) 国立成育医療センター薬剤部               | 2) 国立成育医療センター治験管理室 |
| 3) 国立がんセンター中央病院薬剤部             | 4) 国立がんセンター東病院薬剤部  |
| 5) 日本製薬工業協会医薬品評価委員会            | 6) 国立国際医療センター薬剤部   |
| 7) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全部医療機器安全課 |                    |

Results of the Survey on Off-Label Use of Drugs in Children

(MHLW Supported Study Group for Data Network on Pediatric Drug Therapy)

Yoichi Ishikawa<sup>1,2)</sup>, Nakamura Hidefumi<sup>2)</sup>, Kato Yasuhisa<sup>3)</sup>, Yamaguchi Masakazu<sup>4)</sup>,  
Iwasaki Toshinobu<sup>5)</sup>, Terakado Hiroyuki<sup>6)</sup>, Kushida Kenji<sup>7)</sup>

- |  |
|--|
| 1) Department of Pharmacy, National Center for Child Health and Development        |
| 2) Division of Clinical Research, National Center for Child Health and Development |
| 3) Department of Pharmacy, National Cancer Center Hospital                         |
| 4) Department of Pharmacy, National Cancer Center Hospital East                    |
| 5) Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA)                           |
| 6) Department of Pharmacy, International Medical Center of Japan                   |
| 7) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency                                      |

## 要旨

「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル」研究班は、国立病院成育医療ネットワーク基幹・協力施設、日本小児総合医療施設協議会施設及び大学病院合計32施設の協力を得て、小児科領域における医薬品適応外使用の改善及び小児科領域の治験・臨床試験の推進を目的として、インターネットを利用して医療現場から臨床情報を収集するネットワークを組織した。

そのネットワークを使用して、小児科領域において実際に繁用されている医薬品の適応外使用の処方実績に基づく実態調査を1ヵ月間の全例調査で実施した。対象医薬品は、日本小児科学会作成の priority list (優先順位表) 及び本研究班の使用実態調査から、使用頻度、有用性が高い医薬品5品目 (ワルファリン錠、ミダゾラム注、クエン酸フェンタニル注、塩酸メチルフェニデート錠・散、マレイン酸フルボキサミン錠) とし、調査項目は、生年月日・年齢、性別、医薬品名、適応外使用実病名、身長・体重、剤形・投与経路、1日投与量、用法・用量コメント、有効性・安全性の等23項目とした。

平成14年度調査では、25施設の協力で調査を行ない、適応外使用症例としてワルファリン錠では術後の血栓予防、原発性肺高血圧、腎炎を主として123例、ミダゾラム注では検査のための鎮静、鎮静を主として125例が上げられた。平成15年度調査では、23施設の協力で調査を行ない、適応外使用症例としてクエン酸フェンタニルでは全身麻酔及びその補助を主として490例、塩酸メチルフェニデートではAD/HDを主として341例、マレイン酸フルボキサミンではAD/HD (注意欠陥多動性障害) および自閉症を主として232例が上

げられた。小児の投与については添付文書上「小児に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)」等とされるこれら5種類の医薬品の使用実態が把握できた。本調査では有害事象の報告も見られ、また薬剤によっては同一薬剤で1日投与量に大きな幅のあることも確認された。小児科領域特有の注射剤を経口投与する等の適応外症例も把握することが出来、本ネットワークを利用した調査の有用性が明らかとなった。

## 目的

小児科領域における医薬品の適応外使用については、社会的にも大きく取り上げられる問題となっているが、実際には医療施設における使用の実態は殆ど把握されていない。

そこで、小児科領域で繁用されていると思われる医薬品の臨床現場での適応外使用の実態を、データネットワーク参加施設32施設による処方箋の全例調査で明らかにし、調査結果を製薬企業・規制当局・関連学会等に提示して、医薬品適応外使用の改善に活用する。

## 研究方法

大西班及び小児科学会による適応外使用の priority list (優先順位表)<sup>1)</sup> 及び、本研究班の調査協力施設における小児科領域の医薬品適応外使用上位10品目の現状調査<sup>2)</sup> から、使用頻度、有用性が高い医薬品5品目を選定し、使用実態の詳細調査を、本研究班のネットワーク<sup>3)</sup> を用いて行った。適応外使用の実態を調査することが目的であることから、処方医師の協力を要請し保険請求病名ではなく実病名、有害事象の有無及び有効性等について調査を行った。

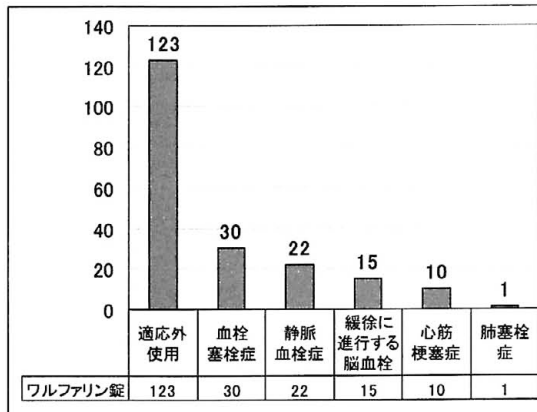


図1 ワルファリン錠 使用実績 (対象疾患別) 14年度

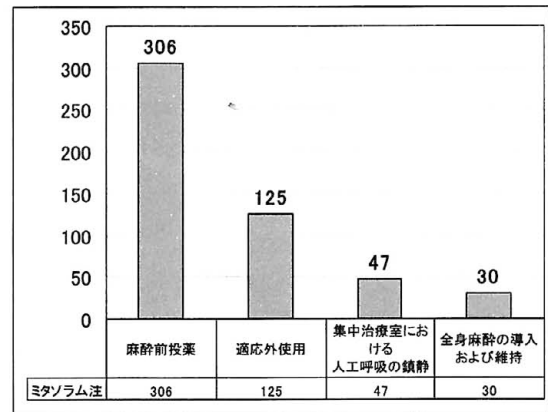


図2 ミダゾラム注 使用実績 (対象疾患別) 14年度

調査施設および調査方法は以下のとおりとし、平成14年度、平成15年度の2期に分けて実施した。

- 1) 調査施設: 研究協力施設31施設 (国立病院10施設、公立こども病院14施設、大学病院7施設)
- 2) 対象医薬品: 平成14年度: ワルファリン錠及びミダゾラム注  
平成15年度: クエン酸フェンタニル注、マレイン酸フルボキサミン錠、塩酸メチルフェニデート錠・散
- 3) 対象患者: 対象施設全科における16歳以下の患者、入院及び外来に関わらず1患者1データとする。
- 4) 調査期間: 平成14年度: 平成14年11月1日より平成14年11月30日までの1ヶ月間  
平成15年度: 平成15年11月1日より平成15年11月30日までの1ヶ月間
- 5) 調査項目: 登録番号、生年月日・年齢、性別、医薬品名、適応外使用実病名、身長・体重、剤形・投与経路、1日投与量、用法・用量コメント、投与開始日・終了日・実投与期間、投与状況、診療区分・診療科、有効性・安全性、総合コメント

## 研究結果

### 1. 平成14年度調査

平成14年度にはワルファリン錠及びミダゾラム注について調査し31施設中、25施設 (回答率81%) から回答を得た。内訳はワルファリン錠201症例、ミダゾラム注508症例となった。対象疾患は、ワルファリン錠では適応外使用が123症例、血栓塞栓症30症例、静脈血栓症22症例、緩徐に進行する脳血栓症等15症例、心筋梗塞症10症例、肺塞栓症1症例が上げられ (図1)、ミダゾラム注では麻酔前投薬が306症例、適応外使用125症例、集中治療室における人工呼吸の鎮静47症例、全身麻酔の導入および維持30症例が上げられた (図2)。

適応外使用としては、ワルファリン錠が術後の血栓予防62症例、原発性肺高血圧13症例、腎炎13症例、川崎病8症例、その他27症例上げられ、ミダゾラム注では、検査のための鎮静48症例、鎮静41症例、術後の鎮静16症例、抗けい

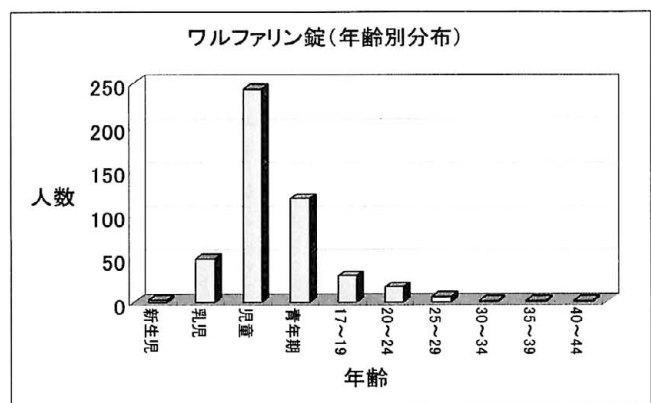


図3 ワルファリン錠使用実績調査 年齢別分布 14年度

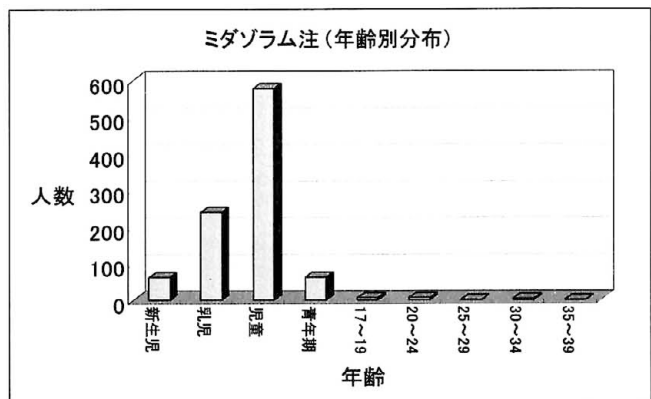


図4 ミダゾラム注使用実績調査 年齢別分布 14年度

れん15症例、その他5症例が上げられた。使用されている年齢は、ワルファリン錠では2~11歳以下の児童で134症例と多く、これに青年期 (12歳~16歳以下、41症例)、乳児 (28日~2歳未満、17症例)、ミダゾラム注では児童307症例、乳児160症例、青年期24症例、新生児15症例と続いた (図3、図4)。

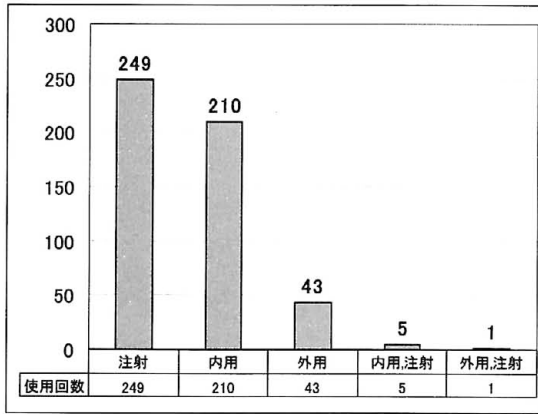


図5 ミダゾラム注 使用実績（投与経路）14年度

医師の判断による有効性（適応外使用症例）の評価については、ワルファリン錠が著効15症例、有効81症例、やや有効7症例、無回答・未判定20症例、ミダゾラム注では著効が13症例、有効40症例、やや有効13症例、無効2症例、無回答・未判定57症例であった。有害事象（適応外使用症例）については、ワルファリン錠ではトロンボテスト低下1症例、皮下出血2症例、出血傾向1症例、鼻出血1症例が報告され、ミダゾラム注では低換気症例が報告された。ミダゾラム注では、施設によって注射としての使用以外に経口投与としても多く使用されていることが明らかとなり（図5）、剤形を変えての適応外使用の状況も確認できた。

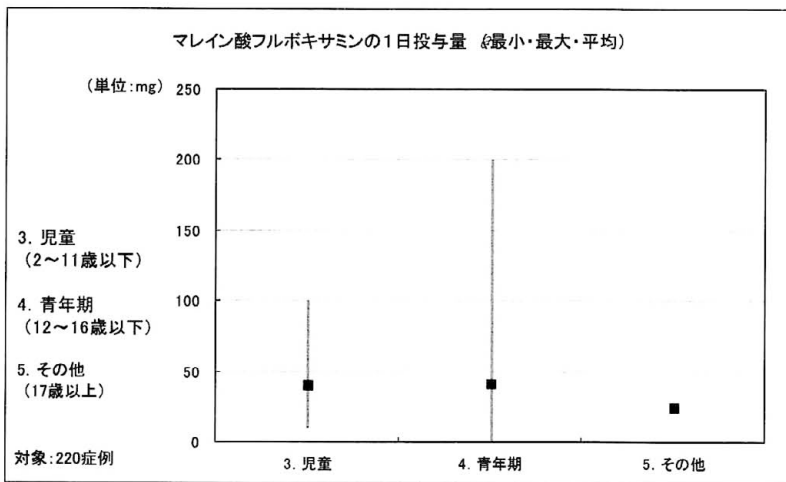


図6 マレイン酸フルボキサミン錠の1日投与量（最小・最大・平均）15年度

## 2. 平成15年度調査

平成15年度にはクエン酸フェンタニル注、マレイン酸フルボキサミン錠、塩酸メチルフェニデート錠・散について調査し31施設中、23施設（回答率74%）から回答を得た。その結果、適応外使用症例数は23施設の合計でクエン酸フェンタニル注は490症例、塩酸メチルフェニデート錠・散は341症例、マレイン酸フルボキサミン錠は232症例確認できた。なお、クエン酸フェンタニル注は平成16年2月27日に適応が変更されたが、本研究はドロペリドールとの併用とした変更前の適応で調査結果を集計した。

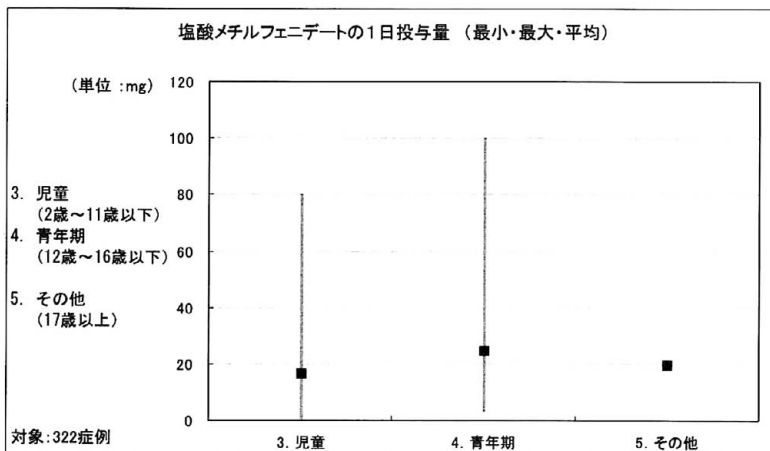


図7 塩酸メチルフェニデート錠・散の1日投与量（最小・最大・平均）15年度

クエン酸フェンタニルの適応外使用の症例としては、ドロペリドールとの併用以外での投与、2歳未満の全身麻酔時の使用、長期呼吸管理時の鎮静などが上げられた。塩酸メチルフェニデート錠・散の症例は、1例（小児神経症・学習障害）を除いていずれも注意欠陥多動性障害（AD/HD）であった。マレイン酸フルボキサミン錠の症例は、注意欠陥多動性障害（AD/HD）、自閉症等の精神疾患への使用等であった。3剤が適応外使用されている年齢は2~11歳以下の児童で多く（614症例）、これに青年期（12歳~16歳以下、242症例）、乳児（28日~2歳未満、171症例）、新生児（0歳~27日、29症例）が続いた。クエン酸フェンタニル注では、禁忌とされる2歳以下の例で、新生児が29症例、乳児が171症例の適応外使用を確認できた。塩酸メチルフェニデート錠・散では児童の使用症例が

表1 塩酸メチルフェニデート錠・散の安全性（有害事象）（適応外使用341症例中）

安全性（有害事象） （コメント）	適応外使用実病名	性別	満年齢	投与量 （mg）	総合コメント
食欲不振	小児神経症、学習障害	男	8	20	※
食欲不振	注意欠陥多動障害(AD/HD)	男	7	10	
動悸	AD/HD	男	11	19	連続服用のため効果が低下？
投与初期に妄想様観念、 食欲低下	AD/HD	男	8	20	
嘔気	AD/HD	男	7	15	
食欲不振	AD/HD	男	9	10	
食欲不振	AD/HD	男	7	15	服用後、昼食摂取できず、朝 夕は摂取可
食思不振	AD/HD	男	14	6	
頭痛、食欲低下	AD/HD	男	9	15	
食欲低下	AD/HD	男	13	30	
食欲低下	AD/HD	男	8	12	てんかんを併存、カルバマゼピ ン併用中

※投与中止し、経過観察中。自分の調子を自分で判断できる年齢の児に使用するのが良いと感じる。

適応についてはっきりして欲しい。適応なく効果のはっきりしない薬剤であると説明することは、診療時間的に大変。教師が勧めることがあ  
るようで、両親から希望する症例が多い。

275症例確認できた。

用量設定等については十分な施設への数値再確認ができていないので詳細な検討は困難だが、マレイン酸フルボキサミン錠では適応症であるうつ病およびうつ状態についての児童期の症例17例の平均投与量は38.2mg、青年期の症例49症例の平均投与量は41.7mgであった。適応外使用のAD/HDへの投与では児童期の症例31例の平均投与量は46.7mg、青年期の症例10症例の平均投与量は55mgであった。児童期の症例では外傷後ストレス障害の7才で12mgの投与から、AD/HDでは6才、7才、9才でそれぞれ100mgの高用量が見られた。青年期ではうつ病およびうつ状態の13才で2mgの低用量から、うつ病およびうつ状態の11才、13才、15才でそれぞれ100mgの高用量、強迫性障害への投与では16才で200mgの成人通常最大用量の150mgを超える高用量まで幅広い投与量が報告された（図6）。マレイン酸フルボキサミン錠の用法は成人の用法である分2とは異なり殆どの症例が分1の投与であった。他に分2の用法が見られた。

また、塩酸メチルフェニデート錠・散では適応外のAD/HDへの投与では児童期の症例223例の平均投与量は17.4mg、青年期の症例49症例の平均投与量は25.8mgであった。児童期の症例では自閉症・うつ病の9歳で0.35mg、オプソクロヌス・ミオクロヌス症候群の8才で2mgの低用量から、AD/HDの9才で60mg、11才で80mgの高用量が見られた。青年期では学習障害の疑いの15才で5mgの低用量からAD/HDの9才で60mg、AD/HDとてんかん併発症例の15才で100mgの成人通常最大用量の60mgを超える高用量まで、やはり幅広い投与量が報告された（図7）。塩酸メチルフェニデートの用法はAD/HDへの投与で分2が比較的多く見られ

たが分1から分6まで幅広い用法が見られた。

有効性については、フェンタニルは490例中、304例が著効または有効との回答であったが、フルボキサミンは著効及び有効は232例中16例で、186例が無回答であった。メチルフェニデートは著効及び有効は341例中129例であった。有害事象については、クエン酸フェンタニル注では、ミダゾラムとの併用による手術時の全身麻酔導入・維持の際に呼吸抑制が起こった例（0歳女児）、長期呼吸管理の鎮静時の覚醒不良（0歳男児）及び、嘔吐（10歳女児）3例の報告が見られた。塩酸メチルフェニデート錠・散では11症例の報告があり、食欲不振が9症例に見られた。心血管疾患に関する報告は動悸以外特に見られなかった（表1）。一方、フルボキサミンの有害事象報告は1例のみで胃部不快感・嘔気であった。

## 考察

日本小児科学会作成のpriority list（優先順位表）及び本研究班の使用実態調査から、使用頻度、有用性が高いフルフェリン錠、ミダゾラム注、マレイン酸フルボキサミン錠、塩酸メチルフェニデート錠・散、クエン酸フェンタニル注の5医薬品について処方実態詳細調査を実施した。その結果、幅広い年齢層で使用されている適応外使用の実態を把握することができた。また、剤形を変更しての投薬や、注射薬を経口投与するなど、小児特有の投与経路を変更しての適応外使用を確認できた。

用量設定等については平均的な用法から極端にずれたデータ等も見られ、その症例が単位の間違え等による誤入力か否かについての確認を行えなかったため、今回は用量設



定については詳細な検討には至らなかった。今後調査を実施する際には、入力時の電子的なロジカルチェック等を含むシステムの検討が必要である。

今回の調査では個々の薬剤の適応外使用症例中には特に目立った有害事象は認められなかった。ワルファリン錠は、錠剤が服用出来ない新生児・乳児・児童にも用いられており、散剤の開発が望まれる。またミダゾラム注は注射剤形以外の内服・注腸等の投与経路を臨床施設で選択して投与している症例が多く、新剤形が求められている実態が明らかになった。用量については投与量に幅がある薬剤であることを前提に詳細な検討は行わなかった。

マレイン酸フルボキサミン錠 (図6)、塩酸メチルフェニデート錠・散 (図7) については共にAD/HDへの適応外使用が特徴的であった。また投与量については成人で承認された教科書的な最大用量を越えるもの、また薬理作用が殆ど期待できないと思われる低用量も報告されており、医療現場の匙加減によって十分なエビデンスに基づかない増減が行われている可能性が示唆された。

クエン酸フェンタニル注については、平成16年2月にドロペリドールとの併用の限定適応が変更され、調査した適応外使用は概ね新しい適応に含まれる様になった。残る問題の「禁忌:2歳以下の乳児・小児 [安全性が確立していない。]」については、今回の調査の通り実際には特別な有害事象もなく新生児で29症例、乳児で171症例の使用が確認されており、今後の医師主導型治験等でのエビデンスの確立が待ち望まれる。

本調査によって小児科領域における医薬品の適応外使用の実際について、5医薬品ではあるがその現状を把握することが出来た。この様な実態調査の報告例はまだ少なく、ネットワークによる実態調査の有用性を含め、本報告を製薬企業、行政に提示し、小児科領域の医薬品適応外使用改善に向けて有効に活用していく必要がある。

この様な実態調査によって小児関連学会、製薬企業及び規制当局は医療現場における適応外使用の実態をより的確に把握でき、小児科領域における医薬品の適正使用推進、安全性情報の収集、医薬品開発等への重要な資料とすることが可能であろう。今後本ネットワークを利用することにより、適応外使用医薬品の承認事項一部承認変更申請等に向けて臨床情報を収集していくことも可能である。なお、本調査後ミダゾラム注などについては実際に調査結果を製薬企業に提示し、添付文書の一部変更承認申請に向け、検討を依頼しているところである。

今回本ネットワークを通じて各医薬品についての適応外使用の実態を明らかに出来たことから、医薬品適応外使用の改善への有効な手段であることを製薬企業・規制当局・関連学会等にアピールしていきたい。また新たに改善を加え、今後のより効果的な活用方法を探っていきたいと考える。

## 参考文献

- 1) 大西鐘壽. 小児医薬品調査研究班による分科会別の最新の優先順位表. 厚生科学研究「小児等の特殊疾患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究」, 平成13年度研究報告書 (主任研究者:大西鐘壽) 2002; 81-108.
- 2) 榎田賢次. プライオリティリストに基づいた対象医薬品10品目の処方実態調査. 厚生科学研究「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について」, 平成13年度研究報告書 (主任研究者:榎田賢次) 2002; 35-40.
- 3) 石川洋一. モデルデータネットワークの構築. 厚生科学研究「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について」, 13-15年度総合研究報告書 (主任研究者:石川洋一) 2004; 15-24.

## 小児循環器疾患用医薬品承認に向けての 日本小児循環器学会の取り組み

中川雅生<sup>1)</sup>、佐地 勉<sup>2)</sup>、中澤 誠<sup>3)</sup>、原田研介<sup>4)</sup>

- 1) 滋賀医科大学小児科、日本小児循環器学会学術委員会理事委員
- 2) 東邦大学医療センター大森病院小児科、日本小児循環器学会学術委員長
- 3) 東京女子医科大学循環器小児科、日本小児循環器学会理事
- 4) 日本大学医学部小児科、日本小児循環器学会理事長

Contribution of the Academic Society Toward Approved Use of Drugs for Pediatric Cardiovascular Disease

Masao Nakagawa<sup>1)</sup>, Tsutomu Saji<sup>2)</sup>, Makoto Nakazawa<sup>3)</sup>, Kensuke Harada<sup>4)</sup>

- 1) Department of Pediatrics, Shiga University of Medical Science
- 2) Department of Pediatrics, Toho University Medical Center Omori Hospital
- 3) Department of Pediatric Cardiology, The Heart Institute of Japan, Tokyo Women's Medical University
- 4) Department of Pediatrics, Nihon University School of Medicine

### 要旨

小児循環器疾患治療用医薬品の承認に向けて今後日本小児循環器学会がどのような活動を展開すべきか考察した。平成16年7月31日現在、小児において未承認の代表的な循環器疾患治療用医薬品とこの3年間に承認された小児循環器疾患治療薬を調査し、小児循環器学会及び関連学会の開発過程における関与について検討した。成人では承認されているが小児では適応外とされている循環器疾患治療薬として、心不全に対するアンジオテンシン変換酵素阻害剤（エナラプリル、リシノプリル）及びβ遮断薬（カルベジロール）、抗不整脈薬の酢酸フレカイニド及び塩酸アミオダロン、降圧薬のカルシウム拮抗薬（アムロジピン）等があったが、アムロジピン（厚生労働省委託研究事業「小児疾患に関する新薬臨床評価ガイドライン」の対象品目の一つ）とアミオダロン（日本小児循環器学会抗不整脈薬治療委員会により使用状況についての臨床調査が進行中）を除き承認に向けた学会や企業の積極的な働きかけはなかった。一方、この3年間に承認された医薬品は川崎病に対する急性期のガンマグロブリン2g/kg単回投与、動脈管依存型先天性心疾患に対するプロスタグランジンE1α-CD製剤、肺動脈性肺高血圧症に対するエボプロステノールナトリウムであった。また、急性期川崎病におけるアスピリンと先天性心疾患患者へのRSウイルス感染予防としてのパリミズマブは承認申請中であった。肺動脈性肺高血圧症に対するエボプロステロールナトリウム以外は小児に特有の疾患の治療薬で、承認に向けた学会からの要望書提出や企業への働きかけがなされていた。

適応外使用医薬品の承認に向け、学会や研究会が主体となり、1) 臨床的に早期承認が必要な理由が明らかである、2) 国内外での開発承認状況に関する情報が入手できる、3) 医学薬学上公知といえるだけのエビデンスレベルがあること等から承認の可能性の高い品目を選択し厚生労働省や企業へ積極的な働きかけを行い、エビデンスが不足する場合には統一

プロトコールに基づいて医師主導の治験や臨床試験をすすめることが必要と思われた。

### 諸言

小児の医療用医薬品開発において、国内で小児を対象とした臨床試験を実施するのは困難な状況にあり、臨床現場では適応外使用を余儀なくされている医薬品が多く存在する<sup>1)</sup>。小児循環器の分野においても、成人では心不全や不整脈の治療薬として効能・効果を取得しているが小児への適応がない薬剤が多い。

そこで、小児循環器疾患領域において使用されている医薬品で、小児には未承認のもので既に承認されたもので小児用として開発される過程での違いを検討し、適応外使用されている医薬品の小児への承認に向けて今後日本小児循環器学会がどのような活動を展開すべきか考察した。

### 対象と方法

平成16年7月31日現在、小児への適応がない代表的な循環器疾患治療用医薬品とこの3年間に承認された小児循環器疾患治療薬を審査報告書<sup>2)</sup>ベースで調査し、小児循環器学会及び関連学会の開発過程における関与について検討した。

### 結果

平成16年7月31日現在、小児循環器の分野で適応外使用されている代表的な薬剤を表1にあげた。これらのうち、成人での適応が得られているのは心不全に対するアンジオテンシン変換酵素阻害薬（エナラプリル、リシノプリル）、β遮断薬（カルベジロール）、高血圧治療薬のアンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、Ca拮抗薬（アムロジピン）、心室性不整脈に対する酢酸フレカイニドと塩酸アミオダロンであり、原発性肺高血圧症に対するフォスフォ

表1 小児で適応外使用されている循環器疾患治療薬

疾患	薬品名		成人での承認
心不全	ACEI β遮断薬		エナラプリル <sup>注1</sup> リシノプリル <sup>注1</sup> カルベジロール <sup>注2</sup>
高血圧	ACEI ARB Ca拮抗薬		○ <sup>注3</sup> ○ <sup>注3</sup> ○ <sup>注3</sup>
不整脈	酢酸フレカイニド 塩酸アミオダロン		○ ○
原発性肺高血圧症	PDEI	シルденаフィル バルデナフィル	なし なし
川崎病 <sup>注4</sup>	抗血小板薬 抗サイトカイン薬	アスピリン フルルビプロフェン	
心筋炎	抗サイトカイン薬		なし

ACEI: アンギオテンシン変換酵素阻害薬、ARB: アンギオテンシン受容体拮抗薬、  
Ca: カルシウム、PDEI: フォスホジエステラーゼ阻害薬、○: 承認あり

注1 アンギオテンシン変換酵素阻害薬のうちこの2剤のみが心不全の治療薬として承認されている。

注2 β遮断薬のうちカルベジロールのみが心不全の治療薬として承認されている。

注3 多くの薬剤が高血圧の治療薬として承認されている。

注4 小児特有の疾患で、成人で承認されている薬剤はない。

表2 承認された小児循環器疾患治療薬

- 急性期川崎病ガンマグロブリン 2g/kg 単回投与  
新用量医薬品  
適応外使用の通知に則した申請  
医学薬学上公知
- 動脈管依存性先天性心疾患に対するプロスタグランディン E1α-CD  
新効能医薬品、新用量医薬品  
適応外使用の通知に則した申請  
医学薬学上公知
- 肺動脈性肺高血圧症 (Eisenmenger 症候群と術後残存肺高血圧) に対するエポプロステノール  
新効能医薬品  
希少疾病用医薬品

ジエステラーゼ5阻害薬 (シルденаフィル、バルデナフィル)、心筋炎に対する抗サイトカイン薬は成人にも未承認であった。

平成13年4月以降に承認された小児循環器疾患治療薬を表2に、また、小児に対する承認に向けて何らかの動きのあるもの (日本公定書協会普及啓発事業、医薬品等医療技術リスク評価安全総合研究事業研究課題「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究」(主任研究者: 大西鐘壽) における候補を含む) を表3にあげた。承認されたもののうち、急性期川崎病治療薬としてのガンマグロブリン 2g/kg 単回投与と動脈管依存性先天性心疾患に対するプロスタグランディン E1α-CD はいずれも適応外使用の通知 (平成11年2月1日、研第4号、医薬審第104号)

に則した申請で、小児循環器学会からの要望書が提出され、後述する資料により医学薬学上公知と判断された。肺動脈性肺高血圧症に対して承認されたエポプロステノールナトリウムは希少疾病用医薬品で、小児においては Eisenmenger 症候群と術後残存肺高血圧に限定して承認された。審査報告書によると、急性期川崎病治療薬としてのガンマグロブリン 2g/kg 単回投与は、国際的評価の高い雑誌に掲載された原著論文<sup>3)</sup> やメタアナリシス<sup>4)</sup> があること、国際的に標準とされる教科書<sup>5-7)</sup> や国内の教科書<sup>8-10)</sup> に記載があること、海外においてすでに承認されていて外国や本邦の学会によるガイドライン<sup>11-14)</sup> にも記載されていること、また、適応外使用の実態が明らかにされている<sup>15)</sup> ことから医学薬学上の公知と判断された。一方、動脈管依存性先天性心疾患に対するプロスタ

表3 承認の候補と考えられる小児循環器疾患治療薬

1. 承認申請中 <sup>注1</sup>
①急性期川崎病 アスピリン
②先天性心疾患患児の respiratory syncytial (RS) ウイルス感染予防薬 パリビズマブ
2. 候補薬
①高血圧治療薬 アムロジピン <sup>1)</sup>
②高血圧及び心不全治療薬 エナラプリル
③難治性不整脈治療薬 塩酸アミオダロン <sup>2)</sup> 酢酸フレカイニド
④原発性肺高血圧治療薬 シルденаフィル

1) 厚生労働省委託研究事業『小児疾患に関する新薬臨床評価ガイドライン』モデル薬  
 2) 小児循環器学会不整脈治療研究班による使用状況調査  
 注1 投稿後2005年10月に①②とも承認された

グランディンE1 $\alpha$ -CDは、国内においてのみ存在する医薬品であるため、海外での承認状況や国際的評価の高い雑誌に掲載された論文はなく、本邦における使用実態調査による審査を行わざるを得なかったことが審査報告書に記載されていた。この使用実態調査によると、すでに同種同効薬としてリポ化製剤が承認されていたが、動脈管の閉鎖によりショック状態 (ductal shock) にある新生児や短絡手術前の患児、さらにリポ化製剤では十分な動脈管開存効果が得られない場合にプロスタグランディンE1 $\alpha$ -CD製剤が適応外使用されていた実状が明らかにされた。また、小児循環器学会から出されている心不全の診療ガイドライン<sup>16)</sup>にこのような使用方法が示されており、さらに国内の教科書<sup>17)</sup>にも同様の記載があることから医学薬学上の公知と判断された。しかし、ガンマグロブリンでは有効性・安全性について製剤間の違いが検討されていないため市販後調査が指示され、後者では投与量の設定根拠が希薄であることが指摘されていた。

現在承認に向けて動きのある小児用医薬品のうち、急性期川崎病におけるアスピリン、先天性心疾患患児の respiratory syncytial (RS) ウイルス感染予防薬としてのパリビズマブに対しては小児循環器学会から要望書が提出されていた。RS ウイルス感染予防薬としてのパリビズマブはすでに早産児や気管支肺異形成症の乳幼児に対するRSウイルス感染予防で承認されているので、今回の承認に向けて先天性心疾患患児を対象とした安全性確認のための治験 (第Ⅲ相臨床試験) が実施された。高血圧治療薬のアムロジピンは厚生労働省委託研究事業『小児疾患に関する新薬臨床評価ガイドライン』の対象薬に選定され、塩酸アミオダロンは日本小児循環器学会抗不整脈薬物治療委員会により使用状況についての調査が実施されていた。

## 考察

小児において未承認の代表的な循環器疾患治療用医薬品のうち、アムロジピンとアミオダロンを除き承認に向けた学会や企業の積極的な働きかけはなかった。特に、成人で効能取得がなされている医薬品で小児用に開発されていないものに対しては、新たな承認申請に向けた企業の積極的な取り組みはなされていないことが明らかとなった。この理由として、企業にとって小児における心不全や高血圧、不整脈は成人に比して患者数が少なく市場としては小さいこと、さらにすでに適応外使用されている現状があるため臨床現場の成り行きにまかせていることなどが推測された。また、小児科医がこれまで臨床試験や治験に対して関心が薄かったと同時に、適応外使用という意識が希薄であったことは否めないと思われる。これに対し、この3年間に既に承認された医薬品のうち川崎病に対する急性期のガンマグロブリン2g/kg単回投与、動脈管依存型先天性心疾患に対するプロスタグランディンE1 $\alpha$ -CD製剤は小児特有の疾患に対する治療薬であり、また、エポプロステノールナトリウムは小児においては肺動脈性肺高血圧症のうち Eisenmenger 症候群と術後残存肺高血圧に限定して承認されたが、これも小児に特有の疾患と判断された。すなわち、成人における承認の対象にはならず、小児科医が自ら適応取得せねばならなかったことで日本小児循環器学会や関連の学会が中心となって承認のための要望書を提出したり企業へ積極的な働きかけを行った結果と考えられた。現在承認申請中の急性期川崎病におけるアスピリンや先天性心疾患患者へのRSウイルス感染予防としてのパリビズマブもこれらの既承認の医薬品と同様に小児に特有の疾患に対する治療薬であり、後者は小児循環器学会が積極的に参加して安全性確認のための治験 (第Ⅲ相臨床試験) が実施された。

以上より、既存の資料から得られるエビデンスで適応外使用の通知に則した承認申請ができそうな医薬品については企業に対して積極的に働きかけを行い、エビデンスが不足するところについては積極的に医師主導の治験や臨床試験によるデータ収集を行っていく必要があると考えられた。

## 結語

適応外使用医薬品の承認に向け、学会や研究会が主体となり、1) 疾患が重篤であり、かつ他に替わる治療法がない等、臨床的に早期承認が必要な理由が明らかである、2) 国内外での開発承認状況に関する情報が入手できる、3) 医学薬学上公知といえるだけのエビデンスレベルがあること等から承認の可能性の高い品目を選択し、エビデンスが不足すると判断される場合には統一プロトコールに基づいて、大規模治験ネットワーク等を活用した医師主導の治験や臨床試験を行うことが必要と思われた。

## 文献

- 1) 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（主任研究者：大西鐘壽）2000；52-99.
- 2) [http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/shinyaku\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/shinyaku_index.html)
- 3) Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991；324：1633-1639.
- 4) Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics* 1995；96：1057-1061.
- 5) Rowley AH, Shulman ST, Kawasaki Disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 16th ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 2000；725-727.
- 6) Moore MD, Rheumatic disease. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ eds. *Rudolph's Fundamentals of Pediatrics*, 3rd ed. McGraw-Hill, New York, 2002；271-288.
- 7) Colan SD, Newburger JW, Acquired heart disease in children. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P eds. *Heart Disease*, 6th ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 2001；1622-1642.
- 8) 古川漸. 川崎病. 白木和夫、前川喜平 監修、伊藤克己、田澤雄作、大関武彦、田村正徳、岡田伸太郎、埜中征哉、近藤直実、原田研介、杉本徹、福嶋義光編、小児科学、第2版、医学書院、東京、2002；769-774.
- 9) 百々秀心. 川崎病 (MCLS). 山口徹、北原光夫編、今日の治療指針、第46版、医学書院、東京、2004；937-938.
- 10) 松原知代. 川崎病. 大関武彦、古川漸、横田俊一郎編、今日の小児治療指針、第13版、医学書院、東京、2003；205-206.
- 11) Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, et al. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation* 1993；87：1776-1780.
- 12) Infectious Diseases and Immunization Committee, Canadian Pediatric Society, Intravenous immune globulin use in children. *Can Med Assoc J* 1992；146：121-124.
- 13) Taubert KA, Shulman ST. Kawasaki disease. *Am Fam Physician* 1999；3093-3105.
- 14) 日本小児循環器学会学術委員会（委員長：佐地勉）、川崎病急性期治療のガイドライン、日小循誌2004；20：54-62.
- 15) 柳川洋、中村好一、屋代真弓. 第16回川崎病全国調査成績、小児科診療2002；65：332-342.
- 16) 日本小児循環器学会学術委員会「小児心不全薬物治療ガイドライン」作成班（班長：石川司朗）、小児心不全薬物治療ガイドライン、日小循誌2001；17：501-512.
- 17) 原田順和. 左心低形成症候群、高尾篤良、門間和男、中澤誠、中西敏雄編、臨床発達心臓病学、改訂3版、中外医学社、東京、2001；482-489.



## 新GCP下の治験への初参加

—小児用医薬品の治験推進のために—

田中 敏博<sup>1,2)</sup>

1) 水戸協同病院 小児科、2) トロント小児病院 臨床薬理学部門

First Clinical Trial Based on a New Version of GCP: to Promote Pediatric Drug Trials

Toshihiro Tanaka

1) Department of Pediatrics, Mito Kyodo General Hospital

2) Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, The Hospital for Sick Children

### 要旨

1997年施行の新GCPの下では水戸協同病院として初めてとなる治験が、小児用抗菌薬について小児科で実施された。当科の医師スタッフは筆者一人で、治験の経験はなく、また院内に治験管理室や治験コーディネーターも存在しないという状況であった。しかし、施設としての特性を前面に押し出すことによって、治験は順調に遂行され、終了に至った。登録した症例数は、肺炎を対象とした治験A(参加施設数23,被検者数56)が6,肺炎以外の呼吸器疾患を対象とした治験B(参加施設数17,被検者数71)が7であった。

近年、小児用医薬品は“Therapeutic Orphan”と称され、その惨状は解決すべき課題の一つとして認識されているが、治験を一例としてなかなか前進できずにいる。小児用医薬品が抱える問題を、小児医療に携わる医療従事者と施設がそれぞれに我がこととして捉え、困難とされる治験にも積極的に参加することによって、環境が整備されていくことが期待される。

### 緒言

1997年に施行された新しいGood Clinical Practice: GCP, 厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(以下、新GCP)は、被検者の人権保護や安全性の確保を重視することを柱の一つとしたものである。本来当然のことでありながら、実際上はその厳格な規定ゆえ、治験の実施をさらに困難にさせる要素も内包している<sup>1,2)</sup>。我が国の小児医療において、重要な課題として認識される医薬品の適応外使用の問題にとって、治験は決して避けて通ることのできないプロセスである<sup>3)</sup>。水戸協同病院は新GCPの下での治験の実績がない上に治験そのものの経験にも乏しく、加えて小児科の医師スタッフが一人という状況の中で、小児用抗菌薬の治験に参加する機会を得た。

### 目的

小児用医薬品の抱える諸問題の解決への一助とするために、当科で実施した小児用抗菌薬の治験の経験から、市中病院において一般小児科医が治験を成功させるための課題を明確にする。

### 対象

2004年3月から2005年5月に当科で実施された同一の小児用抗菌薬(内服用製剤)の2つの治験(治験A:第Ⅲ相,デザイン-多施設共同単一群非盲検試験,対象年齢-生後6ヵ月以上16歳未満,被検者数-56,参加施設数-23,治験B:第Ⅲ相,デザイン-多施設共同単一群非盲検試験,対象年齢-生後6ヵ月以上16歳未満,被検者数-111,参加施設数-33)を検討の対象とした。

それぞれの対象疾患は、治験Aが市中肺炎,治験Bが肺炎以外の各種疾病であった。治験Bについては、咽頭炎や気管支炎等の呼吸器系,伝染性膿痂疹等の皮膚科領域,副鼻腔炎等の耳鼻科領域,顎炎等の歯科口腔外科領域に分かれていた。このうち呼吸器系を小児科の17施設が担当し、71例が登録された。

### 方法

治験実施までの経緯と、治験A, Bにおける当科の登録の実際を、同じ治験に参加した他施設と比較して整理した。これをもとに、市中病院の一般小児科医の視点で捉えた「小児の治験は困難」とされる理由と、それに対する当院・当科の実践を利点と難点に分けて、考察した。

### 結果

#### (1) 治験実施までの経緯

治験Aについて、当科への予備的な打診が2002年9月,正式な打診が2003年4月,当院への打診が同6月,治験審査委員会(Institutional Review Board: IRB)の立ち上げと業務手順書の制定が同11月,IRBにおける実施の承認が2004年1月,実際の開始が同3月であった。

治験Bについては、治験Aの実施と平行して準備が進められた。当科および当院への打診は2004年5月,IRBにおける実施の承認が同7月,開始が同8月であった。

#### (2) 治験実施の体制

治験を担当する医師は筆者一人であった。院内に治験管理室および治験コーディネーター(clinical research coordinator: CRC)は存在しない。筆者は治験全般を統括する一方で、治験依頼者のモニターから頻回にアドバイスを受け、



表1 治験A 当科の登録症例

No.	登録日	年齢	性別	備考
1	2005/3/29	2歳 11ヵ月	女	
2	2005/4/14	7歳 9ヵ月	女	
3	2005/5/9	5歳 8ヵ月	男	
4	2005/5/13	8歳 7ヵ月	女	異常変動検査値の追跡*
5	2005/6/28	3歳 5ヵ月	男	
6	2005/6/30	3歳 3ヵ月	男	内服不可のため治験中止

\*内服開始後の血液検査で異常変動が認められた検査値は、正常化が確認されるまで追跡した。

表2 治験A 登録症例の集計

	当科	全体
契約施設数	1	23
実施症例数	6	56
最多実施症例数/施設	-	7
最少実施症例数/施設	-	0
平均実施症例数	6.0	2.4
最少年齢	2歳 11ヵ月	0歳 7ヵ月
最高年齢	8歳 7ヵ月	10歳 10ヵ月
平均	5歳 3ヵ月	-
中央値	4歳 7ヵ月	-

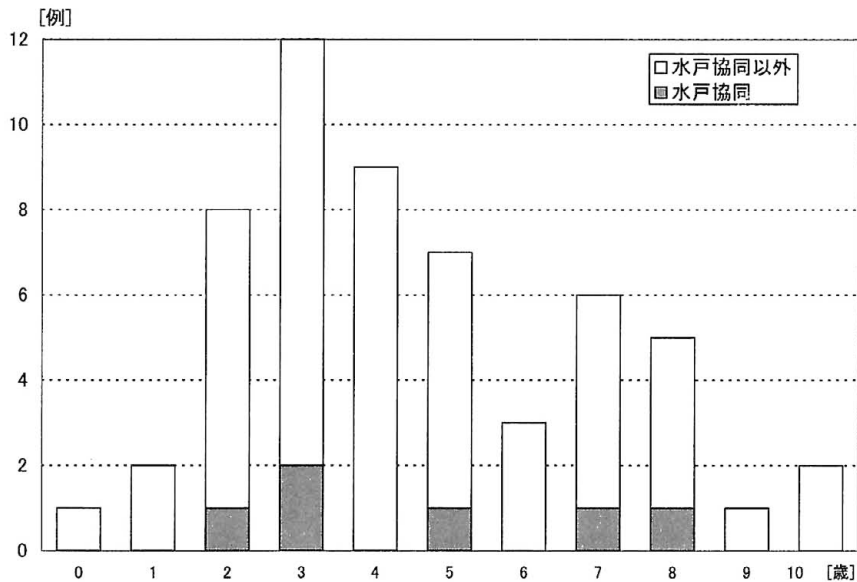


図1 治験A 登録症例の年齢分布 (N=56)

具体的な作業にあたった。また実施にあたっては、薬剤部、検査部、看護部、事務部の各関連部門の全面的な協力を得た。期間中、IRBは定期的開催された。

(3) 治験Aの実施状況

症例の登録は、参加施設全体では2004年3月に開始され、同9月で終了している。当科では同6月までの約4ヶ月間に、エントリー基準に該当した症例のうち6例の保護者に治験に関する説明を行ない、全例で同意を取得 (informed consent: インフォームド・コンセント)、登録の上、治験を実施した (表1)。当科における登録症例の年齢は2歳11ヵ月

から8歳7ヵ月で、平均は5歳3ヵ月、中央値は4歳7ヵ月であった (表2, 図1)。本人の了解の取得 (informed assent: インフォームド・アセント) が必須とされた7歳以上の症例は2例であった。6例中、1例は内服不可のため治験中止となり、別の1例では内服後の血液検査において、あらかじめ定められた許容範囲を超える値の変動を示した項目が認められたため、正常化が確認されるまでその検査値を追跡した (表1)。それ以外には重篤な有害事象の発生もなく、安全に遂行された。

表3 治験B 当科の登録症例

No.	登録日	年齢	性別	疾患	備考
1	2004/8/20	6歳 2ヵ月	女	急性咽頭炎	異常変動検査値の追跡*
2	2004/9/3	7歳 0ヵ月	男	急性咽頭炎	
3	2004/10/12	1歳 7ヵ月	女	急性気管支炎	
4	2004/12/15	4歳 8ヵ月	女	急性気管支炎	異常変動検査値の追跡*
5	2005/1/5	8歳 3ヵ月	男	急性気管支炎	異常変動検査値の追跡*
6	2005/3/8	4歳 2ヵ月	女	急性気管支炎	
7	2005/4/8	7歳 8ヵ月	女	急性気管支炎	

\*内服開始後の血液検査で異常変動が認められた検査値は、正常化が確認されるまで追跡した。

表4 治験B 登録症例の集計

	当科	全体
契約施設数	1	17
実施症例数	7	71
最多実施症例数/施設	-	10
最少実施症例数/施設	-	0
平均実施症例数	7.0	4.2
最少年齢	1歳 7ヵ月	0歳 7ヵ月
最高年齢	8歳 3ヵ月	15歳 4ヵ月
平均	5歳 8ヵ月	-
中央値	6歳 2ヵ月	-

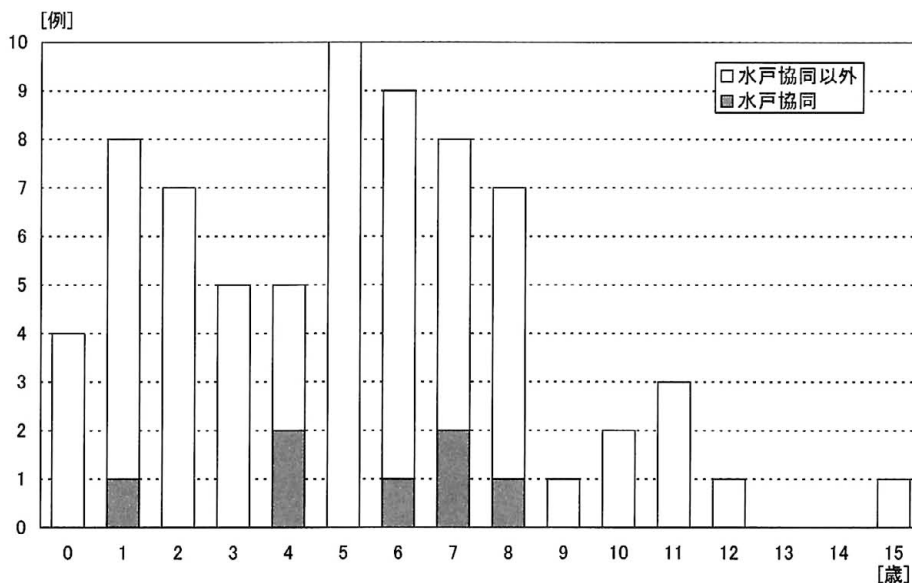


図2 治験B 登録症例の年齢分布 (N=71)

(4) 治験Bの実施状況

症例の登録は、参加施設全体では2004年8月に開始され、2005年4月で終了している。当科ではこの約9ヵ月間に、エントリー基準に該当した症例のうち9例の保護者に治験に関する説明を行なった。うち1例は、保護者および本人の内諾を得たものの、検査結果がエントリー基準を満たしていなかったという理由で、登録には至らなかった。ただしこの症例は、後の見直しで実際には検査結果も適合しており、筆者の

単純な思い違いであったことが判明した。さらに別の1例は、インフォームド・コンセントを取得して登録も行った後の確認で、除外基準に該当していることが判明（事前の他の抗菌薬服用に関連）し、治験開始前に取り下げとなった。結局、残りの7例でインフォームド・コンセントを取得し、登録の上、治験を実施した（表3）。当科における登録症例の年齢は1歳7ヵ月から8歳3ヵ月で、平均は5歳8ヵ月、中央値は6歳2ヵ月であった（表4、図2）。7歳以上の症例は3例で、い

いずれもインフォームド・アセントが得られた。3例で内服後の血液検査で異常変動を示した項目が認められ、正常化するまでその検査値を追跡した(表3)。それ以外には重篤な有害事象の発生もなく、終了に至った。

## 考察

多くの医薬品で小児への投与自体が適応外となっている現状は、我が国の小児医療の現場における重要な問題として認識され<sup>3)</sup>、関連する各学会でシンポジウムのテーマや会議の議題としてもたびたび取り上げられている。これに対して、2000年に「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」(ICH topic E-11: 医薬審第1334号)が発出されるなど行政も含めて、問題解決のための動きが各方面で活発になってきている<sup>3,4,5)</sup>。一方で、倫理性と科学性の両面から質の高い試験の実施とデータの集積を求めた新GCPが1997年に施行された。これにより、治験のあるべき方向性が示されると同時に、より厳格な姿勢が要求されることとなり、小児という対象の特殊性と相まって、治験実施のハードルが高くなっている側面もある<sup>1,2,4)</sup>。

日頃当たり前のように投与している医薬品の有効性および安全性が、多くの場合、小児においては検証がなされておらず、確実なものとは言えないという点に関しては、筆者自身も常々疑問に感じてはいた。しかし、具体的に自分自身がどう行動すればよいのか、これまでは見当もつかなかった。また、成人での経験を頼りに「体重換算を誤らなければ重大な間違いは起きまい」と楽観視して診療にあたってきた中で、実際に問題となる事例に遭遇した記憶もない。「当科で何か行動を起こさなければ」という動機が高まる状況ではなかった。

今回の治験への参加も、当初は当科のそれまでの感染症に関わる研究の延長線上にあるものとして位置づけていた。しかし、実際に症例登録を重ねるうちに、これこそが「問題解決に向けた行動」そのものであると感じられるようになった。

治験に参加し、合計13例を登録して、無事に終了に至った過程を振り返り、一般的に「小児の治験は困難である」とされる理由を当院・当科なりの視点で列挙する。

### ○施設として

#### 1) 当院として

従来、形だけの治験委員会は存在していたが休眠状態にあり、新GCPの規定に従ってIRBとして、外部委員2名も加えて再編成された。このIRBの会議も、まず「新GCPとは？」という講習会から開始された。治験を実施するための体制作りがゼロから開始された形である。

#### 2) 当科として

治験の経験がないこと自体が困難そのものであった。加えて医師スタッフが一人であること、また小児では予期せぬ突発的な事象の発生も起こり得ることから、治験において絶対的に確保されるべき安全性を保証するための配慮が不可欠であった。出張で不在となる期日の直近には症例登録をしない、治験進行中の症例があれば常に連絡がとれる態勢を堅持する、などである。

### ○小児特有の状況として

#### 3) インフォームド・コンセントの取得

本邦では「治験」というものに対する理解が進んでいない上、その対象が保護者本人ではなく我が子、しかも様々な意味で未熟であると考えられる小児とあって、容易な作業ではない<sup>1,2)</sup>。このため、保護者の都合に合わせて時間を設定し、要望があれば両親が揃うまで待ち、お互いが座って落ち着いて話せる環境を整えるよう努めた。「外来診療の流れの中で」、「病室で立ち話をしながら」といった、お互い十分に言葉を交わしつくせない状況は避けた。説明に際しては、ポイントを要約した印刷物を用意して、ゆっくりとわかりやすく話すように心掛けた。「うちの子が“実験台”になるということですか？」という質問は少なくなかったが、これに対しては「これまで、同じ立場に立った際にご理解をいただいた方々がいてくださったからこそ、今現在、我々が安心してお薬を飲むことができるのです」と返答することで納得された。

#### 4) インフォームド・アセントの取得

7歳以上は必須となっており、2つの治験で併せて5名が該当したが、全員から自筆の署名を得た。インフォームド・アセントは本来、本人の納得に基づいて自発的になされるべきである<sup>6,7)</sup>。しかし、その5名の実際の状況を思い起こした時、真に治験というものを理解した上であったかどうか、すなわち、我々としてはわかりやすく説明をしてアセントを得たつもりであったが、治験薬を使用する危険性や採血の回数が増える負担等について完全に納得していたかどうか、疑問が残る部分もある。「説明はなじみが薄いことばかりでよくわからない点もあったが、最後に保護者や医者に自分の名前を書くように言われたから」という程度の認識の児もあるいはいたのかも知れない。インフォームド・アセントという考え方が我が国にも浸透し、「保護者は同意したが、児本人が了解していないので、治験は見送る」というケースが違和感なく存在する土壌となるには、なお時間が必要と考えられる<sup>1,6,7)</sup>。

#### 5) 検査施行

検査にかかる医療側の手間は、小児科である以上は日常的なことであって問題にならない。それよりも、治験でなければ施行しない「治験用の検査」が、血液検査を筆頭として小児にとっては肉体的かつ精神的苦痛を増大させる。それにとまって保護者や医師および看護師の、「治験でなければ実施しないのに」という精神的苦痛も実際に小さくはなかった。治験の意義の理解がそれぞれに不可欠であると感じられた<sup>1,2)</sup>。

#### 6) 服用性

製剤上の工夫はなされているものの、いったん口に入れても少ししてから吐き出したり、泣きながらようやく飲み込んだりするなど、服用が困難な患児も認められた。小児の場合、味や飲み方を頭で理解しても内服できるとは限らず、年齢が低いほど本人次第となる。また、病態によって服用できない場合もある。苦勞してエントリーにこぎつけたとしても、服用できなければ即脱落症例となる。小児の治験で最も大人の思いどおりにならない困難な部分であると再認識した<sup>4)</sup>。

以上、種々の問題に直面しながらも治験を終えて、「我々

にもできた」という率直な感想を持った。決して特別な環境にあるわけではない市中病院の一般小児科医であっても、治験に参加し、遂行し得ることの意義は小さくない。その実践の中には、当院・当科であるからこそその利点もあり、難点もあったと考えられる。

#### ○当院・当科の利点

##### A. 新しい活動、初めての経験

現在の当院職員にとって、実質的に初めての治験への参加ということで、その意義の理解を土台に、日常業務にない新鮮さも手伝って、各部門の非常に意欲的な関与が得られた。例えば、薬剤部は患者に内服方法を説明するための資料を準備し、検査部は専用の検査項目セットをコンピューター上に組んで指示を受けやすくするなど、治験を円滑に進めるための工夫を各部門が自主的かつ積極的に施していた。

新GCP施行以前の治験というものを知らない分、比較もできないため、皆が最初から「治験とはこういうものだ」と思い込んで一生懸命になれたことも利点の一つであった。

##### B. 小規模の病院

関係する各部門どうしの意思の疎通が図りやすく、打ち合わせの段階から連携が密にとられていた。その結果、全体がよくまとまった上でなおかつ機動力が十二分に発揮された印象である。特に薬剤部と検査部では、それぞれ少人数編成ながらこれを逆に利点に変え、内部での意思統一を徹底して万全の協力態勢が敷かれていた。このため、例えば診療時間外に登録症例が発生しても、各部門の当直者によりの確な初期対応がなされ、治験が滞りなく開始できた。

##### C. 小児科の医師スタッフが一人

小児科の医師スタッフが一人、すなわち治験を担当する医師が一人であることは、一貫性のある徹底した姿勢で臨むという観点から有利に働いた。症例を重ねるごとに、問診の項目や診療録の記載方法などにおいて次第にポイントが把握できるなど、自然と手順に習熟し、無駄や確認漏れが少なくなっていく。また、治験そのものに多少なりとも不安を抱えて臨んでいる患児と保護者に対して、同一の医師が常に対応することによって信頼関係が維持され、心配を解消して安心感に変えられる効果もあったと思われる。

##### D. 時間的な余裕

説明、採血、報告書の記入等の治験業務には手間と時間がかかり、通常の診療を圧迫しかねない。しかし、当科は平均外来受診患者数が28.4名/日、平均入院患者数が1.7名/日（ともに2004年度）と少なく、基本的に時間の余裕が充分にあることが幸いした。治験が開始できるか否か、つまり症例を登録できるか否かは、保護者（と患児）の同意が得られるか否かによるのであり、それに値する説明と質疑応答が最初の段階で充分になされることが絶対的な必要条件となる。当科には、出発点となるこの最も大切な部分に時間と労力を割く余裕があった。症例が登録された後も、随時の患児および保護者への説明や事務的な作業等、充分に対応できる環境にあった。

#### ○当院・当科の難点

##### a. 症例が少ない

元々の患者数が少ないため、該当症例が受診する頻度も少ない。したがって、同意取得率を高める努力が不可欠であった。

##### b. 治験専任の部門・人員が確保されていない

諸々の説明や書類記入等の事務的な作業は、原則としてすべて筆者が行なった。当科に時間的な余裕があったが故、今回はこなすことができたが、対応できる症例数には限界があると看做ざるを得ない。他の施設においても通用する普遍性という観点からも疑問が残る。

CRCについて、外部委託する選択肢もあったが、「進捗状況を見極めながら」ということでまずは依頼せずに治験を開始し、そのまま終了に至った。治験Bで、筆者の思い違いや除外基準の確認不足で正式に治験を実施するにいたらなかった症例があった。これらは、CRCがいればクリアできた問題であった可能性はある。それ以外にも、全般にわたって治験を円滑に進めていくために、今後の治験においては考慮されるべき存在と思われた<sup>1,2)</sup>。

##### c. 医師スタッフが一人

前述したとおり、安全性の確保が不可欠であり、特に緊急時の対応につき細心の注意と配慮を要した。医師が一人である以上、常に拘束された状態となり、精神的な負担も少なくはなかった。

以上、当院・当科での経験を総括した。利点に挙げた中でも特に、関わったメンバー各々の意欲と連携の充実により、治験のシステムと小児の特性の理解がよく浸透していた。さらにそれを時間的な余裕が後押しして、難点を補っても余る形となっていたことが、治験遂行の推進力であった印象である。具体的には、治験そのものと内服に関して、スタッフが保護者と患児に充分以上と思える説明を施せていたことなどが挙げられる。逆に考えれば、自施設の利点と難点を予めよく把握して、それに合った的確なスタイルを用意することが、同様の施設・環境で治験を行なっていくための鍵となるのではないだろうか。

治験というものは確かに手間や労力を要するが、関わりを避けておいて、「でも薬は使いたい」という態度は適切でない。もしも小児医療に関わるものが皆同じように考えるなら、あるいは「一部の施設に任せておけばよい」という姿勢であるならば、これまでの繰り返して小児用医薬品に前進はない。我々にとって新GCP下で初めての治験は一大事ではあったが、「経験がなければできないというわけではない」とことや「専任の部門・人員がなければできないというわけではない」とことも明らかになった。我々のような施設でも実施し得たのであるから、他でも決して不可能ではない。「小児の治験を実施することが可能な施設の増加」が求められている<sup>1)</sup>ところであり、その打開策のヒントになるものと思われる。

このように、全国の小児医療に携わる者ひとりひとり、施設ひとつひとつが、他者任せにせず、我が問題として認識して治験の一症例でも関わろうとする意欲を持つことが、まずは重要である。そこを土台として、小児用医薬品、ひいては小児

医療を取り巻く環境が改善されていくことが期待される。

## 結論

規模が小さく、実績もない当院・当科であったが、その利点をよく活かすことにより、初参加の新GCP下の治験を特別な障害なく完遂できた。このことは、他のどの施設にも可能性のあることを示している。小児用医薬品の抱える問題点を、小児医療に携わる医療従事者と施設がそれぞれに我がこととして捉え、積極的に治験にも参加していく中で、その環境は次第に整備されていくものと考えられる。

## 謝辞

新GCP下では当院で初めての治験の実施に際し、ご協力、ご尽力をいただきました水戸協同病院薬剤部、検査部、事務部、小児科外来スタッフならびに3階西病棟のスタッフと、IRBの委員の皆様方に、深謝いたします。

なお本稿は、ノーベルファーマ・スカラシップならびにトレント小児病院附属研究所奨学金制度 (RESTRACOMP) の補助を受けて、執筆にあたった。

## 文献

- 1) 岩崎利信. 小児の臨床試験を円滑に進めるために — 製薬企業の立場から —. 日小児臨床薬理学会誌 2002; 15: 76-81.
- 2) 岩田敏. 小児臨床試験ガイドライン (ICH E-11) 後の小児臨床治験 — 問題点の解決のために —. 日小児臨床薬理学会誌 2002; 15: 82-85.
- 3) 中村秀文. 小児における適応外使用解決の方法論. 日小児臨床薬理学会誌 2003; 16: 15-17.
- 4) 森和彦. ICH E-11 を踏まえた治験相談の現状. 日小児臨床薬理学会誌 2002; 15: 86-90.
- 5) 別井弘始. 厚生労働省の治験の推進方策について. 日小児臨床薬理学会誌 2003; 16: 50-58.
- 6) 清水裕子, 石川洋一, 中村秀文. 小児治験におけるインフォームド・アセントへの取り組み. 日小児臨床薬理学会誌 2004; 17: 107-109.
- 7) 松田一郎. 小児治験での倫理問題とその解決に向けての対応. 日小児会誌 2005; 109: 317-322.

# 小児領域における医師主導治験の実施に向けての取り組み

清 義之、小林史明、内田毅彦、古川恵子、金田 歩  
社団法人日本医師会治験促進センター

Supporting Japanese Investigator-initiated Clinical Trials for Drug Approval in Pediatric Diseases

Yoshiyuki Sei, Fumiaki Kobayashi, Takahiro Uchida,  
Keiko Furukawa, Ayumi Kaneda  
Center for Clinical Trials, Japan Medical Association

## はじめに

自ら治験を実施する者による治験、いわゆる医師主導治験は、企業が依頼する治験とは異なり、医師又は歯科医師自らが計画・実施する治験で、平成14年7月の「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律（平成14年法律第96号）」の公布、平成15年7月の施行により可能となった<sup>1)</sup>。

日本医師会は、平成15年10月より厚生労働科学研究費補助金による治験推進研究事業を実施しており、この事業の一つとして医師主導治験に取り組んでいる<sup>2,3)</sup>。

今回、小児領域における医師主導治験の実施に向けての治験促進センターの取り組みについて紹介する。

## 医師主導治験の実施に向けて

### 1. 治験薬の選定

治験薬については、臨床の現場で少しでも早く適正な使用が可能となるように強く望まれている医薬品の治験を実施するため、日本医学会分科会に治験候補薬の推薦を依頼している。

治験候補薬の推薦基準は、欧米で標準的に使用されているながら国内未承認、あるいはその適応が国内では承認されていない（いわゆる適応外使用）医薬品等、我が国で可及的速やかに適切に使用が可能となるよう薬事法上の承認を受けることが望ましい薬剤であることとした。ただし、治験候補薬

の品質、毒性及び薬理作用に関する試験その他治験の依頼をするために必要な試験（いわゆる非臨床試験）が終了していること又はただちに治験が行えるよう毒性試験等が終了する見込みであることを最終的な選考の際に考慮することとした。なお、平成15年度の治験薬については対象疾患をがん、小児及び循環器に限定し、臨床上の必要性、製薬企業の協力についての内諾、治験の実現性及び製薬企業自身の実施可能性がないことを採択基準とした（表1）。

各学会から推薦された医薬品のうち小児領域は延べ88成分あり、この中から平成15年度の治験薬としてクエン酸フェンタニルが、平成16年度の治験薬として塩酸イリノテカン及びフェノバルビタール（静注）が、平成17年度の治験薬としてアルギニン製剤が選定された。本稿では、小児領域の最初の医師主導治験であるクエン酸フェンタニルの治験を中心に紹介する。

平成18年1月20日現在での小児領域における治験候補薬を表2に示す。

### 2. 治験計画の概要

クエン酸フェンタニルは、小児・新生児領域の鎮痛・鎮静及び麻酔補助に用いられる医薬品であるが、安全性が確立していないとの理由から2歳以下の乳児・小児では禁忌となっている。そのため、小児に対する全身麻酔の補助の効能追加を目的とした治験計画が立案された（表3）。なお、治験

表1 平成15年度の治験薬選定基準

#### 必要性

- ・ 治験を行おうとする適応（効能・効果）におけるその候補薬の臨床的必要性が高いこと。
- ・ 治験を行おうとする適応（効能・効果）が診断薬としてではなく、治療薬としてであること。

#### 製薬企業の内諾

- ・ 治験候補薬を製造・輸入している企業が承認申請等を行うことを念頭に治験に協力することを内諾していること。

#### 実現性

- ・ 治験実施に必要な治験実施計画書、症例報告書等の準備が年度内にできること。
- ・ 適応外使用に対する治験であること。
- ・ 本年度の予算との兼ね合いで、治験の費用をまかなえる目処があること。

#### 製薬企業自身の実施可能性

- ・ 治験候補薬を製造・輸入している企業がその企業自身で当該薬もしくは当該適応（効能・効果）あるいは用法・用量等について企業自身による治験の実施または計画がないこと。



表2 小児領域における治験候補薬

(平成18年1月20日現在)

治験候補薬名	有効と考えられる対象疾患	推薦学会
Fosphenytoin	てんかん重積発作	日本神経学会
アクチノマイシンD	小児悪性腫瘍	日本小児科学会
	横紋筋肉腫	日本小児外科学会
アザチオプリン	潰瘍性大腸炎、クローン病	日本小児科学会
	皮膚筋炎、全身性エリテマトーデス	日本小児神経学会
L-アスパラキナーゼ	急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫	日本小児科学会
アトルバスタチンカルシウム水和物	家族性高コレステロール血症（12歳以上）	日本小児科学会
アルギニン製剤*3	ミトコンドリア脳筋症、特に脳卒中発作とその予防	日本小児科学会
アルファグルコシダーゼ	Pompe病	日本小児科学会
アルプロスタジルアルファデスク	劇症肝炎で肝再生を促進する	日本小児科学会
アレンドロン酸ナトリウム水和物	骨形成不全症	日本小児科学会
イズロン酸硫酸スルファターゼ	MPS-II型	日本小児科学会
α-L-イドウロニダーゼ	MPS-I型	日本小児科学会
イホスファミド	小児悪性腫瘍	日本小児科学会
インターフェロンα、β	慢性活動性EBV感染症	日本小児科学会
インフルエンザ菌ワクチン	hib インフルエンザ菌感染症、髄膜炎、肺炎など	日本小児科学会
ウリナスタチン、メチルプレドニゾンパルス療法	川崎病	日本小児科学会
塩化レボカルニチン	二次性カルニチン欠損症、カリニチントランスポーター異常による全身性カルニチン欠乏症、グルタール酸尿症、脂肪酸β酸化障害症、尿素サイクル異常症、Reye症候群、SIDS、バルプロ酸使用症例、ミトコンドリア異常症、重症ミオパチー、特発性心筋症、血液透析、腎不全、肝硬変、肝不全（特に小児科領域）	日本小児科学会
塩酸イリノテカン*2	小児悪性腫瘍	日本小児科学会
	横紋筋肉腫、神経芽腫	日本小児外科学会
塩酸クロミプラミン	小児のうつ病、うつ状態、強迫性障害	日本小児科学会
塩酸ドキサプラム	未熟児（低出生体重児）無呼吸発作	日本小児科学会
塩酸ドキシソルビシン	小児悪性腫瘍	日本小児科学会
塩酸トリヘキシフェニジル	不随意運動	日本小児神経学会
塩酸ピラルピシン	小児悪性腫瘍	日本小児科学会
塩酸メチルフェニデート	注意欠陥多動障害	日本小児科学会
	注意欠陥多動障害	日本小児神経学会
塩酸リドカイン	けいれん重積症	日本小児神経学会
カルバマゼピン（徐放剤）	てんかん	日本神経学会
カルボプラチン	小児悪性腫瘍	日本小児科学会
ガンシクロビル	乳児期～幼児期のサイトメガロウイルスによる慢性肝炎または重症肝炎	日本小児科学会
	後天性サイトメガロウイルス感染症	日本小児神経学会
クエン酸カフェイン	未熟児無呼吸発作、技管時の無呼吸に対する補助療法	日本小児科学会
	未熟児無呼吸発作、技管時の無呼吸に対する補助療法	日本周産期・新生児医学会
クエン酸シルデナフィル	肺高血圧	日本小児科学会

クエン酸フェンタニル*1	手術、検査および処置時の全身麻酔並びに局所麻酔の補助術後鎮痛	日本小児科学会
	2歳以下の乳児及び小児の鎮痛	日本麻酔科学会
	新生児の麻酔、鎮静	日本周産期・新生児医学会
クロラムブシル	慢性リンパ球性白血病	日本小児外科学会
抗ヒトTリンパ球免疫グロブリン (ATG)	再生不良性貧血	日本小児科学会
五苓散	小児下痢症	日本小児科学会
酢酸亜鉛	Wilson病 (特に小児科領域)	日本小児科学会
酢酸亜鉛 (Galzin)	Wilson病	日本小児科学会
ジアゾキサイド	高インスリン血症性低血糖症	日本小児科学会
シクロスホスファミド	皮膚筋炎、全身性エリテマトーデス	日本小児神経学会
ジクロロ酢酸	ミトコンドリア異常症	日本小児科学会
シスプラチン	小児悪性腫瘍	日本小児科学会
柴胡清肝湯	小児アトピー性皮膚炎	日本小児科学会
シラザプリル	筋ジストロフィーおよびミオパチーの拡張型心筋症	日本小児神経学会
ゼナパックス	肝移植後拒絶反応	日本小児外科学会
セラミドトリオキシダーゼ	Fabry病	日本小児科学会
タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム	肺炎への適応拡大、小児への適応拡大	日本化学療法学会
チオグアニン	小児急性骨髄性白血病	日本小児外科学会
テトラヒドロビオプリン	高フェニルアラニン血症 BH4 欠乏性異型高フェニルアラニン血症、鑑別のためのBH4 負荷試験	日本小児科学会
尿素 ( <sup>13</sup> C)	ピロリ診断	日本小児科学会
肺炎球菌ワクチン	肺炎球菌感染症、肺炎、髄膜炎など	日本小児科学会
パリーブズマブ	RSウイルス感染症、細気管炎	日本小児科学会
ハロペリドール	自閉症障害、チック (Tourette 障害)	日本小児科学会
	チック、自閉症、不随意運動	日本小児神経学会
ビガバトリン	難治性てんかん、特に結節性硬化症	日本小児神経学会
ビスフォスフォネート (Bisphosphonates)	骨形成不全症	日本小児科学会
ビタミン大量療法	ミトコンドリア異常症	日本小児神経学会
人免疫グロブリン	免疫性神経筋疾患 (皮膚筋炎、重症筋無力症など)	日本小児神経学会
ピラセタム	自閉症における行動障害	日本小児神経学会
フェモチジン	胃・十二指腸潰瘍、逆流性食道炎	日本小児科学会
フェノバルビタール (静注) *2	新生児のけいれん、未熟児の頭蓋内出血の予防	日本小児科学会
	新生児のけいれん、未熟児の頭蓋内出血の予防、新生児離脱症候群に対する鎮静、正期産仮死における脳保護療法	日本周産期・新生児医学会
	けいれん重積症	日本小児神経学会
プラバスタチンナトリウム	小児高コレステロール (8歳以上)	日本小児科学会
プレドニゾン	筋ジストロフィー	日本小児神経学会
αブロッカー	排尿障害で小児症例 (市販されているものは小児適用外であり、服用が容易なもの)	日本泌尿器科学会
プロポフォール	小児の導入、ICUでの鎮静	日本麻酔科学会
ポロエチレングリコール L-アスパラギナーゼ	急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫	日本小児科学会

マイコフェネレート	小児全身性エリテマトーデス	日本小児科学会
麻黄湯	感冒	日本小児科学会
麻杏甘石湯	小児気管支喘息	日本小児科学会
マレイン酸フルボキサミン	小児のうつ病、うつ状態、強迫性障害	日本小児科学会
	発達障害における強迫性障害、情動運動障害	日本小児神経学会
ミダゾラム	けいれん重積症	日本小児神経学会
ムロモナブ-CD3	肝移植後拒絶反応	日本小児外科学会
メチルプレドニゾロン	免疫性神経筋疾患（重症筋無力症、多発性硬化症など）	日本小児神経学会
メラトニン	睡眠障害（特に発達障害のある小児に対して）	日本小児科学会
	睡眠障害	日本小児神経学会
ラミブジン	重症型の急性B型肝炎、3歳以下の急性B型肝炎で慢性化が推測される場合、劇症B型可成、Silent HBVによる慢性B型肝炎の急性増悪	日本小児科学会
ランプラゾール、オメプラゾール	胃・十二指腸潰瘍、ピロリ	日本小児科学会
リン酸ピリドキサール	West 症候群	日本小児神経学会
リン酸剤（経口）	家族性低リン血症くる病	日本小児神経学会
レチノイン酸	神経芽腫（分化誘導療法）	日本小児外科学会
レノグラスチム、フィルグラスチム、ナルトグラスチム	先天性好中球減少	日本小児科学会
レボカルニチン（静注）	有機酸代謝異常症	日本小児神経学会
ロラゼパム（静注）	けいれん重積症	日本小児神経学会

- \*1 平成15年度に課題採択された治験薬  
 \*2 平成16年度に課題採択された治験薬  
 \*3 平成17年度に課題採択された治験薬

表3 治験計画の概要（クエン酸フェンタニル）

**治験課題名**

新生児及び小児（6歳以下）におけるクエン酸フェンタニルの投与量、有効性の確認と安全性の評価

**治験の目的**

小児に対する全身麻酔の補助としての効能追加

**対象患者**

挿管、呼吸管理、全身麻酔のもとに、手術もしくは処置を受ける症例で、麻薬系鎮痛・鎮静薬の補助的投与が必要となる患者。硬膜外麻酔を行う患者は除く

**予定症例数**

120 症例

**治験実施予定期間**

13ヵ月

の実施の準備等に必要資料（治験実施計画書、治験薬概要書、症例報告書、同意・説明文書等）については、治験推進研究事業の中の「治験の計画に関する研究」として作成された。

**3. 治験実施医療機関の選定**

治験実施医療機関については、治験促進センターが事業の一つとして構築した大規模治験ネットワーク登録医療機関を対象に募集を行い、選定した。

募集当時大規模治験ネットワークに登録されていた549施設（平成18年1月20日現在では1,097施設）を対象に要件（表4）を提示し、治験実施医療機関の募集を行った。次いで、応募のあった20施設の中から、年間見込み症例数、CRCの充当状況等を考慮し、大阪府立母子保健総合医療センター、北里大学病院、神戸大学医学部附属病院、国立成育医療センター、東京大学医学部附属病院、独立行政法人国立病院機構岡山医療センターの6施設を選定した。

表4 治験実施医療機関の要件（クエン酸フェンタニル）

一般要件

- ・十分な臨床観察及び試験検査を行う設備及び人員を有していること。
- ・緊急時に被験者に対して必要な措置を講ずることができること。
- ・治験責任医師、薬剤師、看護師その他治験を適切かつ円滑に行うために必要な職員が十分に確保されていること。
- ・治験審査委員会が設置されていること。（「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）第27条のただし書きに準じた治験審査委員会が代用可能である場合を除く。）
- ・治験審査委員会が2ヵ月に1回以上開催されること。
- ・GCP及び治験実施計画書を遵守できること。
- ・医師主導治験としての実施準備（手順書作成等）が平成16年4月末までに整うこと。

本治験特有の要件

- ・過去に小児治験の経験があること（新GCP下であることが望ましい）。
- ・麻酔科医が2名以上常時勤務していること。
- ・小児治験の支援体制が十分にあること。
- ・治験実施計画の概略（用量や麻酔薬の組み合わせ等を含む）が、医療機関での通常の小児麻酔の実態に近く、治験実施に無理がないこと。
- ・年間の本治験対象症例が、小児で50症例程度以上あるいは新生児で10症例程度以上見込まれること。
- ・治験の概要を参考に、実際に行っている併用麻酔薬の種類（吸入麻酔あるいは静脈麻酔）と年間見込み症例数を年齢群別に提示できること。

表5 医師主導治験における賠償・補償保険の概要

保険契約者

日本医師会治験促進センター長

被保険者

治験責任医師、治験分担医師、実施医療機関及び日本医師会

主たる担保内容

- ①当該医師主導の治験のための業務の遂行に起因する法律上の賠償損害
- ②当該医師主導の治験に起因する無過失ケースでの補償金（補償保険金額）の支払い責任を負担することによる損害  
（※メーカー治験薬 PL リスクは対象外）

主たる免責内容

上記①の場合

- ・医療行為に基づく医療行為を行う者の医療上の行為による身体の障害に起因する法律上の賠償責任（※医師個人が医賠責に加入すること及び実施医療機関が病院賠責等で十分な手当があることが必須条件）
- ・医療施設の用法に伴う仕事の遂行に起因する賠償責任

上記②の場合

- ・治験との因果関係が否定されるもの
- ・抗悪性腫瘍剤、血液製剤、免疫抑制剤等による損害
- ・医療費、医療手当

4. 医師主導治験に対する支援

医師主導治験を実施するためには、各種手順書、被験者の健康被害に対する補償、副作用情報等の収集・報告体制等の整備が必要となる。そのため、治験促進センターは、医師主導治験の実施に向け、以下の支援を行っている。

1) 標準業務手順書（雛形）の作成

GCPでは、自ら治験を実施しようとする者（又は自ら治験を実施する者）は、治験の実施の準備及び管理に係る業務に関する手順書を作成しなければならないとされている。すなわち、医師主導治験を実施する治験責任医師自身が様々な業務に関する手順書を作成しなければならない。この手順書には、治験の準備に係る治験実施計画書の作成、治験薬

概要書の作成、治験薬の管理、副作用情報等の収集等の業務並びに治験の管理に係る治験薬の管理、副作用情報等の収集、モニタリング及び監査の実施、記録の保存等の業務に関するものが含まれる。また、治験実施医療機関においても医師主導治験に対応した手順書が必要となる。

治験促進センターでは、これらの標準業務手順書の雛形を作成し、自ら治験を実施しようとする者及び治験管理室等の治験事務局が手順書を作成する際に利用できるようホームページ（<http://www.jmacct.med.or.jp/>）上で公開している。

2) 医師主導治験における賠償・補償保険の開発

GCPでは、その第15条の9において「自ら治験を実施しようとする者は、あらかじめ、治験に係る被験者に生じた健康

被害（受託者の業務により生じたものを含む。）の補償のために、保険その他の必要な措置を講じておかなければならない。」とされている。具体的には、補償措置として、保険への加入の措置、副作用等の治療に関する医療体制の提供その他必要な措置を講じる必要がある。

治験促進センターでは、医師主導治験に対応する新たな保険を保険会社と共同開発し、治験促進センターが研究課題として採択した医師主導治験に対して利用可能とした。この保険の概要は、表5のとおりである。

### 3) 副作用等報告書の作成支援

薬事法では、その第80条の2第6項において「自ら治験を実施した者は、当該治験の対象とされる薬物について、当該治験の副作用によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生、当該薬物の使用によるものと疑われる感染症の発生その他の治験の対象とされる薬物の有効性及び安全性に関する事項で厚生労働省令で定めるものを知ったときは、その旨を厚生労働省令で定めるところにより厚生労働大臣に報告しなければならない。」とされており、発生した事象によって報告に必要な期間が定められている。

医師主導治験では、治験責任医師が副作用の発現を知った時点が、副作用報告を行う際のいわゆる情報入手日になることを認識する必要がある。主治医としては、発現した副作用への対応がまず必要であることは言うまでもないが、その一方で、自ら治験を実施する者としては、薬事法及びGCPで規定された副作用の評価及び伝達が必要となる。発現した副作用によっては、情報入手後7日以内に厚生労働大臣への報告が必要となる場合もあり、報告期限に遅延すると薬事法違反となることから、特に多施設共同医師主導治験の場合は、副作用情報を迅速かつ的確に伝達できる体制の構築が必要となる。

治験促進センターでは、医師主導治験における副作用等報告のための情報伝達体制を構築している。

## おわりに

既に医師主導治験の実施を可能とする改正薬事法が施行されてから2年半が経過した。小児領域における最初の医師主導治験であるクエン酸フェンタニルでは治験が実施中であり、塩酸イリノテカン及びフェノバルビタール（静注）では治験計画届書が提出されている。

医師主導治験は、採算性の問題等から製薬企業が積極的に開発しない医薬品でありながら、外国で治療の有効性・安全性が確立されている国内未承認薬及び国内で承認されているが適応外使用が一般的となっている医薬品に対し、医師又は歯科医師自らが治験を計画・実施することで我が国での薬事法上の承認を取得し、医療の質の向上につながるものとして期待を集めている。今後も小児領域ではその実施が多くなることが想定され、実際に治験推進研究事業において平成17年度までに採択された11医薬品中、4医薬品が小児を対象としたものとなっている。

治験促進センターでは、今後も小児領域における医師主導治験の支援活動を継続し、治験を実施するための体制構築を通じて我が国の治験実施基盤の整備を行っていく。

## 文献

- 1) 林 亜紀子. 改正薬事法の施行について (1) - 医師主導の治験等 - . 医薬品研究 2003 ; 34 : 591-601.
- 2) 星 北斗, 小林史明, 内田毅彦. 治験ネットワークの構築と医師主導型治験. 月刊薬事 2004 ; 46 : 907-912.
- 3) 小林史明, 清 義之, 古川恵子, 他. 治験推進研究事業における医師主導治験の実施状況. 臨床薬理 2005 ; 36 : S302.

# 「若年性特発性関節炎におけるメトトレキサートの適応外使用」の承認に向けた申請基礎資料の作成

森 雅亮、横田俊平  
横浜市立大学 小児科

Provision of Materials about Approval for “Off-Label Use of Methotrexate in Juvenile Idiopathic Arthritis”

Masaaki Mori, Shumpei Yokota  
Department of Pediatrics, Yokohama City University School of Medicine

## 要旨

メトトレキサート (MTX) は、関節型若年性特発性関節炎 (JIA) 治療の中核をなす薬剤であり、使用により約70%の患者で効果があることが実証されている。しかし、他のリウマチ治療薬の例に漏れず、依然として小児領域では未だ「適応外使用」としての地位から脱却されておらず、医師の裁量に任された処方となされている。

今回、我々は「JIAにおけるMTXの適応外使用」の承認に向けた申請基礎資料を作成し、日本リウマチ学会および日本小児科学会からの要望書を添えて厚生労働省に提出するに至った。申請基礎資料は、厚生科学研究「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究」(主任研究者：故 大西鐘壽教授) で配布されたチェックリスト(「現時点での欧米での認可状況」、「本剤の薬物動態」、「医療上の重要性(有効性、安全性)」等)のエビデンスに基づいて検討した書類に、Merck ManualとJIA治療ガイドラインを加えて作成した。近い将来、厚生労働省と製薬会社との協議の結果、関節型JIAに対するMTXの適応の承認が得られることを期待している。

## 緒言

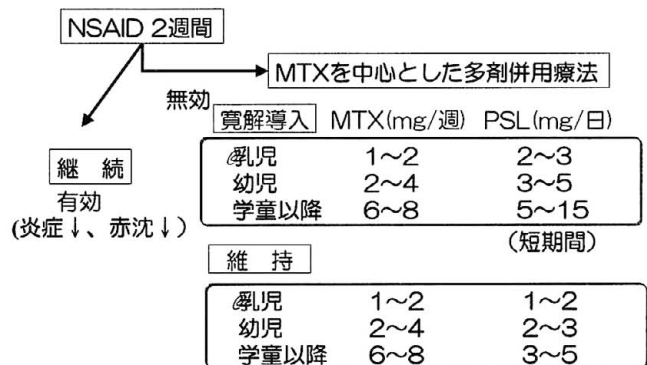
関節型若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis, 以下JIA) に対する治療は、最近即効性抗炎症薬と遅効性第二選択薬を併用する少量多剤併用療法が通常用いられるが、その中核を担う薬剤がメトトレキサート (MTX) であり5~7.5mg/週の少量パルス療法が有効である(図1)。年少児には脱カプセルで対処しているが、特に問題はみられていない。MTXは無作為対照試験で関節型においてプラセボより効果的で、放射線学的な改善をもたらすことが実証されており、患者のコンプライアンスも良く、この薬剤の副作用として知られる肝機能障害、肺病変は本症での投与量が少量で済むためか重篤化することが殆どない。このようにMTXは関節型JIAには治療上必須の薬剤であることは疑う余地もない。しかし、MTXは現状では使用頻度が増加しているにもかかわらず、小児領域では未だ「適応外使用」として陽の目が当たらない場所に埋もれている。

我々は平成12年度厚生科学研究「若年性関節リウマチの実態調査とQOL向上の医療・行政的政策立案」による全国調査を遂行したが、この中で現在の問題点としてoff-label医薬品の解決が重要な問題であることを強く認識した。翌年度(平成13年度)には厚生科学研究「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究」(主任研究者：故 大西鐘壽教授) に参画させて頂き、小児リウマチ性疾患において現在使用している適応外医薬品のプライオリティリストを作成した(表1)。今回、このリストの優先順位の筆頭に挙げられていた「JIAにおけるMTXの適応外使用」の承認に向けた申請基礎資料を、製薬会社が「適応外使用の通知(医薬審第104号)」に即って承認申請をする補助として作成し、小児科学会およびリウマチ学会の要望書を添えて厚生労働省に提出するに至ったので、その経緯を報告する。

## 対象と方法

### 1. チェックリストの作成

チェックリストの内容は、1) 医薬品名、剤型、対象年齢、効能・効果(対象疾患)、対象患者数、2) 国内外での開発・販売企業と開発状況、3) 日本の添付文書の記載内容、4) 海外の添付文書の記載内容、米国・EU諸国における承認状況、5) エビデンスのレベル (Cochran Review 評価・採用文献、国内外の代表的な教科書・一流雑誌の総説・ガ



\* NSAID: 非ステロイド性抗炎症薬 (イブuprofen, フルルビプロフェン, ナプロキサンなど)  
MTX: メトトレキサート, PSL: プレドニソロン

図1 関節型JIAの一般的治療



表1 小児リウマチ性疾患と適応外使用医薬品のプライオリティ・リスト（平成13年度当時）

(1) 関節型JIAに対するMTX少量パルス療法 (2) 全身性エリテマトーデス(SLE)治療におけるメチルプレドニゾンパルス療法 (3) SLE治療におけるシクロフォスファミド・パルス療法 (4) 全身型JIA治療におけるシクロスポリンA療法 (5) 関節型JIAに対するミゾリビンの効果 (6) 関節型JIAに対するアザチオプリンの効果 (7) 関節型JIAに対する金製剤をはじめとする免疫調整薬 (8) 難治性全身型JIAに対する大量γグロブリン療法 (9) SLEに対するプレドニゾンとアザチオプリンあるいはミゾリビンの併用療法 (10) 難治性若年性皮膚筋炎における大量γグロブリン療法	他10項目で計20項目
---	-------------

表2 適応外申請「チェックリスト」の内容

1. 医薬品名、剤型、対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数 2. 国内外での開発・販売企業と開発状況 3. 日本の添付文書の記載内容 4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況：米国、EU諸国 5. エビデンスのレベル：計104文献 5-0. Cochrane Reviewの評価・採用文献：1文献 5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載：25文献 5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容 ①対象とする年齢の小児のPKデータ：5文献 ②二重盲検等の対照薬を用いた比較試験：3文献 ③その他の主たる試験、副反応および症例報告：70文献 6. 臨床現場での必要性和、なぜ開発が行なわれていないのか 7. どのような開発が適切であると考えられるか：「二課長通知」が最良 8. 現在までの働きかけとそれに対する反応
--

イドラインにおける記載、エビデンスとして重要な論文名と記載内容①対象とする年齢の小児のPKデータ、②二重盲検等の対照薬を用いた比較試験、③その他の主たる試験・副反応および症例報告)、6) 臨床現場での必要性和と開発が行なわれていない理由、7) 今後の開発の方向性、8) 現在までの働きかけとそれに対する反応、であった(表2)。具体的には、この資料作成に際し、1) 企業側に申請基礎資料作成に必要な情報提供を依頼し、承認に関する問題点を検討して頂くよう働きかけた、2) Pub Medで検索しえた関連文献について、米国医療政策研究局(AHCPR)の提唱する分類法でエビデンスレベルを設定し、正確な理解を促すためそれぞれに和文要約を用意した。

## 2. 申請基礎資料の整備

チェックリストに加え、国際的に使用されているMerck Manualの記述および治療ガイドラインとして若年性特発性関節炎の治療指針を整え、申請基礎資料とした。

## 結果

厚生科学研究「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究」で配布された適応外申請チェックリストに即して、エビデンスに基づいて十分検討し作成した。適応外申請チェックリストのうち、2) 国内外での開発・販売企業と開発状況、3) 日本の添付文書の記載内容、4) 海外の添付文書の記載内容、米国、EU諸国における承認状況、6) 開発が行なわれていない理由、7) 今後の開発の方向性、8) 現在までの働きかけとそれに対する反応、等に関しては、製薬企業側の協力のもと資料を作成した。その結果の一部抜粋を表3に示した。5) のエビデンスレベルの作成では、計104文献を用意し、その内訳はCochrane Reviewの評価・採用文献<sup>1)</sup>(1件)、国内外の代表的な教科書・一流雑誌の総説・ガイドラインにおける記載<sup>2-5)</sup>(25件)、対象とする年齢の小児のPKデータ<sup>6-8)</sup>(5件)、二重盲検等の対照薬を用いた比較試験<sup>9-11)</sup>(3件)、その他の主たる試験・副反応および症例報告<sup>12-15)</sup>(70件)であった(表2)。また、

表3 「若年性特発性関節炎におけるメトトレキサート (MTX) の適応外使用」チェックリスト (一部抜粋)

・医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果 (対象疾患)、対象患者数	
a. 医薬品名 (一般名・商標名)	一般名：メトトレキサート、商標名：リウマトレックス
b. 剤型	カプセル
c. 効能・効果、対象疾患	慢性関節リウマチ (過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ剤により十分な効果の得られない場合に限る) 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか：いいえ
・国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	開発企業：日本ワイズ株式会社 販売企業：武田薬品株式会社
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認：有、承認年月日：1999年3月12日 小児での承認：無 開発状況 (製剤追加の場合も含む)： 小児では承認に向けての動向はない。
c. 海外での開発・販売企業	米国 Cyanamid 社 (現 Wyeth 社) Lederle 研究所で Methotrexate として開発、Rheumatrex 錠として発売。 現在北米では Brand Name：Rheumatrex、Generic Name：Methotrexate で各社から発売。
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人での承認：有 承認年月日：1987年8月フィンランドが最初。米国 1988年10月 計26カ国 (米、独、英、等) 小児での承認：有
・海外の添付文書の記載内容、承認状況	
米国の状況	承認状況：1988年10月承認 添付文書の記載内容： [効能・効果、対象疾患] 十分量の NSAID 及び1剤以上の DMARD で治療不十分な、活動性で炎症性が高く ACR 基準を満たす成人の慢性関節リウマチ患者、多関節型若年性慢性関節リウマチ (現在は若年性特発性関節炎と呼称) を含む。 【警告】 致死的な重大な副作用が生じる可能性があるため、代謝拮抗剤について豊富な知識、経験を積んだ内科医のみが使用すべきである。死亡例が報告されているため、他の治療法に反応が見られない難治性の慢性関節リウマチにのみ使用すべきである。骨髄、肝臓、肺および腎臓の毒性について厳密にモニターすること。患者に副作用の危険性について十分に説明、理解させ、内科医の一定の監督下で治療すること。
EU 諸国の状況	承認状況：1992年8月承認 (英国) [対象疾患] 慢性関節リウマチ * EU 諸国における添付文書の記載は、有効性と安全性について書かれているが、日本の添付文書の効果効果のように、保険診療上でこれを逸脱すると使用できないというような性格のものではない。

申請基礎資料として、上記チェックリストの他に、Merck Manual (Merck & Co., Inc) 「The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, Section 19. Pediatrics, Chapter 270. Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders Topics "Juvenile Rheumatoid Arthritis"」の記載事項を確認・引用し、治療ガイドラインは最近検討を行った「JIAの治療指針」において適応箇所にアンダーラインを付加した。

以上の検討結果から、関節型JIAにおけるMTXの適応外使用に関しては、既に十分なエビデンスが整っており、有効性が安全性の問題より勝っていることが明白になった。また、現状ではJIAに適応を有する薬剤は副腎皮質ホルモン剤しかないこと、MTXは白血病・悪性リンパ腫など他の疾患に対す

る適応ではあるが小児に対して長期投与を含む豊富な使用経験があること、実際に本剤の使用によりこれまで難治性と考えられた患者を救済しQOLを上昇させることができたこと等から、関節型JIAにおけるMTXの適応外使用申請の必要性を再認識することができた。これまで作成した申請基礎資料を、日本リウマチ学会および日本小児科学会からの要望書を添えて、平成15年厚生労働省に提出した。現在、製薬企業は、厚生労働省から学会を通じてJIAの効能追加の要望があることの打診を受け、会社内部で検討している段階と聞いている (図2)。

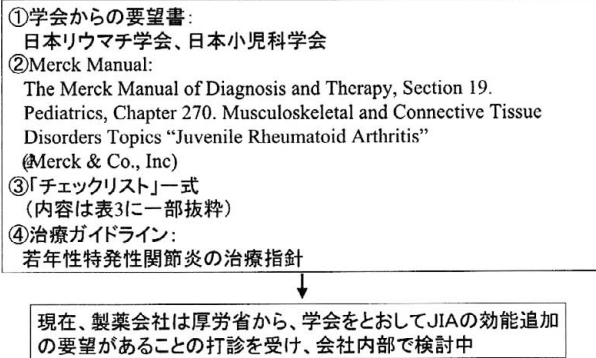


図2 厚生労働省提出書類一式と進捗状況

## 考察

今回、「JIAにおけるMTXの適応外使用」の承認に向けた申請基礎資料を作成し、日本リウマチ学会および日本小児科学会からの要望書を添えて厚生労働省に提出するに至った経緯について記した。

関節型JIAに対する治療の中核を担う薬剤であるMTXは、無作為対照試験において有効性が確認され、放射線学的な改善をもたらすことが実証されており、患者のコンプライアンスも良く、この薬剤の副作用も強くないことが一般的にも知られている。しかし、MTXは関節型JIAには治療上必須の治療薬であることは疑う余地がないにもかかわらず、小児領域では未だ「適応外使用」としての地位からの脱却を図れないでいた。我々は平成13年度に厚生科学研究「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究」に参画させて頂き、その後研究班で用意いただいた適応外申請チェックリストを、今回製薬企業の協力のもと必要事項を整備しながらエビデンスレベルを検討し作成することができた。用意されたチェックリストの記載項目は適応外申請に必要な情報を無駄なく取り入れており、十分に活用することで必ず威力を発揮するものと確信した。今回の検討結果から、関節型JIAにおけるMTXの適応外使用に関しては、既に十分な小児における使用経験のエビデンスが整っており、有効性が安全性の問題より勝っていることが明白になり、関節型JIAにおけるMTXの適応外使用申請の必要性を再認識する結果となった。

また、今後の適応外薬剤における医師としてのスタンスとしては、薬剤は基本的には製薬会社の「持ち物」で、会社が適応外使用の認可申請をするか否かが最大の問題であるということ認識することが肝要である。すなわち、必要と考えられる適応外薬剤に関しては、製薬企業側の協力を仰ぎ、謙虚に医師側でも必要書類を整える努力をする姿勢が重要なのではないだろうか。近い将来、厚生労働省と製薬会社との協議の結果、関節型JIAに対するMTXの適応の承認が得られることを切望してしまわない。

## 文献

- 1) Takken T, Van Der Net J, Helders PJ. Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2001; CD003129.
- 2) Petty RE, Cassidy JT. Juvenile rheumatoid arthritis. In Textbook of Pediatrics Rheumatology 4th edition, (edited Petty RE, Cassidy JT), W. B. Saunders, Philadelphia, 2001; 102-108, 218-321.
- 3) Martin K, Woo P. Juvenile idiopathic arthritides. In Textbook of Adolescent Rheumatology 3rd edition, (edited Isenberg DA, Miller JJIII), Martin Dunitz, London, 1999; 71-94.
- 4) Giannini EH, Cassidy JT. Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. Do the benefits outweigh the risks? Drug Saf 1993; 9: 325-339.
- 5) 横田俊平. 小児慢性関節炎の最近の治療法の進歩. リウマチ 2000; 39: 860-866.
- 6) Dupuis LL, Koren G, Silverman ED, Laxer RM. Influence of food on the bioavailability of oral methotrexate in children. J Rheumatol 1995; 22: 1570-1573.
- 7) Eksborg S, Albertioni F, Beck O, Peterson C, Seideman P. Methotrexate in rheumatoid arthritis—a limited sampling strategy for estimation of the area under the plasma concentration versus time curve. Ther Drug Monit 1994; 16: 560-563.
- 8) Albertioni F, Flato B, Seideman P, et al. Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. Evidence of age dependent pharmacokinetics. Eur J Clin Pharmacol 1995; 47: 507-511.
- 9) Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U. S. A. -U. S. R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. N Engl J Med 1992; 326: 1043-1049.
- 10) Woo P, Southwood TR, Prieur AM, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. Arthritis Rheum 2000; 43: 1849-1857.
- 11) Giannini EH, Cassidy JT, Brewer EJ, Shaikov A, Maximov A, Kuzmina N. Comparative efficacy and safety of advanced drug therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 1993; 23: 34-46.
- 12) Ruperto N, Ravelli A, Falcini F, et al. Responsiveness of outcome measures in juvenile chronic arthritis. Italian Pediatric Rheumatology Study Group. Rheumatology (Oxford) 1999; 38: 176-180.
- 13) Brik R, Berkowitz D, Berant M. Duration of methotrexate treatment until partial and total remission of refractory

- juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 174-175.
- 14) Ravelli A, Gerloni V, Corona F, et al. Oral versus intramuscular methotrexate in juvenile chronic arthritis. Italian Pediatric Rheumatology Study Group. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 181-183.
- 15) Graham LD, Myones BL, Rivas-Chacon RF, Pachman LM. Morbidity associated with long-term methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1992; 120: 468-473.

# 正期産児における早期新生児期血中カフェイン濃度

河田 興<sup>1)</sup>, 河田真由美<sup>2)</sup>, 上原多恵<sup>2)</sup>, 吉野修司<sup>2)</sup>, 江藤陽子<sup>2)</sup>, 大久保賢介<sup>2)</sup>,  
日下 隆<sup>1)</sup>, 磯部健一<sup>2)</sup>, 伊藤 進<sup>2)</sup>, 柳原敏宏<sup>3)</sup>, 秦 利之<sup>3)</sup>

- 1) 香川大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター新生児部
- 2) 香川大学医学部小児科学
- 3) 香川大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター分娩部
- 4) 香川大学医学部周産期学産婦人科学

Sevum Caffeine Concentration in Early Newborns

Kou Kawada<sup>1)</sup>, Mayumi Kawada<sup>2)</sup>, Tae Uehara<sup>2)</sup>, Syuji Yoshino<sup>2)</sup>, Yoko Eto<sup>2)</sup>, Kensuke Okubo<sup>2)</sup>,  
Takashi Kusaka<sup>1)</sup>, Kenichi Isobe<sup>2)</sup>, Yoshihiro Yanagihara<sup>3)</sup>, Toshiyuki Hata<sup>3)</sup>

- 1) Neonatal Division of Maternal and Perinatal center, Faculty of Medicine Kagawa University
- 2) Department of Pediatrics, Faculty of Medicine Kagawa University
- 3) Department of Perinatology and Gynecology, Kagawa University

## 要旨

29名の正期産児における生後3時間以内(日齢0)と日齢5の血中カフェイン及びメチルキサンチン代謝物濃度を高速液体クロマトグラフィーで測定した。カフェイン検出感度は0.1 mg/Lで全例カフェインを検出した。日齢0及び日齢5のそれぞれの血中濃度(mg/L)の中央値はカフェイン(5.91, 3.83), theophylline(1.09, 0.76), paraxanthine(0.94, 0.57), theobromine(0.47, 0.26)およびその4つのメチルキサンチンの和(8.78, 5.29)であった。29名中24名でその濃度は低下した。4つのメチルキサンチンの和の日齢0の値に対する日齢5の値の比は中央値で0.57であった。

## 緒言

カフェインはコーヒーなどに比較的多く含まれ<sup>1)</sup>、喫煙やアルコールに比し、母体から曝露されるカフェインの児への影響は小さいと考えられる<sup>2)</sup>ものの、母体を介して容易に胎児・新生児への曝露が生じる。

欧米と食習慣、生活習慣、嗜好の異なる日本において胎児・新生児でどれほどのカフェインが児に曝露されているかの報告は3報告<sup>3-5)</sup>のみで、出生後のカフェイン濃度及びその代謝物のメチルキサンチン濃度やそのカフェインの及ぼす新生児行動へ及ぼす影響<sup>5)</sup>については検討されているものの薬物代謝などに及ぼす影響については明らかではない。

今回、早期新生児期の血中カフェイン濃度とその代謝物の濃度を測定する機会を得たので、新生児期のカフェイン濃度とその代謝について検討し、その意義について報告する。

## 対象及び方法

2003年11月から2004年4月までの期間に香川大学医学部附属病院周産期母子センターで出生した正期産児で、生後3時間までの日齢0及び日齢5の血液を得られた29名を対象とし、血糖やビリルビン測定後の残りの血液についてカフェインの測定を行った。新生児血での検査後の残血液のカフェイ

ン濃度測定について母親の了解を得た。

対象は男子12名、女子17名、出生体重と在胎期間の平均±標準偏差はそれぞれ3118±343(g), 39.8±1.3(週)であった。全例母乳栄養が推進された。

新生児血は遠心分離後、血清を-20℃で保存し、高速液体クロマトグラフィーでカフェイン及びその脱メチル化された3つの代謝物(theophylline, paraxanthine, theobromine)を測定した。

カフェイン及びその代謝物の測定は既に報告した方法で行った<sup>4,5)</sup>。血清100μLに8-chlorotheophylline(L.S.)を1000ng添加し、dichloromethane: isopropyl alcohol(90:10)2mLで攪拌遠心後上清を乾燥、移動相50μLに溶解し20μLを注入した。

移動相は15% methanol含有0.01M酢酸緩衝液(pH 4.0)を使用し、高速液体クロマトグラム用ポンプ(LC-3A)で流速は1.0mL/分で行った。プレカラムを使用し、カラムはXTerra(18.5μm)46×150mm、検出器はSPD-10AV(検出感度0.01auf)を使用し、検出波長280nmで測定した。定量はクロマトパックC-R6Aを使用し、peak height法で行った。

検出感度はカフェインで0.1 mg/Lであった。

統計的検討を性差、出生体重、在胎期間について行った。

## 結果

全29例の新生児の血液でカフェインが検出された。日齢0と日齢5のカフェイン及び3つの代謝物(theophylline, paraxanthine, theobromine)それぞれの血中濃度(mg/L)の中央値はカフェイン(5.91, 3.83), theophylline(1.09, 0.76), paraxanthine(0.94, 0.57), theobromine(0.47, 0.26)およびその4つのメチルキサンチンの和(8.78, 5.29)であった。カフェイン及びその3つの代謝物の総和血中濃度の日齢0と日齢5の変化を図に示した。日齢5の値は5例を除き日齢0に比べ低値であった。

男女差は認めず、在胎期間、出生体重でその影響を認め

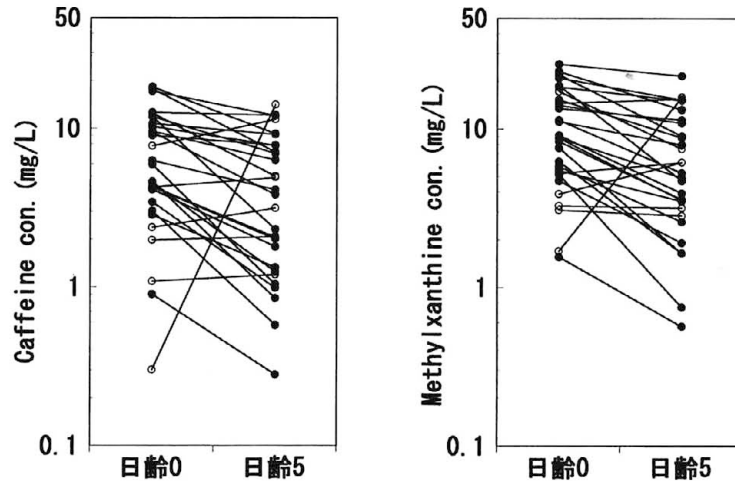


図 日齢0と日齢5の新生児血中カフェイン、カフェインとその3つの代謝物の総和血中濃度  
29名中24名でその濃度は低下した。

なかった。

メチルキサンチンの濃度比は4つのメチルキサンチンの和に対するカフェインの比について、平均値と標準偏差は日齢0で $0.65 \pm 0.17$ 、日齢5で $0.64 \pm 0.15$ であった。

### 考案

カフェインは種々の飲料に含まれ、一杯当たりコーヒーには66-146mg、茶には20-46mg、コーラには47mg含まれている<sup>1)</sup>。妊娠中の母親が摂取したカフェインは胎盤を容易に通過し、胎児血、組織濃度は母体濃度とほぼ等しくなり<sup>2-8)</sup>、臍帯血濃度は英国<sup>7)</sup>で $2.85 \pm 2.3$  mg/L、米国<sup>2)</sup>で1-1.6 mg/Lの報告がある。

カフェインの胎児への影響として、催奇形性は低いとされる<sup>10)</sup>ものの、母体へのカフェイン摂取で母体カテコラミン濃度が変化して<sup>11)</sup>胎盤血流へ影響し<sup>12)</sup>、胎児行動への影響を与え、胎児心拍数、呼吸様運動が増加する報告<sup>13,14)</sup>がある。出生後には低出生体重児において母親のカフェイン曝露群でも出生後無呼吸発作の発生率は増加しないとする報告<sup>15)</sup>や不整脈や多呼吸などのカフェインの離脱症状との関係を示す報告<sup>16)</sup>があるものの、一般にその影響は大きくないと考えられている<sup>2)</sup>。我々の新生児行動評価を行った検討<sup>5)</sup>においてはわずかに聴覚に関わる反応に違いが見られた。

今回の我々の検討では出生後に新生児へ明らかな離脱症状が生じた症例は存在しなかった。

今回の我々が行った生後3時間までの新生児血中でのカフェイン及びその代謝物濃度の検討はその濃度や濃度比において英国のHartleyらの検討<sup>9)</sup>よりその濃度はやや高値で、濃度比は一致した。出生時の新生児血中濃度は分娩時の母体血中濃度を反映していると考えられ、おそらく分娩直前まで水分補給として摂取されているお茶などの影響が大きく関与し、分娩前に摂取されたカフェイン量に影響されているのであろう。今までに本邦と諸外国でのカフェイン代謝について

の人種差は指摘されていないが、カフェインの主な代謝酵素であるcytochrome P-450 (CYP) 1A2が白人で低値をとること<sup>17)</sup>は指摘されており、新生児についてその血中濃度は本邦でも検討する余地は大である。

臍帯血中・新生児血中カフェイン及び代謝物についての性差についての報告は無く、成人ではカフェイン代謝は喫煙との関係により<sup>17)</sup>性差が存在するとされている。

カフェインは、肝臓のCYPのうち主にCYP1A2で代謝される代表的基質で、基質が多い際にはCYP2E1, CYP3A4での代謝も関与するとされている<sup>18)</sup>。

出生時から新生児・乳児早期の肝臓におけるCYP1A2活性は低く、生後数カ月でその活性は上昇する<sup>19)</sup>。カフェインの新生児期のクリアランスは成人の約1/10で、平均半減期は100時間と非常に延長している<sup>20)</sup>。しかし、その値はどちらも範囲は広く、その理由に個々のCYP1A2発現の差などが推察される。

ただし、CYP1A2の発達的变化に関する検討は一部<sup>21)</sup>を除き本邦での検討は無く、本検討は本邦においても新生児期のCYP1A2の活性が非常に低値であることを裏付ける結果となった。

生後血中濃度が上昇した例については乳汁中のカフェインの影響が示唆される。全例母乳栄養が推進されており、乳汁量と乳汁に含まれるカフェイン量は推定できなかった。

乳汁からのカフェイン摂取の影響は考慮しなければならないが、今回の基礎的検討により、カフェインをマーカーに出生後の新生児血中濃度の経時的変化や尿中代謝物の測定を行うことによりCYP1A2活性の個体差などが証明できる可能性が示された。今後の展望としてCYP1A2活性の予測を行うことにより、個々の症例におけるCYP1A2の基質となる薬剤の至適投与量が設定できる可能性が示された。

今回の基礎的検討を元に今後新生児血中濃度の経時的変化や尿中代謝物の測定を行い、詳細な検討を行っていく予



定である。

## 謝辞

血中カフェイン及びその代謝物測定に際し阿部祥子さんに御協力をいただき深謝いたします。

本研究の一部は科学研究費補助金基盤C一般(課題番号17591144)に拠った。

## 文献

- 1) Bunker ML, McWilliams M. Caffeine content of common beverages. *J Am Diet Assoc* 1979; 74: 28-32.
- 2) Soyka LF. Caffeine ingestion during pregnancy: in utero exposure and possible effects. *Semin Perinatol* 1981; 5: 305-309.
- 3) 若松章夫, 梅津征夫, 本谷尚. 産婦血中に存在するカフェインの児への移行について. *日本新生児学会誌* 1985; 21: 595-598.
- 4) 河田 興, 河田真由美, 江藤陽子, 他. 臍帯血中カフェイン及びメチルキサンチン濃度の検討 臍帯動脈・臍帯静脈間較差について. *日本小児臨床薬理学会雑誌* 2004; 17: 101-103.
- 5) 河田 興, 河田真由美, 小西 行彦, 他. 本邦における体内でのカフェイン暴露および薬物代謝への影響について. *周産期学シンポジウム NO. 23 メジカルビュー社* 2005; 11-17.
- 6) Soyka LF. Effects of methylxanthines on the fetus. *Clin Perinatol* 1979; 6: 37-51.
- 7) Goldstein A, Warren R. Passage of caffeine into human gonadal and fetal tissue. *Biochem Pharmacol* 1962; 11: 166-168.
- 8) Parsons WD, Aranda JV, Neims AH. Elimination of transplacentally acquired caffeine in fullterm neonates. *Pediatr Res* 1976; 10: 333.
- 9) Hartley R, Cookman JR, Smith IJ. Simultaneous determination of caffeine and its N-demethylated metabolites in umbilical cord plasma using high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1984; 306: 191-203.
- 10) Nehlig A, Debry G. Consequences on the newborn of chronic maternal consumption of coffee during gestation and lactation: a review. *J Am Coll Nutr* 1994; 13: 6-21.
- 11) Bellet S, Roman L, DeCastro O, Kim KE, Kershbaum A. Effect of coffee ingestion on catecholamine release. *Metabolism* 1969; 18: 288-291.
- 12) Kirkinen P, Jouppila P, Koivula A, Vuori J, Puukka M. The effect of caffeine on placental and fetal blood flow in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 939-942.
- 13) Huisman M, Risseuw B, van Eyck J, Arabin B. Nicotine and caffeine. Influence on prenatal hemodynamics and behavior in early twin pregnancy. *J Reprod Med* 1997; 42: 731-734.
- 14) Miller RC, Watson WJ, Hackney AC, Seeds JW. Acute maternal and fetal cardiovascular effects of caffeine ingestion. *Am J Perinatol* 1994; 11: 132-136.
- 15) McCulloch KM, Braun RJ, Simms PE, Evans MA, Kelly DH. Transplacentally acquired caffeine and the occurrence of apnea, bradycardia, and periodic breathing in preterm infants: preliminary communication. *Pediatr Pulmonol* 1989; 7: 66-70.
- 16) Salvador HS, Koos BJ. Effects of regular and decaffeinated coffee on fetal breathing and heart rate. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 1043-1047.
- 17) Landi MT, Sinha R, Lang NP, Kadlubar FF. Human cytochrome P4501A2. *IARC Sci Publ* 1999; (148): 173-195.
- 18) 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.
- 19) Sonnier M, Cresteil T. Delayed ontogenesis of CYP1A2 in the human liver. *Eur J Biochem* 1998; 251: 893-898.
- 20) Parsons WD, Neims AH. Prolonged half-life of caffeine in healthy term newborn infants. *J Pediatr* 1981; 98: 640-641.
- 21) Tateishi T, Asoh M, Yamaguchi A, et al. Developmental changes in urinary elimination of theophylline and its metabolites in pediatric patients. *Pediatr Res.* 1999; 45: 66-70.

# 急性前骨髄性白血病患児におけるレチノイン酸薬物動態の検討

瀧谷公隆、玉井 浩  
大阪医科大学 小児科

Pharmacokinetics of All-Trans Retinoic Acid in Children with Acute Promyelocytic Leukemia

Kimitaka Takitani, Hiroshi Tamai  
Department of Pediatrics, Osaka Medical College

## 目的

急性前骨髄性白血病 (APL) の ATRA (all-trans retinoic acid) 療法は、初めて臨床応用された分子標的療法である<sup>1)</sup>。ATRA 療法は、非常にマイルドに白血病細胞に作用し、抗癌剤に必発の骨髄抑制が少なく、容易に寛解導入療法を行える。小児の APL は比較的まれではあるが、小児科領域においても APL の寛解導入剤としてその地位は確立している。しかし問題点として、ATRA 耐性例の出現がある<sup>2)</sup>。この原因として、ATRA 血中濃度の低下、MDR-1 遺伝子 (multi-drug resistance 1) の発現、APL 細胞における PML/RAR 融合遺伝子の遺伝子変異などがあげられる。

以前より我々は、全国から送付された APL 症例の血中 ATRA およびその代謝産物を測定し、その薬物動態を検討してきた。その結果、1) 小児における ATRA 薬理動態、2) 維持療法において ATRA の間欠的投与方法が血中濃度の維持に有効であること、3) ATRA 不応例ではその代謝物 (4-oxo retinoic acid) が上昇すること、4) 合併症により ATRA 薬物動態が変化することなどを見いだした<sup>3-8)</sup>。今回我々は、1)

小児および成人での ATRA 薬物動態の比較検討、2) APL 発症の母体から出生した新生児の ATRA 濃度測定を行い、ATARA 薬物動態について新たな知見が得られたので報告する。

## 対象および方法

対象は、ATRA 初回投与において ATRA 血中濃度を測定した 14 名 (小児 8 名、成人 6 名) である。また APL を発症した母親が ATRA 投与後、出産した症例 (3 症例) において、新生児あるいは臍帯血の ATRA 濃度を測定し、検討した。なお血液の採取方法および ATRA の測定方法については既報に従った<sup>2,3)</sup>。

## 結果および考察

1) 小児および成人の ATRA 薬理動態の比較検討

小児 (8 名、9±2 歳) および成人 (6 名、35±13 歳) において ATRA 薬物動態を比較検討した (図 1)。小児においては最高血中濃度 (Cmax) は有意に高値を呈したが、AUC、

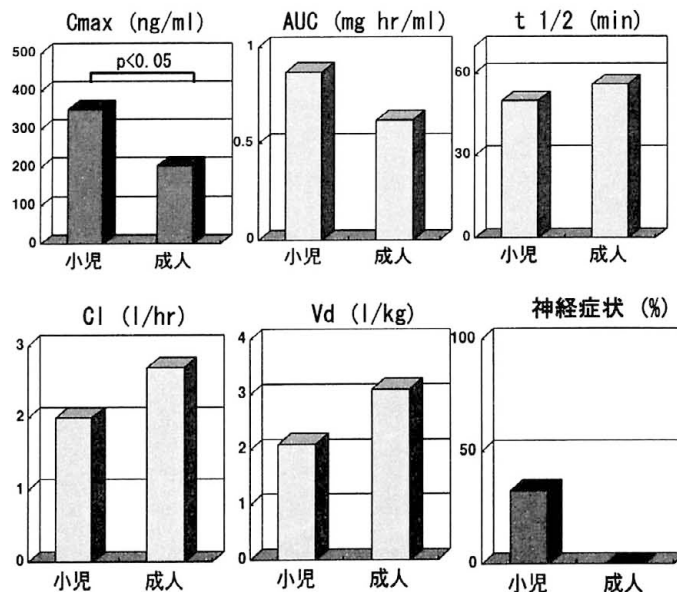


図 1 ATRA 薬物動態パラメータおよび症状の比較

小児の Cmax が、成人と比較し高値を呈した。小児においてのみ神経症状を認めた。その他のパラメータには差を認めない。

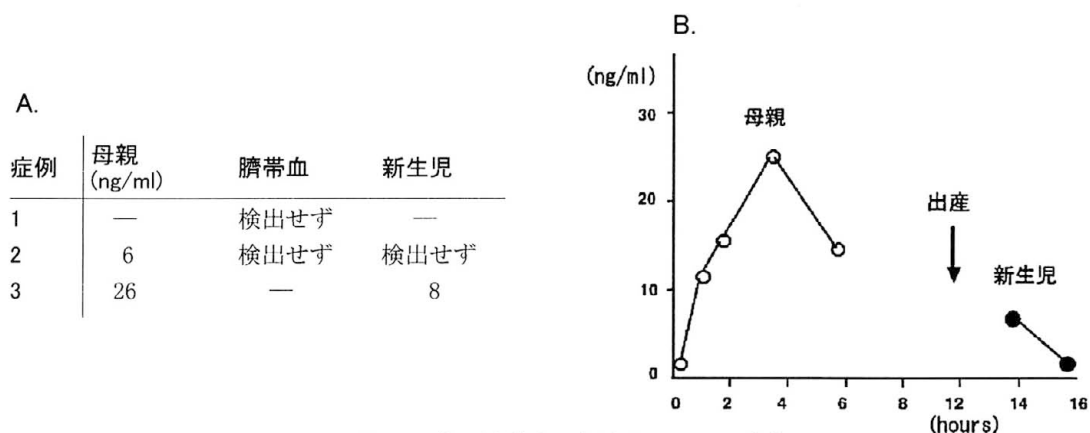


図2 母体、臍帯血、新生児のATRA濃度

- A. 母体、臍帯血、新生児のATRA濃度を示す。  
 B. 症例3における出産前後の母体、新生児のATRA薬物動態を示す。  
 母親はATRA (45mg/m<sup>2</sup>) を分2投与されている。

表1 母体および新生児のプロフィール

症例	母体			新生児			経過観察期間(月)
	年齢	診断週数	出産週数	体重(g)	性	合併症	
1	30	29	32	2318	男	ARDS	12
2	37	29	33	1904	男	ARDS, PAC	3
3	29	31	33	1634	男	ARDS, PDA	36

半減期、クリアランス (CL)、分布容積 (Vd) では差を認めなかった。Cmaxの上昇は、吸収の差と考えられる。レチノイド化合物では、食事によりその吸収が影響されることが報告されている<sup>9)</sup>。今回のデータも小児と成人における食事の差が関係しているかもしれない。またCmax以外のパラメータでは両者の有意差を認めなかったことから、ATRAの生物学的利用率 (bioavailability) の年齢差はないと考えられる。

我々の検討では、小児においてのみ頭蓋内圧亢進症状 (偽脳腫瘍症状) を認めた。頭蓋内圧亢進症状の原因は不明である。しかしこの病態生理は、ビタミンA過剰投与の場合と類似していることが考えられる<sup>10)</sup>。すなわちビタミンA過剰では、脳脊髄液の産生が亢進し、くも膜絨毛における脳脊髄液の吸収が阻害されると推測されている<sup>11)</sup>。小児において頭蓋内圧亢進症状の発症率は高いことが報告されているが、その理由は明らかではない<sup>12)</sup>。中枢神経系において、細胞内レチノイン酸結合蛋白質 (CRABP) および核内受容体 (RAR) の発現は加齢により変化する<sup>10)</sup>。故に、この発症率の差は、ATRAの代謝物あるいは中枢神経の脳脊髄液代謝に年齢差があることが考えられる。

## 2) ATRA投与のAPL母体から出生した新生児のATRA測定

母体および新生児のデータを表1に示す。すべての母親は妊娠後期にAPLを発症し、寛解導入療法でATRA (45mg/m<sup>2</sup>) を投与された。母親の症状が落ち着いてから帝王切開に

より出産した。母親においてはATRA中毒症状を認めなかった。また出産後、化学療法を継続し、全例寛解に至っている。新生児の合併症として、呼吸急迫症候群 (ARDS) を3症例で認めた。また症例2では心房性期外収縮 (PAC) を、症例3では動脈管開存症 (PDA) を認めた。なおいずれの合併症も対症療法により改善した。これらの合併症が母体のATRA投与と関連するか否かは不明である。

また母体、臍帯血および新生児のATRA濃度を測定した (図2A)。症例2で母体の濃度が測定された。症例1および2の臍帯血あるいは新生児においては、ATRAは検出されなかった (1 ng/ml以下)。この理由として、母親がATRAを内服してから臍帯血あるいは新生児の採血に至るまでの時間が長かったためと思われる。症例3では、母体および新生児のATRA濃度を測定した (図2B)。新生児のATRAが検出されたことから、明らかに母体から新生児にATRAが移行していることが判明した。なお全3症例において、退院後の経過観察を行なっているが (表1)、成長・発達においては特に問題を認めなかった。

APL症例の妊娠中におけるATRA療法は、有効な治療法である<sup>13-15)</sup>。但し、ATRAの過剰投与では催奇形性が見られるため、ATRA投与は妊娠中期以降に限られる。今回の3症例は妊娠後期発症であり、胎児に影響を与えることが少なかったと考えられる。但し、ATRA投与中に出生した新生児の合併症の検討には、今後の症例の積み重ねが必要である。ま

た3症例ともに成長・発達についても今後の経過観察が必要と思われる。

この論文の内容は、下記の論文に掲載予定である。

Takitani K, Hino N, Terada Y, Kurosawa Y, Koh M, Inoue A, Kawakami C, Kuno T, Tamai H. Plasma all-*trans* retinoic acid level in neonates of mothers with acute promyelocytic leukemia. *Act Haematol* 2005 ; 114 : 167-169.

Takitani K, Koh M, Inoue A, Kawakami C, Kuno T, Tamai H. Pharmacokinetics of all-*trans* retinoic acid in adults and children with acute promyelocytic leukemia. *Am J Hematol* in press.

## 文献

- 1) Tallman MS, Nabhan C, Feusner JH, Rowe JM. Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies. *Blood* 2002 ; 99 : 759-767.
- 2) Gallagher RE. Retinoic acid resistance in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 2002 ; 16 : 1940-1958.
- 3) Takitani K, Tamai H, Morinobu T, et al. Pharmacokinetics of all-*trans* retinoic acid in pediatric patients with leukemia. *Jpn J Cancer Res* 1995 ; 86 : 400-405.
- 4) Takitani K, Tamai H, Morinobu T, et al. 4-oxo retinoic acid for refractory acute promyelocytic leukemia in children with all-*trans* retinoic acid therapy. *J Nutr Sci Vitaminol* 1995 ; 41 : 493-498.
- 5) Takitani K, Koh M, Zhu CL, et al. Expression of retinoic acid receptor-target genes during retinoic acid therapy for acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 2003 ; 17 : 646-648.
- 6) Takitani K, Nagai K, Kanbe E, et al. Pharmacokinetics of all-*trans* retinoic acid in acute promyelocytic leukemia patients on dialysis. *A J Hematol* 2003 ; 74 : 147-148.
- 7) Takitani K, Nakaç Y, Kosaka Y, et al. Low plasma level of all-*trans* retinoic acid after feeding tube administration for acute promyelocytic leukemia. *A J Hematol* 2004 ; 76 : 97-98.
- 8) Takitani K, Inoue A, Koh M, et al. Pharmacokinetics of low-dose all-*trans* retinoic acid in Japanese children with cancer. *J Nutr Sci Vitaminol* 2004 ; 50 : 219-221.
- 9) Colburn WA, Gibson DM, Wiens RE, Hanigan JJ. Food increases the bioavailability of isotretinoin. *J Clin Pharmacol* 1983 ; 23 : 534-539.
- 10) Visani G, Manfroi S, Tosi P, Martinelli G. All-*trans*-retinoic acid and pseudotumor cerebri. *Leuk Lymphoma* 1996 ; 23 : 437-442.
- 11) Fishman RA. Polar bear liver, vitamin A, aquaporins, and pseudotumor cerebri. *Ann Neurol* 2002;52:531-533.
- 12) Lanvers C, Reinhardt D, Dubbers A, et al. Pharmacology of all-*trans*-retinoic acid in children with acute promyelocytic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 2003 ; 40 : 293-301.
- 13) Stentoft J, Nielsen JL, Hvidman LE All-*trans* retinoic acid in acute promyelocytic leukemia in late pregnancy. *Leukemia* 1994 ; 8 : 1585-1588.
- 14) Simone MD, Stasi R, Venditti A, Del Poeta G, Aronica G, Bruno A, Masi M, Tribalto M, Papa G, Amadoris. All-*trans* retinoic acid (ATRA) administration during pregnancy in relapsed acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 1995 ; 9 : 1412-1413.
- 15) Lipovsky MM, Biesma DH, Christiaens GC, Petersen EJ Successful treatment of acute promyelocytic leukaemia with all-*trans*-retinoic-acid during late pregnancy. *Haematol* 1996 ; 94 : 699-701.

# 周産期の薬剤使用に保護者が過敏であったグリセロール尿症の一例

松本かおり<sup>1)</sup>, 吉田一郎<sup>1,2)</sup>, 猪口隆洋<sup>1)</sup>, 青木久美子<sup>1)</sup>, 田代恭子<sup>1)</sup>,  
 稲場美佐<sup>1)</sup>, 文森明代<sup>1)</sup>, 原 千尋<sup>1)</sup>, 田中正敏<sup>1)</sup>

1) 久留米大学医学部GC/MS医学応用研究施設  
 2) 久留米大学小児科, 医学教育学

## Parental Anxiety for Perinatal Drug Use

Kaori Matsumoto<sup>1)</sup>, Ichiro Yoshida<sup>1,2)</sup>, Takahiro Inokuchi<sup>1)</sup>, Kumiko Aoki<sup>1)</sup>, Kyoko Tashiro<sup>1)</sup>,  
 Misa Inaba<sup>1)</sup>, Akiyo Fumimori<sup>1)</sup>, Chihiro Hara<sup>1)</sup>, Masatoshi Tanaka<sup>1)</sup>

1) Research Institute of Medical Mass Spectrometry, Kurume University School of Medicine  
 2) Department of Pediatrics, Kurume University School of Medicine

### はじめに

われわれは1996年から、尿を用いてGC/MSによる新生児先天代謝異常スクリーニングを実施している。先天代謝異常スクリーニングにGC/MSを導入し、尿中の様々な物質を高感度かつ一斉に分析するいわゆるメタボローム解析することで、化学診断はもちろん患者の病態をも把握することが可能である。その反面、外部からの汚染や混入を含め診断に影響を及ぼすような物質も検出される。例えば、グリセオール<sup>®</sup>投与によるグリセロール、イノバン<sup>®</sup>などの塩酸ドパミン投与ではバニルマンデル酸 (VMA) やホモバニリン酸 (HVA) など、薬物由来と思われる異常ピークが検出されることがある。臍帯の処置に使用されるサリチル酸亜鉛華デンプンが尿へ直接混入した場合には、2-ヒドロキシ安息香酸のピークが確認される<sup>1)</sup>。また、哺乳びんの滅菌時にセロハンから溶出したトリエチレングリコールが、新生児の体内を通して尿中に異常排泄され診断に苦慮した例を経験した<sup>2)</sup>。これらの医薬品や化学物質による異常ピークは、スクリーニング化学診断において、

診断を複雑にする要因となることがあり得るので十分な配慮が必要とされる。

今回、尿中にグリセロールの大量排泄をみた新生児で、保護者が周産期の母体に使用されたアロマオイルと児のグリセロール排泄との因果関係を強く疑い、対応に苦慮したのでその経験を報告する。

### 症例

今回、尿中に大量のグリセロールが検出された新生児は、在胎39週4日、体重3,124gで出生。4生日尿を用いたGC/MSスクリーニングにおいてグリセロールの著明な排泄を認めた。1週間後の再検においても同様の高値排泄がみられたため、久留米大学小児科に紹介となった。

本患児の両親は、周産期において母親がアロマオイルによる全身マッサージを頻回に受けていたことから、児のグリセロール尿がアロマオイルに含まれる成分によるものではないかと強く疑っていた。母親および塗布実験に用いたアロマオイル

表1 アロマオイルの配合

産前	産後
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ローズマリーカンファー 2滴</li> <li>・ラベンダー 1滴</li> <li>・サイプレス 1滴</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ローズマリーカンファー 2滴</li> <li>・レモンユーカリ 2滴</li> <li>・バジル 1滴</li> <li>・サイプレス 1滴</li> </ul>
} 30ml のキャリアオイルに溶解	

表2 アロマオイルの主な成分

<b>1. ローズマリーカンファー</b> α-ピネン カンファール 1,8-シネオール	β-テルピネン テルピノレン カラハナヘノン テルピネン-4-オール 酢酸テルピニル β-カリオフィレン ゲルマクノンD セドロール	シス-β-オシメン トランス-β-オシメン リナロール カンファール ラバンデュロール テルピネン-γ-オール α-テルピネオール ポルネオール 酢酸リナリル 酢酸ラバンデュリル β-カリオフィレン β-ファネッセン
<b>2. サイプレス</b> α-ピネン α-フェンコン カンフェン サピネン β-ピネン ミルセン γ-3-カレン α-テルピネン リモネン	<b>3. ラベンダー</b> α-ピネン オクタノン3 ミルセン リモネン 1,8-シネオール	

表3 尿中にグリセロールの増加をみる場合

1. 代謝性疾患 (グリセロールキナーゼ欠損症, フルクトース-1,6-ビスフォスファターゼ欠損症)
2. 薬剤としてのグリセロール投与
3. 糖尿病, 甲状腺機能亢進症
4. Down症候群, 健常人 (偶発的に発見される)
5. 軟膏, 石鹸によるコンタミなど
6. 腎尿細管での再吸収障害による一過性 (新生児)

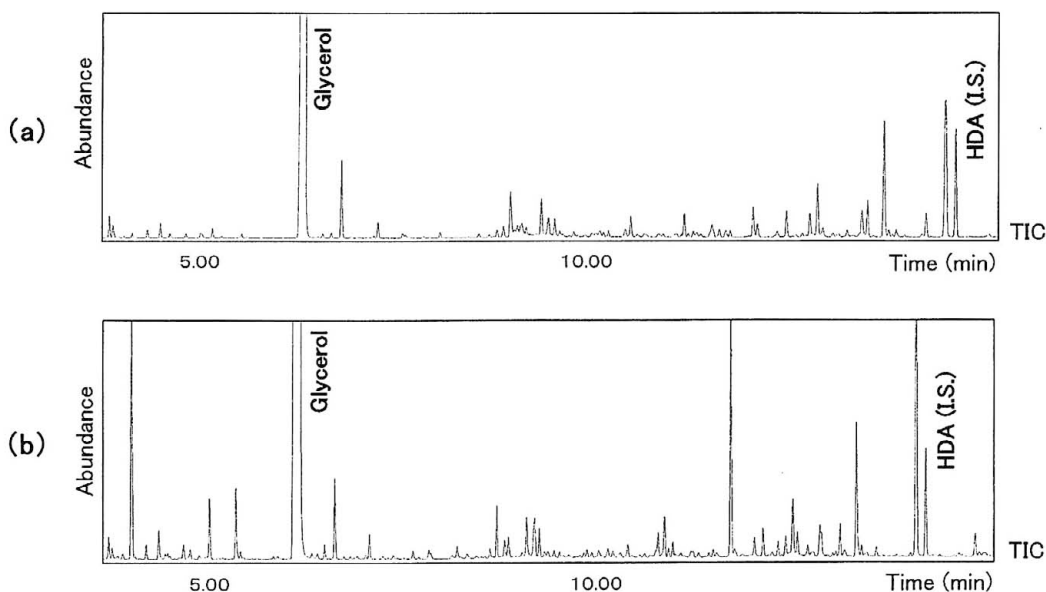


図1 グリセロール排泄異常のTICクロマトグラム

(a) グリセロール投薬患児尿 (b) 本症例患児尿

ルの主な成分を表1および表2に示す。アロマオイルの主な成分は、 $\alpha$ -ピネンやリモネンなどのモノテルペン炭化水素類, リナロールなどのモノテルペンアルコール類, 他、セスキテルペン炭化水素類, エステル類などで、少なくとも表記されている成分にはグリセロールは入っていない。しかし、児の両親は産後もアロマオイルを使用していることを理由にアロマオイル以外の原因を認めようとはしなかった。そのため、簡易的に塗布実験を行い、説明の一資料に用いることとした。なお、この塗布実験は、母親とおなじアロマオイルを皮膚に塗布し、塗布後4時間, 8時間, 12時間, 24時間の計4回の尿中排泄物質をGC/MS分析し、グリセロール排泄の有無を確認した。

### 結果および考察

塗布実験の結果、グリセロールをはじめアロマオイル由来と考えられる化学物質および代謝物は排泄されなかった。

GC/MSスクリーニングにおいて、尿中にグリセロールの排泄増加をみる場合を表3に示す。グリセロールの尿中排泄に関しては、2004年7月末までのローリスク新生児51,019名のうち、83名にグリセロールの異常排泄がみられ、このうち先天性グリセロールキナーゼ欠損症2名を発見した<sup>3)</sup>。他の81名はほとんどが一過性のグリセロール尿症であることを確認して

いる。一方、ハイリスク新生児ではグリセロールが治療薬として使用される場合があり、薬剤としてのグリセロール使用の有無を把握しておくことは、鑑別診断上、きわめて重要である。

図1の(a)に、薬剤としてのグリセロール投与によるグリセロール高値排泄例のTICクロマトグラム、(b)に、今回のグリセロール大量排泄症例のTICクロマトグラムを示す。両者ともにグリセロールの大量排泄が認められるがGC/MS分析上、両者のクロマトグラムに相違はみられない。図2に当施設で経験したグリセロール異常排泄例における排泄量の分布を示す。グリセロールキナーゼ欠損症の疾患群、一過性に排泄高値を示した一過性群、現在も高値排泄が持続している持続群、グリセロール投与により排泄高値を示した薬剤投与群の計4群に分けて各々の排泄量をプロットしたものである。疾患群とそれ以外の3群との間には、明らかな排泄量の差が認められる。このことより尿中グリセロール濃度から、代謝異常症と他の一過性、持続例などのおおよその推定が可能であることがわかる。また、われわれが経験した一過性グリセロール尿症では、生後日数を追ってグリセロールの排泄量が減少することがわかっている。しかし本症例の場合、排泄量は日ごとに増加しかつ排泄が持続しており、他の一過性群とは大きな相違が見られた。以上のことにより、酵素活性は未測定ではあるが、本患児がグリセロールキナーゼ欠損症などの先天性



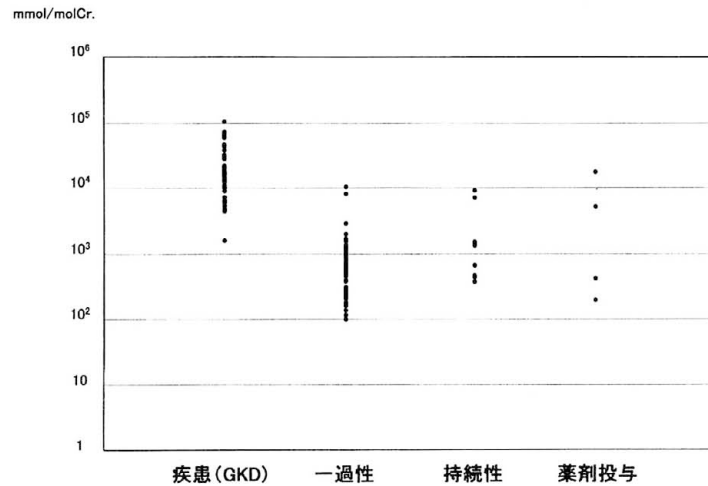


図2 グリセロールの尿中排泄量

代謝異常症である可能性が示唆された。

一方、保護者が、新しい化学物質に不安の気持ちをもつようになるのもよく理解できることである。なぜなら、さまざまな薬物や化学物質が、周産期に母体を介して胎児や新生児に及ぼす影響はほとんど知られていないからである。

### まとめ

今回、保護者の指摘をきっかけとしグリセロール尿の鑑別を実施した。保護者は新生児本人に直接使用する薬物だけでなく、母体経由の薬物や化学物質などにも強い関心を持ち注目していることがわかった。今後このような事例はますます増加する傾向にあろう。

米国では、the National Center for Environmental Health at the CDC が最近になって、米国人におけるこのような化学物質の体内濃度を追跡する試みを開始している<sup>4)</sup>。我が国においても、このような研究体制の発足が望まれるところである。同時に周産期における母体をふくめた新生児をとりまく環境、とりわけ薬剤環境を十分に把握しておくことは、メタボローム解析に基づく高感度 GC/MS 代謝異常スクリーニング診断上重要であると考えられた。

### 文献

- 1) 城後美佐, 吉田一郎, 猪口隆洋, 他. 尿中に2-ヒドロキシ安息香酸の大量排泄を認めた新生児の一例. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2002 ; 15 : 135-137.
- 2) 青木久美子, 吉田一郎, 猪口隆洋, 他. GC/MS による新生児尿スクリーニングにおける外因性物質の影響. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2004 ; 17 : 98-100.
- 3) Dipple KM, Yoshida I, Inokuchi T, et al. Glycerol kinase deficiency : Evidence for complexity in a single gene disorder. Hum Genet 2001 ; 109 : 55-62.
- 4) Donald R, Mattison and John F, Young. Developmental Toxicology. Sumner J Yaffe, Jacob V. Aranda. Neonatal and Pediatric Pharmacology. 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005 ; 125.

# 薬剤服用中の授乳についての地域の母親を対象としたアンケート調査

奥 起久子、西田俊彦、山南貞夫、箕面寄至宏、西岡正人  
川口市立医療センター新生児集中治療科

A Questionnaire Survey on Medication for Lactating Women Among Breastfeeding Mothers

Kikuko Oku, Toshihiko Nishida, Sadao Yamanami, Yoshihiro Minosaki, Masato Nishioka  
Department of Neonatal Intensive Care, Kawaguchi Municipal Medical Center

## 緒言

新生児・乳幼児にとって母乳は栄養学的にも免疫的にも心理的にもまた環境問題の観点からも最も優れた食物である。アメリカ小児科学会は、母乳育児が乳幼児、母親のみならず、社会にとっても利益のあるものであり、小児科医や他の保健医療関係者に対して、診療の場以外に教育の場や地域社会においても母乳育児を推進するよう勧めている<sup>1)</sup>。そういった観点から考えると、わが国では母乳育児を中断することの不利益に対する認識が不足しているように思われる。

母乳育児がゴールドスタンダードとなっていない事例のひとつが授乳婦に対する投薬、すなわち薬剤服用中の授乳に対する指針がある。わが国の薬剤の添付文書には、欧米のガイドライン<sup>2-5)</sup>と異り、「薬剤服用中は授乳を中止すべき」との主旨の記載が多くを占めている<sup>6)</sup>。

それを受けて、一般にも服用時の授乳は一律禁止との風潮が見受けられる。これらの情報が授乳中の母親にどのような影響を及ぼしているか、実際に医師や薬剤師からどのような指導がなされているかを知る目的で、地域における母親を対象としたアンケート調査を企画した。

## 方法

2001年1月より2002年12月までの2年間に川口市立医療センター産婦人科にて出産し、産科病棟を退院したあと、新生児科の健診外来を継続して受診した母乳育児経験のある母親132名を対象とした。

この2年間の出生数は1,911名であったが、治療のためNICU病棟に入院した311名および死産12名を除く1,588名が産科病棟でルチンケアとなった。当センターでは体重2,500g以上の健常児に対する継続的健診は行っていないので、今回調査対象としたのは、以上のうち出生体重2,000g以上2,500g未満の低出生体重児で、かつ順調な経過をとって母児同室の後ともに退院した母子181組のうちの132名である。その平均出生体重は2,328g(2,028~2,496g)であった。

これらの児に対する継続健診は、原則として1、3、6、9、12、18ヵ月時で、発達の評価に加えて母乳育児支援の観点からの指導が行われた。

アンケート調査は2003年8月に、郵送により行った(Ap-pendix参照)。

Appendix: 母乳育児と薬剤使用に関するアンケート調査 (平成15年8月施行)

Q1. 母乳育児中にお母様がお薬を飲まなければいけない状況になったことがありますか?

1. あった → Q2以降へお進み下さい (Q2~Q7).  
2. なかった → Q5へお進みください (Q5~Q7).

Q2. そのときにどのように対処されましたか?

1. 内服をし、母乳を続けた  
2. 母乳を続けたかったので、内服をあきらめた  
3. 薬を内服する時間や哺乳時間を工夫した (哺乳直後に内服など)  
4. 薬を内服したため、母乳を中止した  
5. その他 ( )

Q3. どのような種類のお薬でしたか? (もし薬剤名がわかりましたら、記入をお願いします。)

1. 総合感冒薬  
2. 解熱剤・鎮痛剤  
3. 抗生剤  
4. その他 ( )

Q4. どのような人に助言を求め、その回答はどのようなものでしたか? ○を付け、ご記入下さい。

1. 医師・歯科医師:  
科 その回答 ①母乳を続ける ②母乳を止める ③その他 ( )  
科 その回答 ①母乳を続ける ②母乳を止める ③その他 ( )  
科 その回答 ①母乳を続ける ②母乳を止める ③その他 ( )

2. 看護師  
その回答 ①母乳を続ける ②母乳を止める ③その他 ( )

3. 助産師  
その回答 ①母乳を続ける ②母乳を止める ③その他 ( )

4. 薬剤師  
その回答 ①母乳を続ける ②母乳を止める ③その他 ( )

5. 家族・友人  
その回答 ①母乳を続ける ②母乳を止める ③その他 ( )

6. その他 ( )  
その回答 ①母乳を続ける ②母乳を止める ③その他 ( )

Q5. もともとお母さま自身はどのようにお考えでしたか?

1. 母乳をあげている間は薬を飲んではいけないと思っていた。  
2. 母乳育児中でも、薬の種類によっては飲んでも大丈夫と思っていた。  
3. 母乳と薬について、特に考えていたことはなかった。  
4. その他 ( )

Q6. 母乳と薬について、何から情報を得ていましたか?

1. 本・雑誌 (誌名 )  
2. 母親学級  
3. 家族、友人  
4. インターネット  
5. 医療従事者  
医師: 内科 小児科 産婦人科 歯科 その他 ( 科, 科 )  
薬剤師 看護師 助産師  
その他の医療関係者 ( )  
6. その他 ( )

Q7. お母さまのご意見に近いものは次のどれですか?

1. どんなものでも薬は薬なので、母乳中に出るならば、授乳を控えた方が安全だという気がする。  
2. 内服して授乳することができるものについても、「ダメ」と言われるのはおかしいと思う。  
3. 薬の添付文書は科学的に書き改められるべきだ。  
4. 母乳についての専門家が必ず必要だと思う。  
5. 自分で調べられるパンフレットや参考書が手元にあると良いと思う。  
6. 間違った内容の指導をされた。医療関係者ももっと勉強すべきだ。  
7. 電話やインターネットなどで相談できるところがあると良いと思う。  
8. その他、ご自由にご意見をお書き下さい

表1 問題となった薬剤

種類	件数	内訳
解熱鎮痛薬	30	バファリン、カロナール、ロキソニン、ボルタレン、アスピリン、ソランター
抗菌薬	27	バナン、サワシリン、セフゾン、フロモックス、他
総合感冒薬	22	PL顆粒、コンタック、パブロン、ルル
その他	18	アレグラ、セレスタミン、抗アレルギー剤、プレドニゾロン、キモタブ、ダーゼン、ムコダイン、メジコン、イトリゾール、降圧剤、抗不安剤、便秘薬、胃腸薬、正露丸、漢方（葛根湯、他）

表3 授乳と服薬についての情報源

1. 医療関係者	65 (64%)
小児科医	33
内科医	13
産婦人科医	11
薬剤師	6
看護師	1
歯科医	6
皮膚科医	1
耳鼻科医	1
助産師	1
その他	1
2. 本・雑誌	12 (12%)
3. 家族・友人	11 (11%)
4. 母親学級	9 (9%)
5. インターネット	4 (4%)

結果

1. アンケートの回答

児の年齢は、アンケート記入時点で生後11ヵ月から2歳10ヵ月であった。アンケートを送付した132名中回答数は76、回収率は58%であった。このうち授乳中に薬を服用する機会があった母親は60人(79%)、機会がなかった母親が16人(21%)であった。薬剤の種類は、解熱鎮痛薬、抗菌薬、総合感冒薬の順に多かった(表1)。

授乳と服薬についての認識についての設問では、58%の母親が「薬の種類によっては授乳可能ということを知っている」と述べ、「授乳中は服薬できず服薬すれば授乳を中止しなくてはならない」(41%)よりもやや多かった(表2)。その情報源としては、医療関係者が圧倒的に多く64%であり、その他の情報源として、本・雑誌、家族・友人、母親学級、インターネットの順であった(表3)。

医師からの指導内容は、「授乳可能」の回答が66%、「一律禁止」が26%で5:2の割合であったが、標榜科目により指導内容に差があり、小児科医で一律授乳禁止を指導するものはいなかったのに対し、小児科以外の医師の場合は「可能」「禁止」がそれぞれ54%、39%であった(表4、5)。医師以外の職種(薬剤師・助産師・看護師)、友人・家族を情報源としたケースは例数が少なかったが、可能・禁止の割合はおよそ1:1であった(表4)。

表2 授乳と服薬についての認識

薬によっては服用可能	43名 (58%)
授乳中は、服薬できない	30名 (41%)
考えたことがなかった	1名 (1%)

表4 情報源とその内容

	授乳可能	一律禁止	その他
医師・歯科医師	50	20	6
薬剤師	4	4	6
看護師	2	1	0
助産師	1	1	0
家族・友人	2	3	0

表5 医師の専門科別指示内容

	授乳可能	一律禁止	その他
内科	16	11	0
小児科	18	0	1
産婦人科	8	4	0
歯科	6	3	3
耳鼻咽喉科	1	2	0
皮膚科	1	2	0
精神科	0	1	0
救急救命科	0	0	1

表6 薬剤服薬に際し実際に選択した方法

服薬し、授乳も継続	49	71%
授乳を継続し、薬は断念	13	16%
服薬し、授乳を断念	7	9%

「実際にどうしたか」については、(1)「薬を服用し授乳も継続」が71%、(2)「授乳を継続し薬剤を服用せず」が16%、(3)「薬剤を服用し授乳を断念」が9%という結果であった(表6)。

医療関係者間で指導が大幅に食い違うことについて、47%の母親が「おかしい」と、添付文書の記載内容について

表7 本問題に対する母親の意見

資料が手元にほしい	46	61%
指導の食い違いはおかしい	36	47%
相談窓口がほしい、インターネットで調べられるように	20	26%
薬の添付文書は書換えられるべきだ	16	21%
母乳についての専門家が必要	14	18%
医療関係者は勉強不足	12	16%

(76名中：複数回答あり)

21%が「疑問」と考え、以下「母乳育児の専門家が必要」が18%、また16%の母親が「医療関係者の勉強不足」と指摘していた。合計すると87%の母親は、手で調べられる資料や、電話などの相談窓口を望んでいた(表7)。

## 2. 事例

母親から寄せられた情報の中から、適切と思われない指導が行われている実態を示す4事例を示す。

事例1、風邪症状のため近くの内科医院を受診しようと思ったが、あらかじめ授乳中であることを電話で申し出たところ、「授乳するなら薬は出せないのでも来ても無駄」という対応であったので受診できなかった。(川口市)

事例2、感冒症状のため抗菌薬の処方箋をもらって薬局を訪れ、薬剤師に授乳可能かどうか相談したところ、「服用中を含めて1ヵ月位は授乳禁止」といわれた。この母親は完全母乳栄養を行っていたが、それ以後母乳を断念してしまった。「服用中の数日間の禁止ならその間搾乳して母乳を継続しようと思っていたが、1ヵ月間の長期といわれたのであきらめました」と述べている。(東京都北区)

事例3、完全母乳栄養中の母が耳鼻咽喉科医院で扁桃炎のため抗菌薬の投与を受け「母乳に分泌されるので絶対授乳禁止」との強い指示を受けた。その児は同様の症状のため小児科医院で抗菌薬の投与中であつた。(川越市)

事例4、抜歯治療を必要とする授乳婦が、電話で授乳中である旨を告げて診察を申し込んだが、3軒目までは原則授乳中止といわれ受診を断念していた。4軒目で授乳中止の必要がないという歯科医院が見つかり治療を受けた。(川口市)

## 考案と結語

わが国における授乳中の服薬についての問題を、5点に集約して考えてみたい。

### 1) エビデンスに基づいた情報の不足

欧米のいくつかの成書やハンドブックでは、授乳時の投薬について薬物動態に基づいた安全性についてのカテゴリー分類がなされており、比較的信頼できる情報を得ることができる。Haleの「Medication and mother's milk」<sup>3)</sup>、Briggsらの「Drugs in pregnancy and lactation」<sup>4)</sup>およびWeinerらの「Drugs for pregnant and lactating women」<sup>5)</sup>はいずれも多くの薬剤を網

羅した文献で、資料に基づく独自のリスク評価がなされている。Lawrenceの教科書「A guide for the medical profession」<sup>7)</sup>には、以上の3種類の資料が対比した形で記載されている。またHaleの「Clinical therapy in breastfeeding patients」<sup>8)</sup>、「Drug therapy and breastfeeding」<sup>9)</sup>、Yaffeの文献<sup>10)</sup>はいずれもコンパクトであるが、前記の3種の文献を補完し使用するものとして有用である。このようなエビデンスに基づく多くの薬剤を網羅している日本語の資料は現在わが国には存在しない。東京都病院薬剤師会編の「授乳婦と薬」<sup>11)</sup>、柳沼の「妊娠・授乳の薬ハンドブック」<sup>12)</sup>はいずれも日本語で海外の情報が参照できる点で有用であるが、残念ながら掲載されている薬品の数が少ない。そのほかの日本語参考書で参考になる水準に達しているものはなく、山下の「妊婦・授乳婦への薬物投与時の注意」は添付文書そのものを解説しているにすぎない<sup>13)</sup>。

### 2) 母乳育児の大切さについての認識不足

わが国では、母乳育児をゴールドスタンダードとして推進していくべきことを、医療関係者が認識しているとはいえない。現状では医学教育や卒後教育で母乳育児支援についてほとんど触れられていないこともその一因であろう。

実際多くの薬剤は母乳中に分泌されるが、児に吸収される総量は治療基準値の1%以下であり、臨床的に問題となる薬剤は、抗癌剤、麻薬などの乱用物質、放射性物質などごく一部に過ぎない<sup>14)</sup>。母乳育児を中止することのデメリットを考えると、授乳中の母乳を一律禁止すべきではないことは、Ito、伊藤の解説論文<sup>14-16)</sup>や、岡藤の一般医家向けの論文<sup>17)</sup>で解りやすく解説されているとおりである。しかし本調査でも明らかになったように、実際は一律禁止の指導が広く行われており、極めて残念な事と思われる。

### 3) 添付文書の記載の問題

わが国の添付文書では、多くの場合単に母乳中に分泌されるという根拠のみで授乳が禁止されている。ヒトの場合のみならず、マウスなど動物の乳のデータも根拠としている<sup>6)</sup>。海外の成書と比較してあまりに大きな差があるので、これでは慎重な態度で望んでいるという域を逸脱して、責任逃れのために一律禁止としているのではないかと考えざるを得ない内容である。添付文書に記載があると、それがいかに根拠がないものであろうとも法的な強制力を持つ可能性があり、問題は極めて大きい<sup>18)</sup>。

わが国の添付文書の記載と欧米の解説書の記載を比較したものが図1である。山下が添付文書の記載をまとめた「妊婦・授乳婦への薬物投与時の注意」<sup>13)</sup>とHaleによる「Medication and mother's milk」<sup>3)</sup>の中で、共通する抗菌薬47種類に関して対比して示した。添付文書では、授乳中の投与に関する記載がなく不明なものが40%にのぼっており、記載されている場合も禁止あるいは禁止に近い表現がほとんどを占めている。これに対して、Haleの文献<sup>3)</sup>では全く異なる評価がなされている。すなわち禁忌とされているものはなく、多くが安全に投与可能となっている。このように相反する評価がなされていることが、大きな混乱を招く一因になっていると思われる。

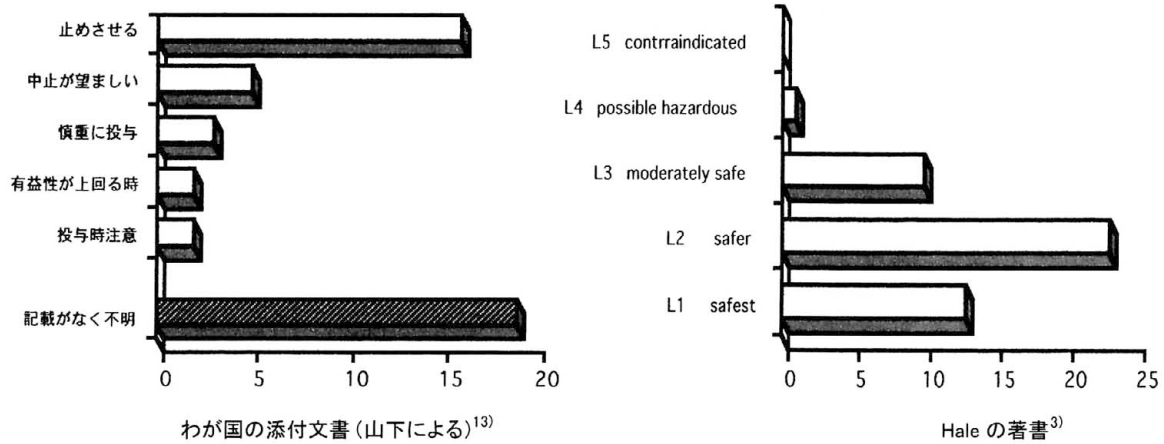


図1 薬剤と授乳の可否についてのわが国の添付文書と、欧米の参考書の食い違い  
—両者に共通する抗菌薬47種類についての比較—

今回のアンケート対象者は、当センターの母親学級もしくは健診外来で母乳指導を受けた経験があるので、母乳育児に対する熱意や意識に関しては、指導を受けていない母親とは多少異なる集団である可能性がある。それでもなお授乳禁止との指示を受けて授乳を断念したケースが9%に見られており、一般集団においてはこの数字ははるかに高い可能性があると考えられる。

また今回のアンケートでは、まだ医師からの情報が優位であったが、厚生労働省は医薬分業を推進しているので、今後薬剤師からの添付文書に添った指導が優位になっていく可能性がある。一律授乳禁止の指導の根拠となっている添付文書のあり方について、対策が求められていると思われる。

#### 4) 日本小児科学会の役割

アメリカ小児科学会では1983年から、薬剤と母乳に関する情報をCommittee on Drugsとして提唱している。これはそれ以降定期的に更新されており、最新の更新は2001年である<sup>2)</sup>。一方わが国では授乳婦への薬剤投与に関する指針は存在せず、また添付文書と異なる薬剤情報を一般の医師や薬剤師、保健関係者が参考にするのはなかなか困難な状況にある。

さらに医学的に適切と考えられる情報であっても、それが添付文書に反しておれば、法的な責任問題に発展する可能性があるという点できわめて重大である。小児全体に関する唯一の専門学会である日本小児科学会として、何らかの対応が行われることを希望するものである。

#### 5) その他の対策

相反する指導がなされる現実には、母親は困惑し、あるいは疑問や不信をいだいている。現代は情報化社会であり、多くの一般的な医療情報はインターネット等で得ることが出来る時代であるにもかかわらず、授乳と薬剤に関する正確な情報はほとんど得られない。今後母子手帳への記載や相談窓口の設置など、情報を発信する種々の手段を考える必要があろう。また根拠ある情報は、一般の人々を対象にする以前に、医療関係者にも広く提供されるべきである。

本稿の主旨は、第48回日本未熟児新生児学会（2003年11月30日、前橋）および第31回日本小児臨床薬理学会（2004年9月18日、名古屋）で口演した。

発表の機会を与您て下さいました、故大西鐘寿香川医大名誉教授に深謝しご冥福をお祈りいたします。

#### 文献

- Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, et al. American Academy of Pediatrics. Policy statement, Breastfeeding and the use of human milk, Pediatrics 2005; 115: 496-506.
- American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 2001; 108: 776-789.
- Hale TW. Medication and mother's milk, 11th ed., Pharmasoft Publishing, Texas, 2004.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 7th ed., Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005.
- Weiner CP, Buhimschi C. Drugs for pregnant and lactating women, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2004.
- 日本医薬情報センター編. 医療薬日本医薬品集, 第27版, じほう, 東京, 2004.
- Lawrence RA, Lawrence RM. Breastfeeding, A guide for the medical profession, 6th ed., Mosby, St. Louis, 2005.
- Hale TW, Berens P. Clinical therapy in breastfeeding patients, 2nd ed., Pharmasoft Publishing, Texas, 2002.
- Hale TW, Ilett KF. Drug therapy and breastfeeding, Parthenon Publishing Group, New York 2002.
- Yaffe S. Maternal medication and its effect on the baby, in Neonatal formulary 3, compiled by The Northern Neonatal Network. p248-261, BMJ Books, London, 2000.
- 東京都病院薬剤師会編. 授乳婦と薬, じほう, 東京,

- 2000.
- 12) 柳沼 つとむ訳. 妊娠・授乳女性の薬ハンドブック, 第3版、メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2002.
  - 13) 山下 晋. 妊婦・授乳婦への薬物投与時の注意, 改訂5版, 医薬ジャーナル社. 大阪, 2002.
  - 14) Ito S. Drug therapy for breastfeeding women. N Eng J Med 2000; 343: 118-126.
  - 15) 伊藤真也. 母乳栄養中の薬剤使用、日本小児臨床薬理学会誌、2001 ;14: 9-11.
  - 16) 伊藤 進. 母乳育児での母親への投薬、周産期医学、2001; 31: 409-412.
  - 17) 岡藤みはる、山内芳忠. 母乳とくすり—母親の使用薬剤と母乳栄養、小児内科 2004; 36: 747-752.
  - 18) 河田 興、伊藤 進. 母体への投薬と母乳—添付文書の記載の問題点—、周産期医学増刊号、2002; 32: 591-595.
  - 19) 山崎俊夫. 母体薬剤投与と母乳、周産期医学、2004; 34: 1193-1200.



# 思春期男子における蛋白同化ホルモンの成長促進効果

内木康博<sup>1)</sup>、伊藤美智子<sup>1)</sup>、吉村和子<sup>1)</sup>、佐藤真理<sup>2)</sup>、池間尚子<sup>3)</sup>、堀川玲子<sup>3)</sup>、田中敏章<sup>1)</sup>

- 1) 国立成育医療センター第一専門診療部内分泌代謝科
- 2) 東邦大学第一小児科
- 3) 国立成育医療センター総合診療部思春期診療科

Growth Promotion Effect of an Anabolic Steroid on Boys in Puberty

Yasuhiro Naiki<sup>1)</sup>, Michiko Ito<sup>1)</sup>, Kazuko Yoshimura<sup>1)</sup>, Mari Sato<sup>2)</sup>,  
Syoko Ikema<sup>3)</sup>, Reiko Horikawa<sup>3)</sup>, Toshiaki Tanaka<sup>1)</sup>

- 1) Division of Endocrinology and Metabolism, National Center for Child Health and Development
- 2) First Department of Pediatrics, Toho University School of Medicine
- 3) Division of Adolescent Medicine National Center for Child Health and Development

## 要旨

蛋白同化ホルモンは成長促進作用とともに内因性ステロイドを抑制し骨成熟を遅延させる作用もあわせもつ。今回思春期における成長率を改善する目的で metenolone acetate (MA) を検討した。対象は成長率不良を主訴に受診し成長率改善目的に MA 5mg の単独投与を行った男児 13 例 (思春期における成長率不良 10 例、思春期遅発症 3 例、投与開始年齢は平均 13 歳 2 ヵ月、投与期間平均 187.6 日)。各症例において MA 投与直前、投与後 3 ヵ月、6 ヵ月の時点において成長と内分泌学評価を行った結果、暦年齢相当身長 SD、LH、FSH、testosterone は投与前後で有意差はなく、成長率は投与後 6 ヵ月で有意に増加していた。一方暦年齢相当成長速度 SD、IGF-1、ALP は投与開始 3 ヵ月後、6 ヵ月後でそれぞれ有意に改善していた。以上により MA の投与により内分泌学的データは抑制されていなかったが成長促進効果は認められた。

## 緒言

蛋白同化ホルモンは筋力増加作用を目的で使用されているが、成長期である思春期年齢に用いると成長促進作用も示す。そのなかで stanozolol はターナー症候群などにおいて成長率改善目的で長く用いられてきた<sup>1)</sup>。また一部では成長ホルモン分泌不全を認めず低身長で思春期が発来するか、もしくは思春期の成長率が不良のため成人身長予後不良である患者に対し投与し、成長率と最終成人身長の改善が認められた<sup>2)</sup>。この stanozolol が 2003 年 4 月をもって製造中止となったため、これに変わる代替薬の検討が求められている。

今回我々は健常成人男子を対象に stanozolol の代替薬の試験的投与を行い、その結果をもとに成長率不良男子に対して 6 ヵ月間投与を行い成長促進効果を検討したので報告する。

## 対象と方法

先行試験の対象として健常成人男子 3 名、本試験として国立成育医療センター内分泌代謝科に成長率不良を主訴に受

診し成長率改善目的に MA 5mg の単独投与を行った男児 13 例 (思春期における成長率不良 10 例、思春期遅発症 3 例) を対象とした。MA の投与開始年齢は 10 歳 7 ヵ月～14 歳 2 ヵ月 (平均 13 歳 2 ヵ月)、投与期間 140 日～237 日 (平均 187.6 日) であった。

先行試験対象者では mestanolone 30mg/日 (就寝前 1 回投与) と MA 20mg/日 (就寝前 1 回投与) の 2 剤をそれぞれ 1 週間投与し、投与前と投与後において testosterone と estradiol (E2) を測定した。

次に本試験対象者には MA 開始前と投与後 3 ヵ月、6 ヵ月において暦年齢相当身長 SD (HtSD)、成長速度 (GR)、暦年齢相当成長速度 SD (GRSD)、LH、FSH、testosterone、IGF-1、ALP を測定した。

HtSD は平成 12 年度の標準値を用い、GRSD は Suwara の標準成長率<sup>3)</sup> を用いて算出した。

LH、FSH、testosterone、E2 の測定は RIA 法<sup>4,5)</sup>、IGF-1 の測定は IRMA 法<sup>6)</sup>、ALP の測定は JSCC 標準化対応法を用いた<sup>7)</sup>。

有意差は Wilcoxon signed-ranks test を用いて検討した。

## 結果

はじめに先行試験の結果を図 1 に示す。mestanolone 投与では投与前後で testosterone は  $350 \pm 20 \text{ ng/dl}$  から  $206.6 \pm 63.3 \text{ ng/dl}$  まで抑制されたが E2 は  $14.8 \pm 0.2 \text{ pg/ml}$  から  $20.6 \pm 0.3 \text{ pg/ml}$  と抑制されていなかった。一方 MA では testosterone は  $365 \pm 99.6 \text{ ng/dl}$  から  $236.6 \pm 167.8 \text{ ng/dl}$  と一部抑制されていたが E2 は  $21.6 \pm 6.4 \text{ pg/ml}$  から  $5.6 \pm 5.5 \text{ pg/ml}$  に抑制されていた。

つぎに本試験の結果を表 1 にまとめた。MA の投与前、投与開始 3 ヵ月後、6 ヵ月後において HtSD (図 2)、LH (図 3)、FSH (図 3)、testosterone (図 3) のいずれも有意差を認めなかった。

一方 GR は投与前  $6.85 \pm 2.86 \text{ cm/y}$ 、3 ヵ月後  $8.93 \pm 5.37 \text{ cm/y}$ 、6 ヵ月後  $9.51 \pm 2.31 \text{ cm/y}$  と投与前と 6 ヵ月後で有意差を認

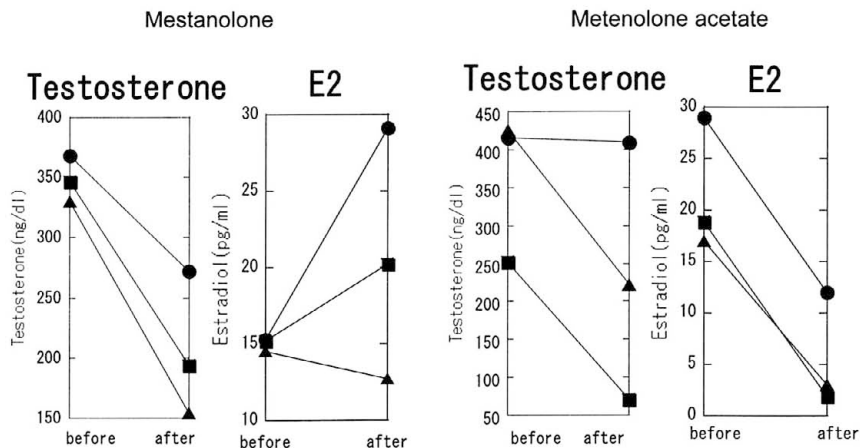


図1 健康成人における testosterone と E2 の反応

Mestanolone 投与において E2 は抑制されなかったが Metenolone acetate 投与では E2 の抑制が認められた。

表1 結果

	①投与前	②3ヵ月後	③6ヵ月後
HtSD	-1.94±0.77	-1.92±0.85	-1.88±0.85
GR (cm/y)	6.85±2.86	8.93±5.37	9.51±2.31**
GRSD	0.12±3.15	2.07±2.38*	3.67±3.31**
LH (mIU/ml)	1.35±1.02	1.39±1.00	1.53±1.25
FSH (mIU/ml)	3.11±1.20	2.90±1.65	2.91±1.45
Testosterone (ng/ml)	38.0±51.2	75.2±79.6	83.9±84.9
IGF-1 (ng/ml)	297.2±75.3	339.1±79.5*	307.2±102.2***
ALP (IU/L)	930.3±313.6	1183.6±250.7*	1197.1±226.9**

\* : 投与前①と投与後3ヵ月②で  $P < 0.05$  で有意差を認めた。  
 \*\* : 投与前①と投与後6ヵ月③で  $P < 0.05$  で有意差を認めた。  
 \*\*\* : 投与後3ヵ月②と投与後6ヵ月③で有意差を認めた。

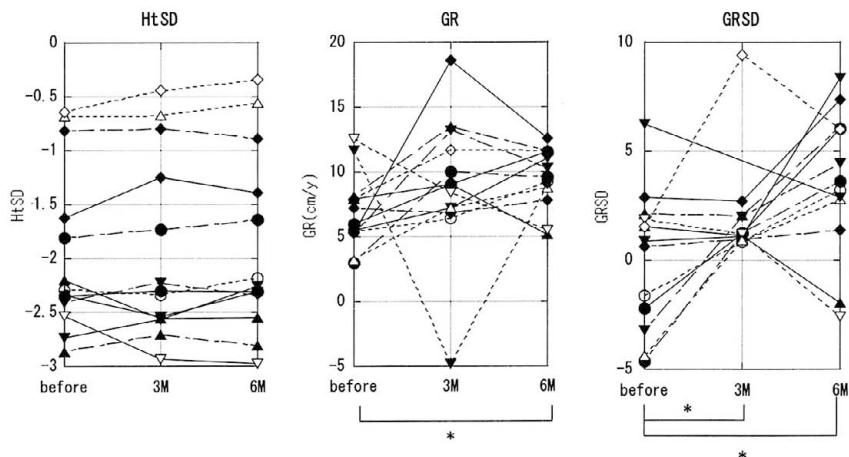


図2 HtSD、GR、GRSD の変化

GR は投与前と投与6ヵ月後で、GRSD は投与前、投与3ヵ月後、投与6ヵ月後で有意に改善された。\* :  $P < 0.05$ 。

めた (図2)。

さらに GRSD は投与前  $0.12 \pm 3.15$ 、3ヵ月後  $2.07 \pm 2.38$ 、6ヵ月後  $3.67 \pm 3.31$  (図2)、IGF-1 は投与前  $297.2 \pm 75.3$  ng/ml、3ヵ月後  $339.1 \pm 79.5$  ng/ml、6ヵ月後  $307.2 \pm 102.2$  ng/ml

(図4)、ALP は投与前  $930.3 \pm 313.6$  IU/L、3ヵ月後  $1183.6 \pm 250.7$  IU/L、6ヵ月後  $1197.1 \pm 226.9$  IU/L と投与前と3ヵ月後、6ヵ月後で有意に上昇していた (図4)。

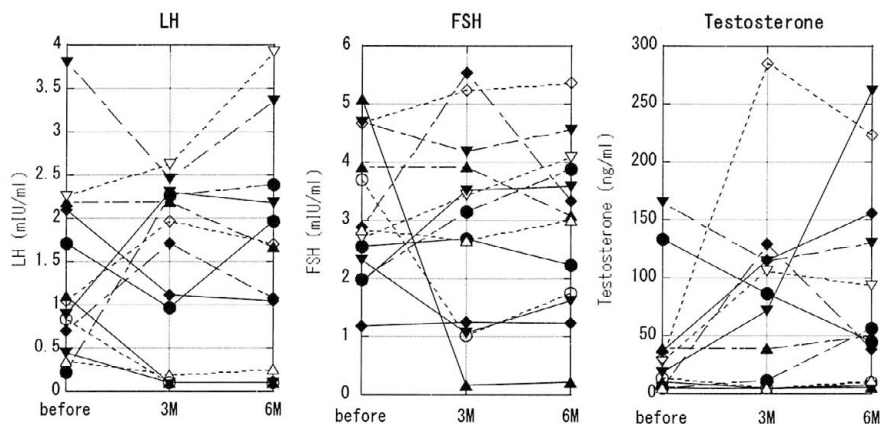


図3 LH、FSH、Testosterone の変化

LH、FSH、Testosterone は投与前後で有意差を認めなかった。

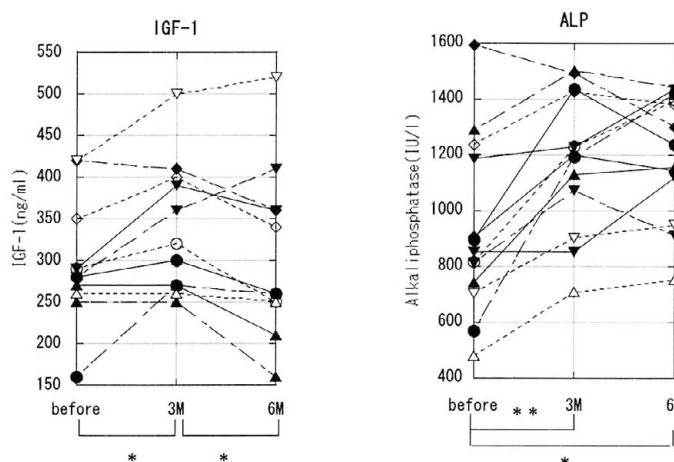


図4 IGF-1、ALP の変化

IGFは投与前と投与3ヵ月後で有意に上昇し、投与3ヵ月後と投与6ヵ月後で有意に減少した。Alkaliphosphataseは投与前に比べて投与3ヵ月後、投与6ヵ月後で有意に上昇した。\*: P<0.05, \*\*: P<0.01。

### 考察

思春期年齢の男子において、精巣からの testosterone の分泌増加は成長を促進させるとともに、末梢組織において testosterone が E2 に変換されることにより骨成熟を導く。よってその変換を担う aromatase 欠損症の男子においては骨端線が閉鎖せずに骨成熟が停止するため成人期においても身長が伸び続ける。蛋白同化ステロイドを成長率増加目的で使用する場合、その成長率増加作用に加えて骨成熟抑制効果も期待する。今回検討した Mestanolone と MA は詳細な代謝経路については不明で、どのような代謝物が生体の中で作られて、生体に対する作用としてどのような違いがあるのかはわかっていない。しかし先行試験において mestanolone では testosterone は抑制されているが E2 が上昇しており、一方 MA では E2 の抑制が認められた。両者において投与前後で LH、FSH は変化ないため、この E2 の抑制は中枢性にゴナドトロピンが抑制された結果ではなく末梢における testosterone から E2 への変換を抑制する作用の有無による違いと考えられる。よって骨年齢の抑制効果を持つと推測される MA のほうが成

長率改善目的に適していると判断した。

6ヵ月間の MA 投与により LH、FSH、testosterone は抑制は認められなかった。しかし GR、GRSD と ALP は有意に上昇したことより成長促進効果は認められた。以上の結果 MA は成長促進効果を示し、E2 の抑制により骨年齢の進行を伴わずに成長率が改善したことから、予測成人身長の改善が期待される。今回の対象群ではそれまでの結果を踏まえて6ヵ月以降投与量を 10mg に増量した。今後その結果成長率や骨年齢の変化を経過観察していく予定である。

他に蛋白同化ステロイドの副作用であるが投与期間中に肝機能異常、耐糖能異常などは認められなかった。また文献的には蛋白同化ステロイドを思春期の個体に投与することにより攻撃性が増すなどの報告があるが<sup>8)</sup>、現在のところ対象の性格の変化などは認めていない。これは投与量が少ないことと、症状の発現に時間がかかるためにまだ顕在化していない可能性があることから、今後身長の伸びとともに経過観察すべき点である。

## 文献

- 1) 佐藤真理、田中敏章、矢野久子、他. Turner 症候群の最終身長、及び骨成熟に対する少量蛋白同化ステロイド療法の効果. 日本小児科学会雑誌 1994; 98: 1193-1197.
- 2) 有瀧健太郎、田中敏章、佐藤真理、他. 蛋白同化ホルモンの成長促進効果及び性腺機能に対する作用の検討. 日本小児科学会雑誌 2003; 107: 562.
- 3) Suwa S, Tachibana K, Maesaka H, et al. Longitudinal standards for height and height velocity for Japanese children. Clin Pediatr Endocrinol 1992; 1: 5-13.
- 4) 梅津美枝、北野充繪、山崎ゆう子、他. 全自動測定装置アーキテクトによるホルモンの測定とその他の方法による比較について. ホルモンと臨床 1999; 47: 1185-1192.
- 5) 近藤雅彦、丸本なぎさ、斉藤直子、他. 全自動電気化学発光免疫測定装置「ECLusys 2010」を用いたエストラジオール・プロゲステロン・テストステロンの基礎的検討. 医学と薬学 2000; 44: 365-372.
- 6) 肥塚直美. 広範囲血液・尿生化学検査、免疫学的検査 内分泌学的検査 インスリン様成長因子 (IGF-1) および IGF-II. 日本臨床 1999; 57: 16-18.
- 7) 飯野四郎. 広範囲血液・尿生化学検査、免疫学的検査 生化学的検査 酵素関係 (アイソザイムを含む) アルカリフォスファターゼ (ALP) 日本臨床 1999; 57: 334-337.
- 8) McGinnis MY. Anabolic androgenic steroids and aggression: studies using animal models. Ann N Y Acad Sci 2004; 1036: 399-415.

# 免疫グロブリン大量静注療法・メチルプレドニゾン併用療法が著効した重症ギラン・バレー症候群の1例

長野恵子<sup>1)</sup>、岡田 仁<sup>2)</sup>、難波正則<sup>2)</sup>、今井 正<sup>2)</sup>、磯部健一<sup>2)</sup>、伊藤 進<sup>2)</sup>

1) 愛媛県立三島病院小児科

2) 香川大学小児科

A Case of Very Severe Guillain-Barré Syndrome Successfully Treated with High-dose Immune Globulines Combined with Methylprednisolone

Keiko Nagano<sup>1)</sup>, Hitoshi Okada<sup>2)</sup>, Masanori Namba<sup>2)</sup>, Tadashi Imai<sup>2)</sup>, Kenichi Isobe<sup>2)</sup>, Susumu Itoh<sup>2)</sup>

1) Department of Pediatrics, Ehime Prefectural Mishima Hospital

2) Department of Pediatrics, Faculty of Medicine Kagawa University

## 要旨

重症ギラン・バレー症候群（以下GBS）に対して免疫グロブリン大量静注療法（以下IVIg）・メチルプレドニゾン（以下MP）併用療法が著効した1例を報告する。症例は14歳男児。上気道炎症状より約10日後に急速進行性の四肢麻痺を来し、GBSと診断した。抗Campylobacter jejuni（以下C.jejuni）抗体陽性、および各種抗グングリオシド抗体陽性などから予後不良であることが予測された。IVIgを施行するも症状は軽快せず、筋萎縮の進行を認めたため、IVIg・MP併用療法を施行したところ、症状の改善を認めた。小児における重症ギラン・バレー症候群に対する治療法としてIVIg・MP併用療法の有効性が示唆された。

## 緒言

従来GBSは自然治癒する予後良好な疾患といわれていたが、歩行不能など重度の後遺症を残す症例が少なくないことがわかってきた<sup>1)</sup>。1997年にIVIgが血漿交換（以下PE）とほぼ同等の効果をえられるとのエビデンスが示され<sup>2)</sup>、日本においても2000年12月にGBSに対してIVIgが保険適応となり発症早期に積極的な治療が可能となった。しかしながら重症例においてはなお後遺症を残す症例が存在することは事実である。今回、われわれは四肢の完全弛緩性麻痺と呼吸不全を認め、予後不良が予測された重症のGBS患者に対してIVIg再投与時にIVIg・MP併用療法を行い、副作用も認めず著明に改善した症例を経験したので報告する。

## 症例

生来健康であった14歳男児

主訴：進行性の四肢麻痺、呼吸困難

家族歴：9歳の妹にてんかん。家族内に、上気道感染や腸炎症状を認めた人はいなかった。

既往歴：生来健康で特記事項なし

現病歴：平成14年6月24日、39℃の発熱をみ

とめ近医にて加療され、解熱した。6月28日より上気道炎症状を認め6月30日前医受診した。その後解熱するも腹痛、下痢が出現し7月1日再度前医受診した。血液検査にてWBC 5100、CRP6.5mg/dlと炎症反応を認め抗生剤（ホスホマイシン）、整腸剤投与される。7月3日朝よりボタンがかけられない、靴下が履けないといった手指の動きにくさを自覚し、夕方には上肢挙上や把握が困難になり、徐々に立ち上がれなくなり歩行困難となった。同日夜9時手足が麻痺状態となり前医受診し入院となる。頭部CT、頭部および脊髄のMRI検査では異常所見を認めなかった。四肢近位の筋肉の麻痺が進行し、尿閉および呼吸困難が認められるようになったため7月5日（第3病日）香川大学医学部附属病院に転院となる。入院時現症：体温37度3分、脈拍70/分、呼吸30/分で努力様呼吸を認めた。四肢に完全な弛緩性麻痺を認め、深部腱反射は左の上腕二頭筋反射を除きすべて消失していた。足底に知覚過敏を認めるがその他の部位に感覚異常を認めず。両側の顔面神経麻痺を認めた。ラセーグ徴陰性、バビンスキー反射等の異常反射は認めなかった。

入院時検査：髄液検査では蛋白細胞分離を認めた。肺活量は低下を認めたが、二酸化炭素の貯留を認めなかった（表）。

表

血算		血液ガス（静脈血）		抗グングリオシド抗体		
WBC	5200 / $\mu$ l	pH	7.443	GM1	IgG (6+)	IgM (1+)
RBC	492万 / $\mu$ l	pCO <sub>2</sub>	39.6 torr	GM1b	IgG (6+)	IgM (3+)
Hb	14.7 g/dl	HCO <sub>3</sub>	26.5 mmol/L	GD1a	IgG (4+)	IgM (1+)
Ht	42.7 %	BE	-2.3	GA1	IgG (4+)	IgM (1+)
Plt	29.8万 / $\mu$ l	抗体価		GalNac-GD1a	IgG (-)	IgM (3+)
生化学		CMV	IgM (-)	肺活量		
CRP	0.54 mg/dl		IgG (-)	VC	1.46 L (24 ml/kg)	
GOT	17 U/L	EBV	VCA-IgM (-)	培養検査		
GPT	14 U/L		IgG (-)	便	(-)	
LDH	304 U/L		EBNA (-)	咽頭ぬぐい	(-)	
CPK	84 U/L	マイコプラズマ	(-)			
TP	7.2 g/dl					
ALB	4.1 g/dl	髄液				
BUN	14.9 mg/dl	Glu	57 mg/dl			
Cr	0.6 mg/dl	Protein	102 mg/dl			
Na	134 mmol/L	Cl	119 mmol/L			
K	4.2 mmol/L	cell	1/3 / $\mu$ l			
Cl	100 mmol/L					

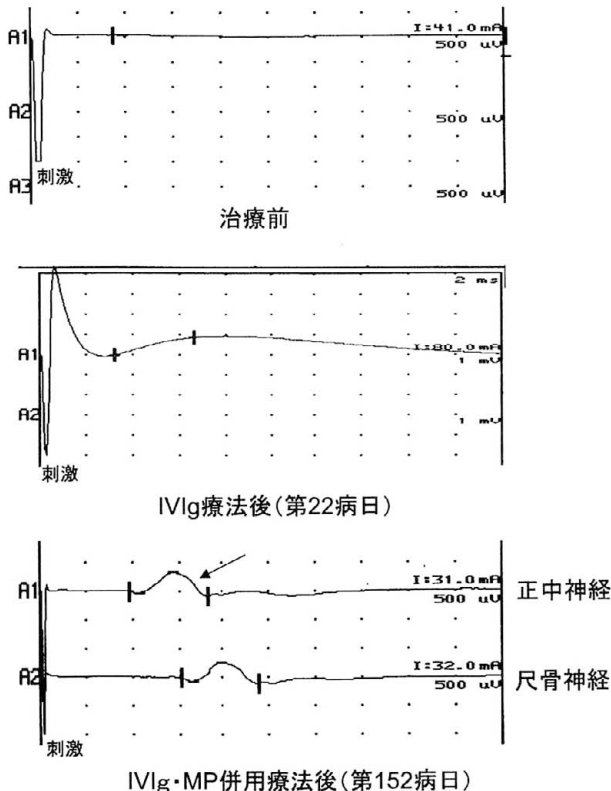
入院後経過：検査所見よりGBS Functional Grade（以下FG）5と診断し入院当日より乾燥スルホ化人免疫グロブリン（ベニロン）400mg/kg/dayを5日間投与した。呼吸困難および嚥下困難は治療開始後も増悪傾向であったが人工呼吸器は必要とせず、第7病日より改善傾向となり第13病日には消失した。治療開始後も全身は完全な弛緩性麻痺の状態全く動かすことができなかつたため、第7病日よりベッド上で早期リハビリを開始した。しかし四肢の筋力は全く回復せず、急激に全身の筋肉の萎縮が進行した。第22病日に行なつた尺骨神経および正中神経の神経伝導速度測定は最大刺激を与えてもCompound Muscle Action Potential（以下CMAP）を検出することができなかつた。治療後4週間を経過しても筋力は回復せずほとんど動くことができず、筋肉の萎縮のため10kgの体重減少を認めた。以上の臨床経過、検査結果より予後不良因子を多く持つGBSであると診断し、近年有効性の報告されているIVIg・MP併用療法を行なうこととした。家族に対して治療効果や副作用につき十分な説明を行い治療に関するインフォームドコンセントを得た。第30病日より乾燥スルホ化人免疫グロブリン（ベニロン）400mg/kg/dayとコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（ソル・メドロール）500mg/dayを5日間連続投与した。報告にあるような一過性の自律神経失調や徐脈および浮腫、高血糖などの副作用は認めなかつた。IVIg・MP併用療法開始約2週間後で頭が支えられ

ようになり、4週間で座位が可能となり、ほぼ同時期に顔面神経麻痺も改善した。第89病日には支えなしに立位が可能となり、第108病日には歩行器を用いて歩行が可能となりFG3となった。その後も筋力は徐々に改善し、第143病日には5m以上の歩行が可能となりFG2となった。第152病日に正中神経および尺骨神経の神経伝導速度では潜時の延長をみとめるもののCMAPが検出された（図）。第166病日に当院を退院し近医にてリハビリテーションを続けている。退院後は1人で電車に乗り学校へ通学している。走ることは不可能だが筋力は現在も回復傾向であり、近い将来FG1まで回復することが予想される。

考察

GBSの治療法に関しては1980年代にアメリカ<sup>3)</sup>およびヨーロッパ<sup>4)</sup>でランダム化比較試験（以下RCT）が行なわれPEの有効性が確認されPEが主に用いられてきた。わが国においても1994年にGBSに対して保険適応となりPEがGBSの治療の主流であった。IVIgに関しては1997年に11カ国38施設が参加して大規模RCTが行なわれ、その治療効果はPEと同等であり、合併症や死亡率に大きな差異がないと報告された<sup>2)</sup>。日本においてもスルホ化人免疫グロブリン製剤を用いてIVIgとPEでRCTが行なわれ、同様な結果が得られたため、2000年12月急性増悪期で歩行困難な重症のGBSに対してIVIgが保険適応となった。以上のような経緯により成人領域において現在GBSの治療としてIVIgが第一選択とされている。小児においても簡便さや副作用の面に加え、体が小さいためPEによる循環動態への影響も大きく、IgA欠損症などの一部の免疫グロブリン投与が禁忌となる症例を除けばGBSの治療法の第一選択はIVIgであるといえる。しかしながらIVIgを行なってもGBS患者の10～20%程度にはFG2以上の後遺症が認められ、特にFG4以上の重症症例の10～20%程度には歩行不能などの重度の後遺症が残ることが報告されている<sup>5)</sup>。このようにIVIgの治療効果は重症症例においてはまだ満足できるものではなく、更なる有効な治療法が求められている。

このような状況で、GBSとはほぼ類似の免疫学的発症機序をとるとされる慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーでステロイドが有効である<sup>6)</sup> ことなどから、1994年にIVIg・MP併用療法とIVIg単独療法との効果を比較するパイロットスタディが行われた。結果として独歩が可能になるまでの期間がIVIg・MP併用群の方が短いこと、および投与後4週間でFGが改善した割合がIVIg・MP併用群で有意に高いということが示された<sup>7)</sup>。この結果を受け、1994年7月から2000年8月の期間で大規模RCTが行なわれた。神経症状が現れてから2週間以内にIVIg 400mg/kg/dayを5日間投与し、その後48時間以内に生理食塩水100mlにMP 8mg/kg/day（最高量500mg）を溶解し5日間投与するIVIg・MP併用療法群と、プラセボを投与されるIVIg単独療法群に分けられた。治療中の副作用としては、それぞれの群に1例ずつの死亡例があり、10mmol/L程度の血糖値上昇はIVIg・MP併用群に有意に高率に認められ、逆に血圧上昇はIVIg単独群に有意に高率に認めら



図

治療前およびIVIg療法後である第22病日の検査ではCMAPが検出されていないが、IVIg・MP併用療法後である第152病日の検査ではCMAPが検出されている（矢印部分）



れた<sup>8)</sup>。この大規模 RCT の結果 2 群間に明らかな予後の差は認められなかったが、IVIg・MP 併用群において独歩が可能になるまでの期間が短いという結果が得られ、IVIg 単独や、PE と比較して GBS に対してより有効である可能性が示された<sup>8)</sup>。現在のところ MP の GBS に対する作用機序はよく分かっていないが、強力な抗炎症作用により、神経幹に虚血をもたらすとされる神経膜の圧力や浮腫を軽減することが一つの説として考えられている<sup>9)</sup>。

この他に、RCT は行なわれていないが 1997 年に GBS の重症例について IVIg の再施行の有効性を示唆する報告があった<sup>10)</sup>。小鷹も GBS の治療方針に関して特に劇症型で IVIg が奏効しない場合に IVIg の再施行を勧めており<sup>11)</sup>、IVIg の再投与に関しても大規模 RCT が待たれるところである。

GBS の予後を左右する因子としては疾患の重症度や治療法以外にも様々な報告がある。予後不良因子の主なものとして従来年齢 (9 歳未満および 60 歳以上)、下痢症状の先行、C. jejuni 感染、CMAP の低下の著しいものなどがあげられている<sup>5,12,13,14)</sup>。先行感染は地域により大きく異なり、欧米では C. jejuni の先行感染は 2-3 割であるのに対し、わが国においては約半数に先行感染が証明されている。その中でも特に軸索型 GBS (抗 GM1 抗体陽性) の場合は PE よりも IVIg の方が有効であることが報告されている<sup>15)</sup>。以上の事実も現在わが国における GBS の治療で IVIg が第一選択とされることの裏付けになっている。

初回の IVIg 投与後も呼吸症状・球麻痺症状のみの改善にとどまり、筋力が全く回復傾向を示さなかった本症例は、年齢を除いた予後不良因子を満たしており、また急激な筋の萎縮や上肢の著しい筋力低下などからも予後不良が予測された。そのため IVIg・MP 併用療法を行なった。GBS 自体が自然治癒することのある疾患であり、本症例のみで治療の有効性に関しアセスメントすることは困難である。しかしながら治療後の症状の著しい改善は IVIg・MP 併用療法が小児においても重症 GBS の新しい治療法である可能性を示唆するものと考えられた。

## 謝辞

本稿に提示した抗ガングリオシド抗体および C. jejuni 抗体を測定していただきました獨協医科大学結城伸泰先生にこの場をお借りして深謝いたします。

## 文献

- 1) Rees JH, Thompson RD, Smeeton NC, Hughes RA. Epidemiological study of Guillain-Barré syndrome in south east England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 ; 64 : 74-77.
- 2) Plasma Exchange/ Sandoglobulin Guillain-Barré syndrome Trial Group. Randomized trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997 ; 349 : 225-302.
- 3) The Guillain-Barré syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. The Guillain-Barré syndrome Study Group *Neurology* 1985 ; 35 : 1096-1104.
- 4) French Cooperative group in plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome : role of replacement fluids. *Ann Neurol* 1987 ; 22 : 753-761.
- 5) Vajsaar J, Fehlings D, Stephens D. Long-term outcome in children with Guillain-Barré syndrome. *J Pediatr* 2003 ; 142 : 305-309.
- 6) Hughes R, Bensa S, Willson H, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001 ; 50 : 195-201.
- 7) Dutch Guillain-Barré study group. Treatment of Guillain-Barré syndrome with high-dose immune globulins combined with methylprednisolone : a pilot study. The Dutch Guillain-Barré Study Group. *Ann Neurol* 1994 ; 35 : 749-752.
- 8) van Koningsveld R, Schmitz PI, Meche FG, et al. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome : randomised trial. *Lancet* 2004 ; 363 : 192-196.
- 9) Berciano J. Rational therapy of Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1998 ; 351 : 754-755.
- 10) Farcas P, Avnun L, Frisher S, Herishanu YO, Wirguin I. Efficacy of repeated intravenous immunoglobulin in severe unresponsive Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997 ; 350 : 1747.
- 11) 小鷹昌明, 結城伸泰. Guillain-Barré 症候群と慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーの治療指針. *神経進歩* 2001 ; 45 : 597-607.
- 12) Hadden RD, Karch H, Hartung HP, et al. Preceding infections, immune factors, and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2001 ; 56 : 758-765.
- 13) Visser LH, Schmitz PI, Meulstee J, van Doorn PA, van der Meche FG. Prognostic factors of Guillain-Barré syndrome after intravenous immunoglobulin or plasma exchange. *Neurology* 1999 ; 53 : 598-604.
- 14) 大貫学, 野村恭一. Guillain-Barré 症候群. *CLINICAL NEUROSCIENCE* 2001 ; 19 : 40-42.
- 15) Kuwabara S, Mori M, Ogawara K, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for Guillain-Barré syndrome with IgG anti-GM1 antibody. *Muscle Nerve* 2001 ; 24 : 54-58.

## 一般演題(抄録)

- ・本邦において小児未承認医薬品の米国における承認状況  
辻 繁子・他
- ・タミフル®ドライシロップ3%の乳児への投与の安全性に関する検討  
田原 卓浩・他
- ・未熟児無呼吸発作のテオフィリン療法におけるその活性代謝産物カフェインの影響  
近藤 裕一・他
- ・胎児・新生児の母体を介した薬剤暴露の影響に関する情報提供の試み  
中島 研・他
- ・ゲンタマイシン投与によるリボゾームでのリードスルー誘導療法についての検討  
—ナンセンス変異を有する Duchenne 型筋ジストロフィー児に対して—  
八木麻理子・他
- ・小児科における注意欠陥／多動性障害に対する  
診断治療ガイドライン作成に関する研究班の設立にいたる経緯とその進捗状況  
宮島 祐・他
- ・CYP2C19 の遺伝子型がN-デスメチルクロバザムの血中濃度に与える影響  
佐藤 玲子・他

## 一般演題(抄録)

# 本邦において小児未承認医薬品の米国における承認状況

辻 繁子、福岡憲泰、森田修之  
香川大学医学部附属病院薬剤部

The Circumstances of Approval in the United States of the Off-Label Drugs for Children in Japan

Shigeko Tsuji, Noriyasu Fukuoka, Shushi Morita  
Department of Pharmacy, Kagawa University Hospital

### 目的

小児医療においては、小児に対し用法・用量が承認されていない医薬品が多くの子に使用されている。これらの小児未承認薬の中には、すでに海外では小児への使用が承認されているものも多い。今回その実態を知るため、本邦小児未承認薬の米国における承認状況を調査した。

### 方法

4大学病院および1総合病院の5施設で1年間に15歳未満の小児に処方された内服薬および注射薬についての処方実態調査結果をもとに、それらの医薬品に含有する主薬成分のUSP DI (2000～2002)への収載状況並びに小児への承認状況を調査した。併せて、本邦で多用されている小児未承認内服薬の処方量を米国の小児承認用量と比較し、本邦小児への適用性について検討した。

### 結果

小児に使用された内服薬に含有する主薬成分は555成分であった。本邦小児未承認内服薬439成分中166成分がUSP DIに収載されており、内87成分は小児に承認されていた。次に、本邦で多用されている内服薬のうち本邦小児未承認・米国承認の20成分について、本邦での処方量と米国の承認用量を比較した。よく一致していたのは8成分、他は米国承認用量より少量又はかなり少量が処方されていた。しかし一

致の程度に拘らず、ほとんどの成分の処方量は本邦の成人承認用量を用いたAugsberger式と一致又はやや少量程度であった。

小児に使用された注射薬に含有する主薬成分は392成分であった。本邦小児未承認注射薬240成分中120成分がUSP DIに収載されており、内87成分は小児に承認されていた。

本邦と米国の小児承認状況を薬効群(87分類の中分類)と比較すると、米国の承認成分が本邦より多い薬効群は、内服薬では、中枢神経系用薬、末梢神経系用薬、循環器官用薬、腫瘍用薬であり、注射薬では、中枢神経系用薬、末梢神経系用薬、消化器管薬、ホルモン剤、アレルギー用薬および麻薬であった。一方、本邦の承認成分が米国より多い薬効群は、内服薬では、抗生物質製剤および呼吸器官用薬であり、注射薬では、抗生物質製剤、生物学的製剤、血液・体液用薬および滋養強壯用薬であった。

### 考察

本邦では小児に未承認であるが海外では承認されている医薬品のうち、小児に多用されている医薬品については、早急に承認に向けた取り組みが求められる。そして、承認に至るまでの間は、処方量間違い等による医療事故防止のためにも、本邦での処方量とAugsberger式との比較結果をもとに小児参考用量を設定し、これを添付文書に記載しておくことが望ましいと考えられた。

# タミフル<sup>®</sup>ドライシロップ3%の乳児への投与の安全性に関する検討

田原 卓浩<sup>1)</sup>、阿部 敏明<sup>2)</sup>、杉浦 壽康<sup>3)</sup>、石川 洋一<sup>4)</sup>、大西 鐘壽<sup>5)</sup>

- 1) 日本外来小児科学会、2) 日本小児感染症学会、3) 名古屋市立大学小児科同門会、
- 4) 厚生労働科学研究「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について」研究班、
- 5) 日本小児科学会薬事委員会

Safety of Tamiflu Dry Syrup 3% in Children Under one year of Age with Influenza Viral Infection (interim report)

Takahiro Tahara<sup>1)</sup>, Toshiaki Abe<sup>2)</sup>, Toshiyasu Sugiura<sup>3)</sup>, Yoichi Ishikawa<sup>4)</sup>, Shoju Ohnishi<sup>5)</sup>

- 1) The Society of Ambulatory and General Pediatrics of Japan
- 2) Japanese Society for Pediatric Infectious Diseases
- 3) Alumni Association of Department of The Pediatrics, Nagoya City University
- 4) MHLW supported study group for data network on pediatric drug therapy
- 5) Japan Pediatric Society

## 緒言

インフルエンザ迅速診断技術の進歩により抗インフルエンザ薬の使用頻度が大幅に上昇し、その有効性も高く評価されている。しかしながら、乳幼児に対する抗インフルエンザ薬は散剤に頼らざるを得ず、唯一の散剤であるタミフル<sup>®</sup>ドライシロップ3%が繁用される傾向にあった。2004年1月の通達(乳児への投与を控えることの要請)以降、インフルエンザに罹患した乳児の治療に混乱が生じたことから今後の治療戦略に大きな影響を及ぼすと推測される。

## 目的

2003～2004年のインフルエンザ流行期にタミフル<sup>®</sup>ドライシロップ3%を投与された乳児の臨床経過ならびに副作用・有害事象等の発現状況を後方的に検討することを目的とした。

## 対象

同期間においてタミフル<sup>®</sup>ドライシロップ3%を投与された乳児のA型またはB型インフルエンザウイルス感染症患者。

## 方法

本調査内容を承諾した日本外来小児科学会・日本小児感染症学会・名古屋市立大学小児科同門会会員の所属する

医療機関および厚生労働科学研究「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について」研究班協力施設(計150施設)においてインフルエンザ患者発生の多かった月を抽出対象期間と設定し、患者背景・治療経過・副作用・有害事象などを調査した。

## 結果

回収した609例[男女比310:299](2004年7月末現在)において、月齢9～11ヵ月(50%)投与日数3日(34%)、1日平均投与量4mg/kg(75%)が最大の割合を占めた。タミフル<sup>®</sup>ドライシロップ3%との関連性が疑われる副作用として嘔吐・下痢・低体温などが挙げられた。また経過中に認められたもののタミフル<sup>®</sup>ドライシロップ3%との関連性がない症状として熱性けいれん・急性中耳炎・湿疹・発疹などが挙げられたがいずれも軽快した。

## 考察

インフルエンザ罹患乳児に対して、指示された用法・用量によるタミフル<sup>®</sup>ドライシロップ3%の投与に関する危険性は高くないと推測されるが、今後前方視的調査も含めて慎重に評価することが望まれる。

## 未熟児無呼吸発作のテオフィリン療法における その活性代謝産物カフェインの影響

近藤 裕一<sup>1)</sup>、鬼塚 照美<sup>2)</sup>、入江 徹美<sup>3)</sup>、入倉 充<sup>3)</sup>

1) 熊本市立熊本市市民病院 新生児医療センター、 2) 熊本市立熊本市市民病院 薬剤部

3) 熊本大学大学院医学薬学研究部 薬剤情報分析学分野

Effect of Active Metabolite Caffeine on Theophylline Therapy for Apnea of Prematurity

Yuichi Kondo<sup>1)</sup>, Terumi Onitsuka<sup>2)</sup>, Tetsumi Irie<sup>3)</sup>, Mitsuru Irikura<sup>3)</sup>

1) Neonatal Medical Center, Kumamoto City Hospital

2) Department of Pharmacy, Kumamoto City Hospital

3) Division of Clinical Chemistry and Informatics,

Graduate School of Medical and Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

### 目的

未熟児無呼吸発作の治療に使用されているテオフィリンには新生児特有の代謝経路があり、活性代謝物であるカフェインが生成されることが知られている。しかし新生児のテオフィリン治療におけるその活性代謝物カフェインの影響は検討されていない。本研究ではテオフィリンを投与された新生児の血清中のテオフィリンおよびカフェイン濃度を同時測定し、テオフィリンからカフェインへの生成に影響を及ぼす因子とその治療効果への影響について検討した。

### 方法

2001年9月から2003年1月までに熊本市市民病院で未熟児無呼吸発作と診断されテオフィリンが投与された新生児56名の血清74ポイントについて、テオフィリン投与後の血清中のテオフィリンおよびカフェイン濃度をHPLCにより測定した。採血日前後にドキサプラムが投与されていた患児4名および挿管を行った患児9名(血清14ポイント)は解析対象から除外した。在胎週数、受胎後週数、日齢、出生体重、採血日体重とカフェイン/テオフィリン(C/T)濃度比との関係からカフェインへの代謝に影響する因子を評価した。無呼吸発作の回数に応じて患児を4グループに分け、テオフィリンとカフェインの血清中濃度と無呼吸発作抑制の関係を検討した。さらに、

C/T比の割合により患児を3グループに分け、テオフィリン投与後の無呼吸発作回数の減少を比較した。

### 結果・考察

対象患児の在胎週数および出生体重の範囲は、それぞれ、25.9-35.1週、0.71-1.81kgであった。患児成長の指標となる諸因子とC/T比との相関を検討したところ、C/T比と受胎後週数に正の相関が認められた。すなわち、カフェインへの代謝には患児の日齢よりも、受胎後の期間が影響している可能性が示唆された。また、カフェインの平均血清中濃度(範囲)は3.38(1.44-7.61)μg/mLとなり、有効濃度域と考えられる濃度範囲(5-25μg/mL)よりも低いものが多かった。ここで、カフェインの有効濃度下限(5μg/mL)以上は74例中8例であった。採血日前後1週間の無呼吸発作回数の少ない群(<5回)のテオフィリンとカフェインの総血清中濃度は、無呼吸発作の多い群(15-40回)よりも高かった。また、C/T比が高い群(0.361以上)ではテオフィリン投与後の無呼吸発作回数の減少率が大きかった。以上の結果より、新生児のテオフィリン治療においてテオフィリンによる効果に活性代謝物カフェインの影響を加味して考える必要性が示唆された。

## 胎児・新生児の母体を介した薬剤暴露の影響に関する情報提供の試み

中島 研<sup>1)</sup>、渡邊 典芳<sup>2)</sup>、石井真理子<sup>1)</sup>、坂田麻理子<sup>2)</sup>、萩原 正嗣<sup>1)</sup>、  
中村 秀文<sup>3)</sup>、石川 洋一<sup>1,3)</sup>、石郷 岡均<sup>1)</sup>、村島 温子<sup>4)</sup>  
1) 国立成育医療センター薬剤部、 2) 同周産期診療部 産科、  
3) 同治験管理室、 4) 同周産期診療部 母性内科

Preliminary Evaluation of the Consultation Service on Drugs in Pregnancy and  
Lactation at the National Center for Child Health and Development

Ken Nakajima<sup>1)</sup>, Noriyoshi Watanabe<sup>2)</sup>, Mariko Ishii<sup>1)</sup>, Mariko Sakata<sup>2)</sup>, Masatsugu Ogihara<sup>1)</sup>,  
Hidefumi Nakamura<sup>3)</sup>, Yoichi Ishikawa<sup>1,3)</sup>, Hitoshi Ishigouoka<sup>1)</sup>, Atsuko Murashima<sup>4)</sup>

- 1) Department of Pharmacy, National Center for Child Health and Development
- 2) Division of Obstetrics, National Center for Child Health and Development
- 3) Division of Clinical Research, National Center for Child Health and Development
- 4) Division of Medicine, National Center for Child Health and Development

妊娠中・授乳期の母体への薬剤投与は、胎児・新生児への影響を考慮に入れなければならない。過去の不幸な薬害の教訓から安易な薬剤の使用は控えられているが、慢性疾患を抱える患者で継続して薬剤の使用が必要な場合や、妊娠と気づかずに薬を服用してしまう場合があり、有効性・安全性に関する正確な情報を求める例は多い。

当院は2002年3月に開院したが、開院当初、産科と新生児科の医師の間で授乳中の薬剤投与に関し考え方に相違が見られた。このような中、母性内科を担当する医師と薬剤部とで協議を行い、妊娠中および授乳中の薬剤使用について問題となる場合はカンファレンスを開いて意見をまとめ、診療にあたる体制を築いた。2003年12月よりこれを発展させ、外来診療の中で患者へ情報を提供していく目的で「妊娠・授

乳とお薬相談外来」を開設した。外来の開設に当たってはトレント小児病院の伊藤真也先生からもアドバイスをいただいた。この外来のため周産期診療部・薬剤部が中心となって情報の収集・評価・検討を行い、患者と主治医への情報提供を行っている。現在は近隣病院からの紹介患者を主な対象としており、今まで受けた相談では精神神経系に作用する薬剤や、喘息薬についてのものが多い。なかには、他院では中絶を勧められていたが、当院で過去の文献や成書で確認し、さらに当院に患者からフィードバックされた情報を集積し、公開していくこと、当院だけでなく全国規模でネットワークを築いていくことが目標である。

今回は現在までに当院で行われてきた情報提供の取り組みの実際と今後の課題について報告する。



# ゲンタマイシン投与によるリボゾームでの リードスルー誘導療法についての検討 —ナンセンス変異を有する Duchenne 型筋ジストロフィー児に対して—

八木麻理子<sup>1)</sup>、石橋和人<sup>2)</sup>、西山敦史<sup>2)</sup>、竹島泰弘<sup>2)</sup>、佐浦隆一<sup>3)</sup>、中村 任<sup>4)</sup>、柴田敏之<sup>4)</sup>、  
木村重美<sup>5)</sup>、三池輝久<sup>5)</sup>、奥村勝彦<sup>4)</sup>、松尾雅文<sup>2)</sup>

1) 神戸大学大学院医学系研究科臨床薬効評価学、 2) 同小児科学、 3) 同運動機能学、  
4) 同薬物動態学、 5) 熊本大学大学院医学薬学研究部小児発達学

Clinical Study of Gentamicin Read-through Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy Caused by Nonsense Mutation

Mariko Yagi<sup>1)</sup>, Kazuto Ishibashi<sup>2)</sup>, Atsushi Nishiyama<sup>2)</sup>, Yasuhiro Takeshima<sup>2)</sup>, Ryuichi Saura<sup>3)</sup>, Tsutomu Nakamura<sup>4)</sup>,  
Toshiyuki Sakaeda<sup>4)</sup>, Shigemi Kimura<sup>5)</sup>, Teruhisa Miike<sup>5)</sup>, Katsuhiko Okumura<sup>4)</sup>, Masafumi Matsuo<sup>2)</sup>

1) Department of Clinical Evaluation of Pharmacotherapy, Kobe University Graduate School of Medicine  
2) Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine  
3) Department of Orthopaedic Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine  
4) Clinical PharmakinetiC, Kobe University Graduate School of Medicine  
5) Department of Child Development, Kumamoto University Graduate School of Medical Science

## 緒言

Duchenne 型筋ジストロフィー（以下、DMD）は、ジストロフィン遺伝子異常によって発症する重篤な進行性筋疾患だが、現在根本的な治療法はない。DMDで認められる遺伝子異常のうち1～2割はナンセンス変異とされる。ナンセンス変異によって生じたストップコドンがある場合、mRNAから蛋白に翻訳される過程でリボゾームに終結因子が結合し蛋白合成が停止する。ゲンタマイシンは、ストップコドンのリードスルーを誘導し、蛋白合成を継続させることが知られている。これはゲンタマイシンがリボソームRNAに結合してストップコドンと終結因子との結合を阻害し、ストップコドンと他のtRNAとの結合を促す作用に基づいている。今回私達は、ナンセンス変異を有するDMD患児に対してゲンタマイシンを投与しストップコドンのリードスルーを誘導し、症状・検査所見の変化や副作用の有無について検討したので報告する。

## 対象

ジストロフィン遺伝子解析で、TGAとなるナンセンス変異が同定され、かつ、患児由来の培養細胞を用いたin vitro試験でゲンタマイシン投与によりジストロフィンの発現を認めたDMD患児4名。

## 方法

ゲンタマイシン7.5mg/kg/回を週1回1時間で点滴静注し、これを6ヵ月間継続した。開始時、3ヵ月時、終了時にCK値

測定、筋力測定、運動機能評価を行い、症状についての評価を行った。また、副作用の出現について評価するため、2週間毎に聴力検査、血液検査、尿検査、クレアチニンクリアランスの測定、ゲンタマイシン血中濃度測定を行った。

## 結果

CK値は開始前後で低下傾向を認めた。運動機能は開始前後で改善しなかった。聴力検査、血液検査、尿検査、クレアチニンクリアランスでは明らかな異常を認めなかった。ゲンタマイシン血中濃度は、投与直後は $19.2 \pm 3.7 \mu\text{g/ml}$ 、投与終了7時間後は $0.8 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$ であった。

## 考察

CK値は低下傾向を認めたが、症状の改善は認めなかった。これはゲンタマイシン血中濃度が、培養細胞を用いたin vitro試験の時の濃度（ $300 \mu\text{g/ml}$ ）や疾患モデルマウスにゲンタマイシンを投与した際に有効であった血中濃度（ $65 \mu\text{g/ml}$ ）に比べ低かったことが原因であると思われる。ゲンタマイシンを通常投与量の3倍量を投与した結果、血中濃度は投与直後に副作用出現率が高くなるとされる $12 \mu\text{g/ml}$ を越えていたが、聴力障害や腎障害などの副作用はみられなかった。in vitro試験ではその有効性が明らかとなっていることから、今後、副作用の少ない投与方法や薬物が開発され大量に投与することができれば、ナンセンス変異を有するDMDに対する有効な治療法となる可能性がある。

## 小児科における注意欠陥／多動性障害に対する 診断治療ガイドライン作成に関する研究班の 設立にいたる経緯とその進捗状況

宮島 祐<sup>1)</sup>、田中 英高<sup>2)</sup>、林 北見<sup>3)</sup>、宮本 信也<sup>4)</sup>、小枝 達也<sup>5)</sup>、  
山下 裕史朗<sup>6)</sup>、加我 牧子<sup>7)</sup>、齊藤万比古<sup>7)</sup>

1) 東京医科大学 小児科、 2) 大阪医大 小児科、 3) 東京女子医大 小児科、 4) 筑波大 心身障害系、  
5) 鳥取大 地域教育学部、 6) 久留米大 小児科、 7) 国立精神神経センター精神保健研究所

The Process to Establishing of the Study Group which Create the Diagnosis and  
Treatment Guideline to ADHD for the Pediatrician

Tasuku Miyajima<sup>1)</sup>, Hidetaka Tanaka<sup>2)</sup>, Kitami Hayashi<sup>3)</sup>, Shinya Miyamoto<sup>4)</sup>,  
Tatuya Koeda<sup>5)</sup>, Yuushirou Yamashita<sup>6)</sup>, Makiko Kaga<sup>7)</sup>, Kazuhiko Saito<sup>7)</sup>

小児科における注意欠陥／多動性障害に対する診断治療ガイドライン作成に関する研究班の設立は、平成10年から始められた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」班（主任研究者；大西鐘壽）において、日本小児心身医学会と日本小児精神神経学会が合同研究を始め、平成13年度から日本小児神経学会も加わり、小児精神神経領域に関わる3医学会として、この領域薬剤の適正使用についての問題点を抽出し、解決策を立案すべく合同研究を行った結果である。3医学会合同調査により、ADHDに対するメチルフェニデート（MPH）の保険適応拡大の要望が高いこと、本邦では二重盲検の行われた研究は皆無であること。診断は大半がDSM-IVを用いているものの客観性に乏しいなど不満を感じている現状、その一方で適応外使用に対する意識の低さなどが判明した。特に諸外国でも適応拡大された際に発生したMPHの不適切な使用を抑制するためには、治療に際し適正使用を第一とする診断治療ガイドラインの作成が急務であることが明白となった。これらを踏まえて平成14年度から公募されてた「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」に3医学会合同で応募したところ、平成15年度に採択され昨年9月より本研究班の活動が始まった。本研究はADHD治療において本邦では適応外薬剤であるMPHが頻用されてい

る現状を打開し、適正使用されるよう、客観性のある診断基準と治療評価尺度を明確にした小児医療の現場で有用となるガイドラインを作成することを第一の目標とした。さらにADHDに対するMPH治療効果判定を行う上で、インターネットを用いた情報開示を基盤として二重盲検法を用いた多施設共同臨床研究を行うことを第二の目標とした。医師主導型の臨床研究システムが構築されつつある現在、このシステムが稼動することにより、従来困難とされていた小児精神領域におけるその他の向精神薬においても臨床研究ネットワーク構築のモデルとなることを視野に入れている。研究初年度は客観性のある診断尺度を用いた診断と、薬物治療に併せ心理的ケアを踏まえた包括的治療を主体とする診断治療ガイドライン原案作成における重要項目の抽出を行った。さらにセキュリティシステムが厳重に働いたインターネットシステムを構築し、2年目以降に行う情報交換の基礎を確認した。

また、ネットワークシステムの実行と平行して問題点の検証、特に患者側に十分な情報提供が行われているか満足度の調査とともにセキュリティシステムを常に監視する体制を確立し、保護者や学校との連携を踏まえ、過剰診断や過剰投与の防止および適切な臨床応用の方向性を見出すための方策を模索した。2年目に予定する臨床研究を行ううえでの問題点、ガイドライン作成の方向性などを踏まえ、進捗状況を報告した。

# CYP2C19 の遺伝子型がN-デスメチルクロバザムの 血中濃度に与える影響

佐藤 玲子<sup>1)</sup>、小崎 健次郎<sup>2)</sup>、田村 和代<sup>2)</sup>、鮫島 葉月<sup>2)</sup>、谷川原 祐介<sup>1)</sup>、高橋 孝雄<sup>2)</sup>

1) 慶応義塾大学病院 薬剤部、 2) 慶応義塾大学医学部 小児科

A Major Influence of CYP2C19 Genotype on the Steady-State Concentration of N-Desmethylclobazam.

Reiko Sato<sup>1)</sup>, Kenjiro Kosaki<sup>2)</sup>, Kazuyo Tamura<sup>2)</sup>, Hazuki Samejima<sup>2)</sup>, Yusuke Tanigawara<sup>1)</sup>, Takao Takahashi<sup>2)</sup>

1) Departments of medicine Pediatrics Keio University School

2) Departments of Pediatrics, Keio University School

## 目的

Clobazam (CLB) の活性代謝物である N-desmethyloclobazam (N-CLB) は、血中半減期が長く、定常状態血中濃度が親化合物に比べ極めて高いことから、CLB 治療における効果や副作用の発症に重要な影響を与える。しかし、血中 N-CLB/CLB 濃度比には大きな個人差が認められるため、治療域の設定は困難なことが多い。近年、N-CLB の代謝に CYP2C19 の関与が示唆されたことから、本研究では CYP2C19 の遺伝子型が N-CLB および CLB 代謝に及ぼす影響について検討した。

## 方法

本院小児科神経科外来に通院中で、文章同意が本人あるいはその両親から得られた、1.5 歳から 33 歳 (中央値 6.5 歳) の 22 名のてんかん患者を対象とし、CLB および N-CLB の定常状態血中濃度を測定した。CYP2C19\*2 および\*3 多型を全血から抽出したゲノムの定常状態血中濃度を測定したゲノム

DNA を用いて PCR 法により増幅後、ダイレクトシーケンス法にて解析した。CYP2C19 の遺伝子型により、対象患者を group1 (\*1/\*1)、group2 (\*1/\*2 または\*1/\*3) および group3 (\*2/\*2 または\*2/\*3) に分け、CLB の主代謝酵素である CYP3A4 を誘導する抗痙攣薬併用の有無と合わせて、CLB 血中濃度/投与量比、N-CLB 血中濃度/CLB 投与量比および血中 N-CLB/CLB 濃度比に及ぼす効果を、二次配置分散分析法にて検討した。

## 結論

血中 N-CLB/CLB 濃度比 [(ng/mL)/(ng/mL)] は、group1 (n=7) : 5.4±1.4 (mean±SD)、group2 (n=10) : 10.9±6.3、group3 (n=5) : 32.6±7.7 となり、CYP2C19 遺伝多型により説明できることを示した。この知見は CLB の治療効果および副作用の発症に影響をあたえている活性代謝物 N-CLB の血中濃度モニターを行う上で有用と考えられる。

# イブニングディスカッション

- ・臨床試験による夢の治療の開発を目指して

牧本 敦

- ・小児臨床試験デザインにおける留意点 —生物統計の立場から—

柴田 大朗

- ・小児臨床試験デザインにおける留意点

—承認された小児用医薬品から学ぶこと—

中川 雅生

# イブニングディスカッション

## 臨床試験による夢の治療の開発を目指して

牧本 敦

国立がんセンター中央病院 小児科

Development of Effective Medical Treatments by Clinical Trials

Atsushi Makimoto

National Cancer Center Hospital, Division of Pediatrics

### 要旨

「夢の治療」の開発は、効果的な新規治療薬の臨床導入や新しい治療方法の正しい医学的認知の延長線上にある。これらを達成するためには、良くデザインされた臨床試験を、倫理的かつ科学的に、精確に執り行う事が必要である。このプロセスが正しく機能するために解決が必要な3つの問題点、すなわち、保険適応外薬剤の問題、多剤併用療法の臨床試験の問題、新薬開発のための治験の問題、について解説し、将来展望を含めて議論する。

### 緒言

新規治療薬の臨床導入や、新しい治療方法の医学的認知のためには、良くデザインされた臨床試験を、エラーのない形で精確に執り行う事が必要である。この「エビデンスを創り出す作業」では、少なくともある一定の範囲において、小児科臨床医の各々が従来こだわり続けてきた個別化治療の細やかさを廃し、試験治療と呼ばれるむしろ画一的な治療に徹する事を強いられる。その上、小児疾患の多様性と稀少性から、臨床試験は多施設共同試験にならざるを得ず、一医師が臨床試験へ登録できる患者数は限られ、試験の全貌を見極める事は不可能であり、かつ、結果が出るまでに数年以上を要す。このような理由により、臨床試験に参加する事、患者を登録する事にインセンティブを感じない臨床医も数多い。しかしながら、個々の経験に頼った従来の医療を続けていると、いつの間にかバイアスのかかった治療を世に広め、多くの患者に不利益をもたらす危険性がある事を強く認識すべきである。科学としての臨床医学を極め、かつ、10年後の医療を歩進させるためには、今、この時から、臨床試験の意義を理解し、自らの領域における臨床上の疑問を明らかにし、関係者と議論し、その疑問や仮説を証明するための効果的な臨床試験をデザインし、それを実践していく必要がある。古くから多施設共同研究グループが存在した小児がんの領域においてすら、真の臨床試験が開始されたのはこの1-2年の事である。多剤併用の抗がん化学療法を基本とした小児がんの臨床試験は、他分野の臨床試験と異なる特徴も多々あるが、

エビデンスを創り出す、という点において、その方法論の根幹は共通であると信じている。我々が夢の治療を目指して進めてきたプロジェクトを、保険適応外薬剤の問題、多剤併用療法の臨床試験の問題、新薬開発のための治験の問題、の3つの階層に分けて提示し、将来展望を含めて議論する。

### 適応外使用問題の解決

我が国において薬事法によって既に承認されている医療用医薬品について、承認されている効能・効果あるいは用量・用法以外で使用されている場合を「適応外使用 (off-label use)」と呼ぶ。薬事法上の適応取得は、前臨床試験や治験の実施、およびその結果に基づいて製薬企業が行う「企業申請主義」であるため、治験等の治療開発コストを回収して利益をあげる事ができないような希少疾患に対しては、企業イメージの向上につながる企業が判断できるような例外でない限り、治験を含む治療開発が行われることはなかった。一方で、主に欧米における臨床試験結果に基づく医学の進歩は目覚ましく、ある疾患で承認を得た薬剤が、他の適応外疾患にも有効であるというエビデンスは増加の一途をたどり、そのような疾患においてはジュネーブ宣言等に明記される医師の義務と医師法による処方権に則して、適応外使用をせざるを得ないケースが増えていることは言うまでもない<sup>1,2)</sup>。

この適応外問題は、患者の治療選択における科学と倫理の問題のみならず、保険診療に基づく経済的な問題と表裏一体の関係にあり、これが問題の解決を複雑にしていた。昭和36年に国民皆保険制度が導入されて以降、我が国の医療では、薬事法上の承認と保険適応が厳密に1:1対応しており、適応外使用をした際には査定によって保険償還が行われず、病院等の持ち出しとなる危険性があった。これに関しては、いわゆる「保険病名」による対応や、基金側の査定におけるケース・バイ・ケースの裁量によって、実際の患者治療において問題となることは少なかったが、厚生労働省・自治体による特定共同指導等の監査が入った場合には、厳密に薬事法上の適応の記載と照合され、適応外使用と判断された結果、病院側が薬剤費の返還を求められるという事例

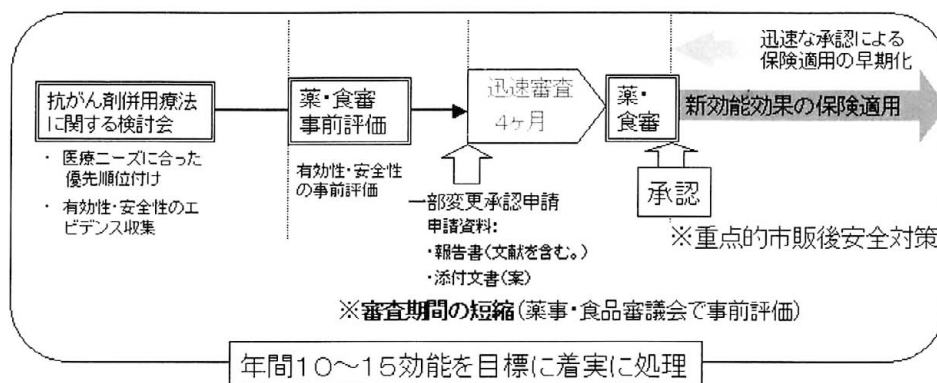


図1 抗がん剤併用療法に関する検討委員会による適応拡大スキーム（厚生労働省ホームページより）

医師による報告書作成、厚生労働省薬事食品衛生部会医薬品第二部会による報告書の事前評価、事前承認を得た報告書を用いた製薬企業による承認申請、医薬品・医療機器総合機構による迅速審査、を含めた一大システムであった。

は稀ではなかった。また、治療開発としての治験・臨床試験の重要性がますます大きく認識されるようになりつつある昨今、薬事法上の承認を持たない効能または用量・用法を用いて試験治療を行う事が倫理的に問題視されるばかりか、治験の併用薬剤として適応外薬剤が含まれる場合には治験の実施が不可能であり、すべての適応外薬剤を企業が購入して治験を行うケースもあった。この問題が解決されることなく最も大きな形で残ったのが小児医療の領域であるといっても過言ではなく、小児医療に必要な薬剤の約70%は適応外使用である、とのデータもある<sup>3)</sup>。

このような適応外使用問題の解決策としては、企業主導治験の要請、医師主導治験の実施、平成11年2月1日付、研第4号、医薬審第104号、健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知（適応外通知）<sup>4,5)</sup>に基づく文献的エビデンス収集または臨床試験の実施、が挙げられる。このうち、適応外通知に基づいて承認申請がなされ、承認された品目は平成17年1月現在で45品目にのぼる<sup>6)</sup>。

著者らは、平成14年度厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）「小児肉腫に対する適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究（主任研究者：牧本敦）」において、小児固形腫瘍に対する臨床試験を推進する活動を開始した折にこのジレンマを経験し、適応外使用の早期解決に向けて上述の適応外通知による適応拡大を目指した文献的エビデンス調査を独自に行っていた。しかしながら、学問的なエビデンス調査は可能であったものの、その調査結果をどのように取りまとめ、どのように行政に働きかけるか、という部分の戦略が乏しかった。平成15年11月、抗がん剤の適応外使用問題を現行制度下で早急に解決する目的で、厚生労働省医政局と医薬食品局の両局長の諮問機関として「抗がん剤併用療法に関する検討委員会」が設置されるに至り、行政主導で候補薬剤が選定され、報告書書式が設定されたことによって、医師が行うべき作業が具体的に示された。平成16年1月に同委員会

ワーキンググループが設立された際に、著者もワーキンググループ委員に選出されたため、従来行ってきた調査の延長で、より具体的な作業として継続できる事となった。

「抗がん剤併用療法に関する検討委員会」で行った作業は、公表論文等の文献的エビデンスに基づいて承認申請を行う上述の適応外通知の手続きに類似するが、産官学を巻き込んだ全く異なる制度であり、医師による報告書作成、厚生労働省薬事食品衛生部会医薬品第二部会によるその報告書の事前評価、事前承認を得た報告書を用いた製薬企業による承認申請、医薬品・医療機器総合機構による迅速審査、を含めた一大システムであった（図1）。各がん分野の実情に基づき、特定の癌腫に対する効能・効果が公表論文等の文献に基づいて医学・薬学上公知と見なしうる薬剤を選定し、優先順位をつけて作業を行った。平成16年11月29日付で乳癌の骨転移に対するパミドロン酸ナトリウム、平成17年2月14日付で小児悪性固形腫瘍に対するドキシソルピシン等、合計13報告書に基づく併用療法の承認を受けた。その後、平成17年1月21日の薬事食品衛生部会医薬品第二部会の事前審査に5つの報告書を提出、部会の承認を得た後、その活動を終えた（図2）。これらの報告書は厚生労働省のホームページで参照可能であるが、抗がん剤併用療法に関する検討委員会の下部機関であるワーキンググループの医師が、適応外使用問題の解決のために休日夜間の診療外時間を使って作成した珠玉のレポートであり、今後、抗がん剤以外の適応外使用問題の解決のためにも参考となる貴重なデータである<sup>7)</sup>。

### 研究者主導の多施設共同臨床試験

我が国では、基礎研究のレベルに比べて臨床研究のレベルが低い、といわれて久しい。小児がんの領域では、1970年の前半から「多施設共同臨床研究」を謳った研究グループが複数活動を行ってきたが、治療法や研究法を客観的に評価するための臨床試験審査委員会や倫理委員会の介入は



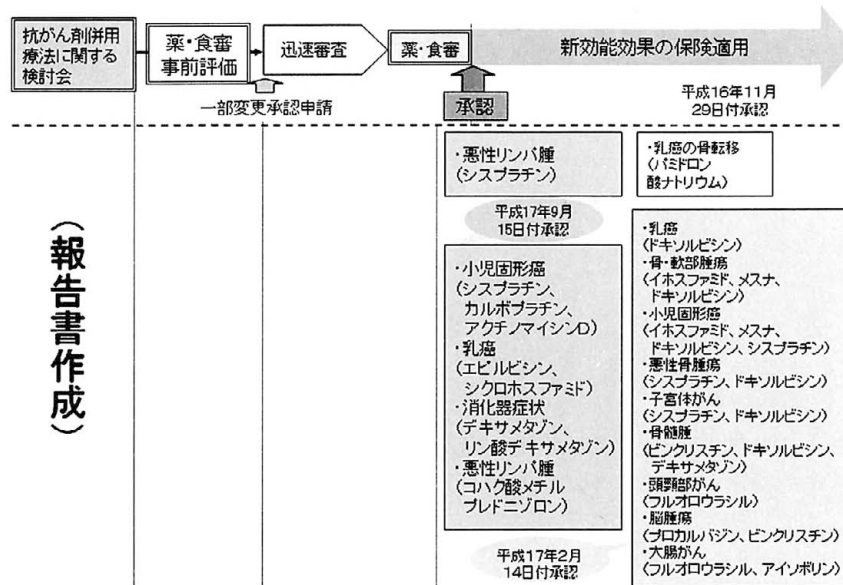


図2 抗がん剤併用療法の適応拡大スキーム進捗状況 (厚生労働省ホームページより)

平成16年11月29日付で乳癌の骨転移に対するパミドロン酸ナトリウムの承認を受けたのを皮切りに、平成17年9月15日の時点で全薬剤の適応拡大承認を受けた。

なく、有害事象をリアルタイムに汲み上げ、安全性を保証する正確なシステムもなかった。いわば「多施設共同臨床実践」から得られたデータを持ち寄り、独学で学んだ統計学的手法を用いて解析したデータを発表していたに過ぎず、観察研究の域を出なかった。このような背景を持つ小児がん研究において、質の良いエビデンスを創り出し、それを将来の患者に還元するためには、優れた試験デザイン、それを記載したプロトコールを客観的に評価するシステム、エラーの少ないデータ収集、品質管理の行き届いたデータマネージメント、および生物統計学者による解析といったプロセスの改善が必須である<sup>9)</sup>。

上述のように、著者らは、平成14年度厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)「小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究(主任研究者:牧本敦)」において、小児固形腫瘍に対する臨床試験を推進する活動を行って来た<sup>9)</sup>。欧米に比して立ち遅れている我が国の小児がん臨床試験体制を改革し、ヘルシンキ宣言を遵守し、ICH-GCPに沿った臨床試験を行える環境を構築すべく、(1)横紋筋肉腫等の小円形細胞肉腫に対する標準および新規治療法の開発および普及、および、(2)質の高い小児がん多施設共同臨床試験を実施しうる基盤の構築、の二つを目標としている。

横紋筋肉腫、神経芽腫、ユーイング肉腫のそれぞれの標準治療開発を行うため、三つの疾患特異的プロジェクトとそれらに共通の基盤整備プロジェクトを企画した。なお、神経芽腫プロジェクトは平成16年度から他の厚生労働科学研究(がん臨床研究事業)「進行神経芽腫に対する標準治療確立および新規治療開発のための研究」班のプロジェクトとして切り

分ける事とした。

①横紋筋肉腫プロジェクト

「進行性・難治性横紋筋肉腫に対する自家末梢血幹細胞救援療法を併用した大量化学療法の第II相試験」を実際に開始した。平成17年3月現在、計10症例を登録し、研究を続けている。また、年に2回の中央モニタリングを計画しており、平成17年1月に2回目のモニタリングを行った。3年間で40症例を登録する予定である。

②神経芽腫プロジェクト

「進行性神経芽腫に対する自家造血幹細胞救援療法を併用した大量化学療法の第II相試験」の計画書作成を行っている。なお、平成16年度に厚生労働科学研究(がん臨床研究事業)「進行神経芽腫に対する標準治療確立および新規治療開発のための研究」班が成立したため、本プロジェクトを当該班へ切り分けた。

③ユーイング肉腫プロジェクト

「限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療法の第II相臨床試験」について、平成17年9月にキックオフミーティングを行い、実際に試験を開始した。平成17年3月までに2例を試験登録した。3年間で53症例を登録する予定である。

④多施設臨床試験を実施する基盤の整備

当該班研究では「小児がんデータセンター」を運営し、モデルケースとなりうる具体的な臨床試験の計画と実行を通して小児がん領域全体のための臨床試験の共通基盤の整備を進めるために、多方面の改革を推進して来た。当該データセンターにおいては、臨床試験実施計画書を完成させるための支援を行い、症例報告書、電子データベースを作成し、実

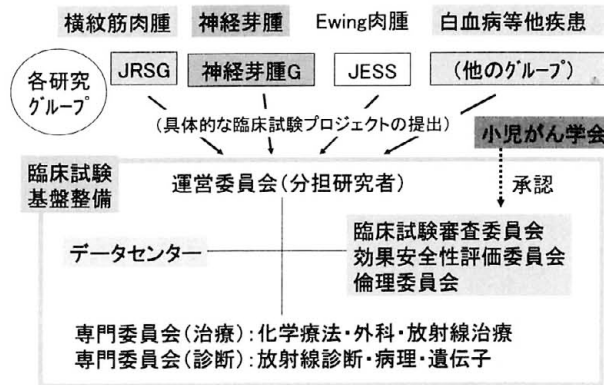


図3 小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究

平成14年度厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)「小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究(主任研究者:牧本敦)」が指す多施設臨床試験体制のスキーム。今後、各疾患特異的グループ間の手順や評価基準の標準化によって、治療開発の系統化・効率化を図る予定である。

際、症例登録を開始した。今後、参加施設を巻き込んだより具体的かつ実践的な活動が行われ、かつ、各疾患特異的グループ間の手順や評価基準の標準化が進み、治療開発の系統化・効率化によって成果があげられるものと期待している(図3)。

### 新薬開発のための医師主導治験

小児悪性固形腫瘍は、一般に癌化学療法に高感受性であるため、新規薬剤についても、その使用が積極的に検討されてきた。特に、有効な治療法の確立されていない再発および難治性の患者に対して、新規薬剤の使用可能性を広げる意味の治験を推進する事が必須である。

塩酸イリノテカン<sup>10)</sup>は、小児悪性固形腫瘍に対して最も注目されている薬剤のひとつである。動物実験のデータとしては、金子ら<sup>10)</sup>、小室ら<sup>11)</sup>が、神経芽腫などに対して、また上井ら<sup>12)</sup>が横紋筋肉腫に対して、それぞれ*in vivo*での抗腫瘍効果を証明した。これらの結果を受け、適応外使用として実際の使用経験が蓄積されていった。Mugishimaら<sup>13)</sup>の第I相臨床試験では、1日1回60 mg/m<sup>2</sup>点滴静注x3日間、4週毎繰り返す、という初回投与量から増量を開始し、140 mg/m<sup>2</sup>/日以上(420 mg/m<sup>2</sup>/週以上)の投与例11例中4例に部分寛解以上の奏効を観察した。一方で、Hosonoら<sup>14)</sup>は、後述の米国の臨床試験の結果を受けて、1日1回20 mg/m<sup>2</sup>x5日間連続投与(100 mg/m<sup>2</sup>/週)、2週繰り返す、3週毎のスケジュールによる治療を7例の再発小児悪性固形腫瘍に施行し、部分寛解以上の奏効例2例の他、腫瘍マーカーの正常化を3例に認めた。また、この症例研究では、当該臨床試験で用いられる1日1回40 mg/m<sup>2</sup>x3日間連続投与(120 mg/m<sup>2</sup>/週)、2週繰り返す、3週毎のスケジュールによって治療された再発横紋筋肉腫1例が含まれるが、この例においては肺転移巣の完全寛解を認めた<sup>14)</sup>。

これらはいずれも医師の自主研究であり、有害事象のデータを含めて治験レベルの品質管理が行われたものではない

め、効能または用量追加の適応申請資料としては不十分であると判断されるが、再発小児悪性固形腫瘍に対するCPT-11の有効性を示唆するに足るデータと考えられる。このため、承認申請を意図した治験を、医師主導の枠組みの中で進める事を立案した。本試験は、従来の癌化学療法剤に不応である難治性小児悪性固形腫瘍の患者を対象に、この疾患については新規薬剤である塩酸イリノテカン(CPT-11)を投与し、小児における用量規制毒性と最大耐容量の決定(第I相試験)と奏効率の算出(第I相試験と第II相試験)を目的に行う、第I-II相臨床試験である<sup>15)</sup>。

当該医師主導治験は、平成14年度厚生労働科学研究費(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業〔小児分野〕)「小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究」班の枠組みの中で企画し、製薬企業との間の交渉を開始した。以降、実際のGCP改訂や国立がんセンター中央病院の院内体制の整備を経て、平成16年度日本医師会治験推進研究事業のひとつに採択され、これをもって実際の治験体制を構築する事が可能となり、平成17年3月現在、最終準備段階に至っている。

### 将来展望と結語

以上、著者らが夢の治療を目指して進めてきたプロジェクトを、保険適応外薬剤の問題、多剤併用療法の問題、新薬開発のための治験の問題、の3つの階層に分けて説明した。今後、それぞれの活動の精度を高めると共に、全国多施設へと均てん化し、それによって、我が国の治療開発能力を欧米諸国並に高めて行くことが必要となる。これが実現されるならば、希少疾患という弱点を国際共同臨床試験という手段で克服し、質の高いエビデンスを構築できる可能性も高くなる。科学としての臨床医学を極め、かつ、10年後の医療を進歩させるために、臨床試験の推進は必要不可欠である。国立がんセンターの推進する成人がん領域の臨床試験方法論を知る者として、また子供の健康を守る一小児科医

として、小児の他分野の先生方と知識を共有しつつ、小児がんに限らない臨床試験と治療開発の方向性を探っていきたいと考えている。

## 文献

- 1) 「医の倫理の国際綱領」日本医師会ホームページ. <http://www.med.or.jp/wma/ethics.html>
- 2) 「処方と医師の裁量」兵庫県整形外科医会ホームページ. <http://hcoa.jp/medical/ho/hashimoto.html>
- 3) 大西鐘壽. 小児医療とオフラベル問題－小児科医が何をしなければならぬか－. 小児内科 2002;34:402-411.
- 4) 健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長: 適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて, 研第4号・医薬審第104号, 平成11年2月1日(医薬品研究 1999;30:188. に掲載)
- 5) 藤原康弘. 2000年に承認された新薬と外国臨床データの利用について－適応外使用とブリッジング試験を巡って－. 医薬品研究 2001;32: 639-651.
- 6) 「適応外使用通知に基づく承認について」厚生労働省ホームページ. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/01/dl/s0124-9h2.pdf>
- 7) 「抗がん剤併用療法に関する報告書について」厚生労働省ホームページ. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/05/s0521-5.html>
- 8) 牧本 敦. 臨床試験におけるデータマネージメントと品質管理・品質保証 小児外科 2004;36:846-853.
- 9) 牧本 敦. 我が国における小児固形腫瘍の本格的臨床研究確立のための基盤整備について 小児科診療 2004; 67:577-582.
- 10) 金子道夫, 金子節子, 大川治夫. トポイソメラーゼ阻害性抗腫瘍剤の神経芽腫に対する抗腫瘍効果の検討. 医学のあゆみ 1993;165: 875-876.
- 11) Komuro H, Li P, Tsuchida Y, et al. Effect of CPT-11 (a unique topoisomerase I inhibitor) on a highly malignant xenotransplanted neuroblastoma. Med Pediatr Oncol 1994;23:487-492.
- 12) Kamii Y, Tsuchida Y, Yokomori K. Effects of CPT-11 on a human rhabdomyosarcoma in nude mice and in culture. Int J Pediatr Hematol Oncol 1996;3:201-205.
- 13) Mugishima H, Matsunaga T, Yagi K, et al. Phase I study of irinotecan in pediatric patients with malignant solid tumors. J Pediatr Hematol Oncol 2002;24:94-100.
- 14) Hosono A, Makimoto A, Kawamoto H, et al. A retrospective analysis in safety and efficacy of protracted administration of irinotecan for patients with small round cell sarcomas relapsed after stem cell transplantation. Proc ASCO 2003;22:813.
- 15) 牧本 敦. 難治性小児悪性固形腫瘍に対する塩酸イリノテカン (CPT-11) の第I-II相試験. 薬局 2005; 56: 2593-2599.

# 小児臨床試験デザインにおける留意点—生物統計の立場から—

柴田 大朗

国立がんセンターがん予防・検診研究センター情報研究部

Points to Consider on Design of Clinical Trials in Pediatrics: A Biostatistician's View.

Taro Shibata

Statistics and Cancer Control Division, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center

## 【表題ページ脚注】

\* 本稿は、第31回日本小児臨床薬理学会イブニングディスカッション「小児臨床試験デザインにおける留意点」(2004年9月17日)の内容に基づくものであるが、筆者個人の見解を提示するものであり、筆者の当時の所属組織(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 新薬審査第一部)の公式な見解を示すものではない。

## 要旨

臨床試験の計画、実施、解析、結果の解釈と報告という一連のプロセス全体にわたって生物統計学に関連した取り組みが必要であるが、特にその計画段階においては、慎重かつ詳細な対応が重要となる。適切な試験デザインの選択が試験の妥当性、試験結果の意義及び試験の効率的な実施に大きな影響を与えるためである。

また、臨床試験のデザインは、医薬品(あるいは治療法)の特性、臨床的位置づけ、既知の情報、必要とされる情報の質と量等を踏まえ“オーダーメイド”されるものであるが、その準備として、先行試験結果を含む既存情報の分析、rationaleの明確化、臨床的な仮説の生物統計学的な観点からの定式化、更に臨床現場における実態の把握が必須である。

既存情報の誤った解析、過度に楽観的な解釈や都合の良い情報だけを取り上げた分析等に基づいた試験デザインの決定は、試験の失敗に繋がる。一方、臨床現場における実態を正しく把握しないまま試験デザインを検討すると、実施可能性や倫理面で問題が生じる。例えば医薬品の開発過程で実施された臨床試験(治験)の結果が評価される承認審査の過程で、このような事例・問題に遭遇することは少なくない。

こういった問題を回避し臨床試験を適切にデザインする上で、計画の初期段階から生物統計専門家が積極的に関与すること、更に異なる領域を専門とする関係者間で率直に意見交換したうえで問題点に関する共通理解を得ておくことの意義が非常に大きい。先行試験のプロトコルの引き写しではなく、新たに実施する試験と先行試験との間の目的の差異を明らかにし、目的に応じた最適な臨床試験デザインを選択することが重要であるのは小児を対象とした臨床試験に限ったことではないが、倫理面での配慮をしつつ臨床試験の必要性について十分な理解を得るためにも、試験デザイン時の慎重かつ合理的な取り組みを進めるよう留意することが望まれる。

## はじめに

近年、医療用医薬品の承認審査実務には医学・薬学・毒性学の専門家に加え、生物統計学の専門家もチームに加わっている。本稿では生物統計学の立場からこの承認審査実務に携わった経験を踏まえ、小児臨床試験デザインにおける留意点について議論する。

## 適切に計画・デザインされた臨床試験の必要性

小児を対象とした臨床試験、あるいは系統的な情報収集と言い換えることが適当な状況もあるかも知れないが、その可否については別途議論することとし、ここでは適切に計画・デザインされた臨床試験が必要だと考える動機として、3つの指摘をしたい。

一点目は、医薬品に関する情報がない・不正確な情報が流通しているという状況は、そういった状況そのものが危険を引き起こす要因になるということである。医薬品の添付文書に多く見られる「小児に対する使用経験がない」、「有効性、安全性が確立していない」という文言を思い浮かべていただくと、これに同意して頂けるのではないかと考える。このような状況にあつて、有効性、安全性に係わる情報を蓄積し、速やかに臨床現場に提供するにはどのような取り組みを行えばよいのであろうか。

二点目として、臨床的に意義のある情報を得てその結果を利用可能な形で蓄積していく必要がある一方で、臨床現場は非常に多忙な環境であり、そのような環境で効果的に目的を達成するための方策を考える必要があることが挙げられる。

三点目として、必要性の少ない負担や侵襲をさけるためにも臨床試験が適切に計画・デザインされていなければならない。

## 安全対策と情報の伝達・共有

一点目の内容について、安全対策を例に考えてみたい。承認された医薬品が臨床現場で使用される際に、より早い段階で安全性に関するシグナルを見つけ出すことができれば、それ以降に起こるトラブルの回避に役立つ。そのような対応をとるためには、シグナルを見つけ出すための情報が必要となるが、個別の病院・施設単位で検討できる事項と、全国規模で検討しなければならない事項とがある。まれな副作用に関する情報を蓄積するためには、どうしても後者のアプローチ

	他剤と比べた有効性	まれな副作用	安全対策の効果
一人の患者	×	×	×
一人の医師	○	△	×
施設	○	○	△
製薬企業	◎	○	○
社会全体	◎	◎	○

◎：把握・認識が十分可能  
 ○：把握・認識が可能  
 △：把握・認識が出来る場合がある  
 ×：把握・認識が困難

図1 把握・認識できる情報の立場による差

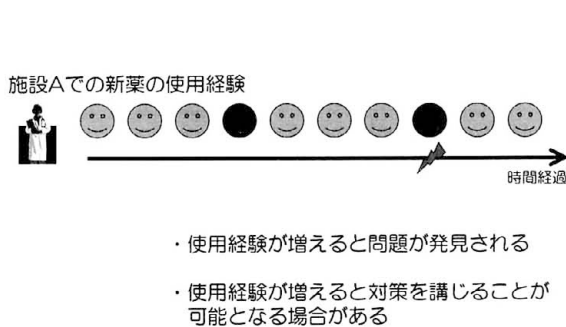


図2 (a) 新薬承認後の時間経過と問題の発見

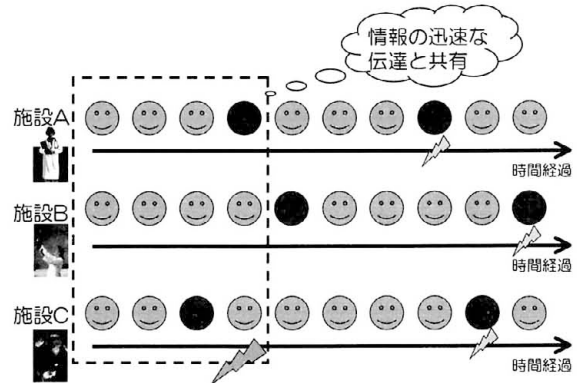


図2 (b) 新薬承認後の時間経過と問題の発見

が必要となる。もちろん後者のようなアプローチについては、施設ごとには安全対策の効果が実感できない可能性が高いのではないと思われる(図1)。しかしながら、対策の効果が直接的に実感できないからといって実施しないまま放置することが出来ないケースもある。

以上を模式的に示したものが図2(a)及び図2(b)である。

新薬が承認されて医療現場で使われるようになり、ある程度の使用経験が積み重ねられると、次第に問題が発見されるようになる。特段の対策を取らなくとも、同一施設内で同様の問題が繰り返し経験されるようになると、臨床現場の先生方は何らかの問題があることに気づかれることと思われる。ただし、このような経験は、他の施設においても同様に起こっていることであって、仮に施設間で情報の伝達と共有が迅速に行われていれば、より早い段階で問題を抽出し、場合によっては対策を講じることで、それ以降に生じうる問題を回避することができるかもしれない。

このような情報の伝達・共有を行うためには何らかの形で情報を入手・蓄積しなければならないが、その手段については目的や状況に応じていろいろな方法論がありえる。臨床試験をどのようにデザインするかを考えることは、目的や動機を達成するための手段である。臨床試験のあり方を考える際に、臨床試験のみを切り離して議論するのではなく、薬剤疫学的方法論など様々な方法論の中における臨床試験という方法論の位置づけを理解した上で議論することが重要である。

### 適切な用法・用量に関する情報を得るために

動機的一点目として挙げた内容について、もう一つ、用法・用量に関する情報収集を motivating example として取りあげたい。

小児に対する用法・用量が確立していない医薬品を使用するケースで、瀬踏みしながら用法・用量の経験を積んでいくというケースにおいても、安全対策の事例と同様の問題が起こりえる。最終的には、個別の施設で適切な用法・用量の調節方法に関するノウハウが蓄積されていくことになると思われるが、その間、日本全国で同時並行的に多くの患者さんに対して、過小な用量や過大な用量が投与されることになる。

このような状況が予想される場合には、適切にデザインされた臨床試験を実施し、結果を報告することで、施設間で重複した試みがなされることを回避する必要があると考えられる。このような情報の集積と、集積された情報を踏まえてさらに未知の事項に対する情報収集を進めていくことで不確実性やリスクが軽減されていくことになる。

ただし、このような方針を採用する際の前提として、共有や伝達が可能な情報と、それが困難な情報とを区別することが必要となる。後者については臨床試験という枠組みの元で情報収集することは適当ではない。臨床試験によって共有・伝達が可能な情報と、そのような伝達が困難である情報があることについて、臨床試験を推進する必要があると考えられる方々、不要であると考えられる方々、いずれのお立場の方々にも理解して頂きたい。これは、個々の専門の先生方の経験



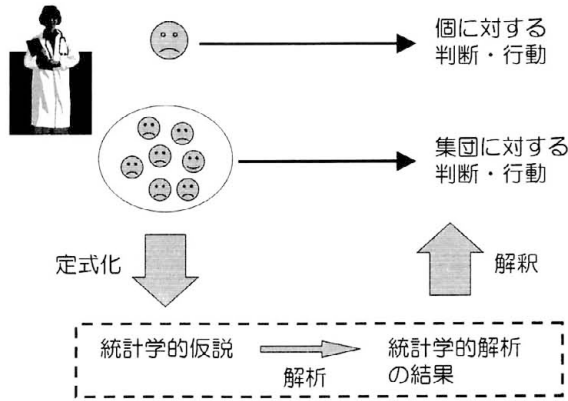


図3 個と集団、仮説定式化と解釈の関係

- Rationale-  
既知の情報を踏まえた試験の必然性、目的の合理性
- Design-  
必要な情報の明確化と目的に合致した妥当なデザイン
- Logistics-  
時間、人、費用、情報の流れ等の最適化・有効活用

図4 試験計画段階で注意しなければならない事項

しない試験を実施してしまう、試験が頓挫してしまうなどというトラブルの原因となり得る。新たに臨床試験を実施することは、既知の情報・既存の情報からは判断し得ない新規性・個性の高い問題が存在するというものであり、かつ、その問題の新規性や個性が高いほど臨床試験の必要性は高くなる。新規性や個性が高いのであれば、必然的に試験デザインに際して既存の試験とは異なった観点からの検討が必要になる。次節以降で、この留意点について議論する。

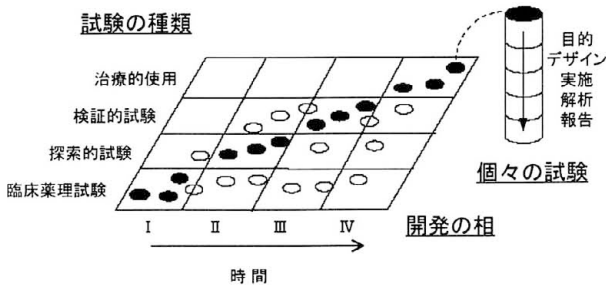


図5 医薬品開発の相と試験の種類の関係

に基づく判断と所謂 EBM とは、二律背反の関係にあるわけではないということでもある。共有・伝達が可能な情報については、個のデータと集団のデータとの性質の違いを踏まえて問題を適切に定式化することを試み、その上でより詳細な試験デザインを議論することになる(図3)。この問題の定式化の段階で、臨床家と生物統計学の専門家との間で十分な意思疎通がなされていることが、試験デザインを適切なものにするために必要不可欠である。

### 適切な臨床試験を実施するために計画段階で注意しなければならないこと

適切な臨床試験を実施するためには、試験計画段階で十分な検討がなされる必要があることは改めて言うまでもないが、その際、特に試験計画段階で注意しなければならない3つの柱がある。Rationale、Design、Logisticsの3つである(図4)。

試験の必然性や目的の合理性を明確にすること(Rationale)、目的に合致した妥当なデザインを採用すること(Design)、また、限られたリソースを有効に活用するための工夫を行うこと(Logistics)が必要で、RationaleとLogisticsはDesignの決定に大きく影響する。

これらの点について曖昧なまま、例えば先行研究のプロトコルを自動的に踏襲するという形で試験が計画されると、試験に参加する必然性を感じてもらえない、本来の目的に合致

### 臨床試験のデザインを考える上での留意点

臨床試験のデザインを考える上での留意点として、本稿では二点取りあげる。

一点目は、臨床試験のデザインは個々の医薬品の特性、臨床的位置づけ、既知の情報、必要とされる情報の質と量を踏まえ、オーダーメイドされるものであるということである。臨床試験の結果から何を主張できるか、試験の結果をどのように利用できるかは、データの取り方に依存する。臨床試験の結果が有効に活用出来るか否かを定める際に大きく影響を与えるのは一般にはデータの量であると思われるがちであるが、実際にはデザインの妥当性の方が重要である。デザインが不適切であると、どれほど被験者数が多くとも、どれほど詳細にデータを得ていようと、試験結果が役に立たないという状況に陥ってしまう。

なお、デザインを決定する準備として、既存情報の分析、Rationaleの明確化、臨床現場における実態の把握が必須である。

ICH E8「臨床試験の一般指針」<sup>2)</sup>には、相という概念は、要求されていることそのものを指すわけではないという趣旨のことが書かれている。つまり、第I相、第II相、第III相という表現は、必ずしも試験デザインを規定するものではないということである。この、開発の相と試験の種類とが一对一の対応ではないことを模式的にあらわしたものが、ICH E8のいわゆる「森の図」とよばれるシェーマである(図5)。横軸が開発の時間経過を表し、縦軸に試験の種類が並べられており、個々の○がひとつの試験を表す。

この図の意味するところは、それまでに行われた試験結果



を分析し、これから検討しなければならない事項を明らかにし、それらを踏まえて必要な試験の種類を決めていく、すなわち個別の状況に応じて試験デザインを選択することが臨床試験を実施するうえで必要であるということである。

以上のような試験のオーダーメイドのためには、既存の情報の分析が必要となるが、ここで間違った分析をしてしまうと、試験の失敗につながる危険性が高まる。よく見受けられる問題としては、既存情報に誤った統計解析手法・解析方針を適用することによる誤った見積り、過度に楽観的な解釈、主張に併せて都合のいい情報だけを取りあげた分析などが挙げられる。生物統計学の専門家は、探索的な解析によって生じる問題を把握し、すなわち、解析結果の不確実性に伴って臨床的あるいは社会的にどのような問題が生じるかを見極め、臨床家とその問題点について議論する必要がある。

臨床試験のデザインを考える上での留意点の二点目は、臨床試験のデザインは多くの専門分野からの知見を集めて行われる共同作業であるということである。

生物統計学の専門家は試験や調査の結果が出てから呼ばばいい、必要被験者数の設計だけ頼めばよいという考えは誤解であり、また、臨床試験を適切に実施するためには、試験の実施・運営に携わる方も含め、事前に徹底的に問題点を洗い出す作業を行う必要がある。

なお、試験計画時の議論の過程で、倫理面、実施可能性の面で実現できない事項が少なからず出てくる。そのような事項について、漠然と倫理的に実施できない・実施可能性に問題があるとするのはなく、具体的に何が問題となって実施できないのか、何を解決すれば実施できる余地があるのかについて明らかにし、記録に残していくことは、試験結果を報告する際や、さらに次の試験に取り組む際に役に立つ。例えば倫理性が問題になったときに、漠然とした議論ではなく、「社会的/科学的価値」「科学的妥当性」「適正な被験者選択」「適切なリスク/ベネフィットバランス」「第三者審査」「インフォームドコンセント」「候補者を含む被験者の尊重」(Emanuelの7つの倫理原則による分類)<sup>3)</sup>等、どういった観点からの倫理的問題であるのかを明らかにすることが重要である。

## 新医療用医薬品の承認審査における事例

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（及び、その前身である国立医薬品食品衛生研究所 医薬品医療機器審査センター）において経験した事例について紹介する。

2000年以降に提出された1,600件強の治験届を整理すると、700成分ほどの医薬品の治験が行われているが、そのうち小児を対象とした試験が行われているのはプロトコルの数では50件強、医薬品としては30成分強であった。

この小児を対象とした治験の内容を確認してみると、ランダム化比較試験が40%弱を占めており、この40%の内訳は、実薬対照か同一薬の異なる用量の比較が35%、プラセボ対照/基剤対照試験が5%であった。また、薬物動態の検討が行われている試験も40%弱であり、この40%の内訳は、

薬物動態の検討が非盲検非対照試験で行われていたものが30%、ランダム化比較試験の中で行われていたものが10%であった。一般に、小児を対象とした比較試験や薬物動態試験は実施が困難であるといわれているが、それなりの数の試験が実施されていることになる。

薬物動態の検討目的としては、薬物動態と有効性・安全性データとの関係の評価、成人での試験結果や海外での試験結果との比較などであった。また、単に非盲検非対照試験で薬物動態が検討されているだけでなく、実薬対照試験、用量比較試験で検討されている事例もある。小児を対象とした試験で用法・用量を検討する場合、有効性、安全性ともに、用量間の差がシャープに観察出来る程の被験者数の確保が困難なことが多いが、そのような制約された条件下であっても、薬物動態のデータが取られていることで用量群間比較の解釈がより精密に行えるというメリットがある。

さらに、成人を対象とした試験ではさほど珍しくないものの、小児を対象とした試験においても実施された実績や経験がある方法論上の工夫を例示する。

被験者数が非常に大きな試験であれば、層別割付や最小化法を用いずとも確率的に群間で背景因子や重要な予後因子の偏りを防ぐことができるが、多くの場合そのような試験は実施困難であり、そのような制約がある状況でよりよい試験を実施するためには、これらは特に重要な方法論上の工夫である。

ここで注意して頂きたいのは、たとえば最小化法を用いるためには中央登録のシステムが必要であるが、このようなシステムを構築するノウハウがないと、最小化法は採用できないということである。裏を返せば、中央登録のノウハウが蓄積されたことで、最小化法などの採用が容易になったということ、つまり、以前は実施困難であった試験が実施可能となる余地が広がったということである。先ほど実施可能性の面で試験のデザインに制約が生じる場合にはその理由を明らかにしておくことが将来役に立つ可能性があることを述べたが、それは、できない理由を明らかにしておく、技術の進歩や他の領域で用いられている方法論を応用することで問題が解決できる可能性があるためである。

また、CRFの内容・デザインの工夫などは一見地味な努力と受け止められるかもしれないが、このような工夫が、多忙な臨床現場での先生方のご協力を頂くためには必須であり、臨床現場の負担を少しでも減らすことが出来るように知恵を絞ることが多くの方々にご協力いただく上でも重要である。

承認審査の過程で問題となった事例としては次のようなものがある。Population PK解析（母集団薬物動態解析）で、ある2つのサブグループ間の比較を行いたかったものの、95%以上の被験者が片一方のサブグループに偏っていたために十分な比較が行えなかった事例、小児を対象とした医薬品であるにもかかわらず小児科医が治験に加わっていなかったために低年齢の被験者がほとんど登録されていなかったケースなどが見られた。また、薬効の有無について専門家間でもcontroversialである領域で小児を対象として開発された医薬品に対して、薬事食品衛生審議会の委員を含めた会議（専

門協議)において、プラセボ群を含めた試験を実施すべきであると専門家から指摘を受けたケースなどもある。

問題事例の一つ目は成人の臨床試験での事例であるが、小児を対象とした薬物動態試験の場合にはPopulation PK解析が用いられることが多いと思われるので、補足する。100点以上の採血を得てPopulation PK解析を行ったものの、採血時点がある時間の前後に極端に偏っていたために、薬物動態パラメータが適切に推定できない状況に陥ってしまった。形式的にはパラメータが算出できたものの、その変動係数が数十万パーセントから一千万パーセントという、実質的には推定不能で、解釈が困難な結果しか得られないケースであった。多くの被験者の方から協力を頂き採血を得ながら解析結果を得られないのは非常に残念なことであり、このような問題を回避するためにも、事前に採血時間の規定に工夫を払うなどの取り組みが重要である。

Population PK解析に関しては、成人での対応事例であるが、最適なサンプリング計画の検討、事前のシミュレーションによる採血計画、採血ポイント数等の妥当性の検討などが、実際に行われている。適切に事前の計画がなされれば、先程の採血時間が一時期に集中することによって生じる問題や、特定の背景の患者のみが特定のタイミングで採血されることによる交絡を回避でき、このような検討自体は被験者の負担を減らすことにつながると共に患者さんから採血する回数を増やさずに妥当性並びに精度の高い結果を得ることにつながるから、ぜひ試みていただきたい事項である。

薬物動態の検討に関する議論が殆どとなってしまったが、その他にも、現在進行中のものとして、成人であってもプラセボ対照試験が実施されることが少ない疾患領域でのプラセボ対照試験や、効果が著しい場合に早期終了を可能とするような厳密な中間解析を実施する試験等の事例があり、そのような臨床試験のノウハウが蓄積していくことで、より患者さんの負担を減らしつつ臨床現場に有用な情報を得ることの出来る臨床試験の実施につながることが期待される。

### 不確実性／リスクの評価

最後に、不確実性やリスクの評価と臨床試験の関係に触れておきたい。

現実問題として、小児を対象としてプラセボ対照試験や、ランダム化比較試験が実施困難であることは十分理解できる。全ての薬でプラセボ対照試験が必要だというわけではなく、ケース・バイ・ケースであることは言うまでもないが、成人の例ではあるものの、最近話題となっている薬の中には、理論上効果が期待できるために試験を実施したところ、用量依存的に疾患を悪化させ、用量依存的に死亡率が上がる傾向がみられたために効能取得がかなわないどころか、別効能で承認された際にも当該疾患が禁忌とされたケースもある。

理論的に利くと思われる薬を使うことが逆に疾患を悪化させることもあること、新しい薬が手放して常に古い薬に勝ると判断しえるものではないことに注意が必要である。

これまでの医薬品が、どちらかというと、安全性が良好な候

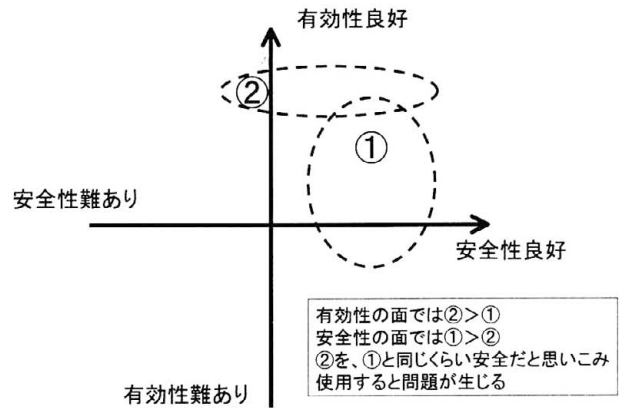


図6 有効性と安全性の比較考量

補の中からより有効性の高いものを探すという発想で評価されている一方で、最近では、有効性の高いものなかでもより安全性の高いものを探すという発想で開発されているものもある。そのようなものは往々にして画期的新薬などと評判が先行してしまう傾向にあり、リスクが明らかにされない傾向のあることが懸念される。

たとえば図6に示すように、安全性が良好で有効性もそれなりにあるという①のようなプロファイルの薬と、有効性が非常に優れているけれどもその代わり安全性の面で少々問題があるという②のようなプロファイルの薬とは、まったく臨床的位置づけが異なるが、開発段階では安全性に関する情報は多くの場合報道されないため、薬を求めている患者さんたちに正確な情報が伝わっていないことがある。

このような問題は、現在は成人を対象とした医薬品における問題にとどまっているが、近い将来、小児を対象とした医薬品でも同様の問題が起こることは必至である。

リスクを十分に理解したうえでリスクとベネフィットの比較考量を踏まえて医薬品を使っていたくためにも、適切にデザインされた臨床試験が必要であり、また、その臨床試験結果を適切に報告することが重要となる。

### おわりに

臨床試験デザイン時には、先行試験のプロトコルの引き写しではなく、新たに実施する試験と先行試験との間の目的の違いを明らかにし、目的に応じた最適な臨床試験デザインを“オーダーメイド”することが重要である。この際、Rationale、Logisticsにも十分配慮することは臨床試験を適切に実施するために欠くことが出来ない。

また、倫理面での配慮は当然重要で、さらに、臨床試験の必要性について十分な理解を得るためにも、試験デザイン時の慎重かつ合理的な取り組みが望まれる。

## 謝辞

第31回日本小児臨床薬理学会イブニングディスカッション「小児臨床試験デザインにおける留意点」(2004年9月17日)において、講演・討論を行う機会を与えて下さいました国立成育医療センター 中村秀文先生、土田尚先生、国立大学法人滋賀医科大学医学部附属病院 中川雅生先生、国立がんセンター中央病院 牧本敦先生、並びにフロアから貴重なご意見を頂きました先生方に厚く御礼申し上げます。

## 文献

- 1) PMS 検討会. PMS 検討会による報告. 薬剤疫学 2003 ; 8 : 3-34.  
[<http://www.jspe.jp/pms.html>]
- 2) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知. 臨床試験の一般指針について. 医薬審第380号, 平成10年4月21日.  
[<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/efficacy/e8/e8step4j.pdf>]
- 3) Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? JAMA. 2000 ; 283 : 2701-2711.
- 4) 国立医薬品食品衛生研究所長. 注射用キヌプリスチン・ダルホプリスチン審査報告書. 衛研発第3316号, 平成13年8月16日. [<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g0201.html>]

# 小児臨床試験デザインにおける留意点

—承認された小児用医薬品から学ぶこと—

中川 雅生

国立大学法人滋賀医科大学医学部附属病院小児科/治験管理センター

Strategy for Pediatric Clinical Study Design

— what the Investigation Reports of Approved Drugs show us —

Masao Nakagawa

Department of Pediatrics, Shiga University of Medical Science

## 要旨

小児の医療用医薬品開発の現状は孤児的状态 (Therapeutic orphan) にあり、臨床現場では適応外使用 (Off-label use) を余儀なくされていることが多い。この理由は、製薬企業にとって小児集団は市場になりにくいうえ、臨床試験を実施するのに困難を伴うからである。医薬品医療機器総合機構のホームページに掲載されている新薬の承認に関する情報によると、平成13年度から平成16年7月までに承認された全医薬品は188品目で、その内小児用医薬品 (小児への適応を有する医薬品を含む) として承認されたものは28品目 (14.8%) であった。この28品目の審査報告書によれば、国内で小児を対象とした治験/臨床試験が実施されたものは10品目で、そのうち海外小児臨床試験成績を利用したブリッジングコンセプトに基づくものが2品目、再審査期間中の通知 (医薬審第107号) に基づくものが1品目含まれていた。適応外使用の通知 (医薬審第104号) に基づく申請により承認されたものは10品目、稀少疾病用医薬品として承認されたものが4品目、疾患 (化膿性髄膜炎) の頻度の低さや重篤性が考慮され海外データをもとに承認されたものが1品目あり、他の3品目はテロ対策に伴い迅速審査されたものであった。以上から、小児用医薬品において、国内での臨床試験に基づく承認申請は少なく、医学薬学上公知とみなせるだけの文献情報、海外での小児臨床試験成績、市販後の使用成績等の既存データを利用できる場合に小児適応の取得がなされていることが明らかとなった。日本では治験に対する認識がまだまだ希薄であり、国内において小児を対象とした臨床試験を行うことが困難な現状を踏まえると、承認に向けたエビデンスの構築のためには、医薬品の開発状況を把握し、海外での小児臨床試験や成人のデータを利用した臨床試験デザインを考慮することが重要と思われた。

## 諸言

薬物療法を適正に行うには、治験あるいは臨床試験で得られたデータが不可欠である。しかし、国内において小児を対象とした臨床試験を行うことはかなりの困難を伴うというのも事実である。これまで国内で小児用医薬品の開発が進まなかった大きな理由の一つがここにあるが、この状況は今後も続くのであろうか？

最近、小児科医に適応外使用に対する意識が高まりはじめ、小児用医薬品承認への積極的な取り組みが行われつつある。その一貫として、小児科関連の学会で医薬品の小児の適応取得に向けたエビデンスの必要性やそのための臨床試験デザインの方法が議論されている。そこで、これまでに承認された小児用医薬品の審査報告書<sup>1)</sup>から、小児の適応取得に向けどのようなエビデンスの構築が必要かを検討し、臨床試験をデザインするうえでの留意点について考察した。

## 対象と方法

医薬品医療機器総合機構のホームページに掲載された審査報告書をもとに、2001年4月から2004年7月までに承認された全ての医薬品のうち小児用医薬品あるいは小児への適応を含む医薬品として承認されたものを調査し、どういった内容のエビデンスにより承認に至っているかについて検討した。

## 結果

2001年4月から2004年7月までに承認された全ての医薬品は188品目で、そのうち小児用医薬品あるいは小児への適応を含む医薬品として承認されたものは28品目 (14.8%) であった。この28品目について承認申請時の区分について検討した結果、国内で小児を対象とした治験あるいは臨床試験が実施され、その成績に基づいて申請されたもの10品目、適応外使用の通知 (平成11年2月1日、研第4号、医薬審第104号) に則って申請されたもの10品目、テロ対策に伴う迅速審査によるもの3品目、稀少疾病用医薬品4品目、化膿性髄膜炎という疾患の重篤性と低頻度のため海外データに基づいた申請1品目が含まれていた。以下に国内で小児を対象とした治験あるいは臨床試験が実施され、その成績に基づき承認されたものと適応外使用の通知に則って承認されたものについて検討した結果を示す。

1. 国内で小児を対象とした治験あるいは臨床試験が実施されたもの

国内で小児を対象とした治験あるいは臨床試験が実施され承認されたもの10品目を表1に示す。この中には海外での小児の臨床試験成績を利用したいわゆるブリッジングコンセプトに則ったものが2品目 (パリビズマブ (遺伝子組換え)、リン酸オセルタミビル)、再審査期間中の通知 (平成12年、医

表1 国内で小児を対象とした治験あるいは臨床試験が実施されたもの

①タクロリムス水和物（経口剤）	⑥酢酸デスマプレシン <sup>注2</sup>
②タクロリムス水和物（軟膏） <sup>注1</sup>	⑦セフジトレンピボキシル
③トシル酸スプラタスト	⑧パリビズマブ（遺伝子組換え）*
④モンテルカストナトリウム	⑨リン酸オセルタミビル*
⑤プロピオン酸フルチカゾン	⑩テイコプラニン**

- 注1 タクロリムス水和物（軟膏）はタクロリムス水和物（経口剤）と剤形が異なり、別々に承認申請されていたので2品目とした。  
 注2 酢酸デスマプレシンは以前に中枢性尿崩症に適応を取得していたが、低浸透圧性夜尿症に対する適応拡大のための臨床試験がなされた。  
 \* 海外臨床試験成績を利用したブリッジングコンセプトにより承認された。  
 \*\* 再審査期間中の通知（平成12年、医薬審第107号）に則った申請により承認された。

表2 適応外使用の通知<sup>注1</sup>に則って承認されたもの

①ノルフロキサシン	感染性腸炎、腸チフス、パラチフス
②アセチルシステイン	アセトアミノフェン過量摂取時の解毒
③ガンマグロブリン	急性期川崎病
④PGE1 $\alpha$ -CD（アルプロスタジル）	動脈管依存性先天性心疾患
⑤テオフィリン、アミノフィリン	新生児無呼吸
⑥クエン酸フェンタニル	3歳以上の小児の鎮痛
⑦塩酸プレオマイシン	胚細胞腫瘍
⑧エトボシド	胚細胞腫瘍
⑨シスプラチン	胚細胞腫瘍
⑩セフトリアキソンナトリウム <sup>注2</sup>	淋菌感染症

- 注1 平成11年2月1日、研第4号、医薬審第104号による通知  
 注2 承認申請区分は適応外使用の通知に則ったものとされていたが、審査報告書中には「医学薬学上の公知」という記載は見当たらなかった。しかし、承認にいたる過程から適応外使用の通知に則って承認されたものと判断した。

薬審第107号）に則ったものが1品目（テイコプラニン）含まれていた。アレルギー疾患治療薬が5品目、感染症の治療あるいは予防薬が4品目で、他の1品目は低浸透圧性夜尿症への治療薬（酢酸デスマプレシン）であった。タクロリムス水和物は経口剤と軟膏剤が別々に申請され承認されていた。

これら10品目のうち、気管支喘息に対するモンテルカストナトリウム、海外臨床試験をブリッジングした早産児・気管支肺異形成症の乳幼児におけるrespiratory syncytial virus (RSV) 感染症予防薬パリビズマブ、再審査の通知に則ったmethicillin resistant staphylococcus aureus (MRSA) 感染症治療薬テイコプラニンの審査報告書を例示し、審査の内容について検討した。

モンテルカストナトリウムは新有効成分含有医薬品で、国内において小児を対象に薬物動態試験と第2相オープン試験が実施されていた。審査報告書で指摘された問題点は、国内における第2相オープン試験が幅広い年齢と体重の小児を対象に実施されたにもかかわらず5mg/日という固定用量で実施されたことに対し、用法・用量の設定根拠が不十分であるということ、また、症例数が39例と少なく、安全性プロフィールに関しては不十分ということであった。そこで小児における用量設定の適切性及び安全性を確認するため市販後臨床試験が承認条件として付された。

パリビズマブは新有効成分含有医薬品で、国内においては成人を対象にした第1相試験と早産児及び気管支肺異形成症の乳幼児を対象にした第2相試験が実施され、これと海外の臨床試験の成績が審査資料として提出されていた。審査報告書は、国内で実施された臨床試験と海外の試験とのブリッジングが成立し、海外の臨床試験成績を利用できるとしながら、筋拘縮症やアナフィラキシー等の安全性に関する情報が少ないこと、実際にパリビズマブを投与されながらRSV感染を発症した例があったことから承認条件として市販後調査をするよう指示されていた。

テイコプラニンは、いわゆる再審査期間の通知に則った申請で、新生児・小児17例を対象とした市販後臨床試験と新生児・小児45例を対象とした市販後特別調査の成績が審査資料として提出されていた。審査報告書は、現在小児において使用できるMRSA感染治療薬は少なく、臨床現場における必要性が高いことを理解しながらも、市販後臨床試験の症例数が17例と少ないこと、歯牙黄染や中枢神経系への移行等小児特有の副作用がある可能性があることをあげ、承認条件として十分な市販後調査の継続を附していた。

## 2. 適応外使用の通知に則って承認されたもの

適応外使用の通知に則り承認申請され、医学薬学上の公知として承認された10品目を表2に示した。これらのうち、急性期川崎病に対するガンマグロブリン2g/kg単回投与と動脈



管依存性先天性心疾患に対するアルプロスタジル (PGE $1\alpha$ -CD) の審査報告書を例示し、その内容について検討した。

急性期川崎病に対するガンマグロブリン療法は、以前に200mg/kgあるいは400mg/kgの5日間投与が承認されていたので今回の2g/kg単回投与は新用量医薬品としての承認申請であった。審査報告書では、国際的評価の高い雑誌に掲載された原著論文<sup>2)</sup>やメタアナリシス<sup>3)</sup>があること、国際的に標準とされる教科書<sup>4-6)</sup>や国内の教科書<sup>7-9)</sup>に記載があること、海外においてすでに承認されていて外国や本邦の学会によるガイドライン<sup>10-13)</sup>にも記載されていること、また、適応外使用の実態が明らかにされている<sup>14)</sup>ことから医学薬学上の公知と判断された。しかし、参考資料として提出された論文にエビデンスレベルの高い臨床研究が少ないこと、プロトコルがまちまちで有効性・安全性の評価が難しいこと、さらに承認申請された製法の異なる4つの製剤の有効性・安全性において製剤間の差が考慮されていないことが指摘され、市販後調査が承認条件として附されていた。

PGE $1\alpha$ -CDは成人では閉塞性動脈炎を適応症として既に承認された医薬品で、動脈管依存性先天性心疾患に対しては新効能医薬品、新用量医薬品としての承認申請であった。審査報告書には、PGE $1\alpha$ -CDは国内においてのみ存在する医薬品であるため、海外での承認状況や国際的評価の高い雑誌に掲載された論文はなく、本邦における使用実態調査による審査を行わざるを得なかったことが記載されていた。すでに同種同効薬としてリポ化製剤が承認されていたが、この使用実態調査により、動脈管の閉鎖によりショック状態 (ductal shock) にある新生児や短絡手術前の患児、さらにリポ化製剤では十分な動脈管開存効果が得られない場合にPGE $1\alpha$ -CD製剤が適応外使用されている実状が明らかにされたことが審査報告書に記載されていた。また、小児循環器学会から出されている心不全の診療ガイドライン<sup>15)</sup>にこのようなPGE $1\alpha$ -CD製剤とリポ化製剤の使用法が示されており、さらに国内の教科書<sup>16)</sup>にも同様の記載があることから医学薬学上の公知と判断されたようである。しかし、投与量の設定根拠が希薄であることが指摘されていた。

## 考察

今回の小児用医薬品承認に関する検討で、2001年4月から2004年7月までに小児用医薬品あるいは小児への適応を含む医薬品として28品目が承認されたことが明らかとなった。1997年から4月から2001年8月までの期間に当時の医薬品機構で行われた治験相談についてまとめた森の報告<sup>17)</sup>によると、実施された全ての対面相談件数は765件で、うち小児用医薬品開発に関するものは52件 (6.8%) であった。小児用医薬品に関する相談52件についてその詳細をみると、アレルギー疾患用治療薬 (20件) と感染症治療薬 (20件) が多くを占め、相談内容としては国内臨床試験の省略の可否、ワクチンのように薬物動態が臨床効果を反映しない薬剤の評価法等が議論されたということであった。承認された小児用医薬品28品目について詳細を検討したところ、国内で小

児を対象とした治験や臨床試験が実施され承認された10品目のうち9品目がアレルギー疾患と感染症に関する薬剤であったことは、企業が国内で小児を対象に臨床試験を実施し積極的に開発しようとしている薬剤が治験相談の対象となっている事をよく示した結果であった。また、国内試験の省略の可否についての議論は、国内で小児を対象とした臨床試験を実施するのが困難であることによると思われるが、モンテルカストナトリウムやテイコプラニンの審査報告書で指摘されたように、有効性や安全性を検出できるだけの症例数が不足している点も被験者のエントリーが困難であることを示していると思われる。しかし、パリビズマブのようにブリッジングにより海外の臨床試験成績を外挿し承認審査に向けたデータパッケージの構築に成功した品目があることは、少ない国内の臨床試験で承認を得ることが可能であることを示した良い例であると思われる。

以上より、臨床試験をデザインするにあたり国内で治験や臨床試験が実施され承認された品目の審査報告書から学べることは、新有効成分含有医薬品の場合、1) 海外の臨床試験成績を利用する、2) 少なくとも有効性を検証できるだけの症例数を確保する、3) 適正な対象年齢と用量を設定することであり、成人で既承認の医薬品の場合は、1) 用量設定等に成人データを利用する、2) 小児特有の副作用の有無と市販後調査等でそれを検出することがあげられる。すなわち、日米欧州共同体医薬品規制調和国際会議 (ICH) ポイントE-11に基づき平成12年12月15日に小児集団における医薬品の臨床試験開発に関するガイダンス (医薬審第1334号) が示されたが、これをふまえた上で、1) 成人のデータや小児の薬物動態学的データを活用し小児薬用量を推定する、2) 臨床効果や副作用の評価を行い設定した薬用量の妥当性を検討する、3) 市販後臨床試験や市販後調査で詳細なデータの収集を行う、ということが重要となろう。しかし、実際のところ、ICHポイントE-11が出された後も小児を対象とした治験や臨床試験は目立って増加していない。この理由は、ICHポイントE-11そのものは製薬企業に何のインセンティブも与えていないためと考えられる。平成12年に出された再審査期間中の通知は企業にとって多少のインセンティブになるかに思えたが、この通知に則って承認に至ったのはテイコプラニン1品目のみであったことは、これも実際には大きなインセンティブとはなっていないことを示唆していると考えられる。すなわち、小児用医薬品を開発することに対し企業になんのインセンティブも与えられない現在の状況では、アレルギー疾患や感染症といった小児患者の絶対数が多く市場として見込める疾患以外の医薬品開発は積極的に行われなことが予想される。したがって、この状況を変えていくためには、小児科関連の学会が中心となり、適応外使用の通知に則した承認申請に向け企業に働きかけることが重要となるが、そのためには医学薬学上の公知といえるだけのエビデンスを収集すること、エビデンスが不足する場合は新たに医師主導で臨床試験を実施することが必要となる。臨床試験実施にあたっては、急性期川崎病に対するガンマグロブリンの審査報告書で指摘されたように得られる対象の数が少ない小児において効率を



よくするため統一したプロトコールに則して行う必要がある。

医学薬学上の公知とされるには、1) 海外において承認され医療における相当の使用実績があり、その審査当局に対する承認申請資料が入手できる、2) 国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となりうる論文または国際機関で評価された総説等がある、3) 公的な受託研究等により実施されるなど、倫理性、科学性及び信頼性が確認しうる臨床試験の成績があることが必要であるが、個々の医薬品がおかれている臨床的位置づけも重要な因子であると考えられる。国際的評価の高い雑誌に掲載された原著論文やメタアナリシス、外国における承認状況以外に、国際的に標準とされる教科書や国内の教科書における記載、学会による診療ガイドライン、同種同効薬の開発状況や適応外使用の実状などの資料は重要なエビデンスとなる可能性もある。急性期川崎病のガンマグロブリンや動脈管依存性先天性心疾患のPGE1 $\alpha$ -CD、胚細胞腫瘍の抗がん剤などの承認にはこういったエビデンスの集積が極めて重要であったと推測される。臨床現場が早期承認を必要とする医薬品については、医学薬学上の公知と言えるだけの資料を積極的にそろえていくことが学会の担う大きな役割の一つであると考えられる。

## 結語

小児用医薬品の承認には、治験あるいは臨床試験で得られたエビデンスが最も重要である。これは無作為化比較試験(RCT)であれば最善であるが、必ずしもRCTである必要はなく、必要な情報が科学的、倫理的に評価できるように設定された試験デザインであれば十分であろう。国内で小児を対象とした臨床試験が困難であれば、エビデンスレベルの高い文献情報、海外での小児臨床試験成績、市販後の適応外使用の実績等から医学薬学上の公知といえるだけの資料を収集することが承認への条件と考えられる。

## 文献

- 1) [http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/shinyaku\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/shinyaku_index.html)
- 2) Newberger JW, Takahashi M, Beiser AS, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324:1633-1639.
- 3) Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics* 1995;96:1057-1061.
- 4) Rowley AH, Shulman ST, Kawasaki Disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 16th ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 2000; pp725-727.
- 5) Moore MD, Rheumatic disease. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ eds. *Rudolph's Fundamentals of Pediatrics*, 3rd ed. McGraw-Hill, New York, 2002;271-288.
- 6) Colan SD, Newburger JW, Acquired heart disease in children. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P eds. *Heart Disease*, 6th ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 2001; 1622-1642.
- 7) 古川漸、川崎病、白木和夫、前川喜平監修、伊藤克己、田澤雄作、大関武彦、田村正徳、岡田伸太郎、埜中征哉、近藤直実、原田研介、杉本徹、福嶋義光編、小児科学、第2版、医学書院、東京、2002;769-774.
- 8) 百々秀心、川崎病(MCLS)、山口徹、北原光夫編、今日の治療指針、第46版、医学書院、東京、2004;pp937-938.
- 9) 松原知代、川崎病、大関武彦、古川漸、横田俊一郎編、今日の小児治療指針、第13版、医学書院、東京、2003; 205-206.
- 10) Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, et al. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation* 1993;87: 1776-1780.
- 11) Infectious Diseases and Immunization Committee, Canadian Pediatric Society, Intravenous immune globulin use in children. *Can Med Assoc J* 1992;146: 121-124.
- 12) Taubert KA, Shulman ST, Kawasaki disease. *AFP* 1999; 3093-3105.
- 13) 日本小児循環器学会学術委員会(委員長:佐地勉)、川崎病急性期治療のガイドライン、日小循誌 2004; 20: 54-62.
- 14) 柳川洋、中村好一、屋代真弓. 第16回川崎病全国調査成績、小児科診療 2002;65:332-342.
- 15) 日本小児循環器学会学術委員会「小児心不全薬物治療ガイドライン」作成班(班長:石川司朗)、小児心不全薬物治療ガイドライン、日小循誌 2001;17:501-512.
- 16) 原田順和、左心低形成症候群、高尾篤良、門間和男、中澤誠、中西敏雄編、臨床発達心臓病学、改訂3版、中外医学社、東京、2001;482-489.
- 17) 森和彦. 小児臨床試験ガイダンス(ICH E-11)後の小児治療:問題点の解決のために ICH E-11を踏まえた治験相談の現状、日本小児臨床薬理学会雑誌、2002;15:86-90.

# ランチオンセミナー

・ 21 世紀を担う専門医育成 —カナダの経験—  
伊藤 真也

・ Global biological developments-The next generation of  
vaccines for infants, adolescents and adults  
Hans L. Bock

## ランチョンセミナー

## 21世紀を担う専門医育成 —カナダの経験—

伊藤 真也

トロント小児病院 小児科 臨床薬理部長  
トロント大学 教授 (小児科・内科・薬理)

Training of Medical Specialists and Subspecialists for the 21st Century : Canadian Experience

Shinya Ito

Division of Clinical Pharmacology & Toxicology  
Department of Pediatrics Hospital for Sick Children University of Toronto

## 要約

カナダでは、医学部を卒業してから3-5年の基本科(小児科・内科など)での専門医研修が終わった後で、臨床薬理も含む高度専門科の訓練がはじまる。すべての専門医教育はRCPSC (Royal College of Physicians and Surgeons of Canada) という全国的な組織の監督下に各医学部に責任が与えられておこなわれており、いわゆる医学部附属病院のないカナダでは、医学部の多くが複数の病院と契約を結んで臨床研修の場を提供している。カナダではここ数年、CanMEDS2000とよばれる新しい医学卒後教育の要綱にもとづいて臨床薬理も含めた専門医教育がおこなわれるようになった。これは21世紀に期待される専門医の資質を7つの項目に分けて示したもので、それぞれが知識・技能・態度の3領域にわかれている、達成すべき目標があげられている。その7つの項目とは: 1) Medical Expert (専門家); 2) Communicator (聞き上手・話し上手); 3) Collaborator (チームプレーヤー); 4) Manager (経営者); 5) Health advocate (代弁者); 6) Scholar (学者); 7) Professional (プロフェッショナル) である。この新しい動きが実際にどういった効果をあげるか、また日本での応用・発展の可能性があるのかは今後の課題であるが、専門医の社会的役割を刷新する試みのひとつとして有意義と考えられる。

## I. はじめに

トロント(トロント市とその近郊を含む)はカナダ、オンタリオ州の州都で、五大湖のひとつオンタリオ湖の北岸に位置する人口約500万人のメトロポリスである。現在トロントを含むオンタリオ州には5つの医学部がありフランス語圏のケベック州もあわせてカナダ全体には16の医学部が存在する。教育を含む行政の細部は州の権限なので、医学部も主に州からの予算で運営され、そういう意味では、すべて公立(州立)であるといえる。

## II. カナダの医学率前教育

医学部の率前教育はアメリカとカナダは北米共通のシステムで管理されておりカナダの学生がアメリカの医師国家試験を受けるのはごく普通のことである。医学部はふつう4年制でありPBL (Problem-Based Learning) や講義を中心とした前期2年と、病棟・外来・当直実習(実習というよりほとんど勤務)の後期2年とに分かれている。卒業を控えた最後の6ヶ月ほどは全国的なマッチングにつづき、選ばれれば希望するレジデンシープログラムでの面接、さらには第一期国家試験(第二期はOSCE [Objective Structured Clinical Evaluation] でレジデントになって1年後に受ける)とあわただし。しかも晴れて卒業すると7月からのレジデンシーへむけて引越などの具体的準備が始まる。

## III. カナダの医師卒後教育

アメリカもカナダも医師卒後研修はほぼ同様のシステムで運営されているが筆者の私見としてカナダのほうが全体的にきめが細かいように思う。これはカナダ一国でカリフォルニア州相当の人口しかなく(日本のほぼ四分の一)細部に目が行き届きやすいこともあるが、PBLなどの医学教育上の革新的な試みが生まれる伝統にもよるかもしれない。最近ではCanMEDS2000 (Canadian Medical Education Directions for Specialists 2000)<sup>1)</sup>と呼ばれる21世紀の専門医のあり方をまとめた基本文書が策定され医師の率前・卒後教育がこの原則に沿っておこなわれるようになった。本稿ではこれを土台にしてカナダの医師卒後教育と専門医育成過程、特に臨床薬理専門医(小児臨床薬理を含む)の訓練について解説したい。

1. 卒後教育システム: カナダの医師卒後教育は家庭医、専門医ともに各医学部の任務である。例えば、トロント大学には2005年の時点で、臨床薬理を含めて71の卒後研修レジデンシー・フェローシッププログラムがあり、大学関連の研修病院に合計約1,000人のレジデントと約500人の小児科・内科など基本科の専門医試験を終えたクリニカル

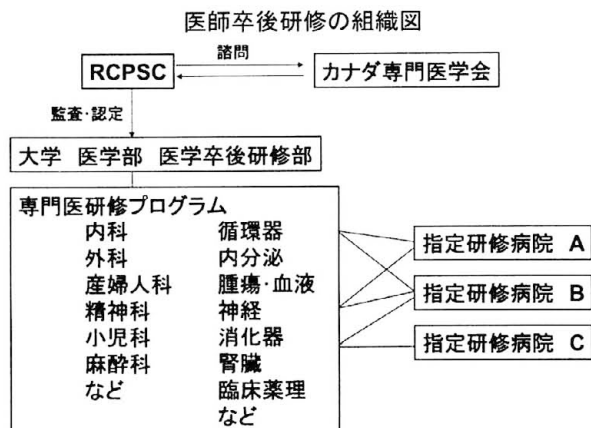


図1 カナダ専門医の卒後研修組織の概略

RCPSC が専門医学会の助言のもと、各大学の研修プログラムを監査・認定する。複数の研修病院が大学指定の臨床研修施設として学部・卒後教育の場を提供する。研修病院のスタッフは医学部の教員である。

表1. カナダにおける臨床薬理の主要研修要綱

- A. 研修の3本柱
1. 専門知識の習得
  2. 専門知識を現場に生かす技能の獲得
  3. 専門家にふさわしい器量・態度の習得
- B. 研修の目標となる臨床薬理医に必要な資質
- B-1. 基本となる知識がある
- ・ 各薬剤クラスの基本薬理と関連病態生理
  - ・ 薬剤分析と TDM
  - ・ PK/PD
  - ・ 年齢・性別・病態・遺伝などに起因する PK・薬効の差
  - ・ 薬物代謝・輸送機構
  - ・ 副作用
  - ・ 中毒学
  - ・ 臨床疫学・統計・研究デザインと治験立案の手法
  - ・ 創薬・新薬開発の過程と関連規則
  - ・ 薬物乱用
  - ・ 薬物治療の行動生態学的側面
- B-2. 知識を生かす技能を持つ
- ・ 治療上の複雑な問題への適切な対応
  - ・ PK・PD の臨床応用
  - ・ 臨床研究・治験のデザインと実施
  - ・ 臨床研究データ・文献の評価
  - ・ 効果的な教育と意思伝達
  - ・ 研究結果・新しい知識の発表
  - ・ 適正な薬剤コストへむけて薬剤疫学・経済学の応用
- B-3. 知識・技能にふさわしい態度・器量を持つ
- ・ 科学的データに基づいた合理的かつ倫理的な治療判断・臨床研究へむけての努力と実践
  - ・ 教育への強い意欲と積極的参加
  - ・ 革新 (Innovation) への意欲
  - ・ リーダーシップ

フェローがいる。外国ですでに専門医としての基本研修を完了している留学生は一定の基準が満たされれば臨床訓練が可能な暫定的医師免許を与えられて、クリニカルフェローとなる(注: 一方、リサーチフェローというのは研究専門で臨床に携わらないので、臨床の卒後研修プログラムには直接かかわらない)。これらの卒後研修プログラムは RCPSC (Royal College of Physicians and Surgeons of Canada) というすべての専門医を管轄する全国的な組織の監査を6年ごとに受け、一定の教育水準を満たしていることと事務・管理のきちんとした組織運営が確認されてプログラムとしての資格が更新される。もし監査報告で致命的な欠陥が指摘されれば認可は取り消されてプログラムは消滅しレジデントは他の医学部・研修病院へ移らなくてはならない。

図1に示すようにこれらの研修プログラムは、特にトロント大学のように大きな大学では、複数の臨床研修病院をかかえていることもあり、研修医は定められたローテーション計画に沿って移動したり、またそれぞれ基地となる病院に専属で研修したりする。臨床薬理プログラムは内科、小児科、精神科、麻酔科、そして救急医学 (Emergency Medicine) のいずれかの分野で専門医としての訓練を終えた(成功裡に)レジデントを選考ののちに受け入れ、トロントの場合は年間2人で2年間のレジデント教育を受ける。さらにその後、1-2年のフェローシップを経て大学や病院のスタッフになったり、政府・企業へとそれぞれの道を進む。

2. 研修スケジュール: RCPSC が定める臨床研修の主要点を表1に示す。基本的には知識・技能・態度の3点を中心でそれぞれにめざすべき目標があげられている。研修スケジュール(図2)は最初の1年が臨床経験をつむことに重点があり、6-9ヶ月目には小児科出身のレジデントは成人領域での経験をつみ、内科など成人患者を中心に研修を受けてきたものは小児科の臨床薬理という具合に、広い年齢層をカバーできるように工夫されている。2年目は選

研修スケジュール



図2 カナダ臨床薬理専門医の研修スケジュール

自分の専門でない患者年齢層での研修は1年目の後半に3か月間おこなわれる。この間、例えば内科出身の研修医ならば小児科臨床薬理へのローテートする。2年目は選択と研究にあてられるが、研究プロジェクトは1年目からすでに始まっている。

CanMEDS 2000

Canadian Medical Education Directions for Specialists 2000

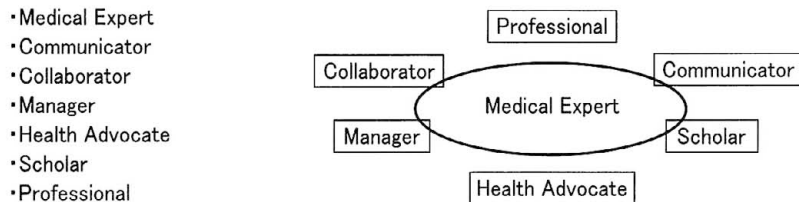


図3 CanMEDS2000の7つの項目

21世紀の専門医に求められる資質を“Medical Expert”を中心に7つの領域にわけて示した CanMEDS2000 はカナダの専門医教育の指針として使われ研修内容・評価などもこれに沿っておこなわれる。

択 (Elective) と研究に専念できるブロックに分かれているが、研究プロジェクトは1年目から始まっていてこの期間は弱点の補強と総仕上げといったところか。研修医は3か月ごとに評価され、その結果が通知表のような ITER(In-Training Evaluation Report) として記録に残り、研修プログラムの定期会議で審議される。これは、次の3か月の研修目標や重点などの設定に役立つし、問題の多い研修医を早期発見して手を打つことにも有用である。現在トロントではこの評価システムが Web-based になっていて、筆者のオフィスにも定期的に E-mail で催促が舞い込み、すぐさま Log-in して評価レポートを仕上げる。これはリアルタイムで研修医にフィードバックされて彼らのコメントも付け加えられて最終的な ITER となる。教師側も研修医によって同様に評価されるが、これは無記名で、その結果は2年の冷却期間を経て大学当局から個々の指導医とその上司へと通知される。この冷却期間は、特に人数の少ないプログラムであれば、どの研修医が書いた評価かわからないようにする配慮からである。欠点を指摘された指導医や教授陣による研修医のいじめを防ぐというより、そうしておけば研修医という指導される立場の医師が指導する側に対して遠慮せず忌憚りの無い意見を述べられるであろうとの親心からである。

IV. CanMEDS 2000

21世紀の専門医はどうあるべきかを7つの領域で説明した CanMEDS 2000 (Canadian Medical Education Directions for Specialists 2000) は現在、カナダの専門医卒後教育の原点になりつつある。その7つの領域とは図3に示すように 1) Medical Expert (専門家) ; 2) Communicator (聞き上手・話し上手) ; 3) Collaborator (チームプレーヤー) ; 4) Manager (経営者) ; 5) Health advocate (代弁者) ; 6) Scholar (学者) ; 7) Professional (プロフェッショナル) である。これら各領域にそれぞれ比重は違うが知識・技能・態度の3本柱が存在する。

1. 専門家：これは言うまでも無く従来から常に専門医の資質の中心と考えられていたものである。最新の科学的・医学的根拠に基づいた知識をきちんと身につけ臨床応用できること、知識の限界をわきまえつつ、患者と社会にとって最善の臨床判断を下せること、など言うのはたやすいがなかなか難しい。
2. 聞き上手・話し上手：「臨床」とはある意味でコミュニケーションで始まりコミュニケーションで終わると言えよう。患者さん(子供も大人も)とその家族からきちんと話を聞ける

こと、過度な期待や要求には誠意を持って効果的に話し合い対応できること、さらにその「誠意」を相手に伝えられることなどあげればきりが無い。生来の資質としてすでに“Good communicator”の技量を持つ人は「何を今更…」と思うかも知れないが、これなど卒業教育の過程で全員にきちんと訓練できれば社会にとってどんなにすばらしいことか。今トロントでは医師に卒業教育また生涯教育の一環として、どうやって“Communication”の技術を教え、またそれを評価するかが緊急の課題のひとつとして取り組まれている。

3. **チームプレーヤー**：現在の医療環境ではカナダであれ日本であれ様々な職種の人たちが共同で事にあたらなければ患者さんの問題の解決につながらないし、異なる分野の専門医の助言が不可欠のことも多い。チームとしてひとつの目標を達成することが求められているときに、チームプレーヤーとしての自覚とそれにふさわしいリーダーシップがなければ、効果的な専門医とはいえない。
4. **経営者**：医療資源には限りがあることを考えれば、先進国の医療費の増加は目もくらむほどである。医療チームの主導権を握る専門医にある意味で経営者としての感覚と技能があれば国の医療経済と国民の医療にどれだけの好影響があるか計り知れない。納税者＝患者を株主と考えれば医療資源の効果的な運用をまったく考慮しない医師（専門医に限らず）など企業行為でいえば背任行為に等しいだろう。今や、専門医にとってもっとも効果的な診断方法と治療をもっとも安価に提供することは基本的な技能のひとつといえる。大学と各分野の専門医集団（学会）がこの側面に今まで以上の注意を払い次世代の医師を育てていくのは社会への義務と言える。
5. **代弁者**：病気やそれに伴う問題には社会的要因が複雑に絡み合っている。例えば、小児に使われる薬に基本的な処方情報が欠けていることなど。また健康・疾病の決定因子が是正する社会的要因であることがあるのは、我々の多くが経験として知っていることである。しかし患者というのは社会的に弱い存在であることが多く、専門医とそのチーム、また学会・大学が患者の問題を代弁者として社会に訴え変革を促していかなければ何事もおこらない。それらの重要な因子を見つけられること、見つけようとするこ

としてそれに働きかけていくことなど、各専門分野の特徴によって細部は違うものの、すべての専門医に共通の不可欠な資質であろう。

6. **学者**：「研究」には厳密な方法論があり、臨床研究もふくめて、一握りの専門医のすることのように思われがちである。しかし探求の精神は日々の臨床に必要であり、医学文献の批判的な吟味から効果的な薬剤の選択、未知の薬剤副作用の発見まで含めて、その意義は大きい。また他の医師に対する教育や自己学習の計画と実行など専門医にとって重要な技能である。
7. **プロフェッショナル**：医療は聖職といわれる。我々の多くはそれを信じているし、社会もそれにふさわしい医師像を期待している。しかし次世代を担う専門医教育にこれが強く反映されているだろうか？ 最高の倫理価値をめざしているのか、それをどのように教えているのか、またどのように評価しているのか、など考え始めるとまだまだ改善の余地があるとつくづく思う。生命倫理に関してはトロント大学ではCenter for Bioethicsという機関を通じて活発な教育・研究活動が展開しているが、それを日常の研修に応用していくには指導する側の研鑽も重要である。

## V. おわりに

このように見てくると、CanMEDS 2000の各項目は何も新奇なものではない。ただ、それを体系として明らかにして教育目標としたところに意義があるように思う。その効果が明らかになるのは一世代後のことになるかもしれないが、改革への努力と意志は医師の卒業教育自体に好影響を与えている。筆者が日本で受けた医学教育・卒業教育は質が高かったが必ずしも体系的でなかったし、全国的な基準などあまりはつきりしていなかったように思う。最近の傾向はあまりよく知らないが、もし改革の余地があるとすれば、カナダの経験は有用であろう。ただし、これを日本の臨床薬理（小児薬理も含めて）に具体的にどうあてはめて、その卒業教育をどう変革していくかはこれからの課題である。

## 文献

- 1) <http://rcpsc.medical.org/publications/index.php>



## Global biological developments-The next generation of vaccines for infants, adolescents and adults

Hans L. Bock

Vice President of Clinical and Medical Affairs, GlaxoSmithKline Biologicals

GlaxoSmithKline Biologicals (GSK Bio) is one of the world's leading vaccine manufacturers dedicated to vaccine research, development and production with more than 1000 research scientists, devoted to discovering new vaccines and developing more cost-effective and convenient combination products to prevent infections that cause serious medical problems worldwide. GSK Bio has 12 world first vaccines in its heritage, including many novel combination vaccines to prevent multiple diseases with one vaccine course, such as Infanrix hexa, which protects against 6 serious childhood diseases (diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, polio and Haemophilus Influenzae).

The current GSK Bio pipeline includes more than 25 novel vaccines to prevent diseases such as pediatric *Streptococcus Pneumoniae*, Cytomegalovirus, (CMV), meningitis B, Dengue, hepatitis E, HIV, tuberculosis (TB), Malaria, and SARS. An important new pediatric vaccine, called Rotarix™, designed to protect infants from rotavirus infection, which is responsible for the death of at least a child a minute world wide, is currently in phase III clinical trials in Europe and Asia and has recently received the first marketing authorisation in Mexico.

Several new vaccines are targeted for use in adolescents, including vaccines for cervical cancer and genital herpes, both of which have shown preliminary efficacy and are currently

in Phase III clinical trials in young women, and also chlamydia and Epstein Barr Virus (EVB). New vaccines to prevent infections common in the elderly are also a focus, with vaccines in development for *Streptococcus Pneumoniae*, Respiratory Syncytial Virus (RSV), Varicella Zoster and New influenza vaccines in development. Several of these new vaccines in clinical development, such as the vaccines for cervical cancer and genital herpes, include GSK Bio's novel proprietary adjuvant systems, a focus for future development of highly effective and safe vaccines. Development of combination vaccines are a strength of GSK Bio, and several novel combination vaccines are in development including combination vaccines for meningitis, and a booster vaccine for adolescents for diphtheria, tetanus, pertussis and polio, known as BoostrixPolio™. In addition, a new vaccine combining GSK's Priorix™ vaccines for measles mumps and rubella, with our Varilrix™ vaccine for varicella, is in late stage development.

In addition to vaccines to prevent disease, GSK Bio has several early stage programs developing therapeutic vaccines for cancer and monoclonal antibodies against staphylococcus infections in neonates. The therapeutic vaccines are at an early stage of clinical development and include vaccines for breast, prostate and lung cancer and melanoma. Proof of concept for therapeutic vaccination is not expected before 2006.